

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Blida 1
Faculté des Sciences
Département de Chimie



Mémoire

Présente pour l'Obtention du Diplôme de MASTER

Domaine : Science de la Matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Organique

Par : KARAOUI Lina et ABDALI Sara

Thème

Synthèse, caractérisation et utilisation de différentes bases de Schiff contenant un hétérocycle oxygéné.

Soutenu publiquement le 08 /07/2024, devant le jury d'examen composé de :

M ^r A. BELAFRIEKH	MCB	Président
M ^r A. MEZRAG	MCB	Examineur
M ^{me} N. BOUFROUA	MCB	Encadrante

Année universitaire 2023/2024

Remerciements

Avant tout nous remercions « ALLAH » le tout puissant qui nous avoir donné le courage, la volonté, et la force pour accomplir ce travail et de nous avons éclairé le chemin de la réussite.

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de chimie du département de chimie. Faculté des sciences de l'Université de Blida 1.

*Nous tenons à exprimer notre remerciement et notre profonde reconnaissance à notre promotrice **Dr BOUFROUA. N`MCB`**, d'avoir assuré notre encadrement ainsi que pour les conseils fructueux, son suivi permanent, son aide, sa compréhension, sa gentillesse et ses critiques constructives et sa patience pour mener à terme ce mémoire.*

*Notre sincère gratitude au **Dr BELAFRIEKH. A`MCB`**. Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant d'apporter votre regard critique à ce travail. Nous sommes ravis de vous voir intégrer ce jury, soyez sûr de notre respectueuse admiration.*

*Notre profonds et respectueux remerciements s'adressent au **Dr MEZRAG. A`MCB`**. qui a accepté d'examiner ce travail et d'apporter sa contribution. Merci pour le temps que vous aviez consacré, nous sommes très reconnaissantes pour avoir accepté d'évaluer ce mémoire.*

Nous remercions toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de cette étude, et tous ceux qui nous ont aidé et soutenu.

Dédicace

Du profond de mon cœur et de sentiment plein d'amour, de sincérité et fidélité, je dédie ce modeste travail

A mon cher père

A qui rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être que dieu tout puissant garde santé bonheur et longue vie, tu resteras toujours mon exemple et ton image m'accompagnée dans tout ce que je fais.

A ma chère mère

Mon paradis et ma joie, ma raison de vivre, le symbole de l'amour et la source de mes inspirations qui m'a toujours orienté pour acquérir le bonheur dans cette vie, je te souhaite une longue vie plein de joie et de santé.

Sans vous je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui, je n'arriverai jamais à vous rendre ce que vous fait pour moi, que dieu vous protège. Je vous offre toutes mes années d'étude ainsi que mon diplôme.

A ma grand-mère et mon grand-père, qui ont toujours prié dieu de me donner la force et la volonté afin de terminer mon parcours que dieu les garde pour nous.

A la mémoire de **ma grand-mère AICHA** qui m'a toujours poussée et motivée dans mes études.

A mes chères frères **ABD-ELNNOUR** et **ABD-ELMOUMEN** et mes chères sœurs **AYA** et **MERIEM**, qui ont toujours été là pour me soutenir et m'encourager.

A tous ceux qui m'ont soutenu et qui ont cru en moi.

« Celui qui veut réussir doit apprendre à combattre, préservé et souffrir »

A.Sara



Je tiens à dédier ce projet :

*A ma très chère **Méré** Yamina et a mon cher **père** Rabah, en témoignage*


Et en gratitude de leur dévouement, de leur soutien permanent durant


Tous mes années d'étude, leur sacrifiée illimités, leur réconfort moral,


Eux qui ont consenti tant d'effort pour mon éducation, mon instruction et


Pour me voir atteindre ce but, pour tout cela et pour ce qui ne peut être dit,


Mon affection sans limite.


 *A ma chère grand-mère : Fatima*


 *A mon grand frère : Oussama*


 *A ma grande sœur Nesrine et sa famille et son fils oussaïde*

 *A ma chère sœur : khaoula*

 *A mes tantes : Razika et Samia*

 *A mes amis : Khaoula, Chahinaz, Fella, Chahrazad, Hamida, Roumaïssa,*

 *A mon binôme : Sara et sa famille*

 *A toute la promotion 2023/2024*

Lina.k

Résumé

Dans ce travail, nous avons envisagé de synthétiser de différents composés hétérocycliques potentiellement bioactives. Dans la première étape nous avons préparé 5 molécules de type base de Schiff à partir d'hétérocycles oxygénés DHA et chromone. Nous nous sommes intéressés dans la deuxième étape à la cyclisation d'une base de Schiff appelé thiosemicarbazone par action d'un dérivé brome d'éthyle dans des conditions catalytiques pour accéder aux structures 4-thiazolidinones. Les produits synthétisés ont été élucidés par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H , ^{13}C .

Mots-clés : DHA, chromone, Bases de Schiff, thiosemicarbazone, 4-thiazolidinone.

Abstract

In this work, we aimed to synthesize a various potentially bioactive heterocyclic compound. In the first step we prepared 5 molecules of schiff base type from oxygenated heterocycles DHA and chromon. In the second step, we are interested to the cyclization of a schiff base called thiosemicarbazone by the action of an ethyl bromo derivative in catalytic conditions to access to 4-thiazolidinons structures. The synthesized products were elucidated by the usual ^1H NMR, ^{13}C spectroscopic methods.

Key words: DHA, chromon, Schiff base, thiosemicarbazone, 4-thiazolidinons.

ملخص

في هذا العمل، مبدأ هدفنا الى تصنيع مركبات حلزونية غير متجانسة مختلفة ونشطة بيولوجيا. في مرحلة الاولى قمنا بتحضير 5 جزيئات من نوع قاعدة شيف انطلقا من حلقات غير متجانسة او كسجينية ديهيدرواسيداسيتك DHA و كرومون. في المرحلة الثانية قمنا بعملية تدوير قاعدة شف تسمى ثيوسومي كربازون عن طريق تانير ايثيل البرومواسيتك تحت ظروف تحفيزية للحصول على مركبات ذات صبغة 4-ثيازوليدينون. المنتجات المحضرة تم تحليلها و تحديد صبغها بالطرق الطيفية المعتادة

^1H , ^{13}C

الكلمات المفتاحية: ديهيدرواسيتك، البرومون، قواعد شيف، ثيوسومي كربازون، 4-ثيازوليدينون.

Liste des abréviations et symboles

Molécules chimiques	Autres
<p>AcONa : acétate de sodium.</p> <p>EtOAc : acétate d'éthyle</p> <p>DHA : acide déhydroacétique</p> <p>DCM : dichloromethane</p> <p>EtOH : éthanol</p>	<p>CCM : Chromatographies sur Couchemince.</p> <p>DEPT : distortionless enhancement by polarisation transfer.</p> <p>J : constante de couplage.</p> <p>Hz : hertz.</p> <p>mm Hg : Millimètre de mercure</p> <p>nm : Nanomètre</p> <p>ppm : partie par million</p> <p>RMN : Résonance magnétique nucléaire</p> <p>Rdt : Rendment</p> <p>T : Température</p> <p>δ : Déplacement chimique en RMN</p>

Liste des figures :

Figure I.1 : Exemples de produits naturels et synthétiques contenant des hétérocycles oxygénés, azotés et soufrés.....	4
Figure I.2 : Un ligand de base de Schiff avec une activité antibacterial.....	6
Figure I.3: Activité biologique d'un complexe à base de cuivre (II).....	7
Figure I.4 : Exemple de complexe linéaire de bases de Schiff.....	7
Figure I.5: Exemples de quelques bases de Schiff biologiquement actives	8
Figure I.6: Séquence réactionnelle pour la synthèse d'une base de Schiff.....	9
Figure I.7 : structure chimique de la thiosemicarbazone	10
Figure I.8 : Synthèse des thiosemicarbazones par réaction des thiosemicarbazides avec les aldéhydes aromatiques.....	10
Figure I.9: Synthèse des thiosemicarbazones par condensation entre les thiosemicarbazides et les cétones.....	11
Figure I.10: Synthèse de 2-thiohydantoïne à partir d'un dérivé thiosemicarbazone.....	12
Figure I.11 : Structure de la 4-thiazolidinone	12
Figure I.12: Exemple d'un composé thiazolidinone possédant de faibles activités antibactérienne et antifongique.	13
Figure I.13 : Exemple d'un dérivé thiazolidinone possédant une activité anti VIH.....	14
Figure I.14: Exemple d'un composé thiazolidinone avec des activités anti-inflammatoire et analgésique	14
Figure I.15: Exemple d'une molécule thiazolidinone possédant une activité antituberculeuse	15
Figure I.16: Synthèse des thiazolidinones dans des conditions acides.....	16
Figure I.17: Synthèse des thiazolidinones par Becka et all	17
Figure I.18 : structure de pyrone	18
Figure I.19 : Structure de Chromone	18
Figure I.20 : structure de DHA	18
Figure II.1: Structures des molécules utilisées comme produit de départ	24
Figure II.2: Synthèse des bases de Schiff à partir du DHA	25
Figure II.3: Spectre RMN ¹ H du composé 3aa	26

Figure II.4: Spectre RMN ^{13}C du composé 3aa	27
Figure II.5: Caractéristiques spectrales de RMN ^1H du composé 3ab	28
Figure II.6: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C de 3ab	28
Figure II.7.: Caractéristiques spectrales de RMN ^1H de 3ac	29
Figure II.8: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé 3ac	30
Figure II. 9: Caractéristiques spectrales de RMN ^1H de 3ad	31
Figure II.10: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé 3ad	31
Figure II.11: Mécanisme réactionnel de formation des composés 3aa-3ad	32
Figure II.12: Réaction de formation du dérivé thiosemicarbazone 3eb	33
Figure II. 13: Caractéristiques spectrales de RMN ^1H du dérivé 3be	33
Figure II. 14 : Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé 3be	34
Figure II. 15: Mécanisme réactionnel de formation du composé 3be	35
Figure II. 16 : Réaction de formation du composé 5be	36
Figure II.17 : Synthèse Du composé 5be en une seule étape	37
Figure II. 18: Spectre RMN ^1H du composé 5be	<u>38</u>
Figure II. 19: Spectre RMN ^{13}C du dérivé 5be	39
Figure II. 20: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du dérivé 5be	39
Figure II. 21 Mécanisme réactionnel proposé pour la formation du composé 5be	40

Liste des tableaux

Tableau IV. 1: Influence du solvant sur la synthèse du composé 5be	36
Tableau III. 1 : Propriétés Des composés synthétisés.....	44
Tableau III.2 : les Rapport frontal des Composés synthétises	44

Sommaire

Introduction Générale

Chapitre I : Mise au point bibliographique

I.1	Introduction	4
I.2.	Bases de Schiff.....	5
I.2.1.	Introduction	5
I.2.2.	Intérêt biologique et utilisation des bases de Schiff.....	5
I.2.3.	Synthèse des bases de Schiff	9
I.2.4.	Base de Schiff de type thiosemicarbazone	9
I.3.	Dérivés 4-thiazolidinones	12
I.3.1.	Introduction	12
I.3.2.	Intérêt biologique	13
I.3.3.	Accès aux 4-thiazolidinone	15
I.4.	Hétérocycles oxygénés de type pyrone DHA et chromone	17
I.4.1.	Introduction	17
I.4.2.	Généralité et structure	18
I.4.3.	Intérêt et utilisation.....	18
I.5.	Conclusion	19

Chapitre II : Résultats et discussions

II.1. Introduction	24
II.2. Préparation des bases de schiff à partir des hétérocycles oxygénés	25
II.2. 1. Synthèse des bases de Schiff 3aa , 3ab , 3ac et 3ad à base de DHA	25
II.2.2. Caractérisation spectrale des composés 3aa , 3ab , 3ac , et 3ad par RMN ¹ H, ¹³ C	25
II.2.3. Mécanisme réactionnel propose pour la synthèse des bases de Schiff 3aa, 3ab, 3ac et 3ad 31	
II.2.4. Synthèse d'une base de Schiff à base de chromone	32
II.2.5. Caractérisation spectrale du composé 3be	33
II.2.6. Mécanisme réactionnel propose pour la synthèse du compose 3be	34
II.3. Cyclisation de la base de schiff 3be	35
II.3.1. Synthèse d'une structure 4-thiazolidinone 5be à partir de la base de schiff 3be	35
II.3.2. Caractérisation spectrale du composé 5be par RMN ¹ H, ¹³ C	37
II.3.2. Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse de la 4-thiazolidinone 5be	40
II.4. Conclusion.....	41

Chapitre III : partie expérimentale

III.1 Informations générales.....	42
III.1.1 Réactifs et solvants pour la réaction	42
III.1.2 Suivi de la réaction et purification.....	42
III.1.3 Appareils d'analyse	42
III.2 Synthèse et caractérisation des Base de Schiff au départ de DHA contenant une fonction cétone 3aa , 3ab , 3ac et 3ad	43
III.2.1 Protocole général 1	43

III.2.2	Caractérisation structurale des composés 3aa,3ab,3ac et 3ad	43
III.3	Synthèse et caractérisation de Base de Schiff à partir de la chromone 1b contenant un aldéhyde 3be	47
III.3.1	Protocole général 2	47
III.3.2	Caractérisation structurale de composé 3be	48
III.4	Synthèse et caractérisation de structure 4-thiazolidinones 5be	48
III.4.1	Protocole général 3	48
III.4.2	Caractérisation structurale de composé 5be	49
	Conclusion générale	50

Introduction générale

Introduction générale

Afin de contribuer à la découverte de nouvelles molécules hétérocycliques et biologiquement actives, de nombreux travaux sont financés pour la création de diverses stratégies efficaces et moins coûteuses. En particulier, la synthèse des hétérocycles oxygénés, azotés et sulfurés qui a fait l'objet de plusieurs revues scientifiques [1, 2]. En effet, les réactions de cyclisation ont été mises au point afin de synthétiser des structures naturelles ou synthétiques et qui peuvent être obtenus à partir d'une base de Schiff préparée par une condensation d'une amine primaire ou secondaire avec un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone).

Par ailleurs, l'intérêt des bases de Schiff de type thiosemicarbazone en chimie et en biologie est considérable. Les composés hétérocycliques de type 4-thiazolidinones peuvent être synthétisés en utilisant de nombreux protocoles. Il est à noter que chaque classe de ces composés a suscité un grand intérêt en biologie, notamment dans les domaines pharmaceutiques et médicaux. Il est toujours pertinent d'explorer d'autres structures similaires pour découvrir de nouvelles réactivités et applications.

Dans le cadre de notre travail de projet de fin d'étude, nous avons élaboré la synthèse de différentes bases de Schiff à partir de composés carbonyles à base de DHA et de chromone. Ces précurseurs clés servent comme substrat de départ pour la préparation de nouveaux motifs inédits tels que les 4-thiazolidinones.

Ce mémoire est reparti comme suit :

Dans le premier chapitre, nous présenterons une mise au point bibliographique sur les bases de Schiff, leurs synthèses, leurs réactivités et intérêts biologiques, avec une bibliographie sur la synthèse des thiosemicarbazones et 4-thiazolidinones.

Le deuxième chapitre sera consacré aux résultats et discussions, en basant sur la description de nos synthèses. De différents composés de bases de Schiff ont été obtenus, d'une part en utilisant une cétone (**3aa**, **3ab**, **3ac** et **3ad** à partir du « DHA ») et d'autre part en utilisant un aldéhyde (**3be** à partir d'un dérivé de la chromone). Nous allons ensuite optimiser les paramètres réactionnels pour réaliser une cyclisation d'une base de schiff **3be**. Le mécanisme réactionnel sera détaillé, ainsi qu'une étude spectroscopique en RMN ^1H , ^{13}C et DEPT 135.

Introduction générale

Dans le Troisième chapitre, nous rassemblerons toutes les données expérimentales pour la réalisation de ce travail en décrivant les appareils, les techniques ainsi que toutes les analyses utilisées pour la caractérisation des produits obtenues.

Enfin, nous terminerons ce mémoire par une conclusion générale.

Références

- [1] M. Asif, Mini review on important biological properties of benzofuran derivatives, *J Anal Pharm Res*, 3 (2016) 00050.
- [2] D. Callemien, S. Collin, Structure, organoleptic properties, quantification methods, and stability of phenolic compounds in beer—A review, *Food Reviews International*, 26 (2009) 1-84.

Chapitre I

Mise au point bibliographique

I.1 Introduction

Les hétérocycles font de plus en plus l'objet de plusieurs recherches en chimie organique, pharmacologique et études biologiques, en raison de leur application dans divers domaines tels que pharmaceutique, agrochimique, domaine des arômes et parfums et notamment l'industriel [1]. Ces hétérocycles constituent le squelette de base de nombreuses molécules naturelles comme par exemple la biotine (vitamine B8) [2] ou synthétique telles que l'amoxicilline, un produit pharmaceutique très connus actuellement sur le marché [3](figure I.1).

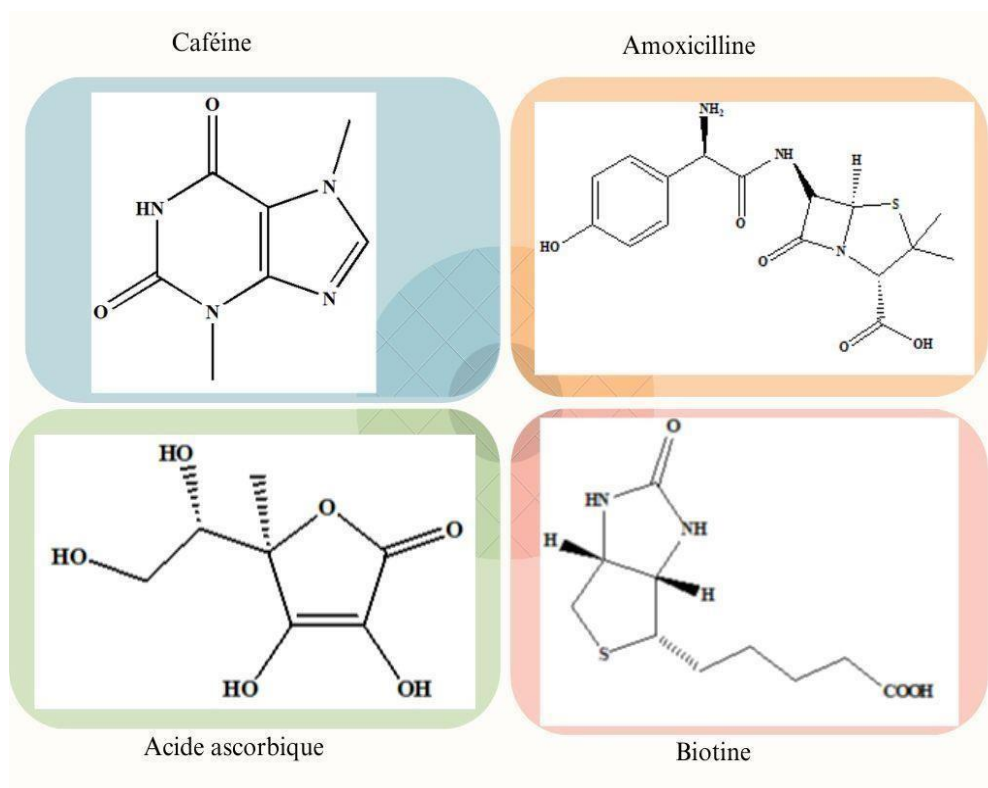


Figure I.1 : Exemples de produits naturels et synthétiques contenant des hétérocycles oxygénés, azotés et soufrés.

La synthèse de cette classe de molécule peut se faire suivant plusieurs méthodologies et à partir de divers réactifs ou substrats de départ. Nous nous sommes intéressés dans ce travail aux dérivés appelés bases de Schiff, ainsi que leur utilisation comme molécules clés pour accéder à d'autres dérivés potentiellement actifs.

I.2. Bases de Schiff

I.2.1. Introduction

La base de Schiff porte en fait le nom de son inventeur, Hugo Schiff [4]. Il fut le premier chimiste à synthétiser de tels composés. Ce sont des composés support pour les groupes fonctionnels imine ($-C = N-$). Elles sont issues de la condensation des amines primaires et secondaire et composés carbonyles [5].

I.2.2. Intérêt biologique et utilisation des bases de Schiff

Les bases de Schiff attirent un intérêt considérable en raison de leur large spectre d'activités biologiques et de leurs applications potentielles en médecine et en pharmacie [6, 7]. Leurs propriétés bioactives peuvent être attribuées à divers mécanismes d'action, notamment :

- **Activité antimicrobienne** : De nombreuses bases de Schiff ont démontré une activité antibactérienne, antifongique et antiparasitaire efficace contre divers agents pathogènes. Elles agissent en perturbant les processus métaboliques essentiels des micro-organismes ou en interférant avec la structure de leurs parois cellulaires.
- **Activité anticancéreuse** : Certaines bases de Schiff présentent des propriétés anticancéreuses prometteuses, induisant l'apoptose (mort cellulaire programmée) des cellules cancéreuses, inhibant leur prolifération et leur angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins).
- **Activité anti-inflammatoire** : Les bases de Schiff peuvent moduler la réponse inflammatoire en inhibant l'activité des enzymes pro-inflammatoires et en réduisant la production de médiateurs inflammatoires.

- **Activité antioxydante** : De nombreuses bases de Schiff neutralisent les radicaux libres, protègent les cellules contre le stress oxydatif et contribuent à prévenir diverses maladies chroniques associées au stress oxydatif.

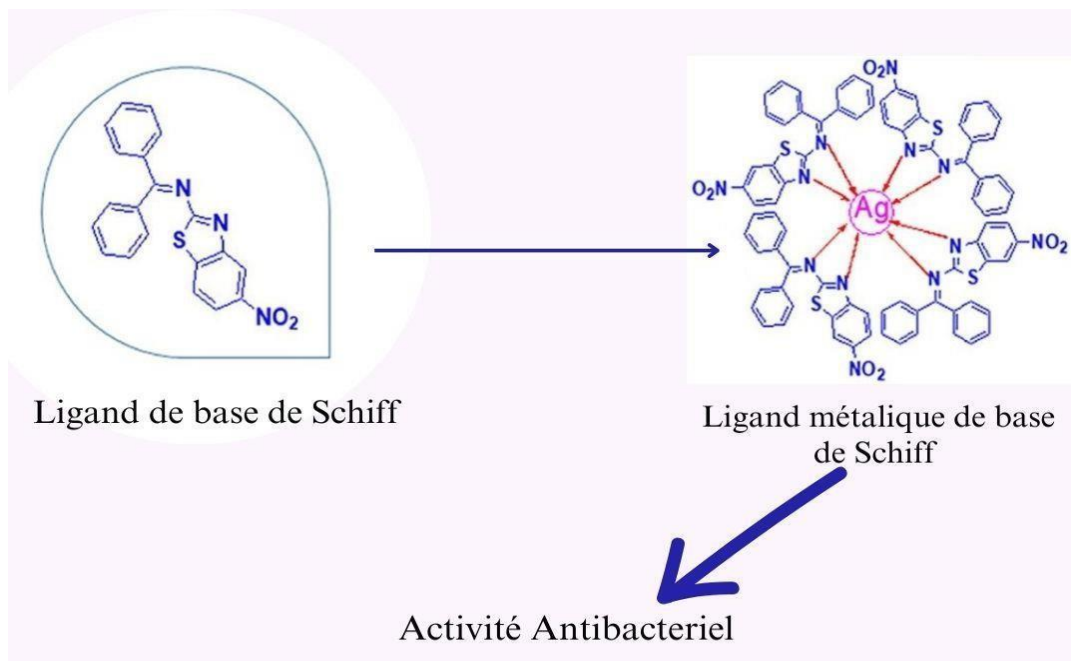


Figure I.2 : Un ligand de base de Schiff avec une activité antibactérienne.

a. Utilisation des bases de Schiff dans la préparation des complexes

Les complexes de Schiff contenant des métaux de transition sont des composés organométalliques qui ont des propriétés intéressantes en chimie de coordination en raison de leur capacité à former des complexes stables avec divers métaux de transition et en biochimie [8, 9]. Ces complexes sont largement étudiés pour leur potentiel en tant que catalyseurs, inhibiteurs enzymatiques et agents thérapeutiques. Les complexes de Schiff peuvent être synthétisés à partir de ligands de Schiff, qui sont des composés organiques comportant un groupe azométhine (C=N) réactif. Pour cela de différents métaux de transition peuvent être employés, tels que le cobalt, le cuivre, le nickel, le zinc et l'argent. Ces complexes ont des propriétés physiques et chimiques uniques, telles que les propriétés magnétiques, de coordination et catalytiques. Les complexes de Schiff contenant des métaux de transition ont également montré des propriétés biologiques intéressantes, telles que des activités antitumorales, antivirales, antifongiques et antibactériennes. Ils ont également été étudiés pour leur potentiel en tant qu'inhibiteurs enzymatiques et agents thérapeutiques pour le traitement de diverses maladies [10] (Figure 1.3).

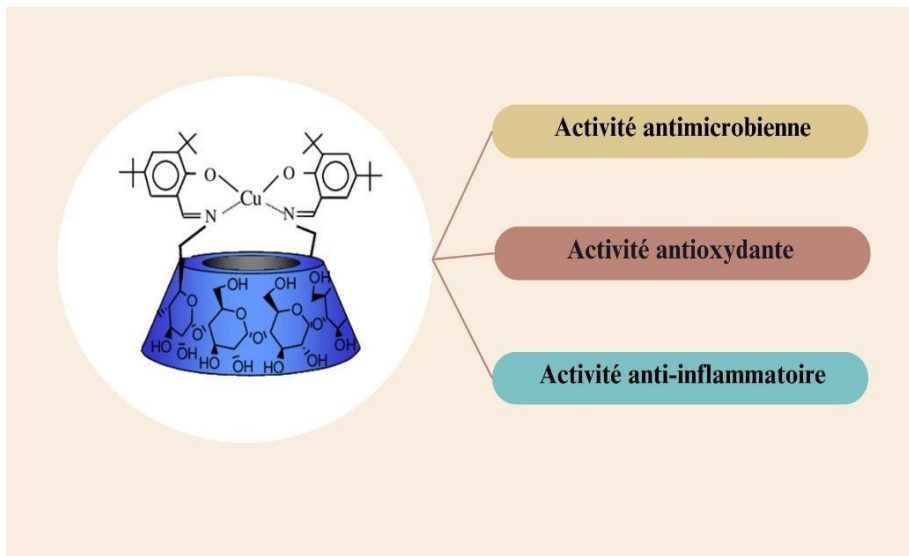


Figure1.3 : Activité biologique d'un complexe à base de cuivre (II).

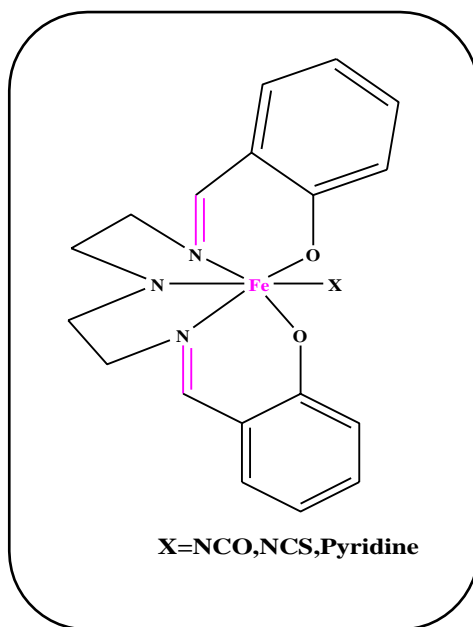


Figure I.4: Exemple de complexe linéaire de bases de Schiff.

b. Utilisation des bases de Schiff pour la préparation des dérivés potentiellement bioactives

Nous nous intéressons à la découverte de nouvelles bases de Schiff, en mettant en évidence l'importance des bases de Schiff et leurs applications dans de nombreux domaines de la chimie pharmaceutique.

Bien que les bases de Schiff soient principalement considérées comme des précurseurs dans différentes synthèses, elles sont également présentes dans de nombreux composés bioactifs naturels et synthétiques (**Figure I.3**) et ont démontré leur importance indispensable pour leurs activités biologiques [11].

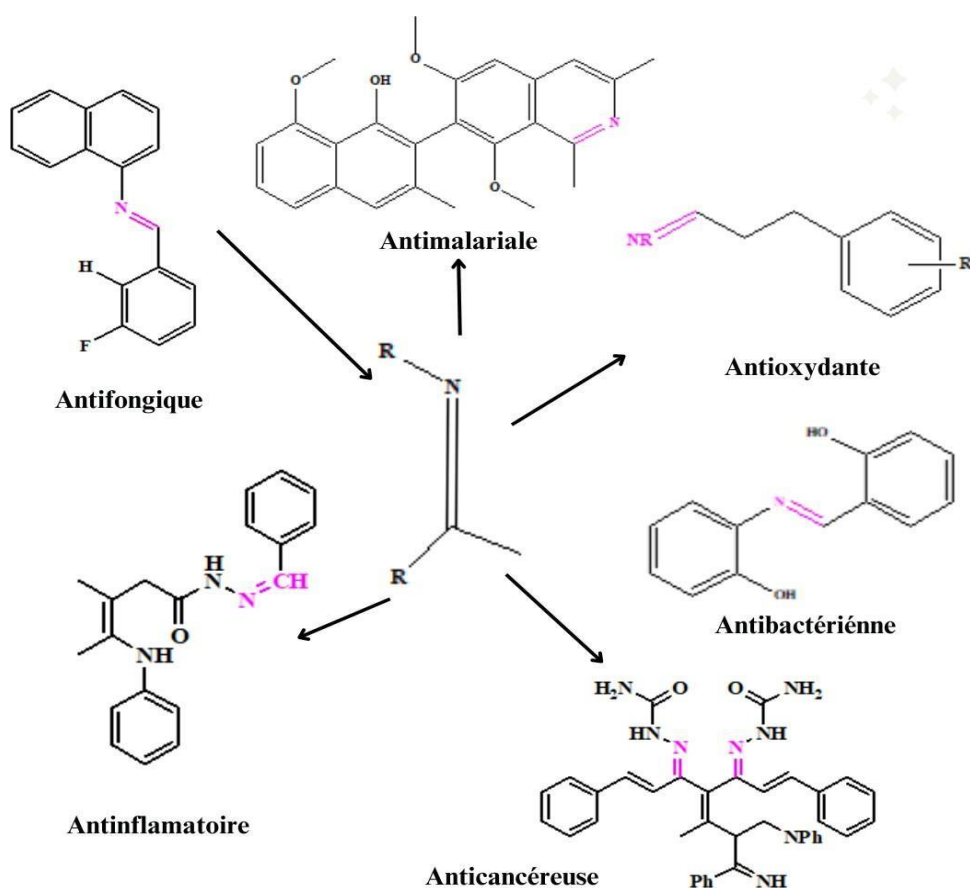


Figure I.5: Exemples de quelques bases de Schiff biologiquement actives.

I.2.3. Synthèse des bases de Schiff

La base de Schiff est définie comme le produit de condensation d'une amine primaire avec des cétones ou aldéhydes en formant une liaison imine (C=N), l'atome d'azote peut être attaché à un groupe aryle ou alkyle [12].

D'après la littérature, de nombreux chemins réactionnels ont été décrits pour accéder à ce type composé. En général, la réversibilité de la réaction nécessite habituellement l'élimination de l'eau pour déplacer l'équilibre vers la droite ou vers la formation des bases de Schiff [13].

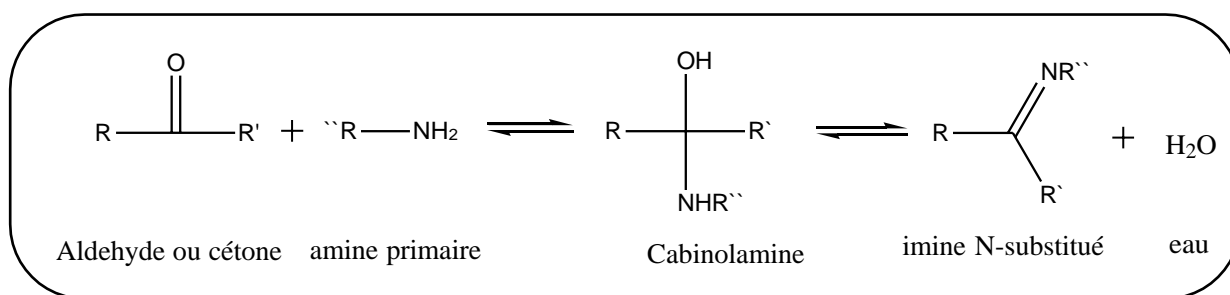


Figure I.6: Séquence réactionnelle pour la synthèse d'une base de Schiff.

La synthèse des bases de Schiff est réalisée généralement dans un milieu alcoolique. La réaction se produit en présence ou en absence d'un catalyseur acide. Ceci peut être réalisé en utilisant un montage communément appelé « Dean-Stark ». Généralement les aldéhydes réagissent plus vite que les cétones dans ces réactions de condensation puisque la base de Schiff résultante de l'aldéhyde présente moins de gênes stériques que ceux d'une cétone. De plus, la densité électronique sur l'atome de carbone du groupe carbonyle est plus faible dans le cas de la cétone que dans le cas de l'aldéhyde.

I.2.4. Base de Schiff de type thiosemicarbazone

a. Introduction

Les bases de Schiff de type thiosemicarbazone constituent une classe importante de composés hétérocycliques présentant un intérêt considérable en chimie et en biologie. Elles sont formées par la condensation d'une hydrazine appelée thiosemicarbazide avec un composé carbonyle, généralement un aldéhyde ou une cétone. Elles sont caractérisées par la présence d'un groupe fonctionnel thiosemicarbazone (-CS-NH-NH-) qui leur confère des propriétés chimiques et biologiques intéressantes [14].

Les thiosemicarbazones présentent une grande variété de propriétés et d'applications, notamment en raison de leur capacité à se lier aux métaux de transition et à former des complexes métalliques stables [15].

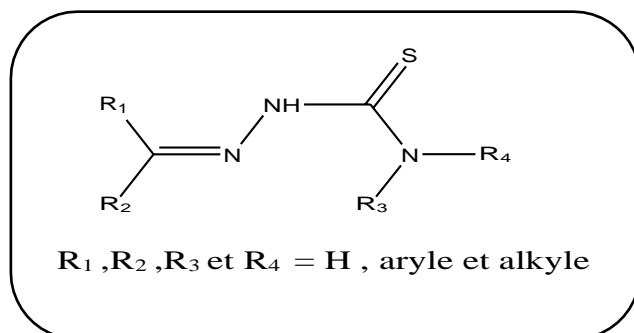


Figure I.7 : Structure chimique de la thiosemicarbazone.

b. Accès aux structures thiosemicarbazone

La formation des thiosemicarbazones se produit lorsque les thiosemicarbazides sont condensés avec un dérivé carbonyle, un aldéhyde ou une cétone, dans un milieu, parfois avec des quantités catalytiques d'acide [16, 17]. Cette réaction est connue pour sa grande régiosélectivité et ses rendements élevés [18, 19].

- Réaction des thiosemicarbazides avec les aldéhydes aromatiques

Des dérivés thiosemicarbazones ont été préparés par A. Cukurovali et coll [20] par action des thiosemicarbazides sur divers aldéhydes aromatiques benzéniques, en utilisant l'acide p-toluène sulfonique comme catalyseur. La température de la réaction varie de 60 à 70 °C. Les produits finaux sont obtenus avec un rendement d'environ 90 % (Figure I.8).

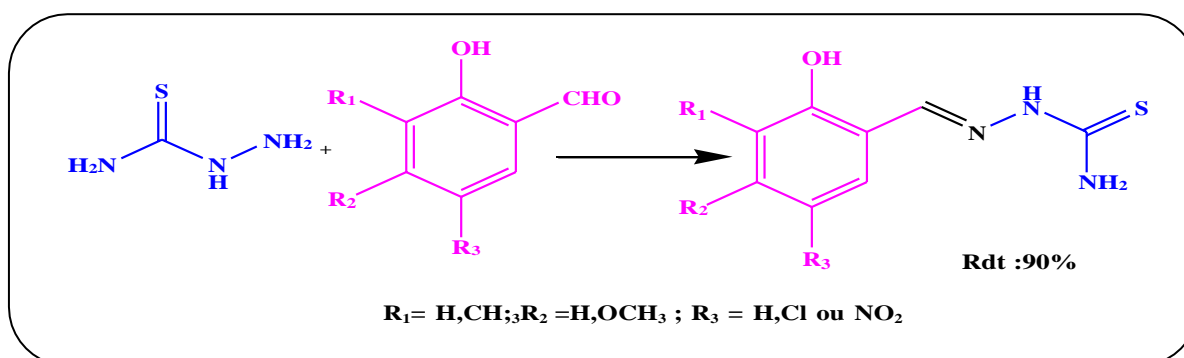


Figure I.8: Synthèse des thiosemicarbazones par réaction des thiosemicarbazides avec les aldéhydes aromatiques.

- Réaction des thiosemicarbazides avec les cétones

D'autres travaux ont rapporté la condensation des cétones avec les thiosemicarbazides produisant des dérivés de la thiosemicarbazone avec des rendements élevés [21, 22] en utilisant les acides protiques HCl et AcOH comme catalyseurs (Figure I.9).

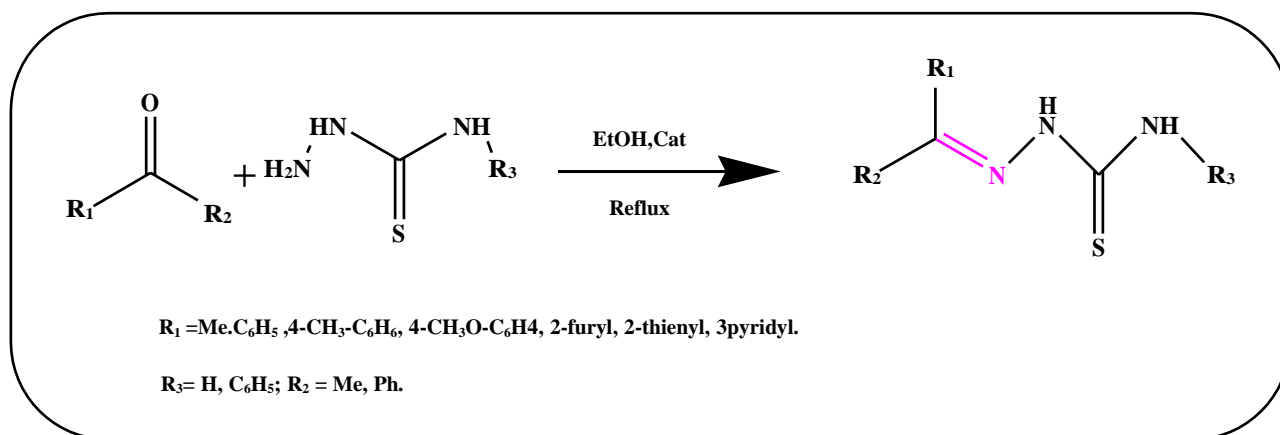


Figure I.9: Synthèse des thiosemicarbazones par condensation entre les thiosemicarbazides et les cétones.

c. Réactivité des thiosemicarbazones

Les thiosemicarbazones sont une classe importante de composés hétérocycliques qui présentent une large gamme d'activités biologiques et d'applications en synthèse organique. Leur réactivité chimique est riche et variée, ce qui en fait des outils précieux pour la construction de molécules complexes et d'intérêt biologique [23, 24]. Elles réagissent facilement avec les groupements carbonyle (C=O) et imine (C=N) pour former des hétérocycles azotés. Ces réactions sont importantes pour la synthèse d'une large gamme de composés biologiquement actifs, tels que les pyrazoles, les thiazoles, les triazoles, les thiadiazoles, les oxadiazoles, les triazines et les thiadiazines [25].

Un autre exemple en 2017, S. Abubshait a présenté des travaux sur la formation des 2-thiohydantoïnes, en utilisant des dérivés de la thiosemicarbazone comme produit de départ clés, la réaction a été réalisée avec du chloroacétate d'éthyle en présence d'acétate de sodium

solubilisé dans le méthanol à reflux (figure I. 10). Les 2-thiohydantoïnes synthétisées ont été évaluées pour leurs activités antibactérienne et antitumorale.[26]

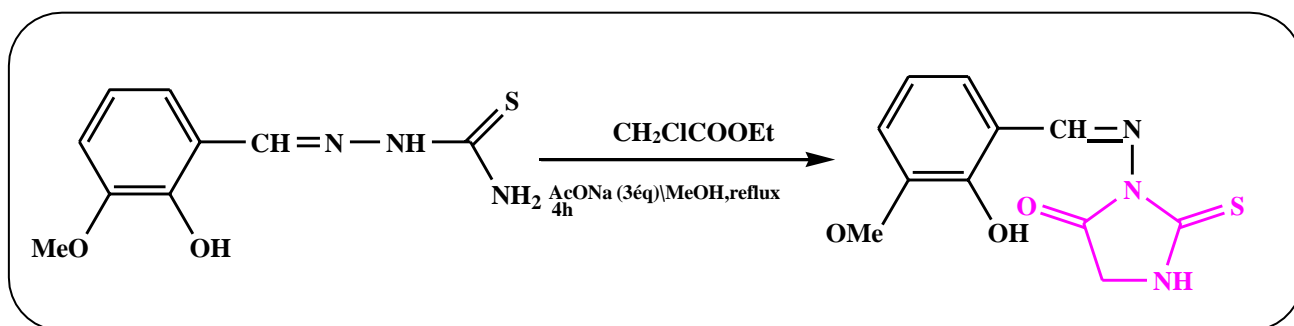


Figure I.10: Synthèse de 2-thiohydantoïne à partir d'un dérivé thiosemicarbazone.

Les Bases de Schiff de type thiosemicarbazone constituent une catégorie de molécules hétérocycliques polyvalentes qui offrent un grand potentiel d'utilisation pour la préparation de nouveaux composés potentiellement actifs et peuvent voir de diverses applications dans les secteurs pharmaceutique, médical et industriels.

I.3. Dérivés 4-thiazolidinones

I.3.1. Introduction

Les thiazolidinones sont des composés hétérocycliques à cinq membres qui présentent une grande diversité d'activités biologiques telles qu'antibactérienne [27], antifongiques [28], anti-inflammatoire, analgésique [29] et anti-tumorale [30]. Ils peuvent être synthétisés par différentes approches, notamment par cyclocondensation de mercaptoacétate avec des imines (ou des aldéhydes et des amines) [31].

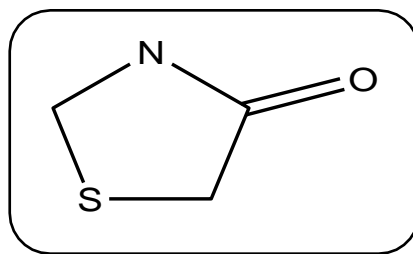


Figure I.11 : Structure de la 4-thiazolidinone.

I.3.2. Intérêt biologique

Les 4-thiazolidinones ont attiré un intérêt considérable en raison de leurs propriétés biologiques diverses, notamment :

a) Activité antibactérienne et antifongique

Les dérivés de la thiazolidin-4-one ont été très souvent étudiés pour des activités contre les micro-organismes. Les plus fréquemment utilisés dans les essais sont *Escherichia coli* et *Haemophilus influenzae* (bactérie gram -) et *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis* (bactérie gram+), *Aspergillus niger* et *Candida tropicalis* (levure). Liesen et son équipe ont synthétisé une série de composés de 4-thiazolidinone, à partir du (5-méthyl-1-H-imidazol-4-carboxylate) d'éthyle. L'ensemble des composés synthétisés ont été évalués contre divers agents pathogènes pour leur activité antibactérienne et antifongique. Les résultats ont montré que les composés testés possédaient de faibles activités antibactériennes et antifongiques par rapport à des médicaments de références tels que le composé présenté dans la figure I.8 [32].

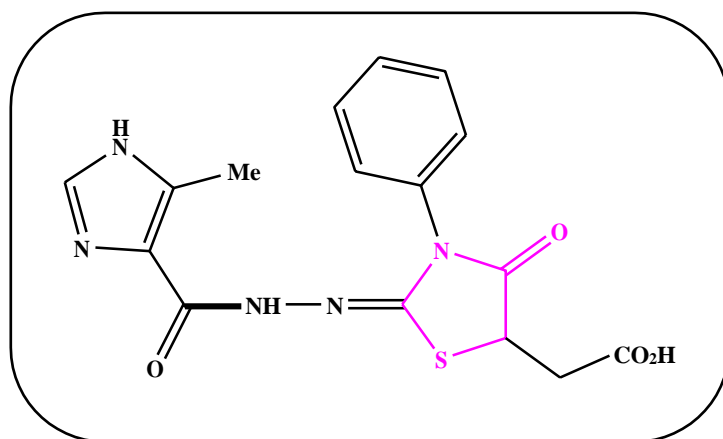


Figure I.12: Exemple d'un composé thiazolidinone possédant de faibles activités antibactérienne et antifongique.

b) Activité anti-VIH

Rawal et coll. ont synthétisé une série de composés 2-aryl-3-hétéroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones. Les composés portant un groupe fonctionnel isothiourée ou thiourée ont démontré une forte activité anti-VIH-15 (Figure I.9) [33].

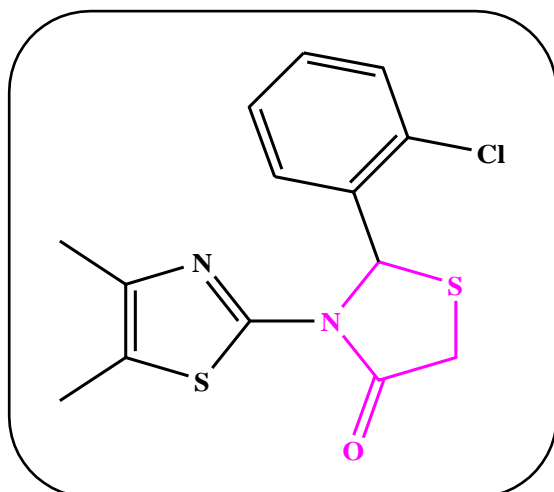


Figure I.13 : Exemple d'un dérivé thiazolidinone possédant une activité anti VIH.

c) Activités anti-inflammatoire et analgésique

Kumar et coll. ont synthétisé une gamme de composés 3-[4'-(p-chlorophényl) thiazol-2'-yl] -2-[(substitué azétidinone/thiazolidinone)-aminométhyl]-6-bromoquinazolin-4-one. Ces composés ont été évalués pour leurs activités anti-inflammatoires et analgésiques. Parmi eux, nous citons le produit représenté dans la figure I.14[34].

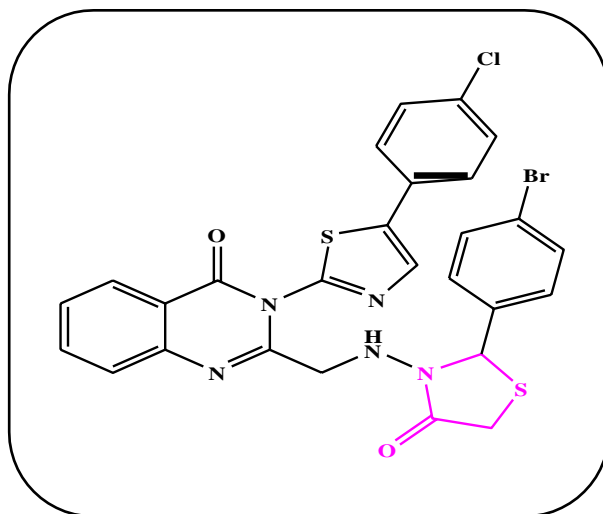


Figure I.14: Exemple d'un composé thiazolidinone avec des activités anti-inflamatoire et analgésique.

d) Activités antituberculeuses

Kucukguzel et son équipe ont synthétisé une série de dérivés de thiazolidinone, issus de l'isonicotinylhydrazide. Ils ont été évalués pour leurs activités antimicrobiennes in vitro. Les chercheurs ont constaté que l'activité antituberculeuse est considérablement influencée par divers substituants du cycle aromatique. Notamment, la présence des groupements hydroxyle et méthoxyle sur le cycle aromatique a été bénéfique. Le composé N-(2-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-4-oxothiazolidin-3-yl) isonicotinamide présenté dans la figure I.15 s'est avéré être le plus actif [35].

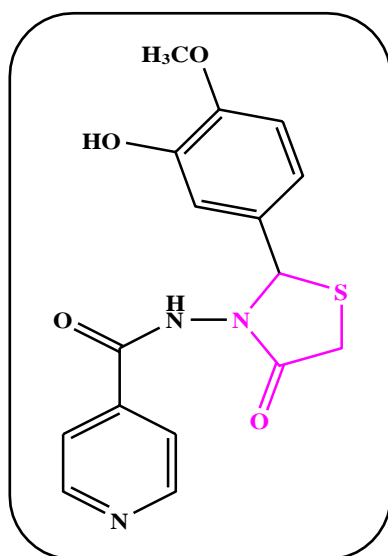


Figure I.15: Exemple d'une molécule thiazolidinone possédant une activité antituberculeuse.

I.3.3. Accès aux 4-thiazolidinone

Il nous a semblé intéressant de présenter les différentes méthodes de synthèse découvertes pour la formation du noyau 4-thiazolidinone. Des chercheurs ont employé une gamme de réactifs tels que les acides α -haloacétiques, pyrrolidinones, acides α -mercaptoacétiques, acides β -aroylacryliques et les dicarboxylates d'acétylène. Nous avons remarqué que les petits changements structurels, tels que l'introduction d'un hétérocycle ou d'une fonction chimique, peuvent modifier de manière significative les propriétés biologiques du composé.

- **Synthèse des dérivés thiazolidinones en utilisant les acides α -halo-acétiques ou des dérivés pyrrolidinones**

Une équipe de recherche de l'U.S.T.H.B a réalisé des progrès significatifs dans la synthèse des 4-thiazolidinones biologiquement actives. En 2018, N. Sadou et coll. ont synthétisé des dérivés de 4-thiazolidinones.

La synthèse implique un processus en deux étapes, dans un premier temps une thiosemicarbazone intermédiaire était formée dans des conditions acides, suivie d'une cyclisation en présence d'un dérivé α -bromoester et d'un catalyseur acide (Figure I.16). Pour optimiser les conditions de réaction, ils ont testé de différents solvants (éthanol et acétonitrile) et catalyseurs (acide sulfurique et hétéropolyacide de Keggin [26]).

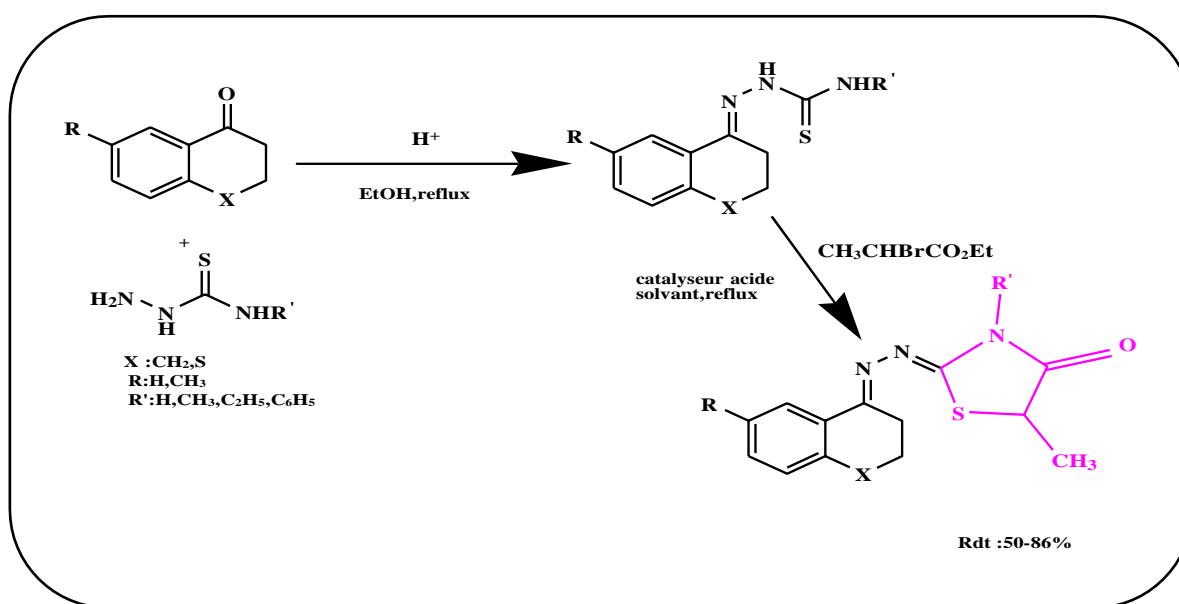


Figure I.16: Synthèse des thiazolidinones dans des conditions acides.

- **Synthèse des thiazolidinones à partir des acétylènes décarboxylates de diéthyle ou diméthyle**

Une stratégie courante employée par les chercheurs pour créer de nouvelles molécules de thiazolidinone implique l'introduction d'un électrophile d'ester acétylénique dans la réaction. Nous décrivons les travaux de Becka et al., qui ont préparé une série de nouveaux composés, à savoir l'éthyle 2- [(2Z, 5Z) -2-[(E)-2-(acridine-9-ylméthylidène) hydrazin-1-ylidène] -4-oxo-3-R-1,3-thiazolidine-5-ylidène] acétates, par réaction d'acridine thiosemicarbazone dérivés avec l'acétylènedicarboxylate de diéthyle (DEAD) dans des conditions de reflux dans l'éthanol (Figure I.17) [36].

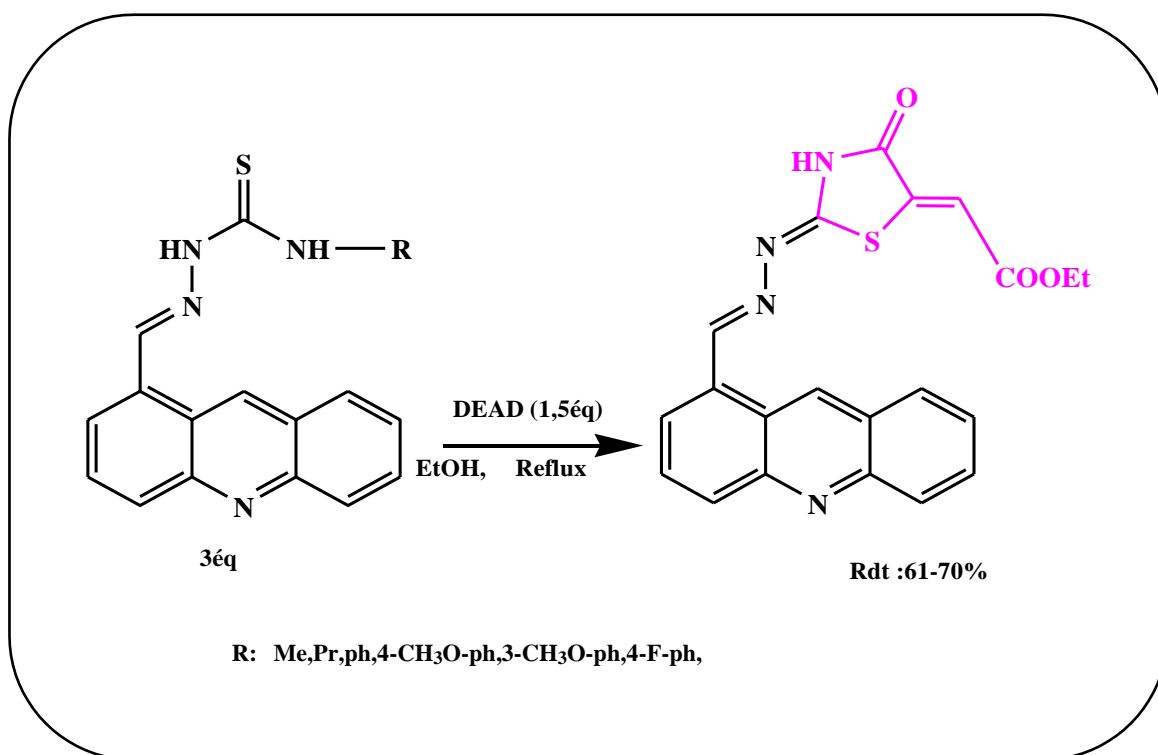


Figure I.17: Synthèse des thiazolidinones par Becka et all.

Les 4-thiazolidinones représentent une classe hétérocyclique importante avec une large gamme de propriétés biologiques.

I.4. Hétérocycles oxygénés de type pyrone DHA et chromone

I.4.1. Introduction

La nature est une source inépuisable de molécules hétérocycliques complexes, impliquées dans de nombreux processus biochimiques et présentant des activités biologiques précieuses. En effet, la majorité des médicaments commercialisés au cours des 35 dernières années sont dérivées de produits naturels, soit en tant que composés naturels, soit en s'inspirant de ces entités [37].

Parmi ces hétérocycles naturels, la 2-pyrone est un représentant éminent, trouvé dans de nombreux entités vivantes, tels que les bactéries, les champignons, les microbes, les organismes marins, les insectes, les plantes et les animaux [38, 39]. Les 2-pyrones jouent des rôles

importants en tant qu'intermédiaires ou produits du métabolique, ainsi que comme molécules de signalisation ou agents défensifs contre les prédateurs [40, 41]. Le 4-pyrone se trouve dans certains composés chimiques naturels tels que la chromone, le maltol et l'acide kojique.

I.4.2. Généralité et structure

Les hétérocycles oxygénés de type pyrone, tels que l'acide de déhydroacétique (DHA) et la chromone, sont des composés hétérocycliques à six chaînons. Ces composés connus pour leur pouvoirs antioxydation, anti-inflammatoire et anticancéreux [42, 43]. Ils jouent un rôle important dans la défense contre les pathogènes et les stress environnementaux, les hétérocycles oxygénés de type pyrone, DHA et chromone sont des cibles attractives pour les chimistes et les biologistes qui cherchent à développer de nouveaux médicaments.

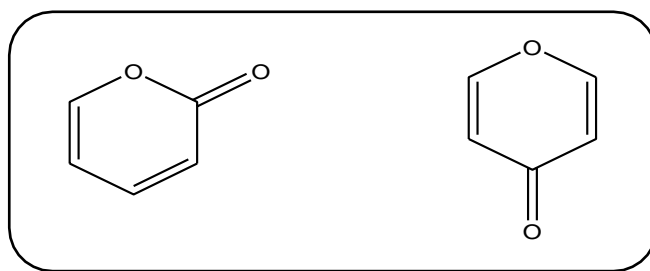


Figure I.18 : structure de pyrone.

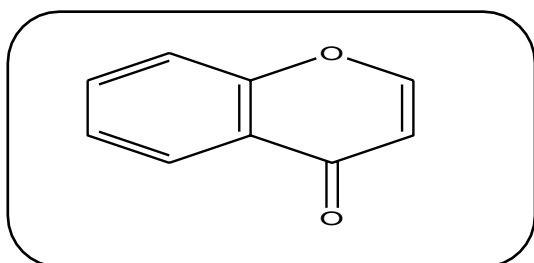


Figure I.19 : Structure de Chromone

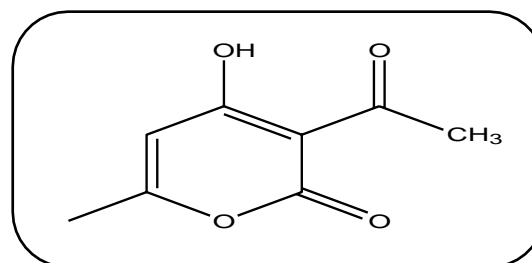


Figure I.20 : structure de DHA

I.4.3. Intérêt et utilisation

Les hétérocycles oxygénés de type pyrone, tels que l'acide de déhydroacétique et la chromone, présentent un intérêt certain en raison de leurs propriétés biologiques. Nous pouvons citer :

- **Activité antibactérienne et antifongique** : Le DHA et la chromone ont montré une activité antibactérienne et antifongique significative, ce qui les rend intéressants pour le

développement de nouveaux agents thérapeutiques contre les infections bactériennes et fongiques [44].

- **Activité anticancéreuse** : Les études ont montré que le DHA et la chromone ont une activité anticancéreuse significative, ce qui les rend intéressants pour le développement de nouveaux traitements contre le cancer. [45]
- **Activité antioxydante et anti-inflammatoire** : Le DHA et la chromone ont montré une activité antioxydante et anti-inflammatoire significative, ce qui les rend intéressants pour

le développement de nouveaux traitements contre les maladies chroniques telles que l'arthrose, le diabète et les maladies cardiovasculaires.

Ils pourraient être utilisés comme agents thérapeutiques, additifs alimentaires, cosmétiques et intermédiaires chimiques pour la synthèse de nouveaux médicaments [44].

I.5. Conclusion

Dans ce premier chapitre, nous avons rapporté une mise au point bibliographique sur les bases de Schiff, leurs synthèses, ainsi que leurs réactivités et intérêts biologiques avec leurs applications dans différents domaines.

En revanche, il ressort de cette recherche bibliographique que les bases de Schiff de type thiosemicarbazone constituent une classe importante de composés hétérocycliques présentant un intérêt considérable en chimie et en biologie. Par ailleurs, les hétérocycles oxygénés, azotés et soufrés de type 4-thiazolidinones peuvent être préparés selon plusieurs protocoles. Il est intéressant de noter que chaque classe de ces molécules a montré un grand intérêt biologique, pour les domaines pharmaceutiques et médicaux, il est toujours pertinent de rechercher d'autres structures similaires pour explorer de nouvelles réactivités et applications.

Nous nous sommes intéressés dans le chapitre suivant à synthétiser quelques molécules de bases de schiff fonctionnels, pour les utiliser par la suite comme précurseurs clés pour la préparation de nouvelles structures inédites[26].

Références bibliographiques

- [1] M.C. Jahnke, F.E. Hahn, Introduction to N-heterocyclic carbenes: synthesis and stereoelectronic parameters, (2016).
- [2] N. Kashihara, M. Iwamuro, N. Kusano, F. Otsuka, Rapid laboratory tests for malaria detection in Japan, *J Gen Fam Med*, 18 (2017) 470-471.
- [3] <Modern-heterocyclic-chemistry-2011.pdf>.
- [4] L.M. Greig, D. Philp, Applying biological principles to the assembly and selection of synthetic superstructures, *Chemical Society Reviews*, 30 (2001) 287-302.
- [5] K. Rathore, R.K. Singh, H. Singh, Structural, Spectroscopic and Biological Aspects of O, N-Donor Schiff Base Ligand and its Cr (III), Co (II), Ni (II) and Cu (II) Complexes Synthesized through Green Chemical Approach, *Journal of Chemistry*, 7 (2010) S566-S572.
- [6] D. Iacopetta, J. Ceramella, A. Catalano, C. Saturnino, M.G. Bonomo, C. Franchini, M.S. Sinicropi, Schiff Bases: Interesting Scaffolds with Promising Antitumoral Properties, *Applied Sciences*, 11 (2021).
- [7] A.M. Abu-Dief, I.M.A. Mohamed, A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases, *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*, 4 (2015) 119-133.
- [8] T.M.A. Al-Shboul, M. El-khateeb, Z.H. Obeidat, T.S. Ababneh, S.S. Al-Tarawneh, M.S. Al Zoubi, W. Alshaer, A. Abu Seni, T. Qasem, H. Moriyama, Y. Yoshida, H. Kitagawa, T.M.A. Jazazi, Synthesis, Characterization, Computational and Biological Activity of Some Schiff Bases and Their Fe, Cu and Zn Complexes, *Inorganics*, 10 (2022).
- [9] C. Lopez-Garcia, S. Canossa, J. Hadermann, G. Gorni, F.E. Oropeza, V.A. de la Pena O'Shea, M. Iglesias, M. Angeles Monge, E. Gutierrez-Puebla, F. Gandara, Heterometallic Molecular Complexes Act as Messenger Building Units to Encode Desired Metal-Atom Combinations to Multivariate Metal-Organic Frameworks, *J Am Chem Soc*, 144 (2022) 16262-16266.
- [10] E. Raczuk, B. Dmochowska, J. Samaszko-Fiertek, J. Madaj, Different Schiff Bases-Structure, Importance and Classification, *Molecules*, 27 (2022).
- [11] Z. Zhong, R. Chen, R. Xing, X. Chen, S. Liu, Z. Guo, X. Ji, L. Wang, P. Li, Synthesis and antifungal properties of sulfanilamide derivatives of chitosan, *Carbohydrate Research*, 342 (2007) 2390-2395.
- [12] K. Mokhnache, A. Karbab, N. Charef, SCHIFF BASES: CLASSIFICATION AND APPLICATIONS, *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry*, 19 (2020) 19-14 (2020) 2016-2022.
- [13] W. DERAFA, Synthèse de nouveaux complexes de base de schiff de métaux de transition non symétriques (manganèse ou fer) contenant un résidu moléculaire électropolymérisable, in, 2014.
- [14] S. Celedon, T. Roisnel, V. Artigas, M. Fuentealba, D. Carrillo, I. Ledoux-Rak, J.-R. Hamon, C. Manzur, Palladium (ii) complexes of tetradentate donor-acceptor Schiff base ligands: synthesis and spectral, structural, thermal and NLO properties, *New Journal of Chemistry*, 44 (2020) 9190-9201.
- [15] E. Budzisz, R. Bobka, A. Hauss, J. Roedel, S. Wirth, I.-P. Lorenz, B. Rozalska, M. Więckowska-Szakiel, U. Krajewska, M. Rozalski, Synthesis, structural characterization, antimicrobial and cytotoxic effects of aziridine, 2-aminoethylaziridine and azirine complexes of copper (II) and palladium (II), *Dalton Transactions*, 41 (2012) 5925-5933.
- [16] B.S. Holla, K. Malini, B.S. Rao, B. Sarojini, N.S. Kumari, Synthesis of some new 2, 4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (2003) 313-318.
- [17] L.T. Weinstock, C. Cheng, A structural modification study of procarbazine, *Journal of Medicinal Chemistry*, 22 (1979) 594-597.
- [18] D.M. Benbrook, M.M. Madler, L.W. Spruce, P.J. Birckbichler, E.C. Nelson, S. Subramanian, G.M. Weerasekare, J.B. Gale, M.K. Patterson, B. Wang, Biologically active heteroarotinoids exhibiting anticancer activity and decreased toxicity, *Journal of medicinal chemistry*, 40 (1997) 3567-3583.

- [19] E.C. Rodriguez, L.A. Marcaurelle, C.R. Bertozzi, Aminoxy-, hydrazide-, and thiosemicarbazide-functionalized saccharides: versatile reagents for glycoconjugate synthesis, *The Journal of organic chemistry*, 63 (1998) 7134-7135.
- [20] A. Cukurovali, I. Yilmaz, S. Gur, C. Kazaz, Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new thiazolylhydrazone derivatives containing 3-substituted cyclobutane ring, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (2006) 201-207.
- [21] R. Kumar, T. Singh, H. Singh, S. Jain, R. Roy, Design, synthesis and anticonvulsant activity of some new 6, 8-halo-substituted-2h-[1, 2, 4] triazino [5, 6-b] indole-3 (5h)-one/-thione and 6, 8-halo-substituted 5-methyl-2h-[1, 2, 4] triazino [5, 6-b] indol-3 (5h)-one/-thione, *EXCLI journal*, 13 (2014) 225.
- [22] P. Heffeter, C. Pirker, C.R. Kowol, G. Herrman, R. Dornetshuber, W. Miklos, U. Jungwirth, G. Koellensperger, B.K. Keppler, W. Berger, Impact of terminal dimethylation on the resistance profile of α -N-heterocyclic thiosemicarbazones, *Biochemical Pharmacology*, 83 (2012) 1623-1633.
- [23] N. Terzioğlu Klip, G. Çapan, A. Gürsoy, M. Uzun, D. Satana, Synthesis, structure, and antifungal evaluation of some novel 1, 2, 4-triazolylmercaptoacetylthiosemicarbazide and 1, 2, 4-triazolylmercaptomethyl-1, 3, 4-thiadiazole analogs, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25 (2010) 126-131.
- [24] D. Jabli, K. Dridi, M.L. Efrif, *Activité Biologique, réactivité et étude conformationnelle par RMN (1H, 13C, 31P) et DFT des hydrazines phosphorylées vis-à-vis des isothiocyanates*, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 192 (2017) 103-108.
- [25] P. Chellan, K.M. Land, A. Shokar, A. Au, S.H. An, C.M. Clavel, P.J. Dyson, C.d. Kock, P.J. Smith, K. Chibale, Exploring the versatility of cycloplatinated thiosemicarbazones as antitumor and antiparasitic agents, *Organometallics*, 31 (2012) 5791-5799.
- [26] <thèse finale naouel BOUFROUA 27.02.2021_101409.pdf>.
- [27] S. Jain, A. Kumar, M. Kumar, N. Jain, Synthesis and antibacterial studies of 2-aryl-3-alkanamido-4H-thiazolidin-4-one derivatives, *Arabian Journal of Chemistry*, 9 (2016) S290-S295.
- [28] A. Kunzler, P.D. Neuenfeldt, A.M. das Neves, C.M. Pereira, G.H. Marques, P.S. Nascente, M.H. Fernandes, S.O. Huebner, W. Cunico, Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl) ethyl) thiazolidinones, *European journal of medicinal chemistry*, 64 (2013) 74-80.
- [29] M. Vigorita, R. Ottana, F. Monforte, R. Maccari, A. Trovato, M.T. Monforte, M.F. Taviano, Synthesis and antiinflammatory, analgesic activity of 3, 3'-(1, 2-Ethanediy)l-bis [2-aryl-4-thiazolidinone] chiral compounds. Part 10, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11 (2001) 2791-2794.
- [30] K. Bowden, R.S. Chana, Structure-activity relations. Part 6. The alkaline hydrolysis of 3-methyl-5-methylidene-and 3, 5-dimethylthiazolidine-2, 4-diones. The addition of thiols to 3-methyl-5-methylidenethiazolidine-2, 4-dione, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (1990) 2163-2166.
- [31] S.K. Manjal, R. Kaur, R. Bhatia, K. Kumar, V. Singh, R. Shankar, R. Kaur, R.K. Rawal, Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review, *Bioorganic Chemistry*, 75 (2017) 406-423.
- [32] I. Bouchefra, N. Bouchelouh, N.E. Mechouche, *Synthèse de quelques hétérocycles: thiazoles et thiazolidinones*, in, université de jijel, 2021.
- [33] R.K. Rawal, R. Tripathi, S. Katti, C. Pannecouque, E. De Clercq, Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1, 3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15 (2007) 1725-1731.
- [34] M. Asif, Mini review on important biological properties of benzofuran derivatives, *J Anal Pharm Res*, 3 (2016) 00050.
- [35] Ş.G. Küçükgüzel, E.E. Oruç, S. Rollas, F. Şahin, A. Özbek, Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1, 3, 4-oxadiazoles and some related compounds, *European journal of medicinal chemistry*, 37 (2002) 197-206.

- [36] M. Becka, M. Vilkova, M. Soral, I. Potocnak, M. Breza, T. Beres, J. Imrich, Synthesis and isomerization of acridine substituted 1, 3-thiazolidin-4-ones and 4-oxo-1, 3-thiazolidin-5-ylidene acetates. An experimental and computational study, *Journal of Molecular Structure*, 1154 (2018) 152-164.
- [37] D.J. Newman, G.M. Cragg, Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019, *Journal of natural products*, 83 (2020) 770-803.
- [38] J. Dickinson, Microbial pyran-2-ones and dihydropyran-2-ones, *Natural product reports*, 10 (1993) 71-98.
- [39] J.S. Lee, Recent advances in the synthesis of 2-pyrones, *Marine Drugs*, 13 (2015) 1581-1620.
- [40] G.P. McGlacken, I.J. Fairlamb, 2-Pyrone natural products and mimetics: isolation, characterisation and biological activity, *Natural product reports*, 22 (2005) 369-385.
- [41] T.F. Schäberle, Biosynthesis of α -pyrones, *Beilstein journal of organic chemistry*, 12 (2016) 571-588.
- [42] S. Lahmidi, E.M. Essassi, Synthèse, réactivité et propriétés biologiques des dérivés de la pyran-2-one, *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry*, 18 (2019) 18-12 (2019) 2011-2035.
- [43] M.C. Tang, Y. Zou, K. Watanabe, C.T. Walsh, Y. Tang, Oxidative Cyclization in Natural Product Biosynthesis, *Chem Rev*, 117 (2017) 5226-5333.
- [44] S. K Sharma, S. Kumar, K. Chand, A. Kathuria, A. Gupta, R. Jain, An update on natural occurrence and biological activity of chromones, *Current medicinal chemistry*, 18 (2011) 3825-3852.
- [45] J. Bisaccia, Efficacité anti-tumorale des voies de mort cellulaire induite par TLR3 dans les cancers pédiatriques, in, Université Claude Bernard-Lyon I, 2022.

Chapitre II

Résultats et discussion

II. Synthèse et utilisation des bases de schiff à partir des hétérocycles oxygénés

II.1. Introduction

Diverses stratégies ont été rapportées et développées dans la littérature pour la synthèse des composés oxygénés, azotés et soufrés. Parmi lesquelles nous trouvons les bases de schiff qui représentent des motifs clés pour la création de nouvelles liaisons C-hétéroatome. Dans cette partie, notre objectif de base est de préparer dans une première étape, cinq nouvelles bases de schiff dans des conditions faciles. Dans une deuxième étape, nous étudions une réaction de cyclisation d'une base de schiff fonctionnelle pour accéder à une structure hétérocyclique oxygénée, azotée et soufrée potentiellement bioactive. Pour cela, nous avons choisi de travailler avec un dérivé contenant une fonction cétone, DHA **1a** et un dérivé possédant la fonction aldéhyde de type chromone **1b**. La figure II. 1 illustre les produits de départ utilisés pour la préparation de ces composés.

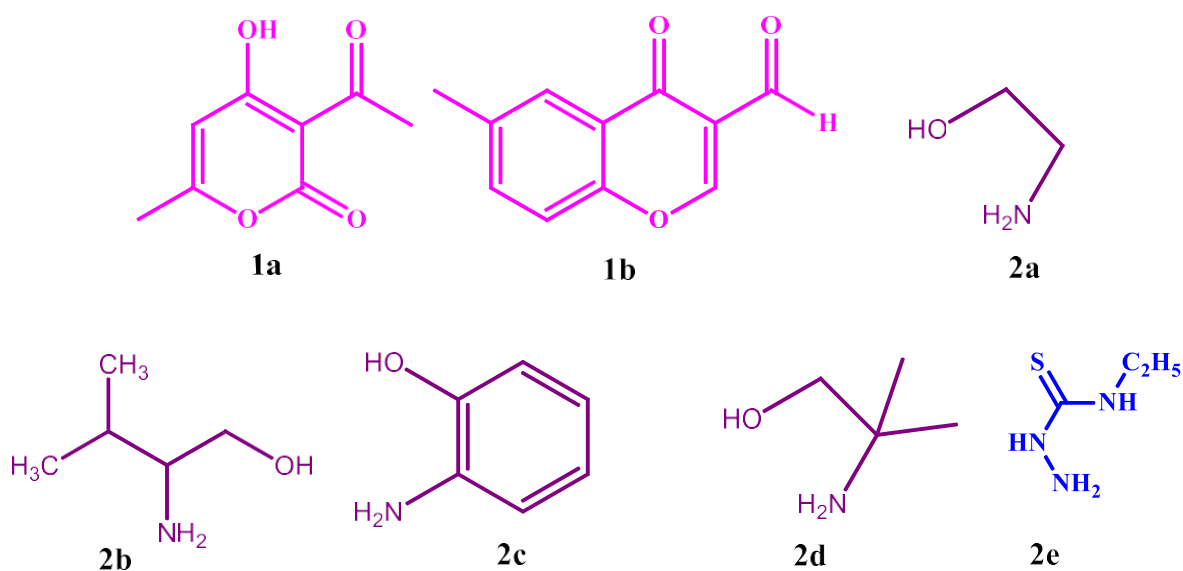


Figure II.1: Structures des molécules utilisées comme produit de départ.

II.2. Préparation des bases de schiff à partir des hétérocycles oxygénés

II.2. 1. Synthèse des bases de Schiff 3aa, 3ab, 3ac et 3ad à base de DHA

Nous avons préparé quatre composés **3aa**, **3ab**, **3ac** et **3ad** de type de base de Schiff à partir de l'hétérocycle oxygéné DHA contenant une fonction cétone. La réaction a été effectuée dans l'éthanol à reflux et sous agitation magnétique. Le suivi de la réaction a été effectué par chromatographie sur couche mince, et la réaction est arrêtée après conversion complète des produits de départ. Le précipité formé est filtré puis lavé avec l'éther diéthylique, les produits sont obtenus avec des rendements allant de 70 à 80 %.

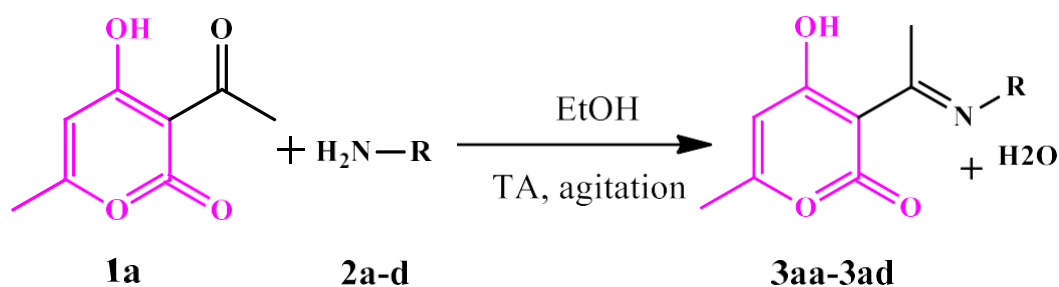


Figure II.2: Synthèse des bases de Schiff à partir du DHA.

II.2.2. Caractérisation spectrale des composés 3aa, 3ab, 3ac, et 3ad par RMN ¹H et ¹³C

Caractérisation du composé 3aa

❖ RMN ¹H

L'analyse RMN ¹H du composé **3aa** a été réalisée dans le CDCl₃ à 200 MHz, le spectre obtenu est représenté dans la figure II.3.

Le spectre RMN ¹H du composé **3aa** présente 6 signaux :

- Un singulet à 13,82 ppm correspondant au proton de la fonction OH porté par le cycle pyrone.
- Un singulet à 5,53 ppm attribuable au proton éthylénique porté par le cycle.
- Un singulet à 4,66 ppm correspondant au proton de la deuxième fonction OH, de OH-CH₂-CH₂.
- Un triplet à 3,82 ppm qui correspond aux deux protons du CH₂ lié à la fonction OH, de HO-CH₂-CH₂.

- Un autre triplet à 3,60 ppm attribuable aux protons du deuxième CH₂, HO-CH₂-CH₂.
- Un singulet à 2,57 ppm correspondant aux trois protons du groupement CH₃ substituant la fonction imine CH₃-C=N.
- Un singulet à 2,03 ppm qui correspond aux protons du CH₃ de la pyrone.

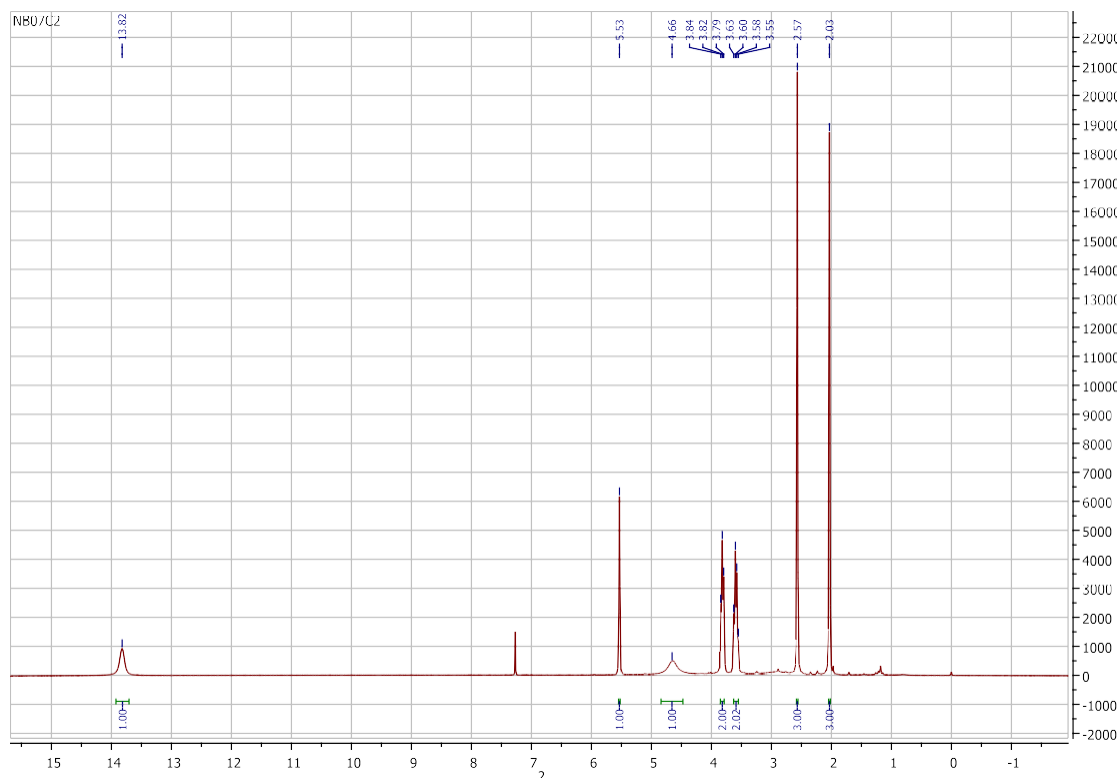


Figure II.3: Spectre RMN ¹H du composé **3aa**.

❖ RMN ¹³C

Les analyses RMN ¹³C du composé **3aa** ont été également réalisées, dans le CDCl₃ à 50 MHz, le spectre obtenu est représenté dans la figure II.4.

L'interprétation des spectres obtenus montre et confirme la formation du produit attendu. Nous observons la présence d'un pic à 184,17 ppm qui correspond au carbone quaternaire lié avec la fonction OH du cycle pyrone, avec un pic à 176,54 ppm attribuable à un carbone quaternaire de la fonction imine porteur du groupement CH₃. Aussi un pic à 164,07 ppm correspondant au carbone du carbonyle C=O de la pyrone. Un autre pic à 162,83 ppm du carbone quaternaire porteur du groupement CH₃ du cycle pyrone. Un pic à 107,30 ppm qui correspond au CH éthylénique du

cycle pyrone. Un pic à 96,39 ppm attribuable au carbone quaternaire du groupement OH-C=C-C du cycle pyrone. Egalement, nous remarquons deux pics à 60,13 ppm et 46,44 ppm attribuables au OH-CH₂ et OH-CH₂-CH₂ respectivement, avec un pic à 19,66 ppm correspondant au CH₃ porteur par la fonction imine CH₃-C=N et un autre à 18,39 ppm qui correspond au CH₃ de la pyrone.

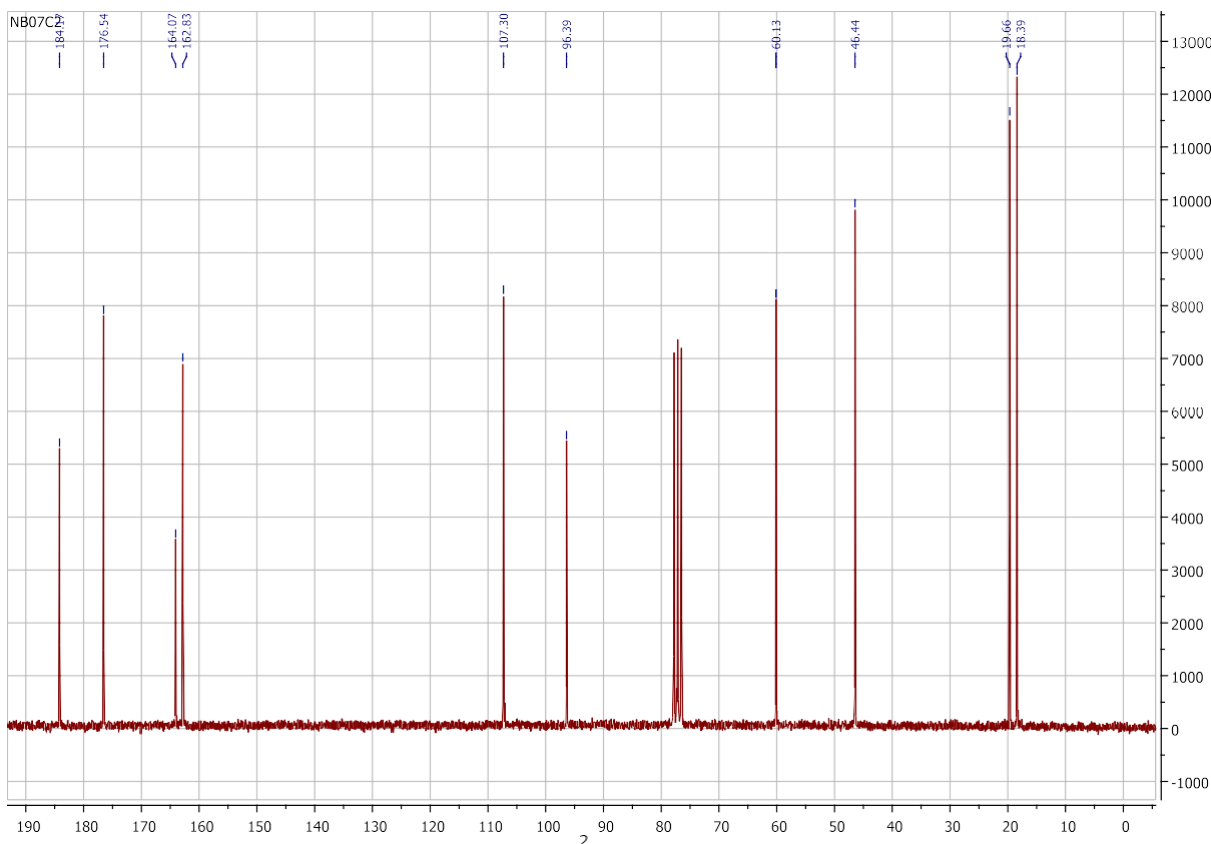


Figure II.4: Spectre RMN ¹³C du composé 3aa.

a. Caractérisation du composé 3ab

❖ RMN ¹H

Le composé 3ab a été analysé par RMN ¹H dans le CDCl₃ à 200 MHz.

Les caractéristiques spectrales de RMN ¹H sont représentées dans la figure II.5:

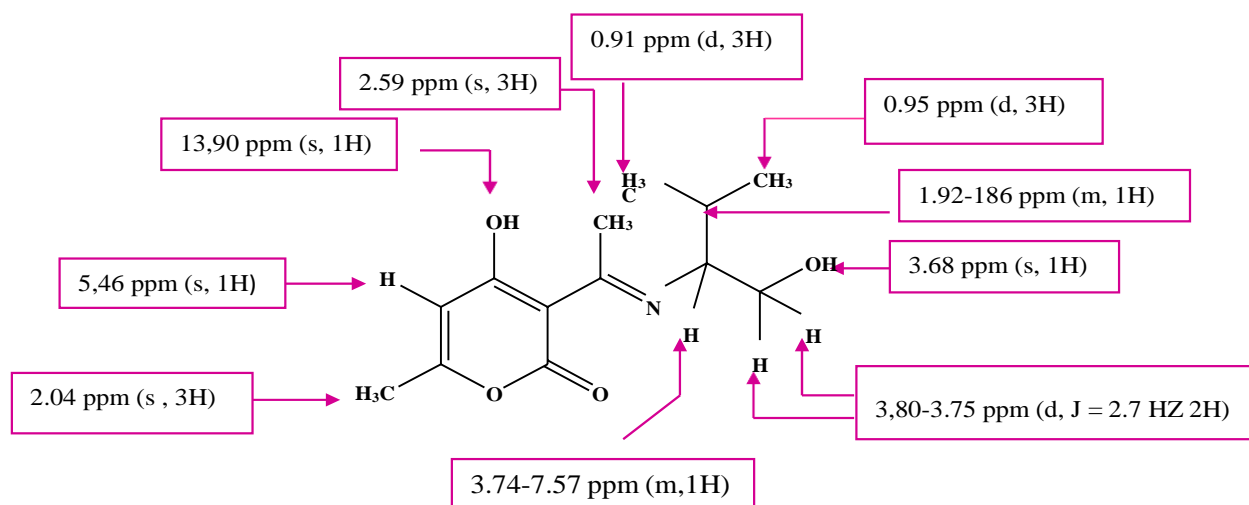


Figure II.5: Caractéristiques spectrales de RMN ^1H du composé **3ab**.

❖ RMN ^{13}C

Le composé **3ab** a été analysé par RMN ^{13}C le CDCl_3 à 50 MHz

Les caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé **3ab** sont représentées dans la figure II.6 :

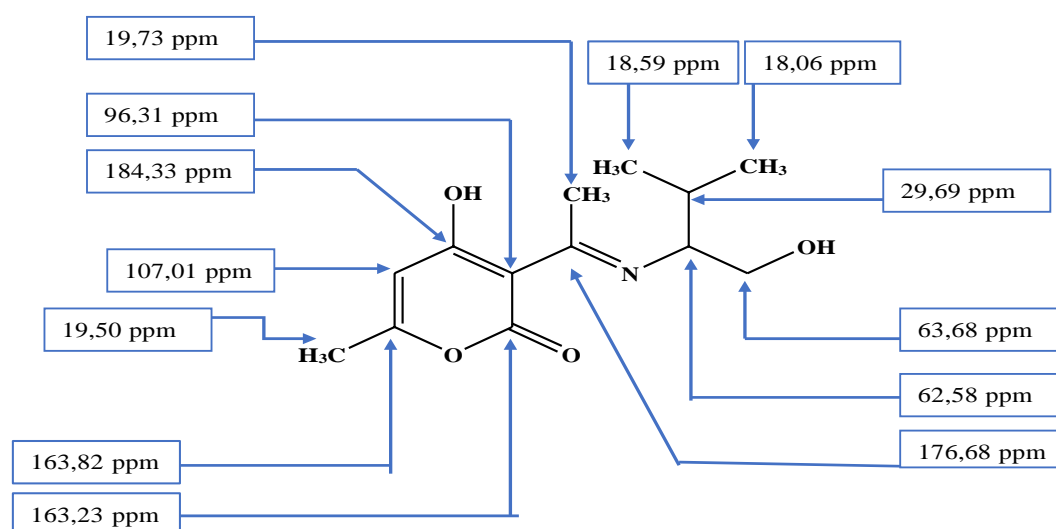


Figure II.6: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C de **3ab**.

b. Caractérisation du composé **3ac**

❖ RMN ^1H

Le composé **3ac** a été analysé par RMN ^1H dans le DMSO- d_6 à 200 MHz. L'interprétation du spectre RMN ^1H du composé **3ac** montre la présence de 4 H aromatiques entre 7,26 ppm et 6,84 ppm, avec un singulet à 6,67 ppm qui correspond à un proton éthylénique, également deux singulets à 15,33 et 10,29 ppm attribuables aux protons de la fonction OH du cycle pyrone et OH du cycle phénol. Nous observons aussi deux singulets à 2,44 et 2,10 ppm qui correspondent aux deux groupements méthyle, celui lié au cycle pyrone et celui porté par la fonction imine. La figure II. 7 illustre les caractéristiques spectrales RMN ^1H du composé **3ac**.

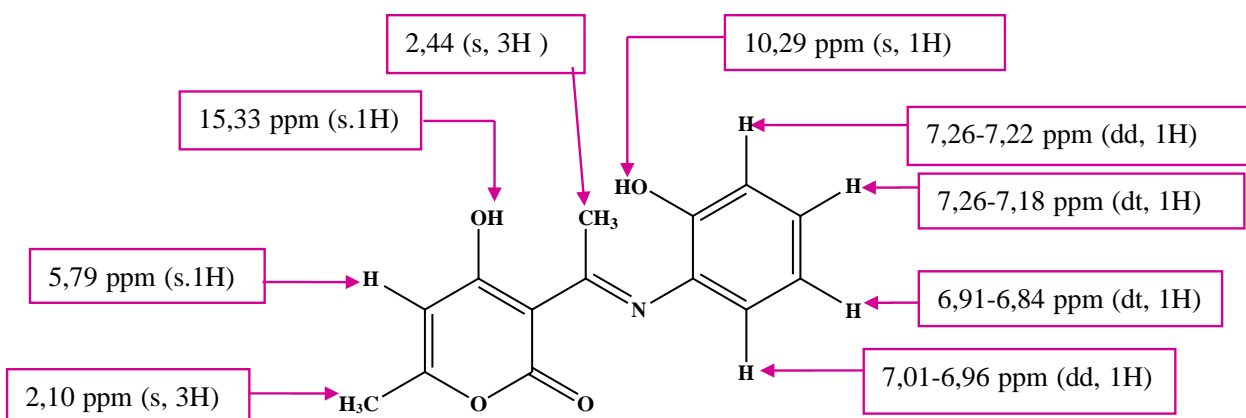


Figure II.7: Caractéristiques spectrales de RMN ^1H de **3ac**.

❖ RMN ^{13}C

Le composé **3ac** a été également soumis aux analyses spectrales RMN ^{13}C , les spectres ont été relevés à 50 MHz et réalisés dans le DMSO- d_6 . L'interprétation des résultats confirme la formation du produit attendu, nous observons un pic à 183,79 ppm correspondant à un carbone quaternaire porteur de la fonction OH du cycle pyrone, avec un pic à 175,19 ppm attribué au carbone d'une fonction imine C=N, un pic d'un carbone d'une fonction carbonyle C=O à 163,03 ppm, également un pic à 156,18 ppm correspondant à un carbone quaternaire porteur du CH_3 du cycle pyrone, un autre carbone quaternaire porteur de la fonction OH du cycle phénol, ainsi que 4

pics qui correspondent aux protons aromatique à 129,26, 126,73, 119,29 et 116,39 ppm. Egalement un pic à 123,22 ppm attribuable au carbone quaternaire du cycle phénol lié à la fonction imine, un CH éthylénique à 106,70 ppm avec un carbone quaternaire du cycle pyrone lié à la fonction imine et deux groupements méthyle à 19,80 et 19,20 ppm.

La figure II. 15 illustre les caractéristiques spectrales RMN ^{13}C du composé **3ac**.

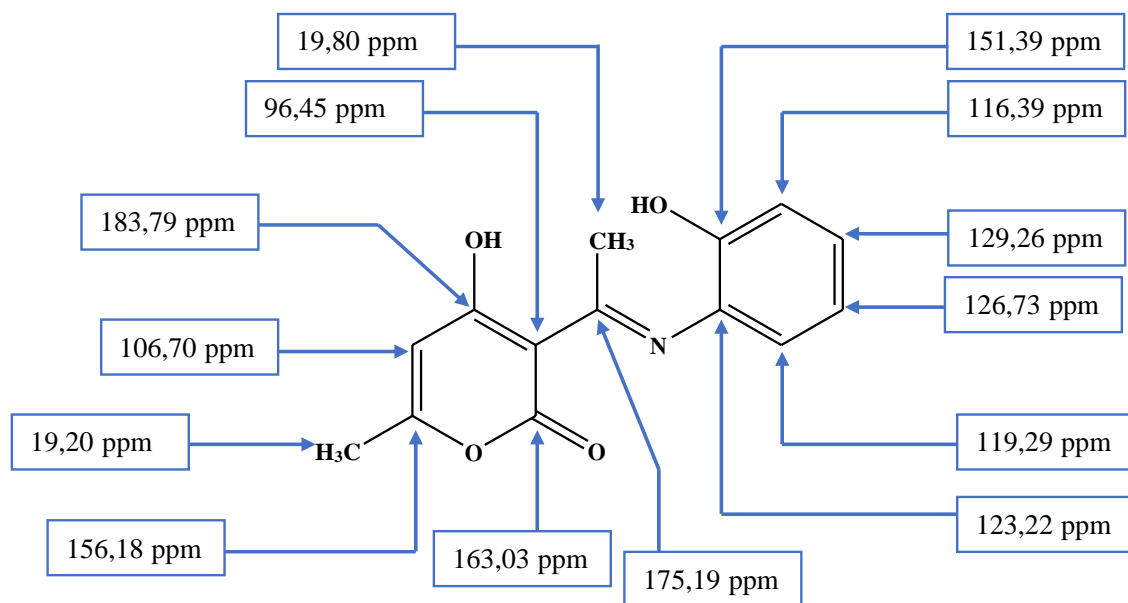


Figure II. 8: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé **3ac**.

c. Caractérisation du composé **3ad**

❖ RMN ^1H

Le composé **3ad** a été analysé par RMN ^1H dans le CDCl_3 à 200 MHz.

La figure II. 9 illustre les caractéristiques spectrales RMN ^1H du composé **3ad**.

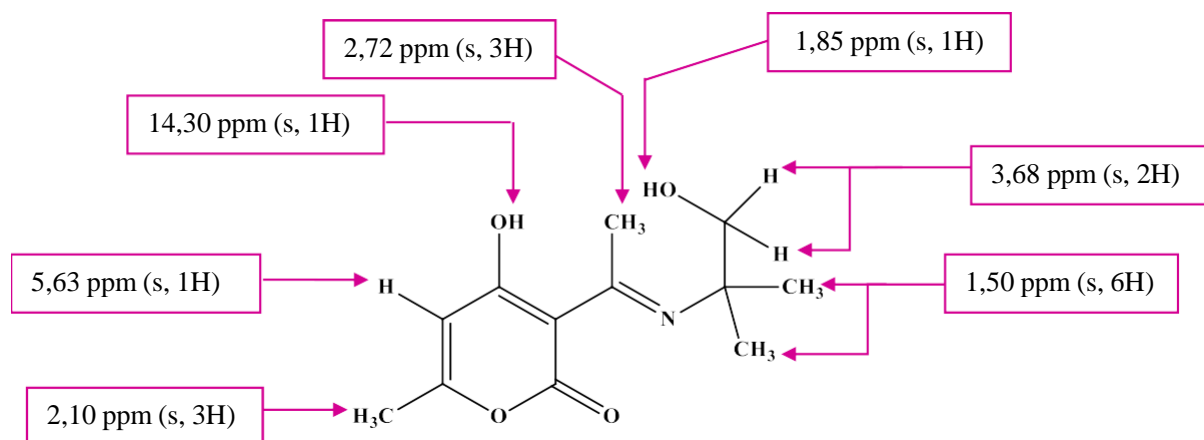


Figure II. 9: Caractéristiques spectrales de RMN ^1H de **3ad**.

Nous avons également soumis le composé **3ad** aux analyses spectrales RMN ^{13}C , les spectres ont été relevés à 50 MHz et réalisés dans le CDCl_3 .

❖ RMN ^{13}C

La figure II. 10 présente les caractéristiques spectrales RMN ^{13}C du composé **3ad**.

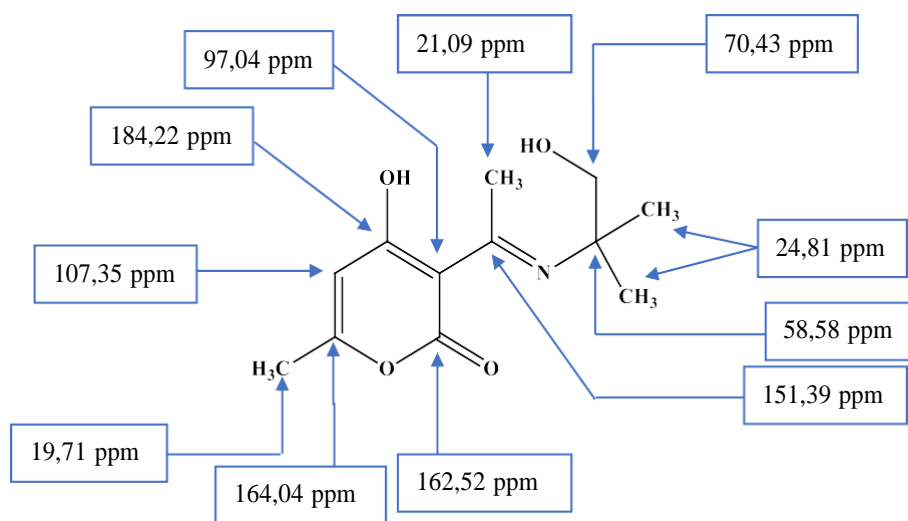


Figure II.10: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé **3ad**.

II.2.3. Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des bases de Schiff **3aa**, **3ab**, **3ac** et **3ad**

Le mécanisme de formation des produits **2aa-2ad** est schématisé dans la figur II.11. Il consiste à une simple attaque nucléophile du doublet de l'azote du réactif **2** sur le carbonyle du DHA qui représente ici un centre électrophile, suivi par l'élimination d'une molécule d'eau ce qui conduit à la formation de la fonction imine d'où le produit **3**.

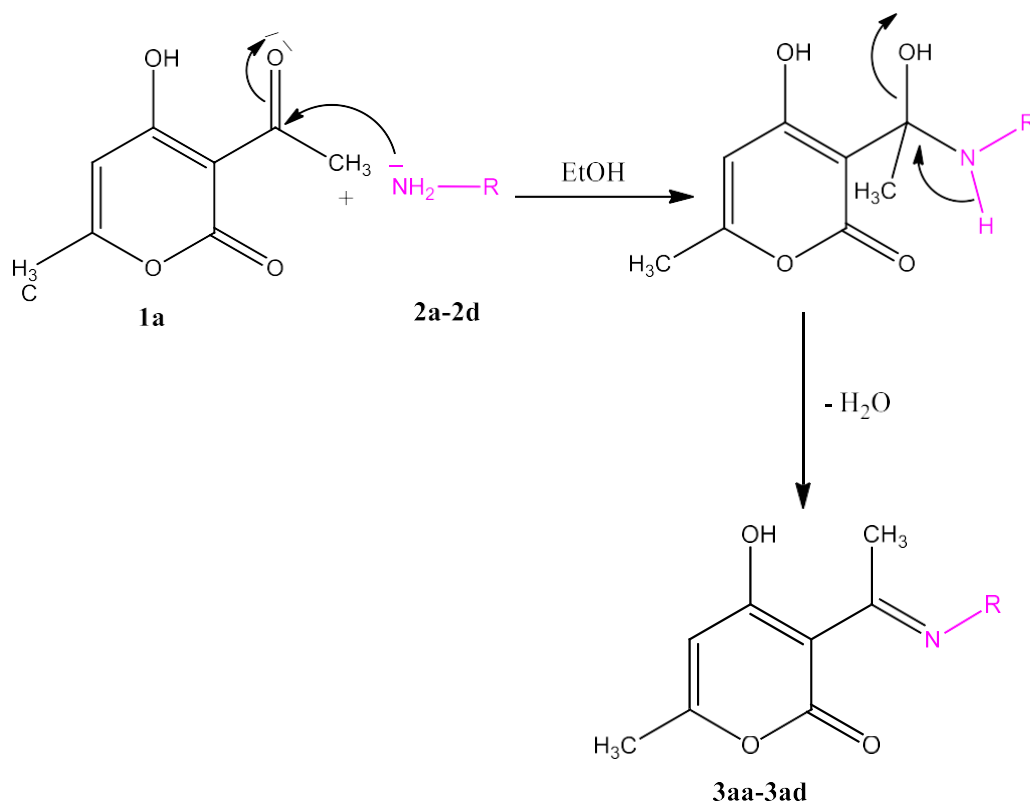


Figure II.11: Mécanisme réactionnel de formation des composés **3aa-3ad**.

II.2.4. Synthèse d'une base de Schiff à base de chromone

Nous avons synthétisé un dérivé de thiosemicarbazone **3be** à base de chromone en faisant réagir la 3-formyl-6-méthylchromone avec l'éthyle-thiosemicarbazide **2e** dans l'éthanol à température ambiante et sous agitation magnétique. La réaction, suivie par chromatographie sur couche mince, a permis d'obtenir le produit avec un rendement de 85 % après conversion complète des réactifs.

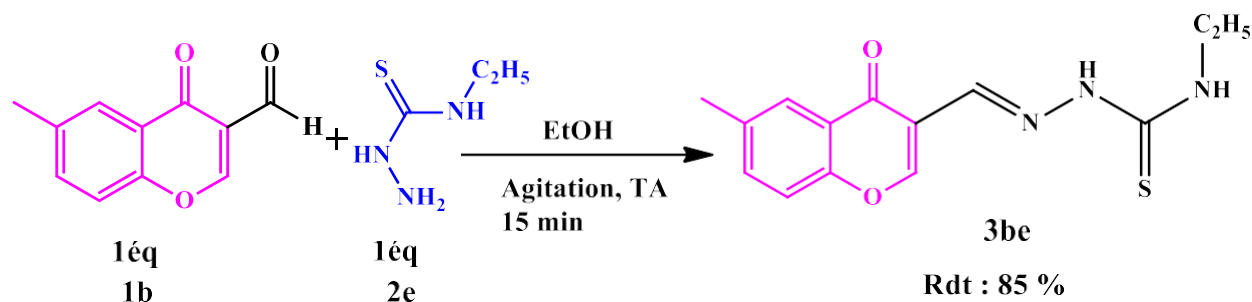


Figure II.12: Réaction de formation du dérivé thiosemicarbazone **3be**.

II.2.5. Caractérisation spectrale du composé **3be**.

❖ RMN ^1H

Le produit isolé **3be** a été analysé par RMN ^1H dans le DMSO- d_6 , à 400 MHz.

Les caractéristiques spectrales du composé **3be** sont représentées dans la figure suivante :

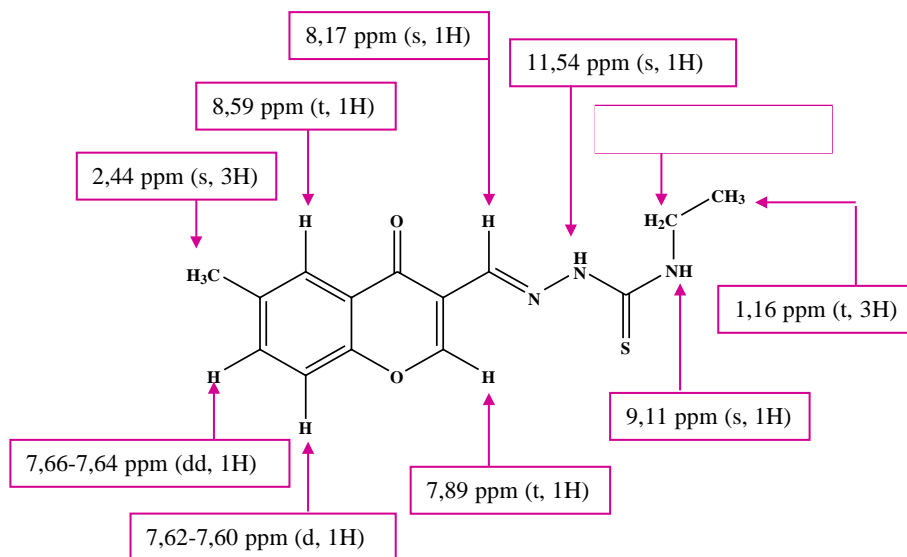


Figure II. 13 : Caractéristiques spectrales de RMN ^1H du dérivé **3be**.

❖ RMN ^{13}C

Le produit isolé **3be** a été analysé par RMN ^{13}C dans le DMSO- d_6 , à 101 MHz.

Les caractéristiques spectrales du composé **3be** sont illustrées dans la figure II. 14.

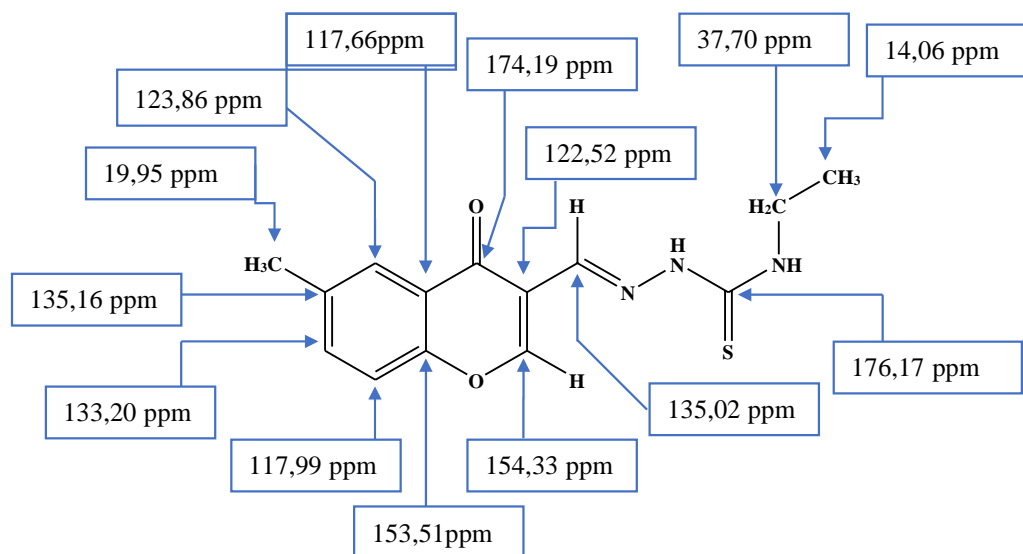


Figure II. 14 : Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé **3be**.

II.2.6. Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse du composé **3be**

Le mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse du dérivé **3be** est schématisé dans la figure II. 15. Ce mécanisme implique une attaque nucléophile du doublet de l'azote de l'éthyle thiosemicarbazide sur le groupement carbonyle de l'aldéhyde. Cette étape est suivie d'une élimination d'une molécule d'eau, conduisant à la formation d'une liaison imine.

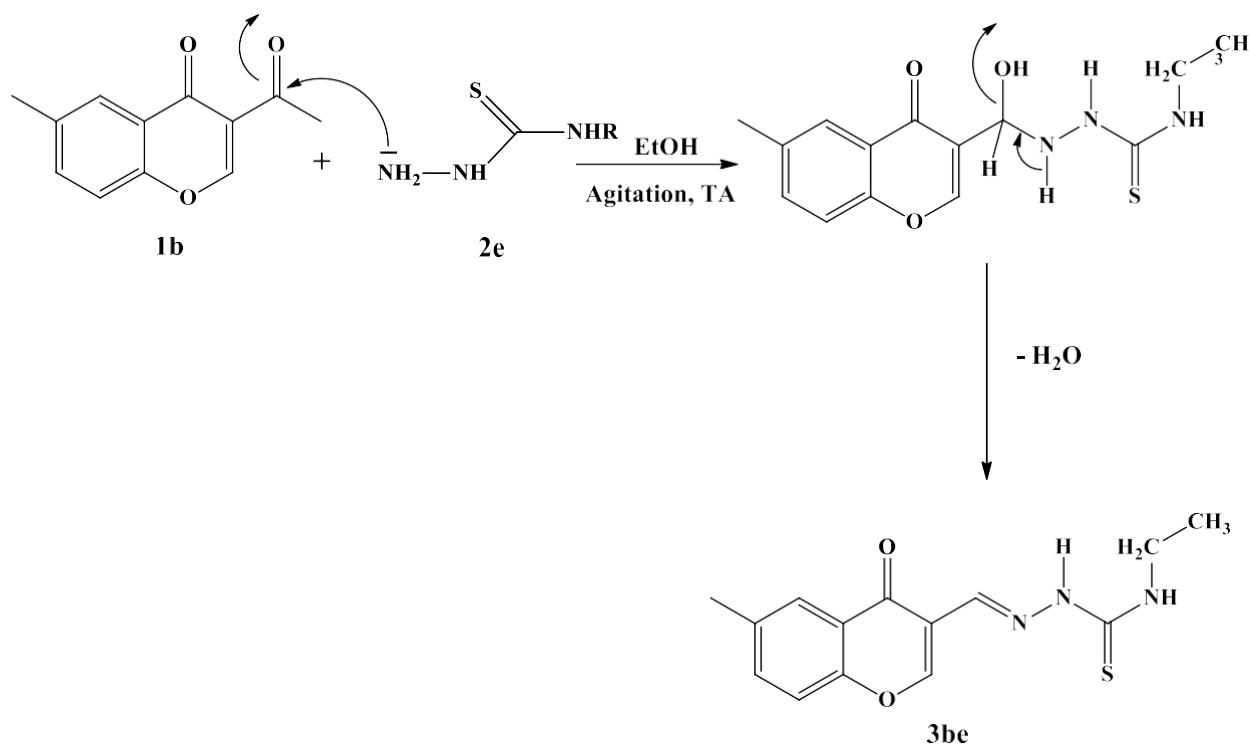


Figure II. 15 : Mécanisme réactionnel de formation du composé **3be**.

II.3. Cyclisation de la base de schiff **3be**

II.3.1. Synthèse d'une structure 4-thiazolidinone **5be** à partir de la base de schiff **3be**

Dans l'étape suivante, nous avons envisagé de synthétiser un hétérocycle oxygéné, azoté et soufré de type 4-thiazolidinone en utilisant la base de schiff précédemment préparée. Pour cela, nous avons fait réagir le dérivé thiosemicarbazone **3be** par un électrophile commercialisé, le bromoacétate d'éthyle **4** en employant un ratio **3be/4** de 1/1,2, en présence de 3 éq de catalyseur basique AcONa anhydre et 3 gouttes de H₂SO₄. Le mélange réactionnel est porté ensuite à reflux du solvant utilisé.

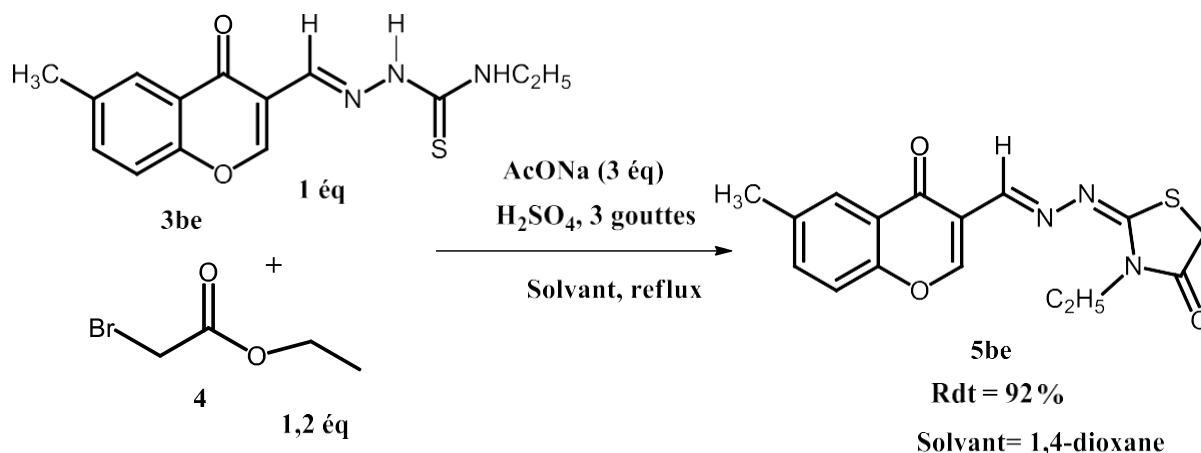


Figure II. 16 : Réaction de formation du composé **5be**.

A noter que le substrat de départ **3be** est peu soluble dans l'éthanol, l'acétonitrile et le dichlorométhane, c'est pour cette raison que nous avons décidé d'étudier l'influence du solvant sur la réaction afin de produire le produit souhaité avec de bons rendements et un temps réactionnel plus courts. Pour cela, nous avons testé un mélange de solvants apolaire/polaire, ainsi un autre apolaire et un troisième solvant plus polaire. Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince et arrêtées après consommation totale des produits de départ, les résultats obtenus sont représentés dans le Tableau II. 1.

Tableau IV. 1: Influence du solvant sur la synthèse du composé **5be**.

Entrée	Solvants	DCM/MeOH (70/30)		1,4-dioxane		CH ₃ NO ₂		
		Concentration (mol/l)		Concentration (mol/l)		Concentration (mol/l)		
	Composés		t (h)	Rdt (%)	t (h)	Rdt (%)	t (h)	Rdt (%)
1	5be		19	85	9	92	9	88

La réaction en utilisant un mélange de solvant DCM/MeOH avec un rapport de 70/30 et en formant une solution de concentration de 0,01 mol/l, a permis l'obtention du produit **5be** avec un

rendement de 85 % et un temps de réaction de 19 h. L'utilisation du 1,4-dioxane, un solvant apolaire nous a permis d'augmenter la concentration du mélange réactionnel (0,1 mol/l) et de diminuer le volume du solvant utilisé, ce qui a conduit à un meilleur résultat, nous avons observé une amélioration de rendements à 92 % pour un temps de réaction plus court de 9 h. Dans le nitrométhane, un solvant polaire aprotique et travaillant avec une concentration de 0,1 mol/l, nous avons remarqué la formation des produits attendus avec un rendement de 88 % et un temps réactionnels de 9 h.

Après cette étude, nous avons constaté que le meilleur solvant pour cette réaction est le 1,4-dioxane, nous avons ensuite testé la synthèse en une seule étape (multi-composants).

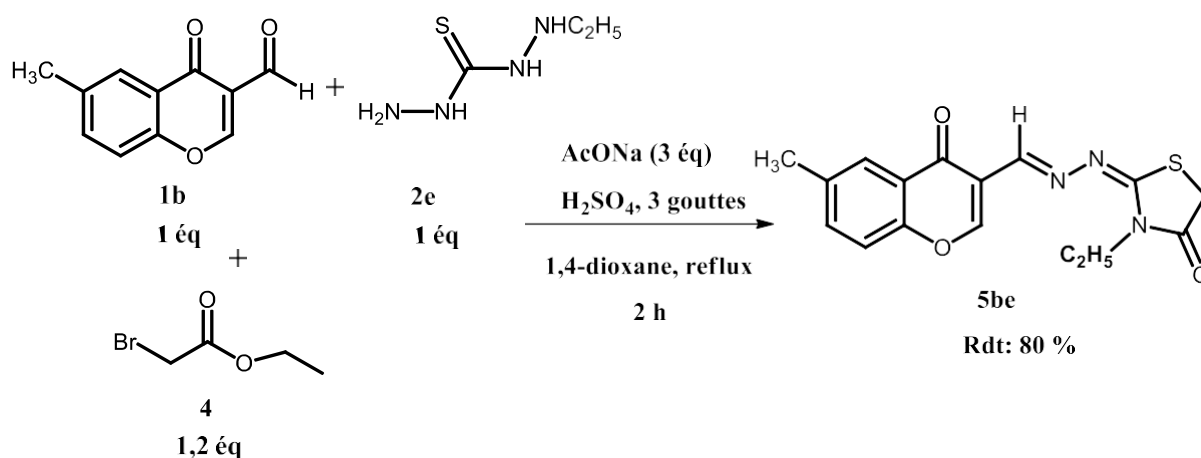


Figure II.17 : Synthèse Du composé **5be** en une seule étape.

Nous avons remarqué que la réaction en une seule étape ou multi-composant a permis de réduire le temps de réaction à 2 h mais avec un rendement de 80 % plus faible que celui en utilisant la méthode précédente.

II.3.2. Caractérisation spectrale du composé **5be** par RMN ^1H , ^{13}C

❖ RMN ^1H

Le composé **5be** a été soumis à une analyse spectrale RMN ^1H , à une fréquence de 200 MHz, dans le CDCl_3 . Le spectre RMN ^1H du dérivé **5be** est illustré dans la figure II.31. Par une comparaison entre le spectre obtenu et celui du substrat de départ **3be**, nous remarquons la disparition de deux singulets à 11,54 ppm et 9,11 ppm, qui correspondent aux protons de deux fonctions amines de la thiosemicarbazone initiale, ainsi que le déplacement de deux singulets à 8,64 ppm et 8,58 ppm attribuables respectivement à un proton d'une fonction imine $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ et à

un proton d'une fonction imine N=C-H. Le pyranone C=CH-O est un alcène cyclique du noyau hétérocyclique pyrone. Les signaux des 3 H aromatiques sont apparus sous forme de singulet à 7,98 ppm pour le premier proton, doublet de doublets aux environs de 7,46-7,41 ppm pour le deuxième proton et le doublet à 7,35-7,30 ppm attribuable au dernier proton. La disparition d'un quintuplet dans la zone 3,63-3,55 ppm correspondant aux deux protons du CH₂ de la thiosemicarbazide, tandis que l'apparition d'un nouveau signal, un quadruplet vers 3,82 ppm, intègre deux protons attribués au CH₂ du groupe N-CH₂-CH₃. Nous observons un singulet de 3,70 ppm du CH₂ du cycle thiazolidinone, avec les deux groupements méthyle de la chromone et de la thiosemicarbazide qui sont apparus respectivement sous forme de singulet et un triplet à 2,40 ppm et 1,22 ppm.

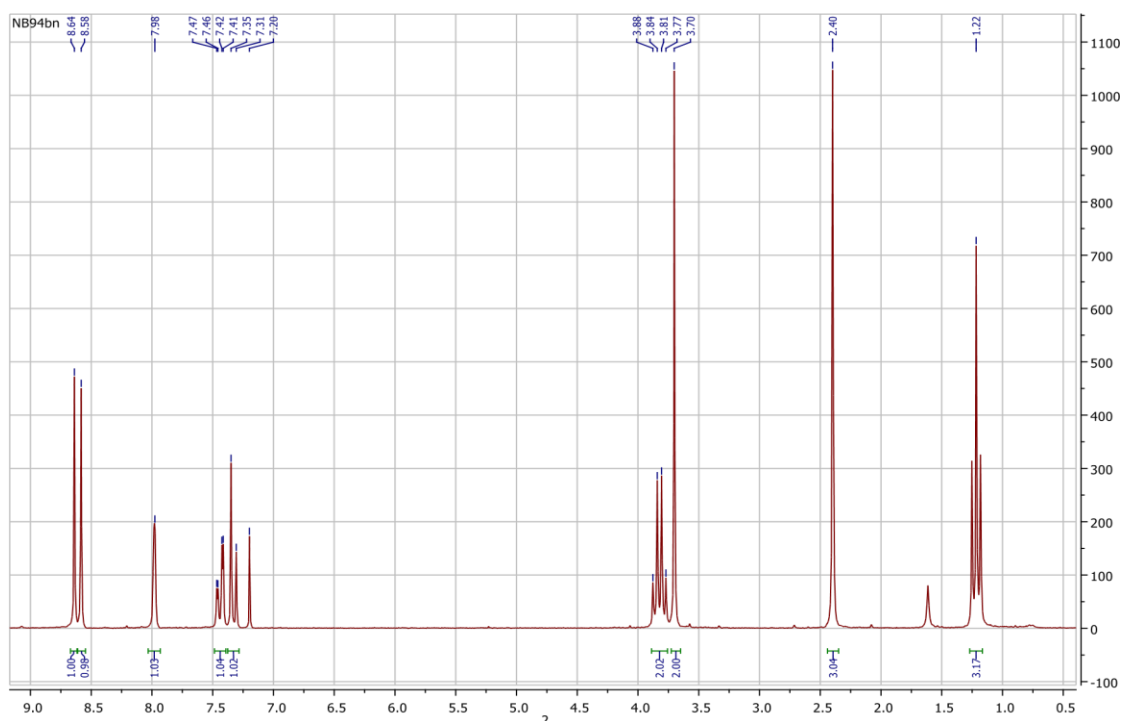


Figure II. 18: Spectre RMN ¹H du composé **5be**.

❖ RMN ¹³C et DEPT 135

Le produit isolé **5be** a été analysé par RMN ¹³C dans le CDCl₃, à 50 MHz, les spectres obtenus sont représentés dans les figures II. 19.

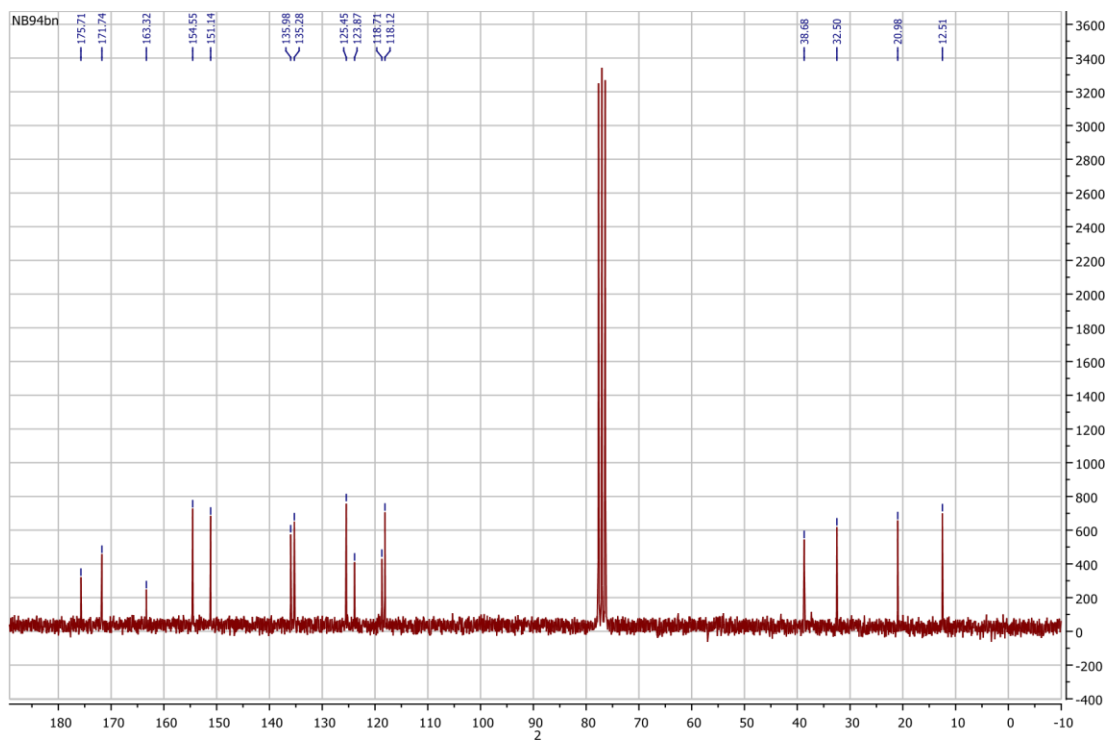


Figure II. 19: Spectre RMN ^{13}C du dérivé **5be**.

L'attribution des différents pics caractéristiques aux carbones de la structure **5be** est représentée dans la figure suivante :

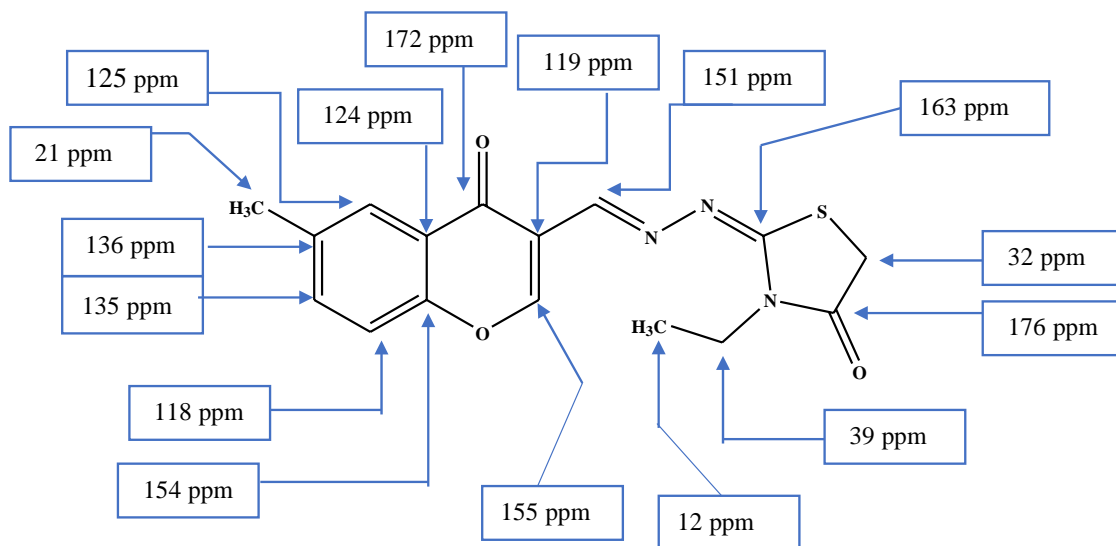


Figure II. 20 : Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du dérivé **5be**.

II.3.2. Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse de la 4-thiazolidinone **5be**

La figure II. 35 illustre le mécanisme réactionnel proposé pour la formation des composés 4-thiazolidinone **3be**. En présence de l'acétate de sodium (AcONa), l'équilibre du substrat **3be** se déplace vers la forme thiol, permettant une attaque nucléophile du soufre sur le carbone électrophile porteur de l'halogène, suivie d'une élimination d'une molécule d'acide HBr.

L'acide sulfurique joue le rôle de catalyseur, activant la fonction carbonyle de l'ester et conduisant à la formation d'un intermédiaire chargé. Celui-ci subit ensuite une cyclisation intramoléculaire par une attaque nucléophile de l'azote sur le carbone électrophile du carbonyle de l'ester, suivie d'une élimination d'une molécule d'éthanol.

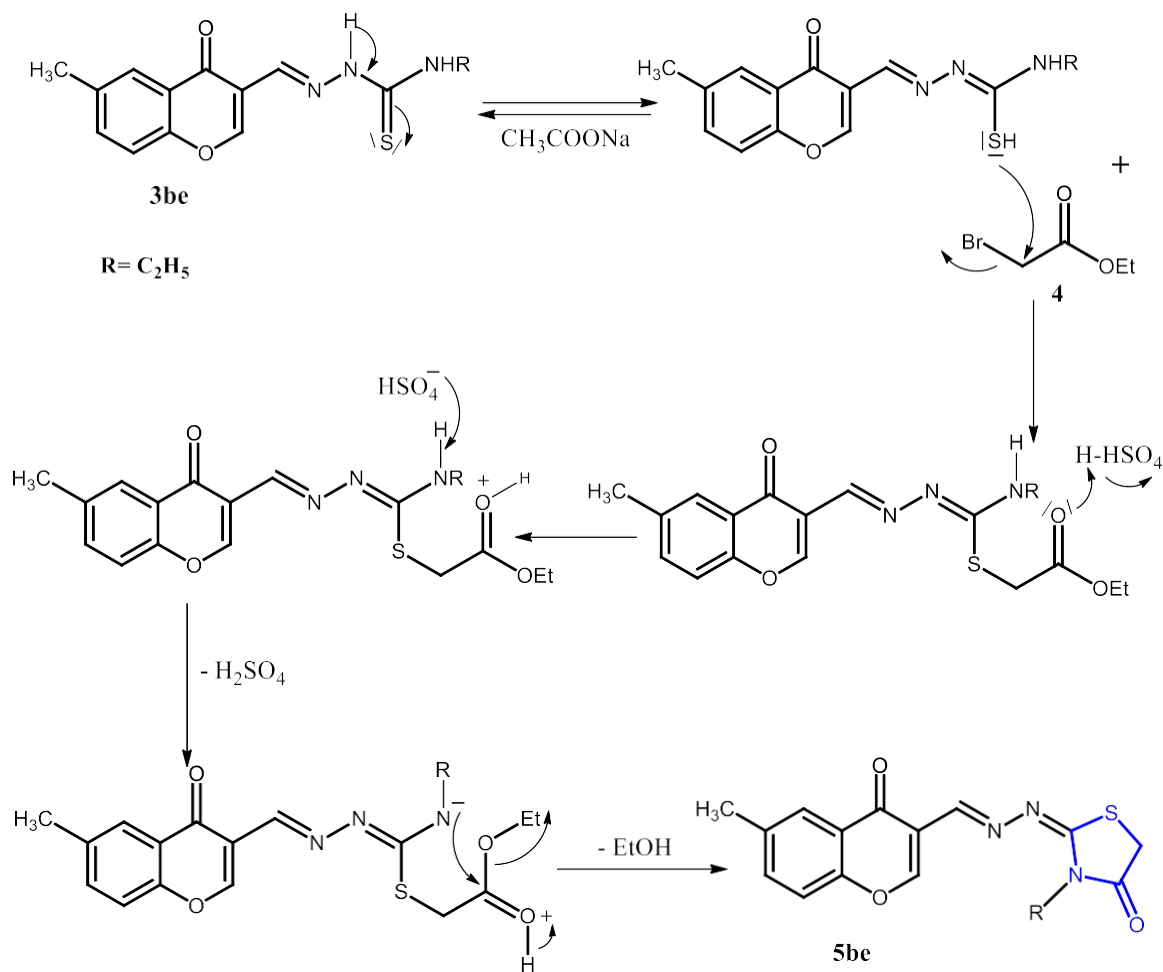


Figure II. 21: Mécanisme réactionnel proposé pour la formation du composé **5be**.

II.4. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons préparé de nouvelles molécules **3aa**, **3ab**, **3ac**, **3ad** et **3be** de type base de Schiff contenant un hétérocyclique oxygéné à partir de DHA et de chromone.

Une méthodologie catalytique efficace a été étudiée pour cycliser une base de schiff dérivé de la thiosemicarbazone.

Les produits ont été isolés avec de bons rendements. Les mécanismes réactionnels ont été détaillés et discutés.

Les structures des composés synthétisés ont été confirmées par des analyses RMN ^1H et ^{13}C .

Chapitre III

Partie expérimentale

III.1 Informations générales

III.1.1 Réactifs et solvants pour la réaction

Dans ce travail, le réactif de départ commerciaux a été utilisés sans purification supplémentaire. Les Solvants de synthèse sont purs à plus de 99,5 %, ou sont de qualité « solvant pur pour Synthèse ». Les solvants utilisés pour la chromatographie ont été utilisés sans aucune purification.

III.1.2 Suivi de la réaction et purification :

La réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant des plaques de gel de silice de 0,20 mm. Pour la révélation des produits formés, nous avons utilisé deux méthodes, la première à l'aide d'une lampe UV (longueurs d'onde de 254 nm et 366 nm), et la deuxième en préparant un révélateur chimique à base de KMnO_4 (composé chimique anhydre, solide sous la forme des cristaux violets, pour préparer 500 ml de ce produit, nous avons solubilisé 2.5ml d'acide sulfurique concentrée et 1.58 g de KMnO_4 dans 500 ml d'eau distillé). La purification du produit brute a été effectuée par une chromatographie sur colonne de gel de silice.

III.1.3 Appareils d'analyse :

La caractérisation des produits réactionnels est basée essentiellement sur les méthodes spectroscopiques. En effet, lorsqu'une molécule est soumise à une radiation électromagnétique elle absorbe une certaine quantité d'énergie ce qui entraîne des modifications atomiques ou moléculaires. On obtient plusieurs types d'excitation suivant le rayonnement de la radiation. Les spectres de résonance magnétique nucléaire RMN (^1H , ^{13}C) ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AV-200 ou AV-400 ou AV500 (BRUKER, Rheinstetten, Allemagne) à une température de 300 K. Quelques spectres de produits sont issus d'une analyse, dans ce cas les proportions des différents produits sont indiquées.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm), par rapport au tétraméthylsilane ($\delta = 0$). Pour la RMN ^1H , le pic du solvant chloroforme deutéré CDCl_3 est calibré à $\delta = 7,26$ ppm, et pour la RMN ^{13}C à $\delta = 77,16$ ppm, ainsi le DMSO à $\delta = 2,5$ ppm pour la RMN ^1H et à $\delta = 39,52$ ppm pour la RMN ^{13}C .

Les constantes de couplage **J** sont exprimées en Hertz (Hz). Les multiplicités sont abrégées

comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), dd (doublet de doublets), td (triplet de doublets) et ddd (doublet de doublets dédoublé) et m (les massifs complexes). Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre Jasco FT/IR-4600 (diamant ATR). Les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

III.2 Synthèse et caractérisation des Bases de Schiff au départ de DHA contenant une fonction cétone 3aa,3ab,3ac et 3ad

III.2.1 Protocole général 1

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un barreau d'agitation magnétique, nous avons introduit 0,336g de DHA(1a). Ensuite, nous avons versé 10ml de solvant (éthanol), à cette solution nous ajoutons l'amine. Notons que dans ce cas nous avons utilisés diverses amines tels qu'éthanol amine(2a) ; (s)-(+)-2-amino-3-méthyl-1butanol(2b) ; 2-aminophénol(2c) ; 2-amino-2-méthyl-propanol (2d). Le mélange réactionnel est porté à reflux afin d'obtenir un mélange homogène et nous devons garder une température stable qui ne doit pas dépasser 79°C . La réaction a été suivie par CCM (éluant dichlorométhane / acétate d'éthyle 70/30 ou dichlorométhane / acétate d'éthyle 50/50). Après 2h de reflux, la réaction a été arrêtée après consommation complète des produits de départ et apparition des perspectives. Le brut réactionnel a été filtré

Le produit isolée a été recristallisé dans un mélange de solvant (éther d'éthylque \dichlorométhane) . Les rendements des produits obtenus sont calculés et mesurés. Les résultats ainsi obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III. 1 : Propriétés Des composés synthétisés.

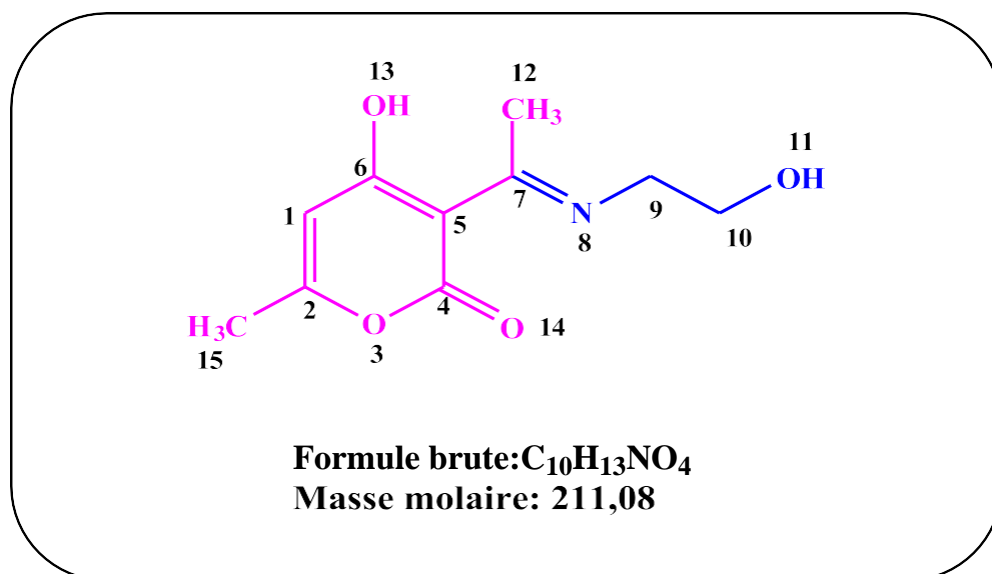
Composés	Couleur	Rendement	Masse molaire g/mol
3aa	Orange	70 %	211,08
3ab	Jaune clair	75 %	253,13
3ac	Marron clair	80 %	259,08
3ad	Jaune	80 %	329,3736

Tableau III.2 : les Rapport frontal des Composés synthétisés.

Composés	Rf		
	Rf _{PF}	Rf _{DHA}	Rf _{PD}
3aa	Rf _{PF} = 0.57	Rf _{DHA} = 0.80	Rf _{PD} = 0.44
3ab	Rf _{PF} = 0.3	Rf _{DHA} = 0.80	Rf _{PD} = 0.20
3ad	Rf _{PF} = 0.71	Rf _{DHA} = 0.80	Rf _{PD} = 0.61
3ac	Rf _{PF} = 0.80	Rf _{DHA} = 0.84	Rf _{PD} = 0.70

III.2.2 Caractérisation structurale des composés 3aa,3ab,3ac et 3ad

(E) 4-hydroxy-3-(1-((2-hydroxyethyl)imino)ethyl)-6-methyl-2H-pyran-2-one **3aa**.



Suivant le protocole général 1 le produit **3aa** a été obtenu avec un rendement de 70 % ; au départ de DHA **1a** (1éq ; 336mg) et 2- éthanolamine (1éq ; 122.16mg). Après 2h de reflux dans éthanol.

Le produit **3aa** (774,1 mg) a été isolé sous forme d'une poudre orange. CCM :

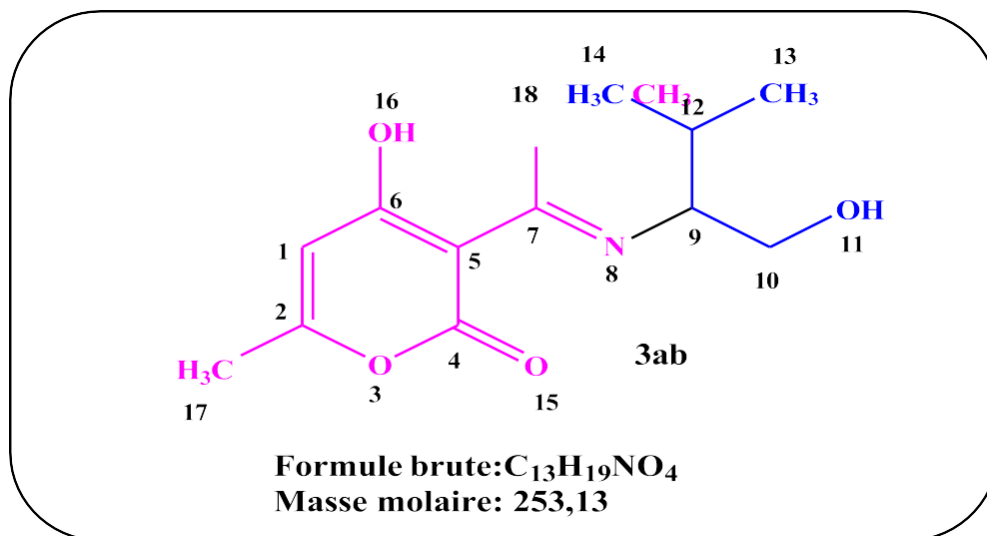
(Dichlorométhane ; Acétate d'éthyle) (70 \50).

RMN 1H (200 MHz, CDCl₃) δ 13.82 (s, 1H₁₄), 5.53 (s, 1H₁), 4.66 (s, 1H₁₁), 3.82 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H₁₀), 3.59 (t, $J = 10.1, 5.2$ Hz, 2H₉), 2.57 (s, 3H₁₂), 2.03 (s, 3H₁₅).

RMN 13C (50 MHz, CDCl₃) δ 184.17 (C₆), 176.54 (C₉), 164.07 (C₄), 162.83 (C₂), 107.30 (C₁), 96.39 (C₅), 60.13 (C₁₀), 46.44 (C₉), 19.66 (C₇), 18.39 (C₂).

(E)-4-hydroxy-3-(1-((1-hydroxy-3-méthylbutan-2-yl) imino) ethyl) -6-méthyl-2H-pyran-2-one

3ab.



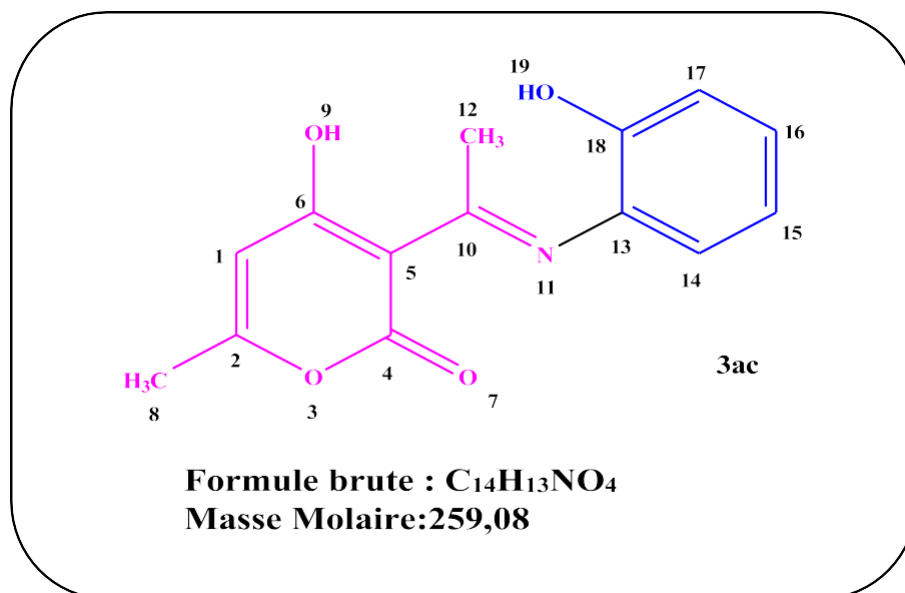
Suivant le protocole général 1 le produit **3ab** a été obtenu avec un rendement de 75 % ; au départ de DHA **1a** (1éq ;336mg) et (s) -(+) -2-amino-3-méthyl-1butanol (1éq ;206mg). Après 5h de reflux dans l'éthanol.

Le produit **3ab** (120mg) a été isolé sous forme d'une poudre Jaune clair. CCM: (Dichlorométhane ; Acétate d'éthyle) (50\50).

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 13.90 (s, 1H₁₆), 5.46 (s, 1H₁), 3.80-3.76 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H₁₀), 3.68 (s, 1H₁₁), 3.74 – 3.57 (m, 1H₉), 2.59 (s, 3H₁₈), 2.04 (s, 3H₁₇), 1.92 – 1.86 (s, 1H₁₂), 0.95-0.91 (dd, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 6H₁₃₋₁₄).

RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 184.33 (C₆), 176.68 (C₇), 163.82 (C₂), 163.23 (C₄), 107.01 (C₁), 96.31 (C₅), 63.68 (C₁₀), 62.58 (C₉), 29.69 (C₁₂), 19.73 (C₁₈), 19.50 (C₁₇), 18.58 (C₁₄), 18.06 (C₁₃).

(E)-4-hydroxy-3-(1-((2-hydroxyphenyl) imino) ethyl) -6-methyl-2H-pyran-2-one **3ac**.



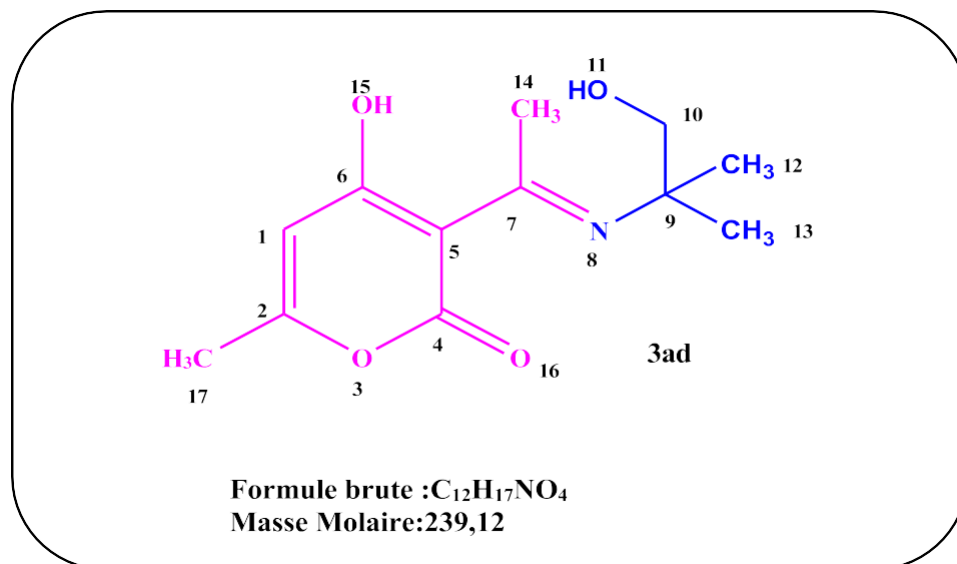
Suivant le protocole général 1 le produit **3ac** a été obtenu avec un rendement de 80% ; au départ de DHA **1a** (1éq ;336mg) et 2-aminophynol (1éq ;218mg). Après 2h de reflux dans l'éthanol.

Le produit **3ac** (120mg) a été isolé sous forme d'une poudre Jaune clair. CCM: (Dichlorométhane ; Acétate d'éthyle) (50\ 50).

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: δ 15.33 (s, 1H₉) , 10.29 (s, 1H₁₉), 7.22 (d, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H₁₆), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H₁₄), 6.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H₁₅), 5.79 (s, 1H₁), 2.44 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

RMN¹³ C (50 MHz, DMSO) δ 183.79 (C₆), 175.19 (C₁₀), 163.03 (C₄), 156.18 (C₂), 151.39 (C₁₈), 129.26 (C₁₆), 126.73 (C₁₅), 123.22 (C₁₃), 119.29 (C₁₄), 116.39 (C₁₇), 106.70 (C₁), 96.45 (C₅), 19.80 (C₁₂), 19.20 (C₈).

(E)-4-hydroxy-3-(1-((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)imino)éthyle)-6-méthyl-2H-pyran-2-one **3ad**.



Suivant le protocole général 1 le produit **3ad** a été obtenu avec un rendement de 80 % ; au départ de DHA **1a** (1éq ; 336mg) et 2-amino-2-méthylpropanol (1éq ; 138,26 mg). Après 2h de reflux dans l'éthanol.

Le produit **3ad** (400 mg) a été isolé sous forme d'une poudre jaun. CCM: (Dichlorométhane; Acétate d'éthyle) (50\ 50).

RMN¹H (200 MHz, DMSO) δ 14.30 (s, 1H₁₅), 5.63 (s, 1H₁), 3.68 (s, 2H₁₀), 2.72 (s, 3H₁₄), 2.10 (s, 3H₁₇), 1.85 (s, 1H₁₁), 1.50 (s, 6H).

RMN¹³C (50 MHz, DMSO) δ [ppm] δ 184.22 (C₆), 164.04 (C₂), 162.52 (C₄), 151.39 (C₇), 107.35 (C₁), 97.04 (C₅), 70.43 (C₁₀), 58.58 (C₉), 24.81 (C₁₂₋₁₃), 21.09 (C₁₄), 19.71 (C₁₇).

III.3 Synthèse et caractérisation de Base de Schiff à partir de la chromone **1b** contenant un aldéhyde **3be**

III.3.1 Protocole général 2

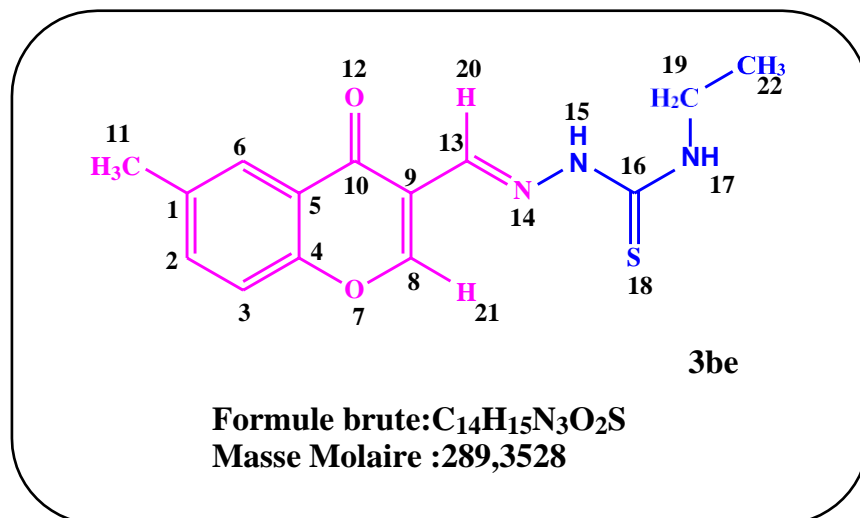
Dans un ballon de 100 ml et équipé d'un barreau d'agitation magnétique ; nous avons introduit le produit 3-formyl-6-méthylchromone (1 éq) et le solubilisé dans l'éthanol (10 ml, 0,25 M), nous avons rajouté ensuite le dérivé de la thiosemicarbazide (1éq), Le mélange réactionnel est transporté à température ambiante en utilisant une agitation magnétique. La réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince (CHCl₃/AcOEt 50/50) et arrêtée

après conversion complète des produits de départ. Un précipité est formé et récupéré par filtration puis lavé à l'éthanol.

III.3.2 Caractérisation structurale de composé **3be**

(E)-N-éthyl-2-((6-méthyl-4-oxo-4H-chromen-3-yl)méthylène)hydrazinecarbothioamide

3be.



Le composé **3be** (231,48 mg, 85 %) est isolé sous forme d'un solide blanc, à partir de 3- formyl-6-méthylchromone (186,20 mg, 1 mmol) et de l'éthyle thiosemicarbazide (119,19 mg, 1 mmol) après 15 min d'agitation dans l'éthanol à température ambiante. CCM: RF = 0,49 (CHCl₃/AcOEt : 50/50). PF = 175 °C.

RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ [ppm]: 11.54 (s, 1H₁₅), 9.11 (s, 1H₁₇), 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H₆), 8.17 (s, 1H₂₀), 7.89 (t, 1H₂₁), 7.65 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H₂), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H₃), 3.59 (m, 2H₁₉), 2.44 (s, 3H₁₁), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H₂₂).

RMN 13C (101 MHz, DMSO) δ [ppm]: δ 176.17 (C₁₆), 174.19 (C₁₀), 154.33 (C₈), 153.51 (C₄), 135.16 (C₁), 135.02 (C₁₃), 133.20 (C₂), 123.86 (C₆), 122.52 (C₉), 117.99 (C₃), 117.66 (C₅), 37.70 (C₁₉), 19.95 (C₁₁), 14.06 (C₂₂).

III.4 Synthèse et caractérisation de structure 4-thiazolidinones **5be**

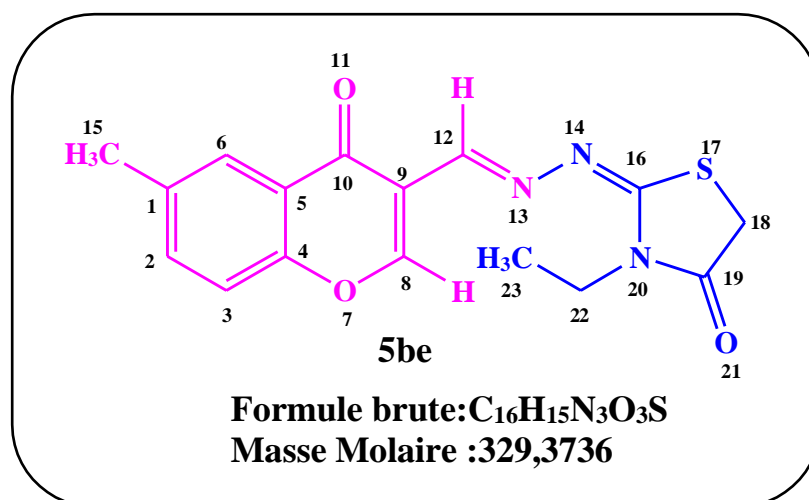
III.4.1 Protocole général 3

Dans un ballon à une tubulure et équipé d'un barreau d'agitation magnétique, nous avons introduit (1 éq) de thiosemicarbazones **3be** et solubilisé dans le 1,4- dioxane, ensuite 3 éq d'acétate de sodium anhydre ont été rajoutés avec 1,2 éq du bromoacétate d'éthyle et 3 gouttes d'acide sulfurique, le mélange réactionnel a été porté ensuite à reflux. La réaction a été suivie

par chromatographie sur couche mince et arrêtée après consommation complète des produits de départ. Un précipité est formé et récupéré par filtration puis lavé à l'éther.

III.4.2 Caractérisation structurale de composé **5be**

(Z)-3-éthyl-2-((E)-((6-méthyl-4-oxo-4H-chromen-3-yl)méthylène)hydrazono)thiazolidin-4-one



Le composé **5be** (159,23 mg, 92 %) est synthétisé sous forme d'un solide blanc, par réaction entre le précurseur **3be** (1 éq, 144,67 mg, 0,5 mmol) et le dérivé bromoacétate d'éthyle (1,2 éq, 100,20 mg, 0,6 mmol) en présence d'acétate de sodium (3 éq, 123,05 mg) et 3 gouttes d'acide sulfuriques, la réaction est portée à reflux du 1,4-dioxane pendant 9 h. CCM: RF = 0,6 (CHCl₃/AcOEt : 50/50). PF = 200 °C.

RMN 1H (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8,64 (s, 1H₂₄), 8,58 (s, 1H₂₅), 7,98 (s, 1H₆), 7,46 – 7,41 (dd, J = 8,6 Hz, 2,1 Hz, 1H₂), 7,35 – 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H₃), 3,82 (q, J = 7,1 Hz, 2H₂₂), 3,70 (s, 2H₁₈), 2,40 (s, 3H₁₅), 1,22 (t, J = 7 Hz, 3H₂₃).

RMN 13C (50 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 175,71 (C₁₉), 171,74 (C₁₀), 163,31 (C₁₆), 154,55 (C₈), 154,51 (C₄), 151,13 (C₁₂), 135,98 (C₁), 135,28 (C₂), 125,44 (C₆), 123,86 (C₅), 118,70 (C₉), 118,11 (C₃), 38,67 (C₂₂), 32,49 (C₁₈), 20,96 (C₁₅), 12,49 (C₂₃).

Conclusion générale

Conclusion générale

Le thème abordé dans ce manuscrit concerne la synthèse, la caractérisation et l'utilisation des bases de Schiff contenant un hétérocycle oxygène. Deux types de base de Schiff distincts ont été obtenus en utilisant deux différents réactifs : une cétone et un aldéhyde. L'objectif principal de cette étude est de réaliser une cyclisation de la base de Schiff synthétisé afin d'obtenir l'hétérocycle oxygéné à base de chromone.

Pour cela nous avons élaboré une réaction de condensation entre différents dérivés amines et la 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one. Les produits synthétisés obtenus **3aa**, **3ab**, **3ac** et **3ad** ont été purifiés par filtration et lavage à l'éther diéthylique, ensuite caractérisés par la technique d'analyse physico-chimique RMN ^1H et ^{13}C et DEPT 135. Les produits formés ont été isolés avec des rendements allant de 70 à 80 %.

À cet égard un substrat thiosemicarbazone **3be** a été également préparé par condensation de l'éthyle thiosemicarbazides avec la 3-formyl-6-méthylchromone, qui a servi comme brique de base pour la préparation d'un composé original 4-thiazolidinone, par action du dérivé bromoacétate d'éthyle. Le composé **5be** a été obtenu avec un excellent rendement de 92 % et avec un temps réactionnel de 9 h pour la méthode conventionnel ou 2 h pour la méthode multi-composant.

En perspective, les composés isolés seront utilisés pour d'autres réactions de cyclisation.