

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE  
HOUARI BOUMEDIENE (USTHB) ALGER  
**FACULTE DE CHIMIE**



**MEMOIRE**

**Présenté pour l'obtention du diplôme de MAGISTER**

**EN : Chimie**

**Spécialité : Chimie Organique Appliquée**

**Par : M<sup>elle</sup> SALHI LYDIA**

**Sujet :**

**SYNTHESE ET ETUDE STRUCTURALE DE  
QUELQUES COMPOSES  
HETEROCYCLIQUES  
DERIVES DE LA MALEÏMIDE ET DE  
LACTONES**

Soutenu publiquement, le 02 /11 / 2011, devant le jury composé de :

<b>Mme. B. KOLLI</b>	Professeur à l'U.S.T.H.B	Présidente
<b>Mme. S. BOUZROURA</b>	Maître de conférences A à l'U.S.T.H.B	Directrice de mémoire
<b>M. N. YASSAA</b>	Professeur à l'U.S.T.H.B	Examineur
<b>M. A. SAADI</b>	Maître de conférences A à l'U.S.T.H.B	Examineur
<b>Mme. Y. BENMALEK</b>	Maître de conférences B à l'U.S.T.H.B	Invitée

## DEDICACE

*Je dédie ce mémoire en premier lieu à mes très chers parents et à toute ma famille, mes sœurs, Lynda, Samia, Mariama, Kahina et Lina, à mon petit frère Mohand Anezki et à mon grand frère Salah ainsi que sa femme Sekoura, à tous mes neveux et nièces, pour le soutien continu qu'ils m'ont apporté durant ce travail.*

*A tous mes amies.*

*Et enfin sans oublier ma directrice de thèse madame  
Samia BOUZROURA*

## **REMERCIEMENTS**

Ce travail a été effectué au laboratoire de chimie Organique Appliquée à la faculté de Chimie de l'U.S.T.H.B.

Je suis heureuse d'exprimer, ici ma reconnaissance à Mme le Professeur Bellara KOLLI, pour m'avoir accueillie dans son laboratoire. Je suis également honorée que Mme Bellara KOLLI, ait acceptée de présider ce jury de thèse.

Je tiens à remercier Mme Samia BOUZROURA Maître de Conférences à l'U.S.T.H.B de m'avoir dirigé et encouragé tout le long de ce travail avec une grande disponibilité. Son suivi m'a permis d'acquérir une rigueur de travail.

Je remercie vivement Monsieur YASSAA Noureddine, Professeur à l'U.S.T.H.B, d'avoir bien voulu participer à ce jury de thèse.

Je voudrais aussi adresser mes remerciements à Monsieur SAADI Adel, Maître de Conférences à l'U.S.T.H.B, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à remercier Mme BENMALEK Yamina, Maître de Conférences à l'U.S.T.H.B, d'avoir s'intéresser à ce travail, et de m'avoir réalisé les tests biologiques au niveau de son laboratoire de Microbiologie.

Il m'a été agréable de travailler à coté des membres du laboratoire dans une excellente ambiance. Je voudrais leurs adresser mes sincères remerciements, en particulier Mme Nourah BENNAMENE, Maître de Conférences à l'U.S.T.H.B, pour son aide.

Enfin, je remercie vivement le Professeur Elisabet DUNACH et le Docteur Sophie MARTINI à l'université de Nice, qui ont eu la gentillesse de nous réaliser les analyses de la RMN et la spectrométrie de masse.

## LISTE DES ABREVIATIONS

EtOH	Ethanol
MeCN	Acétonitrile
DBu	Diaminobutyricacide
HNO <sub>3</sub>	Acide nitrique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
CH <sub>3</sub> COOH	Acide acétique
THF	Tétrahydrofurane
Et <sub>3</sub> N	Triéthylamine
AcONa	Acétate de sodium
DMAP	Catalyseur 4-diméthylaminopyridine
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlorométhane
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonate de potassium
CsCl	Chlorure de césium
PhNCO	Phényl isocyanate
H <sub>2</sub> S	Dihydrogène de soufre
CS <sub>2</sub>	Disulfure de carbone
BrCH <sub>2</sub> COOEt	Bromoacétate d'éthyle
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Acide sulfurique
DCC	Dicyclohexyle carbodiimide

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>8</b>
<b>CHAPITRE I : PREPARATION DES PRECURSEURS HYDRAZINE CARBOXAMIDE ET HYDRAZINE CARBOXYLATE</b>	
<b>I-1-Introduction sur la réactivité de la maléïmide.....</b>	<b>11</b>
<b>I-2-Synthèse des dérivés 3 et 5c .....</b>	<b>15</b>
<b>I-2-1-Action du chlorhydrate de la semicarbazide sur la maléïmide .....</b>	<b>15</b>
<b>I-2-1-a-Analyse spectroscopique RMN des dérivés 3 .....</b>	<b>16</b>
<b>I-2-1-b-Spectrométrie de masse.....</b>	<b>17</b>
<b>I-2-2-Synthèse de l'intermédiaire 5c .....</b>	<b>18</b>
<b>I-2-2-a-Analyse spectroscopique RMN .....</b>	<b>18</b>
<b>I-2-2-b- Spectrométrie de masse.....</b>	<b>20</b>
<b>I-3-Conclusion .....</b>	<b>20</b>
<b>Partie expérimentale .....</b>	<b>21</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>24</b>
<b>CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET EVALUATION BIOLOGIQUE DE LA STRUCTURE 2-THIOXO-IMIDAZOLIDINONE</b>	
<b>II-1- Introduction .....</b>	<b>28</b>
<b>II-2-Mise au point bibliographique sur les 2-thioxo- imidazolidinone.....</b>	<b>29</b>
<b>II-3-Synthèse de la structure 12.....</b>	<b>33</b>
<b>II-3-1-En l'absence du catalyseur.....</b>	<b>33</b>
<b>II-3-2-Synthèse des composés 12 en présence des catalyseurs acides .....</b>	<b>33</b>
<b>II-3-3-Mécanisme réactionnel.....</b>	<b>35</b>
<b>II-3-4-Analyse spectroscopique des dérivés 12 .....</b>	<b>37</b>

II-3-4-1-Résonance magnétique nucléaire du proton RMN <sup>1</sup> H .....	37
II-3-4-2-Résonance magnétique nucléaire du carbone RMN <sup>13</sup> C .....	38
II-3-4-3-Spectroscopie de masse .....	39
II-3-4-4-L'analyse infrarouge .....	41
II-4-Action du phényl isothiocyanate sur le dérivé 5c .....	41
II-5-L'activité biologique des dérivés 12 .....	42
II-5-1-Test de l'activité antimicrobienne .....	42
II-5-1-1-Les souches utilisés .....	43
II-5-1-2-Tests .....	44
II-5-1-3-Lecture des résultats .....	44
II-6-Conclusion .....	46
Partie expérimentale .....	47
Bibliographie .....	51
 <b>CHAPITRE III : SYNTHÈSE DES THIAZOLIDINONES VIA LES IMINES DU DHA</b>	
Introduction .....	55
III-1-Préparation des imines à partir du DHA .....	55
III-1-1-Résonance magnétique nucléaire du proton RMN <sup>1</sup> H .....	56
III-1-2-Résonance magnétique nucléaire du carbone RMN <sup>13</sup> C .....	58
III-1-3-Spectrométrie de masse .....	59
III-2-Synthèse des thiazolidinones à partir des imines 18 .....	59
III-2-1-Préparation du dérivé 21 .....	61
III-2-1-1-Mécanisme réactionnel .....	61
III-2-1-2-Résonance magnétique nucléaire du proton RMN <sup>1</sup> H .....	62
III-2-1-3-Résonance magnétique nucléaire du carbone RMN <sup>13</sup> C .....	62
III-2-1-4-Spectrométrie de masse .....	63
III-3- Conclusion .....	63

<b>Partie expérimentale .....</b>	<b>64</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>67</b>
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>69</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>71</b>

# INTRODUCTION GENERALE

La synthèse des hétérocycles occupe une place privilégiée dans divers domaines notamment dans l'industrie du médicament. De nombreux chercheurs se sont intéressés à la préparation de composés hétérocycliques incluant différents noyaux et présentant des activités biologiques variées.

Notre laboratoire s'est investi dans la synthèse de séries hétérocycliques utilisant la maléïmide, la dihydropyrone et l'acide tétronique comme synthons de base. Ces derniers en présence de réactif polyfonctionnalisés ont permis d'isoler une grande variété de composés hétérocycliques potentiellement bioactifs [1].

Afin d'enrichir les précédentes séries de composés, nous avons utilisé dans ce travail, la maléïmide et l'acide déhydroacétique comme matière première. Ces derniers ont permis l'accès respectivement à de nouvelles structures de type 2-thioxo-imidazolidinones et thiazolidinones dont les analogues structuraux sont souvent dotés d'activité biologique [2, 6].

Le présent travail est réparti en trois chapitres :

Le premier chapitre consiste dans un premier temps en un bref rappel bibliographique sur la réactivité de la maléïmide. Ensuite l'action de la semicarbazide et l'hydrazine carboxylate d'éthyle sur cette dernière a permis de préparer les intermédiaires qui seront employés dans la suite de notre travail.

Dans le second chapitre nous avons opposé les intermédiaires hydrazinecarboxamide précédemment obtenus aux dérivés isothiocyanates et nous avons obtenu une série de composés de type 2-thioxo-imidazolidinones, dont la structure a été confirmée par une étude spectroscopique (RMN<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, SM, IR).

Nous avons par la suite cherché à valoriser nos résultats en soumettant nos produits à des tests antimicrobiens sur différentes souches.

Le dernier chapitre sera consacré à la synthèse de nouvelles structures imines à partir de l'acide déhydroacétique (DHA) et les dérivés de la thiosemicarbazide. La fonctionnalisation de ces imines par le 2-bromopropionate d'éthyle conduit à des structures thiazolidinones.

Nous terminerons par une conclusion générale.

## Références bibliographiques

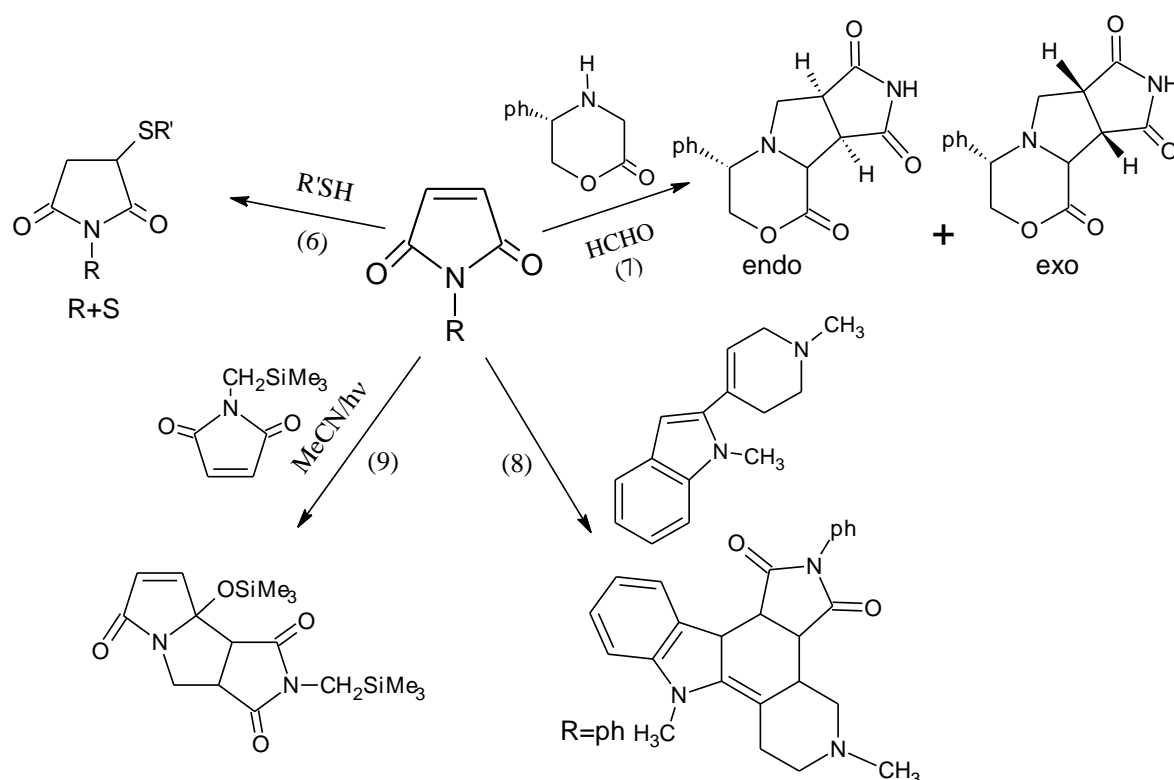
- [1]-S. Bouzroua, L. Hammal, B. N. Kolli, F. Belgroun, M. Hamadène, S. Poulain, *Synth Commun.*, 38, 448-455, **2008**.
- [2]-A. Jamal Abdul Nasser, A. IdhaYadhula, R. Surendra Kumerand J. Selvin, *E-J of chem.*, 7(4), 1320-1325, **2010**.
- [3]-M. E Abd EL-Fattah, *Indi J of Chem.*, 45B, 2523-2533, **2006**.
- [4]-J. Alixandre de Sousa Luis, J. Maria Barbosa Filho, B. Freitas Lira, I. Imeida Medeiros, L. Clébia Soares Lima de Morais, A. Fernandes dos Santos, C. Soares de Oliveira et P. Filgueiras de Athayde-Filho, *Molec.*, 15, 128-137, **2010**.
- [5]-J. R. Mali, R. P. Umesh, P. D. Netankar, R. A. Mane, *Tetrah Lett.*, 50, 5025-5027, **2009**.
- [6]-M. S. A. El-Gaby, G. A. M. El-Hag Ali, A. A. El-Maghraby, M. T. Abd El-Rahman, M. H. M. Helal, *Eur J of Med Chem.*, 44, 4148-4152, **2009**.

***CHAPITRE I***  
***PREPARATION DES PRECURSEURS***  
***HYDRAZINE CARBOXAMIDE ET***  
***HYDRAZINE CARBOXYLATE***

## I-1-Introduction sur la réactivité de la maléimide :

La maléimide est un composé hétérocyclique très intéressant, elle a été obtenue pour la première fois en 1904 par Plancher et Cattadori [1]. Cet hétérocycle se caractérise par la présence d'un atome d'azote et deux groupements carbonyles ; il s'obtient industriellement par oxydation du pyrrole au moyen de l'acide chromique [1] et est employée dans la préparation des résines [2-4], et de nombreux produits pharmaceutiques tels que les agents antimicrobiens [5].

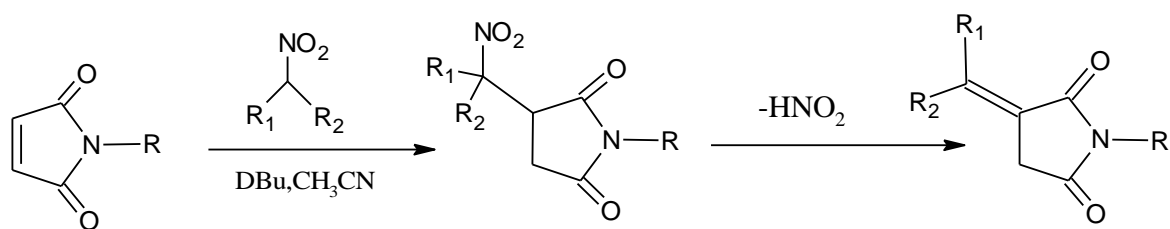
Sur le plan de la réactivité, la maléimide possède de grandes potentialités en synthèse organique; elle est à la base de nombreuses applications chimiques. Nous évoquons particulièrement la réactivité de la double liaison C=C conduisant à des réactions d'addition [6], de condensation [7], à des réactions de Diels-Alder [8] et des réactions photochimiques [9].



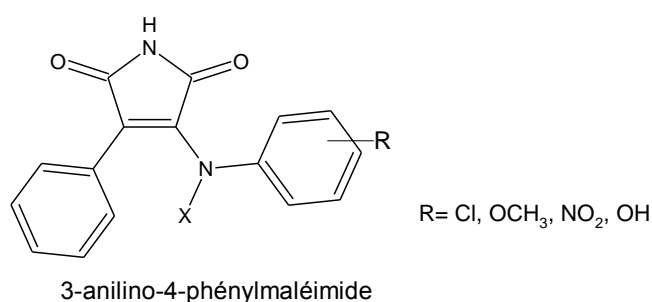
La quasi-totalité des dérivés isolés sont issus de la fonctionnalisation de la double liaison éthylénique, qui permet l'accès par diverses voies chimiques à des composés organiques biologiquement actifs.

La double liaison de la maléimide peut subir des réactions d'addition nucléophiles conduisant à différents produits d'intérêt pratique.

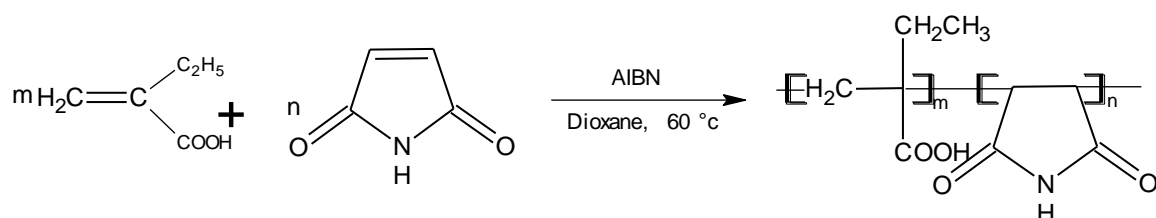
Par action des nitro alcanes, la maléimide conduit à des succinimides connus pour leur effet dans le traitement de certaines formes d'épilepsie [10-11].



Les recherches menées par Fujita-Ban [12] sur la 3-méthylanilino-4 phényl maléimide ont montré que certaines structures de la 3-méthylanilino-4 phényl maléimide mono substituée sur le phényl par un chlore ou un méthoxy ou un groupement nitro, présentent une action inhibitrice de la protéine kinase GSK-3- $\alpha$ , utilisée dans le traitement du diabète [13], de la maladie d'Alzheimer [14], de l'hémorragie cérébrale [15], le cancer [16] et la malaria [17]. Par contre lorsque le cycle aromatique est substitué par le groupement hydroxy en position 4, la maléimide obtenue ne présente aucune inhibition de la protéine GSK (Glycogene Synthase Kinase) [18].

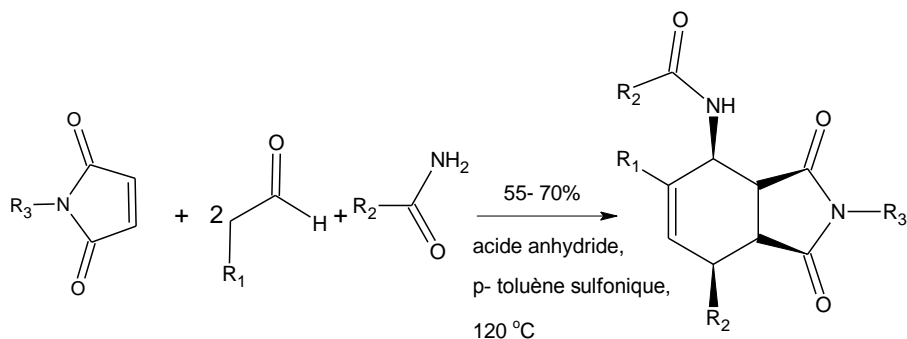


Une synthèse réalisée à partir de la maléimide et l'acide 2-acrylique, a permis de montrer que la polymérisation s'est opérée au moyen de la double liaison C=C de la maléimide [19].

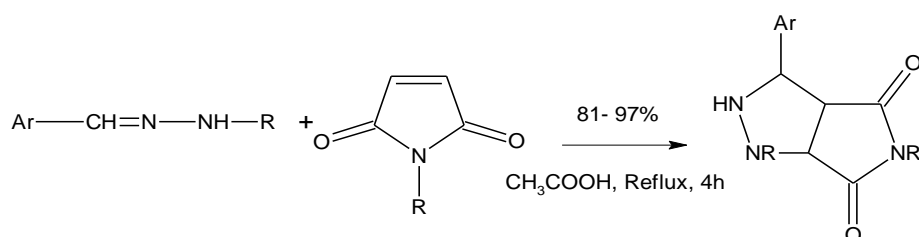


Ce copolymère a révélé une basse toxicité et un effet curatif sur le carcinome des poumons [19].

Une synthèse énantiosélective, en présence de l'aldéhyde, la phénylacétamide et la maléimide substituée conduit de façon régiosélective aux dérivés N-phényl-acétamidocyclohexène avec un bon rendement [20].



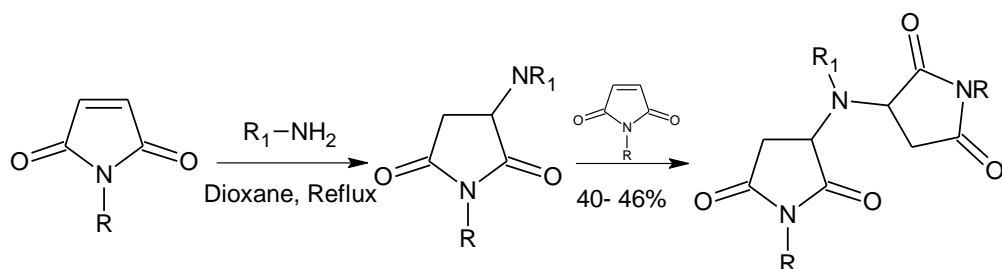
La réaction de la N-aryl maléimide en présence de N-[2-thiazoline-4-one-2-yl] aryl hydrazone a permis d'isoler les composés de structures pyrazoles [21-22]. Ces derniers se comportent en tant que : antipyrétiques [23], anticancéreux [24] et hypnotiques [25]. Ils sont également utilisés comme agents herbicides [26].



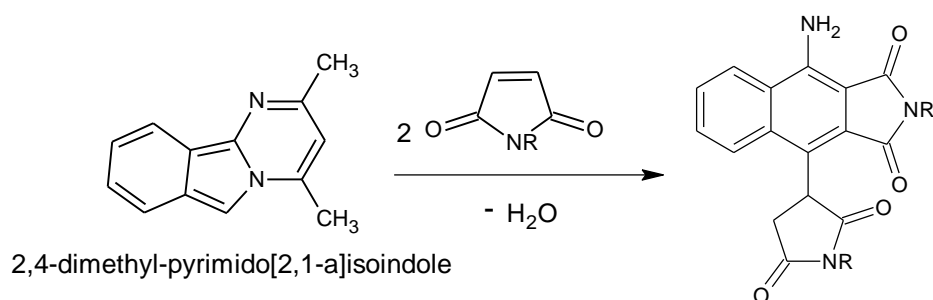
La maléimide est un motif qui peut donner lieu dans des conditions bien déterminées à des réactions de dimérisation sur la liaison C=C selon l'addition de Mickaël. Cette réaction trouve son application dans l'industrie des polymères. D'autres dérivés, à l'exemple du (NPAMLME) N-méthyl-3,4-bis (4-(1-naphthyl) phénylamino) phényl maléimide [27], sont employés en tant que diodes émettrices [28], comme cellules photovoltaïques [29] et comme transistors organiques à couches minces [30].

La maléimide est aussi largement utilisée dans la chimie bioconjuguée à cause de sa réaction covalente avec les thiols [31]. L'action de ces derniers sur la double liaison de la maléimide en C3 donne des produits utilisés en pharmacothérapie [6].

D'autres auteurs ont réalisé une double action des amines sur la maléimide pour synthétiser des résines qui se caractérisent par une grande stabilité thermique [32].



La réaction entre le 2,4 diméthyl pyrimido [2,1-a] isoindole et les maléïmides conduit à la formation de nouveaux produits, utilisés comme sondes biologiques [33].



Ce survol bibliographique, nous a permis de voir l'intérêt porté aux dérivés de la maléïmide, composés de départ à de nombreuses synthèses dans notre laboratoire. Le choix de ce précurseur s'est opéré sur la base de sa grande réactivité chimique vis-à-vis des nucléophiles ainsi que son intérêt pharmacologique.

Le travail développé dans notre laboratoire soumet la maléïmide à l'action de différents binucléophiles [34-37]. L'ensemble des produits de synthèse obtenus sont illustrés dans le schéma I.1.

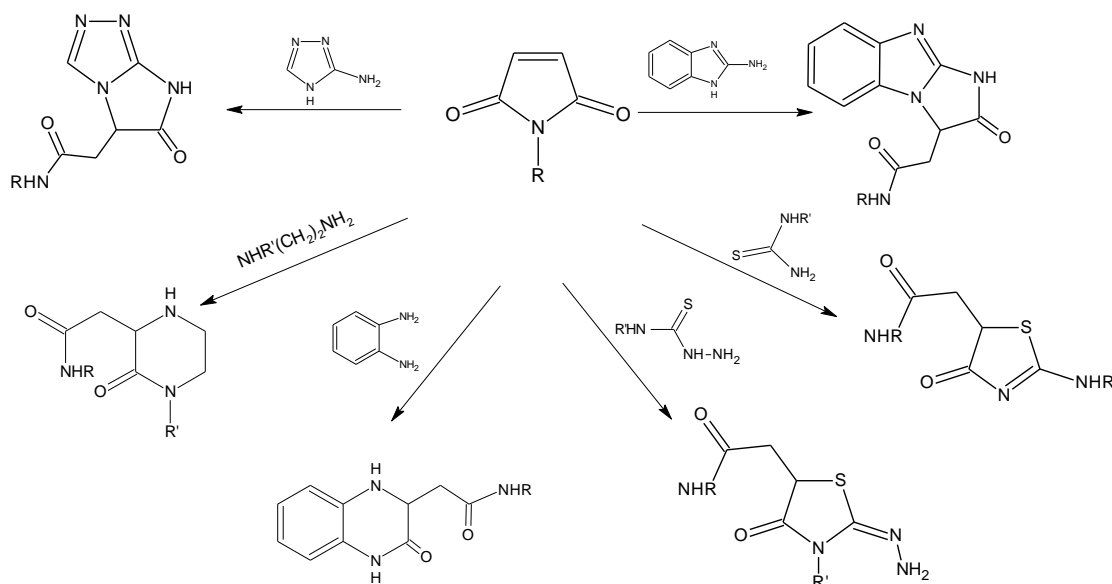


Schéma I.1.

Partant de cette approche, nous avons pensé étendre la réactivité de la maléïmide en lui opposant de nouveaux binucléophiles azotés et oxygénés tels que la semicarbazide et l'hydrazine carboxylate, dans le but d'isoler de nouveaux intermédiaires fonctionnels qui serviront comme synthons de base dans la suite de notre travail.



### I-2-1-a-Analyse spectroscopique RMN des dérivés 3 :

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  sont réalisés dans le DMSO- $d_6$  à 250 et 63 MHz respectivement. Les déplacements chimiques des différents protons et carbones de la structure **3** sont donnés dans les tableaux **I.2** et **I.3**.

Tableau **I.2** : Données spectrales de RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO- $d_6$  des composés **3**.

Dérivés	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ ppm, DMSO- $d_6$ , 250 MHz
<b>3a</b>	2.32 (dd, 1H <sub>1</sub> , J=10 Hz, J=22 Hz); 2.57 (dd, 1 H <sub>2</sub> , J=5.5 Hz, J=22 Hz); 3.15 (s, 3H, N- <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 3.96 (dd, 1H <sub>3</sub> , J= 5.5 Hz, J=10 Hz); 5.59 (s, 1H, <u>NH</u> <sub>a</sub> ); 6.06 (s, 2H, <u>NH</u> <sub>2c</sub> ); 7.81 (s, 1H, <u>NH</u> <sub>b</sub> ).
<b>3b</b>	1.47 (t, 3H, <u>CH</u> <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> , J=8Hz); 2.97 (dd, 1H <sub>1</sub> , J=10 Hz, J=22 Hz); 3.08 (dd, 1 H <sub>2</sub> , J=5.5 Hz, J=22 Hz); 3.88 (q, 2H, CH <sub>3</sub> - <u>CH</u> <sub>2</sub> , J=8 Hz); 4.40 (dd, 1 H <sub>3</sub> , J=5.5 Hz, J=10 Hz); 5.82 (s, H, <u>NH</u> <sub>a</sub> ); 6.46 (s, 2H, <u>NH</u> <sub>2c</sub> ); 7.67 (s, 1H, <u>NH</u> <sub>b</sub> ).
<b>3c</b>	2.80 (dd, 1H <sub>1</sub> , J=10 Hz, J=22 Hz); 3.04 (dd, 1 H <sub>2</sub> , J=5.5 Hz, J=22 Hz); 4.14 (dd, 1H <sub>3</sub> , J= 5.5 Hz, J=10 Hz); 5.33 (s, 1H, <u>NH</u> <sub>a</sub> ); 5.89 (s, 2H, <u>NH</u> <sub>2c</sub> ); 7.30 (m, 5 <u>H</u> <sub>ar</sub> ); 7.31 (s, 1H, <u>NH</u> <sub>b</sub> ).

Tableau **I.3** : Données spectrales de RMN  $^{13}\text{C}$  dans le DMSO- $d_6$  des dérivés **3**.

Dérivés	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ ppm, DMSO- $d_6$ , 63 MHz
<b>3a</b>	24.83, N- <u>CH</u> <sub>3</sub> ; 32.37, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 58.48, <u>CH</u> ; 160.89, <u>NCO</u> <sub>acy</sub> ; 176.42- 177.63, <u>NCO</u> <sub>cyc</sub> .
<b>3b</b>	13.23, <u>CH</u> <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ; 33.34, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 33.72, CH <sub>3</sub> - <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 58.35, <u>CH</u> ; 160.87, <u>NCO</u> <sub>acy</sub> ; 176.14- 177.29, <u>NCO</u> <sub>cyc</sub> .
<b>3c</b>	34.04, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 58.64, <u>CH</u> ; 127.45-128.78-129.34-132.79-, <u>CH</u> <sub>ar</sub> ; 160.86, <u>NCO</u> <sub>acy</sub> ; 175.42- 176.67, <u>NCO</u> <sub>cyc</sub> .

A titre d'exemple nous représentons sur le schéma **I.3**, les attributions en RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé **3a**.

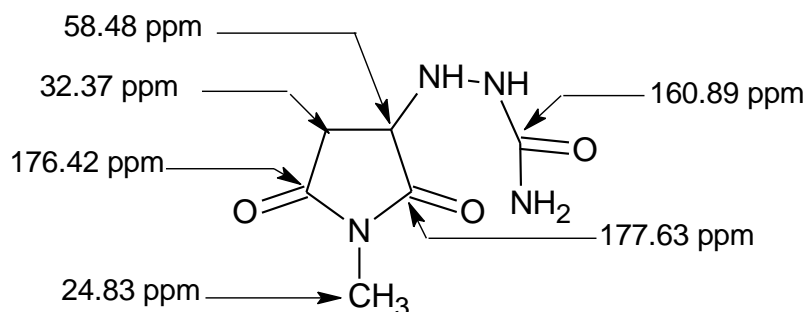
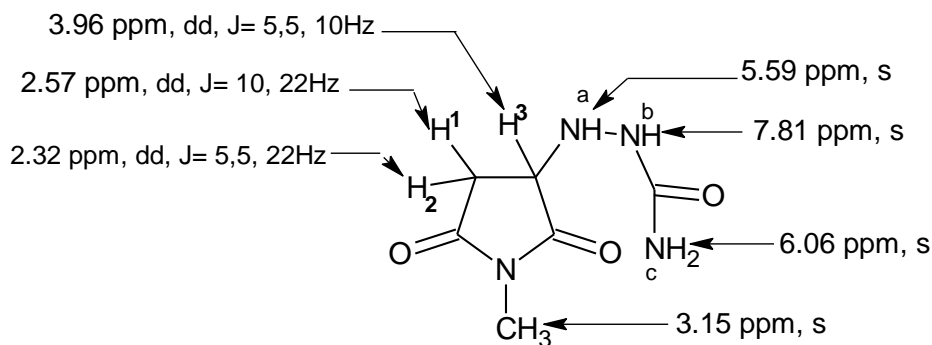


Schéma I.3 : Données spectrales de RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  du précurseur **3a**

**En RMN  $^1\text{H}$** , les pics observés sur tous les spectres sont compatibles avec la structure **3**, on note pour la structure **3a** à titre d'exemple les différents signaux :

- L'apparition de trois signaux aux environs 5.59, 6.06 et 7.81 ppm attribuables aux protons  $\text{N}_a\text{H}$ ,  $\text{N}_c\text{H}$  et  $\text{N}_b\text{H}$  avec une intensité d'un proton, deux protons et un proton respectivement.
- Le signal résonnant à 3.15 ppm attribuable au radical méthyl de la maléimide.

**En RMN  $^{13}\text{C}$** , les pics observés confirment la structure attendue particulièrement par la présence du radical méthyl à 24.83 ppm et le carbonyle de la semicarbazide à 160.89 ppm.

### I-2-1-b-Spectrométrie de masse:

On observe sur les spectres de masse en impact électronique à 70 eV le pic de l'ion moléculaire  $\text{M}^+$  confirmant la structure **3**.

Les pics de base à  $m/z = 142$ , 156 et 204 proviennent des pics moléculaires de **3a**, **3b** et **3c** respectivement par perte du radical  $\text{NH}_2\text{CO}^\cdot$ , comme le consigne le schéma I.4.

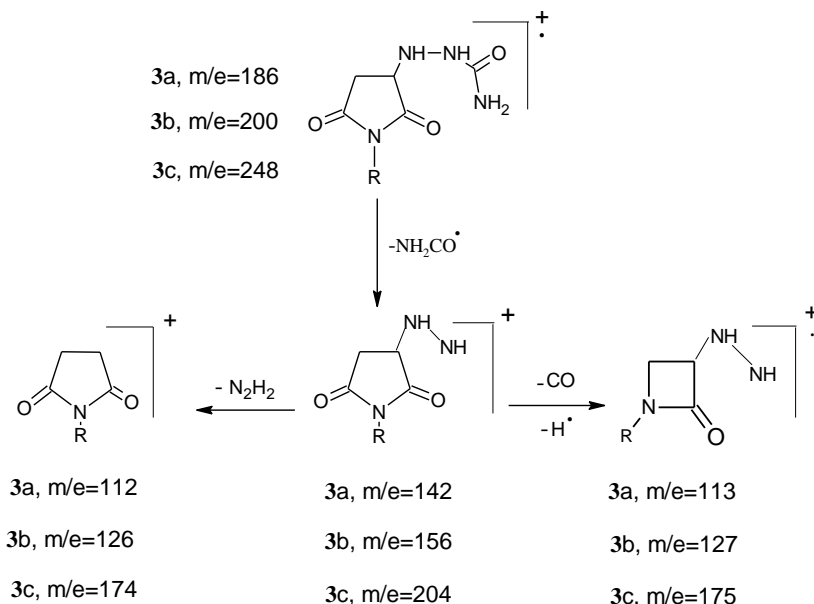


Schéma I.4 : Différentes fragmentations des précurseurs **3**

## I-2-2-Synthèse de l'intermédiaire **5c**:

Conformément au protocole précédent, nous avons fait réagir la phényle maléimide avec l'hydrazine carboxylate dans l'éthanol. La réaction a abouti à un seul produit **5c** confirmé par chromatographie sur couche mince (éluant acétate d'éthyle), comme le montre le schéma I.5.

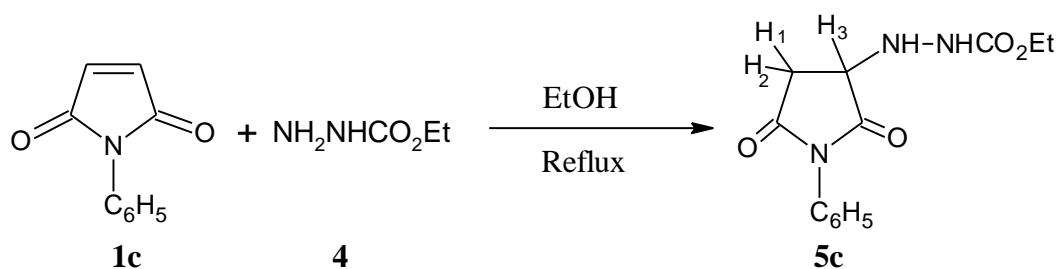


Schéma I.5 : Réaction d'obtention du précurseur **5c**

### I-2-2-a-Analyse spectroscopique RMN :

Les spectres de RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C sont réalisés dans le DMSO-d<sub>6</sub> à 300 et 75 MHz respectivement. Les déplacements chimiques des différents protons et carbones de la structure **5c** sont représentés dans le schéma I.6.

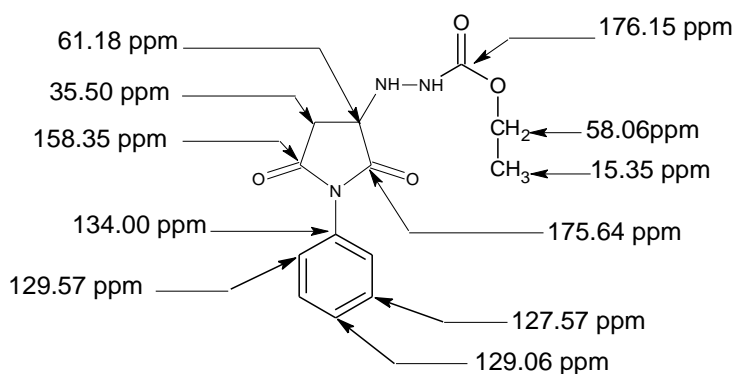
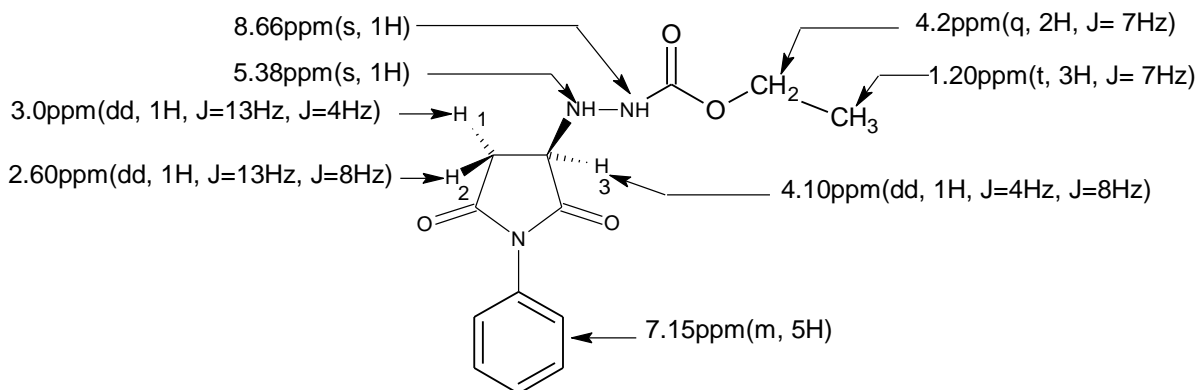


Schéma I.6 : Données spectrales de RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C du précurseur **5c**

**En RMN <sup>1</sup>H**, chacun des signaux des protons H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> se traduit par l'apparition d'un doublet dédoublé centré à 3.0 et 2.6 ppm. Le proton H<sub>3</sub> apparaît également sous forme d'un doublet dédoublé à 4.10 ppm.

Le signal résonnant à 1.20 ppm d'intensité trois protons, sous forme d'un triplet, est dû aux protons du groupement méthyle de la fonction ester. Le pic du groupement méthylène d'intensité deux protons est centré à 4.20 ppm sous forme d'un quadruplet

Le signal résonnant à 7.15 ppm sous forme d'un multiplet d'intensité cinq protons représente le radical phényle.

**En RMN <sup>13</sup>C**, le spectre obtenu est compatible avec la structure **5c**. Cette dernière structure est confirmée par l'apparition des pics résonnant à 15.35, 58.06 et 176.15 ppm attribuables aux groupements CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub> et le carbonyle de l'ester de l'hydrazine carboxylate.

## I-2-2-b- Spectrométrie de masse:

En spectrométrie de masse, l'étude du spectre réalisé sous impact électronique à 70 eV confirme la présence du pic de l'ion moléculaire  $M^+$  pour le précurseur **5c**.

L'examen du spectre permet d'observer les trois filières de fragmentation figurées sur le schéma I.7.

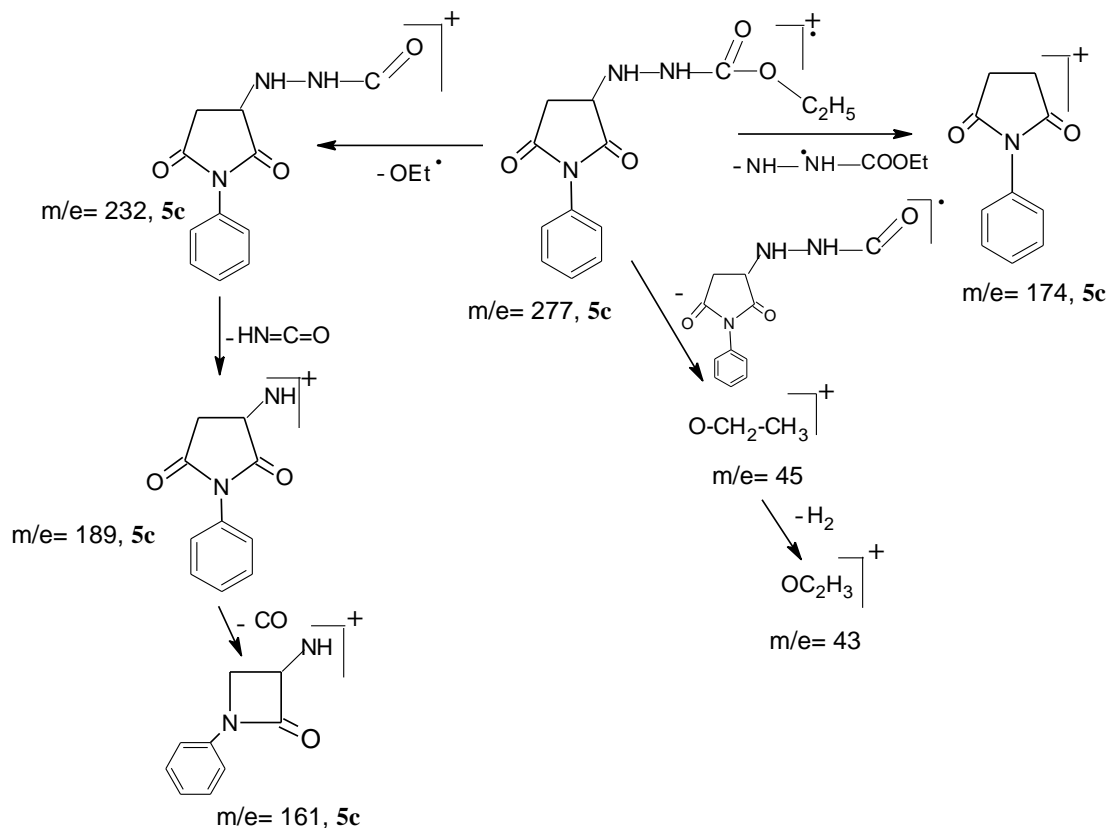


Schéma I.7 : Les différentes fragmentations du précurseur **5c**

## I-3-Conclusion :

L'action des deux agents nucléophiles, la semicarbazide **2** et l'hydrazine carboxylate d'éthyle **4** sur la maléimide différemment substituée a permis d'obtenir les précurseurs **3** et **5** avec de bons rendements et dans des conditions opératoires simples et faciles.

Ces derniers sont très réactifs ; leur fonctionnalisation par de nouveaux réactifs électrophiles fera l'objet du prochain chapitre.

## Partie expérimentale

Le suivi des réactions est effectué par chromatographie sur couche mince, sur plaque de gel de silice avec révélateur UV<sub>254</sub>.

Les points de fusion PF sont mesurés en tube capillaire, à l'aide d'un appareil de type MELTING POINT SMP1BIBBY-STUART Volt 230V, fréquence 50Hz et puissance 50W.

Les spectres RMN <sup>1</sup>H ont été réalisés sur spectromètre Bruker AC 250 MHz; et à 63 MHz pour la RMN <sup>13</sup>C. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS. Les multiplicités de spin sont données comme suit :

d = doublet; t = triplet; q = quadruplet; qui = quintuplet; m = multiplet.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV.

### Synthèse des produits 3a-c :

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 10 mmole de la maléïmide différemment substituée, 10 mmole de chlorhydrate de la semicarbazide et 10 mmole de la triéthylamine dans 20ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté à reflux et sous agitation magnétique pendant 6 heures, le suivi par CCM le confirme en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle pour tous les précurseurs. Le précipité formé est lavé à l'éthanol, puis récupéré par filtration sous vide, puis recristallisé dans l'éthanol.

### 2-(1-méthyle-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) hydrazinecarboxamide (3a)

Rendement : 98%; PF : 180-185°C; R<sub>f</sub> : 0.26.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 2.32 (dd, 1H<sub>1</sub>, J=10 Hz, J=22 Hz); 2.57 (dd, 1 H<sub>2</sub>, J=5.5 Hz, J=22Hz); 3.15 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3.96 (dd, 1H<sub>3</sub>, J= 5.5 Hz, J=10 Hz); 5.59 (s, 1H, NH<sub>a</sub>); 6.06 (s, 2H, NH<sub>2c</sub>); 7.81 (s, 1H, NH<sub>b</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub> 63 MHz, δ ppm:** 24.83, N-CH<sub>3</sub>; 32.37, CH<sub>2</sub>; 58.48; CH; 160.89, NCO<sub>acy</sub>; 176.42- 177.63, NCO<sub>cyc</sub>.

**S.M (E.I, 70eV):** MH<sup>+</sup> (187, 5%); M<sup>+</sup>-NHCH<sub>3</sub>CO (143, 100%); M<sup>+</sup>-NH CH<sub>3</sub>CONHNH<sup>+</sup> (113, 57%).

### 2-(1-éthyle-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) hydrazinecarboxamide (3b)

Rendement : 92%; PF : 175°C; R<sub>f</sub> : 0.23.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz, δ ppm:** 1.47 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, J=8Hz); 2.97 (dd, 1H<sub>1</sub>, J=10 Hz, J= 22 Hz); 3.08 (dd, 1 H<sub>2</sub>, J=5.5 Hz, J=22 Hz); 3.88 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, J=8Hz); 4.40 (dd, 1 H<sub>3</sub>, J=5.5 Hz, J=10 Hz); 5.82 (s, H, NH<sub>a</sub>); 6.46 (s, 2H, NH<sub>2c</sub>); 7.67 (s, 1H, NH<sub>b</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub>, 63 MHz, δ ppm:** 13.23, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>; 33.34, CH<sub>2</sub>; 33.72, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>; 58.35; CH; 160.87, NCO<sub>acy</sub>; 176.14- 177.29, NCO<sub>cyc</sub>.

**S.M. (E.I., 70eV):** MH<sup>+</sup> (201, 5%); M<sup>+</sup>-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO (157, 100%); M<sup>+</sup>-NHCH<sub>3</sub>CONHNH<sup>+</sup> (127, 49%).

### 2-(1-phenyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) hydrazinecarboxamide (3c)

Rendement: 66%; PF : 160°C; R<sub>f</sub> : 0.21.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz, δ ppm:** 2.80 (dd, 1H<sub>1</sub>, J=10 Hz, J=22 Hz); 3.04 (dd, 1 H<sub>2</sub>, J=5.5 Hz, J=22 Hz); 4.14 (dd, 1H<sub>3</sub>, J=5.5 Hz, J=10 Hz); 5.33 (s, 1H, NH<sub>a</sub>); 5.89 (s, 2H, NH<sub>2c</sub>); 7.30 (m, 5H<sub>ar</sub>); 7.31 (s, 1H, NH<sub>b</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub>, 63 MHz, δ ppm:** 34.04, CH<sub>2</sub>; 58.64; CH; 127.45-128.78-129.34-132.79-, CH<sub>ar</sub>; 160.86, NCO<sub>acy</sub>; 175.42- 176.67, NCO<sub>cyc</sub>.

**S.M. (E.I., 70eV):** MH<sup>+</sup> (249, 4%) ; M<sup>+</sup>-NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO (205, 100%) ; M<sup>+</sup>-NH C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CONHNH<sup>+</sup> (175, 37%).

### Mode opératoire du dérivé éthyl 2-(2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl) hydrazinecarboxylate 5c

10 mmole de la N- phényle maléimide sont placés dans 20 ml d'éthanol en présence de 10 mmole de l'hydrazine carboxylate. Le mélange est porté à reflux et sous agitation magnétique pendant 2h. Après refroidissement, le précipité formé est récupéré, lavé à l'éther puis recristallisé dans l'éthanol, le suivi par CCM le confirme en utilisant comme phase mobile l'acétate d'éthyle.

Rendement: 84%; PF : 165°C; R<sub>f</sub> : 0.74.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 300 MHz, δ ppm:** 1.20 (t, J=7 Hz, 3H), 2.6 (dd, J=13 Hz, J=8 Hz, 1H), 3.0 (dd, J=13 Hz, J=4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=4 Hz, J=8 Hz, 1H), 4.2 (q, J=7 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 7.15 (m, 5H), 8.66 (s, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$  75 MHz,  $\delta$  ppm:** 15.35,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 35.50,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 58.06,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 61.18,  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ;  
127.57-129.06-129.57- 134,  $\underline{\text{C}}_{\text{aro}}$ ; 158.35,  $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 175.64,  $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 176.15,  $\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$

**S.M (E.I, 70eV) m/z :  $\text{M}^+$**  (277), 231 (6), 189 (54).

## Bibliographie

- [1]-Plancher et F. Cattadori. *Atti. Acad. Lincei.*, 13, 489-492, **1904**.
- [2]-D. Landman, *Dev. Reint. Plast.*, 5, 39-44, **1986**.
- [3]-D. Kumar, G. M. Fohlen, J. A. J. Packer. *Polym. Sci. Polym. Chem.*, 21, 245-267, **1983**.
- [4]-R. F. Goddy, D. A. Delker, *Anal. Chem.*, 32, 140-141, **1960**.
- [5]-A. Ali El Emam, A. M. Moustafa, M. H. Eisa, and M. M. El Kerdawy, *Heteroc.*, 24, 1025-1029, **1986**.
- [6]-A. Bernasconi, A. Rebuffat, P. Bigler, F. J. Frey, B. M. Frey, *Tetrah Lett.*, 42, 6511-6513, **2001**.
- [7]-M. G. B. Drew, L. M. Harwood, G. Park, D. Price, S. N. G. Tyler, *Tetrah.*, 57, 5641-5648, **2001**.
- [8]-U. C. Yoon, D. U. Kim, C. W. Lee, Y. S. Choi, Y. J. Lee, H. L. Ammon, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 2698-2710, **1995**.
- [9]-a) J. L. Brocker, E. Elesterowics, A. J. Belk, K. N. J. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 1847-1848, **1995**.
- b) D. Andrew, D. J. Masting, A. C. J. Weedon, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 10870-10882, **1997**.
- [10]-a) R. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4895-4898, **1951**.
- b) U. S. Pat., 2, 257-643, **1953**.
- [11]-R. Ballini, G. Bosica, G. Cioci, D. Fiorini, M. Petrini, *Tetrah.*, 59, 3603-3608, **2003**.
- [12]-T. Fujita, T. Ban, *J. Med. Chem.*, 14, 148-152, **1971**.
- [13]-A. S. Wagman, K. W. Johnson, D. E. Bussiere, *Curr. Pharm. Des.*, 10, 1105-1137, **2004**.
- [14]-R. V. Bhat- Budd, S. L. A. Haeberlein, J. J. N. *Neurochem.*, 89, 1313-1317, **2004**.
- [15]-E. Murphy, C. Steebergen, *Expert Opin. Ther. Targets.*, 9, 447-456, **2005**.

- [16]-A. S. Mnoukian, J. R. Woodgett, *Adv. Cancer Res.*, 84, 203-229, **2002**.
- [17]-E. Droucheau and al., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1697, 181-196, **2004**.
- [18]-P. Sivaprakasam, A. Xie, R. J. Doerksen, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 8210-8218, **2006**.
- [19]-Z. Zhu, L. Shi, J. Huang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 2843-2846, **2002**.
- [20]-D. Strubing and all., *Tetrah.*, 60, 683-691, **2004**.
- [21]-S. M. Eldin, H. M. Gaber, *Phospho, Sulf and Sili.*, 177, 803-810, **2002**.
- [22]-S. S. Ghabrial, S. M. Eldin, *Egypt. J. pharm. Sci.*, 37, 375-380, **1996**.
- [23]-M. H. Elnagdi, *Tetrah.*, 30, 2791-2796, **1974**.
- [24]-M. H. Elnagdi, D. H. Fleita, M. R. H. Elmoghayer, *Tetrah.*, 31, 63-67, **1975**.
- [25]-a) E. Kranz, F. Hoffmeister, W. Wuttke, *Ger. Patent.*, 2131, 789-790, **1971**.  
b) *Chem. Abstr.*, 78, 97694a, **1973**.
- [26]-B. W. Doming, U. S. Patent, 3833582, 1974, *Chem. Abstr.*, 81, 152270-152278, **1974**.
- [27]-L. H. Chan, Y. D. Lee, C. T. Chen, *Tetrah.*, 62, 9541-9547, **2006**.
- [28]-M. T. Bernius, M. Inbasekaran, *J. J. Adv. Mater.*, 12, 1737-1449, **2000**.
- [29]-T. Markvart, L. Castanner, *Practical Hand book of Photovaltaics*, Elsevier. Oxford., 543-561, **2003**.
- [30]-a) H. E. Katz, A. J. Lovinger, J. G. Laquindanum, *Chem. Mater.*, 10, 457-459, **1998**.  
b) C. D. Dimitrakopoulos, and D. J Mascaro, *IBM J. Res. Dev.*, 45, 457, **2001**.
- [31]-S. T. Kang, C. K. Yeh, *Ultrason Sonochem.*, 18, 327-333, **2011**.
- [32]-D. Landman, D. Reint, *Plast.*, 5, 39, **1986**.
- [33]-Z. V. Voitenko, O. A. Pokholenko, O. T. Ilkun, M. R. Mazieres, J. G. Wolf, *C. R. Acad. Chimie.*, **2006**.
- [34]-S. Bouzroua, *Thèse de doctorat.*, USTHB, Alger, **2007**.

[35]-Y. Bentarzi, *Mémoire de magister.*, USTHB, Alger, **2004**.

[36]- Y. Bentarzi, B. Nedjar-Kolli, A. Plas, P. Chalard and Y. Troin, *ARKIV.*, 328-337, **2010**.

[37]-N. Kheir, *Mémoire de magister.*, USTHB, Alger, **2002**.

***CHAPITRE II***

***SYNTHESE ET EVALUATION***

***BIOLOGIQUE DE LA STRUCTURE***

***2-THIOXO-IMIDAZOLIDINONE***

## II-1- Introduction :

Les synthons **3** présentent divers sites fonctionnalisés réactifs, pouvant être exploités pour la synthèse de nouveaux hétérocycles biologiquement actifs. L'action des dérivés isothiocyanate sur ces systèmes dans différentes conditions opératoires (sans catalyseur ou en présence de l'acide  $\text{CH}_3\text{COOH}$  et de l'hétéropolyacide de type Keggin dans des solvants variés) a permis l'accès à de nouvelles structures de type 2-thioxo-imidazolidinone **12** dont les rendements varient en fonction des conditions adoptées.

La réaction de recyclisation procède en une seule étape et conduit de façon régiospécifique aux dérivés **12**, selon le schéma II.1

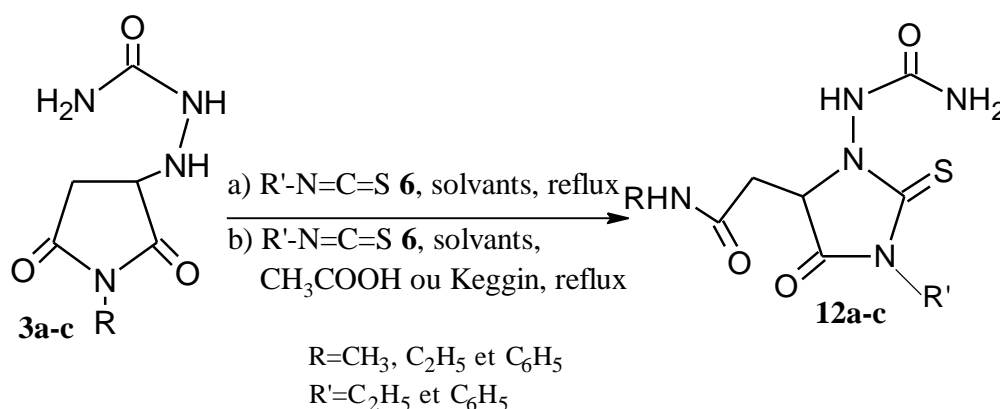


Schéma II.1: Réaction d'obtention des composés **12**

Les composés **3**, ont été opposés aux dérivés de l'isothiocyanate qui sont sensibles aux réactions d'addition nucléophile et considérés comme de bons électrophiles. Ils ont été utilisés dans de nombreuses synthèses de composés hétérocycliques d'intérêt biologique [1].

Nous avons réalisé ensuite des tests biologiques afin d'évaluer l'activité antimicrobienne des produits synthétisés. Ces derniers ont été testés sur cinq souches différentes, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (pathogène et non pathogène).

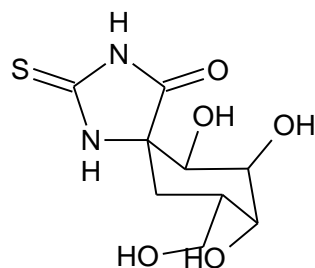
Le motif 2-thioxo-imidazolidinone est connu pour ses nombreuses propriétés biologiques en tant que antibactériens [2], anti convulsivants [3] et anti arythmiques [4]. Nous rapportons dans un premier temps, une mise au point bibliographique sur la synthèse et l'application de cet hétérocycle.

## II-2-Mise au point bibliographique sur les 2-thioxo-imidazolidinone :

La première structure 2-thioxo-imidazolidinone a été préparée par Klason en 1890 [5].

Les hydantoïnes ou imidazolidin-2,4-dione et 2-thioxo-imidazolin-4-one appartiennent à une classe de composés hétérocycliques, ayant un large spectre de propriétés biologiques et pharmacologiques telles que l'activité anti tumorale, anti inflammatoire, anti HIV et anti-hypertensive. Le motif hydantoïne présente des activités biologiques diverses, entre autres anti thyroïdiennes, antivirales et antituberculeuse [2].

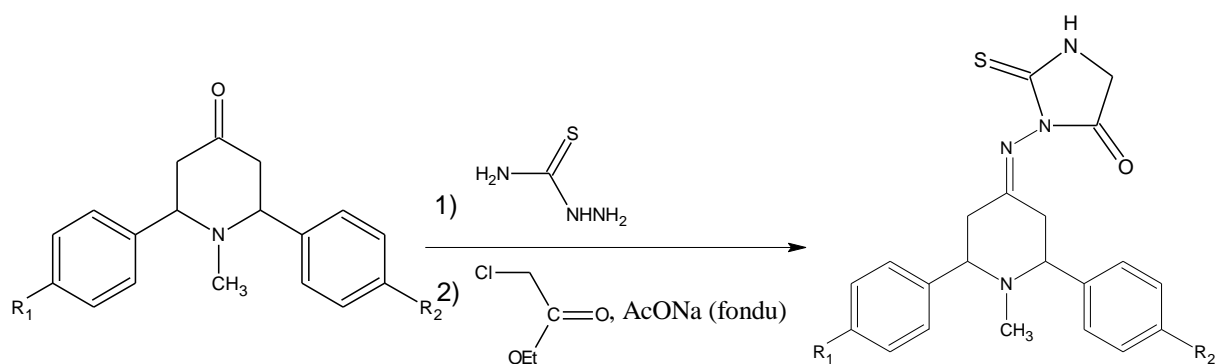
Le glucopyrano-sylidene-spiro-thiohydantoïne est décrit comme un bon inhibiteur de la phosphorylase glycogène des muscles et du foie [6-8].



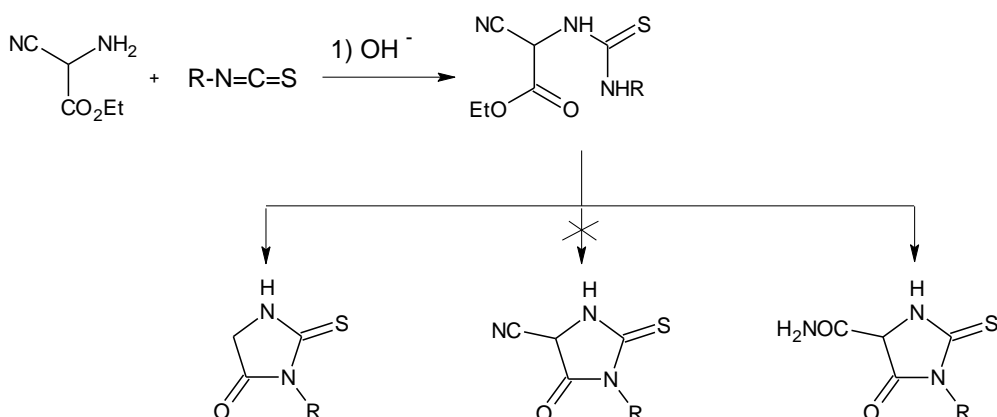
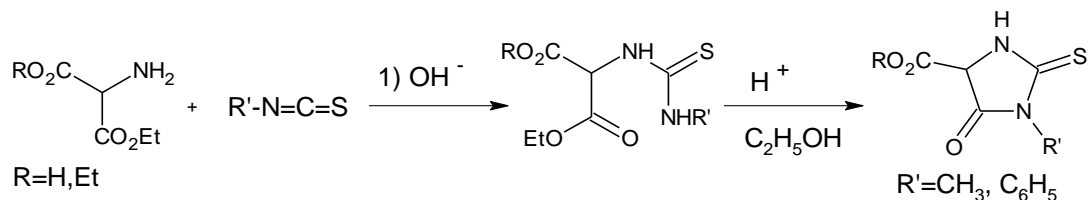
Thiohydantoïne

Nous illustrons ci-dessous quelques méthodes de synthèse des thiohydantoïnes :

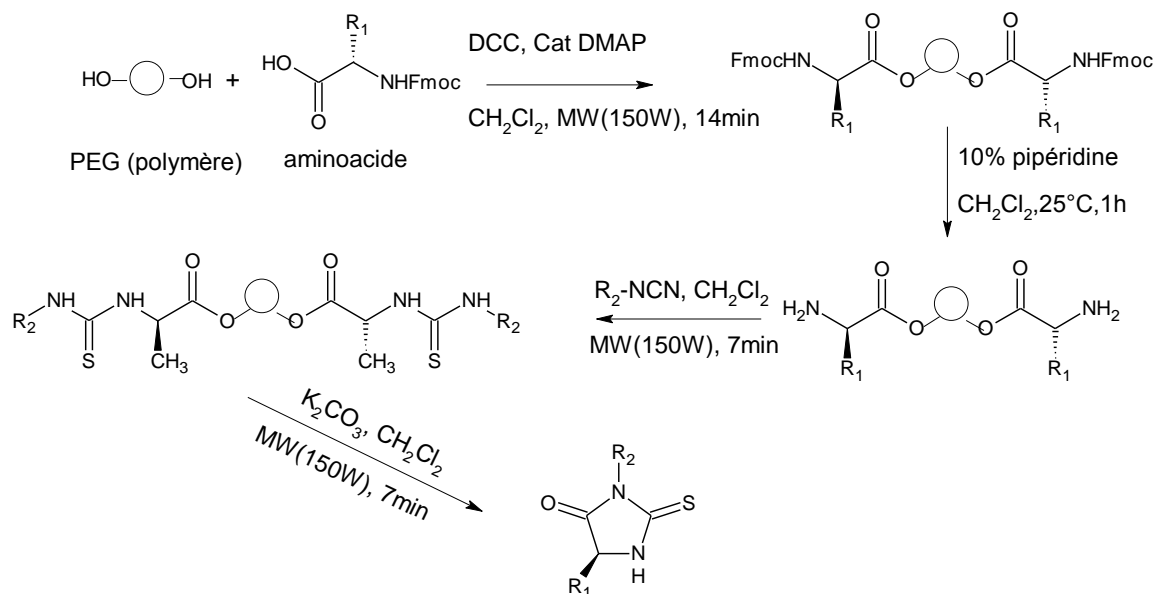
La combinaison de la thiosemicarbazide et le 2,6-diphényl pipéridin-4-one conduit à l'intermédiaire 2,6-disubstitué par le phényl-pipéridine-4-thiosemicarbazone. Traitée par le chloroacétate d'éthyle et l'acétate de sodium fondu, la structure 2-thioxo-imidazolidinone est isolée [2].



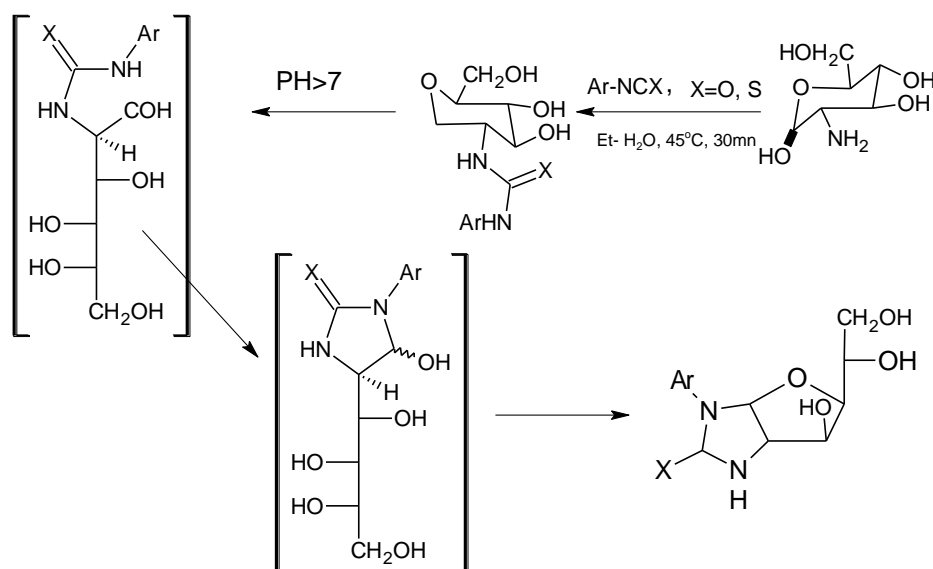
Les 2-thio-hydantoïnes substituées en position 4 ont été synthétisées par réaction d'amino-acides ou d'amino-esters avec les isothiocyanates [6-9].



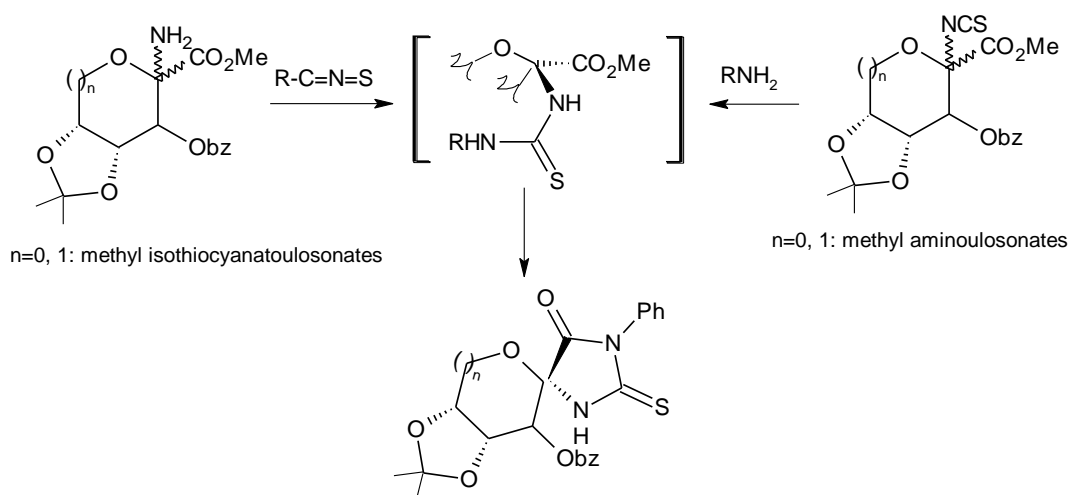
Mei-Jung et Chung-Ming sun ont développé une autre stratégie de synthèse pour la préparation des dérivés de la thioxo-hydantoïne utilisant pour cela la synthèse en phase liquide et solide et la technique des micro-ondes [8]. Ces structures thiohydantoïnes ont été obtenues avec un bon rendement, des temps réduits et avec peu d'étapes de purification [10].



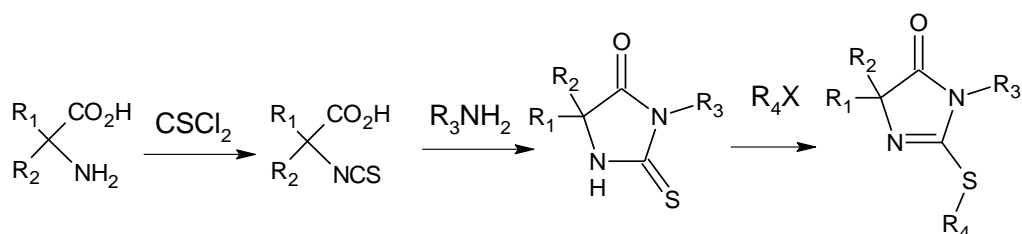
Les structures imidazolidiones ( $X= O, S$ ) et leurs dérivés O-protégés sont généralement des composés optiquement actifs, employés comme auxiliaires chiraux et éventuellement comme ligands en catalyse asymétrique, du fait que les atomes du soufre et d'oxygène sont de bons donneurs vis-à-vis du métal. En 1970, Scott [11] a préparé la structure 5-hydroxy-imidazolidione thione ( $X=S$ ) en faisant réagir le 2-arylthioisocyanate avec les 2-amino-2-deoxyaldoses en une seule étape (les dérivés intermédiaires de type thiourées ne sont pas isolés) [12].



Le squelette 2-thioimidazolidone peut être associé à différents nucléosides ou spiro-nucléosides [13]. J. Furents a proposé une synthèse des furanoïques et pyranoïques spirothiohydantoïne par l'action du méthyle isothiocyanatoulosonate sur les amines primaires ou le méthyle aminoulosonate sur l'isothiocyanate [14].

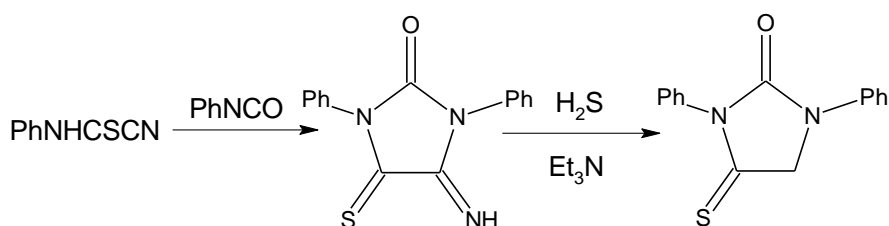


Une autre synthèse de la thione-imidazolidinone a été réalisée en condensant l'acide  $\alpha$ -aminoacétique [15-16] avec le thiophosgène, puis traitement par des amines primaires.

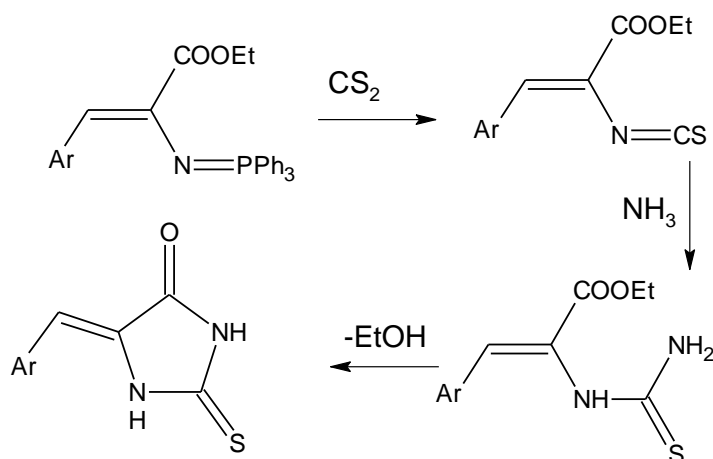


Une autre synthèse consiste à utiliser des dérivés cyanothioformamides et l'isocyanate, elle a conduit en deux étapes à une thiohydantoïne [17-18].

Dans une première étape, le cyanothioformanilide réagit avec le phényl isocyanate conduisant aux 5-imino-1,3-diphényl-4-thioxo-imidazolidin-2-one. Ce dernier, traité par le sulfure d'hydrogène ( $H_2S$ ) donne la thiohydantoïne [19].



D'autres synthèses simples et rentables du système 2-thioxo-imidazolidin-4-one ont pu être réalisées par action du disulfure de carbone ( $CS_2$ ) sur l'imino-phosphorane [20-21].



Les dérivés alkylés de la thiohydantoïne ci-dessus présentent une activité anti fongique [22-23].

Pour notre part, nous avons entrepris de réaliser la synthèse du noyau thioxo-imidazolidinone en partant des précurseurs **3** en présence des dérivés de l'isothiocyanate **6** selon deux modes opératoires différents : en présence et en l'absence d'un acide ( $CH_3COOH$ , acide de Keggin). Par la suite, les produits isolés sont soumis à une analyse anti microbienne.

## II-3-Synthèses de la structure 12 :

### II-3-1-En l'absence du catalyseur :

L'action d'un équivalent du composé **3** sur les dérivés isothiocyanate en excès dans l'éthanol ou l'acétonitrile à reflux et sous agitation magnétique a permis l'accès à de nouvelles structures 2-thioxo-imidazolidines **12** avec des temps de réaction qui varient entre 6 et 11 h selon la nature des groupements R et R' du noyau maléïmide et des dérivés isothiocyanates utilisés. La réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant l'acétate d'éthyle comme éluant. Cette réaction a permis de mettre en évidence la présence d'un seul composé correspondant à la structure **12**. On note, que les rendements de la réaction sont similaires dans l'éthanol ou l'acétonitrile. Le tableau **II.1** illustre le temps de reflux pour chaque substituant.

Tableau **II.1** : Les temps de reflux pour la formation des composés **12** dans l'éthanol ou l'acétonitrile

Composés	R	R'	Temps de reflux en heures	
			Ethanol	Acétonitrile
<b>12a</b>	CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	8	9
<b>12b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	9	10
<b>12c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	11	11
<b>12d</b>	CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6	7
<b>12e</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10	11
<b>12f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8	9

On remarque que les temps de reflux des réactions sont similaires en utilisant comme solvant l'éthanol ou l'acétonitrile.

### II-3-2-Synthèse des composés 12 en présence des catalyseurs acides:

Afin d'optimiser les conditions opératoires (rendements et temps réactionnel), nous avons envisagé de reprendre la même réaction en présence d'un catalyseur acide. Notre choix s'est porté sur un acide classique (l'acide acétique) et un hétéropolyacide fort de type Keggin (H<sub>5</sub>PMO<sub>10</sub>V<sub>2</sub>O<sub>40</sub>).

La réaction est effectuée selon le même mode opératoire en présence de deux gouttes d'acide acétique. Après récupération du solide, nous avons constaté une diminution des rendements par rapport à ceux du premier mode opératoire, sauf dans le cas du dérivé **12f**, où on obtient un rendement de 80%.

L'amélioration des conditions opératoires des réactions classiques pour atteindre de meilleurs rendements, en peu de temps, tout en respectant l'environnement, est une préoccupation des chercheurs organiciens. L'utilisation des Hétéropolyacides (HPAs) comme catalyseur en synthèse organique connaît un intérêt croissant, grâce à leurs propriétés (acidité, redox, stabilité, recyclage facile) [24-28]. Ce catalyseur est connu pour son efficacité, facile à manipuler par rapport aux acides classiques polluants et corrosifs [29].

Un équivalent des produits **3** est opposé à un excès d'isothiocyanate en présence de 1% du catalyseur de Keggin ( $H_5PMo_{10}V_2O_{40}$ ) à reflux, et sous agitation magnétique dans l'éthanol (solvant polaire protique) puis dans un deuxième solvant (polaire aprotique) l'acétonitrile afin d'étudier l'influence des différents facteurs sur la réaction.

La structure des composés obtenus par ces deux méthodes a été confirmée en comparant le rapport frontal  $R_f$  et les points de fusion des produits obtenus par rapport à ceux des produits de référence **12** obtenus par la méthode classique dont la structure a été précédemment établie.

Le tableau **II.2** résume le temps de reflux pour la préparation des composés **12** en présence de l'hétéropolyacide dans l'éthanol et l'acétonitrile.

Tableau **II.2** : Les temps de reflux en heures d'obtention des composés **12**.

<b>R</b>	<b>R'</b>	solvant	temps de reflux h	solvant	temps de reflux h
CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Ethanol	6	Acétonitrile	5
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		4		2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		5		4
CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		4		3
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		5		2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		4		3

Les résultats obtenus montrent que les temps de réaction ont été réduits avec l'utilisation du catalyseur (HPAs) aussi bien dans l'éthanol que dans l'acétonitrile. Le meilleur résultat est enregistré dans l'acétonitrile. L'acide de Keggin est un donneur de protons, il réagit préférentiellement dans un solvant polaire aprotique (acétonitrile), alors que l'emploi d'un solvant polaire protique (éthanol) rentre en compétition avec l'acide de Keggin, ce qui explique les résultats du tableau **II.2**. Nous relevons que les rendements de la réaction restent pratiquement inchangés dans les deux cas. Le tableau **II.3** réunit les propriétés physiques de la structure **12**.

Le tableau **II.3** réunit les propriétés physiques de la structure **12**.

<b>Composés</b>	<b>PF°C</b>	<b>R<sub>f</sub></b>	<b>Rd %</b>
<b>12a</b>	190	0.50	43.95
<b>12b</b>	140	0.45	55.74
<b>12c</b>	190	0.31	59.69
<b>12d</b>	235	0.44	62.29
<b>12e</b>	225	0.45	68.65
<b>12f</b>	150	0.68	70.47

D'après le tableau ci-dessus, on remarque que le rendement de la réaction augmente quand le radical R et R' varie de CH<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

### **II-3-3-Mécanisme réactionnel :**

La formation des composés **12** s'explique par un mécanisme faisant intervenir une attaque de l'azote N<sub>a</sub> sur le thiocarbonyle. L'intermédiaire **8** non isolé se recyclise par une double attaque de l'amine formée sur le carbonyle de la maléimide avec une ouverture du cycle. Dans le schéma **II.2** nous donnons les différentes voies de synthèse compatibles avec la réactivité des dérivés **3** en présence de l'isothiocyanate. L'unique voie retenue étant  $3+6 \rightarrow 8 \rightarrow 12$ .

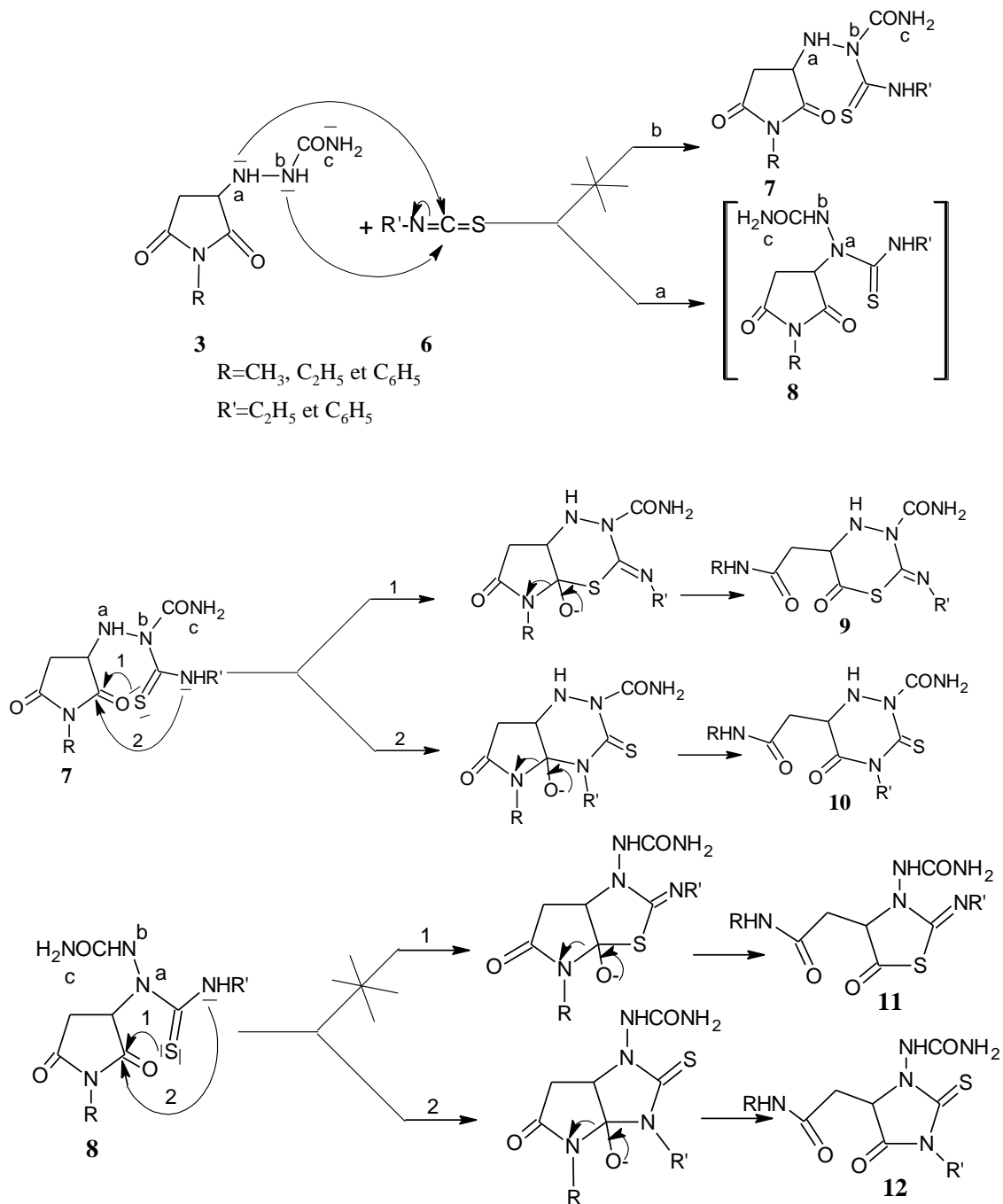


Schéma **II.2** : Mécanisme réactionnel pour l'obtention des composés **12**

L'étude d'une série homologue de la 2-thioxo-imidazolidinone menée dans notre laboratoire [30-31] a permis de montrer que la réaction de cyclisation est régiospécifique. Le mécanisme débute par l'attaque de l'azote  $N_a$  sur la fonction thiocarbonyle pour former l'intermédiaire **8** qui se cyclise selon la voie 2 aboutissant à la structure **12**.

## II-3-4-Analyse spectroscopique des dérivés 12 :

### II-3-4-1-Résonance magnétique nucléaire du proton RMN $^1\text{H}$ :

A titre d'exemple nous donnons les déplacements de chaque proton du composé **12b** comme le montre le schéma **II.3**.

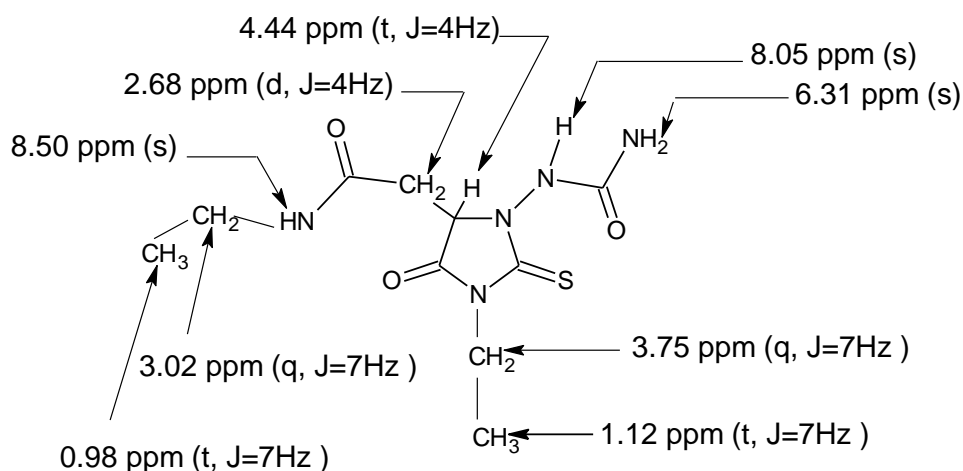


Schéma **II.3** : Déplacement chimique du RMN  $^1\text{H}$  du composé **12b**

Les signaux observés sur les différents spectres et leurs intégrations sont équivalents au nombre total de protons dans chaque molécule. L'exemple du dérivé **12b** montre des signaux à 0.98 et 3.02 ppm d'intensité trois protons et deux protons attribuables respectivement au CH<sub>3</sub> et CH<sub>2</sub> de l'éthyle de la maléimide. De plus, les signaux à 1.12 ppm d'intensité trois protons et 3.75 ppm d'intensité deux protons relatifs au groupement éthyle de l'isothiocyanate confirment la cyclisation.

Tous les résultats spectroscopiques des différents protons de la structure **12** sont regroupés dans le tableau **II.4**.

Tableau II.4 : Déplacement chimique  $\delta$  (ppm) des composés **12**.

Composés	RMN $^1\text{H}$ DMSO-d <sub>6</sub> , 250 MHz , $\delta$ ppm
<b>12a</b>	1.13 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$ , $\text{CH}_3$ ); 3.4 (d, 3H, $J=4.5\text{ Hz}$ , N- $\text{CH}_3$ ); 2.75 (d, 2H, $J=4\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ); 3.75 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ); 4.40 (t, 1H, $J=4\text{Hz}$ , $\text{CH}$ ) ; 6.25 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ); 8.0 (s, 1H, $\text{NHCO}$ ); 8.5 (s, 1H, $\text{NHCH}_3$ ).
<b>12b</b>	0.98 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$ , $\text{CH}_3$ ); 1.12 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$ , $\text{CH}_3$ ); 2.68 (d, 2H, $J=4\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ); 3.02 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ); 3.75 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ); 4.44 (t, 1H, $J=4\text{Hz}$ , $\text{CH}$ ); 6.31 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ); 8.05 (s, 1H, $\text{NHCO}$ ); 8.50 (s, 1H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ).
<b>12c</b>	1.125 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$ , $\text{CH}_3$ ); 2.97 (d, 2H, $J=4\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ); 3.76 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ); 4.53 (t, 1H, $J=4\text{Hz}$ , $\text{HC}$ ) ; 7.5 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{aro}}$ ); 6.30 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ); 8.66 (s, 1H, $\text{NHCO}$ ); 10.16 (s, 1H, $\text{NHC}_6\text{H}_5$ ).
<b>12d</b>	3.42 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$ , $\text{CH}_3$ ); 2.85 (d, 2H, $J=4\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ) ; 4.63 (t, 1H, $J=4\text{Hz}$ , $\text{CH}$ ); 7.48 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{aro}}$ ); 6.38 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ); 8.07 (s, 1H, $\text{NHCO}$ ); 8.63 (s, 1H, $\text{NHCH}_3$ ).
<b>12e</b>	0.99 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$ , $\text{CH}_3$ ); 3.01 (d, 2H, $J=4\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ); 3.05 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ); 4.61 (t, 1H, $J=4\text{Hz}$ , $\text{CH}$ ); 7.46 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{aro}}$ ); 6.35 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ); 8.08 (s, 1H, $\text{NHCO}$ ); 8.59 (s, 1H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ).
<b>12f</b>	3.17 (d, 2H, $J=4\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ); 4.78 (t, 1H, $J=4\text{Hz}$ , $\text{CH}$ ); 7.37-7.56 (m, 10H, $\text{CH}_{\text{aro}}$ ); 6.44 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ); 8.85 (s, 1H, $\text{NHCO}$ ); 10.27 (s, 1H, $\text{NHC}_6\text{H}_5$ ).

### II-3-4-2-Résonance magnétique nucléaire du carbone RMN $^{13}\text{C}$ :

Les résultats spectroscopiques des différents carbones de la structure **12** sont reportés dans le tableau II.5.

Tableau II.5 : Déplacement chimique  $\delta$  (ppm) des composés **12**.

Composés	RMN $^{13}\text{C}$ DMSO-d <sub>6</sub> , 250 MHz, $\delta$ ppm
<b>12a</b>	11.90, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 25.07, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 35.88, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 39.01, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 59.75, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 156.93, $\text{O}=\underline{\text{C}}\text{-NH}_2$ ; 167.76, $\text{HN}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 171.34, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 183.37, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .
<b>12b</b>	12.81, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 14.94, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 33.69, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 36.74, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 39.21, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 60.66, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 157.76, $\text{O}=\underline{\text{C}}\text{-NH}_2$ ; 167.54, $\text{HN}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 172.21, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 184.26, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .
<b>12c</b>	12.31, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 36.33, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 39.20, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 60.01, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 119.14-123.26-128.63-138.74, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ; 157.24, $\text{O}=\underline{\text{C}}\text{-NH}_2$ ; 166.59, $\text{HN}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 171.76, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 183.81, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .
<b>12d</b>	25.15, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 32.84, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 59.92, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 128.09-128.46-128.61-133.51, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ; 157.91, $\text{O}=\underline{\text{C}}\text{-NH}_2$ ; 167.75, $\text{HN}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 167.91, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 183.28, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .
<b>12e</b>	14.49, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 33.51, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 38.17, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 60.53, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 128.50-128.59-128.78-133.90, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ; 157.37, $\text{O}=\underline{\text{C}}\text{-NH}_2$ ; 167.75, $\text{HN}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 171.63, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 183.70, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .
<b>12f</b>	39.01, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 59.58, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 118.67-122.79-128.16-138.27, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ; 156.77, $\text{O}=\underline{\text{C}}\text{-NH}_2$ ; 166.13, $\text{HN}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 171.29, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 183.32, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .

Comme exemple nous donnerons les déplacements chimiques en ppm de chaque carbone du composé **12b** consigné dans le schéma II.4

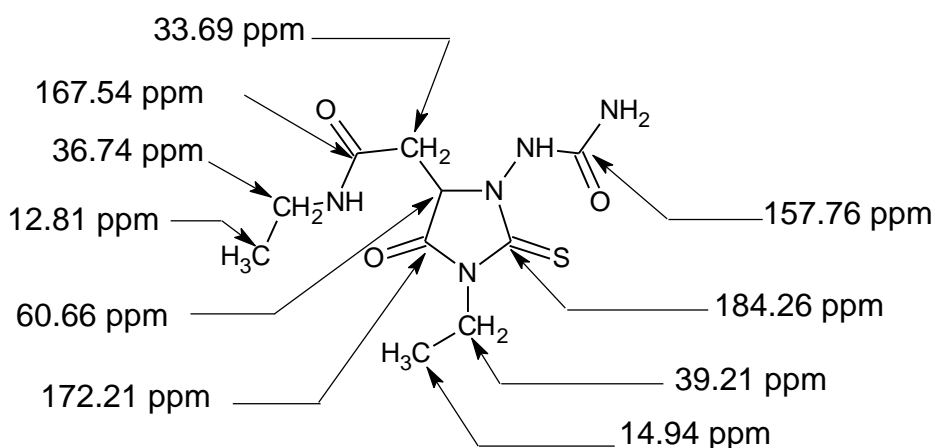


Schéma II.4 : Déplacement chimiques du RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **12b**

### II-3-4-3-Spectrométrie de masse:

Afin de vérifier la structure 2-thio-imidazolidinone, nous avons soumis les composés **12** à l'analyse en spectrométrie de masse sous impact électronique.



### II-3-4-4-L'analyse infrarouge :

Nous avons préparé des pastilles de KBr, en broyant 150 mg de ce dernier avec 2 à 7 % du composé **12**, ensuite on les a compressé sous une pression adéquate, les échantillons sont analysés à l'aide d'un appareil à infrarouge FT/IR-4100 type A. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau **II.6**.

Tableau **II.6** : Bandes de vibration en  $\text{cm}^{-1}$  des produits **12**.

Composés	KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$
<b>12b</b>	3475 $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 1625 $\nu_{\text{CO}}$ ; 1749 $\nu_{\text{CO(cycl)}}$ ; 1263 $\nu_{\text{C=S}}$
<b>12c</b>	3498 $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 1650 $\nu_{\text{CO}}$ ; 1748 $\nu_{\text{CO(cycl)}}$ ; 1201 $\nu_{\text{C=S}}$
<b>12e</b>	3479 $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 1600 $\nu_{\text{CO}}$ ; 1716 $\nu_{\text{CO(cycl)}}$ ; 1234 $\nu_{\text{C=S}}$
<b>12f</b>	3459 $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 1604 $\nu_{\text{CO}}$ ; 1747 $\nu_{\text{CO(cycl)}}$ ; 1260 $\nu_{\text{C=S}}$

La présence de la bande de vibration entre 1201-1263  $\text{cm}^{-1}$ , attribuable à la fonction thiocarbonyle C=S confirmant la formation de la structure **12**.

### II-4-Action du phényl isothiocyanate sur le dérivé **5c** :

Le synthon **5c** dont la synthèse a été rapportée au chapitre **I** (schéma **I.5**) a servi de matière première dans la synthèse du dérivé **13**.

La réaction du dérivé **5c** avec l'isothiocyanate à reflux dans l'éthanol a conduit d'une façon régiospécifique aux structures 2-thioxo-imidazolidinones **13** [30-31].

Dans ce cas également, les possibilités de cyclisation du précurseur **5c** en présence de l'isothiocyanate **6b** sont consignées dans le schéma **II.7**.

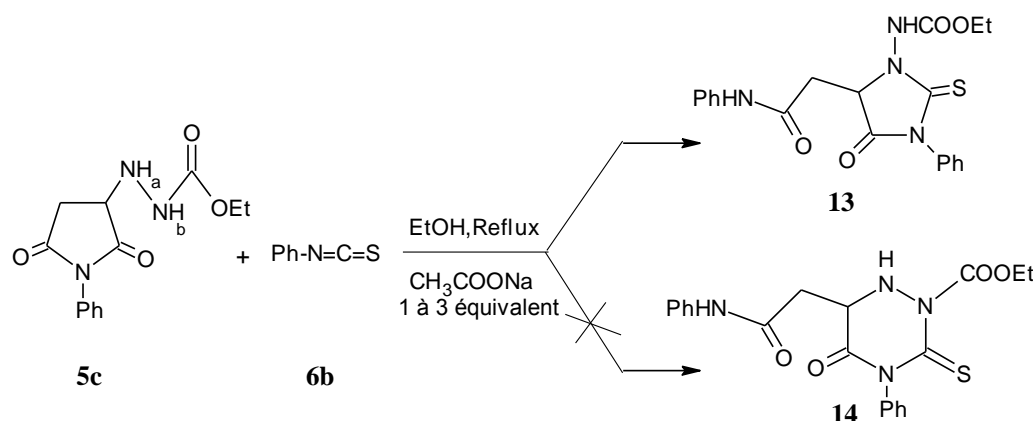


Schéma **II.7** : Possibilité de cyclisation du précurseur **5c**

Le synthon **5c** possède deux sites nucléophiles différents  $N_aH$  et  $N_bH$ . Le site  $N_bH$  en position  $\alpha$  de  $CO_2Et$  est théoriquement moins nucléophile que  $N_aH$ . Dans le but d'activer  $N_b$ , nous avons entrepris de réaliser la réaction en présence d'une base.

Cette réaction suivi par CCM et repris en présence de l'acétate de sodium à différentes concentration (de 1 à 3 équivalent), n'a pas permis d'isoler le dérivé **14** visé. Nous isolons dans chaque cas un seul dérivé de structure **13**.

## **II-5-L'activité biologique des dérivés 12 :**

Nous avons relevé précédemment que les structures 2-thioxoimidazolidine-4-ones possédaient de nombreuses propriétés biologiques telles que, l'activité antimicrobienne et antimycosique [2].

Afin de valoriser les produits préparés dans le cadre de ce travail, nous les avons soumis à des tests biologiques dans le laboratoire de microbiologie de la faculté de biologie (Mme Y. BENMALEK), pour étudier leur activité antimicrobienne sur cinq souches différentes : *Escherichia coli* (ATCC 25992), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27852), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* (pathogène (ATCC 43300) et non pathogène (ATCC 25923)).

### **II-5-1-Test de l'activité antimicrobienne :**

#### **Bactéries :**

Les bactéries sont des organismes unicellulaires, caractérisés par une structure particulière [32].

La paroi bactérienne est un élément de la structure bactérienne présent chez toutes les bactéries (sauf les Mycoplasmes). Il assure la forme des bactéries [32].

Les parois cellulaires des bactéries sont constituées de peptidoglycane, qui est composé par des chaînes de polysaccharides reliées entre elles par des peptides contenant des acides aminés. Cette chaîne est faite de l'alternance de N-acétyl-glycosamine et d'acide N-acétyl-muramique. La composition de la paroi n'est pas la même d'un groupe de bactéries à l'autre. Il existe deux classes principales : Gram positif ( $G^+$ ) et Gram négatif ( $G^-$ ) [32].

Les noms proviennent de la réaction des cellules à la coloration de Gram, une méthode longtemps employée pour la classification d'espèces bactériennes. La méthode de coloration de Gram est nommée d'après son inventeur, le scientifique danois Hans Christian Gram

(1853-1938). C'est une méthode simple qui est basée sur les propriétés et les structures biochimiques des parois cellulaires [32].

La paroi des bactéries Gram<sup>+</sup> possède une épaisse couche de peptidoglycane.

La paroi des bactéries Gram<sup>-</sup> possède une fine couche de peptidoglycane.

Lors de l'application du protocole de coloration de Gram, à partir de solution de cristal violet et de safranine, l'éthanol peut traverser la paroi des bactéries qui est fine et lipidique. Donc des bactéries G<sup>+</sup> apparaissent bleues alors que les bactéries G<sup>-</sup> sont colorées en rose [32].

### **II-5-1-1-Les souches utilisés :**

Les souches utilisées dans le présent travail sont largement connues et rencontrées dans divers pathologies chez l'homme, il s'agit de :

*Escherichia coli* ou *colibacille*, bacille à Gram négatif, c'est le micro-organisme le plus fréquemment impliqué dans les infections urinaires acquises. Cette bactérie est susceptible à l'amoxicilline-clavulanate. Mais avec l'augmentation des fréquences d'utilisations, la résistance a commencé à émerger [33].

*Staphylococcus aureus* est une cocci à Gram positif, pathogène humain responsable d'un nombre significatif d'infections dans le monde entier. Ce pathogène était longtemps considéré comme une bactérie de l'environnement hospitalier. Pourtant, l'épidémiologie de ce dernier a changé et de nouvelles souches acquises dans la communauté ont semblé différentes des souches nosocomiales par leur sensibilité aux différents antibiotiques [33].

*Enterococcus faecalis* est un pathogène opportuniste, qui représente aujourd'hui un des agents étiologiques des infections nosocomiales et de plus en plus des infections d'implant.

Elle fait partie de la flore bactérienne de l'homme, et des viscères d'animaux. C'est un pathogène émergent des infections hospitalières, il est souvent responsable d'infections urinaires, d'endocardite, les infections des blessures et les abcès intra-abdominaux. C'est aussi une cause principale des bactériémies associées aux cathéters. Elle est souvent isolée sur des patients avec une ventilation artificielle [34].

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie à Gram négatif, rependue dans la nature, elle niche dans l'environnement aquatique, le sol, les plantes et les animaux. *P. aeruginosa* est aussi un important pathogène opportuniste qui provoque des infections chroniques dans les

poumons des patients ayant une maladie génétique, la fibrose cystique, des infections aiguës comme une grave brûlure et des infections urinaires [35].

### II-5-1-2-Tests :

Nous avons utilisé la technique des puits en milieu gélosés de Muller Hinton en boîtes de Petri. Les milieux sont ensemencés par quelques millilitres de l'inoculum de façon à recouvrir toute la surface gélosée, et avec une dilution de 1/100 des bactéries. Les boîtes de pétri sont ensuite mises à sécher 5 min à 40°C.

A l'aide d'une pipette stérile on a effectué des puits de 4 mm de diamètre, qui recevront chacun 50 µl de la solution à tester de concentration 0.5 mg/ml. Les produits **12** sont dilués dans le DMSO. Les boîtes sont incubées dans une étuve à 37°C pendant 24 heures.

### II-5-1-3-Lecture des résultats :

L'activité biologique se manifeste par l'apparition d'une auréole d'inhibition de la croissance microbienne autour du puits contenant le produit à tester. La lecture s'effectue par la mesure du diamètre d'inhibition observé, et le DMSO est utilisé comme témoin. Les résultats de ces tests sont résumés dans le tableau **II.7**.

Tableau **II.7** : les diamètres d'inhibition mesurés en millimètre pour les différentes souches.

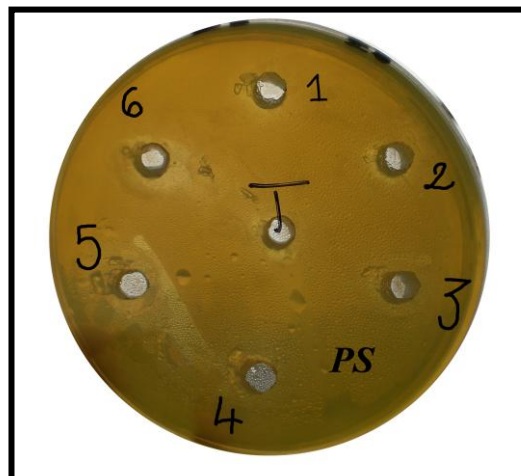
Produits	Diamètre (mm)				
	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25992)	<i>Staphylococcus aureus*</i> (ATCC 25923)	<i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 29212)	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 43300)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27852)
<b>12a</b>	-	19	-	-	-
<b>12b</b>	14	-	-	-	9
<b>12c</b>	13	15	10	-	-
<b>12d</b>	12	15	-	9	10
<b>12e</b>	15	17	9	-	13
<b>12f</b>	-	18	-	-	14

En se basant sur les résultats obtenus on remarque que les différentes souches testées dans ce travail sont sensibles à quelques dérivés **12**.

- *Escherichia coli* (ATCC 25992) apparait très sensible vis-à-vis des composés **12b-e**, avec des diamètres d'inhibitions compris entre 12-15 mm, par contre le **12a** et **12f** n'ont aucun effet.
- Les produits **12a**, **12c-f** provoquent des zones d'inhibition importantes sur la souche *Staphylococcus aureus\** (ATCC 25923), par ailleurs, le **12b** est insensible vis-à-vis de cette bactérie.
- *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) montre une inhibition moyennement importante (10-9 mm) pour les composés **12c** et **12e**.
- Les composés **12a-c** et **12e-f** n'ont aucune action inhibitrice sur la souche *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300) sauf le **12d** (9 mm).
- Les structures **12b**, **12d-f** ont une activité inhibitrice intéressante et croissante vis-à-vis de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27852).

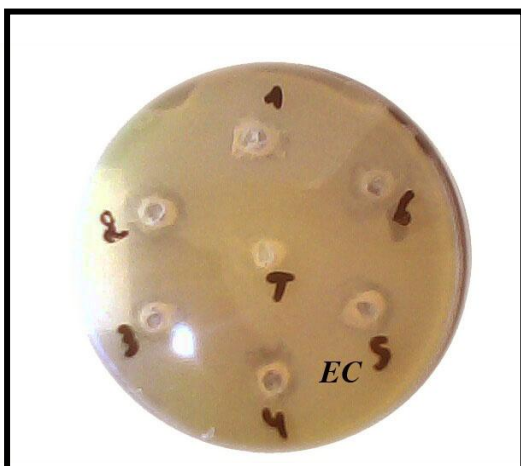
Sur la figure (1), nous présentons les photos représentant les auréoles d'inhibition des produits **12** sur les cinq souches utilisées. Sur les boîtes de Petri les numéros 1-6 correspondent aux produits **12** comme suit :

1 : **12a** ; 2 : **12b** ; 3 : **12c** ; 4 : **12d** ; 5 : **12e** ; 6 : **12f**.

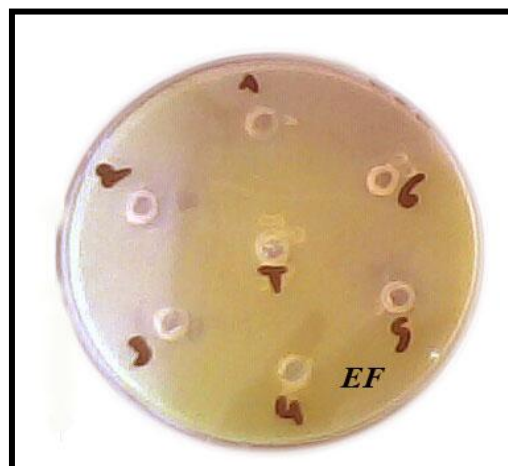


**PS : *Pseudomonas aeruginosa***

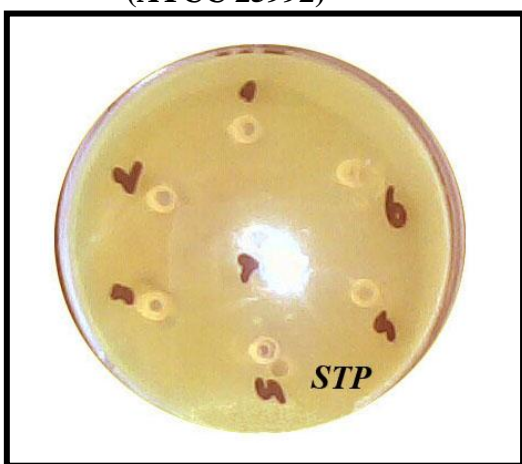
**(ATCC 27852)**



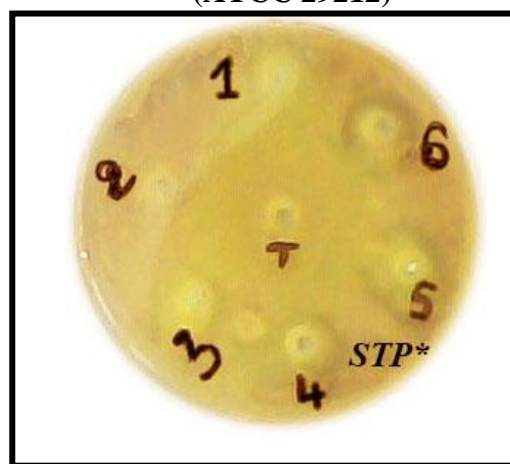
**EC : *Escherichia coli***  
(ATCC 25992)



**EF : *Enterococcus faecalis***  
(ATCC 29212)



**STP : *Staphylococcus aureus***  
(ATCC 43300)



**STP\* : *Staphylococcus aureus***  
(ATCC 25923)

**Figure (1)**

## **II-6-Conclusion :**

Dans ce chapitre, nous avons synthétisé de façon régiospécifique de nouveaux hétérocycles de type 2-thioxo-imidazolidinone **12**. La synthèse de ces derniers a été réalisée en opérant selon deux modes opératoires en l'absence de catalyseurs et en présence l'acide acétique ou de l'hétéropolyacide de Keggin ( $H_5PMo_{10}V_2O_{40}$ ) dans l'éthanol et l'acétonitrile. Il ressort des résultats obtenus que l'emploi de l'acide acétique comme catalyseur n'influe pas sur la réaction. Dans le cas de l'hétéropolyacide de Keggin, le meilleur résultat est enregistré dans l'acétonitrile par rapport à l'éthanol avec de bons rendements et une excellente diminution du temps de reflux. La cyclisation de l'intermédiaire **5** en présence d'isothiocyanate en milieu basique conduit à la structure 2-thioxo-imidazolidinone **13** et non aux structures 3-thioxo-1,2,4-triazinan-5-one **14**.

## Partie expérimentale

### Synthèse des produits 12a-c en l'absence des catalyseurs acides :

On solubilise 10 mmole du précurseur **3a-c** dans 20 ml d'éthanol avec 12 mmole de l'éthyle isothiocyanate. Le mélange est porté à reflux et sous agitation magnétique, le suivi de la réaction est contrôlé par la chromatographie sur couche mince CCM en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle. Le produit est récupéré après évaporation sous vide et refroidissement et en ajoutant l'éther et l'acétonitrile comme solvant de précipitation, et enfin par filtration en récupère un produit blanc, ce dernier et recristallisé dans l'éthanol.

**Composé 12a :** 2-{3-[(aminocarbonyl) amino]-1-ethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-4-yl}-N-methylacetamide

Rendement : 43.95%; PF : 190°C; R<sub>f</sub> : 0.5; masse moléculaire : 272.995 g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO- d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 1.13 (t, 3H, J=7 Hz, CH<sub>3</sub>); 3.4 (d, 3H, J=4.5Hz, N-CH<sub>3</sub>); 2.75 (d, 2H, J= 4Hz, CH<sub>2</sub>); 3.75 (q, 2H, J=7Hz, CH<sub>2</sub>); 4.40 (t, 1H, J= 4Hz, CH); 6.25 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 8.0 (s, 1H, NHCO); 8.5 (s, 1H, NHCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 11.90, CH<sub>3</sub>; 25.07, CH<sub>3</sub>; 35.88, CH<sub>2</sub>; 39.01, CH<sub>2</sub>; 59.75, CH; 156.93, O=C-NH<sub>2</sub>; 167.76, HN-C=O; 171.34, C=O; 183.37, C=S.

**S.M:** OCNH<sub>2</sub><sup>1+</sup> (44, 100%); OCNHCH<sub>3</sub><sup>1+</sup> (58, 26%).

**Composé 12b:** 2-{3-[(aminocarbonyl) amino]-1-ethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-4-yl}-N-ethylacetamide

Rendement : 55.74%; PF : 140°C; R<sub>f</sub> : 0.45; masse moléculaire : 287.020g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 0.98 (t, 3H, J=7Hz, CH<sub>3</sub>); 1.12 (t, 3H, J=7Hz, CH<sub>3</sub>); 2.68 (d, 2H, J= 4Hz, CH<sub>2</sub>); 3.02 (q, 2H, J=7Hz, CH<sub>2</sub>); 3.75 (q, 2H, J=7Hz, CH<sub>2</sub>); 4.44 (t, 1H, J=4Hz, CH); 6.31 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 8.05 (s, 1H, NHCO); 8.50 (s, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 12.81, CH<sub>3</sub>; 14.94, CH<sub>3</sub>; 33.69, CH<sub>2</sub>; 36.74, CH<sub>2</sub>; 39.21, CH<sub>2</sub>; 60.66, CH; 157.76, O=C-NH<sub>2</sub>; 167.54, HN-C=O; 172.21, C=O; 184.26, C=S.

**S.M:** OCNH<sub>2</sub><sup>1+</sup> (44, 100%); OCNHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>1+</sup> (72, 10%); NHCONH<sub>2</sub><sup>1+</sup> (59, 7%).

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** 3475 ν<sub>NH-CO</sub>; 1625 ν<sub>CO</sub>; 1749 ν<sub>CO(cycl)</sub>; 1263 ν<sub>C=S</sub>.

**Composé 12c:** 2-{3-[(aminocarbonyl) amino]-1-ethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-4-yl}-N-phenylacetamide

Rendement : 59.69%; PF : 190°C; R<sub>f</sub> : 0.31; masse moléculaire : 335.064 g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 1.125 (t, 3H, J=7Hz, CH<sub>3</sub>); 2.97 (d, 2H, J= 4Hz, CH<sub>2</sub>); 3.76 (q, 2H, J=7Hz, CH<sub>2</sub>); 4.53 (t, 1H, J= 4Hz, HC) ; 7.5 (m, 5H, CH<sub>aro</sub>); 6.30 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 8.66 (s, 1H, NHCO); 10.16 (s, 1H, NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 12.31, CH<sub>3</sub>; 36.33, CH<sub>2</sub>; 39.20, CH<sub>2</sub>; 60.01, CH; 119.14-123.26-128.63-138.74, CH<sub>aro</sub>; 157.24, O=C-NH<sub>2</sub>; 166.59, HN-C=O; 171.76, C=O; 183.81, C=S.

**S.M:** OCNH<sub>2</sub><sup>+</sup> (44, 100%); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup> (77, 8%); NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup> (92, 6%).

**IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:** 3498 ν<sub>NH-CO</sub>; 1650 ν<sub>CO</sub>; 1748 ν<sub>CO(cycl)</sub>; 1201 ν<sub>C=S</sub>.

### Synthèse des produits 12d-f sans catalyseur :

Le même mode opératoire que les composés **12a-c**, on remplaçant l'éthyl isothiocyanate par le phényl isothiocyanate, et utilisant l'éther comme solvant de précipitation.

**Composé 12d :** 2-{3-[(aminocarbonyl) amino]-5-oxo-1-phenyl-2-thioxoimidazolidin-4-yl}-N-methylacetamide

Rendement : 62.29%; PF : 235°C; R<sub>f</sub> : 0.44; masse moléculaire : 321.039 g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 3.42 (d, 3H, J=7Hz, CH<sub>3</sub>); 2.85 (d, 2H, J= 4Hz, CH<sub>2</sub>) ; 4.63 (t, 1H, J= 4Hz, CH) ; 7.48 (m, 5H, CH<sub>aro</sub>); 6.38 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 8.07 (s, 1H, NHCO); 8.63 (s, 1H, NHCH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 25.15, CH<sub>3</sub>; 32.84, CH<sub>2</sub>; 59.92, CH; 128.09-128.46-128.61-133.51, CH<sub>aro</sub>; 157.91, O=C-NH<sub>2</sub>; 167.75, HN-C=O; 167.91, C=O; 183.28, C=S.

**S.M:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup> (77, 68%); C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup> (51, 29%).

**Composé 12e:** 2-{3-[(aminocarbonyl) amino]-5-oxo-1-phenyl-2-thioxoimidazolidin-4-yl}-N-ethylacetamide

Rendement : 68.04%; PF : 225°C; R<sub>f</sub> : 0.45; masse moléculaire : 335.064g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 0.99 (t, 3H, J=7Hz, CH<sub>3</sub> ) ; 3.01 (d, 2H, J=4Hz, CH<sub>2</sub>) ; 3.05 (q, 2H, J=7Hz, CH<sub>2</sub>); 4.61 (t, 1H, J= 4Hz, CH) ; 7.46 (m, 5H, CH<sub>aro</sub>); 6.35 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 8.08 (s, 1H, NHCO); 8.59 (s, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$  250 MHz,  $\delta$  ppm:** 14.49,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 33.51,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 38.17,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 60.53,  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 128.50-128.59-128.78-133.90,  $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ; 157.37,  $\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{NH}_2$ ; 167.75,  $\text{HN}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 171.63,  $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 183.70,  $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .

**S.M:**  $\text{OCNH}_2\text{I}^+$  (44, 100%);  $\text{NNHCONH}_2\text{I}^+$  (73, 15%);  $\text{OCNC}_6\text{H}_5\text{I}^+$  (117, 6%).

**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :** 3479  $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 1600  $\nu_{\text{CO}}$ ; 1716  $\nu_{\text{CO(cycl)}}$ ; 1234  $\nu_{\text{C=S}}$ .

**Composé 12f:** 2-{3-[(aminocarbonyl) amino]-5-oxo-1-phenyl-2-thioxoimidazolidin-4-yl}-*N*-phenylacetamide

Rendement : 70.47%; PF : 150°C;  $R_f$  : 0.68; masse moléculaire : 383.108 g/mole.

**RMN  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$  250 MHz,  $\delta$  ppm:** 3.17 (d, 2H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 4.78 (t, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 7.37-7.56 (m, 10H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ); 6.44 (s, 2H,  $\underline{\text{N}}\text{H}_2$ ); 8.85 (s, 1H,  $\underline{\text{N}}\text{HCO}$ ); 10.27 (s, 1H,  $\underline{\text{N}}\text{HC}_6\text{H}_5$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$  250 MHz,  $\delta$  ppm:** 39.01,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 59.58,  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 118.67-122.79-128.16-138.27,  $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ; 156.77,  $\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{NH}_2$ ; 166.13,  $\text{HN}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 171.29,  $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 183.32,  $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .

**S.M:**  $\text{OCNH}_2\text{I}^+$  (44, 100%);  $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}^+$  (77, 41%);  $\text{NHC}_6\text{H}_5\text{I}^+$  (92, 9%).

**IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :** 3459  $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 1604  $\nu_{\text{CO}}$ ; 1747  $\nu_{\text{CO(cycl)}}$ ; 1260  $\nu_{\text{C=S}}$ .

#### **Mode opératoire des produits 12 en présence de l'acide de Keggin :**

On solubilise 10 mmole du précurseur **3a-c** dans 20 ml d'éthanol avec 12 mmole des dérivés de l'isothiocyanate, en ajoutant 1% mmole du catalyseur de Kiggen. Le mélange est porté à reflux et sous agitation magnétique, le suivi de la réaction est contrôlée par la chromatographie sur couche mince CCM en utilisant comme éluant l'acétate d'éthyle et en se référant aux produits **12** obtenu en absence du catalyseur. Un précipité blanc se forme. Ce dernier est lavé par l'éthanol pour éliminer le catalyseur. Les produits sont recristallisés dans l'éthanol.

### Synthèse du produit 13:

On introduit 10 mmole du précurseur **5c** dans 20 ml d'éthanol avec 12 mmole du phényle isothiocyanate en ajoutant 30 mmole d'acétate de sodium. Le mélange est porté à reflux et sous agitation magnétique pendant 7 heures, le suivi de la réaction est contrôlée par la chromatographie sur couche mince CCM en utilisant comme éluant le chloroforme et l'acétate d'éthyle 8 : 2, on remarque un changement de couleur de la réaction vers le marron. Après l'extraction dans 40 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml d'eau en récupéré la phase organique qui est séchée par le sulfate de sodium pour éliminer les traces d'eau, ensuite on évapore sous vide. Le résidu est séparé sur colonne et qui conduit a un produit huileux.

**Composé 13:** Ethyl-N-[5-[(2-anilino-2-oxo-ethyl)-4-oxo-3-phenyl-2-thioxo-1-imidazolidinyl.carbamate]

Rendement: 70%; PF : 203°C; masse moléculaire : 412.463 g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, δ ppm:** 1.18 (t, 3H, *J*=7Hz, CH<sub>3</sub>); 3.13 (d, 2H, *J*= 4Hz, CH<sub>2</sub>); 4.11 (q, 2H, *J*=7Hz, CH<sub>2</sub>); 4.75 (t, 1H, *J*= 4Hz, CH); 7.55 (m, 10H, CH<sub>aro</sub>); 10.14 (d, 1H, NH<sub>c</sub>); 10.30 (s, 1H, NH<sub>b</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz, δ ppm:** 14.98, CH<sub>3</sub>; 35.29, CH<sub>2</sub>; 57.94, CH<sub>3</sub>; 61.86, CH; 134.33-128.98-128.74-127.37, CH<sub>aro</sub>; 139.36-129.36-129.43-129.31, CH<sub>aro</sub>; 155.43, C=O; 167.01, N-C=O; 171.84, O-C=O; 184.36, C=S.

## Bibliographie

- [1]-a) M. Amir, K. Shikha, *Eur. J. Med. Chem.*, 39, 535-545, **2004**.
- b) G. Turan Zitouni, Z. Asim Kaploncikli, M. Tahayildiz, P. Chevallet, D. Kaya, *Eur. J. Med. Chem.*, 40, 607-613, **2005**.
- c) S. J. Dolman, F. Gosselin, P. D. O'Shea, I. Davies, *J. Org. Chem.*, 71, 9548-9551, **2006**.
- [2]-A. Jamal Abdul Nasser, A. IdhaYadhula, R. Surendra Kumerand J. Selvin, *E-J of chem.*, 7(4), 1320-1325, **2010**.
- [3]-M. E Abd EL-Fattah, *Indi J of Chem.*, 45B, 2523-2533, **2006**.
- [4]-J. Alixandre de Sousa Luis, J. Maria Barbosa Filho, B. Freitas Lira, I. Imeida Medeiros, L. Clébia Soares Lima de Morais, A. Fernandes dos Santos, C. Soares de Oliveira et P. Filgueiras de Athayde-Filho, *Molec.*, 15, 128-137, **2010**.
- [5]-P. Klason, *P. Chem. Ztg.*, 14, 543, **1890**.
- [6]-R. Kuang, J. B .Epp, S. Ruan, L. S. Chong , R. Venkata- raman, S. He, T. M. Truong, W. C. Groutas,. *Bioorg. Med . Chem.*, 8, 1005-1016, **2000**.
- [7]-S. He, R. Kuang, R. Venkataraman, J. Tu, T. M. Truong, H. T. Chan, W. C. Grautas, *Bioorg. Med. Chem.*, 8, 1713-1717, **2000**.
- [8]-M. Jung and C. Ming sun, *Tetra Lett.*, 44, 8739-8742, **2003**.
- [9]-M. C. Venuti, *Ann. Rep. Med.*, 21, 201-210, **1986**.
- [10]-a) H. Fenniri, *Combina Chem.*, Oxford University Press : New York, **2000**.
- b) P. Seneci, *Solide –Phase Synth and Combin Tech.*, John Wileys & Sons: New York, **2000**.
- c) P. H. Toy, K. D. Janda, *Acc. Res.*, 33, 546-554, **2000**.

- [11]-J. E. ScoH, *Carbohy. Res.*, 14, 389-404, **1970**.
- [12]-M. Avalos, R. Babiano and all, *Tetrah.*, 55, 4377-4400, **1999**.
- [13]-a) M. Avalos, R. Babiano and all, *Tetrah.*, 55, 4401-4426, **1999**.
- b) J. G. Fernandez- Balanos, E. Zafra and all, *Tetrah Asym.*, 10, 8, 901-904, **1998**.
- [14]-J. Fuentes, A. Bader, B. Salameh, and all, *Tetrah.*, 62, 97-111, **2006**.
- [15]-G. Lacroix, R. Peigner, R. Pepin, J. P. Bascou, J. Perez, C. Schmitz, U. S. 6002016, **1999**; *Chem. Abstr.*, 132, 35698e, **2000**.
- [16]-J. P. Bascou, G. Lacroix, A. Gadras, J. Perez, E.P. 629616, **1994**, *Chem. Abstr.*, 122, 187580s, **1995**.
- [17]-E. P. Papadopulos, *J. Org. Chem.*, 44, 3858-3861, **1979**.
- [18]-J. Huangand, M. D Graves, *J. Hetero Chem.*, 24, 1781-1785, **1987**.
- [19]-A. M. SH. EL- Sharief, A. M- Hussein, M. S. A. EL- Gaby, A. A Atalla and A. Ahmed, *Phospho, Sulf and Sili.*, 170, 47-63, **2001**.
- [20]-P.Molina, P. M. Fresneda, and F. Hurtado, *Synth.*, 45-48, **1987**.
- [21]-P.Molina, A. Pastor and M. J. Vilaplana, *Tetrah.*, 49, 7769-7778, **1993**.
- [22]-G. Emeric, J. Hutt, J. Perez, W.O. 9602538, **1996**; *Chem. Abstr.*, 125, 10818m, **1996**.
- [23]-Y. Sun, L. P. Gao, Z. Q. Guo, M. W. Ding., *Phospho, Sulf, and Sili.*, 181, 1109-2116, **2006**.
- [24]-I. V. Khozhevnikov, Catalysis by heteropolyacides and multicomponent polyoxometalates in liquid-phase reactions. *Chem. Rev.*, 98, 171-198, **1998**.
- [25]-Y. Ono, J. M. Thomas, K. I. Zamaraev, Eds. *Perspec in Catal.*, Blackwell: London, UK, p. 431-442, **1992**.
- [26]-I. V. Khozhevnikov, K. I. Matveev, Homogeneous Catalysts Based on heteropolyacides,

- Appl. Catal.*, 5, 135-150, **1983**.
- [27]-Y. Izumi, K. Urabe, A. Onaka, *Zeolite, Clay and Heteropoly in Org Chem.*, Kkodansha, Tokyo-VCH: Weinheim, Germany, p. 99, **1992**.
- [28]-I. V. Khozhevnikov, Heteropolyacids and related compounds as catalysts for fine chemic synthesis, *Catal.Rev.Sci. Eng.*, 37, 311-352, **1995**.
- [29]-M. M. Heravi, F. Derikvand, A. Haeri, H. A. Oskoie, F. F. Bamoharram, Heteropolyacids as Green and Reusable Catalysts for the Synthesis of Isoxazole Derivatives, *Synth. Commun.*, 38, 135-140, **2008**.
- [30]-S. Bouzroua, *thèse de doctorat.*, USTHB, Alger, **2007**.
- [31]-S. Bouzroua, L. Hammal, B. Nedjar-Kolli, F. Balegroune, M. Hamadene, S. Poulain, *Synth Commun.*, 38, 448-455, **2008**.
- [32]-A. Alighardashi, *thèse de doctorat.*, INPTL, Lorraine, **2007**.
- [33]-S. Thibaut, J. Caillon, C. Huart, G. Grandjean, P. Lombrail, G. Potel, F. Ballereau, *Méd et malad infec*, 40, 74-80, **2010**.
- [34]-C. R. Arciola, L. Baldassaric, D. Campoccia, R. Cretic, V. Pirinia, J. Huebnerd, L. Montanaro, *Biomater.*, 29, 580-586, **2008**.
- [35]-P. Bielecki, J. Glik, M. Kawecki, V. A. P. Martins. D. Santos, *Biotechnol Lett.*, 30, 777-790, **2008**.

***CHAPITRE III***  
***SYNTHESE DES THIAZOLIDINONES VIA***  
***LES IMINES DU DHA***

## Introduction:

Poursuivant notre travail dans la synthèse de dérivés hétérocycliques azotés et soufrés, nous sommes intéressés dans ce chapitre, à la préparation de molécules originales présentant le motif thiazolidinone associé au cycle pyronique de l'acide déhydroacétique (DHA), comme le résume le schéma **III.1** suivant.

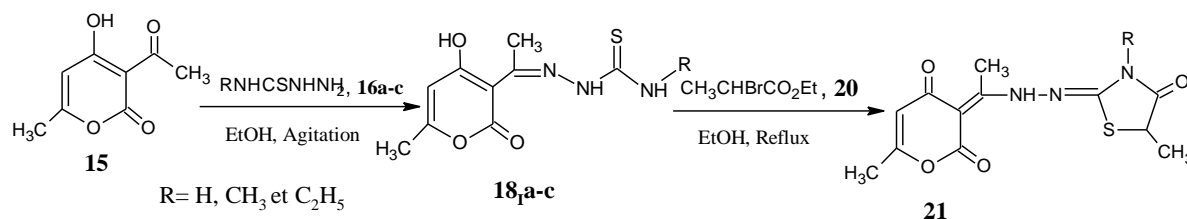


Schéma **III.1**

Dans cette optique, nous avons alors étendu la réaction du chapitre **II** à l'acide déhydroacétique qui présente une analogie structurale avec la maléimide **1**.

En effet, l'acide déhydroacétique comporte le noyau pyronique et un groupement acétyle en position 3. L'espèce binucléophile utilisée dans ce cas est la thiosemicarbazide.

Nous avons synthétisé dans un premier temps de nouvelles imines obtenues par l'action du DHA sur les dérivés de la thiosemicarbazide dont la réactivité vis-à-vis des dérivés carbonyles est appréciable [1-5] dans l'éthanol sous agitation magnétique. L'introduction du groupement thiosemicarbazide accroît d'avantage la réactivité du DHA. Nous avons par la suite fait réagir ses imines sur le 2-bromopropionate pour obtenir la structure thiazolidinone.

Notons que les dérivés de la thiosemicarbazide sont des agents très réactifs, facilement synthétisés et ont été utilisés pour la préparation des systèmes hétérocycliques d'intérêt biologiques [6].

### III-1-Préparation des imines à partir du DHA :

On a fait réagir l'acide déhydroacétique (DHA) **15** sur les dérivés de la thiosemicarbazide **16** en quantité équimolaire dans l'éthanol sous agitation magnétique pendant 24h, la fin de la réaction est signifiée par la formation d'un précipité. Ce dernier est récupéré par filtration sous vide puis lavé à l'éthanol. La chromatographie sur couche mince du précipité utilisant l'acétate d'éthyle comme éluant, met en évidence de nouvelles taches.

L'examen du spectre RMN  $^1\text{H}$  des produits obtenus montre la coexistence de deux formes tautomères. En effet les hétérocycles du type **18<sub>I</sub>** peuvent se trouver en équilibre tautomère avec les produits **18<sub>II</sub>**. Le schéma **III.2** illustre le mécanisme réactionnel proposé.

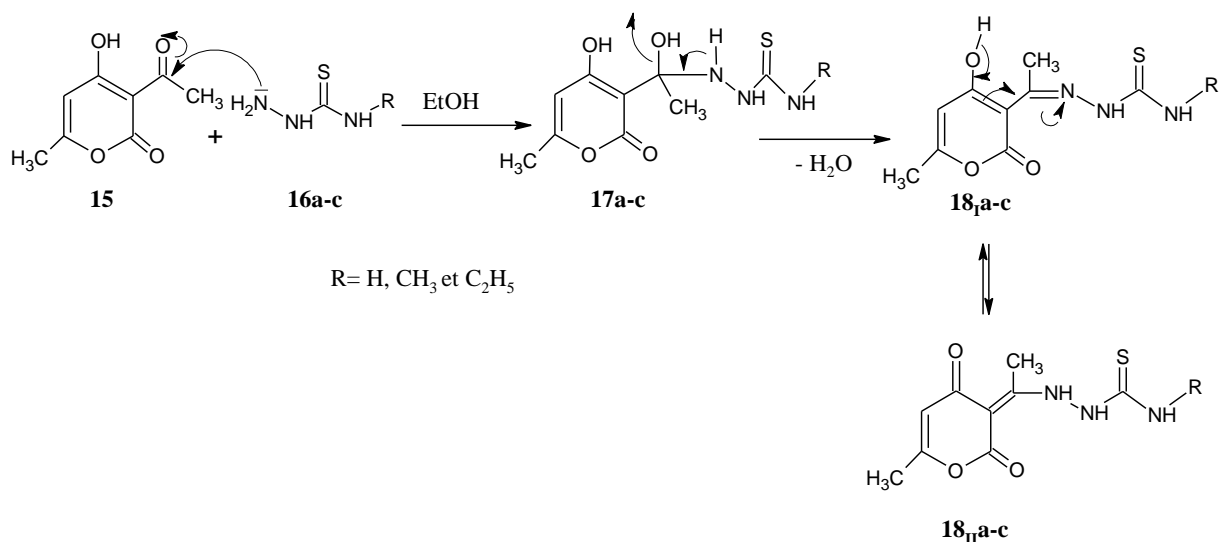


Schéma **III.2** : Réaction d'obtention des précurseurs **18<sub>I</sub>** et **18<sub>II</sub>**

Les données spectroscopiques de la RMN  $^1\text{H}$ , nous a permis de calculer le pourcentage de chaque tautomère. Les résultats consignés dans le tableau **III.1** ont été obtenus sur la base des intégrations des pics relatifs aux deux CH<sub>3</sub> et du =CH de la pyrone.

Tableau **III.1** : Pourcentages des produits **18<sub>I</sub>** et **18<sub>II</sub>**.

Composés	<b>18<sub>I</sub>a</b>	<b>18<sub>II</sub>a</b>	<b>18<sub>I</sub>b</b>	<b>18<sub>II</sub>b</b>	<b>18<sub>I</sub>c</b>	<b>18<sub>II</sub>c</b>
Pourcentage	71%	29%	68%	32%	61%	39%

### III-1-1-Résonance magnétique nucléaire du proton RMN $^1\text{H}$ :

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  sont réalisés dans le DMSO-d<sub>6</sub> à une fréquence de 250 MHz.

Tous les résultats spectroscopiques des différents protons de la structure **18<sub>I</sub>** et **18<sub>II</sub>** sont regroupés dans le tableau **III.2**

Tableau III.2 : Déplacement chimique  $\delta$  (ppm) des précurseurs **18<sub>I</sub>** et **18<sub>II</sub>**.

Précurseurs	RMN <sup>1</sup> H DMSO-d <sub>6</sub> , 250 MHz , $\delta$ ppm
<b>18<sub>Ia</sub></b>	2.12 (s, CH <sub>3</sub> ); 2.40 (s, NCCH <sub>3</sub> ); 5.93 (s, CH).
<b>18<sub>Ib</sub></b>	2.12 (s, CH <sub>3</sub> ); 2.40 (s, NCCH <sub>3</sub> ); 2.91 (d, N-CH <sub>3</sub> ); 5.91 (s, CH).
<b>18<sub>Ic</sub></b>	1.08 (t, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2.12 (s, CH <sub>3</sub> ); 2.39 (s, NCCH <sub>3</sub> ); 2.48 (q, CH <sub>2</sub> ) 5.92 (s, CH).
<b>18<sub>IIa</sub></b>	2.03 (s, NCCH <sub>3</sub> ); 2.16 (s, CH <sub>3</sub> ); 6.00 (s, CH).
<b>18<sub>IIb</sub></b>	2.04 (s, NCCH <sub>3</sub> ); 2.17 (s, CH <sub>3</sub> ); 2.91 (d, N-CH <sub>3</sub> ); 6.03 (s, CH).
<b>18<sub>IIc</sub></b>	1.08 (t, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2.04 (s, CH <sub>3</sub> ); 2.18 (s, NCCH <sub>3</sub> ); 2.48 (q, CH <sub>2</sub> ) 6.04 (s, CH).

Les pics 7.66, 8.05, 8.70 et 9.59 ppm sont attribuable aux NH et NH<sub>2</sub> de **18<sub>Ia</sub>** et **18<sub>IIa</sub>**.

Les pics 8.27, 9.53 et 10.38 ppm sont attribuable aux NH de **18<sub>IIb</sub>** et **18<sub>IIb</sub>**.

Les pics 8.28, 9.43 et 10.29 ppm sont attribuable aux NH de **18<sub>Ic</sub>** et **18<sub>IIc</sub>**.

Le proton de l'hydroxyle OH de la pyrone, est observé à 15 ppm uniquement dans le cas du dérivé **18<sub>Ic</sub>**.

A titre d'exemple nous donnons les déplacements des protons des composés **18<sub>Ic</sub>** et **18<sub>IIc</sub>** comme le montre le schéma III.3.

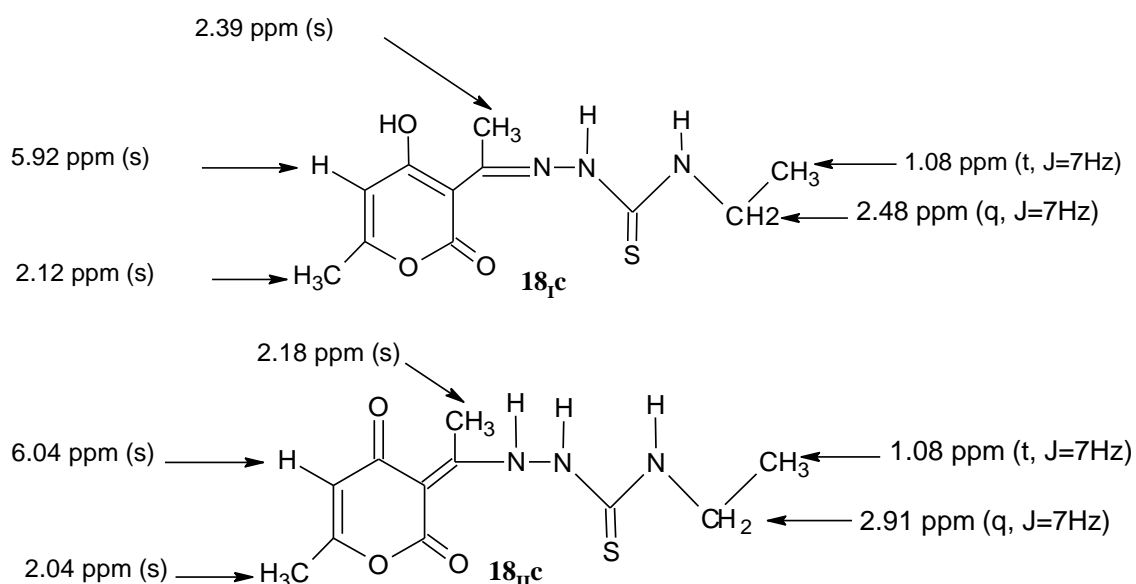


Schéma III.3 : Déplacements chimiques du RMN <sup>1</sup>H du précurseur **18<sub>Ic</sub>** et **18<sub>IIc</sub>**

En se basant sur les signaux observés sur les spectres, on peut confirmer la coexistence des deux tautomères **18<sub>I</sub>** et **18<sub>II</sub>**, on observe l'apparition de deux signaux résonnant à 2.12 ppm et 2.04 ppm d'intensité totale trois protons du groupement méthyle de la lactone DHA des composés **18<sub>I</sub>** et **18<sub>II</sub>** respectivement. L'apparition des signaux des pics à 5.92 et à 6.04 ppm d'intensité totale un proton correspond au CH éthylénique de la pyrone des deux formes.

### III-1-2-Résonance magnétique nucléaire du carbone RMN <sup>13</sup>C:

Tous les spectres RMN <sup>13</sup>C sont réalisés dans le DMSO-d<sub>6</sub> à une fréquence de 63 MHz, et les déplacements chimiques des différents carbones de la structure **18<sub>Ic</sub>** sont reportés dans le schéma **III.4** suivant.

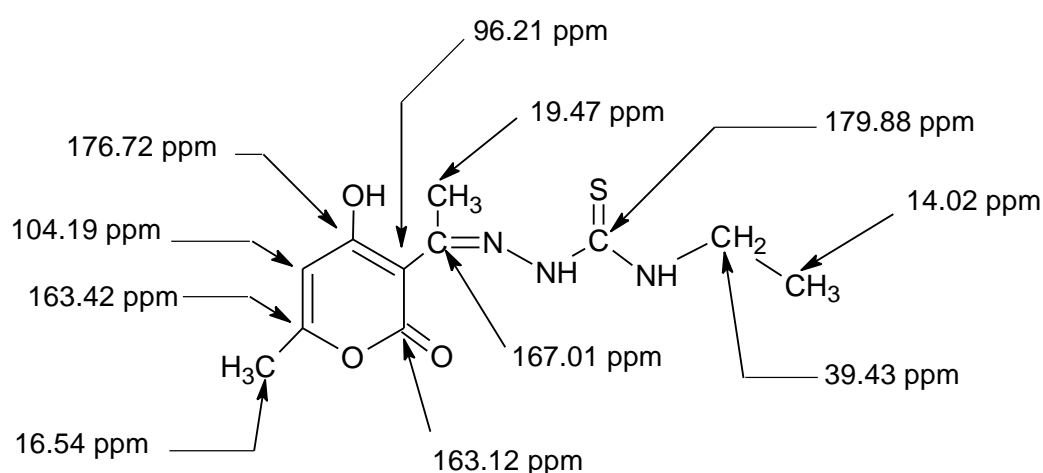


Schéma **III.4** : Déplacement chimique en RMN <sup>13</sup>C du précurseur **18<sub>Ic</sub>**

Le tableau **III.3** résume les résultats physiques des composés **18<sub>I</sub>** et **18<sub>II</sub>**.

Composés	PF°C	R <sub>f</sub> <b>18<sub>I</sub></b>	R <sub>f</sub> <b>18<sub>II</sub></b>
<b>18<sub>I</sub></b> et <b>18<sub>II</sub></b> (a)	170-175	0.30	0.13
<b>18<sub>I</sub></b> et <b>18<sub>II</sub></b> (b)	195-200	0.36	0.16
<b>18<sub>I</sub></b> et <b>18<sub>II</sub></b> (c)	175-180	0.41	0.25

### III-1-3-Spectrométrie de masse:

Afin de confirmer la formation de ces structures, nous avons soumis un composé à l'analyse spectroscopique sous impact électronique.

Les pourcentages des fragmentations sont montrés dans le schéma III.5 pour la structure 18<sub>1c</sub>.

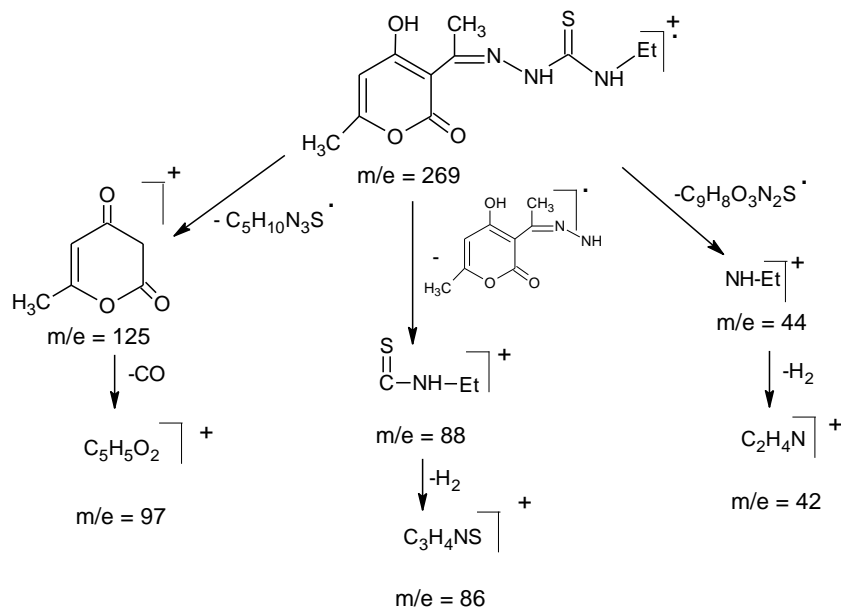


Schéma III.5 : Les différentes fragmentations du composé 18<sub>1c</sub>

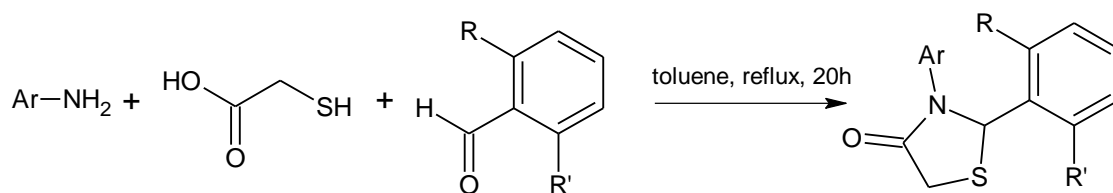
### III-2-Synthèse des thiazolidinones à partir des imines 18:

Nous décrivons ici la fonctionnalisation du précurseur 18<sub>b</sub> par le 2-bromopropionate d'éthyle 20. Ce dernier étant un agent particulièrement puissant en synthèse organique.

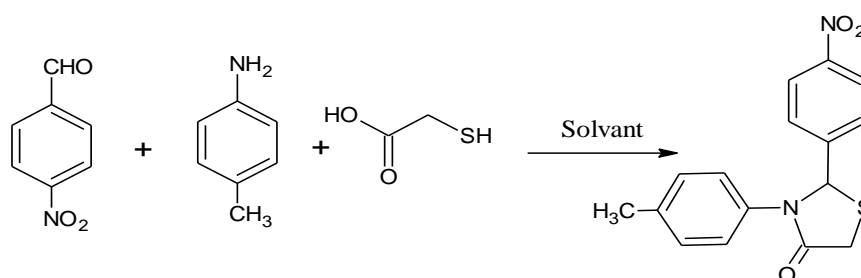
La réaction entre ces deux dérivés peut conduire à la structure thiazolidinone qui représente une classe de composés ayant un impact en chimie organique et médicinale. Ce système est la structure cœur de divers agents pharmaceutiques, présentant un vaste spectre d'activités biologiques telles qu'anti-tuberculeuses, anti-convulsivantes, anticancéreuses, antifongiques, anti-inflammatoires, analgésiques [7-8], antibactériens, anti-HIV-1 [9] et anthelminthiques [10].

La préparation de ces dérivés s'est faite selon des voies diverses. Nous citons à titre d'exemples :

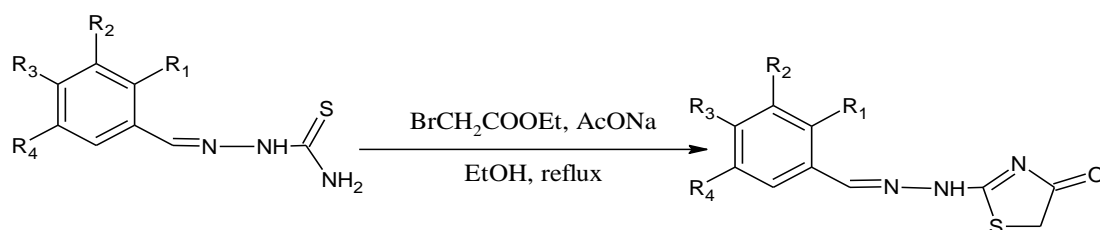
α) La synthèse du 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-one qui a été réalisé en faisant réagir le 2,6-dihalobenzaldehyde avec une amine aromatique en présence d'un excès d'acide mercaptoacétique dans le toluène à reflux. Le produit obtenu a montré une activité anti-HIV [11].



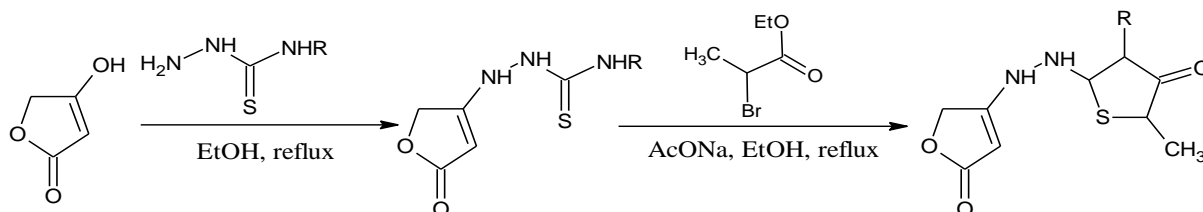
β) La réaction à trois composants le 4-nitrobenzaldehyde, la 4-methylphenylamine et l'acide mercaptoacétique qui a donné lieu à la 1,3-thiazolidin-4-one-2,3-disubstituées [12].



γ) Le traitement de la thiosemicarbazone avec le bromoacétate d'éthyle dans l'éthanol à reflux en présence d'une quantité catalytique d'acétate de sodium fondu a permis d'obtenir des dérivés thiazolidinones [13].



δ) L'énaminone synthétisée en mélangeant l'acide tétronique avec un dérivé de la thiosemicarbazide dans l'éthanol à reflux, puis traité par l'éthyl-2-bromopropionate en présence d'acétate de sodium et d'acide acétique comme catalyseur, fournit la structure 4-thiazolidinone [14].



### III-2-1-Préparation du dérivé 21 :

Cette dernière réaction, réalisée dans notre laboratoire, nous a inspiré l'étape réactionnelle décrite ci-dessous. Nous avons opposé un équivalent du précurseur **18** à un excès de 2-bromopropionate d'éthyle, trois équivalents d'acétate de sodium et trois gouttes d'acide sulfurique. La réaction est portée au reflux dans l'acétonitrile sous agitation magnétique. La fin de la réaction est déterminée par la formation d'un précipité après deux heures de reflux. Faute aux moyens d'analyse, seul le dérivé **21** qui a été analysé.

#### III-2-1-1-Mécanisme réactionnel :

L'attaque initiale privilégiée se fait par l'atome de soufre du dérivé **18b** qui réagit sur le site électrophile CH-Br du composé **20** suivis d'une élimination d'une molécule d'acide HBr. Dans l'étape suivante, l'acétate de sodium arrache préférentiellement le proton de l'amine NH qui réagit sur la fonction carbonyle de l'ester préalablement catalysée par l'acide acétique. Nous appuyons cette hypothèse par la théorie de Pearson à savoir que les interactions entre entités molles BrCH  $\longleftrightarrow$  SH et dures-dures NH  $\longleftrightarrow$  C=O sont préférées aux interactions croisées (mou-dur) BrCH  $\longleftrightarrow$  NHR. Après élimination d'une molécule d'éthanol et régénération du catalyseur, le dérivé **21** est obtenu, comme le montre le schéma **III.6** suivant.

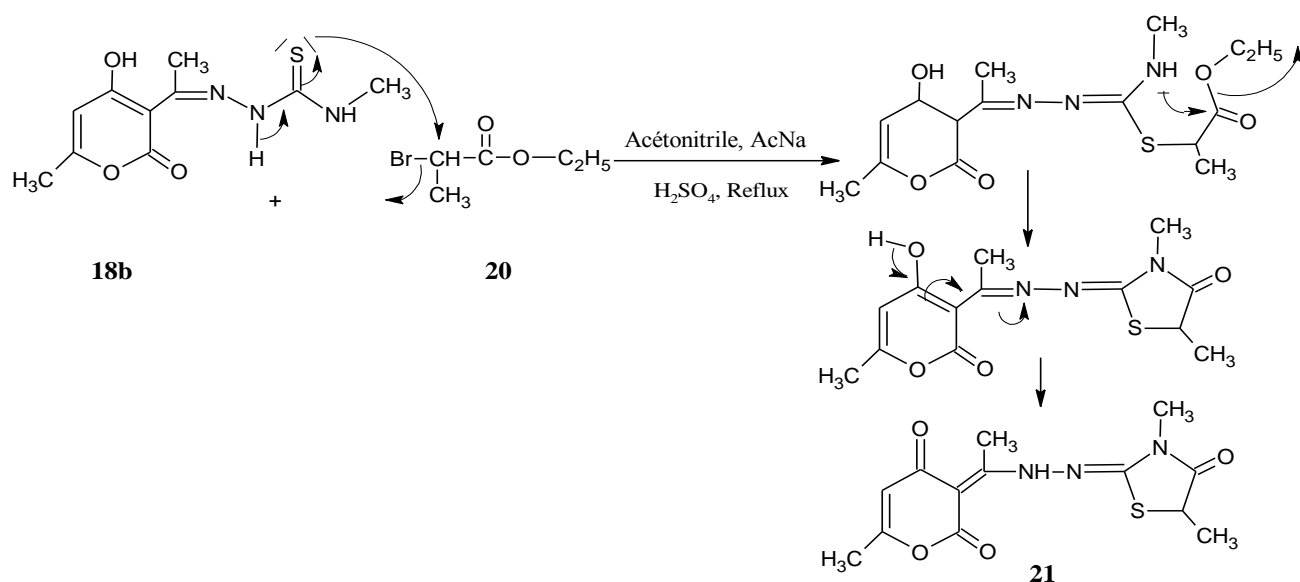


Schéma **III.6** : Mécanisme réactionnel d'obtention du produit **21**

### III-2-1-2-Résonance magnétique nucléaire du proton RMN $^1\text{H}$ :

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  est réalisé dans le DMSO- $d_6$  à une fréquence de 250 MHz, et les différents déplacements chimiques du proton de la structure **21** sont reportés dans le schéma **III.7**.

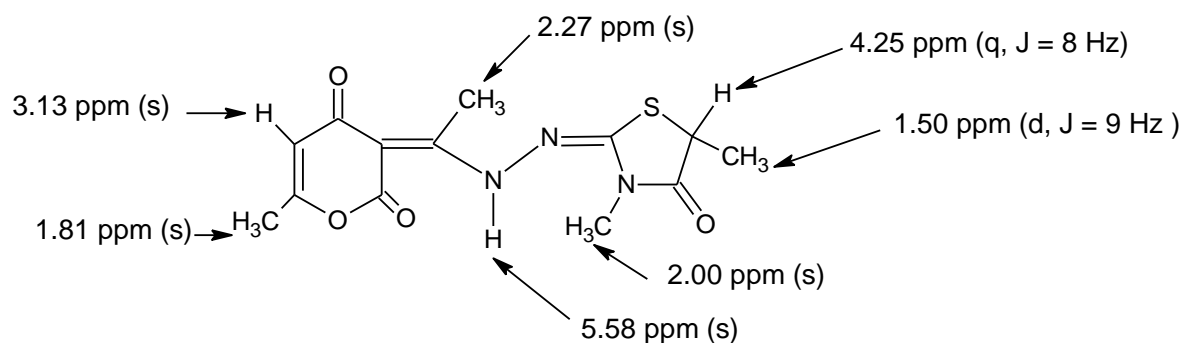


Schéma **III.7** : Déplacements chimiques du RMN  $^1\text{H}$  du composé **21**

### III-2-1-3-Résonance magnétique nucléaire du carbone RMN $^{13}\text{C}$ :

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  est réalisé dans le DMSO- $d_6$  à une fréquence de 63 MHz, et les différents déplacements chimiques du carbone de la structure **21** sont reportés dans le schéma **III.8** suivant.

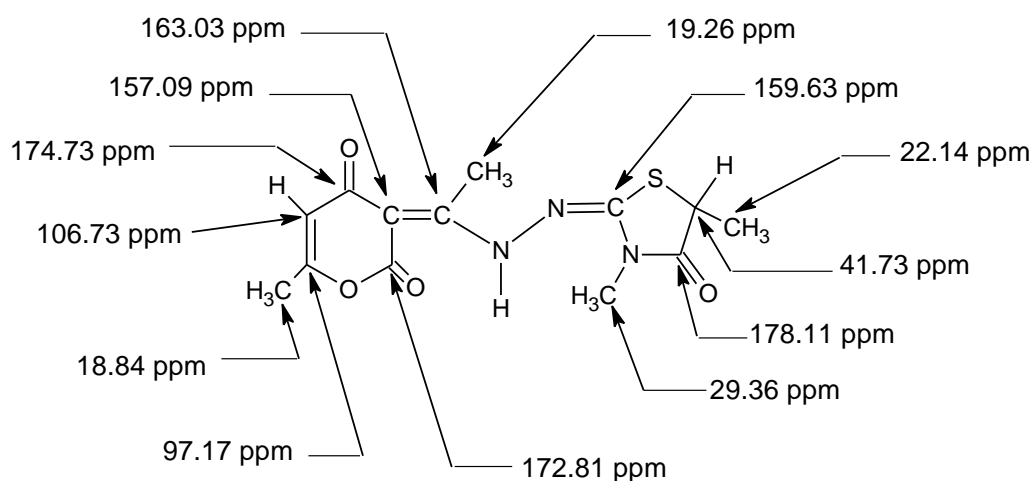


Schéma **III.8** : Déplacement chimique du RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **21**

### III-2-1-4-Spectrométrie de masse:

La spectrométrie de masse sous impact électronique, a permis de confirmer sans ambiguïté la structure thiazolidinone **21** par la présence du pic de l'ion moléculaire à  $m/e = 309$ . Les fragmentations du composé **21** sont représentés sur le schéma III.9 suivant.

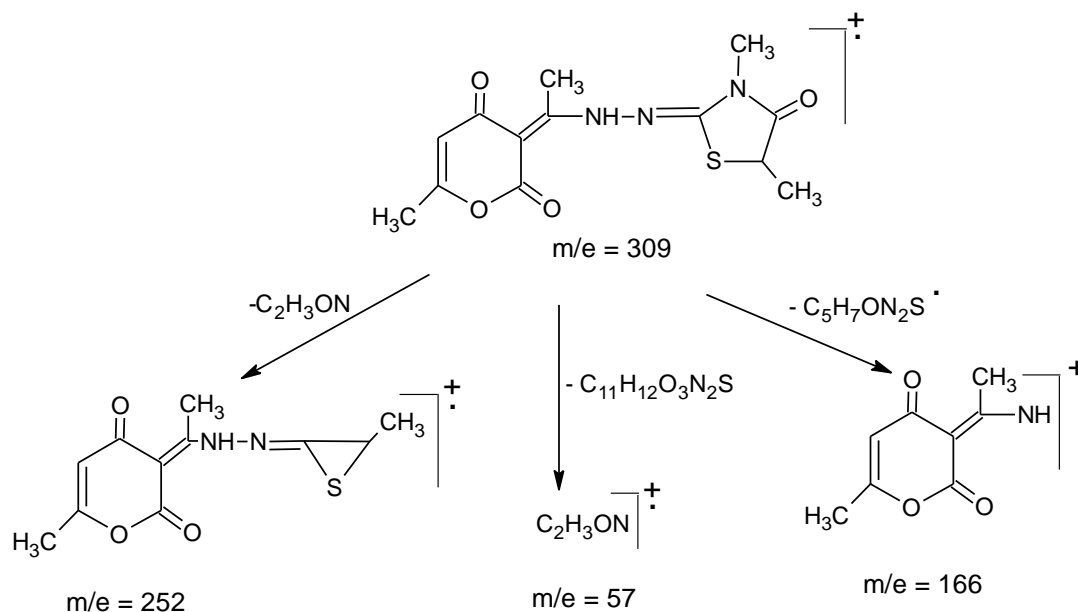


Schéma III.9 : La fragmentation du composé **21**

### III-3-Conclusion :

Dans ce dernier chapitre, nous avons synthétisé de nouveaux précurseurs de type imines réactifs à partir de la lactone DHA et les dérivés de la thiosemicarbazide, avec de bons rendements et dans des conditions opératoires simples. Leur étude spectroscopique nous a confirmé la présence d'un équilibre tautomère  $\mathbf{18}_I \leftrightarrow \mathbf{18}_{II}$ .

La fonctionnalisation du dérivé **18b** avec le 2-bromopropionate d'éthyle a conduit de façon régiospécifique à une nouvelle structure thiazolidinone avec un très bon rendement (80 %) et une grande pureté.

## Partie expérimentale

### Synthèse des précurseurs 18<sub>Ia-c</sub> et 18<sub>IIa-c</sub> :

On introduit dans un ballon de 100 ml, 10 mmole de l'acide déhydroacétique **15** puis on ajoute 10 mmole des dérivés de la thiosemicarbazide **16** dans 20 ml d'éthanol. Le mélange est mis sous agitation magnétique, un précipité c'est formé confirmant la formation de nos précurseurs. Ces derniers sont récupérés après filtration sous vide et lavage à l'éthanol, la réaction a été suivie par la chromatographie sur couche mince CCM en utilisant l'acétate d'éthyle comme éluant.

#### Précurseur 18<sub>Ia</sub>:

1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl) ethan-1-one thiosemicarbazone

Rendement : 65%; PF : 170-175°C; R<sub>f</sub> : 0.30; masse moléculaire : 241 g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 2.12 (s, CH<sub>3</sub>); 2.40 (s, NCCH<sub>3</sub>); 5.93 (s, CH).

#### Précurseur 18<sub>Ib</sub> :

1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl) ethan-1-one *N*-méthyl thiosemicarbazone

Rendement : 52%; PF : 195-200°C; R<sub>f</sub> : 0.36; masse moléculaire : 255 g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 2.12 (s, CH<sub>3</sub>); 2.40 (s, NCCH<sub>3</sub>); 2.91 (d, N-CH<sub>3</sub>); 5.91 (s, CH).

#### Précurseur 18<sub>Ic</sub> :

1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl) ethan-1-one *N*-éthyl thiosemicarbazone

Rendement : 61%; PF : 175-180°C; R<sub>f</sub> : 0.41; masse moléculaire : 269 g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 1.08 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.12 (s, CH<sub>3</sub>); 2.39 (s, NCCH<sub>3</sub>); 2.48 (q, CH<sub>2</sub>) 5.92 (s, CH).

**RMN <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 14.02, CH<sub>3</sub>; 16.54, CH<sub>3</sub>; 19.25, CH<sub>3</sub>; 39.43, CH<sub>2</sub>; 104.19, CH; 96.21, C=C; 163.12, C=O; 163.42, C=C-O; 167.01, N=CCH<sub>3</sub>; 176.72, COH; 179.88, C=S.

**S.M:** N-Et<sup>1+</sup> (43, 100%) ; M<sup>1+</sup> (125, 18%) ;. M<sup>1+</sup> (86, 2%).

**Précurseur 18<sub>IIa</sub> :**

1-(2,4-dioxo-6-méthyl-2*H*-pyran-3-yl) éthan-1-one thiosemicarbazone

Rendement : 35%; PF : 170-175°C; R<sub>f</sub> : 0.13; masse moléculaire : 241 g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 2.03 (s, NCCH<sub>3</sub>); 2.16 (s, CH<sub>3</sub>); 6.00 (s, CH).

**Précurseur 18<sub>IIb</sub> :**

1-(2,4-dioxo-6-méthyl-2*H*-pyran-3-yl) éthan-1-one *N*-méthyl thiosemicarbazone

Rendement : 48%; PF : 195-200°C; R<sub>f</sub> : 0.16; masse moléculaire : 255 g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 2.04 (s, NCCH<sub>3</sub>); 2.17 (s, CH<sub>3</sub>); 2.91 (d, N-CH<sub>3</sub>); 6.03 (s, CH).

**Précurseur 18<sub>IIc</sub> :**

1-(2,4-dioxo-6-méthyl-2*H*-pyran-3-yl) éthan-1-one *N*-éthyl thiosemicarbazone

Rendement : 39%; PF : 175-180°C; R<sub>f</sub> : 0.25; masse moléculaire : 269 g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 1.08 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.04 (s, CH<sub>3</sub>); 2.18 (s, NCCH<sub>3</sub>); 2.48 (q, CH<sub>2</sub>) 6.04 (s, CH).

**RMN <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 14.47, CH<sub>3</sub>; 16.54, CH<sub>3</sub>; 19.47, CH<sub>3</sub>; 39.84, CH<sub>2</sub>; 104.21, CH; 96.21, C=C; 163.12, C=O; 163.42, C=C-O; 167.01, N=CCH<sub>3</sub>; 176.72, C=O; 179.88, C=S.

**S.M:** N-Et<sup>1+</sup> (43, 100%); M<sup>1+</sup> (125, 18%); M<sup>1+</sup> (84, 8%); M<sup>1+</sup> (86, 2%).

**Synthèse du composé 21 :**

On solubilise 10 mmole du dérivé **18** dans 20 ml d'acétonitrile, avec 12 mmole du 2-bromopropionate d'éthyle et 30 mmole d'acétate de sodium en ajoutant trois gouttes d'acide sulfurique, le mélange est porté à reflux et sous agitation magnétique. Après deux heures de reflux un précipité jaune est formé est la CCM confirme la formation d'un nouveau produit, ce dernier est récupéré par filtration sous vide et lavé à l'éthanol.

**Composé 21 :**

Rendement : 80.51%; PF : 225°C; R<sub>f</sub> : 0.71; masse moléculaire : 309 g/mole.

**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 1.5 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.81 (s, 3H, CHCH<sub>3</sub>); 2.02 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 2.27 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>); 3.13 (s, 1H, CH); 4.25 (q, 1H, CH); 5.58 (s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C, DMSO-d<sub>6</sub> 250 MHz, δ ppm:** 18.84, CH<sub>3</sub>; 19.26, CH<sub>3</sub>; 22.14, CH<sub>3</sub>; 29.36, NCH<sub>3</sub>; 41.73, CH; 106.73, CH; 92.78, OCCH<sub>3</sub>; 97.17, C=C; 159.63, N=C; 166.48, CC=O; 172.81, C=O; 174.73, C=O; 178.11, C=O.

**S.M:** M1<sup>+</sup> (309, 84%); M1<sup>+</sup> (166, 100%); M1<sup>+</sup> (252, 52%).

## Bibliographie

- [1]-A-Jamal Abdul Nasser, A. IdhaYadhula, R. Surendra Kumerand J. Selvin, *E-J of chem.*, 7(4), 1320-1325, **2010**.
- [2]-G. Aridoss, S. Amirthaganesan, M.S. Kim, J.T. Kim, Yeon Tae Jeong, *Eur J of Med Chem.*, 44, 4199-4210, **2009**.
- [3]-J. Liu, W. Yi, Y. Wan, Lin. Ma et Huacan. Song, *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 1096-1102, **2008**.
- [4]-C. Saiz, C. Pizzo, E. Manta, P. Wipf, S. Graciela Mahler, *Tetrah Lett.*, 50, 901-904, **2009**.
- [5]-M. H. Shih, F. Ying Ke, *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 4633-4643, **2004**.
- [6]-A. A. Aly, A. A. Hassan, M. A. M. Gomaa, E. M. El-Sheref, *ARKIV.*, 14, 1-11, **2007**.
- [7]-J. R. Mali, R. P. Umesh, P. D. Netankar, R. A. Mane, *Tetrah Lett.*, 50, 5025-5027, **2009**.
- [8]-S. G. Kucukguzel, E. E. Oruc, S. Rollas, F. Sahin, A. Ozbek, *Eur J of Med Chem.*, 37, 197-206, **2002**.
- [9]-M. S. A. El-Gaby, G. A. M. El-Hag Ali, A. A. El-Maghraby, M. T. Abd El-Rahman, M. H. M. Helal, *Eur J of Med Chem.*, 44, 4148-4152, **2009**.
- [10]-N. H. Metwally, M. A. Abdalla, M. A. N. Mosselhi, E. A. El-Desoky, *Carbohy Resea.*, 345, 1135-1141, **2010**.
- [11]-M. L. Berreca, A. Chimirri, La. De Luca, A. M. Monforte, P. Monforte, A. Rao, M. Zappala, J. Balzarini, E. De Clercq, C. Pannecouque, M. Witvrouw, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 1793-96, **2001**.
- [12]-X. Zhang, X. Li, D. Li, G. Qua, J. Wang, M. P. Loiseau, X. Fan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 6280-6283, **2009**.
- [13]-P. C. Lv, C. F. Zhou, J. Chen, P. G. Liu, K. R. Wang, W. J. Mao, H. Q. Li, Y. Yang, J.

Xiong, H. L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 314-319, **2010**.

[14]-S. Bouzroura, Y. Bentarzi, R. Kaoua, B. Nedjar-Kolli, S. Poulain-Martini, E. Dunach,  
*Org. Commun.*, 3:1, 8-14, **2010**.

## CONCLUSION GENERALE

Au cours de ce travail, nous pensons avoir contribué à la synthèse hétérocyclique par la préparation de nouvelles molécules, obtenues par l'emploi de deux précurseurs différents, la maléïmide et l'acide DHA.

Dans un premier temps, nous avons réalisé la préparation des synthons **3** par action des dérivés de la maléïmides sur la semicarbazide en présence d'un équivalent de la triéthylamine dans l'éthanol à reflux. Les produits isolés sont obtenus avec de bons rendements.

Par ailleurs, la réaction de la phényl maléïmide avec l'hydrazine carboxylate a abouti à la structure **5**.

Les composés **3** préalablement synthétisés réagissent en présence de l'isothiocyanate, selon deux processus différents, en présence et en l'absence des acides ( $\text{CH}_3\text{COOH}$  et l'acide de Keggin), dans l'éthanol ou l'acétonitrile afin d'améliorer les conditions opératoires. L'emploi de l'hétéropolyacide de type Keggin ( $\text{H}_5\text{PMo}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$ ) a diminué d'une façon remarquable le temps de la réaction. Par contre, le rendement reste inchangé dans les deux modes opératoires. Par ailleurs l'utilisation de l'acide acétique n'influe pas sur la réaction.

En vue d'obtenir des cycles à six chaînons, nous avons fait réagir l'intermédiaire **5** avec l'isothiocyanate en milieu basique, mais la réaction de cyclisation aboutit aux 2-thioxo-imidazolidine.

L'évaluation biologique des composés 2-thioxo-imidazolidinone **12**, utilisant la technique des puits en milieu gélosés de Muller Hinton en boîtes de Petri, sur les souches *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (pathogène et non pathogène), a révélé que le noyau 2-thioxo-imidazolidinone possède une activité antibactérienne intéressante vis-à-vis des souches citées ci-dessus. Les zones d'inhibition des dérivés **12** sont comprises entre 12 et 20 mm de diamètre.

Dans le dernier chapitre, nous avons accédé à la structure thiazolidinone via des amines. Cette dernière a été synthétisée par action de l'acide DHA sur les dérivés de la thiosemicarbazide, dans l'éthanol sous agitation. Traité par le 2-bromopropionate d'éthyle, en présence de trois équivalents de l'acétate de sodium et l'acide sulfurique, la structure thiazolidinone a été obtenue de façon régiospécifique avec un excellent rendement.

En perspective, nous pensons compléter la série des thiazolidinones pour l'ensemble des dérivés dans le but d'explorer d'autres activités biologiques pour les motifs 2-thioimidazolidinone et thiazolidinone.

# ***ANNEXE***

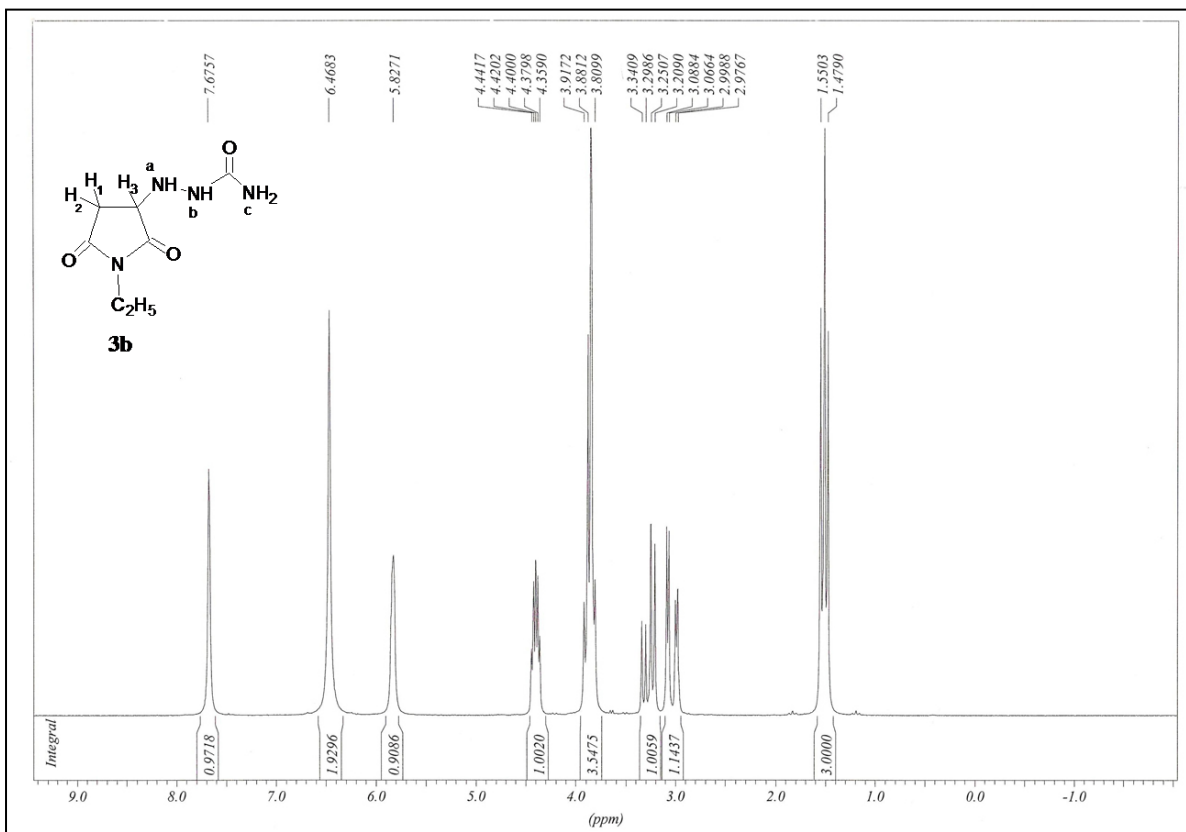


Figure 1 : spectre RMN <sup>1</sup>H (DMSO) du dérivé **3b**

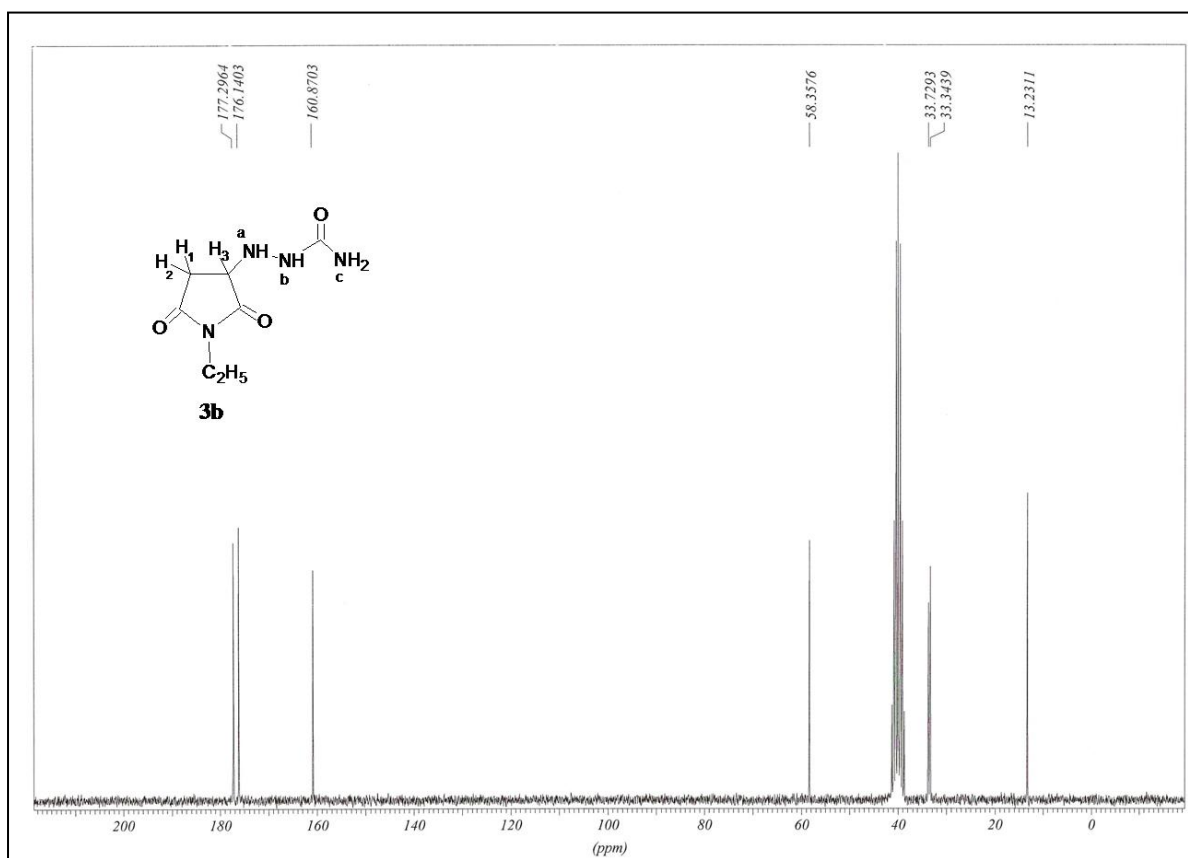


Figure 2 : spectre RMN <sup>13</sup>C (DMSO) du dérivé **3b**

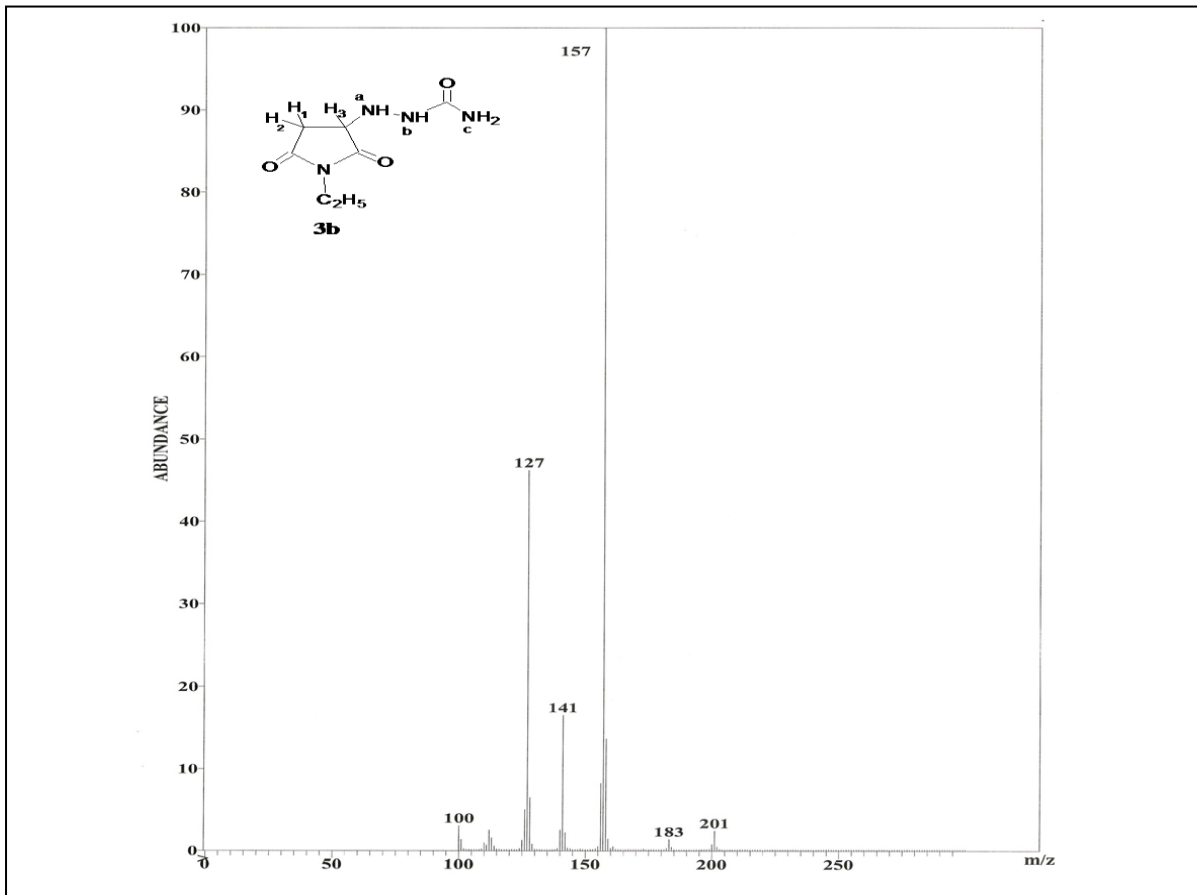


Figure 3 : spectre SM du dérivé **3b**

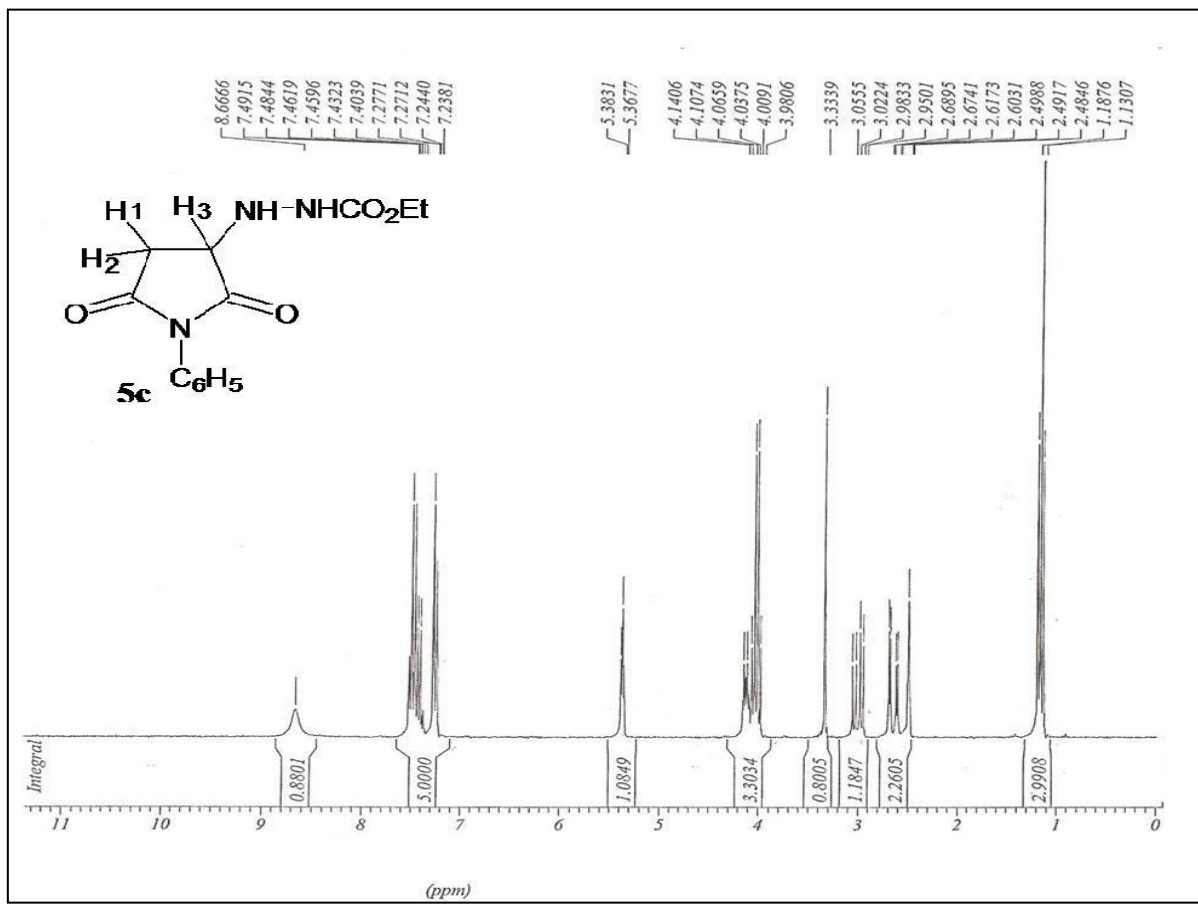


Figure 4 : spectre RMN  $^1\text{H}$  (DMSO) du dérivé **5c**

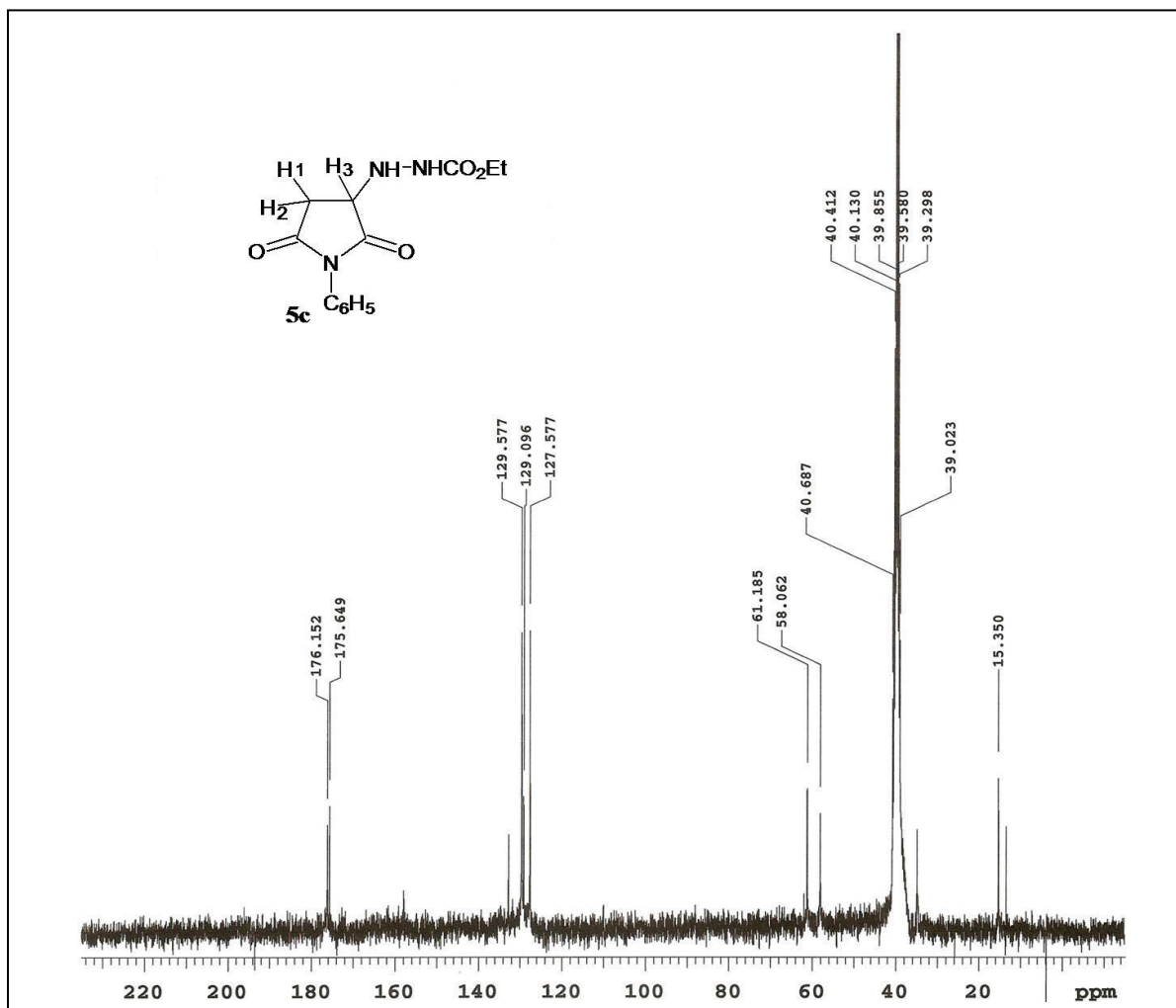


Figure 5 : spectre RMN <sup>13</sup>C (DMSO) du dérivé **5c**

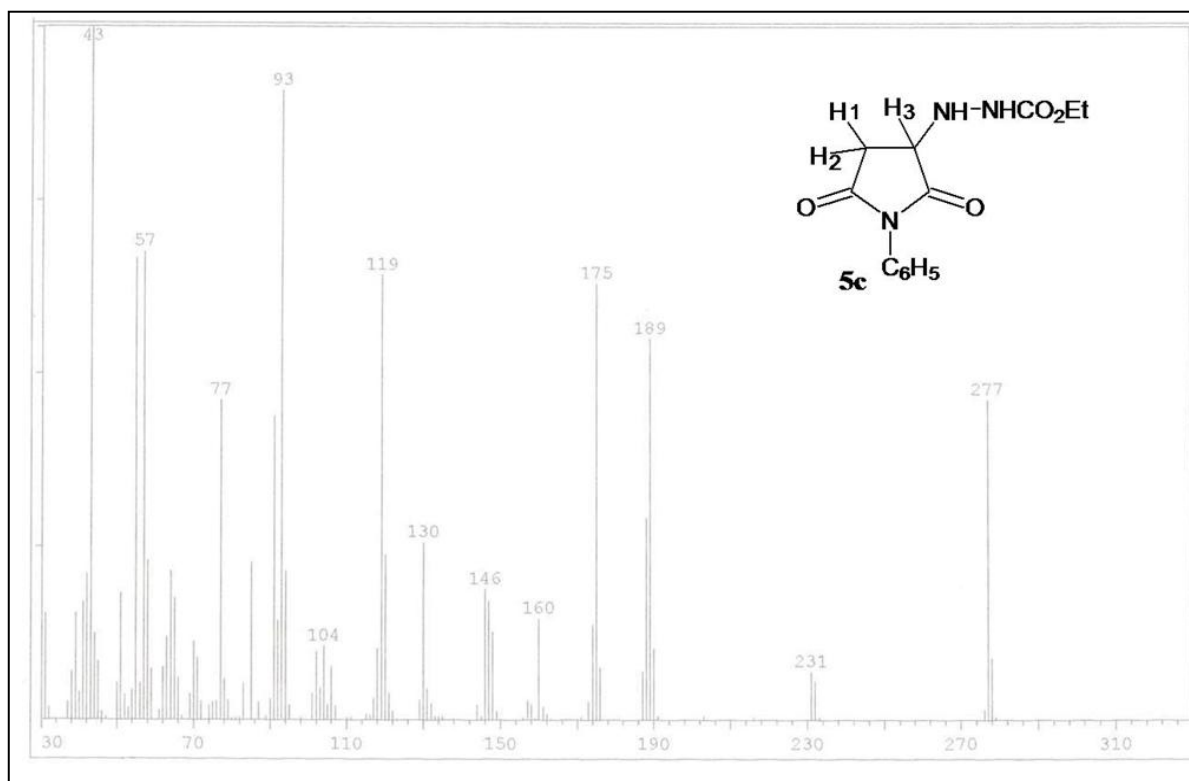


Figure 6 : spectre SM du dérivé **5c**

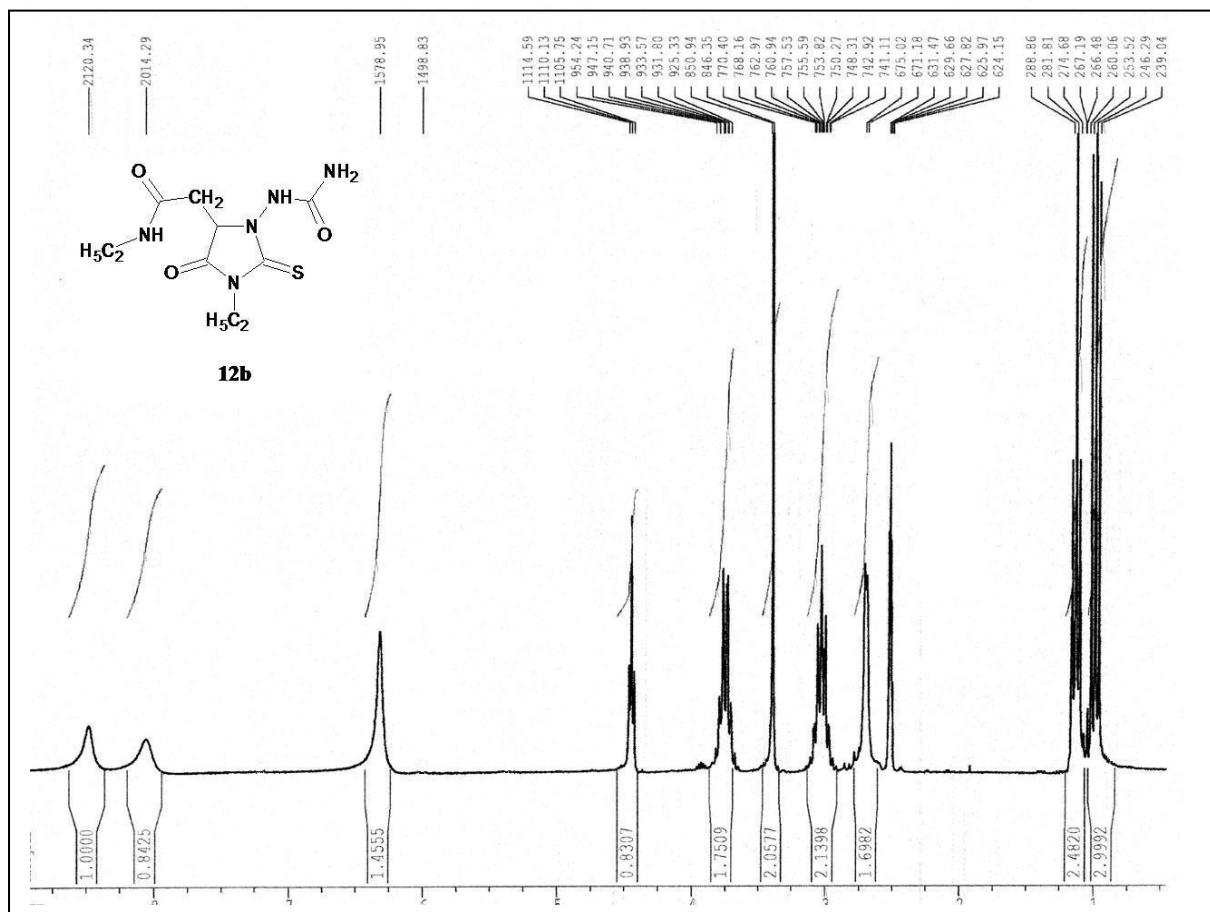


Figure 7: spectre RMN  $^1\text{H}$  (DMSO) du dérivé **12b**

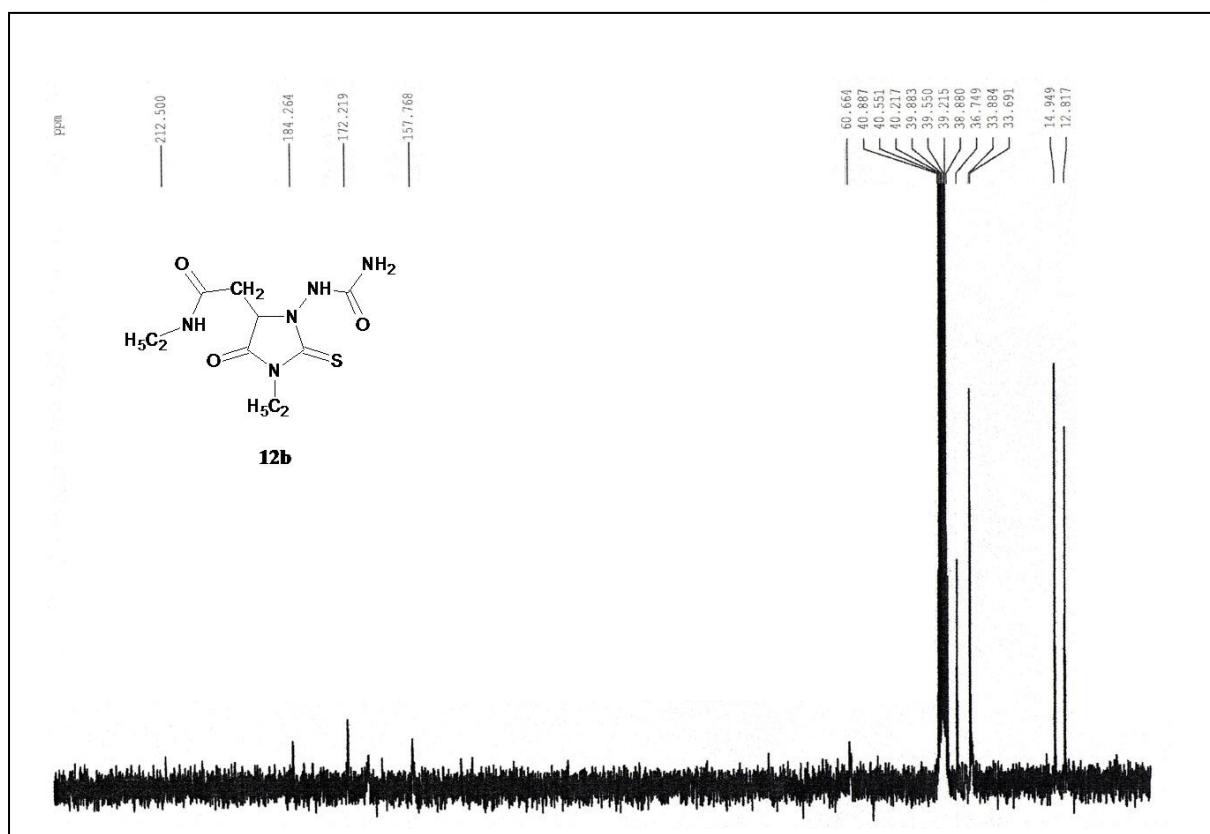


Figure 8 : spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO) du dérivé **12b**

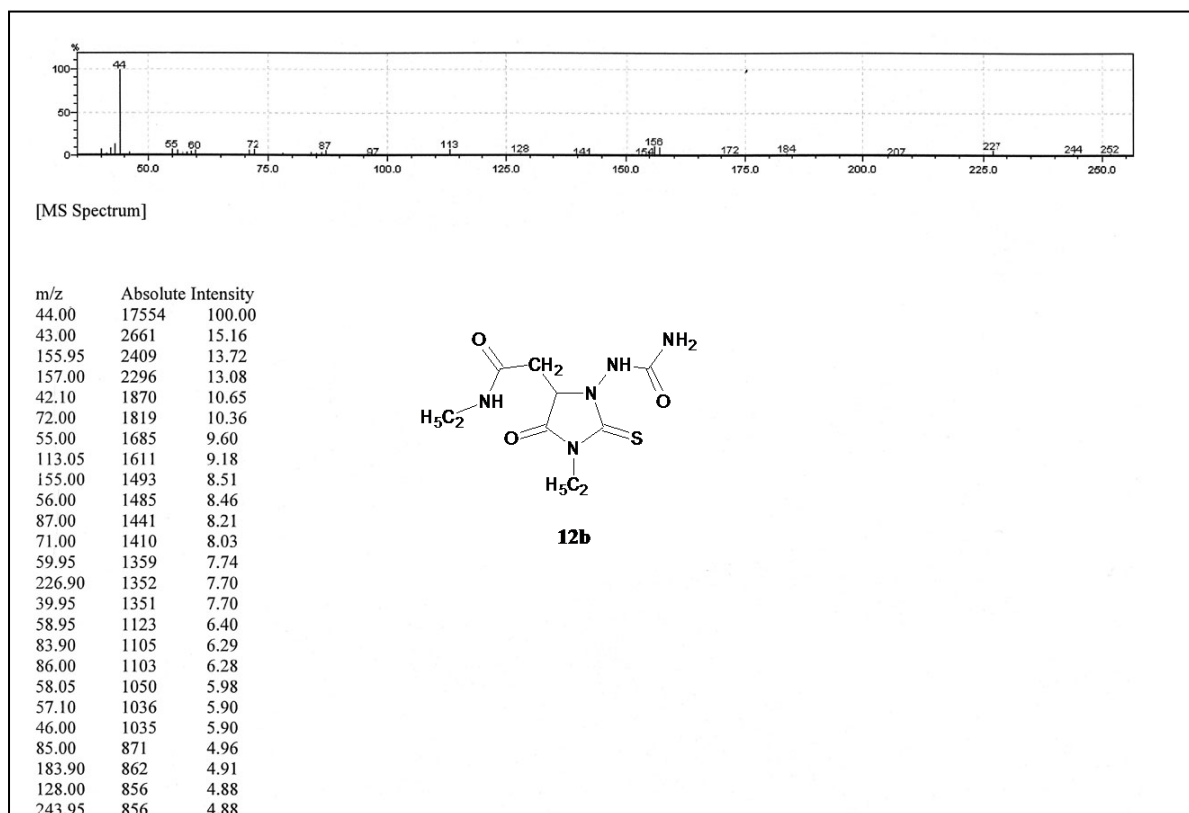


Figure 9 : spectre SM du dérivé **12b**

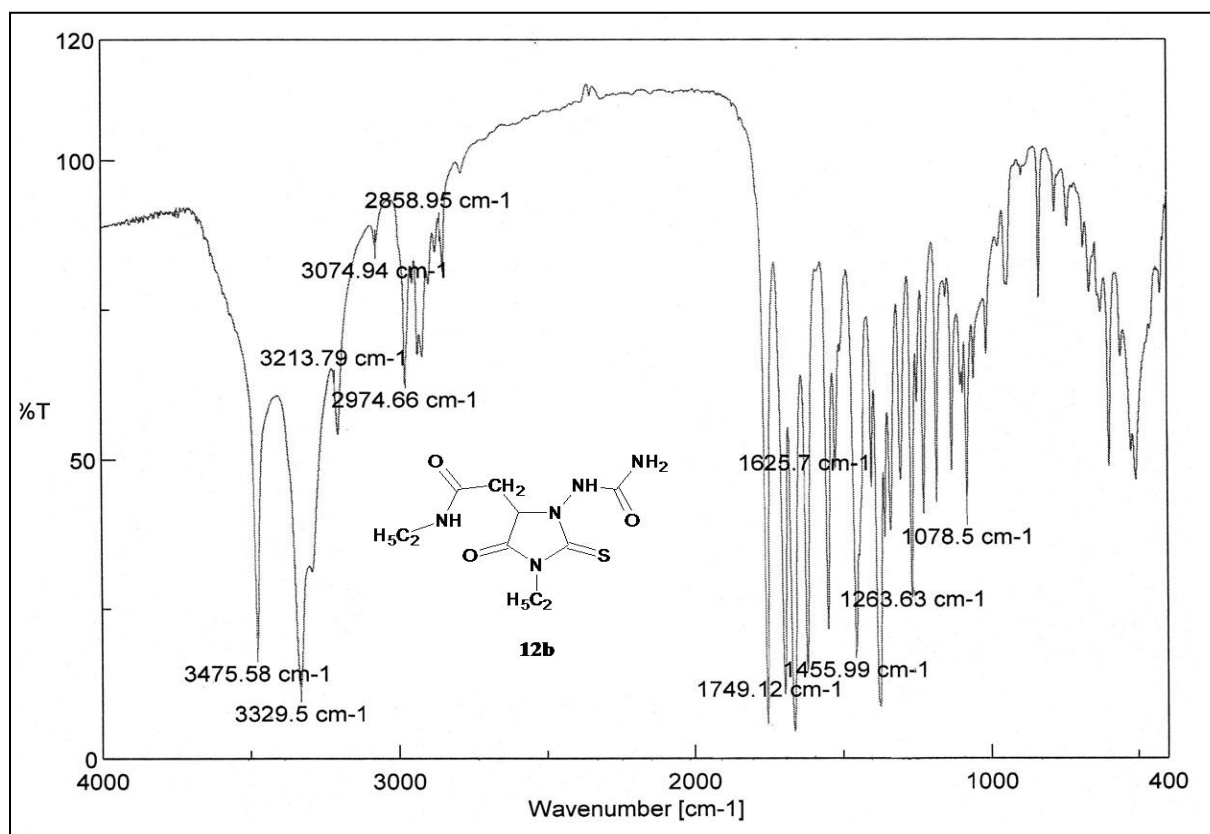


Figure 10 : spectre IR du dérivé **12b**

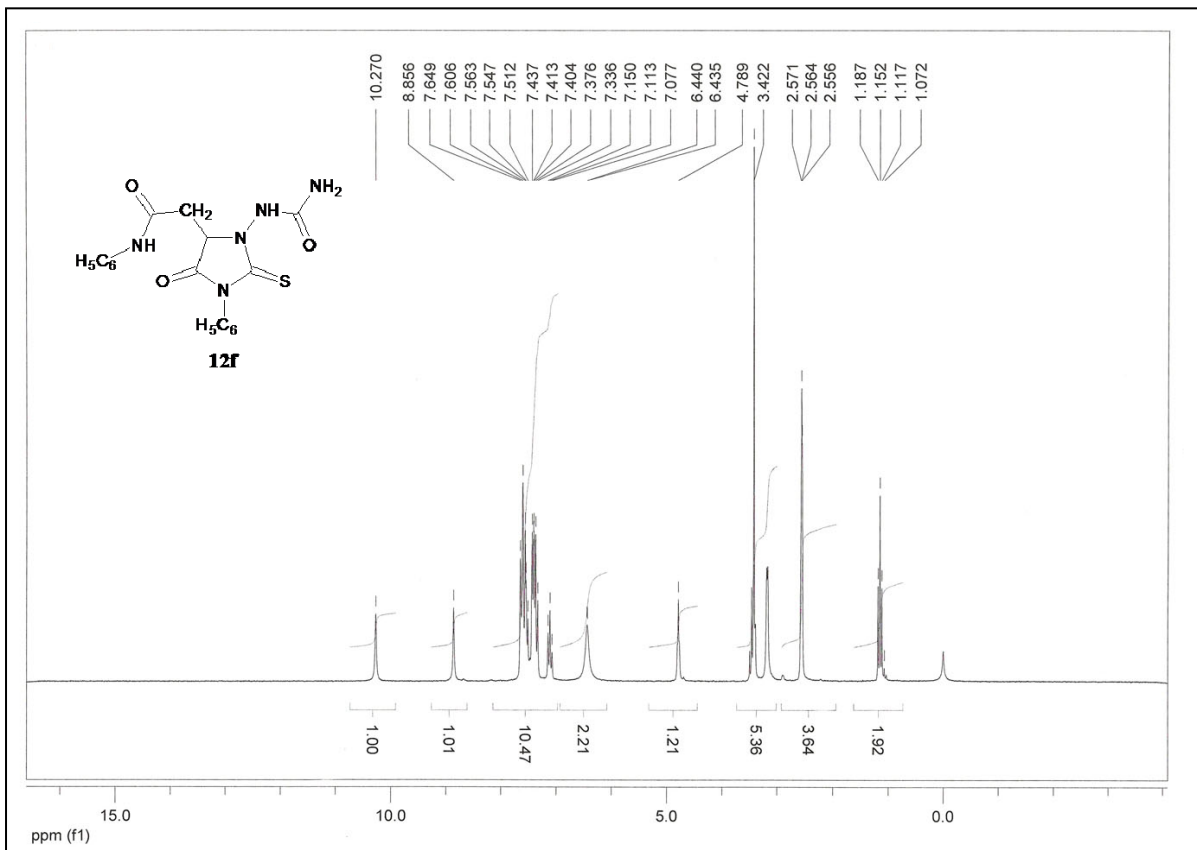


Figure 11 : spectre RMN <sup>1</sup>H (DMSO) du dérivé **12f**

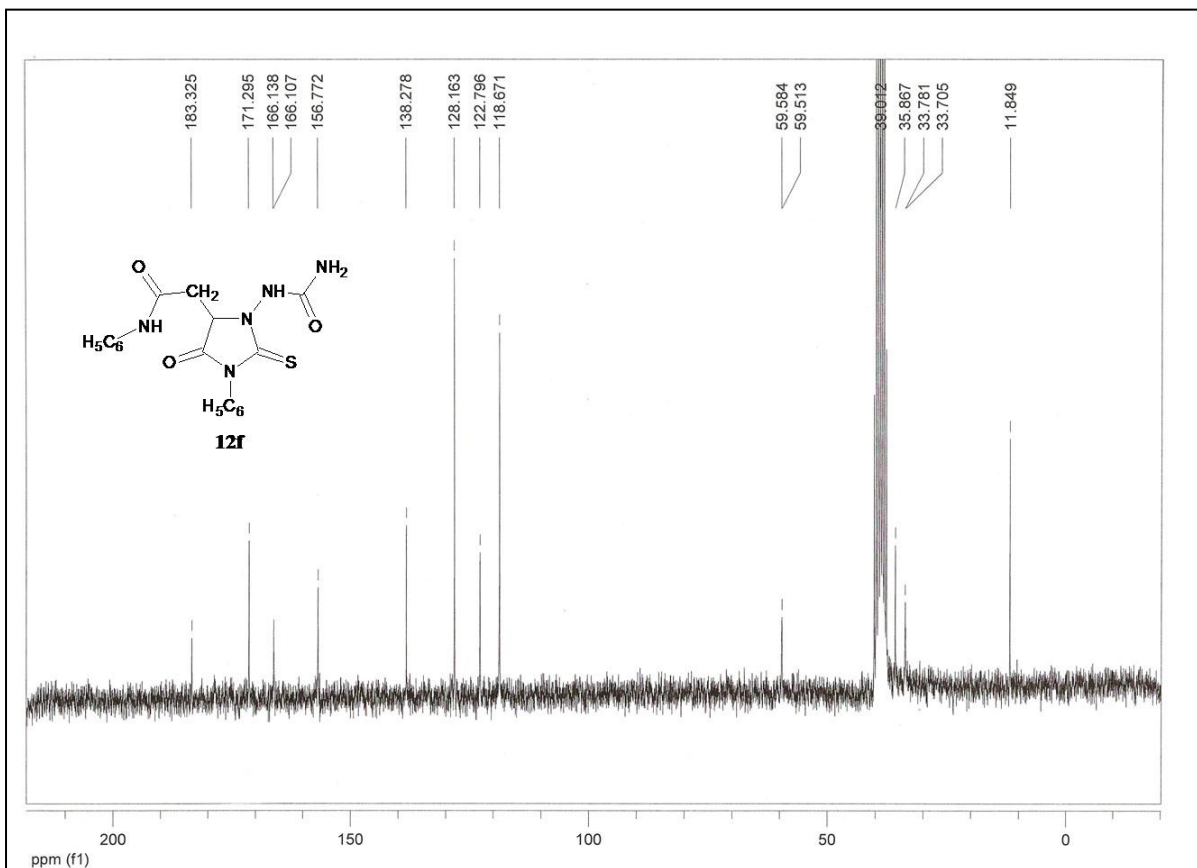


Figure 12 : spectre RMN <sup>13</sup>C (DMSO) du dérivé **12f**

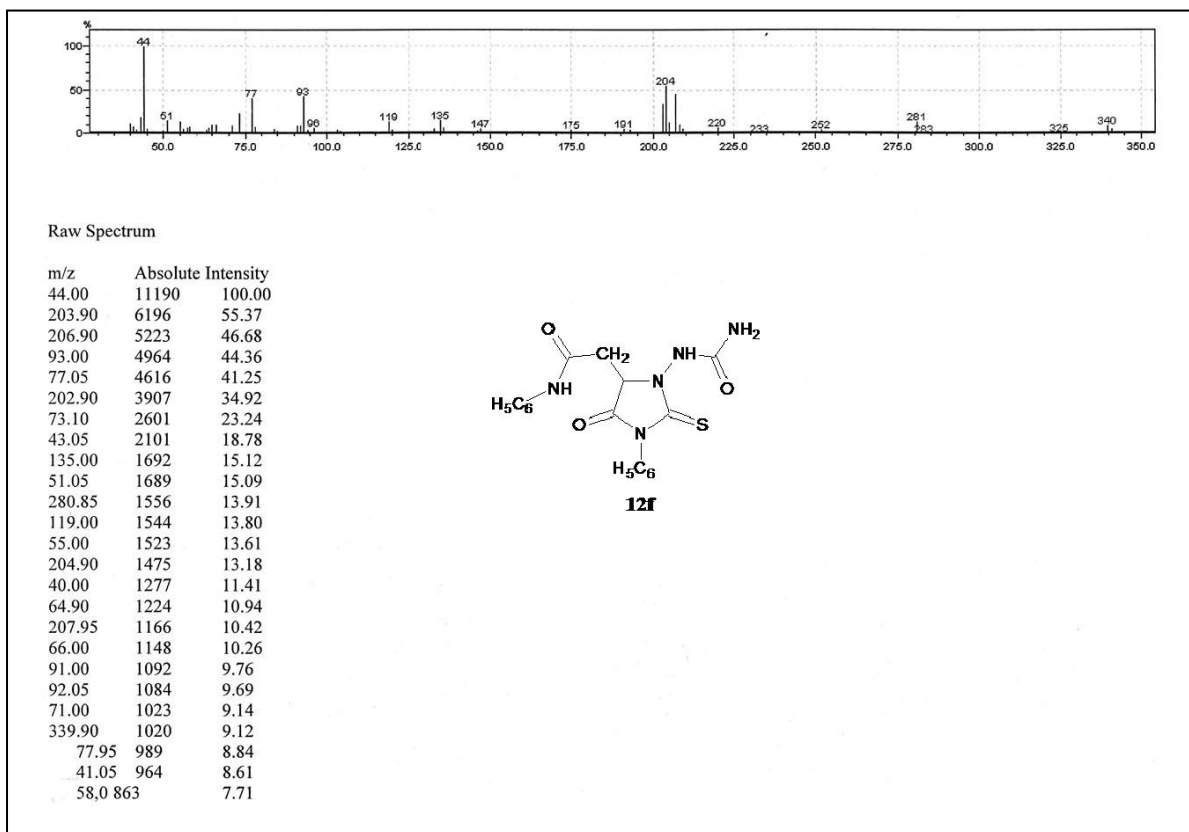


Figure 13 : spectre SM du dérivé **12f**

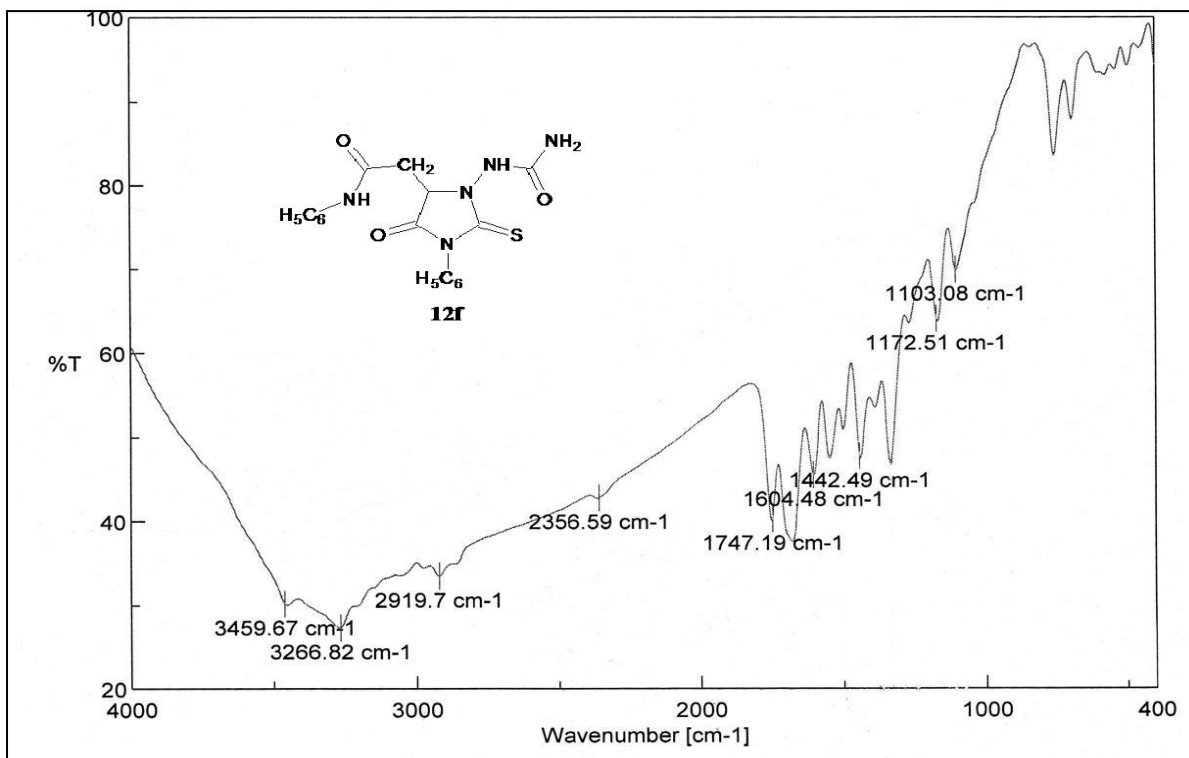


Figure 14 : spectre IR du dérivé **12f**

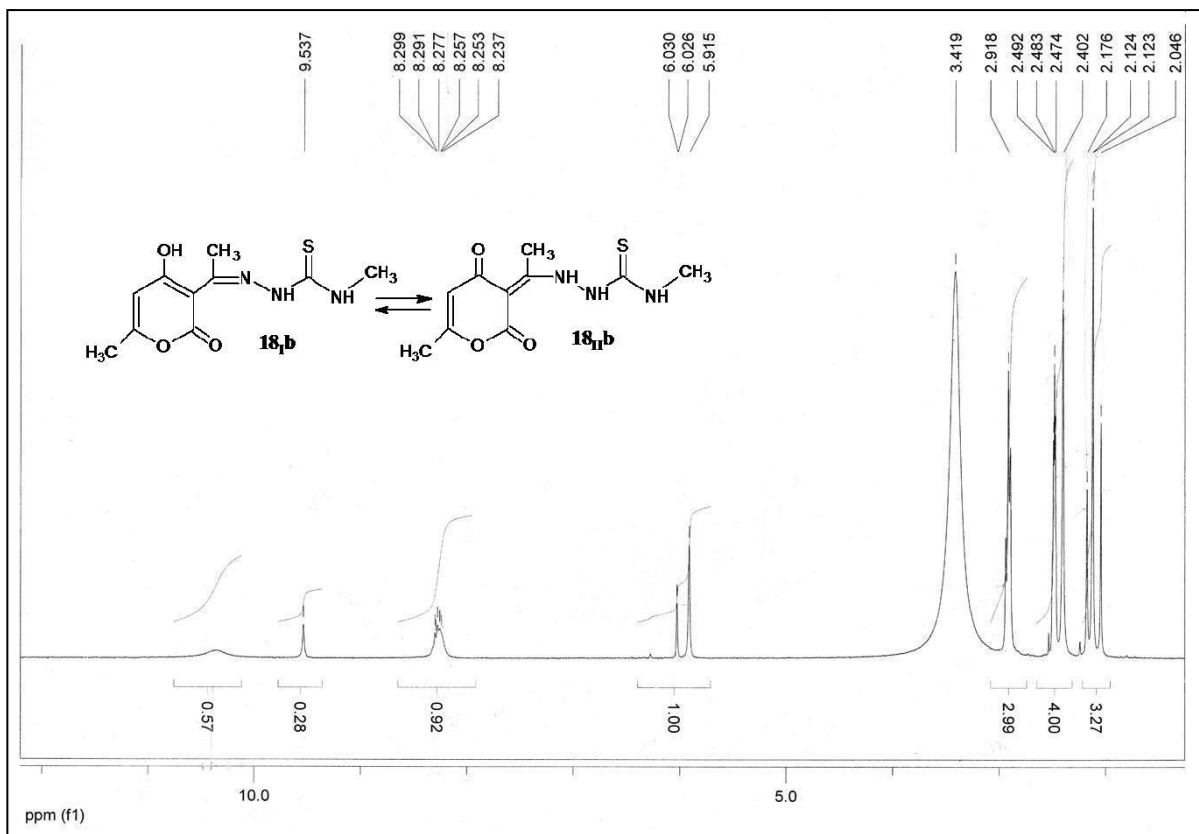


Figure 15 : spectre RMN  $^1\text{H}$  (DMSO) du dérivé **18b**

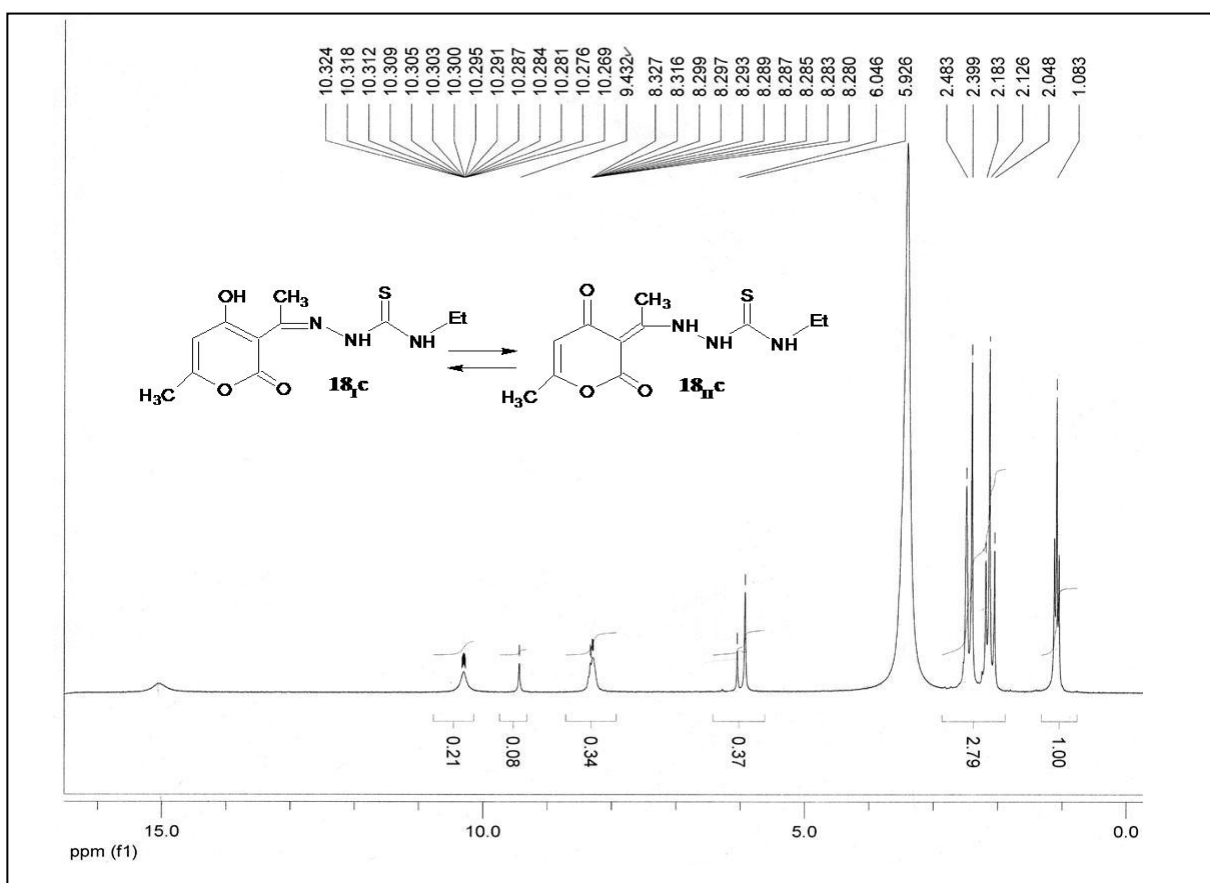


Figure 16 : spectre RMN  $^1\text{H}$  (DMSO) du dérivé **18c**

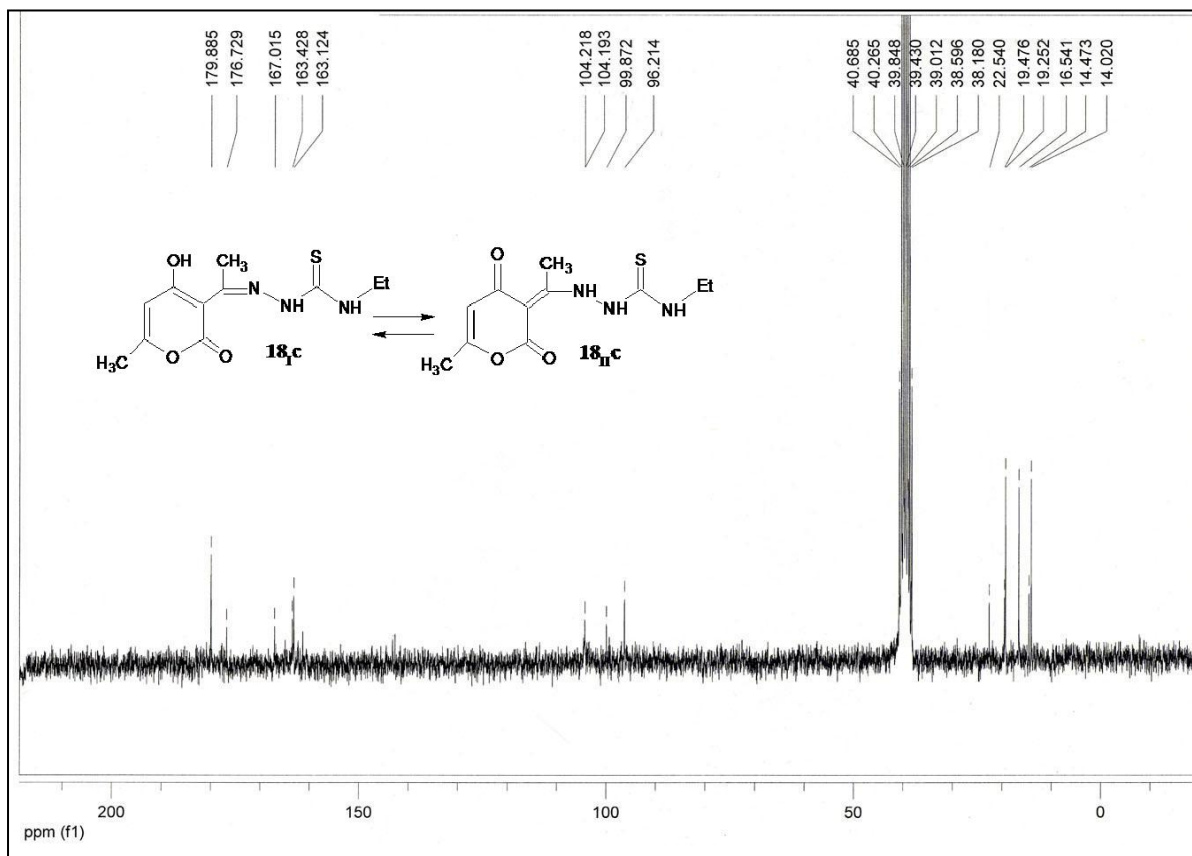


Figure 17 : spectre RMN <sup>13</sup>C (DMSO) du dérivé **18<sub>c</sub>**

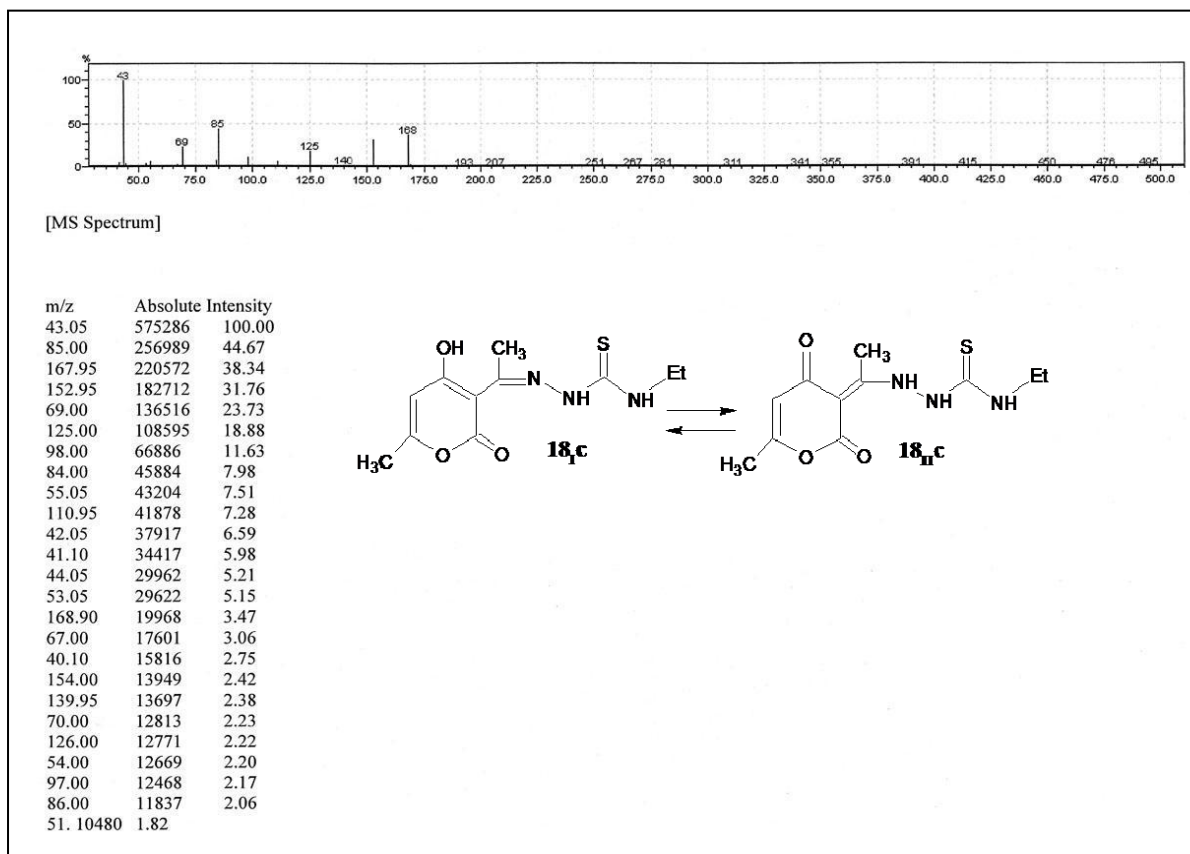


Figure 18 : spectre SM du dérivé **18<sub>c</sub>**

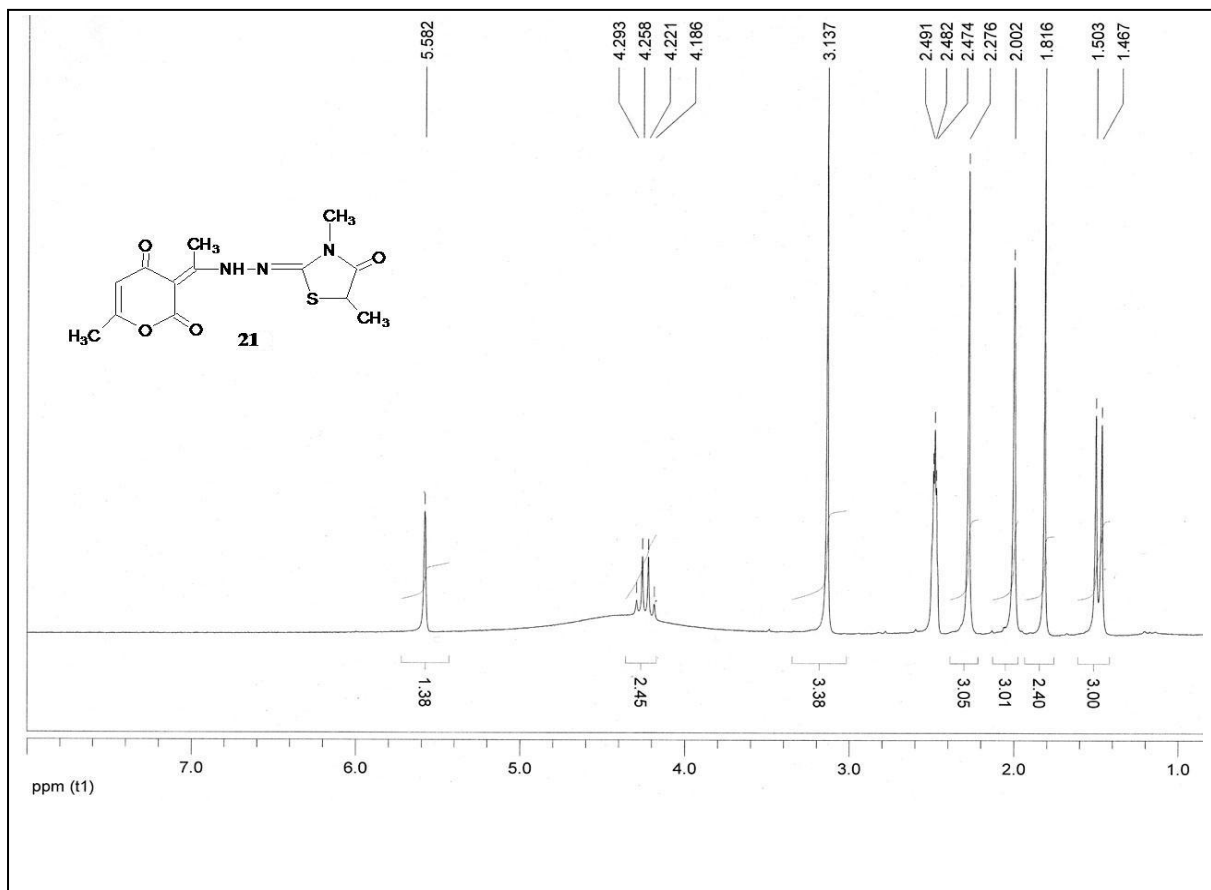


Figure 19 : spectre RMN  $^1\text{H}$  (DMSO) du dérivé **21**

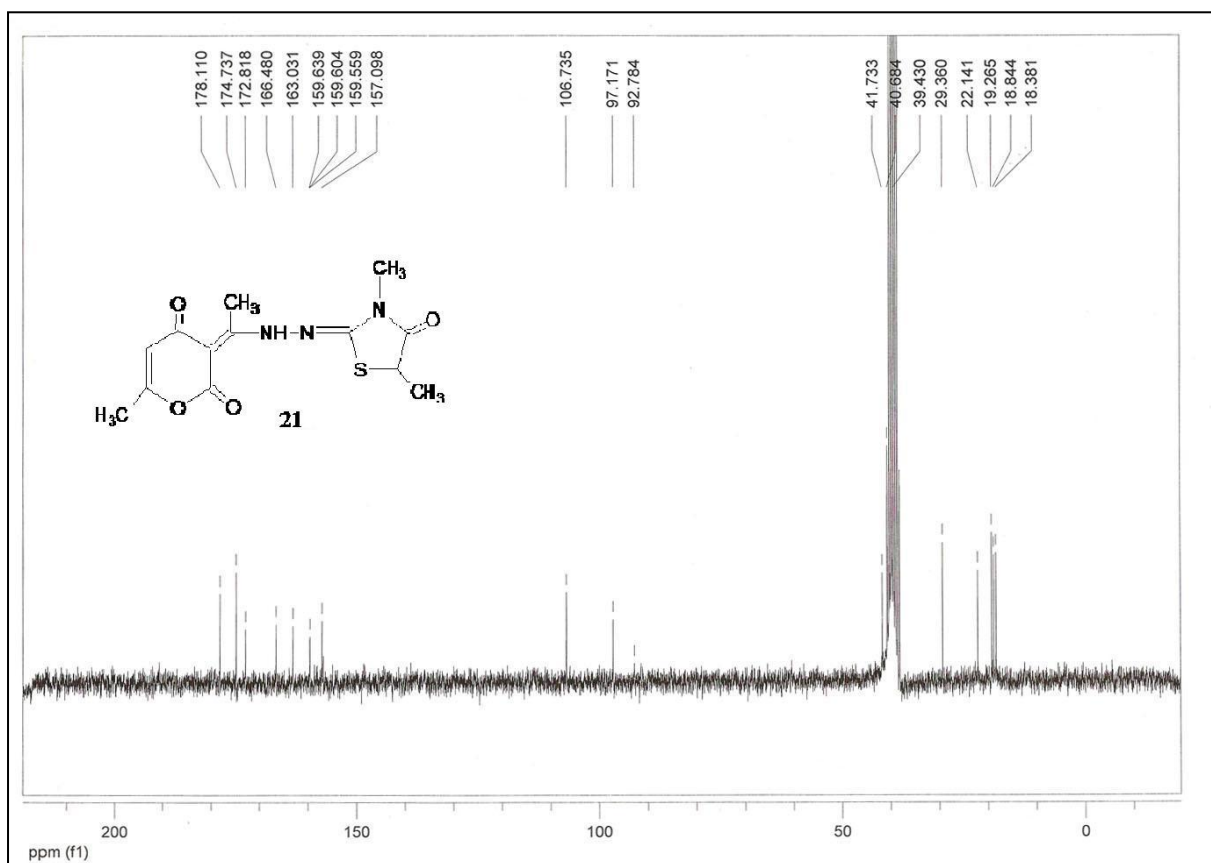


Figure 20: spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO) du dérivé **21**

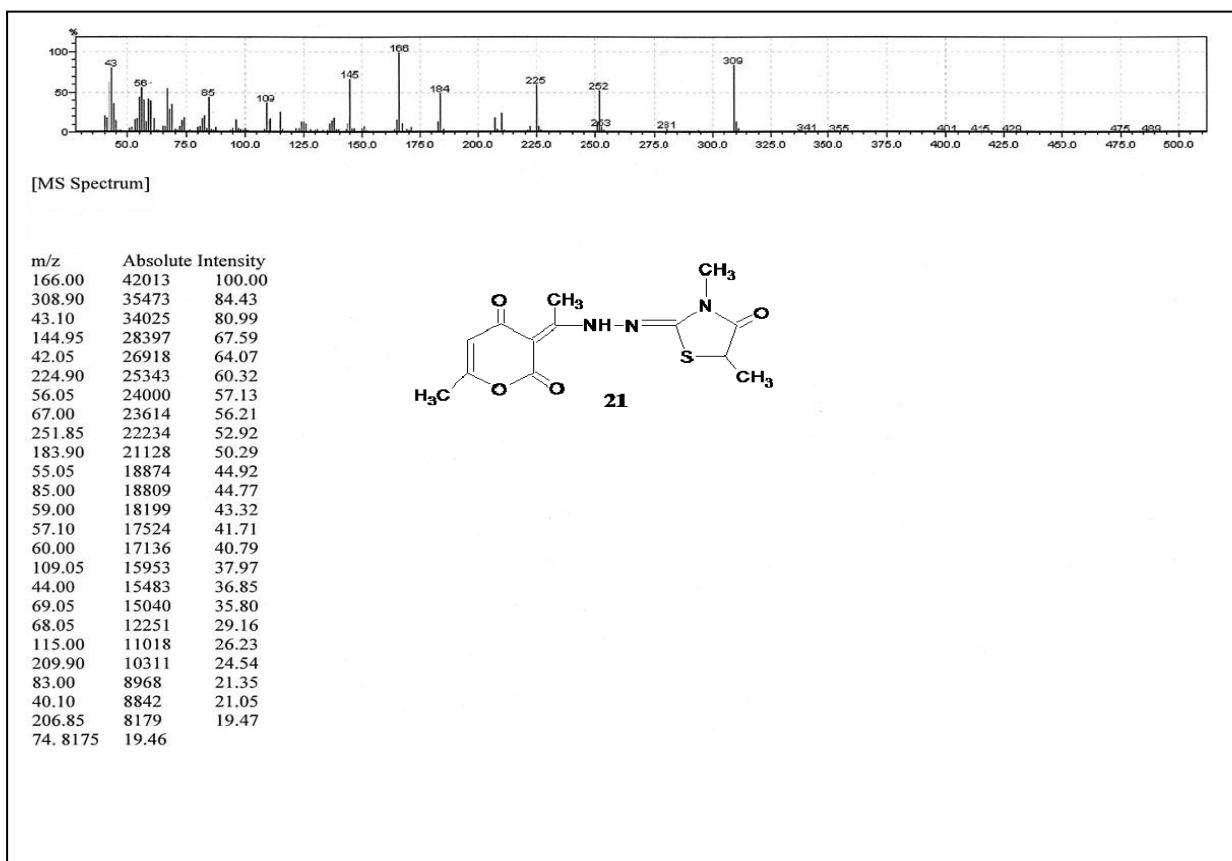


Figure 21 : spectre SM du dérivé **21**