

UNIVERSITE BLIDA 1



Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés

THESE DE DOCTORAT (LMD)

En Génie des procédés organiques

**SYNTHESE ET EVALUATION DE L'ACTIVITE BIOLOGIQUE DE
QUELQUES DERIVES THIAZOLIQUES**

Par

Mme HADJ KOUIDER Nassiba Hayet Eddine

Soutenue le 15 Octobre 2019 devant le jury composé de :

M^r S. MOULAY	Professeur, U. Blida 1	Président
M^{me} D. HAMMOUTENE	Professeur, U.S.T.H.B.	Examinatrice
M^r K. HACHAMA	MCA, U.Kh.Miliana	Examineur
M^{me} K. BOUTEMAK	MC A, U. Blida 1	Examinatrice
M^{me} S. KASMI	Professeur, U.Blida1	Directrice de thèse
M^r M. KHODJA	Professeur, U.Blida1	Co-Directeur de thèse

RESUME

Les travaux de recherche décrits dans cette thèse se situent à l'interface de la chimie et de la biologie. Ils consistent en la synthèse des dérivés thiazoles (les dérivés de la rhodanine), leur caractérisation par des méthodes spectroscopiques, leur évaluation biologique ainsi qu'à une contribution à une approche solvatochromique pour la détermination des moments dipolaires de l'état fondamental et de l'état excité des dérivés de la rhodanine.

Notre objectif dans la première partie de ce manuscrit est la synthèse des dérivés thiazoliques diversement substitués. Pour l'atteindre, nous avons adopté une stratégie de synthèse pour préparer des dérivés bisarylidène rhodanine symétriques d'une manière simple, peu coûteuse, directe et écologique. Les composés ont été préparés avec des rendements bons à excellents en utilisant de l'eau comme solvant de réaction en présence d'acétate de sodium. Les produits sont obtenus par simple traitement de filtration. Des tests biologiques préliminaires ont été réalisés sur ces composés. Des calculs chimiques quantiques théoriques ont été effectués sur le composé choisi (**B2BZ**) à l'aide de la méthode DFT/ B3LYP/6-31G(d, p). Les paramètres comme la géométrie moléculaire et le gap énergétique HOMO-LUMO ont été calculés. Entre autres, les résultats théoriques des déplacements chimiques ^1H NMR et ^{13}C ont été portés par le GIAO (Orbitale Atomique Indépendante de Gauge) et mis en corrélation avec les valeurs expérimentales observées.

Notre deuxième propos est structuré en deux étapes complémentaires. La première, consiste à préparer et à caractériser par des méthodes spectroscopiques (IR, RMN, Spectrométrie de masse) de nouveaux colorants appartenant à la famille des merocyanines comportant le motif rhodanine. Une série de six(6) colorants Bis-merocyanines thermiquement stables ont été ainsi obtenus. Dans la deuxième étape, nous avons poursuivi nos travaux en étudiant les propriétés photophysiques de ces bismerocyanines symétriques. Les corrélations solvatochromiques fournies par la littérature ont été utilisées pour estimer l'état fondamental et l'état excité du moment dipolaire du composé B2BZ. Les résultats obtenus ont permis de confirmer que le moment dipolaire à l'état excité est plus important que celui de l'état fondamental. Des calculs de géométrie ont été effectués grâce au programme Gaussian 09. L'optimisation des énergies a été calculée en utilisant la méthode de la théorie fonctionnelle (DFT) (B3LYP) conjointement avec l'ensemble de base 6-31G (d, p).

Mots-clés : Synthèse, dérivés thiazoliques, Rhodanine, Bis-5-arylidènes, Bismérocyanines, Solvatochromisme.

ABSTRACT

The research described in this thesis is situated at the interface of chemistry and biology. It consists of the synthesis of thiazole derivatives (rhodanine derivatives), their characterization by spectroscopic methods, their biological evaluation as well as a contribution to a solvatochromic approach for the determination of dipole moments of the ground and the excited state of rhodanine derivatives.

Our objective in the first part of this manuscript was the synthesis of variously substituted thiazole derivatives. To accomplish this, we have adopted a new synthesis strategy to prepare symmetrical bisarylidene rhodanine derivatives in a simple, inexpensive, direct and environmentally friendly method. The compounds were prepared with good to excellent yields using water as a reaction solvent in the presence of sodium acetate. The products were obtained by simple filtration treatment. Preliminary biological tests had been carried out on these compounds. Theoretical quantum chemical calculations were performed on the selected compound (B2BZ) using the DFT/B3LYP/6-31G (d,p) method. Parameters as molecular geometry, and the HOMO-LUMO energy gap were calculated. Among other things, the theoretical results of the chemical displacements ^1H NMR and ^{13}C were carried by the GIAO (Gauge Independent Atomic Orbital Gauge) and correlated with the observed experimental values.

Our second aim was structured in two complementary steps. The first consists in preparing and characterizing by spectroscopic methods (IR, NMR, Mass spectrometry) new dyes belonging to the merocyanine family containing the rhodanine unit. A series of six (6) thermally stable bis-merocyanine dyes were obtained. In the second step, we continued our work by studying the photophysical properties of these symmetrical Bis-merocyanines. Solvatochromic correlations reported in the literature have been used to estimate the ground and excited state of the dipole moment of these compounds. The results obtained confirmed that the dipole moment in the excited state is higher than that of the ground state. Geometry calculations were performed using the Gaussian 09 program. The energy optimization was calculated using the functional theory method (DFT) (B3LYP) in conjunction with the 6-31G (d, p) base set.

Keywords: Synthesis, thiazol derivated, rhodanine, Bis-5-arylidenes, Bimerocyanines, Solvatochromisme.

ملخص:

البحث العلمي الوارد بهاته الرسالة للدكتوراه ل.م.د. يجمع بين الكيمياء والبيولوجيا. و يتمحور في تخليق مشتقات الثيازول (مشتقات رودانين) ، وتوصيفه بالطرق الطيفية ، وتقييمه بيولوجيا، ناهيك عن استعمال مقارنة solvatochromisme لتقدير عزم ثنائي القطب في الحالة الأساسية والحالة المثارة لمشتقات الرودانين. مشتقات الثيازول هي حلقات تتألف من خمس عناصر لها أهمية كبيرة بالكيمياء الغير متجانسة لانها مكون هام في العديد من الجزيئات النشطة بيولوجيا. إضافة إلى استعمالها كمركبات نشطة حيويًا، أصباغ مشتقات الرودانين تستعمل بتطبيقات عديدة، كمسابر تآلفية بالبيولوجيا وذلك راجع للتطور العلمي الذي شهده مجال الطائفية بالفلورة خلال السنوات الأخيرة.

هدفنا في الجزء الأول من هذه المخطوطة هو تخليق مشتقات الثيازول التي تم استبدالها بشكل مختلف. لتحقيق ذلك ، اعتمدنا استراتيجية توليفية جديدة لإعداد مشتقات bisarylidenerhodanine متناظرة بطريقة بسيطة وغير مكلفة ، مباشرة وإيكولوجية. تم تحضير المركبات بمرود جيد إلى ممتازة باستخدام الماء كمذيب في وجود أسيتات الصوديوم . يتم الحصول على المنتجات عن طريقة الترشيح البسيط، ثم تم إجراء اختبارات بيولوجية أولية على هذه المركبات.

تتمحور النقطة الثانية لدينا بمرحلتين متكاملتين . الأولى هي إعداد وتوصيف الطرق الطيفية (الأشعة تحت الحمراء ، الرنين المغناطيسي النووي ، الطيف الكتلي) الأصباغ الجديدة التي تنتمي إلى عائلة الميروسيانين التي تحتوي على بنية الرودانين . تم الحصول على سلسلة من ستة (6) أصباغmerocyanineمستقرة حرارياً. وهي bismerocyanine متناظرة.

بالمرحلة الثانية ، اصلنا عملنا من خلال دراسة الخصائص الفيزيائية الضوئية لبيسموسيانين متناظرة . تم استخدام الارتباطات solvatochromic المذكورة بأعمال سابقة لتقدير الحالة الأساسية والحالة المثارة لعزم ثنائي القطب لهاته المركبات . أكدت النتائج التي تم الحصول عليها أن لحظة ثنائي القطب المثار أكبر من الحالة الأساسية . هذا يشير إلى أن bismerocyanine قطبي في الحالة المثارة أكثر منه بالحالة الأساسية إضافة إلى حساسيته تجاه مذيبات بالحالة المثارة . تم إجراء حسابات الهندسة باستخدام برنامج Gaussian 09 وحساب تحسين الطاقة باستخدام طريقة النظرية الوظيفية (B3LYP) (DFT) مع مجموعة القواعد 6-31+G (d, p).

REMERCIEMENTS

Ce mémoire est le résultat d'un travail effectué au sein du laboratoire « Synthèse et Catalyse » de l'Université d'Ibn Khaldoun de Tiaret. Tout d'abord, je tiens à exprimer toute ma gratitude au directeur de ce laboratoire, **Professeur BELARBI El Habib**.

Merci **Professeur BELARBI**, de m'avoir accueillie au sein de votre équipe de recherche dont fait partie ma directrice de thèse, et pour m'avoir surtout permis de mener à bien ce travail en mettant à ma disposition tous les moyens matériels et réactifs.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à ma directrice de thèse, **Madame KASMI Souad**, Professeur à Université Blida 1, Faculté des Sciences, département de Chimie pour sa disponibilité, son soutien indéfectible, son encouragement et ses précieux conseils durant ces années de recherche.

Mes remerciements pas les moindres vont à mon Co-directeur de thèse, **Monsieur KHODJA Mohamed**, Professeur à l'Université Blida 1 pour m'avoir permis de réaliser quelques manipulations au début de mes travaux de thèse au sein du laboratoire pédagogique du département de génie des procédés..

Je remercie **Monsieur Saad MOULAY**, Professeur à la Faculté de Technologie, Université Blida 1, pour avoir accepté de juger ce travail et d'honorer de sa présence le jury de cette thèse.

Mes remerciements vont également à **Madame HAMMOUTENE Dalila**, Professeur à l'Université de Bab Ezzouar (USTHB), **Madame BOUTEMAK Khalida** Maître de Conférences A à l'Université Blida1 et **Monsieur HACHAMA Kamel**, Maître de Conférences A à l'Université d'El Khemis Miliana, pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'avoir accepté de siéger dans ce jury en tant qu'examineurs.

Mes remerciements ne seraient pas complets si je ne cite pas les chercheurs de l'Université de Lorraine Metz (France), à commencer par le **Professeur Gilbert Kirsch** pour les analyses spectroscopiques, le **Docteur Philippe PIERRAT** pour les mesures de fluorescence et le **Docteur Pierre MAGRI** pour les mesures d'ATG /DSC.

J'adresse aussi mes remerciements à mes anciens professeurs en particulier ceux de l'université de Tiaret à leur tête Monsieur le **Professeur RAHMOUNI Mustapha**, l'actuel Recteur de l'Université d'ElKhemis Miliana, **Professeur HAOUZI Ahmed**, **Docteur BENHAOUA Chahra** sans oublier **Madame ZRADNI**, Maitre de Conférences A de Université de l'USTO, Oran.

Je n'oublie pas de remercier au passage les ingénieurs de laboratoire du département du génie des procédés **Mme Nafissa** et **Mme Zahira** pour leur disponibilité.

Un grand merci à mes parents, mes frères et sœurs, pour leur présence de tous les instants et en particulier pour le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études. Merci également à mon mari, à toute ma famille et belle famille pour leurs encouragements et leur soutien moral.

Merci à mes camarades de la formation doctorale, en particulier à la doctorante **Chouit Hafsa** et au doctorant **Benreka Soufiane** pour leur disponibilité et leur soutien moral.

*« La connaissance s'acquiert par l'expérience, tout le reste n'est que de
l'information »*

Albert EINSTEIN

A ma famille

A mon mari

TABLE DES MATIERES

RESUME

REMERCIEMENTS

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

INTRODUCTION GENERALE 20

REFERENCES 24

CHAPITRE 1 : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE DES DERIVES DE LA RHODANINE ET DE LEUR ACTIVITE BIOLOGIQUE

1. 1.Introduction 28

1.2. La rhodanine (2-thioxo-4-thiazolidinone) 28

1.2.1. Synthèse de la rhodanine 28

1.2.2 Synthèse des Bis-rhodanines 31

1.3 Propriétés biologiques 31

1.3.1 Diverses propriétés 31

1.3.1.1 Détection des métaux 32

1.3.1.2 L'industrie du textile 32

1.3.1.3 Matériaux organiques 33

1.4. Les 5-arylidène-rhodanines 33

1.4.1. Différentes voies de synthèse des 5-Arylidènerhodanines 35

1.4.1.1 A partir d'alcynes 35

1.4.1.2 A partir de bis (carboxyméthyl)-trithiocarbonate et d'amines primaires 36

1.4.1.3 A partir d'un époxyde 36

1.4.2. Par chauffage classique 36

1.4.3. Par irradiation micro-ondes 37

1.5. Différentes voies de synthèse des Bis- 5-Arylidènerhodanines 37

REFERENCES 39

CHAPITRE 2: SYNTHÈSE DES BIS- 5-ARYLIDÈNERHODANINES SYMÉTRIQUES

2.1. Introduction	44
2.2. Résultats et discussion	45
2.2.1. Préparation des Bis-rhodanines 1a-b	45
2.2.2. Mécanisme réactionnel des Bis-rhodanines	45
2.2.3. Détermination structurale	47
2.3. Synthèse des Bis-5-arylidènerhodanines	48
2.2.1. Optimisation des conditions opératoires	48
2.3.2. Résultats de la synthèse des Bis- arylidène rhodanines symétriques	50
2.3.2. Mécanisme réactionnel de la bis-5-arylidène rhodanine	52
2.3.3. Détermination structurale	52
2.4. Étude de l'activité biologique	55
2. 4.1. Essai antimicrobien	55
2.5. Détails computationnels	55
2.5.1. Optimisation de la géométrie	56
Conclusion	60
REFERENCES	62
2.6. Partie Expérimentale	63
2.6.1. Généralités	63
2.6.2. Préparation des Bis-rhodanines	63
2.6.3. Mode opératoire général des Bis- rhodanines 1a-b	65
2.6.4. Mode opératoire général Bis- arylidène rhodanines 3a-k	66

CHAPITRE 3: RAPPEL SUR LA SYNTHÈSE DES COLORANTS MERO-CYANINES ET ANALOGUES

3.1. Introduction	76
3.2. Rappel sur la synthèse des merocyanines	77
3.2.1. Définition des merocyanines	77
3.2.2. Synthèse de mérocyanines	78
3.2.2.1. Merocyanine simple (n=0)	78
3.2.2.2. Merocarbocyanine (n=1)	78
3.2.2.3. Méropolycarbocyanine (n>1)	79
3.2.3. Applications des merocyanines	79
3.2.3.1 Solvatochromisme	79
3.2.3.2. Synthèse de mérocyanine de spirobenzothiazolinonaphthoxazine contenant couronne	80
3.3. Bref rappel sur le phénomène de fluorescence	81
REFERENCES	82

Chapitre 4: Synthèse de nouvelles Bis-merocyanines symétriques thermiquement stables. Etude de leurs propriétés photophysiques

4.1. Objectif de ce chapitre 4	86
4.2. Rappels sur les précurseurs des Bis-merocyanines	88
4.2.1. Les Bis- rhodanines (Bis -2-thioxo-4-thiazolidinones)	88
4.2.2. Préparation des thiazolinethiones 4a-c	88
4.2.3. Préparation des sels thiazoliniums 4'a-c	89
4.2.4. Détermination structurale	90
4.3. Synthèse de préparation des Bis-merocyanines 5a-f	90
4.4. Détermination structurale	92
4.5. Procédure générale pour la détermination du moment dipolaire	92
4.6. Logiciel Gaussian-09	96
4.7. Résultats et discussions	96
4.7.1. Synthèse	96
4.7. 2.Caractérisation chimique	97
4.7.3. Géométrie E. E des colorants Bis-mérocyanines 5a-f	97
4.7.4. Stabilité thermique	98

4.7.5. Spectre d'absorption UV/visible des bis-mérocyanines dans CH ₂ Cl ₂	99
4.7.6. Spectre de fluorescence des Bis-mérocyanines dans CH ₂ Cl ₂	100
4.7.7. Effets des solvants sur les spectres d'absorption et de fluorescence du B1T6	102
4.7.8. Analyse de l'effet solvatochromique pour l'estimation des moments dipolaires à l'état fondamental et à l'état excité de B1T6	105
4.9. Détails computationnels	109
4.10. Conclusion	111
REFERENCES	113
4.11. Partie expérimentale	116
4.11.1. Produits chimiques réactifs	116
4.11.2. Méthodes instrumentales	116
4.11.3. Préparation des intermédiaires 1,4 et 4'c	117
4.11.4. Procédure générale pour la synthèse des dérivés des Bis-mérocyanines	
5a-f.	117
CONCLUSION GENERALE	125

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. 1. Activité biologique de quelques arylidènes rhodanines	34
Tableau 2.1. Caractéristiques physicochimiques des DTC et des Bis rhodanines ¹	46
Tableau 2.2. Caractéristiques RMN ¹ H des Bis-rhodanines	47
Tableau 2.3. Optimisation des conditions opératoires pour la synthèse du composé 3a	48
Tableau 2. 4. Conditions optimales pour la préparation de 3a avec diverses quantités d'acétate de sodium	50
Tableau 2.5. Résultats des bis-5-arylidène obtenus 3a-k	51
Tableau 2.6. Principales fréquences d'absorption dans l'infrarouge (ν en cm^{-1}) des Bis-arylidene rhodanines 3a-k	53
Tableau 2.7. Déplacements chimiques (δ en ppm) des composés 3a-k	54
Tableau 2.8. Données expérimentales et théoriques en RMN ¹ H dans le DMSO- d_6 ., des déplacements chimiques (δ ppm) pour le composé B2BZ dans le jeu de base DFT/ B3LYP /6-31G (d,p)	58
Tableau 2.9. Données expérimentales et théoriques en RMN ¹³ C dans le DMSO- d_6 ., des déplacements chimiques (δ ppm) pour le composé B2BZ dans le jeu de base DFT/ B3LYP /6-31G (d,p)	59
Tableau 4.1. Résultats physiques et spectroscopiques des thiones 3a-c	89
Tableau 4.2. Résultats physiques et spectroscopiques des sels 3'a-c	90
Tableau 4.3. Résultats expérimentaux des merocyanines 5a-f	91
Tableau 4.4. Caractéristiques RMN ¹ H des merocyanines 5a-f	88
Tableau 4.5. Rendements, UV-VIS, fluorescence et température de décomposition (Td) pour les <i>Bis</i> -merocyanines 5 à 10^{-5} M dans CH_2Cl_2 . ($\lambda_{\text{exc}} = 410 \text{ nm}$)	100
Tableau 4.6. Caractéristiques spectroscopiques et photophysiques du B1T6 dans différents solvants	103
Tableau 4.7. Propriétés des solvants et valeurs calculées des paramètres de polarité des solvants de B1T6	104

Tableau 4.8. Traitement statistique des corrélations des décalages spectraux de B1T6 dans différents solvants 108

Tableau 4.9. Moment dipolaire à l'état fondamental et à l'état excité (Debye) de B1T6 selon différentes méthodes 109

Tableau 4.10. Orbitales frontières LUMO- HOMO en phase gazeuse et dans le DMSO de B1T6 calculé au moyen de la théorie B3LYP/6-31G (d, p) 110

LISTE DES FIGURES

Figure 0.1: Structures de certains dérivés bioactifs pertinents de 5-arylidène rhodanine.	21
Figure 0.2: Des sondes de colorants rhodacyanine pour des systèmes biologiques.	22
Figure 1.1: Epalrestat (Inhibiteur de l'aldose reductase).	32
Figure 1.2: Le P-diméthylamino benzylidénérhodanine.	32
Figure 1.3: Agent colorant de textile.	32
Figure 1.4: Structures chimiques de D149 et D205.	33
Figure 2.1: La structure chimique de (5 <i>Z</i>)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-3-{6-[(<i>Z</i>)-5-(2-hydroxy benzylidene)-4-oxo-2-thiox othiazolidin-3-yl]hexyl}-2-thioxothiazolidin-4-one (B2Bz).	56
Figure 2.2: Paramètres géométriques optimisés de B2BZ calculé au moyen de B3LYP/6-31G (d,p).	56
Figure 2.3: RMN ¹ H dans DMSO-d ₆ de B2BZ (3h)	57
Figure 2.4: RMN ¹³ C dans DMSO-d ₆ de B2BZ (3h)	57
Figure 2.5: (a) Régression linéaire en RMN ¹ H entre le δ ppm expérimental et le δ ppm calculé par la méthode HF. (b) Régression linéaire en RMN ¹³ C entre le δ ppm expérimental et le δ ppm calculé par la méthode HF. (c) Régression linéaire en RMN ¹³ C entre le δ ppm expérimental et le δ ppm calculé par la méthode B3LYP de B2BZ.	60
Figure 3.1: Rhodacyanine comme sonde pour des systèmes biologiques	76
Figure 3.2: Structure des Rhodacyanines	77
Figure 3.3: Réaction de synthèse de Merocyanine simple	78
Figure 3.4: Réaction de synthèse de Merocarbocyanine	78
Figure 3.5: Réaction de synthèse de Meropolycarbocyanine	79
Figure 3.6: Réaction de synthèse de bis-merocyanine	80
Figure 3.7: Ethers de couronne chromogènes sensibles au calcium	81

Figure 3.8: Diagramme de Jablonski	81
Figure 4.1: Structures chimiques des colorants bis-mérocyanines avec différents espaceurs	87
Figure 4.2: Géométrie optimisée à l'état fondamental de (5E, 5'E)-3, 3'-éthane-1, 2-diylbis[5-(3(méthoxyphényl)-4-méthyl-1, 3-thiazol-2(3H)-ylidène)-2-thioxo-1, 3-thiazolidin-4one] B1T6 .	96
Figure 4.3: Configurations et énergies optimisées des isomères géométriques E et Z du colorant B1T6 .	98
Figure 4.4: Spectre d'absorption des bis-mérocyanines 5 dans CH ₂ Cl ₂	101
Figure 4.5: Spectre de fluorescence des bis-mérocyanines 5 dans CH ₂ Cl ₂ ($\lambda_{exc}=410$ nm).	102
Figure 4.6: Spectre d'absorption de B1T6 dans cinq solvants organiques de polarités différentes	104
Figure 4.7: Spectre d'émission du B1T6 dans quatre solvants organiques de polarités différentes. ($\lambda_{exc} = 410$ nm)	105
Figure 4.8: Graphiques de $\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f$ (cm ⁻¹) en fonction de f (ϵ, n) et $\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f$ (cm ⁻¹) en fonction de $\phi(\epsilon, n)$ pour B1T6 en utilisant l'équation de Bilot-Kawski dans différents solvants.	107
Figure 4.9: Graphiques de $\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f$ (cm ⁻¹) en fonction de F ₁ (ϵ, n) et $\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f$ (cm ⁻¹) en fonction de F ₂ (ϵ, n) en utilisant les équations de Lippert-Mataga et Bakhshiev dans différents solvants.	108
Figure 4.10: Graphiques de $\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f/2$ (cm ⁻¹) en fonction de F ₃ (ϵ, n) et $\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f$ (cm ⁻¹) en fonction de E _T ^N utilisant les équations de Kawski-Chamma-Viallet, et Reichardt dans différents solvants.	109
Figure 4.11: Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO à l'état fondamental de la molécule B1T6	110

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1.1. Réaction générale en position 5	26
Schéma 1.2. La réaction par la méthode du dithiocarbamate	27
Schéma 1.3. Réaction par cyclo-condensation	27
Schéma 1.4. Réaction à partir chloroacétamides et de l'éthyle xanthogénate de potassium	27
Schéma 1.5. La méthode de HOLMBERGH	27
Schéma 1.6. Synthèse par la méthode du thiocyanate	28
Schéma 1.7. Réaction d'un isothiocyanate et l'acide α -mercaptoacétique	28
Schéma 1.8. Méthyl thioglycolate sur un isothiocyanate	28
Schéma 1.9. Réaction des bisarylidène à partir des sels dithiocarbamates	29
Schéma 1.10. Rétrosynthèse des 5-arylidène rhodanines	33
Schéma 1.11. Utilisation la tributylphosphine comme catalyseur	33
Schéma 1.12. Réaction multicomposants en milieu aqueux	34
Schéma 1.13. Réaction des 5-arylidène rhodanines par méthode HOLMBERG et condensation de KNOEVENAGEL	34
Schéma 1.14. Synthèse 5-arylidène rhodanine à partir d'un époxyde	34
Schéma 1.15. Réaction des dérivés arylidènes sur support solide	35
Schéma 1.16. Réaction sur gel de silice activé	35
Schéma 1.17. Synthèse des Bis-arylidènes à partir d'acétylène dicarboxylates de dialkyle	36
Schéma 1.18. Synthèse des Bis-arylidènes	36
Schéma 1.19. Synthèse des mono-arylidène-rhodanines à partir les alkylrhodanines	37

Schéma 2.1. Synthèse des Bis-rhodanines	43
Schéma 2.2. Mécanisme réactionnel des bis-rhodanines	44
Schéma 2.3. Modèle de réaction de la bis-5-benzylidene rhodanine 3a	46
Schéma 2.4. Synthèse générale des bisarylidènes	48
Schéma 2.5. Mécanisme réactionnel de formation des bisarylidene par condensation de KNOEVENAGEL	50
Schéma 4.1. Synthèse des thiazolinehiones	85
Schéma 4.2. Synthèse des sels thiazoliniums	86
Schéma 4.3. Synthèse des Bis-merocyanines	87
Equations de BILOT-KAWSKI	89
Equations de LIPPERT-MATAGA	90
Equation de BAKHSHIEV	90
Equations de KAWSKI-CHAMMA-VIALLET	90
Equation de REICHARDT	91

LISTE DES ABREVIATIONS

A° : Angström.

Ac₂O : anhydride acétique.

a.u : unité atomique.

ARN:Acide ribonucléique.

BDTC : Bis dithiocarbamate.

B3LYP : Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr.

Bu : n-butyl.

CCM: Chromatographie sur couche mince.

CI₅₀: Concentration d'inhibition.

D : debye.

DDX3: code d'un gene d'une enzyme.

DTC: Dithiocarbamate.

DMSO-d₆ : Dimethylsulfoxyde deutéré.

DFT: Théorie Fonctionnelle de la Densité.

DME : Dimethoxyethane.

DMF: Diméthylformamide.

DSC : Differential Scanning Calorimetry : calorimétrie différentielle à balayage.

δ: déplacement chimique.

EtOH : Ethanol.

Et₃N : Triéthylamine.

GIAO : Orbitale Atomique Indépendante de Gauge.

HF : Hartree Fock.

HOMO : highest occupied molecular orbital (Orbitale Moléculaire Haute Occupée).

LUMO : lowest unoccupied molecular orbital(Basse Vacante= BV).

IR : Infrarouge.

Me : Methyl.

mmol : millimole.

AcONa : acétate de sodium.

nm : nanomètre.

ONL: Optique Non Linéaire.

ppm : partie par million.

Rdt: Rendement.

Réf : référence.

RMN ^1H : Résonance magnétique du proton.

RMN ^{13}C : Résonance magnétique du carbone 13.

t.a : Température ambiante.

t (h): temps en heure.

Tf ($^{\circ}\text{C}$) : température de fusion.

TGA : Analyse thermogravimétrique.

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine.

W : Watt.

Φ : Rendement quantique.

μ : Moment dipolaire.

TC : transfert de Charge.

TFA : Acide trifluoroacétique.

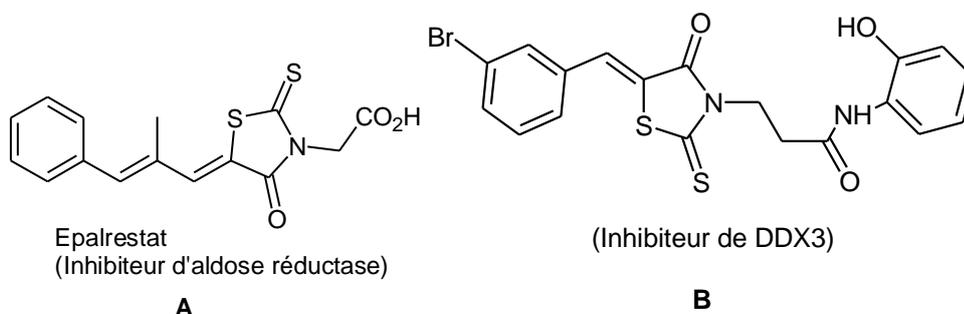
INTRODUCTION GENERALE

Les dérivés thiazoliques sont des composés à cinq chaînons très importants en chimie hétérocyclique, car impliqués dans de nombreux domaines de la science et de la technologie. Parmi ces dérivés, le noyau rhodanine (2-thioxo-4-thiazolidinone) est largement présent dans de nombreuses molécules biologiques actives, en raison du peu d'effet néfaste (par ex. mutagénicité) corrélé à cette structure chimique [1-6].

Les dérivés de la rhodanine sont devenus des molécules cibles importantes en raison de leurs propriétés thérapeutiques et pharmacologiques. Par exemple, le dérivé de thiazolidinone Epalrestat A a été signalé comme inhibiteur de l'aldose réductase pour le traitement des complications diabétiques [7].

Le dérivé B a été identifié comme la première petite molécule capable d'inhiber la réplication du VIH en ciblant l'ARN hélicase DDX3 [8]. De plus, il a été démontré que le composé C peut être considéré comme une nouvelle classe de petites molécules à base de rhodanine qui inhibent efficacement la JSP-1 ($IC_{50} = 18 \mu\text{M}$) et peut être utile pour le traitement des troubles inflammatoires et prolifératifs [9].

On a signalé que le composé D avait un effet inhibiteur sur l'agrégation de la maladie d'Alzheimer [10] (Figure 0.1). Des travaux très récents ont révélé que les dérivés de l'acide rhodanine-3-acétique (E) ont été identifiés comme des inhibiteurs de la PTP1B et comme agent antibactérien potentiel dans lesquels le fragment acide rhodanine-3-acétique peut interagir avec le site catalytique de l'enzyme [11].



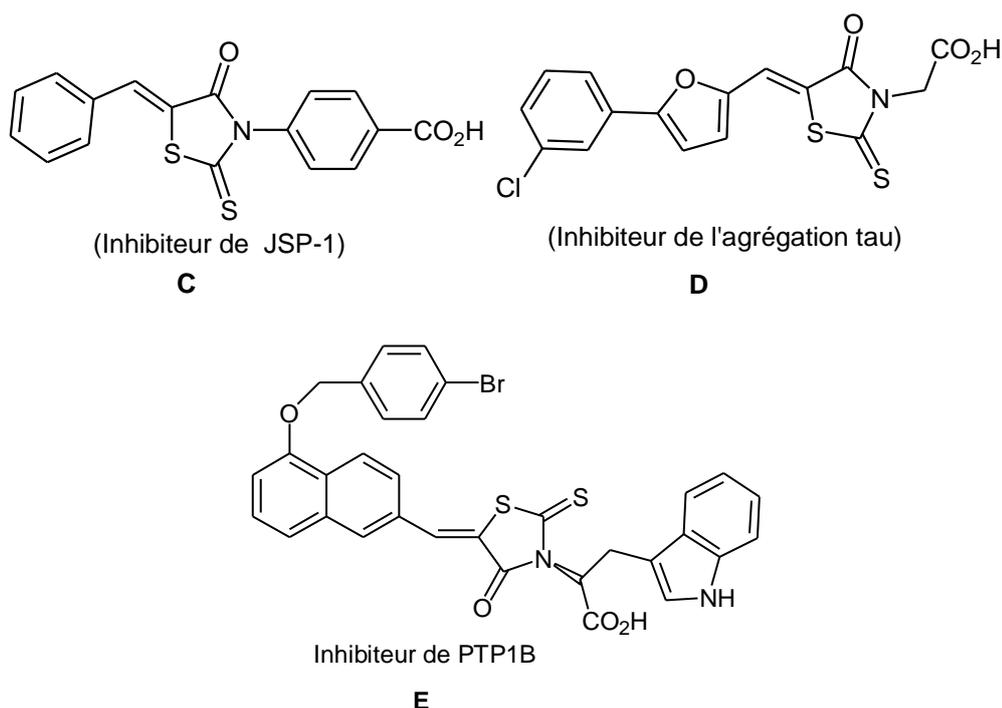


Figure 0.1: Structures de certains dérivés bioactifs pertinents de 5-arylidène rhodanine.

En plus de leur utilisation comme hétérocycles bioactifs, des dérivés de la rhodanine ont été utilisés comme réactifs analytiques [12], comme colorants bis-azoïques [13], comme fragment accepteur dans une variété de composés organiques push-pull pour des applications ONL [14] et, récemment, ils ont été utilisés comme sensibilisants organiques sur TiO_2 dans la fabrication de cellules solaires sensibilisées par des colorants [15-18]. La voie synthétique des dérivés de la 5-arylidène rhodanine est généralement basée sur une condensation de KNOEVENAGEL d'aldéhydes aromatiques avec des rhodanines substituées. Bien qu'une grande variété de protocoles synthétiques ait été rapportée dans la littérature à ce jour concernant la préparation de l'hétérocycle à cinq chaînons des 5-arylidène rhodanines [19-21], à notre connaissance, les dérivés symétriques de bis-arylidène rhodanine ont été à peine décrits [22].

Par ailleurs, les colorants rhodacyanines comportant le motif rhodanine et leurs analogues aza présentent une activité antipaludique, antileishmanique et antitumorale [23-26]. La littérature a révélé que le fragment rhodanine dans ces colorants était essentiel pour l'activité antitumorale [27, 28]. Récemment, des rhodacyanines, qui présentent une forte propriété fluorescente, ont été conçues

comme de nouvelles sondes pour détecter les parasites plasmodiaux et peuvent être localisées spécifiquement dans les mitochondries des parasites (Figure 0.2, composé I et II) [29].

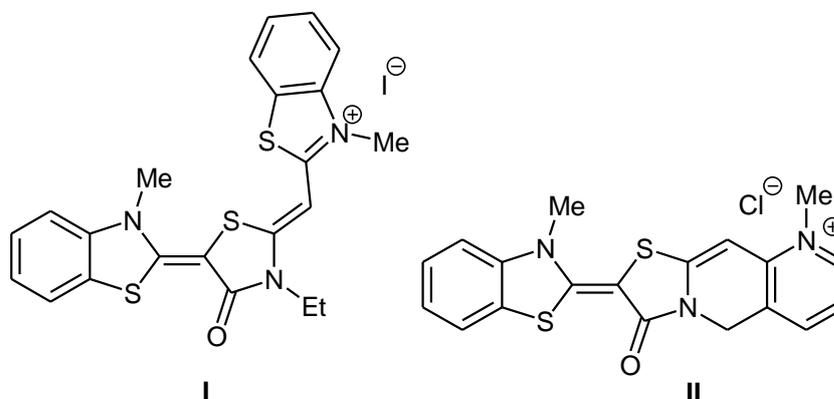


Figure 0.2: Des sondes de colorants rhodacyanine pour des systèmes biologiques.

En raison des nombreuses applications potentielles de ces mérocyanines dans différents domaines, des travaux antérieurs de certains auteurs ont porté principalement sur l'étude des agrégats intermoléculaires "J" et "H" déplacés vers le rouge ainsi que sur la relation qui existe entre les caractéristiques spectrales et la structure [30]. Le comportement solvatochromique de ces composés est largement décrit dans la littérature [31]. A notre connaissance, très peu d'études ont été consacrées au comportement solvatochromique des dimères des colorants mérocyanines

Le travail présenté dans ce manuscrit s'inscrit dans cette stratégie de recherche de la synthèse de nouvelles molécules comportant le motif rhodanine. Il s'agit de préparer des Bis-arylidenerhodanines bioactives et des colorants Bis-mérocyaninerhodanines thermiquement stables avec différents espaceurs. De plus, la méthode de décalage solvatochromique et l'étude théorique sur le colorant sélectionné **B1T6** ont été étudiées dans différents solvants de polarité variable afin d'estimer le moment dipolaire à l'état singulet.

Notre manuscrit s'articule autour de quatre chapitres :

Le premier chapitre est un rappel bibliographique des dérivés de la rhodanine et de leur activité biologique.

Le second chapitre est consacré à la synthèse des Bis-5-arylidenerhodanines symétriques et aux essais biologiques préliminaires contre des souches bactériennes et fongiques.

Dans **le troisième chapitre**, il est question d'un aperçu bibliographique sur la synthèse des colorants mérocyanines et analogues et de leurs propriétés fluorescentes.

Dans le **dernier chapitre**, nous rapportons la synthèse de nouveaux dimères thermostables des colorants mérocyanines avec différents espaceurs, contenant un cycle thiazole comme substituant donneur d'électron. Les propriétés photophysiques et thermiques sont également abordées. De plus, la méthode du déplacement solvatochromique et des études théoriques sur le colorant sélectionné **B1T6** sont étudiées dans différents solvants de polarité variable afin d'estimer le moment dipolaire à l'état singulet.

L'ensemble des calculs théoriques ont été réalisés par la méthode basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec la fonctionnelle hybride B3LYP en utilisant la base de calcul 6-31G(d,p)

Et enfin nous clôturons ce travail par une conclusion générale

REFERENCES

- [1] Ahn, J. H., Kim, S. J., Park, W. S., Cho, S. Y., Du Ha, J., Kim, S. S., ... & Kim, H. M. (2006). Synthesis and biological evaluation of rhodanine derivatives as PRL-3 inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(11), 2996-2999.
- [2] Sortino, M., Delgado, P., Juárez, S., Quiroga, J., Abonía, R., Insuasty, B., ... & Zacchino, S. A. (2007). Synthesis and antifungal activity of (Z)-5-arylidenerhodanines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(1), 484-494.
- [3] Hardej, D., Ashby Jr, C. R., Khadtare, N. S., Kulkarni, S. S., Singh, S., & Talele, T. T. (2010). The synthesis of phenylalanine-derived C5-substituted rhodanines and their activity against selected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. *European journal of medicinal chemistry*, 45(12), 5827-5832.
- [4] Singh, S. P., Parmar, S. S., Raman, K., & Stenberg, V. I. (1981). Chemistry and biological activity of thiazolidinones. *Chemical Reviews*, 81(2), 175-203.
- [5] Kavitha, C. V., Swamy, S. N., Mantelingu, K., Doreswamy, S., Sridhar, M. A., Prasad, J. S., & Rangappa, K. S. (2006). Synthesis of new bioactive venlafaxine analogs: Novel thiazolidin-4-ones as antimicrobials. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(7), 2290-2299.
- [6] Tomasic, T., & Masic, L. P. (2009). Rhodanine as a privileged scaffold in drug discovery. *Current medicinal chemistry*, 16(13), 1596-1629.
- [7] Ramirez, M. A., & Borja, N. L. (2008). Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 28(5), 646-655.
- [8] Maga, G., Falchi, F., Garbelli, A., Belfiore, A., Witvrouw, M., Manetti, F., & Botta, M. (2008). Pharmacophore modeling and molecular docking led to the discovery of inhibitors of human immunodeficiency virus-1 replication targeting the human cellular aspartic acid-glutamic acid-alanine-aspartic acid box polypeptide 3. *Journal of medicinal chemistry*, 51(21), 6635-6638.
- [9] Cutshall, N. S., O'Day, C., & Prezhdo, M. (2005). Rhodanine derivatives as inhibitors of JSP-1. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(14), 3374-3379.
- [10] Bulic, B., Pickhardt, M., Schmidt, B., Mandelkow, E. M., Waldmann, H., & Mandelkow, E. (2009). Development of tau aggregation inhibitors for Alzheimer's disease. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(10), 1740-1752.
- [11] Liu, H., Sun, D., Du, H., Zheng, C., Li, J., Piao, H., ... & Sun, L. (2019). Synthesis and biological evaluation of tryptophan-derived rhodanine derivatives as PTP1B inhibitors and anti-bacterial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 172, 163-173.
- [12] Alfonso, G. G., & Ariza, J. G. (1981). Derivatives of rhodanine as spectrophotometric analytical reagents: I. Condensation at C-5 with aromatic pyridine and nonpyridine aldehydes. *Microchemical Journal*, 26(4), 574-585.
- [13] Mohammadi, A., & Safarnejad, M. (2014). Synthesis, structural characterization and tautomeric properties of some novel bis-azo dyes derived from 5-arylidene-2, 4-

thiazolidinone. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 126, 105-111.

[14] Rao, V. P., Jen, A. K. Y., & Caldwell, J. B. (1994). Rhodanine-methine as π -electron acceptor in second-order nonlinear optical chromophores. *Tetrahedron Letters*, 35(23), 3849-3852.

[15] Ito, S., Zakeeruddin, S. M., Humphry-Baker, R., Liska, P., Charvet, R., Comte, P., ... & Uchida, S. (2006). High-efficiency organic-dye-sensitized solar cells controlled by nanocrystalline-TiO₂ electrode thickness. *Advanced Materials*, 18(9), 1202-1205.

[16] Ito, S., Miura, H., Uchida, S., Takata, M., Sumioka, K., Liska, P., ... & Grätzel, M. (2008). High-conversion-efficiency organic dye-sensitized solar cells with a novel indoline dye. *Chemical Communications*, (41), 5194-5196.

[17] Jadhav, M. M., Chowdhury, T. H., Bedja, I., Patil, D., Islam, A., & Sekar, N. (2019). Near IR emitting novel rhodanine-3-acetic acid based two donor- π -acceptor sensitizers for DSSC: Synthesis and application. *Dyes and Pigments*, 165, 391-399.

[18] Avhad, K., Jadhav, M., Patil, D., Chowdhury, T. H., Islam, A., Bedja, I., & Sekar, N. (2019). Rhodanine-3-acetic acid containing D- π -A push-pull chromophores: Effect of methoxy group on the performance of dye-sensitized solar cells. *Organic Electronics*, 65, 386-393.

[19] Santamarta, F., Verdía, P., & Tojo, E. (2008). A simple, efficient and green procedure for Knoevenagel reaction in [MMIm][MSO₄] ionic liquid. *Catalysis Communications*, 9(8), 1779-1781.

[20] Shah, S., & Singh, B. (2012). Urea/thiourea catalyzed, solvent-free synthesis of 5-arylidene-thiazolidine-2, 4-diones and 5-arylidene-2-thioxothiazolidin-4-ones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(17), 5388-5391.

[21] Nitsche, C., & Klein, C. D. (2012). Aqueous microwave-assisted one-pot synthesis of N-substituted rhodanines. *Tetrahedron Letters*, 53(39), 5197-5201.

[22] Kamila, S., & Biehl, E. R. (2012). Microwave-assisted synthesis of novel bis (2-thioxothiazolidin-4-one) derivatives as potential GSK-3 inhibitors. *Tetrahedron Letters*, 53(31), 3998-4003.

[23] Ikegami-Kawai, M., Arai, C., Ogawa, Y., Yanoshita, R., & Ihara, M. (2010). Selective accumulation of a novel antimalarial rhodacyanine derivative, SSJ-127, in an organelle of Plasmodium berghei. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(22), 7804-7808.

[24] Kawakami, M., Koya, K., Ukai, T., Tatsuta, N., Ikegawa, A., Ogawa, K., ... & Chen, L. B. (1997). Synthesis and evaluation of novel rhodacyanine dyes that exhibit antitumor activity. *Journal of medicinal chemistry*, 40(20), 3151-3160.

[25] Takasu, K., Inoue, H., Kim, H. S., Suzuki, M., Shishido, T., Wataya, Y., & Ihara, M. (2002). Rhodacyanine dyes as antimalarials. 1. Preliminary evaluation of their activity and toxicity. *Journal of medicinal chemistry*, 45(5), 995-998.

[26] Takasu, K. (2016). π -Delocalized lipophilic cations as new candidates for antimalarial, antitypanosomal and antileishmanial agents: Synthesis, evaluation of

antiprotozoal potency, and insight into their action mechanisms. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 64(7), 656-667.

[27] Kawakami, M., Koya, K., Ukai, T., Tatsuta, N., Ikegawa, A., Ogawa, K., ... & Chen, L. B. (1997). Synthesis and evaluation of novel rhodacyanine dyes that exhibit antitumor activity. *Journal of medicinal chemistry*, 40(20), 3151-3160.

[28] Li, Y. X., Zhai, X., Liao, W. K., Zhu, W. F., He, Y., & Gong, P. (2012). Design, synthesis and biological evaluation of new rhodacyanine analogues as potential antitumor agents. *Chinese Chemical Letters*, 23(4), 415-418.

[29] Morisaki, D., Kim, H. S., Inoue, H., Terauchi, H., Kuge, S., Naganuma, A., ... & Takasu, K. (2010). Selective accumulation of rhodacyanine in plasmodial mitochondria is related to the growth inhibition of malaria parasites. *Chemical Science*, 1(2), 206-209.

[30] Kulinich, A. V., & Ishchenko, A. A. (2009). Merocyanine dyes: synthesis, structure, properties and applications. *Russian Chemical Reviews*, 78(2), 141.

[31] Hayes, K. L., Lasher, E. M., Choczynski, J. M., Crisci, R. R., Wong, C. Y., Dragonette, J., ... & Cardenas, A. J. P. (2018). Brooker's merocyanine: Comparison of single crystal structures. *Journal of Molecular Structure*, 1161, 194-198.

CHAPITRE 1

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE DES DERIVES DE LA RHODANINE ET DE LEUR ACTIVITE BIOLOGIQUE

1. 1. Introduction

La lutte contre le nombre croissant des agents pathogènes bactériens ou fongiques, le problème lié à la résistance aux antibiotiques et antifongiques représentent un domaine très attractif pour la recherche de nouveaux principes actifs plus performants. Les dérivés de 5-arylidène-2-thioxothiazolidine-4-ones ou 5-arylidène rhodanines continuent de susciter un grand intérêt auprès des chimistes organiciens et des biologistes, car de tels composés représentent un grand d'intérêt pour la découverte des médicaments.

1.2. La Rhodanine (2-thioxo-4-thiazolidinone)

De nombreuses études ont été menées sur cette famille d'hétérocycles à caractère pharmacologique important. Les positions les plus réactives dans la molécule des 2-thioxo-4-thiazolidinones sont 3 et 5. Elles déterminent les directions essentielles pour les modifications du cycle de la rhodanine. La rhodanine grâce à la réactivité du carbone C₅ se comporte comme un groupe à méthylène activé (Schéma 1.1).

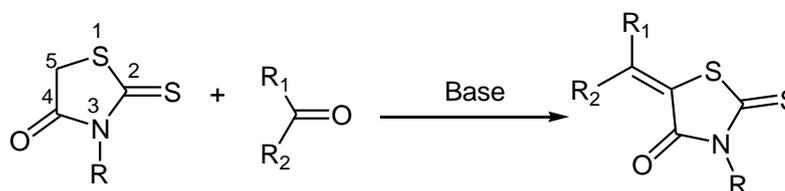


Schéma 1.1: Réaction générale de condensation en position 5 de la rhodanine.

1.2.1. Synthèse de la rhodanine

D'une manière générale, la synthèse classique du cycle rhodanine est réalisée à partir de la réaction de cyclo-condensation [2+3]. Une grande variante des dérivés acides α -halogénocarboxyliques, d'acides maléiques, d'acides acryliques, ont été utilisés comme synthons diélectrophiles dans les réactions sur les nucléophiles azotés et sulfurés. Krus et ses collaborateurs [1] ont appliqué la méthode du dithiocarbamate pour la synthèse de la rhodanine, en utilisant le chlorure de chloroacétyl (Schéma 1.2).

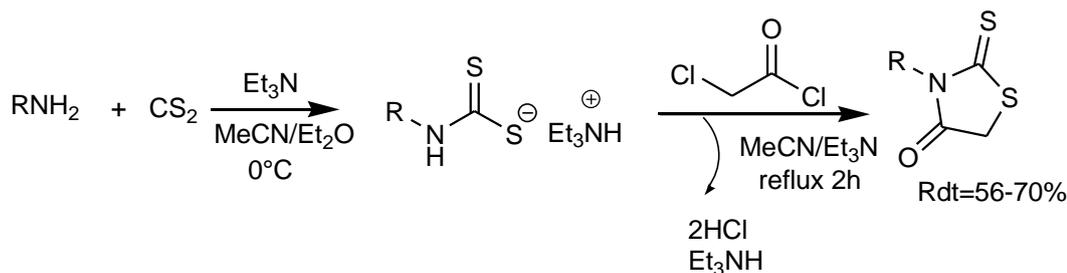


Schéma 1.2: La réaction par la méthode du dithiocarbamate.

D'autres rhodanines ont été préparées par cyclocondensation selon une méthode décrite par Singh et Brown[2, 3] à partir de l'acide chloroacétique et des sels de dithiocarbamates préalablement préparé à partir de disulfure de carbone et une amine primaire. Ces composés sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 1.3). La rhodanine (R = H) est quant à elle est commercialisée et peut être synthétisée au laboratoire avec un modeste rendement.

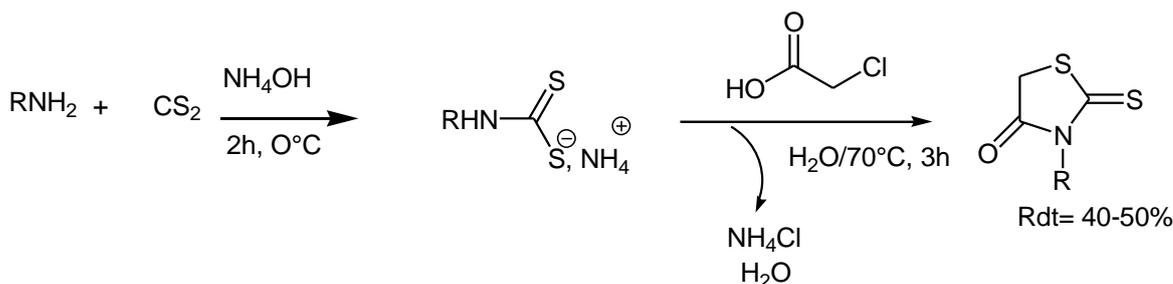


Schéma 1.3: Réaction par cyclocondensation.

La réaction des chloroacétamides et de Éthylxanthate de sodium en présence du système CS_2 /tertibutyl de sodium dans du DMF à -10°C conduit quantitativement aux alkylrhodanines correspondantes [4] (Schéma 1.4).

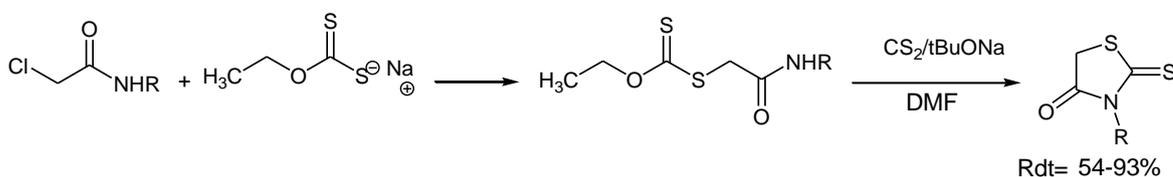


Schéma 1.4: Réaction à partir chloroacétamides et de Éthylxanthate de sodium.

La méthode de HOLMBERG[5] consiste à faire réagir de l'acide thiocarbonyl bithio glycolique sur différentes amines dans de l'éthanol (Schéma1.5).

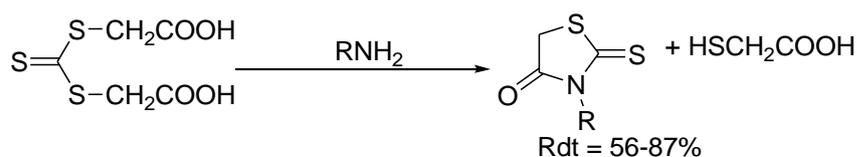


Schéma 1.5: La méthode de Holmberg.

Pirki et Podstat [6] ont synthétisé des 3-allylrhodanines en utilisant la méthode du thiocyanate. L'acide thioglycolique réagit sur le bromure d'allyle en présence du thiocyanate de potassium. (Schéma 1.6).

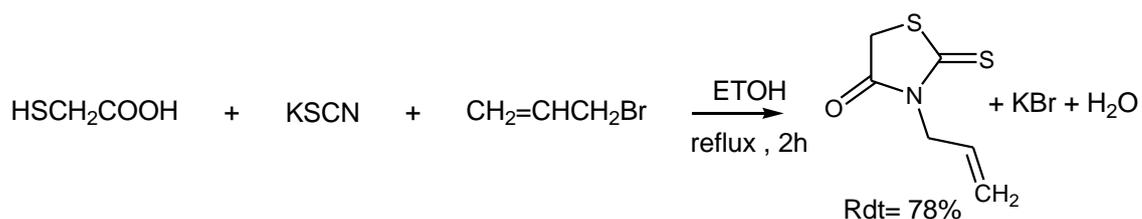


Schéma 1.6: Réaction de synthèse par la méthode du thiocyanate.

Apartir d'un isothiocyanate et de l'acide α -mercaptoacétique, on obtient par cyclisation avec l'acide thiocarbamoyl en milieu acide les rhodanines [7].

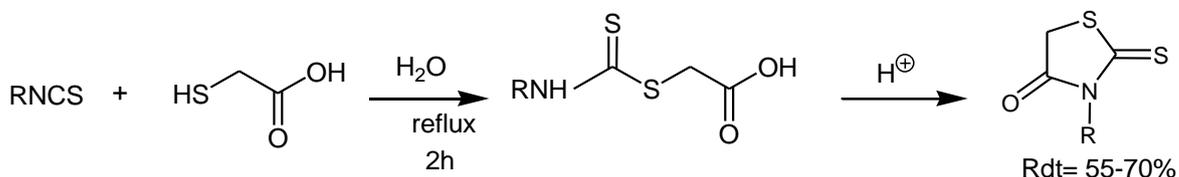


Schéma 1.7: Réaction d'un isothiocyanate et l'acide α -mercaptoacétique.

Selon un procédé similaire, les rhodanines sont obtenues par action d'un méthyl thioglycolate sur un isothiocyanate à température ambiante [8].

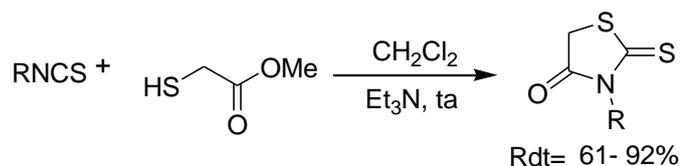


Schéma 1.8: Réaction de méthyl thioglycolate sur un isothiocyanate.

1.2.2. Synthèse des Bis-rhodanines

Hiroshashiet ses collaborateurs[9] ont synthétisés les bis-rhodanines aliphatiques à partir du dithiocarbamate de potassium (ou ammonium), obtenu par réaction de la diamine aliphatique avec le disulfure de carbone en présence de l'hydroxyde de sodium ou (de solution d'ammoniac)(Schéma 1.9). Le dithiocarbamate obtenu réagit avec l'acide chloroacétique en milieu aqueux pour conduire aux Bis-rhodanines désirées. Les rendements des bis-rhodanines aliphatiques ont diminués à cause de la longueur croissante de la chaîne méthylène de la diamine qui montre une faible solubilité dans l'eau (méthode A). Cependant, l'utilisation du DMF à la place de l'eau et du sel dithiocarbamate de potassium au lieu du dithiocarbamate d'ammonium a permis d'améliorer le rendement pour le déca- et le dodéca-méthylène, respectivement (méthode B).

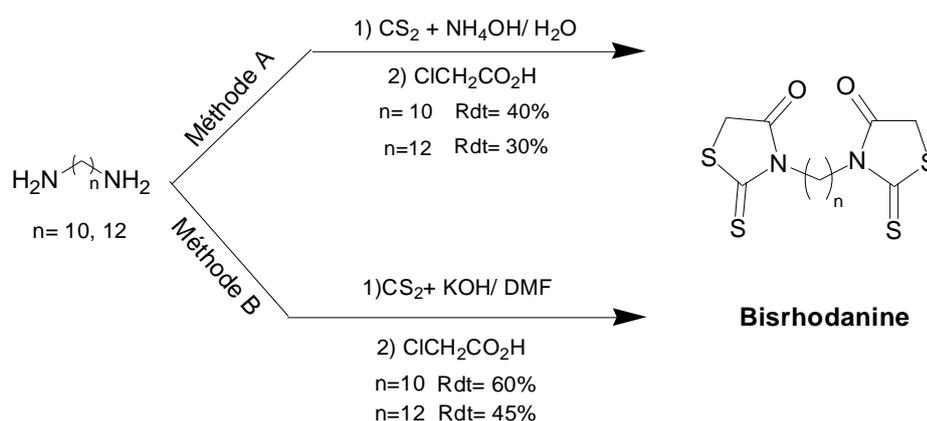


Schéma 1.9: Réaction des bis-arylidènes à partir des sels dithiocarbamates.

I.3. Diverses propriétés

I.3.1. Propriétés biologiques

Le motif rhodanine est présent dans de nombreuses molécules à propriétés pharmacologiques importantes. Les dérivés de la rhodanine font l'objet de nombreuses études chimiques, physicochimiques et pharmacologiques d'agents thérapeutiques comme l'Epalrestat (Figure 1.1) [10], un médicament découvert en 1982 et commercialisé dans le traitement des complications liées au diabète (cataracte, néphropathie, neuropathie).

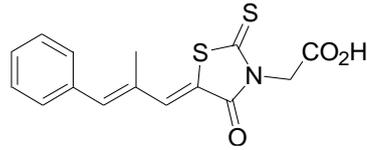


Figure1.1: Epalrestat (Inhibiteur de l'aldose reductase).

I.3.2. Détection des métaux

La rhodanine est utilisée comme réactif en chimie analytique pour la précipitation des métaux tels que l'argent, le mercure et le platine. Son utilisation reste cependant très limitée en photométrie à cause de sa faible solubilité et sa sensibilité. Le p-diméthylamino benzylidène rhodanine est actuellement le plus utilisé pour la détection de l'or [11].

Pour améliorer la sensibilité et la sélectivité de la rhodanine vis-à-vis des métaux, des auteurs ont réussi à doser par voie spectrophotométrique l'or à l'état de trace contenu dans un échantillon géologique [12] (Figure1.2).

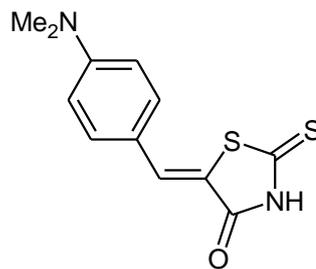
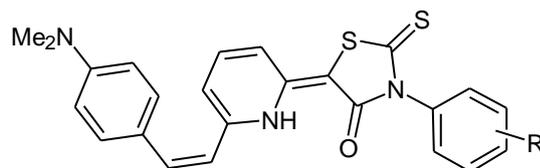


Figure 1.2: Le P-diméthylamino benzylidène rhodanine.

I.3.3. Industrie du textile

Les dérivés de la rhodanine sont très utilisés comme agents colorants des fibres des polyacryliques, polyesters et cotons [13] (Figure1.3).



R= H, O-MeO, P-MeO, P-OH

Figure1.3: Agent colorant de textile.

I.3.4 Matériaux organiques

La rhodanine, grâce à son caractère fortement attracteur d'électrons, a été utilisée dans la synthèse d'une panoplie de colorants organiques : pour l'Optique Non Linéaire (ONL), le solvatochromisme, l'optoélectronique et les cellules solaires [14-18]. Récemment des auteurs ont synthétisé un colorant nommé D149-indoline (Figure 1.4) comportant la rhodanine acétique en tant qu'attracteur d'électrons, a donné une puissance de conversion électrique(PCE) de 9,03% [19].

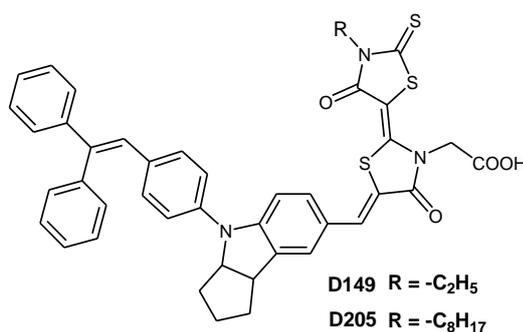


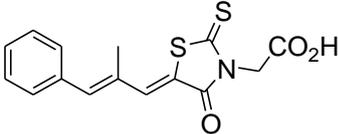
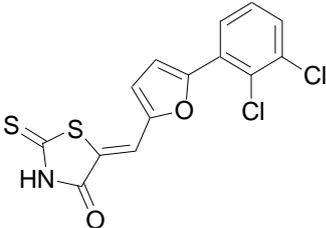
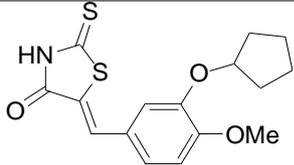
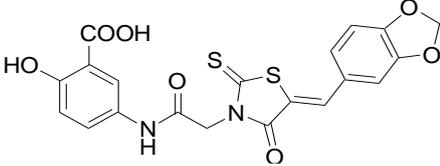
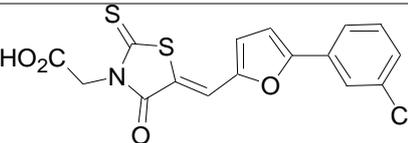
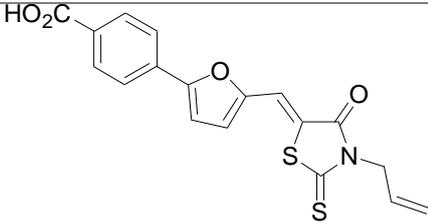
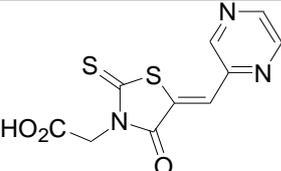
Figure 1.4: Structures chimiques de D149 et D205.

I.4. Les 5-arylidène-rhodanines

Les 5-arylidène rhodanines sont les composés les plus étudiés et continuent de susciter un grand intérêt auprès des chercheurs, en raison de leurs propriétés antimicrobiennes, antitumorales, anti-virales et anti-inflammatoires. De nombreux brevets et publications sont recensés dans la littérature [20, 21].

Nous regroupons dans le tableau suivant quelques exemples d'activités biologiques des dérivés de la rhodanine.

Tableau 1.1: Activité biologique de quelques aryldène rhodanines.

Structure	Activité biologique
	Epalrestat (traitement de la neuropathie diabétique) [22]
	(Plasmodium falciparum) Antimalaria [23]
	Phosphodiesterase de type 4 (anti-inflammatoire: traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie) [24]
	Inhibiteur de HIV-1 Interase [25]
	Inhibiteur de l'agrégation des protéines tau(Tubule Associated Unit) Responsable des maladies neuro-dégénératives [26]
	Agent antimicrobien contre les infections nosocomiales [27]
	Antifongiques [28]

1.4.1. Différentes voies de synthèse des 5-arylidènerhodanines

Plusieurs méthodes ont été décrites dans la littérature pour accéder aux 5-Arylidène rhodanines selon la réaction de condensation de Knoevenagel[29] (Schéma 1.10). Les synthèses rapportées jusqu'à présent impliquent souvent l'utilisation des bases organiques telles que la pipéridine dans l'éthanol [30], le bromure du tetrabutylammonium dans l'eau [31], l'acétate de sodium dans l'acide acétique glacial ou dans l'éthanol [32], le benzoate de pipéridinium dans le toluène[33] ou bien, l'utilisation des supports solides (Al_2O_3 , KF, argiles) au micro-onde domestique [34].

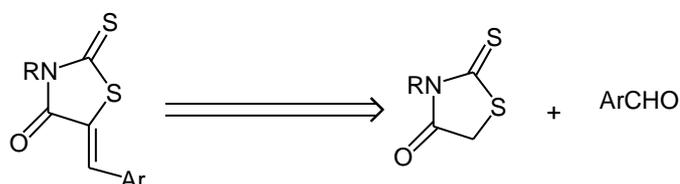


Schéma 1.10: Rétrosynthèse des 5-arylidènerhodanines.

Toutes ces méthodes permettent d'obtenir les 5-arylidènerhodanines mais présentent souvent plusieurs inconvénients (des temps de réaction généralement longs, l'utilisation de solvants éventuellement toxiques, des étapes de purification contraignantes).

1.4.1.1 A partir d'alcynes

Gabillet et son équipe ont utilisé un catalyseur la tributylphosphine comme catalyseur pour préparer des 5-Arylidènerhodanines. La réaction ne se fait pas avec les amines aromatiques ou encombrées [35] (Schéma 1.11).

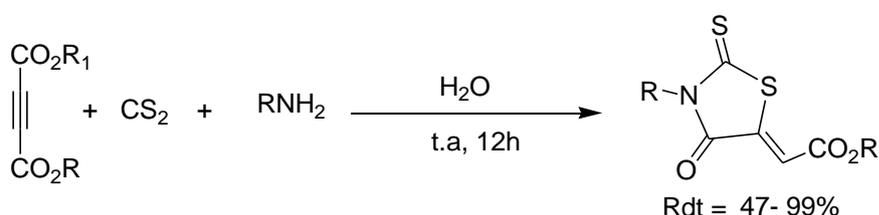


Schéma 1.11: Utilisation la tributylphosphine comme catalyseur.

La même stratégie a été adoptée par des auteurs iraniens [36] qui ont réussi à obtenir des alkylidènes avec de bons rendements via une réaction multicomposants en milieu aqueux (Schéma 1.12).

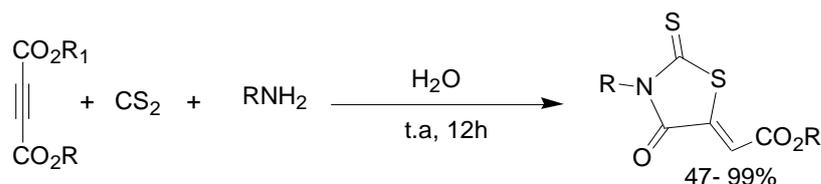


Schéma 1.12: Réaction multicomposants en milieu aqueux.

I.4.1.2. A partir de bis (carboxyméthyl)-trithiocarbonate et d'amines primaires

La synthèse des 5-arylidène rhodanines a été également réalisée selon un processus en deux étapes impliquant la méthode Holmberg et la condensation de Knoevenagel à l'aide d'un micro-onde [37].

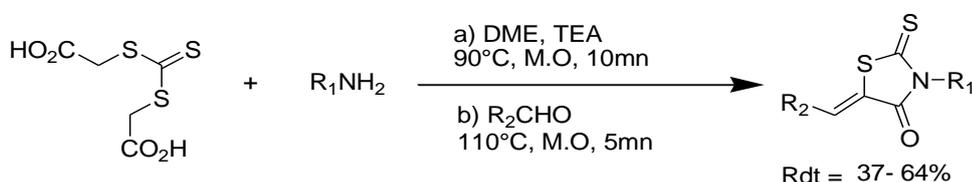


Schéma 1.13: Réaction de synthèse des 5-Arylidène rhodanines par méthode Holmberg et de Knoevenagel.

I.4.1.3. A partir d'un époxyde

Roggero et ses coll.[38], ont décrit la synthèse des dérivés de la rhodanine en utilisant un époxyde, l'ester glycidique pour conduire aux 5-arylidène rhodanines désirées après une cyclisation suivie d'une déshydratation (Schéma 1.14).

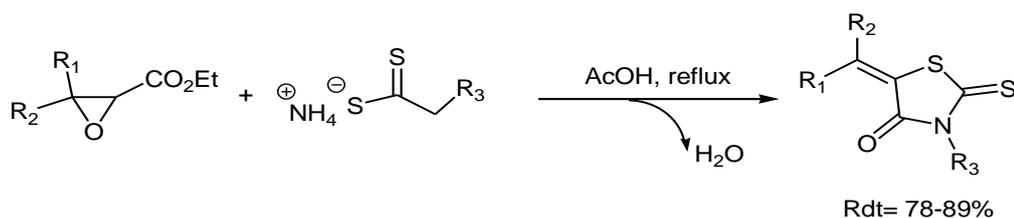


Schéma 1.14: Réaction de synthèse 5-arylidène rhodanine à partir d'un époxyde.

I.4.2. Par chauffage classique

La voie la plus utilisée consiste à effectuer la condensation de Knoevenagel par chauffage classique par l'utilisation des bases aminées tels que : la pipéridine au reflux dans l'éthanol[39], l'acétate de pipéridinium dans le toluène pendant 3 jours, la pyrrolidine dans l'éthanol anhydre durant 6 heures. Des bases minérales

ont été aussi utilisées comme le carbonate de potassium [40], l'acétate de sodium dans de l'acide glacial[41].

L'inconvénient de ces méthodes est qu'elles nécessitent plusieurs heures de chauffage, parfois dans des conditions très drastiques et avec des rendements faibles.

I.4.3. Par irradiation micro-ondes

Villeminet ses collaborateurs [42] ont synthétisé des dérivés arylidènes par réaction de la rhodanine sur différents aldéhydes aromatiques sur support solide (KF/Al₂O₃) dans du dichlorométhane, sous activation micro-ondes (Schéma 1.15).

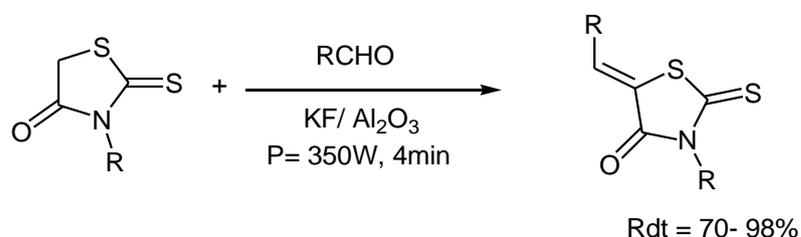


Schéma 1.15: Réaction des dérivés arylidènes sur support solide.

D'autres auteurs [43] ont utilisé en milieu sec et en présence de la pipéridine sur gel de silice activé comme support, pour synthétiser les 5-Benzylidène-thiazolidine-2,4-dione et les 5-Benzylidène-2-thioxo-thiazolidine-4-one (Schéma 1.16).

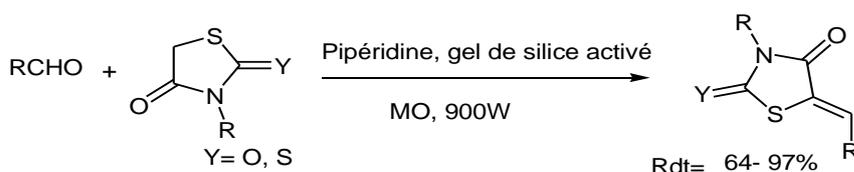


Schéma 1.16: Réaction sur gel de silice activé

I.5. Différentes voies de synthèse des bis- 5-arylidène rhodanines

Récemment, une méthode par « one pot » pour la préparation des bis-5-arylidènes (Schéma1.17) a été décrite par Arafa et coll.[44], à partir de trois composants, les diamines, le disulfure de carbone et d'acétylènedicarboxylates de dialkyle selon des procédés classiques ou par ultrasons.

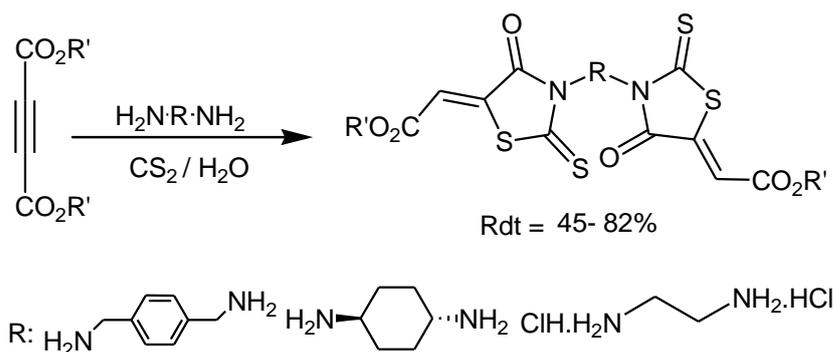


Schéma 1.17: Réaction de synthèse des bisarylidènes à partir d'acétylènedicarboxylates de dialkyle

Ce groupe de chercheur s'est engagé dans la même étude, en générant les bis-arylidènes selon la réaction de condensation de Knoevenagel à partir de 5,5-méthylène-bis-salicyaldéhyde, le pyrazole-, le 5-dicarbaldéhyde le téréphtalaldéhyde et les N-alkylrhodanines (Schéma 1.18).

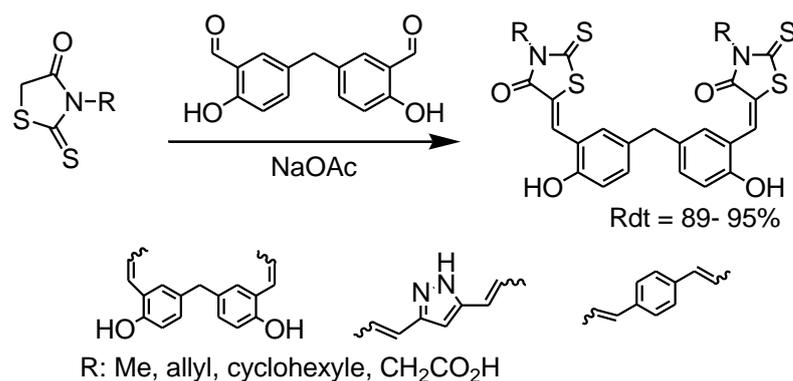


Schéma 1.18: Réaction de Synthèse des bis-raylidènes

Tandis que la condensation entre les 2,6-diformylphénols et les N-alkylrhodanines fournissait seulement les mono-arylidène-rhodanines comme s'est indiqué dans le schéma suivant.

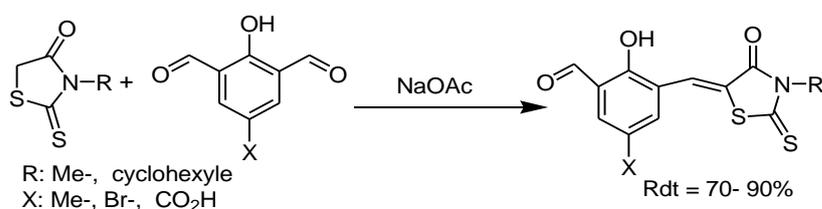


Schéma 1.19: Synthèse des mono-arylidène-rhodanines à partir les alkylrhodanines

REFERENCES

- [1] Krus, K., Masias, A., & Beletskaya, I. P. (1988). Reaction of alpha, beta-unsaturated acylisothiocyanates with dithiocyanates with dithiocarbamates. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 24(8), 1576-1581.
- [2] Singh, S. P., Parmar, S. S., Raman, K., & Stenberg, V. I. (1981). Chemistry and biological activity of thiazolidinones. *Chemical Reviews*, 81(2), 175-203.
- [3] Brown, F. C. (1961). 4-Thiazolidinones. *Chemical Reviews*, 61(5), 463-521.
- [4] Dolling, W., Friedemann, K., Heinemann, F., & Hartung, H. (1991). Synthesis of 5-Methylthio-2-thioxo-1, 3-dithiole-4-carboxamides and-thiolesters, 3-Alkyl-5-bis (alkylthio) methylene-2-thioxo-1, 3-thiazole-4 (5 H)-ones, and X-ray Analysis of 5-Methylthio-2-thioxo-1, 3-dithiole-4-carboxyl N-methyl-anilide. *Zeitschrift fur naturforschung section ba journal of chemical sciences*, 46(9), 1251-1257.
- [5] Holmberg, B., & Psilanderhielm, B. (1910). Über Einige Amidderivate von Thiocarbonglykolsäuren. *Journal für Praktische Chemie*, 82(1), 440-450.
- [6] Pirki, J., Podstat, J.(1988). CSSR Pat. 232342, RZhChim, 10H149.
- [7] Chen, L.; Chen, S.; Liu, J-J., Patent N°: US0084804A1, Avril (2006).
- [8] Sing, W. T., Lee, C. L., Yeo, S. L., Lim, S. P., & Sim, M. M. (2001). Arylalkylidene rhodanine with bulky and hydrophobic functional group as selective HCV NS3 protease inhibitor. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 11(2), 91-94.
- [9] Hirohashi, R., Toda, Y., & Hishiki, Y. (1977). Photoconduction of aliphatic polyrhodanines. *Polymer*, 18(6), 601-606.
- [10] Ramirez, M. A., & Borja, N. L. (2008). Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 28(5), 646-655.
- [11] a)Turkevich, N. M., & Gerlich, V. F. (1956). Rhodanine and 2-thiohydantoin as reagents in inorganic analysis. *Zh. Anal. Khim*, 11(2), 180-187. b) Turkevich, B. M. (1959). Derivatives of azolidine used as organic reagents in inorganic analysis. II. Determination of functional analytical groups and fluorescence investigation. *Farm. Zh.(Kiev)*, 14(6), 9-12. c)Turkevich, B. M. (1959). Derivatives of azolidine used as organic reagents in inorganic analysis. II. Determination of functional analytical groups and fluorescence investigation. *Farm. Zh.(Kiev)*, 14(6), 9-12.
- [12] Zaijun, L., Jiaomai, P., & Jian, T. (2003). Highly sensitive and selective spectrophotometric method for determination of trace gold in geological samples with 5-(2-hydroxy-5-nitrophenylazo) rhodanine. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 375(3), 408-413.
- [13] Emam, M. E. M. (2001). Thermal stability of some textile dyes. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, 66(2), 583-591.
- [14] Insuasty, A., Ortiz, A., Tigreros, A., Solarte, E., Insuasty, B., & Martín, N. (2011). 2-(1, 1-dicyanomethylene) rhodanine: A novel, efficient electron acceptor. *Dyes and Pigments*, 88(3), 385-390.

- [15] Rao, V. P., Jen, A. K. Y., & Caldwell, J. B. (1994). Rhodanine-methine as π -electron acceptor in second-order nonlinear optical chromophores. *Tetrahedron Letters*, 35(23), 3849-3852.
- [16] Ray, J., Panja, N., Nandi, P. K., Martin, J. J., & Jones Jr, W. E. (2008). Spectroscopic and ab initio study of an intramolecular charge transfer (ICT) rhodanine derivative. *Journal of Molecular Structure*, 874(1-3), 121-127.
- [17] Zhou, Y., Xiao, M., Liu, D., Du, Z., Chen, W., Ouyang, D., ... & Yang, R. (2015). Synthesis and photovoltaic properties of new small molecules with rhodanine derivative as the end-capped blocks. *Organic Electronics*, 17, 355-363.
- [18] Qian, X., Lu, L., Zhu, Y. Z., Gao, H. H., & Zheng, J. Y. (2015). Triazatruxene-based organic dyes containing a rhodanine-3-acetic acid acceptor for dye-sensitized solar cells. *Dyes and Pigments*, 113, 737-742.
- [19] Ito, S., Zakeeruddin, S. M., Humphry-Baker, R., Liska, P., Charvet, R., Comte, P., ... & Uchida, S. (2006). High-efficiency organic-dye-sensitized solar cells controlled by nanocrystalline-TiO₂ electrode thickness. *Advanced Materials*, 18(9), 1202-1205.
- [20] Panetta, J. A., Phillips, M. L., Reel, J. K., Shadle, J. K., Sigmund, S. K., Simon, R. L., & Whitesitt, C. A. (1998). *U.S. Patent No. 5,747,517*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [21] Augelli-Szafran, C., Glase, S., & Purchase, T. (2004). *U.S. Patent Application No. 10/829,128*.
- [22] Ramirez, M. A., & Borja, N. L. (2008). Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 28(5), 646-655.
- [23] Kumar, G., Parasuraman, P., Sharma, S. K., Banerjee, T., Karmodiya, K., Surolia, N., & Surolia, A. (2007). Discovery of a rhodanine class of compounds as inhibitors of Plasmodium falciparum enoyl-acyl carrier protein reductase. *Journal of medicinal chemistry*, 50(11), 2665-2675.
- [24] a) Kodimuthali, A., Jabaris, S. S. L., & Pal, M. (2008). Recent advances on phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of medicinal chemistry*, 51(18), 5471-5489. b) Irvine, M. W., Patrick, G. L., Kewney, J., Hastings, S. F., & MacKenzie, S. J. (2008). Rhodanine derivatives as novel inhibitors of PDE4. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18(6), 2032-2037.
- [25] Dayam, R., Sanchez, T., Clement, O., Shoemaker, R., Sei, S., & Neamati, N. (2005). β -Diketo acid pharmacophore hypothesis. 1. Discovery of a novel class of HIV-1 integrase inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 48(1), 111-120.
- [26] Bulic, B., Pickhardt, M., Mandelkow, E. M., & Mandelkow, E. (2010). Tau protein and tau aggregation inhibitors. *Neuropharmacology*, 59(4-5), 276-289.
- [27] Gualtieri, M., Bastide, L., Villain-Guillot, P., Michaux-Charachon, S., Latouche, J., & Leonetti, J. P. (2006). In vitro activity of a new antibacterial rhodanine derivative against

Staphylococcus epidermidis biofilms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(4), 778-783.

[28] Dolezel, J., Hirsova, P., Opletalova, V., Dohnal, J., Marcela, V., Kunes, J., & Jampilek, J. (2009). Rhodanineacetic acid derivatives as potential drugs: preparation, hydrophobic properties and antifungal activity of (5-arylalkylidene-4-oxo-2-thioxo-1, 3-thiazolidin-3-yl) acetic acids. *Molecules*, 14(10), 4197-4212.

[29] a) Grant, E. B., Guiadeen, D., Baum, E. Z., Foleno, B. D., Jin, H., Montenegro, D. A., ... & Hlasta, D. J. (2000). The synthesis and SAR of rhodanines as novel class C β -lactamase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 10(19), 2179-2182.

b) Murata, M., Fujitani, B., & Mizuta, H. (1999). Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of a new series of 5-[[2-(ω -carboxyalkoxy) aryl] methylene]-4-oxo-2-thioxothiazolidine derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 34(12), 1061-1070.

[30] Safonov, I. G., Heerding, D. A., Keenan, R. M., Price, A. T., Erickson-Miller, C. L., Hopson, C. B., ... & Tapley, P. M. (2006). New benzimidazoles as thrombopoietin receptor agonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(5), 1212-1216.

[31] Zhou, J. F., Zhu, F. X., Song, Y. Z., & Zhu, Y. L. (2006). Synthesis of 5-arylalkylidenerhodanines catalyzed by tetrabutylammonium bromine in water under microwave irradiation. *Arkivoc*, 14, 175-180.

[32] a) Vicini, P., Geronikaki, A., Anastasia, K., Incerti, M., & Zani, F. (2006). Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(11), 3859-3864. b) Powers, J. P., Piper, D. E., Li, Y., Mayorga, V., Anzola, J., Chen, J. M., ... & Tonn, G. R. (2006). SAR and mode of action of novel non-nucleoside inhibitors of hepatitis C NS5b RNA polymerase. *Journal of medicinal chemistry*, 49(3), 1034-1046.

[33] Lohray, B. B., Bhushan, V., Rao, P. B., Madhavan, G. R., Murali, N., Rao, K. N., ... & Rajagopalan, R. (1997). Novel indole containing thiazolidinedione derivatives as potent euglycemic and hypolipidaemic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7(7), 785-788.

[34] a) Ben-Alloum, A., Bakkas, S., & Bougrin, K. (1998). Synthèse de nouvelles spiro-rhodanine-pyrazolines par addition dipolaire-1, 3 de la diphe' nyl nitrilimine sur quelques 5-arylidènerhodanines en 'milieu sec'et sous irradiation micro-onde. *New Journal of Chemistry*, 22(8), 809-812. b) Zhang, M., Wang, C. D., Yu, S. L., Tian, Z. B., Zhang, L., & Chen, Z. J. (1994). The condensation of rhodanine or N-phenylrhodanine with aromatic aldehyde under microwave, solid base as a supporter. *Chemical Research In Chinese Univerities*, (11), 11.

[35] Gabillet, S., Lecerclé, D., Loreau, O., Carboni, M., Dézard, S., Gomis, J. M., & Taran, F. (2007). Phosphine-catalyzed construction of sulfur heterocycles. *Organic letters*, 9(20), 3925-3927.

[36] Alizadeh, A., Rostamnia, S., Zohreh, N., & Hosseinpour, R. (2009). A simple and effective approach to the synthesis of rhodanine derivatives via three-component reactions in water. *Tetrahedron Letters*, 50(14), 1533-1535.

[37] Radi, M., Botta, L., Casaluce, G., Bernardini, M., & Botta, M. (2009). Practical one-pot two-step protocol for the microwave-assisted synthesis of highly functionalized rhodanine derivatives. *Journal of combinatorial chemistry*, 12(1), 200-205.

- [38] Roggero, J., & Audibert, M. (1971). Preparation of heterocycles from glycidic esters. *Bulletin de la société chimique de France*, (11), 4021.
- [39] Mallick, S. K., Martin, A. R., & Lingard, R. G. (1971). Synthesis and antimicrobial evaluation of some 5-(5-nitrofurylidene) rhodanines, 5-(5-nitrofurylidene) thiazolidine-2, 4-diones, and their vinylogs. *Journal of medicinal chemistry*, 14(6), 528-532.
- [40] Ohishi, Y., Mukai, T., Naghara, M., Yajima, M., Kajikawa, N., Miyahara, K., & Takano, T. (1990). Preparations of 5-alkylmethylidene-3-carboxymethylrhodanine derivatives and their aldose reductase inhibitory activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 38(7), 1911-1919.
- [41] Singh, S. P., Parmar, S. S., Raman, K., & Stenberg, V. I. (1981). Chemistry and biological activity of thiazolidinones. *Chemical Reviews*, 81(2), 175-203.
- [42] Villemin, D., & Alloum, A. B. (1993). Potassium fluoride on alumina: Condensation of 3-methyl-2-thiono-4-thiazolidinone with aldehydes. Synthesis of α -thioacrylic acids and phosphonothiothiazolidinones. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 79(1-4), 33-41.
- [43] Prashantha Kumar, B. R., Karvekar, M. D., Adhikary, L., Nanjan, M. J., & Suresh, B. (2006). Microwave induced synthesis of the thiazolidine-2, 4-dione motif and the efficient solvent free-solid phase parallel syntheses of 5-benzylidene-thiazolidine-2, 4-dione and 5-benzylidene-2-thioxo-thiazolidine-4-one compounds. *Journal of heterocyclic chemistry*, 43(4), 897-903.
- [44] Arafa, W. A., Shaker, R. M., & Rabeh, S. A. (2016). Prospective Study Directed to the Synthesis of Symmetrical Linked Bis-rhodanine Derivatives with Their Antimicrobial Activity. *Heterocycles: an international journal for reviews and communications in heterocyclic chemistry*, 92(7), 1224-1243.

CHAPITRE 2

SYNTHESE DES BIS- 5- ARYLIDENE RHODANINES SYMETRIQUES

2. 1. Introduction

Après une mise au point sur les différentes voies d'accès décrites dans le chapitre précédent, nous allons aborder dans ce chapitre la synthèse des Bis-5-arylidène-rhodanines symétriques en utilisant les réactifs usuels de laboratoire pour la préparation des précurseurs.

L'un des objectifs majeurs de la synthèse en chimie organique est de concevoir et mettre en œuvre des méthodes propres respectueuses de l'environnement, moins coûteuses en matières premières et en énergie.

Bien qu'aujourd'hui une grande variété de protocoles de synthèse ait été signalée dans la littérature à ce jour concernant la préparation de l'hétérocycle 5-benzylidène-rhodanine à cinq chaînons, **[1-3]**, à notre connaissance, la synthèse des dérivés symétriques des bis-benzylidènerhodanines a été à peine signalée.

Récemment, une approche synthétique en six étapes des dérivés des bis-5-benzylidène-rhodanine asymétriques a été décrite. La procédure utilisée comporte six étapes, dont quatre ont été effectuées sous irradiation micro-ondes **[4]**. En utilisant diverses diamines primaires symétriques comme espaceurs, les composés cibles ont été isolés avec des rendements très modestes de 27% à 47%. Une première évaluation biologique a mis en évidence que deux composés présentent des propriétés anti-prolifératives marquées, confirmant ainsi le grand potentiel de ces nouvelles constructions chimiques. En ce qui concerne cette synthèse, la méthode rapportée est basée sur l'utilisation de réactifs de bis (carboxyméthyl) trithiocarbonate et di-t-butyl dicarbonate, malheureusement ces réactifs sont assez coûteux et toxiques.

La voie synthétique aux dérivés des 5-benzylidène-rhodanines est habituellement basée sur une condensation de Knoevenagel d'aldéhydes aromatiques avec des rhodanines substituées.

Dans ce chapitre, nous présentons une nouvelle stratégie synthétique pour préparer des dérivés symétriques des 5-Bis-benzylidènerhodanines d'une manière simple, peu coûteuse, directe et respectueuse de l'environnement. Des bis-5-arylidènerhodanines symétriques ont été préparés en milieu aqueux et en

présence d'acétate de sodium. Un simple traitement de filtration permet d'obtenir ces composés avec de bons à excellents rendements. De plus, le composé **3f**, à savoir **B2BZ** a été sélectionné pour une étude théorique en utilisant les calculs DFT/B3LYP. Afin de comparer les valeurs expérimentales avec les résultats théoriques, les déplacements chimiques (δ ppm) de la RMN ^1H et ^{13}C ont été calculés et les résultats discutés.

2.2. Résultats et discussion

2.2.1. Préparation des Bis-rhodanines **1a, 1b**

Nous avons synthétisé les Bis-rhodanines selon une nouvelle stratégie sans utiliser un groupement protecteur, à travers le sel dithiocarbamate obtenu par réaction de deux différents types de diamine aliphatiques commerciaux (éthylènediamine et hexaméthylènediamine) et le disulfure de carbone en présence de la triéthylamine (Schéma 2.1).

Notre synthèse a commencé par la préparation de la bis-rhodanine **1a-b** par une approche synthétique en deux étapes réalisée dans un mélange H_2O / MeCN . En bref, **1a-b** ont été préparés avec des rendements modérés 42 et 36% respectueusement, à partir de la diamine primaire (éthylènediamine et hexaméthylènediamine respectivement) correspondante et du disulfure de carbone dans des conditions basiques suivies d'une fermeture du cycle réalisée avec de l'acide chloroacétique (schéma 2.1).

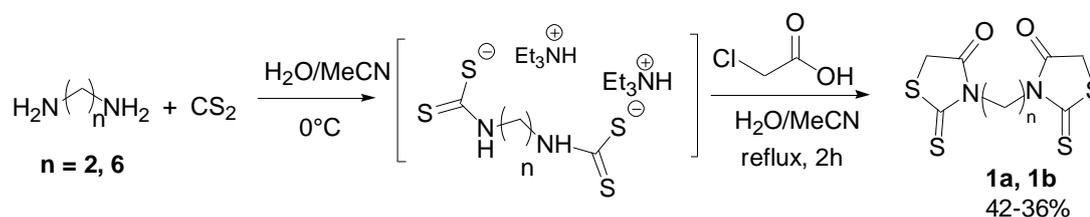


Schéma 2.1: Réaction de Synthèse des bis-rhodanines.

2.2.2. Mécanisme réactionnel des bis-rhodanines

La première étape consiste en une addition nucléophile de l'azote de la diamine sur le carbone électrophile de disulfure de carbone pour donner l'intermédiaire, le sel bis-dithiocarbamate. Ce dernier réagit avec 2 équivalents d'acide chloroacétique par l'attaque nucléophile du soufre sur le carbone

électrophile porteur de l'halogène, selon une réaction de substitution nucléophile. Il s'ensuit une cyclisation intramoléculaire par addition nucléophile de l'azote sur le carbonyle. L'intermédiaire chargé subit par chauffage une déshydratation en milieu acide. (Schéma 2.2).

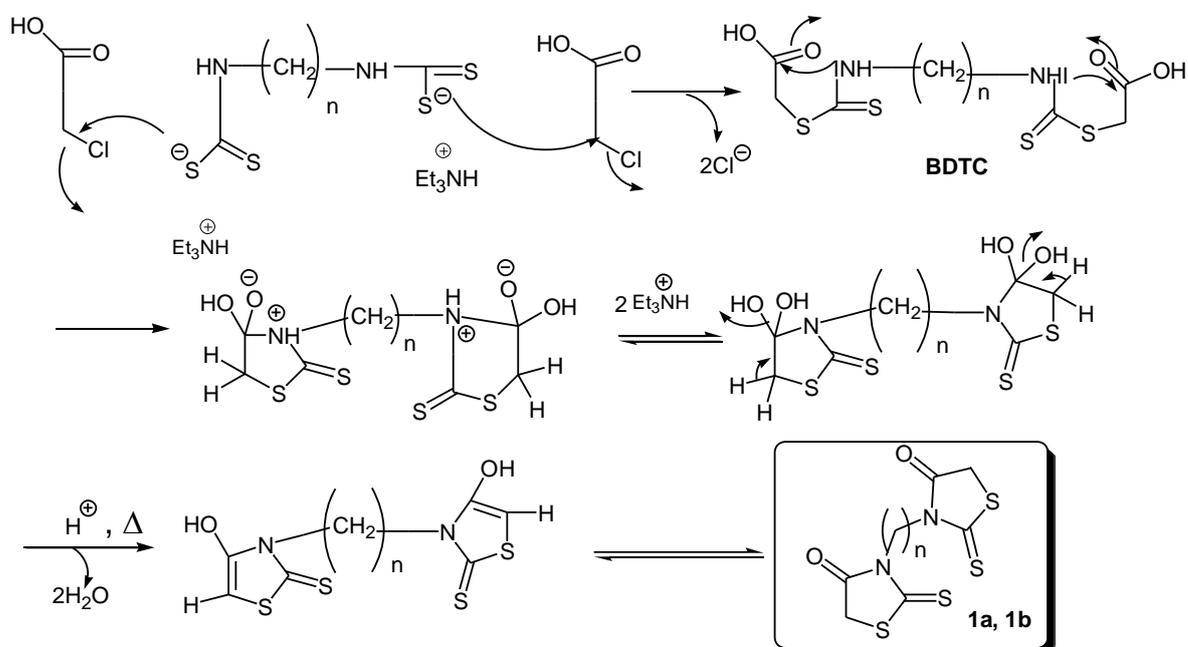
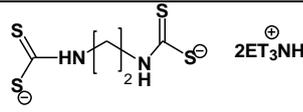
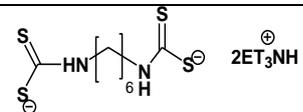
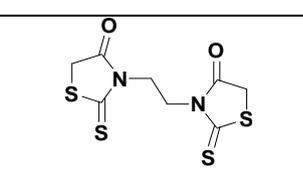
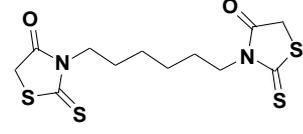


Schéma 2.2: Mécanisme réactionnel des bis-rhodanines.

Tableau 2.1. Caractéristiques physicochimiques des BDTC et des bis-rhodanines

Réf	Produit	Aspect	Rdt%	T (°C)
BDTC1		poudre blanche	72	150
BDTC2		Poudre blanche	60	130
1a		Poudre orange	42	192
1b		Poudre jaune	36	155

2.2.3. Détermination structurale

- IR

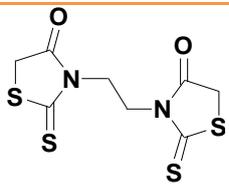
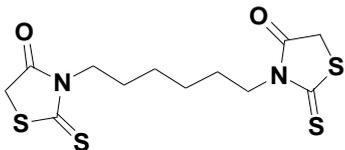
Les spectres IR des Bis-rhodanines **1a** et **1b** présentent des bandes d'absorption vers 1738 et 1728 cm^{-1} respectivement, caractéristiques des groupements $\text{C}=\text{O}$ cm^{-1} , vers 1225 et 1235 cm^{-1} , des bandes d'absorptions attribuables à la fonction thione ($\text{C}=\text{S}$).

- RMN ^1H

Les deux Bis-rhodanines synthétisés possèdent un méthylène actif et des hydrogènes de la chaîne aliphatique des diamines. Grâce à la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton il a été possible d'observer les déplacements chimiques caractéristiques de ces atomes, ainsi que les constantes de couplage. L'ensemble de ces résultats est rapporté dans le Tableau 2.2.

Pour le CH_2 (méthylène actif), les pics de l'hydrogène sont déblindés en raison de la présence dans le cycle de groupements attracteurs le carbonyle ($\text{C}=\text{O}$) et la thione ($\text{C}=\text{S}$). Les déplacements sont observés entre 4,07 et 4,19 ppm. Les 2H liés à l'azote ($\text{CH}_2\text{-N}$), apparaissent sous forme de singulet vers 4,16ppm, lorsque ($n=2$) et sous forme de triplet à 1,39ppm et à 3,95 ; sous forme d'un quintuplet à 1,65ppm, pour ($n=6$)

Tableau 2.2. Caractéristiques RMN ^1H des bis-rhodanines

Composés	$-\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{N}-$	CH_2 methylene
1a 	4.20(s, 4H)	4.07(s, 4H)
1b 	1.28(t, 4H, J= 6.4Hz) 1.53 (quint, 4H, J= 6.7Hz) 3.84(t, 4H, J=6.7Hz)	4.24 (s, 4H)

2.3. Synthèse des Bis-5-arylidène-rhodanines

2.2.1. Optimisation des conditions opératoires

Ces bis-rhodanines **1a**, **1b** ont été ensuite soumises à une condensation de Knoevenagel avec des aldéhydes aromatiques appropriés au reflux dans de l'eau. Nous avons procédé d'abord à des tests d'optimisations des conditions opératoires de la réaction pour préparer efficacement la bis-5-arylidène rhodanine **3a** selon une réaction de condensation de Knoevenagel entre la bis-rhodanine **1a** et l'anisaldéhyde **2a** (schéma 2.3).

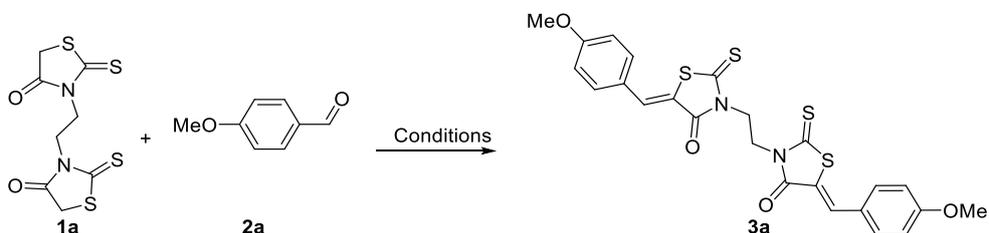


Schéma 2.3: Modèle de réaction de la bis-5-benzylidène rhodanine **3a**

Ensuite, nous avons examiné différents paramètres de réaction, c'est-à-dire des solvants tels que (le toluène, l'éthanol et l'eau) et des bases (la triéthylamine, la piperidine, la soude et l'acétate de sodium) pour trouver les meilleures conditions de réaction pour aboutir au composé **3a** (Tableau 2.3).

Tableau 2.3. Optimisation des conditions opératoires pour la synthèse du composé **3a**^a.

Entrée ^b	Solvant	Base	t(h)	Rdt (%)
1	H ₂ O	Et ₃ N	1.5	79
2	EtOH	Et ₃ N	2	57
3	Toluene	Et ₃ N	3	25
4	H ₂ O	Piperidine	2	80
5	EtOH	Piperidine	3	72
6	Toluène	Piperidine	5	42
7	H ₂ O	NaOH	1.5	44

8	EtOH	NaOH	2	36
9	Toluène	NaOH	3	23
10	H ₂ O	AcONa	1	88
11	EtOH	AcONa	2	72
12	Toluène	AcONa	5	48

^a Toutes les réactions ont été réalisées en utilisant **1a** (1mmol), **2a** (2mmol) en présence de diverses bases (2mmol) au reflux des différents solvants pour les temps de réaction indiqués.

^b Produit isolé

L'analyse du Tableau 2.3 montre que lorsque les réactions sont réalisées dans le toluène comme solvant, les rendements ne sont pas satisfaisants (23 à 48%) (Tableau 2.3, entrées 3, 6, 9 et 12), et que l'utilisation d'eau en tant que solvant a amélioré de manière drastique le rendement de **3a**. (Tableau 2.3, entrées 1,4, 7 et 10).

Nous avons montré aussi que la nature de la base utilisée pour promouvoir la condensation de Knoevenagel revêt une grande importance (Tableau 2.3, entrées 1 à 12). Les résultats ont montré que la soude, la triéthylamine et la pipéridine donnaient de meilleurs rendements avec l'eau et de l'éthanol en tant que solvants (Tableau 2.3, entrées 1, 2, 4, 5,7 et 8) qu'avec le toluène. L'hydroxyde de sodium était la base la moins efficace parmi celles que nous avons testées (Tableau 2.3 entrées 7, 8 et 9). En résumé, les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque la réaction a été effectuée en utilisant de l'acétate de sodium comme base dans un milieu aqueux, puisque le produit **3a** a été obtenu avec un rendement isolé de 88% après avoir réagi pendant 1 heure (Tableau 2.3, entrée 10).

Enfin, l'augmentation de la quantité de la base acétate de sodium de 2 équivalents à 4 équivalents pendant un chauffage de 2h a légèrement amélioré l'efficacité de la réaction (Tableau 2.4, entrée 2), tandis qu'une augmentation supplémentaire de la quantité de base (6 ou 8 équivalents) n'a pas amélioré de manière significative le rendement de **3a**. La meilleure condition de réaction trouvée pour préparer **3a** est la réaction en utilisant 4 équivalents d'acétate de sodium comme base dans l'eau pendant 2 h, permettant d'accéder au composé désiré avec un rendement de 93% (Tableau 2.4, entrée 2).

Table 2.4. Conditions optimales pour la préparation de **3a** avec diverses quantités d'acétate de sodium

Entrée	AcONa (eq)	T(h)	Rdt(%) ^a
1	2	1	88
2	4	2	93
3	6	2	94
4	8	2	94

^a Produits isolés

2.3.2. Résultats de la synthèse des bis- arylidène rhodanines symétriques

Après avoir optimisé les conditions, nous avons examiné la réaction de condensation de la bis-rhodanine **1a**, **1b** avec une variété d'aldéhydes aromatiques diversement substitués (Schéma 2.4).

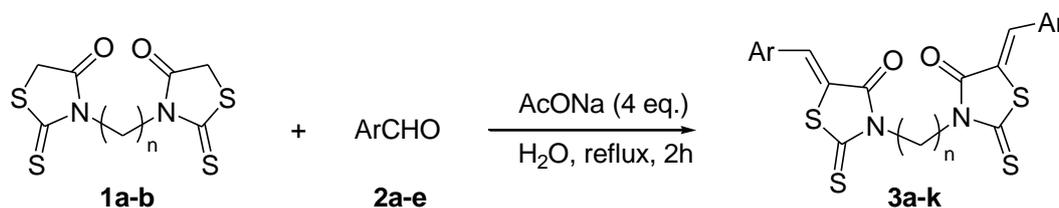
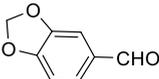
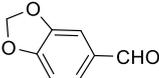
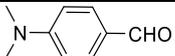
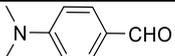
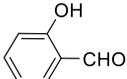
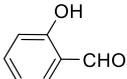
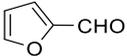
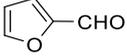
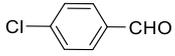


Schéma 2.4: Réaction de la synthèse générale des bis-arylidènes.

Le Tableau 2.5 regroupe les caractéristiques physiques des bis-5-arylidènes obtenus **3a-k**

Tableau 2.5. Résultats des bis-5-arylidène obtenus **3a-k**^(a)

Composés	N	Ar-CHO	Rdt (%) ^(b)	Tf (°C)
3a	2		93	262
3b	6		91	240
3c	2		85	290
3d	6		93	250
3e	2		94	260
3f	6		96	245
3g	2		87	255
3h	6		78	252
3i	2		92	260
3j	6		90	235
3k	2		80	290

a Toutes les réactions ont été réalisées avec **1a-b** (1 mmol), **2a-e** (2 mmol), AcONa (4 mmol) dans de l'eau (5 ml), ArCHO (2 mmoles) au reflux pendant 2 h. Les produits ont été obtenus par simple filtration et purifiés par recristallisation dans EtOH / DMF.

b Produits isolés.

Différents aldéhydes aromatiques ayant des fonctionnalités différentes ont été transformés avec succès en produits de bis-benzylidène-rhodanines correspondants avec des rendements allant de 78 à 96% sans qu'il y ait un impact de la longueur de l'espaceur. Un groupe méthoxy, un atome de chlorure, un groupe diméthylamino ont été introduits en position para de la fraction réactive aldéhyde. Il est à noter que la réaction n'est pas sensible à l'encombrement

stérique puisque le 2-hydroxybenzaldéhyde peut être utilisé avec d'excellents rendements dans la condensation de Knoevenagel. En outre, la voie de réaction peut être utilisée avec des aldéhydes hétérocycliques tels que des structures furfurales. Les structures des dérivés des bis-5-arylidènerhodanines **3a-k** ont été confirmées sans ambiguïté par IR, ^1H , ^{13}C RMN et par spectrométrie de masse.

2.3.2. Mécanisme réactionnel de la bis-5-arylidène rhodanine

La première étape consiste à former deux carbanions par arrachage d'un proton labile de la bis-rhodanine en présence de deux équivalents de la triéthylamine (Et_3N). Les carbanions formés attaquent le carbone électrophile du carbonyle de l'aldéhyde (2équivalents) selon une addition nucléophile, avec éliminations de 2 molécules d'eau (Schéma 2.5).

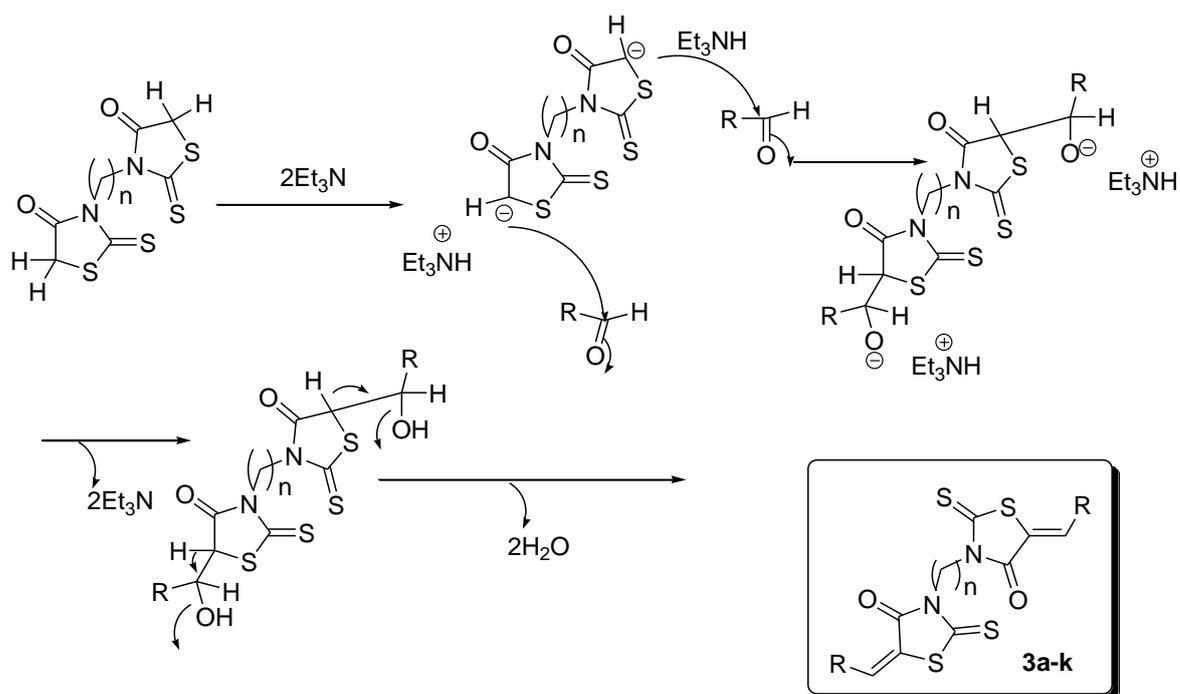


Schéma 2.5: Mécanisme réactionnel de formation des bis-arylidènes par condensation de Knoevenagel

2.3.3. Détermination structurale

- IR

Le spectre IR des Bis-arylidénrhodanines **3a-k** présente une forte bande d'absorption qui se situe entre $1678\text{-}1727\text{ cm}^{-1}$ correspondant au carbonyle du motif thiazolidinone. La fonction thione ($\text{C}=\text{S}$) apparaît entre $1240\text{-}1363\text{ cm}^{-1}$.

- **RMN¹H**

La réaction de Knoevenagel des Bis-rhodanines **1a**, **1b** avec lesaldéhydes aromatiques **2a-e** fournit uniquement l'isomère diastéréoisomère Z. Les spectres des protons de tous les composés **3a-k** sont caractérisés par un signal fortement déblindé caractéristique du proton éthylénique qui apparait sous forme d'un singulet dans l'intervalle 7,47 - 7,99 ppm, confirmant la condensation de Knoevenagel au niveau du méthylène actif. Les substituants méthoxy et hydroxy ainsi que N(CH₃)₂ sont identifiable dans la région caractéristique de ces hydrogènes. Les noyaux aromatiques sont attribuables entre 6,15 et 7,67ppm. La formation exclusive de l'isomère Z thermodynamiquement stable est en accord avec des structures analogues décrites dans la littérature [5, 6].

Les Tableaux 2.6 et 2.7 regroupent les résultats spectroscopiques IR et RMN proton des bis-arylidènes rhodanines **3a-k**

Tableau 2.6: Principales fréquences d'absorption dans l'infrarouge (ν en cm⁻¹) des bis-arylidene rhodanines **3a-k**.

Composés	C=O	C=C	C=S
3a	1704	1598	1335
3b	1727	1636	1340
3c	1727	1587	1267
3d	1709	1595	1318
3e	1704	1572	1341
3f	1698	1579	1240
3g	1678	1598	1335
3h	1678	1567	1267
3i	1704	1522	1341
3j	1709	1664	1342
3k	1709	1605	1323

Tableau 2.7: Déplacements chimiques (δ en ppm) de quelques signaux des composés 3a-k

Composés	N(CH ₂) _n N	-CH=
3a	4,43(s)	7,79(s)
3b	1,35(t) 1,64(m)	7,80(s)
3c	4,41(s)	7,75(s)
3d	1,33(t) 1,64(m)	7,74(s)
3e*	4,59(s)	7,70(s)
3f	1,24(t) 1,64(quint) 4,01(t)	7,68(s)
3g	4,45(s)	7,98 (s)
3h	1,34 (t) 1.62(quint) 4.02(t)	7,99(s)
3i	4.54(s)	7.47(s)
3j	1.31(t) 1.61(quint) 4.00(t)	7.65(s)
3k	4.45(s)	7.83(s)

*CDCl₃/TFA

2.4. Étude de l'activité biologique

2.4.1. Essai antimicrobien

Les micro-organismes testés sont: *Escherichia coli* (25922), *Pseudomonasaeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureas* (ATCC 6538), *Bacillus ceureus* (ATCC 10876), *Candida albicans* (ATCC 24433) et *Aspergillus Braziliensis*(ATCC 16404).ont été obtenus du laboratoire d'antibiothérapie et d'hygiène de l'Institut Pasteur d'Alger.

Tous les composés synthétisés **3a-k** ont été testés in vitro contre deux bactéries Gram-positives (*B. cerius*, *S. aureus*) et deux bactéries Gram-négatives (*E. coli*, et *P. aeruginosa*) par la méthode de diffusion sur disque en milieu nutritif gélosé [7].

et Sabouraud (SAB) pour les levures et les champignons. L'activité est décelée par la présence d'une zone d'inhibition autour du disque imprégné d'extrait après 24 heures d'incubation à 37°C pour les souches bactériennes et 48 heures à 26°C pour les souches fongiques.

Notons que le DMSO n'a aucun effet inhibiteur sur la croissance des germes testés où l'on note l'absence de toute zone d'inhibition entourant les disques imbibés de ce solvant.

Les résultats des tests préliminaires d'activité antimicrobienne ont montré que seul le composé (**3h** à savoir **B2BZ**) qui comporte un groupe hydroxyle, a montré une activité contre *Pseudomonas aeruginosa* avec une zone d'inhibition de 15 mm par rapport à la pénicilline (zone de 14 mm inhibition). En revanche, aucun effet n'a été observé pour les autres composés vis-à-vis des espèces bactériennes testées. (Voir annexes)

Aucun résultat n'a été observé vis à vis des moisissures pour tous les produits testés.

2.5. Détails computationnels

Dans cette étude, des méthodes de calcul chimique quantique basées sur la DFT/B3LYP /6-31G. Tous les calculs ont été effectués à l'aide du software Gaussian 09 et les géométries optimisées ont été visualisées à l'aide du logiciel GaussView version 5.0.8 établies à l'aide du logiciel Gaussian 09[8] ont été utilisées pour le calcul de la structure moléculaire optimisée. Les déplacements

chimiques de la RMN ^1H et ^{13}C calculés ont été étudiés par la procédure GIAO (Orbitale Atomique Indépendante de Gauge) [10] et comparées avec des données expérimentales observées.

2.5.1. Optimisation de la géométrie

Dans ce travail, le composé **3h** à savoir le **B2BZ** a été sélectionné pour une étude théorique car il a montré une activité antibactérienne par rapport aux autres produits. Tous les calculs effectués selon la méthode B3LYP avec la base 6-31 G et les résultats sont discutés pour **B2BZ**. La Figure 2.1 montre la structure chimique du **B2BZ**, tandis que le marquage atomique de la structure optimisée est donné à la Figure 2.2.

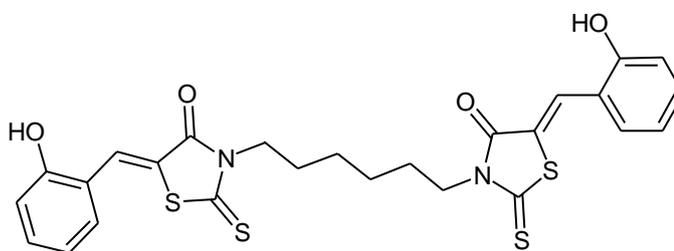


Figure 2.1: La structure chimique de (5*Z*)-5-(2-Hydroxybenzylidene)-3-{6-[(*Z*)-5-(2-hydroxy benzylidene)-4-oxo-2-thiox othiazolidin-3-yl]hexyl}-2-thioxothiazolidin-4-one(**B2Bz**).

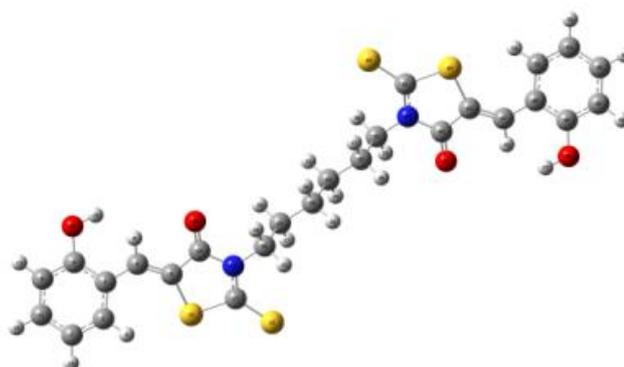


Figure 2.2: Paramètres géométriques optimisés de **B2BZ** calculé au moyen de B3LYP/6-31G.

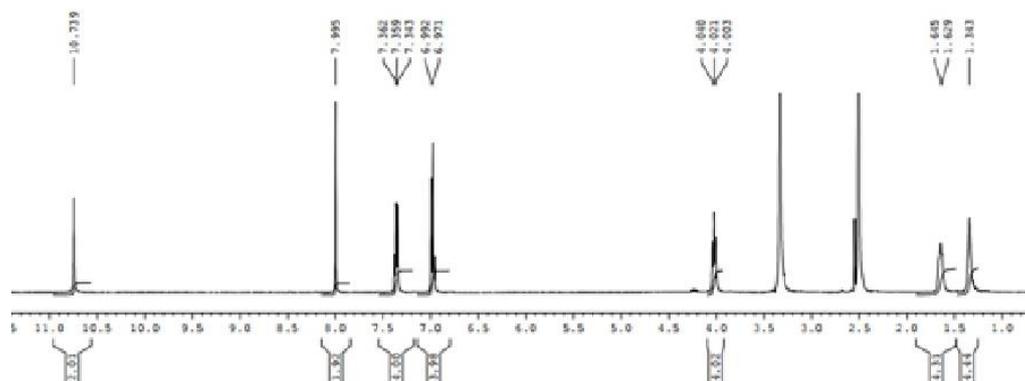


Figure 2.3: RMN¹H dans DMSO-d₆ de **B2BZ (3h)**.

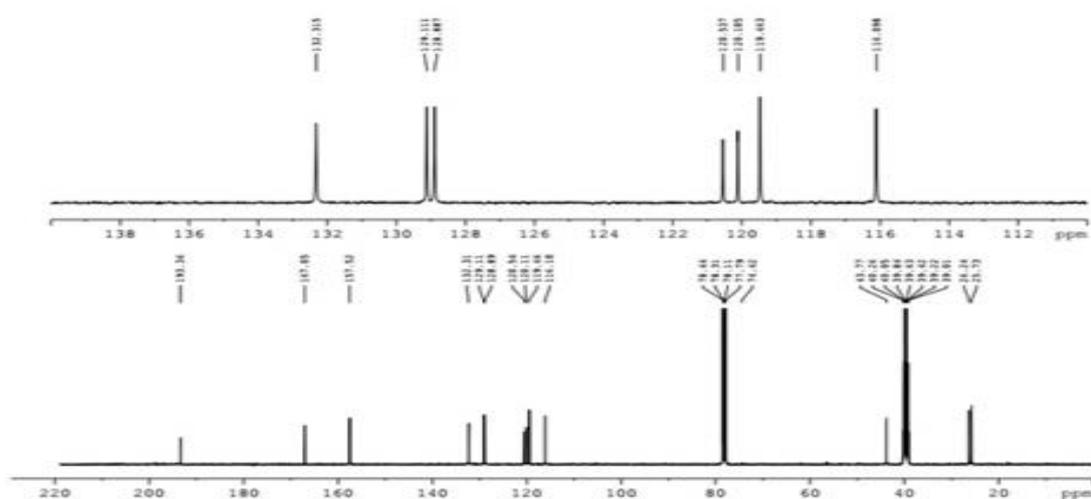


Figure 2.4: RMN¹³C dans DMSO-d₆ de **B2BZ (3h)**.

Les spectres théoriques RMN¹H et ¹³C du composé étudié **B2BZ** ont été calculés à partir de DFT/ B3LYP /6-31Get HF/6-31G, en utilisant le programme gaussien 09[8] avec la procédure GIAO [9, 10]. Les Tableaux 2.8 et 2.9 résument l'analyse expérimentale et théorique des données des spectres RMN¹H et ¹³C.

Tableau 2.8: Données expérimentales et théoriques en RMN¹H dans le DMSO-d₆, des déplacements chimiques (δ ppm) pour le composé B2BZ par DFT/B3LYP(6-31G)

N° de l'atome	δ B3LYP (ppm)	δ (Experimental) (ppm)
H49	7,8238	7,99
H8	7,8074	7,99
H18	7,4987	6,99
H60	7,4963	6,99
H54	7,3910	7,36
H9	7,3799	7,36
H58	7,1049	7,34
H14	7,0899	7,34
H13	7,0422	6,97
H59	7,0162	6,97
H15	5,3041	10,73
H57	5,2869	10,73
H39	3,9307	4,02
H24	3,9264	4,02
H25	3,9253	4,02
H38	3,9163	4,02
H37	1,7399	1,64
H27	1,6842	1,64
H28	1,5382	1,64
H36	1,4850	1,64
H31	1,4095	1,34
H34	1,4080	1,34
H30	1,4020	1,34
H33	1,4018	1,34

Tableau 2.9: Données expérimentales et théoriques en RMN¹³C dans le DMSO-d₆, des déplacements chimiques (δ ppm) pour le composé **B2BZ** dans le jeu de base DFT/ B3LYP /6-311G.

N° de l'atome	δ (B3LYP)(ppm)	δ (Expérimentale)(ppm)
C17	199,0034	193,36
C41	198,9164	193,36
C12	155,0079	167,33
C42	154,9997	167,33
C3	142,8737	157,52
C50	142,8005	157,53
C56	119,3147	132,31
C11	119,2854	132,31
C43	117,8993	129,11
C5	117,8221	129,11
C2	113,9488	128,89
C51	113,90380	128,89
C47	113,0171	120,54
C4	112,9685	120,54
C53	107,1686	120,11
C7	107,1605	120,11
C48	105,5967	119,46
C1	105,5561	119,46
C52	103,0305	116,10
C6	103,0034	116,10
C35	37,9767	43,77
C21	37,9594	43,77

Les graphiques de corrélation des spectres théoriques et expérimentaux en RMN ^1H et ^{13}C de B2BZ ont été pris en compte dans DMSO- d_6 et illustrés aux figures 2.5 (a) et 2.5(b).

Comme on peut le voir dans ces figures, il existe une bonne corrélation linéaire entre les variations calculées de B3LYP et les variations chimiques expérimentales pour la RMN du proton et en Carbone 13. Les résultats obtenus pour la RMN du carbone 13 illustrés dans les figures 2.5(b)

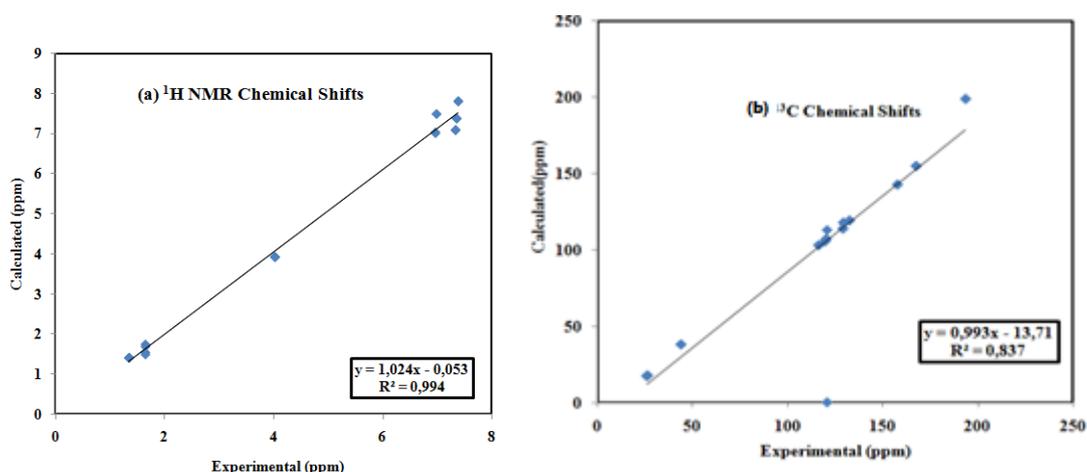


Figure 2.5: (a) Régression linéaire en RMN ^1H entre le δ ppm expérimental et le δ ppm calculé par la méthode B3LYP. (b) Régression linéaire en RMN ^{13}C entre le δ ppm expérimental et le δ ppm calculé par la méthode la méthode B3LYP de B2BZ.

Conclusion

En résumé, nous avons décrit la synthèse simple des dérivés de bis-5-arylidène-rhodanines liés symétriquement en utilisant l'acétate de sodium comme base au reflux dans l'eau. Cette stratégie offre plusieurs avantages, notamment des rendements de bons à excellents, des conditions de réaction propres et une procédure de traitement facile. Un certain nombre de nouvelles rhodanines de bisarylidène fonctionnalisées sont obtenues par simple filtration. Tous les composés ont été entièrement caractérisés par RMN ^1H , RMN ^{13}C , HRMS, spectres IR et analyse élémentaire. L'étude théorique du composé B2BZ qui

présente une activité antibactérienne a été rapportée. Les paramètres tels que la géométrie moléculaire, les déplacements chimiques ^1H , ^{13}C RMN ont été calculés pour ce composé. Les résultats théoriques obtenus par la méthode B3LYPP/6-31G ont montré une bonne concordance avec les valeurs expérimentales. En général, les paramètres géométriques calculés à partir de l'ensemble de base B3LYPP/6-31G sont en accord avec les valeurs expérimentales pour le **B2BZ**. La voie synthétique simple décrite ici pourrait être utilisée pour préparer de nouveaux dérivés de la rhodanine qui peuvent présenter un intérêt pharmacologique et biologique potentiel.

REFERENCES

- [1] Santamarta, F., Verdía, P., & Tojo, E. (2008). A simple, efficient and green procedure for Knoevenagel reaction in [MMIm][MSO₄] ionic liquid. *Catalysis Communications*, 9(8), 1779-1781.
- [2] Shah, S., & Singh, B. (2012). Urea/thiourea catalyzed, solvent-free synthesis of 5-arylidene-thiazolidine-2, 4-diones and 5-arylidene-2-thioxothiazolidin-4-ones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(17), 5388-5391.
- [3] Nitsche, C., & Klein, C. D. (2012). Aqueous microwave-assisted one-pot synthesis of N-substituted rhodanines. *Tetrahedron Letters*, 53(39), 5197-5201.
- [4] Coulibaly, W. K., Paquin, L., BÚnie, A., BÚkro, Y. A., Le GuÚvel, R., Ravache, M., ... & Bazureau, J. P. (2015). Prospective study directed to the synthesis of unsymmetrical linked bis-5-arylidene rhodanine derivatives via "one-pot two steps" reactions under microwave irradiation with their antitumor activity. *Medicinal Chemistry Research*, 24(4), 1653-1661.
- [5] Fresneau, P., Cussac, M., Morand, J. M., Szymonski, B., Tranqui, D., & Leclerc, G. (1998). Synthesis, activity, and molecular modeling of new 2, 4-dioxo-5-(naphthylmethylene)-3-thiazolidineacetic acids and 2-thioxo analogues as potent aldose reductase inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 41(24), 4706-4715.
- [6] Pansare, D. N., & Shinde, D. B. (2014). A facile synthesis of (Z)-5-(substituted)-2-(methylthio)thiazol-4 (5H)-one using microwave irradiation and conventional method. *Tetrahedron Letters*, 55(5), 1107-1110.
- [7] Leclercq, Courvalin, Bingen. (2Ed). (2006). Antibiogramme (Vol. 693).
- [8] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M., Cheeseman, J. R., ... & Nakatsuji, H. (2009). Gaussian 09, Revision D. 01, Gaussian. Inc.: Wallingford, CT.
- [9] Dennington, R., Keith, T., & Millam, J. M. (2009). GaussView, version 5. Shawnee Mission, KS: Semichem.
- [10] Wolinski, K., Hinton, J. F., & Pulay, P. (1990). Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. *Journal of the American Chemical Society*, 112(23), 8251-8260.
- [11] Tafazzoli, M., & Ebrahimi, H. P. (2011). Prediction of ³¹P-NMR chemical shifts using empirical models with modest methods and optimally selected basis sets. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 186(7), 1491-1500.

2.6. Partie Expérimentale

2.6.1. Généralités

- Solvants et chromatographie:

Tous les solvants utilisés lors des synthèses sont de qualités commerciales, analytiques ou anhydres, disponibles chez Aldrich.

Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont réalisées sur des plaques de gel de silice 60 F250 d'épaisseur 0,2 mm supporté sur aluminium. L'éluant utilisé et le solvant est le dichlorométhane.

- Points de fusion:

Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil à point de fusion numérique Büchi530 et n'ont pas été corrigés.

- Spectres RMN:

Les spectres RMN¹H et ¹³C ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker 400 MHz, au laboratoire d'ingénierie moléculaire et biochimie pharmacologique (LIMBP) Metz, France.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS), utilisé comme référence interne. Les spectres sont enregistrés dans le diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d₆). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz).

Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire la multiplicité des signaux s : singulet ; d : doublet ; dd : doublet de doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet

2.6.2. Préparation des bis-rhodanines

2.6.2.1. Mode opératoire général du sel bis dithiocarbamate (BDTC) :

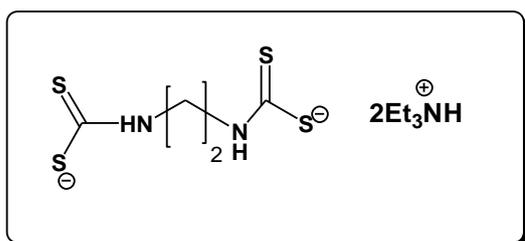
a) Composés **1a**, **1b**

- *Procédure générale pour la préparation des bis-rhodanines **1a**, **1b** par « one pot »*

Une suspension de disulfure de carbone (2,4 ml), de triéthylamine (6 ml) dans un mélange de H₂O/ MeCN (10 ml/10ml) est agitée à 0°C. La diamine correspondante (12 mmol, soit l'éthylènediamine ou l'hexylènediamine) est ajoutée lentement permettant au sel bis-dithiocarbamate de précipiter rapidement. Ensuite, l'acide chloroacétique (25 mmol) est ajouté par petites fractions, puis le mélange est chauffé à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, l'acide chlorhydrique concentré (6 ml) est ajouté et la réaction est portée au reflux pendant 30 minutes. Le précipité obtenu est filtré et purifié par recristallisation dans un mélange EtOH/H₂O. La description des composés sont illustrées ci-dessous.

2.6.2.2. Description des bis-dithiocarbamate (BDTC)

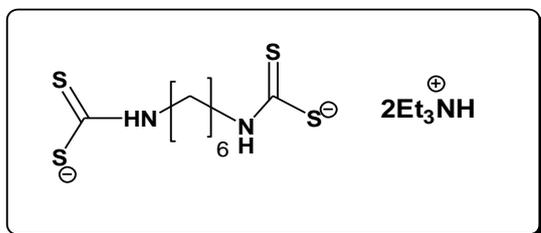
N,N'-éthylène bis(1,3-thiazoline-2-thione) (BDTC1)



Rdt =72%. Poudre blanche. T_f= 150°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δppm : 0,95 (t, 18H, 2Et₃NH⁺), 2,9 (q, 12H, 2Et₃NH⁺), 3,42 (s, 2H, NH), 4,5 (s, 4H, (CH₂)₂).

N,N'-héxylène bis(1,3-thiazoline-2-thione)(BDTC2)



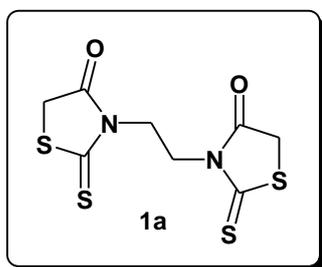
Rdt=60%. Poudre blanche. T_f= 130°C.

II.6.3. Mode opératoire général des bis- rhodanines (1a-b)

Dans un bain de glace, on plonge un becher de 600ml, on place 445ml d'acetonitrile qui sont additionnées à 12mmoles du sel bis-dithiocarbamate BDTC et 48mmoles d'acide chloroacétique sont ajoutés en deux fois. La réaction est exothermique, elle est refroidie en ajoutant un peu de glace dans le milieu réactionnel. Le mélange se solubilise et devient jaune. On porte au reflux pendant 6h. On refroidit, puis sous agitation pendant 30mn, on acidifie le milieu avec quelques gouttes d'acide concentré (HCl ou H₂SO₄) jusqu'à atteindre un pH (2-3). Le mélange est agité pendant 30mn, puis on ajoute 50ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au bain marie entre 60-70°C pendant 2 à 3h, jusqu'à formation de cristaux. Le précipité est filtré puis recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20).

II.6.3.1 Description des bis-rhodanines

3-(2-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)ethyl)-2-thioxothiazolidin-4-one (1a)



Rdt =42%.

Aspect = Cristaux oranges.

T_f= 192°C. R_f = 0,63(CH₂Cl₂)

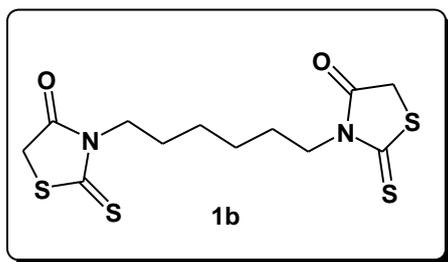
IR(KBr) cm⁻¹: 3000(C-H); 1738(C=O); 1225(C=S).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm= 4,07(s, 4H, CH₂methylene),
4,20 (s, 4H, CH₂-N).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δppm= 35.2 (C5rhodanine); 41,1 (CH₂-N); 174,1 (C=O); 202,8 (C=S).

Analyse élémentaire(%) pour C₈H₈N₂O₂S₄ [291.95] calculée= C, 32,86; H, 2,76; N, 9,58; S,43,86. Trouvée: C, 32,71; H, 2,87; N, 9,63; S, 43,9.

3-(2-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)ethyl)-2-thioxothiazolidin-4-one (**1b**)



Rdt = 36%

Aspect = Cristaux beiges

T_f = 155°C

IR(KBr) cm⁻¹ = 2952 (C-H), 1728 (C=O), 1252(C=S)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm= 1,28(t, 4H, J= 6.4Hz, CH₂-CH₂CH₂N); ,53 (quint, 4H, J= 6,6Hz, CH₂CH₂CH₂-N); 3,84(t, 4H, J=7,4Hz, CH₂CH₂CH₂-N); 4,24 (s, 4H, CH₂methylene).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δppm=25,6(CH₂CH₂CH₂N),26,0(CH₂CH₂CH₂N), 35,7(C5rhod), 43,7(CH₂CH₂CH₂N), 174,3(C=O), 203,1 (C=S).

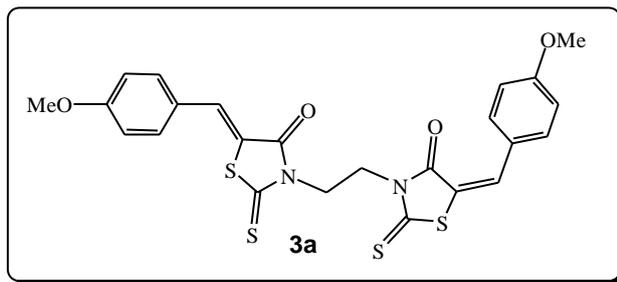
Analyse élémentaire (%) pour C₁₂H₁₆N₂O₂S₄ (348.01)calculée = C, 41,35; H, 4,63; N, 8,04; S, 36,80. trouvée=C, 41,52; H, 4.53; N, 8,01; S, 36,59

2.6.4. Mode opératoire général bis- arylidène rhodanines (**3a-k**)

Un mélange d'aldéhyde **2** (1mmol), de bis-rhodanine**1a-b** (1mmol) et d'acétate de sodium comme base (4mmol) a été porté au reflux dans de l'eau (10mL) pendant 1-2h. La réaction est suivie par CCM. Une fois la réaction terminée, le mélange brut est refroidi à la température ambiante ; le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau puis recristallisé dans un mélange DMF/EtOH pour conduire aux composés **3a-k**.

2.6.4.1. Description des bis- arylidène rhodanines

(5Z)-5-(4-Methoxybenzylidene)-3-[2-((Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl) ethyl]-2-thioxothiazolidin-4-one (**3a**)



Rdt=93%

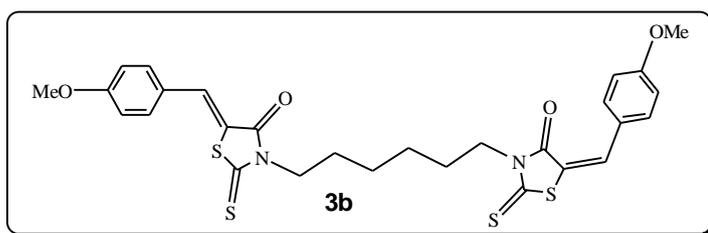
Aspect= Cristaux rouges.

T_f= 262°C

IR (KBr) cm⁻¹:2942(C-H), 1704 (C=O), 1598, 1519 (C=Car), 1335 (C=S), 1117 (C-OC), 835 (C=Car)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 3.85 (s, 6H, (OCH₃)₂), 4.43 (s, 4H, -(N-CH₂)₂); 7.12 (d, J= 8,8Hz , 4Har.), 7.61 (d, J = 8,8Hz, 4Har.), 7.79(s, 2H, C=CH); spectre de masse m/z(%)**[M]⁺**: 528. Analyse élémentaire, CHNS pour C₂₄H₂₀N₂O₄S₄, Calc: C, 54,52; H, 3,81; N, 5,30; S, 24,26; trouvée: C, 53,82; H, 3,80 N, 5,30; S, 24,51.

HRMS (ESI) calculée pour [C₂₄H₁₉N₂O₄S₄+Na]⁺ : 550,6671. trouvée: 550,6652
(5Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-3-(6-((Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)hexyl)-2-thioxothiazolidin-4-one(**3b**)



Rdt=91%. Cristaux marrons.

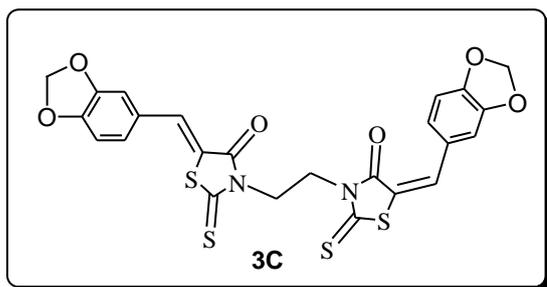
T_f = 240°C

IR (KBr) cm⁻¹: 2900(C-H); 1727(C=O); 1636; 1522; 1477(C=Car); 1340(C=S); 1181(C-OC); 750(C=Car).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,35(t, 4H, J = 6,8 Hz, (N-CH₂CH₂CH₂)) ; 1,64(m, 4H, CH₂CH₂CH₂N) ; 3,85(s, 6H, OCH₃) ; 4,02(t, 4H, N-CH₂, J= 6.02Hz) ; 7,12(d, 4H, J= 8,4 Hz) ; 7,60(d, 4H, J = 8,4 Hz) ; 7,80(s, 2H, C=CH).

HRMS (ESI) calculée pour [C₂₈H₃₄N₂O₄S₄+Na]⁺ : 606,0751; trouvée: 606,0723.

(5Z)-3-{6-(Z)-5-[(1,3-Benzodioxol-5-yl)methylene]-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)methyl-5-[(1,3-benzodioxol-5-yl)methylene]-2-thioxothiazolidin-4-one (3c)



Rdt=85%.

Aspect= Cristaux marrons.

T_f= 290°C

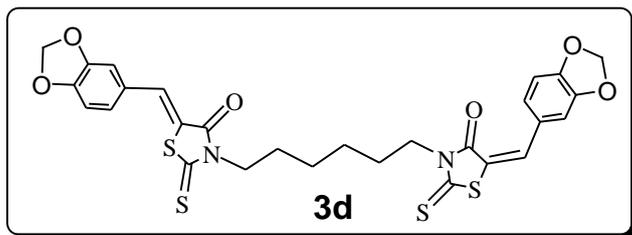
IR (KBr)cm⁻¹: 3000(C-H); 1727(C=O); 1591; 1454(C=Car); 1363(C=S); 1250(C-OC); 795(C=Car).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 4,41(s, 4H, N-CH₂); 6,15 (s, 4H, O-CH₂-O); 7,2(m, 3Har); 7,75(s, 2H, C=CH)

RMN ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δppm: 42,06(CH₂-N); 102,72; 109,90; 110,27(O-CH₂-O); 119,01; 127,71; 133,93; 148,89; 150,53; 167,71(C=O); 194,10(C=S).

HRMS (ESI) calculée pour [C₂₄H₁₆N₂O₆S₄]⁺ : 555,9891; trouvée: 555,9782

(5Z)-3-{6-(Z)-5-[(1,3-Benzodioxol-5-yl)methylene]-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)hexyl-5-[(1,3-benzodioxol-5-yl)methylene]-2-thioxothiazolidin-4-one(3d)



Rdt=93%.

Aspect=Cristaux verts.

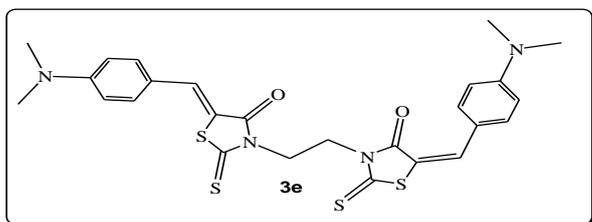
T_f = 250°C

IR (KBr) cm⁻¹: 2942 (C-H); 1709 (C=O); 1587; 1492 (C= Car), 1267(C=S), 1172(C-OC), 608 (C= Car)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,33 (t, J= 6,8Hz, 4H, N-CH₂CH₂CH₂), 1,64 (m, 4H, N-CH₂CH₂CH₂), 4,36 (t, J= 7,2Hz, 4H, N-CH₂CH₂CH₂), 6,16 (s, 4H, O-CH₂-O), 7,20 (m, 3Har), 7,74 (s, 2H, C=CH); ¹³C-NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ: 25,6; 26,1; 44,0; 102,1; 109,3; 109,5; 119,8; 127,24; 126,9; 133,1; 148,3; 149,8; 166,9; 193,1. CHNS analysis for C₂₈H₂₄N₂O₆S₄, Calcd: C, 54,88; H, 3,95; N, 4,57; S, 20,93; found: C, 54,37; H, 3,91; N, 4,72; S, 21,04. M=612.

HRMS (ESI) calculée pour [C₂₈H₂₄N₂O₆S₄]⁺: 612.0517; trouvée: 612.0513.

(5Z)-5-(4-(dimethylamino)benzylidene)-3-(2-((Z)-5-(4-(dimethylamino))-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)ethyl)-2thioxothiazolidin-4-one (3e)



Rdt=94%. Cristaux violets. T_f=262°C

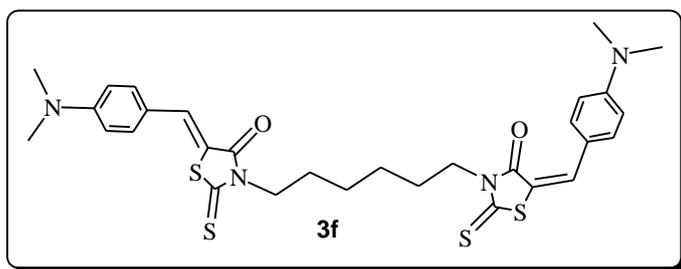
IR (KBr)cm⁻¹: IR (KBr) cm⁻¹: 2929 (C-H), 1704 (C=O), 1572, 1533 (C=Car), 1341 (C=S), 1117(C-O), 808(C=Car).

RMN ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/TFA) δppm: 3,32 (s, 12H, - (N (CH₃)₂)₂), 4,59(s, 4H, - (N-CH₂)₂), 7,62 (m, 8Har,), 7,70 (s, 2H, C=CH).

Spectre de masse m/z(%) calc $C_{26}H_{26}N_4O_2S_4Na$ $[M+Na]^+$: 577,0836; found: 577,0813. analyse élémentaire CHNS pour $C_{26}H_{26}N_4O_2S_4$, Calc: C, 56,29; H, 4,72; N, 10,10; S, 23,12; found: C, 55,89; H, 4,71; N, 10,08; S, 23,21

HRMS (ESI) calculée pour $[C_{26}H_{26}N_4O_2S_4 + Na]^+$: 577,0837. trouvée: 577,0813.

(5Z)-5-(4-(diméthylamino)benzylidène)-3-(6-((Z)-5-(4-(diméthylamino)benzylidène)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)hexyl)-2-thioxothiazolidin-4-one (3f)



Rdt=96%.

Aspect= Cristaux rouges.

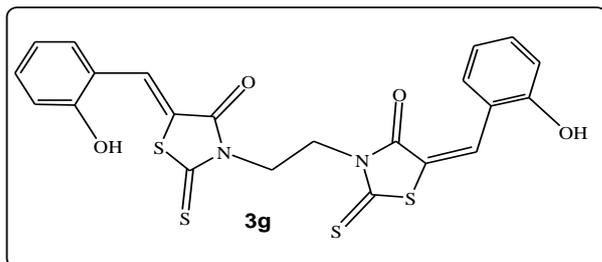
T_f = 245°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2931(C-H) ; 1698(C=O) ; 1579 ; (C=Car) ; 1240(C=S) ; 1181(C-OC) ; 750 (C=Car).

RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,24(t, 4H, $\underline{C}H_2CH_2CH_2N$, J= 6,8 Hz) ; 1,64 (quint, 4H, $CH_2 \underline{C}H_2 CH_2N$, J= 7,2Hz) ; 3.05(s, 12H, (NMe₂)₂) ; 4.01(t, 4H, N- $\underline{C}H_2 CH_2 CH_2$, J= 7,2Hz), 6.84(d, 2H, J= 9,2Hz) ; 7.47(d, 2Har, J= 9,2Hz) ; 7.68(s, 2H, C=CH).

HRMS (ESI) calculée pour $[C_{30}H_{34}N_4O_2S_4 + Na]^+$: 610,8766; trouvée: 610,8660.

(5Z)-5-(2-hydroxybenzylidène)-3-(2-((Z)-5-(2-hydroxybenzylidène)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)éthyl)-2-thioxothiazolidin-4-one (3g)



Rdt=87%.

Aspect= Cristaux oranges.

T_f= 256°C

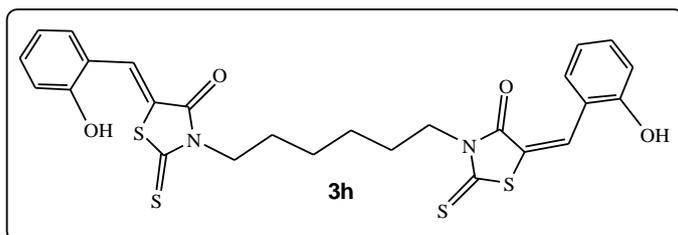
IR (KBr) cm⁻¹: 3271 (O-H), 1678 (C=O), 1598, 1477 (C=Car), 1335 (C=S), 1177 (C-OC), 768(C= Car).

RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δppm: 4,45 (s, 4H, -(N-CH₂)₂), 7,35 (d, 4Har, J=8Hz), 7,00(d, 4H, J= 8Hz), 7,98 (s, 2H, C=CH), 10,60 (sbr, 2H, OH).

RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 41.5 , 116.3, 119.8, 119.9, 120.2, 128.8, 129.2, 133,2; 157,7; 167,3; 194,2.

Spectre de masse m/z (%)calc for C₂₂H₁₆N₂O₄S₄Na [M+Na]⁺: 522,9890; found: 522,9880.

(5Z)-5-(2-hydroxybenzylidene)-3-(6-((Z)5(2-hydroxybenzylidene)-4-oxo-2thioxothiazolidin-3-yl)hexyl)-2-thioxothiazolidin-4-one (3h)



Rdt=78%.

Aspect=Poudre jaune.

T_f= 252°C

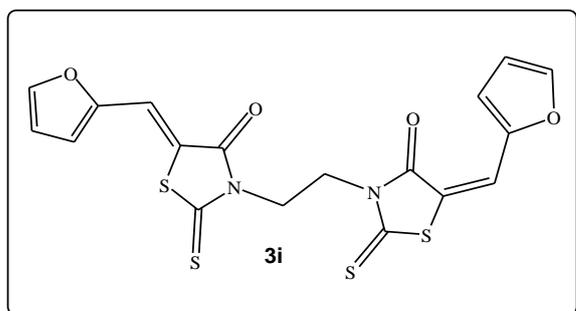
IR(KBr) cm⁻¹: 3262 (OH), 2942 (C-H), 1678 (C=O), 1567, 1455 (C=Car), 1267 (C=S), 1154(C-O), 758(C=Car);

RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 1,34(m, 4H, N-CH₂CH₂CH₂); 1,62 (m, 4H, N-CH₂CH₂CH₂), 4,02 (m, 4H, N-CH₂CH₂CH₂), 6,37-6,79 (m, 8Har), 7,99 (s, 2H, C=CH), 10,73 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ: 25,8; 26,3; 44,2; 116,4; 120,1; 120,1; 120,9; 128,8; 129,7; 133,2; 157,7; 167,3; 194,0.

Spectre de masse m/z (%) calc for C₂₆H₂₄N₂O₄S₄ Na [M+Na]⁺: 579,0517; trouvée : 579.0511. analyse élémentaire CHNS, Calc: C, 56,09; H, 4,35; N, 5,03; S, 23,04; trouvée: C, 55,63; H, 4,35; N, 5,11; S, 23,35

(5Z)-5-((furan-2-yl)methylene)-3-(2-((Z)-5-((furan-2-yl)methylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)ethyl)-2-thioxothiazolidin-4-one (3i)



Rdt=92%.

Aspect=Cristaux verts.

T_f= 260°C

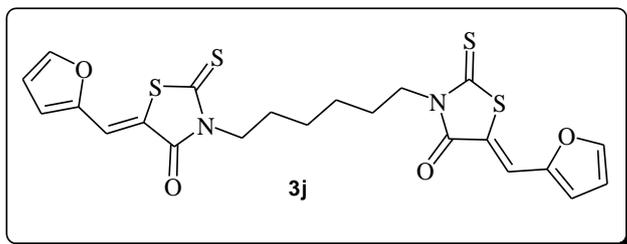
IR (KBr)cm⁻¹: 3250(O-H) ; 3000(C-H) ; 1704(C=O) ; 1522 ; 1477 (C=Car) ; 1341(C=S) ; 1240(C-OC) ; 750(C=Car).

RMN ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)δppm : δ: 4,54 (s, 4H, (N-CH₂)₂), 6,60 (dd, , J= 3,6Hz, J= 1,6Hz, 2H ,H-C=C-O), 6,85 (d, J= 3,6Hz, 2H, H-C=C-C=O), 7,47 (s, 2H, C=CH), 7,71 (d, J=1,6Hz, 2H, H-C-O).

RMN¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 41,5; 113,5; 118,4; 118,7; 120,6; 147,0; 150,1; 167,76; 195,0.

Spectre de masse m/z(%) calc. for C₁₈H₁₂N₂O₄S₄ [M]⁺: 447,9676 ; trouvée: 447,9680.

(5Z)-5-((furan-2-yl)methylene)-3-(6-((Z)-5-((furan-2-yl)methylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)hexyl)-2-thioxothiazolidin-4-one(3j)



Rdt=90%.

Aspect= Cristaux marrons.

T_f= 235°C

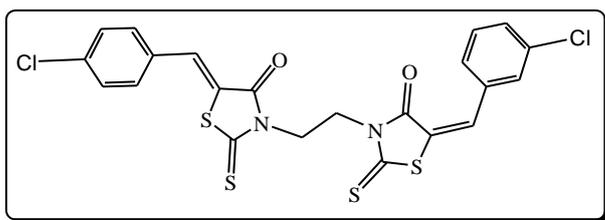
IR (KBr) cm⁻¹: 3030(C=H); 2931(C-H); 1709 (C=O); 1664(C=C); 1568 (C=Car); 1342(C=S); 1272(C-OC); 1152(C-O); 736(C=Car).

RMN ¹H(400 MHz, DMSO-d₆)δppm: 1,31(t, 4H, CH₂CH₂CH₂N, J= 6,8Hz); 1,61(quint, 4H,N-CH₂CH₂CH₂ J= 6,8Hz); 4,00(t, 4H, N-CH₂CH₂CH₂, J = 7,6Hz); 6,79(dd, 1H, J = 3,6 Hz ; J= 2Hz); 7,23(d, 1H, J = 3,6 Hz); 7,65(s, 2H, CH=C); 8,14(d, 1H, J=2Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆)δppm: 26,6(CH₂CH₂CH₂N); 27,2(CH₂CH₂CH₂N); 44,4(CH₂CH₂CH₂N); 114,5; 19,6; 120,2; 149,1; 150,0; 167,1(C=O, 194,7(C=S).

Spectre de masse m/z(%)calc pour [C₂₂H₂₀N₂O₄S₄] ⁺:504,0306 ; trouvée: 504,0310

(5Z)-5-(4-chlorobenzylidene)-3-(2-((Z)-5-(4-chlorobenzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)ethyl)-2-thioxothiazolidin-4-one(3k)



Rdt=80%

Aspect= Poudre jaune

$T_f=290^{\circ}\text{C}$

IR (KBr) cm^{-1} : 1709 (C=O); 1605, 1492, 1363 (C=S), 1323 (C=S), 1182 (C-OC), 834 (C=Car);

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,45 (s, 4H, $-(\text{N}-\text{CH}_2)_2$), 7,62 (d, , J= 8,8Hz, 4Har), 7.67 (d, J= 8,8Hz, 4Har,), 7,83 (s,2H, C=CH).

Spectre de masse $m/z(\%)$ calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_4$ $[\text{M}]^+$: 535,9315; trouvée: 535,9297. Analyse élémentaire CHNS Calc: C, 49,16; H, 2,63; N, 5,21; S, 23,86; trouvée: C, 49,52; H, 2,88 N, 5,29; S, 23,72.

CHAPITRE3
RAPPEL SUR LA SYNTHÈSE DES COLORANTS MEROCYANINES
ET ANALOGUES

3.1. Introduction

Les colorants mérocyanines contenant des fragments donneurs d'azote et des fragments accepteurs de carbonyle ont été largement utilisés dans un grand nombre de domaines de la science et de la technologie. Ces composés constituent une classe importante de colorants [1], caractérisés par une forte fluorescence et une absorbance dans UV/visible [2, 3].

Certains colorants mérocyanines bien connus ont des noms spécifiques ; par exemple, la mérocyanine de Brooker et le MC540, le premier montrant un remarquable solvatochromisme et le MC540 est utilisé dans un certain nombre d'applications médicales.

Les colorants mérocyanines sont aussi utilisés comme capteurs optiques sensibilisateurs spectraux pour la photographie aux halogénures d'argent [4-6]. Certains de ces colorants mérocyanines peuvent être utilisés comme marqueurs fluorescents pour les biomolécules [7, 8], comme photosensibilisateurs pour la thérapie photodynamique (PDT)[9-12], et comme sensibilisateurs de radiation pour le traitement des tumeurs solides [13].

Les colorants rhodacyanines et leurs analogues aza présentent une activité antipaludique, antileishmanique et antitumorale[14-17]. La littérature a révélé que le fragment rhodanine dans ces colorants était essentiel pour l'activité antitumorale[18]. La rhodacyanine fusionnée ci-dessous, qui présente une forte propriété fluorescente, a été conçue comme une nouvelle sonde pour les parasites plasmodiaux et peut être localisée spécifiquement dans les mitochondries parasites (Figure3. 1, composé I)[19].

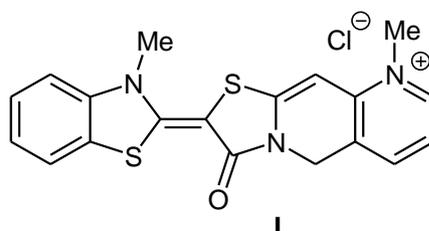


Figure3.1: Rhodacyanine comme sonde pour des systèmes biologiques

En outre, les colorants mérocyanines contenant des fragments de rhodanine sont également utilisés dans les cellules solaires sensibilisées aux colorants (DSSC) [20], comme pigments pour la teinture des fibres synthétiques [21] et en optiques non linéaires (ONL)[22-25].

3.2. Rappel sur la synthèse des merocyanines

3.2.1. Définition des merocyanines

Les merocyanines, sont des précurseurs de rhodacyanines, appartenant à une classe de colorants polyméthines neutres comprenant un azocycle A donneurazoté et B accepteur oxygéné, et sont reliés entre eux par une chaîne polyène de sorte qu'on observe un phénomène de transfert de charge entre le donneur et l'accepteur et qui donne lieu à la coloration très intense. Cette dernière dépend à la fois de la longueur de la chaîne et de la nature des groupement donneurs et accepteurs appartenant généralement cycles hétérocycliques (Figure 3.1)

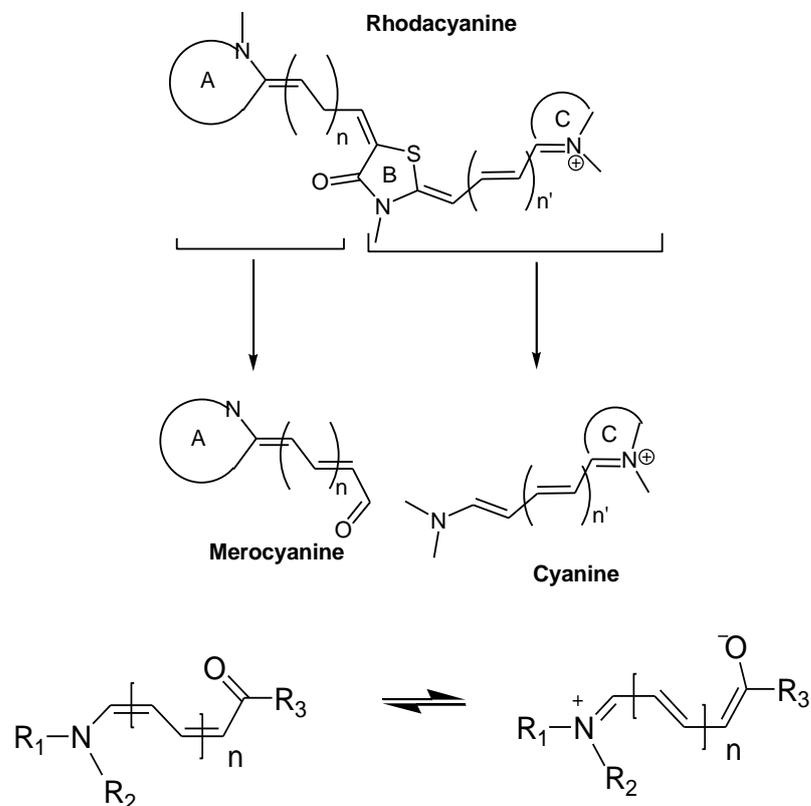


Figure 3.1: Structure des rhodacyanines

3.2.2. Synthèse de mérocyanines

Plusieurs méthodes de synthèse de mérocyanines sont décrites dans la littérature, et varient en fonction de la longueur du pont. On peut distinguer trois groupes de mérocyanines, à savoir mérocyanines simples ($n = 0$), merocarbo-cyanines ($n = 1$) et meropolycarbo-cyanines ($n > 1$).

III.2.2.1. Mérocyanine simple ($n=0$)

Les mérocyanines les plus simples sont préparées aisément par une réaction de condensation entre un azacycle et un méthylène actif, en présence d'une base. Ainsi, la condensation de l'acide 2- (méthylmercapto) benzothiazole avec la N-éthyl rhodanine dans l'acétonitrile en présence d'une base, triéthylamine a permis d'obtenir des mérocyanines précurseurs des rhodacyanines avec un bon rendement de 87% (Figure 3.2)[26]. D'autres mérocyanines ont été préparées par S. Kasmi-Mir et ses collaborateurs à partir des sels thiazoliniums selon deux méthodes de chauffage classique et micro-ondes [27].

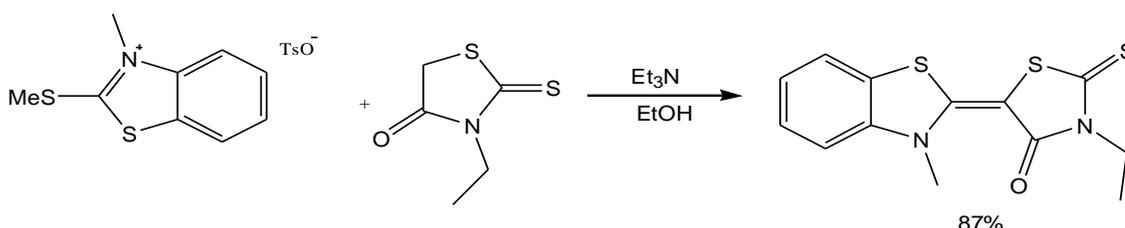


Figure 3.2: Réaction de synthèse de mérocyanine simple.

3.2.2.2. Merocarbo-cyanine ($n=1$)[28, 29]

La voie classique pour la synthèse des colorants de merocarbo-cyanine est une réaction d'énamines hétérocycliques ou de sels correspondants avec des hydroxybenzaldéhydes (Figure 3.3) ou leurs analogues hétérocycliques.

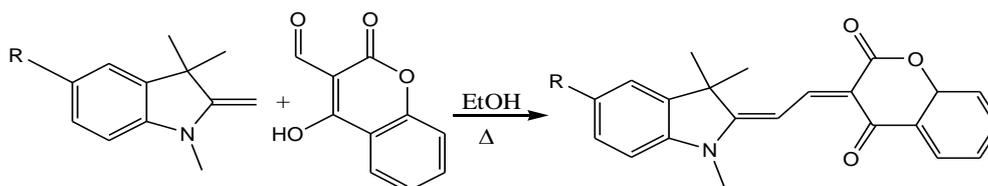


Figure 3.3: Synthèse de réaction de merocarbo-cyanine.

III.2.2.3. Méropolycarbocyanine ($n > 1$) [30]

Une méthodologie similaire à celle utilisée pour la synthèse des merocyanines simples est utilisée pour la préparation de leurs vinylcellules supérieurs cycliques (Figure 3.4).

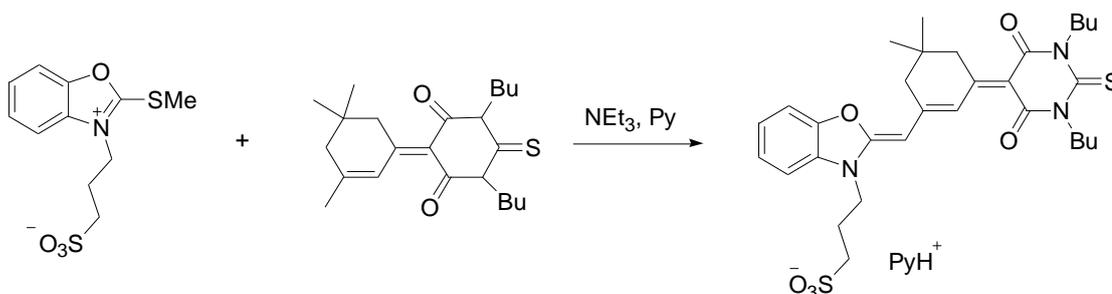


Figure 3.4: Réaction de synthèse de méropolycarbocyanine

3.2.3. Applications des merocyanines

3.2.3.1. Solvatochromisme

A l'origine l'étude du solvatochromisme vient de la constatation que la couleur d'un soluté peut changer en fonction de la nature du solvant dans lequel il se trouve. Les systèmes donneur-accepteurs de type mérocyanine ont attiré une attention particulière en raison de leur comportement inhabituel dans les solutions, où ils montrent un changement solvatochromique significatif traduit par des bandes d'absorption multiples dans la région visible du spectre. Des exemples classiques d'études sur le solvatochromisme de mérocyanines sont celles effectuées par Brooker[31], et Kiprianov[32].

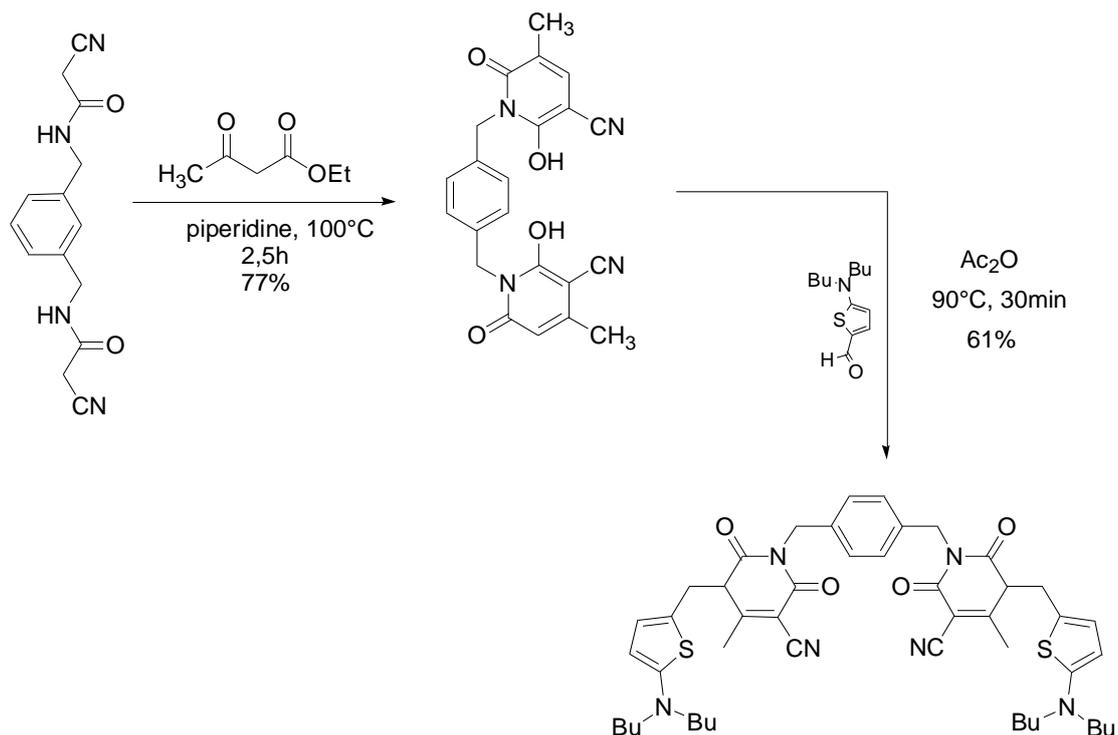


Figure 3.5: Réaction de synthèse de bis-merocyanine [34].

3.2.3.2. Synthèse de mérocyanine de spirobenzothiazolinonaphthoxazine contenant couronne

La synthèse du spirobenzothiazolinonaphthoxazine, stable sous forme mérocyanine et contenant un fragment éther-couronne a été développée. La formation des complexes de ces composés avec des métaux alcalino-terreux et l'effet de complexation sur la capacité de photoisomérisation à la forme spiro ont été étudiés [35].

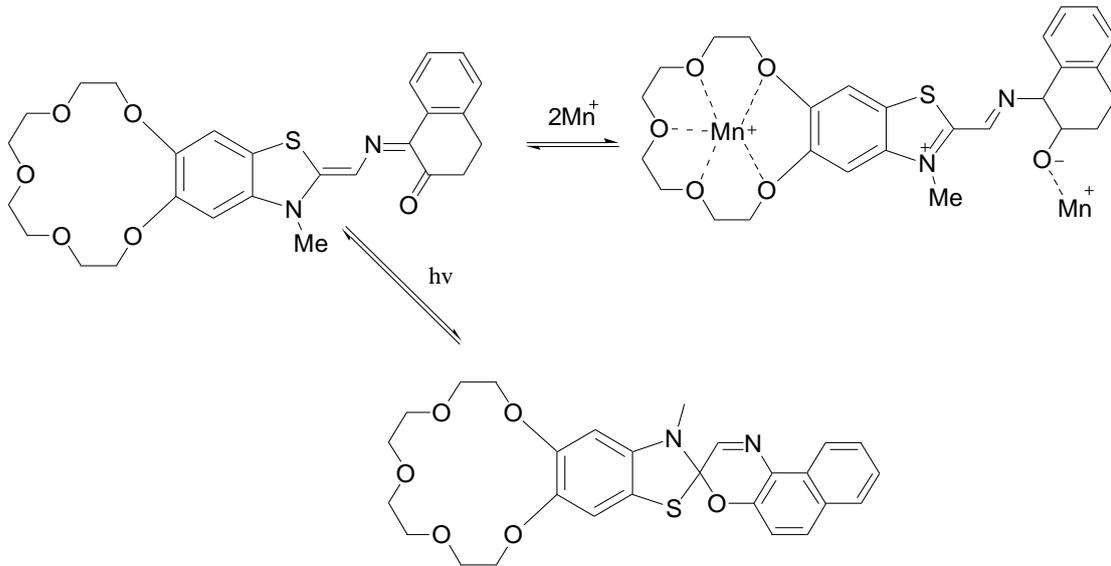


Figure 3.6: Éthers de couronne chromogènes sensibles au calcium.

3.3. Bref rappel sur le phénomène de fluorescence

Quand un composé absorbe de la lumière, donc de l'énergie, les électrons passent d'un état singulet (fondamental) à un état excité. Ils peuvent retourner à leur état initial par différents processus : radiatif, par émission d'un photon ou non radiatif (chaleur par exemple). La fluorescence résulte d'un processus triphasique qui s'opère sur certaines molécules, généralement polyaromatiques ou hétérocycliques, appelées fluorophores ou sondes fluorescentes. Le processus responsable de la fluorescence est illustré dans le Schéma 3.7 par un diagramme d'états électroniques, le diagramme de Jablonski

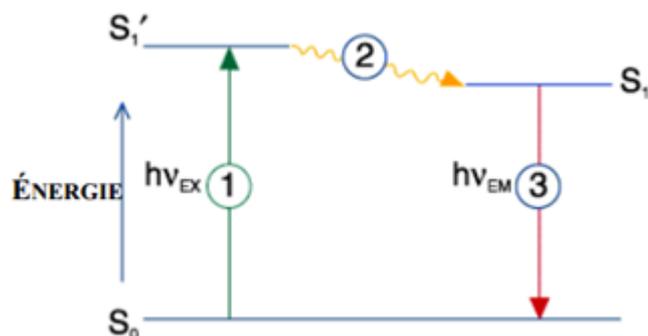


Figure 3.7: Diagramme de Jablonski illustrant le processus de fluorescence.

Phase1 : excitation Phase 2 : durée de l'état excité . Phase3, émission de fluorescence.

REFERENCES

- [1] Mishra, A., Behera, R. K., Behera, P. K., Mishra, B. K., & Behera, G. B. (2000). Cyanines during the 1990s: a review. *Chemical reviews*, 100(6), 1973-2012.
- [2] Reichardt, C. (1994). Solvatochromic dyes as solvent polarity indicators. *Chemical Reviews*, 94(8), 2319-2358.
- [3] a)Kulinich, A. V., & Ishchenko, A. A. (2009). Merocyanine dyes: synthesis, structure, properties and applications. *Russian Chemical Reviews*, 78(2), 141.b)Kulinich, A. V., Mikitenko, E. K., & Ishchenko, A. A. (2017). Synthesis, electronic structure and spectral fluorescent properties of vinylogous merocyanines derived from 1, 3-dialkyl-benzimidazole and malononitrile. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 171, 317-324.
- [4] James, T. H. (1986). Chemical sensitization, spectral sensitization, and latent image formation in silver halide photography. *Advances in photochemistry*, 13, 329-425.
- [5] Hamer, F. M. (Ed.). (2009). *The cyanine dyes and related compounds* (Vol. 60). John Wiley & Sons.
- [6] Puyol, M., Encinas, C., Rivera, L., Miltsov, S., & Alonso, J. (2006). Synthesis of new ketocyanine dyes for the development of optical sensors: optical characterisation and solvatochromic behaviour. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 115(1), 287-296.
- [7] El Ouazzani, H., Dabos-Seignon, S., Gindre, D., Iliopoulos, K., Todorova, M., Bakalska, R., ... & Arbaoui, A. (2012). Novel styrylquinolinium dye thin films deposited by pulsed laser deposition for nonlinear optical applications. *The Journal of Physical Chemistry C*, 116(12), 7144-7152.
- [8] Renikuntla, B. R., Rose, H. C., Eldo, J., Waggoner, A. S., & Armitage, B. A. (2004). Improved photostability and fluorescence properties through polyfluorination of a cyanine dye. *Organic letters*, 6(6), 909-912.
- [9] Sharman, W. M., van Lier, J. E., & Allen, C. M. (2004). Targeted photodynamic therapy via receptor mediated delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*, 56(1), 53-76.
- [10] Sol, V., Chaleix, V., Champavier, Y., Granet, R., Huang, Y. M., & Krausz, P. (2006). Glycosyl bis-porphyrin conjugates: Synthesis and potential application in PDT. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(23), 7745-7760.
- [11] Chen, Y., Potter, W. R., Missert, J. R., Morgan, J., & Pandey, R. K. (2007). Comparative in vitro and in vivo studies on long-wavelength photosensitizers derived from bacteriopurpurinimide and bacteriochlorin p6: fused imide ring enhances the in vivo PDT efficacy. *Bioconjugate chemistry*, 18(5), 1460-1473.
- [12] Yan, M., Zhao, J., Sun, D., Sun, W., Zhang, B., Deng, W., ... & Wang, L. (2017). Synthesis and effect on SMMC-7721 cells of new benzo [c, d] indole rhodanine complex merocyanines as PDT photosensitizers. *Tetrahedron*, 73(24), 3355-3362.
- [13] Sun, X., Wong, J. R., Song, K., Hu, J., Garlid, K. D., & Chen, L. B. (1994). AA1, a newly synthesized monovalent lipophilic cation, expresses potent in vivo antitumor activity. *Cancer research*, 54(6), 1465-1471.

- [14] Ikegami-Kawai, M., Arai, C., Ogawa, Y., Yanoshita, R., & Ihara, M. (2010). Selective accumulation of a novel antimalarial rhodacyanine derivative, SSJ-127, in an organelle of *Plasmodium berghei*. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(22), 7804-7808.
- [15] Kawakami, M., Koya, K., Ukai, T., Tatsuta, N., Ikegawa, A., Ogawa, K., ... & Chen, L. B. (1997). Synthesis and evaluation of novel rhodacyanine dyes that exhibit antitumor activity. *Journal of medicinal chemistry*, 40(20), 3151-3160.
- [16] Takasu, K., Inoue, H., Kim, H. S., Suzuki, M., Shishido, T., Wataya, Y., & Ihara, M. (2002). Rhodacyanine dyes as antimalarials. 1. Preliminary evaluation of their activity and toxicity. *Journal of medicinal chemistry*, 45(5), 995-998.
- [17] Takasu, K. (2016). π -Delocalized lipophilic cations as new candidates for antimalarial, antitrypanosomal and antileishmanial agents: Synthesis, evaluation of antiprotozoal potency, and insight into their action mechanisms. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 64(7), 656-667.
- [18] Li, Y. X., Zhai, X., Liao, W. K., Zhu, W. F., He, Y., & Gong, P. (2012). Design, synthesis and biological evaluation of new rhodacyanine analogues as potential antitumor agents. *Chinese Chemical Letters*, 23(4), 415-418.
- [19] Morisaki, D., Kim, H. S., Inoue, H., Terauchi, H., Kuge, S., Naganuma, A., ... & Takasu, K. (2010). Selective accumulation of rhodacyanine in plasmodial mitochondria is related to the growth inhibition of malaria parasites. *Chemical Science*, 1(2), 206-209.
- [20] Echeverry, C. A., Insuasty, A., Herranz, M. Á., Ortíz, A., Cotta, R., Dhas, V., ... & Martín, N. (2014). Organic dyes containing 2-(1, 1-dicyanomethylene) rhodanine as an efficient electron acceptor and anchoring unit for dye-sensitized solar cells. *Dyes and Pigments*, 107, 9-14.
- [21] Metwally, M. A., Abdel-Galil, E., Metwally, A., & Amer, F. A. (2012). New azodisperse dyes with thiazole, thiophene, pyridone and pyrazolone moiety for dyeing polyester fabrics. *Dyes and pigments*, 92(3), 902-908.
- [22] Würthner, F., Yao, S., Schilling, J., Wortmann, R., Redi-Abshiro, M., Mecher, E., ... & Meerholz, K. (2001). ATOP dyes. Optimization of a multifunctional merocyanine chromophore for high refractive index modulation in photorefractive materials. *Journal of the American Chemical Society*, 123(12), 2810-2824.
- [23] Poronik, Y. M., Hugues, V., Blanchard-Desce, M., & Gryko, D. T. (2012). Octupolar merocyanine dyes: a new class of nonlinear optical chromophores. *Chemistry—A European Journal*, 18(30), 9258-9266.
- [24] Parthasarathy, V., Pandey, R., Das, P. K., Castet, F., & Blanchard-Desce, M. (2018). Linear and Nonlinear Optical Properties of Tricyanopropylidene-Based Merocyanine Dyes: Synergistic Experimental and Theoretical Investigations. *ChemPhysChem*, 19(2), 187-197.
- [25] Parthasarathy, V., Castet, F., Pandey, R., Mongin, O., Das, P. K., & Blanchard-Desce, M. (2016). Unprecedented intramolecular cyclization in strongly dipolar extended merocyanine dyes: a route to novel dyes with improved transparency, nonlinear optical properties and thermal stability. *Dyes and Pigments*, 130, 70-78.

- [26] Park, S. Y., & Oh, S. W. (2003). Synthesis of merocyanines analogues based on the pyrazolin-5-one system. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 24(5), 569-572.
- [27] Kasmi-Mir, S., Djafri, A., Hamelin, J., Paquin, L., Bazureau, J. P., & Rahmouni, M. (2007). Synthesis of New Rhodacyanines Analogous to MKT-077 under Microwave Irradiation. *Synthetic Communications*, 37(22), 4017-4034.
- [28] Kovtun, Y. P., Prostota, Y. O., Shandura, M. P., Poronik, Y. M., & Tolmachev, A. I. (2004). Metallochromic merocyanines of 8-hydroxyquinoline series. II. Dyes with end nuclei of low basicity. *Dyes and pigments*, 60(3), 215-221.
- [29] Kovtun, Y. P., Prostota, Y. O., & Tolmachev, A. I. (2003). Metallochromic merocyanines of 8-hydroxyquinoline series. *Dyes and pigments*, 58(1), 83-91.
- [30] Benniston, A. (1997). Photoisomerization of sterically hindered merocyanine dyes. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 93(20), 3653-3662.
- [31] Brooker, L. G. S., Keyes, G. H., Sprague, R. H., van Dyke, H., van Lare, E., Van Zandt, G., ... & Cressman, H. (1951). WJ; Dent, SG, Jr. *J. Am. Chem. Soc*, 73, 5332-5350.
- [32] Kiprianov, A. I. (1971). Absorption spectra of organic dyes containing two chromophores. *Russian Chemical Reviews*, 40(7), 594.
- [33] Zitzler-Kunkel, A., Kirchner, E., Bialas, D., Simon, C., & Würthner, F. (2015). Spacer-Modulated Differentiation Between Self-Assembly and Folding Pathways for Bichromophoric Merocyanine Dyes. *Chemistry—A European Journal*, 21(42), 14851-14861.
- [34] Citterio, D., Omagari, M., Kawada, T., Sasaki, S. I., Suzuki, Y., & Suzuki, K. (2004). Chromogenic betaine iariates for highly selective calcium ion sensing in aqueous environment. *Analytica chimica acta*, 504(2), 227-234.

Chapitre 4

**Synthèse de nouvelles Bis-merocyanines symétriques
thermiquement stables.**

Etude de leurs propriétés photophysiques

4.1. Objectif de ce chapitre 4

Le travail présenté dans ce chapitre s'inscrit dans cette stratégie de recherche de la synthèse de nouvelles molécules, les dérivés de la rhodanine. Il s'agit de préparer des bis-merocyanines symétriques, très stables et présentant des caractéristiques photophysiques pouvant présenter un intérêt potentiel pour des applications biologiques ou pour les cellules photovoltaïques.

Notre choix s'est porté sur une molécule chef de file, la thiazolinethione. Par rapport aux résultats du premier chapitre et qui porte sur la synthèse des bis-arylidènes symétriques, nous avons remplacé la fonction aldéhyde par le sel thiazolinium obtenu par simple alkylation de la molécule précurseur la thiazolinethione. En plus, la présence de l'atome de soufre dans le cyclethiazole assure de bonnes propriétés de transport de charge grâce à sa forte polarisabilité. Les bis-merocyanines obtenues sont caractérisées par des méthodes spectroscopiques (IR, RMN et spectrométrie de masse). Des mesures photophysiques en absorption et en fluorescence réalisées pourront nous renseigner sur leurs applications potentielles.

Après un aperçu bibliographique sur la synthèse des merocyanines et leurs applications, suivi d'un bref rappel sur le phénomène de fluorescence dans le chapitre 3, il est question dans ce quatrième chapitre de présenter les résultats expérimentaux suivis d'une discussion; consacrés à la synthèse et à l'étude des propriétés spectroscopiques des bis-merocyanines symétriques thermiquement stables.

En raison des nombreuses applications potentielles de ces mérocyanines dans différents domaines, les travaux antérieurs de certains auteurs ont porté principalement sur l'étude des agrégats intermoléculaires "J" et "H" décalés vers le rouge ainsi que sur la relation entre les caractéristiques spectrales et la structure [1]. Le comportement solvatochromique de ces composés est largement décrit dans la littérature [2].

À notre connaissance, très peu d'études ont été consacrées au comportement solvatochromique des dimères de colorants merocyanines. Cependant, des résultats notables ont été obtenus avec des colorants bis-

merocyanines contenant deux chromophores séparés par des groupements méthylènes[3]. Dans les solvants non polaires, la plus importante absorption spectrale est décalée vers le rouge (il s'agit du type de couplage "J"), qui a été attribuée à une configuration étendue (linéaire). Ce phénomène disparaît lorsque la longueur de l'espaceur est augmentée. D'autre part, dans les solvants polaires, la bande d'absorption majoritaire est décalée vers bleu pour les "dimères", qui sont attribués à une configuration pliée telle que ("couplage H")[4-6].

Afin de déterminer leur comportement d'auto-organisation, de nouveaux colorants bis-merocyanine avec des unités d'espacement variables ont été étudiés par spectroscopie UV/Vis. Les résultats de cette étude récente ont montré que l'auto-organisation des colorants bis-merocyanines est influencée par la nature de l'espaceur et des solvants. La présence d'espaceurs rigides (Figure 4.1, composé I) conduit à la formation de complexes bimoléculaires auto-associés avec de forte force de liaison, tandis que des espaceurs flexibles (Figure 4.1, composé II) conduisent à des colorants bichromophores respectifs vers le repli intramoléculaire [7].

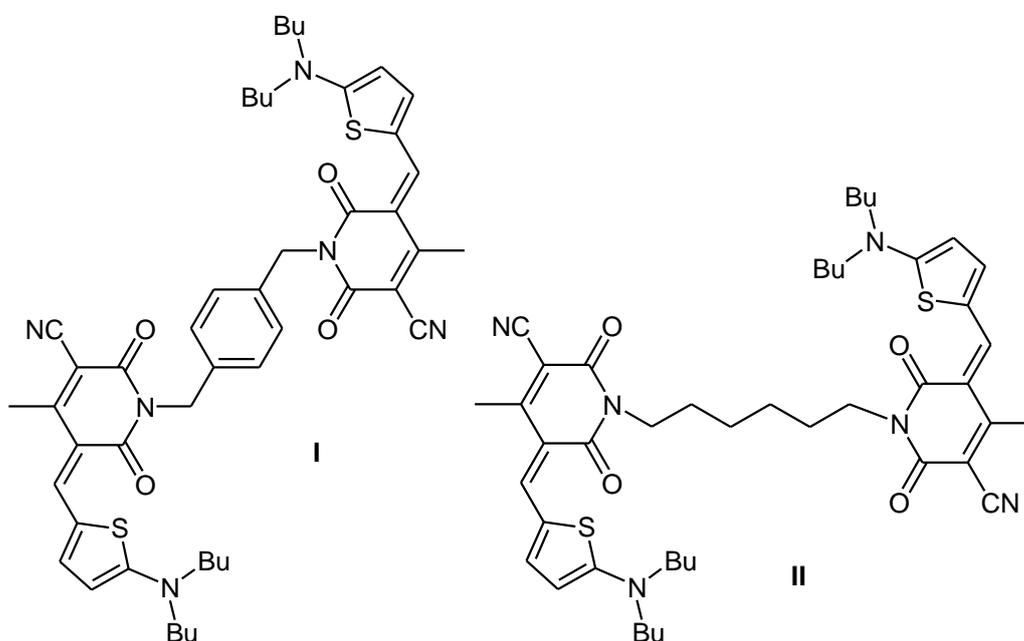


Figure 4.1: Structures chimiques des colorants bis-mérocyanines avec différents espaceurs

Gardant à l'esprit nos travaux antérieurs dans lesquels différents hétérocycles (thiazolinethione, rhodanine) ont été utilisés comme précurseurs pour la synthèse de nouveaux analogues de la rhodacyanine[7-9], pour diverses applications potentielles (biologie, cellules photovoltaïques et matériaux optiques non linéaires) et dans le cadre de ces études, nous avons rapporté la synthèse de nouveaux dimères thermostables des colorants merocyanines avec différents espaceurs, contenant un cycle thiazole comme substituant donneur d'électron. Le comportement photophysique (absorbance et fluorescence) de tous les nouveaux colorants bis-merocyanines a été étudié dans le dichlorométhane et leurs propriétés thermiques ont été déterminées par TGA et DSC. Tous les composés ont été caractérisés par RMN, IRTF et spectrométrie de masse. De plus, la méthode de décalage solvatochromique et des études théoriques sur le colorant sélectionné **B1T6** ont été étudiées dans différents solvants de polarité variable afin d'estimer le moment dipolaire à l'état singulet.

Compte-tenu de l'importance de cette famille des composés à propriétés pharmacologiques et photophysiques importantes, il nous a paru intéressant dans ce mémoire de réaliser la synthèse des bis-merocyanines symétriques. Notre choix s'est porté sur les thiazolinethiones connues pour leur potentiel pharmacodynamique très large, antimalaria, antifongique, antibactérien, antispasmodique, antiviral [10-16].

4.2. Rappels sur les précurseurs des Bis-merocyanines

4.2.1. Les bis- rhodanines (Bis -2-thioxo-4-thiazolidinones)

Les bisrhodanines **1a** et **1b** ont été préparée au chapitre II selon la méthode de Humphlet [17].

4.2.2. Préparation des thiazolinethiones 4(a-c)

Nous avons préparé les thiazolinethiones à partir du dithiocarbamate d'ammonium et de la chloroacétone selon un mode opératoire inspiré des travaux de Hantzsch [8, 9]. Les thiazolinethiones sont obtenues après purification dans un mélange éthanol/eau avec un très bon rendement (Schéma 4.1).

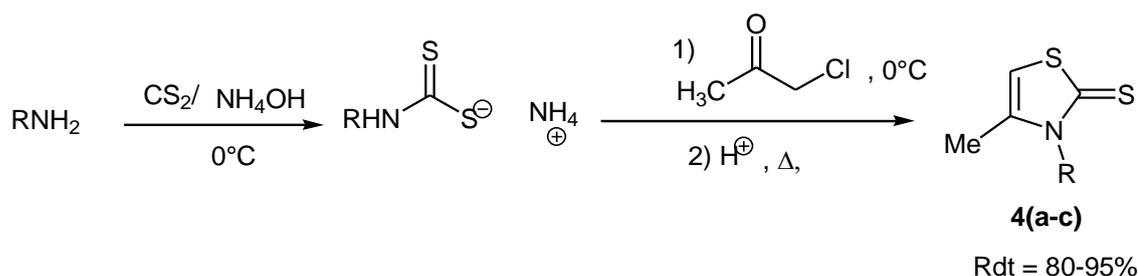


Schéma 4.1: Réaction de synthèse des thiazolinethiones.

Les spectres RMN proton de ces thiazolinethiones permettent de les identifier facilement. On observe l'apparition d'un singulet caractéristique du proton vinylique entre **6,34- 6,27ppm**. Un second singulet caractérise le méthyle en position 4 et qui se localise entre **2,26-1, 90ppm**.

En RMN du carbone, nous observons l'apparition d'un pic très déblindé vers **190,29- 187,92ppm** caractéristique du groupement thionyle (C=S). Le tableau 4.1 regroupe les caractéristiques spectroscopiques des 3 thiazolinethiones **4a-c**.

Tableau 4.1. : Résultats physiques et spectroscopiques des thiones **4a-c**

Composés	R	Rdt (%)	T _f (°C)	RMN ¹ H (δppm)		RMN ¹³ C (δppm)		
				H ₅	Me ₄	Me ₄	C=S	C ₅
4a	Me	75	113	6,27	2,26	15,69	188,05	105,94
4b	Ph	95	149	6,34	1,90	16,20	189,97	106,49
4c	pMeC ₆ H ₄	80	111	6,34	1,96	16,07	190,29	105,92

4.2.3. Préparation des sels thiazoliniums 4' (a-c)

Les sels thiazoliniums **4'** sont obtenus par une simple alkylation des thiazolinethiones **4** sur de l'iodométhane CH₃I, en excès dans de l'acétone et à température ambiante (Schéma 4.2).

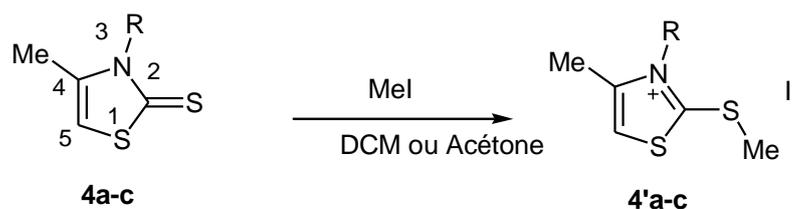


Schéma 4.2: Réaction de synthèse des sels thiazoliniums.

Tableau 4.2: Résultats physiques et spectroscopiques des sels 4'a-c

Composés	R	Rdt %	T _f (°C)	RMN ¹ H (δppm)			RMN ¹³ C (δppm)		
				H ₅	Me ₄	MeS	Me ₄	MeS	C ₅
4'a	Me	79	160	7.52	2.48	2.92	15.69	17.75	115.46
4'b	Ph	82	190	7.12	2.08	2.60	16.20	18.20	117.37
4'c	pMeC ₆ H ₄	63	159	7.05	2.11	2.48	16.07	19.15	109.33

4.2.4. Détermination structurale

Tous les sels obtenus sont caractérisés par leurs données spectroscopiques. L'ensemble de ces résultats sont répertoriés dans le Tableau 4.2, confirme la structure proposée.

4.3. Synthèse de préparation des bis-merocyanines 5a-f

Les bis-merocyanines sont préparées au reflux dans l'acétone ou dichlorométhane à partir de 2 équivalents de sel thiazolinium (4') et d'un équivalent de la bis-rhodanine (1) en présence d'une base, la triéthylamine.

En milieu basique, les Bis-merocyanines sont obtenues par un couplage entre l'hétérocycle neutre (la rhodanine) et un hétérocycle cationique (le sel d'iodure de thiazolinium) comportant le thiométhyle porté par un carbone ayant un caractère électrophile (Schéma 4.3).

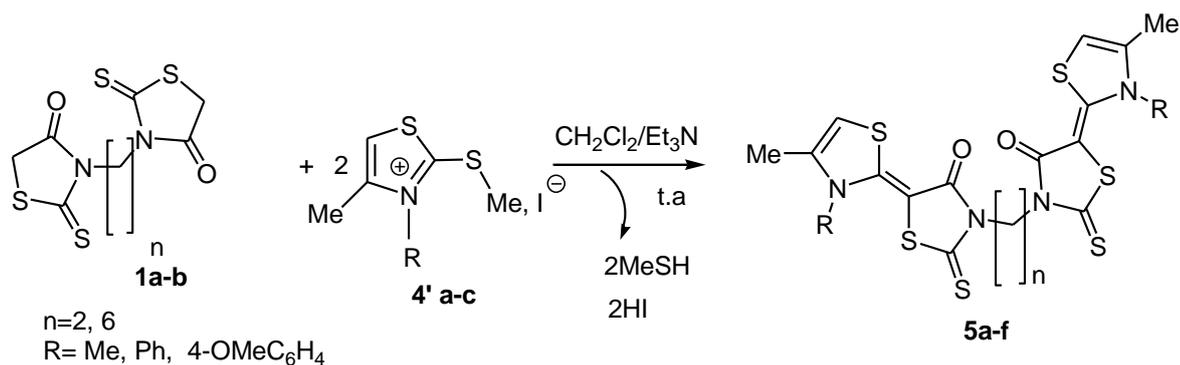


Schéma 4.3. Réaction de synthèse des bis-merocyanines

Les résultats ainsi que les caractéristiques spectroscopiques sont confinés dans les tableaux 4.3 et 4.4.

Tableau 4.3: Résultats expérimentaux des bis-merocyanines **5a-f**

Composés	R	N	Rdt (%) ^(a)	Tf (°C)	Couleur
5a	Me	2	95	245	Cristaux oranges
5b	p Me C ₆ H ₄	2	88	203	Cristaux jaunes
5c	pOMeC ₆ H ₄	2	95	203	Cristaux oranges
5d	Me	6	70	260	Cristaux oranges
5e	p Me C ₆ H ₄	6	30	320	Cristaux oranges
5f	pOMeC ₆ H ₄	6	60	320	Cristaux oranges

^(a) Produits isolés

L'examen de ce tableau montre d'une manière générale que les bis-merocyanines attendues sont obtenues avec des rendements satisfaisants (60-97%).

Tableau 4.4: Caractéristiques RMN¹H des Bis-merocyanines **5**

Composés	H ₅ (δ ppm)	Me ₄ (δ ppm)	N-CH ₂ (δ ppm)
5a	6,30	2,30	4,36
5b	6,75	1,98	4,03
5c	6,58	1,98	4,21
5d	6,70	2,34	3,89
5^e	6,36	1,98	4,44
5f	6,40	1,97	3,90

4.4. Détermination structurale

L'examen des tableaux 4,2 et 4,4 appelle les commentaires suivants :

- **RMN¹H**

Les spectres des protons sont caractérisés par un signal fortement déblindé caractéristique du proton éthylénique H₅ du cycle thiazolique :

δ H₅ = 6,30- 6,75ppm(**pour la thione 4**)

δ H₅ = 6,82- 7,12ppm(**pour les sels thiazoliniums4'**)

δ H₅ = 6,37-6.93ppm (**pour les bis-merocyanines5**)

4.5. Procédure générale pour la détermination du moment dipolaire.

Dans cette étude, nous avons utilisé les méthodes solvatochromiques afin de déterminer le moment dipolaire de l'état fondamental et de l'état excité du composé **B1T6**. Parmi les méthodes utilisées pour l'estimation des moments dipolaires de l'état fondamental et de l'état excité, la plus couramment utilisée et basée sur une approche solvatochromique est donnée par les expressions suivantes :

Bilot et Kawski[**18-20**] ont obtenu les deux expressions suivantes pour le décalage spectral en fonction de la polarité des solvants en utilisant la théorie des perturbations du second ordre quantique et mécanique.

Equations de Bilot-Kawski:

$$\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f = m^{(1)} f(\varepsilon, n) + \text{constante} \quad (1)$$

$$\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f = -m^{(2)} \phi(\varepsilon, n) + \text{constante} \quad (2)$$

$$\phi(\varepsilon, n) = (f(\varepsilon, n) + 2g(n)) \quad (3)$$

$$g(n) = \frac{3}{2} \left[\frac{n^4 - 1}{(n^2 + 2)^2} \right] \quad (4)$$

Les expressions des fonctions de polarité des solvants $\Phi(\varepsilon, n)$ et $f(\varepsilon, n)$ sont données comme suit :

$$f(\varepsilon, n) = \left[\frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + 2} - \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right] \left(\frac{2n^2 + 1}{n^2 + 2} \right) \quad (5)$$

$$\phi(\varepsilon, n) = \left[\frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + 2} - \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right] \left(\frac{2n^2 + 1}{n^2 + 2} \right) + \frac{3}{2} \left[\frac{n^4 - 1}{(n^2 + 2)^2} \right] \quad (6)$$

Dans ces Equations, $\bar{\nu}_a$ et $\bar{\nu}_f$ représentent les maxima d'absorption et de fluorescence (cm^{-1}), respectivement. "n" et "ε" sont respectivement l'indice de réfraction et la constante diélectrique pour les solvants organiques sélectionnés dans la présente étude.

A partir des équations (1) et (2), les expressions des pentes $m^{(1)}$ et $m^{(2)}$ sont données par :

$$m^{(1)} = 2 \frac{(\mu_e - \mu_g)^2}{hca_0^3} \quad (7)$$

$$m^{(2)} = 2 \frac{(\mu_e^2 - \mu_g^2)}{hca_0^3} \quad (8)$$

Où μ_g et μ_e sont respectivement les moments dipolaires à l'état fondamental et à l'état excité de la molécule (soluté), h et c sont respectivement la constante de Planck et la vitesse de la lumière dans le vide. Le paramètre a_0 est le rayon de la cavité d'Onsager qui a été déterminé à partir du volume moléculaire selon la séquence Suppan [21].

$$a_0 = \sqrt[3]{\frac{3M}{4\pi dN}} \quad (9)$$

Où d est la densité de la molécule du soluté, M est le poids moléculaire de la molécule du soluté et N est le nombre d'Avogadro. Pour le composé étudié B1T6, $M=698,941$ (g/mol) et son rayon de cavité d'Onsager est de $8,53\text{\AA}$. La densité a été calculée avec l'équation $d= M/V$ à partir du volume molaire (V) calculé selon la méthode B3LYP/ G-31 G (d, p). Le volume molaire calculé est de $1564,27\text{ cm}^3/\text{mol}$ pour **B1T6**.

Les expressions des moments dipolaires à l'état fondamental et excité sont calculées à l'aide des équations (10)-(12). En se basant sur les Equations (7, 8) et en considérant que les moments dipolaires μ_g et μ_e sont colinéaires et que la symétrie de la molécule n'est pas modifiée dans les deux états électroniques, on obtient les expressions suivantes :

$$\mu_g = \frac{m^{(2)} - m^{(1)}}{2} m^{(2)} > m^{(1)} \quad (10)$$

$$\mu_e = \frac{m^{(2)} + m^{(1)}}{2} \sqrt{\frac{hca_0^3}{2m^1}} \quad (11)$$

$$\frac{\mu_e}{\mu_g} = \frac{m^{(2)} + m^{(1)}}{m^{(2)} - m^{(1)}} \quad (12)$$

μ_g et μ_e forment un angle θ qui peut être estimé par l'expression suivante [22]

$$\text{Cos } \theta = \frac{1}{2\mu_g\mu_e} \left[(\mu_g^2 + \mu_e^2) - \frac{m^{(1)}}{m^{(2)}} (\mu_e^2 - \mu_g^2) \right] \quad (13)$$

Le moment dipolaire à l'état excité peut également être déterminé par des méthodes solvatochromiques, en utilisant les équations proposées par Lippert-Mataga (Equation.14)[23, 24], BAKHSHIEV(Equation15) [25], et Kawski-Chamma-Viallet (Equation16)[25, 26] comme représenté ci-dessous :

Equations de Lippert-Mataga

$$\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f = m_1 F_1(\epsilon, n) + \text{constante} (14)$$

Equation de Bakhshiev

$$\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f = m_2 F_2(\epsilon, n) + \text{constante} (15)$$

Equations de Kawski-Chamma-Viallet

$$\frac{\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f}{2} = -m_3 F_3(\varepsilon, n) + \text{constante} \quad (16)$$

Où $F_1(\varepsilon, n)$, $F_2(\varepsilon, n)$ et $F_3(\varepsilon, n)$ sont des fonctions de polarité des solvants et m_1 , m_2 et m_3 sont les pentes des relations linéaires qui sont données comme suit.

$$F_1(\varepsilon, n) = \left[\frac{\varepsilon-1}{2\varepsilon+1} - \frac{n^2-1}{2n^2+1} \right] \quad (17)$$

$$F_2(\varepsilon, n) = \left[\frac{\varepsilon-1}{\varepsilon+2} - \frac{n^2-1}{n^2+2} \right] \quad (18)$$

$$F_3(\varepsilon, n) = \left[\frac{(2n^2+1)}{2(n^2+2)} \left(\frac{\varepsilon-1}{\varepsilon+2} - \frac{n^2-1}{n^2+2} \right) + \frac{3}{2} \frac{(n^4-1)}{(n^2+2)^2} \right] \quad (19)$$

Dans les équations (14), (15) et (16), l'expression des pentes m_1 , m_2 et m_3 est donnée par les expressions suivantes :

$$m_1 = 2 \frac{(\mu_e - \mu_g)^2}{hca_0^3} \quad (20)$$

$$m_2 = 2 \frac{(\mu_e - \mu_g)^2}{hca_0^3} \quad (21)$$

$$m_3 = 2 \frac{(\mu_e^2 - \mu_g^2)}{hca_0^3} \quad (22)$$

La méthode de Reichardt est, basée sur le paramètre de polarité microscopique empirique E_T^N [28-30] peut être utilisée pour estimer toute variation dipôle ($\Delta\mu$) à partir des décalagesolvatochromiques (déplacement de Stockes).

Equation de Reichardt

$$\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f = m_4 E_T^N(\varepsilon, n) + \text{constante} \quad (23)$$

$$m_4 = 11307.6 \times \left[\left(\frac{\Delta\mu}{\Delta\mu_\beta} \right)^2 \left(\frac{a_\beta}{a_0} \right)^3 \right] E_T^N + \text{constante} \quad (24)$$

Où $\Delta\mu$ et $\Delta\mu_\beta$ (9D) sont le changement du moment dipolaire, a_0 et a_β (6,2Å°) sont le rayon d'Onsager de la molécule soluté et du colorant bêtaïne, respectivement. A partir de l'équation (24), la variation de l'état d'excitation du moment dipolaire

peut être déterminée en fonction de la pente du tracé de Stokes E_T^N et est donnée par l'équation suivante.

$$\Delta\mu = \mu_e - \mu_g = \sqrt{\frac{81 \times m_4}{11307.6 \left(6.2/a_0\right)^3}} \quad (25)$$

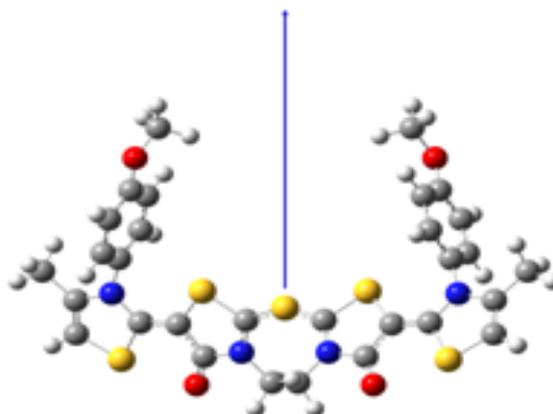


Figure 4.2: Géométrie optimisée à l'état fondamental de (5E, 5'E)-3, 3'-éthane-1, 2-diylbis[5-(3(méthoxyphényl)-4-méthyl-1, 3-thiazol-2(3H)-ylidène)-2-thioxo-1, 3-thiazolidin-4one] **B1T6**. La flèche indique la direction du moment dipolaire.

4.6. Logiciel Gaussian-09

La géométrie et la valeur du moment dipolaire de l'état excité de **B1T6** ont été estimées à l'aide de programmes de la série Gaussian 09[31]. Les optimisations, les énergies HOMO et LUMO en phase gazeuse et en DMSO en tant que solvant ont été réalisées en utilisant la méthode de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) B3LYP en conjonction avec la base 6-31+G(d, p) définie. La structure de la molécule étudiée a été construite en utilisant le Gauss View.5.0.

4.7. Résultats et discussion

4.7.1. Synthèse

Le composé **1** a été préparé à partir de dérivés de diamine primaire par une voie de réaction en deux étapes, via la réaction de Hantzsch, conduisant à la formation des composés **1a** et **1b** avec un rendement de 46 et 32 %,

respectivement, pour la synthèse de colorants bis-merocyanine liés symétriquement par un espaceur. Les sels de thiazoliniums **3'a-c** ont été obtenus par alkylation de la thiazolinethione **3**[7,8].

Les colorants bis-mérocyanine **5**, à savoir **B1T1**, **B2T1**, **B1T3**, **B2T3**, **B1T6** et **B2T6**, ont ensuite été obtenus par une réaction de condensation de la Bis-rhodanine **1** sur des sels thiazoliniums substitué **3'a-c** en présence de Et₃N, sous agitation magnétique et au reflux dans du dichlorométhane ; avec un rendement de 70-85%. Les structures de ces colorants ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques (IR, RMN et spectrométrie de masse).

4.7. 2. Caractérisation chimique

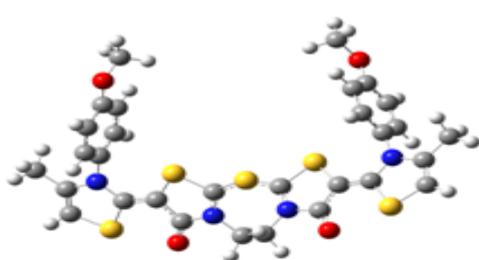
Les spectres IR des composés présentent une bande à 3096-3084cm⁻¹ correspondant aux liaisons C-H du motif aromatique et du cycle thiazole. De plus, la bande d'étirement C=O a été clairement identifiée dans la région de 1619 à 1637 cm⁻¹, tandis que le pic observé dans la région de 1248 à 1147 cm⁻¹ a été attribué au groupe C=S.

Dans les spectres RMN proton, la formation des colorants Bis-mérocyanines (**5**) a été mise en évidence par la disparition des protons CH₂ des dérivés de la bis-rhodanine de départ **1**. De nouveaux signaux sous forme de singulet, qui se situent à environ 4.36 ; 4.21 et 4.44 ppm pour les composés B1T1, B1T3 et B1T6 ont été assignés au proton méthine fixé à l'atome d'azote du cycle rhodanine. Les multiplets à 1,24 – 1,32 ppm et 1,52- 1,62 ppm sont caractéristiques des protons méthyleniques des composés B2T1, B2T3 et B2T6. Tous les composés présentent également un signal à environ 6,66 – 6,90 ppm caractéristique du proton H₅ du cycle thiazolique

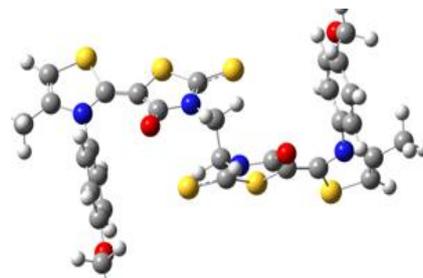
4.7.3. Géométrie E . E des colorants bis-mérocyanines (**5**)

Afin d'évaluer la géométrie de nos colorants Bis-mérocyanines, la configuration et les énergies des deux isomères géométriques E et Z de **B1T6** ont été évaluées par des calculs effectués avec la méthode de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) B3LYP en conjonction avec la base définie 6-31+G(d, p).

Leurs configurations optimisées et les énergies correspondantes sont illustrées à la Figure 4.4. Comme on peut le voir, l'isomère A (configuration E) a une énergie minimale $E_n = -4067,98$ a.u. , tandis que l'isomère B (configuration Z) a $E_n = -4067,96$ a.u. L'isomère de configuration E est donc la forme la plus stable du colorant **B1T6**. Ce résultat est en accord avec la littérature [32].



Isomère stable A ($E = -4067,98$ a.u.)



Isomère B ($E = -4067,96$ a.u.)

Figure 4.3: Configurations et énergies optimisées des isomères géométriques E et Z du colorant **B1T6**.

4.7.4. Stabilité thermique

La stabilité thermique des colorants bis-mérocyanines **B1T1**, **B2T1**, **B1T3**, **B2T3**, **B1T6** et **B2T6** a été déterminée par analyse thermogravimétrique (TGA et DSC), mesurée à une vitesse de chauffage de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ sous une atmosphère d'azote. Les résultats ont révélé que tous les composés présentent une bonne stabilité thermique puisqu'ils peuvent être chauffés jusqu'à 300°C sans décomposition (tableau 4.5). La température de décomposition T_d a révélé que l'ordre de stabilité thermique est : **B1T3** > **B1T1** > **B1T6** > **B2T3** > **B2T1** > **B2T6**. (Voir les figures dans les annexes)

Les composés **B1T1**, **B1T3**, **B2T1** et **B1T6** présentent des pics endothermiques intenses à 395 , 411 , 335 et 365°C , respectivement, correspondant à leur température de fusion. Une fois fondues, elles se décomposent.

Pour les composés **B2T3** et **B2T6**, le processus de fusion s'est déroulé à une température nettement inférieure à celle du processus de décomposition. **B2T3** présente un pic endothermique à 323°C qui est attribué à son point de fusion, tandis que sa décomposition se produit à 335°C . Les courbes TGA de la décomposition thermique de **B1T1**, **B1T3**, **B2T3**, **B2T3**, **B2T1** et **B1T6** montrent

uniquement une étape, tandis que **B2T6** affiche deux étapes. Le processus de fusion du **B2T6** est observé à 263°C alors que sa décomposition se produit à 334°C.

Enfin, nous pouvons observer que les composés Bis-merocyanines décrits dans cette partie de la thèse sont très stables avec une décomposition concomitante à la fusion (sauf pour **B2T3** et **B2T6**). De plus, nous avons pu observer que les composés à espaceur court ($n=2$; **B1T1**, **B1T3**, **B1T6**) fondent à une température plus élevée (390°C) que les composés à espaceur plus long ($n=6$; **B2T1**, **B2T3**, **B2T6**) qui fondent à 307°C (moyenne de 3 points de fusion). Ceci pourrait être le résultat d'un désordre beaucoup plus important dans l'organisation des molécules à l'état solide lorsqu'un espaceur plus long est situé entre les deux unités merocyanines.

4.7.5. Spectre d'absorption UV/visible des bis-mérocyanines dans CH₂Cl₂

L'absorption UV/visible de toutes les bis-mérocyanines dans CH₂Cl₂ est observée dans la région de longueur d'onde entre 400-450nm comme représenté sur la Figure 4.4 Les colorants bis-mérocyanines **B1T1**, **B1T3** et **B1T6** portant un espaceur court et flexible ($n = 2$) apparaissent comme bande absorbante fendue due probablement à l'interaction des deux unités mérocyanines dans ces colorants. Dans le cas des dimères **B2T1**, **B2T3** et **B2T6** dans lesquels les unités merocyanine sont séparées par six groupes méthylène, le spectre d'absorption est assez similaire, néanmoins, l'intensité de la bande de longueur d'onde inférieure diminue légèrement et ressemble davantage à un épaulement. Ceci pourrait être attribué à un couplage exciton moins favorisé entre les deux colorants lorsque la longueur de l'espaceur augmente. Nos résultats sont compatibles avec les travaux de Kiprianov[6] qui rapporte que les Bis-chromophores séparés par une chaîne de carbone saturée interagissent entre eux en solution, ce qui conduit à la présence de deux bandes d'absorption distinctes. Nos observations sont également en parfait accord avec une étude exhaustive de Lu et al [3], qui a étudié l'impact de la longueur de l'espaceur sur les configurations des dimères, c'est-à-dire les configurations étendues ou pliées. Il est rapporté que dans les solvants de faible polarité, on ne rencontre pas les mêmes observations que dans le cas des dimères portant 5 unités méthylène comme espaceur comparativement à un espaceur plus

court ($n = 0-2$). Il est très probable que la configuration allongée est plus favorable avec un espaceur plus long.

4.7.6. Spectre de Fluorescence des bis-mérocyanines dans CH_2Cl_2

Les spectres de fluorescence des composés ont été enregistrés dans le dichlorométhane à 10^{-5}M . Les maxima d'émission et les rendements quantiques de fluorescence sont présentés dans le tableau 4.5, tandis que les spectres de fluorescence de ces composés sont présentés à la figure 4.5. Nous avons pu observer qu'il n'y a que de légers changements dans les propriétés photophysiques (émissions maximales) des colorants en ce qui concerne leurs structures chimiques.

Les rendements quantiques des différents chromophores ont été déterminés par rapport au pérylène utilisé comme standard (rendement quantique de 94% dans le cyclohexane). La détermination a été effectuée selon la méthode bien connue en comparant les pentes [33]. La concentration des échantillons a été soigneusement ajustée de manière à ce que l'absorption ne dépasse pas 0,1 à la longueur d'onde d'excitation, afin d'éviter les effets de réabsorption.

Tableau 4.5. Rendements, UV-VIS, fluorescence et température de décomposition (T_d) pour les bis-merocyanines **5** à 10^{-5}M dans CH_2Cl_2 .

5a-f	R	n	Rdt (%)	UV-VIS λ_{max} (nm)	$\epsilon \cdot 10^{-4}$ ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) ^a	Fluorescence λ_{em} (nm) ^b	$\Phi\%$	T_d (°C)
B1T1	Me	2	81	435	71100	462	0,19	380
B2T1	Me	6	74	432	117010	461	0,16	335
B1T3	4-MeC ₆ H ₄	2	70	437	49700	464	0,70	403
B2T3	4-MeC ₆ H ₄	6	75	434	64400	455	0,71	355
B1T6	4-MeOC ₆ H ₄	2	60	438	72300	462	0,80	360
B2T6	4-MeOC ₆ H ₄	6	78	434	73600	457	0,76	334

^a) Calculé selon la loi de Beer-Lambert ($\epsilon = A/IC$), où A = absorbance maximale à λ_{max} , l = longueur du trajet (1cm), C = concentration exprimée en mol/L

Le tableau 4.5 montre que tous les colorants bis-mérocyanines ont un faible rendement quantique dans CH_2Cl_2 , variant de 0,16 à 0,80%. La fluorescence d'une molécule dépend de son environnement telles que la polarité des solvants, la longueur du système conjugué et la nature du substituant [34].

Il a été démontré que les groupements donneurs dans une molécule favorisent une fluorescence accrue, tandis que les groupements attracteurs d'électrons diminuent la fluorescence. Dans notre étude, la faible efficacité quantique est due à l'important caractère de transfert de charge de l'état excité du fragment rhodanine qui possède un fort caractère attracteur d'électrons[35]. De plus, la présence des six atomes de soufre dans ces colorants peut réduire l'efficacité quantique de la fluorescence [36].

B1T6 et **B2T6** qui ont un groupement donneur d'électrons ($\text{R} = \text{P-MeOC}_6\text{H}_4$) présentent un rendement quantique supérieur à **B1T1** et **B2T1** ($\text{R} = \text{Me}$). Il est observé que $\phi : (\text{p-OMe}) > \phi (\text{p-Me}) > \phi (\text{Me})$. En outre, la longueur de la chaîne méthine attachée à l'atome d'azote du cycle rhodanine n'affecte pas les rendements quantiques.

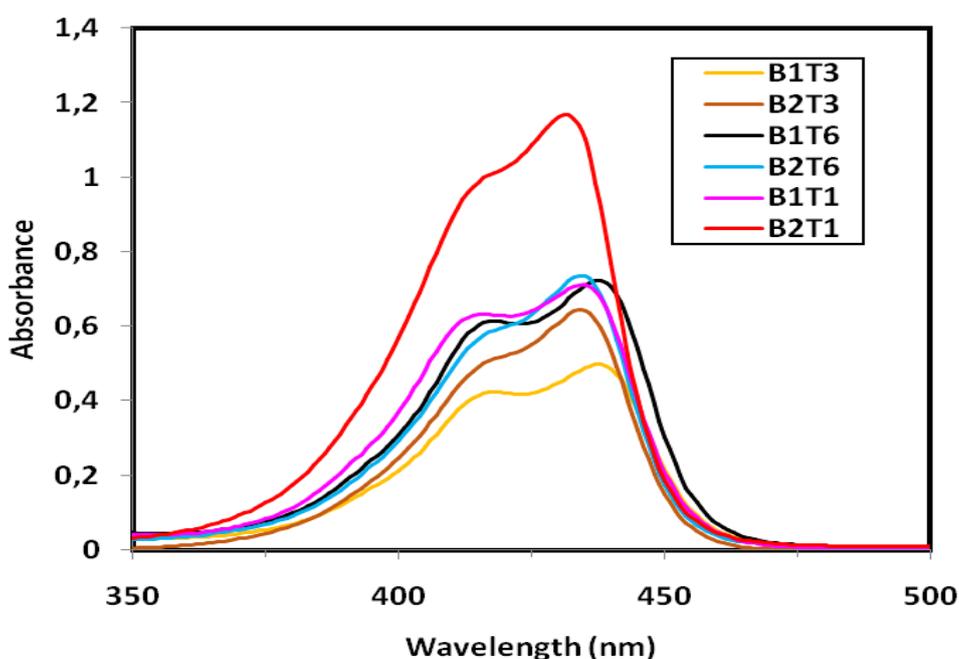


Figure 4.4: Spectre d'absorption des bis-mérocyanines **5** dans CH_2Cl_2

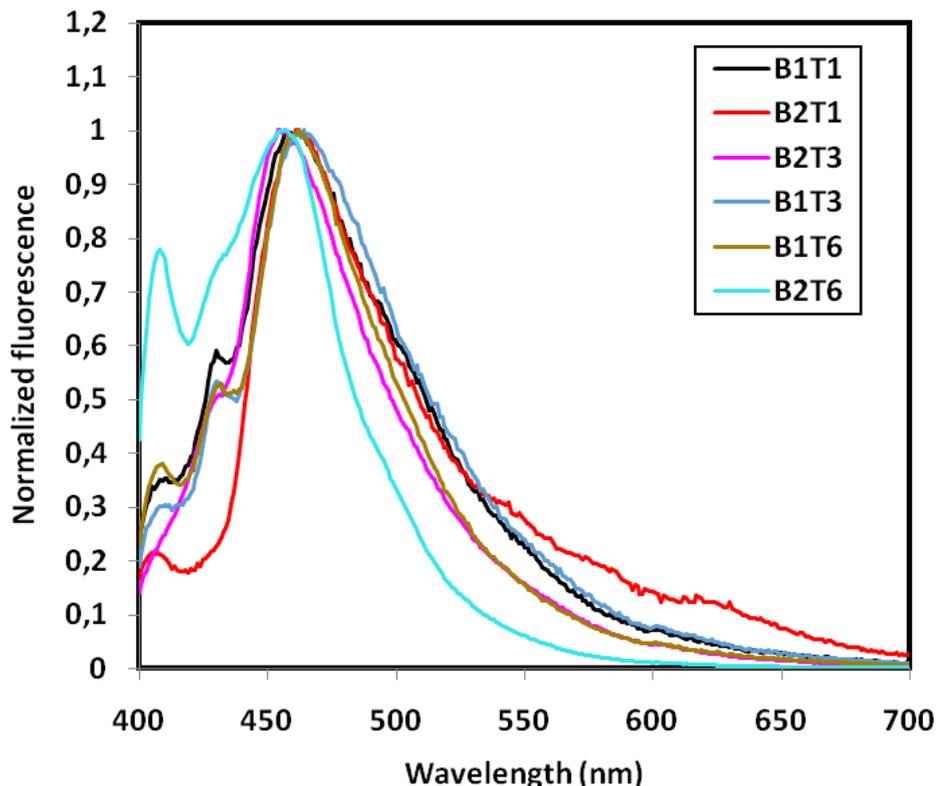


Figure 4.5: Spectre de fluorescence des bis-mérocyanines **5** dans CH_2Cl_2 ($\lambda_{\text{exc}} = 410 \text{ nm}$).

4.7.7. Effets des solvants sur les spectres d'absorption et de fluorescence du B1T6

Les spectres d'absorption et de fluorescence du composé **B1T6** ont été étudiés dans cinq solvants de polarités différentes. Le choix de ce colorant a été motivé par le fait que le **B1T6** possède le rendement quantique le plus élevé de la série des bis-mérocyanines étudiées dans le solvant CH_2Cl_2 . Les longueurs d'onde des maxima d'absorption et de fluorescence, les nombres d'ondes, le déplacement de Stokes, la somme arithmétique et la moyenne arithmétique des valeurs de déplacement de Stokes de **B1T6** sont résumés dans tableau 4.5. Les fonctions de polarité des solvants $f(\epsilon, n)$, $\phi(\epsilon, n)$, $F_1(\epsilon, n)$, $F_2(\epsilon, n)$, $F_3(\epsilon, n)$ et E_N^T pour cinq solvants sont collectées dans le tableau 4.6.

Les spectres d'absorbance de la molécule **B1T6** dans différents solvants sont donnés dans la figure 4.6. Comme le montrent le tableau 4.6 et la figure 4.6, les spectres d'absorption électronique de **B1T6** présentent des bandes de l'ordre de 434-439 nm. La bis-mérocyanine **B1T6** possède une mérocyanine liée aux

atomes d'azote dans le cycle rhodanine par deux groupements CH_2 . Dans la figure 4.6, dans les solvants non polaires, on observe une large bande avec un léger épaulement résultant d'une faible interaction d'excitation intramoléculaire qui indique que les deux merocyanines sont loin l'une de l'autre. En revanche, dans les solvants polaires, on observe une division de la bande d'absorption. Avec l'augmentation de la polarité du solvant, une bande bleue décalée apparaît en plus de la bande associée au dimère étendu, suggérant une configuration pliée du dimère de type "H". Nos résultats sont conformes à ceux de la littérature [29].

Nous avons observé que la transition du TC n'est presque pas affectée par la nature du solvant avec un décalage bathochromique ($\Delta\lambda = 3\text{nm}$) lorsque la polarité du solvant augmente du toluène au DMSO. Contrairement aux spectres d'émission, l'effet solvant est plus prononcé avec un déplacement de 29 nm du toluène non polaire au solvant polaire DMSO.

Table 4.6: Caractéristiques spectroscopiques et photophysiques du **B1T6** dans différents solvants.

Solvants	$\bar{\nu}_a(\text{cm}^{-1})$	$\bar{\nu}_f(\text{cm}^{-1})$	$(\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f)(\text{cm}^{-1})$	$\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f(\text{cm}^{-1})$	$\bar{\nu}_a \bar{\nu}_f / 2(\text{cm}^{-1})$
DMSO	22779,04	20661,15	2117,89	43440,19	21720,095
Acetonitrile	23041,47	21141,64	1899,83	44183,11	22091,55
DCM	22831,05	21645,02	1186,03	44476,07	22238,035
Dioxanne	22988,50	21786,49	1202,01	44774,99	22387,495
Toluene	22935,77	21978,02	957,75	44913,79	22456,895

DCM= CH_2Cl_2

Tableau 4.7: Propriétés des solvants et valeurs calculées des paramètres de polarité des solvants de **B1T6**

Solvants	μ^a	ϵ^b	n^c	$E_T^{N^d}$	$\phi(\epsilon,n)^e$	$F_1(\epsilon,n)^f$	$F_2(\epsilon,n)^g$	$F_3(\epsilon,n)^h$
DMSO	3,90	47,24	1,477	0,4410	1,4884	0,2630	0,8404	0,7442
Acetonitrile	3,45	37,5	1,344	0,4601	1,3286	0,3070	0,8640	0,6643
DCM	2,2	9,08	1,424	0,3209	1,1660	0,2172	0,5903	0,5830
Dioxanne	0,45	2,22	1,422	0,1640	0,6232	0,0245	0,0498	0,3116
Toluene	0,43	2,38	1,487	0,0990	0,7010	0,0132	0,0290	0,3501

DCM= CH_2Cl_2

* $F_2(\epsilon,n) = f(\epsilon,n)^g$ Fonction de polarité du solvant Bakhshiev

un moment dipolaire^h Fonction de polarité du solvant Kawski-Chamma-Viallet

^b ϵ = constante diélectrique^e Bilot-Kawaski

^c n = indice de réfraction^f Fonction de polarité des solvants Lippert-Mataga

^d Fonction de polarité des solvants microscopiques Reichardt

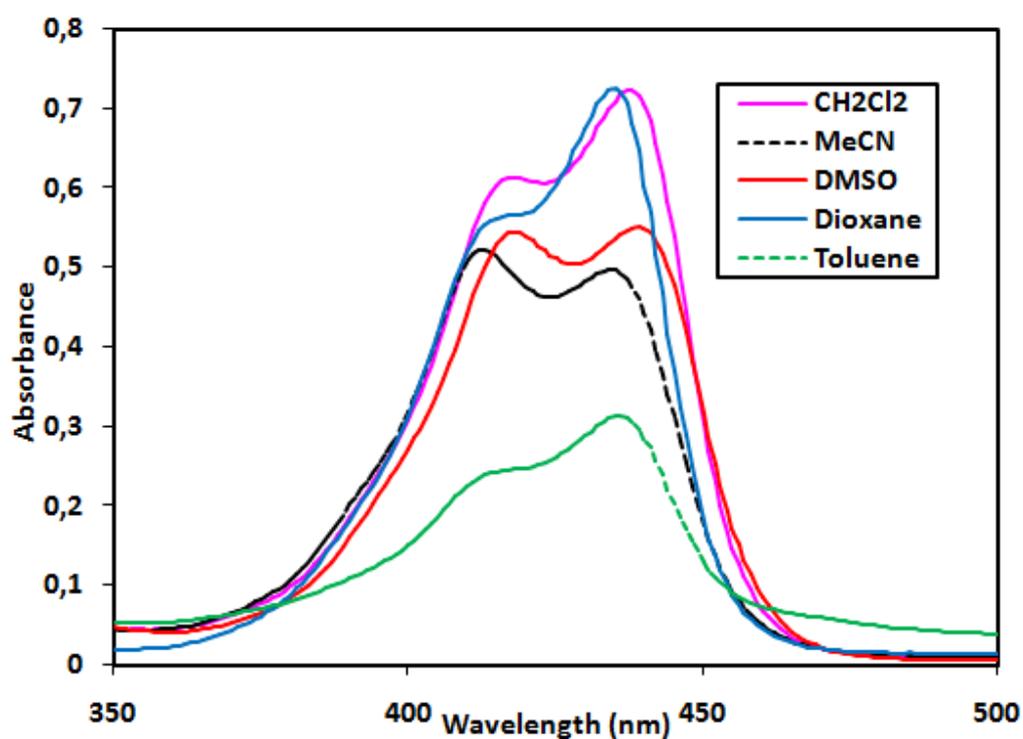


Figure 4.6: Spectre d'absorption de B1T6 dans cinq solvants organiques de polarités différentes

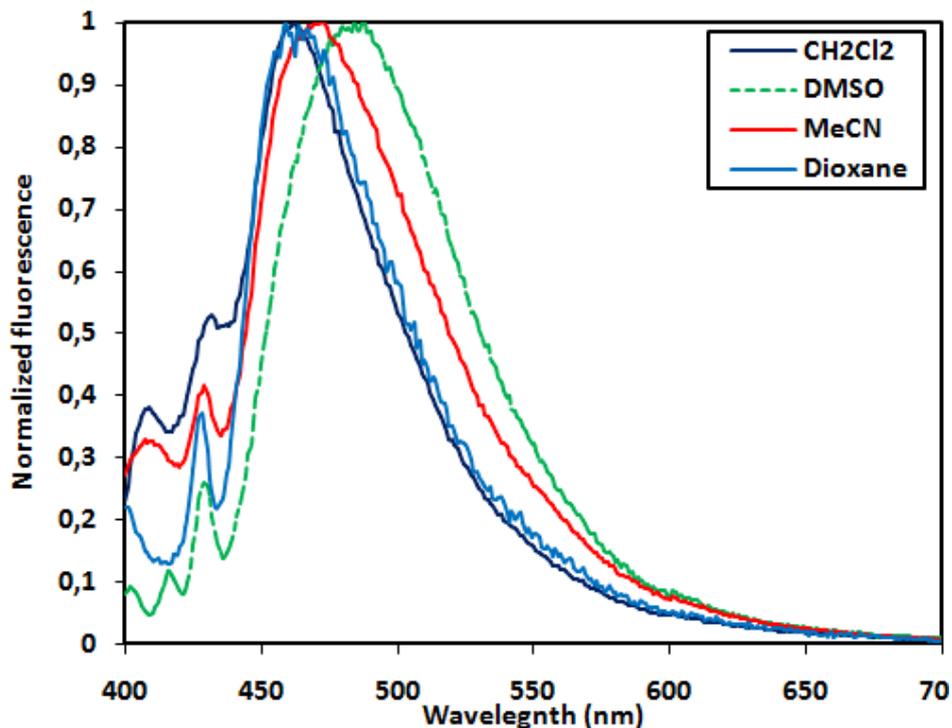


Figure 4.7: Spectre d'émission du B1T6 dans quatre solvants organiques de polarités différentes. ($\lambda_{exc.} = 410 \text{ nm}$)

4.7.8. Analyse de l'effet solvatochromique pour l'estimation des moments dipolaires à l'état fondamental et à l'état excité de B1T6

Afin d'estimer les moments dipolaires à l'état fondamental et à l'état excité du composé **B1T6**, des spectres d'absorption et de fluorescence ont été étudiés dans divers solvants avec différentes polarités à la température ambiante. Nous avons choisi le composé **B1T6**, car son rendement quantique en dichlorométhane est meilleur par rapport aux autres dérivés ($\Phi = 0.8 \%$).

Les moments dipolaires de **B1T6** ont été évalués en appliquant les équations (1, 2), (14-16) et (25) basées sur les différentes méthodes de déplacement solvatochromique. Nous avons tracé $\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f$ en fonction de $f(\epsilon, n)$, $\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f$ en fonction de $\varphi(\epsilon, n)$, $\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f$ en fonction de $F_1(\epsilon, n)$, $\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f$ en fonction de $F_2(\epsilon, n)$.

$\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f/2$ en fonction de $F_3(\epsilon, n)$, et $\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f$ en fonction de E_T^N en utilisant respectivement les équations de Bilot-Kawski, Lippert-Mataga, Bakhshiev, Kawski-Chamma-Viallet et Reichardt (Figures 4.8-4.10).

Les pentes obtenues, les interceptions, les coefficients de corrélation et les données obtenues par les méthodes solvatochromiques des figures 4.8-4.10 sont représentés dans le tableau 4.8. Les moments dipolaires de l'état fondamental (μ_g) et de l'état excité (μ_e) ont été déterminés à partir des pentes $m^{(1)}$ et $m^{(2)}$ des graphiques linéaires de la méthode Bilot-Kawski en appliquant les équations (10) et (11). Le moment dipolaire à l'état excité (μ_e) peut également être calculé à partir des pentes m_1 , m_2 , m_3 et m_4 de la corrélation de Lippert-Mataga, Bakhsheiv, Kawski-Chamma-Viallet et Reichardt en utilisant les équations (20) à (22) et (25).

A partir de l'analyse solvatochromique de **B1T6**, les valeurs des coefficients de corrélation (R) sont supérieures à 0,858 dans tous les cas, démontrant ainsi une assez bonne linéarité pour ces corrélations.

Comme on peut le voir dans le tableau 4.8, les moments dipolaires à l'état excité obtenus par toutes les méthodes sont plus élevés que les moments dipolaires à l'état fondamental, ce qui indique que la molécule **B1T6** étudiée est plus polaire dans son état excité que dans son état fondamental. Ce résultat montre une plus grande stabilisation de l'état excité par rapport à l'état fondamental.

Nous avons remarqué une bonne concordance entre les moments dipolaires à l'état excité observés par Bilot-Kawski, Bakhsheiv et Kawski-Chamma-Viallet, tandis que les moments dipolaires obtenus à partir des méthodes Lippert-Mataga et Reichardt sont importants comparativement aux valeurs obtenues par les autres méthodes. Cet écart peut s'expliquer en partie par les diverses hypothèses et simplifications faites dans l'utilisation des méthodes solvatochromiques.

De plus, nous avons calculé l'angle des moments dipolaires entre l'état fondamental et l'état excité en utilisant l'équation (13) et sa valeur a été trouvée à 0° , démontrant ainsi qu'ils sont parallèles.

On remarque une différence entre les valeurs en μ_g (9,93D) obtenues par les calculs chimiques quantiques et les méthodes solvatochromiques (1,12D). Cette différence est très probablement due au fait que des calculs théoriques ont été réalisés sur une molécule isolée en phase gazeuse, alors que la polarité des

solvants pourrait fortement influencer les résultats expérimentaux obtenus en solution.

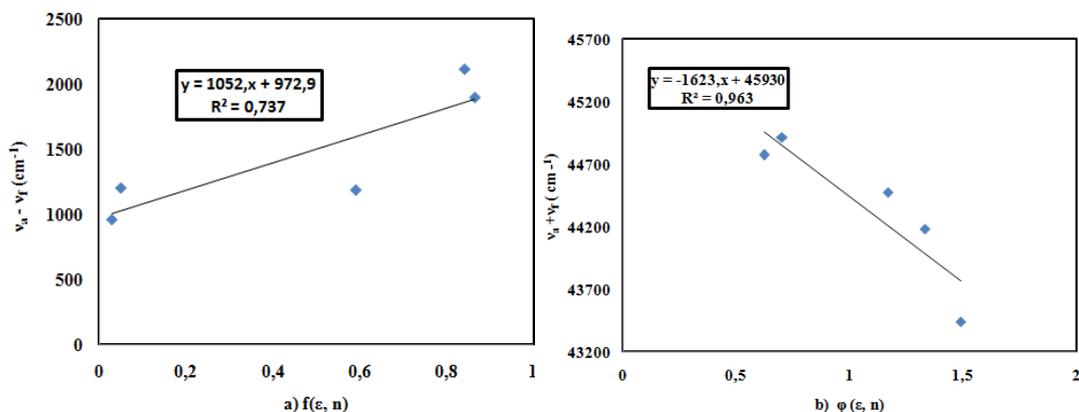


Figure 4.8: Graphiques de $\overline{\nu}_a - \overline{\nu}_f$ (cm⁻¹) en fonction de $f(\epsilon, n)$ et $\overline{\nu}_a + \overline{\nu}_f$ (cm⁻¹) en fonction de $\phi(\epsilon, n)$ pour **B1T6** en utilisant l'équation de Bilot-Kawski dans différents solvants.

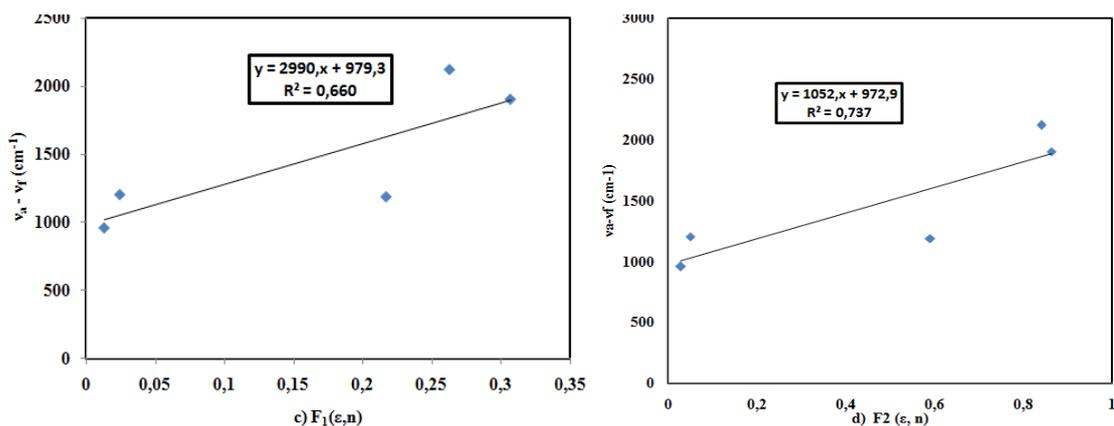


Figure 4.9: Graphiques de $\overline{\nu}_a - \overline{\nu}_f$ (cm⁻¹) en fonction de $F_1(\epsilon, n)$ et $\overline{\nu}_a - \overline{\nu}_f$ (cm⁻¹) en fonction de $F_2(\epsilon, n)$ en utilisant les équations de Lippert-Mataga et Bakhshiev dans différents solvants.

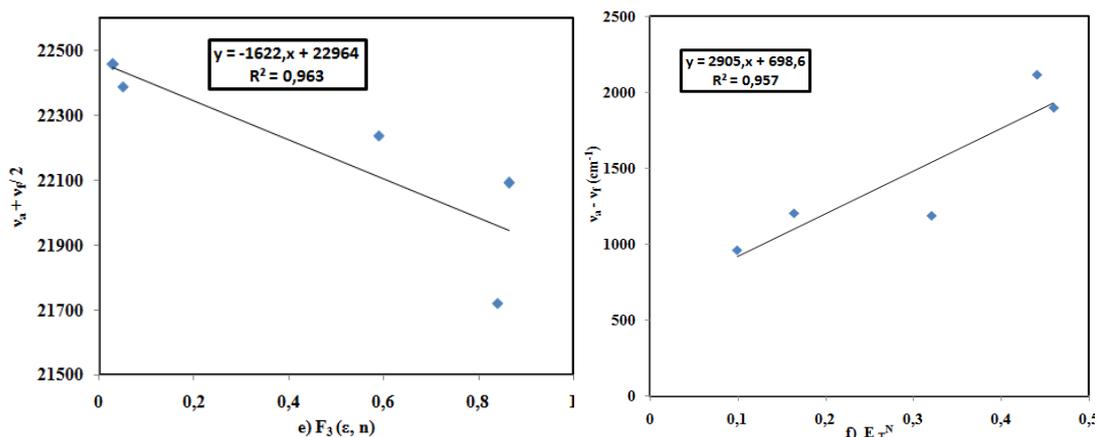


Figure 4.10: Graphiques de $\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f/2$ (cm^{-1}) en fonction de $F_3(\epsilon, n)$ et $\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f$ (cm^{-1}) en fonction de E_T^N utilisant les équations de Kawski-Chamma-Viallet, et Reichardt dans différents solvants.

Tableau 4.8: Traitement statistique des corrélations des décalages spectraux de **B1T6** dans différents solvants

Méthode	Pente(m)	Ordonnée à l'origine (cm^{-1})	Coefficient de Correlation r	Nombre de solvants
Bilot-Kawaski	$m^{(1)} = 1052$	972,9	0,858	5
Bilot-Kawaski	$m^{(2)} = 1623$	459,0	0,981	5
Lippert-Mataga	$m_1 = 2990$	979,3	0,812	5
Bakhiev	$m_2 = 1052$	972,9	0,858	5
Kawski-Chamma-Viallet	$m_3 = 1622$	22964	0,981	5
Reichardt	$m_4 = 2905$	698,6	0,978	5

Tableau 4.9: Moment dipolaire à l'état fondamental et à l'état excité (Debye) de **B1T6** selon différentes méthodes

Produit	a_0^b	μ_g^c	μ_g^d	μ_e^e	μ_e^f	μ_e^g	μ_e^h	μ_e^i	θ^j
B1T6	8,53	9,93	1,12	5,22	5,25	5,25	8,08	7,36	0

^a Debye= 3.33564.10-30C.m= 10⁻⁸ esuC.m

^b Rayon Onsager (A°) de B1T6 calculé à partir de la méthode de Suppan Eq (33)

^c Calculé en gaussien 09

^d Valeurs expérimentales en μ_g calculées à partir de la méthode de Bilot-Kawski Eq (10)

^e Valeurs expérimentales en μ_e calculées à partir de la méthode Bilot-Kawskis Eq (11)

^f Valeurs expérimentales en μ_e calculées à partir de la méthode de Bakhshiev (21)

^g Valeurs expérimentales en μ_e calculées à partir de la méthode de Kawski-Chamma-Viallet Eq(22)

^h Valeurs expérimentales en μ_e calculées à partir de la méthode Lippert-Mataga Eq(20)

ⁱ Valeurs iExpérimentales en μ_e calculées à partir de la corrélation de Reidhardt Eq(25)

^j L'angle entre l'état fondamental et les moments dipolaires à l'état excité calculé à partir de Eq(13)

4.9. Détails computationnels

Dans notre étude, la géométrie moléculaire de **B1T6** est optimisée et le μ_g théorique et sa valeur énergétique LUMO-HOMO en phase gazeuse et dans le DMSO sont calculés en utilisant la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) avec la méthode B3LYP en conjonction avec la base 6-31G (d, p). La structure de la molécule étudiée est construite à l'aide de Gauss View 5.0 et est illustrée à la Figure 4.2 La flèche en géométrie moléculaire indique la direction du moment dipolaire. La valeur de l'écart énergétique est calculée entre les niveaux d'énergie HOMO et LUMO pour le composé **B1T6** et est illustrée à la Figure 4.11.

On observe clairement que la HOMO et la LUMO sont localisées essentiellement sur des motifs thiazole-rhodanine. D'après ce diagramme, nous pouvons voir que cette transition est de caractère de transfert de charge. Cette valeur de différenciation énergétique aide à décrire la réactivité chimique, la

stabilité thermique et cinétique, la polarisabilité optique ainsi que la transition ICT dans la molécule et la dureté globale d'une entité [37].

La différence d'énergie calculée en phase gazeuse (3,49 eV) et dans le DMSO (3,56 eV), (Tableau 4.10), est légèrement supérieure à la valeur expérimentale effectuée dans le DMSO (2,82 eV, $\lambda = 439\text{nm}$) (Tableau 4.5). Cela correspond à une différence de (0,67-0,74eV). Cet écart entre les données expérimentales et théoriques peut être le résultat d'une utilisation limitée des méthodes chimiques quantiques [38]. En effet, la littérature a révélé que l'utilisation de la fonction B3LYP donne une énergie calculée beaucoup plus importante que la valeur expérimentale, tandis que la fonction B97D3 conduit à une meilleure estimation de l'énergie de la bande d'absorption à grande longueur d'onde des colorants merocyanines [40].

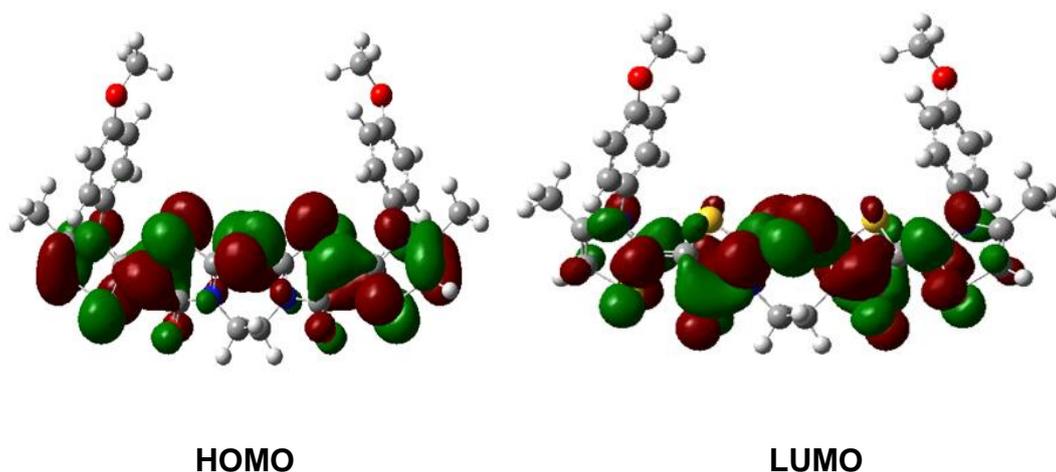


Figure 4.11: Représentation des orbitales frontières HOMO et LUMO à l'état fondamental de la molécule **B1T6**.

Tableau 4.10: Orbitales frontières LUMO- HOMO en phase gazeuse et dans le DMSO de **B1T6** calculé au moyen de la théorie B3LYP/6-31+G (d, p)

B1T6	Phase gazeuse	DMSO
HOMO (eV)	-4,6	-5,36
LUMO (eV)	-1,47	-1,80

Gap(LUMO-HOMO)(eV)	3,49	3,56
--------------------	------	------

4.10. Conclusion

Dans ce chapitre, de nouveaux colorants Bis-merocyanine thermiquement stables ont été synthétisés avec des rendements notables au moyen d'un procédé synthétique simple et sont caractérisés par les méthodes d'analyses comme la RMN¹H, MS, IR, DSC, TGA, UV-vis et fluorescence. L'isomère le plus stable a été évalué comme étant l'isomère E par des calculs théoriques et comparé à la littérature. Nous avons observé que la forme des spectres d'absorption est influencée par la nature de l'espaceur et la polarité du solvant. Nous avons également mis en évidence l'existence d'une interaction d'excitation intramoléculaire dans les solvants polaires entre les deux unités de merocyanine à l'intérieur des dimères que nous avons synthétisés et qui se traduit par la présence d'une fente de leur bande d'absorption.

D'autre part, nous avons décrit les effets des solvants sur les spectres d'absorption et d'émission de la bis-merocyanine **B1T6** et estimé son moment dipolaire à l'état fondamental en utilisant à la fois le programme Gaussien 09 et la méthode Bilot-Kawski basée sur le déplacement solvatochromique. Le moment dipolaire à l'état excité a été déterminé en appliquant les méthodes de corrélations de Bilot-Kawski, Lippert-Mataga, Bakhsheiv, Kawski-Chamma-Viallet et Reichardt.

Nous avons remarqué que le moment dipolaire à l'état excité du composé étudié est plus élevé que son moment dipolaire à l'état fondamental et ceci quelle que soit la méthode utilisée. Ceci démontre que le colorant **B1T6** est plus polaire à l'état excité qu'à l'état fondamental et qu'il est donc plus sensible aux effets des solvants.

La différence de valeur observée entre les μ_g estimés obtenus par calculs chimiques quantiques et les méthodes solvatochromiques peut être due au fait que les calculs théoriques ont été réalisés en phase gazeuse pour une molécule isolée et que le μ_g expérimental a été déterminé pour une molécule en solution.

De plus, les colorants bis-merocyanines possèdent une température de décomposition thermique élevée qui peut les rendre utilisables comme matériaux potentiels en optique non linéaire ONL.

REFERENCES

- [1] Kulinich, A. V., & Ishchenko, A. A. (2009). Merocyanine dyes: synthesis, structure, properties and applications. *Russian Chemical Reviews*, 78(2), 141.
- [2] Hayes, K. L., Lasher, E. M., Choczynski, J. M., Crisci, R. R., Wong, C. Y., Dragonette, J., ... & Cardenas, A. J. P. (2018). Brooker's merocyanine: Comparison of single crystal structures. *Journal of Molecular Structure*, 1161, 194-198.
- [3] Lu, L., Lachicotte, R. J., Penner, T. L., Perlstein, J., & Whitten, D. G. (1999). Exciton and charge-transfer interactions in nonconjugated merocyanine dye dimers: novel solvatochromic behavior for tethered bichromophores and excimers. *Journal of the American Chemical Society*, 121(36), 8146-8156.
- [4] Zitzler-Kunkel, A., Kirchner, E., Bialas, D., Simon, C., & Würthner, F. (2015). Spacer-Modulated Differentiation Between Self-Assembly and Folding Pathways for Bichromophoric Merocyanine Dyes. *Chemistry—A European Journal*, 21(42), 14851-14861.
- [5] Katoh, T., Inagaki, Y., & Okazaki, R. (1998). Synthesis and properties of bismerocyanines linked by a 1, 8-naphthylene skeleton. Novel solvatochromism based on change of intramolecular excitonic coupling mode. *Journal of the American Chemical Society*, 120(15), 3623-3628.
- [6] Kiprianov, A. I. (1971). Absorption spectra of organic dyes containing two chromophores. *Russian Chemical Reviews*, 40(7), 594.
- [7] Kasmi-Mir, S., Djafri, A., Hamelin, J., Paquin, L., Bazureau, J. P., & Rahmouni, M. (2007). Synthesis of New Rhodacyanines Analogous to MKT-077 under Microwave Irradiation. *Synthetic Communications*, 37(22), 4017-4034.
- [8] Kasmi-Mir, S., Zradni, F. Z., Rahmouni, M., & Kirsch, G. (2014). Microwave-assisted synthesis of new aryliminothiazolylidene-2-thiazolidin-4-ones and their azarhodacyanines analogues. *Mediterranean Journal of Chemistry*, 2(6), 719-730.
- [9] Kasmi-Mir, S., Zradni, F. Z., Hadjkouider, H-E,N., & Kirsch, G. (2018). Synthesis of Thiazolinethione-5-Carbaldehydes by Vilsmeier-Haack formylation and transformation into Imines Chromophores. *International Journal of ChemTech Research*, 3(11), 183-191.
- [10] Misra, V.S.; Saxena, A.(1970). *J. Indian. Chem. Soc*, 7, 23.
- [11] El Rashood, K,A., Bayoni, S,M.(1991). *Sulfur Letters*, 13 (4), 151.
- [12] Dash, B.C.; Mahapatra, G.N. (1967). *J.Proc.Inst.Chemist India*, 34, 178.
- [13] Tripathy, H., Das, M. K., Sahu, B., Dash, B. C., & Mahapatra, G. N. (1973). Synthesis of 2-thio-delta4-thiazolines as possible fungicides. *Journal*.
- [14] Omar, A. M. M., & Eshba, N. H. (1984). Synthesis and biological evaluation of new 2, 3-dihydrothiazole derivatives for antimicrobial, antihypertensive, and anticonvulsant activities. *Journal of pharmaceutical sciences*, 73(8), 1166-1168.

- [15] Brevet .*Chem. Abstract.* 110, (1992), 810.
- [16] Brevet. *Chem. Abstract.* 111, 26815.
- [17] Humphlett, W. J., & Lamon, R. W. (1964). 4-Thiazoline-2-thiones. I. The Structure of intermediate 4-hydroxythiazolidine-2-thiones. *The Journal of Organic Chemistry*, 29(8), 2146-2148.
- [18] Kawski, A. (1966). der Wellenzahl von elektronenbanden lumineszierenden moleküle. *Acta Phys Polon*, 29, 507-518.
- [19] Bilot, V. L., & Kawski, A. (1962). Zur theorie des einflusses von Lösungsmitteln auf die elektronenspektren der moleküle. *Zeitschrift für Naturforschung A*, 17(7), 621-627.
- [20] Kawski, A., & Rabek, J. F. (1992). Progress in Photochemistry and Photophysics, vol. 5.
- [21] Suppan, P. (1983). Excited-state dipole moments from absorption/fluorescence solvatochromic ratios. *Chemical Physics Letters*, 94(3), 272-275.
- [22] Kawski, A. (2002). On the estimation of excited-state dipole moments from solvatochromic shifts of absorption and fluorescence spectra. *Zeitschrift für Naturforschung A*, 57(5), 255-262.
- [23] Lippert, E. (1955). Dipolmoment und Elektronenstruktur von angeregten Molekülen. *Zeitschrift für Naturforschung A*, 10(7), 541-545.
- [24] Mataga, N., Kaifu, Y., & Koizumi, M. (1956). Solvent effects upon fluorescence spectra and the dipolemoments of excited molecules. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 29(4), 465-470.
- [25] Bakhshiev, N. G. (1964). Universal intermolecular interactions and their effect on the position of the electronic spectra of molecules in 2-component solutions. 7. Theory (general case for isotopic solution). *Optika i Spektroskopiya*, 16(5), 821-832.
- [26] Kawski, A. (1966). der Wellenzahl von elektronenbanden lumineszierenden moleküle. *Acta Phys Polon*, 29, 507-518.
- [27] Chamma, A., & Viallet, P. (1970). Determination of dipole moment of molecule in singlet excited state-application to indole, benzimidazole and indazole. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De L Academie Des Sciences Serie C*, 270(24), 1901.
- [28] Reichardt, C. (1994). Solvatochromic dyes as solvent polarity indicators. *Chemical Reviews*, 94(8), 2319-2358.
- [29] Reichardt, C., & Welton, T. (2011). *Solvents and solvent effects in organic chemistry*. John Wiley & Sons.
- [30] Ravi, M., Soujanya, T., Samanta, A., & Radhakrishnan, T. P. (1995). Excited-state dipole moments of some Coumarin dyes from a solvatochromic method using the solvent polarity parameter, ENT. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 91(17), 2739-2742.

- [31] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Nakatsuji, H. Gaussian 09 Revision A. 1 Gaussian Inc; 2009. Wallingford CT.
- [32] Kawakami, M., Koya, K., Ukai, T., Tatsuta, N., Ikegawa, A., Ogawa, K., ... & Chen, L. B. (1998). Structure– activity of novel rhodacyanine dyes as antitumor agents. *Journal of medicinal chemistry*, 41(1), 130-142.
- [33] Pierrat, P., Wang, R., Kereselidze, D., Lux, M., Didier, P., Kichler, A., ... & Lebeau, L. (2015). Efficient in vitro and in vivo pulmonary delivery of nucleic acid by carbon dot-based nanocarriers. *Biomaterials*, 51, 290-302.
- [34] Patra, D., Malaeb, N. N., Haddadin, M. J., & Kurth, M. J. (2012). Influence of substituent and solvent on the radiative process of singlet excited states of novel cyclic azacyanine derivatives. *Journal of fluorescence*, 22(2), 707-717.
- [35] Uchacz, T., Wojtasik, K., Szlachcic, P., Gondek, E., Pokladko-Kowar, M., Danel, A., & Stadnicka, K. (2018). The photophysical properties of 1H-pyrazolo [3, 4-b] quinoxalines derivatives and their possible optoelectronic application. *Optical Materials*, 80, 87-97.
- [36] Gao, L. B., Kang, W. K., Yan, S. H., & Yang, C. P. (2016). Studies of Substituents Impact on the Photophysical Properties of 8-Hydroxyquinoline Derivatives. *Heteroatom Chemistry*, 27(1), 54-62.
- [37] Lestard, M. E. D., Gil, D. M., Estevez-Hernandez, O., Erben, M. F., & Duque, J. (2015). Structural, vibrational and electronic characterization of 1-benzyl-3-furoyl-1-phenylthiourea: an experimental and theoretical study. *New Journal of Chemistry*, 39(9), 7459-7471.
- [38] Foresman, J., & Frish, E. (1996). Exploring chemistry. *Gaussian Inc., Pittsburg, USA*.
- [39] Kulinich, A. V., Ishchenko, A. A., Kukhta, I. N., Mitryukhin, L. K., Kazakov, S. M., & Kukhta, A. V. (2018). Electron impact excitation of the merocyanine molecule in the gas phase. *Chemical Physics*, 503, 20-24.

4.11. Partie expérimentale

4.11.1. Produits chimiques réactifs

Tous les réactifs et solvants ont été achetés à Acros, Aldrich et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Les dérivés bis-rhodanines **1a-b** ont été obtenus par une méthode décrite dans la littérature [36, 37], avec quelques modifications et le dérivé iodure de thiazolium **3'a-c** ont été préparés par notre laboratoire selon la littérature [8,9].

4.11.2. Méthodes instrumentales

Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil de point de fusion Kofler et sont les suivants non corrigées. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectrophotomètre FT-IR de type 1650 de Perkin-Elmer. Les spectres ont été enregistrés sous forme de pastilles de KBr. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés en solution dans CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$ sur un spectromètre Bruker (^1H à 400 MHz et ^{13}C à 100 MHz). Les décalages chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm) en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne. Les multiplicités des signaux sont indiquées par les abréviations suivantes: s, singlet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; et m, multiplet. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz. Les spectres de masse à haute résolution ont été mesurés avec un instrument Micro-Tof-Q98 en mode ESI. La chromatographie en couche mince (CCM) a été réalisée à l'aide de plaques de gel de silice (POLYGRAM SIL G/UV254, 0,20 mm), qui ont été visualisées sous lumière UV. Les mesures spectrales d'absorption et de fluorescence ont été enregistrées à des concentrations de 1×10^{-5} M. Les spectres UV-vis ont été obtenus avec un spectrophotomètre Varian Cary® 50 UV-Vis. Les spectres d'émission de fluorescence ont été obtenus à l'aide d'un spectrofluorophotomètre FluoroMax-3 (Horiba JobinYvon) à 298K. Les études théoriques ont été réalisées par la méthode TD-DFT à l'aide du logiciel Gaussian 09 W.

4.11.3. Préparation des intermédiaires 1, 4 et 4'c

b) Composés **1a**, **1b** (page 64- 65).

3-[(4-Oxo-4-thioxothiazolidin-3-yl)méthyl]-2-thioxothiazolidin-4-one(1a) : obtenu sous forme de cristaux jaunes en 42% de rendement. T_f : 192°C. IR(KBr) cm^{-1} : 3000 (C-H) , 1738 (C=O), 1225 (C=S). RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.07 (s, 4H, CH₂methylene), 4.20 (s, 4H, CH₂-N). RMN- ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 35,2 (C₅rhodanine), 41,1 (CH₂-N), 174,1 (C=O), 202,8 (C=S). MS 292,10[M⁺] ; Analyse élémentaire calculée pour C₈H₈N₂O₂S₄ (291,95) : C, 32,86 ; H, 2,76 ; N, 9,58 ; S, 43,86. Trouvé : C, 32,71 ; H, 2,87 ; N, 9,63 ; S, 43,9.

3-[6-(4-Oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl) hexyl]-2-thioxothiazolidin-4-one (1b) : obtenu sous forme de cristaux beiges à 36% de rendement. T_f : 157 °C. IR(KBr) cm^{-1} : 2952 (C-H), 1728 (C=O), 1252 (C=S). RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,28 (t, 4H, J= 6,4Hz, CH₂-CH₂CH₂N), 1.53 (quint, 4H, J= 6,6Hz, CH₂CH₂CH₂-N), 3,84 (t, 4H, J=7,4Hz, CH₂CH₂CH₂-N) ; 4.24 (s, 4H, CH₂methylene). RMN- ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 25,6 (CH₂CH₂CH₂ CH₂N), 26,0 (CH₂CH₂CH₂N), 35,7 (méthode C₅), 43,7(CH₂CH₂CH₂N), 174,3(C=O), 203.1(C=S). Analyse élémentaire calculée pour C₁₂H₁₆N₂O₂S₄ (348,01) : C, 41,35 ; H, 4,63 ; N, 8,04 ; S, 36,80. Trouvée : C, 41,52 ; H, 4,53 ; N, 8,01 ; S, 36,59.

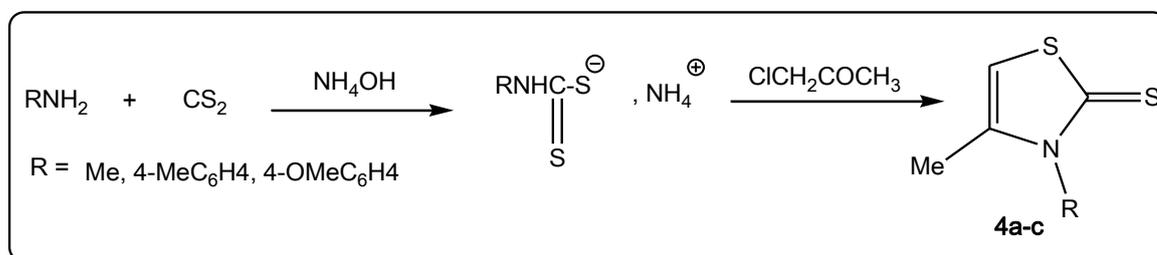
b) Composés **4a-c**

- Préparation des thiazolinethiones **4a-c**:

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

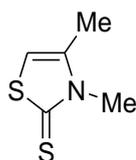
Le dithiocarbamate obtenu est solubilisé dans 100ml d'eau et refroidit à 0°C. 0.09moles de chloroacétone sont ajoutés en deux fois. L'agitation est maintenue jusqu'à formation d'une pâte. Quelques gouttes de HCl concentré sont ajoutées pour rendre le milieu acide pH (2-3). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au bain marie entre 60 et 70 °C pendant environ 2h sous agitation jusqu'à

formation des cristaux. Le précipité est lavé plusieurs fois à l'eau et recristallisé dans de l'éthanol à 10%.



➤ Description des thiazolinethiones

3,4-Dimethyl-3H-thiazole-2-thione (4a)



Aspect: Cristaux beiges

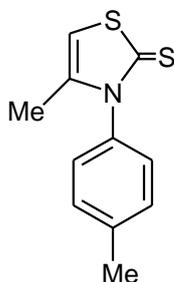
Rdt = 75%

T_f = 113°C

RMN ¹H (200MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 6, 30 (s, 1H); 3, 68 (s, 3H); 2, 31 (s, 3H).

RMN ¹³C (50MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 187, 83; 139, 93; 105, 95; 34, 19; 15, 71.

4-Methyl-3-p-tylthiazole-2(3H)-thione(4b)

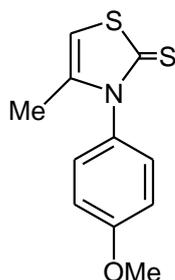


Aspect: Cristaux beiges

Rdt = 95 %

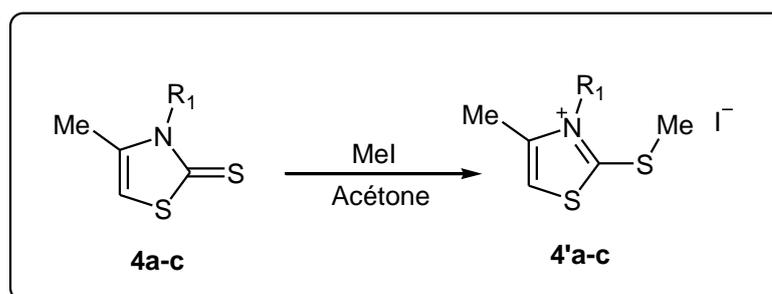
T_f = 110°C

3-(4-methoxyphenyl)-4-methylthiazole-2(3H)-thione (4c)



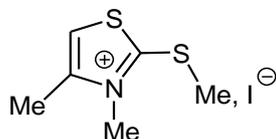
- Préparation des sels thiazoliniums **4' a-c**

Un simple mélange de thiazolinethione (5 mmoles) et d'iodure méthane (10mmoles) est mis dans un ballon contenant 100ml d'acétone. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24h. Le sel obtenu est filtré et lavé à l'acétone.



- Description des thiazolinethiones des sels thiazoliniums 4'a-c

3, 4-Dimethyl-2-(methylthio)-1,3-thiazol-3-ium iodide 4'a

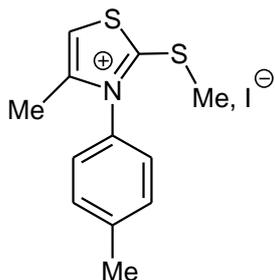


Aspect : Cristaux beige

Rdt = 74%

T_f = 110 °C

Iodure de 4-Méthyl-3-(4-méthylphényl)-2-(méthylthio)-1,3thiazol-ium (4'b)

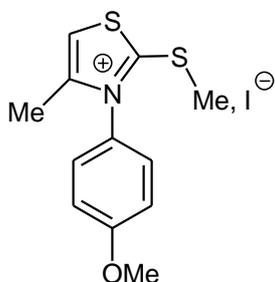


Aspect : Cristaux rouge briques

Rdt = 81%

T_f = 160°C

3-(4-methoxyphenyl)- 2-(methylthio)-1,3-thiazol-3-ium iodide(4'c)



Aspect : solide amorphe gris-bleu

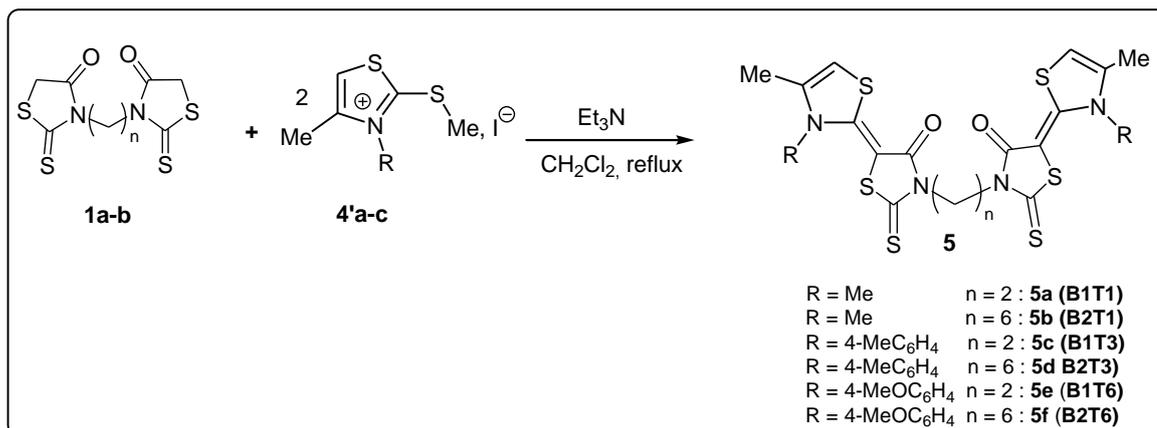
Rdt = 75%

T_f = 110°C

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)δppm: 1,95 (s, 3H, CH₃), 2,86 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 3H, SCH₃), 7,06(d, 2H, J=8,8Hz), 7,44 (d, 2H, J= 8,2Hz), 8,05(s,1H, H5). **RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ**16,2, 19,1, 55,6, 56,0, 116,1, 119,1, 129,1, 145,9, 162,0, 178,0.

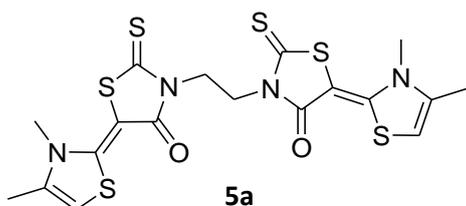
4.11.4. Procédure générale pour la synthèse des dérivés de Bis-mérocyanine 5

La Bis-rhodanine **1** et deux équivalents de sels thiazoliniums **4'** sont dissous dans le dichlorométhane en présence de la triéthylamine. Le milieu réactionnel est placé sous reflux pendant environ 3h. Après filtration et séchage, les obtenues sont recristallisés dans un mélange DMSO/MeOH.



➤ Description des thiazolinethiones des sels thiazoliniums **4'a-c**

(5E, 5'E)-3, 3'-éthane-1,2, 2-diylobis[5-(3, 4-diméthyl-1, 3-thiazol-2(3H)-ylidène)-2-thioxo-1,3, 3-thiazolidin-4-one] (B1T1) :



Aspect = cristaux oranges

Tf(°C) > 260 °C

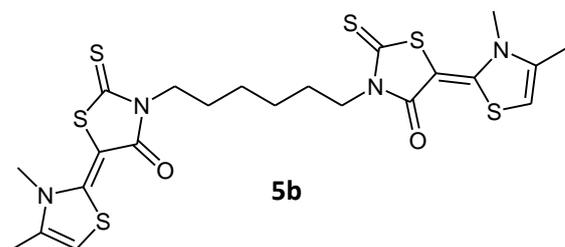
Rdt = 81%

(IR (KBr) cm⁻¹ = 3096 (H-C=), 1625 (C=O), 1177 (C=S).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm= 2,28 (s, 6H, (CH₃)₂thiazol), 3,68 (s, 6H, -(N-CH₃)₂thiazol), 4,36 (s, 4H,(N-CH₂)₂rhodanine), 6,71 (s, 2H, H₅thiazol).

HRMS (ESI) m/z= calculée pour[C₁₈H₁₈N₄O₂S₆+Na]⁺ 536,9646, trouvé : 536,9649.

(5E, 5'E)-3,3', 3'-hexane-1,2, 2-diylobis[5-(3, 4-diméthyl-1, 3-thiazol-2(3H)-ylidène)-2-thioxo-1, 3-thiazolidin-4-one] (B2T1) :



Aspect = cristaux oranges

T_f >260°C

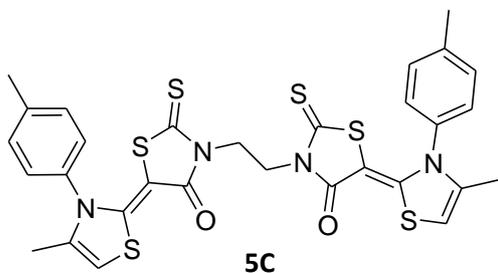
Rdt = 74%

IR (KBr) cm⁻¹: 3089(H-C=), 1619 (C=O), 1239 (C=S).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 1,32 (m, 4H,(N-CH₂CH₂CH₂CH₂)₂), 1,62 (m, 4H, (N-CH₂CH₂CH₂)₂), 2,28 (s, 6H, (CH₃)₂thiazol), 3,75 (s, 6H, (CH₃)₂thiazol), 4,03(m, 4H, N-CH₂ CH₂CH₂)₂), 6,71 (s, 2H, H₅thiazol).

HRMS (ESI) m/z=calculée pour [C₂₂H₂₆N₄O₂S₆ +H]⁺+571,0453, trouvé 571,0451.

(5E, 5'E)-3, 3'-éthane-1, 2-diybis[5-(3(méthylphényl)-4-méthyl-1, 3-thiazol-2(3H)-ylidène)-2-thioxo-1, 3-thiazolidin-4-one] (B1T3)



Aspect = cristaux jaunes

T_f > 260 °C

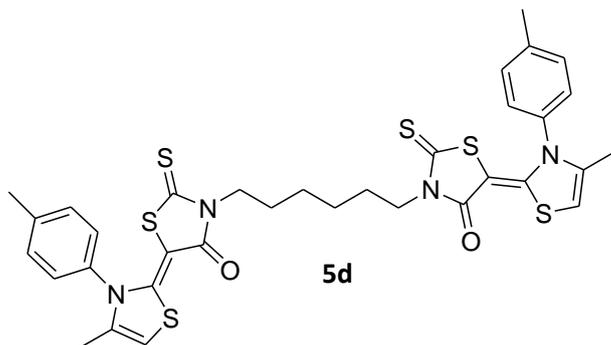
Rdt = 70 %

IR (KBr) cm⁻¹ = 1637 (C=O), 1163 (C=S).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm = 1, 89 (s, 6H, (CH₃)₂thiazol), 2,48 (s, 6H, - (pCH₃)₂thiazol), 4,21 (s, 4H,(N-CH₂)₂rhodanine), 6,90 (s, 2H, H₅thiazol), 7,39 (d, 4Har, J= 8,0Hz), 7,48 (d, 4Har, J=8,0Hz).

HRMS (ESI) m/z= calculée pour [C₃₀H₂₆N₄O₂S₆+ Na]⁺+ 689,0278, trouvée 689,0273.

(5E, 5'E)-3,3'-hexane-1,2-diybis[5-(3(méthylphényl)-4-méthyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one] (B2T3) :



Aspect = cristaux oranges

$T_f > 260^\circ\text{C}$

Rdt = 75 %

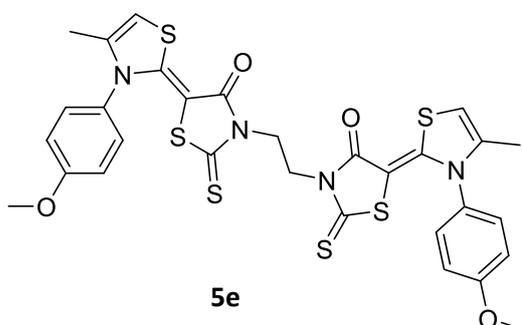
IR (KBr) cm^{-1} = 3001 (H-C=), 1631 (C=O), 1147 (C=S).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,24 (m, 4H, (N-CH₂CH₂CH₂CH₂)₂), 1,52 (m, 4H, (N-CH₂CH₂CH₂)₂), 1,86 (s, 6H, (CH₃)₂thiazol), 2,54 (s, 6H, (pCH₃)₂thiazol), 3,89 (m, 4H, (N-CH₂CH₂CH₂CH₂)₂), 6,90 (s, 2H, H₅thiazol), 7,45 (m, 8Har).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 13,8 (CH₃thiazol), 20,9 (p-CH₃), 25,7 (-N-CH₂CH₂CH₂CH₂), 26,3 (N-CH₂CH₂CH₂), 43,4 (N-CH₂CH₂CH₂), 81,9, 104,6, 129,3, 130,6, 132,3, 137,9, 141,3, 155,7, 63,8 (C=O), 186,3 (C=S).

HRMS (ESI) m/z = calculée pour [C₃₄H₃₄N₄O₂S₆+H]⁺ 723.1079, trouvée : 723.1067.

(5E, 5'E)-3, 3'-éthane-1, 2-diylbis[diylbis[5-(3(méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-thiazol-2(3H) -ylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one] (B1T6) :



Aspect = cristaux violets

$T_f > 260^\circ\text{C}$

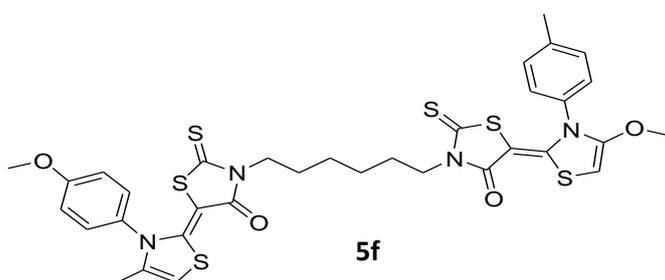
Rdt = 60 %

IR (KBr) cm^{-1} = 3084 (=C-H), 1631 (C=O), 1248 (C=S).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3/TFA) δ ppm = 2,01 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$ thiazol), 3,96 (s, 6H, $(\text{pOCH}_3)_2$ thiazol), 4,44 (s, 4H, $(\text{N-CH}_2)_2$ rhodanine), 7,10 (d, 4Har, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,25 (d, 4Har, $J = 8,4\text{Hz}$).

HRMS (ESI) m/z = calculée pour $[\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_6 + \text{Na}]^+$ 721.0176, trouvée 721.0179.

(5E, 5'E)-3, 3'-hexane-1, 2-diylbis[5-(3(méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-thiazol-2(3H) -ylidène)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one] (B2T6) :



Aspect = cristaux oranges

T_f > 260 °C

Rdt = 78 %

IR (KBr) cm^{-1} = 1630 (C=O), 1231 (C=S).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm = 1,24(m, 4H, $(\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1,52 (m, 4H, $(\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1,89 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2$ thiazol), 2,54 (s, 6H, $(\text{p-CH}_3)_2$ thiazol), 3,90 (m, 4H, $(\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 6,89 (s, 2H, H_5 thiazol), 7,19 (d, 4Har, $J = 9,2\text{Hz}$), 7,49 (d, 4H, $J = 9,2\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm = 13,8 (CH_3 thiazol), 25,7 ($-\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26,3 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 43,4 ($\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 55,6 (p-OCH_3) ; 82,0, 104,3, 115, 127,2, 130,9, 156,0, 161,1, 163,8, (C=O), 186,3 (186,3 (C=S)).

HRMS (ESI) m/z = calculée pour $[\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_6 + \text{Na}]^+$ 777,0802, trouvée : 777,0767.

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons développé un certain nombre de synthèses dans le domaine de la chimie des hétérocycles en série thiazoliques. Dans une première partie, nous avons mis au point une voie synthétique simple et respectueuse de l'environnement qui pourrait être utilisée pour préparer de nouveaux dérivés de la rhodanine présentant un intérêt pharmacologique et biologique potentiel. Les composés ont été préparés avec de bons rendements en utilisant de l'eau comme solvant de réaction en présence d'acétate de sodium. Les produits sont obtenus par simple traitement de filtration. Des tests biologiques préliminaires ont été réalisés sur ces composés. Des calculs chimiques quantiques théoriques ont été effectués sur le composé choisi (**B2BZ**) à l'aide de la méthode DFT/ B3LYP/6-31G. Les paramètres comme la géométrie moléculaire, et le gap énergétique HOMO-LUMO ont été calculés. En plus, les résultats théoriques des déplacements chimiques ^1H NMR et ^{13}C ont été mis en corrélation avec les valeurs expérimentales observées, confirmant ainsi la structure du composé du composé **B2BZ**.

Cette étude a aussi permis de développer dans la deuxième partie une série de colorants, les Bis-merocyanines symétriques obtenus par des réactions faciles à mettre en œuvre. Ces réactions ont pour point commun l'utilisation des bisrhodanines comme source de produit de départ. Ces nouveaux colorants Bis-merocyanines symétriques thermiquement stables sont caractérisés par les méthodes d'analyses comme la RMN ^1H , MS, IR, DSC, TGA, UV-vis et fluorescence.

Nous avons observé que la forme des spectres d'absorption est influencée par la nature de l'espaceur et la polarité du solvant. Nous avons également mis en évidence l'existence d'une interaction d'excitation intramoléculaire dans les solvants polaires entre les deux unités de merocyanine à l'intérieur des dimères que nous avons synthétisés et qui se traduit par la présence d'une fente de leur bande d'absorption.

L'étude des propriétés photophysiques de ces bismerocyanines symétriques par la méthode solvatochromique décrites par la littérature ont été mises à profit pour estimer l'état fondamental et l'état excité du moment dipolaire de la

bismerocyanine choisie **B1T6**. Les résultats obtenus ont permis de confirmer que le moment dipolaire de **B1T6** à l'état excité est plus important que celui de l'état fondamental. Des calculs de géométrie ont été effectués grâce au programme Gaussian 09. L'optimisation des énergies a été calculée en utilisant la méthode de la théorie fonctionnelle (DFT) (B3LYP) conjointement avec l'ensemble de base 6-31G (d, p).

PERSPECTIVES

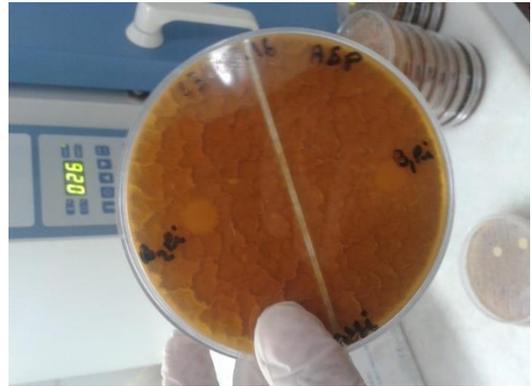
Ces Bis-merocyanines symétriques, très stables et possédant des caractéristiques photophysiques intéressantes peuvent présenter un intérêt potentiel pour des applications biologiques (comme sondes fluorescentes) ou pour les cellules photovoltaïques.

ANNEXES

Quelques images qui montrent l'activité biologique



Test fongique des bisarylidenes
Contre le *Candida Albican* contre l'*Aspergillus Braziliensis*



Test fongique des bisarylidenes



Test antimicrobien des bisarylidenes
contre *E.Coli*



Test antimicrobien des bisarylidenes
contre la *pseudomenas aeruginosa*

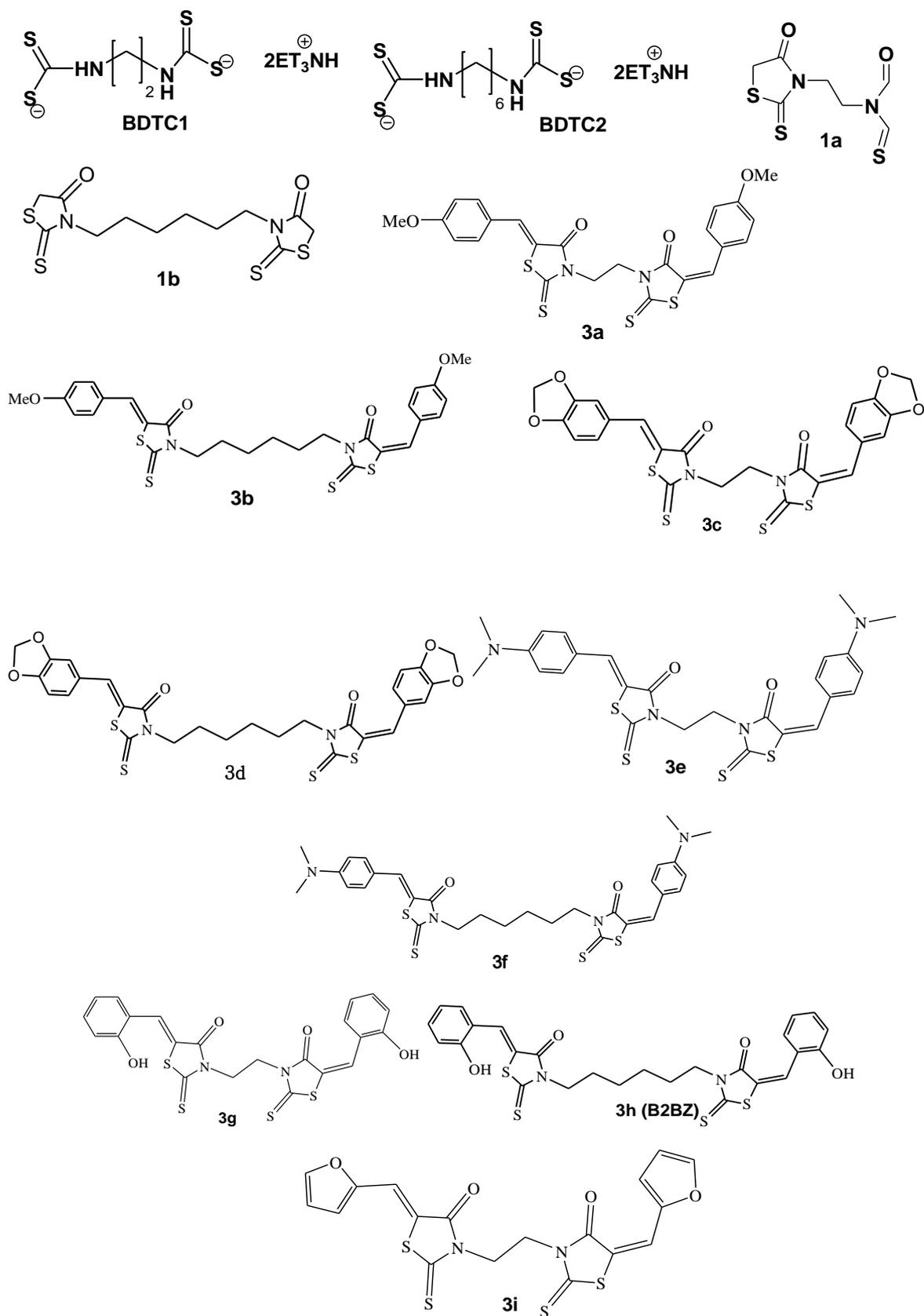


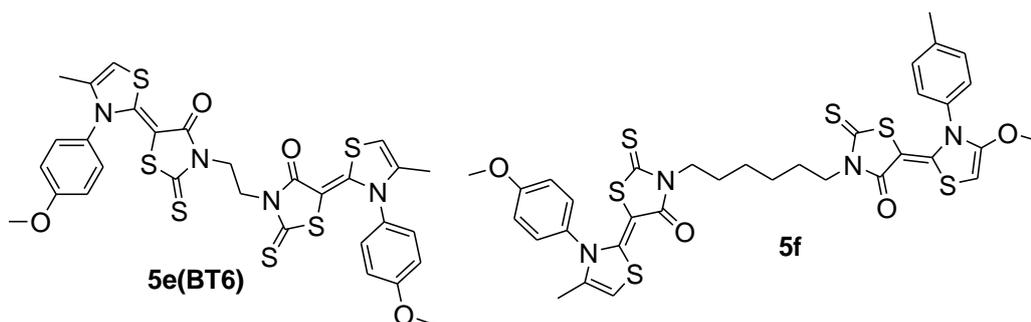
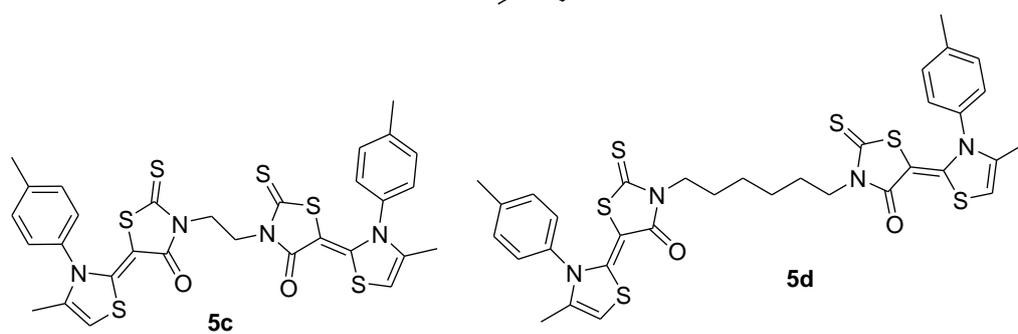
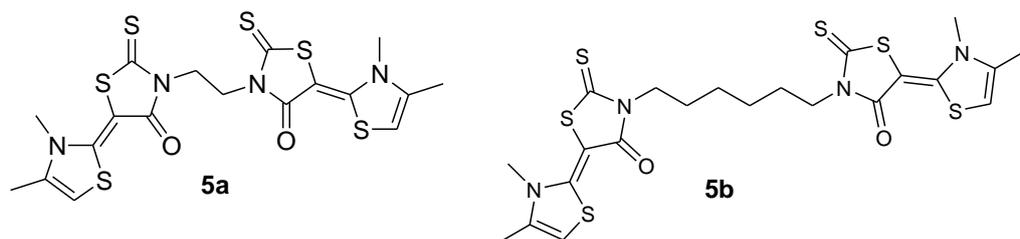
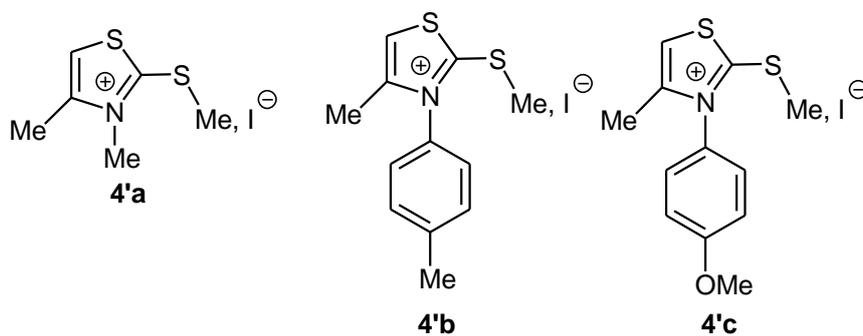
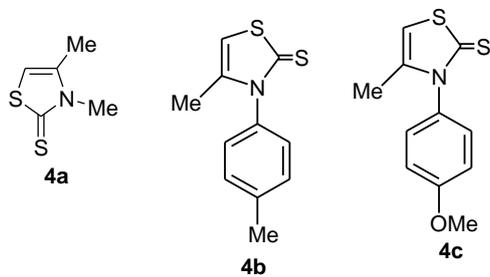
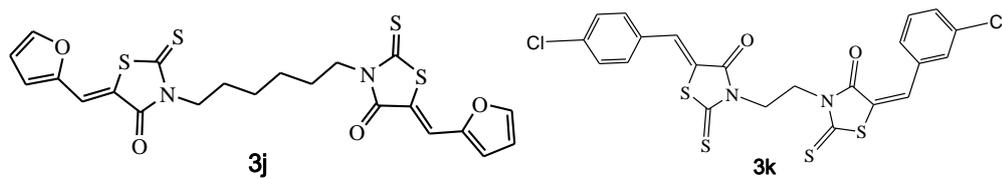
Test antimicrobien des bisarylidenes
contre *bacilus cereus*



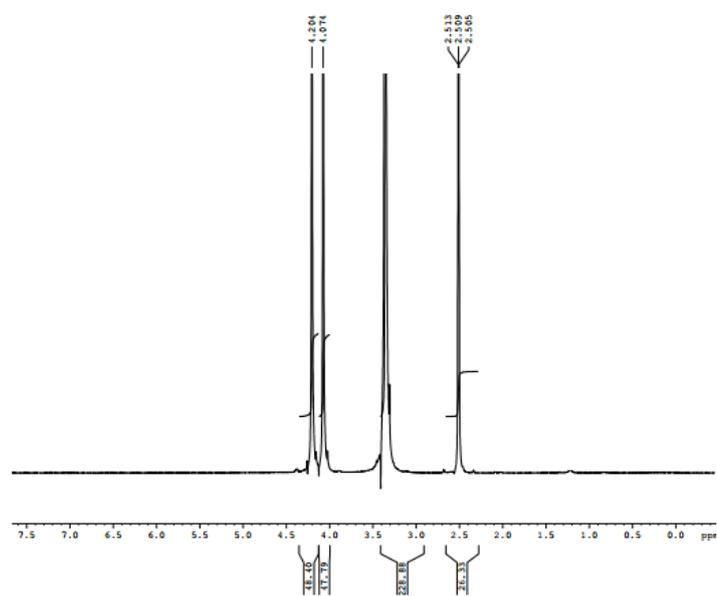
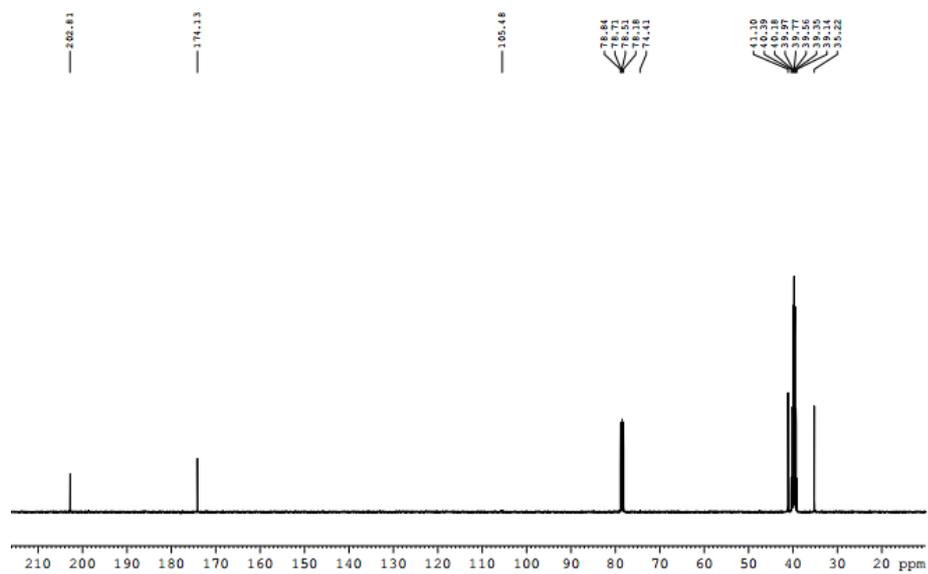
L'ensemble des boites pétris lors d'un test antibactériens

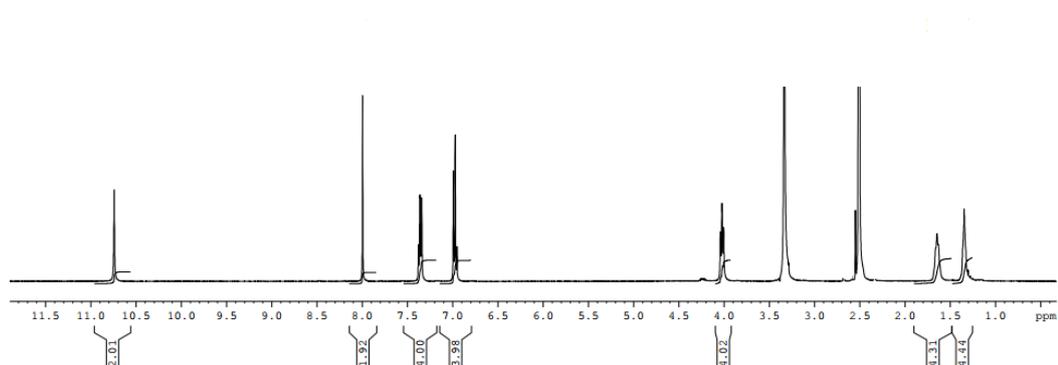
APPENDICE A: Structures des produits synthésés (26 produits)



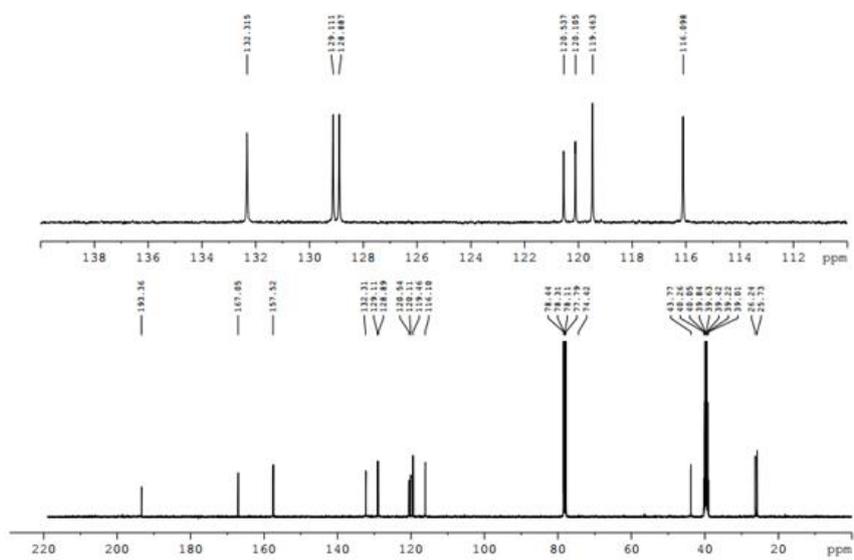


APPENDICE B : Spectres RMN

RMN ^1H du composé 1a.RMN ^{13}C du composé 1a



RMN ¹H du composé 3h(B2BZ)



RMN ¹³C du composé 3h(B2BZ)

APPENDICE C : Spectre de masse

Mass Spectrum SmartFormula Report

Analysis Info

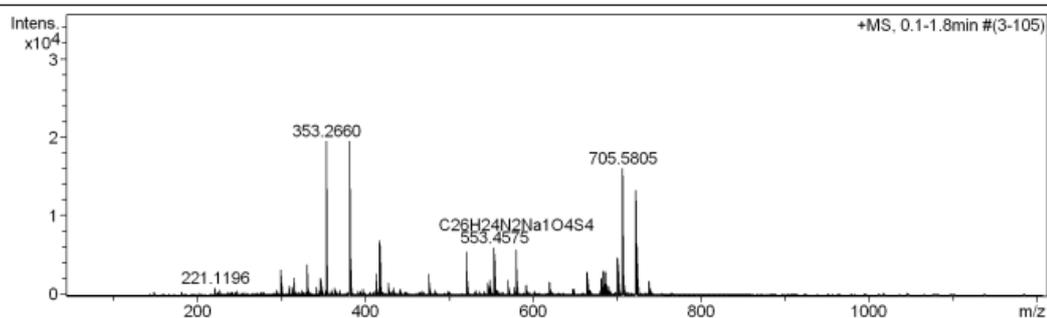
Analysis Name D:\Data\161202000005.d
 Method Tune_POS_low.m
 Sample Name 161011518///B2Bz
 Comment CH2Cl2/MeOH

Acquisition Date 12/2/2016 4:25:33 PM

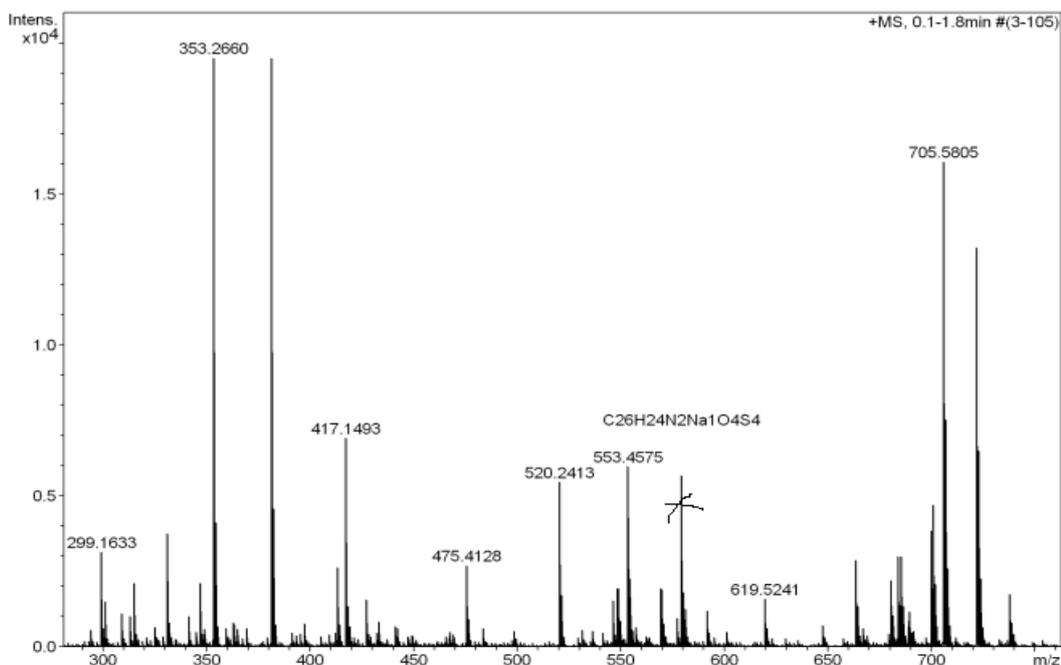
Operator francois
 Instrument / Ser# microTOF-Q 98

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	2.0 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	4500 V	Set Dry Heater	190 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1200 m/z	Set Collision Cell RF	250.0 Vpp	Set Divert Valve	Source

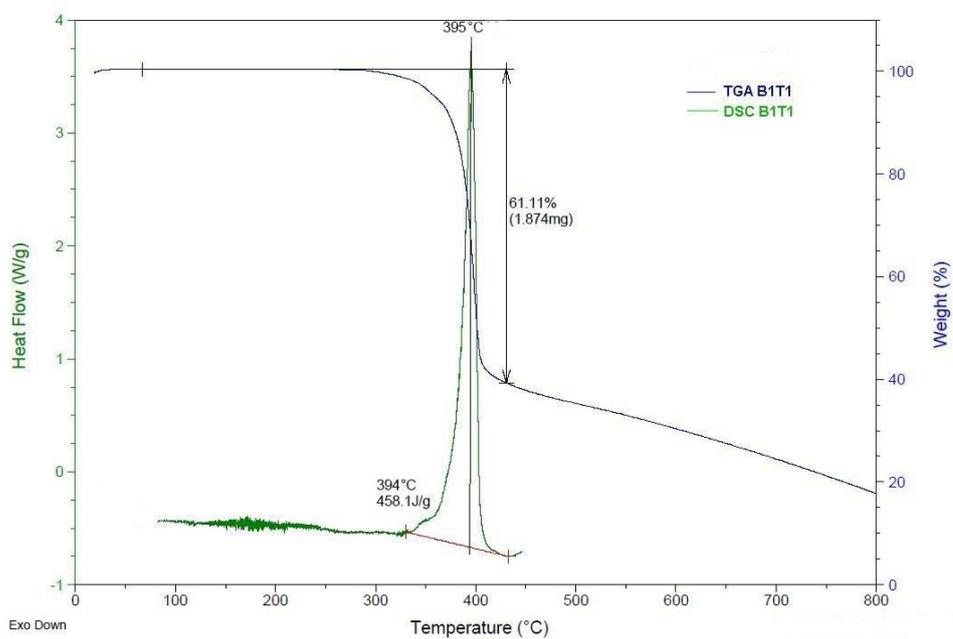


Meas. m/z	#	Formula	Score	m/z	err [mDa]	err [ppm]	mSi gma	rdb	e ⁻ Conf	N-R rule
579.0511	1	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ NaO ₄ S ₄	100.00	579.0511	-0.0	-0.0	6.7	15.5	even	ok

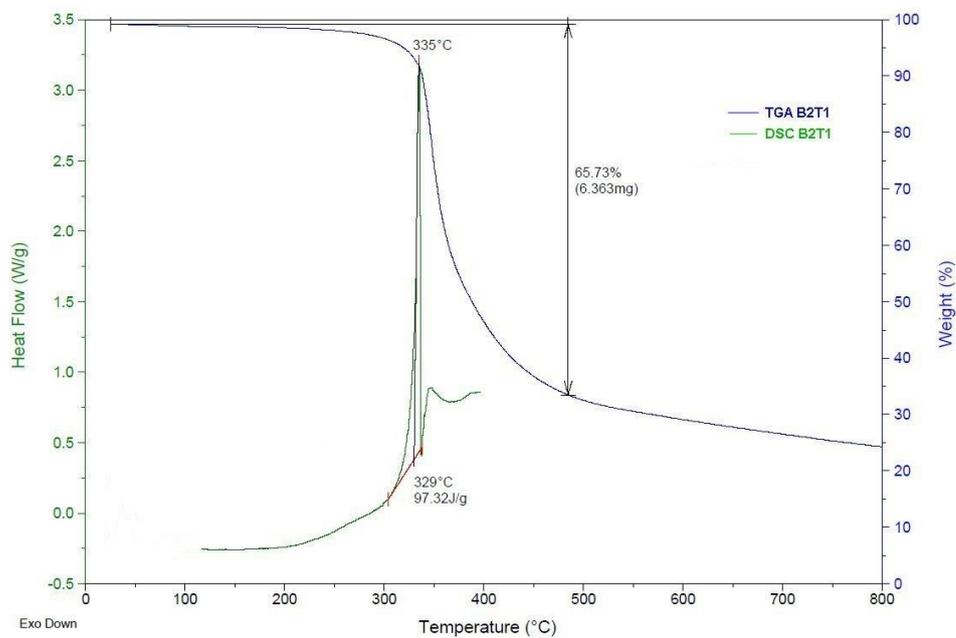


Spectre de masse du composé 3h(B2BZ)

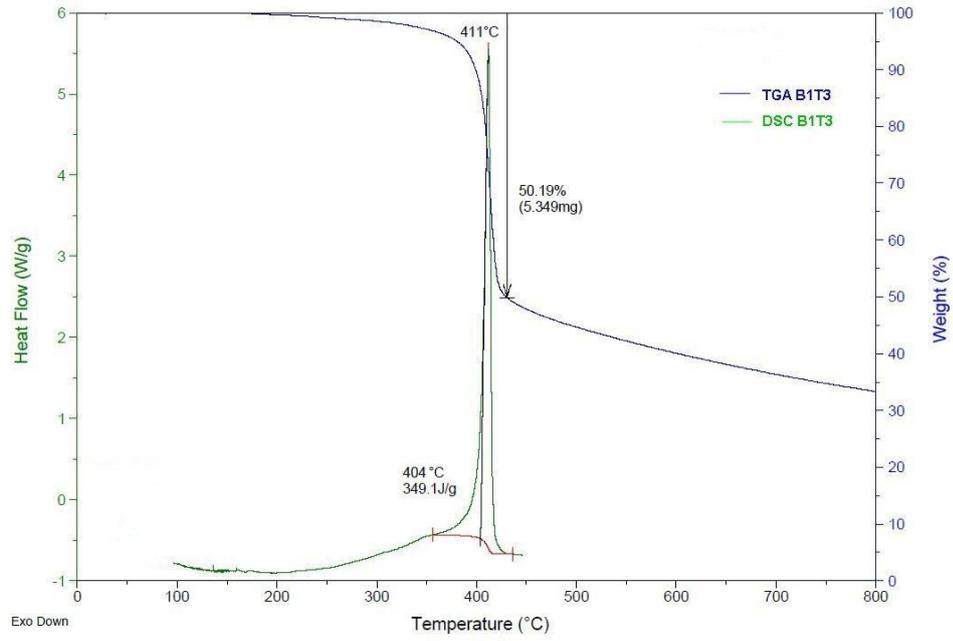
APPENDICED: Courbes ATG/ DSC



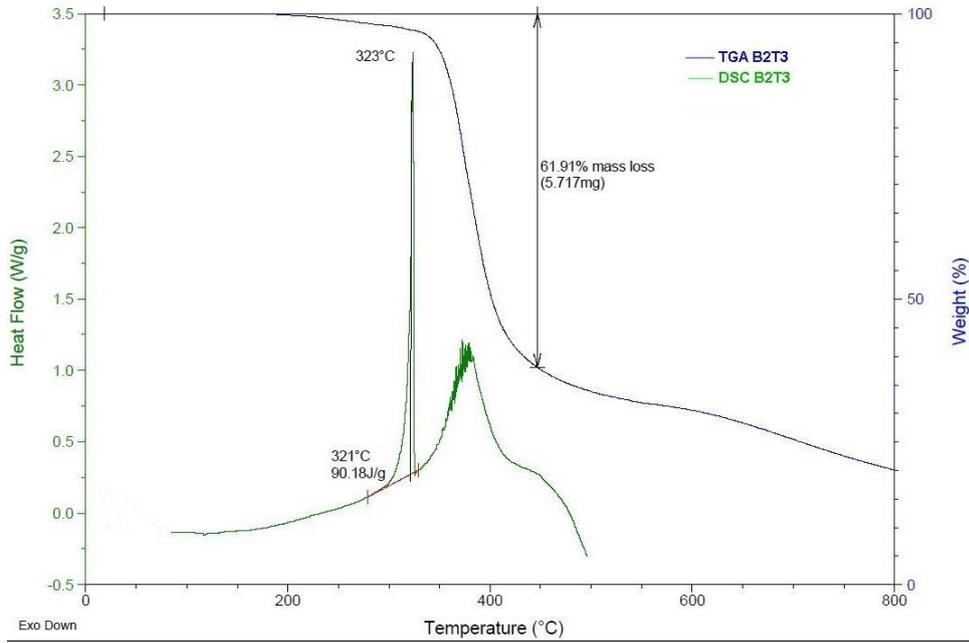
TGA (courbe en bleu) et DSC (courbe en vert) de 5a (B1T1).



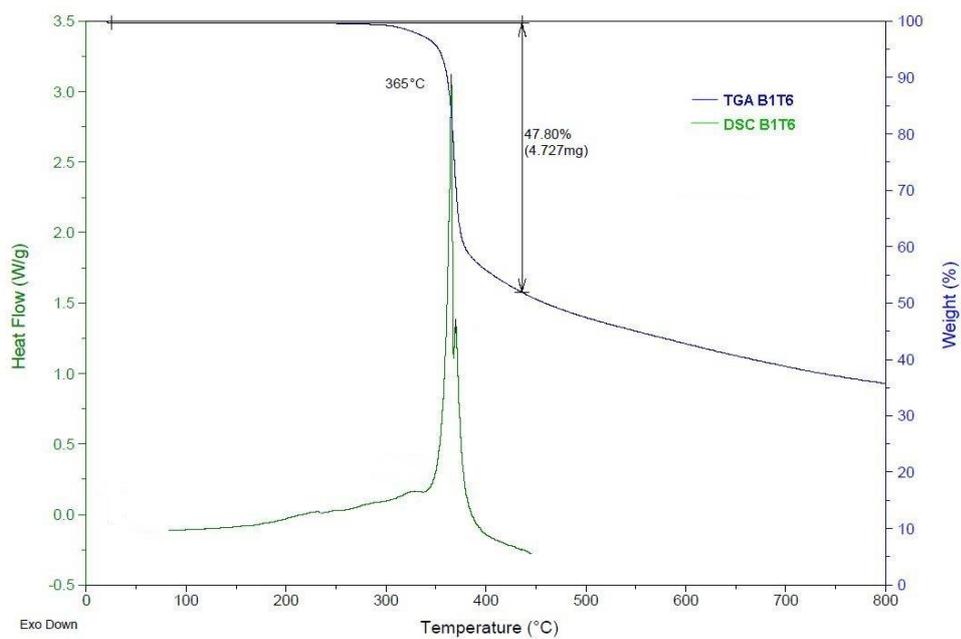
TGA (courbe en bleu) et DSC (courbe en vert) de 5b (B2T1).



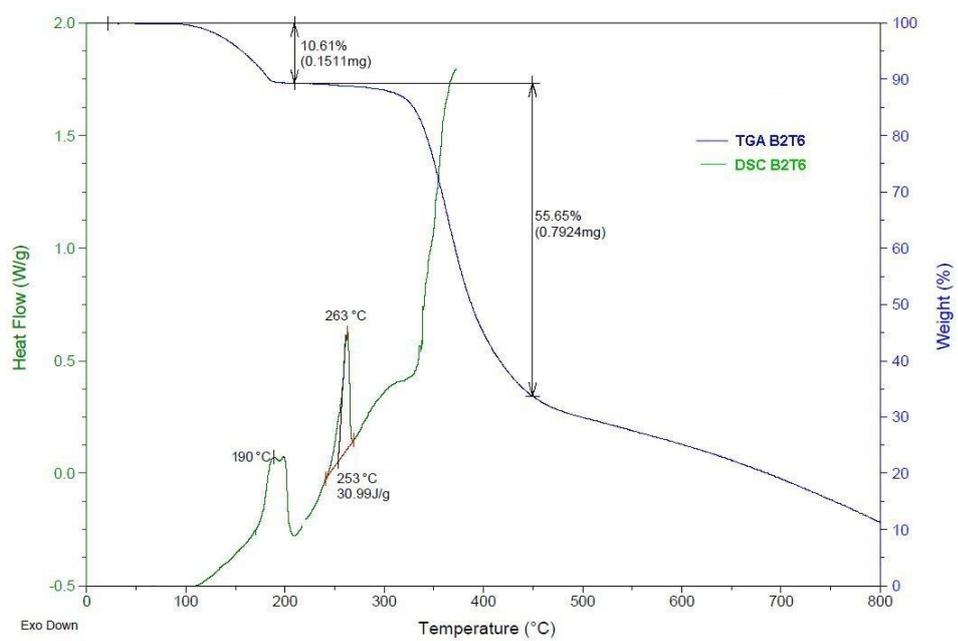
TGA (courbe en bleu) et DSC (courbe en vert) de 5c(B1T3).



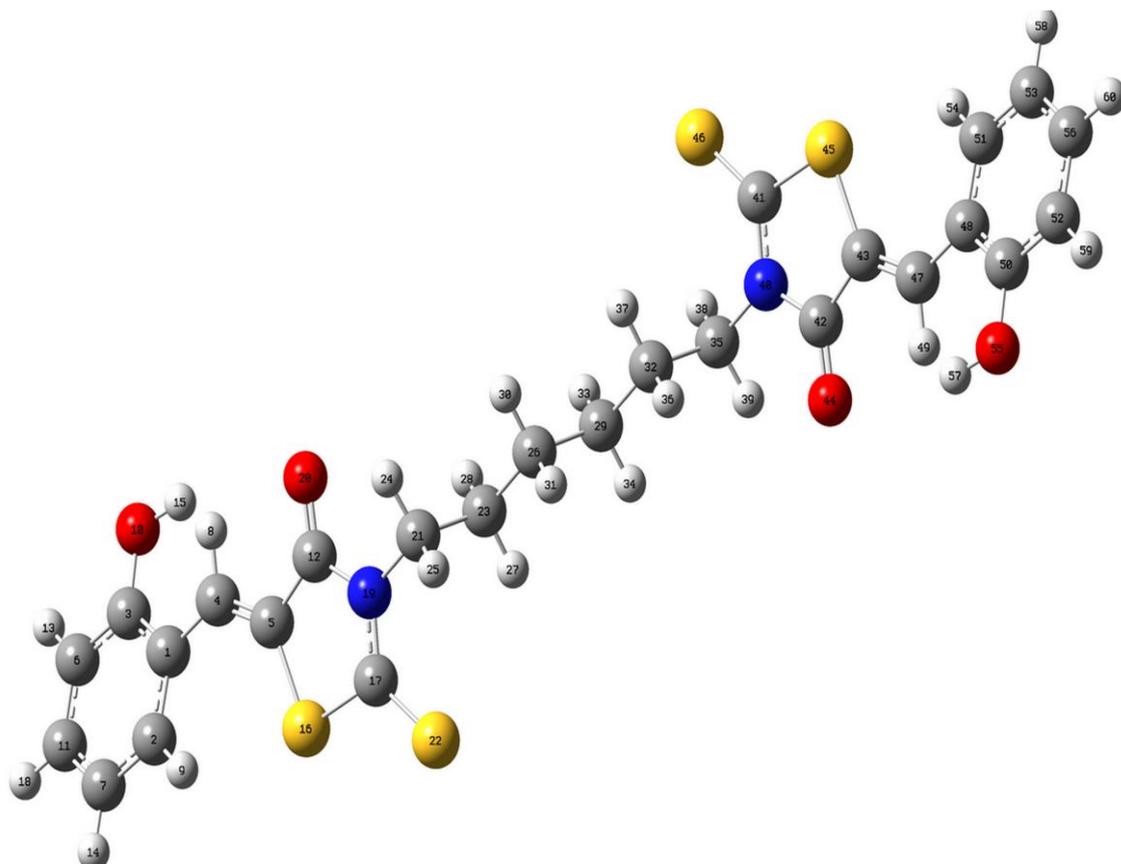
TGA (courbe en bleu) et DSC (courbe en vert) de 5d(B2T3).



TGA (courbe en bleu) et DSC (courbe en vert) de 5e (B1T6).



TGA (courbe en bleu) et DSC (courbe en vert) de 5f(B2T6).



Optimisation du composé 3h (B2BZ)