

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABDELHAK BEN HAMOUDA - JIJEL
FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET DES SCIENCES DE LA
NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE CHIMIE

Mémoire

Présenté pour obtenir Le diplôme de magister
en Chimie Organique

Option : Chimie Organique

Présenté par :

Sous la direction du Professeur :

M^{elle} DJAHIECHE Madiha

KHELILI Smail

Intitulé

*Synthèse et étude de quelques dérivés de l'hydantoïne et de la
thiohydantoïne*

Soutenue en 17 Novembre 2011 devant le jury composé de :

Dr. Belghobsi M.	Président	MC A	U. de JIJEL
Dr. Khelili S.	Rapporteur	Pr	U. de JIJEL
Dr. Merabet N.	Examineur	MC A	U. de JIJEL
Dr. Boudjerda A.	Examineur	MC A	U. de JIJEL
Dr. Yekhlef M.	Invité	MC B	U. de JIJEL

Louange de Dieu
Le Tout Puissant

*Ce sont rarement les réponses qui apportent la vérité mais
l'enchaînement des questions.*

D. Pennac (la Fée carabine)

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

*L'âme vertueuse de mon père défunt qui me
manque énormément et que dieu lui accorde sa
miséricorde,*

*A ma source de mes confidences, symbole de
tendresse et de fidélité pour l'exemple qu'elle m'a
donné,*

A ma chère mère,

A ma chère sœur unique,

A mes deux frères,

A tous mes amis,

Et à tous ceux qui me sont chers,

Remerciement

Je remercie vivement le Pr. KHELILI Smail de m'avoir offert l'opportunité de travailler sur un sujet scientifique intéressant et très stimulant. Merci pour la confiance qu'il m'a accordée pour mener à bien ce sujet. Je tiens également à lui exprimer toute ma reconnaissance pour sa grande disponibilité, ses conseils et ses compétences.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Belghobsi M., maître de conférences à l'université de Jijel et chef de département de chimie, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury, et je le remercie aussi d'avoir accepté de nous autoriser de travailler au sein des laboratoires pédagogiques.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à monsieur Boudjerda. A et Madame Bouraoui-Mérabet N., maîtres de conférences à l'université de Jijel, d'avoir accepté de juger ce travail.

Mes vifs remerciements sont également adressés à Monsieur Yekhlif. M maître de conférences à l'université de JIJEL pour avoir accepté d'être membre invité dans le jury.

J'adresse mes plus sincères remerciements à M^{elle} Bouider N., maître assistant à l'université de Jijel, pour son aide à réaliser les spectres de RMN et pour sa gentillesse au cours de ma présence dans le laboratoire.

Mes remerciements s'adressent aussi à madame Akika F.Z., maître assistant à l'université de Jijel, pour sa gentillesse et ses conseils.

Je tiens à remercier Mr Kihal N. et Mr Harrouche K., maîtres assistants à l'université de Jijel, de leur présence et pour la création d'une ambiance favorable à la recherche et à la vie scientifique au sein du laboratoire.

Mes remerciements s'adressent également aux ingénieurs de laboratoires pour leur aide et leur disponibilité.

Merci à tous les membres de ma famille pour leur soutien et leur écoute et en particulier ma chère mère.

Je remercie également mes amis : Hanane, Dalila, Radia, Djamila ainsi Bachir pour leur amitié.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble des personnes qui m'ont aidée d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin, pour mener à bien ce travail.

Abréviations utilisées

Les références bibliographiques sont désignées par des chiffres arabes, entre et regroupées en fin de ce mémoire, selon l'ordre d'apparition dans le texte.

Les abréviations et notation utilisées dans ce document sont explicitées ci-dessous :

Ac ₂ O	Anhydride acétique
AcOH	Acide acétique
ArCHO	Benzaldéhyde
AcONa	Acétate de sodim
BH (OAc) ₂	Diacétateborane
BnNH ₂	Benzylamine
Bu ₃ N	Tributhylamine
BrCH ₂ COOH	Acide bromoacétique
CDM	dichlorométhane
CHCl ₃	Trichlorométhane
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CH ₃ COCH ₃	Acétoe
CH ₃ I	Iodométhane
CH ₃ CN	Acétonitrile
COCl ₂	Phosgène
CuCN	Cyanure de cuivre
DBU	1,8-Diazabicyclo [5, 4, 0] undec-7-ène
DIEA	N,N-ethylpropylamine diisocyanatomethyl benzène
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EDCI	carbodiimidazole
DMF	Diméthylformamide
Et ₃ N = TAE	triéthylamine
EtOH	Ethanol
H ₂ O	Eau
H ₂	Hydrogène
HCl	Acide hydrochloride
HNO ₃	Acide nitrique
HOBT	Hydroxybenzotriazole
HOCN	Cyanure d'acide
<i>i</i> -prEtN	N,N-diisopropyléthylamine
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium

KOCN	Cyanate de potassium
KSCN	Thiocyanate de potassium
KOH	Hydroxyde de potassium
LiOH	Hydroxyde de lithium
MeOH	Méthanol
MgSO ₄	Sulfate de magnésium
Na	Sodium
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
NaH	Hydruure de sodium
NaHMDs	Sodium hexaséthylidisylazide
(NH ₄) ₂ CO ₃	Carbonate d'ammonium
NaHCO ₃	Bicarbonate de sodium
NH ₃	Ammoniac
NaN ₃	Sodiumazide
NaOH	La soude
NaOCl	Chlorate de sodium
NMM	N-méthylmorpholine
Pd/C	Palladium/Carbone
PhCH ₂ CH ₂ OH	Hydroxyméthylbenzyle
Pd(dba) ₃	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
Pd(OAc) ₂	Diacétate de palladium
Ph ₃ P	Triphényl phosphine
PhMe	Toluène
PhNCO	Phénylisocyanate
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
TFA	Acide trifluoroacétique
TBTU	2-(1-hydroxybenzotriazol-1-yle)-1,1,3,3- tétraméthylcarbamide
TiCl ₄	Chlorure de titane
ZnCl ₂	Chlorure de zinc
CCM	<u>C</u> hromatographie sur <u>C</u> ouche <u>M</u> ince
IR	<u>I</u> nfra <u>R</u> ouge
RMN	<u>R</u> ésonance <u>M</u> agnétique <u>N</u> ucléaire
¹ H	proton
¹³ C	Carbone 13

T_{amb}°	Température ambiante
s	singulet
d	doublet
t	triplet
q	quadruplet
dd	doublet dédoublé
m	multiplet

Les unités couramment utilisés sont citées ci-dessous :

$^{\circ}\text{C}$	Degré Celsius
Hz	Hertz
MHz	Méga Hertz
h	heure
ml	Millilitre
mg	Milligramme

SOMMAIRE

Abréviation utilisées.....	6
Introduction générales.....	14

Partie A : Etudes bibliographique

Chapitre I « Synthèse et réactivité d'hydantoines, avec aspect biologique »

Introduction.....	17
Les hydantoines.....	17
Hydantoine simple ou non substitué.....	17
Hydantoine d'Urech.....	18
Aspect biologique.....	18
Benzylidène hydantoines.....	18
Synthèse.....	18
Aspect biologique.....	20
Action du chlorure d'arylsulfonyle substitué sur le phénylméthylène (hydantoine substitué).....	21
Aspect biologique.....	21
N-benzylhydantoines.....	21
Synthèse.....	21
Aspect biologique.....	22
Synthèse des dérivés d'hydantoines fonctionnalisés.....	22
A partir d'une amine, d'un arylsulfonyle, et d'un propiolate d'alkyle ou de dialkyl acétylène dicarboxylate en présence de triphénylphosphine.....	22
Aspect biologique.....	23
A partir de l'isocyanate de phényle.....	23
A partir du méthylèneaziridine.....	24
Synthèse du 5-méthyl-5-(1-naphtyl) hydantoine.....	25
Aspect biologique.....	26
Action de l'hydrazine sur le 5,5-diméthylhydantoine.....	26
Aspect biologique.....	27
A partir du chloracétone.....	27
Addition d'acide 5-methoxy-2-nitrobenzoïque sur le composé 3.....	28
Aspect biologique.....	28
Synthèse de la 5,5-éthylène di [5-méthyl-3-(3-triétoxysilylpropyl)]hydantoine.....	28

Aspect biologique.....	29
Synthèse des dérivés de 3-(2-thiohydroxyéthyl)hydantoine.....	29
Synthèse d'hydantoine N, N' - substitué.....	30
À partir d'un sel d'ester α - aminé.....	30
Aspect biologique.....	31
A partir de 3-methoxy-4-(2-pyrolidinylthoxy) aniline.....	31
Synthèse d'analogue du composé 3b à partir de l'isocyanato-acétate d'éthyle.....	32
A partir d'ethylbromoacétate.....	33
Aspect biologique.....	34
Synthèses des hydantoines bicycliques.....	34
Par action de la (S) proline sur l'isocyanate (ou isothiocyanate) de phényle substitué	34
Aspect biologique.....	34
Par action d'aniline substituée.....	35
Aspect biologique.....	35
Synthèse des spirohydantoines.....	35
Synthèse du spiroisoxazolinohydantoine.....	35
Synthèse d'azaspirohydantoines.....	36
Aspect biologique.....	36
Synthèse de N-3 substitué 5,5-cyclopropanespirohydantoine.....	37
Aspect biologique.....	37
Synthèse réversible d'hydantoine.....	37
Aspect biologique.....	38

Chapitre II « Synthèse et réactivité des thiohydantoines, avec aspect biologique »

Introduction.....	40
Synthèse de la thiohydantoine simple.....	40
N ³ -phényl-2-thiohydantoin et leurs dérivés S- méthylé.....	40
Aspect biologique.....	41
Réaction de S- alkylation et de N- acétylation des thiohydantoines.....	42
Réaction multi composants d'obtention d'arylméthylène-2-thiohydantoine.....	42
Synthèse de 3-(3-alkyl-2,6-diarylpiperin-4-ylidene)-2-thiohydantoine.....	42
Synthèse de la thiohydantoine à partir d'iodo phénytoine N- monoalkylé.....	43
Aspect biologique.....	44

Action des acides de Lewis sur le thiohydantoïne.....	44
---	----

Partie B : Travaux réalisés

Chapitre I « Synthèse des dérivés d'hydantoïnes et de thiohydntoïnes »

Chemin rétro synthétique et méthodes de synthèse des molécules cibles.....	48
Chemin rétro synthétique et voie synthétique relatifs aux composés de type A.....	48
Chemin rétro synthétique et voie synthétique relatifs aux composés de type B.....	49
Chemin rétro synthétique et voie synthétique relatifs aux composés de type C.....	50
Chemin rétro synthétique relatif aux composés de type D.....	51
Etude spectrale des composés finaux (familles A, B, C, et D).....	53
Spectres IR.....	53
Spectres de résonance magnétique nucléaire du proton.....	54

Chapitre II « Résultats et discussion »

Partie expérimentale.....	59
Matériels et méthodes.....	59
Produits et solvants utilisés.....	59
Méthodes d'analyse et matériels utilisés.....	59
Spectrométrie infrarouge (IR).....	59
Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN).....	59
Chromatographie liquide sur couche mince.....	59
Mesure des points de fusion.....	60
Désignation des composés finals et intermédiaires.....	60
Analyse élémentaire.....	60
Modes opératoires.....	60
Chlorhydrate d'aminocétate d'éthyl(2).....	60
Ethyl 2-thioureidoacetate (3).....	61
(Z)-5-benzylidene-2-thioxoimidazolidin-4-one (B)2-Thioxoimidazolidin-4-one (A).....	61
2-hydroxy-1,2-diphenylethanone (5).....	63
Diphényléthanedione (6).....	63
5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione (C).....	64
4-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl) benzonitrile (D1).....	64
2-Thioxo-3-m-tolylimidazolidin-4-one (D2).....	65

3-Isobutyl-2-thioxoimidazolidin-4-one (D3).....	66
4-(4-Benzyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)benzotrile (D4).....	67
5-Benzyl-2-thioxo-3-m-tolyimidazolidin-4-one (D5).....	68
5-Benzyl-3-isobutyl-2-thioxoimidazolidin-4-one (D6).....	68
Conclusion et perspective.....	71
Annexe	
Bibliographie	

Introduction Générale

Introduction Générale

Les composés hétérocycliques constituent une partie très importante, quantitativement et qualitativement, parmi des molécules utilisées dans l'industrie, chimiques et pharmaceutiques, et font l'objet de recherches très actives dans le monde scientifique. Leur rôle dans les processus biologiques est de première importance (vitamines, hormones, antibiotiques, colorants...) et ils sont aussi les structures de base de nombreux alcaloïdes, à l'origine d'une grande variété de médicaments.

Ce mémoire a pour but la synthèse et l'étude des hétérocycles l'hydantoïnes et thiohydantoïnes qui jouent un rôle intéressant comme squelette de base pour la synthèse de beaucoup d'autres produits pharmacologiquement et biologiquement actifs. On les trouve comme insecticides, herbicides, antifongiques, antibactériens, antiviraux, et anticancéreux.

Le présent travail rentre dans le cadre de la recherche de notre laboratoire de pharmacologie et de phytochimie (LPP), pour obtenir des molécules d'intérêt biologique.

L'objectif que nous nous avons fixé était d'accéder par des méthodes de synthèse simples, efficaces et peu coûteuses à des composés hétérocycliques de structure hydantoïne et thiohydantoïne.

Partie A

Etudes

bibliographiques

Chapitre I

Synthèse et réactivité d'hydantoines,
avec aspect biologique

I.1. Introduction

L'imidazolodine-2,4-dione, appelé vulgairement hydantoine, est un hétérocycle à cinq chaînons contenant le groupe chimique urée cyclique. Il a été découvert et isolé pour la première fois en 1861 par **Aldof Von Baeyer** dans le cadre d'étude sur l'acide urique. Cette substance possède de nombreux effets pharmacologiques, se trouve dans plusieurs médicaments importants et elle est également sert d'intermédiaire utile pour la préparation d'acides aminés non naturels.

La méthode la plus répandue pour la synthèse de l'hydantoine est la méthode de Bucherer-Bergs [1]. Il s'agit d'une réaction de quatre composants (RMC) impliquant la condensation d'une cétone ou aldéhyde avec du cyanure de potassium, du dioxyde de carbone et le carbonate d'ammonium, dans d'alcool aqueux 60%.

I.2. Les hydantoines

I.2.1. Hydantoine simple ou non substitué

Le 2,4-dioxoimidazolidine ou l'hydantoine est préparée par un traitement des dérivés d'acide α - ureido (acide hydantoïque), lui-même préparé à partir des dérivés α - amino- acides et le cyanate de potassium (réarrangement de Wohler).

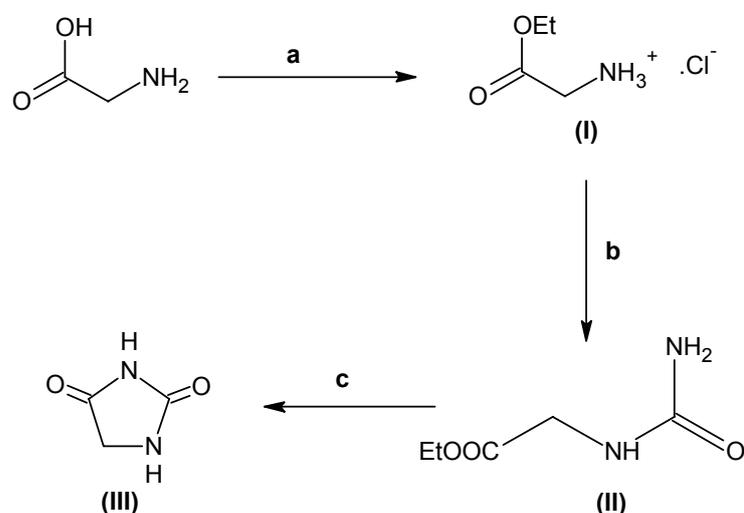


Schéma 1 : Réaction de formation de l'hydantoine à partir de la glycine : **(a)** EtOH, HCl, 75°C ; **(b)** KOCN, H₂O, T°_{amb} ; **(c)** HCl, H₂O, T°_{amb}.

L'estérification de la glycine (estérification de Fisher-Speir) donne le chlorhydrate de l'éthylaminoacétate (I), qui sera transformé par le cyanate de potassium en éthyl ureidoacétate (II). Le traitement de ce dernier par l'acide hydrochlorique provoque sa cyclisation en 2,4-dioxoimidazolidine (hydantoine) (III). (Schéma 1) [2]

I.2.2. Hydantoine d'Urech

L'hydantoine d'Urech est connu sous le nom de 3-méthylhydantoine. La réaction commence par une déprotonation de la fonction carboxylique par l'ion cyanate. La fonction amine de l'acide aminé attaque ensuite le carbone hybridé sp de l'acide thiocyanique formé, suivi par la cyclisation de l'intermédiaire ureido résultant, menant à l'hydantoine finale (Schéma 2).

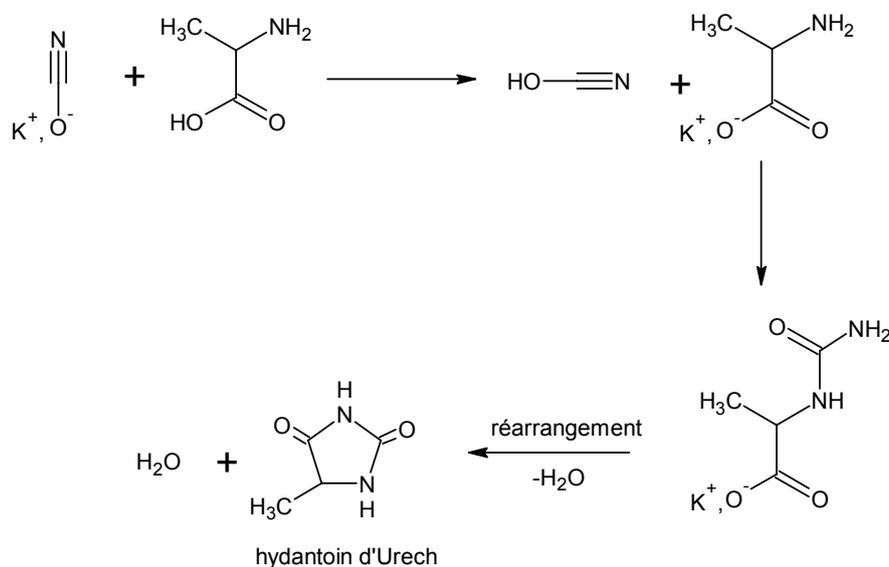


Schéma 2: chemin général de la synthèse de la 5-méthylhydantoine.

I.2.3. Aspect biologique

Cet hétérocycle et ces dérivés ont trouvé une application comme médicaments et de produits intermédiaires pour leurs synthèses, tels que les médicaments antibactériens, régulateurs de croissance, antiarythmiques, anticonvulsifs et anti tumoraux.

Le dantorlène par exemple, est utilisé dans l'hyperthermie maligne : c'est un syndrome malin des neuroleptiques. Ces analogues halogénés sont utilisés comme agents de chloration, de bromation ou produits biocides

Il sert aussi à synthétiser les anticonvulsivants suivants : phénytoïne, ethotoïne, méphénytoïne et fosphénytoïne.

Une forte proportion de la cytosine et la thymine, base nucléiques de l'ADN, est oxydée en hydantoine après la mort d'un organisme. [3]

I.3. Benzylidène hydantoines

I.3.1. Synthèse

Les benzylidène hydantoines ont été récemment signalés comme une nouvelle classe d'inhibiteurs de l'EGFR (Epidermal growth factor receptor). En particulier, les 5-benzylidène hydantoines qui ont été évaluées pour l'activité antiproliférative sur le poumon humain de la

ligné cellulaire A549. Divers substituants en position N1 et C5 ont été examinés [4]. La petite bibliothèque de dérivés de la 5-benzylidènehydantoïne **4** ont été synthétisés selon la voie de synthèse décrite dans le schéma 3. Cette procédure en quatre étapes s'est avérée efficace pour la synthèse de l'hydantoïne et de ses dérivés avec différents substituant sur N1 et C5.

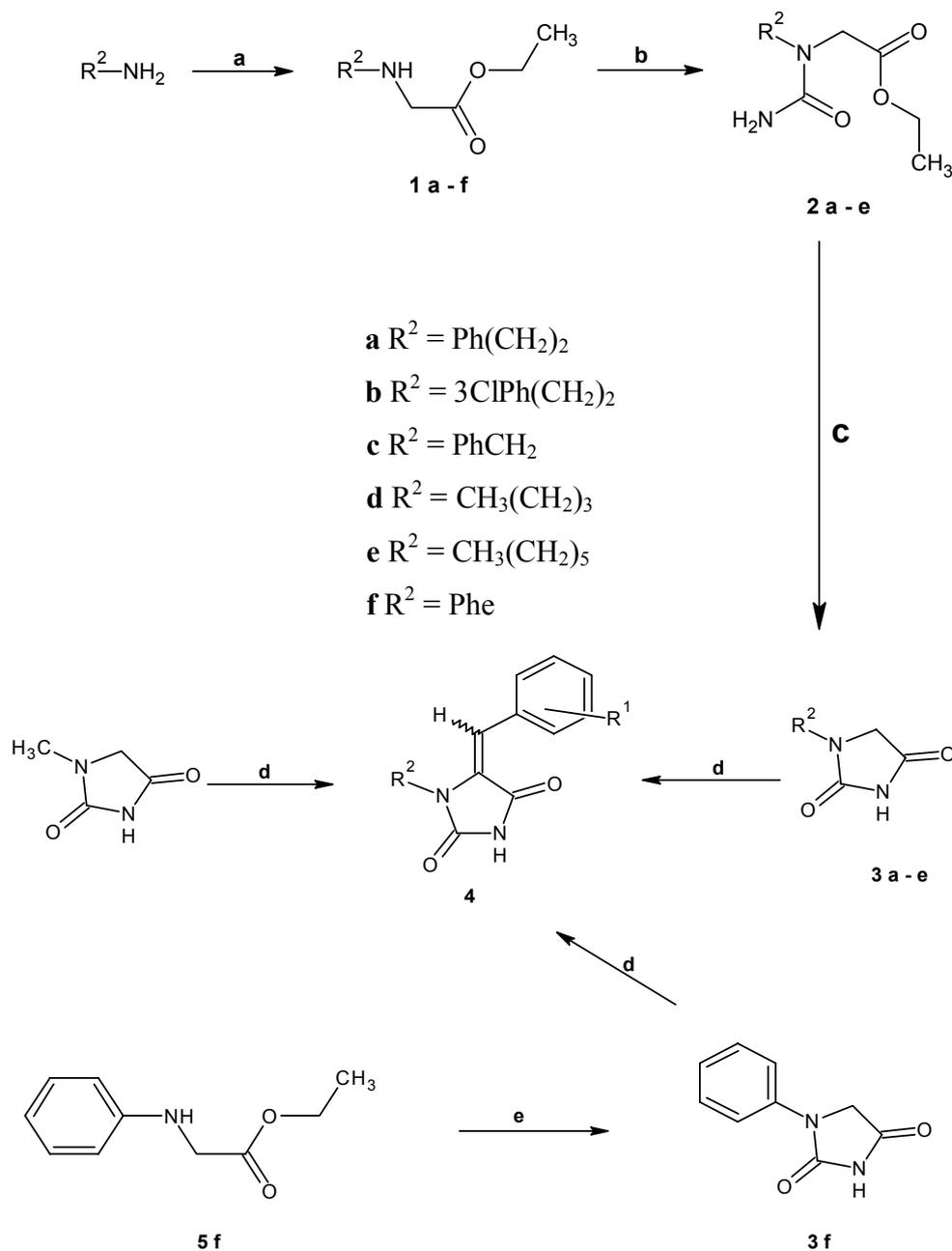


Schéma 3 : Réactions et conditions : **(a)** $R^2\text{NH}_2$ (2eq), BrCH_2COOH (1eq), CHCl_3 anhydre, T°_{amb} , 2h, 94-97%; **(b)** HCl (1.5eq), KNCO (1.5eq), H_2O , T°_{amb} , 20h, 84-89% ; **(c)** HCl 25%, reflux, 4h, 99% ; **(d)** benzaldéhyde substitué (1eq), pipéridine sèche, 130°C , μW , 5min, 40-80% ; **(e)** i. 0.1% CH_3COOH , 60°C , 30min, KOCN (1eq), eau, reflux, 1.5h ; ii. HCl conc, 90°C , 16h, 40 %.

L'ester éthylique de la glycine N-substitué **1** réagit avec le cyanate de potassium, en présence de l'acide hydrochlorique, fournit un composé α -ureido **2** qui subit une cyclisation dans l'acide chlorhydrique 25 %, donnant l'hydantoine **3**. La condensation de Knoevenagel entre l'hydantoine 1- substitué et le benzaldéhyde substitué sous irradiation micro-ondes à 130°C pendant 5 minutes, donne les produits **4** sous forme de mélange isomère **E / Z**, à des proportions de 4/1 jusqu'à 1/1. Après purification des isomères par la chromatographie sur gel de silice la géométrie de la double liaison a été déterminée par analyse spectral RMN ^1H . Enfin l'alkylation des hydantoines **6** et **7** avec l'iodure de méthyle a donnée des composés **8-9** selon schéma 4. [4]

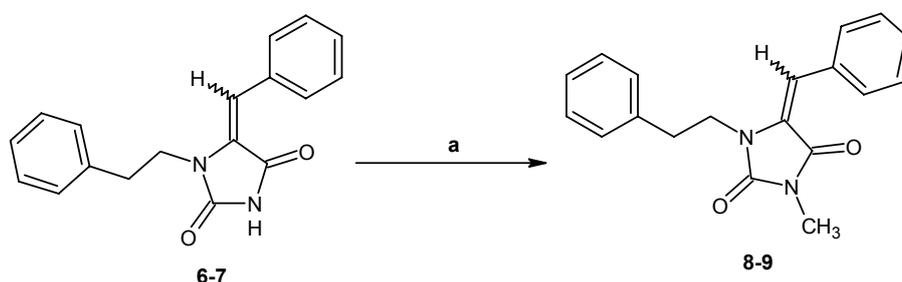


Schéma 4 : Réaction d'alkylation et conditions : **(a)** DMF, K_2CO_3 (1eq), CH_3I , T°_{amb} , 2h, 64-78%.

I.3.2. Aspect biologique

Le 5-benzylidène hydantoïne empêche la kinase EGFR (Epidermal growth factor receptor) qui présentait une action antiproliférative sur les cellules de carcinome épidermoïde A431 de l'homme. La double liaison conjuguée à la position C5 semble à la fois essentielle à l'inhibition de l'EGFR et l'inhibition de la croissance des cellules cancéreuses. La caractérisation pharmacologique des composés les plus actifs de la série des 5-benzylidène hydantoïnes, le (E)-5-(*p*-hydroxybenzylidène)-1-phénéthyl hydantoïne ou UPR1024,1 (Figure 5) a montré que ce dérivé également induit des lésions de l'ADN, avec un contrôle de p53 et la phase S du cycle cellulaire dans l'arrêt de la lignée cellulaire A549. [4]

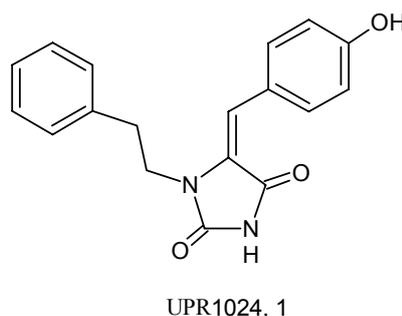


Figure 5 : IUPR1024, 1, un inhibiteur de la kinase EGFR.

I.3.3. Action du chlorure d'arylsulfonyl substitué sur le phénylméthylène (hydantoine substitué)

Les 5-benzylidènehydantoines sont arylsulfonylés sur l'azote 1 du cycle imidazolidine-2,4-dione, dans l'acétone aqueux en présence de carbonate de potassium (Schéma 6).

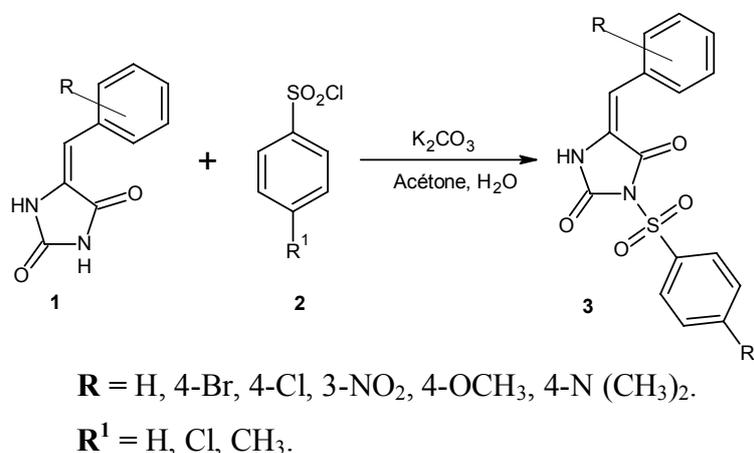


Schéma 6: Synthèse du 5-benzylidène (substitué) -3-(4-phénylsulfonyl (substitué) hydantoine).

I.3.4. Aspect biologique

Parmi les efforts consacrés à la découverte de nouveaux agents anticancéreux, ont conduit à la découverte et au développement de la benzylidènehydantoine (composé **3**, schéma 6) qui possède une capacité d'inhibition significative de la lignée cellulaire cancéreuse des ovaires (IGROV1). [5]

I.4. N-benzylhydantoines

I.4.1. Synthèse

Le (R)- benzyl-1-phenythyldantoine **14** a été synthétisé à partir de la D-phénylalanine comme indiqué dans le schéma 7.

La synthèse débute par l'estérification de la phénylalanine par le méthanol catalysée par le HCl, qui donne le composé **10**. Les 2,4-dinitrobenzensulfonamide **11** sont facilement préparés à partir du chlorure de 2,4-dinitrobenzensulfonyl et de l'ester **10**, en présence de pyridine. Sous les conditions d'une alkylation de Mitsunobu (alcool phényléthylique, DEAD et triphénylphosphine) le composé **11** fournit le composé **12**, suivie d'une déprotection par traitement avec l'acide thioglycolique, donnant le composé **13**. Ce dernier se condense avec le cyanate de potassium dans l'acide acétique donnant l'hydantoine **14** avec un très bon rendement. [4]

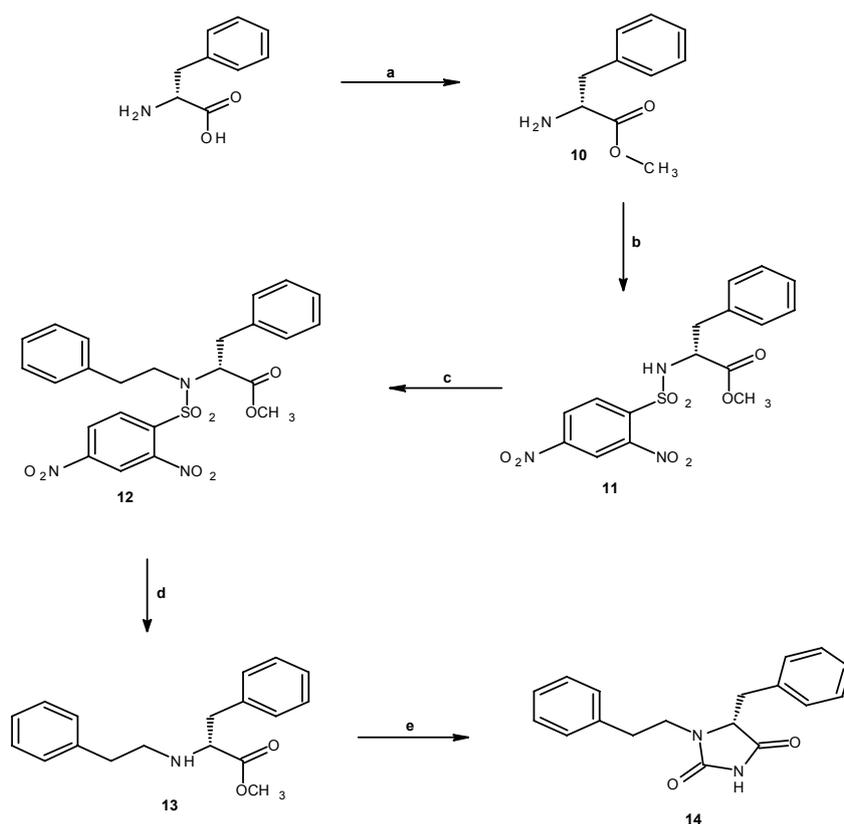


Schéma 7 : Réarrangements et conditions : **(a)** CH₃OH, HCl_{gaz}, reflux, 10min, 88% ; **(b)** chlorure- 2,4-dinitrobenzensulfonyl (1eq), pyridine (3eq), CH₂Cl₂, T°_{amb}, 16h, 78% ; **(c)** PhCH₂CH₂OH (2eq), DEAD(2eq), PPh₃ (2eq), benzène, T°_{amb}, 20min, 94% ; **(d)** HSCH₂COOH (1.3eq), Et₃N (2eq), CH₂Cl₂, T°_{amb}, 1h, 97% ; **(e)** KOCN (2eq), CH₃CO₂H, T°_{amb}, 4h, 75%.

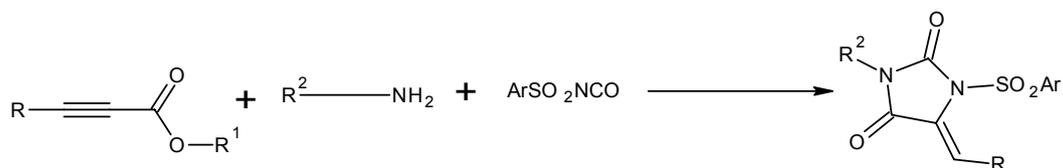
I.4.2. Aspect biologique

L'hydantoïne **14** a été évalué dans l'inhibition de l'activité de l'EGFR tyrosine kinase, et sa capacité à empêcher la phosphorylation du polyGAT de substrat de peptide par l'EGFR. Par contre le composé **14** n'a montré aucun effet sur les analyses enzymatiques et cellulaires à la concentration jusqu'à 50 μM. [6]

I.5. Synthèse des dérivés d'hydantoïnes fonctionnalisés

5.1. A partir d'une amine, d'un arylsulfonyl, et d'un propiolate d'alkyle ou de dialkyl acétylène dicarboxylate en présence de triphénylphosphine

Un moyen efficace de préparer des dérivés fonctionnalisés hydantoïne avec de très bons rendements est décrit, selon une réaction multicomposants impliquant amine primaire, un isocyanate d'arylsulfonyl, et un acétylènedicarboxylate de dialkyles en présence de triphénylphosphine dans le dichlorométhane (Schéma 8).



$R = -CO_2Me$, $R^2 = PhCH_2-$, $Ar = Ph$.

$R = H$, $R^2 = 2\text{-Ethylhexyl}$, $Ar = p\text{-}CH_3C_6H_4-$.

Schéma 8 : Réaction et conditions : triphénylphosphine, dichlorométhane, T°_{amb} , rendement = 80% à 90%.

I.5.2 Aspect biologique

Les dérivés d'arylméthylène hydantoine qui ont un pont méthylène à la position 5 présentent de nombreuses activités biologiques anti tumorales, anti arythmiques, herbicides, mais ils sont de faibles anticonvulsivants. [7]

I.5.3. A partir de l'isocyanate de phényle

Le traitement de l'ester méthylique N- benzylé **1** (Schéma 9) avec l'isocyanate de phényle donne l'urée **2**, suivie par une cyclisation dans des conditions basiques (Et_3N/CH_2Cl_2) offrant l'hydantoine **4**.

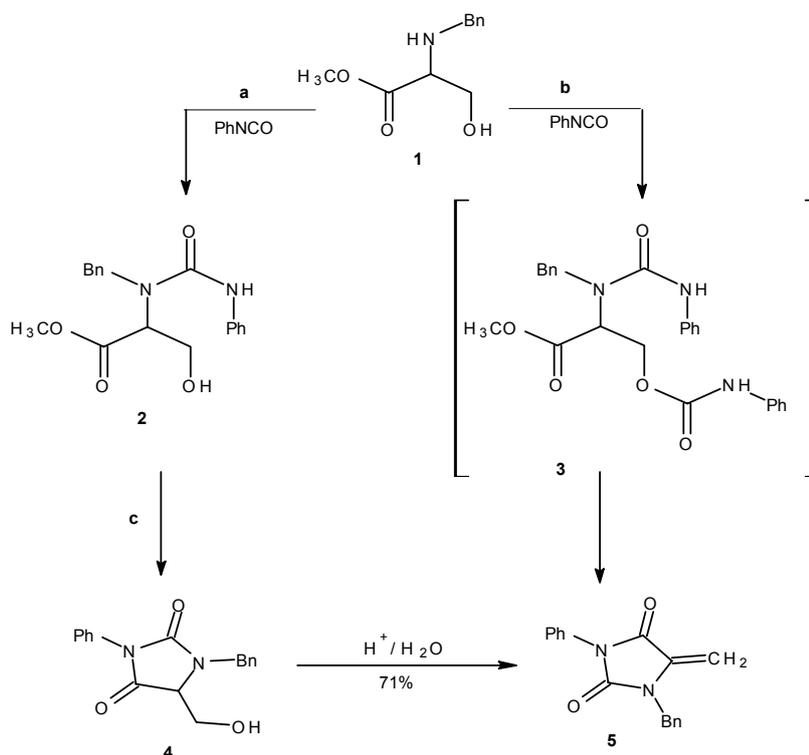


Schéma 9 : Réarrangements et conditions : (a) CH_2Cl_2 , 96% ; (b) Et_3N , CH_2Cl_2 , reflux ; (c) Et_3N , CH_2Cl_2 .

En revanche, le traitement de **1** avec l'isocyanate de phényle et la triéthylamine à température ambiante, pendant 2h, suivie par un chauffage du mélange réactionnel pendant 4h donne le N1- benzyl- N3-phényl-5- méthylènehydantoine (hydantoine **5**) [8].

I.5.4. A partir du méthylèneaziridine

Le 2-méthylèneaziridine peut être transformé en hydantoine 5,5-disubstituée selon le schéma 10 suivant :

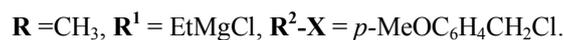
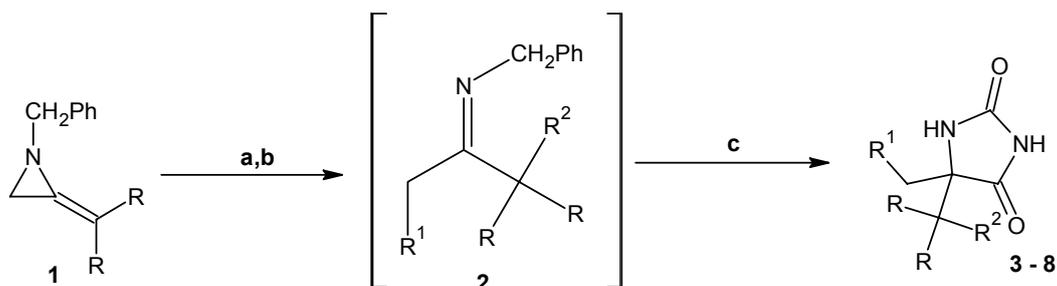


Schéma 10 : Réarrangements et conditions : **(a)** R^1MgX , THF, CuI (10mol%), T°_{amb} , 3h. **(b)** R^2X , $40^\circ C$, 18 h. **(c)** KCN, $(NH_4)_2CO_3$, EtOH, H_2O , $75^\circ C$, 24h, tube sceller; 48%- 71%.

C'est une réaction qui implique l'ouverture du cycle méthylèneaziridine au niveau du carbone C-3, par un réactif de grignard en présence de CuI comme catalyseur. La métalloénamine résultante réagit avec un halogénure d'alkyle donnant l'intermédiaire **2**. La réaction est suivie selon Bucher –Burgs pour donner une hydantoine, le 5, 5-dialkyle substitué [9].

Le mécanisme des différentes étapes est présenté dans le schéma 11 ci-dessous.

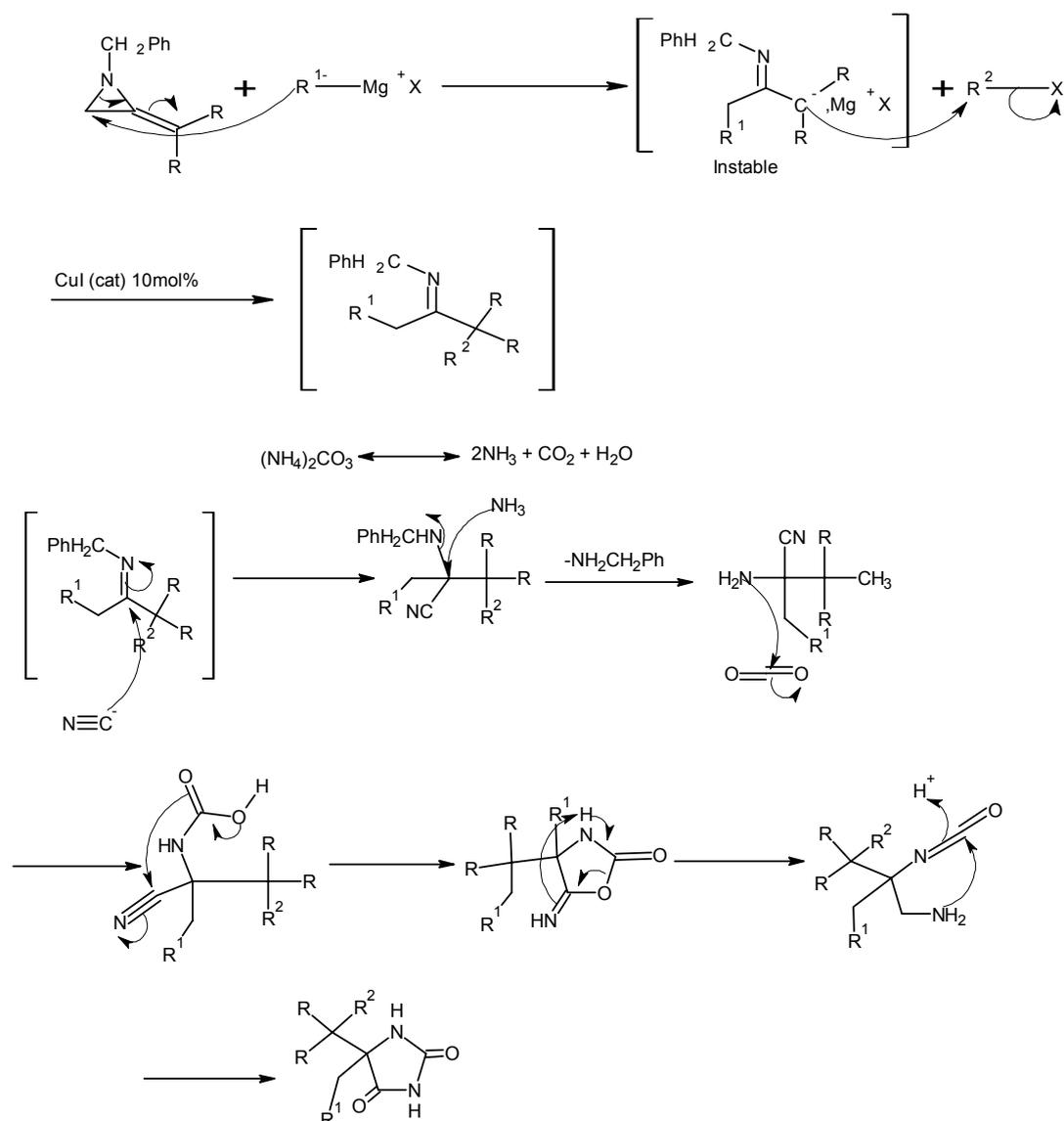


Schéma 11 : mécanisme des différentes étapes de formation des hydantoines à partir de la méthylèneaziridine.

I.5.5. Synthèse du 5-méthyl-5-(1-naphtyl) hydantoine

Ce dérivé d'hydantoine a été synthétisé en une seule étape avec de très bon rendement 90%, par la méthode de Bucherer- Bergs (Schéma 12).

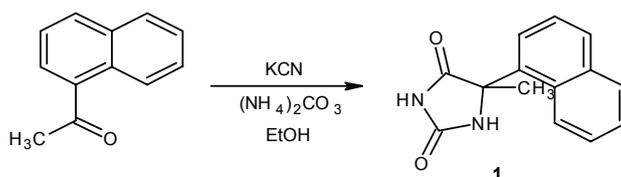


Schéma 12 : Parcours général de la synthèse du 5-méthyl-5-(1-naphtyl) hydantoine selon la méthode de Bucherer- Bergs.

La 5-méthyl-5-(1-naphtyle)-2,4-imidazolidinedione (hydantoïne **1**, schéma 12) a été obtenue sous forme de mélange, lequel a été utilisé dans le domaine médical sans résolution [9].

L'introduction de substituants en position N-3 a été réalisée avec l'alcool correspondant sous les conditions de Mitsunobu. Une alkylation normale à la position N-1 du composé **2** mène à la formation du composé désiré **3**. Toutefois, l'étude a montré que le cycle naphthalène pouvait adopter des orientations spatiales privilégiées par rapport au cycle de l'hydantoïne [10].

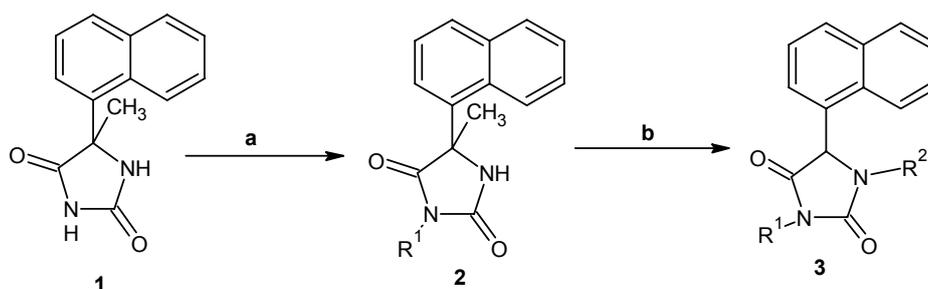


Schéma 13 : conditions de la réaction : **(a)** R^1 -OH, DEAD, PPh_3 (alkylation de Mitsunobu);
(b) NaH, R^2 -Br.

I.5.6. Aspect biologique

Les 1, 3, 5,5-tétrasubstitués-2,4-imidazolidinedione (hydantoïnes), tels que les 5-méthyl-5-(1-naphtyl) hydantoïnes sont des activateurs de la farnésylation catalysée par la farnésyl transférase (Ftase), qui est une série de modifications post-traductionnelles de la protéine Ras qui joue un rôle important dans la croissance cellulaires. L'oncogène Ras a été trouvé dans 40% des cancers (90% des cancers du pancréas et 50% des cancers de côlon). En d'autres termes les 1, 3, 5,5-tétrasubstitués-2,4-imidazolidinediones sont considérés comme des agents anticancéreux potentiels [10].

I.5.7. Action de l'hydrazine sur le 5,5-diméthylhydantoïne

Certains dérivés de 5,5-diméthylhydantoïne ont été obtenus avec de bon rendement par la méthode du TBTU/ DIEA. Pour préparer de nouveaux dérivés de l'hydantoïne (**4a**, **4b** ; **5a**, **5b**, schéma 14), nous avons fait réagir l'hydantoin 5,5-diméthylée **1** avec l'hydrazine donnant N-amino-5,5-diméthylehydantoïne **2**. Ce dernier réagit avec un acide aminé protégé pour donner le composé **4**. Le composé **5a** a été synthétisé par la déprotection de **4a** par l'acide trifluoroacétique (TFA) pendant 4 heures à la température ambiante pour obtenir **5a**. Le **4b** a été déprotégé par l'hydrogénation catalytique en présence du Pd/C pendant 5 heures pour obtenir **5b** (Schéma 14).

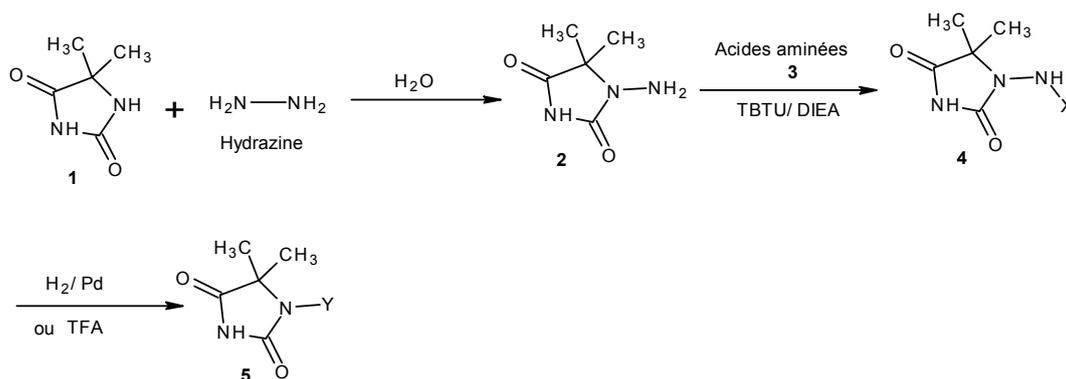


Schéma 14 : Parcours générale de la synthèse du N-amino
- 5,5-diméthylehydantoïne.

Les acides aminés 3 utilisés sont protégés : **3(a)** Boc- Gly-OH, **3(b)** Boc- L-Leu-OH.
X = 4(a) –Gly-Boc, **4(b)** –Leu-Boc; **Y = 5(a)** –Gly, **5(b)** – Leu.

I.5.8. Aspect biologique

De nombreuses recherches sont en cours sur les 5,5-diméthylhydantoines biologiquement actif, pour déterminer l'influence du groupe amino des résidus d'acides dans le cycle hydantoïque sur leurs activités biologiques [11].

I.5.9. A partir du chloracétone

Le chloroacétone **1** est transformé en benzylamino-acétone **2** par réaction avec la benzylmine en présence de triéthylmine. Le cétone **2** est condensé en hydantoïne avec le cyanate de potassium et le carbonate d'ammonium. A la fin, le groupe amino de l'hydantoïne est libéré par hydrogénation catalytique en présence d'hydroxyde de palladium supporté sur charbon actif, donnant l'hydantoïne finale **3** (Schéma 15).

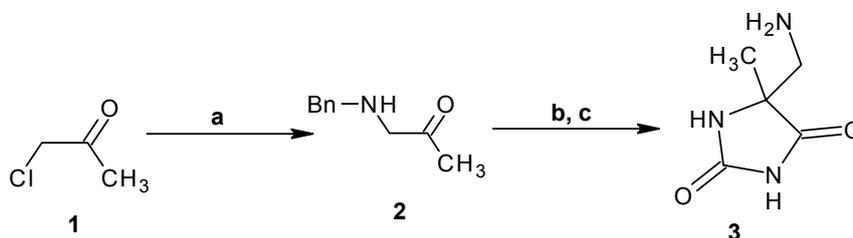


Schéma 15 : Réactions et conditions : **(a)** BnNH₂, Et₃N, THF, T°_{amb}, 3jours, 89% ; **(b)** KCN, (NH₄)₂ CO₃, EtOH/ H₂O(1 :1), 70°C, 8h, 86% ; **(c)** : H₂, 50 psi, Pd(OH)₂/ C, EtOH/ MeOH (5 :1), T°_{amb}, 48h, 95%.

I.5.10. Addition d'acide 5-methoxy-2-nitrobenzoïque sur le composé 3

Le composé **3** obtenu selon le schéma 15, a été couplé avec l'acide 5-méthoxy-2-nitrobenzoïque, en présence d'EDCI, de HOBT et de NMM, dans le DMF, pour donner l'amide **4**. Ce dernier a été converti en **5** en présence de zinc et soude dans le méthanol (Schéma 16).

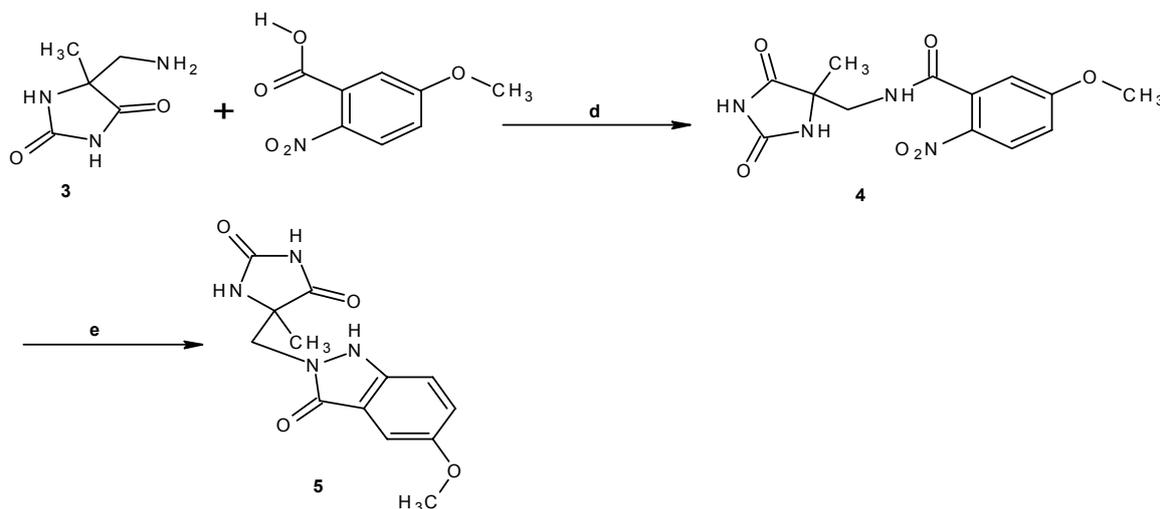


Schéma 16: Réactions et conditions : **(d)** EDCI, HOBT, NMM, DMF, T°_{amb}, 16h, 85% ; **(e)** Zn, NaOH, MeOH/ H₂O (1 : 1), 75°C, 20%, 14-69%.

I.5.11. Aspect biologique

Le composé **5** est ces analogues (Schéma 16) ont suscité un intérêt significatif dans le développement des inhibiteurs de l'enzyme TACE pour moduler le niveau de TNF- α , qui a longtemps été considéré comme ayant le potentiel pour traiter l'inflammation liés aux maladies tels que : l'inflammation de l'intestin, le psoriasis et le rhumatisme arthrite [12].

I.5.12. Synthèse de la 5,5-éthylène di [5-méthyl-3-(3-triétoxysilylpropyl)] hydantoine

Le premier chemin de cette synthèse suit la procédure de Bucherer- Burges, en utilisant un composé 1,4 dicarbonylé donnant le composé **1**. L'addition de deux équivalents de chloropropyltriéthoxysilane à ce dernier donne le composé **2** (le schéma 17).

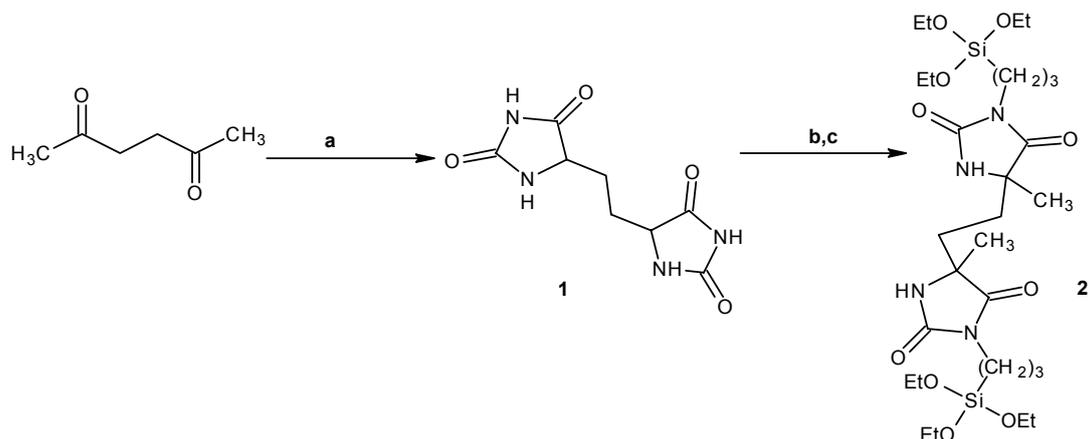


Schéma 17 : Réarrangements et conditions : **(a)** KCN (4eq), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (8eq), EtOH/ H_2O (1 :1) 85°C , 72h ; **(b)** NaOH (2eq), EtOH ; **(c)** DMF, 115°C , 16h, Chloropropyltriéthoxysilane (2eq).

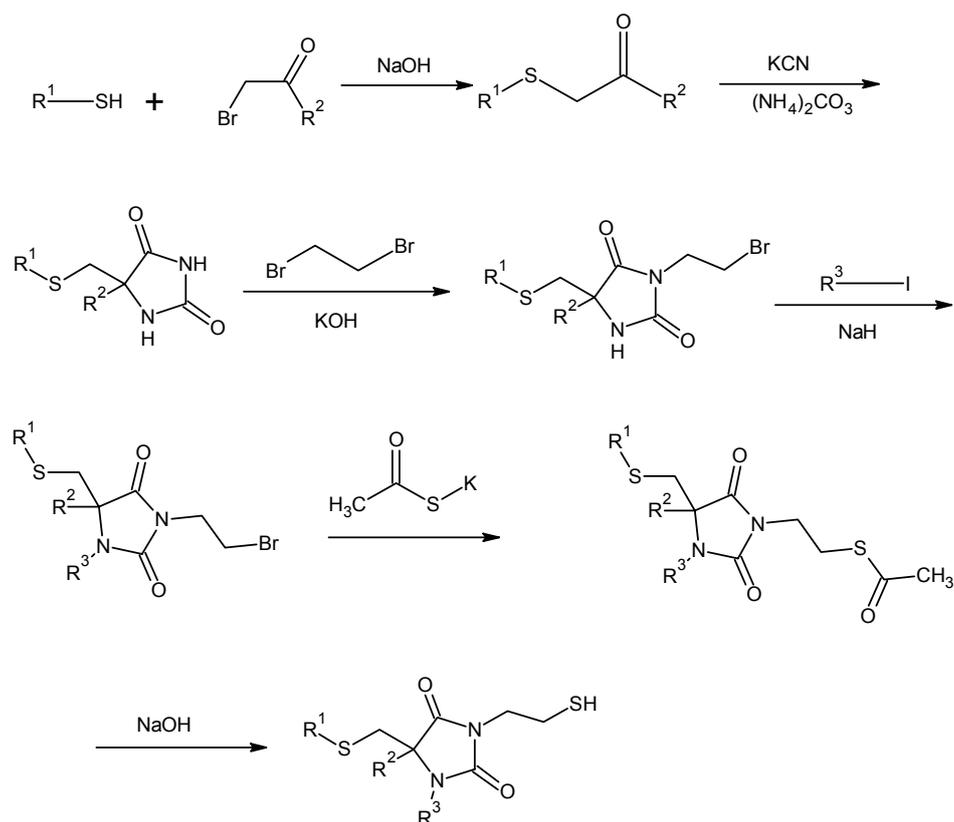
I.5.13. Aspect biologique

Récemment, il a été une préoccupation croissante sur la façon de réduire ou d'éliminer complètement les infections, en particulier celles causées par les bactéries telles que staphylococcus aureus résistantes à la méthiciline (SARM) et résistante à la vancomycine entérocoque (ERV). Ces bactéries résistantes ont été couramment détectées dans les hôpitaux (combinaisons chirurgicales, les sarraus du laboratoire...etc), et sont la source de beaucoup d'infections contractées par les patients et même par le personnel médicale. Les composés N-halamines pouvaient offrir une protection contre ces souches résistantes grâce à leurs excellentes effets biocides contre un large éventail de micro-organismes (les bactéries, les champignons...).

Le précurseur 5,5'-éthylène di [5- méthyl-3-(3-triéthoxysilylpropyl)] hydantoïne a été conçu fournissant un biocide efficace qui serait susceptible d'avoir deux ou plusieurs liaisons siloxyle. Cela pourrait permettre à un textile enduit avec ce composé de résister à de nombreux cycles de blanchiment [13].

I.5.14. Synthèse des dérivés de 3-(2-thiohydroxyéthyl) hydantoïne

Les hydantoïnes substituées en position 3 par un groupe 2-thiohydroxyéthyl et en position 5 par des groupes alkylthiométhyle ou phénylthiométhyle ont été conçus en tant qu'anti-inflammatoires et analgésiques, dont la synthèse est présentée par le Schéma 18 [14].



R^1 = secbuthyle, R^2 = Phenyl.

R^1 = phenyl, R^2 = méthyle.

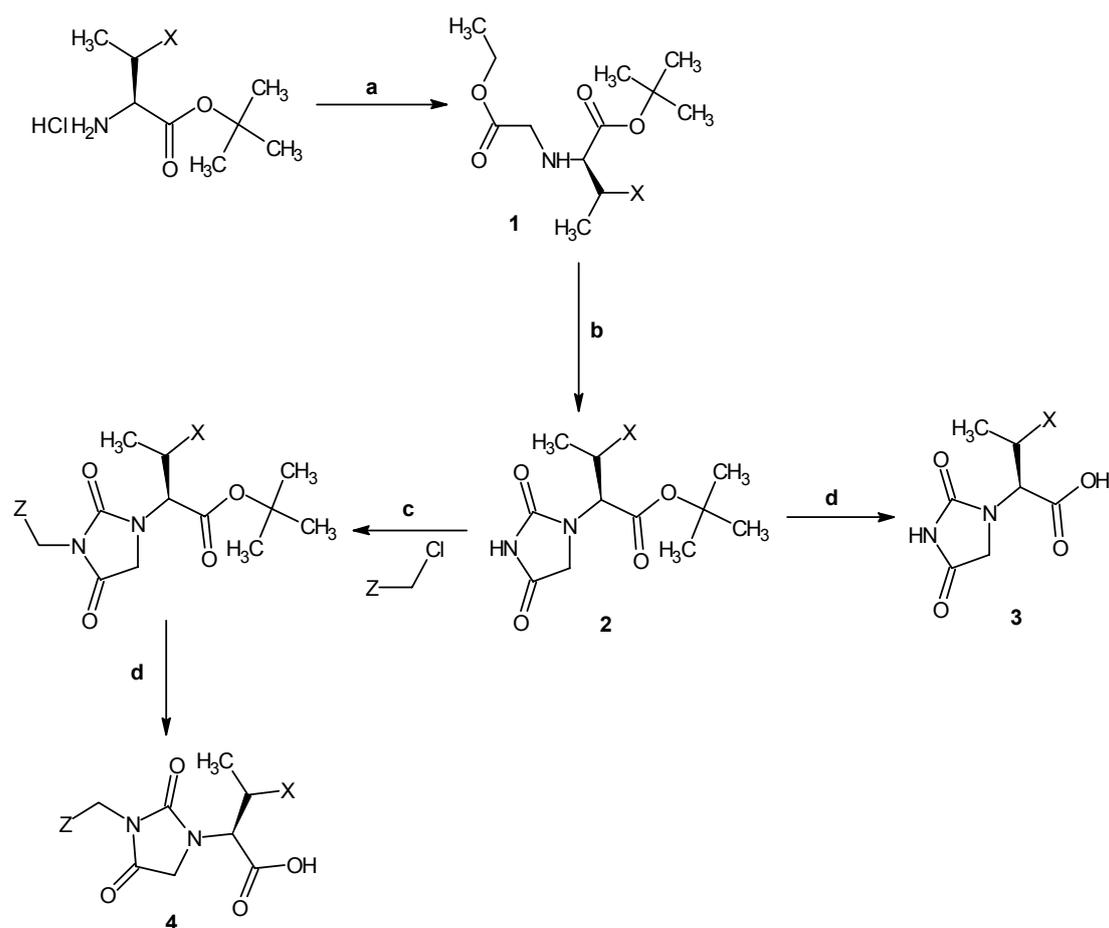
R^3 = H, méthyle, ethyle.

Schéma 18 : Chemin de synthèse de la 3-éthanthiol hydantoine.

I.6. Synthèse d'hydantoine N, N'- substitué

I.6.1. À partir d'un sel d'ester α - aminé

La réaction de l'acide aminé protégé de départ avec ethylbromoacétate donne le composé **1**. Ce dernier réagit avec le chlorosulfonylisocyanate, donnant une urée qui se cyclise dans des conditions de base pour donner l'ester **2**. Ce dernier est alkylé en position 3 par un chloroalkane en présence du NaHMDs, puis déprotégé donnant le composé final **4** (Schéma 19) [15].



$X = \text{CH}_3$, (S) CH_2CH_3 ; $Z = \text{phényl}$, quinoline.

Schéma 19 : Réactions et conditions : **(a)** ethylbromoacétate, Et_3N , DMF ; **(b)** i-chlorosulfonylisocyanate, CH_2Cl_2 , 0°C , ii- H_2O , iii- Et_3N , MeOH ; **(c)** NaHMDS, DMF, 70°C , **(d)** CH_2Cl_2 / THF.

I.6.2. Aspect biologique

Ce type d'hydantoine (composé **4**, Schéma 19) est un inhibiteur de la protéase, il possède une activité contre le lopinavir mutant résistant au VHI (Virus de l'immunodéficience humaine) [15].

I.6.3. A partir de 3-methoxy-4-(2-pyrolidinylthoxy) aniline

La méthoxyaniline substitué **1** réagit sur le glyoxalate d'éthyle puis hydrogénée catalytiquement donnant le N-carbamate **2**. Ce dernier est condensé avec un isocyanate aromatique pour donner l'hydantoine **3** (Schéma 20).

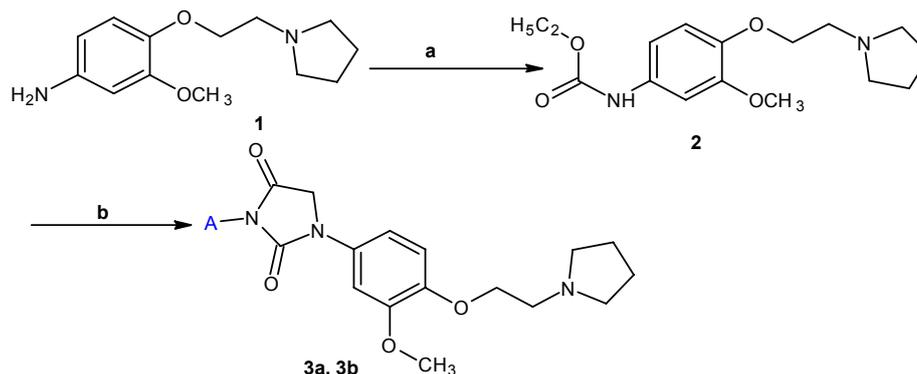


Schéma 20 : Réactions et conditions : **(a)** Ethyl- glyoxalate (50% dans le toluène), Na_2SO_4 , 1,2 dichloroethane, 60°C , 16h, ensuite H_2 , 10% Pd/ C, EtOH, T°_{amb} , 1atm, 70% ; **(b)** A-NCO, CH_2Cl_2 , TEA (39-52%).

I.6.4. Synthèse d'analogue du composé 3b à partir de l'isocyanato-acétate d'éthyle

L'isocyanato-acétate d'éthyle réagit avec la 4-phénoxyaniline pour donner l'urée monosubstituée **9** qui ensuite cyclisée en milieu acide HCl pour donner l'hydantoïne **10** (Schéma 21).

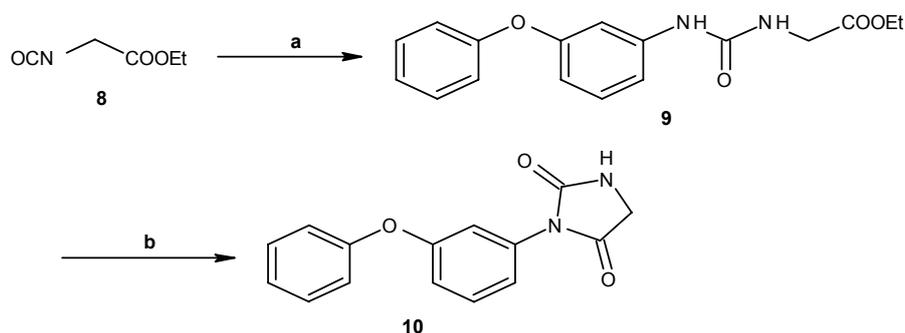


Schéma 21 : Réactions et conditions : **(a)** 4-phénoxy-aniline, CH_2Cl_2 , T°_{amb} , 94% ; **(b)** NaOH, EtOH, T°_{amb} toute la nuit, ensuite HCl conc, H_2O , reflux, 93%.

Le composé **10** lui-même, est utilisé comme intermédiaire pour avoir des hydantoines plus substituées (Schéma 22). Il réagit sur un acétal éthylique du benzaldéhyde en présence de pyrrolidine donnant le composé **11**. Ce dernier est déprotégé en milieu acide, pour libérer la fonction aldéhyde, puis est aminé dans des conditions réductrices avec l'hydrodiacétate de bore, donnant le composé **12**.

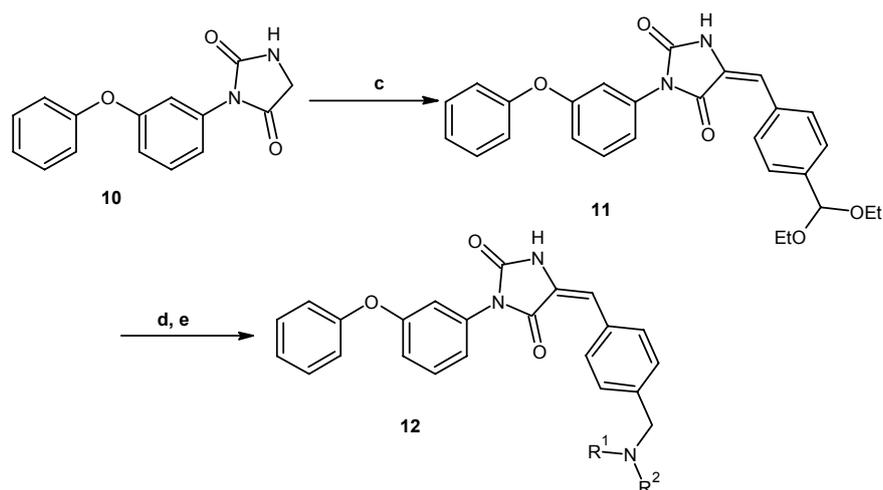


Schéma 22: Réactions et conditions (c) acétal éthylique du benzaldéhyde, EtOH, MgSO₄, pyrrolidine, 46% ; (d) HCl (1N), 2h, 50°C, 92% ; (e) -NR¹R², Na₂SO₄, BH(OAc)₂, CH₂Cl₂, T°_{amb}, toute la nuit, 68%.

I.6.5. A partir d'éthylbromoacétate

Le bromoacétate d'éthyle **4** (Schéma 23) réagit avec un acide aminé protégé sur sa fonction acide, donnant les composés **5a** et **5b**. Ces deux derniers réagissent avec une méthoxyaniline en présence de carbonyle di-imidazole (CDI), pour donner les urées disubstituées **6a** et **6b**. Ces deux dernières ont été cyclisées, en milieu basique, en les hydantoines **7a** et **7b** [16].

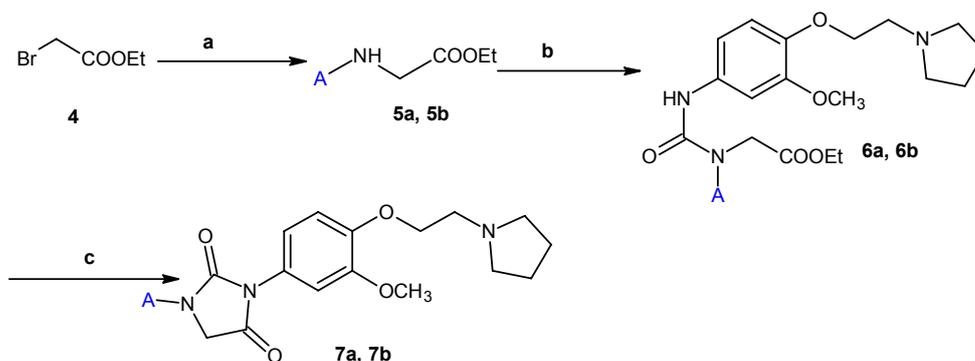


Schéma 23 : Réarrangements et conditions : (a) A-NH₂, K₂CO₃, CH₃CN, 80°C, 67-79% ; (b) méthoxyaniline substituée, CDI, THF, T°_{amb}, 75-87% ; (c) EtONa, EtOH, 57-74%.

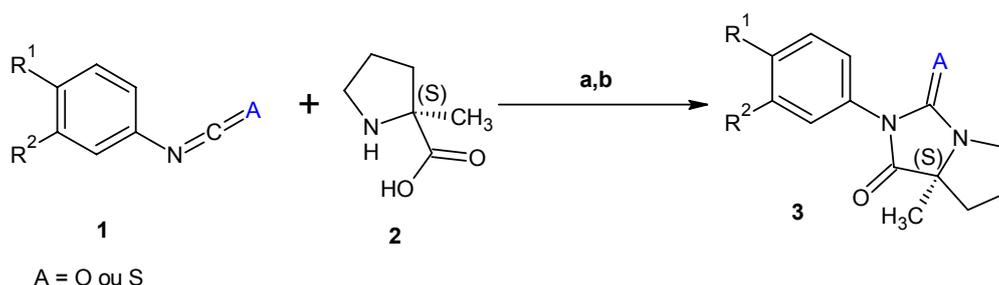
I.6.6. Aspect biologique

Une nouvelle série d'analogues d'hydantoine a été synthétisée dans le but d'évaluer leurs efficacités comme antagoniste de la MCHR-1 (Mélanine Concentré Récepteur Hormone). La perturbation ciblée de cet hormone chez les souris aboutit à un phénotype mince en raison d'hippophagie et augmentation du taux métabolique. Les souris déficientes en MCHR sont maigre (diminution de la graisse). Par conséquent, le blocage pharmacologique à MCHR-1 apparaît comme une approche prometteuse pour le traitement de l'obésité et plusieurs troubles de l'humeur. [16]

I.7. Synthèses des hydantoines bicycliques

I.7.1. Par action de la (S) proline sur l'isocyanate (ou isothiocyanate) de phényle substitué

La S-proline **2** réagit avec l'isocyanate (ou isothiocyanate) de phényle **1** dans le dioxane, donnant une urée, qui se cyclise en milieu acide HCl pour donner l'hydantoine bicyclique **3** (Schéma 24).



R¹ = Cl, CN; R² = CF₃, Cl.

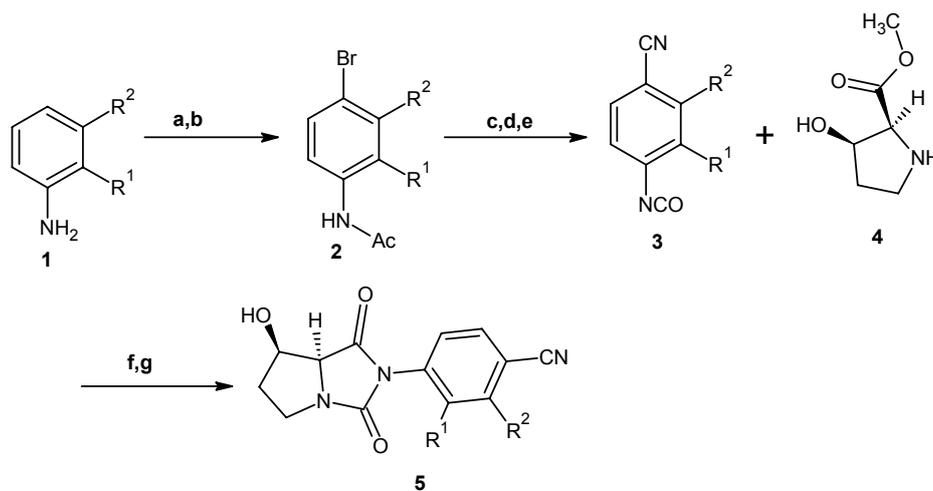
Schéma 24 : Réarrangements et conditions : **(a)** dioxane, 100°C, 4-6h ; **(b)** HCl, dioxane, 70°C, 35-62%.

I.7.2. Aspect biologique

Les antagonistes des récepteurs aux androgènes sont utiles dans le traitement de divers troubles et maladies telles que : le cancer de la prostate, l'hyperplasie, le hirsutisme chez la femme, l'alopécie, l'anorexie, le cancer du sein et l'acné. Les agonistes de l'androgène récepteurs pourraient être employées dans la contraception masculine, amélioration de la performance des hommes, ainsi que dans le traitement du cancer et la cachexie du SIDA. Les études initiales sur la structure **3** (Schéma 24) montrent que ces dérivés de l'hydantoïne agissent comme antiandrogène purs [17].

I.7.3. Par action d'aniline substituée

L'aniline **1** est acétylée par l'anhydride acétique puis bromée par le brome, donnant l'amide **2**. Le brome de ce dernier est substitué par un groupe cyano en utilisant le cyanure de cuivre selon une réaction palladocatalysée. Le nitrile intermédiaire formé est converti en amine par hydrolyse de la fonction amide par le HCl dans l'éthanol. L'amine formée est transformée en isocyanate par le phosgène menant au composé **3**. Ce dernier est transformé en urée par réaction avec le dérivé de la proline **4**, puis cyclisée en l'hydantoine bicyclique **5** par la DBU dans le toluène [18] (Schéma 25).



$R^1 = H, OCH_3, R^2 = H, CF_3$.

Schéma 25 : Synthèse générale du composé N-arylhydantoin, réarrangements et conditions :

(a) $Ac_2O, AcOH, NaOH$. (b) Br_2 ; (c) $CuCN, Pd_2(dba)_3, DMF$; (d) $HCl, EtOH$; (e) $COCl_2, NaHCO_3, CH_2Cl_2$; (f) $i-Pr_2EtN, toluène$; (g) $DBU, toluène, T^\circ_{amb}, 12h$.

I.7.4. Aspect biologique

Par rapport à la testostérone endogène, ces nouveaux agents (composé **5** et ses analogues, Schéma 25) ont démontré, à des degrés divers, une activité anabolique puissante et efficace sur le muscle et/ou d'os avec une sélectivité significativement améliorée par rapport à la prostate chez des modèles précliniques de rongeurs [18].

I.8. Synthèse des spirohydantoines

I.8.1. Synthèse du spiroisoxazolinohydantoin

Le spiroisoxazolinohydantoin est synthétisé à partir du composé **5** (Schéma 26). Ce dernier réagit avec le 2,6-dichlorobenzaldoxime selon une cyclo-addition dipolaire 1,3 [8].

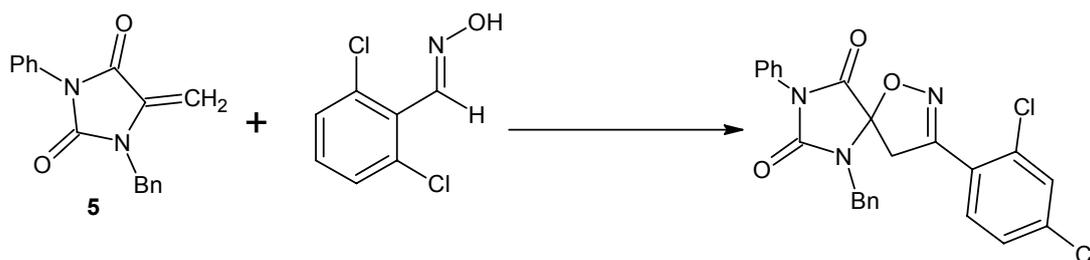


Schéma 26 : Réaction et condition : NaOCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 89%.

I.8.2. Synthèse d'azaspirohydantoïnes

La synthèse commence par la protection du 3-azabicyclo[3,2,1]octan-6-one **1** avec l'anhydride de Boc en utilisant le THF sec comme un solvant. La construction de l'azaspiro anneau hydantoïne bicyclique **3** a été faite sous les conditions de Bucherer-Bergs. Ce dernier est alkylé au niveau de l'azote 1. L'intermédiaire **6** a été préparé à partir du composé **5** par la déprotection du groupe Boc (Schéma 27) [19].

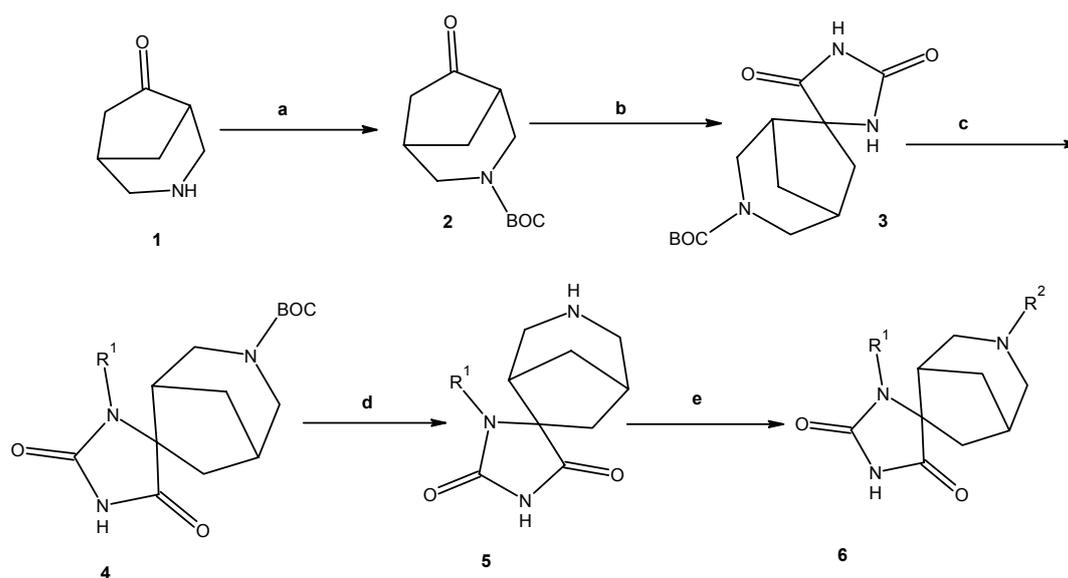


Schéma 27: Réactions et conditions (a) Boc, TEA, THF ; (b) KCN, (NH₄)₂CO₃, EtOH/ H₂O (1 :1), (c) K₂CO₃, DMF ; (d) NaHCO₃, DCM, Ether dans HCl, (e) K₂CO₃, DMF.

I.8.3. Aspect biologique

L'effet anti-prolifératif des dérivés spiraniques de l'hydantoïne a été évalué sur des cellules humaines de cancer de l'ovaire (SKOV-3 et OVSAHO) et des cellules d'ostéosarcome murin (LM8 et LM8G7). Les résultats obtenus ont montré une activité anti-proliférative importante contre l'OVSAHO et les cellules LM8G7 [19].

I.8.5. Synthèse de N-3 substitué 5,5-cyclopropanespirohydantoine

Le monoester **2** a été obtenu à partir du 2,2-diméthylcyclopropane-1,1-dicarboxylate **1** après monosaponification dans une solution de NaOH (1 N) / éthanol à température ambiante pendant 12 h. Ensuite le composé **2** a été converti en azoture d'acyle correspondant à l'aide d'ethylchloroformiate, en présence de N-méthyle morpholine (NMM), suivie par une réaction avec l'azodure de sodium, donnant *in situ*, l'isocyanate **3**, selon le réarrangement de Curtius. L'isocyanate **3** réagit avec des amines donnant les urées **4**. Le composé **5** a été obtenu par le traitement du composé **4** avec le sodium (Schéma 28) [20].

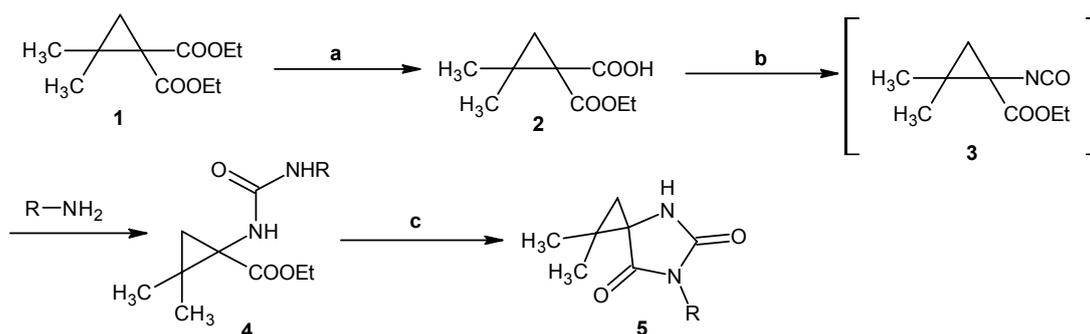


Schéma 28 : Réactions et conditions : (a) 1N NaOH, EtOH, (b) EtOCOCl, NMM, Na₃N, Toluène ; (c) Na, EtOH, T°_{amb.}

I.8.6. Aspect biologique

Tous les composés **5** (Schéma 28) ont montré une meilleure protection contre le test de l'électrochoc maximale (MES), mais moins de réponse dans le cas des tests pentylène-tétrazole sous-cutanéés (scPTZ) [20].

I.9. Synthèse réversible d'hydantoine

L'acide glyoxalique réagit avec le phénol **2** donnant l'acide α -hydroxyacétique qui réagit avec l'urée **3** pour donner une urée monosubstituée. Cette dernière se cyclise en milieu acide donnant deux hydantoines isomères, **4a** et **4b** (Schéma 29) [21].

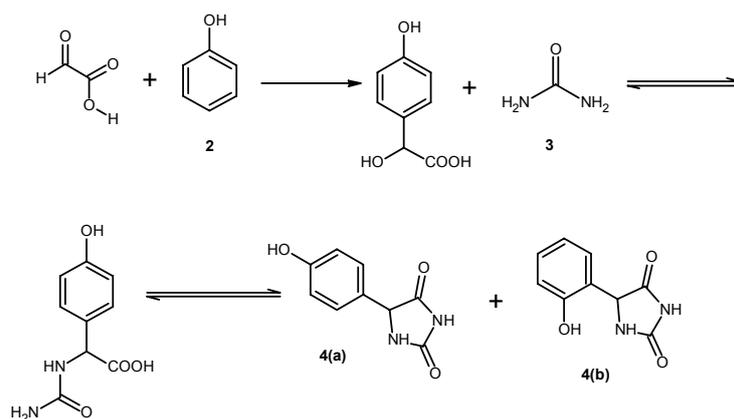


Schéma 29: Synthèse réversible d'hydantoine.

I.9.1. Aspect biologique

Le DL-5-(4-hydroxyphényl) hydantoine **4a** est un important intermédiaire dans la production enzymatique de (R)-2(4-hydroxy) phényle qui est utilisé dans la préparation de la pénicilline semis- synthétique [21].

Chapitre II

Synthèse et réactivité de thiohydantoïnes,
avec aspect biologique

4II.1. Introduction

Les thiohydantoines sont les analogues soufrés des hydantoines, avec un seul carbonyle ou les deux remplacés par un groupe thiocarbonyle. Elles forment une classe de composés très importante grâce à leurs applications activités biologiques qui les fait partie dans de nombreux médicaments antidiabétiques, antimicrobiens et antihypertensifs. Elles sont utiles dans l'hémisynthèse de produits naturels. De nombreux dérivés des thiohydantoines sont des fongicides et herbicides.

II.2. Synthèse de la thiohydantoine simple

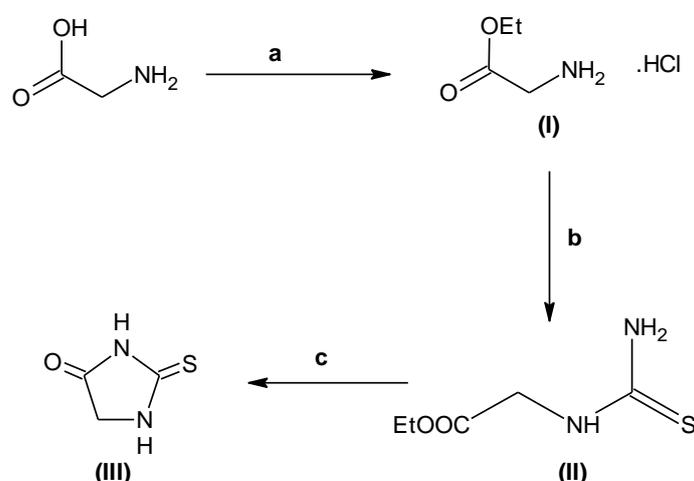


Schéma 30 : Réactions et conditions : (a) EtOH, HCl, 75°C ; (b) KSCN, H₂O, CH₃COCH₃, T°_{amb} ; (c) HCl, H₂O, CH₃COCH₃, T°_{amb}.

La réaction commence par une estérification d'un α -amino-acide par l'éthanol en milieu acide, donnant le composé (I), suivie par une réaction avec le thiocyanate de potassium dans l'acétone aqueux, fournissant la thiourée (II), et enfin, une cyclisation en milieu acide pour donner la thiohydantoine finale (III) (Schéma 30).

II.3. N³-phényl-2-thiohydantoins et leurs dérivés S- méthylé

Les 2-Thiohydantoines (4-oxoimidazolidine-2-thiones) et leurs dérivés S-alkylés (2-alkylthio-3, 5-dihydro-4H-imidazol-4-ones) ont attiré l'attention comme intermédiaires de synthèse pratiques, et grâce à leur large spectre d'activités biologique [22].

Le schéma 31 montre un exemple d'une série de synthèses. La thiohydantoïne 3,5-disubstituée **2** a été obtenue par trois voies de synthèse : la première consiste en une réaction multi composants entre un aldéhyde aromatique, un acide aminé et un isothiocyanate de phényle (étape c), alors que la deuxième part d'une thiohydantoïne 3-susbtituée que l'on fait réagir sur un aldéhyde aromatique en présence de l'acide acétique et d'acétate de sodium (étape a). La troisième voie est une variante de la deuxième puisqu'on remplace l'acide acétique et d'acétate de sodium par l'éthanol et l'hydroxyde de potassium respectivement (étape b). La thiohydantoïne **3** est préparée à partir de **2**, après avoir traité celle-ci avec de l'hydroxyde de sodium dans l'éthanol, puis méthyly le S-anion formé par l'iodométhane.

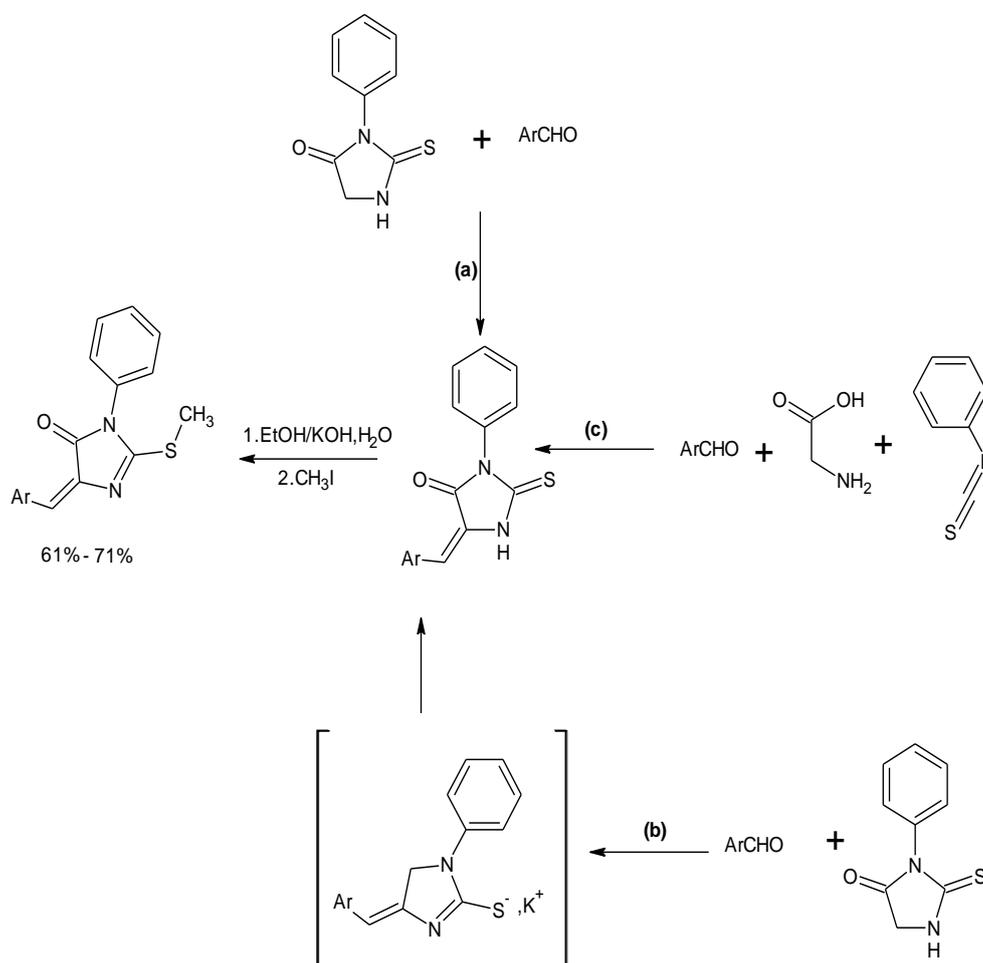


Schéma 31: Réactions et conditions (a) AcOH/ AcONa ; (b) EtOH/ KOH, HCl ; (c) AcOH .

II.3.1. Aspect biologique

Dans la série des méthylénethiohydantoïnes les antiarhythmiques et les antihypertenseurs, et certains sont dotés de propriétés fongicides et herbicides [22]

II.4. Réaction de S-alkylation et de N-acétylation des thiohydantoïnes

Dans cette réaction un système réactif d'orthoformiate d'alkyle en présence de $ZnCl_2 \cdot Ac_2O$ a été utilisé sur un substrat du départ comme les 5-arylméthyléthiohydantoïnes, où il y a une S-alkylation concomitante à une N-acétylation (Schéma 32) [23].

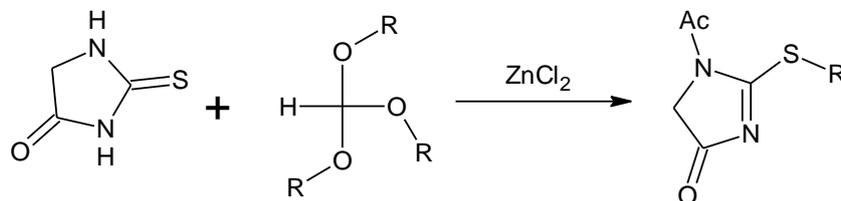


Schéma 32 : Schéma générale de la S-alkylation et de la N-acétylation de 2-thiohydantoïne.

II.5. Réaction multi composants d'obtention d'arylméthylène-2-thiohydantoïne

L'arylméthylène thiohydantoïnes font partie de nombreux hétérocycles bioactifs. Une des premières voies de synthèse de ces types de composés nécessitait trois étapes à reflux, avec un rendement moyen de 41% et un coût élevé en temps et en énergie. Une équipe indienne a mis au point une méthode de synthèse multi composants (multicomponent synthesis) dans laquelle sont utilisé un mélange de glycine, de thiocyanate de potassium, un aldéhyde aromatique/hétéro-aromatique et l'anhydride acétique à la température ambiante avec augmentation du rendement (Schéma 33) [24]

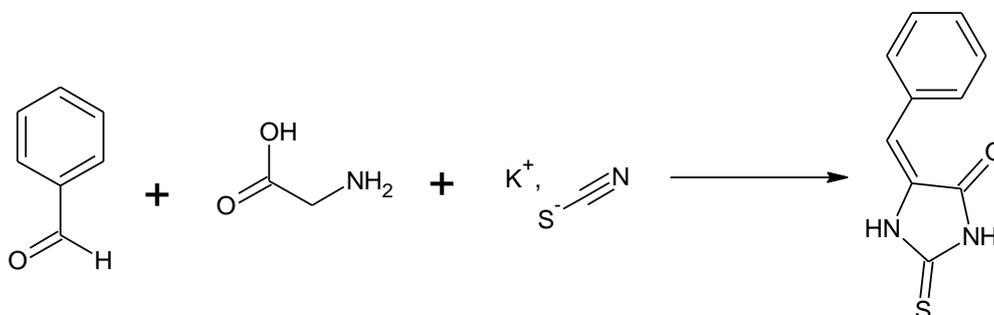
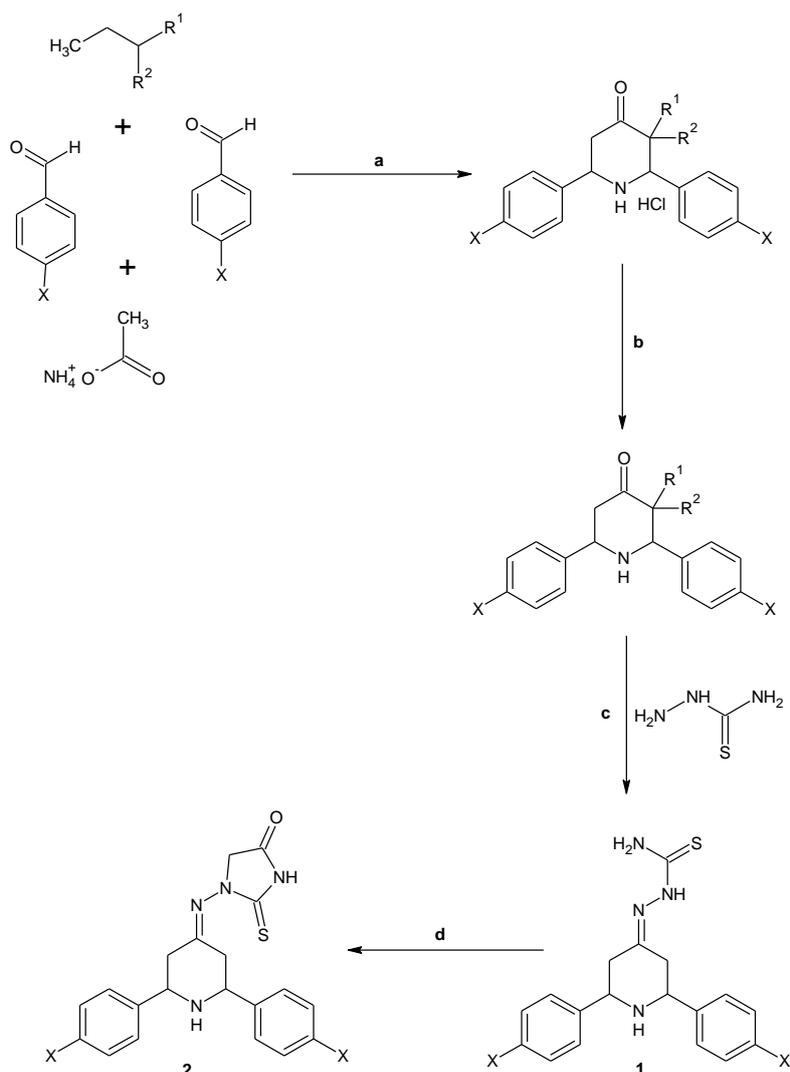


Schéma 33 : Réaction et conditions : Ac_2O , T°_{amb} , 84%.

II.6. Synthèse de 3-(3-alkyl-2,6-diarylpiperin-4-ylidene)-2-thiohydantoïne

La méthode de synthèse débute par une réaction multi composants impliquant une méthylcétone, un aldéhyde aromatique et l'acétate d'ammonium (Schéma 34), menant à une tétrahydropyridinone. Cette dernière réagit avec un thiocarbazide menant à un thiosemicarbazone **1**. Le 3-(3-alkyl-2,6-diarylpiperine-4-ylidene)-2-thiohydantoïne **2** est synthétisé par le traitement de la thiosemicarbazone **1** avec le chloro-acétate d'éthyle en présence d'acétate de sodium anhydre à reflux [24].



$R^1 = R^2 = H, CH_3.$

$X = F, Cl, OCH_3.$

Schéma 34 : Réactions et conditions : (a) HCl, EtOH, 15min ; (b) NH₃ froid, 20°C ; (c)

EtOH, reflux, 2h ; (d) ClCH₂CO₂Et, CH₃COONa anhydre, EtOH, reflux, 4h.

II.7. Synthèse de la thiohydantoïne à partir d'iodo phénytoïne N- monoalkylé

L'hydantoïne **1** a été couplée avec l'acrylate de méthyle (couplage de Heck) par l'intermédiaire de l'acétate de palladium, en présence d'une base organique tertiaire (tributylamine) dans le DMF, menant à l'hydantoïne substituée **2**. C'est une réaction stéréospécifique puisque il y a formation **2** exclusivement de l'isomère trans (Schéma 35). L'hydrogénation supprime le lien alcène suivi d'une thiolation avec le réactif de Lawesson pour donner le mono thiohydantoïne **3** [25].

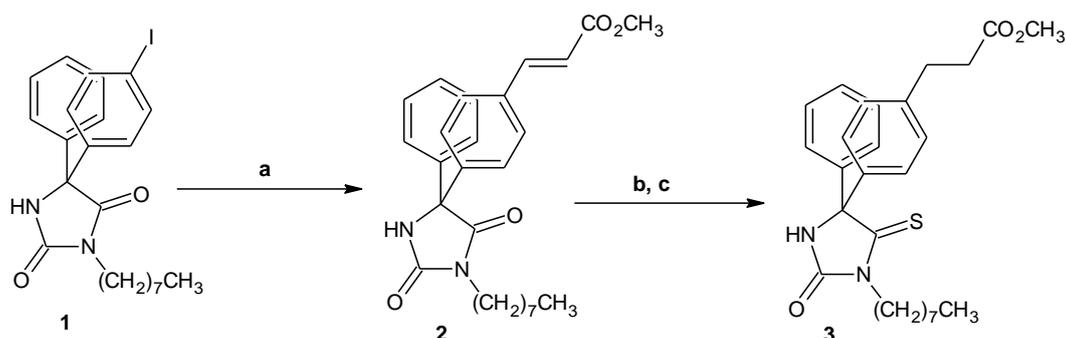


Schéma 35: Réactions et conditions : (a) $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Bu_3N , DMF , 100°C (micro-onde) ; (b) H_2 , Pd/C , MeOH , T°_{amb} ; (c) réactif de Lawesson, PhMe , 110°C , 53%.

On peut transformer le groupe ester du composé **3** au groupe amide selon le schéma 36 :

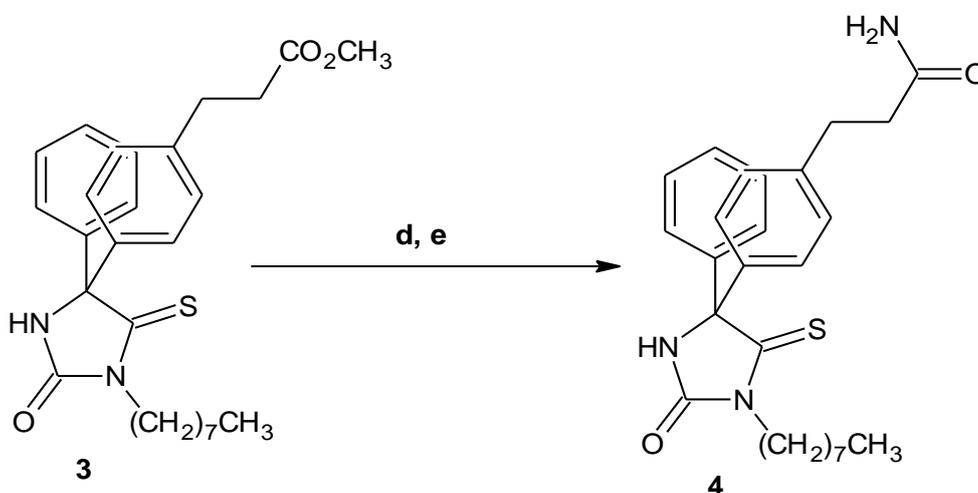


Schéma 36 : Réactions et conditions : (d) LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (1 : 1) ; (e) NH_3 (aq) (35%), HOBT , PyBOP , DMF , T°_{amb} , 89%.

II.7.1. Aspect biologique

L'amide thiohydantoïne **4** est un inhibiteur des acides gras amides hydrolase (FAAH). L'inhibition efficace de la FAAH est largement reconnue comme une approche prometteuse pour le traitement des troubles du sommeil, de l'anxiété, de l'épilepsie et des maladies neurodégénératives [25].

II.8. Action des acides de Lewis sur le thiohydantoïne

Au départ cette réaction a été effectuée à la température ambiante, il y avait beaucoup de produits indiqués par la CCM et aucun de ces produits n'a été isolé. L'abaissement de la température à -15°C , qui est un facteur clé, la 3-propyl-2-thiohydantoïne réagit avec le

benzaldéhyde en présence de TiCl_4 , jouant le rôle de catalyseur, dans l'acétonitrile pendant 12 heures, donne le produit correspondant **2** avec un rendement modéré (Schéma 37) [26].

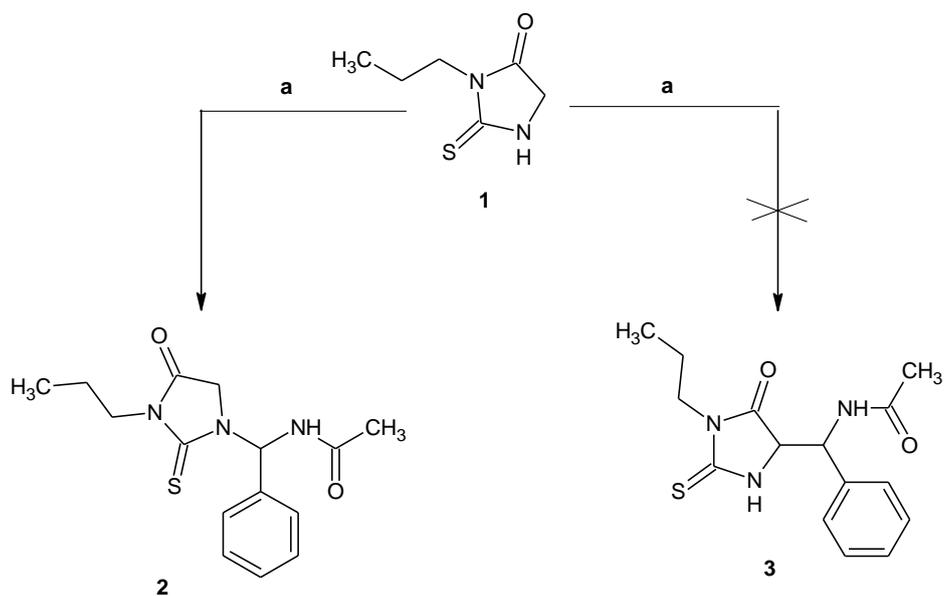


Schéma 37: Réaction et conditions : (a) ArCHO , TiCl_4 , CH_3CN , (-15°C) , 12 h, 53%.

Partie B
Travaux
réalisés

Chapitre I

Synthèse des dérivés
d'hydantoïnes et de thiohydantoïnes

I. Chemin rétro synthétique et méthodes de synthèse des molécules cibles

I.1. Chemin rétro synthétique et voie synthétique relatifs aux composés de type A

Pour aboutir aux composés de type A, nous avons imaginé le chemin rétro synthétique représenté par le schéma 38 ci-dessous.

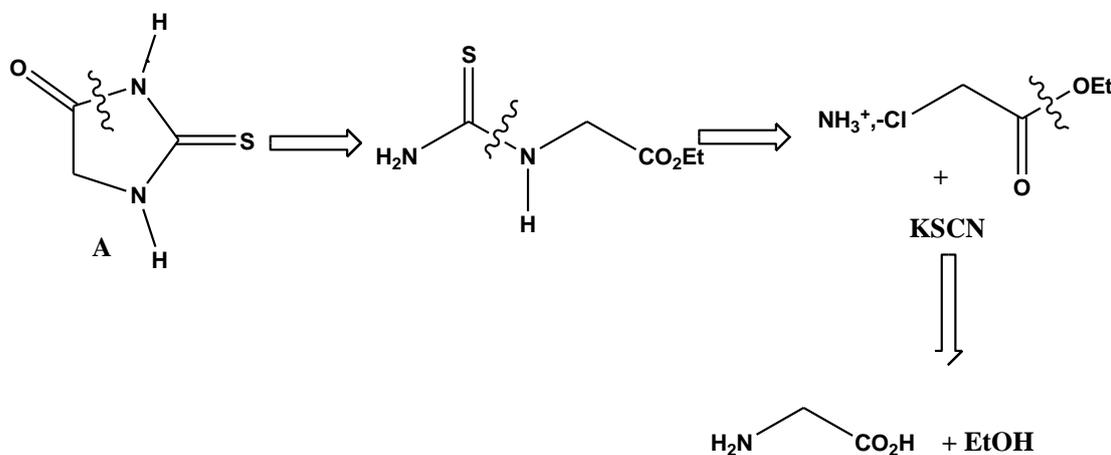


Schéma 38 : Chemin rétro synthétique pour l'obtention des composés de type A.

En se basant sur cette démarche rétro synthétique, nous avons adopté le schéma de synthèse 39 ci-dessous.

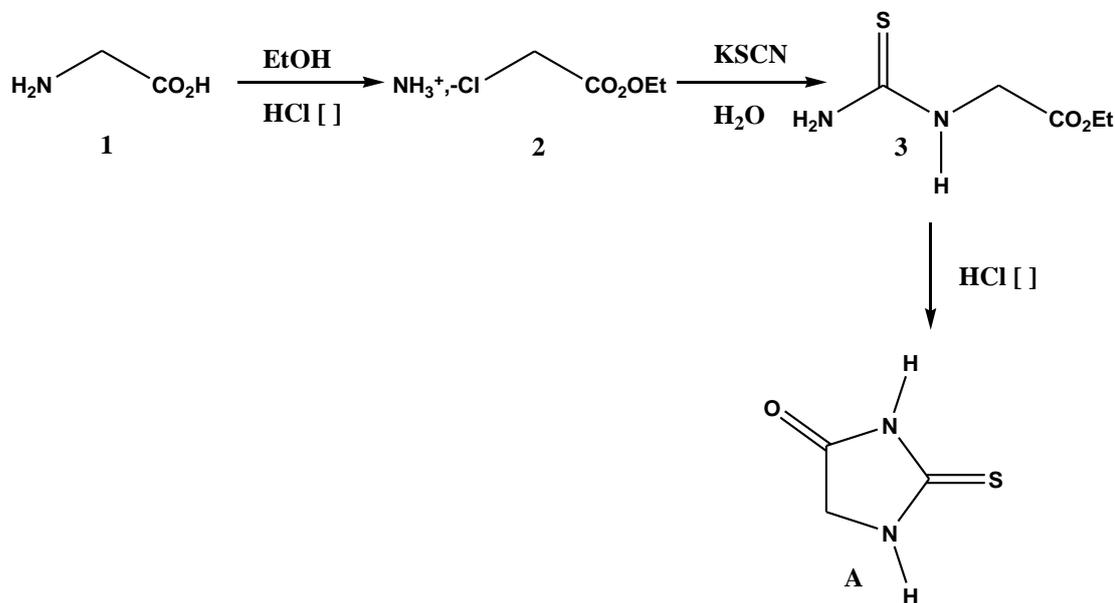


Schéma 39 : Voie synthétique pour l'obtention des composés de type A.

La glycine **1** est estérifiée avec l'éthanol en présence de HCl concentré donnant l'ester **2**. Ce dernier réagit avec le thiocyanate de potassium pour donner la thiourée monosubstituée **3**. La thiourée se cyclise en milieu HCl concentré menant à la thiohydantoïne finale **A**. Les deux premières étapes se font avec de bons rendements alors que la dernière a un rendement inférieur

à la moyenne. Ceci peut être expliqué, au moins en partie, par une hydrolyse de la fonction ester d'une partie de la thiourée **3**, donnant une fonction acide carboxylique, avant sa cyclisation pour donner le composé final **A**. En effet, la fonction acide carboxylique est moins réactive qu'une fonction ester.

I.2. Chemin rétro synthétique et voie synthétique relatifs aux composés de type **B**

Pour aboutir aux composés de type **B**, nous avons établi le chemin rétro synthétique représenté par le schéma 40 ci-dessous. C'est une démarche intéressante dans la mesure où le composé ciblé sera formé selon une réaction multi composants qui se fait dans un seul milieu réactionnel, entre plusieurs réactifs ; en anglais on dit 'one pot'.

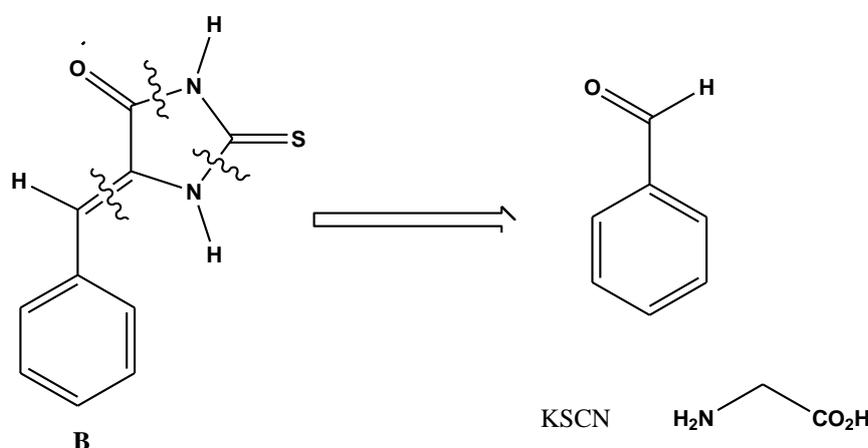


Schéma 40 : chemin rétro synthétique pour l'obtention des composés de type **B**.

En se basant sur cette démarche rétro synthétique, nous avons adopté le schéma de synthèse 41 ci-dessous.

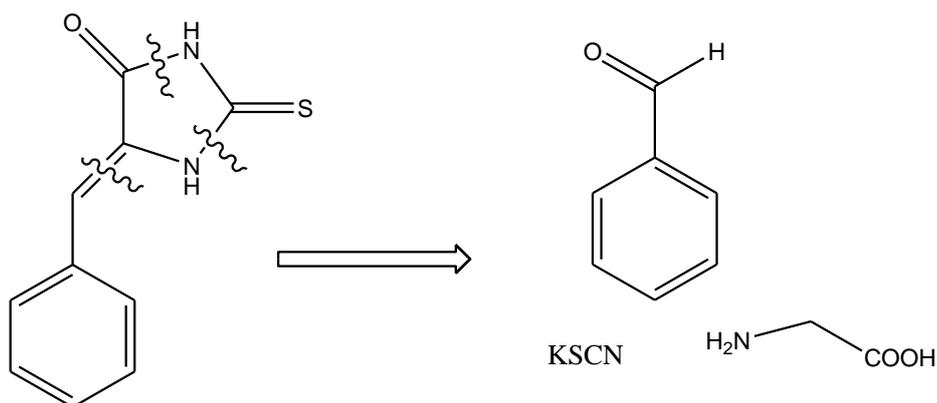


Schéma 41 : voie synthétique pour l'obtention des composés de type **B**.

C'est une réaction multi composants qui implique la glycine, le benzaldéhyde, le thiocyanate de potassium et l'anhydride acétique. La réaction commence par la formation d'une thiourée monosubstituée intermédiaire, à partir de la glycine **1** et le thiocyanate de potassium. La thiourée sera cyclisée pour donner une thiohydantoïne grâce à l'anhydride acétique. Ce dernier va en plus permettre la condensation de la thiohydantoïne intermédiaire avec le benzaldéhyde **4** fournissant le composé final **B**. Etant une réaction multi composants, ce dernier a été obtenu avec un très bon rendement (72 %) dans la mesure où ce même composé obtenu par d'autres méthodes, nécessitant 04 étapes de 90% de rendement supposé chacune, mais avec un rendement global de 65,61 %. Le composé **B** serait de configuration **Z** comme c'est indiqué par la littérature scientifique.

I.3. Chemin rétro synthétique et voie synthétique relatifs aux composés de type C

Pour aboutir aux composés de type **C**, nous avons établi le chemin rétro synthétique représenté par le schéma 42 ci-dessous.

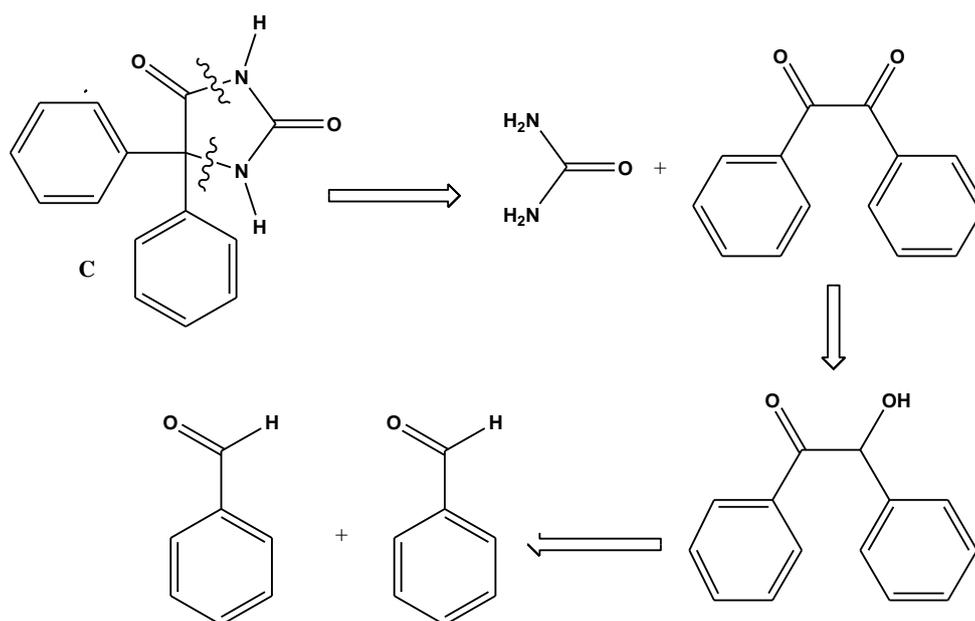


Schéma 42 : chemin rétro synthétique pour l'obtention des composés de type **C**.

Le schéma 43 décrit la méthode de synthèse adoptée, en se basant sur le chemin rétro synthétique 42. On commence par la synthèse de la benzoïne **5** à partir du benzaldéhyde **4** et le cyanure de sodium dans l'eau. La benzoïne **5** est oxydée en benzil **6** par l'acide nitrique concentré. Le benzil est ensuite condensé avec l'urée en milieu basique, pour donner la 5,5-diphénylhydantoïne finale **C**. Les deux premières étapes se déroulent avec de très bons rendements alors que la dernière (étape menant au composé **C**) se fait avec un rendement faible. Ceci peut être attribué à

l'encombrement stérique autour des deux groupes carbonyle du benzil **6**. Une autre explication peut s'ajouter à la première : il s'agit de la transposition benzylique qui se fait également en milieu basique, menant à la formation d'un α -hydroxy-acide avec migration d'un groupe phényle selon le mécanisme bien connu, représenté par le schéma **44** ci-dessous.

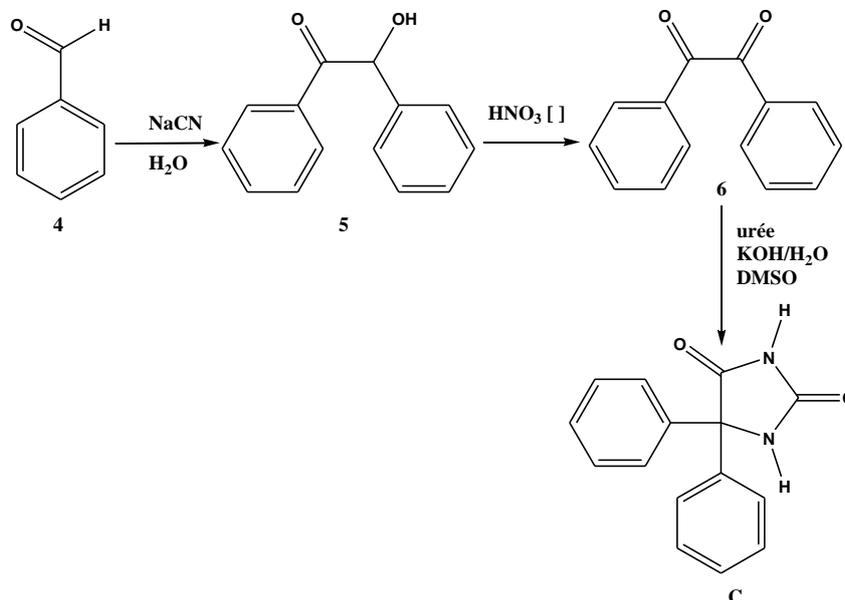


Schéma 43 : voie synthétique pour l'obtention des composés de type C.

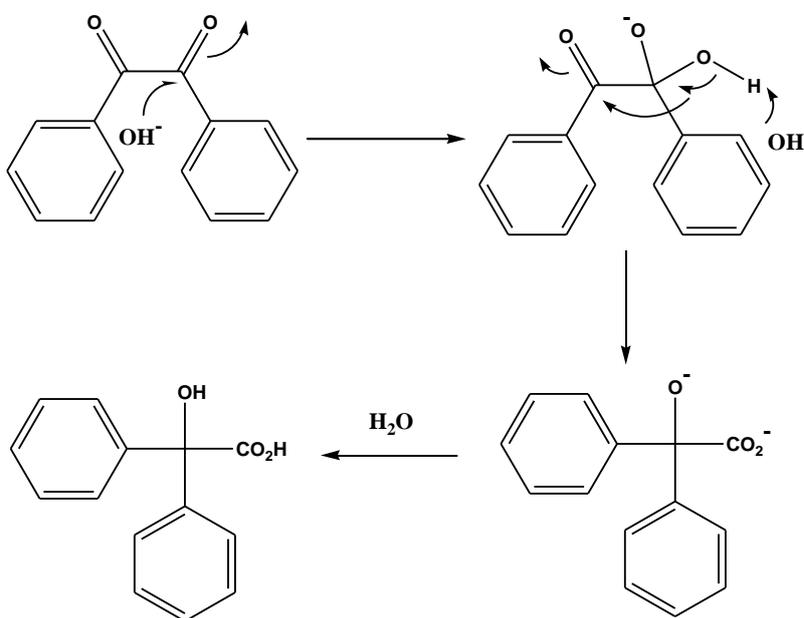


Schéma 44 : Mécanisme de la transposition benzylique.

I.4. Chemin rétro synthétique relatif aux composés de type D

Pour aboutir aux composés de type **D**, nous avons établi le chemin rétro synthétique représenté par le schéma 45 ci-dessous.

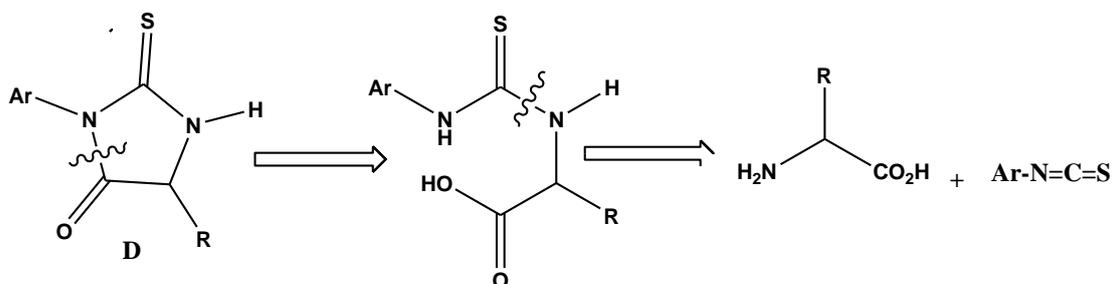


Schéma 45 : chemin rétro synthétique pour l'obtention des composés de type **D**.

Guidés par le chemin rétro synthétique ci-dessus, nous avons adopté la voie de synthèse présentée par le schéma 46 ci-dessous. L'acide α -aminé **7** réagit avec un isothiocyanate d'aryle **8** en milieu basique, fournissant une thiourée monosubstituée intermédiaire, qui sera cyclisée en milieu HCl concentré donnant la thiohydantoïne **D**. Le rendement global est bon, surtout que l'urée intermédiaire formée n'est pas isolé et est cyclisée directement en milieu HCl concentré.

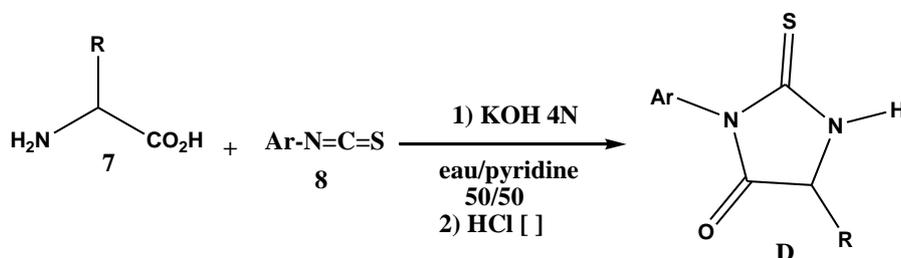
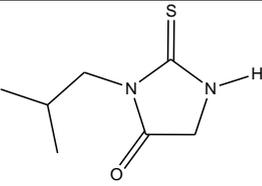
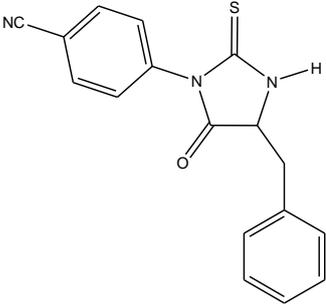
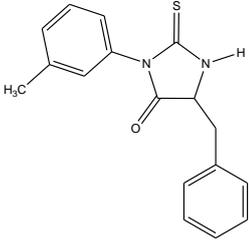
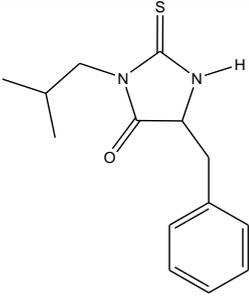


Schéma 46 : voie synthétique pour l'obtention des composés de type **D**.

Nous avons ainsi obtenu 06 composés de la famille D dont les formules sont présentées par le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Structures des composés de la famille D.

Composé	structure
D1	
D2	

D3	
D4	
D5	
D6	

I.5. Etude spectrale des composés finaux (familles A, B, C, et D)

I.5.1. Spectres IR

Les bandes d'absorption des groupes carbonyles (C=O) des différents composés finaux se situent entre 1640 et 1768 cm^{-1} . Les bandes correspondant au groupe thiocarbonyle (C=S) sont comprises entre 1519 et 1560 cm^{-1} . La fonction NH apparaît entre 3164 et 3420 cm^{-1} . Un exemple de spectre IR relatif au composé **D3** (Figure 1). Ceci est en conformité avec les bandes correspondantes à des composés ayant le squelette hydantoïne et thiohydantoïne décrits dans la littérature scientifique [27-28- 29], [32].

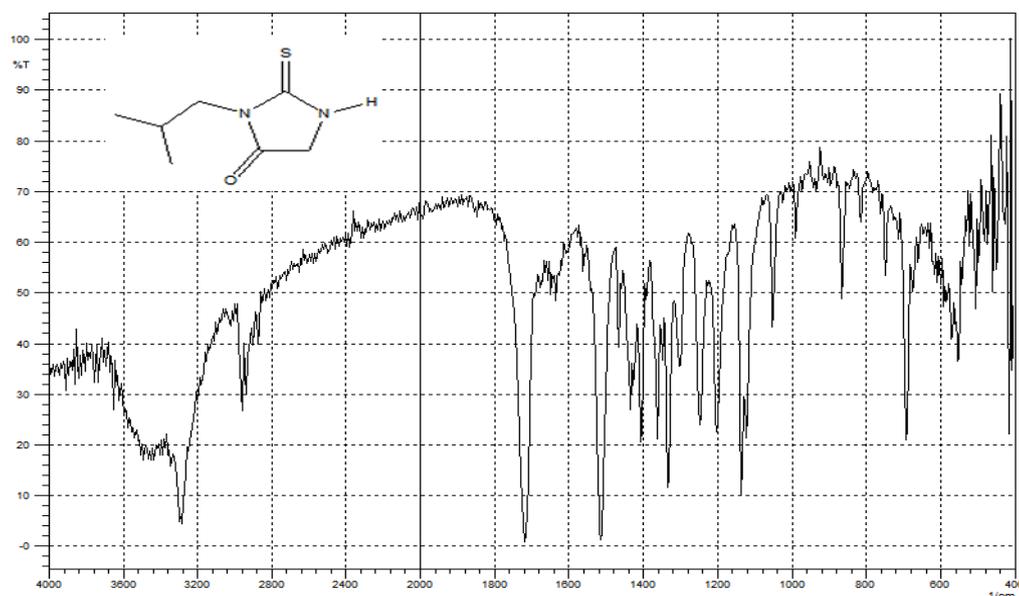


Figure 1 : Spectre infrarouge du composé **D3**.

I.5.2. Spectres de résonance magnétique nucléaire du proton

Le signal du groupe CH₂ cyclique pour les thiohydantoines non substituées et monosubstituées apparaît pour les composés correspondants entre 3,50 et 4,30 ppm ; alors que le groupe CH cyclique relatif aux thiohydantoines disubstituées apparaît entre 4,60 et 4,80 ppm. Ceci est en parfaite conformité avec des spectres de composés similaires décrits dans les littératures scientifiques [30-31-32-33-34 et 35]. Le proton du groupe NH apparaît entre 10,15 et 10,76 sauf pour la thiohydantoin non substituée **A** qui possède deux groupes NH dont les protons raisonnent à 2,73 et 2,89 ppm. La figure 2 montre le spectre de RMN du proton du composé **D3**.

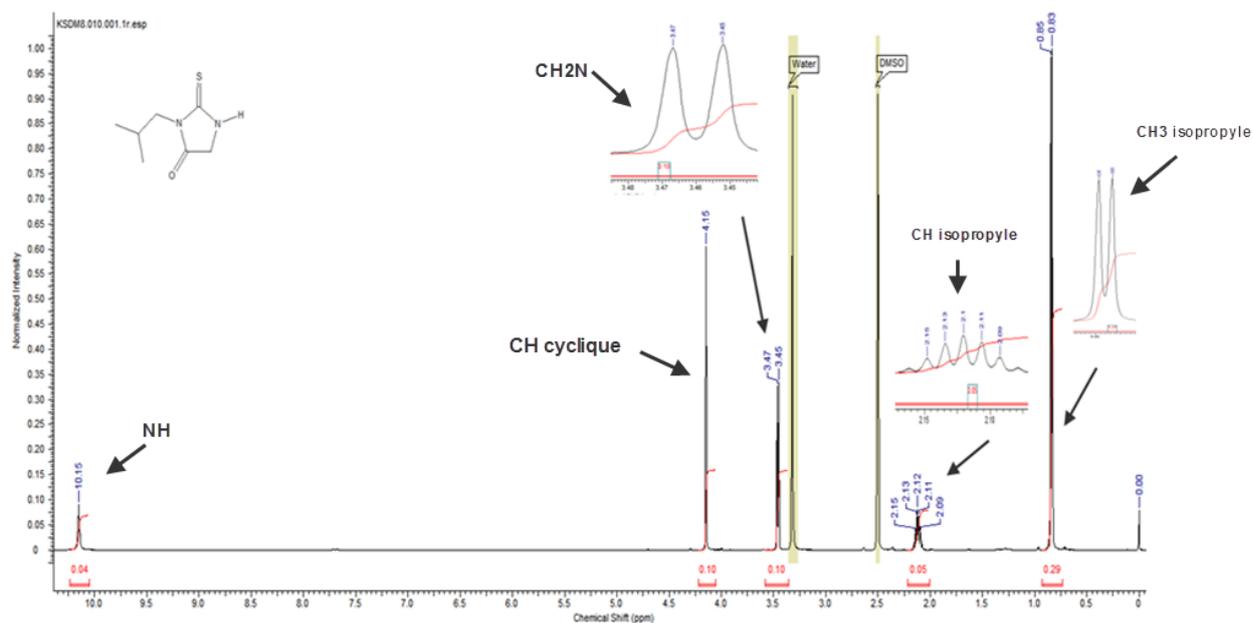


Figure 2 : Spectre de RMN 1D du proton du composé **D3**.

La figure 3 présente le spectre de RMN 2D relatif au composé D3, présenté comme exemple.

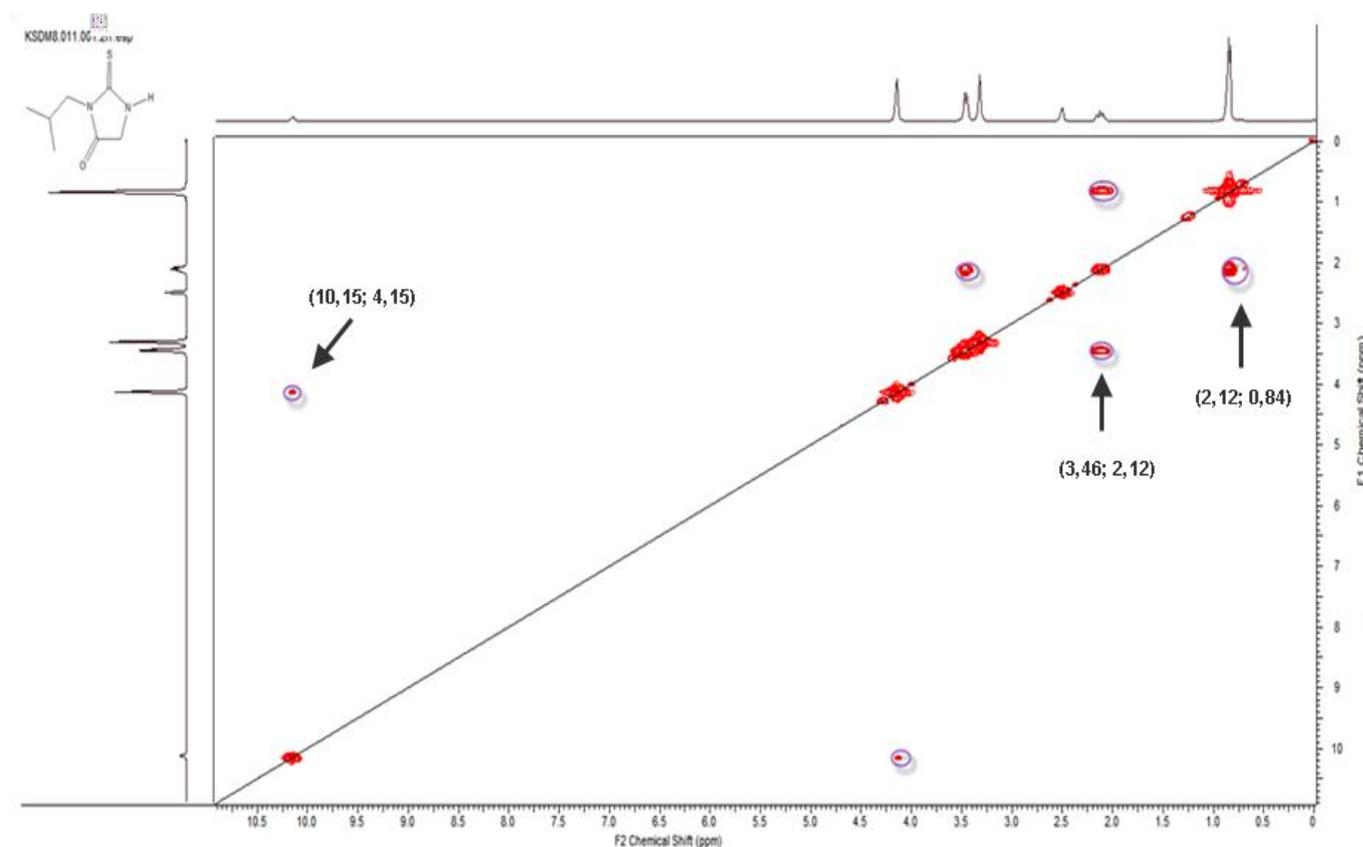


Figure 3 : Spectre de RMN 2D montrant les couplages proton-proton (couplage homonucléaire) représentés par des tâches de corrélation de part et d'autre de la diagonale.

Le spectre montre trois tâches de corrélation :

- **10,15 ; 4,15** : couplage entre le **NH** et le **CH₂** cyclique.
- **3,46 ; 2,12** : couplage entre le **CH₂N** et le **CH** isopropylique.
- **2,12 ; 0,84** : couplage entre le **CH** isopropylique et les deux **CH₃** isopropylique.

On remarque un fait intéressant à souligner concernant la multiplicité du signal des protons du groupe CH₂N relatifs aux composés D3 et D6. Le premier est un doublet sortant à 3,46 ppm, correspondant au couplage vicinal entre le CH₂ et le CH isopropylique. Dans le cas du composé D6, par contre, le signal correspondant au groupe CH₂N est représenté par deux doublés de doublets (dd) correspondant chacun à un proton, avec deux constantes de couplage différentes. Ceci révèle le fait que, dans le cas du composé D6, les deux protons du groupe CH₂N ne sont pas magnétiquement équivalents et sont, donc, couplés indépendamment l'un de l'autre avec le CH isopropylique, d'une part, et entre eux deux d'autre part. On note aussi que l'un des deux est légèrement plus blindé que l'autre, et que le moins blindé des deux est partiellement couvert par le signal de l'eau (Figure 4).

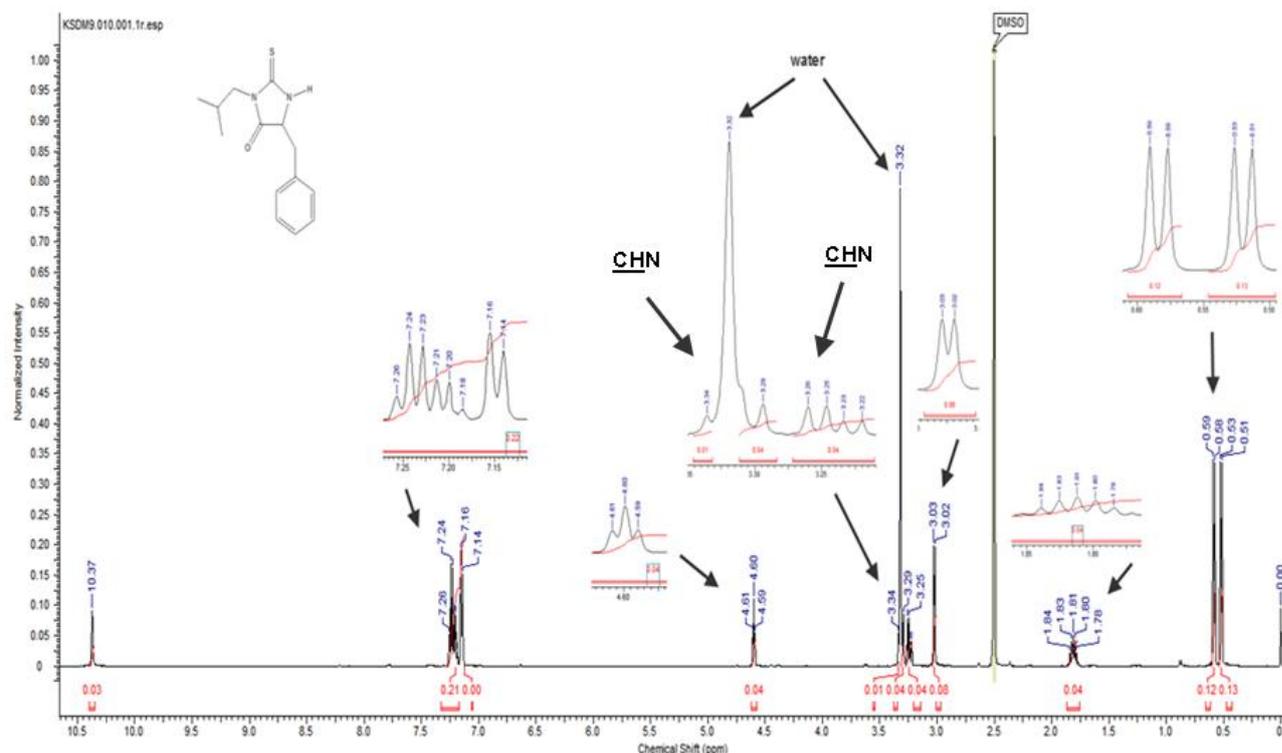


Figure 4 : Spectre de RMN 1D du proton du composé D6.

Un autre fait intéressant concerne les groupes CH_3 de l'isopropyle du composé D3 donnent un seul signal sous forme d'un doublet à 0,84 ppm, alors que dans le cas du composé D6, chaque CH_3 donne un doublet et sont tous les deux nettement plus blindés que les deux CH_3 du composé D3. Ceci est sûrement lié au phénomène observé concernant le groupe CH_2 mentionné ci-dessus. Pour expliquer ces deux faits observés, nous avons fait une étude par modélisation moléculaire utilisant le module 3D du logiciel ChemOffice 2004, dans le but de calculer l'énergie correspondant à la géométrie la plus stable de la molécule D6 (énergie minimale). En effet, on soupçonne que la présence du groupe benzyle en position 5 serait la cause de ce phénomène observé grâce au cône d'anisotropie du groupe phényle. Le calcul par le logiciel cité ci-dessus a donné une valeur de l'énergie minimale égale à 7,33 kcal/mol, correspondant à la conformation présentée par la figure 5 ci-dessous.

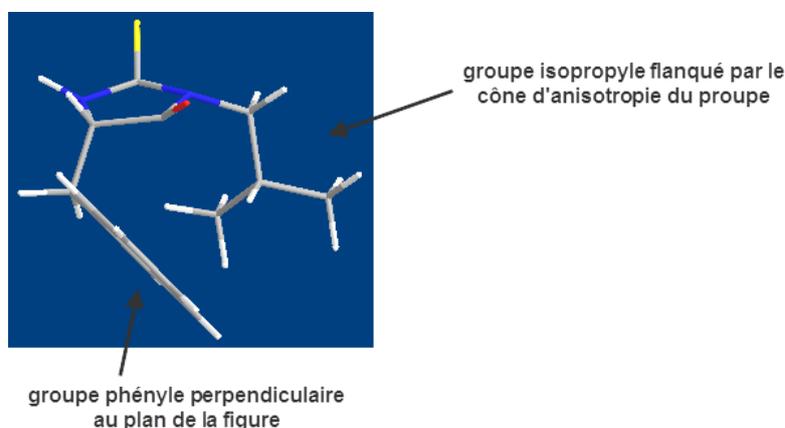


Figure 5 : Conformation d'énergie minimale du composé D6.

On remarque que le groupe $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ se trouve dans la zone couverte par le cône d'anisotropie du groupe phényle, mais non pas de façon homogène, ce qui veut dire que le CH_2 et les CH_3 ne sont blindés au même degré par le phényle. Le blindage est mis en évidence par les déplacements chimiques de ces mêmes groupes relatifs aux composés D3 et D6 comme suit :

- Le composé D3 : CH à 2,12 ppm ; $(\text{CH}_3)_2$ un doublet à 0,84 ppm ; CH_2 un doublet à 3,46 ppm.
- Le composé D6 : CH à 1,81 ppm ; $(\text{CH}_3)_2$ un doublet à 0,585 ppm et un autre à 0,52 ppm ; CH_2 un dd à 3,24 ppm et un autre à 3,315 ppm.

Chapitre II

Résultats et Discussions

II. Partie expérimentale**II.1. Matériels et méthodes****II.1.1. Produits et solvants utilisés**

- Les produits, les réactifs et les solvants utilisés ont été commandés de chez Sigma-Aldrich, par l'intermédiaire de différents fournisseurs locaux.

II.1.2. Méthodes d'analyse et matériels utilisés

La confirmation des structures des composés synthétisés a été réalisée par utilisation des méthodes physico-chimiques d'analyse suivantes : la spectrométrie infrarouge, la résonance magnétique nucléaire du proton et, dans certains cas la RMN du carbone 13, la mesure du point de fusion.

II.1.2.1. Spectrométrie infrarouge (IR) : Etant des solides, les spectres IR ont été réalisés sur des pastilles de KBr, contenant environ 0,5 à 1% de produit. Les spectres ont été réalisés au laboratoire de phytochimie et de pharmacologie de l'université de Jijel, avec un spectromètre de marque SHIMADZU 8400, dans un intervalle de nombre d'onde compris entre 400 et 4000 cm^{-1} .

II.1.2.2. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) : les spectres de RMN du proton et du carbone 13 ont été réalisés à 500 MHz ou 300 MHz sur un appareil F.T (BRUCKER) à température ambiante, au laboratoire de chimie pharmaceutique de l'université de Liège en Belgique.

Les spectres ont été réalisés en solution dans le DMSO deutérié (DMSO- d_6) à cause de leur meilleure solubilité dans ce solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ) et les constantes de couplage en Hz.

Les abréviations conventionnelles utilisées pour la description des spectres sont les suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet, dd : doublet de doublets.

II.1.2.3. Chromatographie liquide sur couche mince : la chromatographie sur couche mince a été réalisée sur gel de silice MERCK 60 F₂₅₄. Les solvants utilisés pour former les phases mobiles sont l'acétate d'éthyle et l'hexane, acétone et l'éther de pétrole, l'éthanol et l'eau, acétate d'éthyle et l'éther de pétrole. La révélation a été réalisée à 254 et/ou 366 nm. La CCM a été utilisée pour suivre l'état d'avancement des réactions, contrôler la pureté des composés synthétisés et déterminer les rapports frontaux R_f .

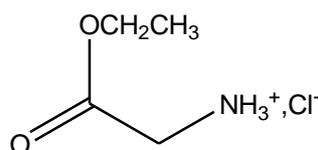
II.1.2.4. Mesure des points de fusion : ils ont été pris en tube capillaire sur un appareil Büchie.

II.1.2.5. Désignation des composés finals et intermédiaires : les composés finals ont été désignés par des lettres latines suivie par un chiffre arabe (exemple A, D1, D2, etc.), alors que les intermédiaires par des chiffres arabes. Les composés ont été nommés selon les règles de l'IUPAC.

II.1.2.6. Analyse élémentaire : L'analyse élémentaire (microanalyse) donnant les pourcentages des éléments C, H, et N, a été réalisée avec un analyseur élémentaire Carlo-Erba EA 1108, au laboratoire de chimie pharmaceutique de l'université de Liège. Les valeurs obtenues sont de $\pm 0.4\%$ par rapport aux valeurs théoriques.

II.2. Modes opératoires

II.2.1. Chlorhydrate d'acétate d'éthyle(2)

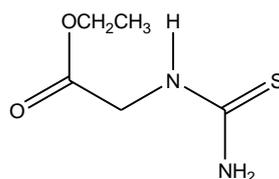


Dans un ballon de 100 ml à double tubulure (bicol) à fond rond on met 7,5g de glycine et 30 ml d'éthanol. On ajoute progressivement 5 ml de HCl concentré jusqu'à la dissolution totale de la glycine. Le mélange réactionnel est agité et chauffé à reflux pendant 45 min. Après refroidissement, on verse 30 ml d'acétone provoquant la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré et séché dans un dessiccateur en présence de NaOH ou dans l'étuve.

- ✓ Rdt = 76 %
- ✓ $T^{\circ}_f = 140^{\circ}\text{C}$
- ✓ Phase mobile : MeOH / H₂O (90/10)
- ✓ $R_f : 0,56$

IR (KBr, vcm^{-1}):1745 (C=O), 1257 (C-N), 1508 (NH₃⁺).

RMN¹H (DMSO, δ ppm, J Hz):1, 35 ppm (t, 3H, CH₃), 3,37 (1s, 2H, CH₂NH₃⁺), 4,3 (q, 2H, CH₂-O), 8,5 ppm (s large, 3H, NH₃⁺).

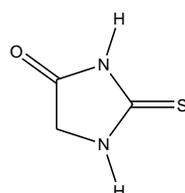
II.2.2. Ethyl 2-thioureidoacetate (3)

On dissout 6,98g de chlorhydrate d'acétate d'éthyle (I) dans 20 ml d'eau. On y ajoute une solution de thiocyanate de potassium (4,85g dissoute dans 9,6 ml d'eau). On agite le mélange à température ambiante pendant une journée. On ajoute de l'acétone au mélange réactionnel jusqu'à la formation d'un précipité. Ce dernier est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'éthanol.

- ✓ **Rdt** = 60 %
- ✓ **T_f** = 223°C
- ✓ **Phase mobile** : Acétone / Ether de pétrole (90/10)
- ✓ **R_f** : 0,58

IR (KBr, cm^{-1}): 3160 (NH), 1718 (C=O), 1530 (C=S), 1627 cm^{-1} (δ NH).

RMN¹H (DMSO, δ ppm, J Hz): 1,05 (t, 3H, CH₃, J = 7,5 Hz), 3,44 (q, 2H, CH₂-O, J = 7,5 Hz), 3,59 (s, 2H, NH₂).

II.2.3. 2-Thioxoimidazolidin-4-one (A)

A 5g du composé de l'éthyl 2-thioureidoacetate (II), on ajoute 20 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est agité et chauffé à 100°C pendant une heure. Après refroidissement, le précipité blanc formé est filtré, lavé à l'eau est recristallisé dans l'éthanol.

- ✓ **Rdt** = 36 %
- ✓ **T_f** = 200°C
- ✓ **Phase mobile** : Acétone / Ether de pétrole (90/10)
- ✓ **R_f** : 0,52

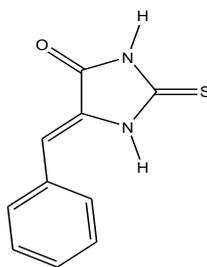
Spectre IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 3140 (NH), 1640 (C=O); 1560 (C=S).

Spectre RMN ^1H (DMSO, δ ppm): 2,73 (s, 1H, NH); 2,89 (s, 1H, NH), 3,50 ppm (s, 2H, CH_2).

Analyse élémentaire

$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{OS}$	% C	% H	% N
% calculé	31,02	3,47	24,12
% obtenu	31,00	3,46	24,10

II.2.4. (Z)-5-benzylidene-2-thioxoimidazolidin-4-one (B)



-1,4g (0,019 mol) de glycine est introduit dans un ballon bicol de 50 ml, auquel est ajouté 1,84g (0,019 mol) de thiocyanate de potassium. 16 ml fraîchement distillé d'anhydride acétique sont ajoutés, suivis de 1,92 ml de benzaldéhyde. Le mélange a été agité pendant 9h à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans de la glace pilée. La solution aqueuse obtenue a été neutralisée avec le bicarbonate de sodium saturé, après quoi une phase huileuse se sépare. Laisseée la nuit, elle se solidifie. Après filtration et lavage à l'eau, le composé obtenu est recristallisé dans le méthanol.

- ✓ **Rdt** = 72 %
- ✓ **T_f** = 258°C
- ✓ **Phase mobile** : Hexane / Acétate d'éthyle (75/25)
- ✓ **R_f** : 0,61

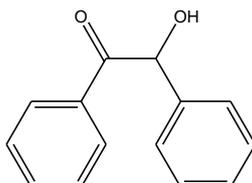
IR: (KBr, vcm^{-1}): 1725 (C=O); 1650 (C=C); 1560 (C=S).

RMN ^1H ^1H (DMSO, δ ppm): 5,9 ppm (s, 1H, $\text{CH}_{\text{vinylique}}$); 7,1-7,3 ppm (m, 3H, CH_{arom}); 8 ppm (s, 2H, CH_{arom}).

Analyse élémentaire

$C_{10}H_8N_2OS$	% C	% H	% N
% calculé	58,80	3,95	13,72
% obtenu	58,80	3,93	13,70

II.2.5. 2-hydroxy-1,2-diphenylethanone (5)



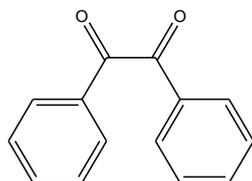
Dans un ballon de 100 ml on introduit 15 ml d'éthanol, 9,5 ml de benzaldéhyde suivis de 1 g de NaCN dissout dans 10 ml d'eau. Le mélange est chauffé à reflux pendant 45 min. Après refroidissement, le précipité jaune formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

- ✓ **Rdt** = 90 %
- ✓ **T_f** = 137°C
- ✓ **Phase mobile** : Acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/9)
- ✓ **R_f** : 0,53

IR (KBr, cm^{-1}): 3077-2998 (OH), 2972 (C-H), 1680 (C=O).

RMN¹H (DMSO, 500 MHz, δ ppm) : 7,23-7,60 (m, 5H), 5,95 et 4,58 (d, 1H), 7,92-7,95 (d, 2H), 7,50-7,53 (t, 2H), 7,38-7,44 (t, 2H).

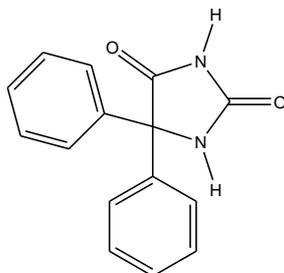
II.2.6. Diphenyléthanedione (6)



Dans un ballon de 100 ml mono col à fond rond on introduit 4g de benzoïne et 20 ml d'acide nitrique concentré. Le mélange est agité et chauffé à 100°C jusqu'à ce cesse le dégagement gazeux de NO₂. On ajoute de l'eau froide avec une vigoureuse agitation jusqu'à ce que l'huile formée devienne un solide jaune. Après filtration et plusieurs lavages à l'eau, le composé est recristallisé dans le mélange éthanol/éther de pétrole.

- ✓ Rdt = 60 %
- ✓ $T_f = 95^\circ\text{C}$
- ✓ Phase mobile : Hexane / Acétate d'éthyle (75/25)
- ✓ $R_f : 0,50$

II.2.7. 5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione (C)



A une solution de 96,2 mmol de benzil et 167 mmol d'urée dans 40 ml de DMSO on ajoute 25 ml de KOH aqueux 1,2M. Le mélange réactionnel est agité et chauffé à reflux pendant 2h, après quoi on ajoute de l'eau froide. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

- ✓ Rdt = 36 %
- ✓ $T_f = 358^\circ\text{C}$
- ✓ Phase mobile : Hexane / Acétate d'éthyle (75/25)
- ✓ $R_f : 0,75$

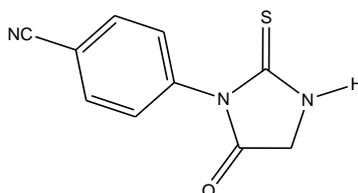
IR (KBr, vcm^{-1}): 3240 (NH), 3060 (CH_{arom}), 1720 (C=O), 1680 (C=O), 1500 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$).

RMN ^1H (DMSO, δ ppm, J Hz): 7,06 ppm (s, 8H, CH_{arom}); 7,73 ppm (s, 2H, CH_{arom}).

Analyse élémentaire

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	% C	% H	% N
% calculé	71,42	4,79	11,10
% obtenu	71,40	4,80	11,07

II.2.8. 4-(5-Oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl) benzonitrile (D1)



6,08 mmol d'acide amine (glycine ou phenylalanine) et 6,08 mmol d'isothiocyanate sont mis dans 20 ml d'un mélange eau/pyridine 50/50, auxquels on ajoute du NaOH 2N pour amener le pH à 9 (le pH est surveillé et maintenu à cette valeur tout le long du déroulement de la réaction par ajout de NaOH 2N). Le mélange est chauffé à 40 °C pendant 1 heure. Après la fin de la réaction, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif. On ajoute au concentré 20 ml de HCl concentré ; le mélange est chauffé à reflux de 30 minutes à 1 heure. On laisse le mélange refroidir jusqu'à devenir tiède et on filtre le précipité formé. La recristallisation se fait dans le mélange méthanol/acétate d'éthyle.

- ✓ **Rdt** = 65 %
- ✓ **T_f** = se décompose à 262,1°C
- ✓ **Phase mobile** : acétate d'éthyle/hexane (25/75)
- ✓ **R_f** : 0,57

IR (KBr, vcm^{-1}): 3323 (NH), 3045 (CH_{arom}), 2972, 2943 (CH_{aliph}), 2231 (CN), 1768 (C=O), 1604, 1506 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1530 (C=S).

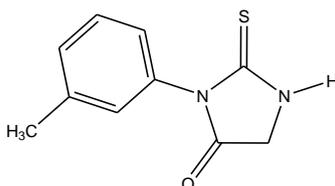
RMN ¹H (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz): 4,30 (1s, 2H, $\text{CH}_{2\text{cyclique}}$), 7,555 (1d, 2H, CH_{arom} en méta / groupe cyano, j = 5 Hz), 7,98 (1d, 2H, CH_{arom} en ortho / groupe cyano, J = 10 Hz), 10,53 (1s, 1H, NH).

RMN ¹H 2D (DMSO- d_6) : tâche de corrélation correspondant au couple (7,555 ; 7,98 ppm).

Analyse élémentaire

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$	% C	% H	% N
% calculé	55,29	3,25	19,34
% obtenu	55,27	3,24	19,33

II.2.9. 2-Thio-3-m-tolylimidazolidin-4-one (D2)



- ✓ **Rdt** = 70 %
- ✓ **T_f** = 189,1°C

- ✓ **Phase mobile** : acétate d'éthyle/hexane (40/60)
- ✓ **R_f** : 0,67

IR (KBr, vcm^{-1}): 3186 (NH), 3051 (CH_{arom}), 2977, 2915 (CH_{aliph}), 1768 (C=O), 1607, 1508 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1536 (C=S).

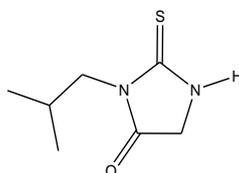
RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 2,34 (1s, 3H, CH_3), 4,28 (1s, 2H, $\text{CH}_{2\text{cyclique}}$), 7,06 (1d, 2H, CH_{arom} , $J = 10$ Hz), 7,24 (1d, 1H, CH_{arom} , $J = 10$ Hz), 7,36 (1t, 1H, CH_{arom} , $J = 10$ Hz), 10,35 (1s, 1H, NH).

RMN ^1H 2D (DMSO- d_6) : tâches de corrélation correspondant aux couples : (10,34, 4,28), (7,06, 2,34), (7,24, 2,34).

Analyse élémentaire

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$	% C	% H	% N
% calculé	58,23	4,89	13,58
% obtenu	58,20	4,91	13,60

II.2.10. 3-Isobutyl-2-thioxoimidazolidin-4-one (D3)



- ✓ **Rdt** = 60 %
- ✓ **T_of** = 160,0°C
- ✓ **Phase mobile** : acétate d'éthyle/hexane (25/75)
- ✓ **R_f** : 0,51

IR (KBr, vcm^{-1}): 3282 (NH), 3018 (CH_{arom}), 2960, 2938 (CH_{aliph}), 1720 (C=O), 1562 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1519 (C=S), 1468, 1364 (groupe isopropyle).

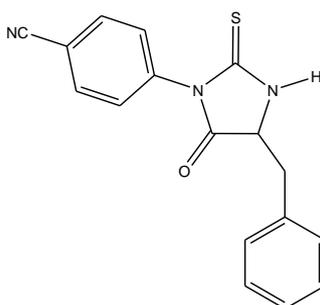
RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 0,84 (1d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 10$ Hz), 2,12 (1 sep, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 10$ Hz), 3,46 (1d, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 10$ Hz), 4,15 (1s, 2H, $\text{CH}_{2\text{cyclique}}$), 10,15 (1s, 1H, NH).

RMN ¹H 2D (DMSO-d₆) : tâches de corrélation correspondant aux couples : (10,15, 4,15), (3,46, 2,12), (2,12, 0,84).

Analyse élémentaire

C ₇ H ₁₂ N ₂ OS	% C	% H	% N
% calculé	48,81	7,02	16,26
% obtenu	48,79	6,99	16,24

II.2.11. 4-(4-Benzyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl)benzonitrile (D4)



- ✓ **Rdt** = 55 %
- ✓ **T_f** = 178,3°C
- ✓ **Phase mobile** : acétate d'éthyle/hexane (40/60)
- ✓ **R_f** : 0,78

IR (KBr, vcm⁻¹): 3181 (NH), 3034 (CH_{arom}), 2989, 2927 (CH_{aliph}), 2232 (CN), 1757 (C=O), 1607, 1514 (C=C_{arom}), 1525 (C=S).

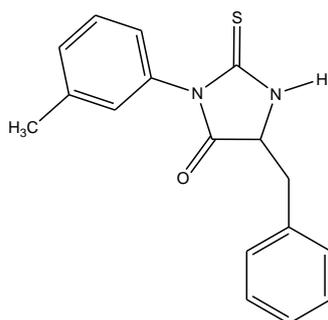
RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm, J Hz) : 3,13 (1d mal résolu, 2H, CH₂), 4,80 (1t, CH_{cyclique}, J = 5 Hz), 7,065 (1d, 2H, CH_{arom}, J = 5 Hz), 7,20 (1d, CH_{arom}, J = 10 Hz), 7,30 (1m, 3H, CH_{arom}, J₁ = 5 Hz, J₂ = 10 Hz), 7,90 (1d, 2H, CH_{arom}, J = 10 Hz), 10,76 (1s, 1H, NH).

RMN ¹H 2D (DMSO-d₆) : tâches de corrélation correspondant aux couples : (10,76, 4,80), (7,90, 7,065), (4,80, 3,13).

Analyse élémentaire

C ₁₇ H ₁₃ N ₃ OS	% C	% H	% N
% calculé	66,43	4,26	13,67
% obtenu	66,41	4,24	13,69

II.2.12. 5-Benzyl-2-thio-3-m-tolylimidazolidin-4-one (D5)



- ✓ Rdt = 70 %
- ✓ $T_f = 158,7^\circ\text{C}$
- ✓ Phase mobile : acétate d'éthyle/hexane (25/75)
- ✓ $R_f : 0,70$

IR (KBr, vcm^{-1}): 3164 (NH), 3062 (CH_{arom}), 2983, 2915 (CH_{aliph}), 1751 (C=O), 1541 (C=S), 1589, 1516 (C=C_{arom}).

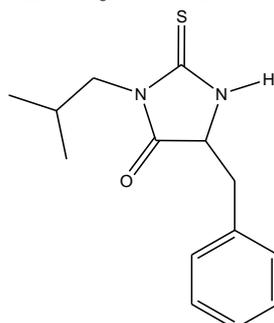
RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 2,26 (1s, 3H, CH_3), 3,105 (1d, 2H, CH_2 , $J = 5$ Hz), 4,76 (1t, 1H, CH, $J = 5$ Hz), 6,50 (1s, 1H, CH_{arom}), 6,57 (1s, 1H, CH_{arom} , $J = 10$ Hz), 7,185 (1m, 2H, CH_{arom} , $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 10$ Hz), 7,26 (1t, 1H, CH_{arom} , $J = 5$ Hz), 7,325 (1m, 2H, CH_{arom} , $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 10$ Hz), 10,57 (1s, 1H, NH).

RMN ^1H 2D (DMSO- d_6) : tâches de corrélation correspondant aux couples : (10,57, 4,76), (7,185, 2,26), (4,76, 3,105).

Analyse élémentaire

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$	% C	% H	% N
% calculé	68,89	5,44	9,45
% obtenu	68,91	5,42	9,43

II.2.13. 5-Benzyl-3-isobutyl-2-thioimidazolidin-4-one (D6)



- ✓ Rdt = 60 %
- ✓ $T_f = 135,3^\circ\text{C}$
- ✓ Phase mobile : acétate d'éthyle/hexane (25/75)
- ✓ $R_f : 0,58$

IR (KBr, vcm^{-1}): 3203 (NH), 3068 (CH_{arom}), 2955, 2932 (CH_{aliph}), 1734 (C=O), 1542 (C=S), 1607, 1519 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$), 1465, 1366 (groupe isopropyle).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) : 0,585 (1d, 3H, CH_3 , $J = 5$ Hz), 0,52 (1d, 3H, CH_3 , $J = 10$ Hz), 1,81 (1d, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 10$ Hz), 3,025 (1d, 2H, CH_2 , $J = 5$ Hz), 3,24 (1dd, 1H, CH, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 10$ Hz), 3,315 (1dd, 1H, CH, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 10$ Hz), 4,60 (1t, 1H, $\text{CH}_{\text{cyclique}}$, $J = 5$ Hz), 7,15 (1d, 2H, CH_{arom} , $J = 10$ Hz), 7,22 (1m, 3H, CH_{arom} , $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 10$ Hz), 10,37 (1s, 1H, NH).

RMN ^1H 2D (DMSO- d_6) : tâches de corrélation correspondant aux couples : (10,37, 4,60), (4,60, 3,025), (3,24, 1,81), (1,81, 0,52).

Analyse élémentaire

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$	% C	% H	% N
% calculé	64,09	6,91	10,68
% obtenu	64,07	6,90	10,65

Conclusion et perspective

Conclusion et perspective

Motivés par l'activité biologique avérée depuis longtemps des hydantoines et des thiohydantoines, nous avons consacré le présent travail à la synthèse de quelques-uns de leurs dérivés selon une stratégie simple et efficace.

En effet, notre travail est constitué de deux parties distinctes:

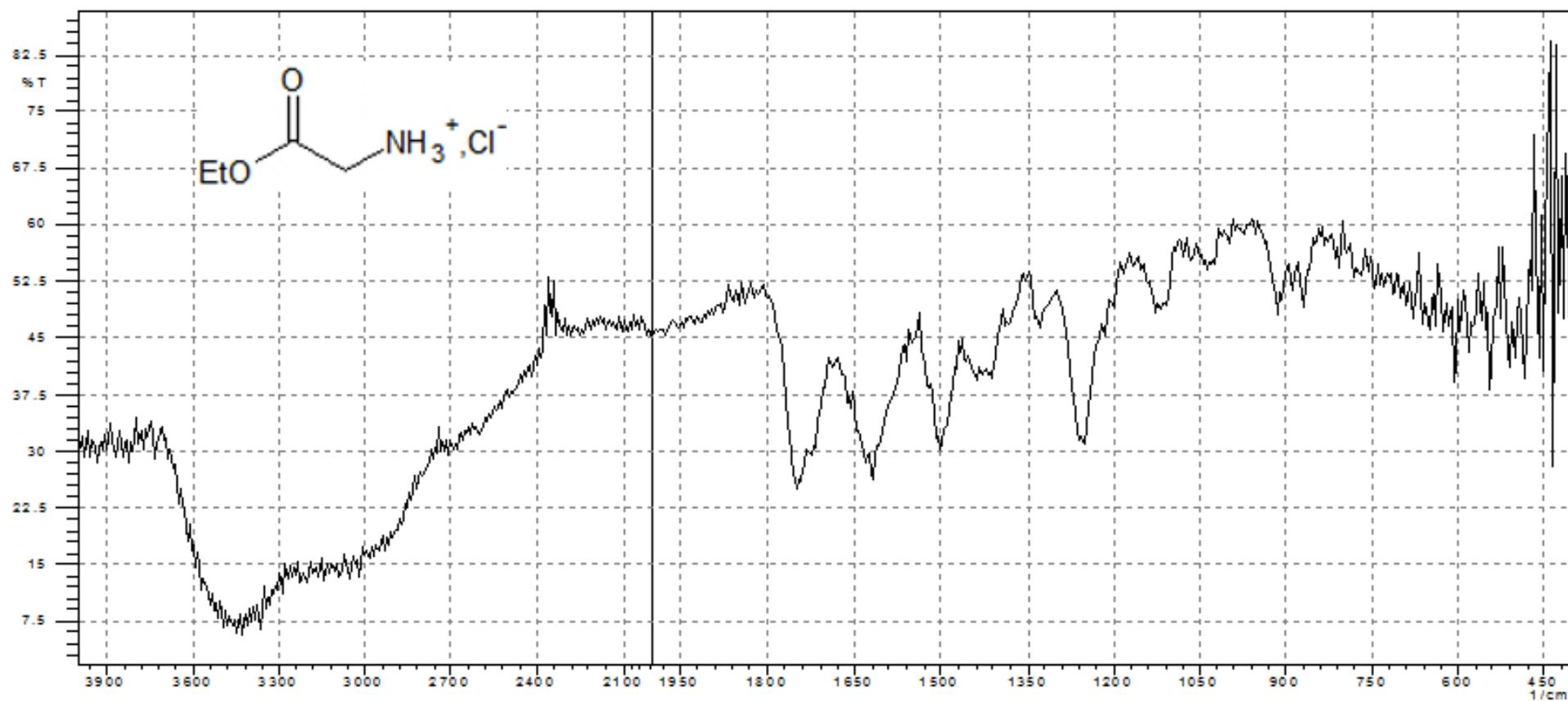
Dans la première partie, consacrée à une étude bibliographique, qui se divise en deux chapitres, on a parlé de certaines méthodes de synthèse de l'hydantoine de la thiohydantoine et de leurs analogues, sans oublier l'aspect biologique.

La deuxième partie comportant deux chapitres, contient les chemins rétro synthétiques des quatre familles de composés synthétisés, les schémas de synthèses adoptés pour y accéder, avec discussion, et une étude structurale à travers les spectres de RMN du proton (1D et 2D). Cette partie est terminée par la partie expérimentale qui contient les modes opératoires mis en œuvres pour accéder aux molécules intermédiaires et finales et les données relatives à leurs propriétés physicochimiques et structurales, à savoir, les points de fusion, les R_f , les spectres IR et de RMN du proton (1D et 2D). Les résultats obtenus sont satisfaisant en terme de :

- Connaissances théoriques sur le type de molécules auquel appartiennent les molécules cibles, que nous avons enrichies en références bibliographiques récentes, sur les méthodes de synthèse, les propriétés chimiques et l'aspect pharmacologiques.
- Apprentissage des bases nécessaires à un futur chercheur dans le domaine de la synthèse organique, la vie dans un laboratoire de recherche et les bonnes pratiques de laboratoire.
- Atteinte des molécules cibles, leur purification, et l'étude spectrale pour confirmer leurs structures chimiques.

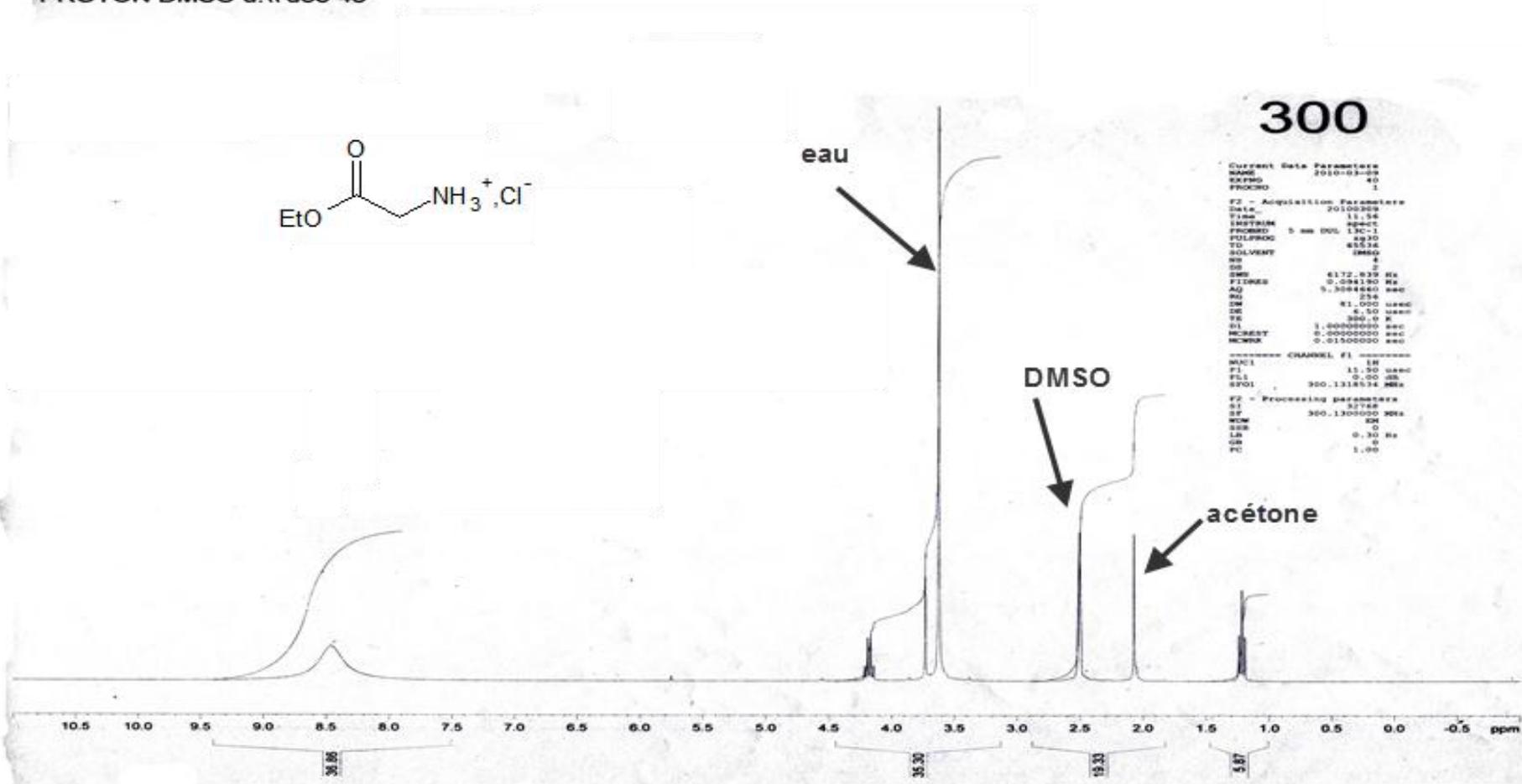
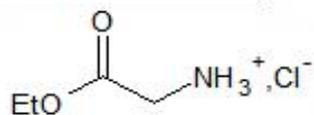
En perspective, on compte continuer notre étude sur la famille de composés **D** qui nous semble la plus prometteuse, en terme de synthèse chimique, d'étude structurale par RMN et par modélisation moléculaire, et de valorisation à travers l'étude de leurs propriétés.

Annexe

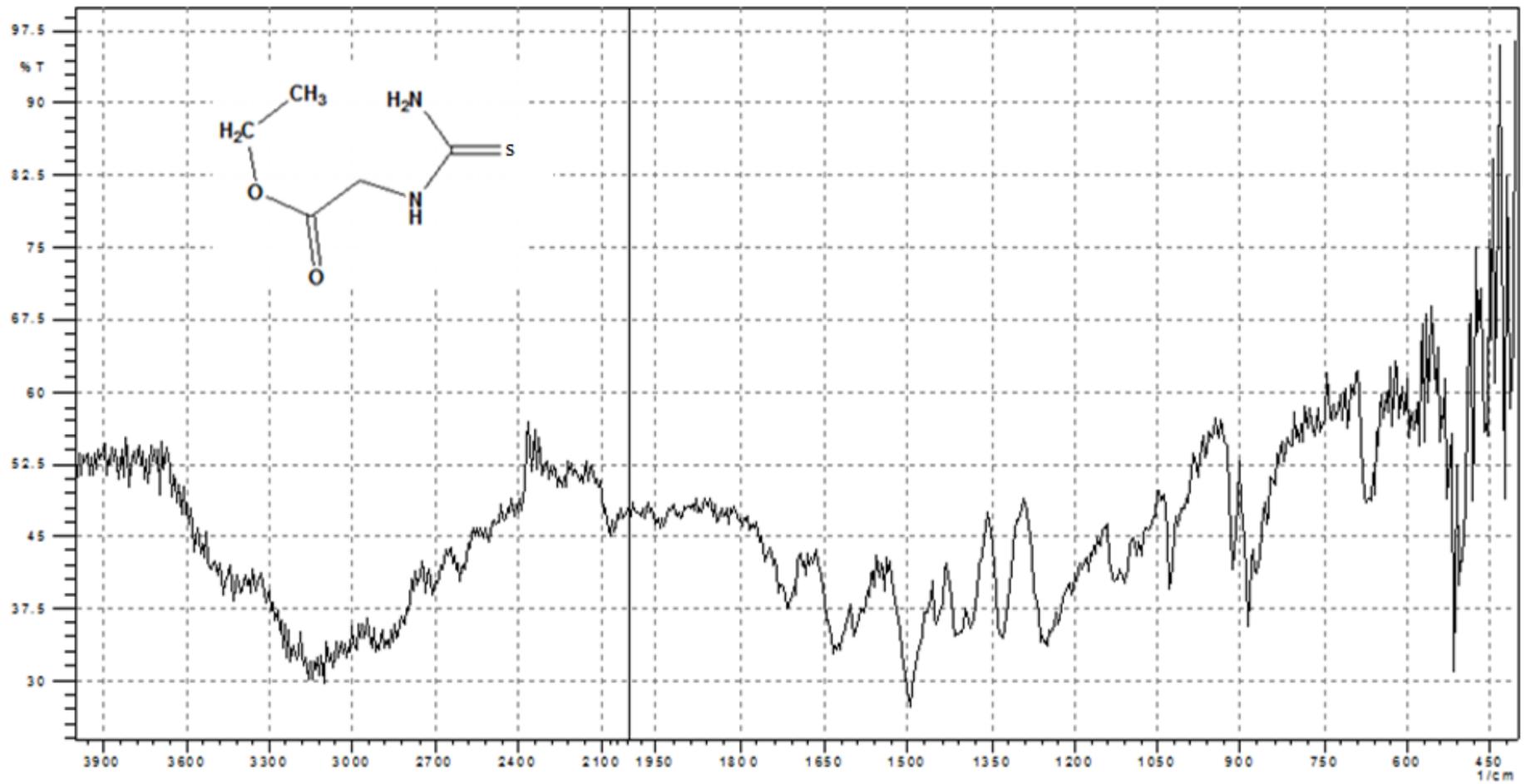


Spectre infrarouge du composé 2.

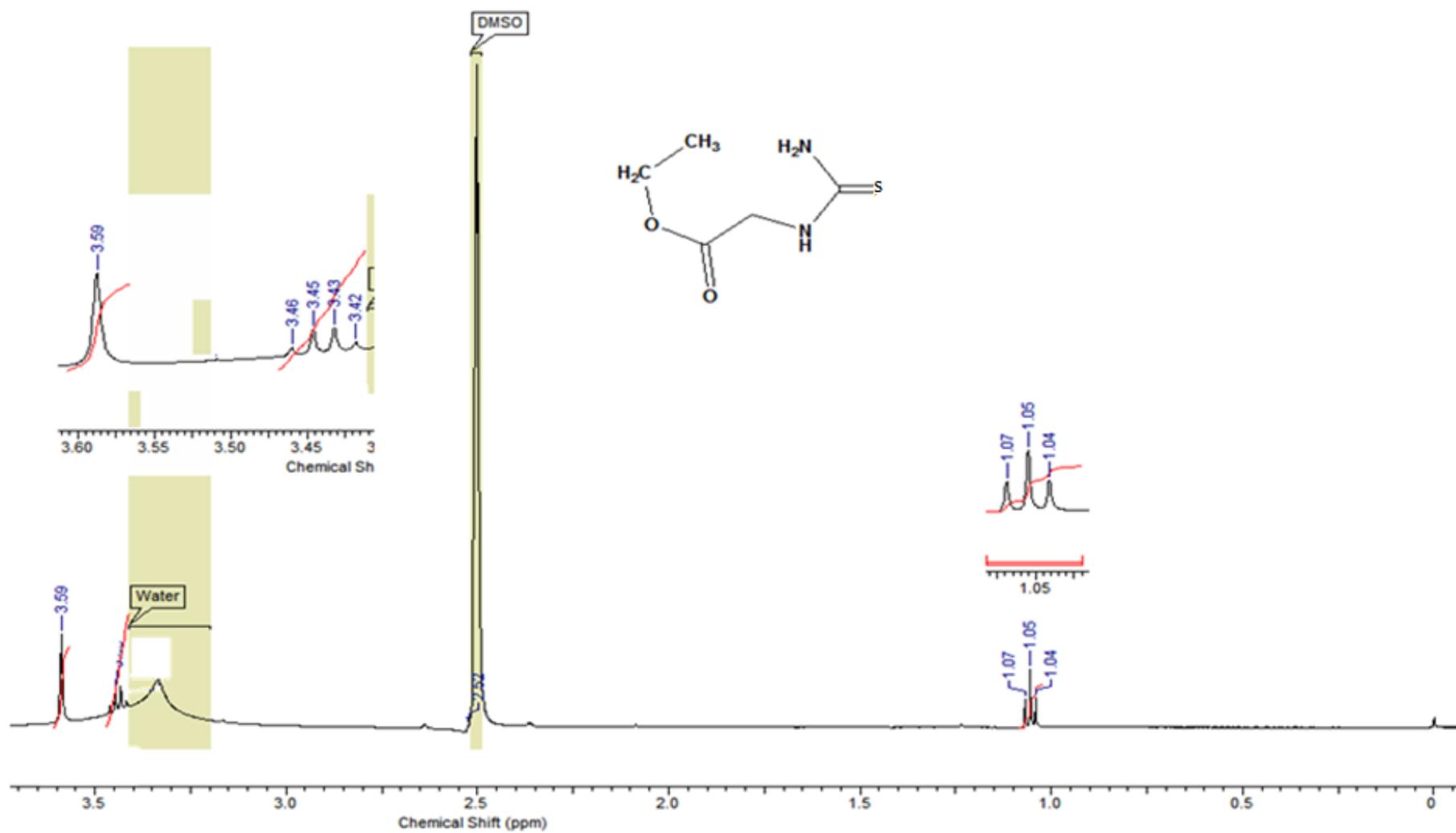
SODBb
PROTON DMSO d:\ d35 43



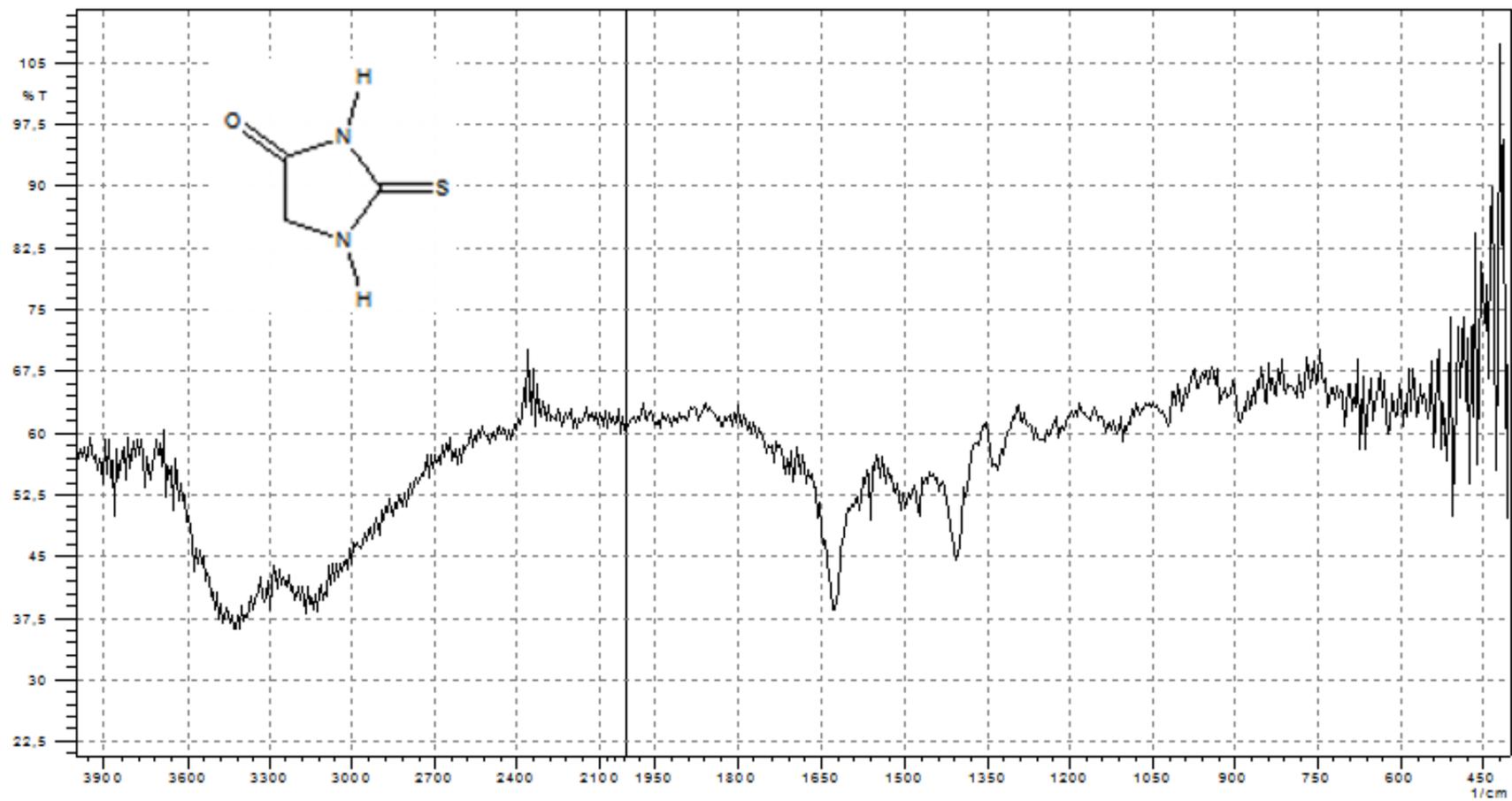
Spectre de RMN du proton du composé 2.



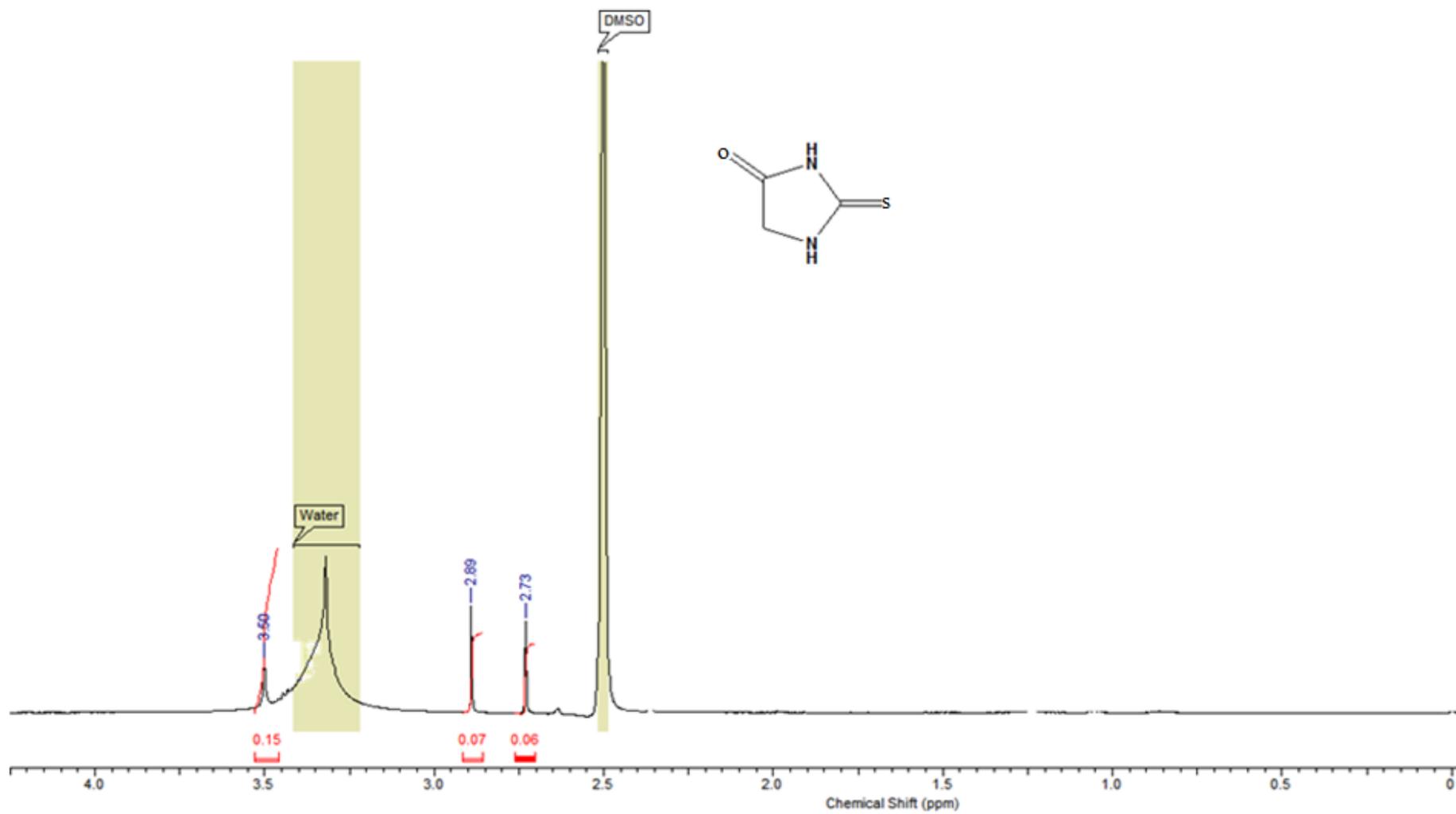
Spectre infrarouge du composé 3.



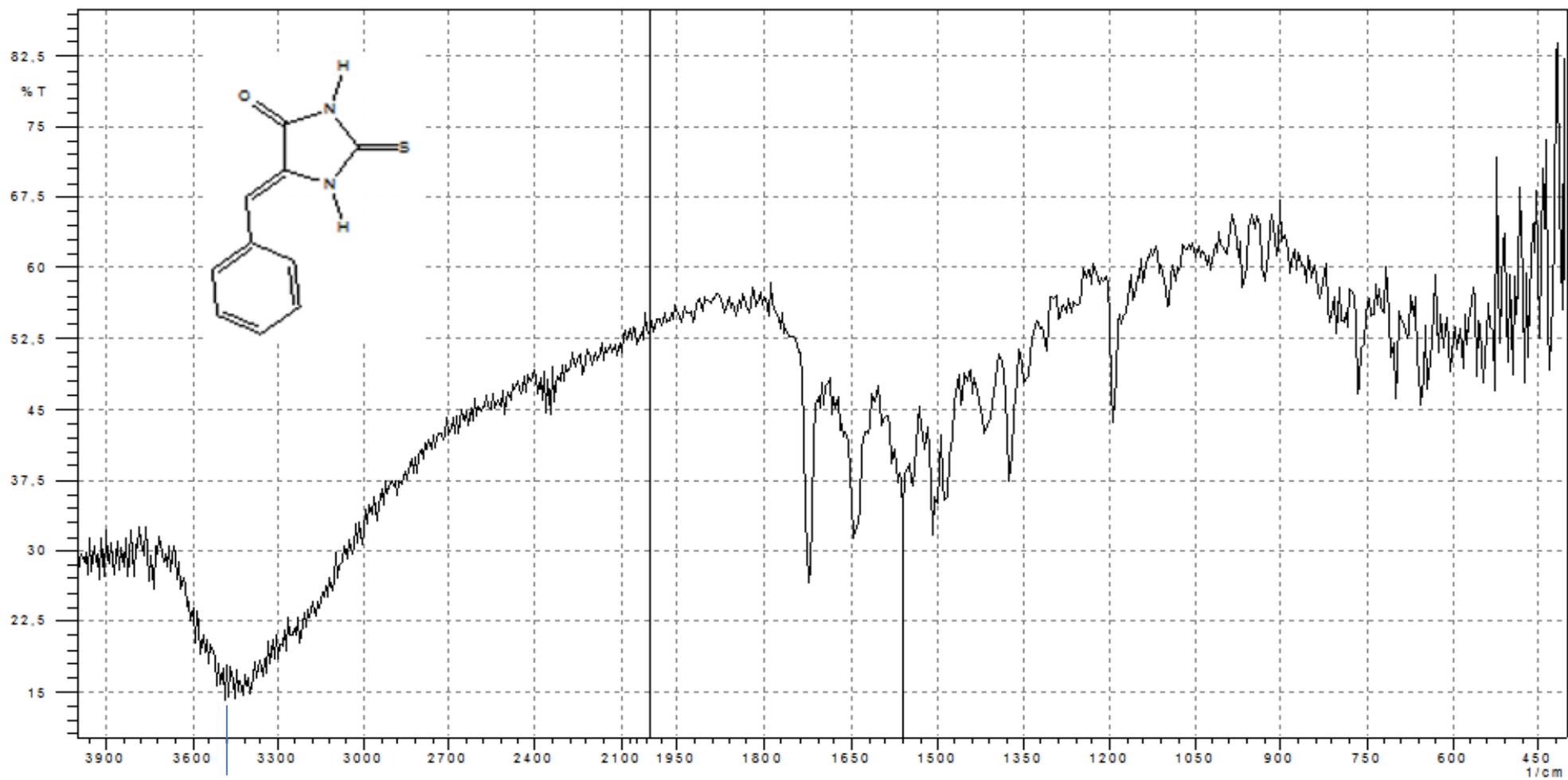
Spespectre de RMN du proton du composé 3 .



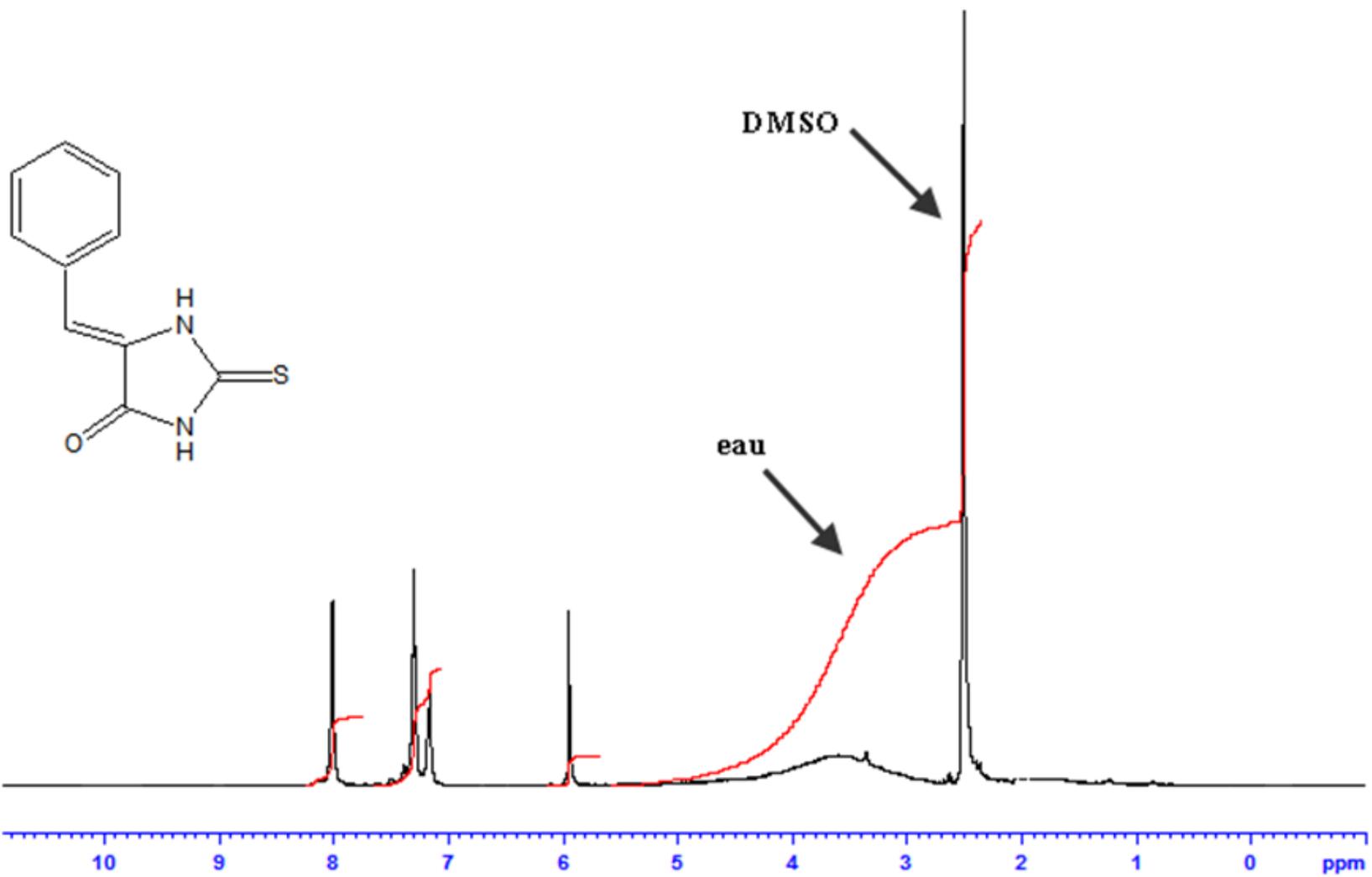
Spektre infrarouge du composé A.



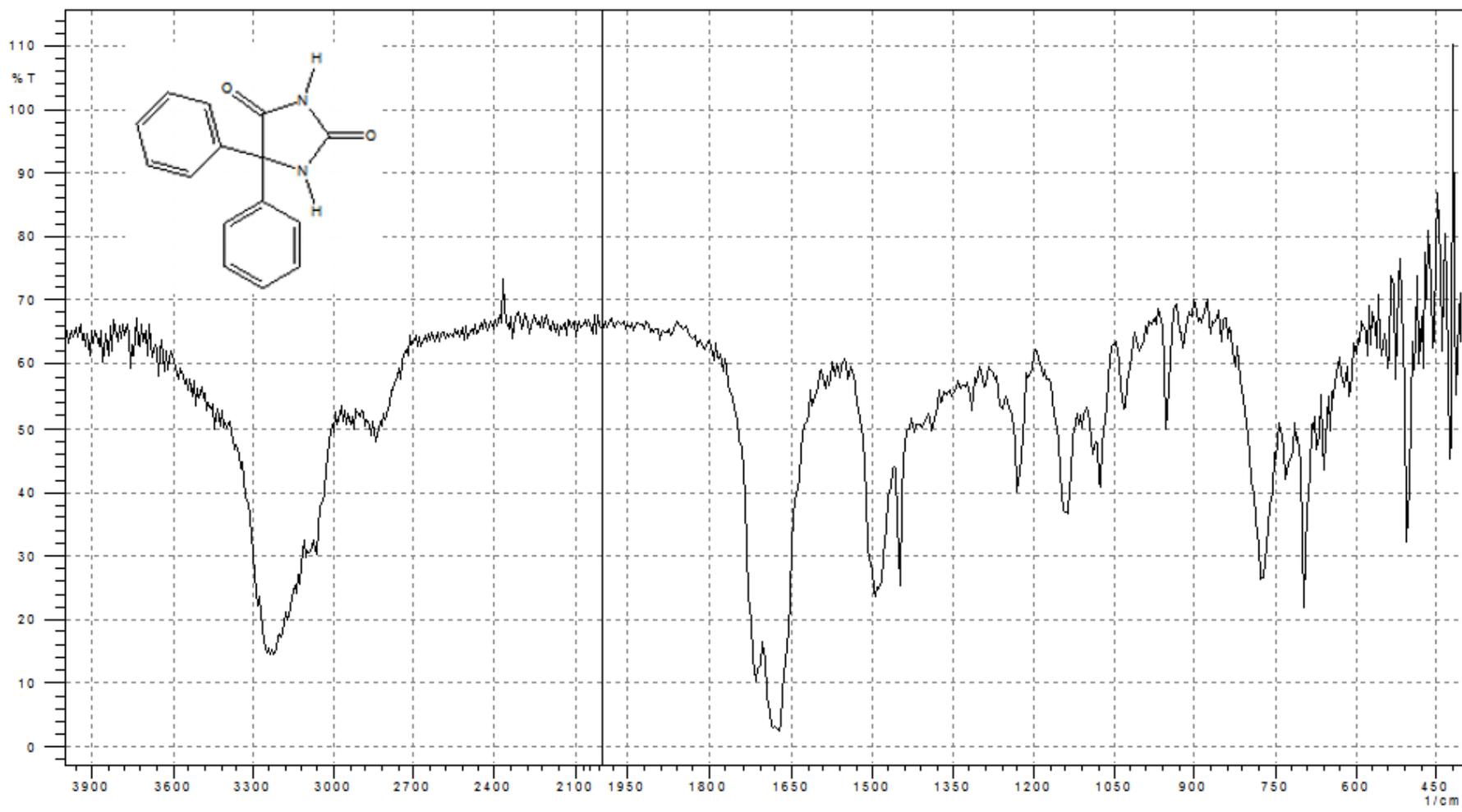
Spectre de RMN du proton du composé A



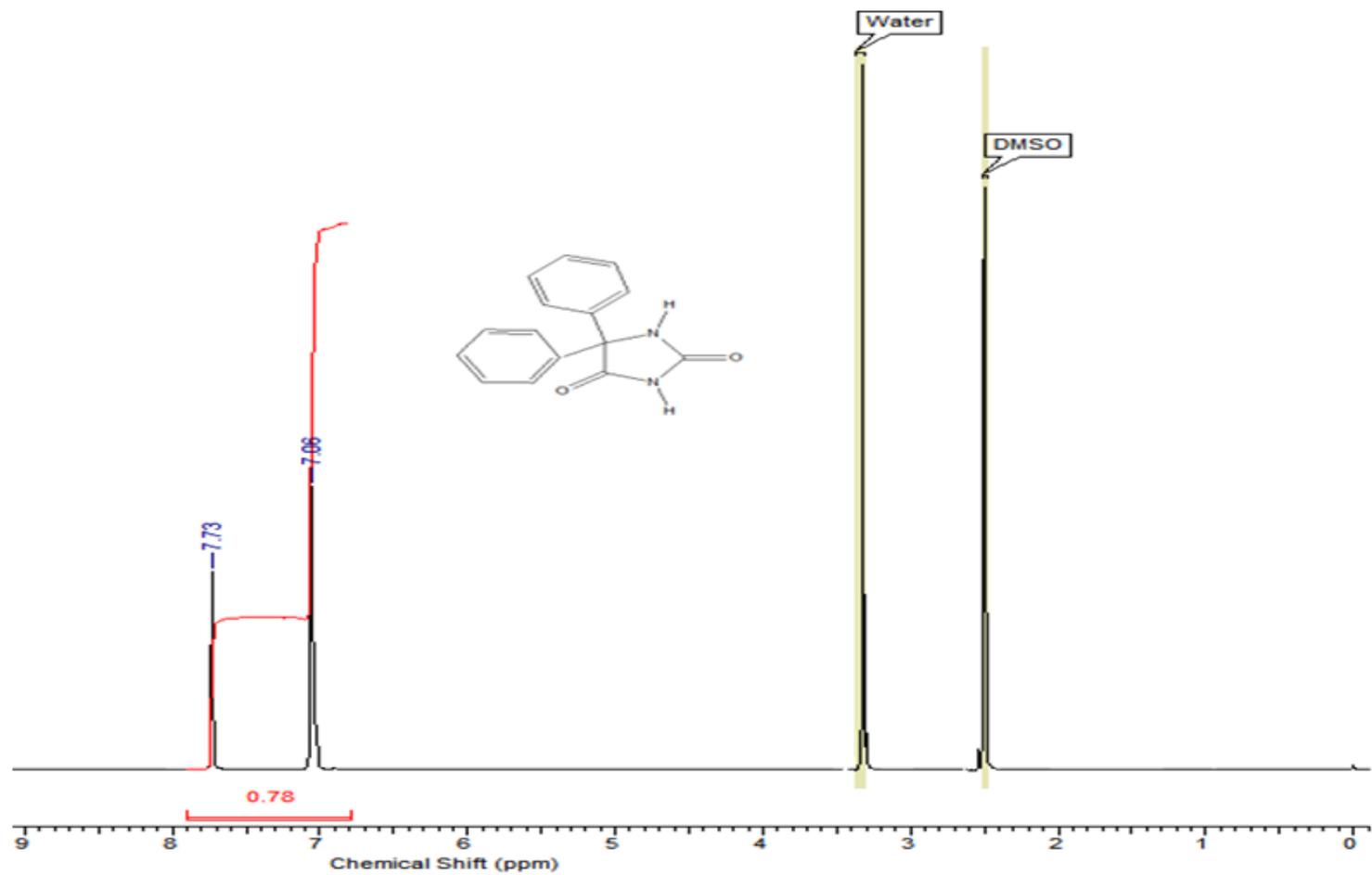
Spectre d'infrarouge du composé **B**



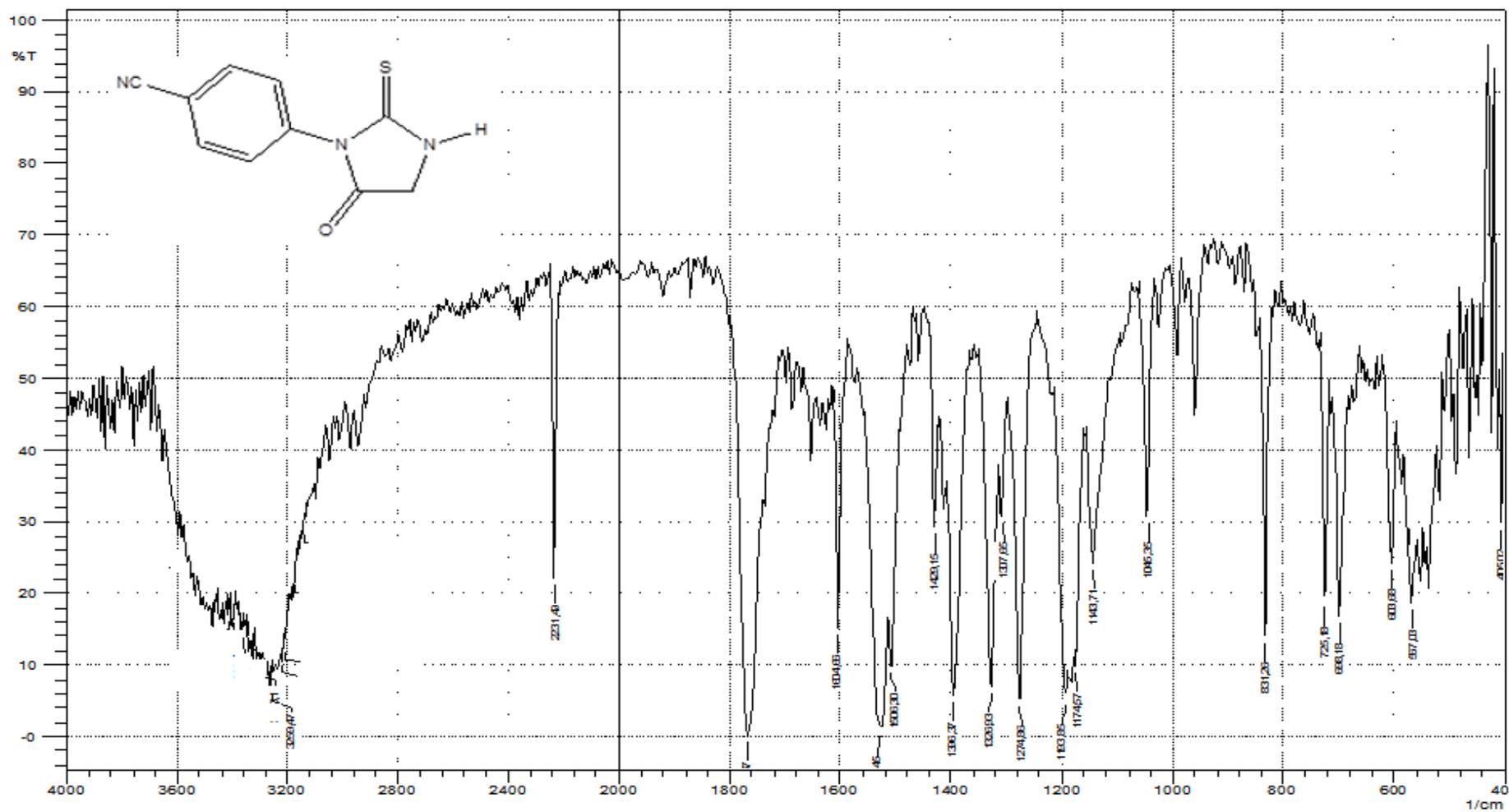
Spectre de RMN du proton du composé **B**



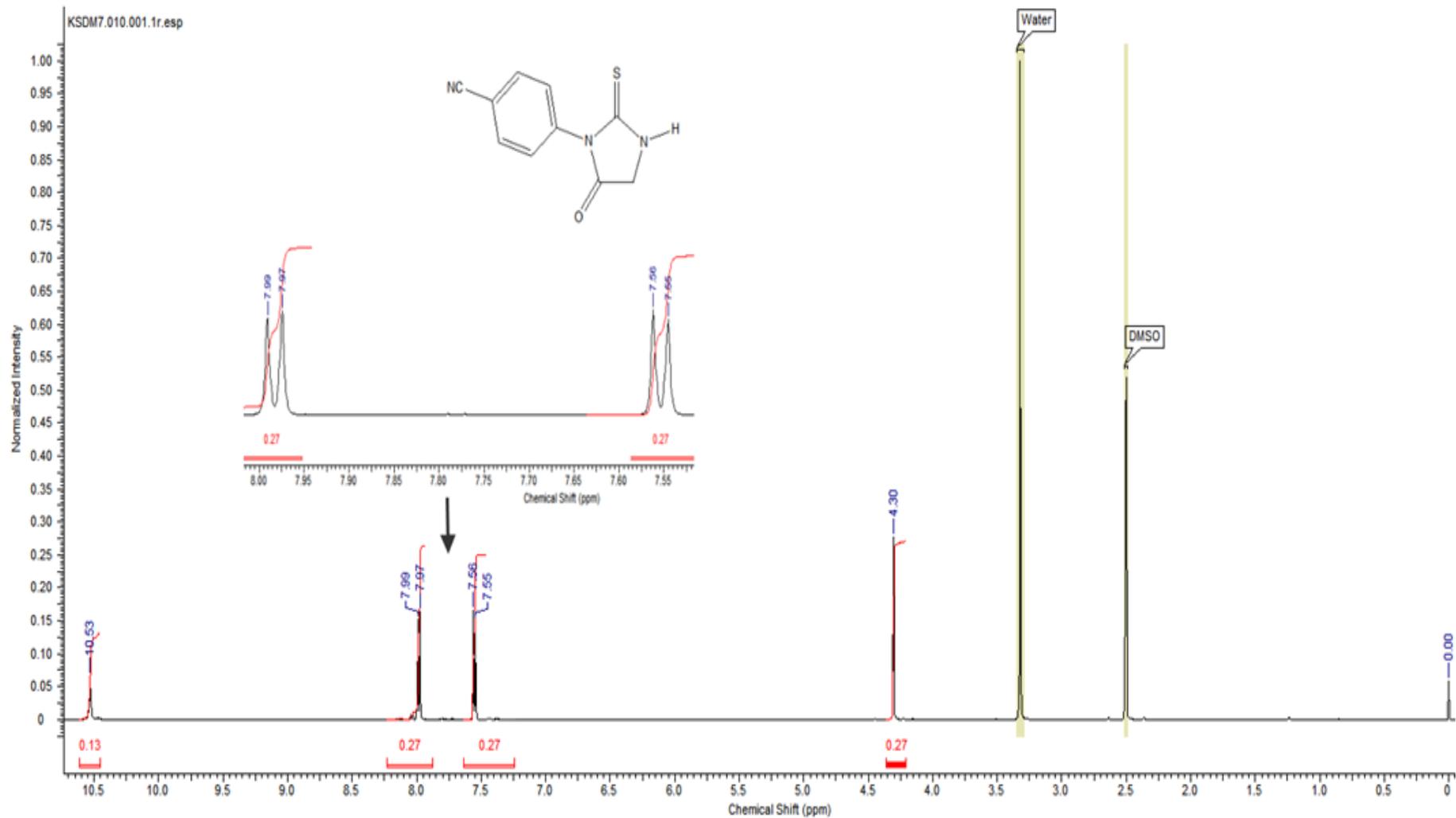
Spectre infrarouge du composé C.



Spectre de RMN du proton du composé C.

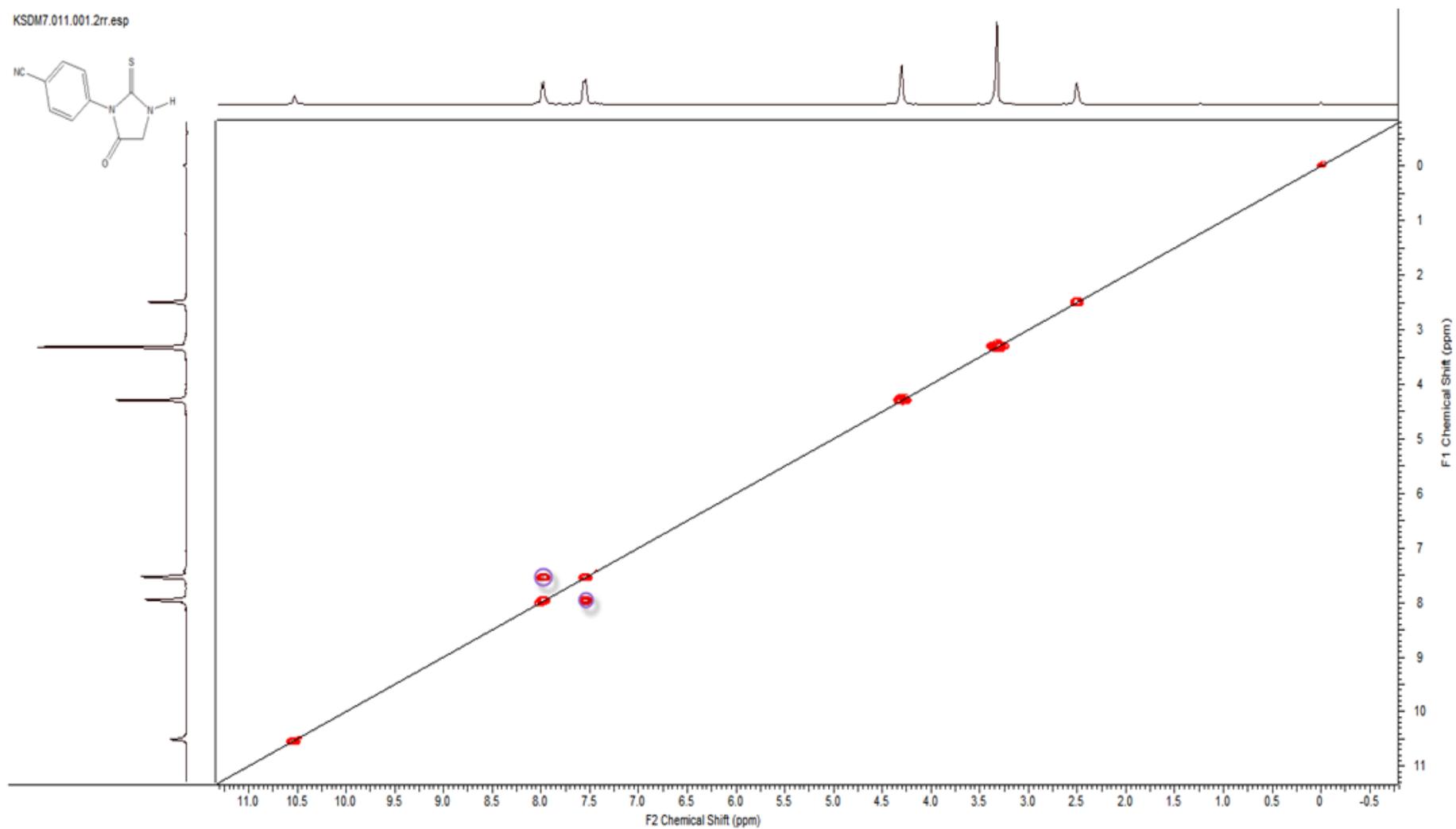
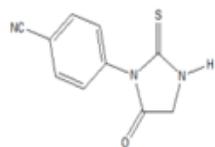


Spectre infrarouge du composé D1.

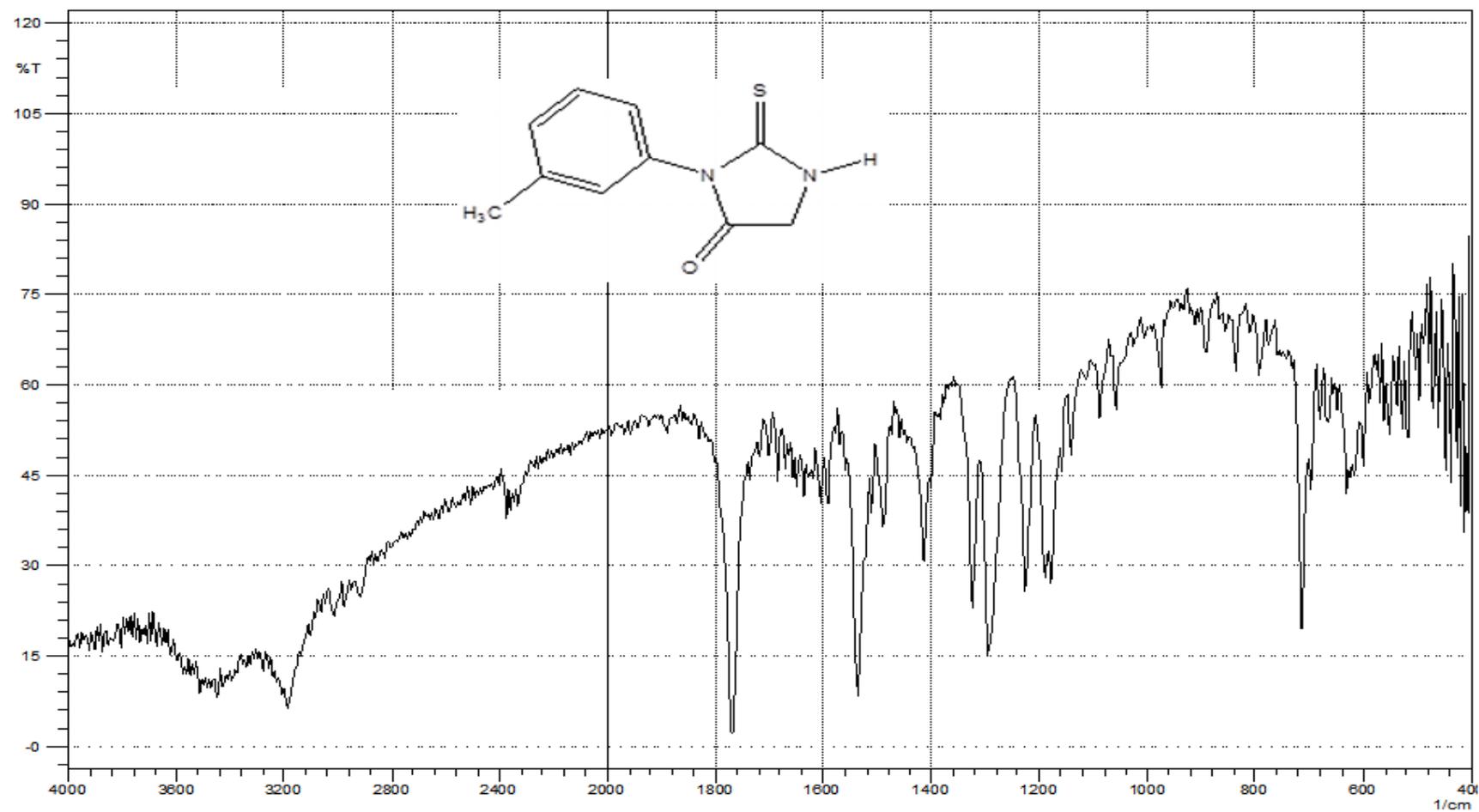


Spectre de RMN du proton du composé **D1**.

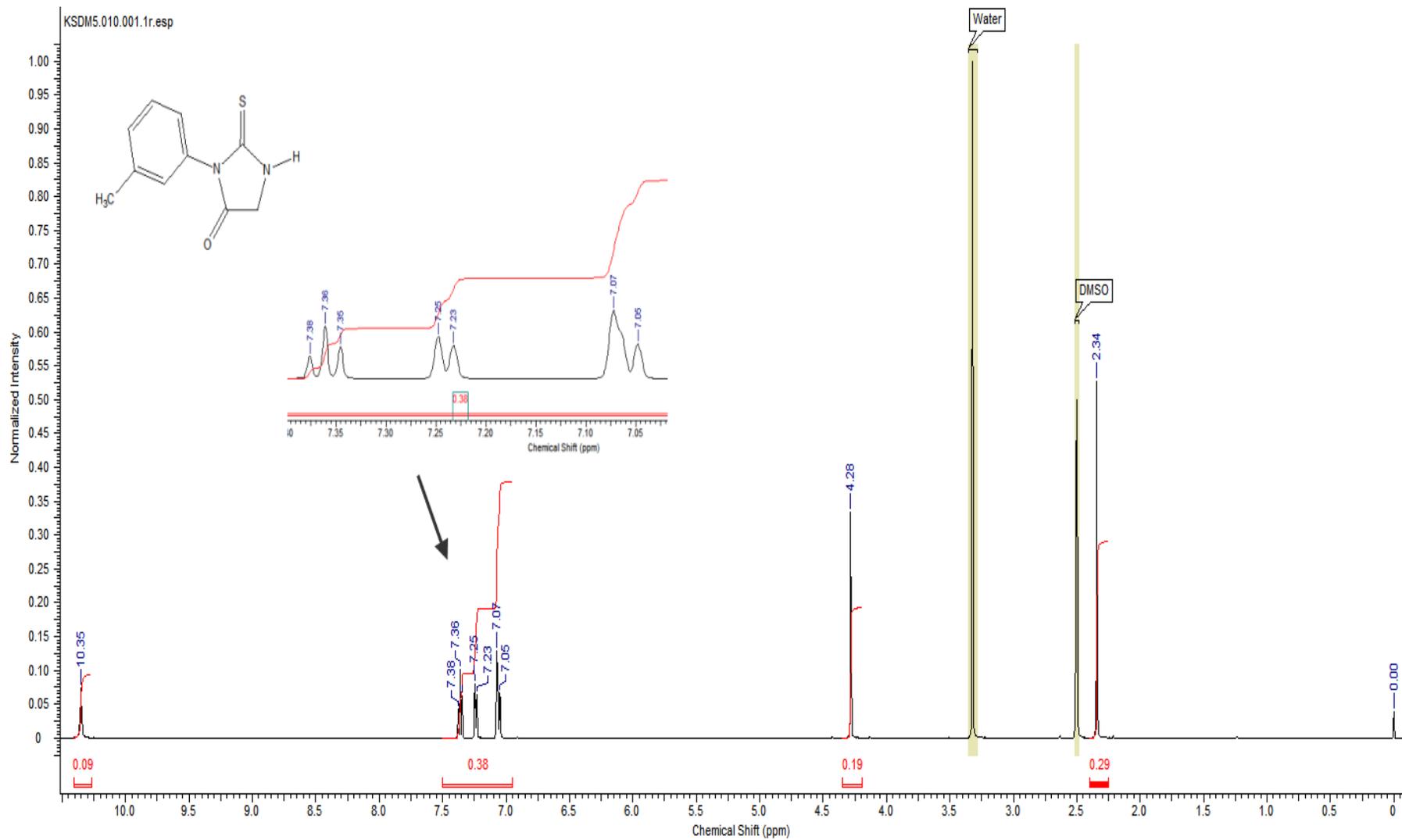
KSDM7.011.001.2rr.esp



Spectre de RMN 2D du proton du composé **D1**.

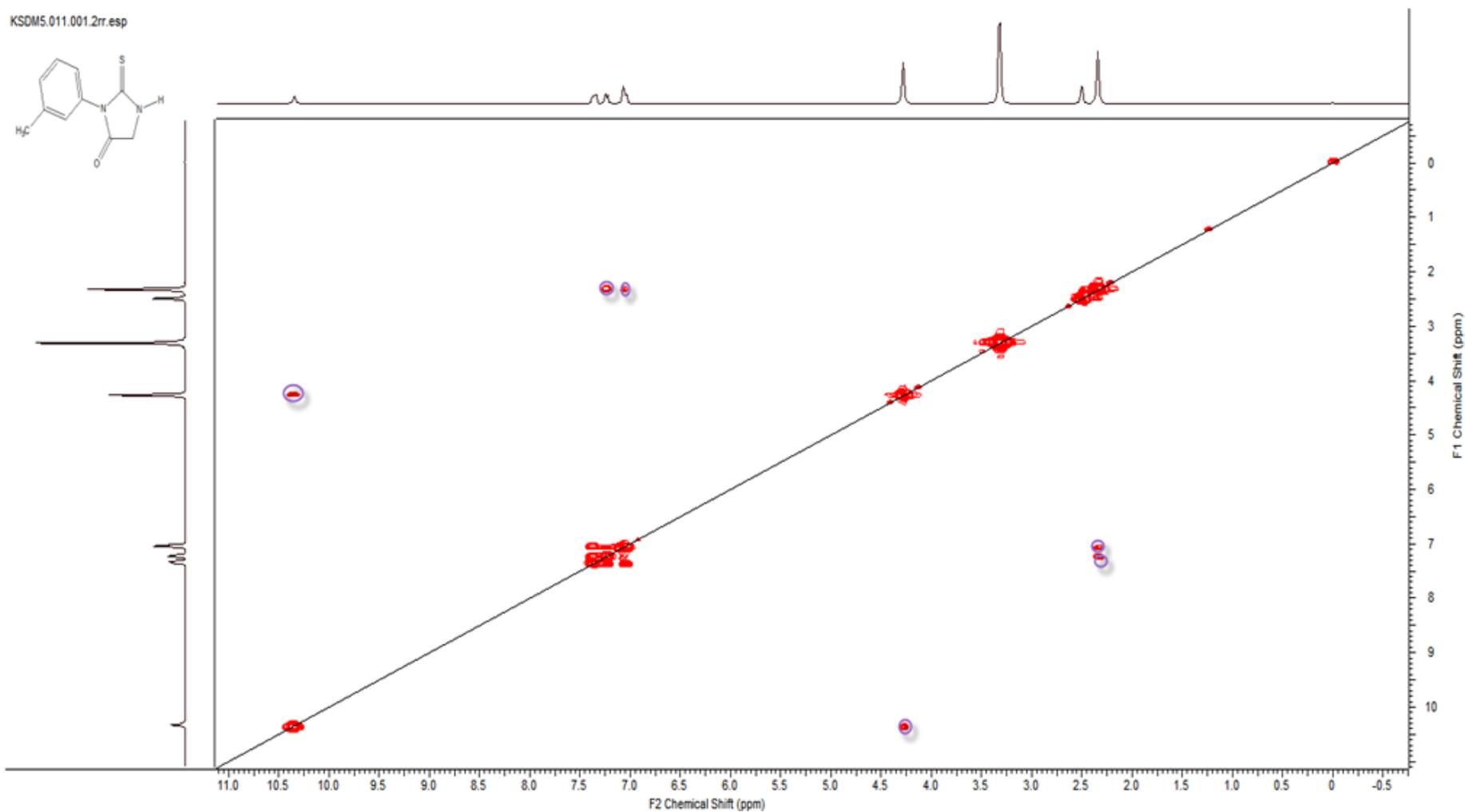
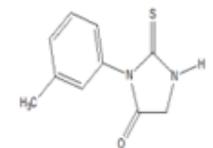


Spectre infrarouge du composé **D2**.

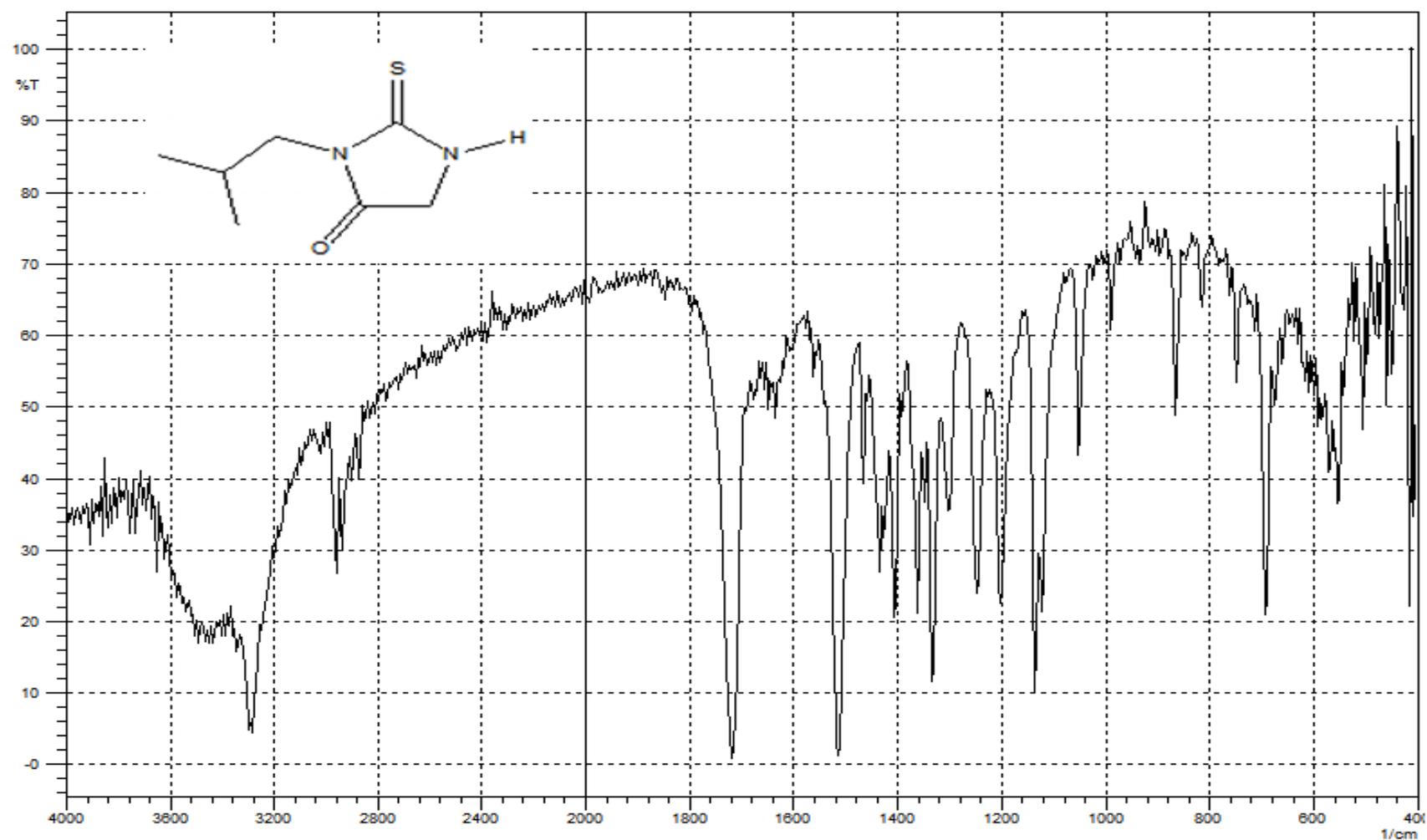


Spectre de RMN du proton du composé **D2**.

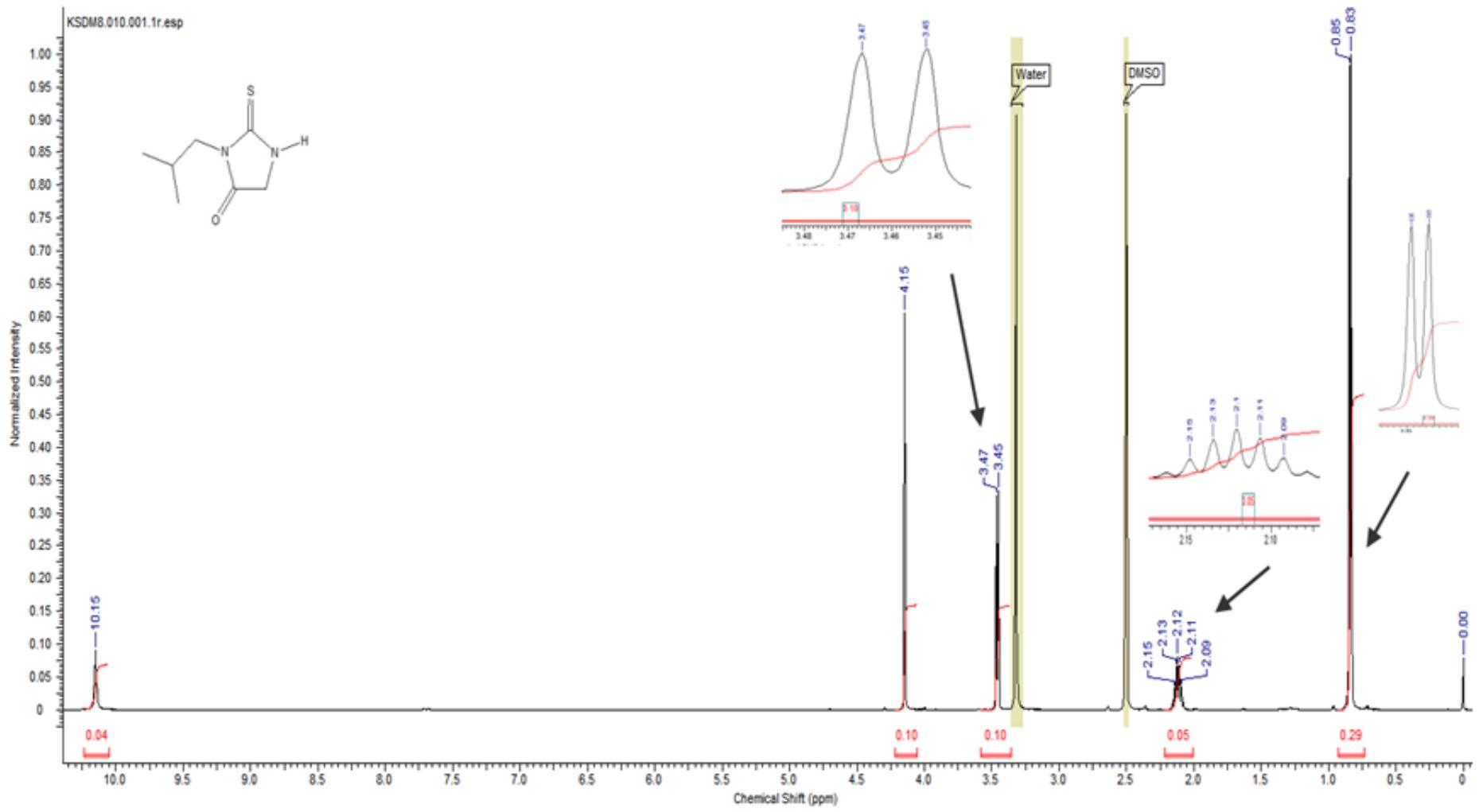
KSDM5.011.001.2rr.esp



Spectre de RMN 2D du proton du composé **D2**.

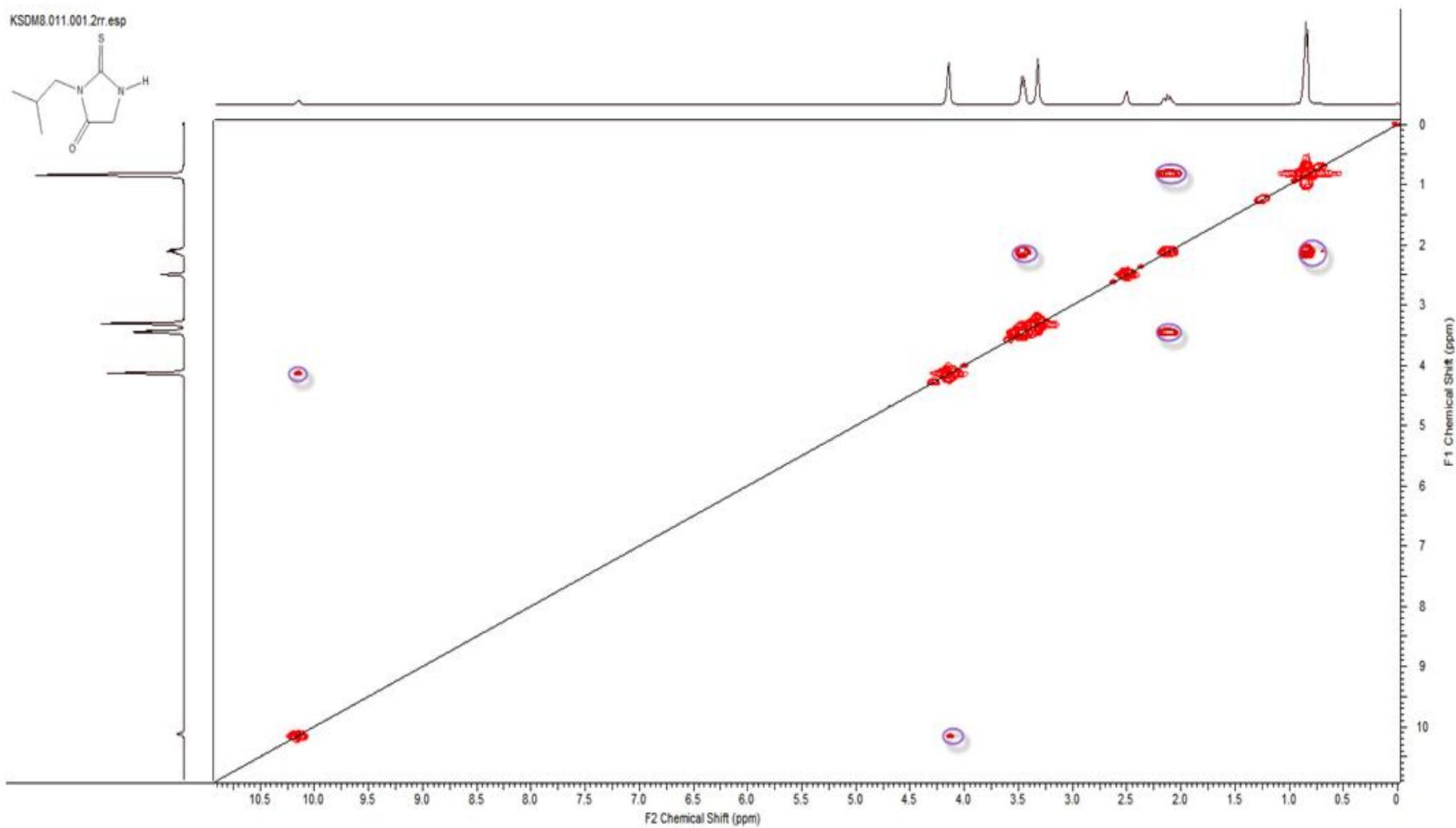
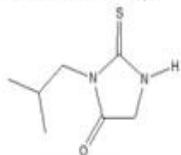


Spectre infrarouge du composé **D3**.

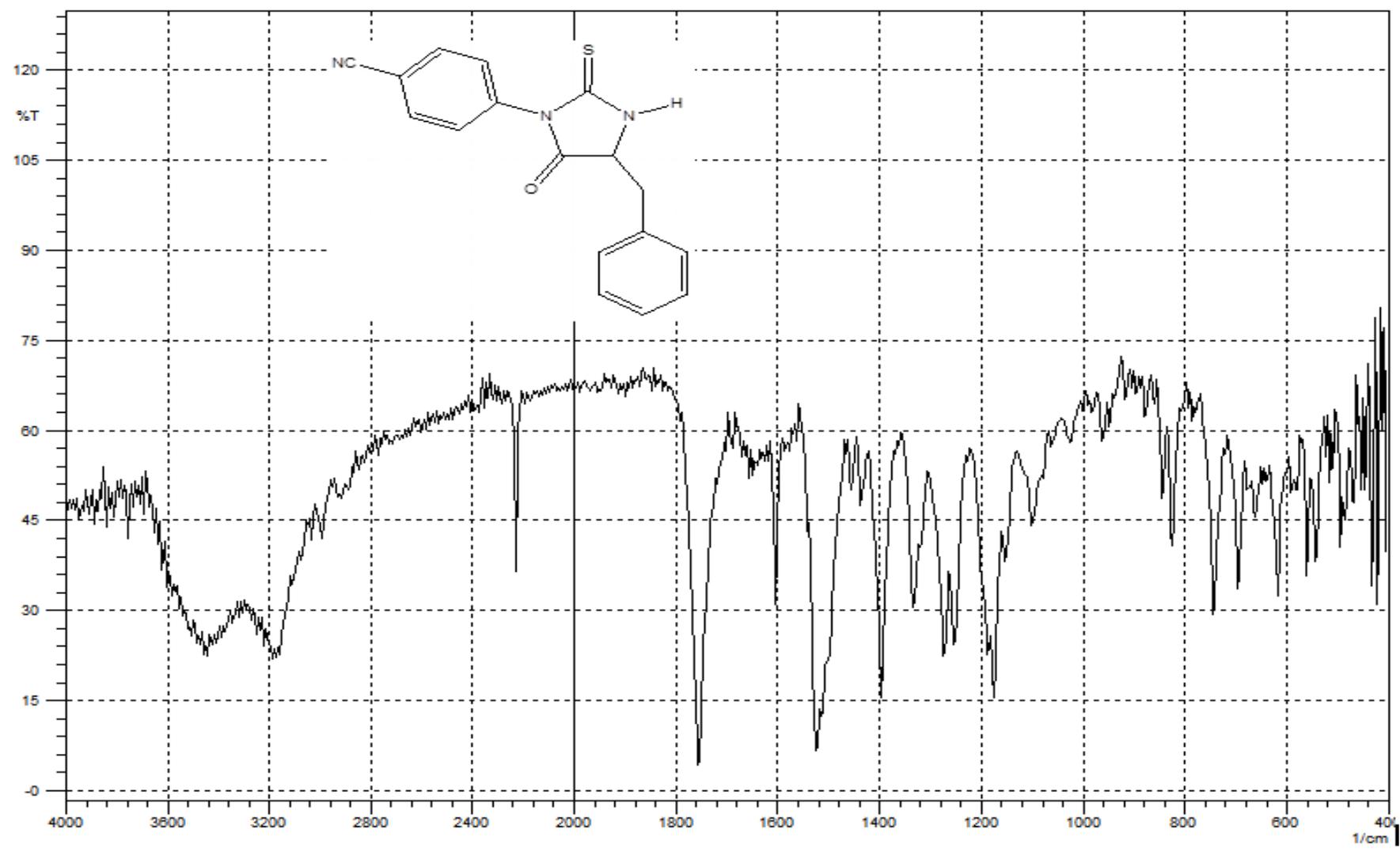


pectre de RMN du proton du composé **D3**.

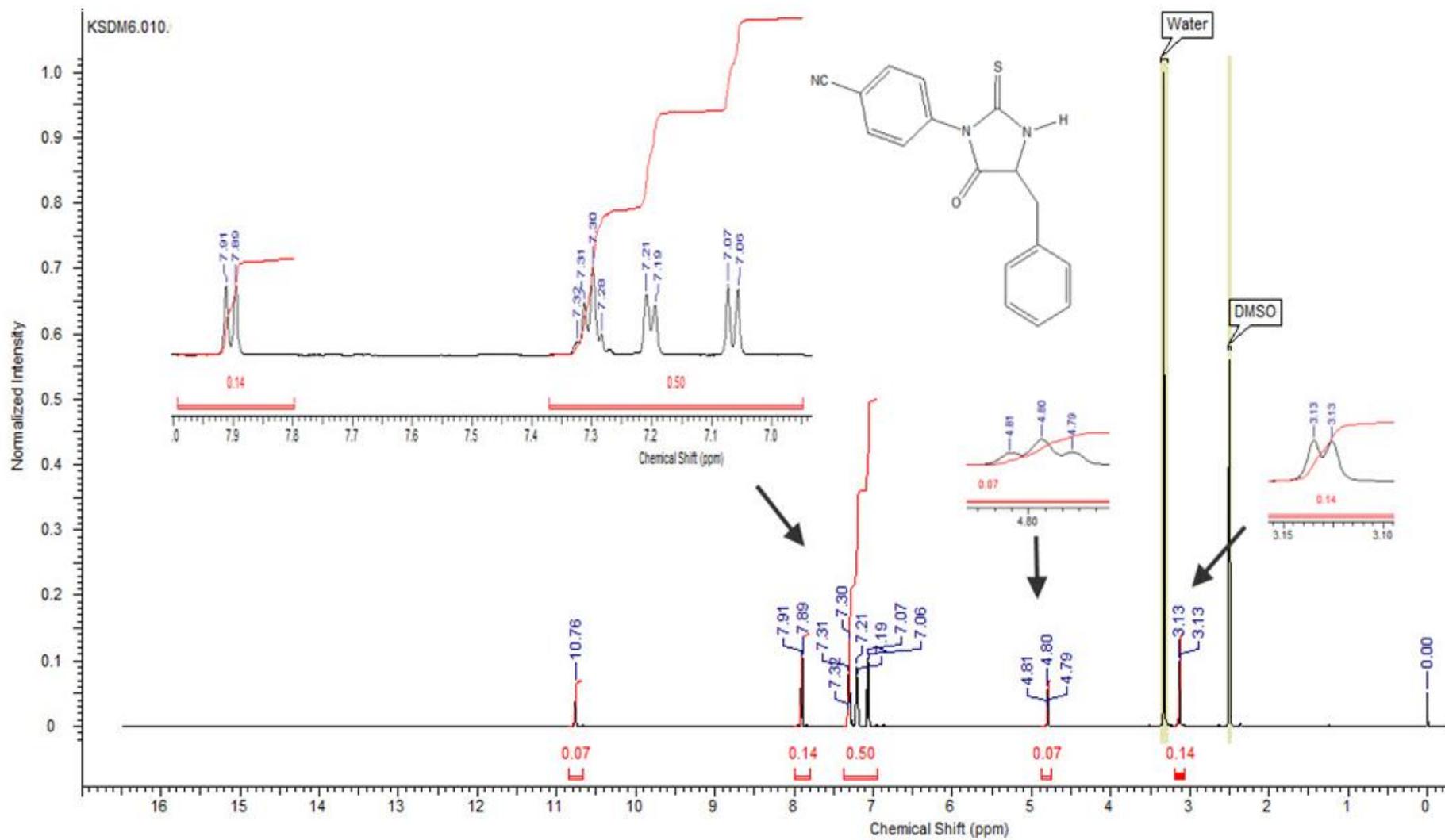
KSDM8.011.001.2rr.esp



Specre de RMN 2D du proton du composé **D3**.

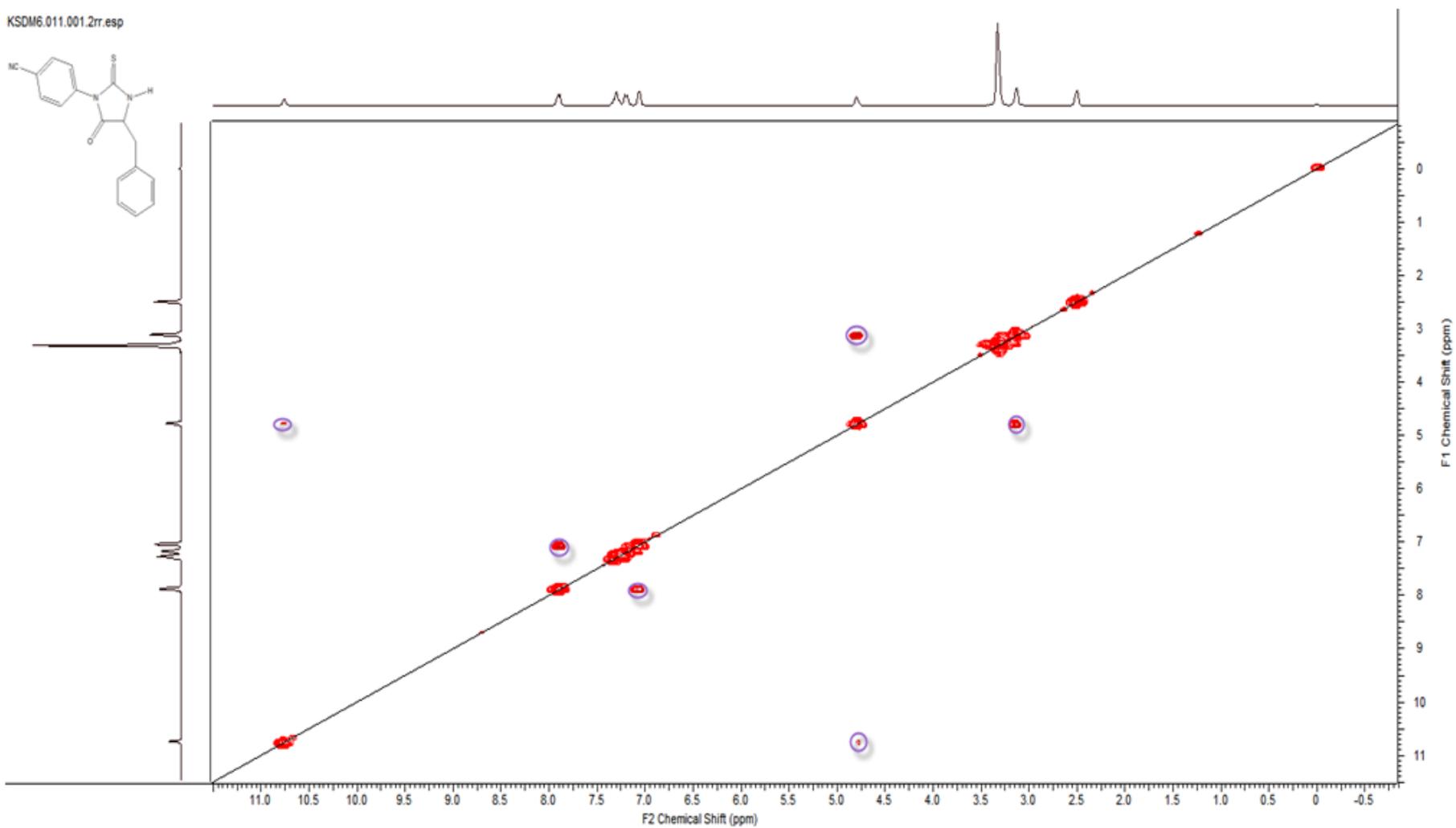
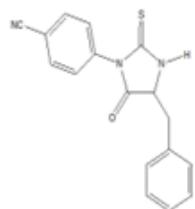


Spctre infrarouge du composé **D4**.

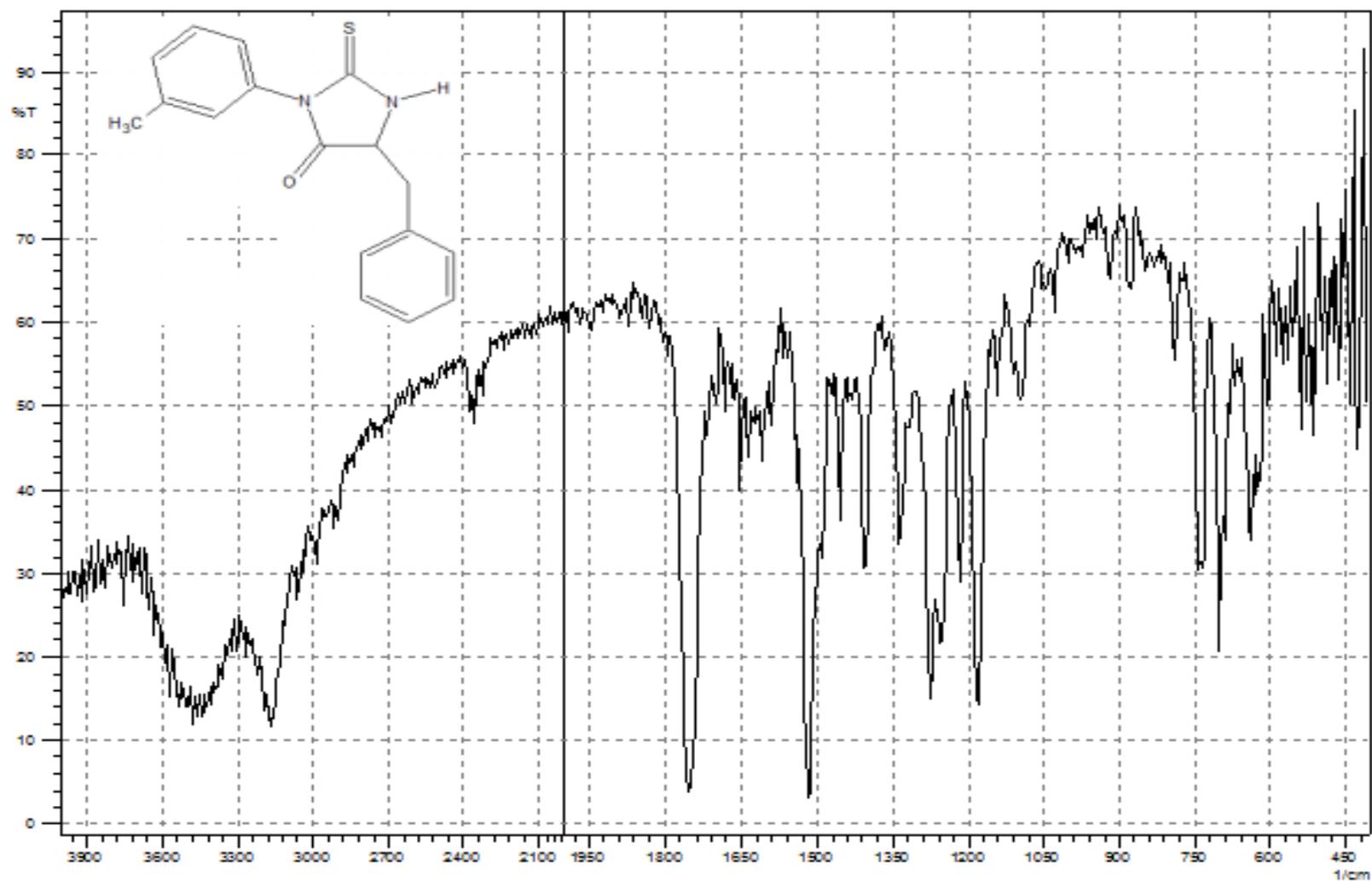


Spectre de RMN du proton du composé **D4**.

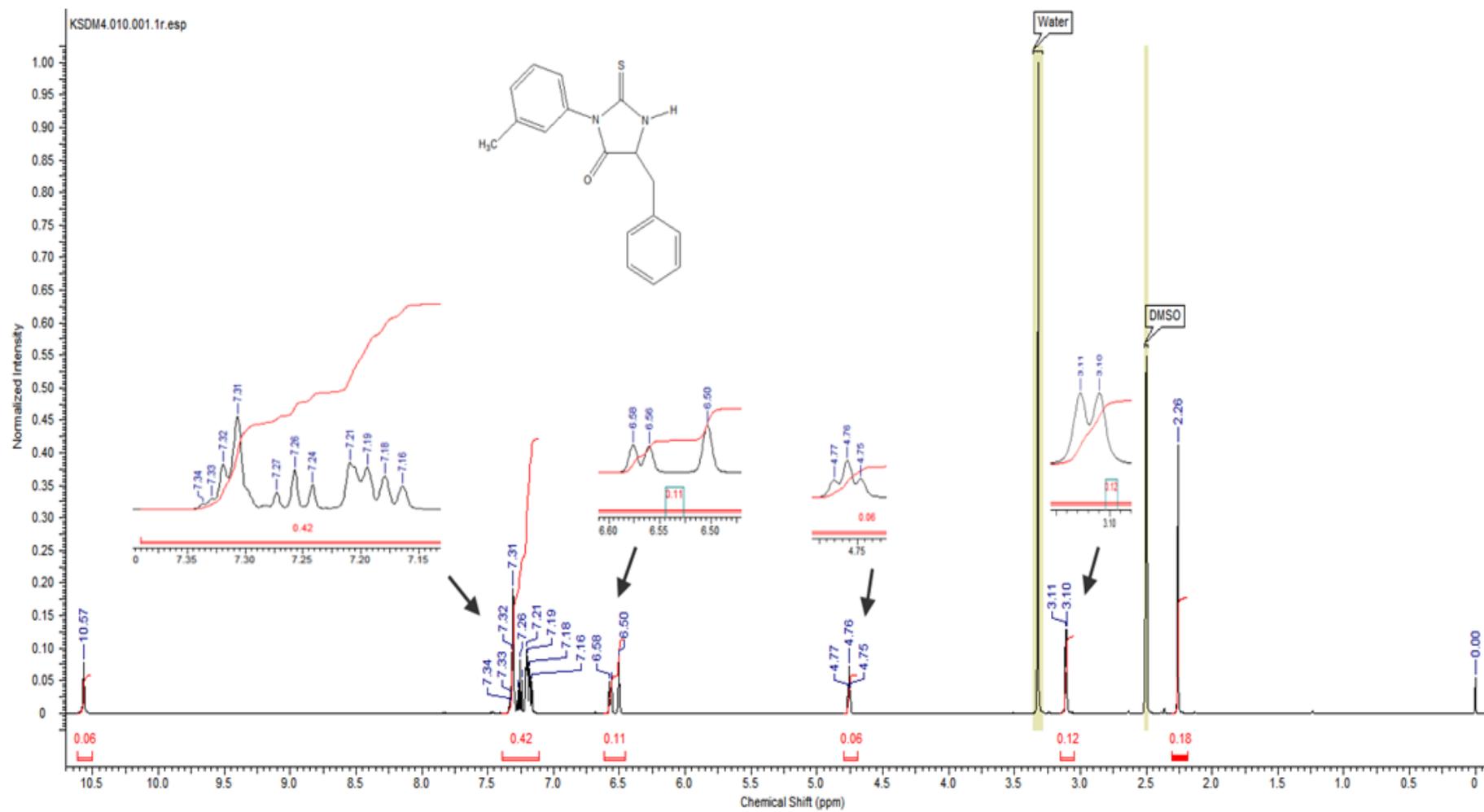
KSDM6.011.001.2rr.esp



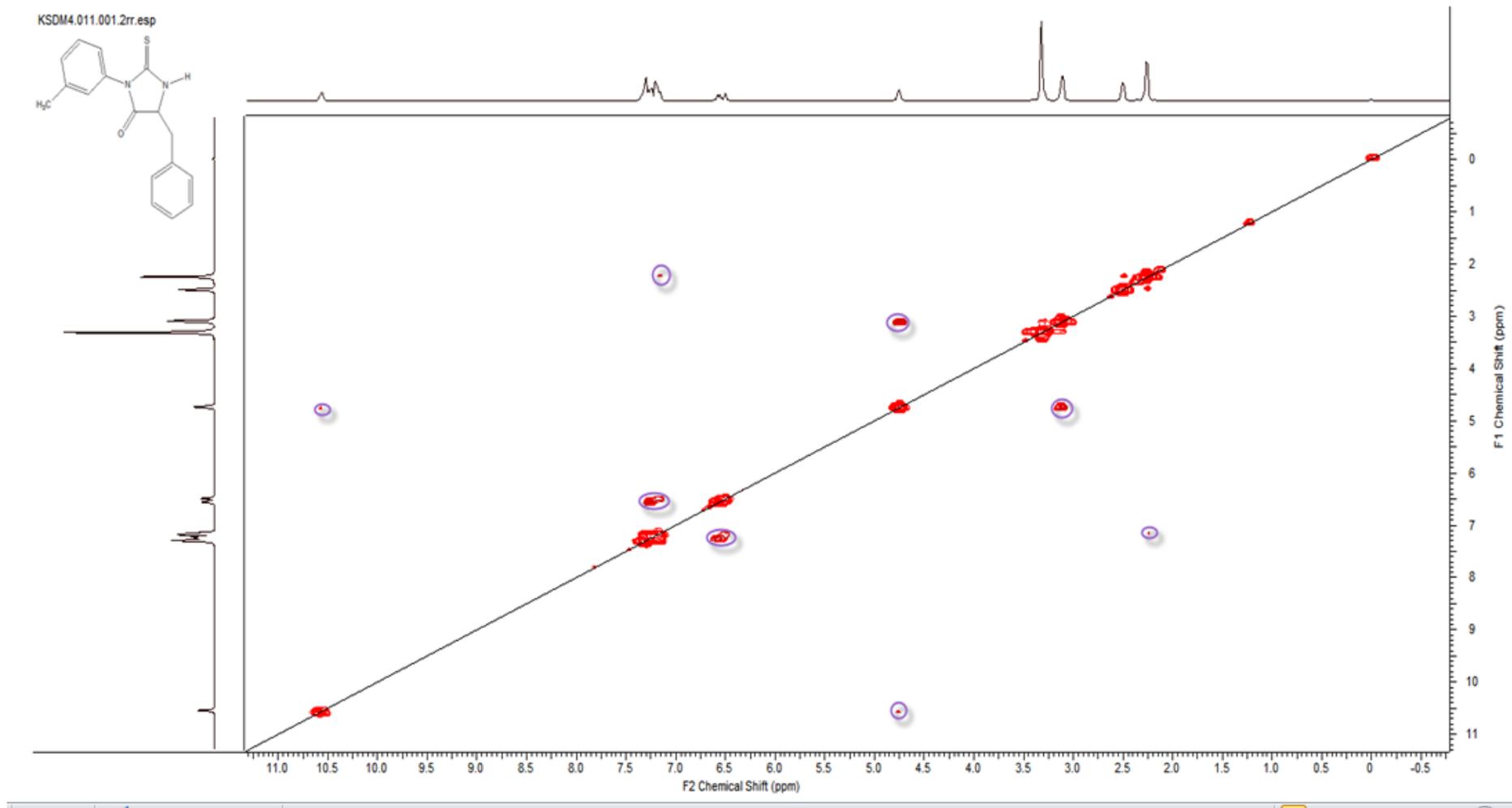
Spectre de RMN 2D du proton du composé **D4**.



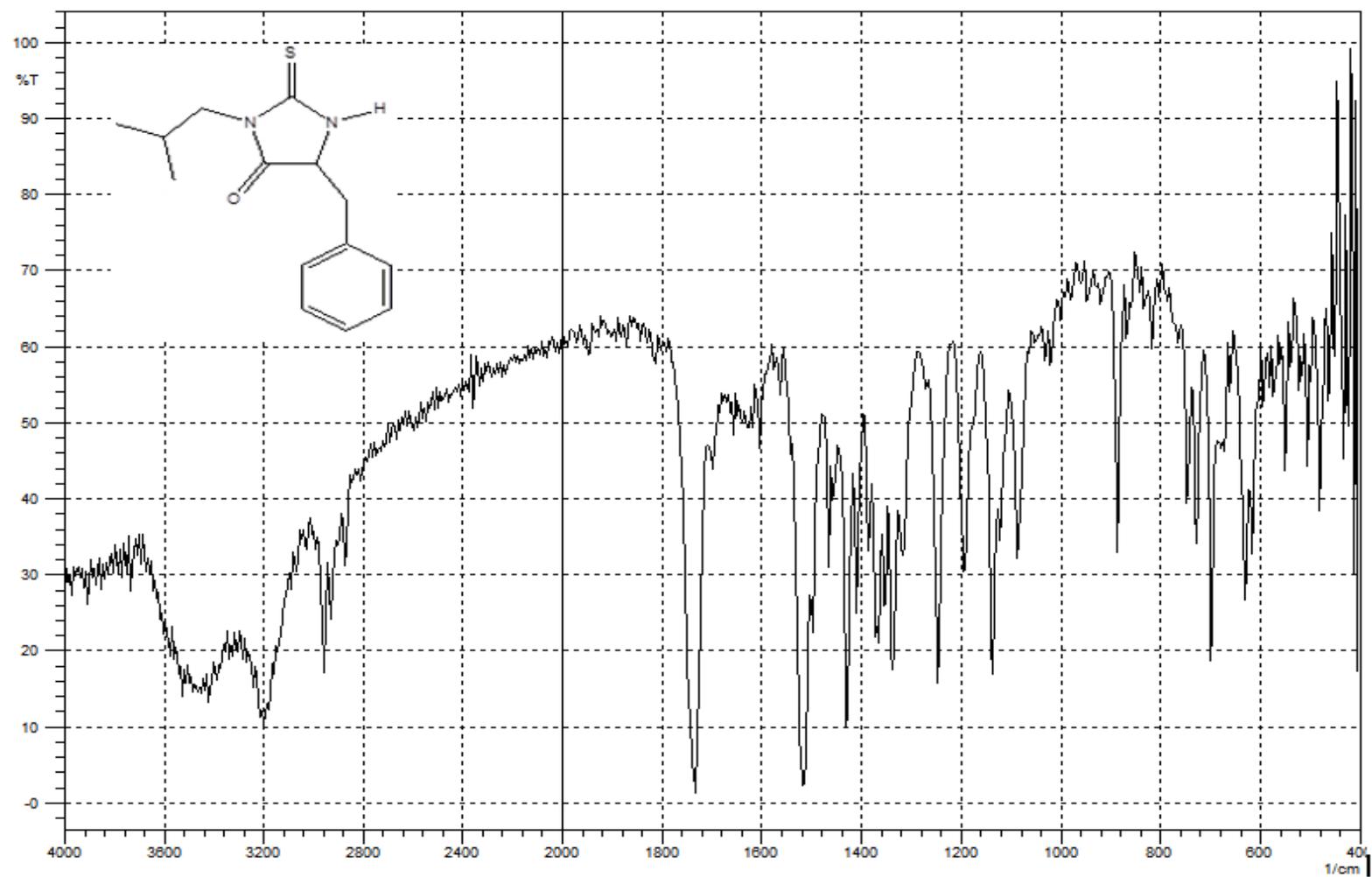
Spectre infrarouge du composé **D5**.



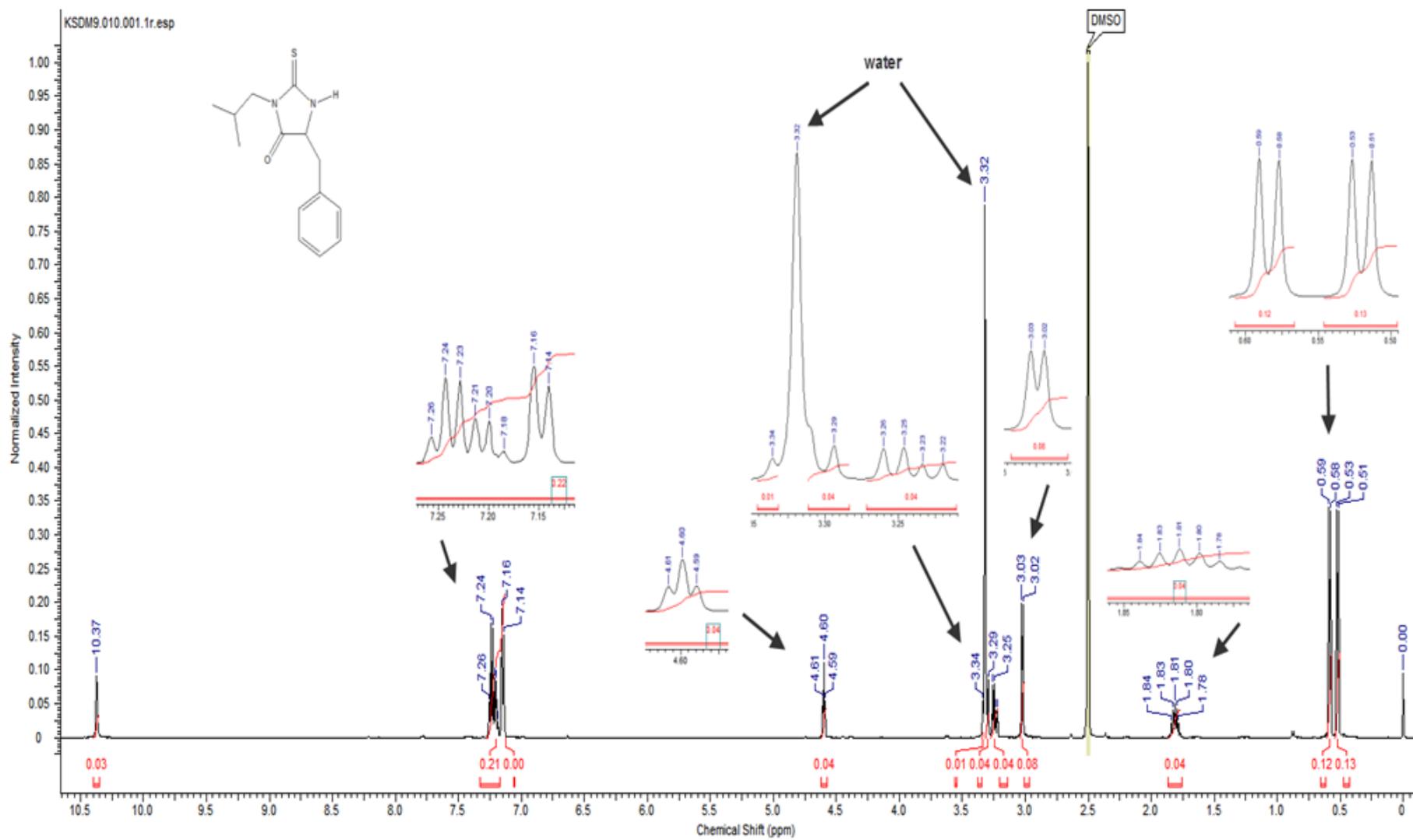
Spectre de RMN du proton du composé **D5**.



Specre de RMN 2D du proton du composé **D5**.

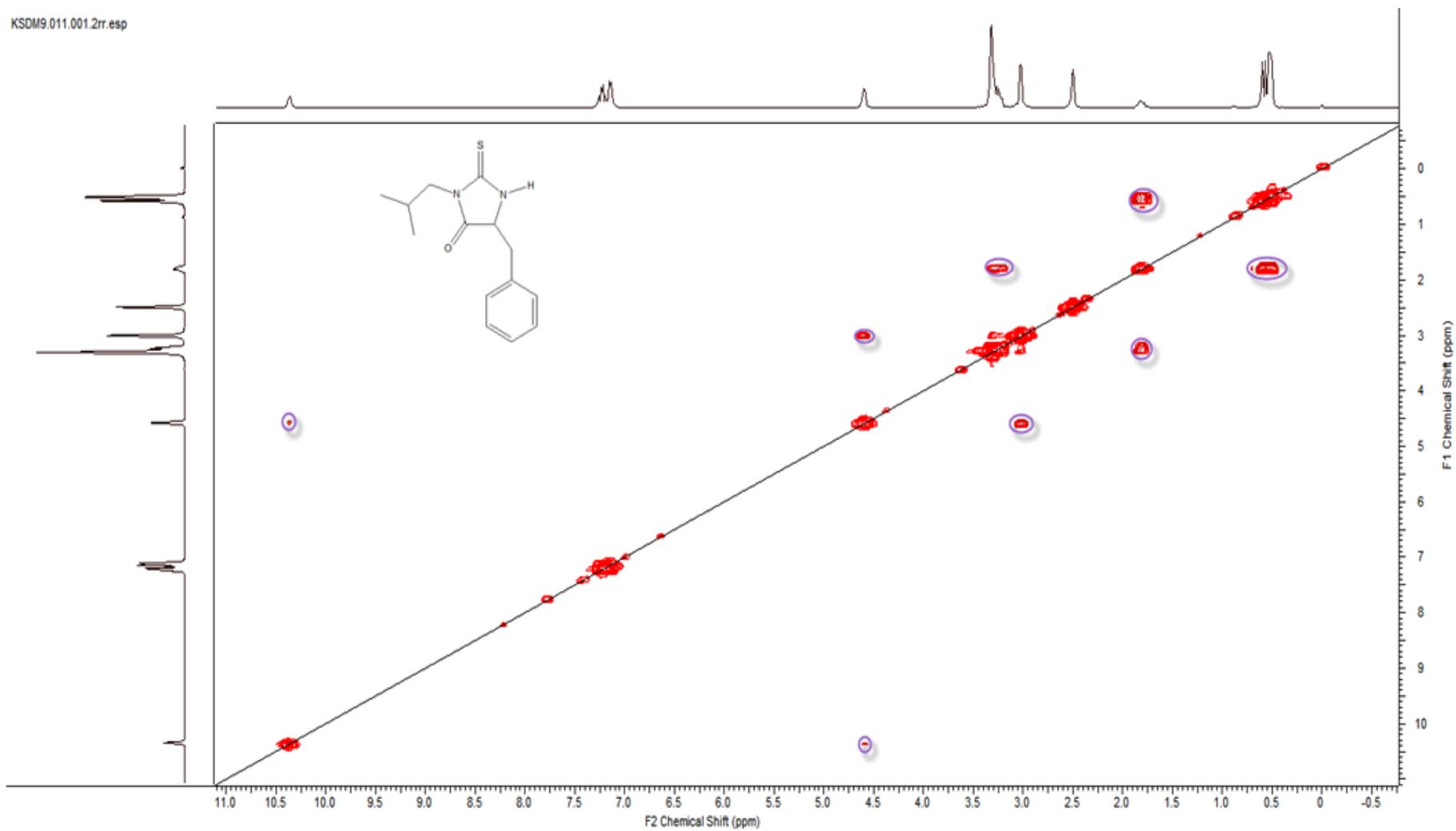


Spectre infrarouge du composé **D6**.



Spectre de RMN du proton du composé D6.

KSDM9.011.001.2rr.esp



Spectre de RMN 2D du proton du composé **D6**.

Références Bibliographiques

- 1) Estelle Gallienne, Giulio G. Muccioli, Didier M. Lambert, Michael Shipman «Microwave-assisted four- component reaction for the synthesis of a monothiohydantoin inhibitor of a fatty acid hydrolase» *Tetrahedron Letters* 2008, 49, 6495-6497.
- 2) A.O.Fitton and R.K.Smalley « Practical heterocyclic chemistry » edition 3 Urech, Ann., 165, 99 (1873).
- 4) Valentina Zuliani, Catrina Carmi, Mirko Fantini, Alessio Lodola, Federica Vacondio, Fabrizio Bordi, Pier Vincenzo Plazzi, Andrea Cavazzoni, Maricla Galetti, Roberta R. Alfieri, Pier Giorgio and Marco Mor «5-Benzylidene- hydantoins: synthesis and antiproliferative activity on A549 lung cancer cell line» *European Journal of Medicinal Chemistry* 2009, 44, 3471-3479.
- 5) Ibrahim M. El- Deeb, Said M. Bayoumi, Magda A. El sherbeny, Alaa A. –M. Abdel-Aziz, «Synthesis and antitumor evaluation of novel cyclic arylsulfonylureas: ADME-T and pharmacophore prediction», *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45(6), 2516-2530.
- 6) Caterina Carmi, Andrea Cavazzoni, Valentina Zuliani, Alessio Lodola, Fabrizio Bordi, Pier Vincenzo Plazzi, Roberta R. Alfieri, Pier Giorgio Petroninib and Marco Mora, 5 Benzylidene- hydantoins as new EGFR inhibitors with antiproliferative activity» *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2006, 16, 4021-4025.
- 7) Abdolali Alizadeh and Ehsen Scheikhi «One pot syntheses of functionalized hydantoin derivatives via a four- component reaction between an amine, an arylsulfonyl isocyanate and an alkyl propiolate or dialkyl acetylenedicarboxylate in the presence of triphenylphosphine », *Tetrahedron Letters* 2007, 48, 4887-4890.
- 8) Hao- Wei Shih, Wei- Chieh Cheng «Solution- phase synthesis of highly diverse spiroisoxazolinohydantoins» *Tetrahedron Letters* 2008, 49, 1008-1011.
- 9) Cyril Montagne, Jason J. Shiers and Michael Shipman «Rapid generation of molecular complexity using “sequenced” multi- component reactions: one- pot synthesis of 5, 5'-disubstituted hydantoins from methylene aziridines», *Tetrahedron Letters* 2006, 47, 9207-9209.

10) Jinho Lee, Jonghyun Kim, Jong Sung Koh, Hyun- Ho Chung and Kyoung- Hee Kim « Hydantoin derivatives as non- peptide inhibitors of ras farnesyl transferase», *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2006, 16, 1954-1956.

11) Petar T. Todorov and Emilia D. Naydenova «Synthesis and characterization of novel dipeptide mimetics with hydantoin moiety», *Comptes Rendus Chimie*, 2010, 13(11), 1424-1428.

12) Wensheng Yu, Zhuyan Guo, Peter Orth, Vincent Madison, Lei Chen, Chaoyang Dai, Robert J. Feltz, Vinay M. Girijavallabhan, Ceong Heon Kim, Joseph A. Koslowski, Brian J. Lavey, Dansu Li, Daniel Lundell, Xiaoda Niu, John J. Piwinski, Janeta Popovici- Muller, Razia Rizvi, Kristin E. Rosner, Bandarpalle B, Shankar, Neng- Yang Shih, M Arshad Siddiqui, Jing Sun, Ling Tong, Shelby Umland, Michael K. C. Wong, De- yi Yang Guowei Zhou «Discovery and SAR of hydantoin TACE inhibitors», *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2010, 20, 1877-1880.

13) Kevin Barnes, J. Liang, R. Wu, S. D. Worley, J. Lee, R.M. Broughton, T.S. Huang «Synthesis and antimicrobial applications of 5,5'-ethylenebis [5-methyl-3-(3-triethoxysilylpropyl) hydantoin]» *Biomaterials* 2006, 27, 4825-4830.

14) Chang- Hyun Oh, Ki- Soo Lee, Eun- Joo Roh, Soon- Kyung Kwon, and Jung- Hyuck Cho « Synthesis of new hydantoin-3- ethanthiol derivatives » *Tetrahedron Letters* 1994, 17, 281-283.

15) William J. Flosi, David A. DeGoey, David J. Grampovnik, Hui-ju Chen, Larry L. Klein, Tatyana Dekhtya, Sherie Masse, Kennan C. Marsh, Hong Mei Mo and Dale Kempf «Discovery of imidazolidine-2,4- dione linked HIV protease inhibitors with activity against lopinavir- resistant mutant HIV» *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2006, 14, 6695-6712.

16) Fabrice Balavoine, Patrice Malabre, Thierry Alleaume, Astrid Rey, Vale´rie Cherfils, Olivier Jeanneton, Sophie Seigneurin- Venin and Frederic Revah «Design and synthesis of novel hydantoin- containing melanin- concentrating hormone receptor antagonist» *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17, 3754-3759.

17) Xuqing Zhang, George F. Allan, Tifanie Sbriscia, Olivia Linton, Scott G. Lundeen and Zhihua Sui « Synthesis and SAR of novel hydantoin derivatives as selective androgen receptor modulators», *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2006, 16, 5763-5766.

18) Lawrence G. Hamann, Mark C. Manfredi, Chongqing Sun, Stanley R. Krystek, Jr., Yanting Huang, Yingzhi Bi, David J. Augeri, Tammy Wang, Yan Zou, David A. Betebenner, Abera Fura, Ramakrishna Seethala, Rajasree Golla, Joyce E. Kuhns, John A. Lupisella, Celia J. Darienzo, Laura L. Custer, Jennifer L. Price, James M. Johnson, Scott A. Biller, Robert Zahler and Jacek Ostrowski «Tandem optimization of target activity and elimination of mutagenic potential in a potent series of N-aryl bicyclic hydantoin- based selective androgen receptor modulators», *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17, 1860-1864.

19) Basappa, C.S. Ananda Kumar, S.Nanjunda Swamy, Kazuyuki Sukahara, Kanchugarakoppal S. Rangappa « Anti- tumor and anti- angiogenic activity of novel hydantoin derivatives: Inhibition of VEGF secretion in liver metastatic osteosarcoma cells», *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2009, 17, 4928-4934.

20) Qifeng Zhu, Yuanhu Pan, Zaixu Xu, Ruimin Li, Guofu Qiu, Wenjin Xu, Xianbing Ku, Lamei Wu, Xianming Hu. «Synthesis and potential anticonvulsant activity of N-3-substituted 5, 5- cyclopropanespirohydantoins» *European Journal of Medicinal Chemistry* 2009, 44, 296-302.

21) Carlos Cativiela, José M. Fraile, José I. Garcia, Beatriz Lazaro, José A Matoral, Antonio Pallarés «The use of solid acids to promote the one-pot synthesis of DL-5-(4-hydroxyphenyl) hydantoin» *Applied Catalysis A: General* 2002, 204, 153-159.

22) A. G. Majouga, E. K. Beloglazkina, S. Z. Vatsatze, N. A. Frolova and N. V. Zyk « synthesis of isomeric 3-phenyl-5-(pyridylmethylene)-2-thiohydantoins and their S-methylate derivatives. Molecular and crystal structures of (5Z)-3-phenyl-5-(pyridine-2-ylmethylene)-2-thiohydantoin and (5Z)-2-methylthio-3-phenyl-5-(pyridine-2-ylmethylene)-3, 5-dihydro-4H- imidazol-4-one » *Tetrahedron Letters* 2004, 53, 2850-2855.

23) Ravi Kumar and Prem M. S Chauhan «A one pot chemoselective S-alkylation and acetylation of thiohydantoins using the alkyl orthoformate- $ZnCl_2$ - Ac_2O reagent system» *Tetrahedron Letters* 2008, 49, 5475-5479.

24) Shared Porwal, Rishi Kumar, Prakas R. Maulik and M. S. Chauhan « A multicomponent reaction efficiently producing arylmethylene -2-thiohydantoins » *Tetrahedron Letters* 2006, 47, 5863-5866.

- 25) J. Thanusu, V. Kanagarajan, M. Gopalakrishnan «Synthesis, spectral analysis and in vitro microbiological evaluation of 3-(3-alkyl-2,6-diarylpiperin-4-ylidene)-2 thioxoimidazolidin-4-ones as a new class of antibacterial and antifungal agents » *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2010, 20, 713-717.
- 26) Feifei Gao, Guangliang Zhang, Suoqin Zhang, Yueming Chang, Zhan Shi, Yaoxian Li and Junlong Gao «Different N-C-N formation reactions of aromatic aldehydes and thiohydantoins controlled by Lewis acid promoters» *Tetrahedron*. 2007, 63, 3973-3981.
- 27) E. K. Beloglazkina, A. G. Mjoug, A. A. Moiseeva, M. G. Tsepkov, and N. V. Zyk « 5-[2-(Methylthio) ethyl]-3-phenyl-2-thioxoimidazolidin-4-one and its complexes with transition metals (Co^{II}, Ni^{II}, and Cu^{II}). Synthesis and electrochemical investigation» *Russian Chemical Bulletin, International Edition, Vol. 56, N°2, pp. 351-355, February, 2007*
- 28) Marie P. Gauthier, Catherine Michaux, Stéphanie Rolin, Caroline Vastersaegher, Xavier de Leval, Fabien Julémont, Lionel Pochet and Bernard Masereel « Synthesis, molecular modelling and enzymatic evaluation of (±)3,5-diphenyl-2-thioxoimidazolidin-4-ones as new potential cyclooxygenase inhibitors» *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2006, 14,918-927.
- 29) Arnaud Le Tiran, James P. Stables and Harold Kohn «Functionalized Amino Acid Anticonvulsants: Synthesis and pharmacological Evaluation of conformationally Restricted Analogues» *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2001, 9, 2693-2708.
- 30) Giulio G.Muccioli, Diana Martin, Gerhard K. E. Scriba, Wolfgang Poppitz, Jacques H. Poupaert, Johan Wouters, and Didier M. Lambert « Substituted 5,5'-Diphenyl-2-thioxoimidazolidin-4-one as CB₁ Cannabinoid Receptor Ligands: Synthesis and Pharmacological Evaluation» *J. Med. Chem.* 2005, 48,2509-2517.
- 31) Giulio G.Muccioli, Diana Martin, Gerhard K. E. Scriba, Wolfgang Poppitz, Jacques H. Poupaert, Johan Wouters, and Didier M. Lambert « Substituted 5,5'-Diphenyl-2-thioxoimidazolidin-4-one as CB₁ Cannabinoid Receptor Ligands: Synthesis and Pharmacological Evaluation » supporting information.
- 32) Jeyanthi Chinnappa Thenmozhiyal, Peter Tsun-Hon Wong, and Wai -Keung Chui «Anticonvulsant Activity of Phenylmethylenedantoins: A Structures- Activity Relationship Study » *J. Med. Chem.* 2004, 47, 1527-1535.

- 33) Youssef L. Aly, Ahmed A. El- Barbary, and Ashraf A. El-Shehawy « Alkylation of thiohydantoin including synthesis, conformational and configurational studies of some acetylated s-pyranoside » *phosphorus, sulfur, and silicone* 2004, 179:185-202.
- 34) Patrick Fresneau, Jean-Marc Morand, François Thomasson and Max Cussac «5-Arylmethylene-2,4-imidazolidinediones and 5-arylmethylene-2-thioxo-4-imidazolidinones derivatives: stereochemistry elucidation by ^1H and ^{13}C NMR » *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 1999, 55(14) , 2893-2898.
- 35) Giulio G.Muccioli, Nicola Fazio, Gerhad K. E. Scriba, Wolfgang Poppitz, Fabio Cannata, Jacques H. Poupaert, Johan Wouters, and Didier M. Lambert «Substituted 2-thioxoimidazolidin-4-ones as Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibitors Templates» *J. Med. Chem.* 2006, 49,417-425.

ملخص

هدف هذا العمل هو تحضير مائثلات مركبات الهيدوتويين و الثيوهيدوتويين التي يمكن أن تملك فائدة بيولوجية. لقد حضرنا تسع مركبات بطرق بسيطة و فعالة تنتمي الى اربعة اصناف (أ, ب, ج و د), من بينها واحدة بطريقة تركيب متعددة المركبات. تم تحديد هوية كل المركبات بطرق التحليل الطيفية (المطيافية تحت الحمراء و مطيافية الرنين النووي المغناطيسي). هذه الأخيرة بينت أن بعض مركبات الصنف د التي تحمل مجموعة البنزول في الموقع 5 و مجموعة الألكيل في الموقع 3 تتخذ ترتيبا تكون فيه بعض بروتونات مجموعة الألكيل غير متكافئة مغناطيسيا. تم التأكد من نقاوة المركبات باستعمال كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة و التحليل العنصري.

الكلمات المفتاحية: هيدوتويين, ثيوهيدوتويين, التركيب, دراسة طيفية.

Résumé

Le but de ce travail est la synthèse d'analogues d'hydantoines et de thiohydantoines, qui sont susceptible de présenter un intérêt biologique.

Nous avons synthétisé neuf composés finaux d'hydantoines et de thiohydantoines, appartenant à 04 familles (A, B, C et D) par des méthodes simples et efficaces, dont une est une réaction multi composants. Tous les composés ont été identifiés par les méthodes spectrales RMN et IR. La RMN a révélé, concernant la famille D, que les dérivés portant un groupe benzyle en 5 et un groupe alkyle en 1 (isobutyle, composé D6), adoptent une conformation privilégiée, qui rend certains protons du groupe alkyles magnétiquement non équivalents. La pureté des composés elle a été contrôlée par CCM et par l'analyse élémentaire.

Mots clés : Hydantoine, thiohydantoine, synthèse, étude spectrale.

Abstract

The aim of this work is the synthesis of hydantoins and thiohydantoins analogues which could have biological interest. We synthesized nine analogues belonging to four families of compounds (A, B, C and D), using simple and efficacious methods; one among them is a multi component reaction. All compounds were identified by spectral methods (NMR and IR). The NMR study revealed that, concerning the D family, derivatives holding a benzyl group at position 5, and an alkyl group at position 3, possesses a favored conformation, making certain protons of alkyl group magnetically non equivalent. The purity of compounds was controlled by TLC and elemental analysis.

Key words: Hydantoins, thiohydantoins, synthesis, spectral study.