

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHESCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1



Faculté des Sciences

Département de chimie

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine science de la matière

Option : Chimie organique

Thème :

Synthèse et caractérisation de quelques arylidènes
comme agents potentiels antioxydants

Présenté par :

- ❖ Ben Abdelhamid Aleaddine
- ❖ Mokadem Iméne
- ❖ Ferrah Ikram

Devant le jury :

❖ Mr. BELAFRIEKH A	MCB	President
❖ BENSEMMANE Nachida	MAB	Examinatrice
❖ Mme KASMI Souad	PROFESSEUR	Promotrice
❖ Mme ATI Fella	MAA	Co-promotrice

Promotion :2022/2023

Résumé :

Notre projet de fin d'études vise principalement à synthétiser et étudier expérimentalement et théoriquement les propriétés antioxydantes de certains composés arylidènes.

Nous avons utilisé dans la synthèse de ces arylidènes des composés de rhodanine, synthétisés (N-acétyle rhodanine, N-éthyle rhodanine et rhodanine méthyl) en tant que réactifs primaires via la réaction de Hantzsch, puis on a procédé à la synthèse des arylidènes avec la vanilline. On a obtenu des rendements de synthèse satisfaisants à modestes (de 58 % à 78 %).

Les produits obtenus ont été caractérisés par la spectroscopie infrarouge et RMN.

De plus, une étude expérimentale et théorique de l'activité antioxydante de ces arylidènes ont été réalisées.

Les résultats obtenus montrent que ces dérivés présentent des propriétés antioxydantes comparables avec celle la vitamine C.

Mots-clés : Synthèse dérivés thiazoliques, Rhodanine, antioxydant, RMN.

Abstract

The main aim of our final year project is to synthesize and study experimentally and theoretically the antioxidant properties of certain arylidene compounds.

In the synthesis of these arylidenes, we used synthesized rhodanine compounds (N-acetyl rhodanine, N-ethyl rhodanine and methyl rhodanine) as primary reagents via the Hantzsch reaction, followed by the synthesis of the arylidenes with vanillin. Satisfactory to modest synthesis yields (58% to 78%) were obtained.

The products obtained were characterized by infrared and NMR spectroscopy.

In addition, an experimental and theoretical study of the antioxidant activity of these arylidenes was carried out.

The results show that these derivatives have antioxidant properties comparable to those of vitamin C.

Key words: Synthesis, thiazole derivatives, Rhodanine, antioxidant, NMR.

ملخص

يهدف مشروع تخرجنا بشكل رئيسي إلى دراسة الخصائص المضادة للأكسدة لبعض لأيرلنديات تجريبياً ونظرياً. قمنا بإجراء المرحلة البيولوجرافية أولاً، ثم بدأنا في تجربة تصنيع مشتقات الرودانيين وتوصيفها باستخدام أساليب طيفية بعد مراجعة موجزة للبحوث السابقة في الموضوع المقترح، استخدمنا رودانين اثنين كمواد تم تحضيرهما مسبقاً ابتدائية (**N**-أسيتيل رودانين، **N**-إيثيل رودانين و**N**-ميثيل رودانين) باستخدام تفاعل هانتزانتش. ستتفاعل هذه الرودانيين مع المركبات الكربونية مثل البارافانيلين والكينونات الحلقية، وهي مواد متاحة بشكل واسع في المختبر. يتم إجراء التفاعل في وسط كحولي تحت التقطير، بوجود محفز قاعدي تحت حركة مغناطيسية قوية. تم متابعة التفاعل بواسطة طبقة رقيقة للكروماتوغرافيا. يتم الحصول على المنتجات النقية بترشيح بسيط. تكون العائدات المحصلة للمنتجات مرضية إلى متواضعة (من 58% إلى 78%). نظراً للوقت القصير المخصص لإنجاز مشروع التخرج، لم تتمكن من توصيف المنتجات المحصلة إلا بواسطة الأشعة تحت الحمراء واختبار DPPH ومع ذلك، تمكنا من إجراء دراسة نظرية لتأكيد النتائج التجريبية وحصلنا على نتائج مرضية

Remerciements

Au terme de ce travail, nous remercions notre Dieu Allah, le tout puissant pour toute la volonté, et le courage et nous avoir donné la force et la capacité d'avoir exécuté ce travail après, maintes recherches approfondies que nous espérons convaincre tout lecteur de leur authenticité et leur vérité scientifique.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre promotrice **M^{me} KASMI Souad** d'avoir nous encadre et pour ses orientations, ses conseils durant tout le période qu'elle nous consacre à lecture des lames, pour sa compréhension et son travail rigoureux.

Nos remerciements les plus vifs vont également à notre Co promotrice **M^{me} ATI Fella** pour sa générosité, sa disponibilité tout au long du travail et son soutien précieux.

Nos sincères considérations et remerciements s'adressent à **Mr BELAFRIEKH Abderrahmane** qui nous a fait l'honneur de présider ce jury et à **M^{me} BENSEMMANE Nachida** d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous voudrions remercier aussi notre cheffe d'option **Mme SALHI**, et a toutes l'équipes qui travaillant au **Laboratoire de Chimie en PAV 05** et ceux qui nous ont aidés.

Un merci tout particulier à **Mr BENREKA Soufiane** pour son aide.

Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous les personnes qui ont pris le temps de répondre à nos questions.

Nous exprimons également nos sincères remerciements aux enseignants de la Faculté des Sciences de **l'Université Blida 1** et à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation au fil des années.

Merci à tous

Dédicace

Je dédier ce mémoire à nos parents, qui nous ont toujours soutenu(e) dans nos études et nous ont encouragé(e) à poursuivre nos rêves. Votre amour et votre soutien indéfectibles ont été une source de force et de motivation tout au long de ce parcours académique.

À nos amis, qui nous ont accompagné(e) durant toutes ces années et nous ont aidé(e) à garder un équilibre entre nos études et notre vie sociale. Plus particulièrement à : **Rayane, Charihene, Ferial, Sameh, Islam, Chahinez, Chahrazed, Khadidja, Yousra, Redouane, Nassim, Mhamed, Amel, Hichem, Lynda.** Vos encouragements, vos rires et vos conseils ont été essentiels pour traverser les moments difficiles.

À nos professeurs, qui nous ont transmis leur savoir et leur passion pour leur discipline. Votre enseignement rigoureux, votre patience et votre disponibilité ont été déterminants pour notre réussite.

À toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, je tiens à exprimer notre gratitude la plus sincère. Sans votre aide, vos conseils et votre soutien, ce mémoire n'aurait pas pu voir le jour.

SOMMAIRE

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des schémas	
Liste des abréviations	
I. Introduction Générale	01
Partie Théorique.....	03
CHAPITRE I : Rappels bibliographiques sur Les dérivés arylidènes (composés thiazolique) Et la synthèse de la Rhodanine	04
I.1.1 : Introduction	05
I.1.2: Dérivés des arylidènes a 3-substitués (Rhodanine)	06
I.1.3 : Relation structure-activité des certaines arylidènes	09
I.1.4 : Activités biologiques de quelques arylidènes Rhodanine	10
I.2 SYNTHÈSE DES ARYLIDÈNE	12
I.2.1 Introduction	12
I.2.2 Méthode de synthèse de la Rhodanine	13
a) Réaction des dérivés carbonyles α halogénés sur les thioamides	13
b) Réaction des dérivés carbonyles α halogénés sur les thio-urées.....	13
c) Réactions des dérivés carbonyles α halogénés sur les dithiocarbamates (DTC)	14
d) Réactions de l'acétophénone sur le DTC en présence de X ₂ (X = I, Br).....	15
e) Réaction de Humphlett	15
f) Mécanisme de cyclisation de Hantzsch	16
g) Réactivité de la Rhodanine	17
h) Conclusion	17
CHAPITRE II : Les antioxydants	18
II.1: Introduction sur les antioxydants	19
II.2: Définitions des antioxydants	19
II.3: Les radicaux libres.....	20
II.4 : Différentes formes des radicaux libres	20
II.5 : La classification des antioxydants	22
II.6 : Méthodes de mesure de l'activité antioxydant	23

II.7 Test DPPH	23
CHAPITRE III : Modélisation de l'activité antioxydante.....	24
III. 1: Introduction.....	25
III.2: Les Méthodes Quantiques	25
III.3: Méthode de calcul DFT	25
III.4 : Mécanismes d'action des antioxydants	25
III.5 : Orbitales Moléculaires Frontières	26
III.6 : Etude de l'activité antioxydante par la DFT.....	26
III.7: Détails de calculs des grandeurs énergétiques pour l'activité antioxydante...	27
Partie expérimentale	29
PARTIE I : MATERIELS ET METHODES.....	30
I.1 : Généralités sur les appareillages nécessaires pour la caractérisation	31
I.2 : Appareillage et produits chimiques	31
A. La Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	31
B. Spectrométrie de RMN31	31
C.Méthode du piégeage du radical libre DPPH32.....	32
D.Point de fusion	32
E. Solvants et chromatographie	32
PARTIE II : Synthèse et caractérisation	33
II. Description des Rhodanine	34
II. 1: Mode opératoire de la synthèse de la Rhodanine.....	34
a) Préparation du dithiocarbamate d'ammonium (DTC)	34
b) Préparation de la Rhodanine	34
c)Synthèse de la Rhodanine	34
d)LES PROPRIETIES	35
II. 2 : Mode opératoire général	36
a) Synthèse des arylidènes	36
b) Description des Arylidènes	37
II. 3 : Interprétation des spectre Infrarouge.....	39
a) Vanilline	39
b) Rhodanine Méthyl + vanilline.....	40
c) Rhodanine éthyle + vanilline.....	40

d)Rhodanine Acétique + vanilline.....	41
II.4 Mécanisme plausible des arylidènes.....	42
II.5: Explication du mécanisme réactionnel des composé arylidenes	43
PARTIE III : Résultats et discussions parti théorique	44
III. 1 : Analyse des résultats de calcul théorique	45
III. 2 : Les résultats de calcul des descripteurs BDE, IP, PDE, PA et ETE des Arylidènes	46
III.3 : Interprétation teste DPPH.....	53
III.4 : Conclusion général.....	53
Annexes.....	54
Quelques photos durant la synthèse des arylidènes	55
Référence bibliographique	56

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Récapitule quelques exemples de molécules des dérivés des imino thiazoliques et de leurs applications thérapeutiques	01
02	La structure du N -(4-oxo-2-thioxothiazolidine-3-yl)-2-[(4-oxo-3-phényl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)thio]acétamide	06
03	Les structures des Rhodanine N -substituées	07
04	Synthèse des noyaux hétérocycliques à 5 membres	08
05	La relation structure-activité des certaines arylidènes	09
06	exemple de quelque arylidènes	12
07	Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant	19
08	Différence entre une molécule stable et un radical libre	20
09	Structure de la Rhodanine méthyle	35
10	Structure de la Rhodanine éthyle	35
11	Structure de la Rhodanine acétique	36
12	Structure de IKVMe	37
13	Structure de IKVEt	38
14	Structure de IKVAc	38
15	Spectre IR du Rhodanine méthyle + vanilline	39
16	Spectre IR du Rhodanine éthyle + vanilline	40
17	Spectre IR du Rhodanine acétique + vanilline	41
18	Géométrie des noyaux des trois Arylidènes	45
19	Les orbitales HOMO, LUMO et le GAP des Arylidènes	47
20	Surfaces du potentiel électrostatique des Arylidènes	48
21	Spectre RMN ¹ H et C ₁₃ du Rhodanine méthyle	54
22	Spectre RMN ¹ H et C ₁₃ du Rhodanine éthyle	54
23	Spectre RMN ¹ H et C ₁₃ du Rhodanine Acétique	54

Liste des TABLEAU

N°	Titre	Page
I	Activités biologiques de quelques arylidènes Rhodanine	10
II	Les espèce réactive de l'oxygène (ERO)	21
III	Les espèces réactives de l'azote (ERA)	21
IV	EHOMO, ELUMO, μ et Gap d'énergie des Arylidènes	46
V	les valeurs de BDE, IP, PDE, PA et ETE en Kcal /Mol	49
VI	Les résultats du test DPPH	51

Liste des schémas

N°	Titre	Page
01	Cyclisation de Hantzsch	13
02	Réaction d'une thio-urée avec une cétone α - halogénée	13
03	Réaction de thioformamide(R=H) avec une cétone α - halogénée	14
04	Réaction des dérivés carbonyles α halogénés sur les dithiocarbamates	14
05	Réaction du dithiocarbamate d'ammonium et de l'acétophénone en présence d'un halogène	15
06	Réaction de Humplett	15
07	Mécanisme de la synthèse de Hantzsch	16
08	Réactivité de la Rhodanine sur c5 méthyle	17
09	Réactivité de la Rhodanine sur des dérivés arylidènes	17
10	Synthèse de la Rhodanine	34
11	Synthèse des arylidènes	37
12	Mécanisme plausible des arylidènes	42
13	Courbe comparatif de la BDE, IP, PDE, IP+PDE	49
14	Courbe d'inhibition des trois arylidènes et la vitamine C	52
15	Courbe d'inhibition différent a dérivé concentration	52

Liste des abréviations

- BDE** : énergie de dissociation d'une liaison
- BHA** : Butylhydroxyanisole
- BHT** : Butyle hydroxy toluène
- CCM** : Chromatographie sur couche mince
- CS₂** : Disulfure de carbone
- DCM** : Dichlorométhane
- DFT** : Théorie de la fonctionnelle de la densité
- DPPH** : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
- ERO** : espèces réactives de l'oxygène
- ERN ou ERA** : espèces réactives de l'azote
- ETE** : Enthalpie de transfert des électrons
- EtOH** : Éthanol
- HAT** : Méthode de transfert d'atome d'hydrogène
- HOMO** : Orbitale moléculaire occupée la plus haute
- IKVAC** : Rhodanine acétique + vanilline
- IKVET** : Rhodanine éthyle + vanilline
- IKVMe** : Rhodanine méthyle + vanilline
- IP** : Potentiel d'ionisation
- IRTF** : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
- LUMO** : Orbitale moléculaire inoccupée la plus basse
- NH₄OH** : Ammoniac
- O₂** : Dioxygène
- PA** : Affinité protonique
- PDE** : Enthalpie de dissociation du proton
- PG** : Propylène glycol
- PH** : Potentiel hydrogène
- RMN 1H** : Résonance magnétique du proton
- RMNC** : Résonance magnétique du carbone 13
- SET** : Méthode de transfert monoélectronique
- TCE** : Théorie de la corrélation électronique
- TBHQ** : Tert-butyl hydroquinone
- TMS** : Tétra méthyl silane

Les symboles

δ : Déplacement chimique.

Rdt : Rendement.

Pf : **Point** de fusion.

INTRODUCTION

I. Introduction Générale :

Les composés hétérocycliques occupent une place importante en synthèse organique. Parmi ces composés, le thiazole qui présente un intérêt considérable. En effet ce noyau est présent dans un certain nombre de molécules douées d'activités biologiques ou pharmacologiques (antivirales, antibactériennes, antifongiques ...)

L'objectif de notre travail est de synthétiser des analogues de molécules d'intérêts biologiques comportant un groupe thiazolique. Ces molécules seront susceptibles de traiter plusieurs formes de pathologies telles que le cancer, les maladies inflammatoires, l'Alzheimer, la malaria...

La synthèse des dérivés thiazolique a été largement décrite dans la littérature en raison des diverses applications que constitue cette classe de composé [1-6].

Le motif iminothiazolique, présent dans de nombreux composés doués d'activités pharmacologiques, est utilisé comme agent thérapeutique dans le domaine de la médecine et comme insecticide en agriculture [7-9].

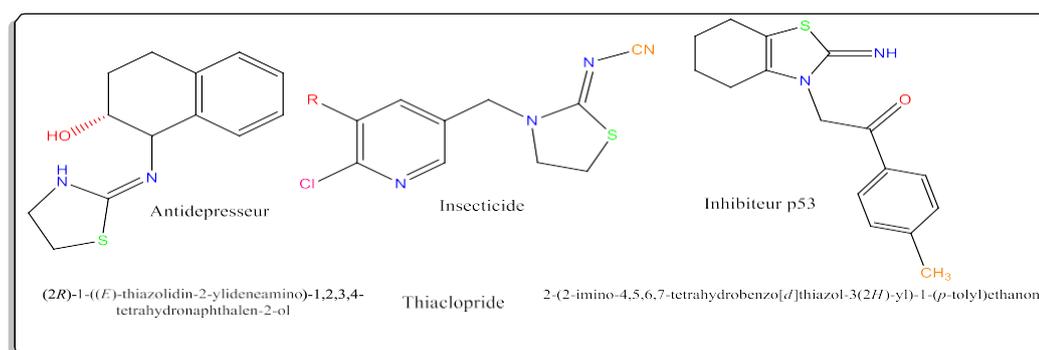


Figure 01 : Récapitulatif quelques exemples de molécules des dérivés des imino thiazolines et de leurs applications thérapeutiques.

De plus, une étude théorique et expérimentale de l'activité antioxydante des molécules synthétisées a été menée en utilisant la méthode DFT et le test DPPH.

L'activité antioxydante de la rhodanine méthyle, la rhodanine éthyle ainsi que la rhodanine acétique sera évaluée par le calcul des descripteurs BDE, IP, PDE, PA et ETE caractérisant les trois mécanismes d'action possibles des antioxydants à savoir le transfert d'atome d'hydrogène, le transfert d'électron suivis par le départ de proton et le transfert de proton suivi du départ de l'électron.

Les résultats de calcul seront comparés avec les résultats du test DPPH effectué pour les mêmes molécules et la vitamine C.

Le mémoire est divisé en deux parties :

Une partie bibliographique qui renferme un premier chapitre sur les dérivés thiazoliques. Le deuxième chapitre définit l'activité antioxydante.

Dans le troisième chapitre, nous présenterons la modélisation de l'activité antioxydante et la méthodologie de calcul.

La partie expérimentale est consacrée à la synthèse des trois dérivés et leurs caractérisations et au test DPPH ainsi que la discussion des résultats théoriques et expérimentaux obtenus.

En fin, les résultats les plus remarquables et les perspectives qui ressortent de cette étude sont résumés dans une conclusion générale.

Partie théorique

CHAPITRE I

Rappels bibliographiques sur

Les dérivés aryliidènes

(composés thiazolique)

Et la synthèse de la Rhodanine

I.1.1 : Introduction

À ce jour, de nombreuses utilisations de composés hétérocycliques ont été reconnues pour leur vertu thérapeutique, et ces composés sont largement utilisés dans les sciences chimiques et biologiques. De plus, les composés hétérocycliques jouent un rôle dans les systèmes biologiques humains. De plus, les médicaments tels que les antibiotiques, les antiviraux, les antidiabétiques et les antifongiques, comporte généralement la présence de composés hétérocycliques dans ces médicaments. Les thiazolidinones sont fréquemment utilisées dans la synthèse et la conception de nouveaux composés médical, en raison des diverses activités biologiques des composés arylidènes, ils sont devenus l'un des composés hétérocycliques les plus puissants et les plus importants [10].

Les propriétés applicables telles que les effets antifongiques [11] les effets biologique antioxydante [12], les effets antidiabétiques [13], les effets antibactériens [14], les effets antipaludéens [15] et les effets anti-inflammatoires [16], appartiennent toutes à des dérivés précieux de la Rhodanine qui jouent un rôle majeur dans matériaux pharmaceutiques et médicaux et ils ont également la capacité de prévenir de nombreux organismes comme le virus de l'hépatite C polymérase NS5B [17].

I.1.2 : Dérivés des arylidènes a 3-substitués (Rhodanine)

Nguyen et al Synthétisé une série de nouvelles structures, les dérivés de N -(4-oxo-2-thioxothiazolidine-3-yl) -2-[(4-oxo-3-phényl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl) Thio] acétamide, et évalué leur potentiel de cytotoxicité contre les lignées cellulaires tumorales K562 (leucémie myéloïde chronique humaine) et MCF-7 (adénocarcinome du sein humain). Composé 1 avec le cycle 2-thioxothiazolidine-4-one contenant le groupe méthylène actif (Figure 2), comme indiqué ci-dessous, a exercé une cytotoxicité modérée contre les cellules MCF-7 avec un pourcentage d'inhibition de la croissance cellulaire de 64,4 % à la concentration de 100 µg/MI [18].

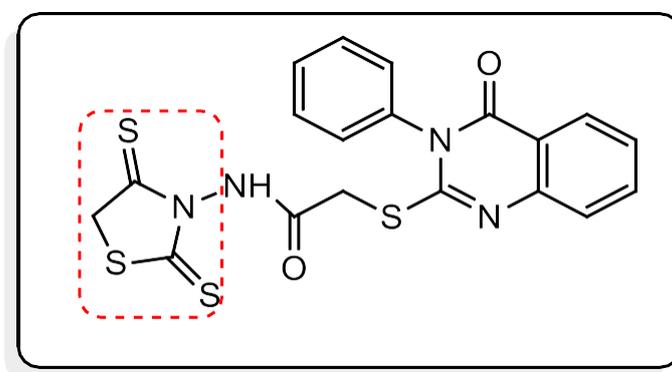


Figure 02 : La structure du N -(4-oxo-2-thioxothiazolidine-3-yl)-2-[(4-oxo-3-phényl-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)thio]acétamide

D'autre part, l'introduction de petits groupes tels que $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)COOH$ en position N -3 du cycle Rhodanine a entraîné la formation des composés N -substitués 2 et 3, respectivement (Figure 2). Ces molécules ont montré une bonne activité antiproliférative dans la lignée cellulaire de leucémie myéloïde chronique humaine K562, on était deux ou trois fois plus puissantes.

On note que ces composés n'étaient que 3 ou 2,3 fois moins actifs par rapport au cis platine de référence [19].

L'introduction dans la structure 2 du groupe méthyle sur le fragment carboxyméthyle n'augmente que légèrement l'activité. Cela est causé par la similitude de la surface du N-3 substituant. Cependant, l'élargissement supplémentaire du substituant méthyle en substituants iso propyle, carboxyéthyle ou benzyle en position 3 du cycle Rhodanine conduit à une diminution de 2 ou 3 fois de l'activité.

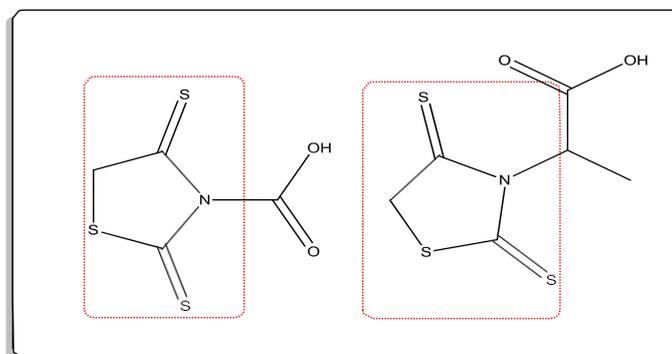
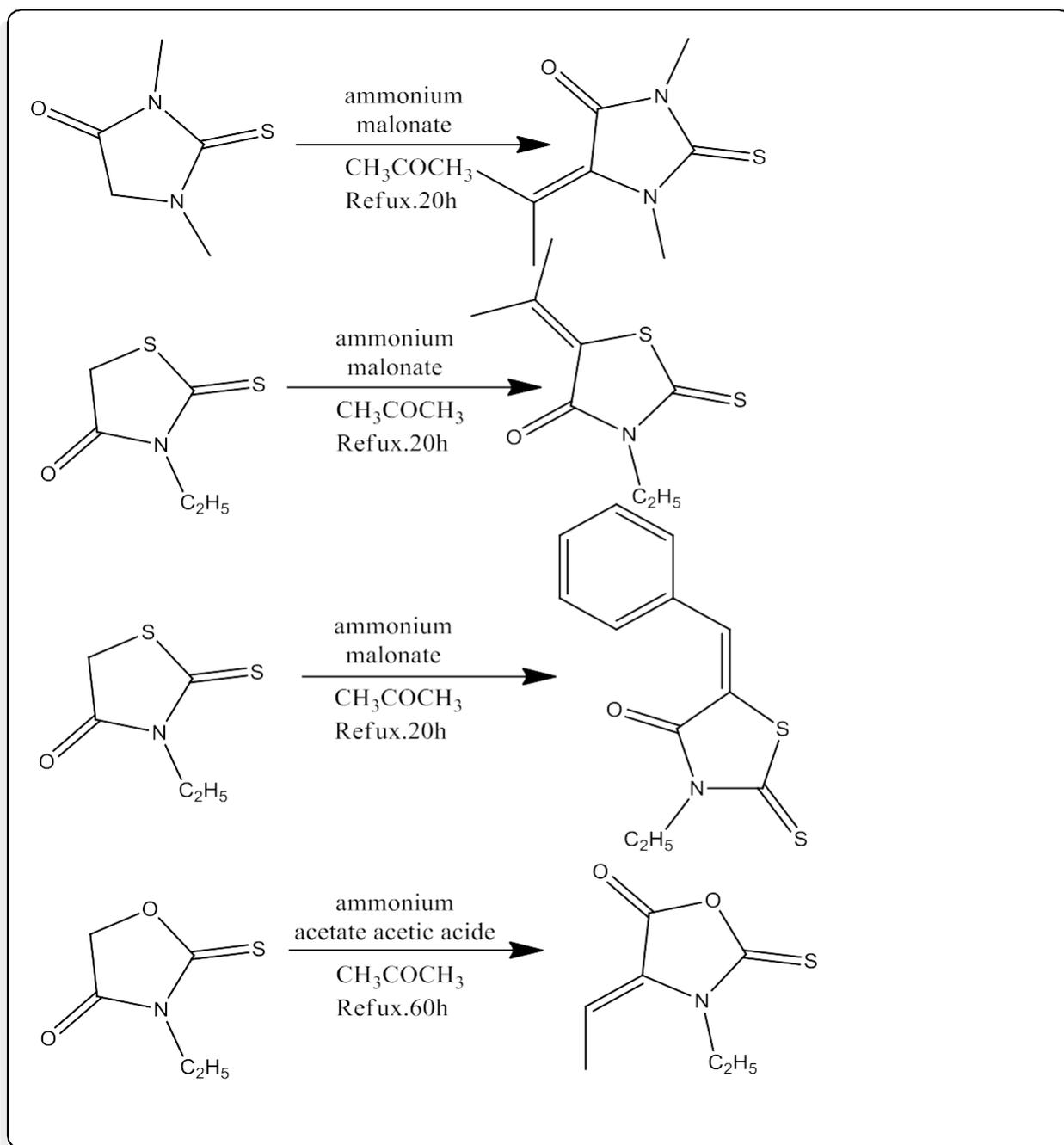


Figure 03 : les structures des Rhodanine N -substituées

Une étude de relation structure-activité a été réalisée et a indiqué que, quelle que soit la nature hydrophile ou hydrophobe des groupements, l'activité diminuait avec l'augmentation de la taille [20]. Cette tendance est probablement causée par l'effet stérique qui augmente avec l'augmentation de la taille des N -substituants.

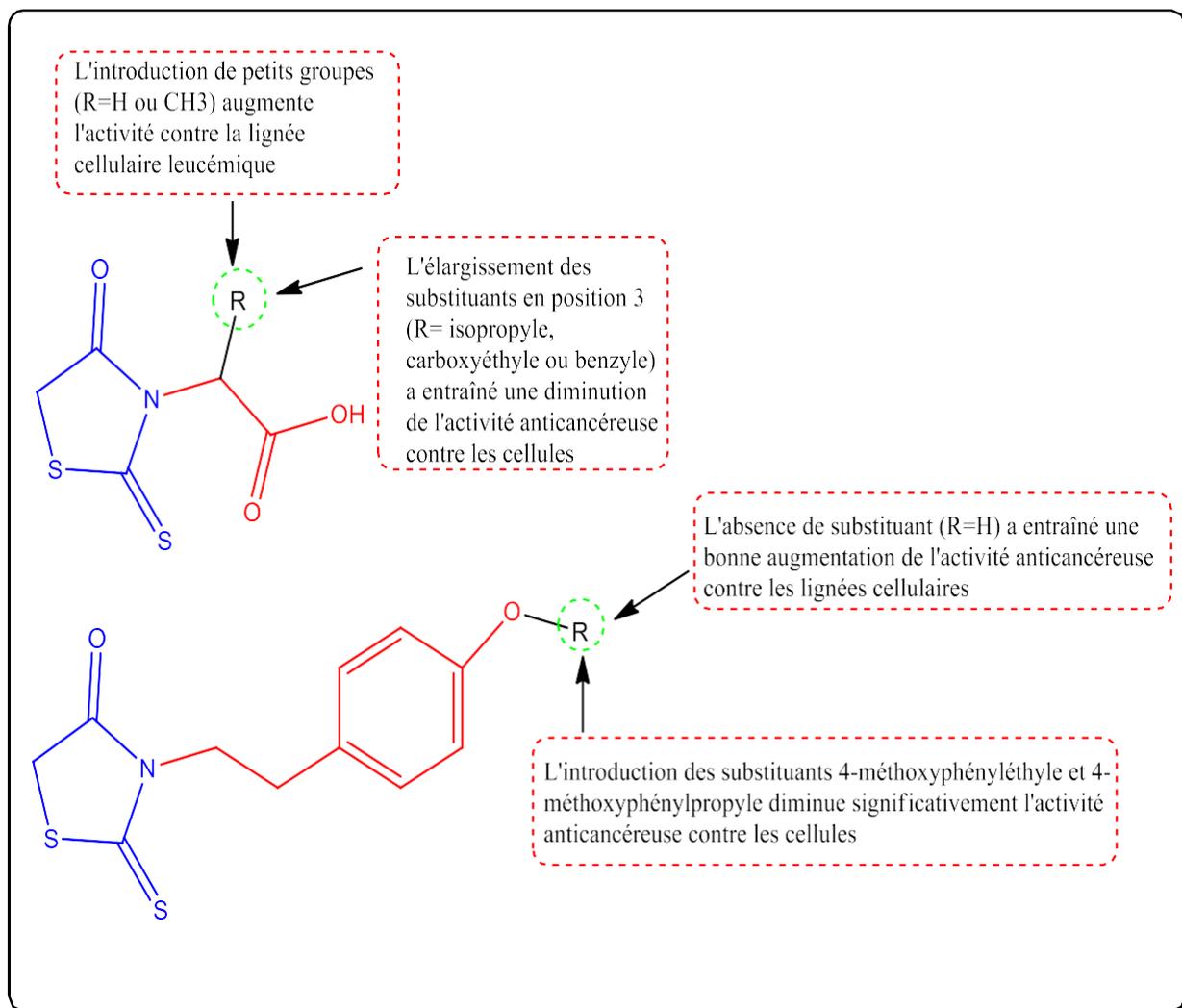
De plus, la 3- α -carboxyéthyl Rhodanine 3 a été testée pour son activité anticancéreuse contre la lignée cellulaire HeLa (cancer du col de l'utérus humain), et elle s'est avérée puissante [21]. Une nouvelle voie vers les arylidènes ont été développée comme matière première commercial. On peut également trouver des références à certaines structures tel que les molécules présentées dans la figure [23].



Figures 04 : Synthèse des noyaux hétérocycliques à 5 membres

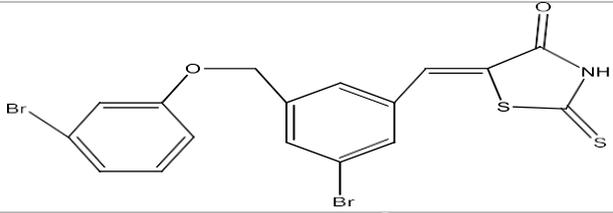
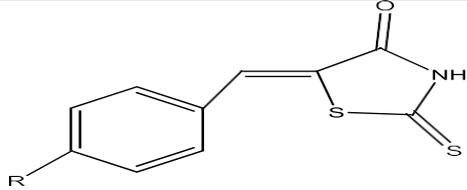
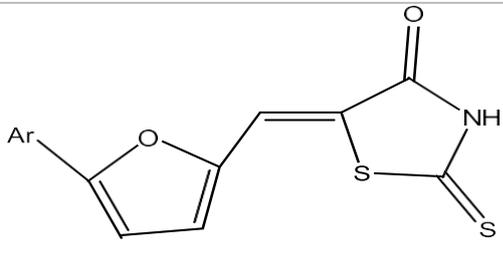
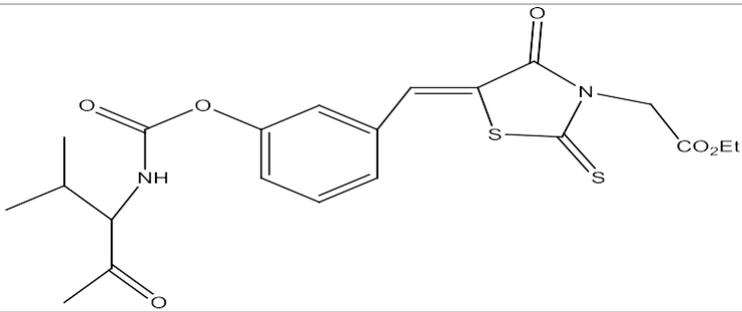
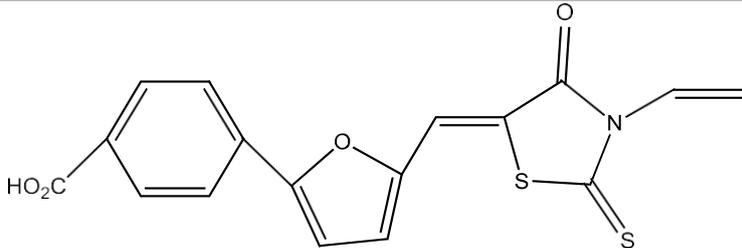
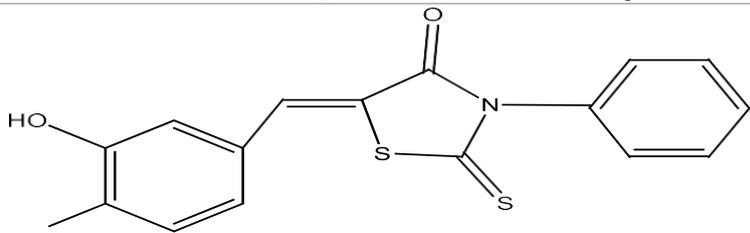
I.1.3 : Relation structure-activité des certaines arylidènes :

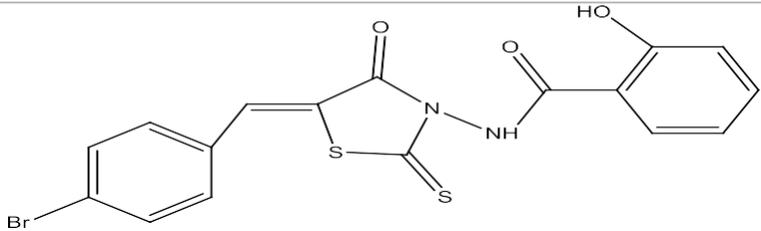
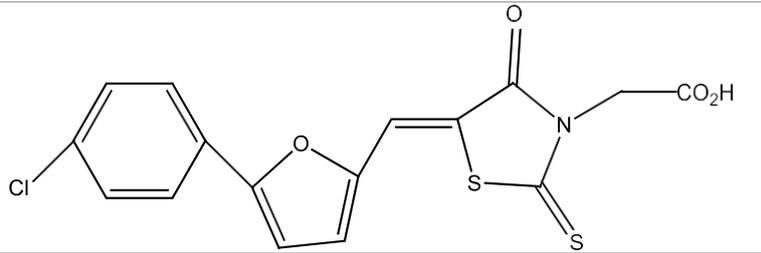
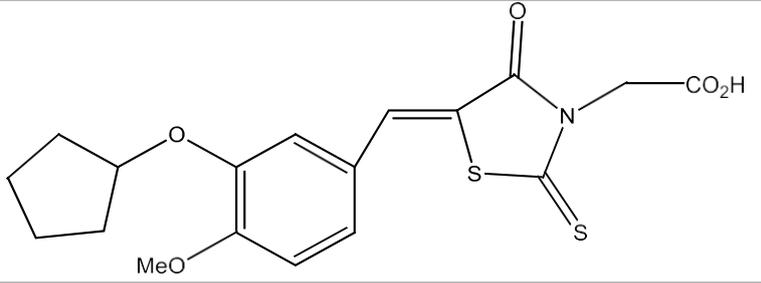
L'expansion du substituant par les groupes 4-méthoxyphénylalkyle du diminué l'activité anticancéreuse contre certaines lignées cellulaires de leucémie, colorectal, de la prostate, du sein, hépatocellulaire et du poumon et cela est dus à la relation entre la disposition des groupement arylidènes et leur structure[24].



Figures 05 : La relation structure-activité des certaines arylidènes

L1.4 : Tableau 1 : Activités biologiques de quelques arylidènes Rhodanine [25-32] :

Structure	Activité Biologique
	<p>Un Anti cancéreux</p>
	<p>Un Antifongique</p>
	<p>Un Antibactérienne</p>
	<p>Inhibiteur du virus de l'hépatite c</p>
	<p>Agent antimicrobien contre les infections nosocomiales</p>
	<p>Antiparasitaire et anti malarien</p>

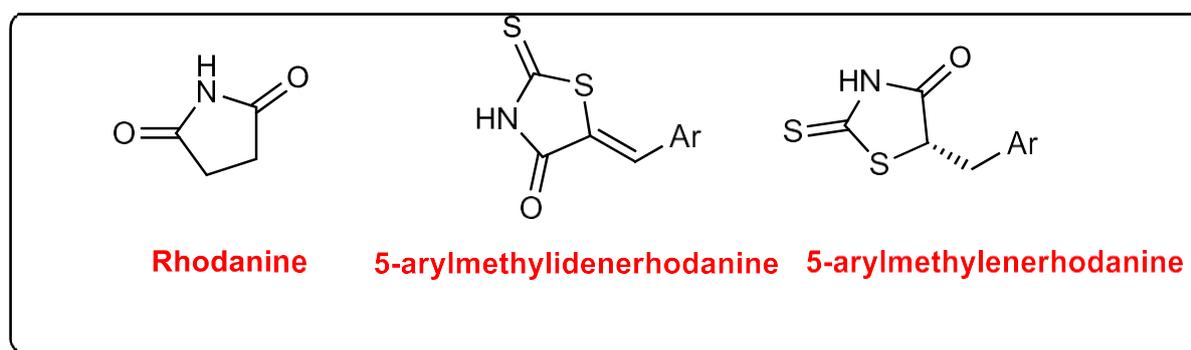
	<p>Inhibiteur HIV-1 integrase</p>
	<p>Inhibiteur de l'agrégation des protéines dans des maladies neurodégénératives</p>
	<p>Anti-inflammatoire : traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie</p>

I.2 SYNTHÈSE DES ARYLIDÈNE

I.2.1 Introduction

Les Rhodanines appartiennent à la famille des composés organiques hétérocycliques à cinq chaînons contenant un noyau thiazole avec un groupe thioxo sur le deuxième carbone et un groupe carbonyle sur le quatrième carbone.

Elle a été découverte pour la première fois en 1877 par Marcell Nencki, qui l'a nommée "Rhodaninsure". Les modifications structurales des dérivés de la Rhodanine donnent constamment lieu à des composés présentant un large spectre d'activités pharmacologiques [33, 34]. Les dérivés de la Rhodanine ont récemment attiré l'attention des chercheurs en raison de leur large éventail d'activités pharmacologiques. Depuis les 10 dernières années, le nombre de publications scientifiques et de brevets décrivant une multitude d'activités biologiques différentes des composés à base de Rhodanine ne cesse d'augmenter. Il a atteint un pic en 2014 avec 461 publications. La plupart des Rhodanines biologiquement actives sont des 5-arylméthylidènerhodanines, qui contiennent la double liaison exo cyclique. Cette dernière étant conjuguée au groupe carbonyle en position 4 du cycle Rhodanine, ces composés sont électrophiles et potentiellement réactifs en raison de la possible addition de Michael des résidus protéiques nucléophiles sur la double liaison exo cyclique [35-36].



Figures 06 : exemple de quelque arylidènes

I.2.2 Méthode de synthèse de la Rhodanine

a) Réaction des dérivés carbonyles α halogénés sur les thioamides [37-38] :

Les dérivés carbonyles α halogénés réagissent sur les thioamides pour donner des dérivés Thiazoles. L'addition des cétones α - halogénées sur divers thio-formamides optiquement actifs a conduit à plusieurs sels de thiazolium porteurs de substituants chiraux utilisés pour la synthèse asymétrique des α - cétoles (Schéma 1).

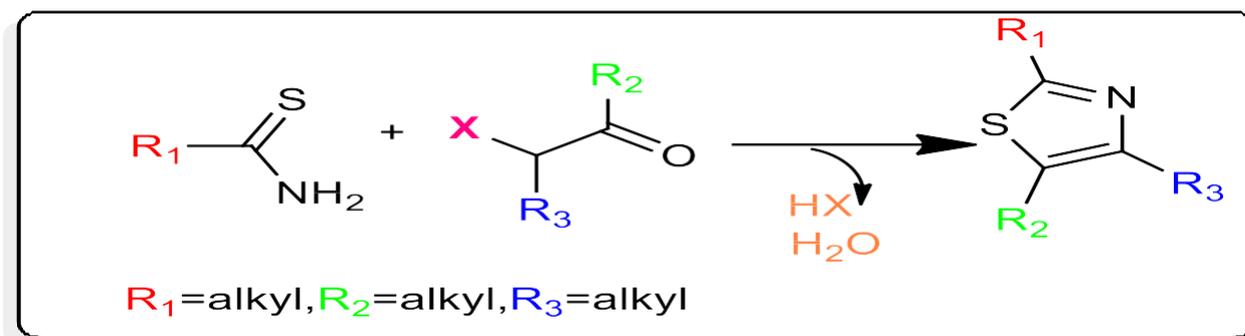


Schéma 01 : Cyclisation de Hantzsch

Cette méthode conduit à des thiazoles fonctionnalisés avec des groupements alkyles ou aryles dans les positions 2, 4 et 5.

b) Réaction des dérivés carbonyles α halogénés sur les thio-urées :

Traumann et Pop [39] ont repris la méthode de Hantzsch pour la synthèse du 2-amino thiazole, par la condensation de la thio-urée avec un dérivé α - halo carbonyle (Schéma 2).

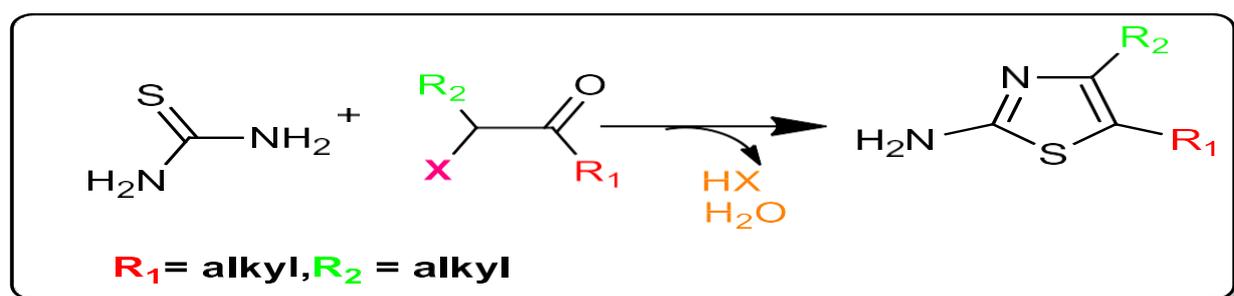


Schéma 02 : Réaction d'une thio-urée avec une cétone α - halogénée

L'addition des cétones α -halogénées sur divers thioformamides optiquement actifs a conduit à plusieurs sels de thiazoliums porteurs de substituants chiraux utilisés pour la synthèse asymétriques d' α -cétols [40,41].

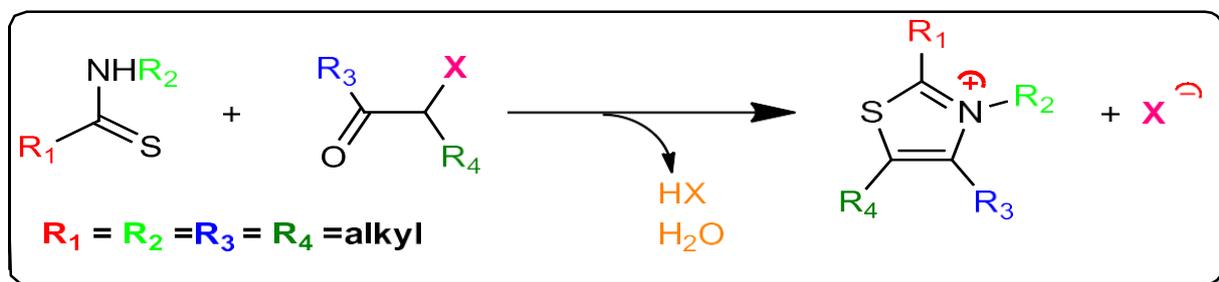


Schéma 03 : Réaction de thioformamide(R=H) avec une cétone α - halogénée

C) Réactions des dérivés carbonylés α halogénés sur les dithiocarbamates (DTC) :

Miollatti [42] a développé la cyclisation de Hantzsch pour la synthèse des thiazolinethiones, la thioamide est remplacée par le dithiocarbamate d'ammonium qui réagit en milieu aqueux ou alcoolique sur les dérivés carbonylés α halogénés. (Schéma 4).

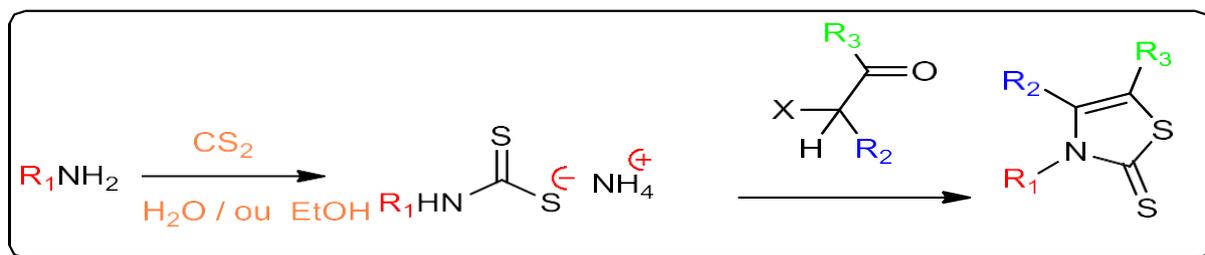


Schéma 04 : Réaction des dérivés carbonylés α halogénés sur les dithiocarbamates

d) Réactions de l'acétophénone sur le DTC en présence de X₂ (X = I, Br) :

G.N. Mahapatra et ses collaborateurs [43,44] ont réussi à synthétiser des thiazolinethiones à partir du dithiocarbamate d'ammonium et d'une acétophénone en présence de brome ou iode au reflux dans de l'éthanol pendant 18h. L'acétophénone bromée est générée dans le milieu. Après traitement du résidu par une solution basique de NH₄OH, le produit est purifié par recristallisation dans l'éthanol avec un rendement satisfaisant (80%) (Schéma 5).

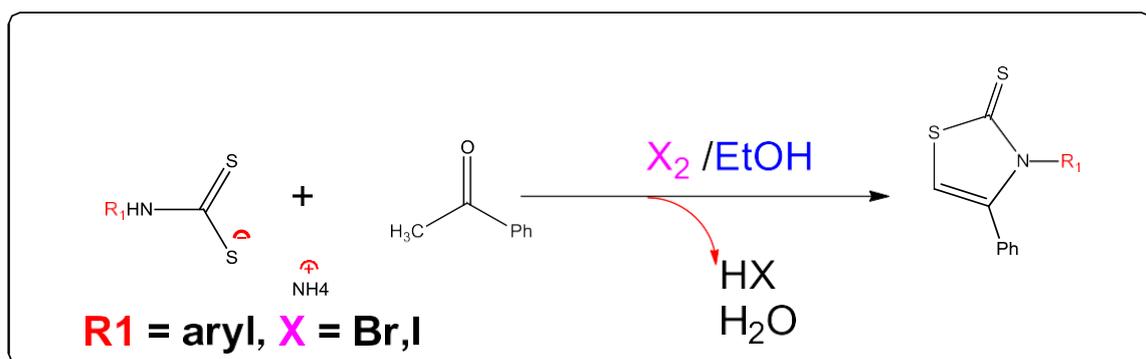


Schéma 5 : Réaction du dithiocarbamate d'ammonium et de l'acétophénone en présence d'un halogène

e) Réaction de Humphlett :

Humphlett [45-46] a modifié légèrement les conditions opératoires de la méthode de Miollatti. Il a ainsi préparé les 1.3 thiazoline -2-thiones en faisant réagir un sel de dithiocarbamate avec un dérivé carbonyle α halogéné. Après cyclisation, puis déshydratation en milieu acide, la thiazolinethione est obtenue avec de bons rendements (schéma6) ; le dithiocarbamate précurseur de ces hétérocycles est obtenu par réaction du disulfure de carbone sur une amine primaire en présence d'une base organique la triméthylamine au lieu de NH₄OH.

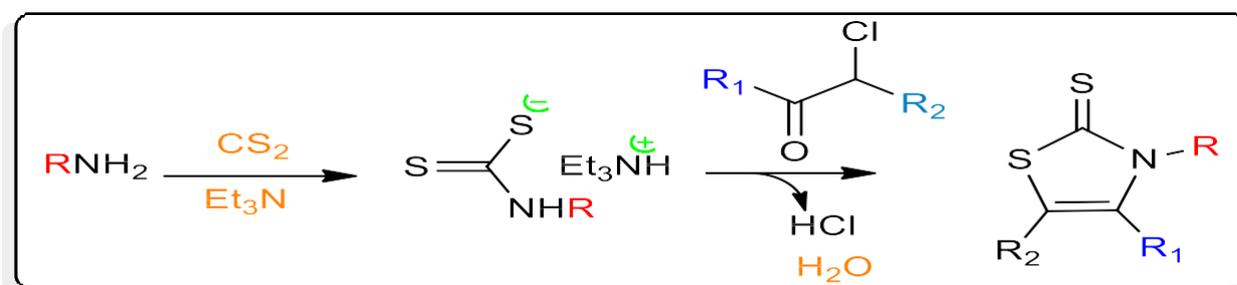


Schéma 06 : Réaction de Humphlett

f) Mécanisme de cyclisation de Hantzsch :

De nombreux travaux ont été menés pour expliquer le mécanisme de cyclisation de Hantzsch [47-48]. La compréhension de ce mécanisme réactionnel a permis d'optimiser la réaction et d'améliorer les rendements.

Lorsque le sel dithiocarbamate réagit avec la cétone chlorée, le produit obtenu est une thiazoline thione. Dans les mêmes conditions, la N-alkyl ou la N-aryle Rhodanine est obtenue à partir de l'action de l'acide chloroacétique selon le schéma suivant :

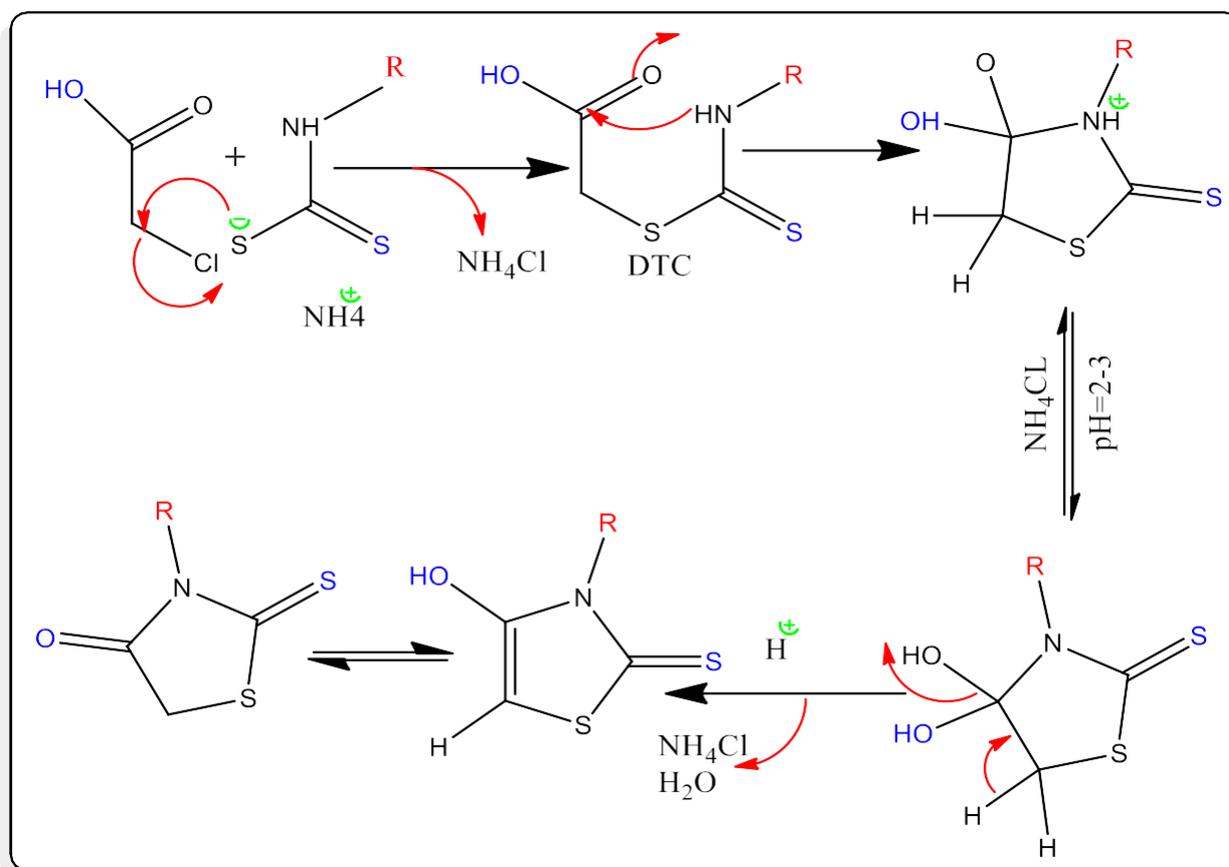


Schéma 07 : Mécanisme de la synthèse de Hantzsch

g) Réactivité de la Rhodanine :

Les positions les plus réactives dans la molécule des 2-thioxo-4-thiazolidinones sont 3 et 5. Elles déterminent les directions majeures pour les modifications du cycle de la Rhodanine.

La Rhodanine grâce à la réactivité du carbone C₅ se comporte comme un groupe à méthylène activé (**Schéma 8**).

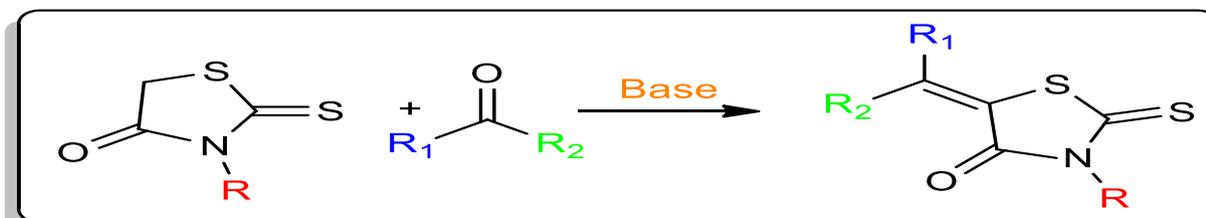


Schéma 08 : Réactivité de la Rhodanine sur c5 méthyle

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

D.Villemin et ses collaborateurs [49] ont synthétisé des dérivés aryldènes par réaction du méthyle Rhodanine sur différents aldéhydes aromatiques sur support solide (KF/Al₂O₃) dans du dichlorométhane sous activation micro-ondes (**Schéma 9**).

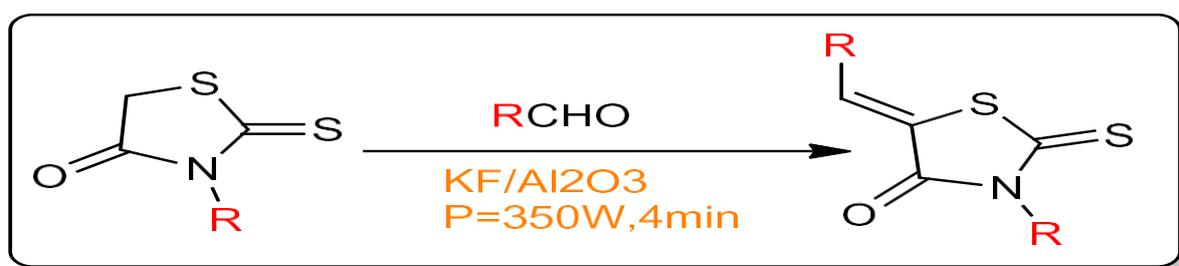


Schéma 09 : Réactivité de la Rhodanine sur des dérivés aryldènes

h) Conclusion :

Cette étude bibliographique sur les dérivés aryldènes nous a permis de connaître les différentes méthodes de synthèse de la Rhodanine et de la thiazoline thione on a choisie d'utiliser la synthèse de Hantzsch comme réaction principale pour l'obtention des différents fragments thiazoliques.

CHAPITRE I

Les antioxydants

I.1: Introduction sur les antioxydants :

Ces dernières années l'attention s'est portée sur l'activité antioxydante des molécules bioactives en raison du rôle qu'elle joue dans la prévention des maladies chroniques telles que les pathologies du cœur, le cancer, le diabète, l'hypertension, et la maladie d'Alzheimer.

I.2: Définitions des antioxydants :

Les antioxydants sont des molécules naturellement produites par le corps ou bien apportées par l'alimentation pour combattre les effets des radicaux lors du stress oxydant.

Ils jouent un rôle majeur pour prévenir et même aider au traitement des maladies liées au stress oxydant [50].

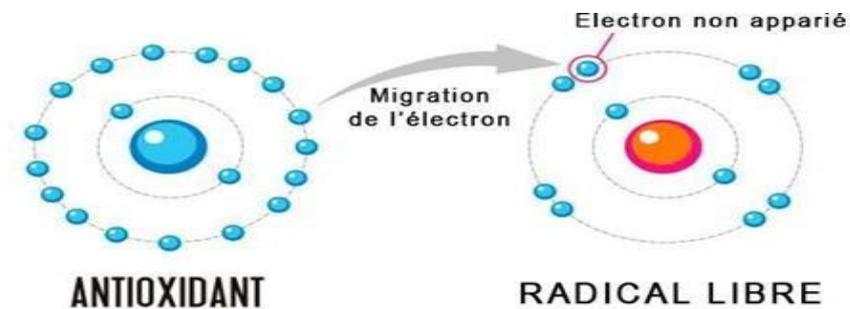


Figure 07 : Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant [51]

I.3: Les radicaux libres :

Un radical libre est une espèce chimique possédant un électron célibataire sur sa couche périphérique. La molécule d'oxygène (ou dioxygène, O₂) présente la particularité d'avoir la structure d'un bi radical libre, en raison de ses deux électrons célibataires situés sur les deux orbitales de plus grande énergie [52].

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules très réactives possédant un électron non apparié (électrons célibataires). Ils ont une existence très brève de l'ordre de 10⁻⁹ à 10⁻¹² seconde avant d'entrer en collision avec une autre molécule et Soit vous gagnez, soit vous perdez un électron jusqu'à ce qu'il devienne stable [53]. Réparties en espèces réactives de l'oxygène (ERO) et en espèces réactives de l'azote (ERN) [54]. Les lésions tissulaires causées par l'oxygène radicalaire sont souvent appelées dommages oxydatifs et les facteurs qui protègent contre les lésions par l'oxygène radicalaire sont appelés antioxydants [52].

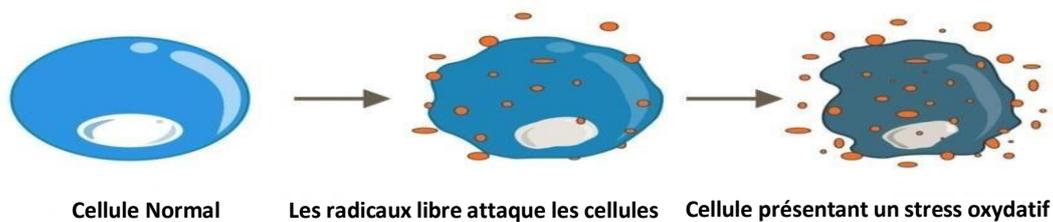


Figure 08 : Différence entre une molécule stable et un radical libre[55]

I.4 : Différentes formes des radicaux libres :

Les radicaux libres interviennent dans les phénomènes du stress oxydant, par la présence d'un électron célibataire sur un atome d'oxygène ou d'azote, ceci leur confère la dénomination d'espèces réactives : les espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Tableau 1**) et les espèces réactives de l'azote (ERA) (**Tableau 2**) [56].

Tableau II : Les espèce réactive de l'oxygène (ERO)

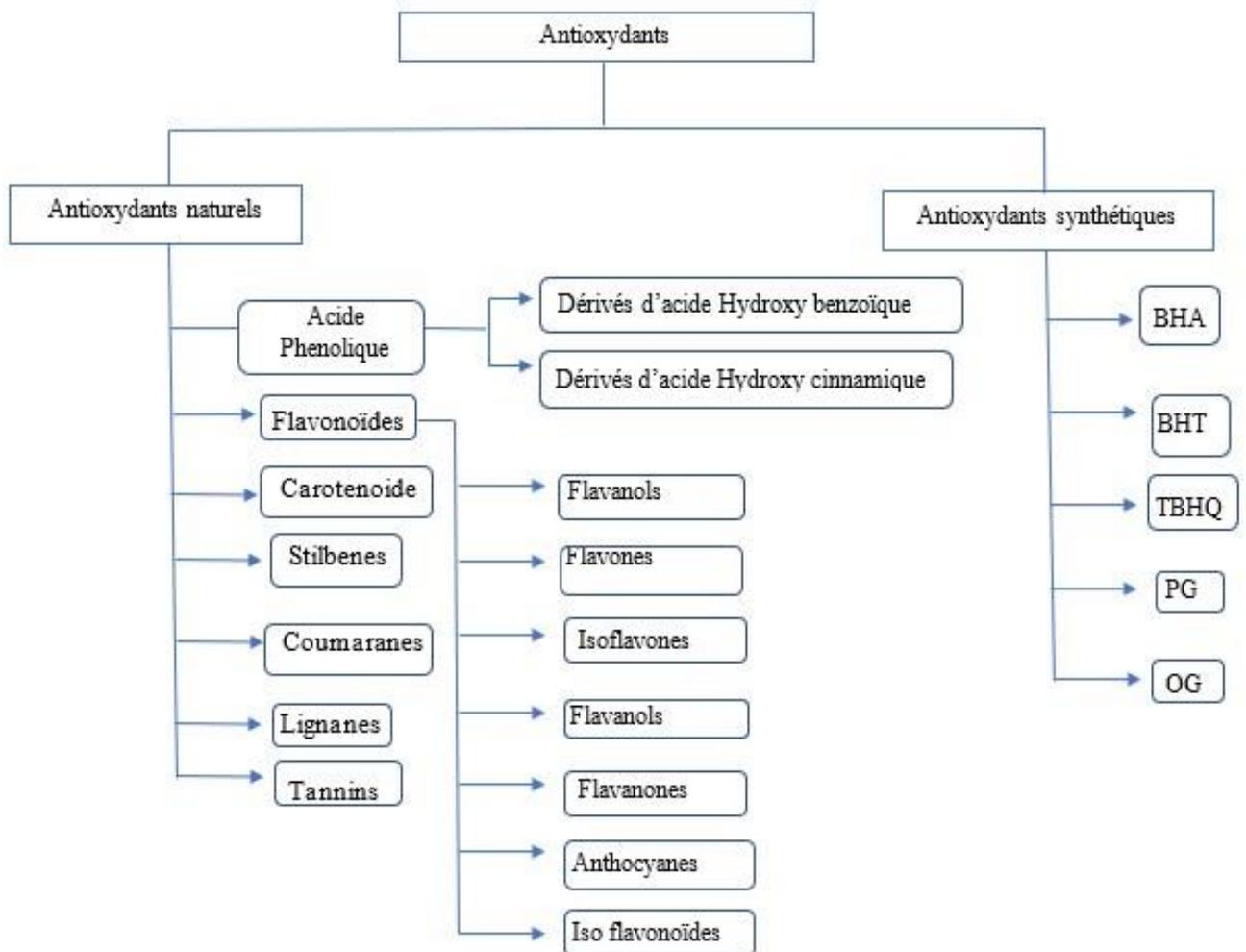
Espèce oxygénées réactives radicalaires	Espèces oxygénées réactives non-radicalaires
O_2^- :Anion radical superoxyde	O_2 : Oxygène singulet
HO_2^- :Radical perhydroxyle	H_2O_2 :Peroxyde d'hydrogène
HO^- :Radical hydroxyle	HOCl :Acide hypochlorique
RO_2^- :Radical peroxyde	
RO^- :Radical secondaire alkoxyde	

Tableau III: Les espèces réactives de l'azote (ERA)

Espèces azotées réactives radicalaires	Espèces réactives non-radicalaires
$NO \cdot$:Monoxyde d'azote	NO_2 :Dioxyde d'azote
	N_2O_3 :Trioxyde d'azote
	NO_2^- :Ion nitrate
	$ONOO^-$:Peroxynitrite

I.5 La classification des antioxydants :

Les antioxydants phénoliques sont les antioxydants les plus importants et sont présentés sur la figure suivante :



I.6 : Méthodes de mesure de l'activité antioxydante :

Différentes méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante ont été introduites pour mesurer et étudier les propriétés antioxydantes et la capacité des antioxydants commerciaux, des aliments, des médicaments, des produits pharmaceutiques et des échantillons biologiques. Le concept de capacité antioxydante est d'abord issu de la chimie et a ensuite été adapté à la biologie, médecine, l'épidémiologie et à la nutrition [57].

L'activité antioxydante ne devrait pas être conclue à partir d'un seul test. Plusieurs procédures *in vitro* devraient être effectuées pour évaluer les activités antioxydantes des échantillons d'intérêt [58]. Ces méthodes peuvent être divisées en fonction des mécanismes de réaction en méthodes de transfert d'atome d'hydrogène (HAT) et de transfert d'électron unique (SET), le produit final est le même pour les deux mécanismes, mais la cinétique et le potentiel de la réaction sont différents. Les méthodes basées sur SET [59]. Détectent la capacité d'un antioxydant potentiel à transférer un électron pour réduire tout composé, y compris les métaux, les carbonyles et les radicaux.

SET affiché par un changement de couleur à mesure que l'oxydant est réduit. Les méthodes basées sur le mécanisme HAT mesurent la capacité classique d'un antioxydant à neutraliser les radicaux libres par don d'hydrogène [60]. Les réactions HAT sont indépendantes du solvant et du pH et sont généralement assez rapides, complétées en quelques secondes ou quelques minutes.

I.7 Test DPPH :

Le test DPPH est basé sur la réduction de DPPH (radical stable) dans une solution alcoolique en présence d'un antioxydant et la formation de la forme non radicalaire DPPH-H. Ce test mesure la capacité de réduction de DPPH par les antioxydants qui peut être évaluée en mesurant la diminution de son absorbance. Le test est simple et pratique et ne nécessite pas de traitement d'échantillon, néanmoins, il est limité car il utilise un radical non-physiologique et sa sensibilité peut être influencée par un certain nombre de facteurs, comme le type et la quantité de solvant utilisé. De plus, certains composés absorbent dans la même gamme de longueurs d'onde que le DPPH. Par exemple, les anthocyanines ont une forte absorption dans le même domaine de longueurs d'onde (500 à 550 nm) que le DPPH, et peuvent donc introduire une interférence avec les résultats et leur interprétation [61].

CHAPITRE III

Modélisation de l'activité antioxydante

IV.1: Introduction :

Le domaine de la chimie informatique devient de plus en plus un outil de travail important dans le monde plus large de la chimie, en particulier dans le domaine des réactions chimiques.

Pendant 33 ans, la théorie de la fonctionnelle de la densité a été la méthode dominante pour les simulations mécaniques quantiques de systèmes périodiques. Ces dernières années, il a également été adopté par les chimistes quantiques pour simuler des surfaces à haute énergie dans les molécules [62].

IV.2: Les Méthodes Quantiques :

Les méthodes quantiques sont des méthodes basées sur le calcul des orbitales moléculaires (OM). Leur complexité augmente rapidement avec le nombre d'électrons.

Les principales variantes sont :

- Les méthodes semi-empiriques.
- Les méthodes de champ auto-cohérent (en anglais : Self Consistent Field, SCF)
- Les méthodes basées sur la fonctionnelle de la densité (en anglais : Density Functional Theory, DFT).

IV.3: I. Méthode de calcul DFT :

La théorie de la fonctionnelle de la densité (ou DFT pour Density Functional Theory) est une méthode, désormais très utilisée, qui constitue une alternative efficace aux méthodes basées sur l'approximation Hartree-Fock et la description des fonctions d'onde à l'aide de configurations. Elle s'appuie sur l'idée que l'énergie d'un système électronique E , quel qu'il soit, peut s'exprimer à l'aide de la seule densité électronique $\rho(r)$. On dit alors que l'énergie électronique E est une fonctionnelle de cette densité ρ .

3 Mécanismes d'action des antioxydants :

Dans cette partie, nous avons réalisé une étude théorique de l'activité antioxydante des radicaux libre et trois composés qu'on suppose qu'ils ont un pouvoir antioxydant à savoir la Rhodanine méthyle, la Rhodanine éthyle ainsi la Rhodanine acétique.

Cette étude a été effectuée à l'aide de logiciel Gaussian 09 en utilisant la méthode de calcul DFT (Density Functional Theory), avec la base standard de calcul 6-311G (d, p) et la fonctionnelle B3LYP.

V.2 : Orbitales Moléculaires Frontières :

Les orbitales moléculaires frontières sont responsables de la réactivité :

l'orbitale HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) qui est l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron.

L'orbitale LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) qui est l'orbitale la plus basse en énergie et non occupée.

Fukui démontra, en 1970, que seules les orbitales frontières HOMO et LUMO présentent un réel intérêt dans l'étude des mécanismes réactionnels. L'HOMO, contenant les électrons de plus LUMO, elle renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule [63].

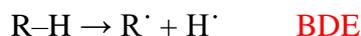
V.3 : Etude de l'activité antioxydante par la DFT :

Afin de corréler l'activité anti-oxydante d'une molécule avec sa structure chimique, nous avons calculé les descripteurs, tels que :

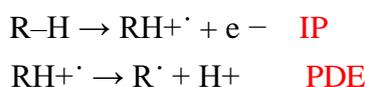
- L'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène (de l'acronyme anglais Bond Dissociation Enthalpy : BDE)
- Le potentiel d'ionisation (Ionisation Potential : IP).
- Affinité protonique (Protonic Affinity : PA).
- L'enthalpie de dissociation du proton (Proton Dissociation Enthalpy : PDE).
- L'enthalpie de transfert de l'électron (Electron Transfer Enthalpy : ETE) [64].

Les principaux oxydants dans les milieux biologiques sont les radicaux libres et les métaux de transition. un antioxydant peut réagir avec un oxydant par les 3 mécanismes suivants:

A-Transfer d'atome d'hydrogène (HAT: hydrogen atom transfer):

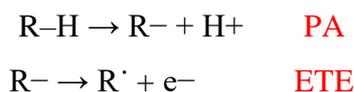


B-Transfert d'un électron suivi de celui d'un proton (Single Electron Transfer – Proton Transfer SET-PT) :



C-Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (Sequential Proton Loss Electron Transfer SPLET) :

C-Transfert d'un proton suivi du départ d'un électron (Sequential Proton Loss Electron Transfer SPLET) :



V.3.2: Détails de calculs des grandeurs énergétiques pour l'activité antioxydante :

•L'enthalpie de dissociation de la liaison hydrogène (BDE) :

$$\text{BDE} = \text{H}(\text{R}^\cdot) + \text{H}(\text{H}\cdot) - \text{H}(\text{R-H})$$

Avec : $\text{H}(\text{R}^\cdot)$ L'enthalpie du radical, $\text{H}(\text{R-H})$ l'enthalpie de la molécule neutre [65]et $\text{H}(\text{H}\cdot)$ l'enthalpie de l'atome d'hydrogène ($\text{H}(\text{H}\cdot) = -0.5$ Hartree selon Ngo et al [66]).

•L'enthalpie de dissociation du proton « PDE »

$$\text{PDE} = \text{H}(\text{R}^\cdot) + \text{H}(\text{H}^+) - \text{H}(\text{RH}^{\cdot+})$$

Avec : $\text{H}(\text{R}^\cdot)$ l'enthalpie du radical, $\text{H}(\text{H}^+)$ l'enthalpie du proton, $\text{H}(\text{RH}^{\cdot+})$ l'enthalpie du radical cation.

•L'enthalpie de transfert de l'électron « ETE »

$$\text{ETE} = \text{H}(\text{R}^\cdot) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{R}^-)$$

Avec : $\text{H}(\text{R}^\cdot)$ l'enthalpie du radical, $\text{H}(\text{e}^-)$ l'enthalpie de l'électron, $\text{H}(\text{R}^-)$ l'enthalpie de l'anion.

•Le potentiel d'ionisation « IP »

$$\text{IP} = \text{H}(\text{RH}^{\cdot+}) + \text{H}(\text{e}^-) - \text{H}(\text{R-H})$$

Avec $H(RH^{\cdot+})$ l'enthalpie du radical cation, $H(e^-)$ l'enthalpie de l'électron, $H(R-H)$ l'enthalpie de la molécule neutre.

•L'affinité protonique « PA »

$$PA = H(R^-) + H(H^+) - H(R-H)$$

Avec : $H(R^-)$ l'enthalpie de l'anion, $H(H^+)$ l'enthalpie du proton, $H(R-H)$ l'enthalpie de la molécule neutre [67].

Dans ces calculs, l'enthalpie du proton $H(H^+)$ et celle de l'électron $H(e^-)$ étant prises de la bibliographie et valent respectivement : -1.48 Kcal/mol et -0.75 kcal/mol [68].

Partie expérimentale

PARTIE 1

MATERIELS ET METHODES

I.1 : Généralités sur les appareillages nécessaires pour la caractérisation :

Dans la partie expérimentale de notre travail, nous avons essayé d'évaluer l'activité antioxydante de composé arylidène en utilisant le test DPPH afin de comparer les expérimentaux avec les résultats théoriques.

Les antioxydants de références utilisés sont le BHT, le BHA et la vitamine C. Suivie d'analyse en spectrométrie RMN pour les produits intermédiaire et analyse infrarouge pour les produits final.

I.2 : Appareillage et produits chimiques :

a) La Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) :

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier se base sur l'absorption d'un Rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques. Lorsque la longueur d'onde apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistrera une diminution de l'intensité réfléchié ou transmise. La position de ces bandes d'absorption va dépendre en particulier de la différence d'électronégativité des atomes et de leur masse.

Les spectres IR des deux composés mérocyanines Na et Mo ont été enregistrés à l'état solide à l'aide d'un spectromètre Nicolet IS50 FT-IR. Il est doté d'accessoires spécialement conçus et d'un logiciel intégré, ce qui en fait une station de travail d'analyse des matériaux tout-en-un. Les échantillons Na et Mo ont été analysé en mode transmission, une résolution de 4 cm⁻¹ et avec 100 scans de 648 à 4000 cm⁻¹.

b) Spectrométrie de RMN :

1. Spectromètre BRUKER AVANCE 300 avec passeur d'échantillons et sonde BBO ATMA multi noyaux 5 mm (300 MHz pour le proton, 75 MHz pour le carbone 13) du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (CRMPO)
2. Spectromètre BRUKER AVANCE «300 avec sonde triple TBI multi noyaux (300 MHz pour le proton, 75 MHz pour le carbone 13).
3. Spectromètre BRUKER 200 AM

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pour la RMN du proton et du carbone 13. Les constantes de couplage « J » sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées : **s** singulet, **d** doublet, **t** triplet, **q** quadruplet, **Quint** quintuplet, **sext** sextuplet, **hept** heptuplet, **dd** doublet de doublet, **dt** doublet de triplet, **td** triplet de doublet, **sl** singulet large, **m** multiplet.

c) Méthode du piégeage du radical libre DPPH :

Pour étudier l'activité anti radicalaire des différents composés, nous avons opté pour la méthode du piégeage du radical libre DPPH (1,1 Diphényl-2 pycrilhydrazil).

La mesure de l'activité anti-radicalaire a été testée selon la méthode de Bois [69]

Une solution de radical DPPH a été préparée en dissolvant 20mg de DPPH dans 500ml

De l'éthanol sous agitation pour s'assurer que concentration de cette solution on réalise un test en prenant 1ml de solution de DPPH avec 1ml d'éthanol la lecture de l'absorbance de ce mélange à 517 nm devrait donner une absorbance de 0.57.

Des solutions mères des coumarines ont été préparées. Le choix de la concentration de ces solutions est basé sur les tests préliminaires des solutions qui donnent un intervalle d'activité de 5 à 90 %. Ce qui nous permettra de déduire la valeur d'EC₅₀.

d) Point de fusion :

La technique consiste à utiliser des tubes capillaires. Le tube à hauteur de 2-3 mm a été rempli à l'état solide et introduit dans le fusiomètre, ensuite, la température a été augmentée progressivement.

e) Solvants et chromatographie :

Tous les solvants utilisés lors des synthèses sont de qualités commerciales (Aldrich). La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des plaques de gel de silice 60F 250 d'épaisseur 0.2 mm supporté sur aluminium. L'éluant et le solvant utiliser est le dichlorométhane (DCM). Les plaques de CCM sont révélées dans un bain de sable iodé.

PARTIE II

Synthèse et caractérisation

II. Description des Rhodanine :

II.1: Mode opératoire de la synthèse de la Rhodanine :

a) Préparation du dithiocarbamate d'ammonium (DTC) :

On mélange dans un ballon 0.22 mole de CS₂ et de 40 ml de NH₄OH concentré (à 25%) sous agitation pendant 10 minutes sous une hotte est additionnée goutte à goutte à 0°C (réaction exothermique), 0.2 mole d'amine primaire (CH₃, C₂H₅, CH₃CCOH). Après 3h d'agitation, le dithiocarbamate formé est filtré puis lavé plusieurs fois à l'éther ou extrait à l'aide d'une ampoule à décanter s'il s'agit d'un liquide.

b) Préparation de la Rhodanine :

Après avoir préparés le DTC on le transvase dans un bécher de 1000ml, on ajoute de l'eau jusqu'à 700ml on ajoute 18.36g ClCH₂CO₂H sont ajoutés en deux fois et laisser sous agitation pendant 15 minutes. On ajoute quelques gouttes de HCl pour acidifier le milieu jusqu'à atteindre un pH entre 2 et 3 on le laisse sous agitation pendant quelques minutes.

Le mélange réactionnel est chauffé au bain marie entre 60°C et 70°C pendant 3h jusqu'à la formation des cristaux, on le purifie avec l'éthanol à 10%. (Le même protocole pour la Rhodanine éthylique et acétique).

c) Synthèse de la Rhodanine :

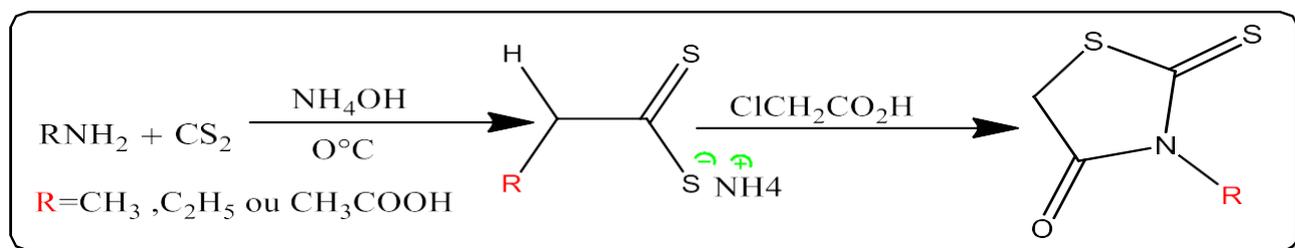


Schéma 10 : Synthèse de la Rhodanine.

d) LES PROPRIETIES :

1. Rhodanine méthyle :

➤ **Nom:** 3-Méthyl-2-thioxothiazolidin-4-one (2a)

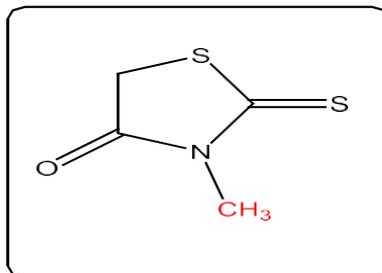


Figure 09 : Structure de la Rhodanine méthyle

➤ **Caractéristiques physiques :**

- Aspect : Cristaux jaunes
- Rdt: 70 %
- T_f: 71 °C

➤ **Interpretation:**

Spectroscopies RMN¹H (200MHz, CDCl₃/TMS) δppm = 4.03(s, 2H, CH₂); 3.38 (s, 3H, NCH₃)

spectroscopies RMN¹³C (50MHz, CDCl₃/TMS) δppm = 201.1 (C=S); 173.3(C=O); 35.6(CH₂); 31.2(NCH₃)

2. Rhodanine éthyle:

➤ **Nom:** 3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one(2b)

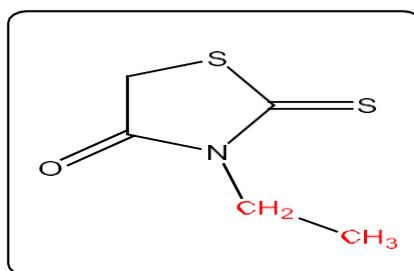


Figure 10 : Structure de la Rhodanine éthyle

➤ **Caractéristiques physiques :**

- Aspect : huile jaune -orangée
- Rdt : 60 %
- T_f:38C°

➤ **Interprétation :**

Spectroscopie RMN¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) δppm = 4.06 (2H, Me, H-5), 3.95 (2H, S, H-20), 1.21(3H, t, J = 6.0 Hz, CH₃, H-10)

Spectroscopies RMN¹³C (75MHz, CDCl₃/TMS) δppm = 200.9 (C = S, C-2). 173.6 (C = O, C-4), 39.9 (CH₂, C-5), 35.4(CH₂, N-CH₂), 12.04 (CH₃,CH₂-CH₃).

3. **Rhodanine acétique:**

➤ **NOM:** 2-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl) acetic acid

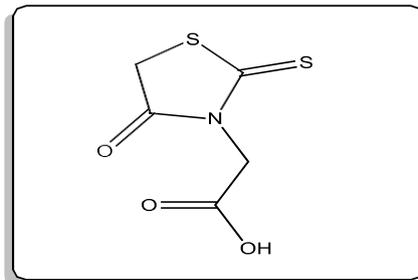


Figure 11 : Structure de la Rhodanine acétique

➤ **Caractéristiques physiques :**

Aspect : poudre jaune orangé

Rdt: 45.3%

T_f:146C°

➤ **Interpretation:**

Spectroscopies RMN¹H (400MHz, CDCl₃/TMS) δppm = 4.56 (2H, s, N-CH₂),4.41(2H, s, H5)

Spectroscopies RMN¹³C (75MHz, CDCl₃/TMS) δppm = MHz): d = 202.80C = S, C-2), 173.72 (C= O, COOH), 167.29 (C = O, C-4), 44.77 (CH₂, N-CH₂), 35.94 (CH₂, C-5).

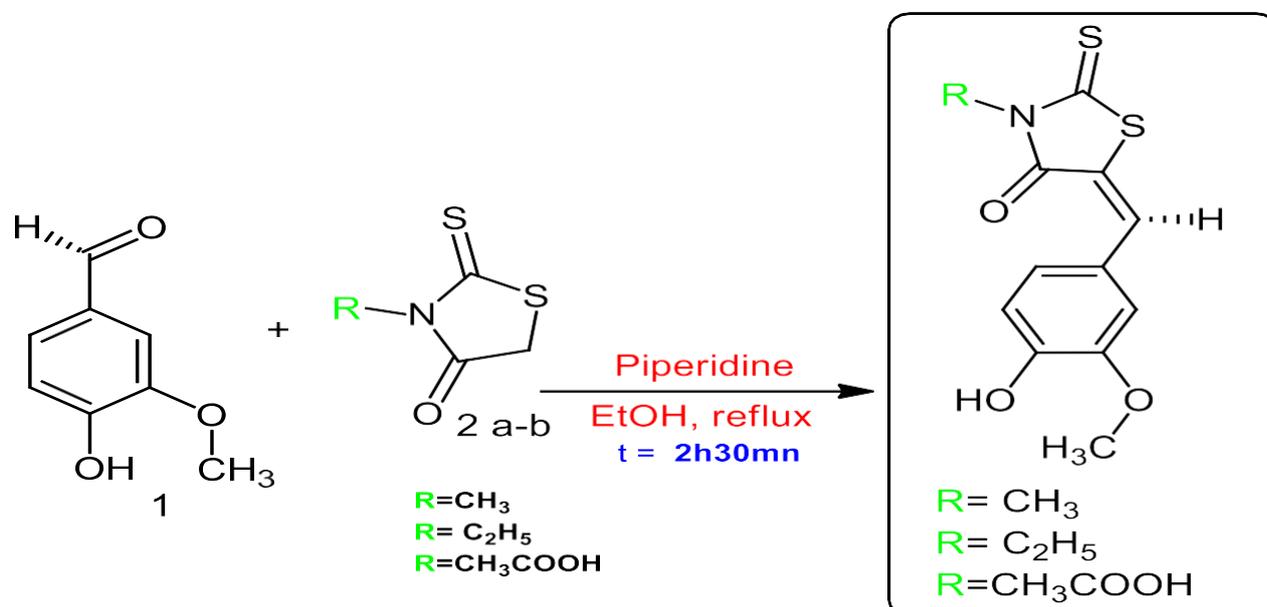
II. 2 : **Mode opératoire général :**

a. **Synthèse des arylidènes :**

Au préalable, on a bien pris soin de graisser tous les rodages mâles. La plaque chauffante magnétique et le bain d'huile sont placés sur le support élévateur en position basse. On a placé dans le ballon 1g de la N-méthyl Rhodanine (ou la 0.92g de la N-Ethyle Rhodanine ,1.05g N-acritique Rhodanine). Puis 1.138g de la para vanilline dans 20 ml éthanol en présence de la 3 pipéridine.

Le mélange réactionnel est mis au reflux sous une vive agitation magnétique pendant 2-3h.

La réaction est suivie par CCM. Après refroidissement à température ambiante, un précipité de couleur rouge brique se forme. Il est filtré sur papier filtre puis recristalliser dans un minimum d'éthanol.



SCHEMA 11 : Synthèse des arylidènes

b. Description des Arylidènes :

❖ IKVMe (Rhodanine Methyl+ Vanilline):

- **Nom:** (E)-5-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)-3-methyl-2-thioxothiazolidin-4-one(3a)

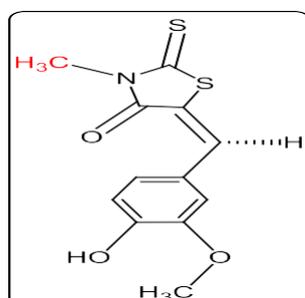


Figure 12 : Structure de IKVMe

➤ **Caractéristiques physiques :**

- Aspect : poudre rouge brique fine
- Rdt : 78 %
- T_f: 185 °C

❖ **IKVet (Rhodanine Ethyle+ Vanilline):**

- **Nom:** (E)-3-ethyl-5-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one

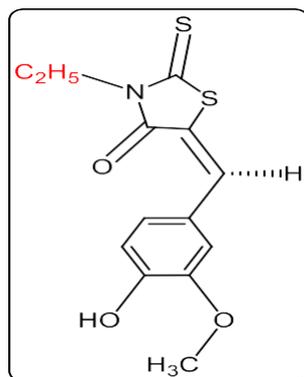


Figure 13 : Structure de IKVMe

➤ **Caractéristiques physiques :**

- Aspect : poudre jaune orangé
- Rdt : 64 %
- T_f: 151

❖ **IKVAc (Rhodanine acetique + Vanilline):**

Nom:(E)-2-(5-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl) acetic acid

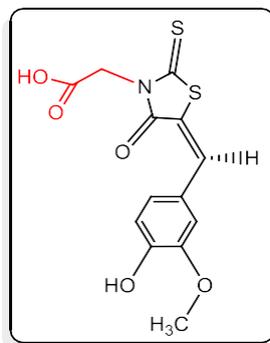


Figure 14: Structure de IKVAc

➤ **Caractéristiques physiques :**

- Aspect : poudre jaune Blanchette
- Rdt : 58%
- T_f : 186 °

II. 3 : Interprétation des spectre Infrarouge :

a) Vanilline :

Pour la vanilline le spectre IR se répète dans chaque spectre :

Groupe alcool (-OH) : On observe un large pic d'absorption entre 3544-3600 cm^{-1} , associé à la vibration d'étirement de l'hydroxyle (-OH) de la vanilline.

Groupe aldéhyde (C=O) : Un pic d'absorption intense se situe autour de 1785-1800 cm^{-1} , correspondant à la vibration d'étirement de la fonction aldéhyde (C=O) dans la vanilline.

Groupes aromatiques : Les vibrations d'étirement des liaisons C-C et C-H dans les cycles aromatiques 1500-1600 cm^{-1} .

•Groupe alcool (-OH) : entre 3440-3500 cm^{-1}

•(C=O) : entre 1693 et 1700 cm^{-1}

•Rhodanine Méthyl + vanilline :

Interprétation des spectre Infrarouge Rhodanine Méthyl + vanilline :

Une bande d'absorption autour de 1785-1800 cm^{-1} , attribuée à l'étirement du groupe carbonyle (C=O) présent dans le cycle Rhodanine.

•La vibration C=C (double liaison conjuguée) se situe entre 1500-1600 cm^{-1} .

•La vibration C-S (liaison soufre-carbone) se situe entre 675- 700 cm^{-1} .

•C-N (azote dans le cycle) : entre 1045-1250 cm^{-1} .

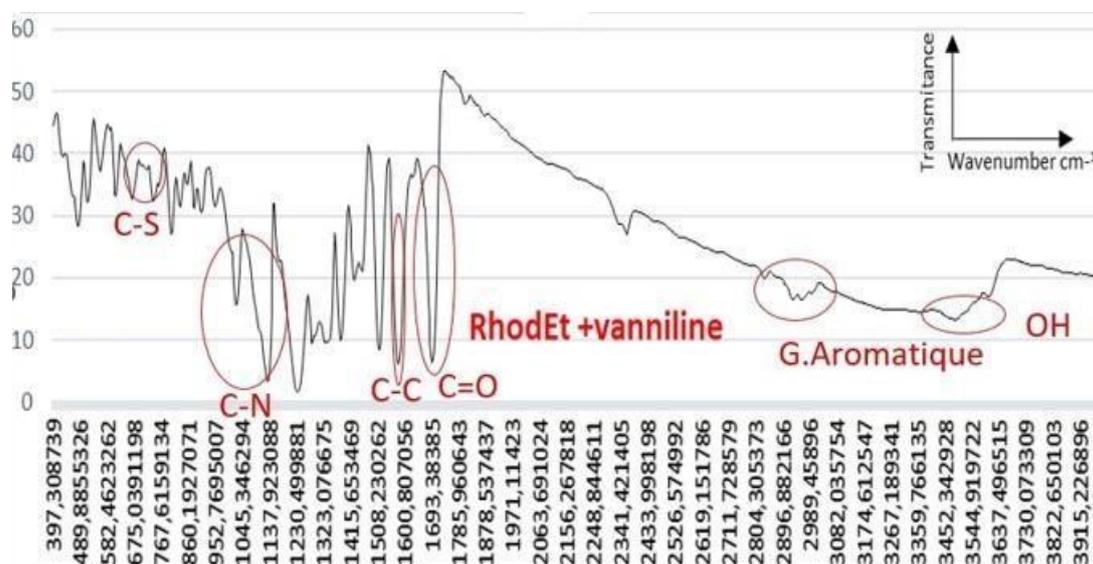


Figure 15: Spectre IR du Rhodanine Méthyle + vanilline

b) Rhodanine éthyle + vanilline :

Interprétation des spectre Infrarouge Rhodanine Ethyle + vanilline :

Une bande forte et nette autour entre 1785-1800 cm^{-1} , correspondant à la vibration d'étirement du groupe carbonyle C=O.

Des bandes d'absorption entre 1200-1350 cm^{-1} , qui peuvent être attribuées à différentes vibrations des groupes fonctionnels présents dans la molécule, tels que le groupes C-N.

- C-S : entre 675- 700 cm^{-1} .
- Groupe alcool (-OH) : entre 3200-3500 cm^{-1} .
- C-N : entre 1045-1250 cm^{-1} .

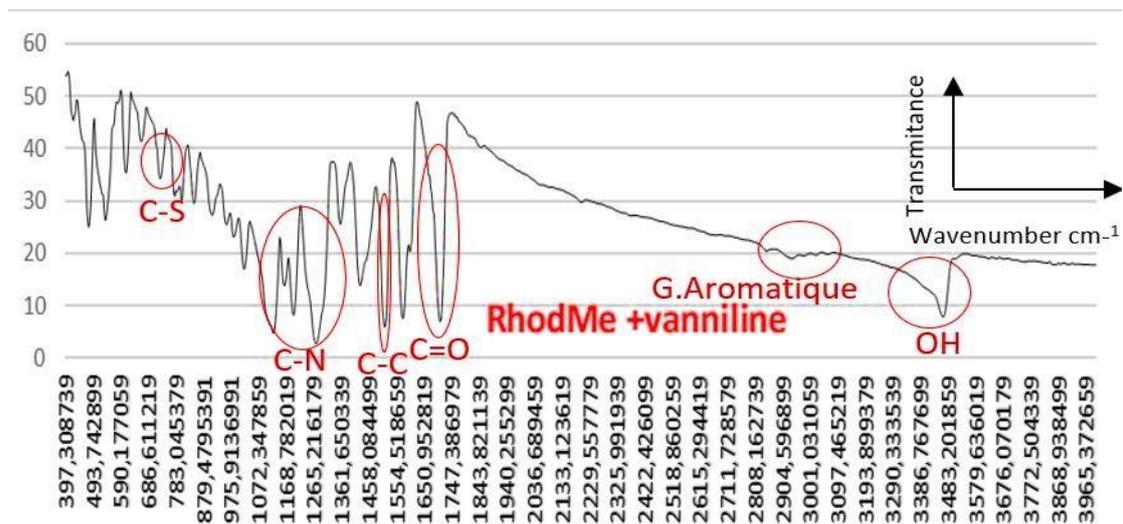


Figure 16 : Spectre IR du Rhodanine éthyle + vanilline

c) Rhodanine Acétique + vanilline :

Interprétation des spectre Infrarouge Rhodanine Acétique + vanilline :

Groupes carbonylés (C=O) : On peut observer une bande d'absorption intense autour de 1785-1800 cm^{-1} , caractéristique de la vibration d'étirement des groupes carbonylés. Cela peut provenir de la présence de la fonction Rhodanine ou de l'acide carboxylique.

- C-S : entre 675- 700 cm^{-1} .
- Groupe alcool (-OH) : entre 3200-3500 cm^{-1} .
- C-N : entre 1045-1250 cm^{-1} .

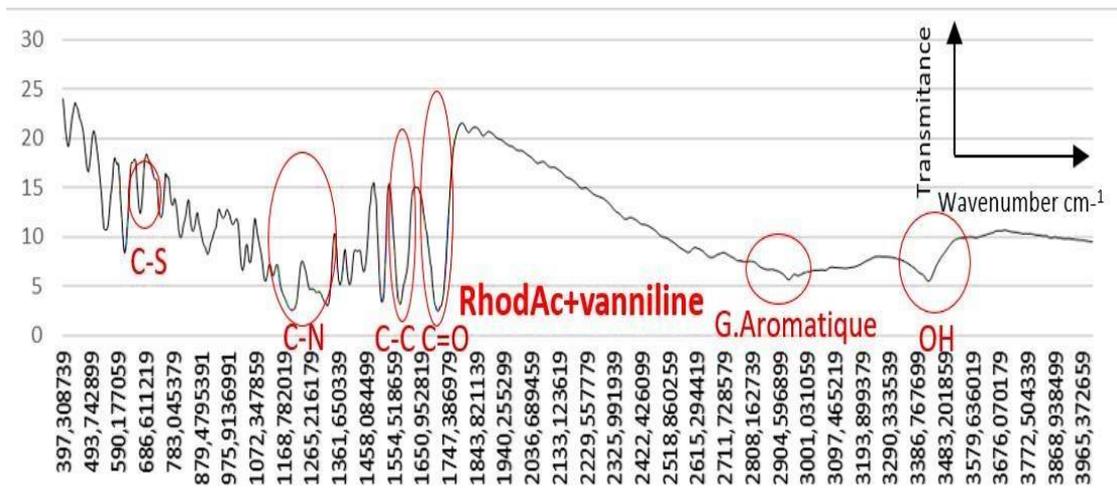


Figure 17: Spectre IR du Rhodanine Acétique + vanilline

II.4 Mécanisme plausible des arylidènes :

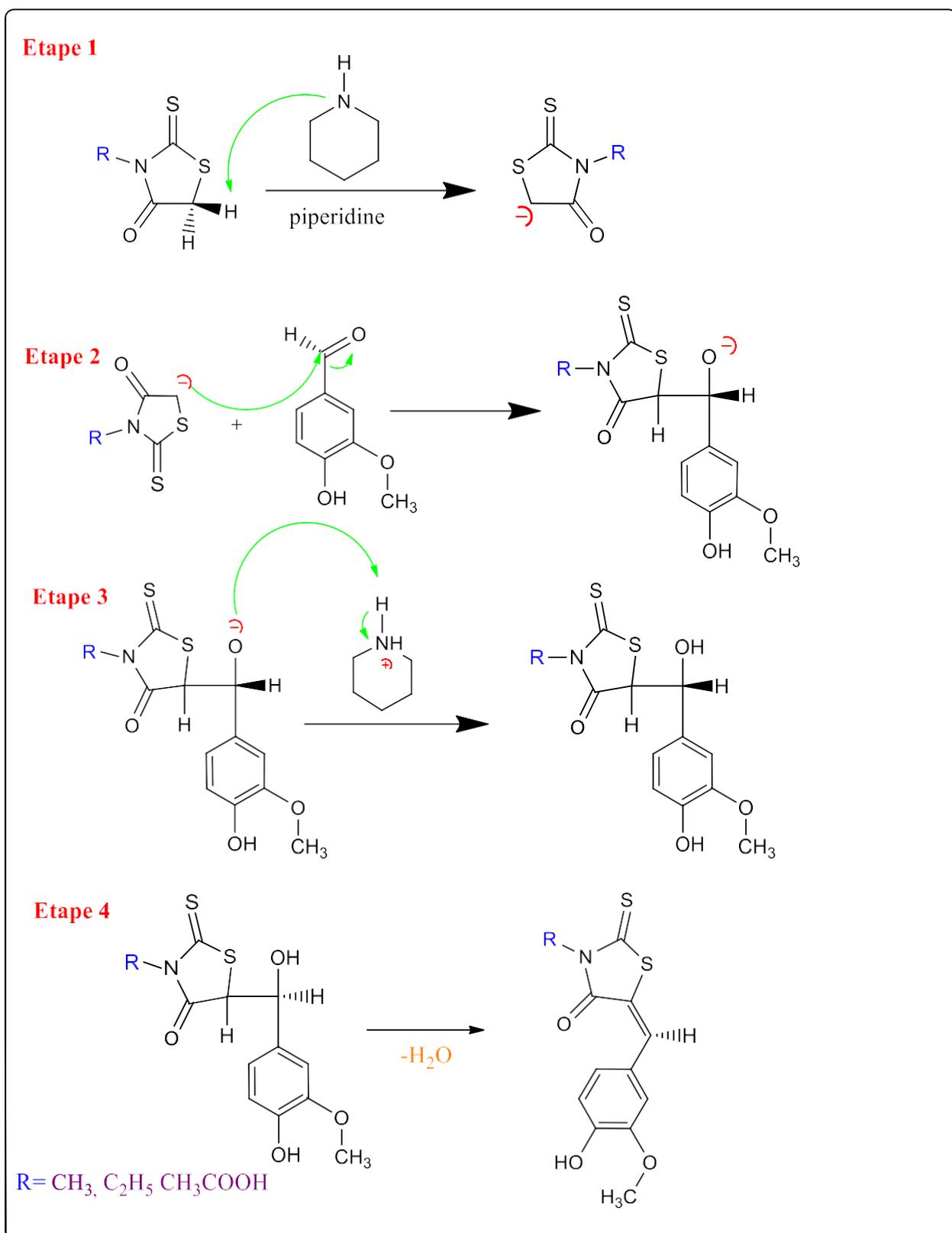


Schéma 12 : Mécanisme plausible des arylidènes

II.5: Explication du mécanisme réactionnel des composé arylidènes :

Notre mécanisme réactionnel de la synthèse des arylidènes se déroule en quatre étapes :

En premier, lieu la Rhodanine méthyl (éthyle, acétique) réagis avec la pipéridine grâce à la réaction de Michael qui implique la formation d'un composé enolisable, le doublet libre de la pipéridine va arracher l'hydrogène de la Rhodanine après la liaison va se rabattre sur le carbone de la Rhodanine méthyl (éthyle, arctique) pour former à la fin la Rhodanine avec un centre électrophile.

En second, on a la réaction d'addition électrophile carbonyle entre la Rhodanine méthyle (éthyle, acétique) et l'aldéhyde de la Vanilline. Le centre électrophile de la Rhodanine méthyle (éthyle, acétique) attaque le carbonyle et le centre électrophiles va ce condensé avec le nucléophile aldéhyde de la vanilline grâce à la réaction de Wolff-Kishner pour former le dérivé arylidènes saturé.

En troisième, on a une réaction d'oxydation. L'oxygène récupère un hydrogène de la molécule de pipéridine et formé un alcool lien au dériver arylidènes.

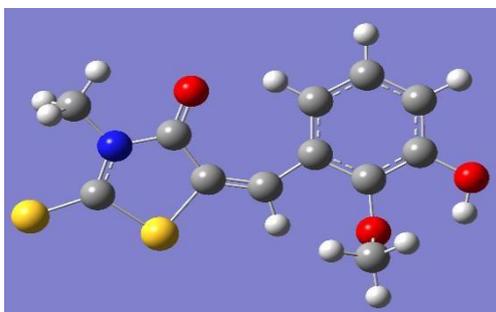
En quatrième, après une prototropie on a une réaction de déshydratation en libérant une molécule d'H₂O. Pour former à la fin la double liaison entre la vanilline et la Rhodanine méthyle (éthyle, acétique) et avoir le dériver arylidènes le plus stable.

PARTIE III

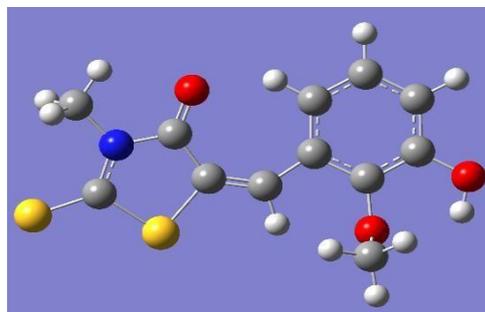
Résultats et discussions parti théorique

III. 1 : Analyse des résultats de calcul théorique :

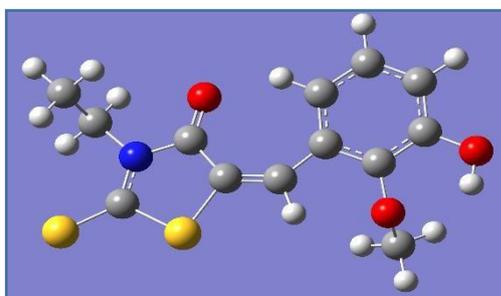
La géométrie des molécules optimisées est donnée dans la figure 3 suivante :



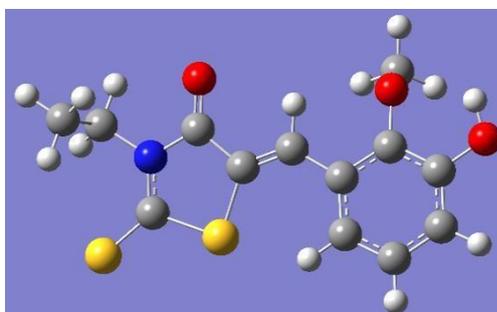
Rhodanine methyl + vanilline (cis)



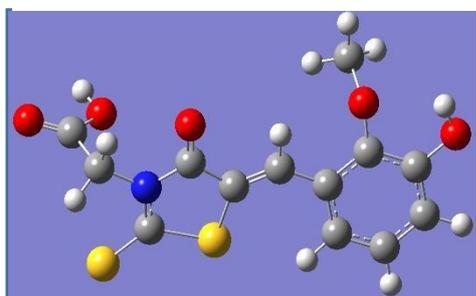
Rhodanine methyl + vanilline (trans)



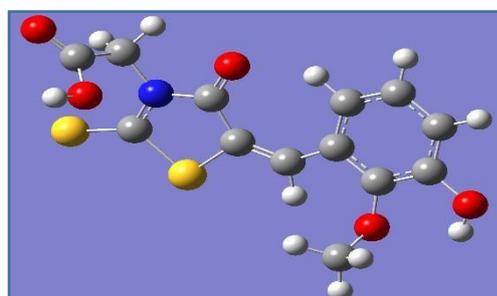
Rhodanine Ethyle + vanilline (trans)



Rhodanine Ethyl + vanilline (cis)



Rhodanine acétique +vanilline (cis)



Rhodanine acétique +vanilline (cis)

Figure 18 : Géométrie des noyaux des trois aryliènes

L'optimisation des trois aryliènes montre une géométrie complètement plane c'est-à-dire que les deux noyaux R-rhodanine et vanilline se trouvent dans le même plan avec un angle dièdre de 179.7° (pour les formes cis) et -2.29 (pour les formes trans).

Les orbitales de frontière (HOMO et LUMO) sont les principaux participants dans les transitions électroniques et leur écart d'énergie représente la réactivité [70]. L'analyse des orbitales frontières permet d'expliquer la réactivité et les transitions électroniques au sein des molécules.

L'analyse du tableau (IV) montre que pour les trois R-rhodanines, la forme cis est la plus stable.

Les énergies des orbitales frontières sont comparables donc les isomères cis et trans présentent le même gap d'énergie. En comparant les conformations cis et trans, les conformations trans sont plus réactives que les conformations cis (Gap d'énergie 0.123 eV).

La rhodanienne acétique +vanilline (forme trans) est la plus polaire, elle possède le gap d'énergie le plus faible et la LUMO la plus basse en énergie ce qui lui confère le caractère le plus réactif et le plus électrophile des arylidènes

Tableau IV : les orbitales EHOMO, ELUMO, μ et Gap d'énergie des arylidènes

Molécules	E tot (Hartree)	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	μ (Debye)	Gap d'énergie (eV)
RhodMe+vaniline (cis)	-1540.661	-0.242	-0.112	3.03	0.129
RhodMe+vaniline(trans)	-1540.655	-0.237	-0.114	3.30	0.123
RhodEt+vaniline (cis)	-1579.976	-0.241	-0.111	2.82	0.129
RhodEt+vaniline (trans)	-1579.969	-0.236	-0.113	3.06	0.123
RhodAc+vaniline (cis)	-1729.210	-0.245	-0.116	4.05	0.129
RhodAc+vaniline (trans)	-1729.204	-0.241	-0.118	4.89	0.123

Par contre, la rhodanine Methylene +vanilline possède l'HOMO la plus haute en énergie ce lui confère le caractère nucléophile le plus important.

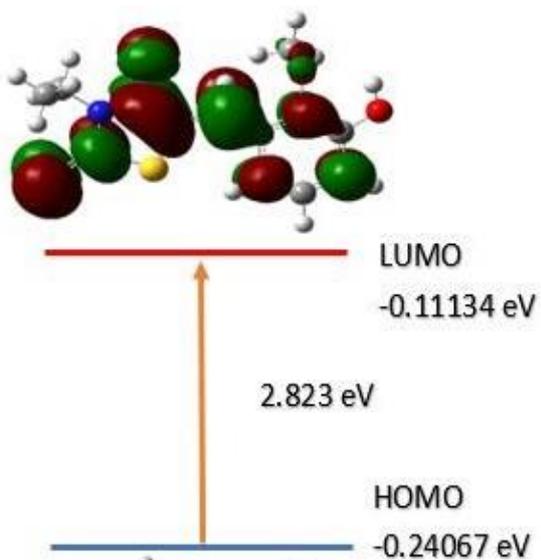
Les régions ESP positives (couleur bleue) sont les sites privilégiés d'attaque nucléophile, tandis que les sites ESP négatifs (couleur rouge) sont les sites privilégiés de l'attaque électrophile [71].

Les régions de couleur verte montrent la partie neutre.

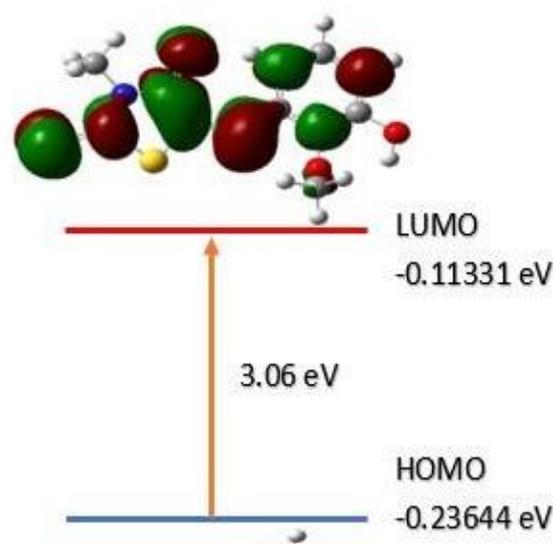
Pour toutes les arylidène, les régions sur les groupements carbonyles et thiols ont des valeurs ESP négatives (couleur rouge), le reste des régions est jaune (zone négative) et il ya des zones à des potentiels positifs (couleur bleue) et des zones a potentiel neutre (couleur verte) (figure 20).

Cela permet de conclure que l'ensemble de la molécule dans les arylidènes sont un site privilégié d'attaque électrophile et nucléophile.

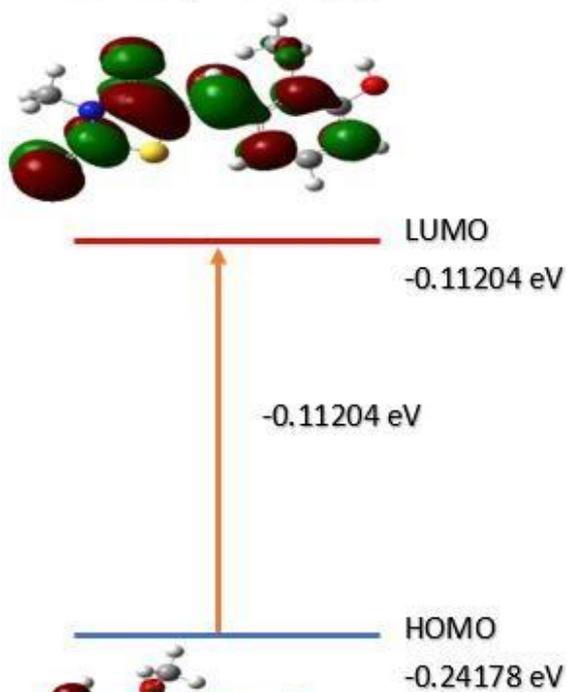
Dans ce cas les arylidène peuvent jouer le rôle d'un nucléophile réagissant avec la HOMO et d'un électrophile réagissant avec la LUMO (figure 19).



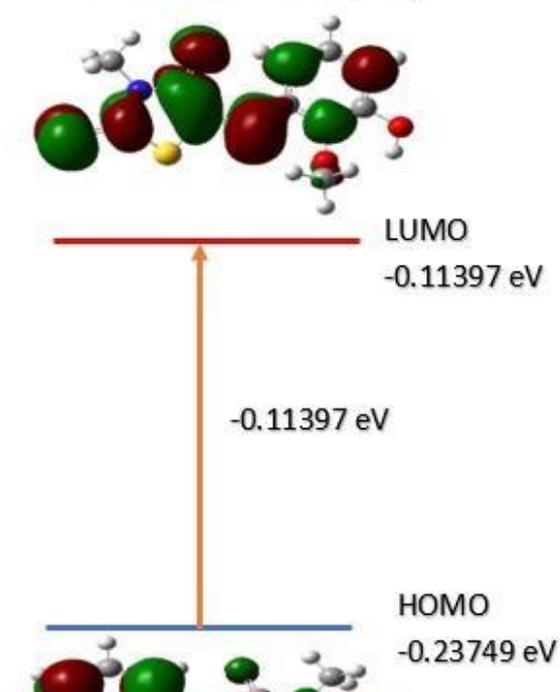
Rhodanine éthyle + vanilline (cis)



Rhodanine éthyle + vanilline (Trans)



Rhodanine méthyl + vanilline (cis)



Rhodanine méthyl + vanilline (Trans)

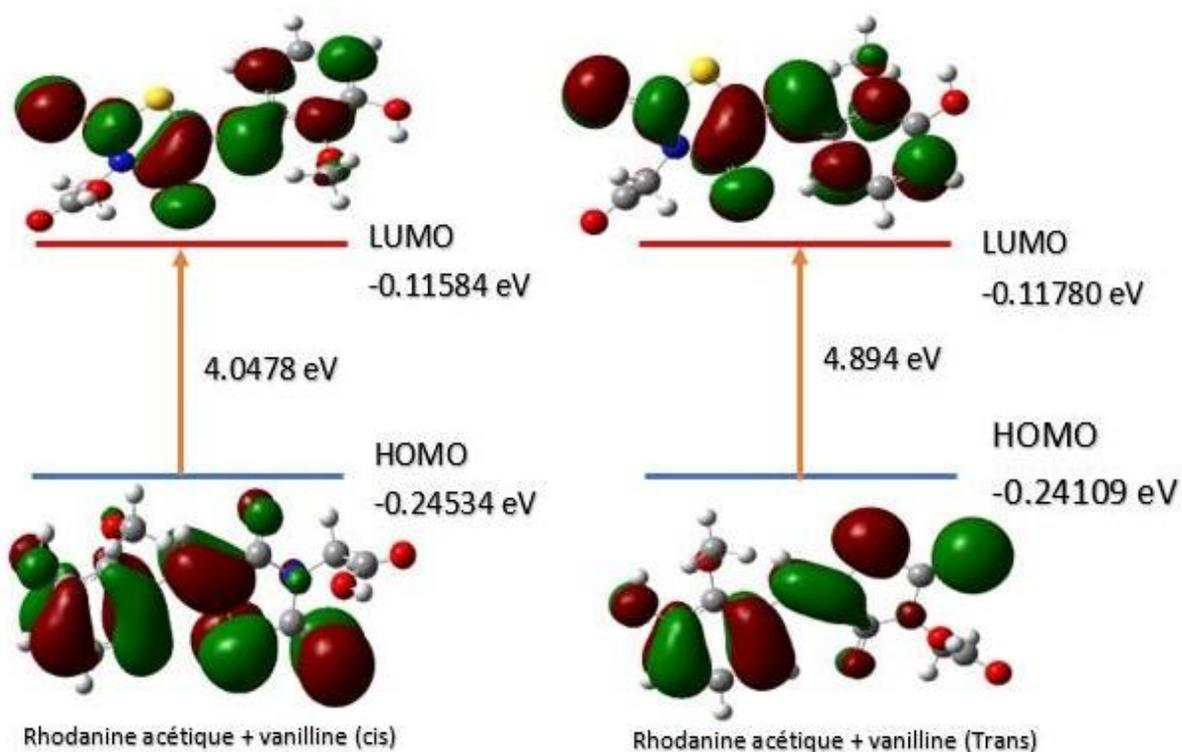


Figure 19 : Les orbitales HOMO, LUMO et le GAP des Arylidènes

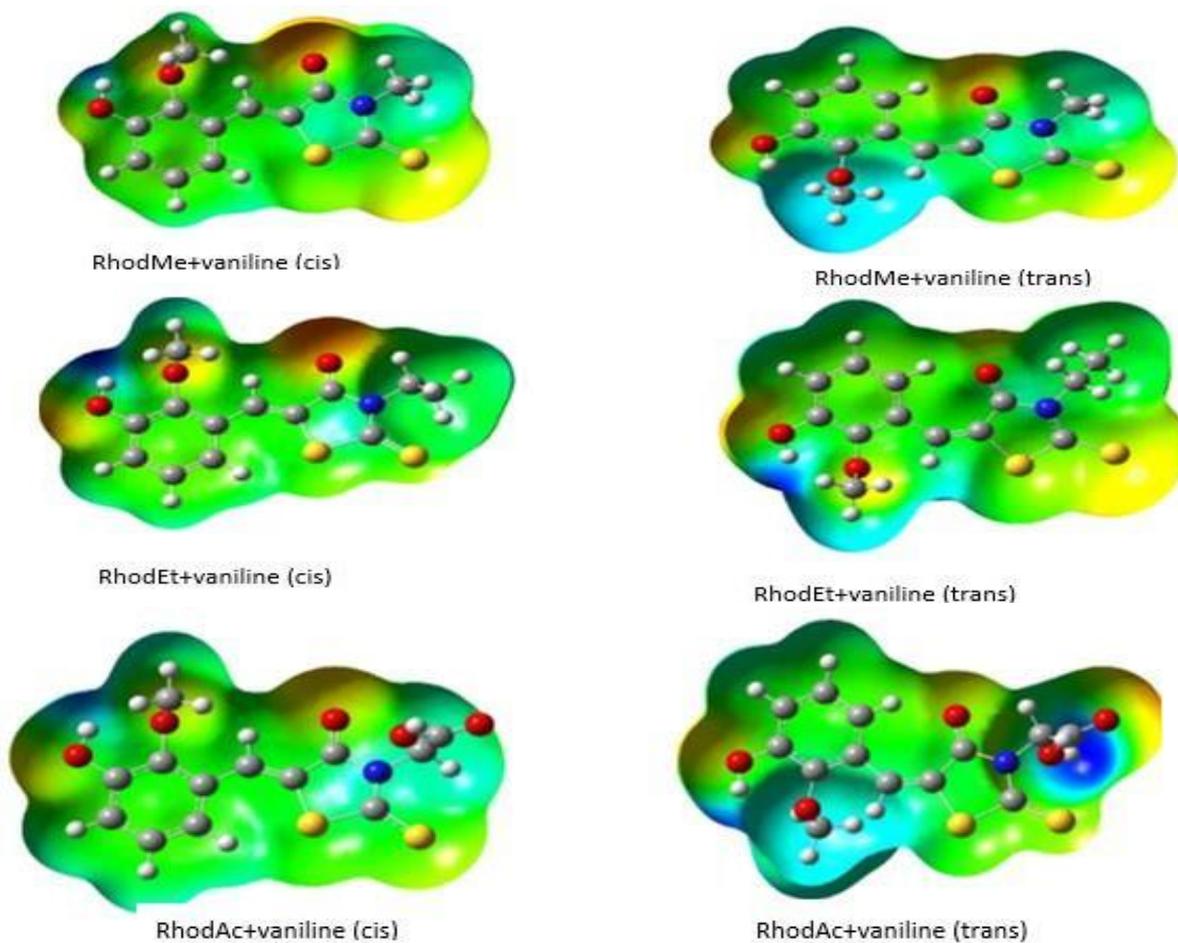


Figure 20: Surfaces du potentiel électrostatique des arylidènes

III. 2 : Les résultats de calcul des descripteurs BDE, IP, PDE, PA et ETE des Arylidènes :

Tableau V : les valeurs de BDE, IP, PDE, PA et ETE en Kcal /Mol

Molécules	IP	PDE	PA	ETE	BDE	IP+PDE
RhodMe+van(cis)	182,728	209,836	329,688	62,876	76,743	392,564
RhodMe+van(Trans)	180,218	211,091	330,316	60,993	75,488	391,309
RhodEt+van(cis)	181,473	211,091	329,061	63,503	72,978	392,564
RhodEt+van(Trans)	179,8415	211,7185	329,9395	61,620	75,739	391,56
RhodAc+van(cis)	185,928	206,698	327,178	65,385	76,80	329,626
					100,651	
RhodAc+van(Trans)	180 ,218	211,091	327,806	63,503	75,48	391,309
					100,525	

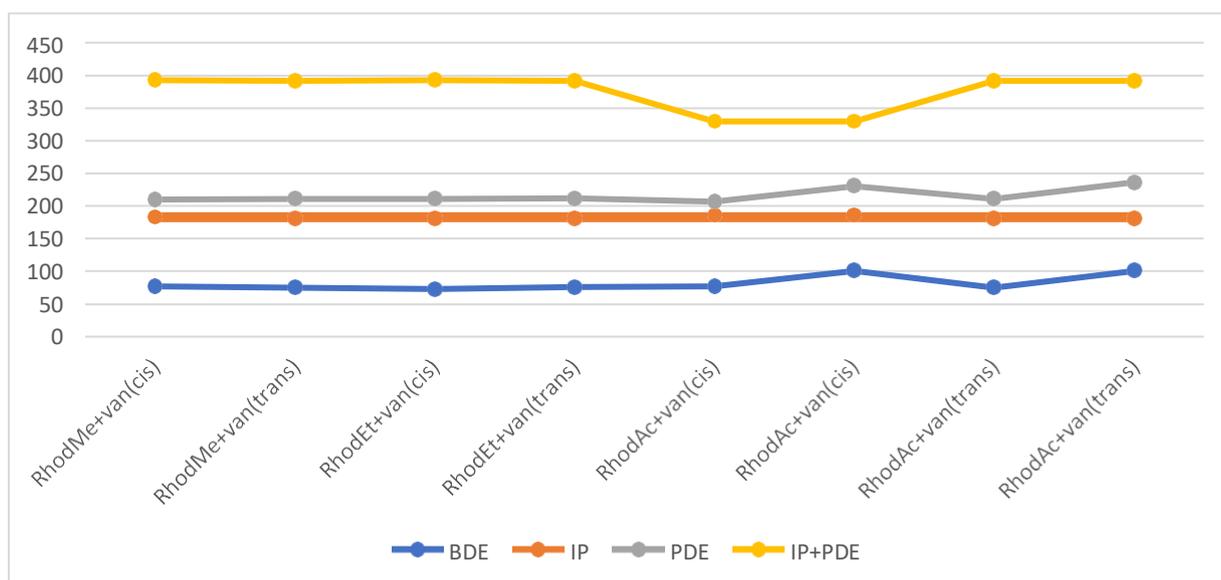


Schéma 13 : Courbe comparatif de la BDE, IP, PDE, IP+PDE

Les résultats donnés dans le tableau IV montrent que :

Les aryliènes donnent l'ordre de BDEs suivant :

DBE (Rhod Et+van) < BDE (Rhod Me+van) < BDE (Rhod Ac+van) < BDE (Vitamine C)

Les BDEs des trois composés sont caractéristiques des composés phénoliques (BDE=73.8 Kcal/mol) et sont comparable à la BDE de la vitamine C (74.54Kcal/mol) [72].

Donc les trois aryliènes présentent des propriétés antioxydantes intéressantes.

La BDE la plus faible (72,97 Kcal/mol) est attribuée à la rhodanine éthyle + vanilline alors que la BDE la plus élevée est attribué à la rhodanine + acétyque.

Notant que ces calculs sont réalisés en phase gaz alors qu'expérimentalement les réactions sont effectuées en phase liquide. Il se peut donc que les propriétés moléculaires en phase liquide soient différentes de celles décrites ici, ce qui montre l'importance de calcul de ces descripteurs en présence de solvant.

La comparaison entre les BDEs des trois aryliène montre que la présence du groupement acétique fait augmenter la BDE alors que la présence des groupements CH₃ et C₂H₅ diminue la BDE.

La différence entre les BDEs des Aryliènes est liée essentiellement à la stabilité du radical formé après le départ de H. La distribution de la densité de spin des radicaux montre que la densité est la même pour les trois aryliène de faite que les groupements de substitutions lié au noyau de la rhodanine n'ont pas d'influence sur la valeur de la BDE

I. 3 : Interprétation teste DPPH :

Comparassions entre différent test DPPH dans les conditions décrites sur le protocole précédemment

La capacité antioxydant des différents aryliènes a été déterminée à partir de l'IC₅₀ nous avons déterminé pour chaque extrait, la concentration nécessaire pour réduire 50% du radical libre DPPH ou IC₅₀. À partir des équations des régressions linéaires des graphes, c'est la concentration nécessaire pour réduire 50 % du radicale DPPH. Plus la valeur d'IC₅₀ est basse, plus l'activité antioxydante d'un composé est grande donc la Rhodanine méthyl avec la vanilline (176,47) c'est le plus antioxydant puis la Rhodanine acétique et la vanilline (204,16) suivis de la Rhodanine éthyle avec la vanilline (241,63) en dernier position la vitamine C (878,13).

Tableau VI : Les résultats du test DPPH

Concentration µg/ml	350	300	250	200	150	100	75	50	25	12,5	Cl₅₀ µg/ml
RhodET+Van	0,27	0,3	0,345	0,43	0,532	0,601	0,631	0,7	0,74	0,799	176,47
RhodMe+Van	0,37	0,41	0,48	0,509	0,528	0,552	0,577	0,615	0,67	0,69	204,16
RhodAc+Van	0,4	0,46	0,5	0,515	0,542	0,6	0,641	0,68	0,75	0,77	241,63
Vitamine C	0,12	0,125	0,141	0,15	0,17	0,182	0,199	0,2	0,21	0,232	878,13

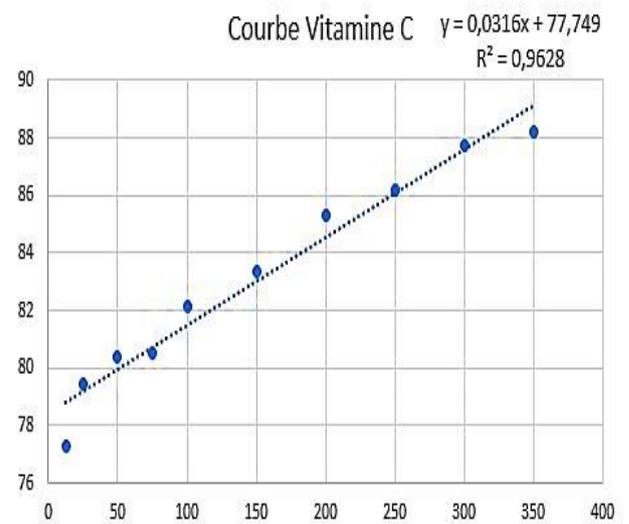
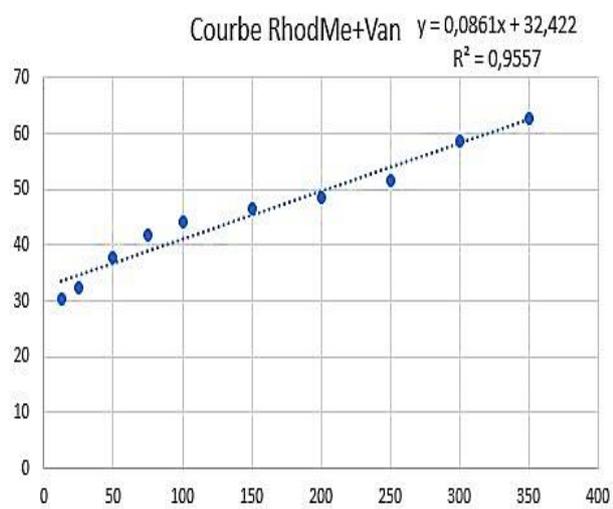
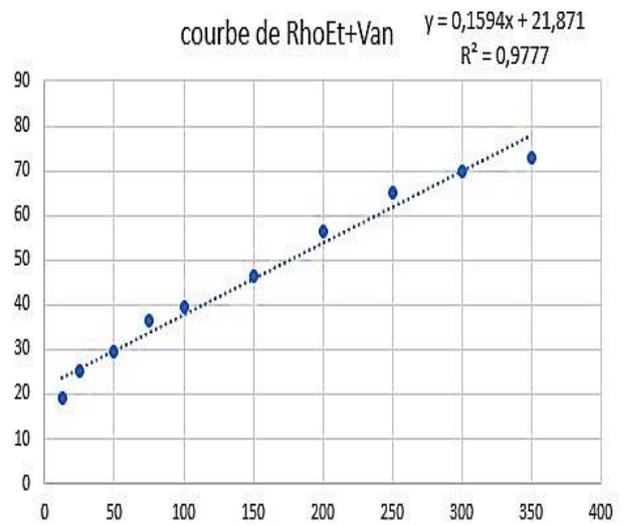
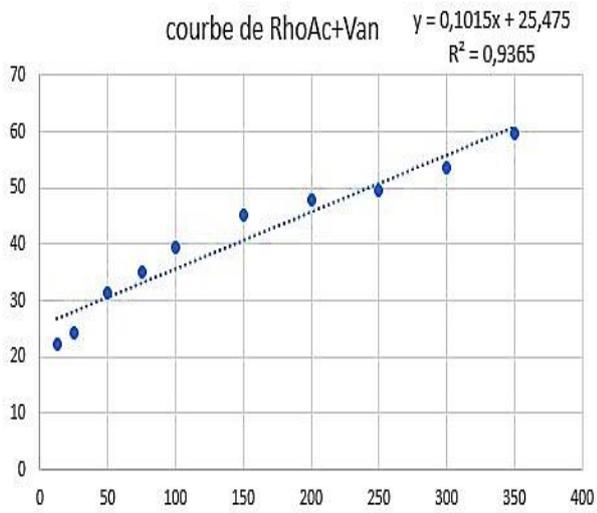


Schéma 14 : Courbe d'inhibition des trois arylidènes et la vitamine C

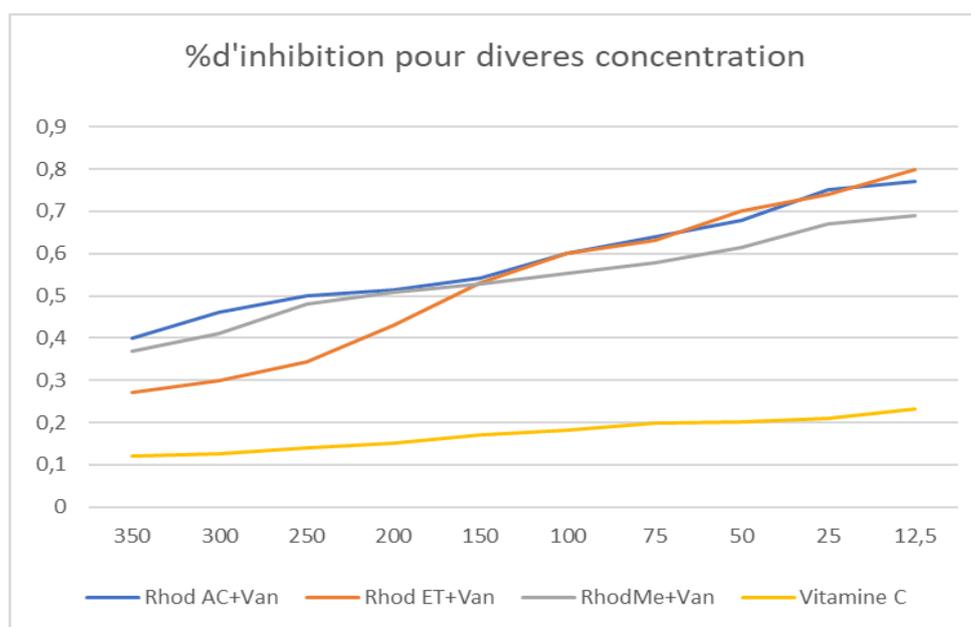


Schéma 15 : Courbe d'inhibition différent a dérivé concentration

D'après les résultats représentés il semble que le pourcentage d'inhibition du radical libre le plus important est celui de la Rhodanine éthyle avec la vanilline on remarque à la concentration 12.5µmg/ml on la valeur de 0.799% c'est le pourcentage le plus élevé qui bat la vitamine C qui sont connus pour le grand pouvoir antioxydant.

Et pour la Rhodanine méthyl et acétique son aussi de bonnes candidates car ils sont supérieurs au vitamine C. On peut expliquer la différence du pourcentage d'inhibition du radical libre entre les trois arylidènes, est dus à la géométrie des molécules, et les effets mésomères très important dans la vanilline qui cède facilement un hydrogène contrairement à la Rhodanine.

Conclusion générale :

Nous avons présenté dans ce mémoire la synthèse et la caractérisation de trois composés arylidènes ainsi que l'étude expérimentale et théorique de leurs activité antioxydante.

Les rendements des réactions de synthèse allant de satisfaisants à modestes (de 58 % à 78 %). Les produits obtenus ont été caractérisés par la spectroscopie infrarouge et RMN.

Nous avons lié les résultats expérimentaux obtenus par le test DPPH aux valeurs de BDE calculés par la méthode B3LYP/6-311G.

Le calcul des descripteurs BDE, IP, PDE, PA et ETE décrivant les trois mécanismes HAT, SET-PT et SPLET montre qu'on phase gaz, le mécanisme HAT est le mécanisme dominant.

Les résultats montrent que théoriquement et expérimentalement ces arylidènes ont des propriétés antioxydantes remarquables. De plus l'analyse des orbitales frontières et l'ESP montre que ces arylidènes possèdent un caractère nucléophile et électrophile qui leurs permet de céder des protons ou des électrons pour neutraliser un radical.

En perspective, nous pouvons envisager l'étude des descripteurs de l'activité antioxydante en présence des différents solvants polaires et apolaire. Comme on peut envisager l'utilisation de d'autres méthodes de caractérisation du pouvoir antioxydant.

Annexes

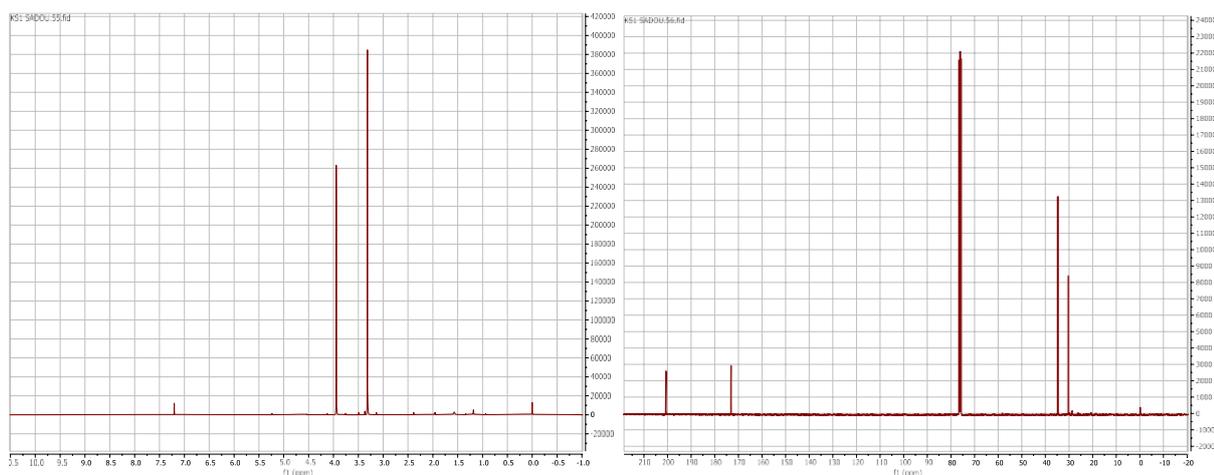


Figure 21: Spectre RMN ^1H et C^{13} du Rhodanine méthyle

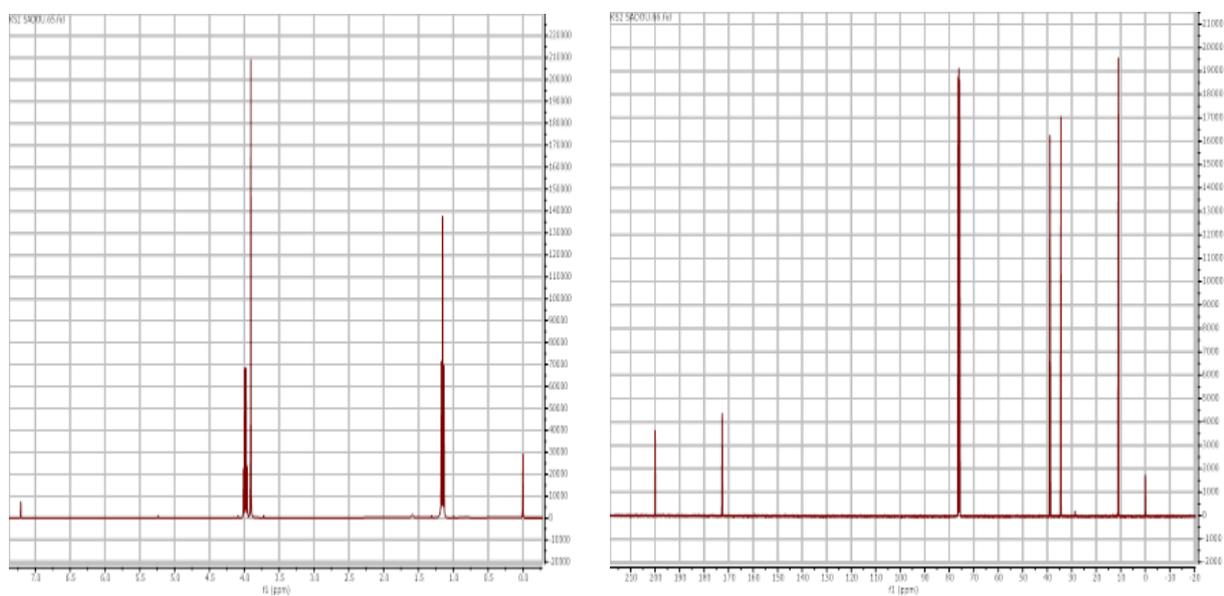


Figure 22 : Spectre RMN ^1H et C^{13} du Rhodanine éthyle

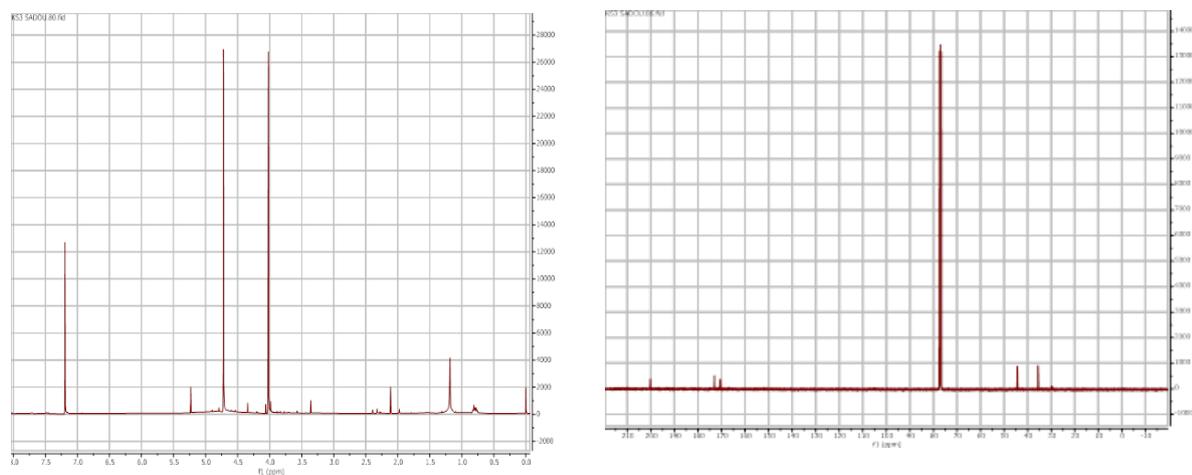
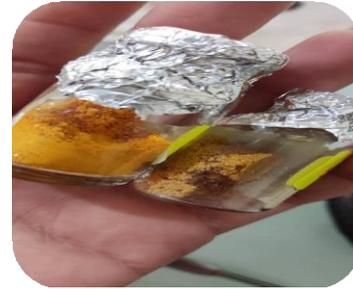
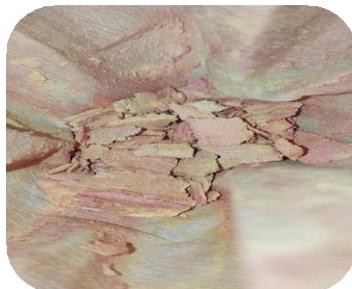
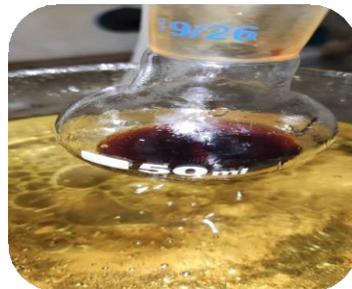
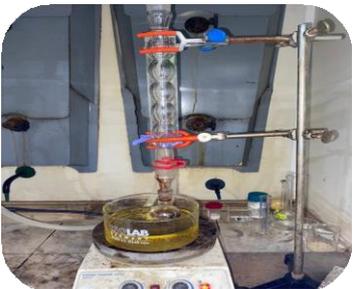
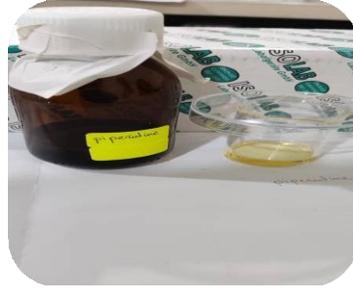
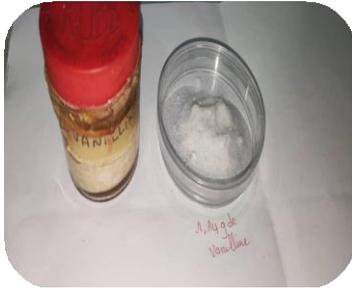
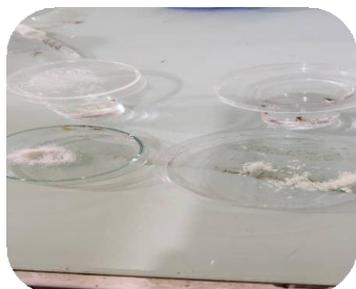


Figure 23: Spectre RMN ^1H et C^{13} du Rhodanine acétique

Quelques photos durant la synthèse des arylidés



Référence bibliographique

- [1].Burder, A.; Swdney, S. N.J. Med. 1968, 11, 270.
- [2].Yoshiro, U. Ann. Rep. Res. Lab. 1968, 27,112.
- [3].Tripathy, H.; Das., M. K.; Sahu., B.; Dash, B. C.; Mahapatra, G. N. J. Indian . Chem. So, voli, juin 1973, 417.
- [4].Srivastava, K. S. L.; Alleg., Pr. Kt. Chem. 1968, 19, 398.
- [5].Saylam, A. ; Seferoglu, Z. ; Ertan., N. Russian. J. Org. Chem. 2008, 44, 587.
- [6].Bhoga., U. Eur. J. Med. Chem. 2007, 42, 1144.
- [7].Shukla, U.P.; Singh, R.. Khanna, J.M.; Saxéne, A.K.; Singh, H.K.; Sur, R.N.; Dhawan, B.N.; Anand, N.Coll.Czechh.Chem.commun, 1992, 57,15.
- [8].Zhang, A.; Kaser, H.; Maienfisch, P.; Casida, J.E.; J. Neurochem, 2000, 75, 1294.
b)Maienfisch, P.; Haettenschwiller, J.; Rindlisbacher, A.; Decock, A.; Wellmnn, H.; Kaser, H.Chimia, 2003, 57, 710.
- [9].Komarova E.A., A.V. Gudkov., Antitumor therapy, 2000., 65,41.
- [10].Kaur Manjal S, Kaur R, Bhatia R, et al. Perspective synthétique et médicinale des thiazolidinones : une revue. Bioorg Chem. 2017;75 :406–423.
- [11].Trotsko N, Kosikowska U, Paneth A, et al. Synthèse et activité antibactérienne de nouveaux dérivés de l'acide (2,4•dioxothiazolidine•5•yl/ylidène) acétique avec des fragments thiazolidine-2, 4-dione, rhodanine et 2-thiohydantoïne.Saudi Pharmaceutical J. 2018 ; 26:568–577.
- [12].Jeong TS, Kim JR, Kim KS, et al. Effets inhibiteurs des benzylidènethiazolidine •2,4•dionesmultisubstituées sur l'oxydation des LDL. Bioorg Med Chem. 2004;12:4017–4023.
- [13].Terashima H, Hama K, Yamamoto R, et al. Effets d'un nouvel inhibiteur de l'aldose réductase sur divers tissus in vitro. J Pharmacol Exp Ther. 1984;229:226–230
- [14].Pardasani R, Pardasani P, Sherry D, et al. Études synthétiques et antibactériennes des dérivés de la rhodanine avec les indol-2,3-diones.CMI-B. 2001;40:1275–1278.

- [15]. Kumar G, Parasuraman P, Sharma SK, et al. Découverte d'une classe de composés rhodanine en tant qu'inhibiteurs de la protéine porteuse énoyl-acyl réductase de *Plasmodium falciparum*. *J Med Chem*. 2007;50 : 2665–2675.
- [16]. Silva A, Silva Goes A, Lima W, et al. Activité anti-œdémogène de deux dérivés de la thiazolidine : N-(tryptophyl)-(3, 5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylidène) rhodanine (GS26) et N-(tryptophyl)-(3, 5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylidène)-2,4-thiazolidinedione (GS28).
- [17]. Talele TT, Arora P, Kulkarni SS, et al. Criblage virtuel basé sur la structure, synthèse et SAR de nouveaux inhibiteurs de la polymérase NS5B du virus de l'hépatite C. *Bioorg Med Chem*. 2010;18:4630–4638.
- [18]. Nguyen CT, Nguyen QT, Dao PH, Nguyen TL, Nguyen PT, Nguyen HH Synthèse et activité cytotoxique contre les lignées cellulaires K562 et MCF7 de certains N-(5-arylidène-4-oxo-2-thioxothiazolidine-3-yl) Composés de -2-((4-oxo-3-phényl-3,4-dihydroquinazoline-2-yl)thio)acétamide. *J. Chem*. 2019 ; 2019 :1492316. doi : 10.1155/2019/1492316.
- [19]. Ali Muhammad S., Ravi S., Thangamani A. Synthèse et évaluation de certaines nouvelles rhodanines N -substituées pour leur activité anticancéreuse. *Méd. Chim. Rés*. 2016 ; 25 :994–1004. doi : 10.1007/s00044-016-1545-7.
- [20]. Kaveri S., Ravi S. Synthèse, activité antibactérienne contre le SARM et activité cytotoxique in vitro contre les lignées cellulaires HeLa de nouveaux dérivés de 3- α -carboxy éthyl-5-benzylidène rhodanine. *Rés. Chim. Interméd*. 2015 ; 41 :1011–1021.
- [21]. Moorthy, B. T., Ravi, S., Srivastava, M., Chiruvella, K. K., Hemlal, H., Joy, O., & Raghavan, S. C. (2010). Novel rhodanine derivatives induce growth inhibition followed by apoptosis. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(21), 6297-6301.
- [22]. Szczepański J, Tuszewska H, Trotsko N. Anticancer Profile of Rhodanines: Structure-Activity Relationship (SAR) and Molecular Targets-A Review. *Molecules*. 2022 Jun 10;27(12):3750.
- [23]. Z. X. Jiang, Z. Y. Zhang, *Cancer Metastasis Rev.*, 2008, 27, 263–272.
- [24]. J. Dolezel, P. Hirsova, V. Opletalova, J. Dohnal, V. Marcela, J. Kunes , J. Jampilek, *Molecules*, 2009, 14,4197-4212.

- [25]. L. Sherida, J. L. H. Chen, R. Harbach, M. Sabet, A. Savinov, N. J. H. Cotton, A. Strongin, D. Guiney, M. Pellecchia, *Chem Biol Drug Des.*, 2008, 71, 131–139.
- [26]. W. T. Sing, C. L. Lee, S. L. Yeo, S. P. Lim, M. M. Sima., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett*, 2001, 11.
- [27]. M. Gualtieri, L. Bastide, P. Villain-Guillot, S. Michaux-Charachon, J. Latouche, J-P. Leonetti. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*, 2006, 58, 778–783.
- [28]. R. Dayam, T. Sanchez, O. Clement, R. Shoemaker, S. Seiji, N. Neamati, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 111-120.
- [29]. M. Kawakami, K. Koya, T. Ukai, N. Tatsuta, A. Ikegawa, K. Ogawa, T. Shishido, L. B. Chen *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, 40, 3151-3160. (b) B. Bulic, M. Pickhardt, E-M. Mandelkow, E. Mandelkow. *Neuropharmacology.*, 2010, 59, 276-289. (c) M. Ono, S. Hayashi, K. Matsumura, H. Kimura, Y. Okamoto, M. Ihara, R. Takahashi, H. Mori, H. Saji, *Neurosci.* 2011, 2, 269–275.
- [30]. A. Kodimuthali, S. S. L. Jabaris, M. Pal, *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 5471. b) , M. W. Irvine, G. L. Patrick, J. Kewney, S. F. Hastings, S. J. MacKenzie,, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 2032.
- [31]. G. Kumar, P. Parasuraman, S. Kumar Sharma, T. Banerjee, K. Karmodiya, N. Surolia, A. Surolia, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 50, 11. 2665-2675.
- [32]. Abdul, Mansoor et Naseema Hoosein. "Potentiation de l'activité antiproliférative du MKT-077 par le loperamide, le diltiazem et le tamoxifène." *Rapports d'oncologie* 10.6 (2003): 2023-2026.
- [33]. Ernst, R., N. I. Roland, and A. A. Gordon. "Rhodanine." *Org. Synth* 27 (1947): 73.
- [34]. Nencki, Marcell. "Ueber die Einwirkung der Monochloressigsäure auf Sulfozycansäure und ihre Salze." *Journal für praktische Chemie* 16.1 (1877): 1-17.

- [35].Tomašić, Tihomir et Lucija Peterlin Mašič. "La rhodanine comme échafaudage dans la découverte de médicaments : un examen critique de ses activités biologiques et des mécanismes de modulation de la cible." Avis d'expert sur la découverte de médicaments 7.7 (2012): 549-560.
- [36].Baell, Jonathan B. "Observations sur la recherche basée sur le dépistage et certaines tendances préoccupantes dans la littérature." Chimie médicinale future 2.10 (2010) : 1529-1546.
- [37].Scheehan,J.C., Hara, T.;J.Org.Chem, 1997,39,1196.
- [38].Tagaki, W.; Tamura.Y. ; Yano, Y.;Bull. Chem.Soc.jp.1980, 53,478.
- [39].Egan ,R.S.; Tadanier.J.; Garmaise,D.L ;et Gaunce A.P.; J.Org. Chem. ; 1968 , 33, 4422.
- [40].Zbiral,E. ; Hengestber,H.; Justus.Liebigs. Ann.Chem.;1969, 121, 712.
- [41]. Zbiral,E; Tett.Lett.;1970, 5107.
- [42]. Miollatti, A.; Gazz.Chim, Ital.; 1893, 23, 575.
- [43]. Mahapatra, G.N. ; J.ANd.Proc.Inst.Chemists. 1959, 31. 113.
- [44]. Roul. B. B. ; Mahapatra. G.N . ;J. Indian. Chem. Soc .1961, 38, 919.
- [45]. Humphlett. W. J.;Larnon, R. W. J.Org. Chem. 1964, 29. 216.
- [46]. Humphlett, W. J. ;J.Org. Chem: 1964, 29, 21.
- [47]. Chanon,M. ; Metzeger,J. ; Bull.Soc.Chim.;1968, 2863.
- [48]. Roussel,C.; Gallo,R.;Chanon,M.; Metzeger,J. ; Bull. Soc. Chim. ; 1971,1902-1907.
- [49].Villemain, D.; Benalloum, A.; Phosph, Sulfur and Silicon and Relat. Elem,1993, 79, 33.
- [50].H. Kadri, Etude phytochimique de quelques plantes de la Numidie Algérienne, thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar-Annaba, 2017, 43_44.
- [51]. <https://www.hsnstore.fr/blog/complements/antioxydants/>
- [52]. N. Smirnoff, Antioxidants and reactivities oxygen species in plants, 2005.

- [53]. A. M. Pisoschi, A. Pop, The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review, *European journal of medicinal chemistry*, 2015, 97, 55-74.
- [54]. D. A. Bender, M. Botham, J. P. Kennelly, V. W. Rodwell, A. Weil, *Biochimie de Harper. De boeck superieur, Louvain-la-Neuve*. 2017.
- [55]. https://www.anastore.com/fr/dossiers/1_articulation_les_radicaux_libres.php
- [56]. A. Galano, Free radicals induced oxidative stress at a molecular level: the current status, challenges and perspectives of computational chemistry based protocols. *Journal of the mexican chemical society*, 2015, 59, 231-262.
- [57]. H. Trabsa, *Activité antioxydante et anti-inflammatoire des fractions des plantes médicinales : Sedum sétiforme et Lycium arabicum, thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif1*, 2015.
- [58]. A. Floegel, D. O. Kim, S. J. Chung, S. I. Koo, and O. K. Chun, "Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods," *J. Food Compos. Anal.*, vol. 24, no. 7, pp. 1043–1048, 2011, doi: 10.1016/j.jfca.2011.01.008.
- [59]. R. Apak, M. Özyürek, K. Güçlü, and E. Çapanoğlu, "Antioxidant activity/capacity measurement. 1. Classification, physicochemical principles, mechanisms, and electron transfer (ET)-based assays," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 64, no. 5, pp. 997–1027, 2016, doi: 10.1021/acs.jafc.5b04739.
- [60]. D. Huang, "The chemistry behind antioxidant capacity assays," 2005. doi: 10.1007/s11418-014-0862-8.
- [61]. F. Shahidi and Y. Zhong, "Measurement of antioxidant activity," *J. Funct. Foods*, pp. 1–25, 2015, doi: 10.1016/j.jff.2015.01.047.
- [62]. Oliveira AF, Seifert G, Heine T. Density-Functional Based Tight-Binding: an Approximate DFT Method. 2009;20(7):1193-1205.
- [63]. Z. BOUAKOUK-CHITTI. *Modélisation moléculaire et étude structurale des inhibiteurs de la cyclo-oxygenase. Thèse de magister en chimie physique et théorique, (2014) université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediène.*

[64].A.EL-HADJ SAID. Etude chimie physique de l'activité antioxydante d'une série de coumarines. Mémoire de master en chimie physique, (2015) université Abou Bakr Belkaid de Tlemcen.

[65].Ngo TC, Dao Q, Thong M, Cam P. A DFT analysis on the radical scavenging activity of oxygenated terpenoids present in the extract of the buds of [12] *Cleistocalyx operculatus*†RSC Adv., 2017,7, 39686-39698. doi: 10.1039/C7RA04798C.

[66].Z.BOUAKOUK-CHITTI. Modélisation moléculaire et étude structurale des inhibiteurs de la cyclo-oxygenase. Thèse de magister en chimie physique et théorique, (2014) université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediène.

[67].<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/ra/c7ra04798c#!divAbstrat>

[68].Jayawardana SB. Comparative Study of Antioxidant Potential of Selected Dietary Vitamins ; Computational Insights. 2019;(1):1-9.

[69].B. M. S, "Nature Publishing Group," Nat. Publ. Gr., vol. 4617, pp. 6420–6424, 1958.

[70].U. Nancy, G. Bram, and J.-L. Rivail, "L a théorie des orbitales moléculaires et l'émergence de la chimie quantique," 2003.

[71].M. J. Alam and S. Ahmad, "Quantum chemical and spectroscopic investigations of 3-methyladenine," Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc., vol. 128, p. 653—664, 2014, doi: 10.1016/j.saa.2014.02.170.

[72].H. Boulebd, "Comparative study of the radical scavenging behavior of ascorbic acid, BHT, BHA and Trolox: Experimental and theoretical study," J. Mol. Struct., p. 127210, 2019, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127210.