Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

N° d'ordre : 84 / 2021

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mr : Ismail GHANDOUR

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie des Molécules Bioactives

Sujet de la thèse : Synthèse, caractérisation de nouveaux dérivés hétérocycliques à base des motifs en série : 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione / 1H-pyrazol-3-one.

Formation Doctorale : Sciences et Génie de la matière, de la Terre et de la Vie.

Thèse présentée et soutenue le jeudi 25 novembre 2021 à 10h au Centre de conférences devant le jury composé de :

Nom / Prénom	Titre	Etablissement	
El HADRAMI El Mestafa	PES	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	Président
KHOUILI Mostafa	PES	Faculté des Sciences et Techniques, Béni-Mellal	Rapporteur
SENHAJI Omar	PES	Faculté des Sciences de Meknès	Rapporteur
BENTAMA Abdeslam	PES	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	Rapporteur
KANDRI RODI Youssef	PES	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	Examinateur
BOUAYAD Abdelouahed CHAKROUNE Said	PES PES	Faculté des Sciences et Techniques, Fès Faculté des Sciences et Techniques, Fès	Directeur(s) de thèse

Laboratoires d'accueil **: Laboratoire Procédés, Matériaux et Environnement (LPME)**

Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA)

Etablissement : **Faculté des Sciences et Techniques de Fès.**

Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

N° d'ordre : 84 / 2021

Titre de la thèse : Synthèse, caractérisation de nouveaux dérivés hétérocycliques à base des motifs en série : 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione / 1H-pyrazol-3-one.

Nom et prénom : Ismail GHANDOUR

Résumé :

Ce travail s'inscrit dans le cadre des recherches réalisées conjointement entre le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) et le Laboratoire procédés, Matériaux et Environnement (LPME).

Le travail de thèse que nous présentons concerne la synthèse et la réactivité de nouveaux systèmes hétérocycliques hybrides, dérivés de l'imidazolidine-2,4-dione. Dans la première partie, nous avons préparé l'imidazolidine-2,4-dione substitué en position 5, puis nous avons mis au point de nouveaux dérivés dialkylés et monoalkylés du motif imidazolidine-2,4-dione par condensation des halogénures d'alkyle avec la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione. Nous nous sommes intéressés par la suite à associer le motif isoxazolinique ou triazolique avec le noyau imidazolidine-2,4-dione à travers une réaction de cycloaddition 1.3-dipolaire. Nous avons étudié aussi la structure cristalline et moléculaire, ainsi que les analyses de surface de Hirshfeld du 5,5-diphenyl-1,3-bis (prop-2-yn-1 yl)imidazolidine-2,4-dione.

La deuxième partie a été consacrée à l'élaboration des dérivés du 1H-pyrazol-3-one, nous avons d'abord synthétisé le bi-pyrazole original 5,5'-diméthyl-2,2'-diphényl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one issue d'une réaction de cyclo-condensation d'un composé carbonylé avec la phényl-hydrazine, catalysée par différents métaux de transition et de terres rares. Puis, nous avons montré l'importance de l'azote protonable N−H porté sur l'anneau pyrazolone, mettant en jeu la réaction de N-alkylation pour fonctionnaliser directement la partie pyrazolone. L'étude d'effet des différents bras fonctionnalisés sur les déplacements chimiques δ(ppm) RMN du système pyrazol-3-one a été effectuée en visant d'établir la relation entre les deux.

Mots clés : imidazolidine-2,4-dione - 1H-pyrazol-3-one – isoxazolinique - triazolique – CTP – condensation - Rayons X - DFT.

Abstract :

This work is part of the research carried out jointly between the Applied Organic Chemistry Laboratory (LCOA) and the Processes, Materials and Environment Laboratory (LPME)

The thesis work we present concerns the synthesis and reactivity of new hybrid heterocyclic systems, derived from imidazolidine-2,4-dione. In the first part, we prepared the imidazolidine-2,4-dione substituted in position 5, then we developed new dialkylated and monoalkylated derivatives of the imidazolidine-2,4-dione unit by condensation of the alkyl halides with 5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione. We were subsequently interested in associating the isoxazolinic or triazolic unit with the imidazolidine-2,4-dione nucleus through a 1.3-dipolar cycloaddition reaction. We also studied the crystal and molecular structure, as well as the Hirshfeld surface analyzes of 5,5-diphenyl-1,3-bis (prop-2-yn-1 yl) imidazolidine-2,4-dione.

The second part was devoted to the synthesis of 1H-pyrazol-3-one derivatives, we first synthesized the original bi-pyrazole 5,5'-dimethyl-2,2'-diphenyl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one resulting from a cyclo-condensation reaction of a carbonyl compound with phenyl-hydrazine, catalyzed by different transition metals and rare earth. Then, we showed the importance of the protonable nitrogen N−H carried on the pyrazolone ring, involving the N-alkylation reaction to directly functionalize the pyrazolone part. The study of the effect of the different functionalized arms on chemical shifts δ (ppm) NMR of the pyrazol-3-one system was carried out with the aim of establishing the relationship between the two.

Key words : imidazolidine-2,4-dione - 1H-pyrazol-3-one - isoxazolinic - triazole - PTC - condensation - X-ray - DFT.

جامعة سيدي محمد بن عبد الله بفاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

كلية العلوم والتقنيات فاس
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE FÈS

Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

N° d'ordre : 84 / 2021

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mr : Ismail GHANDOUR

Discipline : Chimie

Spécialité : Chimie des Molécules Bioactives

Sujet de la thèse : Synthèse, caractérisation de nouveaux dérivés hétérocycliques à base des motifs en série : 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione / 1H-pyrazol-3-one.

Formation Doctorale : Sciences et Génie de la matière, de la Terre et de la Vie.

Thèse présentée et soutenue le jeudi 25 novembre 2021 à 10h au Centre de conférences devant le jury composé de :

Nom / Prénom	Titre	Etablissement	
El HADRAMI El Mestafa	PES	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	Président
KHOUILI Mostafa	PES	Faculté des Sciences et Techniques, Béni-Mellal	Rapporteur
SENHAJI Omar	PES	Faculté des Sciences de Meknès	Rapporteur
BENTAMA Abdeslam	PES	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	Rapporteur
KANDRI RODI Youssef	PES	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	Examinateur
BOUAYAD Abdelouahed	PES	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	Directeur(s) de thèse
CHAKROUNE Said	PES	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	

Laboratoires d'accueil **: Laboratoire Procédés, Matériaux et Environnement (LPME)**

Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA)

Etablissement : **Faculté des Sciences et Techniques de Fès.**

A mes parents

Pour votre amour et votre soutien indéfectible

A mon frère et mes sœurs

A ma famille

A mes amis

En témoignage d'affection et de reconnaissance

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire du Procédés, Matériaux et Environnement LPME en collaboration avec le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée LCOA de la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès. Sous la direction du Professeur Abdelouahed BOUAYAD et du Professeur Said CHAKROUNE.

Je voudrais tout d'abord adresser mes plus sincères remerciements à Monsieur le professeur Abdelouahed BOUAYAD, de m'avoir accueilli dans son groupe de recherche et mis tout en œuvre pour la réussite de mes travaux de recherche, et de m'avoir donné l'opportunité de profiter de son expérience et de ses connaissances, ainsi que la confiance qu'il m'a témoigné en me attribuant ce sujet. Sa disponibilité, son optimisme, et son implication furent très stimulants dans l'accomplissement de cette thèse.

Je remercie très sincèrement Monsieur CHAKROUNE Said le professeur d'enseignement supérieur à l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, mon co-encadrant de thèse, de m'avoir patiemment dirigé tout au long de ces années de recherche tout en me laissant entière liberté à mes propres initiatives, et dont le soutien et les conseils furent très appréciés et avec qui il fut si agréable de travailler.

J'adresse mes remerciements particulièrement à Monsieur El Mestafa El HADRAMI de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, d'avoir accepté de juger ce travail et de présider le jury de soutenance.

Mes remerciements vont également à Monsieur Mostafa KHOUILI, professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal, Monsieur Omar SENHAJI professeur à la Faculté des Sciences de Meknès, et Monsieur Abdeslam BENTAMA professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, pour l'honneur qu'ils me font d'être rapporteurs de cette thèse.

Je remercie très sincèrement Monsieur le Professeur Youssef KANDRI RODI de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie également Monsieur le Professeur BOUKIR Abdelatif de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à cette thèse et de m'avoir aidé pour les corrections des publications et l'analyse des donnés spectroscopiques RMN durant la rédaction de cette thèse.

Je remercie très sincèrement Monsieur le Professeur AZEROUALE Abdelaziz, de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, directeur du Laboratoire du Procédés, Matériaux et Environnement LPME, pour m'avoir si chaleureusement accueilli dans son laboratoire et son aide considérable.

J'exprime toute ma gratitude à Monsieur Abdeslam BENTAMA, directeur du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée LCOA, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire tout le long de mes années de recherche.

Je remercie tous les collèges du laboratoire LPME pour leur amitié et leur soutien, Kaoutar BOUAYAD, Hafes DNOUB, Zineb BENCHAKROUNE, Imane AROUJI, Imane LAMRABET, Houcine LAHRAR, et Anas El KHOMSI, grâce à eux, ces travaux ont été effectués dans des excellentes conditions, merci pour les bons moments partagés ensemble et les discussions scientifiques enflammées et enrichissantes, et avoir fait de ce laboratoire un lieu de travail agréable. Je tiens également à remercier les techniciennes et le corps professionnel de la cité d'innovation pour leur disponibilité pour les analyses RMN et spectroscopique infrarouge.

Enfin, je ne peux passer sous silence le soutien perpétuel de ma petite famille dans la poursuite de mes études supérieures. Merci également à mes amies et amis qui m'ont

encouragé et m’ont soutenu moralement dans les moments les plus intenses de ce long chemin.

Publications et communications

Le travail présenté dans cette thèse a donné lieu aux publications et aux communications suivantes :

<u>Publications scientifiques</u> :

1- **Ismail Ghandour**, Joel T. Mague, Abdelouahed Bouayad, Said Chakroune, El Mokhtar Essassi and Youssef Kandri Rodi *IUCrData (2017). 2, x170853.* ISSN 2414-3146.

5-Methyl-4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-3-one

2- **Ismail. Ghandour,** A. Bouayad, Y. Kandri Rodi , Y. Ouzidan, S. Chakroune, M. Akhazzane et E.M. Essassi *J.MAR. CHIM. HETEROCYCL. 13 (1) (2014) Vol 17, N° 2 (2018).*

SYNTHESE DE NOUVEAUX SYSTEMES HETEROCYCLIQUES POSSEDANT UN MOTIF IMIDAZOLIDINE-2,4-DIONE

***3*- Ismail. Ghandour ,** A. Bouayad, Y. Kandri Rodi, A.Boukir, S. Chakroune, M. Akhazzane and E.M.Essassi *J.MAR.CHIM.HETEROCYCL 2019, Volume 18, Issue 2.*

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION OF NEW N-ALKYL-1*H*PYRAZOL-3-ONE DERIVATIVES

4- **Ismail Ghandour,** Abdelouahed Bouayad, Tuncer Hokelek, Amal Haoudi, Frédéric Capet, Catherine Renard and Youssef Kandri Rodi *Acta Cryst.* (2019). E**75**, 951-956.

Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and interaction energy and DFT studies of 5,5-diphenyl- 1,3-bis-(prop-2-yn-1-yl)imidazolidine-2,4-dione

<u>Communications orales</u> :

I . Ghandour , A. Bouayad , Y. Kandri Rodi , S. Chakroune ,K. Bouayad et E. M.Essassi

Synthesis, Characterization and Crystal Structure of New 3,5-Substituted-5,5-diphenyl hydantoin.

The 2nd International meeting on Bioactive molecules and Organic materials. April, 25 and 26, 2018

<u>Communications par affiches</u> :

1. **Ismail GHANDOUR**, A. BOUAYAD , Y. KANDRI RODI , S. CHAKROUNE

Réactivité des dérivés d l'imidazolidine -2,4-dione

La Rencontre Nationale sur les Molécules Bioactives et Matériaux Organiques. 27 Mars 2017, FST Fés

2. **Ismail GHANDOUR,** A. BOUAYAD, S.CHAKROUNE , Y. KANDRI RODI , K. BOUAYAD

The Crystal Structure of New Material Containing The Pyrazolone Ring System.

5-Methyl-4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-3-one

3^{éme} Rencontre Nationale Des Jeunes Chercheures En Sciences de l'Ingénieur (RNJC'17), *Fst Fés . 9 et 30 Novembre 2017*.

3. **Ismail GHANDOUR,** K. BOUAYAD, A. BOUAYAD , S. CHAKROUNE, Y. KANDRI RODI, Joel T. MAGUE , El Mokhtar ESSASSI

LA SYNTHÈSE DES COMPOSÉS RENFERMANT DES SYSTÈMES CYCLIQUES DE PYRAZOLONE UTILISÉS POUR LA LUTTE CONTRE LES MALADIES DES PLANTES CAUSÉES PAR UN AGENT PATHOGÈNE FONGIQUE**.**

Journée scientifique sur : La Valorisation des Produits de Terroir dans le Nord du Maroc, Faculté Poly-disciplinaire de Taza, 07 décembre 2017.

4. **I. Ghandour,** A. Bouayad , Y. Kandri Rodi , S. Chakroune , K.Bouayad et E. M.Essassi

Cristal Structure of New Materials Containing The Hydantoin (imidazolidine-2,4-dione) Ring System

The 2nd International meeting on Bioactive molecules and Organic materials. April, 25 and 26, 2018

5. **I. Ghandour**, A. Bouayad, Y. Kandri Rodi, S. Chakroune, K.Bouayad et E.M.Essassi

REACTIVITE DES DERIVES DE LA PHÉNYTOÏNE.

La 3éme Journée du Doctorant en Biologie de l'USMBA . FST Fés ,27 juin 2018.

6. **Ismail Ghandour,** A. Bouayad, S. Chakroune, Y. Kandri Rodi and K. Bouayad

Synthesis of new material containing the pyrazolone ring system.

Mediterranean Meeting on Materials and Applications (3MA-2018) .Faculty of sciences and technologies, Fez 18 and 19 October 2018.

7. **Ismail Ghandour,** A. Bouayad, S. Chakroune, Y. Kandri Rodi and K. Bouayad

Crystal structure of new heterocyclic system containing 5,5-Diphenyl hyandaoin

4ème Edition de la Rencontre Nationale des Jeunes Chercheurs en Sciences de l'Ingénieur (RNJC-SI 2018).

Liste des abréviations

Bu	Butyl
CCM	Chromatographie sur couche mince
3CLpro	3chymotrypsin-like protease
COX-2	Cyclooxygénase
CVB3 3Cpro	Coxsackievirus B 3 cysteine protease
d	Doublet
Dabcyl-KTSAVLQSGFRKME-Edans	Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Gly Phe-Arg- Lys-Met-GluEdans; [4-(4-dimethylaminophenylazo) benzoic acid]-[KTSAVLQSGFRKME-[5-[2'-(aminoethyl)amino]-naphthalenesulfonica acid]
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de densité.
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO-d_6	Hexadeutérodiméthylsulfoxyde
ED	Empreintes digitales
Et	Ethyl
E_p	Energie potentielle
éq.	Équivalent
FDA	Food and Drug Administration
FRET analyse	Fluorescence resonance energy transfer analysis
FT-IR	Infrarouge à transformée de Fourier
^1H	Proton
HOMO	Le plus haut orbitale moléculaire occupé
IR	Infrarouge
LDA	Di-iso-propylamidure de lithium
LH	Liaisons hydrogène
LUMO	Le plus bas orbitale moléculaire inoccupé
m	Multiplet
Me	Méthyl
mol	Mole (s)
mmol	Millimoles
m	Multiplet
MERS	CoV Middle east respiratory syndrome corona virus
OMPI	2-oxo-3-(2′-mercaptoéthyl)-5phénylimidazoline
ppm	Partie par million
Pf	Point de fusion
Ph	Phényl
Pr^{PC}	Protéine prion cellulaire
Pyr	Pyridine
q	Quadruplet
QSAR	Quantitative structure-activity

RMN	Résonance magnétique nucléaire
Rf	Rapport frontal
s	Singulet
SAR	Relation quantitative structure à activité
SARS CoV	Severe acute respiratory syndrome corona virus
SH	Surface de Hirshfeld
SLA	La sclérose latérale amyotrophique
t	Triplet
TA	Température ambiante
TFA	Acide trifluoroacétique
TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
tBu	Tertiobutyl
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilane
Ts	Tosyl, p-toluènesulfonyl
+ve	Positive
-ve	Négative

Liste des figures

Figure 1 : Méthimazole et levamisole.....2
Figure 2 : 2-oxo-3-(2´-mercaptoéthyl)-5phénylimidazoline (OMPI).....3
Figure 3 : Spiro-hydantoine (agent antimoral) 3
Figure 4 : Hydantoïnes synthétiques hétérocycliques.....4
Figure 5 : Hétérocycles dérivés des provolone (Eltrombopag, Antipyrine, Edravone, Célécoxib).....5
Figure 6 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **70**.....32
Figure 7 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **70**.....33
Figure 8 : Analogues de la phénytoïne 34
Figure 9 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **71**.....36
Figure 10 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **71**.....36
Figure 11 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **72**.....38
Figure 12 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **72**.....39
Figure 13 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **73**.....40
Figure 14 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **73**.....41
Figure 15 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **74**.....42
Figure 16 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **74**.....43
Figure 17 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **75**.....44
Figure 18 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **75**.....45
Figure 19 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **76**.....46
Figure 20 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **76**.....47
Figure 21 : Spectre RMN^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **77**.....48
Figure 22 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **77**.....49
Figure 23 : Vue Ortep du composé 76.....49
Figure 24 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **78**.....51
Figure 25 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **78**.....52
Figure 26 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **86a**.....57
Figure 27 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **86a**.....58
Figure 28 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **86b**.....59
Figure 29 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **86b** 60
Figure 23 : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **89**.....62
Figure 31 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **89**.....63
Figure 32 : **(a)** les contours de $\boldsymbol{\Omega_A(r)}$ entourant une molécule de benzène dans le cristal ; (b) la surface de Hirshfeld pour le benzène cartographié avec de tracé à la même taille et une orientation identique à celles du contour de 0,5 (noir) de(a).....69

Figure 33 : Comparaison entre le tracé des empreintes digitales pour la molécule d'acide 2-chloro-4-nitrobenzoïque et celles des quatre molécules différentes sous la forme II. Les caractéristiques des contacts intermoléculaires clés sont entourées en rouge.....70

Figure 34 : Structure moléculaire du composé **78** avec les atomes de numérotés.....71
Figure 35 : diagramme d'emballage partiel vu dans la direction de l'axe a. Les LH $C\text{-}H_{prop}\cdots O_{imidazol}$ sont indiquées par les lignes en pointillés..... 73

Figure 36 : Vue de la SH tridimensionnelle du composé du composé **78** dans l'intervalle -0,2703 à 1,2169 a.u tracé sur la distance d_{norm}.....74
Figure 37 : Vue de la SH tridimensionnelle du composé **78** tracée en fonction de l'E_p électrostatique dans la gamme -0.0500 à 0.0500 a.u. en utilisant la base STO-3 G définie au niveau théorique Hartree – Fock.....75
Figure 38 : la SH du composé **78** tracée sur l'indice de forme .....
Figure 39 : Les tracés bidimensionnels des ED pour le composé **78**, indiquant (a) toutes les interactions, et délimités en interactions de type (b) H....H, (c) H···C/C···H, (d) H···O/O···H, (e) C···C et (f) H···N/N···H.....76

Figure 40 : Représentations de la SH avec la fonction d_{norm} tracée sur la surface pour les interactions de type (a) H···H, (b) H···C/C···H et H···O/O···H.....77
Figure 41 : L'écart de la bande énergétique du composé **78**.....79
Figure 42 : Pyrazol-3-ol et pyrazolin-5-one.....106
Figure 43 : Médicaments approuvés par la FDA contenant le motif dérivé du provolone.....107
Figure 44 : Vue ortep du composé **155**.....128
Figure 45 : Emballage vu le long de l 'axe b avec des liaisons hydrogènes intermoléculaires N -H···O représentées en pointillés.....130

Figure 46 : Spectre FT-IR du pyrazol-3-one du composé **155**, (400-4000cm^{-1}).....131
Figure 47 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **155**.....132
Figure 48 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **155**.....133
Figure 49 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **157**.....135
Figure 50: Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **157**.....135
Figure 51 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **158**.....136
Figure 52 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **158**.....137
Figure 53 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **159**.....138
Figure 54 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **159**.....139
Figure 55 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **160**.....140
Figure 56 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **160**.....141
Figure 57 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **161**.....142
Figure 58 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **161**.....143
Figure 59 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **162**.....144
Figure 60 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **162**.....145
Figure 61 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **163**.....146
Figure 62 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **163**.....147
Figure 63 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **164**.....148
Figure 64 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **164**.....149
Figure 65 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **165**.....150
Figure 66 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **165**.....151
Figure 67 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **166**.....152
Figure 68 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **166**.....153
Figure 69 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **167**.....154
Figure 70 : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **167**.....155
Figure 71 : Structures moléculaires des dérivés N-alkyl-pyrazolones (1-12).....156
Figure 72 : Changement de l'effet du substituant R des composés (2-12) sur δ(ppm) en RMN^{13}C.....158

Liste des tableaux

Tableau 1 : Données cristallographiques du composé **77**.....50
Tableau 2 : Mesure des surfaces de Hirshfeld pour les cristaux de certaines molécules.....67
Tableau 3 : les différentes fonctions de distance et de courbure cartographiées sur les surfaces de Hirshfeld.....68
Tableau 4 : Données cristallographiques du composé **78**.....72
Tableau 5 : Distances interatomiques sélectionnées (Å) du composé **78**.....72
Tableau 6 : Énergies calculées et autres paramètres pour **78**.....78
Tableau 7 : Comparaison des données géométriques sélectionnées Å (rayons X et DFT).....79
Tableau 8 : Optimisation de la réaction de condensation d'acide déhydroacétique, avec la phényl-hydrazine.....127
Tableau 9 : Données cristallographiques du composé **147**.....129
Tableau 10 : Déplacements chimiques expérimentaux du RMN^{13}C en δ(ppm) des dérivés N-Alkyl-pyrazol-3-one (**2-12)**; DMSO-d_6 comme solvent.....156
Tableau 11 : Déplacements chimiques expérimentaux du RMN^{1}H en δ(ppm) des dérivés N-Alkyl-pyrazol-3-one **(2-12)**; DMSO-d_6 comme solvent.....158

SOMMAIRE

Remerciements

Articles et communications scientifiques

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale 1

PREMIERE PARTIE : SYNTHESE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX IMIDAZOLIDINE-2,4-DIONES (HYDANTOINE)

Chapitre I :

Rappel bibliographique sur les dérivés d'imidazolidine-2,4-dione (hydantoïne)

1 Profil pharmacologique. 11

1.1 Activité anticancéreuse 12

1.1.1 Hydantoïnes à activité antiproliférative 12

1.1.2 Hydantoïnes en tant qu'inhibiteurs de la sirtuine 15

1.1.3 Les hydantoïnes comme inhibiteurs de la glycoprotéine P de la pompe à efflux 15

1.2 Activité anti-inflammatoire et anti-immunitaire 16

1.2.1 Hydantoïnes en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme de conversion du facteur de nécrose tumorale.16

1.2.2 Les hydantoïnes comme inhibiteurs de la métalloprotéinase 13 17

1.2.3 Hydantoïnes en tant qu'inhibiteurs de la protéine arginine déminasse 17

1.3 Activité antimicrobienne 18

1.3.1 Thio-hydantoïnes à activité antibactérienne 18

1.3.2 Thio-hydantoïnes comme antiparasites 20

1.4 Activité antioxydante 20

1.4.1 2-Séléno-hydantoin avec activité antioxydante 20

1.5 Activité antitussive 21

2 Méthodes de synthèse des dérivés d'imidazolidine-2,4-dione (hydantoïne) 21

3 Réactivité des dérivés d'imidazolidine-2,4-dione (hydantoïne) 25

Chapitre II :

Synthèse et réactivité de nouveaux dérivés d'imidazolidine-2,4-dione (hydantoïne) par N-alkylation / cyclo-addition [1,3]-dipolaire.

1 Synthèse de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione 31

2 Synthèse des dérivés de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione mono et di substitués. 34

2.1 Action des chaînes carbonées mono-halogénées sur le composé **70** 34

2.1.1 Les dérives de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione mono-alkylés 35

2.1.1.1 Réactivité avec le bromure d'allyle : **71** 35

2.1.1.2 Réactivité avec bromure de propargyle : **72** 37

2.1.1.3 Réactivité avec le chloroformiate d'éthyle : **73** 39

2.1.1.4 Réactivité avec le bis-(2-chloroéthyl)-amine : **74** 41

2.1.2 Les dérives de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione di-alkylés 43

2.1.2.1 Réactivité avec l'iodure de méthyle : **75** 43

2.1.2.2 Réactivité avec le chlorure de benzyle : **76** 45

2.1.2.3 Réactivité avec le bromure d'allyle : **77** 47

2.1.2.4 Réactivité avec le bromure de propargyle : **78** 50

3 Synthèse de nouvelles molécules poly-hétérocycliques dérivées de la 5,5-diphénylhydantoïne par cycloaddition 1,3 dipolaire. 52

3.1 Rappel bibliographique sur la synthèse des isoxazoles : 52

3.1.1 Synthèse d'isoxazolines via cycloaddition dipolaire 1,3 avec les oxydes de nitriles 55

3.2 Synthèse de triazole via cycloaddition dipolaire 1,3 avec l'azoture catalysée par le Cu (I) : 60

Chapitre III

Structure cristalline et analyse de surface de Hirshfield du 5,5-diphenyl-1,3-di(prop-2-yn-1-yl)imidazolidine-2,4-dione

1 Rappel bibliographique. 66

2 Etude cristallographique. 71

3 Analyse de la surface de Hirshfeld. 73

4 Calcul des énergies d'interaction 77

5 Calculs DFT (Théorie de la Fonctionnelle de la Densité) 78

Partie expérimentale 79

DEUXIÈME PARTIE :

SYNTHESE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX 1H-PYRAZOL-3-ONES

Chapitre I

Rappel bibliographique sur les structures polycycliques comportant une unité de pyrazolone et leurs intérêts pharmacologiques

1 Introduction 105

2 Profil pharmacologique des pyrazolones 107

2.1 Activité anti- SARS-coronavirus 108

2.2 Activité antimicrobienne 109

2.3 Activité antitumorale 110

2.4 Activité anti-inflammatoire 111

2.5 Activité antivirale 113

2.6 Activité anti-hyperglycémique 114

2.7 Activité anticonvulsivante 114

2.8 Inhibition des protéines. 115

Chapitre II :

Synthèse des hétérocycles renfermant le motif :1H-pyrazol-3-one diversement fonctionnalisés via une réaction de cyclo-condensation.

1 Etude bibliographique portant sur les modes de formation et de fonctionnalisation du motif pyrazolone. 118

1.1 Méthodes de synthèse des dérivés de pyrazolones 118

1.1.1 A partir d'hydrazine hydraté/monosubstitué 118

1.1.2 A partir des N, N'-hydrazines di-substitués 119

1.1.3 A partir d'acide malonique ou de di-alkyl-malonates 119

1.1.4 A partir de β-céto-amides 120

1.1.5 A partir d'imino-propanediones 121

1.1.6 A partir des furanones 121

1.1.7 A partir des β-enamino-esters 122

1.1.8 Approche multi-composante 122

1.1.9 À partir des α-chlorocétones via une carbonylation 124

1.1.10 Via déshydrogénation oxydative catalysée 125

2 Synthèse du 5,5'-diméthyl-2,2'-diphényl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one via une réaction catalysée. 126

3 Fonctionnalisation de la partie pyrazolone par alkylation du N−H en position 1 133

3.1 Alkylation par des chaînes aliphatiques saturées 133

3.2 Alkylation par chaînes aliphatiques insaturées 137

3.3 Alkylation par des groupements portant la fonction ester 141

3.4 Alkylation par un groupe aromatique 145

3.5 Alkylation par un groupe pyridinique 147

3.6 Alkylation par un groupe Tosyle 149

3.7 Alkylation par l'éthyl-oxazolidin-2-one 151

3.8 Alkylation par une macromolécule (1,2-Bis(2-chloroéthoxy)éthane) 153

4 Effet des substituants R sur les déplacements chimiques δ (ppm) RMN^{13}C du système pyrazol-3-one 155

5 Effet des substituants R sur les déplacements chimiques δ (ppm) RMN^{1}H du système pyrazol-3-one. 159

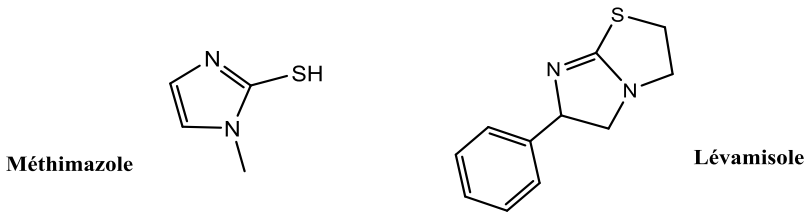
Partie expérimentale 161

Conclusion générale et perspectives 181

Introduction générale

Les composés hétérocycliques jouent un rôle très important dans la découverte et le développement de médicaments, car ils constituent le composant structurel clé d'une majorité de groupements biologiquement actifs. Leur capacité à interagir avec presque tous les mécanismes cellulaires dans les organismes vivants a été responsable de leur nature polyvalente. Leur interaction avec différentes voies mécanistiques dans les virus a été continuellement exploitée par plusieurs recherches pour la conception d'agents antiviraux à base d'hétérocycles. Plusieurs médicaments approuvés par l'OMS actuellement sur le marché comprennent différents squelettes hétérocycliques [1]. Les plus actifs de ces derniers ont montré des actions biologiques considérables tels que les antibiotiques, les antifongiques, les anti-inflammatoires, les antiviraux, les anticancéreux, les anticonvulsifs, les anthelminthiques, les antihistaminiques, et les antidépresseurs [2]. De ce fait, la chimie des hétérocycles est maintenant devenue un centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens. Par ailleurs, la chimie des hétérocyclique présente une source illimitée de nouveaux composés, à savoir le grand nombre de combinaisons entre l'hydrogène, le carbone, et les hétéroatomes qui donnent à ces structures des propriétés biologiques, chimiques, physiques diverses [3-4-5].

Une classe très importante de ces hétérocycles est constituée des systèmes de types 2,4-imidazolidinedione (hydantoïne) et pyrazolone dont l'étude a connu un développement considérable grâce à leurs propriétés pharmacologiques. Les exemples les plus connus de ces composés sont : le levamisole [6], agent immunomodulateur de structure imidazo-thiazolique [7-8], utilisé dans le traitement des inflammations chroniques telle que la polyarthrite rhumatoïde [9], le méthimazole, médicament antithyroïdien, présente une action secondaire immunodépressive utilisée en thérapeutique [10].



Méthimazole **Lévamisole**

Figure 1 : *Méthimazole et levamisole*

Des études ont montré que le métabolite principal du lévamisole dérivé de l'imidazoline substitué par un groupement porteur d'une liaison –SH libre connu sous le nom de 1'OMPI,

2-oxo-3-(2′-mercaptoéthyl)-5phénylimidazoline, développe in vitro un bon pouvoir de phagocytose [11-12], et favorise la polymérisation en interférant avec les microtubules [13].

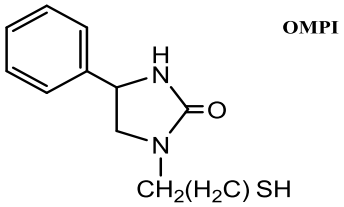


Figure 2 : *2-oxo-3-(2′-mercaptoéthyl)-5phénylimidazoline (OMPI)*

Les dérivés imidazolidiniques sont aussi largement utilisés en médecine pour leurs propriétés anticancéreuses et cytotoxiques, nous citons à titre d'exemple la spiromustine, une moutarde azotée de structure spiro-hydantoine possédant une activité intéressante sur les tumeurs cérébrales [14].

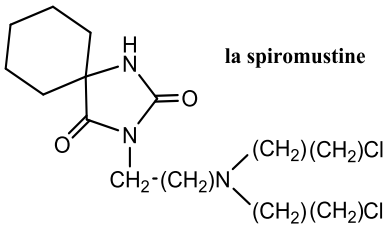


Figure 3 : *Spiro-hydantoine (agent antimoral)*

Par ailleurs, les dérivés d'imidazolidine sont considérés parmi les hétérocycles les plus importants qui se développent facilement, et l'introduction de nouveaux systèmes hétérocycliques fonctionnels dans des structures imidazolidiniques a permis la préparation d'une large gamme de composés très bien connus pour leurs propriétés biologiques potentielles. En particulier, ils sont plus fréquemment utilisés comme agents antibactériens telles que la diazolidinyl urée et l'imidazolidinyl urée, ces derniers sont des composés synthétiques hétérocycliques, libérateurs de formaldéhyde. Ces substances ont une activité biocide contre les bactéries Gram+ et Gram–, les levures et les champignons [15].

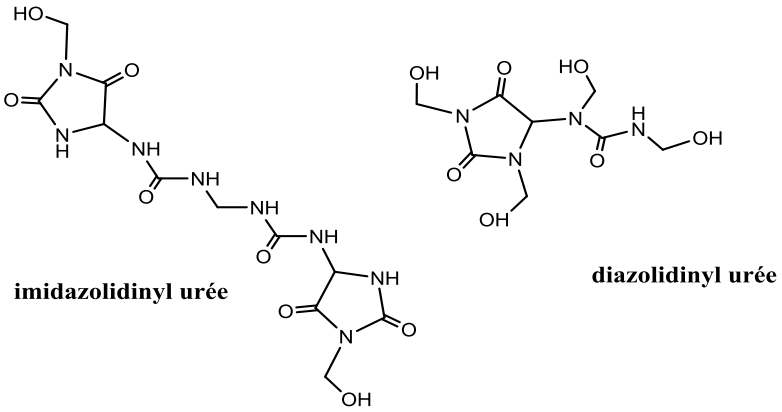


Figure 4 *: Hydantoïnes synthétiques hétérocycliques*

De même, les hétérocycles dérivés des pyrazolones ont suscité beaucoup d'intérêt dans le domaine de la pharmacologie. En constituant une classe importante de composés hétérocycliques présents dans de nombreux médicaments, et leurs dérivés ont longtemps constituée un intérêt pour les pharmacologues grâce à leur large gamme d'activités biologiques [16], notamment antibactériennes, antidiabétiques, immunosuppresseurs, et sont présentes aussi dans diverses substances ayant des actions hypoglycémiques, antivirales et antinéoplasiques [17-18-19].

Leurs applications pharmaceutiques comprennent l'utilisation comme agent anti-inflammatoire non stéroïdien dans le traitement de l'arthrite et d'autres troubles musculo-squelettiques, articulaire [20], antalgique, antipyrétique [21], et hypoglycémique [22]. Ils ont aussi des propriétés fongicides [23] et antimicrobiennes [24], et certains d'eux ont été testés en tant que médicaments cardiovasculaires potentiels [25].

A titre d'exemple, l'Édaravone utilisé comme agent neuroprotecteur [26], le célécoxib présente des propriétés inhibitrices de la COX–2 [27], L'antipyrine, souvent appelée phénazone, est une molécule utilisée pour ses propriétés antinflammatoires et analgésiques [28] et l'eltrombopag comme agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (TpoR) [29-30].

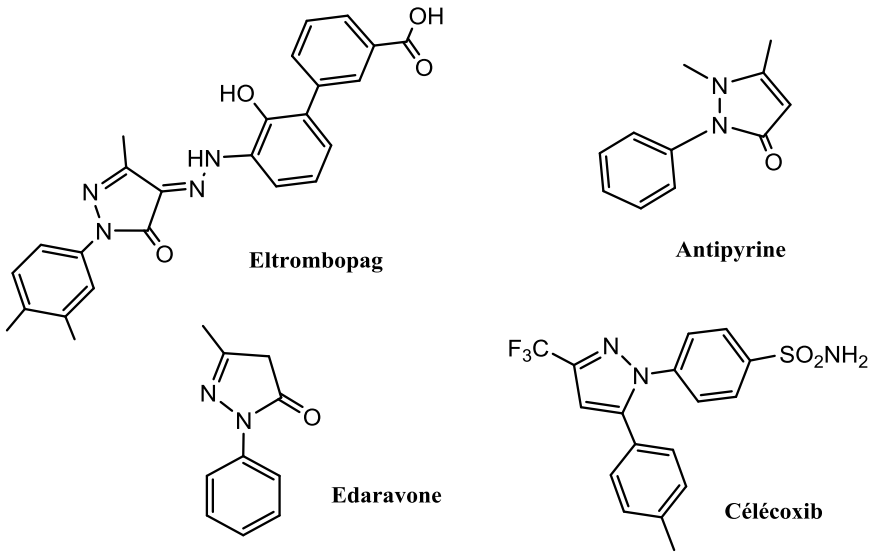


Figure 5 : *Hétérocycles dérivés des provolone (Eltrombopag, Antipyrine, Edravone, Célécoxib)*

Vue les activités pharmacologiques intéressantes que présente cette catégorie d'hétérocycles dans ces dernières années, nous nous sommes intéressés à la valorisation de nouveaux systèmes hétérocycliques à motif imidazolidinone et pyrazolone en tant que réactifs intéressants et de montrer qu'ils permettent d'aboutir à un très grand nombre de composés hétérocycliques d'intérêt médical, industriel, ou synthétique. En faisant appel à des réactions d'alkylation et de cyclo-addition 1,3-dipolaire.

Les résultats que nous présentons dans ce travail sont exposés en deux parties :

Une première partie, commence dans le premier chapitre par une étude bibliographique, donnant un aperçu sur les imidazolidinones comprenant leurs intérêts biologiques et pharmaceutiques ainsi que leurs méthodes de synthèse.

Dans le deuxième chapitre, nous présentons la synthèse et la réactivité de nouveaux dérivés de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione par des réactions de N-alkylation avec différents agents alkylants en s'appuyant sur la catalyse par transfert de phase solide-liquide pour l'obtention de composés renfermant le système imidazolidine-2,4-dione mono ou di-substitués en position N1 et /ou N3, ainsi que la synthèse des systèmes hétérocycliques contenant le motif isoxazolique / triazolique qui renferme le noyau 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione via la réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaire.

Le troisième chapitre décrit l'étude d'énergies d'interaction intermoléculaire par la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), la structure cristalline et moléculaire ainsi que les analyses de surface de Hirshfeld du composé 5,5-diphényl-1,3-bis(prop-2´-yn-1-yl)imidazolidine-2,4-dione, qui consiste en une unité imidazolidinone liée à deux fractions prop-2-yn-1-yle.

La deuxième partie est entamée dans le premier chapitre par une mise au point bibliographique sur l'intérêt chimique et pharmacologique des structures polycycliques comportant une unité de pyrazole/pyrazolone.

Le deuxième chapitre, sera consacré à la synthèse du pyrazole bicyclique : 5,5'-diméthyl-2,2'-diphényl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one via une réaction de cyclo-condensation catalysée par différents métaux de transition et de terre rares, entre la phényl-hydrazine et un composé β-dicarbonylé avec génération des produits secondaires, suivie d'une caractérisation par étude cristallographique aux rayons X.

Suite à l'obtention d'une série des pyrazolones fonctionnalisés par diverses réactions de N-alkylations, une étude visant à établir la relation entre les structures moléculaires et les déplacements chimiques δ(ppm) RMN^{13}C et 1H a été réalisée, ainsi que l'effet des différents bras fonctionnalisés sur les déplacements chimiques δ(ppm) RMN du système pyrazol-3-one.

A la fin, on termine par une conclusion générale des résultats obtenus, et perspectives.

Références.

[1] M. Negi, P. A. Chawla, A. Faruk, and V. Chawla, "Role of heterocyclic compounds in SARS and SARS CoV-2 pandemic," *Bioorg. Chem.*, **20**, p. 104-315 (2020).

[2] R. Dua1, R. Dua, S. Shrivastava, S. K. Sonwane, and S. K. Srivastava, "Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review," *Adv. Biol. Res. (Rennes).*, **vol. 5**, no. 3, pp. 120–144 (2011).

[3] Cavier, R. *Chim. Ther.*, **66**, 327-330 (1966).

[4] Haley, T. J. Flesher A. M.; Vcomelt, R. *Proc. Soc. Biol. Med.*, **96**, 579-584 (1957).

[5] G. Cavallini, E. Massarani, D. Nardi, F. Magrassi, P Altucci . *J. Med. Pharm. Chem.*,**1**, 327-332 (1959).

[6] G. Renoux, *Drugs*, **20**,89-99 (1980).

[7] S.J. Hopkings, *Drugs Future*, **4**,421-426 (1979).

[8] P.A.J. Janssen, *Progr Drug Res.*, **20**,347 (1976).

[9] H.R. Smith,AD. Steinberg, *Annu Rev Immunol.*, **1**, 175 (1983).

[10] T.H. Tottertman TH, *N Eng J Med*., **1** 331, 15-22 (1987).

[11] R. Van Ginckel, M. De Brabander, *J Reticuloendoth* Sot., **25** (1979).

[12] J.W.Hadden, EM. Hadden, T. Spira, R. Settineri, L. Simon, A. Giner-Sorolla, *Int J Immunopharmacol.*, **4**, 235-242 (1982).

[13] M. De Brabander, *Chem Biol Interact.*, **23**,45-63 (1978).

[14] G.R.F. Easland, *Drugs Future*, **9**,773-776 (1986).

[15] A. D. Venereol, "Formation médicale continue Fiche d'éviction Hypersensibilité à la Diazolidinyl urée et à l ' Imidazolidinyl urée," pp. 587–588 (2005).

[16] R.A. Pawar & A.A. Patil . *Indian. J Chem, Sect B.*, **33**B (2), 156–158 (1994).

[17] R.B. Pathak & S.C.J. Bahel . *Indian Chem. Soc*., **57**, 1108–1111 (1980).

[18] C.G. Naik . & C.M. Malik. *Orient. J. Chem*., **26**, 113–116 (2010).

[19] T. Srivalli, K. Satish . & R. Suthakaran. *Int. J. Innov. Pharm. Res*., **2**, 172–174 (2011).

[20] M. Amir & S. Kumar. *Indian J. Chem*. **44**B., 2532–2537 (2005).

[21] E.A.M Badawey & I.M. El-Ashmawey. *Eur. J. Med. Chem*., **33**, 349–361 (1998).

[22] N. Das, A. Verma, P.K. Shrivastava & S.K. Shrivastava. *Indian J. Chem*., B**47**, 1555–1558 (2008).

[23] D.Singh & D. Singh. *J. Indian Chem. Soc*., **68**, 165–167 (1991).

[24] S.K. Sahu , A.M. Azam, M. Banerjee, P. Choudhary , S. Sutradhar, P.K. Panda & P.K. Misra. *J. Indian Chem. Soc*., **84**, 1011–1015 (2007).

[25] Y. Higashi, D. Jitsuiki , K. Chayama. & M. Yoshizumi. *Recent. Patents Cardiovasc. Drug. Discov*., **1**, 85–93 (2006).

[26] Y.-G. Liu, X. Li, D.C. Xiong. *Eur. J. Med. Chem*., **95**, 313 (2015).

[27] W. Cui, S. X. Hu, Z. Y. Tang, *Anti-cancer drugs*, **19**, 891 (2008).

[28] P. N. Shaw, J. Tseti, S. Warburton. *Drug Metab. Dispos*., **14**, 271 (1986).

[39] R. Stasi. *Expert Opin. Invest. Drugs*., **4**, 85 (2009).

[30] R. Stasi, M. L. Evangelista, *Drugs*., **68**, 901 (2008).

PREMIERE PARTIE

SYNTHESE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX IMIDAZOLIDINE-2,4-DIONES : HYDANTOÏNES

.

Chapitre I

Rappel bibliographique sur les dérivés d'imidazolidine-2,4-dione : hydantoïne

Introduction

La chimie des hétérocycles est liée aux processus de la vie ainsi qu'à l'intérêt des industries agrochimiques et pharmaceutiques, ces derniers on y trouve plus de 90% des nouveaux médicaments ayant une structure hétérocyclique et constituent une large interface entre la biologie et la chimie. Plusieurs méthodes décrites dans la littérature rapportent la synthèse des dérivés imidazolidiniques associant le motif 2,4-imidazolidinone qui comporte deux fonctions lactame, connue aussi sous le nom du glyco-urée (hydantoïne).

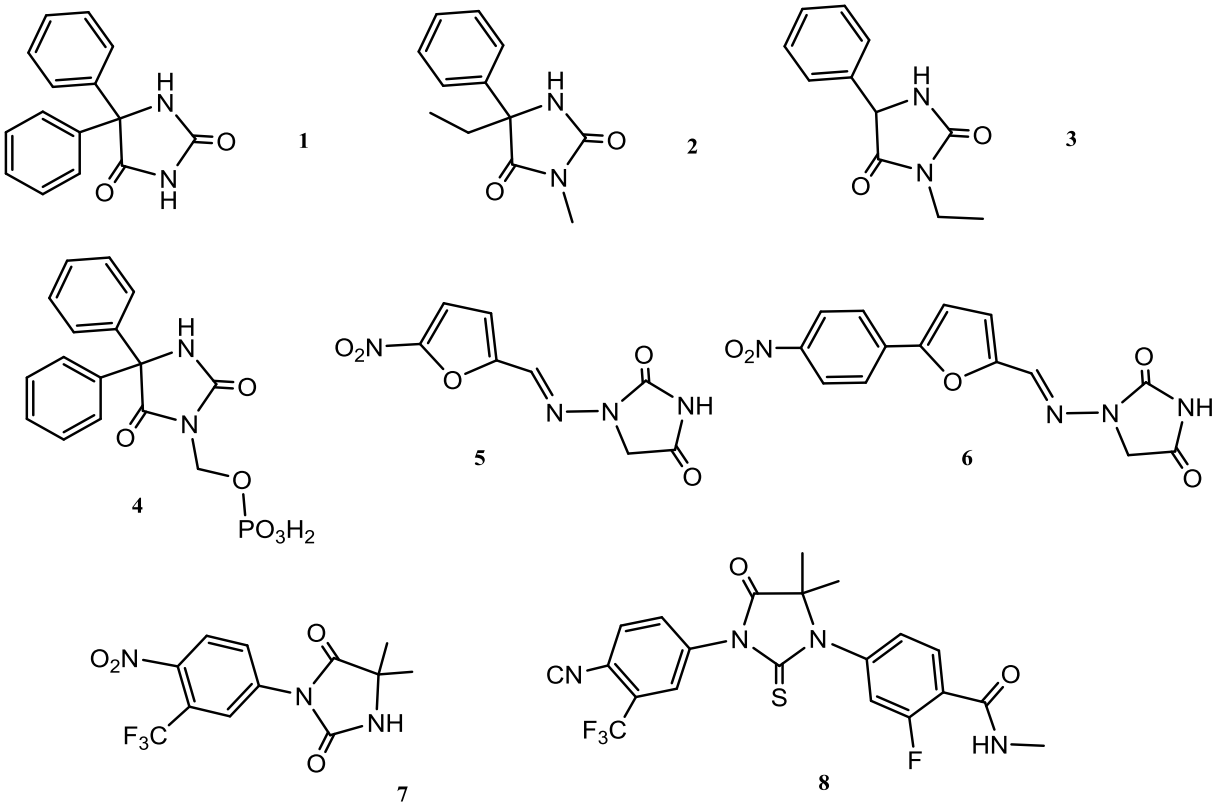
L'imidazolidine-2,4-dione est un hétérocycle à cinq chaînons non aromatiques, qui est considéré comme un échafaudage privilégié et précieux en chimie médicinale. L'importance de l'imidazolidine-2,4-dione dans la découverte principes actifs a été renforcée par plusieurs médicaments à usage clinique, telles que la nitrofurantoïne, la phénytoïne, et l'enzalutamide. L'hydantoïne possède cinq sites de substitution potentiels, dont deux accepteurs de liaison hydrogène et deux donneurs de liaison hydrogène, deux autres caractéristiques attrayantes des hydantoïnes sont leur faisabilité synthétique pour les échafaudages centraux via des réactions de cyclisation et leur facilité d'acceptation des divers substituants. En raison de ces caractéristiques, beaucoup de dérivés de l'hydantoïne avec différents substituants ont été conçus et synthétisés et présentent un large spectre d'activités pharmacologiques et biologiques, permettant de traiter plusieurs maladies [1].

1 Profil pharmacologique

Hydantoïne : le nom commun de l'imidazolidine-2,4-dione, c'est un hétérocycle à cinq chaînons qui est l'une des formes oxydées de l'imidazolidine avec un noyau d'urée cyclique. En générale, le terme (hydantoïne) fait référence à des groupes spécifiques de composés. Par conséquent, il est impliqué généralement dans une classe de composés contenant la sous-structure d'hydantoïne tels que, le 2-sélénohydantoïne et le 2-thiohydantoïne qui sont des analogues isostériques de l'hydantoïne. Le terme « hydantoïne » est dérivé de la combinaison de la réaction chimique et du substrat (hydrogénation + allantoïne) car le groupe Baeyer le synthétisait à l'origine par hydrogénation de l'allantoïne [1].

Les hydantoïnes ont fait l'objet de nombreuses recherches approfondies en raison de leurs propriétés industrielles et médicinales polyvalentes, en tant que motifs clés de pharmacophores ou composants squelettiques. En effet, malgré la petite taille de ce motif, il fournit quatre positions pouvant être des donneurs / accepteurs d'hydrogène.

Cliniquement, plusieurs médicaments sont approuvés tels que la phénytoïne **1**, la méphénytoïne **2**, l'éthotoïne **3** et la fosphénytoïne **4** comme anticonvulsivants, la nitrofurantoïne **5** et le dantrolène **6** en tant que relaxant musculaire, et le nilutamide **7**, l'enzalutamide **8** en tant qu'antagonistes des récepteurs des androgènes. Les composés contenant de l'hydantoïne présentent un large spectre de propriétés pharmacologiques et d'activités biologiques comme anticancéreux [2-7], anti-inflammatoires [8,9], antidiabétiques [10], antimicrobiens [11-12], modulant des adrénorécepteurs [13-15], anticonvulsivants [16-17], antiplaquettaires [18] anti-VIH [19-21], et antagonistes allostériques [22].

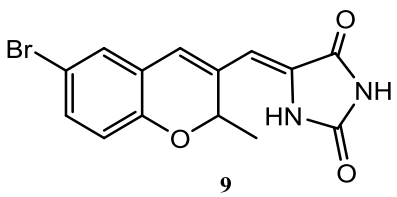


1.1 Activité anticancéreuse

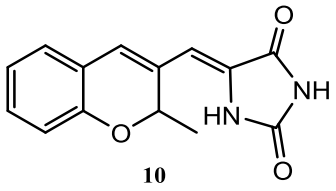
1.1.1 Hydantoïnes à activité antiprolifération

En 2013, Aziz mohammadi et son groupe ont signalé une nouvelle série d'hybrides hydantoïne / chromène avec une activité anti-prolifération [23]. Ces hybrides en tant qu'espèces du 5-alkylidènehydantoïne, ont été synthétisés par condensation de (thio) hydantoïnes et de chromène-3-aldéhydes substitués, ces derniers ont été préparés à partir d'*o*-hydroxybenzaldéhyde et d'acroléine ou de 2-butanol. Les composés synthétisés ont été criblés

pour l'activité antiproliférative en utilisant cinq lignées de cellules cancéreuses. Ces hybrides hydantoïne-chromène ont présenté une activité anticancéreuse de légère à bonne. Parmi eux, on trouve les composés **9** et **10** qui ont présenté le meilleur profil cytotoxique comparé à celui du cisplatine qui fonctionne en ralentissant ou en arrêtant la croissance les cellules cancéreuses.

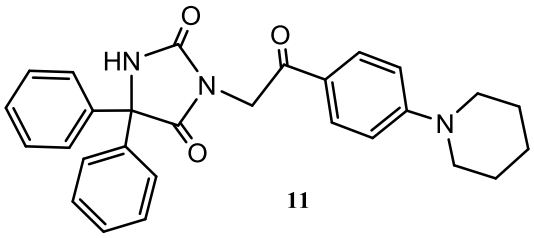


9



10

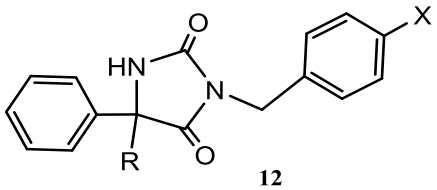
En 2013, Alanazi et al ont rapporté une série de 3-aminoalkyl / benzyl phénytoïne et 3-(4-pipéridino / pipérazino / morpholino) phénacyl phénytoïne [24]. Ces dérivés de l'hydantoïne étaient conçus à base d'agents anticancéreux d'hydantoïne ou d'oxazolinone connus, sur lesquels les atomes d'azote N1 et N3 ont des substituants portant un groupe phényle. Parmi les pistes les plus connues pour la conservation du fragment hydantoïne en tant que structure squelettique de base, deux substituants ayant des groupes phényle ont été introduits à la position N1 et N3. Les dérivés à base de phénytoïne ont été synthétisés et évalués pour leurs activités antiprolifératives en utilisant un test de panel sur des lignées de cellules cancéreuses NCI 60, le N3-(4-la pipéridinylphénacyl)-5,5-diphénylhydantoïne **11** a présenté une activité relativement modérée.



11

En 2014, Hmuda et al ont rapporté un nouveau chimiotype de N3-(4-benzyle)-5,5-hydantoïne di-substitué **12** comme agent cytotoxique [25]. Les hydantoïnes 5,5-disubstituées ont été synthétisées sous forme de mélange racémique en utilisant la réaction de Bucherer-Bergs à partir du benzophénone ou de propiophénone, puis des groupes benzyle substitués en 4 ont été introduits en position N3 de ces hydantoïnes. L'activité antiproliférative a été

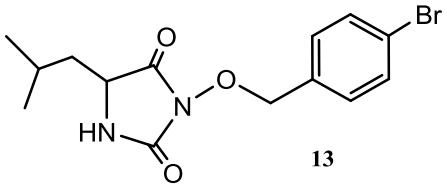
évaluée contre le cancer du sein et des lignées cellulaires de cancer du côlon. La plupart des composés présentent une activité antiproliférative légère. En particulier, les trois dérivés, R = Ph et X = Me, Cl ou Br, ont inhibé la croissance du cancer de sein par plus de 30% à 1 μmol / mL.



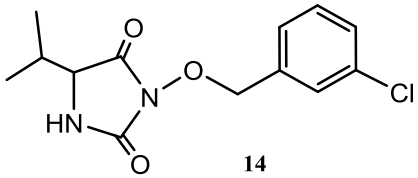
12

X= Cl, Br, CH_3
R=Ph

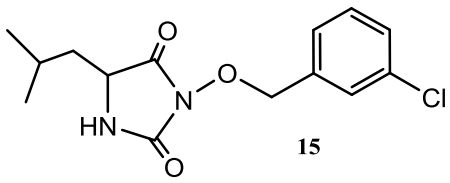
En 2016, de nouvelles N3-benzyloxyhydantoïnes ont été signalées en tant qu'agents cytotoxiques contre plusieurs lignées de cellules cancéreuses par Liu et al [26]. Ces hydantoïnes ont été préparées en une étape. La condensation de 4-nitrophényl (benzyloxy) carbamates avec divers esters méthyliques d'acide aminé. Dans cette étude, plusieurs composés de série 3-benzyloxyhydantoïnes ont été synthétisées et évaluées en terme de cytotoxicité contre la leucémie murine, la leucémie humaine et le larynx humain à lignées cellulaires de carcinome. D'après les résultats obtenus, un SAR partiel a révélé que des substitutions d'halogène tels que le chlorure ou le bromure sur le cycle phényle (**13**, **14, 15**) renforcent l'activité antiproliférative et augmentent l'hydrophobicité par substitution d'hydantoïne en C5, et procurent également une meilleure activité.



13



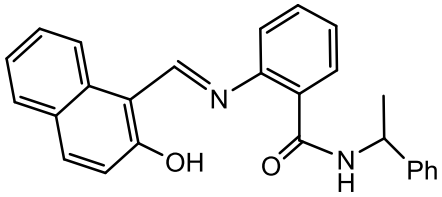
14



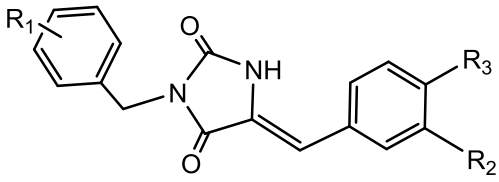
15

1.1.2 Hydantoïnes en tant qu'inhibiteurs de la sirtuine

Les sirtuines (SIRT) sont une classe de protéines ayant plusieurs activités catalytiques, telles que la désacétylase, les activités dépalmitoylase, désuccinylase et démalonylase; ils régulent une large gamme de processus biologiques tels que le vieillissement, l'apoptose, la transcription, et l'inflammation. Récemment, il a été suggéré que l'inhibition des SIRT était une cible pharmacologique prometteuse pour la chimiothérapie anticancéreuse et les maladies neuro-dégénératives. À cet égard, Sacconnay et al. ont synthétisé la 5- benzylidène-hydantoïne **16** en tant qu'inhibiteur de la SIRT [27]. Ils ont montré que les dérivés possédant l'échafaudage du 3-benzyl-5-benzylidènehydantoïne dans lesquels les positions N3 et C3 de l'hydantoïne sont substituées, présentent une bonne activité inhibitrice contre SIRT1 et SIRT2. En effectuant des tests de criblage virtuel et des tests cellulaires basés sur la structure, dans les quels leur activité inhibitrice a été comparée à celle du sirtinol **17**, les trois composés **16a** à **16b** donnent la meilleure activité inhibitrice.



17



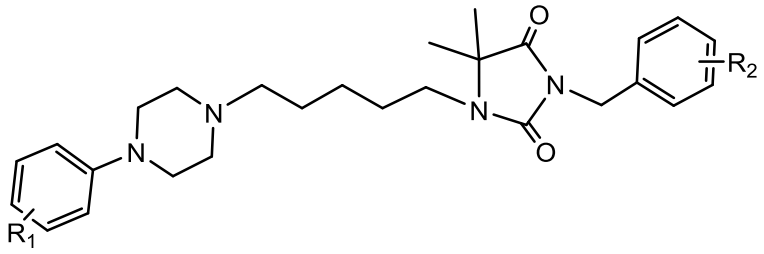
16

16a ($R_1/R_2/R_3$= 4-CH_3/ H/ -NEt_2)
16b ($R_1/R_2/R_3$ = 4-F/ Cl/ -OH)
16c ($R_1/R_2/R_3$ = 4-Cl/ H/ Pyrrolidinyl)

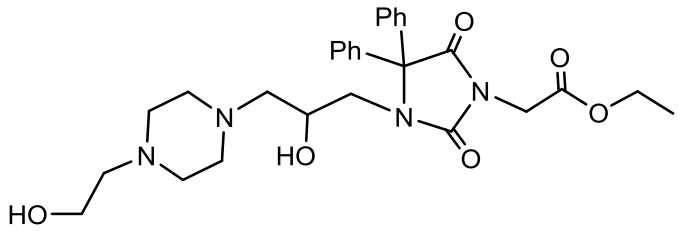
1.1.3 Les hydantoïnes comme inhibiteurs de la glycoprotéine P de la pompe à efflux

En 2012, Martins et al ont rapporté de nouveaux inhibiteurs à base d'hydantoïne dirigés contre le transporteur de Pgp-1 [28]. Ils ont évalué les propriétés inhibitrices de ABCB1 de 14 composés d'hydantoïne présentant trois groupes structurels, l'hydantoïne totalement substituée (classe I), dérivés de la phénytoïne (classe II) et le benzyl-idène-hydantoïne monosubstituée. Un SAR partiel a été révélé en classe I, où la position et le nombre de substituants lipophiles aux deux cycles phényle semblaient être cruciaux pour les propriétés inhibitrices d'ABCB1. Les structures les plus favorables avaient des substituants méthoxy ou fluorure à la position ***o*** sur le cycle phényl-pipérazine, alors que les substitutions aux autres positions ne sont pas responsables de l'amélioration des propriétés inhibitrices de ABCB1. Un

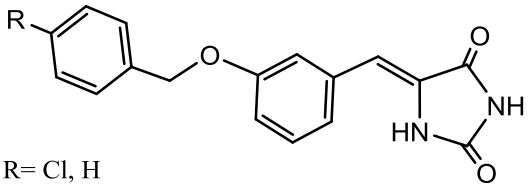
dérivé de la phénytoïne présentait la plus faible activité inhibitrice, et les auteurs ont postulé que le caractère hydrophile de ce composé de classe II était responsable de son activité réduite. Deux dérivés de classe III ont présenté l'activité la plus puissante.



Classe I



Classe II



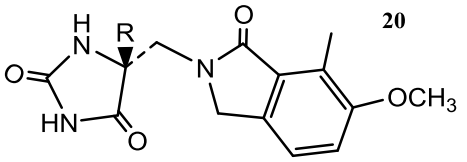
R= Cl, H

Classe III

1.2 Activité anti-inflammatoire et anti-immunitaire

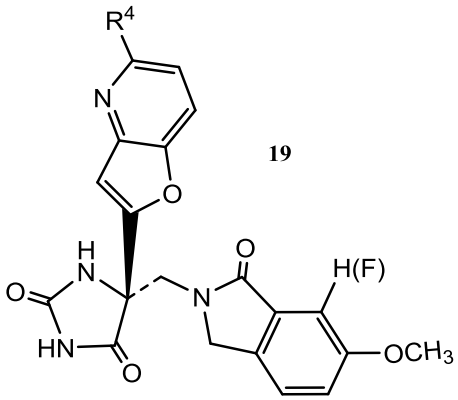
1.2.1 Hydantoïnes en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme de conversion du facteur de nécrose tumorale

En 2017, Tong et al. ont développé les 5-azabenzofuranne-hydantoïnes (**18** et **19**) en tant que nouveaux chimiotypes de TACE [29], conçus à partir des découvertes des inhibiteurs antérieures de TACE **20** du même groupe [30-31]. Trente-deux dérivés avec divers bi-hétéro-aryle substitués en position 5 de l'hydantoïne ont été synthétisés et la valeur TACE Ki de chaque composé a été mesurée.



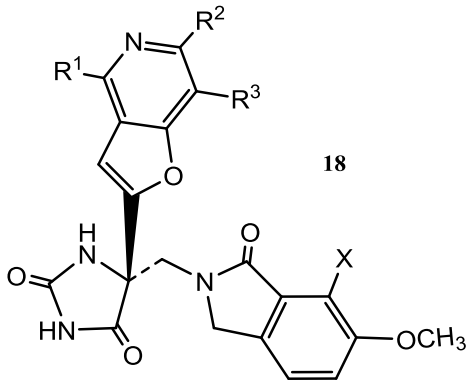
20

R=hétéro-aryls



19

4-azabenzofuranne

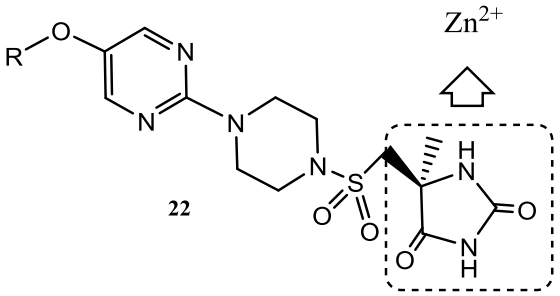


18

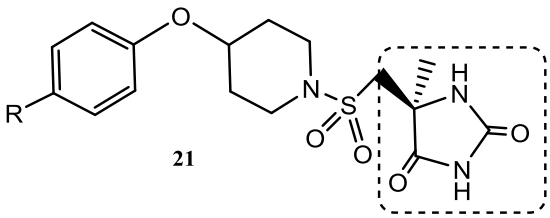
5-azabenzofuranne

1.2.2 Les hydantoïnes comme inhibiteurs de la métalloprotéinase 13

En 2013, une série d'inhibiteurs de la métalloprotéinase 13 (MMP13) à base d'hydantoïne, tels que les composés **21** et **22**, ont été décrits par De Savi et al [32]. Les études antérieures du même groupe avaient révélé des inhibiteurs contenant de l'hydroxamide qui avaient de bonnes affinités de liaison avec le zinc [33-34]. Le même groupe a remplacé le fragment hydroxamide par l'hydantoïne en tant que pharmacophore clé afin de lier le zinc. Trois séries d'hydantoïne de 4-phénoxypipéridines (**21**) et de 4 alkyl-oxypyrimidinopipérazes (**22**) ont été synthétisées et évaluées pour l'activité inhibitrice de la MMP13.



22

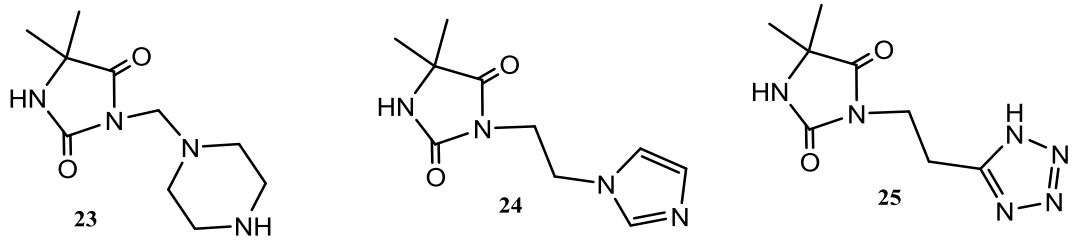


21

1.2.3 Hydantoïnes en tant qu'inhibiteurs de la protéine arginine déminasse

En 2017, Sarswat et al. ont étudié de nouveaux inhibiteurs doubles de la PAD2 et de la PAD4 à base d'hydantoïne contre la sclérose en plaques [35]. Ils ont conçu et synthétisé treize

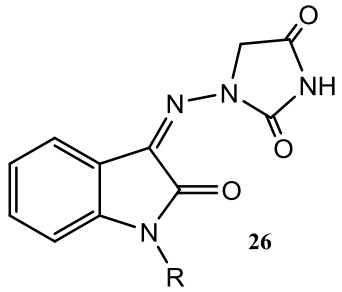
dérivés de la 5,5-diméthylhydantoïne et criblé pour l'inhibition PDA des isoenzymes. Parmi eux, trois composés, le 5,5-diméthyl-hydantoïne-pipérazine **23**, le 5,5-diméthyl-hydantoïne-imidazole **24**, et le 5,5-diméthylhydantoïne-tétrazole **25**, présentaient une bonne activité inhibitrice contre PAD2 et PAD4. En particulier, le conjugué **25** a montré l'activité la plus puissante. En outre, ce composé a montré une efficacité in vivo dans le traitement expérimental de l'encéphalomyélite auto-immune (EAE), modèle de souris de la sclérose en plaques.



1.3 Activité antimicrobienne

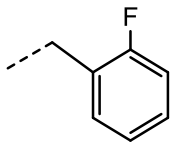
1.3.1 Thio-hydantoïnes à activité antibactérienne

En 2016, Tehrani et al. ont signalé un nouvel échafaudage à base d'isatine-amino-hydantoïne **26** [36]. Les hybrides ont été conçus à partir de nombreux dérivés d'isatine bioactifs publiés précédemment. Les analogues d'isatine N-benzylée ont été synthétisés et évalués contre des pathogènes gram-négatif et gram-positif, tels que Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Enterococcus faecalis, S. aureus et aureus résistant à la méthicilline (SARM). Les composés d'isatine N-fluorobenzylés **(26a-26c**) ont montré la meilleure activité antibactérienne.

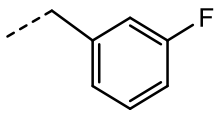


26

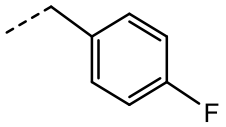
R :



26a



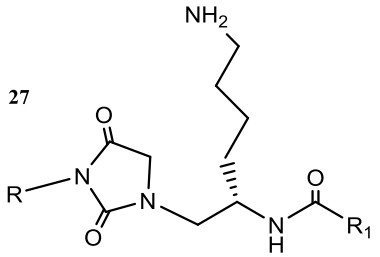
26b

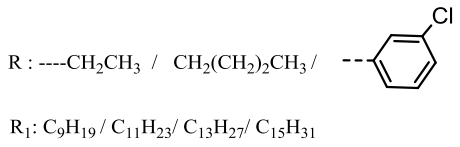


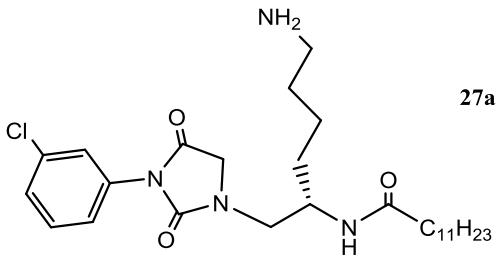
26c

En 2017, Su et al. ont décrit une série d'analogues d'hydantoïne **27** comme une nouvelle classe d'antibiotiques potentiels [37]. Ces composés ont été préparés en utilisant une synthèse en phase solide qui donne le dérivé désiré **27a**. La plupart des composés synthétisés ont montré une activité antibactérienne significativement améliorée contre les bactéries gram-positives et gram-négatives, multi-résistantes des bactéries pathogènes comparées à celle de la nitro-furantoïne, un antibiotique commercialisé. Le composé **27a** était non seulement hautement actif in vitro, mais il s'est également avéré efficace in vivo, cette activité est supérieure à celle de la vancomycine, un antibiotique glycopeptide dont l'activité s'exerce par inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne.

27



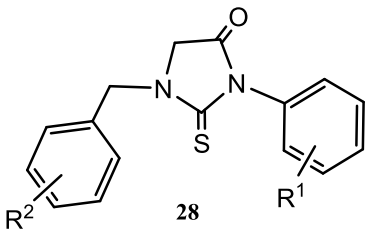




27a

1.3.2 Thio-hydantoïnes comme antiparasites

En 2017, Buchynskyy et al. ont signalé la découverte de 1-benzyl-3-aryl-2-thiohydantoïnes, comme nouveaux agents anti-Trypanosoma brucei [38]. Le criblage à haut débit et la validation des résultats ont été utilisés pour identifier la 1-benzyl-3-(3-chloro-4-méthoxyphényl)-2-thiohydantoïne comme un hit validé. Les composés principaux ont été détectés en réalisant une étude d'optimisation SAR basée sur l'activité, qui a révélé que les composés **28a** à **28d** avaient des activités contre T. brucei à des concentrations nano-molaires.



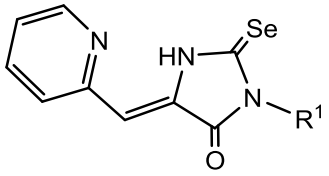
28

Composé	R^1	R^2
28a	2-Cl, 4-F	3-Cl, 4-$N(CH_3)_2$
28b	4-F	3-Cl, 4-$N(CH_3)_2$
28c	2-F, 4-F	3-OCH_3, 4-$N(CH_3)_2$
28d	2-Cl, 4-F	3-Cl, Pyrrolidone

1.4 Activité antioxydante

1.4.1 2-Séléno-hydantoin avec activité antioxydante

Le sélénium est fréquemment utilisé comme bio-isostère d'oxygène ou de soufre et parfois possède des effets biologiques extraordinaires. En 2016, Ivanenkov et al. ont signalé la synthèse des dérivés de la 2-sélénohydantoïne **29** [39]. Cette séléno-hydantoïne de petite taille a été préparée par condensation de l'isosélénocyanate de glycine avec des alkylamines qui conduit à une formation ultérieure de benzylidène en position 5 de la séléno-hydantoïne. La capacité antioxydante a été évaluée en mesurant l'activité catalytique de la glutathion peroxydase (GPx), et les résultats ont montré que les N3-alkyl-5-(pyridin-2-ylméthylène) séléno-hydantoïnes (**29a** et **29b**) ont présenté une excellente activité d'induction enzymatique.



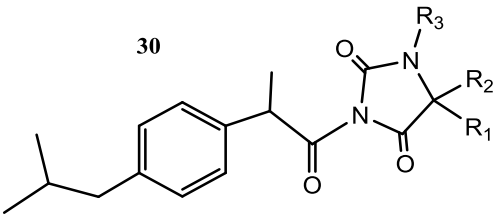
29

29a (R^1=allyl) , 29b (R^1=Cyclohexyl)

1.5 Activité antitussive

En 2012, Lu et al ont rapporté une série de nouveaux hybrides ibuprofène-hydantoïne **30** ayant une double activité antitussive et des effets anti-inflammatoires [40]. Les auteurs ont envisagé que l'hybridation de l'hydantoïne avec l'activité antitussive et l'ibuprofène produiraient un nouveau chimiotype, qui pourrait fonctionner comme un pro-médicament ou avoir un nouveau mécanisme d'action. Le test biologique effectué par les auteurs a révélé que les trois composés **30a**, **30b** et **30c** manifestaient une activité anti-inflammatoire et antitussive significative comparés à ceux des composés de référence : l'ibuprofène et la codéine.

30

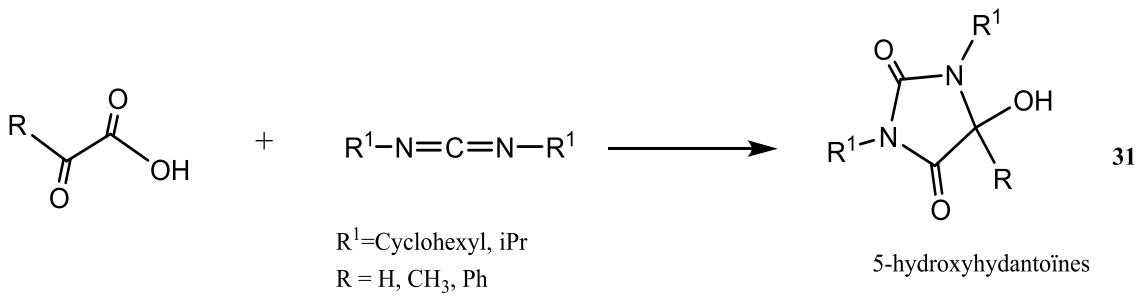


30a : R^1= H , R^2 = H , R^3=CH_3
30b R^1= H , R^2 = H , R^3=H
30c R^1= CH_3 , R^2 = CH_3 , R^3=CH_3

2 Méthodes de synthèse des dérivés d'imidazolidine-2,4-dione : hydantoïne

Dans la littérature, il existe différentes méthodes de synthèse, efficaces et très intéressantes pour accéder au système hétérocyclique comportant le noyau hydantoïne. Nous en avons donc choisi de présenter au cours de ce chapitre, d'une manière non exhaustive quelques stratégies.

Récemment, en 2016 Rosa Luisa et al. [41] ont préparé des dérivés de 5-hydroxyhydantoïne par la réaction d'α-céto-acides avec des carbodiimides. Cette réaction permet d'atteindre une variété de 5-hydroxyhydantoïnes dans des conditions douces. La lumière visible est utilisée pour accélérer la réaction, car elle assure le réarrangement d'une O-acyl urée selon le schéma réactionnel suivant.



R^1=Cyclohexyl, iPr
R = H, CH_3, Ph

5-hydroxyhydantoïnes

31

Schéma 1

Parmi les méthodes les plus fréquemment utilisées on trouve la réaction de Bucherer-Bergs [42], elle commence par la mise en réaction d'un aldéhyde ou d'une cétone avec l'utilisation de KCN, cette dernière pose énormément de problèmes sur la sécurité, ce qui nécessite l'usage d'un tube scellé pour la bonne conduite de la réaction à 80°C (schéma 2)

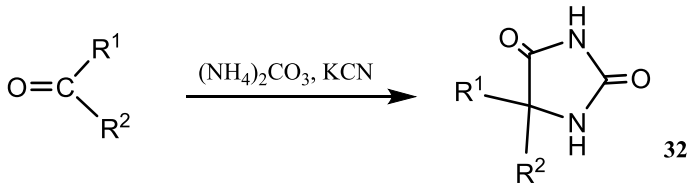


Schéma 2

Une autre méthode de synthèse d'hydantoïne comprend le traitement des amino-amides avec le triphosgène[43].

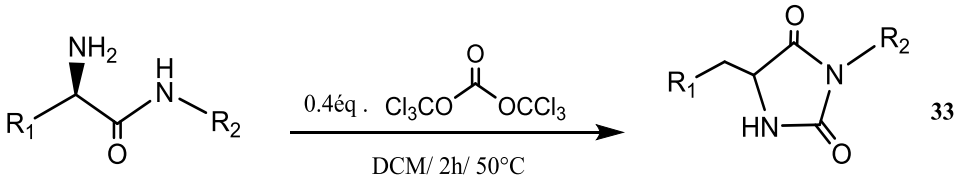


Schéma 3

En 2011, Graziano et al [44] ont proposé une méthode offrant une approche propre et verte pour synthétiser une série d'hydantoïnes (Schéma 4a) et de thio-hydantoïnes (Schéma 4b) à partir de l'urée (N-méthyl-urée / thio-urée), des aldéhydes simples (le glyoxal et ses dérivés) et l'hémipentoxyde de phosphore. L'avantage de l'utilisation de ce dernier par rapport aux autres conditions (par exemple H_3PO_4) est la rapidité de la réaction qui est effectuée à reflux en 10 min.

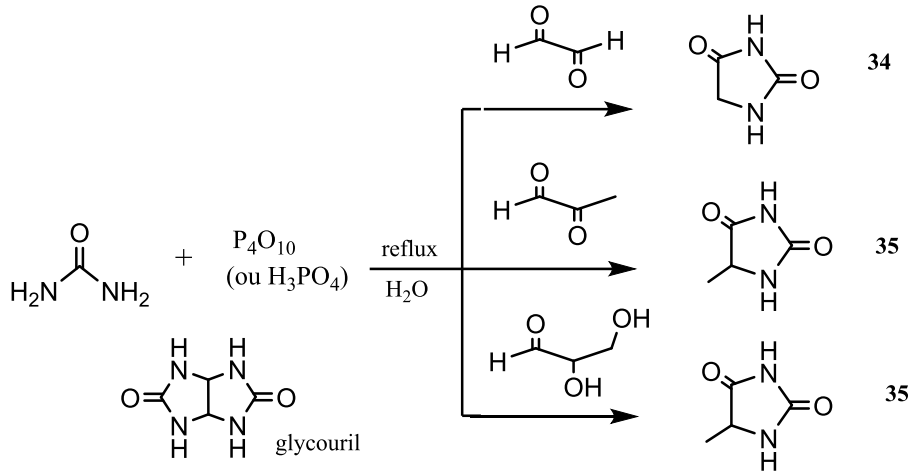


Schéma 4a

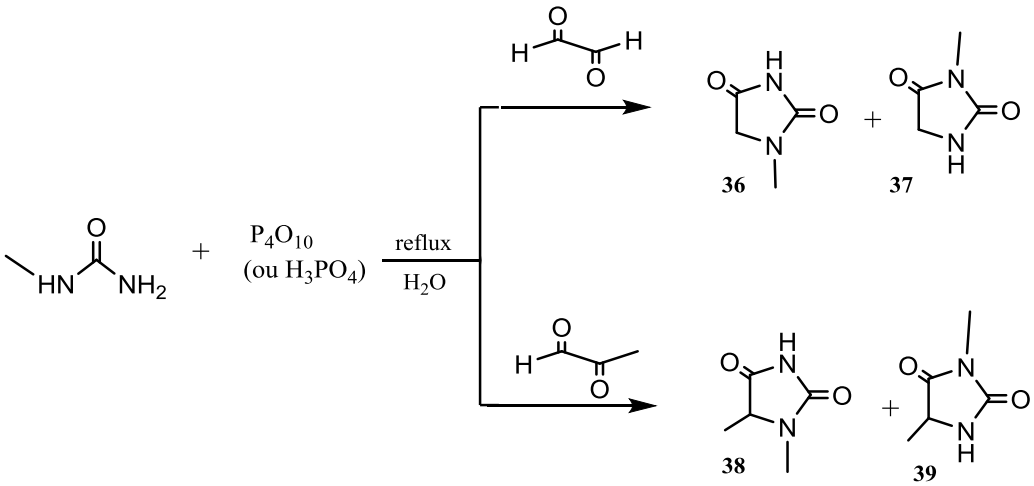


Schéma 4b

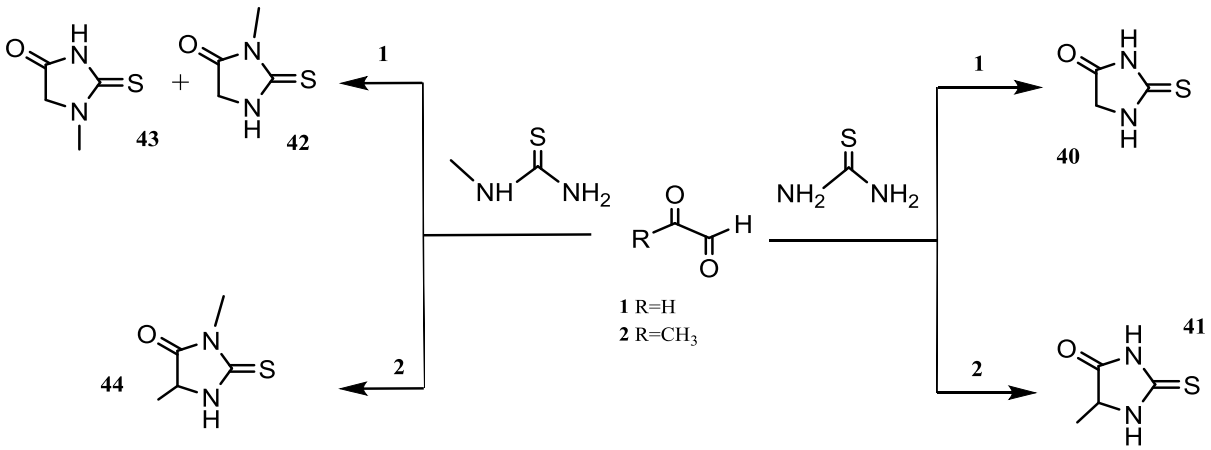


Schéma 4c

En 2015, Yu Chen et al [45] ont développé une méthode pratique pour convertir les dérivés d'acide thio-urée et d'urée en thio-hydantoïnes en hydantoïnes, c'est une synthèse

énantiosélective. La réaction se déroule dans le THF et en présence d'hydrure de sodium à une température entre -60 et -78 °C, pendant quelques heures avec de bons rendements (schéma 5). Les auteurs ont trouvé que la pureté des composés synthétisés dépendait fortement des conditions de la réaction (les bases utilisées, les solvants et la température).

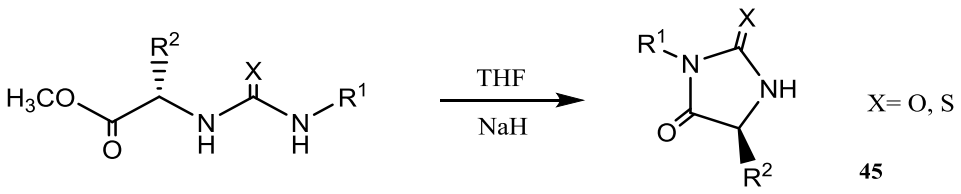


Schéma 5

En 2014, Michael et al [46] ont pu obtenir des hydantoïnes et des dihydrouraciles à partir d'uré-idoacétamides via la cyclisation thermique en utilisant des solvants glycoliques (schéma 6). La réaction est réalisée à haute température.

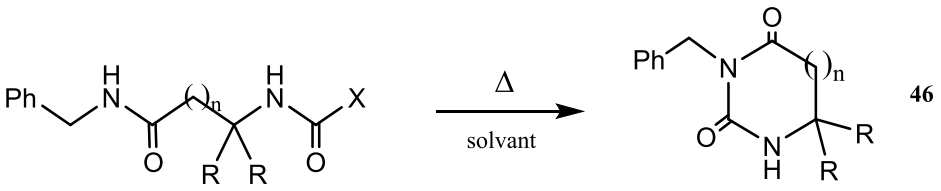


Schéma 6

En 2016, Bao-De et al [47] ont mis au point la synthèse des dérivés d'hydantoïnes chiraux substitués en positon 5 par réaction d'hydrogénation asymétrique des alcènes exo-cycliques pro-chiraux en présence d'un catalyseur tel que le Pd / BINAP.

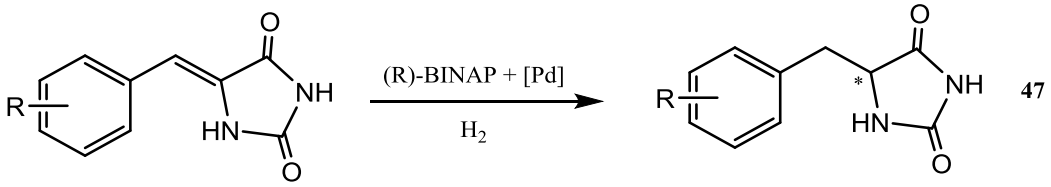


Schéma 7

En 2013, Javad Safari et Javadian [48] ont rapporté une méthode efficace avec des rendements élevés pour la préparation de dérivés d'hydantoïne 5,5-disubstitués en présence de nanoparticules magnétiques de Fe_3O_4. La réaction met en jeu le cyanure de potassium, des composés carbonylés (cétones et aldéhydes), et $(NH_4)_2CO_3$, et est réalisée sans solvant, dans des conditions de catalyse hétérogène (schéma 8).

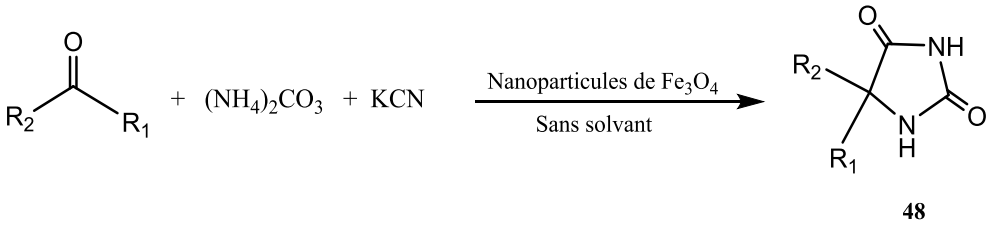


Schéma 8

En 2007, Colacino Evelina el al. [49] ont rapporté une autre stratégie de synthèse d'hydantoïnes en phase solide avec des rendements élevés et une grande pureté, en se basant sur l'irradiation avec les micro-ondes par un clivage cyclatif à catalyse basique (schéma 9). Une N-déprotection de l'acide aminé suivie d'une réaction de la résine avec l'isocyanate, génère l'urée correspondante **49,** et le traitement de cet intermédiaire avec une base conduit à une attaque nucléophile sur l'ester, ce qui conduit à la libération des dérivés d'hydantoïne **50**.

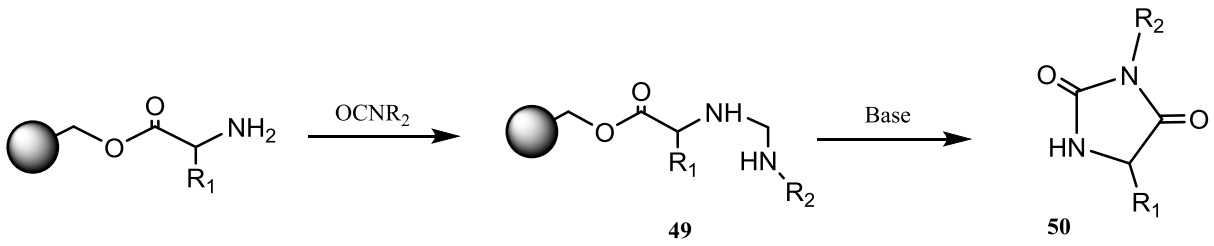


Schéma 9

L'action de l'isocyanate de potassium sur l'acide L-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique (Tic-OH) **51** dans l'eau suivie de la cyclisation dans un milieu acidifié par HCl à reflux a permis d'isoler le dérivé d'hydantoïne **52** avec un rendement excellent [50].

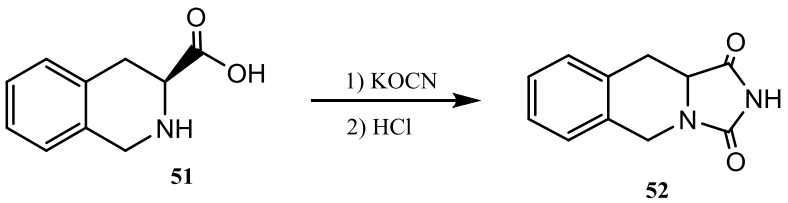


Schéma 10

3 Réactivité des dérivés d'imidazolidine-2,4-dione (hydantoïne)

Vue l'importance des imidazolidine-2,4-diones (hydantoïnes) en tant que précurseurs dans la synthèse des molécules qui peuvent agir sur différentes cibles thérapeutiques, plusieurs

travaux de recherche concernant l'élaboration de nouveaux hétérocycles à partir des dérivés imidazolidiniques ont été effectués.

Parmi eux, on trouve la réaction de Witting qui s'appuie sur la condensation du formaldéhyde avec un dérivé phosphoreux de l'hydantoïne **53** (schéma 11), obtenu par bromation de l'hydantoïne dans du dioxane à reflux en présence de Tri-éthyl phosphite $P(OEt)_3$ pour générer des dérivés (Z/E) 5-ylidenehydantoins **54** [51-52].

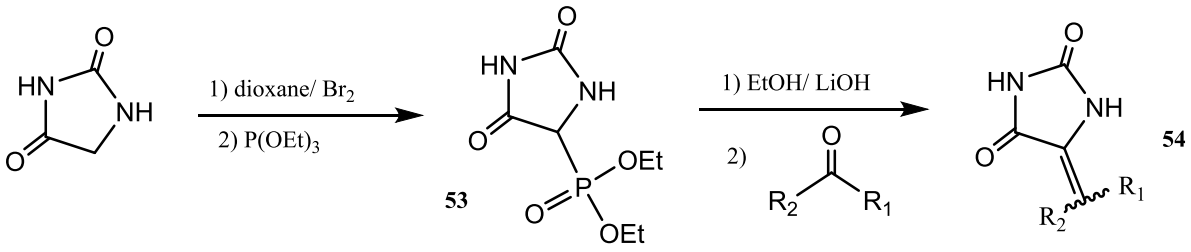


Schéma 11

En 2011, M. Fraile et al. [53] ont étudié l'action du méthoxyde de sodium sur l'hydantoïne dans le méthanol, qui a conduit à la protection du groupe NH le plus acide en position 3. Ensuite, la réaction en utilisant un agent alkylant tel que le bromure de benzyle, conduit à la formation du composé 3-benzyl-hydantoïne **55** avec un rendement de 70% (schéma 12). Le traitement de ce dernier avec NaH dans le dioxane en présence d'un excès de bromure de benzyle implique la formation de l'hydantoïne **56** di-alkylé en position N1 et N3.

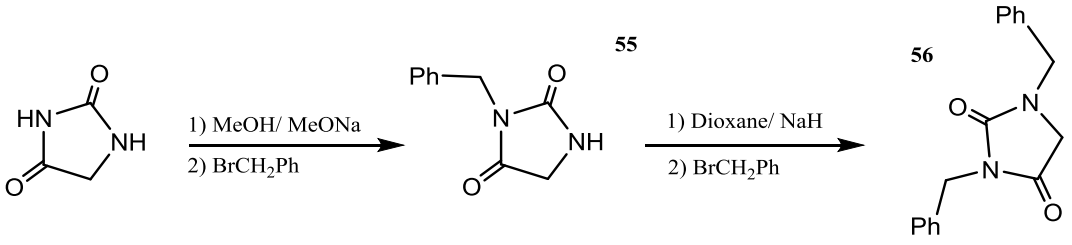


Schéma 12

Le même groupe de recherche a mis au point la synthèse du composé **57** par condensation du 1,3-dibenzyl-5-méthylènehydantoïne **56** avec le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène dans le toluène à reflux en utilisant ZnI_2.

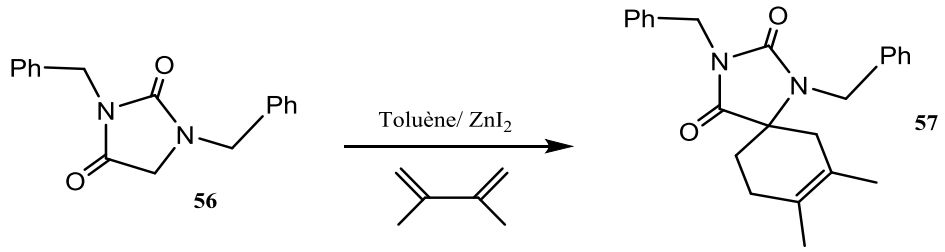


Schéma 13

Certaines hydantoïnes **58** substituées en position N3, conduisent aux composés N-bi-cycliques **59**, qui sont des analogues du lévamisole. Le processus de cyclisation intramoléculaire est contrôlé par la stabilité thermodynamique des deux produits bi-cycliques résultant de la N/O-alkylation [54]. Dans le même contexte, la réaction avec le l-bromo-2-chloroéthane a permis d'isoler les deux isomères **60** et **61** de l'imidazo(2, l-b)thiazole [55-56].

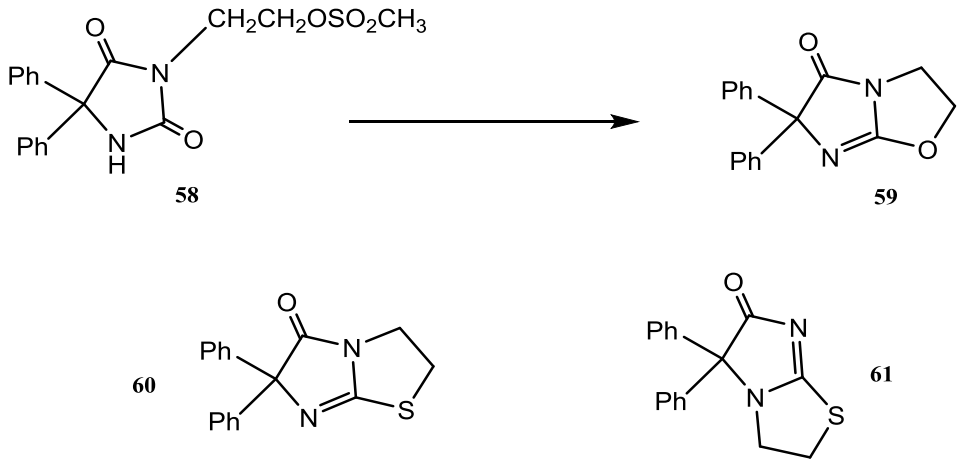


Schéma 14

La réaction de Mannich conduit à des dérivés de la N-3-aminométhylhydantoïne **62**, ces derniers peuvent être utilisés en tant que précurseurs de synthèse pour une série de médicaments contenant le groupe primaire d'amino-aromatique, afin de prévenir l'inactivation métabolique par N-acétylation [57] (schéma 15).

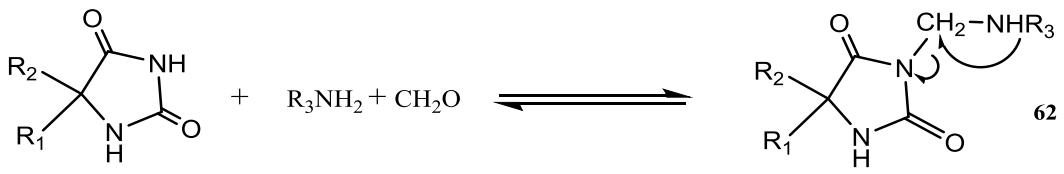


Schéma 15

La réaction des sulfures de méthyle alkylés vis-à-vis des chloro-hydantoïnes conduit à des sels N-sulfonés **63**, qui subissent un réarrangement de Stevens sous l'action des amines tertiaires afin de former les imidates instables **64**, qui s'isomérisent en **65** par chauffage [58-59].

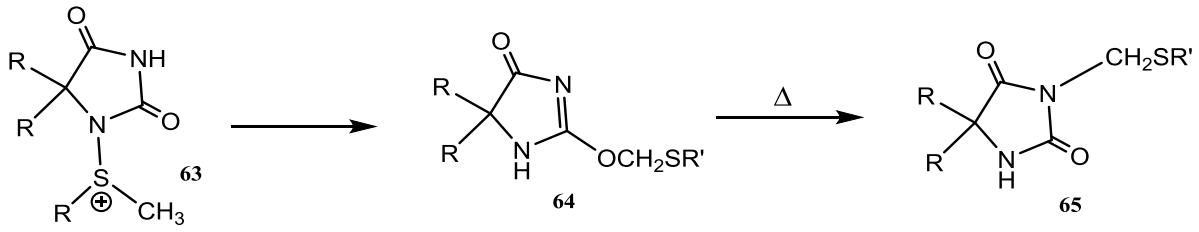


Schéma 16

Les hydantoïnes réagissent avec l'hydrazine et les amines pour donner les hydrazides et les amides d'acide thio-urées, la formation des dérivés de la 3-aminohydantoïne implique dans certains cas l'ouverture et la fermeture du cycle de l'anneau d'hydantoïne [60-61], c'est l'exemple de la méthyl-mercapto-hydantoïne **66** pour aboutir au glycocyamidine **67** [62].

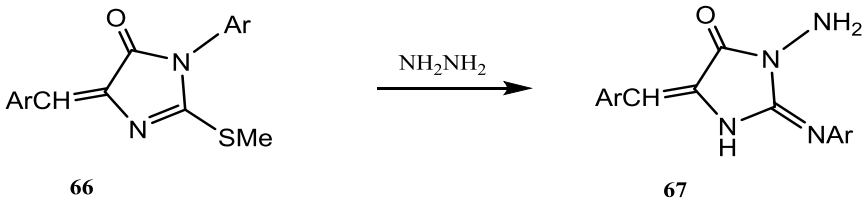


Schéma 17

Conclusion :

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à un hétérocycle à cinq chaînons non aromatiques, c'est celui du motif 2,4-imidazolidinone l'une des formes oxydées de l'imidazolidine avec un noyau d'urée cyclique, connue aussi sous le nom du glyco-urée (hydantoïne), qui comporte deux fonctions lactame.

Nous avons abordé l'intérêt pharmacologique des dérivés hétérocycliques possédant le motif imidazolidine-2,4-dione (hydantoïne), En plus d'être impliqués dans des molécules démontrant des propriétés biologiques, on retrouve largement des dérivés d'imidazolidine-

2,4-dione dans le domaine médicale, ensuite nous avons présenté un aperçu sur la réactivité d'hétérocycles dérivés d'imidazolidine-2,4-dione et leurs différentes méthodes de synthèse. En plus de constituer des cibles pharmacologiques de choix, ces dérivés imidazolidiniques sont des intermédiaires clés, très versatiles lors de la synthèse organique.

Chapitre II

Synthèse et réactivité de nouveaux dérivés d'imidazolidine-2,4-dione (hydantoïne) par N- alkylation / cyclo-addition 1,3-dipolaire.

Introduction

Vue la grande importance des dérivés d'imidazolidine-2,4-dione (hydantoïne) dans la chimie pharmaceutique pour plusieurs raisons, la littérature rapporte une grande diversité de méthodes pour leur synthèse. Les hydantoïnes 5-substituées sont présents dans une large gamme de produits pharmaceutiques, d'origine naturelle ou synthétique. Ils sont préparés à partir d'acide glyoxylique, du phénol et de l'urée par condensation directe.

Dans ce chapitre, nous allons rapporter une nouvelle approche synthétique pour la préparation de nouveaux dérivés d'hydantoïne par des réactions de N-alkylation en utilisant le 5,5-diphénylhydantoïne qui présente un intérêt pharmaceutique potentiel en tant qu'intermédiaire de synthèse.

1 Synthèse de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione

La littérature décrit plusieurs recherches concernant les réactions de cyclisation pouvant aboutir aux 5,5-diphénylhydantoïnes. On peut citer à titre d'exemple la synthèse de Bucherer-Bergs. C'est une méthode générale pour la transformation des composés carbonylés, en utilisant le carbonate d'ammonium et le cyanure de potassium. Les dérivés carbonylés tels que les semicarbazones, les oximes, les thiosemicarbazones, les phénylhydrazones, les azométhines, les azies, et les imidazolidines sont également facilement convertis en hydantoïnes [63] (schéma 18).

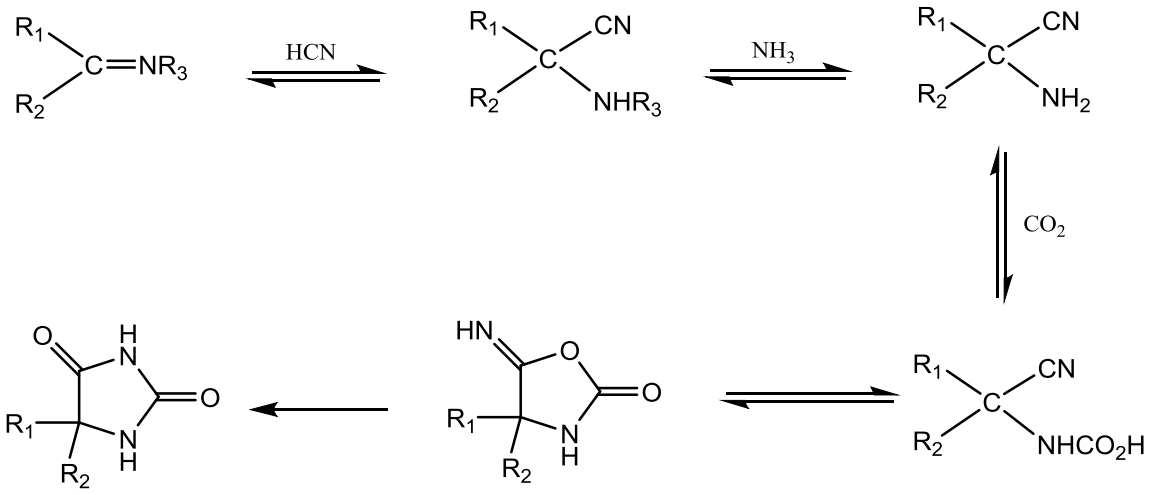


Schéma 18

De notre part, nous avons synthétisé la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione **70** par condensation du 1,2-diphényléthanedione **68** avec de l'urée **69** dans l'éthanol à 78 °C pendant 3h et l'utilisation de KOH comme catalyseur selon le schéma réactionnel suivant [64] (Schéma 19). Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol à 95 % en volume.

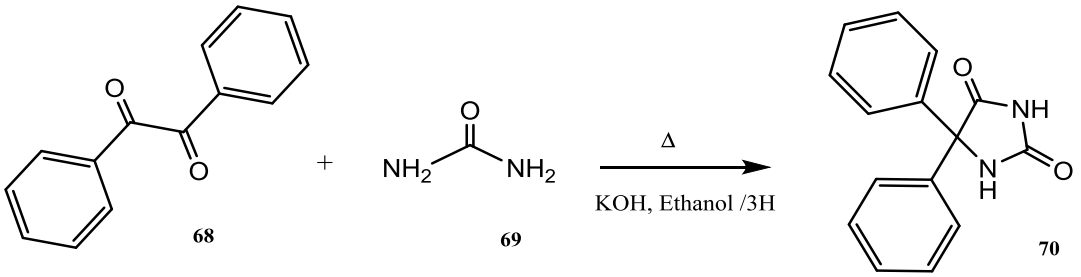


Schéma 19

- **Caractérisation spectrale du composé 70 :**

Sur le spectre RMN^{1}H du composé **70** (Figure 6), on peut noter l'existence d'un multiplet entre 7,34 et 7,45 ppm correspondant aux dix protons aromatiques. Ainsi que deux singlets déblindés jusqu'à 9.33 et 11.13 ppm correspondants aux deux protons portés par les deux atomes d'azote de la fonction amide (-NH-C=O).

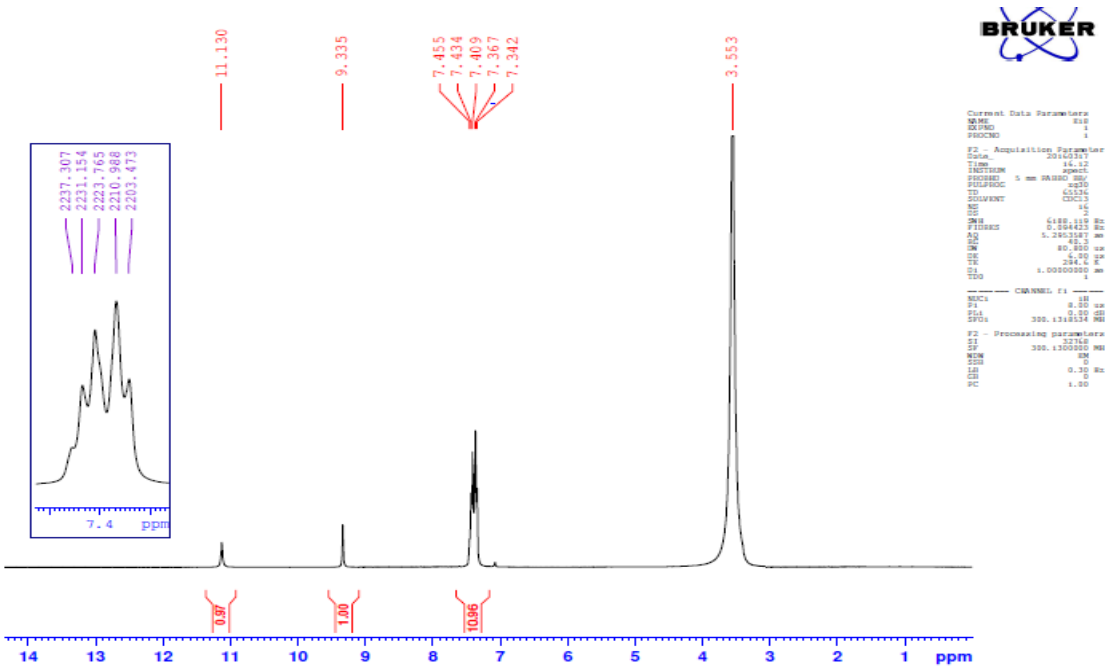


Figure 6 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **70***

Le spectre RMN ^{13}C du composé **70** (Figure 7) révèle les signaux suivants :

- Un signal à 70.74 ppm caractérise le carbone quaternaire en position 5 du cycle hydantoïne.
- Des signaux à 127.01, 128.59, et 129.03 ppm correspondant aux dix carbones aromatiques –CH.
- Deux signaux l'un à 140.27 ppm et l'autre à 156.49 ppm reflétant les deux carbones quaternaires des cycles aromatiques.
- Deux signaux, le premier à 162.81 et le deuxième à 175.33 ppm correspondent aux deux groupements carbonyle (C=O) du cycle hydantoïne.

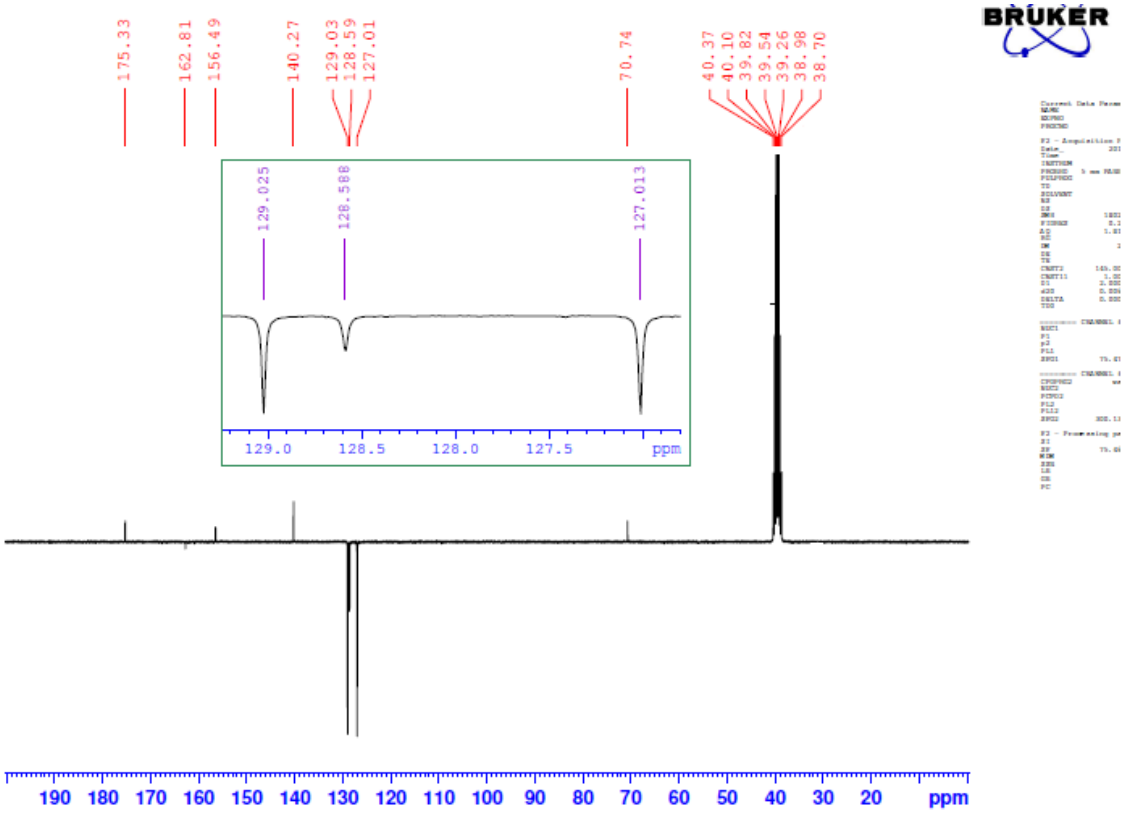


Figure 7** : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé **70.

Notre objectif est de poursuivre l'étude autour de ce motif : 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione, afin d'évaluer l'importance des deux azotes en position N1 et N3 du noyau imidazolidinique pour leurs affinités vis-à-vis des différents halogénures d'alkyle choisis pour aboutir à des dérivés de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione mono et di-alkylés.

2 Synthèse des dérivés de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione mono et di substitués.

2.1 Action des chaînes carbonées mono-halogénées sur le composé 70

Nous nous sommes exclusivement intéressés à la réaction de N-alkylation avec des halogénures d'alkyle, en utilisant la catalyse par transfert de phase (CTP). C'est une technique très largement connue et parmi les plus fondamentales et importantes réactions en chimie organique de synthèse, pour créer une bibliothèque, aussi grande que possible des dérivés d'hydantoïne présentant un intérêt chimique et pharmaceutique potentiel.

De nombreuses chercheures ont tenté de déterminer la réactivité de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione, dont une série composés basés sur une unité imidazolidine-2,4-dione a été développée ces dernières années avec succès par l'équipe de Ramli [65-66-67-68] en 2017, en tant qu'analogues de phénytoïne, la présence de deux atomes d'azote protonables en position 1 et 3 ouvre la voie à la fonctionnalisation du cycle imidazolidine-2,4-dione et donc à l'introduction d'une diversité moléculaire.

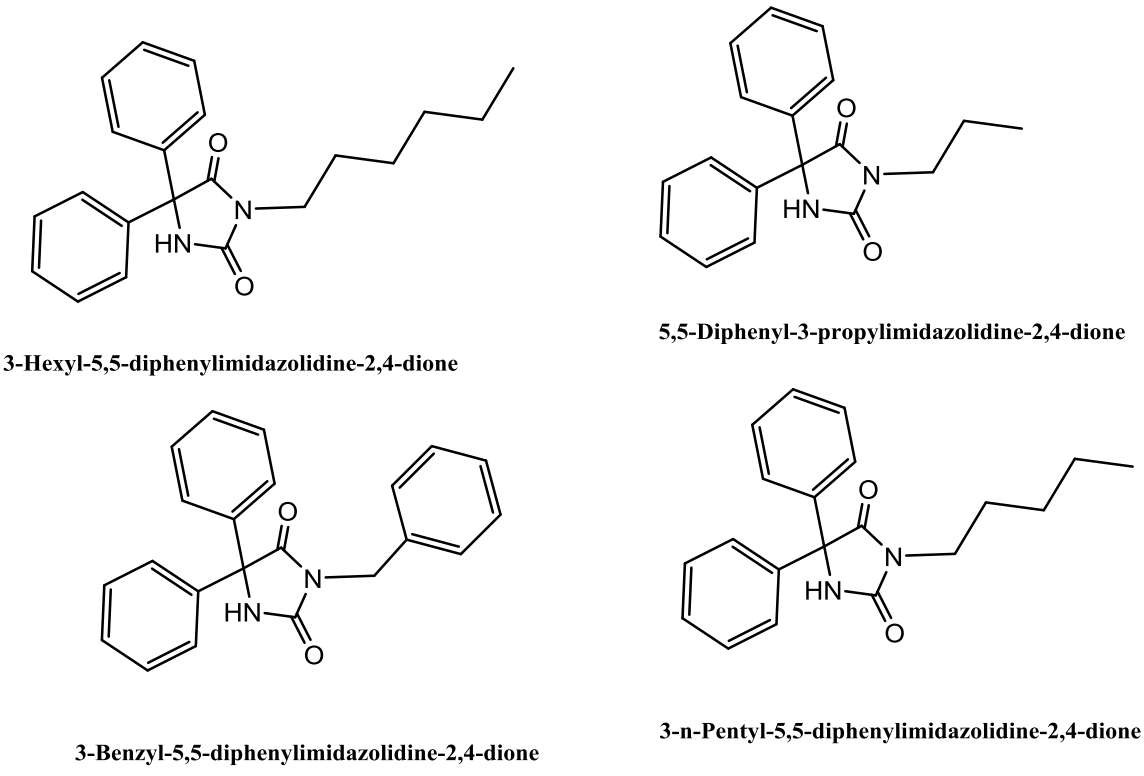


Figure 8 : *Analogues de la phénytoïne*

Dans cette alternative de synthèse nous avons fait réagir le composé **70** avec une série de chaînes carbonées mono-halogénées dans des conditions de **la catalyse par transfert de phase liquide-solide**, en utilisant un solvant tel que le diméthylformamide, et le bicarbonate de potassium comme base forte ainsi que deux équivalents du bromure de tétra-n-butylammonium (BTBA).

En présence d'un/deux équivalent(s) des dérivés halogénés, plusieurs dérivés de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione N-substitués ont été synthétisés par N-alkylation.

2.1.1 Les dérives de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione mono-alkylés

Pour la prédiction de la nature de l'azote alkylé, nous avons réalisé une étude théorique par modélisation moléculaire à l'aide du programme Gaussian 09 en adoptant la méthode DFT/B3LYP/6-31G(d,p) [69-70]. Les résultats de calculs théoriques et la comparaison des énergies des régioisomères possibles montrent que les produits monosubstitués en position N3 sont plus stables que ceux alkylés en position N1 avec un écart énergétique respectivement de 1,1 et 0,3 eV.

2.1.1.1 Réactivité avec le bromure d'allyle

Dans des conditions de la catalyse par transfert de phase (CTP), l'action d'un seul équivalent de bromure d'allyle sur 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione dans le DMF à température ambiante pendant 2h a permis d'accéder au composé mono-alkylé **71** en position N3 avec un rendement de 81% (Schéma 20) :

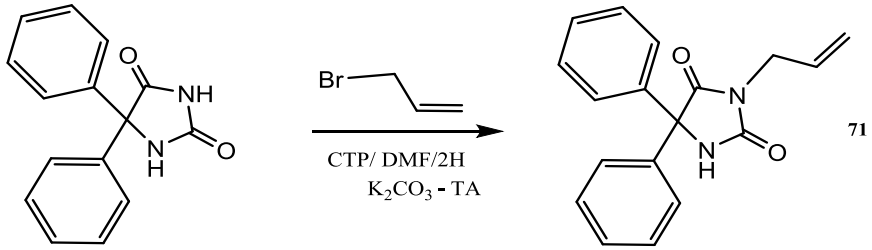


Schéma 20

Caractérisation spectrale par RMN du composé 71

Sur le spectre RMN^{1}H, on observe un signal sous forme d'un doublet à 4.05 ppm correspond aux deux protons $=CH_2$ vinyliques, un doublet dédoublé à 4.95 ppm caractéristique du groupement méthylène, et un massif entre 5,73 et 5.88 ppm correspondant au proton allylique –CH=. Le spectre RMN ^{1}H révèle aussi un signal des dix protons

aromatiques à 7.38 ppm sous forme d'un multiplet et la présence aussi d'un singulet relatif au proton lié à l'azote situé en position 1 non alkylé à 9.70 ppm.

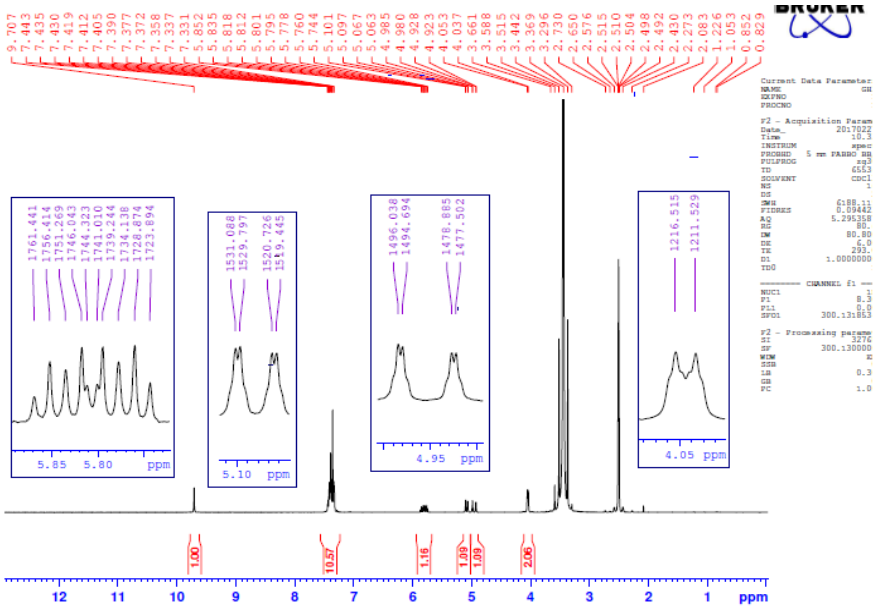


Figure 9 : *Spectre RMN^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **71***

Le spectre RMN ^{13}C du composé **71** mono-alkylé par l'allyle (Figure 10), révèle un signal du carbone allylique C–H à 132.45 ppm, un signal correspond au carbone méthylénique à 116.69 ppm et deux signaux caractéristiques du groupement carbonyle à 144.05 et 155.42 ppm.

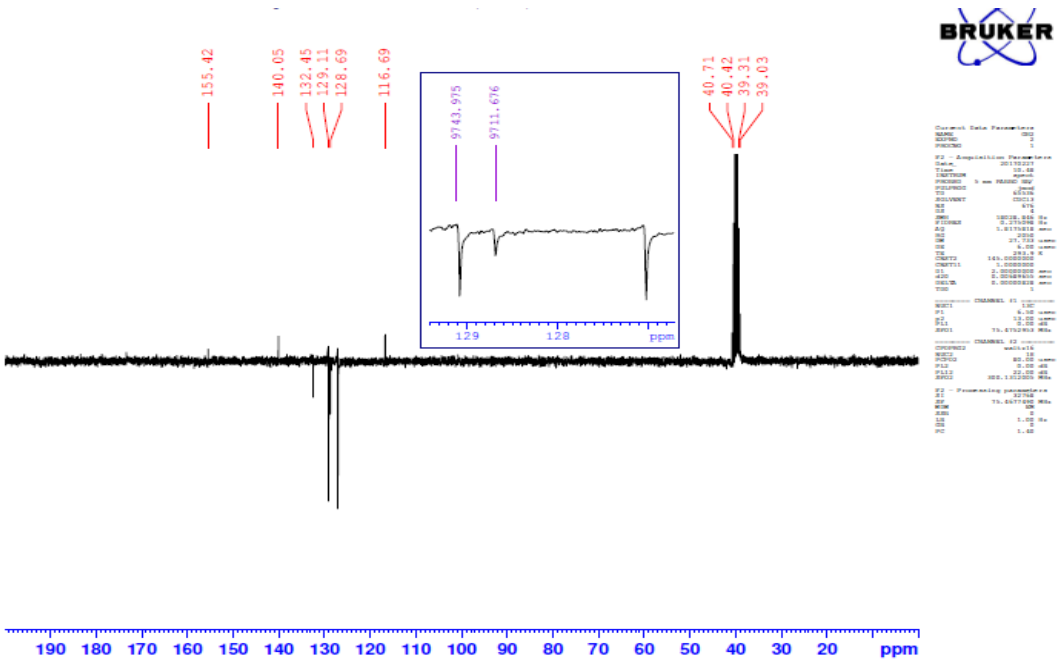


Figure 10 *: Spectre RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé **71.***

2.1.1.2 Réactivité avec le bromure de propargyle

Afin d'accéder au composé **72**, nous avons mis en réaction le bromure de propargyle avec le 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione dans le DMF pendant 2 heures. L'alkylation d'azote en position 3 a été effectuée dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, le produit **72** isolé a été caractérisé par RMN^{1}H et RMN^{13}C, la réaction est suivie par CCM (SiO_2/ Acétate d'éthyle/ Hexane).

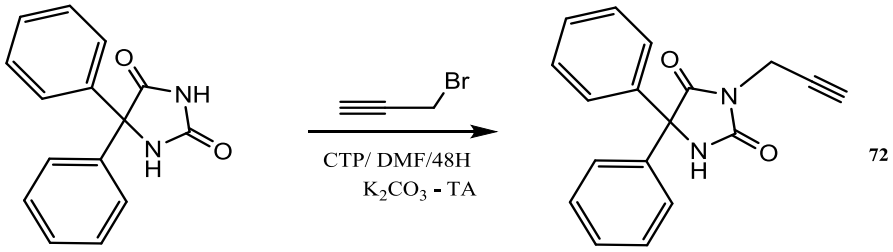


Schéma 21

Caractérisation spectrale du composé 72

L'analyse du composé **72** par la RMN du proton montre l'existence d'un signal 3.22 ppm sous forme de triplet attribuable au proton ≡C–H du fragment propargylique, et un signal à 4.25 ppm sous forme d'un doublet caractéristique des protons méthyléniques.

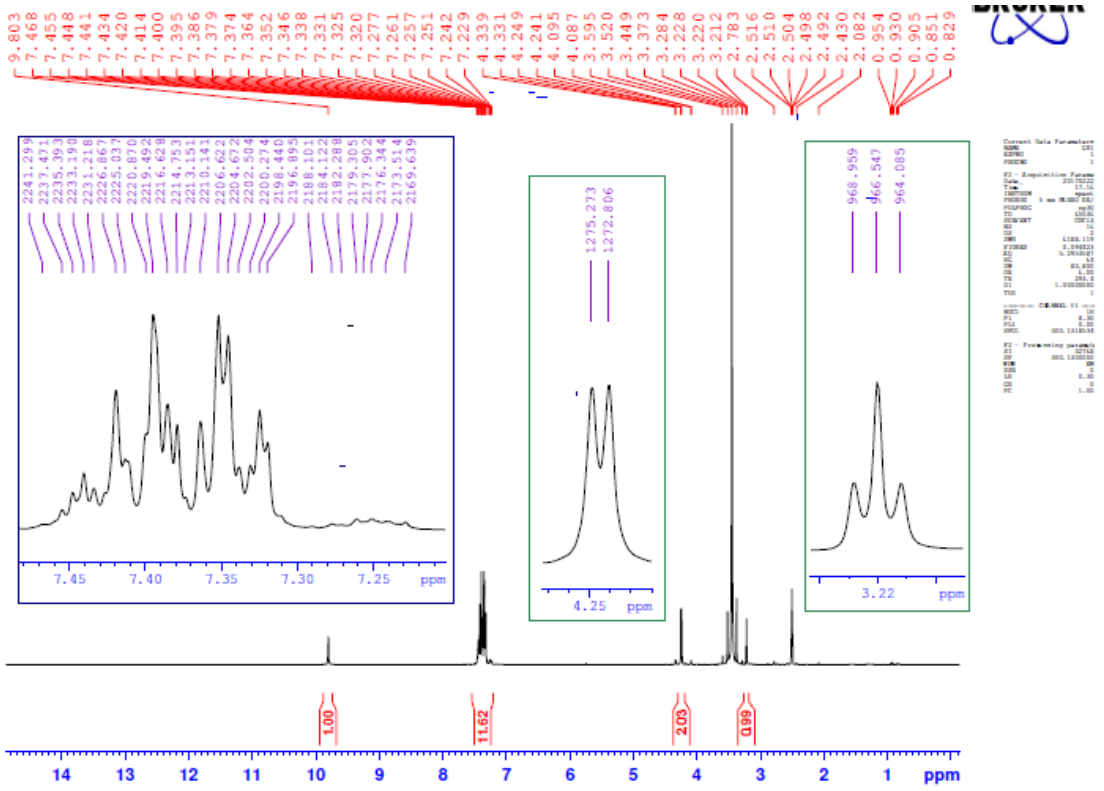


Figure 11 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***72***

L'analyse du spectre RMN^{13}C du composé **72** montre un signal à 28.66 ppm correspondant au carbone du groupement CH_2 et deux signaux relatifs aux carbones de l'alcyne ≡CH et –C≡ résonnant respectivement à 69.74 et 78.49 ppm.

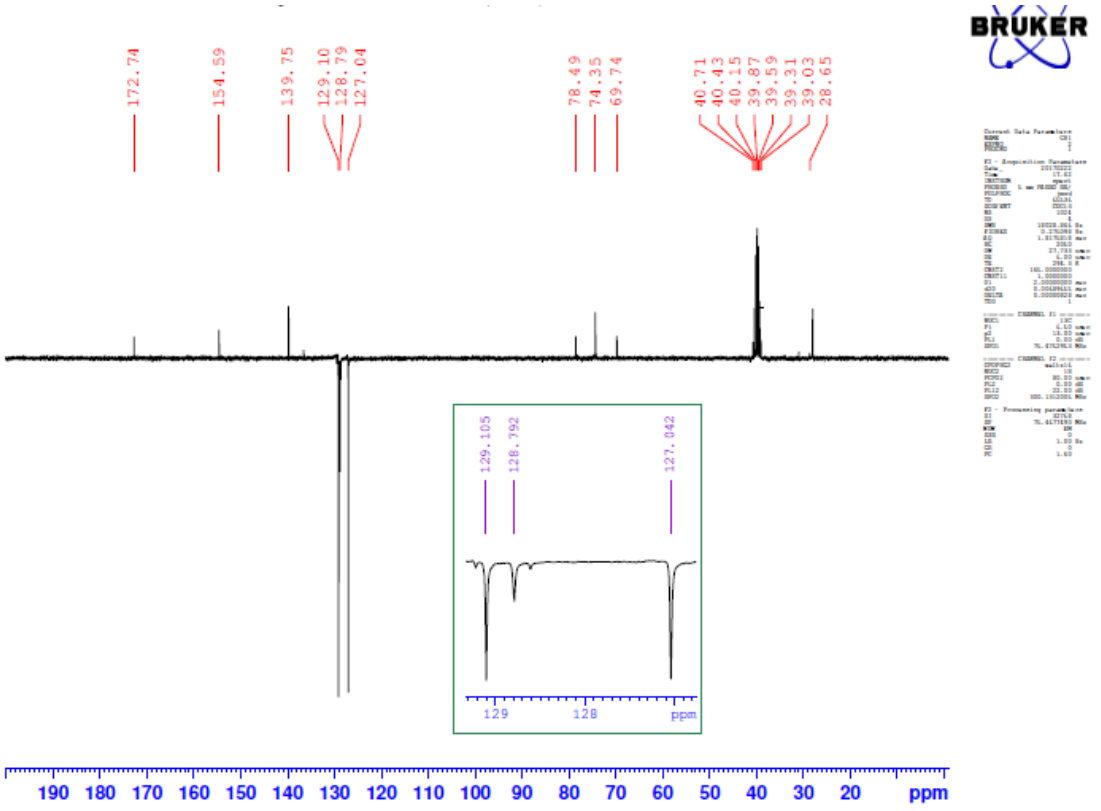


Figure 12 *: Spectre RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***72.***

2.1.1.3 Réactivité avec le chloroformiate d'éthyle

Dans le but d'évaluer l'importance des imidazolidine-2,4-diones, nous avons envisagé la synthèse d'un autre dérivé de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione qui porte la fonction carbamate (R-HN-(C=O)O-R'), cette fois en ajoutant un troisième carbonyle sur la chaîne latérale attachée à l'azote N3. Nous n'avons pu isoler le composé **73** avec un rendement de 84% qu'après plusieurs tentatives de purification.

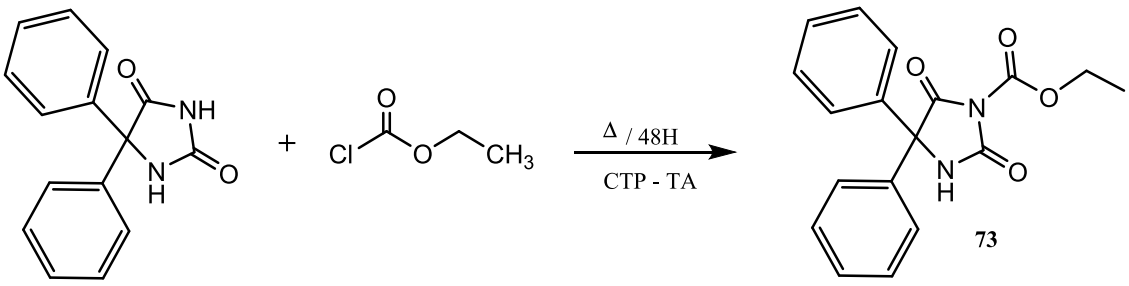


Schéma 22

La caractérisation spectrale par RMN du composé 73

En RMN ^{1}H (figure 13), on observe un signal caractéristique du groupement CH_3 à 0.85 ppm sous forme d'un triplet, et un autre sous forme de quadruplet à 3.45 ppm relatif au proton de CH_2.

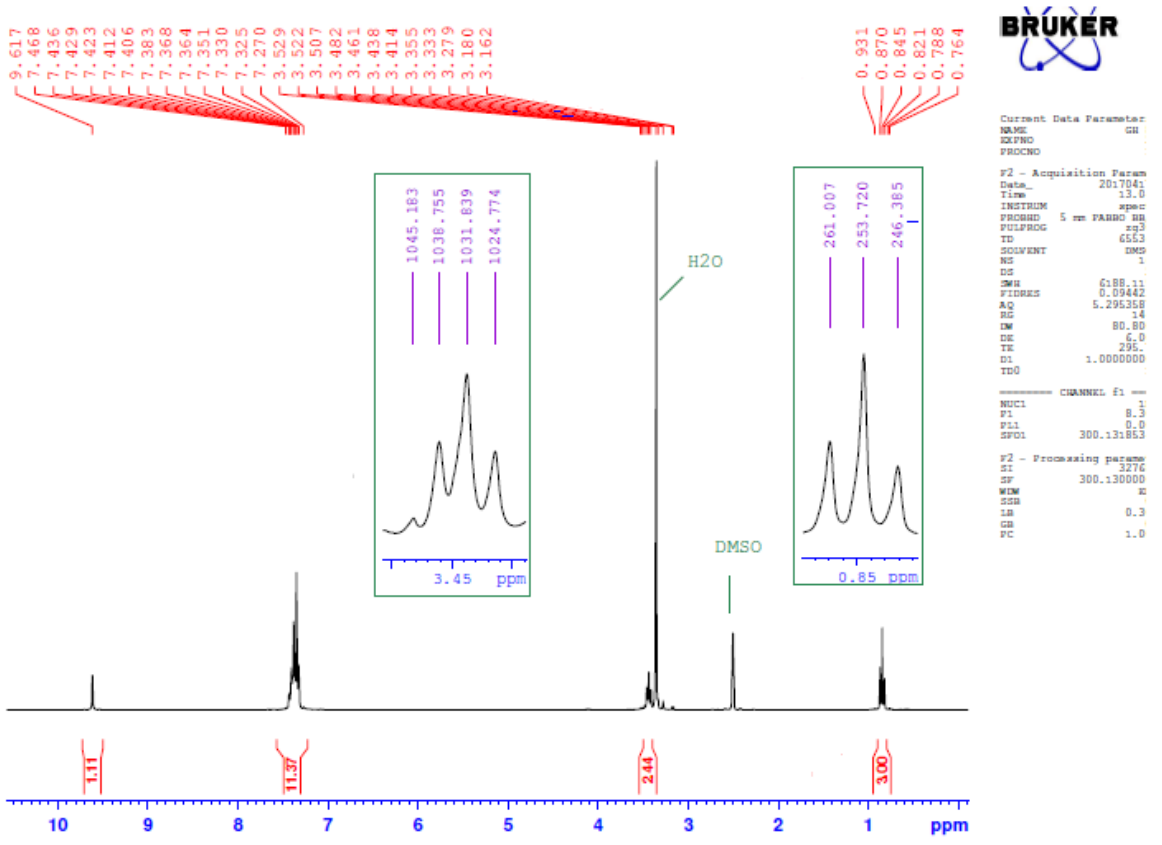


Figure 13 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***73***

L'analyse du spectre RMN^{13}C correspondant au composé **73**, met en évidence un signal à 13.86 ppm correspond au carbone du groupement CH_3, un signal à 69.45 ppm attribuable au carbone du fragment méthylénique CH_2.

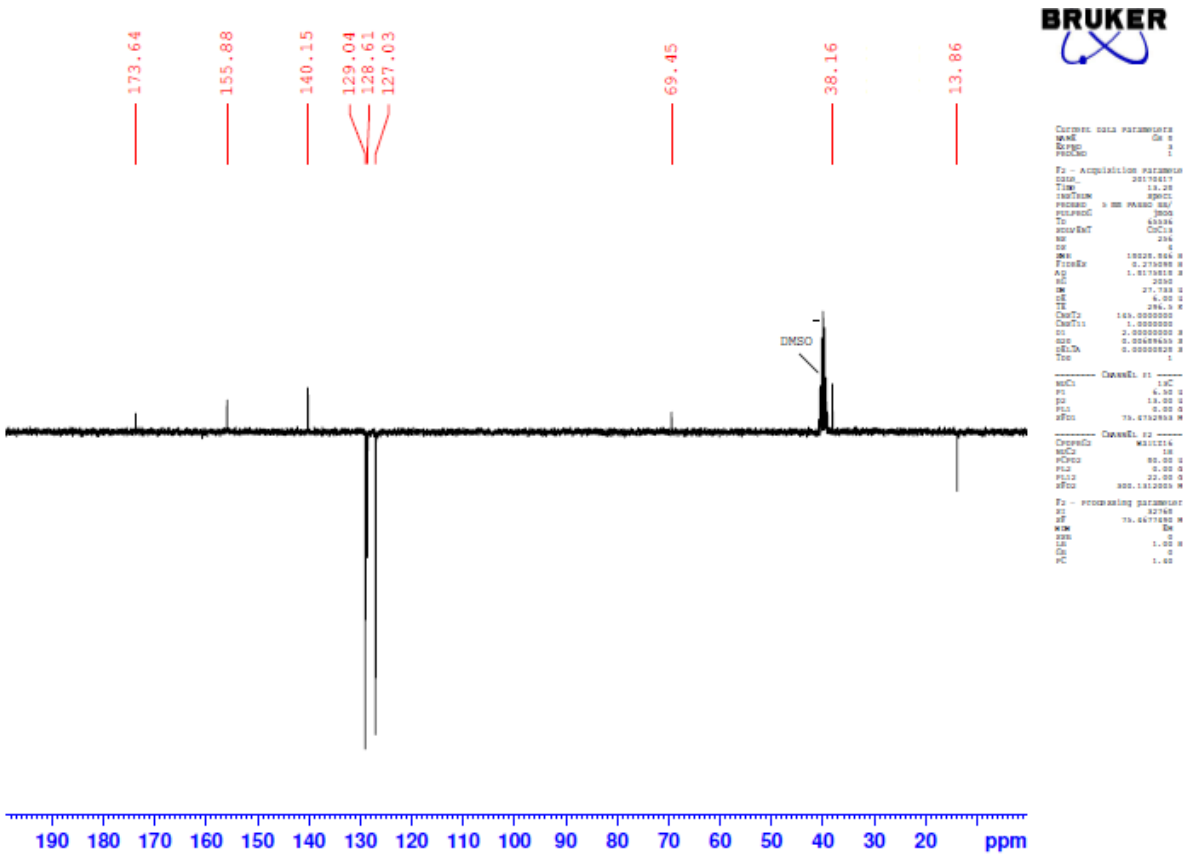


Figure 14** : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé **73

2.1.1.4 Réactivité avec le bis-(2-chloroéthyl)-amine

Pour réaliser la synthèse d'un dérivé d'hydantoïne renfermant le noyau oxazolidinique, nous avons suivi la même voie de synthèse que précédemment en utilisant le bis-(2-chloroéthyl)-amine comme précurseur. Cette réaction n'évolue pas d'une manière satisfaisante à température ambiante, c'est pourquoi nous avons préféré augmenter la température du milieu réactionnel à 80°C. Nous isolons ainsi le dérivé désiré **74** après purification avec un rendement de 78%.

Le bis-(2-chloroéthyl)-amine réagit d'abord avec le composé **70** pour former l'hydantoïne monosubstituée, celle-ci est ensuite, attaquée par le carbonate de potassium, qui va subir simultanément une cyclisation intramoléculaire pour la formation du composé oxazolidinique **74**.

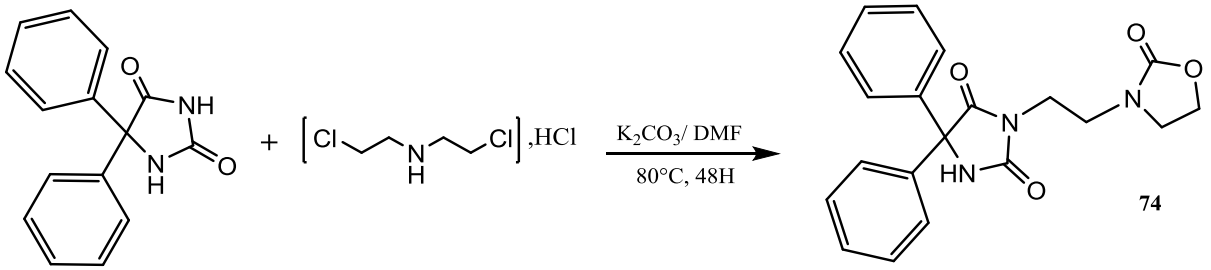


Schéma 23

Caractérisation spectrale par RMN du composé 74

Le spectre RMN^{1}H ci-dessous relatif au composé **74**, met en évidence l'existence d'un signal sous forme d'un massif entre 3.35 ppm et 3.44 ppm, correspondant au groupement méthylénique (CH_2=N), un signal caractéristique des deux protons (CH_2–N_{oxazol}) entre 3.49 et 3.78 ppm, ainsi qu'un triplet à 4.05 ppm relatif aux deux protons (CH_2–O_{oxazol}).

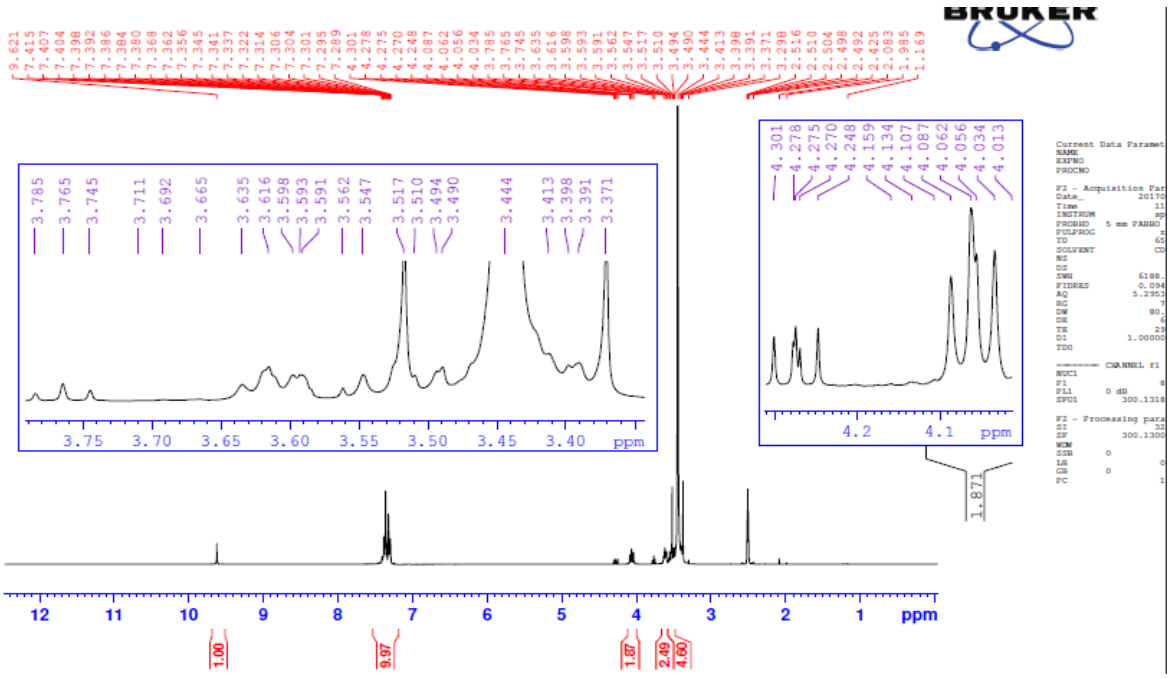


Figure 15 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***74***

Le spectre RMN du carbone 13 (figure ci-dessous), montre l'existence des quatre signaux caractéristiques des groupements méthyléniques CH_2 à 69.79, 62.31, 62.18, 45.78 ppm, ainsi que l'apparition d'un nouveau signal relatif au groupement carbonyle du noyau oxazolidinique à 158.42 ppm.

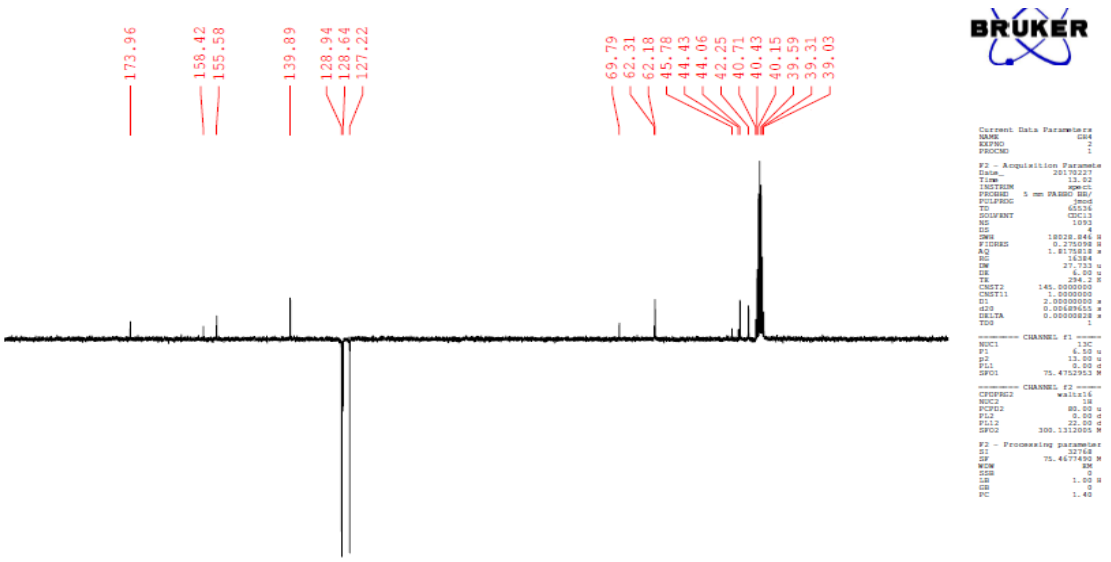


Figure 16 *: Spectre RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***74.***

2.1.2 Les dérives de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione di-alkylés

2.1.2.1 Réactivité avec l'iodure de méthyle

À la vue de ces résultats, nous avons choisi de tester l'action de deux équivalents des chaines carbonées mono-halogénées sur le composé **70** pour assurer l'alkylation des deux azotes en position N1 et N3 de l'hydantoïne, le composé **75** suivant (schéma 24) a été préparé selon la même méthode (CTP) avec un rendement de 88 % par une réaction d'alkylation grâce à l'iodure de méthyle.

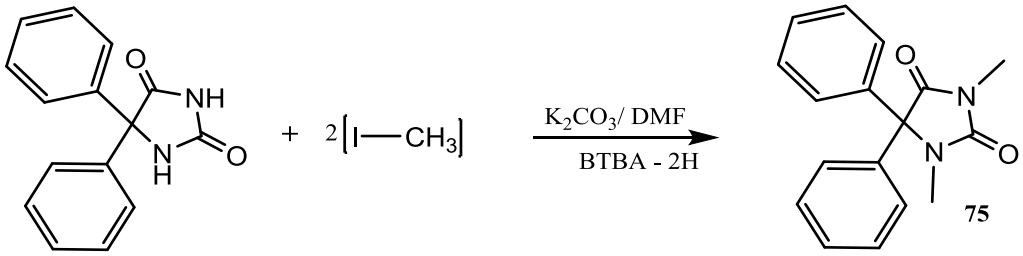


Schéma 24

Caractérisation spectrale par RMN du composé 75

Sur le spectre RMN^{1}H (Figure 17), on remarque clairement l'existence de deux signaux intenses à 2.75 et 2.99 ppm sous forme des singulets, caractéristiques des protons du

groupement CH_3, et un multiplet significatif entre 7.18 et 7.70 ppm correspondant aux protons aromatiques.

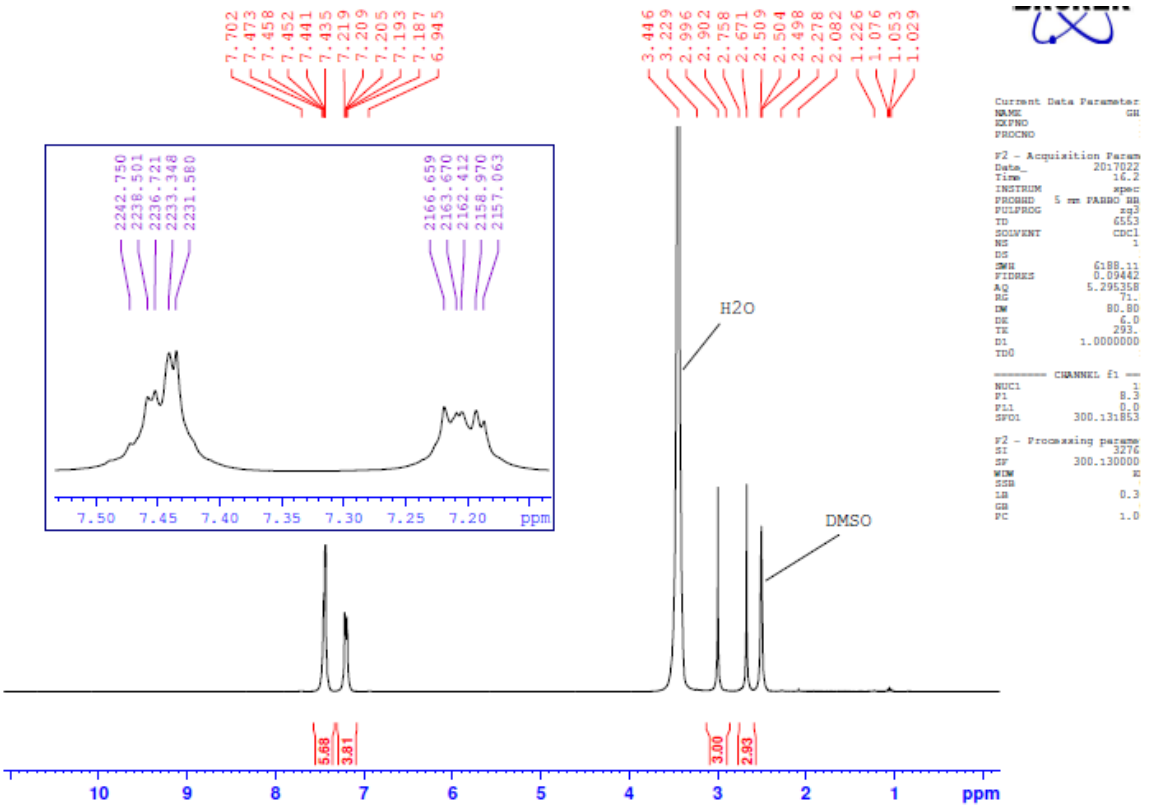


Figure 17 : *Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***75***

Le spectre RMN^{13}C (Figure 18), montre essentiellement deux pics l'un à 25.57 ppm et l'autre à 26.93 ppm signifiants l'existence de deux groupements CH_3, ainsi que l'existence de deux signaux qui résonnent respectivement à 128.47 et 129.24 ppm correspondant aux protons aromatiques, un signal à 136.74 ppm relatif aux carbones quaternaires des deux cycles aromatiques et les signaux caractéristiques du groupement carbonyle (C=O) à 155.93 et 173.61 ppm.

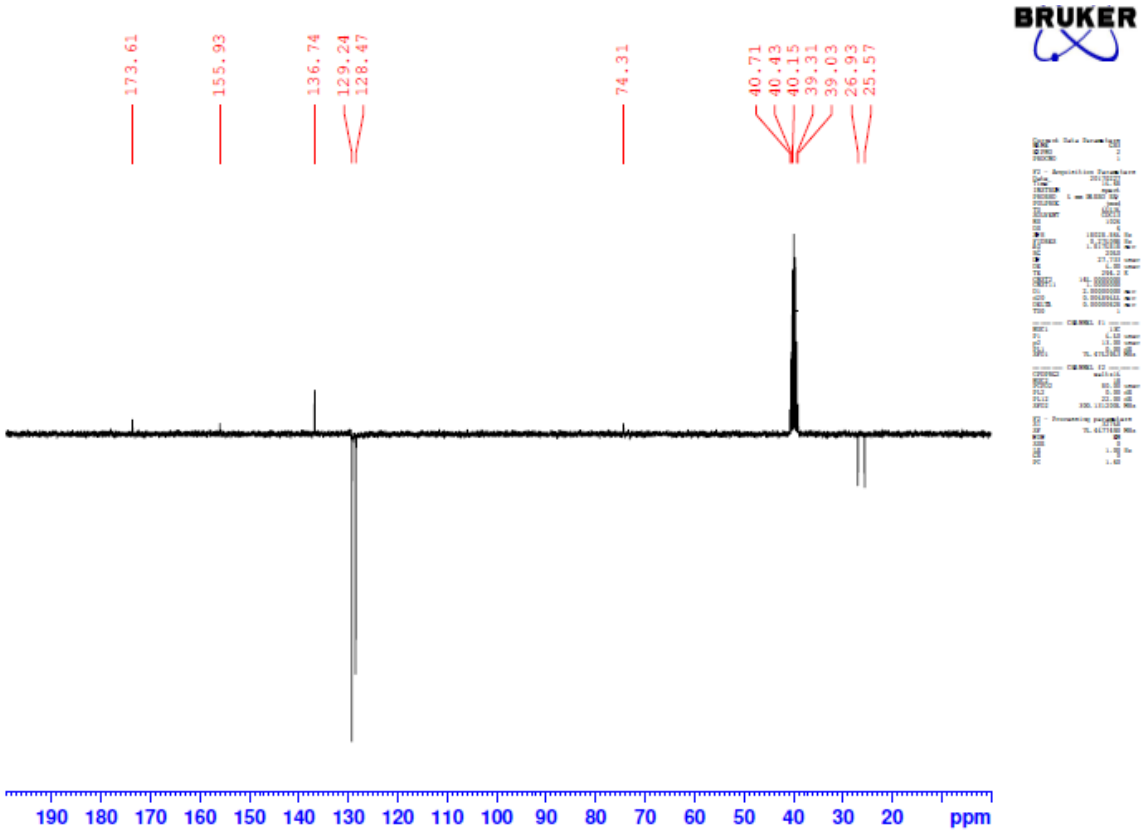


Figure 18 *: Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***75.***

2.1.2.2 Réactivité avec le chlorure de benzyle

Nous avons envisagé de préparer comme précédemment, un dérivé du 5,5-diphénylhydantoïne en introduisant un motif benzylique en position N1 et N3, pour cela nous avons choisi d'étudier l'action du chlorure de benzyle sur la 5,5-diphénylhydantoïne. Celui-ci a été additionné au composé **70** dans le N, N-diméthylformamide sous les conditions de la catalyse par transfert de phase précédemment décrite. Nous avons réussi à obtenir le composé **75** désiré avec un bon rendement de 85%.

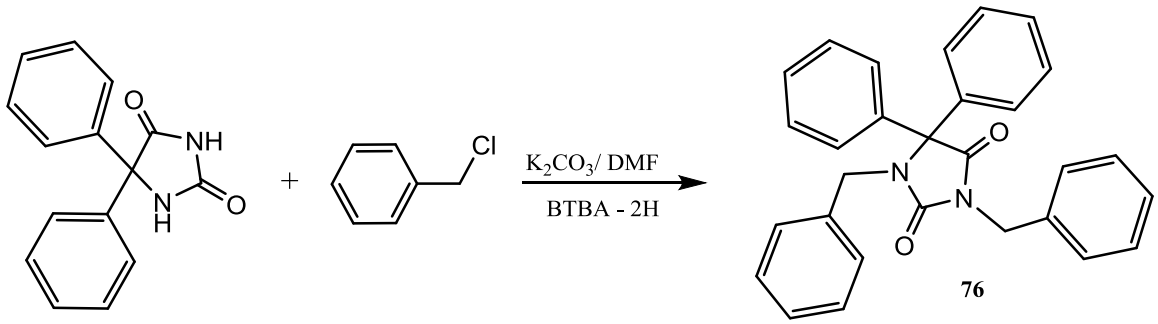


Schéma 25

Caractérisation spectrale du composé 76

L'analyse par spectroscopie RMN du proton montre l'existence de deux pics intenses sous forme d'un singulet à 4.58 ppm et 4.80 ppm, relatifs respectivement aux protons du groupement : CH_2–N3 et CH_2–N1 et trois multiplets relatifs aux 15 protons aromatiques.

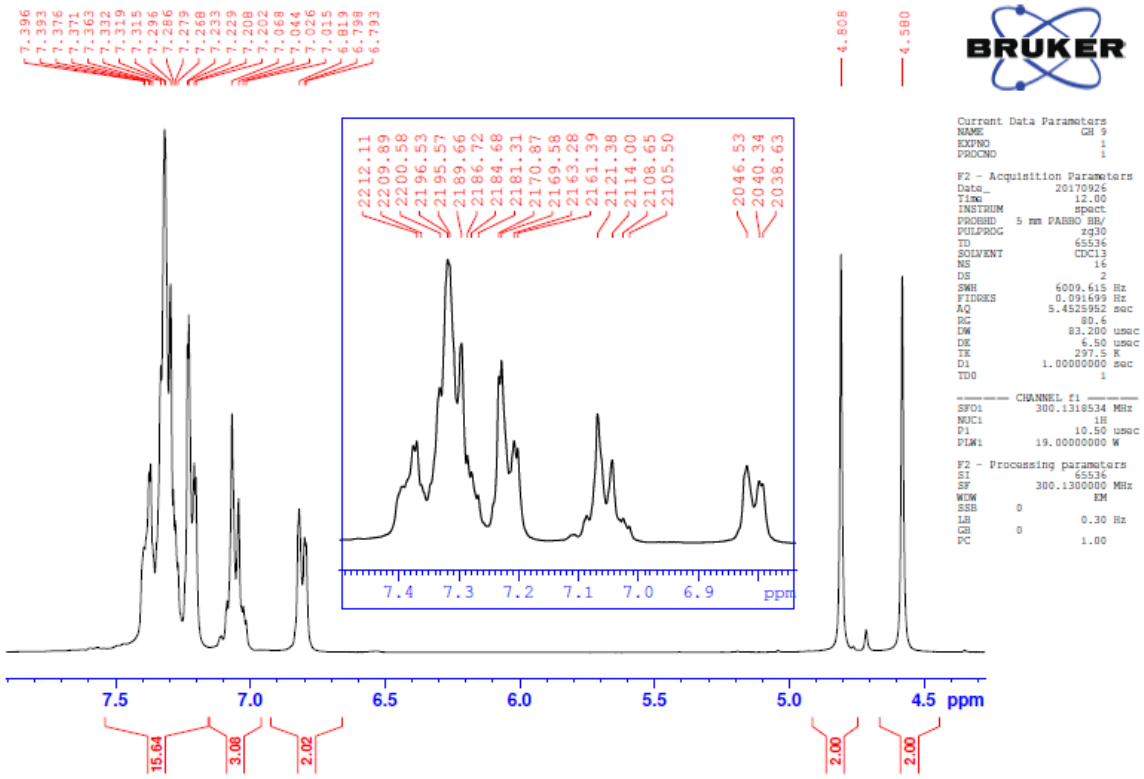


Figure 19 : *Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***76***

La RMN ^{13}C révèle deux signaux à 42.99 et 45.42 ppm attribuables aux groupements méthyléniques CH_2 attachés aux deux fonctions benzyliques, et également deux signaux qui reflètent les deux carbones quaternaires des deux cycles benzyliques l'un à 136.12 et l'autre à 136.57 ppm.

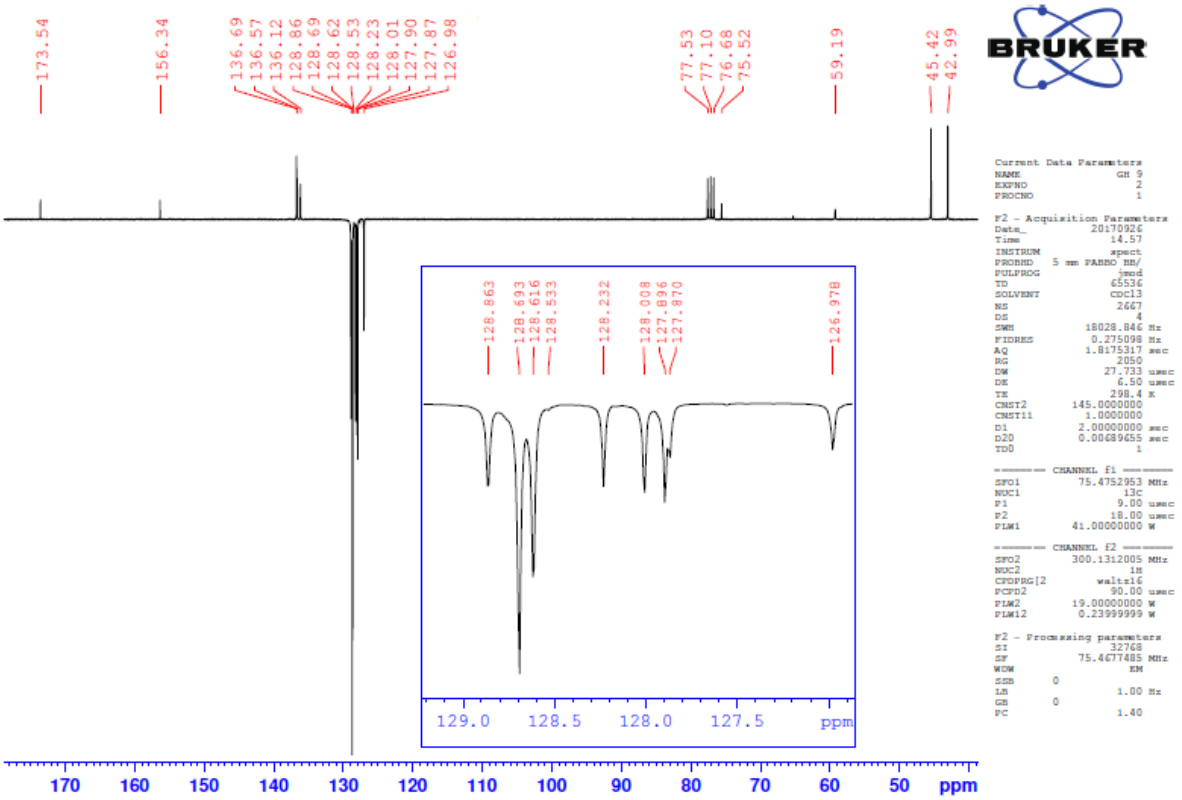
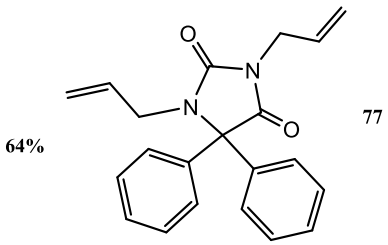


Figure 20 *: Spectre RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***76.***

2.1.2.3 Réactivité avec le bromure d'allyle

Nous avons vu précédemment que la réaction d'un seul équivalent du bromure d'allyle conduit à la formation du composé **71** alkylé en position N3. L'agent alkylant peut aussi réagir avec la 5,5-diphénylhydantoïne en modifiant la stœchiométrie (deux équivalents du C_3H_5Br).



64% 77

Schéma 26 : *1,3-diallyl-5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione*

Nous obtenons ainsi le composé **77**, avec un rendement de 64%. L'identification de sa structure par des spectroscopies usuelles, telles que la RMN du proton et du carbone 13 donne les résultats ci-dessous (figures 21 et 22).

Caractérisation spectrale par RMN du composé 77

Le spectre RMN^{1}H du composé **77** (Figure 21), montre un signal correspondant aux CH_2 attachés aux deux azotes N1 et N3 à 3.94 à 4.12 ppm sous forme d'un doublet dédoublé, deux massifs relatifs aux $=CH_2$ vinyliques déblindés. Ainsi que deux massifs caractéristiques des deux groupements C–H, l'un apparait clairement entre 5.77 et 5.89 ppm et l'autre reste superposé avec le massif attribuable aux protons méthyléniques CH_2.

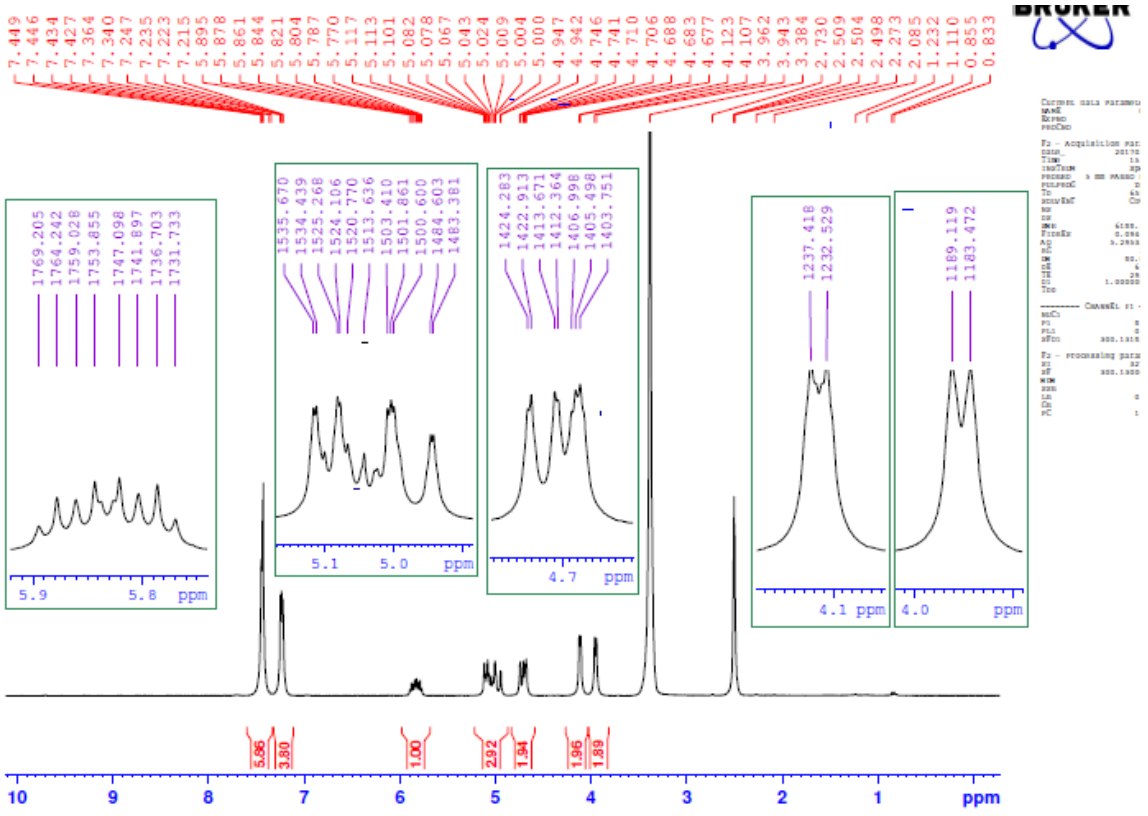


Figure 21 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **77***

Une caractérisation du composé **77** par la RMN^{13}C, met en évidence les signaux du groupement CH_2 liés aux deux azotes N1 et N3 résonnent respectivement à 44 et 40.89 ppm, deux signaux déblindés à 116.78 et 117.33 ppm du CH_2 vinylique, et les signaux relatifs aux deux C–H à 132.39 et 132.63 ppm.

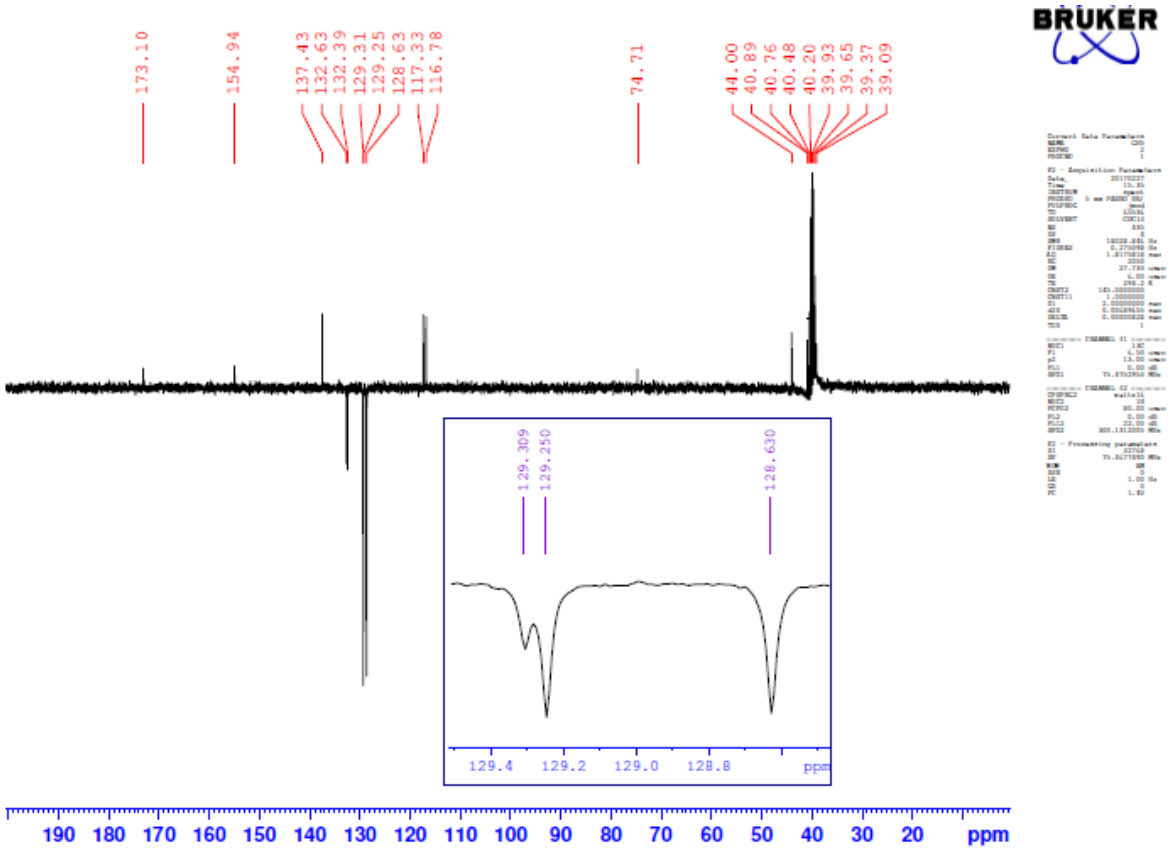


Figure 22 *: Spectre RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***77.***

Etude cristallographique par DRX du composé 77

Parallèlement, et après plusieurs tentatives de purification suivies d'une recristallisation dans le méthanol absolu, nous obtenons le composé **77** sous forme d'un monocristal, ce qui a permis une analyse par diffraction aux rayons X. Le composé **77** cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$.

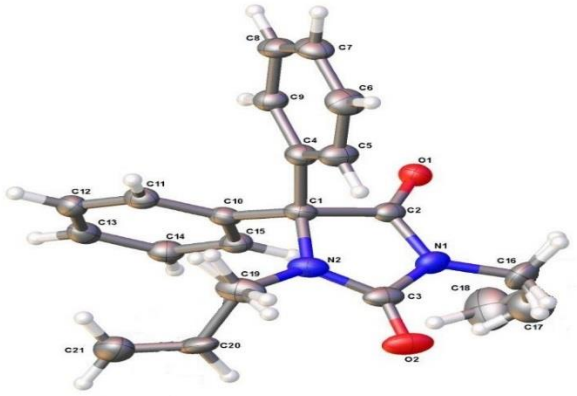


Figure 23 *: Vue Ortep du composé* ***77***

Tableau 1** : Les données cristallographiques du composé **77

Empirical formula	***[$C_{21}H_{20}N_2O_2$]***
Formula weight	332.39
Crystal system	monoclinique
T (K)	100 K
Space group	$P2_1$
Cell Lengths	a = 10.0396(9) Å
	b = 8.1111(8) Å
	c = 10.716(1) Å
Cell Angles	α = 90°
	β = 94.285(5) °
	γ = 90°
Cell Volume ($Å^3$)	870.156
Density Dx,g cm^{-3}	1.269
Z	2
Mu (mm^{-1})	0.082
F(000)	352.0
R-Factor %	3.74
Reduced Cell Lengths	
	a = 8.1111
	b=10.0396
	c=10.7156
color	colourless
Habit	prism
h,k,lmax	12,9,12
Tmin,Tmax	0.976,0.985
Tmin'	0.958
θ(max)	25.151
R(reflections)	0.0374(3048)
S	1.043

2.1.2.4 Réactivité avec le bromure de propargyle

Nous avons appliqué la même méthode de synthèse du composé **72**, en faisant varier le nombre d'équivalents du bromure de propargyle mis en contact avec la 5,5-diphénylhydantoïne pendant 2h dans les mêmes conditions. Un suivi par CCM de l'avancement de cette réaction montre qu'après une durée de 30 minutes l'apparition d'un nouveau produit **78** avec un rapport frontale différent de celui du composé **72** mono-alkylé. Le composé **78** est isolé après une purification par chromatographie sur gel de silice, avec un rendement de 82%.

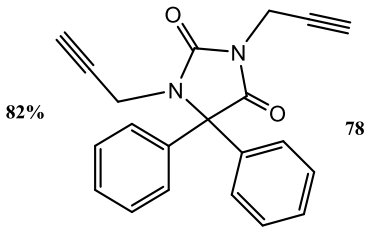


Schéma 27 : *5,5-diphényl-1,3-di(prop-2′-yn-1-yl)imidazolidine-2,4-dione*

Caractérisation spectrale par RMN du composé 78

La caractérisation du composé **78** par RMN^{1}H montre la présence de deux signaux sous forme de triplet centré à 2.5 et 2.79 ppm correspondants aux protons du groupement C≡H, deux singulets relatifs aux CH_2 liés directement aux atomes d'azote à 4.09 et 4.34 ppm.

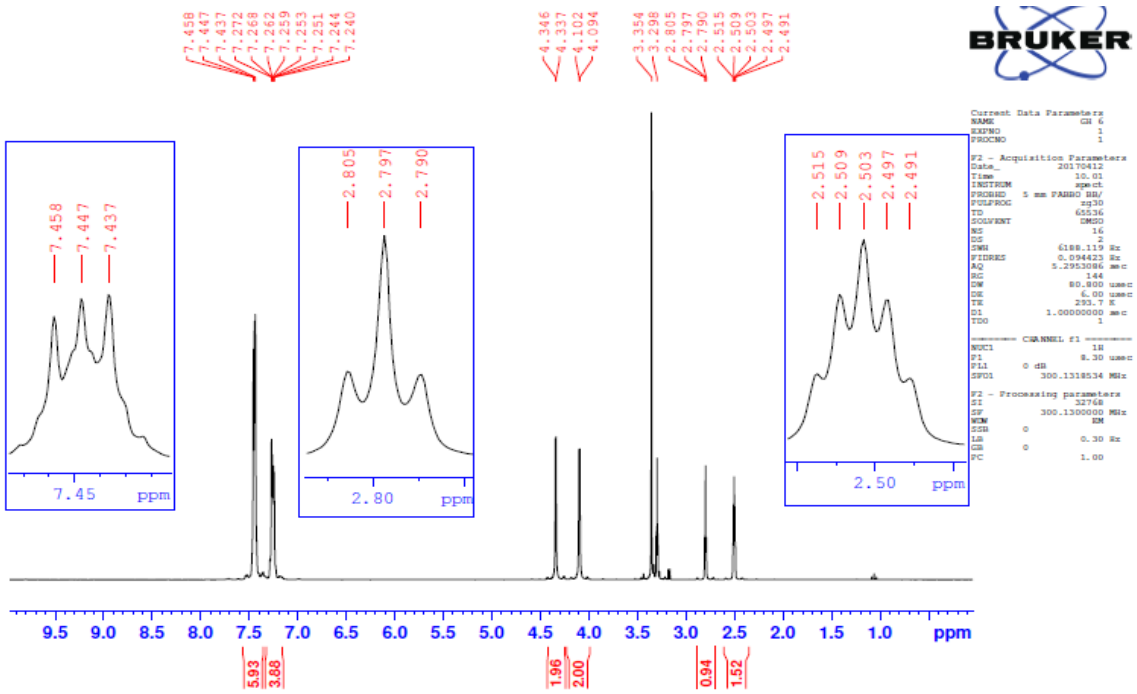


Figure 24 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***78***

Le spectre RMN ^{13}C du composé **78** révèle deux signaux l'un à 28.66 et l'autre 30.94 ppm, reflètent les carbones du groupement CH_2, les quatre carbones de l'alcyne 2 [≡CH] et 2[–C≡**]** résonnent respectivement à 74.24, 74.74, 78.21, et 78.48 ppm.

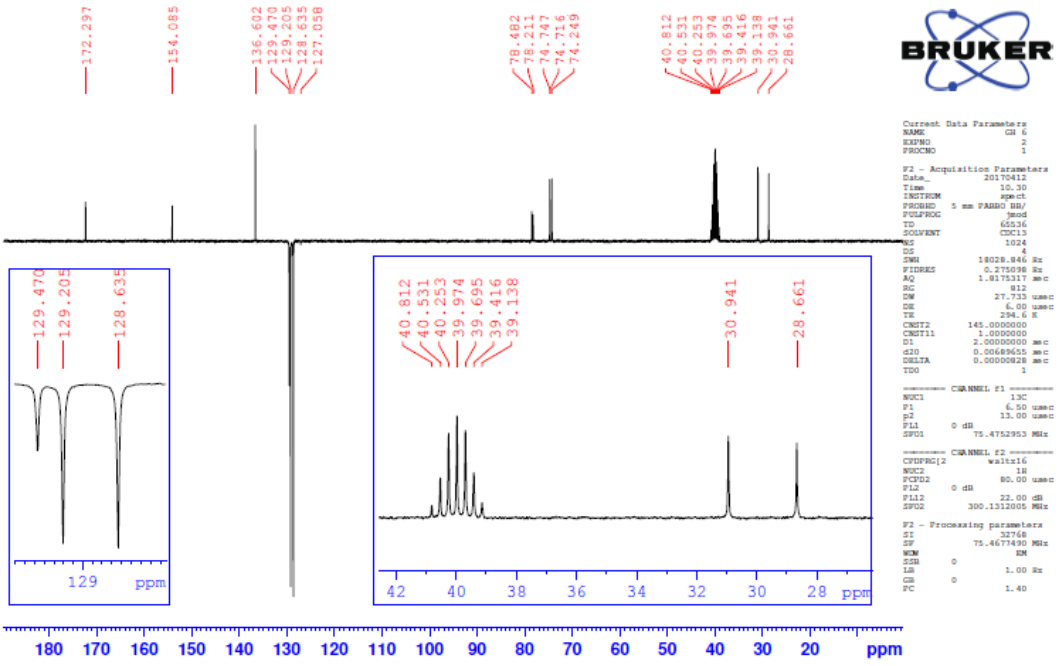


Figure 25** : Spectre RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé **78.

3 Synthèse de nouvelles molécules poly-hétérocycliques dérivées de la 5,5-diphénylhydantoïne par cycloaddition 1,3 dipolaire

La cycloaddition 1,3-dipôlaire présente une excellente voie pour accéder à des hétérocycles pentagonaux, qui s'inscrit dans l'un des champs les plus exploités de la chimie organique, pour cela nous nous sommes intéressés à la synthèse par cycloaddition 1,3-dipôlaire de composés hétérocycliques renfermant un motif isoxazolinique ou triazolique. Plusieurs méthodes décrites dans la littérature pour préparer ce type de dérivés hétérocycliques.

3.1 Rappel bibliographique sur la synthèse des isoxazoles

Parmi les travaux intéressés par la synthèse d'isoxazoline via la cycloaddition 1,3-dipôlaire, on note le travail de Radomir Jasinski [71] en 2014, qui a mis en évidence la cycloaddition 1,3-dipolaire entre la (Z)-C-4-méthoxyphényl-N-phénylnitrone et le gem-chloro-nitroéthène, catalysée par des cations ioniques liquides, tel que le 1-butyl-3-méthylimidazolium (schéma 28).

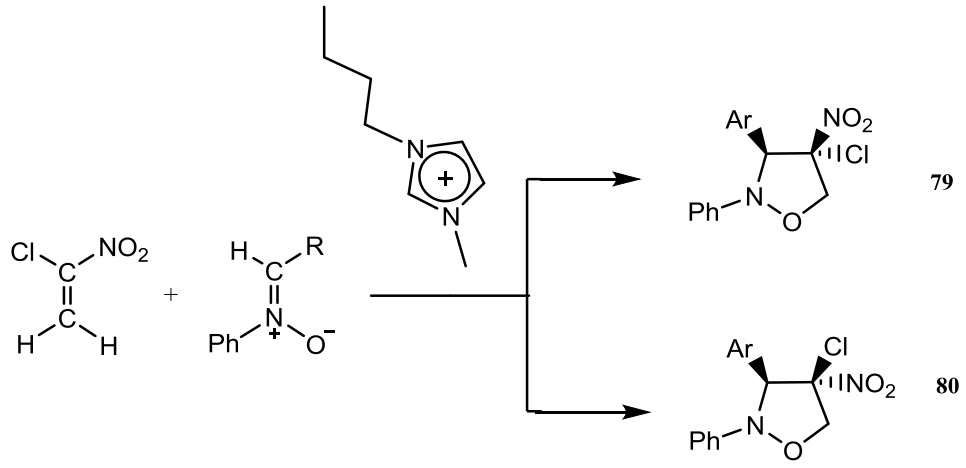


Schéma 28

Naji et al. [72] ont préparé des composés isoxazoliques F-alkylés dans un milieu bi-phasique (CH_3Cl /NaOCl) via une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 à partir de quelques arylaldoximes et des dérivés acétyléniques polyfluorés (schéma 29).

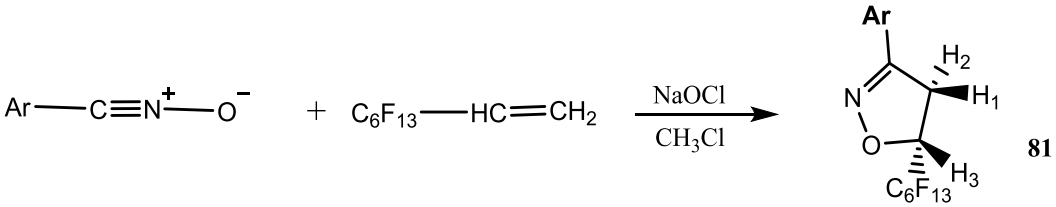


Schéma 29

En 2018, Swapnaja et al.[73] rapportent la synthèse de nouveaux dérivés de la spirobiisoxazoline dibenzoquinone, synthétisés à partir de 2,5-diméthoxybenzaldéhyde par une double cycloaddition 1,3-dipolaire de chlorure d'oxime, réalisée dans des conditions réactionnelles douces en utilisant le carbonate de sodium à température ambiante (schéma 30).

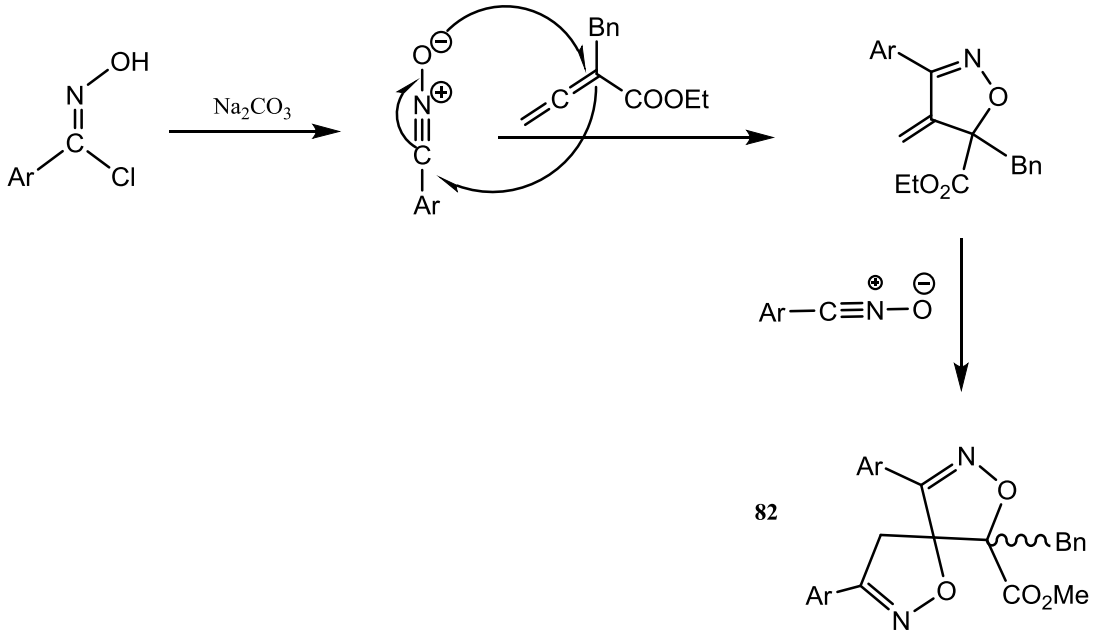
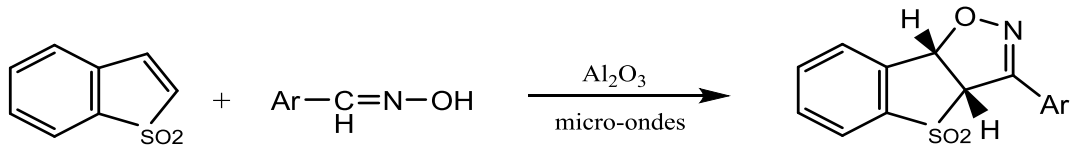


Schéma 30

Siyassi et al [74], ont décrit une méthode pour la synthèse des composés possédant le motif isoxazolidine par l'addition des dipolarophiles à des arylnitriloxydes dans un milieu sec sous micro-ondes (schéma 31).



83

Ar =C_6H_5, p $CH_3C_6H_5$, p $OCH_3C_6H_5$, p $NO_2C_6H_5$

Schéma 31

Adardour et al [75], ont synthétisé de nouveaux isoxazolinyl-benzimidazolones par cycloaddition 1,3-dipolaire de la 1-cyclohex-1-én-1-yl-3-allyl-benzimidazolone et des oxydes de benzonitrile p-substitués (schéma 32).

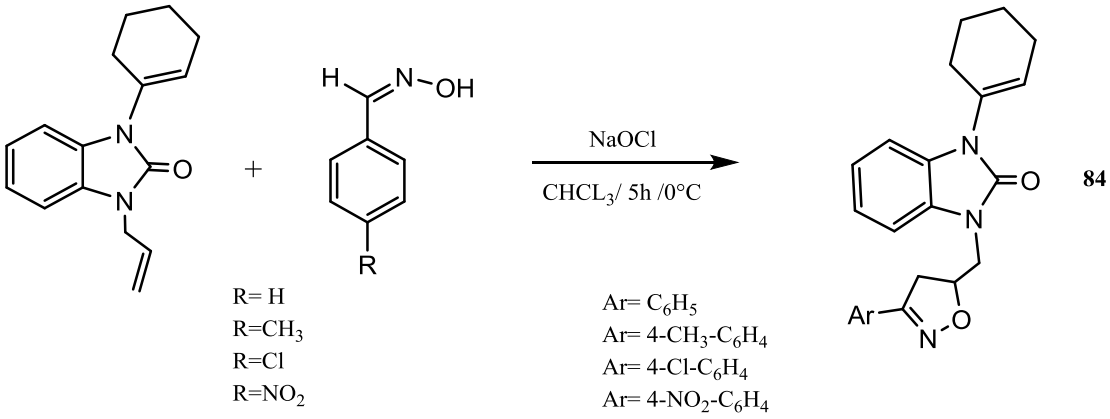


Schéma 32

De leur côté Shuji et al [76], ont étudié la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des oxydes d'azote aux dipolarophiles imidazolidine bisacrylamide (S,S) à une température de -78°C. Les auteurs ont obtenu un mélange de cycloadduits diastéréoisomères : **85a** et **85b** (schéma 33).

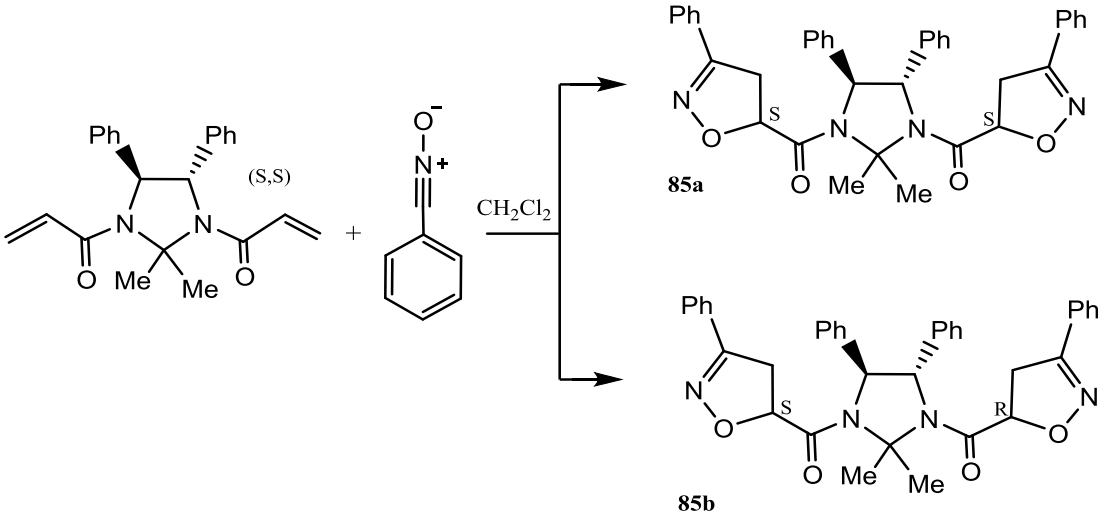
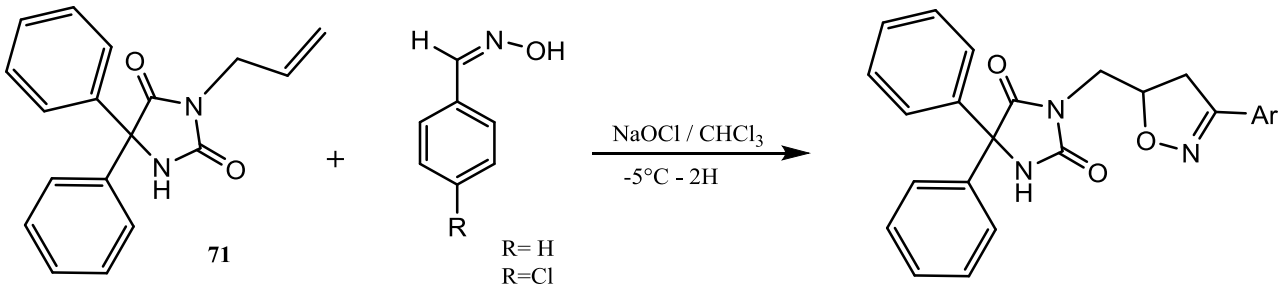


Schéma 33

3.1.1 Synthèse d'isoxazolines via cycloaddition dipolaire 1,3 avec les oxydes de nitriles

Nous avons envisagé d'introduire l'anneau isoxaolidinique dans le système 5,5-diphénylhydantoïne, pour cela nous avons testé la réactivité d'oxyde de benzonitrile p-substitué vis-à-vis du dipolarophile **71** portant la double liaison exocyclique carbone-carbone. Le pouvoir halogénant et basique de l'hypochlorite de sodium conduit à la formation de

l'arylnitriloxyde, ce dernier réagit avec le dipolarophile cible dans un milieu biphasique CH_3Cl–NaOCl à basse température. La réaction donne les adduits **86a** et **86b** monosubstitués avec des rendements respectivement de 65% et 70% (schéma 34).



86a : Ar = C_6H_5
86b : Ar = 4-Cl-C_6H_4

Schéma 34

Caractérisation spectrale du composé 86a

L'analyse du composé **86a** par spectroscopie RMN^{1}H montre :

- Un multiplet correspondant aux deux protons en position ortho du groupe aryle entre 7.60 et 7.64 ppm.
- Un multiplet entre 7.31 et 7.47 ppm correspondant aux protons aromatiques.
- Un massif caractéristique du proton isoxazolique entre 4.97 et 5.03 ppm.
- Un multiplet intégrant 2H du groupement méthylénique (CH_2-N3) greffés directement sur l'atome d'azote résonnent entre 3.51 et 3.75 ppm.
- Un multiplet correspondant aux deux protons CH_2 isoxazoliques entre 3.26 et 3.35 ppm.

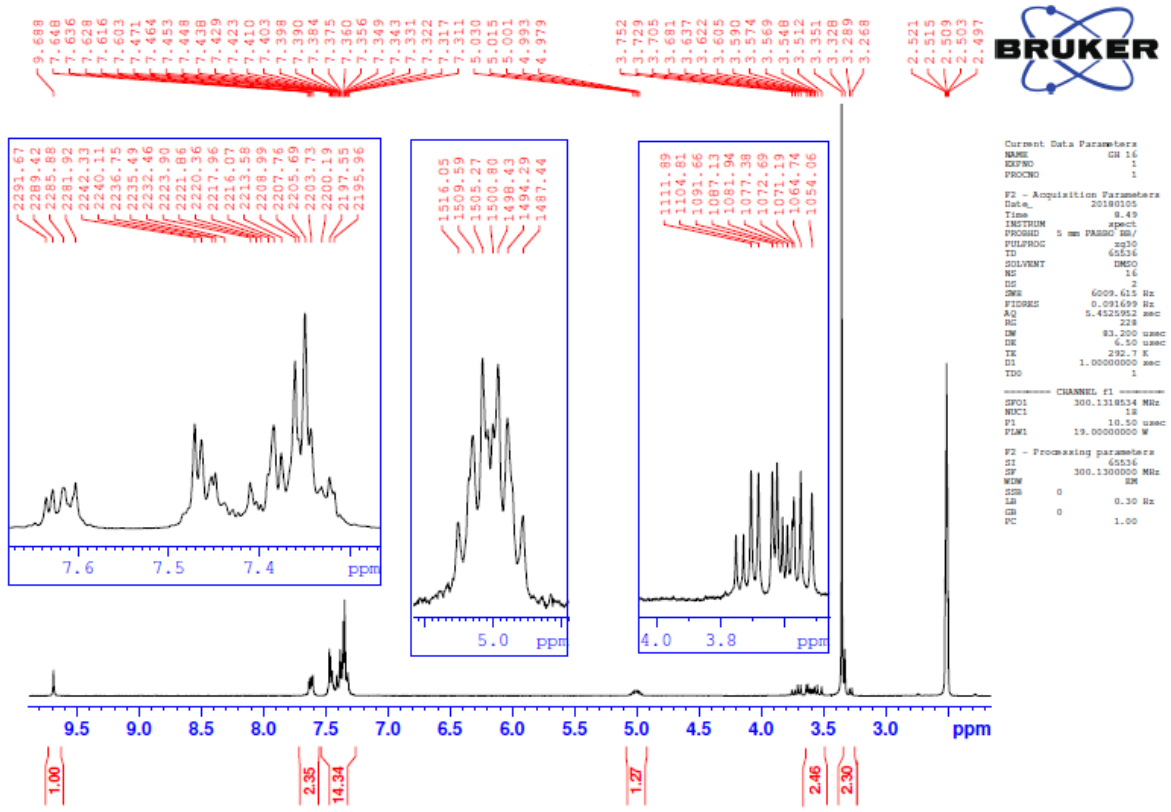


Figure 26 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***86a***

On observe sur spectre RMN^{13}C du composé **86a** un :

- Signal à 39.13 ppm caractéristique du groupement méthylénique CH_2 isoxazolique
- Signal à 40.81 ppm correspondant au groupement CH_2-N.
- Signal à 69.68 ppm intégrant le C–H du groupement isoxazolique.
- Signal à 155.67 ppm dû au carbone quaternaire du cycle isoxazolinique C=N.

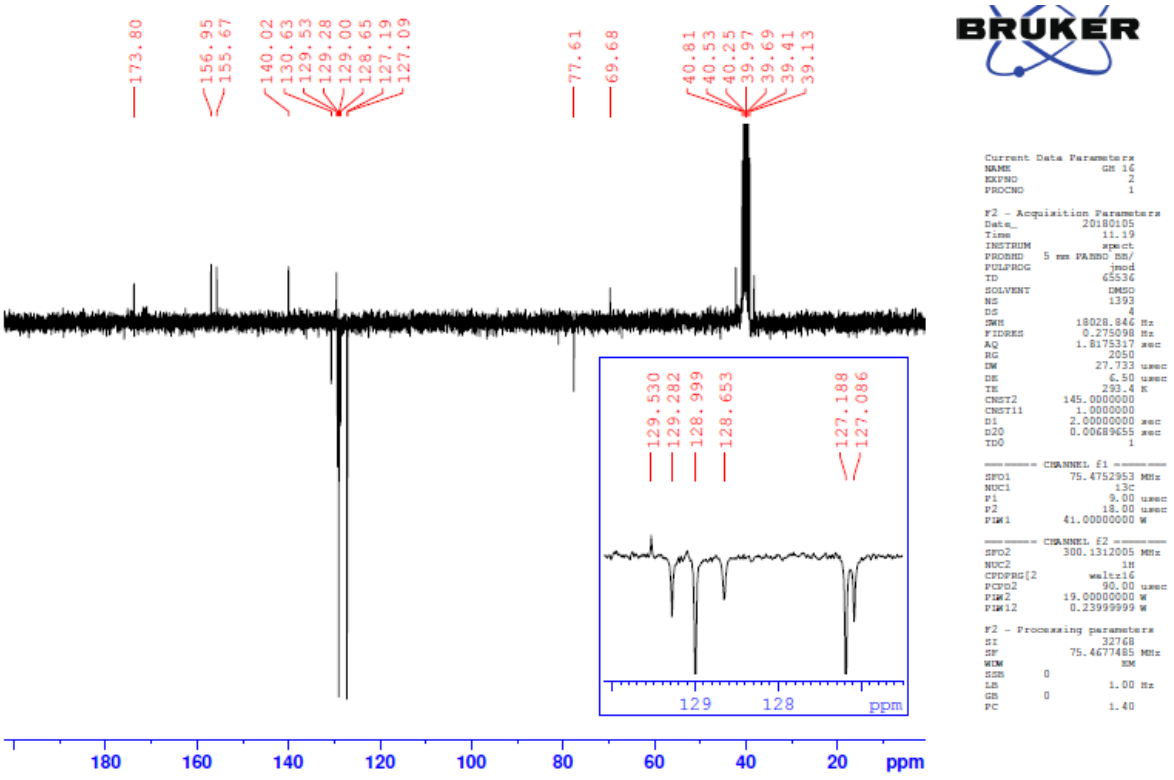


Figure 27** : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé **86a

L'adduit **86b** est obtenu à partir d'une réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 entre le para-chloro-benzaldéhyde oxime et le dérivé éthylénique **71** de l'hydantoïne dans un milieu biphasique à T= -5°C, les déplacements chimiques observés pour les signaux associés aux différents protons et carbones sont plutôt similaires à ceux obtenus pour l'adduit **86a**.

Caractérisation spectrale par RMN du composé 86b

Le spectre RMN^{1}H (figure 28) montre la présence d'un :

- Multiplet relatif aux protons aromatiques en position ortho du groupe aryle entre 7.60 et 7.63 ppm.
- Multiplet entre 7.32 et 7.47 ppm correspondant aux 12 protons aromatiques restants.
- Massif correspondant au proton isoxazolique entre 4.95 et 5.08 ppm.
- Massif dû aux deux protons du groupement méthylénique CH_2-N3 entre 3.51 et 3.75 ppm.
- Multiplet des deux protons CH_2 isoxazoliques entre 3.26 et 3.35 ppm.

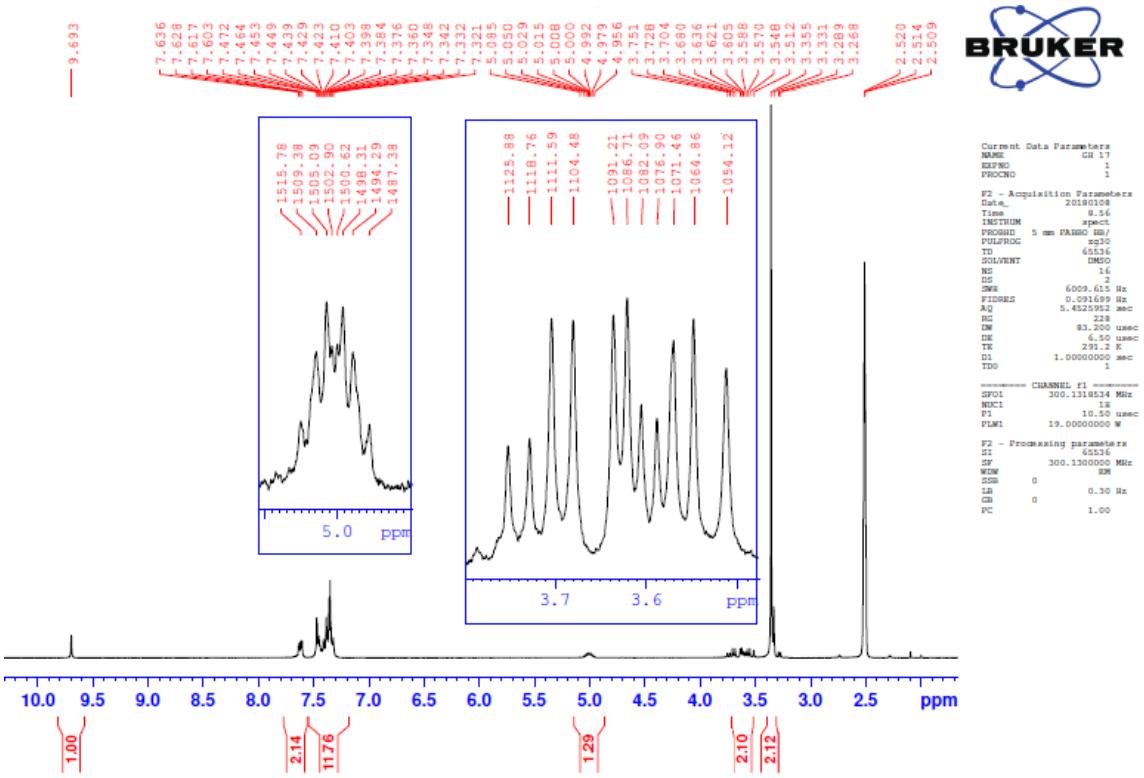


Figure 28 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***86b***

Le spectre RMN^{13}C révèle essentiellement :

- Le groupement méthylénique CH_2 isoxazolique qui résonne à 38.20 ppm.
- Le groupement CH_2−N3 lié au cycle imidazolidique résonne à 40.80 ppm.
- Un signal à 69.68 ppm intégrant le C–H du groupement isoxazolique.
- Un signal à 155.68 ppm relatif au carbone quaternaire du cycle isoxazolinique C=N.

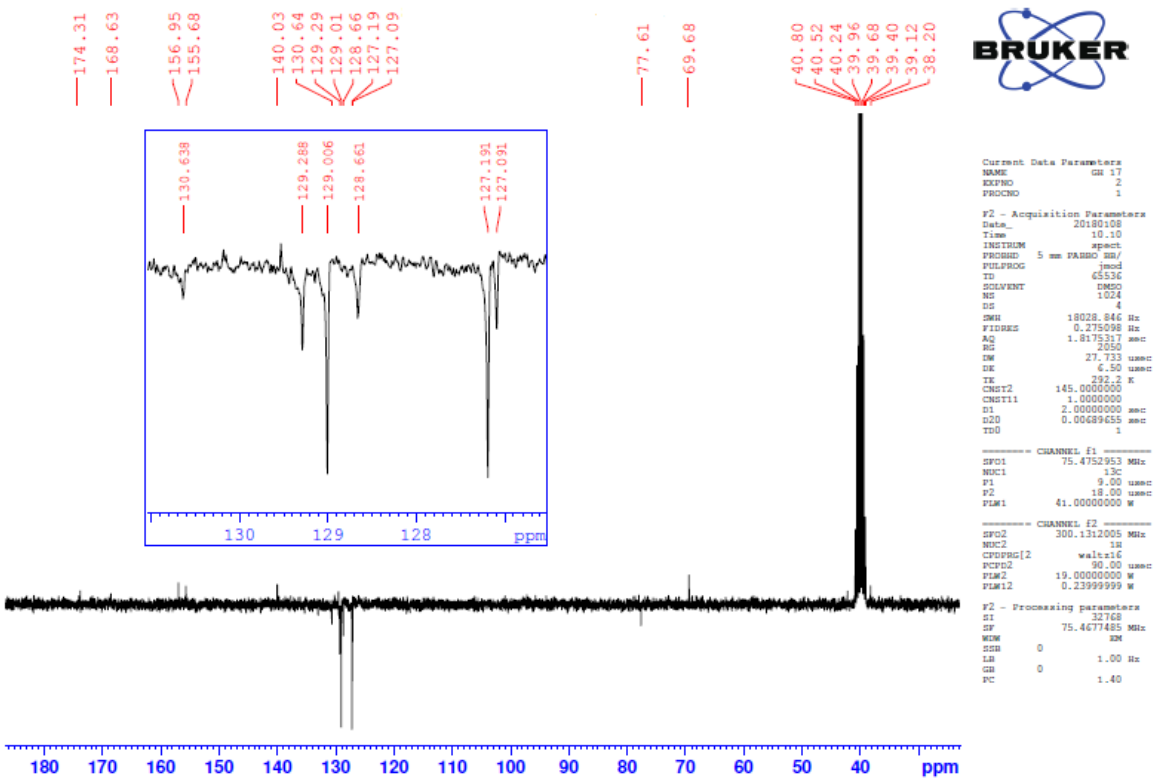


Figure 29 : *Spectre RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***86b***

3.2 Synthèse de triazole via cycloaddition dipolaire 1,3 avec l'azoture catalysée par le Cu (I)

Aujourd'hui, la cycloaddition régio-spécifique d'alcyne et d'azoture, catalysée par le cuivre est un outil de synthèse largement utilisé qui trouve des applications dans de nombreux domaines de vie.

Alessandro et al. ont rapporté la synthèse de nouveaux 1,2,3-triazolyl substitués **87a** et **87b** avec des rendements raisonnables à partir des dérivés d'azide et d'une cétone acétylénique à triple liaison activée. Les réactions se sont déroulées sous reflux avec des azotures aliphatiques et aromatiques [77].

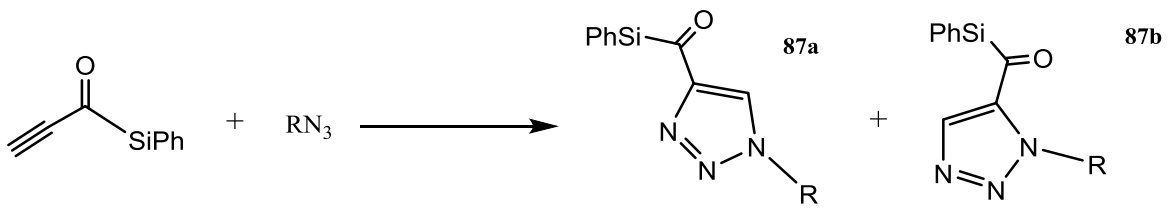


Schéma 35

La littérature rapporte aussi une méthode de synthèse décrite par Schmidt et al, consiste à synthétiser une série de glucides-ferrocènes via une cycloaddition catalysée par le cuivre (I) à base de glucides-azotures et d'éthynylferrocène (schéma 36). Les tris-triazoles glucidiques **88** ont été utilisés en tant que ligands stabilisants le Cu (I) [78].

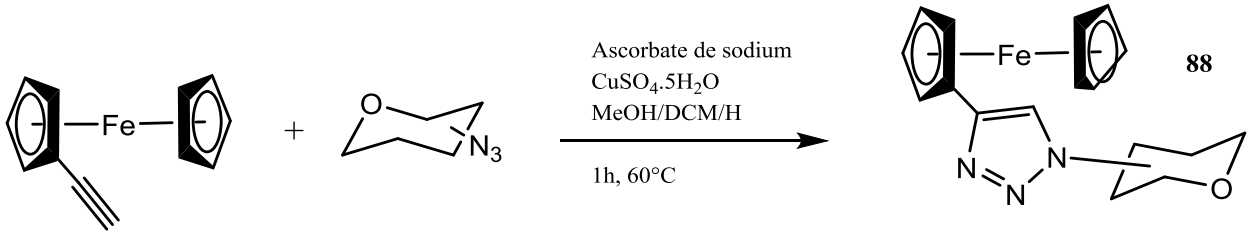


Schéma 36

La réaction de N-alkylation nous a permis de synthétiser l'alcyne **72** et ainsi créer un dipolarophile nécessaire à la réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaire faisant intervenir un azoture, nous avons donc appliqué cette stratégie afin d'accéder au 1,2,3-triazole incorporé dans un système 5,5-diphénylhydantoïne. Le traitement du composé **72** par l'azoture de benzoyle dans un mélange eau/éthanol (1:1) pendant 4 heures en présence d'ascorbate de sodium et de sulfate de cuivre, nous a permis d'obtenir sélectivement le triazole-1,4 **89** (schéma 37) .

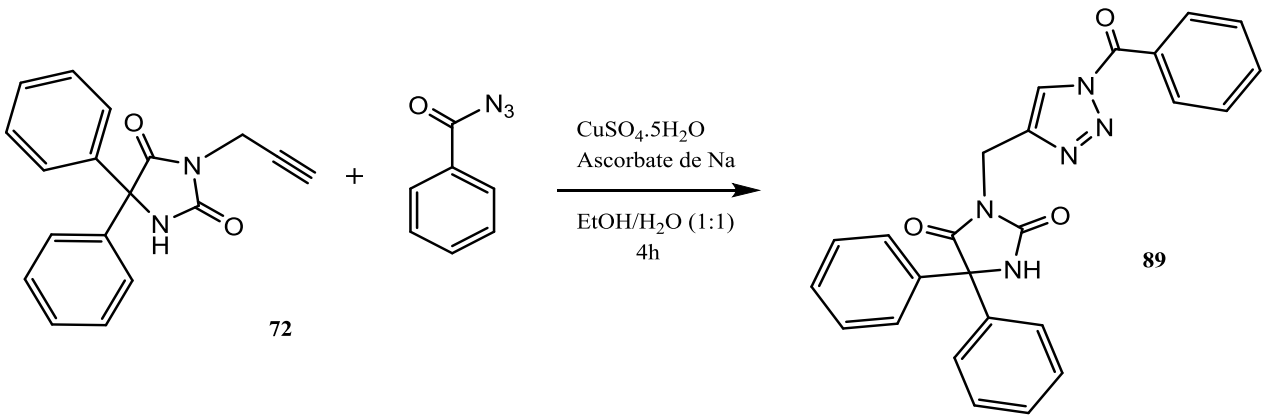


Schéma 37

Caractérisation spectrale par RMN du composé 89

Le spectre RMN^{1}H du composé **89** montre l'existence d'un signal relatif au proton triazolique superposé avec le massif relatif aux 15 protons aromatiques dans l'intervalle [7.35 à 7.48 ppm], et celui attribué au groupement méthylène $CH_2{-}N_{imizaol}$ sous forme d'un singulet à 4.27 ppm.

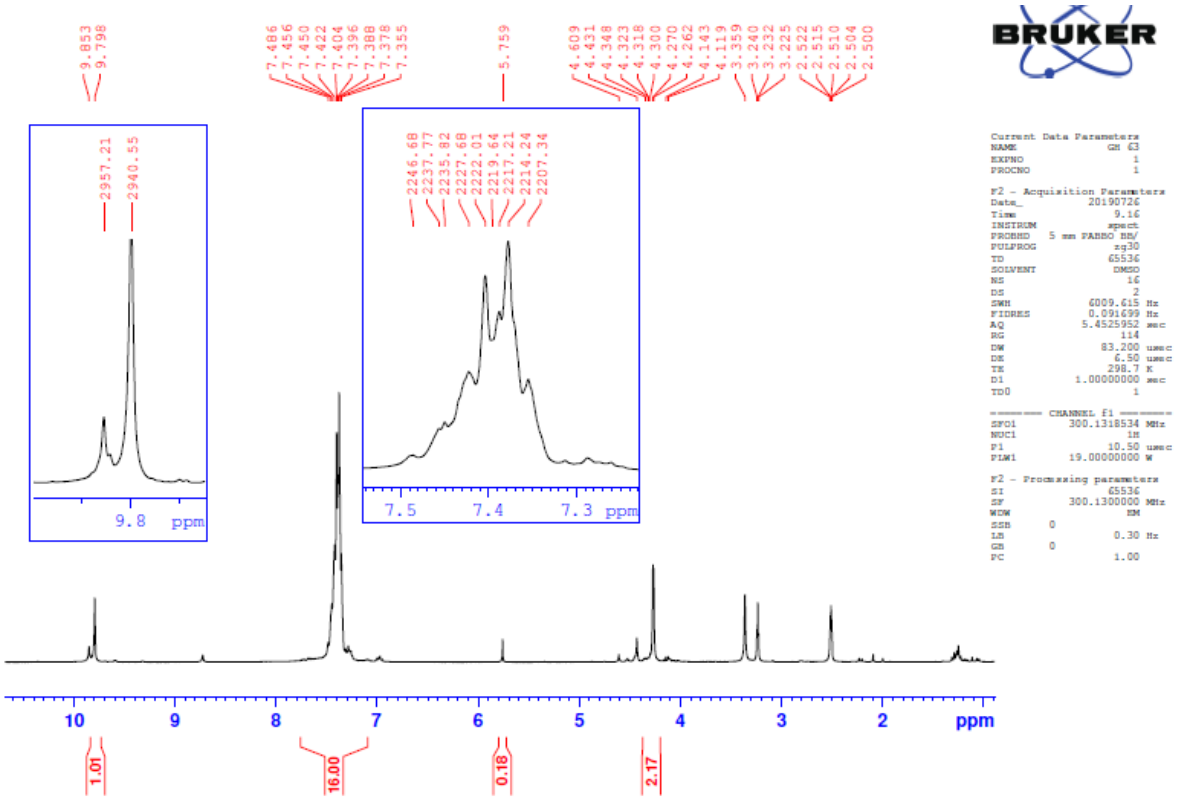


Figure 30 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***89***

Sur le spectre RMN^{13}C du composé **89** : on note la révélation d'un signal caractéristique du groupement méthylène $CH_2{-}N_{imidazol}$ qui résonne à 28.65 ppm, un signal à 74.12 ppm relatif au carbone quaternaire en position 5 du cycle hydantoïne, deux signaux l'un à 118.64 et l'autre à 122.26 ppm correspondants respectivement au C–H et Cq du cycle triazolique, et finalement un pic intégrant le groupement carbonyle C=O attaché au cycle aromatique à 172.75 ppm.

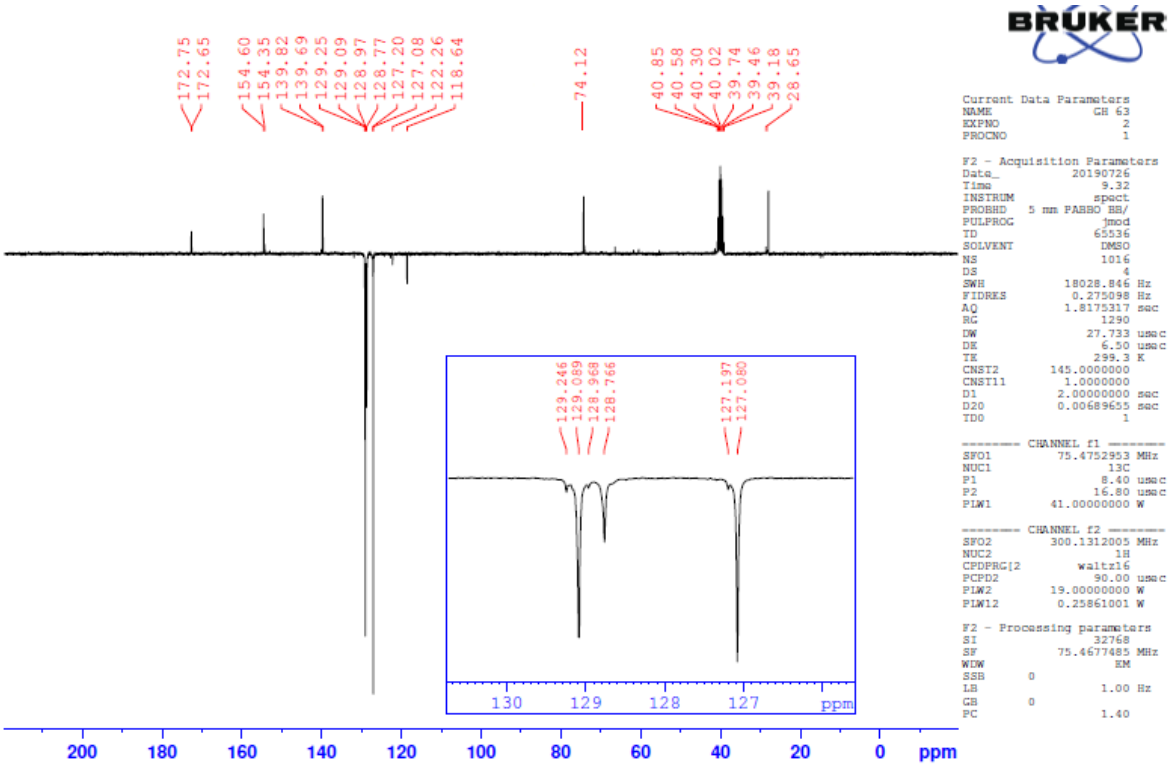


Figure 31 : *Spectre RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***89***

Conclusion :

Dans ce chapitre, plusieurs dérivés hétérocycliques d'hydantoïne ont été préparés après condensation de 1,2-diphényléthanedione avec de l'urée en première étape. Le but est d'étudier la réactivité de la 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione vis-à-vis des halogénures d'alkyle y compris des chaines carbonées insaturées et des aromatiques. Pour réaliser notre présente étude, nous avons ciblé deux objectifs : d'abord, l'évaluation de la réactivité des deux azotes N1 et N3 du cycle imidazodinique dans les conditions de la catalyse par transfert de phase sous l'impact des différents réactifs mono-halogénés, en variant la stœchiométrie des réactifs d'alkylations (1.2équi/ 2équi). De nouveaux imidazolidine-2,4-dione monoalkylés et di-alkylés difficilement cristallisables ont été isolés avec différents rendements, qui ont été identifiés par la suite à l'aide des techniques spectroscopiques usuelles telles que la RMN^{1}H et la RMN^{13}C. Ensuite une étude théorique par modélisation moléculaire à l'aide du programme Gaussian 09, a été réalisée pour la prédiction de la nature de l'azote alkylé (N1/N3), la comparaison des énergies des régioisomères possibles a montré que les hétérocycles monosubstitués en position N3 sont plus stables que ceux alkylés en position N1,

avec un écart énergétique variant de 1,1 et 0,3 eV. Cet azote N3 qui est sous l'influence des deux groupements carbonyles adjacents (électron−attracteurs), contribue à la faible acidité des imidazolidine-2,4-diones.

D'une façon très intéressante, les composés **71** et **72** présentent un profil de type dipolarophile en portant une double ou une triple liaison exocyclique carbone-carbone, ce qui s'avère être très efficace pour réagir avec un oxyde de nitrile p-substitué dans un milieu biphasique, ou avec un azoture dans un milieu catalysé par Cu(I) à travers une réaction de cycloaddition 1.3-dipolaire, pour aboutir à de nouveaux imidazolidine-2,4-diones renfermant le cycle isoxazolinique ou le cycle triazolique. Nous obtenons ainsi les composés **86a, 86b et 89**, dont l'identification de leurs structures est assurée sans ambiguïté par la RMN^{1}H et RMN^{13}C.

Chapitre III

Structure cristalline et analyse de surface de Hirshfield du 5,5-diphenyl-1,3-di(prop-2-yn-1-yl)imidazolidine-2,4-dione

1 Rappel bibliographique

Les structures des cristaux moléculaires continuent à attirer l'attention des chercheurs pour plusieurs raisons, parmi elles la recherche des matériaux ayant des propriétés physiques et chimiques souhaitables intéressantes, ce qui motive une grande partie de l'ingénierie du cristal moderne [79], telle que la modélisation des interactions intermoléculaires [80] et l'étude du polymorphisme [81]. Pour cela, les structures moléculaires et cristallines déterminées par la diffraction aux rayons X font partie intéressante à l'étude, pour la description et la classification des interactions intermoléculaires.

La surface de Hirshfeld est l'issue d'une tentative pour la définition de l'espace occupé par une molécule dans un cristal, dans le but de partitionner la densité d'électrons cristallins en fragments moléculaires [82]. Elle devient aujourd'hui un outil précieux pour l'analyse des interactions intermoléculaires, tout en maintenant une approche globale de la molécule. Elle est définie par ½ de l'iso-surface de la fonction de poids w(r), la somme des densités d'électrons atomiques sphériques de la molécule cible (pro-molécule), divisée par la même somme pour le cristal (le pro-crystal). À l'intérieur de la surface de Hirshfeld, la densité électronique de la pro-molécule domine le pro-crystal [83].

$$W(\mathbf{r}) = \rho\ \text{pro} - \text{molécule}(\mathbf{r}) / \rho\text{ro} - \text{crystal}\,(\mathbf{r})$$

$$= \sum_{A \in \text{Molécule}} \rho A(\mathbf{r}) \quad \sum_{A \in \text{Crystal}} \rho A(\mathbf{r})$$

La surface particulière de la molécule est définie par w (r) = 0.5 et le volume occupé par la molécule dans le cristal est la région où w (r) ≥0.5. Ici, la ρ_A (r) est une fonction de densité électronique atomique à moyenne sphérique [84] centrée sur le noyau A, et le rapport entre les densités électroniques pro-molécule et pro-crystal peut être considéré comme une approximation du rapport, entre les densités moléculaires vraies et électroniques cristallines.

À des calculs très fins, la somme sur le cristal est tronquée en un groupe de molécules dans ≈10 Å de la molécule d'intérêt. Pour une structure cristalline donnée et un ensemble de densités d'électrons atomiques, l'iso-surface définie par w(r)=0.5 est unique. Les changements dans les densités d'électrons atomiques (par exemple, l'incorporation d'un atome H contracté plutôt que de l'atome H à l'état fondamental) ne conduisent qu'à de très petits changements dans la surface résultante [85].

L'algorithme des cubes de marche [86] a été utilisé pour localiser et trianguler les surfaces de Hirshfeld pour une variété de cristaux moléculaires à des fins d'affichage visuel, permettant également un calcul rapide du volume moléculaire (V_H), de la surface spécifique (S_H) et du rapport de tassement ($P_H = \sum_{Cell} \frac{VH}{VCell}$). Deux autres descripteurs de forme globale [87] ont également été calculés : la globularité (G) et asphéricité (Ω). La globularité [88] est une mesure dans laquelle la surface diffère de celle d'une sphère de même volume ; $G = (36\pi V_H^2)^{1/3}/S_H$, et sera égal à 1,0 pour une sphère et progressivement inférieur à 1.0 dans le cas où la surface moléculaire devient plus structurée. L'asphéricité [89] est une mesure de l'anisotropie, lorsqu'elle est appliquée aux positions des atomes dans les molécules, elle est définie par l'équation ci-dessous, où ils sont les trois moments principaux d'inertie de la molécule.

$$\boldsymbol{\Omega} = 1/2\{\sum_{i\neq j}(\lambda i - \lambda j)^2\}\{\sum_{i\neq j} \lambda i\}^{-2}$$

L'application de ce descripteur aux surfaces de Hirshfeld, en attribuant chaque unité de masse à la surface et en faisant la somme de tous les points de la surface pour déterminer Ω. Ω suppose une valeur de zéro pour un objet isotrope (par exemple une sphère, tétraèdre ou octaèdre où toutes les valeurs principales sont identiques), 1,0 pour un objet prolate et 0,25 pour un objet oblate. Les chercheures ont trouvé que $\sqrt{\Omega}$ était une mesure plus utile, car il transforme la plage en valeurs allant de 0,0 (isotrope), 0,5 (oblat) et 1,0 (prolate). La combinaison de G et $\sqrt{\Omega}$ permet de divulguer des informations sur les formes, ce qu'elles ne seraient pas à elles seules à savoir que que les deux sont des descripteurs globaux bruts, elles peuvent potentiellement fournir des informations importantes sur la forme des molécules dans les cristaux. Pour une intégration sur les surfaces de Hirshfeld, un équilibre optimal entre la précision et le temps a été atteint avec une résolution de 0.1 (au) pour la grille de cubes en marche, ce qui correspond à une distance typique entre les points de surface de ≈0,08 (au). À cette résolution (qui représente par exemple 51530 points pour l'urée et 71430 pour le benzène), toutes les quantités dérivées (tableau 2) se situent à 1% ou moins du résultat convergent [85].

Tableau 2 : *mesure des surfaces de Hirshfeld pour les cristaux de certaines molécules*

Composé	$V_H[Å^3]$	$S_H[Å^2]$	G	$\sqrt{\Omega}$	P_H
Benzène	113	128.7	0.878	0.242	0.959
Acétylène	53.1	73.5	0.931	0.238	0.939
Alloxane	115.3	134.4	0.853	0.283	0.968
phosphoryléthanolamine	142.9	157.7	0.841	0.317	0.954
α-acide oxalique	74.9	99.1	0.867	0.290	0.958

Les distances $\boldsymbol{d_e}$ et $\boldsymbol{d_i}$ marquées sur la surface de Hirshfeld, fournissent une image tridimensionnelle des contacts étroits intermoléculaires dans un cristal donné. Elles sont également utilisées pour générer un tracé d'empreinte digitale. Les distances de la SH au noyau le plus proche à l'intérieur de la surface (ou interne, *di*) et à l'extérieur de la surface (ou externe, *de*) ont été les premières fonctions de la distance explorées pour la cartographie sur les surfaces (tableau 3). Nous présentons l'exemple du benzène (Fig. 32) [90].

Tableau 3 : *Les différentes fonctions de distance et de courbure cartographiées sur les surfaces de Hirshfeld*

Symbole et définition	Fonction	Gamme de cartographie
de	Distance d'un point de la surface au plus proche noyau hors de la surface	Rouge (courtes distances) passant du vert au bleu (Longues distances)
di	Distance d'un point de la surface au plus proche noyau à l'intérieur de la surface	Rouge (courtes distances) passant du vert au bleu (Longues distances)
$\boldsymbol{S=\frac{2}{\pi}\,arctan(\frac{k1+k2}{k1-k2})}$	Indice de forme S, mesure de la forme " qui ", définie en termes de courbures principales k_1 et k_2	-1,0 (concave) à 0,0 (surface minimale) à +1.0 (convexe)
$\boldsymbol{C=\frac{2}{\pi}ln\sqrt{(k_1^2+k_2^2/2)}}$	Courbure C, mesure de la forme "combien", définie en termes de courbures principales k_1 et k_2	-4,0 (plat) à travers 0,0 (unité sphère) à +0,4 (singulier)

$d_{norm} = \frac{di - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{de - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}}$	Distance de contact normalisée, définie en fonction des rayons ***de***, ***di*** et vdW des atomes	Rouge (distances plus Courtes que la somme des rayons vdW) à travers le blanc au bleu (distances plus longues que la somme des rayons vdW)

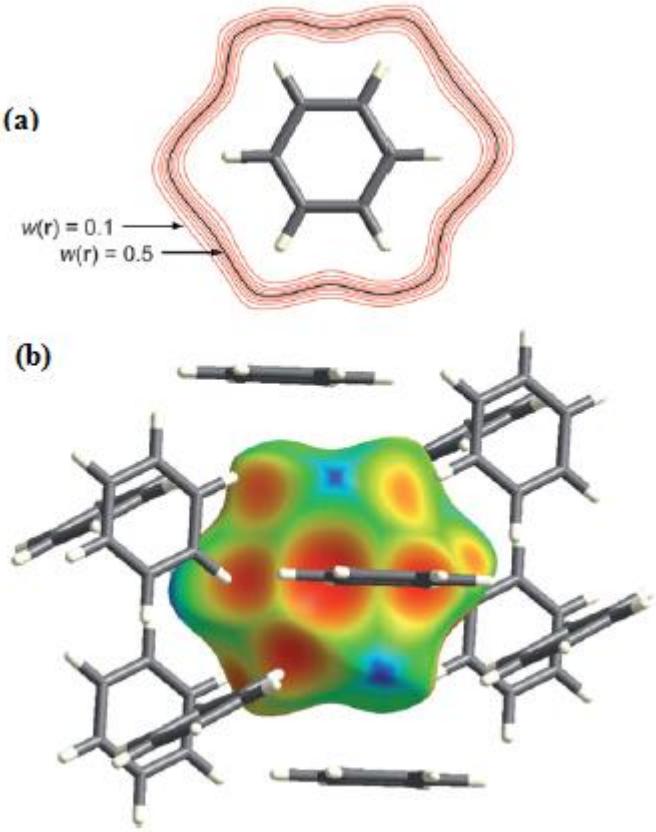


Figure 32 : *(a) les contours de $\Omega_A(r)$ entourant une molécule de benzène dans le cristal ; (b) la surface de Hirshfeld pour le benzène cartographié avec de tracé à la même taille et une orientation identique à celle du contour de 0,5 (noir) de (a)*

La figure 33 illustre la comparaison des tracés d'empreinte digitale des quatre molécules ayant la forme **II** de **2c4n** avec ceux de la forme **I**. Ces tracés démontrent d'une manière convaincante une caractéristique importante des tracés d'empreinte digitale, car ils sont très sensibles à l'environnement immédiat de la molécule, et sont uniques pour une molécule donnée sous une forme polymorphe particulière. En revanche, les tracés d'empreintes digitales se sont révélés exceptionnellement utiles dans les études où des comparaisons sont

recherchées entre différentes structures cristallines incorporant la même molécule, par exemple différents polymorphes [91] ou des structures déterminées à des pressions élevées [92].

La figure 33 montre que, les quatre molécules de la forme **II** de **2c4n** sont plus semblables les unes aux autres qu'à la molécule unique de forme I, malgré le fait d'interaction dominante dans les deux formes est la liaison hydrogène cyclique caractéristique des acides carboxyliques. Cette interaction se présente sous la forme d'une paire de pointes en bas à gauche de la parcelle (c'est-à-dire de courtes ***di*** et de ***de***, la partie supérieure associée à l'atome donneur, la partie inférieure avec l'accepteur), et la configuration des points diffus entre ces pointes ne se produit que pour les liaisons hydrogène cycliques [83].

La participation à un arrangement d'empilement planaire de molécules (par exemple, un empilement π····π), apparaît sous la forme d'une région rouge près du centre de la parcelle, au voisinage de (***di***, ***de***) ~ 1,8–2.0 Å, une plage typique de l'espacement inter-planaire des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Cette caractéristique est assez évidente pour toutes les molécules de la forme **II** de **2c4n**, mais absentes pour la forme **I**. Une troisième interaction principale identifiable sur la figure 29, est dûe aux liaisons hydrogène Cl···H et se présente sous la forme d'une paire de pointes, cette fois avec une séparation beaucoup plus grande sur la diagonale de la parcelle et à des valeurs beaucoup plus grandes de (***di***, ***de***). Cettecaractéristique est commune à toutes les molécules des deux formes de **2c4n**.

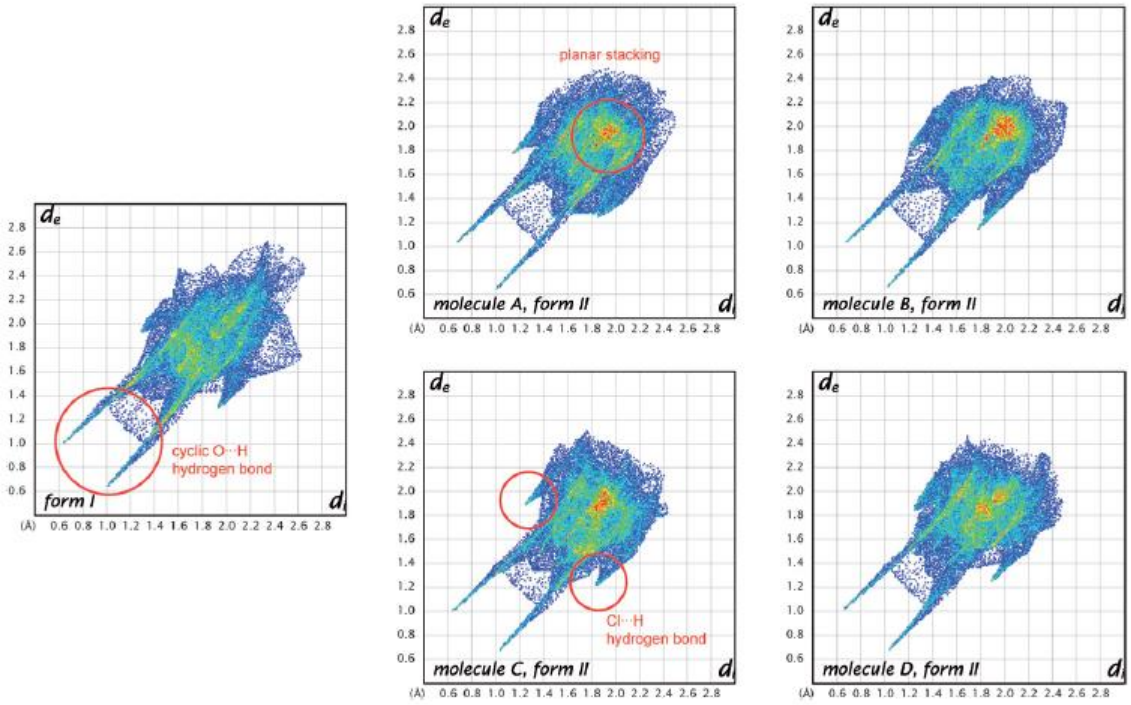


Figure 33 : *Comparaison entre le tracé des empreintes digitales pour la molécule d'acide 2-chloro-4-nitrobenzoïque et celles des quatre molécules différentes sous la forme **II**. Les caractéristiques des contacts intermoléculaires clés sont entourées en rouge*

2 Etude cristallographique

Le composé 5,5-diphényl-1,3-di-(prop-2-yn-1-yl)imidazolidine-2,4-dione **78,** cristallise dans le système monoclinique. Les conditions de mesure des intensités, les paramètres de la maille, ainsi que les données du calcul d'affinement sont reportés dans le tableau 5 (page 72).

La molécule du titre consiste en une unité d'imidazolidine liée à deux cycles phényle et à deux fractions prop-2-yn-1-yle (figure 28). Le cycle imidazolidine à cinq chaînons, A (N1/N2 / C1–C3), est orienté sous des angles dièdres de 79.10 (5) et 82.61 (5), respectivement, par rapport aux cycles phényle B (C4–C9) et C (C10–C15), tandis que l'angle dièdre entre les deux cycles phényle est de 62.06 (5) °.

Les atomes O1, O2, C16 et C19 sont situés à des distances de 0.0271 (12), -0.1040 (12), 0.1657 (19) et -0,0336 (19) Å du plan moyen du noyau imidazolidine A, l'orientation des fragments prop-2-yn-1-yle par rapport au motif imidazolidine peuvent être décrits par les angles de torsion C3-N1-C16-C17 et C3-N2-C19-C20 est respectivement de -115,3 (2) et 76,6 (2) °.

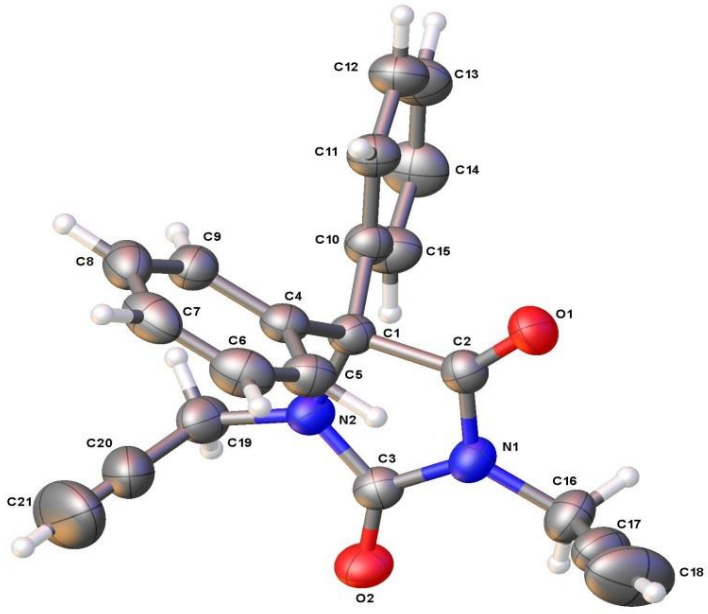


Figure 34 : *Structure moléculaire du composé **78** avec les atomes numérotés*

Tableau 4** : Les données cristallographiques du composé **78

Empirical formula	$[C_{21}H_{16}N_2O_2]$
Formula weight	328.36
Crystal system	monoclinic
T (K)	296 K
Space group	P 2_1
Cell Lengths	a = 10.144(3)
	b = 7.952(2)
	c = 10.928(3)
Cell Angles	α = 90°
	β = 97.104(12)°
	γ = 90°
Cell Volume (Å3)	874.741
Density Dx,g cm-3	1.247
Z	2
Mu (mm-1)	0.081
F(000)	344.0
R-Factor %	3.52
color	colourless
Habit	prism
h,k,l max	13,10,14
Tmin,Tmax	0.984,0.990
θ(max)	27.493
R(reflections)	0.0352(3529)
S	1.029

Tableau 5 :** Les distances interatomiques sélectionnées (**Å**) du composé **78

O1.....H16B	2.84 (2)	C4.....H11	2.679 (18)
O1.....H13^{i}	2.61 (2)	C6.....H9^{ii}	2.97 (2)
O1.....H5	2.767 (18)	C6.....H18^{v}	2.90 (4)
O1.....H8^{ii}	2.62 (2)	C8..... .H11^{vi}	2.94 (2)
O2.....H18^{iii}	2.68 (5)	C8.....H19A^{ii}	2.83 (2)
O2.....H19B	2.65 (2)	C9.....H11	2.73 (2)
O2.....H16A	2.50 (2)	C10.....H9	2.75 (2)
O2.....H16B^{iv}	2.33 (2)	C10.....H19A	2.96 (2)
N2.....H15	2.53 (2)	C11.....H14i	2.94 (2)
C4.....C20	3.372 (3)	C11.....H9	2.79 (2)
C9.....C19	3.378 (3)	C12.....H14^{i}	2.91 (2)
C9.....C11	3.138 (3)	C14.....H7^{vi}	2.97 (2)
C9.....C20	3.472 (3)	H8.....H11^{vi}	2.53 (3)
C15...C19	3.450 (3)	H9.....H11	2.58 (3)
C2.....H5	2.476 (18)		

Dans le cristal les liaisons hydrogène C–H_{Prop}·····$O_{imidazol}$ (Figure. 35) relient les molécules en chaînes infinies le long de la direction de l'axe b. Deux interactions faibles C–H_{Phen}····· π peuvent également contribuer à la stabilisation de la structure cristalline.

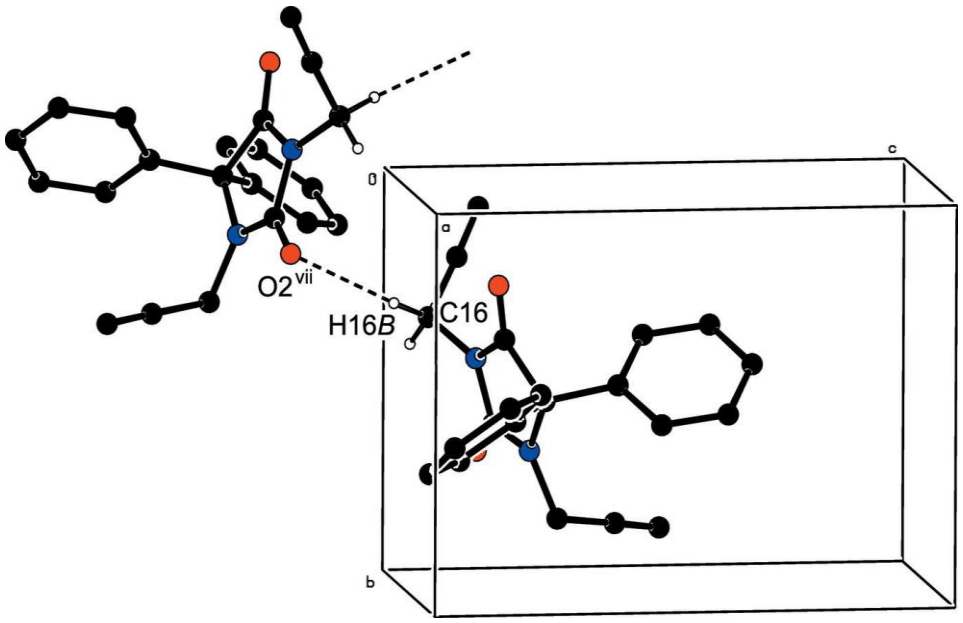


***Figure 35** : Diagramme d'emballage partiel vu dans la direction de l'axe **a**. Les LH **C–H**$_{Prop}$·····**O**$_{imidazol}$ sont indiquées par les lignes en pointillés*

3 Analyse de la surface de Hirshfeld.

Afin de visualiser les interactions de type intermoléculaire dans le cristal du composé **78**, une analyse de surface Hirshfeld (HS) a été effectuée, en utilisant le programme Crystal Explorer 17.5. Dans le graphique HS sur d_{norm} (Figure 36), la surface blanche indique les contacts avec des distances égales à la somme des rayons de van der Waals, et les couleurs bleu et rouge indiquent respectivement les distances plus longues (contact distinct) ou plus courtes (en contact étroit) que le rayon de van der Waals.

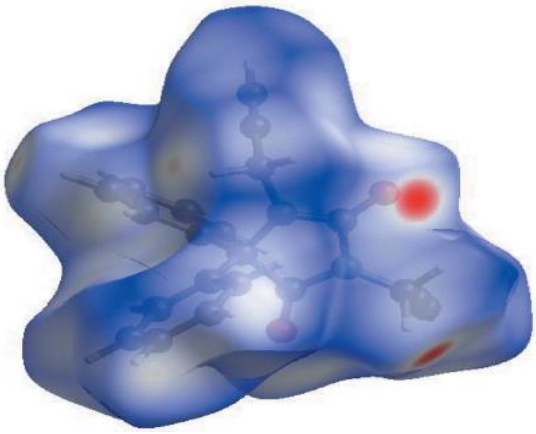


Figure 36 : Vue de la SH tridimensionnelle du composé du composé **78** dans l'intervalle -0,2703 à 1,2169 a.u tracé sur la distance d_{norm}.

Les tâches rouges vives apparaissant près de l'atome d'hydrogène H16B et l'atome d'oxygéne O(2) indiquent leurs rôles en tant que accepteurs et/ou donneurs respectifs, ils apparaissent également sous forme des régions rouges et bleus correspondant aux potentiels négatifs et positifs sur le surface de Hirshfeld mappé sur le potentiel électrostatique comme représenté sur la figure 37. Les régions rouges indiquent le potentiel électrostatique négatif (accepteurs de liaisons hydrogène), tandis que Les régions bleues indiquent le potentiel électrostatique positif (donneurs de liaison hydrogène). L'indice de forme du SH est un outil intéressant qui permet de visualiser l'empilement de type π···π par la présence de triangles bleus et rouges adjacents.

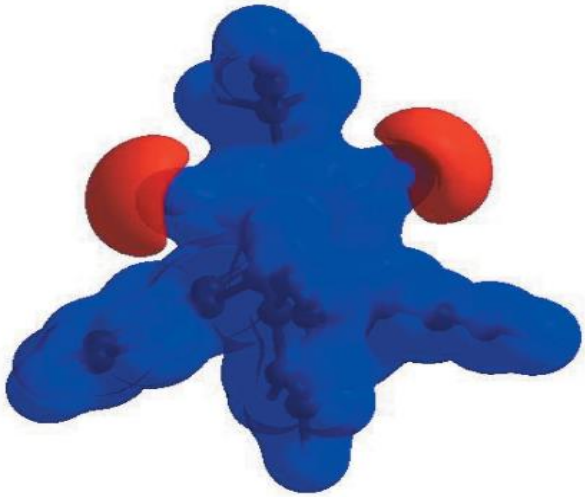


Figure 37 : *Vue de la SH tridimensionnelle du composé* ***78*** *tracée en fonction de l'E_p électrostatique dans la gamme -0.0500 à 0.0500 a.u. en utilisant la base STO-3 G définie au niveau théorique Hartree – Fock*

S’il n'y a pas de triangles bleus et/ou rouges adjacents, il n'y a pas d'interactions de type **π···π** . La figure ci-dessous montre clairement l’absence d’interactions de type **π···π** dans le composé **78**.

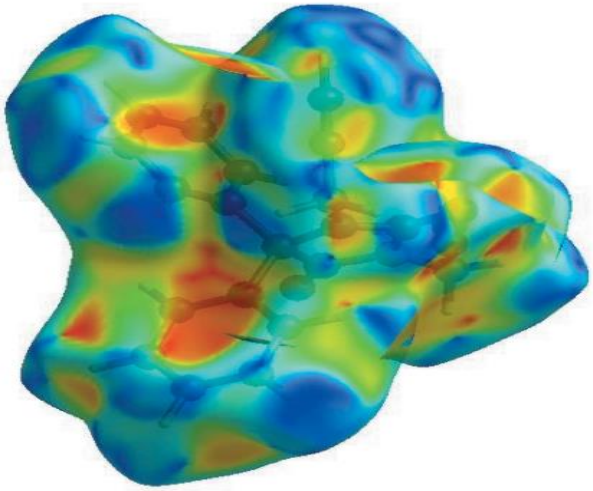


***Figure 38** : la SH du composé **78** tracée sur l'indice de forme*

La représentation globale bi-dimensionnelle des empreintes digitales, figure **39a**, et celles délimitées dans les contacts H···H, H···C/C···H, H···O/O···H, C···C et H···N/N···H sont illustrés sur les figures. **39b – f**, ainsi que leurs contributions relatives à la surface de Hirshfeld, tandis que les détails des différents contacts sont donnés dans le Tableau 9, l’interaction la plus importante est de type H···H qui contribue par 43,3% au tassement cristallin global, qui se reflète sur la figure **39b** sous forme de points de densité élevée largement dispersés en raison de la forte teneur en hydrogène dans la molécule avec la pointe à ***de* + *di* ~2,44 Å**. En présence de deux interactions faibles **C···H···π**, le pair de points d'ailes dispersés résultant de contacts de type H.···C/C···H, avec une contribution de 37,8% à la SH, présente une distribution symétrique des points, figure. **39c**, avec les arrêts minces à ***de* + *di* = 2,67 Å**.

Le tracé des empreintes digitales pour les contacts H···O/O···H (contribution avec 18,0%), figure **39d**, présente un pair de pointes au bout du ***de* + *di* = 2,24 Å.**

Les représentations de surface de Hirshfeld avec la fonction d_{norm} tracée sur la surface, sont représentées pour les interactions H···H, H···C/C···H et H···O/O···H dans la Figure **40a – c.**

L’analyse de surface de Hirshfeld confirme l’importance des contacts avec l’atome d’hydrogène dans la stabilisation du tassement de cristal, le grand nombre d'interactions de

type H···H, H···C/C**....**H et H**....**O/O**....**H suggèrent que la liaison hydrogène et les interactions de van der Waals jouent un rôle majeur dans le tassement du cristal.

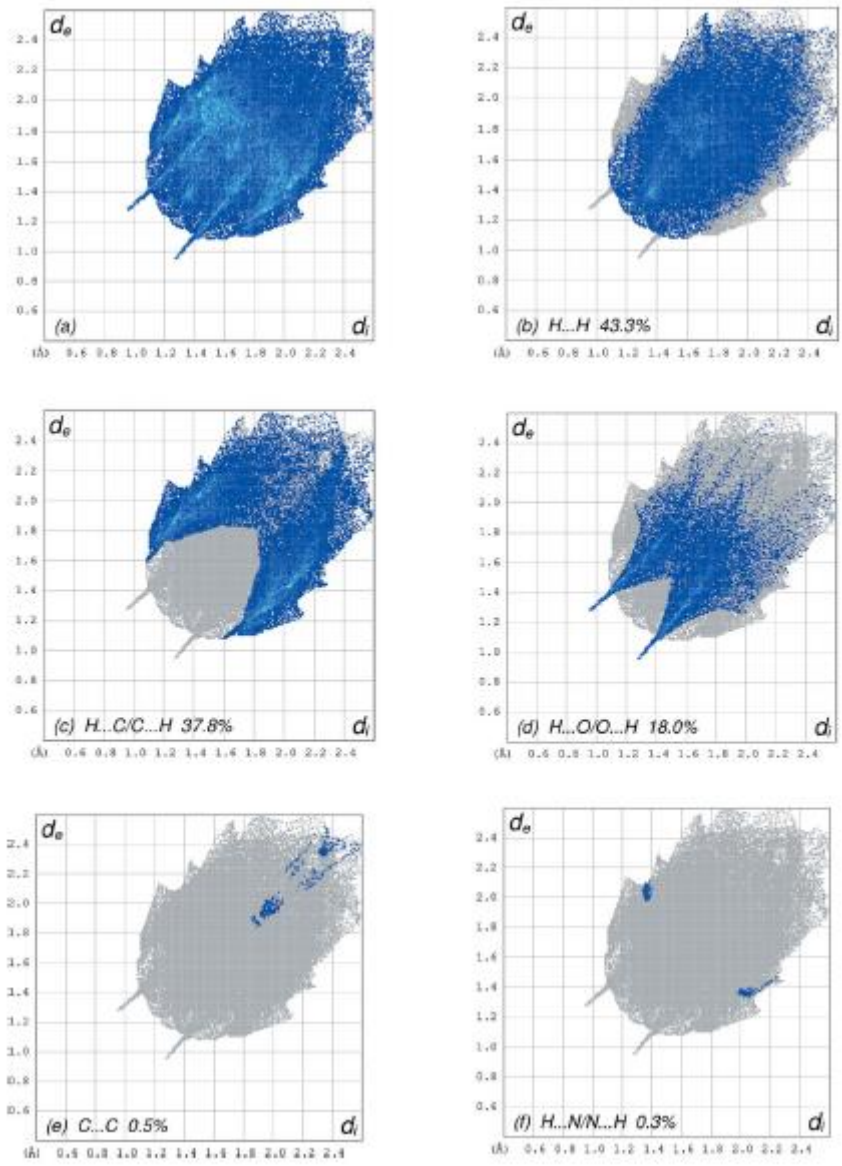


***Figure 39** : Les tracés bidimensionnels des ED pour le composé **78**, indiquant **(a)** toutes les interactions, et délimités en interactions de type **(b)** H....H, **(c)** H···C/C···H, **(d)** H···O/O···H, **(e)** C···C et **(f)** H···N/N···H*

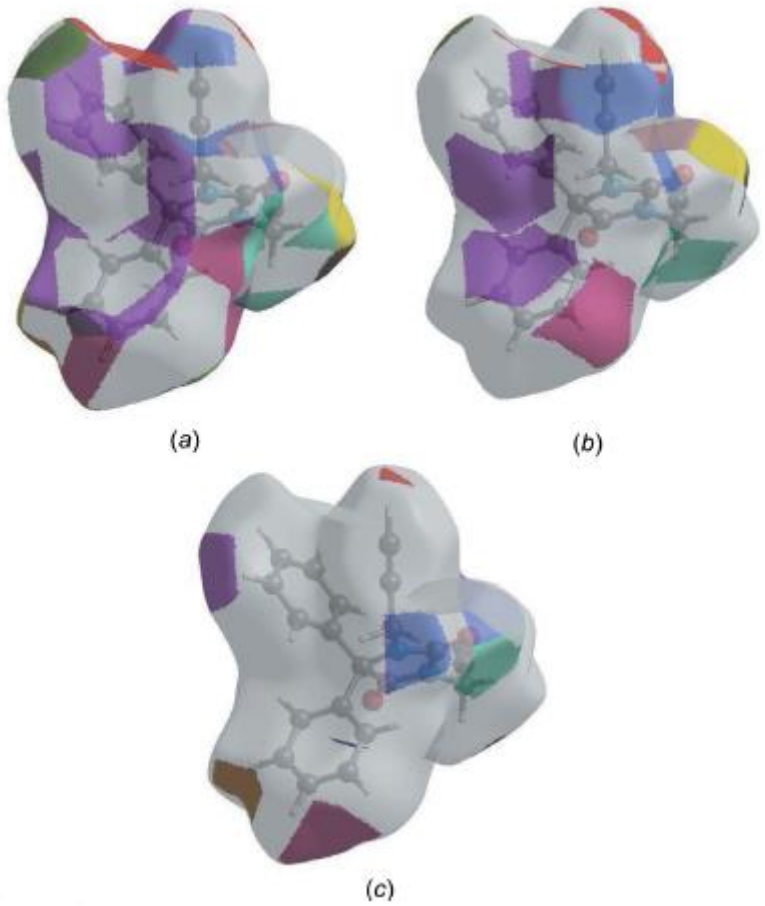


***Figure 40** : Représentations de la SH avec la fonction d_{norm} tracée sur la surface pour les interactions de type : **(a)** H···H, **(b)** H···C/C···H et H···O/O···H*

4 Calcul des énergies d'interaction

Les énergies d'interaction intermoléculaire (tableau 6), ont été calculées à l'aide du modèle énergétique CE – B3LYP / 6–311G (d, p) disponible dans Crystal Explorer 17, où un groupe de molécules est généré en appliquant des opérations de symétrie cristallographique par rapport à une molécule centrale sélectionnée dans un rayon par défaut de 3,8 Å. L'énergie intermoléculaire totale (E_{tot}) est la somme des énergies électrostatique ($E_{éle}$), de polarisation (E_{pol}), de dispersion (E_{dis}) et de répulsion d'échange ($E_{rép}$), avec des facteurs d'échelle respectivement de 1.057, 0.740, 0.871 et 0.618. Les énergies d'interaction des liaisons hydrogène (en $kJ.mol^{-1}$) ont été calculées comme suit : -15,3 ($E_{éle}$), -3,2 (E_{pol}), -52,2 (E_{dis}), 37,6 ($E_{rép}$) et -40,7 (E_{tot}) pour l'interaction $C–H_{prop}\cdots N_{imdazol}$.

Tableau 6** : Energies calculées et autres paramètres pour **78

Paramètre	Valeur
Énergie totale E_{tot} (eV)	-30168.2025
E_{HOMO} (eV)	-6.6964
E_{LUMO} (eV)	-0.8090
Energie gap, ΔE (eV)	5.8878
Moment dipolaire, μ (Debye)	2.5919
Potentiel d'ionisation, I (eV)	6.6964
Affinité électronique, A	0.8090
Electro négativité, χ	4.0554
Dureté, η	2.9437
Indice d'électrophilicité, ω	2.3920
Douceur, σ	0.3397
Fraction d'électrons transférés, ΔN	0.5516

5 Calculs DFT (Théorie de la Fonctionnelle de la Densité)

La structure optimisée du composé **78** en phase gazeuse a été générée théoriquement via des calculs de théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), en utilisant l'ensemble de bases fonctionnel B3LYP et 6–311G (d,p) standard, telles que mises en œuvre dans GAUSSIAN 09.

Les résultats théoriques et expérimentaux sont en bon accord (tableau 7). La plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO), agissant en tant que donneur d'électrons, et le plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO), jouant le rôle d'accepteur d'électrons, sont des paramètres très importants dans la chimie quantique. Lorsque le fossé énergétique est faible, la molécule est hautement polarisable et présente une réactivité chimique élevée. Les calculs DFT fournissent des informations importantes sur la réactivité et la sélectivité de la molécule étudiée.

E_{HOMO} et E_{LUMO} clarifient l'inévitable collaboration en échange de charge à l'intérieur du matériau étudié, l'électronégativitéχ, la dureté η, le potentiel μ, l'électrophilicité ω et la douceur σ sont consignés dans le tableau 10. L'intérêt de η et σ est d'évaluer à la fois, la réactivité et la stabilité du composé **77**. La transition électronique du niveau d'énergie HOMO et LUMO est illustrée sur la figure 41. Les HOMO et LUMO sont localisés dans le plan qui s'étend à partir de la totalité du 5,5-diphényl-1,3-di (prop-2-yn-1-yl) imidazolidine-2,4-dione.

L'écart de la bande énergétique [$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$] de la molécule est d'environ 5,8874 eV, et les énergies des orbitales moléculaires frontières, E_{HOMO} et E_{LUMO} sont respectivement de –6,6964 et de –0,8090 eV.

***Tableau 7** : Comparaison des données géométriques sélectionnées **Å** (rayons X et DFT)*

Bandes/Angles	X-ray	B3LYP/6-311G(d,p)
O1—C2	1.203 (3)	1.237
O2—C3	1.208 (2)	1.242
N2—C3	1.346 (3)	1.379
N2—C1	1.472 (3)	1.494
N2—C19	1.454 (3)	1.470
N1—C3	1.399 (3)	1.414
N1—C2	1.360 (3)	1.384
N1—C16	1.453 (3)	1.467
C3—N2—C1	112.90 (16)	112.45
C3—N2—C19	121.81 (18)	120.14
N2—C3—N1	107.02 (17)	106.95
C3—N1—C16	122.9 (2)	122.80
C2—N1—C3	112.60 (17)	112.41
O2—C3—N2	128.0 (2)	127.88
O2—C3—N1	125.0 (2)	125.10

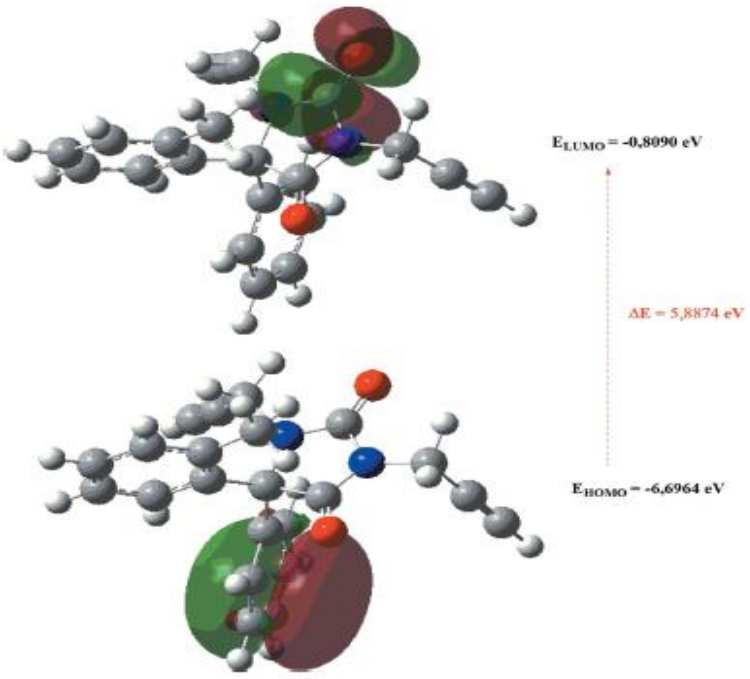


Figure 41** : L'écart de la bande énergétique du composé **78

Conclusion

Dans le prolongement de nos activités de recherche consacrées au développement des dérivés d'imidazolidine-2,4-dione (hydantoïne) à savoir la 5,5-diphényl-1,3-bis (prop-2´-yn-1´ yl)imidazolidine-2,4-dione : **78**, et parallèlement aux études par la spectroscopie RMN^{1}H et RMN^{13}C, nous avons souhaité étudier la structure cristalline et moléculaire, ainsi que les analyses de surface de Hirshfeld de ce composé, du fait des propriétés physiques intéressantes qu'il présente.

L'étude montre que ce composé consiste en une unité imidazolidine liée à deux cycles phényle et deux fractions prop-2-yn-1-yle. Le cycle imidazolidine est orienté sous les angles dièdres de 79,10 (5) et 82,61 (5) ° par rapport aux cycles phényle, tandis que l'angle dièdre entre les deux cycles phényle est de 62,06 (5) °. Dans le cristal, des liaisons intermoléculaires C-H_{prop}···$O_{imdazol}$ relient les molécules en chaînes infinies le long de la direction de l'axe b.

Deux interactions faibles C···H_{phen}··· π sont également observées. L'analyse de surface de Hirshfeld de la structure cristalline indique que les contributions les plus importantes pour le tassement du cristal proviennent de H···H (43,3%), H···C/C···H (37,8%) et H.··O/O···H (18%). Les liaisons hydrogène et les interactions de van der Waals sont les interactions dominantes dans le tassement du cristal.

La chimie computationnelle indique que l'énergie de la liaison hydrogène C−H_{prop}··· $O_{imdazol}$ dans le cristal est de −40,7 kJ mol^{-1}, et les structures optimisées selon la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau B3LYP / 6–311G (d, p) sont comparées à la structure moléculaire déterminée d'une manière expérimentale à l'état solide. Le comportement HOMO–LUMO a été élucidé pour déterminer l'écart énergétique.

Partie expérimentale

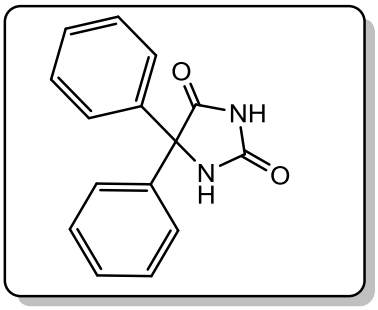
Le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d_6) a été utilisé comme solvant et les pics entre 38.70-40.37 ppm (RMN^{13}C) ont servi de pics de référence.

Pour les données spectrales, les codes suivants ont été utilisés :

En RMN ^{I}H : s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; m = multiplet ; dd = doublet ; J = constante de couplage ; δ = déplacement chimique (en ppm).

En RMN ^{I3}C : C−H = groupement méthyne, CH_2 = groupement méthylène, CH_3 = groupement méthyle, Cq = carbone quaternaire, CH_{Arm} = carbone du cycle aromatique, $C_{imidazol}$ = carbone du cycle imidazole, $N_{imidazol}$ = azote du cycle imidazole, $C_{isoxazol}$ = carbone de cycle isoxazole, $C_{triazol}$ = carbone de cycle triazole, H_{ortho} = proton en position ortho, C_{oxazol} = carbone du cycle oxazole.

5,5-diphényl-imidazolidine-2,4-dione : 70



Six mmol de 1,2-diphényléthanedione (benzyle) sont dissous dans une solution d'éthanol (20ml), 11 mmol d'urée sont ajoutés et le milieu est agité 10 min, puis on ajoute 11 mmol de KOH solide à reflux (Température 78°C). La réaction est contrôlée par CCM (acétate d'éthyle/hexane : 2/1 v /v), le mélange réactionnel a été refroidi avant d'ajouter 50 ml d'eau glacée. Ensuite, la solution limpide a été acidifiée par HCl concentré, et le produit a été recueilli par filtration sous vide et recristallisé dans de l'éthanol.

Aspect : aiguilles blanches. ***Rendement :*** 80%

CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 3/1)* R_f = 0.2

Formule brute : $C_{15}H_{12}N_2O_2$***, Masse molaire :*** 252,26 g.mol^{-1}

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 7, 34-7, 45 (m, $10H_{Ar}$) ; 9,33 (s, 1H, $N1_{imidazol}$); 11,13(s, 1H, $N3_{imidazol}$).

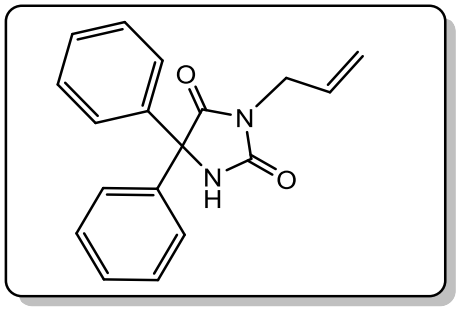
RMN ^{13}C 75MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 70,74 ($C5_{Imidazol}$); 127.02 ($4CH_{Arm}$); 128.59 ($4CH_{Arm}$); 129.03 ($2CH_{Arm}$); 140.27(Cq); 156.49(Cq); 162.81(C=O); 175,33(C=O).

Mode opératoire :

Il est à noter que les composés mono et di substitués cités précédemment dans la partie (I) sont synthétisés selon le même mode opératoire ci-dessous.

Dans un ballon Bicol muni d'un agitateur magnétique, on place du 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione ($1,9.10^{-3}$ mol, 0.20g), dans 20 ml de DMF, et ($2,6.10^{-3}$ mol, 0,372g) de bicarbonate de potassium sous agitation magnétique pendant 5 min. On ajoute le bromure de tétra-nbutylammonium (BTBA) ($7,9.10^{-4}$ mol, 0.255g), puis petit à petit un équivalent /ou deux équivalents du réactif utilisé. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante (2 heures) , ou chauffé à 80 °C pendant 48 heures. Après élimination des sels par une simple filtration, le N,N-diméthylformamide est évaporé sous pression, le résidu est repris dans 30 ml du CH_2Cl_2. Le reste des sels est éliminé par un lavage de la phase organique avec 3x20mL d'eau, et séchée sur Na_2SO_4. Après filtration, le dichlorométhane est évaporé. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

3-allyl-5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione :71



Aspect : cristaux incolores. ***Rendement :*** 81%

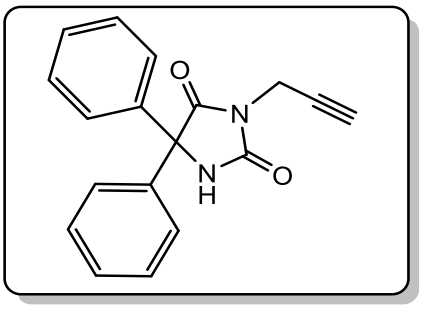
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 2/1)* $R_f = 0.4$

Formule brute : $C_{18}H_{16}N_2O_2$***, Masse molaire :*** 292,33 $g.mol^{-1}$

RMN ^1H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 4.5 (d, 2H, $=CH_2$) ; 4.95 (dd, 2H, CH_2–N) ; 5.73-5.88 (m, 1H, CH=) ; 7.4 (m, $10H_{Arm}$); 10.56 (s, 1H, N–H)

RMN ^{13}C 75MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 116.69 (CH_2) ; 132.45 (CH) ; 144.05(C=O); 155.42(C=O).

5,5-diphényl-3-(prop-2´-yn-1-yl)imidazolidine-2,4-dione : 72



Aspect : cristaux incolores. ***Rendement :*** 81%

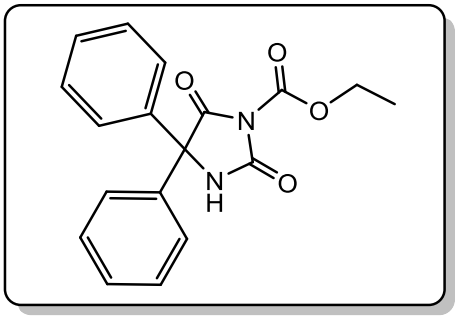
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 4/1)* R_f = 0.3

Formule brute : $C_{18}H_{14}N_2O_2$***, Masse molaire :*** 290,31 $g.mol^{-1}$

RMN ^1H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 3.2 (t, 1H, C≡H) ; 4.25 (d, 2H, CH_2–N) ; 7.22-7.46 (m, $10H_{Arm}$); 9.80 (s, 1H, N–H)

RMN ^{13}C 75MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 28.66 (CH_2) ; 69.74 (C≡H) ; 78.49 (−C≡) ; 127.06, 128.79,129.10 (CH_{Arm}),139.75(Cq), 154.59(C=O); 172.74(C=O).

Ethyl- 2,5-dioxo-4,4-diphénylimidazolidine-1-carboxylate : 73



Aspect : cristaux jaunes. ***Rendement :*** 84%

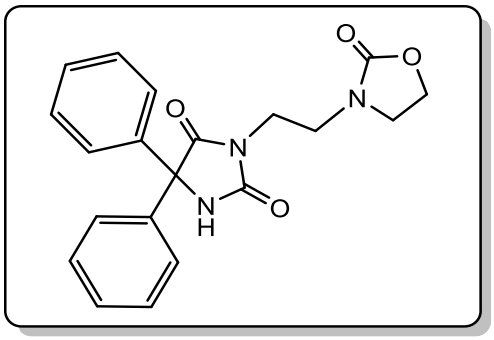
CCM *(CH_2Cl_2/MeOH : 2/1)* R_f = 0.3

Formule brute : $C_{18}H_{16}N_2O_4$***, Masse molaire :*** 324.33 $g.mol^{-1}$

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 0.85 (t, 1H, CH_3) ; 3.45 (q, 2H, CH_2) ; 7.27-7.46 (m, 10H_{Arm}); 9.61 (s, 1H, N–H)

RMN ^{13}C 75MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 13.86 (CH_2) ; 69.45 (CH_2); 127.03, 128.61, 129.04 (CH_{Arm});140.15 (Cq); 155.80 (C=O); 173.64 (C=O).

3-(2-(2-oxooxazolidin-3-yl)éthyl)-5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione : 74



Aspect : cristaux incolores. ***Rendement :*** 78%

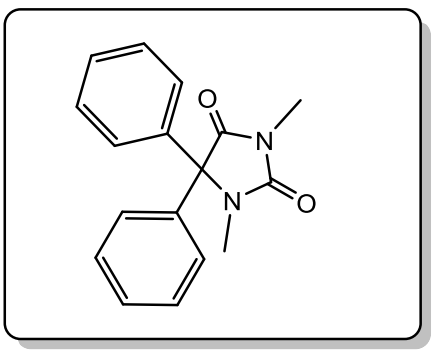
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 2/1)* R_f = 0.4

Formule brute : $C_{20}H_{19}N_3O_4$***, Masse molaire :*** 365,38 $g.mol^{-1}$

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 3,37-3,44 (m, 4H, CH_2−N) ; 3,49-3,78 (m, 2H, CH_2−N_{oxazol}) ; 4,05(t, 2H, CH_2−O_{oxazol}) ; 7, 28- 7, 41 (m, 10xH_{Ar}); 9.62 (s, 1H, N–H).

RMN ^{13}C 75MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 45.78 (CH_2) ; 62.18 (CH_2); 62.31 (CH_2); 69.79 (CH_2); 127.22, 128.64, 128.94 (CH_{Arm});139.89 (Cq); 155.58 (C=O); 158.48 (C=O_{oxazol}); 173.96 (C=O).

1,3-diméthyl-5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione : 75



Aspect : cristaux incolores. ***Rendement :*** 88%

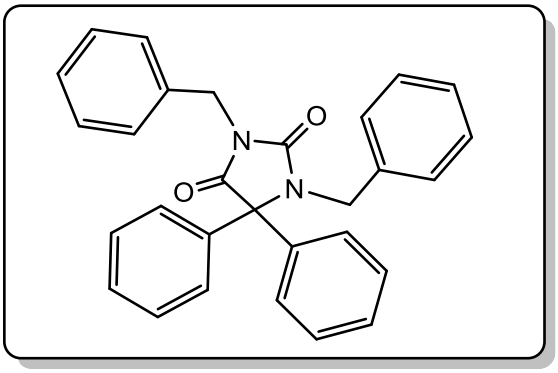
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 5/1)* R_f = 0.25

Formule brute : $C_{17}H_{16}N_2O_2$***, Masse molaire :*** 280,32 g.mol^{-1}.

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 2.75 (s, 3H, CH_3−N); 2.99 (s, 3H, CH_3−N); 7, 18-7, 70 (m, 10xH_{Ar}).

RMN ^{13}C 75MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 25.75 (CH_3) ; 26.93 (CH_3); 62.31 (CH_2); 69.79 (CH_2); 128.47, 129.24 (CH_{Arm});136.74 (Cq); 155.93 (C=O); 173.61 (C=O).

1,3-dibénzyl-5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione : 76



Aspect : cristaux incolores. ***Rendement :*** 85%.

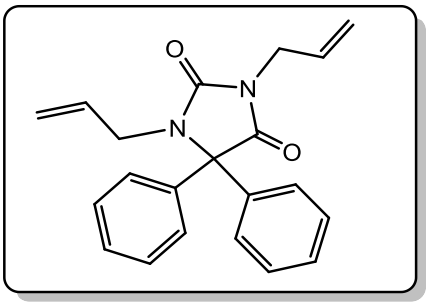
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 5/1)* R_f = 0.25

Formule brute : $C_{29}H_{24}N_2O_2$***, Masse molaire :*** 432.51 g.mol^{-1}.

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 4.58 (s, 2H, CH_2−N); 4.80 (s, 3H, CH_2−N); 7, 18-7, 70 (m, 10xH_{Ar}).

RMN ^{13}C 75MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 42.99 (CH_2) ; 45.42 (CH_2); 126.98, 127.87, 127.90, 128.01, 128.23, 128.53, 128.62, 128.69, 128.86 (CH_{Arm}); 136.12 (Cq); 136.75 (Cq); 136.69 (Cq); 156.34 (C=O); 173.54 (C=O).

1,3-diallyl-5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione : 77



Aspect : cristaux incolores. ***Rendement :*** 64%.

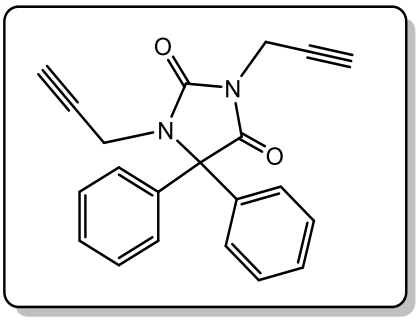
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 3/2)* R_f = 0.35

Formule brute : $C_{21}H_{20}N_2O_2$***, Masse molaire :*** 332.39 g.mol^{-1}.

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d$_6$), δ (ppm) : 3.94 (dd, 2H, CH_2−N); 4.12 (dd, 2H, CH_2−N); 4.67-4.74 (m, 2H, =CH_2); 4.94-5.11 (m, 2H, =CH_2); 5.77-5.89 (m, 1H, C–H); 7, 21-7, 44 (m, 10xH_{Ar}).

RMN ^{13}C 75MHz (DMSO-d$_6$), δ (ppm) : 40.89 (CH_2–N); 44.00 (CH_2–N); 74.71 ($C5_{Imidazol}$); 116.78 (CH_2); 117.33 (CH_2); 128.63, 129.25, 129.31 (CH_{Arm}); 132.39 (C–H); 132.63 (C–H); 137.43 (Cq); 154.94 (C=O); 173.10 (C=O).

5,5-diphényl-1,3-di(prop-2-yn-1-yl)imidazolidine-2,4-dione : 78



Aspect : cristaux incolores. ***Rendement :*** 82%.

CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 2/1)* R_f = 0.42

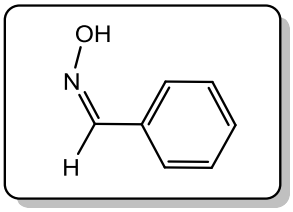
Formule brute : $C_{21}H_{16}N_2O_2$***, Masse molaire :*** 328.36 g.mol^{-1}.

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 2.5 (t, 1H, C≡H); 2.8 (t, 1H, C≡H); 4.09 (s, 2H, CH_2–N); 4.34 (s, 2H, CH_2–N); 7, 24-7, 45 (m, 10xH_{Arm}).

RMN ^{13}C 75MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 28.66 (CH_2–N); 30.94 (CH_2–N); 74.24 (≡CH); 74.71 ($C5_{Imidazol}$) ; 74.74(≡CH) ;78.21 (–C≡) ; 78.48 (–C≡); 127.05, 128.63, 129.20, 129.47 (CH_{Arm}); 136.60 (Cq) ; 154.08 (C=O) ; 172.29 (C=O).

3.1.1 Synthèse d'isoxazolines via cycloaddition dipolaire 1,3 avec les oxydes de nitriles

(Z)-benzaldéhyde oxime



1 ml du benzaldéhyde est dissout dans 10 ml d'eau, la réaction est agitée à température ambiante en ajoutant l'hydroxylamine (1éq). Puis NaOH (1éq) est ajoutée pour neutraliser le sel de chlorhydrate. La réaction est arrêtée après 3 heures, la phase organique est extraite avec 2x20mL de solution d'acétate d'éthyle, puis séchée sur $MgSO_4$. Le solvant est évaporé pour donner le (Z)-benzaldéhyde oxime attendu utilisé sans purification.

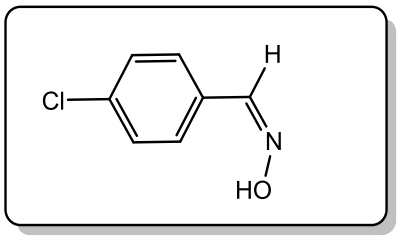
Aspect : poudre jaune. ***Rendement :*** 71%

Formule brute : C_7H_7NO***, Masse molaire :*** 121,13 $g.mol^{-1}$

RMN ^{1}H 300MHz ($CDCl_3$), δ (ppm) : 7.55-7.76 (m, 5H_{Ar}); 8.07 (s, 1H, $N1_{imine}$); 11,01 (s, 1H, O−H).

RMN ^{13}C 75MHz ($CDCl_3$), δ (ppm) : 128.8, 129.2, 131.00 (5xCH_{Arm}); 132.20 (Cq); 149,20 (C–H).

(Z)-4-chlorobenzaldéhyde oxime



A une solution de 4-chlorobenzaldéhyde (0.20mol) dans 60 ml d'éthanol, est ajouté le chlorhydrate d'hydroxylamine (0.22 mol) et (0.22 mol) d'hydroxyde de sodium. Le milieu est chauffé à 80°C pendant 2h, puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris pratiquement sec, est dissout dans l'eau glacée pour dissoudre les sels, le (Z)-4-chlorobenzaldéhyde oxime précipité et récupéré par filtration sous vide.

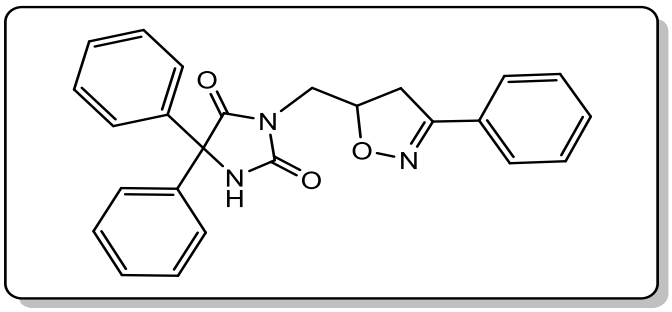
Aspect : poudre blanche. ***Rendement :*** 65%

Formule brute : C_7H_6ClNO***, Masse molaire :*** 178,28 $g.mol^{-1}$

RMN ^1H 300MHz ($CDCl_3$), δ (ppm) : 7.49-7. 84 (m, $4H_{Ar}$) ; 8.09 (s, 1H, $C–H_{imine}$) ; 11,05 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C 75MHz ($CDCl_3$), δ (ppm) : 128.9, 130.60 ($4xCH_{Arm}$); 130.30 (Cq);136.6 (Cl–Cq) 149,20 (C–H).

5,5-diphényl-3-((3-phényl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)imidazolidine-2,4-dione : 86a



Le 1,3-diallyl-5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione (0.2g) et (Z)-benzaldéhyde oxime (0.23g) sont dissouts dans 30 ml de $CHCl_3$, ensuite placés dans un erlenmeyer de 100 ml muni d'une ampoule à brome, lorsque la température atteind –5°C, on ajout goutte à goutte et sous agitation forte un volume égal à 8 ml d'une solution commerciale de NaOCl 24°. Le milieu

est agité pendant 3h, le solvant est ensuite évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, le cyclo-adduit cristallise instantanément.

Aspect : cristaux jaunes. ***Rendement :*** 65%.

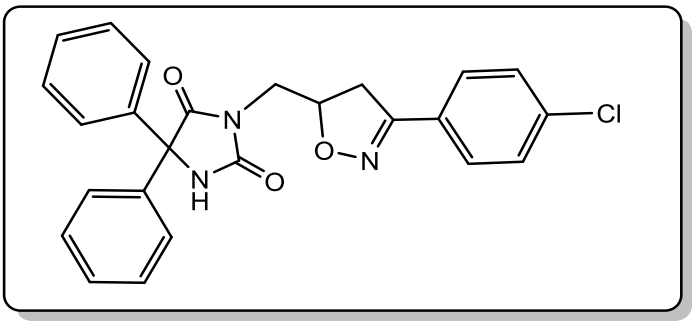
CCM *(Acétate d'éthyle /Hexane : 2/1)* $R_f = 0.42$

Formule brute : $C_{25}H_{21}N_3O_3$***, Masse molaire :*** 411.45 $g.mol^{-1}$.

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 3.26-3.35 (m, 2H, CH_2(isoxazol)); 3.51-3.75 (m, 2H, CH_2–N); 4.97-5.03 (m, 1H, C–$H_{ioxazol}$); 7.31-7.47 (m, 13xH_{Ar}); 7,60-7,67 (m, 2xH_{Ar}(ortho)); 9.68 (s, 1H, N–H)

RMN ^{13}C 75MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 39.13 (CH_2 (isoxazol)); 40.81(CH_2–N); 69.68 (C–H(isoxazol)); 77.61 ($C5_{imidazol}$); 127.09, 127.19, 128.65, 129.00, 129.28, 129.53, 130.63 (CH_{Arm}); 140.02 (Cq); 155.67(C=N); 156.95 (C=O); 173.80 (C=O).

3-((3-(4-chlorophényl) -4,5-dihydroisoxazol-5-yl) méthyl) -5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione : 86b



Selon la même procédure décrite précédemment, le composé **86b** est obtenu par l'action du (Z)-4-chlorobenzaldéhyde oxime (0.15g) sur 1,3-diallyl-5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione (0.2g) dans 20 ml du $CHCl_3$. 7 ml d'une solution d'eau de javel 24° est ajouté goutte à goutte à température de –5°C, ensuite le solvant est évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif et le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Le composé est obtenu sous forme de solide jaune.

Aspect : solide jaune. ***Rendement :*** 65%.

CCM *(Acétate d'éthyle/ Hexane : 2/1)* $R_f = 0.42$

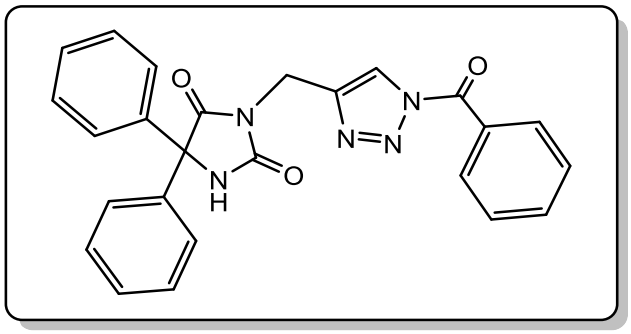
Formule brute : $C_{25}H_{20}ClN_3O_3$***, Masse molaire :*** 445.89 $g.mol^{-1}$.

RMN ^1H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 3.26-3.35 (m, 2H, CH_2(isoxazol)); 3.51-3.75 (m, 2H, CH_2–N); 4.95-5.08 (m, 1H, C–$H_{isoxazol}$); 7.32-7.47 (m, 12xH_{Ar}); 7, 60 -7, 63 (m, 2xH_{Ar}(ortho)) ; 9.69 (s, 1H, N–H)

RMN ^{13}C 75MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 38.20 (CH_2 (isoxazol)); 40.80 (CH_2–N); 69.68 (C–H(isoxazol)); 77.61 ($C5_{imidazol}$); 127.09, 127.19, 128.66, 129.01, 129.29, 130.64 (CH_{Arm}); 140.03 (Cq); 155.68(C=N); 156.95 (C=O); 174.31 (C=O).

3.2 Synthèse de triazole via cycloaddition dipolaire 1,3 avec l'azoture catalysée par le Cu (I) :

3-((1-benzoyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl)-5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione : 89



Le composé **72** (0,88 mmol) et l'azoture de benzoyle (0,88 mmol) ont été dissouts dans 15 ml d'un mélange EtOH/H_2O, du $CuSO_4.5H_2O$ (0.4 g), et de l'ascorbate de sodium (0.35 g) ont été ajoutés, le mélange a été agité à température ambiante. Après un temps défini, le mélange a été extrait avec du DCM (3 x 20 ml). La phase organique a été séchée (Na_2SO_4) et le solvant a été évaporé. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (acétate d'éthyle/ hexane (2/1) donne un solide incolore avec un rendement de 45%.

Aspect : solide incolore. ***Rendement :*** 45%.

CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 4/1)* R_f = 0.3

Formule brute : $C_{19}H_{19}N_5O_3$***, Masse molaire :*** 365.38 $g.mol^{-1}$.

RMN ^1H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 4.27 (s, 2H, CH_2–N); 7.35-7.48 (m, 16H, $15H_{arm}$ + $1H_{triazol}$); 9.79 (s, 1H, N–H) .

RMN ^{13}C 75MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 28.65 (CH_2–N); 74.12 ($C5_{imidazol}$); 118.64 (C–H); 122.26 ($Cq_{triazol}$); 127.08, 127.20, 128.77, 129.09, 129.25, 130.64 (CH_{Arm}); 139.69 (Cq); 139.82 (Cq); 154.35.(Cq); 154.60 (C=O); 172.65 (C=O); 172.75 (C=O).

Références.

[1] S. Cho, S. Kim, and D. Shin, “Skin whitening,” *Eur. J. Med. Chem.***164.**, 517-545 (2019).

[2] C.V. Kavitha, M. Nambiar, C.S. Ananda Kumar, B. Choudhary, K. Muniyappa, K.S. Rangappa, S.C. Raghavan, Novel derivatives of spirohydantoin induce growth inhibition followed by apoptosis in leukemia cells, *Biochemical Pharmacology*, **77**. 348-363 (2009).

[3] S. Suzen, E. Buyukbingol, Anti-cancer activity studies of indolalthiohydantoin (PIT) on certain cancer cell lines, *Il Farmaco.*, **55**. 246-248 (2000).

[4] C. Carmi, A. Cavazzoni, V. Zuliani, A. Lodola, F. Bordi, P.V. Plazzi, R.R. Alfieri, P.G. Petronini, M. Mor, 5-Benzylidene-hydantoins as new EGFR inhibitors with antiproliferative activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16**. 4021-4025 (2006).

[5] Basappa, C.S. Ananda Kumar, S. Nanjunda Swamy, K. Sugahara, K.S. Rangappa, Anti-tumor and anti-angiogenic activity of novel hydantoin derivatives: Inhibition of VEGF secretion in liver metastatic osteosarcoma cells, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17**. 4928-4934 (2009)

[6] M.E. Jung, S. Ouk, D. Yoo, C.L. Sawyers, C. Chen, C. Tran, J. Wongvipat, Structure-Activity Relationship for Thiohydantoin Androgen Receptor Antagonists for Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC), *Journal of Medicinal Chemistry*, **53**. 2779-2796 (2010).

[7] S. Malancona, S. Altamura, G. Filocamo, O. Kinzel, J.I.M. Hernando, M. Rowley, R. Scarpelli, C. Steinkühler, P. Jones, Identification of MK-5710 ((8aS)-8amethyl- 1,3-dioxo-2-[(1S,2R)-2-phenylcyclopropyl]-N-(1-phenyl-1H-pyrazol- 5-yl)hexahydroimid azo[1,5-a]pyrazine-7(1H)-carboxamide), a potent smoothened antagonist for use in Hedgehog pathway dependent malignancies, Part 1, *Bioorg. Med. Chem. Lett* **21**., 4422-4428 (2011).

[8] S.M. Sondhi, J. Singh, A. Kumar, H. Jamal, P.P. Gupta, Synthesis of amidine and amide derivatives and their evaluation for anti-inflammatory and analgesic activities, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**, 1010-1015 (2009).

[9] A.S.H. da Silva Guerra, D.J. do Nascimento Malta, L.P. Morais Laranjeira, M.B. Souza Maia, N. Cavalcanti Colaço, M. do Carmo Alves de Lima, S.L. Galdino, I. da Rocha Pitta, T.

Gonçalves-Silva, Anti-inflammatory and antinociceptive activities of indole–imidazolidine derivatives, *International Immunopharmacology*, **11**, 1816-1822 (2011).

[10] D. Sergent, Q. Wang, N.A. Sasaki, J. Ouazzani, Synthesis of hydantoin analogues of (2S,3R,4S)-4- hydroxyisoleucine with insulinotropic properties, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **18**. 4332-4335 (2008).

[11] J. Handzlik, E. Szymańska, J. Chevalier, E. Otrębska, K. Kieć-Kononowicz, J.-M. Pagès, S. Alibert, Amine–alkyl derivatives of hydantoin: New tool to combat resistant bacteria, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**. 5807-5816 (2011).

[12] F. Fujisaki, K. Shoji, M. Shimodouzono, N. Kashige, F. Miake, K. Sumoto, Antibacterial Activity of 5-Dialkylaminomethylhydantoins and Related Compounds, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **58**. 1123-1126 (2010).

[13] P.A. Procopiou, V.J. Barrett, N.J. Bevan, P.R. Butchers, R. Conroy, A. Emmons, A.J. Ford, S. Jeulin, B.E. Looker, G.E. Lunniss, V.S. Morrison, P.J. Mutch, R. Perciaccante, M. Ruston, C.E. Smith, G. Somers, The discovery of long-acting saligenin β2 adrenergic receptor agonists incorporating hydantoin or uracil rings, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19**. 4192-4201 (2011).

[14] J. Handzlik, E. Szymanska, K. Nedza, M. Kubacka, A. Siwek, S. Mogilski, J. Handzlik, B. Filipek, K. Kiec-Kononowicz, Pharmacophore models based studies on the affinity and selectivity toward 5-HT1A with reference to alpha (1) -adrenergic receptors among arylpiperazine derivatives of phenytoin, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19**. 1349-1360 (2011).

[15] J. Handzlik, D. Maciag, M. Kubacka, S. Mogilski, B. Filipek, K. Stadnicka, K. Kiec-Kononowicz, Synthesis, alpha (1)-adrenoceptor antagonist activity, and SAR study of novel arylpiperazine derivatives of phenytoin, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**. 5982-5998 (2008).

[16] Q.F. Zhu, Y.H. Pan, Z.X. Xu, R.M. Li, G.G. Qiu, W.J. Xu, X.B. Ke, L.M. Wu, X.M. Hu, Synthesis and potential anticonvulsant activity of new *N*-3-substituted 5,5-cyclopropanespirohydantoins, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**. 296-302 (2009).

[7] H. Byrtus, J. Obniska, A. Czopek, K. Kamiński, Synthesis and Anticonvulsant Activity of New *N*-Mannich Bases Derived from 5-Cyclopropyl-5-phenyl-hydantoins, *Archiv der Pharmazie*, **344**. 231-241 (2011).

[18] H.U. Stilz, W. Guba, B. Jablonka, M. Just, O. Klingler, W. Konig, V. Wehner, G. Zoller, Discovery of an orally active non-peptide fibrinogen receptor antagonist based on the hydantoin scaffold, *Journal of Medicinal Chemistry*, **44**. 1158-1176 (2001).

[19] D. Kim, L. Wang, C.G. Caldwell, P. Chen, P.E. Finke, B. Oates, M. MacCoss, S.G. Mills, L. Malkowitz, S.L. Gould, J.A. DeMartino, M.S. Springer, D. Hazuda, M. Miller, J. Kessler, R. Danzeisen, G. Carver, A. Carella, K. Holmes, J. Lineberger, W.A. Schleif, E.A. Emini, Discovery of human CCR5 antagonists containing hydantoins for the treatment of HIV-1 infection, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **11**. 3099-3102 (2001).

[20] D. Kim, L. Wang, C.G. Caldwell, P. Chen, P.E. Finke, B. Oates, M. MacCoss, S.G. Mills, L. Malkowitz, S.L. Gould, J.A. DeMartino, M.S. Springer, D. Hazuda, M. Miller, J. Kessler, R. Danzeisen, G. Carver, A. Carella, K. Holmes, J. Lineberger, W.A. Schleif, E.A. Emini, Design, synthesis, and SAR of heterocycle-containing antagonists of the human CCR5 receptor for the treatment of HIV-1 infection, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **11**. 3103-3106 (2001).

[21] J.L. Romine, D.R. St Laurent, J.E. Leet, S.W. Martin, M.H. Serrano-Wu, F.K. Yang, M. Gao, D.R. O'Boyle, J.A. Lemm, J.H. Sun, P.T. Nower, X.H. Huang, M.S. Deshpande, N.A. Meanwell, L.B. Snyder, Inhibitors of HCV NS5A: From Iminothiazolidinones to Symmetrical Stilbenes, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **2**. 224-229 (2011).

[22] K. Last-Barney, W. Davidson, M. Cardozo, L.L. Frye, C.A. Grygon, J.L. Hopkins, D.D. Jeanfavre, S. Pav, C. Qian, J.M. Stevenson, L. Tong, R. Zindell, T.A. Kelly, Binding Site Elucidation of Hydantoin-Based Antagonists of LFA-1 Using Multidisciplinary Technologies : Evidence for the Allosteric Inhibition of a Protein−Protein Interaction, *Journal of the American Chemical Society*, **123**. 5643-5650 (2001).

[23] M. Aziz mohammadi, M. Khoobi, A. Ramazani, S. Emami, A. Zarrin, O. Firuzi, R. Miri, A. Shafiee, 2H-chromene derivatives bearing thiazolidine-2,4-dione, rhodanine or hydantoin moieties as potential anticancer agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **59**. 15-22 (2013).

[24] A.M. Alanazi, A.S. El-Azab, I.A. Al-Swaidan, A.R. Maarouf, E.R. El-Bendary, M.A. Abu El- Enin, A.A.M. Abdel-Aziz, Synthesis, single-crystal, in vitro antitumor evaluation and molecular docking of 3-substitued 5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione derivatives, *Medicinal Chemistry Research*, **22**. 6129-6142 (2013).

[25] S. Hmuda, N. Trisovic, J. Rogan, D. Poleti, Z. Vitnik, V. Vitnik, N. Valentic, B. Bozic, G. Uscumlic, New derivatives of hydantoin as potential antiproliferative agents: biological and structural characterization in combination with quantum chemical calculations, *Monatshefte für Chemie* , **145**. 821-833 (2014).

[26] J. Liu, K. Zhang, X. Mai, J.J. Wei, Y.J. Liao, Y. Zhong, Y. Liu, L.H. Feng, C. Liu, Synthesis, Anticancer Evaluation and Docking Study of 3-Benzyloxyhydantoin Derivatives, *Medicinal Chemistry*, **12**. 37-47 (2016).

[27] L. Sacconnay, L. Ryckewaert, G.M. Randazzo, C. Petit, C.D.S. Passos, J. Jachno, V. Michailovienė, A. Zubrienė, D. Matulis, P.-A. Carrupt, C.A. Simões-Pires, A. Nurisso, 5-Benzylidenehydantoin is a new scaffold for SIRT inhibition : From virtual screening to activity assays, *Europea Journal of Pharmaceutical Sciences*, **85**. 59-67 (2016).

[28] A. Martins, A. Dymek, J. Handzlik, G. Spengler, A. Armada, J. Molnar, K. Kiec-Kononowicz, L. Amaral, Activity of Fourteen New Hydantoin Compounds on the Human ABCB1 Efflux Pump, *In Vivo*, **26**. 293-297 (2012).

[29] L. Tong, S.H. Kim, K. Rosner, W. Yu, B.B. Shankar, L. Chen, D. Li, C. Dai, V. Girijavallabhan, J. Popovici-Muller, L. Yang, G. Zhou, A. Kosinski, M.A. Siddiqui, N.-Y. Shih, Z. Guo, P. Orth, S. Chen, D. Lundell, X. Niu, S. Umland, J.A. Kozlowski, Fused bi-heteroaryl substituted hydantoin compounds as TACE inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**. 3037-3042 (2017).

[30] W.S. Yu, L. Tong, S.H. Kim, M.K.C. Wong, L. Chen, D.Y. Yang, B.B. Shankar, B.J. Lavey, G.W. Zhou, A. Kosinski, R. Rizvi, D.S. Li, R.J. Feltz, J.J. Piwinski, K.E. Rosner, N.Y. Shih, M.A. Siddiqui, Z.Y. Guo, P. Orth, H. Shah, J. Sun, S. Umland, D.J. Lundell, X.D. Niu, J.A. Kozlowski, Biaryl substituted hydantoin compounds as TACE inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**. 5286-5289 (2010).

[31] W.S. Yu, Z.Y. Guo, P. Orth, V. Madison, L. Chen, C.Y. Dai, R.J. Feltz, V.M. Girijavallabhan, S.H. Kim, J.A. Kozlowski, B.J. Lavey, D.S. Li, D. Lundell, X.D. Niu, J.J.

Piwinski, J. Popovici-Muller, R. Rizvi, K.E. Rosner, B.B. Shankar, N.Y. Shih, M.A. Siddiqui, J. Sun, L. Tong, S. Umland, M.K.C. Wong, D.Y. Yang, G.W. Zhou, Discovery and SAR of hydantoin TACE inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**. 1877-1880 (2010).

[32] C. De Savi, D. Waterson, A. Pape, S. Lamont, E. Hadley, M. Mills, K.M. Page, J. Bowyer, R.A. Maciewicz, Hydantoin based inhibitors of MMP13-Discovery of AZD6605, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **23**. 4705-4712 (2013).

[33] C. De Savi, A. Pape, J.G. Cumming, A. Ting, P.D. Smith, J.N. Burrows, M. Mills, C. Davies, S. Lamont, D. Milne, C. Cook, P. Moore, Y. Sawyer, S. Gerhardt, The design and synthesis of novel Nhydroxyformamide inhibitors of ADAM-TS4 for the treatment of osteoarthritis, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**. 1376-1381 (2011).

[34] C. De Savi, A. Pape, Y. Sawyer, D. Milne, C. Davies, J.G. Cumming, A. Ting, S. Lamont, P.D. Smith, J. Tart, K. Page, P. Moore, Orally active achiral *N*-hydroxyformamide inhibitors of ADAMTS4 (aggrecanase-1) and ADAM-TS5 (aggrecanase-2) for the treatment of osteoarthritis, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**. 3301-3306 (2011).

[35] A. Sarswat, E. Wasilewski, S.K. Chakka, A.M. Bello, A.V. Caprariello, C.M. Muthuramu, P.K. Stys, S.E. Dunn, L.P. Kotra, Inhibitors of protein arginine deiminases and their efficacy in animal models of multiple sclerosis, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **25**. 2643-2656 (2017).

[36] K. Haj Mohammad Ebrahim Tehrani, M. Hashemi, M. Hassan, F. Kobarfard, S. Mohebbi, Synthesis and antibacterial activity of Schiff bases of 5-substituted isatins, Chinese *Chemical Letters*, **27**. 221-225 (2016).

[37] M. Su, D. Xia, P. Teng, A. Nimmagadda, C. Zhang, T. Odom, A. Cao, Y. Hu, J. Cai, Membrane- Active Hydantoin Derivatives as Antibiotic Agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, **60**. 8456- 8465 (2017).

[38] A. Buchynskyy, J.R. Gillespie, Z.M. Herbst, R.M. Ranade, F.S. Buckner, M.H. Gelb, 1-Benzyl-3- aryl-2-thiohydantoin Derivatives as New Anti-Trypanosoma brucei Agents : SAR and in Vivo Efficacy, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **8**. 886-891 (2017).

[39] Y.A. Ivanenkov, M.S. Veselov, I.G. Rezekin, D.A. Skvortsov, Y.B. Sandulenko, M.V. Polyakova, D.S. Bezrukov, S.V. Vasilevsky, M.E. Kukushkin, A.A. Moiseeva, A.V. Finko,

V.E. Koteliansky, N.L. Klyachko, L.A. Filatova, E.K. Beloglazkina, N.V. Zyk, A.G. Majouga, Synthesis, isomerization and biological activity of novel 2-selenohydantoin derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **24**. 802-811 (2016).

[40] H.B. Lu, D.J. Kong, B. Wu, S.H. Wang, Y.S. Wang, Synthesis and Evaluation of Anti-Inflammatory and Antitussive Activity of Hydantion Derivatives, *Letters in Drug Design & Discovery*, **9**. 638-642 (2012).

[41] R.M.L. Luisa, S. Bernès, G.N.C López, V.M. Mastranzo, M.S. Rivadeneyra, F.S. Piscil, "Synthesis of 5-hydroxy hydantoins via a Tandem process," *Tetrahedron Lett.*, **57**. 4232-4234 (2016).

[42] E. Ware. *Chem. Rev.*, **46**, 403–470 (1950).

[43] D. Zhang, X.C. Xing, G.D. Cuny. *J. Org. Chem.*, **71**, 1750–1753 (2006).

[44] B. Graziano , C. Boga, C. Delpivo, and G. Micheletti, "Facile synthesis of hydantoins and thiohydantoins in aqueous solution," *Tetrahedron Lett.*, vol. **52**, no. 14, pp. 1713–1717 (2011).

[45] Y. Chen, L. Su, X. Yang, and W. Pan, "*SC*," (2015).

[46] C.H. Michael, H. Gong, D. S. Clyne, and M. J. Babcock, "AC SC," *Tetrahedron*,**70**, 9413-9420 (2014).

[47] M. Bae-De et al., "Tetrahedron : Asymmetry Synthesis of chiral hydantoin derivatives by homogeneous Pd-catalyzed asymmetric hydrogenation," *Tetrahedron: Asymmetry*, **28**, 47-53 (2016).

[48] J. Safari and L. Javadian, "Comptes Rendus Chimie A one-pot synthesis of 5 , 5-disubstituted hydantoin derivatives using magnetic Fe_3O_4 nanoparticles as a reusable heterogeneous catalyst," *Comptes rendus - Chim.*, **16**, 1165-1171 (2013).

[49] E. Colacino, F. Lamaty, J. Martinez, and I. Parrot, "Microwave-assisted solid-phase synthesis of hydantoin derivatives," *Tetrahedron Lett.*, vol. **48**, no. 30, pp. 5317–5320 (2007).

[50] J. Charton, A. Cazenave-Gassiot, P. Melnyk, S. Girault-Mizzi, C. Sergheraert. "Optimized synthesis of tetrahydroisoquinoline-hydantoins ", *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7081-7085 (2004).

[51] (a) C. Eguchi, H. Kakizaki. H. Iwagami, British Patent 2,012,756, (1979), Chem. Abstr. 1980, 92, 198119m; (b) Y. Christidis, Eur. Patent 8547, 1979; Chem. Abstr. (1980), 93, 186347s; (c) C. Cativiela, J.M. Fraile, J.I. García, L.B._azaro, J.A. Mayoral, A. Pallares,. *Appl. Catal., A*, **274**, 9. (2004).

[52] C. Cativiela, J.M. Fraile, J.I. García, G. Lafuente, J.A. Mayoral, R. Tahir, A. Pallares. J. *Catal.*, **226**, 192 (2004).

[53] M. Fraile, G. Lafuente, A. Mayoral, and A. Pallarés, "Synthesis and reactivity of 5-methylenehydantoins , *Tetrahedron*. **67**, 8639-8647 (2011).

[54] K. Okada, J. A. Kelley, and J. *S* . Driscoll, *J* . *Heterocycl. Chem.*, **14** (3), 511 (1977).

[55] J. Karolak-Wojciechowska, M. W. Wieczorek. K. Kiec-Kononowicz, A. Zejc, M. Mikolajezyk, and A. Zatorskii, *Tetrahedron*, **36** (8), 1079 (1980).

[56] J. Karolak-Wojciechowska, M. W. Wieczorek. K. Kiec-Kononowicz, A. Zejc, M. Mikolajezyk, and A. Zatorskii, *Tetrahedron*, **37** (2), 409 (1981).

[57] H. Bundgaard and M. Johansen, *Int. J. Pharm.*, **8** (3), 183 (1981).

[58] E. Vilsmaier, R. Bayer, 1. Laengenfelder, and U. Welz, *Chem. Ber.*, **111** (3), 1136 (1978).

[59] E. Vilsmaier, R. Bayer, U. Welz, and K. Dittrich, *Chem. Ber.*, **111**(3), 1147 (1978).

[60] R. A. Wildonger and M. B. Winstead, *J. Med. Chem*., **10** (5), 981 (1967).

[61] K. Lempert, *Chem. Ber*., **96**,2246 (1963).

[62] H. A. Daboun and Y. A. Ibrahim, *J. Heterocycl. Chem*., **19**,41 (1982).

[63] N. Coker, W. L. Kohlase, T. F. Martens, A. 0. Rogers, and G. G. Allan, *J. Org. Chem*., **27** (9), 3201 (1962).

[64] G. Naseri, "from Almond", *International Journal of ChemTech Research*, vol. **1**, no. 1, pp. 47–52 (2009).

[65] W. Guerrab, R. Akrad, M. Ansar, J. Taoufik, T. Joel, and Y. Ramli, " 3-n-Pentyl-5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione, " *IUCrData,* (2017).

[66] W. Guerrab, J. T. Mague, R. Akrad, M. Ansar, and Y. Ramli, "5,5-Diphenyl-3-propylimidazolidine-2,4-dione," *IUCrData,* no. **11** (2017).

[67] W. Guerrab, R. Akrad, M. Ansar, J. Taoufik, T. Joel, and Y. Ramli, "3-Benzyl-5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione," *IUCrData*, vol. **9033**, no. 8 (2018).

[68] W. Guerrab, J. T. Mague, J. Taoufik, and Y. Ramli, "3-Hexyl-5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione," *IUCrData*, vol. **24**, no. 11 (2018).

[69] Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, et al. Gaussian, Inc., *Wallingford CT* (2016)

[70] Becke, A. D. *Phys. Rev*., A **38**, 3098 (1988).

[71] R. Jasiński, "A stepwise, zwitterionic mechanism for the 1,3-dipolar cycloaddition between (Z)-C-4-methoxyphenyl-N-phenylnitrone and gem-chloronitroethene catalyzed by 1-butyl-3-methylimidazolium ionic liquid cations," *Tetrahedron Lett.*, **56**, 532-535 (2015).

[72] D. C. Organique and E. N. Supkieure, "Synthgse d ' isoxazolines et d ' isoxazoles F-alkylks en milieu biphasique CHCl-NaOCl," vol. **79**, pp. 179–183 (1996).

[73] K. J. M. Swapnaja, S. Yennam, and M. Chavali, "Design and synthesis of spirobiisoxazoline dibenzoquinone derivatives via [3 + 2] double 1 , 3-dipolar cycloaddition reaction," *Tetrahedron Lett.*, vol. **60**, no. 6, pp. 461–464 (2019).

[74] B. Syassi, K. Bougrin, M. Soufiaoui, *Tetrahedron Letters*, Vol. **38**, No. 51, pp. 8855-8858 (1997).

[75] M. Adardour, E. Zaballos-garcía, L. Mohamed, S. Dahaoui, and A. Baouid, "Synthesis, characterization and X-ray structure of heterocyclic systems prepared via 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides with benzimidazolone," *J. Mol. Struct.*, **1165**,153-161 (2018).

[76] K. Shuji, O. Kenjiro, E. Wada, J.Tanaka , *Tetrahedron : asymmetry* Vol. **2**, No. 12. pp. 1185.1188 (1991).

[77] D. Alessandro, P. Scafato, A. Capperucci, L. Bartoletti, A. Mordini, G.Reginato, "Azide cyclizations with acetylenic silyl ketone : a general access to functionalized-1,2,3-

triazolylacylsilanes and aldehydes., *Tetrahedron Letters* ", vol. **36**, no. 49, pp. 9031–9034 (1995).

[78] M. S. Schmidt, K. Leitner, M. Welter, and M. Ringwald, "Carbohydrate-based Cu (I) stabilizing ligands and their use in the synthesis of carbohydrate-ferrocene conjugates. Magnus S. Schmidt, *[a] Kim Leitner ,[b] Moritz Welter ,[b] and Markus," *Carbohydr. Res*., no. **I** (2014).

[79] G. R. Desiraju, *Angew. Chem*. (1995), **107**, 2541-2558; *Angew. Chem.* Int. Ed. Engl. (1995), **34**, 2311-2327; J. D. Dunitz in The Crystal as a Supramolecular Entity (Ed.: G. R. Desiraju), *Wiley, Chichester*, 1996, pp. 1−30; C. B. Aakeröy, *Acta Crystallogr. Sect. B* (1997), **53**, 569-586 ; G. R. Desiraju, *Chem. Commun*., 1475-1482 (1997).

[80] S. L. Price, J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1996, 92, 2997-3008; S. L. Price in Molecular Interactions. From van derWaals to Strongly Bound Complexes (Ed: S. Scheiner), *Wiley, Chichester*, (1996), pp. 297-333; S. L. Price in Theoretical Aspects and Computer Modeling of the Molecular Solid State (Ed.: A. Gavezzotti), *Wiley, Chichester*, pp. 31-60. (1997).

[81] J. Bernstein, J. Phys. D: Appl. Phys. 1993, 26, B66-B76; J. D. Dunitz, J. Bernstein, Acc. *Chem. Res*. 1995, **28**, 193-200; A. Gavezzotti, *J. Am. Chem. Soc*. 1995, **117**, 12299-12305; G. R. Desiraju, *Science*, **278**, 404-405 (1997).

[82] M. A. Spackman and P. G. Byrom, *Chem. Phys. Lett.*, **267**, 215-220 (1997).

[83] J. J.McKinnon, F. P. A.Fabbiani andM.A. Spackman, *Cryst. Growth Des*, **7**,755-769. (2007) ; J. J. McKinnon, M. A. Spackman and A. S. Mitchell, *Acta Crystallogr., Sect. B*: *Struct. Sci*., **60**, 627-668 (2004).

[84] E. Clementi, C. Roetti, At. *Data Nucl. Data Tables*, **14**, 177- 478 (1974).

[85] J. J. Mckinnon, A. S. Mitchell, and M. A. Spackman, "Hirshfeld Surfaces : A New Tool for Visualising and Exploring Molecular Crystals," no. **11**, pp. 2136–2141 (1998).

[86] W. E. Lorenson, H. E. Cline, *Comput. Graph.*, **21**, 163-169 (1987).

[87] G. A. Arteca in *Reviews in Computational Chemistry,* Vol. **1** (Eds.: K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd), *VCH, New York*, pp. 191-253 (1990).

[88] A. Y. Meyer, *Chem. Soc. Rev.*, **15**, 449-474 (1986).

[89] J. Rudnick, G. Gaspari, J. Phys. A: Math. Gen. Phys. 1986, 19, L191-L193 ; A. Baumgärtner, *J. Chem. Phys.*, **99**, 7496-7501 (1993).

[90] M. A. Spackman and J. J. McKinnon, *Cryst En gComm.*, **4**, 378-392 (2002).

[91] J. J. McKinnon, F. P. A. Fabbiani and M. A. Spackman, *Cryst. Growth Des.*, **7**, 755-769 (2007).

[92] S. A. Moggach, S. Parsons and P. A. Wood, *Crystallogr. Rev.*, **14**, 143-184 (2008).

DEUXIÈME PARTIE

SYNTHESE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX 1H-PYRAZOL-3-ONES

Chapitre I

Rappel bibliographique sur les structures polycycliques comportant une unité de pyrazolone et leurs intérêts pharmacologiques

1 Introduction

Les azoles sont des unités structurelles que l'on trouve généralement dans des produits naturels et les composés pharmaceutiques [1]. Dans ce contexte, les pyrazoles appartenant à cette classe représentent une catégorie importante dans la chimie médicinale moderne. Ces composés sont des hétérocycles à cinq chaînons avec deux atomes d'azote adjacents, ils présentent une chimie riche avec de nombreuses applications [2]. Leurs activités biologiques ont guidé les chercheurs vers la synthèse de dérivés de pyrazole substitués en utilisant des méthodes appropriées [3]. Parmi les applications potentielles on trouve : la médecine [4], l'agriculture [5], la science des matériaux [6], et la pharmacologie [7]. D'autres applications sont aussi connues, les pyrazoles sont utilisés comme des antifongiques [8], antibactériens [9], pesticides [10], biocapteurs électrochimiques d'ADN [11], et antibiotiques [12]. De plus, certaines molécules à base de motif pyrazole présentent d'excellentes propriétés telles que des activités anti-inflammatoires [13], antivirales [14], antidépressives [15], antitumorales [16], et antioxydantes [17]. Plusieurs composés contenant du pyrazole sont commercialisés tels que le Celebrex [18], le fomépizole [19], le rimonabant [20], la tartrazine [21], le céftolozane [22], et le Viagra [23].

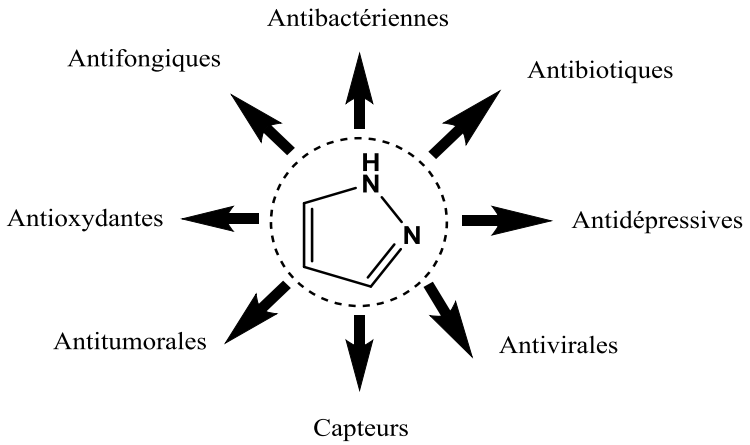


Schéma 38 : *les pyrazoles et leurs activités biologiques.*

Les pyrazolones et leurs dérivés, en tant que composés hétérocycliques azotés importants à cinq éléments, sont des unités vitales importantes en raison de leur large application dans le domaine pharmaceutique et la synthèse des molécules naturelles biomédicales [24,25].

Les pyrazolones représentent un groupe de composés hétérocycliques avec le noyau de 1H-pyrazol-3-ol et pyrazolin-5-one (figure 42) qui ont été étudiés en raison de leurs caractéristiques médicales, ce sont des éléments essentiels des médicaments destinés à différentes cibles pharmacologiques. Depuis la synthèse de l'antipyrine **90** via la méthode de Knorr en 1883, de nombreuses attentions ont été portées grâce aux activités antipyrétiques et analgésiques de cet analogue de pyrazolone [26]. La découverte de ces caractéristiques a encouragé les chercheurs à la synthèse d'autres dérivés du pyrazolone avec un comportement similaire, mais avec une meilleure action thérapeutique.

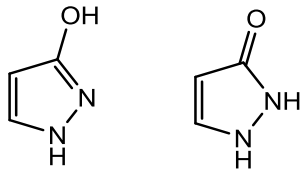


Figure 42 : *Pyrazol-3-ol et pyrazolin-5-one*

Aujourd'hui, plusieurs médicaments approuvés par la OMS contenant le noyau de pyrazolone ont été autorisés (figure 43), par exemple, l'édaravone **91** a été utilisé comme piégeur de radicaux libres pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) [27], l'aminophénazone **92** avec des activités antipyrétiques et anti-inflammatoires a été utilisé dans les tests respiratoires pour mesurer l'activité métabolique du cytochrome P-450 dans les évaluations de la fonction hépatique [28], l'éltrombopag **93** a été utilisé pour le traitement de la numération plaquettaire sanguine basse chez les adultes atteints de maladie chronique idiopathique thrombocytopénie immunitaire [29], la dichloralphénazone **94** a été utilisée pour soulager les tensions et les céphalées vasculaires [30], le métamizole **95** a été utilisé pour la douleur préopératoire, la douleur cancéreuse, les blessures aiguës et d'autres formes de douleur, il est considéré comme l'antipyrétique le plus puissant [31]. Plusieurs petites molécules expérimentales contenant de la pyrazolone ont été considérées comme des candidats-médicaments, notamment la sulfamazone **96** [32], la propyphénazone **97** [33] et la nifénazone **98** [34].

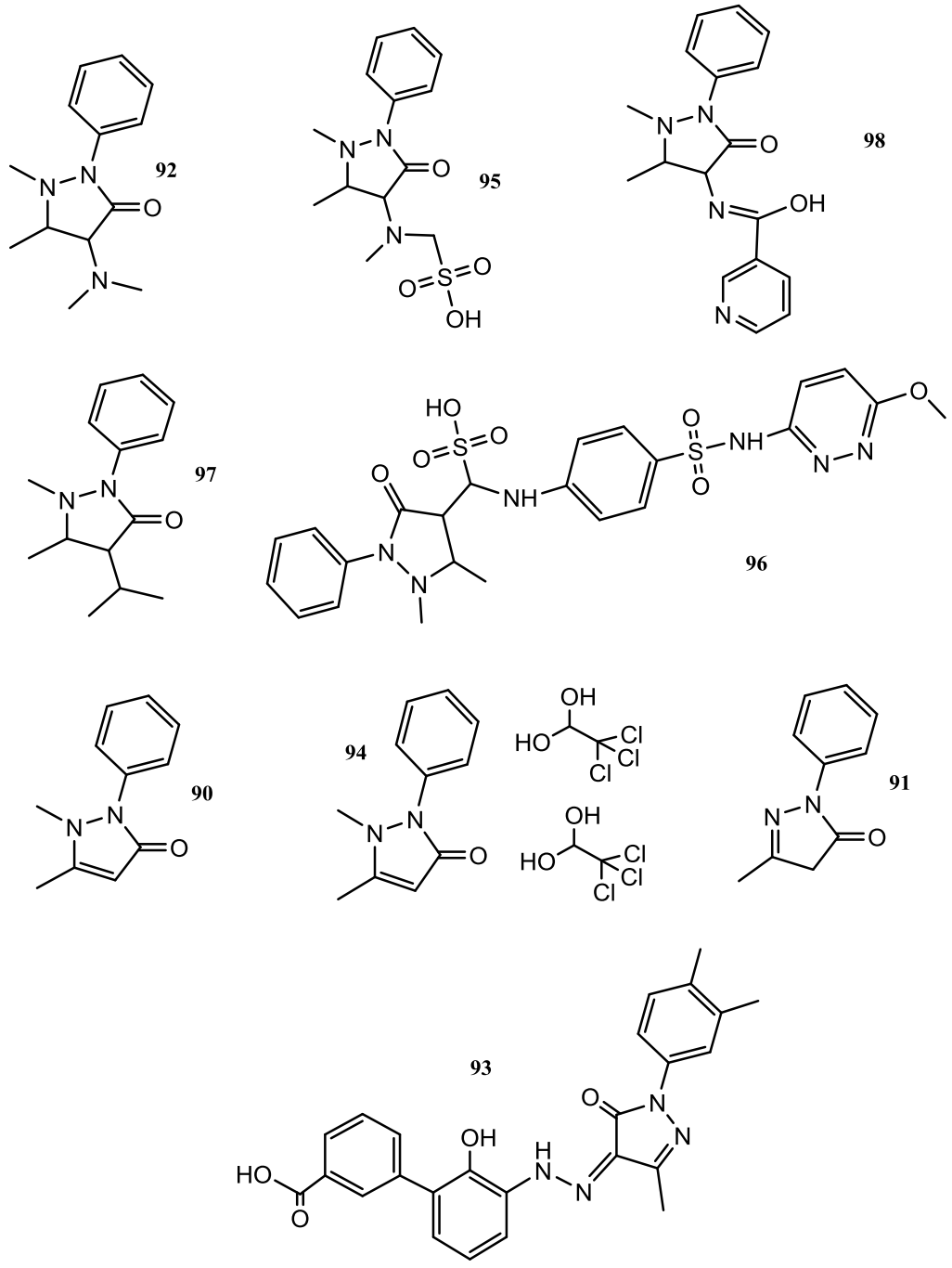


Figure 43 : *Médicaments approuvés par la FDA contenant le motif dérivé du pyrazolone*

2 Profil pharmacologique des pyrazolones

Le motif pyrazolone est un élément essentiel dans la synthèse des médicaments destinés à différentes cibles pharmacologiques, nombreuses drogues à base du pyrazolone présentant des caractéristiques médicinales ont étés synthétisées à travers les recherches en chimie médicinale. Une large gamme de propriétés pharmacologiques a été signalée, notamment les activités anti-SARS-coronavirus, anti-inflammatoires, antivirales, antimicrobiennes,

anticonvulsivantes, antituberculeuses, hypolipidémiantes, antitumorales, antihyperglycémiques et inhibitrices de protéines.

2.1 Activité anti- SARS-coronavirus

Les coronavirus ont conduit à de graves urgences dans le monde entier depuis l'épidémie de SARS-CoV en 2002, suivi du MERS-CoV en 2012. La SARS-CoV-2 c'est la nouvelle pandémie causée par les coronavirus qui a débuté décembre 2019 en Chine, qui a conduit au total à 161927626 cas confirmés et un bilan de 3358518 de morts, comme rapporté par l'organisation mondiale de la santé le 15 mai 2021, s'étendant à plus de 213 pays et territoires [35]. Aujourd'hui, plusieurs vaccins contre la Covid-19 sont disponibles, et dans le but de contrôler la pandémie actuelle, plus de 267272454 personnes ont été vaccinées.

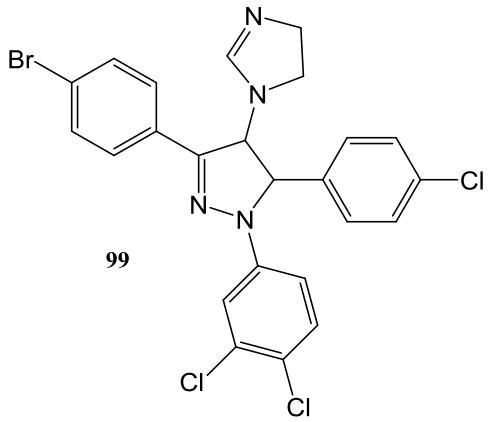
Les motifs hétérocycliques ont été explorés d'une manière exhaustive pour leurs capacités de traitement anti-inflammatoires, anticancéreux, antipaludiques, antimicrobiens, antituberculeux, antidiabétiques, et antiviraux. Aujourd'hui plusieurs activités de recherches ont été démarrés pour découvrir une thérapie anti-SRAS CoV-2.

Les pyrazolones ont été exploités pour leur activité contre les virus, un ensemble de 6800 composés a subi un criblage à haut débit, et furent évalués par l'équipe de Ramajayam [36], pour aboutir au composé le plus puissant contre le SARS-CoV-3CLpro.

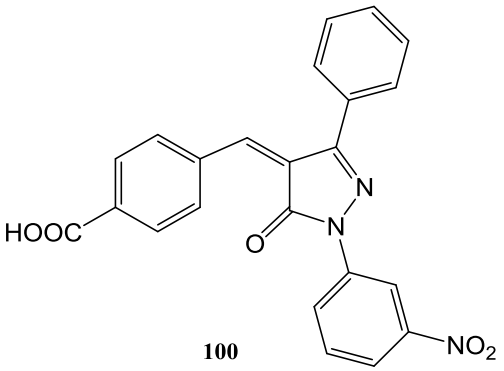
Après un criblage primaire, le test d'inhibition a révélé que le composé **99** est l'inhibiteur le plus puissant du SARS-CoV-3CLpro avec une valeur IC_{50} de 2,5 μM. Une autre série d'analogues de pyrazolone a été signalée et testée pour le potentiel antiviral contre le SRAS-CoV- 3CLpro et CVB3-3Cpro. À la suite de l'analyse FRET in vitro, le composé **100**, avec substitution de noyau p-benzylidène aryle en C4 de la fraction provolone a montré une activité marquée contre 3CLpro et 3Cpro avec des valeurs de IC_{50} de 8,4 μM et 9,6 μM, respectivement [36].

Pour confirmer davantage le potentiel inhibiteur de ces composés, une analyse d'amarrage moléculaire des dérivés au sein du site de liaison de SARS-CoV-3CLpro, a été réalisée et qui a déclenché une conformation favorable du composé **100** avec son substituant phényle N1 bien ajusté dans la poche S1' tandis que l'oxygène du groupe nitro forme une liaison hydrogène avec le Gly_{143}. L'oxygène du carbonyle relatif au fragment pyrazolone est impliqué dans la formation d'une liaison hydrogène avec le Glu_{166}. Le cycle phénylique en C3 est ajusté bien dans le site hydrophobe S2 tandis que le substituant p-carboxybenzylidène en C4 du

s'adapte facilement dans la poche S3 avec de l'oxygène carboxylique formant une liaison hydrogène avec Gln_{192}. Les résultats de l'étude in vitro et in silico ont mis l'accent sur le rôle impératif du groupe carboxyle dans le benzylidène, les dérivés de pyrazolone dépourvus de ce substituant perdent leur potentiel inhibiteur. Il a été constaté que la présence des substituants attracteurs d'électrons tels que le nitro, le cyano ou le fluoro au niveau du cycle phényle N1 entraîne une augmentation du potentiel inhibiteur.



99

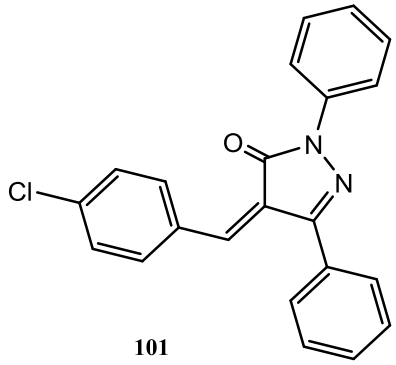


100

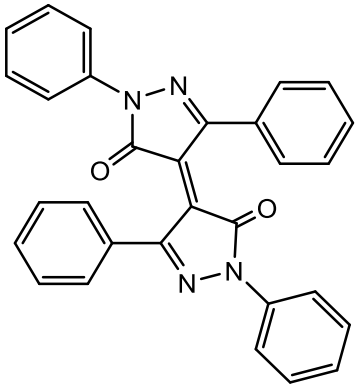
2.2 Activité antimicrobienne

La littérature rapporte que les dérivés du pyrazolone montrent des activités antimicrobiennes intéressantes contre plusieurs types de champignons et de bactéries. En général, l'effet antibactérien des pyrazolones est meilleur que son effet antifongique, et l'activité inhibitrice sur les souches Gram positives (Gram $^{+}$) et Gram négatives (Gram $^{--}$) était également distincte.

En 2017, Abdel Reheim et Baker [37] ont synthétisé plusieurs dérivés du pyrazolone testés pour leur activité antimicrobienne, parmi lesquels on trouve : le composé **101** qui présente des activités antifongiques et antibactériennes fortes, et le composé **102** qui montre un effet antifongique intéressant et significatif.

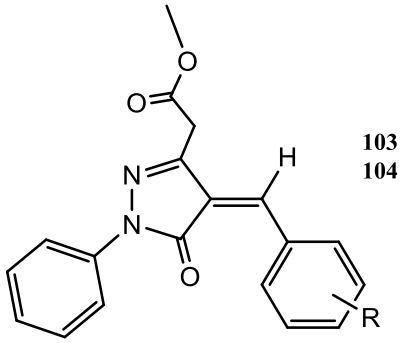


101



102

Rasapalli et al. [38] ont signalé deux composés actifs **103** et **104** présentant une activité anti-biofilm notable vis-à-vis des souches de Staphylococcus aureus (L'espèce la plus pathogène du genre Staphylococcus). L'antimicrobien **103** a supprimé la formation de biofilm de Staphylococcus epidermidis, ainsi que l'étude QSAR a montré que l'échafaudage antibactérien peut être acquis par une condensation des composés carbonylés avec le groupe méthylène posté sur la pyrazolone, et les groupes substitués 4-Cl et 2-Br sur le cycle aromatique s'est révélée être la modification la plus potentielle.



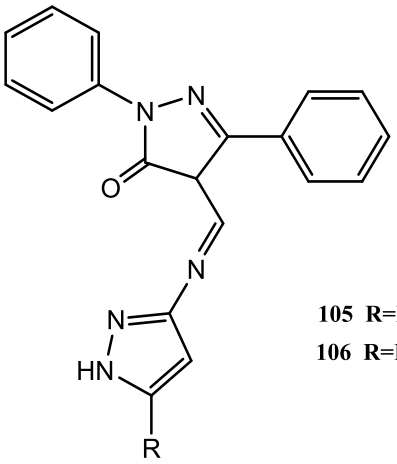
103 R= 4-Cl
104 R= 2-Br

2.3 Activité antitumorale

Actuellement les tumeurs malignes sont les principales causes de décès dans le monde, et les recherches scientifiques récentes ont montré que les pyrazolones ont une activité antitumorale intéressante, notamment leur métal complexe.

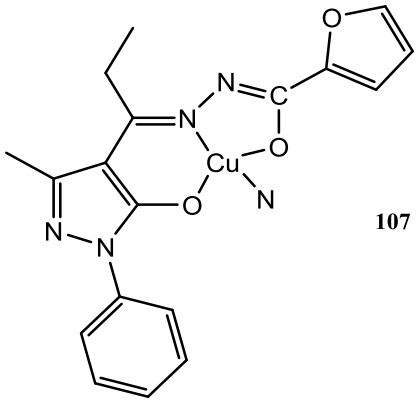
En 2011, Markovic et son groupe [39] ont synthétisé le pyrazolone **105** et son dérivé 5-phénylpyrazole **106** qui présente une activité antitumorale très intéressante. L'étude QSAR a montré que la topologie et la géométrie sont les facteurs responsables de l'effet antitumorale, et la molécule contenant un groupe phényle plan à la position N1 de la pyrazolone a révélé

une puissance inhibitrice supérieure sur les deux cellules testées, car c'est une fraction de conformation plus favorable lors de l'interaction avec des sites actifs.



105 R=Me
106 R=Phényl

En 2019, Zhang et ses collègues [40] ont synthétisé plusieurs complexes de métaux de transition à base d'un dérivé de 4-acylpyrazolone connu pour son activité antitumorale. D'après les résultats des tests faits pour déterminer l'activité antitumorale, le complexe **107** a présenté une activité de cytotoxicité très élevée pour les cellules cancéreuses œsophagiennes humaines. Les auteurs ont signalé que le composé **107** pourrait être un agent efficace contre les tumeurs.



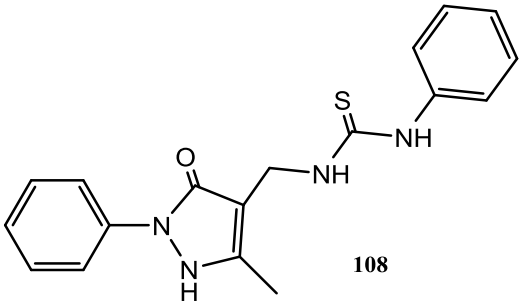
107

2.4 Activité anti-inflammatoire

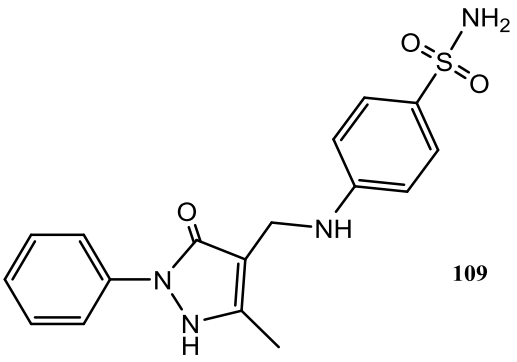
Plusieurs dérivés de pyrazolone ont été synthétisés dans des laboratoires de recherche, et utilisés comme des agents anti-inflammatoires.

Une série d'analogues de la 5-méthyl-2-phényl-1H-pyrazole-3(2H)-one a été synthétisée et testée pour ses effets anti-inflammatoires [41], et les résultats ont montré que les dérivés **108** et **109** se sont révélés avoir une puissance inhibitrice supérieure contre les cibles d'inflammation

COX-1 et COX-2. Les pyrazolones contenant un groupe méthyle en C3, une substitution d'urée en C4 et un carbonyle en position 5 ont un impact significatif sur l'inhibition des enzymes COX. Le substituant qui possède un groupe urée-phényle sur le cycle 3-phényle était plus actif que celui contenant du chlore à la même position et de l'urée non substituée, de plus, les dérivés de la thio-urée confèrent une activité excellente par rapport à ceux de la guanidine et de l'urée.

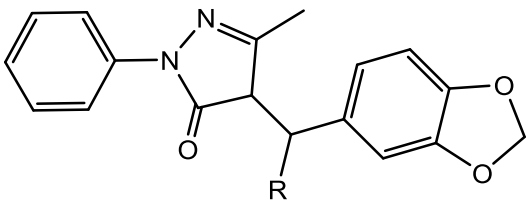


108

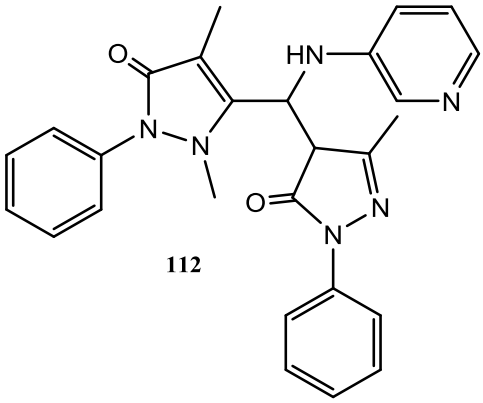


109

El-Sayed et ses collègues ont conçu une série de nouveaux dérivés hétérocycliques contenant une structure pyrazolone et antipyrine [42], les tests pharmacologiques effectués ont révélé que les dérivés **110** et **112** ont des activités anti-inflammatoires significatives à différents degrés in vivo et in vitro. L'étude QSAR a montré que la présence du système cyclique de 3-benzo [d] [1,3] dioxole et de l'amine hétérocyclique contenant de l'azote attachée au groupe méthyle en position 4 de la structure antipyrine était très importante pour l'activité anti-inflammatoire, c'est le cas des composés **110** et **111**.



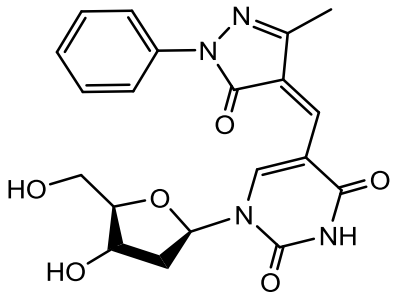
110 R = Pipredine
111 R = N-Phénylpiprazine



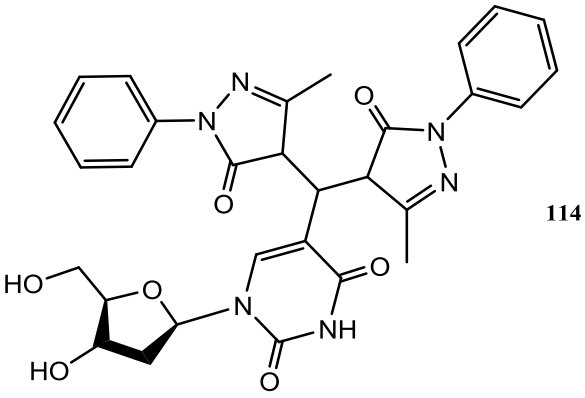
112

2.5 Activité antivirale

Fan et al. [43] ont montré que les composés **113** et **114**, en tant qu'analogues chimiques du pyrimidine-pyrazolone nucléoside, exécraient un effet anti-ortho-poxvirus très puissant in vitro. L'étude QSAR a révélé que cette activité apparente est améliorée après l'appariement avec la partie pyrazolone.

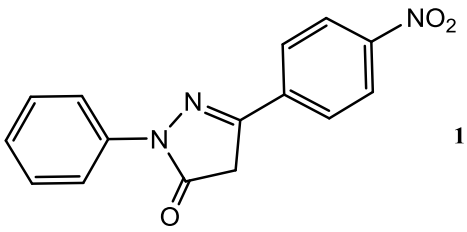


113



114

En 2007, et dans le même contexte, Kimata et al. [44] ont synthétisé plusieurs inhibiteurs d'accumulation des PrP^{-res} et l'évaluation de leurs effets par rapport à une structure de référence (Edaravone) a été effectuée. Les résultats ont montré que le composé **115** est le plus puissant car il présente un effet inhibiteur 130 fois plus puissant que la quinacrine et 300 fois plus puissant que celui de l'édaravone. Les résultats d'étude QSAR ont montré que la position des substitutions n'est pas directement liée à la puissance de suppression de l'accumulation des PrP^{-res}, mais la substitution du noyau par 1-cyclohexyle, 3- (4-nitrophényl), 3-isopropényle, et 4-benzoyle peut améliorer l'activité inhibitrice.

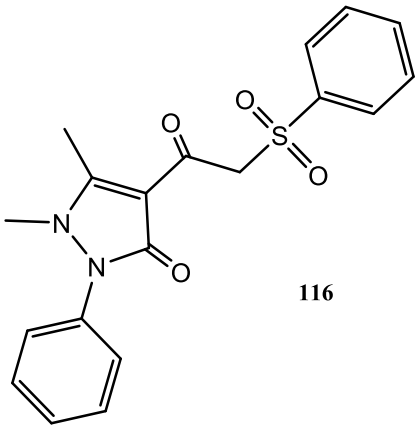


115

2.6 Activité anti-hyperglycémique

Aujourd'hui, le diabète est considéré comme un problème de santé majeur dans le monde entier, et dans les pays en cours de développement en particulier. Le motif pyrazolone est signalé pour être un anti-hyperglycémique intéressant.

Dans ce contexte, Eldebss et al. [45] ont préparé le composé **116** qui agit comme inhibiteur très significatif de l'α-glucosidase et de l'α-amylase, il réduit le taux de glucose sérique pour un pourcentage de 32,16%. Dans une autre étude, le rapport était de 13,34% après une durée de 2 h. L'analyse de l'accostage a montré que le groupe 1,5-diméthyle du motif pyrazolone est très important pour accélérer l'interaction entre l'α-glucosidase et le composé **116**, ainsi que la préservation du groupe sulfoné est nécessaire pour garder l'effet inhibiteur.

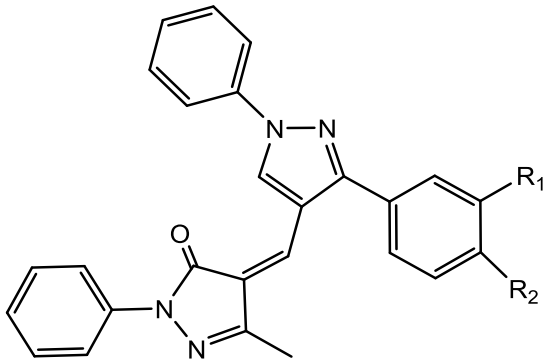


116

2.7 Activité anticonvulsivante

Les travaux de synthèse et d'évaluation d'activité des analogues de pyrazolone réalisés par Viveka et al. [46] ont montré que les deux composés **117** et **118** possèdent une activité anticonvulsivante favorable, et le composé **117** a montré la meilleure puissance protectrice avec un rapport de protection de 79,76% et sans aucune toxicité significative déterminée.

L’étude QSAR a montré que la partie pyrazolone augmente la puissance anticonvulsivante. En ce qui concerne l'effet analgésique, le groupe substituant −Cl porté sur le système aromatique favorise cette activité, ainsi que le composé qui porte des substituants −F montre l’activité la plus faible.

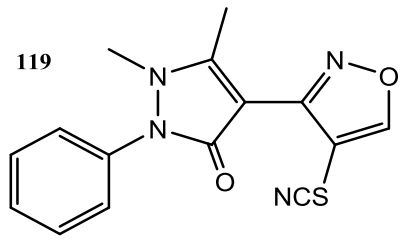


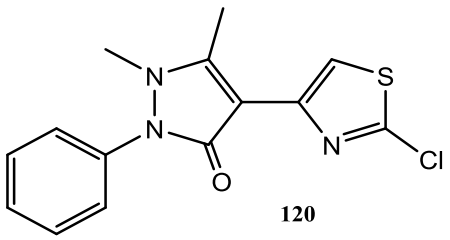
117 $R_1=R_2=Cl$
118 $R_1=R_2=F$

2.8 Inhibition des protéines

Yi et al. [47] ont synthétisé, caractérisé et testé l'effet d'inhibition de l'aromatase, pour une gamme des pyrazolones, les composés qui montrent l’activité la plus élevée sont **119** et **120**. L’effet inhibiteur du composé **119** était plus fort que celui du composé de référence (Létrozole), et l'étude QSAR indique que la partie pyrazolone pouvait participer à l’inhibition de l’aromatase en se liant à son site actif, le résultat de la bio-activité a démontré aussi que la présence des différentes substitutions portées sur le système hétérocyclique dans les deux composés **119** et **120** étaient efficaces pour augmenter l'inhibition.

119





120

Conclusion

A travers ce chapitre, nous avons rapporté l'intérêt pharmacologique des structures polycycliques comportant une unité de pyrazole/provolone. Ces pyrazolones représentent un groupe de composés hétérocycliques avec le noyau de 1H-pyrazol-3-ol et pyrazolin-5-one et nombreuses activités pharmacologiques ont été signalées, telles que l'activité anti-inflammatoire, antivirale, antimicrobienne, anticonvulsivants, antituberculeuse, hypolipidémiante, antitumorale, antihyperglycémique et inhibitrice de protéines. Leur capacité à interagir avec presque la majorité des mécanismes cellulaires dans les organismes vivants a été responsable de leur activité de nature polyvalente.

Chapitre II

Synthèse des hétérocycles renfermant le motif :1H-pyrazol-3-one diversement fonctionnalisés via une réaction de cyclo-condensation

1 Etude bibliographique portant sur les modes de formation et de fonctionnalisation du motif pyrazolone

Nous avons vu dans l'introduction que les pyrazolones possèdent plusieurs activités et agissent sur de nombreuses cibles pharmacologiques, ce qui les rend très intéressantes, elles sont utilisées comme des précurseurs de synthèse des spiro-hétérocycles qui présentent des sites réactifs multiples.

Différentes voies de synthèse des pyrazolones ont été rapportées dans la littérature, et qui ont subi une évolution intéressante. La méthode classique pour la synthèse des pyrazolones décrite par Knorr [48], c'est la condensation des hydrazines avec des composés β-cétoester dans un système méthanolique, sous des conditions catalytiques particulières avec utilisation d'une base inorganique/organique telle que NaH/Pipéridine.

Nous présentons ci-dessous un rappel bibliographique détaillé sur les pyrazolones, ainsi que l'évolution de leurs stratégies de synthèse. En présentant les différentes méthodes généralement utilisées pour accéder à ce type de composés.

1.1 Méthodes de synthèse des dérivés de pyrazolones

1.1.1 A partir d'hydrazine hydraté/monosubstitué

La méthode la plus fréquemment utilisée pour accéder aux 1,2- et 2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-ones **121** et **122** est la réaction de cyclo-condensation de simples β-céto-esters et leurs dérivés, avec l'hydrazine hydraté ou l'hydrazine monosubstitué dans l'éthanol à reflux [49] (schéma 39).

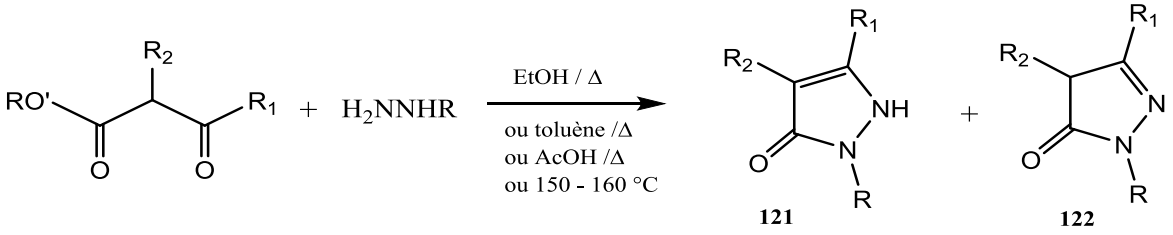


Schéma 39

Kizer el al. [50] Ont isolé une série de pyrazol-3-ones **125** avec de bons rendements via condensation des β-cétoesters **124** avec le phényle ou la méthylhydrazine à reflux dans l'éthanol. Ces esters sont formés avec un rendement de 62% et 75%, par action de di-

isopropylamidure de lithium (LDA) sur le di-anion de 3-oxobutanoate d'éthyle **123** dans le THF, suivie d'une réaction d'alkylation avec le bromure propargyle ou d'allyle (schéma 40).

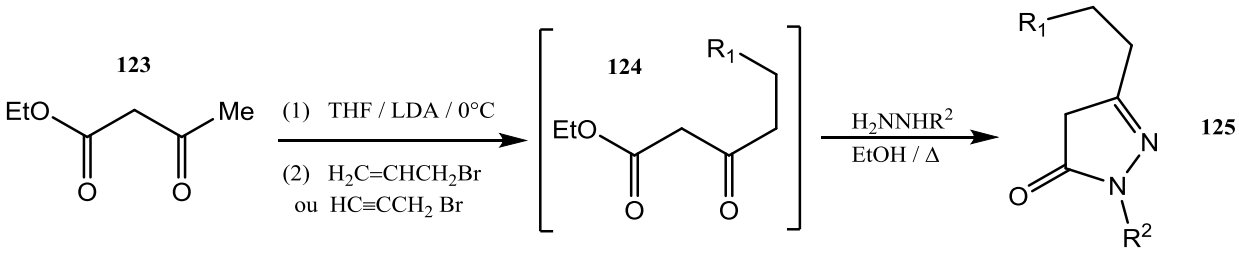


Schéma 40

1.1.2 A partir des N, N'-hydrazines di-substitués

La réaction du 1,2-diphénylhydrazine **126** avec 3-oxobutanoate d'éthyle **123** donne le 1,2-diphényl-5-méthylpyrazol-3-one **127**, l'avantage majeur de cette méthode est l'introduction du même substituant aux positions 1 et 2 du cycle pyrazolone [51].

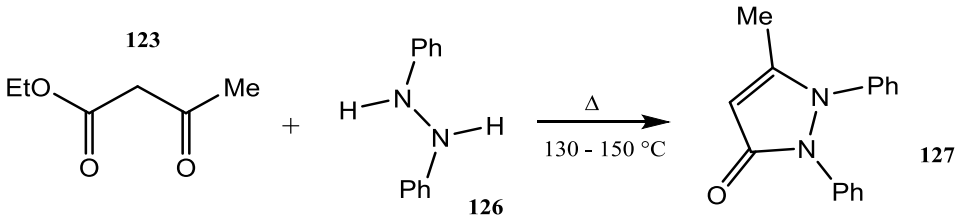


Schéma 41

1.1.3 A partir d'acide malonique ou de di-alkyl-malonates

Duffy et ses collaborateurs, [52] ont décrit une méthode de synthèse d'une pyrazol-3-one à partir d'acide malonique **128**, ce dernier a subi une substitution nucléophile à l'aide d'un N-acétyl-3,4-diméthylphénylhydrazine **129** et du PCl_3, pour donner l'intermédiaire pyrazoline-3,5-dione **130**, qui a ensuite subi une condensation dans l'éthanol à reflux, catalysée par l'acide sulfurique, qui a conduit finalement à la formation du 5-éthoxypyrazole-3-one **131**.

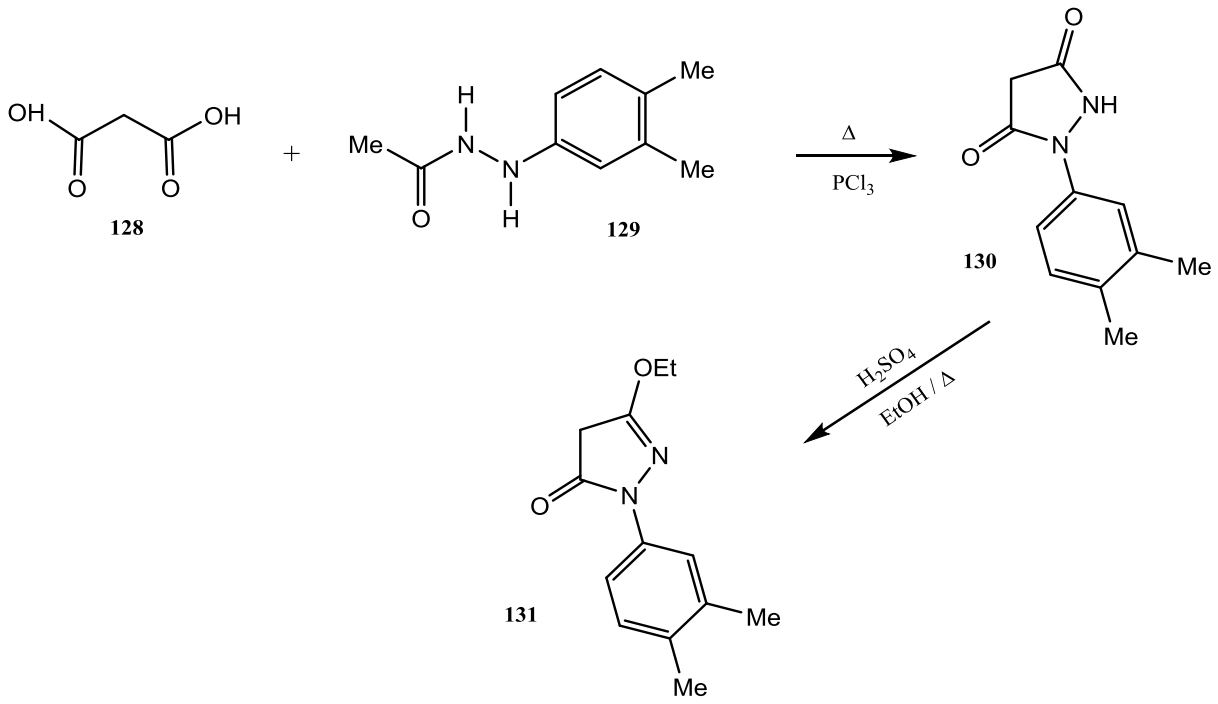


Schéma 42

1.1.4 A partir de β-céto-amides

L'équipe de Zimmermann, [53] a publié la synthèse de (R,S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-(3-oxopyrazol-4-yl) d'acide butyrique **133** via une réaction entre une solution aqueuse d'hydrazine à 64% et l'ester éthylique d'acide 5-acétyl-6-oxopipéridine-2-carboxylique protégé **132**, dans l'acétonitrile avec un rendement de 67%. Tandis que l'analogue **134** a été isolé par la mise en jeu d'action de la méthylhydrazine sur **132**, avec un rendement de 17% seulement (schéma 43).

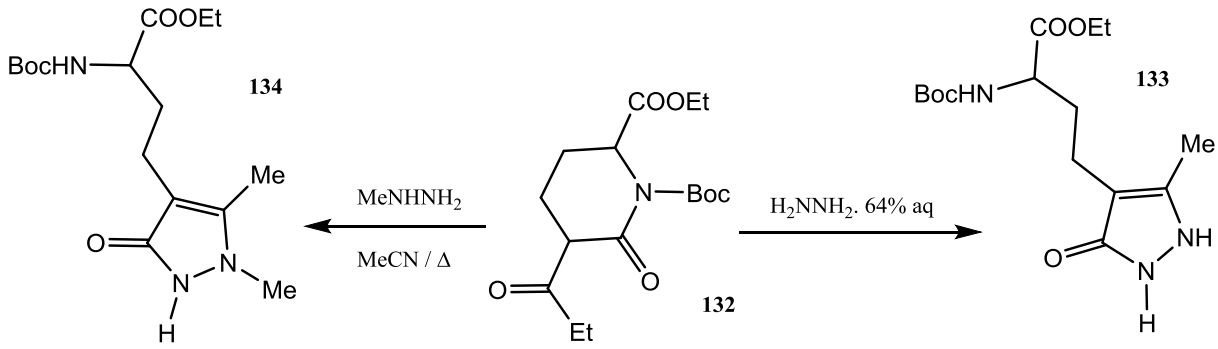
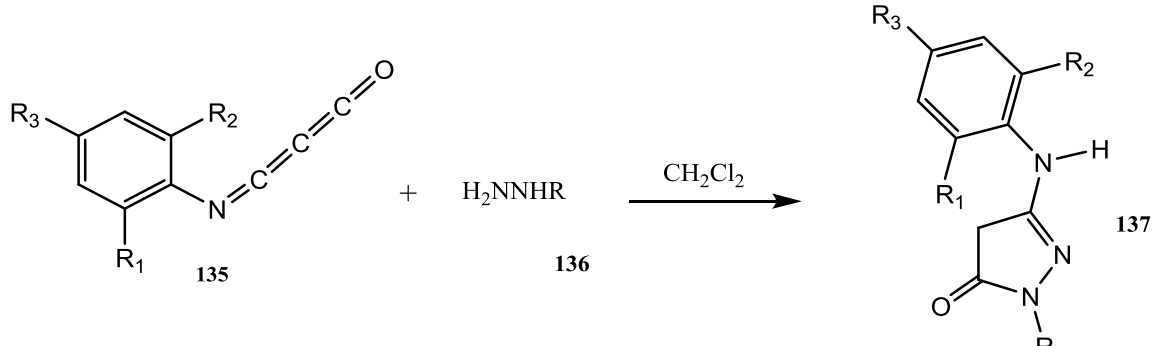


Schéma 43

1.1.5 A partir d'imino-propanediones

La condensation de plusieurs iminopropane-diones qui sont stables à température ambiante, a été étudiée dans le cas des 3-(phénylimino)propa-1,2-dién-1-ones aromatiques **135 a-c** et des hydrazines correspondantes **136 a-c**, les diverses pyrazol-3-ones **137 a-c** sont obtenues avec de bons rendements. Il est à noter que la réaction est conduite dans le dichlorométhane [54].

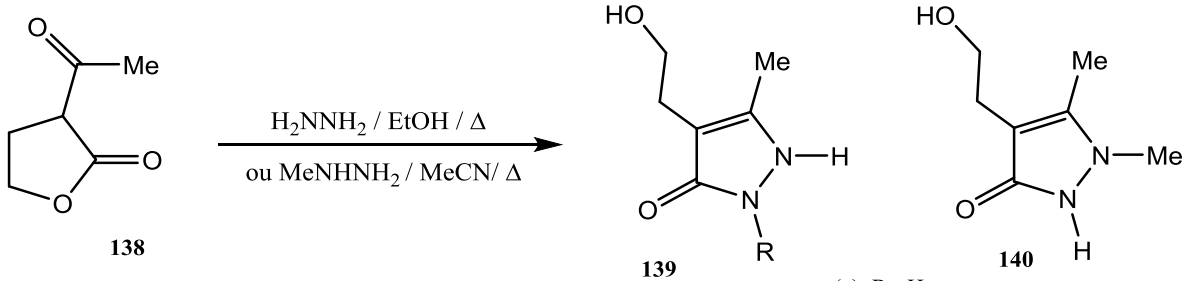


(a) R=H, R_1=R_2=R_3= Me
(b) R=Me, R_1=R_2=R_3=Me
(c) R= H, R_1=$C(Me)_3$, R_2=R_3=H

Schéma 44

1.1.6 A partir des furanones

L'utilisation de furanone trouve un intérêt sur le plan de synthèse des pyrazol-3-ones, à la suite des travaux précédents, le groupe de Zimmermann [53], s'est intéressé à l'action de 3-acétyldihydrofurane-2-one **138** sur l'hydrazine/méthylhydrazine via une condensation dans l'eau /l'acétonitrile. Cette réaction a permis de générer les pyrazol-3-ones **139a** et **139b** avec des rendements respectivement de 65% et 75%. Le N-1-méthyl-isomère **140** a été isolé aussi, mais à l'état de traces (schéma 45).



(a) R= H
(b) R= Me

Schéma 45

1.1.7 A partir des β-énamino-esters

La réaction du (Z/E)-Prop-2-énoate **141** avec les chlorhydrates d'aryl-hydrazine **142 a-c** dans du méthanol au reflux, qui fournit les hydrazinoprop-2-énoates **143 a-c** correspondants a été décrite par Kepe [55] en 2000. Lorsque ces propénoates **143 a-c** ont été chauffés dans le n-butanol, une substitution intramoléculaire d'acyle fournit les pyrazol-3-ones **144 a-c** (schéma 46).

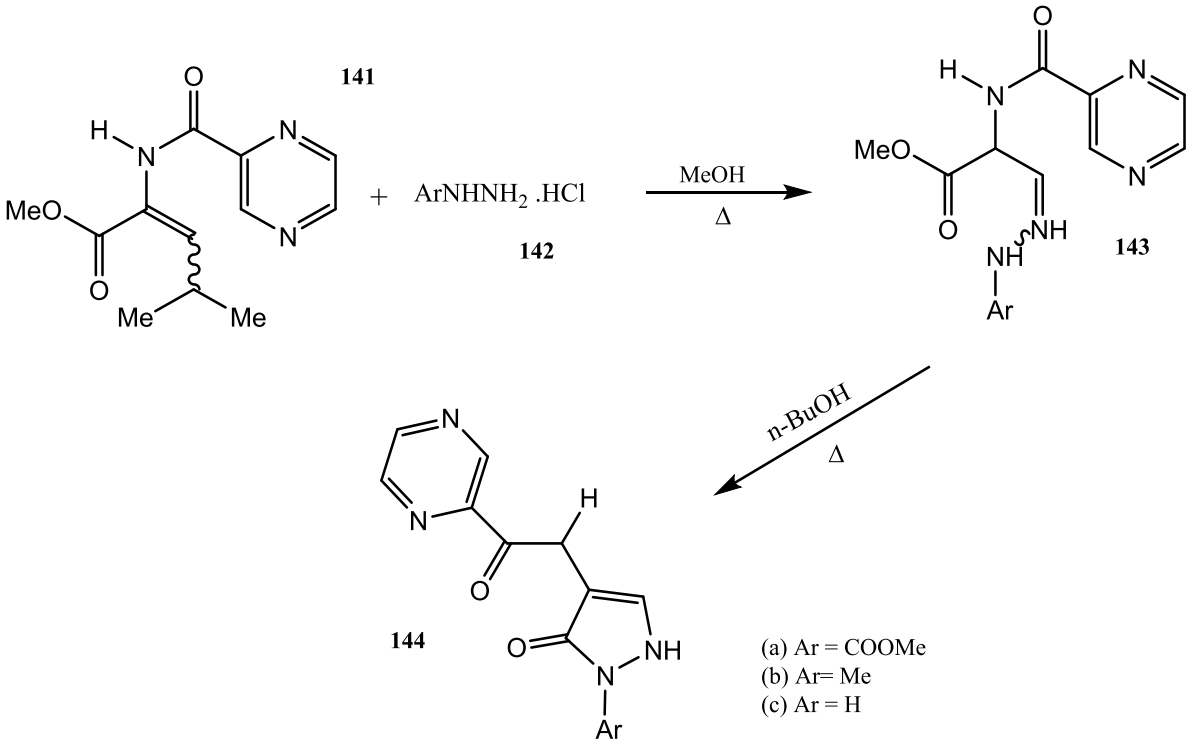


Schéma 46

1.1.8 Approche multi-composante

Les réactions multi-composantes permettent d'accéder à un très grand nombre de molécules d'intérêt chimique, d'une façon rapide et par une simple variation des substrats mis en jeu, pour créer de grandes chimiothèques. En 2010, Lakontseva et al [56] ont proposé de nouvelles conditions réactionnelles pour accéder à différentes pyrazol-3-ones, les auteurs ont montré que les N-cyanoacétyl-N'-trifluoroacétyl-N'-alkylhydrazines **145**, obtenus via Ugi-réaction (schéma 47), fournissent différents dérivés contenant le motif pyrazol-3-one **146-147**, lorsqu'ils sont mis dans des conditions légèrement basiques ou légèrement acides à 60 °C.

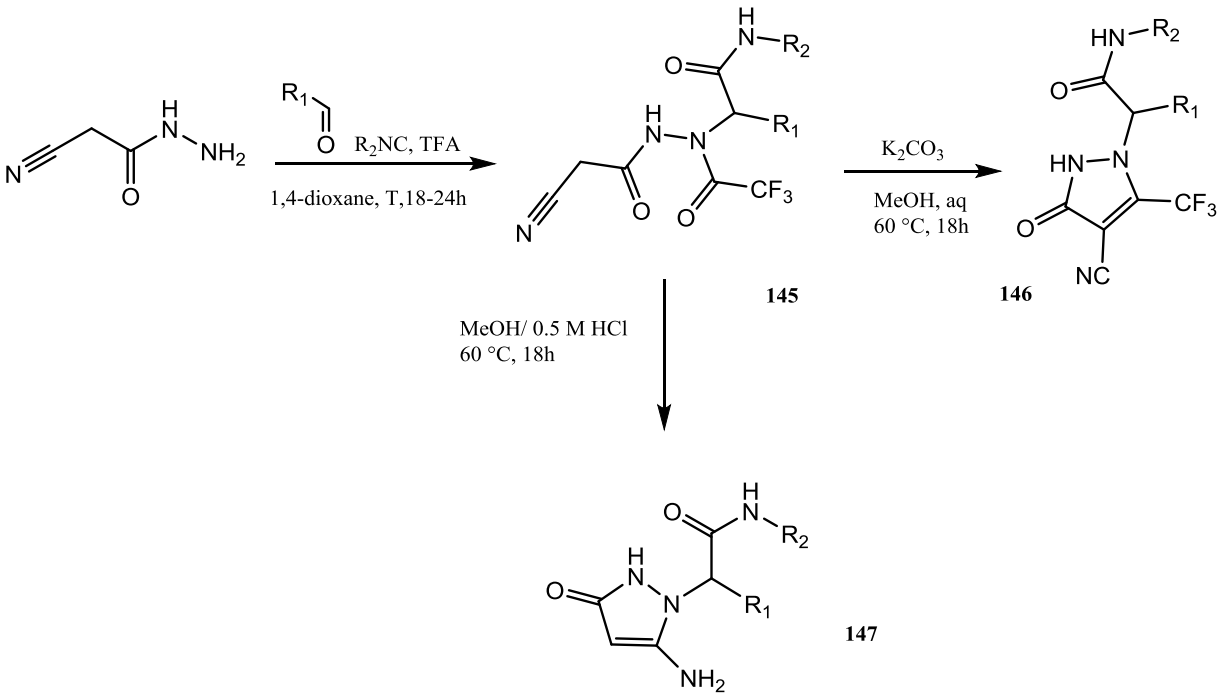


Schéma 47

En 2000, Kalita et al. [57] ont présenté la synthèse de 3-(3-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-diphénylpropan-1-one **149** via une réaction multi-composantes entre l'acétoacétate d'éthyle **148**, l'hydrazine hydratée, le benzaldéhyde, et l'acétophénone, avec utilisation d'un catalyseur non toxique tel que le K_2CO_3.

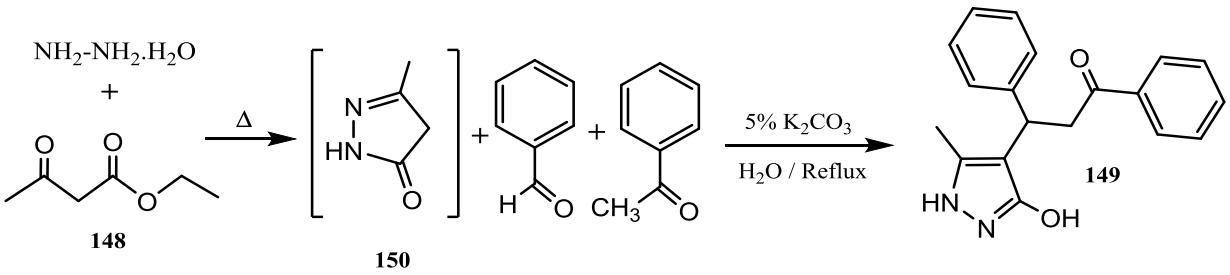


Schéma 48

La synthèse commence par une réaction initiale entre l'hydrazine monohydratée et l'acétoacétate d'éthyle, afin de générer de la 3-méthyl-1H-pyrazole-5(4H)-one, qui subit dans un deuxième temps une addition de Michael catalysée par K_2CO_3, conduisant à une cétone α, β-insaturée, formée par la condensation d'aldol entre un aldéhyde et une cétone dans l'eau comme milieu réactionnel.

En 2014, l'équipe de Mondal [58] a développé un procédé pratique multi-composant dans lequel un nouveau système cyclique de pyrrolo [1,2-*b*] pyrazolone est généré très rapidement, et sans catalyseur, avec un bon rendement via une réaction à deux composants, suivie d'une cyclisation intramoléculaire. L'action de l'hydrazine sur le substrat **151** en présence du tertio-butylate de potassium dans du toluène à 0 °C, fournit le pyrazolone **152** avec un rendement de 57%.

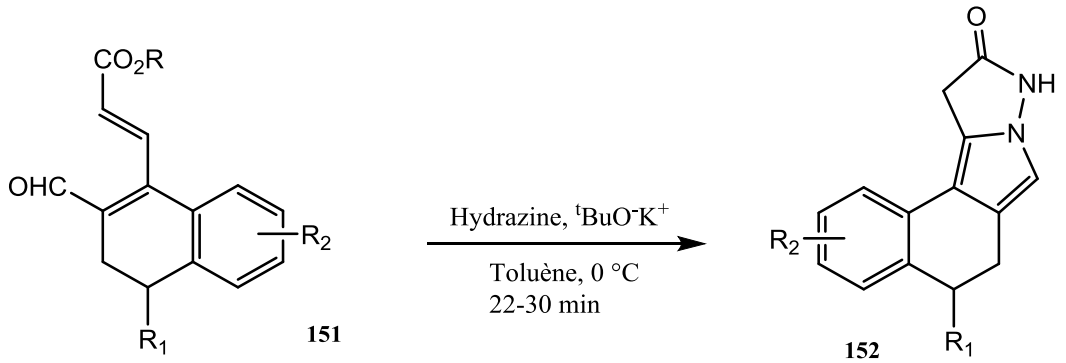


Schéma 49

1.1.9 À partir des α-chlorocétones via une carbonylation

En 2016, Coupling et ses collaborateurs [59] adoptent une approche efficace afin d'introduire une large gamme des composés hétérocycliques, renfermant le motif du pyrazol-3-one **153** et pyrazol-5-one **154**, via une synthèse en une seule étape, basée sur une carbonylation catalysée au palladium des α-chlorocétones aromatiques /aliphatiques, en présence d'hydrazines aromatiques/aliphatiques en tant que nucléophiles 1,2-bidentés (schéma 50).

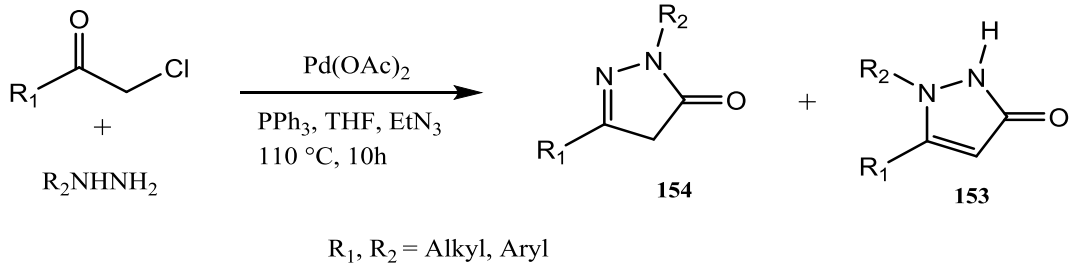


Schéma 50

1.1.10 Via une déshydrogénation oxydative catalysée

En 2019. Zhu, Wei et Wang [60] se sont particulièrement intéressés à la déshydrogénation oxydative, qui fait actuellement l'objet de diverses recherches. Ils ont développé une nouvelle approche pour synthétiser une variété de de pyrazoles et pyrazolones, avec des rendements très élevés, en utilisant la déshydrogénation oxydative catalysée par le Pd, en présence d'acide méthyl-sulfonique CH_4O_3S comme co-catalyseur (schéma 51).

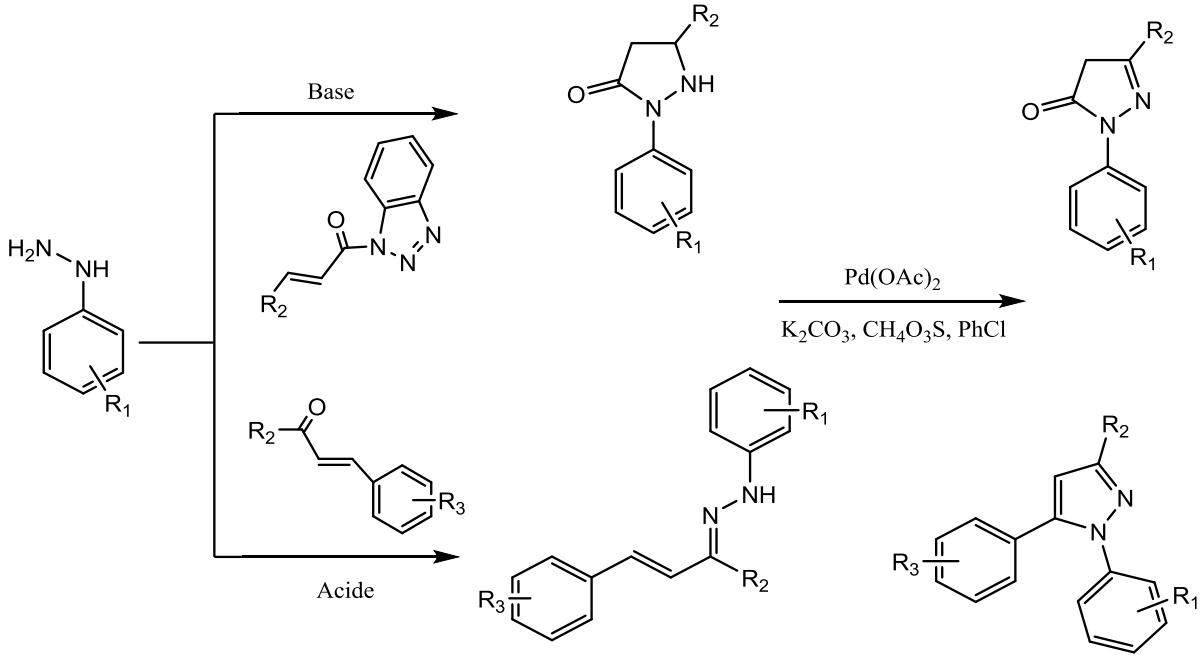


Schéma 51

Nous avons vu dans cette étude bibliographique, que plusieurs méthodes de formation et de fonctionnalisation des pyrazolones existent dans la littérature, permettant l'accès directement ou à travers des réactions multi-composantes au noyau pyrazolone substitué et polyfonctionnel, et nécessitant parfois la synthèse de plusieurs composés de départ afin de diversifier la gamme des pyrazoles.

2 Synthèse du 5,5'-diméthyl-2,2'-diphényl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one via une réaction catalysée

En 2017, l'équipe de Rahmouni [61] a synthétisé un composé dérivé d'hydrazone cristallisable dans l'éthanol, et considéré comme ligand intéressant de complexation, en partant d'acide déhydroacétique condensé avec la phényl-hydrazine (schéma 52).

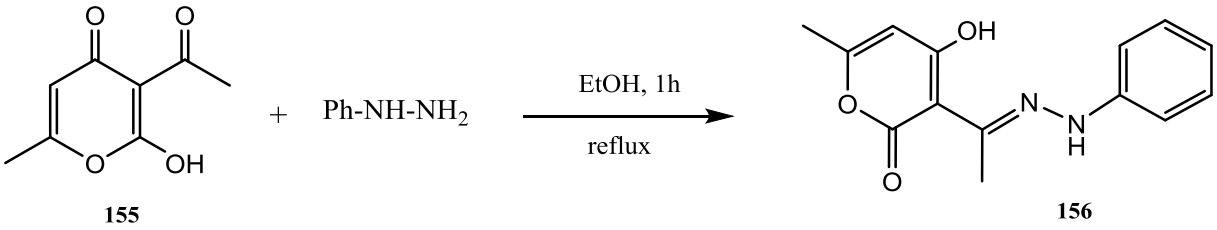


Schéma 52

En s'inspirant de la littérature, nous avons testé d'étudier les propriétés de coordination de l'hydrazone **156**, nous avons alors cherché à condenser simultanément les réactifs utilisés au départ par le même groupe de recherche, avec une quantité du nitrate de nickel (II) hexahydraté, la réaction est réalisée dans l'éthanol à reflux, cela nous a permis d'isoler un nouveau produit avec un rendement de 65 % dont la structure a été déterminée à l'aide de diffraction aux rayons X, c'est un pyrazole bicyclique.

Nous avons essayé, dans un premier temps, de mettre au point la réaction de condensation du 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one **155** connu commercialement sous nom : acide déhydroacétique, avec la phényl-hydrazine (Schéma 53), nous avons tenté la réalisation de la même réaction sous des conditions catalytiques, en utilisant déférents sels de métaux de transitions et de terres rares de choix tels que le cuivre, le cobalt, et le praséodyme. Cette fois nous avons pu isoler le pyrazole bicyclique : 5,5'-diméthyl-2,2'-diphényl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one **157**, après quatre heures d'agitation sous reflux avec des rendements variants de 30 à 78%.

Dans le cadre de cette thématique de recherche, et à l'image de plusieurs travaux largement décrits dans la littérature, nous avons initié une étude pour la préparation et la fonctionnalisation de dérivés hétérocycliques originaux portant un motif pyrazolone, par une voie d'accès rapide, catalysée et efficace. Ainsi que l'étude de leur réactivité via l'introduction de divers substituants dans leurs sites actifs.

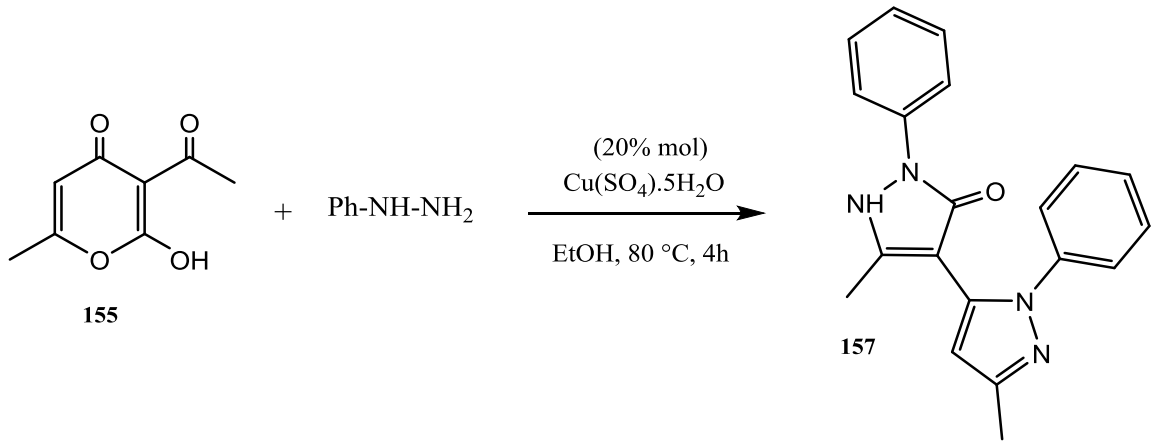


Schéma 53

Tableau 8 : *Optimisation de la réaction de condensation d'acide déhydroacétique, avec la phényl-hydrazine*

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température (°C)	Rendement (%)
1	$Cu(Cl)_2.2H_2O$	EtOH	80	60
2	$Co(NO_3)_2.6H_2O$	EtOH	80	35
3	$Cu(SO_4).5H_2O$	EtOH	80	78
4	$Pr(NO_3)_3.6H_2O$	EtOH	80	42
5	$Ni(NO_3).6H_2O$	EtOH	80	65
6	$Ni(Cl)_2.6H_2O$	EtOH	80	50

Une optimisation de la réaction a été menée, en faisant varier les différentes conditions catalytiques dans le milieu réactionnel, et dont les résultats sont regroupés dans le tableau 8. En résumé nous avons conclu que les paramètres expérimentaux présentés à l'entrée 3 (tableau 8) se sont avérés optimaux pour cette réaction, et que le sulfate de cuivre penta-hydraté est le catalyseur le plus approprié pour la réaction dans un milieu éthanolique à une température qui atteint 80 °C.

Nous obtenons ainsi le pyrazol-3-one **157** sous forme d'une poudre fine de couleur blanche, une étape de purification s'est avérée essentielle pour éliminer les impuretés ainsi que les traces d'hydrazine. Plusieurs tentatives de recristallisation ont été effectués, en utilisant différents solvants. Après une évaporation lente à température ambiante d'une solution méthanolique, le produit est cristallisé sous forme d'un bloc incolore de monocristaux, ce qui a permis l'étude de sa structure par diffraction aux rayons X.

Etude cristallographique du* 5,5'*-diméthyl-2,2'-diphényl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one 155

La résolution de la structure d'un monocristal de dimension (0.22 × 0.18 × 0.10 mm) a été réalisée au laboratoire de cristallographie de Tulane, Université Tulane, New Orleans, LA 70118, USA.

L'analyse par diffraction aux rayons des monocristaux du **157** montre qu'il cristallise dans le système monoclinique, et la détermination et l'affinement de la structure, sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$ (Tableau 9).

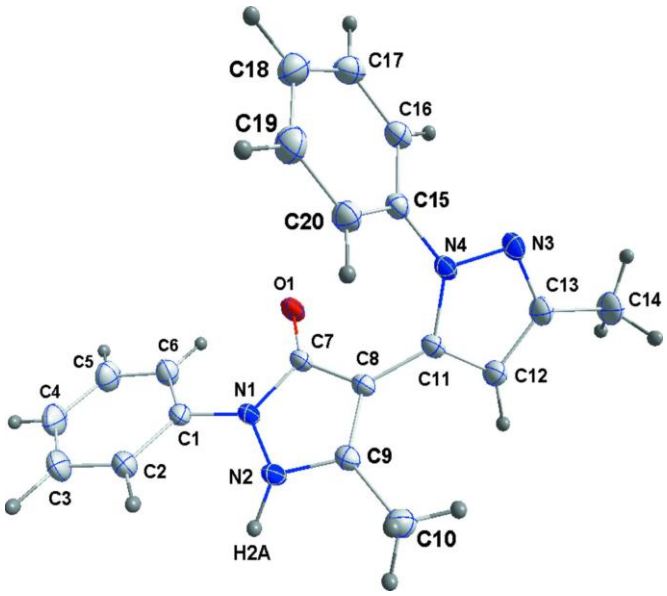


Figure 44** : Vue ortep du composé **157

Tableau 9** : Les données cristallographiques du composé **157

Crystal data	
Formule chimique	$C_{20}H_{18}N_4O$
Mr	330.38
Système, groupe d'espace	Monoclinic, $P2_1/c$
Température (K)	150
a, b, c (Å)	18.2838 (13), 7.7956 (6), 11.8081 (8)
β(°)	100.393 (3)
V (Å^3)	1655.4 (2)
Z	4
Radiation type	Cu Kα
μ(mm^{-1})	0.68
Crystal size (mm)	0.22 ×0.18×0.10
Data collection	
Diffractometer	Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS
Absorption correction	Multi-scan (SADABS; Bruker, 2016)
T_{min}, T_{max}	0.86, 0.94
No. of measured, independent an observed [I > 2σ(I)] reflections	12696, 3308, 30
R_{int}	0.029
(sin Θ/λ)$_{max}$ (Å $^{-1}$)	0.626

D'après la figure 45 montrant un emballage du cristal vu le long de l'axe b, on observe une liaison hydrogène intramoléculaire C6− H6---O1 qui entoure le cycle $R_2^2(6)$, et affecte la conformation du segment phényl-pyrazolone de la molécule. Ainsi que l'angle dièdre entre les cycles pyrazole et pyrazolone est de 69,35 (3) ° et celle entre le cycle phényle C1-C6 et le cycle pyrazolone N1/N2 / C7-C9 vaut 16,56 (6) °. Dans ce cristal, l'emballage présente des liaisons hydrogène N−H---O et C−H---O et des interactions C−H---π (Anneau**).**

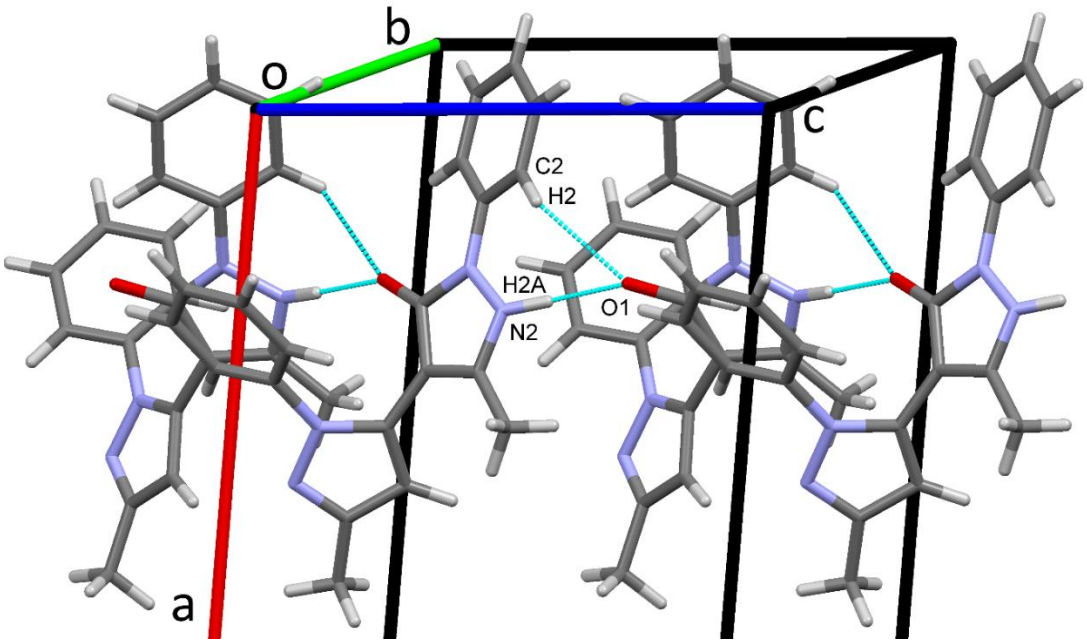


Figure 45 : *Emballage vu le long de l 'axe b avec des liaisons hydrogènes intermoléculaires N - H--- O représentées en pointillés*

Le composé **157** peut subir une tautomérisation céto-énolique (Schéma 54), donc il nous a semblé intéressant d'exploiter les données de la spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier (IR-TF), pour vérifier préalablement l'équilibre tautomère qui peut avoir lieu.

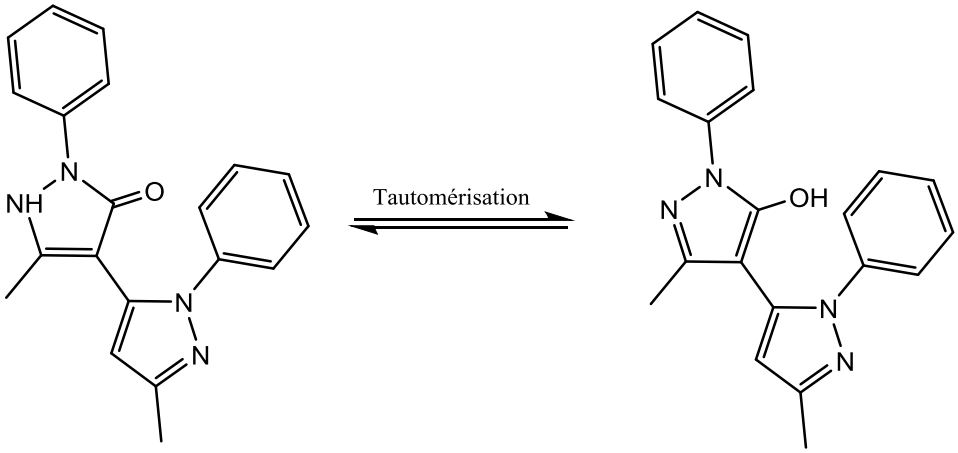


Schéma 54 : *Formes tautomériques du pyrazol-3-one* ***157***

Le spectre IR-TF ci-dessous (figure 46), montre la présence d'une bande d'absorption très large caractéristique de la liaison O-H lié entre 2500 et 3200 cm^{-1}, une bande intense à 1365 cm^{-1} relative à la liaison N−H, et deux bandes à 1550.45 et 1595.05 cm^{-1} reflétant les

deux liaisons doublées C=C. On observe aussi des bandes à 680.84, 698.22, 750.24, 820.06 cm^{-1} correspondants aux différentes laissons =C−H. Aucune bande intense entre 1870 et 1540 cm^{-1} due à la liaison C=O n'a été remarquée.

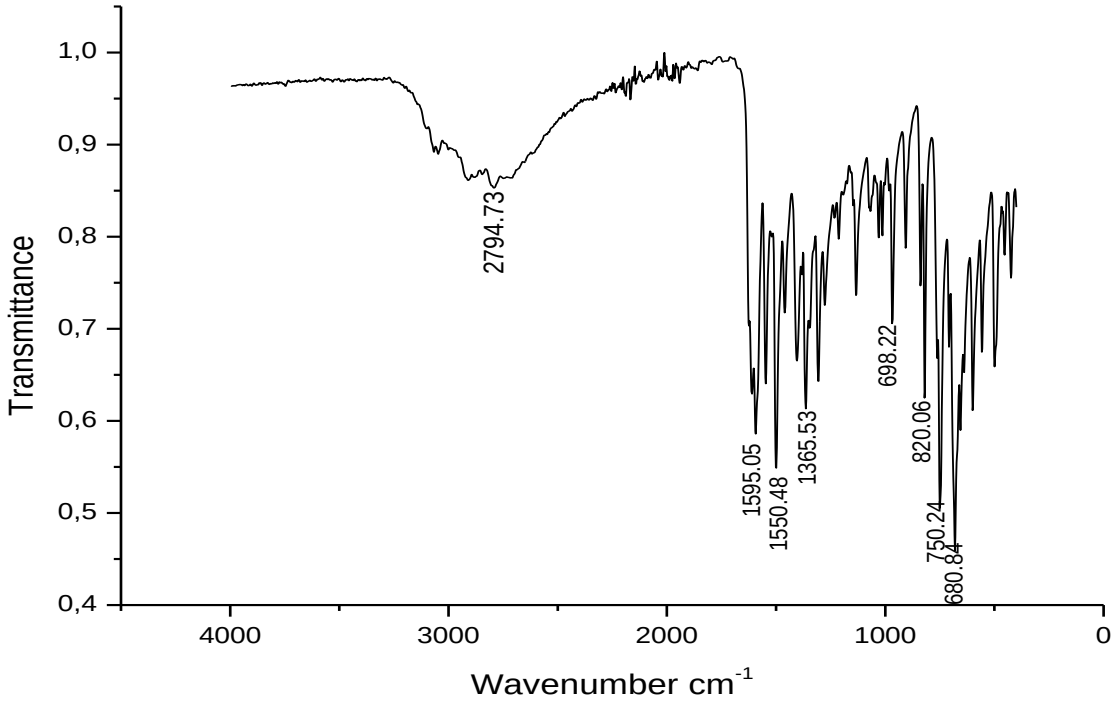


Figure 46 : *Spectre FT-IR du pyrazol-3-one* ***157****, (400-4000cm^{-1})*

L'analyse par spectroscopie RMN du ^{1}H et ^{13}C, a permis d'établir sans ambiguïté la structure chimique du composé **157**.

Sur le spectre RMN ^{1}H, il est à noter la présence de deux pics correspondants aux deux groupements méthyle respectivement à 1.76 et 2.28 ppm sous forme de singulets, un pic à 6.3 ppm relatif au proton C−H du cycle pyrazolique, un massif caractéristique des 10 protons aromatiques entre 7.23 et 7.68 ppm et finalement un signal déblindé à 11.45 ppm qui correspond au groupement N−H.

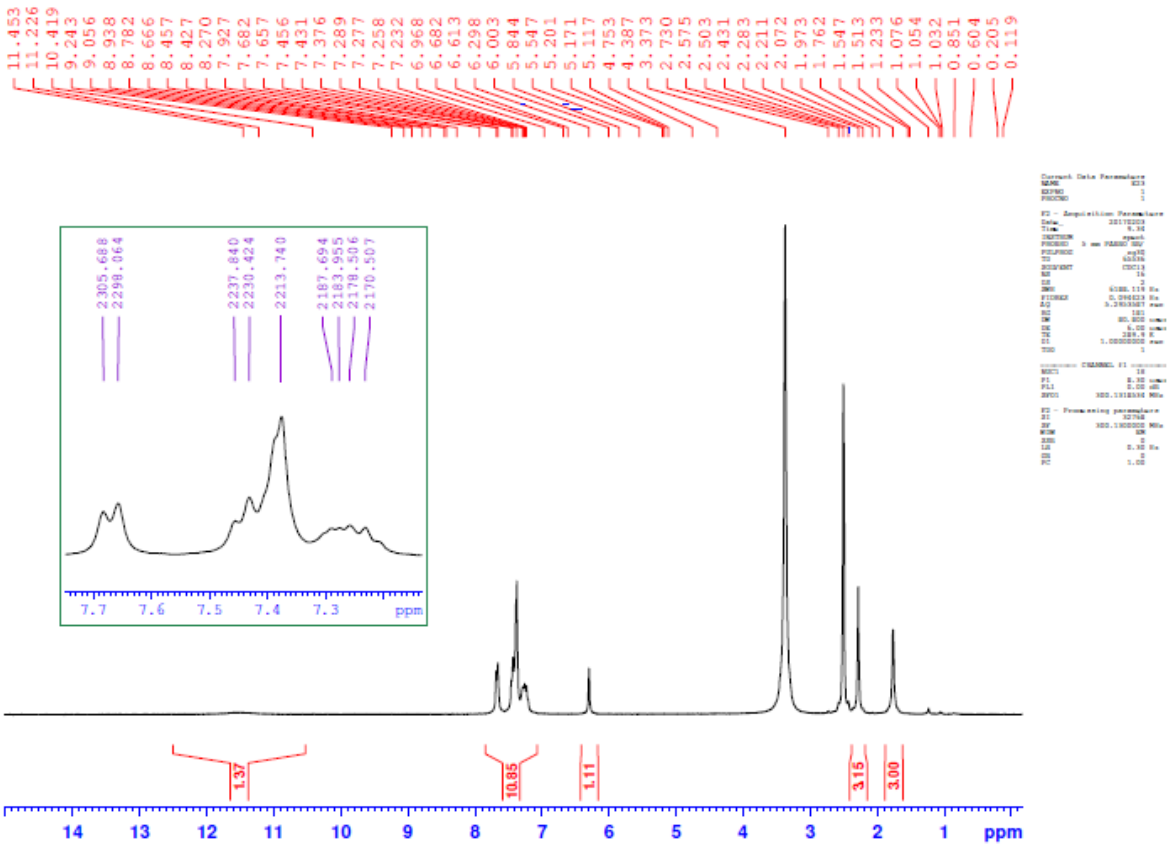


Figure 47 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***157***

En ce qui concerne la caractérisation spectrale par la RMN^{13}C, la figure ci-dessous montre l'existence de :

- Deux signaux à 16.74 et 19.74 ppm des deux groupements méthyle.
- Un signal à 95.59 ppm du carbone quaternaire adjacent au carbonyle.
- Un signal à 105.49 ppm caractérise le carbone C−H sur le cycle pyrazolique.
- Des signaux à 145.72, 162.76, 163.30, et 167.35 ppm reflétant les carbones quaternaires portés sur les deux cycles pyrazoliques et aromatiques.
- Un signal à 180.21 ppm attribuable à la fonction carbonyle.

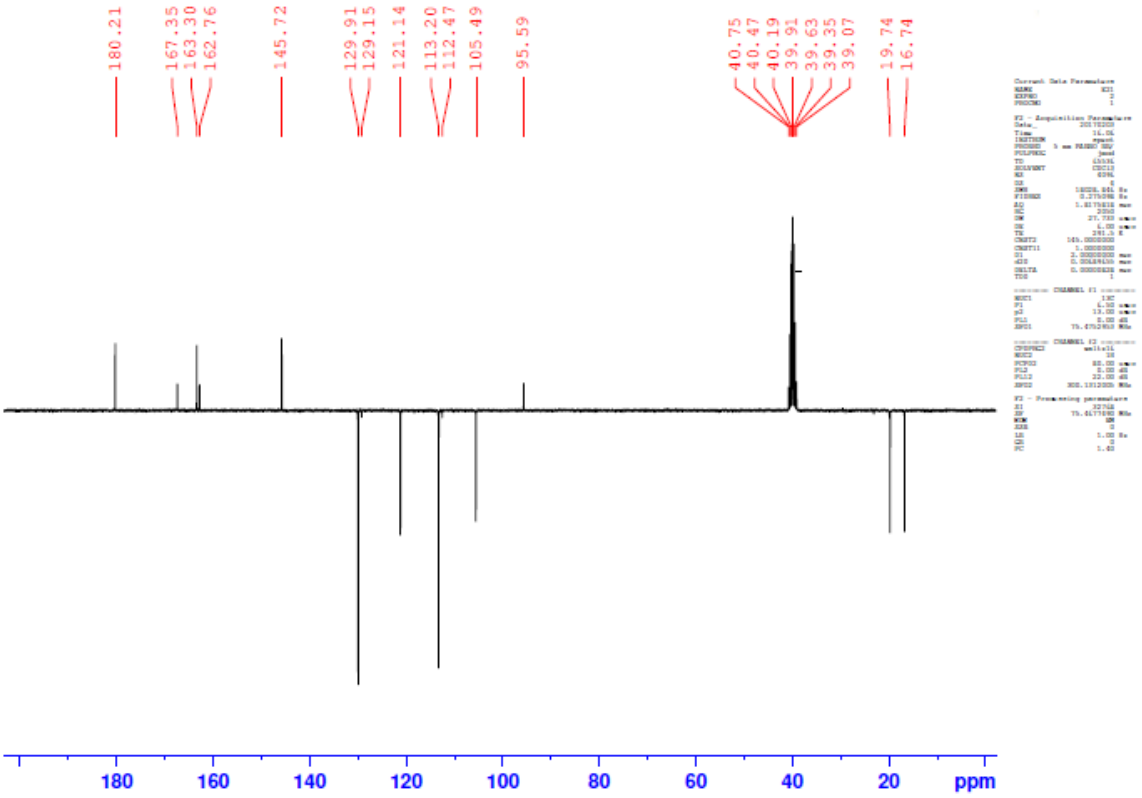


Figure 48** : Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé **157

3 Fonctionnalisation de la partie pyrazolone via alkylation du N-H en position 1

Dans le but d'étudier la réactivité du pyrazol-3-one **157** ayant en main, nous avons souhaité de fonctionnaliser la partie pyrazolone via une alkylation de l'azote endocyclique N−H en position 1 avec différents groupes : aromatique, ester, pyridine, oxazolidine, et tosyle. Ainsi que des chaînes aliphatiques saturées et insaturées.

3.1 Alkylation par des chaînes aliphatiques saturées

L'alkylation d'azote en position 1 nous a permis d'introduire des longes/courts groupements à effet inductif donneur. Pour cela nous avons choisi l'iodure de méthyle et le bromo-butane, qui se condensent avec le pyrazol-3-one **157** dans les conditions classiques de la catalyse par transfert de phase solide-liquide (schéma 55), en fournissant les deux produits de N-alkylation **158** et **159** avec des rendements respectivement de 81% et 76%.

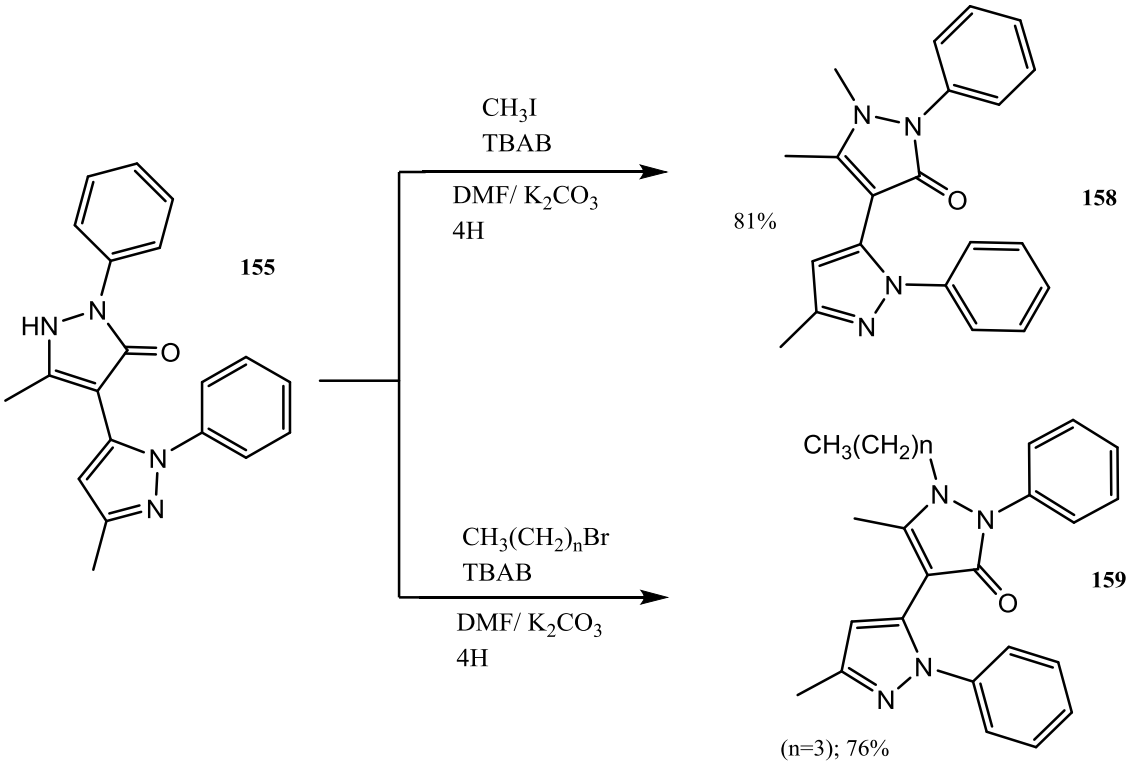


Schéma 55

- ***Caractérisation spectrale des composés 158 et 159***

Une analyse des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C, confirme la structure du composé **158**. Sur le spectre RMN du proton, il est à noter la présence de deux signaux intenses relatifs aux deux groupements méthyle à 1.89 et 2.31 ppm ainsi qu'un singlet plus intense et déblindé à 3.60 ppm correspondant au méthyle inséré sur l'atome d'azote électronégatif.

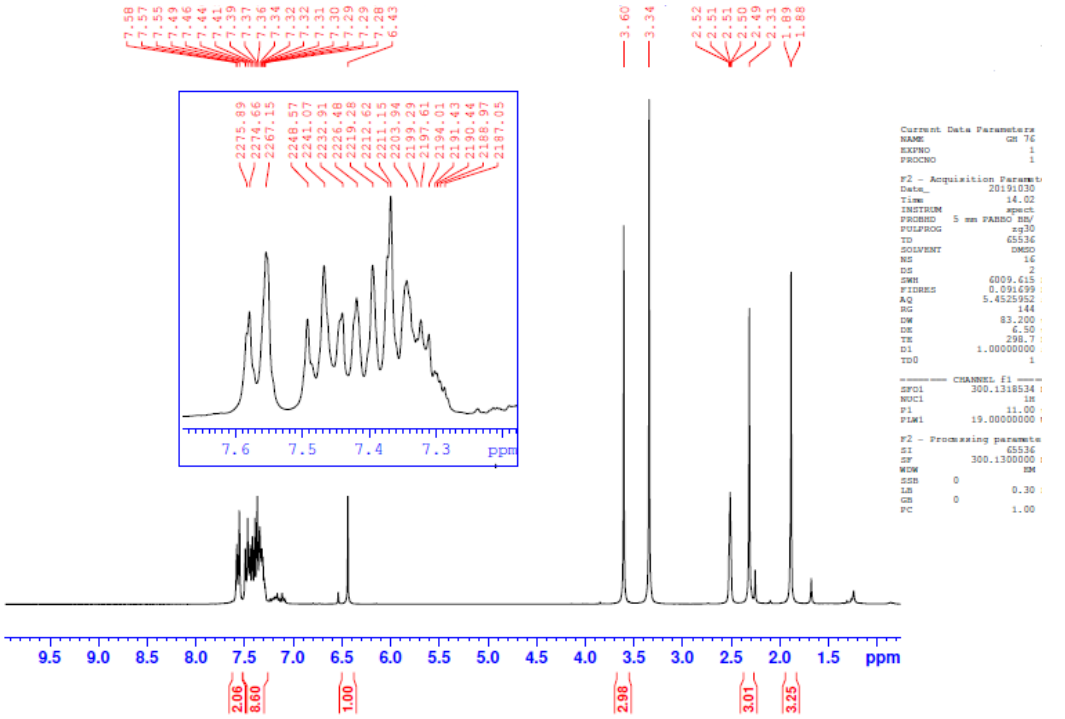


Figure 49 *: Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***158***

La RMN du carbone 13 démontre la méthylation de l'azote endo-cyclique, en notant l'apparition d'un signal vers 21.79 ppm, attribuable au groupement méthyle inséré en position N1.

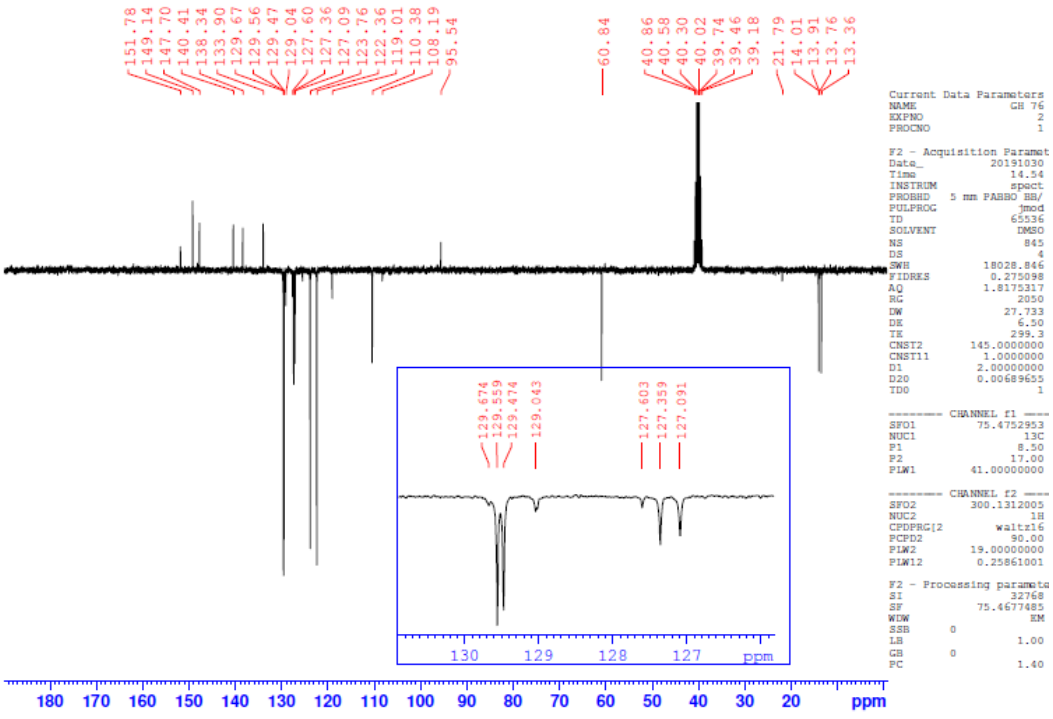


Figure 50 *: Spectre RMN ^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***158***

L'analyse du spectre RMN^{1}H du composé **159** montre un pic correspondant au méthyle de la chaine d'alkylation présent vers 0.7 ppm sous forme d'un triplet, de plus les protons du groupement méthylène adjacent à l'azote pyrazolique forment un triplet déblindé à 3.57 ppm, et les deux autres (CH_2) restants sont représentés par les deux multiplets apparus dans l'intervalle de 0.94 à 1.20 ppm.

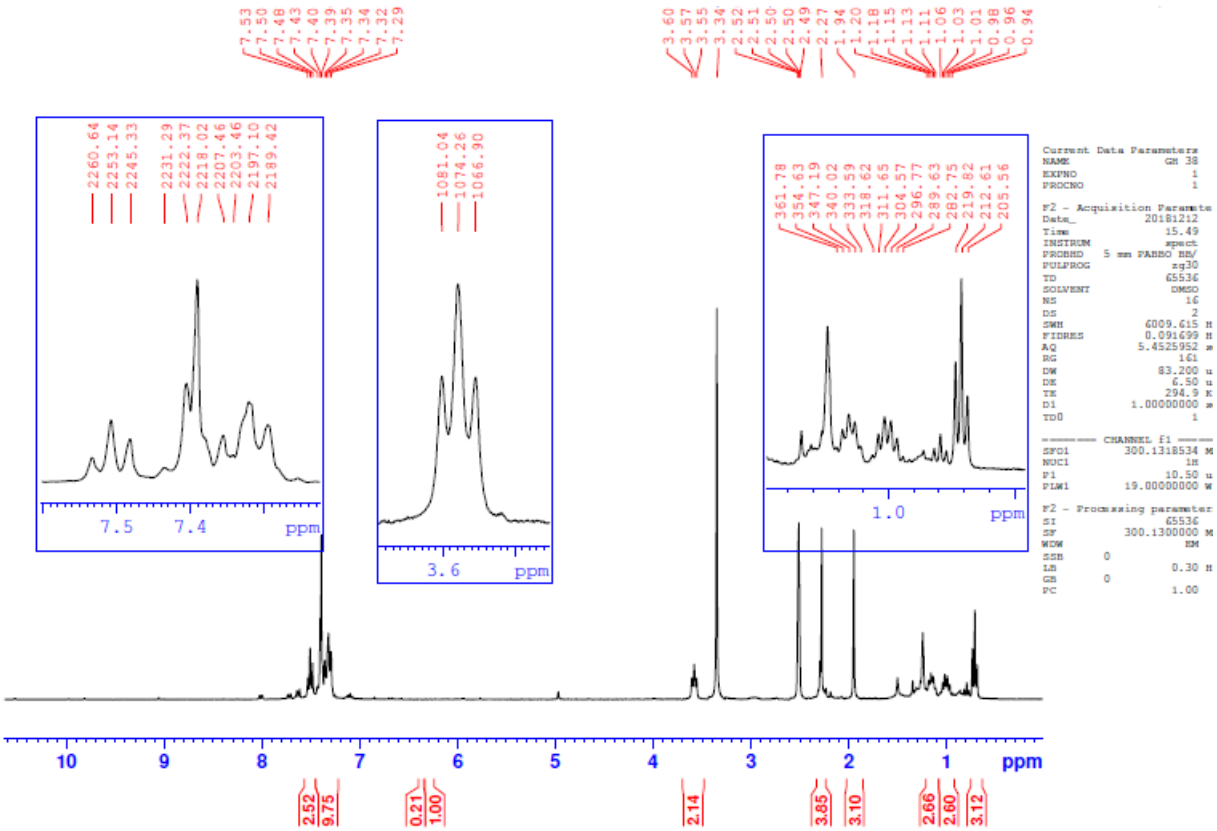


Figure 51** : Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé **159

La RMN^{13}C du produit **159** a révélé l'apparition d'un signal à 18.63 ppm correspond au carbone du groupement CH_3 extrême, et un autre à 51.71 ppm qui représente le carbone méthylénique du (CH_2) adjacent à l'azote alkylé. Deux autres pics supplémentaires sont présents vers 24.21 et 33.74 ppm reflètent les deux CH_2 restants.

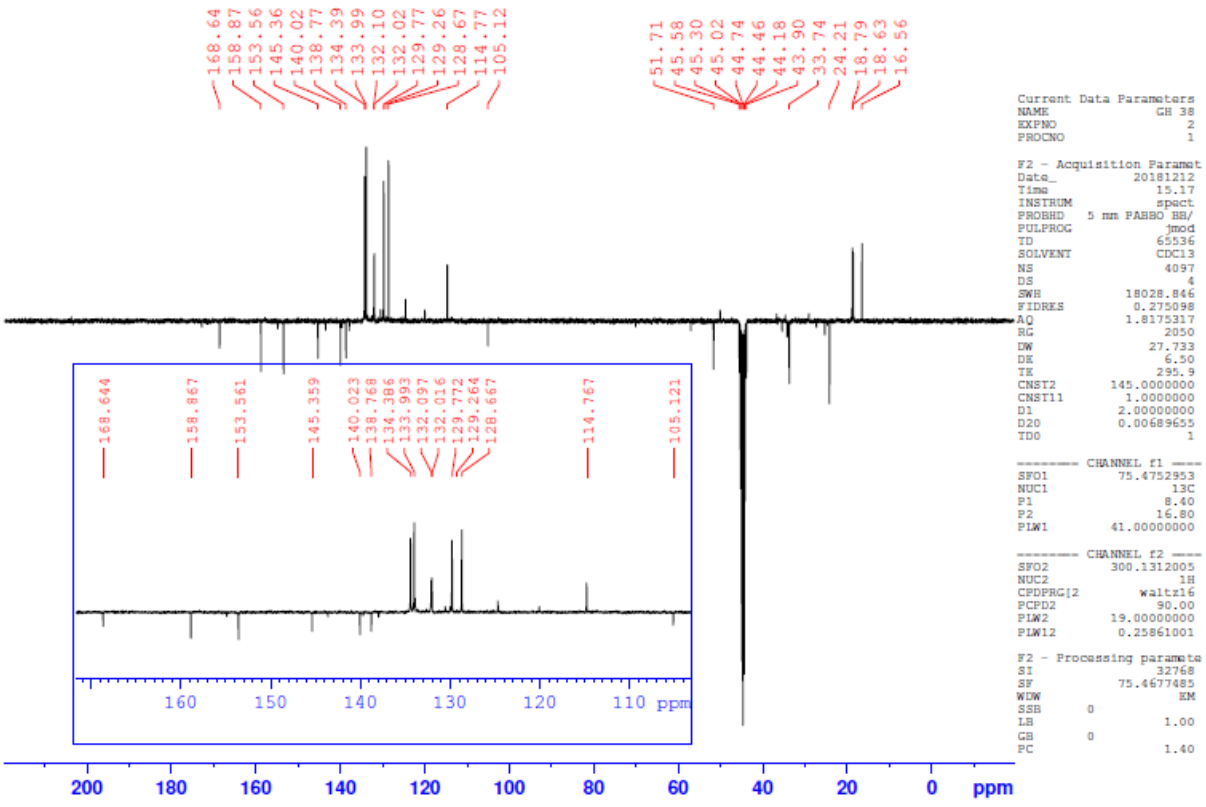


Figure 52** : Spectre de RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé **159

3.2 Alkylation par des chaînes aliphatiques insaturées

Nous avons pu réaliser une alkylation au niveau d'azote N1 à l'aide de bromure d'allyle et de propargyle, la réaction a été effectuée en catalyse par transfert de phase dans le N, N-diméthylformamide, catalysée par le bromure de tétra-n-butylammonium et avec l'utilisation du carbonate de potassium comme base.

Les deux groupes allyle et propargyle insérés possèdent un caractère dipolarophile marquant, et par la suite peuvent être fonctionnalisés via d'autres réactions ciblant la double/ triple liaison pour obtenir des chaînes diversifiées par des réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire.

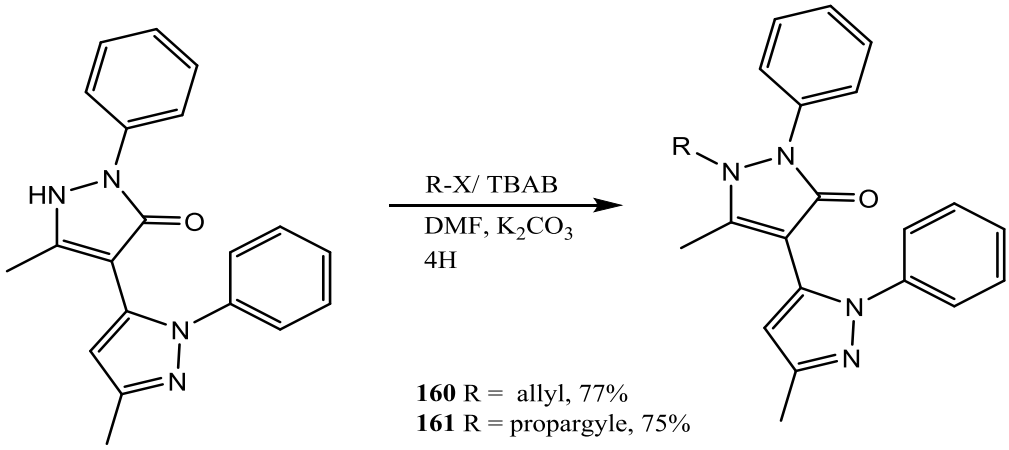


Schéma 56

La structure du produit **160** a été déterminée sans ambigüité par la RMN^{1}H, avec un pic sous forme d'un doublet correspondant aux protons CH_2−N à 4.17 ppm, un doublet dédoublé entre 4.86 et 5.13 ppm correspondant aux protons (CH_2), et le massif relatif au C−H allylique entre 5.44 et 5.57 ppm.

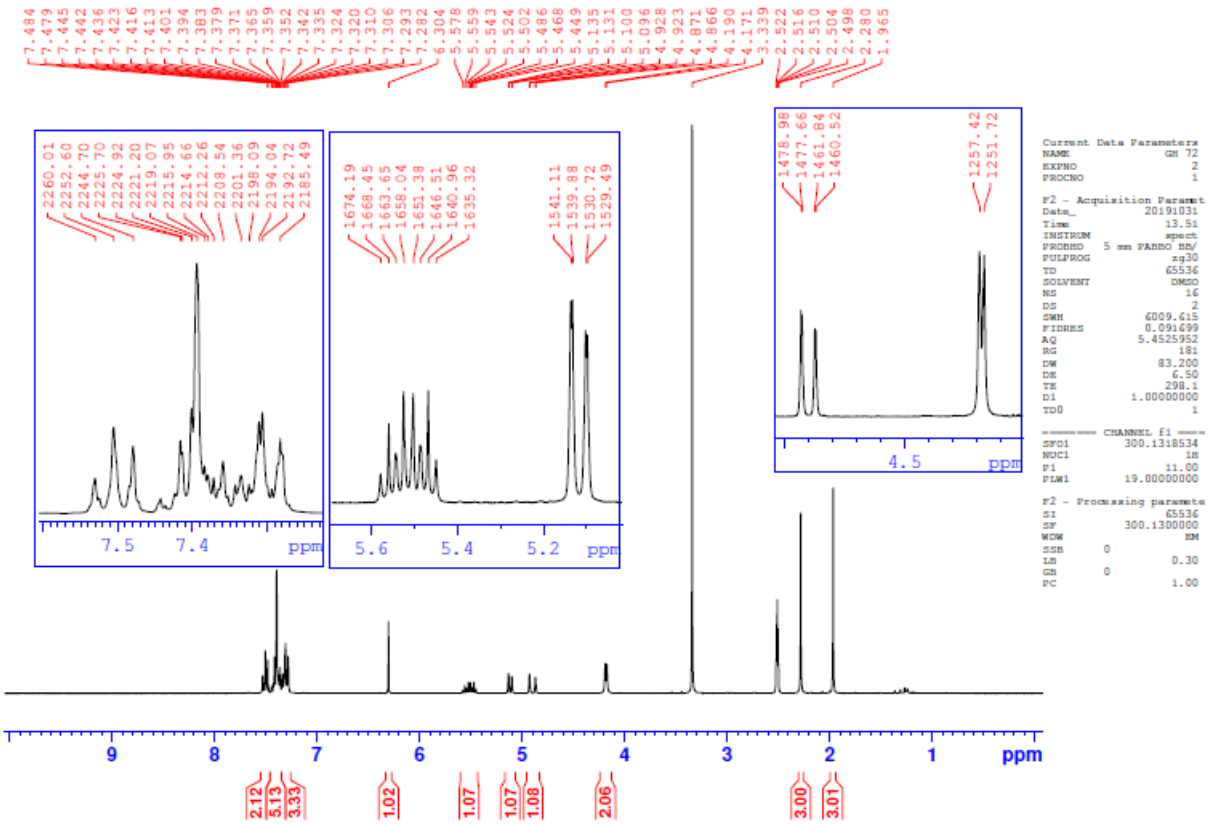


Figure 53 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***160***

Le spectre RMN^{13}C (figure 54), montre clairement les signaux reflétant le groupe allyle, tel que celui du carbone du groupement CH_2−N qui résonne à 49.54 ppm, du groupement (CH_2) vinylique déblindé qui sort vers 101.58 ppm, et celui du C−H vinylique avec un déplacement chimique de 131.34 ppm.

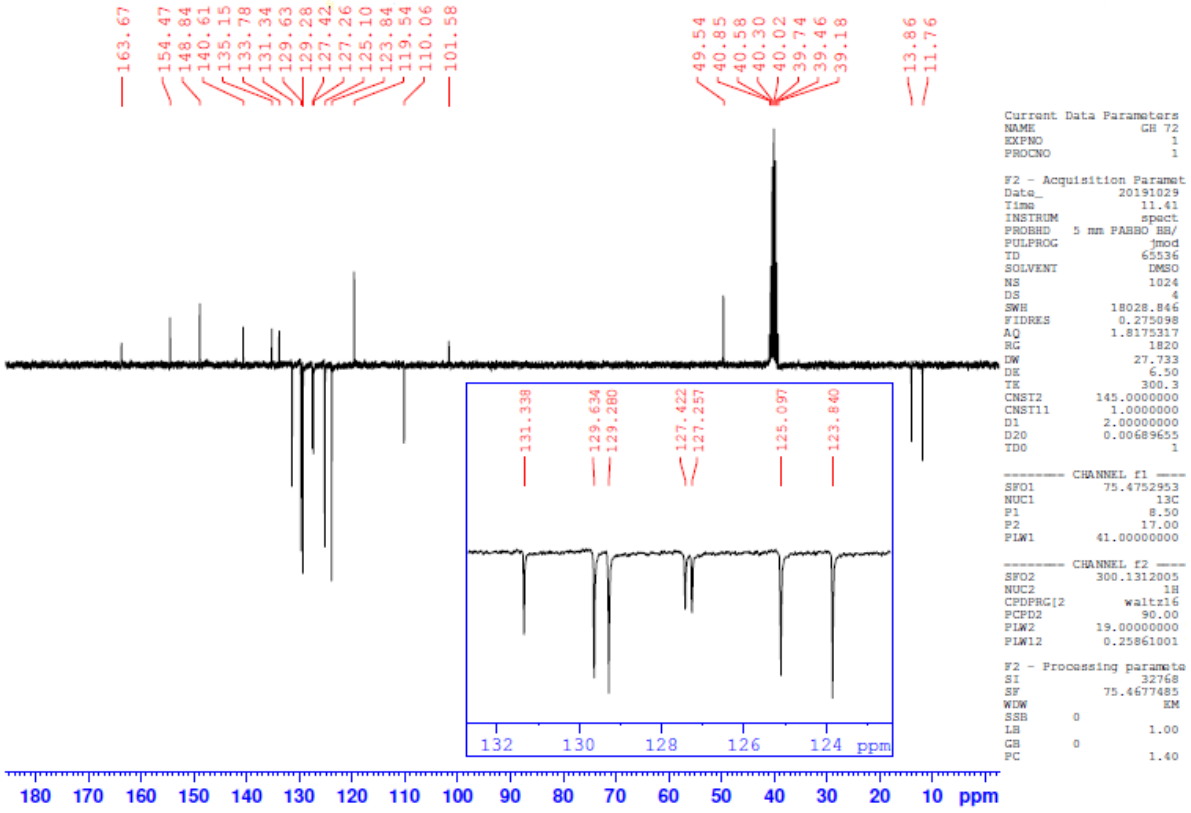


Figure 54 : *Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ;300 MHz) du composé* ***160***

La caractérisation du composé **161** ainsi obtenu par la RMN du proton met en évidence le signal du groupement propargyle : un triplet à 3.32 ppm confirme la présence du fragment (≡CH) et un doublet à 4.32 qui intègre les protons du (CH_2) le groupement méthylène.

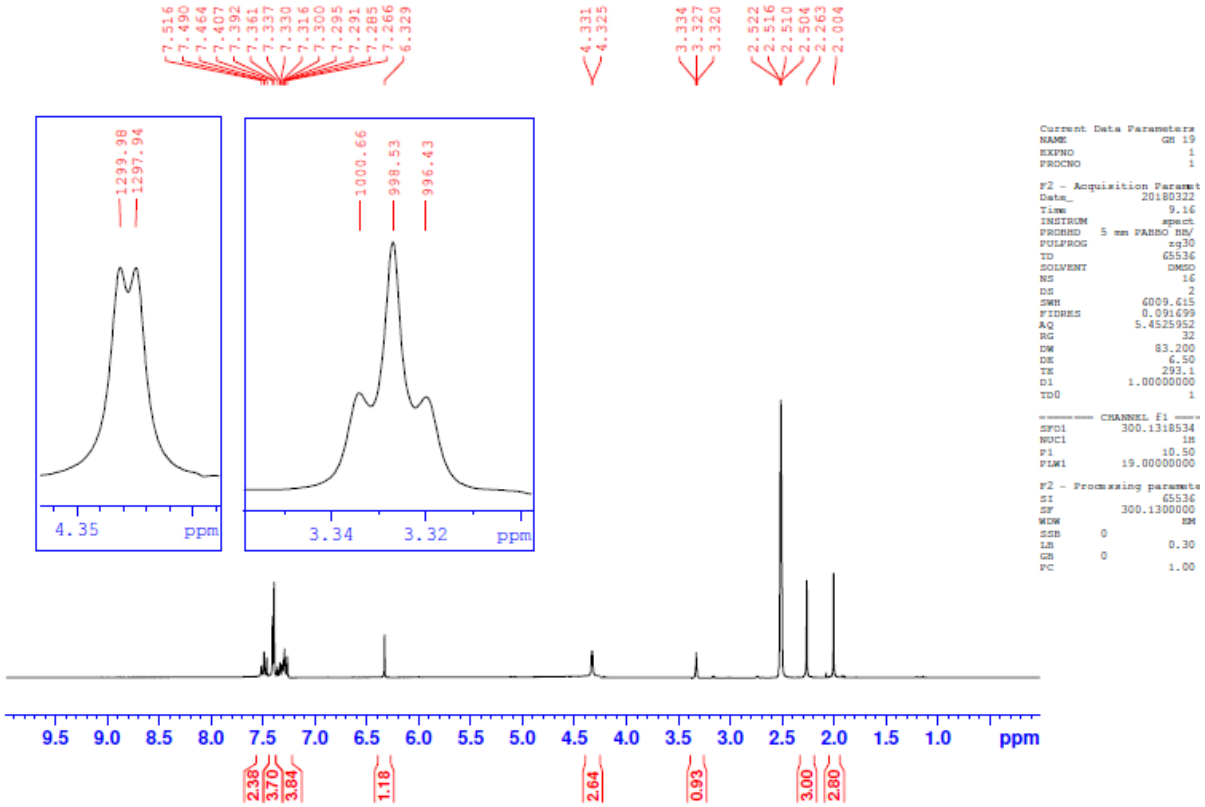


Figure 55 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***161***

Tandis que la caractérisation par RMN^{13}C confirme la présence du fragment propargylique : un signal relatif au carbone quaternaire (≡C) vers 76.89 ppm, un signal à 76.25 ppm correspondant au C−H du groupement alcyne et un pic à 40.33 ppm reflétant le (CH_2) méthylénique.

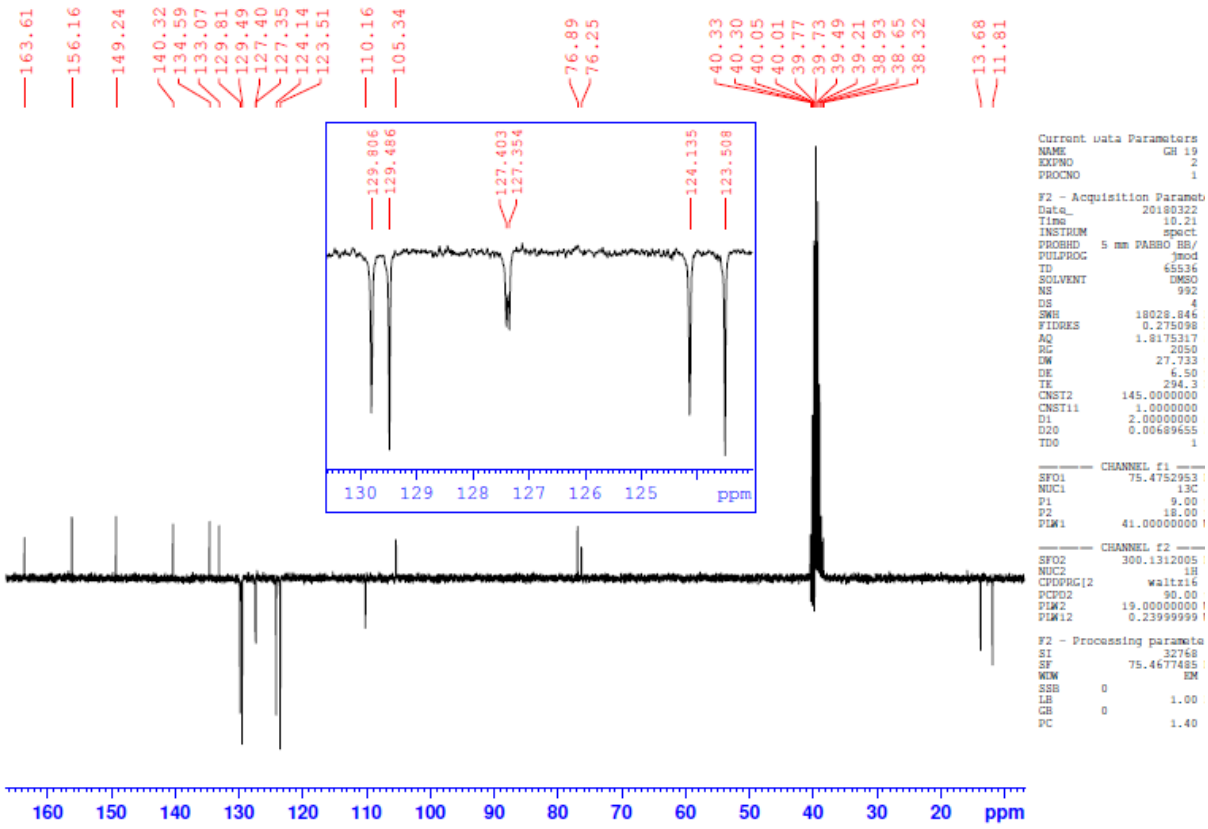


Figure 56 : *Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***161***

3.3 Alkylation par des groupements portant la fonction ester

La fonctionnalisation du pyrazol-3-one **157** par un groupement portant des fonctions esters a été réalisée dans les conditions de la CTP à T= 70°C, conduit à la formation des produits **162** et **163** de la N-alkylation avec de bons rendements.

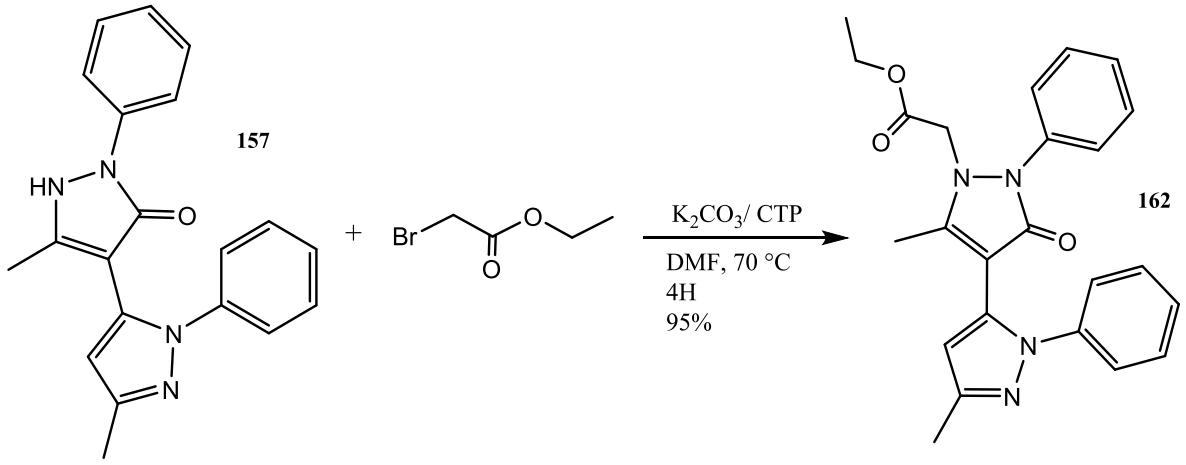


Schéma 57

Après analyse du produit réactionnel par RMN^{1}H, on remarque la présence d'un triplet à 1.08 ppm relatif au nouveau groupement (CH_3) ppm ce qui démontre l'existence de la fonction ester, ainsi qu'un quadruplet entre 3.96 et 4.03 ppm relatif aux protons du (CH_2−O). Le signal intense qui reflète les deux protons méthyléniques attachés à l'atome d'azote résonne vers 4.64 ppm.

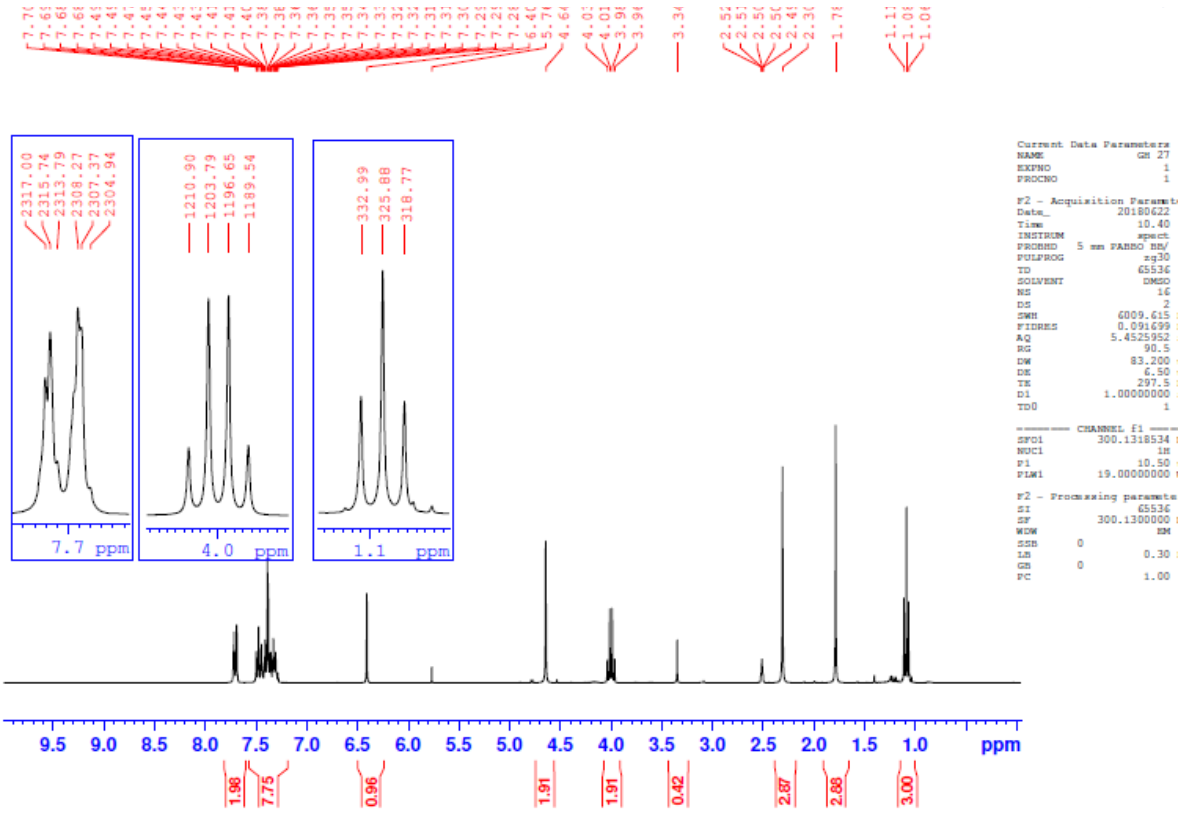


Figure 57 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***162***

Pour mieux confirmer la structure attendue du composé **162**, il nous a semblé intéressant d'exploiter les données d'une analyse par RMN ^{13}C (figure 58). Nous avons remarqué l'apparition d'un nouveau signal à 14.26 ppm correspondant au groupement (CH_3) de la fonction ester, deux signaux à 62.21 et 68.41 ppm reflètent respectivement les fragments méthyléniques CH_2−N et CH_2−O, et le pic caractéristique du carbonyle (C=O) déblindé vers 167.86 ppm.

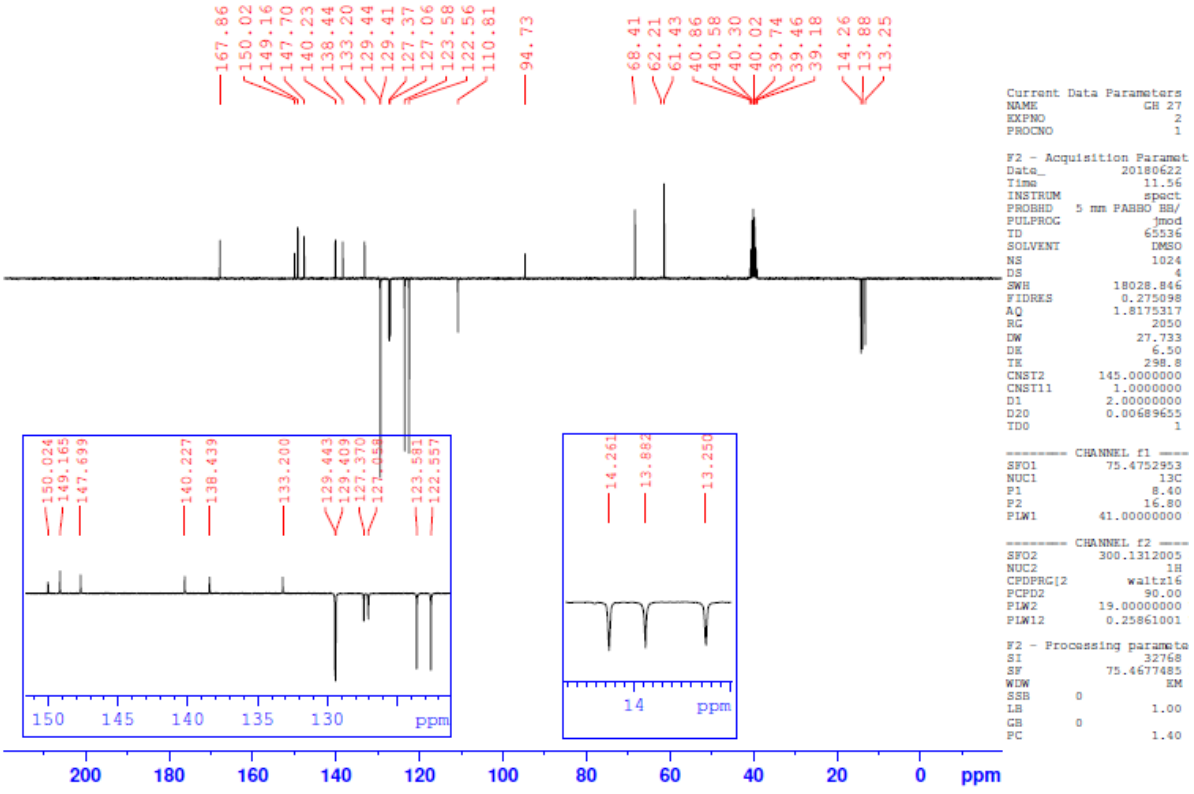


Figure 58 : *Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***162***

En outre le choix du chloroformiate d'éthyle pour l'alkylation de cette famille chimique sur l'azote endo-cyclique, a permis d'accéder au produit **163** portant une fonction carbamate R-HN-O-R' intéressante.

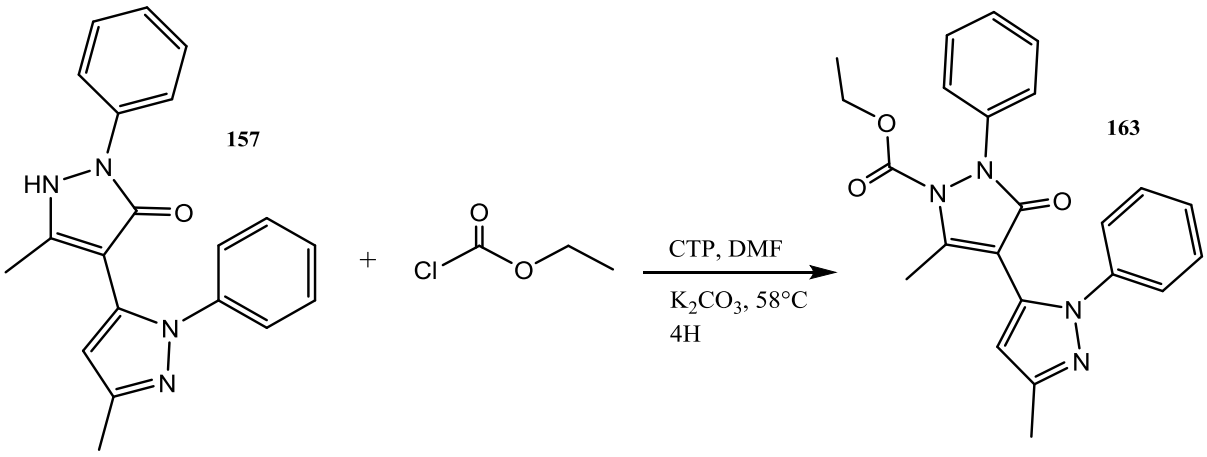


Schéma 58

Le produit **163** ainsi obtenu est analysé par RMN^{1}H, qui a démontré facilement sa structure, le spectre ci-dessous (figure 59) révèle deux nouveaux signaux appariés, le premier

sous forme d'un triplet vers 1.09 ppm intégrant les protons méthyliques $CH_3{-}CH_2$, et le deuxième est un quadruplet à 4.13 ppm relatif au fragment méthylénique $CH_2{-}O$ de l'ester.

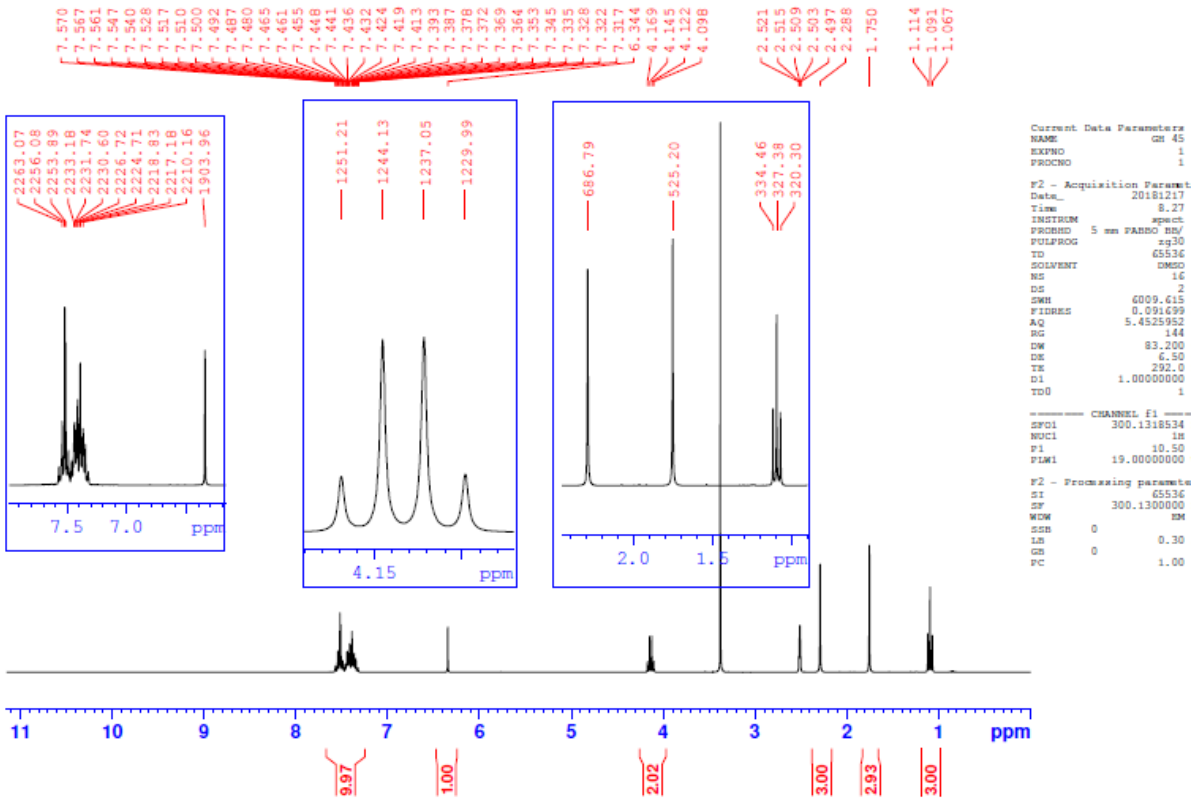


Figure 59 : *Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***163***

La RMN du carbone 13 caractérisant le composé **163** alkylé en position N1 montre, un pic à 14.06 ppm qui correspond au ($-CH_3$) de la fonction ester, et un autre vers 67.01 ppm relatif au groupement $CH_2{-}O$. Le carbone fonctionnalisé C=O résonne à 150.54 ppm.

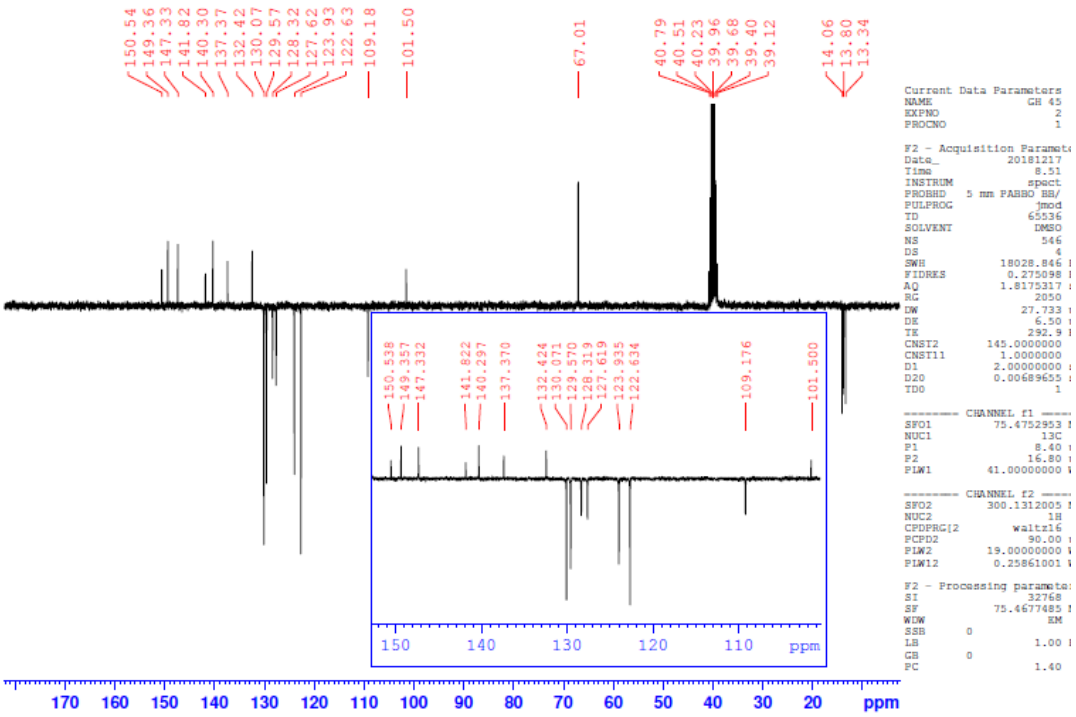


Figure 60 : *Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***163***

3.4 Alkylation par un groupe aromatique

Afin de fonctionnaliser le motif pyrazol-3-one **157**, on ajoute un groupe benzoyle portant un deuxième carbonyle, Nous avons d'abord testé la réaction sur un chlorure d'acyle disponible commercialement, comportant un groupe fonctionnel -CO-Cl, ce qui permet d'obtenir un dérivé du pyrazol-3-one fonctionnalisé et alkylé en positon N1. En adaptant les conditions réactionnelles, le chlorure de benzènecarbonyl peut ainsi réagir sur le dérivé **157** en présence de K_2CO_3 dans le DMF à 80 °C, accédant après 4 heures au composé **164** avec un rendement de 65 % (schéma 59).

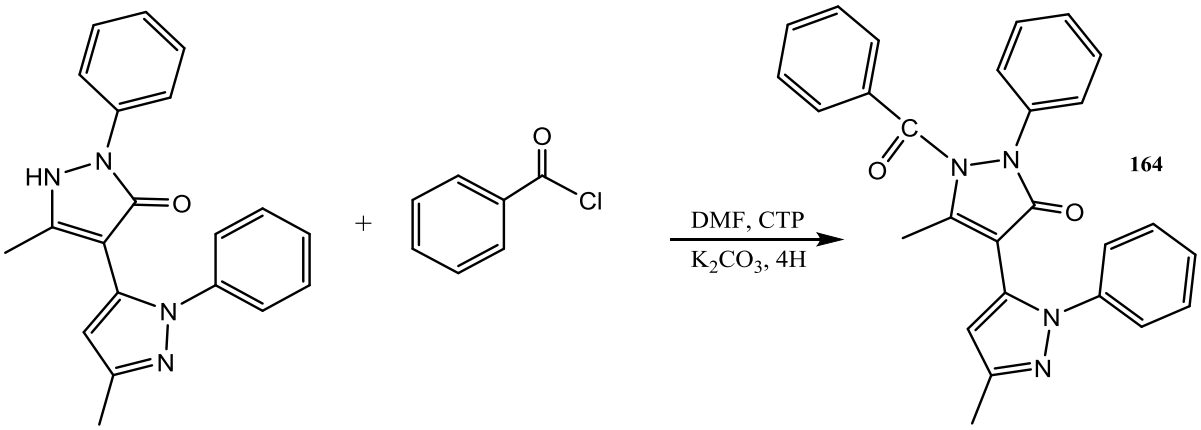


Schéma 59

L'évaluation de la structure du composé voulu **164** est effectuée par une analyse par RMN^{1}H et RMN^{13}C, la figure 61 montre le spectre RMN du proton obtenu, il est à noter que l'apparition des signaux relatifs aux protons du groupement benzoyle superposé avec le massif correspondant aux 10 protons aromatiques du noyau de base, confirme sans ambiguïté la N- alkylation. Les pics de protons en position para du groupe benzoyle sortent clairement déblindés entre 7.86 et 7.89 ppm.

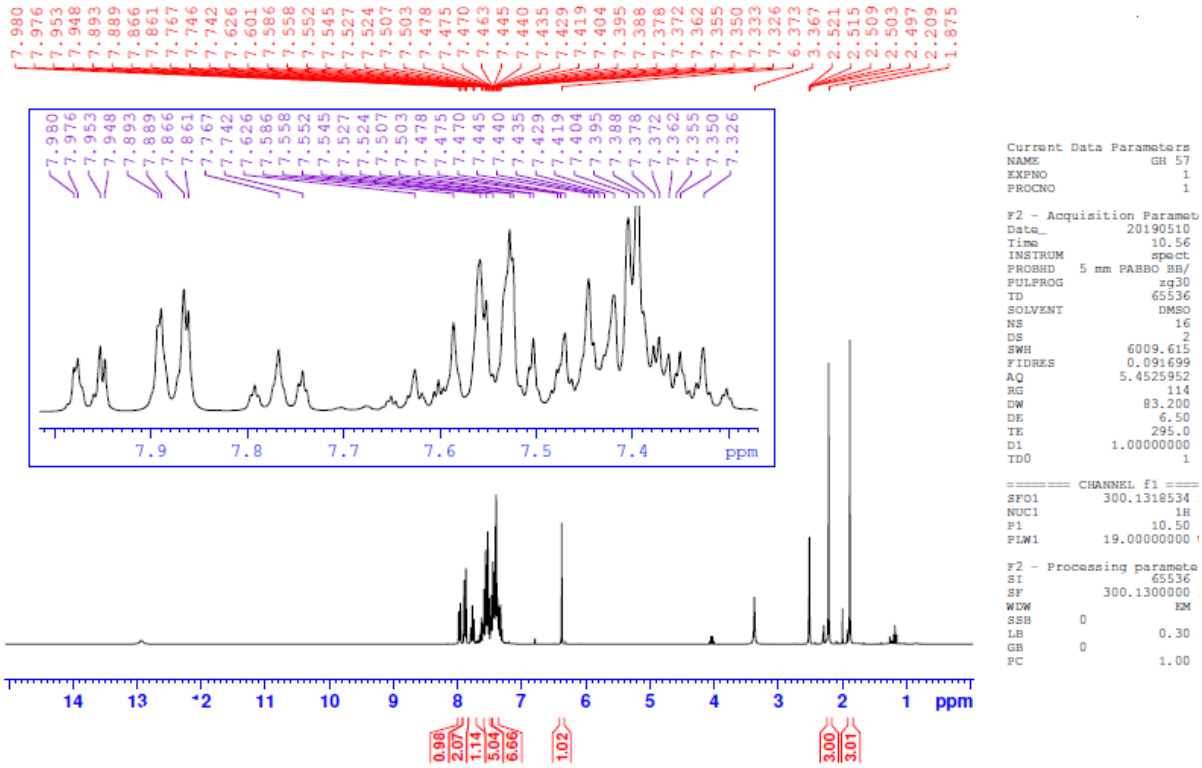


Figure 61 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***164***

La comparaison des spectres RMN ^{13}C des composés **157** et **164**, montre que celui obtenu (figure 61) semble compatible avec la molécule du composé **164** représentée en schéma 58. En effet le signal qui reflète le carbonyle C=O du groupe benzoyle apparait vers 167.79 ppm, et celui qui représente les deux carbones quaternaires endo-cycliques équivalents résonne à 132.79 ppm.

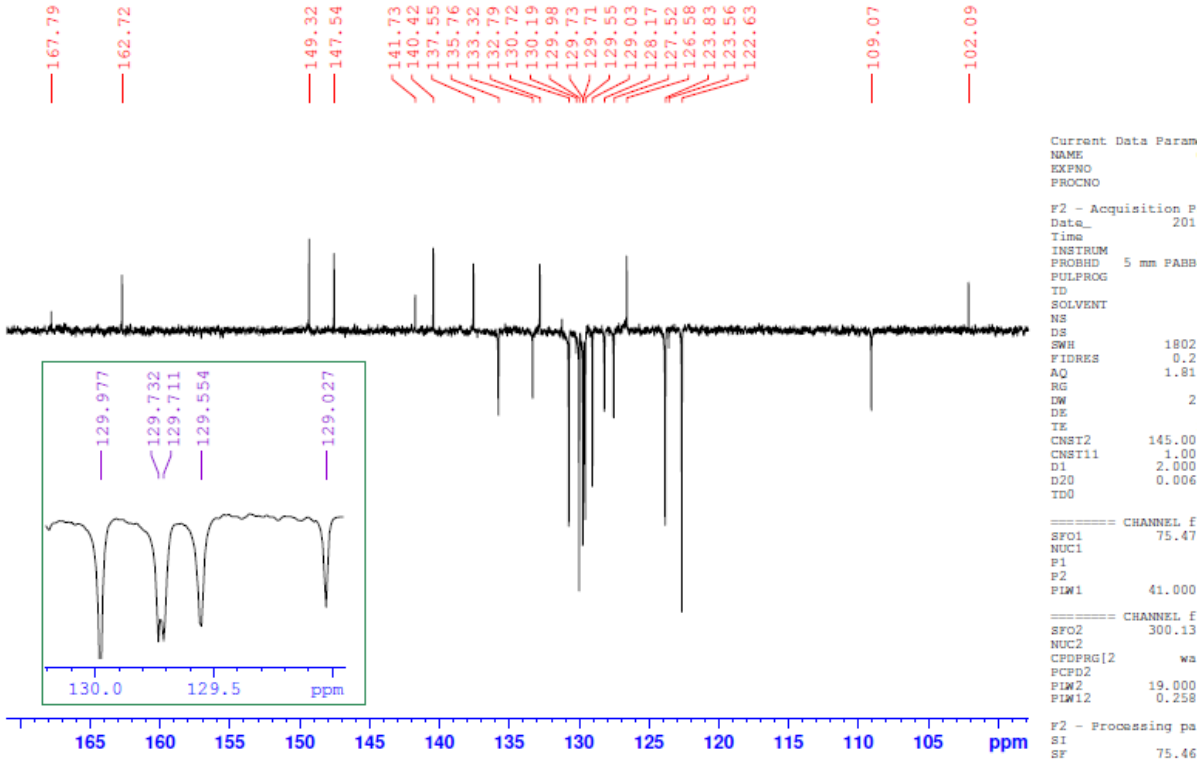


Figure 62 : *Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***164***

3.5 Alkylation par un groupe pyridinique

A nouveau, dans le but d'introduire un bras fonctionnalisé sur la partie pyrazole, en utilisant la même stratégie (schéma 60), nous avons tenté de faire réagir le 2-(Chloro-méthyl) pyridine sur la molécule **157**. Cette réaction nous a permis d'accéder exclusivement avec un rendement de 82 % au composé **165** substitué par une chaîne ayant une fonction pyridinique.

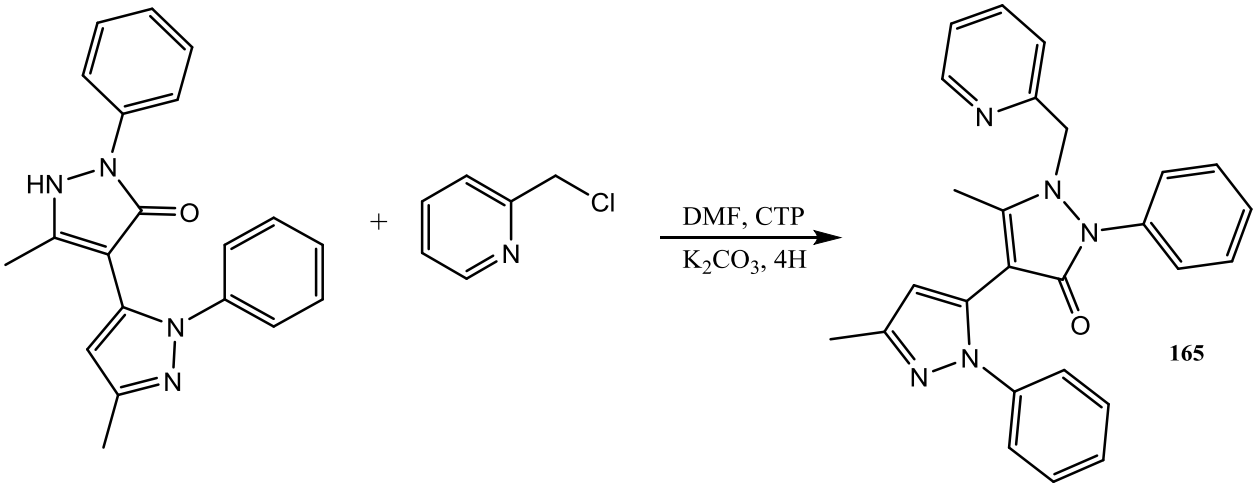


Schéma 60

L'alkylation par le 2-(Chlorométhyl)pyridine conduit à la formation d'un produit difficilement séparable par chromatographie sur colonne de silice. On obtient après une purification du brut réactionnel, le composé correspondant **165** qui semble après analyse par spectroscopie RMN, compatible avec la structure montrée ci-dessus (schéma 60).

Le spectre RMN^{1}H révèle essentiellement un singulet intense relatif au groupement méthylène CH_2−N résonnant à 4.97 ppm, on note aussi un nouveau signal déblindé à 8.45 ppm sous forme d'un doublet dédoublé (J= 0.78Hz) correspondant au (CH=N) du cycle pyridinque.

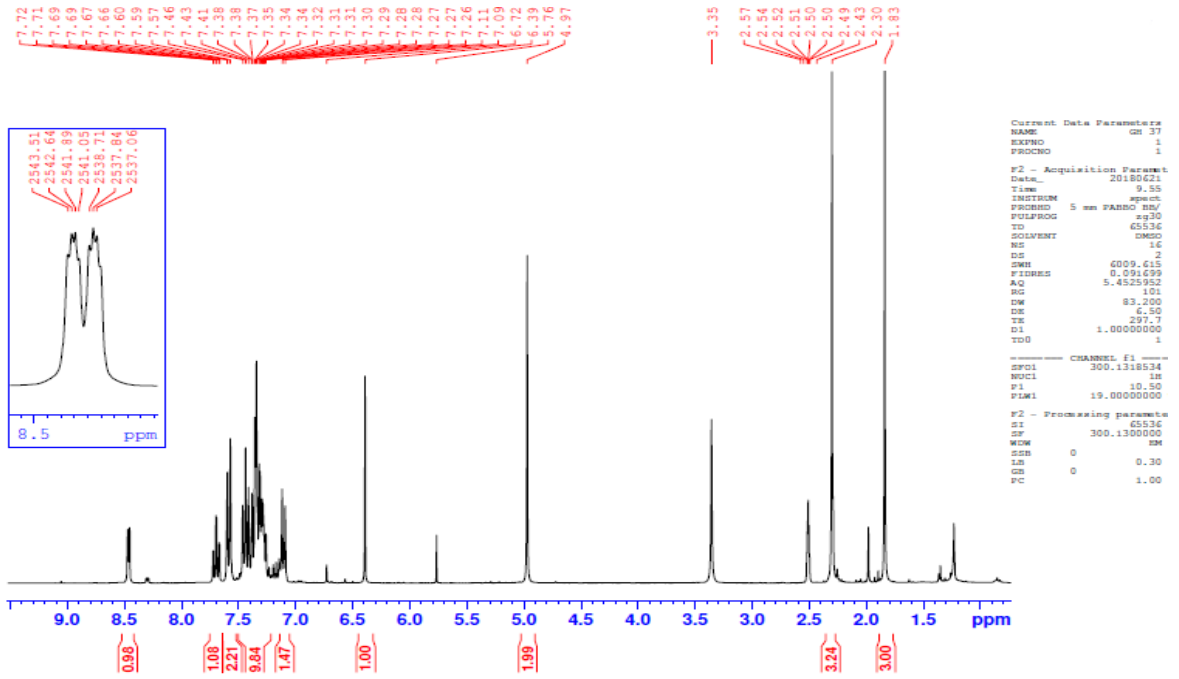


Figure 63 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***165***

La structure est aussi confirmée par RMN^{13}C où l'on remarque la présence d'un signal du groupe (CH_2−N) vers 75.40 ppm, la présence d'un nouveau signal à 150.47 ppm correspondant au carbone quaternaire pyridinique et l'apparition du signal reflétant le carbone N=CH lié doublement avec l'azote de la pyridine.

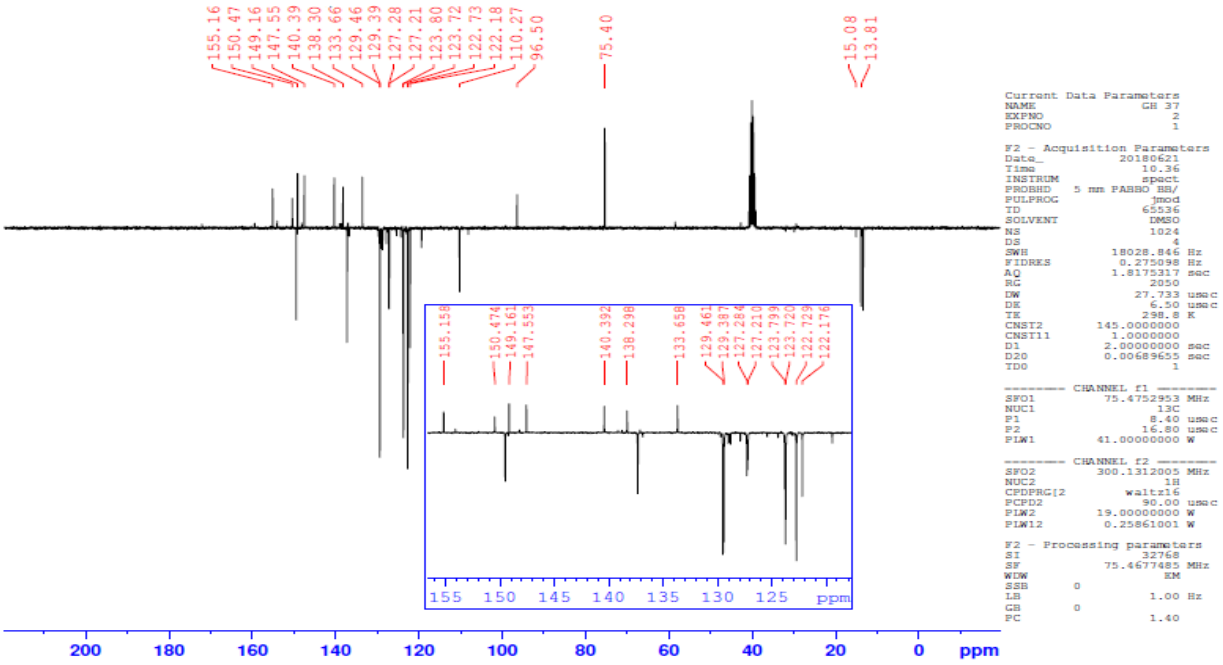


Figure 64 : *Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***165***

3.6 Alkylation par un groupe Tosyle

Nous avons réalisé la synthèse d'un pyrazolone-3-one fonctionnalisé comportant un groupement tosyle attracteur d'électron, qu'est installé en position N1 à partir du para-toluène-sulfonyle. Ainsi la réaction de condensation du pyrazolone-3-one **157** avec le chlorure d'acide para-toluène-sulfonique donne accès au nouveau composé **166** avec un bon rendement.

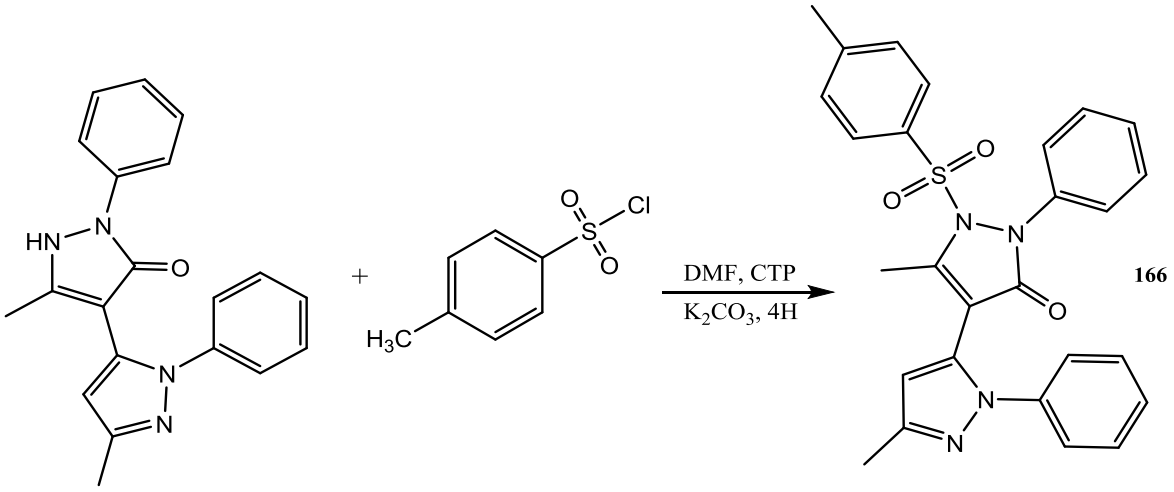


Schéma 61

L'analyse du spectre RMN du proton ainsi obtenu démontre la structure souhaitée. En effet les 3 protons méthyliques du groupement tosyle forment un signal sous forme d'un singulet

intense vers 2.36 ppm, et le massif entre 7.19 et 7.48 ppm représente les 14 protons aromatiques présents dans la molécule. Il est à noter que l'identification des signaux relatifs aux quatre protons portés sur le groupe tosyle s'avère difficile, cette difficulté est dûe à la superposition des signaux.

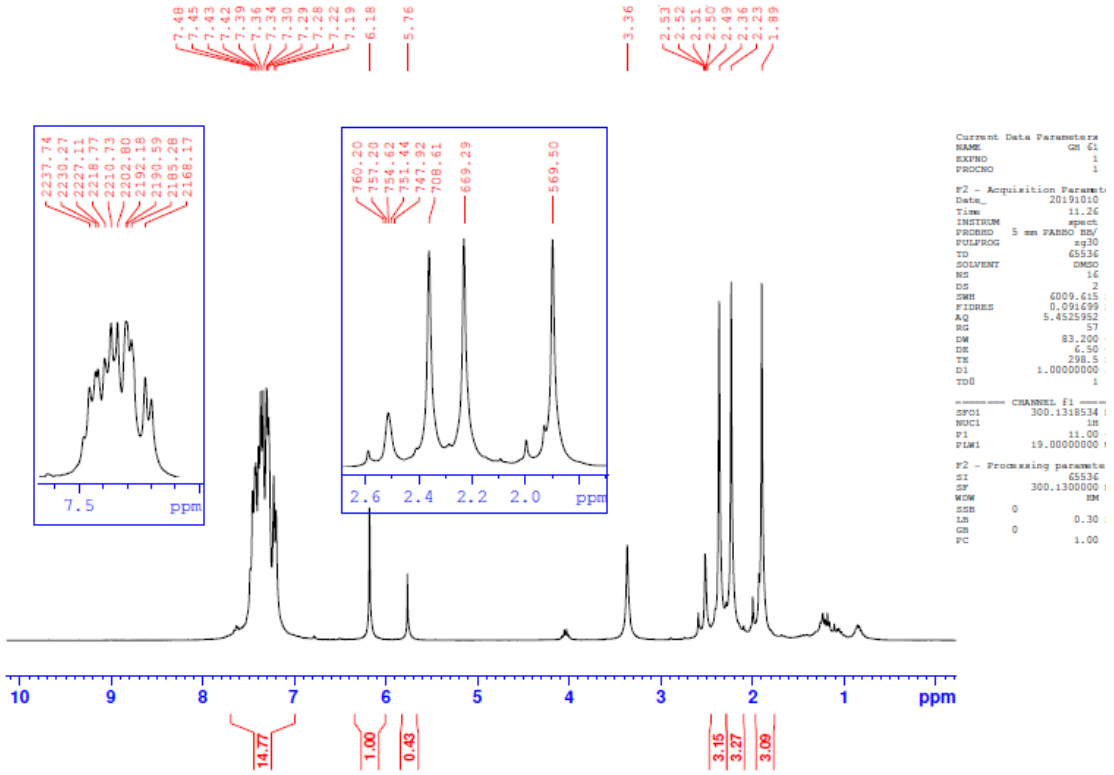


Figure 65 : *Spectre RMN^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***166***

La RMN ^{13}C révèle un signal à 21.68 ppm attribuable au carbone méthylique du groupe tosyle, et deux signaux reflétant les deux carbones quaternaires du même groupement sortant à 132.03 et 137.35 ppm.

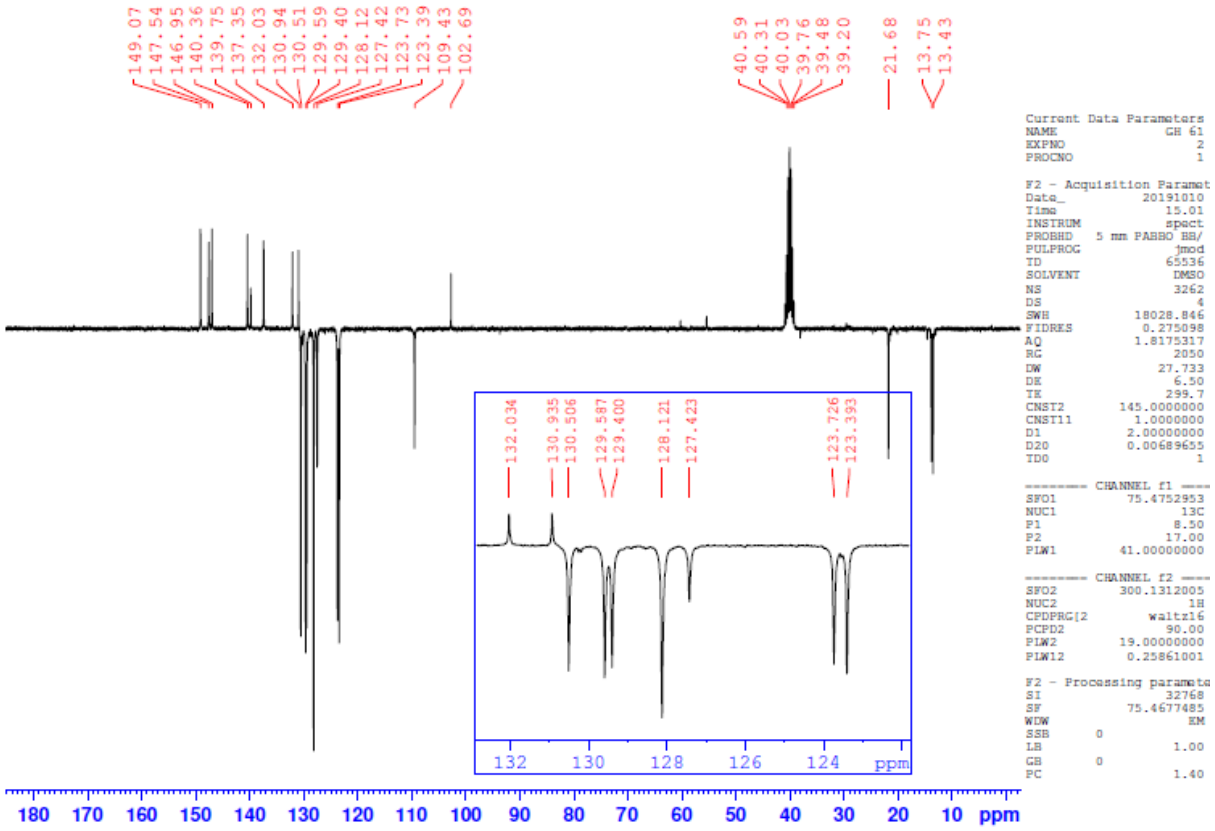


Figure 66 : *Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***166***

3.7 Alkylation par l'éthyl-oxazolidin-2-one

En chimie médicinale, le motif oxazolidinone et ses dérivés sont très appréciés, il fait partie de divers composés actifs, possédant notamment des activités antiallergiques, antifongiques, antibactériennes, psychotropes et immunomodulatrices [62-65].

La formation des oxazolidinones a été largement étudiée en utilisant plusieurs voies de synthèse conventionnelles, telles que la phosgénation de l'amino-alcool [66], la carbonylation oxydative à l'aide de CO/O_2 et d'amino-alcool [67], ou à partir dioxyde de carbone et d'époxyde [68].

Notre avons choisi pour notre part d'introduire cette fonction dans le squelette de notre motif de base **157**, via une réaction de N-alkylation dans les conditions de la CTP à l'aide d'un agent alkylant tel que le bis-(2-chloroéthyl) amine, ce dernier réagit sélectivement avec le pyrazol-3-one **157** en formant un intermédiaire N-alkylé. Une attaque nucléophile a été effectuée à l'aide du carbonate de potassium utilisée comme base, après une cyclisation intramoléculaire, le bipyrazol-oxazolidi-2-one **167** est formé avec un rendement de 78%, après recristallisation dans un système éthanol/méthanol.

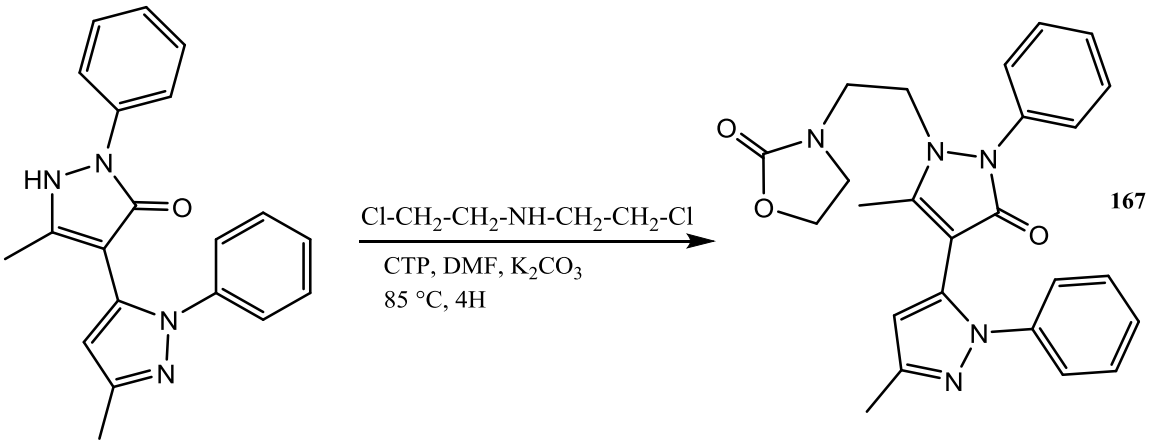


Schéma 62

La structure du bipyrazol-oxazolidi-2-one **167** a été confirmée sans ambigüité par RMN ^{1}H, qui n'a révélé aucune impureté. Le produit est aisément identifié par la présence de deux triplets, le premier sort à 3.91 ppm relatif aux protons du groupement CH_2–N lié au cycle pyrazole, et le deuxième déblindé à 4.06 ppm caractérisant les protons CH_2–O. Ainsi que deux signaux enchevêtrés entre 3.16 et 3.34 ppm attribuables aux deux groupements méthyléniques adjacents à l'azote isoxazolidinique.

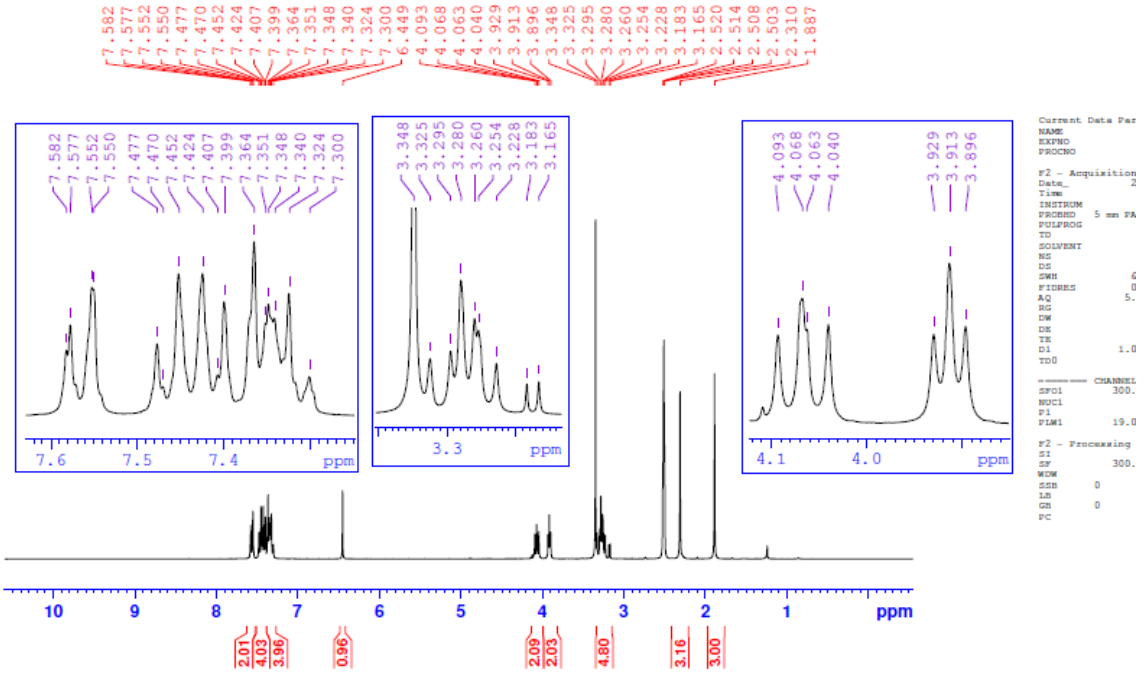


Figure 67 : *Spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***167***

La RMN^{13}C met en évidence les signaux des groupements méthyléniques CH_2−N et CH_2−O endo-cycliques respectivement à 43.69 et 70.95 ppm, ainsi que deux autres signaux à 44.69 et 62.10 ppm caractérisant les deux groupements CH_2−$N_{isoxazol}$ et CH_2−$N_{pyrazol}$. Le carbonyle porté sur le cycle isoxazolidinique résonne à 158.19 ppm.

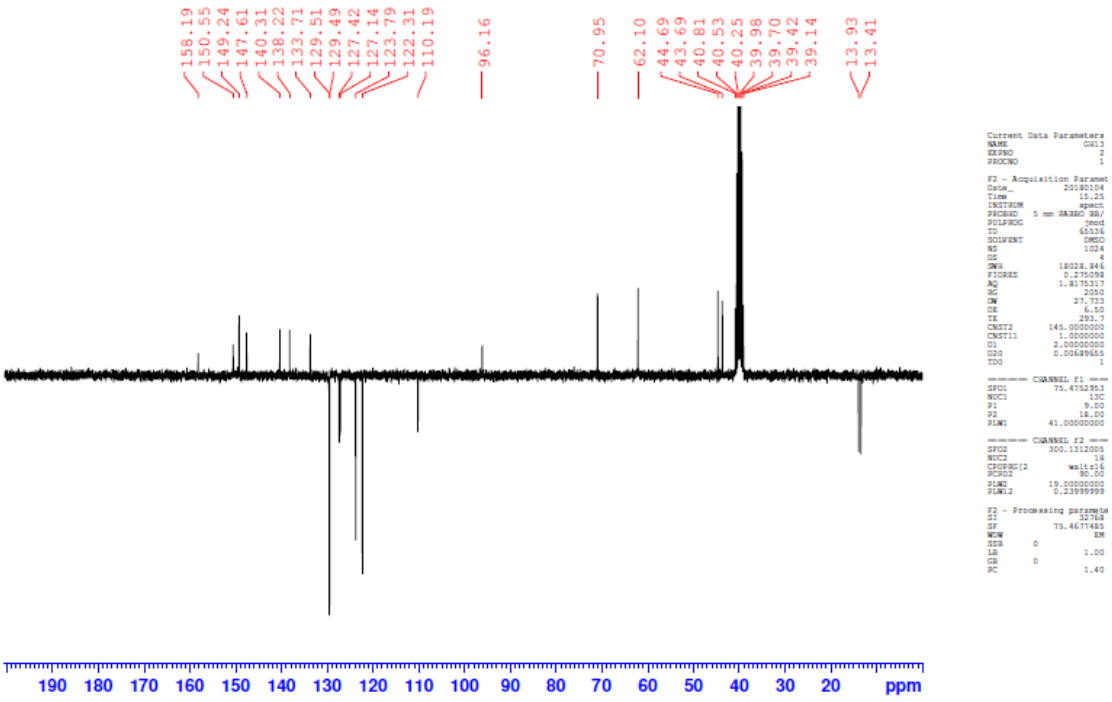


Figure 68 : *Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***167***

3.8 Alkylation par le 1,2-Bis(2-chloroéthoxy)éthane

Nous avons réalisé une réaction de condensation du pyrazol-3-one **157** avec le 1,2-Bis(2-chloroéthoxy)éthane, le but étant d'accéder à un nouveau système macrocyclique comportant une unité pyrazol-3-one. Nous avons pu isoler le composé désiré **168** avec un rendement de 74 % après 4 heures de réaction à une température de 85°C.

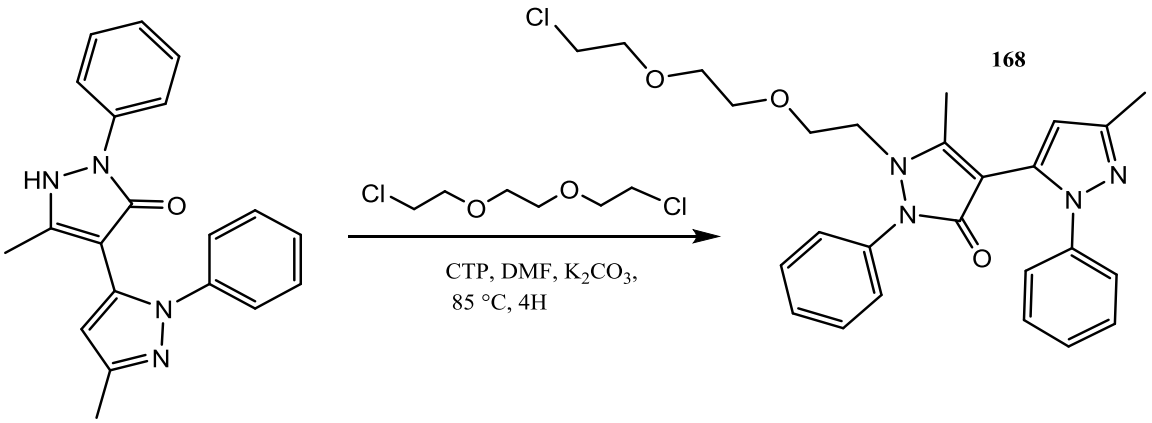


Schéma 63

Nous avons pu caractériser le macrocycle **168** obtenu par RMN^{1}H afin de confirmer sa structure, où l'on note l'existence d'un singulet à 3.56 ppm correspondant aux quatre protons du groupement O−CH_2−CH_2−O, ainsi qu'un signal en chevauchement dans l'intervalle 3.58 à 3.76 ppm qui révèle les huit protons méthyléniques restants.

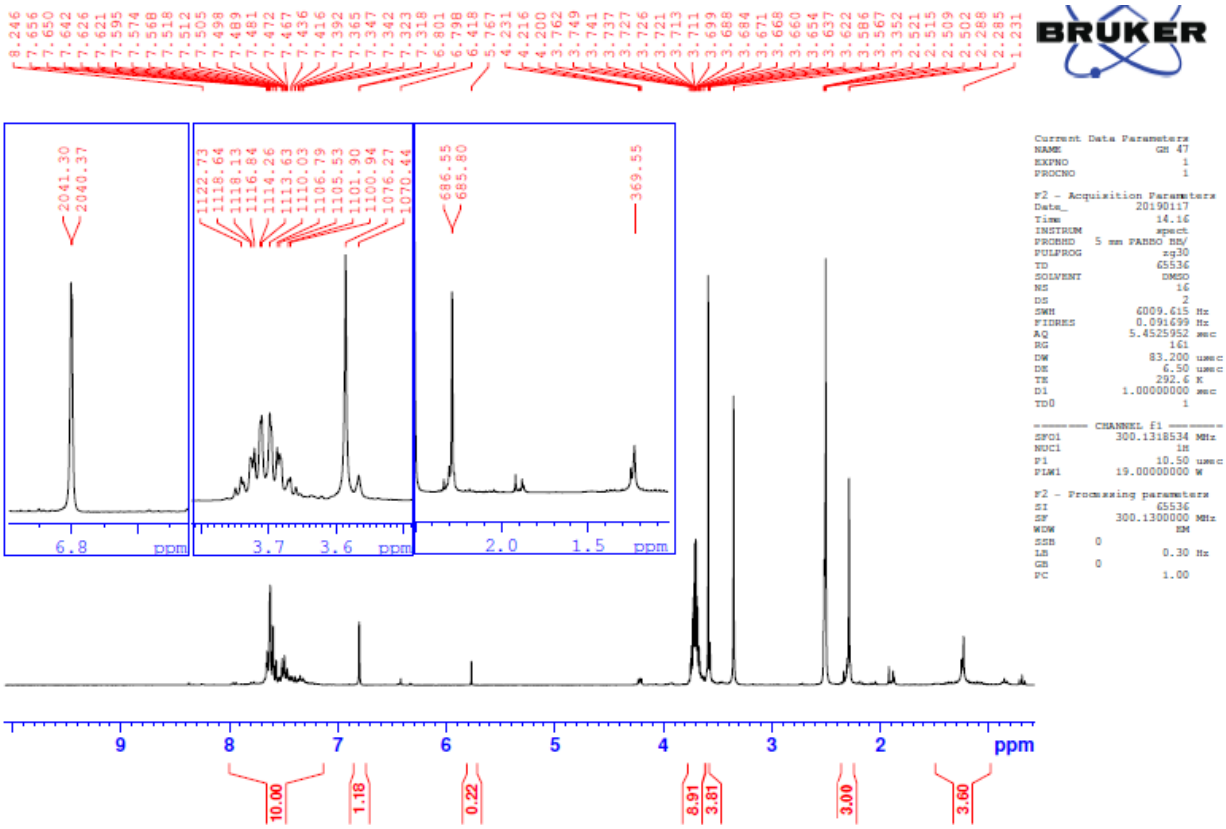


Figure 69 : *Spectre RMN^{1}H (DMSO-d_6 ; 300MHz) du composé* ***168***

Tandis que sur le spectre RMN ^{13}C on observe l'apparition de nouveaux signaux à 40.81 et 44.05 ppm relatifs respectivement au fragments−CH_2−Cl et −CH_2−N, ainsi que d'autres à 63.20, 68.68, 70.10 et 71.01 ppm correspondants au groupements −CH_2 attachés à l'atome d'oxygène.

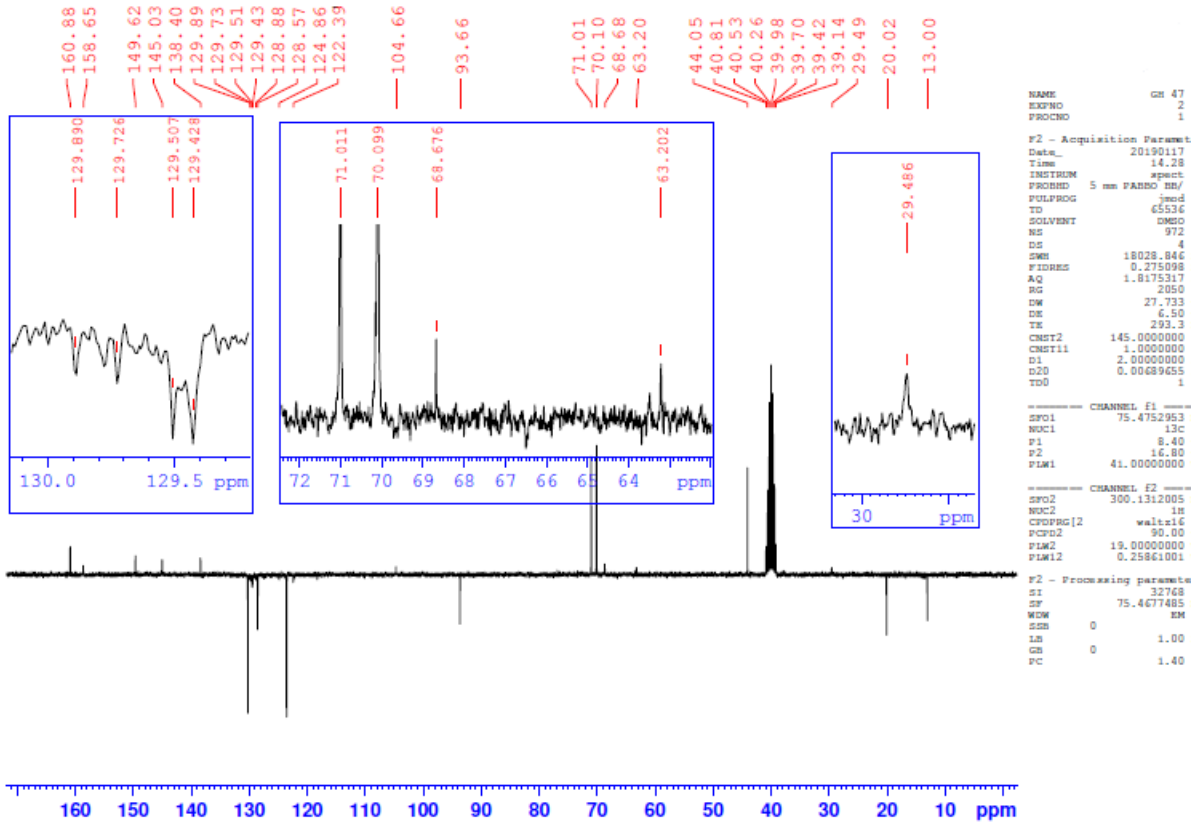


Figure 70 : *Spectre RMN^{13}C (DMSO-d_6 ; 300 MHz) du composé* ***168***

4 Effet des substituants R sur les déplacements chimiques δ (ppm) RMN^{13}C du système pyrazol-3-one

La réaction de N-Alkylation nous a permis d'introduire divers substituants sur la partie hétérocyclique pyrazol-3-one, nous avons initié une étude visant d'établir une relation entre les structures moléculaires et les déplacements chimiques RMN^{13}C et ^{1}H, ainsi que l'effet des différents bras fonctionnalisés sur les déplacements chimiques RMN du système pyrazol-3-one, car le déplacement chimique δ(ppm) est influencé par le substituant directement ou indirectement lié à l'atome à savoir la densité électronique autour du noyau étudié.

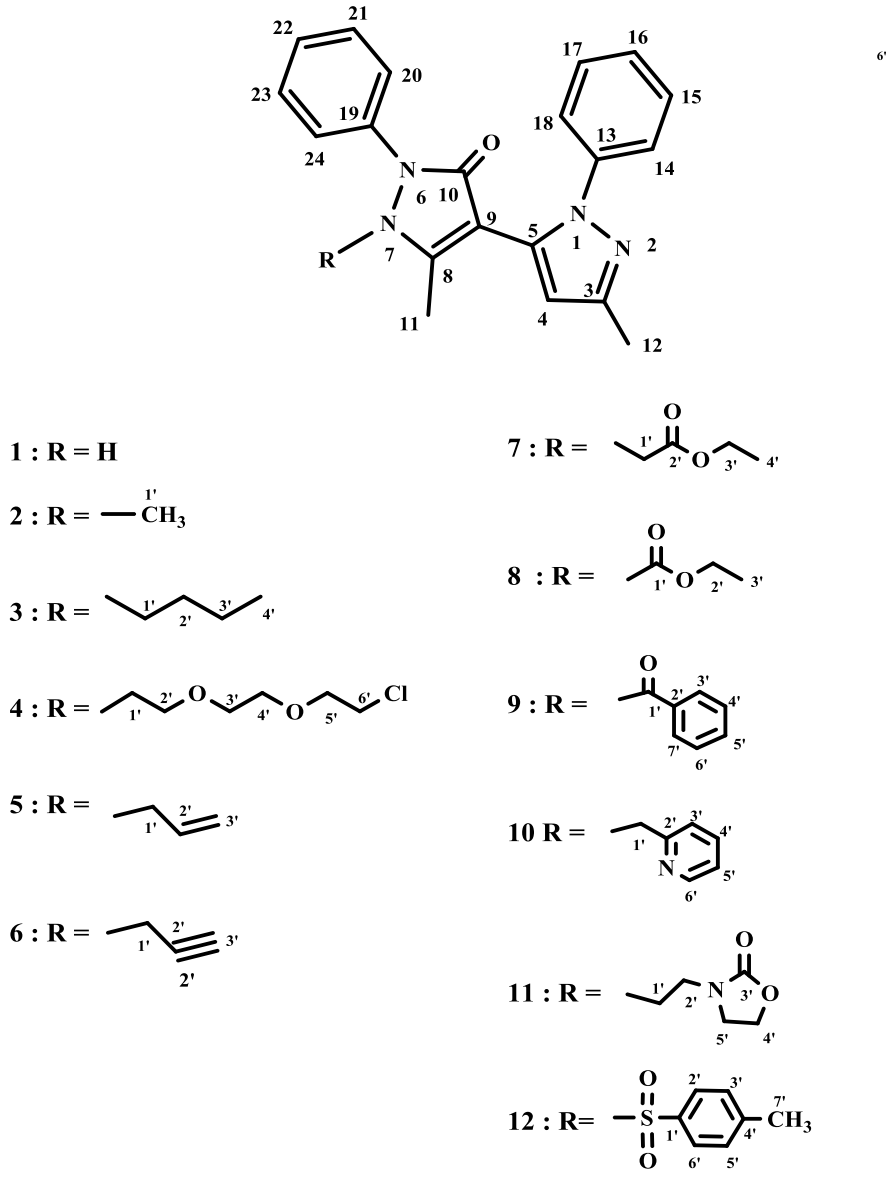


Figure 71 : *Structures moléculaires des dérivés N-alkyl-pyrazolones (1-12)*

Table 10: *Déplacements chimiques expérimentaux de la RMN ^{13}C en δ(ppm) des dérivés N-Alkyl-pyrazol-3-one 2-12; DMSO-d_6 comme solvant*

Composé	***1***	***2***	***3***	***4***	***5***	***6***	***7***	***8***	***9***	***10***	***11***	***12***
δ(C_3)	167.35	147.70	153.56	149.62	149.13	149.24	147.70	147.33	149.32	147.55	147.61	146.95
δ(C_4)	105.49	108.17	105.12	93.66	110.09	110.16	110.81	109.18	109.07	110.27	110.19	109.43
δ (C_5)	145.72	133.90	138.76	129.88	133.81	133.07	133.20	132.42	132.79	137.50	133.71	13.94
δ(C_8)	168.35	149.14	158.87	158.65	154.07	156.16	149.16	141.82	147.54	149.16	149.24	147.54
δ(C_9)	95.59	95.54	114.77	104.66	100.95	105.34	94.73	101.50	102.09	96.50	96.10	102.69
δ (C_{10})	180.21	151.78	168.64	160.88	163.64	163.61	150.02	150.54	162.72	158.19	158.19	149.07
δ(C_{11})	19.75	14.01	18.79	20.02	13.71	13.68	14.26	14.06	14.80	15.08	13.93	13.75
δ(C_{12})	16.74	13.36	16.56	13.00	11.59	11.81	13.25	13.34	13.60	13.81	13.41	13.43
δ(C_{13})	163.30	140.41	145.36	145.03	140.35	140.32	140.23	140.30	141.73	140.39	140.31	140.36
δ(C_{14}/C_{18})	113.20	129.47	132.07	129.51	127.80	127.40	127.38	128.31	129.03	127.28	127.42	127.42
δ(C_{15}/C_{17})	129.91	129.67	134.38	129.89	129.73	129.80	129.44	130.07	130.19	129.38	129.51	130.51
δ(C_{16})	121.14	129.04	132.01	129.43	127.46	127.35	127.05	127.61	128.17	127.21	127.14	123.73
δ(C_{19})	162.76	138.34	140.02	138.40	134.72	134.59	138.44	137.37	140.42	138.29	138.22	132.03
δ(C_{20}/C_{24})	112.47	127.60	129.77	128.88	125.40	124.13	123.58	123.93	127.52	123.72	123.79	123.39
δ(C_{21}/C_{23})	129.15	129.56	133.99	129.73	129.37	129.48	129.40	129.57	133.32	129.46	129.49	129.40
δ(C_{22})	121.14	127.36	129.26	128.57	123.90	123.50	122.55	122.63	126.58	122.72	122.31	122.80
R												
δ(C_1')	_	_	51.71	44.05	49.27	40.33	62.21	149.36	167.79	75.40	62.10	137.35
δ(C_2')	_	_	33.74	63.20	131.17	76.89	167.86	67.01	137.55	150.47	44.69	128.12
δ(C_3')	_	_	24.21	71.01	119.09	76.25	68.41	13.80	129.71	123.79	150.55	129.59
δ(C_4')	_	_	18.63	70.10	_	_	13.88	_	129.98	137.50	70.95	139.75
δ(C_5')	_	_	_	68.68	_	_	_	_	135.76	122.17	43.69	129.59
δ(C_6')	_	_	_	44.05	_	_	_	_	129.73	149.80	_	128.12
δ(C_7')	_	_	_	40.81	_	_	_	_	129.55	_	_	21.68

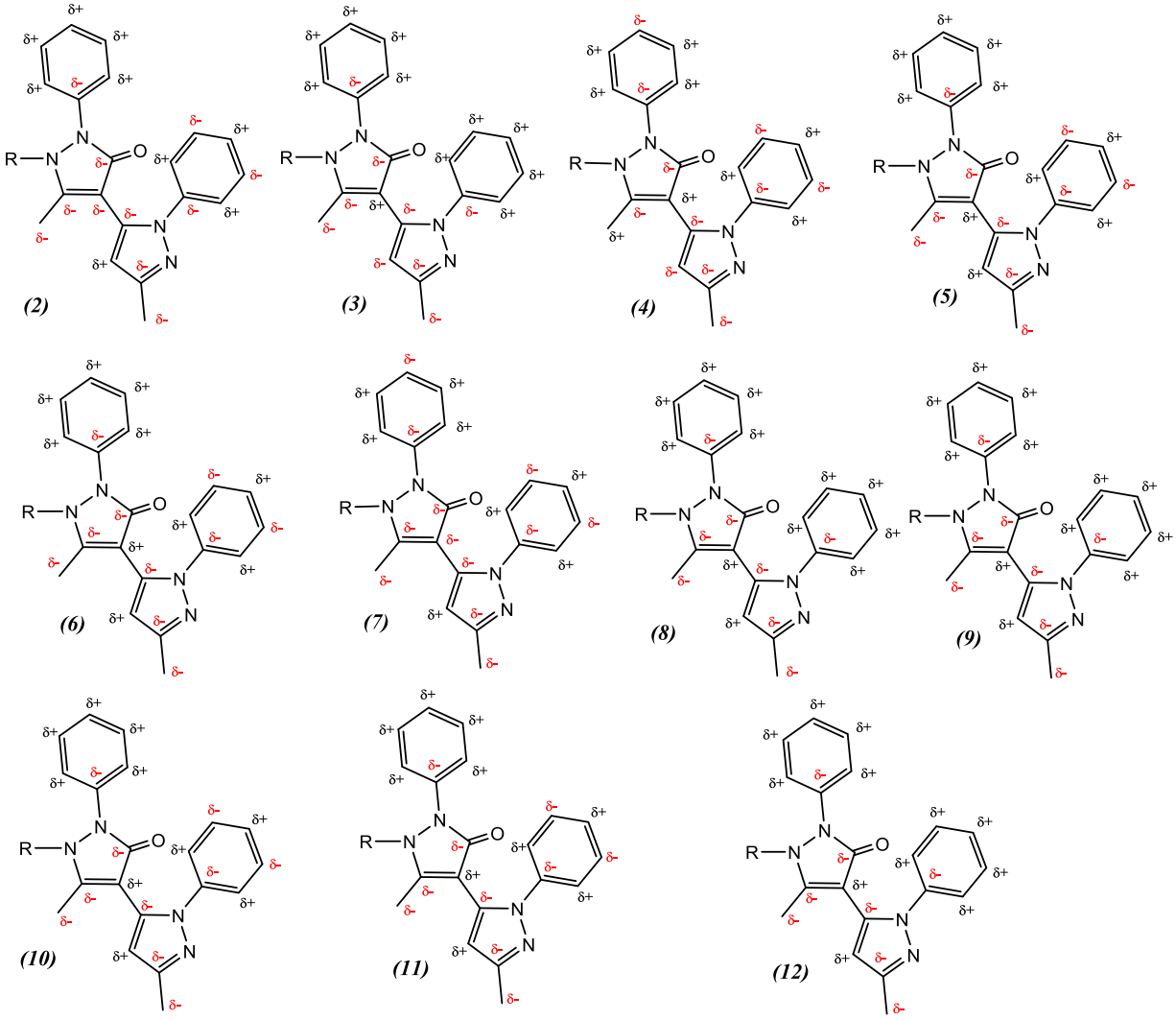


Figure 72 : *Changement de l'effet du substituant R des composés* ***(2-12)*** *sur δ(ppm)en RMN^{13}C*

Les résultats obtenus montrent l'influence négative et positive des substituants R sur les déplacements chimiques RMN^{13}C dans les différents pyrazlones N-alkylés, dûe aux effets stériques et électroniques exercés sur le système pyrazol-3-one.

Un effet électronique similaire a été observé pour les composés **8**, **9** et **12** avec les substituants (R= Tosyle, benzoyle, CO_2Et), l'effet mésomère attracteur exercé par ces radicaux démunie les déplacements chimiques pour : δ(C19), δ(C10) δ(C8), δ(C11), δ(C5), δ(C3) et δ(C13), et δ(C12) alors qu'il influence par un effet inverse ceux des deux carbones quaternaires δ(C4), δ(C9) ainsi que les autres carbones aromatiques, malgré la grande distance entre le substituant R et le cycle aromatique.

Les deux chaines insaturées allylique et propargylique ont le même effet sur les déférentes valeurs des déplacements chimiques pour les composés **5** et **6** grâce à leur effet attracteur, c'est le même effet observé précédemment pour les composés **8**, **9** et **12** à l'exception des δ(C15) et δ(C17) affectés aux deux carbones en position méta du cycle aromatique, qui ont connu une augmentation légère observée.

Le groupe (R= l'éthyl-oxazolidin-2-one, Chlorométhyl) pyridine) dans **10** et **11** ayant un effet mésomère électrodonneur, influence positivement les valeurs δ(C19), δ(C10), δ(C8), δ(C11), δ(C5), δ(C3) et δ(C13), et il influence négativement les δ(C13), δ(C15) et δ(C17) relatifs aux carbones aromatiques.

Contrairement, les groupes ayant un effet inductif donneur, tels que (R= CH_3, CH_2COOEt) comme dans le cas des composés **7** et **2**, influencent d'une manière négative le δ(C9) affecté au carbone quaternaire porté sur le cycle pyrazolone, tandis que pour les composés **3** et **4** on constate que l'effet inductif donneur fort relatif aux groupements (R= $C-O-R$, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$) a une influence largement considérable sur la δ(C9), notamment pour le composé **4** où on a remarqué une diminution profonde de $\Delta\delta$=11.83 ppm.

5 Effet des substituants R sur les déplacements chimiques δ (ppm) RMN^{1}H du système pyrazol-3-one

Les résultats expérimentaux obtenus (tableau 11) montrent l'influence du substituant R sur la valeur des differents déplacements chimiques δ(ppm) RMN^{1}H relatifs aux protons du système pyrazol-3-one, dû au gène stérique ou effets mésomères et inductifs. En fait, plus le groupement R posséde un effet mésomère électrodonneur à savoir les dérivés **2**,**3**,**4**,**7** et **11**, plus la valeur du δ(H4) correspondant au proton porté sur le cycle pyrazole commence à augmenter, la valeur la plus elevée est observée pour le composé **11** (δ = 6.44 ppm) portant le groupement (R= l'éthyl-oxazolidin-2-one) .

Table 11: *Déplacements chimiques expérimentaux de la RMN ^1H en δ(ppm) des dérivés N-Alkyl-pyrazol-3-one 2-12; DMSO-d_6 comme solvant*

Composé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
H_4	6.30	6.43	6.44	6.41	6.30	6.32	6.40	6.34	6.37	6.39	6.44	6.18
H_7	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
H_{10}	11.45	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
H_{11}	1.76	1.88	1.94	1.23	1.96	2.00	1.78	1.75	1.87	1.83	1.88	1.89
H_{12}	2.28	2.51	2.27	2.28	2.28	2.26	2.30	2.28	2.20	2.30	2.31	2.23
R												
H_1'	_	3.60	3.57	3.68	4.17	4.32	4.64	_	_	4.97	3.30	_
H_2'	_	_	1.20	3.68	5.45	_	_	4.13	_	_	4.06	_
H_3'	_	_	0.94	3.58	4.95	3.32	3.99	1.09	_	7.58	_	_
H_4'	_	_	0.70	3.58	_	_	1.08	_	_	_	_	_
H_5'	_	_	_	3.68	_	_	_	_	_	_	_	_
H_6'	_	_	_	3.68	_	_	_	_	_	_	_	_
H_7'	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	2.32

Conclusion :

En conclusion, dans cette deuxième partie nous avons présenté une étude bibliographique sur des structures polycycliques comportant une unité de pyrazolone en montrant leurs intérêts pharmacologiques, ainsi que leurs méthodes de synthèse.

En s'inspirant de la littérature, nous nous sommes particulièrement intéressés à la synthèse d'un pyrazolone original **157** via une procédure efficace et reproductible, issue de la réaction de cyclo-condensation d'un composé carbonylé à savoir la 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one avec la phényl-hydrazine, dans des conditions catalytiques par différents métaux de transition et de terres rares tel que le cuivre, le nickel, le cobalt, et le praséodyme.

A travers cette étude, nous avons montré l'importance de l'azote protonable N−H porté sur l'anneau pyrazol-3-one, mettant en jeu des réactions de N-alkylation à l'aide des agents mono et di-halogénés, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase pour fonctionnaliser directement la partie pyrazolone. Plusieurs dérivés ont été obtenus et caractérisés par la

spectroscopie RMN^{1}H et RMN^{13}C, possédant diverses fonctionnalités qui sont par ailleurs des composés d'intérêt biologique potentiel.

Les études spectroscopiques par RMN^{1}H et RMN^{13}C nous ont permis d'identifier sans ambiguïté, la famille des pyrazolones synthétisées, et dans le but d'étudier l'influence des différents groupements insérés dans la molécule du pyrazolone de base, en comparant les déplacements chimiques expérimentaux relatifs aux carbones et aux protons avec ceux du composé de référence **157** (tableau 10 et 11), on a remarqué que la modification du squelette carboné du bi-pyrazole **157** a une profonde influence sur les valeurs des différents déplacements chimiques notamment ceux du ^{13}C, résultant d'un encombrement stérique important autour du noyau pyrazolone, ainsi que l'effet mésomère et attracteur des différents groupements R.

Partie expérimentale

Indications générales

Dans cette stratégie de synthèse, tous les réactifs chimiques ont été achetés auprès de la société Fluka Analytical Merck.

Les points de fusion (Pf) ont été relevés dans un tube capillaire sur un appareil électrothermique 120 VAC de point de fusion, et sont exprimés en degrés Celsius (°C).

Les spectres RMN^{1}H et RMN^{13}C obtenus ont été réalisés sur un appareil Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS, les déplacements chimiques ont été donnés en partie par million (ppm) en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence. Les constantes de couplage (J) ont été données en Hertz.

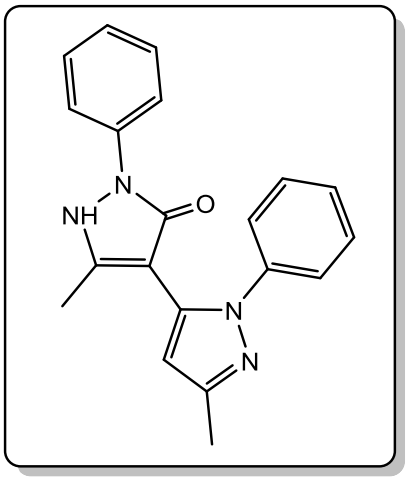
La multiplicité des signaux a été donné par les abréviations suivantes : s = singulet d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet.

Le spectre infra-rouge (FT-IR) est obtenu à partir d'un spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier IRTracer-100 et les absorptions sont donnés en cm^{-1}.

Les données cristallographiques et les détails du raffinement de la structure ont été pris grâce à un diffractomètre PAN alytical X'Pert PRO.

2 Synthèse du 5,5'-diméthyl-2,2'-diphényl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one par réaction catalysée : 157

Dans un ballon à fond rond de 50 cm^3 équipé d'un condenseur à reflux, (0,168 g, 1 mmol) de 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (acide déshydroacétique DHA) et du sulfate de cuivre (II) pentahydraté (0,0498 g, 1 mmol) ont été ajoutés à une solution de la phényl-hydrazine (0,099 ml, 1 mmol) à température ambiante dans de l'éthanol absolu (30 ml). La réaction a été chauffée au reflux pendant 3 heures. Le progrès de la réaction a été suivi par CCM. Après refroidissement du mélange réactionnel, le précipité obtenu est filtré et puis purifié par recristallisation dans le méthanol absolu.



Aspect : cristaux incolores. ***Rendement :*** 87%

CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 2/1)* R_f = 0.3.

Formule brute : $C_{20}H_{18}N_4O$***,*** Pf = 250 °C***, Masse molaire :*** 330,38 $g.mol^{-1}$

RMN ^1H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 1.76 (s, 3H, CH_3); 2.28 (s, 3H, CH_3); 6.3 (s ,1H,C–H); 7.23-7.68 (m,10H_{arm}); 11.45(s, 1H, NH).

RMN^{13}C (DMSO-d_6),δ (ppm) :16.74 (CH_3); 19.74(CH_3); 95.59 (Cq); 105.49 (C–H); 112.47, 113.20, 121.14, 129.15, 129.91 (CH_{arm}); 145.72 (Cq); 162.76 (Cq); 163.30 (Cq); 167.35 (Cq); 180.21 (C=O).

IR-TF σ(cm^{-1}): 680.84, 698.22, 750.24, 820.06 (=C−H); 1365 (N−H); 1550.45 (C=C); 1595.05 (C=C); 2500-3200 (C−OH).

3 Fonctionnalisation de la partie pyrazolone via alkylation du N−H en position 1

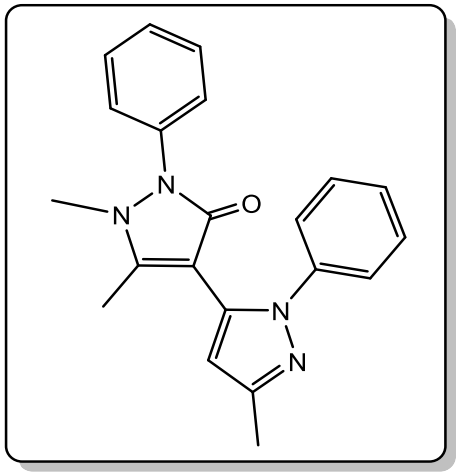
- ***Procédure générale de préparation des pyrazolones : 158-168***

Dans un ballon bicol, sous température ambiante, (10^{-2} mol) du pyrazolone **157** est solubilisée dans 45 ml du DMF, en présence d'une quantité catalytique du bromure de tétra-n-butylammonium (0,1.10^{-2} moles) et du carbonate de potassium (0,2.10^{-2} moles), un équivalent du réactif d'alkylation approprié a été additionné.

Nous utilisons une CCM typique pendant la surveillance de la réaction qui semble totale au bout de quelques heures d'agitation. Le sel inorganique a été filtré et le solvant est éliminé sous pression réduite, on lave à l'eau après une extraction avec du dichlorométhane. La phase

organique est alors séchée avec du $MgSO_4$ puis concentrée sous vide, on obtient après une purification en utilisant la chromatographie sur colonne liquide avec un mélange d'acétate d'éthyle-hexane (1/1) comme éluant, les composés correspondants.

1',5,5'-triméthyl-2,2'-diphényl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one : 158



Aspect : poudre blanche. ***Rendement :*** 81%

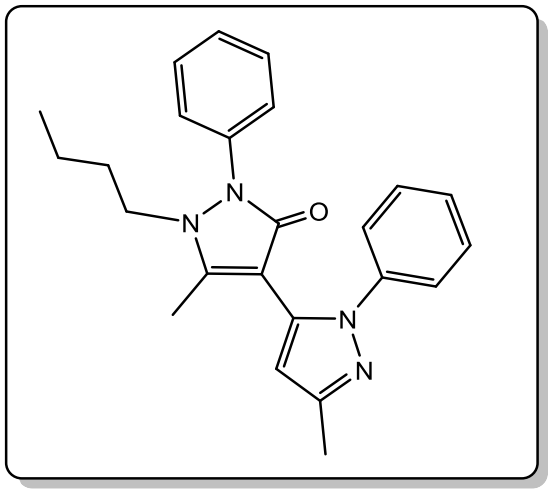
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 1/1)* R_f = 0.15

Formule brute : $C_{21}H_{20}N_4O$**,** Pf = 231 °C**, *Masse molaire :*** 344.40 $g.mol^{-1}$

RMN ^1H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 1.89 (s, 3H, CH_3); 2.31 (s, 3H, CH_3); 3.60 (s, 3H, CH_3); 6.43 (s ,1H,C–H); 7.28-7.58 (m,10H_{arm}).

RMN^{13}C (DMSO-d_6), δ (ppm) :13.76 (CH_3); 14.01(CH_3); 21.79 (CH_3); 95.54 (Cq); 108.19 (C–H); 119.01, 122.36, 123.76, 127.09, 127.36, 127.60, 129.04, 129.47, 129.56, 129.67 (CH_{arm}); 133.90 (Cq); 138.34 (Cq);140.41 (Cq); 147.70 (Cq); 149.14 (Cq); 151.78 (C=O).

1'-butyl-5,5'-diméthyl-2,2'-diphényl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one : 159



Aspect : solide incoloré. ***Rendement :*** 76%

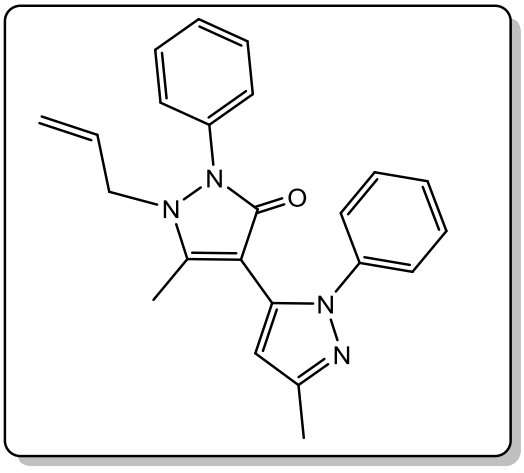
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 4/1)* R_f = 0.4

Formule brute : $C_{24}H_{26}N_4O$**,** Pf = 245°C**, *Masse molaire :*** 386.48 $g.mol^{-1}$

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 0.7 (t,3H,CH_3, J=7.05 Hz); 1.01 (q,2H,CH_2, J=7.05 Hz); 1.15 (q,2H,CH_2, J=6.43 Hz) ; 1.94 (s,3H,CH_3); 2.27 (s,3H,CH_3); 3.57 (t, 2H,CH_2–N, J=7.66 Hz); 6.28 (s, 1H, C–H); 7.29-7.53 (m, 10H_{arm}).

RMN^{13}C (DMSO-d_6), δ (ppm) : 16.56(CH_3); 18.63(CH_3); 18.79(CH_3); 24.21(CH_2); 33.74 (CH_2); 51.71(CH_2); 105 (Cq); 114.76 (C–H); 128.66, 129.26, 129.77, 132 .01, 132.09, 133.99,134.38 (CH_{arm}); 138.76, 140.02, 145.35, 153.56, 158.86 (Cq); 168.64 (C=O).

1'-allyl-5,5'-diméthyl-2,2'-diphényl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one : 160



Aspect : solide incoloré. ***Rendement :*** 77%

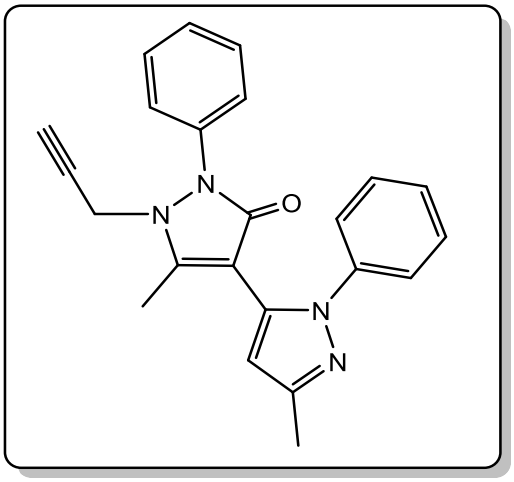
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 1/1)* R_f = 0.2

Formule brute : $C_{23}H_{22}N_4O$**,** Pf = 223°C**, *Masse molaire :*** 370.44 g.mol^{-1}

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) :1.96 (s, 3H, CH_3); 2.28 (s, 3H ,CH_3); 4.18 (d, 2H, N–CH_2, J= 5.37 Hz); 4.94(dd, 2H, =CH_2 , J=1.23 Hz); 5.44-5.57(m,1H,CH=); 6.30 (s, 1H,C–H); 7.28-7.48 (m,10H_{arm}).

RMN^{13}C (DMSO-d_6), δ (ppm): 11.76(CH_3);13.86(CH_3); 49.27(CH_2–N); 101.58(CH_2=); 110.06
(C–H);119.54(Cq) ;123.84,125.10,127.26,127.42,129.28,129.63(CH_{arm});131.34(C−H_{vinyl}); 133.78(Cq);135.15(Cq);140.61(Cq);148.84(Cq);154.47(Cq);163.67(C=O).

5,5'-diméthyl-2,2'-diphényl-1'-(prop-2-yn-1-yl) -1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one : 161



Aspect : solide incoloré. ***Rendement :*** 75%

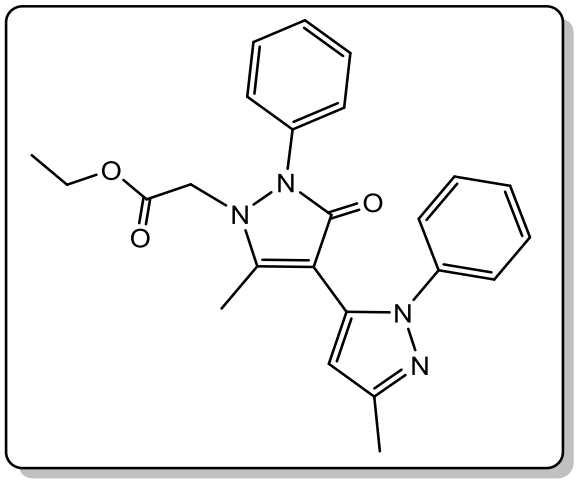
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 3/2)* R_f = 0.33

Formule brute : $C_{23}H_{20}N_4O$**,** Pf = 241°C**, *Masse molaire :*** 368.43 g.mol^{-1}

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 2.00 (s, 3H, CH_3); 2.26 (s, 3H, CH_3); 3.327 (t, 1H,C≡CH, J= 2.1 Hz); 4.328 (d, 2H, CH_2, J=2.04 Hz); 6.32 (s ,1H ,C–H); 7.26-7.51 (m, 10H_{arm}).

RMN^{13}C (DMSO-d_6), δ (ppm): 11.81 (CH_3); 13.68 (CH_3); 40.33 (CH_2–N); 76.25(CH≡); 76.89(C≡); 105.34 (Cq); 110.16 (C–H); 123.51, 124.14, 127.35, 127.40, 129.49, 129.81 (CH_{arm}); 133.07 (Cq); 134.59 (Cq); 140.32 (Cq); 149.24 (Cq); 156.16 (Cq); 163.61 (C=O).

Ethyl 2-(5,5'-diméthyl-3'-oxo-2,2'-diphényl-2',3'-dihydro-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-1'-yl)acétate : 162



Aspect : solide jaunâtre. ***Rendement :*** 95%

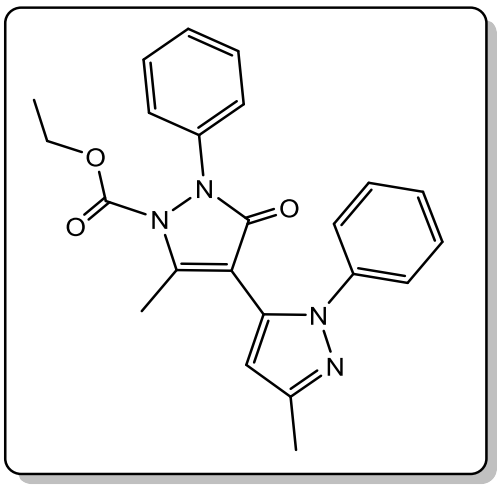
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 2/1)* R_f = 0.4

Formule brute : $C_{24}H_{24}N_4O_3$**,** Pf = 219 °C**, *Masse molaire :*** 416.47 $g.mol^{-1}$

RMN ^1H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) :1.08(t, 3H, CH_3–CH_2, J=7.11 Hz); 1.78 (s, 3H, CH_3); 2.30 (s, 3H, CH_3); 3.99(q,2H,CH_2–CH_3,J=7.11 Hz);4.64(s,2H,CH_2–N); 6.40 (s, 1H, C–H); 7.28-7.70 (m,10H_{arm}).

RMN^{13}C (DMSO-d_6), δ(ppm):13.25(CH_3); 13.88(CH_3); 14.26(CH−CH_2); 62.21(CH_2−N); 68.41(CH_2− O); 94.73(Cq); 110.81(C–H); 122.55,123.58,127.05,127.37,129.40,129.44 (CH_{arm}); 133.20 (Cq);138.43 (Cq); 140.22 (Cq); 147.69 (Cq);149.16 (Cq);150.02(C=O); 167.86(C=O).

Ethyl 5,5'-diméthyl-3'-oxo-2,2'-diphényl-2',3'-dihydro-1'H,2H-[3,4'-bipyrazole]-1'-carboxylate : 163



Aspect : solide jaunâtre. ***Rendement :*** 91%

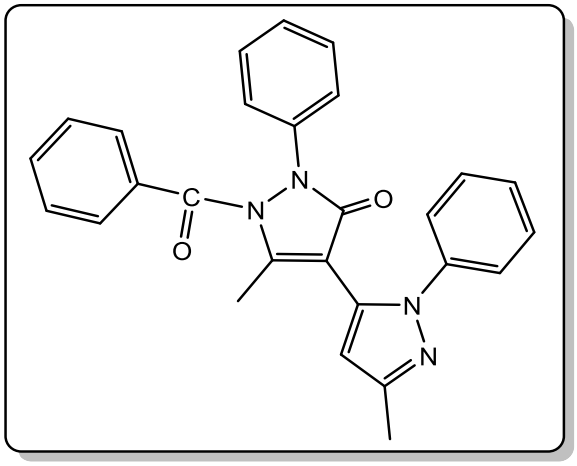
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 3/1)* R_f = 0.5

Formule brute : $C_{23}H_{22}N_4O_3$**,** Pf = 240 °C**, *Masse molaire :*** 402.44 g.mol^{-1}

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 1.09 (t, 3H, CH_3–CH_2; J=7.08 Hz); 1.75(s,3H,CH_3); 2.28 (s,3H,CH_3);4.13 (q,2H,CH_2–O; J= 7.06); 6.34 (s, 1H ,C−H); 7.31-7.57 (m, 10H_{arm}).

RMN^{13}C (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.34(CH_3); 13.80(CH_3–CH_2); 14.06(CH_3−CH_2); 67.01(CH_2−O); 101.50(Cq); 109.18(C–H);122.63,123.93, 127.61, 128.31, 129.57, 130.07 (CH_{arm}); 132.42 (Cq);137.37 (Cq); 140.29 (Cq); 141.82 (Cq); 147.33 (Cq); 149.35(C=O); 150.53(C=O).

1'-benzoyl-5,5'-dimethyl-2,2'-diphenyl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one : 164



Aspect : cristaux jaunes. ***Rendement :*** 65%

CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 1/1)* R_f = 0.8

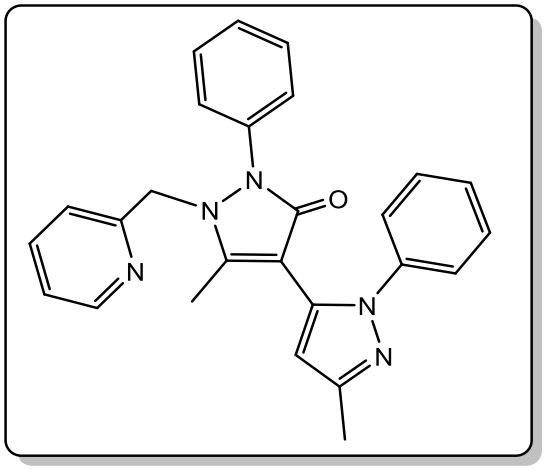
Formule brute : $C_{27}H_{22}N_4O_2$**,** Pf = 233 °C**, *Masse molaire :*** 434.48 g.mol^{-1}

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 1.87(s, 3H, CH_3); 2.20 (s,3H,CH_3); 6.37 (s, 1H ,C−H); 7.32-7.76 (m, 13H_{arm}); 7.86-7.89 (m, 2$H_{arm/para}$).

RMN^{13}C (DMSO-d_6), δ(ppm): 13.60 (CH_3); 14.80(CH_3); 102.9 (Cq); 109.07(C–H); 122.63, 123.56, 123.83 (CH_{arm}); 126.58 (Cq);127.52, 128.17, 129.03, 129.55, 129.71, 129.73, 129.98,

130.19, 130.72 (CH_{arm}); 132.79 (Cq); 133.32, 135.76 (CH_{arm}); 137.55 (Cq); 140.42 (Cq); 141.73 (Cq); 147.54 (Cq); 149.32(Cq); 162.72 (C=O); 167.79 (C=O).

5,5'-diméthyl-2,2'-diphényl-1'-(pyridin-2-ylméthyl)-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one : 165



Aspect : huile jaunâtre. ***Rendement :*** 82%

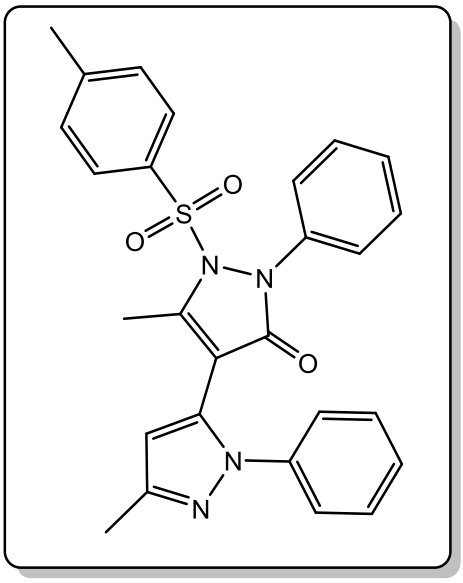
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 2/1)* R_f = 0.6

Formule brute : $C_{26}H_{23}N_5O$***, Masse molaire :*** 421.49 $g.mol^{-1}$

RMN ^1H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 1.83 (s,3H,CH_3); 2.30 (s,3H,CH_3); 4.97(s, 2H,CH_2–N); 6.39 (s, 1H,C–H);7.09-7.29 (m,1H,C–H_{pyr});7.30-7.46(m,9H_{arm}); 7.57-7.60 (m,2H,CH_{pyr}); 7.66-7.72 (m,1H_{arm}); 8.45 (dd, 1H,1C–H_{pyr}, CH=N, J=0.78 Hz).

RMN^{13}C (DMSO-d_6), δ (ppm) :13.81(CH_3); 15.08(CH_3); 75.40 (CH_2–N); 96.50 (Cq); 110.27 (C–H); 122.17, 122.72, 123.72, 123.79, 127.21, 127.28, 129.38, 129.46 (CH_{arm}); 133.65 (Cq); 137.5 (C–H_{pyr}); 138.29, 140.39 (Cq); 147.55, 149.16 (Cq); 149.8 (C–H_{pyr}); 150.47 (Cq); 155.15 (C=O).

5,5'-dimethyl-2,2'-diphenyl-1'-tosyl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one : 166



Aspect : poudre blanche. ***Rendement :*** 68%

CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 5/1)* R_f = 0.9

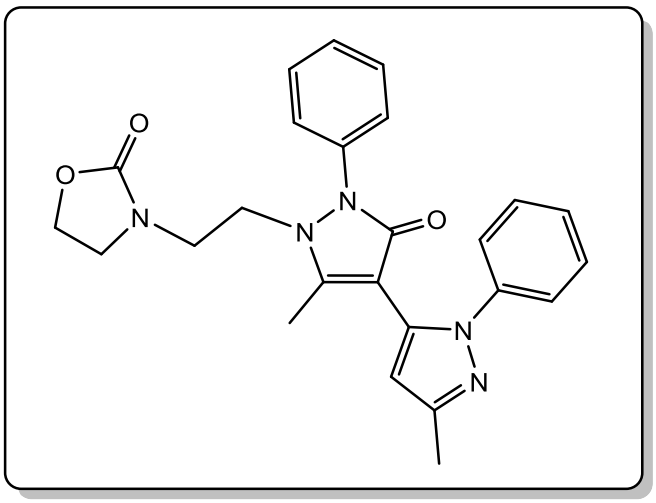
Formule brute : $C_{27}H_{24}N_4O_3S$**,** Pf= 235 °C**,** ***Masse molaire :*** 484.56 $g.mol^{-1}$

RMN ^1H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 1.89 (s, 3H, CH_3); 2.23 (s,3H,CH_3); 2.36 (s,3H,CH_3(Tosyl)); 6.18 (s, 1H,C–H); 7.19-7.48 (m,1H,C–H_{arm}).

RMN^{13}C (DMSO-d_6), δ (ppm) :13.43 (CH_3); 13.75 (CH_3); 21.68 (CH_3); 102.69 (Cq); 109.43 (C–H); 123.39, 123.73,127.42, 128.12, 129.40, 129.59, 130.51, 130.94 (CH_{arm}); 132.03 (Cq); 137.55 (Cq); 139.75 (Cq); 140.36 (Cq); 146.95 (Cq); 147.54 (Cq); 149.07 (C=O).

3-(2-(5,5'-diméthyl-3'-oxo-2,2'-diphényl-2',3'-dihydro-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-1'-yl)éthyl)

oxazolidin-2-one : 167



Aspect : solide incoloré. ***Rendement :*** 78%

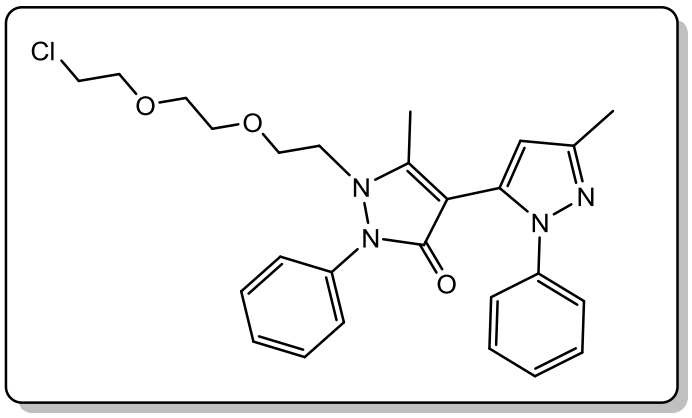
CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 3/1)* R_f = 0.8

Formule brute : $C_{25}H_{25}N_5O_3$***,*** Pf= 225 °C***, Masse molaire :*** 433.49 g.mol^{-1}

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 1.88 (s,3H,CH_3); 2.31 (s,3H,CH_3); 3.16-3.34 (m,4H, CH_2−N_{oxazol}−CH_2); 3.91 (t, 2H, CH_2−N, J=0.1 Hz); 4.06 (t, 2H, CH_2−O); 6.44 (s, 1H,C–H); 7.30-7.58 (m, 10H_{arm}).

RMN ^{13}C NMR (DMSO-d_6), δ (ppm) :13.41 (CH_3); 13.93 (CH_3);43.69 (CH_2−N_{oxazol}); 44.69(CH_2−N_{oxazol}); 62.10 (CH_2−$N_{pyrazol}$); 70.95 (CH_2−O); 96.16 (Cq);110.19 (C–H); 122.31,123.79,127.14,127.42,129.49,129.51(CH_{arm});133.71,138.22,140.31,147.61,149.24 (Cq); 150.55(C=O); 158.19 (C=O).

1'-(2-(2-(2-chloroethoxy)ethoxy)ethyl)-5,5'-dimethyl-2,2'-diphenyl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one : 168



Aspect : sirop jaune. ***Rendement :*** 74%

CCM *(Acétate d'éthyle/Hexane : 1/1)* R_f = 0.95

Formule brute : $C_{26}H_{29}ClN_4O_3$***, Masse molaire :*** 480.98 g.mol^{-1}

RMN ^{1}H 300MHz (DMSO-d_6), δ (ppm) : 1.23 (s,3H, CH_3); 2.28 (s, 3H, CH_3); 3.58 (s, 4H, O−CH_2−CH_2−O); 3.62-3.74 (m, 8H, 2[CH_2O], CH_2-N, CH_2-Cl); 6.80 (s, 1H,C-H); 7.31-7.65 (m, 10H_{arm}).

RMN^{13}C (DMSO-d_6), δ (ppm) : 13.00 (CH_3); 20.02 (CH_3); 40.81(−CH_2−Cl); 44.05 (−CH_2−N); 63.20 (CH_2−O); 68.68 (CH_2−O); 70.10 (CH_2−O); 71.01 (CH_2−O); 93.66 (C–H);

104.66 (Cq); 122.39, 124.86, 128.57, 128.88, 129.43, 129.51, 129.73, 129.89 (CH_{arm}); 138.40, 145.03, 149.62, 158.65 (Cq); 160.88 C=O) .

Références.

[1] A.F. Pozharskii, A.T. Soldatenkov, A.R. Katritzky, Heterocycles in life and Society, Wiley, *Chichester, U.K.*. (1997).

[2] J. Elguero, in : A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven (Eds.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, *Pergamon Press*, Oxford, UK, p. 273 (1984).

[3] S. Fustero, M. Sanchez-Rosello, P. Barrio, A. Simon-Fuentes, From 2000 to Mid- 2010 : a fruitful decade for the synthesis of pyrazoles, *Chem. Rev*., **111** (11), 6984–7034 (2011).

[4] F.K. Keter, J. Darkwa, Perspective : the potential of pyrazole-based compounds in medicine, *Biometals*, **25** (1), 9–21 (2012).

[5] G. Ouyang, X.J. Cai, Z. Chen, B.A. Song, P.S. Bhadury, S. Yang, S. Zeng, Synthesis and antiviral activities of pyrazole derivatives containing an oxime moiety, J. Agric. *Food. Chem*., **56** (21), 10160–10167 (2008).

[6] S. Radi, M. El Massaoudi, M. Bacquet, S. Degoutin, N.N. Adarsh, K. Robeyns, Y. Garcia, A novel environment-friendly hybrid material based on a modified silica gel with a bispyrazole derivative for the removal of Zn II, Pb II, Cd II and Cu II traces from aqueous solutions, *Inorg. Chem. Front*., **4** (11), 1821–1831 (2017).

[7] B. Ramesh, C.M. Bhalgat, Novel dihydropyrimidines and its pyrazole derivatives: synthesis and pharmacological screening, *Eur. J. Med. Chem.*, **46** (5), 1882−1891 (2011).

[8] J. Ramírez–Prada, S.M. Robledo, I.D. Vélez, M.d.P. Crespo, J. Quiroga, R. Abonia, A. Montoya, L. Svetaz, S. Zacchino, B. Insuasty, Synthesis of novel quinoline–based 4,5–dihydro–1H–pyrazoles as potential anticancer, antifungal, antibacterial and antiprotozoal agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **131**, 237−254 (2017).

[9] A. Cetin, I. Bildirici, A study on synthesis and antimicrobial activity of 4-acyl-pyrazoles, *J. Saudi Chem. Soc*. **22** (3) (2018) 279–296. Eur. J. Med. Chem., 131, 237–254 (2017).

[10] V. Graillot, F. Tomasetig, J.P. Cravedi, M. Audebert, Evidence of the in vitro genotoxicity of methyl-pyrazole pesticides in human cells, Mutat. Res./Gen. Toxicol. *Environ. Mutag*., **748** (1), 8–16 (2012).

[11] V.C. Diculescu, A.M. Chiorcea-Paquim, A.M. Oliveira-Brett, Applications of a DNAelectrochemical biosensor, *TrAC Trends Anal. Chem*., **79**, 23–36 (2016).

[12] V. Kumar, K. Kaur, G.K. Gupta, A.K. Sharma, Pyrazole containing natural products: synthetic preview and biological significance, *Eur. J. Med. Chem*., **69**, 735–753 (2013).

[13] B.P. Bandgar, S.S. Gawande, R.G. Bodade, N.M. Gawande, C.N. Khobragade, Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as antiinflammatory, antioxidant and antimicrobial agents, *Bioorg. Med. Chem*., **17** (24), 8168–8173 (2009).

[14] O.I. El-Sabbagh, M.M. Baraka, S.M. Ibrahim, C. Pannecouque, G. Andrei, R. Snoeck, A.A. Rashad, Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem*., **44** (9), 3746–3753 (2009).

[15] A. Ozdemir, M.D. Altıntop, Z.A. Kaplancıklı, O.D. Can, U. Demir Ozkay, G. Turan-Zitouni, Synthesis and evaluation of new 1, 5-diaryl-3-[4-(methyl-sulfonyl) phenyl]- 4, 5-dihydro-1h-pyrazole derivatives as potential antidepressant agents, *Molecules*, **20** (2), 2668–2684 (2015).

[16] B. Insuasty, A. Tigreros, F. Orozco, J. Quiroga, R. Abonia, M. Nogueras, J. Cobo, Synthesis of novel pyrazolic analogues of chalcones and their 3-aryl-4-(3-aryl-4, 5- dihydro-1H-pyrazol-5-yl)-1-phenyl-1H-pyrazole derivatives as potential antitumor agents, *Bioorg. Med. Chem*., **18** (14), 4965–4974 (2010).

[17] R. Perez-Fernandez, P. Goya, J. Elguero, A review of recent progress (2002‑2012) on the biological activities of pyrazoles, Arkivoc: *Onl. J. Org. Chem*., **2014**, 233–293 (2013).

[18] T.D. Penning, J.J. Talley, S.R. Bertenshaw, J.S. Carter, P.W. Collins, S. Docter, R.S. Rogers, Synthesis and biological evaluation of the 1, 5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)- 1 H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib), *J. Med. Chem*., **40** (9), 1347–1365 (1997).

[19] D.G. Barceloux, E.P. Krenzelok, K. Olson, W. Watson, American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning. Ad Hoc Committee, *Journal of Toxicology Clinical toxicology*, **37** (5), 537–560 (1999).

[20] J.H. Lange, H.H. van Stuivenberg, H.K. Coolen, T.J. Adolfs, A.C. McCreary, H.G. Keizer, P.C. Verveer, Bioisosteric replacements of the pyrazole moiety of rimonabant : synthesis, biological properties, and molecular modeling investigations of thiazoles, triazoles, and imidazoles as potent and selective CB1 cannabinoid receptor antagonists, *J. Med. Chem*., **48** (6), 1823–1838 (2005).

[21] A. Mittal, L. Kurup, J. Mittal, Freundlich and Langmuir adsorption isotherms and kinetics for the removal of Tartrazine from aqueous solutions using hen feathers, J. Hazard. *Mater*, **146** (1-2), 243–248 (2007).

[22] G.G. Zhanel, P. Chung, H. Adam, S. Zelenitsky, A. Denisuik, F. Schweizer, D.J. Hoban, Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli, *Drugs*, **74** (1), 31–51 (2014).

[23] N.K. Terrett, A.S. Bell, D. Brown, P. Ellis, Sildenafil (VIAGRATM), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **6** (15), 1819–1824 (1996).

[24] (a) T. Watanabe, S. Yuki, M. Egawa, H. Nishi, *J. Pharmacol. Exp. Ther*., **268**, 1597–1604 (1994).

(b) H. Kawai, H. Nakai, M. Suga, S. Yuki, T. Watanabe, K.I. Satio, *J. Pharmacol. Exp. Ther*., **286**, 921–927 (1997).

(c) G. Varvounis, *Adv. Hereocycl. Chem*., **98**, 143–224 (2009).

(d) A. Schmidt, A. Dreger, *Curr. Org. Chem*., **15**, 1423-1463 (2011).

(e) S. Fustero, M. Sanchez-Rosello, P. Barrio, A. Simon-Fuentes, *Chem. Rev*., **111**, 6984–7034 (2011).

[25] (a) Y.H. Liao, W.B. Chen, Z.J. Wu, X.L. Du, L.F. Cun, X.M. Zhang, W.C. Yuan, *Adv. Synth. Catal*., **352**, 827–832 (2010).

(b) A.N.R. Alba, A. Zea, G. Valero, T. Calbet, M. Font-Bardia, A. Mazzanti, A. Moyano, R. Rios, *Eur. J. Org. Chem*., 1318–1325 (2011).

(c) J.H. Li, D.M. Du, *Org. Biomol. Chem*., **11**, 6215–6223 (2013).

(d) H. Wang, Y. Wang, H. Song, Z. Zhou, C. Tang, *Eur. J. Org. Chem*., 4844–4851 (2013).

(e) X. Jiang, L. Liu, P. Zhang, Y. Zhong, R. Wang, Angew. *Chem. Int. Ed*., **52** (2013) 11329 11333 (2013).

(f) Z.C. Geng, X. Chen, J.X. Zhang, N. Li, J. Chen, X.F. Huang, S.Y. Zhang, J.C. Tao, X.W. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, 4738–4743 (2013).

(g) J.-H. Li, D.-M. Du, *RSC Adv*., **4**, 14538–14545 (2014).

(h) G. Rassu, V. Zambrano, L. Pinna, C. Curti, L. Battistini, A. Sartori, G. Pelosi, G. Casiraghi, F. Zanardic, *Adv. Synth. Catal*., **356**, 2330–2336 (2014).

(i) J.-H. Li, D.-M. Du, *Org. Biomol. Chem*., **13**, 5636–5645 (2015).

[26] S.G. Kucukguzel, S. Senkardes, Recent advances in bioactive pyrazoles, *Eur. J.Med. Chem*., **97**, 786-815 (2015).

[27] P.A. Lapchak, A critical assessment of edaravone acute ischemic stroke efficacy trials : is edaravone an effective neuroprotective therapy, *Expert Opin. Pharmacother*., **11**, 1753–1763 (2010).

[28] F. Meiattini, L. Prencipe, F. Bardelli, G. Giannini, P. Tarli, The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone chromogenic system used in the enzymic determination of serum cholesterol, *Clin. Chem*., **24**, 2161–2165 (1978).

[29] J.B. Bussel, G. Cheng, M.N. Saleh, B. Psaila, L. Kovaleva, B. Meddeb, J. Kloczko, H. Hassani, B. Mayer, N.L. Stone, M. Arning, D. Provan, J.M. Jenkins, Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, N. *Engl. J. Med*., **357**, 2237–2247 (2007).

[30] J.G. McHutchison, G. Dusheiko, M.L. Shiffman, M. Rodriguez-Torres, S. Sigal, M. Bourliere, T. Berg, S.C. Gordon, F.M. Campbell, D. Theodore, N. Blackman, J. Jenkins, N.H. Afdhal, T.P.L.S. Grp, Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C, N. *Engl. J. Med*., **357**, 2227–2236 (2007).

[31] F.G. Freitag, R. Cady, F. DiSerio, A. Elkind, R.M. Gallagher, J. Goldstein, J.A. Klapper, A.M. Rapoport, C. Sadowsky, J.R. Saper, T.R. Smith, Comparative study of a combination of isometheptene mucate, dichloralphenazone with acetaminophen and sumatriptan succinate in the treatment of migraine, *Headache*, **41**, 391–398 (2001).

[32] G.L. Pecenco, A. Apollo, M. Bacciardi, Sulphenazone in pediatric practice. Case studies, *Minerva Pediatr*., **34**, 39–43 (1982).

[33] M. Himly, B. Jahn-Schmid, K. Pittertschatscher, B. Bohle, K. Grubmayr, F. Ferreira, H. Ebner, C. Ebner, IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone, J. *Allergy. Clin. Immunol*., **111**, 882–888 (2003).

[34] F.D. Hart, P.L. Boardman, Trial of nifenazone ("THYLIN"), *Br. Med. J*., **1**, 1553–1554.4 (1964)

[35] M. Negi, P. A. Chawla, A. Faruk, and V. Chawla, "Role of heterocyclic compounds in SARS and SARS CoV-2 pandemic," *Bioorg. Chem*., p. 104315 (2020).

[36] R. Ramajayam, K. Tan, H. Liu, P. Liang, Synthesis and evaluation of pyrazolone compounds as SARS-coronavirus 3C-like protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem*., **18** (2010) 7849–7854. doi: 10.1016/j.bmc.2010.09.050.

[37] M.A.M.A. Reheim, S.M. Baker, Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity of novel fused pyrazolo[3,4-c]pyridazine, pyrazolo[3,4-d]pyrimidine, thieno[3,2-c]pyrazole and pyrazolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives., *Chem. Cent. J*., **11**, 112–123 (2017).

[38] S. Rasapalli, Y. Fan, M. Yu, C. Rees, J.T. Harris, J.A. Golen, J.P. Jasinski, A.L. Rheingold, S.M. Kwasny, T.J. Opperman, Detour of prenostodione synthesis towards pyrazolones for antibacterial activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 3235–3238 (2013).

[39] V. Markovic, S. Eric, T. Stanojkovic, N. Gligorijevic, S. Arandelovic, N. Todorovic, S. Trifunovic, N. Manojlovic, R. Jelic, M.D. Joksovic, Antiproliferative activity and QSAR studies of a series of new 4-aminomethylidene derivatives of some pyrazol-5-ones, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **21**, 44164–421 (2011).

[40] Y. Zhang, Y. Li, G.C. Xu, J. Li, H. Luo, J. Li, L. Zhang, D. Jia, Synthesis, crystal structure, DNA/bovine serum albumin binding and antitumor activity of two transition metal complexes with 4-acylpyrazolone derivative, *Appl. Organomet. Chem.,* **33**, 4668–4680 (2019).

[41] P.N. Dube, S.S. Bule, S.N. Mokale, M.R. Kumbhare, P.R. Dighe, Y.V. Ushir, Synthesis and biologic evaluation of substituted 5-methyl-2-phenyl-1H-pyrazol-3(2H)-one derivatives

as selective COX-2 Inhibitors: molecular docking study, *Chem. Biol. Drug. Des*., **84**, 409–419 (2014).

[42] M.T. El Sayed, M.A.M.S. El-Sharief, E.S. Zarie, N.M. Morsy, A.R. Elsheakh, A. Voronkov, V. Berishvili, G.S. Hassan, Design, synthesis, anti-inflammatory activity and molecular docking of potential novel antipyrine and provolone analogs as cyclooxygenase enzyme (COX) inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **28**, 952–957 (2018).

[43] X. Fan, X. Zhang, L. Zhou, K.A. Keith, E.R. Kern, P.F. Torrence, A pyrimidine-pyrazolone nucleoside chimera with potent in vitro anti-orthopoxvirus activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **16**, 3224–3228 (2006).

[44] A. Kimata, H. Nakagawa, R. Ohyama, T. Fukuuchi, S. Ohta, T. Suzuki, N. Miyata, New series of antiprion compounds : Pyrazolone derivatives have the potent activity of inhibiting protease-resistant prion protein accumulation, *J. Med. Chem*., **50**, 5053–5056 (2007).

[45] T.M.A. Eldebss, A.M. Farag, M.M. Abdalla, A.A. Khedr, Synthesis of Some New Pyrazolone-Based Heterocycles Containing Sulphone Moiety Acting as alpha-Glucosidase and alpha-Amylase Inhibitors, *J. Heterocyclic Chem*., **56**, 765–780 (2019).

[46] S. Viveka, Dinesha, P. Shama, S. Naveen, N.K. Lokanath, G.K. Nagaraja, Design, synthesis, anticonvulsant and analgesic studies of new pyrazole analogues : a Knoevenagel re
[47] X.J. Yi, T.T. El-Idreesy, T.M.A. Eldebss, A.M. Farag, M.M. Abdulla, S.A. Hassan, Y.N. Mabkhot, Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of new pyrazol-3-one derivatives with aromatase inhibition activities, *Chem. Biol. Drug Des*., **88** (2016) 832–843. Action approach, RSC Adv. 5, 94786–94795 (2015).

[48] L. Knorr, Ber. *Dtsch. Chem. Ges.*, **16**,2597 (1883).

[49] U. Bratusek, A.Hvala, and B. Stanovnik, *J. Heterocycl. Chem*., **35**, 1281 (1998).

[50] D. E.Kizer, R.B. Miller, and M.J. Kurth, *Tetrahedron Lett*., **40**, 3535. (1999).

[51] E. Lattmann, J. Sattayasai,Y. Boonprakob, P. Lattmann, and H. Singh, *Arzneim.-Forsch*, **55**, 251 (2005).

[52] J. Duffy, M.G.Darcy, E.Delorme, S.B. Dillon, D.F. Eppley, C. Erickson-Miller, L. Giampa, C.B. Hopson, Y. Huang, R. M. Keenan, P. Lamb, L. Leong, N. Liu, S.G. Miller,

A.T. Price, J. Rosen, R. Shah, H. Smith, K.C. Stark, S.-S. Tian, C. Tyree, K.J. Wiggall, L. Zhang,and J.I. Luengo, *J. Med. Chem.*, **44**, 3730 (2001).

[53] D. Zimmermann,Y.L. Janin,L.Brehm, H. Bra¨uner-Osborne, B. Ebert, T.N. Johansen, U. Madsen,and P. Krogsgaard- Larsen, *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 967 (1999).

[54] H. Bibas, D.W.J. Moloney, R. Neumann, M. Shtaiwi, P.V. Bernhardt, and C. Wentrup, *J. Org.Chem.*, **67**, 2619 (2002).

[55] V. Kepe,V. Kozjan, S. Polanc,and M. Kocevar, *Heterocycles*, **52**, 443 (2000).

[56] E. Lakontseva and M. Krasavin, "Diversity-oriented pyrazol-3-one synthesis based on hydrazinodipeptide-like units prepared via the Ugi reaction," *Tetrahedron Lett.*, vol. **51**, no. 31, pp. 4095–4099 (2010).

[57]. S.J. Kalita, R. Bayan, J. Devi, S. Brahma, and D. C. Deka, *Tetrahedron Lett.*, **58**, 566-569 (2016).

[58] S.K. Mondal, S. K. Manna, A. Mandal, S. Samanta, and J. K. Ray, "one pot," *TETRAHEDRON Lett*., (2014).

[59] P.C. Coupling, M. Capua, C. Granito, S. Perrone, and A. Salomone, "Palladium Catalyzed Carbonylative Coupling of -Chloroketones with Hydrazines : a Simple Route to Pyrazolone Derivatives Leave this area blank for abstract info," *Tetrahedron Lett*., (2016)

[60] Y. Zhu, B. Wei, J. Wei, W. Wang, W. Song, and L. Xuan, "Synthesis of pyrazolones and pyrazoles via Pd-catalyzed aerobic oxidative dehydrogenation," *Tetrahedron Lett*., vol. **60**, no. 17, pp. 1202–1205 (2019).

[61] S. Rahmouni, A. Djedouani, R. Touzani, S. Fleutot, and A. Bendaas, "*data reports* idene) ethyl] -2 H -pyran-2-one," (2016).

[62] S.K. Bhattacharya, A. Clow, A. Przyborowska, J. Halket, V. Glover, M. Sandler, *Neurosci. Lett*., **132**, 4–46 (1991).

[63] S. Grabley, H. Kluge, H.U. Hoppe, *Angew. Chem. Int*., Ed. **26**, 664–665 (1987)

[64] H. Kakeya,M.Morishita,K.Kobinata,M. Osono,M.Ishizuka, H. Osada,J.*Antibiot*., **51**, 1126–1128 (1998).

[65] K. Danielmeier, E. Steckhan, *Tetrahedron : Asymmetry*, **6**, 1181–1190 (1995).

[66] F. Li, C. Xia, *J. Catal*., **227**, 542–546 (2004).

[67] C.J. Dinsimore, S.P. Mercer, *Org. Lett*., **6**, 2885–2888 (2004).

[68] L.F. Xiao, L.W. Xu, C.G. Xia, *Green Chem*., **9**, 369–372 (2007).

Conclusion générale et perspectives

Le travail présenté dans cette thèse concerne la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques renfermant soit le motif imidazolidine-2,4-dione ou le motif 1H-pyrazol-3-one, capables d'agir sur différentes cibles pharmacologiques.

Dans un premier temps, nous avons préparé le dérivé d'imidazolidine-2,4-dione substitué en position 5 via une réaction de condensation du 1,2-diphényléthanedione **67** avec l'urée catalysée par KOH.

Pour évaluer la réactivité des deux azotes N1 et N3 du cycle imidazodinique, dans des conditions de la catalyse par transfert de phase, cette technique est très largement connue et classée parmi les plus fondamentales et importantes réactions en chimie organique de synthèse. Nous avons mis au point de nouvelles molécules dérivées des d'imidazolidine-2,4-dione incluant le motif 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione par l'action d'une série d'halogénures d'alkyl, y compris des chaines carbonées saturées /insaturées, estrées et des aromatiques.

Une variation de la stœchiométrie des réactifs (1.2équi/ 2équi), nous a permis d'isoler de nouveaux dérivés di-alkylés et mono-alkylés avec différents rendements, difficilement cristallisable, ces composés ont été identifiés par la suite à l'aide des analyses spectrales usuelles, telles que la RMN^{1}H, RMN^{13}C et diffraction au rayons X. Ensuite une étude théorique de modélisation moléculaire des dérivés mono-alkylés à l'aide du programme Gaussian 09, a été réalisée pour prédire de la nature de l'azote alkylé (N1/N3), ce qui nous a permis de déduire que la stœchiométrie réactionnelle est un facteur majeur influant le résultat de l'alkylation.

Il nous a été possible d'associer le motif d'oxazolidin-2-one avec le noyau imidazolidine-2,4-dione, à savoir l'importance des dérivés oxazolidin-2-ones sur le plan chimique et biologique, en faisant réagir la bis-(2-chloroéthyl)amine avec le 5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione préparé précédemment.

Nous avons adopté la réaction de cycloaddition 1,3-dipôlaire qui présente une excellente voie de synthèse pour aboutir à des hétérocycles pentagonaux, pour cela nous nous sommes intéressés à la synthèse des composés hétérocycliques renfermant un motif isoxazolinique / triazolique. Plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature pour préparer ce type de dérivés hétérocycliques. La méthode suivie est celle décrite par R. Huisgen, elle s'appuie sur l'action des oxydes de nitriles ou des azides vis-à-vis des dipolarophiles à base d'imidazolidine-2,4-dione **70** et **71** dans un milieu biphasique catalysé par le cuivre.

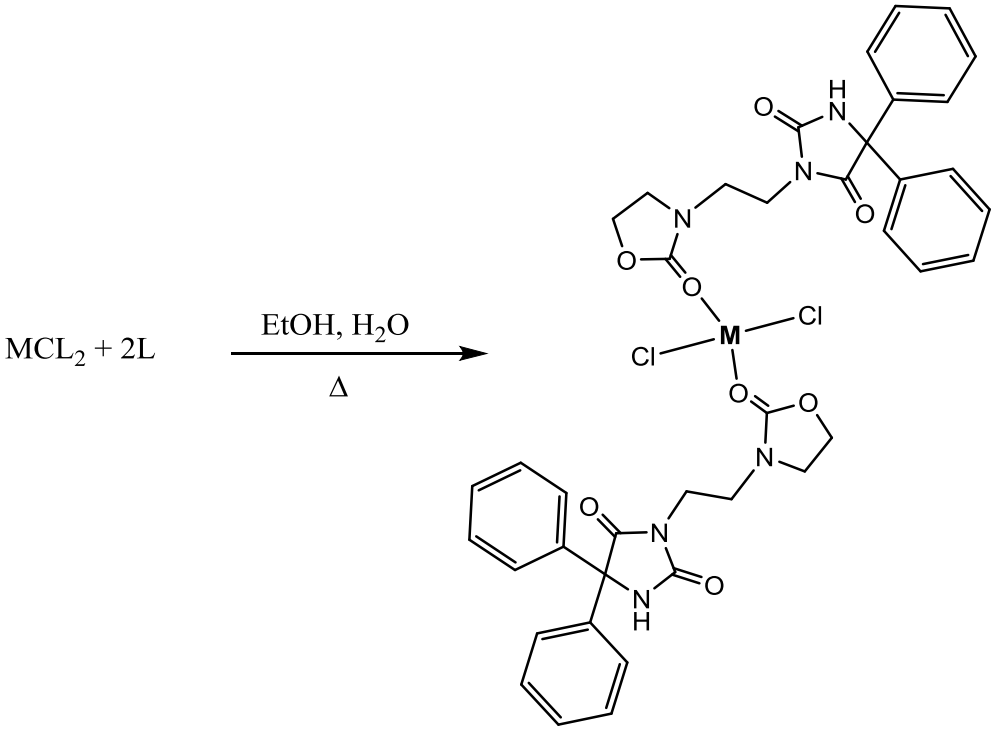
Afin de visualiser les interactions intermoléculaires dans le cristal du composé mono-alkylé **77**, une analyse de surface Hirshfeld (HS) a été effectuée, en utilisant CrystalExplorer17.5. L'étude indique que le cycle imidazolidine est orienté sous les angles dièdres de 79,10 (5) et 82,61 (5) ° par rapport aux cycles phényle, tandis que l'angle dièdre entre les deux cycles phényle est de 62,06 (5) °. L'analyse de surface de Hirshfeld de la structure cristalline montre que les contributions les plus importantes pour le tassement du cristal proviennent de H....H (43,3%), H....C/C....H (37,8%) et H....O/O....H (18%) et les liaisons d'hydrogène et les interactions de van der Waals sont les interactions dominantes dans le tassement du cristal.

Dans la deuxième partie, nous avons préparé le pyrazole bicyclique : 5,5'-diméthyl-2,2'-diphényl-1',2'-dihydro-2H,3'H-[3,4'-bipyrazol]-3'-one **147** via une réaction de cyclo-condensation catalysée par différents métaux de transition et de terre rares, entre la phényl-hydrazine et un composé β-dicarbonylé. La structure a été identifiée par RMN ^{1}H et ^{13}C et confirmée sans ambiguïté par une étude cristallographique, expliquant les différents types de liaisons, nous avons aussi exploité les données de la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier FT-IR, pour vérifier préalablement l'équilibre tautomère qui peut avoir lieu.

Dans le but d'étudier la réactivité du pyrazol-3-one **147** préparé précédemment, nous avons souhaité fonctionnaliser la partie pyrazolone via une alkylation d'azote endocyclique N−H en position 1 avec différents groupes : aromatiques, ester, pyridine, oxazolidine, et tosyle. Ainsi que des chaînes aliphatiques saturées et insaturées.

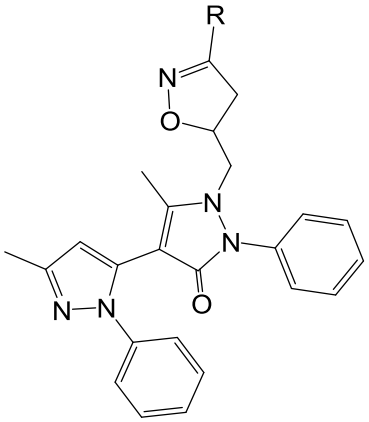
A la fin de la partie II, nous avons initié une étude visant à établir la relation entre les structures des dérivés hétérocycliques renfermant le motif pyrazolone et les déplacements chimiques δ(ppm) du RMN^{13}C et ^{1}H, ainsi que l'effet des différents bras fonctionnalisés sur les déplacements chimiques RMN du système pyrazol-3-one.

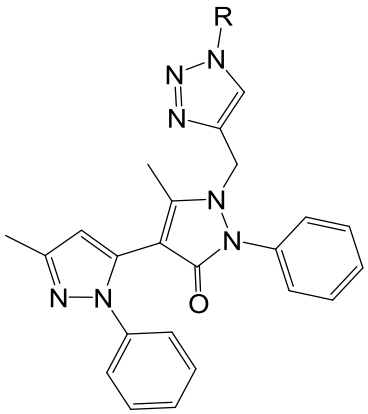
En perspectives, pour les composés imidazolidine-2,4-diones : nous envisageons d'étudier la chimie de coordination de dérivés d'hydantoïne synthétisés qui peuvent se coordonner aux différents métaux de transition sous des formes mono ou bidentées.



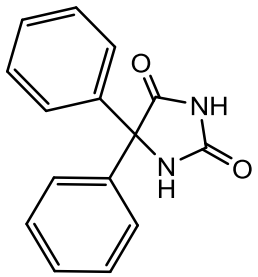
Ayant maintenant en main une méthode de préparation efficace du motif pyrazolone, les futurs travaux consisteraient à aboutir aux différents pyrazolones selon le même protocole développé par notre groupe de recherche, en modifiant simplement la phényl-hydrazine utilisée précédemment par différentes hydrazines substituées.

Eventuellement, et pour plus de diversité autour des pyrazolones associant les motifs isoxazoles et triazoles, nous envisageons divers dérivés de nitriles oxydes et d'azotures lors d'une réaction de cycloaddition dipôlaire 1,3.

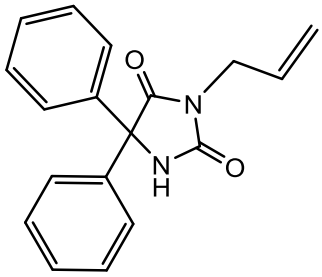




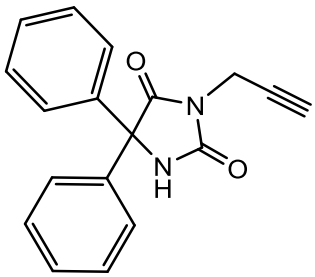
Liste des composés synthétisés



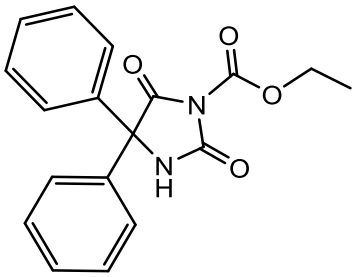
70



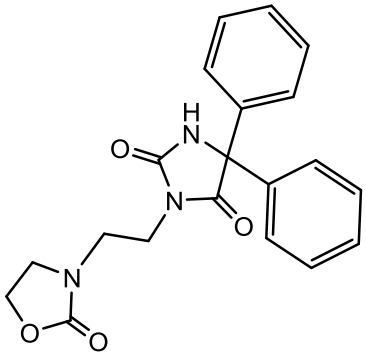
71



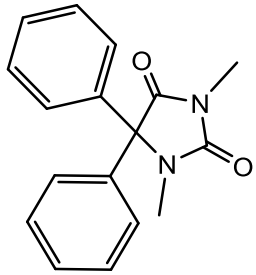
72



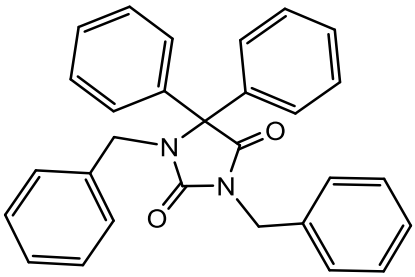
73



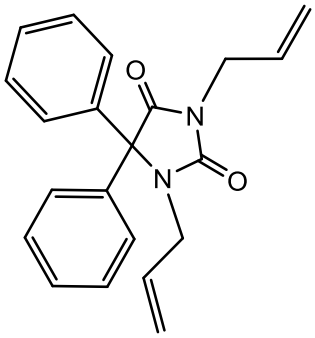
74



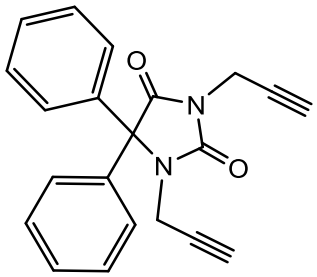
75



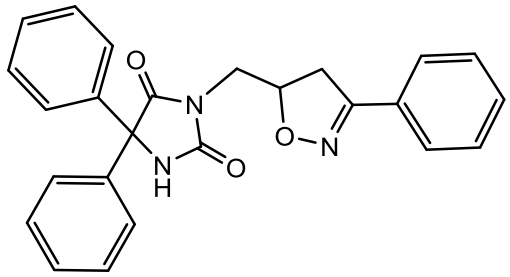
76



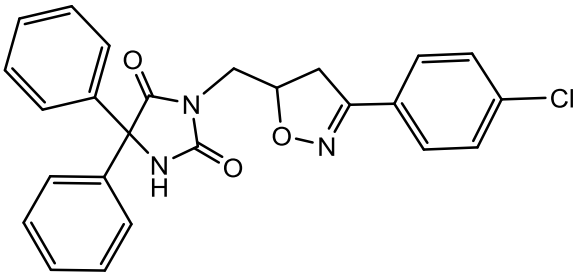
RX 77



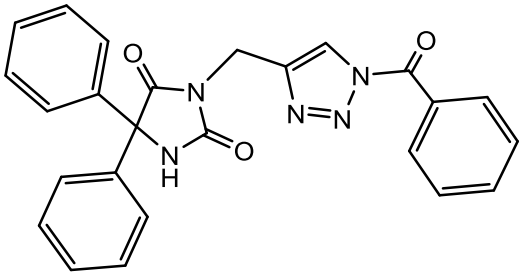
RX 78



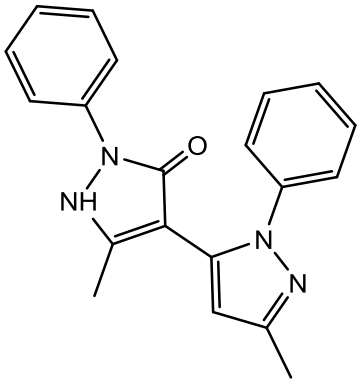
86a



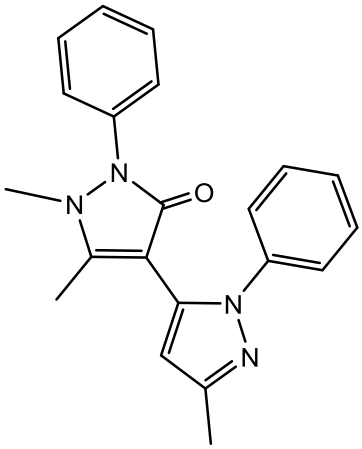
86b



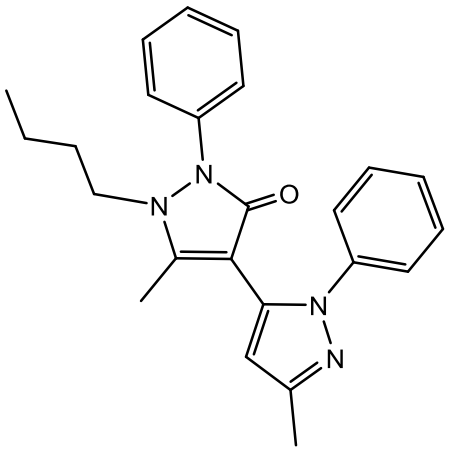
89



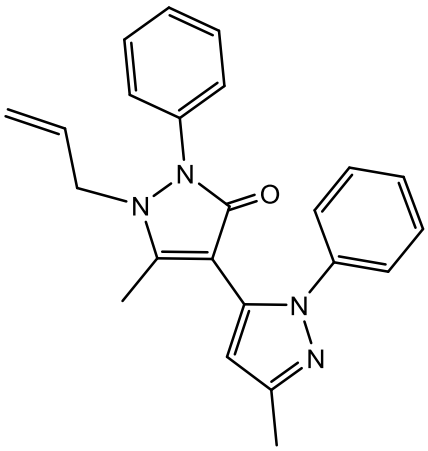
RX 157



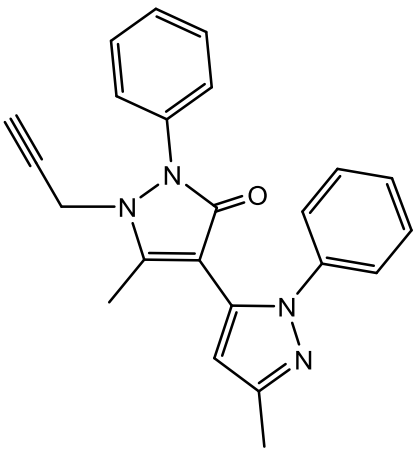
158



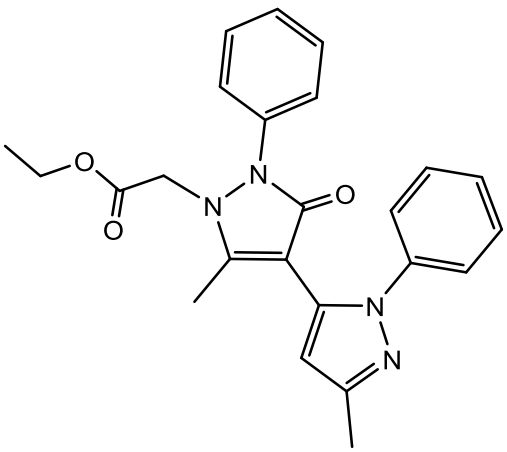
159



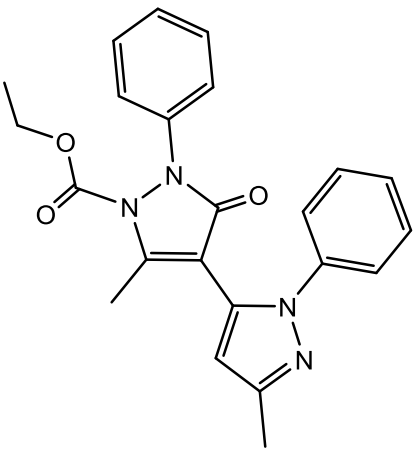
160



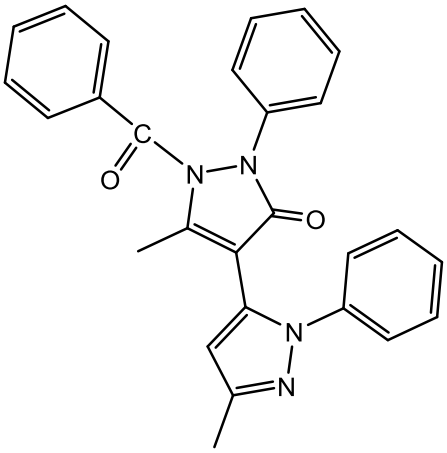
161



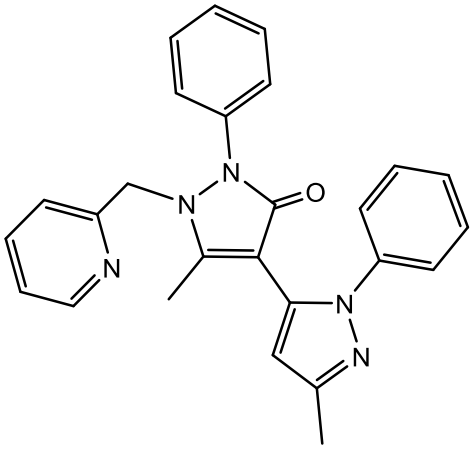
162



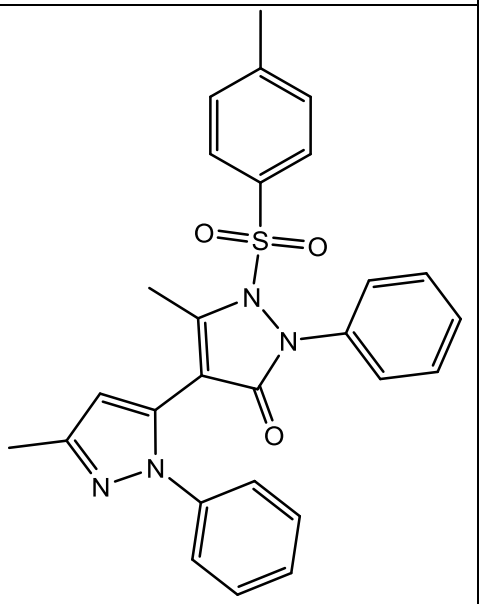
163



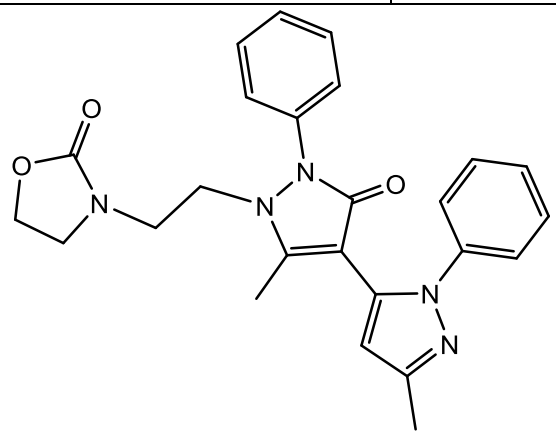
164



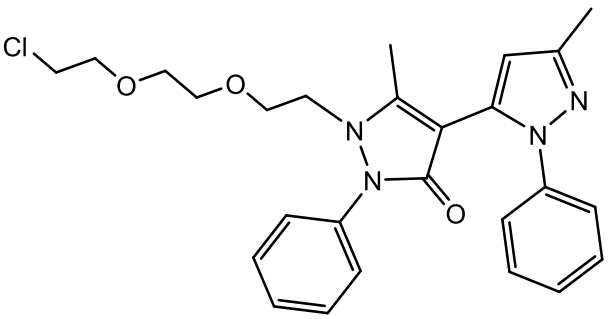
165



166



167



168