



Faculté des Sciences de la Matière
كلية علوم المادة
Département de Chimie
قسم الكيمياء

Mémoire

Présenté par :

M^{elle}. TADJ Nabila
M^{elle}. BENGOURINA Wahiba

Pour obtenir le diplôme de

Master II

Filière : Chimie
Spécialité: Chimie Organique

Sujet :

**Synthèse et caractérisation des hétérocycles dérivés de
l'imidazolidin-4-ones**

Soutenu le : 27/06/2017
Devant le jury:

Mr. KADARI Ahmed	Président	Univ Ibn Khaldoun de Tiaret
Mr. HADDAD Boumediene	Examineur	Univ Dr Moulay Tahar de Saida
Mme. ABDELMALEK Ilham	Examinatrice	Univ Ibn Khaldoun de Tiaret
Mr. DEBDAB Mansour	Encadreur	Univ Ibn Khaldoun de Tiaret

Remerciement

Tous d'abord ; nous tenons à remercier l'encadreur **Mr :**

DEBDABMansour ,Maître de conférences classe « A » à l'université « Ibn

Khaldoun » de Tiaret, pour son encadrement et sa confiance, pour sa gentillesse, pour sa patience, pour ses conseils et de nous avoir guidés pas à pas dans notre travail. Nous avons vraiment pris plaisir à travailler avec

vous.

Nous remercions les techniciens du laboratoire de chimie de la faculté des

Sciences de la Matière de l'université Ibn Khaldoun — Tiaret

Nous remercions particulièrement la chef de département **Mlle : Bennabi**

Lami pour son aide.

Mes remerciements vont aussi aux membres du jury qui ont accepté de

juger notre travail ; nous remercions **Mr. KADARI Ahmed**, Maître de conférences classe « A » à l'université « Ibn Khaldoun » de Tiaret, qui a

accepté d'être président, ainsi **Mr. HADDAD Boumediene**, Maître de

conférences classe « A » à l'université « Dr. Moulay Tahar » de

Saïda et **Mme : Abdelmalek Ilham**, Maître de conférences classe « B » à

l'université « Ibn Khaldoun » de Tiaret qui ont accepté d'examiner ce

modeste travail. Il est évident que ce travail n'aurait pas pu aboutir sans la participation d'un groupe d'enseignants de la chimie en m'offrant leur temps. Nous les en remercions très sincèrement ; et à toute notre promotion de 2^{ème} année Master Chimie Organique. Enfin nous remercions tous ceux que nous connaissons de loin ou de près.

Merci un million de fois !

Dédicace

Au nom du dieu clément et miséricordieux et que le salut de dieu soit sur
son prophète Mohamed.

Je dédie ce modeste travail :

A ma très chère maman qui m'a poussée vers le mieux.

A mes deux familles, BENGOURINA et DOUDOU

Sans oublier mes amis et collègues qui m'ont guidé avec leur soutien.

Wahiba

TABLE DES MATIERES

<u>TABLE DES MATIÈRES</u>	1
<u>PRINCIPALES ABRÉVIATIONS</u>	5
<u>LISTE DES FIGURES</u>	7
<u>INTRODUCTION GÉNÉRALE</u>	8
<u>CHAPITRE I : Généralité sur l'imidazolidine -4-one</u>	13
I. Introduction	13
II. Les Alcaloïdes :	14
II.1- Structure chimique générale	14
II.2- Nomenclature	14
II.3- Propriétés physico-chimiques	14
II.4- Stabilité	14
II.5- Réactivité	14
II.5.1- Réactions de précipitation	15
II.5.2- Réactions de coloration	15
II.6- Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique	15
III. Dérivés de l'imidazole :	16
III.1- Structure chimique générale	16
III.2- Nomenclature	16
III.3- Propriétés physico-chimiques	16
III.4- Stabilité	17
III.5- Réactivité	17
III.6- utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique	17
IV. Voies de synthèses de l'imidazolidin-4-ones	18
IV.1- Nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one	18
IV.2- 2-aminoimidazolin-4-one	19
IV.3- Cyclisation de dérivés d'acides aminés avec l'isothiocyanate	22
IV.4- Synthèse en milieu aqueux basique	23
IV.5- Synthèses assistées par microondes	23
IV.6- Synthèse sous reflux	24

IV.7- Synthèse sans solvants	25
IV.8- réaction à multi-composés	26
IV.9- Synthèse par réaction d'acylation	26
IV.10- Synthèse utilisant l'isothiocyanate sur support polymère	27
IV.11- Synthèse utilisant l'acide aminé sur support résine	27
IV.12- Synthèse combinatoire en phase liquide	28
IV.13- Cyclisation en milieu acide aqueux	29
V. La Leucettamine B	30
VI. Conclusion	32
Références bibliographiques	33
<i>CHAPITRE II : Voies de Synthèse de dérivés de l'imidazolidine-4-one</i> ...	36
I- Introduction	36
II- Synthèse de l'alcaloïde marin Leucettamine B	37
II.1- Voie de synthèse de l'oxazolone	38
II.2- Voie de synthèse de Glycocyamidine	40
II.3- Voie de synthèse de thiohydantoïne	41
III- Synthèse nouveaux dérivés de l'alcaloïde marin leucettamine B en tant qu'inhibiteurs de kinase	43
IV- Synthèse de quelques dérivés de 2-thioimidazolidine-3-substituée 4-one	44
V- Synthèse de quelques dérivés 2-thioimidazolidin-4-one	46
VI- Formation de la fraction imidazolidin-4-one spécifique du peptide dans l'alanine contenant Mélanges réactionnels de Maillard	48
VII- Synthèse d'imidazolidin-4-ones à partir de polyglycérol et dendronise	49
VIII- Conclusion	52
Références bibliographiques	53

<u>CHAPITRE III : Partie expérimentale</u>	58
I- Appareillage	58
I.1- Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	58
I.2- Diffraction des rayons X (DRX)	59
I.3 - Spectroscopie infrarouge (IR)	60
I.4 - Banc Kofler	60
I.5 - Four micro-ondes	61
I.6- Rappel sur la réaction de condensation de Knoevenagel (l'aldolisation)	61
II- Préparation de thiourées cycliques	62
II.1 – Le mécanisme réactionnel	62
II.2- Mode opératoire pour la préparation de 3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.	63
II.3 - Mode opératoire pour la préparation de 3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one ..	66
II.4- Mode opératoire pour la préparation de 3-Mthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one..	69
III- Préparation de produits d'aminométhylénation	70
III.1 – Le mécanisme réactionnel	70
III.2- Mode opératoire général pour la préparation de diméthylaminométhylène-3- phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one	71
III.3- Mode opératoire général pour la préparation de de 5-diméthylaminométhylène- 3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one	74
III.4- Mode opératoire général pour préparation de 5-diméthylaminométhylène-3- méthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one	77
IV- Préparation de produit de transamination	78
IV.1- Mode opératoire de produit de transamination à partir du 5- diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.....	78
IV.2- Mode opératoire de produit de transamination à partir du 5- diméthylaminométhylène-3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one	80
IV.3- Mode opératoire de produit de transamination à partir du 5- diméthylaminométhylène-3-methyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one	81

CONCLUSION GENERALE83
ANNEXE84

Principales abréviations

Ac : Acétyle

ACN : Acétonitrile

Ar : Aryle

Asp: Aspartate

ATC : AllylThioCarbamoyl.

Bu : Butyle

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CDK : Cycline Dépendante des Kinases

DCE : Dichloroéthane

DCM : Dichlorométhane

DMF-DMA : Diméthylformamide *N,N*-Diméthylacétal

DMF-DEA : Diméthylformamide *N,N*-Diéthylacétal

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DRX : Diffraction des rayons X

Et : Ethyle

éq : équivalent

HIV : Virus de l'immunodéficience humaine (Sida)

i : iso

IC₅₀ : Concentration moléculaire pour obtenir 50% d'inhibition de l'activité enzymatique

IR : Infrarouge

Me : Méthyle

MO : Micro-onde

Me: Méthyle

[O] : Oxydation

PEG : Polyéthylène glycol

PPM : Partie par million

Ph : Phényle

PK : Protéine Kinase

PKA : Protéine kinase A

PKC : Protéine Kinase C

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RSA : Relation Structure-Activité

RX : Rayons X

TA : Température ambiante

TBHP : tert-butylhydroperoxyde

TFA : Acide trifluoroacétique

TMS : Triméthylsilane

T : Tertio

LISTE DES FIGURES

Figures du chapitre I :

Figure I.1: Les alcaloïdes extraits d'organismes marins.

Figure I.2: 2- thiohydantoïne - X = S 2-thioimidazolinone / X = NH 2-aminoimidazolinone

Figure I.3: Structures d'une sélection de produits naturels marins ayant en commun le squelette 2-aminoimidazolin-4-one.

Figure I.4: la construction de thioxoimidazolidinone et d'aminoimidazolone.

Figures du chapitre II :

Figure II.1: Certains dérivés d'imidazolone qui présentent une activité pharmacologique.

Figure II.2: Les produits naturels marins.

Figure II.3: Le bromure de S-benzyl isothiouronium.

Figures du chapitre III :

Figure III.1: Préparation de 3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

Figure III.2: Purification de 3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

Figure III.3: Préparation de 3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

Figure III.4: Purification de 3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

Figure III.5: Préparation de 5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

Figure III.6: Purification de 5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

Figure III.7: Préparation de 5-Diméthylaminométhylène-3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

Figure III.8: Purification de 5-Diméthylaminométhylène-3-butyle-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

Introduction générale

- Les produits naturels sont une source d'inspiration importante des chimistes pour découvrir de nouveaux principes actifs [1]. Les molécules d'origine marine ont encore assez peu contribué à la découverte de nouveaux traitements par rapport aux produits d'origine terrestre mais prennent une importance croissante en chimie pharmaceutique [2]. Parmi ces produits présents dans plusieurs alcaloïdes marins, on peut citer la leucettamine B (de l'éponge *Leucetta microraphis*), les Polyandrocarpamines A et B (de l'ascidie fidjienne *Polyandrocarpa* sp.) et l'Aplysinopsine (de l'éponge *Aplysinopsis reticulata*). [3]

- En général, les imidazoles sont une famille importante de composés hétérocycliques présentant un large intérêt en raison de leurs propriétés bioactives [4], telles que les antimicrobiens [5-6], antitumoraux [7-8], anti-VIH [9], anticonvulsivants [10] antituberculeux [11], antiprotonzoïques [12] et anti-inflammatoires [13]. L'anneau imidazole est également présent dans certaines des structures médicamenteuses cliniquement utilisées (asetomidate, cimétidine, oméprazole, lansoprazole, azomycine, flumazénil, thyrolibérine, méthimazole, pilocarpine et étomidate) agissant comme groupe pharmacophorique ou comme substituant [14]. D'autre part, l'imidazole-2-thione et la 2-thioxo-imidazolidin-4-one sont présents dans des composés anti-inflammatoires [15], antiviraux [16], antibactériens, antifongiques, antioxydants [17-18], anticancéreux [19] et anti-proliférative [20].

- Les dérivés imidazolidine (exp thiohydantoïne) avec divers substituant sur le noyau imidazoline ont souvent été rencontrés dans les systèmes biologiques. Du moment que les fonctions biologiques sont intimement liées à la structure, une analyse détaillée décrivant des préférences conformation elles est nécessaire. Les dérivés aryle de thiohydantoïne sont des composés modèles intéressants pour l'étude des effets de structure, parce que leurs propriétés dépendent de l'orientation mutuelle des deux cycles: le cycle aromatique et l'imidazoline (thiohydantoïne) [21].

- L'étude des dérivés de 2-thiohydantoin a suscité l'intérêt de beaucoup de chercheurs tant sur le plan synthèse que sur le plan de l'étude de leurs propriétés. Les 2- thiohydantoines ont trouvé leur application dans plusieurs domaines : comme agents thérapeutiques [22-23], antifongiques et herbicides [24-25], anti tumorales [26] , ...et beaucoup d'autres activités biologiques[27-28].

- De plus, plusieurs molécules de type 5-arylidène-3-aryl- 2-thiohydantoin ont montré une activité puissante envers le « Herpes Symplex Virus (HSV), le « Human Immunodeficiency Virus » (HIV) [29], et leucémie [26].

Le travail présenté dans ce mémoire est structuré en trois chapitres et une Annexe :

- **Chapitre 1** : est une mise au point sur plusieurs stratégies de synthèse des dérivés thiohydantoïnes.
- **Chapitre II** : présente les différentes voies de synthèse de quelques dérivées de l'imidazolidine-4one.
- **Chapitre III** : est consacré à la partie expérimentale en commençant par la synthèse de thiourées cycliques à partir de la glycine. La caractérisation des composés est effectuée par des méthodes spectroscopiques usuelles à savoir : RMN, IR et DRX.
- **Annexe** : Représente les spectres de : RMN , IR et DRX.

Références bibliographiques

- [1] (a) N. Sata, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1105-1111. , (b) G.Devaux, *Phytotherapy*, **1983**, 31-36., (c) P. BEUCHET, *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, **1998**, 137, 37-53 P
- [2] (a) Fattorusso et al. *Modern alkaloids: Structure, isolation, synthesis and biology*. Ed. Wiley-VCH, **2008**. , (b) Scala, et al. *Marin. Drugs* **2010**, 8, 2162. (c) Melander et al. *Chem. Bio. Chem.* **2008**, 9, 1267-1279. (d) Lindel et al. *J. Chem.Ecology* **2000**, 6, 1477. (e) Cafieri et al. *Bioorg. Chem. Med. Lett*, **1997**, 7, 2283. (f) Cafieri et al. *Tetrahedron. Lett* **1996**, 37, 3597P.
- [3] SAFER AbdelMounaïm , *Synthèse Sous Activation Micro-Ondes de Dérivés 5-Arylidéne Rhodanines, Catalysée Par L'acide Borique et Boronique*, 2012, 1p
- [4] Luca, L.De. "Naturally occurring and synthetic imidazoles: their chemistry and their biological activities", *Curr Med Chem.*, 2006, 13, 1–23p.
- [5] Nagarapu, L; Satyender, A.; Rajashaker, B.; Srinivas, K.; Ruparani, P.; Radhika, K. and Subhashini, G. "Synthesis and antimicrobial activity of novel C-linked imidazole glycoconjugates", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008,18, 1167–1171 p.
- [6] Perillo, I.; Repetto, E.; Caterina, M.C.; Massa, R.; Gutkind, G. and Salerno, A., "Synthesis, spectroscopic and biological properties of bis(3-arylimidazolidin-1-yl)met- hanes a novel family of antimicrobial agents, *Eur J . Med. Chem.* 2005,40, 811–815 p.
- [7] Congiu, C.; Cocco, M.T.; Onnis,V. "Design, synthesis, and in vitro antitumor activity of new 1,4-diarylimi- dazole-2-ones and their 2-thione analogues", *Bioorg Med. Chem. Lett.*,2008, 18,989–993 p.
- [8] Li, F.; Cui, J.; Guo, L.; Qian, X.; Ren, W.; Wang, K. and Liu, F. "Molecular design, chemical synthesis, and biological evaluation of ‘4-1’pentacyclic aryl/hetero aryl-imidazonaphthalimides, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15, 5114– 5121 p.
- [9] Al-Soud, Y. A; Al-Masoudi, N.A; Hassan, H.G.; Clercq, E.D. and Pannecouque, C., "Nitroimidazoles. V. Synthesis and anti-HIV evaluation of new 5-substituted piperazinyl - 4-nitroimidazole derivatives", *Acta Pharm.* 2007,57, 379– 393 p.
- [10] Kelley, J.L.; Thompson, J.B; Styles, V.L.; Soroko, F.E. and Cooper., B.R. "Synthesis and anticonvulsant activity of 3H-imidazo[4,5-c]-pyridazine,1H-imidazo[4,5-d]pyrid-azine and

1H-benzimidazole analogues of 9- (2-fluoro benzyl)-6-methylamino-9H-purine", *J. Heterocycl Chem.* 1995, 32, 1423–1428 p.

[11] Gadad, A.K.; Noolvi, M.N.; Karpoornath, R.V.; "Synthesis and anti-tubercular activity of a series of 2- sulfonamido/trifluoromethyl-6-substituted imidazo [2,1-b] -1,3,4-thiadiazole derivatives", *Bioorg Med Chem.* 2004, 12, 5651– 5652 p.

[12] Benakli, K.; Terme, T.; Vanelle, P. "Synthesis of new active sulfones in the 5-nitroimidazole series", *Molecules.* 2002, 7, 382–385 p.

[13] Regiec, A.; Mastalarz, H.; Miedzybrodzki, R.; Smietanska, K and Jaszold-Howorko, R., "Synthesis and biological activity of 4-amino-1-methyl- 5-imidazole carboxylic acid derivatives", *Lett Drug Des Dis.* 2006,3, 192–199 p.

[14] Sharma, S.; Gangal, S. and Rauf, A. "Convenient one-pot synthesis of novel 2-substituted benzimidazoles, tetrahydrobenzimidazoles and imidazoles and evaluation of their in vitro antibacterial and antifungal activities" *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 1751p.

[15] Shafiee, A.M.; Ebrahimzadeh, A.; Zarghi, A. and Dehpour, A.R., " Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-benzyl-2-(thio)pyrrolo[2,3-d]imidazole-5-carboxyl-ates". *Pharmacy and Pharmacology Communications*, 4 (2), 99–101, ,1998 p.

[16] Wang, Y.; Inguaggiato, G.; Jasamai, M.; Shah, M. ; Hughes, D.; Slater, M. and Simons, C., "Synthesis and biological evaluation of novel 2-deoxy-4-thioimidazole nucleosides", *Bioorg Med Chem.* 1999,7(3). 481-7 p.

[17] Suresh, M.; Lavanya, P. and Rao, C.V. "Synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 2-benzylthio - and 2-benzylsulfonyl-1H-imidazoles", *Der Pharmacia Lettre*, 2010, 2(4): 393-402 p.

[18] Al-Zamil, N.O.; Al-Sadhan, K.A ; Isab, A.A.; Wazeer, M.M. and Al-Arfaj, A.R." Silver (I) complexes of imidazolidine-2-thione and triphenylphosphines: Solid-state, solution NMR and antimicrobial activity studies, *Spectroscopy*, 2007, 2(1), 61-67. <http://dx.doi.org/10.1155/2007/473914> p.

[19] Łukasz Balewski, Franciszek Sączewski, Patrick J. Bednarski, Maria Gdaniec, Ewa Borys and Anna Makowska," Structural diversity of copper(ii) complexes with N-(2-pyridyl)imidazolidin-2-ones(thio-nes) and their in vitro antitumor activity, *Molecules*, 2014, 19, 17026-17051; doi: 10.3390/ molecules 191017026 p.

- [20] Cesarini S, Spallarossa A, Ranise A, Schenone S, Rosano C, La Colla P, Sanna G, Busonera B, Loddo R., N- acylated and N,N'-diacylated imidazolidine-2-thione derivatives and N,N'-diacylated tetrahydropyrimidine-2 (1H)-thione analogues: synthesis and antiproliferative activity, *Eur. J. Med. Chem.* 2009 44:1106 p.
- [21] Radia KAID SLIMANE., SYNTHÈSE ET STÉRÉOCHIMIE DYNAMIQUE DE NOUVELLES TRIADES MOLÉCULAIRES ATROPISOMÉRIQUES HÉTÉROCYCLIQUES. *Chimie Organique.* 2000 ; 3 P.
- [22] N. Mehta, C. A. Risinger, F. E. Soroko, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 465–468 p.
- [23] A. G. Caldwell, C. J. Harris, R. Stepney, N. Wittaker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 495–505 p.
- [24] (a) R. J. Cremllyn, R. S. Elias, M. J. A. Geoghagan, J. T. Brauholtz, *Brit.* **1964**, 166, 967– 974, *Chem. Abstr.* **1965**, 62, 7768g.(b) J. Marton, J. Enisz, S. Hosztafi, T. Timàr, *J. Agric. Food Chem.* **1993**, 41, 148-152 p.
- [25] J. Marton, J. Enisz, S. Hosztafi, T. Timàr, *J. Agric. Food Chem.* **1993**, 41, 148-152 p.
- [26] A. A. Al-Obaid, H. I. El-Subagh, A. I. Khodair, M. M. A. Elmazar, *Anti-Cancer Drugs* **1996**, 7, 873–880 p.
- [27] (a) A. A. El-Barbary, A. I. Khodair, E. B. Pedersen, C. Nielsen, *J. Med.Chem.* **1994**, 37, 73-77.(b) A. A. El-Barbary, A. I. Khodair, E. B. Pedersen; *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger)* **1994**, 10, 653.(c) I. K. Ahmed, B. Philippe, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4859 p.
- [28] (a) T. Asaka, M. Hiroki, O. Yoshio, U. Yasushi, *J. Agric. Food Chem.*, **1998**, Vol. 46, No. 12, 5037-5042. (b) A. Takahashi, H. Matsuoka, Y. Ozawa, Y. Uda, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46, 5037–5042 p.
- [29] A. I. Khodair, H. I. El-Subbagh, A. A. El-Emam, *Boll. Chim. Farm.* **1997**, 136, 561–567p.

I. Introduction :

Les produits naturels marins sont devenus une source importante d'inspiration des chimistes pour la synthèse de molécules à visée thérapeutique. Par exemple, plusieurs alcaloïdes extraits d'organismes marins présentent le même motif 5-arylidene imidazolin-4-one: la Leucettamine B (de l'éponge *Leucetta microraphis*), les Polyandrocarpamines A et B (de l'ascidie fidjienne *Polyandrocarpa* sp.) et l'Aplysinopsine (de l'éponge *Aplysinopsis reticulata*). (**Figure 1**) [1]

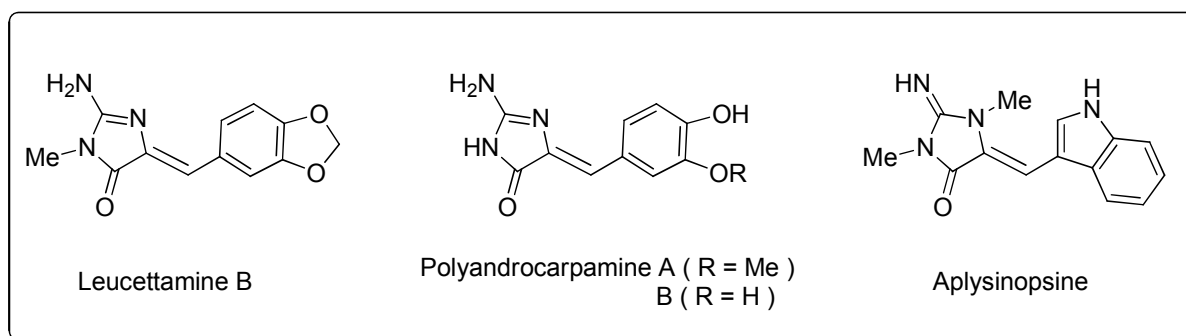


Figure 1

Des travaux antérieurs effectués ont permis de montrer que certains de leurs dérivés présentent une activité anticancéreuse *via* l'inhibition de protéines impliquées dans la division cellulaire [2] : les cyclines dépendantes des kinases (CDK). Dans le but d'établir une étude « relation structure/activité », ont été réalisées d'une voie d'accès rapide et efficace aux 2-thiohydantoïnes, aux 2-thioimidazolinones par réaction domino "one-pot" à trois composantes et aux 2-aminoimidazolinones par échange soufre/azote (**Figure 2**).

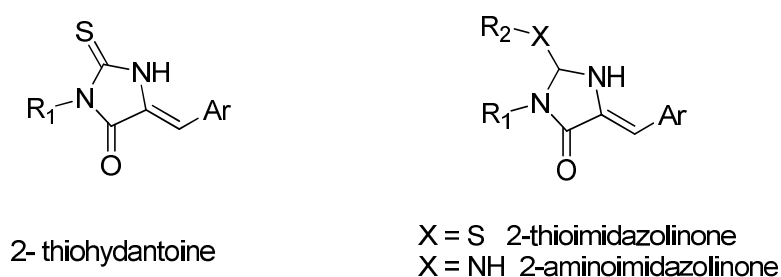


Figure 2

Des pharmaco modulations ont été effectuées (R1, R2 et Ar) avec l'aide de travaux de modélisation moléculaire (docking) et ont permis de mettre en évidence que des dérivés ont une activité d'inhibition (CI₅₀) de l'ordre du micro molaire.

II. Les Alcaloïdes :

II.1- Structure chimique générale :

Il s'agit d'une famille de médicaments très hétérogène, pratiquement tous d'origine naturelle (ou dérivés synthétiques ou semi-synthétiques très proches de substances naturelles), présentant une ou plusieurs fonctions amine primaire, secondaire et/ou tertiaire. [3]

II.2- Nomenclature :

Il n'y a pas de nomenclature particulière. Cependant, ils sont souvent classés par familles, dérivées d'une même structure qui est la « tête de série » ou la première molécule de cette classe ayant été découverte (p.ex. morphiniques, atropiniques, quinuclidines, ...).

II.3- Propriétés physico-chimiques :

Ils sont alcalins (d'où leur nom), et possèdent donc les mêmes propriétés que les amines et, notamment :

- solubilité dans l'eau en milieu acide ou sous forme salifiée (sauf si la molécule est trop volumineuse ou si le rapport nombre de N/nombre de C est trop petit),
- précipitation en milieu alcalin à partir de sels.
- insolubilité dans l'eau sous forme non salifiée.

Les autres propriétés dépendent des autres fonctions présentes dans la structure.

II.4- Stabilité :

Celle des amines aliphatiques. Elle dépend également des autres fonctions présentes dans la structure.

II.5- Réactivité :

Beaucoup de produits de synthèse présentent également les réactions des alcaloïdes.

II.5.1- Réactions de précipitation:

- Réactif de *DRAGENDORFF* (réaction des alcaloïdes recommandée par les pharmacopées).
- Réactif de *MAYER*.
- Réactif de *BOUCHARDAT* : aussi appelé lugol ou iode ioduré (I_3^-).
- Sel de *REINECKE*: sel de chrome, de sulfocyanure et d'ammonium ($(NH_4)(Cr(NH_3)_2(SCN)_4).H_2O$).
- Acide picrique : donne un picrate dont on peut prendre le point de fusion.
- Réactif de *BERTRAND*: acide silicotungstique ou phosphotungstique.
- Iodoplatinate de potassium : pour révélation des plaques CCM.
- Sulfocyanures de Co, Ni, Hg.

Les produits obtenus sont des sels des bases azotées protonées correspondantes (p.ex. iodobismuthate de morphine).

II.5.2- Réactions de coloration:

- Réactif de *MARQUIS*.
- Acide sulfurique concentré.
- Acide nitrique concentré.
- Mélange sulfo-nitrique.
- Réactif de *FROEDE* (sulfo-vanadique).
- Réactif de *MANDELIN* (sulfor-molybdique).

II.6- Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique :

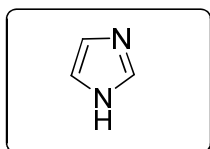
Les alcaloïdes sont toujours des sources importantes de médicaments.

Du point de vue pharmaco chimique, et du fait de leur hétérogénéité, on peut cependant considérer que n'importe quel médicament qui contient un N basique saturé est potentiellement un alcaloïde! C'est plutôt l'origine naturelle de la molécule ou de ses proches parents qui en fait un alcaloïde.

III. Dérivés de l'imidazole :

III.1- Structure chimique générale :

L'imidazole est un hétérocycle à 5 sommets avec deux azotes en 1 et en 3. [4]



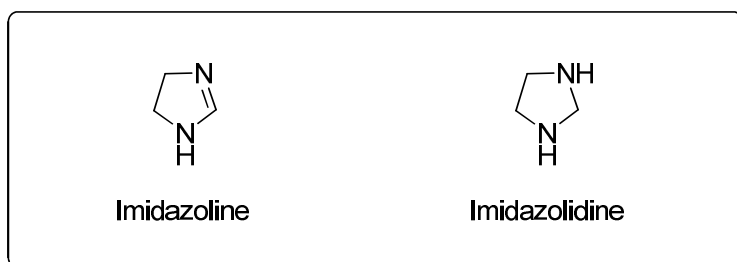
III.2- Nomenclature :

Le terme imidazole est utilisé.

Il existe deux « types » (très rarement plus) de noyaux imidazole selon la position du H. Ce sont des isomères apparentés aux **tautomères** bien que les tautomères tels quels soient en réalité les formes où le H est alternativement sur un azote ou l'autre. Cependant, comme ces formes sont énergétiquement totalement équivalentes et indiscernables, on ne les différencie donc pas, sauf si il y a des substituants sur le cycle en position 4 et/ou 5. Par contre, pour d'autres isomères, on trouvera cette position indiquée en italique devant le nom «imidazole ».

L'imidazole « *IH* » est toutefois presque l'unique type retrouvé dans les médicaments.

On utilise en thérapeutique les dérivés réduits de l'imidazole, de l'imidazoline et de l'imidazolidine.



III.3- Propriétés physico-chimiques :

Au contraire du pyrrole, l'imidazole est une base mais relativement faible ($pK_a = 7$) en comparaison avec les amines aliphatiques (pK_a de la triéthylamine = 10,8).

Le cation formé par protonation est en effet stabilisé par résonance. Il possède également de faibles propriétés acides car la base conjuguée après extraction d'un H^+ est stabilisée par résonance.

Les tautomères de l'imidazole se retrouve aussi dans le noyau purine.

- Les imidazolines et imidazolidines sont également très basiques (surtout les imidazolines).
- Les imidazolines ont de très faibles propriétés acides.
- Ses propriétés oxydoréductrices sont très faibles.

III.4- Stabilité :

Les imidazoles sont des cycles extrêmement stables.

III.5- Réactivité :

Réaction de couplage avec l'acide sulfanilique diazoté (PAULY):

Les dérivés de l'imidazole peuvent réagir en position 2 de l'hétérocycle avec de l'acide sulfanilique diazoté. Il y a réaction de l'anion imidazole (qui se forme dans les conditions du test de PAULY) avec le cation diazonium. On obtient un produit de réaction coloré de type diazoïque, qui peut servir au dosage (dans des conditions standardisées). Cette réaction marche avec l'histamine et l'histidine ou tout autre imidazole avec une position 2 non substituée.

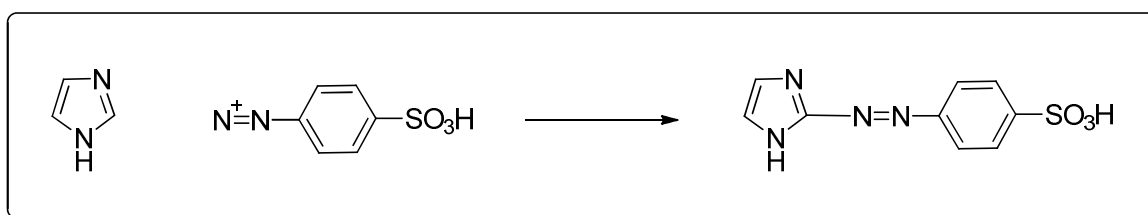


Schéma 1 : Réaction de couplage avec l'acide sulfanilique diazoté (PAULY)

III.6- Utilisation en chimie médicinale et en thérapeutique :

Les imidazoles sont présents dans l'histidine (acide aminé) et l'histamine (neurotransmetteur), ainsi que dans un certain nombre de médicaments comme la cimétidine.

Les imidazolines représentent une classe de dérivés agissant comme agonistes du système orthosympathique (clonidine, xylométazoline, naphazoline).

Tous ces noyaux se protonent facilement à pH physiologique et permettent de former des interactions ioniques avec les récepteurs.

IV. Voies de synthèses de l'imidazolidin-4-ones :

IV.1- Nitroxydes à squelette imidazolidin-4-one :

Plusieurs structures à squelette imidazolidin-4-one ont été utilisées dans la bibliographie pour diverses applications [5]. Dans tous ces travaux, la stratégie pour la formation du squelette imidazolidin-4-one est plus ou moins la même et elle se fait par condensation d'un α -amino amide avec une cétone [6]- [7].

La nature des groupements R^1 , R^2 , R^3 et R^4 peut varier selon les produits de départ utilisés mais pour la plupart des cas, ce sont des groupements alkyles. Selon les études, les conditions exactes de cette réaction peuvent varier légèrement.

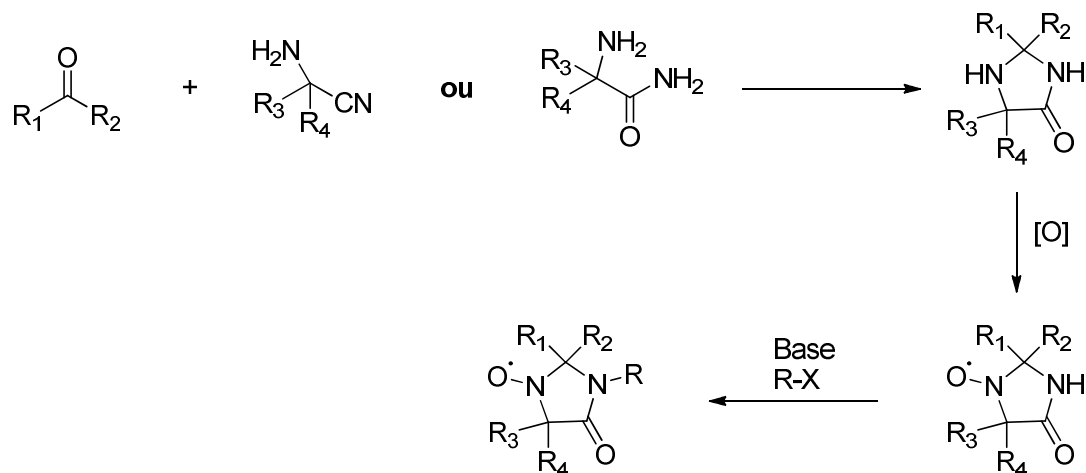


Schéma 2 : Exemple d'une stratégie de synthèse de l'imidazolidin-4-one.

Par la suite, une oxydation permet la transformation de l'amine en nitroxyde. L'oxydant utilisé pour faire ce type de transformation est H_2O_2 ou un peracide. Dans la plupart de cas, l'amide est substitué par action d'une base et d'un électrophile. Cette dernière

réaction permet aussi d'introduire des groupements appropriés pour les futures applications du nitroxyde.

IV.2- 2-aminoimidazolin-4-one :

La leucettamine B a été initialement identifiée dans l'éponge marine calcaire *Leucetta microraphis* [8]. La fonction physiologique de cet alcaloïde marin est inconnue, tout comme la voie de biosynthèse menant sa production [9]. En outre, si la leucettamine B est produite par l'éponge elle-même ou par certains micro-organismes associés reste à déterminer. Fait intéressant, la leucettamine B montre un échafaudage central de 2-aminoimidazolone partagé par plusieurs produits marins produits par divers éponges, dont la plupart appartiennent à la classe *Calcarea*, et par d'autres invertébrés marins, tels qu'ascidies et nudibranches (**Figure 3**).

Plusieurs études approfondies sur ces alcaloïdes marins [10] [11] et les 2-aminoimidazolones en général ont été publiées et que ça pourrait être intéressant d'obtenir certains de ces produits naturels liés à la leucettamine B pour les évaluer inhibiteurs potentiels de la kinase [12]. Ce fut également l'occasion d'examiner les espèces d'éponges produisant molécules, en mettant l'accent sur les espèces *Leucetta* et *Clathrina*, ainsi que sur la vaste 2-aminoimidazolones produites par des organismes marins.

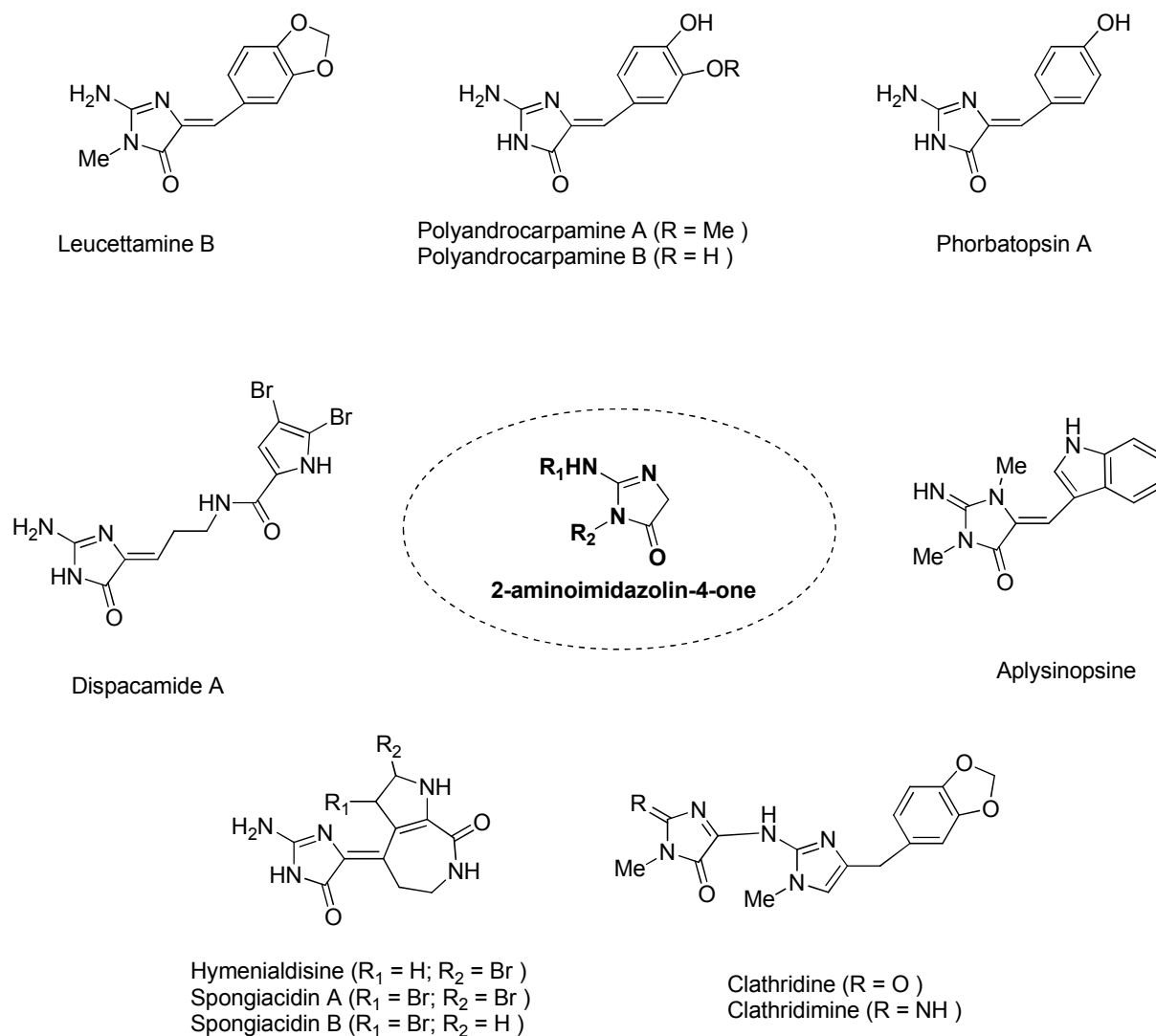
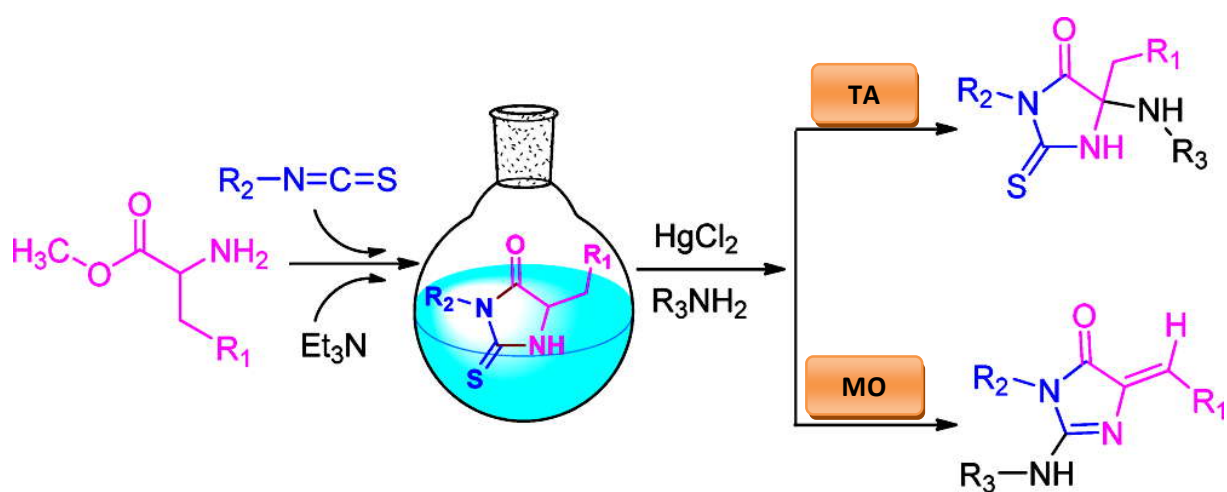


Figure 3 : Structures d'une sélection de produits naturels marins ayant en commun le squelette 2-aminoimidazolin-4-one.

Un nouveau protocole hautement chimio sélectif pour la construction de thioimidazolidinone et d'aminoimidazolone des cadres ont été explorés, et l'influence de conditions de réaction sur la formation du produit a été étudiée [13].

Dans cette réaction d'une seule étape, la température ambiante généralement entraîné la formation de thioimidazolidinones, alors que l'irradiation par micro-ondes a fourni des aminoimidazolones exclusivement(**Figure 4**).

Une tentative pour élucider la chimio-sélectivité observée est décrite, et les produits ont été confirmés par rayons X études. La synthèse d'une seule étape vers la leucettamine B, un alcaloïde marin, a été réalisée sur la base de ce protocole.



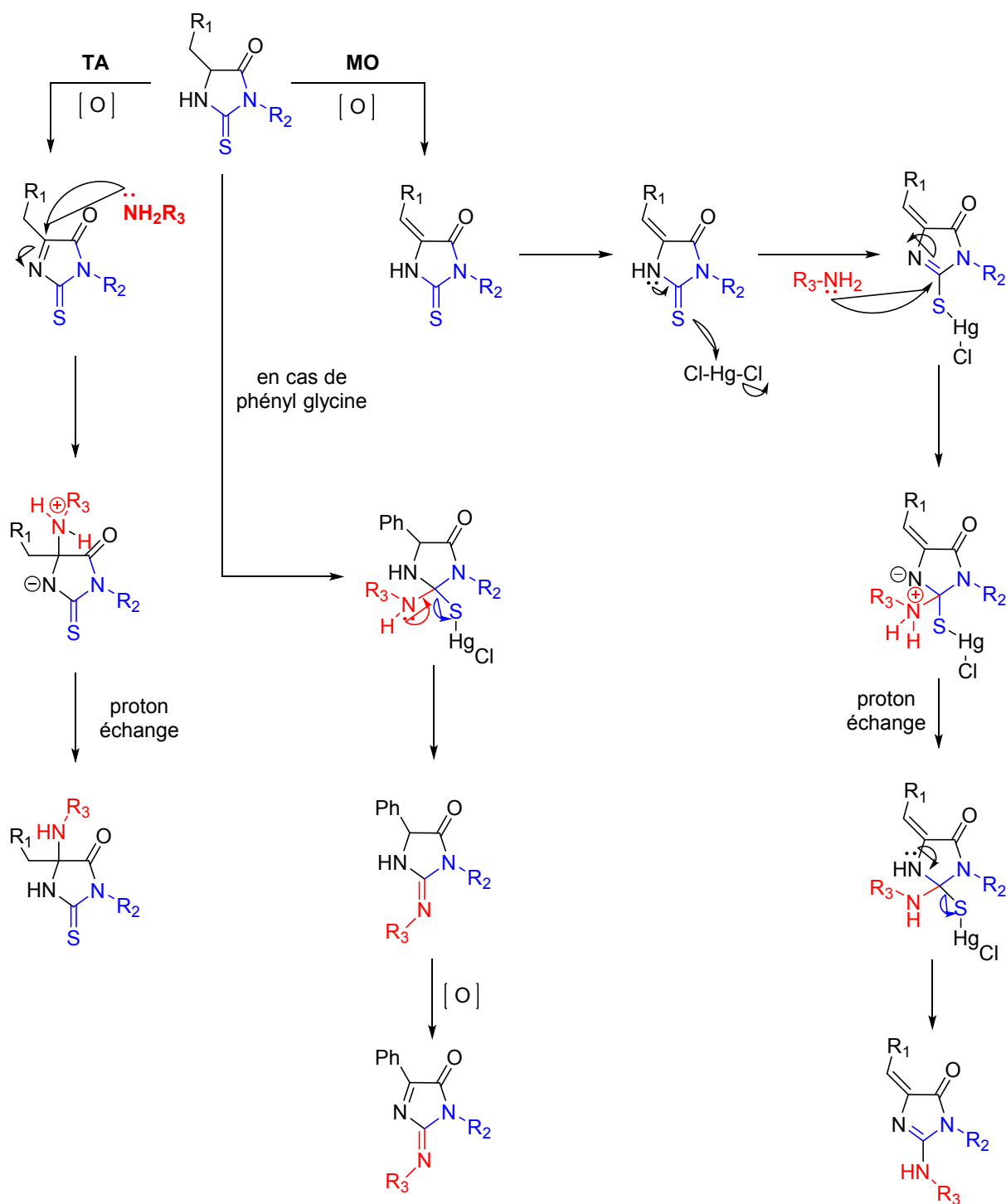


Figure 4

IV.3-Cyclisation de dérivés d'acides aminés avec l'isothiocyanate:

Plusieurs stratégies de synthèse des dérivés thiohydantoïnes ont été rapportées, tel que les synthèses assistées par microondes, les synthèses sans solvants, les réactions à multi

composés, les synthèses fluorées et synthèse utilisant des isothiocyanates sur support polymère. Nous citons ci-après quelques exemples de ces protocoles de synthèse [14] :

IV.4- Synthèse en milieu aqueux basique :

Velisek et al [15], ont étudié la réaction d'allyl isothiocyanate avec quelques aminoacides et peptides en solution aqueuse à pH 6, 8 et 10, à température ambiante, 2 à 4 semaines.

L'intermédiaire N-allylthiocarbamoyl aminoacide (ATC-aminoacide) et ATC-peptide obtenus, subissent une cyclisation ou clivage, respectivement, pour donner une thiohydantoïne (Schéma 2). Les meilleurs rendements sont obtenus à pH 10 après deux semaines.

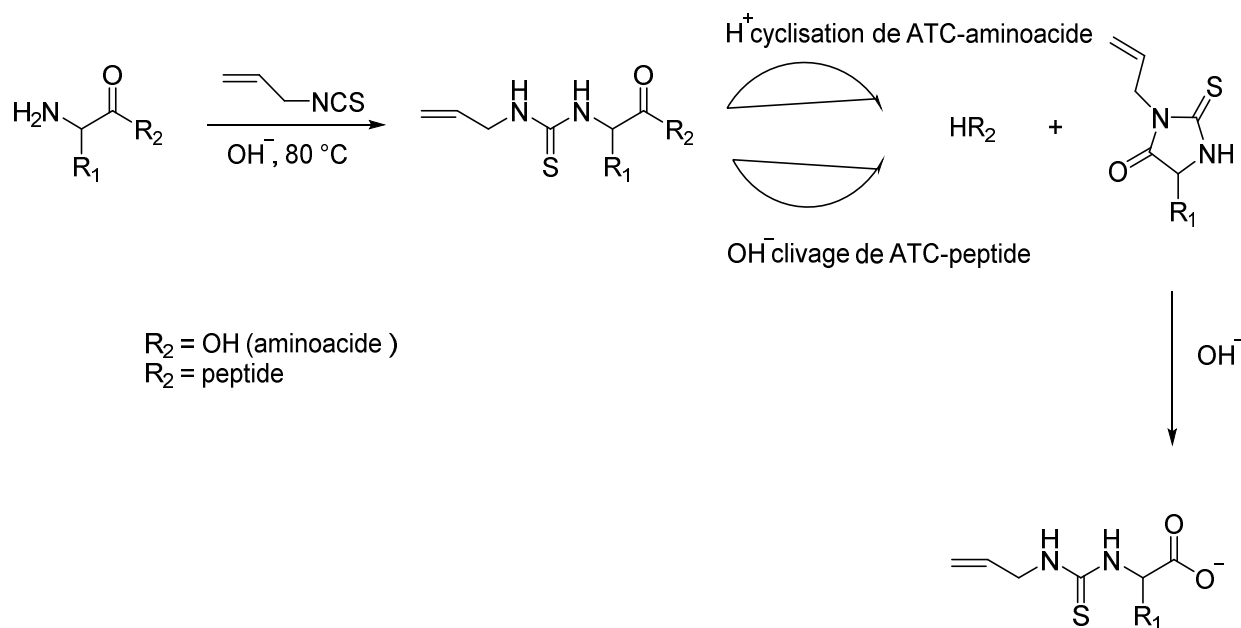


Schéma 2 : Synthèse en milieu basique aqueux.

IV.5- Synthèses assistées par microondes :

Westman et al [16], ont décrit la possibilité d'utiliser le chauffage assisté par microonde dans une réaction à plusieurs étapes, en combinaison avec l'utilisation de support solide. La réaction du 4-bromoaldéhyde avec un ester aminé dans le dichloroéthane, en présence de NEt_3 ou polystyrène-diméthylamino pyridine à 140°C conduit après 5 minutes à la formation de l'imine correspondante. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ est ensuite ajouté pour obtenir

l'ainoester N-benzylé. L'ajout de l'isothiocyanate et NEt_3 conduit après un chauffage de 5 minutes à 170°C , à la formation de la thiohydantoine N-(*p*-bromo)benzylée correspondante (**Schéma 3**), avec de bons rendements (55-94%).

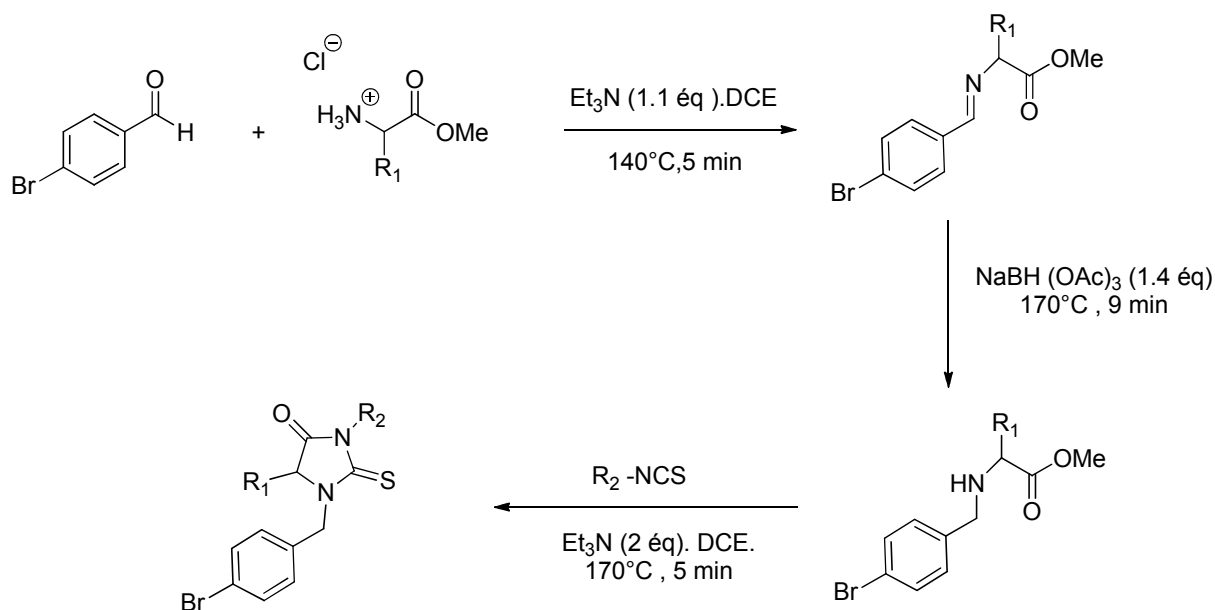


Schéma 3 : Réaction assistée par microonde, sur support solide.

IV.6- Synthèse sous reflux:

Les 3-Alkyl-5-diméthylaminométhylidène-2-thioxo-imidazolidin-4-ones sont obtenues en deux étapes, en partant de la glycinate de méthyle avec un isothiocyanate en présence de la triéthylamine, sous reflux [15]. Après traitement, le 2-thioxo-imidazolidin-4-one réagit sans solvant avec N,N-diméthylformamide-diéthylacétal sous irradiation par microondes, pour donner la thiohydantoine correspondante, précurseur pour la synthèse de thiohydantoines S-alkylées (**Schéma 4**).

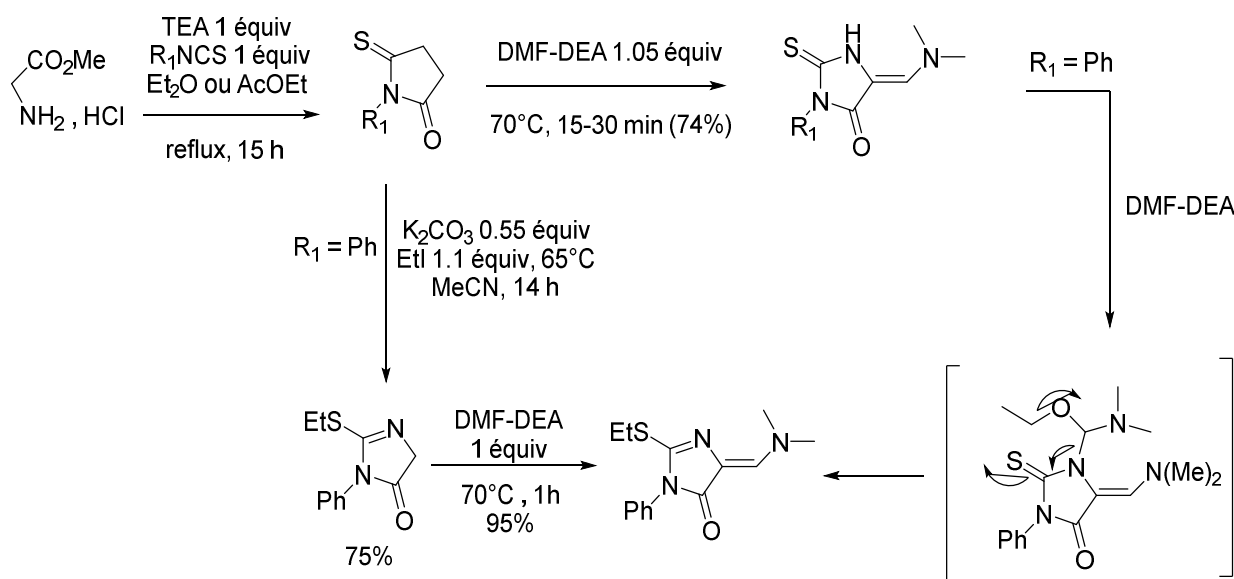


Schéma 4 : Synthèse du cycle thiohydantoïne sous reflux.

IV.7- Synthèse sans solvant :

Kidwai et al [17], ont décrit un protocole de synthèse verte, en utilisant uniquement le K_2CO_3 et sous irradiations microondes. Les dérivés N,N-diaryl thiourées et le chlorure de la chloroacétyl sont déposés sur K_2CO_3 et irradiés par microondes pendant deux minutes pour donner lieu, après traitement à l'eau, aux thiohydantoïnes correspondantes, avec de bons rendements (**Schéma 5**).

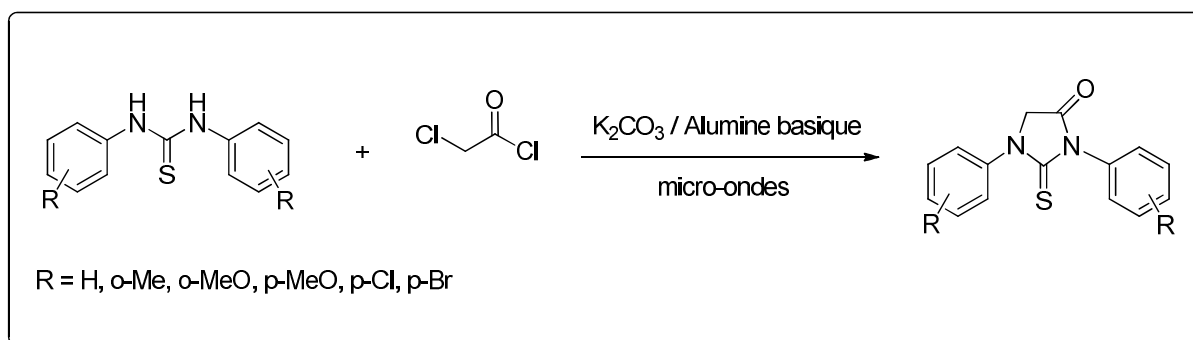


Schéma 5 : Exemple de synthèse de Thiohydantoïne sans solvant.

IV.8- Réaction à multi-composés :

Chauhan et al [18], ont décrit la synthèse de dérivés arylméthylène 2-thiohydantoïnes par réaction à plusieurs composés. Elle consiste à transformer un aryl ou hétéroaryl aldéhyde, en présence de la glycine et d'un isothiocyanate de potassium en thiohydantoïne, entre 30°C et 60°C. La réaction (**Schéma 6**) se fait dans l'anhydride acétique en plusieurs heures (4h-9h) et donne un rendement de 54-95%.

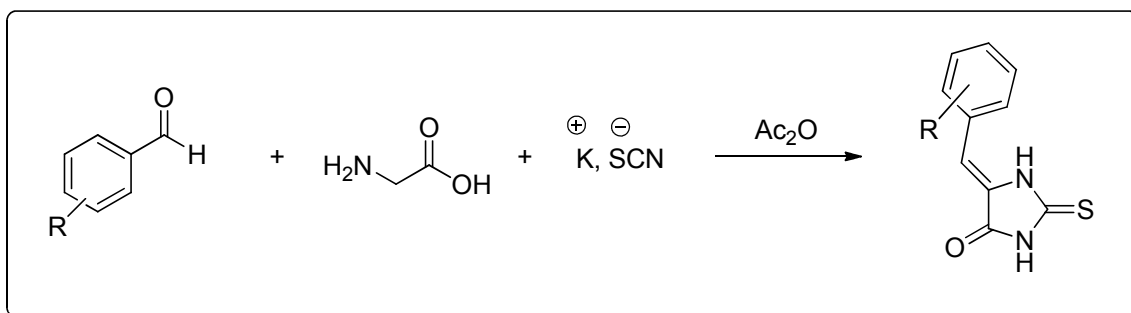


Schéma 6 : Réaction à plusieurs composés, développée par Chauhan et al.

IV.9- Synthèse par réaction d'acylation :

Burgess et al [19]. ont préparé des thiohydantoïnes à partir d'acide aminé sous des conditions d'acylation. La glycine, Alanine et Phenylalanine réagissent avec l'anhydride acétique et l'isothiocyanate d'ammonium pour donner le 1-acétyl-2-thiohydantoïne préférentiellement et non pas le 3-acétyl-2-thiohydantoïne (**Schéma 7**). Le rendement de la réaction varie entre 51% et 71%.

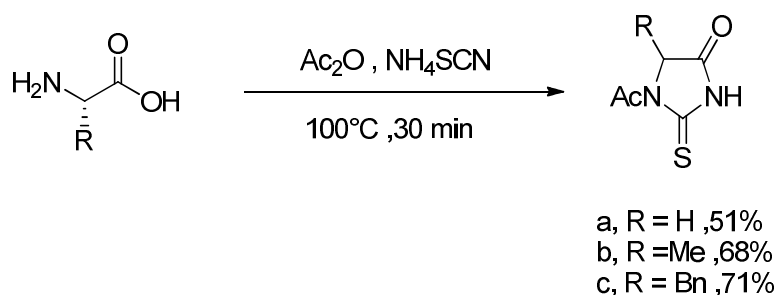


Schéma 7 : Obtention de 1-acétyl-2-thiohydantoïne par acylation.

IV.10- Synthèse utilisant l'isothiocyanate sur support polymère :

Z. Chen et al [20], ont développé une stratégie de synthèse des dérivés 3-Substitué-2-thiohydantoine en utilisant le poly (éthylène glycol) PEG 3400-OH comme support en phase liquide. L'isothiocyanate sur support PEG, obtenu à partir du bromure de bromoacétyl (**Schéma 8**), réagit avec une variété d'amines aliphatiques par addition, cyclisation et clivage sous reflux en quelques heures, dans l'acétonitrile.

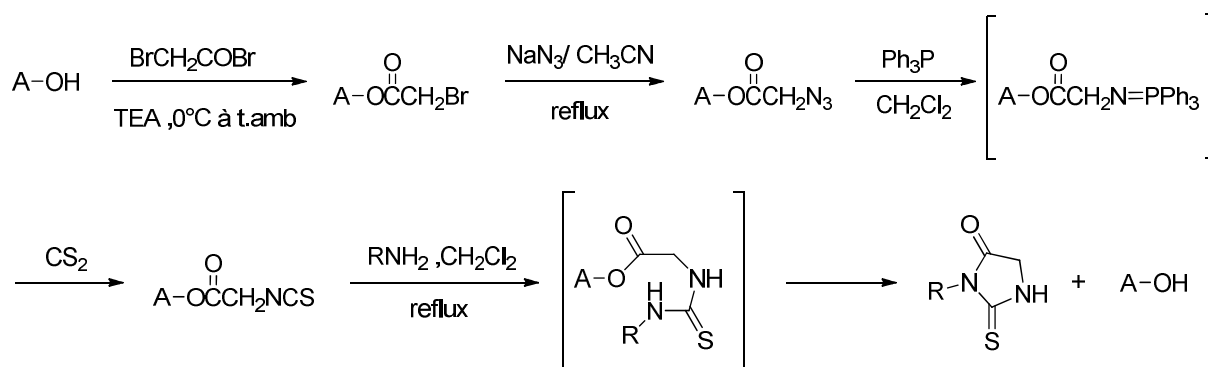


Schéma 8: Synthèse de dérivé 2-thiohydantoin sur support polymère.

IV.11- Synthèse utilisant l'acide aminé sur support résine :

Un protocole de synthèse en phase solide de thiohydantoines et hydantoines, liés à une urée, est décrit par Houghten et al [21], en partant d'un acide aminé fixé sur une résine. Après plusieurs étapes, la thiohydantoine est obtenue par utilisation de thiocarbonyldiimidazole, avec une grande pureté et un excellent rendement (**Schéma 9**).

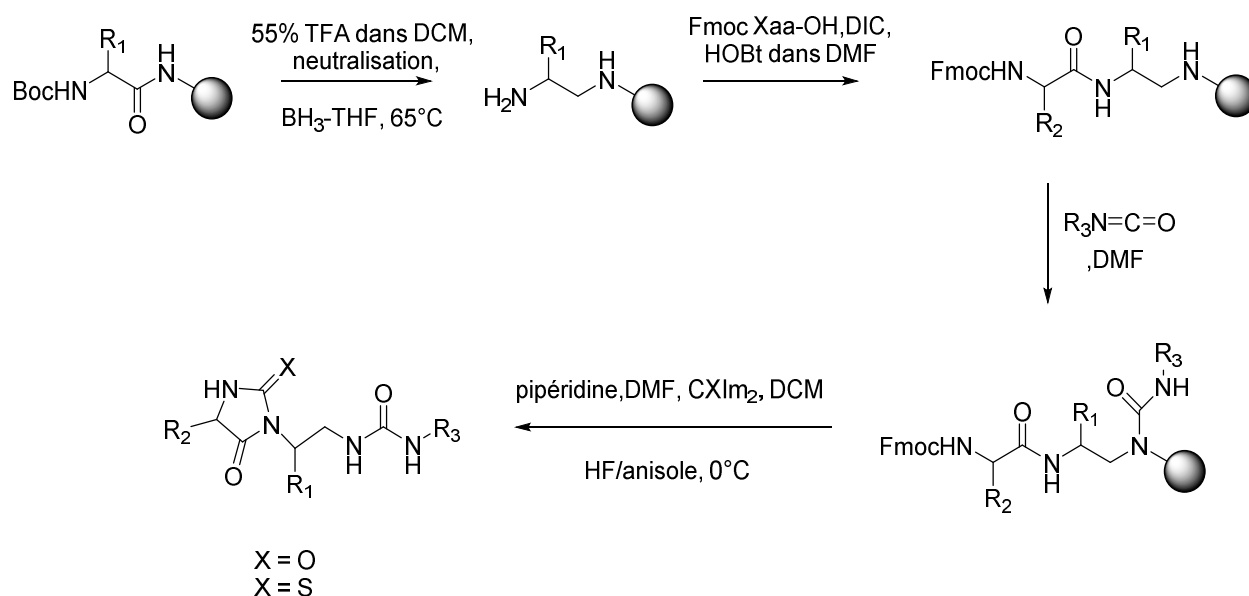


Schéma 9 : Exemple de synthèse sur résine.

IV.12- Synthèse combinatoire en phase liquide :

Ganesan et al [22], ont réalisé une série de thiohydantoïnes par formation d'abord une imine entre un α -aminoester primaire et un aldéhyde, suivi in situ, d'une réduction par le triacétoxyborohydrure de sodium en amine secondaire. L'ajout d'un isothiocyanate en présence de triéthylamine à température ambiante, conduit à la formation d'une thiourée, qui cyclise en donnant la thiohydantoïne correspondante. Les auteurs ont remarqué que les thiourées dérivés d'isothiocyanates aliphatiques cyclisent plus vite que leurs homologues aromatiques, probablement en raison de la basicité augmentée du nitrogène.

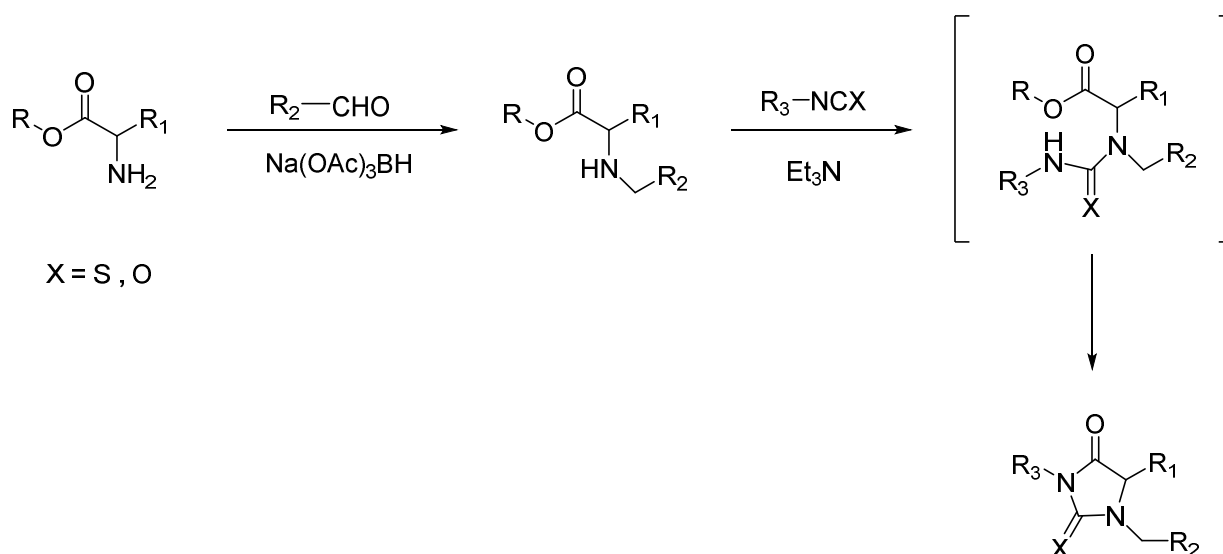


Schéma 10 : Obtention de thiohydantoïnes par Ganesan et al.

IV.13- Cyclisation en milieu acide aqueux :

Un dérivé de thiohydantoïne comportant un groupement thioimide peut être obtenu par cyclisation sous reflux [23], en milieu acide aqueux à partir de thiourée correspondante (Schéma 11).

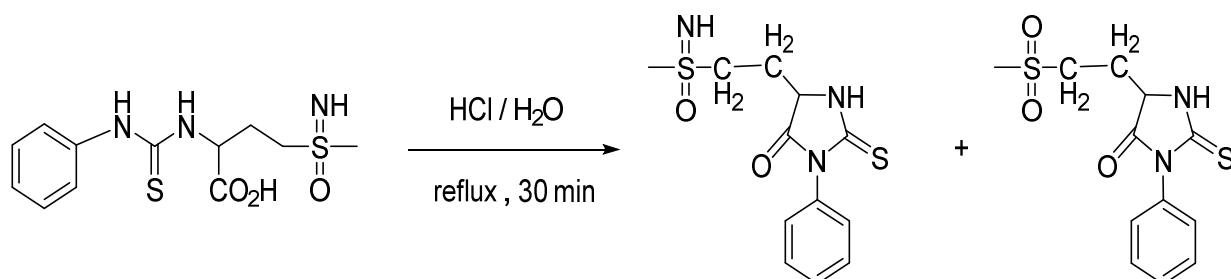


Schéma 11 : Obtention de thiohydantoïnes par catalyse acide.

Ayant une structure cyclique, les thiohydantoïnes peuvent se présenter sous forme d'atropisomères si le noyau cyclique est lié à un aryle de façon que la rotation autour de la liaison simple entre ces deux cycles soit empêchée. Différentes propriétés résultent de ce type de chiralité, ce qui a conduit au développement de nombreuses techniques permettant l'obtention des formes énantiomériquement pures.

V- La Leucettamine B:

Une première synthèse de la leucettamine B en 4 étapes avec un rendement global de 50 % fut décrite par Molina en 1994 (**Schéma 12**) [24]. Après une première réaction de condensation du pipéronaldéhyde (ou pipéronal) **1** sur l'azidoacétate d'éthyle puis formation d'un iminophosphorane **2** par réaction de Staudinger, la réaction d'Aza-Wittig avec le méthylisocyanate conduit au carbodiimide **3**. Une dernière étape de guanylation/cyclisation en tube scellé en présence d'ammoniaque permet d'obtenir la leucettamine B.

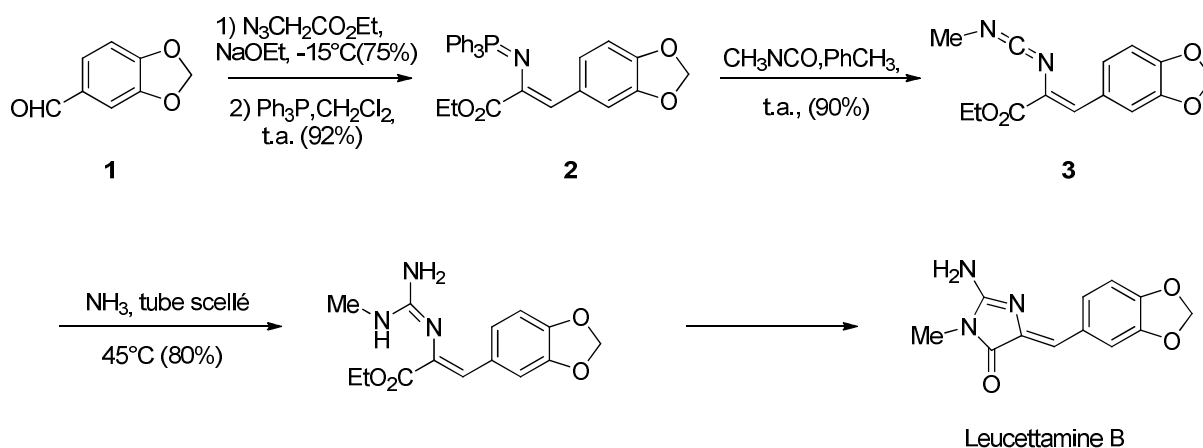
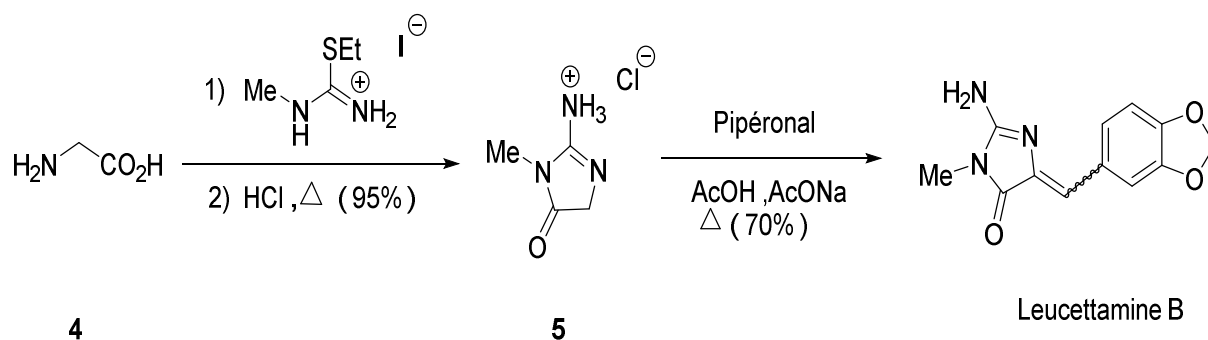
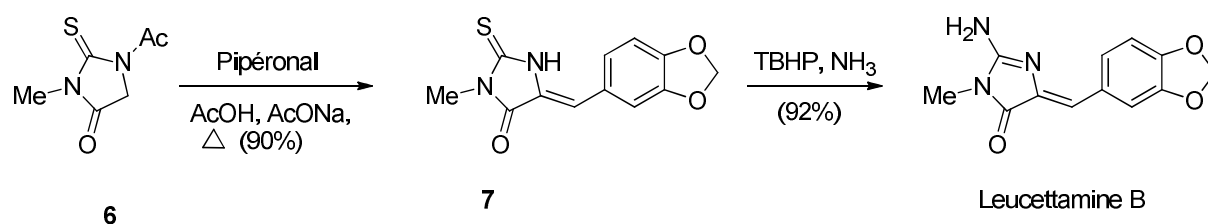


Schéma 12 [9]

Deux autres synthèses de la leucettamine B ont été publiées, toutes deux par le groupe de Bergman. La première débute par une étape de guanylation entre la glycine **4** et un sel d'isothiourée (**Schéma 13**). La cyclisation du produit obtenu en condition acide aboutit à la 2-aminoimidazolin-4-one **5**. L'étape finale de condensation donne la leucettamine B sous la forme d'un mélange d'isomère *Z/E* dans un rapport 19/1.

**Schéma 13 :**

La deuxième synthèse de Bergman commence par une réaction de Knoevenagel du pipéronal sur la thiohydantoïne **6** aisément accessible (**Schéma 14**). Une réaction d'échange soufre/azote en conditions oxydantes permet d'accéder à la leucettamine B avec un excellent rendement.

**Schéma 14**

VI- Conclusion :

Les dérivés de l'imidazolidin-4-one sont des hétérocycles très intéressants, qui ont trouvés leur application comme agents thérapeutiques, antifongiques, herbicides, antitumorales, ...

Plusieurs recherches ont été consacrées à l'étude de ces hétérocycles et au développement de nouvelles méthodes de leur préparation.

Dans ce chapitre, nous avons réalisé une mise au point sur les méthodes de synthèse des hétérocycles thiohydantoïnes, par différentes méthodes et conditions opératoires : les synthèses assistées par microondes, les synthèses sans solvants, les réactions à multi composés et synthèse utilisant des isothiocyanates sur support polymère, différent milieux (basique) et en présence de différents catalyseurs (résines,...).

Références bibliographiques

- [1] Stéven RENAULTa, Jean-Pierre Bazureaua, François Carreauxa, Laurent Meijerb. Synthèse et évaluation de dérivés 5-arylidene imidazolin-4-ones à propriétés anticancéreuses. (2007). 1p
- [2] Cherouvrier J.R., Carreaux F., Bazureau J.P., Tetrahedron Letters 2002, 43, 8745p.
- [3] Professeur F. Dufrasne. ANALYSE DES MEDICAMENTS ORGANIQUES ;Partie générale: stéréoisomérie, propriétés physico-chimiques et réactivité des principales fonctions et groupements d'atomes.. Paris : La Découverte. (2004). 110-111 p.
- [4] Professeur F. Dufrasne. ANALYSE DES MEDICAMENTS ORGANIQUES ;Partie générale: stéréoisomérie, propriétés physico-chimiques et réactivité des principales fonctions et groupements d'atomes.. Paris : La Découverte. (2004).157 - 159 p.
- [5] Marta CARBÓ LÓPEZ. Nitroxydes chiraux à squelette imidazolidin-4-one comme catalyseurs d'oxydation énantiosélective d'alcools par O₂. Mémoire THÈSE Pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE: CHIMIE ORGANIQUE. Université de Grenoble, (2014). 42 p.
- [6] Y.K.Chong,F.Ercole, G.Moad, E.Rizzardo, S.H.Thang and A.G.Anderson, Macromolecules 1999, 32, 6895 p.
- [7] P.Dervan, F.Aldabbagh, P.B.Zetterlund and B.Yamada, I.Polym.Sci.Part A Polym.Chem. 2003, 41,327 p.
- [8] Chan, G.W.; Mong, S.; Hemling, M.E.; Freyer, A.J.; Offen, P.M.; De Brosse, C.W.; Sarau, H.M.;Westley, J.W.New leukotriene B₄ receptor antagonist: Leucettamine A and related imidazole alkaloids from the marine sponge *Leucetta microraphis*. J. Nat. Prod. 1993, 56, 116–121 p.
- [9] Nadège Loaëc 1,2, Eletta Attanasio 1, Benoît Villiers 1, Emilie Durieu 1, Tania Tahtouh 1,Morgane Cam 1, Rohan A. Davis 3 , Aline Alencar 4, Mélanie Roué 5,Marie-Lise Bourguet-Kondracki 5, Peter Proksch 6, Emmanuelle Limanton 7, Solène Guiheneuf 7,François Carreaux 7,* , Jean-Pierre Bazureau 7,* , Michelle Klautau 4,* and Laurent Meijer 1,* . Marine-Derived 2-Aminoimidazolone Alkaloids.Leucettamine B-Related Polyandrocarpamines Inhibit Mammalian and Protozoan DYRK & CLK Kinases. (2017). 2p

- [10] Sullivan, J.D.; Giles, R.L.; Looper, R.E. 2-Aminoimidazoles from Leucetta Sponges: Synthesis and biology of an important pharmacophore. *Curr. Bioact. Compd.* 2009, 5, 39–78p.
- [11] Roué, M.; Quévrain, E.; Domart-Coulon, I.; Bourguet-Kondracki, M.L. Assessing calcareous sponges and their associated bacteria for the discovery of new bioactive natural products. *Nat. Prod. Rep.* 2012, 29,739–751p.
- [12] Žula, A.; Kikelj, D.; Ilaš, J. 2-Aminoimidazoles in medicinal chemistry. *Mini Rev. Med. Chem.* 2013, 13,1921–1943p.
- [13] Manikandan Selvaraju† and Chung-Ming Sun. Unprecedented One-Pot Chemocontrolled Entry to Thioxoimidazolidinones and Aminoimidazolones: Synthesis of Kinase Inhibitor Leucettamine B. (2015). 182p
- [14] Radia KAID SLIMANE. SYNTHÈSE ET STÉRÉOCHIMIE DYNAMIQUE DE NOUVELLES TRIADES MOLÉCULAIRES ATROPISOMÉRIQUES HÉTÉROCYCLIQUES. Mémoire THÈSE Pour obtenir le grade de Docteur en Chimie Option : Chimie Organique. UNIVERSITE ESSENIA ORAN, (2011). 7-8-9 p.
- [15] J. R. Chéroutier, F. Carreaux, J. P. Bazureau, *Tetrahedron letters* 2002, 43, 8745 p.
- [16] (a) L. Öhberg, J. Westman, *Synlett.* 2001, 12 p.
- [17] M. Kidwai, R. Venkataramanan , B. Dave, *Green Chemistry*, 2001, 3, 278–279 p.
- [18] S. Porwal, R. Kumar, P. R. Maulik, P. M. S. Chauhan, *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 5863–5866 p.
- [19] S. Reyes and K. Burgess, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2507-2509 p.
- [20] F. Xiang, S. Zhang, C. Lu, Z. Chen, G. Yang, *Synthetic Communications* 2008, 38, 953 - 960 p.
- [21] A. Nefzi, M. Giulianotti, L. Truong, S. Rattan, J. M. Ostresh, and R. A. Houghten, J. *Comb. Chem.* 2002, 4, 175-178 p.
- [22] M. M. Sim, A. Ganesan, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 3230–3235 p.
- [23] *Bashkirskii Khimicheskii Zhurnal* 2003, 10(3), 19-21p.
- [24] Molina, P.; Almendros, P.; Fresneda, P. M. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2235p.
- [25] Melle MERDJA khadidja. Synthèse des analogues de la Leucettamine B à propriétés inhibitrices des kinases. MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

MAGISTER SPECIALITE: Chimie OPTION : Physique et chimie des matériaux. Université Ibn Khaldoun – Tiaret, (2014). 30 – 31 p.

I. Introduction :

L'anneau imidazolone apparaît souvent comme la structure de base de nombreuses substances médicamenteuses, couvrant un large éventail d'activités [1]. Parmi cette classe de composés, les 2-alkylthioimidazolones présentent des activités biologiques intéressantes. [2]

A titre d'exemples, le 5-arylidèneimidazole (S)-glucosylé 4-ones I (**Figure 1**) présentent des propriétés comme agents [3] antiviraux et alkylidène-imidazolones II substitué en C-2 par un [biphényl- Groupe 2-yl] tétrazole (BPT) a montré des activités sous le nom d'angiotensine II antagonistes des récepteurs [4]. Les 2-alkylthio-imidazolones sont également précurseurs pour la synthèse de 2-amino imidazolones et nombre de ces dérivés affichent un large éventail de biologiques activités, compris anti convulsant [5] et protéine kinase C⁵ Activités.

Roue et Bergmann [6] ont rapporté la synthèse de la Leucettamine B III en utilisant la voie thiohydantoïne [7] (cette 2-aminoimidazolone a été isolée en 1993 à partir de l'éponge marine *Leucetta microraphis* [8] et a montré un rôle important en tant que médiateur de l'inflammation [9]). En raison de place importante dans la recherche pharmaceutique occupée par la famille des imidazolinones, il existe également plusieurs rapports la synthèse en phase solide [10].

De nombreux processus associés à l'industrie pharmaceutique entraîner la production de grandes quantités de déchets. D'un point de vue environnemental, les déchets toxiques puissants devraient être minimisé et, évidemment, les déchets en vrac dans les réactions chimiques sont souvent des solvants organiques. Ainsi, le développement de solvant free synthèse organique [11] assistée par l'utilisation de concentré la technologie [12] des micro-ondes a reçu beaucoup d'attention.

Dans le cadre de la recherche visant à une chimie plus écologique [13], la priorité était de développer une méthode à faible perte pour les réactions de Knoevenagel [14] à partir de divers aldéhydes aromatiques et de cétones cycliques avec le 3-méthyl-2-méthylsulfanyl-3,5-dihydroimidazol-4-one. La synthèse a décrit ces nouveaux 4-arylidène-3-méthyl-2-

méthylsulfanyl-3,5-dihydroimidazol-4-ones en utilisant une méthode sans solvant assistée par micro-ondes.

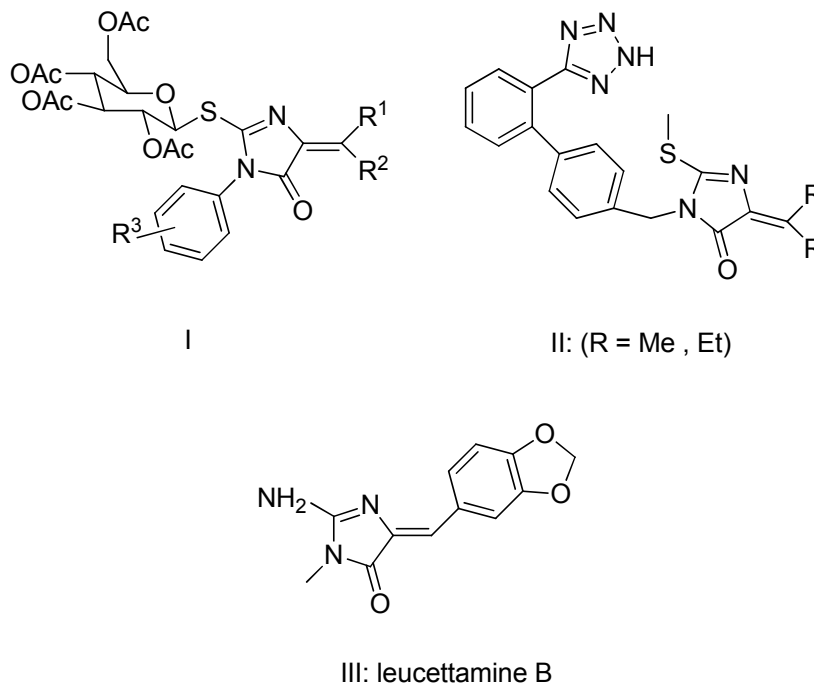


Figure 1 : Certains dérivés d'imidazolone qui présentent une activité pharmacologique.

II- Synthèse de l'alcaloïde marin Leucettamine B :

Les produits naturels marins, en particulier ceux issus d'éponges, se sont avérés être une source riche de nouveaux composés avec divers types d'activité biologique [15]. En particulier, plusieurs 2-aminoimidazoles : oroidin [16], tauroacidin [17], naamidine [18], axinellamine [19], ont été isolés des éponges marines. [20]

Trois autres membres de cette classe ont été isolés en 1993 de l'éponge *Leucetta microraphis* Haeckel (classe *alcarea*) du Récif Argulpelu à Palau [21], à savoir. leucettamine A1, leucettamine B2 et la leucettamidine 3 (Figure 2). Ils appartiennent à la famille des antagonistes des récepteurs B4 des leucotriènes (LBR) et été montré pour posséder un rôle important en tant que médiateurs de l'inflammation [22].

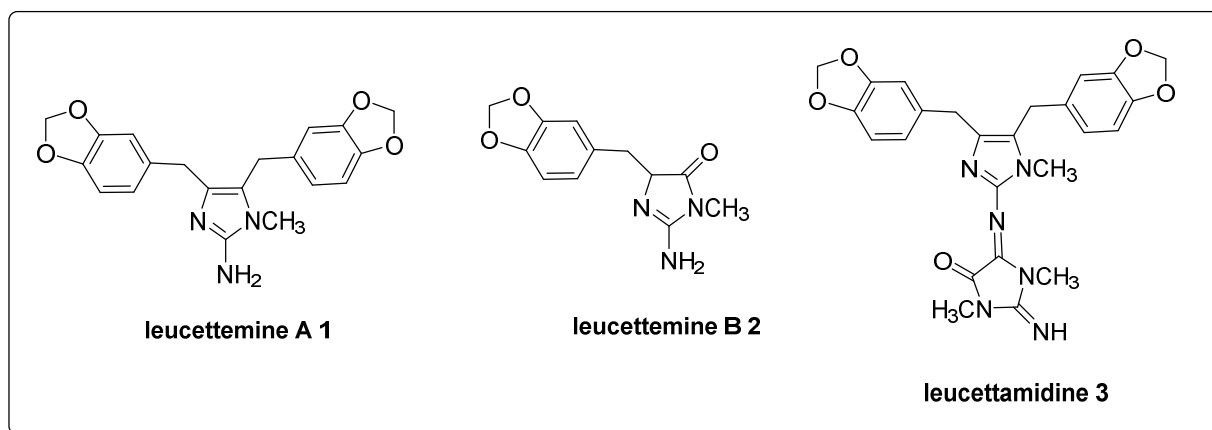


Figure 2

II.1- Voie de synthèse par l'oxazolone :

L'intérêt pour la chimie des lactones insaturées se poursuit sans relâche en raison de leur utilité comme intermédiaires dans la synthèse de divers composés hétérocycliques [23] [24]. Le clivage de la liaison 1.5 de 2-oxazolind-ones par des amines appropriées est connu dans la littérature [24] [25] et son application est importante dans la synthèse de produits tels que les déshydro peptides et les amides N-substitués. Ces réactions permettent les alcénamides qui peuvent être cyclisés en 1,2-disubstitué-4-arylméthylène-2-imidazolin-5-ones, selon sur les substituant présents et les conditions de réaction [26] (Schéma 1).

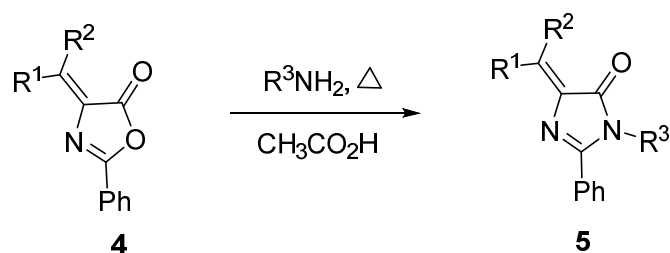
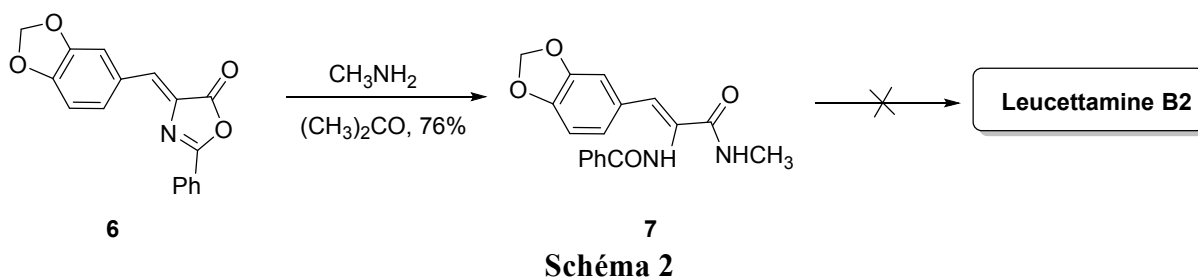


Schéma 1

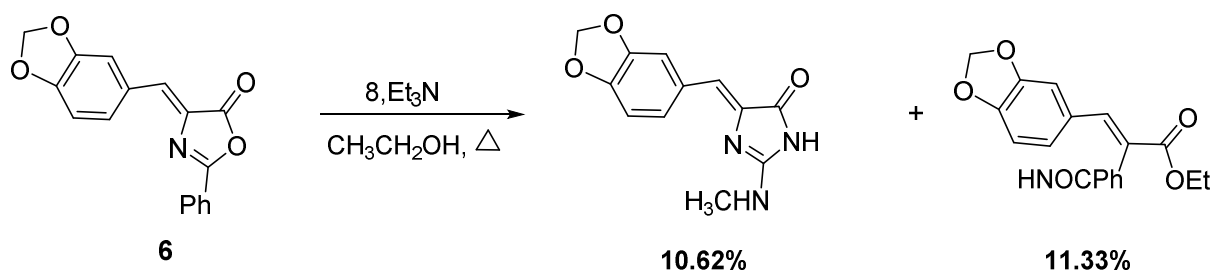
L'aminolyse du 2-phényl-4 (Z) - (3,4-méthylènedioxyphényl) méthylène - 4 H-oxazolone-5-one 6 avec de la méthylamine dans l'acétone a donné le (Z) -2-benzamido-3- (3,4-méthylènedioxyphényl) méthylène-2-propénamide 7 quantitativement [27]. Le traitement de 7 avec BrCN a échoué pour produire la leucettamine B attendue, ce qui pourrait être expliqué en termes d'amide trop désactivé fonctions (Schéma 2).



La synthèse de 2-aminoimidazolin-5-ones a été décrite, en commençant par correspondant oxazolin-5-one, réagissant avec le bromure de S-benzyl isothiuronium (**Figure 3**) en éthanol solution en présence de triéthylamine [28].



L'application de ces conditions au 2-phényl-4 (Z) - (3,4-méthylènedioxyphényl) méthylène-4H-oxazolin-5-one **6** avec le bromure de S-éthyl-N-méthyl isothiuronium **8** [29] [30], et S-éthyle sel d'isothiuronium **9** [31] conduit à la 2-iminoimidazolidin-5-one (10, 12 et 13) et l'éthyle (Z)-3- (3,4-méthylène-2-benzoylaminoacrylate **11** respectivement (**Schéma 3**).



La formation de 10, 12 et 13 peut être rationalisée par un clivage de 6 liaisons de 1,5, suivi d'une cyclisation basée sur la contre-attaque principale. La formation 11 est le résultat d'une alcoololyse partielle des oxazolones insaturées. La N-débenzoylation est due à la présence d'ions éthoxylés dans mélange. Par conséquent, avec l'acétone comme solvant, seul le

composé N-benzoyl-N-méthyle 12 a été obtenu avec le bromure de S-éthyl-N-méthylisothiuronium 8, qui pouvait être facilement déprotégé dans des conditions basiques jusqu'à un rendement de 70% (Schéma 4).

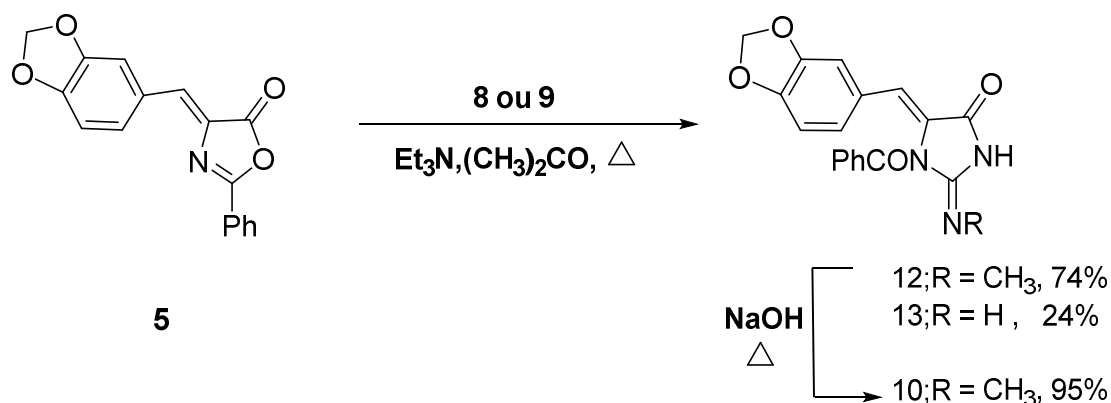


Schéma 4

Pour confirmer la structure de l'isomère 10, réagit la thiohydantoïne 14 avec la méthylamine en utilisant une procédure oxydative modifiée. Ainsi la fonction thiono a été convertie avec tert-butylhydroperoxyde (TBHP), dans l'acide sulfinique correspondant, qui a été converti en le désiré produit avec de la méthylamine (Schéma 5). Ce protocole a été introduit par Lindel [32] et a été utilisé pour la synthèse du produit naturel marin dispacamide.

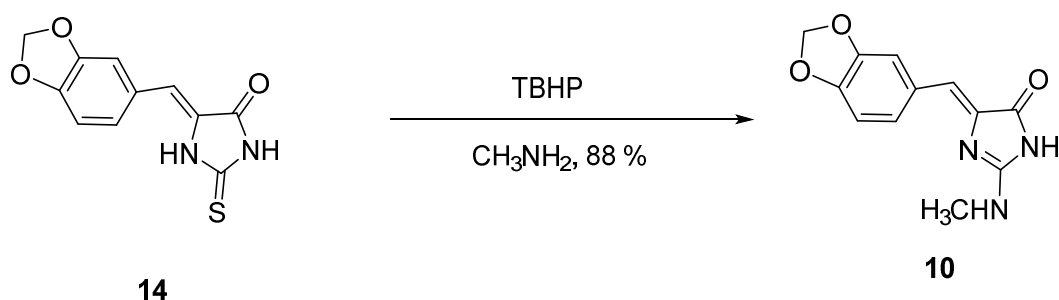


Schéma 5

II.2- Voie de synthèse par glycoyamidine :

Les produits naturels dans lesquels la glycoyamidine constitue l'unité structurale parente sont relativement rares. À ce jour, la créatinine a suscité le plus d'attention en raison de son abondance dans les animaux et les plantes et sa grande importance biologique [33].

Les rapports dispersés décrivant l'occurrence de métabolites de glycoxyamidine d'origine marine sont apparus [34].

La deuxième approche impliquait la condensation d'aldéhydes aromatiques avec des 3-méthylglycoxyamidines [35]. La 3-méthyl-glycoxyamidine 15 [36] a été obtenue dans la première étape par réaction de glycine et le bromure de N-méthyl-S-éthyl isothiuronium 9, [30] [37] [38], et le traitement ultérieur par des conditions acides conduit au sel 15 avec un rendement de 95% (Schéma 6).

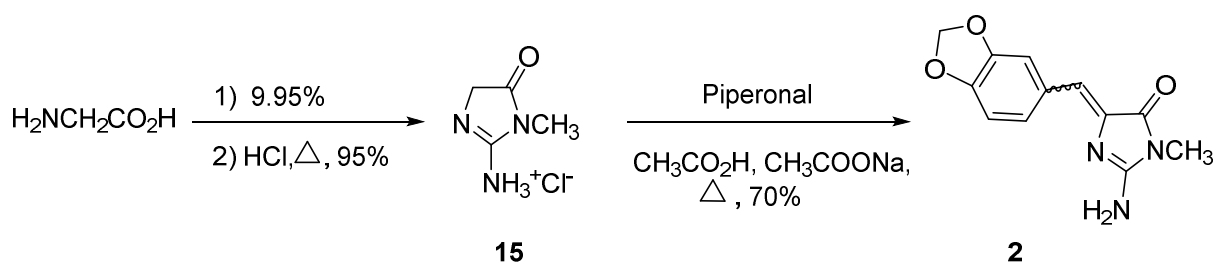


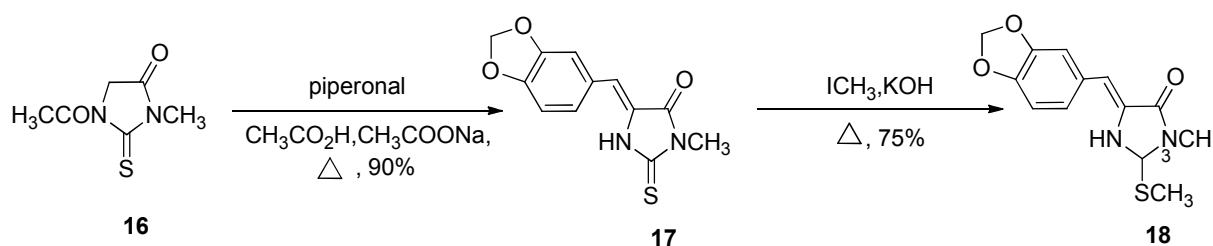
Schéma 6

Comme les hydantoïnes, les glycoxyamidines peuvent être condensées avec des aldéhydes aromatiques pour donner des sarylidène dérivés. Piperonal a réagi avec 15 dans des conditions basiques et a donné un mélange de (Z / E) leucettamine B 2 dans un rapport de 9,5 /0.5.

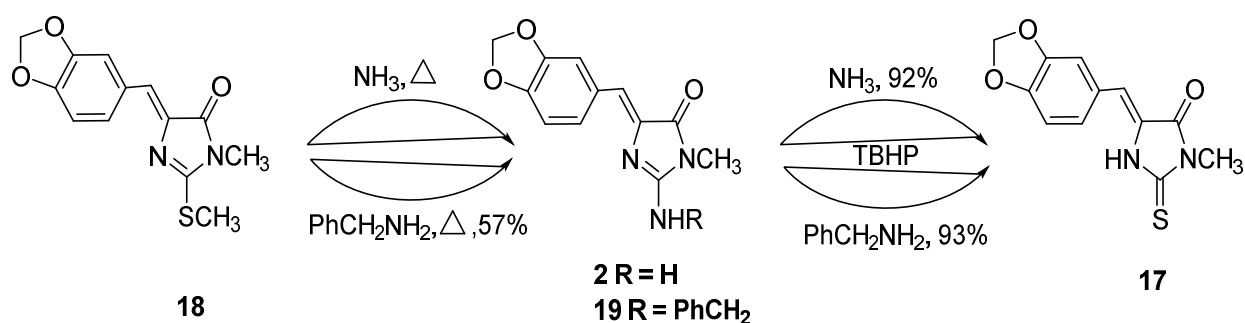
II.3-Voie de synthèse par thiohydantoïne :

Plusieurs réactions à la transformation de la 2-thiohydantoïne en glycoxyamidines sont connues [39][40]. Cette dernière transformation peut être réalisée soit directement en désulfuration des 2-thiohydantoïnes dans la présence d'aminés ou indirectement par l'ammonolyse des dérivés S-alkylés des 2-thiohydantoïnes. La deuxième procédure est en général plus pratique.

La 1-acétyl-3-méthyl-2-thiohydantoïne facilement disponible 16 [41][42] a été condensée avec du pipéronal dans l'acide acétique, qui donne le (Z) -4- (3,4-méthylènedioxyphényl) méthylène-2- (2) stéréo chimiquement pur thiohydantoïne 17 (rendement 90%) (Schéma 7).



Par la suite, la S-méthylation régiosélective a produit l'imidazolone 18. Cependant, comme déplacement du groupe SCH₃ avec des amines ont donné des résultats insatisfaisants dans des conditions non extrêmes (**Schéma 8**), procédure modifiée avec du tert-butylhydroperoxyde (TBHP), déjà utilisé pour la synthèse de 11 employé. Cela a donné la leucettamine B2 avec un rendement de 92% et la N-benzyl leucettamine B19 avec un rendement de 93% (**Schéma 8**).



En conclusion, le produit naturel marin leucettamine B2 a été synthétisé via deux voies, à partir de la glycine en trois étapes avec un rendement global de 63%, et de la thiohydantoïne en deux étapes avec un rendement global de 83%. Une étape clé a été la transamination avec de l'ammoniac aqueux sur le sulfonate fonctionnel. Dans le cas de la voie oxazolone, il a été possible d'obtenir un régioisomère du produit.

III- Synthèse de nouveaux dérivés de l'alcaloïde marin leucettamine B en tant qu'inhibiteurs de kinase:

L'exploration des produits naturels marins, en particulier ceux provenant d'éponges, continue de faire des contributions prometteuses à des métabolites structurellement divers qui présentent différents types d'activité biologique [43]. Le noyau 2-aminoimidazolone est présent dans un nombre important de produits naturels et constitue l'unité de base pour exploiter la diversité chimique et générer une large bibliothèque de dépistage de type médicament. Parmi ceux-ci, le dispacamide, extrait des éponges des Caraïbes *Agelas*, montre l'activité antihistaminique [44].

En raison de l'activité biologique associée à la 2-amino d'imidazolone fragment, la recherche a concentré ses efforts sur la synthèse de molécules bioactives possibles basées sur la N-fonctionnalisées dérivés de leucettamine B portant un groupe arylméthyle lié au 2- amino fonction via une chaîne aminoalkyle courte (**Schéma 9**).

L'intermédiaire 24 pourrait être construit à partir de (5Z) 5 - [(1,3-benzodioxo-5-yl) méthylène] -3-méthyl-2-éthylsulfanyl-3,5-dihydroimidazol-4-one 22 [45] et un alkyldiamine symétrique comme précurseur de la chaîne latérale en annexe sur le noyau 2-amino imidazolone.

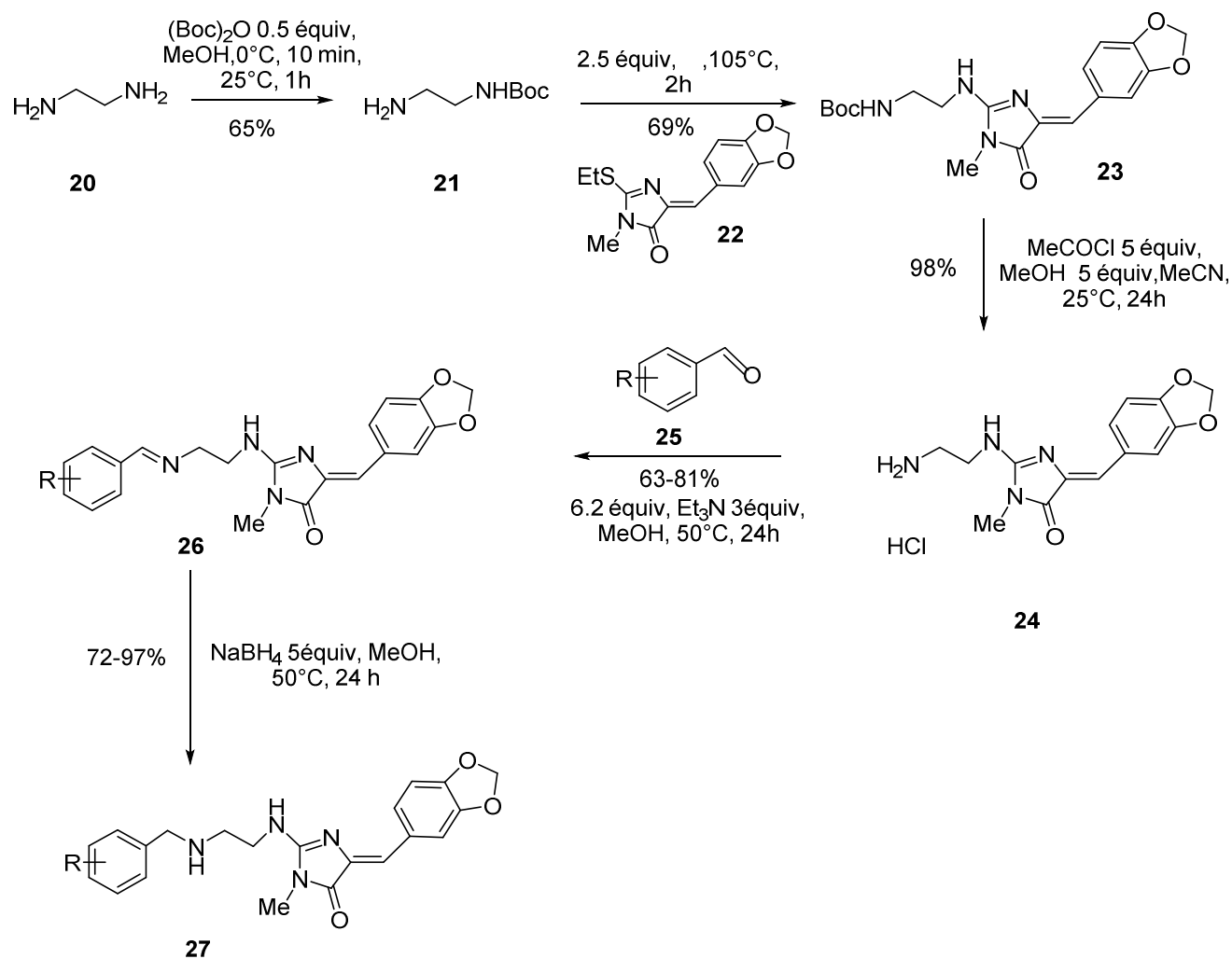


Schéma 9.

IV- Synthèse de quelques dérivés de 2-thioimidazolidine-3-substituée 4-one :

Les Hydantoïnes représentent une classe d'imides cycliques, ont été démontré pour posséder un bon anticonvulsivant [46][47]. Selon la nature de la substitution sur l'anneau d'hydantoïne, un large éventail de l'autre propriétés pharmacologiques, par ex. fongicide [48], herbicide [49], antitumor [50], anti-inflammatoire [50], anti-VIH [51], l'activité hypolipémiqne [52] et antihyper-tensive [53] ont également été identifié [54].

La réaction des aldéhydes aromatiques (tels que 2,4-dihydroxybenzaldéhyde et 4-N, N-diméthylaminobenzaldéhyde) avec le thiosemicarbazide dans l'éthanol sous reflux a donné le 2,4-disubstitué correspondant benzaldéhyde thiosemicarbazones 28.

Le traitement du composé 28 avec du chloroacétate [55] d'éthyle en présence d'acétate de sodium fondu dans l'éthanol à reflux, a donné le 3 - [(2,4-benzylidène disubstitué) -amino] -2-thioxo-imidazolidine-4-ones 29 (Schéma 10).

L'acylation [56] du composé 29 avec de l'anhydride acétique sous reflux a conduit à la formation de 1-acétyl-3 - [(2, 4-diacétoxybenzylidène) -amino] - 2 -thioxoimidazolidin-4-one 30 a et 1-acétyl-3 - [(4-N, N-diméthylaminobenzylidène) -amino] -2-thioxo-imidazolidin-4-one 30 b (Schéma 11). L'alkylation du composé 29 avec du chlorure de benzylepyridine à reflux formait le 1-benzyl-3 - [(2,4-benzylidène disubstitué) -amino] -2-thioxo-imidazolidine-4-ones 31 a, b. Diazotation d'amines aromatiques (telles que l'aniline et p-toluidine) suivi d'un couplage avec du sodium sel de 3 - [(2, 4-dihydroxybenzylidène) -amino] -2-thioxo-imidazolidin-4-one 29a a donné les résultats 3 - [(2, 4-dihydroxy-5-arylazobenzylidène) -amino] -5-les arylazo-2-thioxo-imidazolidin-4-ones 32 a, b. Condensation du composé 29 b avec des aldéhydes aromatiques (tels comme benzaldéhyde et 4-méthoxybenzaldéhyde) dans la présence de pipéridine sous fusion a conduit à la formation de 3 - [(4-diméthylaminobenzylidène) -amino] -5-arylidène-2-thioxo-imidazolidin-4-ones 33 a, b (Schéma 11).

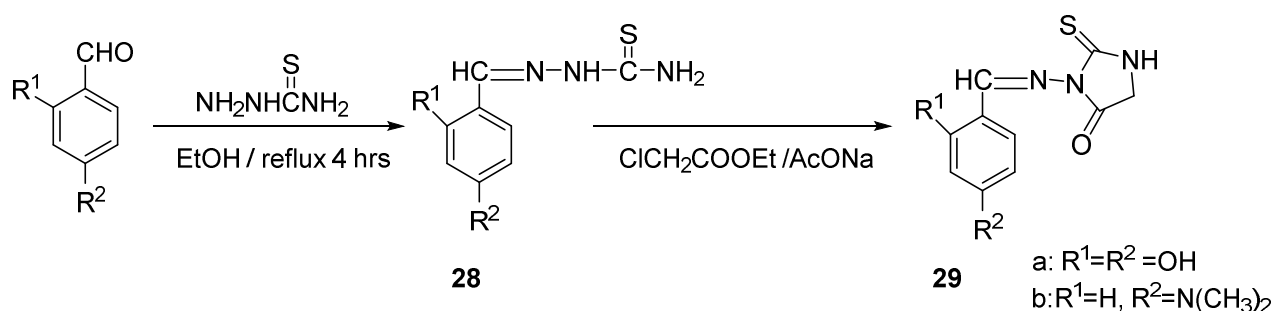


Schéma 10

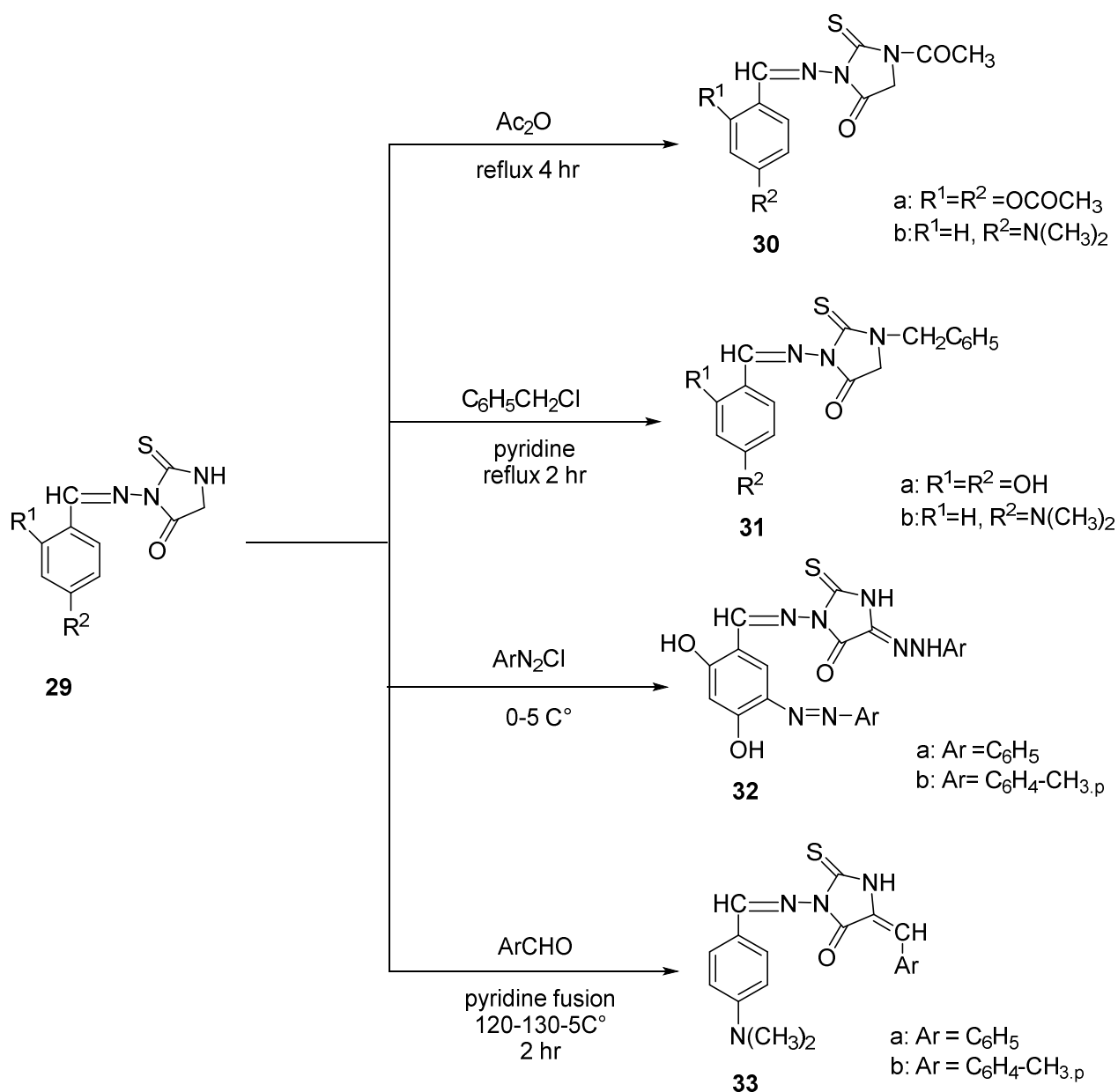


Schéma 11

V- Synthèse de quelques dérivés 2-thio-imidazolidin-4-one :

On trouve de nombreux dérivés de la pipéridine possédant des activités pharmacologiques comme activité anesthésique [57] et activité antimicrobienne [58].

Le 2-thioxo-imidazolidin-4-one était préparé à partir de la réaction d'aldéhydes aromatiques et de thiosemicarbazide pour donner des alkyles thiosemicarbazone suivie d'une cyclisation avec du chloroacétate d'éthyle en présence de acétate de sodium [59].

La méthode a été suivie dans la présente étude, le thiosemicarbazide réagissent avec de la 2,6-diphényl pipéridin-4-one pour obtenir de la 2,6- disubstituée phényl-pipéridine-4-thiosemicarbazone suivie d'une cyclisation avec du chloro acétate d'éthyle et de l'acétate de sodium fondu. [60]

Le rôle majeur de cette étude est de synthétiser et de cribler l'activité antimicrobienne de séries de 3 - {[2,6-bis (4- substitué Phényle) -1-méthylpipéridin-4-ylidène] amino} -2-thioxo-imidazolidin-4-one 36.

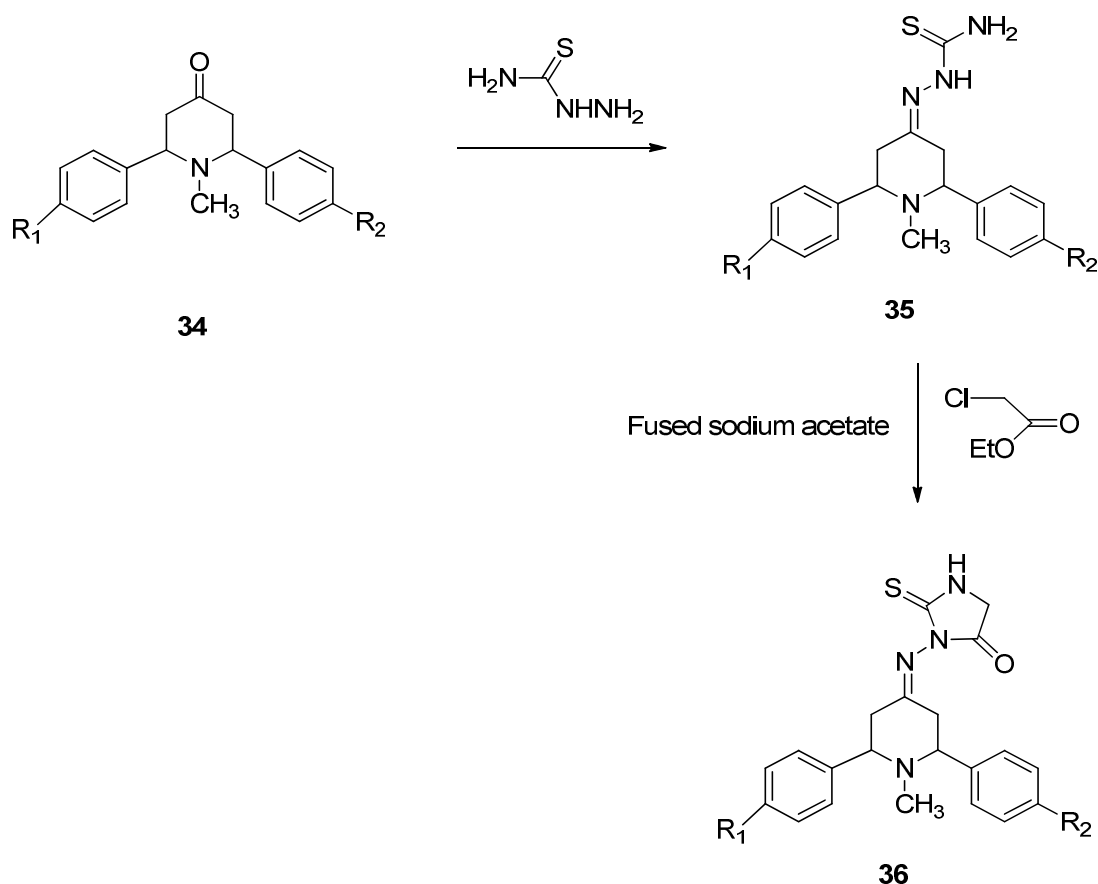


Schéma 12 : Synthèse de dérivés de 2-thioxo-imidazolidin-4-one

VI- Formation de la fraction imidazolidin-4-one spécifique du peptide dans l'alanine contenant un mélanges réactionnels de Maillard :

Diverses réactions de Maillard ont généré des composés hétérocyclique ont été identifiés dans les aliments et les systèmes modèles, cependant, la formation de la fraction d'imidazolidin-4-one pendant la réaction de Maillard est seulement signalé dans les systèmes modèles à base de peptides contenant des hexoses sucres (Horvat, Varga-Defterdarovic, et Horvat, 1998; Rošćic' & Horvat, 2006; Rošćic', Versluis, Kleinnijenhuis, Horvat et Heck, 2001) [61].

Le réarrangement d'Amadori, montre une attaque nucléophile par l'atome d'azote amide de l'acide aminé voisin pour former le fragment d'imidazolidin-4-one (**schéma 13**).

En raison de la nature de l'intermédiaire imine les diastéréoisomères cis et trans ont été observés (Rošćic' & Horvat, 2006). Le peptide dérivé de l'hexose est donc en concurrence pour subir une fermeture pour former glycosylamines ou réorganiser en produit Amadori et / ou subir une attaque nucléophile pour former l'imidazolidin-4-one.

Chimiquement, leur formation peut être comparée à celle de l'oxazolidine 5-one (Chu et Yaylayan, 2008, 2009, Yaylayan, 2009) formé par les adduits de base de Schiff d'acides aminés avec des aldéhydes (**Schéma 13**), la seule différence étant la nature du nucléophile.

Fait intéressant, si la base de Schiff est formée par l'interaction d'une structure dicarbone alors cela peut conduire à la formation d'un autre fragment hétérocyclique dérivé de peptides, la pyrazinone (Chuyen, Kurata, & Fugimaka, 1973; Oh, Shu, & Ho, 1992).

L'oxazolidine-5- est un intermédiaire important pour la formation d'acides aminés vinyliques dérivés de l'acide tel que l'acrylamide (Yaylayan, 2009). En raison de la facilité de la formation de liaisons amides, un fragment d'imidazolidin-4-one devrait également être formé à partir d'acides aminés uniques par leur réaction avec des acides aminés dérivés des amines telles que l'éthylamine de l'alanine. Les acides aminés peuvent être décarboxylés en amines par réaction de Strecker pour générer les aldéhydes correspondants sont tous les deux

nécessaire pour la conversion des acides aminés en leurs correspondants des fragments d'imidazolidin-4-one (**schéma 13**).

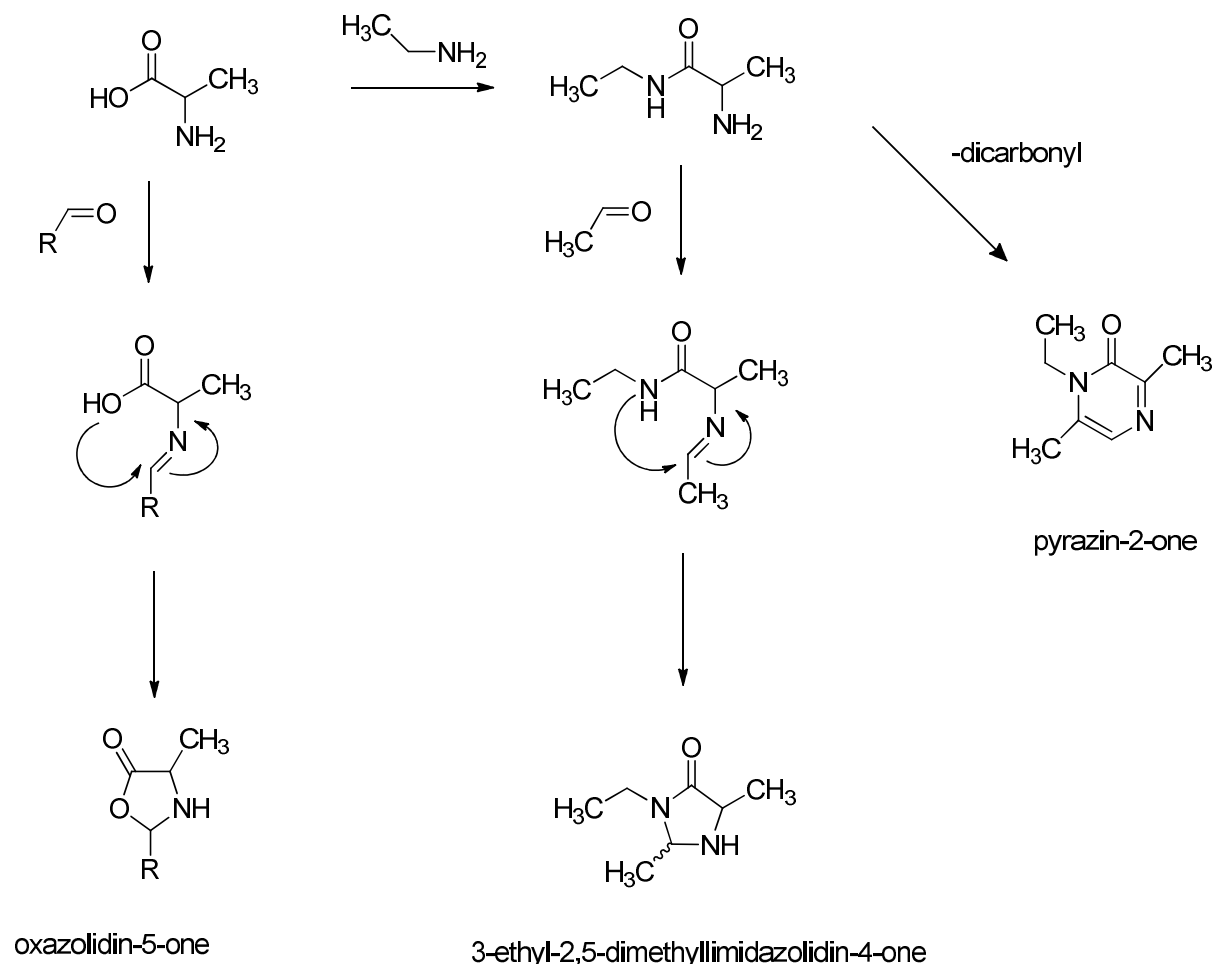


Schéma 13: Comparaison de la formation d'oxazolidin-5-one, d'imidazolidin-4-one et de pyrazin-2-one.

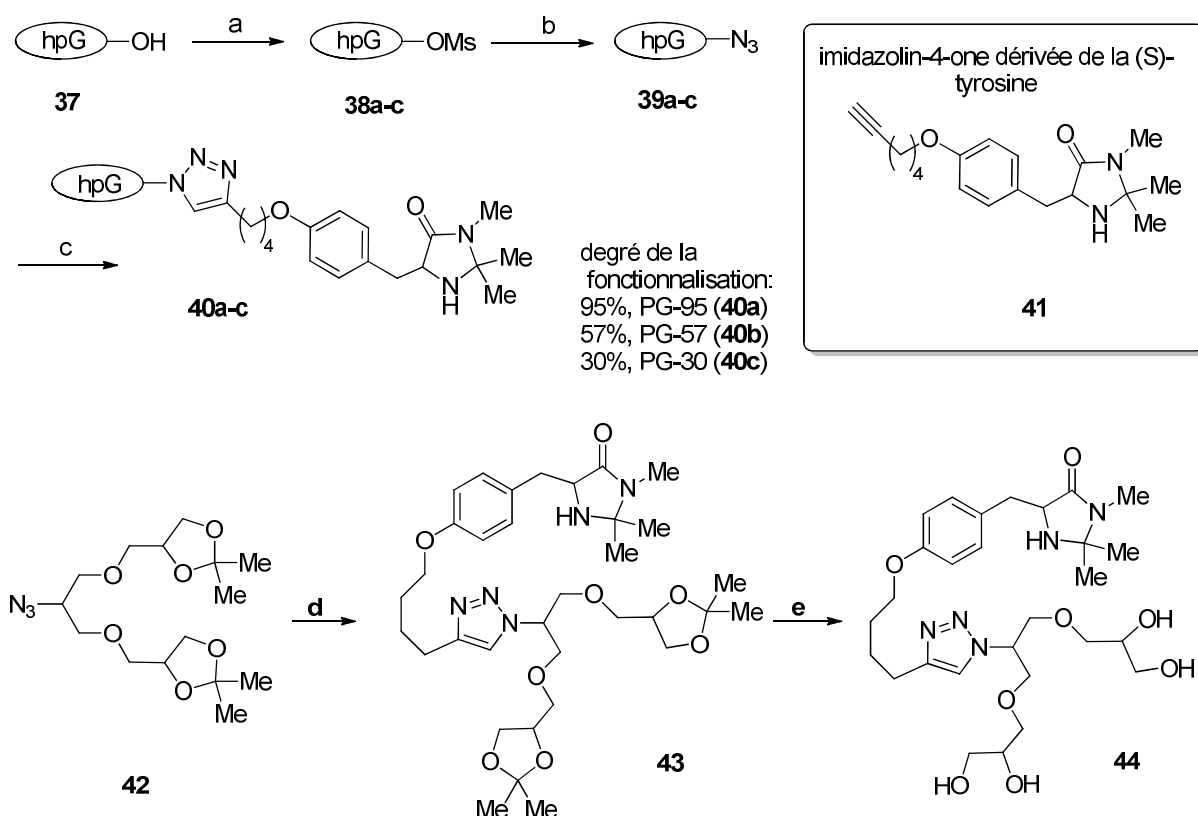
VII- Synthèse d'imidazolidin-4-ones à partir de polyglycérol et dendronise:

Pour explorer l'utilité synthétique de polyglycérol hyperbranché dans l'organocatalyse, nous citons la synthèse d'une série de trois imidazolidin-4-ones multivalentes dendronisées PG-95 (40a), PG-57 (40b) et PG-30 (40c) représentant différents degrés de fonctionnalisation:

95% (40a), 57% (40b) et 30% (40c), respectivement. L'imidazolidin-4-one dérivée de la (S) - tyrosine 41 était ancrée au support polymère [62] (**Schéma 14**).

Polyglycérol 37 ($M_n = 9000$ g / mol, fonction OH = 13,5 mmol / g, PDI = 1,87) a été obtenue à la suite d'un rapport procédure par une polymérisation anionique ouverture de cycle en une étape (ROAP) [63]. La méthylation contrôlée sur hPG 37 a donné 38 a-c (95%, 57% et 30%) de la fonctionnalisation, qui convertie en azides correspondants 39a-c [64][65]. L'azide 42 a été préparé selon des protocoles bien établis [66].

Par conséquent, la modification de Sharpless-Fokin de la cycloaddition Huisgen [67] azide-alcyne a été adopté pour atteindre l'imidazolidin-4-one modifiée sur le polymère hyperbranché et sur le dendron G1 [66]. Le progrès de la réaction a été suivi par spectroscopie IR et TLC. La purification des produits 40a-c a été réalisée par lavage avec une solution aqueuse saturée d'EDTA suivie de dialyse dans un mélange méthanol / chloroforme pendant 24 heures, puis le méthanol et le chloroforme, respectivement, pendant 12 heures supplémentaires.



(a) 37 (1.0 equiv), MsCl (1.2 equiv), pyridine, 25°C, 16 h, **(b)** 38a-c (1.0 equiv), NaN₃ (3.0 equiv), DMF, 65°C, 72 h, **(c)** 39a-c (1.0 equiv), 41 (2.0 equiv), CuSO₄·5H₂O (0.2 equiv), sodium ascorbate (2.0 equiv), THF/H₂O 3:1 (v/v), 25°C, 48 h. **(d)** 42 (1.1 equiv), 41 (1.0 equiv), CuSO₄·5H₂O (0.1 equiv), sodium ascorbate (0.2 equiv), DIPEA (0.1 equiv), THF/H₂O 3:1 (v/v), 25 °C, 12 h, 70%, **(e)** 43, Dowex 50, MeOH, reflux, 12 h.

Schéma 14 : Synthèse d'imidazolidin-4-ones hyperbranchées à base de polyglycérol et dendronise G1

VIII- Conclusion :

En conclusion, les dérivés hétérocycliques de l'imidazolidin-4-one représentent une cible clé en science de la vie. Leurs propriétés thérapeutiques nous poussent donc à développer de nouvelles voies de synthèse permettant de moduler les substituant du motif et ainsi offrir de nouvelles possibilités pour améliorer encore leur activité. Par exemple le produit naturel marin leucettamine B 2 a été synthétisé via deux voies, à partir de la glycine en trois étapes avec un rendement global de 63%, et de la thiohydantoïne en deux étapes avec un rendement global de 83%. Une étape clé a été la transamination avec de l'ammoniac aqueux sur le sulfinicfonction acide. Dans le cas de la voie oxazolone, il a été possible d'obtenir un régi isomère du produit.

Références bibliographiques

- [1] J. Chen, M. Pattarawarapan, A. Zhang and K. Burgess, *J. Comb.Chem.*, 2000, 2, 276; S. E. Scheinder, P. A. Bishop, M. A. Salazar, O.A. Bishop and E. Anslvn, *Tetrahedron*, 1998, 54, 15063; A. I. Kodair and P. Bertrand, *Tetrahedron*, 1998, 54, 4859 p.
- [2] Jean René Chérouvrier, Jérôme Boissel, François Carreaux and Jean Pierre Bazureau*. A stereoselective route to 3-methyl-2-methylsulfanyl-5-ylidene-3,5-dihydroimidazol-4-one derivatives and precursor of Leucettamine B. (2001). 165p.
- [3] A. A. El-Barbary, A. I. Khodair, E. B. Pedersen and C. Nielsen, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 73 p.
- [4] T. Okasaki, K. Kikuchi, T. Watanabe, A. Suga, M. Shibasaki, A. Fujimori, O. Inagaki and I. Yanagisawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 1998,46, 777 p.
- [5] N. Mehta, C. A. Risiger and F. E. Soroko, *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 465 p.
- [6] N. Roué and J. Bergman, *Tetrahedron*, 1999, 55, 14 729 p.
- [7] C. A. Lopez and G. G. Trigo, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1985, 176; E. Ware, *Chem. Rev.*, 1950, 46, 403 p.
- [8] G. W. Chan, S. Mong, M. E. Hemling, A. J. Freyer, P. H. Offen, C. W. De Brosse, H. M. Saran and J. W. Westley, *J. Nat. Prod.*, 1993, 56, 113 p.
- [9] J. C. Boehm, J. G. Gleason, I. Pendrak, H. M. Sarau, B. Schmidt, J. J. Foley and W. D. Kingsbury, *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 3333 p.
- [10] Y. Yongping, H. M. El Abdellaoui, J. M. Ostresh and R. A. Houghten, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 623; P. M. Fresnada, P. Molina and M. A. Sanz, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 851; D. H. Drewry and C. Ghiron, *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 6989; M. Fu, M. Fernandez, M. L. Smith and J. A. Flygare, *Org. Lett.*, 1999, 1, 1351 p.
- [11] *Green Chemistry : Challenging perspectives*, ed. P. Tundo and P.T. Anastas, Oxford University Press, Oxford, 1999; A. de la Hoz, A.Diaz-Ortis, A. Moreno and F. Langa, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 3659; R. S. Varma, *Green Chem.*, 1999, 1, 43; A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault and D. Mathé, *Synthesis*, 1998, 1213; S. Caddick, *Tetrahedron*, 1995, 51, 10 403; C. R. Strauss and R. W. Trainor, *Aust. J. Chem.*, 1995, 48, 1665 p.

- [12] R. Commarmot, R. Didenot and J. F. Gardais, Fr. Demande., 25 560529, 1985; Chem. Abstr., 1986, 105, 17 442 p.
- [13] N. Meddad, M. Rahmouni, A. Derdour, J. P. Bazureau and J. Hamelin, Synthesis, 2001, 581; J. Fraga-Dubreuil, J. R. Cherouvrier and J. P. Bazureau, Green Chem., 2000, 2, 226; J. Fraga-Dubreuil and J. P. Bazureau, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 7351; S. Jouneau and J. P. Bazureau, Tetrahedron Lett., 1999, 40, 8097 p.
- [14] P. Vanelle, J. Meuche, J. Maldonado, M. P. Crozet, F. Delmas and P. Timon -David, Eur. J. Org. Chem., 2000, 157; A. Bourmendjel, J. M. Nuzillard and G. Massiot, Tetrahedron Lett., 1999, 40, 9033; K. Chamontin, V. Lokskin, V. Rossollin, A. Samat and R. Guglielmetti, Tetrahedron, 1999, 55, 5821 p.
- [15] a) Antitumor Activity: Perry NB, Blunt JW, McCombs JD, Munro MHG. J. Org. Chem., 1986.51,5476-5478. b) Antibacterial activity: Sato H, Tsuda M, Watanabe K, and Kobayashi J. Tetrahedron, 1998, 54.8687-8690. c) Antifungal and antiviral activity: Kashman Y, Hirsh S, McConnell OJ, Ohtani I, Kusumi T, Kakisawa H. J. Amer. Chem. Soc., 1989, 111,8925-8926p.
- [16] Garcia EE, Benjamin LE, Fryer IR. J. Chem. Soc. Chem. Commun, 1973,78-79 p.
- [17] Kobayashi J, Suzuki M, and Tsuda M. Tetrahedron, 1997,53,15681-15684 p.
- [18] Copp BR, Fairchild CR, Cornell L, Casazza AM, Robinson S, and Ireland CM. J. Med. Chem.,1998,41,3910-3911p.
- [19] Urban S, de Almeida Leone P, Carrol AR, Fechner GA, Smith J, Hooper JNA, Quinn RJ. J. Org. Chem., 1999, 64.731-735 p.
- [20] Nathalie Roué and Jan Bergman. Synthesis of the Marine Alkaloid Leucettamine B. (1999). 1p
- [21] Chan GW, Mong S, Hemling ME, Freyer AJ, Offen PH, De Brosse CW, Saran HM, Westley JW. J. Nat. Prod., 1993.56, 116-121 p.
- [22] Boehm JC, Gleason JG, Pendrak I, Sarau HM, Schmidt B, Foley JJ, Kingsbury WD. J. Med. Chem., 1993,36,3333-3340 p.
- [23] Rao YS and Filler R. Synthesis, 1975,749-764 p.
- [24] Mukerjee AK. Heterocycles, 1987.26, 1077-1097 p.

- [25] a) Carter HE. *Org. react.*, 1947, 3, 198-239. b) Comforth JW. *Heterocycl. Compounds*, 1957, 5298417. c) Filler R. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1965,4,75-106. d) Baltazzi E. *Q. Revs., Chem. Soc.*,19559, 150-173 p.
- [26] Tripathy PK and Mukerjee AK. *Synthesis*, 1985,285-288 p.
- [27] Blasco J, Cativiela C, Diaz de Villegas MD, Garcia JI, Jaime C, and Maijoral JA. *Heterocycles*, 1988,27,2567-2576 p.
- [28] Mukerjee AK, Joseph K, Homami SS, and Tikdari AM. *Heterocycles*, 1991.32, 1317-1325 p.
- [29] Curd FHS, Davey DG, Richardson DN, Ashworth R de B. *J. Chem. Soc.*, 1949, 1739-1745 p.
- [30] Wheeler HL, Jamieson GS. *J. Biol. Chem.*, 1908,4, 111- 117 p.
- [31] Brand E, Brand FC. *Org. Synth., Coll. Vol III*, 440442 p.
- [32] Lindel T and Hoffmann H. *Tetrahedron Mt.*, 1997,38,8935-8938 p.
- [33] Lempert C. *Chem. Rev.*, 1959.59,667-736 p.
- [34] a) Faulkner DJ. *Nat. Prod. Rep.*, 1999, 16, 155-198. b) Berlinck RGS. *Nat. Prod. Rep.*, 1999, 16,339-365. c) Olofson A, Yakushijn K, Home DA. *J. Org. Chem.*, 1997,62,7918-79 p.
- [35] Johnson TB and Nicolet BH. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1915,37,2416-2426 p.
- [36] The first synthesis was by methylation of glycoyamidine, Komdiirfer G. *Arch. Pharm.*, 1904,242,620-648.
- [37] King H. *J. Chem. Soc.*, 1930,2374-2377.
- [38] Mourgue M and Baret R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1955, 1224-1227 p.
- [39] Lopez CA, and Trigo GG. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1985, 176-228 p.
- [40] Ware E. *Chem. Rev.*, 1950,46,403-470 p.
- [41] Arenal I, Bemabe M, Fernandez Alvarez E. *Anales de Quimica*, 1984, serie C, 80, 190-192 p.
- [42] Villemin D and Ricard M. *Synth. Commun.*, 1987, 17,283-289 p.
- [43] Mansour DEBDABa, Stéven RENAULTa, Olivier LOZACHb, Laurent MEIJERb, Ludovic PAQUINA, François CARREAUXa, Emmanuelle LIMANTONa, Jean Pierre BAZUREAUa. NEW DERIVATIVES OF THE MARINE ALKALOID LEUCETTAMINE B AS KINASE INHIBITORS: SYNTHESIS AND PRELIMINARY BIOLOGICAL EVALUATION. (2009). 19 p.

- [44] O. Cafieri, E. Fattorusso, A. Mangani, O. Tagliakatela-Scafeti, *Tetrahedron Lett.* 37 (1996) 3587–3591 p.
- [45] (5Z) 5-[(1,3-benzodioxo-5-yl)methylene]-3-methyl-2-ethylsulfanyl-3,5-dihydroimidazol-4-one 3 is prepared stereoselectively by one-pot three component domino reaction, see: S. Renault, S. Bertrand, F. Carreaux, J.P. Bazureau *J. Comb. Chem.* 9 (2007) 935–942 p.
- [46] Merritt, H H & Putnam I J, *Arch Neurol Psychiatry*, 39, 1938, 1003 p.
- [47] Hassell T M, Johnson, M C & Dudtey K H, in *Phenytyion Induced Treatology and Gingival Pathology*, (Raven Press, New York), 1980.
- [48] Marton J, Enisz J, Hosztafi S & Timar I, *J Agric Food Chem*, 41, 1993, 148 p.
- [49] Hanessian S, Sancean J Y & Chemia P, *Tetrahedron*, 51, 1985, 6669 p.
- [50] Ahmed K I, *Carbohydr Res*, 306, 1998, 567 p.
- [51] Comber R N, Reynolds R C, Friedeich, J D, Manguikian RA, Buckheit R W, Truss J S W, Shannon W M & Secrist J A, *J Med Chem*, 35, 1992, 3567 p.
- [52] Tompkins E, *J Med Chem*, 29, 1986, 855 p.
- [53] Menendez J C, Diaz M P, Bellver C & Sollhuber M M, *Eur J Med Chem*, 27, 1992, 66 p.
- [54] M E Abd El-Fattah. (2005). Synthesis and investigation of mass spectra of 3-substituted-2-thioxoimidazolidin-4-one derivatives. 2523-2524 p.
- [55] El-Deen I M & Abd El-Fattah M E, *Bull Korean Chem Soc*, 24, 2003, 473 p.
- [56] El-Deen I M & Ibrahim H K, *J Korean Chem Soc*, 42, 2003, 137 p.
- [57] Perumal R V, Adiraj M and Shanmugapandiyan P, *Indian Drugs*, 2001, 38, 156-159 p.
- [58] Mobio I G, Soldatenkov A T, Federov V O, Ageev E A, Sergeeva N D, Lin S, Stashenko E E, Prostakov N S and Andreeva E I, *Khim Farm Zh.*, 1989, 23, 421-427p.
- [59] Abd M E and Fatlah E I, *Indian J Chem.*, 2006, 45B, 2523-2533p.
- [60] A. JAMAL ABDUL NASSER§*, A.IDHAYADHULLA§, R.SURENDRA KUMAR§ and J.SELVIN. (2010). Synthesis of Some 2-Thioxo-imidazolidin-4-one Derivatives and its Antimicrobial Activity. 1320-1321p.
- [61] Fong Lam Chu, Varoujan A. Yaylayan. (2010). Formation of the peptide-specific imidazolidin-4-one moiety in alanine containing Maillard reaction mixtures. 1185-1186p.
- [62] Tommaso Pecchioli, Manoj Kumar Muthyala, Rainer Haag* and Mathias Christmann*. (2015). Multivalent polyglycerol supported imidazolidin-4-one organocatalysts for enantioselective Friedel–Crafts alkylations. 731-732p.

- [63] Sunder, A.; Mülhaupt, R.; Haag, R.; Frey, H. *Adv. Mater.* **2000**, 12,235–239.
- [64] Paez, J. I.; Brunetti, V.; Strumia, M. C.; Becherer, T.; Solomun, T.;Miguel, J.; Hermanns, C. F.; Calderón, M.; Haag, R. *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 19488–19497.
- [65] Roller, S.; Zhou, H.; Haag, R. *Mol. Diversity* **2005**, 9, 305–316.
- [66] Wyszogrodzka, M.; Haag, R. *Chem. – Eur. J.* **2008**, 14, 9202–9214.
- [67] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596–2599.

I- Appareillage :

Au cours de ce travail, l'appareillage suivant a été utilisé :

I.1- Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

Le principe consiste à utiliser un champ magnétique pour orienter les "spins" nucléaires des atomes, à exciter ces spins par une onde radio à la fréquence de résonance, ce qui fait basculer certains spins, après l'excitation, les spins reviennent à leur état initial, mais ceci n'est pas instantané : cette relaxation dépend d'une composante appelée spin-réseau (interaction des spins avec les autres atomes) et d'une composante spin-spin (interaction entre les spins). Le spin nucléaire se définit comme la résultante des moments cinétiques (= rotation sur eux-mêmes) des protons + neutrons (= nucléons) d'un atome.

A ce spin nucléaire est associé un nombre quantique I. La RMN concerne essentiellement les noyaux avec un nombre de spin = 1/2 (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P). Cette méthode permet, à condition de disposer d'une substance parfaitement pure et en quantité suffisante, d'aboutir à la détermination complète des structures avec en particulier la stéréochimie des liaisons entre atomes. Il est possible d'utiliser la RMN du proton (^1H -RMN), celle du carbone (^{13}C -RMN) ou celle du phosphore (^{31}P -RMN). La faible abondance du ^{13}C dans la nature (1% environ) fait que la RMN du carbone est peu sensible.

L'application classique de la RMN concerne la détermination des structures moléculaires, qui seront décrites avec la stéréochimie exacte (ex. stéroïdes, oses, oligosaccharides,...).

L'utilisation de techniques de RMN à deux dimensions (^1H - ^1H ou ^{13}C - ^{13}C) permet d'"éclater" le spectre et facilite grandement l'identification des protons ou des carbones couplés. L'analyse en couplage ^1H - ^{13}C permet d'établir la correspondance entre les protons et les atomes de carbone. Ces approches nécessitent toutefois des temps d'accumulation nettement plus longs, mais les progrès réalisés au cours des dernières années ont largement abaissé le seuil des analyses.

le spectre RMN a été réalisée à Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimiques CRAPC, à travers sa filiale CRAPC-EXPERTISE SPA Bou-Ismaïl. Tipaza - Algérie .

I.2- Diffraction des rayons X (DRX) :

La diffraction des rayons X (DRX, abréviation de l'anglais « *X-ray diffraction* ») est une puissante technique sans effets destructeurs destinée à caractériser les matériaux cristallins. Elle donne des informations sur les structures, les phases, les orientations privilégiées du cristal (texture) et d'autres paramètres structuraux comme la taille moyenne du grain, la cristallinité, la tension et les défauts des cristaux. Les pics de diffraction des rayons X sont produits par interférence constructive d'un faisceau monochromatique de rayons X diffusé à des angles spécifiques de chaque jeu de plans réticulaires compris dans un échantillon. Les intensités des pics sont déterminées par la distribution des atomes à l'intérieur du réseau.

Par conséquent, le schéma de diffraction des rayons X est l'empreinte digitale du dispositif atomique périodique dans un matériau donné. Une recherche dans la base de données standard ICDD des schémas de diffraction des rayons X permet de faire une identification rapide de phase dans une grande quantité d'échantillons cristallins.

- Principales applications de l'analyse DRX :

- Identification/quantification de la phase cristalline
- Mesure de la taille moyenne du cristal, de la tension ou des effets de micro tension dans les échantillons de densité globale et dans les échantillons de couche mince
- Quantification de l'orientation privilégiée (texture) dans les couches minces, dans les piles multicouches et dans les pièces fabriquées.
- Détermination du ratio de matériaux cristallins par rapport aux matériaux amorphes dans les matériaux à densité globale et dans les échantillons à couche mince.

- L'analyse DRX a été réalisée à laboratoire synthèse et catalysé , université Ibn Khaldoun, Tiaret.

I.3 - Spectroscopie infrarouge (IR) :

La spectroscopie infrarouge est un moyen de diagnostic permettant de déterminer la nature des liaisons chimiques présentes dans une molécule. En effet, l'expérience montre que certaines fréquences de vibration, dites « fréquences de groupe », sont caractéristiques de la présence d'un groupement chimique dans la molécule étudiée. La théorie mécanique des vibrations permet de prévoir l'existence des fréquences de groupe à partir des ordres de grandeur des différents types de constante de force.

Ainsi, la spectroscopie infrarouge est un très puissant moyen de caractérisation pour identifier des groupements moléculaires et obtenir de nombreuses informations microscopiques sur leur conformation et leurs éventuelles interactions.

L'échantillon est soumis à un rayonnement électromagnétique dans la gamme de longueur d'onde du centre infrarouge ($2,5 \mu\text{m} < \lambda < 50 \mu\text{m}$). Le champ électrique induit par l'onde électromagnétique peut interagir avec un moment dipolaire d'une entité moléculaire présente dans le matériau. Lorsque la fréquence de champ coïncide avec la fréquence de vibration d'un mode propre de la molécule, l'interaction créée engendre la vibration de certaines liaisons et l'absorption de l'énergie de l'onde excitatrice correspondante. La fréquence à laquelle est absorbé le rayonnement dépend de la nature des liaisons, de la masse des atomes concernés et de l'environnement proche du groupement considéré.

- L'analyse IR a été réalisée à laboratoire de Génie Physique, université Ibn Khaldoun, Tiaret.

I.4 - Banc Kofler :

Diverses techniques permettent de mesurer cette valeur. Un des plus courantes est l'utilisation d'un **banc Kofler**. Cet appareil est constitué d'une plaque chauffante avec un gradient de température et d'une échelle de température. La mesure est rapide et précise à plus ou moins un degré Celsius mais ne convient que pour des substances dont la T_f est inférieure à 250°C .

C'est la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide sous la pression atmosphérique. Cette valeur, notée T_f est caractéristique d'un composé et permet

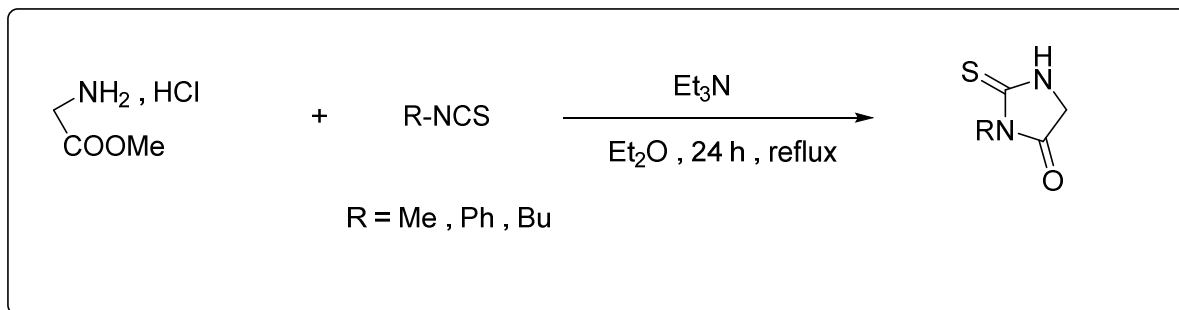
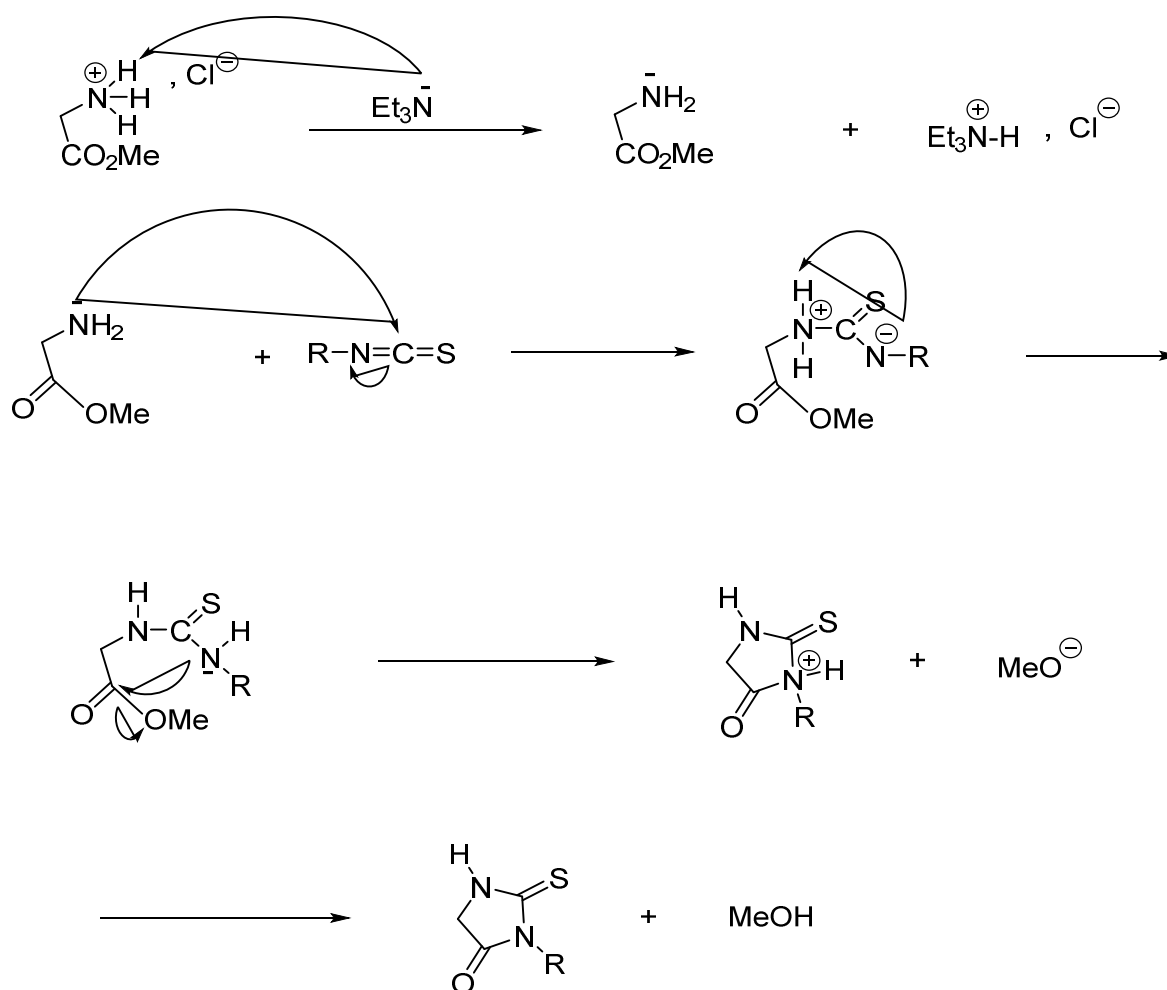
d'en vérifier sa pureté, la présence d'impuretés dans le composé entraînant une diminution de la température de fusion.

I.5 - Four micro-ondes :

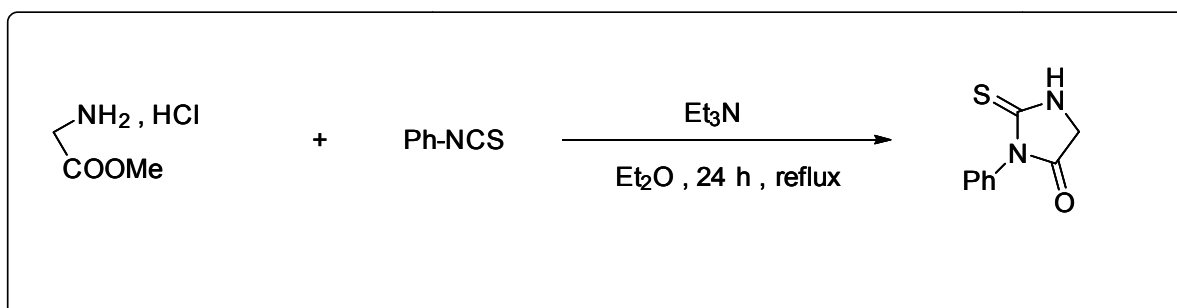
- Au cours de ce travail, nous avons utilisé un four micro-ondes domestique.

I.6 - Rappel sur la réaction de condensation de Knoevenagel (l'aldolisation):

La réaction de Knoevenagel est la méthode la plus utile pour la synthèse des double liaisons C=C, dans cette réaction les aldéhydes et les cétones réagissent avec les composés de méthylène actif en présence d'une base faible, pour avoir les composés α,β -insaturés de dicarbone avec la libération de l'eau. Emil Knoevenagel a rapporté en 1894, la condensation catalysée par diéthylamine du malonate diéthylique avec du formaldéhyde en lequel il a isolé le tétraéthyl propane-1,1,3,3- tétra carboxylate. Deux ans après, il a effectué la réaction de l'aldéhyde benzoïque avec l'acéto acétate éthylique utilisant la pipéridine comme catalyseur, il a obtenu l'acéto acétate éthylique de benzylidène comme produit final avec des très bons rendements.

II- Préparation de thiourées cycliques :**II.1 – Le mécanisme réactionnel :**

II.2- Mode opératoire pour la préparation de 3-phényl-2-thioimidazolidin-4-one :



- 4 g (31 mmol) de chlorhydrate de glycinate de méthyle, 4.2 g (31 mmol, 1 équivalent) d'isothiocyanate de phényle, 4.31 mL (31 mmol, 1 équivalent) de triéthylamine et 40 mL d'éther diéthylique sont introduits dans un ballon. Le milieu réactionnel sous agitation magnétique est porté au reflux du solvant pendant 24 heures.

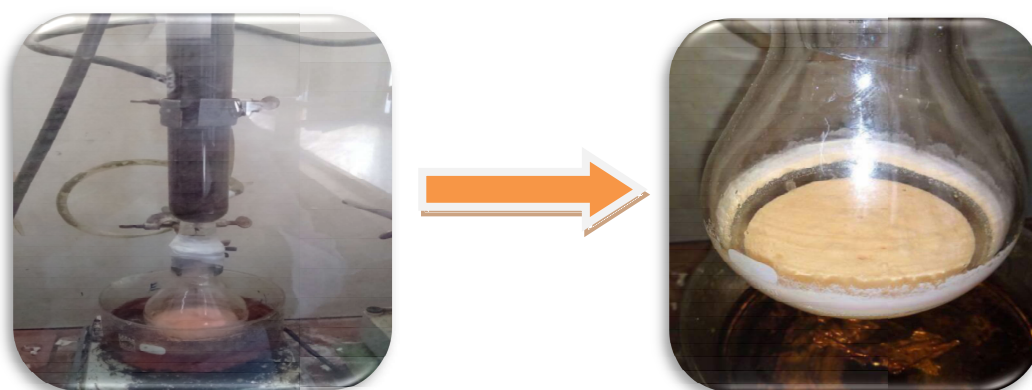


Figure 1 : Préparation de 3-phényl-2-thioimidazolidin-4-one.

- Après retour à température ambiante, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. Au milieu réactionnel brut, on ajoute de l'acétate d'éthyle pour faire précipiter le sel de triéthylamine. Après filtration du chlorhydrate de triéthylamine, sur verre fritté, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif. et on obtient la thiourée cyclique correspondante à l'état solide.

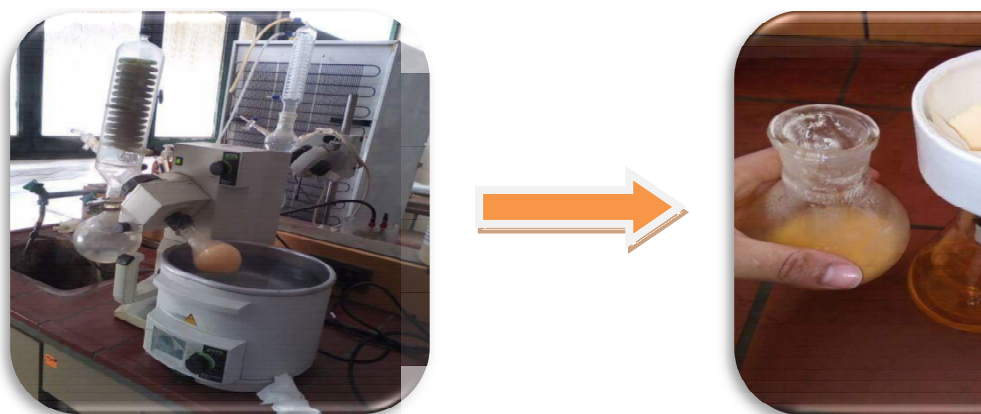
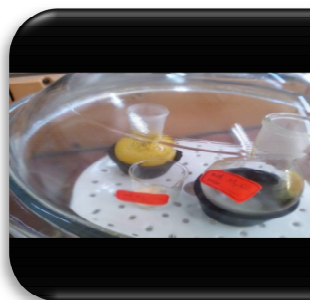
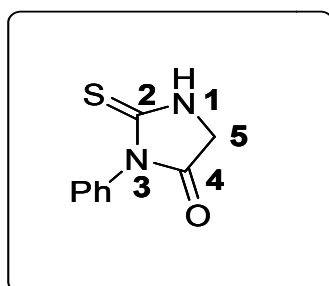


Figure 2 : Purification de 3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

II.2.1- Description des thiourées cycliques :

3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one



- ❖ **Rendement :** 34 %.
- ❖ **Aspect :** Poudre Jaune.
- ❖ **Point de fusion :** T = 248 - 250°C.
- ❖ **RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) :** δ = 7.26 (s, 2H, CH_2) - 7.43 (Qt, 5 H, Ar) - 10.35 (s, 1H, NH).
- ❖ **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) :** δ = 128.95 (N-Ar) - 133.98 (NH CH_2) - 172.62 (C-4), 183.81 (C-2).

❖ **Infrarouge :**

Les principales bandes d'absorption qui apparaissent dans le spectre sont :

Liaison	Nature de la vibration	Nombre d'onde (Cm^{-1})	Intensité
N-H	élongation	3166.78 Cm^{-1}	Moyenne - large
C=O	élongation	1762.09 Cm^{-1}	Forte
C=S	élongation	1205.20 Cm^{-1}	Forte
C-N	élongation	1343.18 Cm^{-1}	Forte
N-Ar	élongation	1321.57 Cm^{-1}	Forte

❖ **DRX :**

Le spectre suivant représente le diffractogramme RX du 3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one. A partir de ce spectre on observe que notre produit présente une structure cristalline.

II.3 - Mode opératoire pour la préparation de 3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one :



- 4.64 g (37 mmol) de chlorhydrate de glycinate de méthyle, 4.3 g (37 mmol, 1 équivalent) d'isothiocyanate de butyle, 5.15 mL (37 mmol, 1 équivalent) de triéthylamine et 40 mL d'éther diéthylique sont introduits dans un ballon. Le milieu réactionnel sous agitation magnétique est porté au reflux du solvant pendant 24 heures.

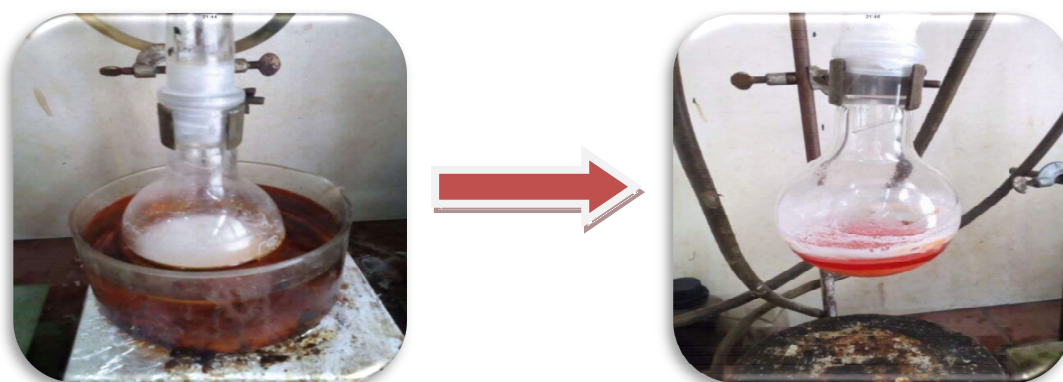


Figure 3 : Préparation de 3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

- Après retour à température ambiante, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. Au milieu réactionnel brut, on ajoute de l'acétate d'éthyle pour faire précipiter le sel de triéthylamine. Après filtration du chlorhydrate de triéthylamine, sur verre fritté, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif et on obtient la thiourée cyclique correspondante à l'état solide.

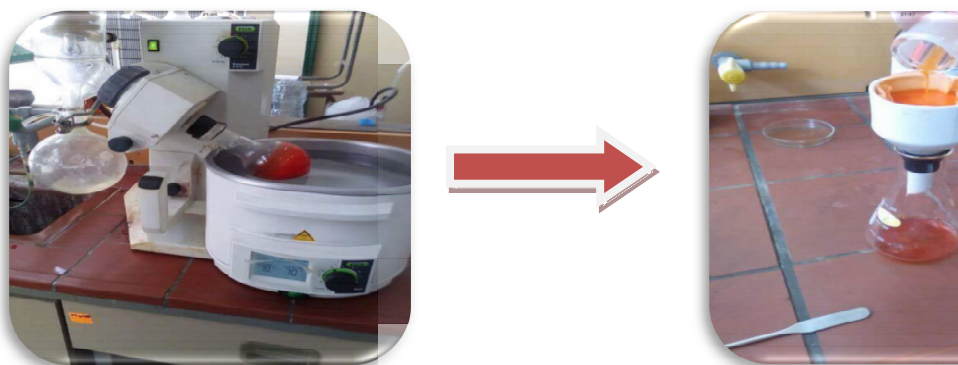
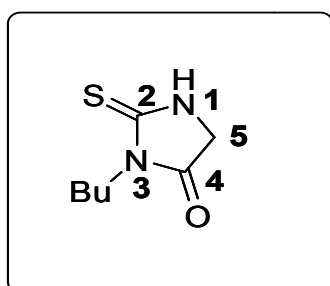


Figure 4 : Purification de 3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

II.3.1- Description des thiourées cycliques :

3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



- ❖ **Rendement** : 45 %.
- ❖ **Aspect** : Poudre orange.
- ❖ **Point de fusion** : T = 110 - 112°C.
- ❖ **RMN ¹H** ((400 MHz, DMSO-d₆) : δ= 0.86 (t, 3H, NCH₂CH₂CH₂Me) - 1.26 (St, 2H, NCH₂CH₂CH₂Me) - 1.51 (Qt, 2H, NCH₂CH₂CH₂Me) - 3.62 (t, 2H, NCH₂CH₂CH₂Me) - 4.11 (s, 2H, CH2) - 10.10 (s, 1H, NH).
- ❖ **RMN ¹³C** (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 14.04 (NCH₂CH₂CH₂CH₃) - 19.85 (NCH₂CH₂CH₂) - 29.80 (NCH₂CH₂) - 39.82 (NCH₂), 48.80 (C-5) - 173,15 (C-4) - 183,29 (C-2).

❖ **Infrarouge :**

Les principales bandes d'absorption qui apparaissent dans le spectre sont :

Liaison	Nature de la vibration	Nombre d'onde (Cm^{-1})	Intensité
N-H	élongation	3278.16 Cm^{-1}	Moyenne
C=O	élongation	1717.21 Cm^{-1}	Forte
C=S	élongation	1132.06 Cm^{-1}	Forte
C-N amine aromatique	élongation	1343.18 Cm^{-1}	Forte

❖ **DRX :**

Le spectre suivant représente le diffractogramme RX du 3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one. A partir de ce spectre on observe que notre produit présente une structure cristalline.

II.4- Mode opératoire pour la préparation de 3-Mthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one:



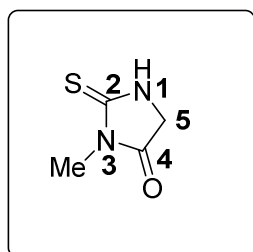
- 2 g (1,6 mmoles) de chlorhydrate de glycinate de méthyle, 1,16 g (1,6 mmoles, 1 équivalent) d'isothiocyanate de méthyle, 2,24 mL (1,6 mmoles, 1 équivalent) de triéthylamine et 20 mL d'éther diéthylique sont introduits dans un ballon. Le milieu réactionnel sous agitation magnétique est porté au reflux du solvant pendant 24 heures.

- Après retour à température ambiante, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. Au milieu réactionnel brut, on ajoute de l'acétate d'éthyle pour faire précipiter le sel de triéthylamine. Après filtration du chlorhydrate de triéthylamine, sur verre fritté, le filtrat est concentré à l'évaporateur rotatif. et on obtient la thiourée cyclique correspondante à l'état solide.

- Ce mode (les dérivés de méthyle) est déjà reporté par MERDJA Khadidja (Mémoire de magister Synthèse des analogues de la Leucettamine B à propriétés inhibitrices des kinases 2013-2014).

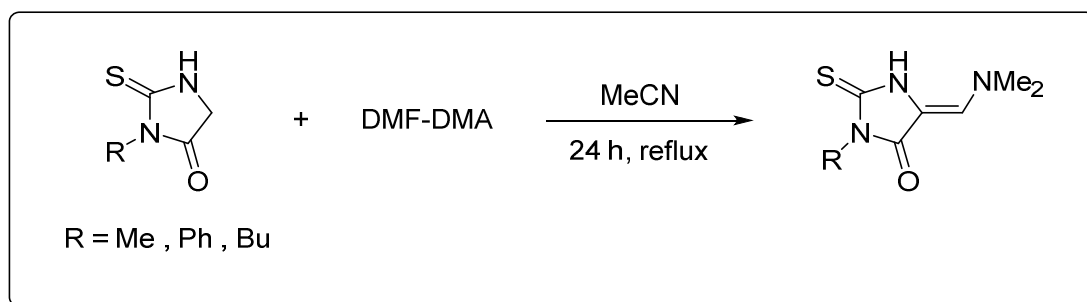
II.4.1- Description des thiourées cycliques :

3-Mthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

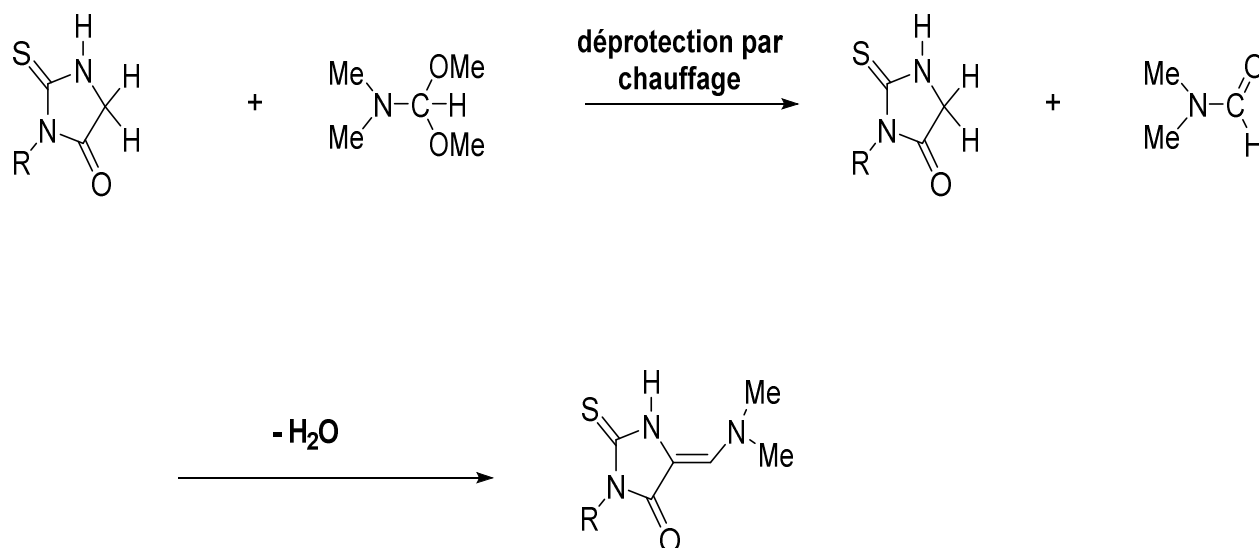


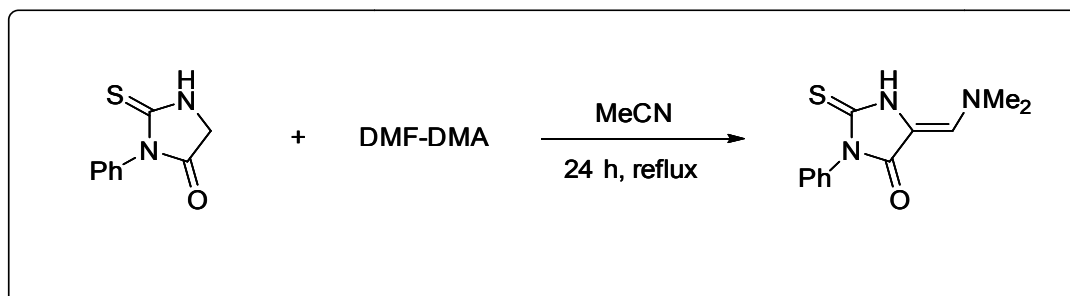
- ❖ Rendement : 86 %.
- ❖ Aspect : Poudre Jaune.
- ❖ Point de fusion : T = 164 - 166°C.
- ❖ RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 3,30 (s, 3H, NMe) - 4,13 (s, 2H, CH_2) - 7,72 (sl, 1H, NH).
- ❖ RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) : δ = 27,8 (NMe) - 48,6 (NH CH_2) - 171,8 (C-4) - 184,0 (C-2).

III- Préparation de produits d'aminométhylènation :



III.1 – Le mécanisme réactionnel :



III.2- Mode opératoire général pour la préparation de**Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one :**

- Dans un ballon de 100 ml on pèse successivement la 3-phényl-2-thioxo-imidazolidin- 4-one (1g, 5.2 mmoles, 1 éq.) , et le DMF-DMA (0.62 g, 5.2 mmoles, 1 éq.), puis on Ajoute 40 mL d'acétonitrile. Ensuite le mélange réactionnel est placé sous vive agitation magnétique au reflux du solvant pendant 24 heures.



Figure 5 : Préparation de 5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

- Après retour à la température ambiante, le solvant de la réaction est éliminés en utilisant l'évaporateur rotatif, le produit est en obtenu après lavage avec de l'éthanol.

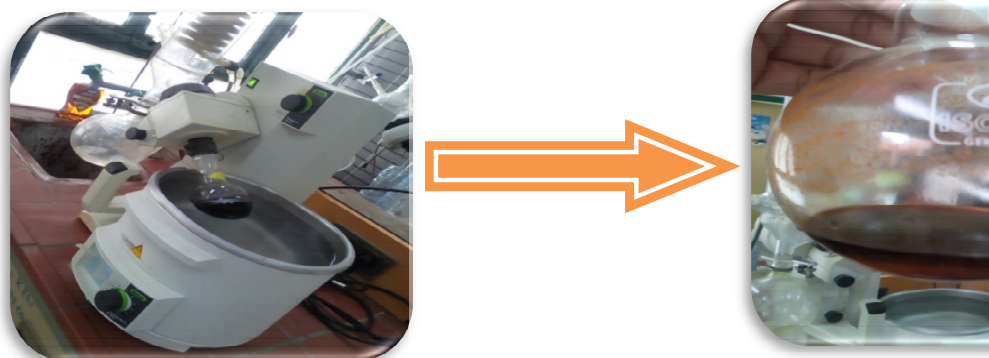
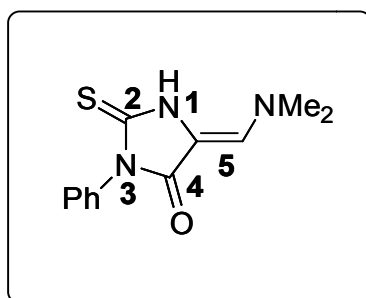


Figure 6 : Purification de 5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

III.2.1- Description de produit :

5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



- ❖ **Rendement :** 38 %.
- ❖ **Aspect :** poudre marron.
- ❖ **Point de fusion :** T = 258 - 260°C.
- ❖ **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) :** δ= 3.30 (s, 6H, NMe₂) - 6.84 (s, 1H, = CH) - 7.39 (Qt, 5H, NAr) - 11.55 (s, 1H, NH).
- ❖ **RMN ¹³C (400 MHz, DMSO-d₆) :** δ= 102.47 (NMe₂) - 128.98 (Ar) – 133.57 (C-5) - 134.91 (= CH) - 163.82 (C-4) - 170.23 (C-2).

❖ **Infrarouge :**

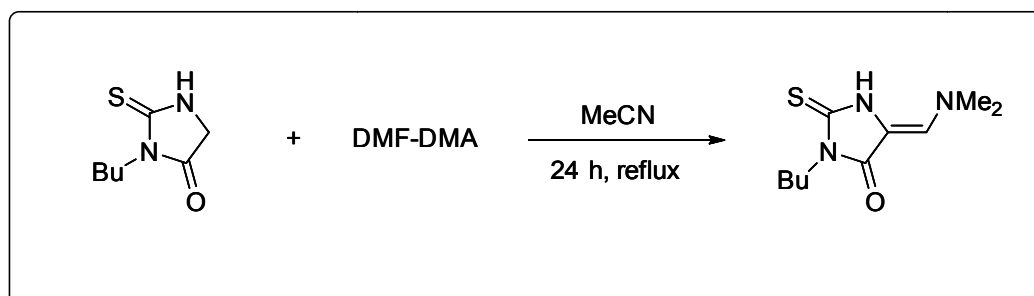
Les principales bandes d'absorption qui apparaissent dans le spectre sont :

Liaison	Nature de la vibration	Nombre d'onde (Cm^{-1})	Intensité
N-H	élongation	3437.75 Cm^{-1}	Moyenne - large
C=O	élongation	1690.61 Cm^{-1}	Forte
C=S	élongation	1225.15 Cm^{-1}	Forte
C-N	élongation	1283.33 Cm^{-1}	Forte
N-Me ₂ Amine aliphatique	élongation	1216.84 Cm^{-1}	Faible
C=C	élongation	2945.69 Cm^{-1}	Moyenne

❖ **DRX :**

- Le spectre suivant représente le diffractogramme RX du 5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one. A partir de ce spectre on observe que notre produit présente une structure cristalline.

III.3- Mode opératoire général pour la préparation de de 5-Diméthylaminométhylène-3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one:



- Dans un ballon de 100 ml on pèse successivement la 3-butyle-2-thioxo-imidazolidin-4-one (1.7 g, 9.8 mmoles, 1 éq.) , et le DMF-DMA (1.2 g, 9.8 mmoles, 1 éq.), puis on ajoute 40 mL d'acétonitrile. Ensuite le mélange réactionnel est placé sous vive agitation magnétique au reflux du solvant pendant 24 heures.



Figure 7 : Préparation de 5-Diméthylaminométhylène-3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

- Après retour à la température ambiante, le solvant de la réaction est éliminés en utilisant l'évaporateur rotatif, le produit est en obtenu après lavage avec de l'éthanol.

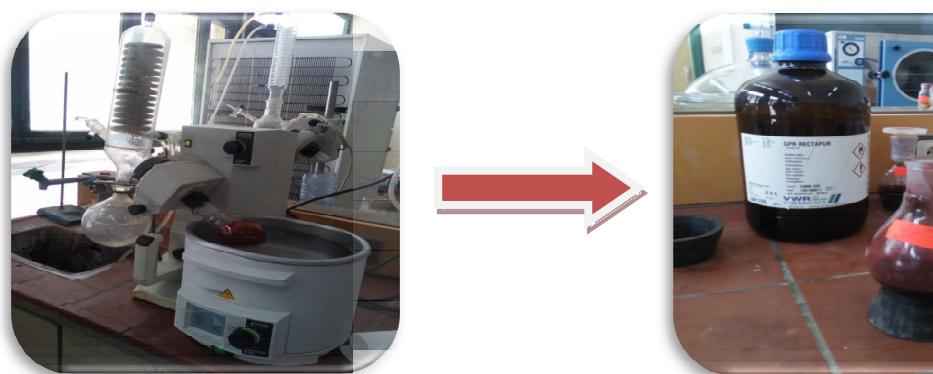
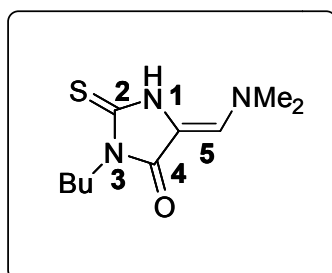


Figure 8 : Purification de 5-Diméthylaminométhylène-3-butyle-2-thioxo-imidazolidin-4-one.

III.3.1- Description de produit :

5-Diméthylaminométhylène-3-butyle-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



- ❖ **Rendement:** 43 %.
- ❖ **Aspect :** poudre marron claire.
- ❖ **Point de fusion :** T = 182 - 184°C.
- ❖ **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) :** δ= 0.88 (t, 3H, NCH₂CH₂CH₂Me) - 1.24 (St , 2H, NCH₂CH₂CH₂Me) - 1.55 (Qt, 2H, NCH₂CH₂CH₂Me) - 2.50 (t , 2H , NCH₂CH₂CH₂Me) - 3.30 (s , 6H , NMe₂) - 6.75 (s , 1H , = CH) - 11.27 (s , 1H, NH).
- ❖ **RMN ¹³C (400 MHz, DMSO-d₆) :** δ= 19.90 (NBu) - 40.23 (NMe₂) - 102.43 (C5) - 133.06 (= CH) - 164.06 (C-4) - 170.31 (C-2).

❖ **Infrarouge :**

Les principales bandes d'absorption qui apparaissent dans le spectre sont :

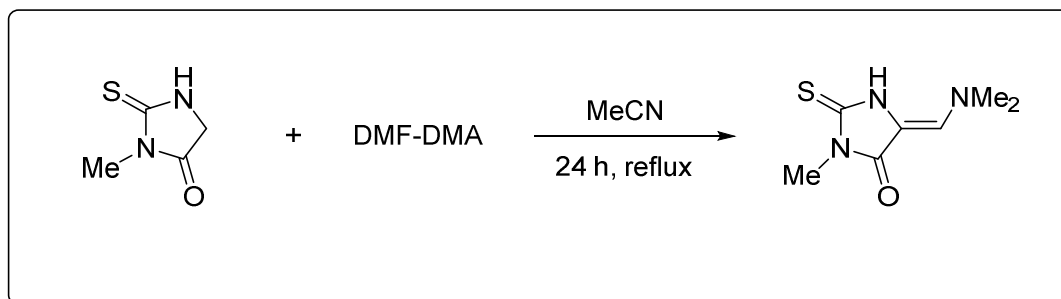
Liaison	Nature de la vibration	Nombre d'onde (Cm^{-1})	Intensité
N-H	élongation	3264.86 Cm^{-1}	Moyenne - large
C=O	élongation	1693.94 Cm^{-1}	Forte
C=S	élongation	1205.20 Cm^{-1}	Forte
C-N	élongation	1321.57 Cm^{-1}	Forte
C=C	élongation	2934.05 Cm^{-1}	Moyenne
N-Me ₂ Amine aliphatique	élongation	1195.23 Cm^{-1}	Faible

❖ **DRX :**

Le spectre suivant représente le diffractogramme RX du 5-Diméthylaminométhylène-3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one. A partir de ce spectre on observe que notre produit présente une structure cristalline.

III.4- Mode opératoire général pour préparation de 5-

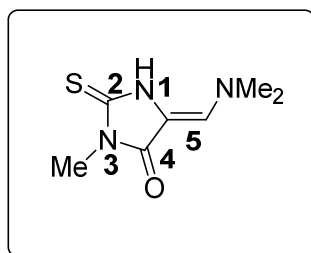
Diméthylaminométhylène-3-méthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one :



- Dans un ballon de 100 ml on pèse successivement la 3-méthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one (1g, 7.68 mmoles, 1 éq.) , et le DMF-DMA (1.098g, 9.22 mmoles, 1 éq.), puis on ajoute 20 mL d'acétonitrile. Ensuite le mélange réactionnel est placé sous vive agitation magnétique au reflux du solvant à 80 C⁰ pendant 24 heures. Après retour à la température ambiante, on filtre sur verre fritté. Le produit d'aminométhylénation est obtenu sous la forme d'un solide.

III.4.1- Description de produit :

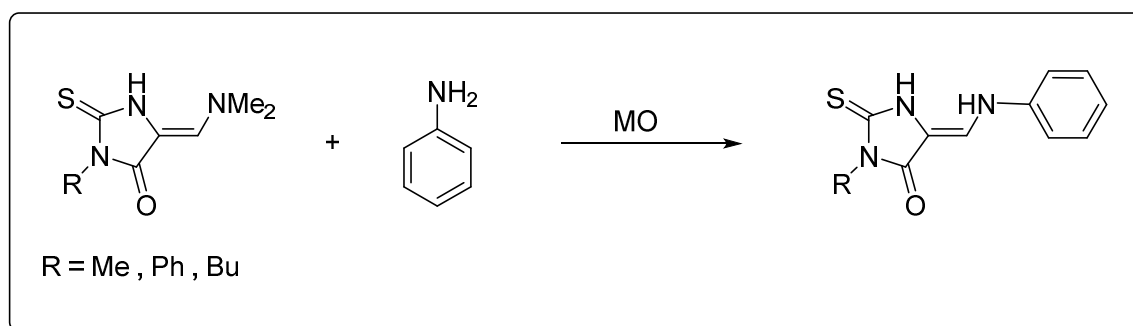
5-Diméthylaminométhylène-3-méthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



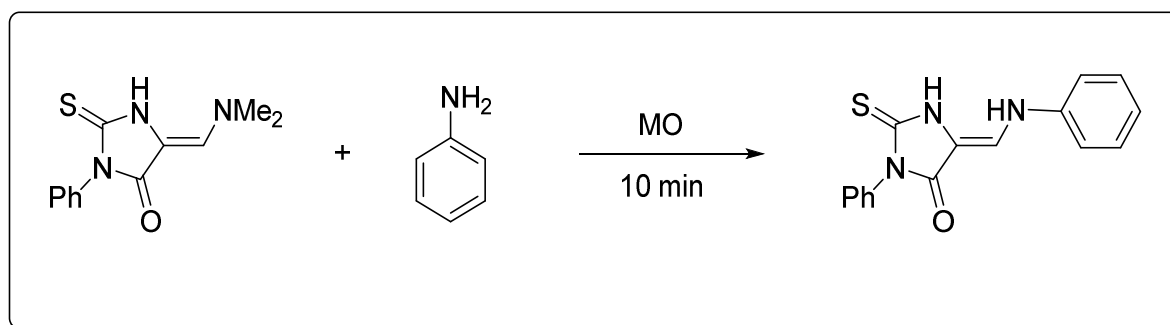
- ❖ Rendement dt : 60 %.
- ❖ Aspect : poudre marron claire.
- ❖ Point de fusion : T = 260°C.

- ❖ RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.18 (s, 6H, NMe $_2$) – 3.30 (s, 3H, NMe) – 6.79 (s, 1H, =CH) - 7.,29 (s, 1H, NH).
- ❖ RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl $_3$) : δ = 27,64 (NMe) - 42.89 (NMe $_2$) - 103,39 (C-5) – 131.79 (C=CH) – 164.33 (C-4) - 171.39 (C-2).

IV- Préparation de produit de transamination :



IV.1- Mode opératoire de produit de transamination à partir du 5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one :

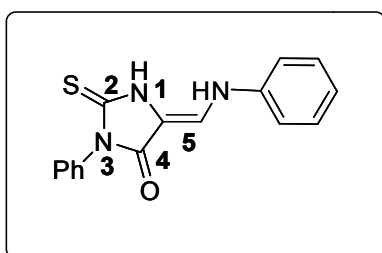


- Dans un bécher cylindrique sont ajoutés successivement le composé 5-Diméthylaminométhylène-3-phényl-2-thioxo-imidazolidin-4-one (0.1 g, 0.4 mmoles) et l'aniline (0.15 ml, 1.6 mmoles, 4 éq.). Ensuite le bécher est placé à l'intérieur du réacteur MO. L'irradiation MO est réalisée à 70 °C pendant 10 minutes.

- Lorsque la réaction est terminée le milieu réactionnel est refroidi à la température ambiante puis on ajoute du éthanol jusqu'à la précipitation totale du composé. Après filtration sur verre fritté, on obtient alors le composé attendu.

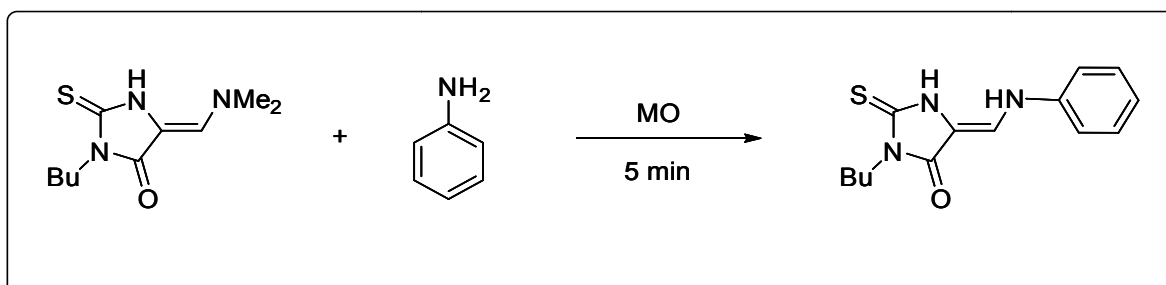
IV.1.1- Description de produit :

3-Phényl-5-phénylaminométhylène-2-thioxo-imidazolidin-4-one



- ❖ **Rendement** : 84 %.
- ❖ **Aspect** : poudre marron foncé.
- ❖ **Point de fusion** : $T > 260^{\circ}\text{C}$.
- ❖ **RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)** : $\delta = 7.14$ (s, 1H, =CH) - 7.49 (Qt, 5H, Ar) - 7.66 (Qt, 5H, Ar) - 8.09 (s, 1H, NH) - 9.97 (s, 1H, N1H)
- ❖ **RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6)** : $\delta = 120.21$ (C-5) - 124.35 (C=CH) - 126.44 (C-Ar) - 137.77 (C-Ar) - 156.07 (C-4) - 164.24 (C-2).

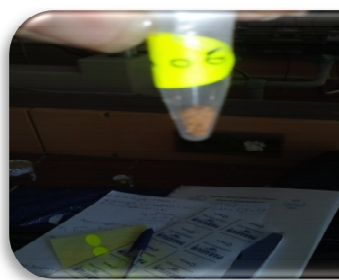
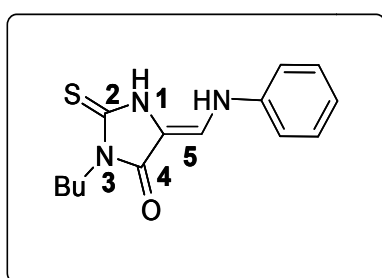
IV.2- Mode opératoire de produit de transamination à partir du 5-Diméthylaminométhylène-3-butyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one :



- Dans un bécher cylindrique sont ajoutés successivement le composé 5-Diméthylaminométhylène-3-butyle-2-thioxo-imidazolidin-4-one (0.1 g, 0.4 mmoles) et l'aniline (0.2 ml, 2 mmoles, 4 éq.). Ensuite le bécher est placé à l'intérieur du réacteur MO. L'irradiation MO est réalisée à 70 °C pendant 5 minutes. Lorsque la réaction est terminée le milieu réactionnel est refroidi à la température ambiante puis on ajoute du éthanol jusqu'à la précipitation totale du composé . Après filtration sur verre fritté, on obtient alors le composé attendu.

IV.3.1- Description de produit :

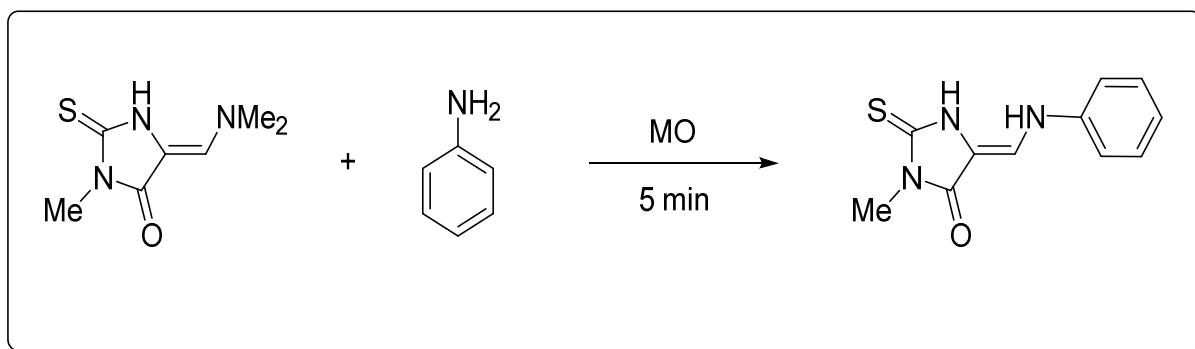
3-Butyl -5-phénylaminométhylène-2-thioxo-imidazolidin-4-one



- ❖ **Rendement :** 82 %.
- ❖ **Aspect :** poudre marron claire.
- ❖ **Point de fusion :** T = 224 - 226°C.

- ❖ RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) : δ = 0.88 (t, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$) - 1.26 (St , 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$) - 1.55 (Qt, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$) - 3.69 (t , 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Me}$) - 7.17 (d, 1H, = CH) - 7.33 (s , 5H, Ar) - 9.15 (d, 1H, NH) - 11.36 (s,1H,N1H)
- ❖ RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) : δ = 108.15 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) - 115.63 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) - 119.23 (NCH_2CH_2) - 123.04 (NCH_2), 130.19 (C-5)- 140.64 (C=CH) - 140.64 (C-Ar) - 163.13 (C-4) - 171.38 (C-2).

IV.3- Mode opératoire de produit de transamination à partir du 5-Diméthylaminométhylène-3-méthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one :

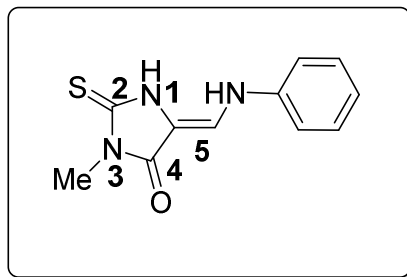


- Dans un bécher cylindrique sont ajoutés successivement le composé 5-Diméthylaminométhylène-3-méthyl-2-thioxo-imidazolidin-4-one (0.58 g, 3,1 mmoles) et l'aniline (1.14 ml, 12,5 mmoles, 4 éq.). Ensuite le bécher est placé à l'intérieur du réacteur MO. L'irradiation MO est réalisée à 70 °C pendant 5 minutes.

- Lorsque la réaction est terminée le milieu réactionnel est refroidi à la température ambiante puis on ajoute du chloroforme jusqu'à la précipitation totale du composé . Après filtration sur verre fritté, on obtient alors le composé attendu.

IV.4.1- Description de produit :

3-Méthyl-5-phénylaminométhylène-2-thioxo-imidazolidin-4-one.



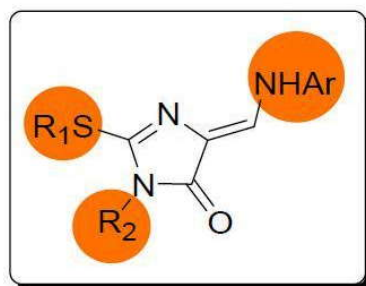
- ❖ **Rendement :** 70 %.
- ❖ **Aspect :** Jaune d'or.
- ❖ **Point de fusion :** T > 260°C.
- ❖ **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) :** δ= 3.13 (s, 3H, NMe) – 7.02 (s, 1H, =CH) - 7.19 (m, 2H, Ar) - 7.32 (m, 3H, Ar) - 9.12 (sl, 1H, NH) - 11.37 (s, 1H, NH).
- ❖ **RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) :** δ= 27.33(NMe) - 108.31 (C-5) - 115.59 (C-Ar) - 119 (C-Ar) - 123 (C=CH) - 130.19 (C-Ar,) - 140.6 (C-Ar) – 163.19 (C-4) -171.73 (C-2).

Conclusion générale

Le travail effectué au cours de ce mémoire de fin d'étude, a pour objectif dans un premier temps de synthétiser et de caractériser des hétérocycles dérivés de l'imidazolidin-4-one.

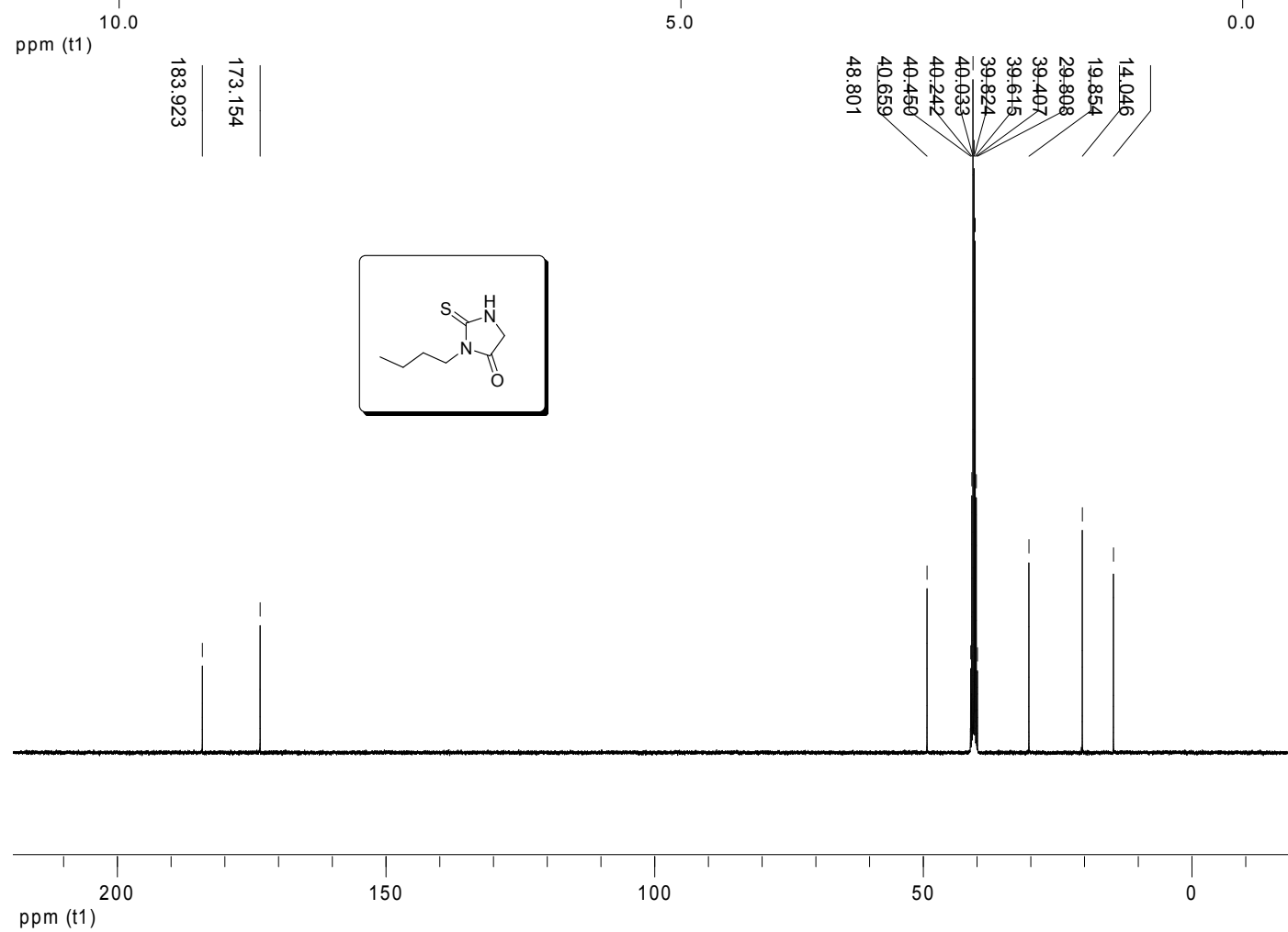
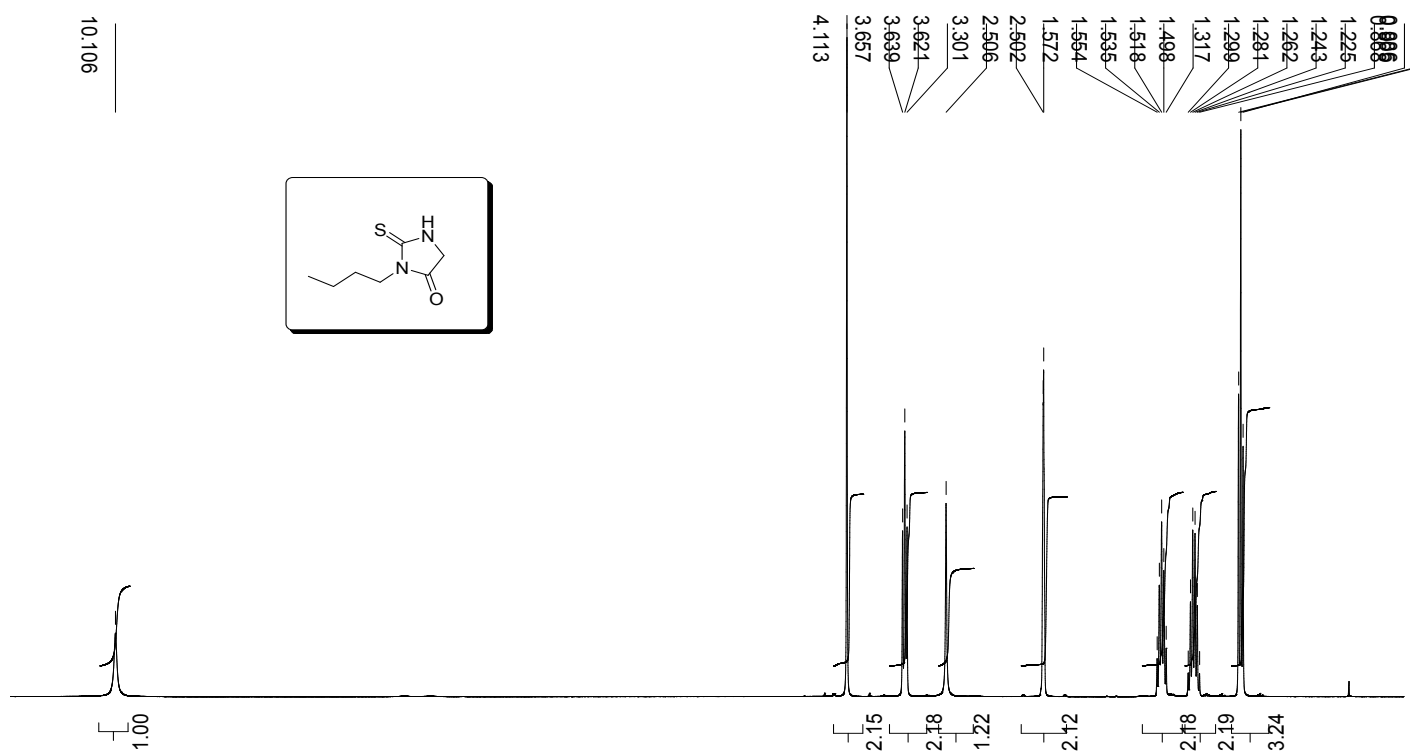
Dans ce travail, nous avons réalisé une mise au point sur les méthodes de synthèse de ces dérivés par différentes méthodes et conditions opératoires : méthodes sous reflux, microonde, milieux basique et ont été caractériser par le site en utilisant du techniques spectroscopiques telles que : RMN, IR, DRX et point de fusion.....

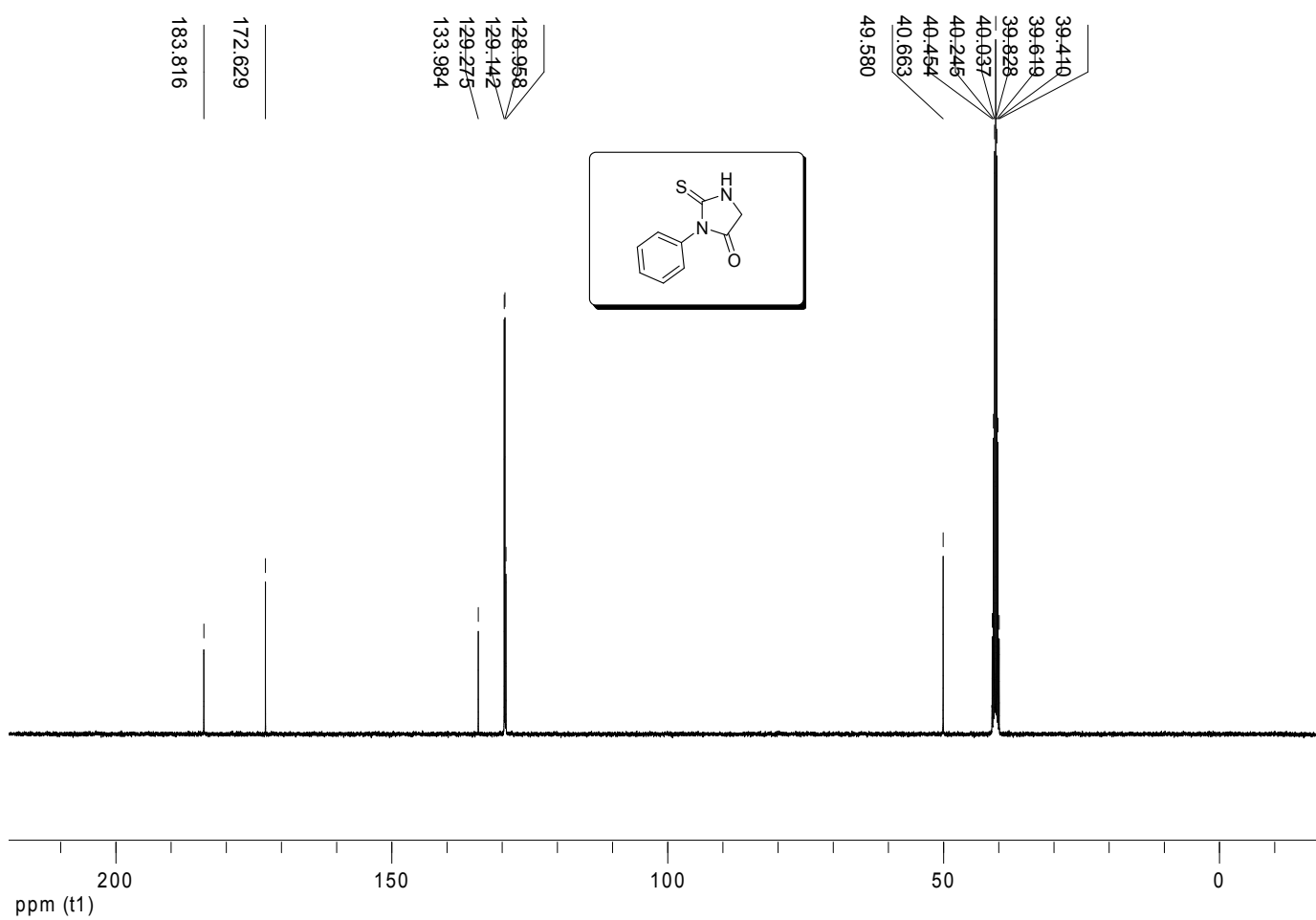
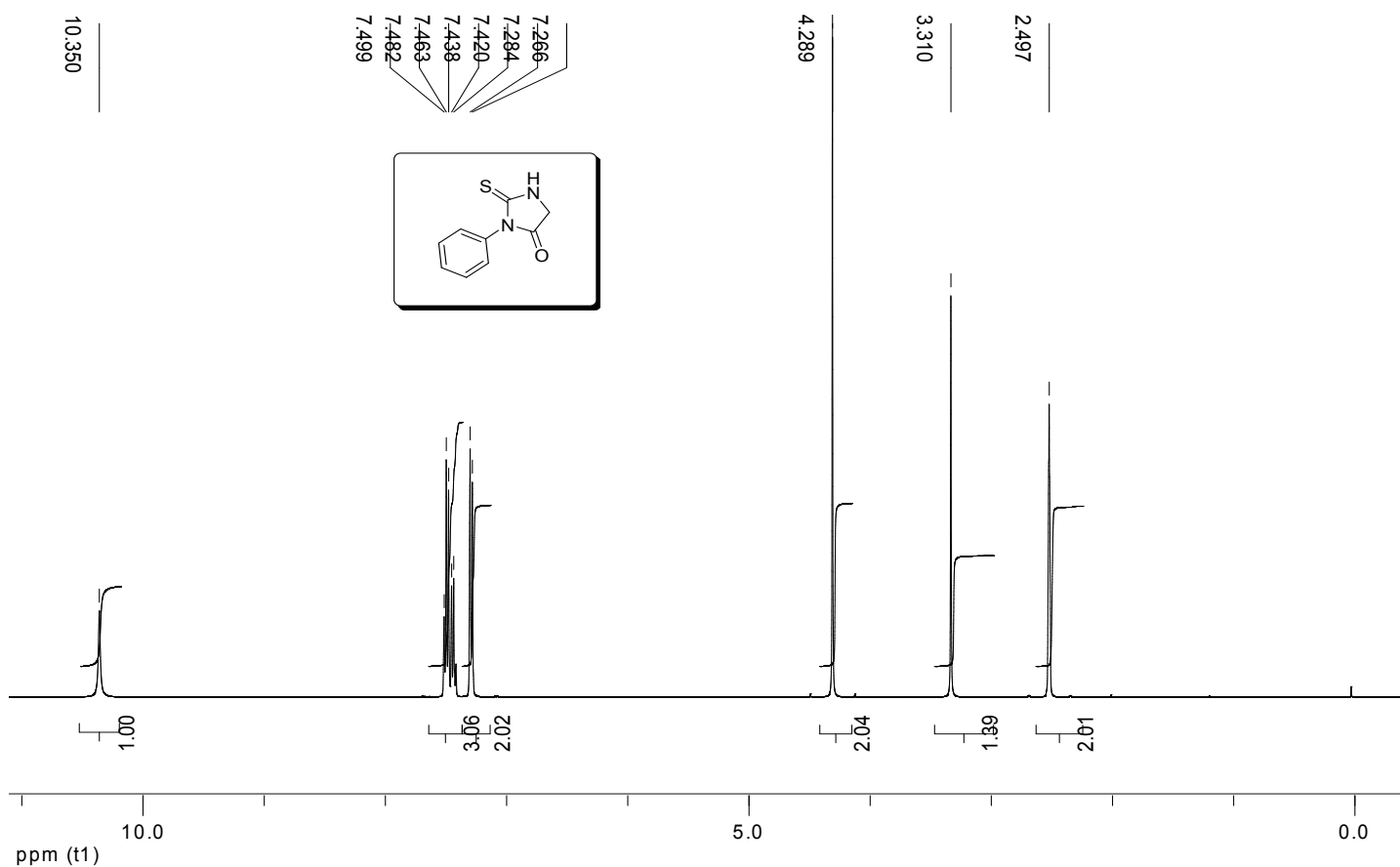
Les dérivés de l'imidazolidin-4-one peuvent être préparés avec de nombreuses possibilités de variations autour du cycle principal.

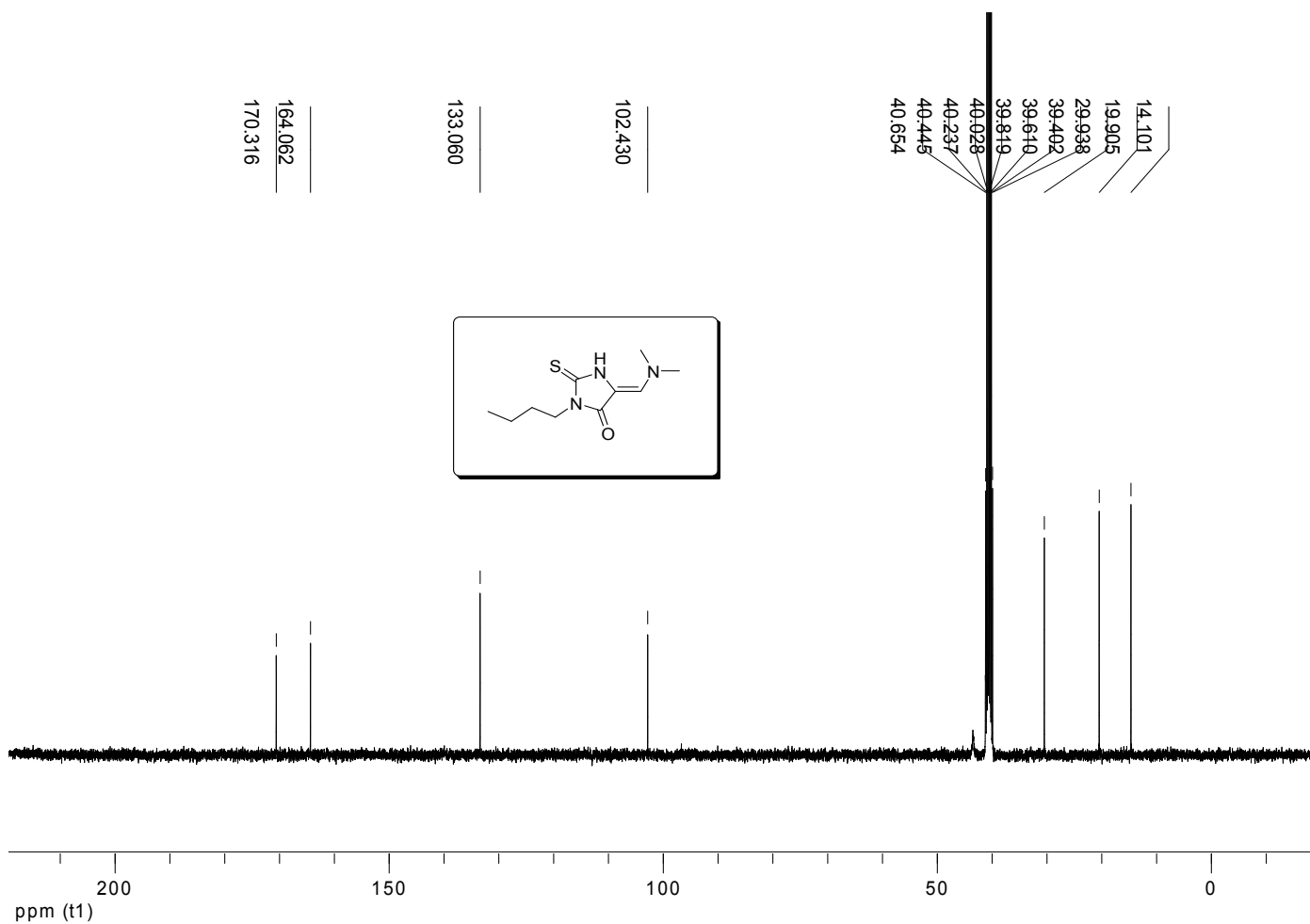
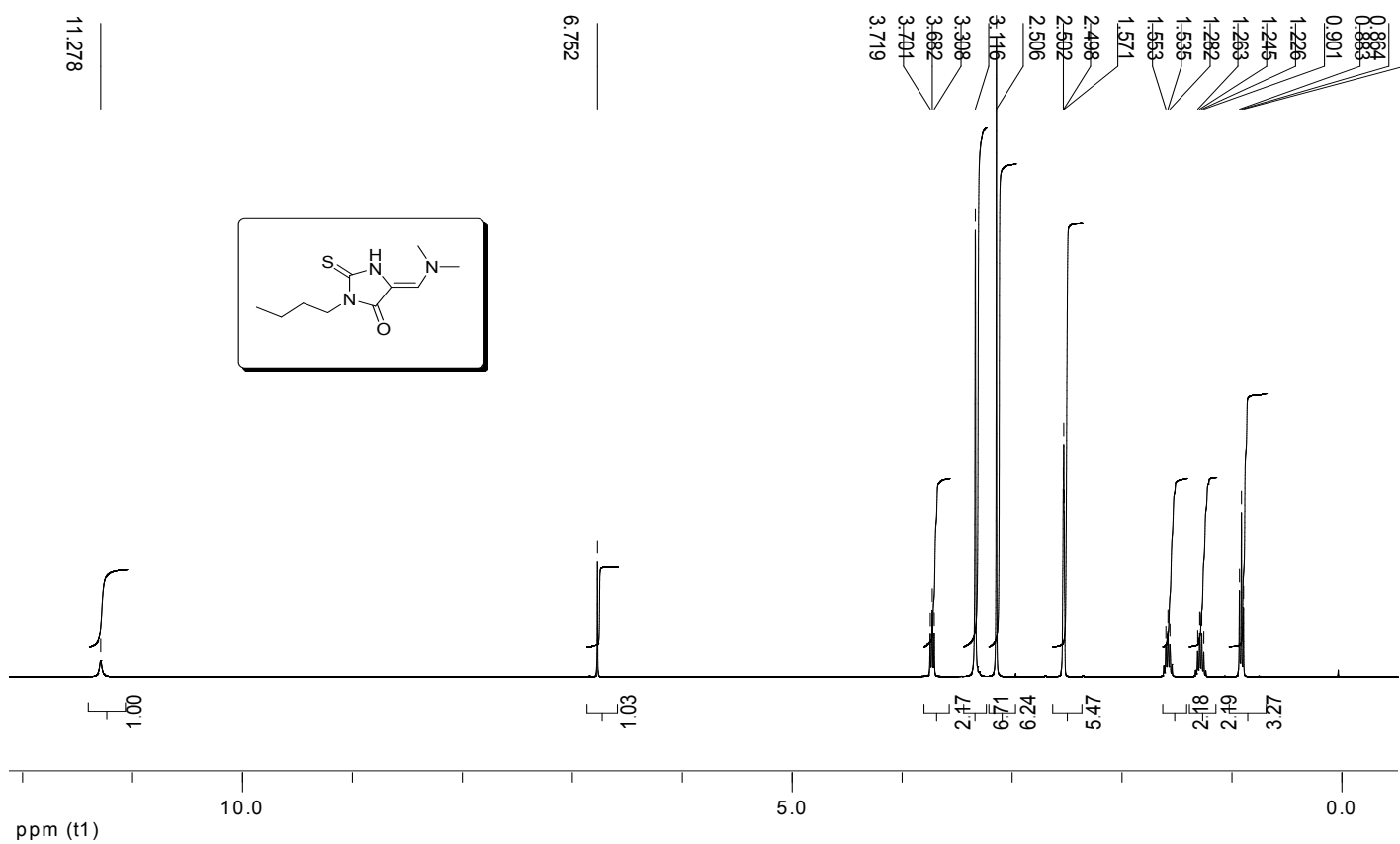


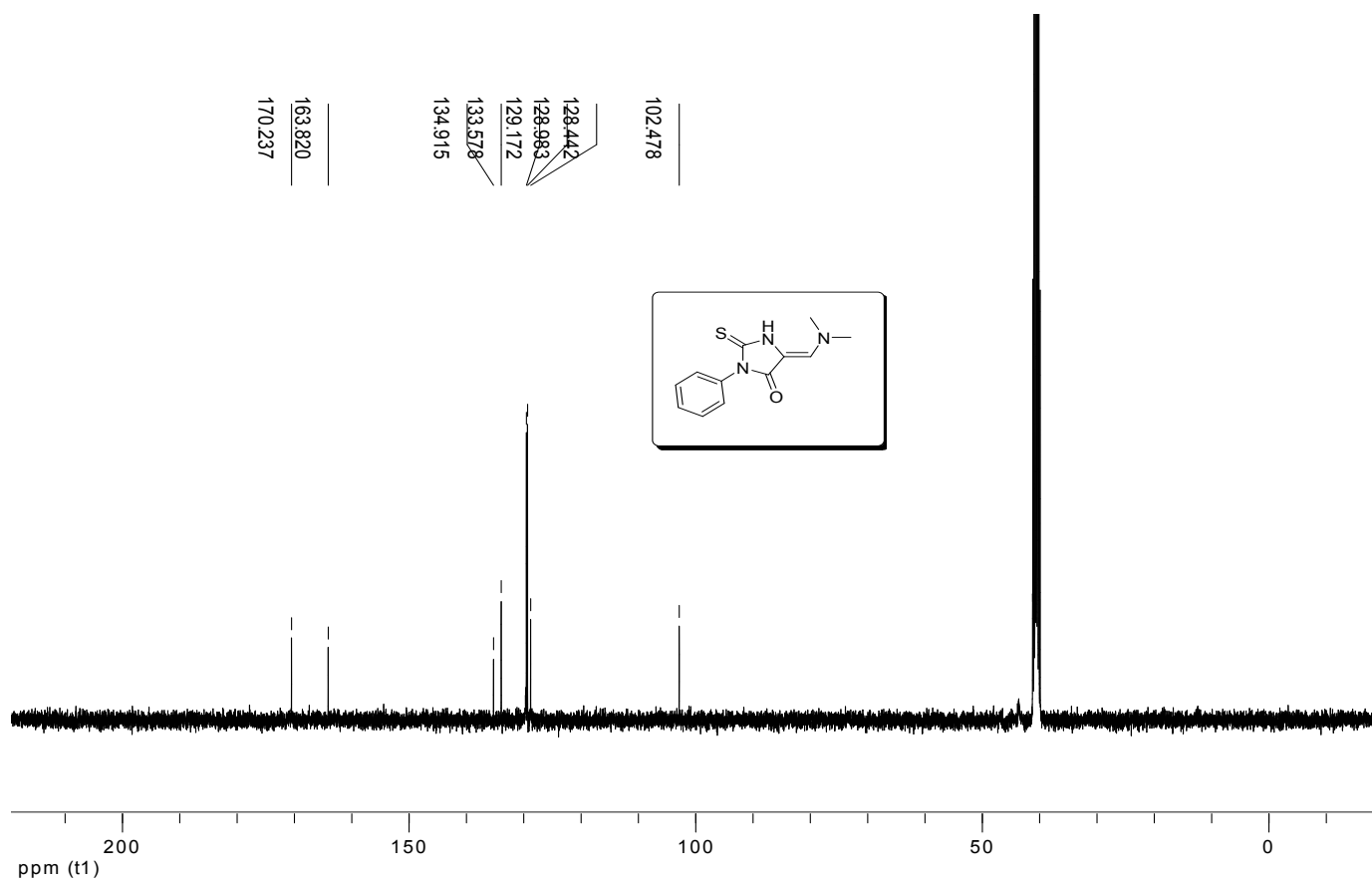
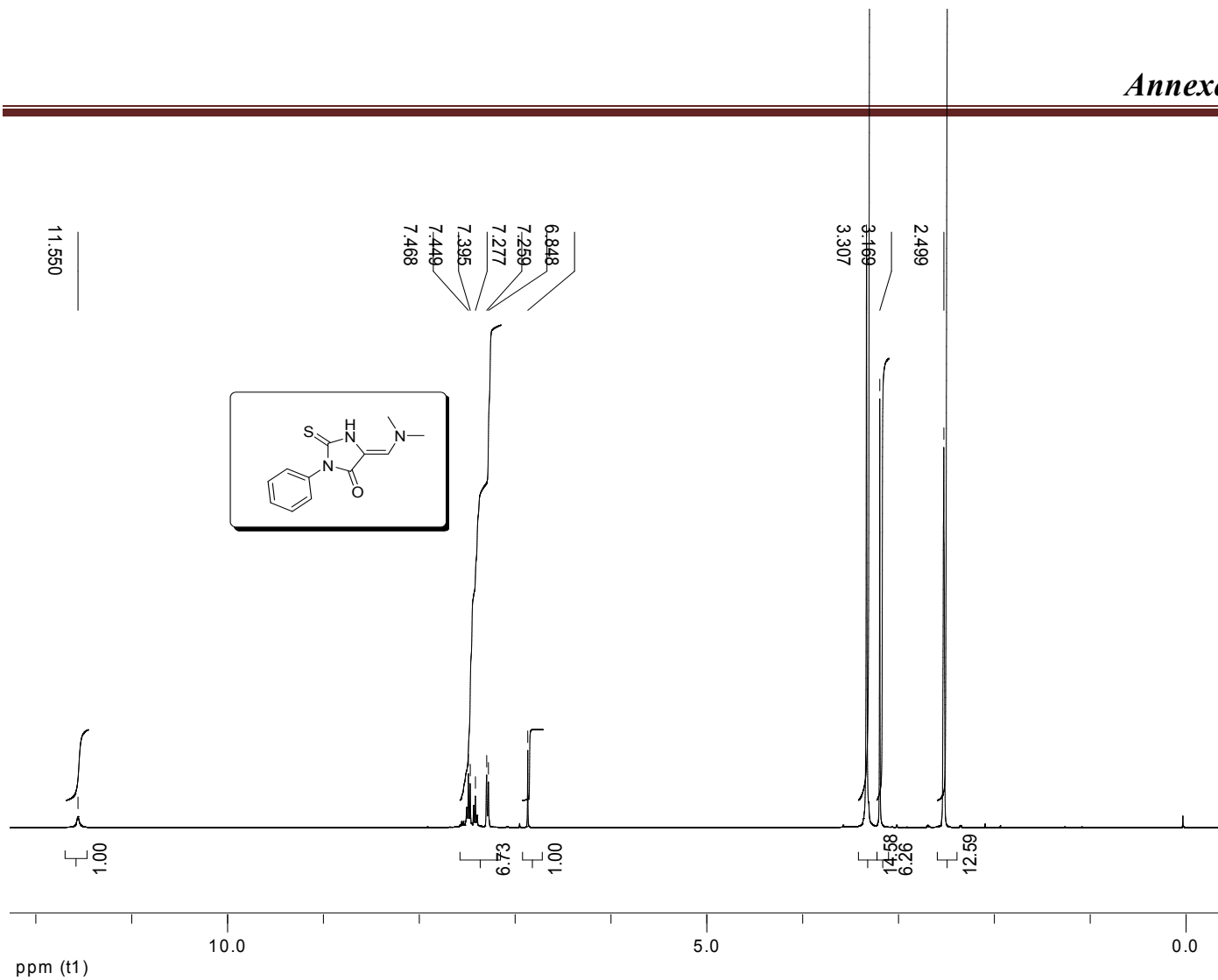
Les Spectres

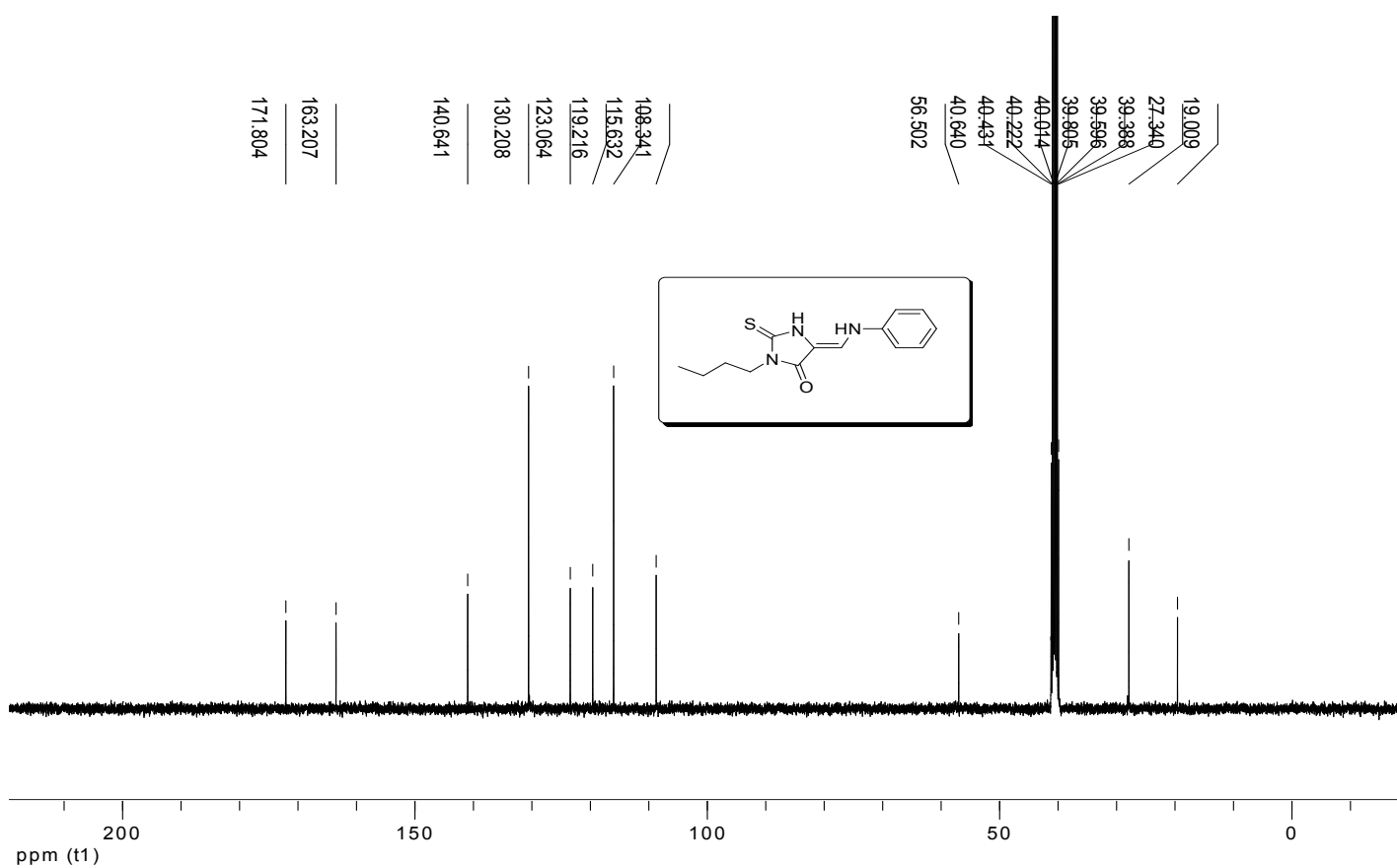
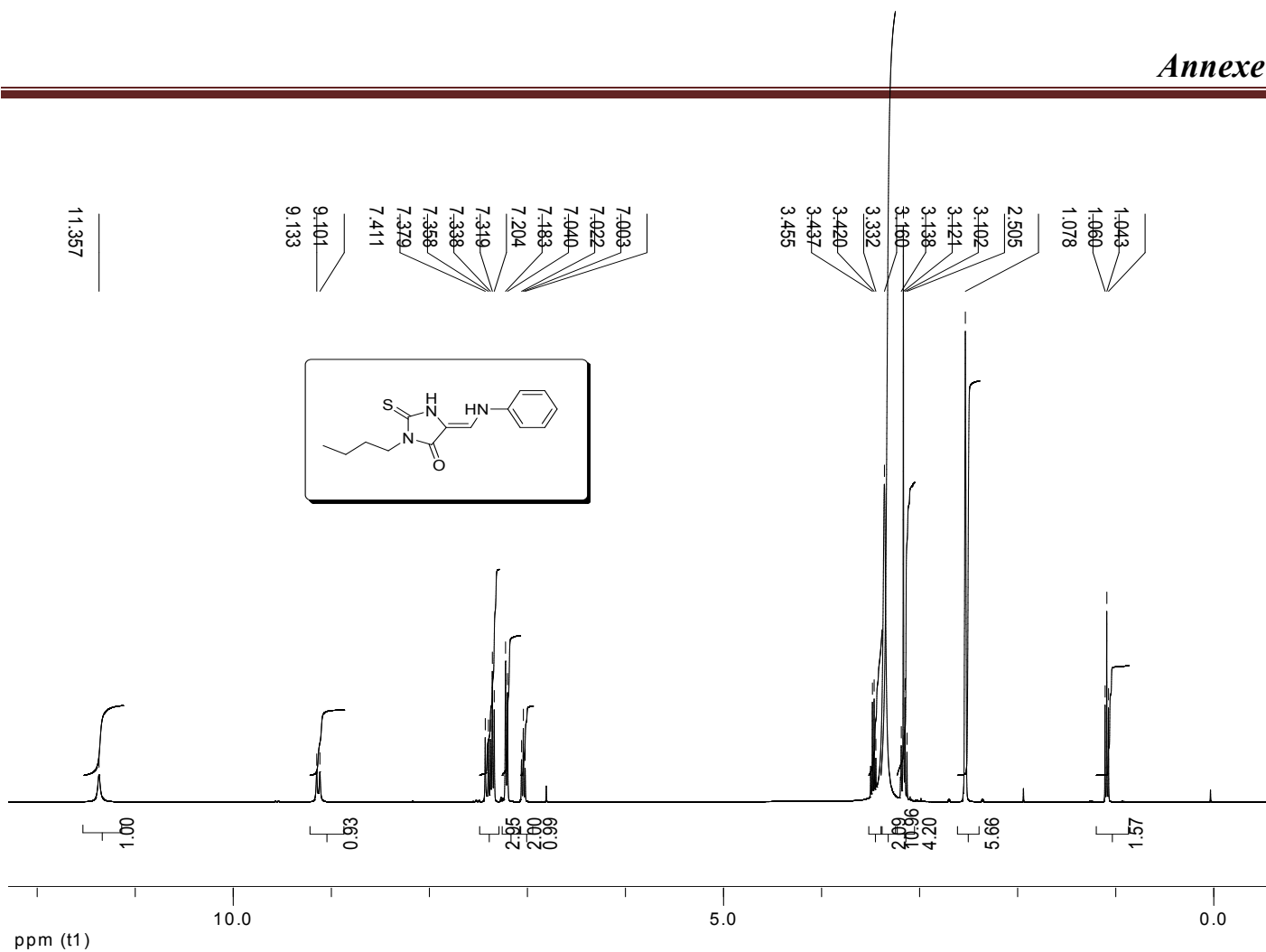
RMN

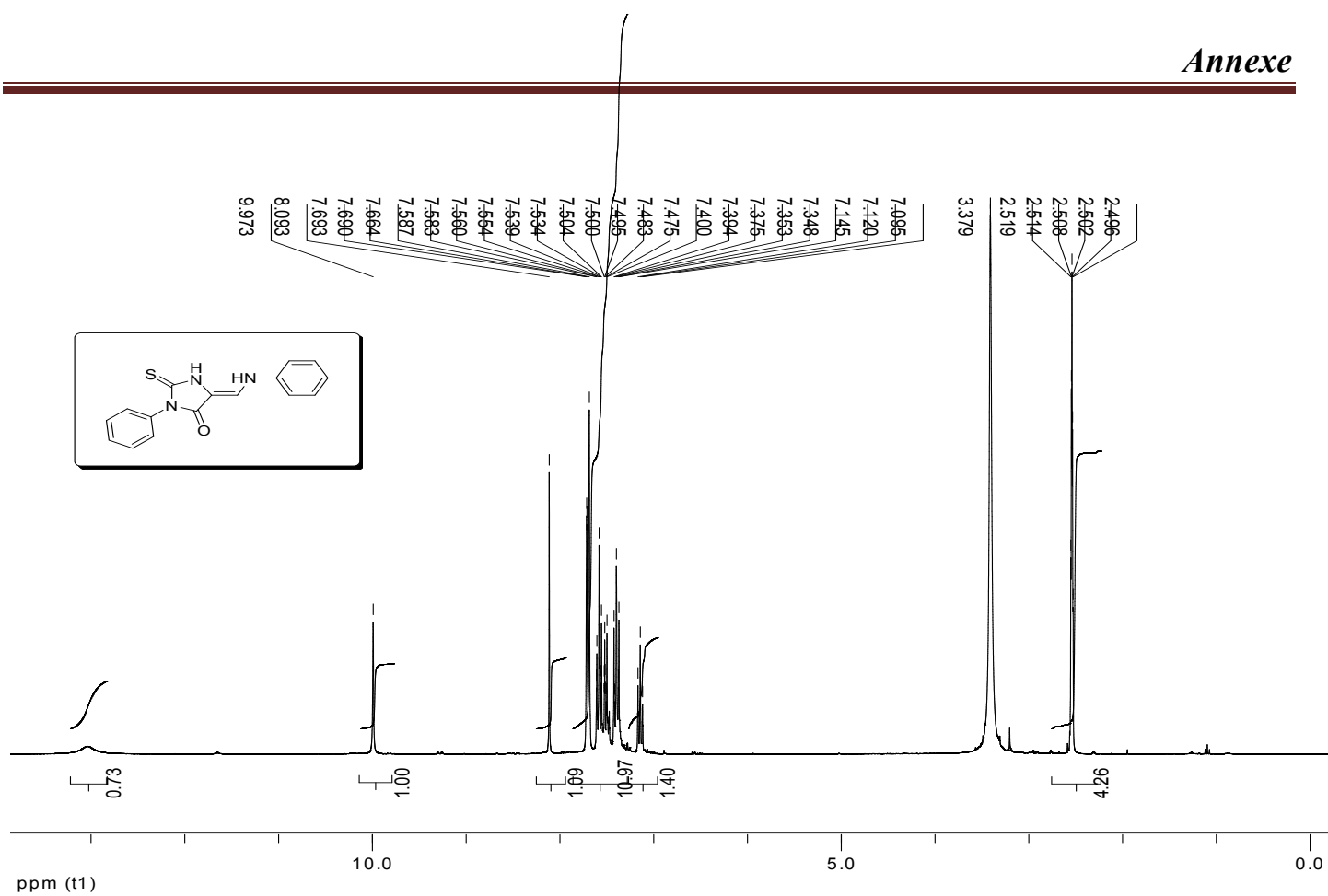






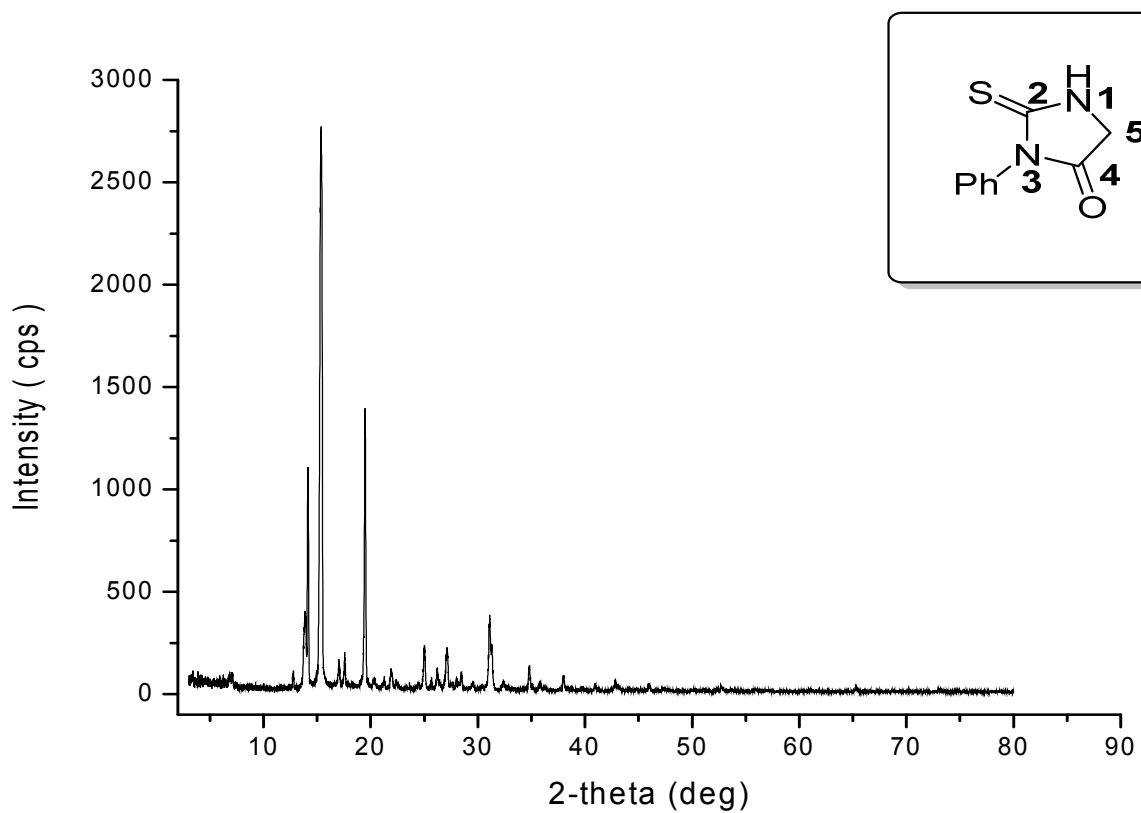
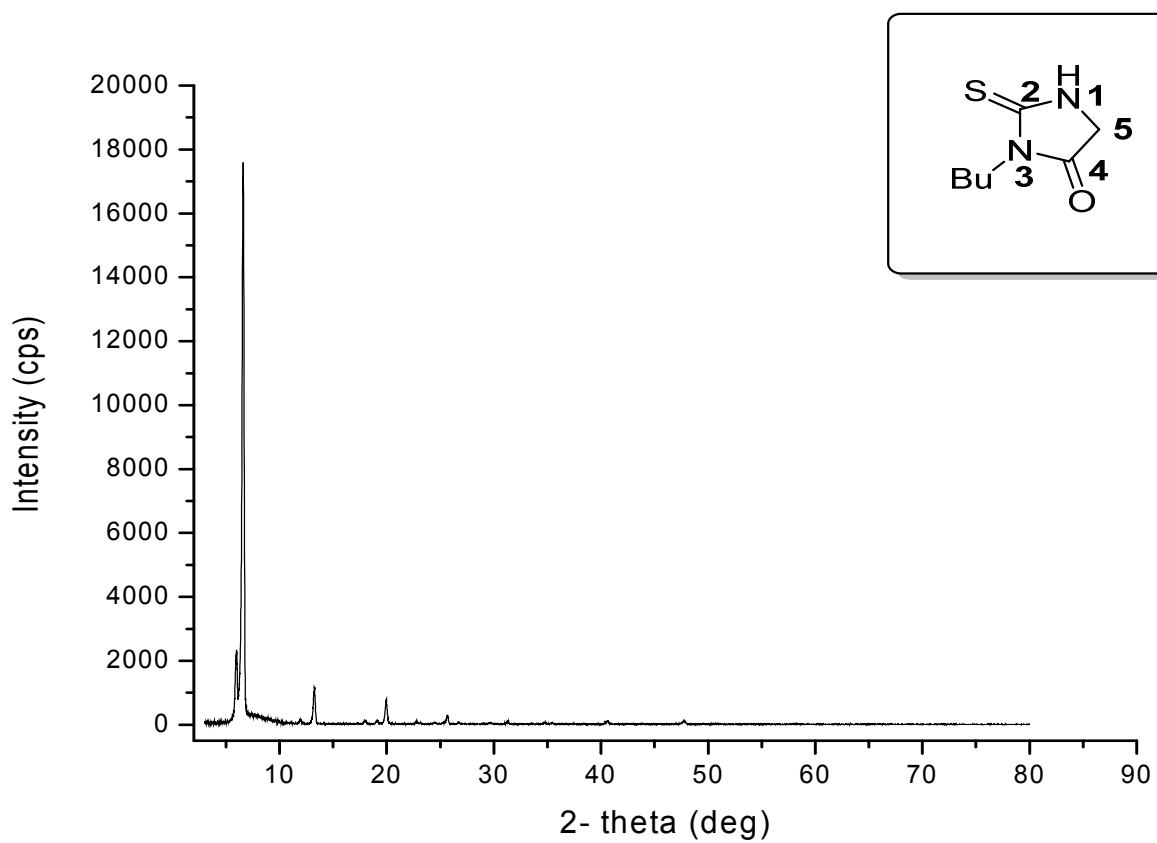


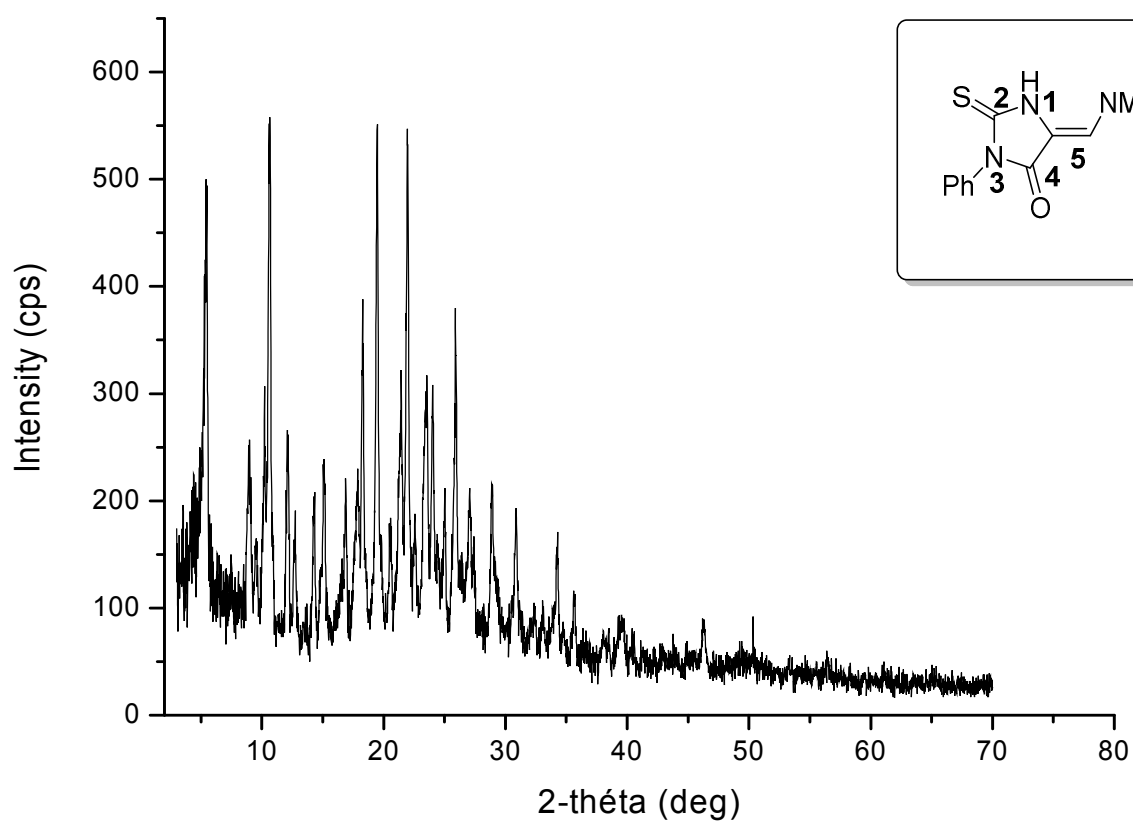
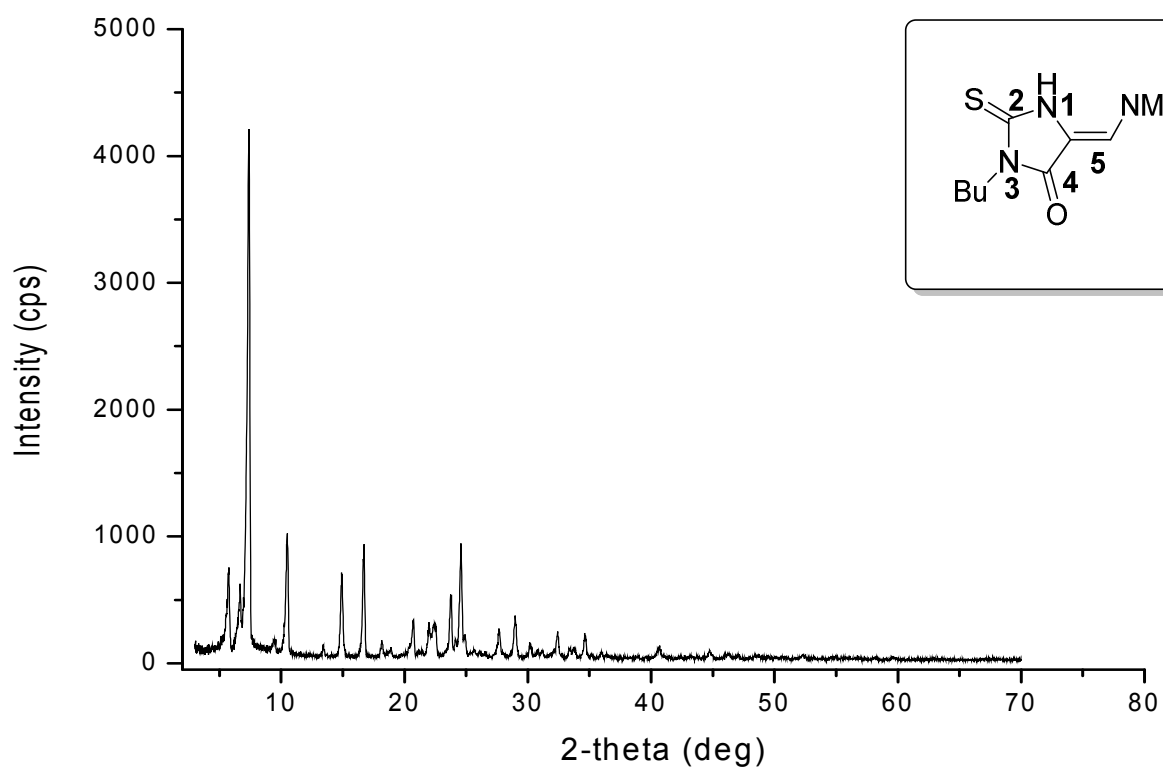




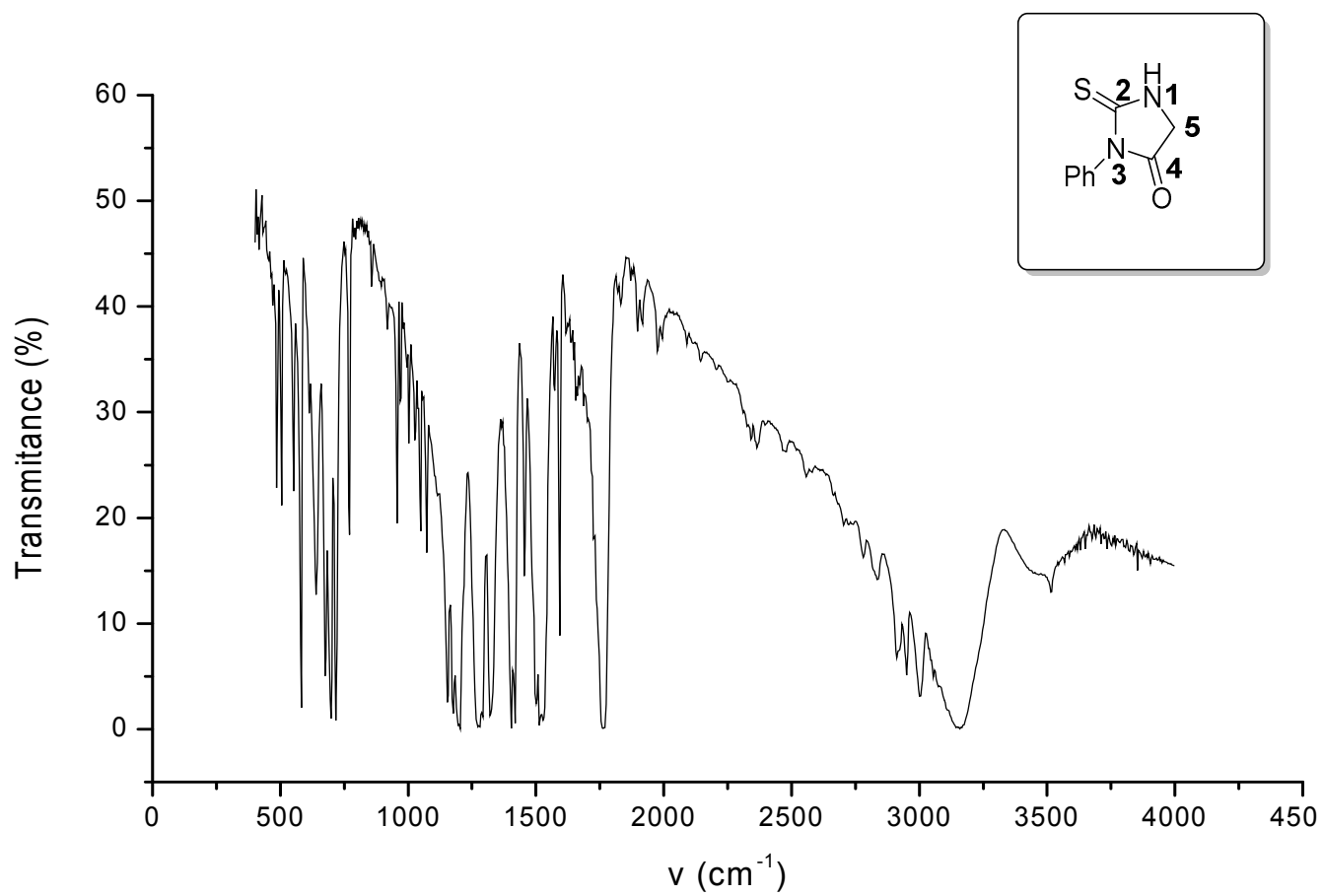
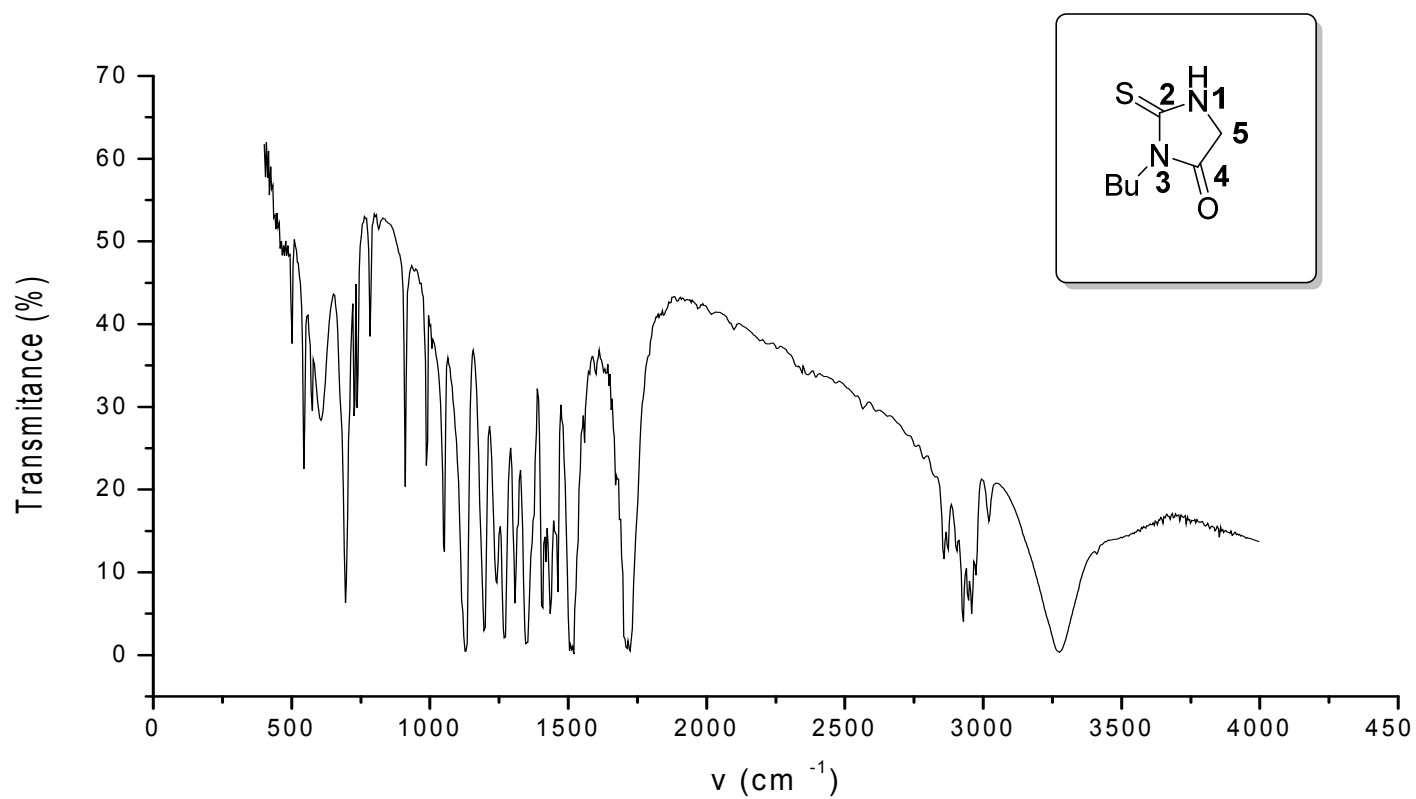
Les Spectres

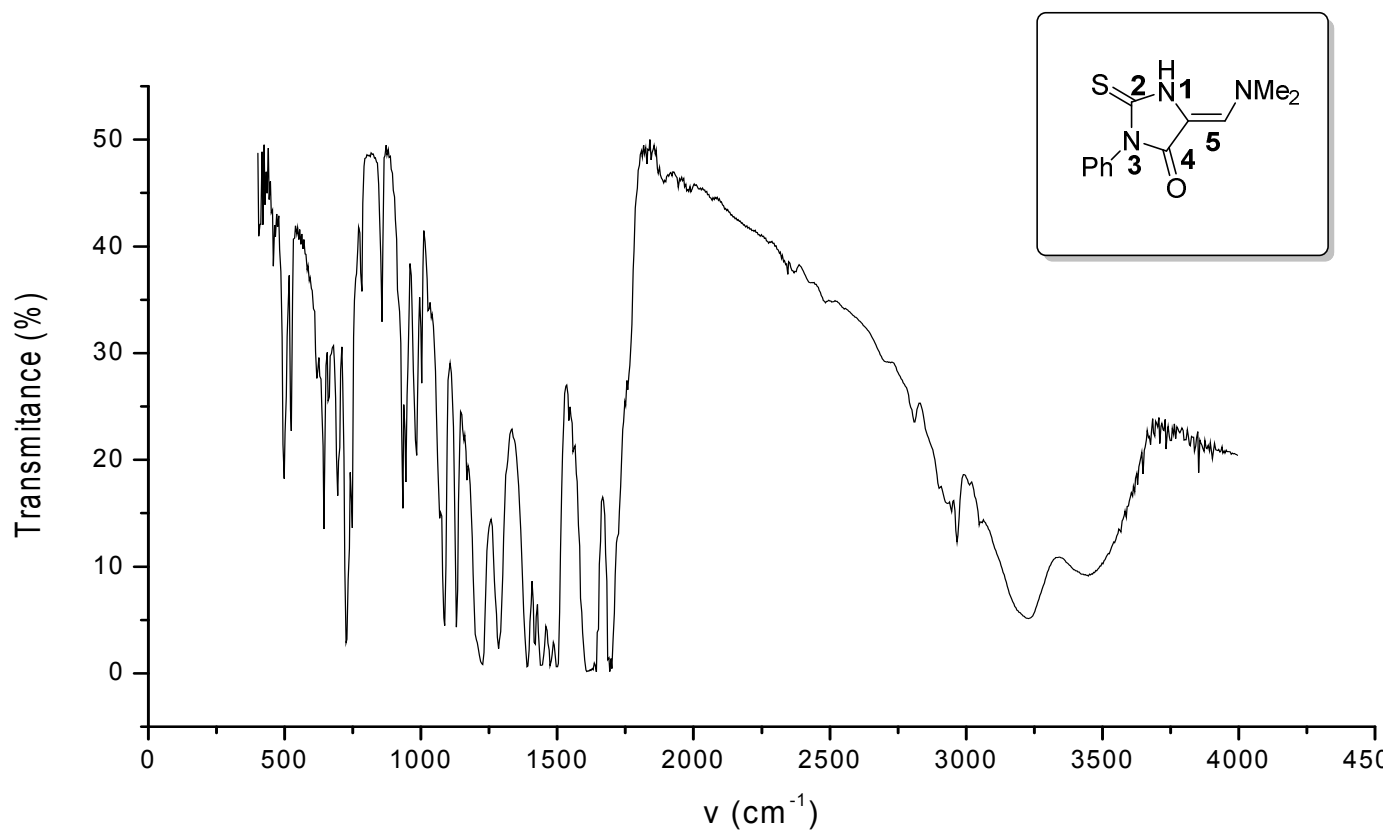
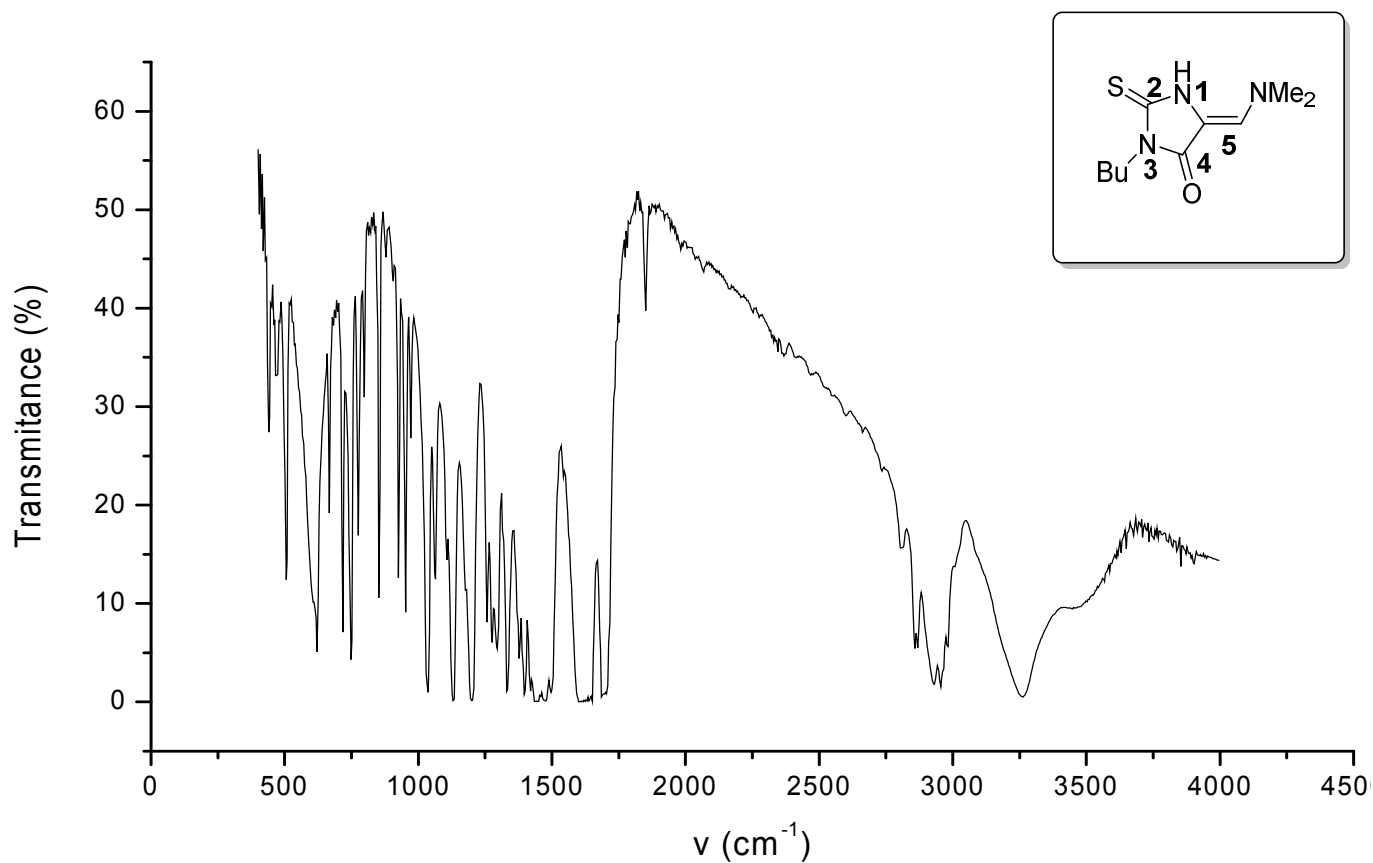
DRX





Les Spectres Infrarouge





Résumé : les produits naturels marins sont devenus une source importante d'inspiration des chimistes pour la synthèse de molécules à visée thérapeutique. Par exemple, plusieurs alcaloïdes extraits d'organismes marins présentent le même motif 5-arylidene imidazolin-4-one: la Leucettamine B, les Polyandrocarpamines A et B et l'Aplysinopsine .

Les dérivés hétérocycliques de l'imidazolidin-4-one représentent une cible clé en science de la vie. Leurs propriétés thérapeutiques nous poussent donc à développer de nouvelles voies de synthèse permettant de moduler les substituant du motif et ainsi offrir de nouvelles possibilités pour améliorer encore leur activité.

Mots clés : Imidazolidin-4-ones. Analogues de la leucettamine B.

Abstract: marine natural products have become an important source of inspiration for chemists for the synthesis of molecules for therapeutic purposes. For example, several alkaloids extracted from marine organisms have the same 5-arylidene imidazolin-4-one motif: Leucettamine B , Polyandrocarpamine A and B and Aplysinopsin.

The heterocyclic derivatives of imidazolidin-4-one represent a key target in the science of life. Their therapeutic properties therefore push us to develop new synthetic ways to modulate the substituent of the pattern and thus offer new possibilities to further improve their activity.

Key words: Imidazolidin-4-ones. Analogues of leucettamine B.

المركبات الطبيعية البحرية أصبحت مصدر إلهام مهم للكيميائيين لتطوير جزيئات جديدة لأغراض علاجية. على سبيل المثال، العديد من القلويدات المستخلصة من الكائنات البحرية تمتلك نفس النمط 5-أريليدين إيميدازولين-4-ون: اللعكتامين ب، البولياندركاربامين أ و ب، والأبليسينوبسين.
:4- 5 إيميدازولين-4-ون مشتقاتها الهeterocyclic تمثل هدف رئيسي في علم الحياة. خصائصها العلاجية تدفعنا لتطوير طرق تركيبية جديدة لتعديل البنية الجزيئية وبالتالي توفير إمكانيات جديدة لتحسين فعاليتها.

المركبات الطبيعية البحرية أصبحت مصدر إلهام مهم للكيميائيين لتطوير جزيئات جديدة لأغراض علاجية. على سبيل المثال، العديد من القلويدات المستخلصة من الكائنات البحرية تمتلك نفس النمط 5-أريليدين إيميدازولين-4-ون: اللعكتامين ب، البولياندركاربامين أ و ب، والأبليسينوبسين.

اميدازلودين-4-اون - نظائر اللوسيتامين ب. : [المركبات الطبيعية البحرية](#)