

N° d'ordre: 06/ 2009 - E/CH

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE  
HOUARI BOUMEDIENE  
FACULTE DE CHIMIE



**THESE**

Présentée pour l'obtention du diplôme de DOCTORAT D'ETAT

**EN CHIMIE**

Spécialité : Chimie Organique Appliquée

Par : *M<sup>me</sup> Norah BENNAMANE*

**Sujet:**

Synthèse et valorisation de nouveaux hétérocycles azotés, oxygénés et soufrés de type pyrazolo-oxazinones, triazoles, benzodiazépines et benzimidazoles.

Soutenue publiquement le 19 juillet 2009, devant le jury composé de :

<b>Mr. Abdelkrim TOUABET</b>	Professeur à l'U.S.T.H.B	Président
<b>Mme. Bellara KOLLI</b>	Professeur à l'U.S.T.H.B	Directeur de thèse
<b>Mme. Dounyazed EL ABED</b>	Professeur à l'UNIVERSITE d'Oran, ESSENIA	Examinatrice
<b>Mr. Mohamed MOUZALI</b>	Professeur à l'U.S.T.H.B	Examineur
<b>Mr. Hacène MEGHEZZI</b>	Professeur à l'U.S.T.H.B	Examineur
<b>Mr Mohamed FERKIOUI</b>	Docteur en pharmacie Cadre SAIDAL	Examineur

A la mémoire de mes parents.  
Avec mon éternelle reconnaissance.

A mon mari qui m'a toujours encouragé et soutenu pendant toutes ces années.  
A mes enfants Amira, Hakim, et Raouf

A toute ma famille

A tous mes amis

## **REMERCIEMENTS**

*Ce travail a été mené sous la direction de Madame le Professeur Bellara NEDJAR-KOLLI au laboratoire de chimie organique Appliquée de la faculté de chimie de l'université Houari Boumediene.*

*J'aimerais tout d'abord exprimer ma sincère reconnaissance à Madame B. NEDJAR-KOLLI de m'avoir accueillie dans son laboratoire et confiée ce sujet. Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour, l'intérêt qu'elle a porté à cette recherche, sa grande disponibilité, sa rigueur scientifique, ses fructueux conseils et ses encouragements qui ont été précieux dans l'accomplissement de ce travail de thèse. Soyez assurée Madame, de toute mon estime et de mon profond respect.*

*Je suis honoré de la présence, dans ce jury de thèse de Monsieur A. TOUABET Professeur et Vice Recteur à l'université Houari Boumediene, et le remercie profondément d'en être le président.*

*Mes remerciements les plus respectueux vont également à Monsieur M. MOUZALI Professeur à l'université Houari Boumediene pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail et d'être membre du jury.*

*J'adresse mes vifs remerciements à Madame D. ELABED Professeur à l'université d'Oran Essenia, pour avoir accepté d'examiner ce travail et participer à ce jury.*

*Monsieur H. MEGHEZZI Professeur à l'université Houari Boumediene, me fait l'honneur de participer au jury de soutenance, je l'en remercie sincèrement.*

*Je remercie vivement Monsieur M. FERKIOUI Docteur en pharmacie cadre à Saidal d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Je tiens à remercier Monsieur G. COUDERT Professeur et I. GILLAISEAU Maître de conférences à l'université d'Orléans pour leur accueil chaleureux et pour tous les moyens qu'ils ont mis à ma disposition lors de mes séjours à l'ICOA d'Orléans.*

*J'ai enfin beaucoup de plaisir à remercier mes collègues, L.Hammal, R. Kaoua, S. Bouzroua, N. Bakhta, Y. Benterzi, F. Abboub sans oublier Rachida, Saliha et Houria pour leur sympathie, leur soutien et l'atmosphère amicale qu'ils ont su créer au laboratoire.*

## SOMMAIRE

<b>Introduction Générale</b> .....	1
<b>Première partie</b> : Synthèse, caractérisation et propriétés pharmacologiques de nouvelles structures oxazinones et oxazin-2-thione.	
<b>Chapitre I</b> : Synthèse et caractérisation des précurseurs	
I.1 – Introduction .....	3
I.2. Rappel bibliographique sur l'acide déhydroacétique (DHA).....	3
I.2.1. Activité biologique.....	3
I.2.2. Réactivité. ....	4
I.2.2.1. Action des acides.....	5
I.2.2.2. Action des amines primaires.....	6
I.2.2.3. Action des amines secondaires.....	7
I.2.2.4. Action des diamines sur le DHA.....	7
I.2.2.5. Action des hydrazines sur le DHA.....	8
I.2.2.6. Ouverture du cycle pyranique du DHA.....	9
I. 3. Obtention des précurseurs <u>41</u> :.....	12
I.3.1 RMN <sup>1</sup> H.....	14
I.3.2 RMN <sup>13</sup> C.....	14
I.3.3 Spectrométrie de masse.....	16
Bibliographie .....	17
<b>Chapitre II</b> : Synthèse et évaluation des activités biologiques de nouvelles structures 1,3-pyrazoloxazin-2-ones.	
II.1 Introduction : .....	19
II.2 Aperçu bibliologique sur les voies d'accès aux oxazinones .....	21
II.3 Synthèse des composés 1,3 oxazinones 2-ones.....	23
II.3.1 RMN <sup>1</sup> H .....	24
II.3.2 RMN <sup>13</sup> C.....	25
II.3.3 Spectrométrie de masse.....	26
II.4 Evaluation pharmacologique des 1,3 -pyrazoloxazinones <u>42</u> .....	29
II.4.1. Prédiction des activités biologiques des structures <u>42</u> .....	29
II.4.1.1. Principe de la technique PASS :.....	29
II.4.1.2. Approche mathématique de la technique de prédiction PASS :.....	30
II.4.1.3 Résultats de l'évaluation « in silico ».....	31

II.4.1.3.1	Interprétation des résultats.....	31
II.4.2	Evaluation in vitro du potentiel anti-inflammatoire des oxazinones <u>42</u> .....	33
II.4.2.1.	L'inflammation : Définition.....	34
II.4.2.2.	Les prostaglandines : .....	34
II.4.2.3.	Les différents isoformes de la cyclooxygénase.....	34
II.4.2.4.	Les anti-inflammatoires et mode d'action.....	34
II.4.3.	Résultats de l'évaluation "in vitro" de l'effet inhibiteur de la cyclooxygenase (effet anti-inflammatoire).....	35
II.4.3.1	Interprétation des résultats.....	36
Partie expérimentale	.....	37
Bibliographie	.....	42
<b>Chapitre III</b>	<b>Synthèse de nouvelles structures pyrazoloxazin-2-thiones : Effet du     groupement C=S sur les propriétés biologiques des pyrazoloxazin-2-ones</b>	
III.1	Introduction.....	45
III.2	Rappel bibliographique sur les oxazinethiones.....	45
III.3	Préparation des 1,3-pyrazoloxazin-thiones <u>43</u> .....	47
III.3.1	Résultats.....	47
III.3.1.1	Analyse spectroscopique I.R.....	47
III.3.1.2	RMN <sup>1</sup> H.....	48
III.3.1.3	RMN <sup>13</sup> C.....	49
III.3.1.4	Spectrométrie de masse.....	50
III.3.2.	Détermination structurale par rayon X du dérivé <u>43c</u> .....	51
III.4.	Etude pharmacologique.....	52
III.4.1	Résultats de l'effet inhibiteur de la COX1 des composés de structure <u>43</u> .....	52
III.4.2	Amarrage « Docking » des composés <u>43</u> .....	54
III.4.2.1	Principe de la technique de Docking.....	54
III.4.2.2	Résultats et discussion.....	55
Partie expérimentale	.....	59
Bibliographie	.....	64

**Deuxième partie : Synthèse de quelques groupes hétérocycliques portant le motif dimedone.**

**Chapitre I : Synthèse et propriétés des énamines**

I.1 Introduction. ....	66
I.2. Action des réactifs électrophiles.....	67
I.3. Action des réactifs nucléophiles. ....	67
I.4. Synthèses.....	68
I.5. Propriétés biologiques.....	70
I.6. Synthèse des énaminodimédones :.....	73
Bibliographie.....	74

**Chapitre II : Réactivité versatile des énamines : accès aux benzodiazépines et benzotriazoles**

II. Introduction:.....	76
II.1 Les benzodiazépines .....	76
II.1.1. Les benzotriazoles .....	78
II.2 Synthèse des benzodiazépines de structure <u>91</u> .....	80
II.2.1. RMN <sup>1</sup> H.....	81
II.2.2. RMN <sup>13</sup> C.....	81
II.2.3. Spectrométrie de masse .....	82
II.2.4. Mécanisme réactionnel.....	82
II.3 Synthèses des benzotriazoles de structure <u>92</u> :.....	83
II.3.1. RMN <sup>1</sup> H.....	84
II.3.2. RMN <sup>13</sup> C.....	84
II.3.3 Spectrométrie de masse.....	85
II.3.4 Mécanisme réactionnel.....	85
Partie expérimentale.....	87
Bibliographie.....	90

**Chapitre III : Benzimidazoles, Benzimidazolones et Benzimidazole-thiones**

III.1.Introduction.....	93
III.1.1. Benzimidazoles.....	93

III.1.2 Les benzimidazolones .....	94
III.1.3. Benzimidazoles-thiones et dérivés alkylés. ....	96
III.2. Synthèse des structures benzimidazoles <u>109</u> .....	98
III.2.1 RMN <sup>1</sup> H.....	98
III.2.2 RMN <sup>13</sup> C.....	99
III.2.4 : Mécanisme réactionnel proposé .....	100
III.3. Obtention des dérivés benzimidazolones <u>110</u> .....	101
III.3.1 RMN <sup>1</sup> H.....	101
III.3.2 RMN <sup>13</sup> C.....	102
III.3.3. Spectrométrie de masse en mode ESI des structures <u>110</u> .....	102
III.3.4 Spectrométrie infrarouge.....	103
III.3.5. Mécanisme réactionnel. ....	103
III.4. Synthèse des Benzimidazole- thiones <u>111</u> .....	103
III.4.1. RMN <sup>1</sup> H .....	104
III.4.2. RMN <sup>13</sup> C.....	105
III.4.3. Spectrométrie de masse des composés <u>111</u> .....	105
III.4.4. Spectroscopie infrarouge .....	106
III.4.5. Mécanisme réactionnel.....	106
III.4.6. Etude théorique.....	107
III.5. Alkylation des benzimidazole-thiones de structure <u>111</u> .....	110
III.5.1. Spectroscopie infrarouge .....	111
III.5.2. RMN <sup>1</sup> H.....	111
III.5.3. Spectrométrie de masse .....	112
Partie expérimentale.....	113
Bibliographie.....	119
Conclusion générale.....	122



Les propriétés pharmacologiques prédictibles pour ces dérivés ont fait l'objet d'une étude utilisant le logiciel PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) pour les pyrazolo-oxazinones et le "docking" pour les pyrazolo-oxazinethiones. Les prédictions dégagées par ces logiciels ont été confirmées par des tests expérimentaux.

Dans une deuxième partie notre objectif a été d'employer la dimédone, comme synthon de base. Cette molécule a été choisie pour son analogie structurale avec les dihydropyrones. Ces dernières, largement étudiées dans notre laboratoire, présentent une grande réactivité vis-à-vis des réactifs azotés et soufrés ; elles ont servi comme précurseurs dans la synthèse de nombreux produits hétérocycliques simples et condensés.

Dans la démarche de synthèse adoptée, le système  $\beta$ -dicétone de la dimédone est considéré comme analogue au  $\beta$ - céto-ester de la dihydropyrone et conduit à des séries de dérivés dont la structure s'apparente à celle déterminée jusque là au laboratoire. Nous avons envisagé dans ce cas l'action de plusieurs réactifs aussi bien azotés que soufrés sur la dimédone et avons opéré plusieurs hétérocyclisations. Les structures isolées et caractérisées trouvent leur originalité dans l'association, dans une même molécule, d'un hétérocycle (triazole, benzimidazole, benzimidazole-thione, benzimidazolone, benzodiazépine ou benzodiazépinthione) avec la dimédone.

- 1- M. Frederich, M. Tits, L. Angenot. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **102**, 11, **2008**.
- 2- J. Ngoupayo, T. K. Tabopda, M. S. Ali, *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 5688, **2009**.
- 3- V. N. Patange, B. R. Arbad, *J. Ind. Chem. Soc.* **84**, 1096, **2007**.
- 4- N. Chitrapriya, V. Mahalingam, M. Zeller, R. Jayabalan, K. Swaminathan, K. Natarajan, *polyhedron* **27**, 939, **2008**.
- 5- M. Rangel, A. Tamura, C. Fukushima, H. Sakurai, *J. Biol. Inorg. Chem.* **6**, 128, **2001**.

## **Première partie**

**Synthèse, caractérisation et propriétés pharmacologiques  
de nouvelles structures oxazinones et oxazin-2-thiones.**

# **Chapitre I**

**Synthèse et caractérisation des précurseurs.**

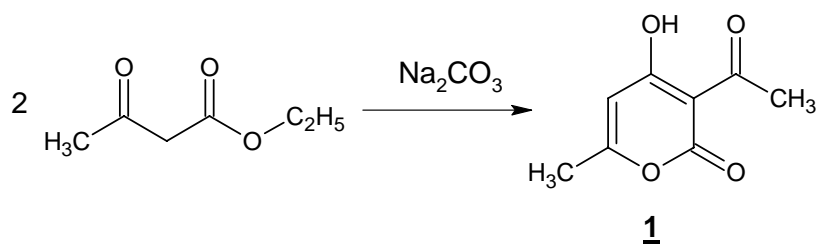
## I.1 – INTRODUCTION

Afin de prendre en considération le contexte dans lequel notre travail a été réalisé, nous avons jugé utile dans un premier chapitre de faire en premier lieu un rappel sur la chimie de l'acide déhydroacétique, utilisé comme matière première dans ce travail.

Nous décrivons dans une deuxième étape, l'obtention et les caractéristiques structurales des dérivés pyrazoles issus de la transformation du DHA et servant de précurseurs dans la suite du travail décrit dans cette partie.

## I.2. Rappel bibliographique sur l'acide déhydroacétique 3-Acetyl-4-hydroxy-6-methyl-pyran-2-one.

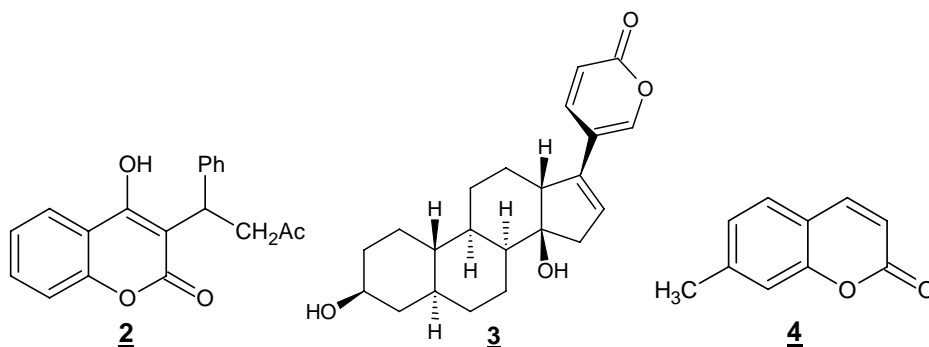
Le DHA a été isolé à partir de sources naturelles [1-2] et peut être synthétisé par diverses méthodes, celle qui est généralement utilisée consiste à faire réagir l'acétoacétate d'éthyle avec le carbonate de sodium [3].



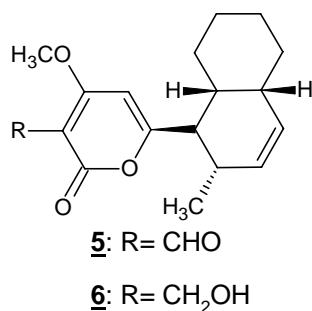
### I.2.1. Activité biologique

L'acide déhydroacétique (DHA) 1 est une pyran-2-one acétylée en position 3 et hydroxylée en 4 dont la structure a été confirmée de façon précise [4].

Les 2-pyrones ou encore  $\alpha$ -pyrones forment une famille de composés qui a pris une grande importance en chimie organique du fait de leur présence dans de nombreux produits naturels présentant des activités biologiques intéressantes et variées [5-7]. On relève que certaines  $\alpha$ -pyrones constituent le noyau de base de la warfarine 2 (une molécule utilisée pour ses propriétés anticoagulantes), de la Bulfatonine 3 [8] (une pyrone stéroïdienne aux activités cardiotoniques importantes) et également de l'embelliférone 4, un dérivé de la coumarine, utilisé pour ses propriétés odoriférantes [9].

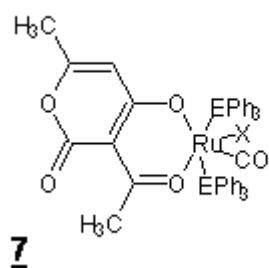


Deux lactones à six chaînons, les salanapyrones A **5** et B **6** isolées à partir de champignons, présentent des propriétés phytotoxiques originales [10]. D'autre part le squelette 4-hydroxy pyran-2-one a montré une activité inhibitrice de l'enzyme HIV protéase [11].

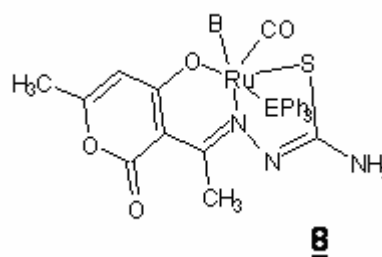


La présence du motif structural 2-pyrone dans le DHA confère à celui-ci des propriétés intéressantes. Il est surtout utilisé comme antibiotique, fongicide [12] ou comme agent de conservation dans l'industrie alimentaire et cosmétique.

Plus récemment [13-14], des études ont montré que l'acide déhydroacétique constitue un remarquable ligand, permettant l'accès à des complexes du Ruthénium Ru(II) et Ru(III). Associés au DHA **7** [15] et au dérivé thiosemicarbazone du DHA **8** [16], ces derniers présentent une activité antivirale et antifongique.



X= H, Cl ; E=P, As

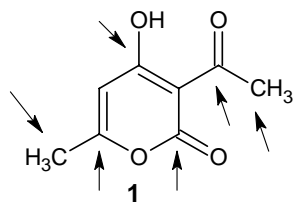


E=P, B= PPh<sub>3</sub>, Py, Pip  
 E= As, B= Asph<sub>3</sub>

### I.2.2. Réactivité.

Depuis près d'un siècle, le potentiel chimique de l'acide déhydroacétique a été très exploité. Sa structure présentant plusieurs sites réactifs, dont trois se trouvent sur le noyau pyrone, a

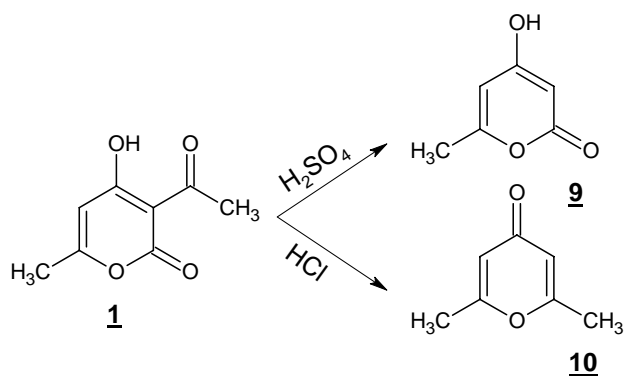
fait l'objet de plusieurs études et a prouvé son utilité dans une large gamme d'applications [17-20]. De nombreux travaux évoqués dans la littérature ont utilisé le DHA comme synton, les résultats obtenus dépendent de la nature des réactifs et des conditions opératoires employées.



### I.2.2.1. Action des acides.

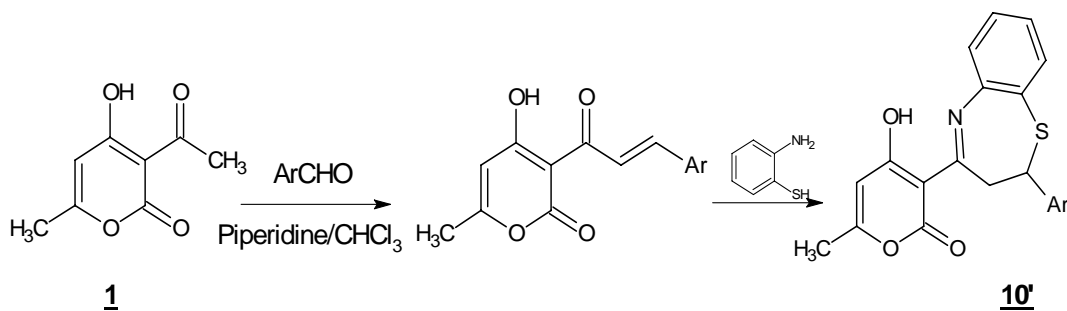
Une des transformations typiques du DHA est sa transformation en milieu acide.

En présence d'acide sulfurique concentré à chaud, la désacétylation du DHA a lieu et conduit à la 4-hydroxy pyran-2-one **9**. Par contre en milieu acide chlorhydrique il se transforme en 2,6-diméthyl pyran-4-one **10** [21].



Le DHA présente lui-même une certaine acidité (OH ou CH<sub>3</sub>) et peut donner lieu à des réactions appropriées.

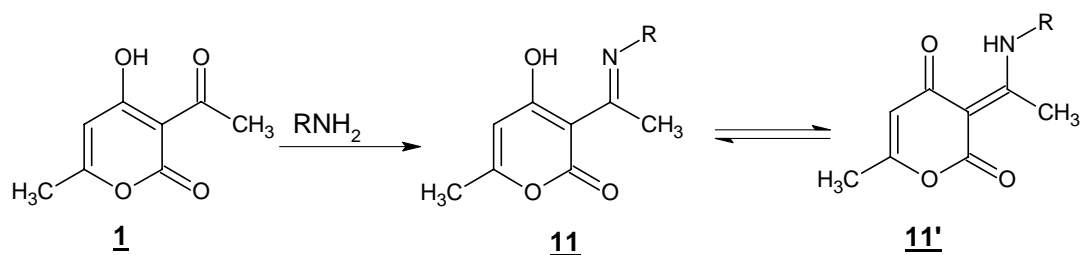
Ainsi, la mobilité du proton du méthyle dans le groupement acétyle en position 3 de la pyrone a été exploitée pour la préparation de cynamoyles par action des aldéhydes aromatiques sur le DHA en milieu basique [22]. La chaîne latérale de ces cynamoyles [23] a été le précurseur d'une structure benzothiazépine **10'**.



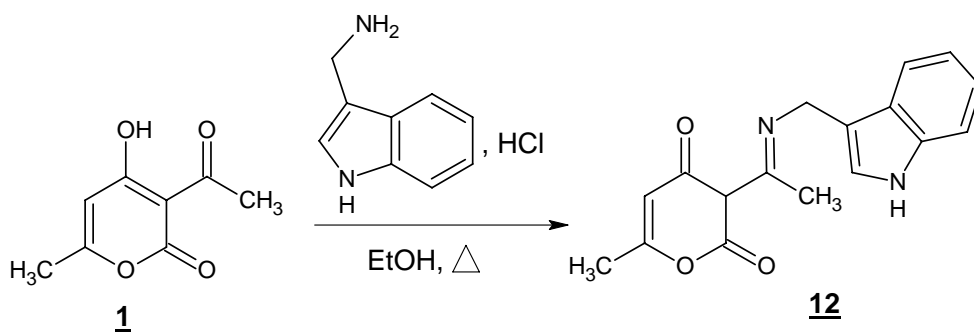
Notons qu'au cours de ces dernières années des études relatives à l'action de divers nucléophiles et en particulier les amines sur le DHA ont pris un essor particulier et se sont multipliées [24-25].

### I.2.2.2. Action des amines primaires.

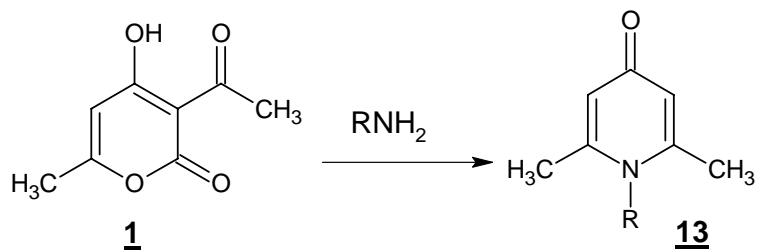
La condensation à température ambiante, d'amines primaires en quantité équimolaire avec le DHA, conduit aux imines correspondantes **11** qui se trouvent en équilibre avec leurs tautomères **11'** [26] ; le premier site d'attaque étant le carbone de l'acétyle en 3.



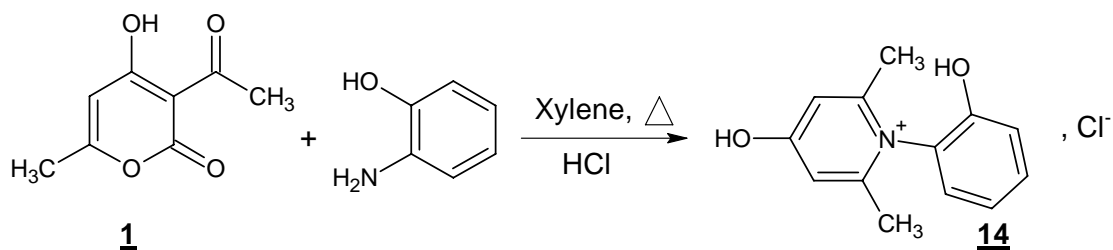
En soumettant le DHA au sel de la tryptamine à reflux dans l'éthanol on obtient le composé 3-(1-[2-(3-indolyl)éthyle amino]éthylidène) -6-méthyl -2,4-pyrandione **12** [27].



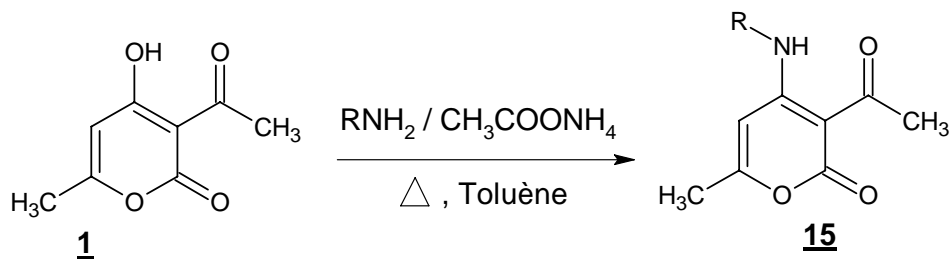
Des travaux ont montré [28] que le mélange réactionnel de **1** en présence d'un excès d'amines, dans des conditions bien déterminées, donne généralement les 4-pyridones **13** ; le second site d'attaque est dans ce cas le carbone en 6 du cycle pyrone.



Le chauffage du DHA avec le 2-aminophénol dans le xylène en présence de HCl a permis d'isoler le chlorhydrate de la pyridone **14** [29].

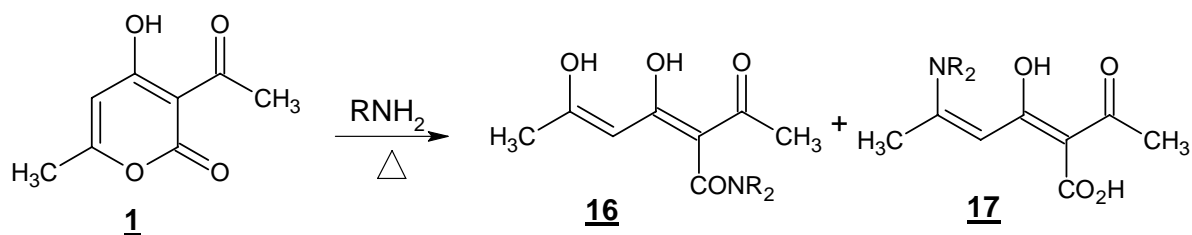


Récemment l'attaque d'amines primaires en position 4 du DHA a été rapportée [30], elle permet l'accès au produit **15**.



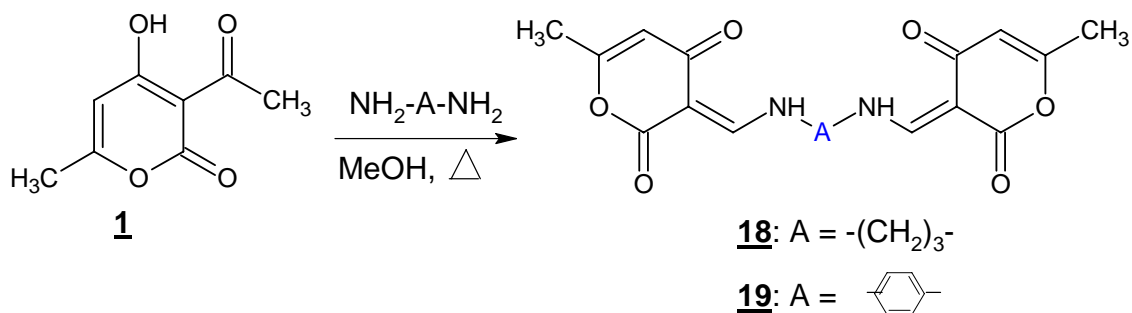
### I.2.2.3. Action des amines secondaires.

Il a été décrit [31] que le cycle pyrone du DHA s'ouvrait sous l'action des amines secondaires, donnant lieu à la formation des intermédiaires **16** et **17**.



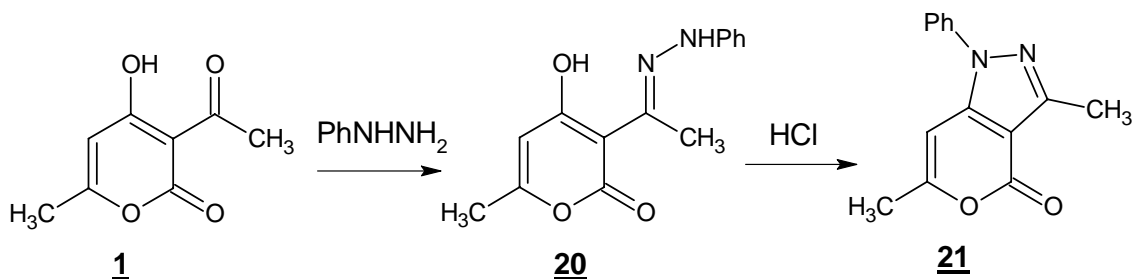
### I.2.2.4. Action des diamines sur le DHA.

Nous avons relevé [32] que le DHA réagit vis à vis de la propylène et l'o-phenylène diamine à reflux dans le méthanol en donnant des dérivées de double condensation les N, N'-propylène (phenylène) -diylbis [3-(1-aminoéthyl)-6-méthyl-2H-pyran-2, 4-dione] **18** et **19**.

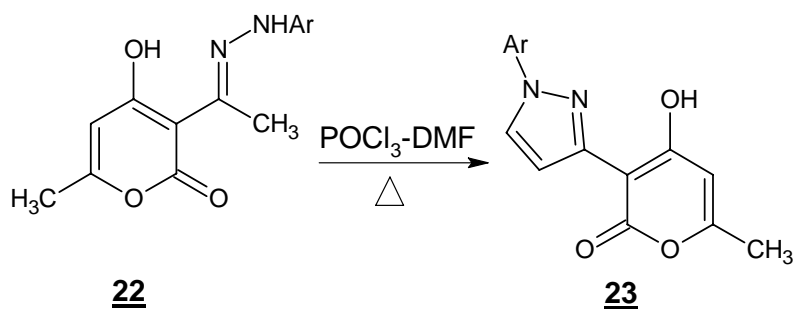


### I.2.2.5. Action des hydrazines.

La phénylhydrazine réagit aisément avec le DHA dans l'éthanol pour conduire à la phénylhydrazone correspondante **20** [33]. Cette dernière subit différentes réactions pour conduire à des hétérocycles variés, par exemple en milieu acide chlorhydrique, elle donne lieu à une cyclisation intramoléculaire aboutissant à la structure 2-oxo pyranopyrazole **21** [34].



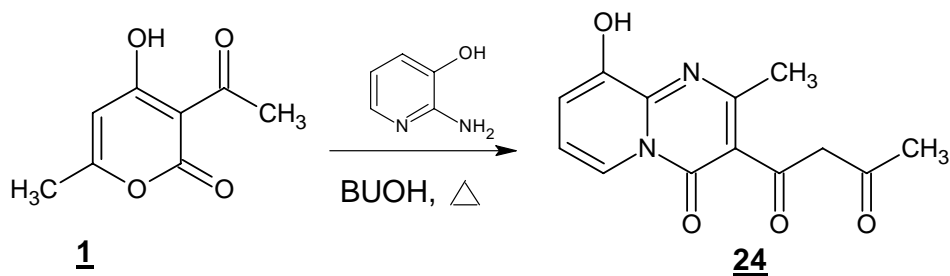
Par ailleurs [35] des arylhydrazones **22** dérivés du DHA, opposées au réactif de Vilsmeier-Haack (POCl<sub>3</sub>-DMF) ont généré la structure 1-aryl-3(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) pyrazole **23** dans laquelle le motif pyrone demeure intact.



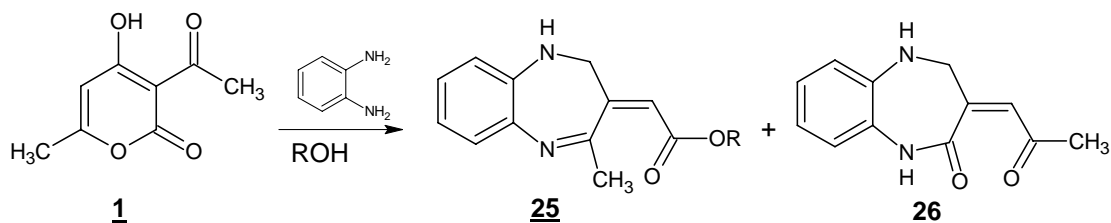
### I.2.2.6 Ouverture du cycle pyranique du DHA

Les réactifs binucléophiles réagissent, dans des conditions bien déterminées, sur le DHA en provoquant l'ouverture du cycle pyranique. L'intermédiaire résultant se réarrange pour conduire à des hétérocycles diversement fonctionnalisés.

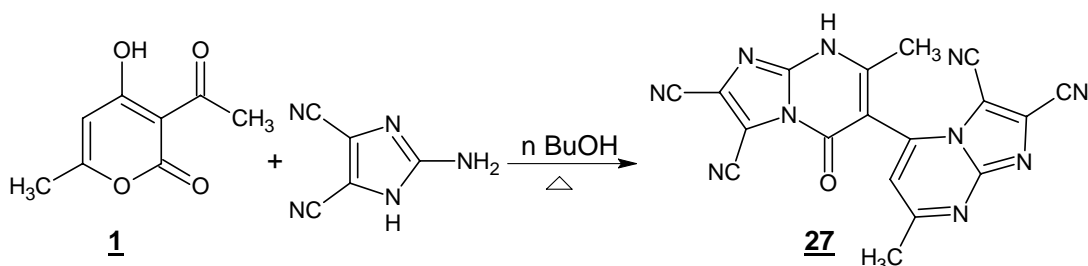
La réaction de la 2-amino-3-hydroxypyridine sur le DHA [29] au reflux du butanol permet l'accès à la pyridopyrimidine **24**.



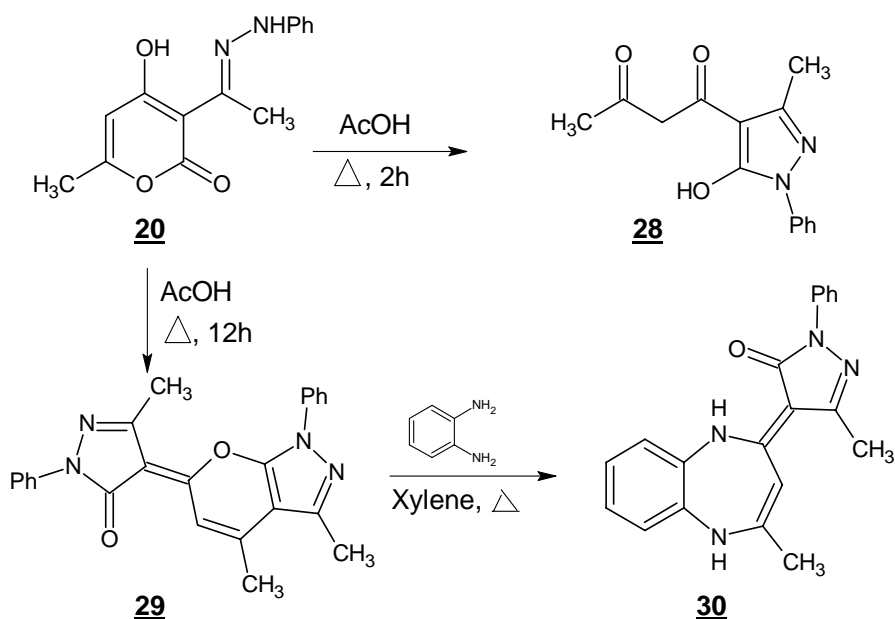
Par ailleurs, la condensation de deux moles d'*o*-phénylènediamine avec une mole de DHA à chaud dans divers alcools, a donné lieu à des structures 1,5-benzodiazépines **25** et benzodiazépinones **26** [36] isolées par chromatographie sur colonne de silice.



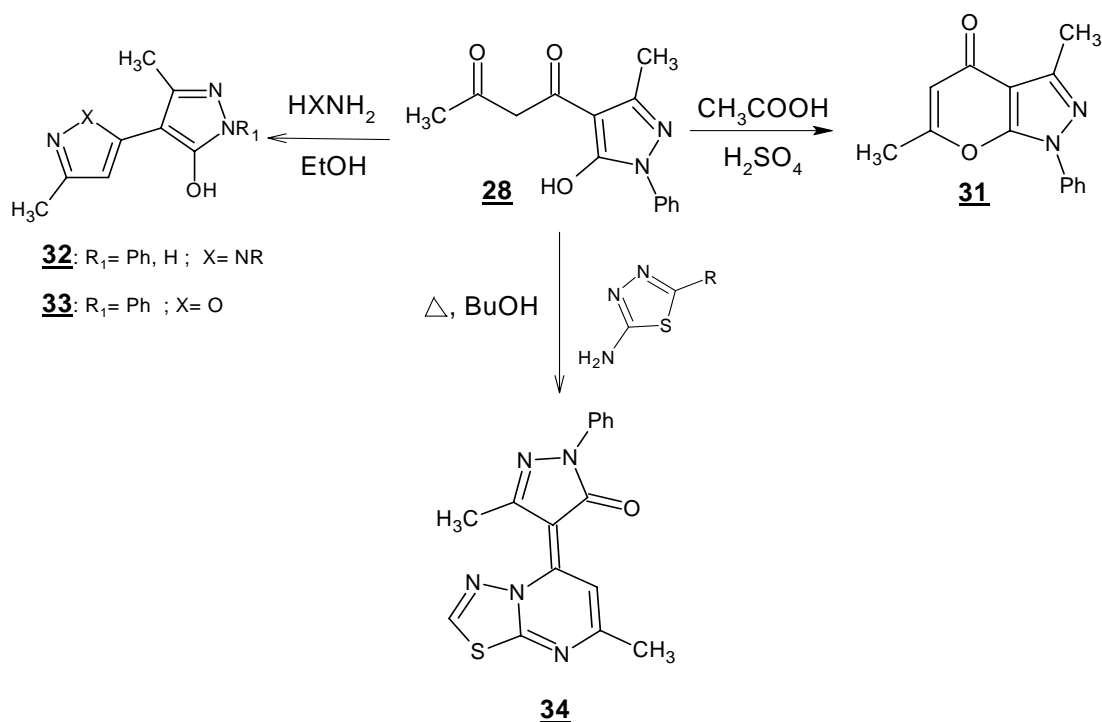
Une étude récente [37] utilisant le mélange de deux équivalents de 2-amino-4,5-dicyanoimidazole et le DHA au reflux du butanol, a permis l'obtention du dérivé bis (imidazopyrimidine) **27**.



En portant la phénylhydrazone **20** dérivé du DHA au reflux de l'acide acétique pendant 2 heures, il se forme la 4-acétoacétyl-3-méthyl-1-phényl-2-pyrazolin-5-one **28** [38]. Le chauffage prolongé de **20** (douze heures) génère le pyrazolylpyrazolopyrane **29** qui se transforme par condensation avec l'*o*-phénylène diamine en pyrazolylidènebenzodiazépine **30** avec un bon rendement [39].



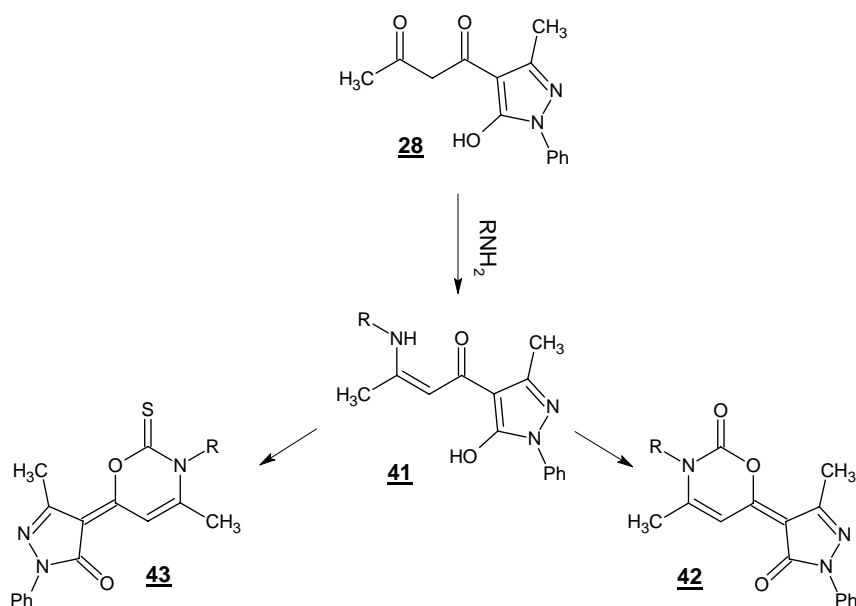
Nous notons particulièrement que la réactivité du dérivé 1,3-dicarbonylé **28** a été exploitée pour l'élaboration de composés polyhétérocycliques variés comme par exemple les pyrano pyrazol-4-one **31** et bipyrazoles **32** [38], des pyrazoloisoxazoles **33** [40] et les pyrazololylidèthiazolopyrimidines **34** [41] comme schématisé ci-dessous :



L'analyse bibliographique abordée montre clairement l'intérêt que peut susciter l'acide déhydroacétique auprès des chimistes et des biologistes. Depuis plusieurs années, notre équipe a mis à profit ce puissant outil synthétique pour la mise au point de méthodologies originales qui ont permis de générer avec succès un large éventail de motifs structuraux polyfonctionnalisés, de type pyrano-benzodiazepines **35**, **36** [42] et **37** [43], pyrano-oxazinones **38** [44], imidazopyranones **39** et thiazolopyrimidines **40** [41] comme il est schématisé ci-dessous.



Ces différentes synthèses impliquent la  $\beta$ -dicétone **28** comme précurseur clé dans la stratégie de synthèse que nous avons adoptée (schéma- I.1)

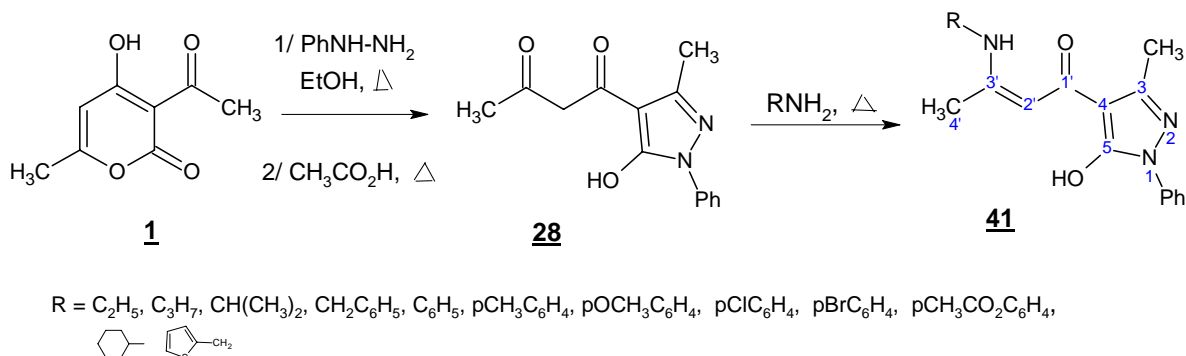


**Schéma I.1**

Les dérivés de type **42** et **43** ont ensuite été soumis à l'évaluation de leurs propriétés pharmacologiques.

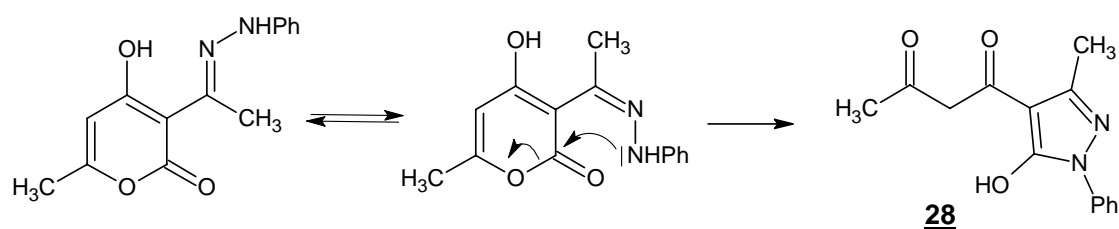
### I. 3 Obtention des précurseurs **41** :

Les dérivés **41** pris comme précurseurs dans la suite du travail décrit dans les deux chapitres suivants, ont été préparés selon la séquence des réactions ci-dessous à partir de l'acide déhydroacétique **1** comme produit de départ (schéma- I.2).



**Schéma-I.2**


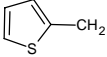
Cette voie de synthèse nécessite dans un premier temps la préparation de l'acétoacétyle pyrazol-5-one **28**. Celle-ci a été réalisée selon le procédé précédemment décrit par Gelin [38].



Dans une seconde étape afin de synthétiser les précurseurs **41**, nous avons soumis la  $\beta$ -dicéto **28** à l'action de monoamines primaires aromatiques selon une approche décrite dans la littérature [40]. Nous avons ensuite étendu la réaction à des amines primaires aliphatiques diversement substituées. Celle-ci consiste à porter pendant deux heures à reflux dans l'éthanol et sous agitation (5 mmol, 1eq) de  $\beta$ -dicéto **28** et (5 mmol, 1eq) de monoamines primaires. Le précipité formé est filtré, puis lavé plusieurs fois avec du méthanol chaud pour donner Les précurseurs clés **41** sous forme d'une poudre jaune- orange. La recristallisation de ces derniers n'a pas été nécessaire. Le tableau I.1 regroupe les caractéristiques physiques des dérivés de type **41**.

**Tableau I-1: caractéristiques physiques des précurseurs **41****

Tous ces intermédiaires ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques de résonance


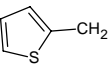
Composé	R	Rdt (%)	P.F. (° C)
<b>41a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62	126-128
<b>41b</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60	142-144
<b>41c</b>	CH <sub>2</sub> CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	58	148-150
<b>41d</b>		60	166-168
<b>41e</b>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	68	156-158
<b>41f</b>		65	154-156
<b>41g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	72	168-170
<b>41h</b>	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	164-166
<b>41i</b>	p-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	160-162
<b>41j</b>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	68	158-160
<b>41k</b>	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	148-150
<b>41l</b>	p-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70	176-178
<b>41m</b>	p-CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	55	145-147

magnétique nucléaire du proton, du carbone 13 et de la spectrométrie de masse en mode Electrospray positif (ESI).

### I.3.1 RMN du proton :

Pour tous les intermédiaires **41**, les spectres de RMN<sup>1</sup>H réalisés dans le chloroforme (CDCl<sub>3</sub>) à 300MHz mettent en évidence tous les signaux attendus, ainsi que les signaux caractéristiques du groupement R introduit. La constance des déplacements chimiques  $\delta_H$  observée confirme l'homogénéité structurale de toute la série des précurseurs **41**. Les différents déplacements chimiques de tous les produits **41** sont consignés dans le tableau I.2.

**Tableau I-2 Données spectrales RMN 1H des dérivés **41**.**

comps	R	$\delta$ (ppm), J (Hz)
<b>41a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.31 (t, 3H, J=7Hz), 2.10 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.46 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 3.32-3.43 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.10 (s, 1H, C=CH), 7.17-7.89 (m, 6H, 1arom, NH), 10.03 (s, 1H, OH).
<b>41b</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	1.03 (t, 3H, J=7.5Hz, CH <sub>3</sub> ), 1.64-1.73 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.09 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.42 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 3.25-3.33 (m, 2H, HN-CH <sub>2</sub> ), 5.10 (s, 1H, C=CH), 7.17-7.90 (m, 6H, 1arom, NH), 10.13 (s, 1H, OH).
<b>41c</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.02 (d, 6H, J=7Hz, 2CH <sub>3</sub> ), 1.85-1.96 (m, 1H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH), 2.07 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.42 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 3.11-3.17 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.10 (s, 1H, C=CH), 7.17-7.90 (m, 6H, 1arom, NH), 10.23 (s, 1H, OH).
<b>41d</b>		1.30-1.95 (m, 10H, 5CH <sub>2</sub> ), 2.11 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.42 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 3.43-3.44 (m, 1H, CH-cyclohexyl), 5.06 (s, 1H, C=CH), 7.17-7.90 (m, 6H, 1arom, NH), 10.17 (s, 1H, OH).
<b>41e</b>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.09 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.44 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 4.55 (d, 2H, J=6Hz, CH <sub>2</sub> ), 5.20 (s, 1H, C=CH), 7.21-7.89 (m, 11H, 2arom, NH), 10.54 (s, 1H, OH).
<b>41f</b>		2.16 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.46 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 4.70 (d, 2H, J=6 Hz, CH <sub>2</sub> ), 5.23 (s, 1H, C=CH), 6.99-7.91 (m, 9H, 2arom, NH), 10.70 (s, 1H, OH).
<b>41g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.12 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 5.36 (s, 1H, C=CH), 7.15-7.90 (m, 11H, 2arom, NH), 11.97 (s, 1H, OH).
<b>41h</b>	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.12 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 5.36 (s, 1H, C=CH), 7.15-7.90 (m, 11H, 2arom, NH), 11.97 (s, 1H, OH).
<b>41i</b>	p-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.05 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.47 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 3.82 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 5.33 (s, 1H, C=CH), 6.89-7.89 (m, 10H, 2arom, NH), 11.74 (s, 1H, OH).
<b>41j</b>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.12 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 5.39 (s, 1H, C=CH), 7.09-7.88 (m, 10H, 2arom, NH), 12.00 (s, 1H, OH).
<b>41k</b>	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.13 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.48 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 5.40 (s, 1H, C=CH), 7.03-7.88 (m, 10H, 2arom, NH), 12.01 (s, 1H, OH).
<b>41l</b>	p-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.05 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.50 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 5.42 (s, 1H, C=CH), 6.87-7.93 (m, 10H, 2arom, NH), 9.9 (s, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH), 11.73 (s, 1H, OH).
<b>41m</b>	p-CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2.26 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.51 (s, 3H, N-N=CCH <sub>3</sub> ), 3.94 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.46 (s, 1H, C=CH), 7.20-8.09 (m, 10H, 2arom, NH), 12.20 (s, 1H, OH).

### I.3.2 RMN du carbone :

L'étude des spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés **41** en association avec la méthode DEPT enregistrés dans le  $\text{CDCl}_3$  à 100.6 MHz (DMSO- $d_6$  pour **41i**) ont permis de relever les déplacements chimiques  $\delta_c(\text{ppm})$  présentés dans le tableau I-3.

**Tableau I-3 : caractéristiques spectrales RMN  $^{13}\text{C}$  des précurseurs **41****

comps	41a	41b	41c	41 d	41e	41f	41g	41h	41i	41j	41k	41l	41m
CH <sub>3</sub>	15.9	15.9	15.8	15.9	15.9	15.9	15.9	15.9	15.9	15.9	15.9	15.9	15.9
C <sub>4'</sub>	19.8	19.9	19.6	19.7	19.9	19.9	20.7	20.7	20.6	20.7	20.7	20.8	21.2
C <sub>2'</sub>	91.0	90.9	90.2	90.8	100.0	92.4	93.8	93.4	93.0	94.5	94.6	93.0	96.0
C <sub>4</sub>	99.6	99.4	99.7	99.4	99.9	100.1	100.6	100.5	100.3	100.8	100.8	100.5	101.2
C <sub>arom</sub>	120.2 125.5 128.9 138.3	120.0	120.0	120.0	120.2	120.3	120.3	120.4	114.4	119.9	119.2	115.0	120.6
		125.3	124.9	125.3	125.6	125.3	124.9	125.0	120.3	120.5	120.4	120.9	122.9
		128.8	128.3	128.8	126.7	125.4	125.8	125.8	125.7	126.0	125.9	126.0	126.1
		138.2	137.9	138.3	127.7	125.7	126.1	129.0	126.8	129.0	126.2	127.0	126.6
					128.9	127.2	128.9	129.9	128.9	129.4	128.9	129.3	130.9
					129.0	129.0	129.2	135.7	131.0	131.6	132.3	138.1	131.0
					137.4	138.1	138.0	136.3	138.0	136.9	137.4	138.7	137.8
			138.1	140.6	138.3	138.0	158.1	137.9	137.8	157.9	142.8		
C <sub>3</sub>	146.2	146.1	145.9	146.1	146.2	146.3	146.3	146.4	146.3	146.4	146.3	146.5	146.4
C <sub>3'</sub>	161.3	161.3	161.5	161.4	160.9	160.6	160.3	160.6	160.5	160.0	160.0	160.3	159.7
C <sub>5</sub>	164.5	164.7	163.4	163.3	164.6	163.8	161.9	162.4	162.9	161.3	161.1	163	160.4
C=O	182.3	181.9	181.8	181.7	183.0	183.4	184.0	183.8	183.6	184.6	184.5	183.6	166.8 185.0
R	CH <sub>3</sub>	15.3	11.3 20.8 21.9						20.9				
	CH <sub>2</sub>		23.2		24.4								
	CH <sub>2</sub>		45.4		25.2								
	NCH <sub>2</sub>	38.45		52.6	33.7		42.6						
	CH			30.1	52.3								
	OCH <sub>3</sub>									55.4			52.2

La structure des dérivés **41** est confortée en plus par la présence des signaux relatifs au groupement R inséré, et par l'absence du signal correspondant au carbone du CH<sub>2</sub> à environ 54.6 ppm ce qui atteste de l'engagement de ce dernier dans la réaction.

### 1.3.3 Spectrométrie de masse.

La masse moléculaire des différentes structures **41** a été confirmée sur les spectres de masse en mode electrospray positif par la présence de l'ion pseudomoléculaire [M+H]<sup>+</sup> majoritaire. Le tableau I-4 indique les masses théoriques de l'ion moléculaire M<sup>+</sup> et les masses expérimentales obtenues pour l'ion [M+H]<sup>+</sup>.

**Tableau I-4 : Spectrométrie de masse des dérivés **41**.**

Dérivé	<b>41a</b>	<b>41b</b>	<b>41c</b>	<b>41d</b>	<b>41e</b>	<b>41f</b>	<b>41g</b>	<b>41h</b>	<b>41i</b>	<b>41j</b>	<b>41k</b>	<b>41l</b>	<b>41m</b>
m/z M <sup>+</sup> theor	285	299	313	339	347	353	333	347	363	367	412	349	391
m/z[M+H] Exp.	286	300	314	340	348	354	334	348	364	368	413	350	392

Les composés **41** ainsi synthétisés serviront de synton pour l'accès aux systèmes pyrazoloxazinones **42** et pyrazoloxazines thiones **43** ciblés.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] - C. Rivera, E. Pineyro, F. Giral, *Experientia*, **32**, 1490, **1976**.
- [2]- M.S.R. Nair, S.T. Carey, *Mycologia*, **71**, 1089, **1979**.
- [3] - a) J. H. Billeman, C. M. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.*, **74**, 3174, **1952**.  
b) F. Arndt, *Org. Synt.* **20**, 26, **1940**.
- [4]- a) F. Feist *Annalin* **59**, 179, **1891**. b) C. Rivera, Pineyro, F. Giral, *cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)*, **32**(12), 1490, **1976**.
- [5]- J. M. Dickinson, *Nat. Prod. Rep.* **10**, 71, **1993**.
- [6]- G. Cimino, G. Sodano, A. Spinella, *J.org. Chem.* **52**, 5326, **1987**.
- [7]- J.H. Lee, W.S. Kim, Y.Y. Lee, C.G. Cho, *Tetrahedron Lett.* **43**, 5779, **2002**.
- [8]- J. Fried, *Heterocyclic compounds* ed. R.C. Elderfield, Wiley, New York, Vol **1**, chapitre **7**, **1950**.
- [9]- Q. Zang, J.J. Zhai, Y.R. Zhang, *Transit. Metal Chem.* **25**, 93, 2000.
- [10]- H. Hagiwara, K. Kobayashi, S. Miya, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, T. Okamoto, M. Kobayashi, I. Yamamoto, S. Ohtsubo, M. Kato, H. Uda, *J. org. Chem.* **67**, 5969, **2002**.
- [11]- M. Rangel, A. Tamura, C. Fukushima, H. Sakurai, *J. Biol. Inorg. Chem.* **6**, 128, **2001**.
- [12]- a) K. Kakemi, T. Arita and T. Kiviyama, *Yakuzaigaku*, **18**, 77, **1958**. b) F. Arndt, *Org. Synth. Coll.* **3**, 231, **1995**.
- [13]- J. Casabo, J. Marquet, M. Moreno-Manas, M. Prior, F. Teixidor, F. Florencio, S. Martines-Carrera, S. Garcia-Blanco *polyhedron* **6**, 1236, **1987**.
- [14]- P. Comba, *Coord. Chem. Rev.* **123**, 1, **1993**.
- [15]- N. Chitrapriya, V. Mahalingam, M. Zeller, R. Jayabalan, K. Swaminathan, K. Natarajan, *polyhedron* **27**, 939, **2008**.
- [16]- S. Kannan, M. Sivagamasundari, R. Ramesh. Y. Liu, *J. Organometallic chem.* **2008**, doi: 10. 1016/j. jorganchem. 2008. 03. 023.
- [17]- M.M. Manas, R. Pleixats, Dehydroacetic, acid, triacetic acid lactone and related pyrones, *Advances in Heterocycles Chemistry*, **53**, 1, **1992**.
- [18]- O. Prakash, A. Kumar, S.P. Singh, *Heterocycles* **63**(5), 1193, **2004**.
- [19]- M. Sato, T. Oda, K. Iwamoto, S. Fujii, *Heterocycles* **60**, 899, **2003**.
- [20]- E. Pinilla, M. Del R. Torres, R.M. Claramunt, D. Senz, R. Prakash, S.P. Singh, I. Alkorta, J. Elguero, *ARKIVOC*, (ii), 136, **2006**.
- [21]- J.N. Collie, *J. Chem. Soc.* **59**, 607, **1891**.

- [22]- R. H. Wiley, C. H. Jarboe, H. G. Ellert, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5102, **1955**.
- [23]- O. Prakash, A. Kumar, A. Sadana, R. Prakash, S. P. Shing, R. M. Clarmunt, D. Sanz, I. Alkorta, J. Elguero, *Tetrahedron*, **61**, 6642, **2005**.
- [24]- O. Kazuo, M. Kazuhisa, *J. pharm . sci .* **81**, 581, **1992**,
- [25]- I. Susnik, J.V. Furak, S. Durakovic, S. Kopuvanoc, J. Lasniger, *Monatsch.Chem.* **123**, 817, **1992**.
- [26]- B. Al-Saleh, N.Al-Awadi, H. Al-Kandari, M.M. Abdel-Khalil, H. Elnagdi, *J. Chem. Res.*, **1**, 201, **2000**.
- [27]- A. Strakovs , N.N. Tonkikh, M. Petrova, K.V. Ryzhanova, E. Palitis, *chem. heterocyclic comp.*, **38**(4), 449, **2002**.
- [28]- a) H. Haintiger, *Ber.*, **18**, 152, **1882**.  
 b) A.P. Sedgwick, N. Callie, *J. Chem. Soc.*, **65**, 399, **1985**.
- [29]- B. Djerrari, E.M. Essassi, J. Fifani, B. Garrigues, *C.R. chimie* **5**, 177, **2002**.
- [30]- C. Ping, J. Barrish, E. Iwanowicz, J. Lin, M. Berdnarz, *Tetrahedron Lett.* **42**, 4293, **2001**
- [31]- J. F. Stephen, E. Marcus, *J. Org. Chem.* **84**, 2527, **1969**
- [32]- M. Cindrić, T. K. Novak, K. Užarević, *J. Mol. struct.* **750**, 135, **2005**.
- [33]- W. H. Jr. Perkin, C. Bernhart, *Ber.* **17**, 1522, **1884**.
- [34]- a) R. Stolle, *Ber.* **38**, 3023, **1905**.  
 b) E. Benary, *Ber.* **43**, 1070, **1910**.
- [35]- A. Kumar, O. Prakash, M. Kingler, S.P. Singh, *Can. J. chem.* **84**, 438, **2006**.
- [36]- M. El Abassi, B. Djerrari, E.M. Essassi, J. Fifani, *Tetrahedron lett.* **30**, 7069. **1989**.
- [37]- B. El Otmani, M.El Mohi, R. Bouhfid, E.M. Essassi, T. Rohand, W.Dehaen, L. El Ammari, *ARKIVOC* (ii), 59, **2008**.
- [38]- S. Gelin, B. Chantegrel, A.I. Nadi , *J. Org. Chem.* **48**, 4078, **1983**.
- [39]- B. Djerrari, E.M. Essassi, J.Fifani, B. Garrigues, M. Pierrot, *Indian J. chem.* **42B**, 2820, **2003**.
- [40]- A. Bendaas, M. Hamdi, N. Sellier, *J. Heterocyclic chem.* , **36**, 1291, **1999**.
- [41]- M. Fodili, *Thèse de doctorat d'état*, USTHB, Alger, **2005**.
- [42]- M. Fodili, M. Amari, B. Kolli, A. Robert, M. Baudy-Floc'h, P. L. Grel, *Synthesis*, **5**, 811, **1999**.
- [43]- M. Amari, B. Nedjar-Kolli, *J. Soc. Alg. Chim.*, **11**(1), 77, **2001**.
- [44]- M. Amari, *Thèse de doctorat d'état*, USTHB, Alger, **2003**.

## **Chapitre II**

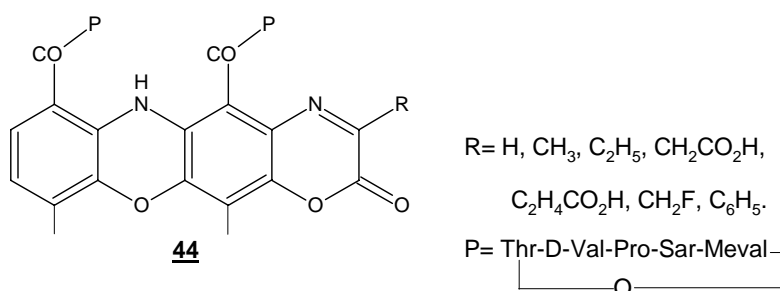
**Synthèse et évaluation des activités biologiques de  
nouvelles structures 1,3-pyrazoloxazin-2-ones :**

## II.1 Introduction :

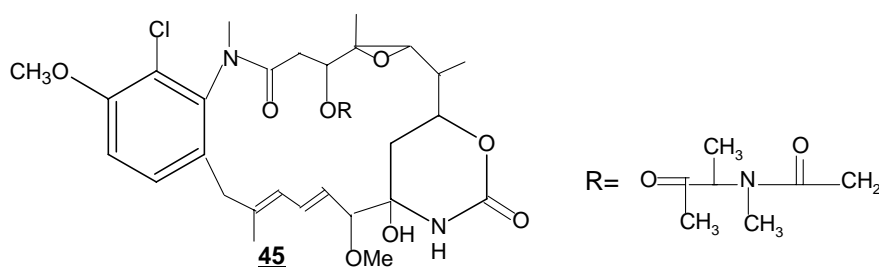
Les oxazinones sont considérées comme une classe de composés d'une importance remarquable, en raison de leur potentiel tant sur le plan pharmacologique que de leur intérêt comme intermédiaires en synthèse organique [1].

An sein de notre laboratoire, dans le cadre de nos études portant sur la synthèse de molécules polyhétérocycliques potentiellement bioactives, des systèmes de type pyranoxazinones ont été élaborés [2]. L'objectif de ce travail consiste à développer la synthèse d'une nouvelle série de composés de structure 1,3-oxazinone portant en position 6 un noyau pyrazole.

De nombreuses substances naturelles possèdent le motif oxazinone, parmi lesquelles nous citons l'actinomycine D (cosmogen<sup>R</sup>) [3] utilisée comme antibiotique et dans le traitement de divers cancers. La présence de deux motifs structuraux dans son analogue **44** a contribué à une augmentation de l'activité antitumorale.

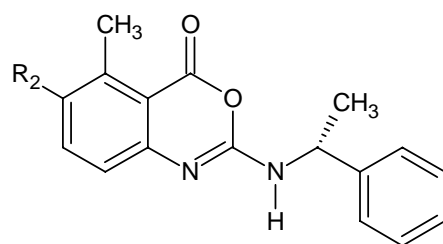


On le retrouve également dans la maytansine **45** un macrocycle isolé de la plante "*Maytenus serrata*" qui, lui aussi a montré des propriétés anticancéreuses intéressantes [4].



Des études récentes réalisées sur des oxazinones fonctionnalisées ont mis en évidence un large éventail de propriétés pharmacologiques notamment l'effet antagoniste du récepteur de la progestérone [5], antitumoral [6], antiviral [7], antithrombotique [8], antimicrobacterial [9], anti-inflammatoire [10], antidiabétique et hypolipidémiant [11]. Certains composés présentant l'hétérocycle oxazinone ont montré une activité inhibitrice sélective de la cyclooxygénase, lipoxygénase [12], de l'elastase humaine leucocytaire [13], et de la recapture de la sérotonine [14].

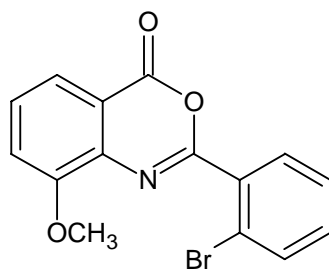
Il a été signalé par ailleurs, [7] que les dérivés **46** de structure 2-aminobenzoxazinone substitué en position 6 sont des inhibiteurs sélectifs des virus HSV et HCMV responsable des infections herpétiques.



**46**

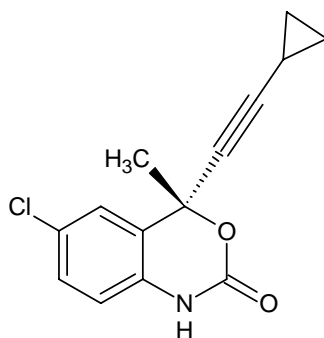


Le composé 2-(2-bromo-phenyl)-8-methoxybenzoxazin-4-one **47** (HPW-RX2) a montré une activité inhibitrice de la cyclooxygénase et de la thrombine [15]



**47**

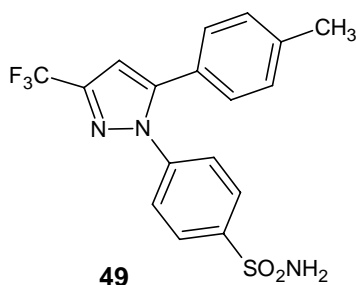
L'Efavirenz de structure 1,3-oxazine-2-one **48** est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [16], c'est un agent antiviral utilisé en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'infection par (VIH). Leur synthèse a suscité un regain d'intérêt depuis la découverte de ce dernier et a donné à la chimie des oxazinones son plus grand essor.



**48**

Efavirenz (Sustiva™)

Par ailleurs le noyau pyrazole est rencontré dans de nombreux composés à potentiel thérapeutique important. Ils sont connus pour leur activités antimicrobiennes [17], anti-inflammatoires et analgésiques [18] ; nous pouvons citer à titre d'exemple le diaryl pyrazole **49**, employé comme médicament sous le nom de Celecoxib [19] notamment dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.



**49**

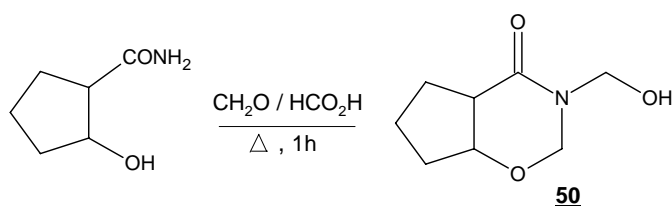
Celecoxib (celebrex®)

En raison de ces applications, de nombreuses voies de synthèse ont été développées dans le but de préparer de nouvelles molécules de structure analogue.

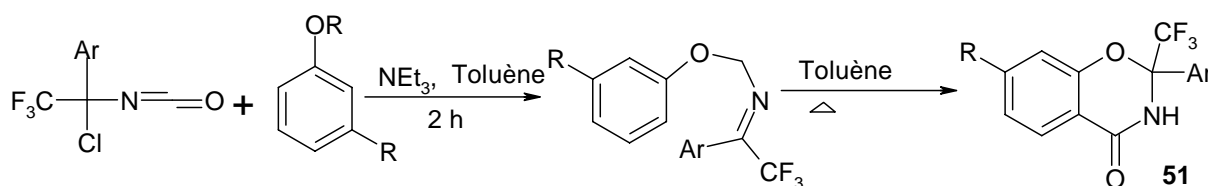
## II.2 Aperçu bibliographique sur les voies d'accès aux oxazinones

Parmi de nombreuses méthodes de synthèse des oxazinones, on peut citer :

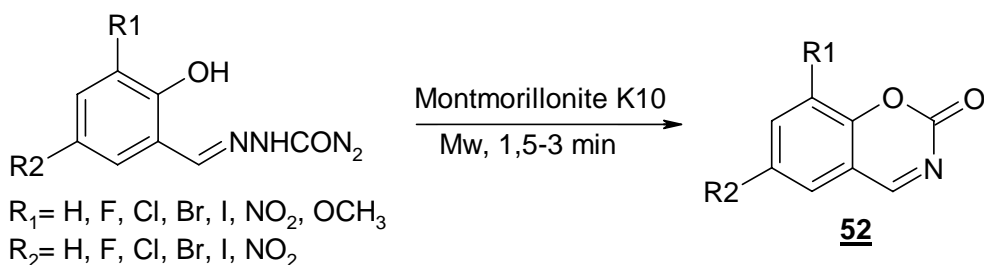
La 3-hydroxyméthyl-tetrahydro 4H-1,3-oxazin-4-one **50** qui a été élaborée en faisant réagir la 2-hydroxycyclopentane carboxamide avec un mélange d'une solution de formaldéhyde et d'acide formique à reflux pendant 1 heure [20].



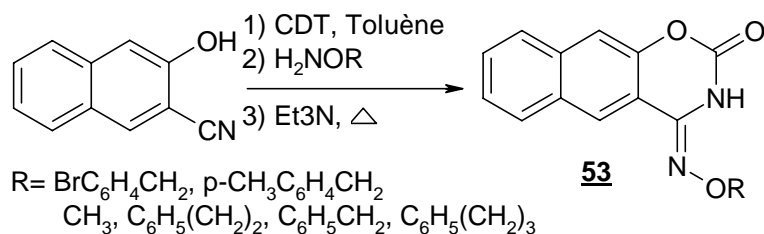
Des études [21] ont rapporté que l'action d'Alcoxyphenols sur les trifluoroethyl isocyanotes, suivie d'une cyclisation intramoléculaire conduit aux 2-aryl-trifluorométhyl-2,3-dihydro-4H-benzo [e] [1,3] oxazin-4-ones **51** via le réarrangement d'un intermédiaire uréthane.



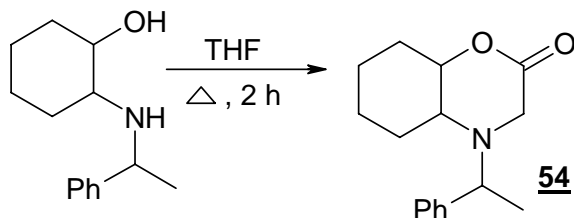
La cyclisation intramoléculaire du dérivé semicarbazone salicylaldehyde par irradiation au micro-onde en absence de solvant et sur support argileux de type Montmorillonite K10, donne lieu à la structure 1,3-benzoxazine-2-one **52**, après élimination d'une molécule d'hydrazine [22].



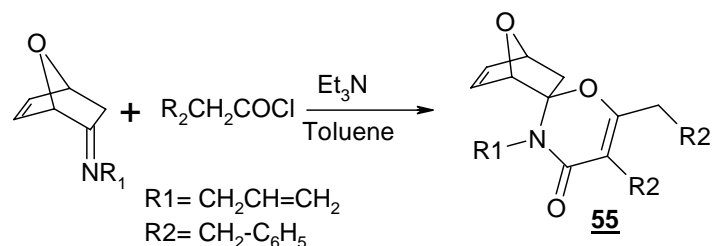
Le traitement [23] successif de dérivés o-hydroxy acetonitiles par le 1,1-carbonyl-di-(1, 2, 4-triazole) (CDT) dans du THF anhydre, puis par des hydroxylamines ortho substituées en présence de triéthylamine à reflux conduit après un réarrangement à la formation des 4-imino-naphto [2,3-e] [1,3] oxazin-2 ones **53** avec des rendements modérés.



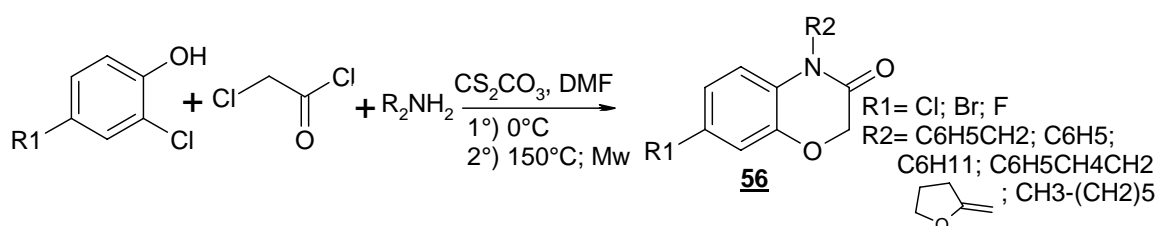
La condensation [24] de  $\beta$ -aminoalcools sur le glyoxal à reflux dans le tétrahydrofurane permet d'obtenir les 1,4-oxazin-2-one **54**



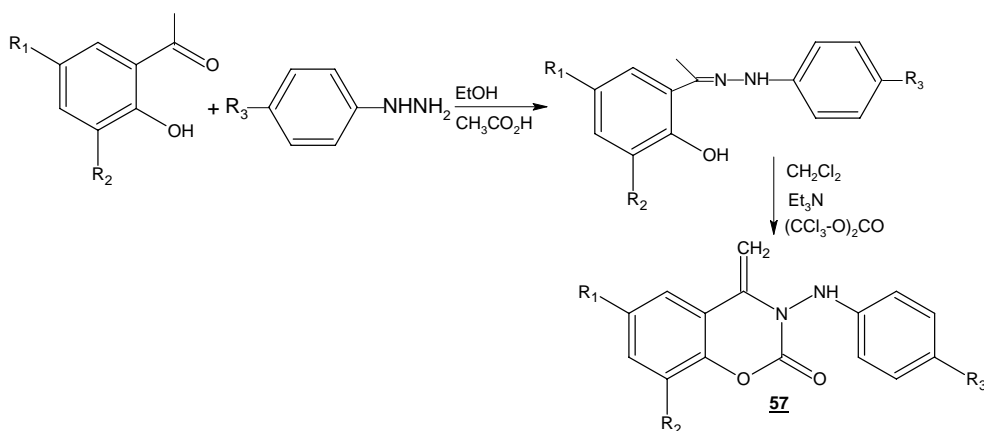
Une équipe [25] a décrit la préparation d'oxazinones de structure spiranique **55**, en appliquant la réaction de Staudinger aux imines dérivées de la 7-oxanorbornenone en présence de chlorure d'arylacétyle et de triéthylamine.



Une autre alternative permettant l'accès à un dérivé 1,4-benzoxazin-3-one **56** consiste en une réaction au micro-onde utilisant des chlorophenols 2 substitués, le chlorure du 2-chloroacetyl et des amines primaires en présence de carbonate de césium [26].



Par ailleurs, [27], les hydrazones issues de l'action d'hydrazines aromatiques sur les 2-hydroxyacétophénone substituées, traitée par le triphosgène subissent une cyclisation pour engendrer les 4-méthylène-1,3-benzoxazinones N-substituées **57** avec des rendements satisfaisants.



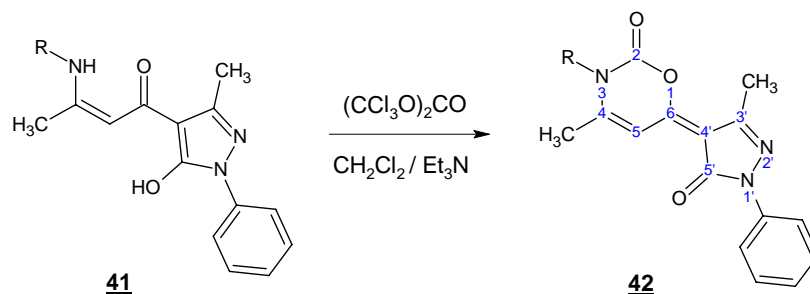
Le dérivé **41**, décrit au chapitre précédent présente un groupe  $\text{-NHR}$  en position  $\beta$  du groupe  $\text{C=O}$  est de ce fait susceptible d'intervenir dans une réaction similaire en présence du triphosgène.

Partant de cette hypothèse nous avons engagé ces dérivés dans les réactions qui suivent.

### II.3 Synthèse des composés 1,3 oxazinones 2-ones

Les dérivés **41** comportent le système  $\beta$ -cetoénol, entité requise pour la réaction choisie, ont été dissous dans du dichlorométhane est mis en présence de la triéthylamine à  $0^\circ\text{C}$ . Le triphosgène ou bis(trichlorométhyl)carbonate réactif permettant l'insertion du groupement

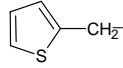
carbonyle est additionné par la suite. Le suivi par chromatographie sur couche mince de la réaction empruntant le schéma réactionnel II-1 a été réalisé avec un éluant dichlorométhane/méthanol dans un rapport 98/2.



**Schéma II.1** Réaction de synthèse des oxazin-2-ones **42**

Cette procédure [28] nous a permis d'isoler les 1,3 pyrazoloxazin -2- ones **42** présentées dans le tableau II-1 avec de bons rendements.

**Tableau II-1** : données physiques des pyrazoloxazinone-2-ones **42**.

Composé	R	Rds (%)	P.F (° C)
<b>42a</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	78	213
<b>42b</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	76	217
<b>42c</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	74	210
<b>42e</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	72	224
<b>42f</b>		71	236
<b>42g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82	228
<b>42h</b>	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85	220
<b>42i</b>	p-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	214
<b>42j</b>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	234
<b>42k</b>	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	230
<b>42m</b>	p-CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70	216

Les structures des composés **42** ont été établies sur la base des données spectrales RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, spectrométrie de masse en impact électronique et par analyse élémentaire.

### II.3.1 RMN <sup>1</sup>H

Les spectres de résonance magnétique nucléaires du proton ont été enregistrés à la fréquence de 300 MHz dans le chloroforme deutéré.

L'attribution des signaux pour les composés **42 a** conduit aux résultats regroupés dans le tableau II.2.

**Tableau II.2 :** RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) des 1,3- pyrazoloxazinones **42**.

composé	RMN $^1\text{H}$
<b>42a</b>	1.41 (t, 3H, J=7.3 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 2.57 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.65 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 3.56 (q, 2H, J=7.3 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 5.30 (s, 1H, C=CH), 7.28-7.97 (m, 5H, 1Ar).
<b>42b</b>	1.08 (t, 3H, J=7.3, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.74-1.79 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.57(s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.64 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 3.45-3.50(m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 5.31 (s, 1H, C=CH), 7.28-7.87 (m, 5H, 1Ar).
<b>42c</b>	1.08 (d, 6H, J=7 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.04 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.56 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.64 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 3.33 (d, 2H, J=7 Hz, $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.32 (s, 1H, C=CH), 7.28-7.87 (m, 5H, 1Ar)
<b>42e</b>	2.61 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.71 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 4.93 (m, 2H, $\text{CH}_2$ ), 5.31 (s, 1H, C=CH), 6.93-7.54 (m, 10H, 2Ar).
<b>42f</b>	2.59 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.70 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 5.08 (m, 2H, $\text{CH}_2$ ), 5.32 (s, 1H, C=CH), 6.93-7.54 (m, 8H, 2Ar).
<b>42g</b>	2.05 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.56 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 5.31 (s, 1H, C=CH), 7.23-7.77 (m, 10H, 2Ar).
<b>42h</b>	2.09(s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.54 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 2.61 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 5.39 (s, 1H, C=CH), 7.14-7.99 (m, 9H, 2Ar).
<b>42i</b>	1.96 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.50 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 3.87 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 5.31 (s, 1H, C=CH), 6.95-7.98 (m, 9H, 2Ar).
<b>42j</b>	2.23 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.73 (s, 3H, N=C-CH <sub>3</sub> ), 5.31 (s, 1H, C=CH), 7.14-7.86 (m, 9H, 2Ar).
<b>42k</b>	2.28 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.74 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 5.31 (s, 1H, C=CH), 7.09-7.69 (m, 9H, 2Ar)
<b>42m</b>	1.91 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.50 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 3.98 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.30 (s, 1H, C=CH), 7.14-8.24 (m, 9H, 2Ar).

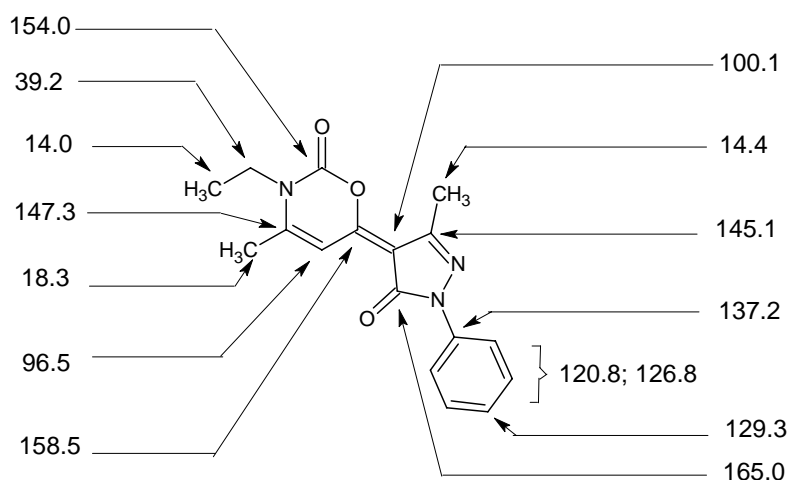
D'une manière générale, on remarque sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  des produits **42**:

-La disparition du signal de l'hydroxyle OH du noyau pyrazole habituellement observé pour les précurseurs **41** dans l'intervalle 10.0 -10.7 ppm (R=aliphatique) et 11.7-12 ppm (R=aromatique).

- La présence de tous les signaux spécifiques à chaque dérivé.

### II.3.2 RMN $^{13}\text{C}$

Dans des conditions similaires, la RMN  $^{13}\text{C}$  réalisé à 75 MHz est en faveur de la structure **42**. Nous avons choisi à titre d'exemple de représenter les caractéristiques spectrales du dérivé **42a** sur le Schéma II.2.



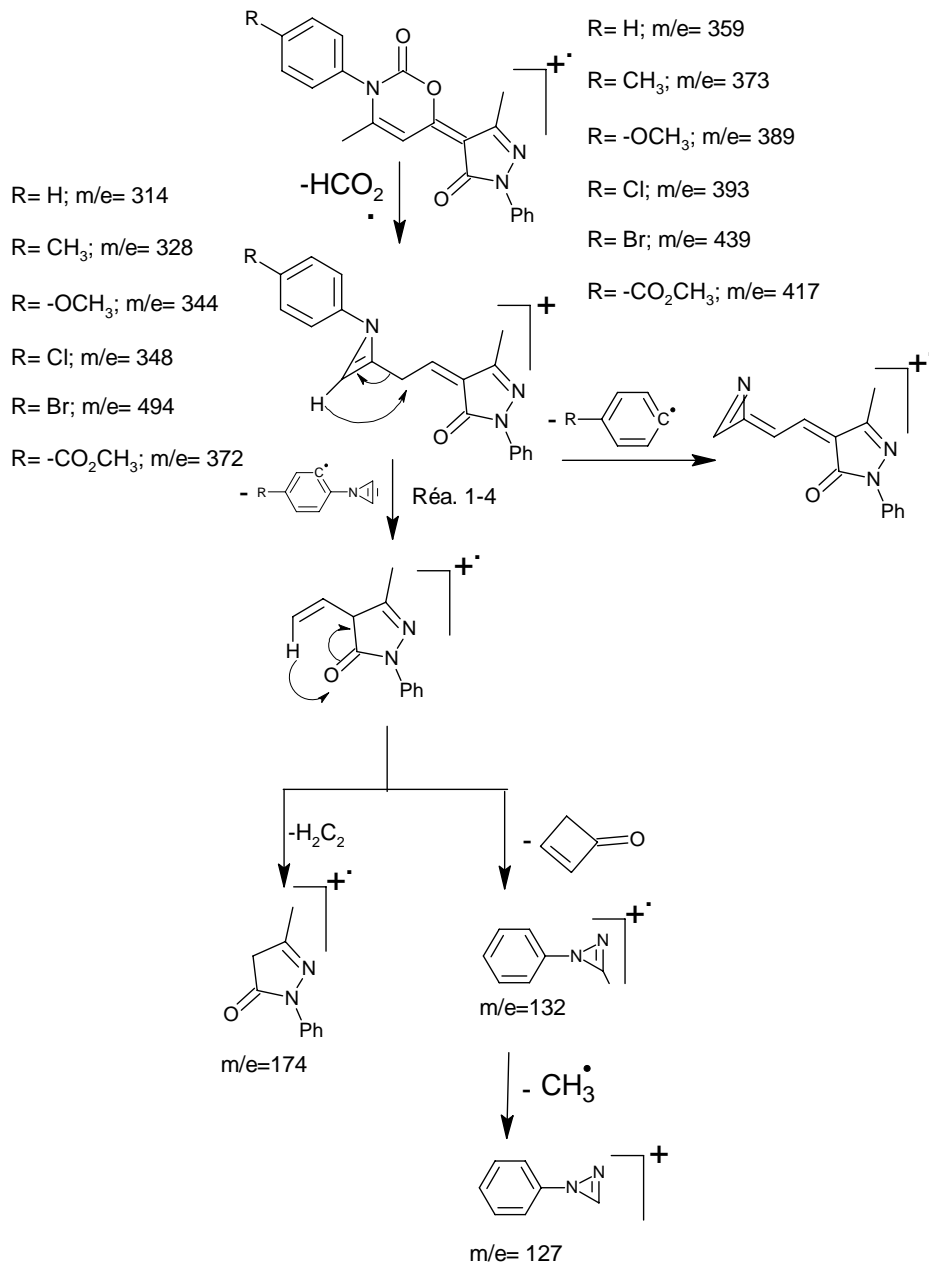
**Schéma II.2** : Caractéristiques spectrales RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé **42a**

L'étude des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  en J modulé a permis de confirmer la cyclocondensation des précurseurs **41** en présence du triphosgène. Cette observation est confortée par l'apparition pour tous les composés **42** d'un signal à 152-156 ppm caractéristique du carbone du carbonyle en position 2 du cycle oxazinone.

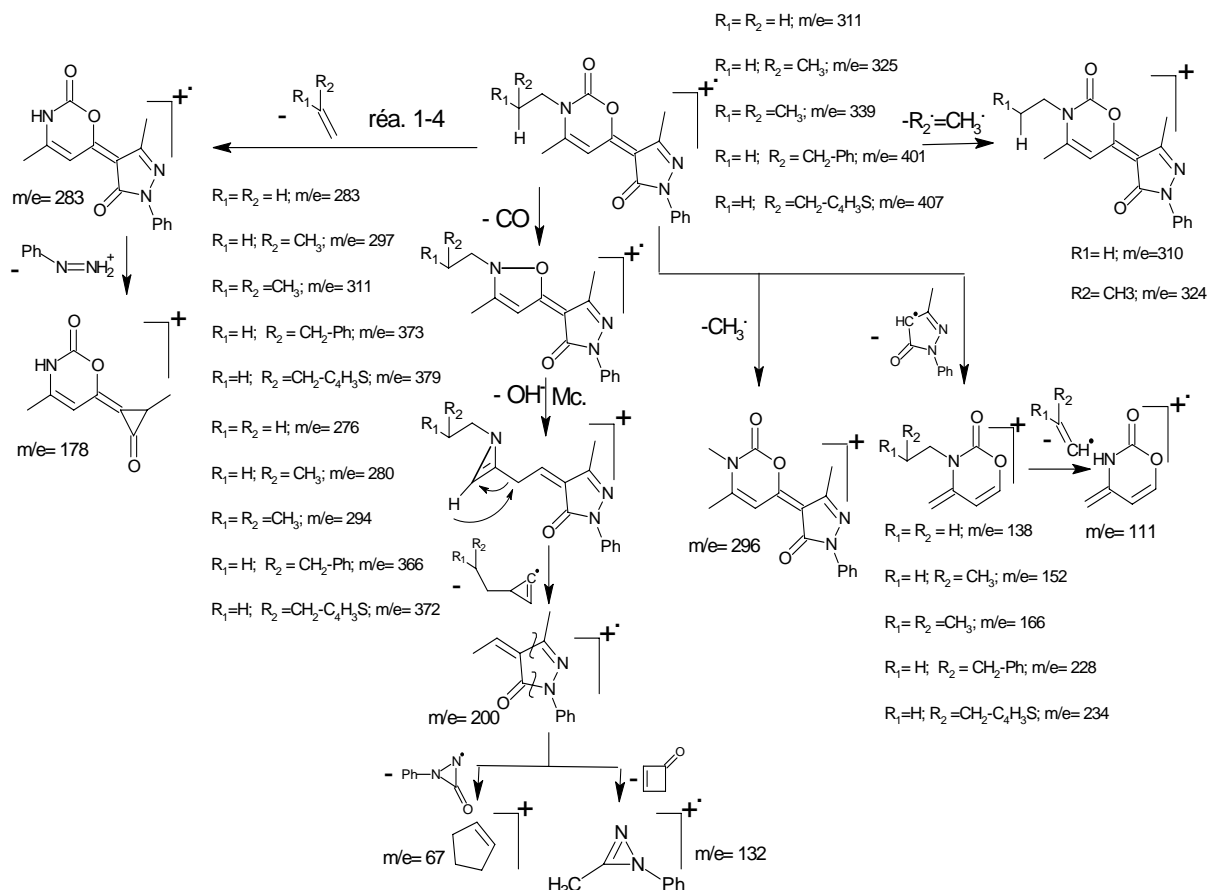
D'autre part la comparaison du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du produit de départ **41** avec le composé d'arrivé **42** révèle l'absence sur ce dernier du signal correspondant au carbone du carbonyle à 182-185 confirmant ainsi son engagement dans la réaction de cyclisation.

### II.3.3 Spectrométrie de masse.

L'interprétation des spectres obtenus par spectrométrie de masse en impact électronique à 70eV indique pour tous les composés **42** la présence de l'ion moléculaire confirmant sans ambiguïté la structure. D'autre part ces derniers montrent que le mode de fragmentation diffère lorsqu'on passe d'un dérivé **42** où l'azote porte un groupement aromatique à un analogue N-substitué par un groupement aliphatique. La coexistence des deux noyaux oxazinone et pyrazole au sein de la structure **42** conduit à plusieurs voies de fragmentation possibles illustrées sur les schémas II-3 (R = aromatique) et II-4 (R = aliphatique).

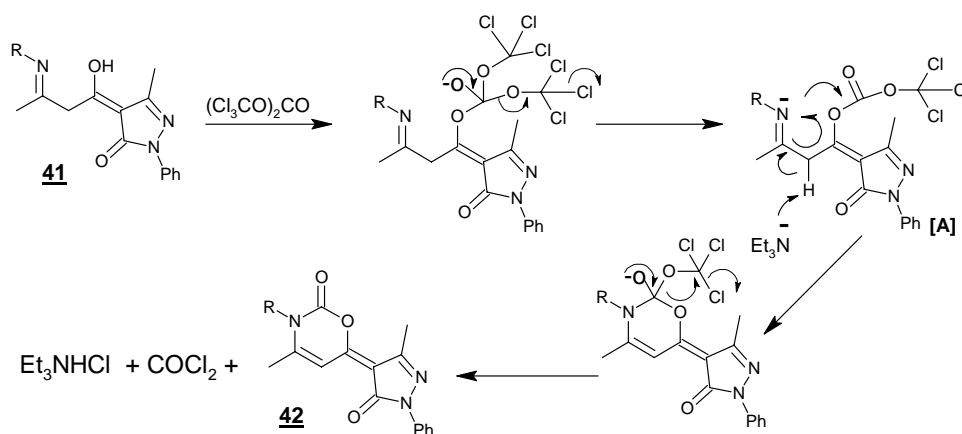


**Schéma II-3** Mode de fragmentation des dérivés N-Alkyl 42



**Schéma II-4** Mode de fragmentation des dérivés N-Aryl **42**

L'analyse des résultats spectroscopiques des 1,3-pyrazoloxazinones nous permet de proposer le mécanisme réactionnel ci-dessous (schéma II-5) :



**Schéma II-5**

La réaction est amorcée par l'attaque du doublet libre de l'oxygène du précurseur **41** sur le triphosgène. L'attaque du doublet libre de l'azote de l'imine sur le carbonyle du deuxième intermédiaire [A] formé suivie de l'élimination de phosgène ( $\text{COCl}_2$ ) permet la cyclisation de ce dernier en structure pyrazoloxazinones.

## **II.4 Evaluation pharmacologique des 1,3 -pyrazoloxazinones 42.**

A travers le bref survol bibliographique des propriétés biologiques des oxazinones, il ressort que les dérivés pyrazoloxazinones synthétisés au cours de ce travail présentent l'avantage de posséder simultanément les unités structurales oxazinone et pyrazole. Ces deux noyaux sont susceptibles d'induire des propriétés biologiques importantes et accroître ainsi les possibilités de ciblage.

Ce travail réalisé grâce au concours du professeur Geronikaki A. de l'université de Salonique (Grèce) avait pour objectif d'évaluer l'activité biologique des dérivés oxazinones 42(tableau II-1) que nous avons synthétisés. Sur la base de l'approche "in silico" qui utilise des logiciels de prédictions de spectres d'activités des substances, PASS "Prediction of Activity Spectra for Substances" [29] de nouvelles actions biologiques peuvent être trouvées pour ces structures originales. Leurs propriétés peuvent en faire ensuite des candidats potentiels pour une évaluation "in vitro" de leur effet anti-inflammatoire qui est relié à l'action inhibitrice de la cyclooxygénase. Ce sont ces deux aspects qui nous ont intéressés plus particulièrement et que nous avons essayé de connaître.

### **II.4.1. Prédiction des activités biologiques des structures 42.**

Nous nous proposons de faire une brève présentation de la méthode PASS avant d'aborder la discussion des résultats.

#### **II.4.1.1. Principe de la technique PASS :**

L'agencement et le type d'atomes qui constituent une molécule confèrent à celle-ci ses propriétés intrinsèques. L'approche PASS constitue un puissant outil de prédiction de propriétés pharmacologiques, elle repose essentiellement sur une analyse consistante de la relation structure-activité (RSA) dans un essai hétérogène mis en place actuellement et incluant un nombre de composés biologiquement actifs de l'ordre de 60.000, provenant de diverses séries chimiques testant environ 4500 types d'activités biologiques. Le principe est de comparer la structure du nouveau composé à tester avec les structures de substances dont l'activité biologique est bien connue.

A partir du moment où seule la formule chimique d'un composé suffit pour obtenir les prédictions PASS, cette approche pourrait être utilisée à des phases précoces de l'investigation des propriétés biologiques. L'importance de l'approche PASS est démontrée

par l'existence de plusieurs exemples de l'utilisation de cette dernière dans la découverte de nouveaux agents pharmacologiques actifs [30].

En raison de l'extraordinaire capacité et de la facilité de la technique PASS à déterminer les propriétés biologiques, nous l'avons appliqué aux pyrazolo-oxazinone (thione) dans le but d'identifier de possibles activités pharmacologiques qui pourraient être confirmées par des tests expérimentaux.

#### **II.4.1.2. Approche mathématique de la technique de prédiction PASS :**

L'expression mathématique obtenue en corrélant l'activité biologique d'une substance avec la structure chimique de celle-ci  $\text{Activité} = f(\text{structure})$  est utilisée comme moyen prédictif de la réponse biologique du produit à tester.

#### **Les spectres d'activité**

Ils sont présentés sous la forme d'une liste d'activités (tableau.II-3), pour lesquelles les valeurs appropriées de la probabilité d'être révélée  $P_a$  et la probabilité de ne pas être révélée  $P_i$  sont calculées.

Les probabilités  $P_a$  et  $P_i$  sont indépendantes et leurs valeurs varient de 0 à 1.

Le résultat de la prédiction est validé à la planification tout en tenant compte d'autres facteurs concernant tout particulièrement le caractère novateur de la substance et si celle-ci se prête facilement aux tests expérimentaux.

Par défaut la valeur  $P_a = P_i$  est choisie comme valeur seuil, par conséquent tous les composés avec un  $P_a > P_i$  sont supposés actifs.

L'autre critère de sélection est l'originalité du produit, si la valeur de  $P_a$  est élevée il est probable qu'on puisse trouver de proches analogues, de substances biologiquement actives connues parmi les composés testés.

A titre d'exemple :

-Si  $P_a > 0,7$ , la chance de trouver une activité est élevée mais dans certains cas, il peut arriver qu'il soit très proche d'un agent pharmaceutique.

-Si le  $0,5 < P_a < 0,7$  les chances de trouver une activité est moindre mais le composé ne sera pas aussi proche des substances pharmaceutiques déjà connues.

.Si  $P_a < 0,5$ . Les chances de trouver une activité sont encore plus amoindries, mais si l'activité est confirmée, le composé peut se révéler être une nouvelle entité chimique.

### II.4.1.3 Résultats de l'évaluation « in silico ».

L'évaluation « in silico » des structures synthétisés a été réalisée en leur appliquant l'approche PASS qui utilise le logiciel Pharma Expert [31] pour le calcul du nombre d'activités prédites correspondant à différentes valeurs de probabilité Pa.

#### II.4.1.3.1. Interprétation des résultats.

Les résultats obtenus indiquent que les produits étudiés peuvent exprimer un grand nombre d'activités biologiques : 327 types d'activités avec  $P_a > 0,3$  ; 98 types avec  $P_a > 0,5$  et 30 avec  $P_a > 0,7$ .

En tenant compte des valeurs de Pa à choisir pour l'interprétation des résultats de l'approche PASS précédemment développée, nous avons sélectionné les activités prédites pour les composés testés avec une probabilité supérieure à 0,5. Les données obtenues sont rassemblées dans le tableau II-3. Le rang reflète la position de l'activité biologique prédite dans la liste de toutes les activités et N correspond au nombre de dérivés 42 (tableau.II-1) pour lesquels une activité particulière est prédite.

**Tableau.II-3** : Analyse des prédictions des activités biologiques par Pharma Expert ( $P_a > 0,5$ ).

Rang	N	Type d'activité
1	11	Traitement de la sclérose amyotrophique
2	11	Analgésique
3	11	Analgésique non opioïde
4	11	Antiépileptique
5	11	Anti-inflammatoire
6	11	Anxiolytique
7	11	Traitement des désordres cognitifs
8	11	Antagoniste du facteur de libération de l'hormone corticotrophine
9	11	Substrat de l'enzyme CYP2A1
10	11	Substrat de l'enzyme CYP2A2
11	11	Neuroprotecteur
12	11	Noologique
13	11	Psycho tropique
14	11	Traitement du rejet de greffe

15	10	Anticonvulsique
16	9	Antipyrétique
17	9	Inhibiteur de la libération des médiateurs
18	9	Antagoniste du facteur TNF
19	8	Antithrombocylopenique
20	8	Facteur neurotrophe
21	6	Anti-ischémique
22	5	Inhibiteur de la cyclooxygénase 1
23	4	Inhibiteur de la cyclooxygénase
24	3	Anti-asthmatique
70	1	Immunomodulateur
98	1	Traitement des troubles urologiques

Comme nous pouvons le constater, les types d'activités biologiques les plus fréquemment prédits sont : le traitement de la sclérose amyotrophique latérale, analgésique, analgésique non opioïde ; antiépileptique, anti-inflammatoire, anxiolytique, traitement des troubles cognitifs, antagoniste du facteur corticotrope, substrat des enzymes CYP2A1 et CYP2A2, neuroprotecteur, nootropique, psychotropique, inhibiteur de l'enzyme cyclooxygénase 1, etc...

Nous noterons que les types d'activités qui sont prédits pour plus de 2/3 de tous les composés de la série peuvent être considérés comme «spécifiques». Par contre l'activité antiasthmatique (rang 24) et les autres activités de rang plus élevés sont jugées de faibles importances. D'autre part l'utilisation de Pharma Expert permet aussi, pour les produits testés, l'accès aux mécanismes d'action probables des effets pharmacothérapeutiques spécifiques prédits avec une probabilité  $P_a > 0,5$ . tableau II- 4.

**Tableau II- 4** : Mécanismes d’actions des effets pharmacothérapeutiques prédits avec Pa > 0,5 pour les dérivés **42** (tb.II-3).

Effet pharmacothérapeutique	Mécanisme d’action	Dérivés
Traitement de la sclérose amyotrophique	Affinité pour le facteur de Croissance nerveuse NGF	<b>42a ; 42b ; 42c</b>
	Affinité pour le facteur neurotrophique	<b>42a ; 42b ; 42c 42e; 42g ; 42h 42m ; 42j</b>
Nootropique	Affinité pour le facteur de Croissance nerveuse NGF	<b>42a -42 c</b>
Anti-inflammatoire	Inhibiteur de la cyclooxygénase 1	<b>42g ; 42h ; 42i ; 42j ; 42 k</b>
	Inhibiteur de la cyclooxygénase	<b>42g - 42k</b>
	Antagoniste de prostaglandines	<b>42 j</b>
	Antagoniste du facteur nécrosant des tumeurs TNF $\alpha$	<b>42a – 42c 42e ; 42g ; 42h ; 42i ; 42j ; 42m</b>
Analgésique	Inhibiteur COX1	<b>42g ; 42h ; 42i 42j ; 42 k</b>
	Inhibiteur COX	<b>42g ; 42h ; 42i 42j</b>
	Antagoniste de prostaglandines	<b>42j</b>
	Antagoniste de prostaglandines E1	<b>42f</b>
	Antagoniste du facteur nécrosant des tumeurs TNF $\alpha$	<b>42a – 42c 42e ; 42g ; 42h ; 42i ; 42j ; 42m</b>
Anxiolytique	Antagoniste du facteur de libération de la corticotrophine	<b>42a - 42 m</b>

Ainsi l’étude ayant porté sur la prédiction du spectre des activités biologiques des oxazinones par la méthode PASS et leur analyse via le programme Pharma Expert a montré que l’on peut accéder à l’estimation du potentiel pharmacothérapeutique, aux mécanismes d’action au niveau de la cible biologique (enzymes, récepteurs ...) ainsi qu’aux informations concernant l’interaction enzymes- métabolisme des molécules bioactives.

#### **II.4.2 Evaluation in vitro du potentiel anti-inflammatoire des oxazinones 42.**

L’évaluation de l’effet anti-inflammatoire des dérivés oxazinones issues de cette étude a été effectuée in vitro sur l’action inhibitrice de l’enzyme cible, la cyclooxygénase. Afin de comprendre le mécanisme d’action des agents anti-inflammatoires nous nous proposons de décrire de façon succincte la cyclooxygénase et son implication dans le processus inflammatoire.

#### **II.4.2.1. L'inflammation : Définition**

La réaction inflammatoire est un des modes de réponses les plus fréquents de l'organisme face à une agression. Elle peut relever de nombreuses causes : infectieuses, immunologiques, tumorales, traumatismes physiques ou chimiques. Elle se traduit par les symptômes suivants : douleur, rougeurs, chaleur et tuméfaction et met en jeu des médiateurs biologiques responsables du processus inflammatoire, qui sont entre autre, les prostaglandines proinflammatoires.

#### **II.4.2.2. Les prostaglandines :**

Les prostaglandines ( $PGE_2$ ,  $PGF_2$ ,  $PGI_2$ ) sont impliquées dans plusieurs fonctions biologiques normales mais également dans l'inflammation, la fièvre, la douleur et la polyarthrite rhumatoïde [32]. Elles sont issues de la transformation de l'acide arachidonique sous l'action d'une enzyme : la cyclooxygénase (COX).

Lors de situations pathologiques, les prostaglandines sont accumulées anormalement sous l'effet d'un stimulus proinflammatoire et génèrent alors la réaction inflammatoire. Cette surproduction de prostaglandines est due à l'action de l'isoforme COX 2.

#### **II.4.2.3. Les différents isoformes de la cyclooxygénase**

La cyclooxygénase est une enzyme présente dans toutes les cellules de l'organisme sauf dans les globules rouges matures.

Il existe trois isoformes distincts de la cyclooxygénase : la COX 1 et la COX 2 pouvant être distinguées par leur conformation, leur site d'action et sont codées par des gènes différents [33] Des études ont mis en évidence une nouvelle isoenzyme constitutive, la cyclooxygénase 3 (COX 3), exprimée chez l'homme essentiellement dans le cerveau [34].

##### La COX 1 est dite constitutive :

Physiquement présente dans la plupart des tissus, elle est exprimée dans le rein, le tube digestif, la rate. Mais en partie elle est aussi induite de façon relevante dans des réactions inflammatoires.

##### La COX 2 est dite inductible :

Elle est produite au niveau des sites inflammatoires sous l'influence de différents facteurs. Néanmoins il existe aussi des COX 2 constitutives dans le cerveau, le rein et l'estomac.

#### **II.4.2.4. Les anti-inflammatoires et mode d'action.**

On distingue deux grandes catégories d'anti-inflammatoires :

- Les anti-inflammatoires stéroïdiens, dont la structure dérive d'une hormone la cortisone (AIS).

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui nous intéressent, constituent la classe médicamenteuse de la pharmacopée la plus prescrite de par le monde [35]. Ils sont le pivot du traitement de la douleur, de l'inflammation et des rhumatismes.

Les AINS, famille hétérogène de composés chimiquement très différents, sont des produits de synthèse regroupés selon leur appartenance chimique : les salicylés, les pyrazoles, les oxicams, les dérivés phenotiaziniques etc...

Un des AINS les plus anciens et le plus connu est l'acide acetylsalicylique qui est entré dans la pharmacopée sous le nom commercial d'Aspirine en 1899 et occupe de nos jours une place de choix. Le mécanisme d'action principal des AINS a été découvert par Vane [36], ils agissent en bloquant la biosynthèse des prostaglandines par inhibition de l'enzyme clé : la cyclooxygénase (COX1 et COX2). Les AINS sont des substances ayant un effet pharmacodynamique triple : anti-inflammatoire, anti-pyrétique et analgésique.

#### **II.4.3 Résultats de l'évaluation "in vitro" de l'effet inhibiteur de la cyclooxygénase (effet anti-inflammatoire).**

En nous basant sur le fait que les onze composés ont été prédits comme agents potentiellement anti-inflammatoires, analgésiques et que la moitié de ces derniers inhibent l'isoenzyme cyclooxygénase1 (COX-1) avec une probabilité  $P_{a>0.5}$ , nous avons choisi d'évaluer la capacité inhibitrice de huit des composés synthétisés vis à vis de la COX1.

**Tableau II.5 :** Données expérimentales des composés testés.

<b>composé</b>	<b>% Inhibition de COX1</b>	<b>IC<sub>50</sub> μM</b>
<b>42a</b>	0,0	—
<b>42b</b>	16,0	—
<b>42e</b>	18,0	—
<b>42g</b>	61,8	79,4
<b>42h</b>	54,6	91,2
<b>42i</b>	22,6	269
<b>42j</b>	21,9	251
<b>42k</b>	15,0	—
<b>Naproxen</b>	39,3	

L'activité des composés sur la cyclooxygénase 1 est mesurée en utilisant une isoenzyme COX-1 ovine incluse dans un kit de test d'évaluation d'inhibition de la cyclooxygénase [37]. Chaque test est effectué trois fois afin de confirmer les valeurs obtenues. Les résultats de cette étude sont reportés dans le tableau II.5.

Comme le montre ce dernier, deux paramètres ont été pris en considération.

- Le pourcentage d'inhibition de la COX1, par rapport à la molécule témoin dans notre cas, le Naproxen.

-La  $IC_{50}$  : représentant la concentration (dite inhibitrice) d'une substance médicamenteuse nécessaire pour réduire l'activité de la COX 1 de 50%, elle s'exprime généralement en  $\mu M$  et elle est inversement proportionnelle au pouvoir inhibant de la substance. Les valeurs des  $IC_{50}$  ont été calculées pour la plupart des composés actifs.

#### II.4.3.1 Interprétation des résultats.

Nous constatons que le composé **42a** n'a aucun effet inhibiteur. Dans les mêmes conditions opératoires, par comparaison avec le composé témoin le Naproxen (inhibition : 39.3%) deux des composés testés le **42g** et **42h**, ont montré une activité inhibitrice plus importante. Il ressort des résultats obtenus que la présence des groupements  $R = C_6H_5$  et  $R = p-CH_3C_6H_5$  sur l'azote du cycle oxazinone favorise l'action inhibitrice (inhibition : 61,8%,  $IC_{50}=79.4 \mu M$  et 54.6%,  $IC_{50}=91.2 \mu M$ ) respectivement.

Nous observons une perte totale de l'activité inhibitrice pour  $R = C_2H_5$  (0 %) et une diminution de celle-ci lorsque l'azote est substitué par  $R = n$ -propyl. L'introduction des substituants  $p-OCH_3$  (**42i**),  $p-Cl$  (**42j**) et  $p-Br$  (**42k**) réduisent aussi le pouvoir inhibiteur à 22,6%, 21,9% et 15%. Le remplacement du groupement phényle (**42g**) par un benzyle (**42e**) induit aussi une diminution de la capacité inhibitrice à 18%.

Les quatre composés (**42g - 42j**) exprimant la meilleure action inhibitrice, comptent parmi les cinq produits prédits être inhibiteurs de la COX1 avec une probabilité  $Pa > 0.5$ .

Le programme PASS associé au logiciel Pharma Expert ont prédit avec succès l'action inhibitrice de la COX 1 des composés testés qui a été confirmé par des tests pharmacologiques ce qui conforte l'efficacité et la précision de cette méthode.

**En conclusion** les syntons pyrazoloenaminones préparés à partir de matière première à bas prix (DHA, phenylhydrazine, monoamines) ont ouvert l'accès aux structures 1,3-pyrazoloxazines-2-ones. L'évaluation in silico de ces dernières a dégagé diverses activités biologiques intéressantes. Parmi les huit composés soumis aux tests biologiques, cinq ont révélé un effet anti-inflammatoire potentiel impliquant l'inhibition de la COX1.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 300MHz, les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS (référence interne). Les conventions sont les suivantes : s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet .Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  ont été effectués en J modulé sur un spectromètre Bruker AC à 75 MHz. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV. Les points de fusion sont pris à l'aide d'un appareil Buchi 512. Les analyses élémentaires ont été effectuées à l'INP-ENSI (Toulouse).

### Procédé d'obtention de la structure 42.

A (5 mmol, 1eq) de composé 41 et (10 mmol, 2 eq) de triéthylamine dans 40 mL de dichloromethane, on additionne lentement goutte à goutte (20 min) à 0° C, sous agitation magnétique une solution de triphosgène (1.66 mmol dans 10mL du même solvant). Le mélange revenu à température ambiante est laissé sous agitation pendant 48 heures. A la fin de la réaction suivie par CCM la solution est extraite à l'eau et au dichloromethane (3x 30mL). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, et recristallisation on obtient un solide.

- La réaction réalisée dans les mêmes conditions mais sous atmosphère d'argon a légèrement amélioré les rendements.

### **3-ethyl-4-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-1H-4-pyrazolyliden)-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (42a).**

Rendement: 78%; recristallisation dans l'éthanol; PF: 213 °C;

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\delta$  ppm): 1.41 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 2.57 (s, 3H,  $\text{C}=\text{CCH}_3$ ), 2.65 (s, 3H,  $\text{N}=\text{CCH}_3$ ), 3.56 (q, 2H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 5.30 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.28-7.97 (m, 5H, 1Ar).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\delta$  ppm): 14.0 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 14.4 ( $\text{C}_3'\text{-CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{C}_4\text{-CH}_3$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 96.5 ( $\text{C}_5$ ), 100.1 ( $\text{C}_4'$ ), 120.8, 128.8, 129.3, 137.2, (C-arom), 145.1 ( $\text{C}_3'$ ), 147.3 ( $\text{C}_4$ ), 154.0 ( $\text{C}_2$ ), 158.5 ( $\text{C}_6$ ), 165 (C=O).

**S.M.** (IE, 70eV) m/z 311 (ion moléculaire)

**Analyse Centésimale:** ( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ ): Calculée : C, 71.30; H, 5.46; N, 10.85.

Trouvée : C, 71.20; H, 5.39; N, 10.79.

**4-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-1H-4-pyrazolyliden)-3-propyl-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (42b).**

Rendement: 76%; recristallisation dans l'éthanol; PF: 217°C;

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.08 (t, 3H, J=7.3, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.74-1.79 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.57(s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.64 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 3.45-3.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 5.31 (s, 1H, C=CH), 7.28-7.87 (m, 5H, 1Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 11.5 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.0 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 18.4 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 46.1 (N-CH<sub>2</sub>), 97.0 (C<sub>5</sub>), 100.5 (C<sub>4</sub>'), 120.9, 126.8, 129.3, 137.2 (C-arom), 145.1 (C<sub>3</sub>'), 147.3 (C<sub>4</sub>), 155.0 (C<sub>2</sub>), 159.0 (C<sub>6</sub>), 165.2 (C=O).

**S.M** (IE ,70eV) m/z 325 (ion moléculaire)

**Analyse Centésimale:** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): Calculée : C, 71.80; H, 5.77; N, 10.47.

Trouvée: C, 71.77; H, 5.70; N, 10.40.

**3-isobutyl-4-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-1H-4-pyrazolyliden)-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (42c).**

Rendement: 74% ; recristallisation dans l'éthanol ; PF : 210°C;

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.08 (d, 6H, J=7 Hz, CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.04 (m, 1H, CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.56 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.64 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 3.33 (d, 2H, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>N), 5.32 (s, 1H, C=CH), 7.28-7.87 (m, 5H, 1Ar)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, δ ppm): 14.0 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 18.5 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.2 (CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.6((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH), 51.9 (N-CH<sub>2</sub>), 97.2 (C<sub>5</sub>), 101.0 (C<sub>4</sub>'), 120.8, 126.8, 129.3, 137.2 (Carom), 145.2 (C<sub>3</sub>'), 147.4 (C<sub>4</sub>), 155.5 (C<sub>2</sub>), 159.5 (C<sub>6</sub>), 165 (C=O).

**S.M** (IE ,70eV) m/z 339 (ion moléculaire)

**Analyse Centésimale:** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): Calculée : C, 72.27; H, 6.06; N, 10.10.

Trouvée: C, 72.20; H, 6.00; N, 10.01.

**3-benzyl-4-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-1H-4-pyrazolyliden)-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (42e).**

Rendement: 72%; recristallisation dans l'éthanol; PF: 224°C;

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, δ ppm): 2.61 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.71 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 4.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.31 (s, 1H, C=CH), 6.93-7.54 (m, 10H, 2Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, δ ppm): 13.8 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 20.1 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 97.5 (C<sub>5</sub>), 105.0 (C<sub>4</sub>'), 122.4, 128.3, 129.1, 129.2, 129.5, 130.0, 134.6, 144.2 (C-arom), 145.6 (C<sub>3</sub>'), 149.3 (C<sub>4</sub>), 156 (C<sub>2</sub>), 158.4 (C<sub>6</sub>), 166.5 (C=O).

**S.M.** (IE, 70eV) m/z: 373 (ion moléculaire)

**Analyse Centésimale:** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): Calculée : C, 70.67; H, 5.13; N, 11.25.

Trouvée: C, 70.72; H, 5.09; N, 11.21.

**4-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-1H-4-pyrazolylden)-3-(2-thienylmethyl)-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (42f).**

Rendement: 71%; recristallisation dans l'éthanol; PF: 236°C;

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, δ ppm): 2.59 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.70 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 5.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.32 (s, 1H, C=CH), 6.93-7.54 (m, 8H, 2Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, δ ppm): 13.7 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 20.1 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 44.8 (CH<sub>2</sub>), 98.0 (C<sub>5</sub>), 104.0 (C<sub>4</sub>'), 121.9, 127.4, 127.7, 127.9, 129.9, 130.3, 138.9, 140.8 (C-arom), 145.4 (C<sub>3</sub>'), 148.5 (C<sub>4</sub>), 156.0 (C<sub>2</sub>), 158.5 (C<sub>6</sub>), 166.0 (C=O).

**S.M.** (IE, 70eV) m/z 379 (ion moléculaire).

**Analyse Centésimale:** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): Calculée : C, 63.31; H, 4.52; N, 11.07.

Trouvée: C, 63.27; H, 4.57; N, 11.01.

**4-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-1H-4-pyrazolylden)-3-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (42g).**

Rendement: 82%; recristallisation dans l'éthanol; PF: 228 °C;

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.05 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.56 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 5.31 (s, 1H, C=CH), 7.23-7.77 (m, 10H, 2Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 16.7 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 21.4 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 98.1 (C<sub>5</sub>), 101.7 (C<sub>4</sub>'), 121.5, 126.5, 128.0, 129.0, 129.5, 129.8, 133.0, 137.9 (C-arom), 145.4 (C<sub>3</sub>'), 149.1 (C<sub>4</sub>), 154.5 (C<sub>2</sub>), 159.2 (C<sub>6</sub>), 164.0 (C=O).

**S.M.** (IE, 70eV) m/z 359 (ion moléculaire).

**Analyse Centésimale:** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): Calculée : C, 70.18; H, 4.77; N, 11.69.

Trouvée: C, 70.10; H, 4.72; N, 11.64.

**4-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-1H-4-pyrazolylden)-3-(4-methylphenyl)-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (42h).**

Rendement: 85%; recristallisation dans l'éthanol; PF: 220°C;

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.09(s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.54 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 2.61 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 5.39 (s, 1H, C=CH), 7.14-7.99 (m, 9H, 2Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 17.0 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 21.1 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 21.2 (Ar-CH<sub>3</sub>), 97.8 (C<sub>5</sub>), 102.7 (C<sub>4</sub>'), 120.1, 125.4, 127.4, 128.9, 130.3, 132.7, 138.0, 140.7, (C-arom), 145.8 (C<sub>3</sub>'), 148.2 (C<sub>4</sub>), 155.6 (C<sub>2</sub>), 158.2 (C<sub>6</sub>), 164.6 (C=O).

**S.M.** (IE, 70eV) m/z 373 (ion moléculaire)

**Analyse Centésimale:** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): Calculée : C, 70.67; H, 5.13; N, 11.25.

Trouvée: C, 70.69; H, 5.09; N, 11.19.

**3-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-1H-4-pyrazolyliden)-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (42i).**

Rendement: 84%; recristallisation dans l'éthanol; PF: 214°C;

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.96 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 5.31 (s, 1H, C=CH), 6.95-7.98 (m, 9H, 2Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 17.2 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 21.2 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 55.6 (O-CH<sub>3</sub>), 97.7 (C<sub>5</sub>), 102.7 (C<sub>4</sub>'), 115.3, 118.9, 124.4, 127.4, 128.7, 128.9, 138.8, 160.5, (C-arom), 146.2 (C<sub>3</sub>'), 147.5 (C<sub>4</sub>), 154.0 (C<sub>2</sub>), 160.1 (C<sub>6</sub>), 164.7 (C=O).

**S.M.** (IE, 70eV) m/z 389 (ion moléculaire)

**Analyse Centésimale:** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): Calculée : C, 67.86; H, 4.92; N, 10.79.

Trouvée: C, 67.76; H, 4.80; N, 10.71.

**3-(4-chlorophenyl)-4-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-1H-4-pyrazolyliden)-3-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (42j).**

Rendement: 72%; recristallisation dans l'éthanol; PF: 234°C;

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, δ ppm): 2.23 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.73 (s, 3H, N=C-CH<sub>3</sub>), 5.31 (s, 1H, C=CH), 7.14-7.86 (m, 9H, 2Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, δ ppm): 15.1 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 22.3 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 97.3 (C<sub>5</sub>), 100.0 (C<sub>4</sub>'), 120.3, 122.1, 123.6, 126.7, 129.9, 128.5, 132.1, 141.5, (C-arom), 146.2 (C<sub>3</sub>'), 149.0 (C<sub>4</sub>), 156.0 (C<sub>2</sub>), 161.0 (C<sub>6</sub>), 165.0 (C=O).

**S.M.** (IE, 70eV) m/z: 393 (ion moléculaire)

**Analyse Centésimale:** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): Calculée : C, 64.05; H, 4.09; N, 10.67.

Trouvée: C, 64.03; H, 4.12; N, 10.70.

**3-(4-bromophenyl)-4-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-1H-4-pyrazolyliden)-3-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-2-one (42k).**

Rendement: 72 %; recristallisation dans l'éthanol; PF: 230°C;

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, δ ppm): 2.28 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.74 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 5.31 (s, 1H, C=CH), 7.09-7.69 (m, 9H, 2Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, δ ppm): 15.4 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 22.9 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 97.2 (C<sub>5</sub>), 100.1 (C<sub>4</sub>'), 122.4, 123.2, 124.7, 126.4, 128.8, 129.8, 133.5, 135.3, (C-arom), 146.2 (C<sub>3</sub>'), 149.0 (C<sub>4</sub>), 155.7 (C<sub>2</sub>), 161.2 (C<sub>6</sub>), 166.0 (C=O).

**S.M.** (IE, 70eV) m/z 439 (ion moléculaire)

**Analyse Centésimale:** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): Calculée : C, 57.55; H, 3.68; N, 9.59.

Trouvée: C, 57.49; H, 3.59; N, 9.54.

#### **4-[4-methyl-6-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-1H-4-pyrazolyliden)-2-oxo-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazin-3-yl]phenylacetate (42m).**

Rendement: 70%; recristallisation dans l'éthanol; PF: 216°C;

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.91 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.50 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.30 (s, 1H, C=CH), 7.14-8.24 (m, 9H, 2Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 17.2 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 21.0 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 52.6 (O-CH<sub>3</sub>), 98.0 (C<sub>5</sub>), 103.2 (C<sub>4</sub>'), 118.9, 124.5, 128.2, 128.7, 131.4, 131.9, 138.7, 139.2 (C-arom), 145.5 (C<sub>3</sub>'), 147.4 (C<sub>4</sub>), 152.3 (C<sub>2</sub>), 159.8 (C<sub>6</sub>), 164.5 (C=O), 165.6 (CH<sub>3</sub>O-C=O)..

**S.M.** (IE, 70eV) m/z 417 (ion moléculaire)

**Analyse Centésimale:** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>): Calculée : C, 66.18; H, 4.59; N, 10.07.

Trouvée: C, 66.12; H, 4.49; N, 10.01.

#### **Protocole expérimental des tests biologiques.**

L'activité des composés sur la COX-1 est mesurée en utilisant une isoenzyme COX-1 ovine incluse dans le kit du test d'évaluation de l'inhibition de la cyclooxygénase fourni par Cayman (Cayman Chemical.Co., Ann Arbor, MI, USA)

Le test mesure directement les prostaglandines PGF<sub>2</sub>α produites en réduisant par SnCl<sub>2</sub> les prostaglandines PGH<sub>2</sub> issues de la cyclooxygénase. La production de prostanoides (PGF<sub>2</sub>α) est quantifiée par immunodosage enzymatique en utilisant un anticorps largement spécifique qui se lie à tous les principaux composés de prostaglandines [37].

L'acide arachidonique est ajouté au mélange réactionnel à une concentration finale de 0,1μM. Les composés à tester sont ajoutés à une concentration finale de 100μM sauf indication différente mentionnée. Le Naproxen utilisé comme témoin positif (ou référence) est ajouté au mélange réactionnel à la même concentration 100μM que les composés à tester.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1]- a) K. Afarinkia, A. Bahar, J. Neuss, A. Ruggiero, *Tetrahedron lett.*, **45**, 3995, **2004**. b) B. P. Medaer, G. J. Hoornaert, *Tetraherdon*, **55**, 3987, **1999**
- [2]- M. Amari, *Thèse de doctorat d'état*, USTHB, Alger, **2003**.
- [3]- S. K. Sengupta, D. H. Trites, M. S. Madhavarao and W. R. Beltz, *J. Med. Chem.*, 22(7), 797, **1979**.
- [4]- S.M. Kupchan, A. T.Snedden, A. R. Branfman , G. A. Howie , L. I. Rebhun, W. E. McIvor, R. W. Wang and T. C. Schaintman, *J. Med. Chem.*, 21, 31, **1978**.
- [5]- J.C. Kern, E. A. Terefenko, A. Fensome, R. Unwalla, J. Wrobel, Y. Zhu, J. Cohen, R. Winneker, Z. Zhang, P. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, **17**, 189.
- [6]- A. Bolognese, G. Correale, M. Manfra, A. Lavecchia, O. Mazzoni, E. Novellino, V. Barone, P. La Colla, R. Loddo, *J. Med. Chem.* **2002**, **45**, 5217.
- [7]- a) R. L. Jarvest, S. C. Connor, J. G. Gorniak, L. J. Jennings, H. T. Serafinowska, A. West, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, **7**, 1733. b) N. A. Abood, L. A. Schretzman, D. L. Flynn, K. A. Houseman, A. J. Wittwer, V. M. Dilworth, P. J. Hippenmeyer, B. C. Holwerda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, **7**, 2105.
- [8]- P.W. Hsieh, T. L. Hwang, C. C. Wu, F. R. Chang, T. W. Wang, Y. C. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, **15**, 2786.
- [9]- K. Waisser, J. Gregor, L. Kubiková, V. Klimešová, J. Kuneš, M. Máchaček, J. Kaustová, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, **35**, 733.
- [10]- a) P. W. Hsieh, F. R. Chang, C. H. Chang, P. W. Cheng, L. C. Chiang, F. L. Zeng, K. H. Lin, Y. C. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, **14**, 4751. b) T. B. Jr. Lanni, K. L. Greene, C. N. Koltz , K. S. Para , M. Visnick, J. L. Mobley, D. T. Dudley, T. J. Baginsk, M. B. Liimatta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 756, **2007**.
- [11]- G. R. Madhavan, R. Chakrabarti, K. A. Reddy, B. M. Rajesh, V. Balaju, P. B. Rao, R. Rajagopalan, J. Iqbal, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, **14**, 584.
- [12]- S. Wong, S. J. Lee, M.R. Fuerson, J. Proch, T. A. Miskowski, B. S. Rigby, S. J. Schmolka, R.W. Vaismith, D. C. Kreutzer, R. Lindquist, *Agents actions*, **1992**, **37**, 90.
- [13]- E. Colson, J. Wallach, M. Hauteville, *Biochimie*, **2005**, **87**, 223.
- [14]- P. J. Atkinson, S. M. Bromidge, M. S. Duxon, L. M. Gaster, M. S Hadley, B.Hammond, C. N. Johnson, D. N. Middlemiss, S. E. North, G. W. Price, H. K. Rami, G.

- J. Riley, C. M. Scott, T. E. Shaw, K. R. Starr, G. Stemp, K. M. Thewlis, D. R. Thomas, M. Thompson, A. K. K. Vong, J. M. Watson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, **15**, 737.
- [15]- C. C. Wu, T. W. Wang, P. W. Hsieh, Y. C. Wu, *Eur. J. Pharmacol.* , **2005**, **527**, 37.
- [16]- S. D. Young, S.F. Bricher, L. O. Tran, L. S. Payne, W. C. Lumma, T.A. Lyle, J. R. Huff, P. S. Anderson, D. B. Olsen, S. S. Carroll, D. J. Pettibone, J. A. O'Brien, R. G. Ball, S.K. Balani, J. H. Lin, I. W. Chen, W.A. Scheif, V. V. Sardana, W. J. Long, V. W. Brynes, E. A. Emini, *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1995**, **39**, 2602.
- [17]- A. Tinitame, Y. Oyamada, K. Ofuji, Y. Kyoya, K. Suzuki, H. Ito, M. Kawasaki, K. Nagai, M. Wachi, J. Yamagishi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* , **2004**, **14**, 2857.
- [18]- a) A. M. Aisiri, H. M. Faidallah, H. M. Albar, E. M. Sharshira, Heterocyclic communications, **2003**, 9(5), 483. b) A. Kumar, S. Sharma, K. Bajaj, D. Bansal, S. Sharma, K. K. Saxena, S. Lata, B. gupta, V. K. Srivastava, *Ind. J. Chem.*, **42B**,1979. **2003**
- [19]- A. Palomer, F. Cabre, J. Pascual, J. Campos, M. A. Trujillo, A. Entrena, M. A. Gallo, L. Garcia, D. Mauleon, A. Espinosa, *J. Med. Chem.* **2002**, **45**, 1402
- [20]- F. Fulop, K. Pihlaja, I. Huber, G. Bernath, B. Ribar , G. Argay, and A. Kalman, *Tetrahedron*, **48**, 4963, **1992**.
- [21]- M. V. Vork, A.V. Bol'dut, A. N. Chernega, *J. Fluo. Chem*, **116**, 97, **2002**.
- [22]- L. D. S. Yadav, S. Singh, A. Singh, *Tetrahedron. Lett.* **43**, 8551, **2002**.
- [23]-T. Kurtz, K. Widyan, C. Wakendorff, K. Schluter, *Synthesis*, **12**, 1987, **2004**.
- [24]- M. Sosa-Rivadeneira, L. Quintero, C. Anaya de Parrodi, S. Bernès, E. Juaristi, *Arkivok*, **(xi)**, 61, **2003**.
- [25]- O.Arjona, A.G. Csaky, M. C. Murcia, and J. Plumet, *Tetrahedron*, **43**, 6405, **2002**.
- [26]- H. Zuo, L. Meng, M. Ghate, K. H. Hwang, Y. K. Cho, S. Chandrasekhar, Ch. R. Reddy, D. S. Shin, *Tetrahedron. Lett.* **49**, 3827, **2008**.
- [27]- H. Z. Alkathlan, *Tetrahedron*, **59**, 8163, **2003**.
- [28]- N. Bennamane, B. Nedjar-Kolli, Y. Bentarzi, L. Hammal, A. Geronikaki, P. Eleftheriou, A. Lagunin, *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 3059, **2008**.
- [29]- Website: <http://www.ibm.msk.ru/PASS>
- [30]- a) A. Geronikaki, E. Babaev, J. Dearden, W. Dehan, D. Filimonov, I. Galaeva, V. Krachneva, A. Lagunin, F. Macaev, G. Melodavkin, V. Poroikov, V. Saloutin, A. Stepanchikova, T. Voronina, *Bioorg. Med. Chem*, **12**, 6559, **2004**. b) R. K.Goel, V. Kumar, M. P. Mahajan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* , **15**, 2145, **2005**.

- [31]- V. Poroikov, A. Lagunin, D. Filimonov, In: *QSAR and Molecular Modelling in Rational design of Bioactive Molecules*. Esin Aki Sener, Ismail Yalcin, Eds.; CADD & D Society: Ankara, Turkey, p 514, **2005**.
- [32]- P. Needleman, P. Isakson, *J. Rheumatol.* **24**, 6, **1997**
- [33]- a) L. J. Crofford, *J. Rheumatol.* **24** (49), **15**, **1997** b) T. Kosaka, A. Miyata, H. Ihara, *Eur.J. Biochem.*, **221**, 889-897. **1994**.
- [34]- N.V. Chandrasekharan, H. Dai, L.Y. Roos, N.K. Evanson, J. Tomsik, T.S. Elton, D.L. Simons, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **99**, 13926, **2002**
- [35]- J. C. Frolich, *Trends Pharmacol. Sci.* , **18**, 30, **1997**,
- [36]- J. R. Vane, *Nature*, **231**, 232, **1971**
- [37]- G. N. Ziakas, E. A. Rekka, A. M. Gavalas, P. T. Eleftheriou, P.N. Kourounakis, *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 5616, **2006**.

## **Chapitre III**

**Synthèse de nouvelles structures pyrazoloxazin-2-thiones :  
Effet du groupement C=S sur les propriétés biologiques  
des pyrazoloxazin-2-ones**

### III.1 Introduction.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissent par l'inhibition des deux isoformes de la cyclooxygénase COX1 et COX2. Un examen comparatif des résultats de la littérature montre que, malgré le nombre important d'anti-inflammatoires utilisés en thérapeutique, il existe peu de molécules ne présentant pas d'effets secondaires comme par exemple les saignements digestifs, les effets gastrottoxiques dus au blocage spécifique de la COX1 [1] et la tendance pro thrombotique résultant de l'inhibition de la COX2 [2]. La recherche de nouvelles structures potentiellement anti-inflammatoires et ayant moins d'effets indésirables reste donc un problème d'actualité.

Suite au travail rapporté au chapitre précédent, nous développons ici la synthèse de nouvelles structures pyrazoloxazinethiones et examinerons l'effet engendré par la substitution du groupe C=O par son homologue C=S sur les propriétés pharmacologiques déterminées pour les dérivés **42**

### III.2 Rappel bibliographique sur les oxazinethiones

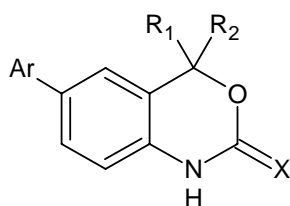
Plusieurs études portant sur l'évaluation d'oxazin-thiones ont montré qu'elles exercent un spectre très large d'activités biologiques et pharmacologiques, comprenant l'effet anti-convulsant [3], antitumoral [45], antimicobactérien [6, 7], et anti-inflammatoire [7,8].

Le remplacement du groupement carbonyle par le thiocarbonyle isostérique a fait augmenter l'activité biologique dans plusieurs cas [9,10].

L'étude de la corrélation structure activité (SAR) [11], menée sur la structure **58** ci-dessous a mis en lumière l'importance des groupements pharmacophores. En effet l'activité de nombreux analogues de cette structure de base est soit induite soit modifiée par l'incorporation d'un nouveau motif ou groupement fonctionnel.

Ainsi l'évaluation de l'activité biologique de cette structure sur le récepteur de la progestérone passe d'un effet potentiellement antagoniste pour le dérivé **58a** (IC<sub>50</sub>=9.3nM) à un effet agoniste inverse pour le dérivé **58b** (EC<sub>50</sub>=1.7nM) dans lequel le groupement carbonyle a été substitué par un thiocarbonyl.

EC<sub>50</sub> : concentration efficace (stimulatrice) générant 50% de l'effet maximal du produit agoniste.

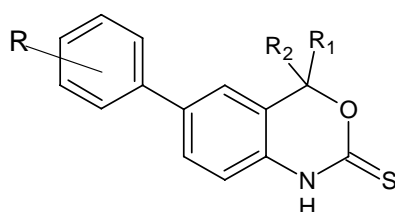


**58**

a: Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> , R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>; X = O

b: Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> , R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>; X = S

D'autre part [12] des modifications portant sur le substituant en position 4 de la structure **59** ont conduit à une augmentation de l'effet agoniste du récepteur de la progestérone. Le dérivé **a** est 300 fois plus actif que **b** alors que l'action du composé **d** est légèrement supérieure à celle de **c**.



**59**

a: R= 3'-F, R<sub>1</sub>= CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>= CH<sub>3</sub>

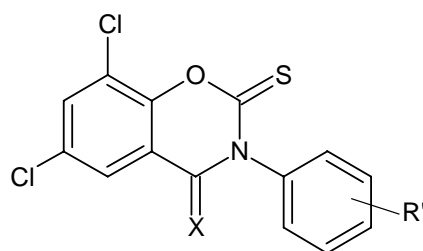
b: R= 3'-F, R<sub>1</sub>= CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>= H

c: R= 3'-Cl, R<sub>1</sub>= CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>= CH<sub>3</sub>

d: R= 3'-Cl, R<sub>1</sub>= CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>= CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>

Les dérivés oxazine-diones ci-dessous (X = O) ont révélé un large spectre antimycobactérien [13]. La substitution de X = O par X = S accroît cette activité qui devient comparable à celle de l'isoniazide (INH) contre *Mycobactérium tuberculosis*.

L'effet a été également modulé en fonction de R'.



X= O; S

Les propriétés pharmacologiques des oxazin-thiones, ont suscité le développement des voies de synthèses de ces structures [9, 14].

Pour notre part encouragé par les résultats des composés pyrazoloxazinones **42** quand aux prédictions de leur spectre d'activités biologiques (Approche PASS) et leur potentiel anti-inflammatoire, nous avons exploré la possibilité de synthétiser une nouvelle série d'analogues oxazin-thiones possédant une meilleure action inhibitrice de l'isoenzyme COX1.

En continuité de ce travail, nous avons exploité la réactivité des précurseurs **41** en les opposants à un autre électrophile le thiophosgène (CSCl<sub>2</sub>). Ce dernier a permis d'insérer avec

succès un groupement thioxo sur les syntons **41** conduisant ainsi aux pyrazoloxazin-thiones ciblées avec des rendements satisfaisants.

### III.3 Préparation des 1,3-pyrazoloxazin-thiones. **43**

Les techniques de synthèse généralement appliquées consistent à transformer le groupement carbonyle des oxazinones en thiocarbonyl en présence soit de  $P_2S_5$  soit du réactif de lawesson. Ces deux méthodes appliquées aux oxazinones **42** n'ont pas été concluantes.

Nous avons alors pensé exploiter la réactivité du précurseur **41** en présence du thiophosgène. Afin d'élaborer les composés **43**, nous avons soumis à  $0^\circ\text{C}$  et sous atmosphère d'argon les précurseurs **41** à l'action d'un équivalent de thiophosgène en présence de triéthylamine comme base en solution dans du dichloromethane anhydre. La réaction conduit dans chaque cas à un seul produit de structure oxazin-thione [15] selon le schéma réactionnel III-1.

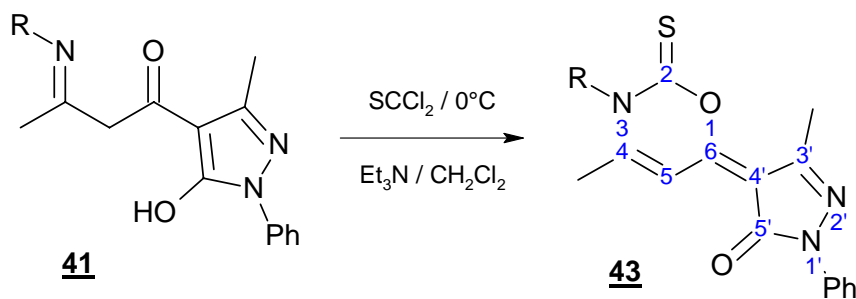


Schéma III-1


#### III.3.1 Résultats.

La structure des composés **43** a été élucidée sur la base des données spectrales de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), IR et spectrométrie de masse en mode Electrospray positif (ESI).

##### III.3.1.1 Analyse spectroscopique I.R

Les spectres infrarouges des composés **43** réalisés sur pastille de KBr montrent la disparition du signal du groupement OH ainsi que l'apparition d'une bande d'absorption intense correspondant aux vibrations du thiocarbonyl ( $\text{C}=\text{S}$ ) à environ.  $1227\text{-}1276\text{ cm}^{-1}$ . Sur le tableau ci-dessous sont résumées les données physiques des composés **43**.

**Tableau III-1** Données physiques des composés **43**

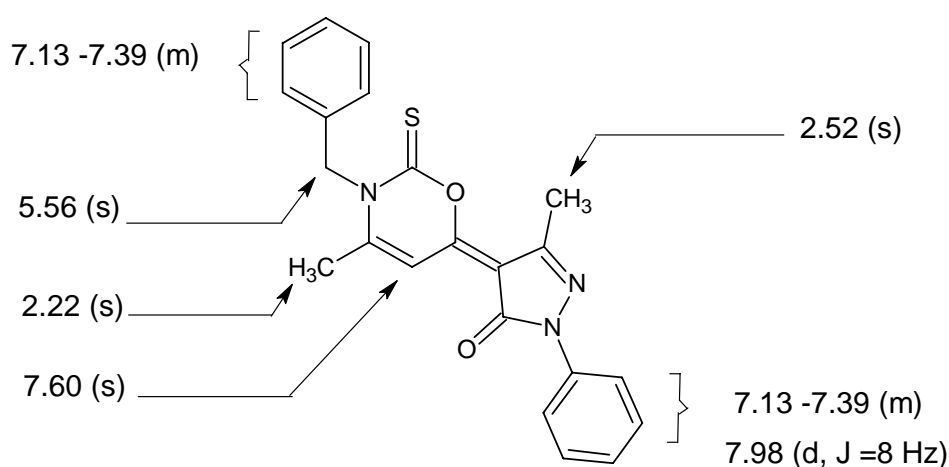
composé	R	Rdt %	PF (°C)	IR (KBr) ; $\nu$ cm <sup>-1</sup> .		
				$\nu$ (C=O)	$\nu$ (C=N)	$\nu$ (C=S)
<b>43a</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	74	162-164	1676	1614	1250
<b>43b</b>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	71	195-197	1673	1626	1228
<b>43c</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub>	70	184-186	1676	1614	1265
<b>43d</b>		69	178-180	1672	1614	1220
<b>43e</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	76	188-190	1676	1614	1227
<b>43g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82	218-220	1660	1582	1276
<b>43h</b>	p- CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	200-202	1665	1589	1276
<b>43i</b>	p- CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	212-214	1668	1591	1276
<b>43j</b>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	210-212	1664	1585	1268
<b>43k</b>	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	233-235	1664	1626	1280
<b>43l</b>	p-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78	150-152	1681	1621	1272

### III.3.1.2 RMN <sup>1</sup>H

En RMN <sup>1</sup>H, la disparition du signal correspondant au proton de l'hydroxyle confirme que la cyclocondensation a eu lieu.

Les signaux relatifs aux protons aromatiques sont plus espacés, ce qui nous a permis de situer le signal du proton éthylénique en position 5 du noyau oxazin-thione, apparaissant sous la forme d'un singulet à 7.60 ppm.

Le schéma III-2 illustre les caractéristiques spectrales (RMN <sup>1</sup>H) dans CDCl<sub>3</sub> à 400 MHz du dérivé **43e**.



**Schéma III-2** : Déplacements chimiques du dérivé **43e**

Les résultats RMN<sup>1</sup>H des composés **43** sont rassemblés dans le tableau III-2.

**Tableau III-2** : RMN<sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, J Hz) des composés **43** dans CDCl<sub>3</sub>,

composé	RMN <sup>1</sup> H
<b>43a</b>	1.40 (t, 3H, J=6.8 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 2.33 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.48 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 4.29 (q, 2H, J=6.8 Hz, CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ), 7.11-7.39 (m, 3H, Ar); 7.57(s, 1H, C=CH), 7.95(d, J=8Hz, 2H, Ar).
<b>43b</b>	0.99 (t, 3H, J=7.3, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.77-1.86 (m, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.29 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.48 (s, 3H, NC-CH <sub>3</sub> ), 4.11-4.07 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -N), 7.11-7.39 (m, 3H, Ar), (s, 1H, C=CH), 7.96 (d, 2H, J=8Hz, Ar).
<b>43c</b>	1.01 (d, 6H, J=7 Hz, CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.34 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.37-2.49 (m, 4H, NC-CH <sub>3</sub> , (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- CH <sub>2</sub> ), 4.39 (d, 2H, J=7 Hz, CH <sub>2</sub> -N), 7.12-7.53 (m, 3H, Ar), 7.59 (s, 1H, C=CH) 7.95 (d, 2H, J=8Hz, Ar).
<b>43d</b>	1.2-2.17 (m, 11H, cyclohexyl), 2.43 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.48 (s, 3H, NC-CH <sub>3</sub> ), 7.12-7.39 (m, 3H, Ar), 7.54 (s, 1H, C=CH), 7.95 (d, 2H, J=8Hz, Ar).
<b>43e</b>	2.22 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.52 (s, 3H, NC-CH <sub>3</sub> ), 5.56 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.13-7.39 (m, 8H, Ar), 7.60 (s, 1H, C=CH), 7.98 (d, 2H, 8Hz, Ar).
<b>43g</b>	1.89 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.53 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 7.13-7.58 (m, 8H, Ar), 7.74 (s, 1H, C=CH), 7.98 (d, 2H, J=8Hz, Ar).
<b>43h</b>	1.88(s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.44 (s, 3H, Ar- CH <sub>3</sub> ), 2.52 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 7.13-7.40 (m, 7H, Ar), 7.71 (s, C=CH), 7.98 (d, 2H, J=8Hz, Ar).
<b>43i</b>	1.85 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.51 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 3.86 (s, 3H, O-CH <sub>3</sub> ), 7.01-7.40 (m, 7H, Ar), 7.68(s, 1H, C=CH), 7.98 (d, 2H, J=8Hz, Ar).
<b>43j</b>	1.88 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.52 (s, 3H, N=C-CH <sub>3</sub> ), 7.16-7.54 (m, 7H, Ar), 7.73 (s, 1H, C=CH), 7.97(d, 2H, J=8Hz, Ar).
<b>43k</b>	1.88 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.54 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 7.16-7.70 (m, 7H, Ar), 7.73 (s, 1H, C=CH) 8.00 (d, 2H, J=8Hz, Ar).
<b>43l*</b>	1.92 (s, 3H, C=CCH <sub>3</sub> ), 2.40 (s, 3H, N=CCH <sub>3</sub> ), 6.88-7.42 (m, 5H, Ar), 7.59 (s, 1H, C=CH), 7.61-7.67 (m, 2H, Ar), 7.94 (d, 2H, J=8Hz, Ar).

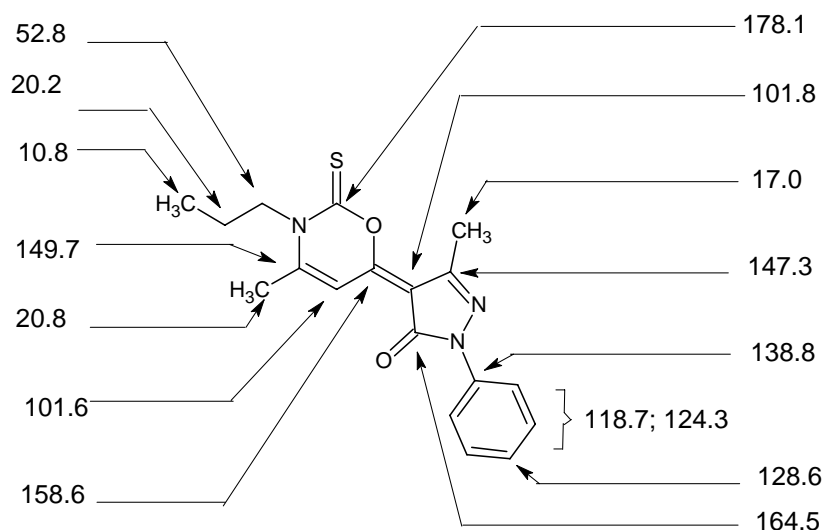
\* DMSO-d<sub>6</sub>

### III.3.1.3 RMN <sup>13</sup>C

Les spectres RMN <sup>13</sup>C et DEPT enregistrés à 100.6 MHz dans CDCl<sub>3</sub> des composés **43** ont permis de confirmer leur structure. En effet, ils mettent en évidence un signal à 177-179 ppm, attribuable au carbone du carbamate de thiocarbonyle (C=S).

On relève sur ces spectres l'absence du signal correspondant au carbonyle en position 6 attendu vers 182-185 ppm, et la présence d'un signal relatif au carbone quaternaire de jonction du noyau pyrazolique à en environ 158-159 ppm.

Le schéma III-3 indique les attributions des signaux observés pour le composé **43b**



**Schéma III-3** Caractéristiques spectrales RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé **43b**

### III.3.1.4 Spectrométrie de masse.

Les spectres obtenus donnent pour tous les composés **43** les ions quasi-moléculaires  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . On peut également observer dans certains cas des ions pseudo-moléculaires  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{K}]^+$ , correspondants à des adduits résultants de réactions par interaction avec les solvants utilisés. La masse théorique de l'ion moléculaire  $\text{M}^+$  et la masse expérimentale observée pour l'ion pseudo-moléculaire sont reportées dans le Tableau III-3.

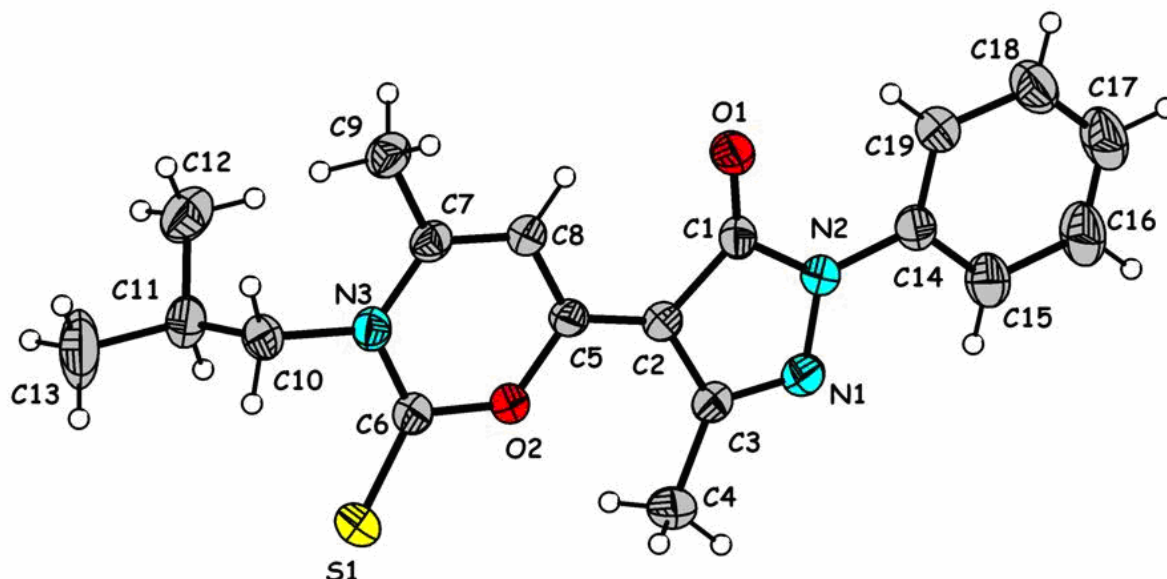
**Tableau III-3** Spectrométrie de masse en mode (ESI) des composés **43**.

composé	m/z $\text{M}^+$ théor	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Exp	m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Exp	m/z $[\text{M}+\text{K}]^+$ Exp
<b>43a</b>	327.4	328.0	350.0	—
<b>43b</b>	341.4	342.5	364.5	—
<b>43c</b>	355.5	356.5	—	—
<b>43d</b>	381.5	382.5	404.5	—
<b>43e</b>	389.5	390.5	412.5	—
<b>43g</b>	375.4	376.5	—	—
<b>43h</b>	389.5	390.5	412.5	—
<b>43i</b>	405.5	406.5	428.5	—
<b>43j</b>	409.8	410.5	432.5	—
<b>43k</b>	454.3	455.5	—	—
<b>43l</b>	391.4	392.5	414.5	430.5

### III.3.2. Détermination structurale par rayon X du dérivé **43c**

Les monocristaux du dérivé **43c** ont été obtenus par évaporation lente d'un mélange de tétrahydrofurane et d'éther de pétrole dans un rapport 6/1.

L'analyse cristallographique par diffraction aux rayons X, a permis l'accès à l'ORTEP de la molécule présenté sur le schéma III- 4.



**Schéma III-4** ORTEP de **43c**, l'ellipsoïde de déformation correspond à une probabilité de 50%.

Les résultats de l'analyse RX corroborent parfaitement ceux obtenus par les méthodes spectroscopiques RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, SM, et IR. Le tableau III.4 regroupe les données cristallographiques du dérivé **43c**.

**Tableau III.4.** Données cristallographiques

Formule chimique	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	
Masse molaire	355.45	
Température	250 K	
Système cristallin	Triclinic	
Groupe d'espace	P 1 <sup>-</sup>	
Dimensions de la maille	a = 8.4717 (5) Å	α = 84.626(9) °
	b = 8.6537(8) Å	β = 76.860(7) °
	c = 13.4188 (17)	γ = 78.730(8) °
Volume	938.27 (16) Å <sup>3</sup>	
Z	2	

Sur la base des données structurales déterminées ci-dessus, le mécanisme réactionnel de cette transformation peut être interprété comme suit :

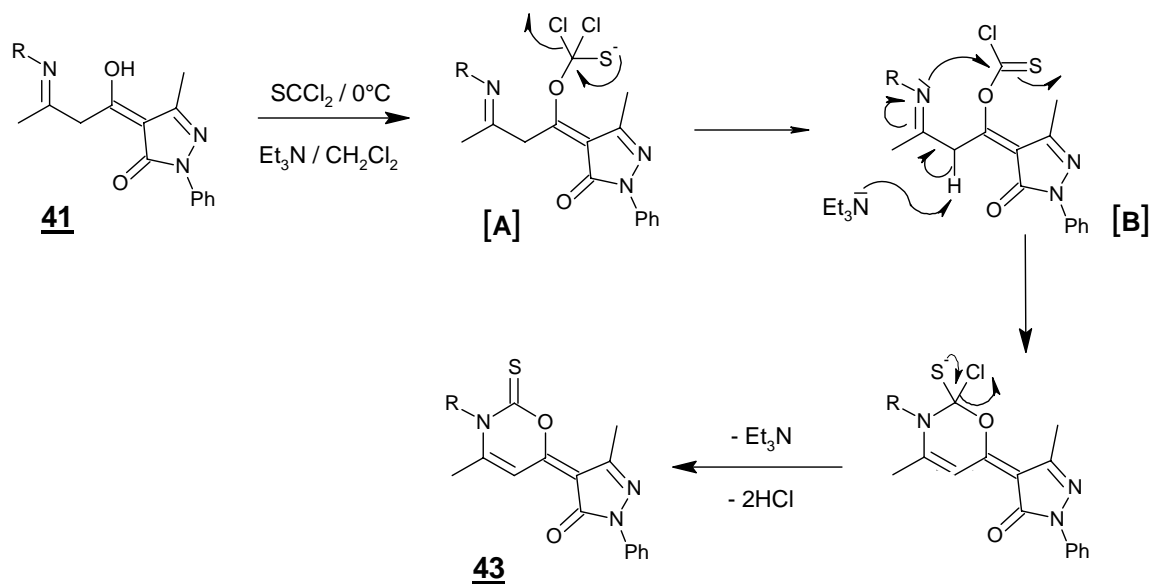


Schéma III-5

Les dérivés **41** fournissent les produits **43** via l'intermédiaire [A] issu de l'attaque de l'oxygène sur le thiophosgène. Ce dernier évolue vers l'intermédiaire [B] qui par attaque de la paire libre de l'azote sur le thiocarbonyle cyclise par perte de deux molécules de chlorure d'hydrogène HCl comme illustré sur le Schéma III-5.

#### III.4 Etude pharmacologique.

Les oxazines-thiones **43** synthétisées ont été dans un premier temps soumises au même test biologique "in vitro" que les oxazine-ones, et ce dans le but de comparer leur effet inhibiteur de l'isoenzyme cyclooxygénase 1 avec leur homologues oxygénés.

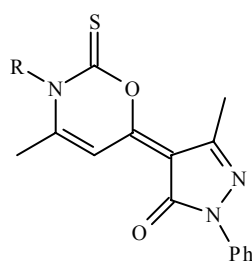
Dans un deuxième temps nous avons réalisé en utilisant la technique d'amarrage moléculaire ou "Docking" une étude sur les différentes interactions possibles entre les oxazines-thiones et l'enzyme cible la COX1.

##### III.4.1 Résultats de l'effet inhibiteur de la COX1 des composés de structure **43**

L'évaluation expérimentale réalisée dans les mêmes conditions que pour les oxazine-ones [16], des huit composés de structure **43** a conduit aux données consignées dans le tableau III-6 où figurent également les résultats relatifs aux analogues oxygénés **42**.

**Tableau III-6** Résultats expérimentaux de l'action inhibitrice des dérivés **43** et **42** de l'enzyme COX-1.

composés	Oxazin-thiones <b>43</b>		Oxazinones <b>42</b>	
	% d'inhibition COX-1 %	IC50 (µM)	% d'inhibition COX-1 %	IC50 (µM)
<b>43a</b>	0,0	—	0,0	—
<b>43b</b>	39,5	—	16,0	—
<b>43e</b>	85,8	25,0	18,0	—
<b>43g</b>	86,9	17,8	61,8	79,4
<b>43h</b>	78,6	21,4	54,6	91,2
<b>43i</b>	79,1	6,3	22,6	269
<b>43j</b>	90,1	25,1	21,9	251
<b>43k</b>	69,7	11,2	15,0	—
Naproxen	52,3		39,3	



**43a.** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

**43b.** R = n-C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>

**43c.** R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>

**43d.** R = cyclohexyl

**43e.** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>

**43g.** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**43h.** R = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**43i.** R = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**43k.** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**43j.** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**43 l.** R = 4- HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

La plupart des molécules **43** testées inhibent l'activité de la COX1 à l'exception du dérivé N-ethyl **43a** pour lequel aucune action inhibitrice n'a été décelée.

La présence d'un groupement aliphatique légèrement plus long dans le dérivé N-propyl **43b** résulte en un effet inhibiteur faible (IC<sub>50</sub>>200µM), alors que l'introduction d'un motif phenyl hydrophobe et volumineux dans les dérivés **43e-43j** a induit une forte amélioration de l'activité inhibitrice (IC<sub>50</sub> : 6.3 - 25.0 µM).

Le dérivé p-methoxy phenyl **43i** a révélé la meilleure action inhibitrice ( $IC_{50}=6.3\mu M$ ) au sein de la série oxazine-thione, l'absence de ce dernier dans l'analogue p-phenyl **43g** a conduit à une diminution de son pouvoir inhibiteur ( $IC_{50}=17.8\mu M$ ).

On remarque que la présence d'un substituent p- $CH_3$  ainsi que le pont méthylène entre le phényl et le cycle oxazinethione dans les composés **43h** et **43e** ont réduit d'avantage l'effet inhibiteur ( $IC_{50}= 21.4\mu M$  et  $25.0 \mu M$ ) respectivement.

Il est intéressant de noter que le composé p-Bromophenyl **43k** a révélé une meilleure activité inhibitrice ( $IC_{50}=11.2\mu M$ ) comparé à son analogue p-phenyl **43g** ( $IC_{50}=17.8\mu M$ ), contrairement au dérivé p-Chlorophenyl **43j** qui lui présente une action inhibitrice inférieure ( $IC_{50}=25.1\mu M$ ). Cette différence est probablement due aux valeurs d'électronégativité des deux éléments.

Parmi les huit composés testés six (**43e-43k**) d'entre eux ont révélé une meilleure action inhibitrice que le Naproxen. La comparaison de ces résultats avec ceux précédemment obtenus pour les 1,3-oxazinones mettent en évidence une nette amélioration de l'activité inhibitrice de la COX 1 des 1,3-oxazines-2-thione (**43b, 43e-43j**).

### **III.4.2 : Amarrage « Docking » des composés **43****

#### **III.4.2.1 : Principe de la technique de Docking.**

En se fixant sur le site (actif) de reconnaissance de l'enzyme cyclooxygenase (COX1, COX2), les agents anti-inflammatoires (AINS) inhibent l'activité de ces dernières.

L'amarrage moléculaire ou « Docking » est une technique qui correspond à une modélisation et simulation du comportement de molécules, elle est utilisée pour prédire par calculs informatiques le positionnement et l'orientation (structure tridimensionnelle) d'une enzyme ou protéine en relation avec son ligand (une autre protéine, l'ADN, un médicament, etc....).

Elle permet donc d'identifier les interactions possibles entre les deux partenaires étudiés, à savoir les interactions électrostatiques, de Van der Waal et les liaisons hydrogènes.

Comme nous pouvons le constater de légères pharmacomodulations opérées sur les oxazinones. (Introduction de divers groupements R ; remplacement du Carbonyl par un groupement thiocarbonyl) induisent des comportements inhibiteurs distincts de la COX1. Afin de comprendre le mécanisme de liaison ou d'interaction des thiones **43** avec l'enzyme ciblée et d'expliquer la différence d'activités inhibitrice des divers dérivés, nous avons envisagé d'étudier par la technique de docking les 1,3-oxazine-thiones (ones) sur le site actif de l'isoenzyme cyclooygénase 1 [17,18]

### III.4.2.2 Résultats et discussion

Le Docking du dérivé p-méthoxy-1,3-oxazin-thione **43i** (Schéma III-5) montre que le groupement phenyl du cycle pyrazole se place à l'ouverture du site de liaison de la COX1 à proximité des acides aminés Leu 93 et Tyr 355, subissant avec ce dernier une interaction de type Van der Waal (distance < 5Å°) alors que l'atome de soufre subit une interaction hydrophobe avec l'acide Val 349.



Schéma III-5 Docking du composé **43i**

Le substituant 4-méthoxy phenyl est orienté vers l'intérieur de la poche hydrophobe qui est composé des acides aminés Gly 526, Val 349, Tyr 348, Tyr 385, Trp 387 et Leu 384, l'atome d'oxygène participe lui à une liaison hydrogène avec l'hydroxyle de l'acide Tyr 385 (distance = 2.79Å°).

Deux autres liaisons hydrogènes sont formées par le groupement carbonyle du noyau pyrazole l'une avec le NH de l'Arg 120 (distance=3.02Å°) et l'autre avec le OH de Tyr 355 (distance 2.31 Å°) empêchant ainsi l'entrée au site actif.

Le remplacement de l'atome de soufre par l'oxygène dans le dérivé **42i** analogue oxygéné du composé **43i** résulte en un léger changement dans l'orientation, probablement dû à la différence d'hydrophobicité des deux atomes. (Schéma III-6)

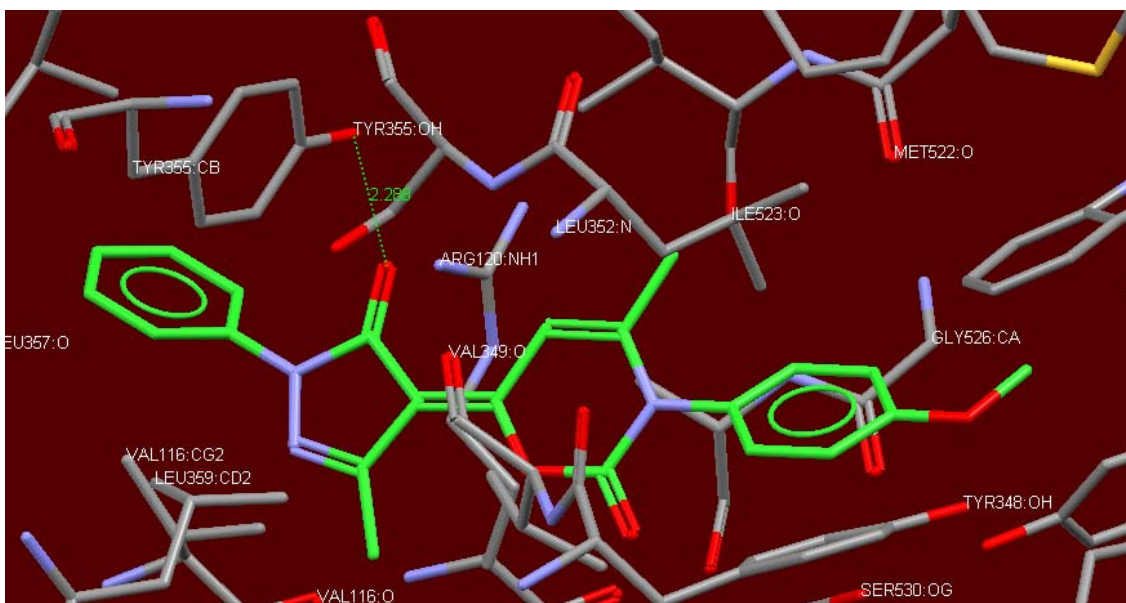


Schéma III-6 Docking du composé **42i**

Comme on peut le voir l'atome d'oxygène du cycle ne subit pas d'interaction avec Val 349, ceci est probablement dû à la polarisabilité relativement plus grande de l'atome de soufre. Par ailleurs il existe un seul lien hydrogène entre le OH du pyrazol et le OH du Tyr 355 (distance=2.28Å°).

Le nombre inférieur des liaisons hydrogène qui est de un au lieu de trois est la raison principale de la faible stabilité du complexe et de la diminution de l'activité inhibitrice du composé **42i** par rapport à son analogue thione **43i**.

Par ailleurs le docking du dérivé **43k** a permis d'accéder aux résultats suivants (Schéma III-):

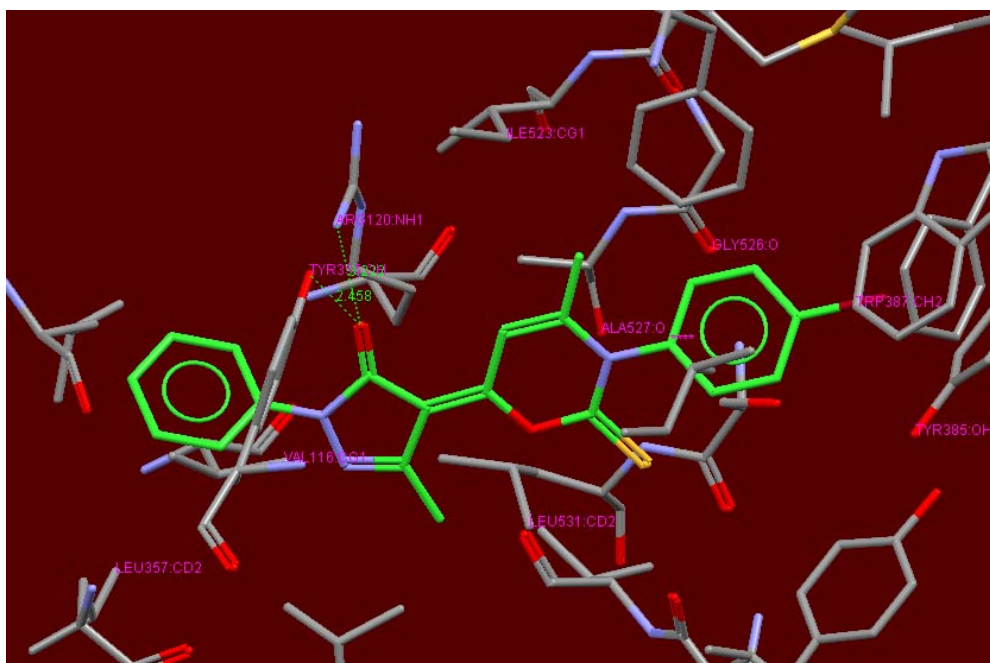


Schéma III-7 Docking du composé **43k**

On observe :

- Une interaction hydrophobe de l'atome de soufre avec Val 349.
- Le groupement p- bromophenyl est situé près du Gly 526, Trp 387 et Tyr 385
- l'atome d'oxygène du carbonyle pyrazolique forme deux liaisons hydrogène l'une avec le NH de Ar 120 (distance=3.22Å) et la seconde avec le OH de Tyr 355 (d = 2.45 Å). Le composé **43 k** ne présente pas la troisième liaison hydrogène formée par le méthoxy, ceci explique donc son faible effet inhibiteur par rapport à celui du dérivé **43 i**.

La comparaison des données de docking des composés **43i** et **43k** avec ceux du dérivé éthyle **43a** dénotent de l'importance de l'hydrophobie du groupement R au sein de la structure étudiée. En effet les résultats obtenus pour le dérivé **43a** illustrés sur le schéma III-8 montrent la disparition des interactions hydrophobes observées pour les composés **43i** (R= pOCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) et **43k** (R=pBrC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) diminuant considérablement la stabilité du complexe [**43a**-COX1] ce qui engendre une perte de l'activité inhibitrice.

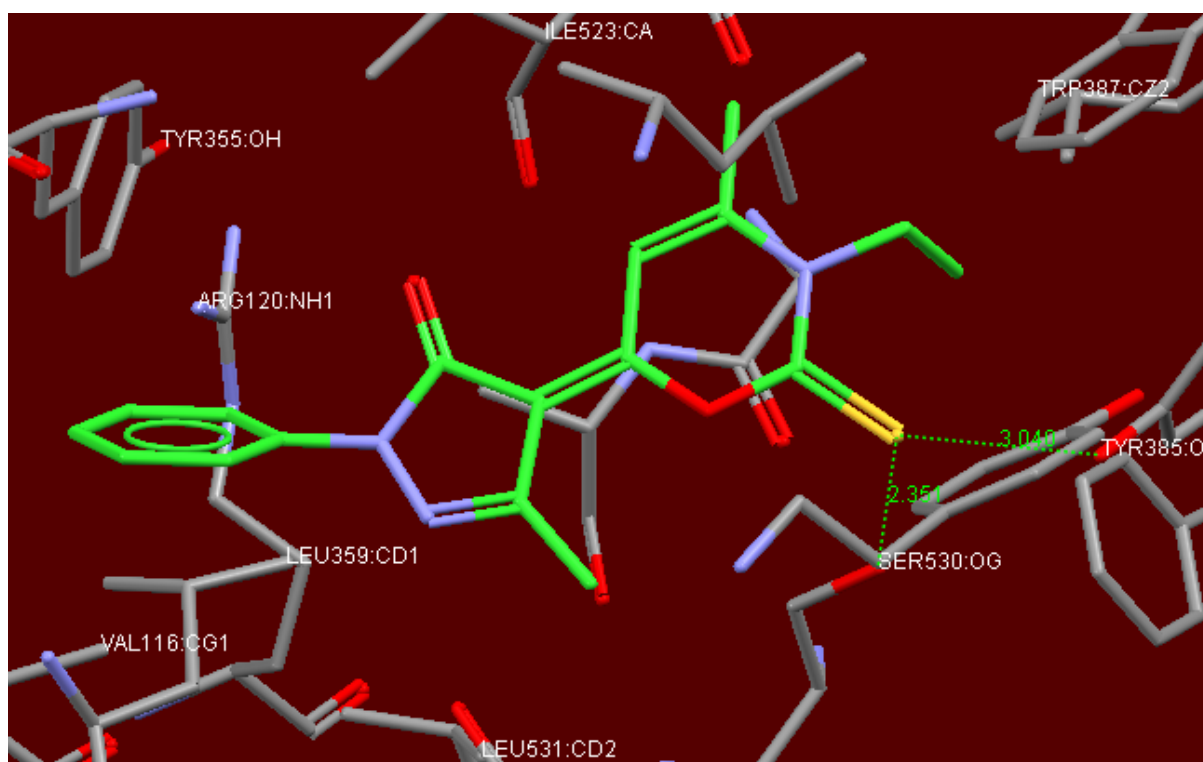


Schéma III-8 Docking du composé **43a**

En conclusion, le remplacement du groupement carbonyle par le thiocarbonyle dans la structure **43** a induit globalement une amélioration significative de l'activité inhibitrice. Six des huit 1,3-oxazinethiones testées ont révélé une meilleure activité que le Naproxen.

Par ailleurs les résultats du docking expliquent bien d'une part les différences d'activités observées pour les dérivés oxazinones et oxazins thiones et de l'autre l'effet de la variabilité du substituant R porté par l'azote du cycle oxazine.

Ces résultats prometteurs montrent que les N-aryl pyrazoloxazin-2-thiones peuvent représenter une nouvelle série d'agents anti-inflammatoires. Forts de ces résultats nous envisageons la poursuite de cette étude en opérant d'autres pharmacomodulations.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Procédé d'obtention de la structure 43.

A (2 mmol, 1eq) de composé 41 et (4 mmol, 2 eq) de triéthylamine dans 30 mL de dichlorométhane anhydre, on additionne goutte à goutte (30 min) à 0° C, sous atmosphère d'argon et agitation une solution de thiophosgène (2.2 mmol, 1.1 eq, dans 10mL du même solvant). Le mélange revenu à température ambiante est laissé sous agitation pendant 12 heures. A la fin de la réaction suivie par CCM la solution est extraite à l'eau et au dichlorométhane (3x 30mL). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant et recristallisation on obtient un solide rougeâtre. Tous les composés 43 ont été recristallisés dans un mélange de tétrahydrofurane et éther de pétrole (rapport 6/1).

#### **4-(3-ethyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-6H-1,3-oxazin-6-ylidene)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (43a).**

Rendement: 74%; P.F (°C) = 162-164.

IR (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 1616 (C=O), 1614 (C=N), 1250 (C=S).

**RMN <sup>1</sup>H** 1.40 (t, 3H, J=6.8 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 4.29 (q, 2H, J=6.8 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.11-7.39 (m, 3H, Ar); 7.57(s, 1H, C=CH), 7.95(d, J=8Hz, 2H, Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 12.1 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 17.0 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 20.8 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 46.8 (CH<sub>2</sub>-N), 101.8 (C<sub>5</sub>), 101.9 (C<sub>4</sub>'), 118.8, 124.3, 128.6, 138.7, (C-arom), 147.4 (C<sub>3</sub>'), 149.5 (C<sub>4</sub>), 158.5 (C<sub>6</sub>), 164.5(C=O), 177.9 (C=S).

**S.M.** (ESI) m/z 328.5 (ion quasi-moléculaire [M+H]<sup>+</sup>)

#### **5-methyl-4-(4-methyl-3-propyl-2-thioxo-2,3-dihydro-6H-1,3-oxazin-6-ylidene)-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (43b).**

Rendement: 71%; P.F (°C) = 195-197.

IR (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 1673 (C=O), 1626 (C=N), 1228 (C=S).

**RMN <sup>1</sup>H** 0.99 (t, 3H, J=7.3, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.77-1.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H, NC-CH<sub>3</sub>), 4.11-4.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 7.11-7.39 (m, 3H, Ar), (s, 1H, C=CH), 7.96 (d, 2H, J=8Hz, Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10.9 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 17.0 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 20.1 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 52.8 (N-CH<sub>2</sub>), 101.7 (C<sub>5</sub>), 101.8 (C<sub>4</sub>'), 118.7, 124.3, 128.6, 138.8 (C-arom), 147.3 (C<sub>3</sub>'), 149.6 (C<sub>4</sub>), 158.6 (C<sub>6</sub>), 164.5 (C=O), 178.1 (C=S).

**S.M.** (ESI) m/z 342.5 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>)

**4-(3-isobutyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-6H-1,3-oxazin-6-ylidene)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (43c).**

Rendement: 70%; P.F (°C) = 184-186.

IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 1676(C=O), 1614 (C=N), 1265 (C=S).

**RMN <sup>1</sup>H** 1.01 (d, 6H, J=7 Hz, CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.37-2.49 (m, 4H, NC-CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>), 4.39 (d, 2H, J=7 Hz, CH<sub>2</sub>-N), 7.12-7.53 (m, 3H, Ar), 7.59 (s, 1H, C=CH), 7.95 (d, 2H, J=8Hz, Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 17.0 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 19.8 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.5 (CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.7((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH), 57.5 (N-CH<sub>2</sub>), 101.9 (C<sub>5</sub>), 102.0 (C<sub>4</sub>'), 118.8, 124.4, 128.7, 138.8 (Carom), 147.4 (C<sub>3</sub>'), 150.2 (C<sub>4</sub>), 158.5 (C<sub>6</sub>), 164.6 (C=O), 178.5 (C=S).

**S.M.** (ESI) m/z 356.5 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

**4(3-cyclohexyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-6H-1,3-oxazin-6-ylidene)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (43d).**

Rendement: 69%; P.F (°C) = 178-180.

IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 1672 (C=O), 1614 (C=N), 1220 (C=S).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.2-2.17 (m, 11H, cyclohexyl), 2.43 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H, NC-CH<sub>3</sub>), 7.12-7.39 (m, 3H, Ar), 7.54 (s, 1H, C=CH), 7.95 (d, 2H, J=8Hz, Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 16.9 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 21.9 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 24.6, 26.5, 31.0 (CH<sub>2</sub>, cyclohexyl), 50.8 (CH- cyclohexyl), 101.6 (C<sub>5</sub>), 103.0 (C<sub>4</sub>'), 118.8, 124.3, 128.6, 138.8 (C-arom), 147.4 (C<sub>3</sub>'), 150.9 (C<sub>4</sub>), 158.5 (C<sub>6</sub>), 164.6 (C=O), 184.6 (C=S)

**S.M.** (ESI) m/z 382.5 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>)

**4-(3-benzyl-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-6H-1,3-oxazin-6-ylidene)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (43e).**

Rendement: 76%; P.F (°C) = 188-190.

IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 1676(C=O), 1614 (C=N), 1227(C=S).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.22 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.52 (s, 3H, NC-CH<sub>3</sub>), 5.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.13-7.39 (m, 8H, Ar), 7.60 (s, 1H, C=CH), 7.98 (d, 2H, 8Hz, Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 17.0 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 21.1 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 54.5 (CH<sub>2</sub>), 101.7 (C<sub>5</sub>), 102.3 (C<sub>4</sub>'), 118.8, 124.4, 125.7, 128.2, 128.7, 129.2, 133.4, 138.7 (C-arom), 147.4 (C<sub>3</sub>'), 150.1 (C<sub>4</sub>), 158.2 (C<sub>6</sub>), 164.5 (C=O), 179.2 (C=S).

**S.M.** (ESI) m/z 390.5 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

**5-methyl-4-(4-methyl-3-phenyl-2-thioxo-2,3-dihydro-6H-1,3-oxazin-6-ylidene)-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (43g).**

Rendement: 82%; P.F (°C) = 218-220.

IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 1660 (C=O), 1582 (C=N), 1276 (C=S).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.89 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.53 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 7.13-7.58 (m, 8H, Ar), 7.74 (s, 1H, C=CH), 7.98 (d, 2H, J=8Hz, Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 17.1 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 21.9 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 100.7 (C<sub>5</sub>), 102.7 (C<sub>4</sub>'), 118.9, 124.4, 127.6, 128.7, 130.0, 130.3, 138.7, 139.3 (C-arom), 147.4 (C<sub>3</sub>'), 150.4 (C<sub>4</sub>), 158.7 (C<sub>6</sub>), 164.5 (C=O), 178.6 (C=S).

**S.M.** (ESI) m/z 376.5 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>)

**5-methyl-4-[4-methyl -3-(4-methylphenyl) -2-thioxo-2,3-dihydro-6H-1,3-oxazin-6-ylidene]-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (43h).**

Rendement: 86%; P.F (°C) = 200-202.

IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 1665(C=O), 1589 (C=N), 1276 (C=S).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.88(s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.44 (s, 3H, Ar- CH<sub>3</sub>), 2.52 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>),

7.13-7.40 (m, 7H, Ar), 7.71 (s, C=CH), 7.98 (d, 2H, J=8Hz, Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 17.1 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 21.3 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 22.0 (Ar-CH<sub>3</sub>), 100.6 (C<sub>5</sub>), 102.5 (C<sub>4</sub>'), 118.8, 124.4, 127.2, 128.6, 130.9, 136.7, 138.7 140.3 (C-arom), 147.4 (C<sub>3</sub>'), 150.8 (C<sub>4</sub>), 158.8 (C<sub>6</sub>), 164.5 (C=O), 178.8 (C=S).

**S.M.** (ESI) m/z 390.5 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>)

**4-[3-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-6H-1,3-oxazin-6-ylidene]-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (43i).**

Rendement: 80%; P.F (°C) = 212-214.

IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 1668 (C=O), 1591 (C=N), 1276 (C=S).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.85 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.51 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 7.01-7.40 (m, 7H, Ar), 7.68(s, 1H, C=CH), 7.98 (d, 2H, J=8Hz, Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 17.1 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 22.0 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 55.5 (O-CH<sub>3</sub>), 100.5 (C<sub>5</sub>), 102.4 (C<sub>4</sub>'), 115.3, 118.8, 124.3, 128.6, 128.7, 131.9, 138.7 (C-arom), 147.4 (C<sub>3</sub>'), 151.1 (C<sub>4</sub>), 158.8(C<sub>6</sub>), 164.5 (C=O), 179 (C=S).

**S.M.** (ESI) m/z 406.5 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>)

**4-[3-(4-chlorophenyl)-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-6H-1,3-oxazin-6-ylidene]-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (43j).**

Rendement: 75%; P.F (°C) = 210-212.

IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 1664 (C=O), 1585 (C=N), 1268 (C=S).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.88 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.52 (s, 3H, N=C-CH<sub>3</sub>), 7.16-7.54 (m, 7H, Ar), 7.73 (s, 1H, C=CH), 7.97(d, 2H, J=8Hz, Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 17.1 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 21.9 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 100.8 (C<sub>5</sub>), 102.9 (C<sub>4</sub>'), 118.9, 124.5, 128.7, 129.1, 130.7, 136.2, 137.7, 138.7 (C-arom), 147.4 (C<sub>3</sub>'), 149.8 (C<sub>4</sub>), 158.3 (C<sub>6</sub>), 164.5 (C=O), 178.5 (C=S).

**S.M.** (ESI) m/z 410.5 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>)

**4-[3-(4-bromophenyl)-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-6H-1,3-oxazin-6-ylidene]-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (43k).**

Rendement: 72%; P.F (°C) = 233-235.

IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 1664 (C=O), 1626 (C=N), 1280 (C=S).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.88 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.54 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 7.16-7.70 (m, 7H, Ar), 7.73 (s, 1H, C=CH) 8.00 (d, 2H, J=8Hz, Ar).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 17.1 (C<sub>3</sub>'-CH<sub>3</sub>), 21.9 (C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 100.8 (C<sub>5</sub>), 102.9(C<sub>4</sub>'), 118.9, 124.2, 124.5, 128.7, 129.4, 138.2, 138.6 (C-arom), 147.3 (C<sub>3</sub>'), 149.8 (C<sub>4</sub>), 158.3 (C<sub>6</sub>), 164.4 (C=O), 178.4 (C=S).

**S.M.** (ESI) m/z 455.5 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>)

**4-[3-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-6H-1,3-oxazin-6-ylidene]-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (43l).**

Rendement: 78%; P.F (°C) = 150-152.

IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>): 1681 (C=O), 1626 (C=N), 1272 (C=S).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.92 (s, 3H, C=CCH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, N=CCH<sub>3</sub>), 6.88-7.42 (m, 5H, Ar), 7.59 (s, 1H, C=CH), 7.61-7.67 (m, 2H, Ar), 7.94 (d, 2H, J=8Hz, Ar).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 16.7 ( $\text{C}_3'$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.8 ( $\text{C}_4$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 99.7 ( $\text{C}_5$ ), 99.9 ( $\text{C}_4'$ ), 116.2, 117.8, 123.5, 123.9, 128.6, 128.7, 130.7, 138.6, 160.3 (C-arom), 146.7 ( $\text{C}_3'$ ), 154.5 ( $\text{C}_4$ ), 158.0 ( $\text{C}_6$ ), 163.9 (C=O), 179.2 (C=S).

**S.M.** (ESI) m/z 392.5 (ion quasi -moléculaire  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

### ***Protocole expérimental des tests biologiques.***

L'activité des composés sur la COX-1 est mesurée en utilisant une isoenzyme COX-1 ovine incluse dans le kit du test d'évaluation de l'inhibition de la cyclooxygénase fourni par Cayman (Cayman Chemical.Co., Ann Arbor, MI, USA)

Le test mesure directement les prostaglandines  $\text{PGF}_2\alpha$  produites en réduisant par  $\text{SnCl}_2$  les prostaglandines  $\text{PGH}_2$  issues de la cyclooxygenase. La production de prostanoides ( $\text{PGF}_2\alpha$ ) est quantifiée par immunodosage enzymatique en utilisant un anticorps largement spécifique qui se lie à tous les principaux composés de prostaglandines.[16]

L'acide arachidonique est ajouté au mélange réactionnel à une concentration finale de  $0,1\mu\text{M}$ . Les composés à tester sont ajoutés à une concentration finale de  $200\mu\text{M}$  sauf indication différente mentionnée. Le Naproxen utilisé comme témoin positif (ou référence) est ajouté au mélange réactionnel à la même concentration  $200\mu\text{M}$  que les composés à tester.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1]- X. Leval, F. Julémont, J. Delarge, B. Pirotte, J. M. Dogné, *Curr. Med. Chem.* **9**, 941. **2002**.
- [2]- H. Altman, L. Luciardi, J. Muntaner, R. N. Herrera, *Ann. Rheum. Dis.* **62**, 501. **2003**.
- [3]- R. S. Chapade, R. H. Bahekar, P. B. Khedekar, K. P. Bhusari, A. R. Ram Rao, *Archiv der Pharmazie*, **335** (8), 381, **2002**.
- [4]- A. S. Aboaraia, H. M. Abdel-Rahman, N. M. Mahfouz, MA El-Gendy, *Bioorg Med Chem.* **14**, 1236. **2006**.
- [5]- J. Saczewski, Z. Brzozowski, F. Saczewski, P.J. Bednarski, M. Liebeke, M. Gdaniec, *Bioorg Med Chem Lett.* **16**, 3663, **2006**.
- [6]- A. B. Ozçelik, S. Ersan, A.U. Ural, S. Ozkan, M. Ertan, *Arzneimittelforschung*, **57**, 554. **2007**.
- [7]- U. Salgin-Gökşen, N. Gökhan-Kelekçi, O. Göktaş, Y. Köysal, ; E. Kiliç, ; S. Işık, G. Aktay, M. Ozalp, M ; *Bioorg Med Chem.* **15**, 5738, **2007**.
- [8]- M. M. Burbuliene, V. Jakubkiene, G. Mekuskiene, E. Udrenaite, R. Smicius, P. Vainilavicius, *Farmaco*, **59**, 767, **2004**.
- [9]- A. Agirba, S. Sagdinc, F. Kandemirly, D. Ozturk, *J. of Molecular Structure* **830**, 116, **2007**.
- [10]- K. Waisser, L. kubicova, J. Kaustova, H. Bartsh, T. Ekker, *Sci. Pharm.* **67**, 123, **1999**.
- [11]- P. Zhang, E. A. Terefenko, A. Fensome, J. Wrobel, R. Winneker, S. Lundeen, K. B. Marschke, Z. Zhang, *J. Med. Chem.* **45**, 4379, **2002**.
- [12]- P. Zhang, E. A. Terefenko, A. Fensome, J. Wrobel, R. Winneker and Z. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 1313, **2003**.
- [13]- K. Waïsser, J. Gregor, H; Dostal, J; Kunes, L. Kubicova, V. Klimesova, J. Kaaustova, *IL Farmaco*, **56**, 803, **2001**.
- [14]- a) J. M. Garcia Fernandez, C. Ortiz Mellet, J. L. Jimènez Blanco and J. Fuentes, *J. Org. Chem.* **59**, 5565, **1994**. b) P. Csomos, G. Bernath, P. Sohar, A. Csampai, N. De Kimpe and F. Fulop, *Tetrahedron*, **57**, 3175, **2001**.
- [15]- N. Bennamane, R. Kaoua, Y. Bentarzi, B. Nedjar-Kolli, A. Geronikaki, P. Eleftheriou, P. Hoffmann, A. K. Saxena and K. Boubekeur. Article soumis à publication.

- [16]- A. Geronikaki, A. Lagunin, D. Hadjipavlou-litina, P. Eleftheriou, D. Filimonov, V. Poroikov, I. Alam, A. Saxena, *J Med. Chem.*, **51**(6), 1601, **2008**.
- [17]- GOLD; Version 2.2; Cambridge Crystallographic data centre: Cambridge, UK.
- [18]- Discovery studio 2.0 User Guide, Accelbys Inc., San Diego, CA, USA.

## **Deuxième partie**

**Synthèse de quelques groupes hétérocycliques portant le motif dimedone.**

# **Chapitre I**

## **Synthèse et propriétés des énaminones**

## I.1 Introduction.

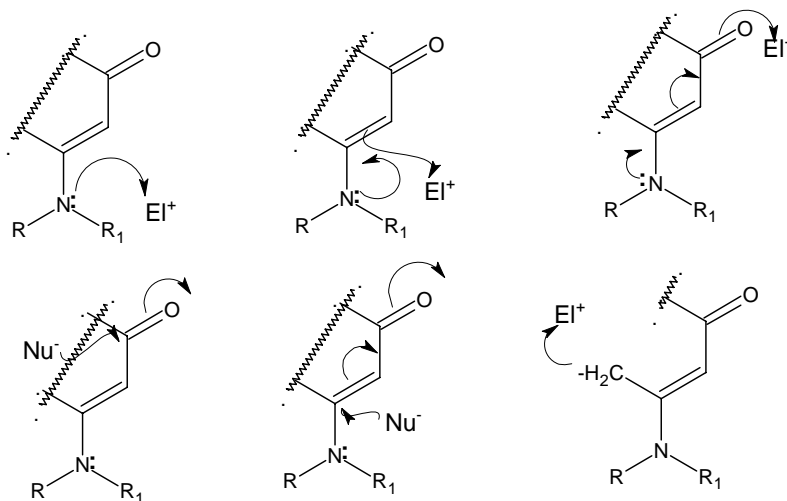
La deuxième partie de ce travail repose sur la réactivité des énaminones issues d'une  $\beta$ -dicétoone cyclique, la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione.

Avant d'exposer l'essentiel de cette étude nous convenons de définir les propriétés et la réactivité des énaminones en général.

Ces composés à la réactivité très spécifiques ont été largement utilisés dans l'élaboration de nombreuses structures hétérocycliques et constituent ainsi la base d'une chimie extrêmement riche.

L'intérêt que suscite ce système s'explique par sa réactivité versatile. En effet les énaminones sont des composés chimiques possédant un groupement aminé séparé d'un groupement carbonyle par une double liaison.

Elles combinent à la fois la nucléophilie des énamines et l'électrophilie des énones [1,2] comme le montre le schéma ci-dessous. La nucléophilie prévue de l'atome d'azote (N) et du site en position  $\alpha$  du carbonyle peut être prolongée à l'atome d'oxygène par conjugaison.



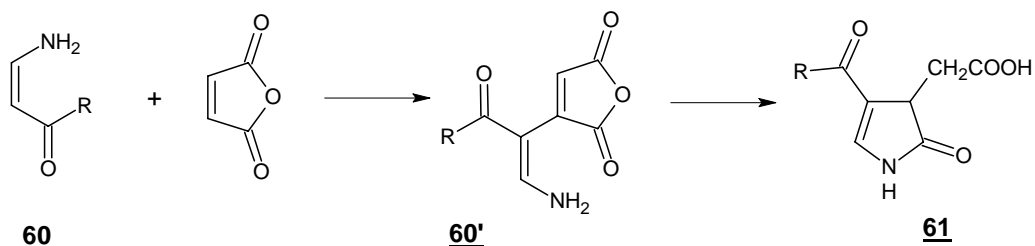
Cette caractéristique confère au système énaminone une stabilité qui le rend facile à préparer, à être isolé et conservé à température ambiante. Par ailleurs en présence de bases fortes, les énaminones peuvent subir une déprotonation en position  $\beta$  de l'azote. Faisant apparaître un site nucléophile additionnel [3].

La coexistence des deux caractères électrophiles et nucléophiles dans la structure énaminone offre plusieurs possibilités réactionnelles conduisant à différents produits d'intérêt pratique.

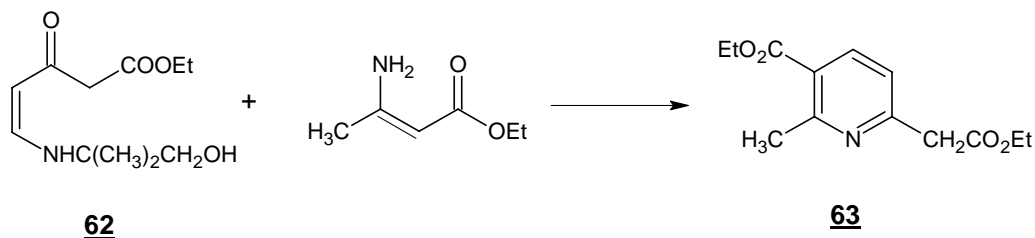
## I.2. Action des réactifs électrophiles.

Les réactions de ce type engagent les sites nucléophiles des énaminones. On peut citer à titre d'exemple:

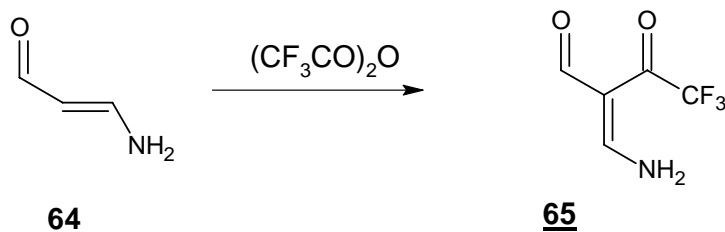
La réaction de l'énaminone **60** avec l'anhydride maléique qui conduit au dérivé pyrrol-2-one **61** via l'intermédiaire **60'**. [4]



Le composé 6-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-méthyl nicotinate **63** est obtenu en opposant l'énaminoester à l'énaminone **62**. [5]



L'action de l'anhydride trifluoroacétique sur l'énaminone **64**, a permis d'accéder aux dérivés trifluoacetyl **65** correspondants [6].

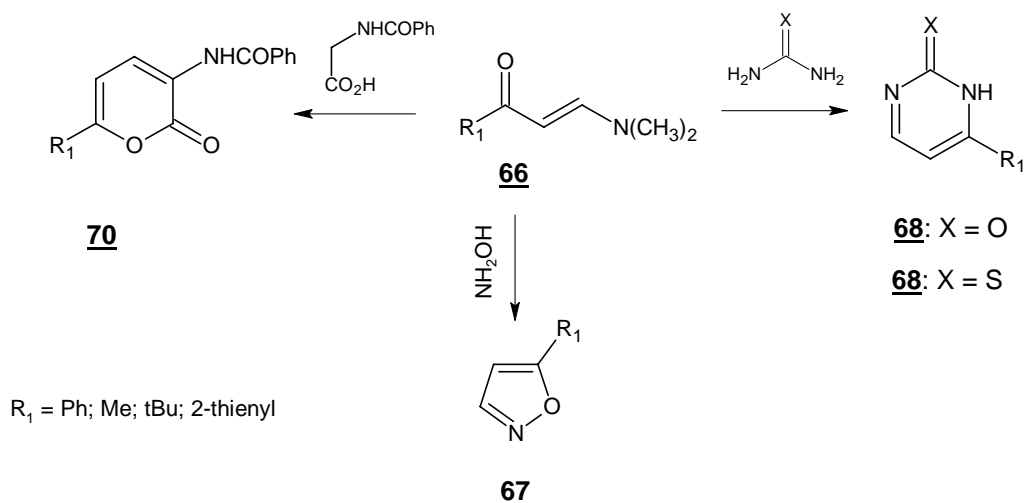


## I.3. Action des réactifs nucléophiles.

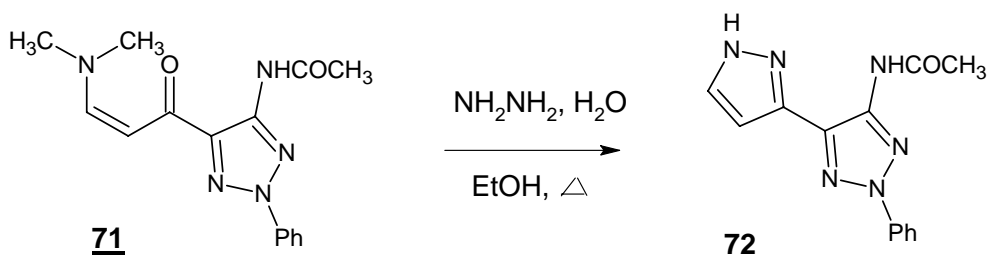
Les sites électrophiles en position 1 et 3 des énaminones permettent des cyclisations avec des binucléophiles engendrant divers noyaux hétérocycliques.

La condensation de l'énaminone **66** avec l'hydroxylamine, l'urée et la thio-urée, conduit respectivement aux isoxazoles **67** [7], pyrimidines-2-one **68** et thiones **69** [8].

Par ailleurs une équipe [9] a décrit la préparation d'une série de 2H-pyrones **70** en soumettant l'énaminone **66** à l'action de l'acide hippurique en présence d'anhydride acétique.



Une étude a montré que l'action de l'hydrazine hydratée sur les énaminones **71** au reflux de l'éthanol donne lieu à la formation d'un dérivé pyrazolyltriazole **72**. [10]

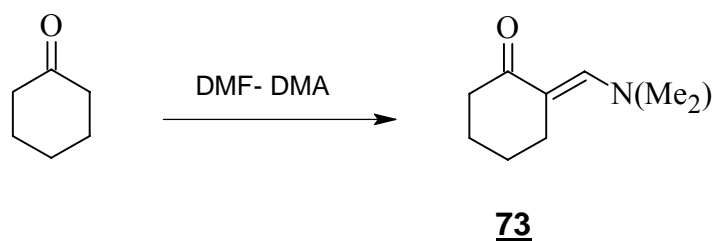


#### I.4. Synthèse

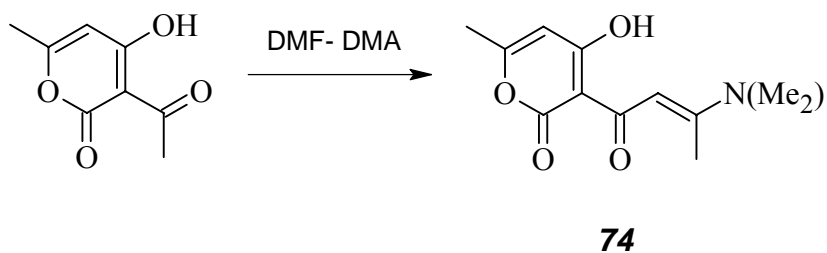
Les énaminones sont classiquement préparés par action d'amines primaires ou secondaires sur des composés 1,3-dicarbonylés

Nous présentons ci dessous quelques voies d'accès à ces systèmes.

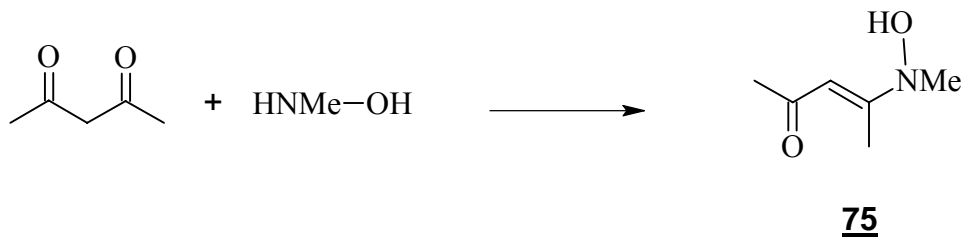
La condensation de la cyclohexanone avec le DMF-DMA dans différentes conditions opératoires, (ou reflux de l'éthanol [11], de l'éther [12], sous azote [13], dans le toluène [14], le DMF [15] ou sous solvant [16], conduit dans chaque cas à l'énaminone correspondante **73** avec de bons rendements.



L'action du N, N-diméthylacétamide diméthyl acétal sur l'acide déshydroacétique génère l'énaminone **74** avec des rendements de 72% [17,18].



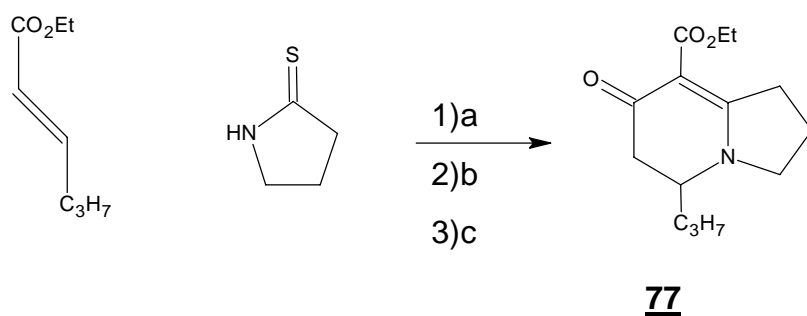
L'énaminone **75** est obtenue en opposant l'acetylacétone avec la N-méthylhydroxyl-amine [19].



Le traitement de la cétone-2-ène  $\beta$ -chloré [20], en présence d'ammoniaque permet l'accès à l'énaminone **76**.



Des synthèses plus complexes mais spécifiques ont été développées, en utilisant d'autres réactifs que les dérivés dicarbonylés, nous citons à titre d'exemple, la préparation de l'énaminone **77** [3]



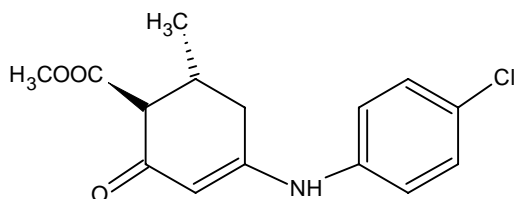
**a)** N-Alkylation( base), **b)** NaOH, H<sub>2</sub>O, reflux, **c)** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ac<sub>2</sub>O, MeCN , reflux

## I.5. Propriétés biologiques.

Les énaminones présentent de nombreuses propriétés biologiques, la plus importante étant l'activité anticonvulsante, [21,22].

Certaines énaminones ont révélé une activité antivirale (anti-HIV) [23], fongique, antipsychotique et antiprotozoaire [24].

La 4-carbomethoxy-5-methylcyclohexane-1,3-dione (D.M.S) **78** a été efficace dans le traitement de l'épilepsie [25].



**78**

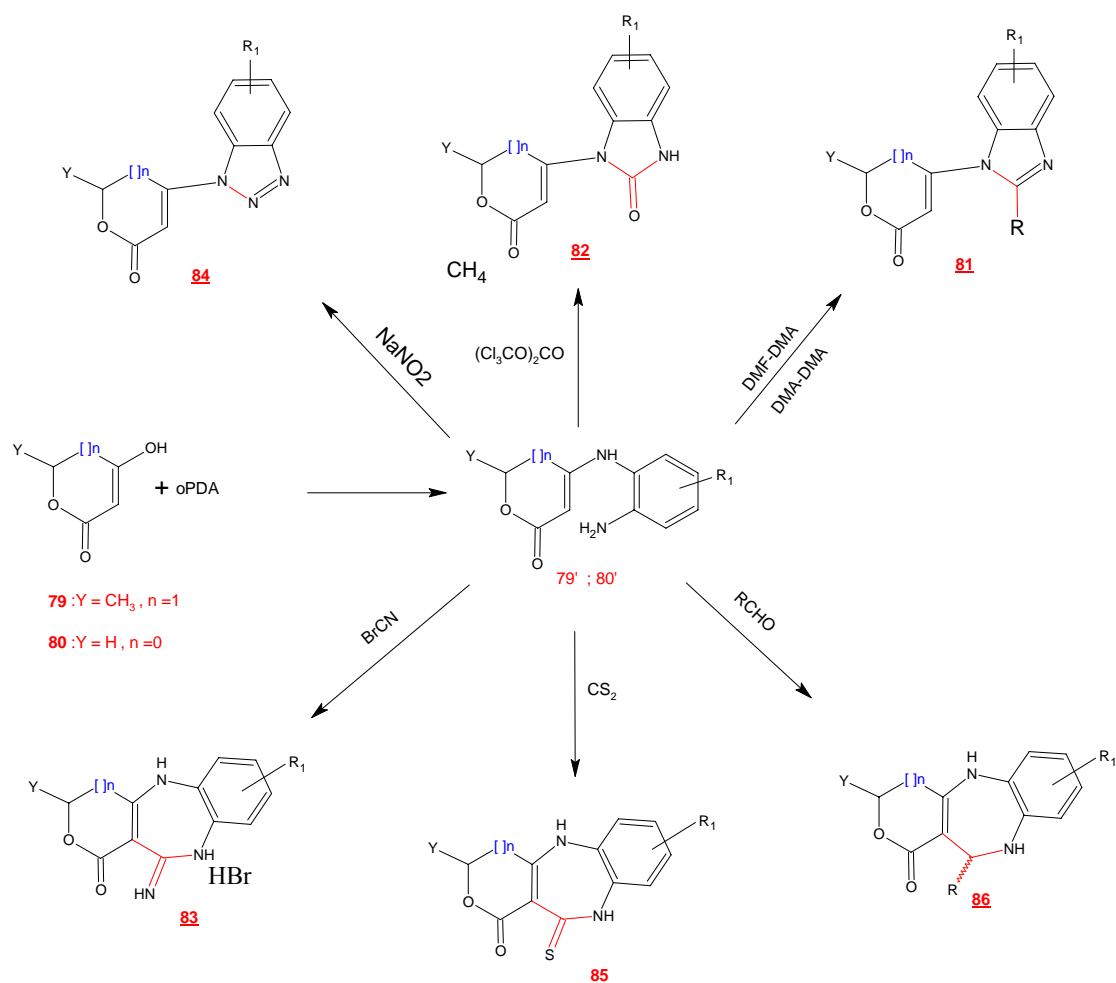
L'évaluation de l'activité anticonvulsive d'une série d'énaminones secondaires et tertiaires [26] a montré que la présence du groupement NH était nécessaire pour observer une activité anticonvulsante, son absence induit une perte totale de cette dernière.

De nombreux hétérocycles, oxygénés, soufrés et azotés sont présents de façon récurrente dans un grand nombre de produits naturels et synthétiques doués d'une activité biologique ou thérapeutique. De ce fait, plusieurs chercheurs à travers le monde se sont intéressés à la conception de nouvelles molécules potentiellement plus actives et plus sélectives vis à vis des cibles biologiques étudiées, et pouvant avoir un potentiel bioactif notable.

Notre laboratoire a contribué à la mise au point de méthodologies de synthèses des énaminones qui ont conduit à une grande diversité de structures polyfonctionnalisées associant l'hétérocycle pyronique ou furanonique à d'autres noyaux biologiquement actifs tels les benzodiazepines, les quinoxalines, les pyranoxazinones. [27-30]. Par ailleurs le champ d'application des énaminones, précurseurs clés dans les stratégies de synthèses adoptées, a été largement développé par notre groupe de recherche.

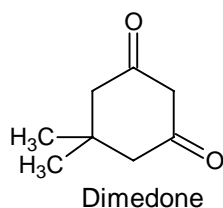
Dans des travaux plus récents, notre groupe de recherche a étudié la réactivité des pyrano (furano) énaminones **79** et **80** issues de la 2-pyrone et de l'acide tétronique respectivement, vis à vis de plusieurs réactifs électrophiles. Cette étude a permis l'accès à de nouveaux hétérocycles condensés ou substitués par la pyrone ou l'acide tétronique : des benzimidazoles

**81** benzimidazolones **82** aminobenzodiazépines **83** benzotriazoles **84** benzodiazépine-thiones **85** et pyranobenzodiazepinesl **86** (schéma I-1) [28, 31-33]. Ces derniers sont susceptibles de présenter des activités biologiques intéressantes.

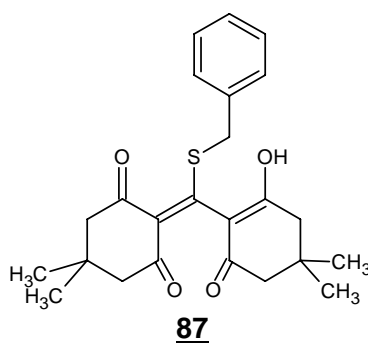


**Schéma I-1**

Il a été montré qu'un hétérocycle fonctionnalisé de façon particulière permet d'induire ou de modifier des effets biologiques très spécifiques. Ceci est manifestement lié aux différentes modifications opérées (introduction d'un autre noyau, déplacement ou substitution d'un groupement) sur cet hétérocycle. Dans cette perspective nous avons envisagé d'enrichir les précédentes séries par la préparation de structures analogues en remplaçant les cycles 2-pyrone et acide tetronique **79** et **80** par le motif dimedone.

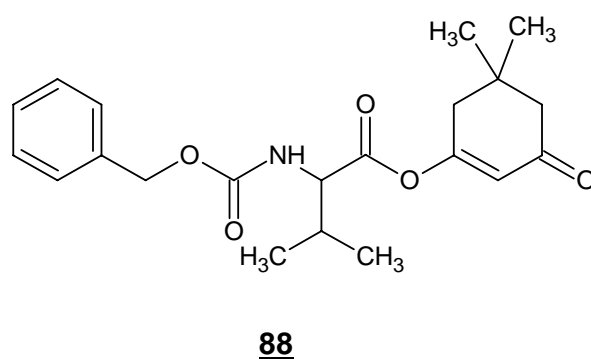


Le choix de la dimedone est motivé d'une part par son analogie de structure avec la 2-pyrone et de l'autre par les propriétés biologiques de cette dernière. En effet on relève que deux motifs dimedone sont présents dans la Benzylthicréllidone **87**, un pigment naturel isolé à partir d'une éponge sur les côtes australiennes [34].



Cette molécule possède une capacité d'absorption remarquable dans le domaine de l'ultraviolet. On lui attribue un rôle biologique dans la protection de ces éponges des radiations ultraviolettes, par conséquent une possible application en dermatologie peut être envisagée.

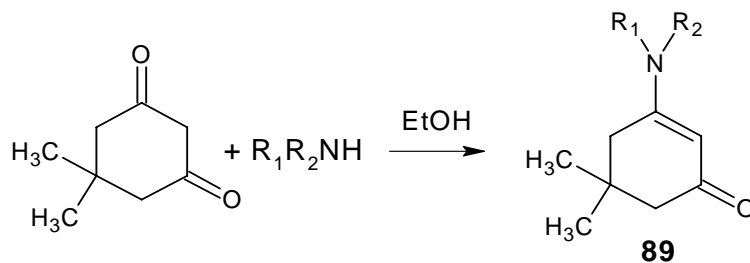
Le dérivé **88** synthétisé au départ de la dimedone a montré un effet inhibiteur de la cyclophiline A (CypA) modéré induisant ainsi une activité potentielle anti HIV [35].



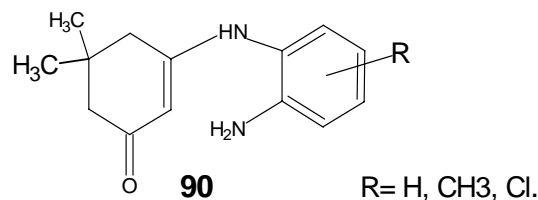
Le remplacement par la dimedone, des noyaux pyronyle et tetronyle dans les différents hétérocycles précédemment synthétisés, a été envisagé dans le but de déceler éventuellement de nouvelles activités biologiques et de connaître l'effet qu'induirait cette pharmacomodulation.

## I.6. Synthèse des énaminodimédones :

L'énamination de la dimédone procède en une seule étape, en présence d'amines aliphatiques ou aromatiques dans l'éthanol. Cette méthode efficace est pratique ne nécessite pas de catalyseur ni même de séparateur d'eau (Dean Stark ou autre desséchant). Les dérivés énamines **89** issues de cette réaction sont des solides très stables.



Cette réaction réalisée selon la technique décrite [2] nous a permis d'isoler les dérivés **90** qui serviront dans la synthèse des hétérocycles que nous décrirons dans les chapitres qui suivent.



### Obtention des énaminones **90** :

A (15mmol, 1eq) de dimédone solubilisées dans 50mL d'éthanol, est additionné (15mmol, 1eq) d'orthophenylenediamines substituées. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 8 heures .L'évaporation partielle (10 mL) du solvant, s'accompagne de la formation d'un précipité. Celui-ci est lavé à l'éther pour donner l'énaminone **90** sous forme de poudre.

**Tableau I** : données physiques des énaminones **90**.

composé	R	Rdt %	PF (°C)	<sup>1</sup> H RMN ( 400 MHZ, DMSO-d <sub>6</sub> ) (δ / ppm)
<b>90a</b>	H	70	170 – 172	1.02 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 1.99 (s, 2H, NC -CH <sub>2</sub> ), 2.37 (s, 2H, OC -CH <sub>2</sub> ), 4.63 (s, 1H, OC -CH), 4.84 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.36-6.99 (m, 4H, Ar), 8.13 (s, 1H, NH).
<b>90b</b>	CH <sub>3</sub>	65	180 – 182	1.01 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 1.98 (s, 2H, NC -CH <sub>2</sub> ), 2.18 (s, 3H, Ar CH <sub>3</sub> ), 2.35 (s, 2H, OC -CH <sub>2</sub> ), 4.62 (s, 1H, OC -CH), 4.75 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.36 – 6.78 (m, 3H, Ar H), 8.06 (s, 1H, NH).
<b>90c</b>	Cl	60	192 – 194	1.02 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2.00 (s, 2H, NC -CH <sub>2</sub> ), 2.36 (s, 2H, OC -CH <sub>2</sub> ), 4.61 (s, 1H, OC -CH), 5.19 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.53 – 6.92 (m, 3H, Ar H), 8.11 (s, 1H, NH).

## **Bibliographie**

- [1]- C. Montanile Kascheres *J. Braz. Chem. Soc.* Vol. 14, No. 6, 945-969, **2003**.
- [2]- J. V. Greenhill, *J. of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*: (20), 2207-10. **1976**
- [3]- J. P. Michael, D. Gravestock., *Pure & Appl. Chem.*, Vol 69, N°3, pp. 583-588, **1997**.
- [4]- G. V. Grigaryan, K. K. Lulukyan, S. G. Agbalyan, *Arm. Khim. Zh.* **117**, 233758c, **1992**.
- [5]- K. Singh, J. Singh, H. Singh, *Tetrahedron* **54**, 935, **1998**.
- [6]- S. G. Hegde, C. R. Jones, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1501, **1993**.
- [7]- R. Cantegril, D. Croisat, P. Desbordes, F. Guigues, J. Mortier, R. Peignier, PCT Int. Appl. WO93 22, 287 (Cl. CO7 D231, 12, 1993, *Chem Abstr*, **120**, 270382h, **1994**).
- [8]- L. F. Lee, S. R. Bertenshaw, *Chem. Abstr*, **123**, 34011g, **1995**.
- [9]- a) F. Al-Omran, N. Al-Awadi, M. M. Abdel-Khalid, K. Kaul, A.A. Al-Khair, M. H. Elnagdi, *J. Chem. Res (s)*. 84, **1997**. b) V. Kepe, M. Kocevar, S. Blanc, *J. Heterocycl. Chem.* **33**, 1707, **1996**.
- [10]- S. M. Al-Moussaoui, M. Sh. Moustafa, *Beilstein J. org. Chem.*, **3**, 12, **2007**.
- [11]- (a) J. Svete, M. Aljaz-Rozic, B. J. Stanovnik, *Heterocycl. Chem.* **34**, 177, **1997**. (b) S. Zupancic, J. Svete, B. J. Stanovnik, *Heterocycl.* **53**, 2033. **2001**.
- [12]- S. G. Hegde, C. R. Jones, *J. Heterocycl. Chem.* **30**, 1501. **1993**.
- [13]- R. San Martin, E. M. de Marigorta, E. Dominguez, *Tetrahedron*, **50**, 2255, **1994**.
- [14]- L. V. Reis, A. M. Lobo, S. Prabhakar, *Tetrahedron Lett.* **35**, 2747, **1994**.
- [15]- G. Sorsak, S. G. Gradadolnik, B. Stanovnik, *J. Heterocycl. Chem.* **35**, 1275, **1993**.
- [16]- (a) C. Reidlinger, R. Dworzak, H. Junk, *Monatsh. Chem.* **129**, 1207, **1993**. (b) Al-Omran, A.-Z. A.; Elassar, A.; El-Khair, A. *Tetrahedron*, **57**, 10163, **2001**
- [17]- W. Lowe, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 311, 414. **1978**.
- [18]- W. Lowe, B. Braun, B. Muller, *J. Heterocycl. Chem.* **31**, 1577. **1993**.
- [19]- W. S. Wright, R. R. Harris, S. J. Kerr, M. A. Green, J. D. Pinto, M. E. Bruin, J. R. Collins, L. R. Dorow, R. L. Mantegna, *J. Med. Chem.* **35**, 4061, **1992**.
- [20]- Y. Onural, *Chim. Acta Turc.* **19**, 45, **1991**.
- [21] a) N. D. Eddington, D. S. Cox, R. R. Roberts, J. P. Stables, C. B. Powell, K. R. Scott, *Current Medicinal Chemistry* Volume **7**, 417 (20), **2000**. b) N. N. Salama, K. R. Scott, N. D. Eddington, *Biopharmaceutics & Drug Disposition* **25**, 227 c) S. B. Kombian, I.O. Edafiogho, K.V. Ananthalakshmi, *Br. J. Pharmacol.* **145**, 945, **2005**. d) B. Malawska B. *Curr Top Med Chem.* **5**(1), 69, **2005**. Review

- [22]- a) N. N. Salama, N. D. Eddington, D. Payne, T.L. Wilson, K.R. Scott, *Curr Med Chem.* **11**(15), 2093, **2004**. Review. b) N. D. Eddington, D.S. Cox, M. Khurana, N.N. Salama, J.P. Stables, S.J. Harrison, A. Negussie, R.S. Taylor, U.Q. Tran, J.A. Moore, J.C. Barrow, K.R. Scott, *Eur. J. Med. Chem.* **38**(1), 49, **2003**.
- [23]- S. B. Kombian, I. O. Edafiogho and K. V. V. Ananthalakshmi, *J. britannique de la pharm.* **145**, **2005**
- [24]- M. Fujita, I. Susumo, A. Ota, K. Nobuharu, K. Yamamoto, J. Iwao, *J. Med. Chem.* **33**, 1898. **1990**,
- [25]- a) C. J. Roxburgh, *Tetrahedron*, **49**, 10749, **1993**.  
b) D.A. Avans, A.B. Holmes, *Tetrahedron*, **47**, 9131, **1991**.
- [26]- I.O. Edafiogho, J. A. Moore, M. S. Alexander, K.R. Scott, *British Journal of Pharmacology* **145**, 945, **2005**.
- [27]- B. Nedjar-Kolli, M. Hamdi, J. Pecher, *Synthetic Comm.* **20**, 1579, **1990**.
- [28]- M. Amari, M. Fodili, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann, J. Périé, *J. Heterocyclic. Chem.* **39**, 811, **2002**.
- [29]- M. Fodili, M. Amari, B. Nedjar-Kolli, A. Robert, M. Baudy-Floch, P. Legrel, *Synthesis* **5**, 811. **1999**.
- [30]- L. Hammal, M. Fodili, M. Amari, N. Khier, B. Nedjar. Kolli, C. André, P. Hoffmann, J. Périé, *Heterocycles*, **63**, 6, 1409-1416, **2004**.
- [31]- L. Hammal, S. Bouzroua, C. Andre, B. Nedjar-Kolli and P. Hoffmann, *Synthetic. Commun.* **37** (3), 501, **2007**.
- [32]- L. Hammal, y. Bentarzi, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann, *Heterocyclic. Com.*, sous press.
- [33]- L. Hammal, C. Andre, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann, soumis au journ. *Soc. Alg. Chim.*
- [34]- H.W. Lam, P. A. Cooke, G. Pattenden, W. M. Bandaranayake, W. A. Wickramasinghe, *J. Soc. Perkin Trans.* **1**, 847, **1999**.
- [35]- C. J. Dunsmore, A. P. Page, N. J. Turner, M. D. Walkinshaw, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **336** (4), 1013, **2007**.

## **Chapitre II**

### **Réactivité versatile des énaminones : Accès aux benzodiazépines et benzotriazoles**

## II. Introduction

La chimie des hétérocycles azotés tels que les benzodiazépines et benzotriazoles est la source de nombreux sujets de synthèse et d'études dans notre laboratoire. De nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder à ces composés.

Quelques unes d'entre elles ont été explorées, à travers l'association dans une même molécule, d'une lactone à cinq ou six chaînons et un noyau diazoté (benzodiazépine) ou triazoté (benzotriazoles) [1].

Les synthèses que nous développerons dans ce chapitre mettent en œuvre les précurseurs "énaminones" **90**, décrites au chapitre précédent et obtenus par action des orthophénylène-diamines substituées sur la dimédone, pour conduire aux structures **91** et **92** selon les techniques mises au point dans notre groupe de recherche.

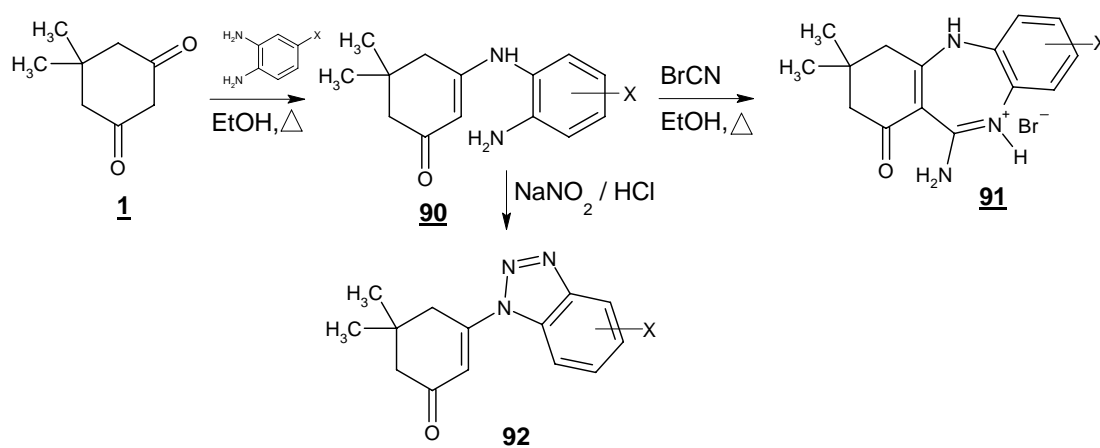


Schéma II-1

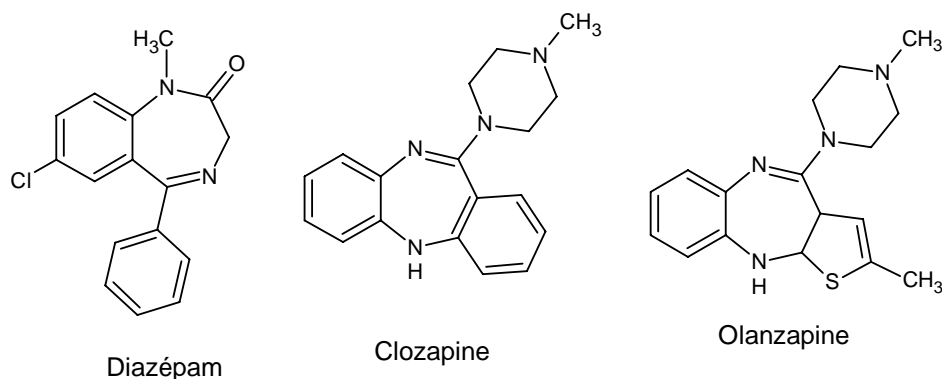
### II.1 Les benzodiazépines

Les benzodiazépines influencent tous les aspects de la fonction du cerveau. Elles agissent en facilitant les actions d'une substance chimique naturelle, le GABA (acide gamma-aminobutyrique). Celui-ci est un neurotransmetteur qui a un effet apaisant sur le cerveau. L'action du GABA est augmentée par les benzodiazépines qui exercent une action inhibitrice sur les neurones.

Les benzodiazépines ont des propriétés pharmacologiques communes [2,3] elles sont anxiolytiques, hypnotiques, anti-convulsivantes, myorelaxantes, antiépileptiques, analgésiques, anti-inflammatoires, et peuvent avoir un effet amnésiant [4-10].

D'autres dérivés présentent une activité antivirale, anti-HIV-1, antimicrobiale et antitumorale [11-14]. Ces différentes propriétés offrent aux benzodiazépines des propriétés médicinales utiles.

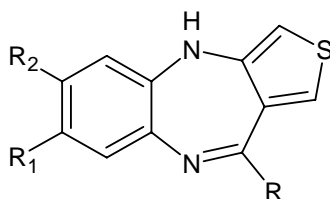
Peu de drogues peuvent leur faire concurrence en ce qui concerne, l'efficacité, la rapidité de leur action et le faible coefficient de toxicité. Parmi ces dernières on peut citer les molécules suivantes [15]



De nombreux travaux utilisant les benzodiazépines comme syntons ont permis l'accès à des hétérocycles condensés au noyau triazole, [16], thiazole [17], imidazole [18] et pyrimidine [19]. Ces derniers ont montré que l'introduction de nouveaux motifs sur le squelette benzodiazépine a un effet notable sur son spectre d'activités [16-20].

Plusieurs chercheurs ont synthétisé diverses benzodiazépines et ont pu ainsi définir des nécessités structurales pour orienter ou déceler une activité pharmacologique. On citera à titre d'exemple :

Les dérivés de la structure benzodiazépine **93** ci-dessous, ont été évalués pour les activités neuroleptiques [21]. Les résultats indiquent que la plupart ont un effet neuroleptique intéressant, et en particulier une activité anti-dépressive a été exprimée par les dérivés avec R = 4-méthylpipérazinyl ou R= 4-(2-hydroxyethyl) pipérazinyl ; R<sub>1</sub> = H, Cl, Me, R<sub>2</sub>= H, Cl, Me.



### **93**

Notre laboratoire a contribué à l'élaboration de diverses structures pyranobenzodiazépines [22-24] reportées sur le schéma II-2. Ces synthèses partent de pyrones différemment substituées et mettent en jeu divers processus :

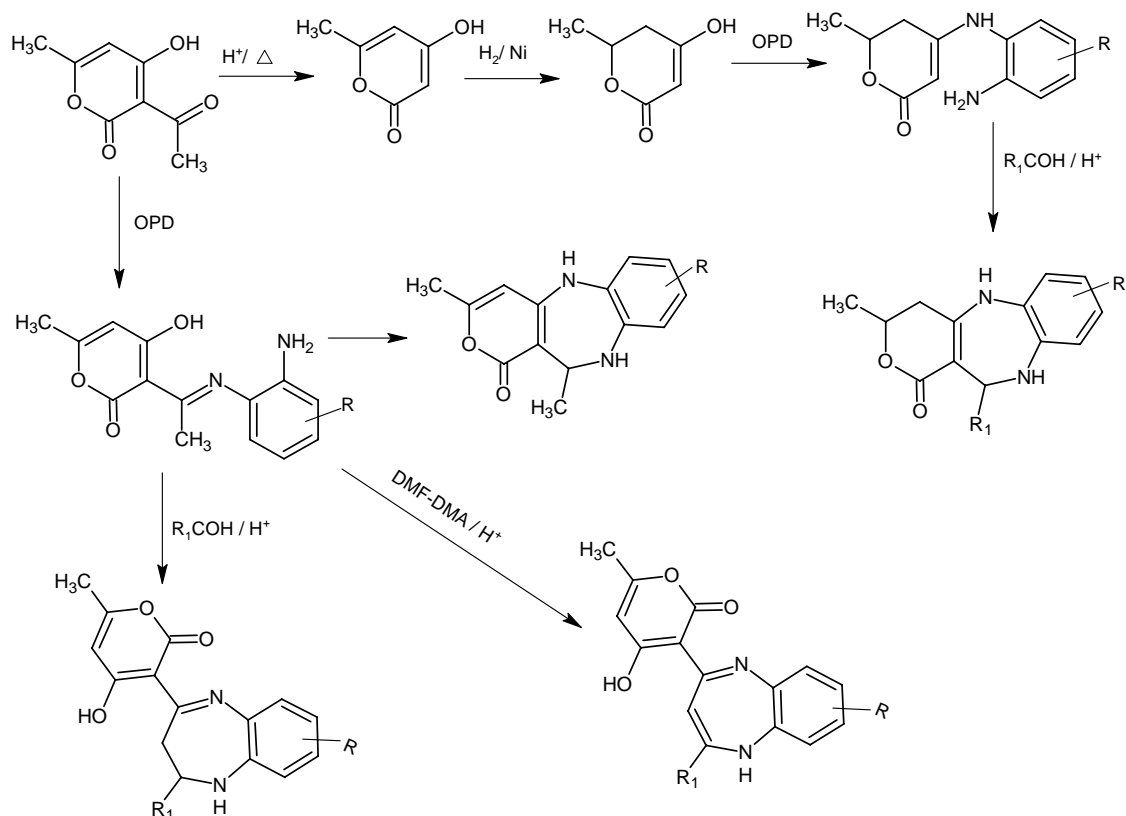


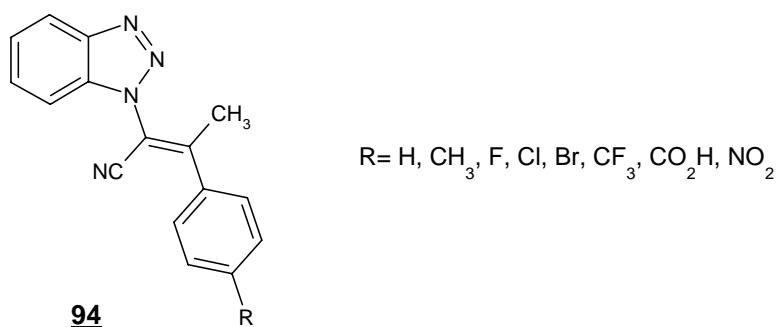
Schéma II-2

### II.1.1. Les benzotriazoles

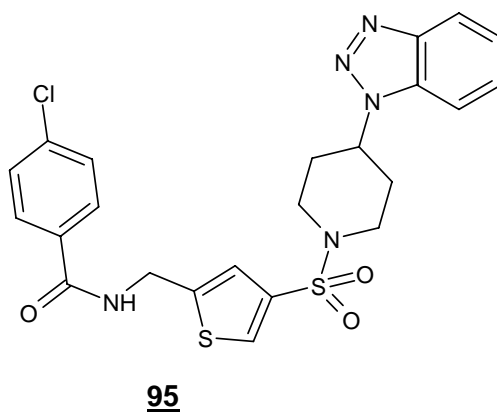
L'élaboration d'hétérocycles de type benzotriazole diversement substitués a suscité beaucoup d'intérêt ces dernières années dans l'industrie; ils sont utilisés, entre autre, comme inhibiteurs de corrosion [26]

Par ailleurs plusieurs benzotriazoles ont révélé différentes activités biologiques, ils agissent en tant qu'antiviraux [27], antifongiques [28], insecticides [29], antimicrobiens [30] et antituberculeux [31]. Certains de leurs dérivés ont des propriétés anti-convulsivantes [32-33], anti-hypertensives [34], anti-inflammatoires [35] et anti-tumorales [36].

Une étude de relation structure activité (SAR) a mis en évidence une activité antituberculeuse intéressante pour les composés 3-aryl-2(benzotriazol-1-yl) acrylonitriles **94** de configuration E. [37].



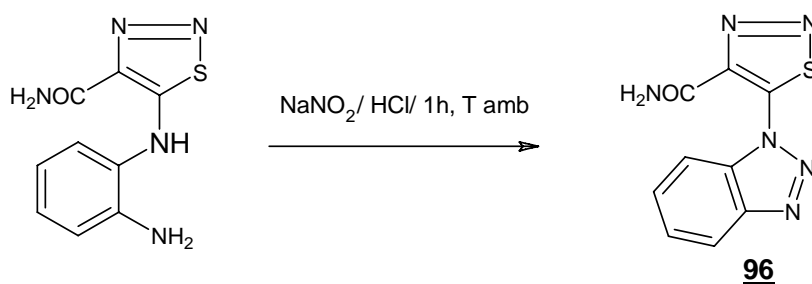
Récemment la structure 2-(benzoylaminométhyl) thiophène sulfonamido benzotriazole **95** suivante a révélé une activité inhibitrice sélective de l'enzyme kinase (une protéine activatrice de stress) et est indiquée dans le traitement des maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson...) [37].



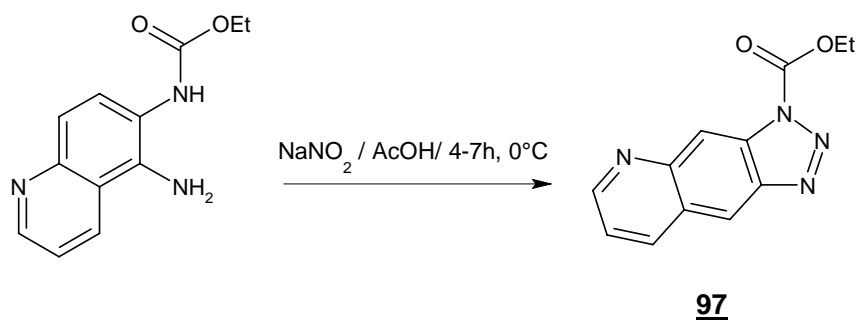
Les benzotriazoles peuvent être obtenus généralement selon plusieurs méthodes [39]. Parmi ces techniques, la réaction de Grabe-Ullman a particulièrement attiré notre attention. Le choix de cette réaction repose sur l'analogie structurale qui existe entre nos précurseurs **90** et ceux employés dans cette réaction.

**Réaction de Grabe-Ullman** [40-41] :

le 1-(o-aminophenyl)-1,2,3- triazole-5-thiol [42]. sous l'action de NaNO<sub>2</sub> conduit au produit de cyclisation, le 5- (1-benzotriazole)-1,2,3-thiadiazole **96**

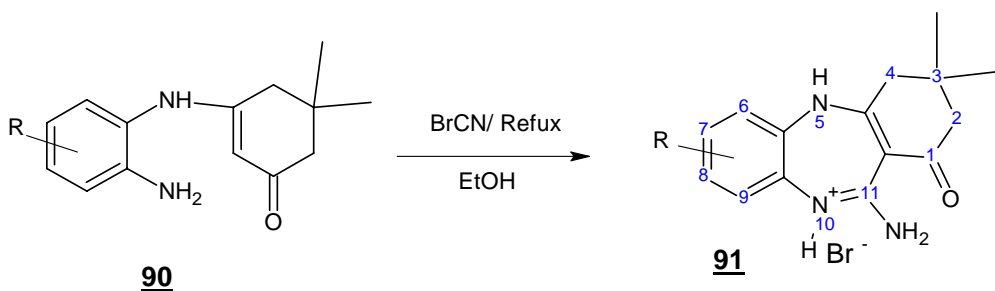


La synthèse d'autres dérivés **97** selon la même approche, permet la condensation de NaNO<sub>2</sub> avec des diamines en milieu acétique [43].



## II.2 Synthèse des benzodiazépines de structure **91**

Le procédé de synthèse [25] consiste à faire réagir l'énaminone **90** en présence d'un excès de bromocyanure dans l'éthanol. La solution laissée à reflux pendant environ 2h, nous permet d'isoler par filtration le produit souhaité sous sa forme sel avec des rendements allant de 30 à 49% .



**Schéma II-3**

Les caractéristiques physiques des structures **91** (rendements, point de fusion, et analyse élémentaire) sont résumées dans le tableau II-1.

**Tableau II-1:** Caractéristiques physiques des composés **91**

Composés	R	Rdt (%)	PF (°C)	Analyse élémentaire					
				% C		%H		%N	
				Cal	Tr	Cal	Tr	Cal	Tr
<b>91a</b>	H	45	274-276	53.58	53.37	5.40	5.29	12.50	12.29
<b>91b</b>	CH <sub>3</sub>	49	280-282	54.87	54.74	5.76	5.74	12.00	11.87
<b>91c</b>	Cl	30	292-294	48.60	48.32	4.62	4.42	11.34	11.09

Les produits **91** ont été caractérisés par les techniques spectroscopiques usuelles.

Les spectres RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) RMN <sup>13</sup>C et DEPT (100.6 MHz) ont été enregistrés dans le DMSO-d<sub>6</sub>.

## II.2.1. RMN <sup>1</sup>H

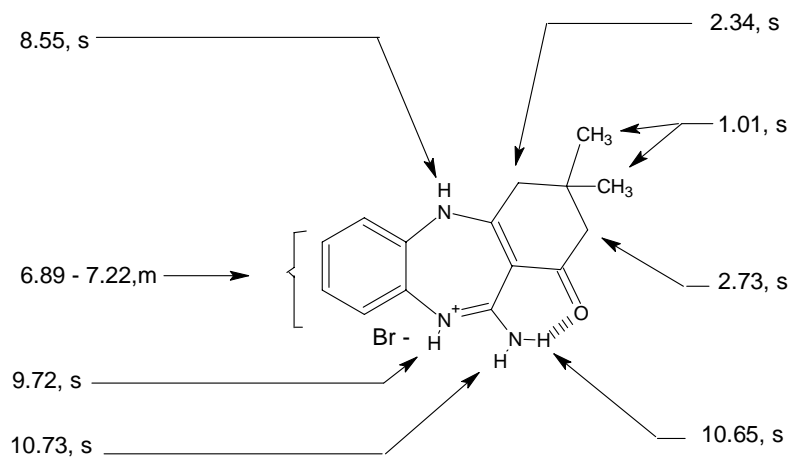
Les différents déplacements chimiques sont rapportés dans le tableau II.2.

**Tableau II-2.** Déplacements chimiques RMN <sup>1</sup>H des dérivés **91**

composés	R	RMN <sup>1</sup> H δ (ppm)/TMS
<b>91a</b>	H	1.01 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2.34 (s, 2H, NC-CH <sub>2</sub> ), 2.73 (s, 2H, OC-CH <sub>2</sub> ), 6.89-7.22 (m, 4H, Ar), 8.55 (s, br, 1H, NH), 9.72 (s, br, 1H, NH), 10.65 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ), 10.73 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ).
<b>91b</b>	CH <sub>3</sub>	1.01 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2.23 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.34 (s, 2H, NC-CH <sub>2</sub> ), 2.71 (s, 2H, OC-CH <sub>2</sub> ), 6.70-7.05 (m, 3H, Ar), 8.53 (s, br, 1H, NH), 9.67 (s, br, 1H, NH), 10.61 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ), 10.81 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ).
<b>91c</b>	Cl	1.02 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2.35 (s, 2H, NC-CH <sub>2</sub> ), 2.73 (s, 2H, OC-CH <sub>2</sub> ), 6.90-7.22 (m, 3H, Ar), 8.60 (s, br, 1H, NH), 9.81 (s, br, 1H, NH), 10.75 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ), 10.92 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ).

Les spectres RMN<sup>1</sup>H des composés **91** indiquent :

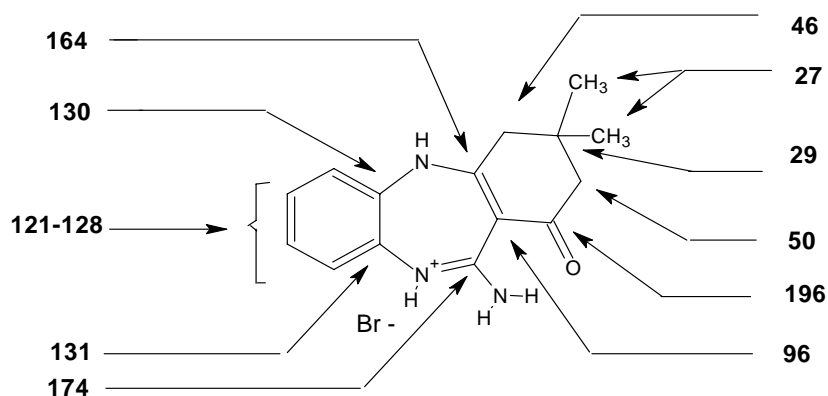
- l'apparition d'un signal à 9.7-9.8 ppm attribuable au proton NH<sup>+</sup>
- les deux autres signaux à 10.7 ppm et 10.9 ppm correspondent aux protons de l'amine primaire. La non équivalence des deux protons pourrait s'expliquer par l'engagement de l'un des deux dans une liaison hydrogène avec le groupement carbonyle voisin.



**Schéma II-4:** déplacements chimiques du dérivé **91a**

## II.2.2. RMN <sup>13</sup>C.

Nous donnons à titre d'exemple dans le (schéma II-5) suivant les différents déplacements chimiques du dérivé **91a**.



**Schéma II-5** Caractéristiques spectrales RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé **91a**

En RMN  $^{13}\text{C}$ , on observe une modification marquée entre les spectres du produit de départ et celui du produit obtenu.

En effet on relève la disparition du signal correspondant au carbone éthylénique en position 2 du cycle dimédone accompagné de l'apparition de deux signaux attribués respectivement aux carbones quaternaires de jonction  $\text{C}_{11a}$  (~96 ppm) et  $\text{C}_{11}$  du groupement imidine à 174 ppm.

### II.2.3. Spectrométrie de masse

Les résultats de la RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  ont été confirmés par les données des spectres de masse réalisés en mode ESI des composés **91**. Ces derniers donnent pour chaque produit, la masse de l'ion quasi-moléculaire  $[\text{M}-\text{HBr}]^+$  correspondant à une masse théorique de l'ion moléculaire  $\text{M}^+$  (Tableau II-3).

**Tableau II-3** : Données en spectrométrie de masse ESI des composés **91**

composés	R	m/z $[\text{M}^+]$ théorique	m/z $[\text{M}-\text{HBr}]^+$ expérimentale
<b>91a</b>	H	336.5	256.5
<b>91b</b>	$\text{CH}_3$	350.5	270.5
<b>91c</b>	Cl	370.5	290.5

### II.2.4. Mécanisme réactionnel.

Le mécanisme proposé pour la formation de la benzodiazépine se fait par l'attaque de l'azote de l'amine primaire de l'énaminone **90** sur le  $\text{BrCN}$  pour donner l'intermédiaire [A]. La cyclisation de ce dernier se fait selon le schéma II-6, par attaque du carbone  $\text{C}_3$  du cycle dimédone sur le système imino, pour conduire à la structure hydrobromure de la 1,5-benzodiazépine **91**.

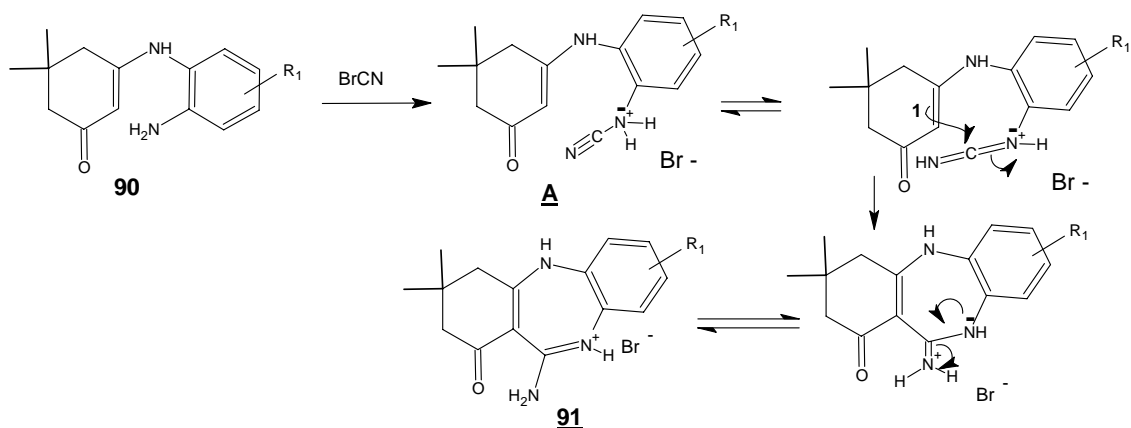


Schéma II-6

### II.3 Synthèses des benzotriazoles de structure 92

Compte tenu de l'élément structural "diamino" présent dans les dérivés 90, nous avons choisi de leur appliquer la réaction de Grabe-Hullman (Schéma II-7)

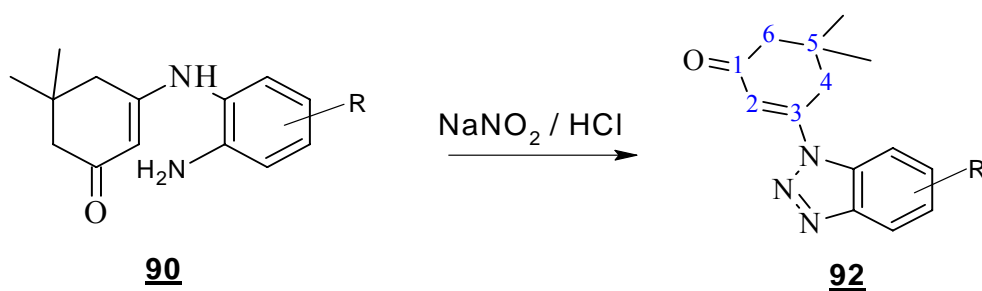


Schéma II-7

A 2 mmol (1 eq.) de nitrite de sodium  $\text{NaNO}_2$  dissout dans 10 ml d'eau, est ajouté goutte à goutte à une solution de (2 mmol, 1 eq) d'énaminone 90 dans 6 ml de HCl (1N) sous agitation en maintenant la température entre 0 et 5 °C (Bain de glace). Le solide formé après une heure est filtré puis lavé trois fois (30 ml d'eau).

Tous les dérivés 92 (tableau II-3) synthétisés dans ces conditions ont été obtenus avec de bons rendements.

Tableau II-3 : données physiques des composés 92

Dérivés	<u>92a</u>	<u>92b</u>	<u>92c</u>
R	H	$\text{CH}_3$	Cl
Rdt %	86	77	65
PF (°C)	180-182	190-192	200-202

Les différentes structures **92**, ont été établies par une étude spectroscopique RMN  $^1\text{H}$  RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT, spectrométrie de masse en mode Electrospray positif (ESI) et analyse élémentaire.

### II .3.1. RMN $^1\text{H}$

L'analyse des spectres RMN  $^1\text{H}$  réalisée dans le DMSO-  $\text{d}_6$  à 400 MHz a permis de relever les données regroupées dans le tableau II-4.

**Tableau II.4 :** déplacements chimiques en RMN  $^1\text{H}$  des composés **92**

composés	R	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm)/TMS
<b>92a</b>	H	1.17 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2.43 (s, 2H, NC-CH <sub>2</sub> ), 3.25 (s, 2H, OC-CH <sub>2</sub> ), 6.59 (s, 1H, NC=CH), 7.54-8.25 (m, 4H, Ar)
<b>92b</b>	CH <sub>3</sub>	1.15(s, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2.41 (s, 2H, NC-CH <sub>2</sub> ), 2.50 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 3.23 (s, 2H, OC-CH <sub>2</sub> ), 6.55 (s, 1H, NC=CH), 7.53-7.99 (m, 3H, Ar).
<b>92c</b>	Cl	1.16 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 2.43 (s, 2H, NC-CH <sub>2</sub> ), 3.22 (s, 2H, OC-CH <sub>2</sub> ), 6.58 (s, 1H, NC=CH), 7.71-8.40 (m, 3H, Ar).

Ces résultats ont permis de confirmer la structure **92** par l'observation des éléments essentiels suivants :

- un singulet à environs 6.50 ppm attribuable au proton. CH en position  $\alpha$  du groupement carbonyle.
- un singulet d'intensité 6 protons à 1.17 ppm correspondant au protons des deux groupements CH<sub>3</sub> du motif dimedone.
- la comparaison des spectres RMN  $^1\text{H}$  des précurseurs **90** avec ceux des produits obtenus, indique l'absence des signaux relatifs aux groupements NH<sub>2</sub> (~5ppm) et NH (8 ppm) dans **92** attestant de l'implication de ces derniers dans cette réaction.

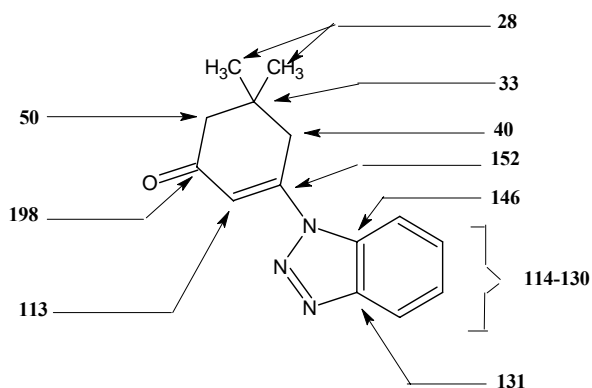
### II.3.2. RMN $^{13}\text{C}$

La RMN  $^{13}\text{C}$  et DEPT de tous les dérivés ont été menés à 100.6 MHz en solution dans le DMSO- $\text{d}_6$ .

L'examen des spectres nous a permis d'indexer tous les carbones et de mettre en évidence la formation du noyau benzotriazole.

Cette observation est corroborée de surcoit par la présence d'un signal à 114 ppm dû au carbone tertiaire en position 2 du motif dimedone, excluant ainsi toute cyclisation sur ce site.

Sur le schéma II-9 nous indiquons a titre représentatif les caractéristiques spectrales RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) du dérivé **92a**.



**Schéma II-8** Caractéristiques spectrales RMN <sup>13</sup>C du dérivé **92a**

### II.3.3 Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse en mode ESI a permis d'appuyer d'avantage la structure **92**, par la présence sur tous les spectres de l'ion quasi moléculaire.  $[M+H]^+$  relatif à l'ion moléculaire  $M^+$  des composés **92**. Les différents résultats sont mentionnés dans le tableau II-5.

**Tableau II.5** : spectrométrie de masse ESI des dérivés **92**

composés	R	m/z [ $M^+$ ] théor	m/z [ $M+H$ ] <sup>+</sup> exp	m/z [ $M+Na$ ] <sup>+</sup> exp
<b>92a</b>	H	241.0	242.0	264.0
<b>92b</b>	CH <sub>3</sub>	255.0	256.5	278.5
<b>92c</b>	Cl	275.0	276.0	298.0

### II.3.4 Mécanisme réactionnel.

Le mécanisme réactionnel (schéma II.9), indique la possibilité de formation de deux produits **92** et /ou **92'**.

Dans un premier temps, la condensation du groupement NH<sub>2</sub> avec HNO<sub>2</sub>, après élimination de deux molécules d'eau, conduit à l'intermédiaire **A** (ion diazonium).

En second lieu, l'hétérocyclisation de ce dernier peut se faire selon la voie 1 (engagement du groupement NH) pour former les benzotriazoles **92** et la voie 2 (participation du carbone en position 2 du cycle dimedone) pour donner lieu à la formation du noyau benzotriazepine **92'**.

L'interprétation des résultats spectroscopiques permet d'écarter la voie (2) et de trancher en faveur de la voie 1 donnant accès au benzotriazoles **92**.

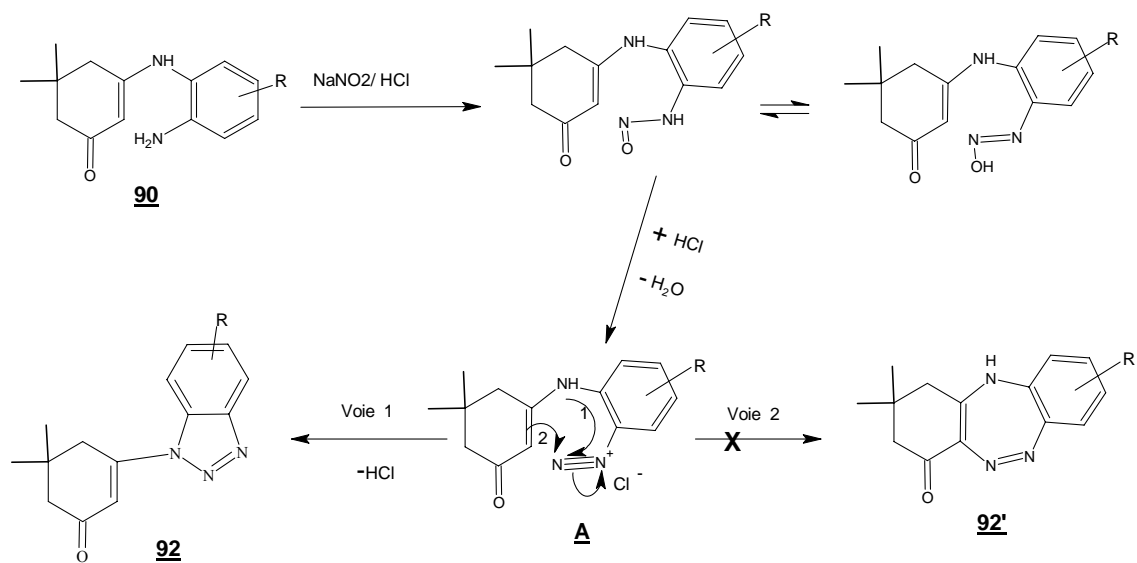


Schéma II-9

**En conclusion**, les énamines **90** issues de la dimédone, produit commercial bon marché, nous ont permis d'accéder, dans des conditions simples, à des structures benzodiazépines et benzotriazoles substituées par le motif "dimédone". Avec les séries portant le motif "pyrone", disponibles dans notre laboratoire, ces séries permettront une étude de pharmacomodulation.

## Partie expérimentale

Les points de fusion ont été pris en tube capillaire sur un appareil Stuart Scientific SMP1. Les spectres infrarouge ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer Paragon 1000 (pastille de KBr). Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker Avance II à 400 MHz (RMN  $^1\text{H}$ ) et 100.6 MHz (RMN  $^{13}\text{C}$  et DEPT). Les déplacements chimiques  $\delta$  sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil Perkin Elmer SCIEX API 300 par Electrospray en mode positif (ESI). Les analyses élémentaires ont été effectuées sur un Thermo Flash EA 1112. Les composés ont été synthétisés à partir de produits Aldrich et Acros Organics sans purification ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est distillé sur  $\text{CaH}_2$ ).

### Procédé général d'obtention des composés de structure **91**:

Une solution (1 mL, 3 mmol, 1,5 eq) de bromocyanure 3M dans le dichlorométhane est additionnée lentement sous agitation à (2 mmol, 1 eq) d'énaminone **90** en solution dans 15 mL d'éthanol. Le mélange est par la suite porté au reflux pendant 4h. Le précipité obtenu est filtré, recristallisé dans l'éthanol pour donner le composé **91**.

### **11-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[b,e][1,5]diazepin-1-one hydrobromide (91a).**

Rdt: 45%. IR (KBr): 3443-3250 (NH,NH<sub>2</sub>), 1652 (C=O), 1580 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.01 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 2H, NC-CH<sub>2</sub>), 2.73 (s, 2H, OC-CH<sub>2</sub>), 6.89-7.22 (m, 4H, Ar), 8.55 (s, br, 1H, NH), 9.72 (s, br, 1H, NH), 10.65 (s, 1H, -NH<sub>2</sub>), 10.73 (s, 1H, -NH<sub>2</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  27.08 (2CH<sub>3</sub> en 3), 29.21 (C<sub>3</sub>), 45.99 (C<sub>4</sub>), 50.65 (C<sub>2</sub>), 96.04 (C<sub>11a</sub>), 121.31 (C phenyl), 122.57 (C phenyl), 126.06 (C phenyl), 128.11 (C phenyl), 130.62 (C<sub>5a</sub>), 131.02 (C<sub>9a</sub>), 164.41 (C<sub>4a</sub>), 174.28 (C<sub>11</sub>), 195.93 (C=O).

**SM** (ESI)  $m/z$  256.5 [(M-HBr)<sup>+</sup>, 16%].

**Analyse centesimale:** (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O, HBr): Calculée: C, 53.58%; H, 5.40%; N, 12.50%.

Trouvée: C, 53.37 %; H, 5.20%; N, 12.29%.

### **11-amino-3,3,7-triméthyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[b,e][1,5]diazepin-1-one hydrobromide (91b).**

Rdt: 49%. IR (KBr): 3431-3237 (NH,NH<sub>2</sub>), 1667 (C=O), 1596 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H** NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.01 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 2H, NC-CH<sub>2</sub>), 2.71 (s, 2H, OC-CH<sub>2</sub>), 6.70-7.05 (m, 3H, Ar), 8.53 (s, br, 1H, NH), 9.67 (s, br, 1H, NH), 10.61 (s, 1H, -NH<sub>2</sub>), 10.81 (s, 1H, -NH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 20.13 (CH<sub>3</sub> phenyl), 27.06 (2CH<sub>3</sub> en 3), 29.19 (C<sub>3</sub>), 46.00 (C<sub>4</sub>), 50.64 (C<sub>2</sub>), 95.48 (C<sub>11a</sub>), 121.45 (C phenyl), 122.53 (C phenyl), 126.45 (C phenyl), 128.22 (C phenyl), 130.47 (C<sub>5a</sub>), 138.04 (C<sub>9a</sub>), 164.41 (C<sub>4a</sub>), 173.65 (C<sub>11</sub>), 195.85 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 270.5 [(M-HBr)<sup>+</sup>, 22%].

Analyse centesimale: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O, HBr: Calculée: C, 54.87%; H, 5.76%; N, 12.00%.

Trouvée: C, 54.74%; H, 5.74%; N, 11.87%.

### **11-amino-7-chloro-3,3-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo[b,e][1,5] diazépín-1-one hydrobromide (91c).**

Rdt: 30%. IR (KBr): 3460-3255 (NH,NH<sub>2</sub>), 1660 (C=O), 1590 (C=N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.02 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 2H, NC-CH<sub>2</sub>), 2.73 (s, 2H, OC-CH<sub>2</sub>), 6.90-7.22 (m, 3H, Ar), 8.60 (s, br, 1H, NH), 9.81 (s, br, 1H, NH), 10.75 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 10.92 (s, 1H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 27.04 (2CH<sub>3</sub> en 3), 29.20 (C<sub>3</sub>), 46.15 (C<sub>4</sub>), 50.69 (C<sub>2</sub>), 95.72 (C<sub>11a</sub>), 121.01 (C phenyl), 121.8 (C phenyl), 122.50 (C phenyl), 126.00 (C phenyl), 129.8 (C<sub>5a</sub>), 130.44 (C<sub>9a</sub>), 164.92 (C<sub>4a</sub>), 173.85 (C<sub>11</sub>), 195.78 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 290.5 [(M-HBr)<sup>+</sup>, 10%].

Analyse centesimale: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>OCl, HBr: Calculée: C, 48.60%; H, 4.62%; N, 11.34%.

Trouvée: C, 48.32%; H, 4.42%; N, 11.09%.

### **Procédé général d'obtention des composés de structure 92:**

A une température de 0-5°C, 0,21g de nitrite de sodium NaNO<sub>2</sub> (3 mmol, 1eq) dissout dans 15 mL d'eau sont additionnés sous agitation, goutte à goutte à une solution (3mmol, 1eq) d'énaminone 90 en présence d'HCl 1N (10 mL).Après une heure de réaction, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau puis recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle/ ether de pétrole pour donner un solide.

### **3-(1H-Benzotriazol-1-yl)-5,5-diméthylcyclohex-2-en-1-one (92a).**

Rdt: 86%. IR (KBr): 1669 (C=O), 1629 (C=N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.17 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 2H, NC-CH<sub>2</sub>), 3.25 (s, 2H, OC-CH<sub>2</sub>), 6.59 (s, 1H, NC=CH), 7.54-8.25 (m, 4H, Ar).

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 27.63 (2CH<sub>3</sub> en 5), 32.80 (C<sub>5</sub>), 40.00 (C<sub>4</sub>), 50.12 (C<sub>6</sub>), 112.80 (C<sub>2</sub>), 114.34 (C phenyl), 120.13 (C phenyl), 125.50 (C phenyl), 129.56 (C phenyl), 130.87 (C phenyl), 146.16 (C phenyl), 152.18 (C<sub>3</sub>), 198.05 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 242.0 [(ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

**Analyse centesimale:**C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: Calculée: C, 69.69%; H, 6.27%; N, 17.41%.

Trouvée: C, 69.88%; H, 6.22%; N, 17.25%.

### **5,5-dimethyl-3-(5-methyl-1H-benzotriazol-1-yl)cyclohex-2-en-1-one (92b).**

Rdt: 77%. IR (KBr): 1667 (C=O), 1626 (C=N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15(s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.41 (s, 2H, NC-CH<sub>2</sub>), 2.50 (s, Ar-CH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 2H, OC-CH<sub>2</sub>), 6.55 (s, 1H, NC=CH), 7.53-7.99 (m, 3H, Ar).

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 20.68 (CH<sub>3</sub> phenyl), 27.65 (2CH<sub>3</sub> en 5), 32.76 (C<sub>5</sub>), 40.06 (C<sub>4</sub>), 50.11 (C<sub>6</sub>), 112.37 (C<sub>2</sub>), 113.82 (C phenyl), 119.05 (C phenyl), 129.29 (C phenyl), 131.38 (C phenyl), 135.36 (C phenyl), 146.78 (C phenyl), 152.21 (C<sub>3</sub>), 198.08(C=O).

**SM** (ESI) m/z 256.5 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

**Analyse centesimale:**C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: Calculée: C, 70.56%; H, 6.71%; N, 16.46%.

Trouvée: C, 70.74%; H, 6.55%; N, 16.28%

### **3- (5-chloro-1H-Benzotriazol-1-yl)-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one (92c).**

Rdt: 65%. IR (KBr): 1670 (C=O), 1630 (C=N) cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.16 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 2H, NC-CH<sub>2</sub>), 3.22 (s, 2H, OC-CH<sub>2</sub>), 6.58 (s, 1H, NC=CH), 7.71-8.40 (m, 3H, Ar).

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 27.61 (2CH<sub>3</sub> en 5), 32.81 (C<sub>5</sub>), 39.92 (C<sub>4</sub>), 50.10 (C<sub>6</sub>), 114.38 (C<sub>2</sub>), 115.01 (C phenyl), 119.41 (C phenyl), 129.74 (C phenyl), 129.81 (C phenyl), 129.87 (C phenyl), 146.83 (C phenyl), 151.82 (C<sub>3</sub>), 198.01 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 276.0 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

**Analyse centesimale:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O: Calculée: C, 60.98%; H, 5.12%; N, 15.24%.

Trouvée: C, 60.72%; H, 4.93%; N, 14.92%.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1]- L. Hammal, Y. Bentarzi, B. Kolli-Nedjar, P. Hoffmann, *Heterocyclic Communications*, **2007**,
- [2]- Randall, L. O., *Psychopharmacological Agents*, ed: M. Gordon, New York, Academic Press, **3**, 175-281, **1974**.
- [3]-Fryer, R. I., *Bicyclic Diazepines*, In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, ed: E.C. Taylor, Wiley, New York, **50**, Chapter II. **1991**
- [4]- Kavita, D. T., Achaiah, G., Reddy, V. M., *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 567-570. **1988**
- [5]- J. M. Kim, K. Y. Lee, J. N. Kim, *Bull. Korean. Chem. Soc.*, **23**, No 8, 1055, **2002**.
- [6]- V. I. Cohen, B. Jin, E.I. Cohen, B. R. Zeeberg., *J. Heterocyclic. Chem.*, **35**, 675, **1998**.
- [7]- V. K. Agrawal, R. Sharma, P. V. Khadikar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10** (11), 3571-3581, **2002**.
- [8]- Narayana, B.; Vijaya Raj, K. K.; V. Ashalatha, B. V.; Suchetha Kumari, N., *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 417-422, **2006**.
- [9]- Hussenether, T., Hübner, H., Gmeiner P., Troschiitz, R., *Bioorg. Med. Chem.* **12**, 2625-2637. **2004**.
- [10]- Roma, G., Grossi, G. C., Di Brassio, M., Ghia, M., Mattioli, F., *Eur. J. Med. Chem.*, **26**, 489-496. **1991**.
- [11]- Kavali, J. R., Badami, B. V., *Il Farmaco*, **55**, 406-409, **2000**.
- [12]- Di Brassio, M., Grossi, G. C., Roma, G., Vargiu, L., Mura, M., Marongiu, M. E., *Eur. J. Med. Chem.*, **36**, 935-949, **2001**.
- [13]- Kumar, R., Joshi, Y. C., *Arkivoc*, **ii**, 142-149. **2007**
- [14]- Kamel, A., Shankaraiah, N., Prabhakar, S., Reddy, C. R., Markandeya, N., Laxma K., Devaiah, X., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 2434-2439, **2008**.
- [15]- a) L. Stern, R. Chermat, B. Millet, A. Nico, P. Simon, *Epilepsia*, **27**, 1: 14, **1986**.  
b) T. Morita, J. Tsunodo, S. Inoue, S. Chihara, *Am. J. Hosp. Palliat. Case*, **17**(3), 189-195, **2000**.  
c) D.A. Williams, T. A. Lemke, W. O. Foye, Foye's, *Principales of Medicinal Chemistry*, Vth ed. Hagerstown: Lippincott Williams & Wilkins, **2002**.
- [16]- Kosychova, L., Stumbrevicinte, Z., Pleckaitiene, L., Janciene, R., Puodziunaite, B.D., *Chem. Heterocycl. Comp.* **40**, 811, **2004**.

- [17]- Janciene, R., Vektariene, A., Stumbrevicinte, Z., Kochychova, L., Klimmavicius, A. A., *Heteroatom Chem.* **15**, 363, **2004**.
- [18]- Kosychova, L., Pleckaitiene, L., Staniulyte, Z., Janciene, R., Palaima, A., Puodziunaite, B. D., *Arkivoc*, x(iii), 158, **2006**.
- [19]- Che, X., Zheng, L., Dang, Q., Bai, X., *Tetrahedron*, **62**, 2563, **2006**.
- [20]- Terret, N. K., Bojanic, F. D., Merson, J. R., Stephenson, P.T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2**, 1745, **1992**.
- [21]- J. B. Press, C. M. Hofmann, N. H. Eudy, W. J. Fanshawe, I. P. Day, E. N. Greenblatt, S. R. Safir, *J. Med. Chem.*, **22**(6), 725, **1979**.
- [22]- a) B. Nedjar-Kolli, M. Hamdi, J. Pecher, *Synthetic Comm.* **20**, 1579, **1990**. b) B. Nedjar-Kolli, "Thèse d'Etat" Université d'Alger, **1982**.
- [23]- a)- L. Hammal, S. Bouzroua, Chantal André, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann, *Synthetic Communications*, **2007**, 37, 501. b)- M. Amari, B. Nedjar-Kolli, *J. Soc. Alger. Chim.* **11** (1), 77, **2001**.
- [24]- a) Fodili, M., Amari, M., Nedjar-Kolli, B., Robert, A., Baudy-Floch, M., Legrel, P., *Synthesis* 5, 811. **1999**. b) M. Fodili "Thèse d'Etat" Université (USTHB) d'Alger **2005**.
- [25]- N. Bennamane, R. Kaoua, L. Hammal, B. Nedjar-Kolli, *Org. Comm.* **1**(3), 39, **2008**.
- [26]- N. K. Allam, E. A. Ashour, *Applied Surface Science*, **254**, 5007, **2008**.
- [27]- M. I. Husain, M. Amir., *J. Chem. ind. Soc.*, **63**, 317, **1986**.
- [28]- a) T. Kitazaki, N. Tamura, A. Tasaka, Y. Matsushita, R. Hayashi, K. Okonogi, K. Itoh., *Chem. Pharm. (Tokyo)*, **44**, 314, **1996**. b) G. Tanaka., *Japon Kokai*, 7495, 973, **1974**. ; *Chem. Abst.*, **82**,156320 h, **1975**.
- [29]- C. Heusach, B. Sachse, H. Buerstell, *Geroffen.*, **2**, 826, 760, **1980**.
- [30]- a) H. N. Dogan, S. Buyuktimkin, S. Rollas, E. Yemni, A. Cevikba., *Farmaco.*, **52**, 565, **1997**. b) G. Van Reen, J. Heeres, *U.S Pat.*, 4160, 838, **1979**.
- [31]- Sanna, P., Carta, A., Nikookar, M. E., *Eur. J. Med. Chem.*, , **35**, 535 , **2000**.
- [32]- Gulerman, N., Rollas, S., Kiraz, M., Ekinci, A.C., Vidin, A., *Farmaco.* **52**, 691, **1997**.
- [33]- E. Raymond, S. Raymond, G. D. Alan., *Royaume-Uni Pat. Appl. GIGA-OCTET* 2, 175, 301; *Chem. Abst.*, **107**, 134310n, **1987**.
- [34]- J. L. Mokrosz, M. H. Paluchowska, E. Chojnacka-Wojcik, M. Filip, S. Charakchieva-Minol, A. Deren-Wesolek, M. J. Mokrosz., *J. Med. Chem.*, **37**, 2754, **1994**
- [35]- Boido, A., Vazzana, I., Mattioli, F., Sparatore, F., *Il Farmaco*, 58, 33-44, **2003**.
- [36]- S. S. Zhang, H. Q. Zhang, D. Li, L. H. Sun, C. P. Ma, W. Wang, J. Wan and B. Qu, *Eur. J. Pharm.*, **584** (1), 144, **2008**.

- [37]- S. Paolo, C. Antonio, N. Mohammad E. Rahbar,. *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 535–543, **2000**.
- [38]- T. Rueckle, M. Biamonte, T. Grippi-Vallotton, S. Arkininstall, Y. Cambet, M. Camps, C. Chabert, D. Church, S. Halazy, X. Jiang, I. Martinou, A. Nichols, W. Sauer, J. Gotteland,. *J. Med. Chem.*, **47**(27), 6921 , **2004**.
- [39]- L. Hammal, Thèse d'Etat, USTHB, Alger, **2007**.
- [40]- C. Graebe, F. Ullmann, *Ann.*, **291**, 16, **1896**.
- [41]- N. Campbell, B. Barclay, *Chem. Rev.*, **40**, 360, **1947**.
- [42]- E. V. Tarasov, N. N. Volkova, Y. Y. Morzherin, V. A. Bakulev., *Rus. J. Org. Chem.*, **40**(6), 870-873, **2004**.
- [43]- M. G. Ferlin, I. Castagliuolo, G. Chiarelotto., *J. Heterocyclic. Chem.*, **39**(4), 631, **2002**.

**Chapitre III**  
**Benzimidazoles, Benzimidazolones et Benzimidazole-**  
**thiones**

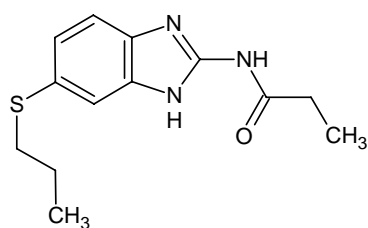
### III.1.Introduction

Poursuivant notre travail sur la réactivité des énamino-dimédone, nous avons entrepris dans ce chapitre de leur appliquer quelques techniques, développées au laboratoire en vue de l'obtention des noyaux benzimidazoles, benzimidazolones et benzimidazole-thione.

Tous les exemples rencontrés dans la littérature mettent en évidence l'intérêt thérapeutique de ces noyaux ainsi que l'effet exercé par la substitution de ces noyaux.

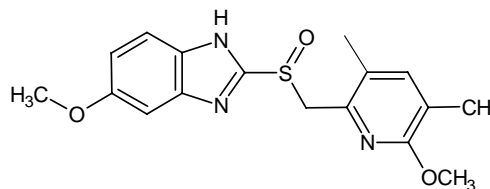
#### III.1.1. Benzimidazoles

Les benzimidazoles comptent parmi les hétérocycles ayant reçu une grande attention en raison de leur impact en médecine comme illustré ci-dessous [1].



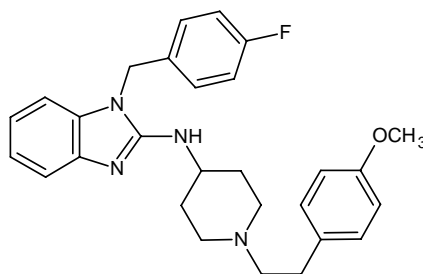
ALBENDAZOLE

Anthelminitique



OMEPRAZOLE (Prisolec)

Antiulcèreux



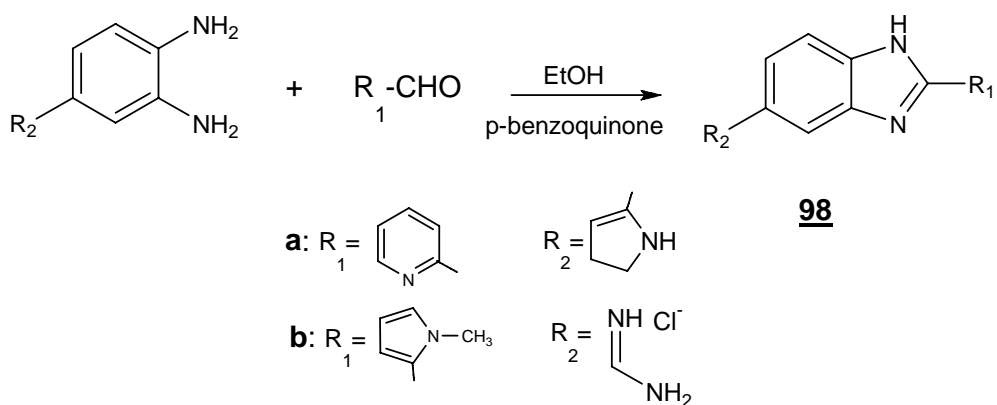
ALBENDAZOLE (Hismanal)

Antihistaminique

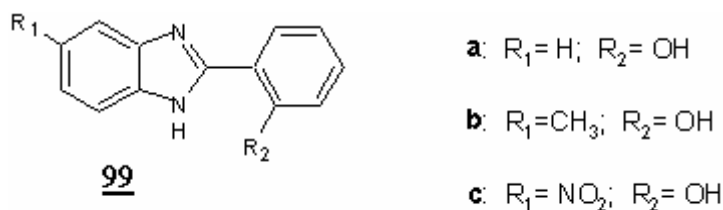
Ils sont connus aussi pour leurs propriétés antipsychotiques [2], anti-HIV 1 [3] inhibitrice de la cyclooxygénase 2 [4], antivirales [5], anticoagulantes [6] et anticancéreuses [7].

L'intérêt biologique de cette structure a motivé la synthèse de nouveaux dérivés susceptibles d'avoir un meilleur spectre d'activités pharmacologiques.

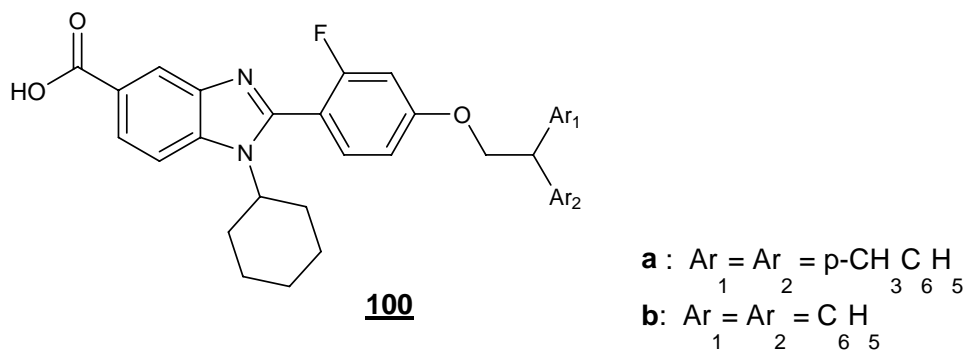
Une synthèse des composés 5- amidino benzimidazoles 2- substitués **98**, a été réalisée en condensant divers aldéhydes avec les o-phenylènediamines substituées en présence de p-benzoquinone dans l'éthanol. La majorité de ces dérivés a montré une activité antivirale et antitumorale intéressante [8], en particulier les dérivés **98a** et **98b**.



Récemment des auteurs [9] ont décrits la préparation par irradiation aux micro-ondes et l'évaluation des propriétés antihypertensives de composés 2-(aryl) benzimidazoles de structure **99**. Seule la structure **99c** a présenté une activité antihypertensive intéressante.



Les composés de structure **100** ont été évalués pour leur activité inhibitrice du HCV (virus de l'hépatite C) [10].

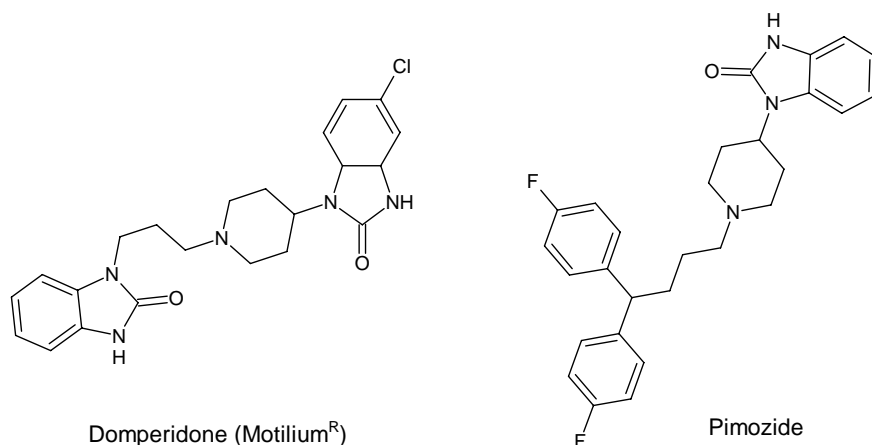


L'étude a montré que le dérivé **100a** est deux fois moins efficace que le composé **100b**.

### III.1.2 Les benzimidazolones

La structure benzimidazole a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux et a donné lieu à de très nombreuses modifications : insertion d'hétéroatomes, d'hétérocycles ou greffage de divers substituants.

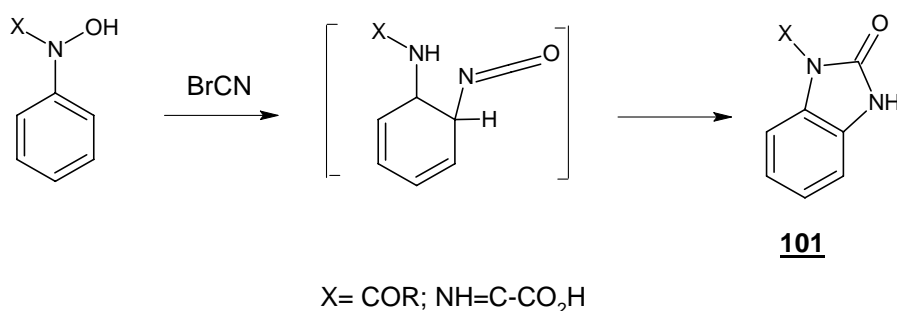
Ainsi la synthèse de structure analogue benzimidazolone a permis l'émergence de médicaments tel que la Dompéridone [11,12], un anti-helminthique utilisé dans le traitement des maladies gastro-intestinales et le Pimozide un agent antipsychotique [13,14].



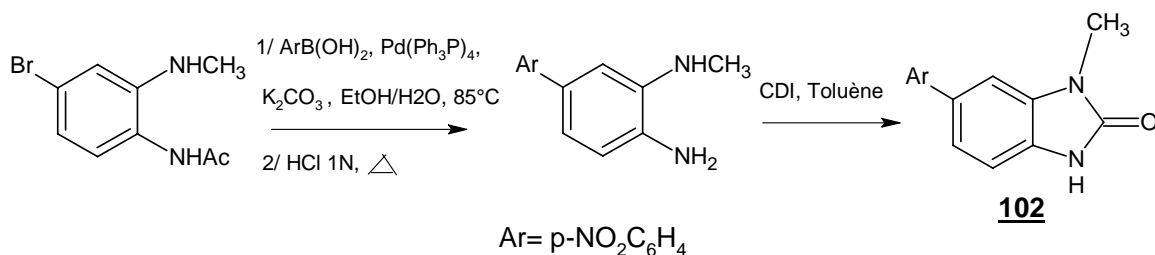
D'autres dérivés benzimidazolones sont potentiellement anticancéreux [15]. Antagonistes du récepteur de la progestérone [16] et anti- HIV [17].

Différentes stratégies ont été utilisées pour la synthèse des dérivés de structure benzimidazolones [18].

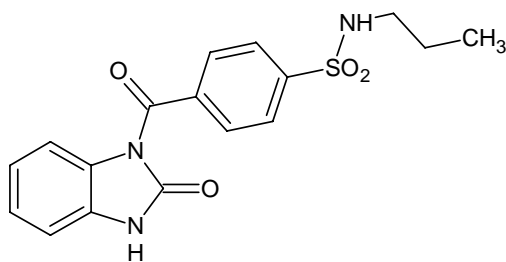
Une série de dérivés benzimidazolones **101** est obtenue par le schéma réactionnel suivant après un réarrangement 1,3-sigmatropique [19].



La synthèse des composés 6-aryl benzimidazolone **102** a été réalisée à partir d'ortho-phenylènediamines trisubstituées en procédant par plusieurs étapes [20].



Une synthèse récente impliquant une o-nitrophenylhydrazine substituée a été développée et a permis l'accès à une série de benzamidobenzimidazolones substituées **103** qui ont révélé une activité anticancéreuse [21].



**103**

### III.1.3. Benzimidazoles-thiones et dérivés alkylés.

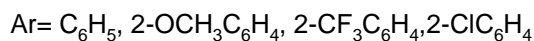
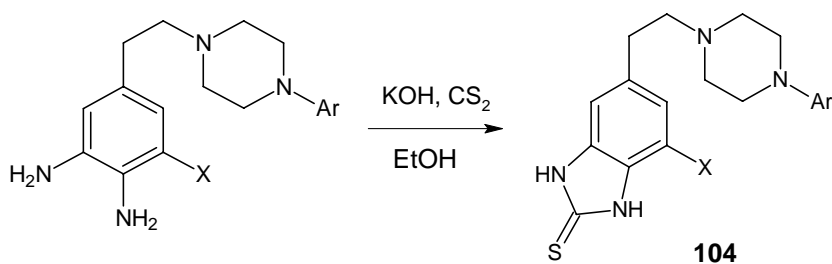
Nous avons relevé dans la littérature qu'une simple modification de la structure d'un hétérocycle, peut donner lieu parfois à des dérivés dotés d'une activité biologique remarquable.

Cette nouvelle approche ouvre ainsi de nouvelles perspectives dans la préparation de nouveaux systèmes hétérocycliques à potentiel thérapeutique amélioré.

La structure benzimidazole - thione s'est révélée particulièrement attrayante, et de nombreuses équipes se sont penchées sur leur synthèse et l'évaluation de leurs propriétés pharmacologiques.

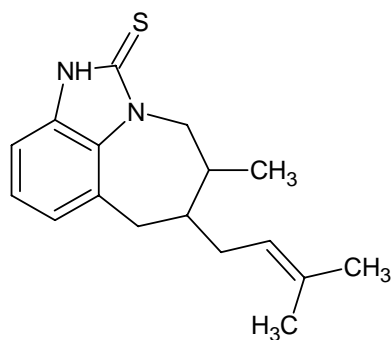
Certains de ces composés sont d'une grande importance de par leurs activités biologiques diversifiées [22,23].

En effet une synthèse de composés 6- [2-(4- arylpiperazin-1-yl)ethyl]-4-halo-2H benzimidazole-2-thiones **104** à été réalisé a partir de diamines substitués réagissant avec le disulfure de carbone en présence de KOH.



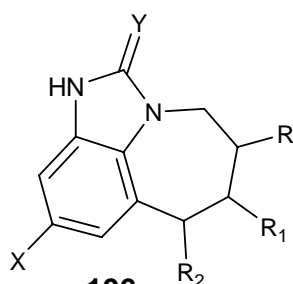
La plupart des dérivés **104** ont montré une activité antipsychotique [24].

Dans la perspective d'aboutir à des agents antiviraux (anti- HIV) avec de bien meilleures activités, la structure de type benzimidazole thione **105** (le TIBO), s'est distinguée par son importante activité inhibitrice de la protéase du HIV1 [25].



**105**

Par ailleurs une étude [26] de relation structure- activité (SAR) menée sur les composés de structure **106**, a révélé une bonne activité anti HIV1 des dérivés 9- bromés ci-dessous :



**106**

R= Me; R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = Et; X= Br; Y= S

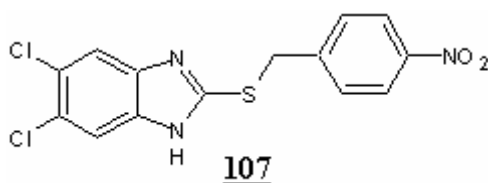
R= H; R<sub>1</sub> =Me; R<sub>2</sub> = Et; X= Br; Y= S

Le système benzimidazolique constitue une structure très convoitée en synthèse organique, ouvrant la voie après diverses pharmacomodulations à une grande gamme de dérivés potentiellement bioactifs.

En effet un nombre important de benzimidazoles S-substitués et particulièrement alkylés est doué d'activités biologiques. [27-30].

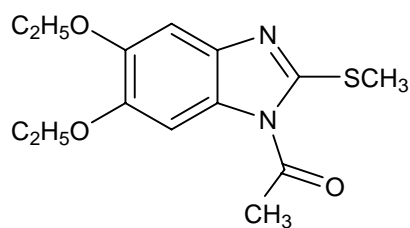
Ils comptent aussi parmi les médicaments anticancéreux et (inhibiteurs de la pompe à proton) et sont employés pour traiter les troubles gastriques. [31,32].

La structure 2-thioalkyl benzimidazole 107 représentée ci-dessous a une activité antiprotozoaire et antibactériale intéressante [33].



**107**

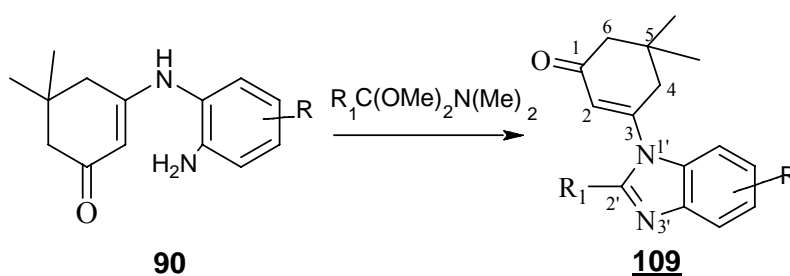
Une équipe [34] s'est intéressée à la synthèse d'une série de composés N-aryl-2-methyl thio-benzimidazoles. Le dérivé de structure **108** a révélé une activité cardiotonique intéressante.



**108**

### III.2. Synthèse des structures benzimidazoles **109**.

Le procédé de synthèse employé (schéma III-1) pour la préparation des benzimidazoles **109** utilise l'action des aldéhydes masqués  $R_1C(OMe)_2$   $NMe_2$  sur les énamines **90** en présence d'acide acétique. La réaction dure quelques heures au reflux du dichlorométhane. Nous avons à chaque fois isolé l'hétérocycle benzimidazole avec de bons rendements. Leurs données physiques sont reportées sur le tableau III-1.



**Schéma III-1**

**Tableau III-I** : caractéristiques physiques des dérivés **109**.

composés	R	R <sub>1</sub>	Rd%	PF °(C)	I.R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	
					$\nu_{C=N}$	$\nu_{C=O}$
<b>109a</b>	H	H	75	180-182	1506	1649
<b>109b</b>	CH <sub>3</sub>	H	62	196-198	1504	1660
<b>109c</b>	Cl	H	65	210-212	1507	1646
<b>109d</b>	H	CH <sub>3</sub>	64	188-190	1534	1635
<b>109e</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	75	190-192	1530	1667
<b>109f</b>	Cl	CH <sub>3</sub>	70	220-222	1525	1673

L'ensemble des dérivés **109** ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles et par analyse élémentaire.

#### III.2.1 RMN <sup>1</sup>H

Par l'analyse des spectres RMN<sup>1</sup>H relevés dans le chloroforme deutéré à 400 MHz, on note la disparition des signaux relatifs aux protons du groupement amine secondaire (NH) et amine primaire NH<sub>2</sub> ce qui met en évidence leur participation dans l'hétérocyclisation.

On remarque aussi l'apparition :

-Dans le cas de  $R_1 = H$  d'un nouveau singulet déblindé à 8.2 ppm et dont l'intégrale correspond parfaitement au proton =CH de la fonction imine.

-Dans le cas de  $R_1 = CH_3$ .

D'un nouveau singulet résonnant à 2.60 ppm attribuable au méthyle du cycle benzotriazole.

### III.2.2 RMN $^{13}C$

En RMN  $^{13}C$  effectuée à 100.6 MHz ( $CDCl_3$ ) sur les produits obtenus, la condensation des N,N- dimethyl alkylamide diméthyl acétal sur les deux sites (NH) et  $NH_2$ , est appuyée par :

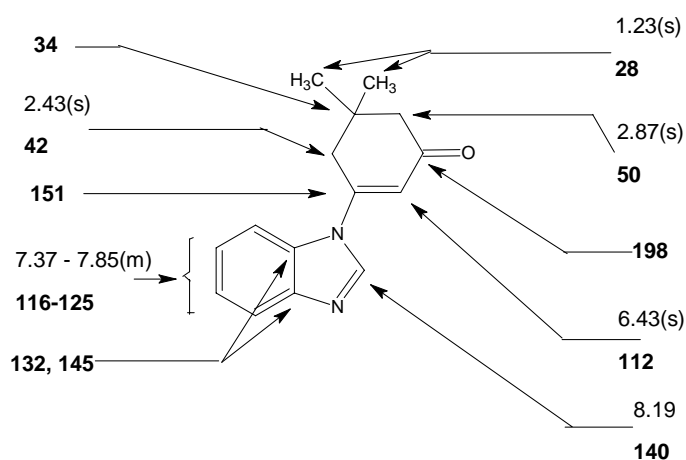
Dans le cas de  $R_1 = H$ .

La présence du signal caractéristique du carbone de la fonction imine qui apparaît à environ 140 ppm.

Dans le cas de  $R_1 = CH_3$ .

L'apparition de deux nouveaux signaux à 15 ppm et 150- 151ppm correspondants respectivement aux carbones des groupements méthyle et imine.

Nous indiquons sur le (Schéma.III-2) les différentes attributions des déplacements chimiques en RMN  $^{13}C$  et RMN  $^1H$  pour le dérivé **109a**.



**Schéma.III-2** Caractéristiques spectrales RMN  $^1H$  et RMN  $^{13}C$  du dérivé **109a**

### III.2.3 Spectrométrie de masse ESI des composés **109**.

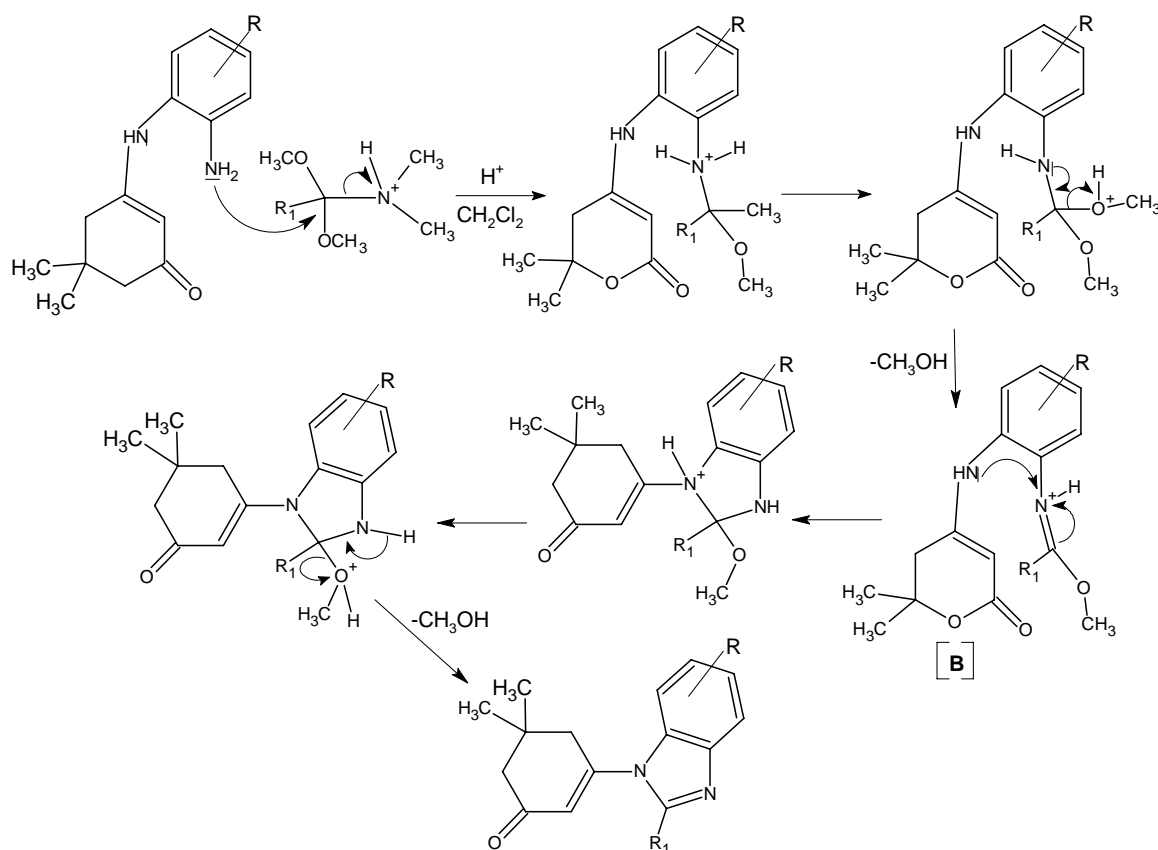
Les spectres de masse de tous les produits **109** confirment également la structure par la présence systématique de l'ion quasi-moléculaire  $[M+H]^+$  correspondant à la formule globale attendue. (Tableau III-2)

**Tableau III-2** : spectrométrie ESI des composés **109**.

produit	R	R <sub>1</sub>	m/z (M <sup>+</sup> ) Théor.	m/z [M+H] <sup>+</sup> Exp.
<b>109a</b>	H	H	240.3	241.0
<b>109b</b>	CH <sub>3</sub>	H	254.3	255.0
<b>109c</b>	Cl	H	274.7	275.5
<b>109d</b>	H	CH <sub>3</sub>	254.3	255.0
<b>109e</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	268.3	269.0
<b>109f</b>	Cl	CH <sub>3</sub>	288.7	289.5

### III.2.4 : Mécanisme réactionnel proposé.

L'action du diméthylformamide-diméthylacétal (DMF-DMA) ou diméthylacélamide-diméthylacétal sur les énamines **90** conduit à l'ion intermédiaire [B] qui cyclise par la participation de l'amine secondaire NH, en benzimidazoles **109** (Schéma III-3).



**Schéma III-3**

### III.3. Obtention des dérivés benzimidazolones **110**.

Les benzimidazolones ont été synthétisé au départ des mêmes énamionones en utilisant le Bis – trichlorométhylcarbonate ou triphosgène en solution dans le dichlorométhane. La réaction est amorcée à 0°C ; lorsque le mélange revient à température ambiante, on le laisse sous agitation pendant 24 h (suivi par CCM).

Le traitement du brut réactionnel conduit dans chaque cas au dérivé benzimidazolone **110** ciblé Schéma III- 4

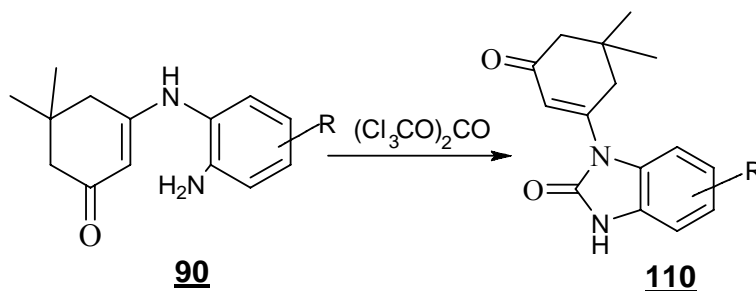


Schéma III-4

Les composés **110** ont été obtenus avec des rendements de 62-74% (tableau III-3).

Tableau III -3 données physiques des composés **110**.

Composés	R	Rdt (%)	PF (°C)	I.R (KBr) $\nu$ cm <sup>-1</sup>	
				$\nu$ C=O	$\nu$ C=O
<b>110a</b>	H	74	198-200	1660	1713
<b>110b</b>	CH <sub>3</sub>	62	202-204	1655	1737
<b>110c</b>	Cl	70	214-216	1661	1719

La structure benzimidazolone **110** a été élucidée sans ambiguïté sur la base des données spectrales (RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, spectrométrie de masse ESI et infrarouge) ainsi que par analyse élémentaire.

#### III.3.1 RMN <sup>1</sup>H.

L'interprétation des spectres RMN<sup>1</sup>H relevé à 400 MHz dans une solution de DMSO-d<sub>6</sub> met en évidence :

- L'apparition en particulier d'un signal déblindé autour de 11.3 ppm attribuable au NH du noyau imidazole
- La disparition du signal NH qui résonne dans l'énamionone de départ à ~ 8.1 ppm.
- Le déblindage du signal relatif au proton éthylénique en position 2 du cycle dimédone de 4.6 ppm dans les dérivés de départ, il passera dans les dérivés **110** à 6.2 ppm.

### III.3.2 RMN <sup>13</sup>C

Les résultats de la RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz) dans des conditions similaires confortent ceux obtenus en RMN <sup>1</sup>H et montrent la présence d'un nouveau signal dû à l'absorption du carbone du groupement carbonyle à 153 ppm. Cette valeur est conforme avec le δ (C=O) dans les structures benzimidazolones homologues.

Le schéma III-5 ci-dessous illustre les différents déplacements chimiques δ (ppm) en RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C pour le dérivé **110a**.

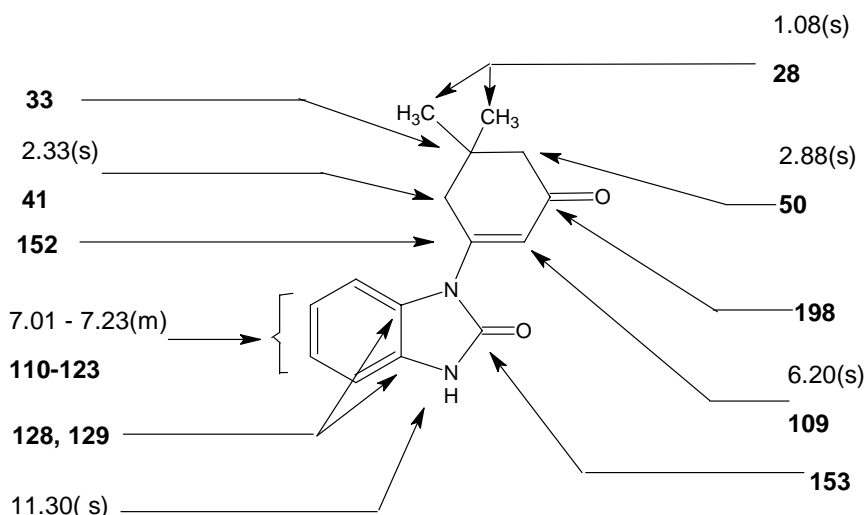


Schéma III-5 Caractéristiques spectrales RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C du dérivé **110a**

### III.3.3. Spectrométrie de masse en mode ESI des structures **110**.

Tous les composés **110** décrits ont donné en spectrométrie de masse ESI les pics quasi-moléculaires expérimentaux [M+H]<sup>+</sup> attendus ainsi que les ions pseudomoléculaires [M+Na]<sup>+</sup> (tableau II-4).

Tableau III-4 : Spectrométrie de masse ESI des dérivés **110**

composés	m/z [M <sup>+</sup> ] théor.	m/z [M+H] <sup>+</sup> exp	m/z [M+Na] <sup>+</sup> exp
<b>110a</b>	256.3	257.5	279.5
<b>110b</b>	270.3	271.0	-
<b>110c</b>	290.7	291.5	313.5

### III.3.4 Spectrométrie infrarouge.

Les spectres infrarouge enregistrés dans le bromure de potassium, indiquent la présence de deux bandes d'absorption à  $\sim 1660\text{ cm}^{-1}$  et  $1713\text{-}1737\text{ cm}^{-1}$  attribuables respectivement aux groupements carbonyle du cycle dimedone et imidazole.

### III.3.5. Mécanisme réactionnel.

Le triphosgène réagit avec l'énaminone **90** selon le mécanisme proposé ci dessous :

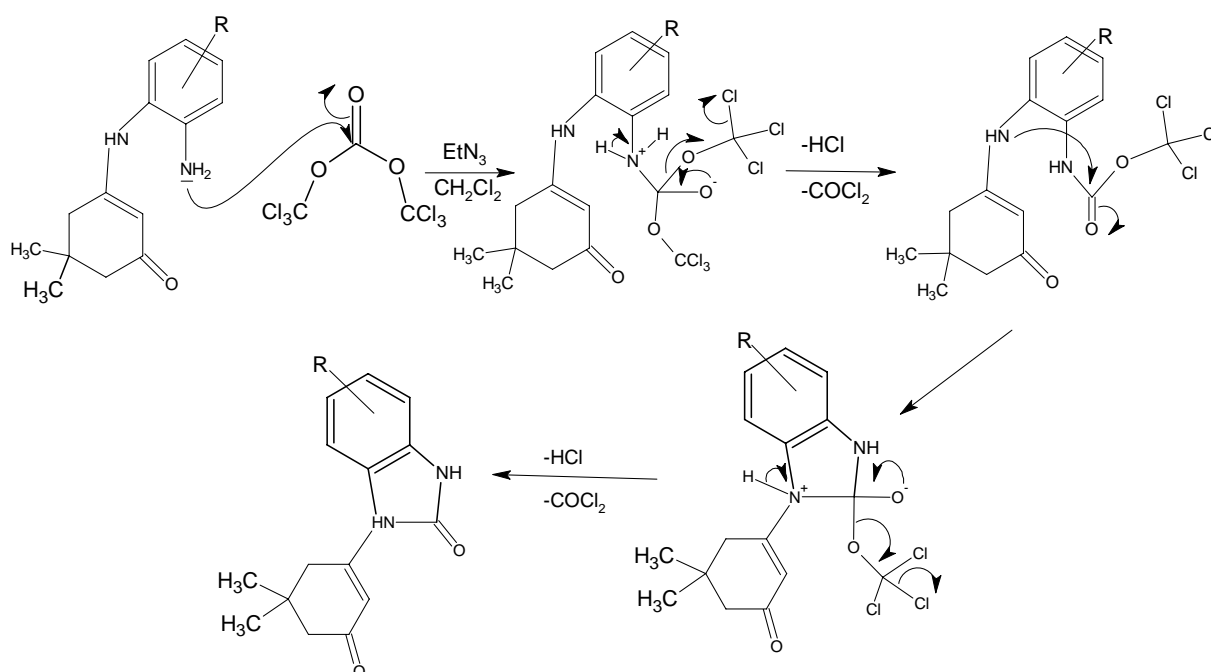
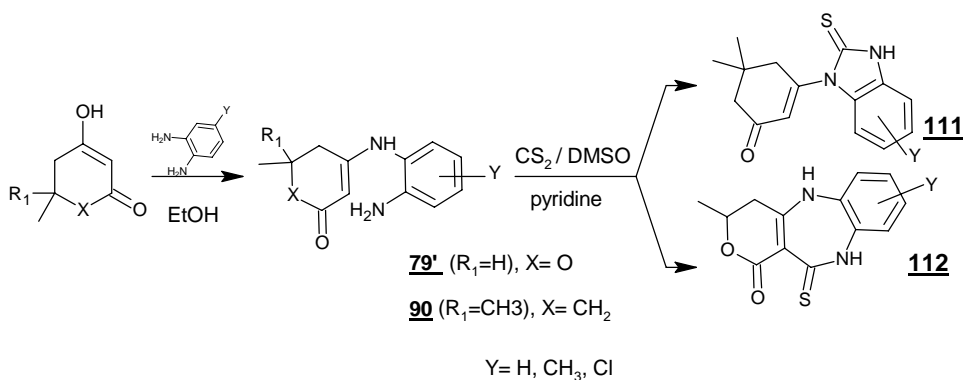


Schéma III-6

### III.4. Synthèse des Benzimidazole- thiones **111**

Au cours de ce travail, notre but était d'appliquer une technique précédemment décrite afin de synthétiser des benzodiazépines thiones [35]. En effet l'action du CS<sub>2</sub> sur les énaminopyrones **79'** dans le DMSO en présence de pyridine à permis d'isoler une benzodiazépine **112**. Cette réaction implique le carbone nucléophile en  $\alpha$  du carbonyle pour réaliser une hétérocyclisation selon le schéma III.7.

Par contre avec l'énaminodimedone **90** nous avons relevé un résultat inattendu. Dans ce cas c'est l'azote intercyclique qui réagit avec CS<sub>2</sub> pour conduire au dérivé **111** [36].



**Schéma III -7**

La méthode de synthèse utilisée ici consiste à dissoudre l'énamino-β-cétone **90** de départ dans le minimum de DMSO en présence de quelques gouttes de pyridine, on additionne ensuite le CS<sub>2</sub> comme réactif et solvant (en excès). La solution est laissée sous agitation à température ambiante 24 heures (CCM). Après traitement de la réaction on isole un solide avec des rendements entre 76 et 80% (tableau III-3).

**Tableau III-5** Données physiques des dérivés de structure **111**

Composés	Y	Rdt (%)	PF (°C)	I.R (KBr) $\nu$ cm <sup>-1</sup>	
				$\nu_{C=S}$	$\nu_{C=O}$
<b>111a</b>	H	74	200-202	1211	1630
<b>111b</b>	CH <sub>3</sub>	80	206-208	1214	1632
<b>111c</b>	Cl	76	218-220	1215	1636

La structure du composé **111** a été établie en s'appuyant sur les méthodes spectroscopiques RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, spectrométrie de masse en mode (ESI) et Infrarouge.

#### III.4.1. RMN <sup>1</sup>H

L'examen des spectres RMN <sup>1</sup>H dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 400 MHz indique un changement majeur par rapport à celui du produit de départ **90** qui consiste en l'apparition d'un nouveau signal deblindé sous forme d'un singulet à environ 13 ppm attribuable au NH du cycle imidazole.

On remarque aussi l'absence du signal correspondant au NH<sub>2</sub> qui se trouvait dans le précurseur à 4,7 ppm.

La présence du =C-H de la dimédone milite en faveur de la structure **111**.

### III.4.2. RMN $^{13}\text{C}$ .

Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz) dans le DMSO- $d_6$  des nouvelles structures **111** ne diffèrent de ceux des précurseurs **90** que par la présence du signal correspondant au carbone du groupement C=S aux environs de 167 ppm. Le déblindage du proton éthylénique en position 2 du cycle dimédone vers les champs faible à 110 ppm explique donc la cyclisation en benzimidazole-thione.

Le schéma III-8 suivant illustre les différents déplacements  $\delta$  (ppm)/TMS en RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé **111a**.

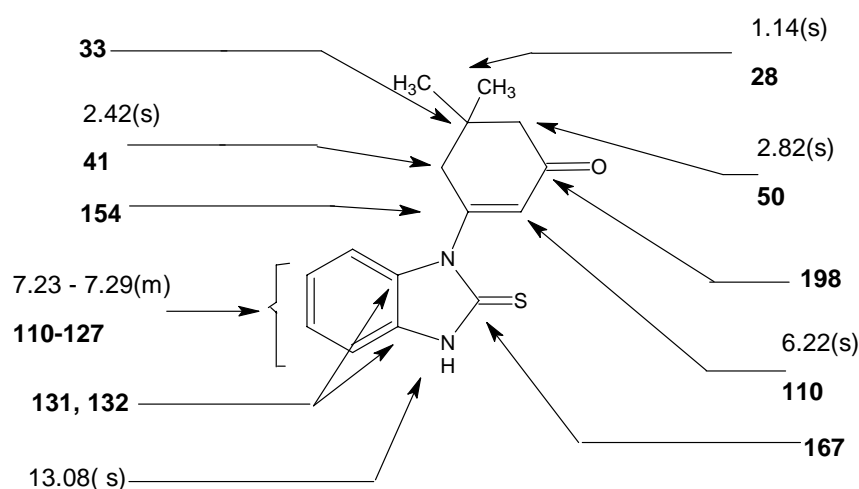


Schéma III-8 Caractéristiques spectrales RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé **111a**

### III.4.3. Spectrométrie de masse des composés **111**.

Les résultats de la RMN, sont confirmés davantage par la spectrométrie de masse (ESI).

Les spectres des composés **111** présentent dans tous les cas le pic quasi moléculaire  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . (Tableau III-4).

Tableau III-6 : Spectrométrie de masse ESI des dérivés **111**

composés	m/z $[\text{M}^+]$ théorique	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Exp.	m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Exp.
<b>111a</b>	272.3	273.0	295.0
<b>111b</b>	286.3	287.0	309.0
<b>111c</b>	306.7	307.5	329.5

### III.4.4. Infrarouge

L'examen des spectres infrarouge des dérivés **111**, indique l'apparition de la bande d'absorption caractéristique du groupement C=S à  $\sim 1213 \text{ cm}^{-1}$  et la présence de la bande d'absorption du C=O du cycle dimedone à  $1632 \text{ cm}^{-1}$ .

### III.4.5. Mécanisme réactionnel

Cette réaction conduite dans des conditions similaires à celles mises au point au laboratoire, donne de façon inattendue accès exclusivement à la structure Benzimidazole- thione **111**.

A aucun moment, nous n'avons observé la benzodiazépine-thione attendue **113**.

Comme le montre le schéma III-9, la formation du composé **111** peut être expliquée par le fait que le groupement isothiocyanate de l'intermédiaire **I** subit sélectivement une attaque nucléophile par l'azote de l'amine secondaire (voie 1), et non par la double liaison du cycle dimedone qui est supposée conduire au système benzodiazépine-thione **113** (voie 2).

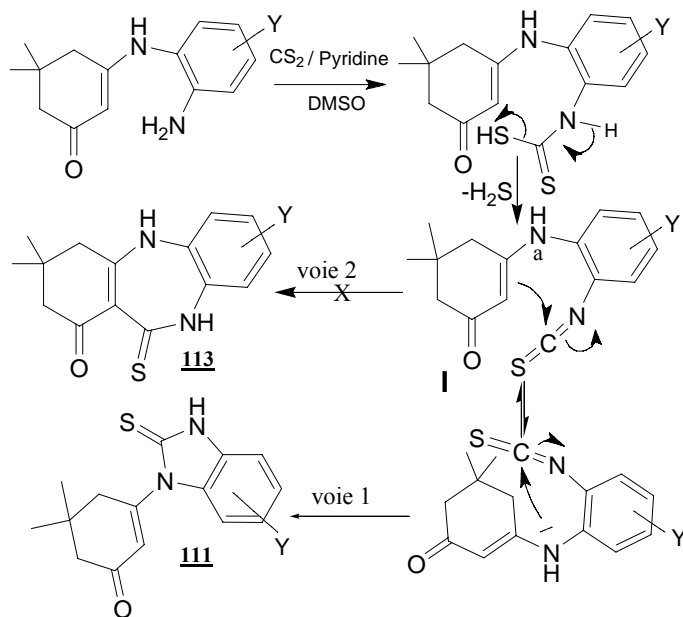


Schéma III-9

On remarque donc que le remplacement des précurseurs **79'** et **80'** par la dimedone, change le processus de cyclisation de l'intermédiaire **I**.

Il semble a priori que la présence en milieu basique du groupement cétone (-CH<sub>2</sub>-C=O) dans l'intermédiaire **I** au lieu de la lactone (-O-C=O) diminue la nucléophilie du carbone C<sub>2</sub> adjacent à la double liaison, favorisant ainsi la formation du cycle à cinq chaînons par rapport au cycle à sept.

Pour mieux comprendre ce mécanisme réactionnel, nous avons confié ce point à l'équipe du Professeur Akacem qui a réalisé une étude théorique qualitative sur les propriétés de l'intermédiaire **I** afin de déterminer lequel des deux sites =CH ou NH précédents est le plus nucléophile [36].

### III.4.6. Etude théorique.

Pour expliquer l'orientation de la réaction vers une des deux voies possibles, une étude théorique qualitative a été effectuée sur les intermédiaires réactionnels impliqués. Cette dernière a été réalisée avec la méthode basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) utilisant la fonctionnelle B3 LYP [37] et la base 6-31\* implantées dans la chaîne de programmes gaussian 98-03 [38]. Les charges atomiques de Mulliken [39] et NPA (Natural Population Analysis) [40] ont été calculées pour les atomes intervenant dans la réaction de cyclisation.

Deux conformations **111 I<sub>1</sub>** et **111 I<sub>2</sub>** générées par une rotation autour de la liaison N<sub>a</sub>-phenyl dans l'intermédiaire **111 I** (CH<sub>2</sub>-C=O) ont été considérées. L'intermédiaire **112I**, dans une conformation privilégiée (**112I<sub>2</sub>**) qui donne le composé **112** a aussi été étudié dans le but d'avoir une comparaison avec le motif lactone (O-C=O) (schéma III-10).

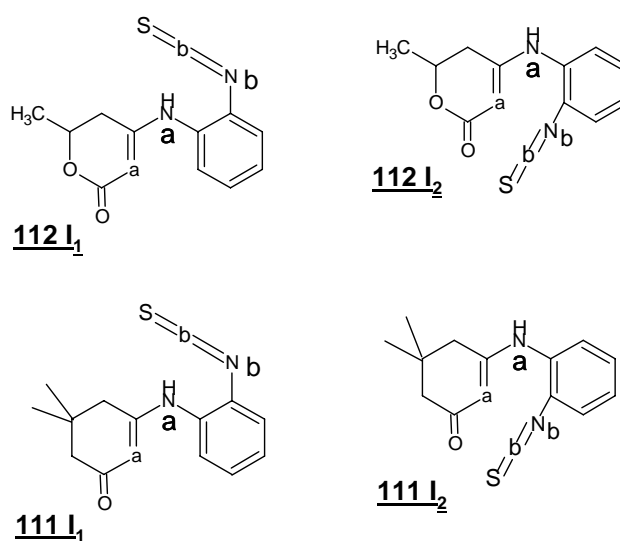


Schéma III-10 Conformations des intermédiaires **111I** et **112I**

L'analyse des orbitales frontières n'a pas permis la sélection des sites privilégiés car elles sont très délocalisées, aussi seules les charges atomiques ont été considérées. Le tableau III-7 regroupe les énergies et les charges atomiques (en fraction d'électron), des atomes sélectionnés, calculées pour les différentes structures intermédiaires.

**Tableau III-7** Energies et charges (des atomes sélectionnés) des structures intermédiaires **111 I** et **112 I**

Atomes			N <sub>a</sub>	C <sub>a</sub>	C <sub>b</sub>	H-N <sub>a</sub>	H-C <sub>a</sub>
Energies (Hartree)							
<b>111 I<sub>1</sub></b>	-1079.953077	Mulliken	-0.7682	-0.1746	0.3033	0.2420	0.1334
		NPA	-0.5710	-0.4125	0.1817	0.4202	0.2542
<b>111 I<sub>2</sub></b>	-1079.947565	Mulliken	-0.7301	-0.1774	0.3300	0.2334	0.1276
		NPA	-0.6151	-0.4226	0.2030	0.4174	0.2530
<b>112 I<sub>1</sub></b>	-1115.6532061	Mulliken	-0.7313	-0.2154	0.3271	0.2354	0.1372
		NPA	-0.6155	-0.4601	0.2016	0.4195	0.2620
<b>112 I<sub>2</sub></b>	-1115.6485558	Mulliken	-0.771	-0.2119	0.3030	0.2431	0.1414
		NPA	-0.5708	-0.4494	0.1829	0.4217	0.2615

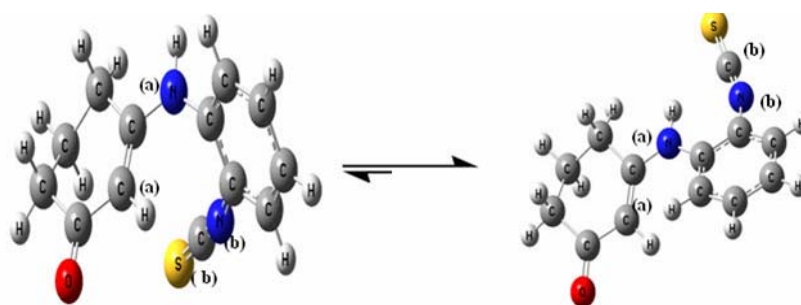
L'ensemble de ces données permet de relever les remarques suivantes :

- l'intermédiaire **I**, adopte les conformations les plus stables **111 I<sub>1</sub>** (-1079,953077) et **112 I<sub>1</sub>** (-1115,6532061) correspondants à l'énergie la plus faible.
- Dans les deux conformères considérés l'atome d'azote N<sub>a</sub> présente la charge négative la plus élevée, c'est donc le site nucléophile privilégié, et le carbone C<sub>b</sub> est le centre électrophile.
- Dans tous les intermédiaires, les charges des atomes sont pratiquement les mêmes, on relève toutefois que le carbone C<sub>a</sub> devient plus nucléophile dans le conformère **112I<sub>2</sub>**.

Il est possible que la réaction conduisant au composé **112**, par attaque du carbone C<sub>a</sub>, soit confortée par le degré de transfert du proton de C<sub>a</sub> à l'atome d'azote N<sub>b</sub>.

Cette simple étude a permis de montrer la nucléophilie importante de l'azote N<sub>a</sub> dont l'implication dans la réaction est privilégiée par rapport à celle de la double liaison C=C du cycle dimedone.

Les deux conformations **111I<sub>1</sub>** et **111I<sub>2</sub>** générées par une rotation autour de la liaison N-phenyl suggèrent que la formation du produit de synthèse benzimidazole thione **111** (cycle à cinq chaînons) est favorisée lorsque l'intermédiaire **111I** adopte la conformation la plus stable qui correspond à **111I<sub>1</sub>** (E = -1079,953077 Hartree). Ceci est probablement dû à la proximité qui existe entre l'atome d'azote N<sub>a</sub> et le carbone C<sub>b</sub> (Grande possibilité de recouvrement des orbitales atomiques) distants de d<sub>N<sub>a</sub>-C<sub>b</sub></sub>=3,70 Å au dépend des atomes de carbone C<sub>a</sub> et C<sub>b</sub> qui sont séparés par une distance plus grande d<sub>C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub></sub>= 6 Å (schéma III-11).



**111I<sub>2</sub>**

E = -1079,947565 Hartree

$d_{\text{Ca-Cb}} = 3,47 \text{ \AA}$

$d_{\text{Na-Cb}} = 3,31 \text{ \AA}$

**111I<sub>1</sub>**

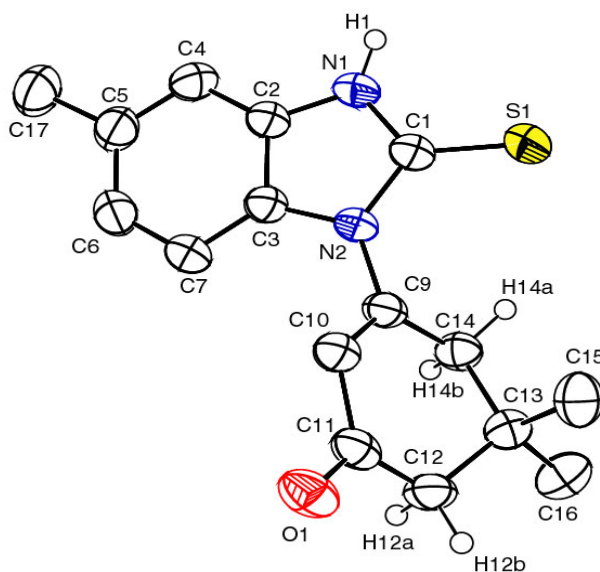
E = -1079,953077 Hartree

$d_{\text{Ca-Cb}} = 6,00 \text{ \AA}$

$d_{\text{Na-cb}} = 3,70 \text{ \AA}$

**Schéma III-11** Equilibre conformère de l'intermédiaire **111I**

L'analyse aux rayons X du dérivé **111b** a permis de confirmer davantage la structure proposée, représentée sur le schéma III.-12.



**Schéma III-12** : ORTEP de **111b** C1-S1: 1.672(2); N1- C1: 1.355(3); N1-C2: 1.387(3); N2- C1: 1.379(3); N2-C3: 1.406(3); N2-C9: 1.428(3); C9-C10: 1.331(3); C9-C14: 1.495(3); C10- C11: 1.468(3); C11-C12: 1.499(3); C12-C13: 1.532(3); C13-C14: 1.527(3); O1-C11: 1.219(3).

Le tableau III.8 regroupe les données cristallographiques obtenues pour le dérivé **111b**.

**Tableau III.8.** Données cristallographiques

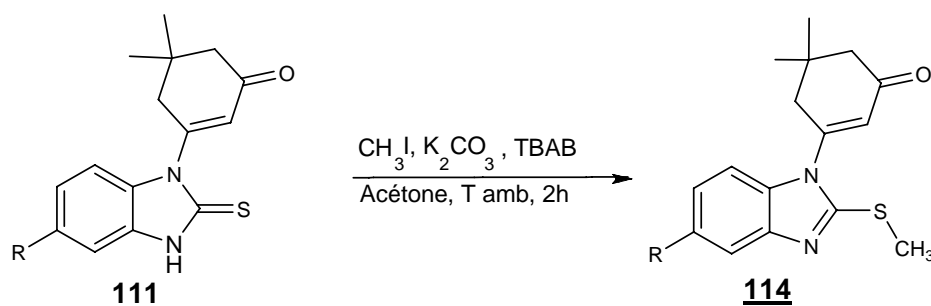
Formule chimique	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS
Masse molaire	286.38
Température	293(2) K
Système cristallin	monoclinique
Groupe d'espace	P2 <sub>1</sub> /c
Dimensions de la maille	a = 16.7227 (8) Å b = 5.9025 (3) Å      β = 117.612(2)° c = 17.0548 (7) Å
Volume	1491.68(12) Å <sup>3</sup>
Z	4

**III.5. Alkylation des benzimidazole-thiones de structure 111.**

Parmi les différentes méthodes d'alkylation, nous avons relevé dans la littérature que la technique CTP (la catalyse par transfert de phase) est la plus appropriée pour alkyler des systèmes présentant un groupement thioxo [41-42].

Nous avons donc appliqué cette méthode à la methylation de nos structures. La

Procédure consiste à faire dissoudre les benzimidazoles- thiones dans l'acétone en présence de 2 équivalents de base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), d'un équivalent d'iodomethane et d'une quantité catalytique de bromure de tertiobutyl ammonium TBAB. Après deux heures d'agitation à température ambiante, le sel est filtré, le solvant est évaporé, le brut réactionnel est traité par du chloroforme et de l'eau. Le résidu obtenu est repris dans un minimum d'éthanol, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol pour donner les composés 114 de couleur jaunâtre (schéma III-12).

**Schéma III-13**

Les caractéristiques physiques des structures 114 sont résumées dans le tableau III.-9.

**Tableau III-9** : Données physiques des composés **114**

Composés	R	Rdt (%)	PF (°C)	I.R (KBr, cm <sup>-1</sup> ) ν C=O
<b>114a</b>	H	60	192-194	1624
<b>114b</b>	CH <sub>3</sub>	70	198-200	1631
<b>114c</b>	Cl	78	213-215	1632

Les dérivés **114** ont été analysés par les méthodes spectroscopiques usuelles.

### III.5.1. Infrarouge

Les spectres infrarouges des dérivés **114** montrent d'une part la présence d'une bande d'absorption située entre 1624-1632 cm<sup>-1</sup> relative au C=O du cycle dimédone et d'autre part la disparition de la bande d'absorption relative au groupement C=S.

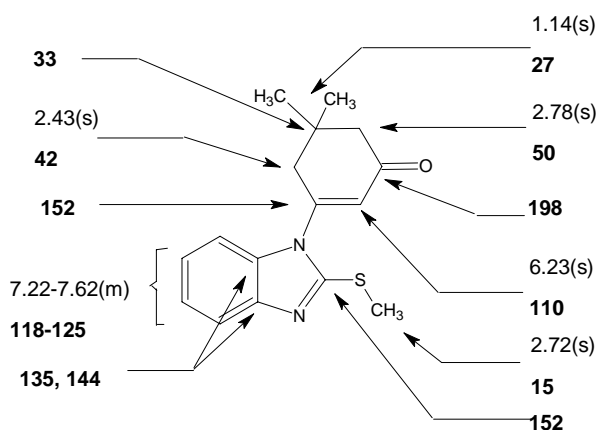
### III.5.2. RMN <sup>1</sup>H

Les spectres RMN <sup>1</sup>H réalisés dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 400MHz, sont en accord avec la structure **114** et présentent en plus des signaux habituellement observés, un singulet d'intensité trois protons confirmant la S-méthylation des benzimidazoles thione. L'absence du signal relatif au groupement NH à environ 13 ppm conforte le résultat précédent.

Les résultats de la RMN<sup>13</sup>C (à 100.6 MHz) ont permis d'appuyer la structure **114** particulièrement par :

- L'absence du signal correspondant au carbone du C=S, attendu à 167 ppm, la présence d'un nouveau signal à 15 ppm caractéristique du carbone du groupement méthyle thio.
- Tandis qu'à 152 ppm apparaît un signal qui est causé par le carbone du groupement imidothiométhyl. (N=C-S-CH<sub>3</sub>).

A titre indicatif nous rapportons sur le schéma III-13, les attributions des différents déplacements chimiques δ (ppm) en RMN <sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C du dérivé **114a**.



**Schéma III-14** Caractéristiques spectrales RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C du dérivé **114a**.

### III.5.3. Spectrométrie de masse

En analysant la structure **114** par spectrométrie (ESI) on distingue pour tous les dérivés l'ion quasi moléculaire  $[M+H]^+$  dont les valeurs de  $m/z$  expérimentales sont reportées dans le tableau III-10.

**Tableau III-10 : Spectrométrie de masse ESI des dérivés **114****

composés	$m/z [M^+]$ théor	$m/z [M+H]^+$ exp
<b>114a</b>	286.3	287.5
<b>114b</b>	299.3	300.5
<b>114c</b>	320.5	321.5

En conclusion, à travers cette deuxième partie nous avons montré que les énamines issues de la dimédone, ont permis selon les mêmes séquences réactionnelles que les énamino-pyrones (furanones) l'accès aux systèmes hétérocycliques (benzodiazepines, benzotriazoles et dérivés benzimidazoles). Toutefois un écart a été observé avec le disulfure de carbone, pour lequel la réaction a évolué vers la formation du cycle à cinq chaînons benzimidazole-thione au lieu d'une benzodiazepine-thione. Ce résultat a été corroboré par une étude théorique et une analyse aux rayons X.

## Partie expérimentale

### Procédé général d'obtention des composés de structure 109:

A (3 mmol, 1eq) d'énaminone 90, dans 30mL de dichloromethane anhydre, on ajoute (3 mmol, 1eq) de N,N-diméthylformamide (acétamide)diméthylacétal et 0,1mL d'acide acétique glacial. L'ensemble est porté au reflux sous agitation entre 6 à 8 heures, l'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après évaporation à sec du mélange réactionnel, le résidu obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

### **3-(1H-benzimidazol-1-yl)-5,5-diméthylcyclohex-2-en-1-one: 109a**

Rdt : 75 %. m.p : 180-182 ; I.R(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) ( 1506(C=N), 1646(C=O))

**<sup>1</sup>HNMR** (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.23(s, 6H) , 2.43 (s, 2H), 2.87 (s, 2H) , 6.43 (s, 1H) , 7.37-7.85 (m,4H).

**<sup>3</sup>CNMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.2 (2CH<sub>3</sub> en 5), 33.6 (C<sub>5</sub>), 42.1 (C<sub>4</sub>), 50.4 (C<sub>6</sub>), 112.5 (C<sub>2</sub>), 116.0, 121.0, 123.9, 124.6 , 131.8 (C phenyl) , 140.3 , 144.6, 151.4(C<sub>3</sub>), 198.3(C=O)..

**SM** (ESI) m/z 241 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

Analyse Centésimale:. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O : Calculée: C , 74.97 ; H , 6.71 ; N , 11.66.

Trouvée: C, 74.70 ; H, 6.83 ; N, 11.43 .

### **5, 5-diméthyl-3-(5-méthyl-1H-benzimidazol-1-yl) cyclohex-2-en-1-one : 109b**

Rdt : 62 %. m.p.:196-198 ; I.R(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) ( 1504(C=N), 1660(C=O))

**<sup>1</sup>HNMR** (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.25(s, 6H) , 2.44 (s, 2H) , 2.51 (s, 3H) , 2.87 (s, 2H) , 6.44 (s, 1H) , 7.23-7.87 (m, 3H).

**<sup>13</sup>CNMR** (400.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 21.3 , 28.3 (2CH<sub>3</sub> en 5), 33.6 (C<sub>5</sub>), 42.1 (C<sub>4</sub>), 50.5 (C<sub>6</sub>), 112.2 (C<sub>2</sub>),115.5 ,121.0 , 126.1, 130.0 ,134.0 (C phenyl), 140.3 , 145.1 , 151.5(C<sub>3</sub>), . 198.4(C=O).

**SM** (ESI) m/z 255.0 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

Analyse Centésimale:. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: Calculée: C , 75.56 ; H , 7.13 ; N , 11.01.

Trouvée: C , 75.32; H, 6.85 ; N, 10.77 .

### **3-(5-chloro-1H-benzimidazol-1-yl)-5,5-diméthylcyclohex-2-en-1-one: 109c**

Rdt : 65 %. m.p.:210-212 ; I.R(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) ( 1507(C=N), 1646(C=O))

**<sup>1</sup>HNMR** (400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

1.24(s, 6H) , 2.45 (s, 2H) , 2.85 (s, 2H) , 6.39 (s, 1H) , 7.35-7.83 (m, 3H) , 8.17(s, 1H) .

**<sup>13</sup>CNMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 28.3 (2CH<sub>3</sub> en 5), 33.8 (C<sub>5</sub>), 42.3 (C<sub>4</sub>), 50.6 (C<sub>6</sub>), 113.1 (C<sub>2</sub>), 116.6 , 121.1, 125.1, 129.7, 130.6 (C phenyl), 141.4, 145.7, 151.0(C<sub>3</sub>), , 198.1(C=O)..

**SM** (ESI) m/z 275.0 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

Analyse Centésimale:. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O Cl : Calculée: C, 65.57 ; H, 5.50 ; N , 10.20.

Trouvée: C, 65.41; H, 5.36 ;N, 9.98

### **5, 5-dimethyl-3(2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl) cyclohex-2-en-1-one 109d.**

Rdt : 64%. m .p.:188-190 ; I.R(KBr, cm<sup>-1</sup>) ( 1534(C=N), 1635(C=O))

**<sup>1</sup>HNMR** (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.25(s, 6H) , 2.47 (s, 2H) , 2.61 (s, 3H) , 2.69 (s, 2H) , 6.19 (s, 1H) , 7.25-7.72 (m, 4H) .

**<sup>13</sup>CNMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 15.1 (CH<sub>3</sub> en C<sub>2</sub>'), 28.1 (2CH<sub>3</sub> en 5), 34.0 (C<sub>5</sub>) , 43.4 (C<sub>4</sub>), 51.0 (C<sub>6</sub>), 110.2 (C<sub>2</sub>), 119.5 (C phenyl), 123.0 (C phenyl), 123.2 (C phenyl), 125.6 (C phenyl), 134.3 (C phenyl), 143.0 (C phenyl), 149.9 (C=N), 153.1 (C<sub>3</sub>), 198.3 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 255.0. (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

Analyse Centésimale:.C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: Calculée: C , 75.56 ; H , 7.13 ; N , 11.01.

Trouvée: C, 5.37 ; H, 7.11; N, 10.92.

### **3-(2, 5-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl) -5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one:109e**

Rdt: 75%. m .p.:190-192; I.R(KBr, cm<sup>-1</sup>) ( 1530(C=N), 1667(C=O))

**<sup>1</sup>HNMR** (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.24(s, 6H) , 2.46 (s, 5H, CH<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>) , 2.59 (s, 3H) , 2.68 (s, 2H), 6.16 (s, 1H) ,7.07-7.48 (m, 3H).

**<sup>13</sup>CNMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 15.1 (CH<sub>3</sub> en C<sub>2</sub>'), 21.4 (CH<sub>3</sub> phenyl), 28.0 (2CH<sub>3</sub> en 5), 34.0 (C<sub>5</sub>), 43.3 (C<sub>4</sub>), 50.9 (C<sub>6</sub>), 109.8 (C<sub>2</sub>), 119.3 (C phenyl), 124.5 (C phenyl), 125.1 (C phenyl), 132.8 (C phenyl), 143.2 (C phenyl), 149.9 (C=N), 153.2 (C<sub>3</sub>), 198.4 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 269.0 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

Analyse Centésimale: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: Calculée: C , 76.09 ; H , 7.51 ; N , 10.44.

Trouvée: C, 75.87; H, 7.38; N, 10.14 .

### **3-(5-chloro-2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one:109f**

Rdt : 70%. m .p.:220-222 ; I.R(KBr, cm<sup>-1</sup>) ( 1525(C=N), 1673(C=O))

**<sup>1</sup>HNMR** (400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.25(s, 6H) , 2.48 (s, 2H) , 2.61 (s, 3H) , 2.66 (s, 2H) , 6.18 (s, 1H) , 7.18-7.69 (m, 3H).

**<sup>13</sup>CNMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 15.2 (CH<sub>3</sub> en C<sub>2</sub>' ), 28.1 (2CH<sub>3</sub> en 5), 34.1 (C<sub>5</sub>), 43.5 (C<sub>4</sub>), 51.02 (C<sub>6</sub>), 110.1 (C<sub>2</sub>), 119.5 (C phenyl), 123.6(C phenyl), 126.0 (C phenyl), 128.7 (C phenyl), 133.2 (C phenyl), 143.98 (C phenyl), 151.3 (C=N). 152.6 (C<sub>3</sub>) , 198.2 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 289.0 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

**Analyse Centésimale:**. C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub> ClO : Calculée: C , 66.55 ; H , 5.93 ; N , 9.70.

Trouvée: C, 66.30; H, 5.90 ; N, 9.56

### **Procédé général d'obtention des composés de structure 110:**

A une solution de (4mmol ,1eq) d'énaminone **90** et de triéthylamine (8 mmol ,2 eq) dans 30 mL de dichloromethane anhydre maintenu à 0°C, est additionnée une solution (du même solvant) de triphosgene (1,33 mmol, 1/3 eq) goutte à goutte (30 min). Le mélange réactionnel remonte graduellement à température ambiante, puis il est laissé sous agitation. A la fin de la réaction suivie par CCM, la solution est extraite à l'eau et au dichloromethane (3 x 30 mL) Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrées ; le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est recristallisé dans l'éthanol pour former le composé **110** sous forme solide.

### **1-(5,5-dimethyl-3-oxacyclohex-1-en-1-yl) -1,3- dihydro-2H-benzimidazol-2-one:110a**

Rdt : 68 %. m .p.:198-200 ; I.R(KBr, cm<sup>-1</sup>) ( 1660(C=O), 1713(C=O))

**<sup>1</sup>HNMR** (400 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 1.09(s, 6H) , 2.33 (s, 2H) , 2.88 (s, 2H) , 6.20 (s, 1H) , 7.06-7. 23 (m, 4H) , 11.33(s , 1H).

**<sup>13</sup>CNMR** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 27.5 (2CH<sub>3</sub> en 5), 33.4 (C<sub>5</sub>), 40.7 (C<sub>4</sub>), 50.2 (C<sub>6</sub>), 109.4 (C<sub>2</sub>), 110.3 , 119.3, 121.1 , 122.6 , 127.9 , 128.9(C phenyl), 152.2 . 153.2, 198.2.

**SM** (ESI) m/z 257.5 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

**Analyse Centésimale:**. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Calculée: C, 70.29; H , 6.29 ; N , 10.93.

Trouvée: C, 69.98; H, 6.58; N, 10.67.

### **1-(5,5-dimethyl-3-oxacyclohex-1-en-1-yl)-5-methyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one:110b**

Rdt : 62 %. m .p.: 202-204 ; I.R(KBr, cm<sup>-1</sup>) ( 1655(C=O), 1737(C=O))

**<sup>1</sup>HNMR** (400 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 1.07 (s, 6H) , 2.31 (s, 5H , CH<sub>3</sub> +CH<sub>2</sub>) , 2.87 (s, 2H) , 6.18 (s, 1H) , 6.85-7.15 (m, 3H) , 11.23 (s, 1H).

**<sup>13</sup>CNMR** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 20.8 , 27.5 (2CH<sub>3</sub> en 5), 33.4 (C<sub>5</sub>), 40.7 (C<sub>4</sub>), 50.2 (C<sub>6</sub>), 109.8 (C<sub>2</sub>), 110.3, 118.6, 121.6, 126.7, 129.0, 132.0 (C phenyl), 152.3, 153.5, 198.2.

**SM** (ESI) m/z 271.0 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

Analyse Centésimale: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Calculée: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36.

Trouvée: C, 70.98 ; H, 6.49 ; N, 10.52

### **5-chloro-1-(5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)-1,3-dihydro-2H- benzimidazol-2-one** **110c**

Rdt : 70 %. m .p.:214-216 ; I.R(KBr, cm<sup>-1</sup>) ( 1661(C=O), 1719(C=O))

**<sup>1</sup>HNMR** (400 Mz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 1.08 (s, 6H), 2.33 (s, 2H) , 2.85 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.06-7.29 (m, 3H) , 11.50 (s , 1H).

**<sup>13</sup>CNMR** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 27.5 (2CH<sub>3</sub> en 5), 33.4 (C<sub>5</sub>), 40.5 (C<sub>4</sub>), 50.20 (C<sub>6</sub>), 109.2 (C<sub>2</sub>), 111.5 , 119.7 , 120.7 , 126.6 , 126.9 , 130.0 (C phenyl) , 152.1 , 152.8 . 198.2.

**SM** (ESI) m/z 291.0 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

Analyse Centésimale: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>ClO<sub>2</sub>: Calculée: C , 61.97 ; H , 5.20 ; N, 9.64.

Trouvée: C, 61.74 ; H, 4.92 ; N, 9.56.

### **Procédé général d'obtention des composés de structure 111 :**

On dissout (1mmol, 1eq) d'énaminone **90** dans le minimum de dimethylsulfoxide (1mL) .On additionne successivement 2mL de pyridine puis 20mL de disulfure de carbone (CS<sub>2</sub>) .L'ensemble est maintenu sous agitation pendant 24h. Le mélange réactionnel est versé dans de l'eau additionnée de glace .Le précipité formé est filtré puis lavé plusieurs fois à l'eau. Le produit brut est enfin recristallisé dans l'éthanol pour conduire à des cristaux jaunâtres.

### **5,5-dimethyl-3-(2-thioxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)cyclohex-2-en-1-one 111a.**

Rdt: 74 %; IR (film, cm<sup>-1</sup>) 1211(C=S), 1630(C=O).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (δ/ppm) 1.14 (s, 6H), 2.42 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.23 -7.29 (m, 4H), 13.08 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (δ/ppm) 27.7 (2CH<sub>3</sub> en 5'), 33.5 (C<sub>5</sub>'), 41.1 (C<sub>4</sub>'), 50.5 (C<sub>6</sub>'), 109.8 (C<sub>2</sub>'), 110.0 (C phenyl), 122.7 (C phenyl), 123.6 (C phenyl), 127.3 (C phenyl), 131.5 (C phenyl), 132.1 (C phenyl), 153.7 (C<sub>3</sub>'), 167.4 (C=S), 198.5 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 273.0 (ion quasi -moléculaire [M+H]<sup>+</sup>).

Analyse Centésimale: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS: Calculée: C, 66.15; H, 5.92; N, 10.29; S, 11.77.

Trouvée : C, 65.98; H, 5 .71; N, 10.15; S, 11.47.

**5,5-dimethyl-3-(5-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-Benzimidazol-1-yl)cyclohex-2-en-1-one**

**111b.**

Rdt: 80 %; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1214 (C=S), 1632 (C=O).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ) 1.13 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.01-7.15 (m, 3H), 12.99 (s, 1H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100.6 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ) 20.8 ( $\text{CH}_3$  phenyl), 27.6 ( $2\text{CH}_3$  en 5'), 33.5 ( $\text{C}_5'$ ), 41.1 ( $\text{C}_4'$ ), 50.5 ( $\text{C}_6'$ ), 109.4 ( $\text{C}_2'$ ), 110.0 (C phenyl), 123.5 (C phenyl), 126.9 (C phenyl), 130.1 (C phenyl), 131.6 (C phenyl), 133.2 (C phenyl), 153.8 ( $\text{C}_3'$ ), 167.1 (C=S), 198.5 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 287.0 (ion quasi -moléculaire  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Analyse Centésimale:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$ : Calculée: C, 67.10; H, 6.33; N, 9.78; S, 11.20.

Trouvée: C, 66.88; H, 6.09; N, 9.61; S, 10.80.

**3-(5-chloro-2-thioxo-2,3-dihydro-Benzimidazol-1-yl)-5,5- dimethylcyclohex-2-en-1-one**

**111c.**

Rdt: 76 %; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1215(C=S), 1636(C=O).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ) 1.13 (s, 6H), 2.41 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H), 13.20 (s, 1H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100.6 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ) 27.7 ( $2\text{CH}_3$  en 5'), 33.4 ( $\text{C}_5'$ ), 41.0 ( $\text{C}_4'$ ), 50.5 ( $\text{C}_6'$ ), 109.5 ( $\text{C}_2'$ ), 111.0 (C phenyl), 122.5 (C phenyl), 127.4 (C phenyl), 127.9 (C phenyl), 131.1 (C phenyl), 132.41 (C phenyl), 153.3 ( $\text{C}_3'$ ), 168.3 (C=S), 198.5 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 307.5 (ion quasi -moléculaire  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Analyse Centésimale:** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OS}$ ): Calculée: C, 58,72; H, 4,93 ; N, 9,13 ; S , 10,45.

Trouvée : C, 58,59; H, 4,75; N, 8,88; S, 10,12.

**Procédé général d'obtention des composés de structure 114:**

A (2mmol, 1 eq) de composé **111** dans 20mL d'acétone, on ajoute (2.2 mmol, 1.2eq) de iodomethane, (4 mmol, 2eq) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et 0.2 mmol de TBAB. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante, pendant deux heures. Après filtration du sel et évaporation de l'acétone, le brut est repris par le chloroforme et l'eau, la phase aqueuse est extraite avec du chloroforme (3x 20mL). Les phases organiques sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , et évaporées. Le résidu obtenu est dissous dans le minimum d'éthanol pour donner un précipité, qui après filtration, lavage à l'eau est recristallisé dans l'éthanol.

**5,5-dimethyl-3-[2-(methylthio)-1H-Benzimidazol-1-yl]cyclohex-2-en-1-one (114a).**

Rdt: 60 %; mp; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1624 (C=O);

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ) 1.14 (s, 6H), 2.43 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.22-7.62 (m, 4H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100.6 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ) 14.6 ( $\text{CH}_3\text{-S}$ ), 27.3 (2 $\text{CH}_3$  en 5'), 33.8 ( $\text{C}_5'$ ), 41.6 ( $\text{C}_4'$ ), 50.3 ( $\text{C}_6'$ ), 110.5 ( $\text{C}_2'$ ), 117.9 (C phenyl), 122.5 (C phenyl), 122.6 (C phenyl), 124.6 (C phenyl), 135.5 (C phenyl), 143.8 (C phenyl), 151.6 ( $\text{C}_3'$ ), 152.5 (C-S), 198.2 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 287.5 (ion quasi -moléculaire  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Analyse Centésimale: ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$ ): Calculée: C, 67.10; H, 6.33; N, 9.78; S, 11.20.

Trouvée: C, 67.40; H, 6.12; N, 9.56; S, 11.58.

**5,5-dimethyl-3-[5-methyl-2-(methylthio)-1H-Benzimidazol-1-yl]cyclohex-2-en-1-one (114b).**

Rdt: 70 %; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1631 (C=O).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ) 1.14 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.05-7.41 (m, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100.6 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ) 14.6 ( $\text{CH}_3\text{-S}$ ), 20.9, 27.3 (2 $\text{CH}_3$  en 5'), 33.9 ( $\text{C}_5'$ ), 41.6 ( $\text{C}_4'$ ), 50.3 ( $\text{C}_6'$ ), 110.2 ( $\text{C}_2'$ ), 117.8 (C phenyl), 123.6 (C phenyl), 124.0 (C phenyl), 131.8 (C phenyl), 133.2 (C phenyl), 143.6 (C phenyl), 151.4 ( $\text{C}_3'$ ), 152.6 (C-S), 198.1 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 301.5 (ion quasi -moléculaire  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Analyse Centésimale: ( $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$ ): Calculée: C, 67.97; H, 6.71; N, 9.32; S, 10.67.

Trouvée C, 67.73; H, 6.46; N, 9.72; S, 11.07.

**3-[5-chloro-2-(methylthio)-1H-Benzimidazol-1-yl]-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one (114c).**

Rdt: 78 %; IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1632 (C=O).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ) 1.14 (s, 6H), 2.43 (s, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.24-7.70 (m, 3H).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100.6 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ) 14.6 ( $\text{CH}_3\text{-S}$ ), 27.3 (2 $\text{CH}_3$  en 5'), 33.8 ( $\text{C}_5'$ ), 41.5 ( $\text{C}_4'$ ), 50.2 ( $\text{C}_6'$ ), 111.7 ( $\text{C}_2'$ ), 117.4 (C phenyl), 122.4 (C phenyl), 125.1 (C phenyl), 127.0 (C phenyl), 134.1 (C phenyl), 144.2 (C phenyl), 152.1 ( $\text{C}_3'$ ), 153.6 (C-S), 198.2 (C=O).

**SM** (ESI) m/z 321.0 (ion quasi -moléculaire  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Analyse Centésimale: ( $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}$ ): Calculée : C, 59.9; H, 5.34; N, 8.73; S, 9.99.

Trouvée: C, 60.18; H, 5.19; N, 9.10; S, 10.37.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1]- a) Richter, J. E., *Am. J. Gastroenterol.* **92**, 34, **1997**. b) Hazelton, J.C., Iddon. B., Suschitzky, H., Wolley, L.H., *Tetrahedron*, **51**, 10771, **1995**. c) Al Muhaimed, H. J. *Int. Res.* **25**, 175, **1997**.
- [2]- Kyle, D., Goehring, R. R., Shaoo, B., WO 2001039775, 2001, *Chem. Abstr.* **135**, 33477, **2001**.
- [3]- a)-Karen, K. Biron. *Antiviral. Res.* **71**, 154, **2006**. b) Gardiner, J. M., Loyns, C. R., Burke, A., Khan, A., Mahmood, N., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **5**, 1251, **1995**
- [4]- Paramashivappa, R., Pani Kumar, P., Suba Rao, P.V., Srinivasa Rao, A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 657, **2003**.
- [5]- Li, Y. F., Wang, G. F., Luo, Y., Huang, W. G., Tang, W., Feng, C.L., Shi, L. P., Ren, Y. D., Zuo, J. P., Lu, W., *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 1358. **2007**.
- [6]- Young, W.B., Sprengeler, P., Shrader, W. D., Li, Y., Rai, R., Verner, E., Jenkins, T., Fatheree, P., Kolesnikov, A., Janc, J. W., Cregar, L., Elrod, K., Katz, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 710. **2006**.
- [7]- Ramla, M. M., Omar, M.A., Tokuda, H., El.Diwani, H.I., *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 6489. **2007**.
- [8]- K. Starcevic, M. Kralj, K. Ester, I. Sabol, M. Grce, K. Pavelic and G. Karminski-Zamala. *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 4419, **2007**.
- [9]- S. Estrado-soto, R. Villalobas-Molina, F. Aguirra-Crespo, J. Vergara-Galicia, H. Moreni-Diaz, M. Torres-Piedra, G. Navarrete-Vasquez. *Life Science* **79**, 430, **2006**.
- [10]- T. Ishida, T. Suzuki, S. Hirashima, K. Mizutani, A. Yoshida, I. Ando, S. Ikeda, T. Adachi and H. Hashimoto. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 1859, **2006**.
- [11]- L. E. J. Kennis, J. Vandenberk, J. M. Boey, J. C. Mertens, A. H. M. Van Heertum, M. Janssen, F. Awouters, *Drug. Dev. Res.* **8**, 133, **1986**.
- [12]- D. Silvers, M. Kipnes, V. Broadstone *Clinical Therapeutics* **20** (3), 438, **1998**.
- [13]- P. Meisel, H. J. Heidrich, H. J. Jaensch, E. Kretzschmar, S. Henker, G. Laban, DD 243284, 1987; *Chem. Abstr.* **107**, 217629, **1987**.
- [14]- A. Munro, *Delusional. Disorder*. Cambridge: Cambridge Press. **1999**.
- [15]- Q. Li, T. Li, W. K. Woods, W. Z. Gu, J. Cohen, V. S. Stoll, T. Galicia, C. Hutchins, S. H. Rosenberg and H. L. Sham, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 2918, **2005**.

- [16]- E. A. Terefenko, J. Kern, A. Fensome, J. Wrobel, Y. Zhu, J. Cohen, R. Winneker, Z. Zhang and P. Zhang. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 3600, **2005**.
- [17]- a) M. L. Barreca, A. Rao, L. De Luca, N. Iraci, A. M. Monforte, G. Maga, E. De Clercq, C. Pannacouque, J. Balzarini and A. Chimirri. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17**, 1956, **2007**.
- [18]- T. M. Evans, J. M. Gardiner, N. Mahmood and M. Smis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7**(4), 409, **1997**.
- [19]- A. M. Labo and S. Prabhakar. *Port. Qvime.* **1**, 31, **1994**.
- [20]- P. Zhang, E. A. Terefenko, J. Wrobel, Z. Zhang, Y. Zhu, J. Cohen, K. B. Marschke, D. Mais, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 2747, **2001**.
- [21]- G. A. Khodarahmi, C. S. Chen, G. H. Hakimelahi, C. T. Tseng and J. W-Chern, *J. Iranian. Chem. Soc.* **2**(2), 124, **2005**.
- [22]- V. Šukalovic, M. Zlatovic, D. Andric, G. Raglic, S. Kostic-Rajacic, V. Soškic, A. *Forsch. Drug. Res.* **55**, 145, **2005**.
- [23]- V. Šukalovi, M. Zlatovic, D. Andric, G. Raglic, S. Kostic-Rajacic, V. Soškic, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **337**, 376, **2004**.
- [24]- D. Andric, G. Tovilovic, G. Raglic, V. Soškic, M. Tomic and S. Kostic-Rajacic, *J. Serbian Chem. Soc.* **72**, 747, **2007**.
- [25]- E. J. Salaski., *Tetrahedron Lett.* Vol. **36**, No. 9, 1387, **1995**.
- [26]- H. Benedikta, D. Puodziunaite, R. Janciene, L. Kosychova, Z. Stumbreviciute, *Arkivoc.* **1**, 4, **2000**.
- [27]- H. Zarrinmayeh, D. M. Zimmerman, B. E. Cantrell, D. A. Schober, R. E. Bruns, S. L. Gackenheimer, P. L. Ornstein, P. A. Hipskind, T. C. Britton, D. R. Gehlert., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 647, **1999**.
- [28]- Sztanke, K., Pasternak, K., Wojtowicz, A. S., Truchlinska, J., Jozwiak, K., *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 3635, **2006**
- [29]- Andrzejewska, M., Yopez-Mulia, L., Tapia, A., Cedillo-Rivera, R., Laudy, A. E., Starosciak, B. J., Kazimierczuk, Z., *Eur. J. Pharm. Sci.* **21**, 323, **2004**.
- [30]- Gupta, J., Urbahns, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 3315, **2005**.
- [31]- E. Cereda, M. Turconi, A. Ezhaya, E. Bellora, A. Brambilla, F. Pagani, A. Donetti., *Eur. J. Med. Chem.* Volume **22**(6), 527, **1987**.
- [32]- H. Péré, V. Chassé, J. M. Forest, P. Hildgen., *Pharmactuel.*, Vol. **37**, N° 4, **2004**.
- [33]- Z. Kazimierczuk, J. A. Upcroft, P. Upcroft, A. Gorska, B. Starosciak and A. Landy, *Acta. Biochim. Polon.* **49** (1), 185, **2002**.

- [34]- A. Brukshtus, A. Sirvidite, V. Garalene and L. Labanauskas, *Chemistry of Heterocyclic Compd.* **33** (6), 665, **1997**.
- [35]- L. Hammal, *Thèse de doctorat d'état*, USTHB, Alger, **2007**.
- [36]- N. Bennamane, K. Zaioua, Y. Akacem, R. Kaoua, Y. Bentarzi, S. Bakhta, B. Nedjar-Kolli, L. Ouahab, *Org. Commun.* **2:2**, 49, **2009**.
- [37]- a) J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.* **96**, 1280, **1992**; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648, **1993**; c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **104**, 1040, **1996**
- [38]- 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. AlLaham, 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**.
- [39]- a) R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **23**, 1833, **1955**; b) I. G. Csizmadia., *Theory and Practice of MO Calculations on Organic Molecules*, Elsevier, Amsterdam, **1976**.
- [40]- A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **83**, 735, **1985**.
- [41]- R. Achour, E. M. Essassi, R. Zniber, *Tetrahedron Lett.* **29**(2), 195, **1988**.
- [42]- R. Janciene, Z. Stumbreviciute, L. Pleckaitiene, B. Puodziunaite, *Chem. Heterocyclic Comp.*, Vol. **38**, No. 6, **2002**.

## Conclusion générale

Ce travail avait pour objectif principal l'élaboration de nouveaux hétérocycles à partir de deux composés réactifs, l'acide déhydroacétique et la dimédone dont les potentialités synthétiques sont remarquables.

Les résultats essentiels obtenus ont été analysés comme suit :

- une série de réactions a été menée sur l'acide déhydroacétique (DHA), en présence des hydrazines puis des amines dans le but d'accéder à des structures pyrazoles présentant la fonction énaminol très réactive.

- Grâce à la réactivité du système  $\beta$ -énaminol présent dans la structure **41**, des réactions d'hétérocyclisation de cette dernière ont été effectuées, par insertion d'un carbonyle, en présence du thiophosgène pour conduire aux dérivés **42** associant deux motifs hétérocycliques, pyrazole et oxazinone, connus pour leurs propriétés biologiques intéressantes. Ces produits, dont la structure a complètement été élucidée par les méthodes spectroscopiques usuelles, ont été soumis à une étude biologique. Sur la base de l'approche « in Silico » de prédiction PASS (Prediction of Activity Spectra Substances ) associé au logiciel Pharma Expert, diverses activités biologiques ont été prédites. Soumis aux tests expérimentaux, 5 des 8 produits analysés ont révélé des effets analgésiques et anti-inflammatoire potentiels impliquant l'inhibition de la Cyclooxygénase COX-1.

- Le remplacement du groupement carbonyle par le groupement thiocarbonyle dans les oxazinones précédemment décrites a été opéré par action du thiophosgène sur les dérivés **41**. Les oxazinethiones isolées et caractérisées ont été soumises à une analyse pharmacologique expérimentale. Les tests ont montré une activité inhibitrice de COX-1 plus importante que celle de leurs homologues oxygénés précédemment décrits. Les résultats du « docking » ou modélisation et simulation du comportement de ces molécules, a permis d'expliquer cette différence de réactivité par les différentes interactions décelées entre les molécules et leur cible, la COX-1.

- En nous basant sur l'analogie structurale de la dimédone avec la dihydropyrone, nous avons engagé un certain nombre de réactions impliquant le système énaminone de la dimédone dans le but d'accéder à des hétérocycles inédits. Les travaux antérieurs effectués dans notre laboratoire nous ont permis non seulement d'étendre les techniques de synthèse à la dimédone mais aussi d'envisager ultérieurement une étude comparée sur l'activité biologique de des dérivés isolés en précisant l'effet qu'induirait cette pharmacomodulation. Les produits

synthétisés et isolés dans ce sens associent le motif hétérocyclique benzodiazépine, benzimidazole, benzimidazolone ou benzimidazolethione au reste dimédone.

Nous avons constaté, au cours de cette étude, une grande similitude de réactivité des énaminoxyrones avec les énaminoxydimédones. Toutefois, cette dernière conduit à une benzimidazolethione en présence du disulfure de carbone alors que, dans les mêmes conditions, l'énaminoxyrone donne une benzodiazépinethione. Pour une meilleure compréhension de cette différence de réactivité, une approche théorique au moyen de la méthode quantique DFT/B3LYP3 implantée dans le programme Gaussien a permis de montrer que la nucléophilie de l'azote dans l'énaminoxydimédone l'emporte sur celle du carbone en  $\alpha$  du carbonyle. Alors qu'on obtient l'inverse dans l'énaminoxyrone.

De par les fonctions qu'ils portent, les différents dérivés synthétisés 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. Il conviendra simplement d'ajuster les paramètres expérimentaux en fonction de la nature et des propriétés de l'hétérocycle considéré. Nous espérons exploiter ultérieurement les possibilités liées aussi bien à la réactivité qu'à l'activité biologique de ces différents dérivés.