



Centre d'Études Doctorales : Sciences et Techniques
Formation Doctorale : Ressources Naturelles, Environnement et Santé (RNES)

THÈSE

Présentée par

EL AJLAOUI RAHHAL

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR

Spécialité : Chimie organique

Option : Chimie organique appliquée

**Ylures 5-oxo-1,2-pyrazolidiniums: précurseurs de synthèse
de divers systèmes hétérocycliques à visées
thérapeutiques**

Soutenue le **30/12/2017** à 9h devant la commission d'examen composée de :

Président	: Pr. M. Akssira	PES	FST - Mohammadia
Rapporteurs	: Pr. Y. Kandri Rodi	PES	FST - Fez
	Pr. A. Hannioui	PES	FST - Béni Mellal
	Pr. M. Khouili	PES	FST - Béni Mellal
Examineurs	: Pr A. Medaghri-Alaoui	PES	FST - Béni Mellal
	Pr M. Chigr	PES	FST - Béni Mellal
Directeur de thèse	: Pr E.M.RAKIB	PES	FST - Béni Mellal

- **Nom et prénom de l'auteur** : Rahhal El Ajlaoui
- **Intitulé du travail** : *Ylures 5-oxo-1,2-pyrazolidiniums : précurseurs de synthèse de divers systèmes hétérocycliques à visée thérapeutiques.*

- **Directeur de thèse** :

- **Nom et prénom** : RAKIB EL MOSTAPHA.
- **Grade** : Professeur d'Enseignement Supérieur grade C

-**Laboratoire et Institution** : Laboratoire de Chimie Organique et Analytique, Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane, B.P. 523, Béni-Mellal, Maroc

-**Lieux de réalisation des travaux (laboratoires, institution,...)** :

Laboratoire de Chimie Organique et Analytique, Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane, B.P. 523, Béni-Mellal, Maroc

- **Laboratoires avec lesquels il y a eu collaboration pour ce travail** :

IRCCS, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino–IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, U.O.C. Bioterapia, L.go R. Benzi 10, 16132 Genova, Italy

- **Période de réalisation du travail de thèse** : Janvier 2012-13 Juillet 2017

Ce travail a fait l'objet de sept **(07) publications** et quatorze **(14) communications** de renommé internationale.

A-Liste des publications :

1. **Rahhal El Ajlaoui**, * Ouafa Amiri, Souad Mojahidi, Lahcen El Ammari, Mohamed Saadi, El Mostapha Rakib "unexpected Synthesis of Novel 3-allyl-5-(arylidene)-2-thioxo-thiazolidin-4-ones From Reactions of 3-Allylrhodanine with 2-arylidene-4-methyl-5-oxopyrazolidinium ylides" *Synthetic Communications Journal*. 45: 2035–2042, 2015.
2. **R. El Ajlaoui**, E. M. Rakib, S. Mojahidi, M. Saadi and L. El Ammari "Crystal structure of (E)-3-allyl-2-sulfanylidene-5-[(thiophen-2-yl)methylidene]thiazolidin-4-one" *Acta Cryst. (2015)*. E71, o433–o434
3. **R. El Ajlaoui**, * E. M. Rakib, S. Mojahidi, M. Saadi and L. El Ammari "Crystal structure of (Z)-3-Allyl-5-(3-methoxybenzylidene)-2-sulfanylidene-1,3-thiazolidin-4-one" *IUCrData (2016)*. 1, x160052
4. **R. El Ajlaoui**, E. M. Rakib, Mohammed Chigr, M. Saadi and L. El Ammari "Crystal structure of Z)-3-allyl-5-(4-methylbenzylidene)-2-sulfanylidene-1,3-thiazolidin-4-one" *Acta Cryst. (2015)*. E71, o906–o907

5. **R. El Ajlaoui**, E. M. Rakib, S. Mojahidi, M. Saadi and L. El Ammari “Crystal structure of (Z)-3-allyl-5-(4-chlorobenzylidene)-2-sulfanylidene-1,3-thiazolidin-4-one” *Acta Cryst.* (2015). *E71*, o1012
6. **R. El Ajlaoui**, E. M. Rakib, Issam Forsal, M. Saadi and L. El Ammari “Crystal structure of (Z)-3-allyl-5-(3-bromobenzylidene)-2-sulfanylidene-1,3-thiazolidin-4-one” *Acta Cryst.* (2015). *E71*, o1010–o1011
7. **R. El Ajlaoui**, N. Belkhouya, E.M Rakib, S. Mojahidi, M. Saadi and L. El Ammari “ Crystal structure of (Z)-3-Allyl-5-(4-fluorobenzylidene)-2-sulfanylidenethiazolidin-4-one ” *IUCrData* (2016). *1*, x161236

B- Liste des communications :

- 1- Participation au 3^{ème} Workshop International** Mai 12, 2017
Beni Mellal – Maroc
- **Thématiques :** Chimie Moléculaire, Plantes et Hémisynthèse
 - Communication Orale
- 2- Participation à la 7^{ème} Edition du JDoc SVS** Mars 16 – 19, 2016
Rabat – Maroc
- **Thématiques :** Recherche Biomédicale et médecine du futur
 - Communication Orale
- 3- Participation à la 5^{ème} Edition du SMSOC** Mars 10 – 12, 2016
Casablanca – Maroc
- **Thématiques :** Le développement de nouvelles stratégies de synthèse, les réactions catalytiques et la conception de nouvelles entités moléculaires
 - Communication Orale
- 4- Participation à la première Edition du CISPHARM** Février 25 – 26, 2016
Béni Mellal – Maroc
- **Thématiques :** Echange des réflexions entre Pharmaciens et Chercheurs
 - Communication Orale
- 5- Participation à la 1^{ère} Edition du JDoc RSI&D** Juin 10 – 11, 2014
Béni Mellal – Maroc
- **Thématiques :**
 - Communication Orale
- 6-Participation à la 27^{ème} édition du ECHC** Juillet 3 – 6, 2016
Amsterdam – Netherlands
- **Thématiques :** Chemical Biology and Medicinal Chemistry
 - Communication par Affiche
- 7-Participation à la 5^{ème} Edition du SMSOC** Mars 10 – 12, 2016
Casa Blanca – Maroc

- **Thématiques** : Le développement de nouvelles stratégies de synthèse, les réactions catalytiques et la conception de nouvelles entités moléculaires
- Communication par Affiche

8-Participation à la 6^{ème} édition du RICQM6

Avril 21 – 23, 2016

Beni Mellal – Maroc

- **Thématiques** : Synthèse, réactivité, et application des composés hétérocycliques d'intérêt dans les domaines de la chimie médicinale, des nouveaux matériaux, des nanotechnologies et des biotechnologies
- Communication par Affiche

9- Participation à la 6^{ème} Edition du JSCED SVS

Mars 04 – 07, 2015

Rabat – Maroc

- **Thématiques** : Femme et Recherche
- Communication par Affiche

10- Participation à la 8^{ème} édition du TRAMECH

Novembre 11 – 15, 2015

Antalya – Turquie

- **Thématiques** : Echanges sur les dernières innovations en chimie hétérocyclique
- Communication par Affiche

11- Participation à la 7^{ème} édition du TRAMECH

Novembre 27 – 30, 2013

Rabat – Maroc

- **Thématiques** : Synthèse, réactivité, et application des composés hétérocycliques d'intérêt dans les domaines de la chimie médicinale, des nouveaux matériaux, des nanotechnologies et des biotechnologies
- Communication par Affiche

12- Participation à la 1^{ère} Edition Internationale de chimie médicinale

Mai 24– 25, 2012

Beni Mellal – Maroc

- **Thématiques** : Réunion et Echange autour de nouveaux axes de recherche en chimie pharmaceutique entre les pharmaciens, chimistes organiciens et médicinaux, biologistes, pharmaco-chimistes et médecins.
- Communication par Affiche

13- Participation à la 4^{ème} Edition du SMSOC

Septembre 20 – 22, 2012

Almeria – Spain

- **Thématiques** : Le développement de nouvelles stratégies de synthèse, les réactions catalytiques et la conception de nouvelles entités moléculaires.
- Communication par Affiche

Avant-propos

La chimie des hétérocycles a connu au cours de ces dernières décennies un essor considérable qui s'est traduit par un nombre impressionnant de composés contenant dans leur structure au moins un hétérocycle. En effet, sur les 65 millions de composés chimiques, plus des deux tiers contiennent un système hétérocyclique. Les hétérocycles sont importants, non seulement en raison de leur abondance et de leur extraordinaire diversité, mais surtout en raison de leur utilité aussi bien dans le domaine biologique, médicinal et thérapeutique (vitamines, hormones, antibiotiques, etc), que dans le secteur industriel et technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants, pesticides, herbicides, etc).¹

Notre laboratoire, « *Laboratoire de chimie organique et analytique* » (LCOA), a développé depuis quelques années un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique potentielle contenant comme sous-structure un noyau hétérocyclique, et dont certains dérivés ont montré une activité antibactérienne remarquable. Dans le cadre du développement de la chimie des hétérocycles, et particulièrement celui des biomolécules, notre laboratoire de recherche a récemment développé un nouveau axe de recherche réservé exclusivement à la synthèse et à l'évaluation de l'activité biologique de dérivés polycycliques originaux comportant au moins un hétérocycle, notre sujet de recherche s'inscrit dans le prolongement de ces travaux.

En effet, l'isatine, le pyrazole, l'allylrhodanine et la pyridazin-3-one et leurs dérivés représentent une classe importante dans la famille des hétérocycles puisqu'on retrouve ces molécules de structures particulières dans la plupart des composés dotés des activités biologiques potentielles. Ces noyaux entrent dans une large gamme de produits synthétiques à efficacité démontrée. Nous avons acquis un certain savoir-faire dans le domaine, qui s'est traduit par la synthèse de bon nombre de nouveaux dérivés hétérocycliques, dont certains sels ont montré des activités antibactériennes et anticancéreuses remarquables.

¹ (a) Montalban, A. G. "*Heterocycles in Natural Product Synthesis*"; Eds.; Wiley-VCH: New York, **2011**, pp. **299-339**; (b) Lednicer, D. "*The Organic Chemistry of Drug Synthesis*"; Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**, Vol. **7**. pp. **84-216**; (c) Eicher, T.; Hauptmann, S. "*The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications*"; 2nd ed. Eds.; Wiley-VCH Verlag: Germany, **2003**.

Le travail présenté au cours de cette thèse a pour objectif principal la préparation, l'identification structurale et l'évaluation biologique de molécules de structures originales à visée thérapeutiques potentielles. Ces nouveaux matériaux seront mis à disposition des biologistes et autres toxicologues pour faire l'objet d'évaluations.

Deux thèmes seront explorés :

- Le premier concerne la synthèse d'une nouvelle série d'azométhines imines cycliques (*Ylures 5-oxo-1,2-pyrazolidiniums*).
- On se propose, à travers le second thème de procéder à la synthèse de nouveaux composés polycycliques hybrides comportant des hétérocycles comme structure de base, puis d'en évaluer l'activité biologique.

Remerciements

Ce travail a été effectué au sein du Laboratoire de Chimie Organique et Analytique de la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane de Béni-Mellal sous la direction du Professeur **El Mostapha RAKIB**.

J'adresse mes premiers remerciements à mon directeur de thèse, Monsieur **El Mostapha RAKIB**, directeur du Laboratoire de Chimie Organique et Analytique à la Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal et vice-président de l'Université Sultan Moulay Slimane de Béni-Mellal, Pour son encadrement exemplaire, ses conseils avisés et pour la confiance qu'il m'a témoignée tout au long de cette palpitante aventure académique. Pour ses brillantes idées et pour son étonnante disponibilité ! Je souhaite à tous les futurs doctorants d'avoir un encadrant de cette envergure ! Ces quelques lignes sont peu de choses par rapport à tout ce qu'il m'a apporté.

Mes vifs remerciements vont à l'endroit du professeur **B. MERNARI** Président de l'Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal et au professeur **A. ZEGHAL** Doyen de la Faculté des Sciences et Techniques, pour leur soutien à la recherche scientifique au sein des différentes structures de l'Université Sultan Moulay Slimane.

J'adresse mes vifs remerciements au professeur **M. Akssira**, d'avoir accepté de me faire l'honneur d'évaluer ce travail et présider le jury.

Mes plus vifs remerciements s'adressent à Messieurs **Y. Kandri Rodi**, **A. Hannioui** et **M. Khouili** qui en tant que rapporteurs ont accepté d'évaluer mon travail de thèse et ont consacré un temps précieux à l'étude de ce manuscrit.

Je remercie également les membres du Laboratoire de Chimie Organique et Analytique à la Faculté des Sciences et Techniques Béni-Mellal, plus particulièrement le Professeur **A. ALAOUI Medaghri** et le Professeur **M. Chigr** pour leur soutien, leur conseil et leur aide au cours de ces dernières années et pour l'honneur qu'ils m'ont fait pour examiner ce travail de thèse et de participer au jury.

Mes remerciements sont adressés aux membres du Centre National de la Recherche Scientifique et Technique à Rabat, pour la réalisation des analyses spectroscopiques RMN, RX, IR et Analyse élémentaire.

Mes remerciements vont également au Professeur **L. El Ammari** de la Faculté des Sciences de Rabat, qui m'a permis de confirmer certaines structures par radiocristallographie.

Remerciements

J'exprime également mes remerciements à mes collègues de laboratoire qui participent au bon fonctionnement de notre laboratoire, avec lesquels il est possible d'échanger conseils et informations.

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

Enfin, je dois souligner le fait que cette thèse n'aurait pas vu le jour sans le soutien moral et financier de mes parents pendant toutes ces années d'études. Je ne pourrai jamais les remercier assez mais j'espère les rendre éternellement fiers de moi.

« Cesser d'apprendre c'est commencer à vieillir. »

Socrate

NOTE PRELIMINAIRE

Dans le but d'alléger la lecture de ce manuscrit, certains composés ou appareillage ne seront pas désignés par leurs noms chimiques systématiques ou complets mais uniquement par leurs formules ou abréviations.

A	Ar	: Aromatique
	AcOH	: Acide acétique
C	CCM	: Chromatographie sur couche mince
	CDCl ₃	: Chloroforme deutérié
	Coll.	: Collaborateurs
D	δ	: Déplacement chimique
	DMF	: Diméthylformamide
	DMAD	: Diméthyl Acétylène dicarboxylate
	DMSO	: Diméthylsulfoxyde
	DMSO-d ₆	: Diméthylsulfoxyde deutérié
	d	: Doublet
	dd	: Doublet de doublet
E	EtOH	: Ethanol
	Et	: Ethyle
G	g	: Gramme
H	HCl	: Acide Chlorhydrique
	h	: Heure
	IR	: Infra-rouge
I		
	IC ₅₀	: Concentration inhibitrice de 50 % de la prolifération
M	Me	Méthyle
	m	: Multiplet
	mg	: Milligramme
	min	: Minute
	mmol	: Millimole
	MM	: Masse molaire
	MTT	

P	PF	: Point de fusion
	Ph	: Phényle
	ppm	: Partie par million
Q	q	: quadruplet
R	Rdt	: Rendement
	RX	: Rayons X
	RMN	: Résonance magnétique nucléaire
S	s	: Singulet
T	THF	: Tétrahydrofurane
	t	: triplet
	TFA	: Acide Trifluoro-Acétique
U	UV	: Ultraviolet

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	14
------------------------------	-----------

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE CONCERNANT LES DIPOLES : YLURES 5-OXO-1,2-PYRAZOLIDINIUMS	18
---	-----------

I/ INTRODUCTION	19
II/ LES TYPES D'AZOMETHINES IMINES	19
II.1/ Azométhines imines acycliques	20
II.1.1. Hydrazines monosubstituées	20
II.1.2. Hydrazines 1,2-disubstituées	22
III/ AZOMETHINES IMINES CYCLIQUES INCORPORANT UNE LIAISON N-N DANS UN CYCLE	23
III.1/ Introduction	23
III.2/ N-Alkylidene-3-oxopyrazolidin-1-ium-2-ides	23
III.3/ N-alkylidene 3-oxodiazolidin-1-ium-2-ides	30
IV/ CONCLUSION	31

CHAPITRE II: ELABORATION D'UNE NOUVELLE SERIE DES YLURES D'AZOMETHINE IMINES	32
---	-----------

A - REACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE	33
---	-----------

I/ GENERALITES	33
I.1/ Introduction	33
I.2/ Les principaux dipôles-1,3	34
I.3/ Classification des dipôles-1,3	36
I.4/ Le concept d'un dipolarophile	37
I.5/ Mécanisme des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3	37
II/ LA REACTIVITE ET LA REGIOSELECTIVITE DE LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3	39
II.1/ La régiosélectivité	39
II.2/ La stéréospécificité (cas des Oxydes de nitrile)	40
II.3/ Sélectivité des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires (cas des diazoalcane)	41
II.4/ Conclusion	43
III/ REACTIVITE DES NITRILIMINES (N-ARYL-C-ETHOXYCARBONYLNITRILIMINES: CLASSE DE DIPOLES ELABOREE DANS NOTRE LABORATOIRE)	43

B/ PREPARATION DES YLURES 4-METHYL-3-OXO-1,2-PYRAZOLIDINIUMS	51
---	-----------

I/ INTRODUCTION	51
I.1/ Elaboration des dipôles	51
I.2/ Caractéristiques physico-chimiques des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums.	52

I.3/	Données spectrales des dipôles 1,3 préparés _____	54
C /	PARTIE EXPERIMENTALE : _____	61
I/	CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES ET SPECTRALES DES COMPOSES SYNTHETISES _____	61
II/	PROCEDURE GENERALE PREPARATION DES DIPOLES _____	62
II.1/	Mode opératoire _____	62
II.2/	Données spectrales des 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidinium ylures. _____	62
CHAPITRE III: REACTIVITE DES YLURES AZOMETHINES IMINES VIS-A-VIS DE DIFFERENTS DIPOLAROPHILES. _____		67
I/	REACTIVITE DES AZOMETHINES YLURES VIS-A-VIS DE L'ALLYLRHODANINE _____	68
I.1/	Introduction _____	68
I.2/	synthèse de nouveaux 3-allyl-5-(arylidène) -2-thioxo-thiazolidin-4-ones ____	69
I.3/	Résultats et discussion _____	69
I.4/	Mécanisme réactionnel _____	70
I.5/	Caractéristiques physico-chimiques des 3-allyl-5-(arylidène)-2-thioxo-thiazolidin-4-ones. _____	73
II/	REACTIVITE DES AZOMETHINES YLURES VIS-A-VIS DU 5-NITRO-ISATIN _____	84
II.1/	Introduction _____	84
II.2/	Schéma réactionnel _____	85
II.3/	Mécanisme explicatif de la réaction _____	85
II.4/	Caractérisation des produits isolés _____	86
III/	REACTIVITE DES AZOMETHINES YLURES VIS-A-VIS DU 4-HYDROXYCOUMARINE _____	88
III.1/	Introduction _____	88
III.1.1.	Propriétés physico-chimiques des coumarines _____	90
III.1.2.	L'activité biologique des coumarines _____	90
III.1.3.	Descriptif général des méthodes de synthèse des coumarines _____	91
III.1.4.	La réaction de Perkin _____	91
III.1.5.	La réaction de Pechmann _____	91
III.2/	Schéma réactionnel _____	92
III.3/	Mécanisme explicatif de la réaction _____	92
IV/	REACTIVITE DES YLURES D'AZOMETHINES VIS-A-VIS DE LA PYRIDAZIN-3-THIONE _____	94
IV.1/	Introduction _____	94
IV.2/	Synthèse de la pyridazin-3(2H)-one et de la pyridazin-3(2H)-thione ____	95
IV.2.1.	Préparation de 6-méthyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one. _____	95
IV.2.2.	Préparation de 6-méthyl-4, 5-dihydropyridazin-3(2H)-thione _____	95
V/	REACTIVITE DES AZOMETHINES YLURES VIS-A-VIS DE LA DMAD _____	96
VI/	CONCLUSION _____	99
PARTIE EXPERIMENTALE :	_____	100
CHAPITRE IV: EVALUATION PHARMACOLOGIQUE DES NOUVEAUX ARYLIDENE-RHODANINE _____		105

A/ EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTI-CANCEREUSE	106
I/ RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'ACTIVITE ANTI-CANCEREUSE	106
II/ DETERMINATION DES ACTIVITES ANTIPROLIFERATIVES (TEST MTT).	109
B/ EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE :	113
C/ PARTIE EXPERIMENTALE :	116
III/ CONCLUSION.	117
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	119
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	122

INTRODUCTION GENERALE

L'apparition de nouvelles maladies, la croissance régulière de la résistance bactérienne envers les médicaments existants et l'élimination des effets secondaires de certaines drogues constituent un défi et un impératif de tous les jours pour les chimistes afin de synthétiser de nouveaux produits possédant une efficacité biologique plus importante et plus sélective. Par ailleurs, l'amélioration des conditions opératoires des réactions classiques pour atteindre de nouveaux systèmes hétérocycliques avec meilleurs rendements, tout en respectant l'environnement et la simplicité de ces réactions, est une autre préoccupation des chercheurs et constitue un axe prioritaire de recherche en chimie organique qui fait l'objet d'une attention toute particulière. C'est dans ce cadre global que s'inscrit l'objectif des travaux de cette thèse.

L'intérêt de nos recherches est inscrit dans le cadre de la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques pouvant présenter des activités pharmacologiques fort intéressantes à partir des azométhines imines moyennant des réactions de condensations et de cycloaddition 1,3-dipolaires avec l'allylrhodanine, le DMAD, le 4-hydroxycoumarine, la pyridazin-3-one et ses dérivés et le 5-nitroisatine.

La pyridazin-3(2H)-one et ses dérivés condensés ont récemment attiré une attention considérable, d'où notre choix, qui résulte principalement du large éventail de leurs activités pharmaceutiques et agrochimiques. Ce noyau ou fragment hétérocyclique possède presque tous les types d'activités pharmacologiques, telles que les analgésiques, les anti-inflammatoires, les anti-sécrétoires, les antidépresseurs, les anxiolytiques, les sédatifs-hypnotiques,² les anticonvulsivants³, les antiplaquettaires, les anti-thrombotiques, les anti-tumoraux, cardiotoniques, vasodilatateurs, anti-arythmiques et anti-diabétiques⁴, agents anti-tuberculeux, etc⁵.

Le noyau de la pyridazine est présent dans les composés impliqués dans la recherche visant à évaluer un nouveau produit qui possède des activités biologiques intéressantes. Ils sont également connus comme intermédiaires pour les médicaments, les produits

² a) Dinesh, K., C. Rosalia, C. De la Carmen, P.J. Dharam and B. Ranju, **2008**. *Acta Pharm.*, **58**: 393-405. b) Deniz, S.D., O. Tijen, O. Semiha, O. Selda and M.F. Sahin, **2008**. *Turk J. Chem.*, **32**: 469-479.

³ Pooja, S.B., P.K. Sharma and K.N. Rajesh, **2009**. *Int. J. Chem Tech. Res.*, **1**: 522-525.

⁴ Rathish, I.G., K. Javed, S. Bano, S. Ahmad, M.S. Alam and K.K. Pillai, **2009**. *Eur. J. Med. Chem.*, **44**: 2673-8.

⁵ Islam, M., A.A. Siddiqui and R. Ramadoss, **2008** *Acta Pol Pharm & DrugRes.*, **65**: 441-447

agrochimiques et d'autres propriétés anticipées⁶⁻⁷.

Les isatines (1H-indole-2,3-dione) sont des substrats polyvalents synthétiques, où ils peuvent être utilisés pour la synthèse d'une grande variété de composés hétérocycliques, comme les indoles et les quinoléines, et comme matière première pour la synthèse des médicaments.⁸⁻⁹ Les isatines ont également été trouvés dans les tissus de mammifères, leur fonction de modulateur des processus biochimiques a fait l'objet de plusieurs discussions. Ainsi, les isatines dérivés d'hydrazine étaient trouvés actifs contre le carcino-sarcome, de même, les isatines dérivés de l'acétone ont montré des activités anticonvulsives.¹⁰

De ces considérations résulte l'idée de préparer une nouvelle série à base de ces molécules miraculeuses.

Notre travail est scindé en quatre chapitres, dont le premier décrit une étude bibliographique détaillée sur la synthèse des azométhines imines cycliques et leurs réactivités dans les réactions de condensation et les réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 des hétérocycles comportant des sites dipolarophiles actifs.

Le deuxième chapitre est consacré à une mise au point assez complète sur les différentes méthodes de préparation des précurseurs des dipôles-1,3 et sur leurs réactivités. Puis nous présenterons les azométhines imines cycliques que nous avons réussi à synthétiser au laboratoire de chimie organique et analytique, ainsi que leurs caractéristiques physico-chimiques et leurs données spectroscopiques. (**Schéma1**)

⁶ A) Derson, V., R. Ward and L. Watson, 2009. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19(19)**: 5791-5. b) Nour-Eddine, B., B. Abderazak, F. ElKalai, M. Ramdani and S. Daoui, 2008. *Molbank*. c) Wang, T., Y. Dong, L.C. Wang, B.R. Xiang, Z. Chen and L.B. Qu, 2008. *Arzneimittelforschung*, **58**: 569-73.

⁷ a) Abouzid, K., M.A. Hakeem, O. Khalil and Y. Maklad, 2008 *Bioorg. Med. Chem.*, **16**: 382-389. b) Rakib, E.M., S. Abouricha, A. Hannioui, N. Benchat, L.A. M'barek and A. Zyad, 2006. *J. Iranian Chem Society*, **3**: 272-276.

⁸ a) Varma, R.S. and Khan, I.A. (1978) *Ind. J. Med. Res.* **67**, 315. b) Popp, F.D. and Pajouhesh, H.J. (1988) *Pharm. Sci.* **17**, 1052. c) Varma, R.S. and Nobles, W.L. (1975) *J. Pharm. Sci.* **64**, 881.

⁹ a) Popp, F.D., Parson, R. and Donigan, B.E. (1980) *J. Heterocycl. Chem.* **17**, 1329. b) Kontz, F. (1973) *Sci. Pharm.* **41**, 123. c) Silver, F.P., Popp, F.D., Casey, A.C., Chakraborty, D.P., Cullen, E., Kirsch, W.R., McClesky, J.E. and Sinha, B. (1967) *J. Med. Chem.* **10**, 986.

¹⁰a) Padhya, A.C., Meth, J.J., Dighe, V.S. and Somoshkhara, S. (1973) *Sci. Cult.* **39**, 55. b) Popp, F.D., Parson, R. and Donigan, B.E. (1980) *J. Pharm. Sci.* **69**, 1237.

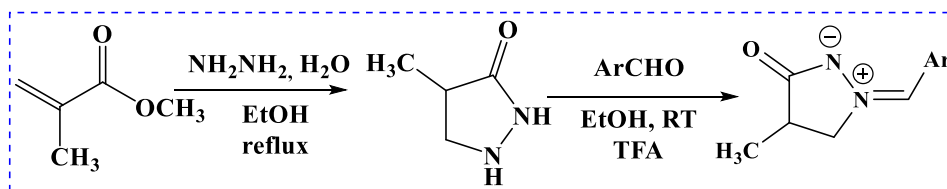


Schéma1 : protocole de synthèse d'azométhines imines cycliques

Dans le troisième chapitre, nous avons focalisé nos efforts sur la réactivité des azométhines imines vis-à-vis de différents dipôlarophyles moyennant des réactions de condensations et de cycloaddition 1,3-dipolaires avec l'allylrhodanine, le DMAD, le 4-hydroxycoumarine, la pyridazin-3-one et ses dérivés et le 5-nitoisatine. Nous décrivons aussi les différentes méthodes de synthèse des dipôlarophiles (dérivés pyridaziniques). (**Schéma2**)

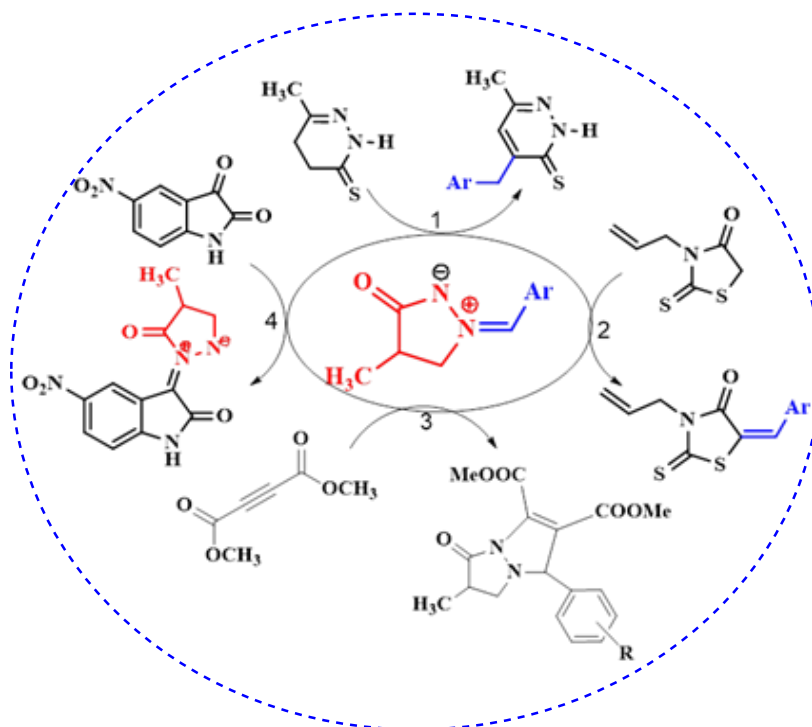


Schéma2 : réactivité des azométhines imines vis-à-vis de différents dipôlarophiles

Pour finaliser ce travail, le quatrième chapitre sera réservé dans un premier temps à l'évaluation pharmacologique des nouveaux arylidènes à base de l'allylrhodanine en tant qu'agents anticancéreux. Nous montrerons que ces systèmes fonctionnalisés à différentes positions possèdent des activités cytotoxiques importantes. Les concentrations inhibitrices de certaines molécules sont très faibles. Dans un second temps, nous présenterons aussi les tests pharmacologiques de l'activité antibactérienne de nos composés, la plupart de ces hétérocycles présente des concentrations inhibitrices très faibles (0,95 uM, 1.2uM) en termes d'inhibition de la prolifération microbienne.

**CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE
CONCERNANT LES DIPOLES : YLURES 5-OXO-1,2-
PYRAZOLIDINIUMS**

I/ INTRODUCTION

Les azométhines imines sont des dipôles-1,3 de type allylique, ils présentent deux types de structures de résonance, iminium imide et ylure de diazonium.¹¹ Ils sont accessibles en tant que composés stables ou comme intermédiaires pour la synthèse de divers hétérocycles diazotés par des cycloadditions 1,3-dipolaires (1,3-DC) sous des conditions thermiques ou catalysées.^{12,13} De nombreux composés pharmaceutiques, agrochimiques et autres biologiquement actifs peuvent être préparés par différents types de [3 + 2] Cycloaddition, principalement avec des alcènes et des alcynes, mais aussi des cycloadditions telles que [3 + 3], [4 + 3] et [3 + 2 + 3], qui ont été développées récemment.

Les processus asymétriques ont été réalisés en utilisant des substrats chiraux, des complexes métalliques chiraux ou des organocatalyseurs.¹⁴ Dans ce chapitre, nous avons résumé les différents types d'azométhines imines (**Schéma 3**) qui ont été utilisés comme dipôles-1,3, non seulement dans les processus racémiques, mais aussi dans les processus asymétriques. Ils ont été classés selon l'analyse de Schantl¹⁵.

II/ LES TYPES D'AZOMETHINES IMINES

Dans ce paragraphe, en prolongation de cette chimie, nous avons résumé les divers types d'azométhines imines (**schéma 3**) :

- Azométhines imines acycliques ;
- Azométhines imines cycliques incorporant une liaison C-N dans un cycle ;
- Azométhines imines cycliques incorporant une liaison N-N dans un cycle.

¹¹ a) W. O. Gotfredsen and S. Vangedal, *Acta Chem. Scand.*, **1995**, **9**, **1498**. b) R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur and H. Leitermann, *Angew. Chem.*, **1960**, **72**, **416**. c) H. Dorn and A. Otto, *Chem. Ber.*, **1968**, **101**, **3287**. d) H. Dorn and A. Otto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1968, 7,214.

¹² a) H. J. Timpe, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1974**, **17**, **213**. b) A. Padwa, Wiley, New York, **1984**. c) R. Grashey, in ref. **6**, pp. **733–817**. **8** G. C. Newton and C. A. Ramsden, *Tetrahedron*, **1982**, **38**, **2965**. d) L. S. Rodina, A. Kolberg and B. Schulze, *Heterocycles*, **1998**, **49**, **587**.

¹³ a) J. G. Schantl, A. Padwa, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2004**, vol. **27**, pp. **731–738**. b) V. Nair and T. D. Suja, *Tetrahedron*, **2007**, **63**, **12247**. c) *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, ed. N. Nishiwaki, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, **2014**.

¹⁴ a) L. M. Stanley and M. P. Sibi, *Chem. Rev.*, **2008**, **108**, **2887**. b) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2012**, **68**, **2197**. c) H. Suga and K. Itoh, in ref. **12**, ch. **7**.

¹⁵ J. G. Schantl, A. Padwa, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2004**, vol. **27**, pp. **731–738**.

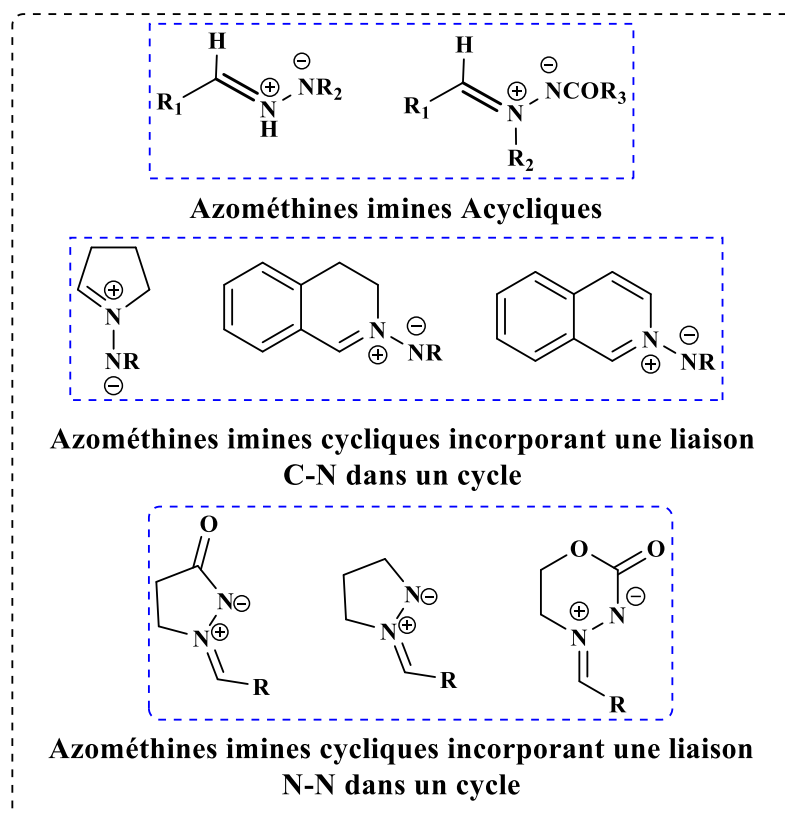


Schéma3 : types d'azométhines imines

II.1/ AZOMÉTHINES IMINES ACYCLIQUES

Ces types de dipôles ont été postulés comme intermédiaires dans les réactions de cycloaddition [3 +2] et sont dérivés des hydrazones et des carbazates (**Schéma 3**) conduisant aux pyrazolines et aux pyrazolidines, et à leurs dérivés. Les précurseurs correspondants peuvent être préparés à partir d'hydrazines monosubstituées et 1,2-disubstituées.

II.1.1. Hydrazines monosubstituées

Les azométhines imines dérivées d'hydrazones acycliques sont générées facilement par prototropie-1,2 soit sous chauffage en présence d'acide de Lewis, soit par protonation, ils peuvent être piégés avec différents dipolarophiles pour former des hétérocycles dinitrogènes à cinq chaînons par des cycloadditions intermoléculaires et intramoléculaires.^{16,17}

¹⁶ a) R. Grigg, J. Kemp and N. Thompson, Tetrahedron Lett., **1978**, **19**, 2827. b) G. Le Fevre and J. Hamelin, Tetrahedron Lett., **1979**, **20**, 1757.

Normalement, on utilise des dipolarophiles déficients en électrons, mais aussi des alcènes simples dans le cas de processus intramoléculaires.

Un procédé intramoléculaire récent a été appliqué à la synthèse d'androsténoaryl pyrazolines **3** en utilisant $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ comme acide de Lewis, précédemment utilisé pour des cycloadditions intermoléculaires (Schéma4).¹⁸ La réaction se déroule de manière stéréosélective à 0 °C avec des rendements élevés à partir des hydrazones correspondantes par une formation, favorisée par BF_3 , de l'intermédiaire azométhine imine **2**.

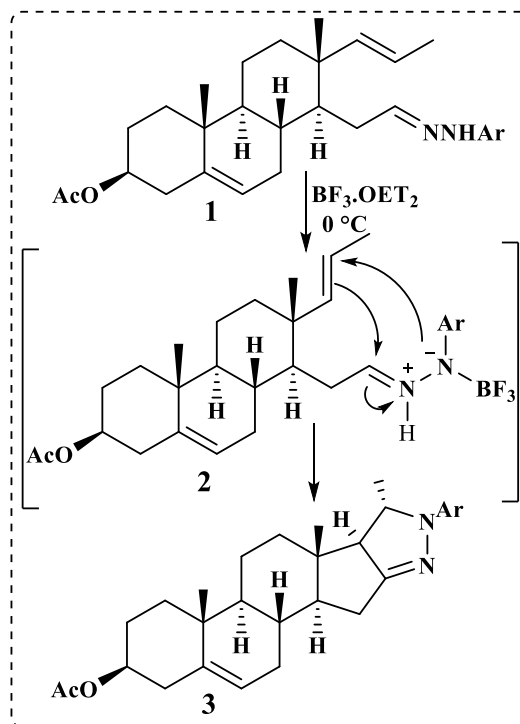


Schéma 4

¹⁷ a) A. Arrieta, J. R. Carrillo, F. P. Cossío, A. Díaz-Ortiz, M. J. Gómez-Escalonilla, A. de la Hoz, F. Langa and A. Moreno, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13167. b) E. Frank, Z. Kardos, J. Wölfling and G. Schneider, *Synlett*, **2007**, 1311.

¹⁸ S. Kobayashi, R. Hirabayashi, H. Shimizu, H. Ishitani and Y. Yamashita, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3351.

II.1.2. Hydrazines 1,2-disubstituées

La condensation d'hydrazines 1,2-disubstituées et les carbazates ou hydrazides N-substitués **4** avec des composés carbonyles génère in situ directement les azométhine imines acycliques correspondants **5**.¹⁹ (Schéma 5).

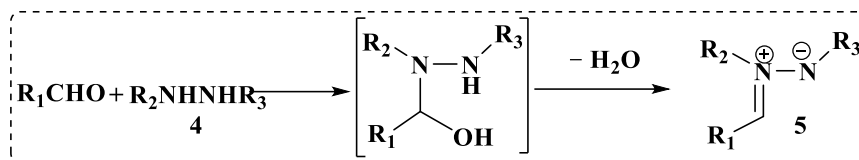
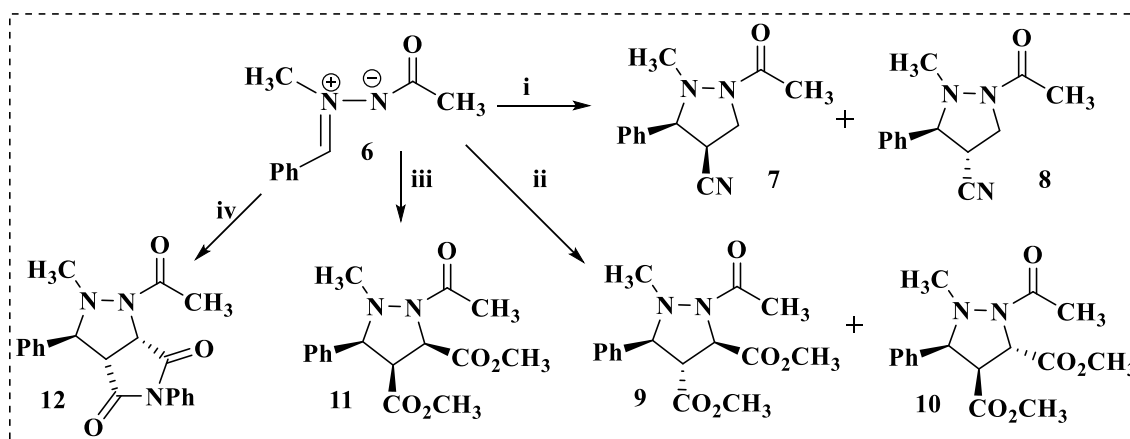


Schéma 5

Après la préparation d'une série d'azométhine imines acycliques qui peuvent être piégées in situ par des dipolarophiles par une cycloaddition [3 + 2] inter ou intramoléculaire (Raymond C. F. Jones et coll.²⁰). Dans ce cas, ils réagissent préférentiellement avec des dipolarophiles déficients en électrons dans des conditions thermiques (sous reflux de toluène en utilisant un piège de Dean-Stark) (Schéma 6).

La cycloaddition-1,3 intermoléculaire d'azométhines imines acycliques **6**, produite in situ à partir d'aldéhydes et de N1-alkyl-N2-acyl hydrazines, a lieu avec des dipolarophiles déficients en électrons (**i**, **ii**, **iii** et **iv**).



Substrats: **i**, $CH_2=CHCN$; **ii**, $E-MeO_2CCH=CHCO_2Me$; **iii**, $Z-MeO_2CCH=CHCO_2Me$; **iv**, N-phenylmaleimide (PhMe reflux, Dean-Stark trap).

Schéma 6

¹⁹ W. Oppolzer, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, **2199**.

²⁰ R. C. F. Jones, S. J. Hollis and J. N. Iley, *ARKIVOC*, **2007**, (v), **152**.

La cycloaddition de l'azométhine imine avec l'acrylonitrile a donné le syn et l'anti 4-cyanotetrahydropyrazoles **7** et **8** respectivement. La régiochimie des produits a été déterminé par spectroscopie RMN 2D. La stéréochimie relative est attribuée par comparaison des spectres RMN 1H des deux produits.

Lorsque le dipolarophile symétrique 1,2 disubstitué, le fumarate de diméthyle a été utilisé, le produit-anti **9** a été isolé (la stéréochimie est déterminée par les expériences NOE) et un isomère provisoirement affecté du spectre RMN 1H comme syn, anti-produit **10**.

Lorsque le maléate de diméthyle a été utilisé comme dipolarophile, il n'a donné qu'un seul produit isolé pur le syn **11**

La réaction du dipôle avec le N-phenylmaleimide, habituellement un dipolarophile très réactif, a entraîné l'isolement d'un cycloadduit **12** avec un rendement décevant de 4%.

III/AZOMETHINES IMINES CYCLIQUES INCORPORANT UNE LIAISON N-N DANS UN CYCLE

III.1/ INTRODUCTION

Parmi les azométhines imines cycliques, incorporant une liaison N-N dans un cycle les plus étudiés sont les N-alkylidène-3-oxopyrazolidinium imides, qui sont stables et facilement accessibles. Ils ont été utilisés comme dipôles-1,3 dans des cycloadditions thermiques, non seulement [3 + 2] mais aussi [3 + 3], [4 + 3] et [3 + 2 + 3]. Ces réactions d'annulation ont donné lieu à des hétérocycles hybrides comprenant des tétrahydropyrazolopyrazolones, des pyridazinones, des diazépines et des diazocinones, qui sont des produits importants ou des intermédiaires pour la préparation de produits chimiques utiles et de diverses molécules bioactives.

III.2/ N-ALKYLIDENE-3-OXOPYRAZOLIDIN-1-IUM-2-IDES

Les azométhines imines **14**, dérivées des pyrazolidin-3-ones **13**, sont habituellement préparées par condensation avec des composés carbonylés.²¹ Ils peuvent être isolés, en particulier dans le cas des aldéhydes aromatiques, par chauffage dans le méthanol anhydre catalysé par l'acide trifluoroacétique (**Schéma 7**).²²

²¹ J. G. Schantl, Azomethine Imines, in Science of Synthesis, ed. A. Padwa, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2004**, vol. **27**, pp. **731–738**.

²² C. Turk, J. Svete, B. Stanovnik, L. Golič, S. Golič-Grdadolnik, A. Golobič and L. Selič, *Helv. Chim. Acta*, **2001**, **84**,146.

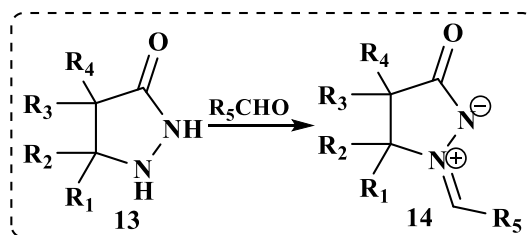


Schéma 7

Une nouvelle voie vers les azométhine imines a été récemment décrite en utilisant le chauffage par micro-onde à 150 °C des hydrazones dérivées de cétones et de N-alcoyloxycarbonylhydrazines **15** et des alcènes (**Schéma 8**).²³

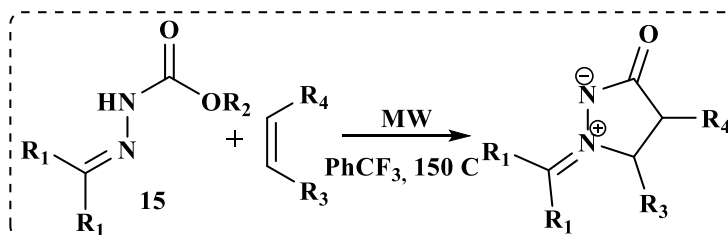


Schéma 8

Un résultat analogue a été découvert par Luc Van Meervelt et coll.²³ qui ont synthétisé une nouvelle série d'ylures d'Azométhines imines **18** en deux étapes. Dans la première, ils ont traité le para méthoxy cinnamate **16** par un excès d'hydrazine, la pyrazolidinone **17** préparée est ensuite mis à réagir avec différents aldéhydes dans la deuxième étape (**Schéma 9**)

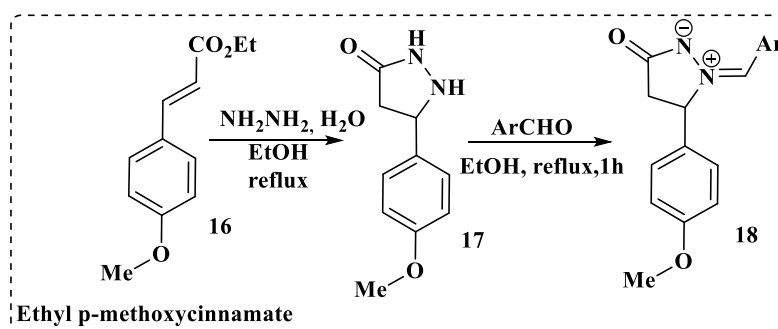


Schéma 9

²³ C. Clavette, W. Gan, A. Bongers, T. Markiewicz, A. B. Toderian, S. I. Gorelsky and A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 16111.

La diméthylpyrazolidinone **19** a été condensée avec des aldéhydes aromatiques pour donner (Z)-arylméthylène diméthylpyrazolidinone **20** par Rizk Elsyad KHIDRE et coll.²⁴ (Schéma 10)

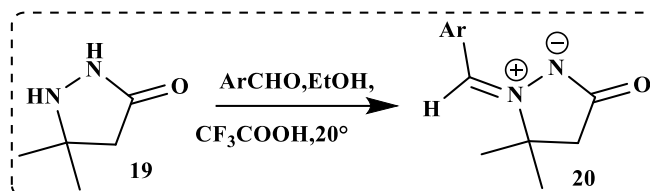


Schéma 10

Turk et coll. Ont effectué la cycloaddition 1,3-dipolaire du (Z)-(arylméthylène) diméthylpyrazolidinone **20** avec le propiolate de méthyle **21**, elle a donné un mélange de régioisomères pyrazolo[1,2-a]pyrazoles **22** et **23** respectivement,²⁵ tandis que la cycloaddition 1,3-dipolaire des azométhine imines avec le diméthyl-acétylènedicarboxylate (DMAD) **24** a donné les pyrazolo[1,2-a] pyrazoles **25** correspondants^{26,27} (Schéma 11)

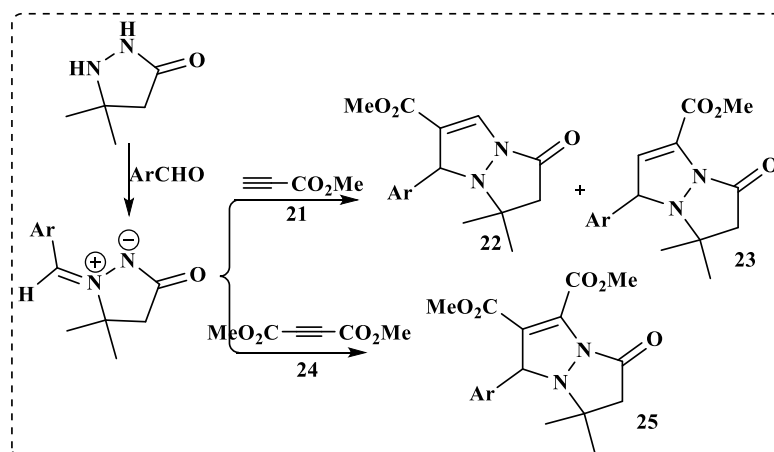


Schéma 11

²⁴ Rizk Elsyad KHIDRE,1,2 Hanan Ahmed MOHAMED,3,4 Bakr Fathy ABDEL WAHAB J Chem (2013) 37: 1 – 35

²⁵ Turk, C.; Svete, J.; Stanovnik, B.; Golic, L.; Golobic, A., Zbornik Referatov s Posvetovanja Slovenski Kemijski Dnevi, Maribor, Slovenia, Sept. 28–29, 2000 (Pt. 1), 86; Chem. Abstr. 2000, 134, 222659.

²⁶ Turk, C.; Svete, J.; Stovanik, B. Zbornik Referatov s Posvetovanja Slovenski Kemijski Dnevi, Maribor, Slovenia, Sept. 23–24, 1999, 245; Chem. Abstr. 1999, 132, 151727.

²⁷ Svete, J.; Grum, P.; Preseren, A.; Zupancic, S.; Toplak, R.; Turk, C.; Stanovnik, B. Zbornik Referatov s Posvetovanja Slovenski Kemijski Dnevi, Maribor, Slovenia, Sept. 17–18, 1998, 192; Chem. Abstr. 1998, 130, 125016

Récemment, Yong Xin et coll.²⁸ ont synthétisé le 6-trifluoroacetyl pyrazolidinones bicyclique **28** moyennant la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre les ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidinium **26** et le β -trifluoroacetyl vinyl ethyl ether **27** dans différents solvants. Cette réaction aboutit à un seul cycloadduit (**Schéma 12**)

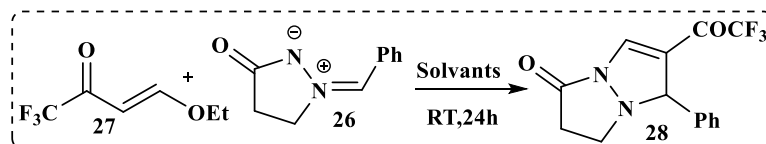


Schéma 12

La réaction d'annulation [3+3] catalysée par la phosphine des ynone **29** et d'azométhine imines a été développée par Ling Liang et coll.²⁹. Avec cette méthode simple et efficace, des dérivés d'hydropyridazine fonctionnalisés **30** ont été obtenus en bons à excellents rendements avec des stéréosélectivités très élevées. (**Schéma 13**)

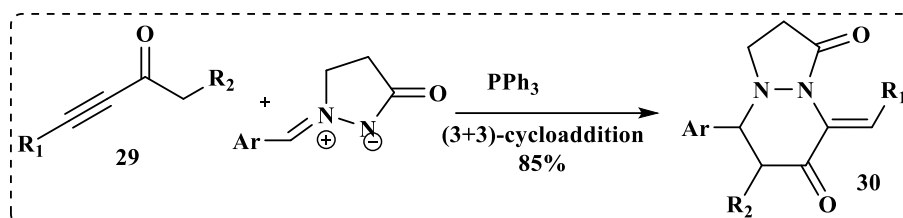


Schéma 13

Par conséquent, une attention considérable a été accordée à la découverte d'approches pour la construction d'un tel squelette. La synthèse de l'hydropyridazine a été réalisée via réaction de Diels-Alder des composés azoïques et des diènes.

Cependant, la plupart des méthodes existantes souffraient d'une faible efficacité ou de plusieurs étapes, ce qui ne correspondait pas au besoin d'économie de l'atome. Récemment, de nouveaux protocoles pour la construction d'hydropyridazines via un processus [3 + 3] inhabituel ont émergé en utilisant un métal de transition comme catalyseur.

²⁸ Yong Xin, Jingwei Zhao, Jiwei Gu, Shizheng Zhu *Journal of Fluorine Chemistry* **132** (2011) 402–408

²⁹ Ling Liang, You Huang [10.1021/acs.orglett.6b00988](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00988)

Rakib et Coll.³⁰ ont développé récemment une méthode facile et efficace pour la synthèse de 9- (aryl) -xanthènedione **33** par réaction du 3-éthoxycyclohex-2-énone **31** avec les ylures 3-oxo-1,2-pyrazolidinium **32** dans des conditions très douces. (Schéma 14)

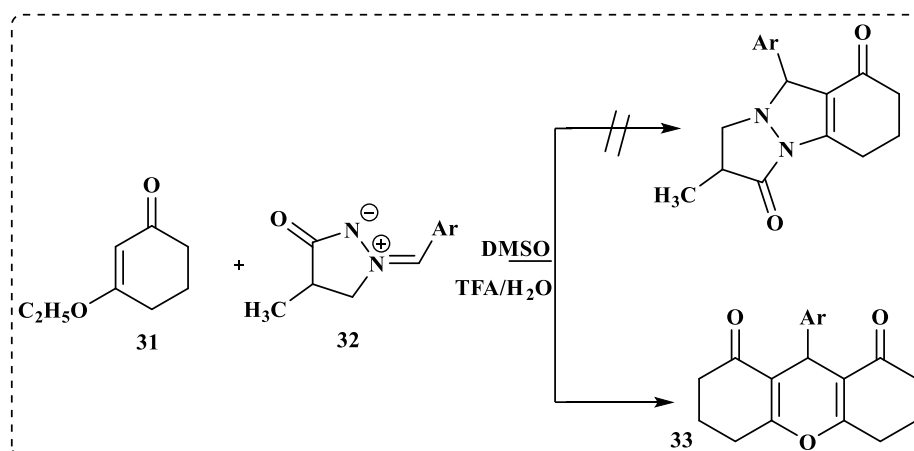


Schéma 14

Ils ont pensé que le cycloadduit pourrait être facilement préparé par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la double liaison C=C du 3-éthoxycyclohex-2-énone et l'azométhine, mais les conditions de la réaction ont conduit à une 9-aryl-xanthenedione inattendue.

Un nouveau synthon N, N'-cyclique azométhine imine a été conçu, et une cycloaddition [3 + 2] anormale inattendue avec le maléimide catalysée par le 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane (DABCO) a été décrite.³¹ Une variété de spiropyrrolidine oxindoles tricycliques portant un hétérocycle de diazote et un échafaudage de succinimide ont été obtenus avec d'excellents rendements (jusqu'à 96%) dans des conditions douces. (Schéma 15)

³⁰ Ouafa Amiri, Najat Belkhouya, Mdeghri Alaoui, Souad Mojahidi, Latifa Bouissane, Michel Baltas, Remy Brousse and El Mostapha Rakib *Der Pharma Chemica*, **2016**, **8(17):1-5**

³¹ Xiao Wang, Peng Yang, Yong Zhang, Chao-Zhe Tang, Fang Tian, Lin Peng, and Li-Xin Wang. *Org. Lett.* **2017**.

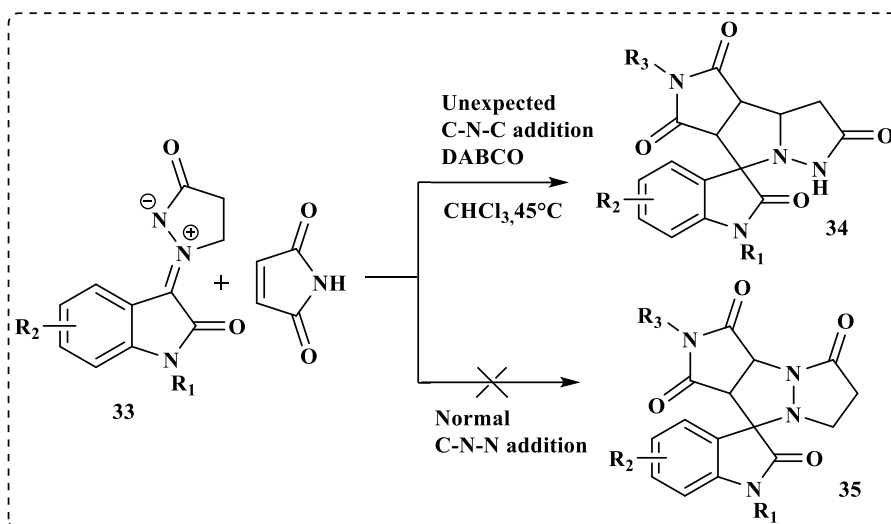


Schéma 15

L'isomérisation thermique hydrazone-azométhine imine peut être réalisée facilement et efficacement sous irradiation par micro-ondes pour donner des dérivés de bipyrazole avec bons rendements, en quelques minutes.³² Cependant, l'effet de l'irradiation par micro-ondes n'est pas seulement une accélération de la réaction, mais il induit la cycloaddition des dipôlarophiles qui ne réagissent pas par un chauffage classique dans des conditions de réaction comparables. Les micro-ondes induisent également la diméthylhydrazone à réagir avec le phénylpropiolate d'éthyle. (Schéma 16).

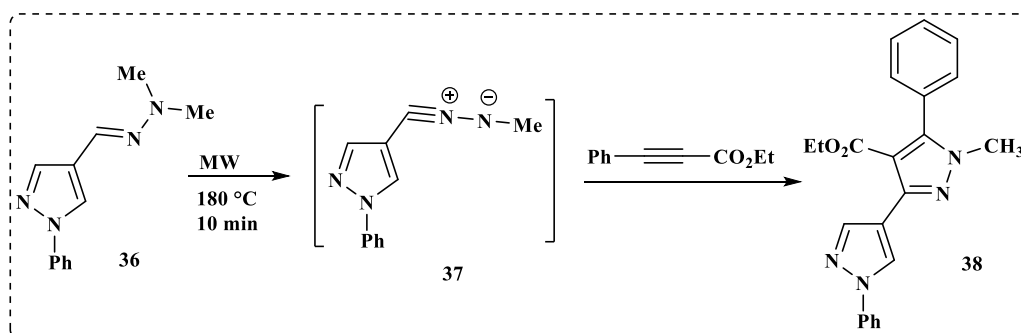


Schéma 16

L'irradiation par micro-ondes dans des conditions sans solvant a bien démontré son utilité en tant que source d'énergie dans de nombreuses réactions organiques,^{33,34} y compris les

³² Arrieta et al. / *Tetrahedron* **54** (1998) 13167-13180.

³³ Caddick, S. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10403.

cycloadditions 1,3-dipolaires.^{35,36} Le chauffage rapide par les rayonnements conduit à la formation de produits dans des conditions réactionnelles douces avec des temps de réaction courts, ce qui, parfois, augmente le rendement.³⁷

Divers iso (thio) cyanates N-substitués sont impliqués dans des réactions de cycloaddition [3 + 2] pour former des azométhine imines contenant des noyaux de triazolone, de triazole-thione et de pyrazole-thione. Premièrement, les iminoisothiocyanates subissent des réactions d'aminothiocarbonylation avec des alcènes, une comparaison avec les réactions récemment rapportées des iminoisocyanates met en évidence leur réactivité réduite. En revanche, les réactions d'amino (thio) carbonylation des imines avec des iminoisocyanates et des iminoisothiocyanates se sont avérées plus efficaces, donnant accès à des noyaux de triazolone et de triazole-thione. Les produits dipolaires peuvent être convertis en précieux noyaux hétérocycliques par des réactions de dérivatisation simples.

Plus précisément, récemment C. Clavet et coll. ont rapporté la réaction d'aminocarbonylation intermoléculaire d'iminoisocyanates avec des alcènes, ce qui implique une cycloaddition stéréospécifique [3 + 2] (**Schéma 17**).^{38,39}

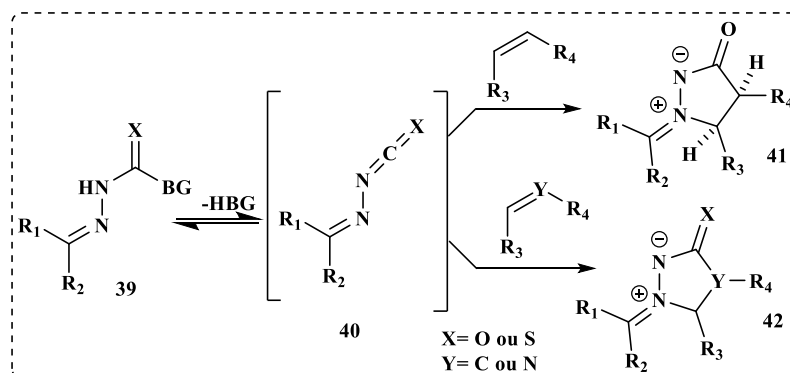


Schéma 17

³⁴ Langa, F. ; De la Cruz, P. ; Diaz-Ortiz, A. ; Diez-Barra, E. ; De la Hoz, A. *Contemporary Org. Synth.*, **1997**, **373**.

³⁵ Diaz-Ortiz, A. ; Diez-Barra, E. ; De la Hoz, A. ; Prieto, P. ; Moreno, A. J. *Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1994**, **3595** ;

³⁶ Lerestif, J.M. ; Perrocheau, J., Tonnard, F. ; Bazureau, J.P. ; Hamelin, J. *Tetrahedron*, **1995**, **51**, **6757** ;

³⁷ Loupy, A. ; Petit, A. ; Bonnet-Delpon, D. *Fluor. Chem.*, **1995**, **75**, **215**

³⁸ Jones, D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, **766–768**.

³⁹ For prior work on alkene aminocarbonylation, see: (a) Roveda, J. G.; Clavette, C.; Hunt, A. D.; Gorelsky, S. I.; Whipp, C. J.; Beauchemin, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, **131**, **8740–8741**. (b) Clavette, C.; Gan; Bongers, A.; Markiewicz, T.; Toderian, A. B.; Gorelsky, S. I.; Beauchemin, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, **134**, **16111–16114**.

III.3/ N-ALKYLIDENE 3-OXODIAZOLIDIN-1-IUM-2-IDES

Ces types d'azométhine imines ont été moins étudiés que les pyrazolidinium imides. Seuls les azométhine imines glyoxyliques dérivés de **43** ont été étudiés. Ces hydrazides à six membres chiraux réagissent avec des aldéhydes aliphatiques et aromatiques pour donner les azométhine imines correspondantes, qui réagissent avec le diéthyl acétylène dicarboxylate et les dipolarophiles oléfiniques pour fournir des pyrazolo[1, 2-a]pyridazin-5 (6H)-ones^{40,41}

Quand le glyoxylate d'éthyle est utilisé comme composé carbonyle en présence d'un excès d'étherate de bromure de magnésium, l'oxadiazolidine **44** correspondante est formée, qui subit une cycloréversion-cycloaddition en présence de divers dipolarophiles pauvres en électrons tels que des styrènes donnant des cycloadduits **45** (Schéma 18).⁴² Le maléate de méthyle, le fumarate et le crotonate ainsi que le N-phénylmaléimide ont donné des cycloadduits **46-49** avec des diastéréosélectivités modestes et de bons rendements.

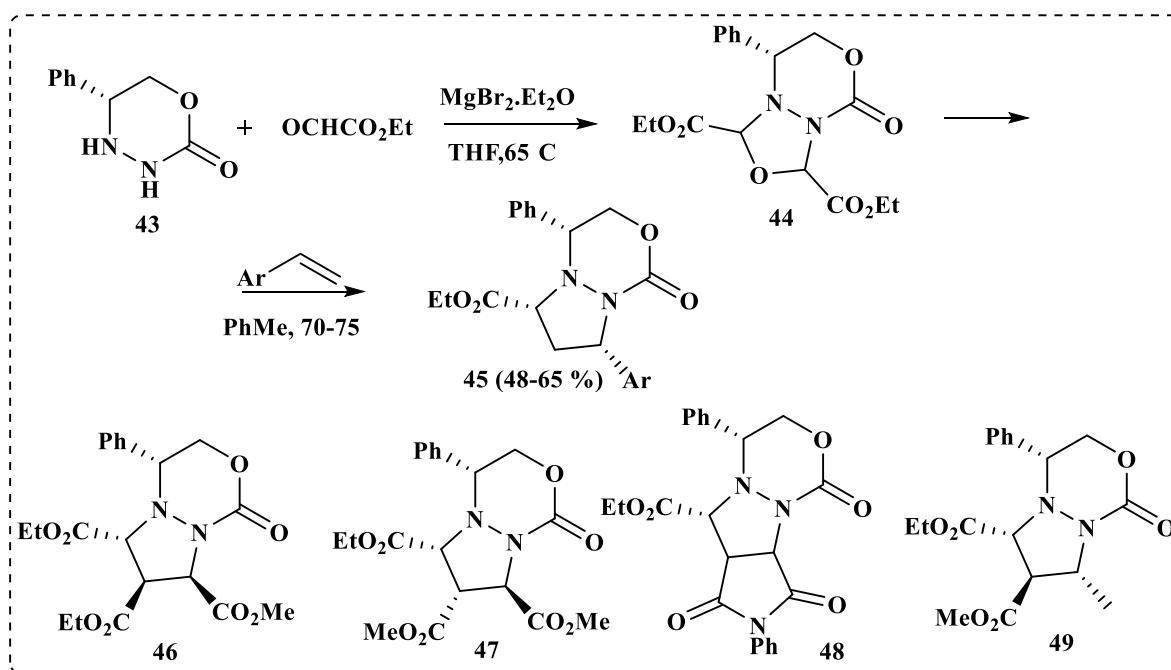


Schéma 18

⁴⁰ F. Rousi, M. Bonin, A. Chiaroni, L. Micouin, C. Riche and H. Husson, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, **40**, 3727.

⁴¹ F. Rousi, A. Chauveau, M. Bonin, L. Micouin and H.-P. Husson, *Synthesis*, **2000**, 1170.

⁴² F. Chung, A. Chauveau, M. Seltki, M. Bonin and L. Micouin, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, **45**, 3127.

IV/ CONCLUSION

Au cours de la dernière décennie, la chimie des azométhines imines acycliques et surtout cycliques a connu une renaissance dans la synthèse d'hétérocycles de grande diversité structurale, tels que les pyrazolidines, les pyrazoloisoquinoléines et les pyrazolopyrazolones, entre autres. Leur réactivité dans les cycloadditions 1,3-dipolaires (1,3-DC) avec une grande variété de dipolarophiles d'une manière hautement régio-diastéréosélective a trouvé de nombreuses applications dans la synthèse des hétérocycles diazotés.

En fonction du dipolarophile, les hétérocycles partiellement ou totalement saturés peuvent être préparés généralement par une cycloaddition [3+2] mais également par des cycloadditions d'ordre supérieur.

La plupart des méthodologies récemment étudiées sont dans le domaine de la synthèse asymétrique utilisant des bases de Lewis chirales et des acides de Brønsted comme organocatalyseurs en fonction des complexes dipolaires et métalliques portant des ligands chiraux.

L'étude des méthodes catalytiques asymétriques vient de débiter et d'autres applications synthétiques à développer dans ce domaine seraient importantes dans l'avenir.

**CHAPITRE II : ELABORATION D'UNE NOUVELLE
SERIE DES YLURES D'AZOMETHINE IMINES**

A - REACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE

I/ GENERALITES

I.1/INTRODUCTION

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est considérée comme la voie d'accès la plus directe et efficace aux hétérocycles à cinq chaînons. C'est une réaction entre un dipôle-1,3 et un dipolarophile (le plus souvent un alcène). Le premier dipôle: l'ester diazoacétique fût découvert en 1883 par Curtius.⁴³ Cinq années plus tard, Buchner⁴⁴ étudie la réaction de ce dipôle avec plusieurs alcènes, des esters, -insaturés et décrit les premières cycloadditions 1,3-dipolaires. Depuis de nombreux dipôles ont été identifiés et ont trouvé une application générale en synthèse notamment grâce aux travaux de Huisgen⁴⁵, Firestone⁴⁶, Sustmann⁴⁷ et Padwa⁴⁸ qui ont décrit les aspects théoriques et expérimentaux. Mais aussi avec l'apparition du concept de conservation de la symétrie orbitalaire proposé par Woodward et Hoffman⁴⁹ qui leur a valu le prix Nobel de chimie en 1981. Les travaux de Houk, par la suite, ont énormément facilité les capacités de prédiction de la réactivité et de la sélectivité. Ses études ont permis de prédire et d'expliquer la régio-, la diastéréo- et l'énantiosélectivité dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires.⁵⁰ Nous avons donc retenu cette réaction pour synthétiser nos systèmes polyhétérocycliques ciblés.

Les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 mettent en jeu deux entités principales : un dipôle-1,3 et un dipolarophile (**Schéma 19**).

⁴³ Curtius, T. "Action of nitrous acid on ethyl glycocine hydrochloride", *Chem. Ber.*, **16**, 2230-2231, **1883**

⁴⁴ Buchner, E. "Action of ethereal salts of diazoacetic acid on ethereal salts of unsaturated acids", *Chem. Ber.*, **21**, 2637-2647, **1888**

⁴⁵ R. Huisgen et H.J. Koch, *Ann. Chem.*, **599**, 200, **1955**.

⁴⁶ R. R.A. Firestone, *J. Org. Chem.*, **33**, 2285, **1968**.

⁴⁷ R. Sustmann, *Dissertation Universität München*, **1965**.

⁴⁸ A. Padwa, Wiley, In *1,3-dipolar cycloaddition chemistry*, ed. A. Padwa, Wiley- Interscience, **2**, 368, **1984**.

⁴⁹ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. "The conservation of orbital symmetry"; Verlag Chemie: Weinheim/ Bergstr., **1970**.

⁵⁰ a) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, **95**, 7301-7315. b) Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E., Jr.; Strozier, R. W.; George, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, **95**, 7287-7301.

I.2/ LES PRINCIPAUX DIPÔLES-1,3

Le concept de dipôles-1,3 a été présenté pour la première fois par Huisgen en 1963, beaucoup de travaux ont été effectués sur les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 et leur mécanisme.

Le dipôle-1,3 est un système au sein duquel quatre électrons sont délocalisés sur trois centres et dont l'atome central est un hétéroatome. Il est impossible d'écrire les formules mésomères de ces molécules sans faire apparaître les charges (d'où le nom de dipôle-1,3).

Un dipolarophile est un système à liaisons multiples participant avec deux électrons répartis sur deux centres adjacents.

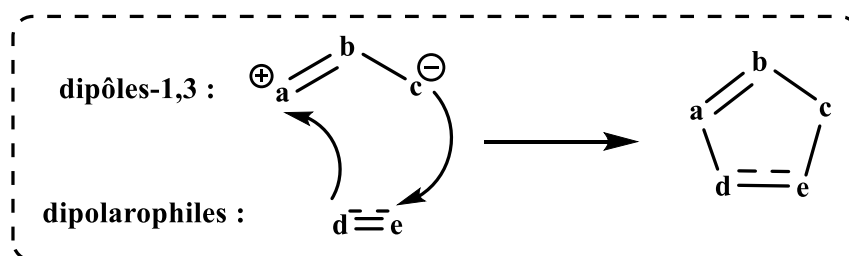


Schéma 19

D'une autre façon, le dipôle-1,3 peut être défini comme étant une espèce chimique possédant des charges mais qui est globalement neutre. Il peut être défini,⁵¹ aussi, comme des enchaînements de type a-b-c qui possèdent sur l'atome « a » un sextet électronique, c'est à dire à une couche de valence incomplète à laquelle est associée une charge positive. L'atome « c » qui porte une charge négative possède un doublet libre.

Il existe un grand nombre de dipôles-1,3 dont seulement quelques-uns sont représentés dans ce manuscrit. A noter que pour ces dipôles, il y a des formes mésomères dont il faudra en tenir compte pour écrire la structure du cycloadduit. Les dipôles-1,3 sont classés selon leur stabilité. Certains peuvent être isolés et stockés, d'autres sont relativement stables et la troisième catégorie est instable et elle est générée et préparée in-situ. Le tableau I regroupe

⁵¹ R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer, Tetrahedron, **17**, 3, 1962.

deux grandes classes des différents dipôles-1,3 les plus étudiés contenant des atomes de carbone, d'azote ou d'oxygène comme centre d'attaque.⁵²

Huisgen a classé les dipôles-1,3 en deux catégories (**schéma 20**) :

* dipôle-1,3 de structure coudée isoélectronique de type allylique : Ceux qui présentent quatre électrons répartis dans trois orbitales parallèles avec l'atome b hybridé sp^2 .

* dipôle-1,3 de structure linéaire isoélectronique de type allényle-propargyle : possèdent une quatrième orbitale située dans le plan perpendiculaire à l'orbitale moléculaire de type anion allylique et n'est donc pas impliquée dans la réactivité du dipôle, dans ce cas l'atome b est hybridé sp .

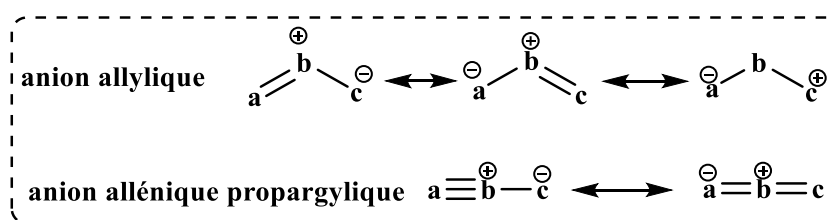


Schéma 20 : Les différents types de dipôles-1,3

La présence d'une orbitale supplémentaire impose une géométrie linéaire aux dipôles de type propargylique et l'atome y ne peut être qu'un atome d'azote. Les dipôles de type allylique eux, ont une structure coudée et l'atome central peut être un azote, un oxygène ou un soufre.

Certains dipôles, comme les azotures, sont stables et peuvent être conservés plusieurs mois. D'autres sont très instables et doivent être synthétisés quelques heures avant leur utilisation, certains sont même formés *in situ* à partir de précurseurs stables, c'est le cas des oxydes de nitrile.

⁵² R. Huisgen, J. Org. Chem., **41**, 403, 1976.

I.3/CLASSIFICATION DES DIPÔLES-1,3

R. Huisgen⁵³ a classé dix-huit dipôles-1,3: Six de type allène-propargyle linéaire et douze de type allyle de structure coudé. L'utilisation des dipôles-1,3 en synthèse s'est généralisée grâce notamment aux travaux d'Huisgen dans les années 1960.⁵⁴

Tableau 1 : Classification des dipôles-1,3 selon Huisgen

Dipôles-1,3 linéaires de type allényle-propargyle		
Azide	$\overset{\oplus}{\text{N}} \equiv \overset{\ominus}{\text{N}} - \overset{\ominus}{\text{N}} - \text{R} \longleftrightarrow \overset{\ominus}{\text{N}} = \overset{\oplus}{\text{N}} = \overset{\oplus}{\text{N}} - \text{R}$	stable
Nitrilimines (Nitrile imide)	$\overset{\ominus}{\text{R}} - \overset{\ominus}{\text{N}} - \overset{\ominus}{\text{N}} \equiv \text{C} - \text{R}' \longleftrightarrow \overset{\oplus}{\text{R}} - \overset{\oplus}{\text{N}} = \overset{\ominus}{\text{N}} = \text{C} - \text{R}'$	Généré et utilisé in-situ
Oxydes de nitrile	$\overset{\ominus}{\text{O}} - \overset{\oplus}{\text{N}} \equiv \text{C} - \text{R} \longleftrightarrow \overset{\oplus}{\text{O}} = \overset{\oplus}{\text{N}} = \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{R}$	Généré et utilisé in-situ Sauf l'oxyde de mésitonitrile (stable)
Ylures de nitrile	$\begin{array}{c} \overset{\ominus}{\text{R}}_1 \\ \\ \overset{\oplus}{\text{C}} - \overset{\oplus}{\text{N}} \equiv \text{C} - \text{R}_3 \\ \\ \overset{\ominus}{\text{R}}_2 \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \overset{\oplus}{\text{R}}_1 \\ \\ \overset{\oplus}{\text{C}} = \overset{\oplus}{\text{N}} = \overset{\ominus}{\text{C}} - \text{R}_3 \\ \\ \overset{\ominus}{\text{R}}_2 \end{array}$	Généré et utilisé in-situ
Diazoalkane	$\begin{array}{c} \overset{\ominus}{\text{R}}' \\ \\ \overset{\oplus}{\text{C}} - \overset{\oplus}{\text{N}} \equiv \text{N} \\ \\ \text{R} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \overset{\oplus}{\text{R}}' \\ \\ \overset{\oplus}{\text{C}} = \overset{\oplus}{\text{N}} = \overset{\ominus}{\text{N}} \\ \\ \text{R} \end{array}$	Relativement stable, le diazométhane (R=R'=H) peut être stocké en solution étherée à basse température pour plusieurs mois
Dipôles-1,3 de type allyle		

⁵³ R. Huisgen. *J. Org. Chem.* **1976**, **41**, 403.

⁵⁴ Huisgen, R. "1,3 Dipolar cyclo additions", *Angew. Chem.* **1963**, **75**, 604 637.

Ozone $\begin{array}{c} \ominus \\ \text{O} \\ \oplus \\ \text{O}=\text{O} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\ \oplus \\ \text{O} \\ \ominus \end{array}$		
Nitrones	$\begin{array}{c} \ominus \\ \text{O} \\ \oplus \\ \text{N}=\text{C} \\ \text{R}_3 \quad \text{R}_1 \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\ \ominus \\ \text{N} \\ \oplus \\ \text{C} \\ \text{R}_3 \quad \text{R}_1 \end{array}$	Relativement stable et peut être stocké
Azométhine imides	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \oplus \\ \text{N} \\ \ominus \\ \text{N}=\text{C} \\ \text{R}_2 \quad \text{R}_3 \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{R}_1-\text{N} \\ \oplus \\ \text{N} \\ \ominus \\ \text{C} \\ \text{R}_2 \quad \text{R}_3 \end{array}$	Généré et utilisé in-situ
Azométhine ylides	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \ominus \\ \text{C} \\ \oplus \\ \text{N}=\text{C} \\ \text{R}_3 \quad \text{R}_5 \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \text{N} \\ \oplus \\ \text{N} \\ \ominus \\ \text{C} \\ \text{R}_3 \quad \text{R}_5 \end{array}$	Généré et utilisé in-situ

I.4/LE CONCEPT D'UN DIPOLAROPHILE

Le dipolarophile est un système à liaison multiple participant avec deux électrons répartis sur deux centres adjacents (**schéma 21**).

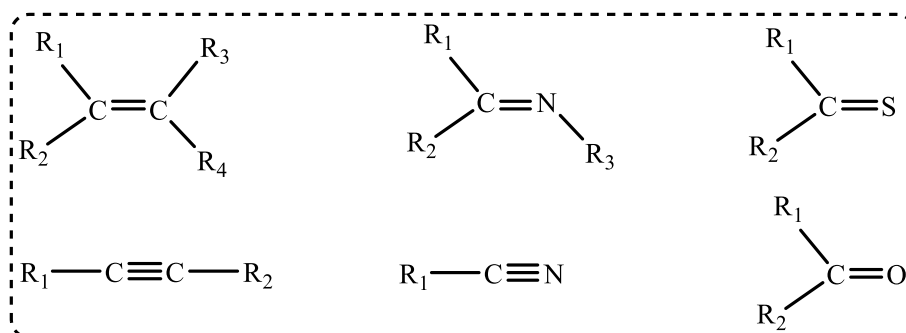


Schéma 21

I.5/MECANISME DES REACTIONS DE CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3

En 1963, Huisgen⁵⁵ propose un mécanisme concerté différent de l'interprétation radicalaire de Firestone,⁵⁶ mais qui semble bien établi actuellement.

Ces réactions sont réalisées d'après Huisgen en une seule étape de type ($\pi 2s + \pi 4s$) «les quatre électrons π délocalisés sur trois orbitales p du dipôle interagissent avec les deux électrons π du dipolarophile» à symétrie permise. Les deux nouvelles liaisons se forment simultanément mais pas nécessairement synchrones. Par contre, Le mécanisme proposé par Firestone se réalise en deux étapes. Dans la première étape une seule liaison σ est formée conduisant à un intermédiaire biradicalaire (**schéma 22**). Ensuite, dans la deuxième étape, ce biradical se ferme en un cycle à cinq chaînons en passant par une faible barrière énergétique.

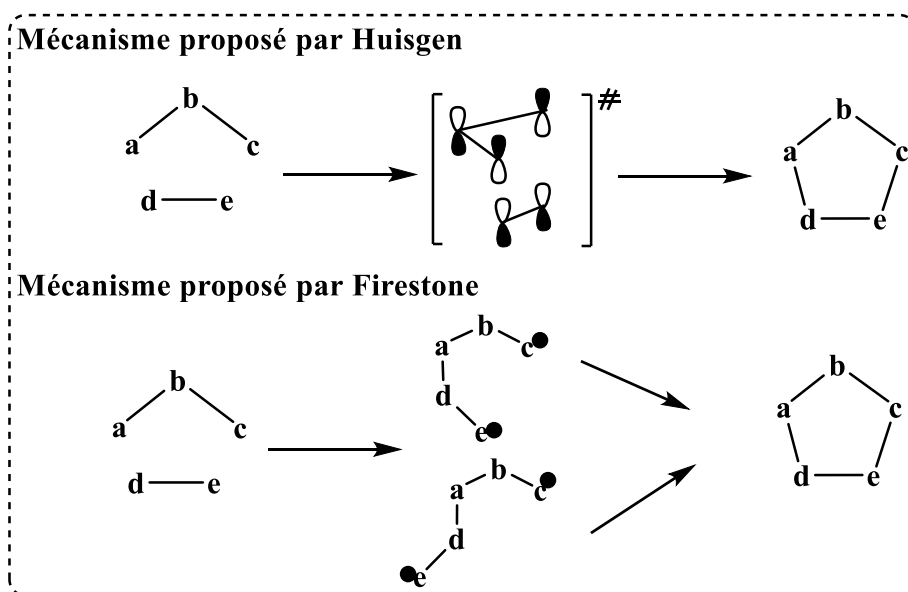


Schéma 22

Les conclusions tirées par Huisgen sur le mécanisme de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire sont basées sur des mesures cinétiques, des résultats stéréochimiques, des calculs théoriques ainsi que sur les effets du solvant et de substituant.⁵⁷ Par contre, celles de Firestone sont basées sur des facteurs expérimentaux tels que le faible effet de solvant, les produits secondaires obtenus dans certains cas et les facteurs contrôlant la régiosélectivité.

⁵⁵ R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **41**, 403, 1976.

⁵⁶ R.A. Firestone, *J. Chem. Soc. (A)*, 1570, 1970.

⁵⁷ a- R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **7**, 321, 1968. b- P.N. Cofalone, E.M. Huie, *Org. React.*, **36**, 1, 1988. c- R. Sustmann, *Heterocycles*, **40**, 1, 1995.

II/ LA REACTIVITE ET LA REGIOSELECTIVITE DE LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3

II.1/ LA RÉGIOSÉLECTIVITÉ

Dans le cas où le dipolarophile est dissymétrique, deux présentations du dipôle et du dipolarophile sont possibles pouvant conduire à un mélange d'isomères (**Schéma 23**). Les facteurs stériques et électroniques influencent la régiosélectivité de l'addition.

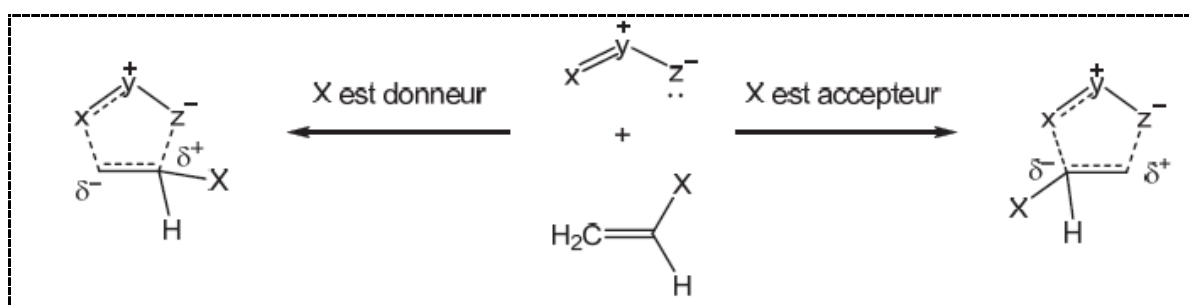


Schéma 23 : Etats de transition polarisés et addition régiosélective

La réactivité et la régiosélectivité de la cycloaddition dépendent à la fois des propriétés électroniques du dipôle et du dipolarophile. Les atomes x et z n'ont pas les mêmes propriétés (électrophilie et nucléophilie), de plus le taux de cycloaddition varie avec l'électrophilie du dipôle, gouvernée par les effets électroniques de ses substituants. Enfin un mélange de régioisomères est prévisible si la nucléophilie aux bornes du dipôle (atomes x et z) devient équivalente. La prédiction de la régiosélectivité nécessite des données sur l'énergie et les coefficients atomiques des orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile.

Dans le cas des cycloadditions 1,3-dipolaire concertées, deux cas sont possibles. Si le recouvrement orbitalaire majoritaire fait intervenir la HOMO du dipôle et la LUMO du dipolarophile, la réaction est dite à « demande normale ». S'il implique la LUMO du dipôle et la HOMO du dipolarophile, la réaction est qualifiée de « demande inverse ». Un troisième cas fait intervenir les deux types de recouvrements à cause de la similitude des énergies relatives $HOMO_{\text{dipôle}}-LUMO_{\text{dipolarophile}}$ et $HOMO_{\text{dipolarophile}}-LUMO_{\text{dipôle}}$.

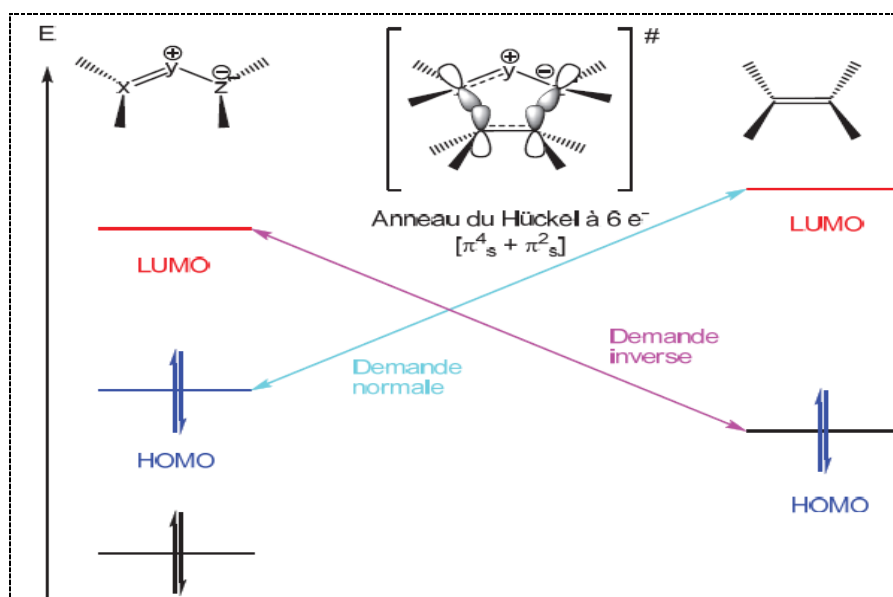


Schéma 24: Diagramme représentant l'état de transition polarisé d'une cycloaddition 1,3-dipolaire

Les effets électroniques des substituants sur les réactifs ont une influence sur le contrôle diastéréofacial ainsi que sur la régiochimie. En effet, les substituants électrodonneurs tendent à augmenter le niveau d'énergie des orbitales frontières, alors que les substituants électroattracteurs font diminuer le niveau d'énergie de ces orbitales. Ainsi la demande normale est favorisée dans le cas d'un dipôle enrichi et d'un dipolarophile appauvri, la demande inverse est favorisée dans le cas opposé.

II.2/ LA STEREOSPECIFICITE (CAS DES OXYDES DE NITRILE)

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, comme la réaction de Diels-Alder, est une addition concertée, suprafaciale et *syn*-stéréospécifique. La géométrie de la double liaison du dipolarophile définit la stéréochimie relative du cycloadduit. Ainsi les alcènes (*E*) conduisent à un produit de stéréochimie *anti* et les alcènes (*Z*) à un produit de stéréochimie *syn*.

Cependant des phénomènes d'isomérisation du dipolarophile ou bien de réversibilité de la réaction peuvent mener à une perte partielle de la stéréospécificité.

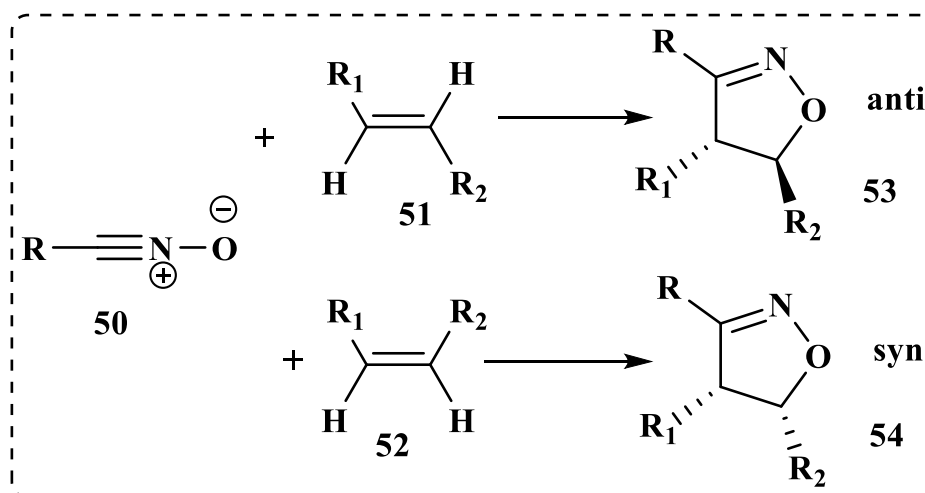


Schéma 25 : Stéréospécificité induite par la géométrie de la double liaison

II.3/ SELECTIVITE DES REACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRES (CAS DES DIAZOALCANE)

Le problème de la sélectivité est toujours présent dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires et surtout dans le cas où le dipolarophile est non symétrique. Afin d'atteindre cet objectif, les chercheurs ont consacré leurs efforts vers l'étude de la régiosélectivité, la péréselectivité (chimiosélectivité) et la stéréosélectivité des réactions de cycloaddition dipolaires. En effet, ce type de réaction sur un seul site dipolarophile peut conduire à deux cycles pentagonaux.

Dans le cas d'un dipolarophile non symétrique, la réaction peut conduire à deux régioisomères possibles qui dépendent du sens de l'addition du dipôle (Schéma 26).

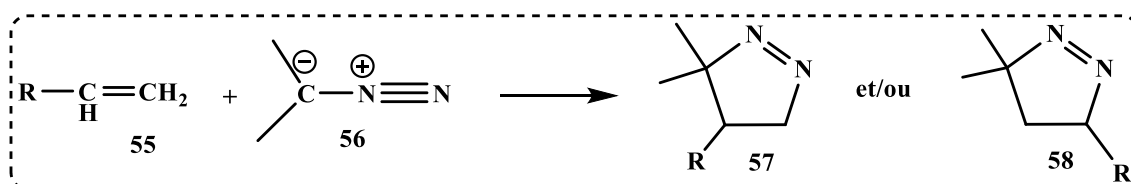


Schéma 26

Dans la plupart des cas, les réactions sont hautement régiosélectives si non régiospécifiques (**Schéma 27**)

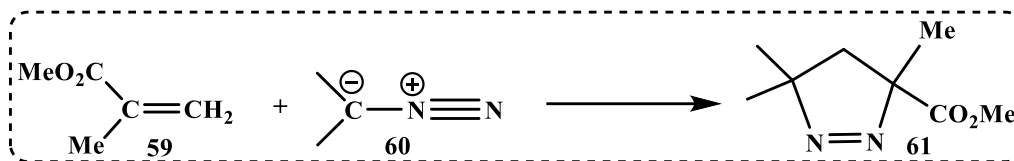


Schéma 27

Si la réaction donne un seul cycloadduit, on dit que cette réaction est régiosélective. Cette dernière n'est pas toujours prévisible et elle est gouvernée par les effets stériques et/ou électroniques.

Si le support contient plus d'un site dipolarophile et que le greffage du dipôle se fait préférentiellement sur l'un de ses sites, on parle donc de la périsélectivité (chimiosélectivité) de la réaction de cycloaddition.

Quand les faces d'un dipolarophile ne sont pas équivalentes, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est le plus souvent stéréosélective (**Schéma 28**). Cette stéréosélectivité, dépendant des effets stériques, est généralement observée dans le cas des systèmes cycliques chiraux.

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires sont concertées, la géométrie de la double liaison est la clé pour déterminer la stéréochimie relative du cycloadduit. Ainsi le trans ou le E alcène donne l'isomère anti; tandis que le cis ou le Z alcène donne le produit syn (**Schéma 28**).

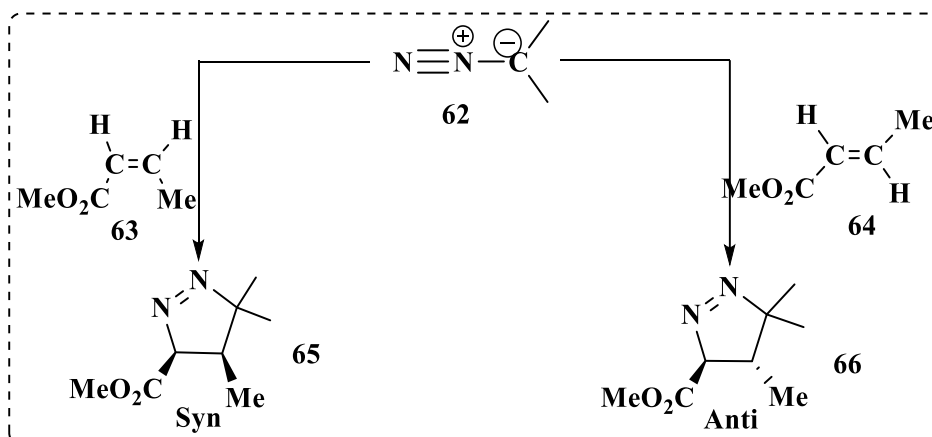


Schéma 28

II.4/ CONCLUSION

Les résultats qu'on peut retenir de cette étude théorique sont :

- la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est une méthode adéquate pour la synthèse d'hétérocycles pentagonaux,
- elle peut être régiosélective, périsélective (chimiosélectivité) et/ou stéréosélective.

III/REACTIVITE DES NITRILIMINES (N-ARYL-C-ETHOXYCARBONYLNITRILIMINES: CLASSE DE DIPOLES ELABOREE DANS NOTRE LABORATOIRE)

Les Nitrilimines sont considérés parmi les dipôles-1,3 les plus utiles et largement utilisés en synthèse organique pour la construction des hétérocycles à cinq chaînons via les réactions de cycloaddition dipolaire 1,3. Les *N*-aryl-C-alkoxycarbonylnitrilimines (**figure 1**) sont les dipôles les plus couramment utilisés en raison de leur stabilité et de leur accessibilité facile à partir de différents précurseurs.

Outre l'intérêt synthétique, les *N*-aryl-C-alkoxycarbonylnitrilimines sont des intermédiaires clés dans la synthèse de nombreuses molécules hétérocycliques à caractère pharmacologique potentielle.

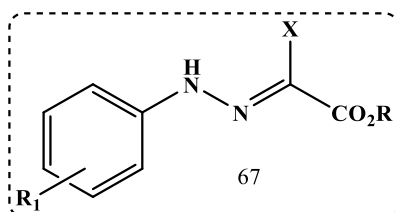


Figure 1 : Dipôle de *N*-aryl-C-alkoxycarbonylnitrilimine

Avant de présenter nos résultats expérimentaux nous donnons un aperçu bibliographique sur la synthèse des cycloadduits issus des réactions de cycloaddition de *N*-aryl-C-alkoxycarbonylnitrilimines avec différents sites dipolarophiles.

Ainsi, D. Prajapati⁵⁸ a effectué la condensation de C-acétyl nitrilimine avec l'imine de l'isatin **68**. Il a pu obtenir un seul cycloadduit de type spiro-[3*H*-indole-triazolin]-2-ones **69**, issus de l'addition du dipôle sur la double liaison carbone-azote (**Schéma 29**). La double liaison carbone-oxygène n'a pas été affectée. La réaction est à la fois péri et régiosélective.

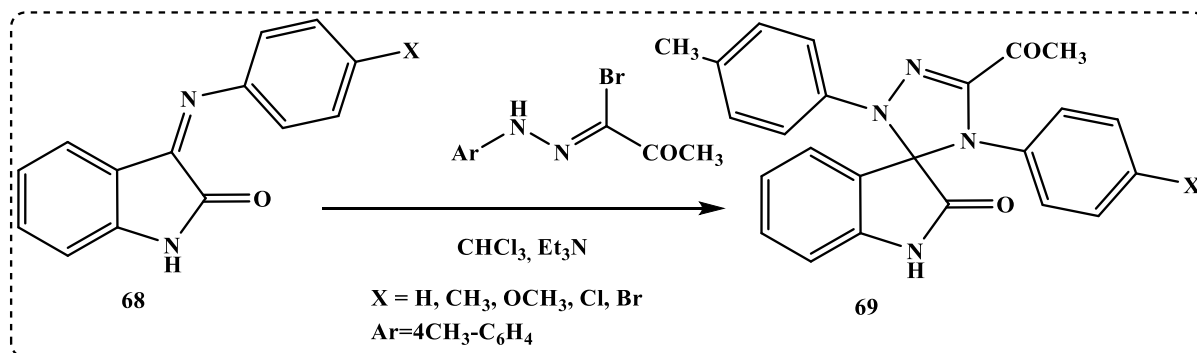


Schéma 29

Molteni et coll.⁵⁹ ont étudié la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre la C-méthoxycarbonyl-*N*-arylnitrilimine et l'énantiomère *N*-(1-phényléthyl)-1-arylméthanimine **70** à reflux du toluène et en présence d'un léger excès de la triéthylamine. Ils ont isolé deux diastérisomères de structure 5-aryl-4,5-dihydro-1,2,4-triazoles **71** et **72** issues d'une cycloaddition régiosélective du 1,3-dipolaire sur la double liaison C=N (**Schéma 30**).

⁵⁸ D. Prajapati, S. Gadhwani, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4909.

⁵⁹ G. Molteni, A. Ponti, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3711.

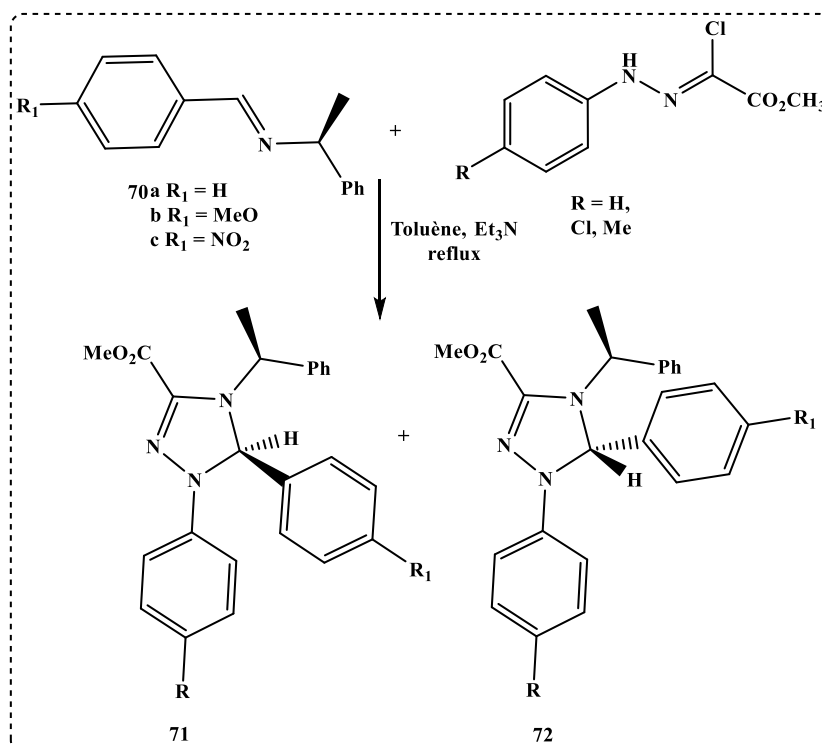


Schéma 30

Pour leur part, Dalloul et coll.⁶⁰ ont synthétisé les spiro-triazoles **74** à partir de la cycloaddition dipolaire-1,3 des nitrilimines avec les benzoylhydrazones **73**. La double liaison C=N est réactive vis-à-vis des dipôles de nitrilimines (Schéma 31).

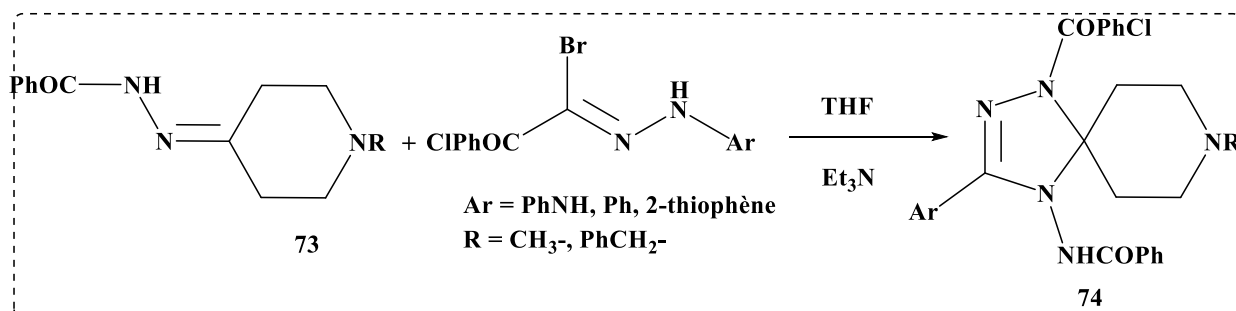


Schéma 31

Dans la série des benzodiazépines, Molteni et coll.⁶¹ ont décrit la synthèse d'un mélange diastéréoisomère **76** et **77** de [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazépinones issu de l'addition du dipôle-1,3 régénéré in situ sur la 1,4-benzodiazépin-4-one **75** (Schéma 32).

⁶⁰ H. M. Dalloul, P. H. Boyle, *Turk J. Chem.*, **2006**, **30**, 119.

⁶¹ G. Molteni, G. Broggin, T. Pilati, *Tetrahedron Asym.* **2002**, **13**, 2491.

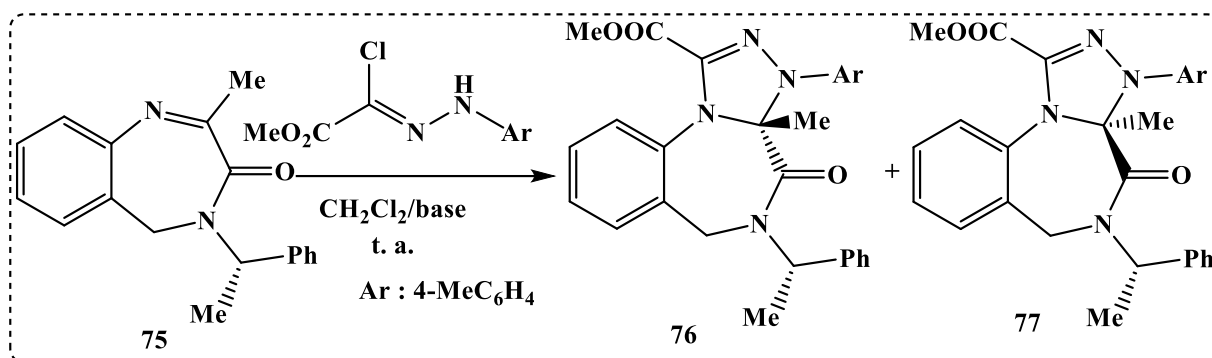


Schéma 32

En 2003, Philippe Compain et coll.⁶² ont étudié la réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 entre 2,4-diméthyl-3H-1,5-benzodiazépine et les *N*-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines dans le benzène à température ambiante. Ils ont obtenu des bis[1,2,4-triazolo][4,3-a:3',4'-d][1,5]benzodiazépine avec de bon rendements (Schéma 33). La réaction est régiosélective.

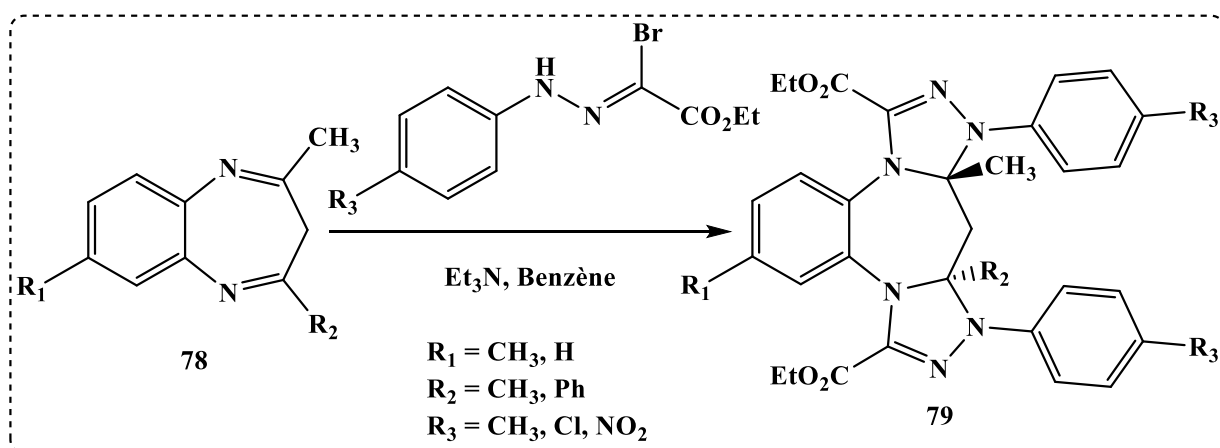


Schéma 33

Le même groupe⁶³ a développé aussi la synthèse des [1,2,4]triazolo[1,3,4]-benzo triazépine **81** via la réaction de condensation des *N*-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines avec les 3,4-dihydro-4-méthyl-5*H*-1,3,4-benzotriazépine-5-ones **80** (Schéma 34). La réaction est péri- et régiosélective.

⁶² K. Nabih, A. Baouid, A. Hasnaoui, M. Selktib, P. Compain. *New J. Chem.*, **2003**, **27**, 1644.

⁶³ R. Jalal, M. El Messaoudi, A. Hasnaoui, M. Esseffar, M. Selkti, J-P. Lavergne, P. Compain. *New J. Chem.*, **2002**, **26**, 1545.

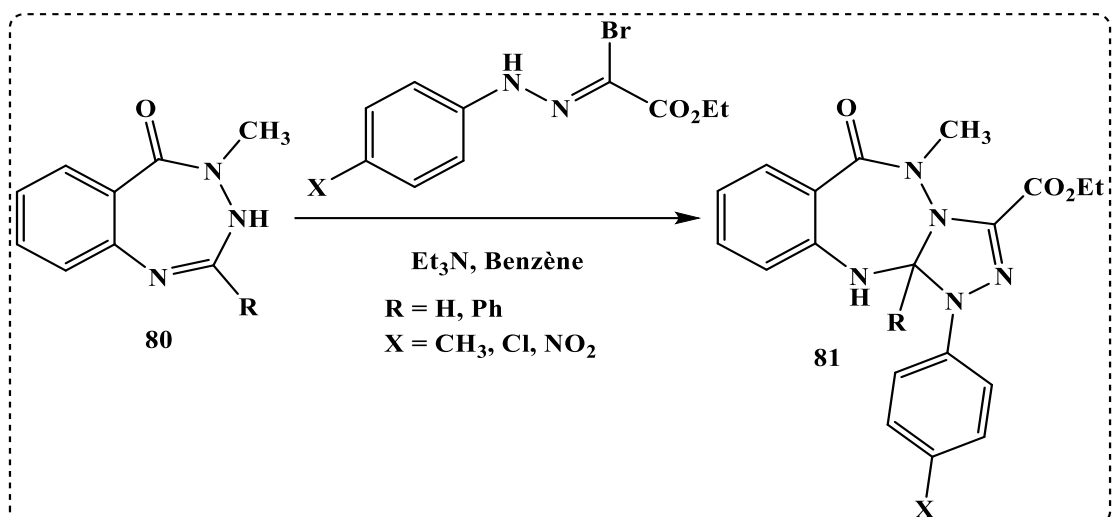


Schéma 34

Des travaux de recherche récents⁶⁴ ont été réalisés dans le but d'étudier la réactivité de la quinoxaline **82** vis-à-vis de différents nitrilimines régénérés in situ à partir du chlorure d'hydrazonoyle. Cette réaction a permis d'accéder aux bis-cycloadduits **83** issus de l'addition du dipôle sur la double liaison C=N (Schéma 35).

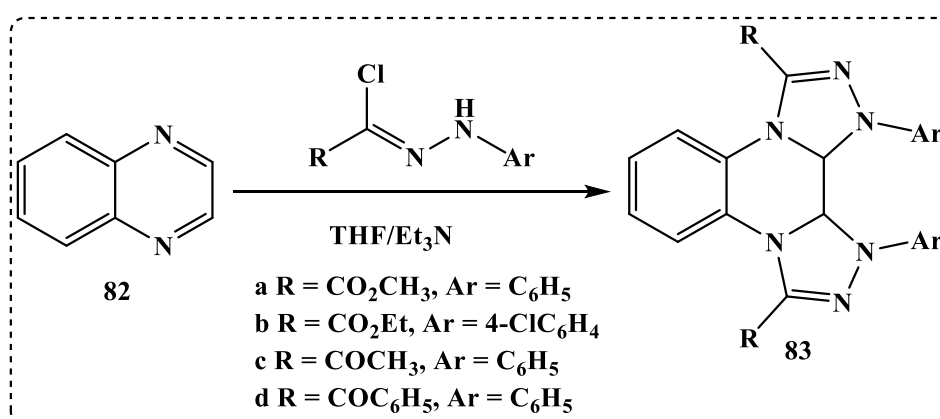


Schéma 35

En 2009, Shawali et coll.⁶⁵ ont décrit la synthèse de 3,4'-bis(pyrazolyl)cétones **85** à partir de la réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 des énamines pyrazoliques **84** avec la

⁶⁴ A. Lauria, A. Guarcello, G. Macaluso, G. Dattolo, A. M. Almerico. *Tetrahedron Lett.* **2009**, **50**, 7333.

⁶⁵ A. S. Shawali, T. A. Farghaly, A. R. Al-Dahshoury. *ARKIVOC* **2009**, xiv, 88.

nitrilimine générée in situ par déshydrochloration du chlorure de *N*-phényl-2-oxopropane hydrazonoyle (**Schéma 36**). Cette réaction est régiosélective. Un seul cycloadduit a été identifié.

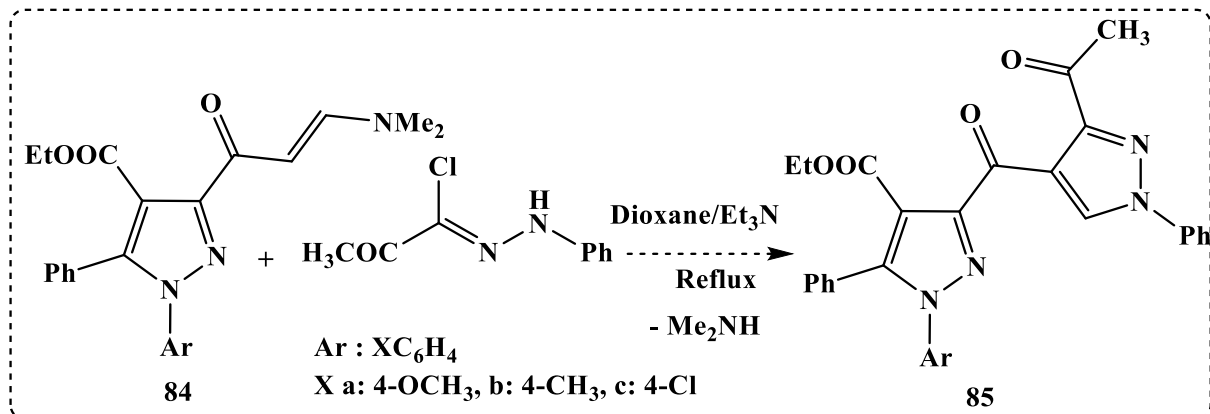


Schéma 36

Les dérivés spiro[3*H*-thiazole-2,2'-3*H*-thiadiazoles] **87** ont été synthétisés par réaction de la 3-phényl-4-(2-phénylméthylène)-thioxothiazolin-5-one **86** avec les *N*-aryl-*C*-éthoxy carbonylnitrilimines, générés in situ par action de la triéthylamine sur les halogénures d'hydrazonoyle à reflux du chloroforme (**Schéma 37**)⁶⁶. Dans ce cas, la double liaison $\text{C}=\text{S}$ semble être un site dipolarophile plus réactif que la double liaison $\text{C}=\text{C}$.

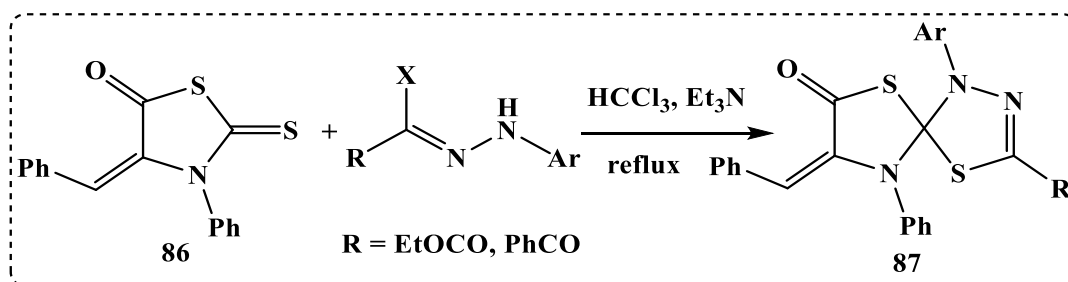


Schéma 37

⁶⁶ N. M. Elwan, H. A. Abdelhadi. *Zagazig. J. Pharm. Sci.* **1995**, **4**, 205.

En série pyridazinone, Rakib et coll.⁶⁷ ont étudié la réaction de condensation mole à mole des pyridazine-3(2H)-ones **88** avec les *N*-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines à température ambiante dans le tétrahydrofurane et en présence de la triéthylamine. Cette réaction a conduit dans tous les cas à un seul régioisomère de type triazolopyridazinones **89**, résultant d'une addition sur la double liaison carbone-azote (**Schéma 38**). Aucun adduit issu d'une condensation sur la double liaison C=O n'a été identifié. La réaction est totalement périsélective.

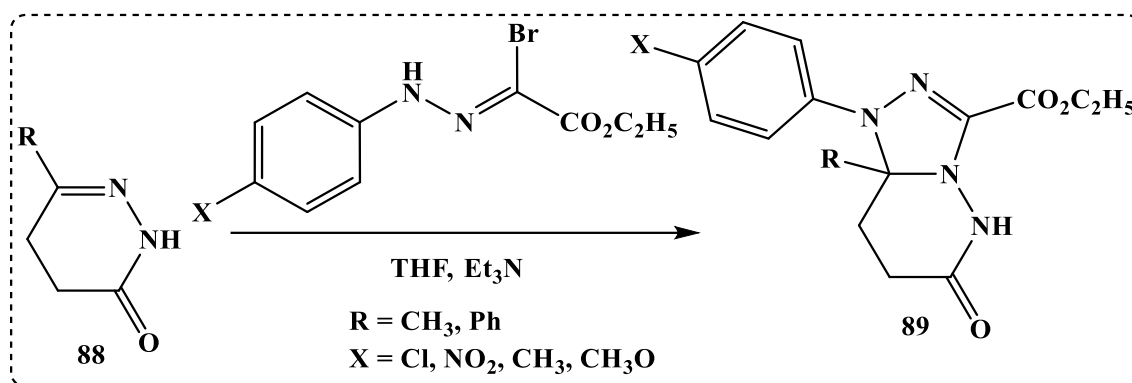


Schéma 38

Récemment, l'équipe de Rakib⁶⁸ a étudié aussi la réaction de cycloaddition de pyridazine-3(2H)-thione **90** avec les *N*-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines à reflux de tétrahydrofurane en présence de la triéthylamine pendant des temps variés. Cette réaction a conduit à un seul produit de type spirothiadiazolopyridazines **91** résultant d'une addition des dipôles-1,3 sur la double liaison exocyclique thioxo (**Schéma 39**). Aucun adduit issu d'une condensation sur le site dipolarophile carbone-azote n'a été observé. La réaction est exclusivement péri- et régiosélective.

⁶⁷ S. Abouricha, E.M. Rakib, A. Hannioui, N. Benchat, L. Ait M'barek, A. Ziad. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2006**, vol **3**, 272.

⁶⁸ H. Sekkak, S. Mojahidi, E. M. Rakib, S. Abouricha, A. Kerbal, M. Viale. *Letters in Drug Design & Discovery*, **2010**, **7** (10), 743.

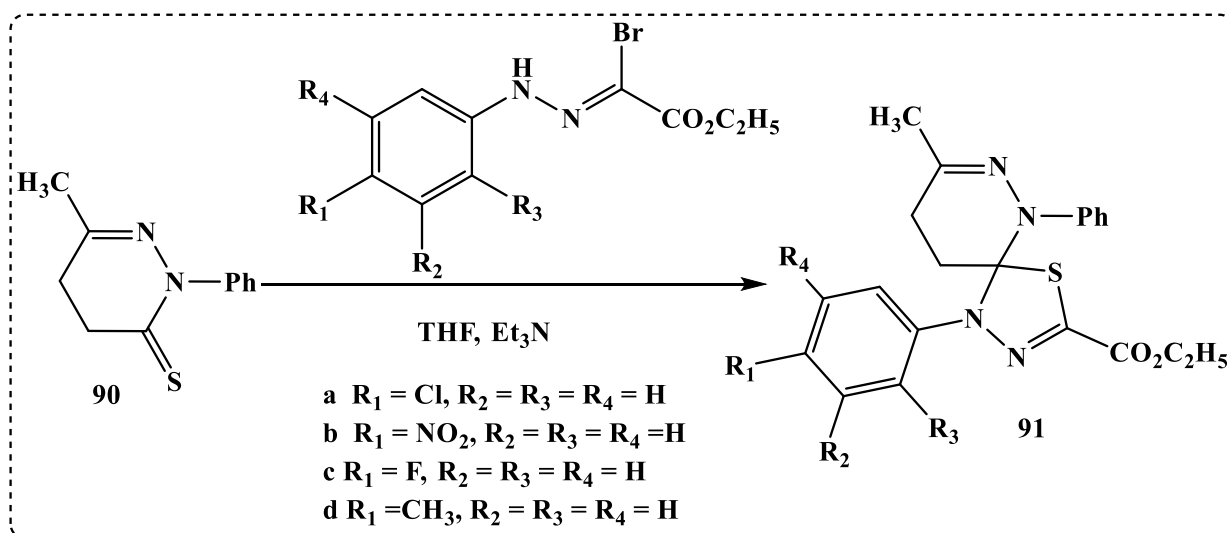


Schéma 39

Ces données bibliographiques montrent bien que les sites dipolarophiles C=C, C=N et C=S jouent un rôle très important dans les réactions de cycloaddition dipolaire 1,3. Ils réagissent aisément avec les *N*-aryl-C-alkoxycarbonylnitrilimines pour préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques de structure pyrazoliques, triazoliques et thiadiazoliques.

Elles montrent également que la présence de plusieurs sites dipôlarophyle dans la molécule joue un rôle très important dans le choix du site dipôlarophyle (périsélectivité) et que l'orientation de l'addition dépend à la fois de la nature du dipôle utilisé et du site dipôlarophyle engagé dans la condensation (régiosélectivité).

B/ PREPARATION DES YLURES 4-METHYL-3-OXO-1,2-PYRAZOLIDINIUMS

I/ INTRODUCTION

De nos jours, les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 présentent un choix pratique pour la préparation, en une seule étape, d'une variété complexe d'hétérocycles à cinq chaînons. Pour cette raison nous nous sommes intéressés à préparer une nouvelle série d'azométhines imines afin d'étudier leur réactivité vis-à-vis de différents dipôlarophiles.

I.1/ELABORATION DES DIPÔLES

La préparation des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums dipôles 1,3 a été effectuée en deux étapes :

-1^{ère} étape : préparation du 4-méthyl pyrazolidin-3-one (**Schéma 40**).

Le traitement du méthylmétaacrylate **92** par un excès d'hydrate d'hydrazine à reflux d'éthanol permet l'obtention de la pyrazolidinone **93** correspondant avec des meilleurs rendements.

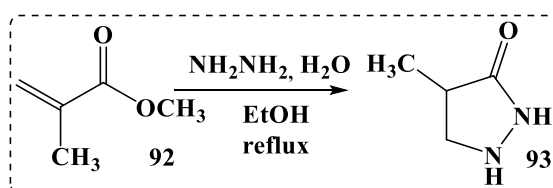


Schéma 40 : préparation du 4-méthyl pyrazolidin-3-one.

-2^{ème} étape : préparation des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums (**schéma 41**).

En soumettant le 4-méthyl pyrazolidin-3-one **93** à des aldéhydes aromatiques appropriés nous avons obtenu les ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums **94** avec des rendements excellents (**tableau 1**).

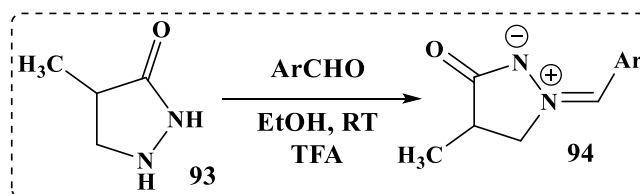


Schéma 41: préparation des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums.

En se basant sur ce protocole, nous avons réussi à préparer une dizaine de dipôles différemment substitués avec des meilleurs rendements (**Schéma 42**).

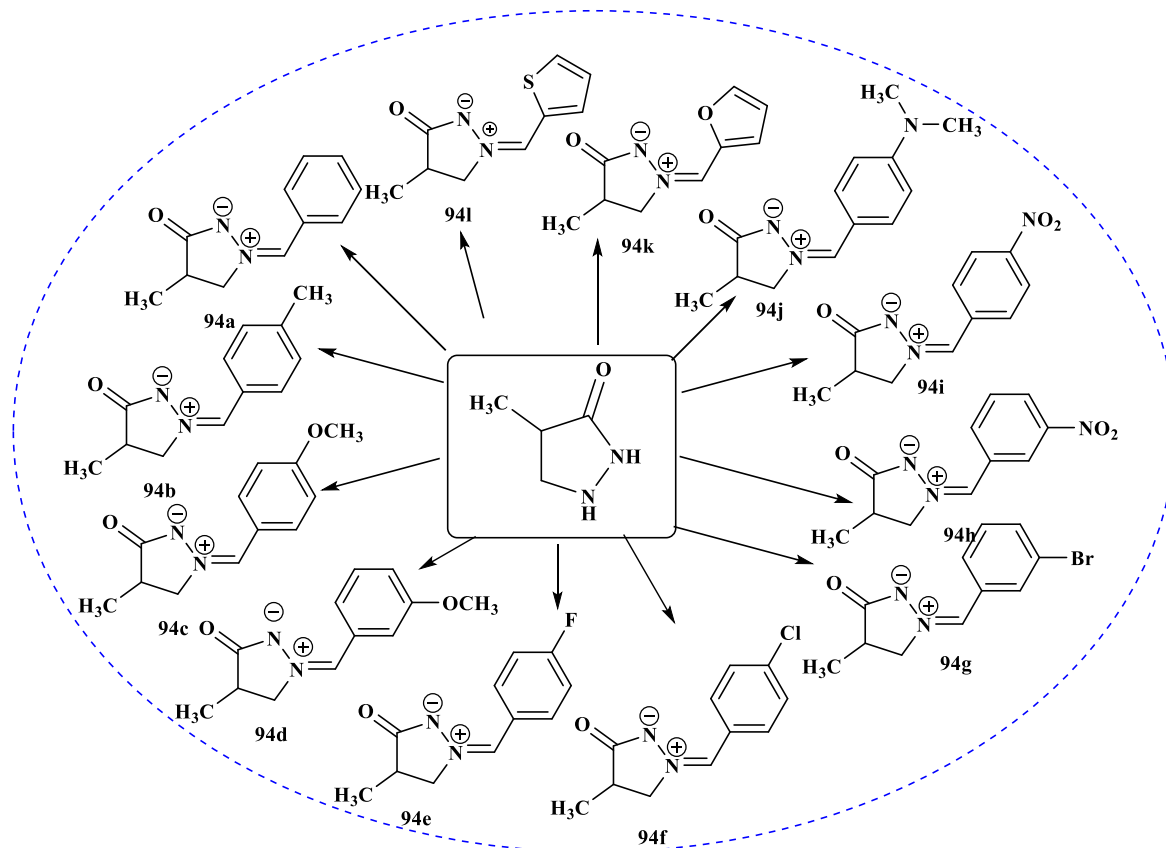


Schéma 42: différents ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums préparés.

1.2/CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES YLURES 4-METHYL-3-OXO-1,2-PYRAZOLIDINIUMS.

Les 3-oxo-1,2 pyrazolidinium-ylures 4a-l ont été préparés à partir de méthacrylate de méthyle et d'aldéhydes aromatiques selon la procédure de la littérature [17,13]. Un traitement supplémentaire du méthacrylate de méthyle **92** avec un hydrate d'hydrazine en excès à reflux d'éthanol a donné la pyrazolidinone **93** avec des rendements de 80%. Le traitement catalysé par l'acide TFA de la pyrazolidinone avec divers aldéhydes aromatiques **93'a-k** a donné les (arylidène) -4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidinium-ylides **94a-l** correspondants avec d'excellents rendements (80-96%, **tableau 2**).

Les caractéristiques physico-chimiques des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums préparés sont rassemblées dans le tableau suivant.

Tableau 2: Caractéristiques physico-chimiques et Rendements des ylures 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidiniums.

Entry	Ar	Time (h)	Mp (°C)	rdts (%)
94a ^[17]	C ₆ H ₅	12	123-125	80
94b	4-MeC ₆ H ₄	8	160-162	90
94c ^[17]	4-MeOC ₆ H ₄	8	143-145	84
94d ^[17]	3-MeOC ₆ H ₄	8	145-147	86
94e	4-FC ₆ H ₅	10	183-185	90
94f	4-ClC ₆ H ₅	16	185-187	86
94g	3-BrC ₆ H ₄	24	162-164	78
94h ^[17]	3-NO ₂ C ₆ H ₄	24	187-189	75
94i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	20	186-188	82
94j	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	12	178-180	82
94k	2-furyl	20	170-172	96
94l	2-thienyl	20	178-180	94

Les structures des nouveaux dipôles préparés ont été établies via des analyses spectrales de RMN ¹H, RMN ¹³C et Dept.

Outre les analyses spectrales, le dipôle **94c** a été confirmé par des moyens de diffraction des rayons X. **(Figure 2)**

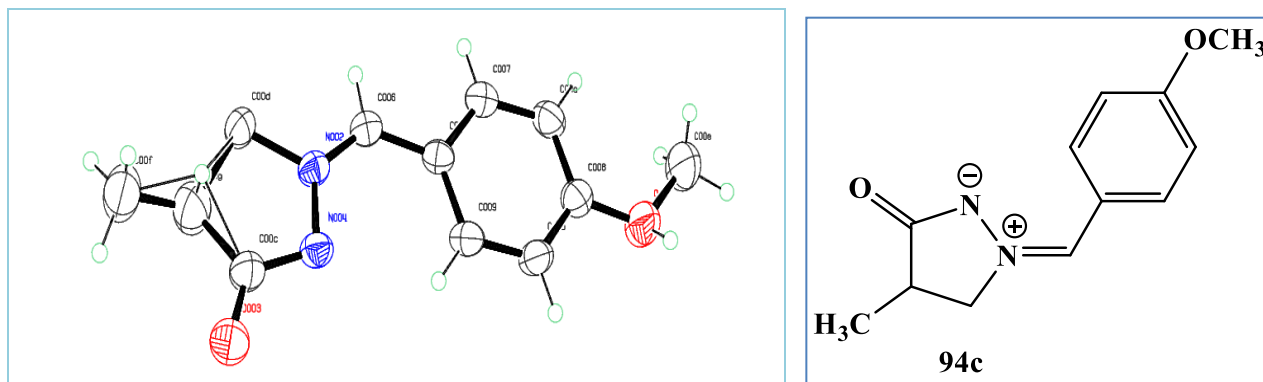


Figure 2 : ORTEP du produit 94c

1.3/DONNEES SPECTRALES DES DIPOLES 1,3 PREPARES

Les données des analyses spectrales de RMN ¹H, RMN ¹³C et RMN ¹³C en programmation Dept 135 sont rassemblés dans les figures suivantes :

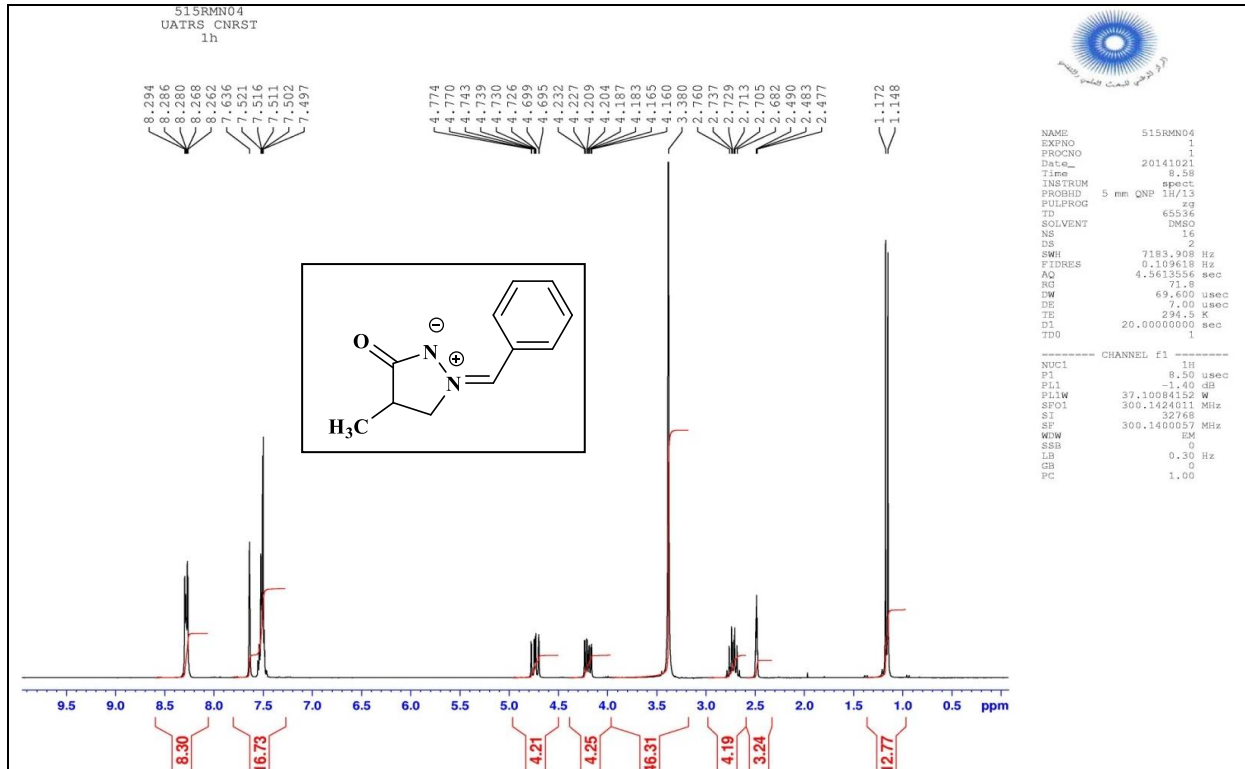


Figure 3 : spectre RMN ¹H du produit 94a.

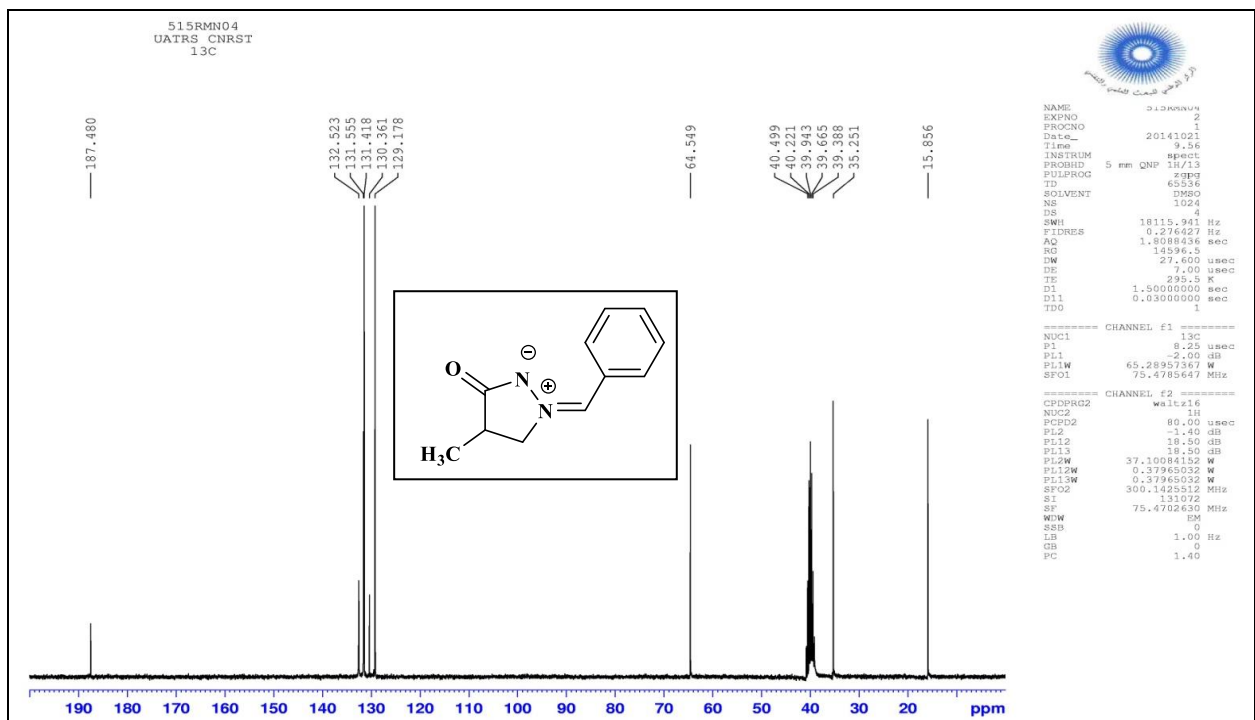


Figure 4 : spectre RMN ¹³C du produit 94a.

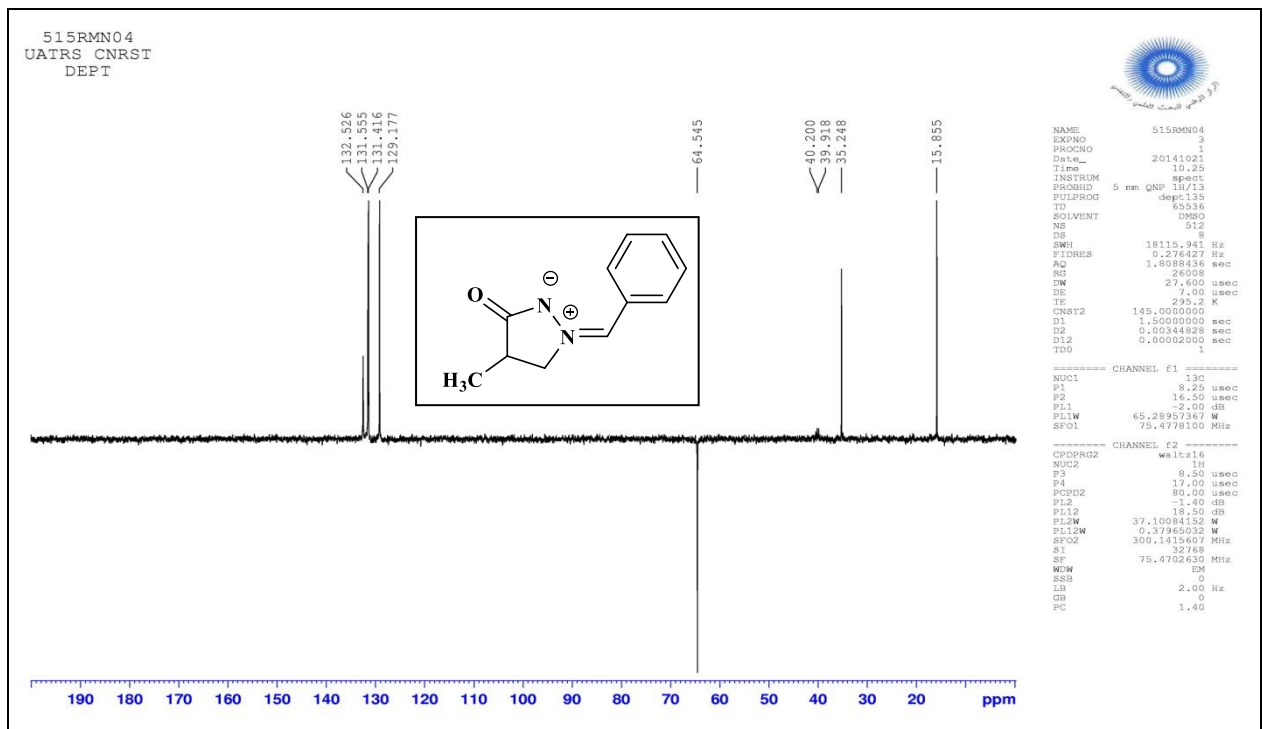


Figure 5 : spectre RMN ¹³C Dept du produit 94a.

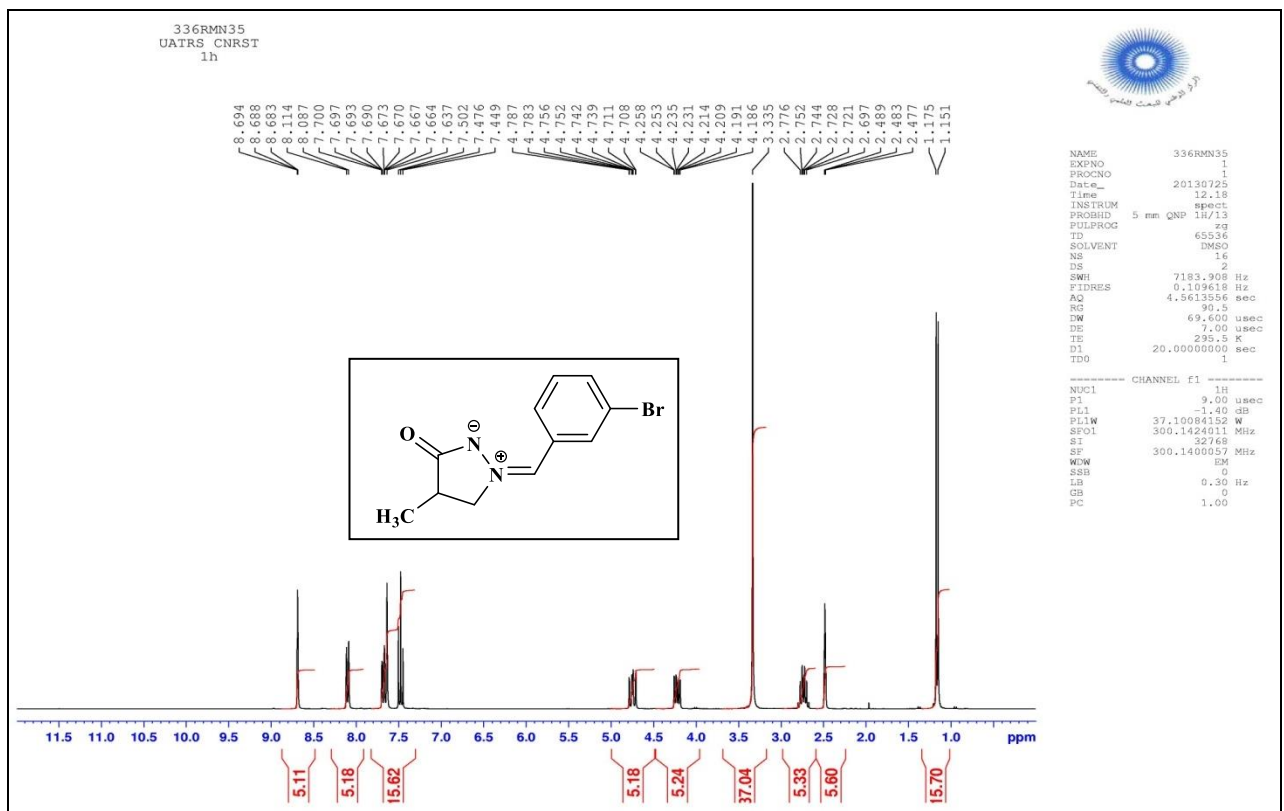


Figure 6 : spectre RMN ¹H du produit 94g.

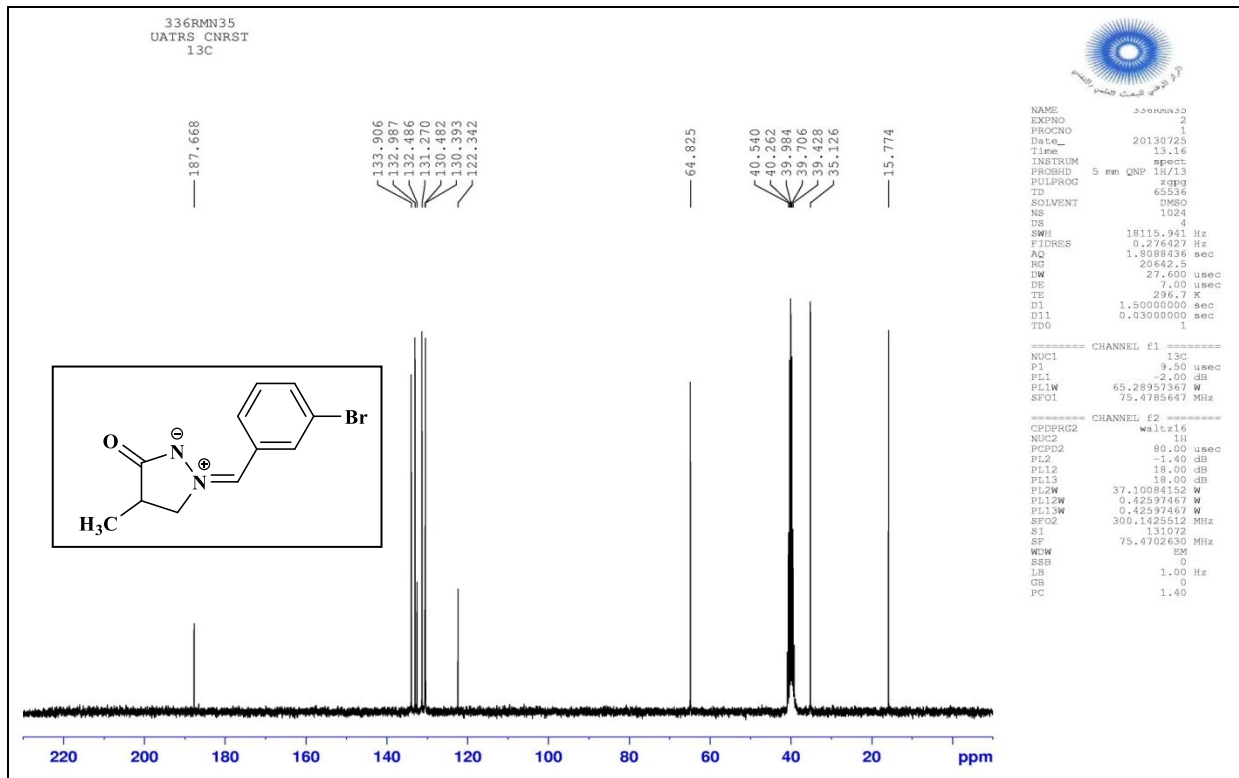


Figure 7 : spectre RMN ¹³ C du produit 94g.

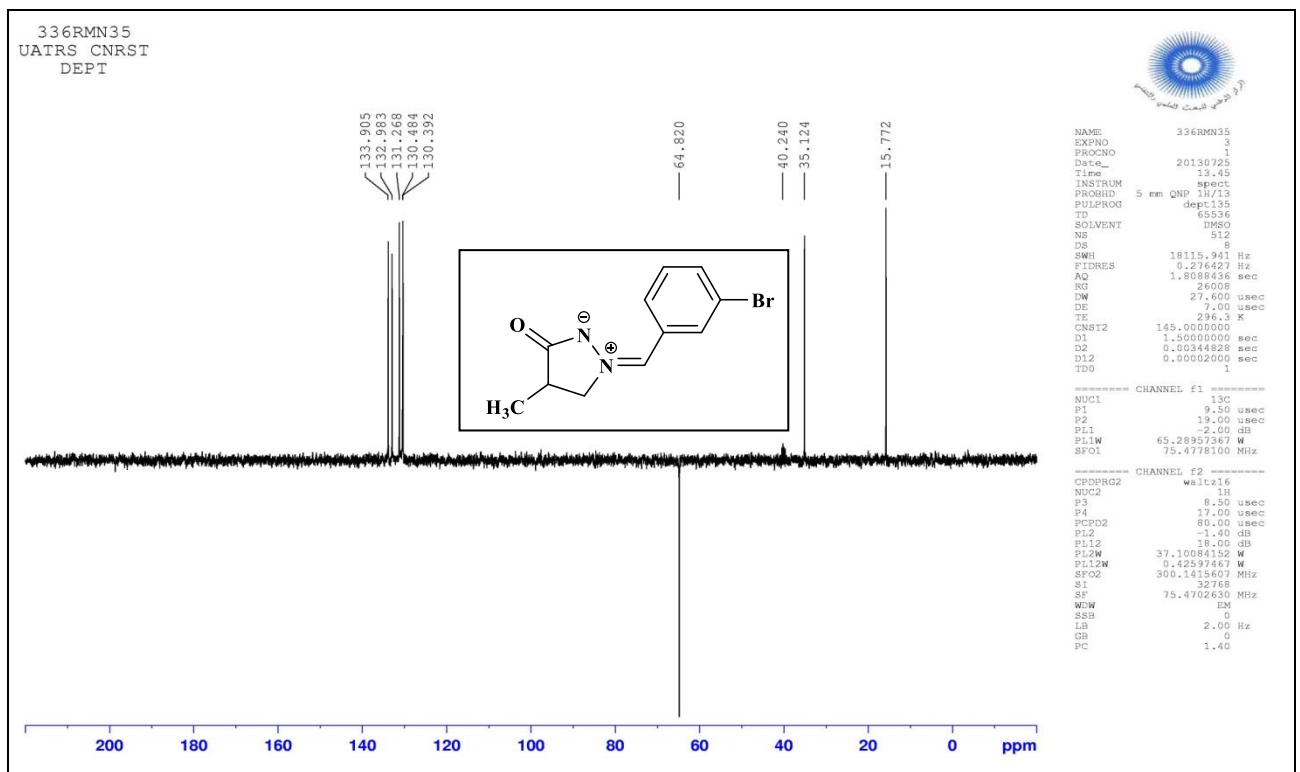


Figure 8: spectre RMN ¹³ C Dept du produit 94g.

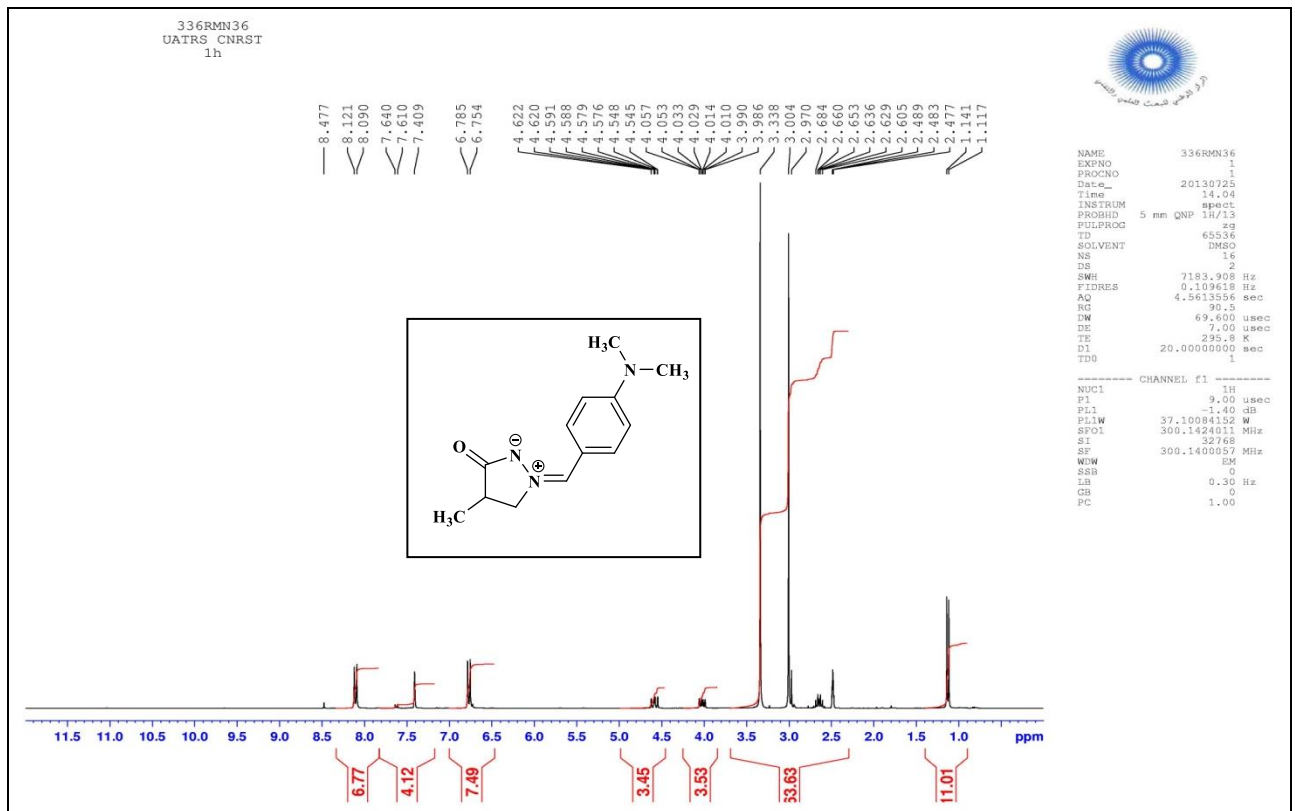


Figure 9 : spectre RMN ¹H du produit 94j.

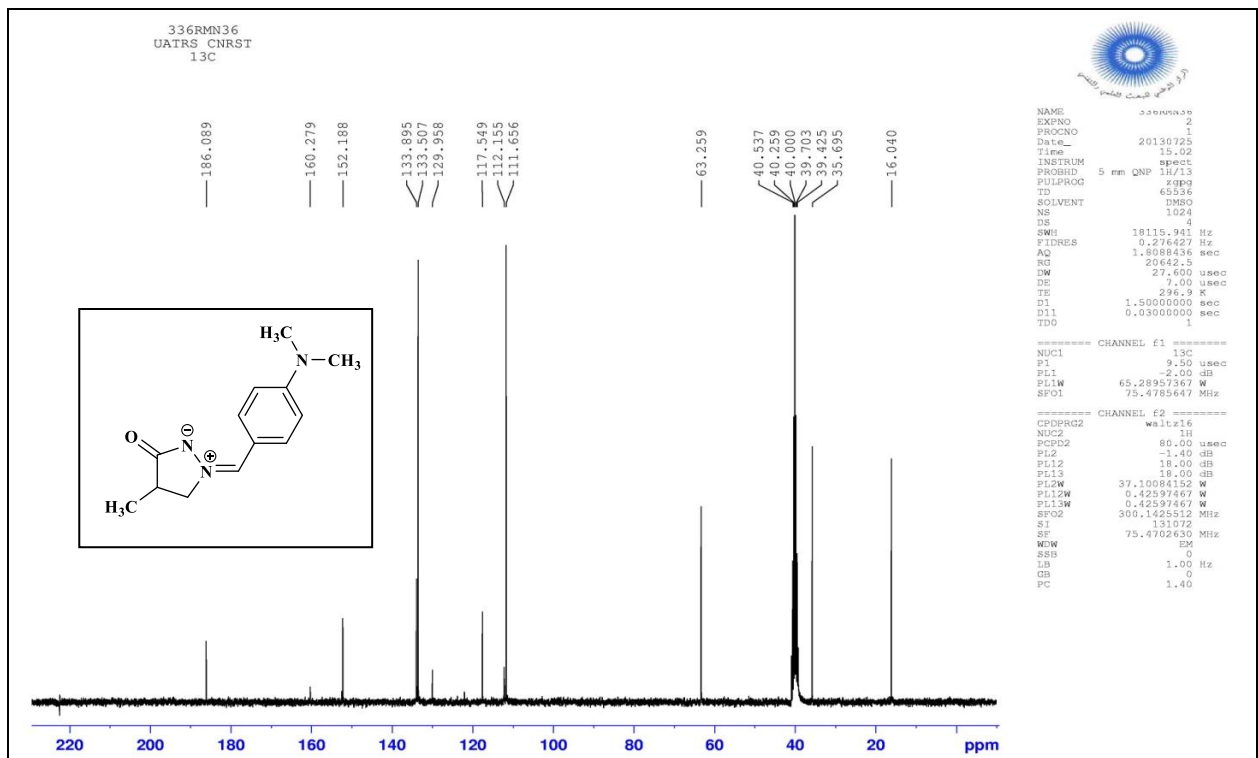


Figure 10 : spectre RMN ¹³ C du produit 94j.

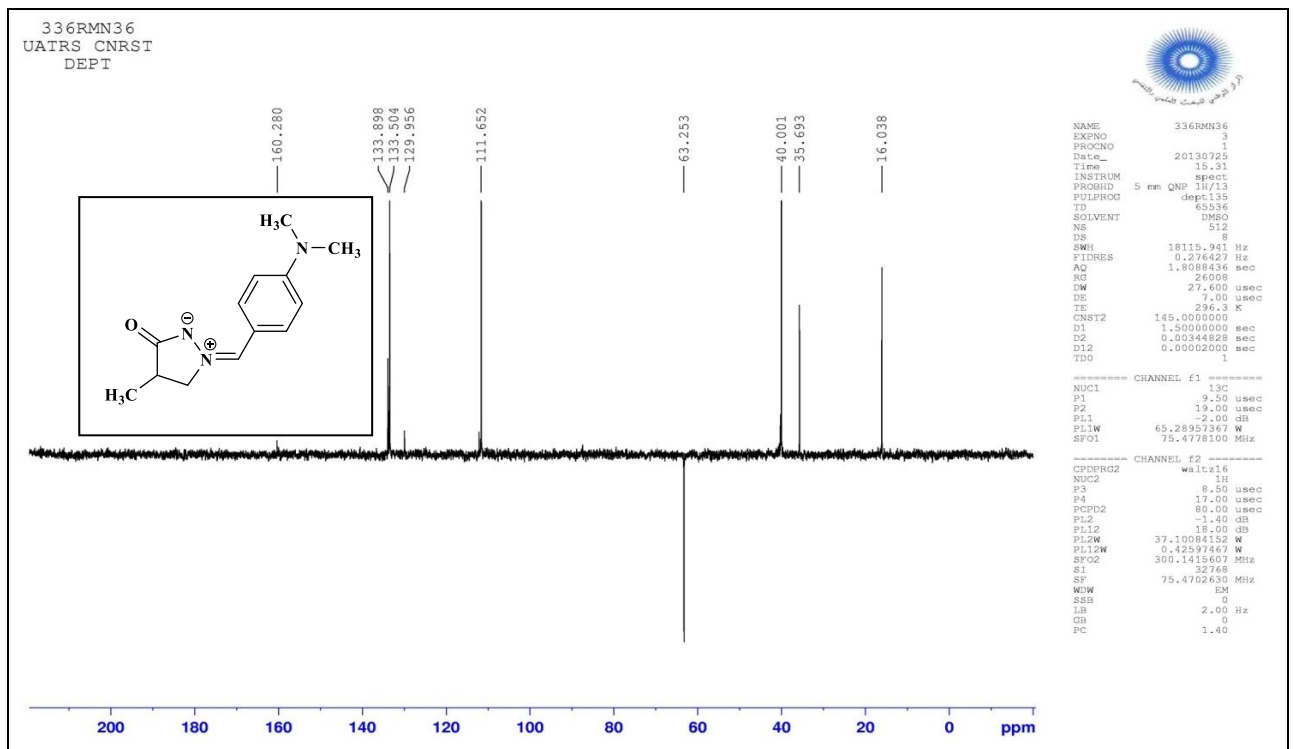


Figure 11 : spectre RMN ¹³ C Dept du produit 94j.

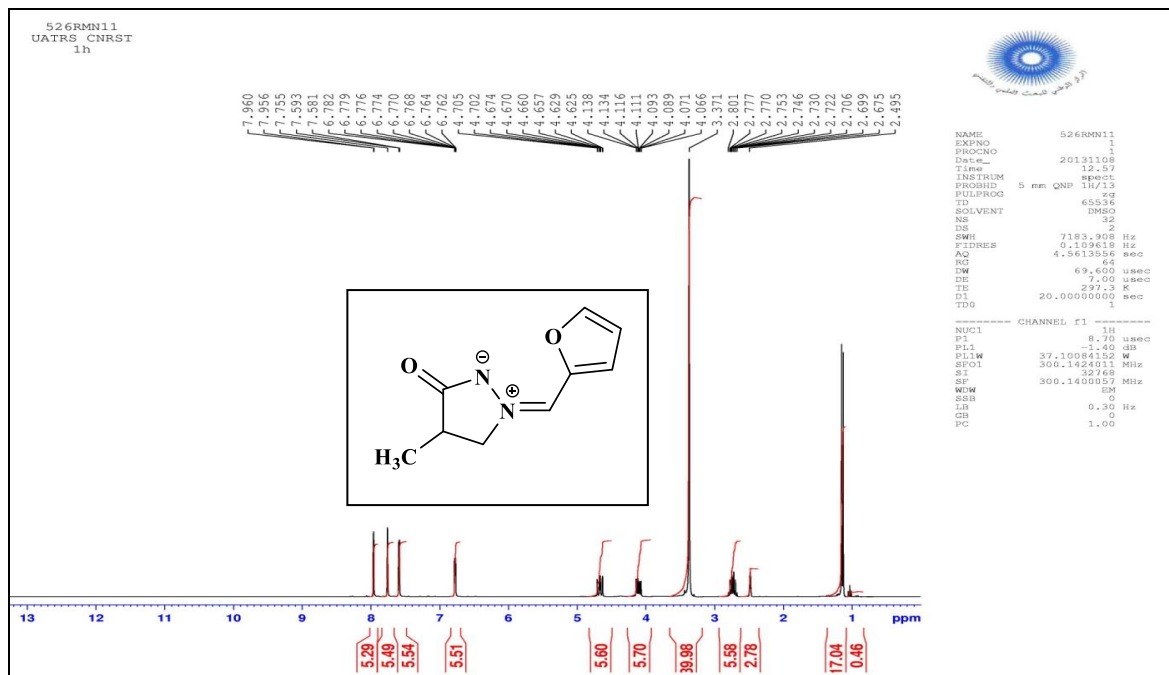


Figure 12: spectre RMN ¹ H du produit 94k.

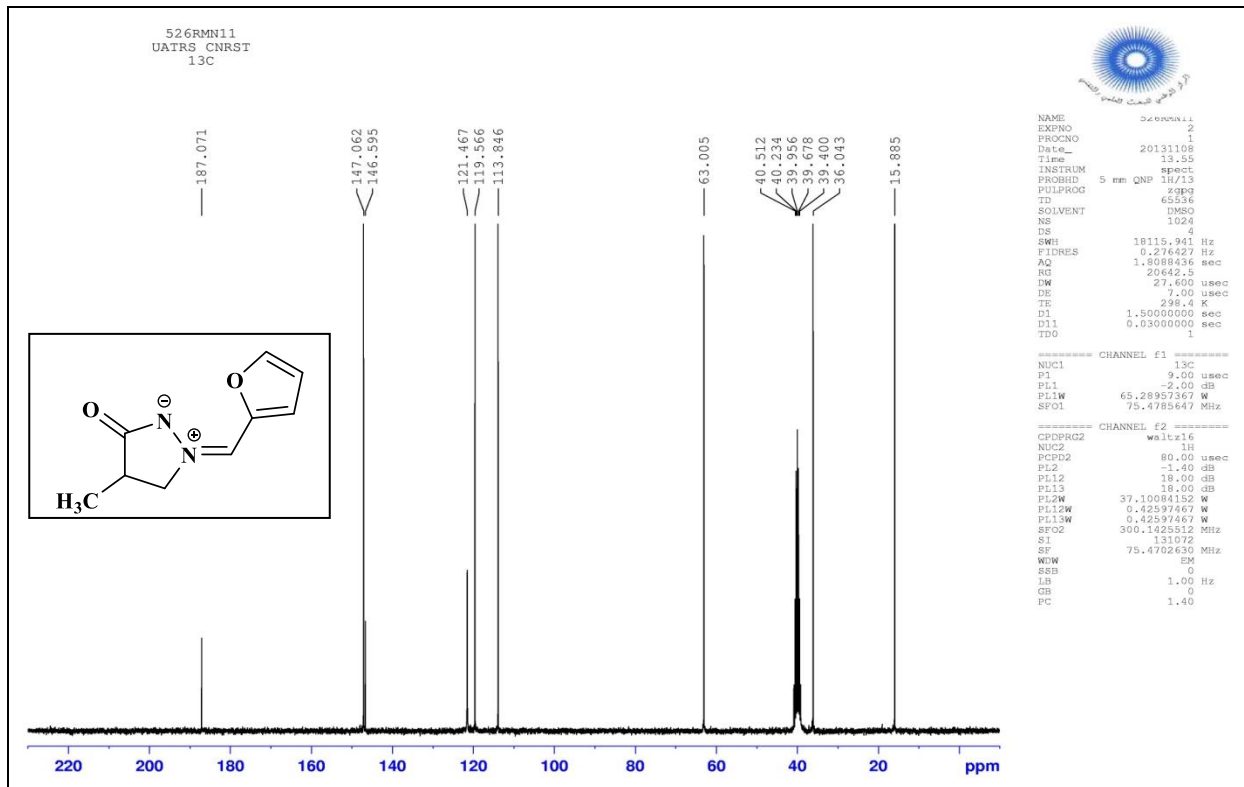


Figure 13 : spectre RMN ¹³ C du produit 94k.

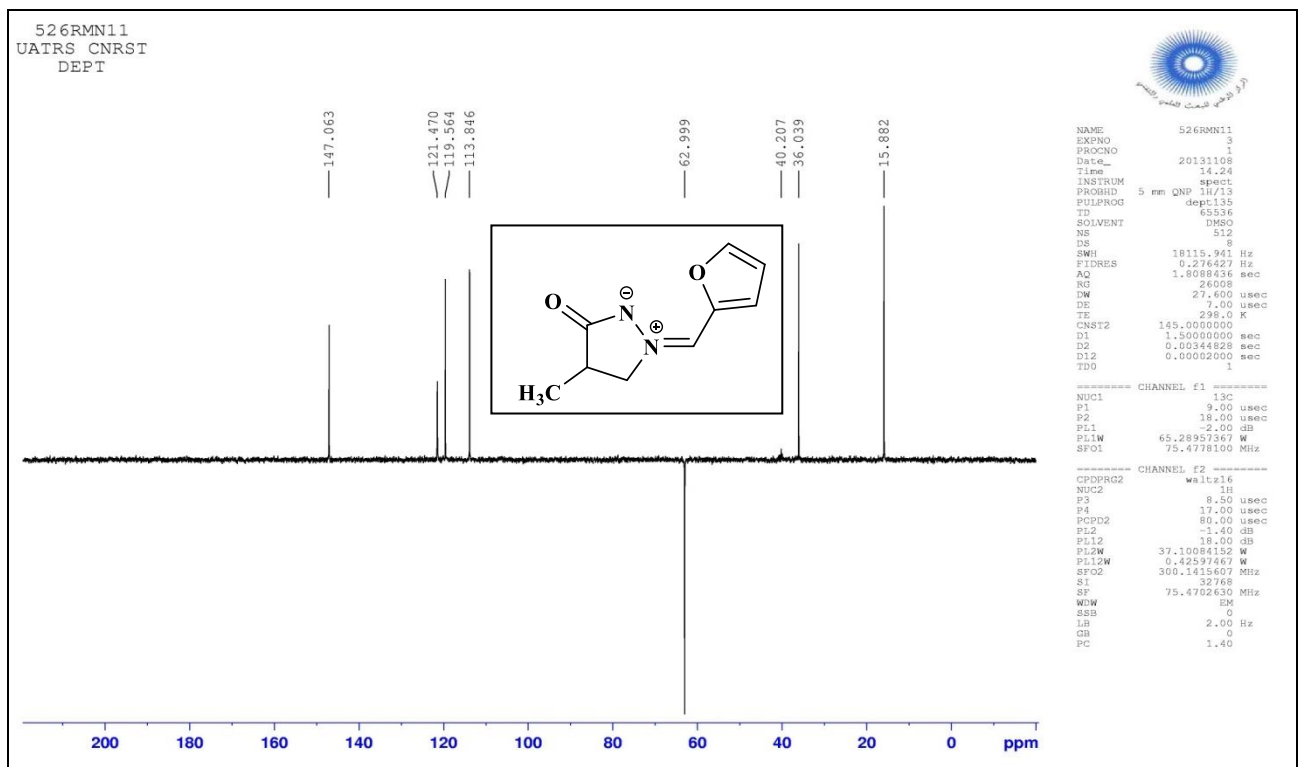


Figure 14: spectre RMN ¹³ C Dept du produit 94k.

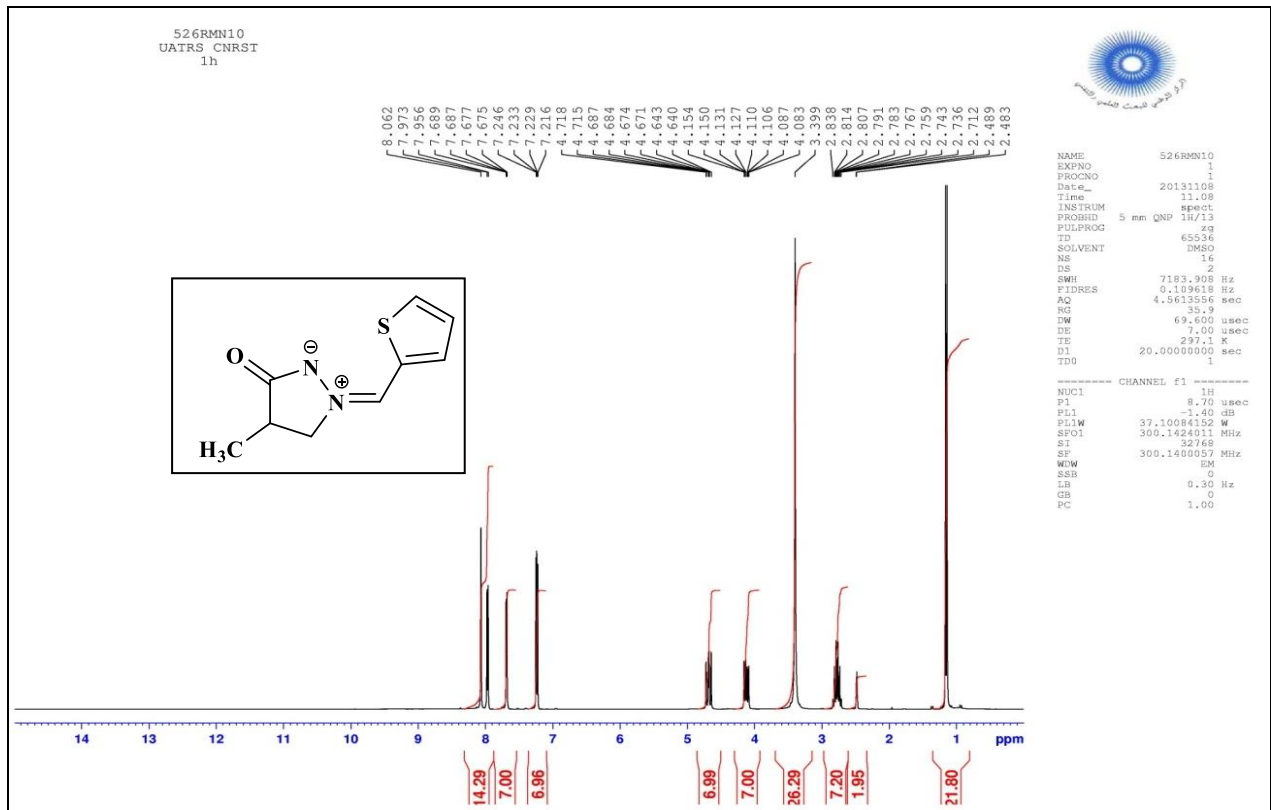


Figure 15 : spectre RMN ¹H du produit 94l.

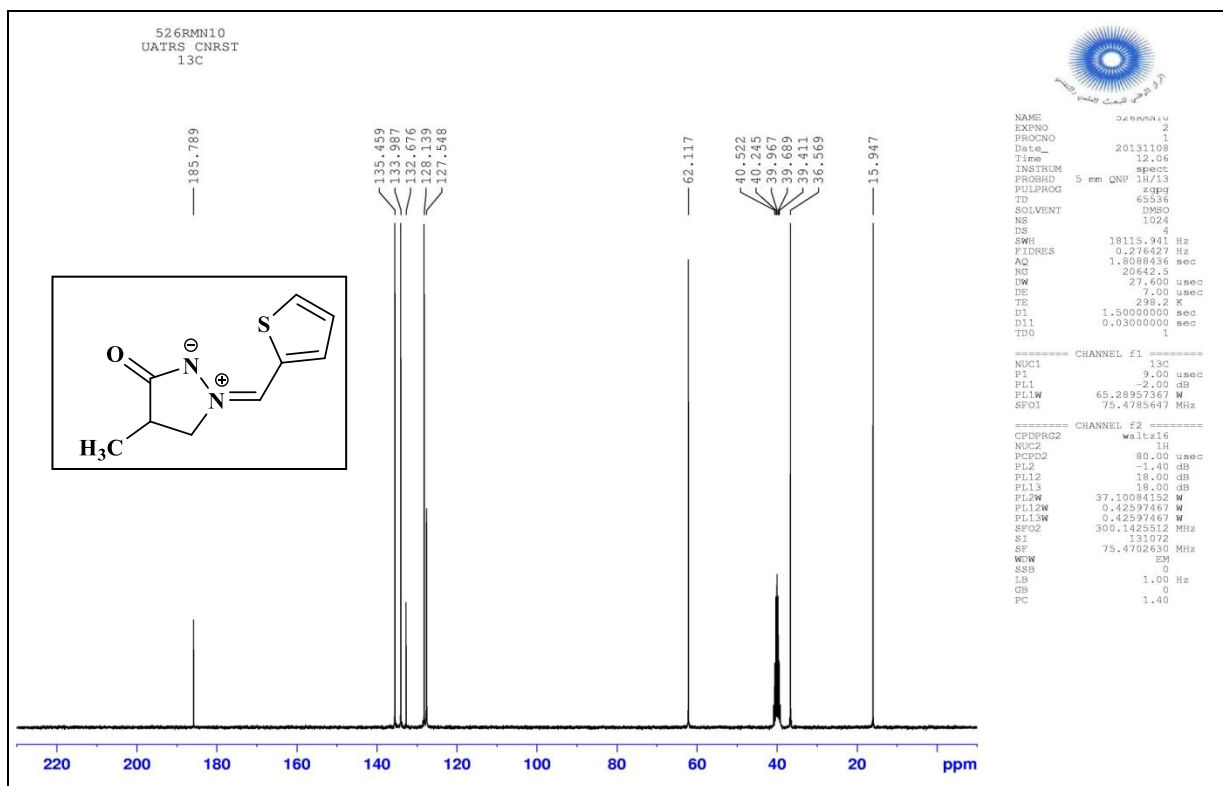


Figure 16 : spectre RMN ¹³C du produit 94l.

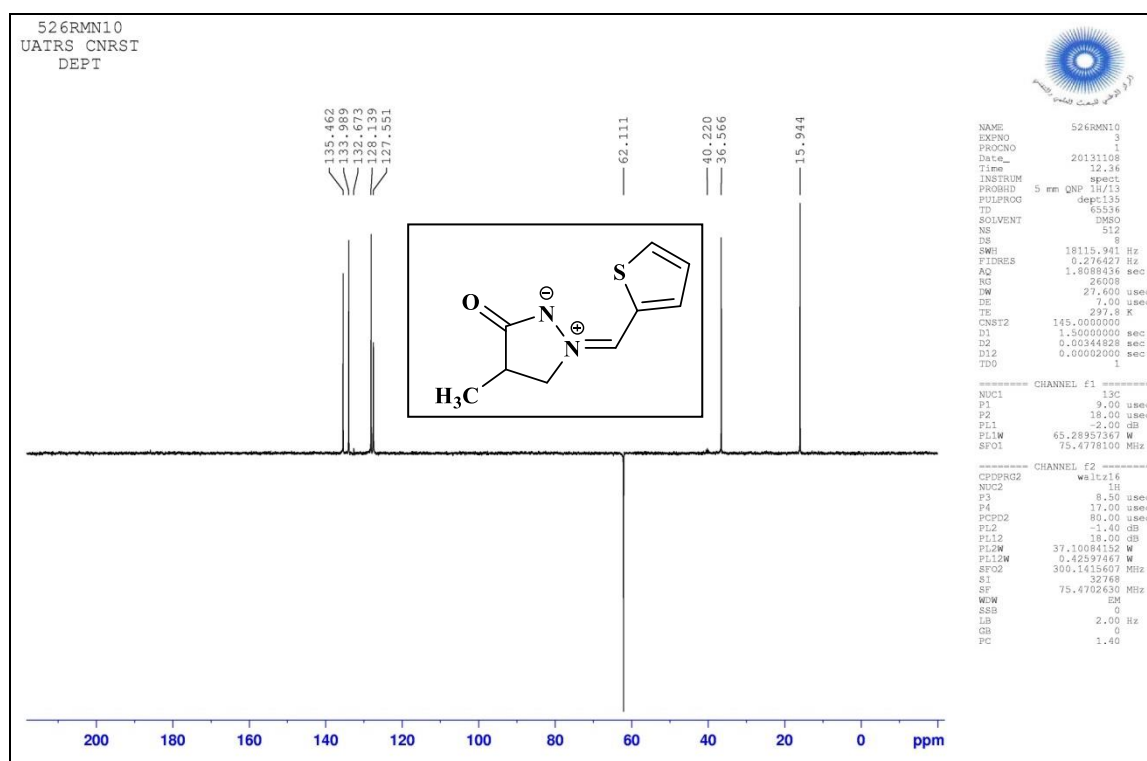


Figure 17 : spectre RMN ¹³C Dept du produit 94l.

C / PARTIE EXPERIMENTALE :

I/ CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES ET SPECTRALES DES COMPOSES SYNTHETISES

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés dans CDCl₃, DMSO-d₆ et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC instruments 300 (¹H) ou 75MHz (¹³C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN ¹³C ont été affectés par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT).

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 577 en pastille de bromure de potassium pour les solides.

Les spectres de masse basse résolution (MS) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Sciex API 3000 spectromètre

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E.Merck 60 F254 (épaisseur 0,063-0,2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice. Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

II/ PROCEDURE GENERALE PREPARATION DES DIPOLES

II.1/ MODE OPÉRATOIRE

Partie I : Procédure générale pour préparer le 4-méthyl pyrazolidin-3-one.

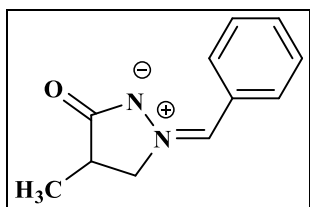
Dans un bain de glace, le méthyl méthacrylate 60 ml a été ajouté à la solution d'hydrate d'hydrazine (26 ml) dans 240 ml d'éthanol. Après l'addition, le mélange a été chauffé à reflux pendant 12 h. Ensuite, le solvant et les composants volatils sont éliminés sous pression réduite. L'huile épaisse incolore, 4-méthyl pyrazolidin-3-one, a été obtenue avec un rendement de 77%.

Partie II : préparation des 4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidinium ylures.

En soumettant le 4-méthyl pyrazolidin-3-one (1,1 éq) à des aldéhydes aromatiques appropriés (1,0 éq) dans le méthanol (20 mmol dans 15 ml de méthanol) à la température ambiante, les produits bruts désirés (4-méthyl-3-oxo-1,2-pyrazolidinium ylures) ont été formés. Après avoir éliminé le méthanol, le produit brut a été recristallisé dans l'éthanol, lavé par l'acétate d'éthyle et séché sous vide, le produit pur a été obtenu avec un excellent rendement.

II.2/ DONNEES SPECTRALES DES 4-METHYL-3-OXO-1,2-PYRAZOLIDINIUM YLURES.

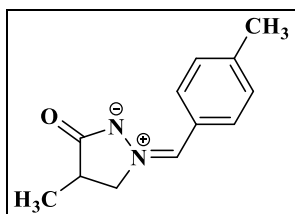
(Z)-Benzylidene-4-methyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (94a)



A partir du benzaldehyde, Rdt: 80%, PF 123–125 °C; ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1.15 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.68–2.76 (m, 1H), 4.15–4.22 (m, 1H), 4.70–4.78 (m, 1H), 7.48–7.51

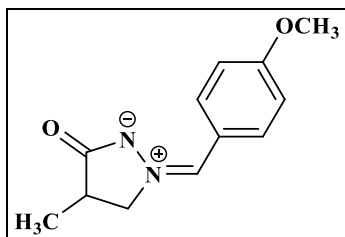
(m, 3H), 7.63 (s, 1H), 8.26–8.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 15.9 (CH₃), 35.3 (CH), 64.6 (CH₂N), 129.1 (2CH), 130.3 (C), 131.4 (2CH), 131.5 (CH), 132.5 (CH), 187.5 (CO).

(Z)-(4-Methylbenzylidene)-4-methyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (94b)



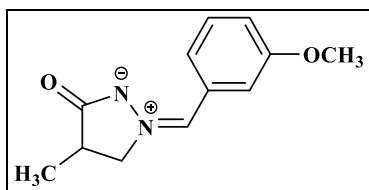
A partir du 4-méthylbenzaldehyde, Rdt: 90 %, PF 160-162 °C; ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1.14 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.66–2.74 (m, 1H), 4.16 (dd, 1H, $J = 7.2$ Hz, 13.5 Hz), 4.70 (dd, 1H, $J = 9.3$ Hz, 13.5 Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.59 (s, 1H), 8.17 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 15.9 (CH₃), 21.7 (CH₃), 35.3 (CH), 64.3 (CH₂N), 127.8 (C), 129.8 (2CH), 131.5 (2CH), 132.6 (=CH), 141.8 (C), 187.2 (CO).

(Z)-(4-Methoxybenzylidene)-4-methyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (94c)



A partir du 4-méthoxybenzaldehyde, Rdt: 84%, PF 143-145 °C; ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1.14 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.65–2.73 (m, 1H), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.63-4.71 (m, 1H), 7.07 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.56 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 15.9 (CH₃), 35.4 (CH), 55.9 (CH₃O), 63.9 (CH₂N), 114.7 (2CH), 123.1 (C), 132.7 (=CH), 133.6 (2CH), 161.8 (C), 186.9 (CO).

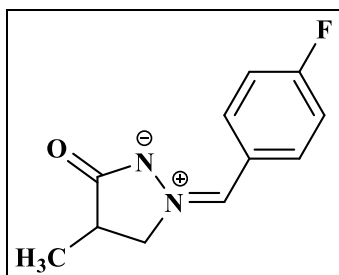
(Z)-(3-Methoxybenzylidene)-4-methyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (94d)



A partir du 3-nitrobenzaldehyde, Rdt: 75 %, PF 187-189 °C; ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1.18 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.73–2.81 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H), 7.76-

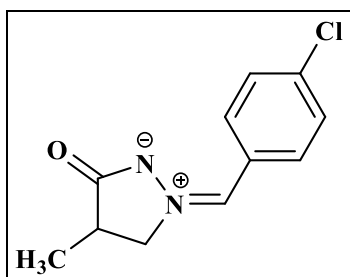
7.89 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.50 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 9.35 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 15.7 (CH_3), 35.1 (CH), 65.0 (CH_2N), 124.5 (C), 125.1 (CH), 125.5 (CH), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 137.1 (CH), 148.3 (C), 187.8 (CO).

(Z)-(4-Fluorobenzylidene)-4-methyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (94e)



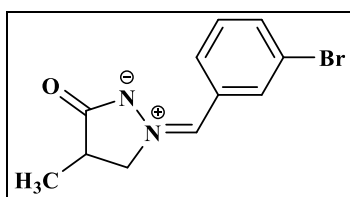
A partir du 4-fluorobenzaldehyde, Rdt: 86%, PF 185-187 °C; ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1.15 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.68–2.77 (m, 1H), 4.16–4.23 (m, 1H), 4.69–4.77 (m, 1H), 7.58 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.64 (s, 1H), 8.29 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 15.8 (CH_3), 35.2 (CH), 64.6 (CH_2N), 129.2 (C), 129.3 (2CH), 131.1 (=CH), 132.9 (2CH), 135.9 (C), 187.5 (CO).

(Z)-(4-Chlorobenzylidene)-4-methyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (94f)



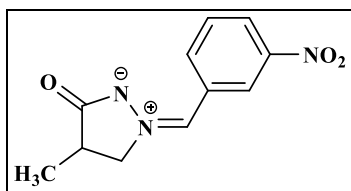
A partir du 4-chlorobenzaldehyde, Rdt: 86%, PF 185-187 °C; ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1.15 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.68–2.77 (m, 1H), 4.16–4.23 (m, 1H), 4.69–4.77 (m, 1H), 7.58 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.64 (s, 1H), 8.29 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 15.8 (CH_3), 35.2 (CH), 64.6 (CH_2N), 129.2 (C), 129.3 (2CH), 131.1 (=CH), 132.9 (2CH), 135.9 (C), 187.5 (CO).

(Z)-(3-Bromobenzylidene)-4-methyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (94g)



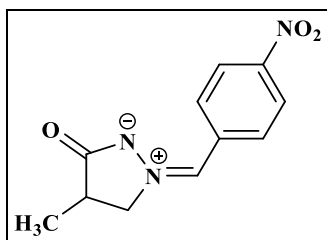
A partir du 3-bromobenzaldehyde, Rdt: 78 %, PF 162-164 °C; ¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1.16 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.70–2.77 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.71-4.78 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 0.9 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.68 (t, 1H, J = 1.5 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.8 (CH₃), 35.1 (CH), 64.8 (CH₂N), 122.3 (C), 130.3 (CH), 130.5 (CH), 131.2 (CH), 132.4 (C), 132.9 (CH), 133.9 (CH), 187.7 (CO).

(Z)-(3-Nitrobenzylidene)-4-methyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (94h)



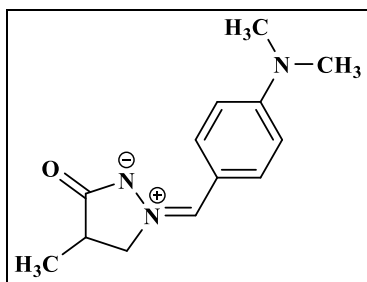
A partir du 3-nitrobenzaldehyde, Rdt: 75 %, PF 187-189 °C; ¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1.18 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.73–2.81 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.76-4.84 (m, 1H), 7.76-7.89 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 9.35 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.7 (CH₃), 35.1 (CH), 65.0 (CH₂N), 124.5 (C), 125.1 (CH), 125.5 (CH), 129.8 (CH), 130.7 (CH), 137.1 (CH), 148.3 (C), 187.8 (CO).

(Z)-(4-Nitrobenzylidene)-4-methyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (94i)



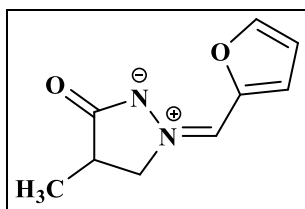
A partir du 4-nitrobenzaldehyde, Rdt: 84%, mp 143-145 °C; ¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1.14 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.65–2.73 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.63-4.71 (m, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, J = 9.0 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.9 (CH₃), 35.4 (CH), 63.9 (CH₂N), 114.7 (2CH), 123.1 (C), 132.7 (=CH), 133.6 (2CH), 161.8 (C), 186.9 (CO).

(Z)-(4-Dimethylaminobenzylidene)-4-methyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (94j)



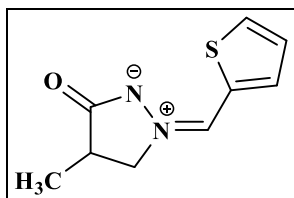
A partir du 4-diméthylaminobenzaldehyde, Rdt: 82 %, PF 178-180 °C; ¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1.13 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.60–2.68 (m, 1H), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H), 6.76 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.41 (s, 1H), 8.10 (d, 2H, J = 9.3 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 16.0 (CH₃), 35.7 (CH), 40.0 (2CH₃), 63.2 (CH₂N), 111.6 (2CH), 117.5 (C), 133.5 (2CH), 133.9 (=CH), 152.2 (C), 186.1 (CO).

(Z)-4-Méthyl-2-(furylidene)-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (94k)



A partir du 2-furaldehyde, Rdt: 96 %, PF 170-172 °C; ¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1.14 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.67–2.80 (m, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.62-4.70 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H, J = 4.0 Hz, 3.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 3.0 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.8 (CH₃), 36.0 (CH), 63.0 (CH₂N), 113.8 (CH), 119.5 (CH), 121.4 (CH), 146.6 (C), 147.1 (CH), 187.1 (CO).

(Z)-4-Méthyl-2-(thienylidene)-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide (94l)



A partir du 2-thiophenecarboxaldehyde, Rdt: 94 %, PF 178-180 °C; ¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 1.15 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.71–2.84 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.64-4.72 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H, J = 5.1 Hz, 4.0 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.06 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 15.9 (CH₃), 36.5 (CH), 62.1 (CH₂N), 127.5 (CH), 128.1 (CH), 133.9 (CH), 132.6 (C), 135.4 (CH), 185.7 (CO).

**CHAPITRE III : REACTIVITE DES YLURES
AZOMETHINES IMINES VIS-A-VIS DE DIFFERENTS
DIPOLAROPHILES**

I/ REACTIVITE DES AZOMETHINES YLURES VIS-A-VIS DE L'ALLYLRHODANINE

I.1/INTRODUCTION

Les 5-arylidène-2-thioxo-1,3-thiazolidinone-4-ones ou 5-arylidène rhodanines sont considérées comme des «échafaudages privilégiés» dans la communauté de la chimie médicinale parce qu'elles présentaient une tendance inhérente à un large panel d'activités biologiques⁶⁹. Par exemple, on sait que ces molécules de bas poids moléculaire possèdent un large éventail de propriétés biologiques telles que des inhibiteurs puissants et sélectifs de la phosphatase-1 (JSP-1), un membre de la famille des phosphatases à double spécificité (DSP) «atypique»⁷⁰, en tant qu'inhibiteur de l'aldose-réductase sur la neuropathie périphérique diabétique⁷¹, en tant qu'inhibiteur de DDX3 pour la réplication du VIH⁷².

Les activités biologiques inhabituelles présentées par de nombreuses molécules à base de la rhodanine ont fait des cibles synthétiques attrayantes. Les arylidènes de la rhodanine sont généralement préparées en faisant réagir des aldéhydes avec la rhodanine dans des solvants organiques en présence de bases organiques⁷³.

De notre part, nous rapportons une stratégie facile et efficace pour la synthèse de nouveaux 3-allyl-5-(arylidène)-2-thioxo-thiazolidinone-4-ones par la réaction de 3-allylrhodanine **95** avec divers ylures 4-méthyl-3-oxo 1,2-pyrazolidiniums **94a-l**.

⁶⁹ A) Mentgen, T.; Steuer, C.; Klein, C. D. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 743–753. b) Khazaei, A.; Veisi, H.; Safaei, M.; Ahmadian, H. *Green. J. Sulfur Chem.* **2014**, *35*, 270–278. C) Coulibaly, W. K.; Paquin, L.; Bénie, A.; Békro, Y-A.; Le Guével, R.; Ravache, M.; Corlu, A.; Bazureau, J. P. *Med. Chem. Res.* **2014**, *24*, 1653–1661.

d) Tomasić, T.; Masic, L. P. Rhodanine as a privileged scaffold in drug discovery. *Curr. Med Chem.* **2009**, *16*, 1596–1629.

e) Bhatti, R. S.; Shah, S.; Suresh, S.; Krishan, P.; Sandhu, J. S. Recent pharmacological developments on rhodanines and 2,4-thiazolidinediones. *Int. J. Med. Chem.* **2013**, 793260.

⁷⁰ Cutshall, N. S.; O'Day, C.; Prezhdo, M. Rhodanine derivatives as inhibitors of JSP-1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3374–3382.

⁷¹ Hotta, N.; Akanuma, Y.; Kawamori, R.; Matsuoka, K.; Oka, Y.; Shichiri, M.; Toyata, T.; Nakoshima, M.; Yoshimura, I.; Sakamoto, N.; Shigeta, Y. Long-term **2006**, *29*, 1538–1541.

⁷² Maga, G.; Falchi, F.; Garbelli, A.; Belfiore, A.; Witvrow, M.; Manetti, F.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6635–6638.

⁷³ A) Bourahla, K.; Derdour, A.; Rahmouni, M.; Carreaux, F.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5785–5789. B) Zvarec, O.; Polyak, S. W.; Tieu, W.; Kuan, K.; Dai, H.; Pedersen, D. S.; Morona, R.; Zhang, L.; Booker, G. W.; Abell, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2720–2722.

I.2/SYNTHESE DE NOUVEAUX 3-ALLYL-5- (ARYLIDENE) -2-THIOXO-THIAZOLIDIN-4-ONES

La réaction du 3-allylrhodanine avec les 4-méthyl-5-oxo-1, 2-pyrazolidinium-ylides s'est déroulée de manière inattendue pour la formation de nouveaux 3-allyl-5- (arylidène) -2-thioxo-thiazolidin-4-ones **96a-l** en bons rendements. (Schéma 43)

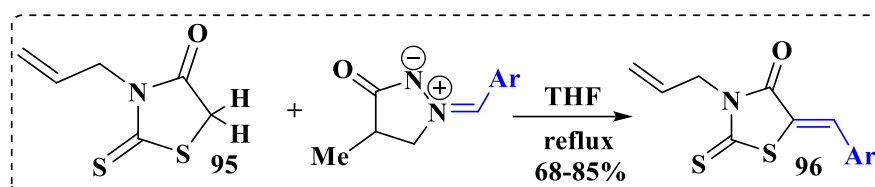


Schéma 43

Toutes les structures ont été formulées sur la base de leur comportement spectral (IR, RMN, MS) et d'analyses élémentaires. De plus, la plupart des composés ont été confirmés par les moyens de diffraction des rayons X.

I.3/RÉSULTATS ET DISCUSSION

L'azométhine imine cyclique, 5-oxo-1,2-diazétidinium ylides, a été reconnue comme un dipôle-1,3, elle a été utilisée avec succès dans les réactions avec des dipolarophiles, tels que les alcynes⁷⁴ et les alcènes (y compris les aldéhydes insaturés⁷⁵, cétones et esters insaturés⁷⁶ et autres⁷⁷).

Dans ce contexte, nous avons décidé d'étudier la réactivité de la 3-allylrhodanine **95** vis-à-vis de divers ylures 4-méthyl-5-oxo-1,2-pyrazolidiniums **94a-l** à reflux de THF, mais de manière inattendue nous avons obtenu allyl-5-(arylidène)-2-thioxothiazolidin-4-ones **96a-l** avec de bons rendements (68-85%) (Schéma 44, tableau 3). Aucun cycloadduit résultant de l'addition du dipôle **94** sur les doubles liaisons C = S et C = C n'a été détecté dans les mêmes conditions.

⁷⁴ (a) Suarez, A.; Downey, C. W.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. **2005**, **127**, 11244–11245; (b) Shintani, R.; Fu, G. C. J. Am. Chem. Soc. **2003**, **125**, 10778–10779

⁷⁵ (a) Pezdirc, L.; Jovanovski, V.; Bevk, D.; Jakše, R.; Pirc, S.; Meden, A.; Stanovnik, B.; Svete, J. Tetrahedron **2005**, **61**, 3977–3990.

⁷⁶ (a) Chen, W.; Du, W.; Duan, Y. Z.; Wu, Y.; Yang, S. Y.; Chen, Y. C. Angew. Chem. Int. Ed. **2007**, **46**, 7667–7670.

⁷⁷ (a) Tanaka, K.; Kato, T.; Ukaji, Y.; Inomata, K.. Heterocycles **2010**, **80**, 887–893; (b) Ogawa, S.; Nishimine, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. Synthesis **2010**, **19**, 3274–3281.

En se basant sur ce protocole, nous avons réussi à préparer une dizaine d'allyl-5- (arylidène)-2-thioxothiazolidin-4-ones différemment substitués avec des meilleurs rendements (**Schéma 44**).

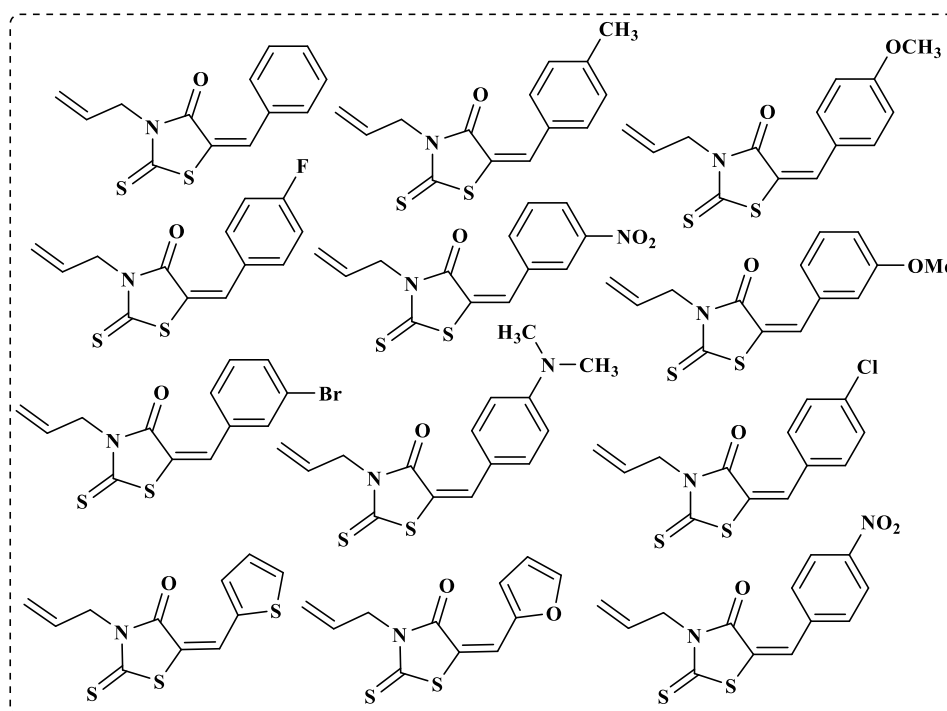


Schéma 44: allyl-5- (arylidène) -2-thioxothiazolidin-4-ones

I.4/MÉCANISME RÉACTIONNEL

Un mécanisme plausible est proposé dans le **schéma 45**. La réaction est initiée par une simple déprotonation dans le groupe méthylène de 3-allylrhodanine par le dipôle **94** (étape a) pour donner un carbanion qui, lors d'une attaque nucléophile sur le carbone iminium de La molécule (Z) de -2-benzylidène-4-méthyl-5-oxopyrazolidin-1-ium (couplage CC, étape b) forme le 3-allyl-5-[(4-méthyl-3-oxo-pyrazolidin-1-yl) - phényl- méthyl] -2-thioxo-thiazolidin-4-one en tant qu'intermédiaire. L'abstraction du second proton du fragment actif méthylène par l'azote aminé suivie de l'élimination de la pyrazolidinone (étape c) conduit à la formation des 3-allyl-5 (arylidène) -2-thioxo-thiazolidin-4-ones correspondantes **96a-1**. Il est à noter que la déprotonation du substrat par des dipôles-1,3 basiques est connue dans d'autres cas dans la littérature⁷⁸. (**Schéma 45**)

⁷⁸ Xin, Y.; Zhao, J.; Gu, J.; Zhu, S. J. Fluor. Chem. **2011**, **132**, 402–408

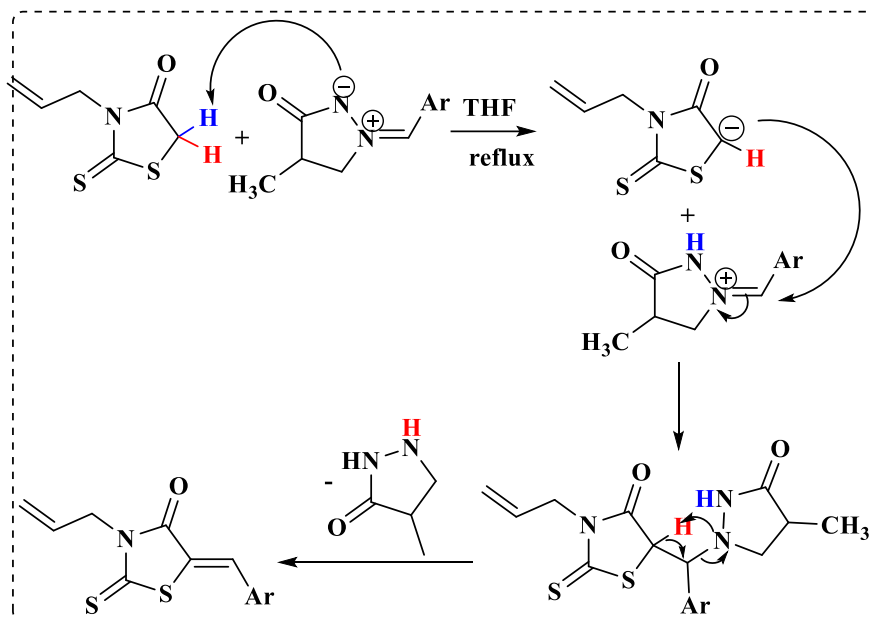
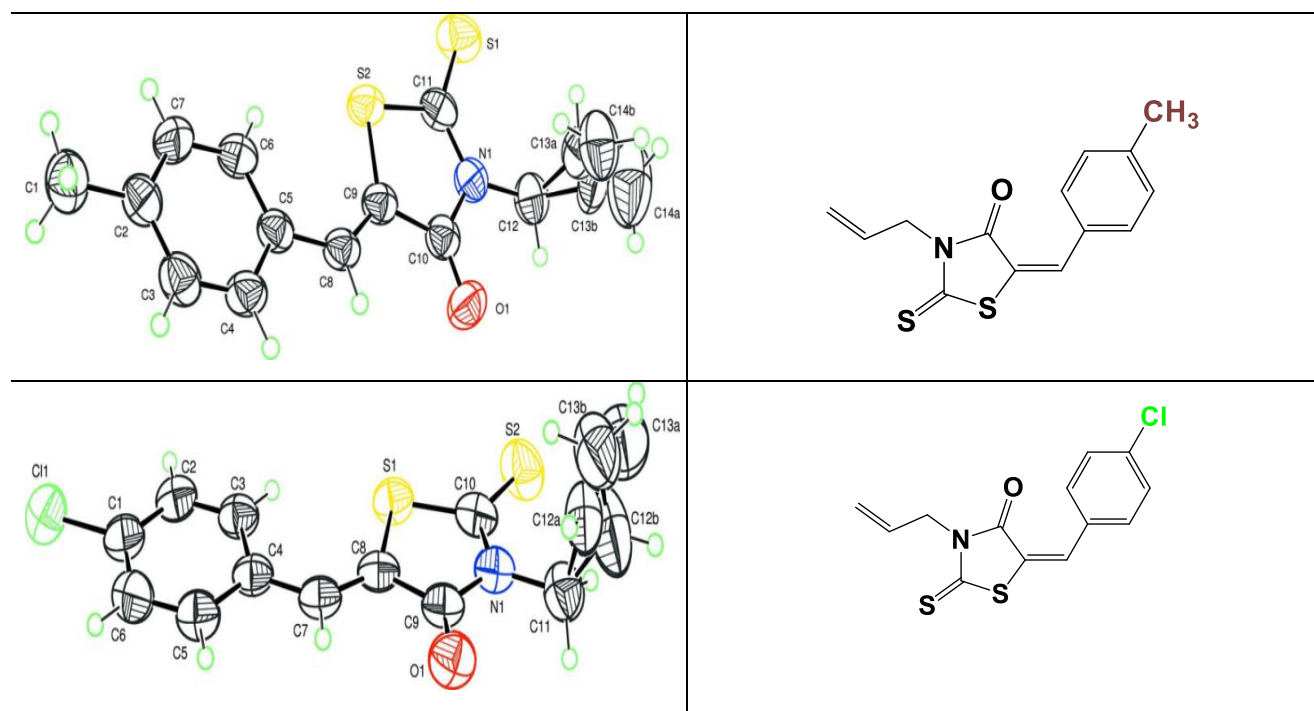


Schéma45

En plus des données spectroscopiques de la RMN, les structures de certains composés ont été confirmées sans ambiguïté par diffraction des rayons X (**figure 18**).



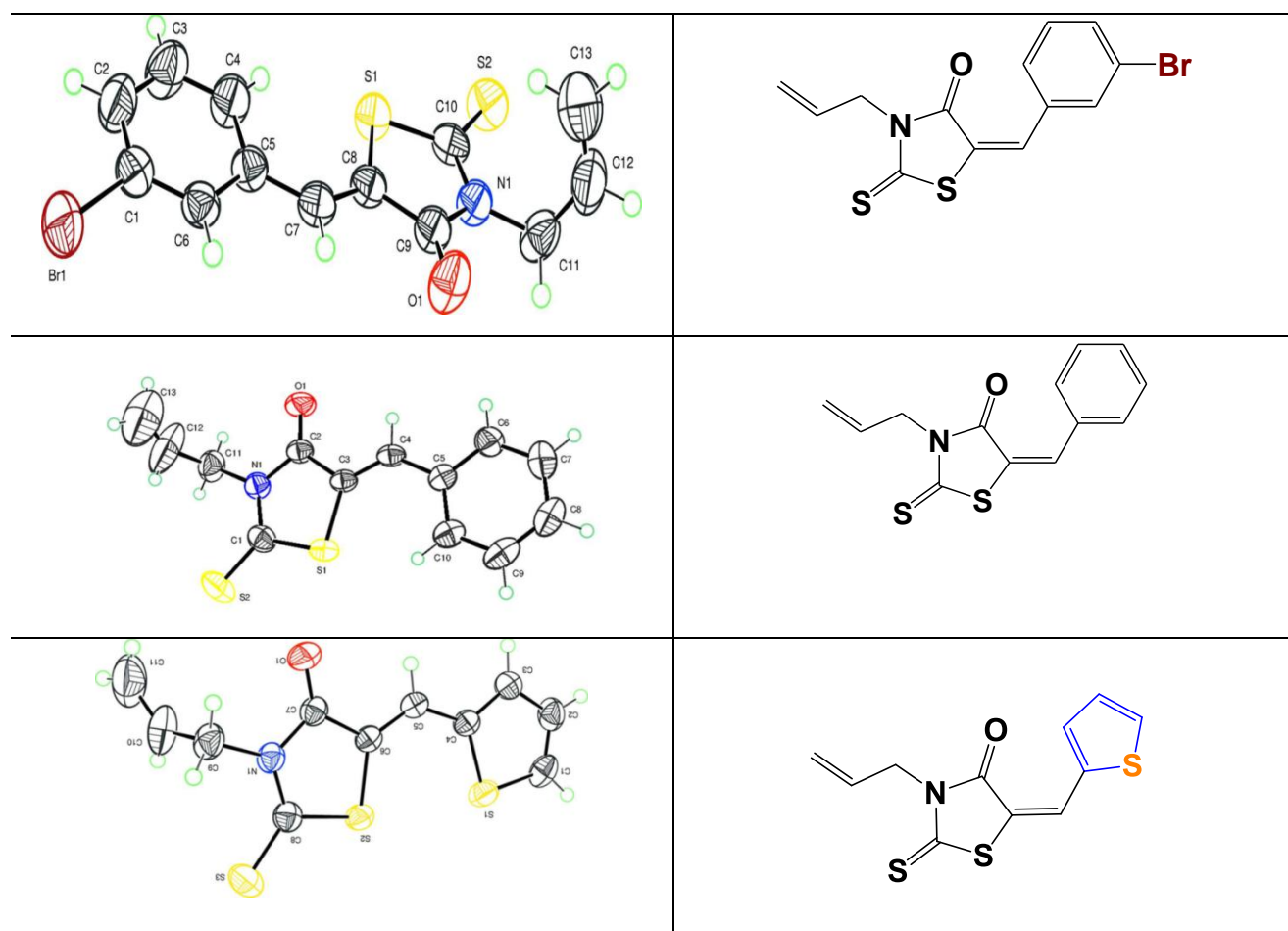


figure 18

I.5/CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES 3-ALLYL-5-(ARYLIDENE)-2-THIOXO-THIAZOLIDIN-4-ONES.

Les caractéristiques physico-chimiques des 3-allyl-5 (arylidène) -2-thioxo-thiazolidin-4-ones préparés sont rassemblées dans le tableau 3.

Tableau 3 : caractéristiques physico-chimiques des 3-allyl-5 (arylidène) -2-thioxo-thiazolidin-4-ones

Entry	Ar	Time (hrs)	Mp (°C)	Yield (%)
96a	C ₆ H ₅	10	142-144	68
96b	4-MeC ₆ H ₄	12	116-118	75
96c	4-MeOC ₆ H ₄	12	90-92	98
96d	3-MeOC ₆ H ₄	12	92-94	78
96e	4-FC ₆ H ₄	8	107-109	82
96f	4-ClC ₆ H ₄	8	95-97	72
96g	3-BrC ₆ H ₄	10	114-116	82
96h	3-NO ₂ C ₆ H ₄	8	140-142	85
96i	4-NO ₂ C ₆ H ₄	10	142-144	85
96j	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	8	118-110	76
96k	2-furyl	12	96-98	77
96l	2-thienyl	12	129-131	70

Cette nouvelle méthodologie a permis d'avoir des arylidènes à base de la rhodanine avec des rendements élevés, un court temps de réaction, un traitement facile, une purification des produits par méthode chromatographique. Elle représente une nouvelle stratégie pour l'obtention de nouvelles molécules hybrides, ce qui promet d'avoir une large application dans la chimie organique, matériaux et médicinale. Une évaluation biologique des composés obtenus sera présentée dans le chapitre IV.

Outre les analyses spectroscopiques, certains composés de nos produits ont été confirmé grâce aux analyses cristallographiques.

Les structures cristallines du composé **96g**, $C_{13}H_{10}BrNOS_2$, ont été résolues par des méthodes directes et raffinées avec des carrés minimaux de matrice complète sur F^2 en utilisant SHELXS-2013 et SHELXL-2013, respectivement. Les données cristallographiques et les résultats de raffinement de cette structure sont listés dans **Tableau 4**.

Dans le composé, $C_{13}H_{10}BrNOS_2$, la rhodanine (dénomination systématique : 2-sulfanylidène-1,3-thiazolidin-4-one) et les systèmes cycliques 3-bromobenzylidène sont légèrement inclinés, formant un angle dièdre de 5,86 (12). La fraction rhodanine est liée à un groupe allyle à l'atome N et au système cyclique 3-bromobenzylidène. Le groupe allyle, C-C, est presque perpendiculaire au plan moyen à travers l'anneau rhodanine avec un angle dièdre de 87,2 (5). Dans le cristal, les molécules sont liées par des paires de liaisons hydrogène formant des dimères d'inversion avec un motif d'anneau R2 2 (10). (**figure 19**).

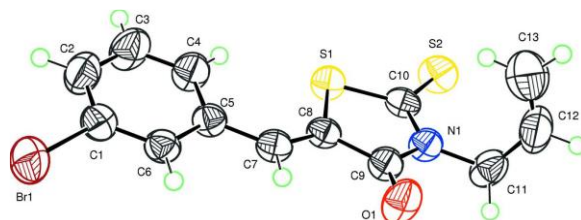


Figure 19 : ORTEP de la structure du composé 96g

Tableau 4 : Données cristallographiques et les résultats de raffinement du composé **96g**

<i>Crystal data</i>	
$C_{13}H_{10}BrNOS_2$	$V = 685.60 (13) \text{ \AA}^3$
$M_r = 340.25$	$Z = 2$
Triclinic, $P1$	$F(000) = 340$
$a = 5.4044 (6) \text{ \AA}$	$D_x = 1.648 \text{ Mg m}^{-3}$
$b = 11.2306 (13) \text{ \AA}$	Melting point: 390 K
$c = 11.7966 (13) \text{ \AA}$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$\alpha = 80.100 (5)^\circ$	Cell parameters from 4181 reflections
$\beta = 84.912 (6)^\circ$	$\theta = 2.8\text{--}30.5^\circ$
$\gamma = 76.732 (6)^\circ$	$\mu = 3.29 \text{ mm}^{-1}$
$T = 296 \text{ K}$	$0.31 \times 0.27 \times 0.21 \text{ mm}$
Block, colourless	25482 measured reflections
$0.31 \times 0.27 \times 0.21 \text{ mm}$	4181 independent reflections
<i>Data collection</i>	2895 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Bruker X8 APEX	$R_{int} = 0.044$
diffractometer	$\theta_{max} = 30.5^\circ$, $\theta_{min} = 2.8^\circ$
Radiation source: fine-focus sealed tube	$h = -7 \rightarrow 7$
Graphite monochromator	$k = -16 \rightarrow 16$
φ and ω scans	$l = -16 \rightarrow 16$
Absorption correction: multi-scan	Hydrogen site location: inferred from

$T_{min} = 0.700, T_{max} = 0.746$

Refinement

Refinement on F_2

Least-squares matrix: full

$R[F_2 > 2\sigma(F_2)] = 0.039$

$wR(F_2) = 0.098$

$S = 1.01$

4181 reflections

163 parameters

0 restraints

neighbouring sites

H-atom parameters constrained

$w = 1/[\sigma_2(F_o$
 $2) + (0.0356P)^2 + 0.492P]$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{max} = 0.001$

$\Delta\rho_{max} = 0.95 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

$\Delta\rho_{min} = -0.71 \text{ e } \text{Å}^{-3}$

Les données des analyses spectrales de RMN ^1H , RMN ^{13}C et RMN ^{13}C en programmation Dept 135 sont rassemblés dans les figures suivantes ;

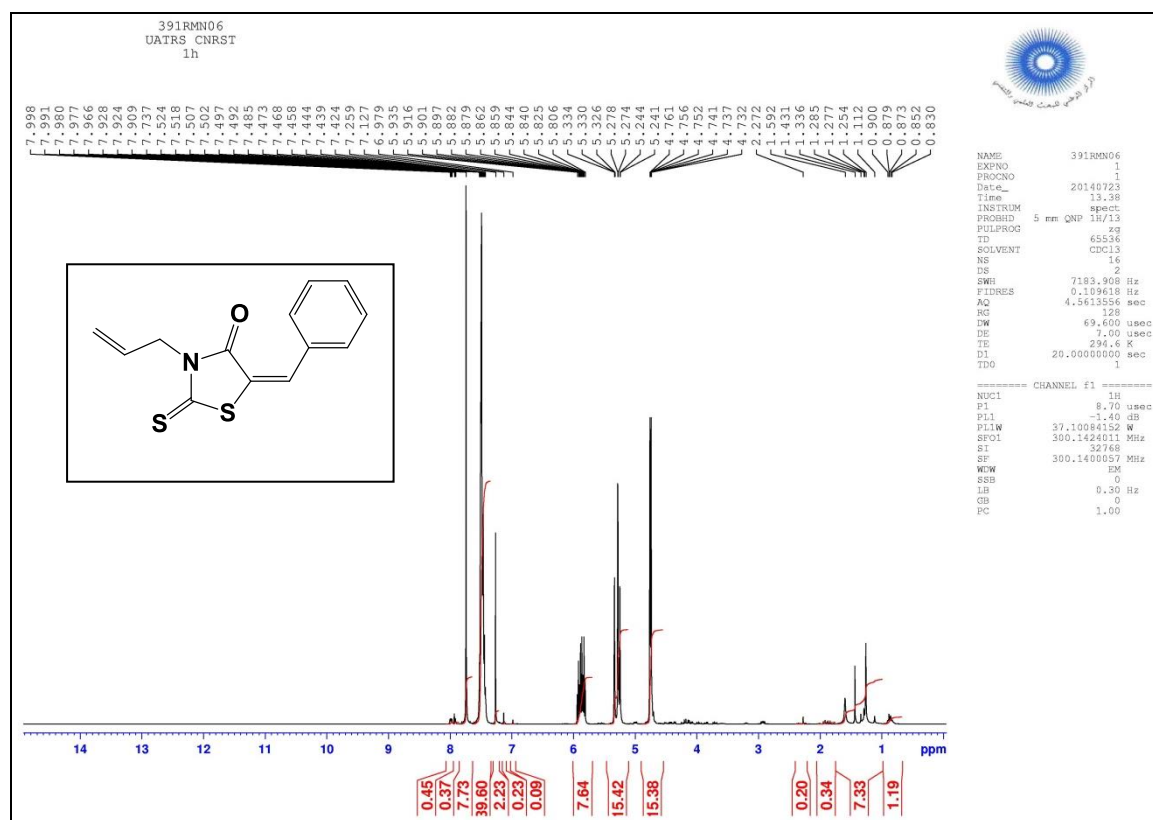


Figure 20 : spectre RMN ^1H du produit 96a.

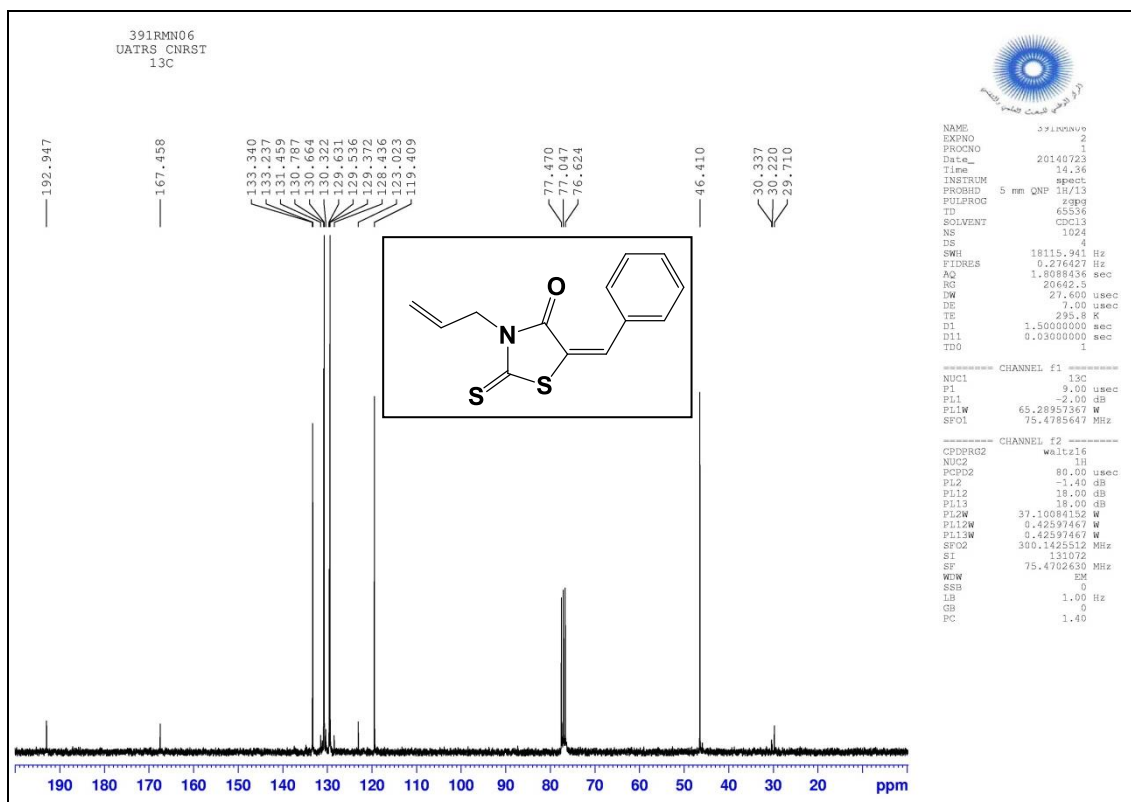


Figure 21 : spectre RMN ¹³ C du produit 96a.

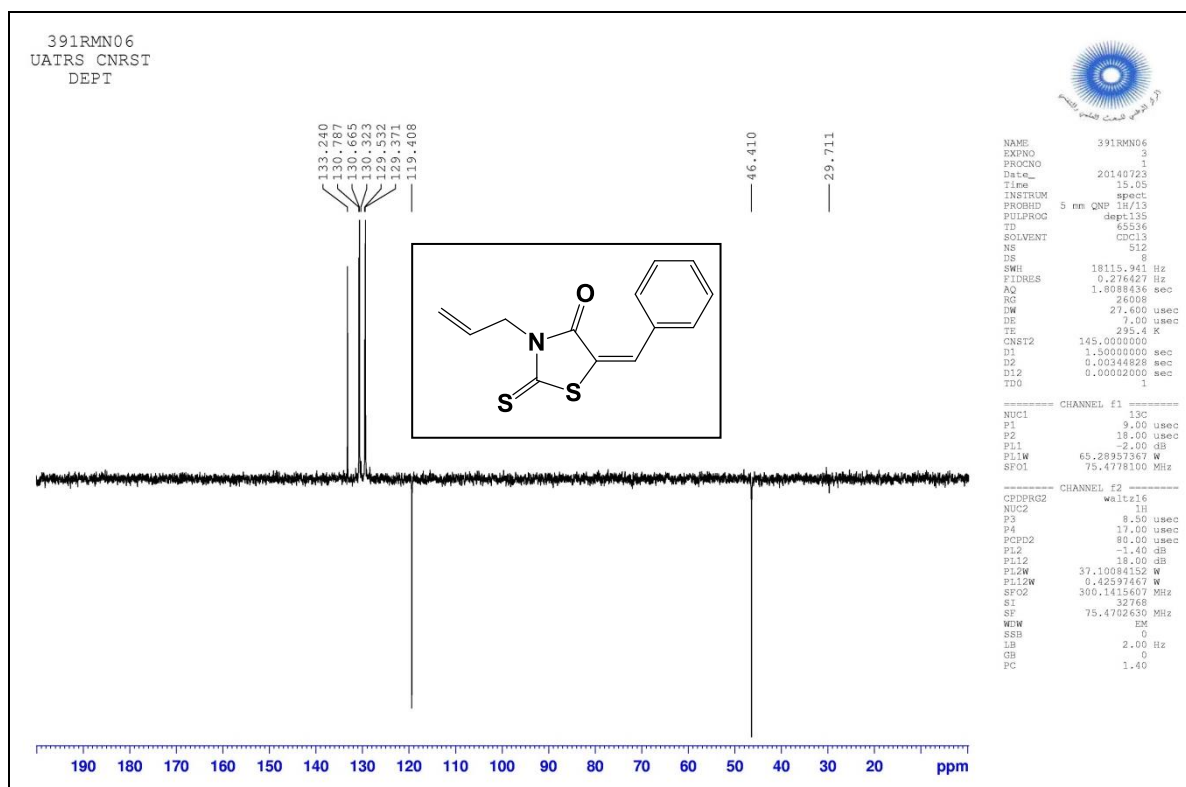


Figure 22 : spectre RMN ¹³ C Dept du produit 96a.

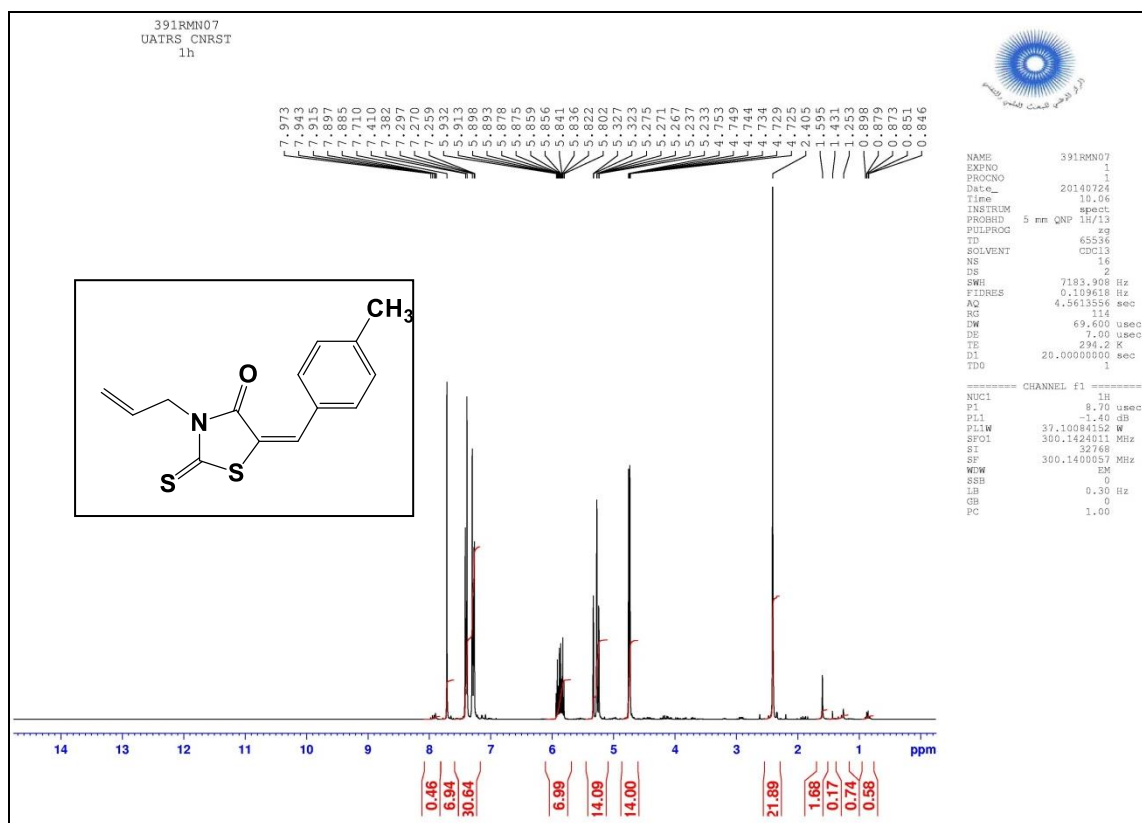


Figure 23 : spectre RMN ¹H du produit 96b.

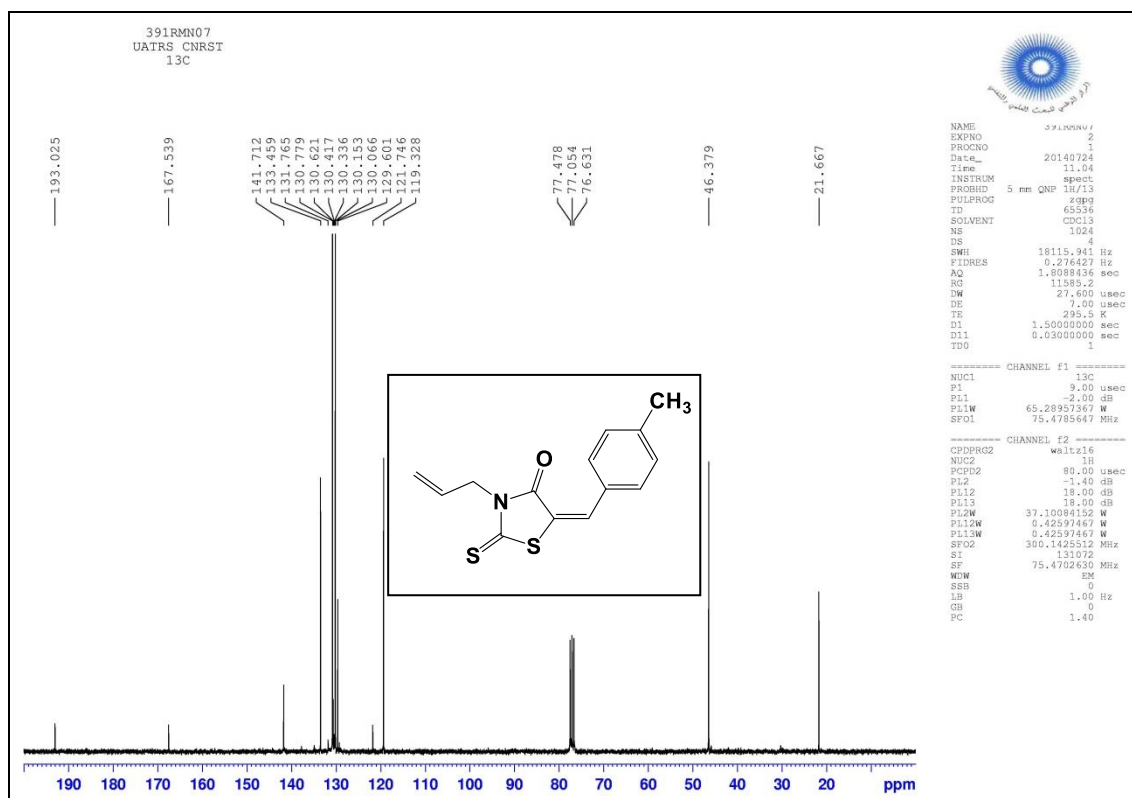


Figure 24 : spectre RMN ¹³ C du produit 96b.

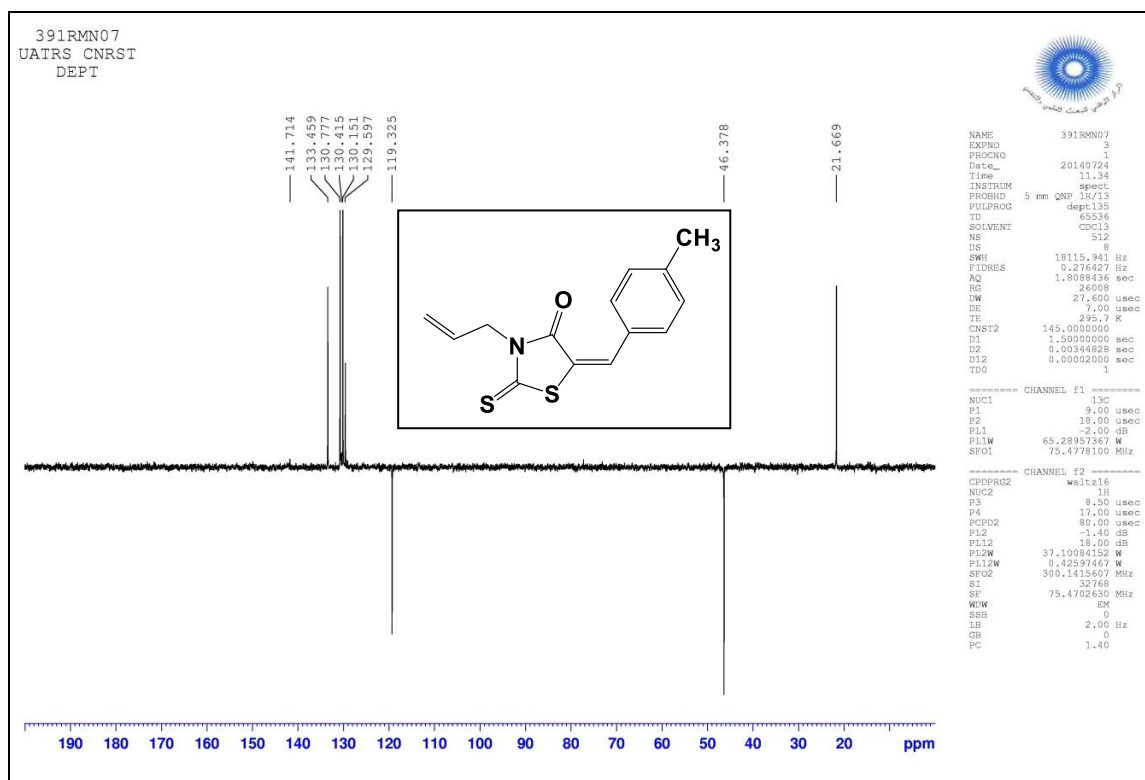


Figure 25 : spectre RMN ¹³ C Dept du produit 96b.

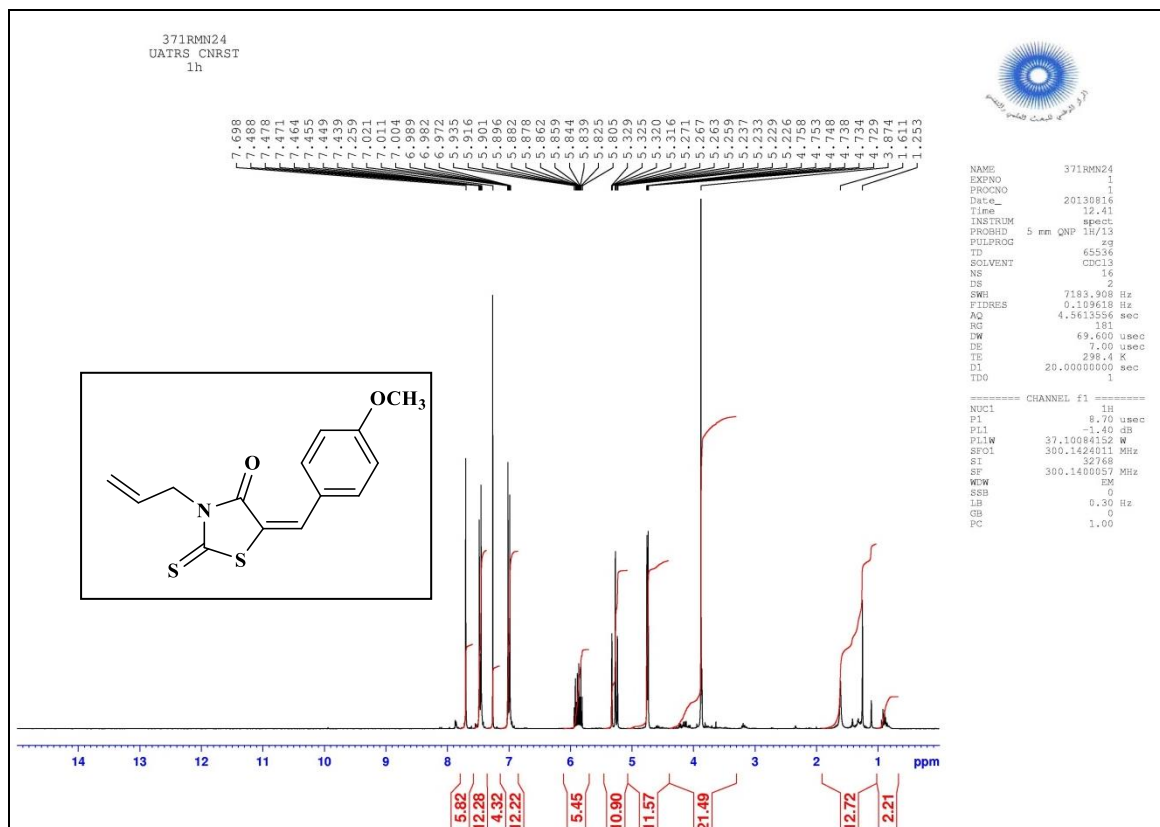


Figure 26 : spectre RMN ¹H du produit 96c.

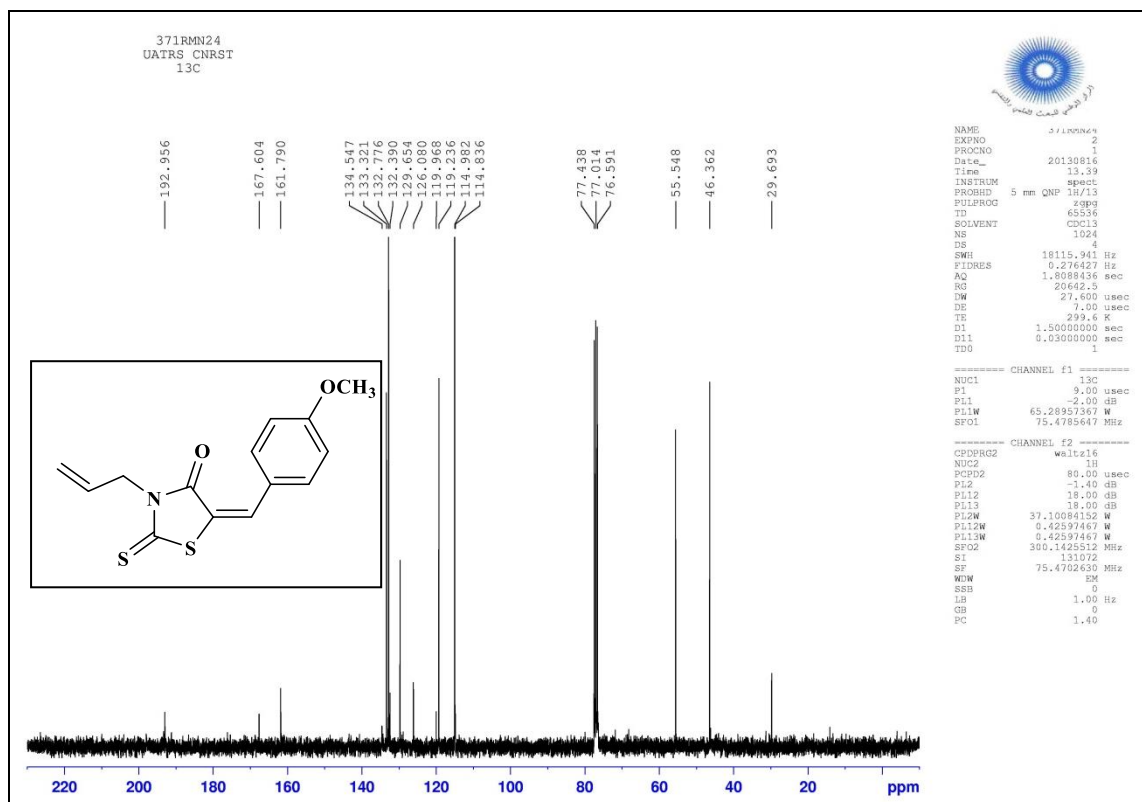


Figure 27 : spectre RMN ¹³ C du produit 96c.

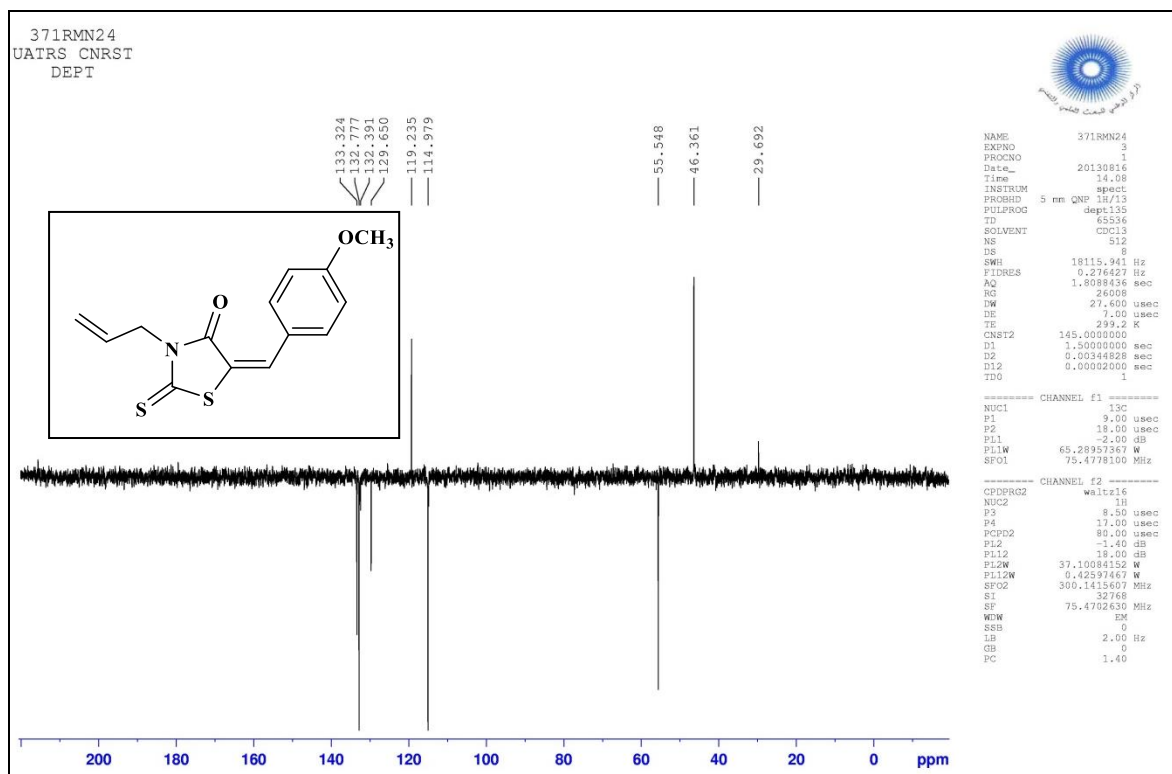


Figure 28 : spectre RMN ¹³ C Dept du produit 96c.

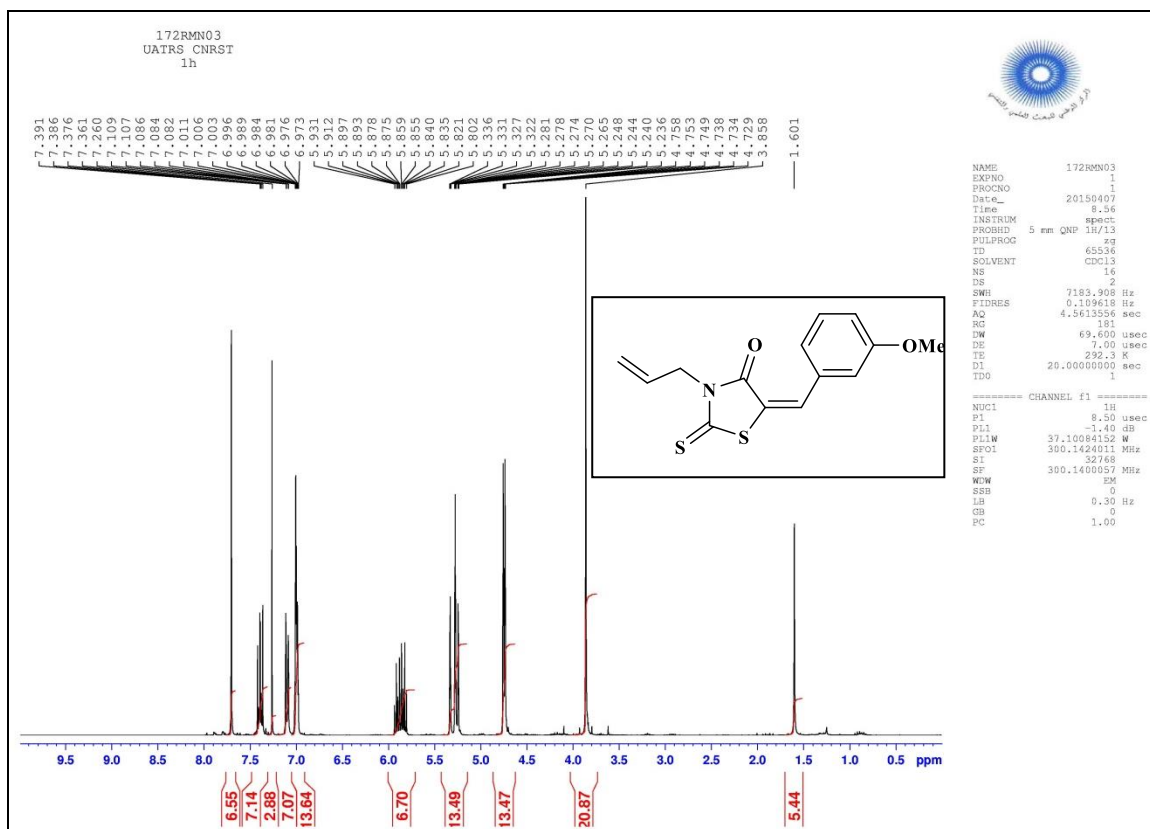


Figure 29 : spectre RMN ^1H du produit 96d.

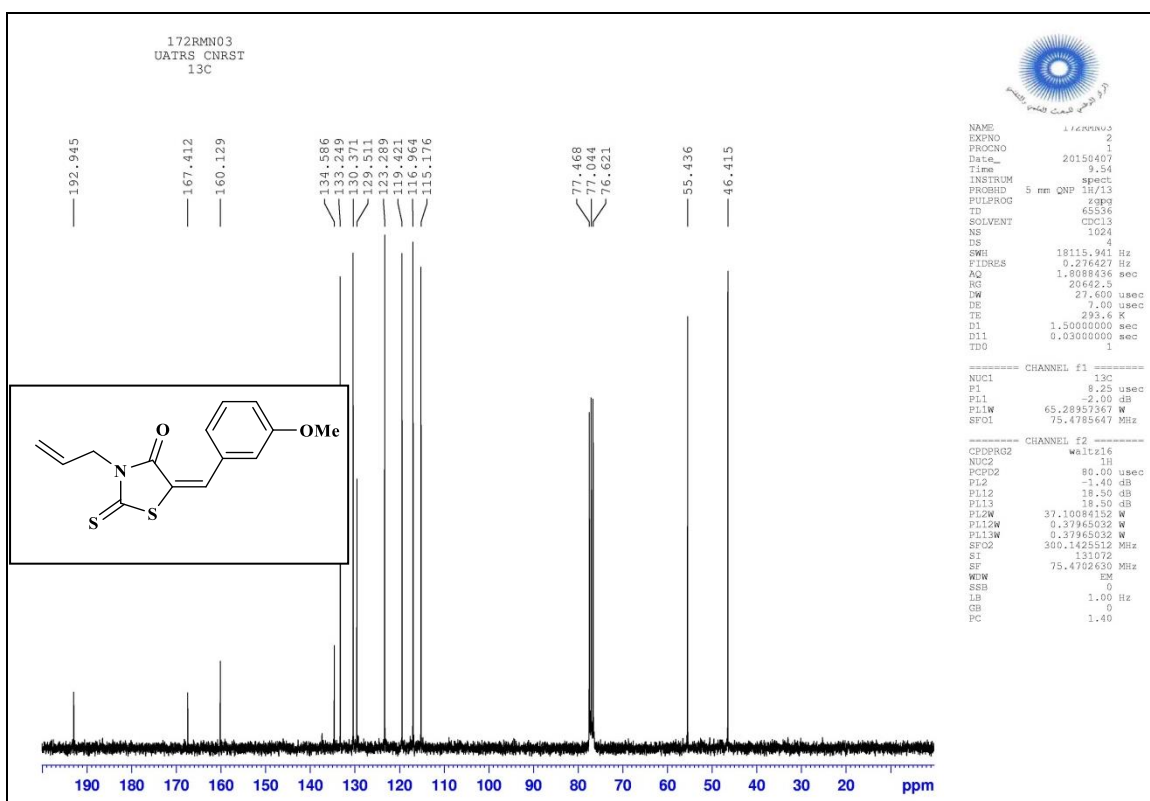


Figure 30 : spectre RMN ^{13}C du produit 96d.

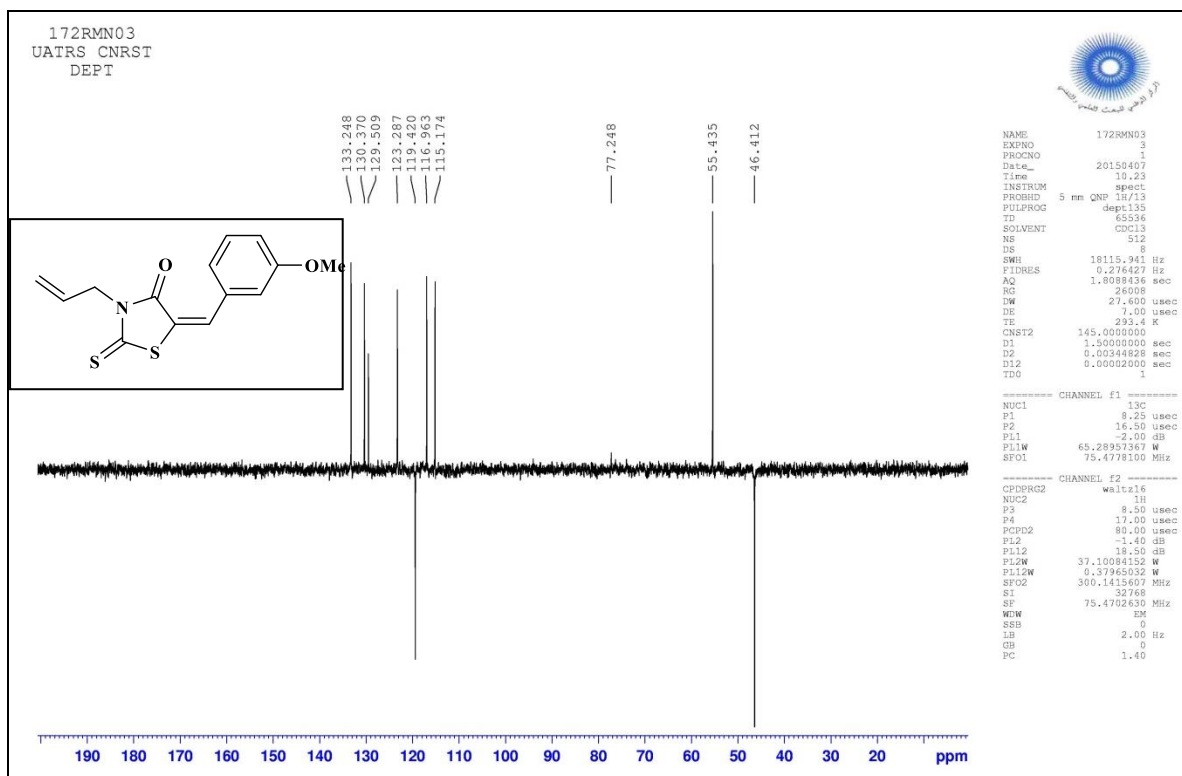


Figure 31 : spectre RMN ¹³C Dept du produit 96d.

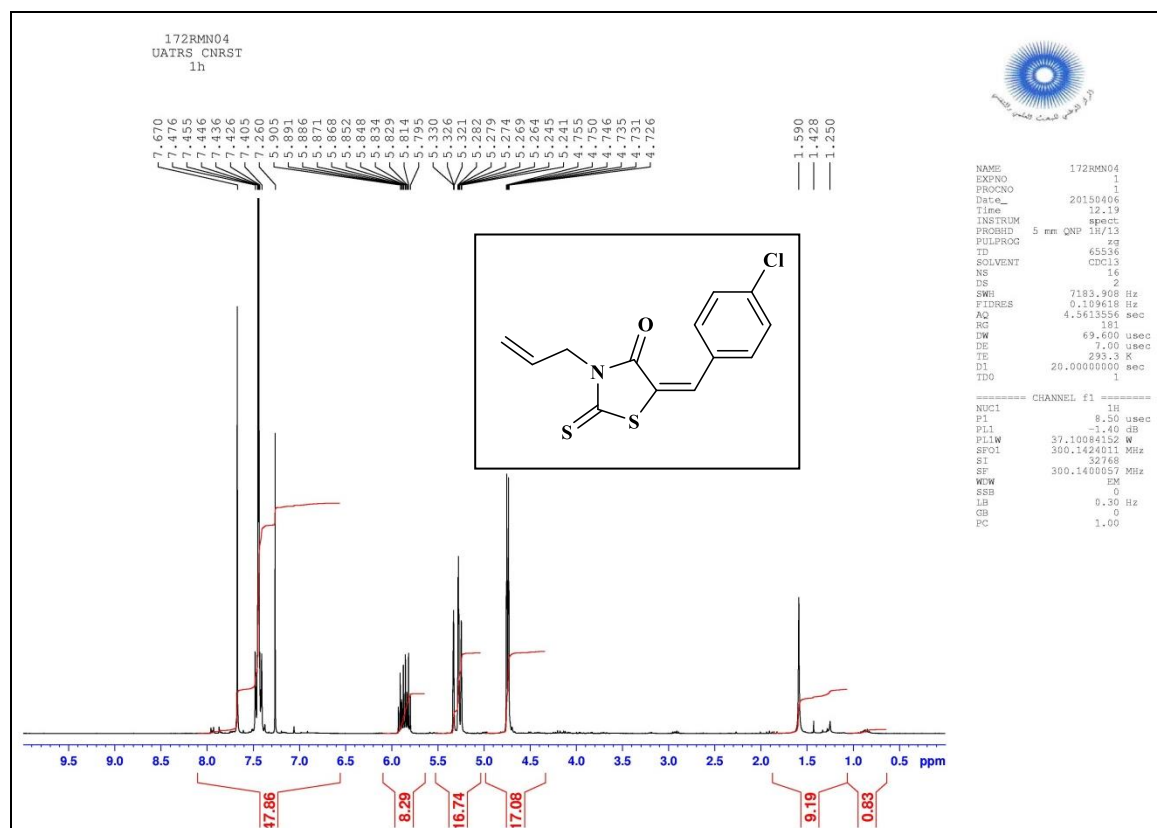


Figure 32 : spectre RMN ¹H du produit 96f.

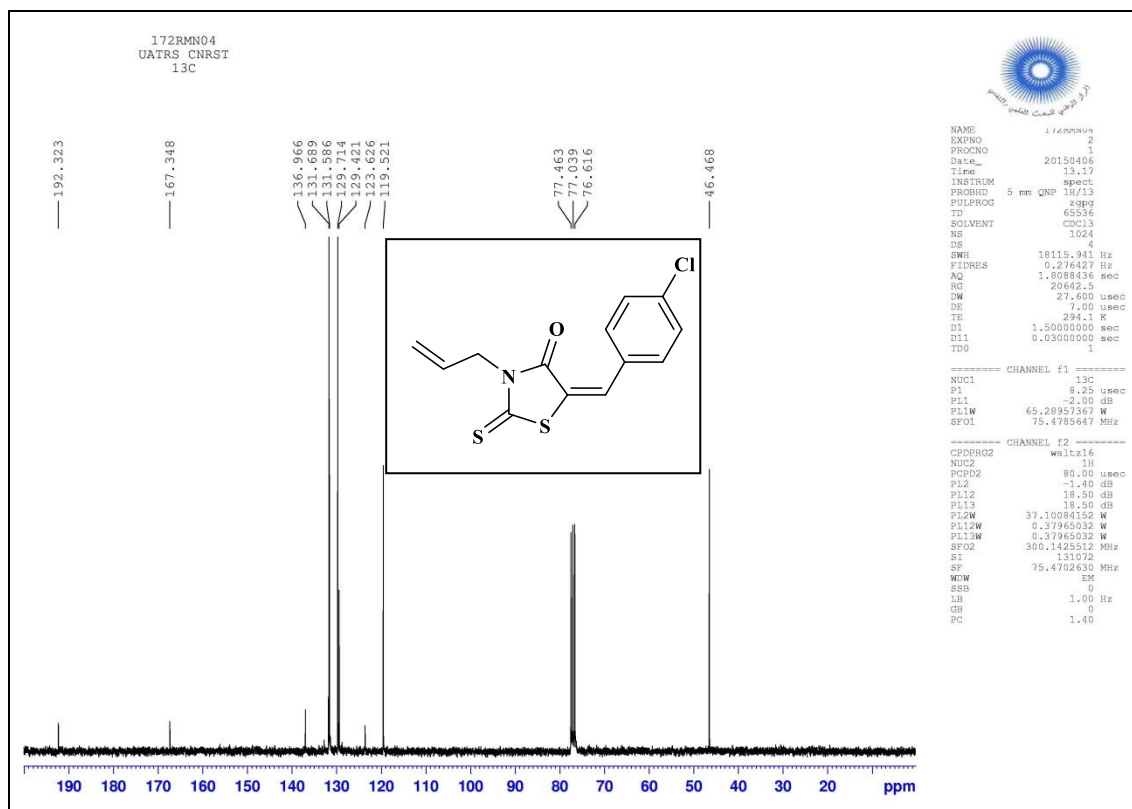


Figure 33 : spectre RMN ¹³ C du produit 96f.

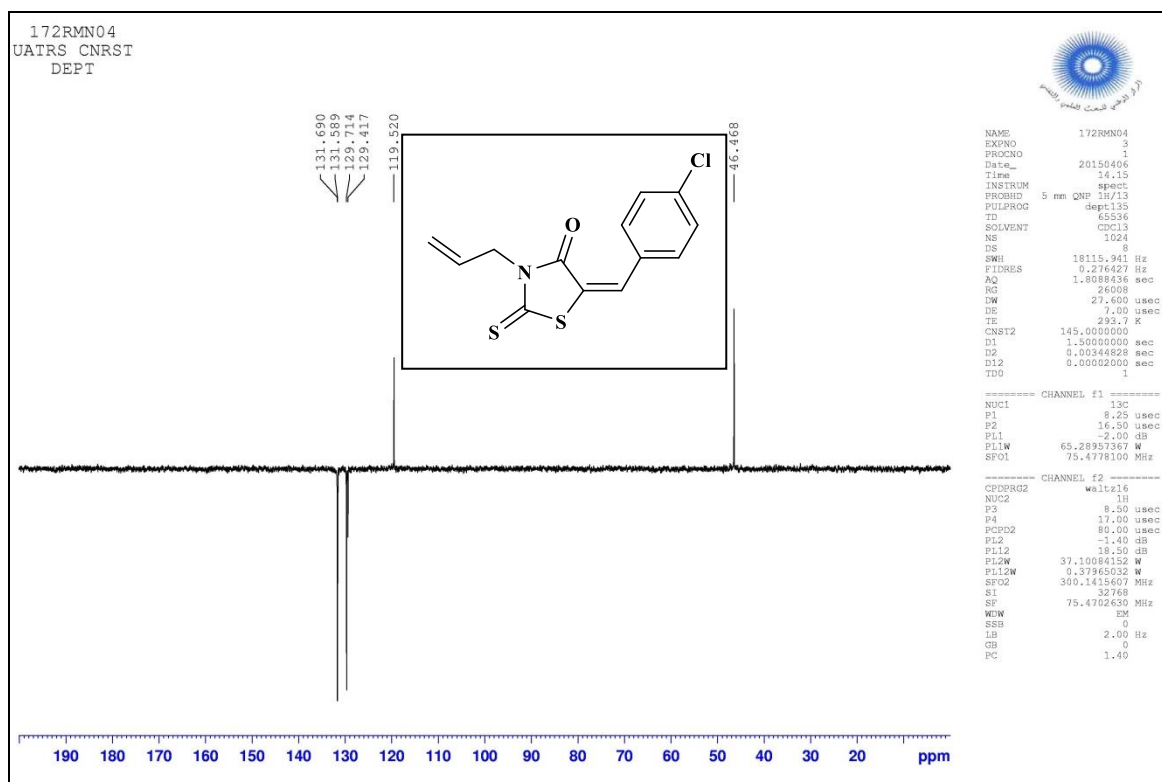


Figure 34 : spectre RMN ¹³ C Dept du produit 96f.

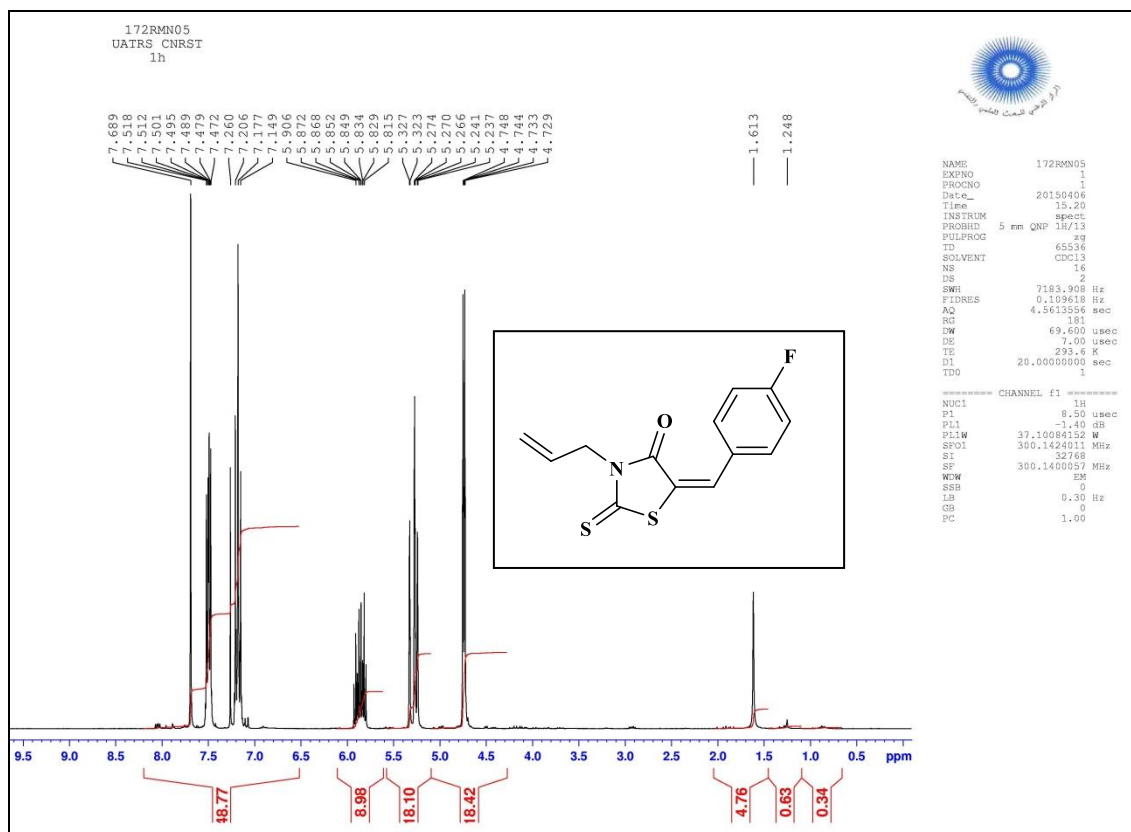


Figure 35: spectre RMN ¹H du produit 96e.

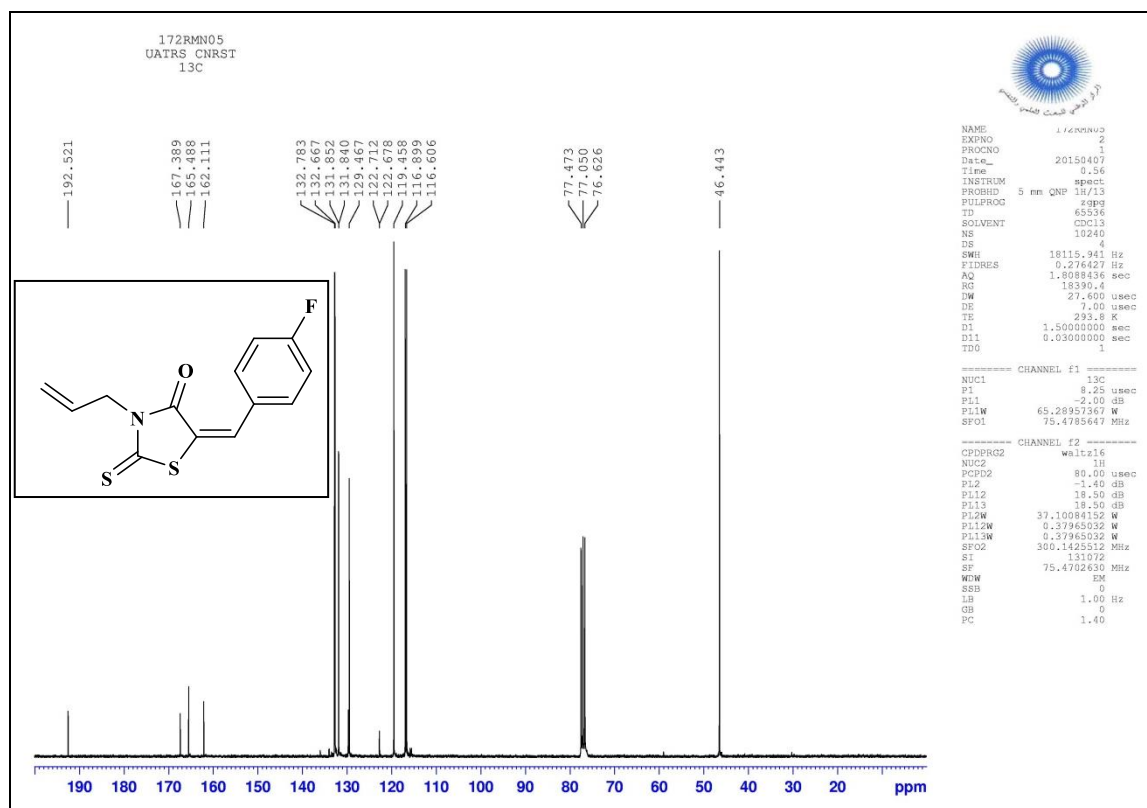


Figure 36 : spectre RMN ¹³C du produit 96e.

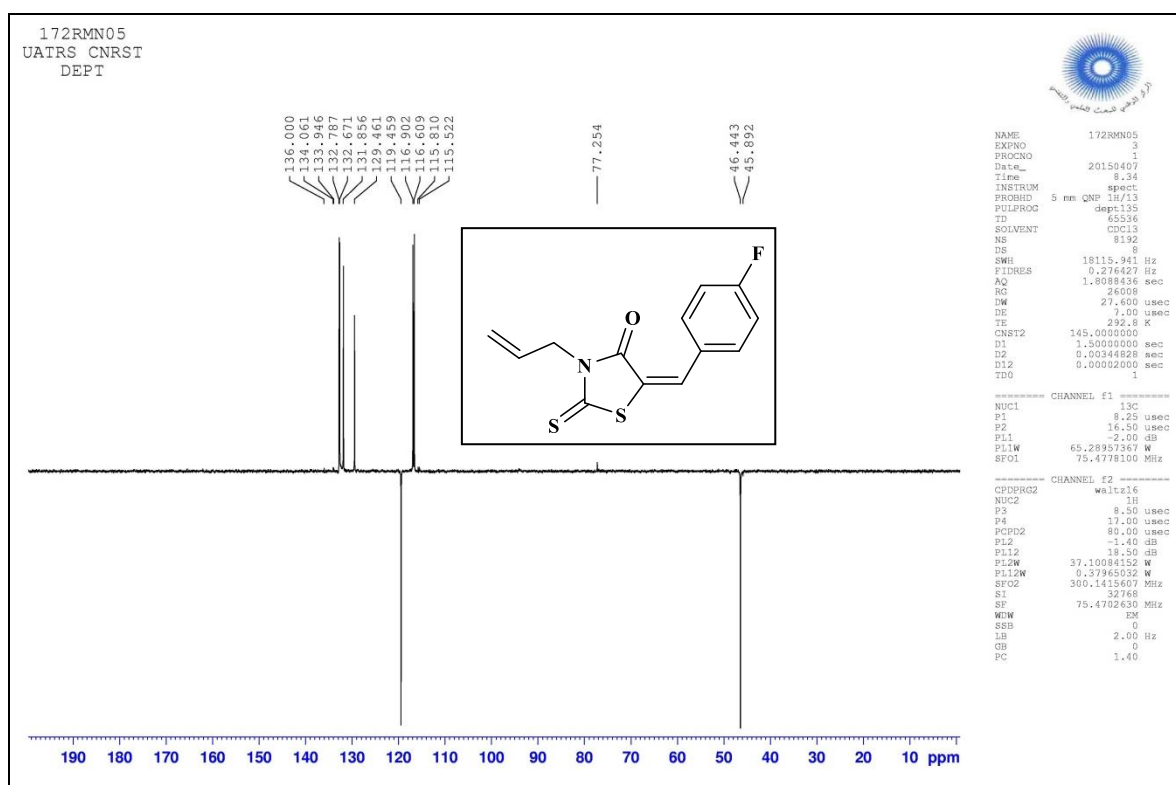


Figure 37 : spectre RMN ¹³ C Dept du produit 96e.

II/ REACTIVITE DES AZOMETHINES YLURES VIS-A-VIS DU 5-NITRO-ISATIN

II.1/ INTRODUCTION

L'isatine (1H-indole-2,3-dione) est un échafaudage actif qui existe dans un certain nombre d'alcaloïdes biologiquement actifs et d'agents pharmacologiques tels que des récepteurs antagonistes de la vasopressine V1b SSR-1494153,⁷⁹ récepteur gastrine puissant / CCK-B, récepteur antagoniste AG-041R,⁸⁰ et antipaludéen NITD609⁸¹.

Au cours des dernières années, des efforts considérables ont été faits pour développer diverses transformations asymétriques en utilisant l'isatine imine comme électrophile^{82, 83} principalement en raison des activités biologiques associées aux dérivés de l'isatine.

⁷⁹ P. Chauhan, S.S. Chimni, *Tetrahedron:Asymmetry* **2013**, *24*, 343-356

⁸⁰ J. Kaur, A. Kumar, S.S. Chimni, S. Mahajan, *RSC. Adv.* **2015**, *5*, 52481-52496;

⁸¹ J.S. You, F. Zhou, Y.L. Liu, J. Zhou, *Synlett* **2015**, *26*, 2491-2504.

⁸² For organocatalytic asymmetric synthesis of 3-amino-2-oxindole see: a) C. Beceno, P. Chauhan, A. Rembiak, A. Wang, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 672-676; b) M. Montesinos-Magraner, C. Vila, R. Cantón, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6320-6324; c) T. Liu, W. Liu, X. Li, F. Peng, Z. Shao, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4950-4956; d) X. Bao, B. Wang, L. Cui, G. Zhu, Y. He, J. Qu, Y. Song, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 5168-5171; e) K. Zhao, Y. Zhi,

II.2/ SCHÉMA RÉACTIONNEL

Dans le but de préparer des cycloadduits à base de l'isatine, nous avons privilégié la méthode mettant en jeu le 5-nitroisatine **97** comme dipôlarophile et les ylures d'azométhines imines **94** en tant que dipôles-1,3. (Schéma 46)

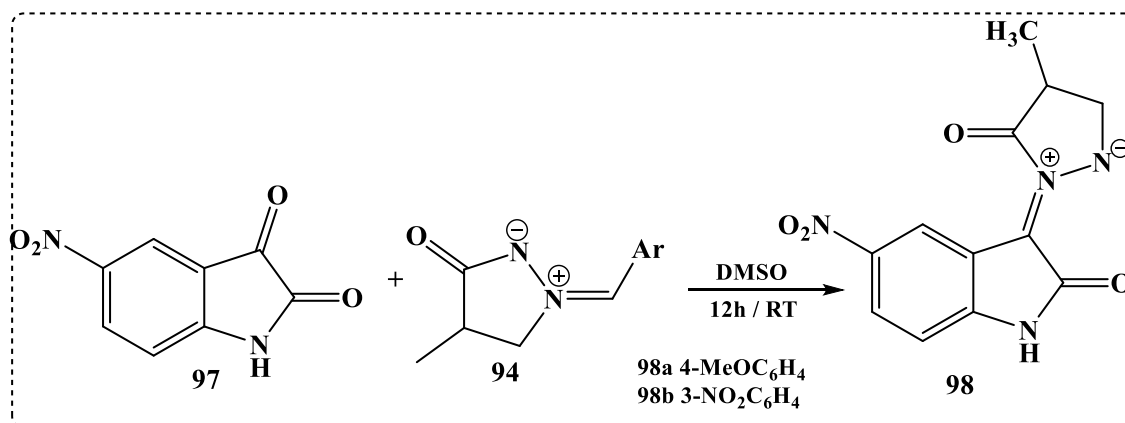


Schéma 46

II.3/ MECANISME EXPLICATIF DE LA REACTION

En ce qui concerne le mécanisme réactionnel plausible, il est fort probable que la réaction s'est initiée par la formation d'un cycloadduit suivie par ouverture du cycle pentagonal puis le départ du cycle aromatique qui différencie entre les produits préparés, ceci est traduit par l'obtention du même composé **98** comme montre le mécanisme réactionnel proposé (schéma 47)

X. Li, R. Puttreddy, K. Rissanen, D. Enders, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2249-2252; f) P. Cheng, W. Guo, P. Chen, Y. Liu, X. Du, C. Li, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3418-3421

⁸³ For metal-catalyzed asymmetric synthesis of 3-amino-2-oxindole see: a) S. Mouri, Z. Chen, H. Mitsunuma, M. Furutachi, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1255-1257; b) Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, K. Shen, D. Chen, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6632-6637; c) Z. Y. Cao, Y. Zhang, C. B. Ji, J. Zhou, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6398-6401; d) J. Zhao, B. Fang, W. Luo, X. Hao, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 241-244.

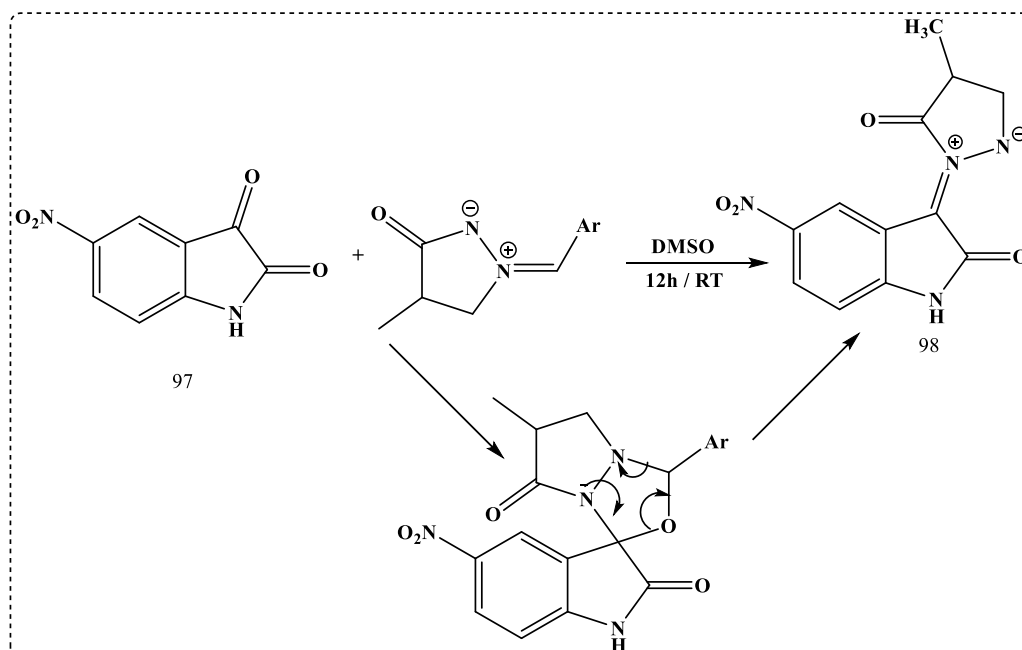


Schéma 47

II.4/ CARACTÉRISATION DES PRODUITS ISOLÉS

Les structures des deux composés préparés à partir des dipôles **98a** et **98b** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT.

Les données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT des deux structures répondent au même composé **98**. Nous présentons un exemple dans la figure ci-dessous.

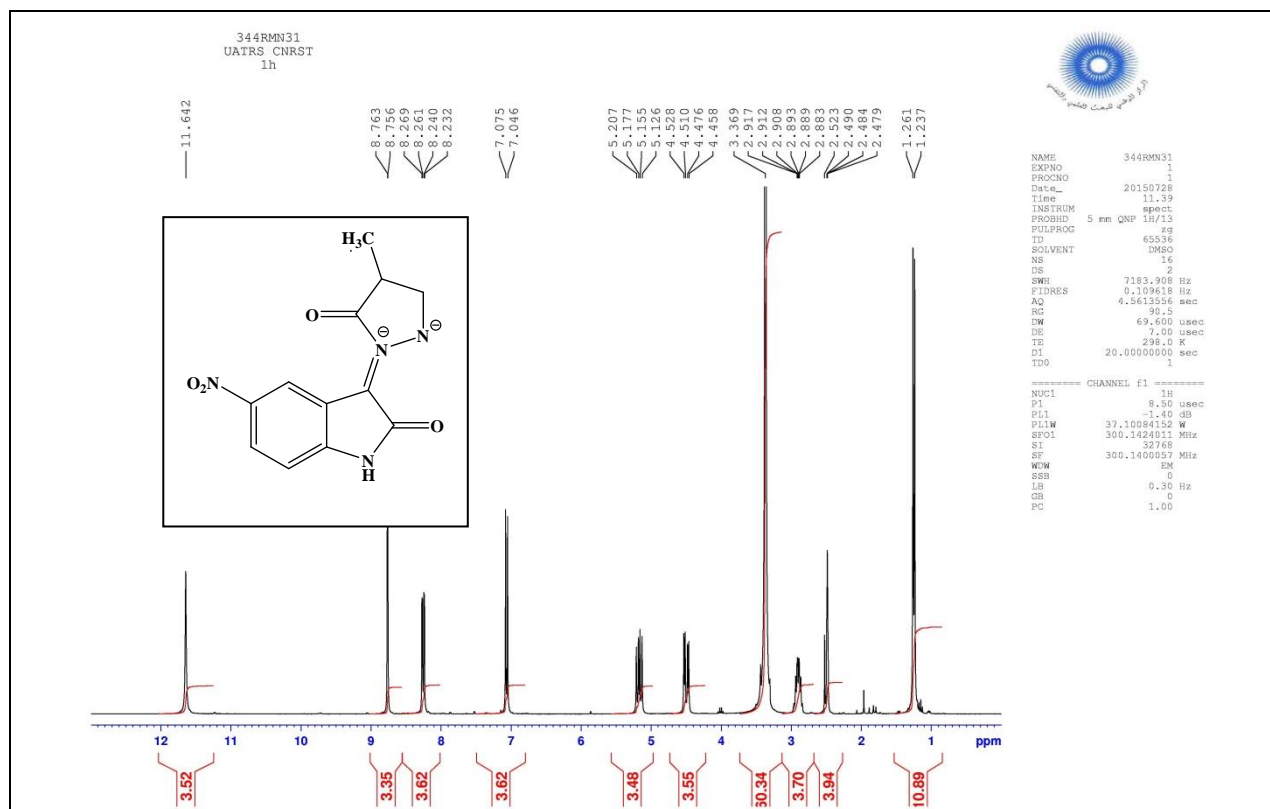


Figure 38

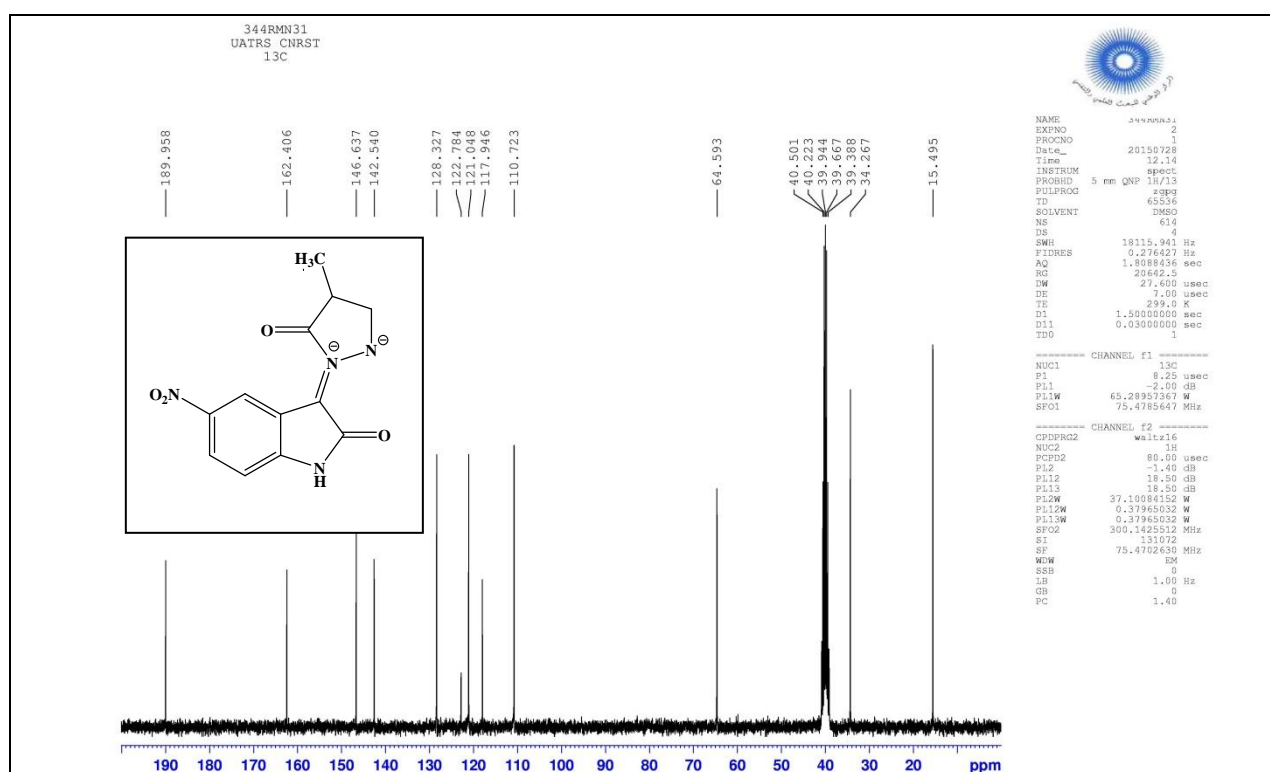


Figure 39

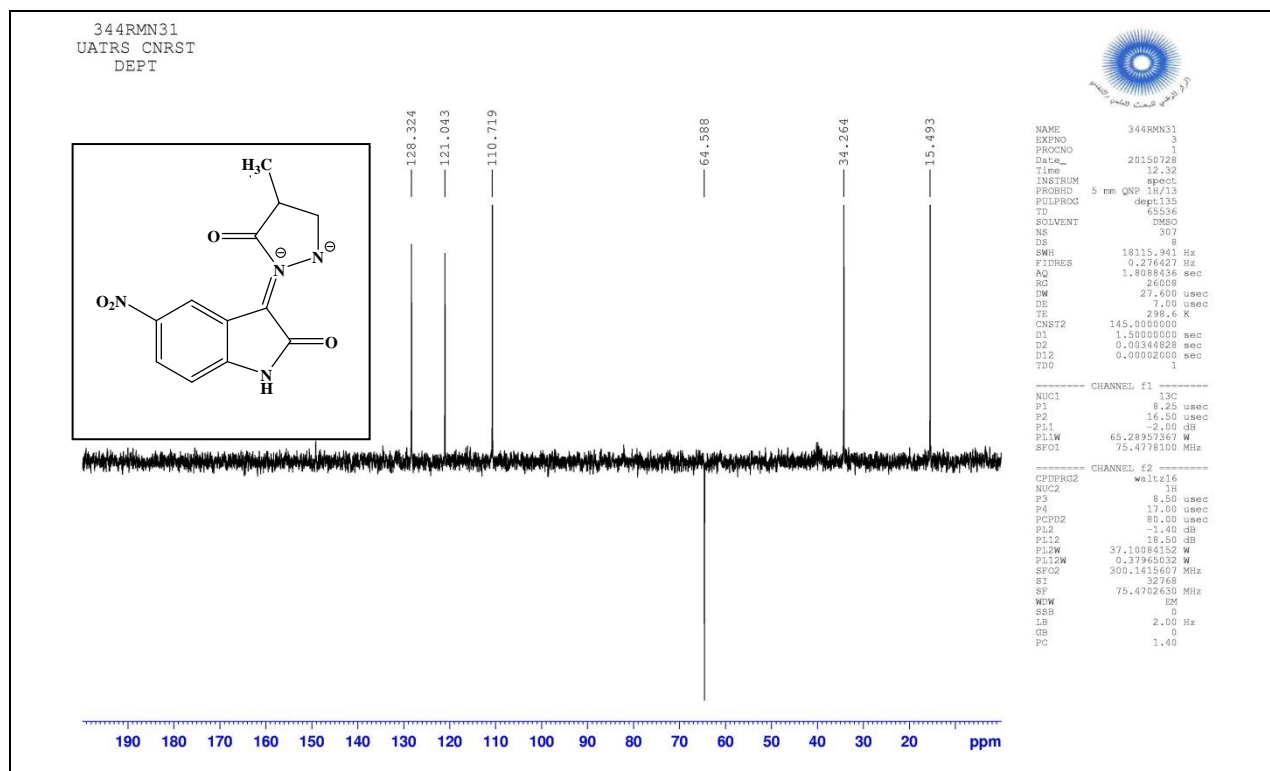


Figure 40

III/ REACTIVITE DES AZOMETHINES YLURES VIS-A-VIS DU 4-HYDROXYCOUMARINE

III.1/ INTRODUCTION

Le 4-hydroxycoumarine et ses dérivés constituent une classe de produits naturels, qui présentent un large éventail d'activités pharmacologiques telles que les activités antifongiques, antiulcéreuses⁸⁴, anti-leucémiques, anti-allergiques⁸⁵, et antipaludiques⁸⁶. Structuellement, la plupart de ces produits naturels possèdent un substituant aryle ou alkyle en C-3 et un groupe hydroxy en C-8 du noyau d'isocoumarine.

Historiquement le nom de coumarine vient de « cumaru » qui est le nom dans une langue amazonienne, de l'arbre de tonka dont les fèves contiennent 1 à 3 % de coumarine.

⁸⁴ (a) Nozawa, K.; Yamada, M.; Tsuda, Y.; Kawai, K.; Nakajima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2689–2691; (b) Shimojima, Y.; Shirai, T.; Baba, T.; Hayashi, H. *J. Med. Chem.* **1885**, *28*, 3–9

⁸⁵ Fusetani, N.; Sugawar, T.; Matsunaga, S.; Hirota, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4971–4974; (d) Yoshikawa, M.; Uchida, E.; Chatani, N.; Kobayashi, H.; Naitoh, Y.; Okuno, Y.; Matsuda, H.; Yamahara, J.; Murakami, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3352–3354;

⁸⁶ Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Sriubolmas, N.; Vongvein, C.; Wiyakrutta, S. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 709–711.

Les coumarines ont été isolées pour la première fois en 1820. Elles sont présentes dans plusieurs plantes comme le foin d'odeur, la fève tonka, l'herbe vanille, le cassia cannelle, le mélilot, la sauge sclarée et la lavande. On les trouve aussi dans le miel, le thé vert, etc. ⁸⁷.

Les coumarines sont des substances naturelles et synthétiques connues depuis longtemps. Elles ont un grand intérêt en raison de leurs applications potentielles biologiques⁸⁸. Il s'agit de composés à neuf atomes de carbone possédant le noyau benzo (2 H)-1 pyranone 2. Ce composé dériverait de la cyclisation de l'acide cis cinnamique oxygéné en C-2 ⁸⁹.



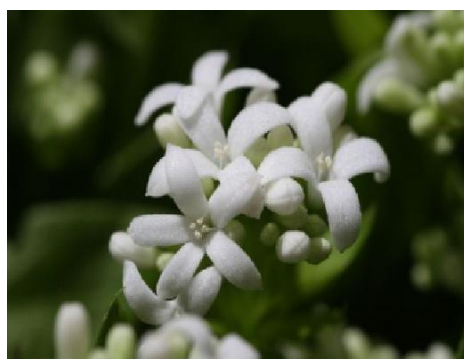
Foin d'odeur



Fève tonka



Herbe vanille



Aspérule odorante



Cassia cannelle

⁸⁷ L. Santana, E. Uriarte ; Gonzalez -Diaz, H.; Zagotto, G. Soto- Otero, R. Mendez Alvarez, E. J. Med. Chem., **49** (2006) **1118**.

⁸⁸ F. Borges, F. Roleira, N. Milhazes, L. Santana, Uriarte, E. Curr. Med. Chem., **12** (2005) **887**.

⁸⁹ T. O. Soine. J. Pharm. Sci. **53** (1964) **231**.

La première coumarine **99** (**Figure 41**) a été isolée à partir des graines de l'arbre de Coumarone Odorata Aube⁹⁰ et tire son nom de la famille de ces composés avec des structures plus au moins complexes.

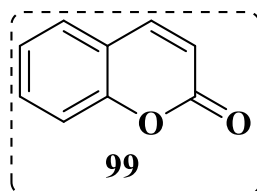


Figure 41

III.1.1. Propriétés physico-chimiques des coumarines

Les coumarines libres sont solubles dans les alcools et dans les solvants organiques tels que l'éther ou les solvants chlorés avec lesquels on peut les extraire. Les formes hétérosidiques sont plus ou moins solubles dans l'eau. Les coumarines ont un spectre UV caractéristique, fortement influencé par la nature et la position des substituants, profondément modifié en milieu alcalin (KOH, NaOCH₃)⁹¹.

III.1.2. L'activité biologique des coumarines

En raison de leur grande diversité structurale, ces molécules possèdent beaucoup de propriétés pharmacologiques associées, y compris : antimicrobiennes, anti-inflammatoires antispasmodiques, antiviraux, antioxydants, ou inhibiteur enzymatique^{92,93}. Il ya aussi des dérivés tricycliques ou tétra cycliques qui se comportent comme des coumarines. La carbocromène et la warfarine sont les deux actuellement utilisées dans la pharmacologie, des exemples connus de la famille des coumarines qui ont une activité cardiovasculaire, en raison de leur action inhibitrice et vasodilatatrice⁹⁴.

⁹⁰ A. V Kalinin, V. Snieckus., Tetra. Lett. **39** (1998) 4999.

⁹¹ A. M Periers. Tetra Lett. **41** (2000) 867.

⁹² L. Xie.,; Y. Takeuchi, L. M. Cosentino, K. H. Lee. J. Med. Chem. **42** (1999) 2662.

⁹³ T. Kaneko, N. Baba, M. Matsuo. Cytotechnology, **35** (2001) 43.

⁹⁴ M. Campos-Toimil; F. Orallo; L. Santana, E. Uriarte. Med. Chem., **12** (2002) 783.

III.1.3. Descriptif général des méthodes de synthèse des coumarines

Nous commençons cette partie par un bref survol de quelques méthodes couramment utilisées pour synthétiser des composés renfermant le noyau coumarinique, à savoir les réactions de Perkin et de Pechmann.

III.1.4. La réaction de Perkin

La réaction de Perkin (**Schéma 48**) correspond à une condensation aldolique de l'anhydride acétique avec le salicylaldéhyde **100** en présence d'un sel alcalin de l'acide acétique⁹⁵.

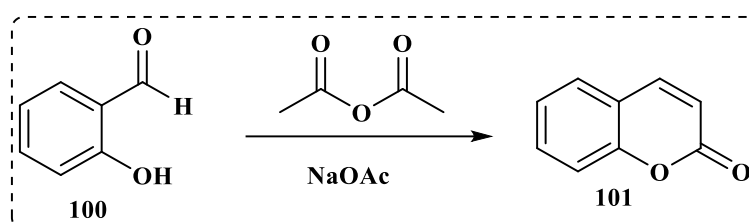


Schéma 48 : Schéma réactionnel de la réaction de Perkin.

III.1.5. La réaction de Pechmann

La réaction de Pechmann (**Schéma 49**) consiste en une condensation d'un phénol avec un cétoester en milieu acide. Le mécanisme réactionnel implique une transestérification suivie d'une cyclisation en présence d' AlCl_3 (Friedel-Crafts) et d'une déshydratation⁹⁶.

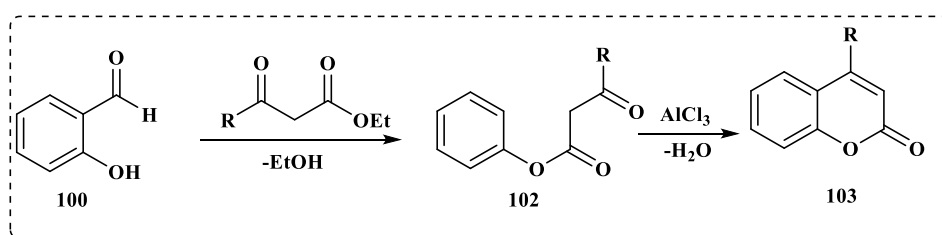


Schéma 49: Schéma réactionnel de la réaction de Pechmann.

Pour ces raisons, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux produits hétérocycliques à base du 4-hydroxycoumarine.

⁹⁵ WH. Perkin. J. Chem., Soc., (1868) 21.

⁹⁶ Hv.Pechmann. J. Chem., Soc., 17 (1884) 929.

III.2/ SCHÉMA RÉACTIONNEL

Dans des conditions de réaction similaires à celles développées précédemment par l'équipe de Rakib, nous avons pu réaliser la réaction entre le 4-hydroxycoumarine et les ylures d'azométhines imines avec succès, ce qui nous a permis d'accéder aux nouveaux produits inattendus avec des rendements satisfaisants (**Schéma 50**).

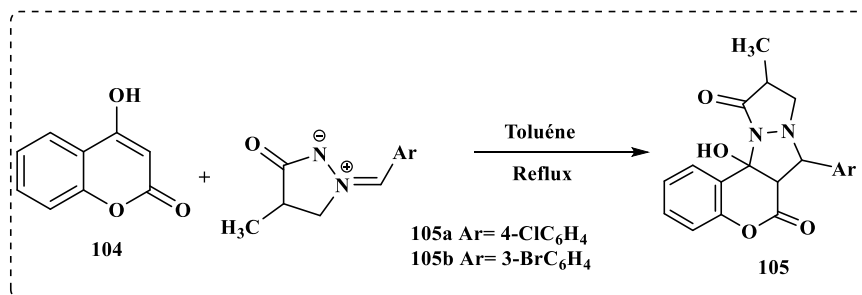


Schéma 50

III.3/ MECANISME EXPLICATIF DE LA REACTION

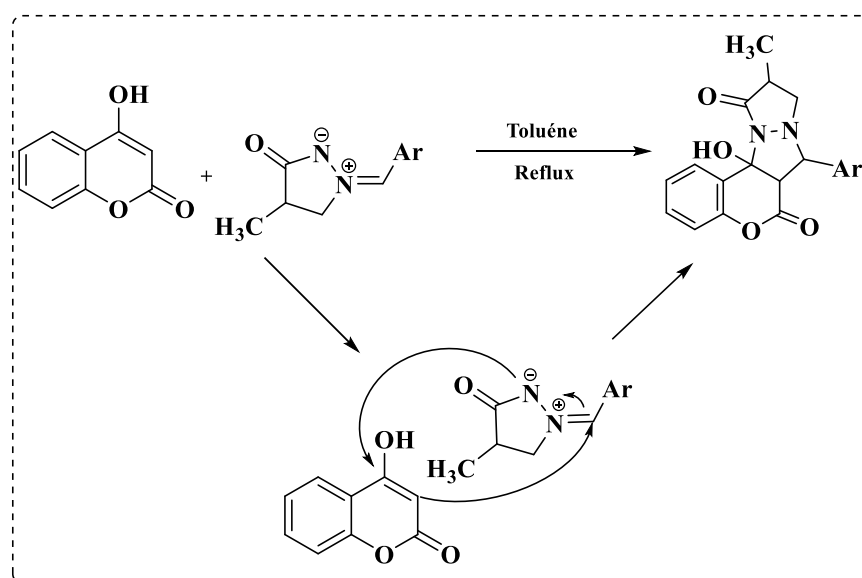


Schéma 51

Les structures des composés **105a,b** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT. Dans les figures ci-dessous, nous présentons un exemple des spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT du composé **105a**.

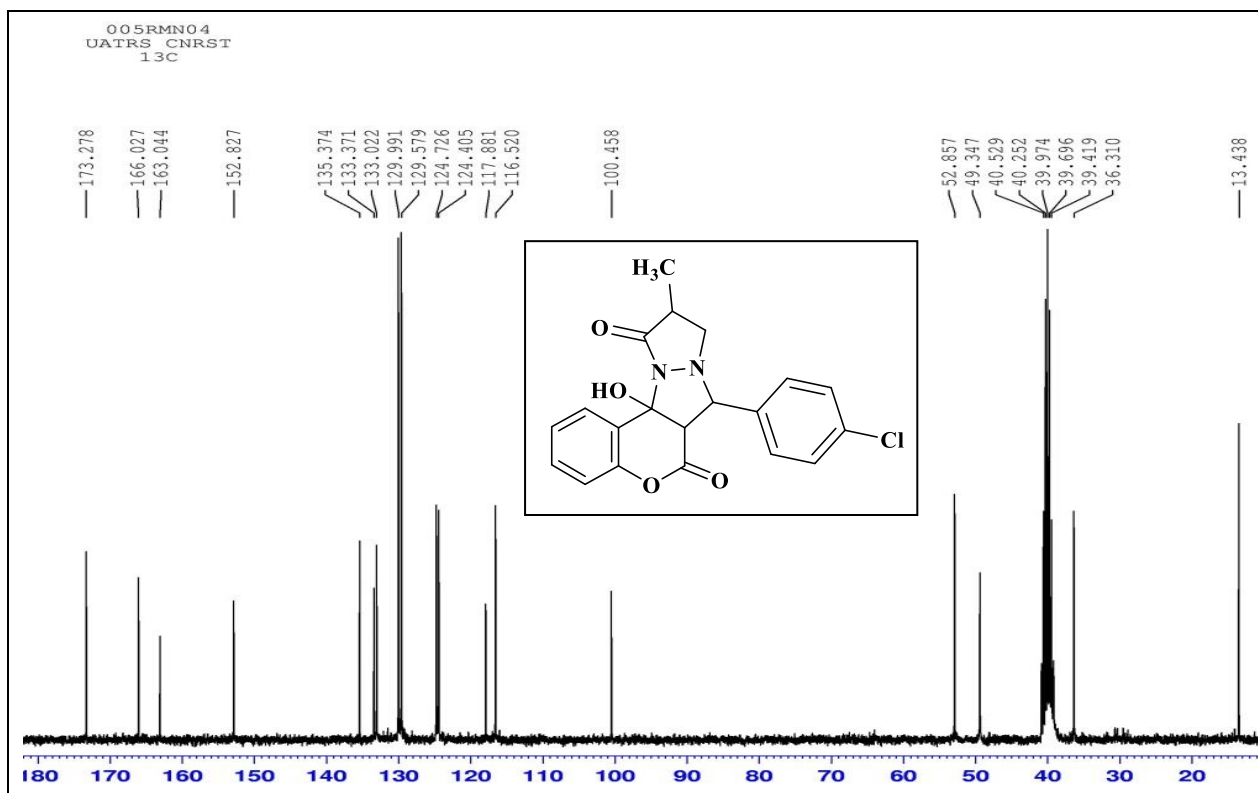


Figure 42 : spectre RMN ¹³ C du produit 105a.

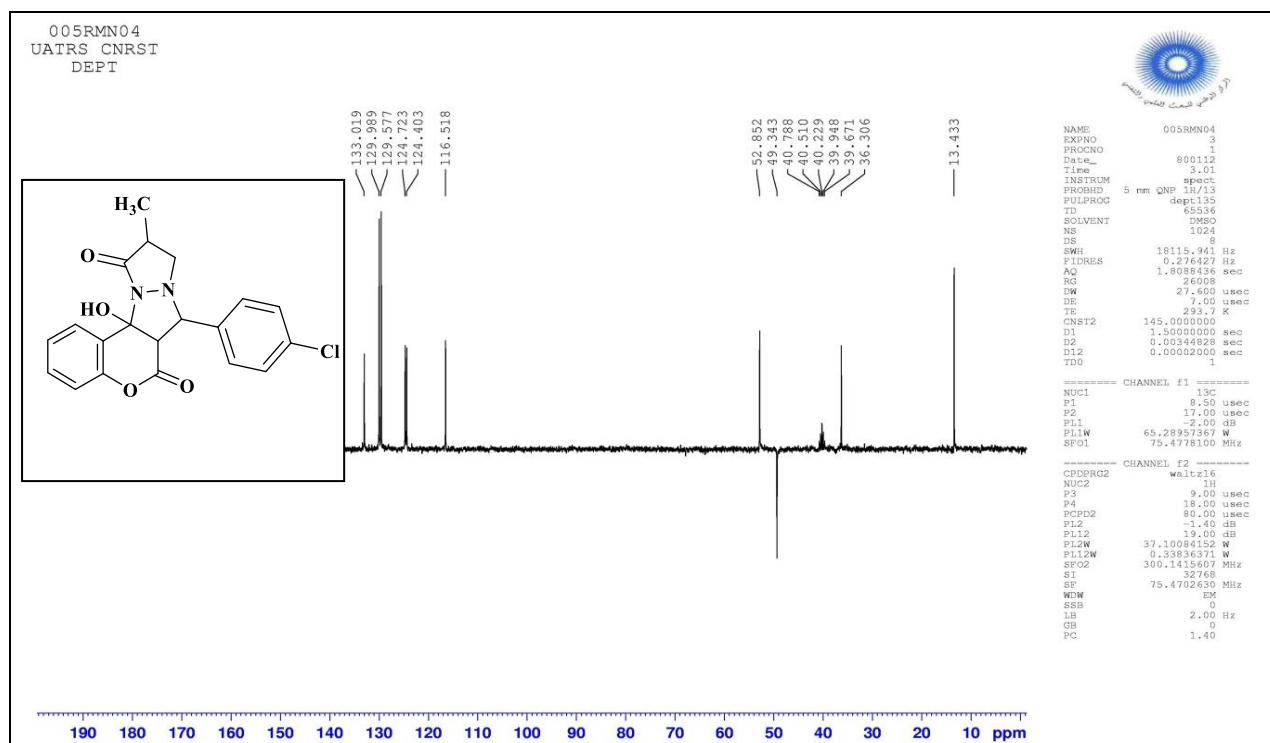


Figure 43 : spectre RMN Dept du produit 105a.

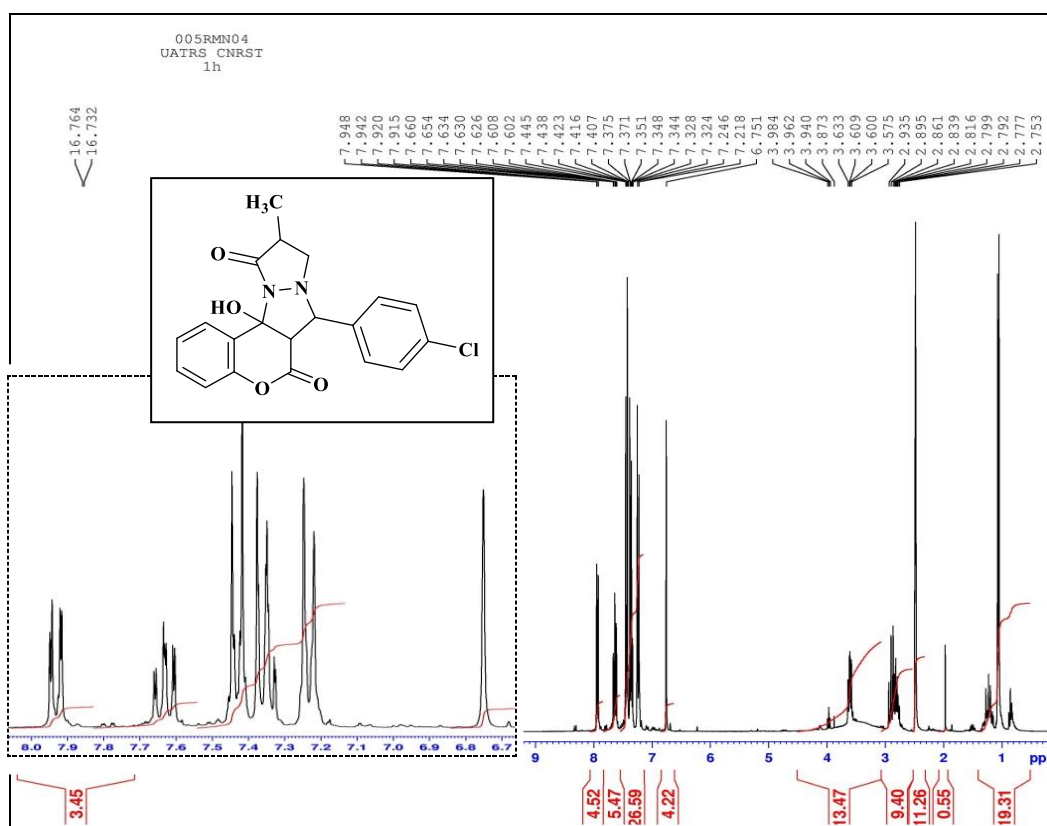


Figure 44 : spectre RMN ^1H du produit 105a.

IV/ REACTIVITE DES YLURES D'AZOMETHINES VIS-A-VIS DE LA PYRIDAZIN-3-THIONE

IV.1/ INTRODUCTION

Les pyridazinones sont les seules diazines non représentées dans la nature, alors que leurs isomères de position participent largement à l'élaboration de la matière vivante.

Les pyridazin-3-ones ont été largement étudiés dans le but de découvrir de nouvelles molécules actives. La littérature mentionne que certains dérivés pyridaziniques présentent une large gamme d'activités pharmacologiques potentielles. Les systèmes les plus fréquemment évoqués étant le système nerveux central et le système cardio-vasculaire, ainsi les pyridazin-3-ones sont dotés des activités analgésiques, psychotropes, anti-inflammatoires, anti-nociceptives.

De ces considérations résulte l'idée de synthétiser une nouvelle série de pyridazin-3-ones et étudier leurs éventuelles activités pharmacologiques.

IV.2/ SYNTHÈSE DE LA PYRIDAZIN-3(2H)-ONE ET DE LA PYRIDAZIN-3(2H)-THIONE

IV.2.1. Préparation de 6-méthyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one.

La pyridazin-3(2H)-one a été préparé selon le mode opératoire décrit par A. Lespagnol et coll. La réaction de condensation de l'acide lévulinique **106** avec l'hydrazine monohydratée à reflux dans l'éthanol, conduit au pyridazin-3(2H)-one correspondant avec un rendement satisfaisant. (Schéma 52)

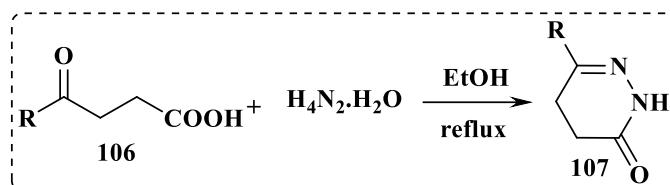
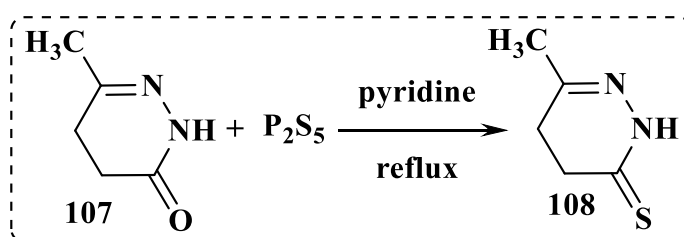


Schéma 52

Les caractéristiques physico-chimiques et les données spectroscopiques sont identiques à ceux observés dans la littérature.

IV.2.2. Préparation de 6-méthyl-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-thione

Pour étudier l'effet du comportement de la fonction thiolactame de la pyridazine vis à vis des ylures d'azométhines, et examiner l'effet de l'insertion d'un atome de soufre sur l'activité biologique, nous avons préparé la pyridazin-3(2H)-thione à partir de la sulfuration de son homologue pyridazin-3(2H)-one par le pentasulfure de phosphore. Le composé soufré est obtenu avec un bon rendement (Schéma 53).



(Schéma 53)

Ces nouveaux systèmes synthétisés à squelettes pyridaziniques sont susceptibles d'être dotés d'activité biologique et/ou pharmacologique ou utilisés en synthèse organique comme intermédiaires réactionnels.

La présence de plusieurs centres réactifs dans la pyridazin-3(2H)-one et ses dérivés (fonction imine, les carbones C-4, C-5 et C-6 ainsi que la fonction amide) confère à ces

produits une grande réactivité, faisant de ces hétérocycles d'excellent précurseurs dans la synthèse de nouveaux composés susceptibles de présenter des activités biologiques intéressantes.

Notre objectif dans ce paragraphe est de généraliser la préparation des arylidènes moyennant la réaction des substrats contenant des méthylènes actifs avec les ylures d'azométhines (**Schéma 54**).

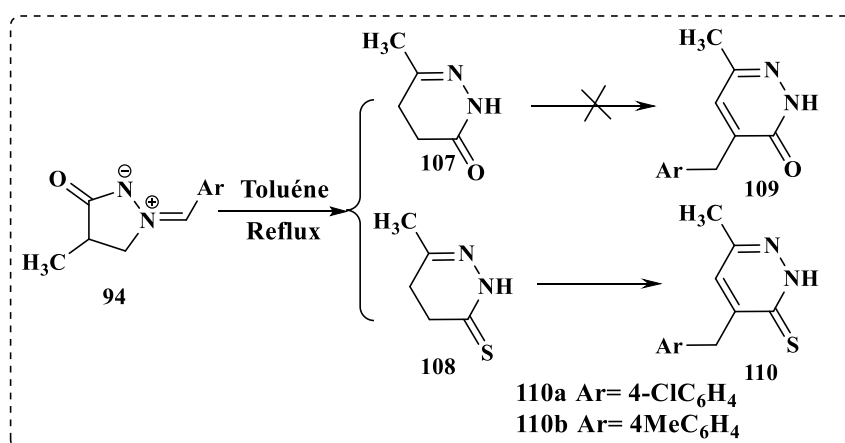


Schéma 54

Les molécules synthétisées seront testées pour évaluer leurs propriétés antimicrobiennes et anticancéreuses.

V/ REACTIVITE DES AZOMETHINES YLURES VIS-A-VIS DE LA DMAD

Pour élargir le champ de nos travaux, il nous a semblé très intéressant de tester la réactivité des ylures d'azométhines vis-à-vis des dipolarophiles contenant une triple liaison tel que le DMAD (Diméthyl Acetylenedicarboxylate), (**Schéma 55**)

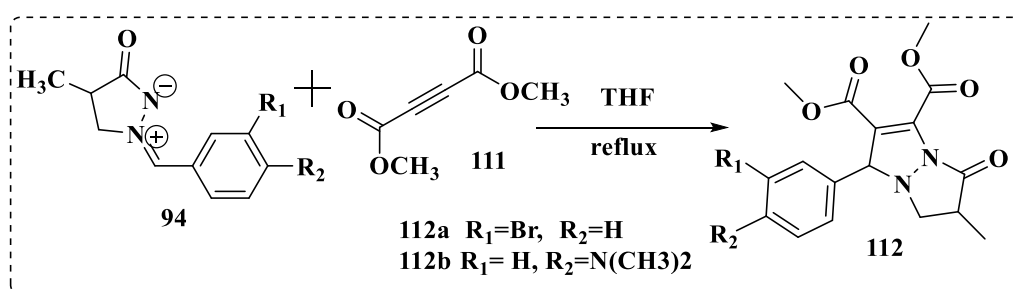


Schéma 55

A une solution de DMAD dans le THF, nous avons ajouté le N,N'-cyclic azométhine imine (3-Ar)-4-méthyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide, le mélange est porté à reflux de THF pendant 3h, les cycloadduits **112a,b** sont obtenus avec de bons rendements.

Le produit **112a** est confirmé par la diffraction des rayons X (**figure 45**)

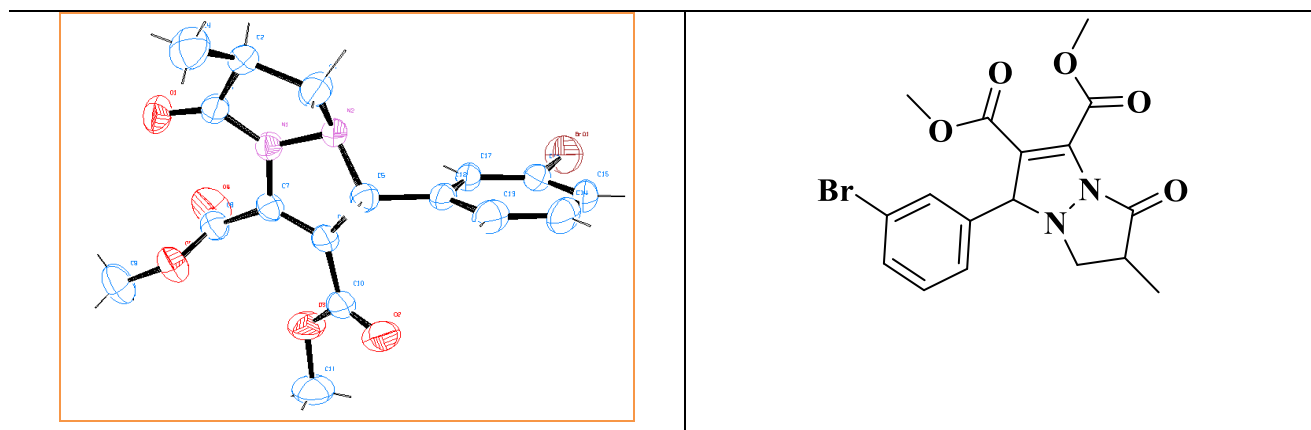


Figure 45 : ORTEP de la structure du composé 112a

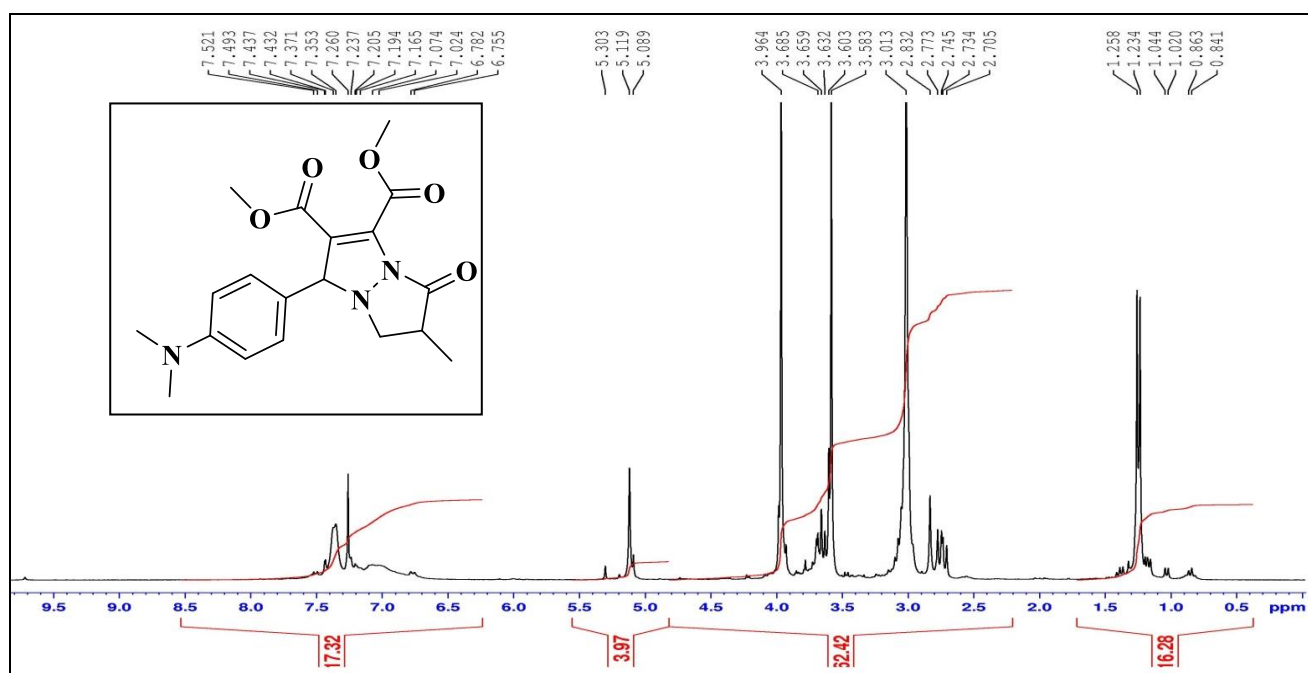


Figure 46 : spectre RMN ^1H du produit 112b.

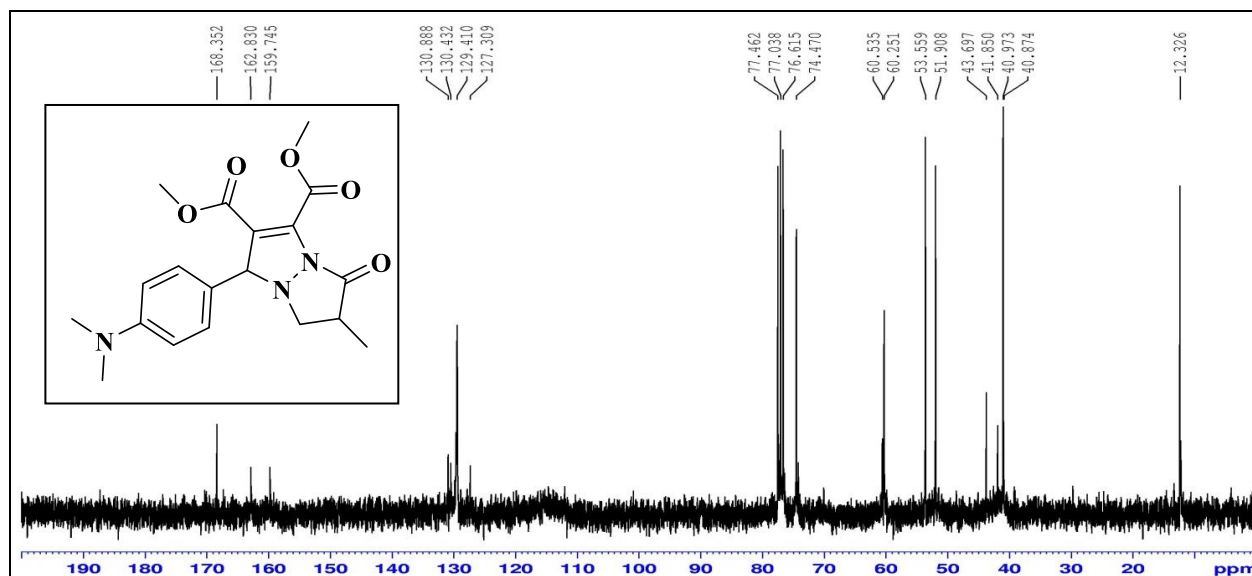


Figure 47 : spectre RMN ^{13}C du produit 112b.

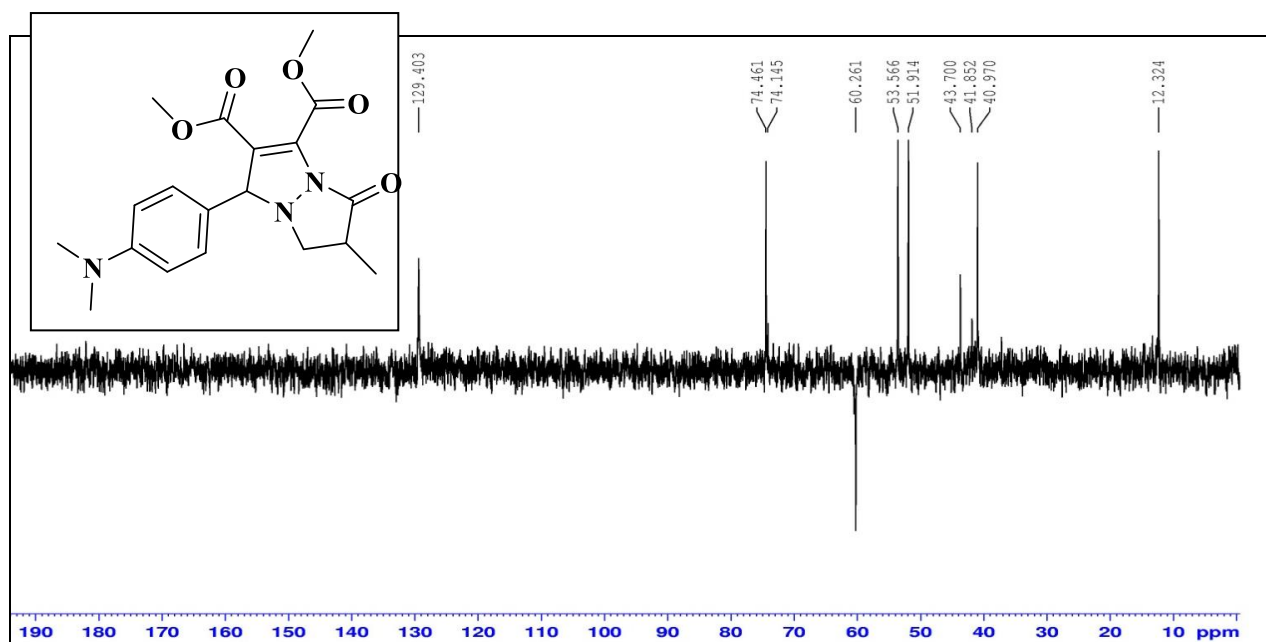


Figure 48 : spectre RMN Dept du produit 112b.

VI/ CONCLUSION

Un accès pratique aux nouvelles 3-allyl-5- (arylidène) -2-thioxo-thiazolidin-4-ones par réaction de la 3-allylrhodanine avec les 2-arylidène-4-méthyl-5-oxo-1,2-pyrazolidinium ylides a été étudié. Les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements dans des conditions sans aucun catalyseur ou autre additif. À notre connaissance, cette nouvelle approche n'a jamais été rapportée et pourrait compléter celle qui existe dans la littérature. Une nouvelle expansion du champ d'application de la réaction et des applications synthétiques de cette méthodologie sur d'autres composés comportant un méthylène actif est en cours dans notre laboratoire.

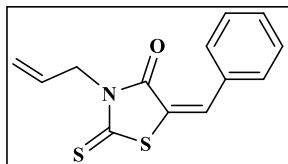
Les nouveaux dérivés de l'allylrhodanine synthétisés, tout au long de ce chapitre, ont fait l'objet des tests biologiques avancés. Les procédures, et les résultats de ces tests sont présentés dans le chapitre IV.

PARTIE EXPERIMENTALE :

Procédure générale de synthèse des 3-allyl-5-(arylidene)-2-thioxo-thiazolidin-4-ones (96a-k).

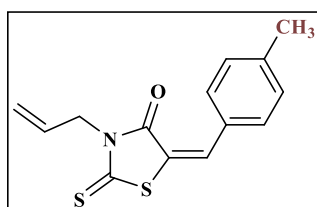
A une solution de l'allylrhodanine (1.15 mmol) dans 10 ml de THF nous avons ajouté le N,N'-cyclic azométhine imine (3-Ar)-4-méthyl-5-oxopyrazolidin-2-ium-1-ide, le mélange est porté à reflux de THF pendant 8-12 h, 3-allyl-5-(arylidene)-2-thioxo-thiazolidin-4-one est obtenu avec de bons rendements (68%) après purification sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange hexane: acetate d'éthyl (1/9) comme éluant.

3-Allyl-5-benzylidene-2-thioxothiazolidin-4-one (96a)



Rdt: 68%, solide jaune, PF 142-144°C; IR (KBr, cm^{-1}): 1694 (CO), 1265 (CS); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.73-4.76 (m, 2H, NCH_2), 5.24-5.35 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.80-5.93 (m, 1H, $=\text{CH}$), 7.42-7.52 (m, 5H), 7.74 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 46.4 (NCH_2), 119.4 ($=\text{CH}_2$), 123.0 (C), 129.4 (2CH), 129.6 (CH), 130.6 (2CH), 119.8 (C), 130.8 (CH), 133.3(CH), 167.4 (C), 192.9 (CS); EI-MS (m/z) = 262 [$\text{M}+1$] $^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NOS}_2$; C, 59.74; H, 4.24; N, 5.36. Found: C, 59.65; H, 4.31; N, 5.28.

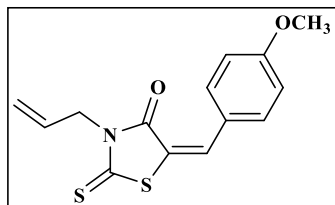
3-Allyl-5-(4-méthylbenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one (96b)



Rdt: 75%, solide jaune, PF 116-118°C; IR (KBr, cm^{-1}): 1690 (CO), 1257 (CS); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.40 (s, 3H, CH_3), 4.72-4.75 (m, 2H, NCH_2), 5.23-5.32 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.80-5.93 (m, 1H, $=\text{CH}$), 7.28 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.71 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.7 (CH_3), 46.4 (NCH_2), 119.3 ($=\text{CH}_2$), 121.7 (C), 129.6 (CH),

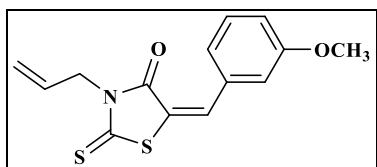
130.1 (2CH), 130.7 (2CH), 133.4 (CH), 131.7 (C), 141.7 (C), 167.5 (C), 193.0 (CS); EI-MS (m/z) = 276 [M+1]⁺; Anal. Calcd for C₁₄H₁₃NOS₂; C, 61.06; H, 4.76; N, 5.09. Found: C, 61.14; H, 4.68; N, 5.15.

3-Allyl-5-(4-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one (96c)



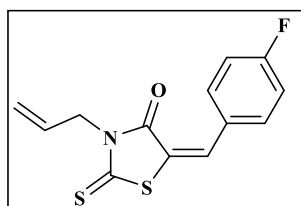
Rdt: 78%, solide jaune, PF 90-92°C; IR (KBr, cm⁻¹): 1687 (CO), 1260 (CS); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 3.81 (s, 3H, CH₃O), 4.59-4.62 (m, 2H, NCH₂), 5.07-5.18 (m, 2H, =CH₂), 5.77-5.86 (m, 1H, =CH), 7.08 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.74 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 46.4 (NCH₂), 56.1 (CH₃O), 115.6 (2CH), 118.2 (=CH₂), 119.4 (C), 125.9 (C), 130.7 (CH), 133.4 (2CH), 133.9 (CH), 162.0 (C), 167.1 (C), 193.3 (CS); EI-MS (m/z) = 292 [M+1]⁺; Anal. Calcd for C₁₄H₁₃NO₂S₂; C, 57.71; H, 4.50; N, 4.81. Found: C, 57.80; H, 4.58; N, 4.72.

3-Allyl-5-(3-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one (96d)



Rdt: 78%, solide jaune, PF 92-94°C; IR (KBr, cm⁻¹): 1684 (CO), 1266 (CS); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.73-4.76 (m, 2H, NCH₂), 5.25-5.34 (m, 2H, =CH₂), 5.79-5.89 (m, 1H, =CH), 7.68 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 1.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 46.6 (NCH₂), 119.8 (=CH₂), 124.7 (CH), 126.6 (C), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 130.4 (CH), 130.9 (CH), 134.9 (C), 135.4 (CH), 148.8 (C), 167.0 (C), 191.5 (CS).

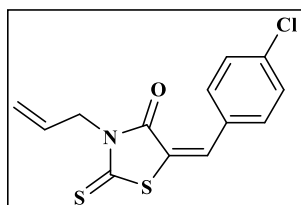
3-Allyl-5-(4-fluorobenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one (96e)



Rdt: 82%, solide jaune, PF 107-109°C; IR (KBr, cm⁻¹): 1686 (CO), 1264 (CS); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.72-4.75 (m, 2H, NCH₂), 5.24-5.33 (m, 2H, =CH₂), 5.79-5.90 (m, 1H,

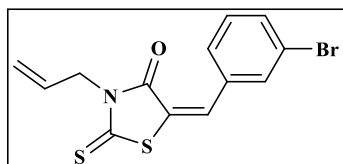
=CH), 7.40 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.67 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 46.5 (NCH₂), 119.5 (=CH₂), 123.6 (C), 128.8 (C), 129.4 (CH), 129.7 (2CH), 131.5 (CH), 131.7 (2CH), 136.9 (C), 167.3 (C), 192.3 (CS).

3-Allyl-5-(4-chlorobenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one (96f)



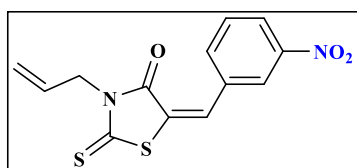
Rdt: 72%, solide jaune, PF 97-99°C; IR (KBr, cm⁻¹): 1686 (CO), 1264 (CS); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.72-4.75 (m, 2H, NCH₂), 5.24-5.33 (m, 2H, =CH₂), 5.79-5.90 (m, 1H, =CH), 7.40 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.67 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 46.5 (NCH₂), 119.5 (=CH₂), 123.6 (C), 128.8 (C), 129.4 (CH), 129.7 (2CH), 131.5 (CH), 131.7 (2CH), 136.9 (C), 167.3 (C), 192.3 (CS); EI-MS (m/z) = 296 (35Cl) [M+1]⁺, 298 (37Cl) [M+3]⁺; Anal. Calcd for C₁₃H₁₀ClNOS₂; C, 52.79; H, 3.41; N, 4.74. Found: C, 52.88; H, 3.47; N, 4.68.

3-Allyl-5-(3-bromobenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one (96g)



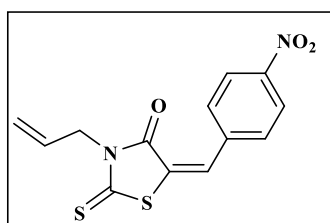
Rdt: 76%, solide jaune, PF 116-118°C; IR (KBr, cm⁻¹): 1690 (CO), 1258 (CS); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 4.61-4.64 (m, 2H, NCH₂), 5.09-5.19 (m, 2H, =CH₂), 5.77-5.87 (m, 1H, =CH), 7.49 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 1.4 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 46.5 (NCH₂), 118.4 (=CH₂), 123.0 (C), 124.6 (C), 129.1 (CH), 130.6 (CH), 131.7 (CH), 132.0 (CH), 133.8 (CH), 133.9 (CH), 135.8 (C), 166.8 (C), 193.2 (CS); EI-MS (m/z) = 341 (79Br) [M+1]⁺, 343 (81Br) [M+3]⁺; Anal. Calcd for C₁₃H₁₀BrNOS₂; C, 45.89; H, 2.96; N, 4.12. Found: C, 45.96; H, 3.06; N, 4.18.

3-Allyl-5-(3-nitrobenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one (96h)



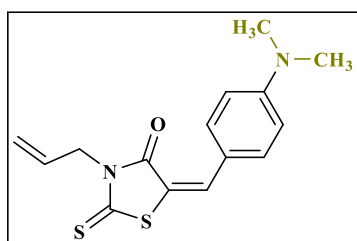
Rdt: 85%, solide jaune, PF 140-142°C; IR (KBr, cm^{-1}): 1530 (NO_2), 1684 (CO), 1266 (CS); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.73-4.76 (m, 2H, NCH_2), 5.25-5.34 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.79-5.89 (m, 1H, $=\text{CH}$), 7.68 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 46.6 (NCH_2), 119.8 ($=\text{CH}_2$), 124.7 (CH), 126.6 (C), 128.8 (CH), 129.5 (CH), 130.4 (CH), 130.9 (CH), 134.9 (C), 135.4 (CH), 148.8 (C), 167.0 (C), 191.5 (CS); EI-MS (m/z) = 307 $[\text{M}+1]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$; C, 50.97; H, 3.29; N, 9.14. Found: C, 60.05; H, 3.36; N, 9.22.

3-Allyl-5-(4-nitrobenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one (96i)



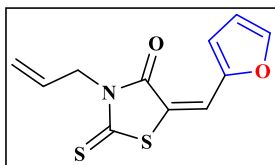
Rdt: 85%, solide jaune, PF 142-144°C; IR (KBr, cm^{-1}): 1686 (CO), 1264 (CS); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.72-4.75 (m, 2H, NCH_2), 5.24-5.33 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.79-5.90 (m, 1H, $=\text{CH}$), 7.40 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.67 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 75 MHz): δ 46.5 (NCH_2), 119.5 ($=\text{CH}_2$), 123.6 (C), 128.8 (C), 129.4 (CH), 129.7 (2CH), 131.5 (CH), 131.7 (2CH), 136.9 (C), 167.3 (C), 192.3 (CS);); EI-MS (m/z) = 307 $[\text{M}+1]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$; C, 50.97; H, 3.29; N, 9.14. Found: C, 60.05; H, 3.36; N, 9.22.

3-Allyl-5-(4-dimethylaminobenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one (96j)



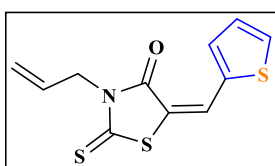
Rdt: 82%, solide jaune, PF 118-120°C; IR (KBr, cm^{-1}): 1695 (CO), 1270 (CS); ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 2.99 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.59-4.62 (m, 2H, NCH_2), 5.04-5.17 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.76-5.86 (m, 1H, $=\text{CH}$), 6.79 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.64 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 75 MHz): δ 40.0 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 46.3 (NCH_2), 112.6 (2CH), 118.1 ($=\text{CH}_2$), 114.2 (C), 120.3 (C), 130.8 (CH), 133.7 (2CH), 135.2 (CH), 152.4 (C), 167.1 (C), 192.7 (CS); EI-MS (m/z) = 305 $[\text{M}+1]^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}_2$; C, 59.18; H, 5.30; N, 9.20. Found: C, 59.27; H, 5.34; N, 9.28.

3-Allyl-5-(furan-2-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one (96k)



Rdt: 77 %, solide jaune, PF 96-98°C; IR (KBr, cm^{-1}): 1690 (CO), 1265 (CS); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.71-4.74 (m, 2H, NCH_2), 5.22-5.30 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.79-5.92 (m, 1H, $=\text{CH}$), 6.58 (dd, 1H, $J = 4.6$ Hz, 1.8 Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz), 7.47 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 46.3 (NCH_2), 113.3 (CH), 118.4 (CH), 118.7 (CH), 119.2 ($=\text{CH}_2$), 120.9 (C), 129.7 (CH), 147.1 (CH), 150.1 (C), 167.2 (C), 194.1 (CS); EI-MS (m/z) = 252 [$\text{M}+1$] $^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}_2$; C, 52.57; H, 3.61; N, 5.57. Found: C, 53.08; H, 3.56; N, 5.52.

3-Allyl-5-(thiophen-2-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one (96l)



Rdt: 70%, solide jaune, PF 129-131°C; IR (KBr, cm^{-1}): 1685 (CO), 1261 (CS); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4.72-4.75 (m, 2H, NCH_2), 5.23-5.32 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.79-5.93 (m, 1H, $=\text{CH}$), 7.20 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.91 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 46.5 (NCH_2), 119.3 ($=\text{CH}_2$), 121.1 (C), 125.5 (CH), 128.9 (CH), 129.5 (CH), 132.9 (CH), 133.9 (CH), 138.0 (C), 167.2 (C), 192.1 (CS); EI-MS (m/z) = 268 [$\text{M}+1$] $^+$; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NOS}_3$; C, 49.41; H, 3.39; N, 5.24. Found: C, 49.48; H, 3.45; N, 5.31.

**CHAPITRE IV: EVALUATION
PHARMACOLOGIQUE DES NOUVEAUX ARYLIDENE-
RHODANINE**

A/ EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTI-CANCEREUSE

I/ RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR L'ACTIVITE ANTI-CANCEREUSE

Le cancer fait actuellement partie des trois principales causes de décès dans le monde avec les maladies cardiovasculaires et les maladies infectieuses : il représentait, en 2008, 13% de la mortalité mondiale (7,6 millions de victimes).

Le mot "Cancer" provient du grec karkinos qui signifie «crabe » ou « pince ». Il aurait été donné par Hippocrate (460-377 avant J.C), par analogie à l'aspect des tumeurs du sein avec cet animal lorsqu'elles s'étendent à la peau. Le cancer qui est donc connu depuis l'antiquité a très longtemps été une maladie incurable, dû à une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, la cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de pouvoir former des métastases.

En fait, la capacité de se diviser, de se spécialiser mais aussi de mourir est inscrite dans le génome de chacune des cellules qui composent l'organisme humain. Le déclenchement et l'arrêt de la prolifération cellulaire, l'entrée dans un processus de différenciation ou dans un programme de mort cellulaire (apoptose) résulte de l'intégration au niveau cellulaire de multiples boucles de régulations enchevêtrées (**Figure 49**).

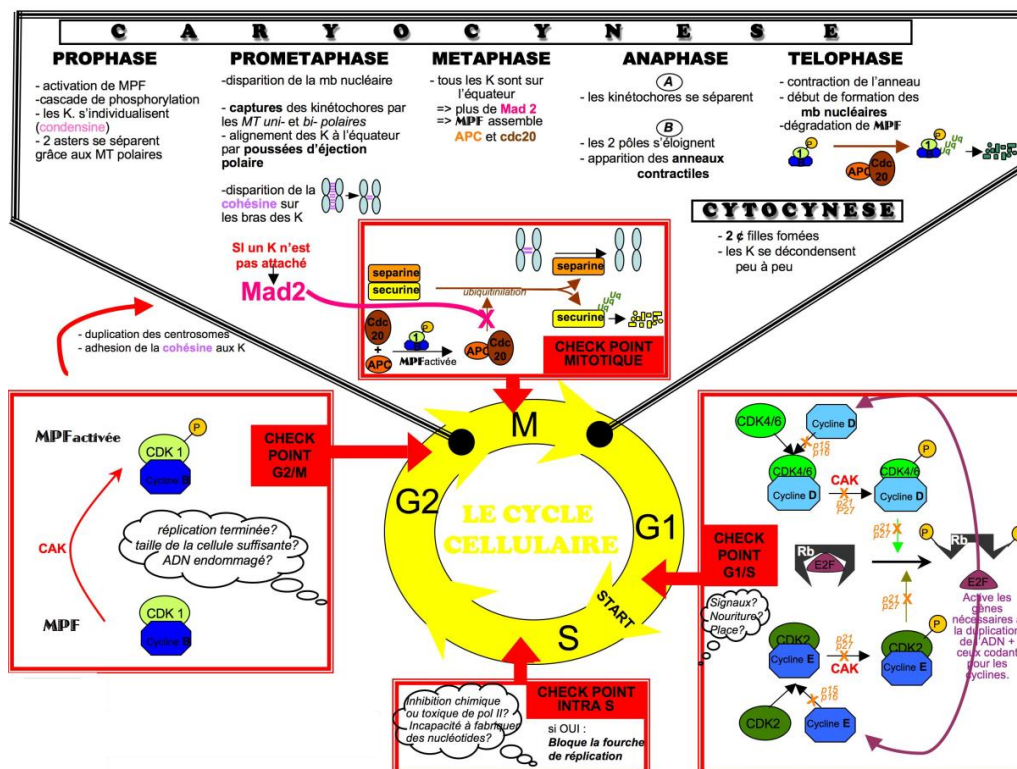


Figure 49: Etapes du cycle cellulaire et ses principaux points de contrôle.

Mais ces systèmes de régulation permettant un maintien de l'homéostasie sont parfois, comme c'est le cas pour les cancers, déficients. En effet, suite à l'agression de facteurs de l'environnement tels que le tabac, les rayons ionisants⁹⁷, certains agents chimiques⁹⁸ ou physiques, certains virus, ou spontanément⁹⁹, le génome humain subit constamment des lésions qui sont réparées¹⁰⁰ ou non. La cellule conserve alors certaines altérations qui touchent parfois les systèmes de régulation de la prolifération. Ne répondant plus correctement aux signaux environnants, elle échappe à toute régulation. La cellule s'engage alors dans un processus anarchique qui conduit, par accumulation successive d'anomalies génétiques, au développement d'une cellule cancéreuse.

La biologie moléculaire et la génétique ont permis d'établir que les altérations génétiques surviennent précisément sur les éléments de régulation de la différenciation, de la division et de la mort cellulaire. L'objectif aujourd'hui est donc de comprendre au mieux les mécanismes particuliers de prolifération des cellules cancéreuses pour permettre la découverte de nouveaux traitements plus spécifiques. L'efficacité de ces nouvelles stratégies n'est pas encore toujours totalement établie, mais il est clair qu'elle dépendra de la connaissance des différents niveaux de régulation cellulaire et de leurs interactions.

Présentement, les principales méthodes utilisées dans le traitement du cancer comprennent des associations de chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie¹⁰¹⁻¹⁰². Cependant, dans la majorité des cas, ces dernières demeurent inefficaces étant donné les caractères silencieux (diagnostiques tardifs) et récidiviste du cancer. Aussi, face à cette grande incidence mondiale, la nécessité de nouveaux agents anticancéreux plus sûrs, et efficaces dans le traitement ou la prévention de cette maladie devient cruciale.

L'allylrhodanine est un précurseur important pour le développement d'agents anticancéreux. Ce système cyclique est connu pour être un pharmacophore très efficace en chimie médicinale.

⁹⁷ Hall, J., Angele, S. *Molecular Medicine Today*. **1999**, **5**, 157-164.

⁹⁸ Miller, J. A., Miller, E. C. *Mutation Research*. **1975**, **33**, 25-26.

⁹⁹ Lindahl, T., Nyberg, B. *Biochemistry*. **1972**, **11**, 3610-3618.

¹⁰⁰ Frosina, G. *European Journal of Biochemistry*. **2000**, **267**, 2135-2149.

¹⁰¹ Sawyers, C. *Nature*. **2004**, **432**, 294-297.

¹⁰² DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins Publisher. **2001**, 1084-1126.

L'activité anti-tumorale, qui nous intéresse principalement, est cependant loin d'être la plus décrite pour les dérivés de thiazolidine, et notamment pour les iminothiazolidinones. Elle est néanmoins la plus diversifiée tant au niveau des structures que des activités, du fait de la multiplicité des cibles potentielles détaillées précédemment.

Du fait de la proximité structurale entre les thiazolidines et les agonistes de PPAR (glitazones), ces derniers ont été considérés dans un premier temps comme des cibles de choix dans le but de bloquer la prolifération des cellules tumorales. En effet, le lien important entre PPAR et le développement des cancers¹⁰³ laissait à penser que l'action d'un composé proche des glitazones pouvait permettre de lutter contre la pathologie. Cependant, bien que de nombreux dérivés comme la rosiglitazone ou la pioglitazone aient montré des effets sur les cellules tumorales, plusieurs études ont mis en évidence que cette activité n'était pas liée aux PPAR mais devait être imputée à d'autres types de cibles (ubiquitine, kinase ...)^{104,105,106}

Un certain nombre de brevets ont été déposés sur ce type d'activité pour les rhodanines et les thiazolidinediones en très grande majorité. Par exemple, une première série de composés associant un cycle pyrazolique et une thiazolidinedione a été décrite en 2006 comme présentant un potentiel inhibiteur des phosphatases CDC25, qui interviennent dans la multiplication des cellules, entraînant ainsi un arrêt du développement des lignées de cellules tumorales.¹⁰⁷ Trois autres séries de molécules, présentant des structures proches (**Schéma 56**), ont également été brevetées pour trois types différents d'activités :

– Une première agit en bloquant l'ubiquitinylation et donc la dégradation des protéines intervenant dans le cycle cellulaire, causant ainsi un arrêt de ce dernier.¹⁰⁸

– Une deuxième a pour effet de bloquer les signaux d'hypoxie qui sont à l'origine du mécanisme d'angiogenèse tumorale.¹⁰⁹

– La troisième agit quant à elle sur les kinases PIM qui interviennent dans la prolifération cellulaire et sont surexprimées au niveau des cellules tumorales.¹¹⁰

¹⁰³ K. Tachibana, D. Yamasaki, K. Ishimoto, T. Doi *PPAR Research* **2008**, Article **102737**

¹⁰⁴ J.-R. Weng, C.-Y. Chen, J. J. Pinzone, M. D. Ringel, C.-S. Chen *Endocrine-Related Cancer* **2006**, **13**, 401-413.

¹⁰⁵ S. Wei, J. Yang, S.-L. Lee, S. K. Kulp, C.-S. Chen *Cancer Lett.* **2009**, **276**, 119-124.

¹⁰⁶ L. Al-Alem, R. Chase Southard, M. W. Kilgore, T. E. Curry *PlosOne* **2011**, **6**, e16179.

¹⁰⁷ Korea Research Institute of Chemical Technology *Patent WO2006/101307*, **2006**.

¹⁰⁸ Rigel Pharmaceuticals, Inc. *Patent WO2004/043955*, **2004**.

¹⁰⁹ Cell Therapeutics Europe S.R.L. *Patent WO2006/066846*, **2006**.

¹¹⁰ Astrazeneca AB *Patent WO2010/001169*, **2010**.

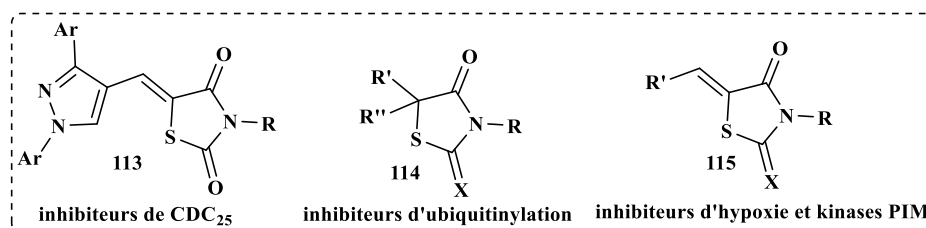


Figure 50 : Exemples de rhodanines et thiazolidinediones brevetées

Un des objectifs de la chimie médicinale réside dans la découverte de structures dites «privilegiées », c'est-à-dire des motifs chimiques conférant aux molécules qui les comportent des activités biologiques notables. Un des motifs auquel nous nous sommes intéressés est le cycle thiazolidine, et plus particulièrement ses dérivés carboxylés (**Figure 50'**).

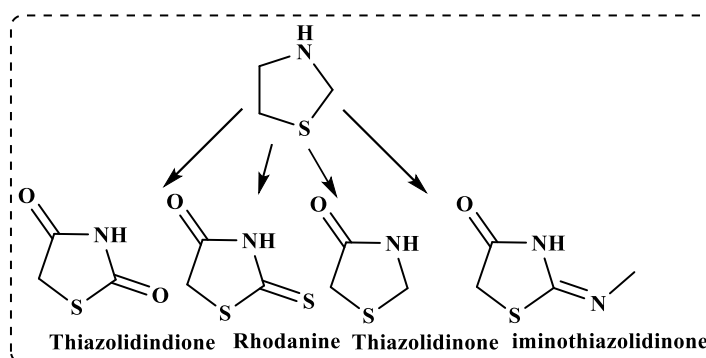


Figure 50' : Structures des principaux dérivés de thiazolidine

En effet, les composés incluant ces différents hétérocycles présentent dans une très large mesure, des activités biologiques aussi prometteuses que variées, dont les plus fréquentes vont être détaillées dans ce chapitre (antimicrobiale, et anti-tumorale).

II/ DETERMINATION DES ACTIVITES ANTIPROLIFERATIVES (TEST MTT).

Les activités antiprolifératives de nos molécules ont été évaluées de deux manières différentes. Dans un premier temps, tous les composés ont été dilués dans le DMSO à une concentration de 100 mM, puis dilués dans le sérum de veau foetal afin d'obtenir des concentrations finales en DMSO de 0.1% - 0.6%.(Méthode A).

Après sélection des composés les plus actifs, ces derniers ont été à nouveaux testés sur les lignées cellulaires A2780 (carcinome de l'ovaire), A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules). Dans ce dernier cas, la dilution des composés fut réalisée à partir du DMSO, puis dilués dans une solution contenant 1% de cremophor/éthanol (1:1) et finalement dilués dans une solution saline normale pour atteindre une concentration finale en DMSO de 0.1% ou 0.2% (Méthode B).

Par ailleurs, les cellules utilisées dans cette étude ont été incubées pendant 6-8h dans des plaques de 96 puits avant d'être traitées par nos composés. Après 72h d'incubation en présence de nos produits, le test MTT a été réalisé au moyen de la procédure décrite par notre groupe de recherche.

Les résultats sont exprimés en CI_{50} laquelle représente la concentration (en μM) de la drogue inhibant 50% de la prolifération des cellules. Les CI_{50} ont été calculées à partir de l'analyse des courbes de relation dose-effet, chaque valeur finale étant la moyenne de 3-7 expérimentations. Il convient de noter qu'un composé est considéré comme actif lorsque sa CI_{50} est inférieure à $30\mu M$.

La prolifération des cellules est évaluée par la mesure de l'activité enzymatique succinyl-déshydrogénase mitochondriale des cellules vivantes, laquelle est capable de cliver un sel de tétrazolium de couleur jaune (le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazolyl)-2,5-diphényltétrazolium (ou MTT)) en un dérivé formazan de couleur bleu violet, insoluble dans l'eau (**Figure 51**).

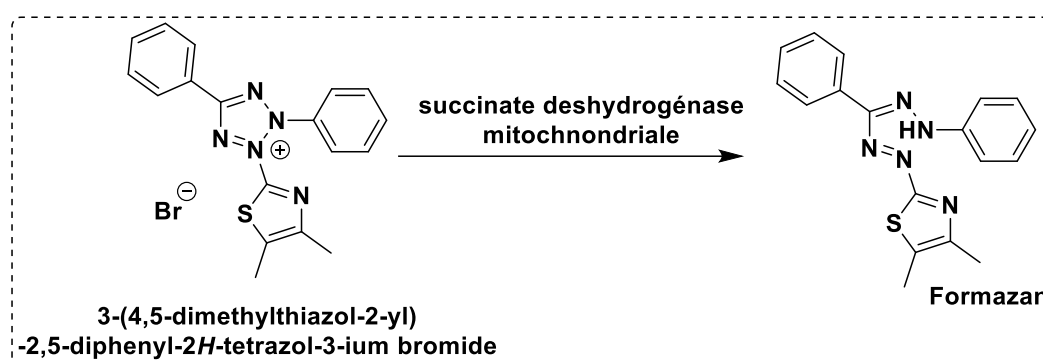


Figure 51 : Principe de la méthode colorimétrique au MTT.

La prolifération cellulaire est marquée par l'augmentation de l'absorbance (Spectrophotométrie). En effet, plus il reste de cellules vivantes, plus il se forme de dérivés formazan de couleur bleu-violet.

Dans le but de continuer l'évaluation pharmacologique de nouveaux systèmes hétérocycliques initiée dans notre laboratoire, nous avons testé une nouvelle série d'arylidènes à base d'allylrhodanine signalée dans le chapitre III.

Certains des composés synthétisés (**Figure 52**) ont été testés pour leurs activités antiprolifératives in vitro en combinaison avec la doxorubicine (cellules de l'adénocarcinome

ovarien humain A2780) et le paclitaxel (cellules du carcinome pulmonaire humain A549) par le test MTT.

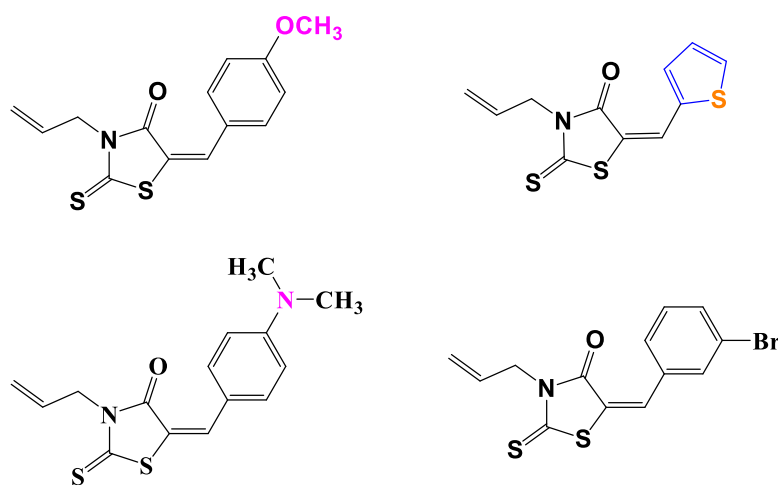
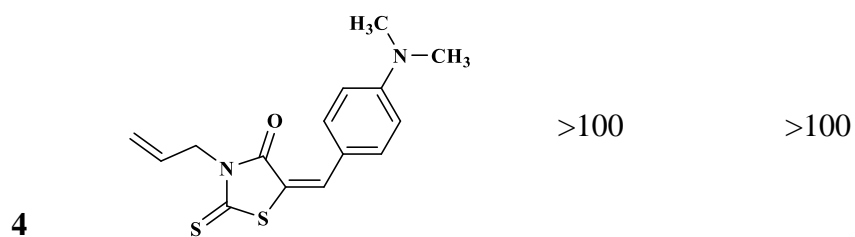


Figure 52 : Structures des composés testés

Le tableau 5 présente les résultats des tests cytotoxiques des 4 composés testés.

Tableau 5 : Résultats de l'activité antiproliférative des composés testés

Cell lines IC ₅₀ uM			
N	Composés	A2780	A549
1		54.2±15.9	73.9±18.2
2		43.4±12.6	70.8±15.3
3		5.16±1.28	16.2±0.5



Après avoir testé les 3-allyl-5-(arylidène)-2-thioxo-thiazolidin-4-ones sur deux lignées cellulaires humaines, nous avons observé que le composé **96g** présente une activité puissante contre le cancer des poumons et celui des ovaires, ce composé présente la concentration d'inhibition IC₅₀ la plus faible.

B/ EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE :

Malgré l'utilisation massive d'antibiotiques et le recours à des campagnes de vaccination, les maladies infectieuses et plus particulièrement les infections bactériennes dues à des souches résistantes aux antibiotiques demeurent une cause majeure de mortalité dans le monde. Selon une enquête récente de l'institut de veille sanitaire (InVS), les infections nosocomiales graves dues au développement de souches multi-résistantes dans le secteur hospitalier, touchent un patient hospitalisé sur vingt. Il ressort également de cette enquête que les agents infectieux fréquemment responsables de ces infections nosocomiales sont *Escherichia coli*, les *Staphylocoques dorés* (dont *S. aureus* résistant à la méticilline ou SARM) et *Pseudomonas aeruginosa*, qui entraînent la plupart du temps des infections urinaires (30 % des infections nosocomiales) ou des pneumonies (17%). Le désengagement de l'industrie pharmaceutique dans la recherche de nouvelles familles d'antibiotiques ayant participé à la recrudescence des résistances bactériennes, la découverte de nouvelles familles d'agents antibactériens apparaît comme prioritaire. En se basant sur des résultats préliminaires très prometteurs, nous souhaitons développer la préparation et la pharmacomodulation de composés hétérotricycliques de type oxazinoindolone en tant que nouveaux antibactériens originaux.

Au cours des dernières années, l'émergence et la propagation des micro-organismes résistant aux multiples médicaments sont devenus un grave problème dans le traitement des maladies infectieuses.

Pour surmonter ce problème, des agents antibactériens nouveaux et efficaces sont nécessaires. De notre part nous avons testé la série des 3-allyl-5- (arylidène) -2-thioxo-thiazolidin-4-ones préparée dans le troisième chapitre. **Schéma** Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau 6.

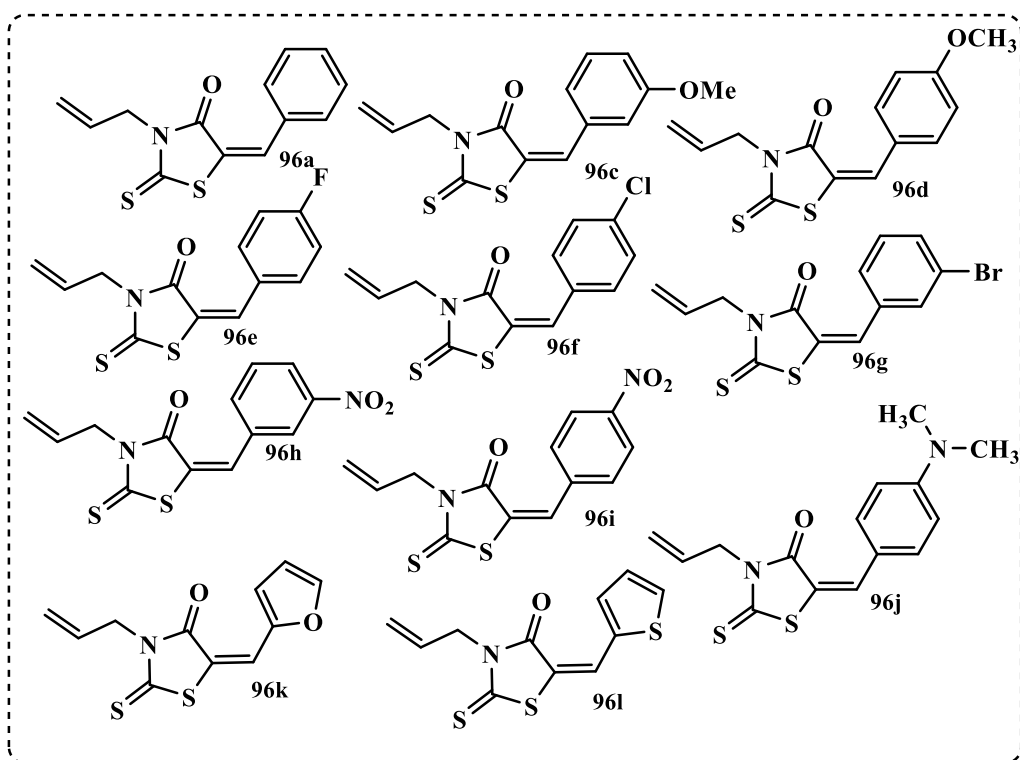


Schéma : Série des 3-allyl-5- (arylidène) -2-thioxo-thiazolidin-4-ones testée pour l'activité antibactérienne

Tableau 6 : Les résultats obtenus pour l'activité antibactérienne (IC₅₀ en μmol)

Référence	Molécules	<i>E.coli</i> ATCC	<i>Staph. aureus</i> ATCC
96k	CAO	>100	73,2±3,1
96c	CA-3OMe	85,3±0,6	80,9±3,4
96l	CA-S	5,3±0,2	2,4±0,9
96e	CAF	2,1±0,58	1,2 ± 0,5
96j	CADMA	>100	92,2±4,4
96d	CA-4OMe	88,1±2,3	82,7±2,3
96f	CA-Cl	1,24±0,9	0,95±1,1
96a	CA-H	95,7±4,2	93,1±3,5
96h	CA-3N	88±2,3	79,2±1,7
96g	CA-Br	95,2±3,1	89,6±2,4

96i	CA-4N	84,7±2,7	78,3±1,9
-----	-------	----------	----------

L'analyse des résultats (**Tableau 6**) de l'effet antibactérien des arylidènes montre que les molécules **96e**, **96f**, **96l** ont un effet très significatif sur la prolifération bactérienne des souches *Escherichia coli* ATCC et *Staphylococcus aureus* inhibant ainsi 50 % de leurs croissances, à l'exception des molécules **96k** et **96j** qui ont montré un effet moins important sur *E.coli* ATCC par rapport à *Staphylococcus aureus*.

Les résultats des évaluations biologiques de l'ensemble de ces composés, Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) sont obtenues sur un ensemble de souches bactériennes de référence. Nous montrons qu'un certain nombre des dérivés de cette famille, notamment les composés **96e**, **96f** et **96l** qui présentent un potentiel antibactérien extrêmement intéressant.

A la lumière des résultats de l'activité antiproliférative des dérivés de l'allylrhodanine, on peut s'apercevoir que sur la lignée A549, tous les composés testés présentent une activité cytotoxique relativement significative avec des CI_{50} de l'ordre de 16.2 ± 0.5 μ M, sauf le composé **96j** qui a un effet faible avec une CI_{50} supérieure à 100 μ M.

C/ PARTIE EXPERIMENTALE :

Les tests pharmacologiques ont été réalisés à l'institut national de cancérologie et d'immunologie à Genova en Italie. Nos trois séries de molécules ont été testés in vitro sur différentes lignées cellulaires tumorales humaines : A2780 (carcinome humain de l'ovaire), A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules),

Dilution des composés pour les essais biologiques

Toutes les molécules ont été dissoutes de deux (2) manières différentes :

- a) dans le DMSO à une concentration de 100 mM, puis diluées dans le sérum de veau fœtal afin d'obtenir des concentrations finales du DMSO comprises entre 0,6% et 0,2%.
- b) dans le DMSO, ensuite diluées dans une solution contenant 1% de cremophor/éthanol (1:1) et finalement diluées dans une solution saline pour atteindre une concentration finale du DMSO de 0,1% ou 0,2%.

Pour chacune des expériences, des contrôles opportuns ont été réalisés.

1- Détermination des activités antiprolifératives (Test au bromure de 3-(2,5-diméthyl-2-thiazolyl)-2,5-diphényl-2H- tetrazolium (MTT))

Les activités antiprolifératives de nos molécules ont été évaluées en deux (2) volet. Dans un premier temps, tous les composés, dilués dans un serum de veau fœtal contenant différentes proportions en DMSO (Méthode A), ont été testés sur les lignées cellulaires A2780 (carcinome humain de l'ovaire), et A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules).

Après sélection des composés les plus actifs, ces derniers ont été à nouveaux testés sur les lignées cellulaires A2780 (carcinome de l'ovaire), A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules), T47D (Cancer du sein), MDA-MB-231 (adénocarcinome du sein), et Gilin (neuroblastome). Dans ce dernier cas, la dilution des composés fut réalisée à partir du mélange cremophor/éthanol (1:1), DMSO, et solution saline (Méthode B).

Pour réaliser le test du MTT, les cellules ont étéensemencées sur des microplaques de 96 puits à différentes concentrations (1600-6000 cellules/puits). 6-8h après l'ensemencement, les cellules ont été traitées par nos molécules. Après 72h d'incubation en présence de nos produits, le test MTT a été réalisé au moyen de la procédure décrite par notre groupe de recherche. Les CI_{50} ont été calculée par l'analyse de la courbe concentration-réponse. Chaque valeur finale moyenne \pm écart-type a été calculée pour 3-9 expériences.

2-Visualisation des cellules apoptotiques par coloration par 4',6'-diamidino-2-phénylindole (DAPI).

Les cellules A549, MDA-MB-231, et Gilin ont été étalées à 1.4 ml à différentes densités par puits (fourchette: 9000-33000 cellules/puits) sur des microplaques de 24 puits pendant environ 6- 8 h. Les 3-allyl-5- (arylidène) -2-thioxo-thiazolidin-4-ones ont été ensuite administrés en tenant compte de leur CI_{50} , tel que calculé par le test MTT. Après 3 jours, les cellules flottantes et adhérentes ont été récoltées et lavées deux fois avec du PBS froid, fixées avec 100 μ l d'éthanol à 75% dans du PBS et maintenues à 4°C jusqu'à l'analyse. 6-8 μ l d'une solution aqueuse de DAPI (10 mg/ml) ont été ajoutés aux échantillons juste avant l'examen au microscope. Le pourcentage de noyaux segmentés/cellules colorée par le DAPI a été évalué au moyen du microscope à fluorescence.

3-L'analyse du cycle cellulaire de la lignée A549 en présence de AS 54, AS 42, AS 38 et AS 52

Les cellules ont été traitées pendant 24-48h avec les CI_{50} et CI_{75} de ces molécules, puis récoltées, lavées deux fois avec une solution saline normale froide et finalement fixées dans de l'alcool éthylique à 70% pendant toute la nuit à -20°C. Le jour suivant, une fois centrifugées, elles sont lavées avec une solution froide de PBS et incubées dans une solution colorée d'iodure de propidium (50 mg/ml d'iodure de propidium, 0.05% de Triton X-100, 0.2 mg/ml de RNase A dans le PBS) pour 20 min à température ambiante. Les ADN cellulaires ont été analysés au moyen de la cytométrie en flux FACSsort (BD Biosciences, Mountain. Viea, CA). L'évaluation de la distribution du cycle cellulaire a été opérée via le logiciel ModFit LT.

Le suivi de la croissance microbienne sous l'effet de différentes concentrations des 3-allyl-5- (arylidène) -2-thioxo-thiazolidin-4-ones est réalisé par la technique des microplaques basée sur la mesure de la densité optique (Devienne et al.,2002; Mendoza et al., 2002; Atwal, 2003), elle a pour objectif de déterminer la concentration IC_{50} , qui réduit le taux de la population microbienne de 50% par rapport à celle du contrôle.

III/CONCLUSION.

En résumé, nous avons décrit dans un premier temps, l'activité anti-proliférative de nouveaux dérivés 3-allyl-5- (arylidène) -2-thioxo-thiazolidin-4-ones. Certains composés ont montré des activités anti-proliférative très intéressantes contre les lignées cellulaires A2780 et A549.

Dans un second temps, nous avons étudié aussi l'effet de certains dérivés 3-allyl-5-(arylidène) -2-thioxo-thiazolidin-4-ones sur la croissance microbienne d'une série les bactéries (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*...). L'analyse des résultats de l'effet antibactérien composés montre que la majorité des molécules ont un effet d'inhibition très significatif avec des CI50 de l'ordre de 0,95 μM , 1,2 μM , 1.24 μM etc., sur la prolifération bactérienne des souches *Escherichia coli* ATCC, *Escherichia coli* industriels et *Staphylococcus aureus*.

Ces résultats biologiques suggèrent que nos arylidènes peuvent constituer des composés principaux pour d'autres études visant la synthèse de nouveaux agents anticancéreux et antibactériennes.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Conclusion générale et perspectives

Le sujet de thèse qui m'a été confié se place dans le contexte de recherche de nouvelles méthodologies de synthèse selon des réactions simples et efficaces dont l'objectif réside dans l'élaboration de divers hétérocycles polyfonctionnalisés et la mise en évidence de leurs activités pharmacologiques.

Ce travail est composé de quatre chapitres. Dans le premier chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique concernant les ylures d'azométhines imines. Dans le deuxième chapitre nous nous sommes concentrés sur l'élaboration d'une nouvelle série de dipôles 1,3 (ylures d'azométhines imines).

Le troisième chapitre est consacré au développement de nouvelles stratégies rapides et efficaces qui fait appel à des réactions de condensation et de cycloaddition dipolaire-1,3 pour l'obtention d'hétérocycles hybrides qui promettent une large application dans la chimie médicinale. A cet effet, un accès pratique aux nouvelles 3-allyl-5-(arylidène)-2-thioxo-thiazolidin-4-ones par réaction de la 3-allylrhodanine avec les 2-arylidène-4-méthyl-5-oxo-1,2-pyrazolidinium ylides a été rapporté. Les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements dans des conditions sans aucun catalyseur ou autre additif. Pour une nouvelle extension du champ d'application de la réaction et des applications synthétiques de cette méthodologie sur d'autres composés comportant un méthylène actif, nous avons étudié la réactivité des ylures d'azométhines imines présentés dans le deuxième chapitre vis-à-vis de différents dipôlarophiles (DMAD, pyridazin-3-tione, 4-hydroxycoumarine et l'isatine). Le dernier chapitre était, quant à lui, axé sur l'évaluation biologique de nouveaux systèmes hétérocycliques synthétisés.

Les tests antiprolifératifs, apoptotiques et d'analyse du cycle cellulaire ont permis de mettre en évidence d'importantes activités cytotoxiques contre les lignées cellulaires humaines A2780 (carcinome de l'ovaire), A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules), avec des CI_{50} significatives, pour un certain nombre de molécules synthétisées.

Outre les tests anticancéreux, nous avons étudié aussi l'effet de certains dérivés 3-allyl-5-(arylidène)-2-thioxo-thiazolidin-4-ones sur la croissance microbienne sur les bactéries (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*...). L'analyse des résultats de l'effet antibactérien de nos molécules montre que la majorité des molécules ont un effet très significatif sur la prolifération bactérienne des souches *Escherichia coli* ATCC, *Escherichia coli* industriels et *Staphylococcus aureus* avec des CI_{50} de l'ordre de **0,95** μM , **1,2** μM

Conclusion générale et perspectives

En perspective, nous souhaitons focaliser nos futurs travaux vers l'élaboration de nouveaux hétérocycles hybrides susceptibles de donner lieu à des cycloadditions intermoléculaires permettant ainsi d'accéder à des composés polyhétérocycliques (schéma56) par cycloaddition d'azométhines imines à base de l'isatine avec le dipolarophile DMAD à reflux de toluène.

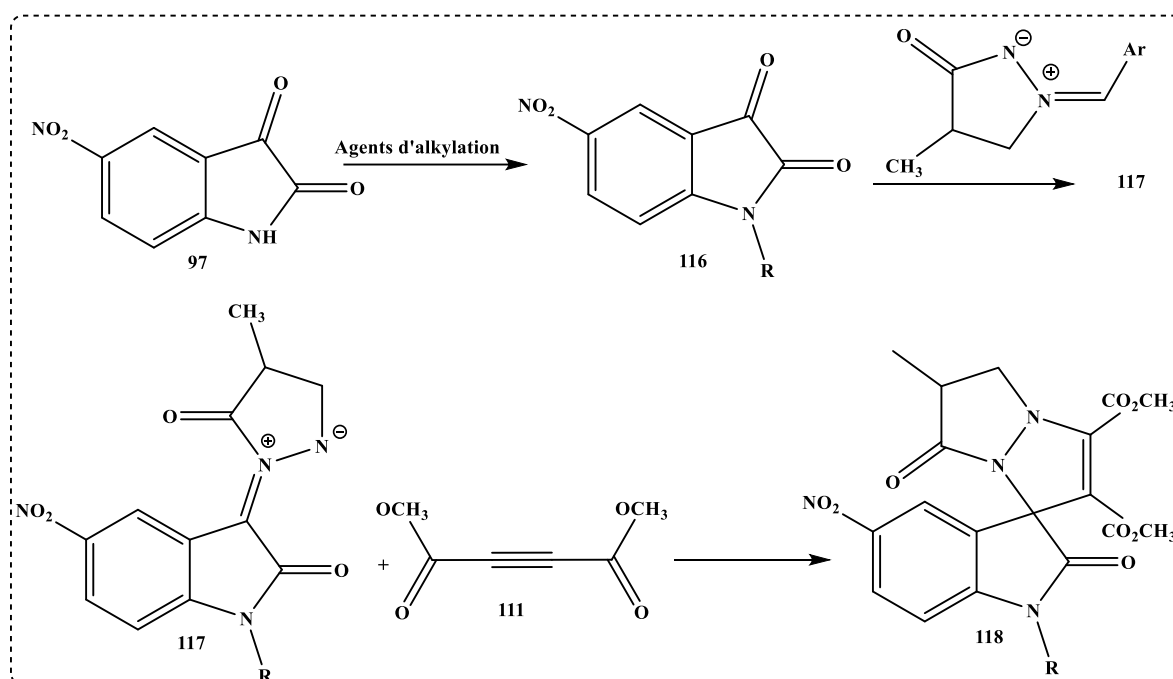


Schéma 57

De plus, pour mieux élucider le mécanisme de la préparation des arylidènes ou la préparation des cycloadduits, nous envisagerons des travaux de modélisation moléculaire concernant l'étude de ce mécanisme, des calculs DFT devant nous permettre de connaître les énergies d'activation et les barrières énergétiques des différents états de transition possibles.

D'autres alternatives sont actuellement en cours de développement au sein de notre laboratoire, avec, en particulier, l'adaptation de ces méthodologies à d'autres systèmes hétérocycliques. Ces séquences pouvant être mises en œuvre pour élaborer diverses charpentes polyhétérocycliques dotées d'activités pharmacologiques potentielles.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

1. (a) Montalban, A. G. “*Heterocycles in Natural Product Synthesis*”; Eds.; Wiley-VCH: New York, **2011**, pp. **299-339**; (b) Lednicer, D. “*The Organic Chemistry of Drug Synthesis*”; Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**, Vol. 7. pp. **84-216**; (c) Eicher, T.; Hauptmann, S. “*The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications*”; 2nd ed. Eds.; Wiley-VCH Verlag: Germany, **2003**.
2. a) Dinesh, K., C. Rosalia, C. De la Carmen, P.J. Dharam and B. Ranju, **2008**. Acta Pharm., **58**: **393-405**. b) Deniz, S.D., O. Tijen, O. Semiha, O. Selda and M.F. Sahin, **2008**. Turk J. Chem., **32**: **469-479**.
3. Pooja, S.B., P.K. Sharma and K.N. Rajesh, **2009**. Int. J. Chem Tech. Res., **1**: **522-525**
4. Rathish, I.G., K. Javed, S. Bano, S. Ahmad, M.S. Alam and K.K. Pillai, **2009**. Eur. J. Med. Chem., **44**: **2673-8**.
5. Islam, M., A.A. Siddiqui and R. Ramadoss, **2008** Acta Pol Pharm & Drug Res., **65**: **441-447**
6. a) Derson, V., R. Ward and L. Watson, 2009. Bioorg. Med. Chem. Lett., **19(19)**: **5791-5**. b) Nour-Eddine, B., B. Abderazak, F. ElKalai, M. Ramdani and S. Daoui, **2008**. Molbank. c) Wang, T., Y. Dong, L.C. Wang, B.R. Xiang, Z. Chen and L.B. Qu, **2008**. Arzneimittelforschung, **58**: **569-73**.
7. a) Abouzid, K., M.A. Hakeem, O. Khalil and Y. Maklad, **2008** Bioorg. Med. Chem., **16**: **382-389**. b) Rakib, E.M., S. Abouricha, A. Hannioui, N. Benchat, L.A. M'barek and A. Zyad, **2006**. J. Iranian Chem Society, **3**: **272-276**.
8. a) Varma, R.S. and Khan, I.A. (1978) Ind. J. Med. Res. **67**, **315**. b) Popp, F.D. and Pajouhesh, H.J. (1988) Pharm. Sci. **17**, **1052**. c) Varma, R.S. and Nobles, W.L. (1975) J. Pharm. Sci. **64**, **881**.
9. a) Popp, F.D., Parson, R. and Donigan, B.E. (1980) J. Heterocycl. Chem. **17**, **1329**. b) Kontz, F. (1973) Sci. Pharm. **41**, **123**. c) Silver, F.P., Popp, F.D., Casey, A.C., Chakraborty, D.P., Cullen, E., Kirsch, W.R., McClesky, J.E. and Sinha, B. (1967) J. Med. Chem. **10**, **986**.
10. a) Padhya, A.C., Meth, J.J., Dighe, V.S. and Somoshkhara, S. (1973) Sci. Cult. **39**, **55**. b) Popp, F.D., Parson, R. and Donigan, B.E. (1980) J. Pharm. Sci. **69**, **1237**.
11. a) W. O. Gotfredsen and S. Vangedal, Acta Chem. Scand., **1995**, **9**, **1498**. b) R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur and H. Leitermann, Angew. Chem., **1960**, **72**, **416**. c) H.

- Dorn and A. Otto, Chem. Ber., **1968**, **101**, **3287**.d) H. Dorn and A. Otto, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1968, 7,214.
12. a) H. J. Timpe, Adv. Heterocycl. Chem., **1974**, **17**, **213**. b) A. Padwa, Wiley, New York, **1984**. c) R. Grashey, in ref. **6**, pp. **733–817**. **8** G. C. Newton and C. A. Ramsden, Tetrahedron, **1982**, **38**, **2965**. d) L. S. Rodina, A. Kolberg and B. Schulze, Heterocycles, **1998**, **49**, **587**.
13. a) J. G. Schantl, A. Padwa, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2004**, vol. **27**, pp. **731–738**. b) V. Nair and T. D. Suja, Tetrahedron, **2007**, **63**, **12247**. c) Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, ed. N. Nishiwaki, John Wiley & Sons Inc., Hoboken, **2014**.
14. a) L. M. Stanley and M. P. Sibi, Chem. Rev., **2008**, **108**, **2887**. b) H. Pellissier, Tetrahedron, **2012**, **68**, **2197**. c) H. Suga and K. Itoh, in ref. **12**, ch. **7**.
15. J. G. Schantl, A. Padwa, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2004**, vol. **27**, pp. **731–738**.
16. a) R. Grigg, J. Kemp and N. Thompson, Tetrahedron Lett., **1978**, **19**, **2827**. b) G. Le Fevre and J. Hamelin, Tetrahedron Lett., **1979**, **20**, **1757**.
17. a) A. Arrieta, J. R. Carrillo, F. P. Cossío, A. Díaz-Ortiz, M. J. Gómez-Escalonilla, A. de la Hoz, F. Langa and A. Moreno, Tetrahedron, **1998**, **54**, **13167**. b) E. Frank, Z. Kardos, J. Wölfling and G. Schneider, Synlett, **2007**, **1311**.
18. S. Kobayashi, R. Hirabayashi, H. Shimizu, H. Ishitani and Y. Yamashita, Tetrahedron Lett., **2003**, **44**, **3351**.
19. W. Oppolzer, Tetrahedron Lett., **1970**, **2199**.
20. R. C. F. Jones, S. J. Hollis and J. N. Iley, ARKIVOC, **2007**, (v), **152**.
21. J. G. Schantl, Azomethine Imines, in Science of Synthesis, ed. A. Padwa, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2004**, vol. **27**, pp. **731–738**.
22. C. Turk, J. Svete, B. Stanovnik, L. Golič, S. Golič-Grdadolnik, A. Golobič and L. Selič, Helv. Chim. Acta, **2001**, **84**, **146**.
23. C. Clavette, W. Gan, A. Bongers, T. Markiewicz, A. B. Toderian, S. I. Gorelsky and A. M. Beauchemin, J. Am. Chem. Soc., **2012**, **134**, **16111**.
24. Rizk Elsyad KHIDRE,^{1,2} Hanan Ahmed MOHAMED,^{3,4} Bakr Fathy ABDEL WAHAB J Chem (2013) **37**: **1 – 35**
25. Turk, C.; Svete, J.; Stanovnik, B.; Golic, L.; Golobic, A., Zbornik Referatov s Posvetovanja Slovenski Kemijski Dnevi, Maribor, Slovenia, Sept. **28–29**, **2000** (Pt. 1), **86**; Chem. Abstr. **2000**, **134**, **222659**.

26. Turk, C.; Svete, J.; Stovanik, B. Zbornik Referatov s Posvetovanja Slovenski Kemijski Dnevi, Maribor, Slovenia, Sept. **23–24, 1999, 245**; Chem. Abstr. **1999, 132, 151727**.
27. Svete, J.; Grum, P.; Preseren, A.; Zupancic, S.; Toplak, R.; Turk, C.; Stanovnik, B. Zbornik Referatov s Posvetovanja Slovenski Kemijski Dnevi, Maribor, Slovenia, Sept. **17–18, 1998, 192**; Chem. Abstr. **1998, 130, 125016**
28. Yong Xin, Jingwei Zhao, Jiwei Gu, Shizheng Zhu Journal of Fluorine Chemistry **132 (2011) 402–408**
29. Ling Liang, You Huang **10.1021/acs.orglett. 6b00988**
30. Ouafa Amiri, Najat Belkhouya, Mdeghri Alaoui, Souad Mojahidi, Latifa Bouissane, Michel Baltas, Remy Brousse and El Mostapha Rakib Der Pharma Chemica, **2016, 8(17):1-5**
31. Xiao Wang, Peng Yang, Yong Zhang, Chao-Zhe Tang, Fang Tian, Lin Peng, and Li-Xin Wang. Org. Lett. **2017**.
32. Arrieta et al. / Tetrahedron **54 (1998) 13167-13180**.
33. Caddick, S. *Tetrahedron*, **1995, 51, 10403**.
34. Langa, F. ; De la Cruz, P. ; Diaz-Ortiz, A. ; Diez-Barra, E. ; De la Hoz, A. *Contemporary Org. Synth.*, **1997, 373**.
35. Diaz-Ortiz, A. ; Diez-Barra, E. ; De la Hoz, A. ; Prieto, P. ; Moreno, A. J. Chem. Soc. Perkin Trans **1, 1994, 3595**
36. Lerestif, J.M. ; Perrocheau, J., Tonnard, F. ; Bazureau, J.P. ; Hamelin, J. *Tetrahedron*, **1995, 51, 6757**
37. Loupy, A. ; Petit, A. ; Bonnet-Delpon, D. *Fluor. Chem.*, **1995, 75, 215**
38. Jones, D. W. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1982, 766–768**.
39. For prior work on alkene aminocarbonylation, see: (a) Roveda, J. G.; Clavette, C.; Hunt, A. D.; Gorelsky, S. I.; Whipp, C. J.; Beauchemin, A. M. J. Am. Chem. Soc. **2009, 131, 8740–8741**. (b) Clavette, C.; Gan; Bongers, A.; Markiewicz, T.; Toderian, A. B.; Gorelsky, S. I.; Beauchemin, A. M. J. Am. Chem. Soc. **2012, 134, 16111–16114**.
40. F. Rousi, M. Bonin, A. Chiaroni, L. Micouin, C. Riche and H. Husson, *Tetrahedron Lett.*, **1999, 40, 3727**.
41. F. Rousi, A. Chauveau, M. Bonin, L. Micouin and H.-P. Husson, *Synthesis*, **2000, 1170**.

42. F. Chung, A. Chauveau, M. Seltki, M. Bonin and L. Micouin, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, **45**, 3127.
43. Curtius, T. "Action of nitrous acid on ethyl glycocine hydrochloride", *Chem. Ber.*, **16**, 2230-2231. 1883
44. Buchner, E. "Action of ethereal salts of diazoacetic acid on ethereal salts of unsaturated acids", *Chem. Ber.*, **21**, 2637 – 2647 1888
45. R. Huisgen et H.J. Koch, *Ann. Chem.*, **599**, 200, 1955.
46. R. R.A. Firestone, *J. Org. Chem.*, **33**, 2285, 1968.
47. R. Sustmann, Dissertation Universität München, 1965.
48. A. Padwa, Wiley, In 1,3-dipolar cycloaddition chemistry, ed. A. Padwa, Wiley-Interscience, **2**, 368, 1984.
49. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. "The conservation of orbital symmetry"; Verlag Chemie: Weinheim/ Bergstr., 1970.
50. a) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, **95**, 7301-7315. b) Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E., Jr.; Strozier, R. W.; George, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, **95**, 7287-7301.
51. R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer, *Tetrahedron*, **17**, 3, 1962.
52. R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **41**, 403, 1976.
53. R. Huisgen. *J. Org. Chem.* **1976**, **41**, 403.
54. Huisgen, R. "1,3 Dipolar cyclo additions", *Angew. Chem.* **1963**, **75**, 604-637.
55. R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **41**, 403, 1976.
56. R.A. Firestone, *J. Chem. Soc. (A)*, 1570, 1970.
57. a- R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **7**, 321, 1968. b- P.N. Cofalone, E.M. Huie, *Org. React.*, **36**, 1, 1988. c- R. Sustmann, *Heterocycles*, **40**, 1, 1995.
58. D. Prajapati, S. Gadhawal., *Tetrahedron*, **2004**, **60**, 4909.
59. G. Moltenia, A. Ponti, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, **15**, 3711.
60. H. M. Dalloul, P. H. Boyle, *Turk J. Chem*, **2006**, **30**, 119.
61. G. Molteni, G. Brogini, T. Pilati. *Tetrahedron Asym.* **2002**, **13**, 2491.
62. K. Nabih, A. Baouid, A. Hasnaoui, M. Selktib, P. Compain. *New J. Chem.*, **2003**, **27**, 1644.
63. R. Jalal, M. El Messaoudi, A. Hasnaoui, M. Esseffar, M. Selkti, J-P. Lavergne, P. Compain. *New J. Chem.*, **2002**, **26**, 1545.

64. A. Lauria, A. Guarcello, G. Macaluso, G. Dattolo, A. M. Almerico. *Tetrahedron Lett.* **2009**, **50**, 7333.
65. A. S. Shawali, T. A. Farghaly, A. R. Al-Dahshoury. *ARKIVOC* **2009**, xiv, 88.
66. N. M. Elwan, H. A. Abdelhadi. *Zagazig. J. Pharm. Sci.* **1995**, **4**, 205.
67. S. Abouricha, E.M. Rakib, A. Hannioui, N. Benchat, L. Ait M'barek, A. Ziyad. *J. Iran. Chem. Soc.* **2006**, vol 3, 272.
68. H. Sekkak, S. Mojahidi, E. M. Rakib, S. Abouricha, A. Kerbal, M. Viale. *Letters in Drug Design & Discovery*, **2010**, **7** (10), 743.
69. a) Mentgen, T.; Steuer, C.; Klein, C. D. *J. Med. Chem.* **2012**, **55**, 743–753. b) Khazaei, A.; Veisi, H.; Safaei, M.; Ahmadian, H. *Green. J. Sulfur Chem.* **2014**, **35**, 270–278. c) Coulibaly, W. K.; Paquin, L.; Bénie, A.; Békro, Y-A.; Le Guével, R.; Ravache, M.; Corlu, A.; Bazureau, J. P. *Med. Chem. Res.* **2014**, **24**, 1653–1661. d) Tomasić, T.; Masic, L. P. Rhodanine as a privileged scaffold in drug discovery. *Curr. Med Chem.* **2009**, **16**, 1596–1629. e) Bhatti, R. S.; Shah, S.; Suresh, S.; Krishan, P.; Sandhu, J. S. Recent pharmacological developments on rhodanines and 2,4-thiazolidinediones. *Int. J. Med. Chem.* **2013**, 793260.
70. Cutshall, N. S.; O'Day, C.; Prezhdo, M. Rhodanine derivatives as inhibitors of JSP-1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, **15**, 3374–3382.
71. Hotta, N.; Akanuma, Y.; Kawamori, R.; Matsuoka, K.; Oka, Y.; Shichiri, M.; Toyata, T.; Nakoshima, M.; Yoshimura, I.; Sakamoto, N.; Shigeta, Y. *Long-term* **2006**, **29**, 1538–1541.
72. Maga, G.; Falchi, F.; Garbelli, A.; Belfiore, A.; Witvrow, M.; Manetti, F.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2008**, **51**, 6635–6638.
73. a) Bourahla, K.; Derdour, A.; Rahmouni, M.; Carreaux, F.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, **48**, 5785–5789. b) Zvarec, O.; Polyak, S. W.; Tieu, W.; Kuan, K.; Dai, H.; Pedersen, D. S.; Morona, R.; Zhang, L.; Booker, G. W.; Abell, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, **22**, 2720–2722.
74. (a) Suarez, A.; Downey, C. W.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, **127**, 11244–11245; (b) Shintani, R.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, **125**, 10778–10779
75. (a) Pezdirc, L.; Jovanovski, V.; Bevk, D.; Jakše, R.; Pirc, S.; Meden, A.; Stanovnik, B.; Svete, J. *Tetrahedron* **2005**, **61**, 3977–3990.
76. (a) Chen, W.; Du, W.; Duan, Y. Z.; Wu, Y.; Yang, S. Y.; Chen, Y. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, **46**, 7667–7670.

77. (a) Tanaka, K.; Kato, T.; Ukaji, Y.; Inomata, K.. *Heterocycles* **2010**, *80*, 887–893; (b) Ogawa, S.; Nishimine, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Synthesis* **2010**, *19*, 3274–3281.
78. Xin, Y.; Zhao, J.; Gu, J.; Zhu, S. J. *Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 402–408
79. P. Chauhan, S.S. Chimni, *Tetrahedron:Asymmetry* **2013**, *24*, 343-356
80. J. Kaur, A. Kumar, S.S. Chimni, S. Mahajan, *RSC. Adv.* **2015**, *5*, 52481-52496;
81. J.S. You, F. Zhou, Y.L. Liu, J. Zhou, *Synlett* **2015**, *26*, 2491-2504.
82. For organocatalytic asymmetric synthesis of 3-amino-2-oxindole see: a) C. Beceño, P. Chauhan, A. Rembiak, A Wang, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 672-676; b) M. Montesinos-Magraner, C. Vila, R. Cantón, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6320-6324; c) T. Liu, W. Liu, X. Li, F. Peng, Z. Shao, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4950-4956; d) X. Bao, B. Wang, L. Cui, G. Zhu, Y. He, J. Qu, Y. Song, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 5168-5171; e) K. Zhao, Y. Zhi, X. Li, R. Puttreddy, K. Rissanen, D. Enders, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2249-2252; f) P. Cheng, W. Guo, P. Chen, Y. Liu, X. Du, C. Li, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3418-3421
83. For metal-catalyzed asymmetric synthesis of 3-amino-2-oxindole see: a) S. Mouri, Z. Chen, H. Mitsunuma, M. Furutachi, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1255-1257; b) Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, K. Shen, D. Chen, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6632-6637; c) Z. Y. Cao, Y. Zhang, C. B. Ji, J. Zhou, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6398-6401; d) J. Zhao, B. Fang, W. Luo, X. Hao, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 241-244.
84. (a) Nozawa, K.; Yamada, M.; Tsuda, Y.; Kawai, K.; Nakajima, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2689–2691; (b) Shimojima, Y.; Shirai, T.; Baba, T.; Hayashi, H. *J. Med. Chem.* **1885**, *28*, 3–9
85. Fusetani, N.; Sugawar, T.; Matsunaga, S.; Hirota, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4971–4974; (d) Yoshikawa, M.; Uchida, E.; Chatani, N.; Kobayashi, H.; Naitoh, Y.; Okuno, Y.; Matsuda, H.; Yamahara, J.; Murakami, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3352–3354;
86. Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Sriubolmas, N.; Vongvein, C.; Wiyakrutta, S. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 709–711.
87. L. Santana, E. Uriarte ; Gonzalez -Diaz, H.; Zagotto, G. Soto- Otero, R. Mendez Alvarez, E. *J. Med. Chem.*, **49** (2006) 1118.
88. F. Borges, F. Roleira, N. Milhazes, L. Santana, Uriarte, E. *Curr. Med. Chem.*, **12** (2005) 887.

89. T. O. Soine. *J. Pharm. Sci.* **53** (1964) **231**.
90. A. V Kalinin, V. Snieckus., *Tetra. Lett.* **39** (1998) **4999**.
91. A. M Periers. *Tetra Lett.* **41** (2000) **867**.
92. L. Xie,.; Y. Takeuchi, L. M. Cosentino, K. H. Lee. *J. Med. Chem.* **42** (1999) **2662**.
93. T. Kaneko, N. Baba, M. Matsuo. *Cytotechnology*, **35** (2001) **43**.
94. M. Campos-Toimil; F. Orallo; L. Santana, E. Uriarte. *Med. Chem.*, **12** (2002) **783**.
95. WH. Perkin. *J. Chem., Soc.*, (1868) **21**.
96. Hv.Pechmann. *J. Chem., Soc.*, **17** (1884) **929**.
97. Hall, J., Angele, S. *Molecular MedecineToday*. **1999**, **5**, **157-164**.
98. Miller, J. A., Miller, E. C. *Mutation Research*. **1975**, **33**, **25-26**.
99. Lindahl, T., Nyberg, B. *Biochemistry*. **1972**, **11**, **3610-3618**.
100. Frosina, G. *European Journal of Biochemistry*. **2000**, **267**, **2135-2149**.
101. Sawyers, C. *Nature*. **2004**, **432**, **294-297**.
102. DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins Publisher. **2001**, **1084-1126**.
103. K. Tachibana, D. Yamasaki, K. Ishimoto, T. Doi *PPAR Research* **2008**, Article **102737**
104. J.-R. Weng, C.-Y. Chen, J. J. Pinzone, M. D. Ringel, C.-S. Chen *Endocrine-Related Cancer* **2006**, **13**, **401-413**.
105. S. Wei, J. Yang, S.-L. Lee, S. K. Kulp, C.-S. Chen *Cancer Lett.* **2009**, **276**, **119-124**.
106. L. Al-Alem, R. Chase Southard, M. W. Kilgore, T. E. Curry *PlosOne* **2011**, **6**, **e16179**.
107. Korea Research Institue of Chemical Technology *Patent WO2006/101307*, **2006**.
108. Rigel Pharmaceuticals, Inc. *Patent WO2004/043955*, **2004**.
109. Cell Therapeutics Europe S.R.L. *Patent WO2006/066846*, **2006**.
110. Astrazeneca AB *Patent WO2010/001169*, **2010**.