

N° d'ordre : 06 /2012-M / CH

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 DE MAGISTER

Présenté par : **M^{me} NECHAK ROSA**

Thème :

**FONCTIONNALISATION DES DERIVES DE LA
MALEIMIDE ET SES HOMOLOGUES
LACTONIQUES PAR DES AGENTS
NUCLEOPHILES ET ELECTROPHILES**

Soutenue publiquement, le **04/12/2012**, devant le jury composé de :

M^{me} Cherifa RABIA	Professeur à l'U.S.T.H.B	Présidente
M^{me} Samia BOUZROURA	Maître de conférences à l'U.S.T.H.B	Directrice de mémoire
M^{me} Amal TAZEROUTI	Professeur à l'U.S.T.H.B	Examinatrice
M^r Nour Eddine YASSA	Professeur à l'U.S.T.H.B	Examinateur
M^{me} Yamina BENMALEK	Maître de conférences /B F.B à l'U.S.T.H.B	Invitée

Remerciements

*Ce travail a été effectué au laboratoire de chimie Organique Appliquée du professeur **Bellara KOLLI** à la faculté de Chimie de l'U.S.T.H.B le. Il m'est agréable de lui exprimer ma sincère gratitude de m'avoir accueillie au sein de son équipe et ses conseils judicieux.*

*Mes remerciements les plus sincères s'adressent à Mme **Samia BOUZROURA**, Maître de Conférences à l'U.S.T.H.B qui a dirigé ce mémoire pour ses conseils judicieux, son jugement critique et son appui tout au long de cette étude. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir m'ont énormément marqués. Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde gratitude.*

*J'exprime mes remerciements respectueux à Mme **Cherifa RABIA** Professeur à l'U.S.T.H.B, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.*

*Je remercie vivement Mme **Amal TAZROUTI**, Professeur à l'U.S.T.H.B, et Monsieur **Noureddine YASSAA**, Professeur à l'U.S.T.H.B, d'avoir accepté d'examiner ce travail et de l'honneur qu'ils me font en participant à ce jury.*

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

Que tous mes amis et tous les membres du laboratoire de chimie organique appliquée trouvent ici mes sincères remerciements pour leurs disponibilités, aide et l'ambiance chaleureuse et sympathique qu'ils ont su faire régner dans mon entourage.

*Mes remerciements vont enfin au 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.*

Dédicaces

*Je dédie très sincèrement ce mémoire de magister à mes
chers parents qui m'ont toujours aidé, soutenu et encouragé
tout au long de mes études*

Je ne vous remercierai jamais assez

A mon frère Ali, mes sœurs Lydia, Imene et Amina

A mes oncles Rachid et Mustapha et mes cousins Lysa et

Masten

A mon cher mari Mohamed et ma belle famille

A tous les membres de ma famille et mes amies

Et à tous ceux qui me sont chers

Liste des abréviations

Molécules chimiques	
EtOH	Ethanol
CHCl ₃	Chloroforme
CH ₃ CN	Acétonitrile
CH ₃ COOH	Acide acétique
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
CH ₃ COONa	Acétate de sodium
BrCH ₂ COOEt	2-bromopropionate d'éthyle
BrCH ₂ CO ₂ C ₆ H ₅	Phényle bromoacétate d'éthyle
HSCH ₂ COOH	Acide mercaptoacétique
THF	Tétrahydrofurane
DMF	Diméthyle formamide
DMSO	Diméthyle sulfoxyde
Ph	Phényle
Ar	Aromatique
Autres	
RMN	Résonance magnétique nucléaire
δ	Déplacement chimique
rt	Agitation à température ambiante
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
IR	Infra rouge
<i>J</i>	Constante de couplage en Hertz
ppm	Partie par million
Rd	Rendement
PF	Point de fusion
R _f	Rapport frontal
h	Heures
min	Minutes
mm	Millimètre
°C	Degré Celsius
MW	Micro onde

Notes techniques

L'appareillage utilisé au cours de ce travail est le suivant:

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est un spectromètre Bruker (250 MHz pour la RMN ^1H et 63 MHz pour la RMN ^{13}C).

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

Les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire la multiplicité des signaux :

s (singulet) **d** (doublet), **t** (triplet), **q** (quadruplet), **dd** (doublet dédoublé), **m** (multiplet).

Spectrométrie Infra Rouge :

Spectromètre à transformé de Fourier FT/IR-330 type NICOLET AVATAR en utilisant des pastilles en KBr; les fréquences d'absorption (ν) sont exprimées en cm^{-1} .

Spectrométries de masse :

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

Chromatographie :

La chromatographie analytique (CCM) a été réalisée sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice (épaisseur 0.2 mm). Les plaques CCM sont révélées par lampe UV à 254 nm.

Point de fusion :

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

SOMMAIRE

	Page
Introduction générale	9
CHAPITRE I : Etude bibliographique sur les thiazolidinones .	
I.1. Introduction	12
I.2. Rappel bibliographique sur les thiazolidinones	13
I.3. Conclusion	21
Références Bibliographiques	22
CHAPITRE II : Synthèse des précurseurs thiosemicarbazones.	
II.1. Introduction	25
II.2. Préparation des dérivés thiosemicarbazones	25
II.2.1. Analyse spectroscopique IR	28
II.2.2. Résonance magnétique nucléaire RMN ¹ H	29
II.2.3. Résonance magnétique nucléaire RMN ¹³ C	29
II.2.4. Spectrométrie de masse SM	31
II.3. Conclusion	32
Partie expérimentale	33
Références Bibliographiques	35
CHAPITRE III : Synthèse des dérivés thiazolidinones .	
III.1. Introduction	37
III.2. Action du 2-bromopropionate d'éthyle sur les dérivés 3.	38
III.2.1. Mécanisme réactionnel	40
III.2.2. Analyse spectroscopique IR	41
III.2.3. Résonance magnétique nucléaire RMN ¹ H	42
III.2.4. Résonance magnétique nucléaire RMN ¹³ C	44
III.2.5. Spectrométrie de masse SM	45
III.3. Action du bromoacétate de phényle sur les dérivés 3.	46
III.3.1. Mécanisme réactionnel	47
III.3.2. Analyse spectroscopique IR	47
III.3.3. Analyse spectroscopique de RMN des dérivés 7	48
III.4. Réaction des précurseurs 3a, 3c avec les dérivés de la maleimide.	51

III.4.1. Mécanisme réactionnel	53
III.4.2. Analyse spectroscopique IR	53
III.4.3. Résonance magnétique nucléaire RMN ¹ H	55
III.4.4. Résonance magnétique nucléaire RMN ¹³ C	57
III.4.5. Spectrométrie de masse SM	58
III.5. Conclusion	59
Partie expérimentale	60
Références Bibliographiques	69
CHAPITRE IV : Evaluation microbienne des composés synthétisés.	
IV.1. Introduction	71
IV.2. Propriétés et caractéristiques des bactéries et des levures	71
IV.2.1. Les bactéries	71
IV.2.2. Les levures	72
IV.2.3. Caractères bactériologiques des souches utilisées	72
IV.3. Les agents anti microbiens	74
IV.4. Matériels et méthodes	74
IV.4.1. Matériels utilisés	74
IV.4.2. Méthodes de travail	75
IV.5. Résultats et discussions	75
IV.6. Conclusion	85
Références Bibliographiques	87
Conclusion générale.	89
Annexe.	



INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Les hétérocycles azotés et soufrés sont très présents dans les composés naturels et synthétiques. Ils jouent un rôle très important dans les métabolismes cellulaires. Parmi les différentes classes de ces composés, les 4-thiazolidinones et leurs dérivés constituent le squelette de base de nombreux produits pharmacologiquement et biologiquement actifs [1].

L'objectif de notre travail est de développer de nouvelles stratégies de synthèse nous permettant un accès rapide et efficace à des dérivés originaux présentant le motif thiazolidinone. Ce dernier constitue l'unité structurale de plusieurs antibiotiques ainsi que celle de nombreux dérivés actifs employés contre des tumeurs. On les rencontre également comme : antibactériens, antifongiques, antivirales, antidiabétiques et anticancéreux [2-4].

Dans ce mémoire, nous décrirons la synthèse des dérivés thiazolidinones au départ de l'acide déhydroacétique qui est très connu pour sa grande réactivité chimique vis-à-vis des nucléophiles [5]. Nous utiliserons des réactifs variés selon des processus différents.

Le présent travail est réparti en trois chapitres :

- le premier chapitre comportera une mise au point bibliographique sur la synthèse des thiazolidinones ainsi que leurs applications dans le domaine biologique.
- nous présenterons dans le second chapitre l'action de la thiosemicarbazide substituée sur l'acide déhydroacétique (DHA) pour accéder à des structures de type thiosemicarbazones, qui serviront d'intermédiaires réactionnels pour la suite de notre travail.
- le troisième chapitre sera consacré à la réaction de cyclisation des précurseurs préalablement obtenus par différents agents biélectrophiles tels que le 2-bromo propionate d'éthyle, le bromoacétate de phényle et les dérivés de la maleimide en utilisant différents protocoles de cyclisation permettant l'accès à des structures 4-thiazolidinones.
- dans le dernier chapitre nous rapporterons la valorisation des dérivés thiosemicarbazones et les structures thiazolidinones en les soumettant à des tests antimicrobiens sur différents germes (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300 et 25923) et *Candida albicans*).

L'ensemble des résultats obtenus fera l'objet d'une conclusion générale.

Références bibliographiques :

- [1]- M. Mamaghani, A. Loghmanifar, M. R. Taati, *Ultrasonics Sonochemistry*, 18, 45-48, **2011**.
- [2]- P. D. Neuenfeldt, A. R. Duval, B. B. Drawanz, P. F. Rosales, C. R. B. Gomes, C. M. P. Pereira, W. Cunico, *Ultrasonics Sonochemistry*, 18, 65- 67, **2011**.
- [3]- W. Cunico, C. R. B. Gomes, M. de Lourdes. G. Ferreira, L. R. Capri, M. Soares, Solange. M. S. V. Wardell, *Tetrahedron Letters*, 48, 6217-6220, **2007**.
- [4]- J. R. Mali, U. R. Pratap, P. D. Netankar, R. A. Mane, *Tetrahedron Letters*, 50, 5025-5027, **2009**.
- [5]- B. Djerrari, E. E. J. Fifani, B. Garrigues, *C. C. Chimie*, 5, 177-183, **2002**.



CHAPITRE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

SUR LES

THIAZOLIDINONES

I.1. Introduction.

La synthèse des dérivés thiazolidinones, a attiré depuis longtemps l'attention des chercheurs dans la mesure où ces dérivés se retrouvent dans de nombreuses applications thérapeutiques telles que les activités anti-tumorale, anti-convulsante, anti microbienne, anti-tuberculose, anti HIV [1], antivirales [2], antifongique, anti-inflammatoire et analgésique [3].

Les thiazolidinones qui sont des dérivés de thiazolidine, appartiennent à un groupe important d'hétérocycle contenant les atomes de soufre et d'azote dans un cycle à cinq chaînons comportant un groupement carbonyle en position quatre (**Figure 1**). Les substituants en 2, 3 et 5 peuvent être variés, mais la plus grande différence dans la structure et les propriétés est exercée par le groupe lié à l'atome de carbone en position 2. Le noyau thiazolidinone a été considéré comme un fragment magique parce qu'il possède presque tous les types d'activité biologiques.

Plusieurs protocoles pour la synthèse de 4-thiazolidinones ont été relevés dans la littérature. Selon la substitution du carbone en position 2, deux processus peuvent avoir lieu :

a- processus en deux étapes employant une imine avec un dérivé α halogéno acétate ou l'acide glycolique.

b- processus one pot [4].

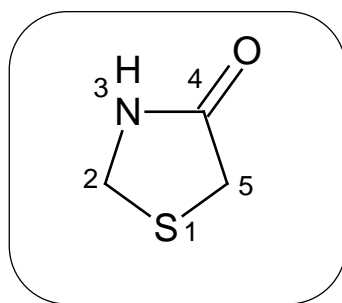


Figure 1.

Dans ce chapitre, nous décrivons un aperçu bibliographique sur les méthodes de synthèse des dérivés thiazolidinones et leurs applications biologiques.

I.2. Rappel bibliographique sur les thiazolidinones.

Ces dernières années, les thiazolidinones et leurs dérivés sont devenus parmi les composés les plus largement étudiés. Ces derniers constituent une classe importante de composés hétérocycliques trouvés dans de nombreux produits naturels et pharmaceutiques [5]. Ils ont des activités biologiques remarquables dans le domaine de la médecine [1]. Nous citons dans la **figure 2** quelques molécules antidiabétiques [6], anti fongiques, anti-tuberculoses [1], anti-convulsants, anti-HIV, anti microbiens, anticancéreux et anti-inflammatoires [4].

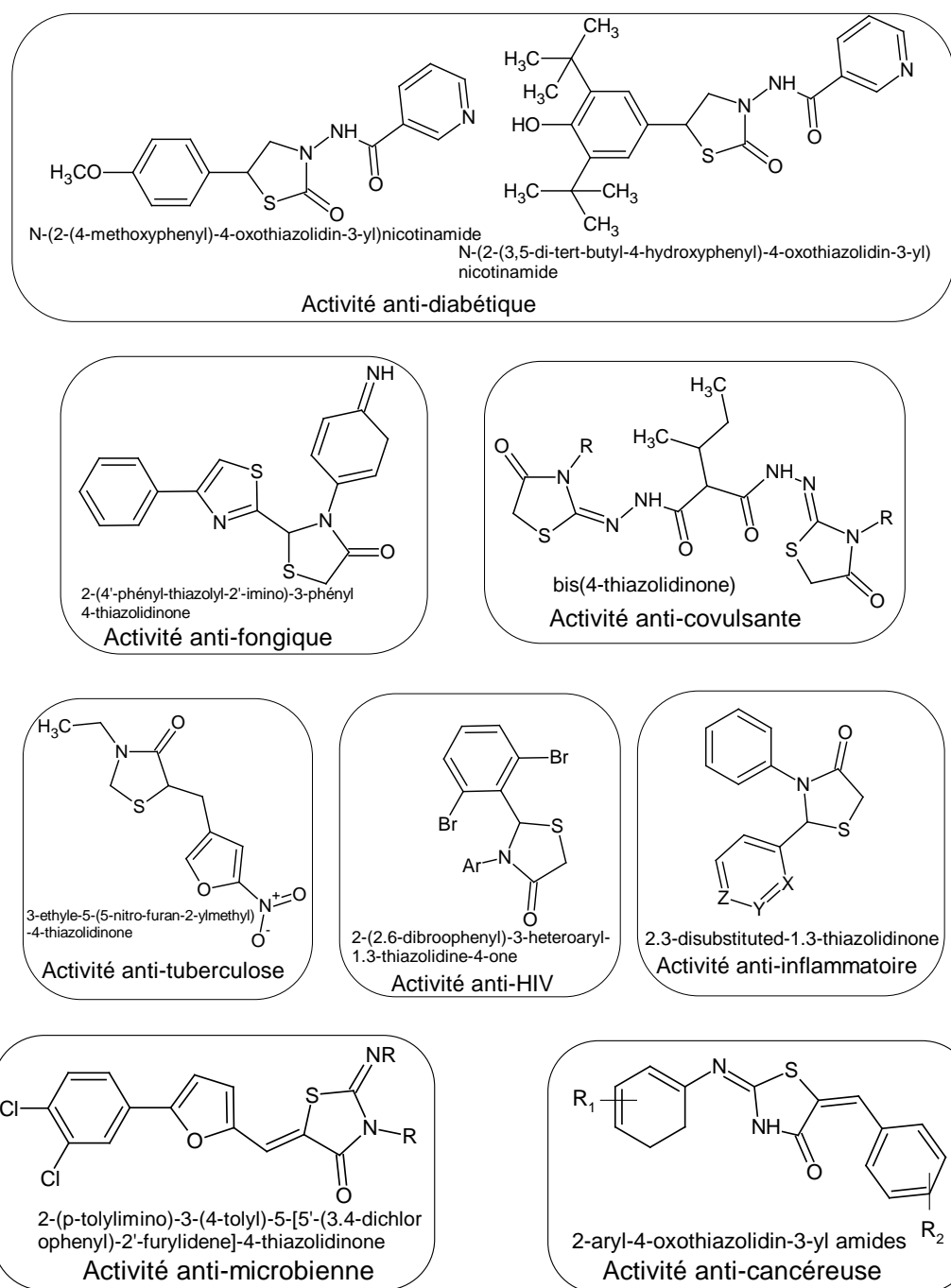
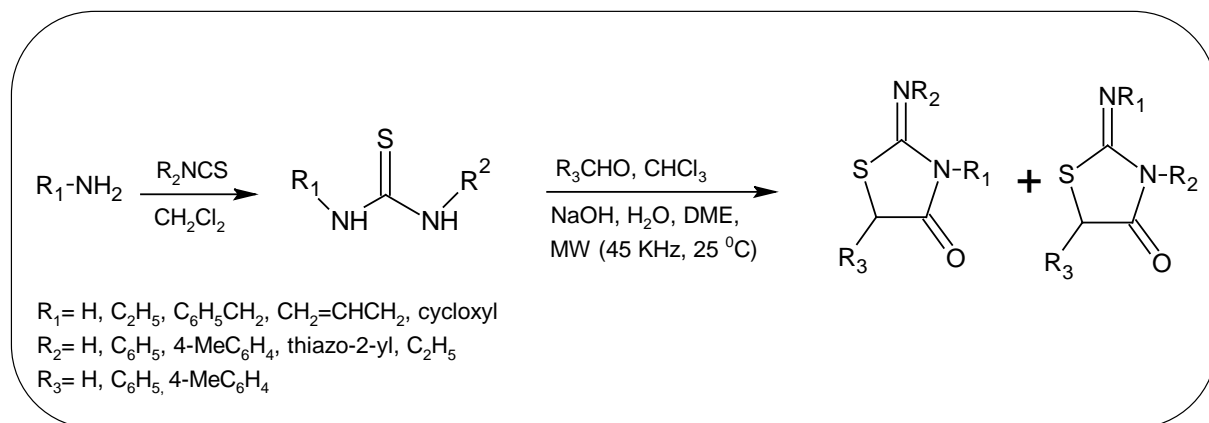


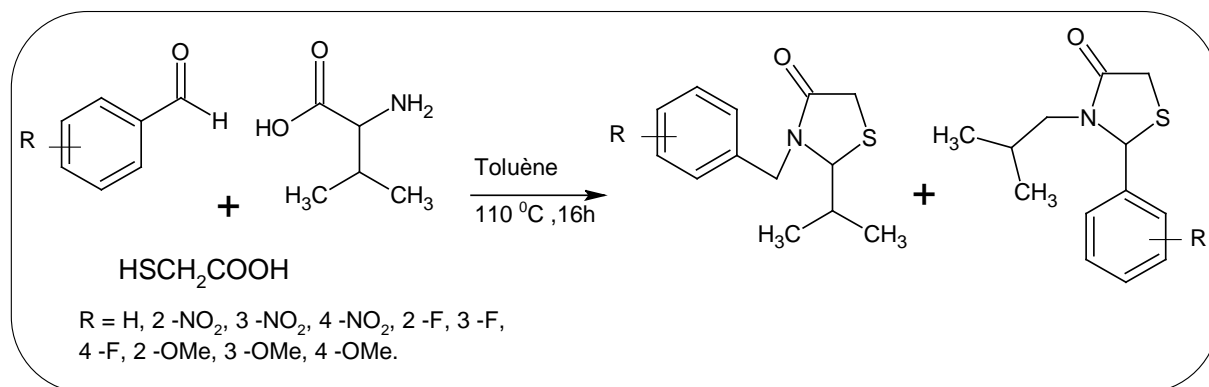
Figure 2 : Molécules ayant une activité biologique

Selon la littérature, plusieurs méthodes de synthèse ont été utilisées pour préparer cette classe de produits hétérocycliques, nous décrivons quelques unes

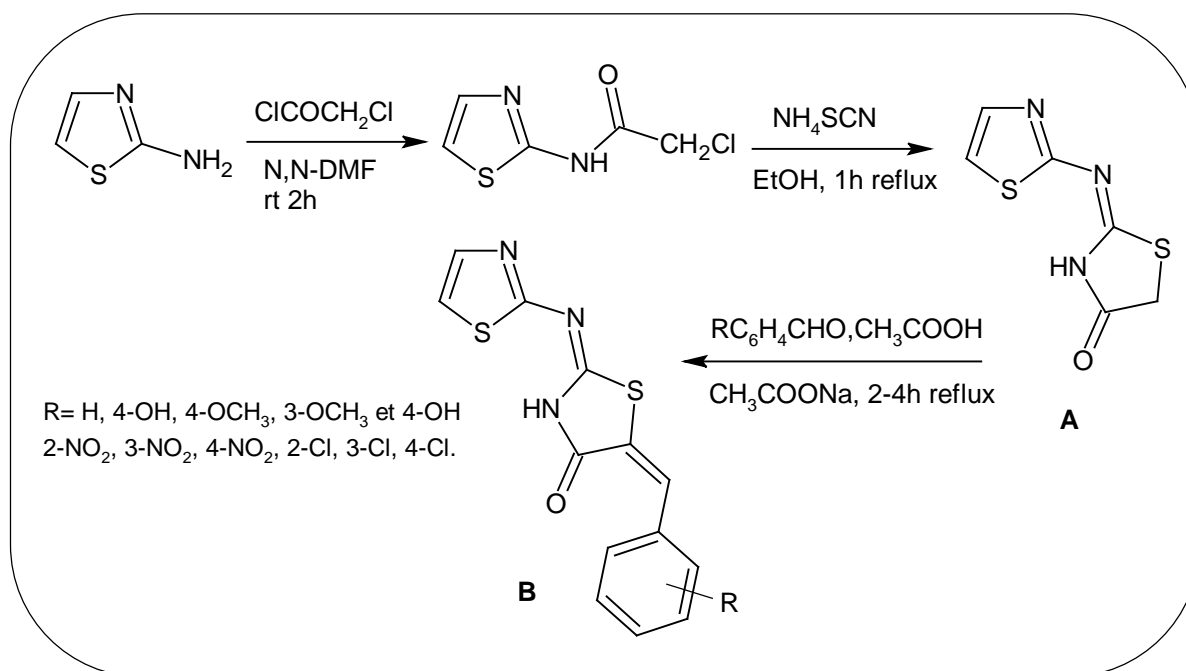
En utilisant la technique du micro onde, la 2-imino-4,3-thiazolidin-4-one a été synthétisée par réaction des amines, de l'isocyanate et de l'aldéhyde dans le chloroforme, et en présence d'hydroxyde de sodium. Les produits de la réaction sont obtenus avec de bons rendements et un temps réduit [7].



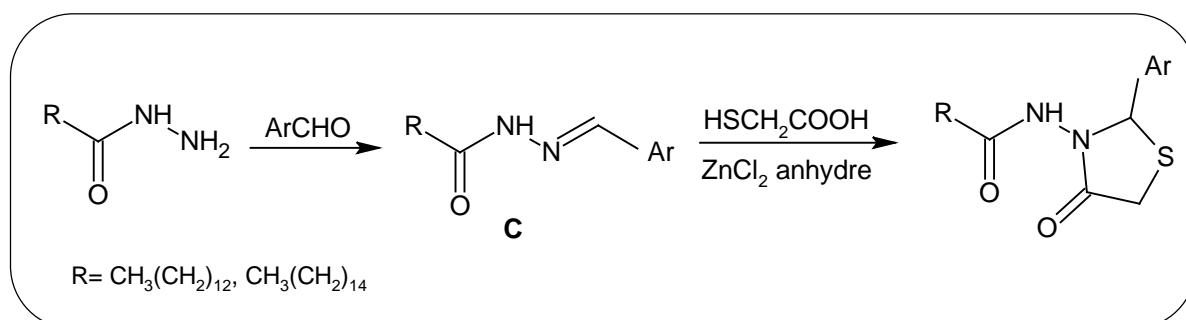
La réaction de l'acide 2-amino-3-méthylbutanoïque avec l'aldéhyde en présence de l'acide mercaptoacétique conduit à la formation de deux isomères de type 4-thiazolidinone de proportions différentes [2].



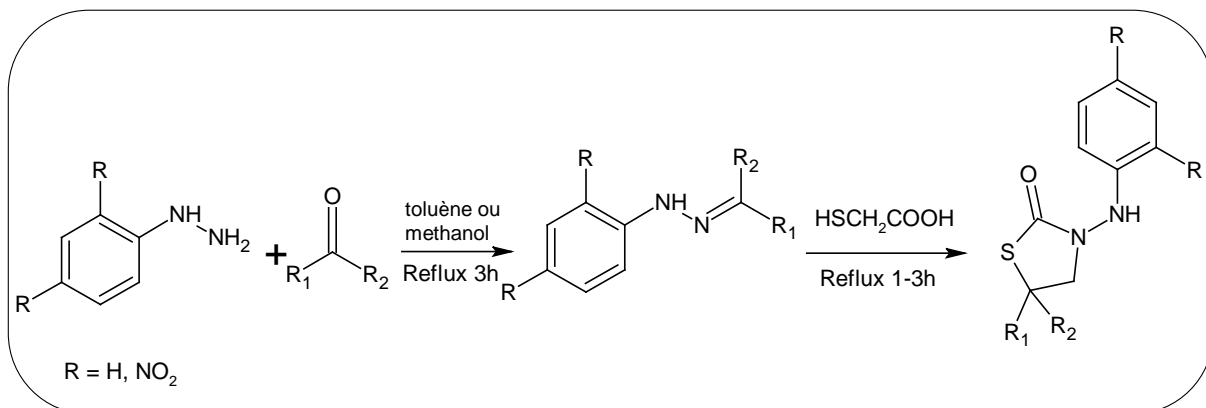
La synthèse d'une nouvelle série de structure 2-thiazolylimino-5-arylidène-4-thiazolidinone **B** a été réalisée par réaction de 2-(thiazol-2-ylimino) thiazolidin-4-one **A** avec l'aldéhyde et l'acétate de sodium dans l'acide acétique glacial au reflux. Les composés **B** possèdent une excellente activité antimicrobienne contre les bactéries gram positifs et gram négatifs, lesquelles ont montré une efficacité antibactérienne supérieure à celle des composés **A** (le motif arylidène a augmenté les propriétés antibactériennes) [8].



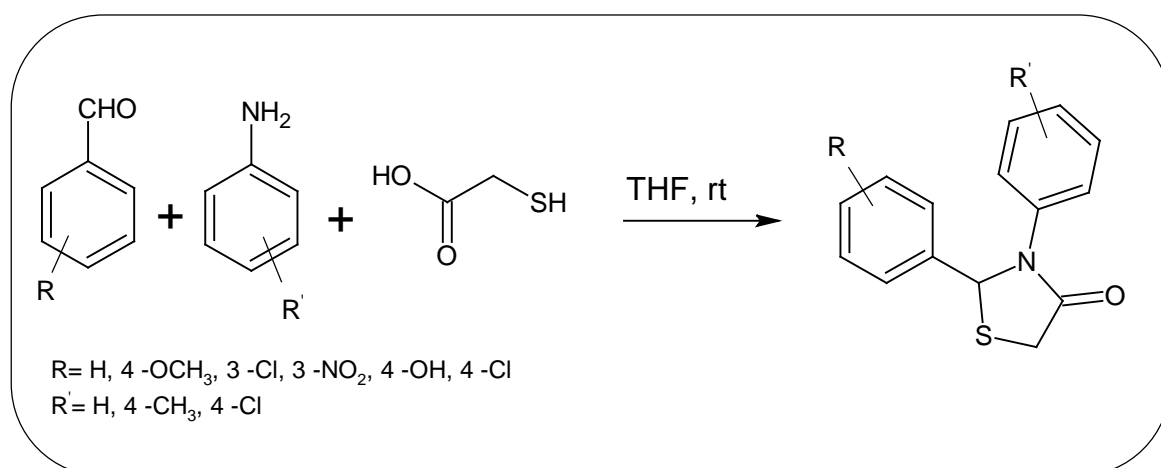
La condensation des hydrazides avec les aldéhydes aromatiques en présence d'une quantité catalytique de l'acide acétique glacial donne accès aux hydrazones **C** qui réagissent avec l'acide thioglycolique et en présence du chlorure de zinc anhydre comme catalyseur pour conduire aux structures 2-aryle-3-alkanamido-4H-thiazolidine-4-one, qui sont des agents antimicrobiens [9].



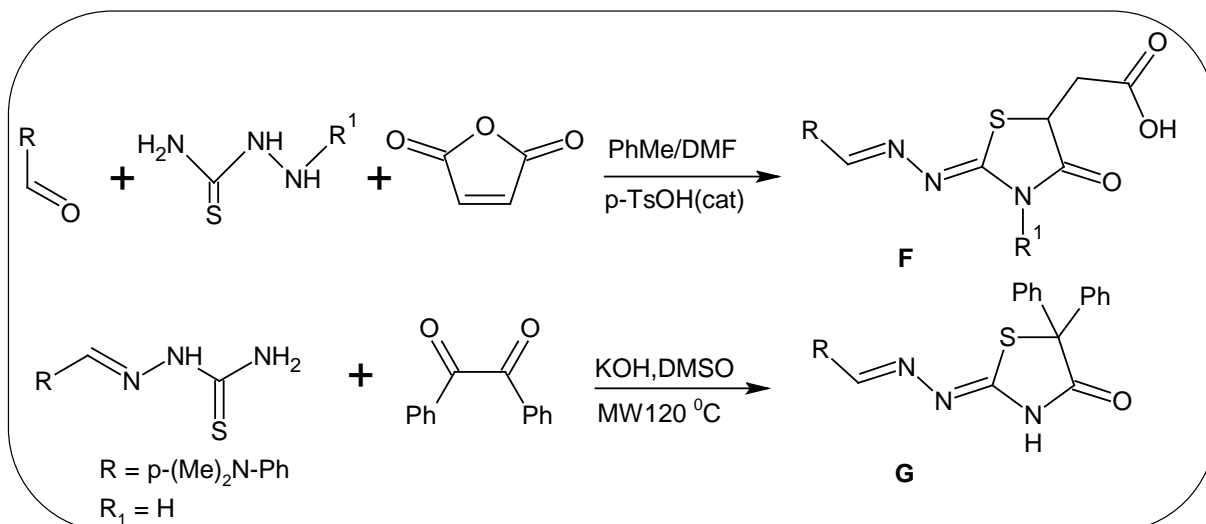
Une autre synthèse développée, consiste à faire réagir la phénylhydrazone avec un excès d'acide mercaptoacétique qui conduit à la structure 2-cyclohexanyl-3(N-phényle) 1,3 thiazolidin-4-one [10].



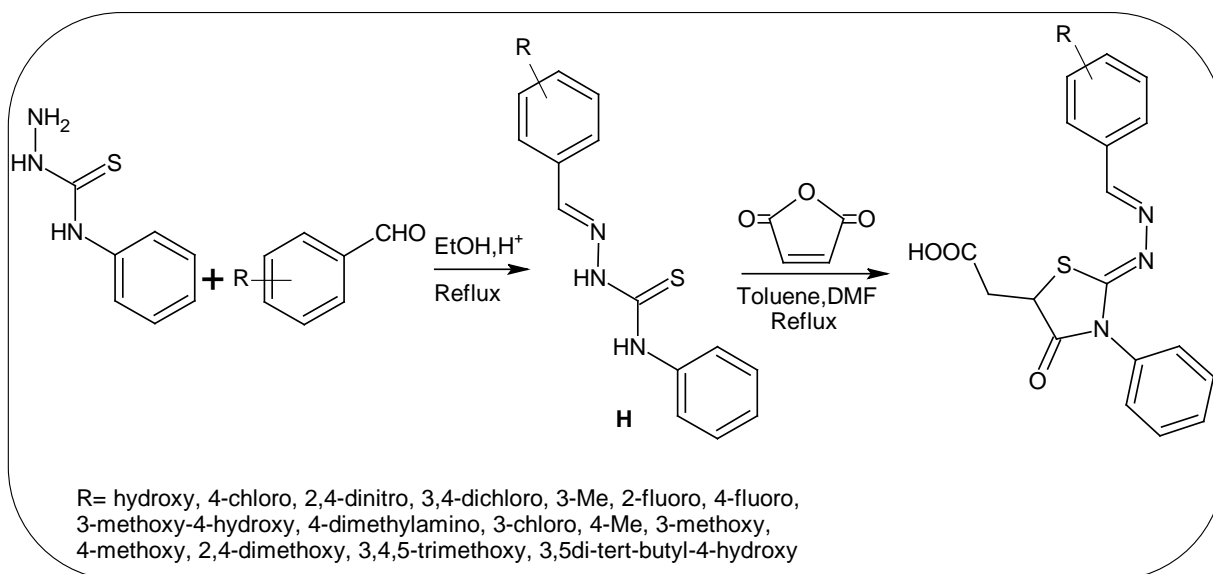
La cyclocondensation des aldéhydes avec l'amine et l'acide thioglycolique en présence de la levure de boulangerie (biocatalyseur) a permis d'isoler les dérivés 4-thiazolidinones [11].



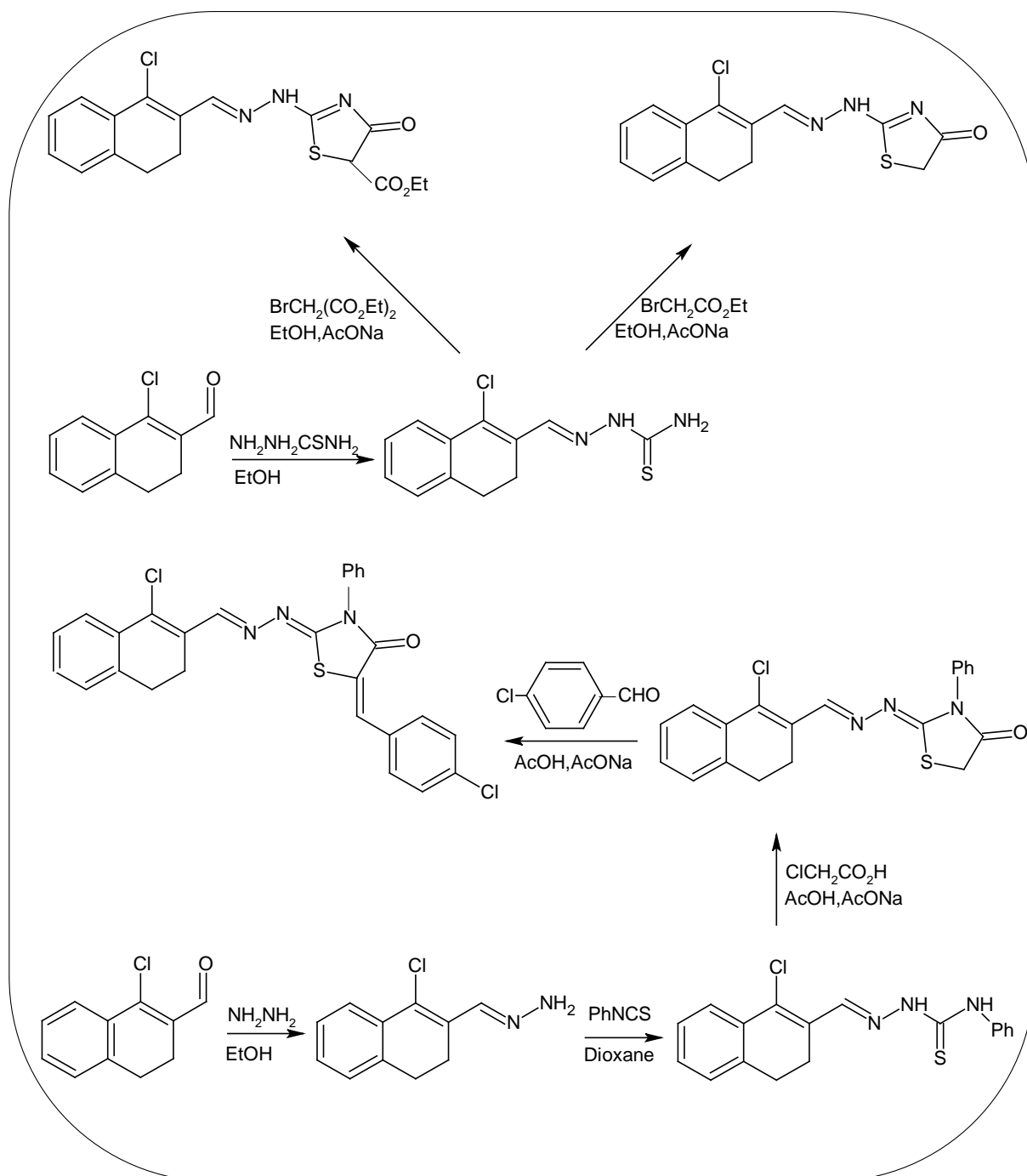
La réaction de condensation de l'aldéhyde, la thiosemicarbazide et l'anhydride maléique aboutit à la structure 2-hydrazoyl-4-thiazolidinone **F** avec un rendement compris entre 33 et 82%. La 2-hydrazoyl-5,5-diphényle-4-thiazolidinone **G** a été obtenue par traitement de la thiosemicarbazone avec la 1,2-diphényléthane-1,2-dione en milieu basique sous irradiation micro-onde [5].



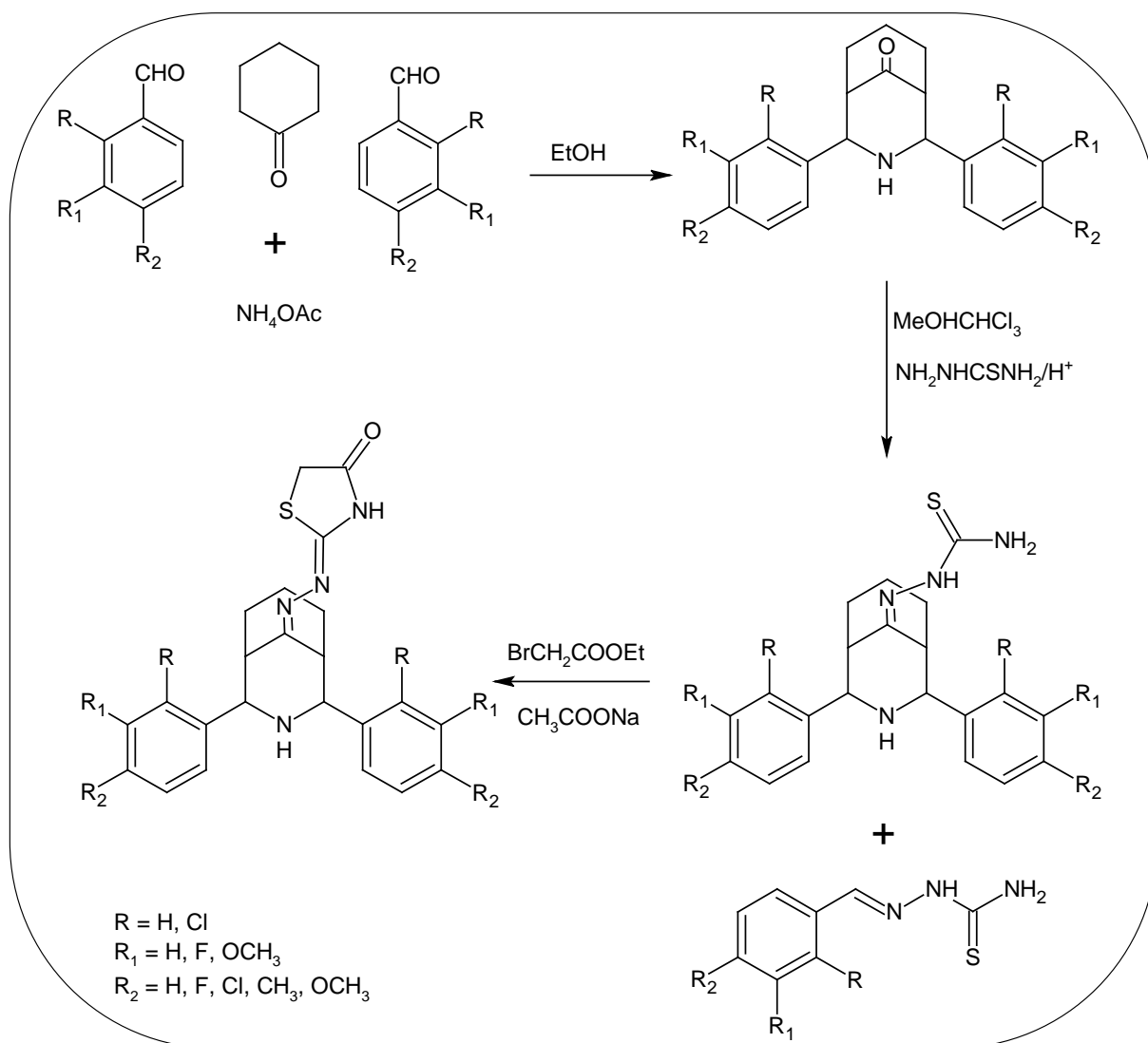
L'action des dérivés de la thiosemicarbazones **H** sur l'acide maléique dans un mélange de toluène et de DMF anhydre conduit aux structures 4-thiazolidinones. Ces produits ont montré une grande efficacité, *in vitro*, dans l'élimination des parasites de *Toxoplasma-Gondii* ainsi qu'une activité anti microbienne. Les dérivés 2-fluoro, 4-diméthylamino et 3,5-diter-butyl-4-hydroxy ont montré une meilleure activité contre la *Mycobactirum lutteuse* et le dérivé 2,4-dichloro a été plus actif contre *Mycobactérie tuberculose* [12].



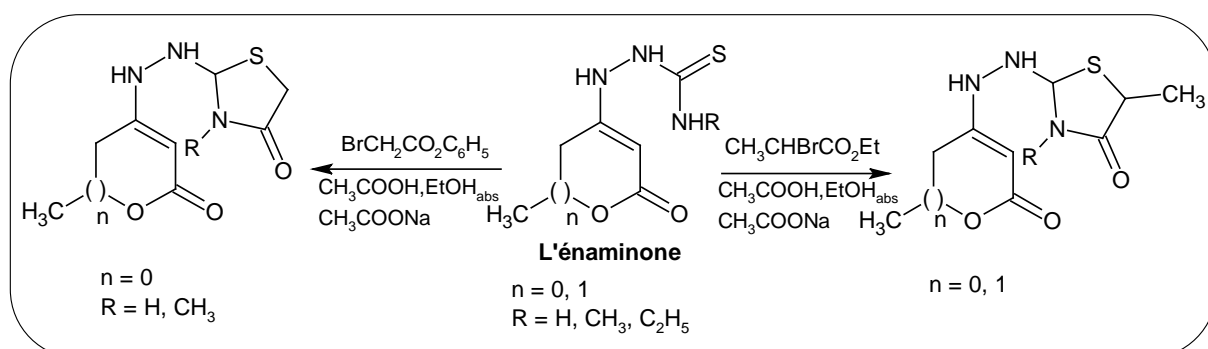
Une stratégie de synthèse a été développée pour la préparation des composés de structure 4-thiazolidinones, utilisant le 1-chloro-3,4-dihydronaphtalene-2-carboxaldehyde comme produit de départ. Ces produits synthétisés ont été testés et évalués comme agents antimicrobiens. Le schéma suivant présente les séquences réactionnelles de leur formation [13].



L'action de la thiosemicarbazide sur 2,4-diaryl-3-bicyclo (3.3.1) nonan-9-one aboutit aux intermédiaires thiosemicarbazones. Ces derniers ont été cyclisés par le bromoacetate d'éthyle en présence de l'acétate de sodium et de l'acide acétique aboutissant aux structures 4-thiazolidinones. Les dérivés thiosemicarbazones et leurs thiazolidinones substitués par le fluor ou le chlore ont été évalués pour leurs activités antibactériennes et anti fongiques [14].

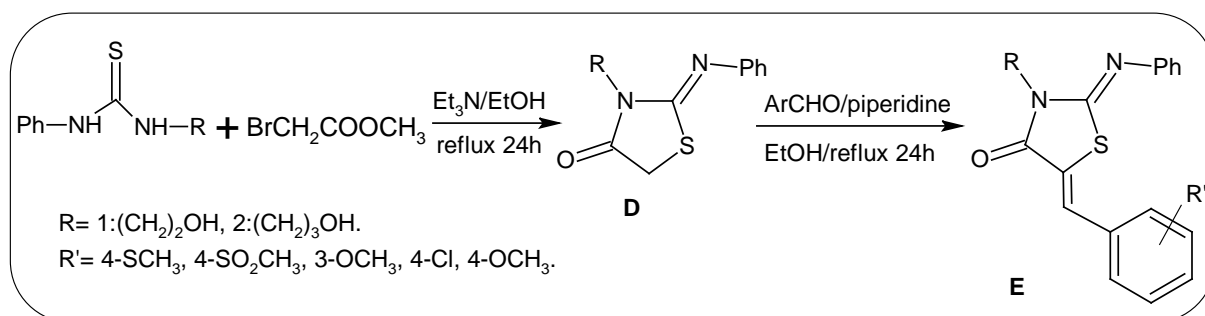


Le traitement de l'énaminone avec le 2-bromo propionate d'éthyle ou le benzyle 2-bromoacétate en présence d'acétate de sodium et l'acide acétique dans l'éthanol absolu à reflux a permis d'obtenir les dérivés 4-thiazolidinones [15].

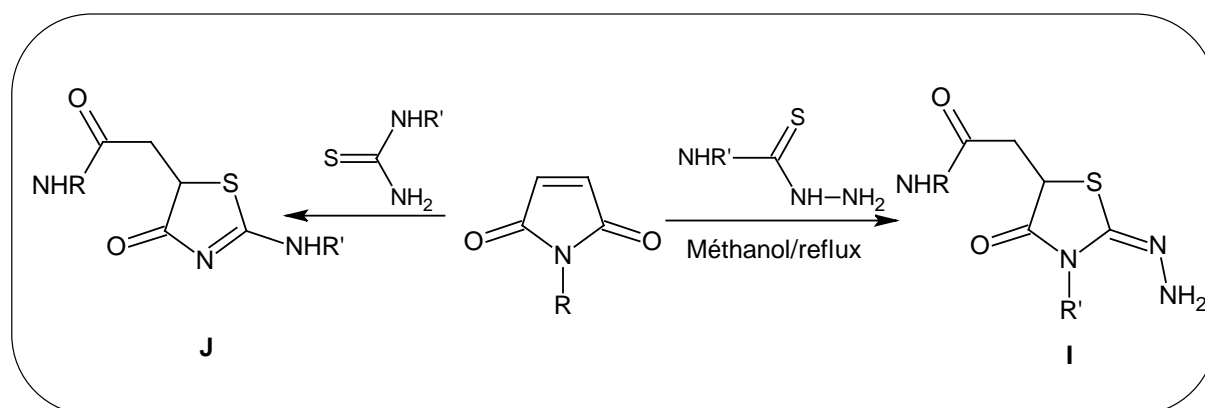


D'autres auteurs ont synthétisé la 2-phénylamino-4-thiazolidinone **D** par condensation de la N-hydroxyéthyl ou N-hydroxypropyl-N-phénylthiaurée avec le bromoacétate de méthyle en présence de la triéthylamine. Ces derniers réagissent avec l'aldéhyde aromatique dans

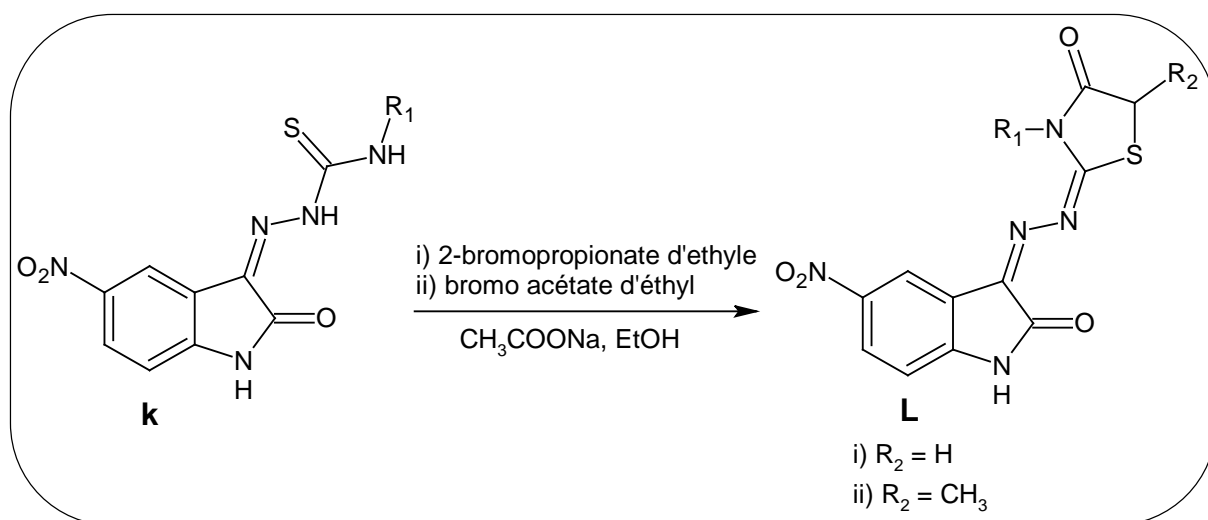
l'éthanol à reflux pour conduire aux 5-2-arylidène phénylimino-4-thiazolidinones **E** qui ont été évalués pour leur activité anti dégénérative sur des cultures de chondrocytes [16].



La réaction de la maleimide différemment substituée avec les dérivés de la thiosemicarbazide et la thiourée conduit respectivement aux structures **I** [15] et **J** [17] de type thiazolidinones.



Une série de 5-nitro-3-[(5-nonsubstitué/méthyle-4-thiazolidinone-2-ylidène) hydrazono]-1*H*-2-indolinones **L** a été synthétisée par cyclisation de 5-nitro-1*H*-indole-2,3-dione-3-thiosemicarbazone **K** avec le 2-bromo propionate d'éthyle ou le benzyle 2-bromoacétate. Les composés **K** et **L** sont évalués pour leurs activités antivirales, les dérivés **K** (R=CH₂-CH=CH₂) et **L** (R=C₂H₅) jouissent d'une certaine faiblesse contre le virus de la fièvre jaune (VFJ) alors que les composés **k** (R= CH₃, C₆H₅) et **L** (R= C₆H₄Br (4-), C₆H₄Cl (4-)) inhibent la croissance de virus de la diarrhée virale bovine (BVD) [18].



I.3. Conclusion.

Il ressort de cette étude bibliographique que le motif thiazolidinone peut être synthétisé par différentes méthodes à partir de substrats variés tels que l'acide mercaptoacétique, bromoacétate de méthyle, la maleimide, l'acide maléique, 2-bromo propionate d'éthyle...

La quasi-totalité des dérivés thiazolidinones décrits ont trouvé de multiples applications comme les activités antibactériennes, antifongiques, anti-inflammatoires et anti-HIV...

Sur la base de ces données bibliographiques, nous allons contribuer dans le chapitre suivant à la préparation de nouveaux dérivés thiosemicarbazones obtenus par action de l'acide déhydroacétique sur les thiosemicarbazides substitués. Ces précurseurs serviront comme matière première dans la préparation de nouvelles structures thiazolidinones.

Références bibliographiques.

- [1]- P. D. Neuenfeldt, A. R. Duval, B. B. Drawanz, P. F. Rosales, C. R. B. Gomes, C. M. P. Pereira, W. Cunico, *Ultrasonics Sonochemistry*, 18, 65- 67, **2011**.
- [2]- W. Cunico, C. R. B. Gomes, M. de Lourdes. G. Ferreira, L. R. Capri, M. Soares, Solange. M. S. V. Wardell, *Tetrahedron Letters*, 48, 6217-6220, **2007**.
- [3]- J. R. Mali, U. R. Pratap, P. D. Netankar, R. A. Mane, *Tetrahedron Letters*, 50, 5025-5027, **2009** .
- [4]- M. Abhinit, M. Ghodke, N. A.Pratima, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 1, 47-64, **2009**.
- [5]- C. Saiz, C. Pizzo, E. Manta, P. Wipf, S. Graciela Mahler, *Tetrahedron Letters*, 50, 901-904, **2009**.
- [6]- R. Kishore, G. K. Nampurath, S. P. Mathew, R. T. Zachariah, B. K. Potu, M. S. Rao, M. Valiathan, M. R.Chamallamudi, *Chemico-Biological Interactions*, 177, 242-246, **2009**.
- [7]- M. Mamaghani, A. Loghmanifar, M. R. Taati, *Ultrasonics Sonochemistry*, 18, 45-48, **2011**.
- [8]- P. Vicini, A. Geronikaki, K. Anastasia, M. Incertia, F. Zani, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 3859-3864, **2006**.
- [9]- S. Jain, A. Kumar, M. Kumar, N. Jain, *Arabian Journal of Chemistry*, **2011**.
- [10]- P. D. Neuenfeldt, B. B. Drawanz, G. M. Sequeria, C. R. B Gomes, Solange. M. S. V. Wardell, A. F. C. Flores, W. Cunico, *Tetrahedron Letters*, 51, 3106-3108, **2010**.
- [11]- U. R. Pratap, D. V. Jawale, M. R. Bhosle, R. A. Mane, *Tetrahedron Letters*, 52, 1689-1691, **2011**.
- [12]- T. M. de Aquino, A. P. Liesen, R. E. A. da Silva, V. T. Lima, C. S. Carvalho, A. R. de Faria, J. M. de Araujo, J. G. de Lima, A. J. Alves, E. J. T. de Melob, A. J. S. Goes, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 446-456, **2008**.
- [13]- S. Bondock, W. Khalifa, A. A. Fadda, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 948-954, **2007**.

[14]- R. Ramachandran, M. Rani, S. Kabilan, *Bioorganic & Medicinal Chemistry letters*, 19, 2819-2820, **2009**.


[15]- a)- S. Bouzroua, *Thèse de doctorat d'état*, USTHB, Alger, **2007**.

b)- S. Bouzroua, Y. Bentarzi, R. Kaoua, B. N. Kolli, S. Poulain-Martini, E. Dunach, *Organic. Communications*, 3 :1, 8-14, **2010**.

[16]- R. Ottana, R. Maccani, R. Ciurleo, M. G. Vigorita, A. M. Panico, V. Cardile, F. Garufi, S. Ronsisvalle, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 7618-7625, **2007**.

[17]- Y. Bentarzi, *Thèse de magistère*, USTHB, Alger, **2004**.

[18]- N. Terzioğlu, N. Karalı, A. Gürsoy, C. Pannecoque, P. Leysen, J. Paeshuyse, J. Neyts, E De. Clercq, *ARKIVOC*, i, 109-118, **2006**.



CHAPITRE II

SYNTHESE DES

PRECURSEURS

THIOSEMICARBAZONES

II.1.Introduction.

Dans ce chapitre, nous avons élaboré la synthèse des dérivés thiosemicarbazones hautement fonctionnalisés à partir de l'acide déhydroacétique (DHA) et les thiosemicarbazides substitués.

Les dérivés de la thiosemicarbazone occupent une place privilégiée en synthèse organique, puisqu'ils ouvrent la voie à de nombreuses hétérocyclisations [1]. Ces composés se sont apparus comme classe importante de ligands soufrés pour les métaux de transition du fait de leur caractère donneur mixte dur-mou et leur comportement de coordination polyvalent [2], et ont un intérêt considérable dans la chimie et la biologie en raison de leurs propriétés antibactériennes, anti cancéreuses et antivirales [3].

L'acide déhydroacétique (DHA) est un composé organique hétérocyclique qui comporte le noyau pyronique et un groupement acétyle en position 3. Il est issu de sources naturelles et présente de remarquables propriétés dans le domaine cosmétique, biologique et pharmacocinétique. En raison de son action fongicide et de son activité bactéricide, il est utilisé pour la synthèse de médicaments vétérinaires et employé également comme agent conservateur (E265) [4]. Le DHA présente plusieurs centres réactifs qui lui confèrent une grande réactivité vis-à-vis des agents binucléophiles tels que la thiosemicarbazide qui conduit à des systèmes thiosemicarbazones. Notons que les dérivés de la thiosemicarbazide sont des agents nucléophiles très réactifs, facilement synthétisables peuvent être utilisés dans la préparation de nombreux systèmes hétérocycliques d'intérêt biologiques [5].

II.2. Préparation des dérives thiosemicarbazones.

En exploitant le groupement acétyle en position 3 de l'acide déhydroacétique (DHA) **1**, qui réagit avec la thiosemicarbazide **2** différemment substituée dans l'éthanol en quantité équimolaire sous agitation magnétique et à température ambiante pendant 24 heures. La fin de la réaction est confirmée par la formation d'un précipité dont la chromatographie sur couche mince montre la présence d'un nouveau produit **3 I** en utilisant comme phase mobile l'acétate d'éthyle.

L'examen du spectre RMN ¹H des produits obtenus montre la coexistence de deux formes tautomères, car les hétérocycles du type **3 I** peuvent « se tautomériser » en cétone conduisant aux produits **3 II**.

A titre d'exemple, nous avons choisi le spectre RMN ^1H du précurseur **3c** (Figure 1) pour étudier et expliquer cet équilibre tautomère.

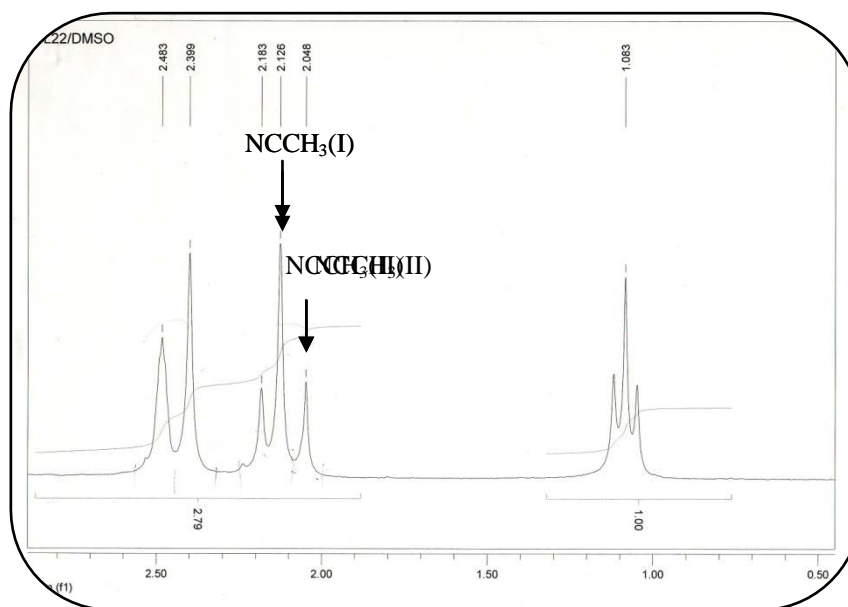
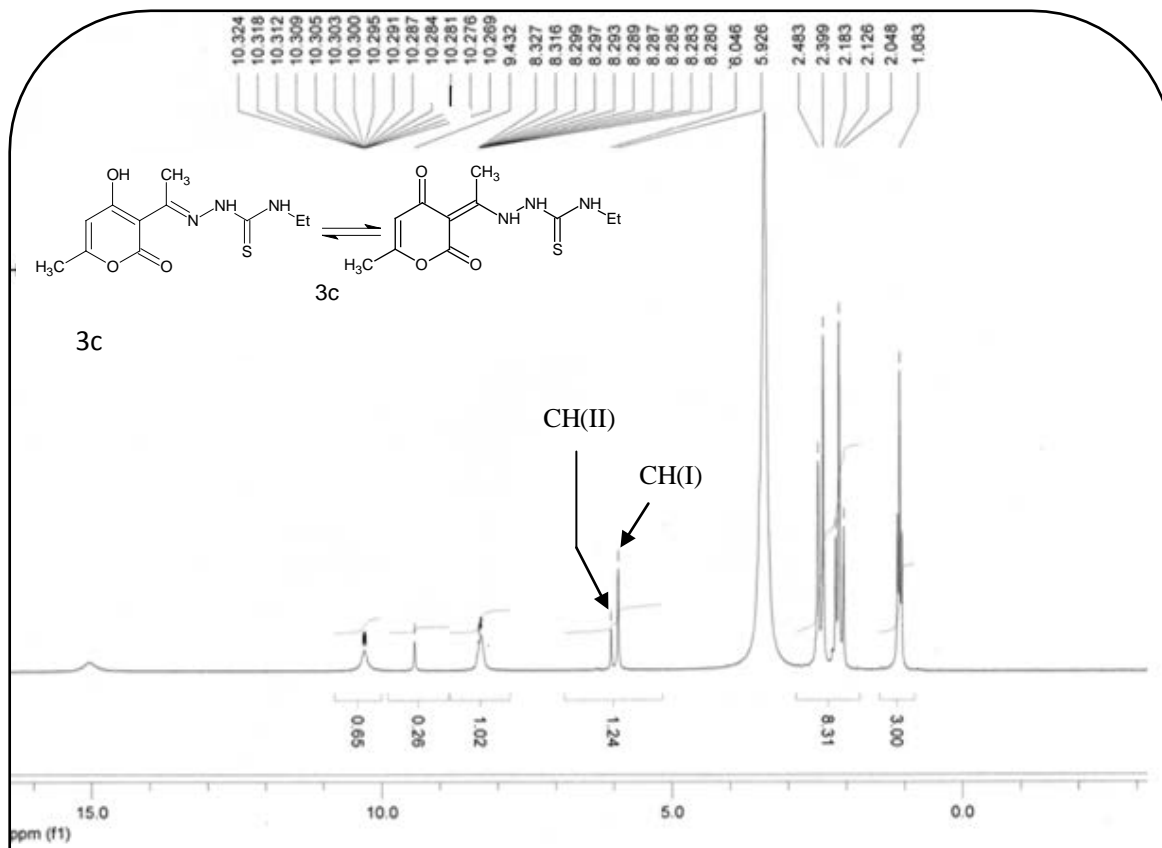


Figure 1 : Spectre RMN ^1H du précurseur **3c**.

Le spectre RMN du proton (Fig 1) a permis de confirmer la coexistence des deux formes tautomère **3I** et **3II** par :

- l'apparition de deux signaux résonnant à 2,04 et 2,12 ppm d'intensité totale de trois protons du groupement méthyle de la lactone DHA,
- l'apparition des signaux des pics à 5,92 et 6,04 ppm d'intensité totale d'un proton correspondent au CH éthylénique de la pyrone de forme **3I** et **3II** respectivement,
- un triplet à 1,08 ppm et un quadruplet à 2,48 ppm attribuables respectivement aux CH₃ et CH₂ de la thiosemicarbazide correspondant aux deux formes,
- les protons de la fonction amine des deux formes sont confondus dans la zone 9,43 à 10,32 ppm,
- observation du proton de l'hydroxyle OH de la pyrone, est observé à 15 ppm.

Le schéma II.1 illustre le mécanisme réactionnel de formation des précurseurs **3**.

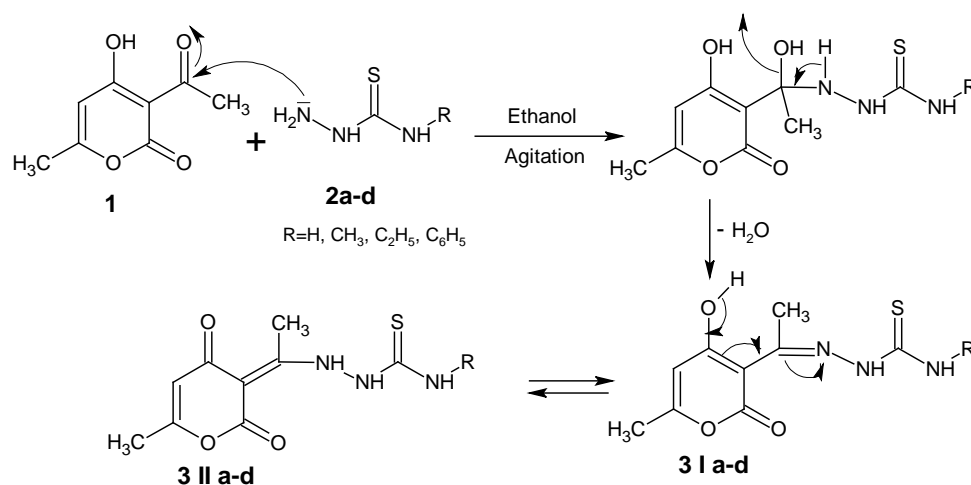


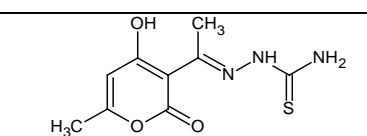
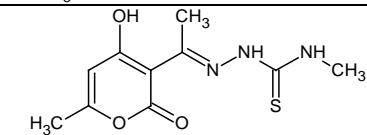
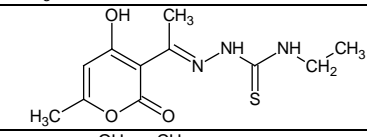
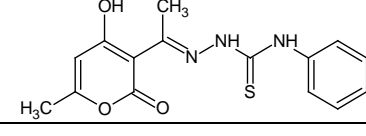
Schéma II.1: Mécanisme réactionnel des précurseurs **3**.

Les données spectroscopiques en RMN ¹H, a permis de calculer le pourcentage de chaque tautomère et les résultats consignés dans le tableau II.1 ont été obtenus sur la base des intégrations des pics relatifs aux deux CH₃ et au =CH de la pyrone.

Tableau II.1 : Pourcentage des précurseurs **3**.

Composés	3 I a	3 II a	3 I b	3 II b	3 I c	3 II c	3 I d	3 II d
Pourcentage %	65	35	52	48	61	39	77	23

Tableau II.2 : Données physiques des dérivés 3 I et 3 II.

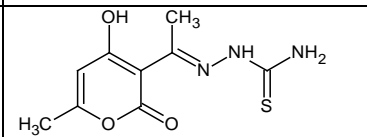
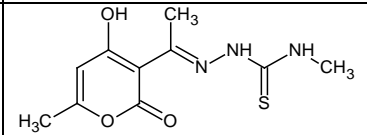
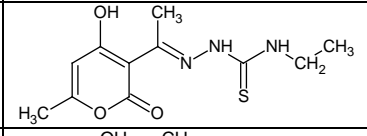
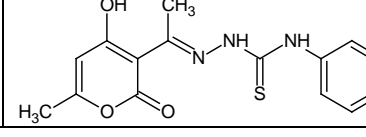
Composés	Structures	R _f		PF (°C)	Rd(%)
		3I	3II		
3a		0,32	0,16	188-190	87
3b		0,36	0,18	194-196	91
3c		0,40	0,22	170-172	90
3d		0,75	0,41	161-164	85

Le tableau II.2 montre que les dérivés **3** sont isolés avec des rendements excellents compris entre 85-91%.

II.2.1. Analyse spectroscopique IR.

L'analyse spectroscopique IR a permis de caractériser les principales bandes de vibration des différents groupements de la structure **3**. Les résultats d'interprétation des spectres IR sont donnés dans le tableau II.3.

Tableau II.3 : Données spectrales IR.

Composés	Structures	IR, ν , cm^{-1}
3a		3383 ν_{OH} ; 3256 ν_{NH_2} ; 3179 ν_{NH} ; 1683 $\nu_{C=O}$; 1537 $\nu_{C=N}$; 1152 $\nu_{C=S}$.
3b		3273 ν_{OH} ; 3075 ν_{NH} ; 1677 $\nu_{C=O}$; 1538 $\nu_{C=N}$; 1190 $\nu_{C=S}$.
3c		3257 ν_{OH} ; 3118 ν_{NH} ; 1718 $\nu_{C=O}$; 1575 $\nu_{C=N}$; 1150 $\nu_{C=S}$.
3d		3344 ν_{OH} ; 3204 ν_{NH} ; 1703 $\nu_{C=O}$; 1541 $\nu_{C=N}$; 1156 $\nu_{C=S}$.

II.2.2. Résonance magnétique nucléaire du proton RMN ¹H.

Les spectres de RMN ¹H ont été relevés à 250 MHz dans le DMSO-d₆. Le tableau II.4 regroupe tout les résultats spectroscopiques des différents protons des deux formes tautomères **3 I** et **3 II**.

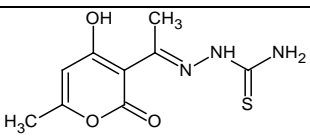
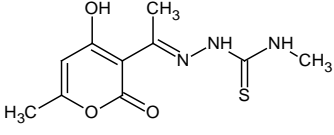
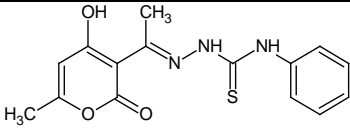
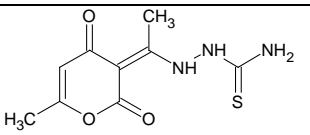
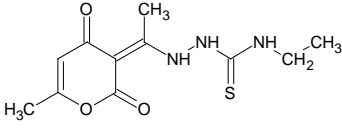
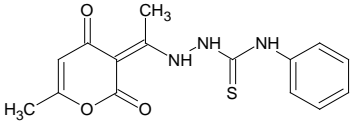
Tableau II.4: Déplacements chimiques de RMN ¹H (δ ppm) des précurseurs **3 I** et **3 II**.

Dérivés	Structures	RMN ¹ H DMSO-d ₆ , 250 MHz, δ ppm
3 I a		2.12 (s, 3H, CH ₃); 2.40 (s, 3H, NCCH ₃); 5.93 (s, 1H, CH); 8.05 (s, 2H, NH ₂); 8.70 (s, 1H, NH)
3 I b		2.12 (s, 3H, CH ₃); 2.40 (s, 3H, NCCH ₃); 2.91 (s, 3H, N-CH ₃); 5.91 (s, 1H, CH); 8.27 (s, 1H, NCH ₃); 9.53 (s, 1H, NH)
3 I c		1.08 (t, 3H, J=7 Hz, CH ₂ CH ₃); 2.12 (s, 3H, CH ₃); 2.39 (s, 3H, NCCH ₃); 2.48 (q, 2H, J=7 Hz, CH ₂); 5.92 (s, 1H, CH); 8.28 (t, 1H, NHCH ₂); 9.43 (s, 1H, NH)
3 I d		2.12 (s, 3H, CH ₃); 2.20 (s, 3H, NCCH ₃); 5.92 (s, 1H, CH); 7.24-7.32-7.58 (5H, CH _{arom}); 9.97 (s, 1H, NH).
3 II a		2.03 (s, 3H, NCCH ₃); 2.16 (s, 3H, CH ₃); 6.00 (s, 1H, CH); 7.66 (s, 1H, NH ₂); 9.59 (s, 2H, NH)
3 II b		2.04 (s, 3H, NCCH ₃); 2.17 (s, 3H, CH ₃); 2.91 (d, 3H, N-CH ₃); 6.03 (s, 1H, CH); 8.27 (s, 1H, NHCH ₃); 10.38 (s, 1H, NH).
3 II c		1.08 (t, 3H, J=7 Hz, CH ₂ CH ₃); 2.04 (s, 3H, CH ₃); 2.18 (s, 3H, NCCH ₃); 2.48 (q, 2H, J=7 Hz, CH ₂); 6.04 (s, 1H, CH); 8.28 (t, 1H, NHCH ₂); 10.29 (s, 1H, NH).
3 II d		2.20 (s, 3H, NCCH ₃); 2.52 (s, 3H, CH ₃); 6.06 (s, 1H, CH); 7.28-7.36-7.61 (5H, CH _{arom}); 9.97 (s, 1H, NH).

II.2.3. Résonance magnétique nucléaire du carbone RMN ¹³C.

Les spectres RMN ¹³C sont réalisés dans le DMSO d₆ à 250 MHz, et les résultats sont consignés dans le tableau II.5.

Tableau II.5 : Déplacements chimiques de RMN ^{13}C (δ ppm) des précurseurs **3I** et **3II**.

Dérivés	Structures	RMN ^{13}C DMSO- d_6 , 250 MHz, δ ppm
3 I a		16.49, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 22.58, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 104.16, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 96.07, $\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}\text{OH}$; 157.35, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$, 161.02, $\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{O}$; 163.68, $\underline{\text{C}}=\text{O}$; 177.19, $\underline{\text{C}}\text{OH}$; 180.55, $\underline{\text{C}}=\text{S}$.
3 I c		14.02, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 16.54, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 19.25, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 39.43, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$; 104.19, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 96.21, $\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}\text{OH}$; 163.12, $\text{C}=\text{O}$; 163.42, $\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{O}$; 167.01, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 176.72, $\underline{\text{C}}\text{OH}$; 179.88, $\underline{\text{C}}=\text{S}$.
3 I d		16.82, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 19.22, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 104.37, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 95.62, $\text{C}=\underline{\text{C}}$; 96.46, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 156.84, $\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{O}$; 177.67, $\underline{\text{C}}\text{OH}$; 123.35-124.92-128.45-139.05, $\underline{\text{C}}_{\text{aro}}$; 177.89, $\text{C}=\text{O}$; 179.54, $\text{C}=\text{S}$.
3 II a		18.64, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 22.58, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 104.16, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 99.72, $\underline{\text{C}}=\text{C}$; 157.35, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$, 161.02, $\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{O}$; 163.68, $\underline{\text{C}}=\text{O}$; 177.19, $\underline{\text{C}}=\text{O}$; 180.55, $\underline{\text{C}}=\text{S}$.
3 II c		14.42, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 16.54, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 19.47, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 39.84, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$; 104.21, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 96.21, $\text{C}=\text{C}$; 163.12, $\text{C}=\text{O}$; 163.42, $\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{O}$; 167.01, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 176.72, $\text{C}=\text{O}$; 179.88, $\text{C}=\text{S}$.
3 II d		16.82, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 19.22, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; CH_2 ; 104.44, CH ; 95.70, $\text{C}=\text{C}$; 96.46, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 156.84, $\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{O}$; 122.88-124.13-128.05-139.05, $\underline{\text{C}}_{\text{aro}}$; 177.95, $\text{C}=\text{O}$; 177.99, $\text{C}=\text{O}$; 179.54, $\text{C}=\text{S}$.

Dans le schéma II.2 nous représentons les attributions en ^{13}C du composé **3c**.

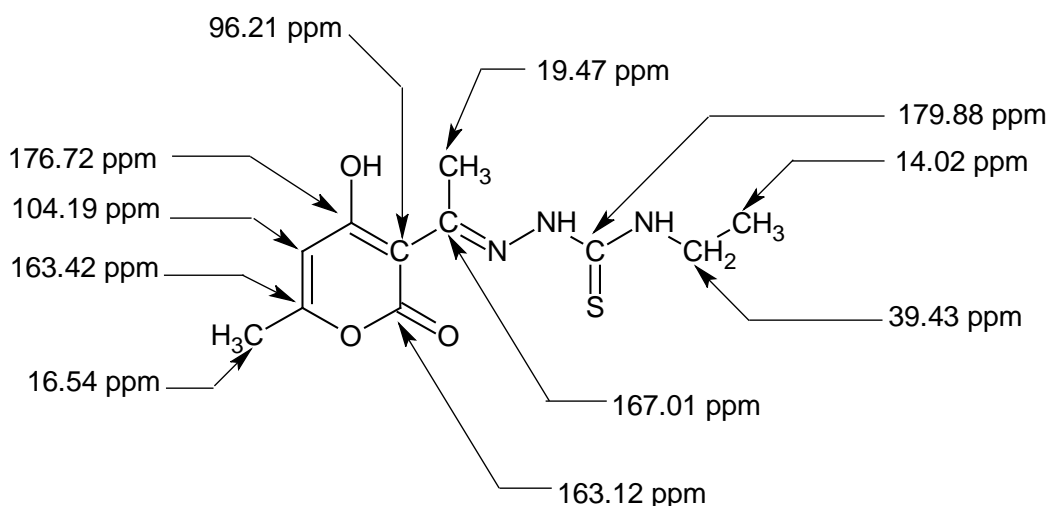


Schéma II.2 : Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du précurseur **3c**.

II.2.4. Spectrométrie de masse (SM).

Afin de confirmer la formation des précurseurs **3**, nous avons soumis les dérivés **3c** et **3d** à une analyse spectrométrique de masse sous impact électronique.

Les fragmentations du produit **3c** et **3d** sont présentés dans les schémas II.3 et II.4.

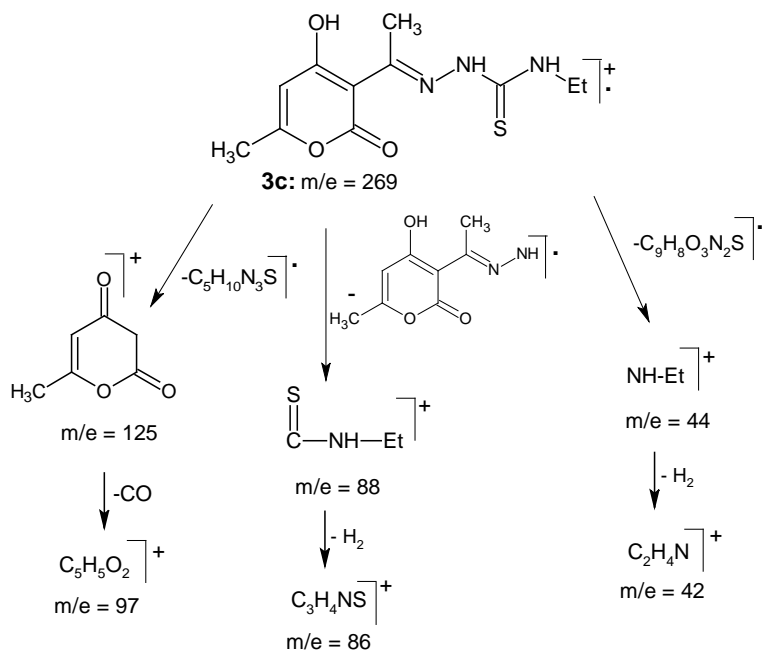


Schéma II.3 : différentes fragmentations du précurseur **3c**.

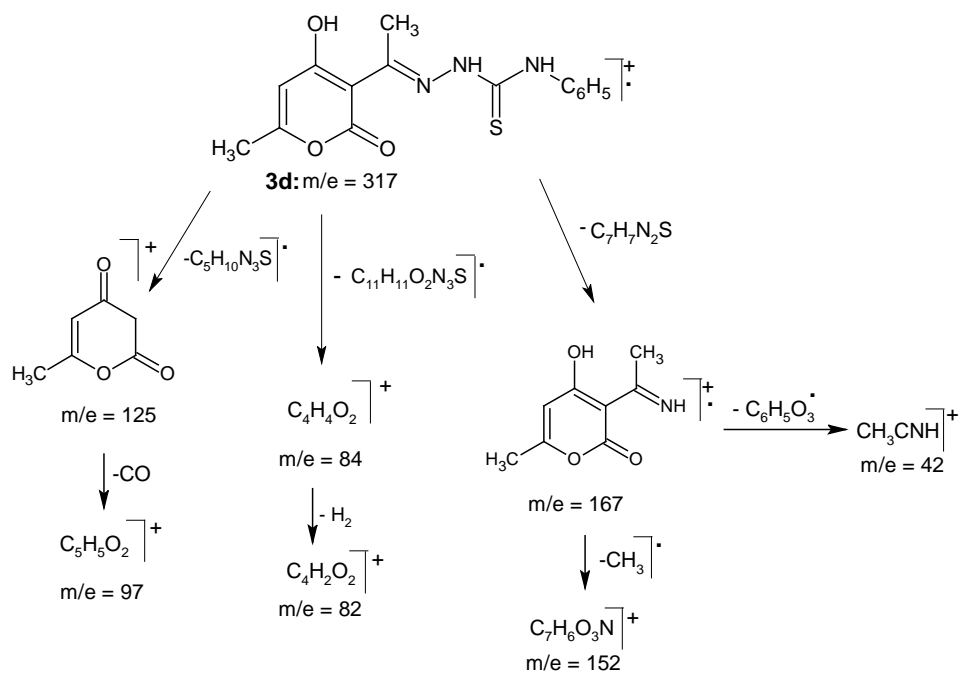


Schéma II.4 : différentes fragmentations du précurseur **3d**.

II.3. Conclusion.

En conclusion, nous avons montré que les dérivés de la thiosemicarbazide réagissent sur le carbonyle de l'acétyle de l'acide déhydroacétique pour aboutir aux précurseurs **3** obtenus avec des bons rendements.

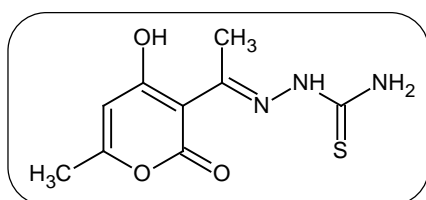
L'examen des spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C , a confirmé l'existence de deux formes tautomères **3I** et **3II** (forme énolique et cétonique). Les syntons **3a-d** seront utilisés dans le prochain chapitre pour la préparation de nouveaux composés hétérocycliques de type thiazolidinone.

Partie expérimentale.

Synthèse des précurseurs 3a-d.

10 mmole de l'acide déhydroacétique et 10 mmole des dérivés de la thiosemicarbazide sont placés dans 20 ml d'éthanol, le mélange réactionnel est porté sous agitation magnétique pendant 24 heures, le précipité formé est récupéré par filtration sous vide puis lavé à l'éthanol. La CCM confirme la formation de précurseurs **3** en utilisant comme phase mobile l'acétate d'éthyle.

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



Masse moléculaire : 241 g/mole

Rd : 87 %

PF : 186-190 °C

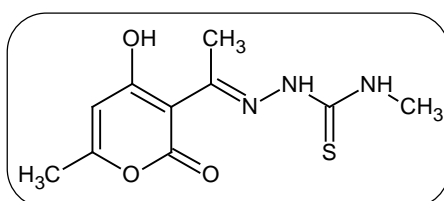
R_f : 0.32

IR, KBr, (cm⁻¹): 3383 ν_{OH}; 3256 ν_{NH2}; 3179 ν_{NH}; 1683 ν_{C=O}; 1537 ν_{C=N}; 1152 ν_{C=S}.

RMN ¹H, δ ppm: 2.12 (s, 3H, CH₃); 2.40 (s, 3H, NCCH₃); 5.93 (s, 1H, CH); 8.05 (s, 2H, NH₂); 8.70 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C, δ ppm: 16.49, CH₃; 22.58, CH₃; 104.16, CH; 96.07, C=COH; 157.35, N=CCH₃, 161.02, C=C-O; 163.68, C=O; 177.19, COH; 180.55, C=S.

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



Masse moléculaire: 255 g/mole

Rd : 91 %

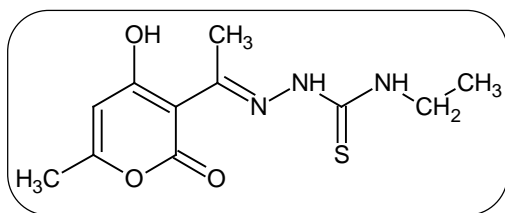
PF : 194-196 °C

R_f : 0.36

IR, KBr, (cm⁻¹): 3273 ν_{OH}; 3075 ν_{NH}; 1677 ν_{C=O}; 1538 ν_{C=N}; 1190 ν_{C=S}.

RMN ¹H, δ ppm: 2.12 (s, 3H, CH₃); 2.40 (s, 3H, NCCH₃); 2.91 (s, 3H, N-CH₃); 5.91 (s, 1H, CH); 8.27 (s, 1H, NCH₃); 9.53 (s, 1H, NH).

1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) éthan-1-one N-ethyl thiosemicarbazone (3c).



Masse moléculaire : 269 g/mole

Rd : 90 %

PF : 170-172 °C

R_f : 0.40

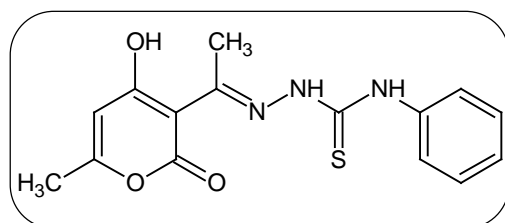
IR, KBr, (cm⁻¹): 3257 ν_{OH}; 3118 ν_{NH}; 1718 ν_{C=O}; 1575 ν_{C=N}; 1150 ν_{C=S}.

RMN ¹H, δ ppm: 1.08 (t, 3H, *J*=7 Hz, CH₂CH₃); 2.12 (s, 3H, CH₃); 2.39 (s, 3H, NCCH₃); 2.48 (q, 2H, *J*=7 Hz, CH₂); 5.92 (s, 1H, CH); 8.28 (t, 1H, NHCH₂); 9.43 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C, δ ppm: 14.02, CH₃; 16.54, CH₃; 19.25, CH₃; 39.43, CH₂; 104.19, CH; 96.21, C=COH; 163.12, C=O; 163.42, C=C-O; 167.01, N=CCH₃; 176.72, COH; 179.88, C=S.

S.M: M⁺ (43, 100%); (86, 2%); (125, 18%).

1-(4-hydroxy-6-méthyle-2-oxo-2H-pyran-3-yl) éthan-1-one N-phényl thiosemicarbazone (3d).



Masse moléculaire : 317 g/mole

Rd : 85 %

PF : 161-164 °C

R_f : 0.75

IR, KBr, (cm⁻¹): 3344 ν_{OH}; 3204 ν_{NH}; 1703 ν_{C=O}; 1541 ν_{C=N}; 1156 ν_{C=S}.

RMN ¹H, δ ppm: 2.12 (s, 3H, CH₃); 2.20 (s, 3H, NCCH₃); 5.92 (s, 1H, CH); 7.24-7.32-7.58 (5H, CH_{arom}); 9.97 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C, δ ppm: 16.82, CH₃; 19.22, CH₃; 104.37, CH; 95.62, C=C; 96.46, N=CCH₃; 156.84, C=C-O; 177.67, COH; 123.35-124.92-128.45-139.05, C_{arom}; 177.89, C=O; 179.54, C=S.

S.M: M⁺ (42, 100%); (56, 84%); (167, 34%); (84, 32%).

Références bibliographiques.

- [1]- F. R. Pavan, P. I. Da S. Maia, S. R. A. Leite, V. M. Deflon, A. A. Batista, D. N. Sato, S. G. Franzblau, C. Q.F. Leite, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1898-1905, **2010**.
- [2]- S. Bakhta, *Thèse de doctorat*, USTHB, Alger, **2011**.
- [3]- A. Manimaran, C. Jayabalakrishnan, *Journal of Advanced Research*, **2011**.
- [4]- B. Djerrari, E. E. J. Fifani, B. Garrigues, *C. C. Chimie*, 5, 177-183, **2002**.
- [5]- Ashraf A. Aly, Alaa A. Hassan, Mohsen A. M. Gomaa, Essmat M. El-Sheref, *ARKIVOC*, 14, 1-11, **2007**.



CHAPITRE III
SYNTHESE DES DERIVES
4-THIAZOLIDINONES

III.1.Introduction.

La présence d'une structure hétérocyclique dans le squelette de plusieurs produits naturels ou synthétiques peut être à l'origine de leurs propriétés biologique; ce qui justifie le grand effort des chercheurs pour développer de nouvelles stratégies de synthèses de nouveaux composés hétérocycliques contenant un ou plusieurs hétéro atomes. Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la préparation de nouvelles structures originales de type 4-thiazolidinones associées au cycle pyronique de l'acide déhydroacétique (DHA).

Les syntons **3** précédemment préparés présentent divers sites fonctionnels, pouvant être exploités dans la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés et soufrés biologiquement actifs. Nous étudierons dans ce chapitre la réactivité de ces systèmes vis-à-vis du 2-bromopropionate d'éthyle, du phényle bromoacétate et de la maleimide qui possèdent des sites électrophiles en position 2 et 3.

Le schéma III.1 présente l'ensemble des composés thiazolidinones qui seront synthétisés dans ce chapitre.

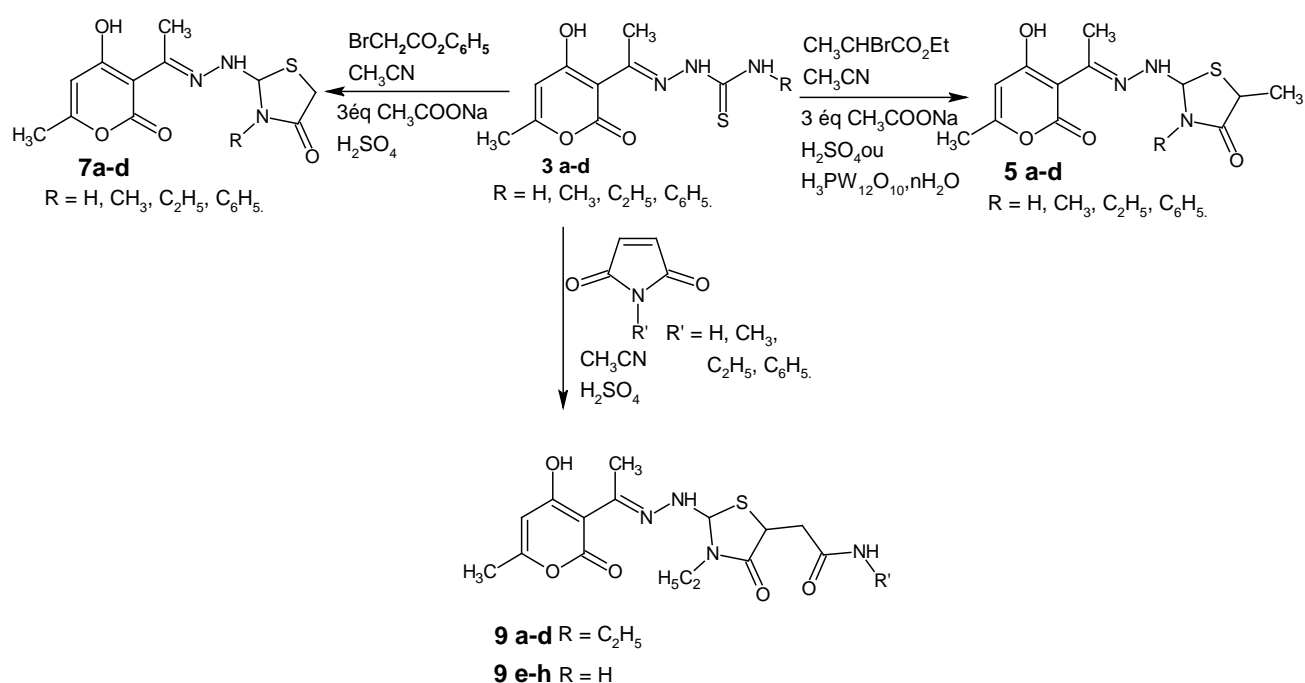


Schéma III.1 : Différents composés thiazolidinones .

III.2. Action du 2-Bromopropionate d'éthyle sur les dérivés 3.

Le 2-bromo propionate d'éthyle est un agent électrophile puissant dans la synthèse hétérocyclique permettant l'accès à des structures 4-thiazolidinones, très recherchées pour leurs activités biologiques [1].

Dans cette optique, nous avons entrepris de réaliser la synthèse du noyau thiazolidinone en partant des précurseurs thiosemicarbazones **3** en présence du 2-bromo propionate d'éthyle **4** avec deux catalyseurs différents :

A- l'acide sulfurique H_2SO_4 .

B- l'hétéropolyacide de type Keggin ($H_3PW_{12}O_{40}, nH_2O$).

La réaction de cyclisation procède en une seule étape et conduit de façon régiospécifique aux dérivés **5**, selon le schéma III.2.

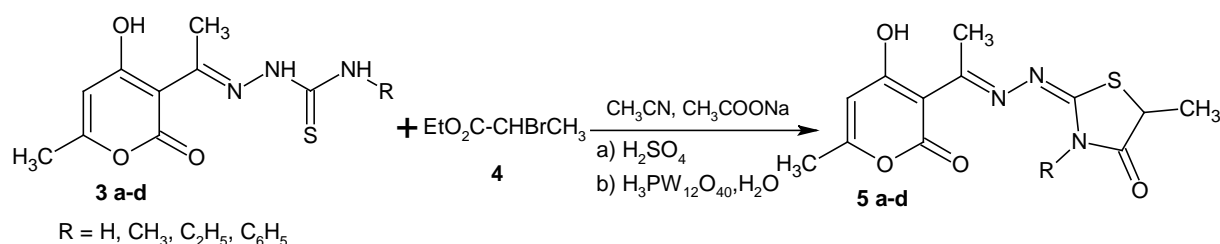


Schéma III.2 : Réaction d'obtention des dérivés **5**.

A: Synthèse des composés **5** en présence de l'acide sulfurique:

La réaction met en jeu un équivalent des précurseurs **3a-d** et deux équivalents du 2-bromo propionate d'éthyle **4**, en présence de trois équivalents de l'acétate de sodium anhydre et trois gouttes d'acide sulfurique sous reflux dans l'acétonitrile, les dérivés **5** sont obtenus avec de bons rendements (77-90%) après des temps de reflux variant entre 30 mn et 2 h selon la nature des groupements R. Le suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant comme éluant acétate d'éthyle / chloroforme 6 /4, confirme la présence d'un seul composé correspondant aux structures **5**.

B: Synthèse des composés **5** en présence de l'acide $H_3PW_{12}O_{40}, nH_2O$:

Bien que les rendements et les temps de reflux selon le protocole (A) soient satisfaisants nous avons envisagé de reprendre la même réaction en remplaçant l'acide sulfurique par un hétéropolyacide fort de type Keggin ($H_3PW_{12}O_{40}, nH_2O$) qui est non polluant.

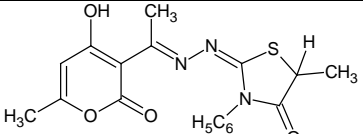
L'utilisation des hétéropolyacides (HPAs) comme catalyseur dans les différents domaines de la chimie organique a connu un grand essor. Les HPAs permettent d'effectuer une synthèse, respectueuse de l'environnement, et conduisent des rendements élevés. En plus, ils ont connu un intérêt croissant grâce à leurs multiples propriétés (acidité, redox, stabilité, recyclage facile) [2-6].

On note aussi que l'utilisation des HPA comme catalyseur contribue au développement de la technologie propre, car elle évite les inconvénients lié à la pollution de l'environnement et empêche la corrosion des technologies conventionnelles [7].

Le mélange constitué d'un équivalent des produits **3**, deux équivalents du 2-bromo propionate d'éthyle et trois équivalents de l'acétate de sodium avec 0.12% /mole du catalyseur de Keggin ($H_3PW_{12}O_{40}, nH_2O$) est mis au reflux et sous agitation magnétique dans l'acétonitrile. Le rapport frontal R_f et les points de fusion des produits obtenus avec les deux catalyseurs sont similaires, ce qui confirme la formation de la structure **5**.

Tableau III.1 : Caractéristiques physiques, rendements et temps de reflux correspondant aux dérivés **5** en fonction de la nature du catalyseur.

Composés	Structures	PF(°C)	R_f	Rd %		Temps de reflux mn	
				H_2SO_4	$H_3PW_{12}O_{40}, nH_2O$	H_2SO_4	$H_3PW_{12}O_{40}, nH_2O$
5a		205	0,55	77	72	120	30
5b		203	0,63	86	80	120	30
5c		150	0,68	88	84	60	15

5d		195	0,60	90	88	30	5
-----------	---	-----	------	----	----	----	---

Le tableau III.1 montre clairement que les temps de reflux ont été réduits de façon considérable en présence de l'hétéropolyacide avec des rendements du même ordre de grandeur. On observe aussi que dans les deux cas, le rendement de la réaction augmente selon le poids moléculaire du radical R = H au radical R = C₆H₅, alors que l'inverse se produit pour le temps de reflux qui diminue de R = H au R = C₆H₅.

III.2.1.Mécanisme réactionnel.

En solution basique, l'équilibre des dérivés **3** est déplacé vers la forme thiol, l'attaque initiale privilégiée se fait par l'atome de soufre qui réagit sur le site électrophile CH-Br suivi de l'élimination d'une molécule d'acide HBr.

Dans l'étape suivante, l'acétate de sodium arrache préférentiellement le proton de l'amine formée NH_a qui réagit sur la fonction carbonyle de l'ester préalablement catalysée par l'acide sulfurique. 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, les dérivés 4-thiazolidinones sont obtenus.

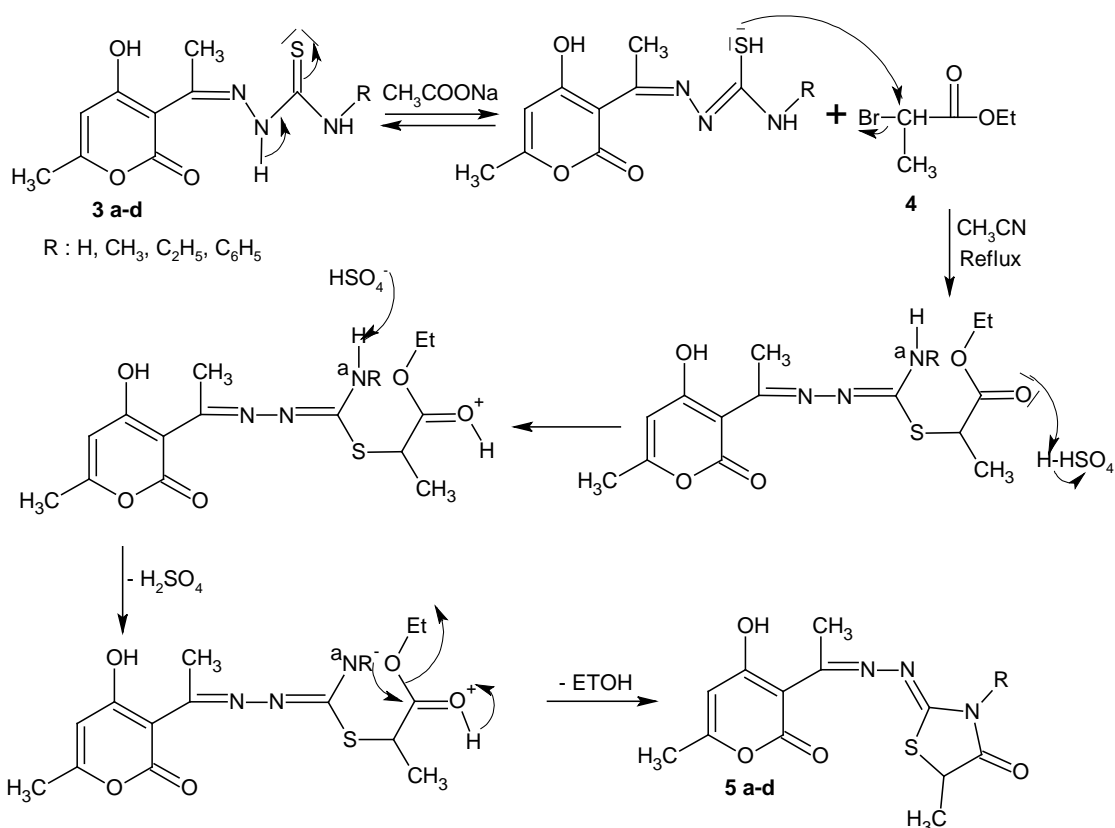


Schéma III.3: Mécanisme réactionnel de formation des dérivés **5**.

III.2.2. Analyse spectroscopique IR.

L'analyse des composés **5** par spectroscopie IR a montré :

- la présence d'une bande large caractéristique du groupement hydroxyle située entre 3416-3448 cm⁻¹, qui confirme la forme énolique,
- la présence de la bande de vibration C=O appui la formation du cycle thiazolidinone aux environs de 1711-1718 cm⁻¹,
- la disparition de la bande d'adsorption relative au groupement C=S habituellement observés à 1150 cm⁻¹.

Les résultats d'interprétation des spectres IR sont donnés par le tableau III.2.

Tableau III.2 : Fréquences des bandes de vibration IR.

Composés	Structures	IR, ν , cm ⁻¹
5a		3443 ν_{OH} ; 1612 $\nu_{C=OPyr}$; 1711 $\nu_{C=OThia}$; 1349 ν_{NCS} .

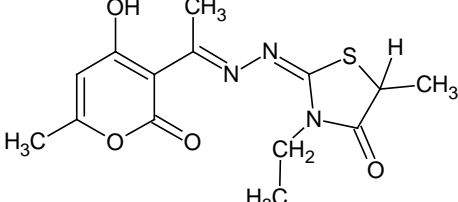
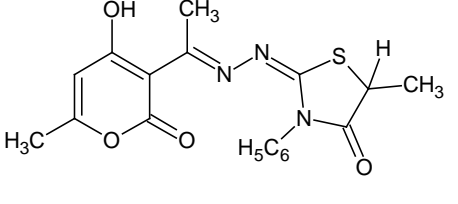
5b		3417 ν_{OH} ; 1654 $\nu_{C=OPyr}$; 1718 $\nu_{C=OThia}$; 1313 ν_{NCS} .
5c		3416 ν_{OH} ; 1656 $\nu_{C=OPyr}$; 1712 $\nu_{C=OThia}$; 1357 ν_{NCS} .
5d		3448 ν_{OH} ; 1697 $\nu_{C=OPyr}$; 1710 $\nu_{C=OThia}$; 1254 ν_{NCS} .

III.2.3. Résonance magnétique nucléaire du proton RMN 1H .

Les différents signaux représentant les éléments structuraux de la structure **5** sont présentés dans le tableau III.3.

Tableau III.3: Déplacements chimiques de RMN 1H des dérivés **5**.

Composés	Structures	RMN 1H , δ ppm
5a		DMSO d_6, 250 MHz: 1.53 (d, 3H, $J=7$ Hz, CH_{3thia}); 2.14 (s, 3H, CH_{3pyr}); 2.61 (s, 3H, $CH_3-C=N$); 4.43 (q, 1H, $J=7$ Hz, $J=14$ Hz, $CHCH_3$); 5.96 (s, 1H, CH_{pyr}); 2.19 (s, 1H, NH).
5b		DMSO d_6, 250 MHz: 1.50 (d, 3H, $J=7$ Hz, CH_{3thia}); 1.81 (s, 3H, CH_{3pyr}); 2.00 (s, 3H, $CH_3-C=N$); 2.27 (s, 3H, NCH_3); 4.25 (q, 1H, $J=7$ Hz, $J=14$ Hz, $CHCH_3$); 5.58 (s, 1H, CH_{pyr}).

<p>5c</p>		<p>CH₃NO₂ , 250 MHz: 1.30 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_2CH_3); 1.72 (d, 3H, $J=7.20\text{ Hz}$, $\text{CH}_{3\text{thia}}$); 2.22 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$); 2.78 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=N}$); 3.89 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$, $J=14\text{ Hz}$, CH_2CH_3); 4.36 (q, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=14\text{ Hz}$, CHCH_3); 5.90 (s, 1H, CH_{pyr}).</p>
<p>5d</p>		<p>DMSO d₆, 250 MHz: 1.58 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, $\text{CH}_{3\text{thia}}$); 1.79 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$); 1.98 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=N}$); 4.38 (q, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=14\text{ Hz}$, CHCH_3); 5.58 (s, 1H, CH_{pyr}); 7.34-7.54 (m, 5H, CH_{arom}).</p>

Nous représentons, sur la figure III.1 le spectre RMN ¹H du dérivé **5c**, à titre indicatif, réalisé dans le nitro méthane deutérié.

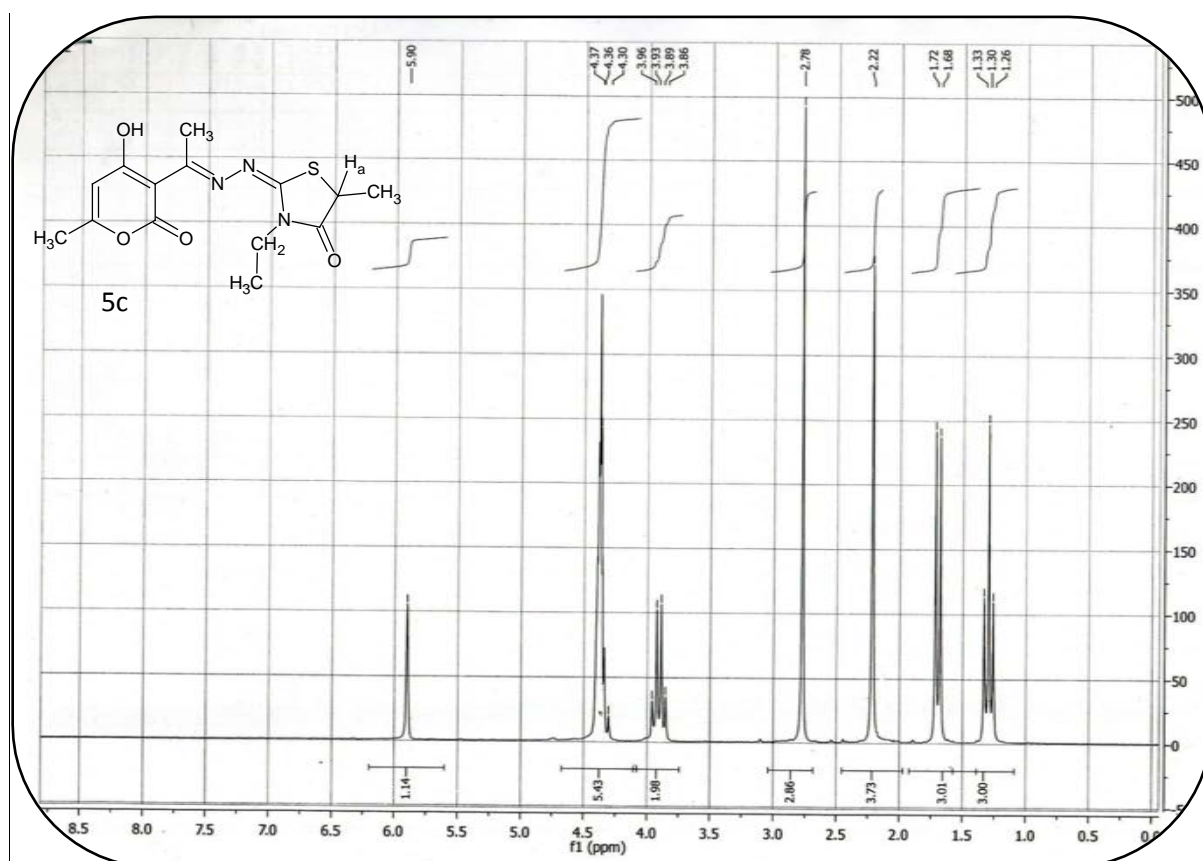


Figure III.1 : Spectre RMN ¹H du dérivé **5c**.

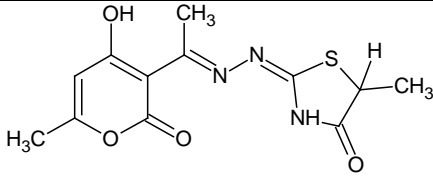
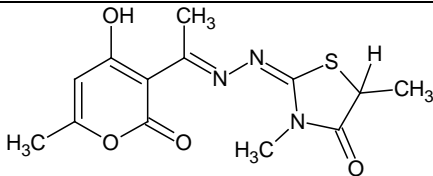
Les pics observés sur tous les spectres RMN du proton sont compatibles avec la structure **5**, on note pour la structure **5c**, à titre d'exemple.

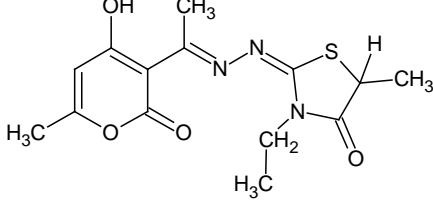
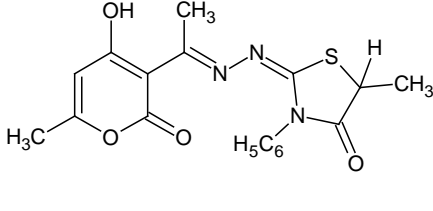
- un doublet à 1,72 ppm avec $J=7\text{ Hz}$ d'intensité trois protons correspondant au groupement méthyle du cycle thiazolidinone,
- le proton Ha apparaissant vers 4,36 ppm, sous forme de quadruplet avec des constantes de couplage $J=7\text{ Hz}$ et $J=14\text{ Hz}$,
- un triplet et un quadruplet vers 1,30 ppm ($J=7\text{ Hz}$) et 3,89 ppm ($J=7\text{ Hz}$, $J=14\text{ Hz}$) attribuables respectivement aux CH_3 et CH_2 du groupement éthyle,
- deux singulets à 2,22 et 2,78 ppm correspondant respectivement aux CH_3 de la pyrone et l'imine,
- un singulet à 5,90 attribuable du CH éthylénique de la pyrone.

III.2.4. Résonance magnétique nucléaire du carbone RMN ^{13}C .

Nous présenterons dans le tableau III.4 les déplacements chimiques de tous les atomes de carbone de la structure 5.

Tableau III.4: Déplacements chimiques de RMN ^{13}C des dérivés 5.

Composés	Structures	RMN ^{13}C , δ ppm
5a		DMSO d_6 , 250 MHz: 16.52, $\underline{\text{CH}}_{3\text{thia}}$; 18.42, $\underline{\text{CH}}_3\text{CN}$; 18.92, $\underline{\text{CH}}_3\text{pyr}$; 43.91, $\underline{\text{CH}}\text{CH}_3$; 94.73, $\underline{\text{C}}=\text{COH}$; 104.02, $\underline{\text{CH}}_{\text{pyr}}$; 158.34, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}-\text{O}$; 162.00, $\underline{\text{C}}\text{CH}_3=\text{N}$; 163.09, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{S}$; 168.72, $\underline{\text{C}}=\text{O}_{\text{pyr}}$; 175.86, $\underline{\text{COH}}$; 179.84, $\text{C}=\text{O}_{\text{thia}}$.
5b		DMSO d_6 , 250 MHz: 18.84, $\underline{\text{CH}}_{3\text{thia}}$; 19.26, $\underline{\text{CH}}_3\text{CN}$; 22.14, $\underline{\text{CH}}_{3\text{pyr}}$; 29.36, $\underline{\text{CH}}_3\text{N}$; 41.73, $\underline{\text{CH}}\text{CH}_3$; 97.17, $\underline{\text{C}}=\text{COH}$; 106.73, $\underline{\text{CH}}_{\text{pyr}}$; 157.09, $\underline{\text{C}}\text{CH}_3=\text{N}$; 159.03, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}-\text{O}$; 163.03, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{S}$; 172.81, $\underline{\text{C}}=\text{O}_{\text{pyr}}$; 174.73, $\underline{\text{COH}}$; 178.11, $\text{C}=\text{O}_{\text{thia}}$.

5c		CH_3NO_2 , 250 MHz: 10.86, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$; 16.00, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{thia}$; 18.12, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CN}$; 18.80, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{pyr}$; 38.29, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$; 43.12, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$; 95.48, $\underline{\text{C}}=\text{COH}$; 104.05, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{pyr}}$; 156.91, $\underline{\text{C}}\text{CH}_3=\text{N}$; 162.57, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}-\text{O}$; 164.14, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{S}$; 170.74, $\underline{\text{C}}=\text{O}_{\text{pyr}}$; 175.08, $\underline{\text{C}}\text{OH}$; 181.22, $\text{C}=\text{O}_{\text{thia}}$.
5d		DMSO d_6 , 250 MHz: 17.55, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{thia}$; 18.73, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CN}$; 19.74, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{pyr}$; 41.79, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$; 96.58, $\underline{\text{C}}=\text{COH}$; 106.75, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{pyr}}$; 127.96-134.67, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{arom}}$; 159.65, $\underline{\text{C}}\text{CH}_3=\text{N}$; 162.88, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}-\text{O}$; 166.02, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{S}$; 173.24, $\underline{\text{C}}=\text{O}_{\text{pyr}}$; 174.06, $\underline{\text{C}}\text{OH}$; 177.75, $\text{C}=\text{O}_{\text{thia}}$.

Nous reportons dans le schéma III.4, les résultats observés sur les spectres RMN ^{13}C du dérivé

5c.

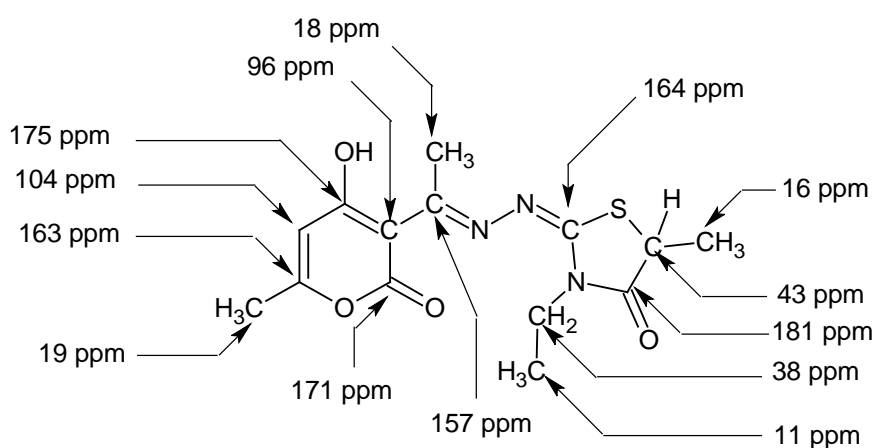


Schéma III.4 : Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du dérivé **5c**.

III.2.5. Spectrométrie de masse (SM).

Nous avons soumis les composés isolés à une analyse par spectrométrie de masse par impact électronique, qui appuie la structure **5** par la présence de l'ion moléculaire.

Le pourcentage des différents fragments et le mode de fragmentation du dérivé **5c**, pris comme exemple, est donné dans le schéma III.5.

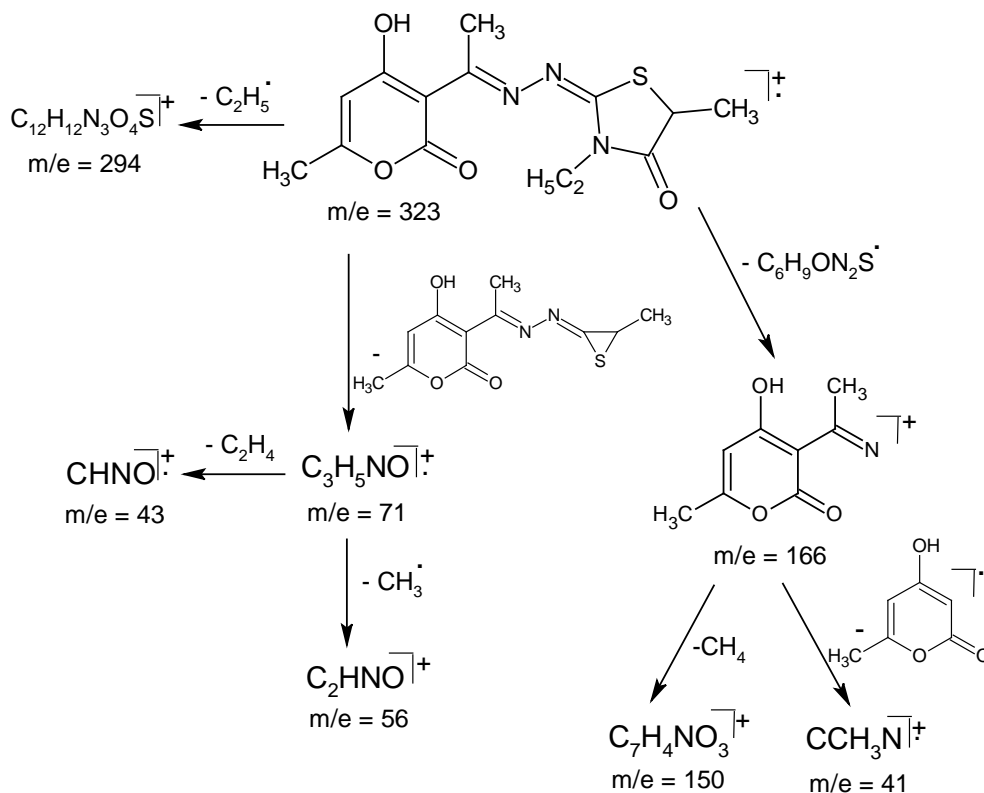


Schéma III.5 : Différentes fragmentations du dérivé 5c.

III.3. L'action du bromoacétate de phényle sur les dérivés 3.

Dans la continuité de ce travail, nous avons synthétisé une autre série présentant le motif thiazolidinone en utilisant le bromoacétate de phényle dont la réactivité est similaire à celle du 2-bromo propionate d'éthyle. Le même protocole expérimental a été mis en œuvre. Le schéma III.6 montre la réaction de l'obtention des composés 7a-d. Les données physiques des composés 7 sont regroupées sur le tableau III.5.

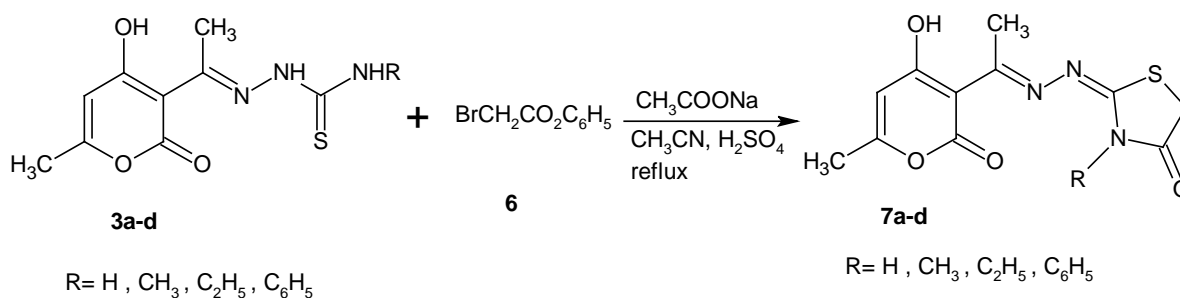
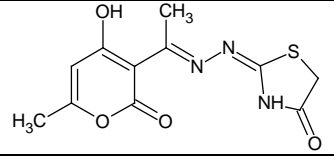
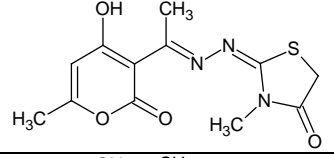
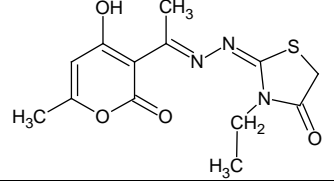
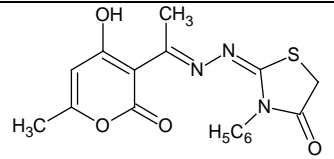


Schéma III.6 : Réaction d'obtention des dérivés 7.

Tableau III.5 : Données physiques des dérivés 7.

Composés	Structures	PF °C	Rd %	R _f

7a		210	88	0,74
7b		255-260	91	0,69
7c		220-222	80	0,80
7d		250	78	0,83

III.3.1.Mécanisme réactionnel.

Le mécanisme réactionnel de formation des dérivés 7 est analogue au mécanisme précédent (Schéma III.3), la réaction de cyclisation débute par l'attaque du soufre du dérivé 3 sur le site électrophile CH₂-Br du composé 6, suivie de l'attaque de l'azote sur la fonction carbonyle de l'ester, comme le montre le schéma III.7.

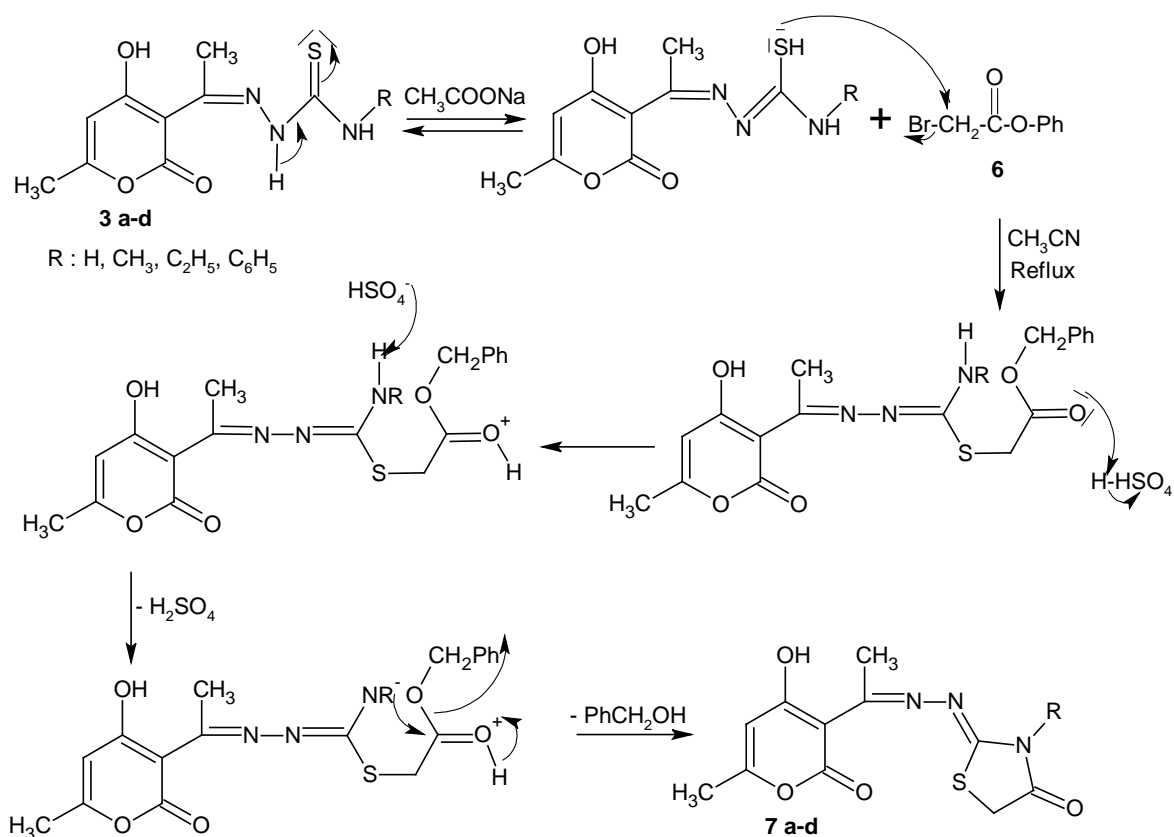


Schéma III.7: Mécanisme réactionnel de l'obtention des dérivés **7**.

III.3.2. Analyse spectroscopique IR.

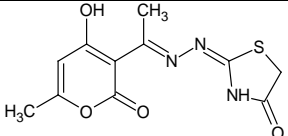
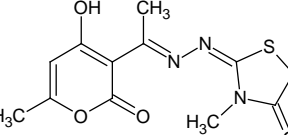
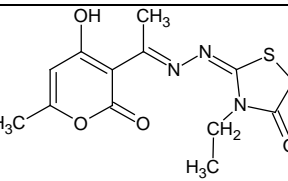
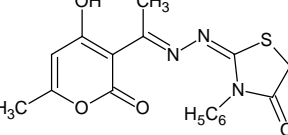
A partir des spectres IR des composés isolés nous relevons:

- la présence d'une bande large caractéristique du groupement hydroxyle de la pyrone à $\nu(\text{OH}) = 3414\text{-}3427\text{ cm}^{-1}$,
- la présence de la bande de vibration C=O du cycle thiazolidinone aux environs $1702\text{-}1710\text{ cm}^{-1}$.

Les résultats d'interprétation des spectres IR des dérivés **7a-d** sont donnés dans le tableau III.6.

Tableau III.6 : Données spectrales IR.

Composés	Structures	IR, ν, cm^{-1}
----------	------------	---------------------------

7a		3414 ν_{OH} ; 1614 $\nu_{C=OPyr}$; 1704 $\nu_{C=OThia}$; 1258 ν_{NCS} .
7b		3427 ν_{OH} ; 1658 $\nu_{C=OPyr}$; 1710 $\nu_{C=OThia}$; 1316 ν_{NCS} .
7c		3416 ν_{OH} ; 1687 $\nu_{C=OPyr}$; 1702 $\nu_{C=OThia}$; 1387 ν_{NCS} .
7d		3415 ν_{OH} ; 1656 $\nu_{C=OPyr}$; 1710 $\nu_{C=OThia}$; 1219 ν_{NCS} .

III.3.3. Analyse spectroscopique de RMN des dérivés 7.

Les spectres de R.M.N 1H et de R.M.N ^{13}C sont réalisés dans le DMSO- d_6 à 250 et 63 MHz respectivement. Les déplacements chimiques des différents protons et carbone des structures 7 sont donnés dans les tableaux III.7 et III.8.

Tableau III.7: Données spectrales de RMN 1H des dérivés 7.

Composés	Structures	RMN 1H , δ ppm, DMSO- d_6 , 250MHz
----------	------------	--

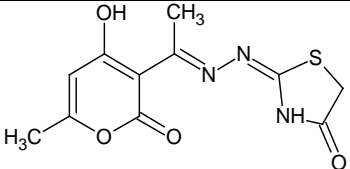
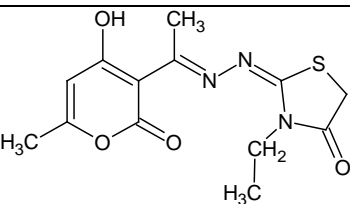
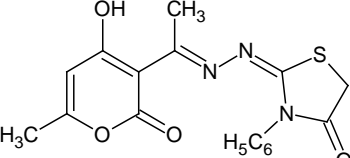
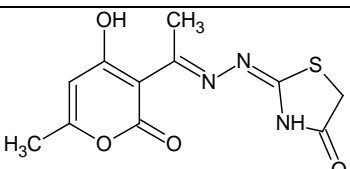
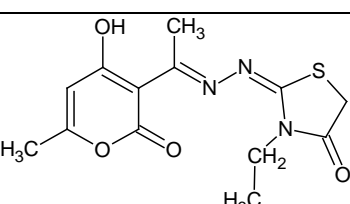
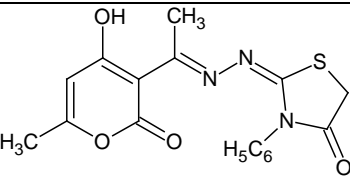
7a		2.13 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$); 2.59 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=N}$); 4.43 (s, 2H, CH_2); 5.96 (s, 1H, CH_{pyr}); 12.2 (s, 1H, NH).
7c		1.15 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_2CH_3); 2.14 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$); 2.64 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=N}$); 3.73 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$, $J=14\text{ Hz}$, CH_2CH_3); 4.14 (s, 2H, CH_2); 5.99 (s, 1H, CH_{pyr}).
7d		2.13 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$); 2.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=N}$); 4.27 (s, 2H, CH_2); 5.99 (s, 1H, CH_{pyr}); 7.35-7.56 (m, 5H, CH_{arom}).

Tableau III.8: Données spectrales de RMN ^{13}C des dérivés **7**.

Composés	Structures	RMN ^{13}C , δ ppm, DMSO- d_6 , 250MHz
7a		16.64, CH_3CN ; 19.32, CH_3pyr ; 34.43, CH_2 ; 94.93, C=COH ; 104.16, CH_{pyr} ; 160.03, $\text{CH}_3\text{C-O}$; 161.78, $\text{CCH}_3=\text{N}$; 163.77, N=CS ; 168.48, C=O_{pyr} ; 173.08, COH ; 180, C=O_{thia} .
7c		12, CH_3CH_2 ; 16.65, CH_3CN ; 19.34, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$; CH_2CH_3 ; 33.38, CH_2 ; 95.10, C=COH ; 104.07, CH_{pyr} ; 158.95, $\text{CCH}_3=\text{N}$; 161.84, $\text{CH}_3\text{C-O}$; 163.93, N=CS ; 169.10, C=O_{pyr} ; 171.06, COH ; 179.79, C=O_{thia} .
7d		16.55, CH_3CN ; 19.34, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$; 33.60, CH_2 ; 95.05, C=COH ; 103.97, CH_{pyr} ; 127.96-134.51, CH_{arom} ; 160.16, $\text{CCH}_3=\text{N}$; 161.63, $\text{CH}_3\text{C-O}$; 164.07, N=CS ; 169.31, C=O_{pyr} ; 171.03, COH ; 179.84, C=O_{thia} .

Nous indiquons, à titre représentatif, les caractéristiques spectrales (RMN ^1H et ^{13}C) du dérivé **7d**.

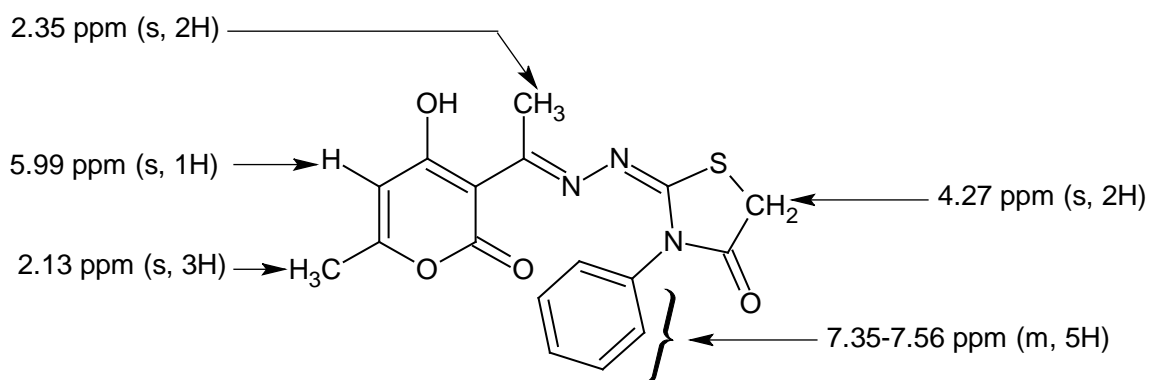


Schéma III.8 : Caractéristiques spectrales de RMN ^1H du dérivé **7d**.

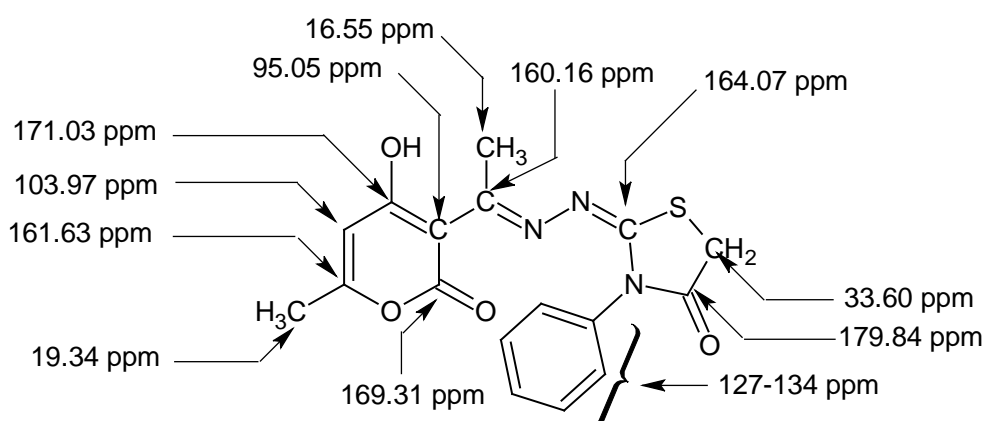


Schéma III.9 : Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du dérivé **7d**.

Les signaux observés sur les différents spectres et leurs intégrations sont équivalents au nombre total de protons et carbones dans chaque molécule, l'exemple du dérivé **7d** montre :

En RMN ^1H : - l'apparition d'un signal résonant à 4,27 ppm associé aux protons du groupement CH_2 sous forme d'un singulet.

- un multiple à 7,35 ppm attribuable au radical phényle du cycle thiazolidinone.

En RMN ^{13}C : l'apparition des pics résonnant à 33,60, 164,07 et 179,84 ppm attribuables aux groupements CH_2 , $\text{C}=\text{N}$ et le carbonyle du motif thiazolidinone respectivement.

III.4. Réaction du précurseur **3a, c** avec les dérivés de la maleimide.

Nous poursuivons la synthèse des composés originaux de type thiazolidinone en greffant de nouvelles fonctions sur ce motif. Il nous a semblé intéressant de varier les agents de cyclisations. Dans ce cas, notre choix est porté sur les dérivés de la maleimide, qui sont très réactifs vis-à-vis des nucléophiles et des binucléophiles. La réaction de ces derniers avec le précurseur **3c** peut conduire à de nouveaux hétérocycles thiazolidinones fonctionnels.

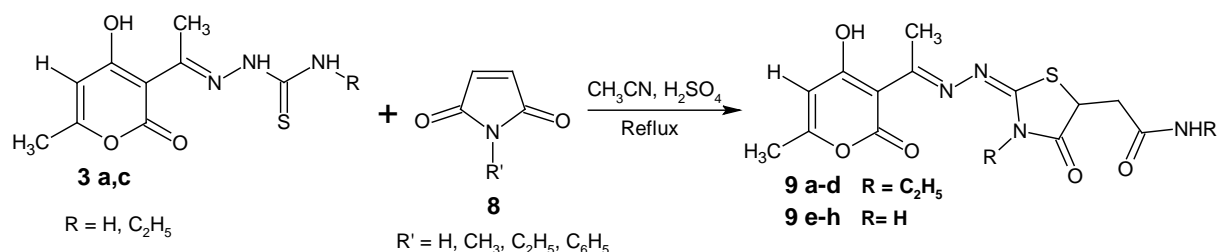


Schéma III.10: Réaction de l'obtention des dérivés **9**.

Notons que la maleimide est un hétérocycle insaturé à cinq chaînons possédant d'importantes propriétés biologiques. D'un point de vue réactivité, la double liaison en position 3 constitue à priori un excellent site électrophile [8].

Dans un premier temps, on a fait réagir le précurseur **3c** précédemment préparé avec la maleimide selon la technique conventionnelle en utilisant l'acétonitrile comme solvant. La réaction est portée au reflux prolongé (plus de 25h). On note que la réaction est contrôlée chaque heure par chromatographie sur couche mince (CCM). Après des reflux très prolongés, la CCM montre toujours la présence des deux réactifs, ce qui signifie que la réaction n'a pas eu lieu.

Pour rechercher les conditions opératoires, les essais suivants ont été effectués :

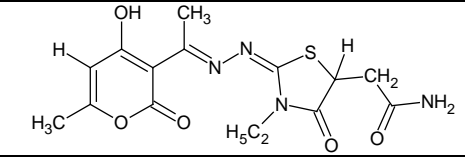
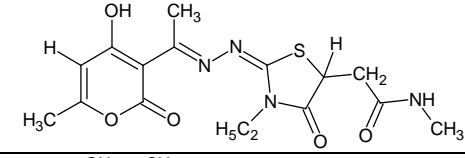
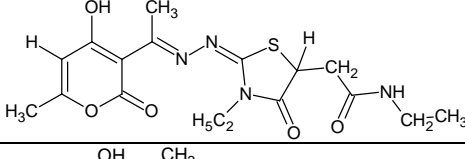
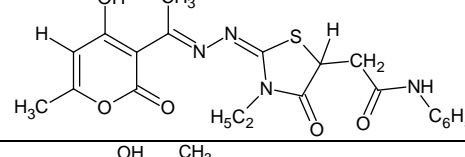
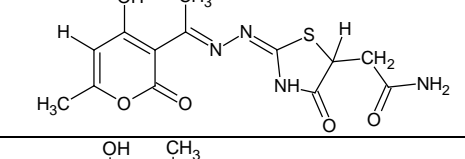
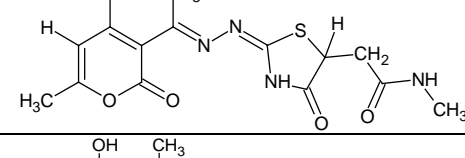
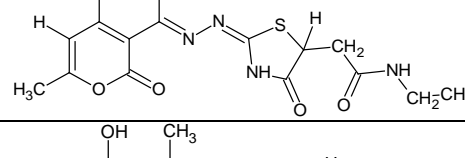
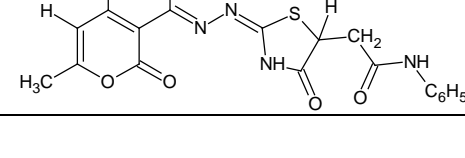
- 1^{er} essai : plusieurs catalyseurs d'acides de force différente tels que trifluoro acide, acide acétique et les acides de Keggin ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, $n\text{H}_2\text{O}$; $\text{H}_5\text{PMO}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$) en quantité catalytique dans des solvants polaires et apolaires (acétonitrile, méthanol, ...) n'ont présente aucune activité.
- 2^{eme} essai : nous avons repris cette réaction en ajoutant 3 à 4 gouttes d'acide sulfurique (12 N) et nous poursuivons la réaction par CCM en employant l'acétate d'éthyle comme éluant.

Nous avons alors réalisé cette synthèse en faisant réagir un équivalent des composés **3a** et **3c** avec un équivalent de la maleimide **8** différemment substituée en présence de trois gouttes

d'acide sulfurique au reflux et sous agitation magnétique dans l'acétonitrile. Après refroidissement les produits **9a-h** sont récupérés par lavage puis par recristallisation.

Dans le tableau III.9 sont reportées toutes les caractéristiques physiques des produits isolés.

Tableau III.9 : Données physiques des dérivés **9** obtenus.

Composés	Structures	PF °C	Rd %	R _f
9 a		255-258	48	0.29
9 b		238-240	52	0.26
9 c		260	50	0.45
9 d		240	47	0.75
9 e		256-260	54	0.31
9 f		192-195	48	0.29
9 g		210	46	0.45
9 h		190-194	51	0.83

Nous observons à partir du tableau III.9 que les rendements sont moyens par rapport aux synthèses précédentes des thiazolidinones. Cette constatation est expliquée par le fait que la réaction de cyclisation des dérivés **9** par la maleimide substituée est incomplète.

III.4.1. Mécanisme réactionnel.

La formation des composés **9** s'explique par un mécanisme faisant intervenir une attaque nucléophile du doublet libre de l'atome de soufre du précurseur **3** sur la double liaison C=C de la maléimide. L'intermédiaire **A** non isolé se recycle par une double attaque de l'amine formée sur le carbonyle de la maléimide avec une ouverture du cycle comme le montre le schéma III.11.

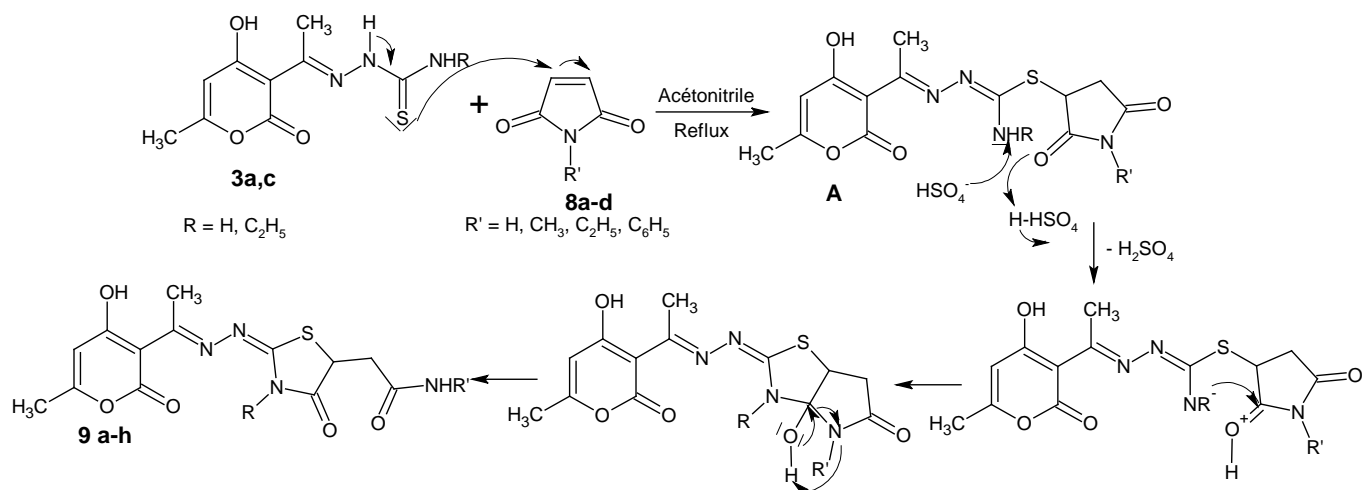


Schéma III.11: Mécanisme réactionnel de l'obtention des dérivés **9**.

III.4.2. Analyse spectroscopique IR.

Afin d'identifier les principales fonctions des composés **9**, nous avons commencé par une étude préliminaire d'identification des différentes bandes de vibrations.

Le tableau III.10 résume Les résultats d'interprétation des spectres IR.

Tableau III.10 : Données spectrales IR.

Composés	Structures	IR, KBr, ν , cm^{-1}
----------	------------	----------------------------

9a		3397 ν_{OH} ; 3298, 3179 ν_{NH_2} ; 1673 $\nu_{C=OPyr}$; 1704 $\nu_{C=OThia}$; 1583 $\nu_{NC=O}$; 1344 ν_{NCS} .
9b		3302 ν_{OH} ; 3111 ν_{NH} ; 1634 $\nu_{C=OPyr}$; 1718 $\nu_{C=OThia}$; 1581 $\nu_{NC=O}$; 1341 ν_{NCS} .
9c		3310 ν_{OH} ; 3092 ν_{NH} ; 1643 $\nu_{C=OPyr}$; 1710 $\nu_{C=OThia}$; 1589 $\nu_{NC=O}$; 1397 ν_{NCS} .
9d		3310 ν_{OH} ; 3146 ν_{NH} ; 1645 $\nu_{C=OPyr}$; 1699 $\nu_{C=OThia}$; 1588 $\nu_{NC=O}$; 1315 ν_{NCS} .
9e		3385 ν_{OH} ; 3201, 3091 ν_{NH_2} ; 1687 $\nu_{C=OPyr}$; 1730 $\nu_{C=OThia}$; 1599 $\nu_{NC=O}$; 1357 ν_{NCS} .
9f		3312 ν_{OH} ; 3085 ν_{NH} ; 1657 $\nu_{C=OPyr}$; 1737 $\nu_{C=OThia}$; 1556 $\nu_{NC=O}$; 1362 ν_{NCS} .
9g		3309 ν_{OH} ; 3093 ν_{NH} ; 1634 $\nu_{C=OPyr}$; 1713 $\nu_{C=OThia}$; 1556 $\nu_{NC=O}$; 1363 ν_{NCS} .
9h		3308 ν_{OH} ; 3147 ν_{NH} ; 1613 $\nu_{C=OPyr}$; 1698 $\nu_{C=OThia}$; 1557 $\nu_{NC=O}$; 1357 ν_{NCS} .

D'après le tableau III.10, nous relevons les principales bandes de vibration des différents groupements :

- la bande de vibration de la fonction OH aux environs de $\nu_{OH} = 3302-3397 \text{ cm}^{-1}$,
- la bande de vibration de NH de la fonction amide acyclique vers $\nu_{NH} = 3092-3298 \text{ cm}^{-1}$,
- la bande de vibration de la fonction carbonyle de l'amide cyclique et acyclique apparaît à 1735 cm^{-1} et 1750 cm^{-1} respectivement,

- la présence de la bande de vibration C=O du cycle thiazolidinone aux environs 1699-1718 cm^{-1} .

III.4.3. Résonance magnétique nucléaire du proton RMN ^1H .

Les données représentant les différents éléments structuraux de la série **9** sont réunies dans le tableau III.11.

Tableau III.11: Déplacement chimiques de RMN ^1H (δ ppm) des dérivés **9**.

Composés	Structures	RMN ^1H (δ ppm), DMSO- d_6 , 250MHz
9a		1.18 (t, 3H, $J=7$ Hz, CH_3CH_2); 2.17 (s, 3H, CH_3); 2.68 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); 2.77 (dd, H_a , $J=9$ Hz, $J=17$ Hz); 3.07 (dd, H_b , $J=4$ Hz, $J=17$ Hz); 3.75 (q, 2H, $J=7$ Hz, $J=14$ Hz, CH_2CH_3); 4.58 (dd, H_x , $J=4$ Hz, $J=9.47$ Hz, CH); 5.98 (s, 1H, CH); 7.09, 7.58 (s, 2H, NH_2).
9b		1.19 (t, 3H, $J=7$ Hz, CH_3CH_2); 2.17 (s, 3H, CH_3); 2.32 (d, 3H, $J=4$ Hz, NCH_3); 2.68 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); 2.79 (dd, H_a , $J=9$ Hz, $J=17$ Hz); 3.04 (dd, H_b , $J=4$ Hz, $J=17$ Hz); 3.77 (q, 2H, $J=8$ Hz, $J=15$ Hz, CH_2CH_3); 4.59 (dd, H_x , $J=4$ Hz, $J=9.47$ Hz, CH); 5.99 (s, 1H, CH); 8.07 (q, 1H, $J=4$ Hz, $J=9$ Hz, NH).
9c		1.00 (t, 3H, $J=7$ Hz, CH_3CH_2); 1.18 (t, 3H, $J=7$ Hz, CH_3CH_2); 2.17 (s, 3H, CH_3); 2.68 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); 2.76 (dd, H_a , $J=8$ Hz, $J=16$ Hz); 3.66 (dd, H_b , $J=4$ Hz, $J=17$ Hz); 3.74 (q, 2H, $J=7$ Hz, $J=15$ Hz, CH_2CH_3); 4.59 (dd, H_x , $J=4$ Hz, $J=9$ Hz CH); 5.99 (s, 1H, CH); 8.10 (t, 1H, $J=5$ Hz, NH).
9d		1.21 (t, 3H, $J=7$ Hz, CH_3CH_2); 2.11 (s, 3H, CH_3); 2.69 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); 3.09 (dd, H_a , $J=9$ Hz, $J=17$ Hz); 3.34 (dd, H_b , $J=4$ Hz, $J=17$ Hz); 3.78 (q, 2H, $J=8$ Hz, $J=15$ Hz CH_2CH_3); 4.71 (dd, H_x , $J=4$ Hz, $J=9$ Hz, CH); 5.98 (s, 1H, CH); 6.94, 7.62 (m, 5H, CH_{arom}); 10.21 (s, 1H, NH).

Nous représentons dans la figure III.2 le spectre RMN ^1H du composé **9a** comme exemple.

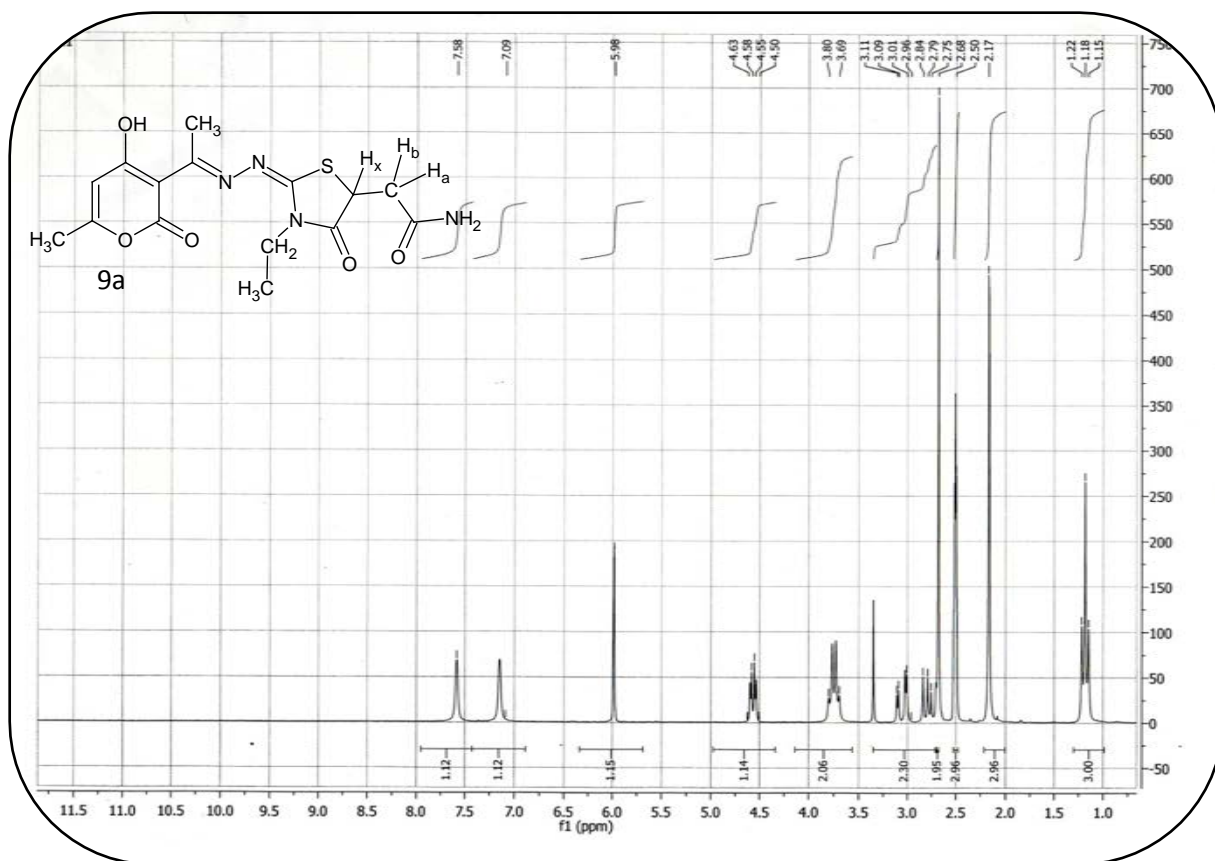


Figure III.2 : Spectre de RMN ^1H du dérivé **9a**.

Nous relevons particulièrement sur les spectres RMN ^1H des produits obtenus, l'apparition d'un système ABX relatif aux protons H_a , H_b , et H_x . Pour le dérivé **9a** les protons H_a et H_b apparaissent sous forme de doublet dédoublé avec des déplacements chimiques, bien distincts, de 2,77 ppm ($J = 9,47 \text{ Hz}$, $J = 17 \text{ Hz}$) et 3,07 ppm ($J = 4 \text{ Hz}$, $J = 17 \text{ Hz}$). Le proton H_x apparaît également sous forme d'un doublet dédoublé à 4,58 ppm avec des constantes de couplage ($J = 4 \text{ Hz}$, $J = 9,47 \text{ Hz}$). Ce qui pourrait expliquer que le cycle thiazolidinones se trouve dans une conformation privilégiée.

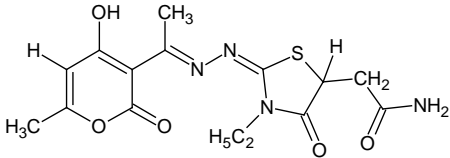
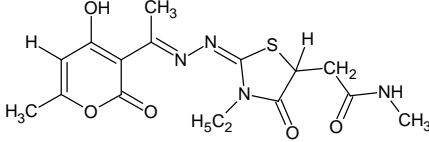
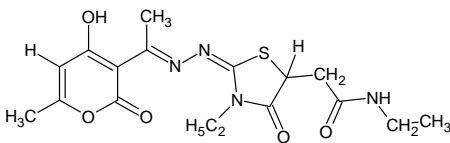
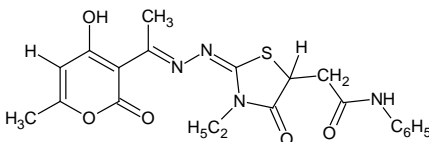
On notera également l'apparition de deux singulets à 7,09 et 7,58 ppm correspondants aux protons NH_2 du groupement amide extra cyclique, ce qui confirme l'ouverture du cycle maleimide.

Aussi l'apparition des signaux à 1,18 ppm d'intensité trois protons et 3,80 ppm d'intensité deux protons sont relatifs au groupement éthyle de la thiosemicarbazone.

III.4.4. Résonance magnétique nucléaire du carbone RMN ^{13}C .

Les différents signaux représentant les éléments structuraux de la structure **9** sont regroupés dans le tableau III.12.

Tableau III.12: Déplacement chimique de RMN ^{13}C (δ ppm) des composés **9**.

composés	Structures	RMN ^{13}C (δ ppm), DMSO- d_6 , 250MHz
9a		11.37, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$; 17.07, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 19.42, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 37.12, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$; 38.20, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 45.17, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CONH}_2$; 94.41, $\text{HOC}=\underline{\text{C}}$; 104.05, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 159.22, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 162.12, $\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 163.42, $\underline{\text{C}}=\text{O}$; 169.15, $\underline{\text{S}}\underline{\text{C}}=\text{N}$; 169.93, $\underline{\text{C}}\text{OH}$; 173, $\underline{\text{C}}\text{ONH}_2$; 180.09, $\underline{\text{C}}=\text{O}$.
9b		11.68, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$; 16.41, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 19.73, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 25.81, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{NH}$; 36.75, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$; 38.20, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 45.09, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CONH}_2$; 94.40, $\text{HOC}=\underline{\text{C}}$; 104.80, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 158.55, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 162.12, $\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 164.26, $\underline{\text{C}}=\text{O}$; 168.46, $\underline{\text{S}}\underline{\text{C}}=\text{N}$; 169.78, $\underline{\text{C}}\text{OH}$; 173.65, $\underline{\text{C}}\text{ONH}_2$; 180.46, $\underline{\text{C}}=\text{O}$.
9c		12, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{NH}$; 14.13, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$; 17.02, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 19.48, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 33.23, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NH}$; 37.12, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 45.17, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CONH}_2$; 94.07, $\text{HOC}=\underline{\text{C}}$; 103.88, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 158.94, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 161.80, $\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 164.26, $\underline{\text{C}}=\text{O}$; 167.43, $\underline{\text{S}}\underline{\text{C}}=\text{N}$; 169.81, $\underline{\text{C}}\text{OH}$; 172.98, $\underline{\text{C}}\text{ONH}_2$; 180.72, $\underline{\text{C}}=\text{O}$.
9d		11.39, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$; 16.55, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 19.23, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$; 37.12, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$; 38.20, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 44.24, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CONH}_2$; 94.78, $\text{HOC}=\underline{\text{C}}$; 103.69, $\underline{\text{C}}\text{H}$; 118.56-123.46-128-137.83, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{arom}}$; 158.68, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 162, $\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 163.66, $\underline{\text{C}}=\text{O}$; 167.53, $\underline{\text{S}}\underline{\text{C}}=\text{N}$; 169.87, $\underline{\text{C}}\text{OH}$; 173.07, $\underline{\text{C}}\text{ONH}_2$; 179.84, $\underline{\text{C}}=\text{O}$.

La figure 3 représente le spectre RMN ^{13}C du dérivés **9a** réalisé dans le DMSO à titre indicatif.

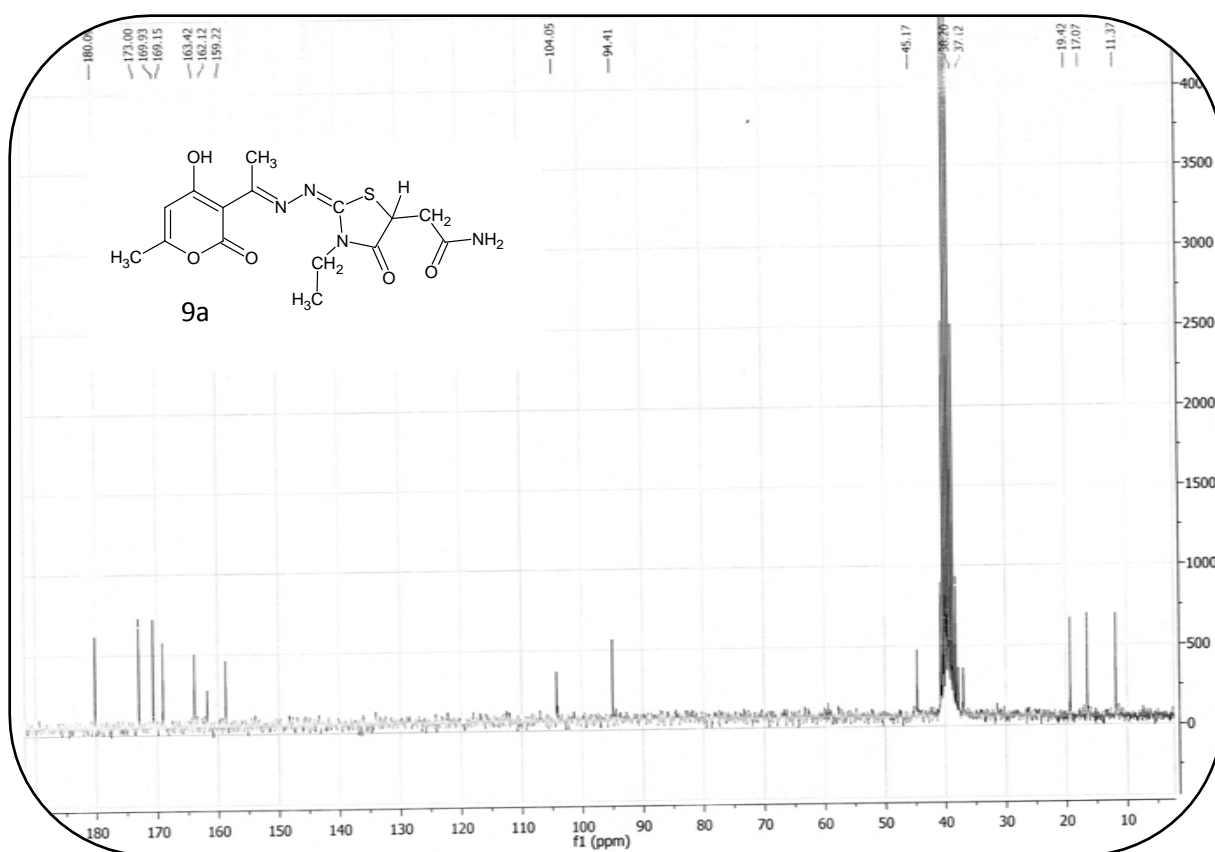


Figure III.3 : Spectre de RMN ^{13}C du dérivé **9a**.

La spectroscopie RMN ^{13}C , permet d'appuyer la structure **9a** par la présence des pics caractéristiques résonant à :

- 173 ppm et 180 ppm correspondant respectivement aux carbones des groupements carbonyles de l'amide extracyclique et celle du noyau thiazolidinone.
- 38,20 ppm et 45,17 ppm attribuable aux groupements **CH₂** et **CH**.
- 169 ppm correspondant au carbone du groupement imine.

III.4.5. Spectrométrie de masse (SM).

Afin de vérifier la structure 4- thiazolidinone, nous avons soumis les composés **9** à l'analyse spectrométrique de masse sous impact électronique.

Le pic moléculaire n'est pas observé, mais les fragments CONHR et CH₂CONHR apparaissent dans tous les dérivés,

Les principales voies de fragmentation probables de ces hétérocycles sont données dans le schéma III.12 ci-dessous:

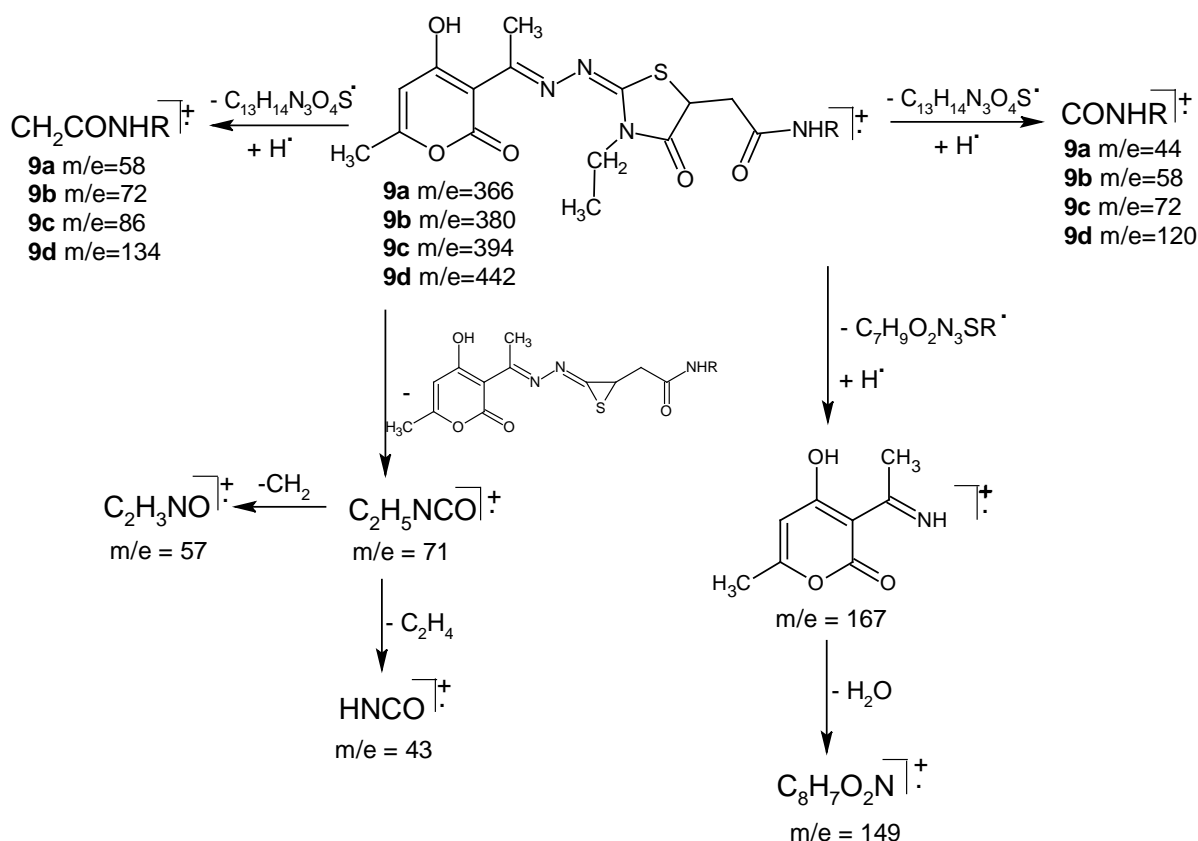


Schéma III.12 : Les différentes fragmentations des composés **9**.

III.5.Conclusion.

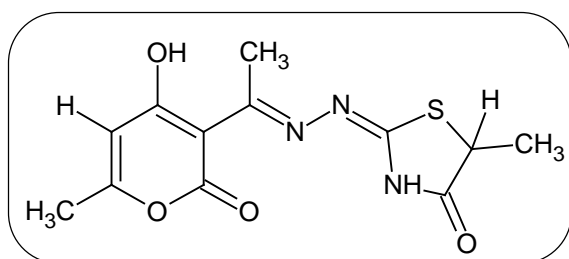
Dans ce deuxième chapitre, la synthèse de nouvelles structures 4- thiazolidinones a été décrite au départ des thiosemicarbazones en présence du 2- bromo-esters ou la maleimide différemment substituée. La cyclisation des précurseurs **3** avec les dérivés du bromo-esters a été obtenue avec de très bons rendements et avec des temps réactionnels réduits. Par contre, la réaction des précurseurs **3** avec les dérivés de la maleimide aboutit aux dérivés **9a-h** avec des rendements moyens. Nous espérons optimiser ultérieurement les conditions opératoires de cette réaction.

Partie expérimentale

Synthèse des dérivés 5a-d.

On introduit 10 mmole du précurseur **3** dans 40 ml d'acétonitrile avec 12 mmole de bromopropionate d'éthyle et 30 mmole d'acétate de sodium anhydre en ajoutant 5 gouttes d'acide sulfurique (12N). Le mélange est porté au reflux et sous agitation magnétique, après 3heurs de reflux un précipité jaune s'est formé et la CCM confirme la formation d'un nouveau produit, (éluant : acétate d'éthyle / chloroforme, 6 /4).

2-[[1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene]hydrazinylidene]-5-méthyl-1,3-thiazolidin-4-one (5a).



Masse molaire: 295 g/mole
 Rd : 77%
 PF : 200-204 °C
 R_f : 0.55

IR: KBr (cm⁻¹): 3443 ν_{OH}; 1612 ν_{C=OPyr}; 1711 ν_{C=OThia}; 1349 ν_{NCS}.

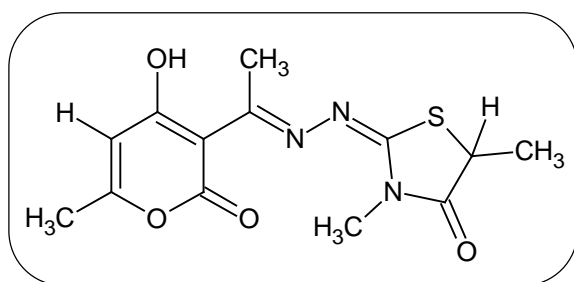
RMN ¹H, δ ppm: 1.53 (d, 3H, J= 7 Hz, CH₃thia); 2.14 (s, 3H, CH₃pyr); 2.61 (s, 3H, CH₃-C=N); 4.43 (q, 1H, J=7 Hz, J=14 Hz, CHCH₃); 5.96 (s, 1H, CH_{pyr}); 2.19 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C, δ ppm: 16.52, CH₃thia; 18.42, CH₃CN; 18.92, CH₃pyr; 43.91, CHCH₃; 94.73, C=COH; 104.02, CH_{pyr}; 158.34, CH₃C-O; 162, CCH₃=N; 163.09, N=C_S; 168.72, C=O_{pyr}; 175.86, COH; 179.84, C=O_{thia}.

S.M: M⁺ (295, 30%); (167, 20%); (43, 100%); (41, 44%); (71, 36%); (149, 62%); (57, 56%).

2-[[1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)ethylidene] hydrazinylidene]-3,5-diméthyl-1,3-thiazolidin-4-one (5b).

Le même mode opératoire que **5a**, sauf qu'un précipité blanc s'est formé après 2 heures de reflux.



Masse molaire: 309 g/mole
 Rd : 86 %
 PF : 203 °C
 R_f : 0.63

IR: KBr (cm⁻¹): 3417 ν_{OH}; 1654 ν_{C=OPyr}; 1718 ν_{C=OThia}; 1313 ν_{NCS}.

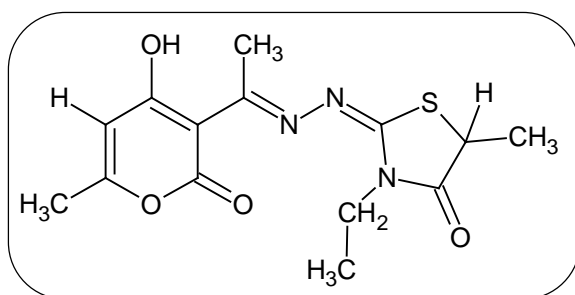
RMN ^1H , δ ppm: 1.50 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$, $\text{CH}_{3\text{thia}}$); 1.81 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$); 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=N}$); 2.27 (s, 3H, NCH_3); 4.25 (q, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=14\text{ Hz}$, CHCH_3); 5.58 (s, 1H, CH_{pyr}) .

RMN ^{13}C , δ ppm: 18.84, $\text{CH}_{3\text{thia}}$; 19.26, CH_3CN ; 22.14, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$; 29.36, CH_3N ; 41.73, CHCH_3 ; 97.17, C=COH ; 106.73, CH_{pyr} ; 157.09, $\text{CCH}_3\text{=N}$; 159.03, $\text{CH}_3\text{C-O}$; 163.03, N=CS ; 172.81, C=O_{pyr} ; 174.73, COH ; 178.11, C=O_{thia} .

S.M: M^+ (309, 84%); (43, 62%); (166, 100%); (252, 52%); (145, 58%).

3-ethyl-2-[[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene] hydrazinylidene]-5-methyl-1, 3-thiazolidin-4-one (5c).

Le même mode opératoire que **5a**, sauf que la réaction est portée 1 heure de reflux



Masse moléculaire: 323 g/mole

Rd : 88 %

PF : 150 $^{\circ}\text{C}$

R_f : 0.68

IR: KBr (cm^{-1}): 3416 ν_{OH} ; 1656 $\nu_{\text{C=O}_{\text{pyr}}}$; 1712 $\nu_{\text{C=O}_{\text{thia}}}$; 1357 ν_{NCS} .

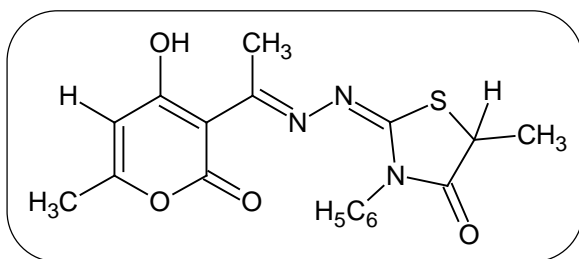
RMN ^1H , δ ppm: 1.30 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_2CH_3); 1.72 (d, 3H, $J=7.20\text{ Hz}$, $\text{CH}_{3\text{thia}}$); 2.22 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$); 2.78 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=N}$); 3.89 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$, $J=14\text{ Hz}$, CH_2CH_3); 4.36 (q, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=14\text{ Hz}$, CHCH_3); 5.90 (s, 1H, CH_{pyr}) .

RMN ^{13}C , δ ppm: 10.86, CH_3CH_2 ; 16.00, $\text{CH}_{3\text{thiaz}}$; 18.12, CH_3CN ; 18.80, $\text{CH}_{3\text{pyr}}$; 38.29, CH_2CH_3 ; 43.12, CHCH_3 ; 95.48, C=COH ; 104.05, CH_{pyr} ; 156.91, $\text{CCH}_3\text{=N}$; 162.57, $\text{CH}_3\text{C-O}$; 164.14, N=CS ; 170.74, C=O_{pyr} ; 175.08, COH ; 181.22, $\text{C=O}_{\text{thiaz}}$.

S.M: M^+ (323, 14%); (43, 100 %); (166, 36%); (56, 58%); (57, 52%).

2-[[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene]hydrazinylidene]-5-methyl-3-phenyl-1, 3-thiazolidin-4-one (5d).

Le même mode opératoire que **5a**, sauf qu'un précipité jaune pâle c'est formé après 30 mn de reflux.



Masse moléculaire: 371 g/mole

Rd : 90 %

PF : 190-195 °C

R_f : 0.60

IR: KBr (cm⁻¹): 3448 ν_{OH}; 1697 ν_{C=OPyr}; 1710 ν_{C=OThia}; 1254 ν_{NCS}.

RMN ¹H, δ ppm: 1.58 (d, 3H, J= 7 Hz, CH₃thia); 1.79 (s, 3H, CH₃pyr); 1.98 (s, 3H, CH₃-C=N); 4.38 (q, 1H, J= 7 Hz, J= 14 Hz, CHCH₃); 5.58 (s, 1H, CH_{pyr}); 7.34-7.54 (m, 5H, CH_{arom}).

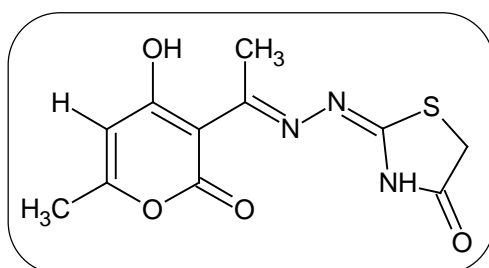
RMN ¹³C, δ ppm: 17.55, CH₃thiaz; 18.73, CH₃CN; 19.74, CH₃pyr; 41.79, CHCH₃; 96.58, C=COH; 106.75, CH_{pyr}; 127.96-134.67, Ph; 159.65, CCH₃=N; 162.88, CH₃C-O; 166.02, N=C=S; 173.24, C=O_{pyr}; 174.06, COH; 177.75, C=O_{thia}.

S.M: M⁺ (371, 15%); (43, 100%); (41,84%) ; (167, 26%); (57, 80%); (149, 82%).

Synthèse des dérivés 7a-d.

2-[2-[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene] hydrazinyl]-1, 3-thiazolidin-4-one (7a).

On solubilise 10 mmole des précurseurs **3a-d** dans 40 ml d'acétonitrile avec 12 mmole de phényle bromoacétate d'éthyle et 30 mmole d'acétate de sodium anhydre en ajoutant 5 gouttes d'acide sulfurique (12N), Le mélange est porté à reflux et sous agitation magnétique pendant 20 mn. On arrête la réaction suite à l'apparition d'un précipité dans le milieu réactionnel. Notons que la réaction a été contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM), celle-ci confirme l'apparition d'une seule nouvelle tâche. Le produit ainsi obtenu par filtration sous vide est ensuite lavé par l'éthanol.



Masse molaire: 281 g/mole

Rd : 88 %

PF : 210 °C

R_f : 0.74

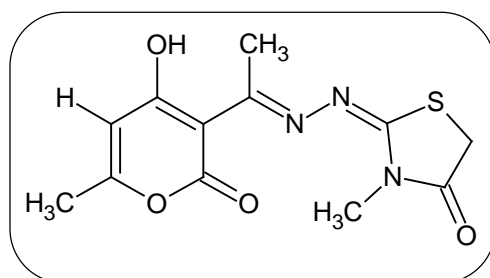
IR: KBr (cm⁻¹): 3414 ν_{OH}; 1614 ν_{C=OPyr}; 1704 ν_{C=Othia}; 1258 ν_{NCS}.

RMN ¹H, δ ppm: 2.13 (s, 3H, CH₃pyr); 2.59 (s, 3H, CH₃-C=N); 4.43 (s, 2H, CH₂); 5.96 (s, 1H, CH_{pyr}); 12.2 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C , δ ppm: 16.64, $\text{C}\text{H}_3\text{CN}$; 19.32, $\text{C}\text{H}_3\text{pyr}$; 34.43, CH_2 ; 94.93, $\text{C}=\text{COH}$; 104.16, $\text{C}\text{H}_{\text{pyr}}$; 160.03, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$; 161.78, $\text{C}\text{C}\text{H}_3=\text{N}$; 163.77, $\text{N}=\text{CS}$; 168.48, $\text{C}=\text{O}_{\text{pyr}}$; 173.08, COH ; 180, $\text{C}=\text{O}_{\text{thia}}$.

2-{2-[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene] hydrazinyl}-3-methyl-1, 3-thiazolidin-4-one (7b).

Dans les mêmes conditions opératoires que **7a**, nous obtenons le composé **7b**.

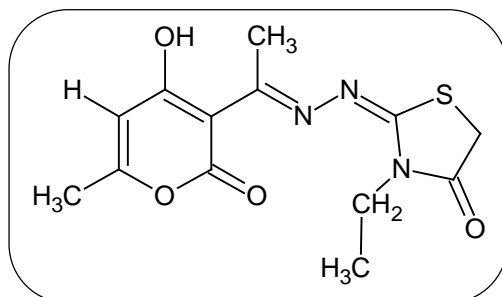


Masse molaire: 295 g/mole
Rd : 91 %
PF : 255-260 $^{\circ}\text{C}$
 R_f : 0.69

IR: KBr (cm^{-1}): 3427 ν_{OH} ; 1658 $\nu_{\text{C}=\text{OPyr}}$; 1710 $\nu_{\text{C}=\text{Othia}}$; 1316 ν_{NCS} .

3-ethyl-2-{2-[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene] hydrazinyl}-1, 3-thiazolidin-4-one (7c).

Obtenu dans les mêmes conditions opératoires que **7a**, et avec un temps de reflux de 10 mn.



Masse molaire: 309 g/mole
Rd : 80 %
PF : 220-222 $^{\circ}\text{C}$
 R_f : 0.80

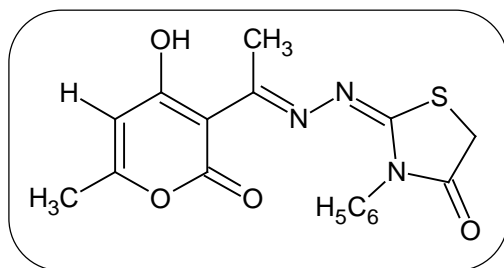
IR: KBr (cm^{-1}): 3416 ν_{OH} ; 1687 $\nu_{\text{C}=\text{OPyr}}$; 1702 $\nu_{\text{C}=\text{Othia}}$. 1387 ν_{NCS} .

RMN ^1H , δ ppm: 1.15 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$, CH_2CH_3); 2.14 (s, 3H, CH_3pyr); 2.64 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{N}$); 3.73 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$, $J=14\text{ Hz}$, CH_2CH_3); 4.14 (s, 2H, CH_2); 5.99 (s, 1H, CH_{pyr}).

RMN ^{13}C , δ ppm: 12, $\text{C}\text{H}_3\text{CH}_2$; 16.65, $\text{C}\text{H}_3\text{CN}$; 19.34, $\text{C}\text{H}_3\text{pyr}$; $\text{C}\text{H}_2\text{CH}_3$; 33.38, CH_2 ; 95.10, $\text{C}=\text{COH}$; 104.07, $\text{C}\text{H}_{\text{pyr}}$; 158.95, $\text{C}\text{C}\text{H}_3=\text{N}$; 161.84, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$; 163.93, $\text{N}=\text{CS}$; 169.10, $\text{C}=\text{O}_{\text{pyr}}$; 171.06, COH ; 179.79, $\text{C}=\text{O}_{\text{thia}}$.

2-{2-[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)ethylidene] hydrazinyl}-3-phenyl-1, 3-thiazolidin-4-one (7d).

Obtenu dans les mêmes conditions opératoires que **7a**, et avec un temps de reflux de 20 mn.



Masse molaire: 357 g/mole
 Rd : 78 %
 PF : 250 °C
 R_f : 0.83

IR: KBr (cm⁻¹): 3415 ν_{OH}; 1656 ν_{C=OPyr}; 1710 ν_{C=Othia}; 1219 ν_{NCS}.

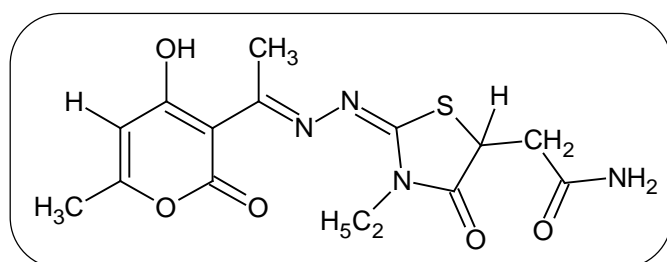
RMN ¹H, δ ppm: 2.13 (s, 3H, CH_{3pyr}); 2.35 (s, 3H, CH₃-C=N); 4.27 (s, 2H, CH₂); 5.99 (s, 1H, CH_{pyr}); 7.35-7.56 (m, 5H, CH_{arom}).

RMN ¹³C, δ ppm: 16.55, CH₃CN; 19.34, CH_{3pyr}; 33.60, CH₂; 95.05, C=COH; 103.97, CH_{pyr}; 127.96-134.51, CH_{arom}; 160.16, CCH₃=N; 161.63, CH₃C-O; 164.07, N=C=S; 169.31, C=O_{pyr}; 171.03, COH; 179.84, C=O_{thia}.

Synthèse des dérivés 9a-h.

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant, on introduit 10 mmole du dérivé **3c**, 10 mmole de la maleimide différemment substituée et trois gouttes d'acide sulfurique (12N) dans 10 ml d'acétonitrile. Le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 4 heures et la réaction a été suivie par CCM (phase mobile l'acétate d'éthyle), le solide formé est récupéré par recristallisation.

2-(3-ethyl-2-{2-[1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene] hydrazinyl}-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)acetamide (9a).



Masse molaire: 366 g/mole
 Rd : 48 %
 PF : 255-258 °C
 R_f : 0.29

IR: KBr (cm⁻¹): 3397 ν_{OH}; 3298, 3179 ν_{NH2}; 1673 ν_{C=OPyr}; 1704 ν_{C=OThia}; 1583 ν_{NC=O}; 1344 ν_{NCS}.

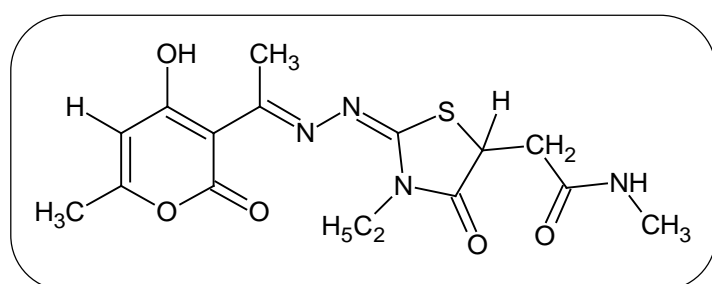
RMN ¹H, δ ppm: 1.18 (t, 3H, J=7 Hz, CH₃CH₂); 2.17 (s, 3H, CH₃); 2.68 (s, 3H, N=CCH₃); 2.77 (dd, H_a J=9.47 Hz, J=17Hz); 3.07 (dd, H_b, J=4 Hz, J=17 Hz); 3.75 (q, 2H, J= 7 Hz,

$J=14$ Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$); 4.58 (dd, 1H, $J=4$ Hz, $J=9.47$ Hz, $\underline{\text{CH}}$); 5.98 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 7.09, 7.58 (s, 2H, $\underline{\text{NH}}_2$).

RMN ^{13}C , δ ppm: 11.37, $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2$; 17.07, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 19.42, $\underline{\text{CH}}_3$; 37.12, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$; 38.20, $\underline{\text{CH}}$; 45.17, $\underline{\text{CH}}_2\text{CONH}_2$; 94.41, $\text{HOC}=\underline{\text{C}}$; 104.05, $\underline{\text{CH}}$; 159.22, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 162.12, $\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 163.42, $\underline{\text{C}}=\text{O}$; 169.15, $\underline{\text{S}}\underline{\text{C}}=\text{N}$; 169.93, $\underline{\text{C}}\text{OH}$; 173, $\underline{\text{C}}\text{ONH}_2$; 180.09, $\underline{\text{C}}=\text{O}$.

S.M: M^+ (366); (167, 26%); (57, 100%); (43, 90%); (42, 80%); (149, 94%).

2-(3-ethyl-2-{2-[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene] hydrazinyl}-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)-N-methylacetamide (9b).



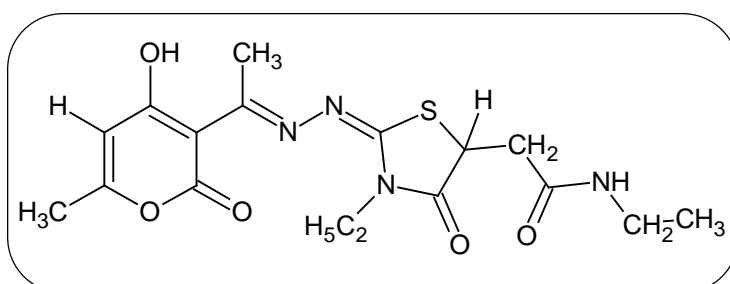
Masse molaire: 380 g/mole
Rd : 52 %
PF : 238-240 °C
R_f : 0.26

IR: KBr (cm^{-1}): 3302 ν_{OH} ; 3111 ν_{NH} ; 1634 $\nu_{\text{C}=\text{OPyr}}$; 1718 $\nu_{\text{C}=\text{OThia}}$; 1581 $\nu_{\text{NC}=\text{O}}$; 1341 ν_{NCS} .

RMN ^1H , δ ppm: 1.19 (t, 3H, $J=7$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2$); 2.17 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$); 2.32 (d, 3H, $J=4$ Hz, NCH_3); 2.68 (s, 3H, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$); 2.79 (dd, H_a , $J=9.47$ Hz, $J=17$ Hz); 3.04 (dd, H_b , $J=4$ Hz, $J=17$ Hz); 3.77 (q, 2H, $J=8$ Hz, $J=15$ Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$); 4.59 (dd, 1H, $J=4$ Hz, $J=9.47$ Hz, $\underline{\text{CH}}$); 5.99 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 8.07 (q, 1H, $J=4$ Hz, $J=9.47$ Hz, $\underline{\text{NH}}$).

RMN ^{13}C , δ ppm: 11.68, $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2$; 16.41, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 19.73, $\underline{\text{CH}}_3$; 25.81, $\underline{\text{CH}}_3\text{NH}$; 36.75, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$; 38.20, $\underline{\text{CH}}$; 45.09, $\underline{\text{CH}}_2\text{CONH}_2$; 94.40, $\text{HOC}=\underline{\text{C}}$; 104.80, $\underline{\text{CH}}$; 158.55, $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 162.12, $\underline{\text{C}}\text{CH}_3$; 164.26, $\underline{\text{C}}=\text{O}$; 168.46, $\underline{\text{S}}\underline{\text{C}}=\text{N}$; 169.78, $\underline{\text{C}}\text{OH}$; 173.65, $\underline{\text{C}}\text{ONH}_2$; 180.46, $\underline{\text{C}}=\text{O}$.

N-ethyl-2-(3-ethyl-2-{2-[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene] hydrazinyl}-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)acetamide (9c).



Masse molaire: 394 g/mole
Rd : 50 %
PF : 260 °C
R_f : 0.45

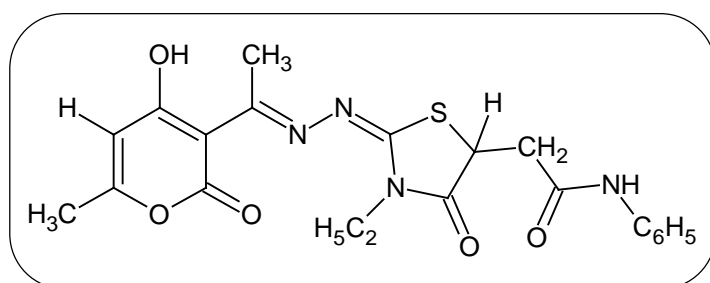
IR: KBr (cm^{-1}): 3310 ν_{OH} ; 3092 ν_{NH} ; 1643 $\nu_{\text{C}=\text{OPyr}}$; 1710 $\nu_{\text{C}=\text{OThia}}$; 1589 $\nu_{\text{NC}=\text{O}}$; 1397 ν_{NCS} .

RMN ^1H , δ ppm: 1.00 (t, 3H, $J=7$ Hz, CH_3CH_2); 1.18 (t, 3H, $J=7$ Hz, CH_3CH_2); 2.17 (s, 3H, CH_3); 2.68 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); 2.76 (dd, H_a , $J=8$ Hz, $J=16$ Hz); 3.66 (dd, H_b , $J=4$ Hz, $J=17$ Hz); 3.74 (q, 2H, $J=7.47$ Hz, $J=15$ Hz, CH_2CH_3); 4.59 (dd, 1H, $J=4$ Hz, $J=9.22$ Hz, CH); 5.99 (s, 1H, CH); 8.10 (t, 1H, $J=5$ Hz, NH).

RMN ^{13}C , δ ppm: 12.00, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$; 14.13, CH_3CH_2 ; 17.02, $\text{N}=\text{CCH}_3$; 19.48, CH_3 ; 33.23, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$; CH_2CONH_2 ; 94.07, $\text{HOC}=\text{C}$; 103.88, CH ; 158.94, $\text{N}=\text{CCH}_3$; 161.80, CCH_3 ; 164.26, $\text{C}=\text{O}$; 167.43, $\text{SC}=\text{N}$; 169.81, COH ; 172.98, CONH_2 ; 180.72, $\text{C}=\text{O}$.

S.M: M^+ (394); (57, 100%); (43, 66%); (44, 64%); (71, 54%); (149, 68%).

2-(3-ethyl-2-{2-[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene] hydrazinyl}-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)-N-phenylacetamide (9d).



Masse molaire: 442 g/mole

Rd : 47 %

PF : 240 °C

R_f : 0.75

IR: KBr (cm^{-1}): 3310 ν_{OH} ; 3146 ν_{NH} ; 1645 $\nu_{\text{C}=\text{O}_{\text{Pyr}}}$; 1699 $\nu_{\text{C}=\text{O}_{\text{Thia}}}$; 1588 $\nu_{\text{NC}=\text{O}}$; 1315 ν_{NCS} .

RMN ^1H , δ ppm: 1.21 (t, 3H, $J=7$ Hz, CH_3CH_2); 2.11 (s, 3H, CH_3); 2.69 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); 3.09 (dd, H_a , $J=9.22$ Hz, $J=17$ Hz); 3.34 (dd, H_b , $J=4$ Hz, $J=17$ Hz); 3.78 (q, 2H, $J=8$ Hz, $J=15$ Hz, CH_2CH_3); 4.71 (dd, 1H, $J=4$ Hz, $J=9.34$ Hz, CH); 5.98 (s, 1H, CH); 6.94, 7.62 (m, 5H, CH_{arom}); 10.21 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C , δ ppm: 11.39, CH_3CH_2 ; 16.55, $\text{N}=\text{CCH}_3$; 19.23, CH_3 ; CH_2CH_3 ; CH ; 44.24 CH_2CONH_2 ; 94.78 $\text{HOC}=\text{C}$; 103.69 CH ; 118.56-123.46-128-137.83, C_6H_5 ; 158.68 $\text{N}=\text{CCH}_3$; 162 CCH_3 ; 163.66 $\text{C}=\text{O}$; 167.53 $\text{SC}=\text{N}$; 169.87 COH ; 173.07, CONH_2 ; 179.84, $\text{C}=\text{O}$

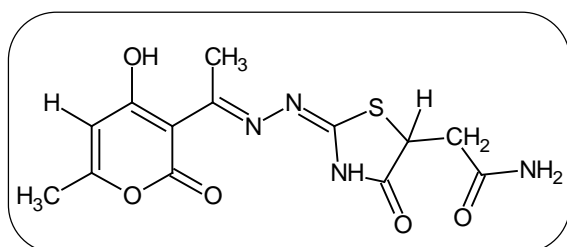
S.M: M^+ (442); (149, 100%); (43, 80%); (57, 84%); (71, 40%); (167, 12%).

Synthèse des dérivés 9e-h.

2-(2-{2-[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene]hydrazinyl}-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)acetamide (9e).

De même, on fait réagir 10 mmole du dérivé **3a** avec 10 mmole de la maleimide différemment substituée en présence de trois gouttes d'acide sulfurique (12N) et 20 ml

d'acétonitrile. Le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 2 heures. La réaction est déterminée par la formation d'un précipité blanc qui est récupéré par filtration puis lavé plusieurs fois par l'éthanol.



Masse molaire: 338 g/mole

Rd : 54 %

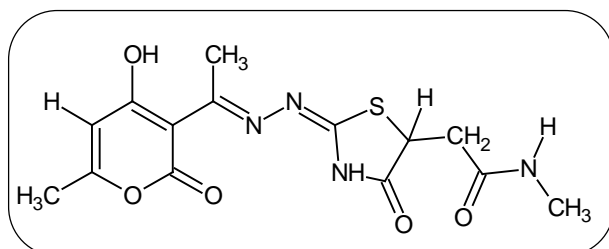
PF : 256-260 °C

R_f : 0.31

IR: KBr (cm⁻¹): 3385 ν_{OH}; 3201, 309 ν_{NH2}; 1687 ν_{C=OPyr}; 1730 ν_{C=OThia}; 1599 ν_{NC=O}; 1357 ν_{NCS}.

2-(2-{2-[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene] hydrazinyl}-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)-N-methylacetamide (9f).

Même mode opératoire que **9e**, mais le dérivé **9f** précipite après refroidissement et avec un temps de reflux de 5 heures.



Masse molaire: 352 g/mole

Rd : 48 %

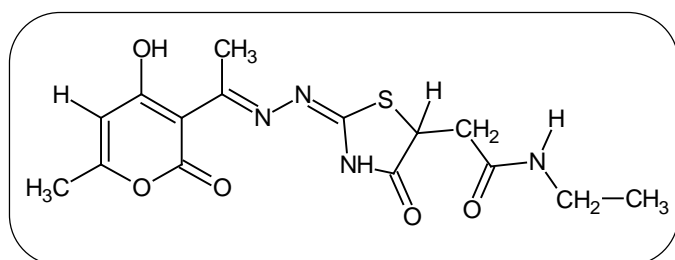
PF : 256-260 °C

R_f : 0.29

IR: KBr (cm⁻¹): 3312 ν_{OH}; 3085 ν_{NH}; 1657 ν_{C=OPyr}; 1737 ν_{C=OThia}; 1556 ν_{NC=O}; 1362 ν_{NCS}.

N-ethyl-2-(2-{2-[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene] hydrazinyl}-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)acetamide (9g).

Même mode opératoire que **9f**.



Masse molaire: 366 g/mole

Rd : 46 %

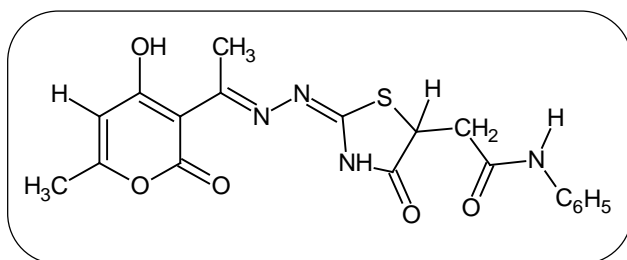
PF : 210 °C

R_f : 0.45

IR: KBr (cm⁻¹): 3309 ν_{OH}; 3093 ν_{NH}; 1634 ν_{C=OPyr}; 1713 ν_{C=OThia}; 1556 ν_{NC=O}; 1363 ν_{NCS}.

2-(2-{2-[1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) ethylidene]hydrazinyl}-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)-N-phenylacetamide (9h).

Même mode opératoire que **9f**.



Masse molaire: 414 g/mole

Rd : 51 %

PF : 190-194 °C

R_f : 0.83

IR: KBr (cm⁻¹): 3308 ν_{OH}; 3147 ν_{NH}; 1613 ν_{C=OPyr}; 1698 ν_{C=OThia}; 1557 ν_{NC=O}; 1357 ν_{NCS}.

Références bibliographiques

- [1]- S. Bouzroua, Y. Bentarzi, R. Kaoua, B. N. Kolli, S. Poulain-Martini, E. Dunach, *Organic. Communications*, 3 :1, 8-14, **2010**.
- [2]-I. V. Khozhevnikov, Catalysis by heteropolyacides and multicomponent polyoxometalates in liquid-phase reactions. *Chem. Rev*, 98, 171-198, **1998**.
- [3]- Y. Ono, J. M. Thomas, K. I. Zamaraev, Eds. *Perspectives in Catalysis*, Blackwell: London, UK, p. 341, **1992**.
- [4]- I. V. Khozhevnikov, K. I. Matveev, Homogeneous Catalysts Based on heteropolyacides,

Appl. Catal, 5, 135-150, **1983**.

[5]- Y. Izumi, K. Urabe, A. Onaka, *Zeolite, Clay and Heteropolyacids in Organic Chemistry*,
Kkodansha, Tokyo-VCH: Weinheim, Germany, p. 99, **1992**.

[6]- I. V. Khozhevnikov, Heteropolyacids and related compounds as catalysts for fine
chemical synthesis, *Catal.Rev.Sci. Eng*, 37, 311-352, **1995**.

[7]- A. Dorehgirae, H. Khabazzadeh, K. Saidi, *ARKIVOC*, Vii, 303-310, **2009**.

IV.1. Introduction.

Ces dernières années, de nombreux microorganismes (bactéries, champignons, levures) ont développé des mécanismes de résistances aux agents antimicrobiens largement utilisés



CHAPITRE IV

EVALUATION MICROBIENNE

DES COMPOSES

SYNTHETISES

dans le domaine médical et de même aux nouvelles molécules.

Le milieu naturel est à l'origine d'environ 70% des médicaments et des antis infectieux actuels [1]. Les antibiotiques d'origine naturelle utilisés en médecine humaine et vétérinaire sont en grande partie élaborés par des microorganismes vivant dans les différents écosystèmes, en particulier le sol, tels que les bactéries et les moisissures [2].

Selon le rapport de l'organisation mondiale de la santé (2007), les maladies infectieuses arrivent toujours au deuxième rang des principales causes de mortalité au monde. Devant cette situation, les efforts de recherches consacrés aux antimicrobiens se sont développés ces dernières années [3].

Nous avons relevé précédemment que les structures thiosemicarbazones ainsi que les dérivés des 4-thiazolidinones comptent parmi les composés bioactifs qui ont reçu le plus d'attention. En effet, ils possèdent des propriétés antimicrobiennes, antifongiques, antivirales et antidiabétiques.... [4-6]. Ce qui nous a incité à évaluer le pouvoir antimicrobien de nos produits synthétisés sur quatre souches bactériennes de références provenant du centre Hospitalier de Mustapha Pacha d'Alger : *Escherichia coli* (ATCC 25992), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27852), *Staphylococcus aureus* résistante à la méticilline 'SARM' (ATCC 43300) et *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) et une souche de levure *Candida albicans*.

IV.2. Propriétés et caractéristiques des bactéries et des levures.

IV.2.1. Les bactéries : Sont des organismes unicellulaires, caractérisés par une structure particulière. La paroi bactérienne est un élément fondamental présent chez toutes les bactéries (sauf les Mycoplasmes). Il assure la forme des bactéries.

La paroi cellulaire des bactéries est constituée principalement de peptidoglycane, ce dernier est composé de chaînes polysaccharidiques 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. Les bactéries peuvent être divisées en deux groupes (Bactérie Gram positif (G^+) et Gram négatif (G^-)) basés sur la différence de la structure et de la composition chimique de la paroi bactérienne mise en évidence grâce à la coloration de Gram.

Les bactéries à Gram⁺, la paroi est caractérisée par une couche épaisse de peptidoglycane, par contre celle des bactéries à Gram⁻ possède une fine couche mais riche en lipopolysaccharides (LPS).

Lors de l'application du protocole de la coloration de Gram, l'éthanol peut facilement traverser la paroi des bactéries à Gram⁻ et les décolorer cependant, les bactéries du premier groupe (G^+) apparaissent bleues alors que celles du deuxième (G^-) roses [7].

IV.2.2. Les levures : Sont des eucaryotes hétérotrophes faisant partie du groupe de champignons unicellulaires; certaines font des bourgeons qui ne se détachent pas, il se forme alors une courte chaîne de cellules appelée pseudohyphes. Ces structures sont immobiles.

Les cellules de levures ont des formes plus au moins sphériques ou ovoïdes, parfois cylindriques ou de formes plus spécifiques. Elles sont généralement plus grandes que celles des bactéries et présentent une structure plus complexe, notamment par la présence de noyau et d'organites divers.

Les levures sont très répandues dans les milieux riches en glucides. Elles se présentent sous forme de poudre blanche sur les fruits et les feuilles et sont saprophytes du nectar de fleurs. D'autres se développent au niveau des eaux douces et profondes associées au plancton, certaines espèces sont présentes dans le tube digestif des animaux et des insectes ; comme elles peuvent persister libres dans le sol [8].

IV.2.3. Caractères bactériologiques des souches utilisés.

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

Escherichia coli : C'est un bacille ou colibacille à coloration de Gram-négatif, mobile par une ciliature péritriche, aéro-anaérobie facultatif, résident normal du tube digestif de l'homme et de l'animal, il cause des inflammations touchant les reins par la destruction des néphrons ce qui nuit grandement au fonctionnement de ces derniers [9]. Cette bactérie est utile parce qu'elle favorise la production de certaines vitamines et dégrade certains aliments qui seraient autrement impossible à digérer. Toutefois, il existe des souches virulentes qui causent des gastro-entérites chez l'homme. On soupçonne que 50 à 85% des diarrhées sont dues à *Escherichia coli* entérotoxigènes [10].

Pseudomonas aeruginosa : C'est une bactérie à Gram-négatif, mobiles par une ciliature polaire, très répandues dans la nature, caractérisée par sa résistance aux antibiotiques et aux antiseptiques ainsi que par la pluralité des substrats hydrocarbonés utilisés comme source de carbone et d'énergie. Elle niche dans l'environnement aquatique, le sol, les plantes et les animaux. L'espèce *P. aeruginosa* est aussi un important pathogène opportuniste qui provoque des infections chroniques dans les poumons des patients ayant une maladie génétique, la fibrose kystique, des infections aiguës comme une grave brûlure et des infections urinaires [11].

Staphylococcus aureus : Les staphylocoques sont des germes ubiquistes, largement présents dans les poussières dispersées dans l'air et les surfaces. Ce sont des cocci à Gram-positive, anaérobies facultatifs, qui s'assemblent en grappes caractéristiques. Ils se développent relativement bien dans des concentrations de pression osmotique élevées et de faibles taux d'humidité ; ce qui explique en partie leur croissance dans les sécrétions nasales et sur la peau [10].

En pathologie humaine, *Staphylococcus aureus* est l'espèce la plus virulente. Certaines caractéristiques des staphylocoques sont responsables de leur pathogénicité, qui revêt plusieurs formes par la production de nombreuses enzymes extra cellulaires ou des toxines. Presque toutes les souches de *Staphylococcus aureus* produisent une coagulase qui favorise la formation du caillot de fibrine constitué autour des bactéries susceptible de les protéger contre la phagocytose et de les rendre invulnérables à d'autres mécanismes de défense de l'hôte [12].

En plus de la coagulase, *Staphylococcus aureus* produit la leucocidine ; une enzyme qui détruit les leucocytes phagocytaires. Elle produit également la staphylokinase, qui dégrade la fibrine défaisant ainsi les caillots formés par le corps pour isoler l'infection, entraînant la dissémination de la bactérie dans le sang ; elle synthétise l'hyaluronidase qui permet sa diffusion dans les tissus en clivant l'acide hyaluronique ; des protéases ; des lipases et des DNases [13].

Candida albicans : Cette levure est responsable de candidoses humaines touchant principalement les muqueuses, les ongles et peuvent même atteindre les organes internes. Sur la centaine de *Candida* connue, une dizaine d'espèces seulement sont pathogènes pour l'homme. Parmi celles-ci, on distingue *Candida albicans* le pathogène de loin le plus fréquemment isolé 90%.

La pathogénicité de *Candida albicans* est liée à la phase filamenteuse. Elle se fixe aux cellules épithéliales humaines sous forme de levure mais doit généralement produire un pseudomycélium pour envahir les tissus sous jacents.

Elle provoque des infections cutanées et secrètent des protéases qui modifient la membrane des cellules hôtes de façon à permettre l'adhérence du microorganisme puis sa croissance entraîne le plus souvent le muguet ou candidose cutanéomuqueuse de la bouche qui atteint souvent les nouveau-nés, dont la flore normale n'est pas encore développée. Elle peut prendre aussi la forme d'une infection vaginale et plus fréquemment, des infections nosocomiales du sang.

Candida albicans occupe une place prédominante parmi les candidoses. Cependant, dans certaines conditions, en particulier chez les personnes immunodéprimées, les candidoses sont très graves voir mortelles si elles deviennent systématiques et s'attaquent aux systèmes respiratoire, circulaire et nerveux. Le taux de mortalité des candidémies s'est élevé de 57% à 72% chez l'adulte et de 20% chez l'enfant [14-15].

Ces microorganismes, sous la pression de la sélection thérapeutique, sont de plus en plus résistants aux antibiotiques. En milieu hospitalier, 99% des souches isolées présentent des résistances et rendent ainsi problématique la mise en œuvre contre les infections.

IV.3. Les agents antimicrobiens.

Ce sont des substances dont le contact avec les microorganismes dans des conditions bien définies entraîne soit l'arrêt de leur multiplication (Activité *Bactériostatique*), soit leur mort (Activité *Bactéricide*, *Fongicide*, *Sporicide* et *Virucide*).

Chaque agent est défini par son spectre d'activité (liste des espèces vis-à-vis des quelles cet agent à une action).

IV.4. Matériel et méthodes.

IV.4.1. Matériels utilisés.

- 4 souches bactériennes : *Escherichia coli* (ATCC 25992), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27852), *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300) et *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) et une souche de *Candida albicans*.
- Les composés synthétisés **3**, **5**, **7**, **9** et **10** de concentration 500 et 700 µg/ml dilués dans le solvant diméthyle sulfoxyde (DMSO).
- Gélose Muller Hinton, Bouillon nutritif et eau distillée stérile.

IV.4.2. Méthodes de travail.

Pour évaluer l'activité antimicrobienne des 20 composés synthétisés préalablement, nous avons utilisé la technique des puits en milieu gélosés de Muller Hinton en boîtes de Pétri.

Tout d'abord, des cultures en bouillon nutritif sont réalisées à partir des souches tests. Après 24 h d'incubation à 37°C on a préparé une dilution au 1/100 pour chaque souche.

Par la suite, on a ensemencé par la méthode d'inondation les boîtes de pétri, ces dernières sont incubées dans une étuve à 37°C pendant 20 mn

A l'aide de la tige d'une pipette de Pasteur stérile on a effectué des puits de 4 mm de diamètre, qui recevront chacun 100µl du composé à tester (concentration 500 ou 700 µg/ml). Les boîtes sont incubées à 37°C pendant 48 heures.

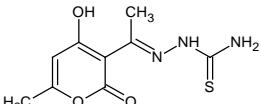
IV.5. Résultats et discussions.

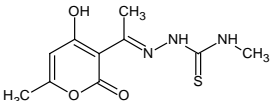
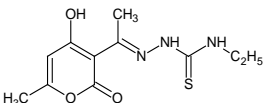
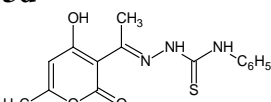
L'activité biologique se manifeste par l'apparition d'une auréole d'inhibition de la croissance microbienne autour du puits contenant le produit à tester. La lecture s'effectue par la mesure du diamètre d'inhibition observé, et le DMSO est utilisé comme témoin.

➤ **L'activité antimicrobienne des thiosemicarbazones.**

Les résultats des tests de l'activité antimicrobienne des précurseurs thiosemicarbazones **3a-d** sont résumés dans le tableau IV.1.

Tableau IV.1 : Valeurs des zones d'inhibition mesurées en millimètre.

Structures	Diamètre (mm)				
	<i>Escherichia coli</i> (ATCC25992)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27852)	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 43300)	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC25923)	<i>Candida albicans</i>
3a 	12	-	Inhibition totale Activité bactéricide	-	20

3b 	-	20	Inhibition totale Activité bactéricide	-	18
3c 	-	17	-	-	-
3d 	-	20	-	-	18

Selon les résultats obtenus, on constate que :

- Les composés **3a** (R=H) et **3b** (R=CH₃) montrent une inhibition totale de la croissance de la souche *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300) ce qui explique l'activité bactéricide de ces molécules [**Photo 1**].
- Pour les produits **3b-d** l'activité est importante vis-à-vis *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27852) avec des zones d'inhibition de l'ordre de 20 mm, par ailleurs, le composé **3a** est inactif sur cette bactérie [**Photo 2**].
- Les composés **3a-d** n'ont aucun effet inhibitif sur la croissance de l'espèce *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), la même remarque peut être faite pour l'espèce *Escherichia coli* (ATCC 25992), excepté le dérivé **3a** qui a une légère activité avec une zone d'inhibition de 12 mm [**Photo 3**].
- Les dérivés **3a**, **3b** et **3d** ont une activité antimicrobienne intéressante sur la croissance de *Candida albicans* avec des diamètres de 20 et 18 mm respectivement et le dérivé **3c** reste inactif vis-à-vis de cette levure [**Photo 4**].

Sur la **planche (1)**, nous présentons les photos représentant l'activité des précurseurs thiosemicarbazones **3** sur la croissance de différentes souches.

Sur les boîtes de petri les numéros 9-12 correspondent aux produits **3** comme suit :

9 : **3a** ; 10 : **3c** ; 11 : **3d** ; 12 : **3b**



Photo 1: L'activité des composés 3 sur la Croissance de *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300)

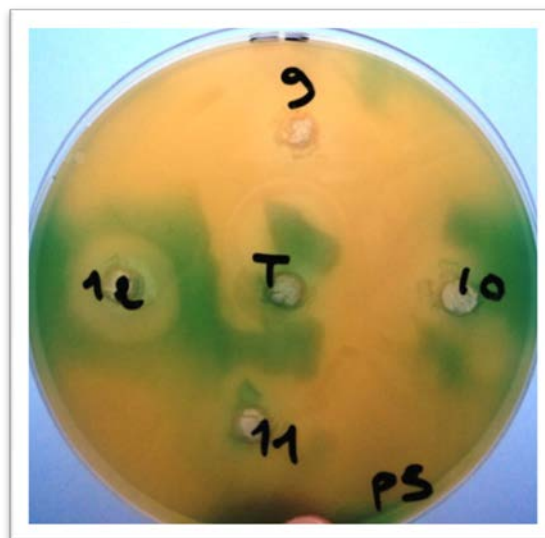


Photo 2 : L'activité des composés 3 sur la Croissance de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27852)

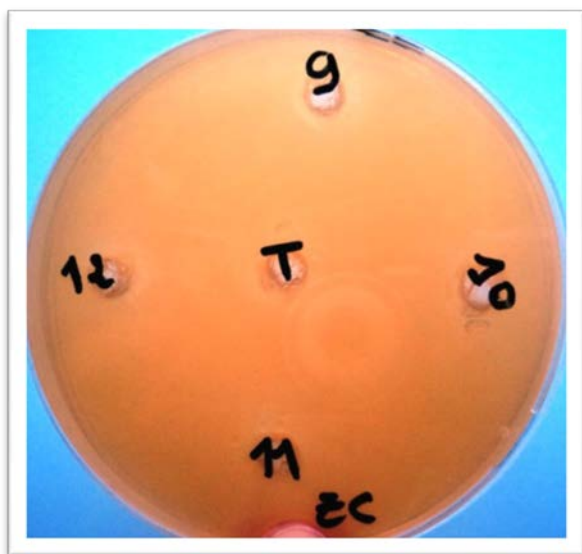


Photo 3: L'activité des composés 3 sur la Croissance d'*Escherichia coli* (ATCC 25992)



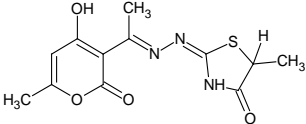
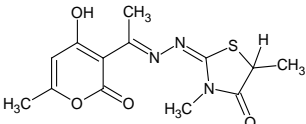
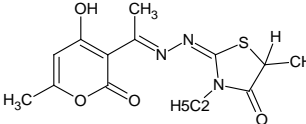
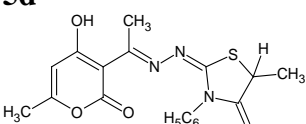
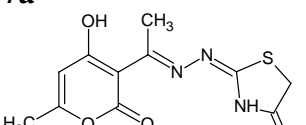
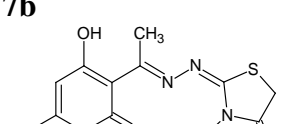
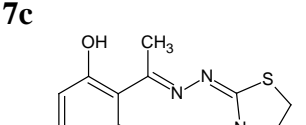
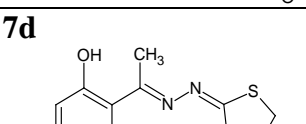
Photo 4: L'activité des composés 3 sur la Croissance de *Candida albicans*

Planche (1) : Activité des précurseurs thiosemicarbazones sur la croissance des différentes souches.

➤ **L'activité antimicrobienne des dérivés thiazolidinones 5 a-d et 7 a-d:**

Le tableau IV.2 résume les résultats des tests de l'activité antimicrobienne des dérivés thiazolidinones 5 et 7.

Tableau IV.2 : Valeurs des auréoles d'inhibitions mesurées en millimètre.

Structures	Diamètre (mm)				
	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25992)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27852)	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 43300)	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)	<i>Candida albicans</i>
5a 	12	14	14 (700 µg/ml)	8 (700 µg/ml)	-
5b 	8	15	12 (700 µg/ml)	- (700 µg/ml)	-
5c 	-	16	- (700 µg/ml)	11 (700 µg/ml)	-
5d 	-	18	12 (700 µg/ml)	15 (700 µg/ml)	-
7a 	-	-	-	20	-
7b 	-	-	17	-	14
7c 	13	25	Inhibition totale Activité bactéricide	28	-
7d 	-	13	26	22	22

Les résultats des tests consignés dans le tableau IV.2 montrent que:

- Les dérivés **5a-d** de concentration 500 µg/ml n'ont aucune activité inhibitrice de la croissance des souches *Staphylococcus aureus* (ATCC43300) et (ATCC 25923),

mais en augmentant la concentration à 700 µg/ml les produits **5** développent des zones d'inhibition moyennement importantes vis-à-vis de cette bactérie (8-15) mm [**Photos 5**].

- La présence d'un groupement méthylène en position 5 offre à la structure thiazolidinone **7** une activité anti microbienne élevée que la série **5** ou la position 5 est substituée par un groupement méthyle.
- *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27852) apparaît très sensible vis-à-vis les composés **5** [**Photo 6**], par contre ces derniers sont inactifs sur la croissance de *Candida albicans*.
- L'activité antibactérienne des produits **7** est relativement importante avec des zones d'inhibition de 13-30 mm. Le dérivé **7c** (R=C₂H₅) semble être le plus actif sur la croissance des bactéries testées, en particulier sur *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) et *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27852). En deuxième lieu, vient le dérivé (R=C₆H₅) avec une activité distinguée surtout sur les deux souches de l'espèce *Staphylococcus aureus* et sur la levure *Candida albicans* [**Photo 8**], contrairement au **7a** (R=H) qui est actif seulement sur *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) et *Candida albicans*.

Nous présentons sur la Planche (2), les photos représentant les auréoles d'inhibition des produits thiazolidinones **5** et **7** sur la croissance de différentes souches.

Sur les boîtes de petri les numéros 9-12 correspondent aux produits 3 comme suit :

1 : 5a ; 2 : 5c ; 3 : 5d ; 4 : 5b ; 13 : 7a ; 14 : 7c ; 15 : 7d ; 16 : 7b

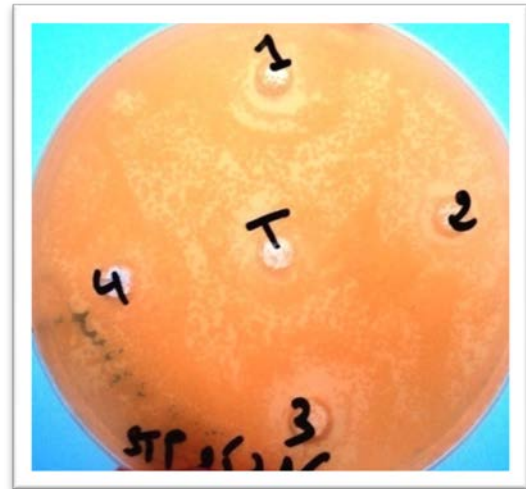
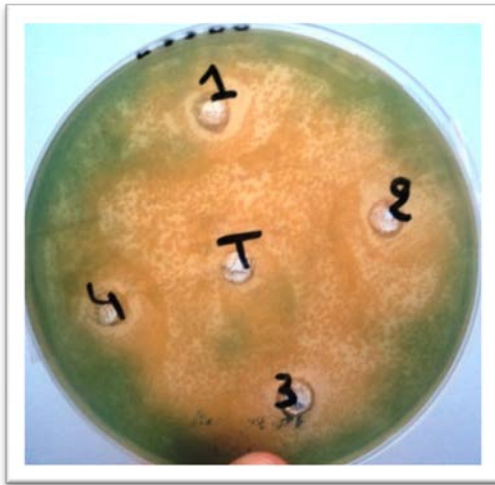


Photo 5 : L'activité des composés 5 sur la Croissance de *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300) et (ATCC 25923) Pour 700 µg/ml

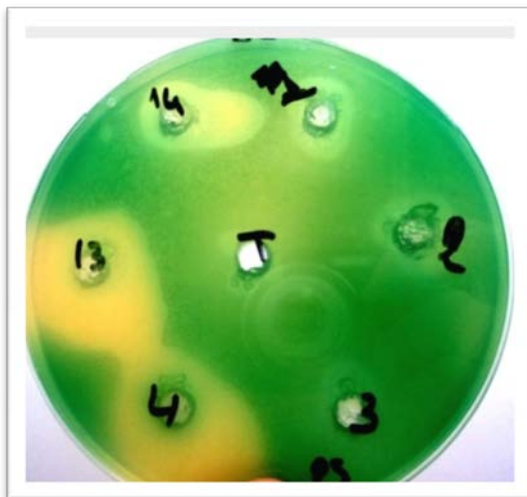


Photo 6 : L'activité des composés 5 et 7 sur croissance de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27852)

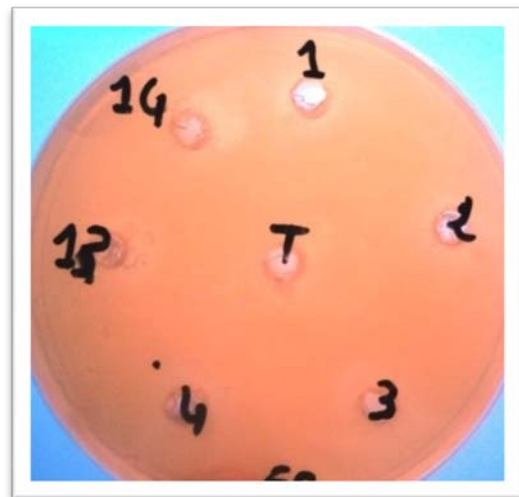


Photo 7 : L'activité des composés 5 et 7 sur la croissance d'*Escherichia coli* (ATCC 25992)

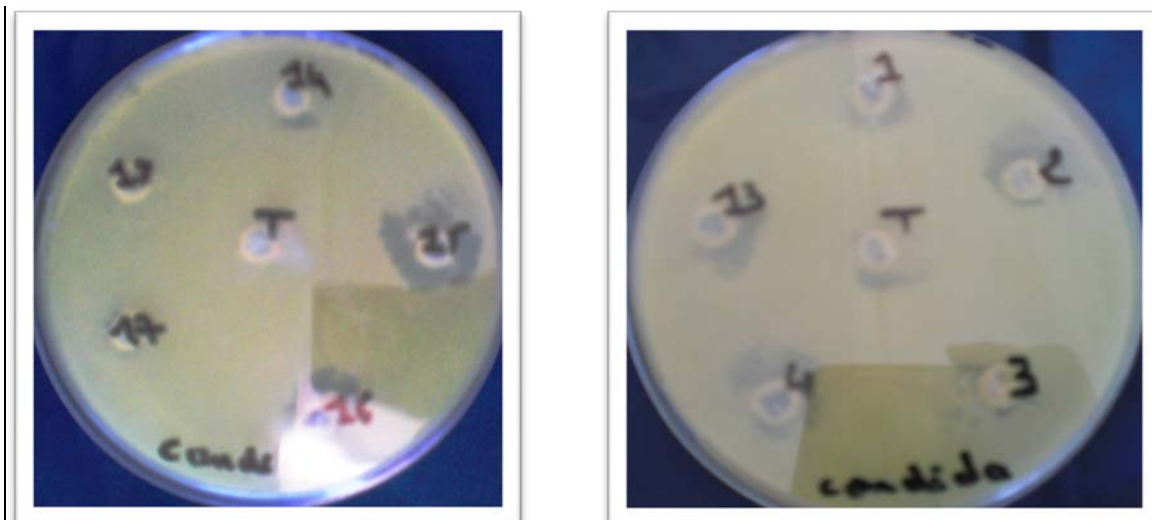


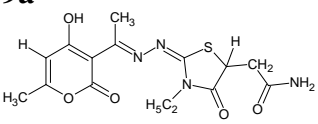
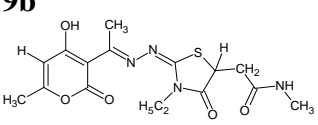
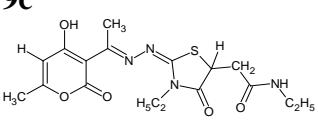
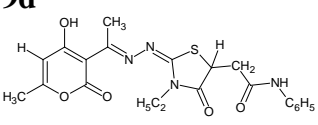
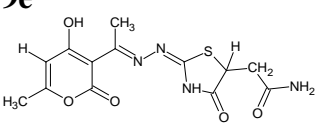
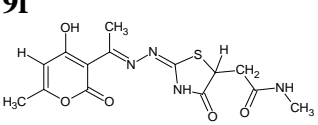
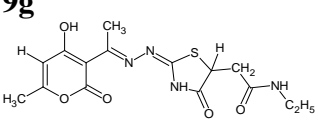
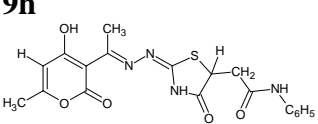
Photo 8 : L'activité des composés 5, 7 et 9e, f sur la croissance Candida albicans

Planche (2) : Activité des dérivés thiazolidinones **5** et **7** sur la croissance des différentes souches.

➤ **L'activité antimicrobienne des dérivés thiazolidinones 9 a-h.**

Les résultats des tests de l'activité antimicrobienne des dérivés thiazolidinones **9** sont réunis dans le tableau IV.3.

Tableau IV.3 : Valeurs des zones d'inhibition mesurées en millimètre.

Structures	Diamètre (mm)				
	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25992)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27852)	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 43300)	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)	<i>Candida Albicans</i>
9a 	14	15	Inhibition totale Activité bactéricide	-	-
9b 	-	10	Inhibition totale Activité bactéricide	-	12
9c 	15	18	Inhibition totale Activité bactéricide	-	-
9d 	10	-	Inhibition totale Activité bactéricide	-	-
9e 	-	25	Inhibition totale Activité bactéricide	-	-
9f 	-	-	15	-	14
9g 	-	-	Inhibition totale Activité bactéricide	-	-
9h 	10	-	Inhibition totale Activité bactéricide	-	-

- *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300) est très sensible vis-à-vis des composés **9a-d** et **9g-h**, qui ont montré une inhibition totale ce qui explique l'activité bactéricide de ces dernier [Photo 9]. Par contre aucune inhibition de la croissance *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) n'est observée pour les composés **9**.
- Les produits **9a-c** provoquent des zones d'inhibition importantes sur la croissance *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27852) [Photo 10], par ailleurs, le dérivé **9e** apparaît très actif vis-à-vis de cette bactérie (diamètre de 25 mm).
- Pour la croissance *Candida albicans* seul les dérivés **9b** et **9f** (R=CH₃) ont une légère activité avec une zone d'inhibition de 12 et 14 mm respectivement.

Sur la **planche (3)**, nous présentons les photos représentant l'activité des thiazolidinones **9a-h** sur la croissance de différentes souches.

Sur les boîtes de petri les numéros 5-8 et 17-20 correspondent aux produits **9** comme suit :

5 : **9a** ; 6 : **9b** ; 7 : **9c** ; 8 : **9d** ; 17 : **9e** ; 18 : **9f** ; 19 : **9g** ; 20 : **9h**.

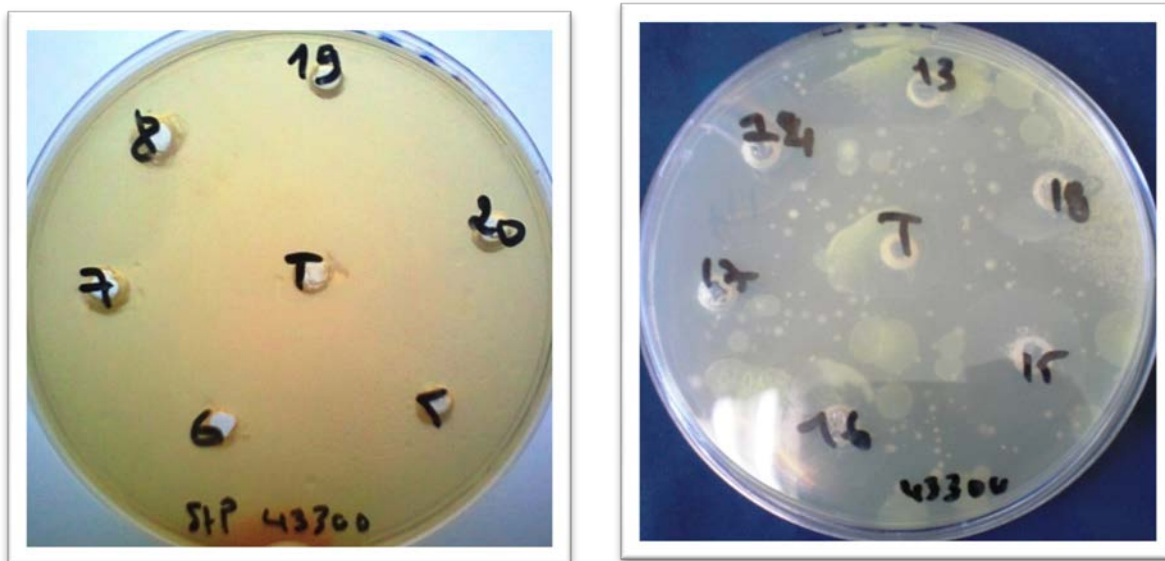


Photo 9: L'activité des composés **7, 9** sur la croissance de *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300)

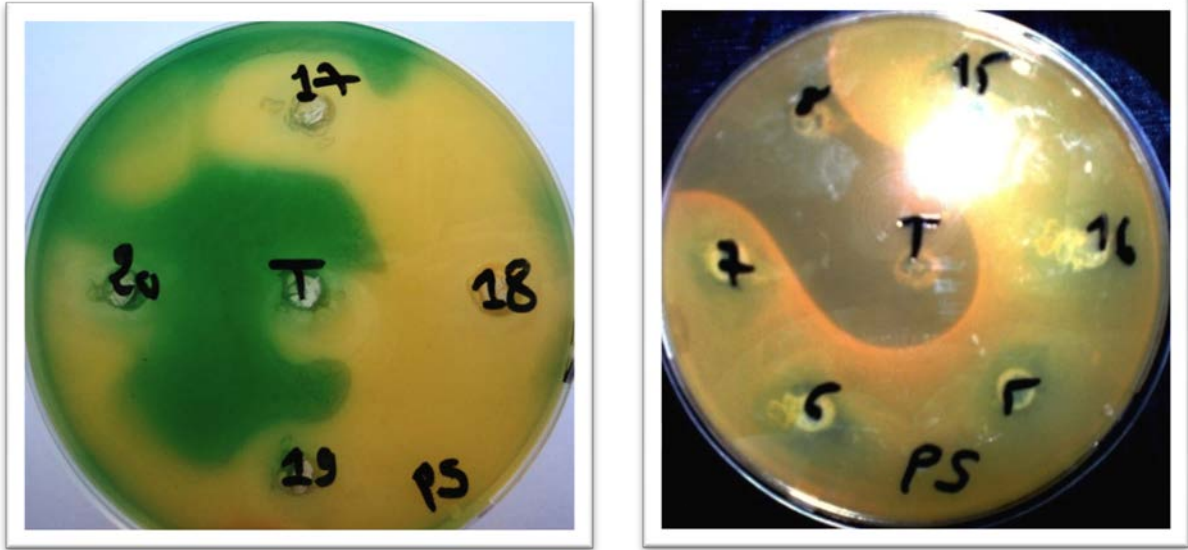


Photo 10: L'activité des composés 9 sur la croissance de Pseudomonas aeruginosa (ATCC 27852)

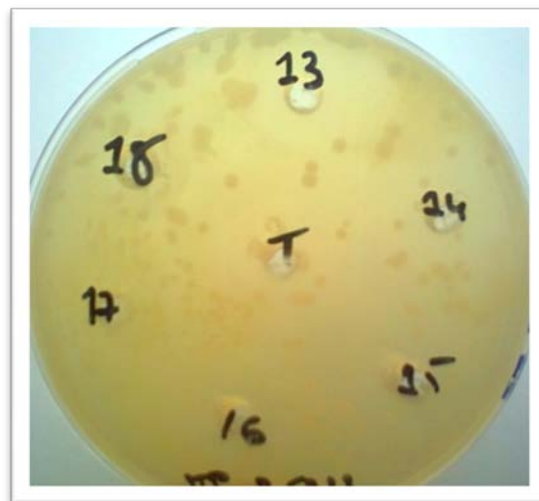


Photo 11 : L'activité des composés 7a-d, 9e, sur la croissance Staphylococcus aureus (ATCC 25923)

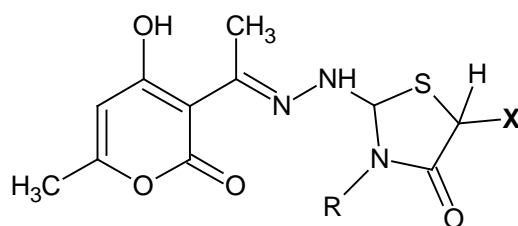
Planche(3) ; l'activité des composés thiazolidinones 9 sur la croissance des différentes souches.

IV.6. Conclusion.

Il ressort des tests microbiologiques effectués que certains composés testés ont révélé une activité inhibitrice importante sur certains des microorganismes étudiés.

- Les précurseurs thiosemicarbazones ont montré une activité anti microbienne importante surtout sur la croissance (Gram⁺) *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300) et la croissance (Gram⁻) *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27852). Nous notons également une bonne activité des dérivés **3a**, **3b** et **3d** sur la levure *Candida albicans* avec des diamètres d'inhibitions de 18 et 20 mm.

- L'évaluation du pouvoir antimicrobien des dérivés thiazolidinones (4 séries) sur des souches microbiennes d'intérêt médical, a permis de mettre en évidence une activité anti microbienne et anti bactéricide d'intensité variable selon la structure des composés et des souches étudiées.



On note que les meilleurs résultats du pouvoir antimicrobien est obtenu dans le cas ou le carbone en position 5 est lié à une fonction amide, puis ce pouvoir diminue lorsque ce même carbone est lié à l'hydrogène puis par un groupement méthyle.

Références bibliographiques.

- [1]- D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Journal of Natural Products*, 66(7), 1022-1037, **2003**.
- [2]- J. P. Guiraund, *Microbiologie alimentaire* (Ed). Dunod. Paris, 310-321, **1998**.
- [3]- The world health report 2007. A Safer future : global public health security in the 21st century. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- [4]- P. D. Neuenfeldt, A. R. Duval, B. B. Drawanz, P. F. Rosales, C. R. B. Gomes, C. M. P. Pereira, W. Cunico, *Ultrasonics Sonochemistry*, 18, 65- 67, **2011**.
- [5]- W. Cunico, C. R. B. Gomes, M. de Lourdes. G. Ferreira, L. R. Capri, M. Soares, Solange. M. S. V. Wardell, *Tetrahedron Letters*, 48, 6217-6220, **2007**.
- [6]- J. R. Mali, U. R. Pratap, P. D. Netankar, R. A. Mane, *Tetrahedron Letters*, 50, 5025-5027, **2009**.
- [7]- A. Alighardashi, Thèse de doctorat, INPTL. Lorraine, **2007**.
- [8]- S. Lammi, Thèse de magistère, Université Mentouri de Constantine, **2011**.
- [9]- C. Delarras, *Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyse ou de contrôle sanitaire*. Edition Tec & DOC, Lavoisier.
- [10]- J. J. Perry, J. T. Staley, S. Lory, *Microbiologie*. Edition Dunod. Paris 891P, **2004**.
- [11]- P. Bielecki, J. Glik, M. Kawecki, A. P. Vitor, M. Dos. Santos, *Biotechnol Lett*, 30, 777-790, **2008**.
- [12]- T. E. Minor, E. H. Marth, *Staphylococci and their signification in food*. Elseiver *Scientific Publishing Company* Amsterdam 291P, **1976**.
- [13]- G. Morace, S. Manzara, G. Dettori, F. Fanti, S. Conti, L. al. Campani, *European Journal of Epidemiology*, 5, 301-310, **1989**.

[14]- L. Polonelli, S. Conti, Biotyping of candida albicans and other fungi by yeast Killer toxins sensitivity. Humana press, 499, 97-115, **2009**.

[15]- M. Develoux, S. Bretagne, Candidose et levures divers. EMC. *Maladies infectieuses*, 2, 119-139, **2005**.



CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Au terme de ce travail, nous avons développé l'accès aux dérivés incorporant le motif thiazolidinone potentiellement bioactif au départ de l'acide déhydroacétique et en présence des différents agents de cyclisation.

La synthèse des dérivés thiazolidinones **5a-d**, **7a-d**, **9a-h** à été effectué en deux étapes :

- Dans la première, nous avons soumis l'acide déhydroacétique à l'action de la thiosemicarbazide substituée dans des conditions simples. Cette réaction nous a permis d'isoler avec de bons rendements les dérivés thiosemicarbazones **3**.

Ces dérivés hautement fonctionnalisés ont servi comme brique de base dans la préparation des thiazolidinones.

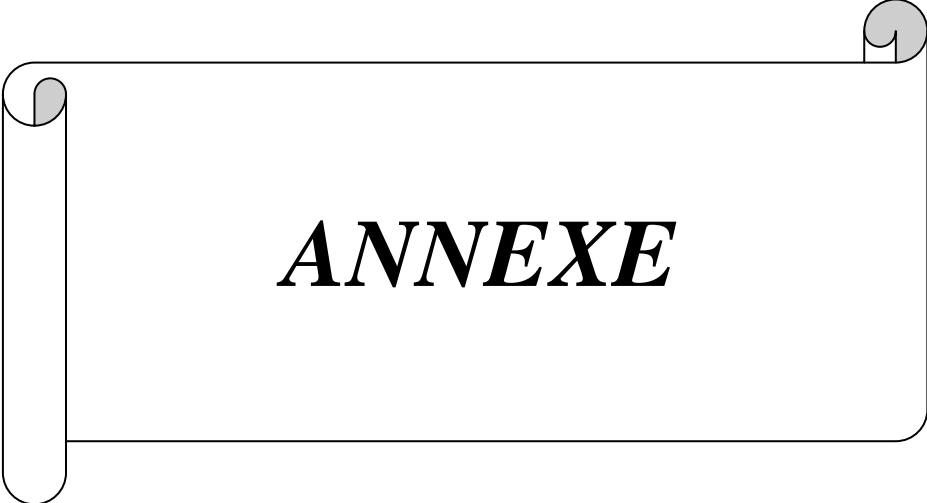
- La réaction des syntons **3**, en présence des agents de cyclisations variés tels que : le 2-bromopropionate d'éthyle ou le bromoacétate de phényle en présence de l'acétate de sodium et de l'acide sulfurique dans l'acétonitrile conduit de façon régiospécifique aux structures originales de type 4-thiazolidinones **5a-d**, **7a-d** avec de très bons rendements.
- L'optimisation des conditions opératoires de cette réaction par l'acide de Keggin comme catalyseur, au lieu de l'acide sulfurique, a aboutit à une diminution considérable des temps réactionnels avec des rendements légèrement inférieurs.
- La réaction incomplète des syntons **3a** et **3c** avec la maleimide différemment substituée en milieu acide a conduit aux structures thiazolidinones fonctionnalisées avec des rendements moyens.

L'ensemble des composés synthétisés ont été testés sur différentes souches *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300 et ATCC 25923) et la levure *candida albicans* afin d'évaluer leur potentiel antimicrobiens. Pour cela, nous avons utilisé la technique des puits en milieu gélosé de Muller Hinton en boîtes de Pétri

- Les dérivés **3a-b**, **7c**, **9a-e** et **9g-h** ont montré une activité bactéricide sur la croissance de *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300). On note que le dérivé **7c** est sensible a la même bactérie, se qui se traduit par un diamètre d'inhibition de 26 mm.
- *Escherichia coli* montre une inhibition moyennement importante (10-15 mm) pour les composés **3a**, **5a-b**, **7c**, **9a**, **9c-d** et **9h**.

- Les dérivés **7a**, **7c-d** sont très sensibles vis-à-vis la croissance *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) avec des diamètres compris entre 20 et 28 mm.
- Les composés **5a-d**, **7c-d**, **3b-d**, **9a-c** et **9e** ont un effet inhibiteur très important sur la croissance de *Pseudomonas aeruginosa* (10-25 mm).
- Seuls les dérivés **3a**, **3b**, **3d**, **7b**, **7d**, **9a**, et **9g-h** semblent être actifs sur *Candida albicans* avec des zones d'inhibitions de 12 à 22 mm.

En perspective, nous pensons optimiser la réaction de cyclisation des précurseurs **3** par la maleimide et étudier d'autre pharmaco-modulation de l'ensemble des produits synthétisés.



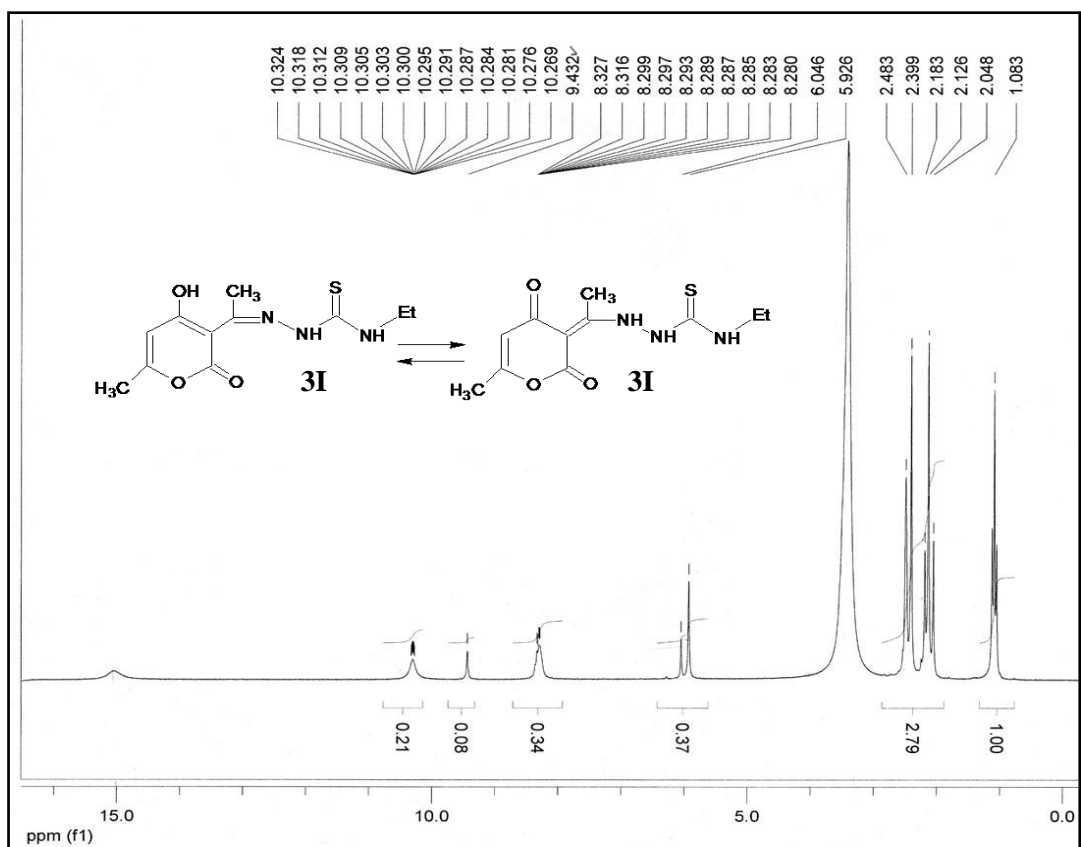


Figure 1 : Spectre RMN ^1H (DMSO) du dérivé 3c.

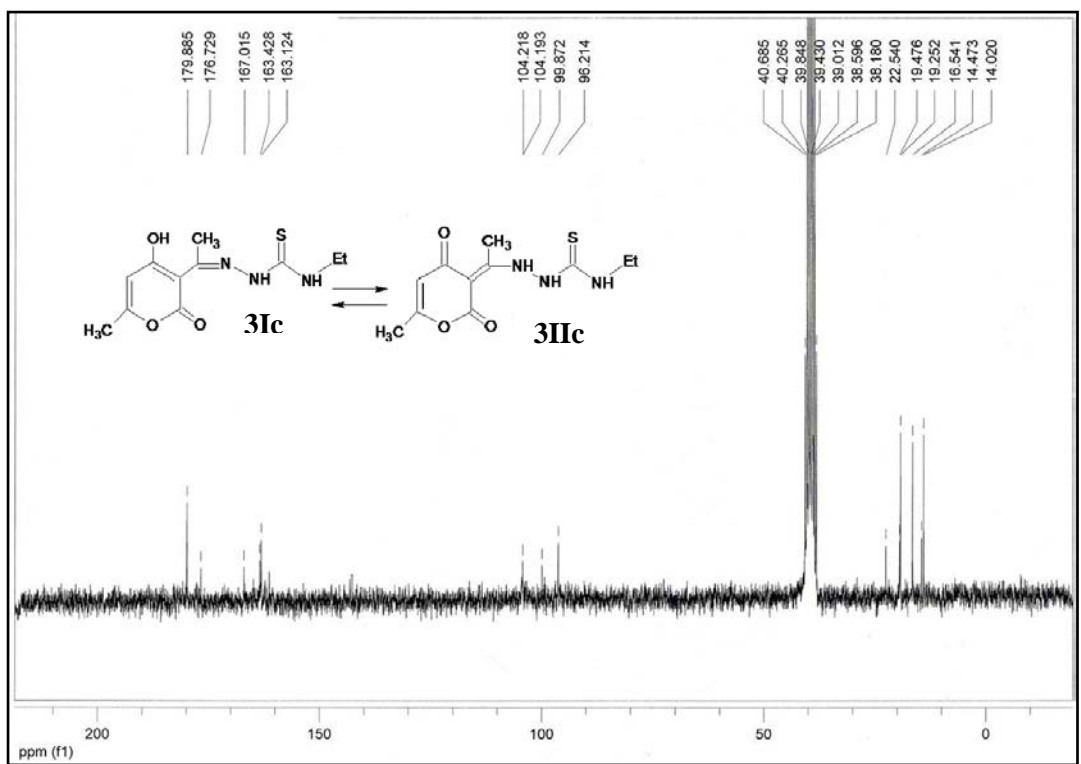


Figure 2 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO) du dérivé 3c.

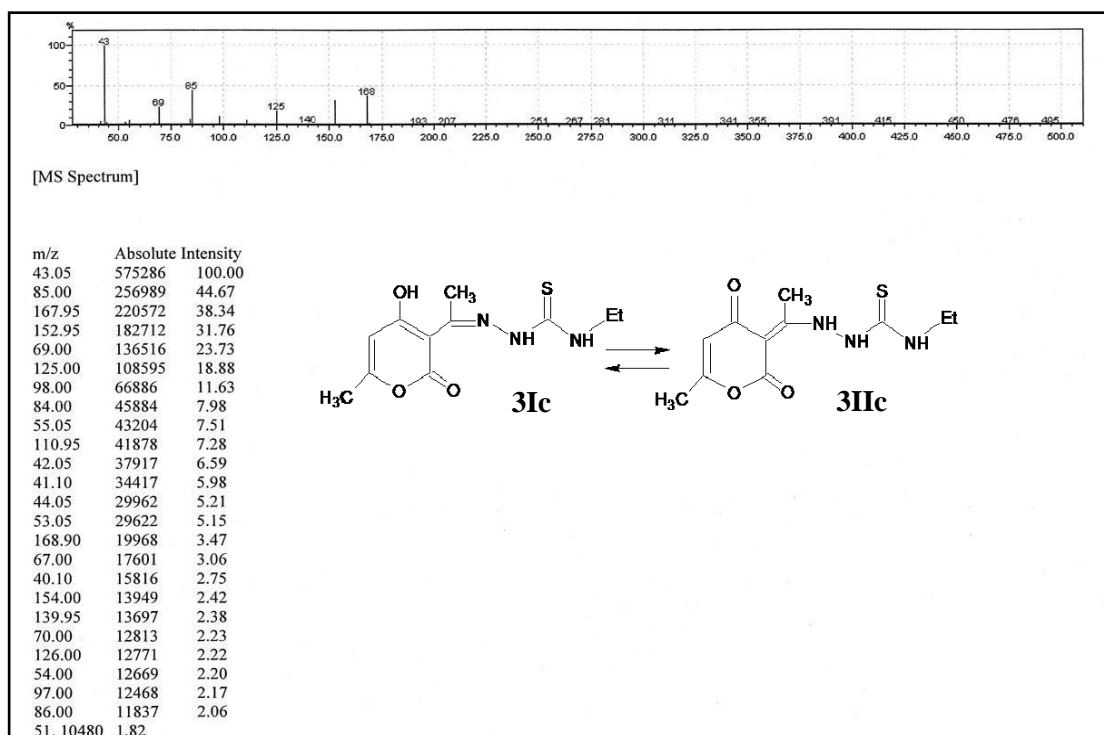


Figure 3 : Spectre SM du dérivé **3c**.

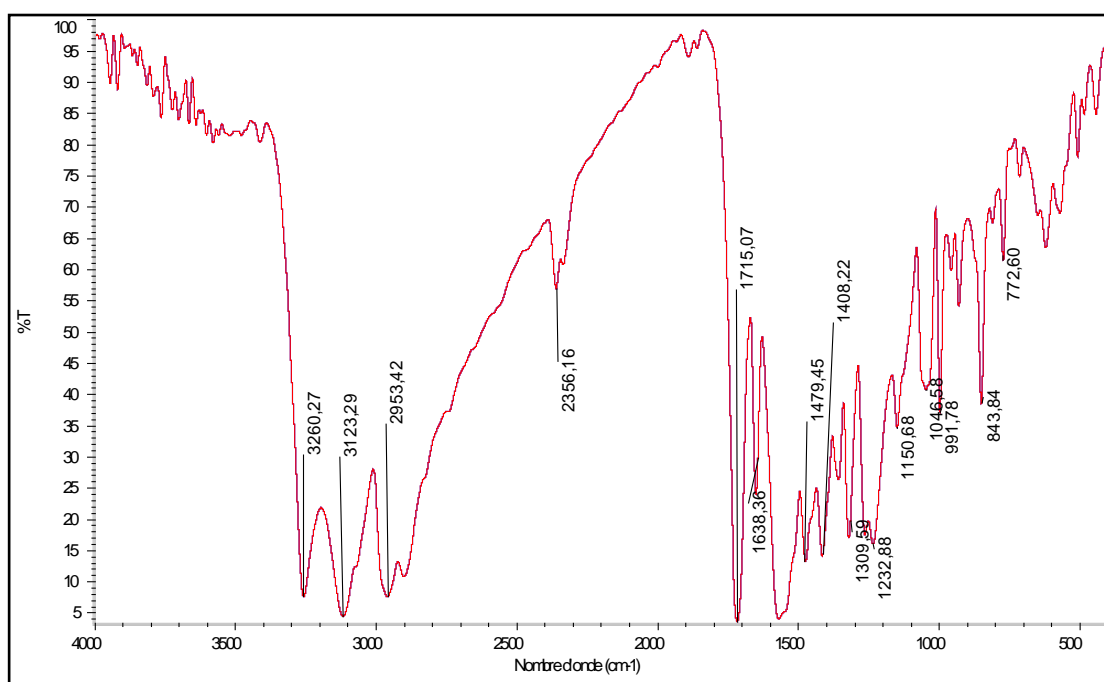


Figure 4 : Spectre IR du dérivé **3c**.

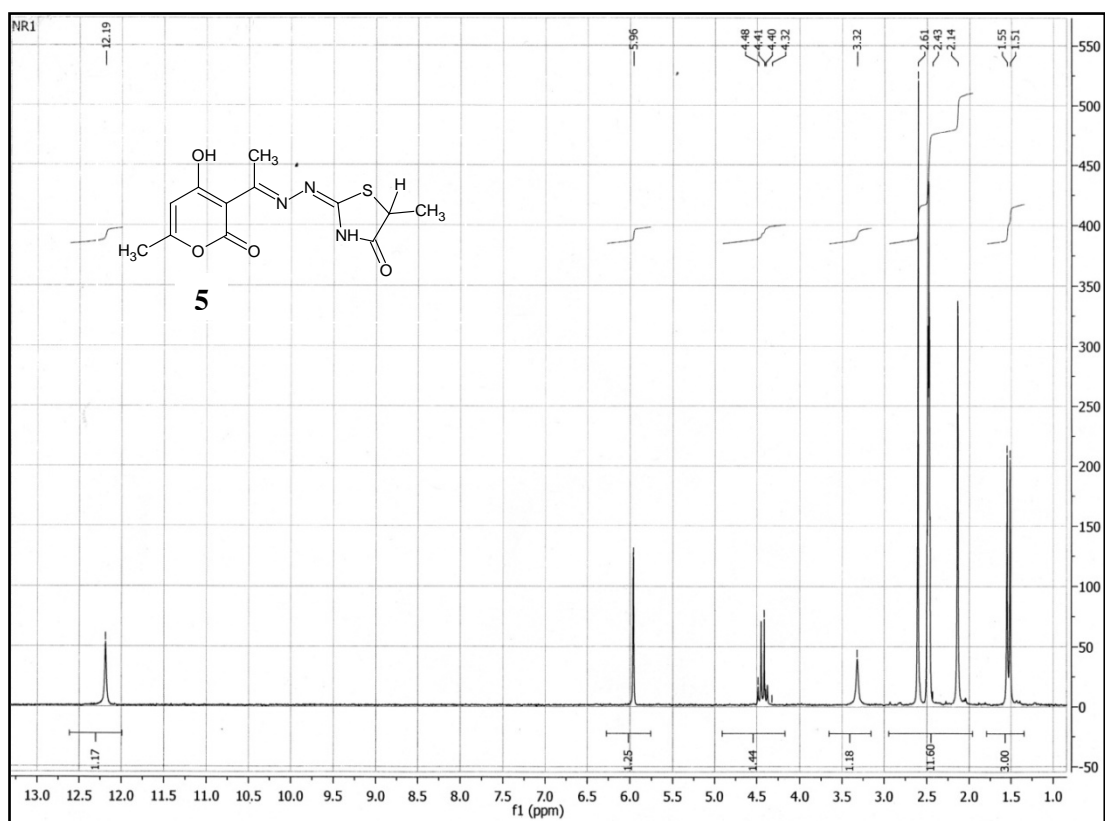


Figure 5 : Spectre RMN ¹H (DMSO) du dérivé **5a**.

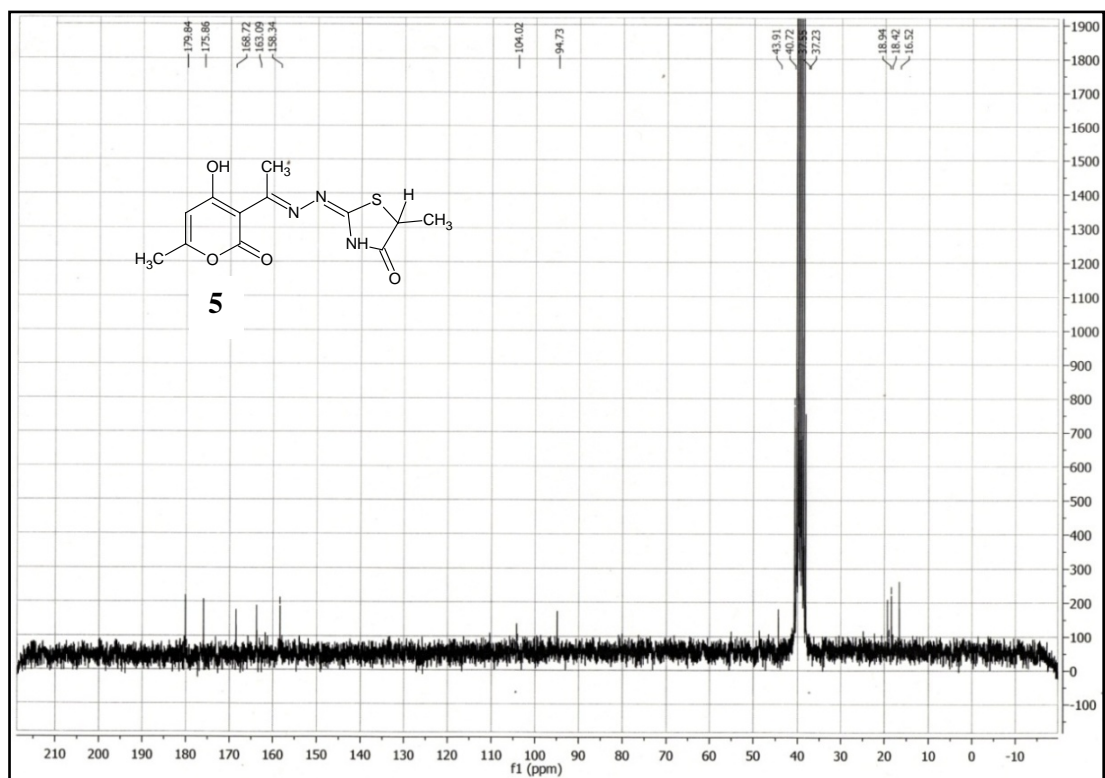


Figure 6 : Spectre RMN ¹³C (DMSO) du dérivé **5a**.

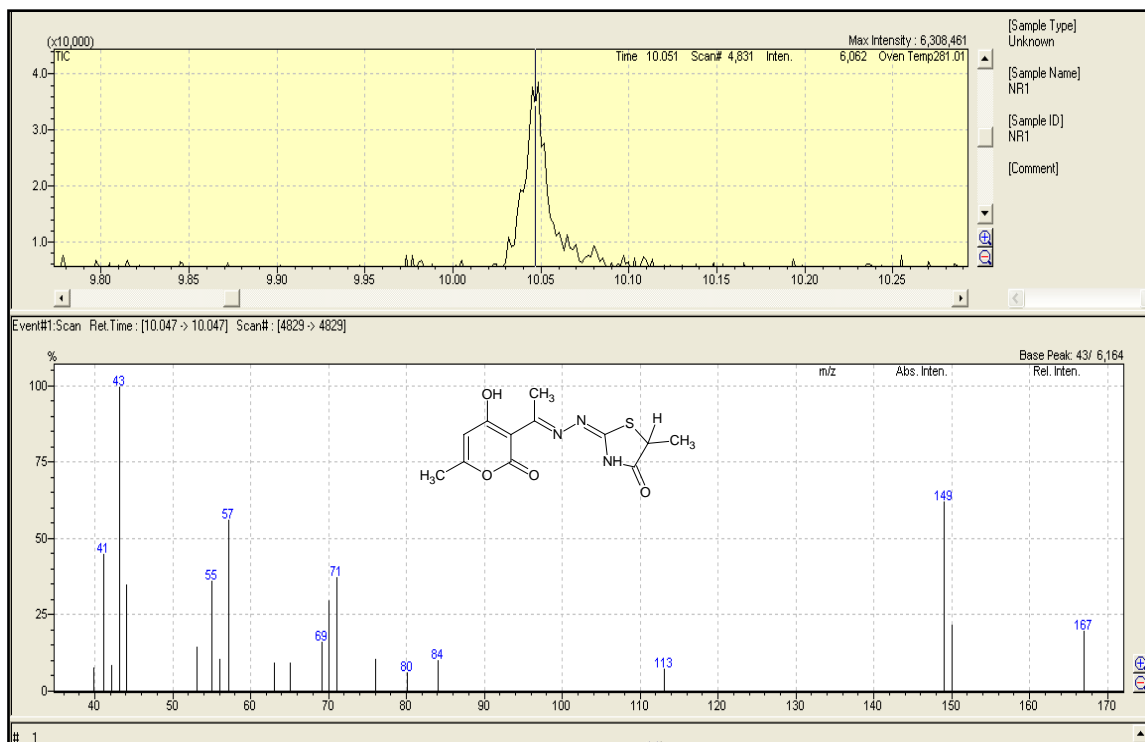


Figure 7 : Spectre SM du dérivé 5a.

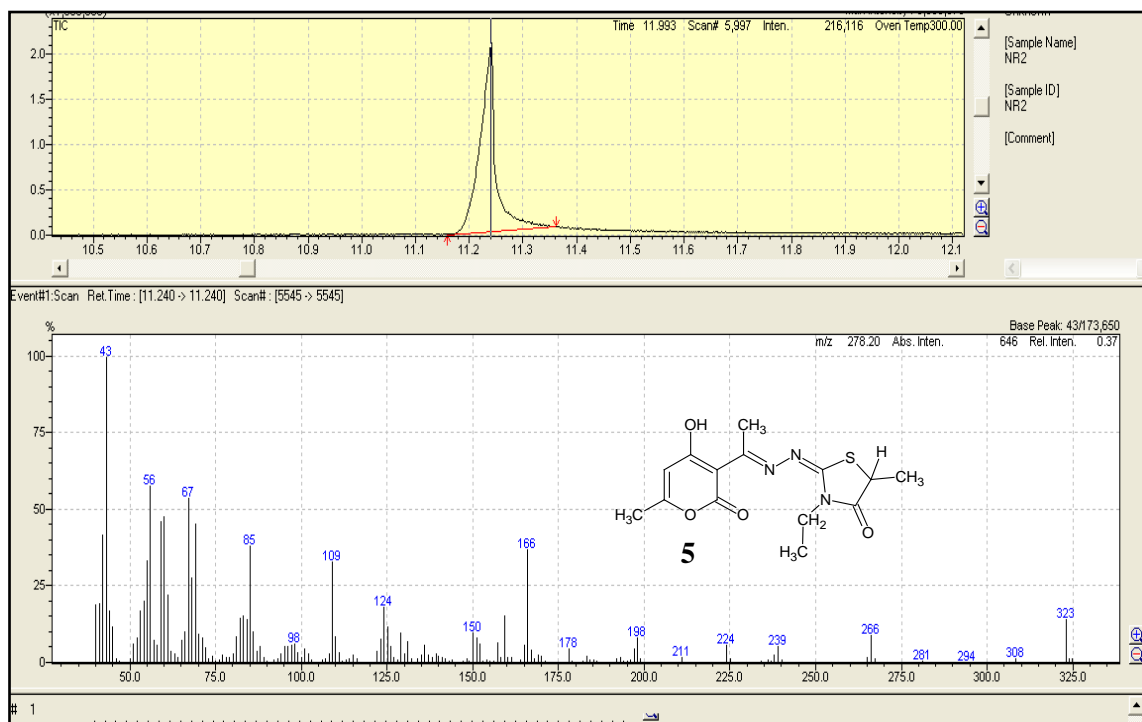


Figure 8 : Spectre SM du dérivé 5c.

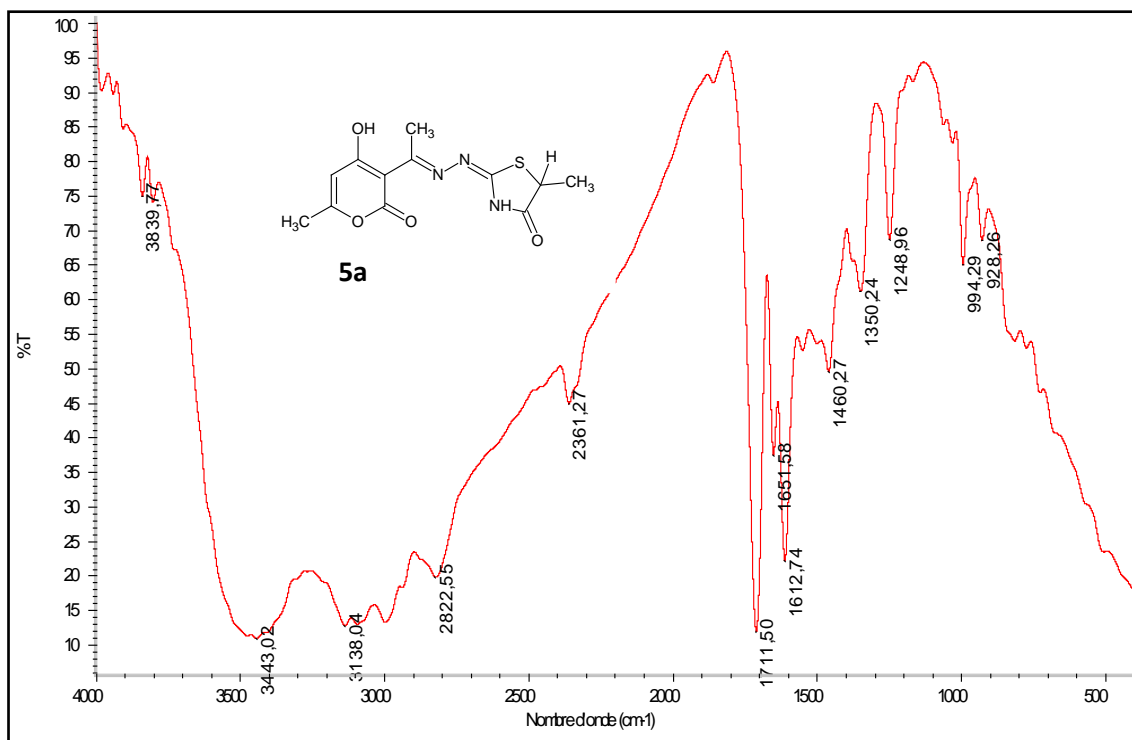


Figure 9 : Spectre IR du dérivé **5a**.

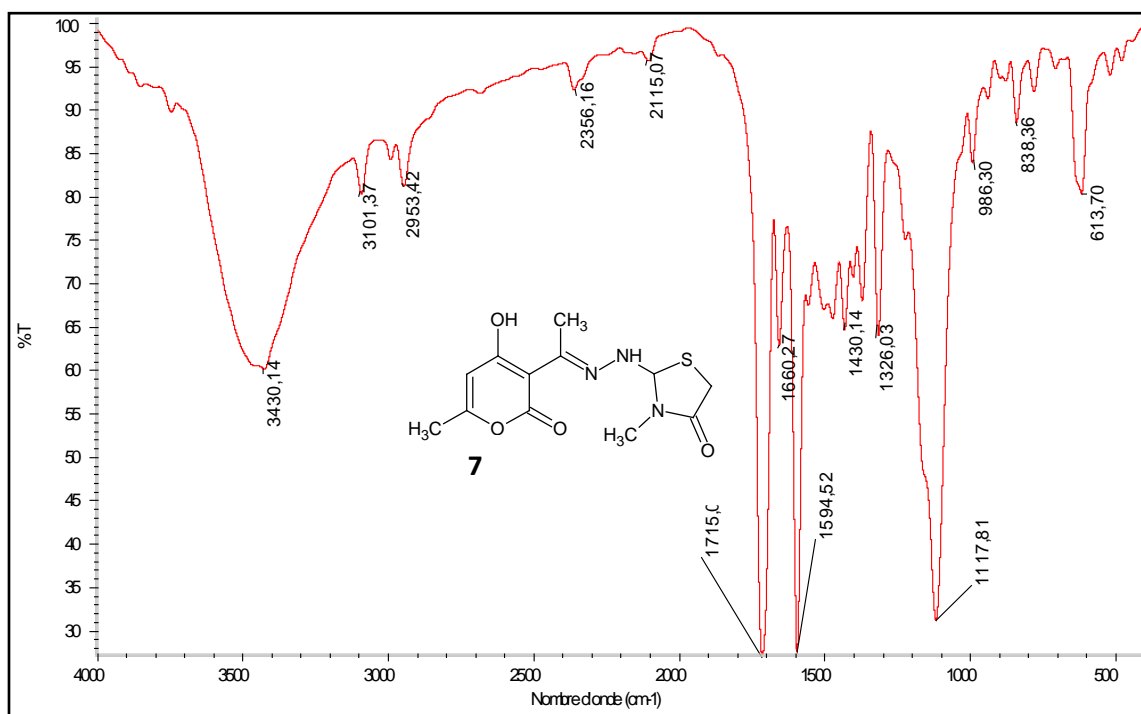


Figure 10 : Spectre IR du dérivé **7b**.

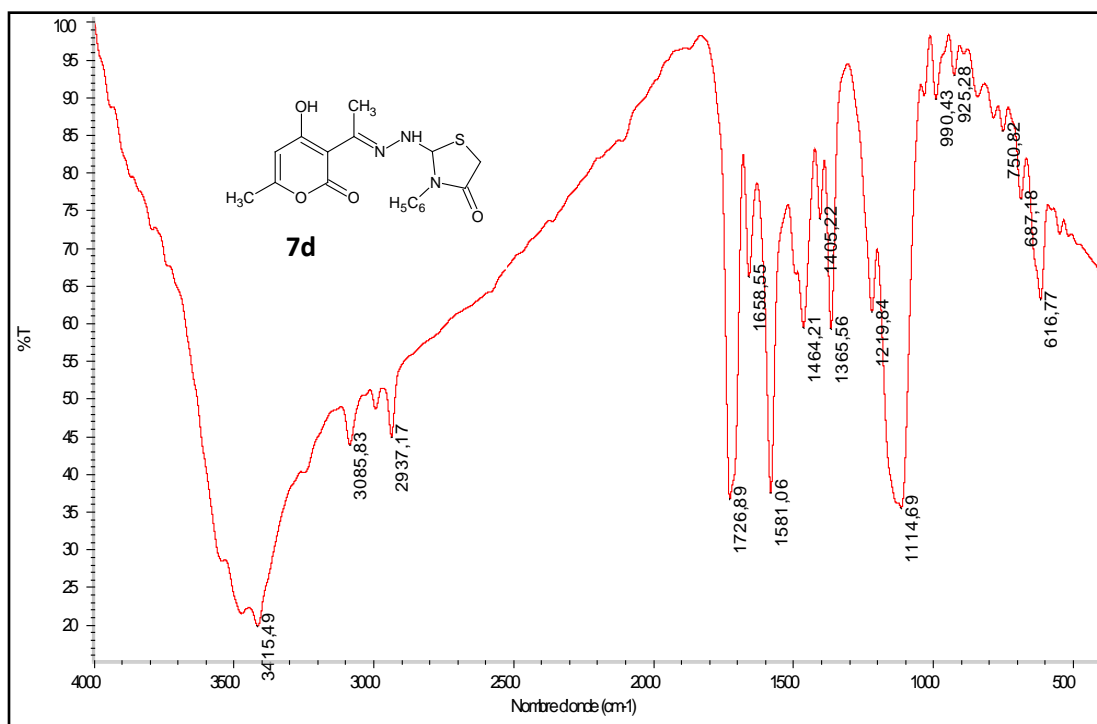


Figure 11 : Spectre IR du dérivé **7d**.

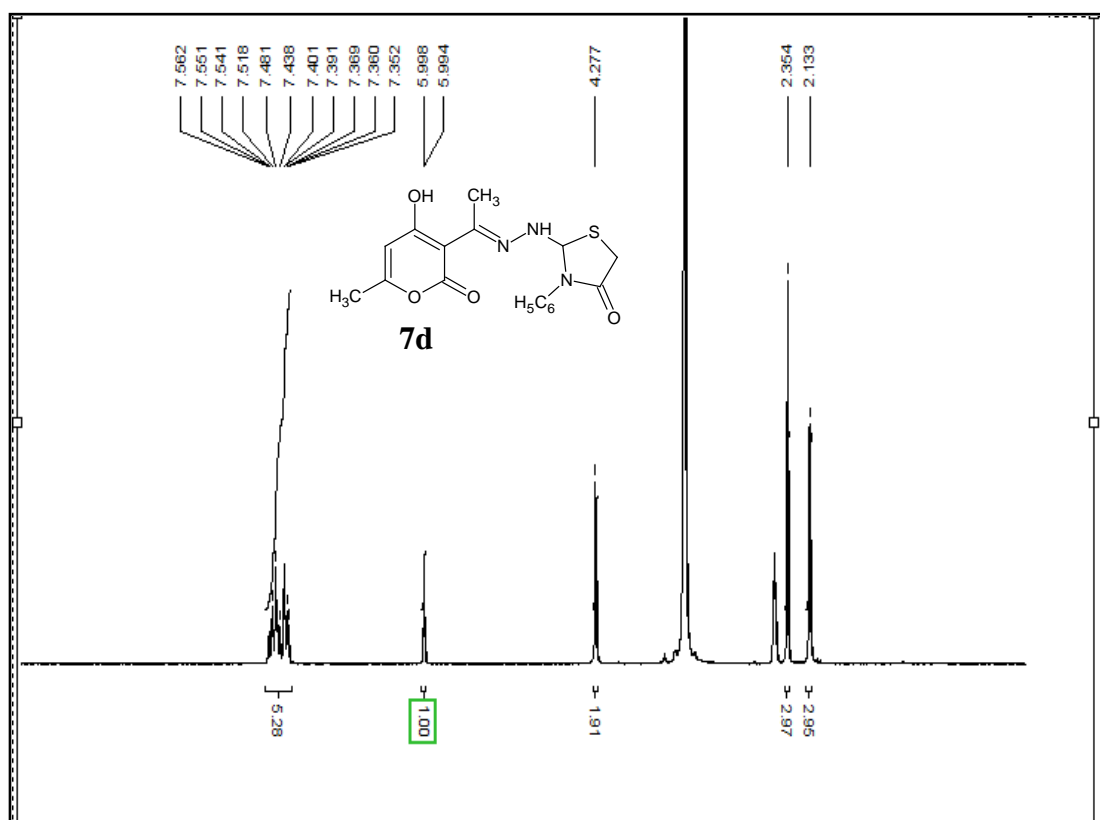


Figure 12 : Spectre RMN ¹H (DMSO) du dérivé **7d**.

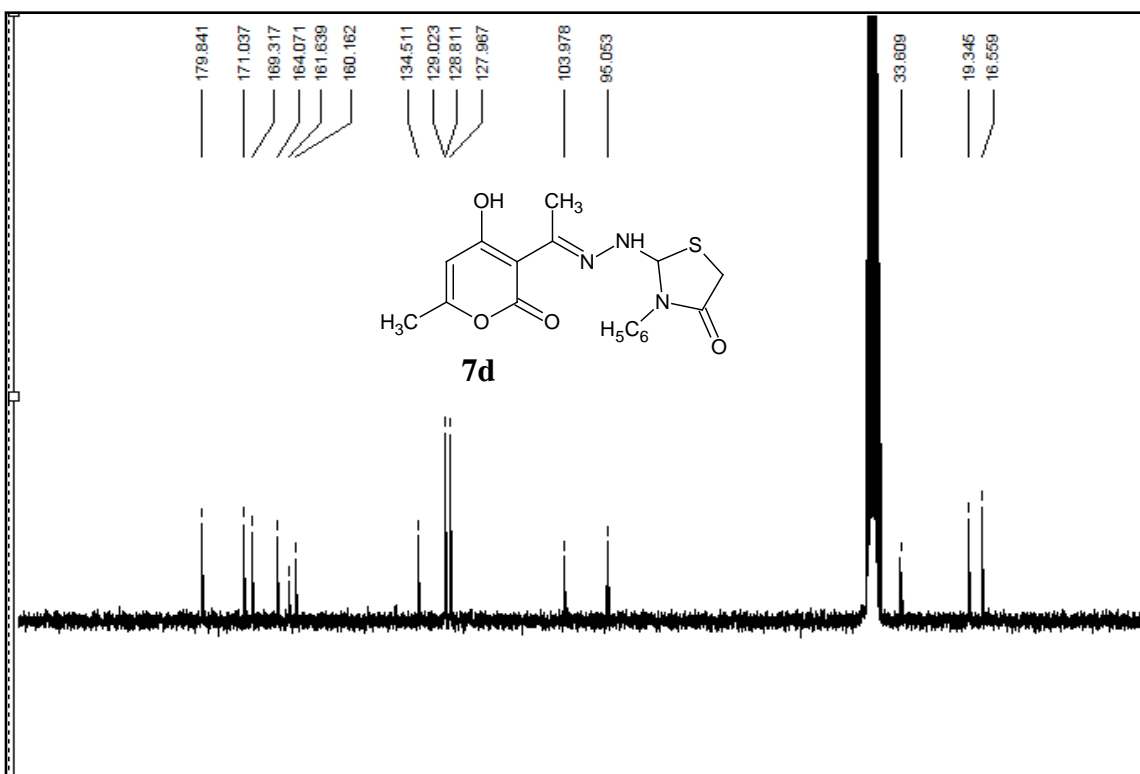


Figure 13 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO) du dérivé **7d**.

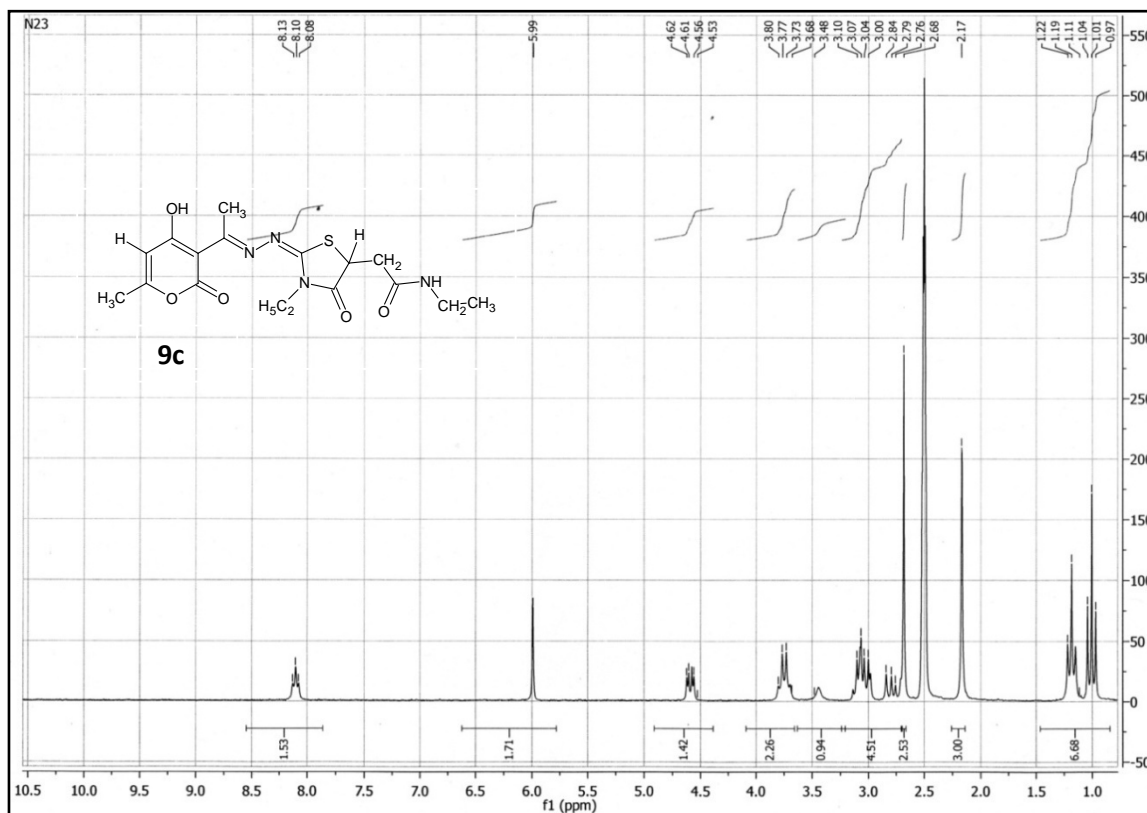


Figure 14 : Spectre RMN ^1H (DMSO) du dérivé **9c**.

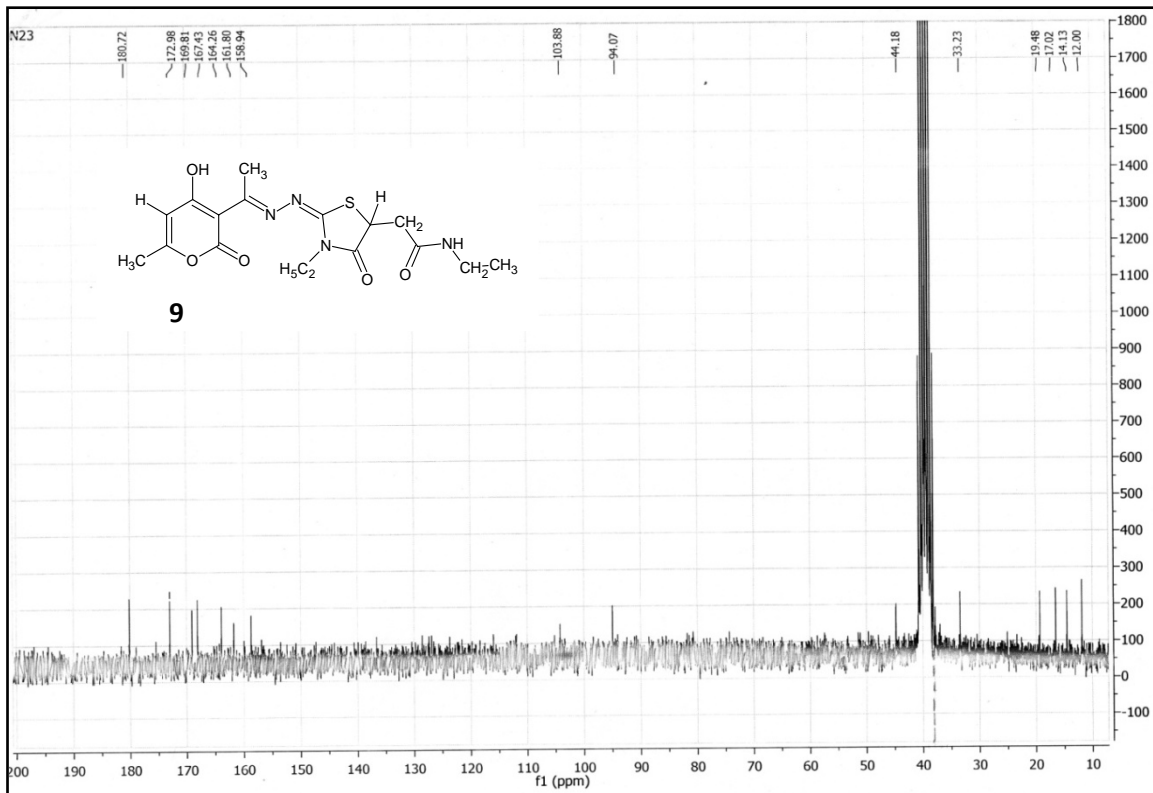


Figure 15 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO) du dérivé **9c**.

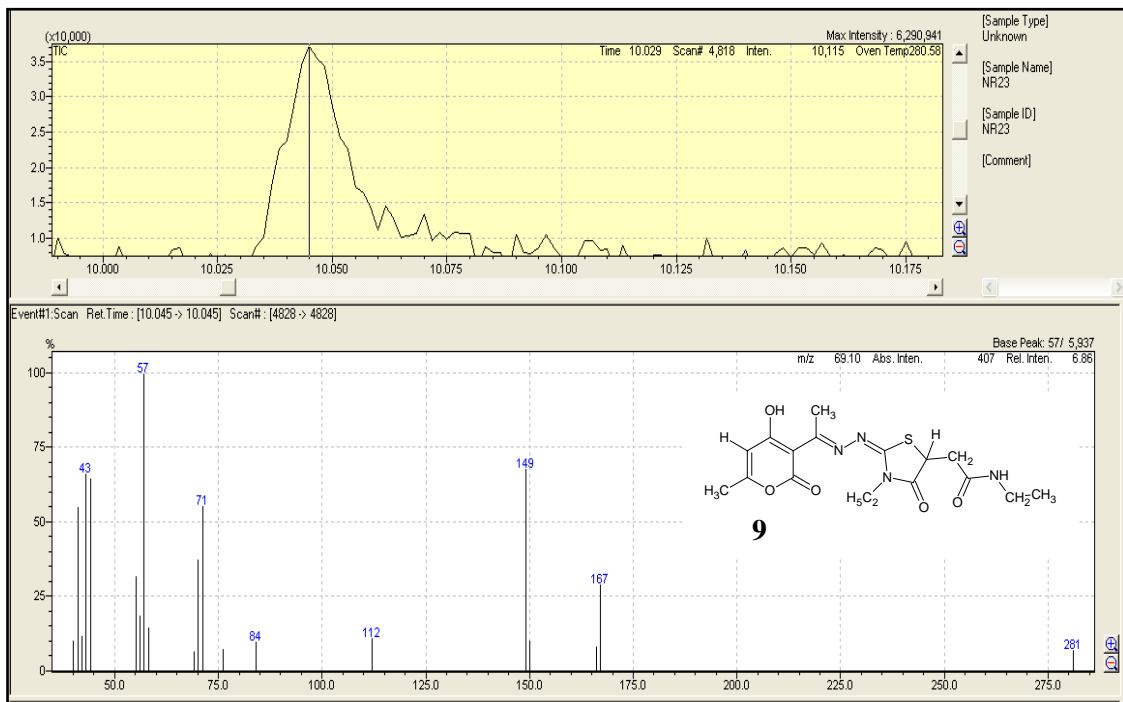


Figure 16: Spectre SM du dérivé **9c**.

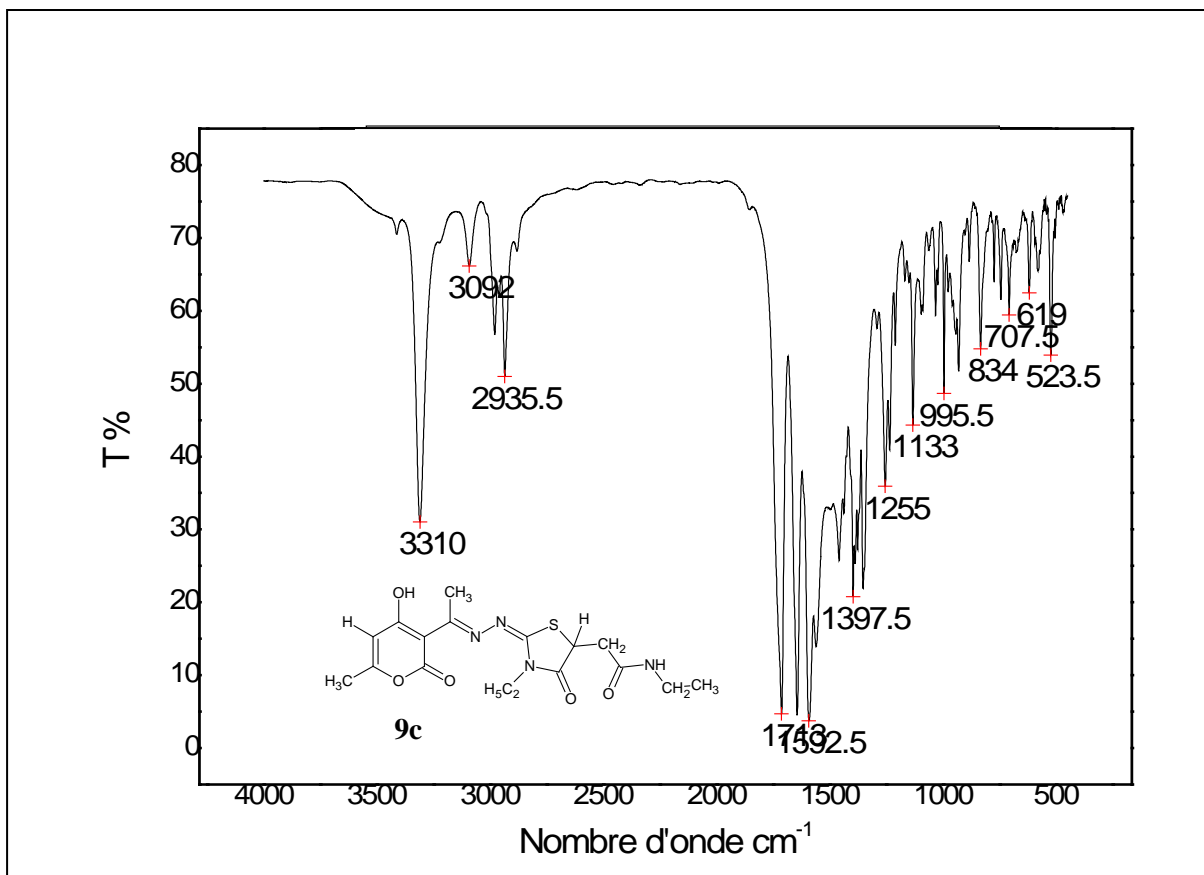


Figure 17 : Spectre IR du dérivé **9c**.

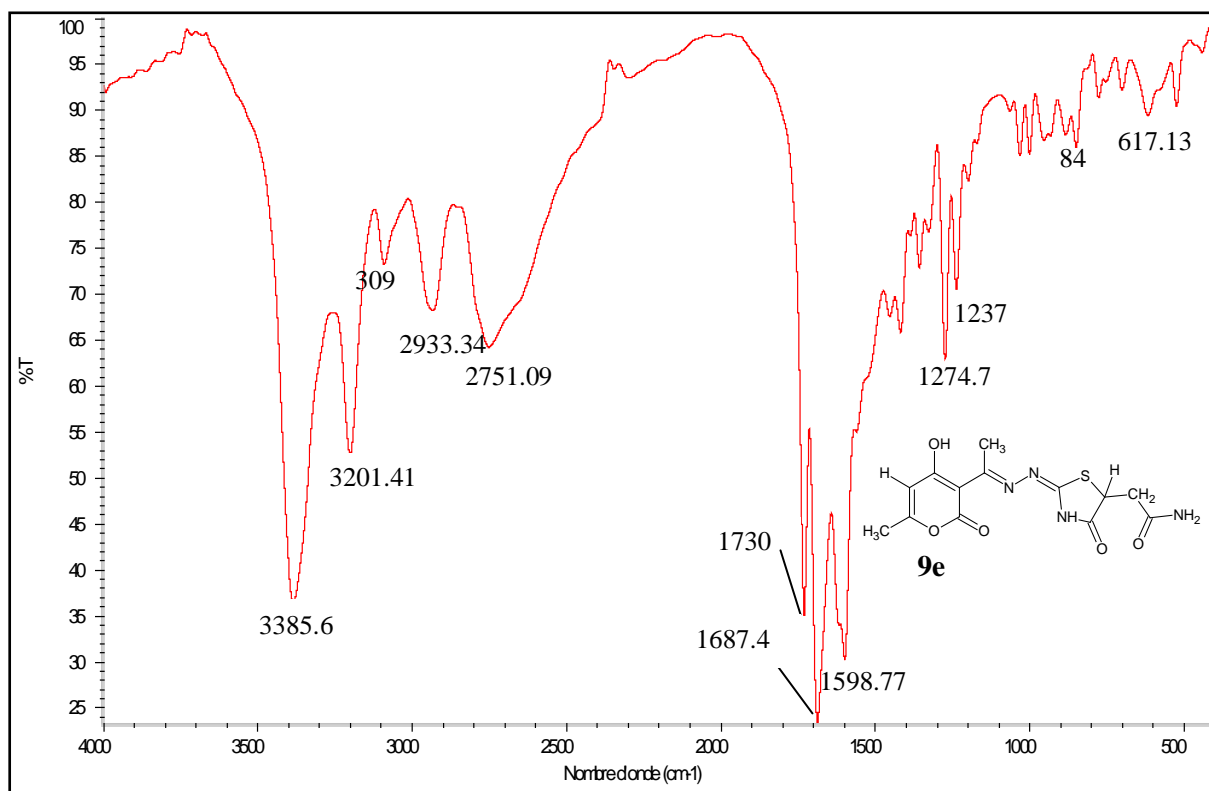


Figure 18 : Spectre IR du dérivé **9e**.