

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB DE BLIDA****Faculté des Sciences****Département de Chimie****Mémoire Présenté par****FEGHOUL Meha-Amira****En vue d'obtenir le diplôme de Master**

Domaine Science de la matière
Filière Chimie
Option Chimie des Substances Naturelles

Titre**Synthèse d'Analogues à l'Aplysinopsine**

Soutenue le 28 septembre 2011, devant le jury composé de :

M. EL HATTAB	MCA	Président	Université de Blida
M.KHOUDJA	MCA	Examineur	Université de Blida
Y.BOUTOUMI	MCA	Examineur	Université de Blida
S.KASMI	MCA	Rapporteur	Université de Blida

Résumé

L'objectif de notre travail, porte sur deux grand axes :

Dans un premier temps nous avons réalisé la synthèse des réactifs de départ, (les molécules précurseur) le 2-méthylindole et l'aldéhyde indolique, ainsi que les méthylènes actifs (la rhodanine et les iminothiazolidinones).

Dans un second temps, nous avons introduis ces précédents composés dans la synthèse d'analogues à l'aplysinosine on utilisant deux différentes méthodes qui consiste en une réaction de condensation de l'aldéhyde indolique sur les méthylènes actifs et aussi par mode « one pot » qui est une méthode beaucoup plus rapide, et s'est révélée intéressante.

L'analyse qualitative de tous ces produits synthétisés a été vérifiée par des méthodes spectroscopiques : IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C .

Mots clés :

Alcaloïde, indole, aplysinosine, méthylène actif, analogue, « one pot ».

Abstract

The aim of our work focuses on two principal steps:

At first, we realized the synthesis of the starting reactants (the molecules precursor), 2-methylindole, indole aldehyde and the active methylene (rhodanine and iminothiazolidinones).

In a second step, we introduce these earlier compounds in the synthesis of aplysinopsin analogues, with different methods using a condensation reaction between indolique aldehyde and active methylene and also by «one pot» mode, this method is the faster one.

Qualitative analysis of all the synthesized products was verified by spectroscopic methods: IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR.

Keywords :

Alkaloid, indole, aplysinopsin, active methylene, analogue, "one pot".

ملخص

الهدف من عملنا يرتكز على خطوتين رئيسيتين هما:

في البداية تطرقنا إلى عملية تركيب المواد المتفاعلة البداية (جزيئات السلائف) ، 2 - مثيل أندول ، الألاهيد الأندولي والميثيلين النشطة (رودانين و امنوتيازوليدينون).

و في خطوة ثانية، قمنا بانجاز عملية تركيب نظائر جزيء الا بليسينوبسين باستعمال المواد السابقة تركيبها ، و لقد استخدمنا طريقتين مختلفتين تتمثل في تفاعل تكثيف الالدهيد مع المثيلين النشطة و طريقة أخرى أسرع بكثير ألا و هي « one pot »

وقد تم التحقق من التحليل النوعي لهذه بواسطة الطرق الطيفية : الأشعة تحت الحمراء ، والرنين المغناطيسي النووي H1 C13 بروتون الرنين المغناطيسي النووي والكربون 13

الكلمات الرئيسية:

ألكالويد ، الإندول، الا بليسينوبسين، الميثيلين النشطة، النظائر، " one pot " .

Remerciements

Avant tous je remercie « **ALLAH** » le grand, le tout puissant et miséricordieux , de nous avoir donné la volonté, la force et la foi d'arriver à la finalité de ce modeste travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Madame **S.Kasmi**, maître de conférence à l'université de Blida pour m'avoir confié ce sujet passionnant. Je la remercie pour sa gentillesse, son aide et ses conseils avisés, elle s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible, car grâce à elle mon initiation à la chimie organique fut passionnante et fort agréable . Je lui serais toujours redevable pour m'avoir prise sous son aile.

J'adresse mes vifs remerciements à tous les membres du jury :

-A **Monsieur M.El-Hattab** , Maître de conférence à l'université de Blida, pour avoir bien voulu présider ce jury

-A **Monsieur M. Khoudja** et **Monsieur Y. Boutoumi**, tous deux Maître de conférences à l'université de Blida pour avoir bien voulu accepter de juger ce modeste travail.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers mes professeurs de ces 5 années d'études universitaire.

Bien sûr je remercie mes parents, mes sœurs, Afaf Hana et Madina Nihed pour m'avoir soutenue moralement et encouragée .Ils étaient d'une grande patience pendant ces deux dernières années particulièrement difficile.

J'ai laissé le meilleur pour la fin, je remercie énormément **Monsieur M .El-Hattab** le responsable du master Substances Naturelles , qui s'est beaucoup battu pour nous, afin de nous procurer un meilleur cadre de travail . Il nous a ouvert son univers des substances naturelles, grâce à lui j'ai appris bien plus que la chimie.

Je dédie ce modeste travail :

À l'être le plus cher de ma vie Qui m'a soutenue durant tout mon parcours, Qui m'a aidée et encouragée.

À ma chère MÈRE Meriem

À l'homme qui m'a toujours guidée vers le droit chemin avec son amour ses sacrifices et encouragements, son soutien moral.

À mon cher PÈRE Nasr-Eddine

À mes chères sœurs

Afaf Hana & Madina Nihed

À mes tous mes chers amis (es): Kawthar ma meilleure amie qui ma énormément soutenue , Taki très spécial, Ghanou l'unique , Bob le gentil, Joujou l'adorable et Asma bon courage pour la suite, Zahida, Asma , Hania, Ikram, car « vivre sans amis c'est mourir sans témoin » pour leurs oreilles attentives, leurs encouragements et pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble, et en particulier ma formidable amie et ancienne binôme Hanane, pour le chemin semé d'embûche qu'on a parcouru ensemble.

Enfin, à tous ceux que je porte dans mon cœur.

Amira Meha

« La chimie forge la clé qui ouvre la porte aux merveilles »

Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie 1987

Les clés, ce sont les « petites » molécules naturelles ou synthétiques qui se lient aux différentes cibles (enzymes, protéines), interactions qui peuvent conduire à une activité biologique et potentiellement thérapeutique.

Tables des matières

Introduction générale	1
Chapitre I : Rappels bibliographique	4
Introduction	5
I-1-Historique	5
I -2- Activités biologiques	8
II -Méthode d'obtention de l'aplysinsine	8
II-1- Par extraction	8
II-2 - Par Voies de synthèse	9
Conclusion	10
Chapitre II : Synthèse d'analogues à l'aplysinsine	11
Introduction	12
II -1- Stratégie de synthèse	14
II-2- Rappels sur les précurseurs d'analogues à l'aplysinsine	14
II-2- 1-Le 2-Méthyl Indole	14
II- 2-2- Le 2-Méthyl -3-Carboxylaldéhyde Indole	17
II-2-3-Les Méthylènes Actifs	20
• La rhodanine (2-thioxo-4-thiazolidinone)	20
a) -Différentes voies de synthèse de la rhodanine	21
a ₁)-Réactions de Cyclo-Condensation [2+3]	21
a ₂)-Réactivité de la Rhodanine	22
a ₃) -Préparation de la Rhodanine 4(a-b)	23

b)- Mécanisme réactionnel	24
c)- Description des rhodanines	24
• Les imino-thiazolidinones	26
a) Les précurseurs des iminothiazolidinones : les thiourées	27
b) Mode opératoire	28
c) Description des thiourées	29
d) Synthèse des Imino-Thiazolidinones	29
e) Mode opératoire	29
f) Description des iminothiazolidinone	31
II- 3- Synthèse d'analogues à l'aplysinochrome	32
II-3-1-Par Condensation de l'aldéhyde Indolique sur les méthylènes actifs	32
• Méthode A	32
• Par mode « one pot » méthode B	33
a) Description des analogues à l'aplysinochrome	34
b) Mécanisme réactionnel proposé pour la réaction par mode « one pot »	39
II-5-Résultats et discussion	40
II-6-Détermination structurale	40
a/ RMN ¹ H	41
b/ RMN ¹³ C	42
Conclusion général	44
Perspectives	44
Références bibliographique	45

Liste des abréviations

p_f : point de fusion

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance

H : heures

Litt : littérature

M : molarité

MHz : méga hertz

Min : minute

MO : microonde

Mmol : millimole

ppm : partie par million

Rdt : rendement

Sec : seconde

T : température

V : volume

pH : potentiel hydrogène

R_f = rapport frontal

Caractérisations :

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RMN¹H : spectre RMN du proton

RMN¹³C : spectre RMN carbone 13

S : singulet

d : doublet

m : multiplet

δ : déplacement chimique

J : constante de couplage

IR : spectroscopie infrarouge

CCM : chromatographie couche mince

Substituants :

Me : méthyle

Ph : phényle

Produits :

CDCl_3 : chloroforme deutéré

ClCH_2COCl : 2- chloroacetylchloride

CS_2 : disulfure de carbone

DCE : dichloroéthane

DMF : *N,N*-Diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

FeCl_3 : chlorure de fer

$\text{KF/Al}_2\text{O}_3$: catalyseur acide solide « fluorure de potassium sur alumine »

KBr : bromure de potassium

KOH : hydroxide de potassium

NaOH : hydroxyde de sodium

NH_4OH : hydroxide d'ammonium

MgSO_4 : sulfate de magnésium

tBuONa : tertio-butyl de sodium

POCl_3 : trichlorure de phosphoryle

Introduction générale

La chimie des produits naturels suscite un énorme intérêt, en raison de la biodiversité et de la chimiodiversité qui ouvrent le chemin vers la découverte de nouvelles substances d'origine marine ou terrestre. Les fonds marins, représentent un réservoir important en composés naturels bioactifs (13000 molécules ont été recensées) et cela grâce à la diversité structurelle remarquable des métabolites marins secondaires qui permettent la découverte de nouveaux médicaments [1] et donc vers la course à de grandes perspectives thérapeutiques. Parmi ces métabolites secondaires, la famille des alcaloïdes indoliques, qui appartient à la classe la plus bioactive du métabolite marin [2], grâce à son noyau indolique qui présente un large spectre d'activité biologique [3].

Parmi les dérivés de l'indole, la molécule d'aplysinosine (figure 1), qui présente un réel potentiel pharmacologique anti-tumoral, anti-spasmodique et anti-microbien [7] et qui se trouve principalement dans les spongiaires, mais aussi dans les coraux. Elle a été isolée pour la première fois par Wells à partir de l'éponge *Thorecta .sp*, collectée dans la grande barrière australienne [4]. Elle a été également isolée de l'éponge *Verongia Spengelli* des Caraïbes et se trouve aussi dans de nombreux coraux sclératiniaires comme le *Calycularis Astroïdes* recueillis dans la méditerranée, le *Tubastraea Coccinea*, un corail du récif Indopacifique [5].

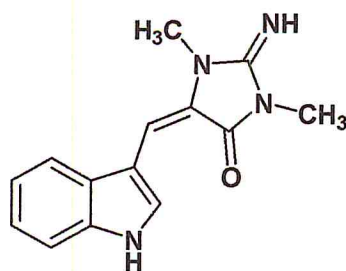


Figure 1 : Structure de l'aplysinosine

Cette molécule très intéressante, a fait l'objet de nombreuses recherches tant sur son origine, sa source d'isolement et sa bioactivité.

Cette molécule très intéressante, a fait l'objet de nombreuses recherches tant sur son origine, sa source d'isolement et sa bioactivité.

Le nombre de dérivés de l'aplysinosine a augmenté depuis plus d'une décennie et à ce jour trente analogues ont été signalés dans la nature [6].

Néanmoins, la grande difficulté réside en premier lieu à trouver un meilleur protocole d'extraction, et en second lieu à exploiter d'une manière raisonnable les ressources marines afin de préserver l'écosystème marin [7].

La synthèse organique peut être une meilleure solution grâce à ses nombreux avantages et qui sont :

- Les produits sont obtenus avec une grande pureté
- La composition du mélange est connue
- Elle est économique, car moins coûteuse en comparaison avec les méthodes d'extractions et d'isolement
- La stéréospécificité du produit synthétique qui a une grande importance sur le plan pharmacologique, est contrôlée.
- La méthode est rentable (rendements plus élevés) [8].

Compte tenu des activités pharmacologiques importantes que présente cette molécule d'aplysinosine, et dans le but de contribuer au développement de la chimie des alcaloïdes, en l'occurrence, l'indole, nous nous sommes intéressées à la synthèse d'analogues à l'aplysinosine, dérivés de l'indole, en faisant appel à des réactions : de Fischer pour la synthèse du 2-méthyle indole, de Vilsmeier-Hack pour la formylation de l'indole, de Hantzsch pour la cyclisation des méthylènes actifs et de Knoevenagel pour la réaction de condensation de l'aldéhyde indolique sur les différents méthylènes actifs, précurseurs de l'aplysinosine.

Pour réaliser la synthèse d'analogues à l'aplysinosine, nous avons utilisé deux voies de synthèse différentes :

- La première est une réaction de condensation de l'aldéhyde sur les méthylènes actifs tels que la rhodanine et l'iminothiazolidinones.
- La deuxième voie, plus rapide, facile à mettre en œuvre, c'est la réaction par mode « one pot » qui est réalisée à partir de l'aldéhyde indolique, de l'acide α -chloro acétique et de thiourées, en milieu sec par fusion au bain d'huile.

Les analogues à l'aplysinosine ainsi que certains composés intermédiaires synthétisés ont été caractérisés par des méthodes spectroscopiques telles que l'Infrarouge, la RMN¹H et ¹³C .

Les résultats que nous avons obtenus lors de cette étude seront exposés en deux chapitres :

- Le premier sera consacré à un rappel bibliographique sur les dérivés de l'indole en particulier l'aplysinosine naturelle, son historique, son isolement, son extraction, ses activités biologiques ainsi que ses différentes voies de synthèse.
- Le deuxième chapitre portera sur la synthèse d'analogues à l'aplysinosine. Pour ce faire, nous nous intéresserons aux précurseurs de ces produits. Le 2-méthyle indole a été choisi comme molécule chef de file parmi les alcaloïdes décrits dans la littérature, afin de construire notre travail de synthèse chimique.

La réaction de formylation de Vilsmeier-Hack a conduit à l'aldéhyde indolique nous a permis d'accéder aux analogues d'aplysinosine grâce à la réaction de Knoevenagel sur les méthylènes actifs.

Et enfin nous terminerons par une conclusion et des perspectives.

CHAPITRE I

Rappels bibliographiques sur les analogues à l'Aplysinopsine

Introduction

La chimie des produits naturels suscite un énorme intérêt, dans les recherches actuelles, cet engouement est du essentiellement à l'étude de la biodiversité et de la chimiodiversité, qui inspirent la découverte de nouvelles substances d'origine marine ou terrestre.

Ainsi, l'histoire médicinale rappelle l'utilisation thérapeutique des plantes végétales, des organismes marins, ou des microbes [9]. Or on sait à ce jour que les fonds marins, représentent un réservoir beaucoup plus important en composés naturels bioactifs (13000 molécules ont été découvertes), et cela grâce à la diversité structurelle remarquable des métabolites marins secondaires, qui ouvrent le chemin vers la découverte de nouveaux médicaments [10], et donc vers la quête à de grande perspective thérapeutique, parmi ces métabolites, les alcaloïdes indoliques ,qui sont les plus bioactifs du métabolite marin[11], grâce à leur noyau indolique qui présente un large spectre d'activité biologique [12.] Parmi ses dérivés nous allons nous intéressées particulièrement à la molécule d'aplysinosine, qui se trouve principalement dans les spongiaires, mais aussi dans les coraux, . Cette molécule a été isolée pour la première fois par Wells à partir de l'éponge *Thorecta .sp* collectée dans la grande barrière Australienne. Elle a été également isolée de l'éponge *Verongia Spengelli* des Caraïbes, elle se trouve également dans de nombreux coraux *sclératiniaires* comme le *Calycularis Astroïdes* recueillis dans la mer méditerranée, le *Tubastraea Coccinea* un corail du récif Indopacifique[13].

D'après de récentes études sur des substances bioactives marines, l'aplysinosine, montre un réel potentiel pharmaceutique, comme un puissant inhibiteur sélectif contre les cellules cancéreuses [14,15].

Durant ces 30 années de recherche sur cette molécule très intéressante, 30 analogues d'aplysinosine ont été signalés dans la nature [16].

I-1-Historique

L'histoire chronologique de la découverte de cette nouvelle molécule, nommée aplysinopsine qui appartient à la classe des alcaloïdes, est très intéressante, et peut être décrite comme suit :

En 1977, les deux chercheurs Wells et Kazlauskas ont isolé deux nouveaux métabolites secondaires à base de tryptophane, à partir d'éponge *Thorecta sp* collecté à la grande barrière Australienne [17]. Ces produits naturels sont nommés plus tard aplysinopsine (1) et 3'-deimino-3'-oxoaplysinopsin (2) qui se présente en deux isomères Z et E (figure 1).

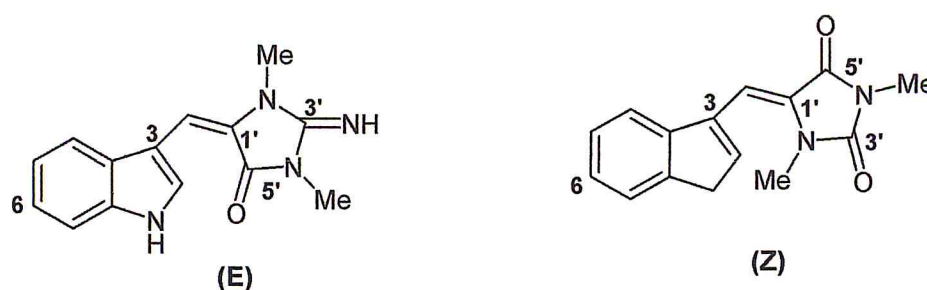


Figure2 : Structure de l'aplysinopsine (1) et 3'- deimino-3'-oxoaplysinopsin(2)

Plus tard, il a été montré que la molécule d'aplysinopsine existe comme mélange d'isomères de géométrie E et Z avec le rapport E/Z : 9/1, et dont l'isomère majoritaire est le stéréo-isomère E [18].

Ces mêmes auteurs ont confirmé la structure de l'aplysinopsine par la synthèse, qui consiste en une réaction de condensation de l'indole 3- carbaldéhyde avec un dérivé de la créatinine, il a été montré que ce produit synthétisé est identique au composé naturel.

Après des années de recherche Wells a fait un rapport initial sur le processus d'isolation d'autres dérivées d'aplysinopsines type métabolite secondaire, comme par exemple : le 3'-deimino-3'-oxoaplysinopsin , le 2'-de-N-methylaplysinopsin, le 6-bromo-2'-de-N-methylaplysinopsin, le 6 bromo-3'-deimino-2',4'-bis(diméthyl)-3-oxoaplysinopsine, le N-methylaplysinopsine ,le 6-bromoaplysinopsine ,et aussi le 6-bromo-3'-deimino-3'-oxoaplysinopsine[19].

Vers la fin de l'année 1977, l'aplysinopsine a été isolée de l'éponge *Vergonzia spengelii* [20].

En 1980, grâce à des tests sur un extrait de l'éponge *Dercitus sp* de Belize, on a pu montrer que cette algue contenait trois molécules : l'aplysinopsine majoritaire, le 2'-de-N-méthyl-aplysinopsine et aussi le 6-bromo-2'-de-N-méthylaplysinopsine en faibles quantités [21].

Fin 1980, l'analyse des extraits de l'éponge *Simenosgongia aurea* des Caraïbes a montré un nouveau produit dérivé, sous le nom de 6-bromo-3'-deimino-2',4'-bis (diméthyl)-3-oxoaplysinopsine [22].

L'année d'après, le N-méthylaplysinopsine, un autre dérivé de l'aplysinopsine a été isolé de l'algue *Aplysinopsis reticulata* [23].

Durant l'année 1982, les extraits du *Coccinea Tubastzara* révèlent la présence de deux autres composés, le 2'-de-N-méthyl-aplysinopsin et le 6-bromo-2'-de-N-méthylaplysinopsinE, et aussi le nouveau produit naturel 6-bromoaplysinopsinE [24].

En 1988, deux nouveaux analogues ont été ainsi identifiés dans deux coraux distincts [25]. Cet extrait de *Tubastraea sp* contient un nouveau oxoaplysinopsin, les extraits de *Pruvoti Leptopsammia* contiennent le bis (deméthyl)-3'-oxoaplysinopsine et aussi le bis (diméthyl)-3'-oxoaplysinopsine.

L'année d'après, deux autres analogues le 2'-deméthyl-3'-N-méthyl-aplysinopsin et les dérivé du 6-bromo ont été isolés de *Dendrophyllia sp* toujours avec les produits 2'-de-N-méthyl-aplysinopsine et aussi de 6-bromo-2'-de-N-méthylaplysinopsine [26].

I -2- Activités biologiques :

La molécule d'aplysinopsine appartient à la classe des alcaloïdes, douée d'activité biologiques comme : antitumorale et anti-inflammatoire [27]. La réactivité de l'aplysinopsine réside dans le noyau indolique surtout en position du carbone 3 susceptible à des substitutions aromatiques électrophiles, et aussi l'acidité de l'hydrogène de l'azote

Tableau 1 : Activité biologique de quelques analogues à l'aplysinopsine

Nom du composé	Activités
Aplysinopsine	Anticancéreuse [27,28] Antimicrobienne [29] Inhibiteur du développement des œufs fécondés des oursins de mer [30]
Un isoaplysinopsine	Anticancéreuse [26] Antiplasmodiale [24]

II -Méthode d'obtention de l'Aplysinopsine

Après avoir isolé l'aplysinopsine à partir d'une source marine, plusieurs méthodes de synthèse ont été développées et de nombreux nouveaux composés synthétiques ont été obtenus [29,30].

II-1- Par extraction :

En utilisant une éponge marine fraîche du genre *Hyrtios erecta*, son extrait acétonique a été mis dans un mélange d'acétate d'éthyle/eau, afin d'avoir une partie soluble dans l'acétate d'éthyle, qui va être fractionné et exploité pour la séparation des composés par HPLC, et afin d'obtenir les produits dérivés d'aplysinopsine suivant [31]

- a- 5,6-dibromo-2'-dimethylaplysinopsine Z
- b- 5,6-dibromo-2'-dimethylaplysinopsine E
- c- 6-bromo-2'-dimethylaplysinopsine Z
- d- 5,6-dibromo-3-(2-methylaminoethyl) indole
- e- 5,6-dibromo-3-(2-aminoethyl) indole

La procédure d'extraction s'est déroulée comme suit :

Un échantillon d'environ 6 kg d'éponge marine *Hyrtios erecta* a été recueilli de l'île d'Iriomote, et extrait avec 10 litres d'acétone à température ambiante en trois fois.

Le résidu obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite a été partitionné en un mélange acétate d'éthyle/eau. Ensuite, la phase de l'acétate d'éthyle a été évaporé pour donner une partie soluble dans l'acétate (m= 40 g), qui a ensuite donné trois fractions :

Fraction A : avec une masse de 0,79 g.

Fraction B : avec une masse de 0,14 g.

Fraction C : avec une masse de 0,71 g.

Comme résultat de cette extraction, on obtient

le 5,6-dibromo-2'-diméthylaplysinopsine Z (12 mg, 0,6% de l'extrait)

le 5,6-dibromo-2'-diméthylaplysinopsine E (1,5 mg, 0,07%)

et 6-bromo-2'-diméthylaplysinopsine Z (4,4 mg, 0,22%).

II-2 - Par Voies de synthèse

Plusieurs méthodes de préparation d'aplysinopsine et ses analogues à partir de divers précurseurs, sont décrites dans la littérature. Nous exposerons les synthèses les plus simples et les plus couramment utilisées.

II-2-1-Réaction de condensation de l'aldéhyde indolique sur l'hydantoïne [32]

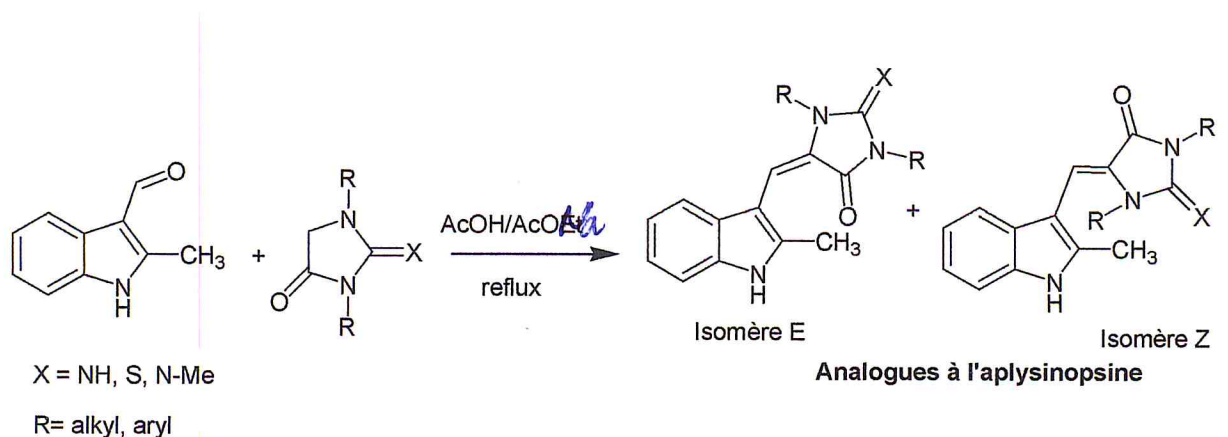


Schéma 1

II-2-2- Réaction de condensation de l'indole sur l'hydantoïne en présence du DMFDMA [33] :

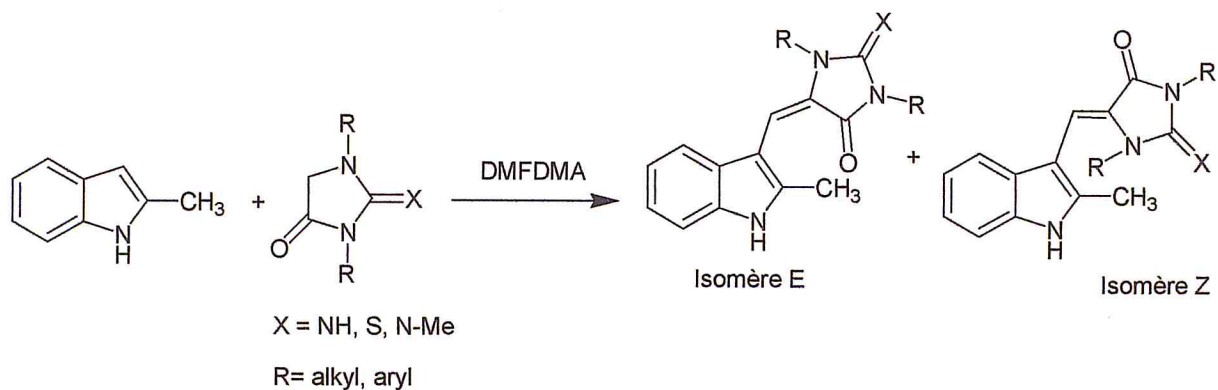


Schéma 2 : Réaction « 2 » de condensation pour obtenir les analogues à l'aplysinosine

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons fait un bref rappel bibliographique sur l'histoire de l'aplysinosine et de ses analogues, son origine des organismes marins et leurs emplacements géographiques, son isolation, ses nombreuses activités biologiques. Nous avons également abordé l'extraction de l'aplysinosine naturelle et proposé quelques voies de synthèses les plus simples et les plus couramment utilisées.

CHAPITRE II

Synthèse d'analogues à l'Aplysinopsine

Introduction

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressées à évaluer la viabilité de plusieurs voies de synthèse pour la préparation des analogues à l'aplysinosine. Nous avons tout d'abord exploré une voie basée sur la synthèse des analogues en utilisant un catalyseur de l'acide de Lewis (FeCl_3 , AlCl_3) en faisant réagir l'indole sur des méthylènes actifs (rhodanine, iminothiazolidinone).

Une autre voie a consisté à faire réagir l'indole sur des méthylènes actifs en présence du diméthylformamide diméthylacétal (DMFDMA).

La stratégie de synthèse initiale adoptée pour les deux voies repose sur les réactions suivantes :

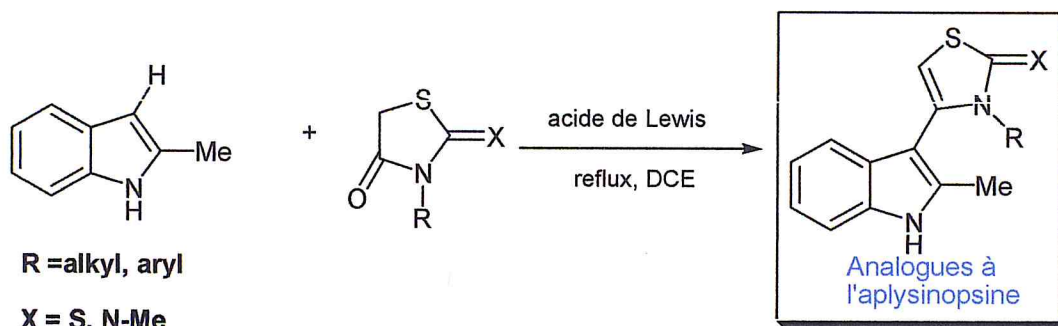


Schéma 3

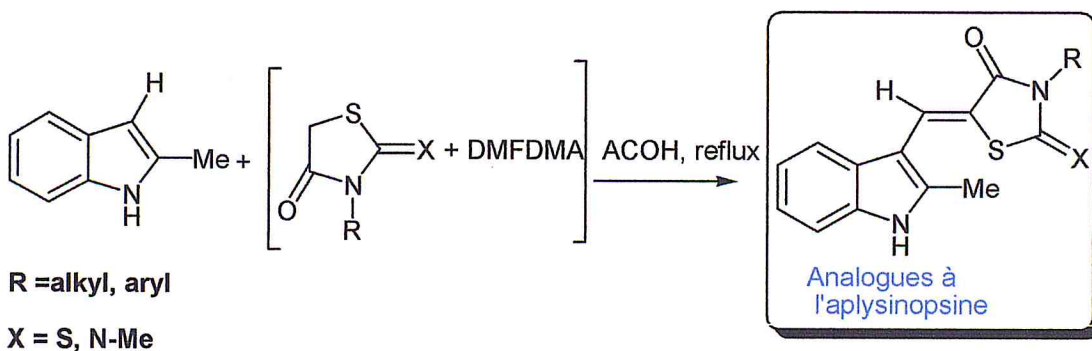


Schéma 4

Lors de l'exploration de ces deux voies, nous avons rencontré de nombreux problèmes, notamment concernant la purification des produits finaux et le peu de réactif de DMFDMA disponible à notre niveau a limité nos essais.

Nous nous sommes ensuite attachées à élaborer une nouvelle approche et pour cela , nous avons effectué diverses études préliminaires afin de déterminer quelle stratégie avait le plus de chance d'aboutir.

La voie de synthèse retenue, repose sur une réaction de condensation de l'aldéhyde indolique, préparé grâce à la formylation de Vilsmeier Haack , sur divers méthylènes actifs. Ces derniers sont préparés aisément à partir de réactifs usuels de laboratoire (CS₂, NH₄OH, amines primaires...), selon la cyclisation de Hantzsch.

Parallèlement à ce travail, nous avons élaboré une nouvelle voie de synthèse d'analogues à l'aplysinosine par mode « one pot » en fusionnant trois composés , l'aldéhyde indolique, la thiourée et l'acide α - chloroacétique.

La réaction par mode « one pot », s'avère intéressante. Les produits sont obtenus en un temps relativement courts par rapport à l'autre méthode, 1h au lieu de 2-5h.

Compte tenu de l'importance de cette famille des composés à propriétés pharmacologiques importantes [34], il nous a paru intéressant dans ce mémoire de réaliser la synthèse d'analogues à l'aplysinosine en modifiant le cycle A (figure 3).

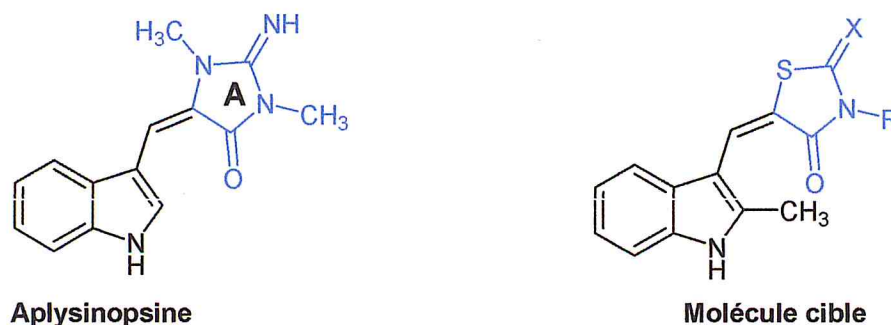
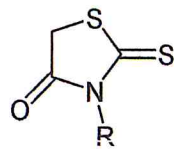
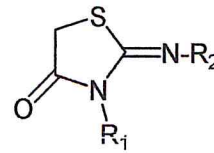


Figure 3

Notre choix s'est porté sur les méthylènes actifs, les dérivés thiazoliques tels que la rhodanine et les iminothiazolidinones connus pour leur potentiel pharmacodynamique très large, antimalaria, antifongique, antibactérien, antispasmodique, antiviral [35], et qu'en plus le noyau thiazolique se trouve dans plusieurs antibiotiques et vitamines [36,37].



Rhodanine



Iminothiazolidinone

Figure 4

II -1- Stratégie de Synthèse

Le schéma classique de synthèse consisterait à condenser selon la réaction de Knoevenagel l'aldéhyde indolique sur différents méthylènes actifs, au reflux dans de l'acide acétique glacial pendant un temps variables 2-5h (schéma 5)

Deux types d'isomères peuvent être formés E et Z

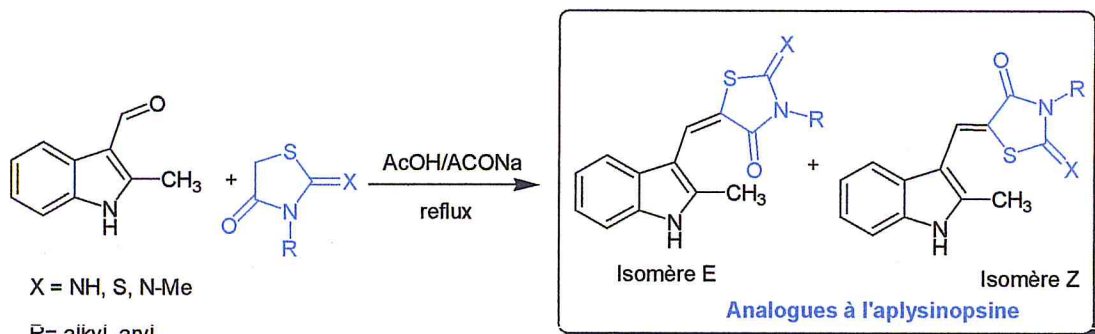


Schéma 5

II-2- Rappels sur les précurseurs d'analogues à l'aplysinopsine

II-2- 1-Le 2-méthyl indole

La synthèse de Fischer de l'indole est une réaction découverte en 1883 par Hermann Emil Fischer (prix Nobel en 1902). C'est l'une des plus anciennes techniques de synthèse substituée d'indole qui consiste à une addition de la phénylhydrazine sur une cétone ou un aldéhyde en milieu acide [38]. Elle est très utilisée dans la fabrication des dérivés d'indoles substitués aux positions 2 et 3, notamment pour les médicaments antimigraineux de type triptan (schéma 6).

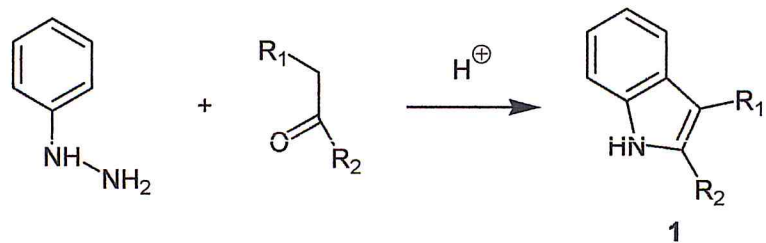


Schéma 6

a) Mécanisme de la synthèse de Fischer

La réaction se présente par un mécanisme d'addition de la phénylhydrazine sur l'aldéhyde ou la cétone pour former une phénylhydrazone qui s'isomérise à son tour et conduit à l'énamine, un intermédiaire qui subira après protonation un réarrangement mettant en jeu une attaque nucléophile. L'amine résultant de cet arrangement conduit à l'indole par catalyse acide suivi d'une élimination de NH_3 (schéma 7).

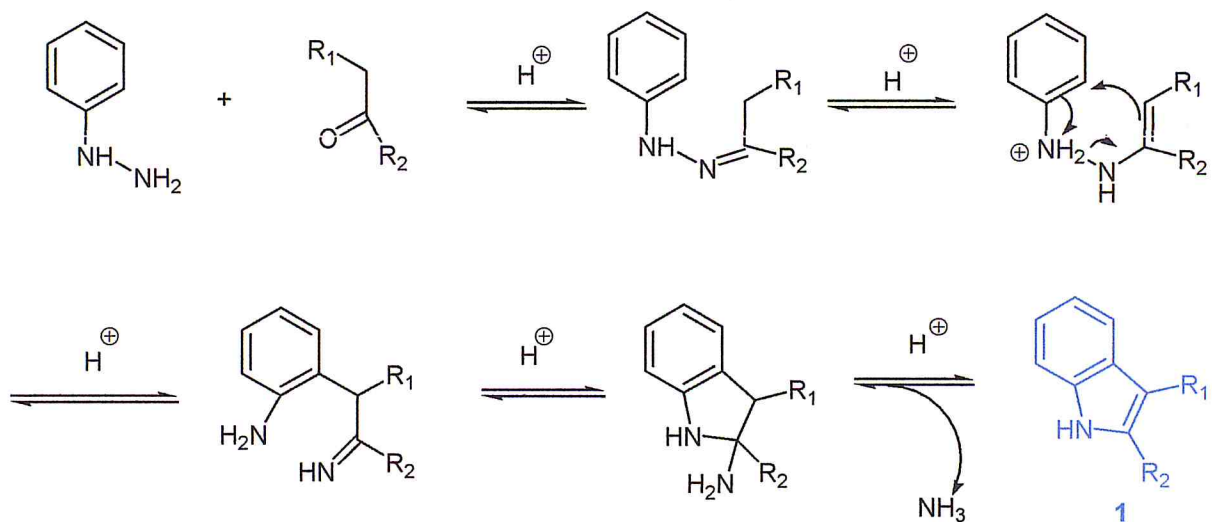


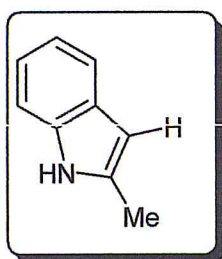
Schéma7

b) Mode opératoire

Dans un ballon de 100ml, on place 20mmoles de phénylhydrazine (V =2ml), 20ml d'éthanol et 10ml de HCl concentré. Le mélange est agité à température ambiante, il se forme alors un sel d'hydrazone. A ce mélange, on ajoute un excès d'acétone (40mmoles). On laisse agiter pendant 2h à température ambiante et au reflux pendant 7h. On ajoute de la glace puis on neutralise par une solution de KOH 4M .La phase aqueuse est extraite 3 fois par du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées 3 fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis deux fois à l'eau, séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) pour donner le 2-méthylindole

c) Description de l'indole

2-méthylindole (1)



C₉H₉N

Masse exacte: 131,07

Aspect = cristaux marrons foncés

Rdt = 80%

F = 67°C (Litt 68°C)

Rf = 0.78(CH₂Cl₂)

IR(KBr, cm⁻¹): 3384; 3050; 2983; 2938; 1666; 1515; 1547; 1451; 784; 737; 626.

RMN¹H (250MHz, DMSO) δppm– 10.85 – (sl, 1H,NH); 7.37-6.85(m, 4H); 6.07(d, 1H, J=1Hz, H₃); 2.49(s,3H,Me-indole).

II- 2-2 Le 2-méthyl -3-carboxylaldéhyde indole

a) Réaction de formylation de Vilsmeier Haack

La réaction classique de Vilsmeier-Haack reste la méthode la plus utilisée pour la préparation d'une part des aldéhydes aromatiques, mais aussi pour de nombreuses synthèses d'hétérocycles [39,40].

Exemples de réactions de Vilsmeier donnant accès à des aldéhydes et à des hétérocycles (schéma 8)

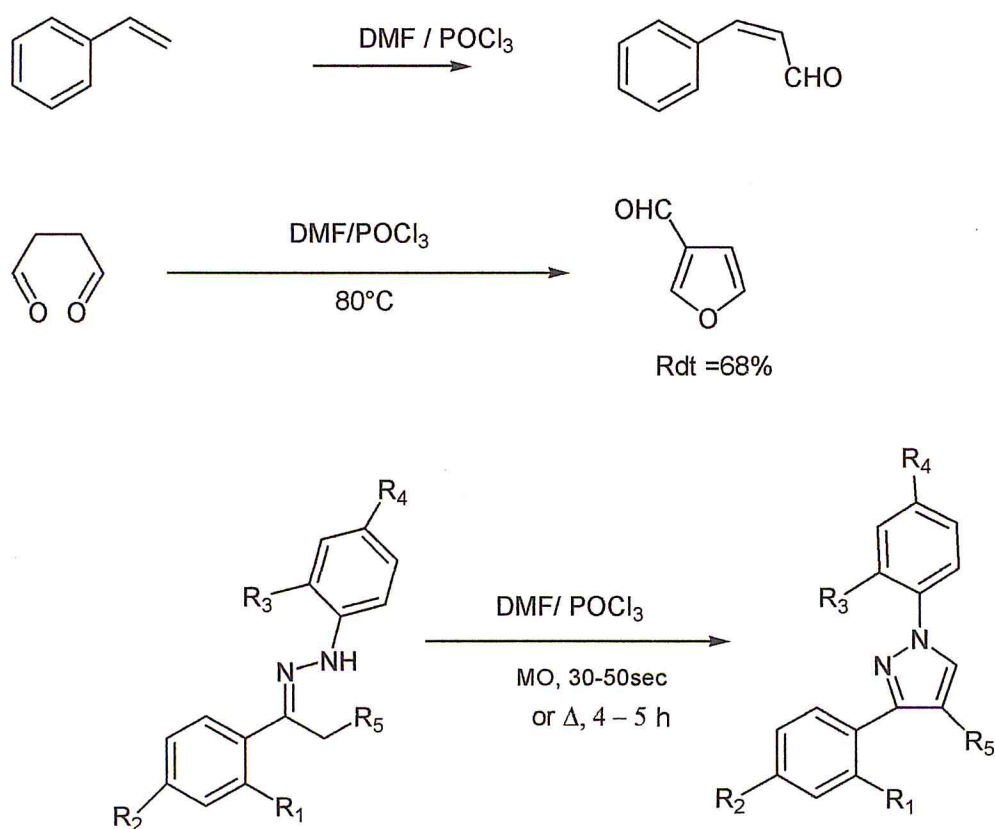


Schéma 8

La réaction de Vilsmeier n'est qu'un type de réaction de Friedel-Crafts, impliquant la substitution électrophile sur un noyau aromatique activé au moyen d'un sel chlorométhyléniminium généré par la combinaison des réactifs usuels, l'oxychlorure de phosphore (POCl₃) et le diméthyl formamide (DMF)(schéma 9).

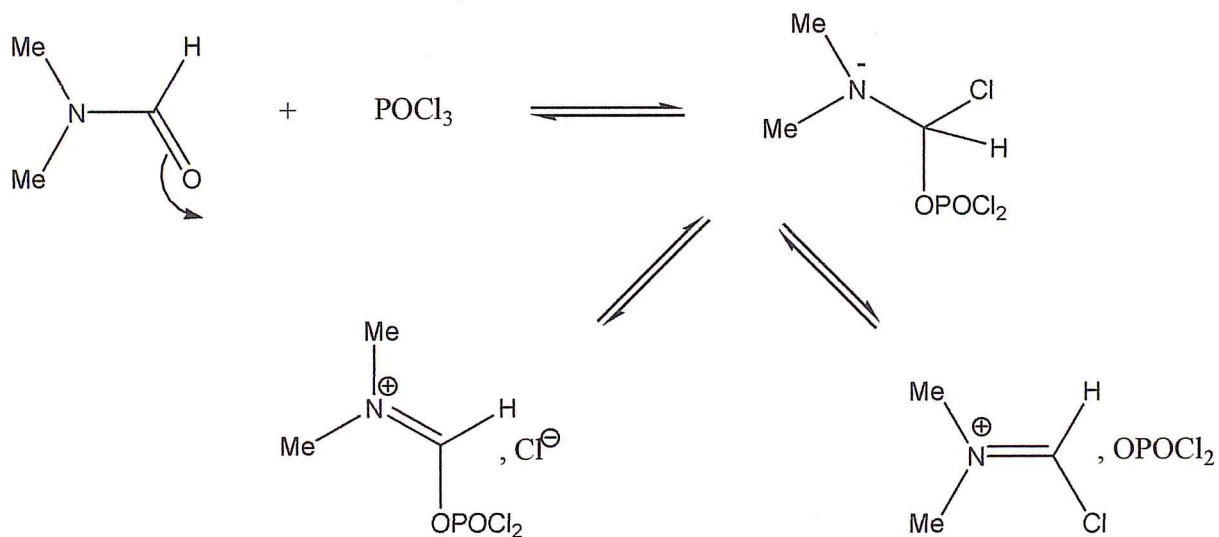


Schéma 9

b) Fonctionnalisation du 2- méthyl indole : Obtention d'aldéhyde indolique

Grâce à leur caractère aromatique, les cycles indoliques peuvent être le siège de divers type de réactions et en particuliers les substitutions électrophiles

L'hydrogène en position H₃ du cycle indolique deviendra le siège d'une attaque électrophile du cation chlorométhylèneiminium .

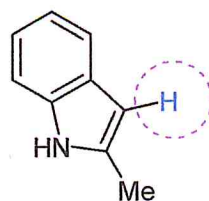


Figure 5

Le mécanisme pour l'obtention d'aldéhyde indolique est suggéré dans le schéma 10

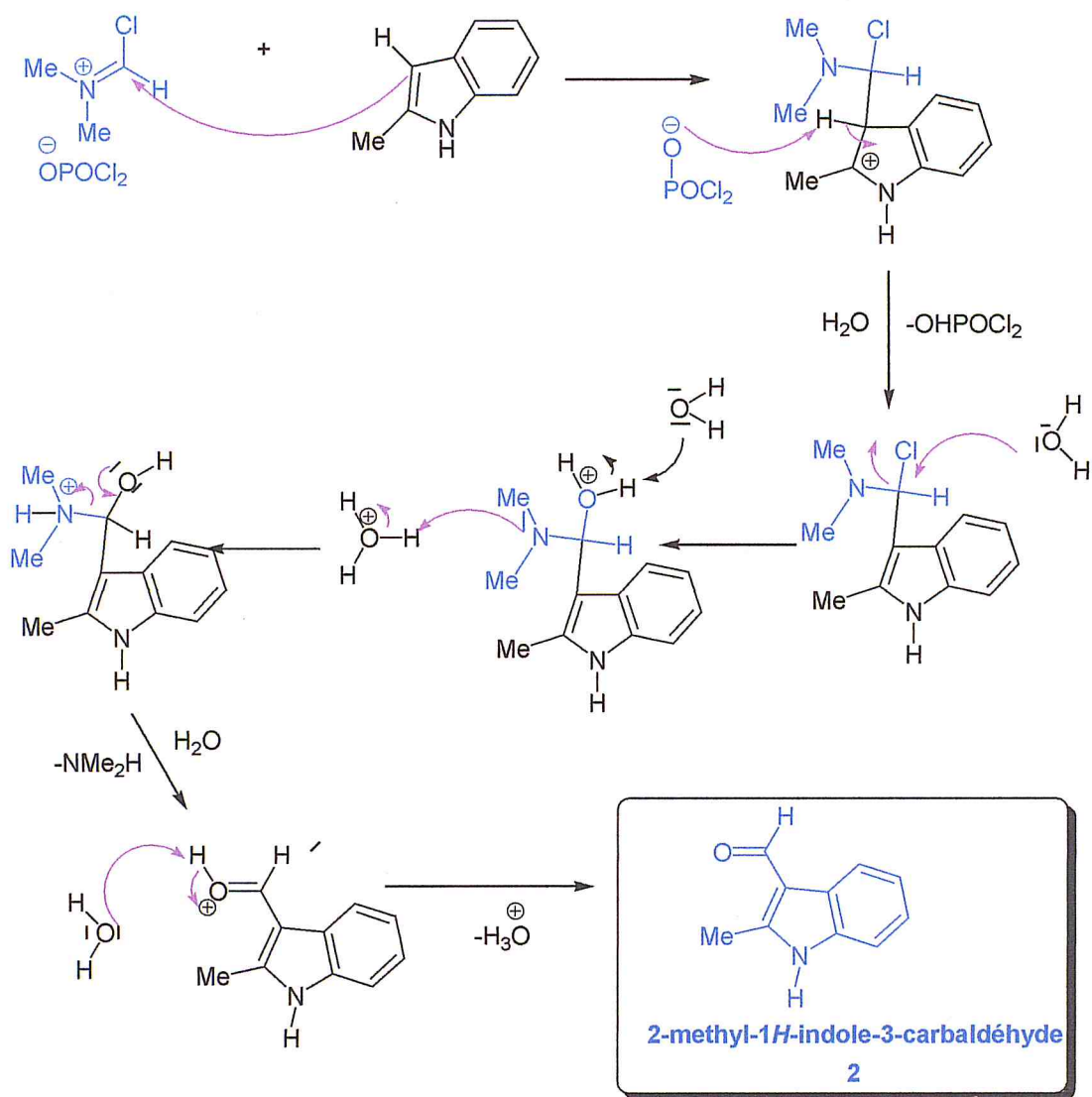


Schéma 10

a) Mode opératoire [41]

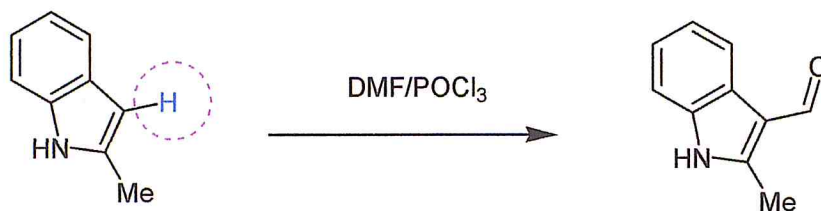


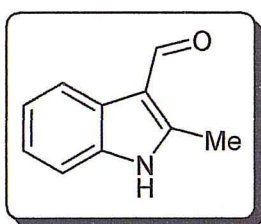
Schéma 11

Dans un dicol de 100ml, on place successivement à 0°C et sous une vive agitation magnétique 5ml de DMF (64.35mmoles), 1ml de POCl₃(10.8mmoles) ajouté par petites fractions à l'aide d'une ampoule à brome. Le mélange est maintenu pendant

15mn à 0°C. A ce mélange, on ajoute 10mmoles de 2-méthylindole (m = 1.31g) solubilisé dans 10ml de DMF. On laisse sous agitation à 0°C pendant 30mn. Le mélange réactionnel est ramené à la température ambiante durant 2h. On neutralise avec de la glace, puis avec une solution de NaOH à 4M et on laisse agiter à température ambiante pendant 10h. Un solide marron se forme , il est filtré puis lavé plusieurs fois à l'eau et recristallisé dans un mélange EtOH/H₂O.

d) Description de l'aldéhyde indolique

2-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (2)



C₁₀H₉NO

Masse exacte: 159,06

Aspect = cristaux marrons

Rdt = 82%

F = 203°C [litt 204°C]

IR(KBr, cm⁻¹): 3186; 3079; 2830; 2748; 1626; 1579; 1547; 1454; 749; 641.

II-2-3-Les méthylènes actifs

- **La rhodanine (2-thioxo-4-thiazolidinone)**

Le motif rhodanine est présent dans de nombreuses molécules à propriétés pharmacologiques importantes. Découvert en 1982 [42], l'acide 4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinone (Epalrestat figure 6) possède une très grande activité inhibitrice de l'aldose réductase et ouvre de nouvelles perspectives dans le traitement des complications liées au diabète (cataracte, néphropathie, neuropathie).

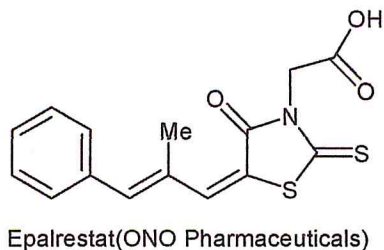


Figure 6

a) Différentes voies de synthèse de la rhodanine

a₁) Réactions de cyclo-condensation[2+3]

Une approche synthétique classique et efficace pour la construction du cycle rhodanine est la réaction de cyclo-condensation [2+3]. Une grande variante des dérivés acides α - halogénocarboxyliques, d'acides maléiques, d'acides aroylacriliques, ont été utilisés comme synthons dielectrophiliques dans les réactions sur les nucléophiles N, S. Krus et ses collaborateurs [43] ont appliqué la méthode du dithiocarbamate

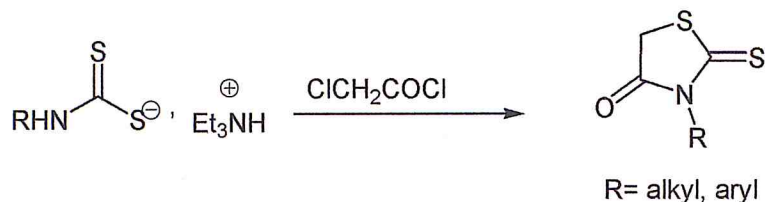


Schéma 12

La réaction des chloroacétamides et de l'ethyl xanthogénate de potassium en présence du système CS₂/tertiobutyl de sodium dans du DMF à -10°C conduit quantitativement aux alkylrhodanines correspondantes [44]. (Schéma 13).

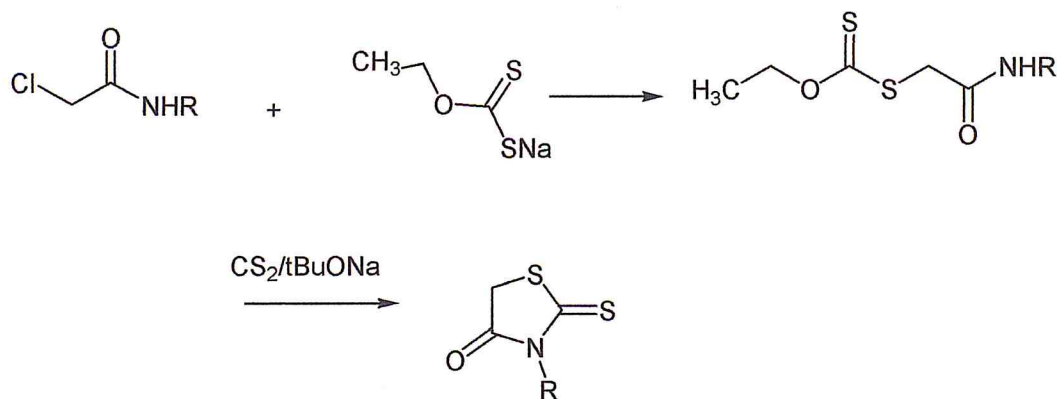


Schéma 13

La méthode de Holmberg [45] consiste à faire réagir de l'acide thiocarbonyl bithioglycolique sur différentes amines dans de l'éthanol (schéma 14)

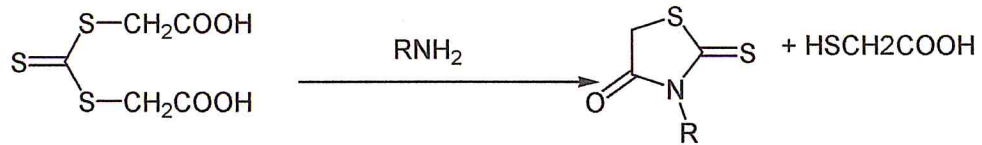


Schéma 14

J. Pirki et J. Podstat [46] ont synthétisé des 3-allylrhodanines en utilisant la méthode du thiocyanate. L'acide thioglycolique réagit sur le bromure d'allyle en présence du thiocyanate de potassium (schéma 15).

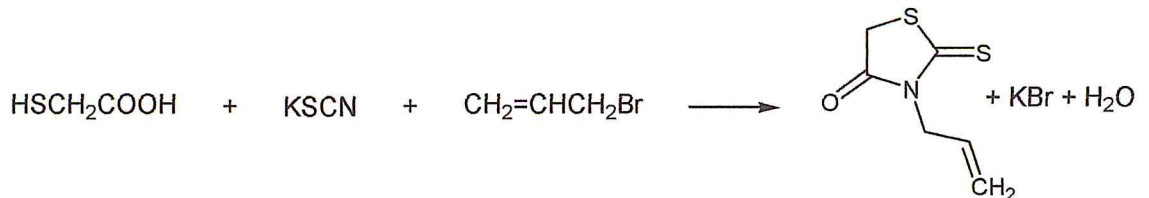


Schéma 15

a₂-Réactivité de la rhodanine

Les positions les plus réactives dans la molécule des 2-thio-4-thiazolidinones sont 3 et 5, elles déterminent les directions majeures pour les modifications du cycle de la rhodanine. La rhodanine grâce à la réactivité du carbone C₅ se comporte comme un groupe à méthylène activé (schéma 16)

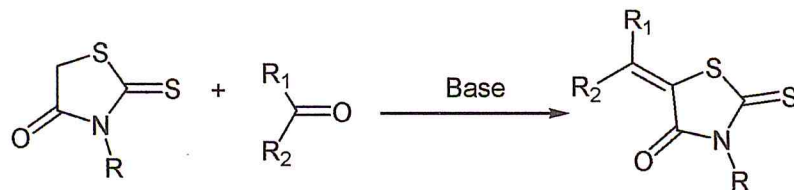


Schéma 16

La réaction de condensation de Knoevenagel sur le carbone C₅ du méthylène actif de la rhodanine sur des composés carbonyles en présence d'un catalyseur basique conduit aux dérivés 5-arylidènes 4-thiazolidinones à un large spectre de propriétés pharmacologiques.

D. Villemin et ses collaborateurs [47] ont synthétisé des dérivés aryliénés par réaction du méthyle rhodanine sur différents aldéhydes aromatiques sur support solide (KF/Al₂O₃) dans du dichlorométhane sous activation micro-onde (schéma 17).

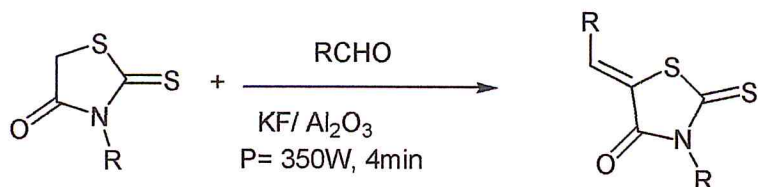


Schéma 17

L'un de nos objectifs dans la synthèse des hétérocycles substitués de la rhodanine est l'obtention d'analogues à l'aplysinosine qui sont des composés potentiels en chimie médicinale moderne [48].

a₃) Préparation de la rhodanine 4(a-b)

a) Mode opératoire de la rhodanine

Nous avons préparé les rhodanines 4a et 4b selon la méthode de S.P.Singh [49]

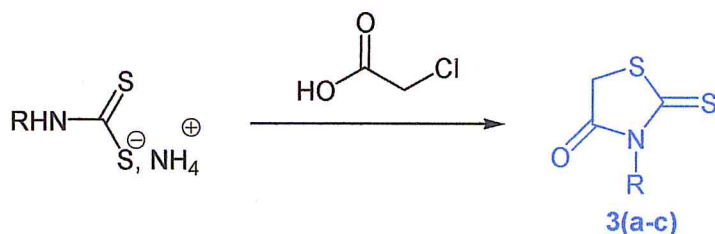


Schéma 18

a- le dithiocarbamate

A un mélange de 0,11mole de CS₂ et de 20ml de NH₄OH concentré, est additionné goutte à goutte à 0°C 0,1mole d'amine . Après 2h d'agitation , le dithiocarbamate formé est filtré puis lavé plusieurs fois à l'éther ou extrait à l'aide d'une ampoule à décanter s'il s'agit d'un liquide.

Le dithiocarbamate est dissous dans 150ml d'eau à 0°C. De l'acide chloroacétique (0.15mole) est ajouté en deux fois sous agitation magnétique pendant 2h jusqu'à formation d'une pâte. Le pH doit être acide (2-3). Le mélange est ensuite chauffé à 70°C pendant 3h . Des cristaux jaunes précipitent, la recristallisation est réalisée dans l'éthanol à 10%.

b) Mécanisme réactionnel

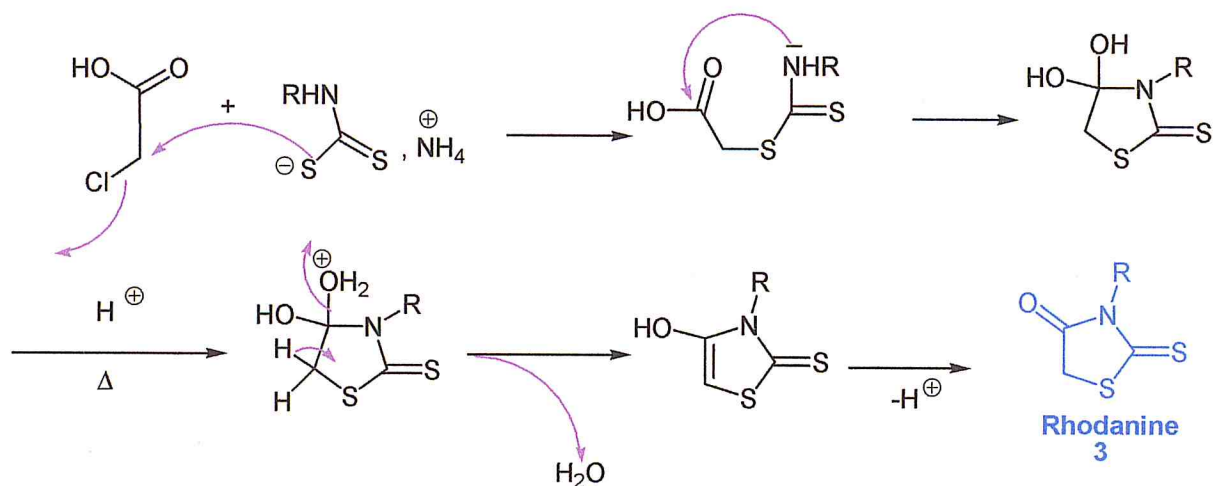
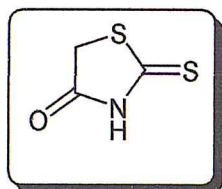


Schéma 19 : mécanisme de cyclisation

c)- Description des rhodanines

Rhodanine ou 2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one (commerciale)(3a)



$C_3H_3NOS_2$

Masse exacte: 132,97

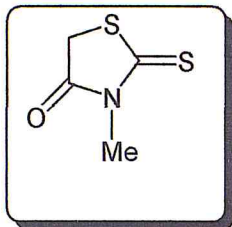
Aspect = cristaux marrons

F = 167-170 °C

RMN ¹H (200 MHz, DMSO) δ ppm = 7.94 (sl, 1H, NH); 4.25 (s, 2H, CH₂)

RMN ¹³C(50 MHz, DMSO) δ ppm = 177.12 (C=O) ; 205.72 (C=S); δ = 39.82 (CH₂).

3-Methyl-2-thioxothiazolidin-4-one (3b)



$C_4H_5NOS_2$

Masse exacte: 146,98

Cristaux jaunes

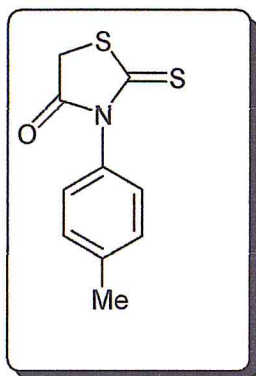
Rdt = 75%

F = 71°C (litt 69- 71°C)

RMN¹H (200MHz, CDCl₃/TMS) δppm = 4.1(s, 2H) 3.4 (s, 3H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃/TMS) δppm = 201.12 ; 173.32 ; 35.65 ; 31.2

2-thioxo-3-p-tolylthiazolidin-4-one (3c)



cristaux jaunes clairs

Rdt = 68%

F = 152°C

RMN¹H (200MHz, CDCl₃/TMS) δppm = 7.33 (d, 2H, J = 6Hz); 7.07 (d, 2H, J = 6Hz); 4.17 (s, 2H); 2.4 (s, 3H).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃/TMS) δppm = 201.35; 173.57; 140.03; 132.21; 130.26; 128.00; 125.53; 120.74; 36.30 ; 21.36.

- **Les Imino-thiazolidinones.**

Le motif thiazolidinone est utilisé largement dans des investigations pharmacologiques comme composés à propriétés biologiques intéressantes, grâce à sa structure commune avec la classe des glitazones (PPAR- γ) et du Darbufelone [50,51] (Figure 7).

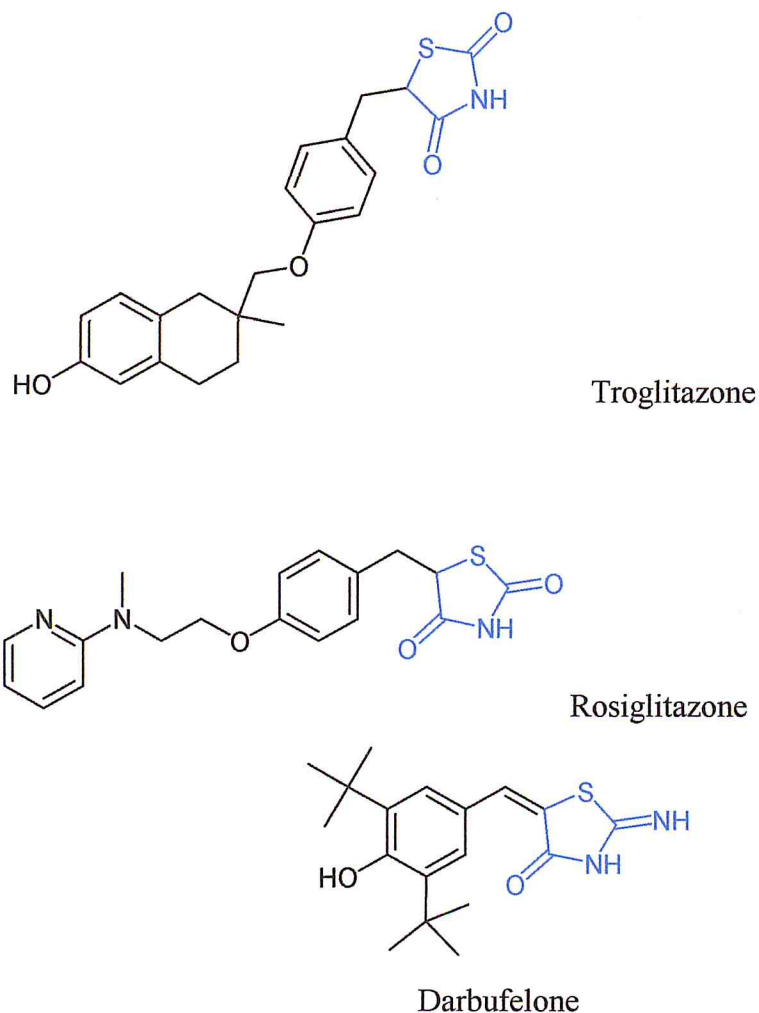


Figure 7

La stratégie commune pour la construction des iminothiazolidinones [52] repose sur la cyclisation de Hantzsch de la thiourée avec l' α - haloester ou l' α - haloacide en présence d'une base inorganique dans un solvant polaire (éthanol ou acide acétique)(schéma 20).

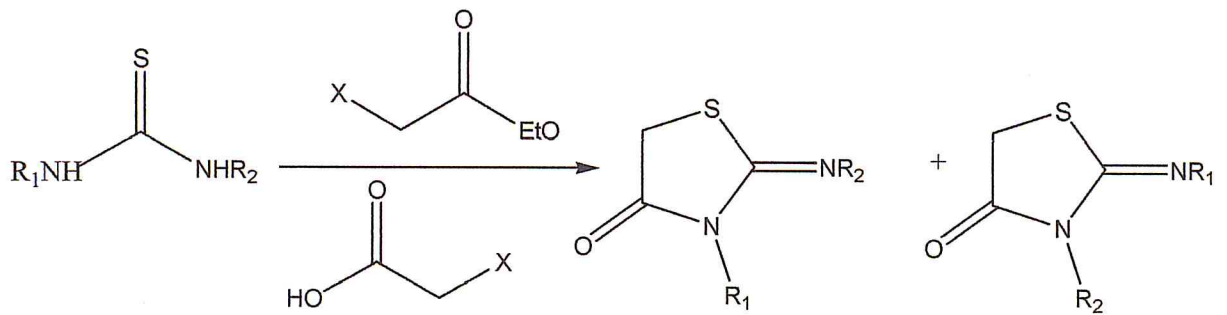


Schéma 20

L'obtention des deux isomères dépend des conditions opératoires et de la nature des substituants R_1 et R_2 .

a) les précurseurs des iminothiazolidinones : les thiourées

Les thiourées sont à la base de la synthèse des iminothiazolidinones qui sont des composés doués d'activités biologiques importants [53]. Elles réagissent avec de l'acide α -chloroacétique en présence d'acétate de sodium au reflux dans de l'éthanol (54)

Les thiourées sont utilisées comme fongicide, herbicide et en chimie thérapeutique [55].

Nous nous sommes intéressées à la synthèse des thiourées qui consiste à faire réagir un isothiocyanate sur des amines primaires au reflux dans de l'éthanol. La réaction est exothermique (schéma 21).

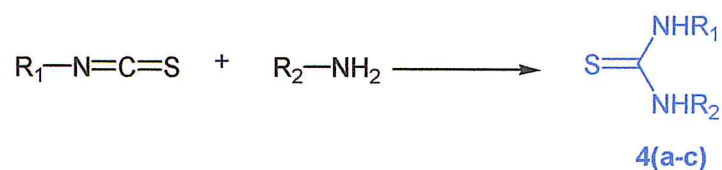


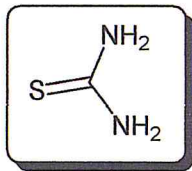
Schéma 21

b) Mode opératoire

Dans un ballon de 100ml, on place 10mmoles d'amine primaire, 15ml d'éthanol et 11mmoles d'isothiocyanate. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante. Après 10mn, on remarque la formation d'un précipité blanc. Le produit est filtré, puis séché, la thio-urée est obtenue avec de très bons rendements (90-80%).

c) Description des thiourées

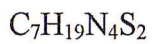
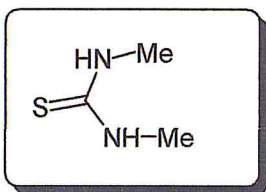
Thiourée (commerciale) (4a)



Masse exacte = 76,00

F = 176°C

1,3-dimethylthiourée (4b)

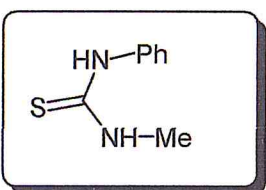


Masse exacte = 223,10

Aspect = huile jaune

Rdt = 80%

1-méthyl-3-phénylthiourée (4c)



Masse exacte = 166,0565

Aspect = cristaux blancs

Rdt = 88%

F = 114°C (litt 113°C)

d) Synthèse des Imino-thiazolidinones

Les thiourées réagissent avec l'acide α -chloroacétique en présence d'acétate de sodium au reflux dans de l'éthanol [56]. Pour conduire aux iminothiazolidinones (schéma 22)

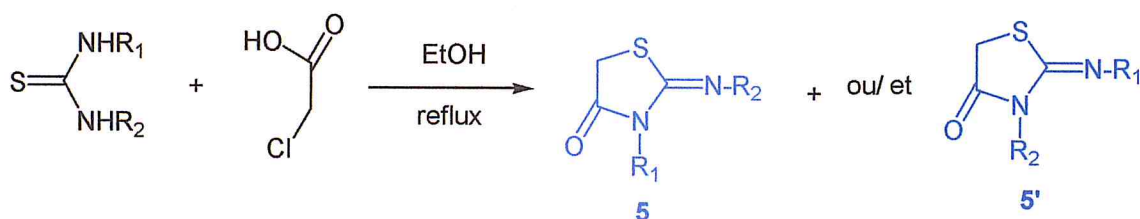


Schéma 22

e) Mode opératoire

Nous avons adopté le mode opératoire générale suivant :

Le mélange d'une thiourée (5mmoles) et de l'acide α -chloroacétique (6mmoles) en présence d'acétate de sodium (5mmoles) dans 20ml d'éthanol est porté au reflux dans un ballon de 100ml muni d'un réfrigérant. Le temps de réaction est variable, l'avancement de la réaction est suivi par CCM. L'excès d'éthanol est distillé, le mélange est mis dans de l'eau froide. Le précipité obtenu est lavé à grande eau, puis recristallisé dans un mélange ethanol/eau.

Mécanisme réactionnel

Le schéma suivant représente le mécanisme général de la réaction de cyclisation de Imino-thiazolidinones.

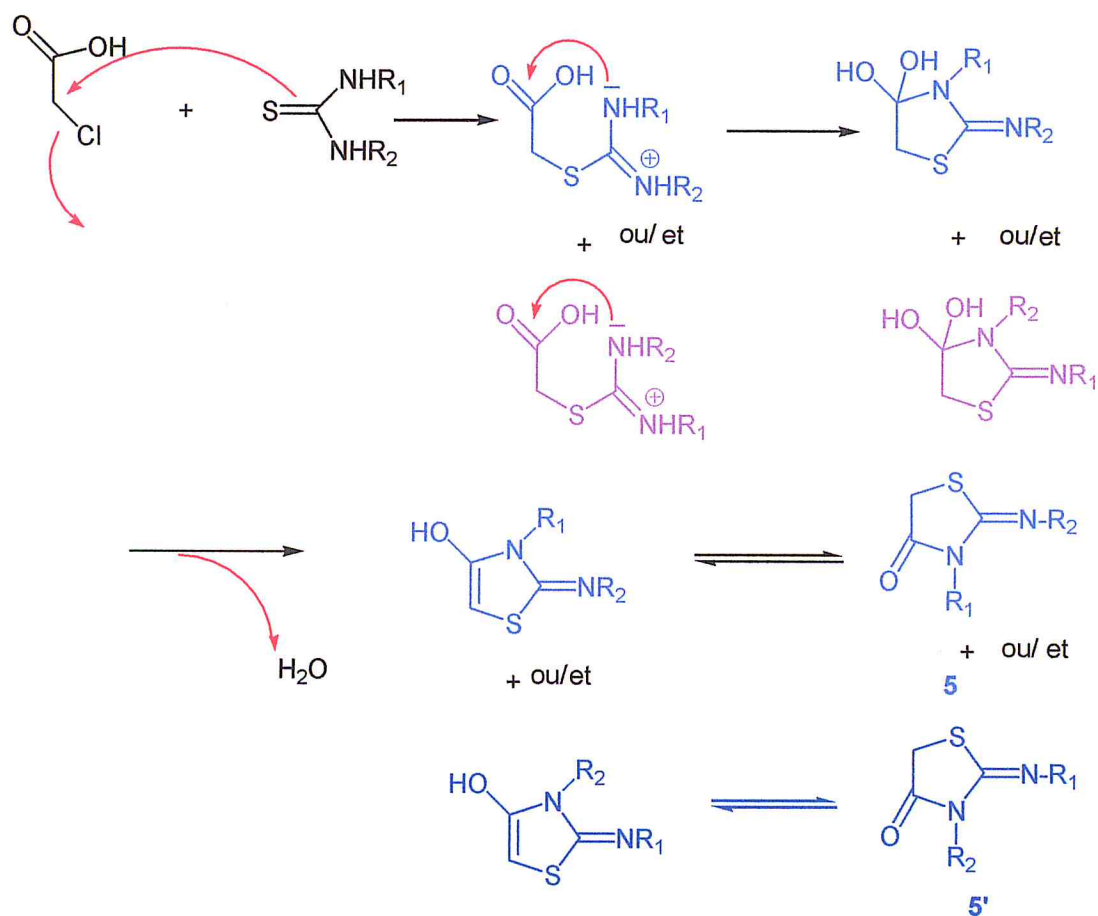


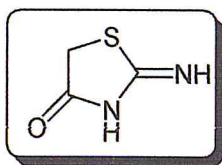
Schéma 23 : mécanisme de cyclisation de l'iminothiazolidinone

Discussion du mécanisme réactionnel :

L'attaque nucléophile du soufre se fait sur le carbone électrophile porteur de l'halogène avec départ de ce dernier. La cyclisation se fait grâce à une addition nucléophile intramoléculaire de l'azote le plus nucléophile, suivie d'une déshydratation qui est facilitée par le chauffage. L'iminothiazolidinone est ainsi obtenue

f) Description des iminothiazolidinone

2-iminothiazolidin-4-one (5a)



$C_3H_4N_2OS$

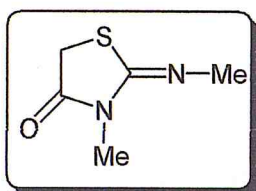
Masse exacte = 116,00

Rdt = 90%

Aspect = cristaux crevettes

F > 260°C

3-methyl-2-(methylimino)thiazolidin-4-one(5b)



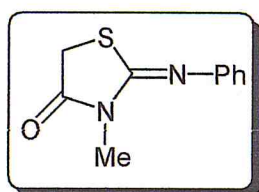
$C_5H_8N_2OS$

Masse exacte = 144,035

Aspect = pâte marron

Rdt = 60%

3-methyl-2-(phenylimino)thiazolidin-4-one(5c)



$C_{10}H_{10}N_2OS$

Exact Masse exacte = 206,05

Aspect = cristaux beiges

Rdt = 84%

F = 195°C

II- 3- Synthèse d'analogues à l'aplysinsine

Schéma rétrosynthétique

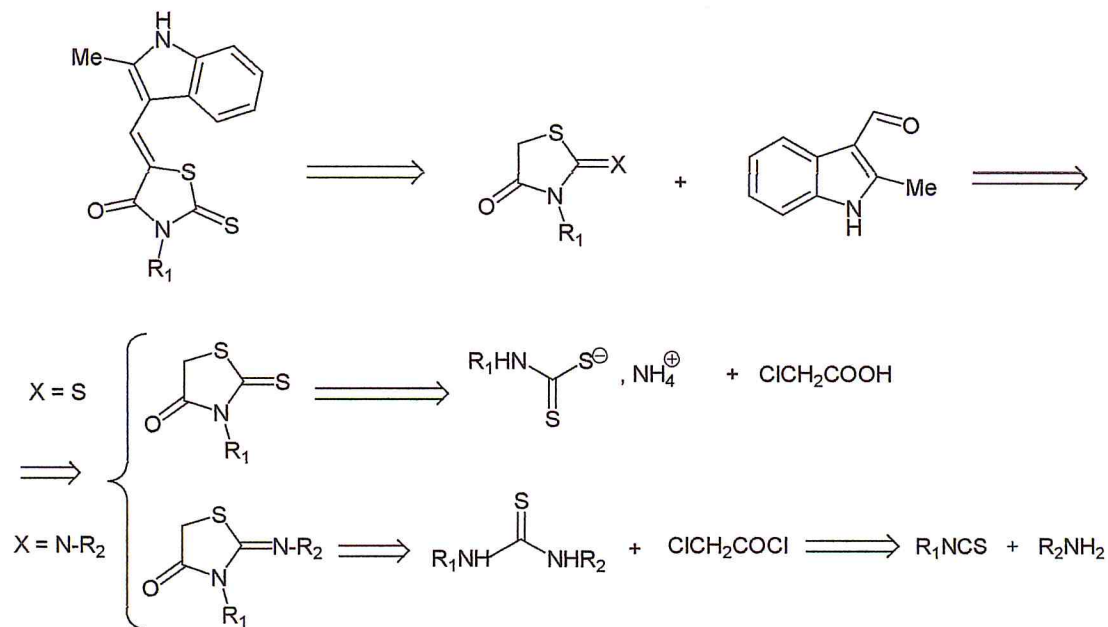


Schéma 24

II-3-1-Par condensation de l'aldéhyde indolique sur les méthylènes actifs [57]

- Méthode A

Nous avons préparé les analogues à l'aplysinsine en condensant selon la réaction de Knoevenagel, l'aldéhyde indolique obtenu précédemment sur différents méthylènes actifs (rhodanine, iminothiazolidinone) au reflux dans de l'acide acétique glacial. Le temps de réaction est variable 2-5h.

a) Mode opératoire [58]

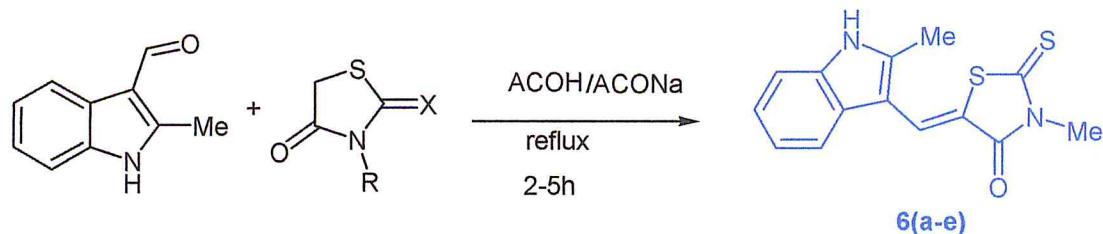


Schéma 25

On mélange une quantité équimolaire (1mmole) de méthylène actif avec d'acétate de sodium et l'aldéhyde indolique dans un ballon de 100ml contenant 15ml d'acide acétique glacial.

Le mélange est porté au reflux pendant un temps variable 2-5h. La réaction est suivie par CCM. Le solide est filtré puis recristallisé dans un mélange MeOH /H₂O

- Par mode « one pot » Méthode B

Les analogues à l'aplysinopsine comportant le motif iminothiazolidinone sont obtenus en une seule étape. Nous les avons préparés à partir de la thiourée, de l'acide α -chloroacétique et de l'aldéhyde indolique selon le schéma suivant.

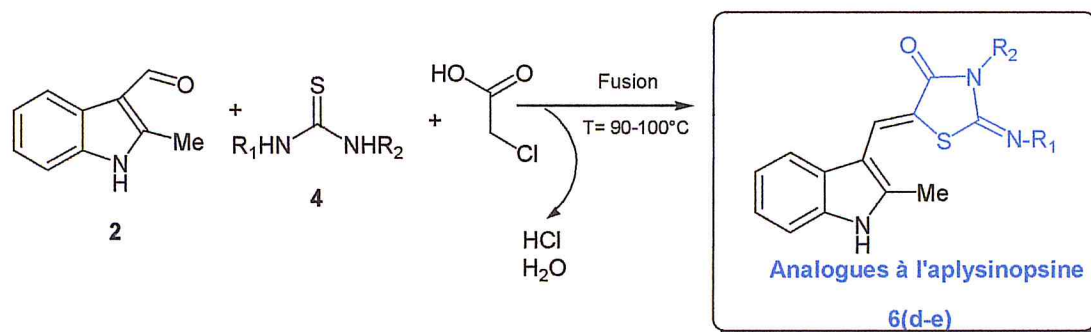
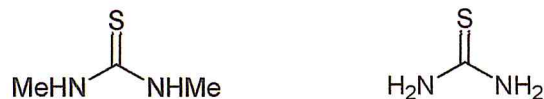


Schéma 26

a) Mode opératoire

Les thiourées utilisées :

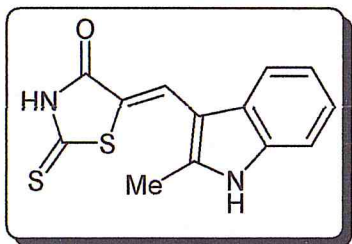


L'utilisation du chauffage non conventionnel comme l'activation par micro-ondes permet d'obtenir des analogues à l'aplysinopsine en une seule étape avec de très bons

rendements dans des temps relativement courts [59]. Néanmoins, la méthode classique au bain d'huile a permis de gagner une étape.

b) Description des analogues à l'aplysinsine

(Z)-5-((2-méthyl-1H-indol-3-yl)méthylène)-2-thioxothiazolidin-4-one (6a)



$C_{13}H_{10}N_2OS_2$

Masse exacte = 274,02

Aspect = solide jaune foncé

Rdt = 73% (méthode A)

t = 3h

F > 260°C

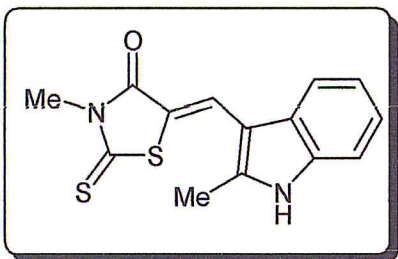
RMN¹H (250MHz, DMSO) δ ppm = 12.09(s, 1H, NH) ; 7.79(s, 1H, CH) ; 7.75-

7.09(m, 4Har) ; 2.52(s, 3H, Me).

RMN¹³C (62.5MHz, DMSO) δ ppm = 195.23(C=S) ; 172.70(C=O) ; 144.21 ; 135.75 ;

127.27 ; 124.75 ; 122.54 ; 120.86 ; 119.27 ; 111.79 ; 111.30 ; 107.95 ; 12.35(Me).

(E)-3-méthyl-5-((2-méthyl-1H-indol-3-yl)méthylène)-2-thioxothiazolidin-4-one (6b)



$C_{14}H_{12}N_2OS_2$

Masse exacte = 288,03

Aspect = Cristaux rouge briques

Rdt = 84% (méthode A)

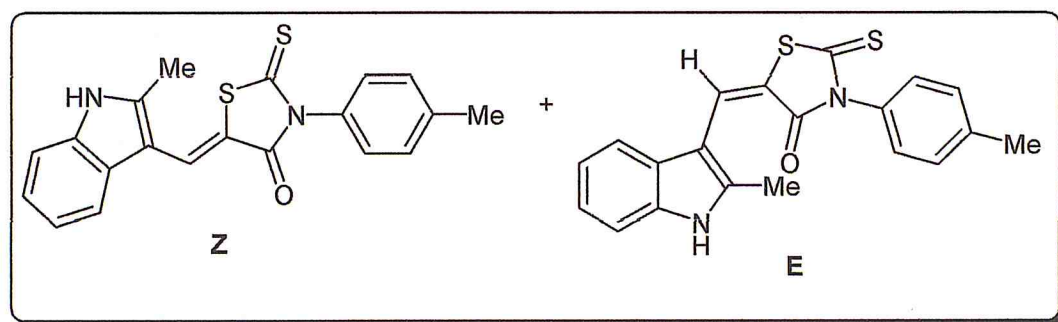
t = 2h

F > 260°C

RMN¹H (250MHz, DMSO) δppm = 12.18 = (sl, 1H, NH); 7.98 (s, 1H, H_{5'}); 7.78-7.82 (dd, 1H, J= 8Hz, J = 3Hz, H_{5''}); 7.41- 7.39. (dd, 1H, J= 8Hz, J= 2.75Hz; H_{6''}); 7.22-7.18 (dd, dd, 1H, J= 8Hz, J= 3Hz, H_{7''}) 7.20-7.18 (d, 1H, J=8Hz, H_{4''}); 3.40 (s, 3H, N-Me); 2.56 (s, 3H, Me-indole).

RMN¹³C (62.5MHz, DMSO) δppm = 192.02 (C=S); 166.96 (C=O); 145.61, 136.15; 129.17; 124.56; 122.66; 121.24; 119.27; 113.33; 111.98; 108.18; 31.19 (N-Me); 12.31 (Me-indole).

5-((2-methyl-1H-indol-3-yl)methylene)-2-thioxo-3-p-tolylthiazolidin-4-one
(6c,6c')



C₂₀H₁₆N₂OS₂

Masse exacte = 364,07

Aspect = solide marron

Rdt = 66% (méthode A)

t = 4h

F = 114 °C

L'examen des spectres RMN¹H et surtout du ¹³C, montre que le produit est obtenu sous forme de mélange d'isomères (E+Z) dans des proportions 70/3(Z/E)

Isomère Z (6c) majoritaire

RMN¹H (250MHz, DMSO) δppm= 11.95 (sl, 1H, NH); 10.04 (s, 1H, CH); 7.89-7.03 (16Har des 2 isomères); 2.57 (Me indole); 2.37 (s, 3H, pMe thiazole).

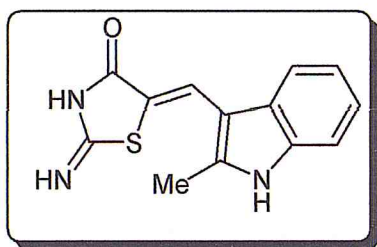
RMN¹³C (62.5MHz, DMSO) δ ppm= 192.58 ; 171.61 ; 145.38 ; 138.80 ; 137.81 ; 129.40 ; 129.11 ; 124.65 ; 122.63 ; 119.89 ; 118.14 ; 1132.57 ; 111.29 ; 108.17 ; 2027 ; 11.00.

Isomère E(6c') minoritaire

RMN¹H (250MHz, DMSO) δ ppm = 12.25 ; 9.58(s, 1H, CH); 7.89-7.03(16Har des 2 isomères); 3.33(Me indole); 2.26(s, 3H, p-Me).

RMN¹³C (62.5MHz, DMSO) δ ppm= 184.14 ; 166.95 ; 163.63 ; 145.58 ; 136.80 ; 129.15 ; 129.03 ; 125.52 ; ; 122.83 ; 120.44 ; 119.44 ; 114.57 ; 111.01 ; 20.27 ; 12.00.

(E)-2-imino-5-((2-methyl-1H-indol-3-yl)methylene)thiazolidin-4-one(6d)



C₁₃H₁₁N₃OS

Masse exacte = 257,06

Aspect = solide marron

Rdt = 72%(méthode A)

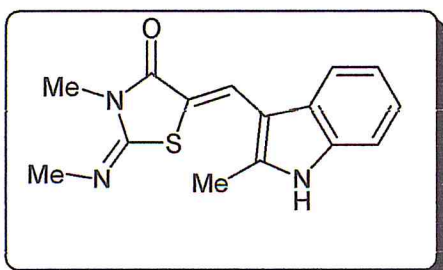
Rdt = 69% (méthode B)

F = 196°C

RMN¹H (250MHz, DMSO) δ ppm= 11.97 = (sl, 1H,NH); 10.04 (s, 1H,NH); 8.02- (7.13(m, 4Har)) ; 2.67(s, 3H, Me-indole).

RMN¹³C (62.5MHz, DMSO) δ ppm= 184.16 (C=O); 148.44; 135.26; 125.51; 122.54; 121.78; 119.89; 113.57; 111.30; 11.42(Me)

(5E)-3-methyl-5-((2-methyl-1H-indol-3-yl)methylene)-2-(methylimino)thiazolidin-4-one (6e)



$C_{15}H_{15}N_3OS$

Masse exacte: 285,3641

Aspect = Cristaux verts foncés

Rdt = 68% (méthode A)

Rdt = 63% (méthode B)

F= 230°C

t = 5h

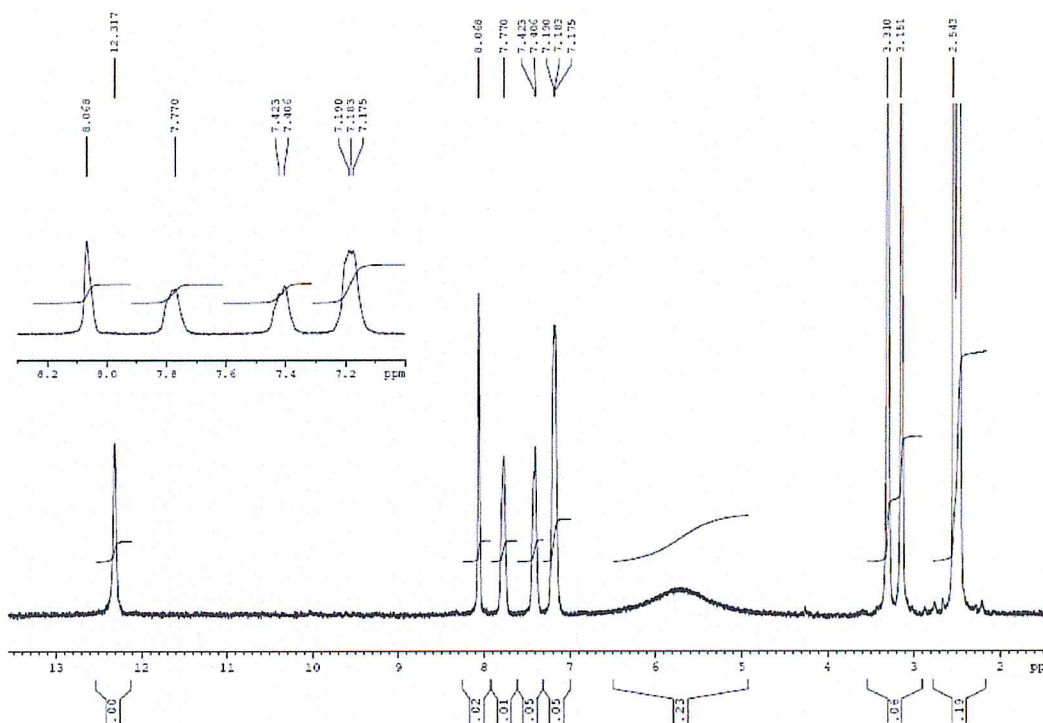


Figure 8: Spectre RMN 1H du composé 6e

RMN 1H (250MHz, DMSO) δ ppm = 12.31 = (sl, 1H, NH) ; 8.06 (s, 1H, CH) ; 7.76-7.17(m, 4H); 3.31 (s, 3H, =NMe) ; 3.15(s, 3H, NMe); 2.54(s, 3H, Me-indole).

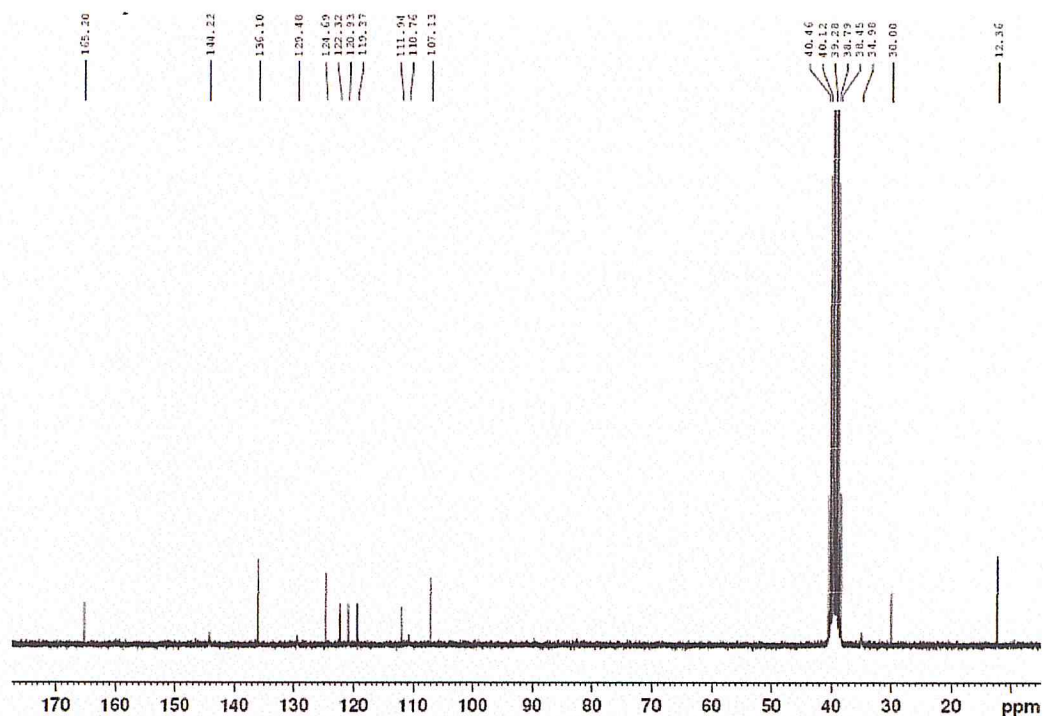


Figure9: Spectre RMN¹³ C du composé 6e

RMN¹³C(62.5MHz, DMSO) δ ppm = 165.20(C=O); 144.22, 136.10; 129.48; 124.69; 122.32; 120.93; 119.37; 111.94; 110.76; 107.13; 34.98(Me-N); 30.00(=NMe); 12.36(NMe-indole).

c) *mécanisme réactionnel proposé pour la réaction par mode « one pot »*

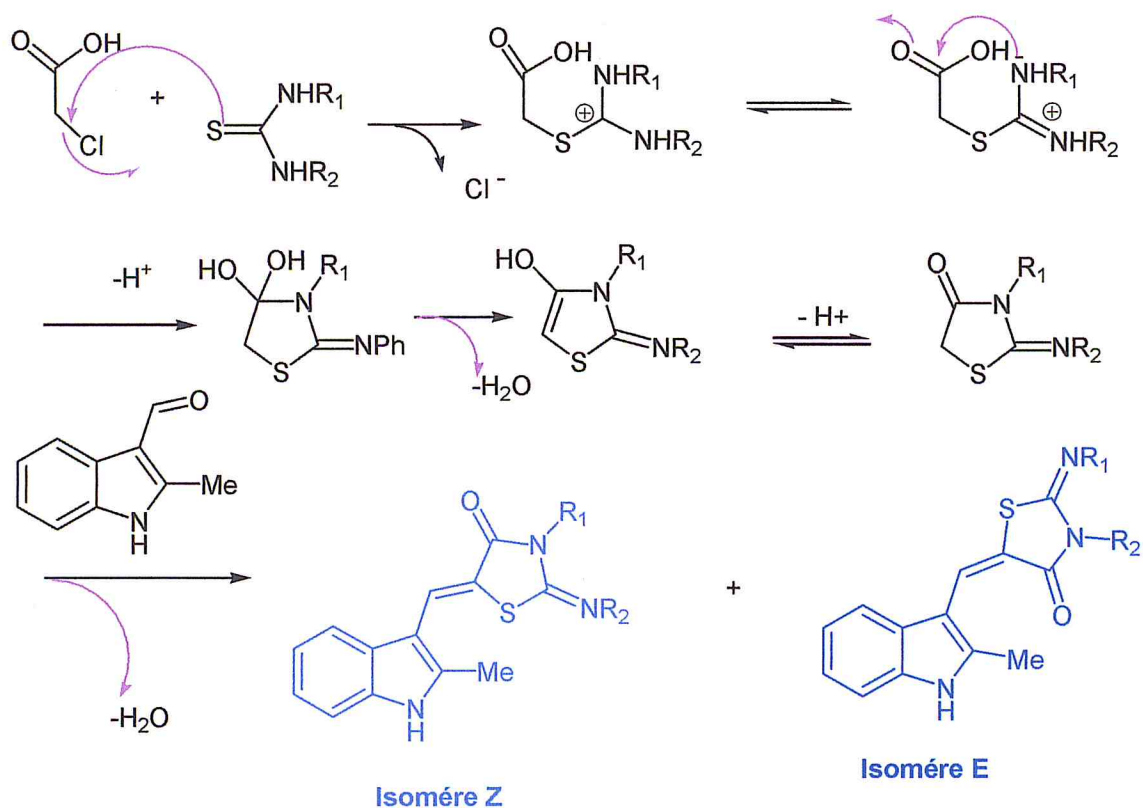


Schéma 27

Les résultats expérimentaux des analogues à l'aplysinopsine **6(a-e)** sont regroupés dans le tableau 2

Tableau 2: caractéristiques physiques d'analogues à l'aplysinopsine **6(a-e)**

Composés	R	X	t(h)	Rdt%		F(°C)
				Méthode A	Méthode B	
6a	H	S	3	73	/	> 260
6b	Me	S	2	84	/	> 260
6c	pMe-tolyl	S	4	66	/	114
6d	H	NH	5	72	69	196
6e	Me	N-Me	5	68	63	230

II-5-Résultats et discussion :

Les rendements sont satisfaisants pour la méthode A (84-66%) et moyens pour la méthode par mode « one pot » (69-63%), qui a permis d'économiser une étape.

II-6-Détermination structurale

Les structures des analogues à l'aplysinopsine ont été identifiées sur la base des données spectrales RMN¹H et RMN¹³C

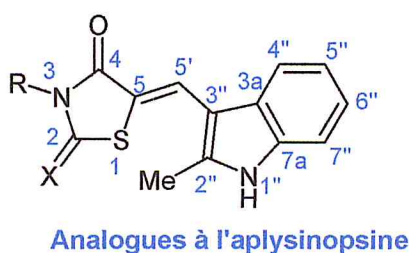


Figure10

Les principaux déplacements chimiques en proton et en carbone 13 des analogues à l'aplysinopsine **6** sont regroupés dans les tableaux 3 et 4

Tableau 3 : Caractéristiques spectroscopiques RMN¹H d'analogues à l'aplysinopsine

Composés δppm	R	CH ₃ (indole)	NH	= C ₅ H	R	H indoliques
6a	H	2.52	12.09	7.79	/	7.75-7.09
6b	Me	2.56	12.18	7.98	3.40	7.84-7.18
6c (70% Z)	pMetolyl	2.57	11.95	10.04	2.37	8.04-7.038
6c' (30%E)	pMetolyl	3.33	12.25	9.58	2.26	8.04-7.038
6d	NH	2.67	11.97	10.04	/	8.02-7.13
6e	NMe	2.54	12.31	8.06	3.31	7.77-7.17

Tableau 4 : Caractéristiques RMN¹³C d'analogues à l'aplysinosine

Composés /c δppm	6a	6b	6c	6c'	6d	6e
C ₂	195.23	192.02	192.58	184.14	184.16	**
C ₄	172.70	166.96	171.61	166.95	**	165.20
C ₅	124.75	124.56	124.65	125.5	125.5	124.69
C _{5'}						
C _{2''}	144.21	145.61	145.38	145.58	148.44	144.22
C _{3''}	107.95	108.18	108.17	108.17	**	107.13
C _{4''}	120.86	121.24	119.82	120.44	121.78	120.93
C _{5''}	119.27	119.27	118.14	119.44	119.89	119.37
C _{6''}	122.54	122.66	122.63	122.83	122.54	122.32
C _{7''}	111.79	113.33	113.57	114.01	113.57	111.94
C _{3''a}	127.27	129.17	129.40	129.15	**	129.48
7'' _a	135.75	136.15	137.81	136.80	135.26	136.10
C-C _{2''}	12.35	12.31	11.00	12.00	11.42	12.36

*C=N

** Certains pics n'apparaissent pas à cause du problème de solubilité de l'échantillon.

a. RMN¹H

Les spectres des protons sont caractérisés par un signal fortement déblindé caractéristique du proton éthylénique H_{5'} de la double liaison exocyclique et se situe entre **7.79-10.04 ppm**. Les déplacements chimiques de ces protons oléfiniques montrent que la réaction de condensation de Knoevenagel est stéréospécifique sauf pour le composé **6c**, **6c'**, où on l'obtient un mélange d'isomères. Un seul produit est obtenu avec un rendement satisfaisant (**66-84%**). Leur signal est plus déblindé que celui du proton H₃ du cycle indolique (**6.07ppm**).

Ces spectres mettent également en évidence, un singulet très fortement déblindé et qui se situe entre **11.95 et 12.25ppm**, caractéristique du proton de l'azote du cycle indolique,

Un singulet compris entre **2.52-3.33ppm**, intégrant trois protons du groupe méthyle, attribuable au méthyle indolique et un massif **situé vers 8.04-7.17ppm**, correspondant aux protons aromatiques.

Tous les autres groupements du cycle thiazoliques sont caractérisés par leurs signaux respectifs aussi bien en RMN du proton qu'en RMN de carbone 13

b. RMN¹³C

Les spectres RMN¹³C des analogues à l'aplysinosine 6 mettent en évidence, en particulier un signal vers **111.29-110.76ppm** attribuable au carbone C_{5'} de la double liaison exocyclique.

Un signal vers **12.36-11.00ppm**, associé au groupe méthyle de l'indole

Le carbone de la fonction carbonyle(C=O) est située vers **172.70-165.20ppm**, celui de la thione (C=S), plus déblindé se trouve vers **195.23-192.02ppm**.

Etude comparative des caractéristiques spectroscopiques RMN¹H et ¹³C des composés analogue 6e , 6b avec l'apysinosine naturelle.

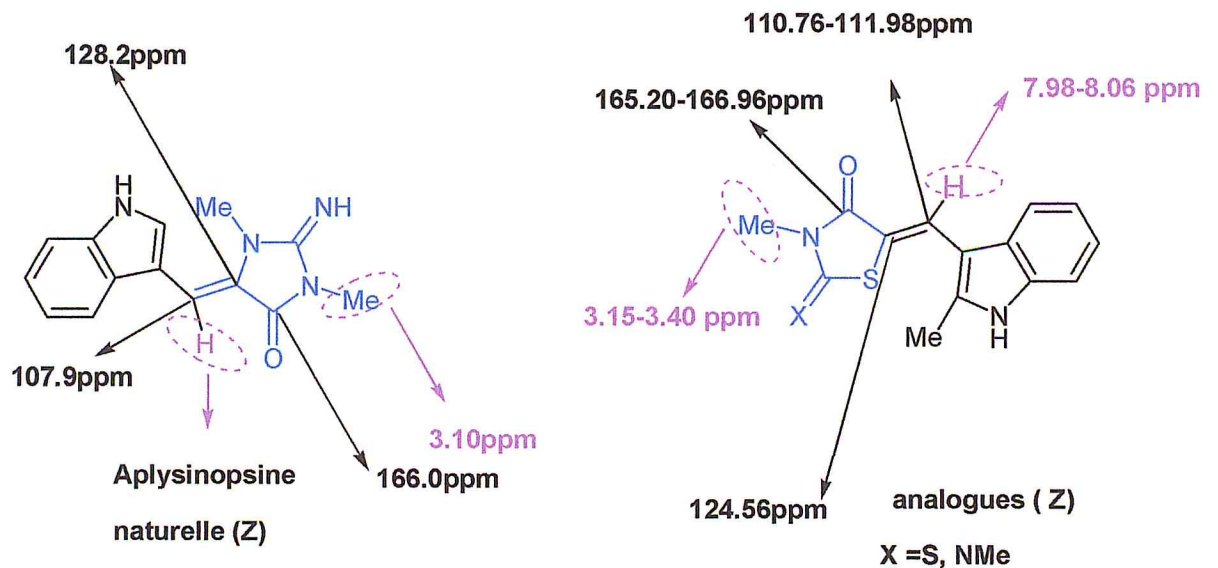


Figure 11

La figure 11, montre que nos résultats sont en accord avec des travaux de la littérature [60] relatifs à l'aplysinosine naturelle, et nous permettent de proposer une stéréochimie Z.

- **Cas des deux isomères 6 c et 6c'**

Le proton méthine H_{5'} de l'isomère Z est plus déblindé que celui de la configuration E, car il subit l'effet du groupement attracteur C=O. D'après la littérature, la configuration Z est la plus stable [61].

Cette hypothèse est réconfortée par l'observation d'un fort déblindage du méthyle (3.33ppm) appartenant au cycle indolique de l'isomère E, par rapport aux méthyles des composés de configuration Z (2.52-2.67ppm). Ce fort déblindage peut s'expliquer par l'effet attracteur de l'oxygène qui se trouve dans son environnement. En l'absence des données supplémentaires, une séparation des deux isomères et une étude structurale du spectre non découplé du carbone 13 devraient lever toute ambiguïté. C'est l'une de nos perspectives.

Conclusion générale

La synthèse des molécules naturelles et de leurs analogues a toujours intéressé les scientifiques de part leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques. Cependant les faibles rendements, voire parfois dérisoires de ces molécules extraites, fait que la synthèse organique devient un outil incontournable, puisqu'elle permet l'obtention d'analogues avec de très bons rendements et permet d'éviter une catastrophe écologique.

Dans le premier chapitre, il est question d'un bref rappel bibliographique sur la famille des aplysinopsines, de leur extraction et de quelques voies synthétiques les plus simples.

Nous avons rappelé les méthodes d'accès des dérivés thiazoliques, précurseurs d'analogues à l'aplysinopsine.

Dans le deuxième chapitre, nous abordons la synthèse d'analogues à l'aplysinopsine. Six produits ont été obtenus et caractérisés par les méthodes spectroscopiques RMN¹H et ¹³C.

En parallèle, nous avons réalisé une synthèse relativement simple, et qui consistait à faire réagir par mode « one pot », la thiourée, l'acide chloroacétique et des aldéhydes commerciaux.

Deux isomères ont été obtenus **6c**(Z) et **6c'**(E) dans un rapport 70/30.

Perspectives

De nouvelles voies de pharmacomodulation sont envisagées, comme par exemple, la modification du cycle pyrrole de l'indole par introduction d'un second azote, le remplacement du cycle thiazole par des pyrimidines triones.

Nous envisageons aussi la poursuite de nos essais, en utilisant le chauffage non conventionnel comme l'activation par micro-ondes qui permet d'obtenir des analogues à l'aplysinopsine en une seule étape avec de très bons rendements dans des temps relativement courts et la séparation des isomères **6c** et **6c'** et leur identification par les méthodes spectroscopiques (RMN à 2D).

Références bibliographiques

- [1] Kornprobst, J.M. Substances naturelles d'origine marine, Chimiodiversité – Pharmacodiversité – Biotechnologies, Lavoisier, 2005.
- [2] Folmer, F.; Jaspars, M.; Dicato, M.; Diederich, M. Marine Natural Products as Targete on Modulators of the Transcription Factor NF- κ B. *Biochemical Pharmacology*, 2008, 75, 603- 617.
- [3] Gul, W.; Hamann, M.T. Indole alkaloid marine natural products: An established source of cancer drug leads with considerable promise for the control of parasitic, neurological and other diseases. *Life Sci.* 2005, 78, 442–453.
- [4] Hollenbeak KH, Schmitz FJ. Aplysinopsin: Antineoplastic tryptophan derivative from marine sponge *Verongia spengelia* . *Lloydia*. 1977; 40 :479–481
- [5] Marletta M.A, *J. Med Chem*, 37 , 1994, 1899- 1907
- [6] Dobrosława Bialonska, Jordan K. Zjawiony, *Review Aplysinopsins - Marine Indole Alkaloids: Chemistry, Bioactivity and Ecological Significance*, ,7, 2009, p. 166-183;
- [7]. Butler, M. S. The Role of Natural Products Chemistry in Drug Discovery. *J. Nat. Prod.* 2004, 67, 2141-2153.
- [8]. Osinga, R.; Tramper, J.; Wijffels, R. H. Cultivation of Marine Sponges. *Mar. Biotechnol.*(NY) 1999, 1, 509-532
- [9]. Guella, G.; Mancini, I.; Zibrowius, H.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, 773-782.
- [10]. Matthieu Desroses, Krzysztof Wieckowski, Marc Stevens, Luke R. Odell, *Tetrahedron Letters*, 52, 2011, p. 4417-4420
- [11]. Stanovnik, B.; Svete, J. *Mini Rev. Med. Chem.* 2005, 2, 211-224.
- [12]. Koh, E. G. L.; Sweatman, H. J. *Exp. Mar. Bio. Ecol.* 2000, 251, 141- 160.(bla meme ke le 1 tableau)
- [13]. Iwagawa, T.; Miyazaki, M.; Okamura, H.; Nakatani, M. et al. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2533-2535.
- [14]. Mancini, I.; Guella, G.; Zibrowius, H.; Pietra, F. *Tetrahedron* 2003, 59, 8757-8762.

- [15]. Iwagawa, T.; Miyazaki, M.; Yokogawa, Y.; Okamura, H. et al. *Heterocycles* 2008, 75, 2023-2028.
- [16]. Okuda, R. K.; Klein, D.; Kinnel, R. B.; Li, M.; Sheuer, P. J. *Pure Appl. Chem.* 1982, 54, 1907-1914.
- [17]. Fattorusso, E.; Lanzotti, V.; Magno, S.; Novellino, E. *J. Nat. Prod.* 1985, 48, 924-927.
- [18]. Fusetani, N.; Asano, M.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Comp. Biochem. Physiol., Part B: Biochem. Mol. Biol.* 1986, 85, 845-846.
- [19]. Guella, G.; Mancini, I.; Zibrowius, H.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 1444-1450.
- [20]. Stanovnik, B.; Svete, J. *Mini Rev. Med. Chem.* 2005, 2, 211-224.
- [21]. Koh, E. G. L.; Sweatman, H. J. *Exp. Mar. Bio. Ecol.* 2000, 251, 141- 160.(bla meme ke le 1 tableau)
- [22].Iwagawa, T.; Miyazaki, M.; Okamura, H.; Nakatani, M. et al. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2533-2535.
- [23]. Mancini, I.; Guella, G.; Zibrowius, H.; Pietra, F. *Tetrahedron* 2003, 59, 8757-8762.
- [24]. Iwagawa, T.; Miyazaki, M.; Yokogawa, Y.; Okamura, H. et al. *Heterocycles* 2008, 75, 2023-2028.
- [25]. Hu JF, Schetz JA, Kelly M, Peng JN, Ang KKH, Flotow H, Yan Leong C, Ng SB, Buss AD, Wilkins SP, Hamann MT. New antiinfective and human 5-HT₂ receptor binding natural and semisynthetic compounds from the Jamaican sponge *Smenospongia aurea* . *J Nat Prod.* 2002; 65 :476–480
- [26]. Baker JT, Wells RJ. Biological active substances from Australian marine organisms. In: Beal JL, Reinhard E, editors. *Natural Products as Medicinal Agents.* Hipocrates Verlag; Stuttgart: 1981. p. p. 281. 281.
- [27]. Kondo K, Nishi J, Ishibashi M, Kobayashi J. Two new tryptophan-derived alkaloids from the Okinawan marine sponge *Aplysina* sp. *J Nat Prod.* 1994; 57 :1008–1011.
- [28]. Segraves NL, Crews P. Investigation of brominated tryptophan alkaloids from two Thorectidae sponges: *Thorectandra* and *Smenospongia* *J Nat Prod.* 2005; 68 :1484–1488.

- [29] Fusetani N, Asano M, Matsunaga S, Hashimoto K. Bioactive marine metabolites - XV. Isolation of aplysinopsin from the scleractinian coral *Tubastrea aurea* as an inhibitor of development of fertilized sea urchin eggs. *Comp Biochem Physiol.* 1986; 85B :845–846.
- [30]. Baird-Lambert J, Davis PA, Taylor KM. Methylaplysinopsin: a natural product of marine origin with effects on serotonergic neurotransmission. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1982; 9 :203–212
- [31] Tasdemir, D.; Bugni, T. S.; Mangalindan, G. C.; Concepcion, G. P.; Harper, M. K.; Ireland, C. M. Cytotoxic Bromoindole Derivatives and Terpenes from the Philippine Marine Sponge *Smenospongia* Sp. *Z. Naturforsch. [C].* **2002**, *57*, 914-922.
- [32] Hu, J. -.; Schetz, J. A.; Kelly, M.; Peng, J. -.; Ang, K. K. H.; Flotow, H.; Leong, C. Y.; Ng, S. B.; Buss, A. D.; Wilkins, S. P.; Hamann, M. T. New Antiinfective and Human 5-HT₂ Receptor Binding Natural and Semisynthetic Compounds from the Jamaican Sponge *Smenospongia Aurea*. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 476-480.
- [33] Dupont, E.; Mikkelsen, B.; Jakobsen, J. Mesulergine in Early Parkinson's Disease: A Double Blind Controlled Trial. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1986**, *49*, 390-390-395.
- [34]. Taylor, K. M.; Baird-Lambert, J. A.; Davis, P. A.; Spence, I. *Fed. Proc.* 1981, *40*, 15-20; Baird-Lambert, J.; Davis, P. A.; Taylor, K. M. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1982, *9*, 203-212.
- [35]. Okuda, R. K.; Klein, D.; Kinnel, R. B.; Li, M.; Sheuer, P. J. *Pure Appl. Chem.* 1982, *54*, 1907-1914.(la meme ke le 1 tableau)
- [36]. Fusetani, N.; Asano, M.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Comp. Biochem. Physiol., Part B: Biochem. Mol. Biol.* 1986, *85*, 845-846.
- [37]. Guella, G.; Mancini, I.; Zibrowius, H.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* 1988, *71*, 773-782 (.la meme ke le 1 tableau)
- [38]. Guella, G.; Mancini, I.; Zibrowius, H.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* 1989, *72*, 1444-1450(.la meme ke le 1 tableau)
- [39]. Stanovnik, B.; Svete, J. *Mini Rev. Med. Chem.* 2005, *2*, 211-224.
- [40]. Koh, E. G. L.; Sweatman, H. J. *Exp. Mar. Bio. Ecol.* 2000, *251*, 141- 160.(bla meme ke le 1 tableau)

- [41]. Iwagawa, T.; Miyazaki, M.; Okamura, H.; Nakatani, M. et al. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2533-2535.
- [42]. Mancini, I.; Guella, G.; Zibrowius, H.; Pietra, F. *Tetrahedron* 2003, 59, 8757-8762.
- [43]. Iwagawa, T.; Miyazaki, M.; Yokogawa, Y.; Okamura, H. et al. *Heterocycles* 2008, 75, 2023-2028.
- [44]. Meyer, M.; Delberghe, F.; Liron, F.; Guillaume, M.; Valentin, A.; Guyot, bM. *Nat. Prod. Res.* 2009, 23, 178-182.
- [45]. Murata M, Miyagawa-Kohshima K, Nakanishi K, Naya Y. Characterization of compounds that induce symbiosis between sea anemone and anemone fish. *Science*. 1986; 234 :585–587(.la meme ke le 1 tableau)
- [46]. Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Quinn, R. J.; Wells, R. J. *Tetrahedron Lett.* 1977, 18, 61-63
- [47]. Djura, P.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 735-737.
- [48]. Taylor, K. M.; Baird-Lambert, J. A.; Davis, P. A.; Spence, I. *Fed. Proc.* 1981, 40, 15-20; Baird-Lambert, J.; Davis, P. A.; Taylor, K. M. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1982, 9, 203-212.
- [49]. Iwagawa, T.; Miyazaki, M.; Okamura, H.; Nakatani, M. et al. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2533-2535.
- [50]. Mancini, I.; Guella, G.; Zibrowius, H.; Pietra, F. *Tetrahedron* 2003, 59, 8757-8762.
- [51] Meyer, M.; Delberghe, F.; Liron, F.; Guillaume, M.; Valentin, A.; Guyot, bM. *Nat. Prod. Res.* 2009, 23, 178-182.
- [52]. Molina P, Almendros P, Fresneda PM. Iminophosphorane-mediated imidazole ring formation: A new and general entry to aplysinopsin-type alkaloids of marine origin. *Tetrahedron*. 1994; **50** :2241–2254.
- [53]. Stanovnik B, Svete J. The synthesis aplysinopsins, meridianines, and related compounds. *Mini-Rev Org Chem.* 2005; **2** :211–224.
- [54] Segraves, N. L.; Crews, P. Investigation of Brominated Tryptophan Alkaloids from Two Thorectidae Sponges: Thorectandra and Smenospongia. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1484-1488.
- [55] Tasdemir, D.; Bugni, T. S.; Mangalindan, G. C.; Concepcion, G. P.; Harper, M. K.; Ireland, C. M. Cytotoxic Bromoindole Derivatives and Terpenes from the

Philippine Marine Sponge *Smenospongia* Sp. *Z. Naturforsch. [C]*. **2002**, *57*, 914-922.

[56] Hu, J. -.; Schetz, J. A.; Kelly, M.; Peng, J. -.; Ang, K. K. H.; Flotow, H.; Leong, C. Y.; Ng, S. B.; Buss, A. D.; Wilkins, S. P.; Hamann, M. T. New Antiinfective and Human 5-HT₂ Receptor Binding Natural and Semisynthetic Compounds from the Jamaican Sponge *Smenospongia Aurea*. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 476-480.

[57] Dupont, E.; Mikkelsen, B.; Jakobsen, J. Mesulergine in Early Parkinson's Disease: A Double Blind Controlled Trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1986**, *49*, 390-390-395.

[58]. Iwagawa, T.; Miyazaki, M.; Okamura, H.; Nakatani, M. et al. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2533-

[59]. Mohsen, A.; Omar, E.; Eshba, N.H. *J. Phar. Sci.*, **1984**, *8*, 73, 1166.

[60]. Kazlauskas, R.; Murphy, P. T.; Quinn, R. J.; Wells, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 61-63.

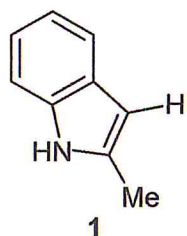
[61]. Djura, P.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 735-737.



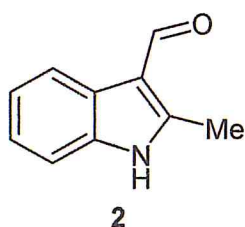
ANNEXES

Formulaire des produits

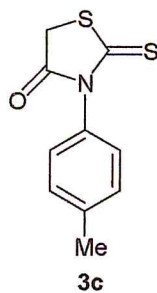
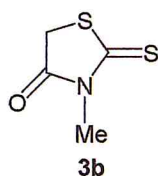
1) 2-méthylindole (1)



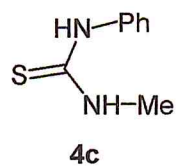
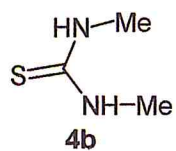
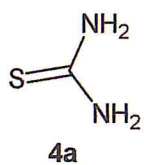
2) 2-méthyl-1H-indole-3-carbaldehyde (2)



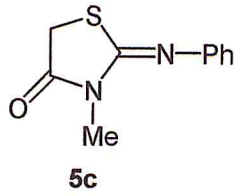
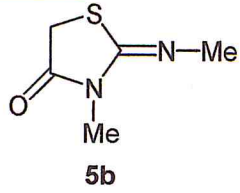
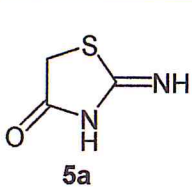
3) Les rhodanines 3



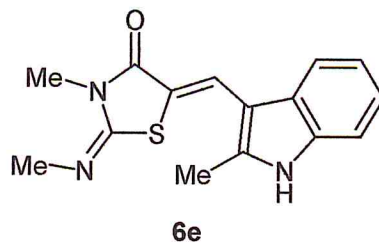
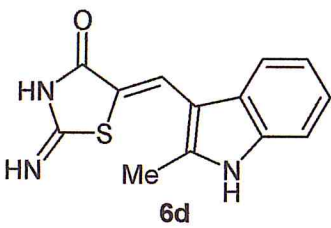
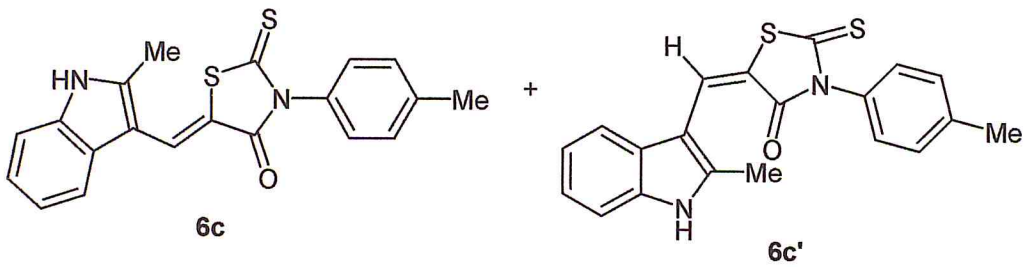
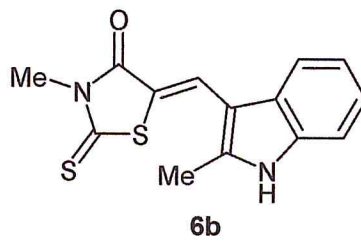
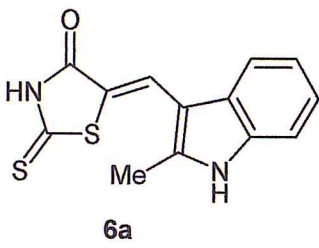
4) Les thiourées 4

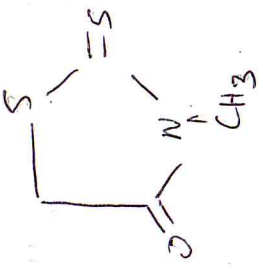
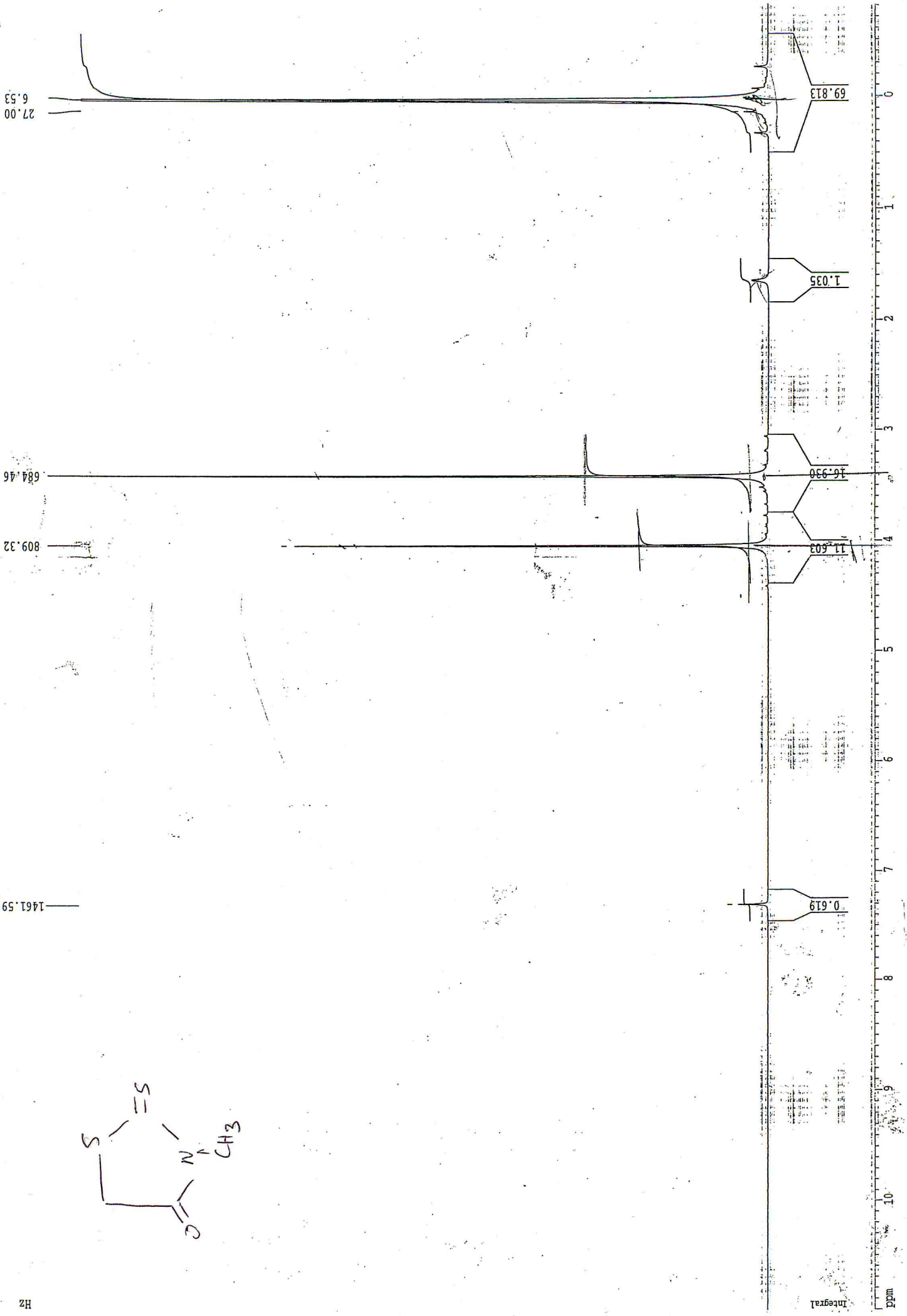


5) Les Iminothiazolidinones 5



6) Les analogues à l'aplysinsine 6





Hz

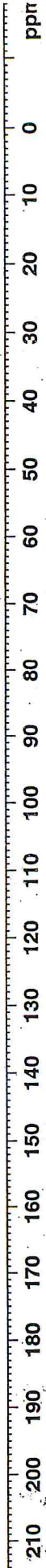
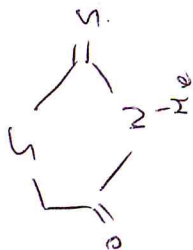
Integral

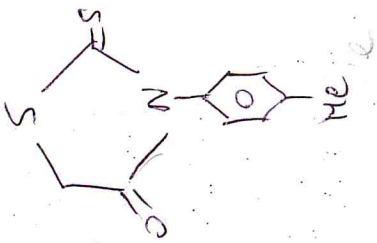
width

38.25
36.30
34.34

77.46
77.04
76.61

129.13
129.05
126.94
126.86



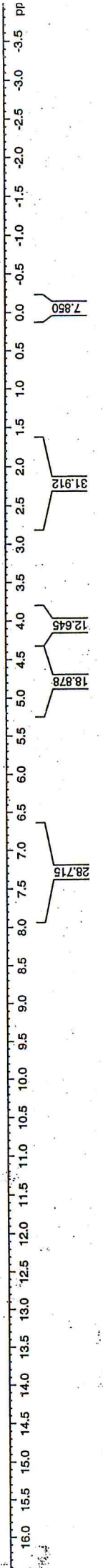


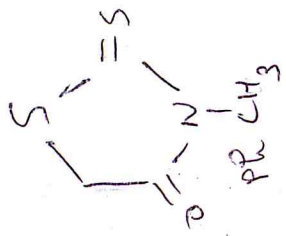
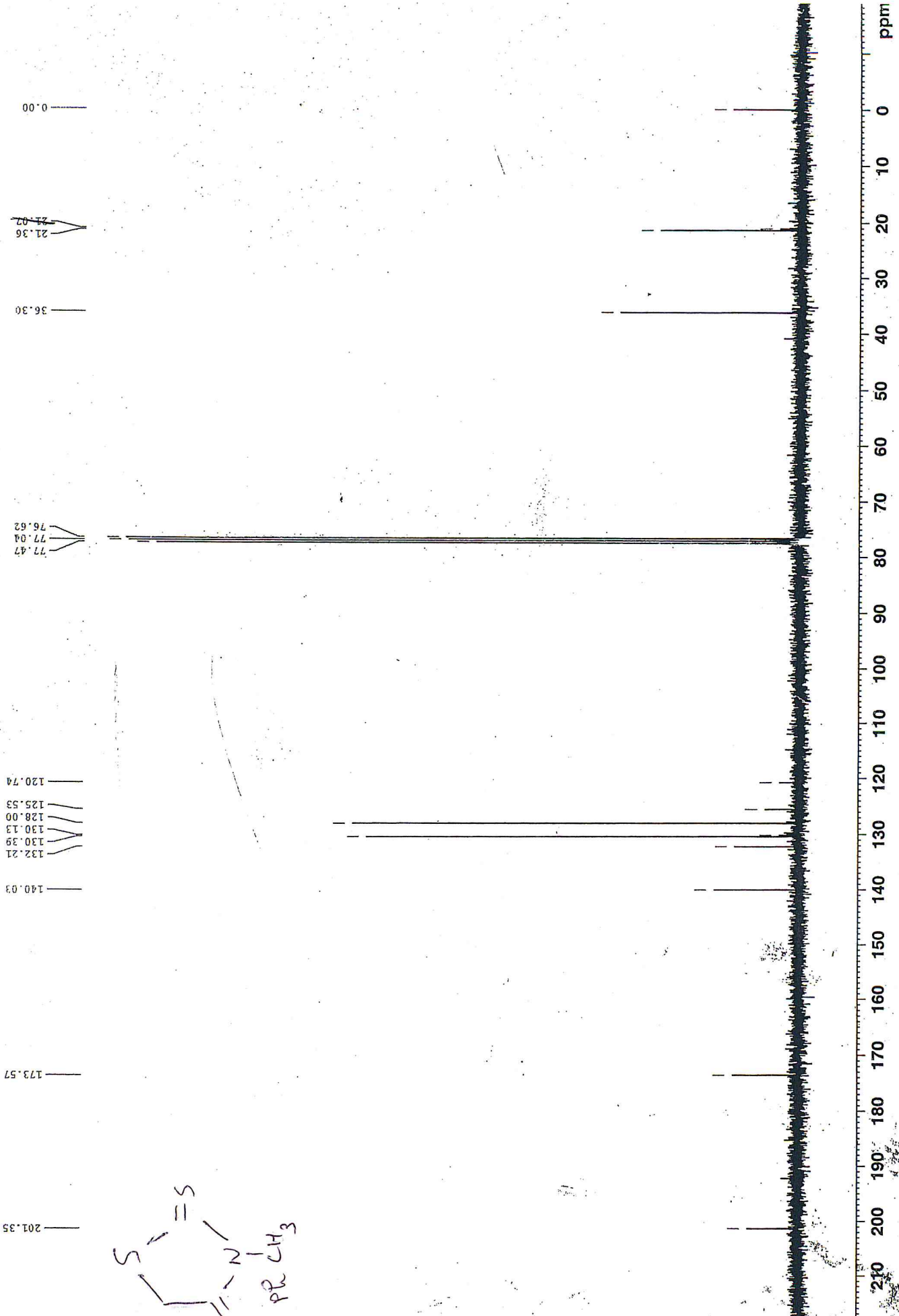
3.317
2.541
-0.001

724.861
717.397
706.628
697.818
694.506
666.880

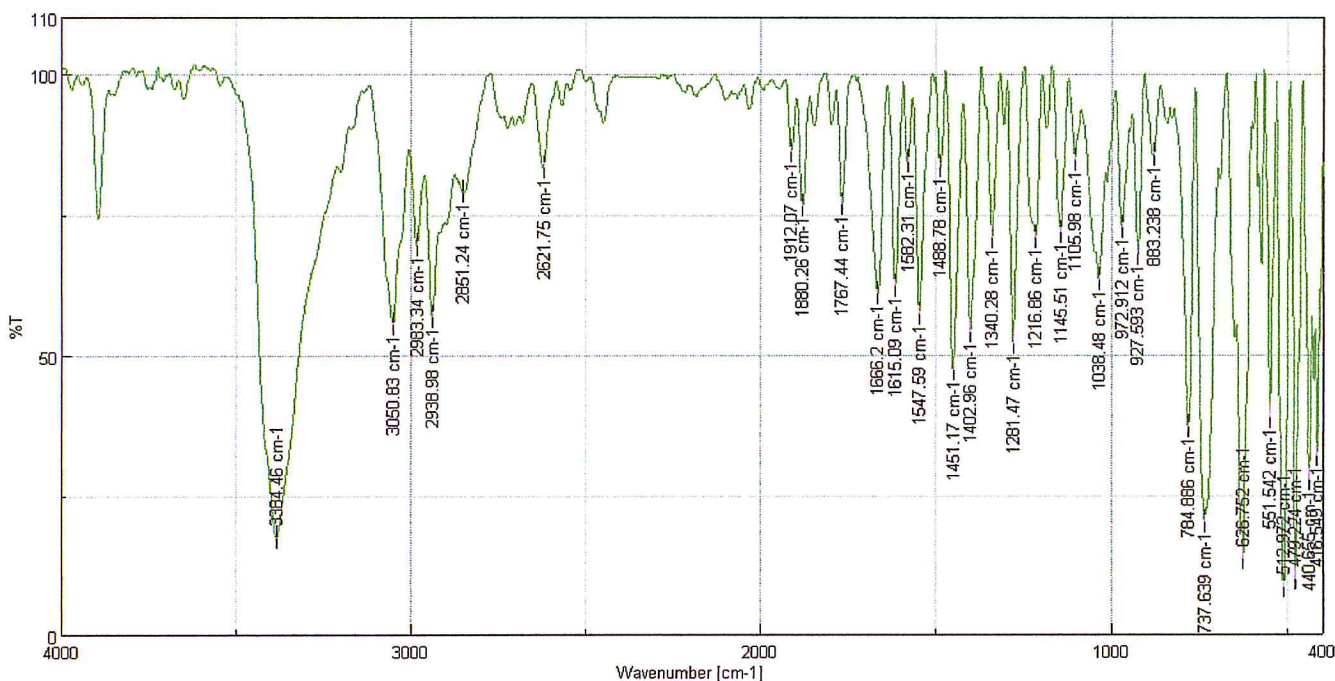
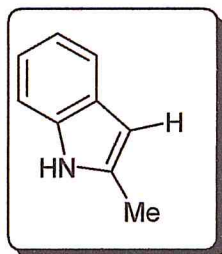
1420.274
1252.550
1229.983
1190.084

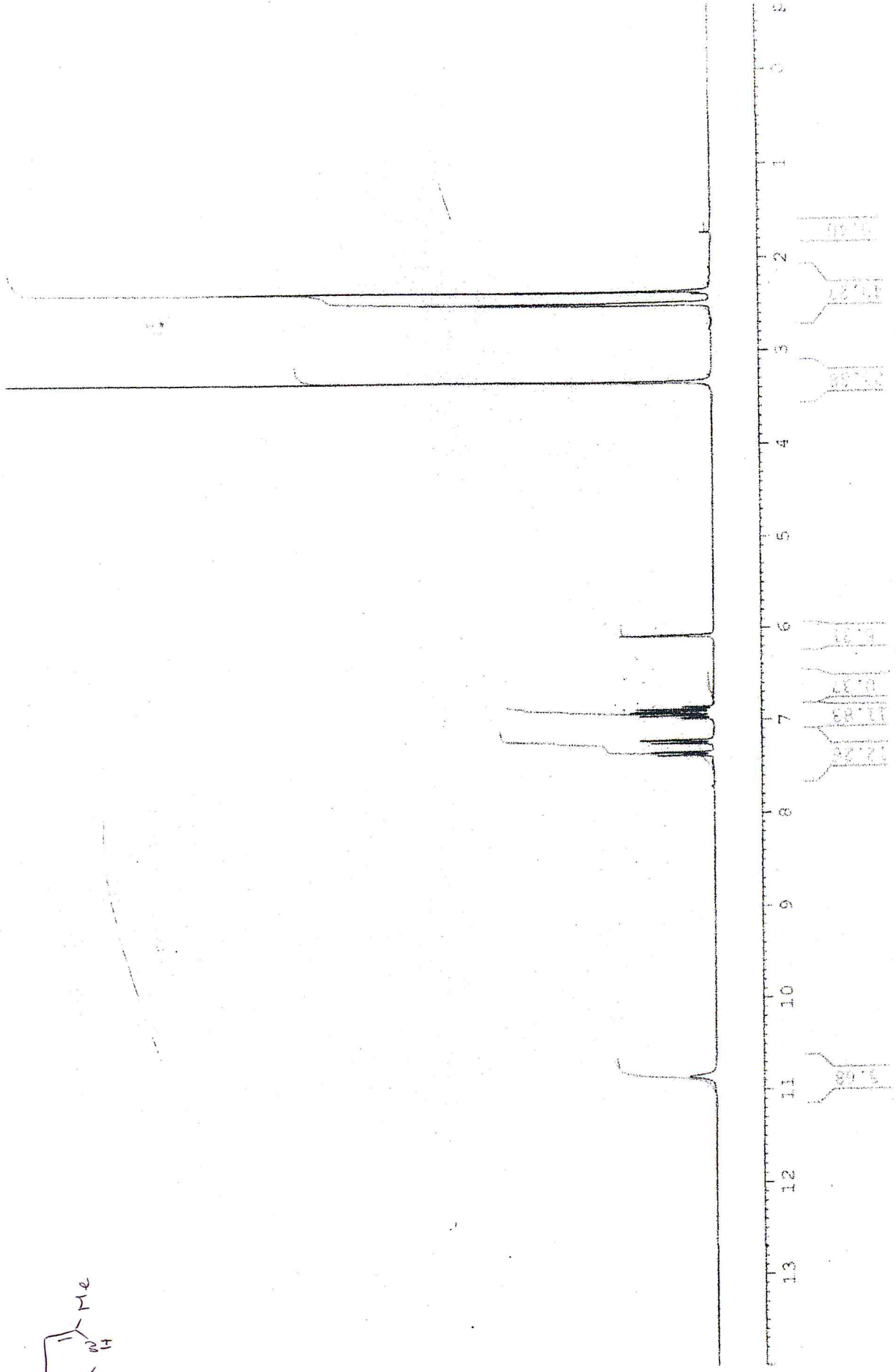
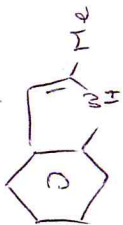
2205.809
2197.679
2181.723
2178/455
2173.135
2170.464
2166.089
2127.934
2119.694





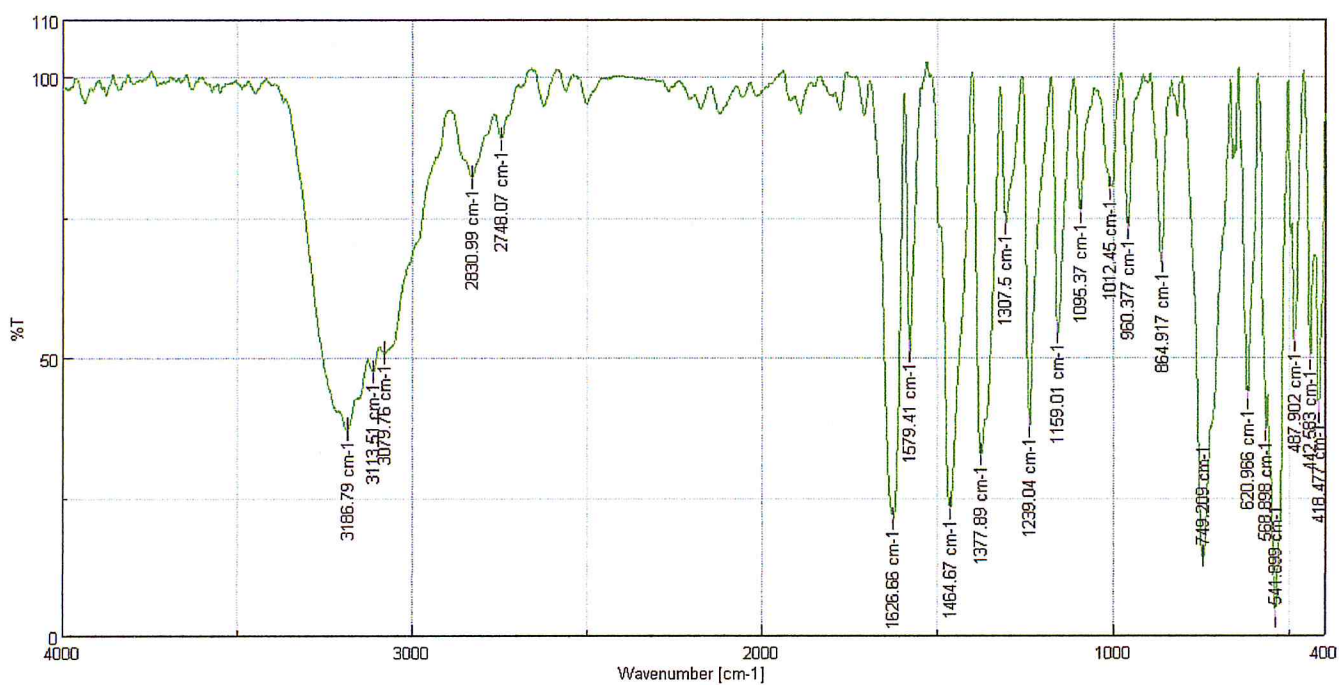
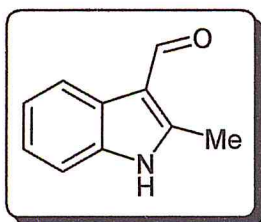
Spectre IR du 2-méthylindole (1)





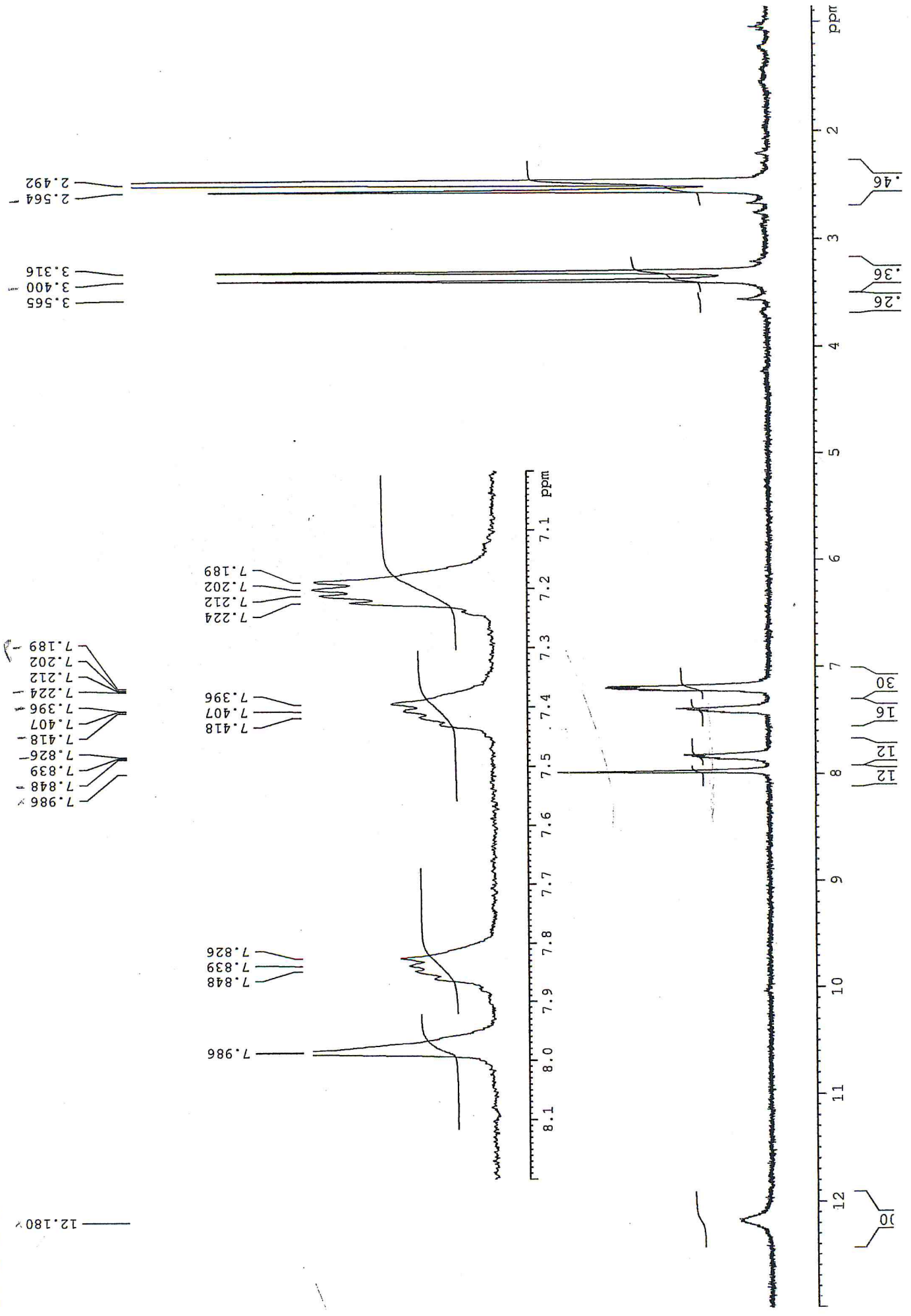
Chemical Shift (ppm)	Integration
1.98	1.18
1.88	1.27
1.75	1.26
1.68	1.27
1.55	1.27
1.45	1.27
1.38	1.27
1.32	1.27
1.25	1.27
1.18	1.27
1.12	1.27
1.05	1.27
1.00	1.27
0.95	1.27
0.90	1.27
0.85	1.27
0.80	1.27
0.75	1.27
0.70	1.27
0.65	1.27
0.60	1.27
0.55	1.27
0.50	1.27
0.45	1.27
0.40	1.27
0.35	1.27
0.30	1.27
0.25	1.27
0.20	1.27
0.15	1.27
0.10	1.27
0.05	1.27

Spectre IR de 2-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (2)

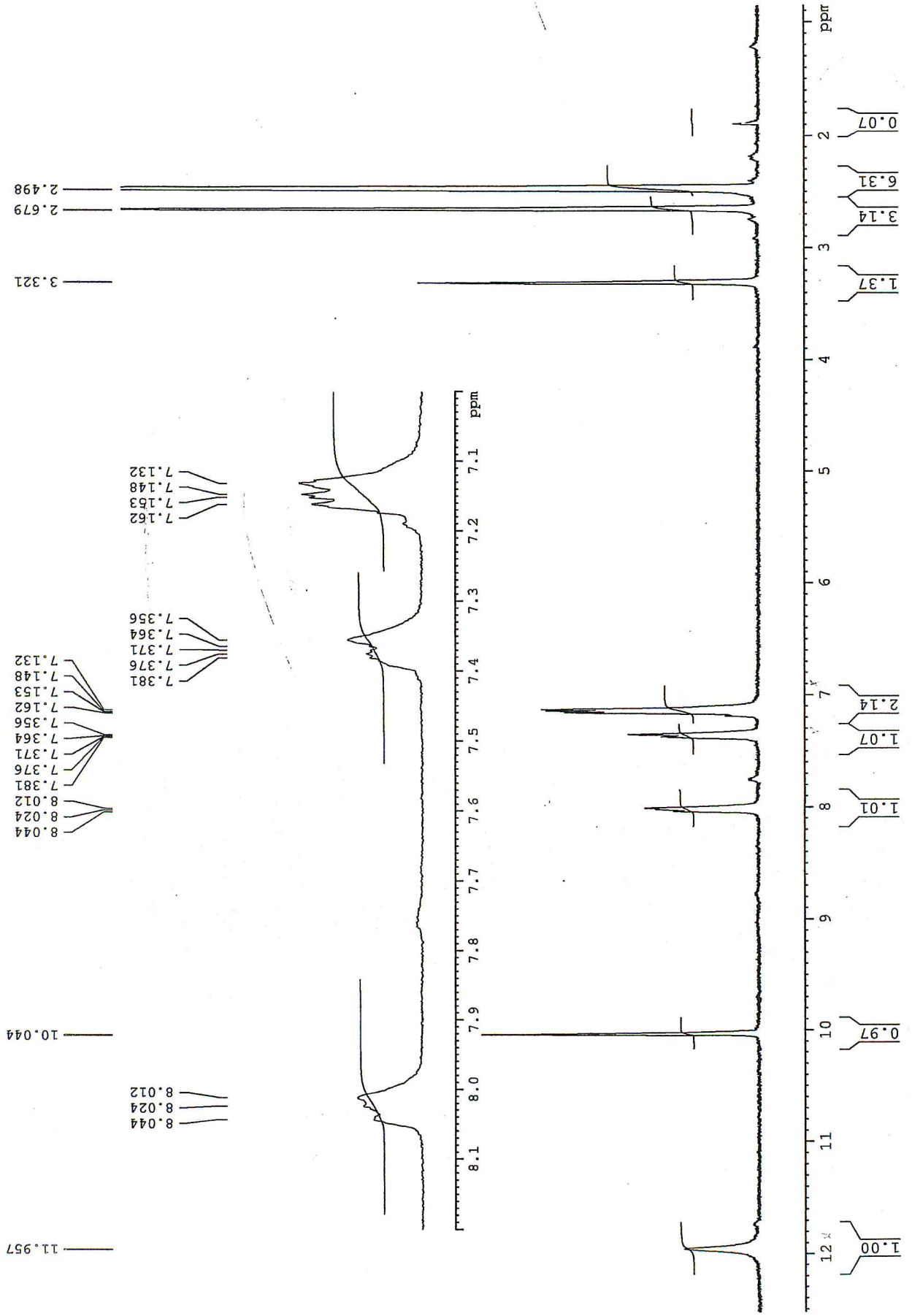


cw a 1 s

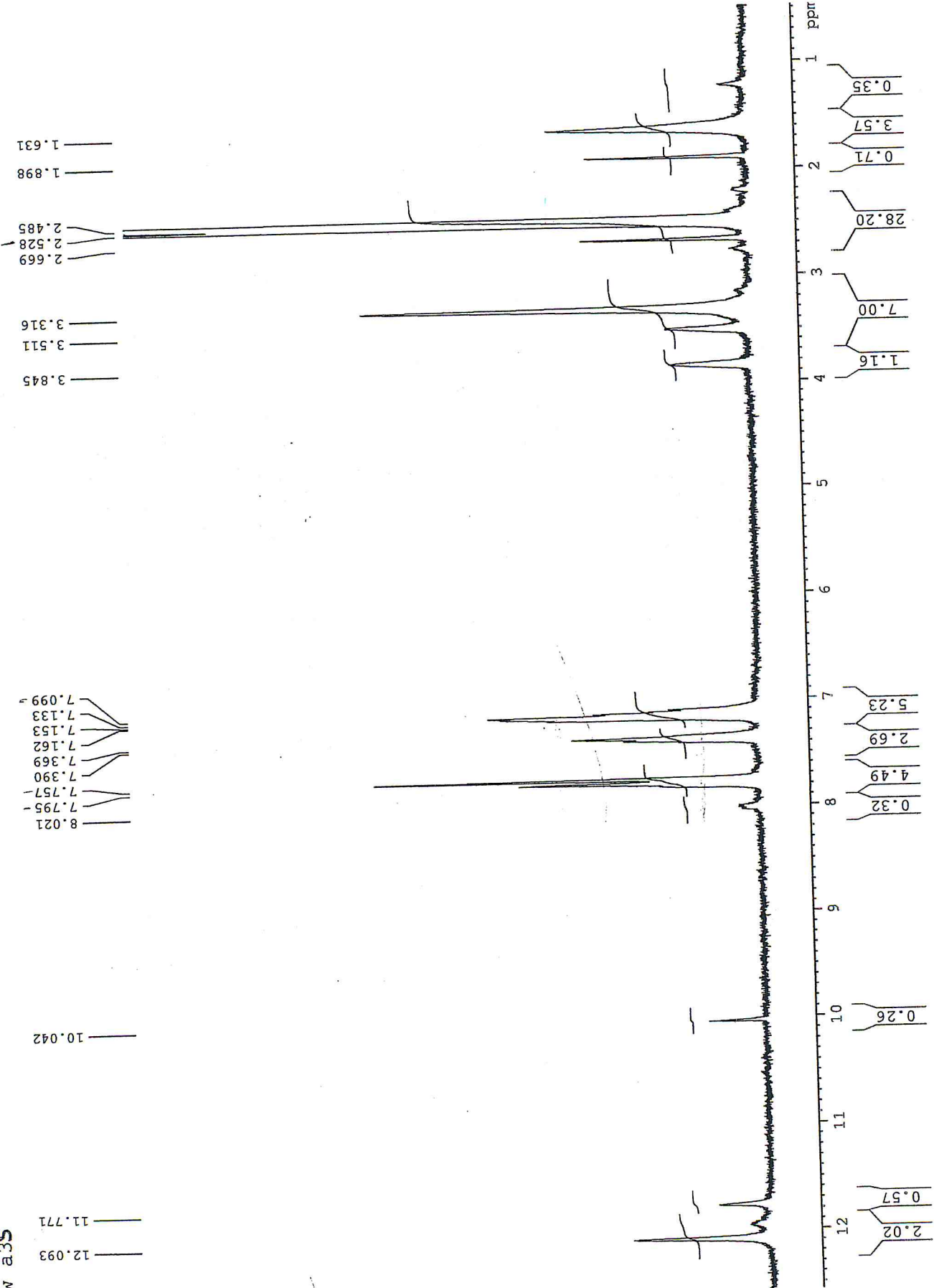
12.180



cw a25



CW a35



CW a 4 S

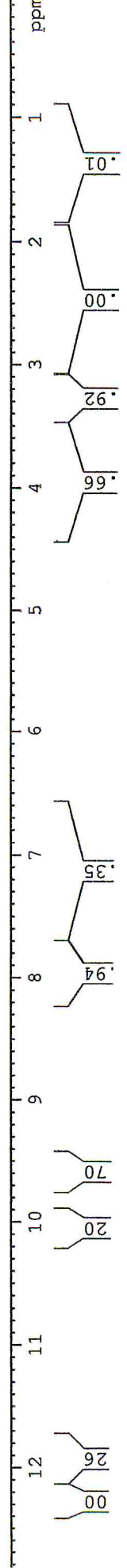
12.251
11.959

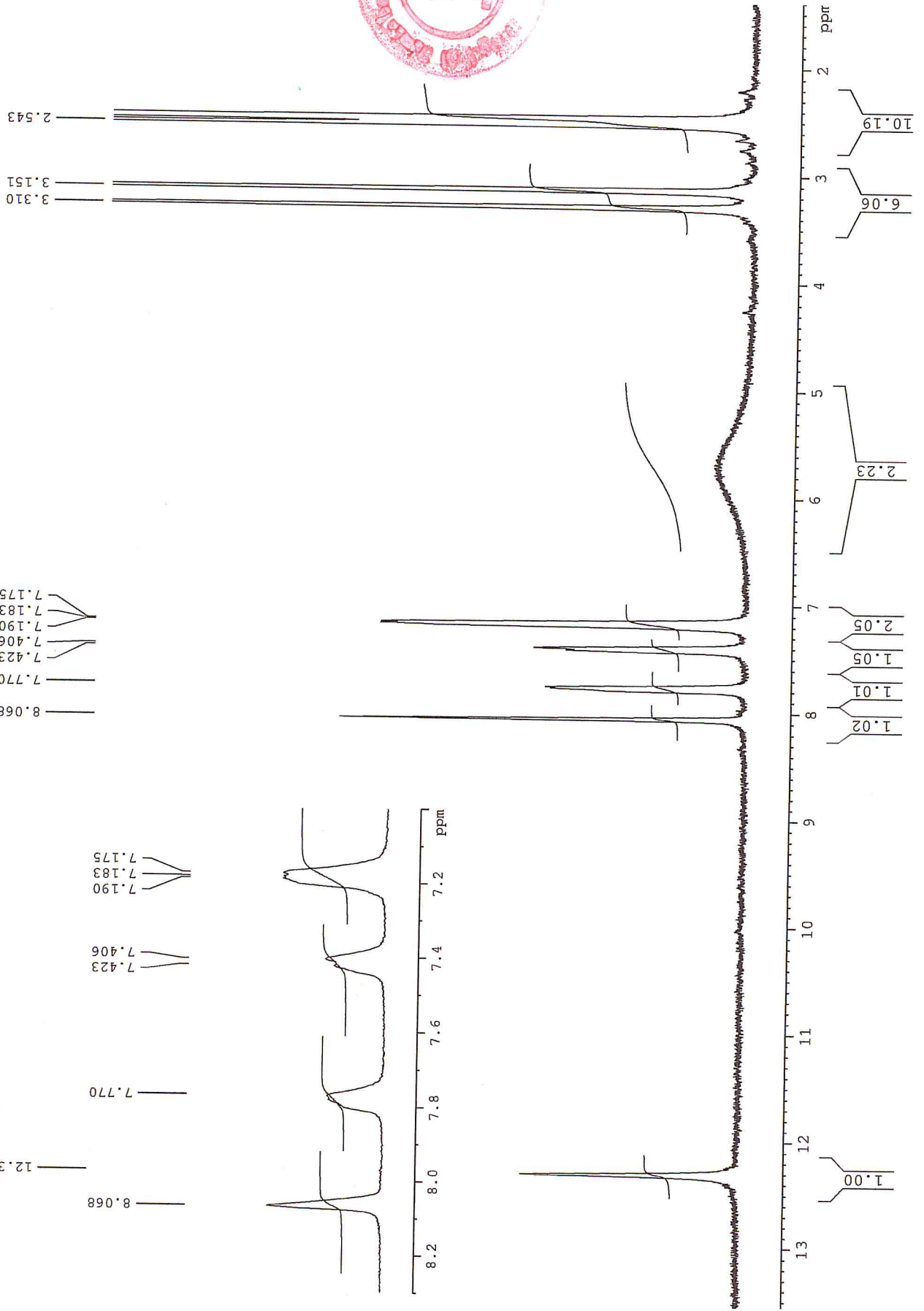
10.046
9.581

8.048
8.018
7.997
7.894
7.875
7.515
7.483
7.429
7.414
7.356
7.326
7.309
7.248
7.231
7.163
7.149
7.129
7.097
7.038

4.274
4.246
4.122
4.101
4.075
4.015
3.574
3.548
3.334

2.572
2.376
2.299
2.260
1.901
1.643
1.271
1.244
1.217
1.173





CW a 5 s