



REPUBLIQUE ALGERIEEENE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université ZIANE ACHOUR de DJELFA
FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
Département des Sciences de la Matière



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

Master Professionnelle

Spécialité : **Chimie organique**

Par : **Belghit Hanane**

Thème

Synthèse de dérive de la 2-thioxo-quinazolinone

Soutenu publiquement le : 16 / 10 / 2014 devant le jury d'examen composé de :

M^{eme} R.BECHAR MAUniversité de Djelfa.....Présidente
M^f N.BELKHEIRI M.CUniversité de DjelfaExamineur
M^f M. Derdour M.A Université de Djelfa Promoteur

Remerciement

Ce travail de recherche a été effectué au Laboratoire de substance naturel de l'Université Zaine Achour -DJALFA, sous la direction de monsieur Fodili Mokhtar.

Je tiens particulièrement à remercier mon encadreur monsieur Derdour Maamar, M.A au département de Sciences de la Matière, Université Zaine Achour –DJALFA-, pour ses conseils, ses commentaires et sa bienveillance. Qu'ile soit assuré de ma profonde gratitude pour m'avoir guidé et aidé tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Je remercie vivement monsieur Rahmani Salah, .A au département de Sciences de la Matière, Université Zaine Achour-DJALFA-, pour leur aide précieuse.

Je tiens également à remercier les personnels de laboratoire de chimie : Zehore, Somai pour leur aide précieuse.

Enfin, je suis reconnaissante à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.



Dédicace

A mes parents

A mes sœurs

A mes frères : Farhat et Ahmad

A ma famille

A tous mes amis

Merci à tous...

SOMMAIRE

Introduction.....	01
-------------------	----

CHAPITRE I : Mise au point bibliographique

I-1- Généralités.....	04
-----------------------	----

I-2- synthèse des quinazolines	05
--------------------------------------	----

CHAPITRE II : différentes voies de synthèse des quinazolinone

II-1- Intérêt biologique et/ou thérapeutiques de la structure quinazoline.....	09
--	----

II-1- 1-Quinazoline comme agents antituberculeux.....	09
---	----

II-1- 2-Quinazoline comme agents antifongiques.....	10
---	----

II-1- 3-Quinazoline comme agents anti malaria.....	11
--	----

II-1- 4-Quinazolines 4, 6, 7-tri-substitué.....	11
---	----

II-1- 5-Quinazoline comme agents neuroprotecteurs.....	13
--	----

II-1- 6-Quinazoline comme agents anti convulsif.....	13
--	----

II-2- Principales méthodes de synthèse.....	14
---	----

CHAPITRE III : Synthèse de la Structure quinazolinone à Partir de la Dimédone

III-1- Aperçu bibliographique.....	20
------------------------------------	----

III-2-Préparation de Composé I.....	21
-------------------------------------	----

III-2-1- Action de DMF-DMA sur le Dimedone :.....	22
---	----

III-2-2- Les Données physiques de Composé 1:.....	22
---	----

III-3- Obtention de structure quinazolinone 2	23
---	----

III-3-1- préparation de la structure quinazolinone.....	23
---	----

III-3-2- Les Données physiques de composé 2.....	23
--	----

III-3-3- Analyse spectroscopique.....	24
---------------------------------------	----

III-4-Discussion sur le mécanisme de la réaction:.....	24
--	----

PARTIE EXPERIMENTALE.....	26
---------------------------	----

Conclusion.....	30
-----------------	----

Bibliographie

Annexe

Liste des abréviations

Abs	absolu(e)
AMQ :	3-amino-2-méthyl- 4(3H)quinazolinone
aq:	aqueux(se)
Ar:	groupement aryle
Arom:	Aromatique
Bn :	Benzyle
Boc:	<i>Tert</i> -Butyloxycarbonyle
Bz:	Benzoyle
cat:	Quantité catalytique
Cbz:	Benzyloxycarbonyle
DCC:	Dicyclohexylcarbodiimide
DEAD:	Diéthylazodicarboxylate
DMF-DMA:	Diméthylformamide diméthylacétal
DQO-501:	Di chlorophenyl quinazolinone
éq:	équivalent
g:	gramme
h:	heure
min:	minutes
mL:	millilitre
P:	pression
Ph:	groupement phényle
PhMe:	Tol toluène
ppm:	partie par million
PTK:	protéines tyrosine kinases
Py/Pyr:	pyridine
Rdt:	Rendement
RMN:	Résonance magnétique nucléaire
Sat:	saturé(e)
Ta:	Température Ambiante
TEA:	Triéthylamine

Liste des Photos

Photo 01 : ...*spectromètre Bruker* **26**

Photo 02 : ...*Composé 1*..... **27**

Photo 03 : ...*Composé 2*..... **28**

Liste des Tableaux

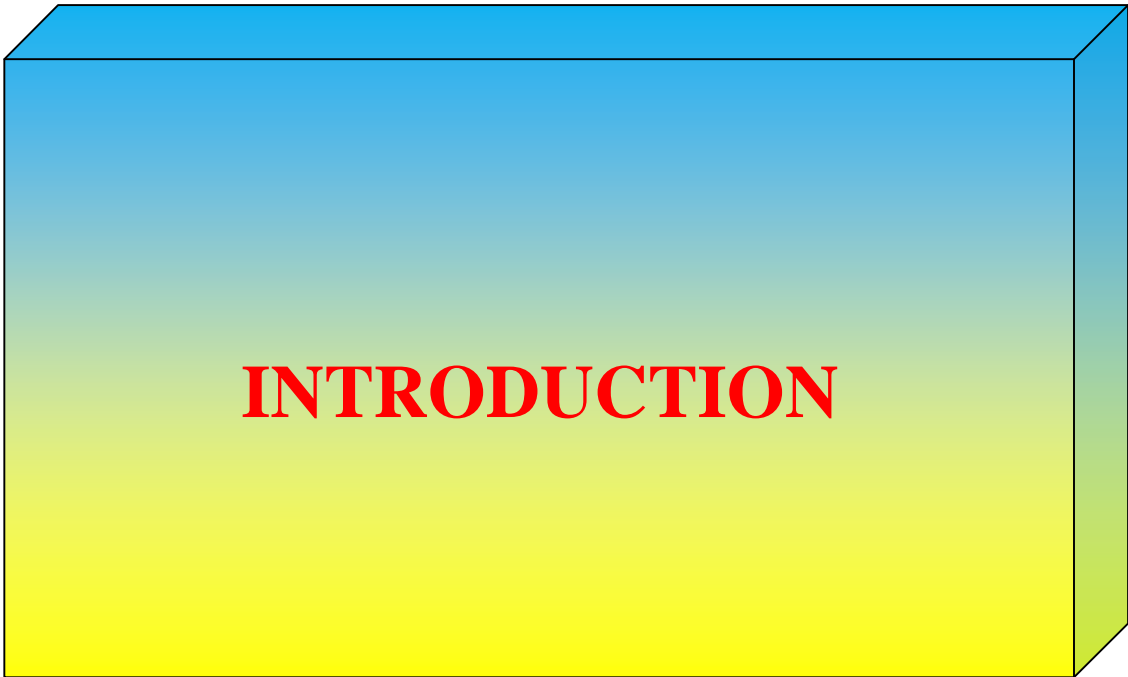
Tableau 01 : propriétés physiques et chimiques de benzodiazine	04
Tableau 02 : Données physiques de composé <u>1</u>	22
Tableau 03 : Données physiques de composé <u>2</u>	23
Tableau 4 : préparation des réactifs	27
Tableau 5 : préparation des réactifs.....	28
Tableau 6 : Déplacements chimique en RMN 13C du composé <u>2</u>	29

Liste des Figures

Figure 1 : quinazolines avec différentes activités biologiques.....	01
Figure 2 : (PTK) connus pour être activée dans les cellules cancéreuses	02
Figure 3 : Benzodiazines.....	04
Figure 4 : Quinazoline comme agents antituberculeux.....	10
Figure 5 : Quinazoline comme agents anti malaria	11
Figure 6 : Quinazoline comme agents anti malaria.	12
Figure 7 : Quinazoline comme agents neuroprotecteurs.....	13
Figure 8 : Quinazoline comme agents anti convulsive..	13

Liste des Schémas

Schéma 1 : Synthèse de dérivés quinazoline par réaction imino-Diels-Alder.	06
Schéma2 : Synthèse des composés de quinazoline contenant α -aminophospha ...	06
Schéma3 : Synthèse des imidazo [1,2-c] quinazoline.....	07
Schéma4 : Adoption du THF et Zn-TiCl ₄ pour synthétiser des quinazolines.....	08
Schéma 5 : Synthèse quinazolinone 1,2-disubstituée.....	14
Schéma 5 : Synthèse quinazolinone 1,2-disubstituée.....	15
Schéma 7 : Synthèse quinazolinone 1,6-disubstituée.	16
Schéma 8: Synthèse quinazolinone 2,3-disubstituée.	17
Schéma 9: Synthèse quinazolinone 2, 3,7-tri-substitués	18
Schéma 10: Synthèse quinazolinone 2, 3,7-tri-substitués.	19
Schéma 11 : Spectre ¹³ C de composé 2(Déplacements chimiques δ (ppm)).....	24
Schéma 12 : mécanisme de la réaction.	25



INTRODUCTION

Les molécules actives biologiquement occupent aujourd'hui une place prépondérante dans notre société puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, cosmétique, et parfumerie. L'origine de ces molécules peuvent être naturelle, semi synthétique ou totalement synthétique. Notamment les hétérocycles azotés sont très utilisés dans les composés naturels. Ils jouent un rôle très important dans les métabolismes cellulaires.

Parmi les différentes classes de ces composés, la quinazoline et ses dérivés jouent un rôle intéressant dans la synthèse de beaucoup d'autres produits actifs pharmacologiquement et biologiquement on les trouve comme: insecticides, herbicides [1], antifongiques, [2] antibactériens, antiviraux. [3] En effet, ils sont utilisés comme agents sédatifs [4], antihelminthiques [5], radiosensitifs potentiels [6], anti tumoraux, [7-9] analgésie [10,11], anti-virus [12], anti-cytotoxine [13], anti-tuberculose [14], antioxydant [15], anti-hypertension [16], anti-diabète [17], etc .

Les chimistes médicaux synthétisés une variété de composés de quinazolines avec différentes activités biologiques comme agents anti-inflammatoires et antiallergiques potentiels [18]. Des exemples de ces nouveaux agents sont proquazone [19], fluproquazone [20], et DQO-501. [21]

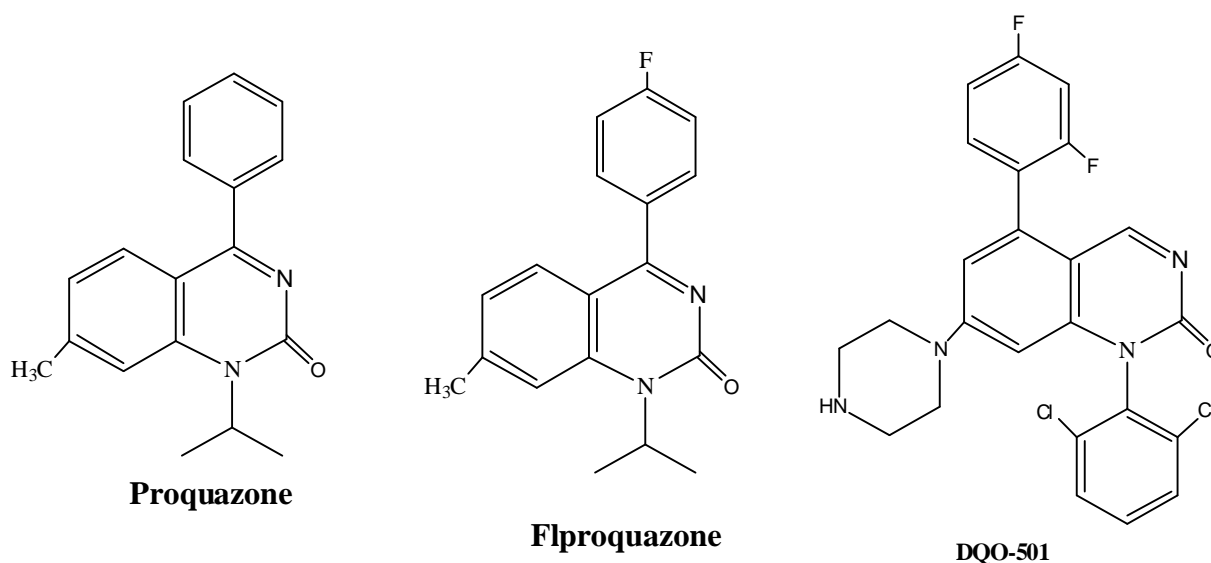
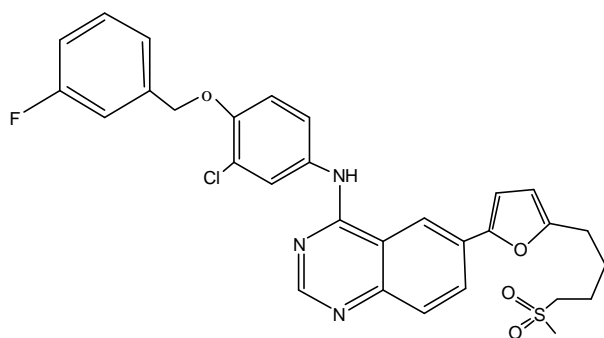
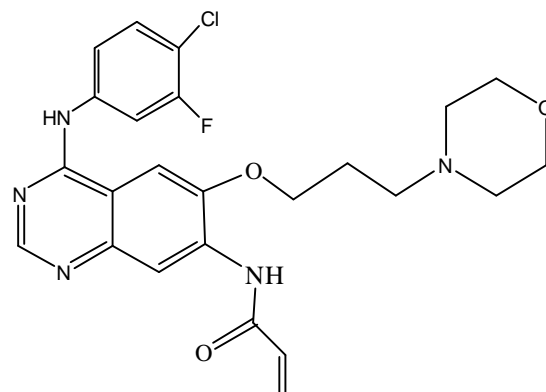


Figure 1 : quinazolines avec différentes activités biologiques

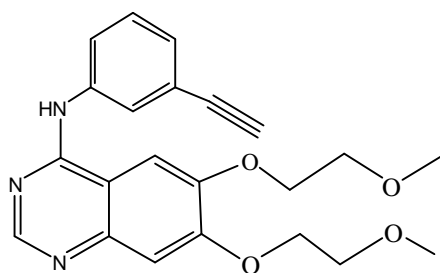
Ainsi les quinazolines trouvés dans les protéines tyrosine kinases (PTK) comme des structures actifs dans les cellules cancéreuses et pour stimuler la croissance et la progression tumorale. [22]



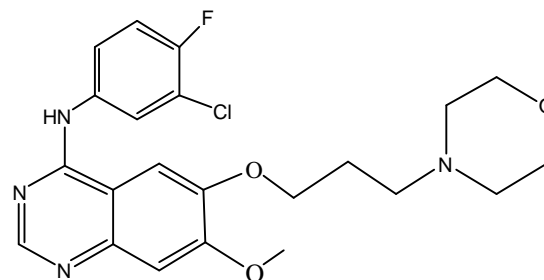
Lapatinib



Caneratinib (CI 1033)



Erlotinib (tarceva)



Gefitinib (Iressa)

Figure 2 : (PTK) connus pour être activée dans les cellules cancéreuses

Compte tenu de l'ensemble des propriétés que présente ce genre de composés, il nous a paru intéressant d'orienter nos recherches dans ce domaine afin de synthétiser de dérivés de la quinazolinone à partir de la Démidone avec de bons rendements.

Les produits obtenus ont été analysés par R.M.N.¹³C.

Les travaux seront exposés en trois chapitres :

Le premier chapitre tente de faire le point sur les Benzo diazaines.

Le deuxième chapitre est consacré aux différentes voies de synthèse des structures Quinazolinone et ces dérivées et leurs propriétés biologiques et/ou thérapeutiques

Dans le troisième chapitre, nous étudierons les possibilités d'obtention de la structure 4-(diméthylamino)-7,7-diméthyl-2-thioxo-1, 2, 3, 4, 7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one à partir de la Démidone.

Nous terminerons ce travail par une conclusion.



CHAPITRE I

Mise au point bibliographique

I-1- Généralités

Les benzodiazines (**quinazoline**, **quinoxaline**, **phtalazine**, et **Cinnoline**) sont des composés hétérocycliques diazotés, issu de la fusion d'un cycle de benzène et d'un cycle de diazine. Ces composés ont une grande importance dans le domaine pharmacologique et biologique. En effet, le noyau quinazoline est présent dans la structure de nombreux composés naturels et synthétiques.

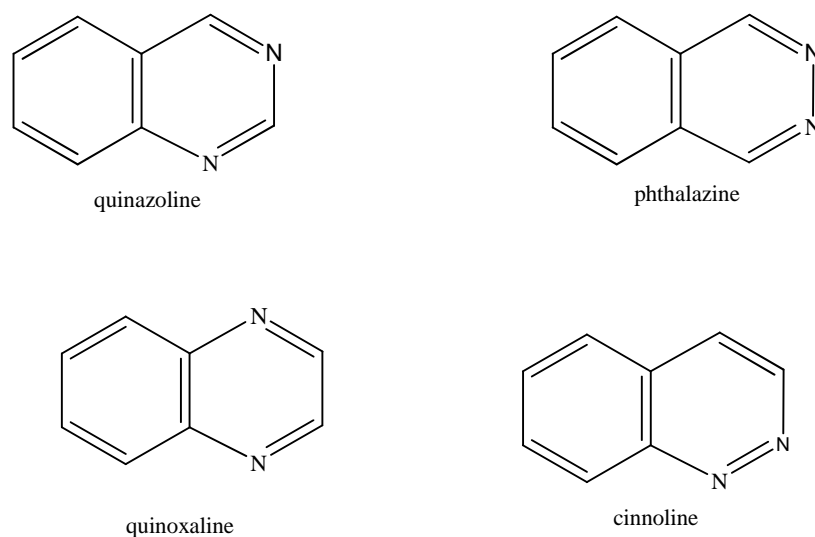


Figure 3 : Benzodiazines

Les propriétés physiques et chimiques de benzodiazines sont répertoriées dans le tableau suivant [23-25] :

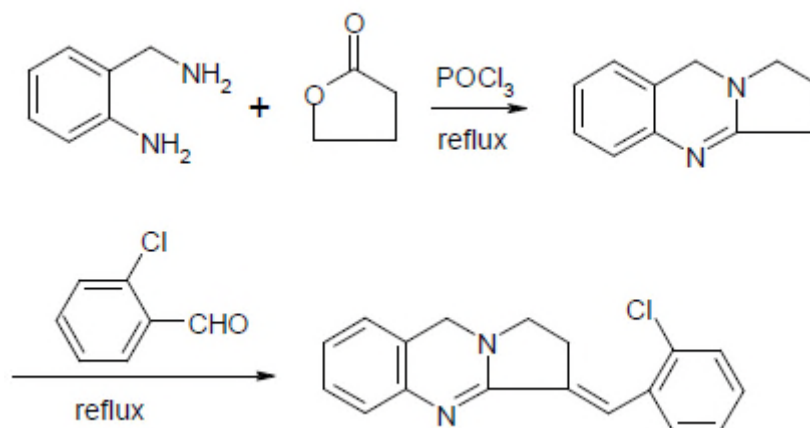
Tableau 1 : propriétés physiques et chimiques de benzodiazines

Propriétés		quinazoline	quinoxaline	phtalazine	cinnoline
Propriétés chimiques	Formule brute	$C_8H_6N_2$			
	Masse molaire	130,1466 g/mol			
	pKa à 25 (°C)	3,31	/	3,39	2,64
Propriétés physiques	T° fusion(°C)	47,85	29–32	89–92	38
	T° ébullition(°C)	243,05	220–223	315	114

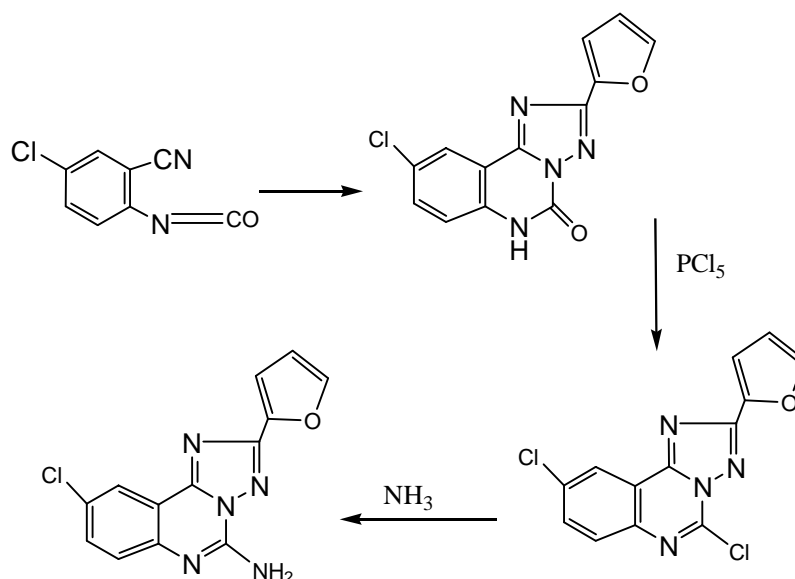
I-2- synthèse des quinazolines

Nous présenterons ci-dessous quelques méthodes de préparation récentes de composés de structure quinazoline

a)- quinazolines 2, 3 fusionné de pyrrolidinohydro sont également trouvés dans un grand potentiel comme médicament dans des maladies asthmatiques. [26]



b)- En outre quinazolines 3, 4 condensés en montrant une activité de triazolo- comme antagonistes de l'adénosine. Ainsi la réaction de l'o-isocyanate benzonitrile avec l'hydrazine conduit à 9-chloro-2-(furan-2-yl)-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] quinazolin-5-amine. [27]



c)- Réaction imino-Diels-Alder [28] contenant de couplage de l'imine et alcène riche en électrons pour la synthèse des dérivés quinazoline [29].

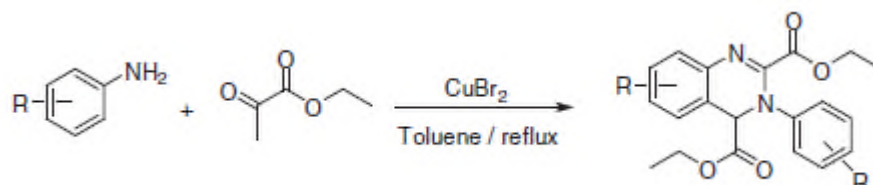
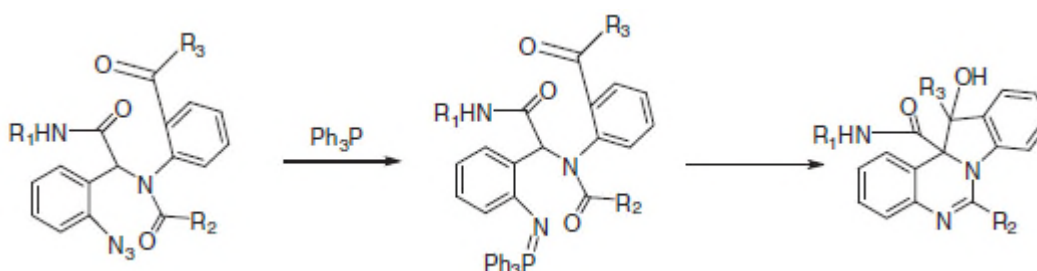


Schéma 1 : Synthèse de dérivés quinazoline par réaction imino-Diels-Alder

d)- Le triphénylphosphine réagit avec azides dans le toluène a produit le produit final indolo[1,2- c] quinazolines [30]



e)- N'-(substitué-2-cyanophényl) et les dérivés N, N-diméthyl-formamidine dialkylamino (phényle) ont été adoptées comme les matières premières à réagir à 4: 1 en volume d'isopropanol :acide acétique sous irradiation micro-ondes donne vingt-quatre composés quinazoline [31].

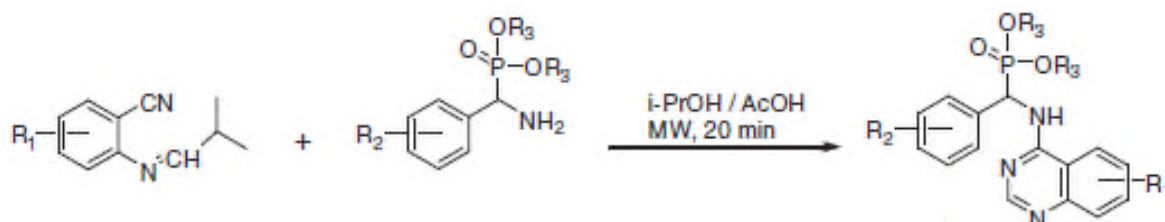
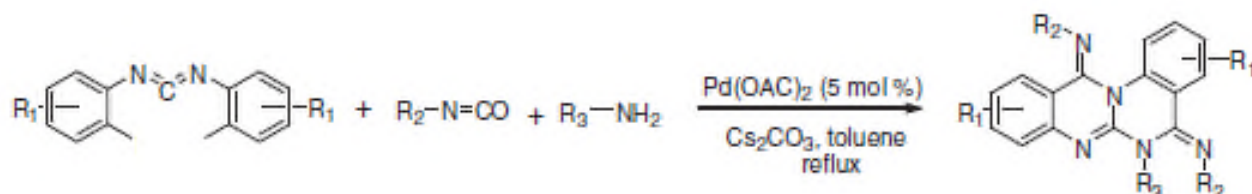


Schéma2 : Synthèse des composés de quinazoline contenant α -aminophosphonate.

f)- Qiu et al déterminent les conditions optimales de palladium catalysé pour la synthèse de quinazolino [3,2-a] quinazolines comme suit : amine (3,0 équiv), isocyanure (3,0 équiv), carbodiimide (0,2 mmol), Pd (OAc)₂ (5 mol%), et Cs₂CO₃ (3,0 équiv) dans 3,0 ml de toluène, [32].



g)- 2-(2-nitrophényl)-1H-imidazole a été réduite par Zn / H⁺ à 2-(2-aminophényl)-1H-imidazole, qui fait ensuite réagir avec isothiocyanates pour obtenir un intermédiaire.

La cyclisation de l'intermédiaire par attaque nucléophile de l'azote sur le groupe C = S était permettre aux produits désirés. [33]

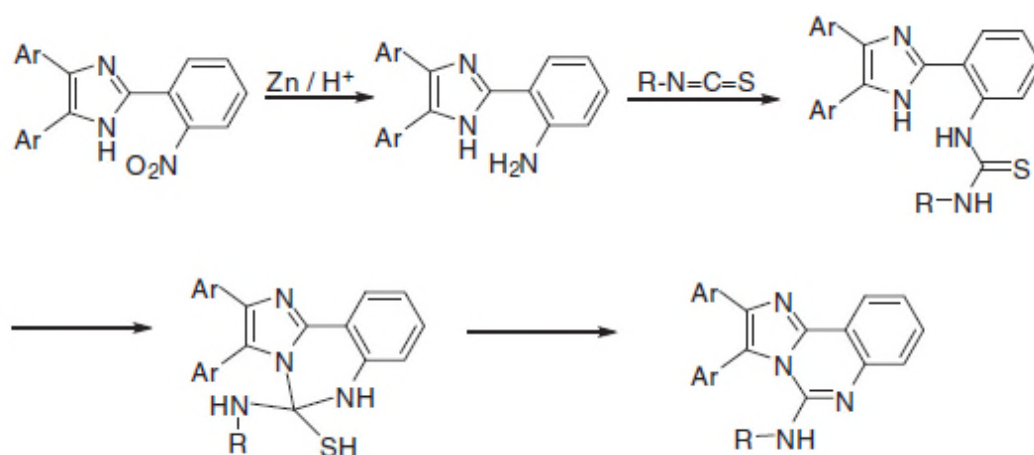


Schéma3 : Synthèse des imidazo [1,2-c] quinazoline

h)- une série de dérivés de quinazoline ont été accordée par l'adoption du THF anhydre comme solvant et le système Zn-TiCl₄ comme agent réducteur.

Plusieurs voies de synthèse représentatives ont été sélectionnées, qui ont été présentées dans le schéma 4. [34]

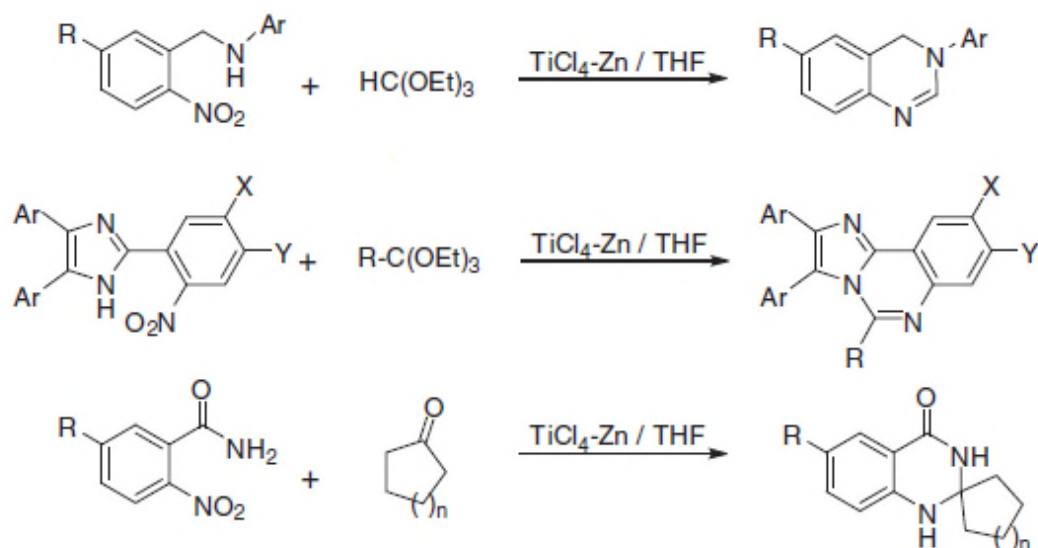
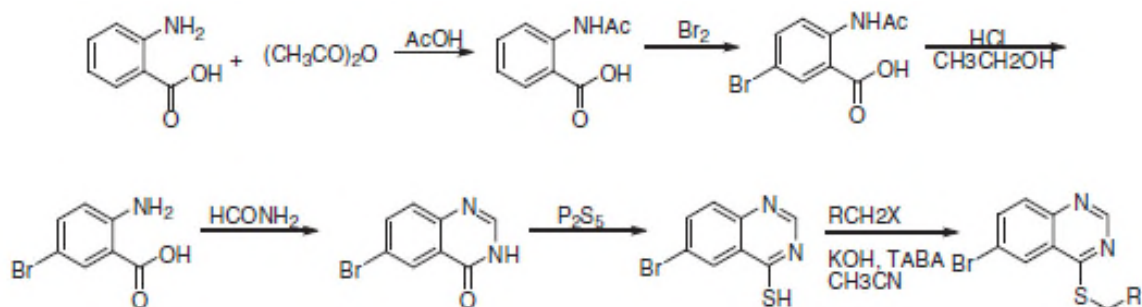


Schéma4 : Adoption du THF et Zn-TiCl₄ pour synthétiser des quinazolines

i)- Yao et al. conçu une enquête pour apporter de brome dans la structure active de quinazoline sulfure [35]. L'acide anthranilique a été adopté en tant que produit de départ pour générer une série de 6-bromo-4-alkylthioquinazoline





CHAPITRE II

Différentes voies de synthèse des quinazolinones

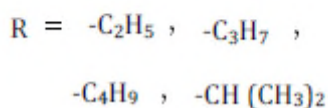
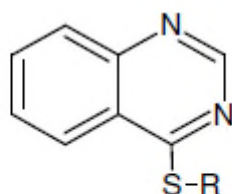
Dans ce chapitre, nous résumerons les propriétés biologiques et/ou thérapeutiques de ces hétérocycles, puis nous rappellerons leurs différentes voies de synthèse

II-1- Intérêt biologique et/ou thérapeutiques de la structure quinazoline

Les dérivés de quinazoline ont une grande importance dans le domaine pharmacologique et biologique. En effet, le noyau quinazoline est présent dans la structure de nombreux composés naturels et synthétiques. Parmi ces dérivés on peut citer :

II-1- 1-Quinazoline comme agents antituberculeux

a)- Une série de dérivés de quinazoline a été synthétisée par Kunes et al. [36] ont une évaluation plus approfondie de leur activité pharmacologique comme antituberculeux.



b)- La plupart des composés synthétisés présentaient activité anti mycobactérienne contre les souches de mycobactérienne tuberculose

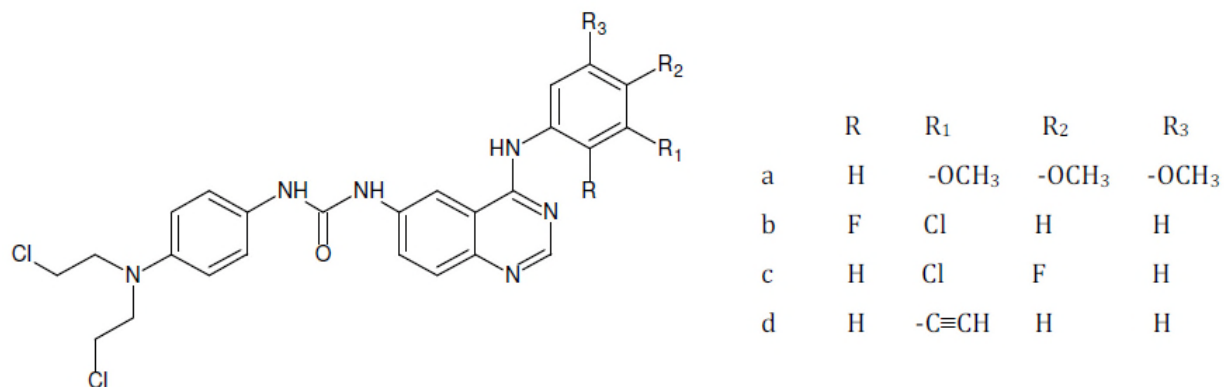
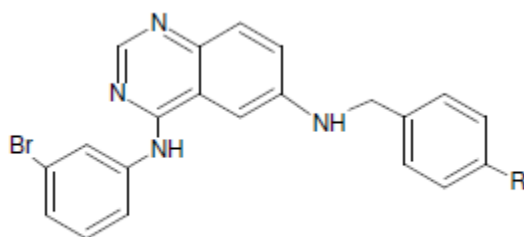


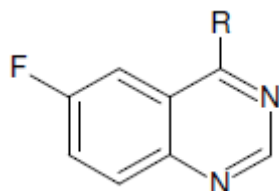
Figure 4 : Quinazoline comme agents antituberculeux

c)- Une série de quelques dérivés 4, 6 di substituted- (diaphenylamino) quinazolines était synthétisé par Li et coll. [37]



II-1- 2-Quinazoline comme agents antifongiques

Une nouvelle série de quelques dérivés de thioquinazoline(S-substitué-6-fluoro-4-alkyle (aryl)) ont été synthétisés. Tous ces composés présentent une bonne activité antifongique. [38]



II-1- 3-Quinazoline comme agents anti malaria

Madapa et coll. [39] synthétisé une série de nouveau 6-uréido-4 - anilinoquinazolines et évalué leur puissant activité comme agents anti malaria.

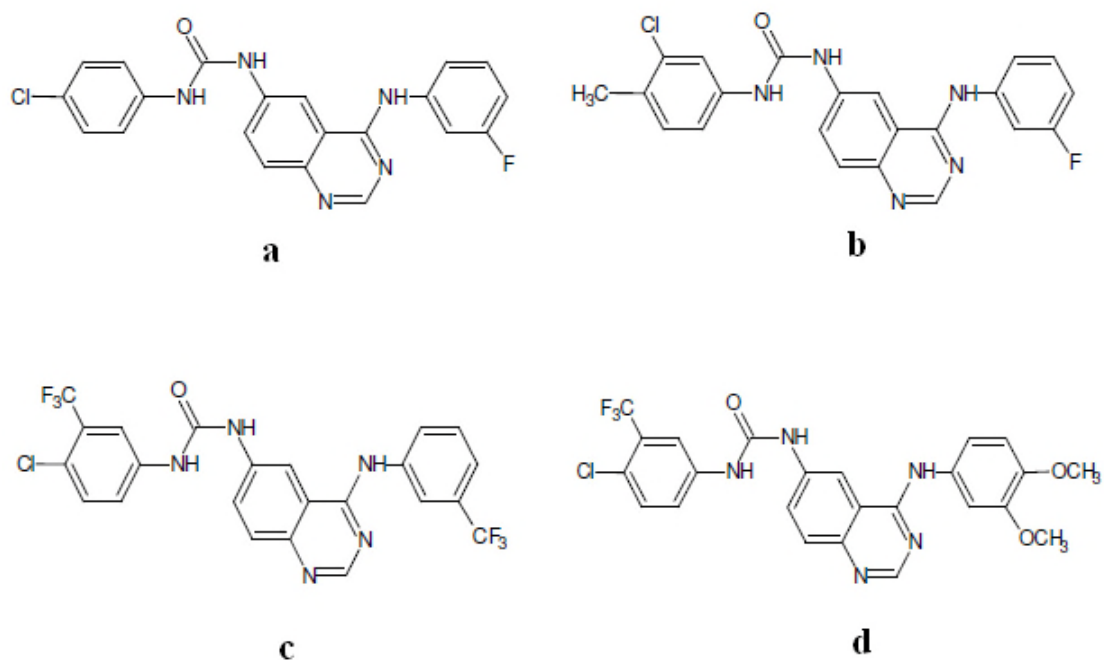
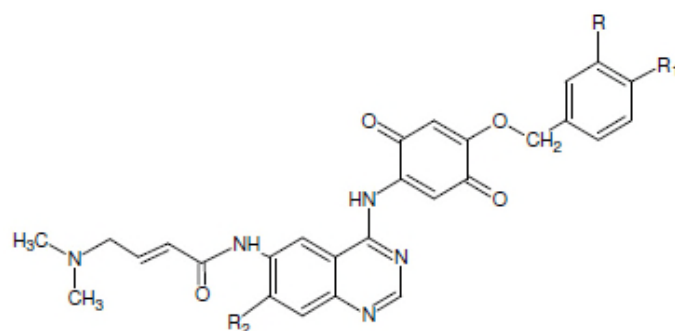


Figure 5 : Quinazoline comme agents anti malaria

II-1- 4-Quinazolines 4, 6, 7-tri-substitué

a)- Une série de dérivés de quinazoline ont été synthétisés par Noolvi et al[40] . Cette série évaluée leur activité biologique contre tyrosine kinase (EGFR).



	R	R ₁	R ₂
a	-F	H	-OCH ₃
b	-F	-F	-OCH ₃

b)-Heath et coll. [41] synthétisé une série de 4-pipérazine-1-ylquinazoline .ces dérivés qui ont montré bio disponible par voie orale comme antagoniste de croissance des plaquettes facteur récepteur (PDGF).

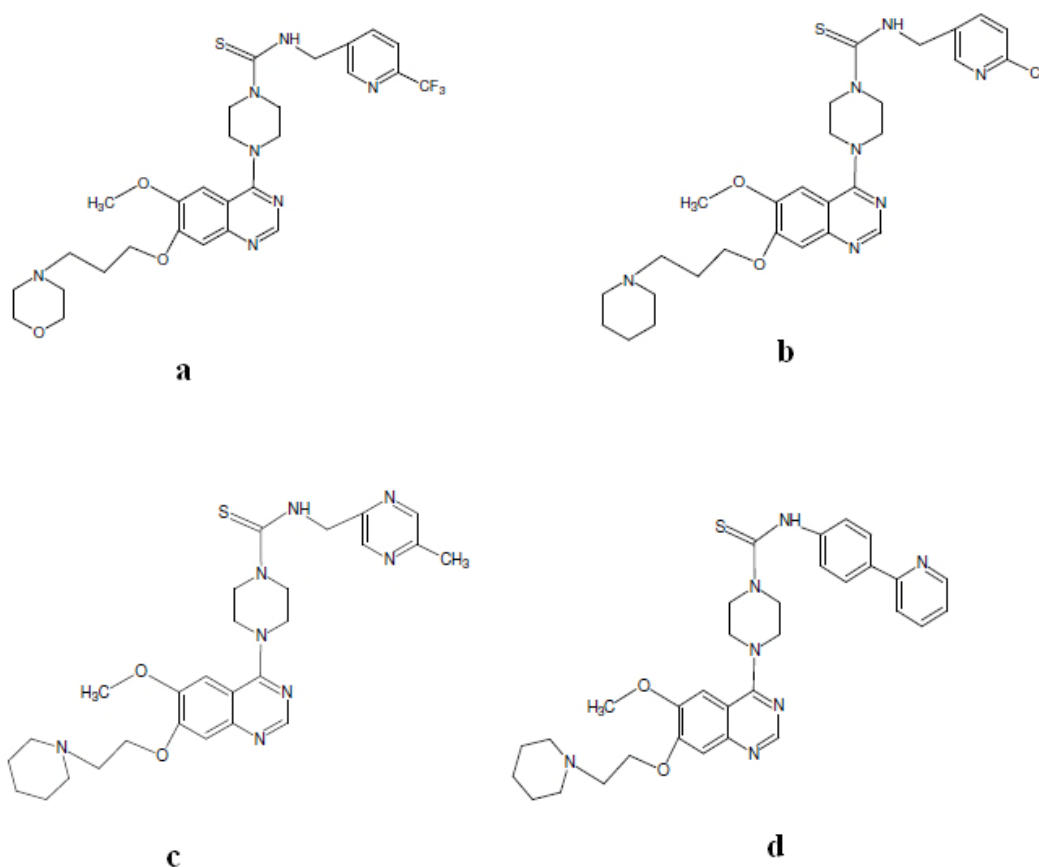


Figure 6 : Quinazoline comme agents anti malaria

II-1- 5-Quinazoline comme agents neuroprotecteurs

Kim et All.[42] synthétisés quelques dérivés de quinazoline et évalué leur activité comme inhibiteurs de la PDE5 puissants et très sélectifs d'être employé pour traiter la dysfonction érectile chez l'homme.

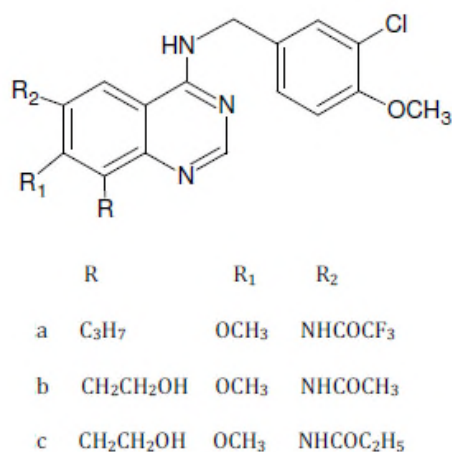


Figure 7 : Quinazoline comme agents neuroprotecteurs

II-1- 6-Quinazoline comme agents anti convulsif

Une nouvelle série de dérivés de 3-[5-substitué de 1, 3, 4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4 (3H) -ones a été synthétisé par Jatav et AL[43] évalué leur activité en tant que agents déprimeurs de CNS.

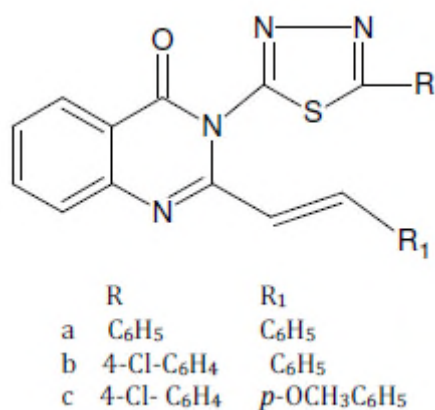


Figure 8 : Quinazoline comme agents anti convulsif

II-2- Principales méthodes de synthèse

Les dérivés de quinazolone sont synthétisés principalement à partir d'acide anthranilique substituant approprié afin d'avoir un substituant spécifique en trois ou quatre étapes.

Ainsi, plusieurs analogues de quinazolones ont été synthétisés et soumis à un dépistage pour activité anti-inflammatoire en utilisant différents modèles animaux. Sur la base du modèle de substitution dans différentes positions de dérivés de quinazolone, ils sont classés comme étant (a) di-substitué, (b) tri-substitué, (c) le tétra-substitué, (d) 1, 2-condensé, (e) 2, 3-condensé et (f) 3, 4-condensé dérivés. Parmi tous les produits dérivés de quinazolone substitués, plusieurs rapports sur 2, 3- disubstitué et 2, 3, 6-tri-substitué sont disponibles dans la littérature.

Nous présenterons ci-dessous quelques méthodes de préparation récentes de composés de structure quinazolinone

a)- Les substituants sur la position 1 et 2 de la molécule de quinazolone sont connus pour avoir une influence notable sur l'activité anti-inflammatoire par un groupe alkyle et aryle ou groupes aryle substitués. [44]

L'exemple spécifique de la réaction commence à partir de l'acide N-phényl-anthranilique avec chloroformate d'éthyle [45]

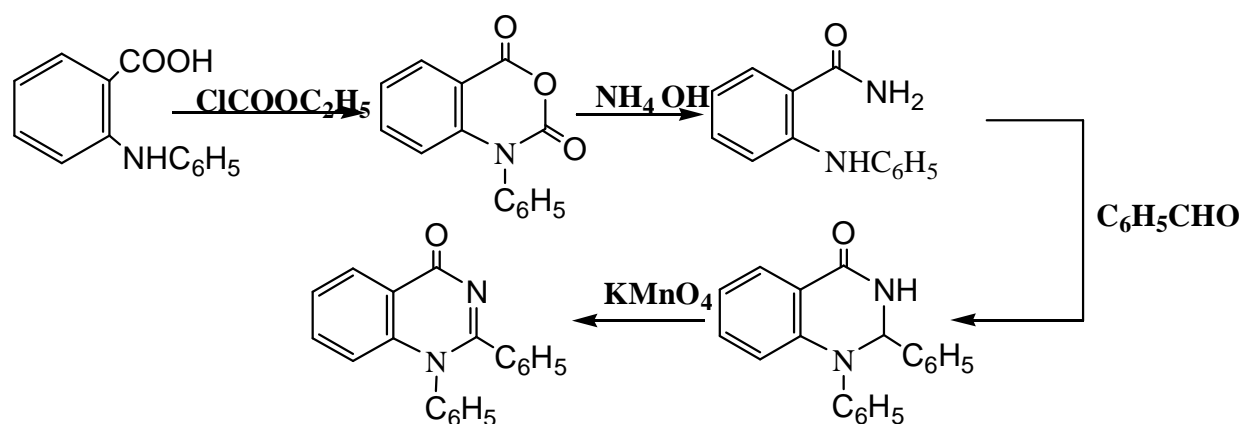


Schéma 5 : Synthèse quinazolinone 1,2-disubstituée

b)- De même 1, 3-disubstitué quinazolin-2, 4-diones [46,47] sont également considérés montrent l'activité anti-inflammatoire des divers substituants tels que des groupes alkyles, aryle, et aralkyle .

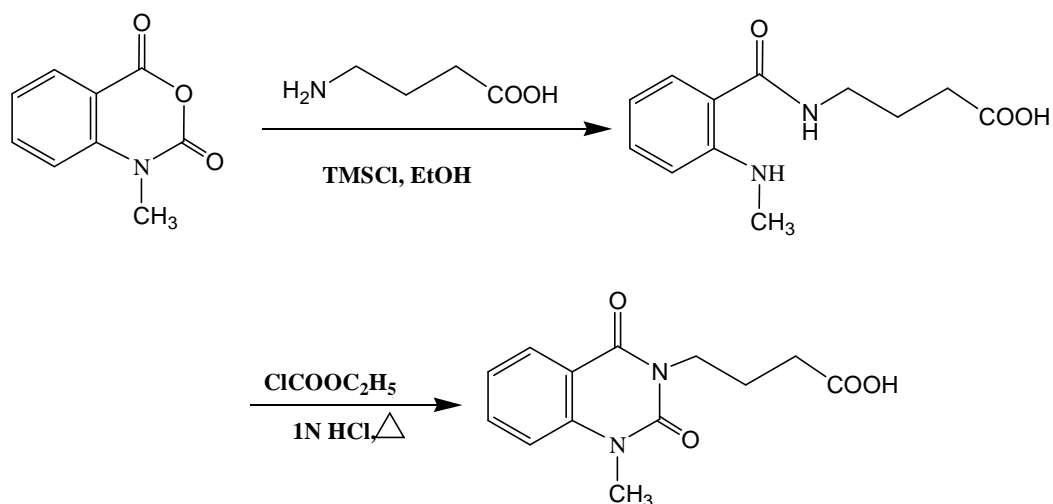
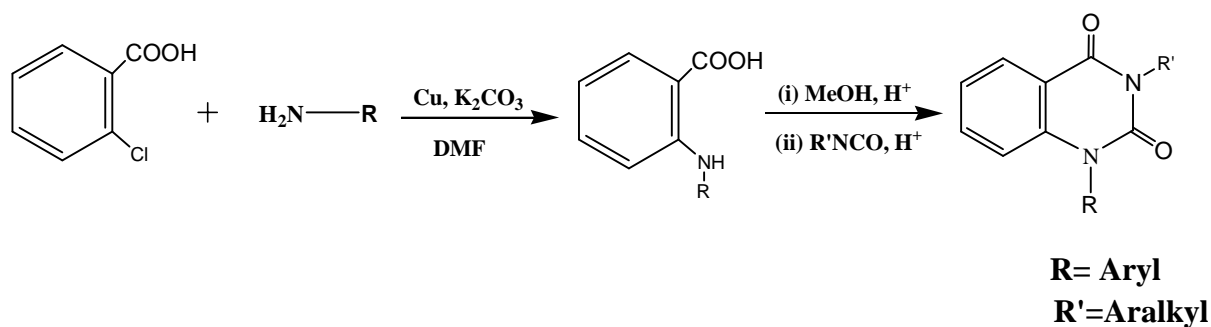


Schéma 6 : Synthèse quinazolinone 1,3-disubstituée

c)- Un certain nombre de 1, 6-di-substitué 3, 4-dihydroquinazolin-2 (1H) –ones [48] étaient synthétisés et évalués comme agents anti-inflammatoires.

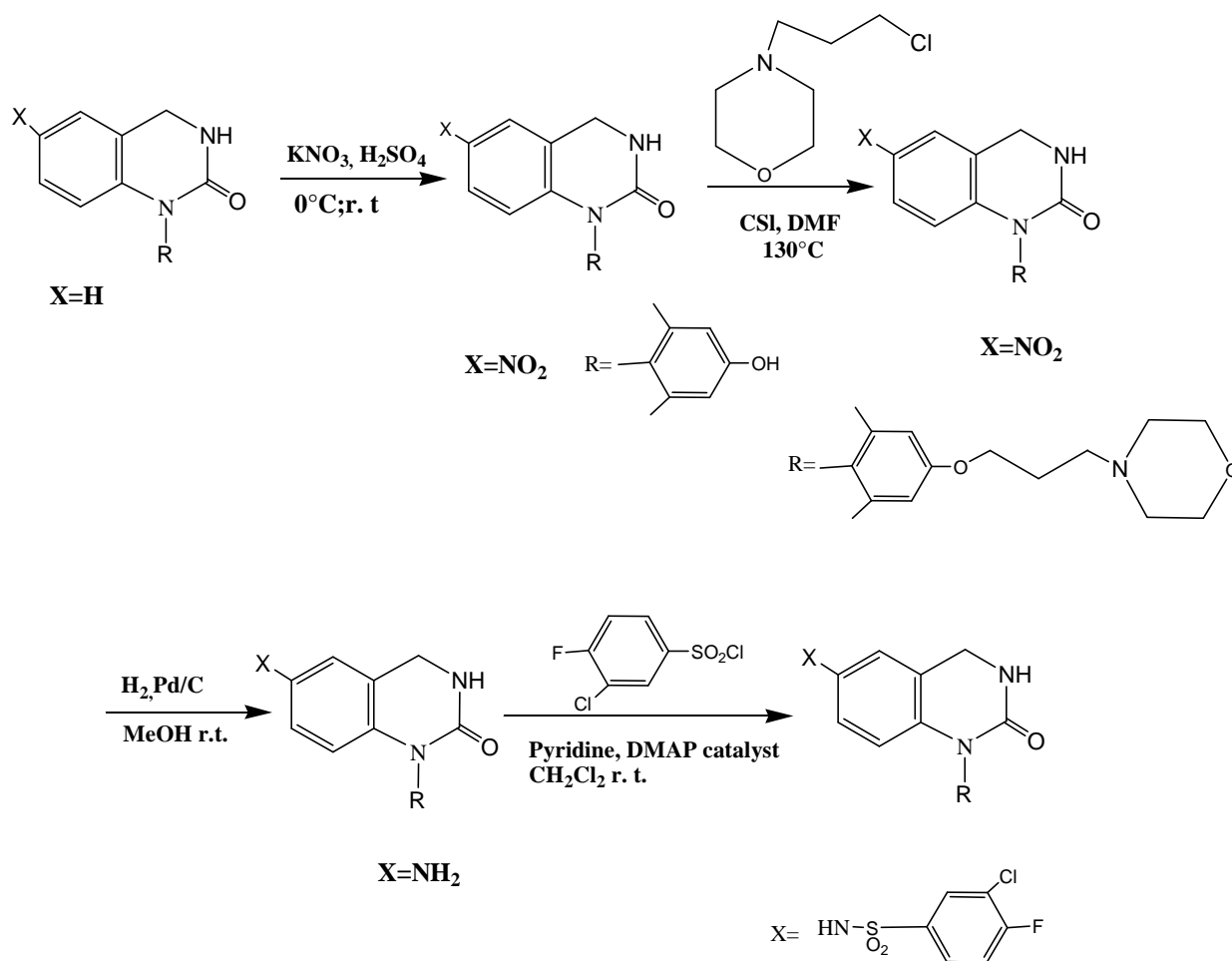


Schéma 7 : Synthèse quinazolinone 1,6-disubstituée

d)- 2, 3-disubstitués dérivés de quinazolone [49-55] joue un rôle de premier plan à exposer activité anti-inflammatoire. Parmi tous les quinazolones substitués, un grand nombre de deux, Dérivés de quinazolone 3-disubstitués ont été signalés.

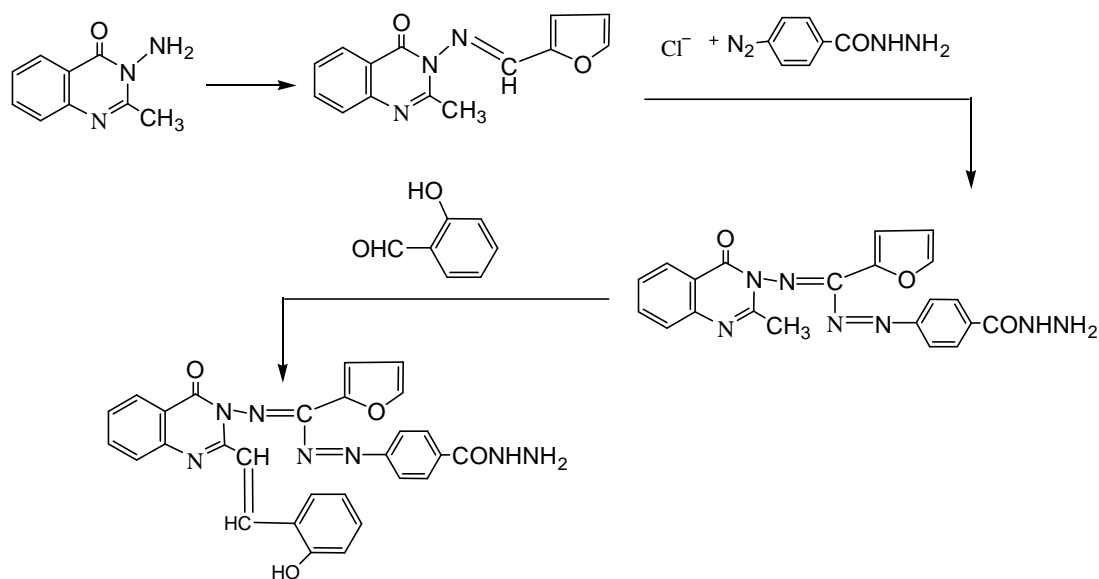
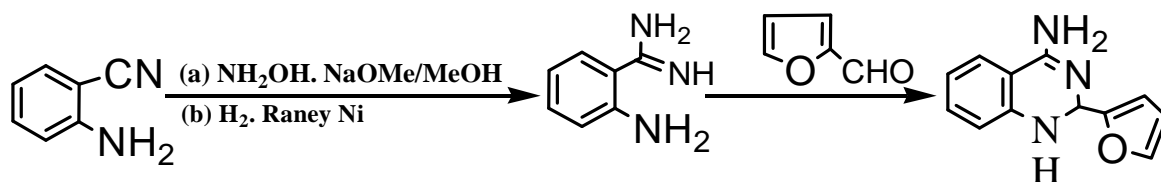


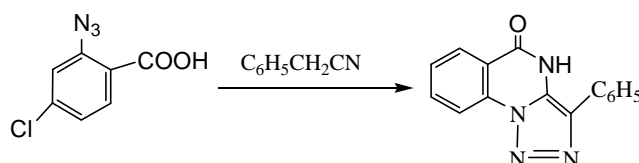
Schéma 8: Synthèse quinazolinone 2,3-disubstituée

e)- Presque tous les quinazolines substitué en position 2 par un groupe alkyle ou un groupe alkyle substitué, tandis que la position 3 est substituée par un groupe aryle, amine, amine substitué, pyrazole-condensé, indole-condensé et ainsi de suite ont des activités biologique .

Un substituant spécifique sur C-2 ainsi que sur position C-4 de quinazoline montrent une activité prometteuse. [56]



f)- En plus du nombre de diverses quinazolines substituées, encore plus quinazolines fusionné en position 1, 2, position 2, 3 et position 3, 4 sont également synthétisés et trouvé pour montrer les différente activité de quinazolines substitués . [57]



g)- quinazolinone 2, 3,7-tri-substitués étaient préparé selon la réaction suivante :

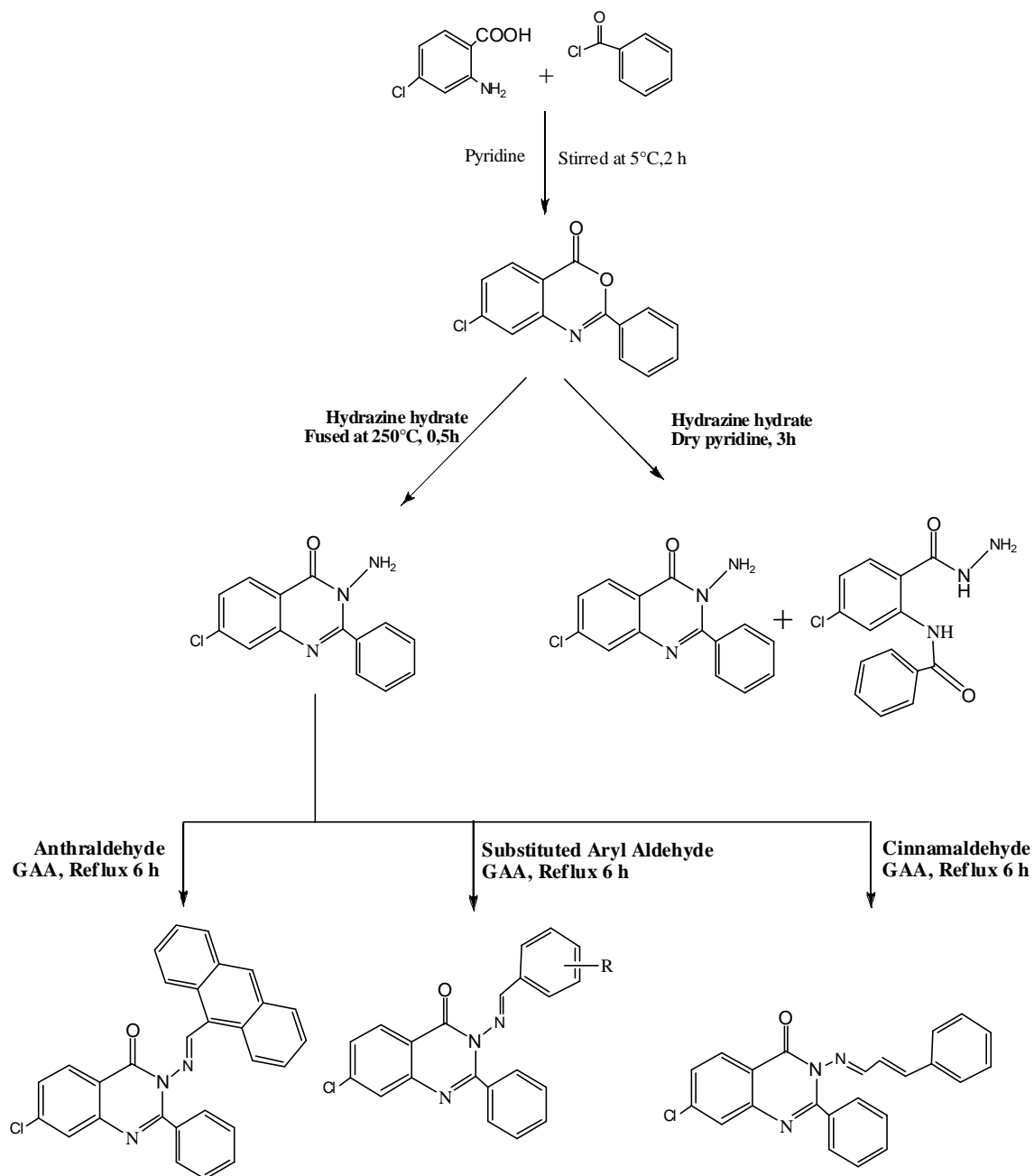


Schéma 9: Synthèse quinazolinone 2, 3,7-tri-substitués

h)- Un mélange de 2-aminobenzoate de méthyle et d'anhydride acétique dans du méthanol forme de 2-méthyl acetamidobenzoate, puis traité avec l'hydrate d'hydrazine pour former AMQ

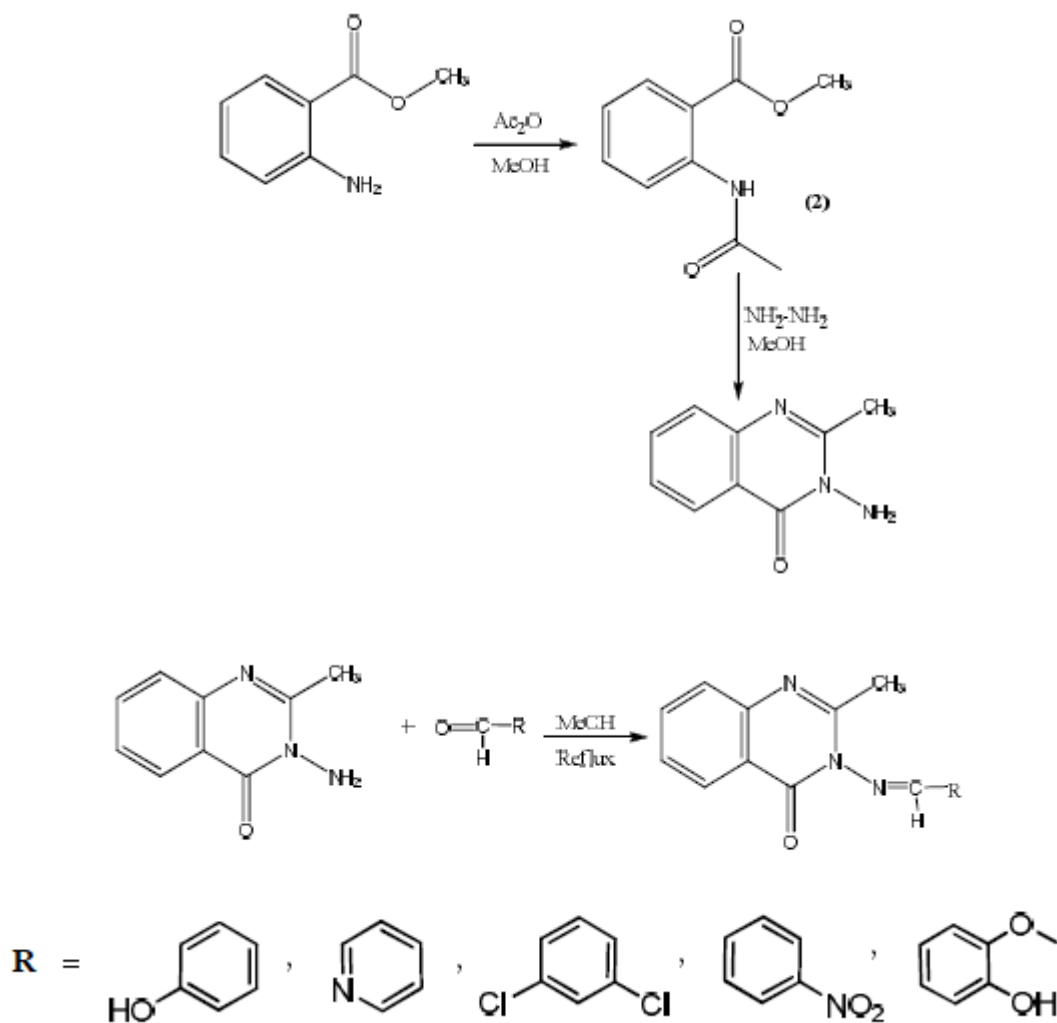


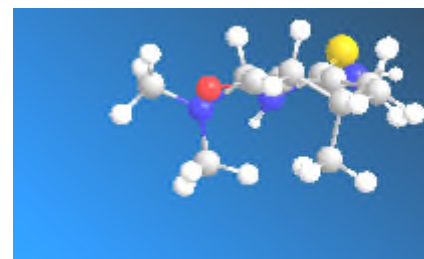
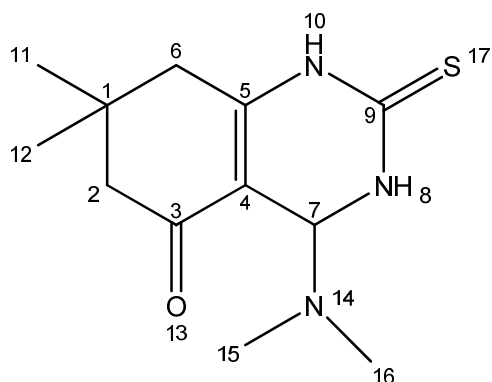
Schéma 10: Synthèse quinazolinone 2, 3,7-tri-substitués



CHAPITRE III

Synthèse de la Structure quinazolinone à Partir de la Dimédone

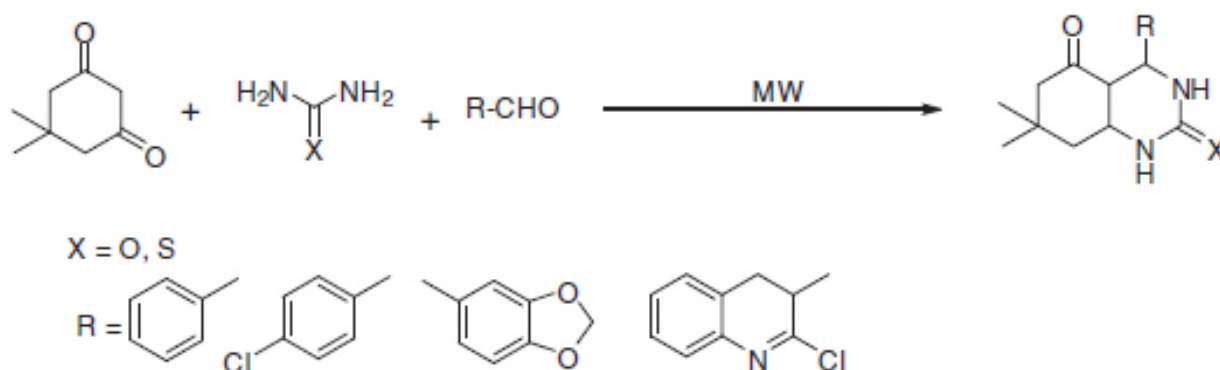
Nous rapportons dans ce chapitre la synthèse de la structure quinazolinone (4-(diméthylamino)-7,7-diméthyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one) à Partir du dimédone.



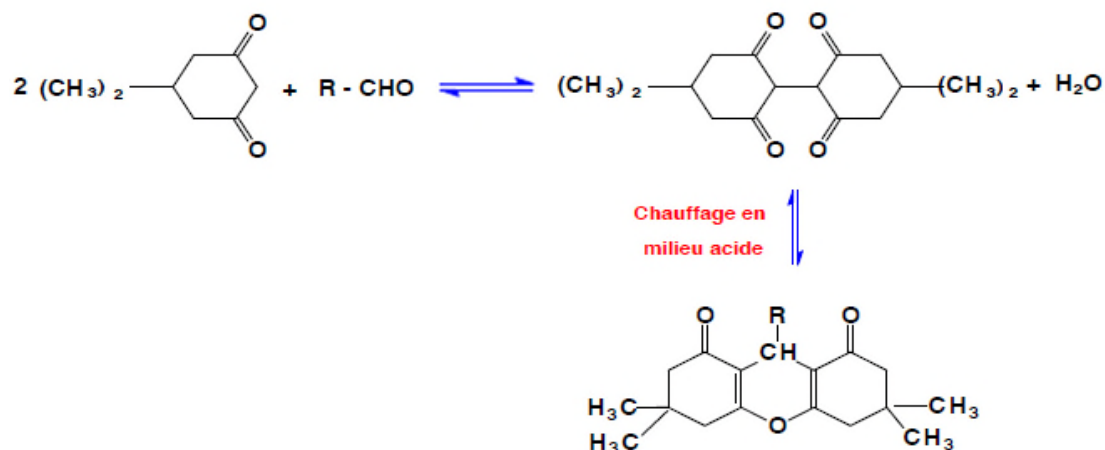
III-1- Aperçu bibliographique:

Nous résumerons quelques exemples de l'effet de 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione (dimédone), et N,N-diméthylformamide–diméthylacétal (DMF–DMA) sur les composés organiques

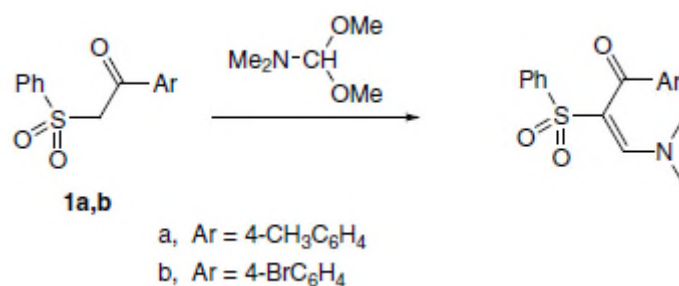
a)- La recherche de synthèse réalisée par Kidwai et al. [58] cible des dérivés de quinazoline ont été obtenues par chauffage d'une quantité équimolaire d'un aldéhyde, 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione (dimédone), et urée / thiourée sous irradiation micro-ondes dans l'absence de solvant et de catalyseur



b)- Condensation des aldéhydes avec le Dimédone

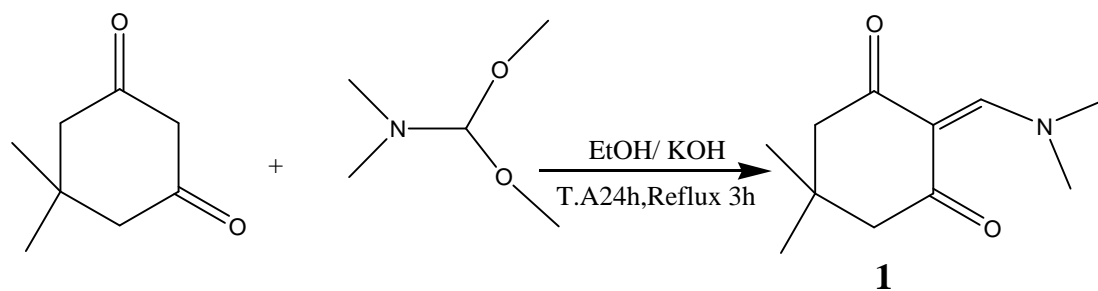


c)- La réaction de 1-aryl-2-(phenylsulfonyl)ethanones avec N,N-diméthylformamide–diméthylacétal (DMF–DMA) au reflux conduit à 3-(N,N-diméthylamino)-1-aryl-2-(phenylsulfo-nyl)prop-2-en-1-one



III-2-Préparation de Composé 1(2-((diméthylamino)méthylène)-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione) :

Nous avons fait réagir le dimedone avec DMF-DMA au reflux dans l'éthanol et KOH. La réaction conduit à **2-((diméthylamino)méthylène)-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione** (Composé 1)



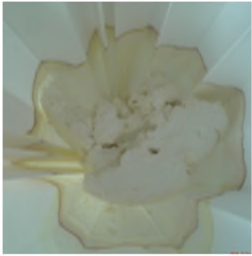
III-2-1- Action de DMF-DMA sur la Dimedone :

Afin d'étudier le comportement de la dimedone vis-à-vis de DMF-DMA; une solution, contenant du KOH, l'éthanol, DMF-DMA, et la dimedone, quantité équimolaire, est laissée sous agitation magnétique et à reflux pendant 3h, puis à température ambiante jusqu'à formation d'un précipité

III-2-2- Les Données physiques de Composé 1:

Les rendements et les points de fusion de composé 1 ainsi formés sont donnés dans le tableau 2.

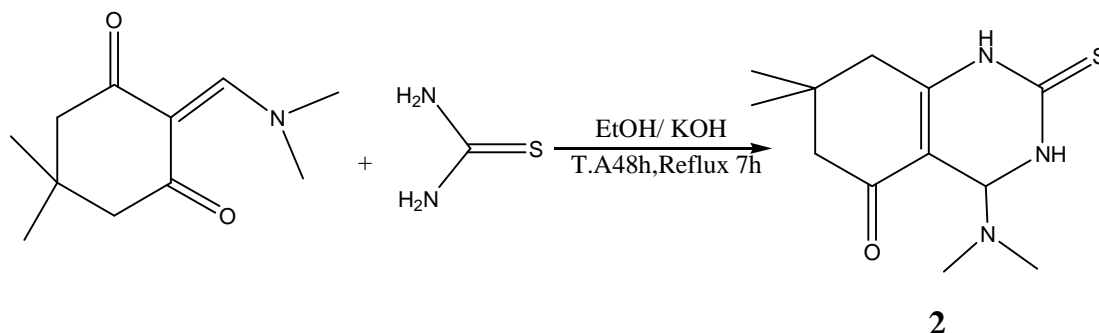
Tableau 2 : Données physiques de composé 1

Composé	Rdt (%)	Pf (°C)	Temps de la réaction (h)	solubilité	Photo
<u>1</u>	21.92%	228-230	4h	CHCl ₃	

III-3- Obtention de structure quinazolinone 2 (4-(diméthylamino)-7,7-diméthyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one

III-3-1- préparation de la structure quinazolinone

Si on fait réagir pendant 6 heures le composé préparé 1 avec 1 équivalent de la thiourée au reflux dans l'éthanol et KOH, on isole le composé 2, après avoir évaporé le solvant.



III-3-2- Les Données physiques de composé 2:

Les rendements et les points de fusion de composé 2 ainsi formés sont donnés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Données physiques de composé 2

Composé	Rdt (%)	Pf (°C)	Temps de la réaction (h)	solubilité	Photo
<u>2</u>	16.53	210-215	6	DMSO	

III-3-3- Analyse spectroscopique

Le composé a été caractérisé par RMN ^{13}C à 300MHz dans le CDCl_3 .

La structure du produit est confirmée par les données ci-dessous (Schémas11).

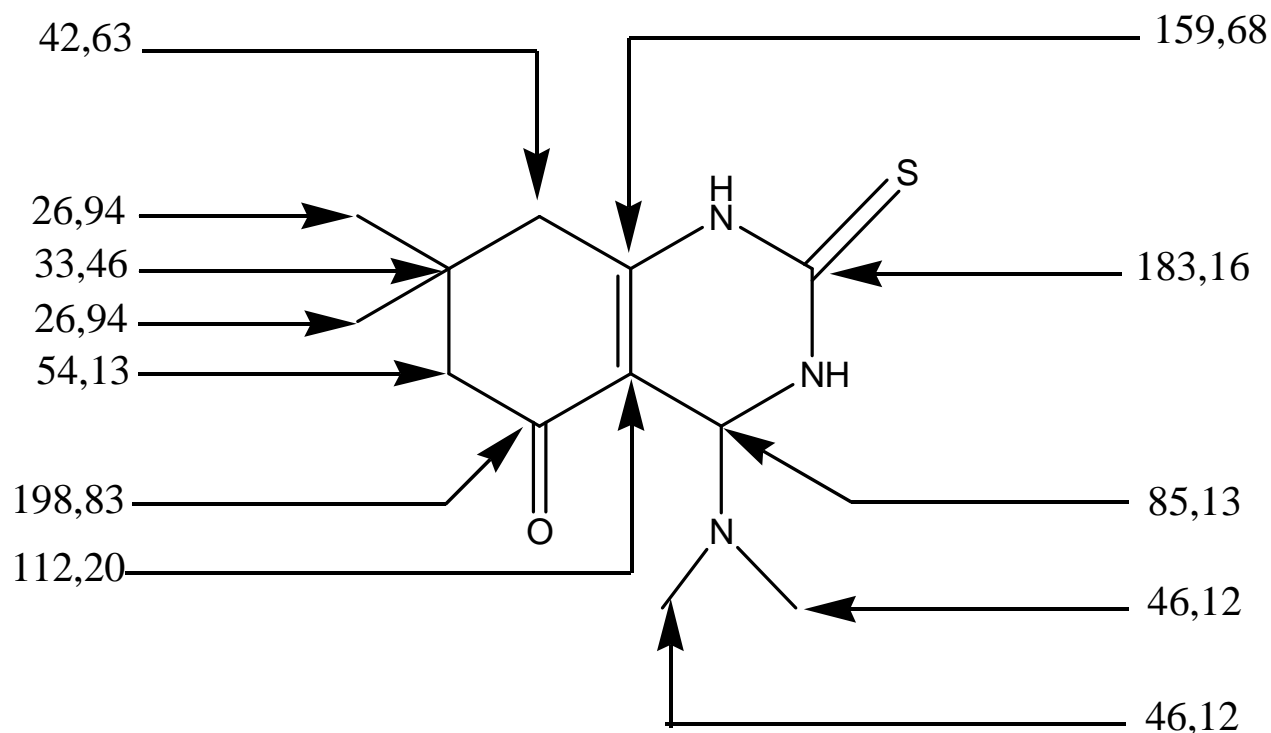


Schéma 11 : Déplacements chimiques de Spectre ^{13}C de composé **2** (δ en ppm)

III-4-Discussion sur le mécanisme de la réaction:

L'une de deux fonctions amine de la thio-urée réagit avec les cétones en s'y additionnant, dans lequel l'oxygène du composé carbonyle de départ est remplacé par un azote

Ainsi que la présence d'un groupe à effet électroattracteur substitue l'un des deux carbones d'une double liaison, l'attaque d'un réactif électrophile devient difficile. Par contre, la diminution de la densité électronique du carbone éthylénique non substitué par ces groupes favorise l'attaque d'un réactif nucléophile (deuxième fonction amine de la thio-urée).

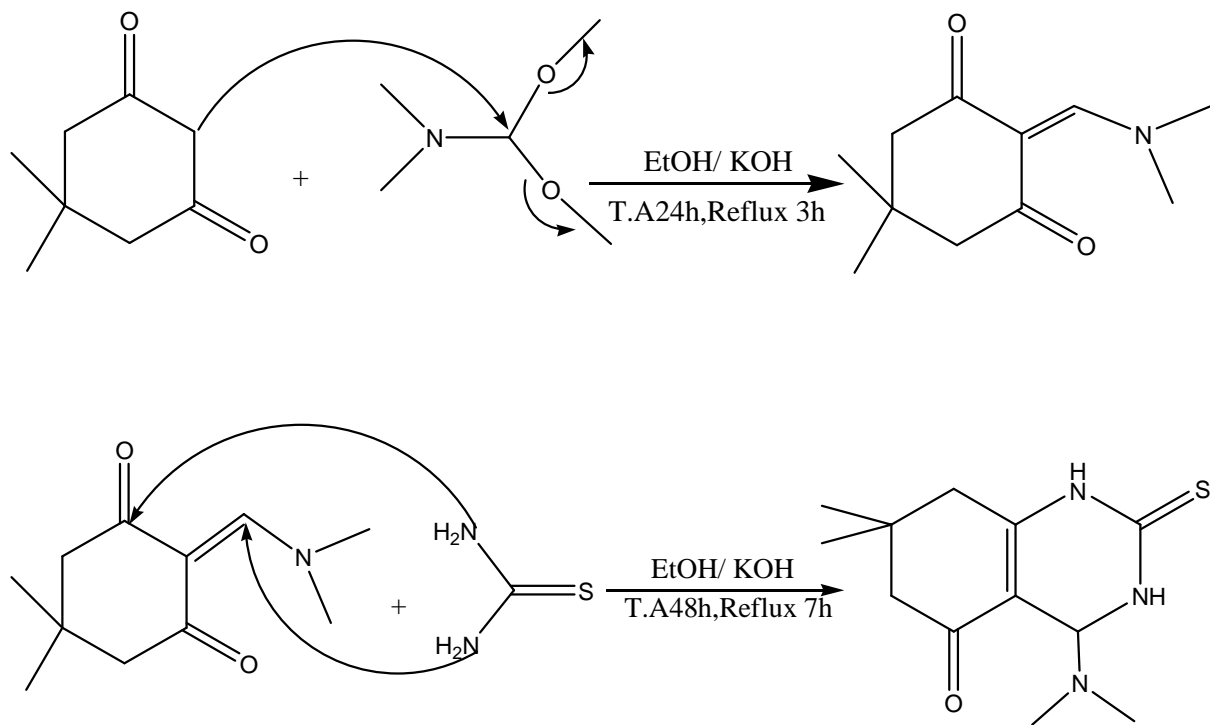


Schéma 12 : mécanisme de la réaction



PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

- *- Les spectres de RMN ^{13}C ont été effectués sur un spectromètre Bruker t AC300MHz les déplacements chimiques sont donnés en ppm.
CDCl₃ (raie centrale à 77,16 ppm).
DMSO-d₆ (raie centrale à 39,52 ppm).



Photo1 : spectromètre Bruke

- *- Les points de fusion sont pris à l'aide d'un banc Köfler.

Composé 1

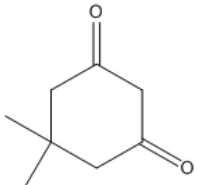
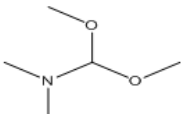
*- **Nomenclature:** 2-((diméthylamino)méthylène)-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione



Photo 2 : Composé 1

*- **Préparation :** on a préparé les réactifs selon le tableau suivant :

Tableau 4 : préparation des réactifs

Tableau des Réactifs :					
Composé	Formule brute	M (g / mol)	m (g)	n (mol)	E (eq)
 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione	$C_8H_{12}O_2$	140,18	1,4000	0,0100	1
 1,1-diméthoxy- <i>N,N</i> -diméthylméthanamine	$C_5H_{13}NO_2$	119,16	1,1901	0,0100	1

*- **Mode opératoire :**

Dans un ballon de 100ml, on introduit 1.4g (0.01mole) de dimedone, 1.19g (0.01mole) de DMF-DMA, 0.4g de KOH, et 20 ml de l'éthanol. Le mélange réactionnel est porté sous agitation magnétique à reflux pendant 3h. , puis à température ambiante jusqu'à formation d'un précipité. On a filtré le précipité obtenu donner le produit 1.

Rdt =21.92%, P.F : **228-230°C**

Composé 2

*- **Nomenclature** : 4-(diméthylamino)-7,7-diméthyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one

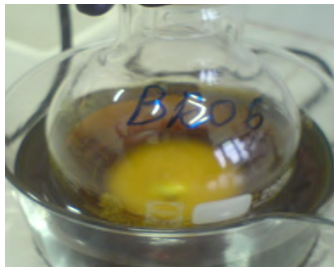
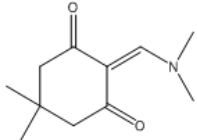
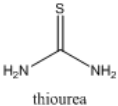


Photo 3 : Composé 2

*- **Préparation** : on a préparé les réactifs selon le tableau suivant :

Tableau 5 : préparation des réactifs

Tableau des Réactifs :					
Composé	Formule brute	M (g / mol)	m (g)	n (mol)	E (eq)
 2-((diméthylamino)méthylène)-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione	C₁₁H₁₇NO₂	195,26	0,2000	0,0010	1
 thiourea	CH₄N₂S	76,12	0,0780	0,0010	1

***-Mode opératoire :**

Dans un ballon de 100ml, on introduit 0.2g (0.001 mole) de composé 1, 0.078g (0.001 mole) de thio-urée, 0.4g de KOH, et 20 ml de l'éthanol.

Le mélange réactionnel est porté sous agitation magnétique à reflux pendant 6h. , puis à température ambiante jusqu'à formation d'un précipité. On a filtré le précipité obtenu. Celui-ci est recristallisé dans l'éthanol pour donner le produit 2.

Rdt = **16.53%**, P.F : **210-215°C**

***-RMN ¹³C**

Les résultats de l'analyse RMN ¹³C sont répertoriés dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Déplacements chimique en RMN ¹³C du composé 2.

N°	Déplacements chimique δ (ppm)	Structure
C₁	33,46	
C₂	54,13	
C₃	198,83	
C₄	112,20	
C₅	159,68	
C₆	42,63	
C₇	85,13	
C₉	183,16	
C₁₁	26,94	
C₁₂	26,94	
C₁₅	46,12	
C₁₆	46,12	



Conclusion

Nos travaux de thèse ont portés sur l'étude et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse, originale et aisée permettant l'accès à différents dérivés de la quinazoline diversement fonctionnalisés.

Ce travail est composé de deux étapes, la première a été consacrée pour la préparation de l'intermédiaire [2-\(\(diméthylamino\)méthylène\)-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione](#) ; la deuxième est, quant à elle, consacrée à l'utilisation de l'intermédiaire pour accéder à un motif Quinazolinone ([4-\(diméthylamino\)-7,7-diméthyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5\(6H\)-one](#)), après condensation avec la thiourée dans des conditions opératoires pratiquement faciles.

Nous avons clairement confirmé la structure 2 par méthodes spectroscopiques.

En général, les dérivés de quinazoline sont connus pour posséder large gamme d'activités biologique et thérapeutique.

Références Bibliographiques

- [1]. S. Raw, C. Wilfred, R. Taylor, *J. K. Org. Biomol. Chem.*, 2004, 2, 788.
- [2]. G. Cheeseman, R. Cookson, in: A. Weissberger, E.C. Taylor, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 35, John Wiley and Sons, New York, 1979, 1.
- [3]. A. Porter, in: A. Katritzky, C. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 3, Pergamon Press, New York, 1984, 195.
- [4]. Opitz, W., Jacobi, H., Pelster, B.: *Eur. Patent Ger. Offen. De.*, 220,438(Cl. C07D487/04), 01 Dec 1983, Appl. 29 May 1982.
- [5]. Pandey, M.P.: *Acta cien, Indica*, [Ser]. Chem., 1984, 10, 178.
- [6]. Kalinowska, T.: *Acta Pol. Pharm.*, 1985, 42, 212.
- [7]. Baguley, B.C.: DNA intercalating antitumor agents, *Anti-Cancer Drug Des.*, 1991, 6, 1- 35.
- [8]. Brana, W.F., Castello, J.M., Keilhauer, G., Machuca, A., Martin, Y., Redondo, C., Schlick, E., Walker, N.: Benzimidazo[1,2-c]quinazolines: a new class of antitumor compounds, *Anti-Cancer Drug Des.* 1994, 9, 527-538.
- [9]. Werbet, L.M., Angelo, M., Fry, D.W., Worth, D.F.: Basically substituted ellipticine analogues as potential antitumor agents, *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 1321-1322.
- [10]. Alagarsamy V, Solomon VR, Dhanabal K: Synthesis and pharmacological evaluation of some 3-phenyl-2-substituted-3H-quinazolin-4-one as analgesic, anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem* 2007, 15:235–241.
- [11]. Jatav V, Kashaw S, Mishra P: Synthesis and antimicrobial activity of some new 3-[5-(4-substituted)phenyl-1,3,4-oxadiazole-2yl]-2-styrylquinazolin-4(3H)-ones. *Med Chem Res* 2008, 17:205–211.
- [12]. Li H, Huang R, Qiu D, Yang Z, Liu X, Ma J, Ma Z: Synthesis and bioactivity of 4-quinazolin-2(1H)-one oxime ethers. *Prog Nat Sci* 1998, 8:359–365.
- [13]. Chandrika PM, Yakaiah T, Narsaiah B, Sridhar V, Venugopal G, Rao JV, Kumar KP, Murthy USN, Rao ARR: Synthesis leading to novel 2,4,6-trisubstituted quinazolin-2(1H)-one derivatives, their antibacterial and cytotoxic activity against THP-1, HL-60 and A375 cell lines. *Indian J Chem* 2009, 48B:840–847.
- [14]. Nandy P, Vishalakshi MT, Bhat AR: Synthesis and antitubercular activity of Mannich bases of 2-methyl-3H-quinazolin-4-ones. *Indian J Heterocycl Chem* 2006, 15:293–294.
- [15]. Saravanan G, Alagarsamy V, Prakash CR: Synthesis and evaluation of antioxidant activities of novel quinazolin-2(1H)-one derivatives. *Int J Pharm Pharm Sci* 2010, 2:83–86.

- [16]. Hess HJ, Cronin TH, Scriabine A: Antihypertensive 2-amino-4(3H)-quinazolinones. *J Med Chem* 1968, 11:130–136.
- [17]. Malamas MS, Millen J: Quinazolineacetic acids and related analogs as aldosereductase inhibitors. *J Med Chem* 1991, 34:1492–1503.
- [18]. S. Johne, *Progress in Drug Research*, 26, 259-341 (1982).
- [19]. R. V. Coombs, R. P. Danna, M. Denzer, G. E. Hardtmann, B. Huegi, G. Koletar, J. Koletar, H. Ott, Jukniewicz, J. W. Perrine, E. J. Takesue and J. H. Trapold, *J Med. Chem.*, 16, 1237-45 (1973).
- [20]. J. W. Perrine, W. J. Houlihan and E. I. Takesue, *Arzneim. Forsch. / Drug Res.*, 34, 879-885 (1984).
- [21]. M. Gilberto, S. D. Silva, C. M. R Sant'Anna and E. J Barreiro, *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 3159-3166 (2004).
- [22]. Slichenmeyer et al., 2001; Fricker, 2006
- [23]. Brown, H.C., et al., in Baude, E.A. and Nachod, F.C., *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Academic Press, New York, 1955
- [24]. Sabbah, R.; Pemenzi, O., *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1993, 575
- [25]. Raymond N. Castle, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Condensed Pyridazines Including...*, John Wiley & Sons, 2009, p. 234
- [26]. R. Anderskewitz, R. Bauer, G. Bodenbach, D. Gester, B. Gramlich, G. Morschhauser and F. W. Birke, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 669-673 (2005).
- [27]. J. E. Francis, W. D. Cash, S. Psychoyos, G. Ghai, P. Wenk, R. C. Friedmann, C. Atkins, V. Warren, P. Furness, J. L. Hyun, G. A. Stone, M. Desai and M. Williams. *J. Med. Chem.*, 31, 1014-1020 (1988).
- [28]. Povarov LS: α , β -Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis. *Russ Chem Rev* 1967, 36:656–669.
- [29]. Reymond S, Cossy J: Copper-catalyzed Diels-alder reactions. *Chem Rev* 2008, 108:5359–5406.
- [30]. He P, Nie YB, Wu J, Ding MW: Unexpected synthesis of indolo[1,2-c]quinazolines by a sequential ugi 4CC-Staudinger-aza-Wittig-nucleophilic addition reaction. *Org Biomol Chem* 2011, 9:1429–1436.
- [31]. Luo H, Hu D, Wu J, He M, Jin L, Yang S, Song B: Rapid synthesis and antiviral activity of (quinazolin-4-ylamino)methyl-phosphonates through microwave irradiation. *Int J Mol Sci* 2012, 13:6730–6746.

- [32]. Qiu G, He Y, Wu J: Preparation of quinazolino[3,2-a]quinazolines via a palladium-catalyzed three-component reaction of carbodiimide, isocyanide, and amine. *Chem Commun* 2012, 48:3836–3838.
- [33]. Shi DQ, Rong SF, Dou GL, Wang MM: One-pot synthesis of imidazo[1,2-c]quinazoline derivatives from nitro-compounds reduced by Zinc. *J Heterocyclic Chem* 2009, 46:971–974.
- [34]. Shi DQ, Shi CL, Wang JX, Rong LC, Zhuang QY, Wang XS: An efficient synthesis of quinazoline derivatives with the aid of low-valent Titanium reagent. *J Heterocyclic Chem* 2005, 42:173–183.
- [35]. Ma Y, Liu F, Yan K, Song BA, Yang S, Hu DY, Jin LH, Xue W: Synthesis and antifungal bioactivity of 6-bromo-4-alkylthio-quinazoline derivatives. *Chin J Org Chem* 2008, 28:1268–1272.
- [36]. Kunes J., Bazant J., Pour M., Waisser K., Slosarek M., Janota J. Quinazoline derivatives with antitubercular activity. *IL Farmaco*. 2000; 55(11-12):725–729.
- [37]. Li H.Q., Li D.D., Lu X., Xu Y.Y., Zhu H.L. Design and synthesis of 4,6-substituted-(diarylamino)quinazolines as potent EGFR inhibitors with antitumor activity. *Bioorg. Med.Chem.* 2012; 20(1):317-323.
- [38]. Xu G.F., Song B.A., Bhadury P.S., Yang S., Zhang P.Q., Jin L.H.; Xue W., Hu D.Y., Lu P. Synthesis and antifungal activity of novel s-substituted 6-fluoro-4-alkyl(aryl)thioquinazoline derivatives. *Bioorg. Med.Chem.* 2007; 15(11):3768-3774.
- [39]. Madapa S., Tusi Z., Mishra A., Srivastava K., Pandey S.K., Tripathi, R., Puri S.K., Batra S. Search for new pharmacophores for antimalarial activity. Part II: Synthesis and antimalarial activity of new 6-ureido-4-anilinoquinazolines. *Bioorg. Med. Chem.* 2009;17(1):222-234.
- [40]. Noolvi M.N., Patel H.M. A comparative QSAR analysis and molecular docking studies of quinazoline derivatives as tyrosine kinase (EGFR) inhibitors: A rational approach to anticancer drug design. *J. Saudi.Chem. Soc.* 2011; xxx: xxx–xxx.
- [41]. Heath J.A., Mehrotra M.M., Chi S., Yu J.C., Hutchaleelaha A., Hollenbach S.J., Giese N.A., Scarborough R.M., Pandey A. Identification of 4-piperazin-1-yl-quinazoline template based aryl and benzyl thioureas as potent, selective, and orally
- [42]. Kim Y.H., Choi H., Lee J., Hwang I.C., Moon S.K., Kim S.J., Lee H.W., Im, D.S., Lee S.S., Ahn S.K., Kim S.W., Han C.K., Yoon J.H., Lee K.J., Choi N.S. Quinazolines as potent and highly selective PDE5 inhibitors as potential therapeutics for male erectile dysfunction. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008; 18(23):6279-6282.
- [43]. Jatav V., Mishra P., Kashaw S., Stables J.P. Synthesis and CNS depressant activity of some novel 3-[5-substituted 1, 3, 4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones. *Eur. J. Med. Chem.* 2008;43(1):135-141.
- [44]. K. Ozaki, Y. Yamada, Toyonarioine, T. Ishizuka and Y. Iwasawa. *J. Med. Chem.*, 28, 568-576 (1985).

- [45]. Y. S. Sadanandam, K. Ram Mohan Reddy and A. Bhaskar Rao, *Eur. J. Med. Chem.*, 22, 169-173 (1987).
- [46]. J. A. Lowe III, R. L. Archer, D. S. Chapin, J. B. Cheng, D. Helweg, J. L. Johnson, Kenneth, L. A. Lebel, P. F. Moore, J. A. Nielson, L. L. Russo and J. T. Shirley, *J. Med. Chem.*, 34, 624-628 (1991).
- [47]. H. B. Cottam, H. Shih, L. R. Tehrani, B. Wasson and D. A. Carson, *J. Med. Chem.*, 39, 2-9 (1996).
- [48]. A. Schlapbach, R. Heng and F. D. Padov, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 357-360 (2004).
- [49]. A. Raghu Ram Rao and V. Malla Reddy, *Pharmazie*, 47, 793-795 (1992).
- [50]. A. Raghu Ram Rao and V. Malla Reddy, *Arzneim. Forsch. /Drug Res.*, 43, 663-667 (1993).
- [51]. R. Kalsi, K. Pande, T. N. Bhalla, J. P. Barthwal, G. P. Gupta and S. S. Parmar, *J. Pharm. Sci.*, 79, 317-320 (1990).
- [52]. V. Alagarsamy, G. Muruganathan and R. V. Perumal, *Biol. Pharm. Bull.*, 26, 1711-1714 (2003).
- [53]. V. Alagarsamy, V. Muthukumar, N. Pavalarani, P. Vasanthanathan and R. Revathi, *Biol. Pharm. Bull.*, 26, 557-559 (2003).
- [54]. G. Daidone, B. Maggio, D. Raffa, S. Plescia, M. L. Bajardi, A. Caruso, V. M. C. Cutuli and M. Amico-Roxas, *Eur. J. Med. Chem.*, 29, 707-711 (1994).
- [55]. P. Rani, Archana, V. K. Srivastava and A. Kumar. *Ind. J. Chem.*, 41B, 2642-2646 (2002).
- [56]. G. M. Buckley, N. Davies, H. J. Dyke, P. J. Gilbert, D. R. Hannah, A. F. Yaughan, C. A. Hunt, W. R. Pitt, R. H. Profit, N. C. Ray, M. D. Richard, A. Sharpe, A. J. Taylor, J. M. Whitworth and S. C. Williams, *Bioorg Med. Chem. Lett.*, 15, 751-754 (2005).
- [57]. L. Bertelli, G. Biagi, I. Giorgi, O. Livi, C. Manera, V. Scartoni, A. Lucacchini, G. Giannaccini and P. L. Barili. *Eur J. Med. Chem.*, 35, 333-341 (2000).
- [58]. Kidwai M, Saxena S, Khalilur Rahman Khan M, Thukral SS: Synthesis of 4-aryl-7,7-dimethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinazoline-2-one/thione-5-one derivatives and evaluation as antibacterials. *Eur J Med Chem* 2005, 40:816–819.

Résumé : Ce travail est composé de deux étapes, la première a été consacrée pour la préparation de l'intermédiaire 2-((diméthylamino)méthylène)-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione ; la deuxième est, quant à elle, consacrée à l'utilisation de l'intermédiaire pour accéder à un motif Quinazolinone (4-(diméthylamino)-7,7-diméthyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one), après condensation avec la thiourée dans des conditions opératoires pratiquement faciles.

Les produits obtenus ont été caractérisés par R.M.N. ¹³C

Mots clés: Dimedone, thio-urée, Quinazolinone

Abstract : This work is divided into two stages, the first has been devoted to the preparation of Intermediate 2-((diméthylamino)méthylène)-5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione; the second is, in turn, dedicated to the use of an intermediary to access a Quinazolinone motif (4-(diméthylamino)-7,7-diméthyl-2-thioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinazolin-5(6H)-one), after condensation with thiourea under substantially operating easy conditions.

The products obtained were characterized by ¹³C NMR.

Key words: Dimedone, thiourea, Quinazolinone

ملخص : ينقسم هذا العمل إلى مرحلتين، الأولى تم تكريسها لتحضير المركب الوسيط 2-((ثنائي ميثيل أمينو) ميثيلين)-5,5-ثنائي ميثيل حلقي الهكسان-1,3-ثنائي كيتون. والمرحلة الثانية خصصت لاستخدام المركب الوسيط للوصول إلى الكينازولينون المستهدف بعد التكتيف مع ثيوريا تحت شروط تجريبية سهلة التحقيق .

المركبات الناتجة عوينت باستخدام الرنين المغناطيسي النووي ¹³C R.M.N.

الكلمات المفتاحية : ديميدون ، ثيوريا ، كينازولينون