

Synthèse et étude électrochimique des groupements Nitrones et Imines activés par un substituant 5-yle-1,2-dithiole-3-thione ou (3-one).

Lazhar BECHKI, Mohammed HADJADJ, Mokhtar SAIDI et Zehour RAHMANI

Laboratoire de Valorisation et Promotion des Ressources Sahariennes (VPRS), Faculté des Sciences et de la Technologie et des Sciences de la Matière, Université Kasdi Merbah Ouargla,

Route Ghardaïa BP 511, Ouargla 30000, Algérie

E-mail : lbechki1@gmail.com ; m_hadjadj@yahoo.fr

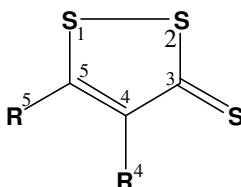
RÉSUMÉ :

La synthèse de dithioliques (nitrones) **1** et (imines) **2**, conduit par la condensation de p-nitroso N,N-diméthylaniline sur les 5-méthyl-1,2-dithiole-3-thiones diversement substituées en position 4. Cette réaction conduit, de manière surprenante, à un mélange de nitrones et d'imines. D'une manière générale, les dithiolethiones et les dithiolones étudiées sont substituées par un groupement électroréductible (nitrone, imine) et présentent une première réduction monoélectronique, électrochimiquement réversible, conduisant à un radical anion stable.

MOTS-CLÉS : Voltammétrie Cyclique, dithioliques (nitrones) et (imines), électroréductible.

1. Introduction :

Les 1,2-dithiole-3-thiones sont des composés hétérocycliques comportant trois atomes de soufre susceptibles d'intervenir comme donneurs d'électrons vis-à-vis de centres métalliques [1-2].



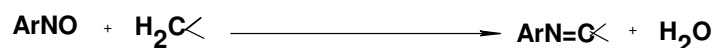
L'aptitude de soufre à la coordination a suscité l'intérêt des chimistes pour les dithiolethiones. Les biochimistes se sont également intéressés aux complexes soufrés à cause de leurs analogies structurales avec les sites actifs de certaines enzymes contenant des atomes métalliques et du soufre. Le noyau 1,2-dithiole est présent dans les 1,2-dithiole-3-thiones, composées bioactifs dont le 5(p-méthoxyphényl)-1,2-dithiole-3-thione (Sulfarlem®) est le représentant le plus connu et le plus consommé. L'activité antioxydant et antiradicalaire du Sulfarlem est bien établie [3].

Ces vingt dernières années ont en effet vu une augmentation importante du nombre de publications sur les propriétés préventives des dithiolethiones sur certains types de cancers (pancréas, poumon, estomac, colon, trachée, foie, sein, peau) [4]. L'anethole dithiolethione (ADT) est une molécule lipophile utilisée en thérapeutique qui associe des propriétés antiradicalaires et antioxydantes à une bonne diffusion tissulaire et une bonne tolérance [5,6]. Le rôle protecteur et les propriétés antioxydantes de l'ADT ont été largement décrits dans de nombreuses publications telles que l'effet hépatoprotecteur au cours d'intoxication par le paracétamol et le CCl₄, un effet inhibiteur de la lipoperoxydation et une protection contre les radiations [7]. Une des dernières études en date a montré que le trithioanethole a un effet chimiopréventif dans la carcinogénèse du poumon, ces résultats ont fait l'objet d'un brevet international [8]. L'activité chimiopréventive des dithiolethiones serait liée à l'induction d'enzymes de détoxification de phase 2. Maxuitenko et al. ont étudié d'une façon comparative l'activité de 17 dithiolethiones et il semble que les propriétés chimioprotectrices soient partagées par tous les composés à des degrés plus ou moins élevés. Cependant, une première série de tests in vitro a montré que la molécule parent (R⁴ = R⁵ = H)

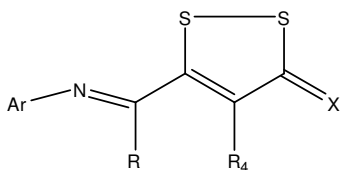
possède une toxicité certaine [9]. Leur effet chimiopréventif peut être également relié à leurs propriétés antioxydantes [10].

Des effets électroniques de substituant sont généralement exprimés par de divers genres de paramètre σ qui exprime l'effet électroattracteur du reste 5-yl-1,2-dithiole-3-thione et l'effet électroattracteur du reste 4-yl-1,2-dithiole-3-thione, qui sont des données statistiques obtenus par plusieurs mesures de corrélation de Hammett [11]. Ces paramètres électroniques dépendent de la structure et de la nature du mécanisme d'équilibre ou de réaction impliqué. Il nous semble intéressant d'étudier le comportement électrochimique des groupements Nitrones et Imines activés par un substituant 5-yle-1,2-dithiole-3-thione ou (3-one), afin d'établir l'influence électrochimique des substituants et de cycle dithiolique.

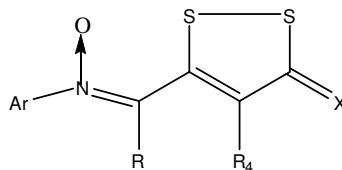
Les nitrosobenzènes sont connus pour leur aptitude à réagir sur des groupes méthyléniques activés, conduisant ainsi à des imines substituées selon la réaction :



Quiniou a montré en 1959 [12] que la p-nitroso N,N diméthylaniline se condense sur les 5-méthyl-1,2-dithiole-3-thiones diversement substituées en position 4. Cette réaction conduit, de manière surprenante, à un mélange de nitrones et d'imines substituées. A notre connaissance, cette réaction ne semble pas avoir fait l'objet d'études récentes. Nous décrivons, dans cet article, la préparation et l'étude électrochimique des dérivés dithioliques (nitrones) **1et** (imines) **2**.



- 2A/a** X=S ; R₄ = Me, R= H ; Ar = C₆H₅
2A/b X=S ; R₄ = Me, R= H ; Ar = p-Me₂NC₆H₄
2A/c X=S ; R₄, R = (CH₂)₅; Ar = p-Me₂NC₆H₄
2B X= O ; R₄ = Me, R= H; Ar = C₆H₅.



- 1A/a** X=S ; R₄ = Me, R= H ; Ar = C₆H₅
1A/b X=S ; R₄ = Me, R= H; Ar = p-Me₂NC₆H₄
1B X= O ; R₄ = Me, R= H; Ar = C₆H₅.

2. Résultats et discussions :

2.1. Préparation des substrats.

Pour notre part, nous avons comparé la réactivité de ce composé, par rapport à celle du nitrosobenzène, vis-à-vis de la 4,5-diméthyl-dithiolethione et de la dithiolethione cyclique.

D'une manière générale, la réaction doit être conduite en présence d'une base dont le choix résulte d'un compromis. En effet, cette base doit pouvoir arracher un proton méthylénique de la dithiolethione mais elle ne doit pas être trop nucléophile afin d'éviter une décomposition du nitrosobenzène et de la dithiolethione. Après divers essais (pyridine, acétate de sodium), nous avons aussi retenu la pipéridine [12].

Toutes choses égales par ailleurs, le nitrosobenzène est plus réactif que la p-nitroso N,N-diméthylaniline car la réaction a lieu à la température ambiante alors que cette dernière nécessite un léger chauffage à 45 °C.

L'obtention d'une nitron, au lieu de l'imine attendue, a été expliquée par l'oxydation d'une hydroxylamine intermédiaire. La phénylhydroxylamine formée au cours de cette oxydation se condense ultérieurement sur le nitrosobenzène et conduit à l'azoxybenzène (Schéma 1).

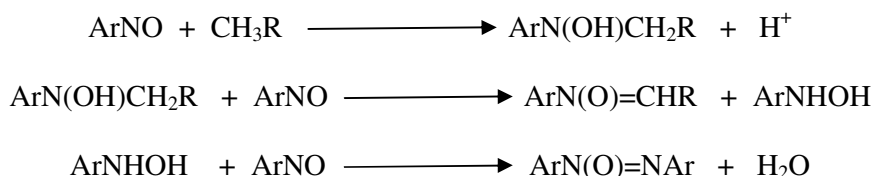


Schéma 1

Nous avons effectivement isolé l'azoxybenzène mais nous avons aussi constaté qu'il se forme déjà lorsque le nitrosobenzène est placé en solution en présence de pipéridine. Pour accéder à la nitrone 1A/a, les meilleures conditions expérimentales nécessitent d'utiliser le nitrosobenzène et la dithiolethione dans un rapport de concentration supérieur à 3/1.

Les réactions de condensation conduisent à des mélanges de la nitrone **1** et de l'imine **2** correspondantes qui sont aisément séparées grâce à leur différence de solubilité. La décomposition thermique de la nitrone conduit à l'imine correspondante. Pour notre part, nous avons réalisé une désoxygénation sélective de la fonction nitrone par chauffage en présence de P(OMe)₃.

Les dithiolones 1B et 2B sont préparées, à partir des dithiolethiones correspondantes, par chauffage en présence d'acétate mercurique.

2. 2. Étude voltamétrique

Dans le DMF sur une électrode de platine, toutes les dithiolethiones et dithiolones **1** et **2** se réduisent en deux étapes dont la première est monoélectronique électrochimiquement réversible (tableau 1 ; figures 2 et 3). La nature radicalaire du produit de réduction est confirmée par le spectre RPE enregistré in situ (figure 1). Nous pensons que l'ensemble des résultats est compatible avec une réduction de la fonction exocyclique, nitrone ou imine, activée par le substituant dithiolique. L'effet électroattracteur du cycle dithiolique s'exerce essentiellement sur la position 5 [11]. L'addition d'iodure de méthyle dans les solutions ne modifie pratiquement pas la réversibilité de la première réduction par contre son addition favorise le transfert de deuxième électron et l'ouverture du cycle dithiolique [13].

Les potentiels de la première réduction des dithiolones 1B et 2B sont plus négatifs que ceux des dithiolethiones correspondantes 1A/a et 2A/a, en accord avec un effet électroattracteur plus faible du substituant 1,2-dithiole-3-one par rapport à 1,2-dithiole-3-thione. Les imines dérivées de ces dithiolethiones, 2A/b et 2A/c se réduisent à des potentiels significativement différents. En effet, le remplacement d'un atome H, sur le carbone de la fonction imine de 2A/b, par un groupe alkyl donneur, déplace le potentiel de réduction vers les valeurs plus négatives (de 80 mV).

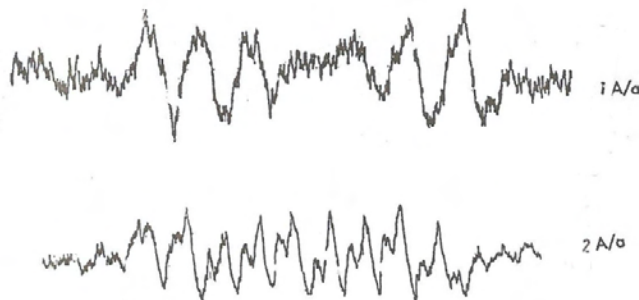


Figure 1 : Spectres R.P.E enregistrés au cours de la réaction des composés 1A/a et 2A/a.
(milieu : DMF-nBu₄N⁺BF₄⁻ 0,1 M).

Tableau 1 : Valeurs caractéristiques des voltammogrammes des composés 1 et 2.
 (Concentration 2.10^{-3} M ; Milieu : DMF $nBu_4N^+BF_4^-$ 0.1 M ; $20^\circ C$; Electrode Pt ;
 Vitesse de balayage des potentiels $0.5 V \cdot s^{-1}$).

Substrat	E_{pC1} (VECS)	I_{pC1}	E_{pA1} (VECS)	E_{pC2} (VECS)	I_{pC2} (μA)
1A/a	-0.75	7.7	-0.66	-1.34	9.5
1A/b	-0.84	6.7	-0.73	-1.49	8.6
1B	-0.99	6.6	-0.91	-1.52	5.4
2A/a	-0.79	7.8	-0.71	-1.33	6.5
2A/b	-0.90	6.9	-0.82	-1.45	5.6
2A/c	-0.98	5.8	-0.91	-1.62	2.3
2B	-1.11	8.1	-1.01 ^(a)	-1.60	1.5

(a)-la réduction n'est pas totalement réversible $i_{pa}/i_{pc} = 0.77$.

L'effet donneur du groupe $N(CH_3)_2$ dans 1A/b et 2A/b se manifeste par un déplacement des potentiels vers les valeurs plus négatives, par rapport à 1A/a et 2A/a. Dans l'hypothèse où la réduction porterait sur le cycle dithiolique, l'effet de $N(CH_3)_2$ serait probablement très atténué lors de la transmission par les groupes nitronne et imine.

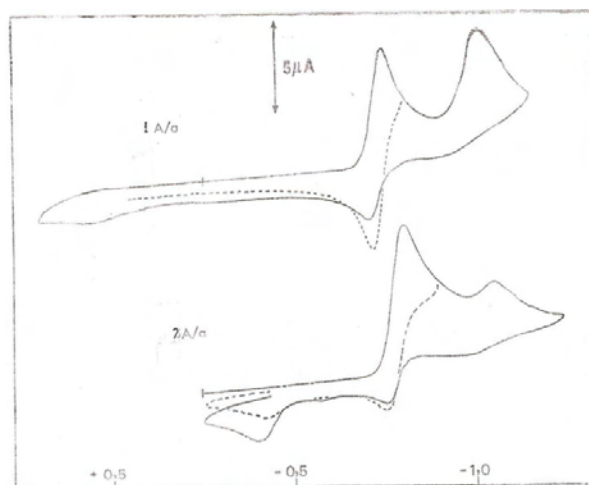


Figure 2 : voltammogrammes des composés 1A/a et 2A/a. (concentration 2.10^{-3} M ; milieu DMF- $nBu_4N^+ BF_4^-$ 0.1 M ; $20^\circ C$; Electrode Pt ; Vitesse de blayage des potentiels $0.5 V \cdot s^{-1}$).

A potentiel plus négatif (-1,3 à -1,6 V/ECS) tous les voltammogrammes de 1 et 2 présentent une seconde réduction irréversible (Tableau 1 ; figures 2 et 3).

Qualitativement, ces voltammogrammes sont analogues à ceux de la dithiolethione (Oltipraze). Malgré cette analogie électrochimique, les composés 1A/a et 2A/a ne possèdent pas, comme c'est le cas pour la dithiolethione (Oltipraze),

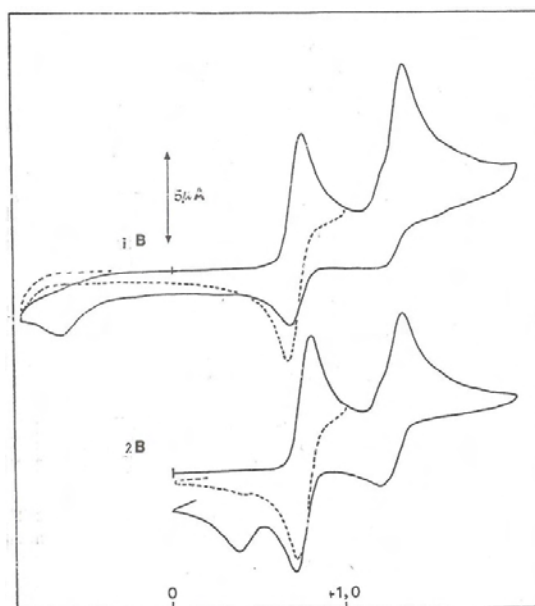


Figure 3 : voltammogrammes des composés 1B et 2B. (concentration 2.10^{-3} M ; milieu DMF- $n\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{BF}_4^-$ 0.1 M ; 20°C ; Electrode Pt ; Vitesse de balayage des potentiels 0.5 V.s^{-1}).

3. Partie expérimental :

3.1. Etudes voltammétriques

Les voltammogrammes sont obtenus à l'aide d'un appareil PAR 362 équipé d'un enregistreur XY (Kipp et Zonen). Pour la voltammétrie, l'électrode de travail est une microélectrode de platine, nettoyée sur du papier abrasif avant chaque enregistrement. Les potentiels sont mesurés par rapport à une électrode au calomel saturé (ECS) séparée de la solution par une jonction liquide. La désoxygénation des solutions est assurée par un barbottage d'azote. Le solvant est de la diméthylformamide de qualité « pour analyses » (origine SDS). L'électrolyte support ($n\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{BF}_4^-$, Fluka) est recristallisé dans eau + éthanol (1/1).

3. 2. Préparation des nitrones 1A/a et 1A/b

Un mélange de 5.10^{-3} mole de 4,5-diméthyl-1,2-dithiolethione 24.10^{-3} mole de nitrosobenzène et 1 cm^3 de pipéridine dans 60 cm^3 d'éthanol + toluène (5/1), est agité à la température ambiante pendant 4 heures (jusqu'à la disparition totale de la dithiolethione). La nitrone formée, peu soluble, est filtrée puis recristallisée. Le filtrat contient des traces de l'imine correspondante et de l'azoxybenzène.

Lorsque l'on utilise la p-nitroso N,N-diméthylaniline, la réaction est plus lente. Après 24 heures à 45°C , la nitrone attendue est filtrée. La solution contient l'imine correspondante.

Nitronne 1A/a

Rendement : 82 %.

Fusion = 186°C .

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NS}_3\text{O}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta_{\text{ppm/TMS}}$) : 2.50 (s, 3H) ; 7.80 (m, 5H) ; 8.56 (s, 1H).

I.R. (KBr) : $\gamma_{(\text{N-O})} = 1310 \text{ cm}^{-1}$; $\gamma_{(\text{C=N})} = 1530 \text{ cm}^{-1}$.

Analyse élémentaire : % calc : C 49.43 ; H 3.37 ; N 5.24 ; S 35.95.

% tr. : 49.68 ; 3.32 ; 5.31 ; 35.81.

Nitronne 1A/b**Rendement** : 64 %.**Fusion** = 213 °C (xylène)**RMN ¹H (CDCL₃, δppm/TMS)**: 2.43 (s, 3H) ; 3.03 (s, 3H) ; 3.63 (s, 3H) ; 6.70 (m, 2H) ; 8.73 (s, 1H).**I.R. (KBr)** : $\gamma_{(N-O)} = 1310 \text{ cm}^{-1}$; $\gamma_{(C=N)} = 1520 \text{ cm}^{-1}$.**3.3. Préparation des imines (2)**

Une solution de 2.10^{-3} mol de nitronne (1) et $7.5.10^{-3}$ mole de P(OMe)₃ dans 500 cm³ de toluène est chauffée au reflux jusqu'à la disparition totale de la nitronne (8 heures pour 1A/a et 24 heures pour 1A/b). Après refroidissement et distillation du toluène, le résidu est chromatographie sur une colonne de silice (éluant : toluène).

4-MéthylN-5-phénylimino-1,2-dithiole-3-thione (2A/a)**Rendement** : 85 %.**Fusion** = 138 °C (éthanol)**RMN ¹H (CDCL₃, δppm/TMS)**: 2.43 (s, 3H) ; 7.30 (m, 5H) ; 8.63 (s, 1H).**I.R. (KBr)**: $\gamma_{(C=N)} = 1530 \text{ cm}^{-1}$.**Analyse élémentaire** : % calc : C 52.58 ; H 3.58 ; N 5.57 ; S 38.24.

% tr.: 52.52 ; 3.71 ; 5.47 ; 38.45.

4-Méthyl -5- N(p-N',N' diméthylamino phényl) imino-1,2-dithiole-3-thione (2A/b)**Rendement** : 43 %.**Fusion** = 208 °C (toluène)**RMN ¹H (CDCL₃, δppm/TMS)** : 2.46 (s, 3H) ; 3.03 (m, 6H) ; 6.66 (d, 2H, J = 10 Hz) et 7.40 (d, 2H, J = 10 Hz) ; 6.66 (s, 1H) ; 8.60 (s,1H).**I.R. (KBr)** : $\gamma_{(C=N)} = 1530 \text{ cm}^{-1}$.**4. Conclusion :**

D'une manière générale, les dithiolethiones et les dithiolones étudiées sont substituées par un groupement électroréductible (nitronne, imine) et présentent une première réduction monoélectronique, électrochimiquement réversible, conduisant à un radical anion. La stabilité de ce dernier paraît d'autant plus grande que la réduction intervient à un potentiel moins négatif.

Nos résultats permettent d'affirmer que la première réduction porte sur le nitronne. En revanche, l'effet électroattracteur des substituants 5-yle-1,2-dithionle-3-thione (ou 3-one) semble favoriser la réduction des fonctions exocycliques (nitronne ou imine) dans les composés 1 et 2.

Références :

- [1] P. S. Landis ; Chem. Rev., **65**, p 237 (1965).
- [2] F. Petillon et J. E. Guerschais ; Bull. Sco. Chim. Fr., p 2455 (1971).
- [3] M. S. Levi, R.F. Borne et J. S. Williamson ; Curr. Med. Chem., **8**, p 1349 (2001).
- [4] T. W. Kensler, P. A. Egner, P. M. Dolan, J. D. Groopmen et B. D. Roebuck ; Cancer Res, **47**, pp 4271-4277 (1987).
- [5] T. Hamada, T. Nakane et T. Kimura ; Am. J. Med. Sci., **318**, pp 146-151 (1999).
- [6] J. B. Epstein et M. M. Shubert ; Oral Surg Oral Med Oral Pathol, **64**, pp 179-182 (1987).
- [7] Y. Belkacémi, P. Rat, G. Piel, M. O. Christen, E. Touboul et J. M. Warnet ; Int. J. Cancer, **96**, pp 15-26 (2001).

- [8] S. Lam, C. Macaulay, J. C. Leriche, Y. Dyachkova, A. Coldman, M. Guillaud, E. Hawk, M.O. Christen et A. F. Gadzar ; PCT Int. Appl., WO 2003068219 (2003).
- [9] Y. Y. Maxuintenko, A. H. Libby, Howard, H. Joyner, T. J. Curphey, D. L. Macmillan, T. W. Kensler et B. D. Roebuck ; *Cancer Res.*, **19**, pp 1609-1615 (1998).
- [10] M. Bona ; Thèse de doctorat ; Université de Rennes I (1995).
- [11] M-L. Abasq, M. Saidi, J-L. Burgot et A. Darchen ; *Journal of Organometallic Chemistry*, **694**, pp 36–42 (2009).
- [12] H. Quniou ; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **47** (1960).
- [13] M. SAIDI ; Thèse doctorat, université Renne I (1988).