

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Larbi Tébessi - Tébessa



Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences de la Matière

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la matière

Filière : Chimie

Option : Chimie organique

Thème :

**Essaie de synthèse de nouvelles molécules
hétérocycliques et étude de leur caractère donneur- π**

Présenté par :

Nacer Ilhem

Devant le jury :

BENREGGA Fatima Zohra	M.C.A	Université de Tébessa	Président
BOUMEDJOUT Meriem	M.C.B	Université de Tébessa	Encadrant
ELHASSASNA Souhir	M.C.B	Université de Tébessa	Examineur

Date de soutenance : 24 – 06 – 2023

Année universitaire 2022/2023

Dédicace

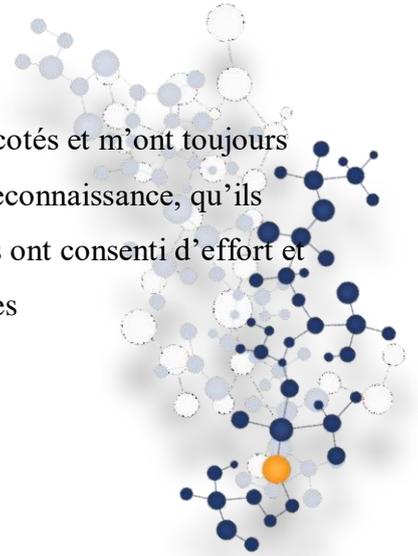
Je dédie ce mémoire à mes chers parents qui ont été toujours à mes cotés et m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues années d'études en signe de reconnaissance, qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude pour tout ce qu'ils ont consenti d'effort et de moyens pour me voir réussir dans mes études

A toute ma famille

Et A toutes mes amies

A tous les gens qui me connaissent

Et à tous ceux qui aiment le bon travail et ne reculent pas devant les obstacles de la vie



Remerciement

Je voudrais tout d'abord remercier notre **Dieu** le tout puissant pour m'avoir donné le courage et la volonté pour réussir et terminer ce modeste travail.

Je remercie respectueusement **Mme Boumedjout Meriem**, pour tout ce qu'elle a fait pour moi, ses remarques, sa bonté, sa qualité d'encadrement et ses conseils qui ont largement contribué à la réussite de ce travail.

J'exprime mes sincères remerciements à **Mme BENREGGA Fatima Zohra** de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire, aussi pour son soutien dans des moments difficiles.

Je tien à adresser mes vifs remerciements à **Mme Elhassasna Souhir**, d'avoir accepté de faire partie du jury de ce mémoire. Qu'elle soit assurée de ma profonde reconnaissance.

Mes remerciements vont également à **Melle Hamana Haoua** doctorante au laboratoire des matériaux organique et hétérochimie pour sa disponibilité, son soutien et son aide. J'ai beaucoup appris à ses côtés, je vous remercie fortement d'avoir enrichi ma formation par vos conseils et vos commentaires utiles.

Mes remerciements ne seraient pas complets si je ne cite pas tous les membres de l'équipe du laboratoire et je ne peut oublier de saluer l'encouragement de ma famille, mes amis en particulière **Zaouiche Fatma Ezzahra** et tous ceux qui, par leur courtoisie et sympathie, m'ont aidé, encouragé et soutenu.

Et pour finir, merci à toutes les personnes que j'ai oubliées de citer et qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

ملخص

يعتمد العمل المقدم في هذه المخطوطة على التخليق والبناء والدراسة الكهروكيميائية للمركبات الحلقية الجديدة المشتقة من TTF والرودانين ، والمخصصة لتطبيقات مختلفة ، لا سيما في المجال البيولوجي. تم استخدام تفاعلات مختلفة لتكوين هذه المركبات ، لاحظ على سبيل المثال الاقتران المتقاطع ، ولتحديد الطابع المانح بالإضافة إلى ثبات الحالات المؤكسدة لهذه المركبات الجديدة ، استخدمنا تقنية قياس الفولتمتر الدوري.

الكلمات المفتاحية: Tetrathiafulvalene ، رودانين ، النشاط البيولوجي ، قياس الفولتمتر الدوري.

Résumé

Le travail présenté dans ce manuscrit repose sur la synthèse, la construction et l'étude électrochimique de nouveaux composés cycliques dérivés du TTF et de la rhodanine, destinés à différentes applications, notamment dans le domaine biologique. Diverses réactions ont été utilisées pour former ces composés, notons par exemple le couplage croisé, et pour déterminer le caractère donneur- π ainsi que la stabilité des états oxydés de ces nouveaux composés, nous avons utilisé la technique de voltamétrie cyclique.

Mots clés : Tétrathiafulvalène, rhodanine, activité biologique, voltamétrie cyclique.

Abstract

The work presented in this manuscript is based on the synthesis, construction and electrochemical study of new cyclic compounds derived from TTF and rhodanine, intended for different applications, particularly in the biological field. Various reactions have been used to form these compounds, such as cross-coupling, and to determine the π -donor character and the stability of the oxidized states of these new compounds, we used the cyclic voltammetry.

Key words: tetrathiafulvalene, rhodanine, biological activity, cyclic voltammetry.

Liste des abréviations et Symboles

ABBREVIATION	SIGNIFICATION
ACOH	acide acétique
B ⁻	Base
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DTF	Dithiafulvalène
E ⁺	Electrophile
ET ₃ N	triéthylamine
Nu ⁻	Nucléophile
P(OMe) ₃	Triméthylphosphite
RDT	Rendement
RH	Rhodanine
TTF	Tétrathiafulvalène
%	Pourcentage
°C	Degré Celsius
Δ	Chauffage
DMF	Diméthylformamide
Pr	Propane
Pent	Pentane
CH ₃ CN	Acétonitrile

Liste des figures

CHAPITRE 1

FIGURE I.1: VOLTAMMOGRAMME DU TTF (10-3M DANS CH₃CN, TBAPF₆ (10-1M)) 10

CHAPITRE 2

FIGURE II 1: CELLULE UTISE POUR LES MESURES ELECTROCHIMIQUE.....29

FIGURE II 2: VOLTAMMOGRAMME DE DERIVE DE RHODANINE30

FIGURE II 3: VOLTAMMOGRAMME DE COMPOSE A31

Liste des schémas

CHAPITRE 1

SCHEMA I.1: LES DIFFERENTES STRUCTURES THIAZOLIQUES	7
SCHEMA I.2: SYNTHÈSE DU RHODANINE VIA UN DITHIACARBAMATE	8
SCHEMA I.3: SYNTHÈSE DU RHODANINE VIA LA METHODE HOLEMBERG.....	8
SCHEMA I.4: SYNTHÈSE DU RHODANINE VIA UN ISOTHIOCYANATE.....	8
SCHEMA I.5: REACTION RHODANINE/ ALDEHYDE	9
SCHEMA I.6: REACTION DE KNOVENOGAL	9
SCHEMA I.7: COUPLAGE DE LA RHODANINE AVEC LES TRIS (DIALKYLAMINO) PHOSPHINES.	10
SCHEMA I.8: LES ISOMERES OBTENUS PAR L'ALKYLATION DE N ₃	10
SCHEMA I.9: LA MOLECULE D'EPALRESTAT (ONO PHARMCEUTICALS).....	10
SCHEMA I.10: UNE STRUCTURE DES DERIVES DE LA RHODANINE PRESENTANT UN POTENTIEL ANTICANCEREUX IMPORTANT.....	11
SCHEMA I.11: GAIN D'AROMATICITE LORS DE L'OXYDATION DU TTF	13
SCHEMA I.12: SYNTHÈSE DU TTF VIA LA REACTION DE WITTIG	13
SCHEMA I.13: SYNTHÈSE DU TTF VIA LA REACTION DE WITTIG-.....	14
SCHEMA I.14: SYNTHÈSE DU TTF VIA LE COUPLAGE CROISE.....	15
SCHEMA I.15: SYNTHÈSE DU TTF VIA LA DEPROTECTION-ALKYLATION DE THIOLATES.....	16
SCHEMA I.16: L'OXYDATION DU MOTIF DTF.....	17
SCHEMA I.17: MECANISME GENERAL DE DIMERISATION OXYDATIVE DU DTF.....	17
SCHEMA I.18: COUPLAGE PAR PHOSPHITE.....	17
SCHEMA I.19: REACTION DE TYPE WITTINQ POUR L'OBTENTION DE TYPE DTF	18

CHAPITRE 2

SCHEMA II 1: FORMULES DEVELOPPEES DES MOLECULES CIBLES	20
SCHEMA II 2: RETROSYNTHÈSE DE COMPOSE A ET B.....	21

SCHEMA II 3:RETRO SYNTHESE DE COMPOSE C.....	22
SCHEMA II 4: SYNTHESE DERHODANINE.....	22
SCHEMA II 5: SYNTHESE DE COMPOSE 2.....	23
CHEMA II 6: SYNTHESE DE COMPOSES 3,4,5 ET 6.....	23
SCHEMA II 7: SYNTHESE DE COMPOSE 7.....	23
SCHEMA II 8: SYNTHESE DES COMPOSES 8.....	24
SCHEMA II 9: SYNTHESE DE COMPOSE 9.....	24
SCHEMA II 10: SYNTHESE DE COMPOSE 10.....	25
SCHEMA II 11: SYNTHESE DE LA MOLECULE CIBLE A ET B.....	25
SCHEMA II 12: SYNTHESE DE LA MOLECULE CIBLE C.....	26

Liste des tableaux

CHAPITRE 1

TABLEAU I.1: ACTIVITES BIOLOGIQUES DE QUELQUES ARYLIDENE RHODANINE.....11-12

CHAPITRE 2

TABLEAU II 1: CARACTERISTIQUES DE COMPOSE 1.....20

TABLEAU II 2: CARACTERISTIQUES DES COMPOSES 3, 4 ET 5,7,8.....21-22

TABLEAU II 3: CARACTERISTIQUES DE COMPOSE 8,9,10.....24

Tables des matières

Introduction générale

I- Les hétérocycles	4
I-1 Définition.....	4
I-2 Classification	4
I-3 Importance des composés hétérocycliques.....	5
I-4 Bio-activité d'hétérocycle	6
II-Présentation général de la rhodanine, le tétrathiafulvalène (TTF) et le dithiafulvène (DTF).....	6
II-1 Présentation générale de la rhodanine.....	6
II-1-1 Généralité.....	7
II-1-2 Définition	7
II-1-3-1 Voies de Synthèse de la rhodanine.....	8
II-1-3-2 La voie de dithiacarbamate	8
II-1-3-3 Voie d'isothiocyanate	8
II-3-3 La voie de Hולםber	8
II-4- Réactivité chimique de la rhodanine	9
II-5- Activité biologique de la rhodanine et ses dérivés.....	10
II-5-1-Activité Antidiabétique	11
II-5-2-Activité Anticancéreux.....	11
II-5-3-D'autres Activités.....	11
III- Présentation générale de tétrathiafulvalène (TTF).....	12

III-1 Définition.....	12
III .2 Caractéristiques.....	13
III-3 Voies de synthèse du TTF	14
Réaction de type Wittig.....	14
III-3-1 Réaction de type Wittig-Horner.....	15
III-3-2 Couplage croisé.....	15
III-3-3 Dé protection-alkylation de thiolates	16
IV- Présentation générale de Dithiafulvène (DTF)	16
IV-1 Définition.....	16
IV-2 Propriétés	16
IV-3 Voies de synthèse du DTF.....	17
IV-4 Couplage par le phosphite.....	17
IV-5 Réaction de type Wittig	17

Chapitre 2

I- Introduction et présentation des objectifs	20
II- Les différentes méthodes envisagées pour condenser le TTF a la rhodanine.....
II-1 Rétro-Synthèse des molécules cibles A et B.....	21
II-2 Rétro-Synthèse de molécule C.....	21
II-3 Synthèse de composé 2	22
II-4 Synthèse des composés 3,4,5, et 6.....	23
II-5 Synthèse de composé 7	23
II-6 Synthèse de composé 8	24
II-7 Synthèse de composé 9	25
II-8 Synthèse de composé 10	26
IV- Synthèse des molécules sélectionnées	27

IV-1 Synthèse de la molécule A et B	27
IV-2 Synthèse de la molécule C.....	28
V . Caractéristiques électrochimiques	29
V-1 Généralité sur la méthode.....	29
V-2 Résultats et discussion.....	30
V-3 Conclusion.....	33
V-4 Partie expérimentale.....	36

Introduction générale

Introduction générale

Les hétérocycles sont une classe importante de composés en chimie organique. En effet, ils constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels ou synthétiques, et leurs structures sont très variables et modulaires (la nature et le nombre d'hétéro éléments, la taille du cycle et l'insaturation, etc.), faisant de ces molécules un choix dans les domaines pharmaceutique, agro-alimentaire et agrochimique. Face au regain d'intérêt pour ces dérivés, la synthèse et le développement de nouvelles structures apparaît comme un défi permanent pour de nombreuses équipes de recherche.

Ce mémoire de master présente des essais de synthèse des dérivés hétérocycliques et plus particulièrement des dérivés de rhodanine et de tétrathiafulvalène (TTF).

Le premier chapitre de nature bibliographique est une introduction consacrée aux motifs rhodanine, TTF, et de DTF avec une brève présentation de leurs principales caractéristiques et applications.

Après présentation du travail, le deuxième chapitre décrit la synthèse des composés sélectionnés ainsi que les précurseurs nécessaires.

Ce mémoire est complété par une annexe qui contient une description des techniques expérimentales utilisées et de la synthèse des molécules sélectionnées

CHAPITRE I

Rappel Bibliographique

Nous présentons dans ce chapitre, en première partie quelques concepts de base sur les hétérocycles, en deuxième partie nous présentons les motifs chimiques qui devront être le socle du mémoire : la rhodanine, le tétrathiafulvalène (TTF) et le dithiafulvène (DTF) en rappelant notamment, quelques notions de bases, les voies de la synthèse et les réactivités.

I- Les hétérocycles

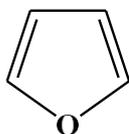
I-1 Définition [1]

Un hétérocycle est un cycle contenant au moins un atome hors l'atome de carbone. «Hétéro» veut dire différent, les atomes les plus rencontrés dans un hétérocycle sont le soufre, l'oxygène et l'azote. Les hétérocycles peuvent être aromatiques ou non aromatiques. Les hétérocycles aromatiques sont le plus souvent appelés hétéroaryles.

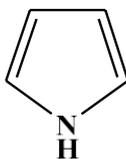
I-2 Classification [2]

Les composés hétérocycliques sont classés selon :

- ✓ la nature de l'hétéroatome : les hétérocycles oxygénés, soufrés et azotés sont les plus importants



Furane

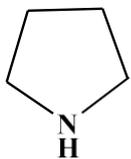


Pyrrole

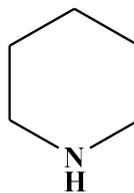


Thiophène

- ✓ le nombre de chaînons : les hétérocycles à 5 et 6 chaînons sont les plus stables et les plus fréquents.

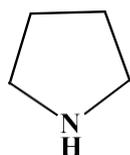


Pyrrolidine

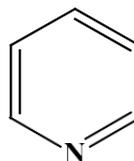


Piperidine

- ✓ le degré d'insaturation (analogie avec les composés carboxyliques) : hétérocycles saturés, hétérocycles éthyléniques (partiellement saturés), hétérocycles aromatiques (insaturés).



Pyrolidine



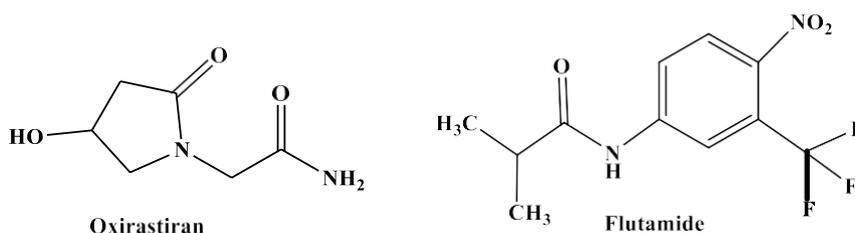
Pyridine

I-3 Importance des composés hétérocycliques [3]

L'importance des composés hétérocycliques, réside dans leur rôle, presque toujours indispensable dans les systèmes biologique. Beaucoup de vitamine, des médicaments et d'autres substances naturelles contiennent des composés hétérocycliques.

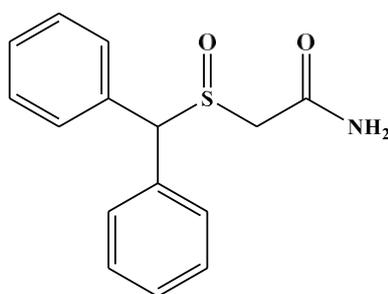
Les composés hétérocycliques sont largement utilisés en médecine vétérinaire et humaine (divers produits pharmaceutiques), en agriculture (herbicides, fongicides et insecticides) et comme détergents, colorants et explosifs. Il est également présent dans les polymères, les semi-conducteurs et les cellules solaires.

Plus de 50% de composés organiques connus sont des hétérocycles.



Oxirastiran

Flutamide

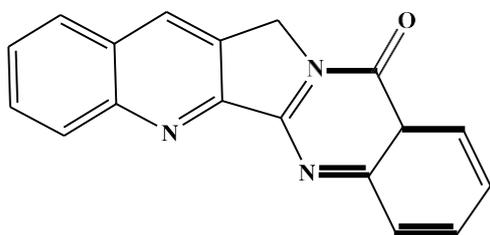


Modafinil

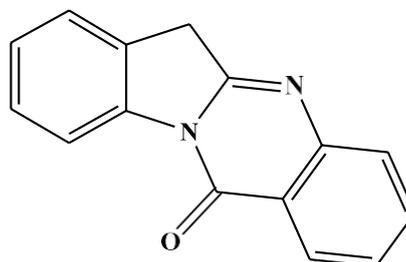
I-4 Bio-activité d'hétérocycle [4]

Les hétérocycles forment une classe importante de composés en raison de leur inclusion dans des produits naturels et pharmaceutiques biologiquement actifs. À ce jour, un grand nombre de ces composés ont été découverts et leur potentiel thérapeutique dans divers modèles de maladies a été largement étudié. Par exemple, les thiazoles et les oxazoles se trouvent dans divers produits naturels bioactifs, colorants organiques et intermédiaires pharmaceutiques. Les benzimid azoles substitués sont inclus en médecine vétérinaire en tant

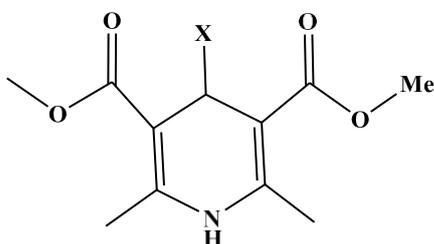
Qu'anthelminthiques et sont utilisés dans divers domaines thérapeutiques humains tels que l'psychiatrie, les ulcères, l'hypertension et le cancer.



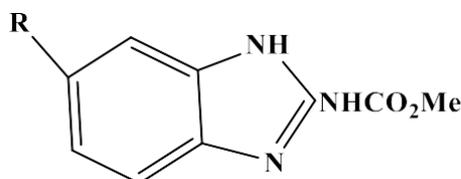
Luotonin



Tryptanthrin



Nifendipine, X= o-nitrobézène



Albendazole ; R=S(CH₂)₂CH₃

En raison de l'importance de la chimie hétérocyclique dans la vie, notamment du point de vue biologique, et de l'ampleur de son expansion, nous avons choisi de synthétiser certaines molécules à base de rhodanine, de tétrathiafulvalène et de dithiafulvène.

II-Présentation général de la rhodanine, le tétrathiafulvalène (TTF) et le dithiafulvène (DTF)

II-1 Présentation générale de la rhodanine

II-1-1 Généralité

Découvert pour la première fois par Marciel Nencki [5] en 1887. Il a reçu le nom de "RHODANINSAURE" en raison de sa synthèse à base d'eau à partir de rhodanide d'ammonium et thiocyanate d'ammonium et d'acide chloroacétique.

Connu sous le nom de 2 - thioxothiazolidine-4-one, la rhodanine est un composé organique qui appartient à la classe importante des composés hétérocycliques appelés thiazolinones. C'est un hétérocycle à cinq chaînons avec des groupes sulfure et amino substitués à la première et la troisième position, respectivement [6] Sa structure est similaire

À celle de thioxothiazolidine-2,4-one, 2-iminothiazolidine-4-one et 4-thioxothiazolidine-2-one, qui porte des groupes oxo et thioxo en des positions opposées à celles de la rhodanine. Cette dernière est particulièrement importante dans la photochimie, la chimie médicinale, la biochimie et l'industrie chimique [7].

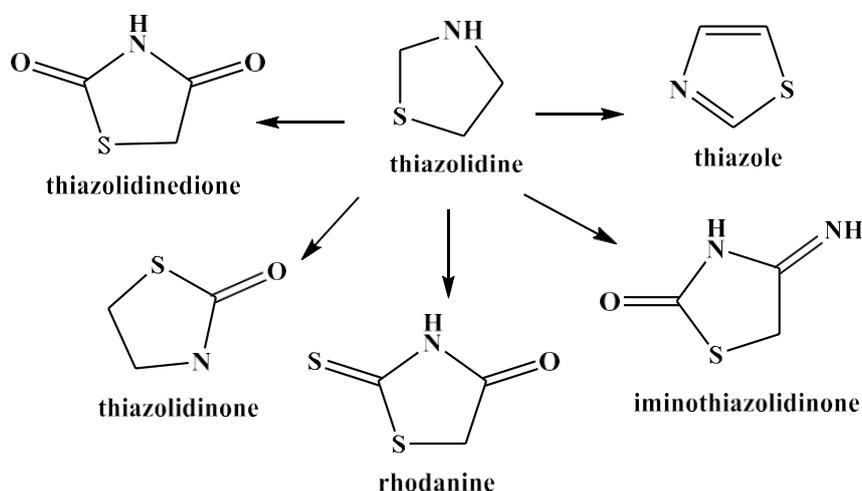
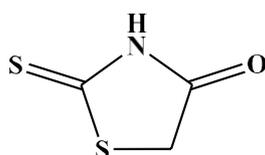


Schéma I.1 Les différentes structures thiazolique

II-1-2 Définition

La rhodanine est une molécule hétérocyclique à cinq chaînons contenant un cycle thiazole avec un groupe thioxo au deuxième carbone et un groupe carbonyle au quatrième carbone [8].



II-1-3 Voies de Synthèse de la rhodanine

II-1-3-1 La voie de dithiacarbamate [9]

Cette méthode consiste tout d'abord à mettre en réaction le disulfure de carbone et l'ammoniac ou une amine primaire pour générer un sel de dithiocarbamate, suivie d'une réaction de cyclisation en présence d'un halogénoacétate.

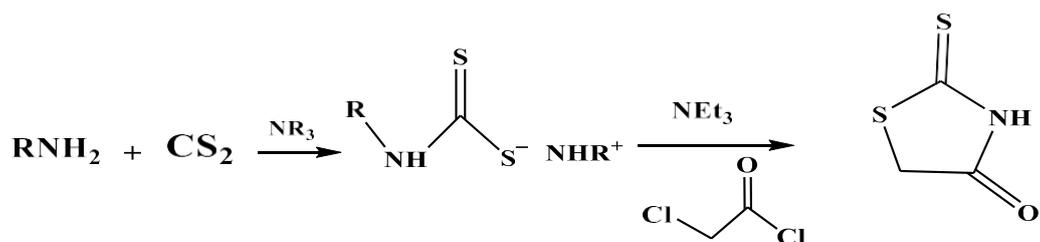


Schéma I.2 Synthèse du rhodanine via un dithiacarbamate

II-1-3-2 Voie d'isothiocyanate [10]

La réaction de l'isothiocyanate avec l'acide mercaptoacétique engendre l'acide thiocarbamoyle, ce dernier est cyclisé en milieu acide pour donner accès à la rhodanine. (Schéma I.3)

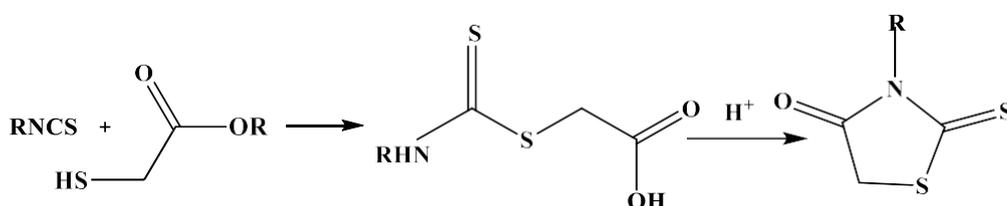


Schéma I.3 Synthèse du rhodanine via un isothiocyanate.

II-1-3-3 La voie de Hølember [11]

C'est une méthode de synthèse des rhodanines N-substituées, elle est basée sur une réaction des amines avec l'acide trithiocarbonyle di-glycolique en présence de 1,1'-carbonyldiimidazole.

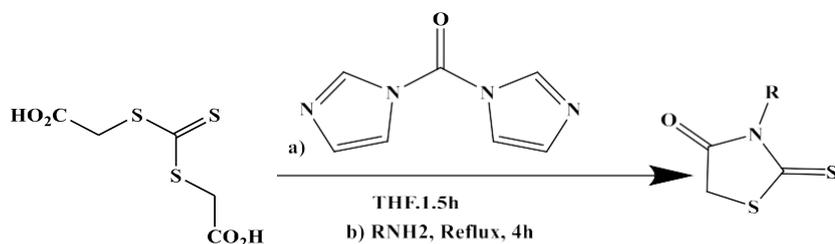


Schéma I.4 Synthèse du rhodanine par la voie de Hølember

II-1-4 Réactivité chimique de la rhodanine [12].

La rhodanine est très utilisée en synthèses organiques en raison de la présence de certains centres actifs. Deux centres nucléophiles sont localisés sur le soufre et l'azote. Un centre nucléophile circonscrit sur la partie méthylène et enfin, l'atome de carbone thiocarbonyle peut être considéré comme un centre électrophile (**Schéma I.5**).

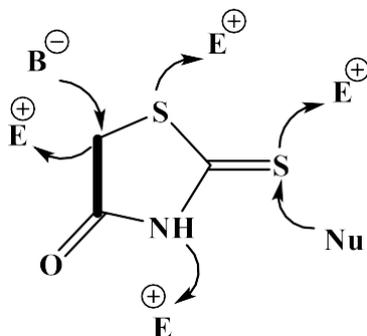


Schéma I.5 Les centres actifs présents dans la rhodanine.

Les positions 3 et 5 sont les plus réactives, elles déterminent les directions majeures pour les modifications du cycle.

L'un des protocoles les plus recommandés pour la modification du noyau rhodanine est la réaction de Knoevenagel, qui consiste à la condensation sur des composés oxo. La réaction se déroule via l'atome de carbone du méthylène en position 5 qui possède une activité nucléophile et un centre électrophile des composés oxo fournissant les 5-arylidène rhodanine.

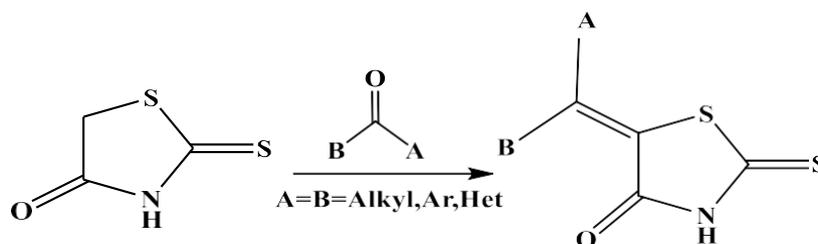


Schéma I.6 réaction de Knoevenagel.

La rhodanine réagit également avec divers tris (dialkylamino) phosphines, dans des conditions sans solvant, conduisant à un mélange d'isomères E et Z. (**Schéma I.7**)

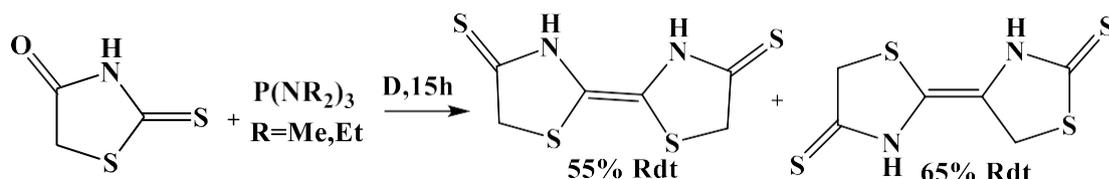


Schéma I.7 Couplage de la rhodanine avec les tris (dialkylamino) phosphines

L'alkylation directe de la position 3 (N3), pour la production des N-R-rhodanine, présente des limitations en raison des réactions secondaires de l'alkylation, qui donnent, dans la plupart des cas, des dérivés 2-substitués ou un mélange d'isomères [13].

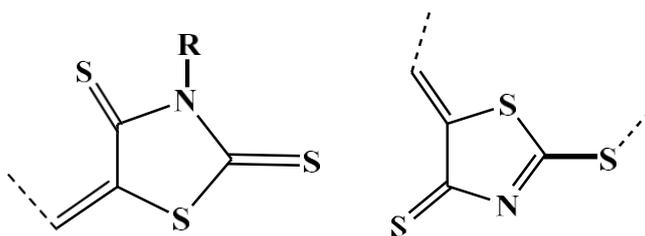


Schéma I.8 Les isomères obtenus par l'alkylation de N3.

II-1-5 Activité biologique de la rhodanine et ses dérivés

La rhodanine et ses dérivés ont une variété d'activités biologiques en tant qu'agents anticancéreux, antibactériens, antiviraux, antifongiques, antipaludéens, anti-inflammatoires et en tant que médicament pour le traitement du diabète de type 2 et des complications associées.

II-1-5-1 Activité Antidiabétique

L'exemple le plus représentatif est l'epalrestat (**Schéma I.9**) utilisé dans le traitement des complications diabétiques telles que la neuropathie, la néphropathie et la cataracte. Il a été découvert par la firme « ONO Pharmaceuticals » en 1982 au Japon [14].

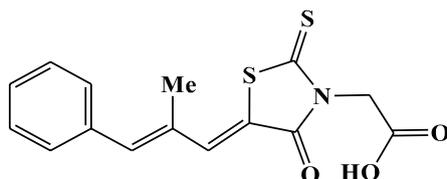


Schéma I.9 La molécule d'epalrestat (ONO pharmaceuticals)

II-1-5-2 Activité Anticancéreux

La 5-benzylidène-3-éthylrhodanine simple inhibe la croissance de la lignée cellulaire leucémique (CEM) à une concentration inférieure à 10 μ M. [15].

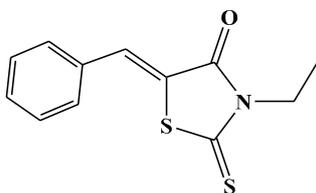


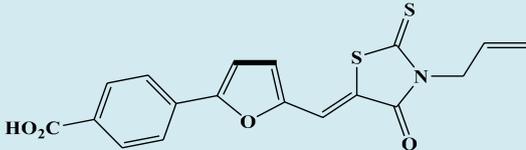
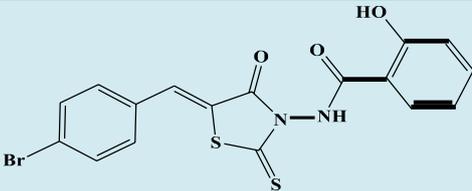
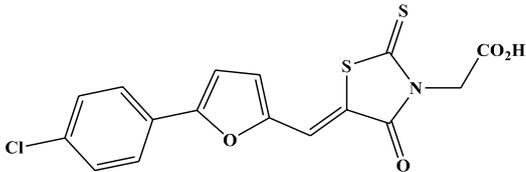
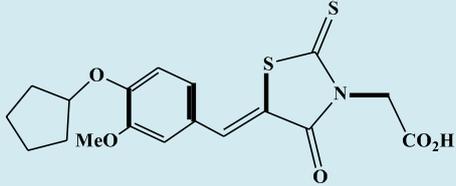
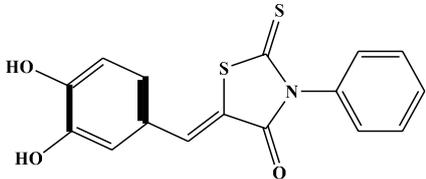
Schéma I.10 Structure d'un dérivé de la rhodanine présentant un potentiel anticancéreux important

II-1-5-3 D'autres Activités

Le tableau suivant présente des exemples sur l'activité biologique de certains arylidène rhodanine

Tableau I-1 Activités biologiques de quelques arylidène rhodanine

Structure	Activate Biologique
	Un Anti cancéreux ^{16,17,18}
<p>R= Br, Cl, H, F, CF₃, OCH₃</p>	UnAntifongique ^{19,20}
	UnAntibacteriennes ²¹
	Inhibiteur du virus de l'hépatite C ²²

	Agent antimicrobien contre les infections nosocomiales ²³
	Inhibiteur HIV-1 integrase ²⁴
	Inhibiteur de l'agrégation des protéines dans des maladies neuro-dégénératives ²⁵
	(anti-inflammatoire: traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie) ²⁶
	Antiparasitaire ²⁷ et antimalarien

II-2- Présentation générale de tétrathiafulvalène (TTF)

II-2-1- Définition

Le tétrathiafulvalène (TTF) est une molécule composée de deux hétérocycles 1, 3-dithiole non aromatique, il possède 14 e^- grâce aux atomes de soufre. Le tétrathiafulvalène est étudié intensivement en électronique moléculaire comme donneur d'électrons, notamment dans le cadre des complexes à transfert de charge qu'il forme avec le tétracyanoquinodiméthane (TCNQ). Cette molécule représentée sur la figure I.1 est synthétisée pour la première fois en 1970 par Wudl et al [28].



Figure I.1 Structure du tétrathiafulvalène

II -2-2 Caractéristique

Le TTF et ses dérivés, occupent une place importante dans le domaine des matériaux moléculaires et en synthèse organique à cause de leurs nombreuses caractéristiques [29].

- Le TTF est un excellent donneur d'électrons qui s'oxyde réversiblement en monocation radical et en dication à des potentiels accessibles.
- Les espèces oxydées sont très stable grâce à l'aromaticité du cation 1,3- dithiolium (Schéma I.11).

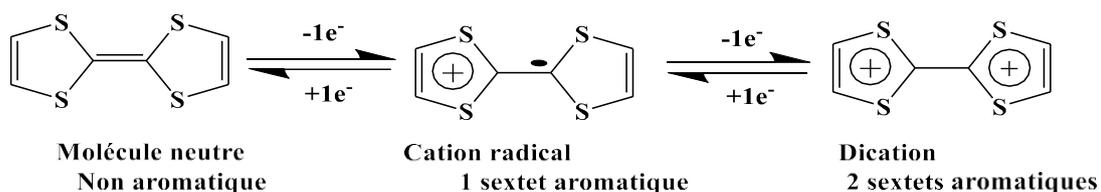
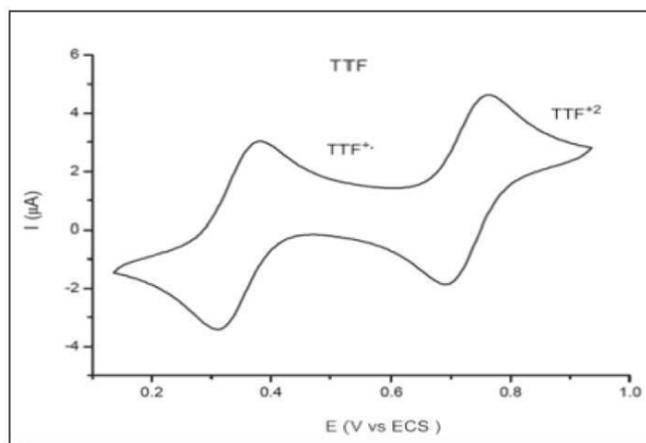


Schéma I. 11 Gain d'aromaticité lors de l'oxydation du TTF

- Cette stabilité est illustrée par la présence de deux vagues d'oxydation réversibles, sur les voltammogrammes enregistrés par la technique de voltamètre cyclique. (Figure I.2).

Figure I.2 Voltammogramme du TTF (10^{-3} M dans CH_3CN , TBAPF6 (10^{-1} M)).

- Les potentiels d'oxydation peuvent être modifiés en remplaçant les hydrogènes éthyléniques par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs.
- Le mono et le di-cation sont des molécules parfaitement planes, tandis que le TTF est légèrement courbé dans une forme de bateau.
- Les dérivés du TTF forment facilement des dimères par des empilements très fortement ordonnés ou des feuillets bidimensionnels qui sont stabilisés par des interactions $\pi - \pi$ et soufre-soufre intermoléculaires.
- Le TTF est stable dans de nombreuses conditions expérimentales, il est maintenant possible de le synthétiser à l'échelle de plusieurs grammes, et au cours des années une riche chimie du TTF a été développée [30]

II-2 Voies de synthèse du TTF

II-2-3-1 Réaction de type Wittig

Cette voie consiste à condenser un sel de dithiolium et un ylure de phosphonium. L'intermédiaire obtenu réagit en milieu basique pour conduire au TTF dissymétrique comme le montre le schéma ci - dessous [31].

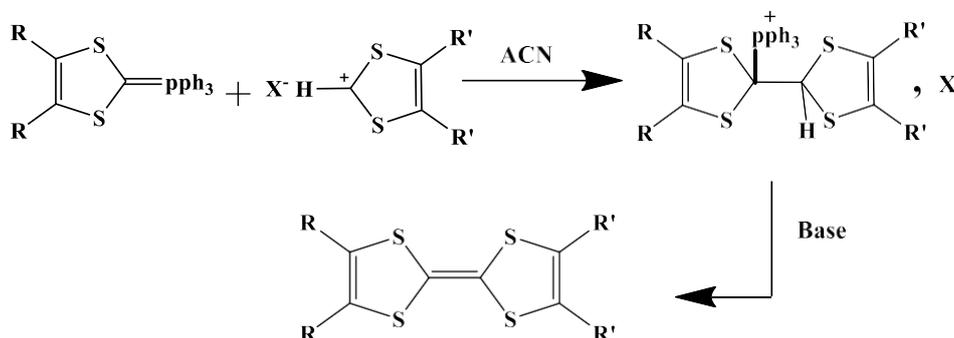


Schéma I.12 Synthèse du TTF via la réaction de Wittig.

II-2-3-2 Réaction de type Wittig-Horner

Cette méthode permet d'accéder aux composés asymétriques d'une façon sélective, en faisant réagir un phosphonate et un sel de 1,3-dithiole-2-iminium comme l'illustre le schéma ci-dessous [32]

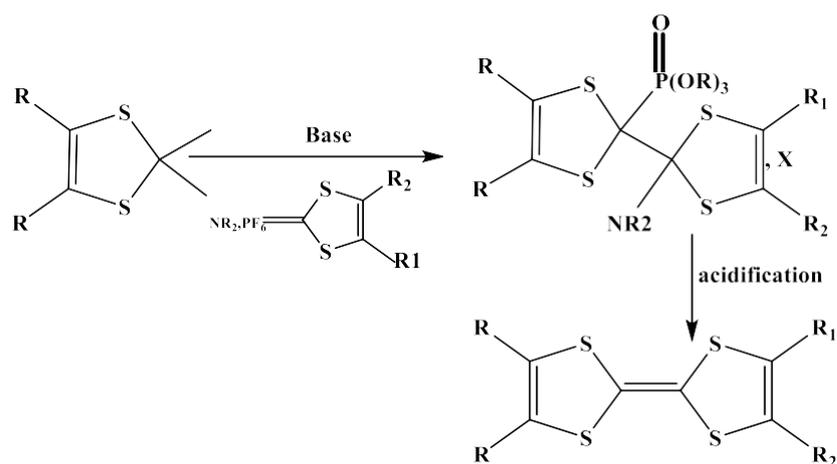


Schéma I.13 Synthèse du TTF via la réaction de Wittig-Horner.

II-2-3-3 Couplage croisé

cette méthode consiste à condenser deux espèces : la 2-one, 2-thione ou 2-sélénone-1,3-dithiole (ou 1,3-disélénole) par l'intermédiaire de dérivé de phosphore trivalents tels que le phosphite de triméthyle $P(OMe)_3$, pour conduire aux tétrathétofulvalènes correspondants avec des rendements variables [33].

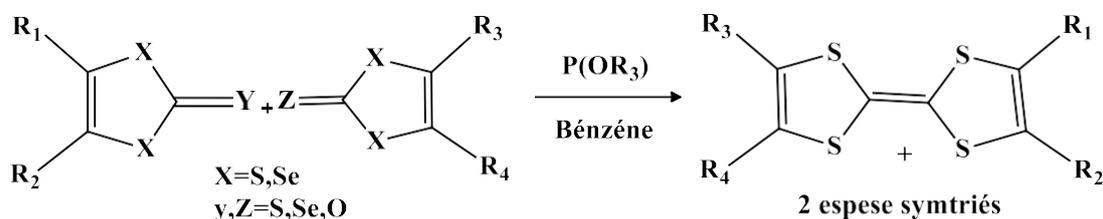


Schéma I.14 Synthèse du TTF via le couplage croisé.

II-2-3-4 Déprotection-alkylation de thiolates

Un autre moyen de réaliser la synthèse de tétrathiafulvalène dissymétriquement substitués, consiste à la déprotection-alkylation de bis (cyanoéthylthio) TTF *Schéma I.15*. Cette stratégie est principalement développée par Becher et Col [34].

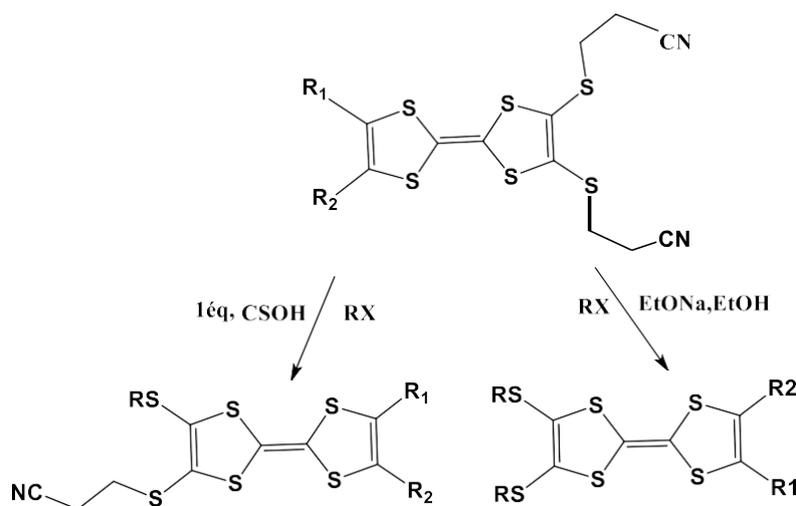
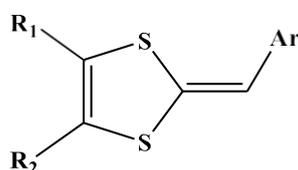


Schéma I.15 Synthèse du TTF via la Déprotection-alkylation de thiolates.

IV-3-Présentation générale de Dithiafulvène (DTF)

IV-3-1- Définition

Le 1,4-dithiafulvène (DTF) (1,3-dithiol-2-ylidène) ou demi-TTF est une molécule organique hétérocyclique à 5 chaînons avec d'excellentes propriétés de donneur d'électrons et une activité redox, largement utilisée en électronique moléculaire [35.36].



Structure du DTF

IV-3-2- Propriétés

Les principales caractéristiques du système DTF sont les activités redox réversibles et le transfert de charge.

Les dérivés du dithiafulvène sont des composés organiques donneurs d'électrons, non aromatique selon la règle de Huckel (Schéma I.16). Mais en cédant un électron, ces entités se convertissent en cation radical relativement stables, suite au gain d'aromaticité par la formation d'un sextet aromatique [37]. De ce fait, ils favorisent les réactions d'oxydation en stabilisant la formation des complexes de transfert de charge et sels d'ions radicaux [38].

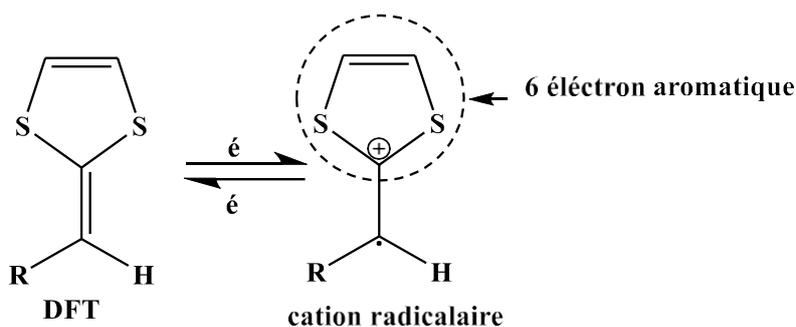


Schéma I.16 l'oxydation du motif DTF

Les dithiafulvènes non conjugués sont généralement oxydés entre $E_{\text{ox}} = +0,9$ et $+1,4$ V. Mais, les potentiels d'oxydation des DTF peuvent être finement ajustés par la fixation de substituant à caractère électronique différent. Ainsi, les dithiafulvènes à systèmes d'électrons π délocalisés montrent un faible potentiel d'oxydation.

II-3-3 Voies de synthèse du DTF

II-3-3-1 Couplage par le phosphite

Le moyen le plus idéal et le plus simple d'obtenir le DTF souhaité, consiste à faire réagir une thione, telle que la **1,3-dithiolthione** et un aldéhyde, tel que le benzaldéhyde en présence de triéthyle (ou triméthyle) phosphite (**Schéma I.17**). [39]

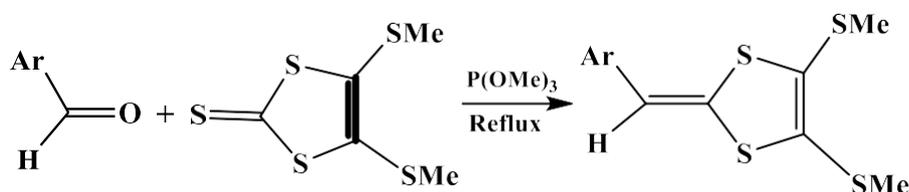


Schéma I.17 Couplage par le phosphite

II-3-3-2- Réaction de type Wittig

Comme pour le TTF, cette réaction de type Wittig consiste à condenser une fonction carbonyle et un ylure de phosphonium aboutissant à des dithiafulvènes [40].

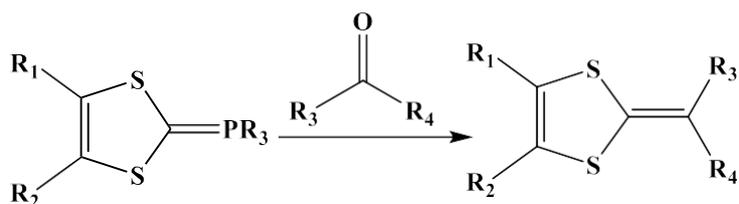


Schéma I.18 Réaction de type Wittig pour l'obtention du DTF

Après cette brève présentation sur les voies de synthèse et la réactivité des molécules chimiques nécessaires à la réalisation de notre travail, nous allons procéder aux différents essais de synthèse des composés hétérocycliques choisis.

:

CHAPITRE II

CHAPITRE II

I-Introduction et présentation des objectifs

Nous avons montré dans le premier chapitre, l'importance des composés hétérocycliques dans le domaine biologique, thérapeutique et électronique, ces composés ont longtemps attirés l'attention de nombreux chercheurs et particulièrement les dérivés de la rhodanine qui sont devenus une classe pharmacologique importante depuis l'usage clinique de l'Épalrestat dans le traitement du diabète de type II.

Nous avons montré aussi par cette étude que le tétrathiafulvalène (TTF) et le dithiafulvène (DTF), quant à eux sont des hétérocycles à cinq chaînons qui font l'objet de nombreuses études en raison de leurs applications dans des domaines variés.

Dans ce contexte, nous avons essayé de synthétiser de nouveaux composés hétérocycliques en introduisant le groupe rhodanine sur le TTF et composés apparentés. Le schéma ci-dessous présente les structures développées des molécules choisies

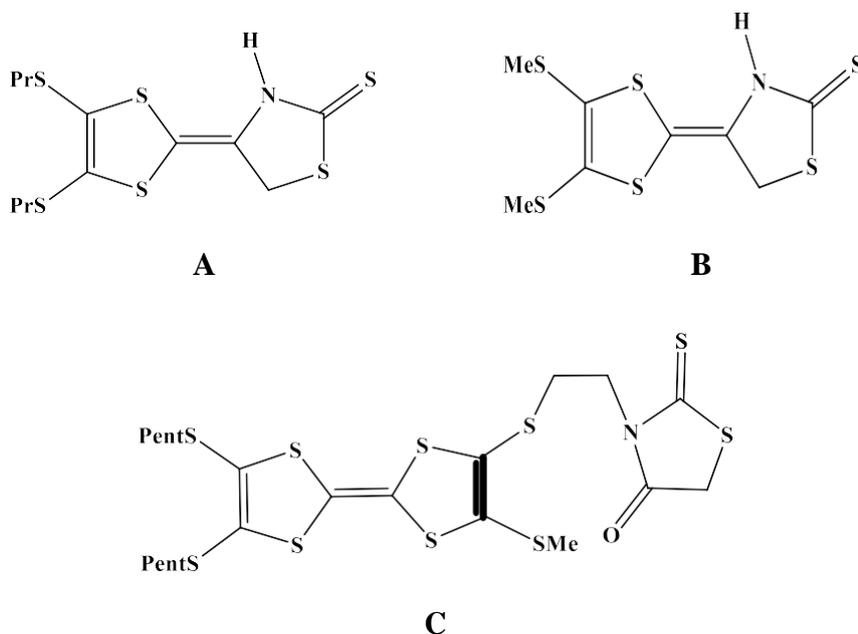


Schéma II.1 Formules développées des molécules cibles

La structure de ces molécules a été conçue pour les raisons suivantes :

Tout d'abord, le savoir faire de notre laboratoire dans le domaine de TTF et ses dérivés donnant naissance à plusieurs structures avec des propriétés physique variées et intéressantes, en plus, le composé de base « la rhodanine » est lui-même un produit biologiquement actif, son association dans une seule structure avec le TTF pourrait générer de nouvelles propriétés sur le noyau TTF. Enfin, la disponibilité de certaines molécules au laboratoire nous a encouragés à les utiliser comme produit de départ dans nos synthèses.

CHAPITRE II

Nous présentons dans ce qui suit la synthèse des molécules choisies ainsi que les précurseurs nécessaires en rappelant tout d'abord la méthode principale de synthèse de chaque molécule.

II- Méthode de synthèse des molécules cibles

II-1- Méthode de synthèse des composés A et B

Il nous a semblé intéressant de tirer profit de la présence des fonctions thione et one sur la Rhodanine et de réaliser la réaction de couplage croisé.

Cette méthode consiste à condenser deux chalcogénonnes par l'intermédiaire d'un dérivé de phosphore trivalent tel que le phosphite de triéthyle ($P(OEt)_3$).

Le schéma ci-dessous présente la rétrosynthèse des molécules cibles **A et B**

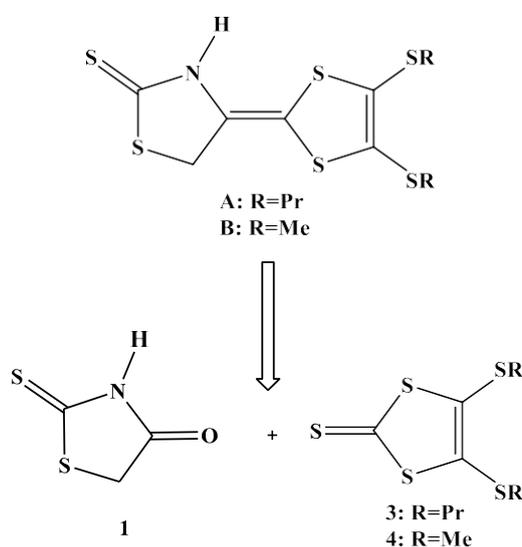


Schéma II.2 Rétro-synthèse des composés A et B.

II-2 Méthode de synthèse de composé C

Le schéma ci-dessous représente la rétrosynthèse de composé C

CHAPITRE II

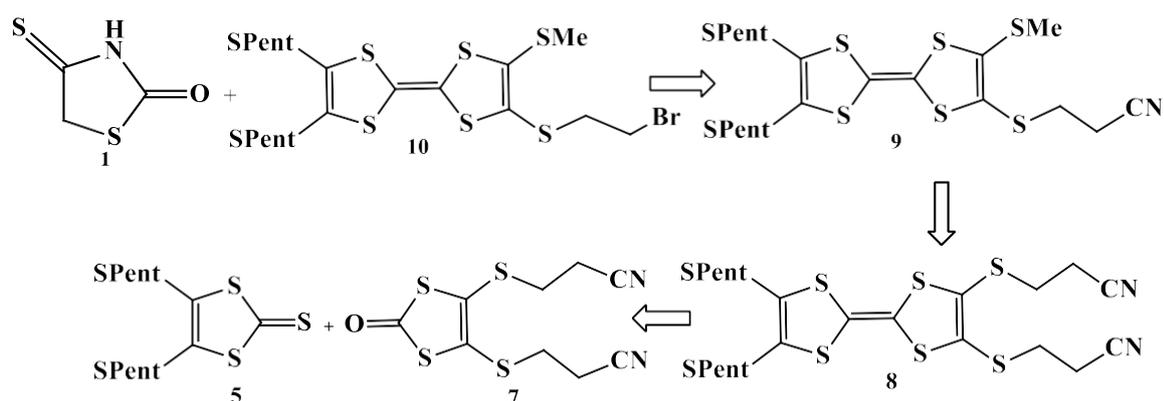


Schéma II.3 Rétro-synthèse de composé C

Cette stratégie repose sur l'alkylation directe de la position 3 (N3) de la rhodanine, pour la production des N-R-rhodanine, en utilisant un dérivé halogéné dans notre cas un TTF bromé, ce dernier est obtenu après plusieurs étapes de synthèse.

Ces deux stratégies de synthèse nécessitent la préparation préalable des précurseurs **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9** et **10**

III- Synthèse des précurseurs

III-1- Synthèse de composé 1 Rhodanine

La voie de synthèse utilisée pour la préparation de la rhodanine composé **1**, est illustrée dans le **Schéma II.4**

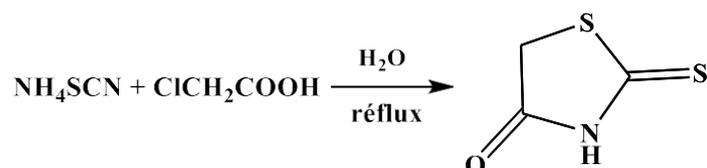
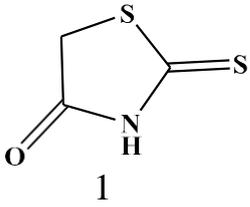


Schéma II.4 Synthèse de la rhodanine

Comme le montre le schéma ci-dessus, la rhodanine nécessaire à la préparation de dérivés cibles a été synthétisée en faisant réagir l'isothiocyanate avec l'acide chloroacétique. Après refroidissement du mélange réactionnel, le précipité formé est filtré et recristallisé dans de l'eau. Le composé désiré est obtenu sous forme de cristaux jaunes. Le tableau 1 regroupe les caractéristiques physiques et le rendement de composé **1**

CHAPITRE II

Tableaux II.1 Caractéristique de composé **1**.

Le composé	Aspet	Rdt%	T _f (°C)
 1	Cristaux Jaune	44%	166-177

III-2 Synthèse des composés **3**, **4**, **5** et **6** (les 1,3-dithiolthiones)

La séquence réactionnelle menant aux composés **3**, **4**, **5** et **6** débute avec la synthèse du bis (2-thioxo-1,3-dithiole-4,5-dithio) zincate de tétrabutylammonium **2**. ce dernier est obtenu par une méthode efficace et aisée et qui consiste en la réduction du disulfure de carbone par le sodium métal dans le diméthylformamide (DMF) puis, complexation par le dichlorure de zinc et le bromure de tétrabutylammonium pour mener à la précipitation du composé zincique (Schéma II-5).

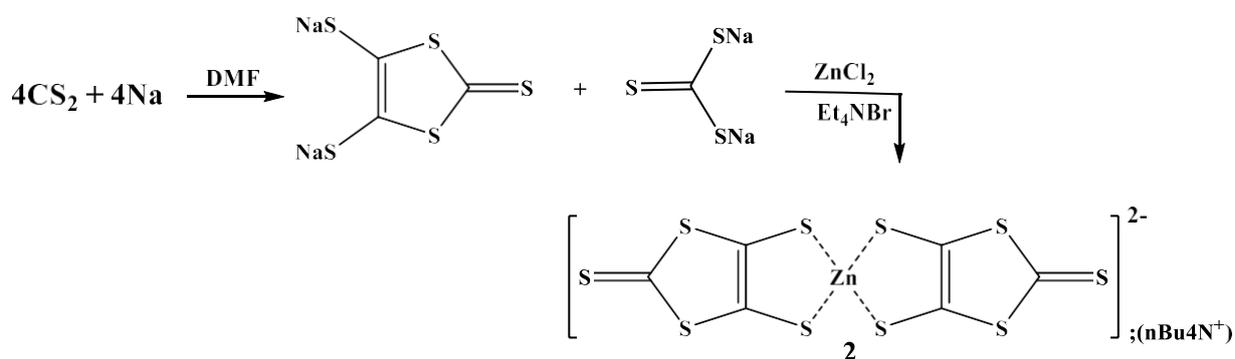


Schéma II.5 Synthèse de composé **2**

L'alkylation du complexe de zinc **2** est ensuite menée en présence d'iodure de méthane, 1-bromopropane, 1-bromopentane et 3-bromopropionitrile, et permet d'obtenir les quatre 1,3-dithiol-2-thione, composé **3**, **4**, **5** et **6** respectivement, avec de bons rendements.

CHAPITRE II

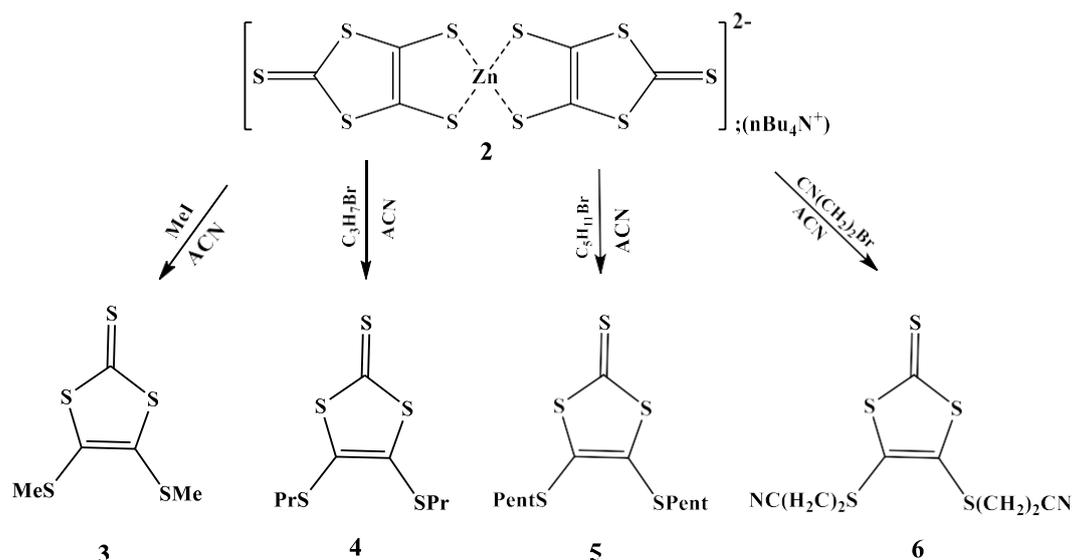


Schéma II.6 Synthèse des composés **3**, **4**, **5** et **6**

III-3 Synthèse de composé 7

La conversion du composé **6** en 1,3-dithiolenone est réalisée en présence d'acétate mercurique dans un mélange de chloroforme et d'acide acétique (3 : 1) à température ambiante.



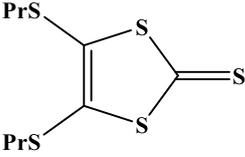
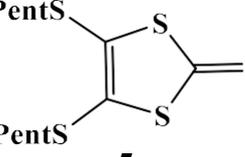
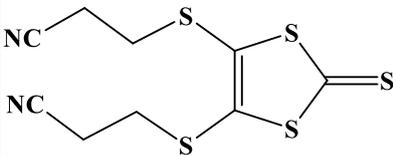
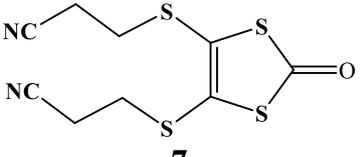
Schéma II.7 Synthèse du composé **7**

Les caractéristiques physiques et rendements des différents chalcogénones synthétisés sont rassemblés dans le tableau 2

Tableaux II.2 Caractéristiques des composés **3**, **4**, **5**, **6** et **7**.

Composé	Aspet	Rdt (%)	T _f (°C)
<p style="text-align: center;">3</p>	Cristaux jaune	80	102

CHAPITRE II

 <p>4</p>	Huile	78	/
 <p>5</p>	Huile	70	/
 <p>6</p>	Cristaux jaune	83	83
 <p>7</p>	Cristaux beige	85	89

III-4- Synthèse de composé 8

Le composé **8** est obtenu lors de la réaction de couplage croisé des espèces **5** et **7** dans le reflux de phosphite de triméthyle selon les indications de schéma II.8

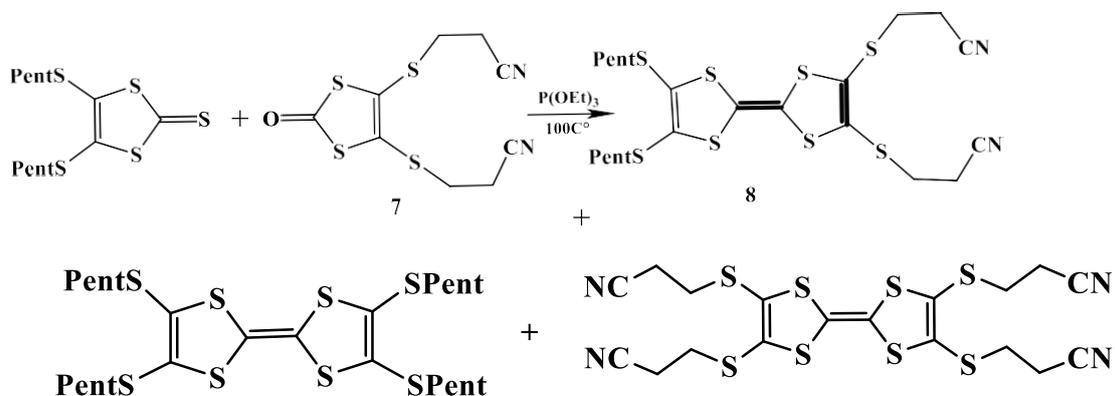


Schéma II. 8 Synthèse de composé 8

CHAPITRE II

Le refroidissement du milieu réactionnel à 0°C en fin de réaction provoque la précipitation des trois espèces symétriques et dissymétrique. Le précipité obtenu est alors filtré et lavé avec du méthanol. La séparation des espèces symétriques et dissymétrique a pu

CHAPITRE II

Être réalisée, aisément sur colonne de silice en éluant avec le dichlorométhane, le produit désiré est obtenu sous forme d'une poudre orangé avec un rendement de 48%.

III-5 Synthèse de composé 9

La stratégie suivie pour accéder au TTF 9 débute par la mono déprotection de TTF 8 dans le DMF anhydre suite à l'addition d'un équivalent d'hydroxyde de césium placé en solution dans le méthanol. Après 30 mn d'agitation, le TTF monothiolate résultant est traité par un excès d'iodure de méthane pour conduire au TTF attendu.

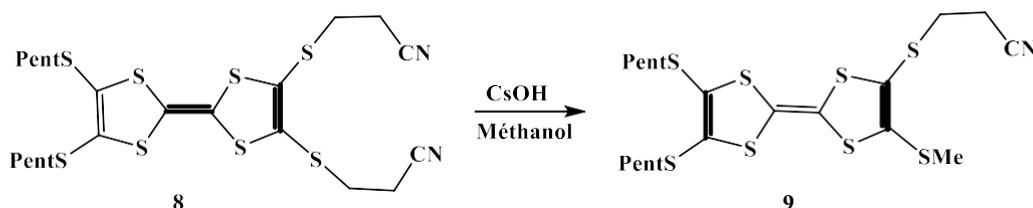


Schéma II.9 synthèse de composé 9

III-6 Synthèse de composé 10

Pour accéder au composé 10, nous avons utilisé la même stratégie de synthèse pour préparer le précurseur 9, la réaction est décrite sur le schéma II.10

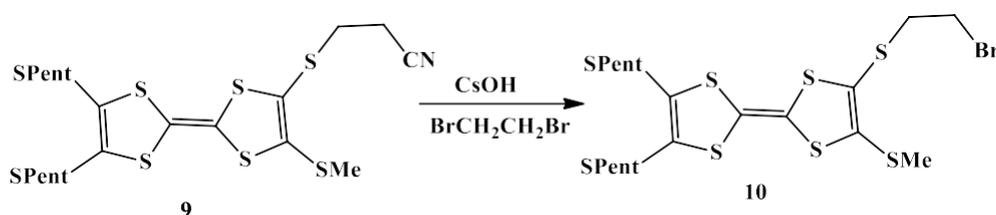


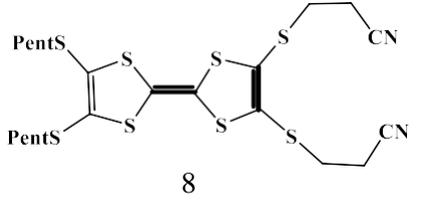
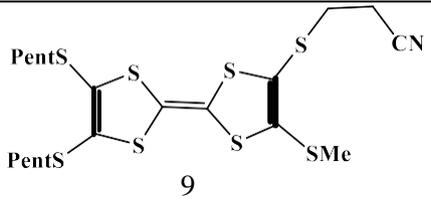
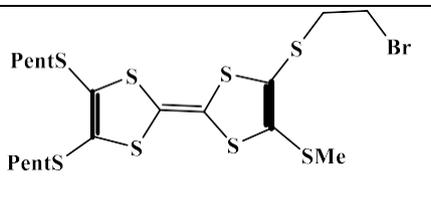
Schéma II.10 Synthèse de composé 10

Cette méthodologie de simple déprotection /alkylation du composé 9 est réalisée en présence de l'hydroxyde de césium à température ambiante. Après 30 mn d'agitation, le milieu réactionnel est traité par un excès de dibromoéthane pour conduire à la formation d'un précipité orange qui correspond au produit désiré.

Le tableau 3 regroupe les caractéristiques physique et rendements des composés 8, 9 et 10

CHAPITRE II

Tableaux II.3 : Caractéristiques des composés 8, 9 et 10 :

Composé	Aspet	Rdt	T _f (°C)
 <p>8</p>	Poudre orangé	68	95
 <p>9</p>	Poudre cristalline	86	87
 <p>10</p>	Poudre orange	50	99

IV-Synthèse des composés sélectionnés

Synthèse des composés A et B

La présence des fonctions thione et one sur les positions 2 et 4 de la rhodanine, nous a permis d'effectuer un couplage croisé dans le reflux de triéthyle phosphite (**Schéma II.11**)

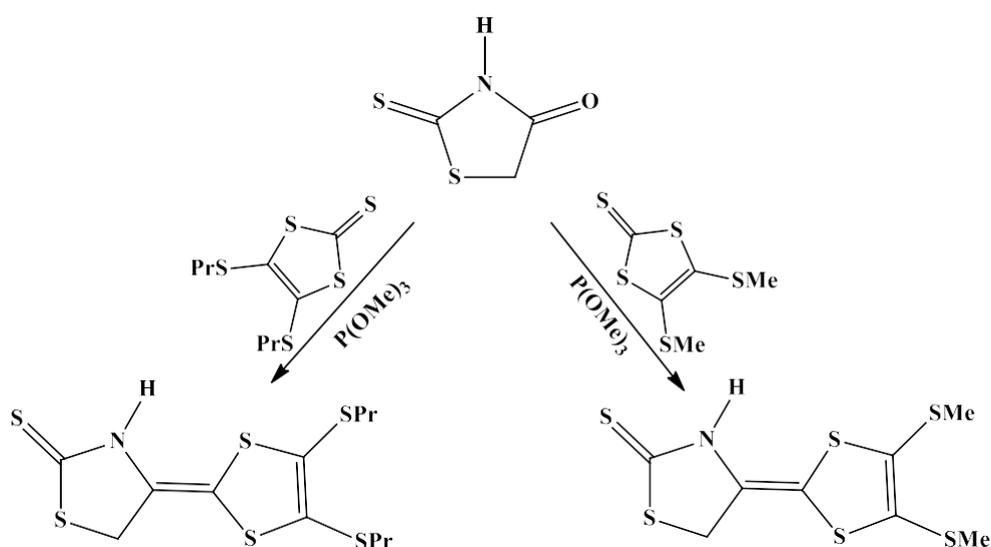


Schéma II.11 Synthèse des molécules cible A et B.

CHAPITRE II

Dans ce cas, nous avons utilisé le composé **1** (la rhodanine) avec les deux 1,3-dithiol-2-thione composés **3** et **4** séparément.

Nous pouvons dire avec prudence que la fonction one de la rhodanine peut réagir avec la fonction thione des composés **3** et **4**. Après 4h de reflux, le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant au dichlorométhane pour séparer trois composés pour chaque réaction.

Nous avons tenté d'enregistrer un spectre RMN H^1 pour le composé **A**, Malheureusement le spectre obtenu ne correspond pas au produit désiré.

Nous avons préparé d'autre fraction pour refaire l'analyse spectrale, mais malheureusement nous n'avons pas encore reçu les spectres

IV-2 Synthèse de composé C

Nous avons essayé de réaliser une alkylation de la position 3 de la rhodanine par un dérivé halogéné, dans ce cas nous avons utilisé le composé **10** (TTF bromé) comme agent d'alkylation en présence de triméthylamine. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux pendant plusieurs jours.

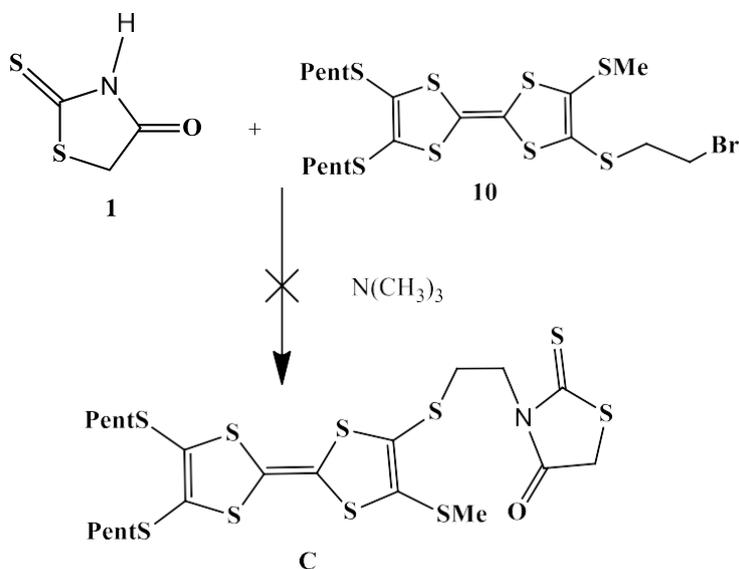


Schéma II.12 Synthèse de composé cible C

Comme le montre le schéma ci-dessus, malgré les efforts de synthèse déployés pour obtenir le composé C, cependant ce dernier n'a pas été obtenu.

V- Caractéristiques électrochimiques

L'étude du pouvoir réducteur en solution a été réalisée par une technique dite la Voltammétrie cyclique. Cette technique doit permettre de contrôler la stabilité des états d'oxydation atteints (réversibilité des systèmes redox et détermination des potentiels d'oxydation).

V-1 Généralité sur la méthode

La Voltammétrie cyclique consiste à enregistrer les courbes $i = f(E)$ donnant l'intensité du courant en fonction d'un potentiel appliqué (E) sur une électrode fixe. Pour les mesures, on utilise une cellule électrochimique à trois électrodes (**figure II.1**)

- Une électrode de travail (**en platine**) sur laquelle s'effectue la réaction d'oxydation ou de réduction.
- Une électrode de référence, en général au calomel saturé (**ECS**) par rapport à laquelle on mesure le potentiel de l'électrode de travail.
- Une électrode auxiliaire (**en platine**) qui permet de fermer le circuit d'électrolyse.

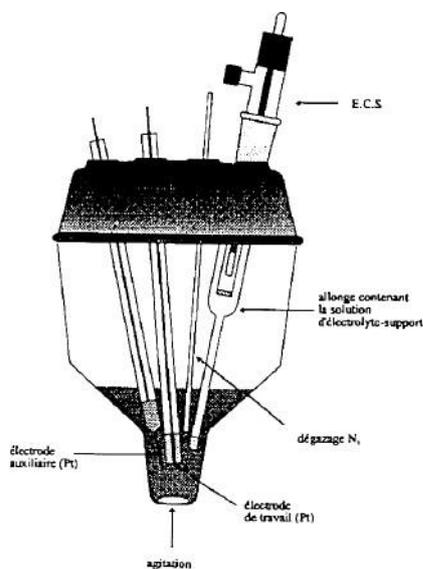


Figure II-1 Cellule utilisée pour les mesures électrochimique.

Le composé dont on veut étudier le comportement électrochimique est dissout dans un solvant approprié (CH_2Cl_2 , CH_3CN , THF, ...) contenant un large excès d'électrolyte. Cet électrolyte permet d'assurer la conductibilité de la solution. Il s'agit, en général, d'un sel d'ammonium quaternaire tel que $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{X}^-$ [avec $\text{X} = \text{ClO}_4$, PF_6 , BF_4 etc...]. Le solvant utilisé

CHAPITRE II

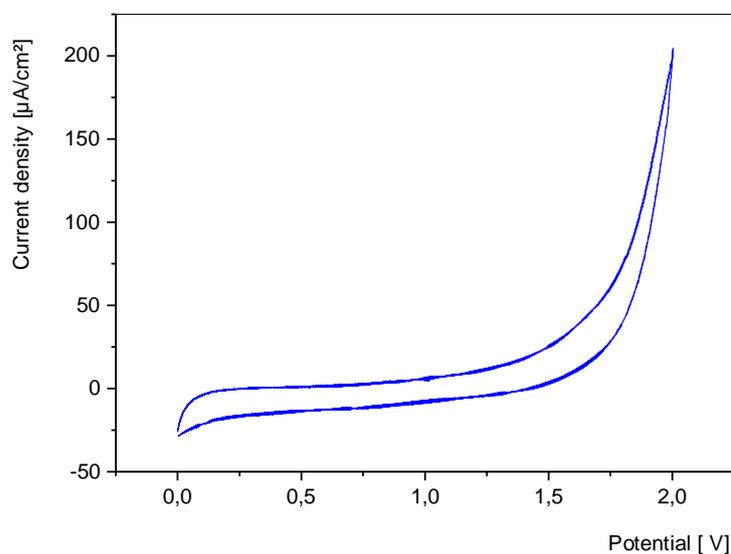
Doit à la fois dissoudre l'électrolyte support et le composé étudié. La technique de Voltammétrie cyclique consiste à balayer linéairement, vers les potentiels anodiques puis cathodiques (dans le cas des TTFs) dans l'intervalle de potentiels où le produit s'oxyde et se réduit. On observe alors des pics dus aux différents processus d'oxydoréduction. Si l'espèce formée à l'électrode est stable durant l'intervalle de temps d'analyse permettant le balayage aller-retour en tension, le système est réversible. Le cas de TTF et ses dérivés est décrit dans le chapitre I.

V-2 Résultats et discussion

Les mesures de la voltammétrie cyclique ont été effectuées en utilisant les conditions suivantes

- **Solvant:** CH₂Cl₂.
- **Electrolyte support:** nBu₄NBr (0,1M).
- **Electrode de travail et contre électrode :** en platine.
- **Electrode de référence :** ECS.
- **Vitesse de balayage :** 100 mVs⁻¹.

Nous avons tous d'abord enregistré le voltammogramme de composé 2 Rhodanine (FigureII-2)

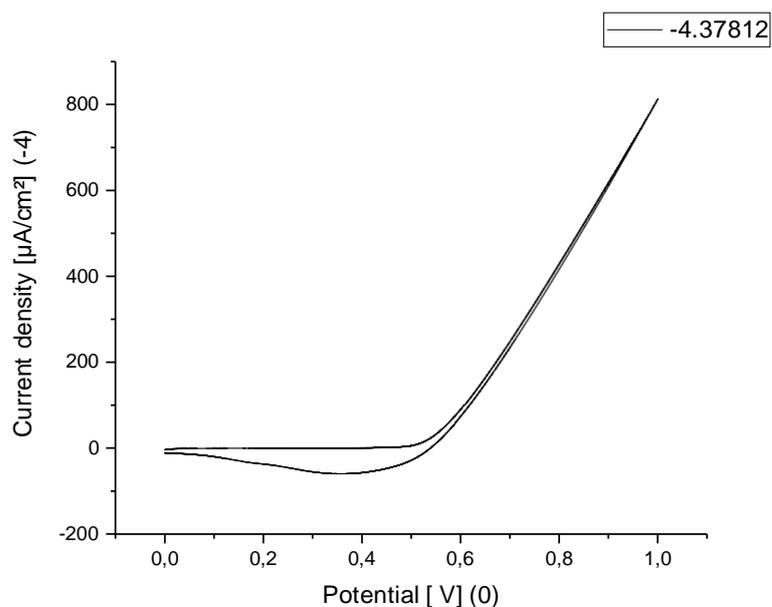


FigureII-2: Voltammogramme de dérivé de rhodanine.

CHAPITRE II

Le voltammogramme enregistré pour le dérivé de rhodanine ne présente aucune vague d'oxydation, cela indique que la rhodanine ne s'oxyde pas dans l'intervalle de l'oxydation du TTF.

Nous avons ensuite enregistré les voltammogramme des composés **A** et **B**, en utilisant les même conditions que pour le composé 1, le voltammogramme de **A** est représenté sur la figure II-3



FigureII-3 Voltammogramme de composé **A** et **B**.

De manière inattendue, le voltammogramme de composé **A**, montre que ce dernier ne s'oxyde pas dans l'intervalle de l'oxydation du TTF. Cela est du probablement au fort caractère électro attracteur de la partie de rhodanine qui rend l'oxydation de composé **A** très difficile voire impossible.

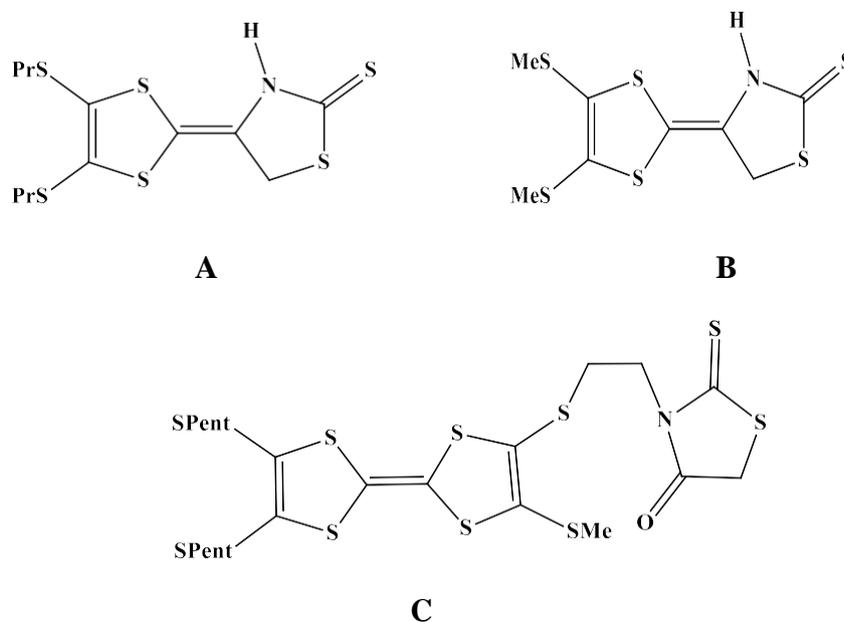
Conclusion générale

Conclusion générale

Ce travail de master a eu pour objectif le développement synthétique d'une nouvelle famille de composés hétérocyclique présentant une diversité fonctionnelle et structurale, et potentiellement un intérêt biologique et électronique.

Pour atteindre notre objectif, nous avons choisi comme motifs hétérocycliques le tétrathiafulvalène (TTF) et la rhodanine, ces deux cycles à 5 chaînons possédant de très bonnes capacités électroniques et biologiques respectivement ont retenu notre attention, le cycle TTF en particulier étant au centre de plusieurs thématiques de recherche au sein de notre laboratoire depuis des années, De plus, la molécule de rhodanine possède des propriétés biologiques et pharmaceutique importantes.

Dans ce contexte, il nous a semblé intéressant d'associer ces deux hétérocycles dans une seule structure cela pourrait générer de nouvelles propriétés sur le noyau TTF et la rhodanine. Le schéma ci-dessous présente les structures développées des molécules choisies.



Pour accéder à ces molécules cibles, nous décrivons dans le chapitre II, la synthèse des précurseurs nécessaires à la mise en œuvre des stratégies de synthèse choisies. Ces précurseurs sont obtenus avec de très bons rendements.

Nous présentons ensuite, la synthèse de nos nouvelles molécules en utilisant selon le cas les réactions de couplage croisé et alkylation. Ces composés A et B sont obtenus avec de faibles rendements malgré d'importants efforts de synthèse.

Les résultats électrochimiques réalisés par voltamétrie cyclique montre et de manière inattendue que, les composés synthétisés ne s'oxyde pas dans l'intervalle de l'oxydation du TTF. Cela est du probablement au fort caractère électro attracteur de la partie de rhodanine qui rend l'oxydation de composé **A** et **B** très difficile voire impossible.

Conclusion générale

Evidemment, les résultats présentés dans ce mémoire de master ne constituent qu'un début dans l'étude de cette famille de composés, qui continue au sein de laboratoire des matériaux organique et hétérochimie.

D'une part, la sélection et la synthèse de nouvelles autres molécules, aussi des efforts en synthèse seront menés, afin d'améliorer les rendements.

D'autre part, les systèmes synthétisés seront l'objet d'une étude biologique détaillé après confirmation de leurs structures.

Partie Expérimentale

Techniques d'analyse

1-Résonance Magnétique Nucléaire du proton ^1H

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur un spectromètre BrukerWP 400(400MHz). Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Le solvant déterré utilisé est le chloroforme (CDCl_3).

2-Chromatographies :

Les réactions réalisées dans notre travail ont été contrôlées et suivies par Chromatographies sur couche mince CCM, la plaque CCM utilisé est la plaque de gel de silice déposé sur des feuilles d'aluminium 60F254. La purification des produits synthétisés a été réalisée par Chromatographies sur colonne de gel silice 60 A C-C 70-200 μm .

3-Température de fusion :

Les Températures de fusion ont été mesurées à l'aide d'un appareil BUCHI B-540.

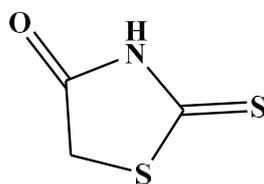
4-Voltammétrie cyclique :

Les études de voltammétrie cyclique ont été réalisées à l'aide d'un voltalab PGZ MODEL 301.

Le composé à analyser est dissous dans un solvant contenant l'électrolyte support qui est $\text{NBu}_4\text{Br} = 10^{-1} \text{ mol.l}^{-1}$. La cellule d'électrochimie est équipée de trois électrodes : une électrode de travail en platine, un fil de platine servant d'électrode auxiliaire et une électrode de référence en calomel saturé. La vitesse de balayage est de 100 mV.s^{-1} .

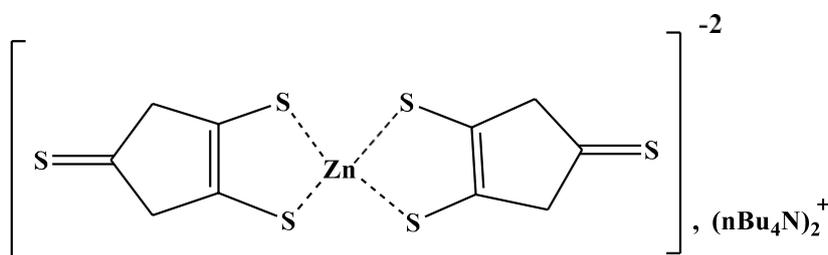
I- SYNTHESE DES PRECURSEURS

2-Thioxo-4-thiazolidinone : Rhodanine



1

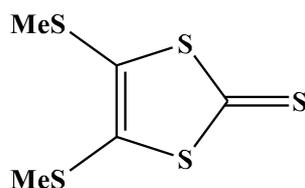
Bis (tétrabutylammonium)-bis(2-Thioxo-1,3-dithiole-4 ,5-dithiolate) de zinc



2

A **100 ml** de CS₂ sont ajoutés **11,5 g** de sodium coupé en petits morceaux. On ajoute alors **100 ml** de DMF, goutte à goutte en 1h, Le mélange est agité pendant 16h à température ambiante puis à 40-50°C pendant 6h. On refroidit ensuite par un bain de glace et l'on ajoute prudemment **300 ml** de méthanol puis **150 ml** d'eau. Ensuite, **10 g** de ZnCl₂ dans **250 ml** d'une solution aqueuse d'ammoniaque (28%) et **225 mL** de méthanol sont successivement ajoutés au mélange. Enfin, l'addition d'une solution de **26,5 g** de nBu₄NBr dans **125 ml** d'eau, selon un goutte à goutte assez rapide conduit après une nuit d'agitation à la précipitation du complexe de zinc. Après filtration et lavage du précipité par l'eau, l'isopropanol puis par Et₂O, on obtient **48 g** de produit **2** sous forme de poudre.

4, 5-diméthylthio -1, 3-dithiole-2-thione

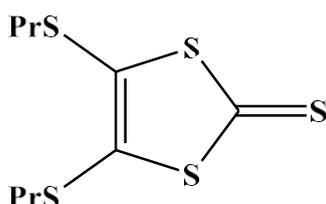


3

Partie expérimentale

A une solution de **21,52 g** (30 mmol.) de complexe zincique dans **160 ml** d'acétonitrile sont additionnés selon un goutte à goutte assez rapide **8,5 ml** (135mmol., 4,5 éq) de MeI, puis l'agitation est maintenue à température ambiante pendant 30min. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice (éluant : CH₂Cl₂) pour donner **11,9 g** de cristaux jaunes (Rdt : **88%**).

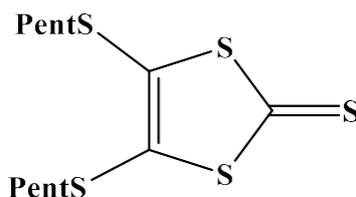
4, 5-dipropylthio-1,3-dithiole-2-thione



4

A une solution de complexe de zinc **9,44 g** dans **150 ml** d'acétonitrile est ajouté **10 ml** de bromopropane. Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures puis laissé revenir à température ambiante et filtré sur fritté. Le filtrat vert, extrait avec le dichlorométhane. Après évaporation du solvant sous vide et chromatographie sur colonne de silice avec CH₂Cl₂ /Hexane comme éluant, le composé **4** est obtenu sous forme d'une huile rouge avec rendement de **92%**.

4,5-dipentylthio-1, 3-dithiole-2-thione

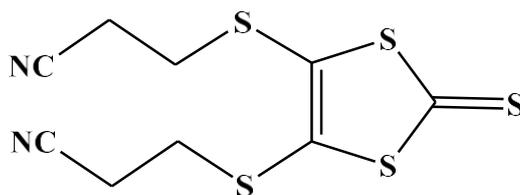


5

A une solution de **15 g** (15,93mmole) de complexe de zincique dans **86 ml** d'acétonitrile sont additionnés selon un goutte à goutte assez rapide **9,2 ml** (4,4éq) d'iodure de pentyle puis la solution est chauffée 1h à reflux, le précipité est éliminé par filtration et le solvant est évaporé. Le résidu est chromatographie sue gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/éther de pétrole 25 /75) pour donner **10 g** d'une huile jaune verdâtre (Rdt = **92%**).

Partie expérimentale

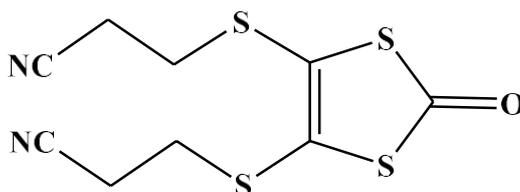
4,5bis(2-cyanoéthylthion)1,3-dithiole-2-thione



6

A une solution de **18.8 g** de complexe de zincique dans **240 ml** d'acétonitrile sont ajouté **8.27ml** de 3-brompropionitrile, le mélange est porté au reflux pendant 1 heure. Après filtration le filtrat obtenu est concentré sous vide puis repris dans le CH₂Cl₂ lavé à l'eau plusieurs fois après séchage sur MgSO₄, filtration et concentration le solide obtenu est chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂) pour conduit a des aiguille jaune avec un rendement de **88%**.

4,5-bis((2-cyanoéthylthion)1,3-dithiole-2-one

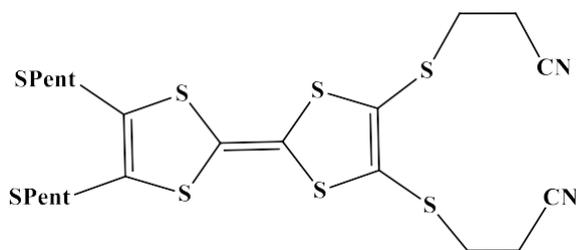


7

Un mélange de **4,5 g** de thione et **12,5 g** d'acétate mercure dans CH₂Cl₂/AcOH est agité à température ambiante pendant 16h. Le précipité blanc est ensuite filtré sur célite et lavé abondamment avec CHCl₃, le filtra est alors lavé plusieurs fois à l'eau , puis avec une solution aqueuse à 10% de NaHCO₃ et de nouveau à l'eau avant d'être séché sur MgSO₄. Après concentration sous vide, on obtient la thiolone **7** à **89%** de rendement sous forme de cristaux beiges.

Partie expérimentale

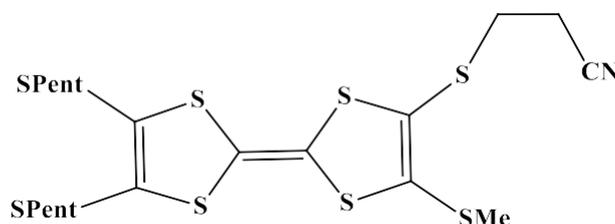
2,3-bis(2-cyanoéthylthio)-6,7-di(pentylthio) tétrathiafulvalène



8

Une solution de 4,5-dipentylthio-1,3-dithiole-2-thione **5** (**4g** 11,83mmole) et de 4,5-bi(2-cyanoéthylthio)-1,3-dithiole-2-one **7** (**3,4g**, 11,83 mmole) dans **10 ml** de phosphite de triéthyle est agitée et chauffée à 100°C pendant 90 minutes. Le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante, puis refroidi à 0°C et le précipité formé est filtré, rincé au méthanol froid et séché sous vide. Le brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice (CH₂Cl₂) pour conduire, après recristallisation dans un mélange CH₂Cl₂/Hexane, au produit désiré qui est sous forme d'une poudre rouge orangée avec un rendement de **58%**.

2-(2-cyanoéthylthio)-3-méthylthio-6,7-dipentylthiotétrathiafulvalène

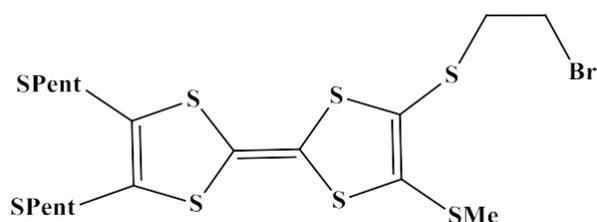


9

A une solution de **500 mg** de TTF **8** dans **15 ml** de DMF anhydre est ajouté au goutte à goutte lent, sous courant d'azote, **0,160 g** (1,023 éq.) de CsOH.H₂O dans **1,5 ml** de MeOH. Au cours de cet ajout la solution prend une coloration de plus en plus foncée. Après une agitation de 30 min., **0,5 ml** (16 éq.) d'iodure de méthyle sont ajoutés au mélange réactionnel sous atmosphère inerte. Après 2h d'agitation, du CH₂Cl₂ est ajouté au mélange réactionnel et la solution est lavée plusieurs fois à l'eau avant d'être séchée sur MgSO₄ et concentrée. Le résidu obtenu est chromatographiée sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂), le produit désiré est récupéré après recristallisation dans un mélange CH₂Cl₂/Hexane sous forme d'une poudre avec **78%** de rendement.

Partie expérimentale

2-(2-Bromoéthylthio)-3-méthylthio-6,7-dipentylthiotétrathiafulvalène

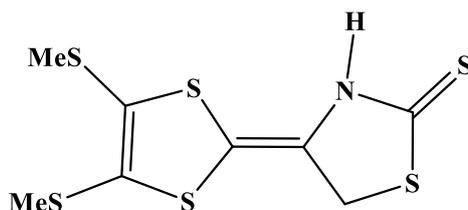


10

Mode opératoire identique à celui du composé **9** à partir de **0,5 g** de TTF **9** dans **10 ml** de DMF, **0,147 g** (1,1 éq.) de CsOH.H₂O dans **1 ml** de MeOH et **1 ml** (16 éq.) de dibromoéthane. Le composé **5** est isolé sous forme d'une poudre orangée 1,2g (Rdt = 86%).

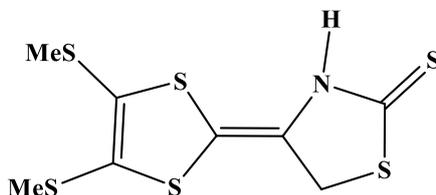
II- SYNTHÈSES DES MOLECULES CIBLES

Synthèse de composé A



Une solution de composé **1** **0.217 g** et dans 3 ml de phosphite de triméthyle est agitée et chauffée à reflux pendant 4 h .Le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante. Le brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice en éluant au DCM pour conduire au produit désiré qui est sous forme d'une poudre marron orangée avec un rendement de 20%.

Synthèse de composé B



Mode opératoire identique à celui du composé **A**, le produit désiré est obtenu sous forme d'une poudre orange avec un rendement de 25%.

Références bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-(Philippe Lepoivre, *Phytopathologie*, De Bœck & Larcier, 2003, page 328
- 2,3,4-Tomas castanhairo, Université de Strasbourg,2016.
- 5- Fatima Belhadj, Zahira Kibou, Nawel Cheikh, Nouredine Choukchou-Braham, Didier Villemin; « *Convenient access to new aminopyrido[2,3-d]pyrimidines derivatives*»; *Tetrahedron Letters*, 2015 56, 5999-6002.
- 6-Ernst R, Roland NI, Gordon AA. *Rhodanine.Org. Synthé.*1947 ,27 ,73.
- 7-Nencki,M.Ueber die einwirkung der monochloressigsäure auf sulfocyanäure und ihre salze.*J.Prakt. Chim.*1877,16,1-17
- 8- S. Jabeen, R.A. Palmer, B.S. Potter, M. Helliwell, T.J. Dines, B.Z. Chowdhry, Low temperature crystal structures of two rhodanine derivatives, 3-amino rhodanine and 3-methyl rhodanine: geometry of the rhodanine ring, *J. Chem. Crystallogr.* 39 (2009) 151–156.
- 9- Redemann, E. C.; Icke, R. N.; Alles, G. A.*Org. Synth. Coll.*193,3, 763.
- 10-L. Chen, S. Chen, J-J. Liu, Brevet N°: US0084804A1, Avril 2006.
- 11- (a) K. Krus, A. Masias, I.P. Beletskaya, *Zhur.Org.Chim.* 1967, 24, 2024. (b) L. D. S. Yadav, R. K. Tripathi, R. Dwivedi, H. Singh, *J. Agric. Food Chem.*, 1992 , 40, 1700. (c) S. P. Singh, S.S. Parmar, K. Raman, V.I. Stenherb, *Chem . Phar. Bull .*, 1981, 81, 175.(d) F. C. Brown, *Chem. Rev.*1961, 61, 463.
- 12-V. N. Yarovenko, , A. S. Nikitina, I. V. Zavarzin, M. M. Krayushkin, L. V. Kovalenko, *Synthesis*, 2006, 1246.
- 13-Holmberg, B. J. *FürPrakt. Chem.*1910, 81 (1), 451.
- 14-synthèse et applications synthétiques d'échafaudages biologiquement intéressants base de rhodanine et de rhodanine12,187, 506
- 15- Abdel-Malek, H. A.*Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*20
- 16- J. Dolezel, P. Hirsova, V. Opletalova, J. Dohnal, V. Marcela, J. Kunes , J. Jampilek., *Molecules.*, 2009, 14,4197-4212.

Références bibliographiques

- 17- M. Sortino, P. Delgado, S. Juarez, J. Quiroga; *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15, 484494,
- 18- L. Sherida, J. L. H. Chen, R. Harbach, M. Sabet, A. Savinov, N. J. H. Cotton, A. Strongin, D. Guiney, M. Pellecchia, *ChemBiol Drug Des.*, 2008, 71, 131–139.
- 19- W. T. Sing, C. L. Lee, S. L. Yeo, S. P. Lim, M. M. Sima., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett*, 2001, 11,
- 20- M. Gualtieri, L. Bastide, P. Villain-Guillot, S. Michaux-Charachon, J. Latouche, J-P. Leonetti. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*, 2006, 58, 778–783.
- 21- R. Dayam, T. Sanchez, O. Clement, R. Shoemaker, S. Seiji, N. Neamati, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 111-120.
- 22-(a) M. Kawakami, K. Koya, T. Ukai, N. Tatsuta, A. Ikegawa, K. Ogawa, T. Shishido, L. B. Chen *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, 40, 3151-3160. (b) B. Bulic, M. Pickhardt, E-M. Mandelkow, E. Mandelkow. *Neuropharmacology.*, 2010, 59, 276-289. (c) M. Ono, S. Hayashi, K. Matsumura, H. Kimura, Y. Okamoto, M. Ihara, R. Takahashi, H. Mori, H. Saji, *Neurosci.* 2011, 2, 269–275.
- 23- A. Kodimuthali, S. S. L. Jabaris, M. Pal, *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 5471. b) , M. W. Irvine, G. L. Patrick, J. Kewney, S. F. Hastings, S. J. MacKenzie., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 2032.
- 24- G. Kumar, P. Parasuraman, S. Kumar Sharma, T. Banerjee, K. Karmodiya, N. Surolia, A. Surolia, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 50, 11. 2665-2675.
- 25- J-M, Lehn., *La chimie supramoléculaire concepts et perspectives*, De Boeck & Larcier, 1997.
- 26- D.S. Acker, R.J. Harder, W.R. Hertler, W. Mahler, L.R. Melby, R.E. Benson, W.E. Mochel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 6408.
- 27- M.R. Bryce, *Adv. Mater.*, 1999, 11, 11
28. I.V. Sudmale, G.V. Tormos, V.Y. Khodorkovsky, A.S. Edzina, O.J. Neilands, M.P. Cava, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 1355.
- 29-. M. Jorgensen, K.A. Lerstrup, K. Bechgaard, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 5684.

Références bibliographiques

- 30- N. Svenstrup, K. M. Rasmussen, T. K. Hansen, J. Becher, *Synthesis.*, 1994, 809.
31. I.V.Sudmale, G.V.Tormos, V.Y.Khodorkovsky, A.S.Edzina, O.J.Neilands, M.P.Cava, *J.Org. Chem.*, 1993, 58, 1355.
- 32-. M.Jorgensen, K.A.Lerstrup, K.Bechgaard, *J.Org. Chem.*, 1991, 56, 5684.
- 33- N. Svenstrup, K. M. Rasmussen, T. K. Hansen, J. Becher, *Synthesis.*, 1994, 809.
- 34- Sepideh Mehrani. Computational and experimental studies of redox-active 1,4-dithiafulvene derivatives. Ph.d , Memorial University of Newfoundland, 2017.
- 35-. J.I. Yamada, H. Akutsu, H. Nishikawa, K. Kikuchi, *Chem. Rev.*, 2004, 104, 5057–5083.
- 36- Yuming Zhao, Guang Chen, Karimulla Mulla, Ilias Mahmud, Shuai Liang, Prateek Dongare, David W. Thompson, Louise N. Dawe, and Stephen Bouzan. Tetrathiafulvalene vinyllogues as versatile building blocks for new organic materials. *Pure Appl. Chem.* 2012, 84:1005–1025 .
- 37- Zhao, Y., Chen, G., Mulla, K., Mahmud, I., Liang, S., Dongare, P., ...& Bouzan, S. Tetrathiafulvalene vinyllogues as versatile building blocks for new organic materials. *Pure and Applied Chemistry*, (2012). 84(4), 1005-1025.
- 38- Takashi Uemura, Kensukenaka, Yoshikichujo. Functional macromolecules with electron-donating dithiafulvene . 2004 167:81–106 .82.
- 39- W. Kirmse , Horner Liebigs, *Ann Chem* 1958 614:4.
- 40- Kathleen Woolridge. Dithiafulvene and catechol as organic molecular building blocks for applied materials. Master of sciences, Memorial University of Newfoundland 2014. 28.