

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 et étude des dérivés de la
rhodanine**

Présenté par :

Soualah Nacéra

Brahmia Siham

Devant le jury :

Zinelaabidine CHERAIET	M.C.A	Université de Tébessa	Président
Meriem BOUMEDJOUT	M.C.B	Université de Tébessa	Rapporteur
Amel ZITOUNI	M.C.B	Université de Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance : 22 – 06 – 2022

Année universitaire 2021/2022

Dédicace

Je me dédie d'abord ce modeste travail, car j'y
ai tant démontré ma force

À mes adorables et Mes très chères parents,

Layechi et Rim

Merci à vous deux pour tout le soutien et l'amour que vous avez
manifesté depuis mon enfance et j'espère que vos bénédictions
m'accompagnent toujours.

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et
je ferai toujours de mon
mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.

A mes sœurs *Bouthaina, Sana et Naouel*

A mes frères *IBRAHIM et Youcef*

Pour leur soutien moral et encouragement

A tous ceux qui m'ont aidée pour la réalisation de ce

Mémoire

Nacéra





Dédicace

À fin d'être reconnaissante envers toutes les personnes qui m'ont soutenu et encouragé à mener à bien ce projet de recherche, je suis très heureux de présenter ce modeste travail en cadeau.



À ma mère qui m'a toujours poussé à donner le meilleur de moi-même pour réussir ma vie, merci, chère mère, pour toutes les prières et supplications pour moi, que Dieu te protège.



À mon père qui a souffert sans me laisser souffrir, et qui a toujours veillé à ce que mes demandes soient satisfaites sans exception et qui est le don précieux de Dieu : A mon cher père Salem, que Dieu le protège.

À moi-même pour tout le travail acharné et les efforts que j'ai faits tout au long de ma vie pour voir ce grand fruit.

À tous les membres de ma famille, en particulier mes frères *Anouar* et *Saif* et mes sœurs *Nada*, *Nassima* et *Sojoud*, que Dieu leur accorde le bonheur.

À mon cher mari *Elmonder*, pour tout ce qu'il a fait pour moi, que Dieu continue de le bénir dans ma vie.

À ma prochaine fille, si Dieu le veut.

À mes compagnons et amis dans la vie : *Nariman*, *Khadija*, *Intissar*, *Nacéra*, *Roumaisa*, *Aya*. A tous ceux qui me sont chers.

Sihem



Remerciement

Nous voudrions tout d'abord remercier notre **Dieu** le tout puissant pour nous avoir donné le courage et la volonté pour réussir et terminer ce modeste travail.

Nous remercions chaleureusement le professeur **Abdelkrim Gouassmia** d'avoir accepté de nous encadrer durant cette année pour ses précieux conseils, son soutien moral et sa qualité humaine.

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

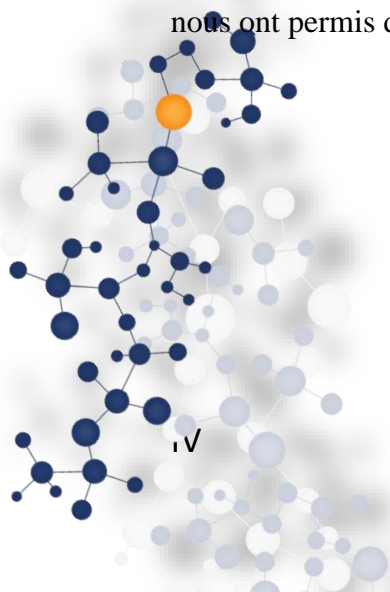
Nous tenons à adresser nos vifs remerciements à **Mr Cheraiet Z**, de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire. Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance

Nous exprimons nos sincères remerciements à **Mme A.Zitouni** d'avoir accepté de faire partie du jury de ce mémoire aussi pour son soutien dans des moments difficiles.

Nos remerciements vont également à Melle **Hamana Haoua** doctorante au laboratoire des matériaux organique et hétérochimie pour sa disponibilité, son soutien et son aide. Nous avons beaucoup appris à ses côtés. Nous vous remercions fortement d'avoir enrichi notre formation par vos conseils et vos commentaires utiles.

Nos remerciements ne seraient pas complets si nous ne citons pas tous les membres de l'équipe du laboratoire et nous ne pouvons oublier de saluer l'encouragement de nos familles, nos amis en particulier **Roumaissa** et tous ceux qui, par leur courtoisie et sympathie, nous ont aidé, encouragé et soutenu.

Et pour finir, merci à toutes les personnes que nous avons oubliées de citer et qui nous ont permis de mener à bien ce travail.



ملخص

يتعلق العمل المقدم في هذه المخطوطة بالتركيب والتوصيف والدراسة الكهروكيميائية لمركبات حلقيّة جديدة مشتقة من TTF و الرودانين ، المصممة لتطبيقات مختلفة ، لا سيما في المجال البيولوجي. استخدمنا مسارات وظروف تفاعل مختلفة لتشكيل هذه المركبات مثل تكاثف Knoevenagel، نزع الحماية – الكلة والتزاوج المختلط. تم التأكد من بنيتها عن طريق الرنين المغناطيسي النووي. كما قمنا بدراسة الخواص الكهروكيميائية لهذه المركبات الجديدة المحضرة عن طريق تقنية الفولتامترية الحلقي.

الكلمات المفتاحية: رباعي الكبريت فولفالان، الرودانين، النشاط البيولوجي، الفولتامترية الحلقي.

Résumé

Le travail présenté dans ce manuscrit porte sur la synthèse, la caractérisation et l'étude électrochimique de nouveaux composés hétérocycliques dérivés de TTF et rhodanine, conçus pour des applications variées en particulier dans le domaine biologique. Différentes voies et conditions réactionnelles ont été explorées pour former ces composés, tels que la condensation de Knoevenagel, déprotection-alkylation des thiolates, et le couplage croisé. Leurs structures ont été caractérisées par RMN ^1H et RMN ^{13}C . Les propriétés électrochimiques de ces nouveaux composés synthétisés ont été étudiées par voltamétrie cyclique.

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

Abstract

The work presented in this manuscript covers the synthesis, characterization and electrochemical study of new heterocyclic compounds derived from TTF and rhodanine designed for various applications, particularly in the field of biology. Different pathways and reaction conditions have been explored to form these compounds, such as Knoevenagel condensation, deprotection-alkylation of thiolates and cross-coupling. Their structures were characterized by ^1H NMR and ^{13}C NMR, the electrochemical properties of these new compounds synthesized were studied by cyclic voltammetry.

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

Liste des abréviations

abréviation	Signification
AcOH	acide acétique
AcONa	acétate de sodium
B⁻	Base
bn	Benzyl
¹H	Proton
¹³C	carbone 13
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
DCM	Dichlorométhane
DMF	diméthylformamide
DTF	Dithiafulvalène
E⁺	Electrophile
ET₃N	Triéthylamine
Het	Hétérocycle
HIV	Human immunodeficiency Virus
Hz	Hertz
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
HMQC	Heteronuclear multiples Quantum Correlation
IR	Infra-Rouge
J	La constante de couplage exprimé en Hz
Nu⁻	Nucléophile
Ph	Phényle
pH	Potential hydrogène
P(OME)₃	Triméthylphosphite
Rdt	Rendement
RH	Rhodanine
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
T_f	Température de fusion
TTF	Tétrathiafulvalène
TCNQ	Tétracyanoquinodiméthane
THF	Tétrahydrofurane

UV-VIS	Ultra violet Visible
%	Pourcentage
°C	Degré Celsius
Δ	Chauffage

Liste des figures

CHAPITRE 1

FIGURE I.1: STRUCTURE DE NOYAU TTF.....	9
FIGURE I.2: VOLTAMMOGRAMME DU TTF (10-3M DANS CH ₃ CN, TBAPF ₆ (10-1M)).....	10
FIGURE I.3: LA STRUCTURE DU DTF PAR CHEM3D DU DTF.....	13

CHAPITRE 2

LE SPECTRE DE RMN ¹ H DU COMPOSE DE DEPART (FIGURE. II.1), PRIS DANS LE METHANOL DEUTERE (CD ₃ OD), PRESENTE DEUX SINGULETS A 4.22 ET 4.71PPM CORRESPONDANT RESPECTIVEMENT AUX PROTONS DU CYCLE RHODANINE ET AUX PROTONS DE L'ACIDE ETHANOIQUE GREFFE SUR L'ATOME D'AZOTE ; INTEGRANT CHACUN DEUX PROTONS.....	29
DANS LE SPECTRE RMN DU CARBONE TREIZE (FIGURE II 2), ON CONSTATE DEUX TYPES DE CARBONES LES CARBONES SP ³ QUI SE LOCALISENT DANS LA PLAGE 0-70PPM ET LES CARBONES SP ² QUI SE SITUENT DANS LA PARTIE 100-220PPM (FIGURE II 2).	30
L'ETUDE MINUTIEUSE DU SPECTRE (FIGURE. II. 3) MONTRE QUE LE CARBONE (35.18 PPM) DU GROUPE METHYLENE (CH ₂) ENTOURE DU CARBONYLE ET DU SULFURE EST PLUS BLINDE QUE LE CARBONE (44.27 PPM) DU GROUPE METHYLENE (CH ₂) ENTOURE DU GROUPE ACIDE ET DE L'AMINE TERTIAIRE QUI SONT DES GROUPEMENTS DEBLINDANTS SUITE A LEURS FORTES ELECTRONEGATIVITES. LES TROIS PICS RESTANTS SONT LOCALISES DANS LA ZONE LA PLUS DEBLINDEE : LE CARBONE QUATERNAIRE DE LA THIONE (202.4 PPM) EST LE PLUS APPAUVRI EN ELECTRON CAR IL EST ENTOURE PAR TROIS ELEMENTS ELECTRONEGATIFS ; SUIT LE CARBONE DE LA FONCTION CARBONYLE (173.9 PPM) ET ENFIN LE CARBONE DU CARBONYLE (168.2 PPM).	30
DANS LE CAS DE NOTRE PRODUIT DE DEPART (FIGURE. II.4), ON CONSTATE QUE LES DEUX PROTONS DES DEUX METHYLENES SORTANT SUCCESSIVEMENT A 4.22 ET 4.70PPM SONT ASSOCIES AUX CARBONES LOCALISES A 35.18 ET 44.27PPM.....	31
EN EFFET, SUR LE SPECTRE DE LA RMN DU PROTON (FIGURE. II.15), ON CONSTATE SA SATURATION PAR UN CERTAIN NOMBRE DE SOLVANTS ET PRINCIPALEMENT L'EAU RESIDUELLE.....	37
FIGURE II 1: SPECTRE RMN DU PROTON DE LA RHODANINE.....	29
FIGURE II 2: DEPLACEMENT CHIMIQUE DES DIFFERENTS TYPES DE CARBONE.....	30
FIGURE II 3: SPECTRE RMN DU PROTON DE LA RHODANINE.....	31
FIGURE II 4: SPECTRE RMN 2D DE TYPE HSQC DE LA RHODANINE.....	32
FIGURE II 5: SPECTRE RMN 2D HSQC DE LA RHODANINE.....	32
FIGURE II 6: VALEURS ESTIMEESDES DEPLACEMENTS CHIMIQUES POUR LE PRODUIT ATTENDU.....	33
FIGURE II 7: PARTIE DU SPECTRE RMN 1H DU PRODUIT OBTENU.....	33
FIGURE II 8: SPECTRE RMN 13C DU PRODUIT OBTENU.....	34
FIGURE II 9: VALEURS DES DONNEES SPECTRALES.....	34
FIGURE II 10: SPECTRE RMN 2D DE TYPE HSQC.....	35
FIGURE II 11: SIMULATION DES DEPLACEMENTS CHIMIQUES.....	36

FIGURE II 12: LES PRODUITS SECONDAIRES DANS LE SPECTRE RMN 1H DU COMPOSE DE CONDENSATION.	37
FIGURE II 13: LES DIFFERENTS PICS ISSUS DU BRUIT DE FOND DU SPECTRE RMN 13C.....	37
FIGURE II 14: ETALEMENT DE SPECTRE RMN 1H ET 13C.	38
FIGURE II 15 A,B: ATTRIBUTION SOMMAIRE DES PICS PROTONIQUES ET CARBONIQUES.....	39
FIGURE II 16: STRUCTURE PROPOSEE POUR LA REACTION DE CONDENSATION.	40
FIGURE II 17: VALEURS DES DEPLACEMENTS CHIMIQUES SIMULEES.	40
FIGURE II 18: INDICATION DES PROTONS DE LA MOLECULE CIBLE.....	41
FIGURE II 19: ATTRIBUTION DES DEPLACEMENTS CHIMIQUES DES ATOMES DE CARBONE. ..	41
FIGURE II 20: SPECTRE RMN 2D DE TYPE HSQC DU COUPLAGE RODHANINE -TTF.....	42
FIGURE II 21: SPECTRE RMN 2D DE TYPE HMQC DU COUPLAGE RODHANINE –TTF.....	42
FIGURE II 22: CELLULE UTILISEE POUR LES MESURES ELECTROCHIMIQUE.	44
FIGURE II 23: VOLTAMMOGRAMME DE DERIVE DE RHODANINE.	45
FIGURE II 24: VOLTAMMOGRAMME DE COMPOSE 7.....	45
FIGURE II 25: VOLTAMMOGRAMME DE COMPOSE A.....	46
FIGURE II 26: VOLTAMMOGRAMME DE COMPOSE C.....	46

Liste des schémas

CHAPITRE 1

SCHEMA I.1: LES DIFFERENTES STRUCTURES THIAZOLIQUES	3
SCHEMA I.2: UNE METHODE DE SYNTHÈSE DE LA RHODANINE.....	4
SCHEMA I.3: SYNTHÈSE DU RHODANINE VIA UN DITHIACARBAMATE.....	4
SCHEMA I.4: SYNTHÈSE DU RHODANINE VIA LA METHODE HOLEMBERG.....	5
SCHEMA I.5: SYNTHÈSE DU RHODANINE VIA UN ISOTHIOCYANATE.....	5
SCHEMA I.6: LES CENTRES ACTIFS PRESENTS DANS LA RHODANINE.....	5
SCHEMA I.7: REACTION RHODANINE/ ALDEHYDE.	6
SCHEMA I.8: COUPLAGE DE LA RHODANINE AVEC LES TRIS (DIALKYLAMINO) PHOSPHINES....	6
SCHEMA I.9: LES ISOMERES OBTENUS PAR L'ALKYLATION DE N3.	6
SCHEMA I.10: LA MOLECULE D'EPALRESTAT (ONO PHARMCEUTICALS).....	7
SCHEMA I.11: UNE STRUCTURE DES DERIVES DE LA RHODANINE PRESENTANT UN POTENTIEL ANTICANCEREUX IMPORTANT.....	7
SCHEMA I.12: GAIN D'AROMATICITE LORS DE L'OXYDATION DU TTF	10
SCHEMA I.13: SYNTHÈSE DU TTF VIA LA REACTION DE WITTIG.....	11
SCHEMA I.14: SYNTHÈSE DU TTF VIA LA REACTION DE WITTIG-HORNER.....	11
SCHEMA I.15: SYNTHÈSE DU TTF VIA LE COUPLAGE CROISE.	12
SCHEMA I.16: SYNTHÈSE DU TTF VIA LA DEPROTECTION-ALKYLATION DE THIOLATES.....	12
SCHEMA I.17: L'OXYDATION DU MOTIF DTF.	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
SCHEMA I.18: MECANISME GENERAL DE DIMERISATION OXYDATIVE DU DTF.	14
SCHEMA I.19: CARACTERE ELECTROPHILES DU CARBONE EXO-CYCLIQUE.....	14
SCHEMA I.20: LE COUPLAGE MEDIE PAR LE PHOSPHITE.	15
SCHEMA I.21: REACTION DE TYPE WITTIG POUR L'OBTENTION DU DTF.....	15
SCHEMA I.22: SYNTHÈSE DE CAMPAIGNE ET HAMILTON.	15
SCHEMA I.23: COUPLAGE PAR PHOTOLYSE	16

CHAPITRE 2

SCHEMA II 1: FORMULES DEVELOPPEES DES MOLECULES CIBLES	18
SCHEMA II 2: RETROSYNTHÈSE DE COMPOSE A	19
SCHEMA II 3: RETROSYNTHÈSE DE COMPOSE B	20

SCHEMA II 4: RETROSYNTHESE DE COMPOSE C.	21
SCHEMA II 5: SYNTHÈSE DE COMPOSE 1	21
SCHEMA II 6: SYNTHÈSE DE COMPOSE 2	22
SCHEMA II 7: SYNTHÈSE DE COMPOSES 3	22
SCHEMA II 8: SYNTHÈSE DE COMPOSE 4	23
SCHEMA II 9: SYNTHÈSE DES COMPOSES 5 ET 6	23
SCHEMA II 10: SYNTHÈSE DE COMPOSE 7	24
SCHEMA II 11: SYNTHÈSE DE COMPOSE 8	24
SCHEMA II 12: SYNTHÈSE DE RHODANINE ACIDE.	24
SCHEMA II 13: SYNTHÈSE DE COMPOSE 10	25
SCHEMA II 14: SYNTHÈSE DE LA MOLECULE CIBLE A.	26
SCHEMA II 15: SYNTHÈSE DE LA MOLECULE CIBLE B.	27
SCHEMA II 16: SYNTHÈSE DE LA MOLECULES CIBLE C.	27

Liste des tableaux

CHAPITRE 1

TABLEAU I.1: ACTIVITES BIOLOGIQUES DE QUELQUES ARYLIDENE RHODANINE 7

CHAPITRE 2

TABLEAU II .1: CARACTERISTIQUES DE COMPOSES SYNTHETISES 28

TABLEAU II.6:Potentiel d'oxydation des composés **7, A** et **C**.....49

Dédicace II	
Remerciement IV	
Résumés V	
Liste des abréviations XII	
Liste des figures VIII	
Liste des schémas IX	
Liste des tableaux XI	
INTRODUCTION GENERALE	1

CHAPITRE 1

I. PRESENTATION GENERALE	3
I.1 Présentation générale de la rhodanine.....	3
I.2 Voies de Synthèse de la rhodanine	4
I.2.1 La voie de dithiacarbamate	4
I.2.2 La voie de Hølemberg ⁶	4
I.2.3 Voie d'isothiocyanate.....	5
I.3 Réactivité de la rhodanine.....	5
I.4 Activité biologique de la rhodanine et ses dérivés.....	6
I.4.1 Activité Antidiabétique	6
I.4.2 Activité Anticancéreuse	7
I.4.3 D'autres Activités.....	7
II .PRESENTATION GENERALE DE TETRATHIAFULVALENE (TTF)	9
II.1 Définition.....	9
II.2 Propriétés	9
II.3 .Voies de synthèse du TTF.....	11
II.3.1 Réaction de type Wittig	11
II.3.2 Réaction de type Wittig-Horner	11
II.3.3 Couplage croisé	12
II.3.4 Déprotection-alkylation de thiolates.....	12
III .PRESENTATION GENERALE DE DITHIAFULVENE (DTF)	12
III.1 Définition.....	12
III.2 Propriétés	Erreur ! Signet non défini.

III.3	Voies de synthèse du DTF	14
III.3.1	Couplage par le phosphite	14
III.3.2	Couplage par la méthode de Wittig	15
III.3.3	Couplage de Campaigne et Hamilton	15
III.3.4	Couplage par photolyse	16
CHAPITRE 2		
I.	INTRODUCTION ET PRESENTATION DES OBJECTIFS	17
II.	LES DIFFERENTES METHODES ENVISAGEES POUR CONDENSER LE TTF A LA RHODANINE	19
II.1	Condensation de Knoevenagel.....	19
II.2	Réaction de déprotection alkylation des thiolates.....	20
II.3	Couplage croisé.....	20
III.	SYNTHESE DES PRECURSEURS.....	21
III.1	Synthèse de composé 1	21
III.2	Synthèse de composé 2	22
III.3	Synthèse de composé 3	22
III.4	Synthèse de composé 4	23
III.5	Synthèse des composés 5 et 6	23
III.6	Synthèse de composé 8	24
III.7	Synthèse de composé 9	24
III.8	Synthèse de composé 10	25
IV.	SYNTHESE DES MOLECULES SELECTIONNEES.....	25
IV.1	Synthèse de la molécule A	25
IV.2	Synthèse de la molécule B	26
IV.3	Synthèse de la molécule C	27
V.	CARACTERISTIQUES SPECTROSCOPIQUES DES COMPOSES SYNTHETISES	29
V.1	Produit de départ	29
V.2	Produit cible A, B et C.....	36
VI.	CARACTERISTIQUES ELECTROCHIMIQUES	43
VI.1	Généralité sur la méthode	43
VI.2	Résultats et discussion	44

INTRODUCTION GENIRALE

La chimie des hétérocycles est une source inépuisable de nouveaux composés, compte tenu du nombre presque illimité de combinaisons entre carbone, hydrogène et hétéroatome qui confèrent à ces structures des propriétés chimiques, physiques et biologiques diverses. Une attention particulière est accordée aux composés contenant de l'azote et du soufre. Cet attrait est dû à leurs diverses applications dans le domaine biologique et pharmacologique^{1,2}.

On note que 84% de tous les médicaments à petites molécules ont au moins un atome d'azote et 59% ont une sorte d'hétérocycle azoté³.

Ainsi, les hétérocycles continuent de jouer un rôle prépondérant dans l'industrie et le développement des médicaments.

Les hétérocycles à cinq chaînons en particulier sont récurrents et omniprésents dans la structure de plusieurs médicaments ou de multitudes de composés actuellement en tests cliniques contre diverses pathologies comme le cancer, et la maladie d'Alzheimer.

Dans ce contexte, Les rhodanines en général et les 5-arylidène rhodanines en particulier, sont depuis plusieurs années, au centre de plusieurs sujets d'études grâce à leurs propriétés biologique et pharmacologique intéressantes.

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.

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 de 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

Dans ce premier chapitre, nous exposons une étude bibliographique qui traite la présentation des motifs chimiques qui devront être le socle du mémoire : la rhodanine, le tétrathiafulvalène (TTF) et le dithiafulvène (DTF). Une attention particulière sera portée sur les notions de bases, les voies de la synthèse et les réactivités.

I. Présentation générale

I.1 Présentation générale de la rhodanine

C'est en 1877 que Marcell Nencki⁴ a découvert la rhodanine qui l'appelée "Rhodaninsaur" en référence à sa synthèse par la rhodanide d'ammonium (thiocyanate d'ammonium) et l'acide chloroacétique dans l'eau.

La rhodanine, aussi appelée 2-thioxothiazolidin-4-one, est un composé organique qui fait partie de la famille des thiazolinones, (une classe très importante de composés hétérocycliques)⁵. C'est un hétérocycle à cinq chaînons avec des groupes sulfure et amino substitués à la première et la troisième position, respectivement. Elle est structurellement apparentée à la thiazolidine-2,4-dione, à la 2-iminothiazolidine-4-one et également au 4-thioxothiazolidin-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 chimique⁶.

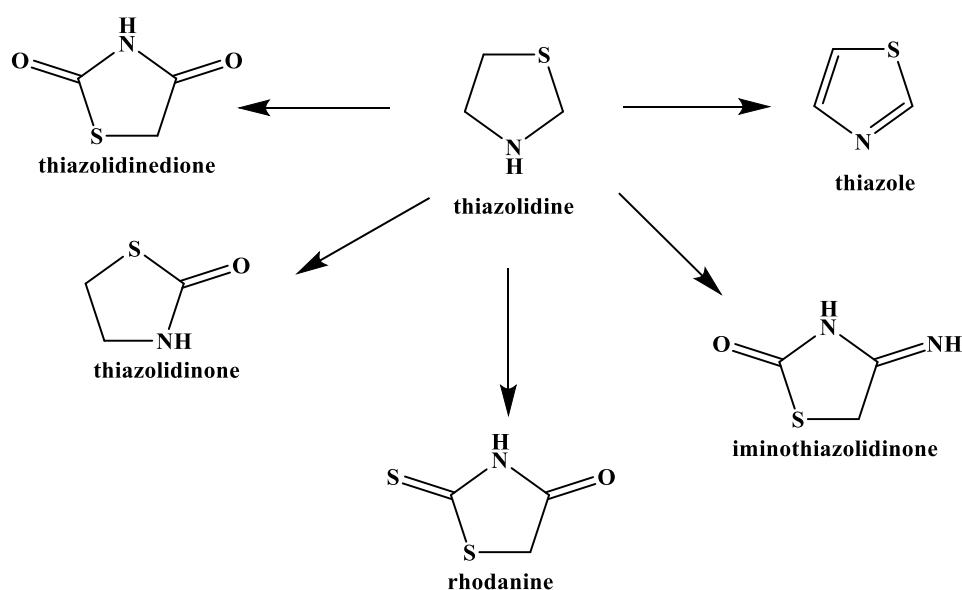


Schéma.I.1: Les différentes structures thiazoliques

La rhodanine est disponible sur le marché et a été synthétisée par la réaction du disulfure de carbone, de l'ammoniac et de l'acide chloroacétique (**Schéma I.2**)⁷.

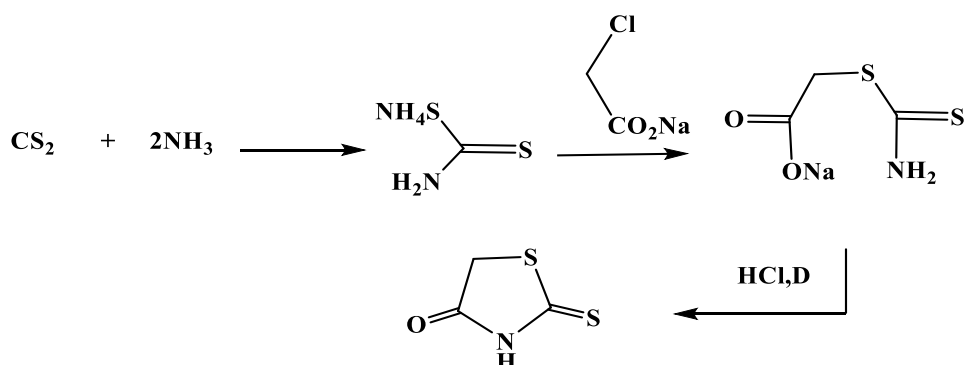


Schéma.I.2: une méthode de synthèse de la rhodanine.

I.2 Voies de Synthèse de la rhodanine

I.2.1 La voie de dithiocarbamate

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 dithiocarbamate⁸, suivie d'une réaction de cyclisation en présence d'un halogénoacétate.

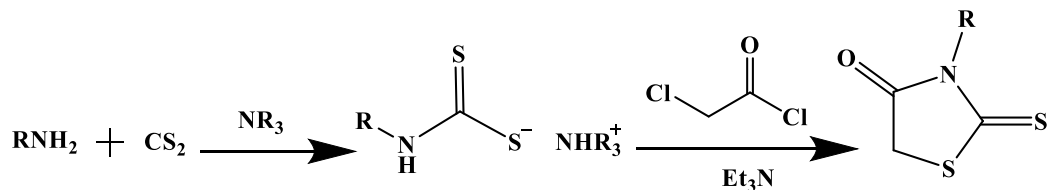


Schéma.I.3: synthèse du rhodanine via un dithiocarbamate.

I.2.2 La voie de Hølemberg⁹

C'est une méthode de synthèse des rhodanines N-substituées, elle est basée sur une réaction des amines avec l'acide trithiocarbone di-glycolique en présence de 1,1'-carbonyldiimidazole¹⁰.

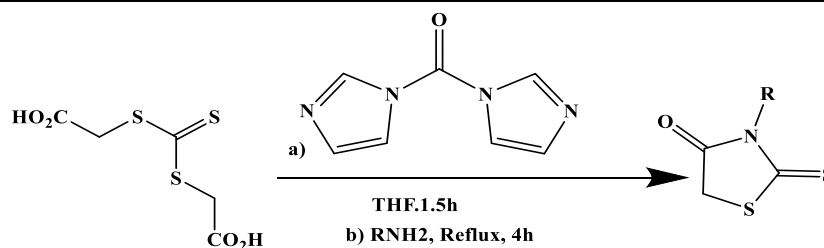


Schéma.I.4: synthèse du rhodanine via la méthode Hølemberg.

I.2.3 Voie d'isothiocyanate

L'isothiocyanate est mis en réaction avec l'acide mercaptoacétique pour engendrer l'acide thiocarbamoylé, qui cyclisé en milieu acide¹¹ donne accès à la rhodanine. (**Schéma. I.5**)

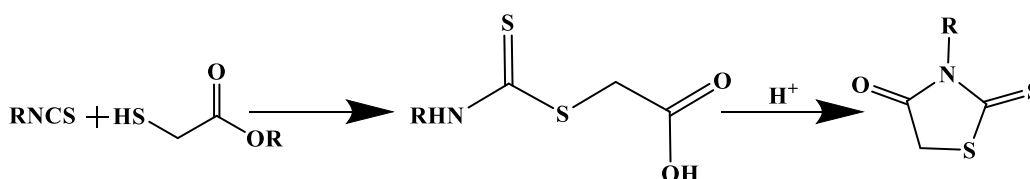


Schéma.I.5: synthèse du rhodanine via un isothiocyanate.

I.3 Réactivité de la rhodanine

La rhodanine a une grande variété d'applications dans les 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.6**).

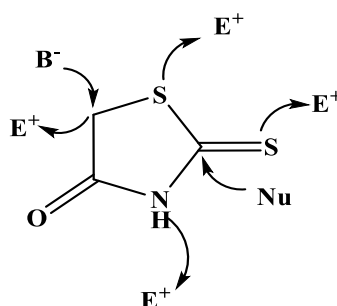


Schéma.I.6: Les centres actifs présents dans la rhodanine.

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

L'un des protocoles les plus recommandés pour la modification du noyau rhodanine est la réaction de Knoevenagel, qui consiste à la condensation de la rhodanine 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.

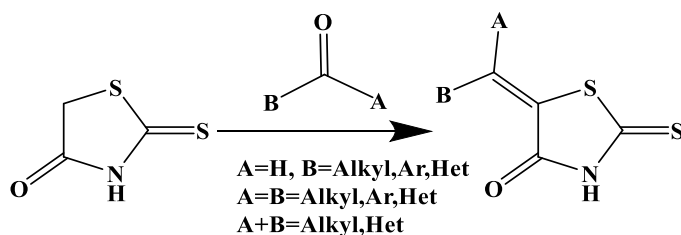


Schéma.I.7: réaction rhodanine/ aldéhyde.

La rhodanine réagit également avec divers tris (dialkylamino) phosphines, dans des conditions sans solvant, conduisant à un mélange¹² d'isomères E et Z. (**Schéma. I.8**)

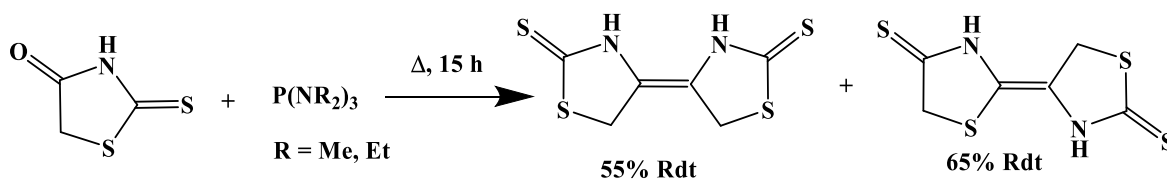


Schéma.I.8: couplage de la rhodanine avec les tris (dialkylamino) phosphines

L'alkylation directe de la position 3 amino (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'isomères¹³

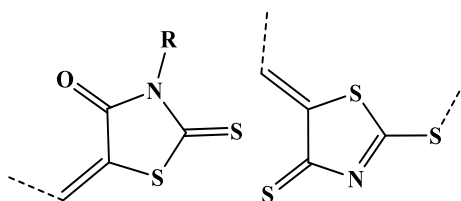


Schéma.I.9: Les isomères obtenus par l'alkylation de N3.

I.4 Activité biologique de la rhodanine et ses dérivés

Les 5-arylidènerhodanines ont fait l'objet d'études plus approfondies en tant qu'agents anticancéreux, antibactériens, antiviraux, antifongiques, antipaludéens, anti-inflammatoires et en tant que composés pour le traitement du diabète de type 2 et des complications associées.

I.4.1 Activité Antidiabétique

L'exemple le plus représentatif est l'epalrestat(**Schéma I.10**) 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

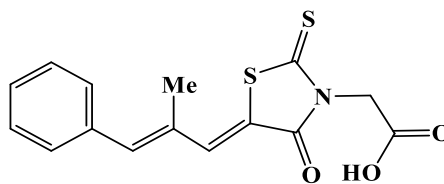


Schéma.I.10: la molécule d'Epalrestat (ONO pharmceuticals)

I.4.2 Activité Anticancéreuse

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

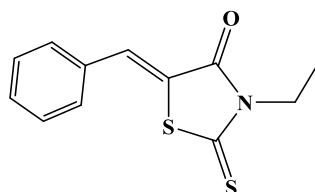


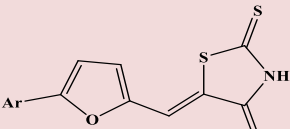
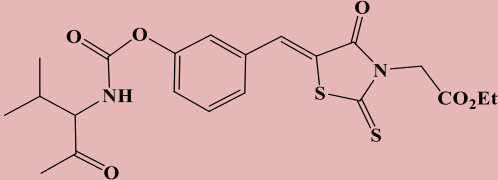
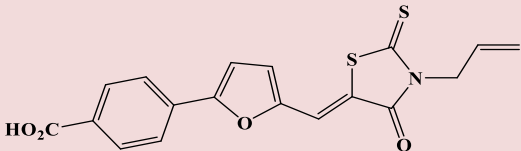
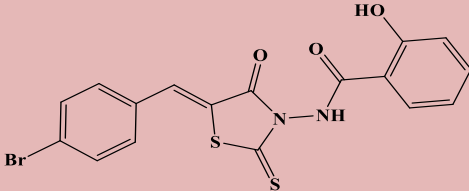
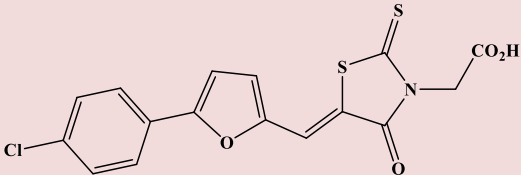
Schéma I.11: Une structure des dérivés de la rhodanine présentant un potentiel anticancéreux important.

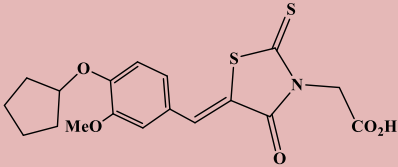
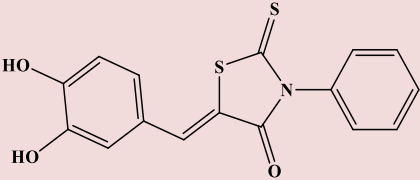
I.4.3 D'autres Activités

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

Tableau I.1: activités biologiques de quelques arylidène rhodanine

Structure	Activité Biologique
	Un Anti cancéreux ^{16,17}
<p>R= Br,Cl,H,F,CF₃, OCH₃</p>	Un Antifongique ^{18,19}

	Un Antibactérienne ²⁰
	Inhibiteur du virus de l'hépatite C ²¹
	Agent antimicrobien contre les infections nosocomiales ²²
	Inhibiteur HIV-1 integrase ²³
	Inhibiteur de l'agrégation des protéines dans des maladies neuro-dégénératives ²⁴

	(anti-inflammatoire: traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie) ²⁵
	Antiparasitaire ²⁶ et antimalarien.

II. Présentation générale de tétrathiafulvalène (TTF)

II.1 Définition

Le tétrathiafulvalène (TTF) est un composé chimique hétérocyclique non aromatique, il possède 14 π 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.²⁷



Figure III.1: Structure de noyau TTF

II.2 Propriétés

Les molécules du TTF suscitent un intérêt particulier dans le domaine des matériaux organiques et en synthèse organique à cause de leurs nombreuses propriétés:²⁸

- 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.12**).

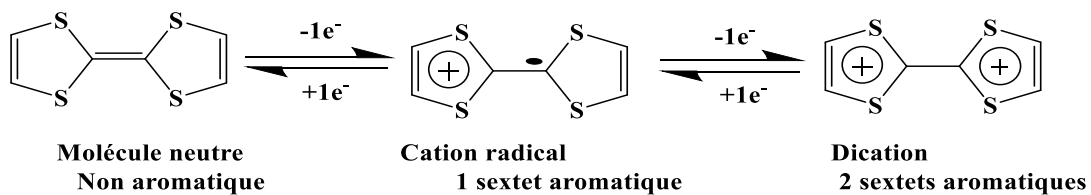


Schéma. II.12: Gain d'aromaticité lors de l'oxydation du TTF

- -Les Voltammogrammes réalisés sur les dérivés du TTF illustrent cette stabilité avec l'observation de deux vagues en oxydation que l'on retrouve inchangées lors du balayage retour (**Figure I.2**).

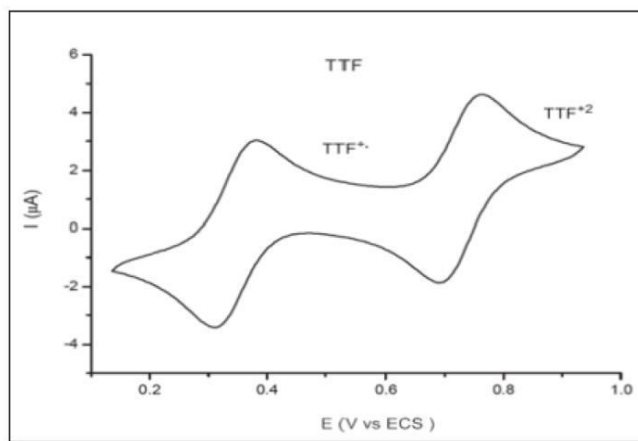


Figure I.2: Voltammogramme du TTF (10^{-3} M dans CH_3CN , TBAPF₆ (10^{-1} M)).

- Les potentiels d'oxydation peuvent être modulés par substitution des hydrogènes éthyléniques par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs.
- Le mono et le dication 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.
- Cette molécule, peut-être synthétisé à l'échelle de plusieurs grammes.
- Au cours des années une riche chimie du TTF a été développée.²⁹

II.3 .Voies de synthèse du TTF

II.3.1 Réaction de type Wittig

Cette voie consiste à condenser un sel de ditholium et un ylure de phosphonium. L'intermédiaire résultant réagit en milieu basique pour conduire au TTF dissymétrique comme le montre le schéma ci-après.³⁰

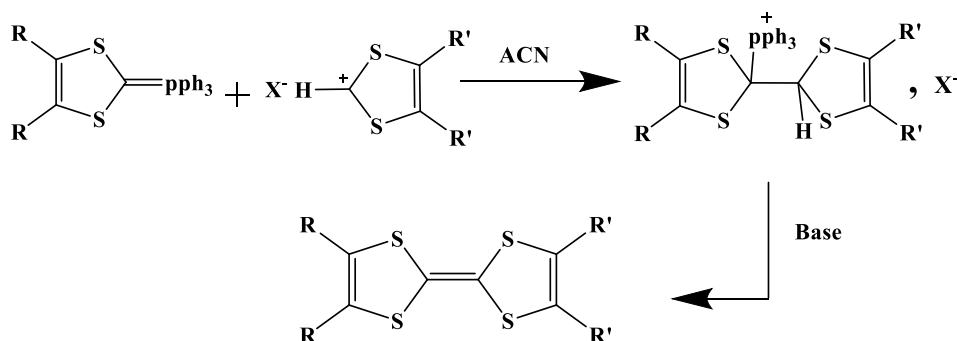


Schéma I.2: Synthèse du TTF via la Réaction de Wittig.

II.3.2 Réaction de type Wittig-Horner

Cette méthode est basée sur la réaction de Wittig –Horner. Elle permet d'accéder aux composés dissymétriques 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:³¹

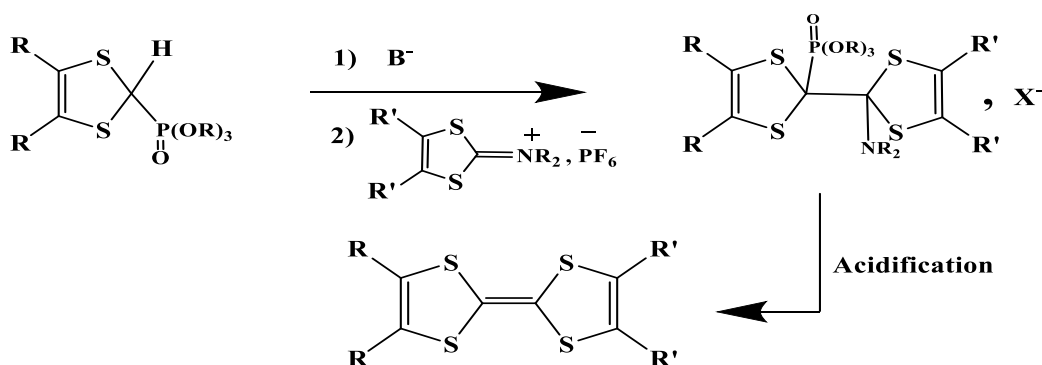


Schéma I.3: Synthèse du TTF via la Réaction de Wittig-Horner.

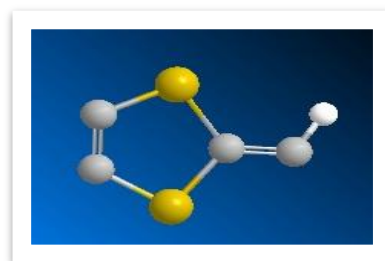
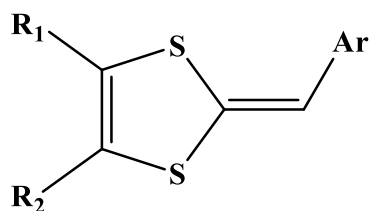


Figure I.3: la structure du DTF par Chem3D du DTF

III-2- Propriétés

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

Les dérivés du dithiafulvène sont des composés organiques donneurs d'électrons, non aromatique selon la règle de Huckel (**Schéma I.17**). Mais en libérant un électron, ces entités se convertissent en cation radical et dications relativement stables suite au gain d'aromaticité par la formation d'un sextet aromatique ³⁵. De ce fait, ils favorisent les réactions d'oxydation en stabilisant la formation des complexes de transfert de charge, de sels d'ions radicaux et une grande variété d'accepteurs inorganiques ³⁶.

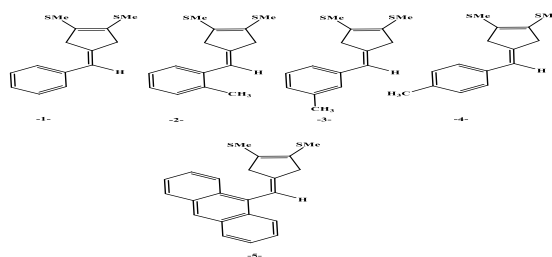


Schéma I.6: L'oxydation du motif DTF.

La dimérisation oxydative des dithiafulvènes par voltamètre cyclique (VC) permet la formation des dications dimériques (**Schéma I.18**)³⁷. Donnants lieux à des tétrathiafulvalène vinylogues (TTFV) qui sont un sous-ensemble spécifique de deux groupes vinyle entre deux anneaux dithiole, présentant une structure pseudo-cisoidé non-planaire résultant de l'effet de conjugaison et les effets stérique équilibrées ³⁸.

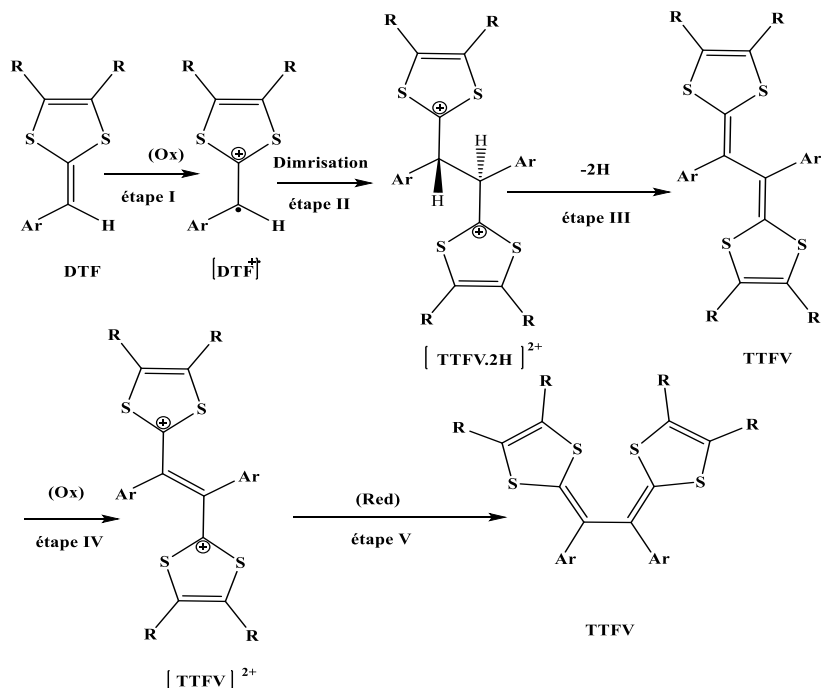


Schéma I.7: Mécanisme général de dimérisation oxydative du DTF.

La polymérisation du dithiafulvène peut conduire à la formation du poly-dithiafulvène caractérisé par une expansion efficace de la conjugaison du système- π mis en évidence par les valeurs d'absorptions des spectres UV-vis³⁹.

Les dithiafulvènes non conjugués sont généralement oxydés entre $E_{ox} = +0,9$ 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.

Les dithiafulvènes subissent une attaque d'électrophiles au niveau du carbone exocyclique pour donner des dérivés 6-substitués (**Schéma I.19**)³⁹.

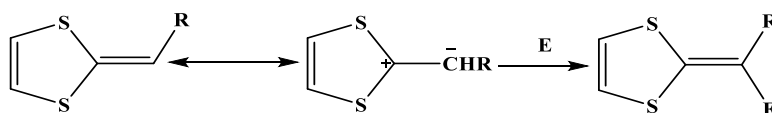


Schéma I.8: Caractère électrophile du carbone exo-cyclique.

III.2 Voies de synthèse du DTF

III.2.1 Couplage par le phosphite

Le moyen le plus idéal et le plus simple pour obtenir les DTF cibles est le couplage médié par le phosphite de trialkyle (**Schéma I.20**), au reflux, entre des thiones, par exemple la *s*-méthyl thione, et les aldéhydes comme le benzaldéhyde ⁴⁰

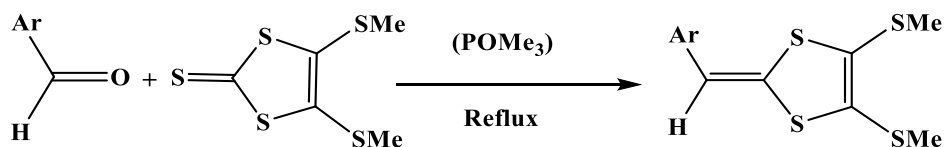


Schéma I.9: Le Couplage médié par le phosphite.

III.2.2 Couplage par la méthode de Wittig

Cette méthode est basée sur la réaction de Wittig. C'est une réaction d'oléfination entre une fonction carbonyle et un ylure de phosphonium aboutissant à de dithiafulvènes⁴¹.

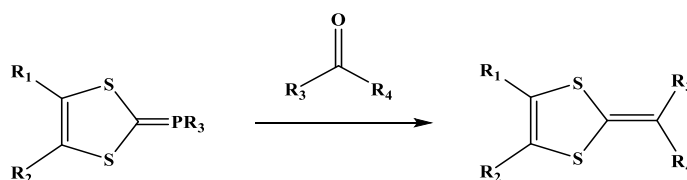


Schéma I.10: Réaction de type Wittig pour l'obtention du DTF.

III.2.3 Couplage de Campaigne et Hamilton

Campaigne et Hamilton ont montrés que les sels de 2-méthylthio-1, 3-dithiolium substitués peuvent réagir avec plusieurs composés à méthylène actifs conduisant à des dithiafulvènes selon la réaction suivante ⁴²:

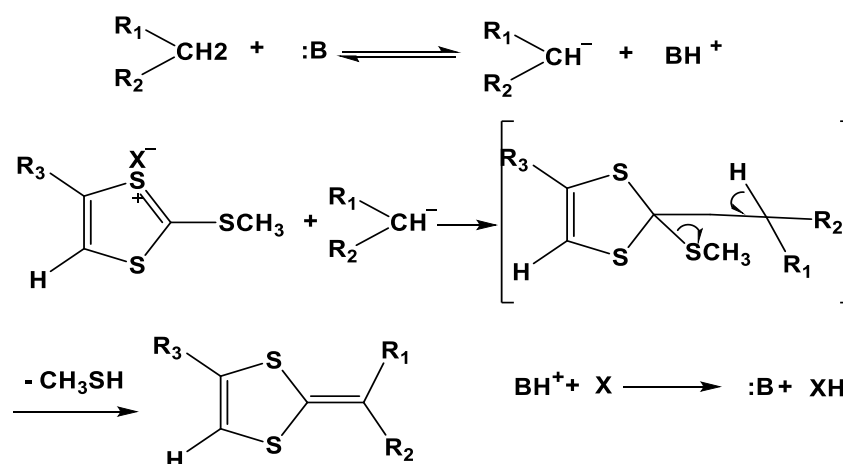


Schéma I.11: Synthèse de Campaigne et Hamilton.

III.2.4 Couplage par photolyse

La photolyse de 1, 2,3-dithiazoles substitués en présence de la lumière ($h\nu$) conduit par une condensation intramoléculaire sur les C-4 et C-S à la formation de dithiafulvènes substitués,⁴³ (Schéma. I.23).

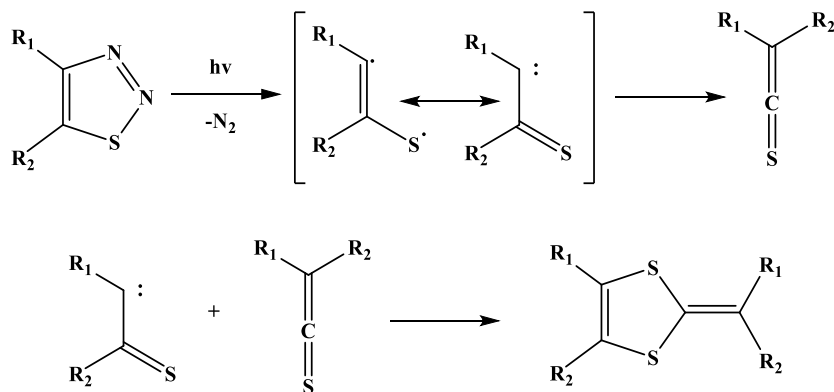


Schéma .I.12: Couplage par photolyse

Après avoir présenté un bref aperçu sur les voies de synthèse et la réactivité des molécules chimiques nécessaires pour réaliser le travail qui nous a été assigné, nous allons procéder aux différents essais de condensation sur la molécule cible: la rhodanine.

*CHAPITRE II Synthèse et
étude des précurseurs et des
molécules cibles*

I. Introduction et présentation des objectifs

L'étude bibliographique présentée dans le premier chapitre montre bien l'importance des composés hétérocycliques dans le domaine biologique, thérapeutique et électronique.

Au cours des dernières décades les hétérocycles en général ont 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'Epalrestat dans le traitement du diabète de type II.

Nous avons montré aussi par cette étude, que les hétérocycles à base de TTF et de DTF sont utilisés intensivement comme donneur d'électrons en électronique moléculaire et comme précurseurs pour l'élaboration de matériaux moléculaires grâce à leurs propriétés électroniques uniques.

De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue un centre d'intérêt pour une grande communauté de chimistes. Il est donc indispensable de penser à développer de nouveaux édifices moléculaires par l'ajout d'une multitude de groupes fonctionnelles qui pourraient alors conduire à de nouveaux adduits potentiellement actifs.

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

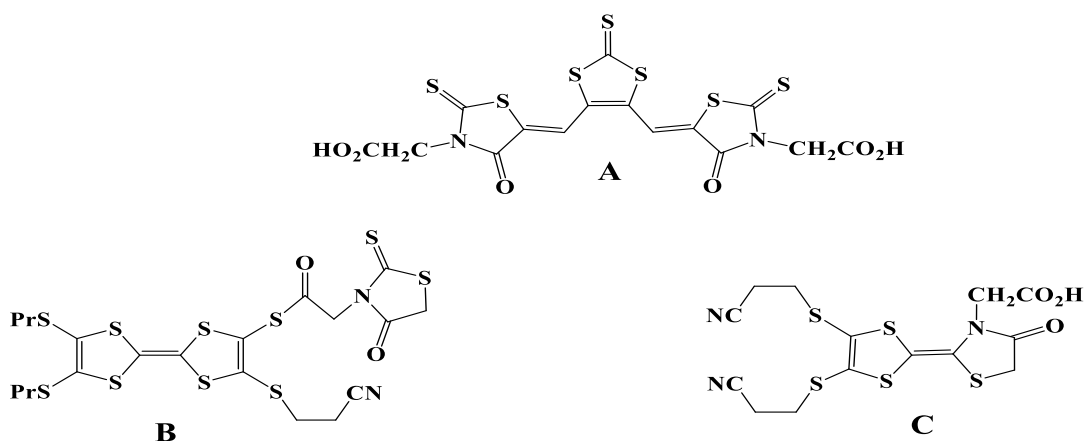


Schéma II 1: formules développées des molécules cibles

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

Tout d'abord, notre laboratoire a déjà travaillé sur le TTF et ses dérivés donnant naissance à plusieurs structures avec des propriétés physique variées et intéressantes. D'autre part, 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.

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. Les différentes méthodes envisagées pour condenser le TTF à la rhodanine

II.1 Condensation de Knoevenagel

Les rhodanines sont caractérisés par un méthylène actif en position 5, site majeur pour la réaction de Knoevenagel. Cette stratégie de synthèse consiste à condenser un aldéhyde avec une rhodanine non substituée commerciale, ou une rhodanine substituée en position N-3. C'est un protocole qui nécessite généralement l'usage d'un catalyseur basique avec élévation de la température⁴⁴.

Le schéma suivant présente la rétro synthèse de la molécule cible **A** :

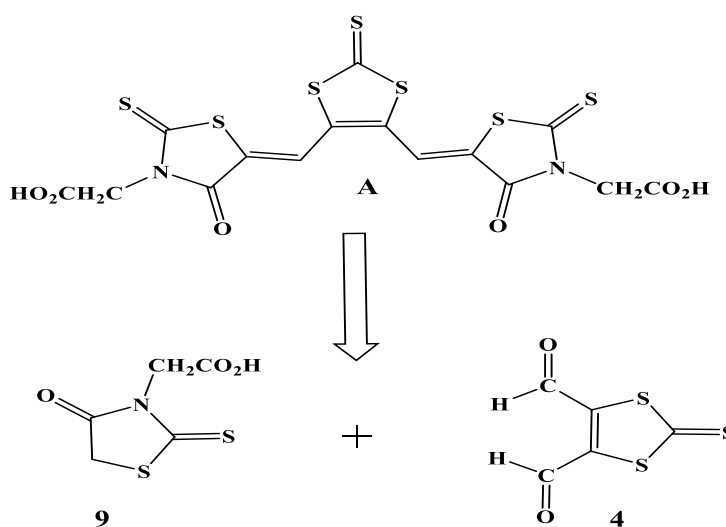


Schéma II 2: Rétrosynthèse de composé **A**.

II.2 Réaction de déprotection-alkylation des thiolates

Cette stratégie de protection-déprotection⁴⁵ des fonctions thiolates comprend les trois phases successives suivantes :

- La protection des fonctions chalcogénolates d'un TTF par des groupes cyanoéthyles,
- L'élimination du groupe protecteur en milieu basique,
- La réalkylation des chalcogénolates par un agent d'alkylation approprié, dans notre Cas, nous avons utilisé une rhodanine acylée

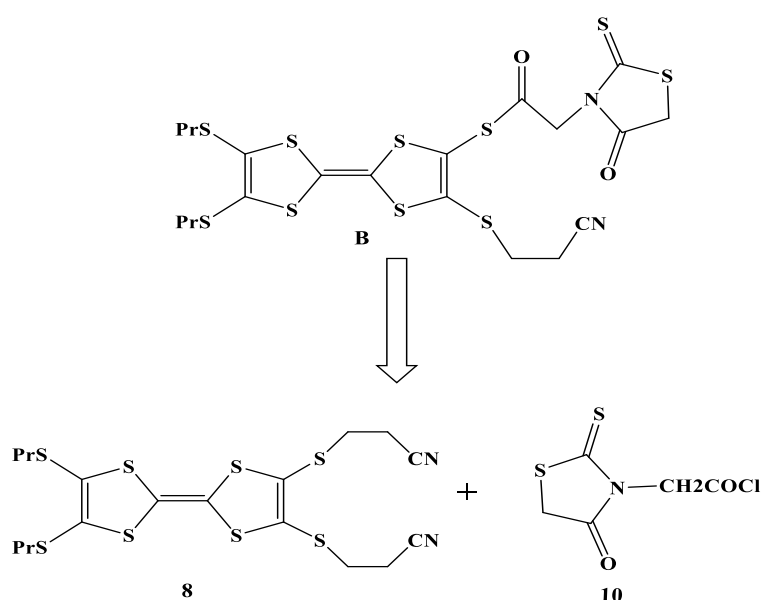


Schéma II 3: Rétrosynthèse de composé B.

II.3 Couplage croisé

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 chalcogénones par l'intermédiaire d'un dérivé de phosphore tel que le phosphite de triéthyle (P(OEt)₃).

Le schéma ci-dessous représente la rétrosynthèse de la molécule cible C:

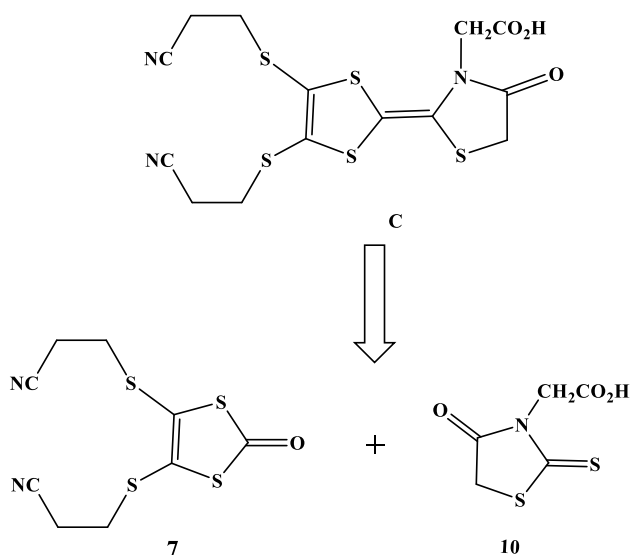


Schéma II 4: Rétrosynthèse de composé C.

D'après les schémas rétrosynthétiques, la préparation des intermédiaires **4**, **7**, **8**, **9** et **10** est préalablement nécessaire et permettra l'obtention des composés **A**, **B**, et **C**.

III. Synthèse des précurseurs

III.1 Synthèse de composé 1

La méthode qui permet la synthèse du composé 1 s'appuie, sur une cyclo addition entre l'éthylène trithiocarbonate et l'acétylène dicarboxylate de méthyle⁴⁶ (Schéma II.5), la réaction est réalisée dans le reflux de toluène pendant 4h, le composé est isolé sous forme de cristaux jaunes avec un bon rendement.

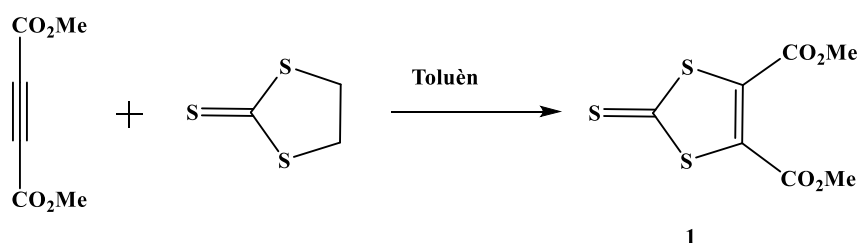


Schéma II 5: Synthèse de composé 1

III.2 Synthèse de composé 2

A partir de composé **1**, nous avons tenté une réduction de la fonction diester en dialcool selon une méthode développée par P. Hudhomme⁴⁷. Cette réduction nécessite l'utilisation de borohydrure de sodium (NaBH_4) en présence de dichlorure de zinc (ZnCl_2). Cependant, nous ne sommes pas parvenus à obtenir la molécule désirée **2**. Cet échec est dû à notre incapacité à obtenir du dichlorure de zinc anhydre.

Après une recherche approfondie nous arrivons à une méthode réussie pour l'obtention de l'alcool, en utilisant le bromure de lithium (LiBr). La réaction est réalisée dans un mélange de THF et méthanol en présence de NaBH_4 à $T=15^\circ\text{C}$. Le dialcool est obtenu après une séparation sur colonne pour éliminer le produit de départ en éluant tout d'abord avec un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (2/1), puis acétate d'éthyle pour obtenir enfin le dialcool sous forme de poudre jaune⁴⁸ (**Schéma II.6**).

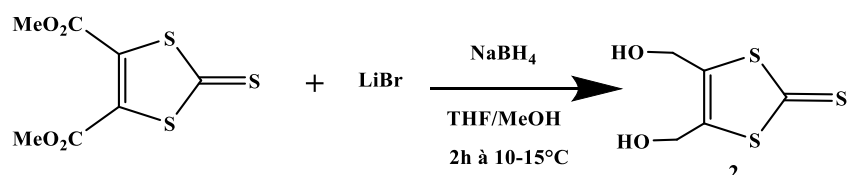


Schéma II.6: Synthèse de composé 2

III.3 Synthèse de composé 3

L'obtention de monoalcool passe, en premier lieu, par la monodécarboxyméthylation sélective de la thione diester par le LiBr sous une température bien contrôlée. Ensuite, la réduction du produit intermédiaire, par action de NaBH_4 à 15°C , conduit à la thione mono ester avec un rendement de 92%.

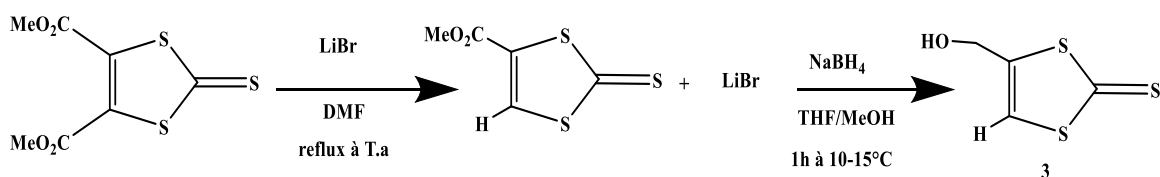


Schéma II 7: Synthèse de composés 3

III.4 Synthèse de composé 4

Le composé dialdéhyde **4** est obtenu avec un rendement tout à fait satisfaisant par oxydation du dialcool **2** en utilisant le Magtrive (CrO_2) comme réactif d'oxydation⁴⁹

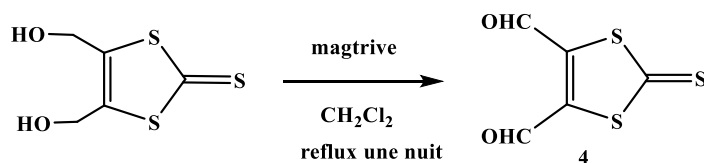


Schéma. II.8: Synthèse de composé 4

La synthèse de monoaldéhyde à partir de monoalcool **3**, n'a pas été réalisée en raison de la faible quantité obtenu de composé **3**.

III.5 Synthèse des composés 5 et 6

L'alkylation du composé **a** (complexe de zinc) en présence de 3-bromopropionitrile et 1-bromopropane a permis l'obtention de deux type de 1,3-dithiol-2-thione, composés **5** et **6** respectivement, avec de bons rendements^{50,51}. (Schéma II.9)

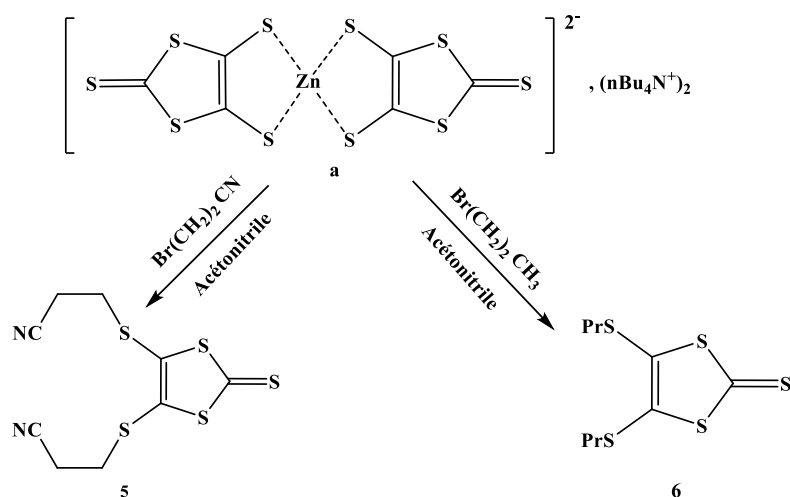


Schéma. II.9: Synthèse des composés 5 et 6

III.6 Synthèse de composé 7

La conversion du composé **5** en 1,3-dithiole-2-one **7** (Schéma II.10) est réalisée en présence d'acétate mercurique dans un mélange (3 : 1) de chloroforme et d'acide acétique à température ambiante⁵², le composé **7** est obtenu avec un rendement de 95%.

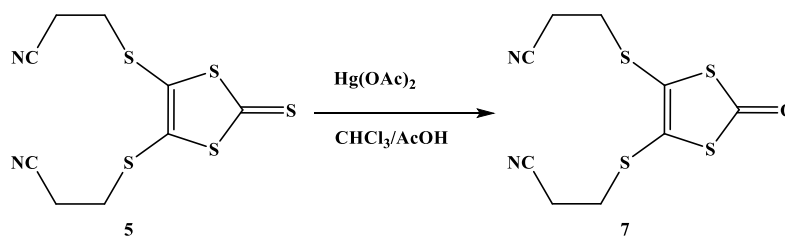


Schéma .II.10: Synthèse de composé 7

III.7 Synthèse de composé 8

Le composé **8** est obtenu lors d'une réaction de couplage croisé des espèces **6** et **7** dans un mélange de triéthylphosphite et de toluène. Après deux heures de chauffage à reflux sous atmosphère inerte, le composé **8**, est isolé des produits d'homocouplage (espèces symétriques) par chromatographie sur gel de silice.

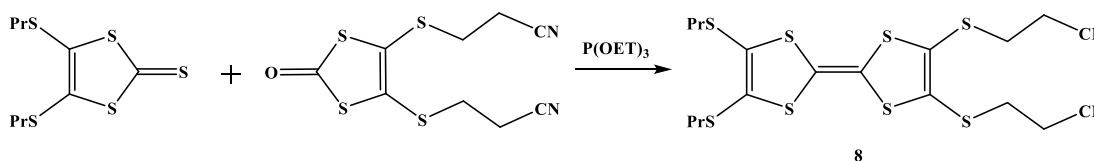


Schéma .II.11: Synthèse de composé 8

La séparation de TTF dissymétrique et les deux espèces symétriques a pu être réalisée aisément grâce à la polarité introduite par le substituant cyanoéthyle en nombre différent sur les trois TTF formés.

III.8 Synthèse de composé 9

La voie de synthèse utilisée pour le composé **9** dérivé de l'acide de rhodanine, est illustrée dans le (Schéma .II. 12)

Comme le montre le schéma ci-dessous, la rhodanine-3-acide acétique nécessaire à la préparation de dérivés cibles a été synthétisé en cyclisant la glycine avec du disulfure de carbone et chloroacétate de sodium dans un milieu acide.

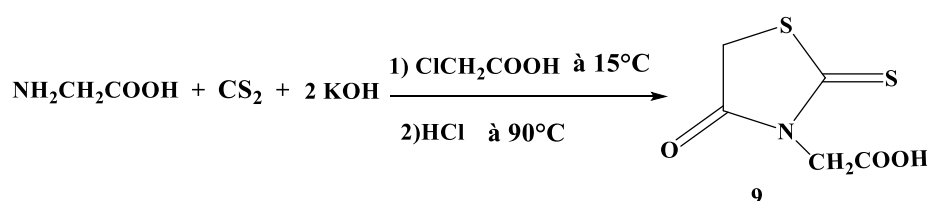


Schéma .II.13: Synthèse de rhodanine acide.

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, avec un rendement de 95 %.

III.9 Synthèse de composé 10

Les chlorures d'acyle sont généralement préparés de la même façon que les chlorures d'alkyle, en remplaçant le groupe $-OH$ d'un carboxyle par un chlorure. On traite ainsi les acides carboxyliques avec le chlorure de thionyle ($SOCl_2$), le trichlorure de phosphore (PCl_3) ou le penta chlorure de phosphore (PCl_5)⁵³.

Dans la réaction avec le chlorure de thionyle le dioxyde de soufre SO_2 et le HCl générés sont gazeux et peuvent donc s'échapper du milieu réactionnel, déplaçant la réaction dans le sens de la synthèse. L'excès de $SOCl_2$ (point d'ébullition de $74.6\text{ }^\circ\text{C}$) est ensuite évaporé (Schéma .II.13).

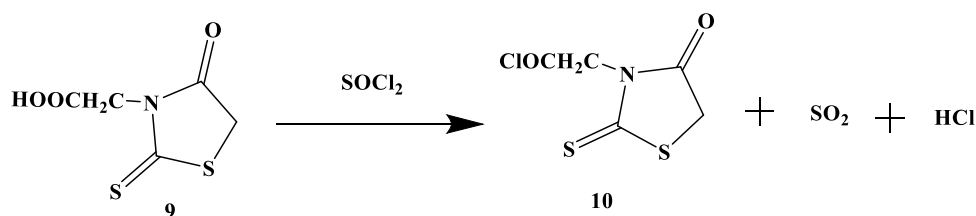


Schéma .II.14: Synthèse de composé 10.

IV. Synthèse des molécules sélectionnées

IV.1 Synthèse de la molécule A

Comme nous avons déjà indiqué, la synthèse de composé A est réalisée selon la réaction de condensation de Knoevenagel, ce type de condensation s'effectue au niveau du site nucléophile constitué par le méthylène actif, en position C-5 de la rhodanine avec un aldéhyde, dans ce cas, nous avons utilisé la thione dialdéhyde 4.

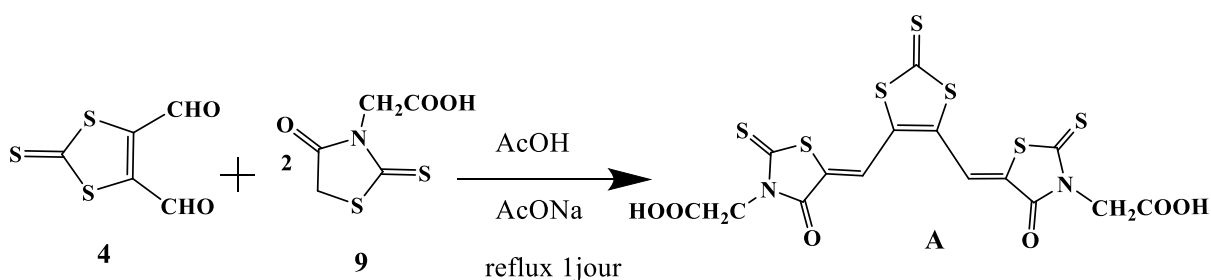


Schéma .II.15: synthèse de la molécule cible **A**.

La réaction est réalisée traditionnellement avec une catalyse basique. Dans la littérature on a rencontré souvent l'association de l'acétate de sodium à l'acide acétique comme un système de catalyseur/solvant pour cette réaction.

Après une nuit d'agitation à reflux et évaporation de solvant, nous avons obtenu un brut sous forme d'une poudre violette noirâtre

L'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM), montre la présence des produits de départ accompagnés d'une nouvelle tâche qui peut correspondre au produit désiré. En raison de contraintes de temps et de la faible quantité de produit brut obtenu, nous n'avons pas pu le purifier et nous l'avons utilisé tel quel est, pour effectuer les analyses spectroscopiques et électrochimiques.

IV.2 Synthèse de la molécule B

La stratégie suivie pour accéder au composé **B** 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 de rhodanine acyle (**Schéma .II.15**).

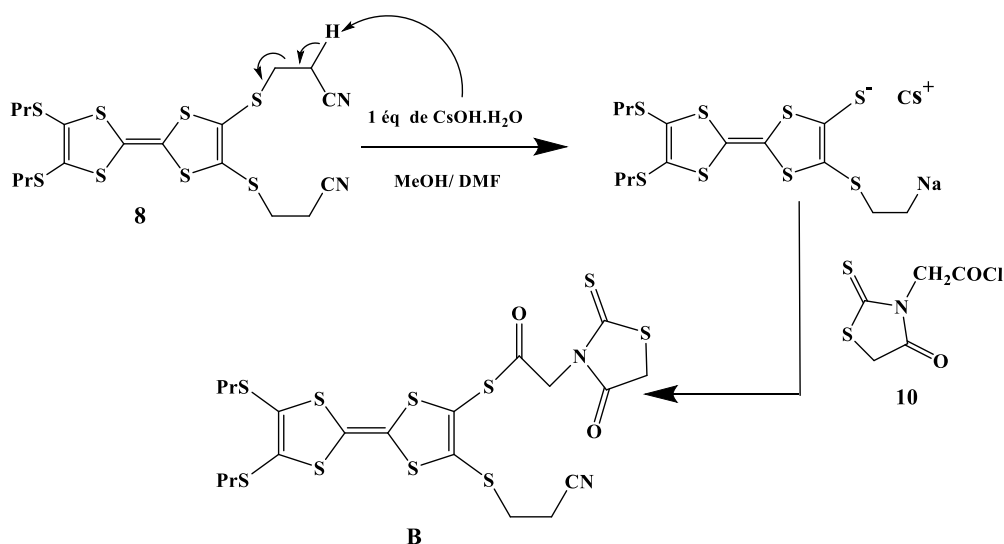


Schéma .II.16: Synthèse de la molécule cible **B**.

Après l'ajout de rhodanine acyle, le mélange réactionnel de couleur orange devient noir et un précipité est formé après une nuit d'agitation à température ambiante. L'analyse par CCM indique l'apparition d'un nouveau produit accompagné par le produit de départ. La séparation est réalisée à l'aide d'une courte colonne, en éluant au dichlorométhane, le composé cible est obtenu sous forme d'une poudre marron avec un faible rendement.

IV.3 Synthèse de la molécule C

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.16**)

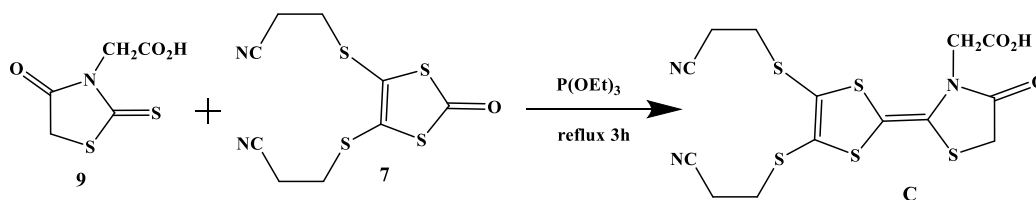


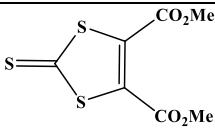
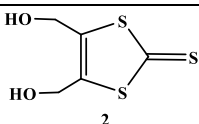
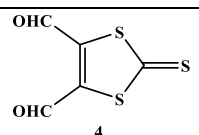
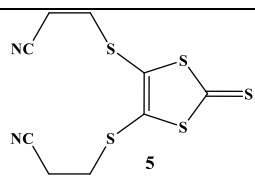
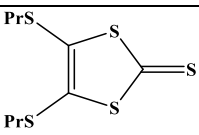
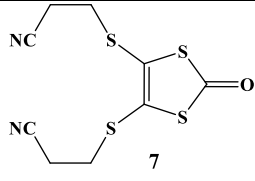
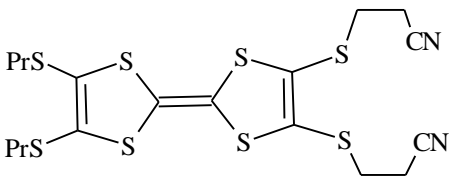
Schéma .II.17: Synthèse des molécules cible **C**.

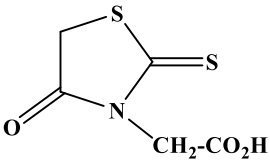
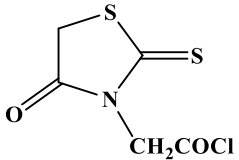
Dans ce cas, nous avons utilisé le composé 7, nous pouvons dire avec prudence que la fonction one dans ce composé peut réagir avec la fonction thione de la rhodanine. Après 4h de reflux, le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant au dichlorométhane puis au mélange de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ pour séparer trois composés.

Malheureusement nous n'avons pas pu réaliser l'étude spectrale de ce composé.

Le tableau 1 regroupe les caractéristiques physiques et les rendements des composés synthétisés.

Tableau .II.1: caractéristiques des composés synthétisés

Le composé	Aspect	Rdt (%)	T _f (°C)
 1	Cristaux jaunes	83	86 - 88
 2	Cristaux jaunes	40	86-87
 4	Cristaux jaunes	24	/
 5	Cristaux jaune	83	83
 6	Huile	78	/
 7	Cristaux beige	90	85
	Poudre orange	52	99

	cristaux jaunâtres	97 %	149
	Poudre marron	95 %	64

V. Caractéristiques spectroscopiques des composés synthétisés

V.1 Produit de départ

V.1.1 La rhodanine acide

RMN ^1H

Le spectre de RMN ^1H du composé de départ (**Figure. II.1**), pris dans le méthanol deutéré (CD_3OD), présente deux singulets à 4.22 et 4.71ppm correspondant respectivement aux protons du cycle rhodanine et aux protons de l'acide éthanoïque greffé sur l'atome d'azote ; intégrant chacun deux protons.

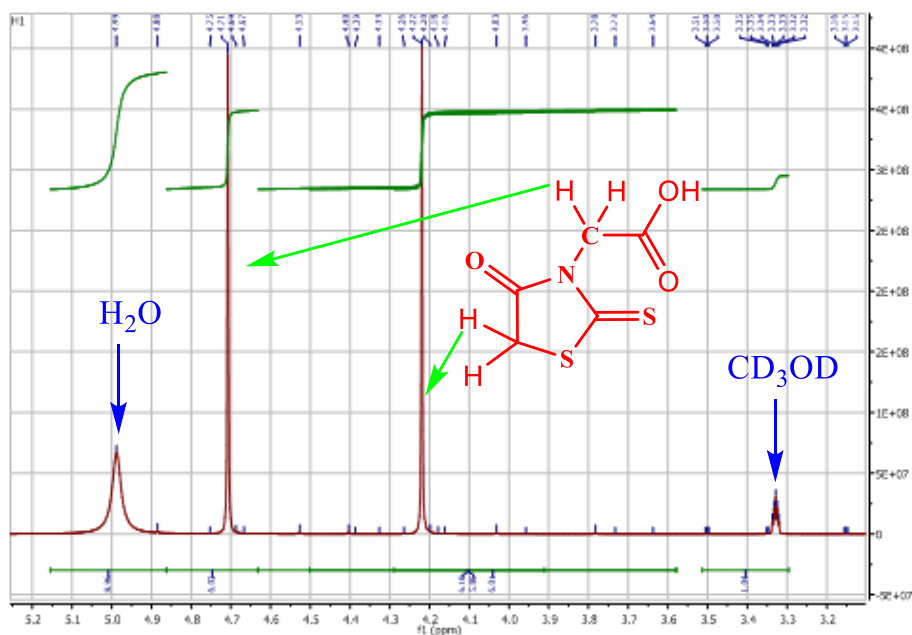


Figure .II .1: Spectre RMN du proton de la rhodanine.

RMN ^{13}C

Dans le spectre RMN du carbone treize (**Figure II 2**), on constate deux types de carbones les carbones sp^3 qui se localisent dans la plage 0-70ppm et les carbones sp^2 qui se situent dans la partie 100-220ppm (**Figure II 2**).

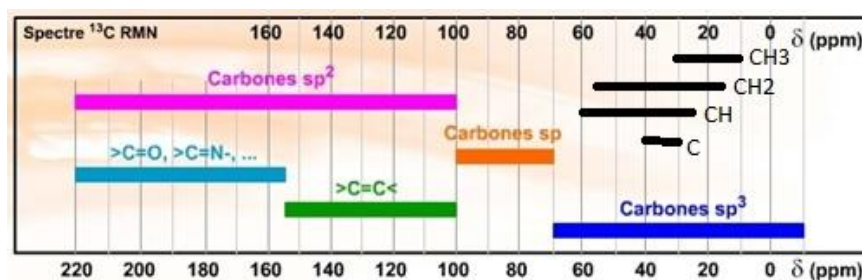


Figure. II.2: déplacement chimique des différents types de carbone.

L'étude minutieuse du spectre (**Figure. II. 3**) montre que le carbone (35.18 ppm) du groupe méthylène (CH_2) entouré du carbonyle et du sulfure est plus blindé que le carbone (44.27 ppm) du groupe méthylène (CH_2) entouré du groupe acide et de l'amine tertiaire qui sont des groupements déblindants suite à leurs fortes électronégativités. Les trois pics restants sont localisés dans la zone la plus déblindée : le carbone quaternaire de la thione (202.4 ppm) est le plus appauvri en électron car il est entouré par trois éléments électronégatifs ; suit le carbone de la fonction carbonyle (173.9 ppm) et enfin le carbone du carbonyle (168.2 ppm).

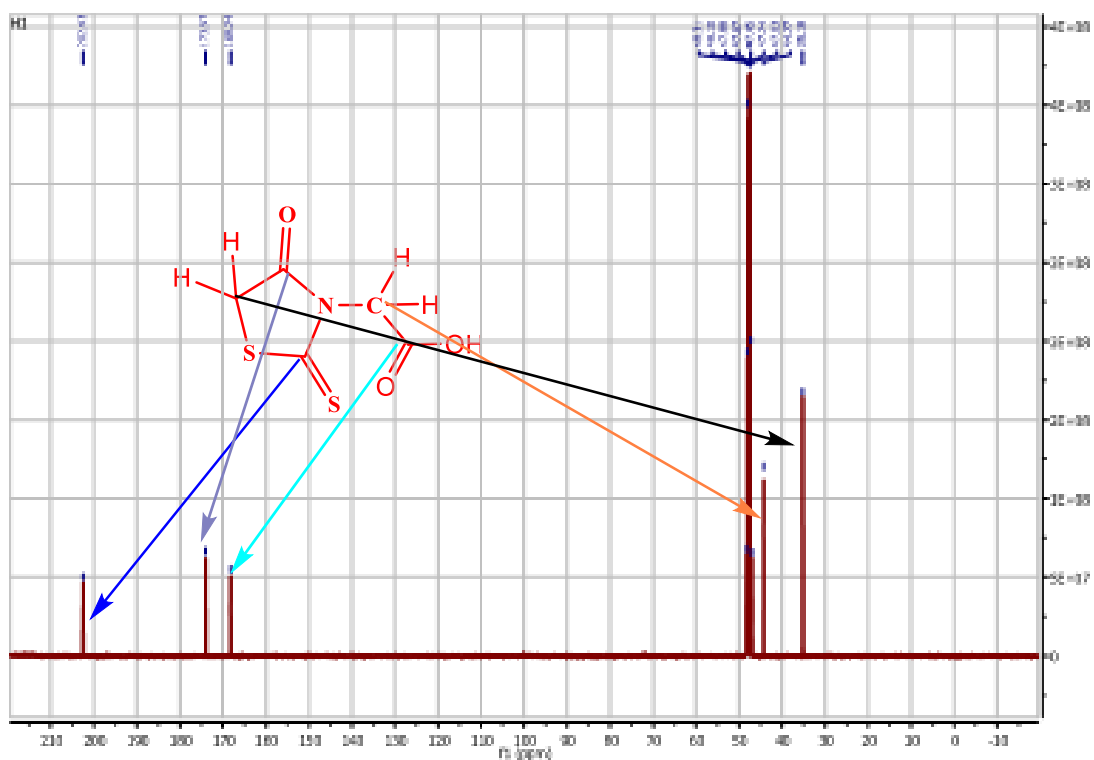


Figure.II.3: Spectre RMN du proton de la rhodanine.

RMN 2D HSQC: $^1J(C-H)$

Le spectre « Heteronuclear Single Quantum Correlation » étudie les couplage $^1J_{C,Het}$ permet d'accoler un carbone protoné aux hydrogènes qu'il porte. La méthode est singulièrement intéressante puisqu'en présence d'asymétrie dans la molécule, les deux H d'un méthylène (CH_2) auront des déplacements chimiques différents.

Dans le cas de notre produit de départ (**Figure. II.4**), on constate que les deux protons des deux méthylènes sortant successivement à 4.22 et 4.70ppm sont associés aux carbones localisés à 35.18 et 44.27ppm.

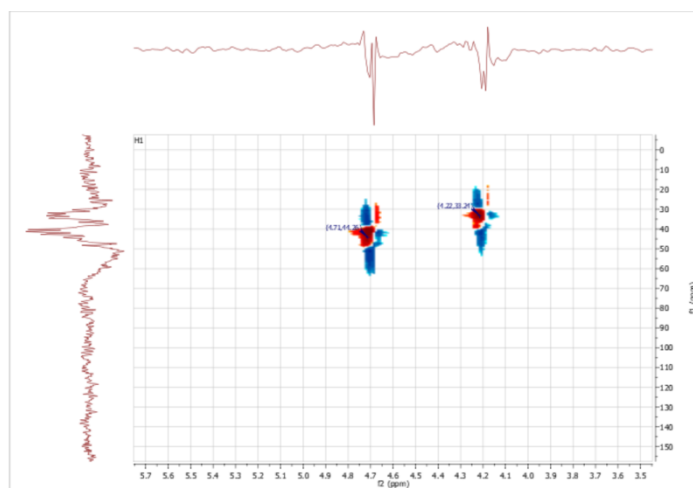


Figure.II.4: Spectre RMN 2D de type HSQC de la rhodanine.

RMN 2D: HMQC :^{2,3,4}J(CCCC-H)

Le spectre «Heteronuclear Multiple Quantum Correlation» s'intéresse aux couplages plus faibles $^2J(\text{C-C-H})$, $^3J(\text{C-C-C-H})$ et plus. Il permet d'établir des connectivités entre les différents carbones de la molécule.

Ici dans notre cas, à partir du spectre (**Figure.II.5**) on a pu établir une connectivité entre le carbone (35.18 ppm) porteur des deux protons sortants à 4.22ppm et les carbones du groupe carboxyle sortant à 173.9 ppm et le carbone du groupe thione localisé à 202.4ppm. De même, le carbone (44.27 ppm) porteur des deux protons sortants à 4.7ppm est relié aux carbones des groupes carbonyle, acide et thione situés respectivement à 166.24, 173.9 et 202.3ppm.

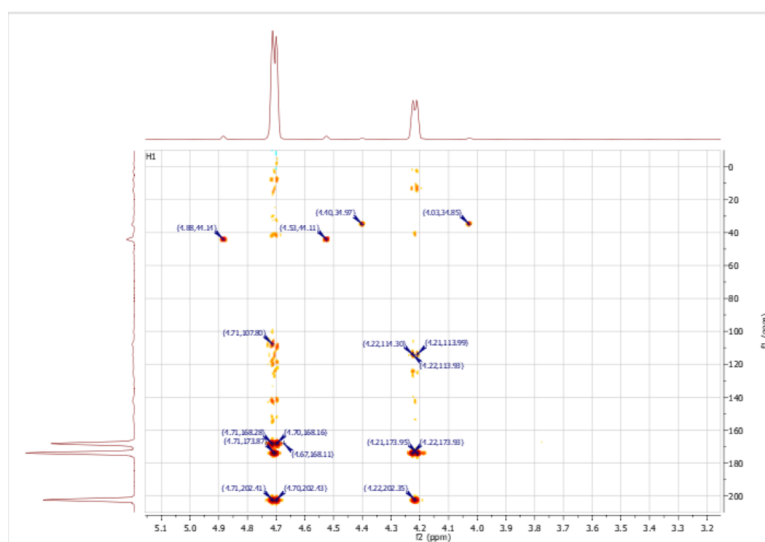


Figure.II.5: Spectre RMN 2D HSQC de la rhodanine.

Aussi, on est arrivé à calculer graphiquement la constante de couplage $^1J_{13C-H}$ pour les deux types de protons. Pour celui qui est situé à 4.22ppm la valeur est de 140Hz, mais pour celui qui est localisé à 4.7ppm la valeur est de 140Hz. Cette différence est due à l'électronégativité des groupements chimiques entourant ces protons méthyléniques (CH_2). Ainsi, dans le groupe $N-CH_2-COOH$ la valeur $^1J_{13C-H}$ est moindre parce que le C-H est pris entre deux groupements fortement électronégatifs, car théoriquement la valeur de la constante de couplage diminue avec l'augmentation de l'électronégativité.

De même, on a estimé le couplage géminial (H-C-H) dans les groupes méthylène qui de l'ordre de 4 Hz ; la aussi cette petite valeur est due à la nature du cycle rhodanine qui contient plusieurs groupements électronégatifs.

V.1.2 La rhodanine acyle

Dans la partie (4 à 5ppm) du spectre de RMN du proton (1H) devant contenir les protons d'acyle et les protons du cycle rhodanine de la structure attendu (**Figure. II.6**), on trouve quatre singulets à : 4.05ppm ; 4.42ppm ; 4.88ppm et 5.15ppm (**Figure. II.7**),

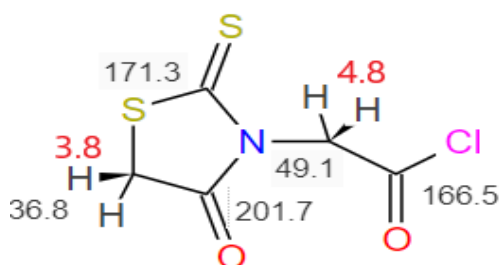


Figure. II.6: Valeurs estimées des déplacements chimiques pour le produit attendu.

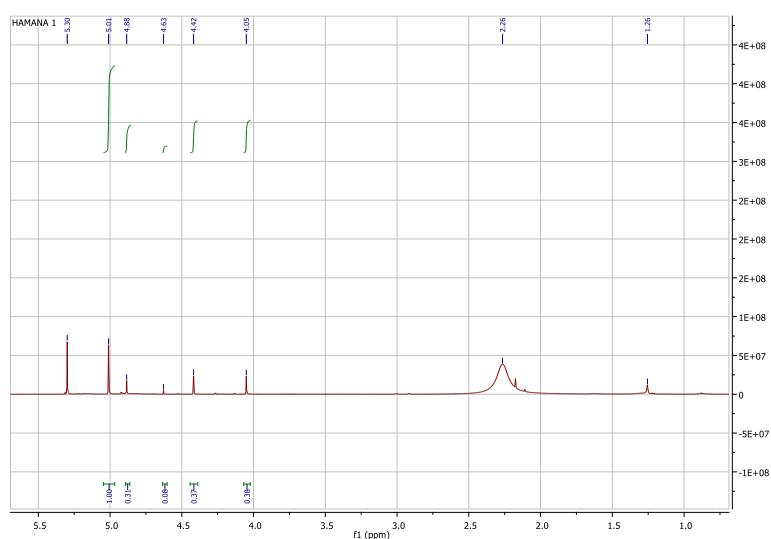


Figure .II. 7: Partie du spectre RMN 1H du produit obtenu.

Le spectre de RMN du carbone treize (^{13}C) contient plusieurs pics ; certains sont intenses et d'autres moins intenses allant de 4.37ppm jusqu'à 191.63ppm. Dans ce lot, il y a des carbones de type sp^3 de 0 à 65ppm et de type sp^2 de 90 à 200ppm (**Figure II 8**).

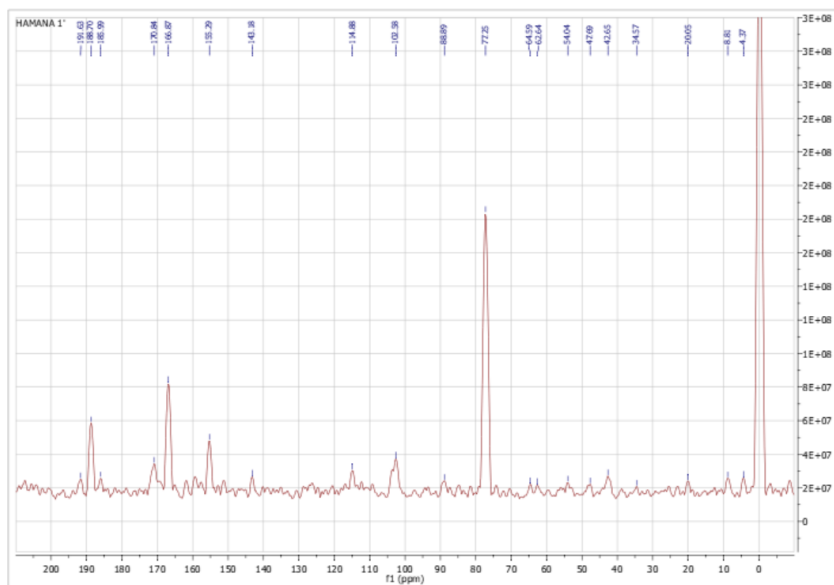


Figure. II.8: Spectre RMN ^{13}C du produit obtenu.

On se basant sur ces dernières données spectrales, expérimentales de l'acide rhodanine et simulées de la structure supposée de l'acyle rhodanine (**Figure. II. 9**), on peut suggérer que les valeurs situées à 4.05 et à 5.15ppm correspondent respectivement aux protons des deux groupes $\text{O}=\text{C}-\underline{\text{CH}_2}-\text{S}-$ et $\text{HOOC}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-$; cette proposition est appuyée par les données extraites des spectres de la RMN bidimensionnelle.

		<p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">SOCl_2</p> <p style="text-align: center;">-</p> <p style="text-align: center;">$\text{SO}_2 + \text{HCl}$</p>	
Produit de départ avec des valeurs réelles	Produit de départ avec des valeurs estimées		Produit attendu avec des valeurs estimées

Figure. II.9: Valeurs des données spectrales.

Dans le spectre RMN 2D de type **HSQC** (Figure II.10), qui donne uniquement les corrélations entre le proton et le carbone sujet du rattachement directe (1J), on trouve deux types de corrélations:

- Deux corrélations C-H de la graisse,
- Quatre corrélations C-H du ou des produit(s) de la réaction.

	La graisse		Le produit cible		Le(s) produit(s) secondaire(s)	
^1H	0.09	1.26	4.05	5.02	4.42	4.89
^{13}C	0.61	29.55	33.75	43.62	41.35	44.62

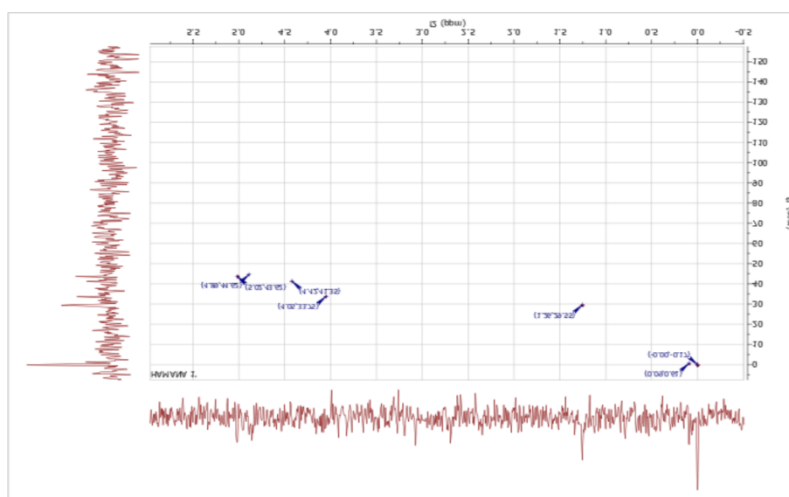


Figure. II.10: Spectre RMN 2D de type HSQC.

L'analyse du spectre RMN 2D de type **HMQC**, qui donne lui des corrélations (C-H) de type $^{2,3,4}J$, montre neuf pics répartis, après correction, sur trois types de corrélation:

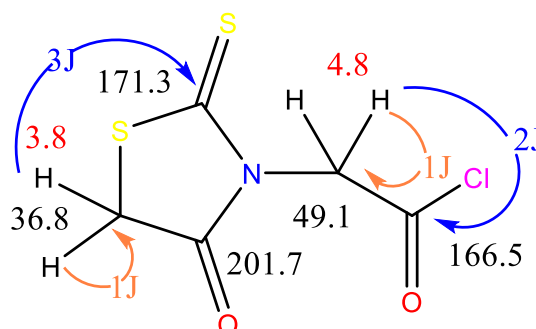
- Corrélation pour le produit cible,
- Corrélation pour le(s) produit(s) secondaire(s)
- Corrélation du solvant de solubilisation qui donne deux satellites (7.00/77.25 et 7.52/77.18) suite au couplage H- ^{13}C Cl $_3$ contenu dans le solvant CDCl $_3$, avec une constante de couplage $^1J_{^{13}\text{C}-\text{H}} = (77.25 - 7.00) \times 400 = 100\text{Hz}$.

	le produit cible			Le(s) produit(s) secondaire(s)				Le solvant	
^1H	4.0	5.0	5.0	6.2	6.0	4.8	5.0	7.0	7.5
^{13}C	171.0	166.8	188.6	12.8	102.5	103.5	155.2	77.2	77.1

L'ensemble des corrélations retenues :

- 4.05/33.75171.26 ; 4.05/170.81 (1J ($H_2-C-S-C=S$) et 502/43.62 (1J ($-NCH_2-COCl$))
- 4.05/171.0 (3J ($H_2-C-S-C=S$) et 502/166.8 (2J ($-NCH_2-COCl$))

Va nous permettre de proposer la structure suivante :



V.2 Produit cible A, B et C

V.2.1 Condensation sur Aldéhyde (A)

La simulation théorique (**Figure. II.11**) des déplacements chimiques, va nous permettre la détermination approximative des pics protoniques et carboniques de la molécule cible.

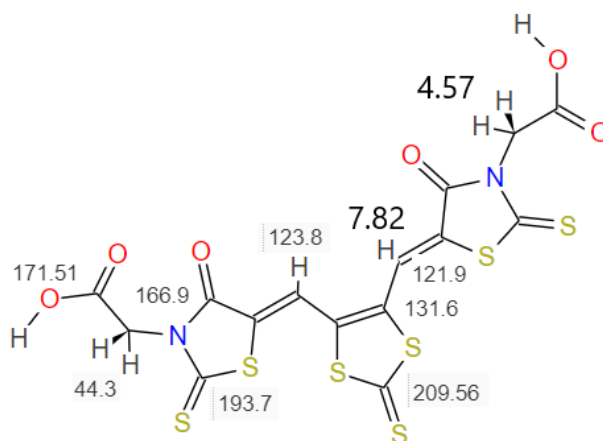


Figure. II.11: Simulation des déplacements chimiques.

Cette étude estimative nous propose un déplacement chimique de 4,57 ppm pour les protons adjacents au groupe acide et 7,82 ppm pour les protons éthyléniques. Par **contre**, l'évaluation, des carbones des différents groupements chimiques, est versatile et consignée dans le tableau suivant :

Groupe chimique	-N-CH ₂ -	=C-S(C=O)	-CH=C	(C)-C(CH)(S)	O=C-N	-CO ₂ H	(N)(S)C=S	(S)(S)C=S
δppm	44.3	121.9	123.8	131.6	166.9	171.5	193.7	209.5

En effet, sur le spectre de la RMN du proton (**Figure. II.5**), on constate sa saturation par un certain nombre de solvants et principalement l'eau résiduelle.

- Le méthyle et le méthylène de la graisse sortent respectivement à 0.89 ppm et à 1.23ppm,
- Le proton de l'eau est à 1.55ppm
- Le proton du dichlorométhane est à 5.32ppm.

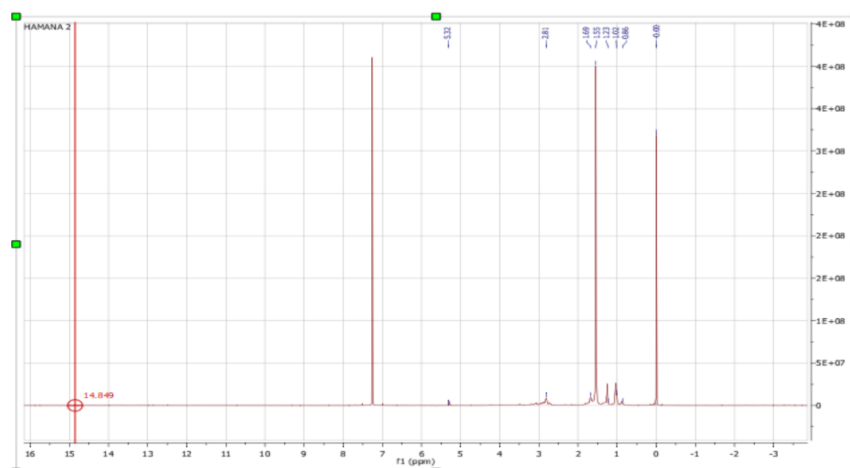


Figure. II.12: Les produits secondaires dans le spectre RMN 1H du composé de condensation.

Aussi, le spectre de la RMN 13C présente plusieurs bâtonnets sortant du bruit de fond (**Figure. II.13**).

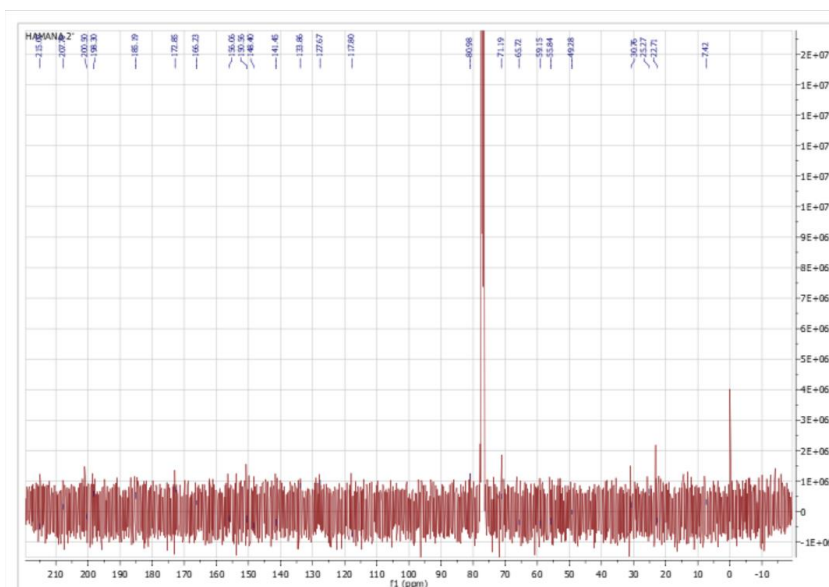


Figure.II.13: Les différents pics issus du bruit de fond du spectre RMN 13C.

L'étalement des spectres de la RMN du proton et du carbone treize nous montre une infinité de bandes spectrales ; d'où la difficulté de déchiffrer le produit cible qui est noyé dans cet amas de composés indésirables (**Figure II 14**).

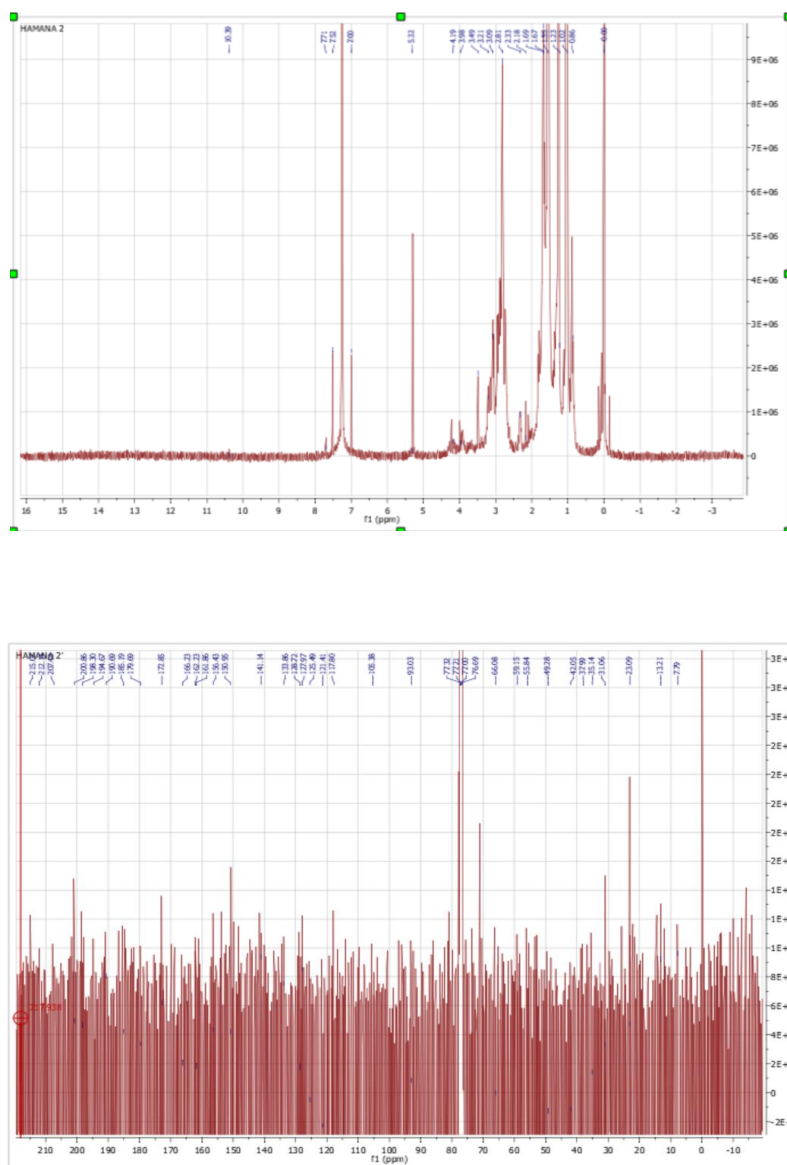


Figure .II. 14: Etalement de spectre RMN 1H et 13C.

En se basant sur les données fournies par la simulation théorique des déplacements chimiques, on peut sommairement attribuer les pics protoniques et carboniques de la manière suivante (**Figure II 15a,b**).

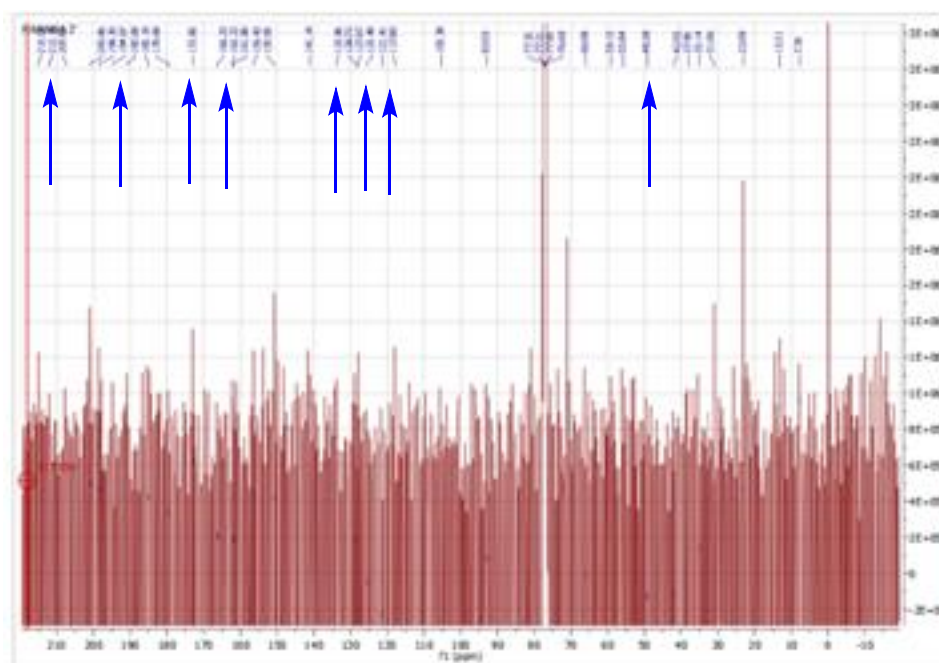
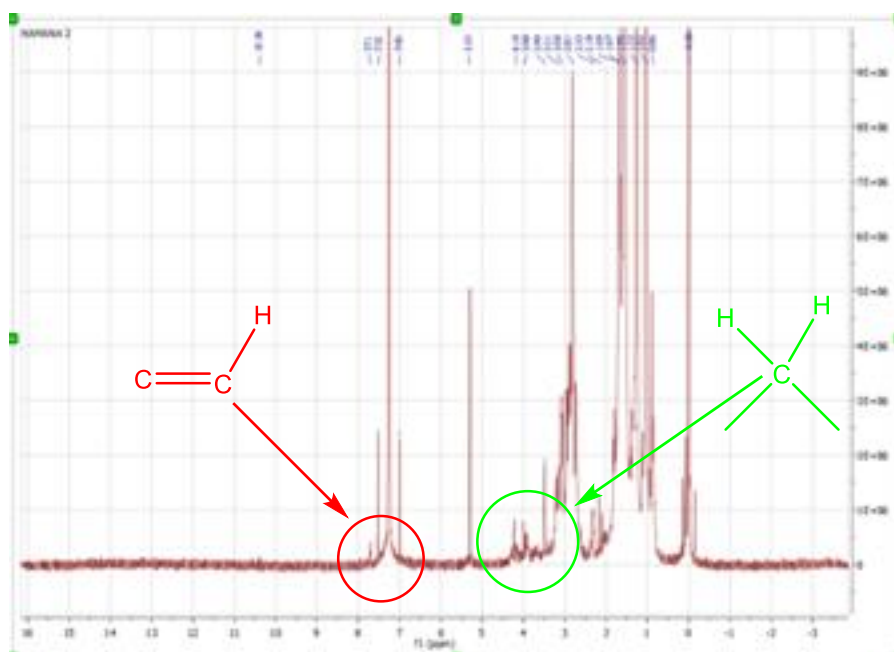


Figure. II.15a,b: Attribution sommaire des pics protoniques et carboniques.

En conclusion et rassemblant toutes les données spectrales citées précédemment on peut proposer, avec la plus grande prudence, la structure suivante (**Figure II 16**)

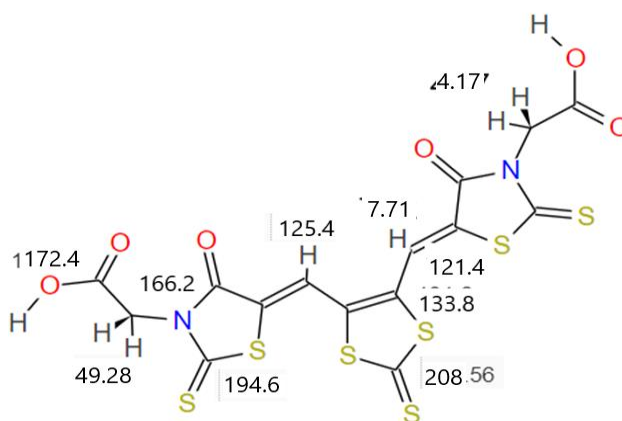


Figure. II.16: Structure proposée pour la réaction de condensation.

V.2.2 La réaction de couplage rhodanine-TTF (B)

La aussi pour faciliter l'étude spectroscopique nous avons simulé les déplacements chimiques des sites protoniques et carboniques de la structure supposée (**Figure II.17**).

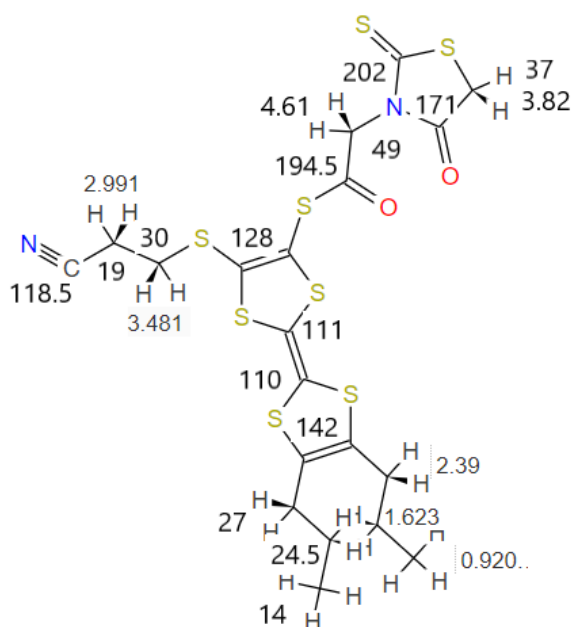


Figure. II.17: Valeurs des déplacements chimiques simulés.

La comparaison entre les valeurs théoriques et les valeurs trouvées : fléchées en rouge pour les protons propyliques, fléchées en vert pour les protons du cyanoéthyle et fléchées en bleu pour les protons du motif rhodanine (**Figure II.18**) sont d'une remarquable coïncidence. Il faut remarquer, que l'aspect « Intégrale » n'est pas pris en compte en raison de la présence des solvants de la réaction et des produits secondaires non séparés lors de l'enregistrement de l'ensemble des composés préparés.

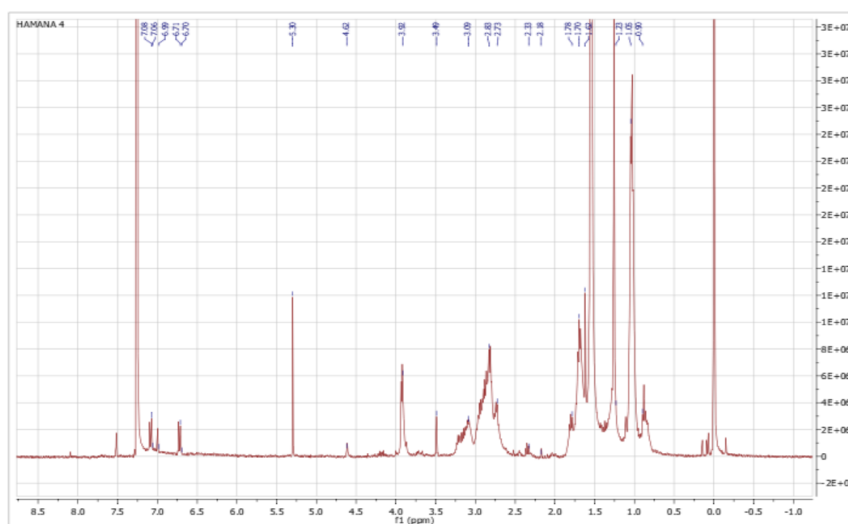


Figure. II.18: Indication des protons de la molécule cible.

La même méthode de comparaison a été utilisée pour trouver les valeurs des déplacements chimiques des différents atomes de carbone ; ceci est symbolisé par des flèches à différentes colories (**Figure II.19**). Il faut remarquer, que seul l'atome de carbone du groupe nitrile est noyé dans le bruit de fond ; cela est dû probablement au mauvais transfert de polarisation.

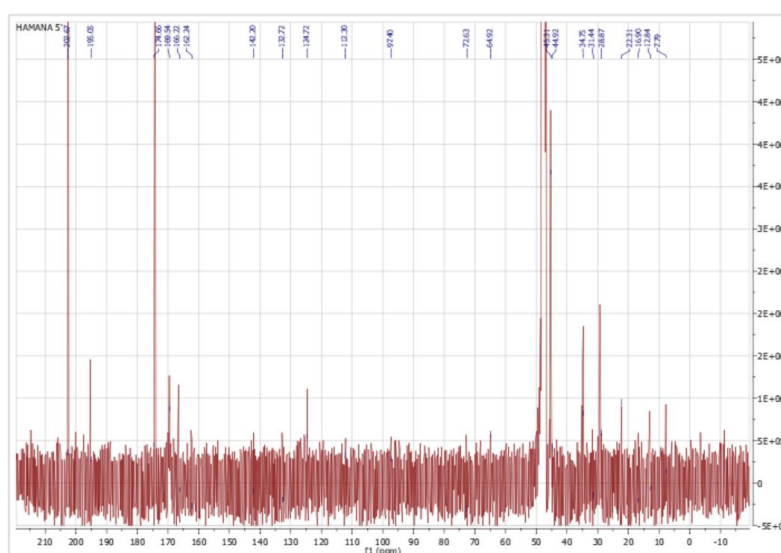


Figure. II.19: Attribution des déplacements chimiques des atomes de carbone.

Un regard rapide sur le spectre de corrélation de type HSQC et HMQC, nous montre l'existence de plusieurs interactions « proton-carbone : H-C-C-C » à caractère 1J et $^{2,3}J$. A ce stade de l'étude, on peut affirmer que le composé cible est bel et bien synthétisé, mais pour une meilleure certitude on doit affiner cette analyse structurale (**Figure II.20**).

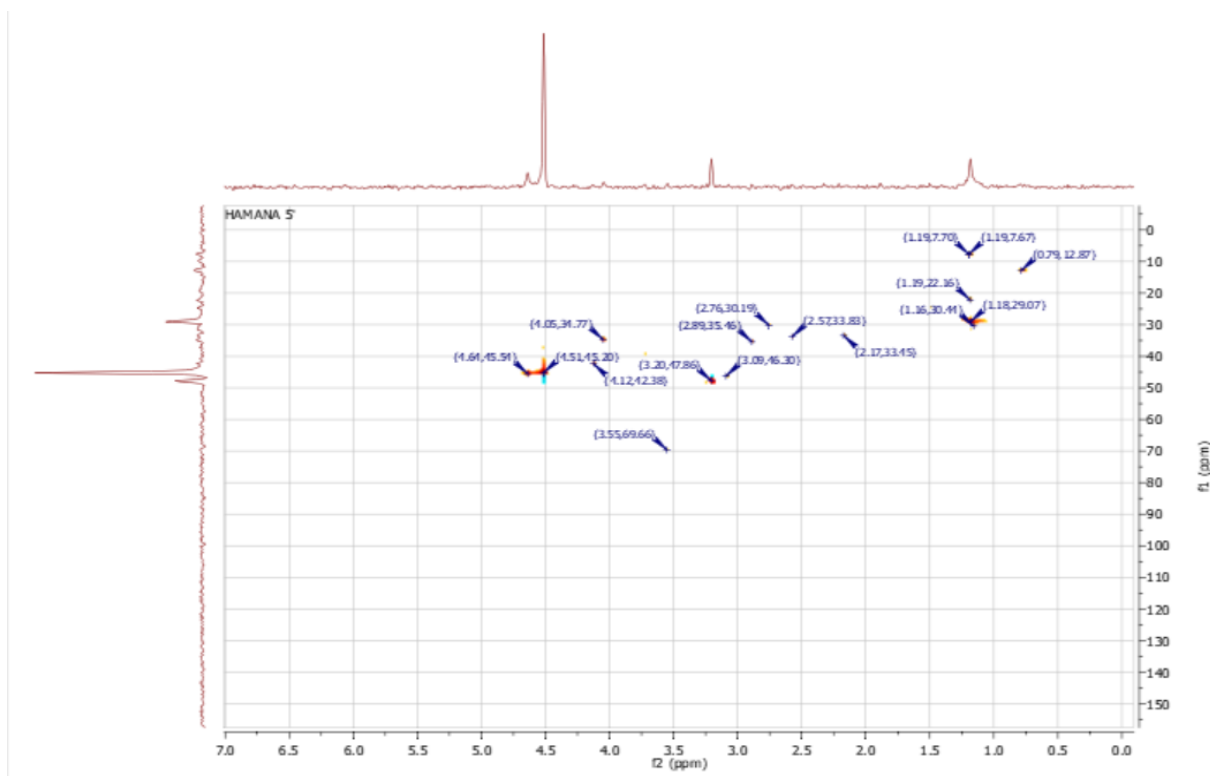


Figure. II.20: Spectre RMN 2D de type HSQC du couplage rhodanine -TTF

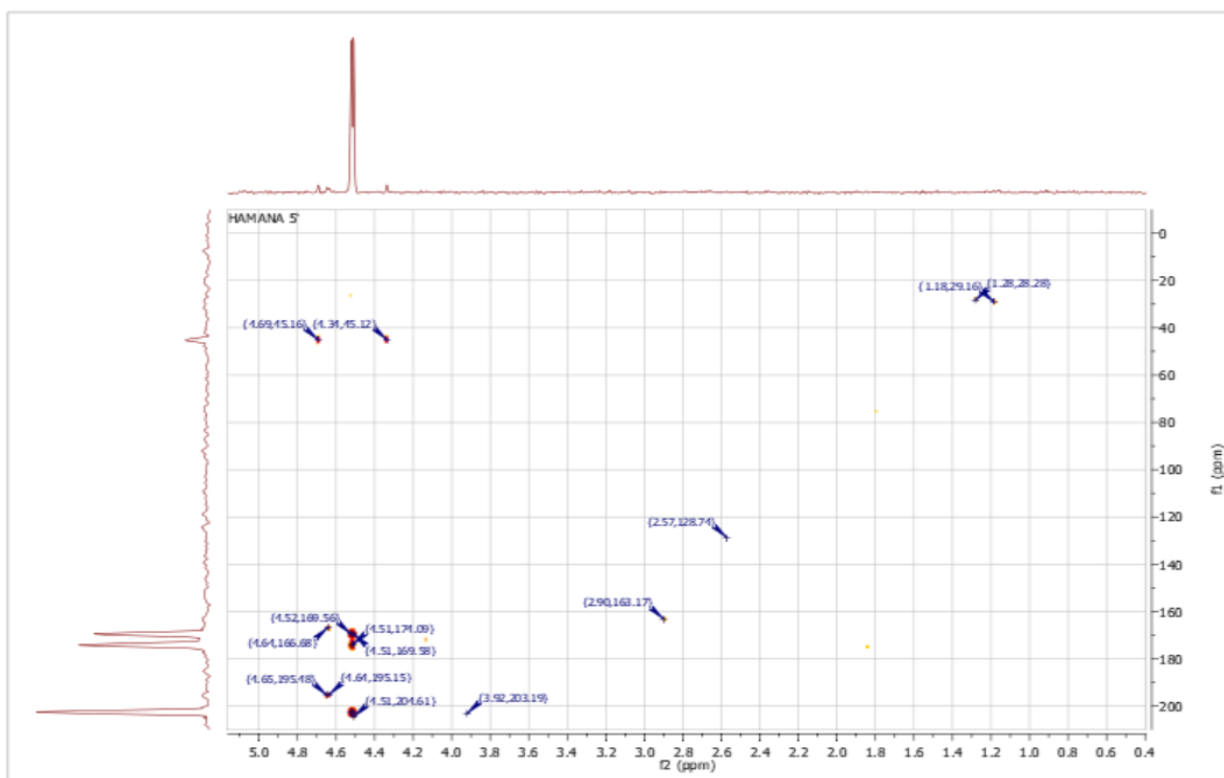
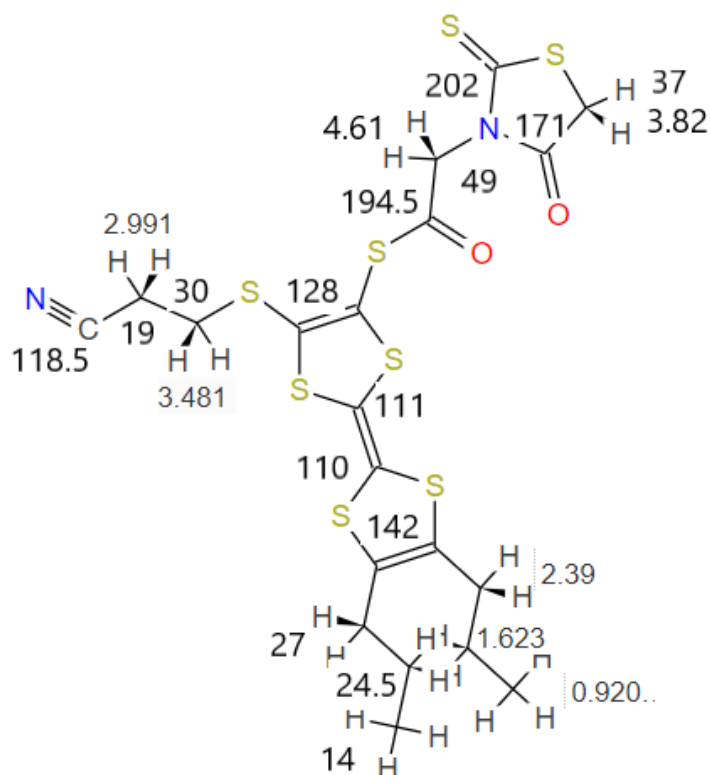


Figure. II.21: Spectre RMN 2D de type HMQC du couplage rhodanine -TTF.



VI. 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).

VI.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 I.22**) :

- 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.

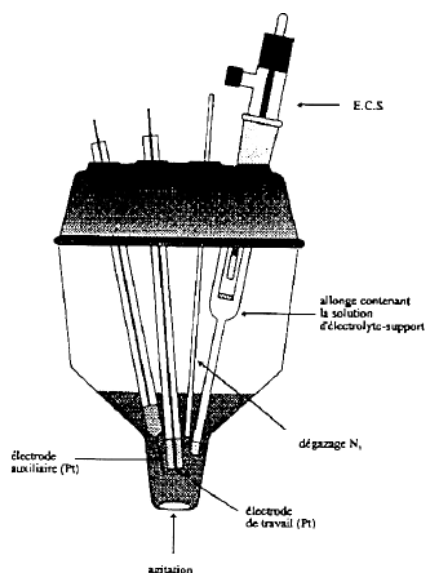


Figure. II.22: Cellule utilisée pour les mesures électrochimique.

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 $\text{X} = \text{ClO}_4, \text{PF}_6, \text{BF}_4$ etc...]. Le solvant utilisé 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.

VI.2 Résultats et discussion

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

- **Solvant:** CH_2Cl_2 .
- **Electrolyte support:** $n\text{Bu}_4\text{PF}_6$ (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 les voltammogrammes des produits de départ (**Figure. II.23**)

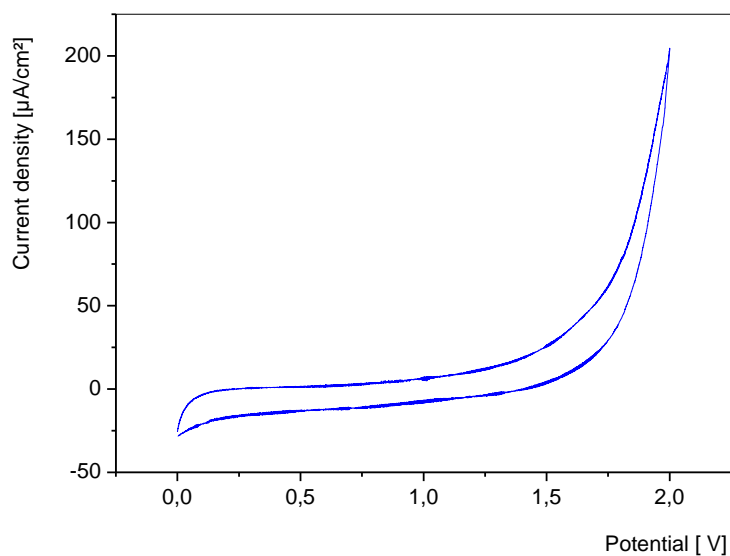
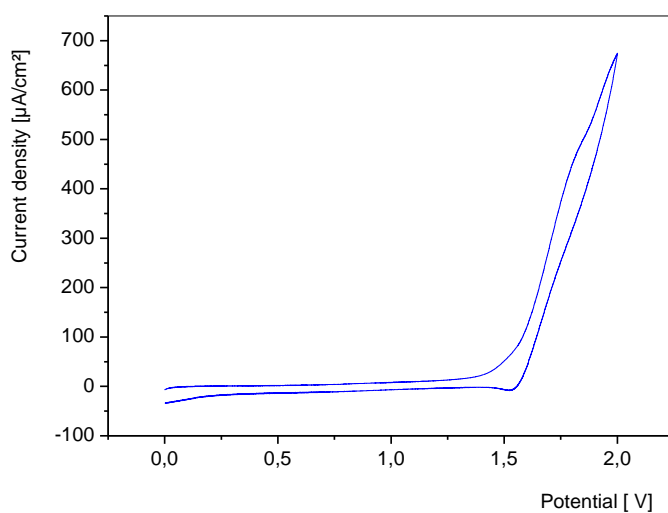


Figure.II.24: Voltammogramme de dérivé de rhodanine.

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.



FigureII25: Voltammogramme de composé **9**.

Comme prévu, le profil d'oxydation de composé **9**(1,3-dithiolone) observé par la voltammétrie cyclique, montre une vague d'oxydation réversible. Ce type de voltammogramme est caractéristique du groupement 1,3-dithiolone.

Ensuite, nous avons réalisé l'enregistrement des voltammogrammes des composés synthétisés **A** et **C** en utilisant toujours les mêmes conditions. Les voltammogrammes sont représentés dans les (Figure II.26, II.26)

On doit noter, que la faible quantité obtenue de composé **B** nous a empêché d'enregistrer le voltammogramme de ce dernier.

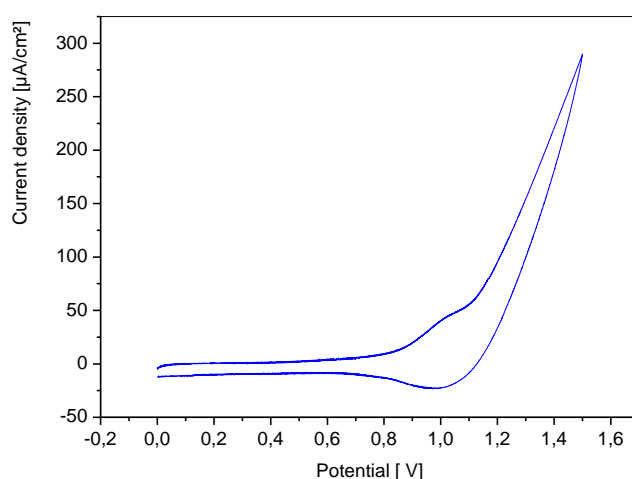


Figure II.27: Voltammogramme de composé **A**.

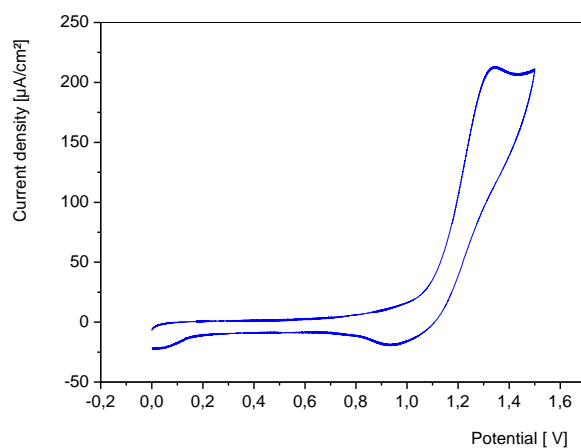
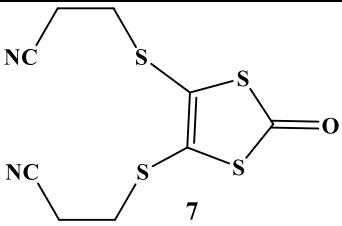
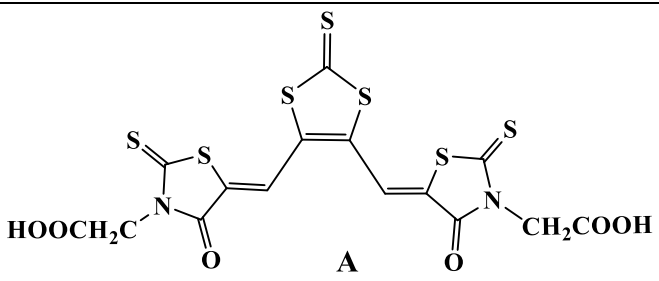
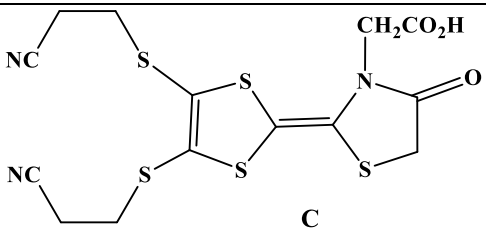


Figure II.28: Voltammogramme de composé **C**.

Comme prévu, les voltammogrammes de ces nouveaux composés, présente une vague d'oxydation réversible. Nous avons déjà montré que la rhodanine ne présente aucune vague d'oxydation dans l'intervalle du TTF, donc on peut dire que la vague d'oxydation observé dans les voltammogramme des composés **A** et **C** corresponde a la partie de demi TTF de ces composés ce qui peut confirmer que les nouvelles molécules synthétisées sont des dérivés de rhodanine liés au demi TTF

Les potentiels correspondants de tous les composés sont reportés dans le tableau 6.

Tableau II.6:Potentiel d'oxydation des composés **7**, **A** et **C**

Composé	E_{ox} (V)
 <p style="text-align: center;">7</p>	1,75
 <p style="text-align: center;">A</p>	1,01
 <p style="text-align: center;">C</p>	1,3

Les valeurs des potentiels d'oxydation sont en corrélation avec la structure des composés synthétisés, le potentiel élevé de composé **7** est du a la présence des groupes cyano éthyle et one qui exercent un effet électro attracteur, la condensation de composé **7** avec la rhodanine fait abaisser le potentiel d'oxydation de composé **C**.

Le travail présenté dans ce mémoire de master porte essentiellement sur la synthèse de nouveaux composés hétérocyclique présentant une diversité fonctionnelle et structurale, et potentiellement un intérêt biologique et électronique.

Pour ce faire, les cycles rhodanine et tétrathiafulvalène (TTF), deux hétérocycles à 5 chaînons possédant de très bonnes capacités biologiques et électroniques 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.

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.

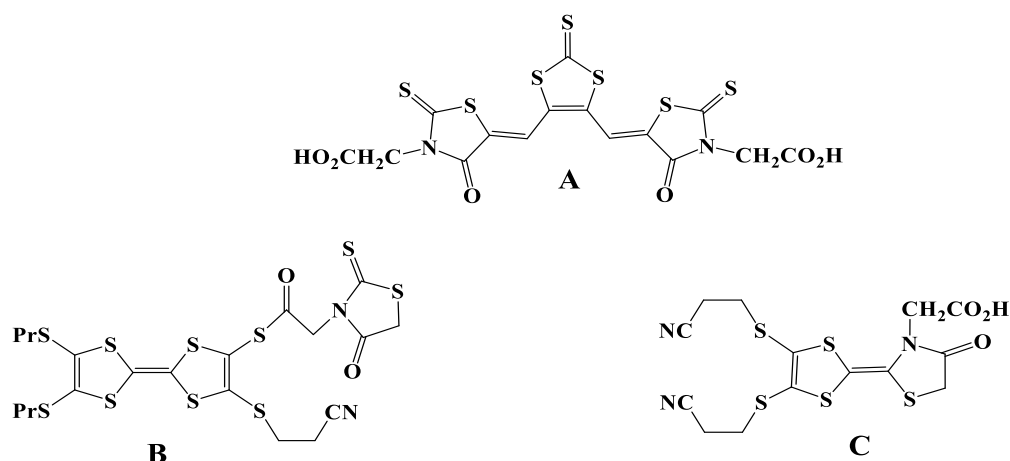


Schéma : formules développées des molécules cibles

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 condensation de Knoevenagel, déprotection alkylation des thiolates, et le couplage croisé. Les nouvelles molécules obtenues avec de faibles rendements malgré d'importants efforts de synthèse, sont identifiées par RMN1H et RMN 13C.

Les résultats électrochimiques obtenus par voltamétrie cyclique confirment bien que, ces nouveaux composés synthétisés sont des dérivés de demi-TTF par la présence d'une vague d'oxydation réversible caractéristique du groupement DTF.

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.

Partie Expérimentale

TECHNIQUES D'ANALYSE

1-Résonance Magnétique Nucléaire du proton ^1H et du ^{13}C :

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker WP 400(400MHz).

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). Les solvants deutérés utilisés sont le chloroforme (CDCl_3 ; CD_3OD).

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 réalisé 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.

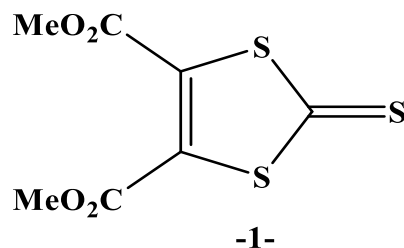
4-Voltammétrie cyclique :

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 l'héxafluorophosphate de tétrabutylammonium($\text{NBu}_4\text{PF}_6 = 10^{-1} \text{ mol.L}^{-1}$). 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} .

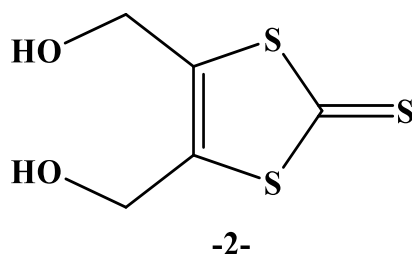
5-Les points des fusions :

L'utilisation d'appareil BUCHI B-540. pour mesure Les points de fusion (Pf).

SYNTHESE DES PRECURSEURS**4,5-diméthoxy-carbonyl-1,3-dithiole-2-thione -1-**

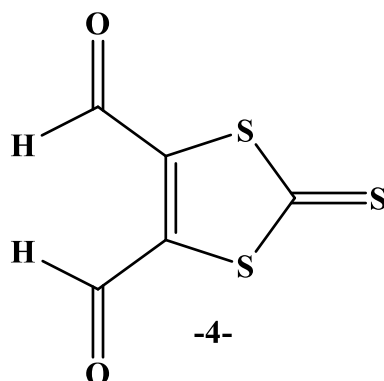
Un mélange de (1éq) d'éthylène trithiocarbonate, de 10 ml (1,09éq) d'acétylènedicarboxylate de diméthyle et 10 ml de toluène est chauffé à 140°C pendant 4h30. Après retour à température ambiante, le solide est filtré sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/Hexane : 1/4) puis recristallisé dans l'éther pour fournir g (Rdt : 70%).

Cristaux jaunes C₇S₃O₄H₆; 250.32 g/mol Tf 86 – 88 °C

4,5-Bis(hydroxyméthyl)-2-thioxo-1,3-dithiole -2-

A une solution de (0,25g.1 éq.) de dithiolethione diester, (0,1.0,6éq) de LiBr sec dans un mélange de 15 mL de THF anhydre et de 15 mL de méthanol refroidi à -15°C sont ajoutés par portions (0,635g - 8,4 éq) de NaBH₄. La réaction est poursuivie pendant 2h à -10°C puis stoppée par addition 4 mL d'eau, acidifiée par ajout d'acide sulfurique 3N. Les sels de bore sont ensuite filtrés puis rincés par l'acétate d'éthyle et le filtrat est lavé trois fois par une solution de saumure. Après séchage sur MgSO₄ et élimination des solvants par distillation sous pression réduite, l'huile résiduelle est chromatographiée sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/acétate d'éthyle 2/1 pour éluer le produit de monoréduction puis acétate d'éthyle pour le dialcool). 0.1 g (Rdt : 40%) de cristaux jaunes sont ainsi isolés.

Cristaux jaunes C₅H₆O₂S₃ 194.3 g/mol Tf 86-87 °C

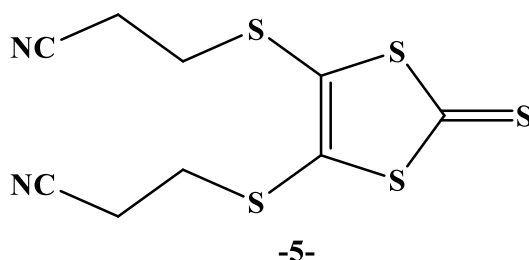
4,5-diformyl-2-thio-1,3-dithiole -4-

Un mélange de (0,1 g . 1 éq) de dithiolethione dialcool **3**, de (0,85 g . 36 éq) de Magtrieve et 10 ml de CH₂Cl₂ anhydre est porté à reflux sous azote pendant une nuit . Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré puis concentré sous pression réduite .Le résidu est ensuite chromatographié sur gel de silice (éluant : Hexane/CH₂Cl₂ :1/2). Pour fournir 0.024mg de composé **4** sous forme de cristaux (Rdt : 24 %).

Cristaux jaunes

C₅H₂O₂S₃

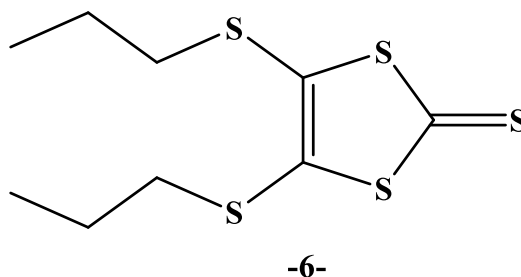
190.27 g/mol

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

A une solution de 18,8g (0,02 mol) de complexe zincique dans 240ml d'acétonitrile sous atmosphère d'azote sont ajoutés 8,27ml (0,1mol) de 3-bromopropionitrile. 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 chromatographié sur silice (éluant : CH₂Cl₂) pour conduire à des aiguilles jaunes avec un rendement de 88%.

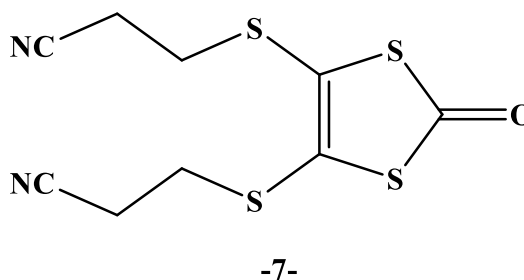
Aiguilles jaunes

C₉H₈N₂S₅304.5g/molT_f 83 °C

4,5-dipropylthio-1,3-dithiole-2-thione -6-

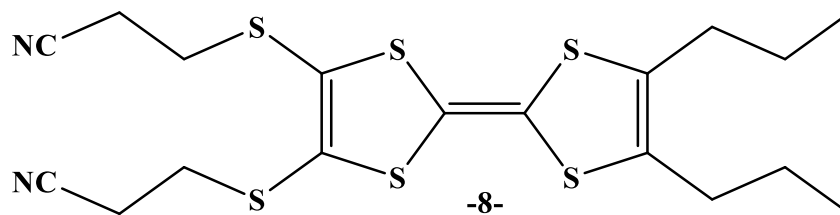
A une solution de complexe de zinc 9,44 g dans 150 ml d'acétonitrile est ajouté 10 ml de bromopropane. Le mélange est porté à reflux dans un bain d'huile pendant 4 heures puis laissé revenir à température ambiante et filtré sur fritté. Le filtrat vert, extrait avec le dichlorométhane. Après évaporation du solvant sous vide et chromatographie sur colonne de silice avec CH₂Cl₂/Hexane comme éluant, le composé **3b** est obtenu sous forme d'une huile verdâtre avec rendement 92%

Huile rouge C₉H₁₄S₅ 282.54 g/mol

4,5-bis(2-cyanoéthylthio)-1,3-dithiole-2-one -7-

Un mélange de 4,6 g (15 mmole) de thione**2** et de 12,5 g (40 mmole) d'acétate mercurique dans CHCl₃/AcOH (3/1 : 120 ml) est agité sous atmosphère d'azote à température ambiante pendant 16 heures. Le précipité blanc est ensuite filtré sur célite et lavé abondamment avec CHCl₃. Le filtrat 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**4** à 89% (4,3 g) sous forme de cristaux beiges.

Cristaux jaunes C₉H₈OS₄N₂ 288.44 g/mol T_f 85 °C

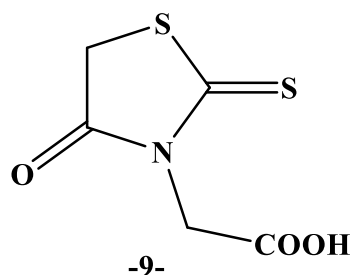
2,3-bis(2-cyanoéthylthio)-6,7-di(propylthio) tétrathiafulvalène -8-

Une solution de 4,5-dipropylthio-1,3-dithiole-2-thione **-6-** 1g (11,83mmole) et de 4,5- bi(2-cyanoéthylthio)-1,3-dithiole-2-one **-7-** 1g (11,83 mmole) dans 6 ml de phosphite de triéthyle fraîchement distillé est agitée et chauffée à 100°C pendant 90 minutes sous atmosphère d'azote. 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%.

Poudre orangée

C₁₈H₂₂S₈N₂

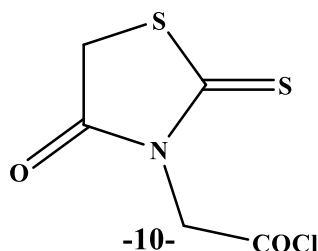
522.99 g/mol

T_f 99 °C**Acide (4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl) acétique -9-**

Une solution de 5,834 g de KOH dans 26ml d'eau a été ajoutée à 3,9g (0,052 mol) de l'acide aminoacétique, la solution résultante a été refroidie à 5°C et 3,959g (0,052 mol) CS₂ a été ajouté, le mélange réactionnel est agité pendant 7h à 5°C puis 20 h à T ambiante. une solution de 5g (0,052 mol) d'acide chloroacétique dans 50 ml d'eau a été ajoutée à la solution résultante, puis agitée pendant 7 h à une T inférieure à 15 °C, Ensuite, la solution de 31,2 ml acide chlorhydrique dans 52 ml d'eau a été ajoutée au contenu du flacon, le mélange résultant a été agité à reflux pendant 20 min. Après refroidissement, le précipité formé est recristallisé dans d'acide (Rdt : 95 %).

Cristaux jaunes

C₅H₅NO₃S₂ 191.134 g/molT_f148 °C

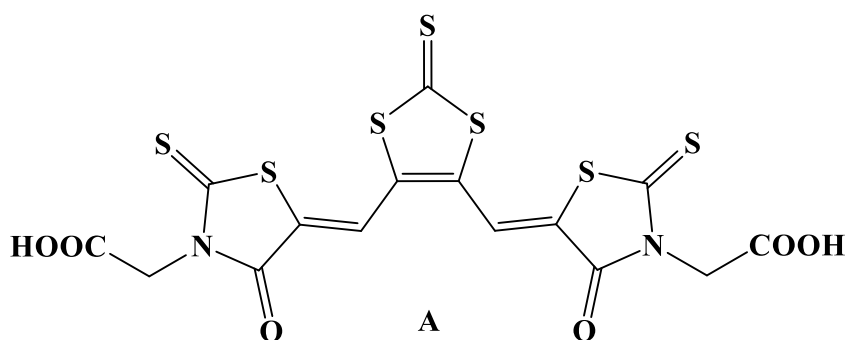
Acide (4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)chloroacétique -10-

A une solution de (0,5g. 1 éq) de composé 11 dans 93,4 ml de THF anhydre, sont ajoutés (0,9ml - 4 éq) de chlorure d'oxalyle et quelques gouttes de pyridine, la solution obtenue devient alors immédiatement marron, le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 45°C pendant 4h. Le solvant est concentré. Le précipité formé est filtré. Lavé à l'hexane pour fournir une poudre marron (Rdt :95 %).

Poudre marron.

 $C_5H_4NO_2S_2Cl$

163.58 g/mol

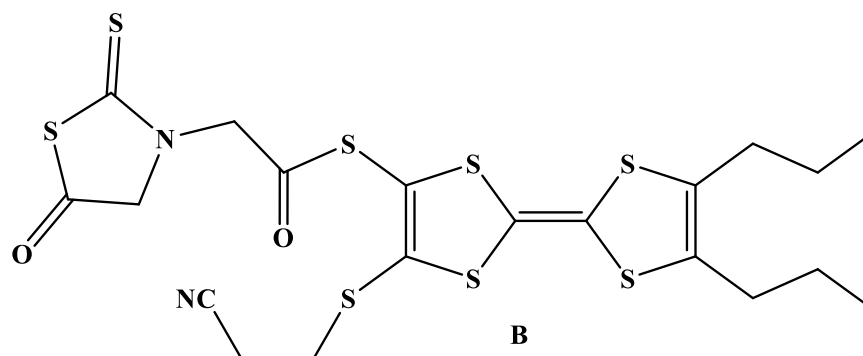
T_f 64°C***SYNTHESES DES MOLECULES CIBLES*****Synthèse de la molécule A**

Un mélange de composé **3** (0,0025 mol) et de composé **9** (0,0025 mol) dans de l'acide acétique glacial contenant une quantité catalytique d'acétate de sodium (0,080 g) a été agité et chauffé à 100-105°C pendant 10-12 h. Une fois la réaction terminée, refroidir à température ambiante et filtrer, le produit obtenu est lavé avec de l'acide acétique froid.

Poudre violette.

 $C_{15}H_8N_2O_6S_7$

536.7 g/mol

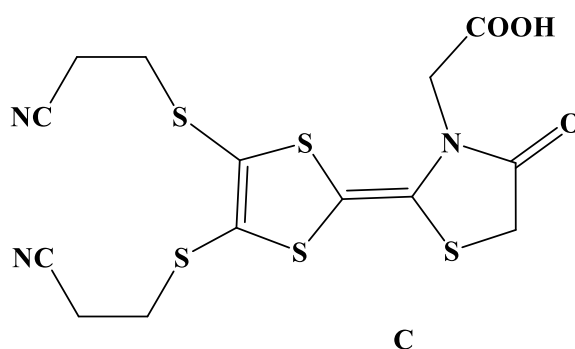
Synthèse de la molécule B

A une solution de 100 mg de composé 2,3-bis (2-cyanoéthylthio)-6,7 di(propylthio) tétrathiafulvalène dans 3 ml de DMF anhydre sont ajoutés au goutte à goutte lent, sous courant d'azote, 39,43 mg de CsOH.H₂O dans 3 ml de méthanol, au cours de cet ajout la solution prend une coloration de plus en plus foncée. Après une agitation de 20 min, 25,04 mg de composé **10** sont ajoutés au mélange réactionnel sous atmosphère inerte, la solution devient orangé et le produit précipite dans le milieu réactionnel, après une nuit d'agitation le précipité formé est filtré et chromatographié sur colonne de silice pour conduire au composé B sous forme de poudre marron (Rdt : 20%).

Poudre marron

C₂₀H₂₂N₂O₂S₈

578.93 g/mol

Synthèse de la molécule C

Une solution de composé **7** 0.1g et **9** 3,4g (11,83 mmol) dans 3 ml de phosphite de triéthyle fraîchement distillé est agitée et chauffée à reflux pendant 4 h sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante. Le brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice (CH₂Cl₂) pour conduire au produit désiré qui est sous forme d'une poudre marron orangée avec un rendement de 20%.

Poudre jaune

C₁₄H₁₃N₃O₃S₅

431.6 g/mol

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14 (28), 6611.
- 2- Ponra, S.; Majumdar, K. C. *RSC Adv.* 2016, 6 (44), 37784
- 3-Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* 2014, 57 (24), 10257
- 4-Nencki, M. *J. Für Prakt. Chem.* 1877, 16 (1), 1.
- 5-(a) M. Negwer, *Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms*, 1994, 7th ed. Akademie Verlag, VCH Publishers, New York. (b) Y. S. Prabhakar, V. R. S. Manish, K. Gupta, S. B. Katti, *Top. Heterocycl. Chem.*, 2006, 4, 161. (c) A. Verma, S. K. Saraf, *Europ. J. Med. Chem.*, 2008, 43, 897
- 6- 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.
- 7- Redemann, E. C.; Icke, R. N.; Alles, G. A. *Org. Synth. Coll.* 193, 3, 763.
- 8-(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.
- 9-Holmberg, B. *J. Für Prakt. Chem.* 1910, 81 (1), 451.
- 10-V. N. Yarovenko, A. S. Nikitina, I. V. Zavarzin, M. M. Krayushkin, L. V. Kovalenko, *Synthesis*, 2006, 1246.
- 11-L. Chen, S. Chen, J-J. Liu, Brevet N°: US0084804A1, Avril 2006.
- 12- Abdel-Malek, H. A. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2012, 187, 506.
- 13- Lesyk, R. B.; Zimenkovsky, B. S. *Curr. Org. Chem.* 2004, 8 (16), 1547
- 14- Ramirez, M. A.; Borja, N. L. *Pharmacotherapy*. 2008, 28 (5), 646.

Références

- 15- Moorthy, B. T.; Ravi, S.; Srivastava, M.; Chiruvella, K. K.; Hemlal, H.; Joy, O.; Raghavan, S. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20 (21), 6297.
- 16- M. Stuiblé, L. Zhao, I. Aubry, D. Schmidt-Arras, F.D. Böhmer, C.J. Li, M. L. Tremblay *ChemBioChem*, 2007, 8, 1791.
- 17- Z. X. Jiang, Z. Y. Zhang, *Cancer Metastasis Rev.*, 2008, 27, 263–272.
- 18- J. Dolezel, P. Hirsova, V. Opletalova, J. Dohnal, V. Marcela, J. Kunes, J. Jampilek., *Molecules.*, 2009, 14, 4197-4212.
- 19- M. Sortino, P. Delgado, S. Juarez, J. Quiroga; *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15, 484494,
- 20- L. Sherida, J. L. H. Chen, R. Harbach, M. Sabet, A. Savinov, N. J. H. Cotton, A. Strongin, D. Guiney, M. Pellicchia, *Chem Biol Drug Des.*, 2008, 71, 131–139.
- 21- W. T. Sing, C. L. Lee, S. L. Yeo, S. P. Lim, M. M. Sima., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett*, 2001, 11,
- 22- M. Gualtieri, L. Bastide, P. Villain-Guillot, S. Michaux-Charachon, J. Latouche, J-P. Leonetti. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.*, 2006, 58, 778–783.
- 23- R. Dayam, T. Sanchez, O. Clement, R. Shoemaker, S. Seijj, N. Neamati, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 111-120.
- 24-(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.
- 25- 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.
- 26- G. Kumar, P. Parasuraman, S. Kumar Sharma, T. Banerjee, K. Karmodiya, N. Surolia, A. Surolia, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 50, 11. 2665-2675.
- 27- J-M, Lehn., *La chimie supramoléculaire concepts et perspectives*, De Boeck & Larcier, 1997.

Références

- 28-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.
- 29- M.R.Bryce, Adv.Mater, **1999**,11,11
- 30- I.V.Sudmale, G.V.Tormos, V.Y.Khodorkovsky, A.S.Edzina, O.J.Neilands, M.P.Cava, J.Org. Chem., 1993, 58, 1355.
- 31-. M.Jorgensen, K.A.Lerstrup, K.Bechgaard, J.Org. Chem., 1991, 56, 5684.
- 32- N. Svenstrup, K. M. Rasmussen, T. K. Hansen, J. Becher, Synthesis., 1994, 809.
- 33- SepidehMehrani.Computational and experimental studies of redox-active 1,4-dithiafulvene derivatives.Ph.d , Memorial University of Newfoundland, 2017.
- 34-.J.I. Yamada, H. Akutsu, H. Nishikawa, K. Kikuchi, Chem. Rev, 104, 5057–5083, 2004.
- 35-Yuming Zhao, Guang Chen, KarimullaMulla, Ilias Mahmud, Shuai Liang, PrateekDongare, David W. Thompson, Louise N. Dawe, and Stephen Bouzan. Tetrathiafulvalenevinyllogues as versatile building blocks for new organic materials. Pure Appl. Chem., 84:1005–1025, 2012.
- 35- Zhao, Y., Chen, G., Mulla, K., Mahmud, I., Liang, S., Dongare, P., ...&Bouzan, S. (2012). Tetrathiafulvalenevinyllogues as versatile building blocks for new organic materials. Pure and Applied Chemistry, 84(4), 1005-1025.
- 36- Takashiuemura, Kensukenaka, Yoshikichujo. Functional macromoleculeswith electron-donating dithiafulvene .167:81–106 .82.2004.
- 37-W. Kirmse , Horner Liebigs, Ann Chem 614:4. 1958.
- 38-Kathleen Woolridge. Dithiafulvene and catechol as organic molecular building blocks for applied materials. Master of sciences, Memorial University of Newfoundland . 28.2014.
- 39-Takashiuemura .Kensukenaka .Yoshikichujo. Functional macromoleculeswith electron-donating dithiafulvene .167:81–106. 82.86.87 . 2004.

Références

- 40-Kathleen Woolridge, Dithiafulvene and catechol as organic molecular building blocks for applied materials, Master of sciences, Memorial University of Newfoundland, 59, 2014.
- 41-Evans, Stacy Alexandria Banford, Dithiafulvene (1, 3-dithiole) and acrylate liquid crystals: synthesis of monomers and polymers with possible electronic and electro-optic applications, And investigations in the synthesis of pure (meth) acrylates, the degree of doctor of philosophy, The University of Arizona, 1989.
- 42-E. Carnpaigne and R. D. Hamilton, *J. Org. Chem.*, 29, 1711 ,1964
- 43-W. Kirmse , L. Horner, *Ann.* 614, 4. 1958.
- 44-Ohishi Y.; Mukai T.; Nagabara M.; Yajima M.; Kajikawa N.; Miyabara K.; Takano T., *Chem. Pharm. Bull.* 1990, 38, 1911-1919. b) Grant E.B.; Guiadeen D.; Baum E.Z.; Foleno B.D.; Jin H.; Montenegro D.A.; Nelson E.A.; Bush K.; Hlasta D.J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, JO, 2179-2182.
- 45- T. Tachikawa, A. Izuoka, R. Kumai, T. Sugawara, *Solid State Comm.*, 1992, 82, 19
- 46- a) M.R. Bryce, G.J. Marshallsay, A.J. Moore, *J. Org. Chem.*, 57, 1992, , 4859.
b) A. Izuoka, R. Kumai, T. Sugawara, *Chem. Lett.*, 1992, 285.
c) R. Kumai, K. Ozawa, G. Ono, T. Tachikawa, A. Izuoka, T. Sugawara, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 255, 1994, 17.
d) I. Sudmale, A. Puplovskis, A. Edzina, O. Neilands, V. Khodorkovsky, *Synthesis*, 1997, 750.
e) I.V. Sudmale, G.V. Tormos, V.Y. Khodorkovsky, A.S. Edzina, O.J. Neilands, M.P. Cava, *J. Org. Chem.*, 58, 1993, 1355.
- 47- P. Hudhomme, S. G. Liu, D. Kreher, M. Cariou, A. Gorgues, *Tetrahedron Lett.*,**1999**, 40, 2927.
48 R. P. Parg, J. D. Kilburn, M. C. Petty, C. Pearson, T. G. Ryan, *J. Mater. Chem.*, **1995**, 5, 1609.
- 49- L.Kaboub thèse de doctorat de l'université de Sétif, **2007**.
- 50- M.R. Bryce, G. Cooke, A.S. Dhindsa, D.J. Ando, M.B. Hurthouse, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 1783.
- 51- a) J.Y. Becker, J. Bernstein, S; Bittner, J.A.R.P. Sarma, L. Shahal, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 6177.

Références

b) J.Y. Becker, J. Bernstein, M. Dayan, L. Shahal, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1992, 1048.

c) J.Y. Becker, J. Bernstein, M. Dayan, A. Ellern, L. Shahal, Adv. Mater., 1994, 6, 758.

52- a) M. Fourmigué, Y.S. Huang, Organometallics, 1993, 12, 797.

b) M. Fourmigué, P. Batail, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1991, 1370.

c) M. Fourmigué, P. Batail, Bull. Soc. Chim. Fr., 1992, 129, 29.

53-(en) Boyd, Robert W.; Morrison, Robert, Organic chemistry, Englewood Cliffs, N.J, Prentice Hall, 1992, 1278 p. (ISBN 0-13-643669-2), p. 666–762