



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Djelfa

Faculté des Sciences et de Technologie

Département Sciences de la Matière

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme

MASTER ACADEMIQUE

Spécialité : Chimie organique

Présenté par :

Messaoudi Attia Nail

Thème

Synthèse des hydrazides

Soutenu le : 14/10/2015

Soutenu devant le jury :

| | | | |
|-------------------------|-----|----------------------|------------|
| Dr Yazid DEROUICHE | MCB | Université de Djelfa | Président |
| Dr Nadji BELKHEIRI | MCB | Université de Djelfa | Examineur |
| M. Salah-Eddine RAHMANI | MAA | Université de Djelfa | Rapporteur |

2014/2015

Remerciement

*Je tiens à remercier **Dieu**, qui nous aident dans ce travail*

Ce travail a été effectué sous la supervision du professeur RAHMANI SALAH EDDINE, que je remercie chaleureusement je tiens à exprimer mes sincères remerciements pour me donner l'occasion de travailler avec lui et sous sa direction scientifique.

Je le remercie pour son soutien et ses encouragements au long de ma thèse et ses conseils et de fournir pour lui et sa gentillesse.

Je tiens à remercier toutes les personnes du laboratoire de chimie pour leur coopération avec nous.

Et je remercie tous les membres du jury de :

Dr BELKHERI NADJI et Dr DEROUICHE YAZID

Je suis reconnaissant à mes parents qui ont fourni toutes les possibilités pour m'aider

Sur la dernière remercier tous mes amis

Dédicace

*A la mémoire de mes parents et mes
frères*

A la toute famille

*A la mémoire de mes amis surtout
Guesmi Ammar et Toual Walid et
Houa Nasser eddine et Gerba Youcef*

Je dédie ce travail

Liste des abréviations :

| | |
|---------------------|--|
| ABS : | Absorbance |
| CHCl ₃ : | Chloroforme |
| DMSO : | Diméthylsulfoxyde |
| DO : | Densité Optique |
| EtOH : | Ethanol |
| Exp : | Expérimentale |
| g : | gramme |
| IR : | Infrarouge |
| MeOH : | Méthanol |
| Min : | Minutes |
| ml : | millilitre |
| mmol : | millimole |
| ppm : | partie par million |
| R _F : | rappor frontale |
| RMN 1H : | Résonance magnétique nucléaire du proton |
| T _f : | indique la température de fusion |
| UV: | Ultra-violet |
| °c : | Unité de Température en degré Celsius |

Liste des tableaux :

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Pureté et l'origine des Réactifs..... | 18 |
| Tableau 2 : Pureté et l'origine des solvants..... | 19 |
| Tableau 3 : Propriétés des produits C1 et C2..... | 26 |
| Tableau 4 : Propriétés des produits D1 et D2..... | 27 |

Liste des figures :

| | |
|---|----|
| Figure 01 : Réaction général de base de Schiff..... | 02 |
| Figure 02 : Réaction de formation base de Schiff..... | 02 |
| Figure 03 : Réaction de formation de base de Schiff..... | 03 |
| Figure 04 : Réaction d'anil et céto anil..... | 04 |
| Figure 05 : N-(salicylidène) -2-hydroxyaniline..... | 05 |
| Figure 06 : Réaction des hydrazides..... | 08 |
| Figure 07 : Réaction d'hydrazide de l'acide cyanoacétique..... | 09 |
| Figure 08 : Réaction de 3-chlorobenzobenzothiofène-2-carbonyl 3 avec d'hydrazide..... | 09 |
| Figure 09 : Réaction d'hydrazide hydraté..... | 10 |
| Figure 10 : Réaction d'anhydride cyclique..... | 10 |
| Figure 11 : Réaction de produit 10 avec l'hydrazide..... | 11 |
| Figure 12 : Réaction de produit 13 avec l'hydrate d'hydrazine..... | 11 |
| Figure 13 : Plaque CCM..... | 13 |
| Figure 14 : Appareil de Banc Kofler | 14 |
| Figure 15 : Appareil UV mini-1240..... | 16 |
| Figure 16 : Synthèse de la base de Schiff (C1)..... | 19 |
| Figure 17 : Synthèse de la base de Schiff (C2)..... | 20 |
| Figure 18 : Montage à température ambiante..... | 20 |
| Figure 19 : Produit recristallisé..... | 21 |
| Figure 20 : Spectre UV-visible de produit (C1)..... | 21 |
| Figure 21 : Synthèse de l'hydrazide (D1)..... | 22 |
| Figure 22 : Synthèse de l'hydrazide (D2)..... | 22 |
| Figure 23 : Synthèse des bases de Schiff C1 et C2..... | 25 |
| Figure 24 : Mécanisme de formation de C1 et C2..... | 26 |
| Figure 25 : Réaction de synthèse des hydrazides D1 et D2..... | 27 |
| Figure 26 : Mécanisme de formation de D1 et D2..... | 28 |

Sommaire

| | |
|----------------------------|-----|
| Remerciements..... | I |
| Dédicaces..... | II |
| Liste d'abréviations..... | III |
| Liste des tableaux..... | IV |
| Liste des figures..... | V |
| Introduction générale..... | VI |

Chapitre I : Généralités sur les bases de Schiff

| | |
|---|---|
| I-1-Introduction générale de Schiff bases..... | 2 |
| I-2-Formation des imine « base de Schiff »..... | 3 |
| I-3-Activités biologiques..... | 4 |
| I-3-1-Propriétés antibactériennes..... | 5 |
| I-3-2-Propriétés antifongiques..... | 5 |
| I-3-3-Propriétés biocides..... | 6 |
| I-3-4-Propriétés antivirales..... | 6 |

Chapitre II : les hydrazides

| | |
|------------------------------------|---|
| II-1-Introduction..... | 8 |
| II-2-Synthèse des hydrazides | 8 |

Chapitre III : Méthodes et appareil d'analyse

| | |
|---|----|
| III-1-Méthodes d'analyse..... | 13 |
| III-1-1-chromatographie sur couche mince (CCM)..... | 13 |
| III-2-Appareils d'analyse..... | 14 |
| III-2-1-Banc Kofler..... | 14 |

| | |
|---|----|
| III-2-2-Spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible..... | 15 |
| III-2-2-1- Loi d'absorption de Beer – Lambert..... | 15 |
| III-2-2-2-Appareil UV..... | 16 |

Chapitre IV : Matériels et Méthodes

| | |
|--|----|
| IV-1-Introduction..... | 18 |
| IV-2-Objectif..... | 18 |
| IV-3-Réactif..... | 18 |
| IV-4-solvants..... | 18 |
| IV-5-Matériel utilisé..... | 19 |
| IV-6-Méthodes de synthèse..... | 19 |
| IV-6-1-Préparation des bases de Schiff..... | 19 |
| IV-6-1-1- Synthèse de la Base de Schiff C1..... | 19 |
| IV-6-1-2- Synthèse de la Base de Schiff C2..... | 20 |
| IV-6-1-3- Mode opératoire et recristallisation..... | 20 |
| IV-6-1-4-Mesure de l'absorbance par longueur d'onde..... | 21 |
| IV-6-2-Préparation des hydrazides..... | 22 |
| IV-6-2-1- Synthèse de l' hydrazide D1..... | 22 |
| IV-6-2-2- Synthèse de l'hydrazide D2..... | 22 |
| IV-6-2-3- Mode opératoire..... | 23 |

Chapitre V: Résultats et discussion

| | |
|---|-----|
| V-1-Synthèse des Bases de Schiff..... | 25 |
| V-1-1.Réaction de synthèse des produits C1 et C2..... | 25 |
| V-2-Synthèse des hydrazides..... | 27 |
| V-2-1.Réaction de synthèse des produits D1 et D2..... | 27 |
| Conclusion..... | VII |

Référence

Introduction générale

Introduction générale

Les hydrazides et les bases de Schiff forment des intermédiaires importants dans la synthèse organique, en particulier dans la préparation de produits pharmaceutiques et agrochimiques. Leur synthèse a attiré beaucoup d'attention en raison de leur utilité en tant que blocs de construction dans de nombreuses synthèses, par exemple, le 1,2,4-triazoles, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, 1,2,4,5 -tétrazines etc. les hydrazides sont aussi des molécules bioactives puissantes et possèdent des activités biologiques tels que des agents antituberculeux (isoniazide), inhibiteurs du VIH, des inhibiteurs de la yéloperoxydase, glycogène phosphory-Lase, pesticides. [1,2,3]

L'objectif de ce travail est de synthétiser en premier lieu les bases de Schiff obtenues à partir des amines aromatiques (l'aniline et la phenylhydrazine) en réaction avec l'aldéhyde le *methyl 4-formylbenzoate*, et deuxièmement préparer les hydrazides de ces bases de Schiff.

Pour réaliser ce travail, on a suivi le plan suivant :

- ✓ un aperçu sur les bases de Schiff.
- ✓ un aperçu sur les hydrazides
- ✓ Les techniques d'analyses utilisées
- ✓ la préparation des produits
- ✓ et enfin la discussion des résultats obtenus.

Partie théorique

Chapitre I :

Généralité sur les bases de Schiff

I-1- Les Schiff bases :

Une base de Schiff est un azote analogique d'un aldéhyde ou une cétone dans lequel le groupe de C=O est remplacé par groupe C=N-R. Il est généralement formé par condensation d'un aldéhyde ou cétone avec une amine primaire selon la figure suivante :

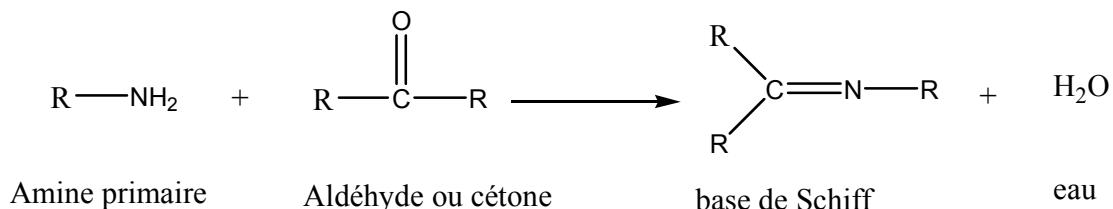


Figure 01 : Réaction général de base de Schiff

Où R, peut être un alkyle ou un groupe aryle. Les bases de Schiff qui contiennent aryle substituants sont nettement plus stables et plus facilement synthétisés, tandis que ceux qui contiennent des substituants alkyles sont relativement instables. Les bases de Schiff des aldéhydes aliphatiques sont relativement instables et facilement polymerizable[4,5] alors que celles des aldéhydes aromatiques ayant la conjugaison effective sont plus stable[6,9]. La formation d'une base de Schiff d'un aldéhyde ou cétones est une réaction réversible et généralement se déroule sous catalyse acide ou de base, ou lors du chauffage.

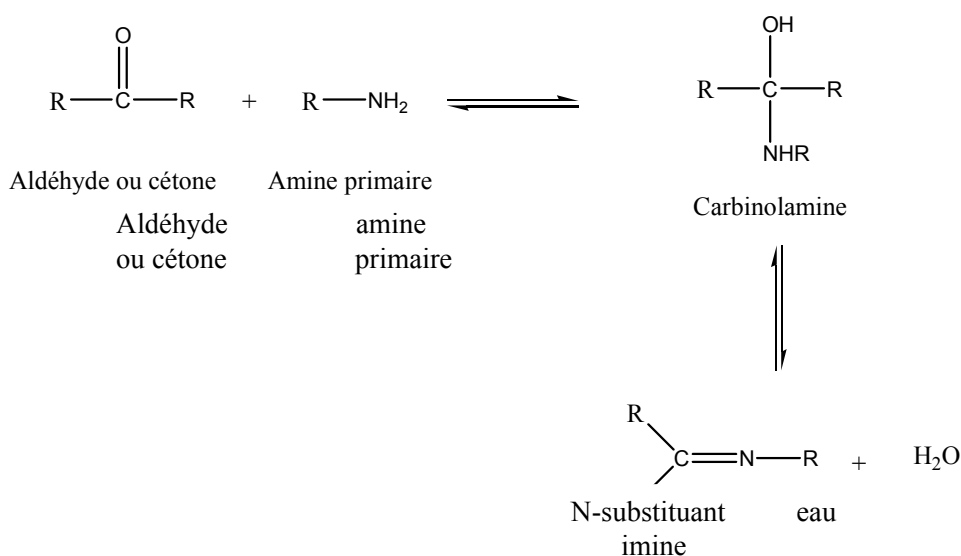


Figure 02 : Réaction de formation des bases de Schiff

I-2- Mécanisme de formation des imines « base de Schiff » :

La formation est généralement conduite à la réalisation de la séparation du produit ou de la suppression de l'eau, ou les deux. Plusieurs bases de Schiff peuvent être hydrolysées en retour à leurs aldéhydes ou des cétones et des amines par solution aqueuse d'acide ou de base.

Le mécanisme de formation de base de Schiff est une autre variation sur le thème de nucléophilie ajoute le groupe carbonyle. Dans ce cas, le nucléophile est l'amine.

Dans la première partie du mécanisme, l'amine réagit avec l'aldéhyde ou cétone pour donner un carbinolamine appelé composé d'addition instable. La carbinolamine perd l'eau par les voies de catalyse acide ou de base.

Puisque la carbinolamine est un alcool, il subit une déshydratation catalysée acide.

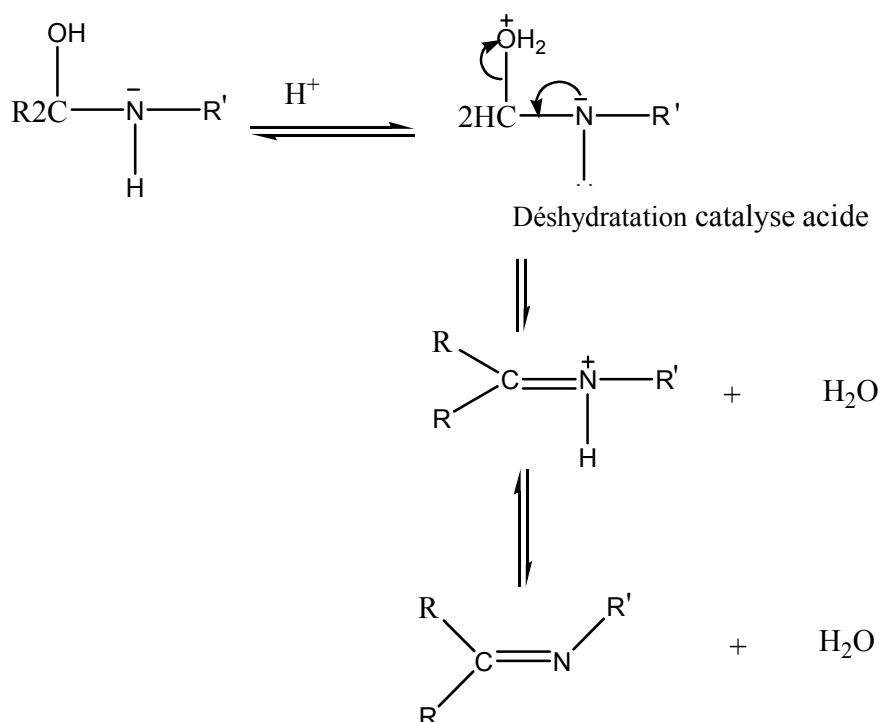


Figure 03 : Réaction de formation de base de Schiff

En général, la déshydratation de la carbinolamine est l'étape cinétiquement limitant de la formation de base de Schiff et c'est pourquoi, la réaction est catalysée par les acides.

Encore la concentration en acide ne peut pas être trop élevée parce que les amines sont des composés de base. Si l'amine est protonée et devient non-nucléophile, l'équilibre est tiré vers la gauche et la formation de carbinolamine ne peut se produire. Par conséquent, nombreux des bases de Schiff de synthèse sont mieux réalisées à pH légèrement acide. La déshydratation du carbinolamine est également catalysée par la base.

La formation de base de Schiff est vraiment une séquence de deux types de réactions, c-à-d l'addition suivie d'élimination[10].

Les bases de Schiff dérivés des aldéhydes sont généralement désignées comme anils alors que ceux obtenus à partir de cétones sont appelés anil-céto.

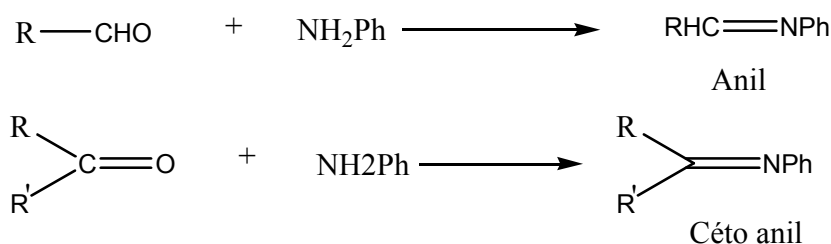


Figure 04: Réaction d'anil et céto anil

Ces bases sont caractérisées par la présence du groupe C=N, qui est communément appelé groupe d'azométhine.

I-3- Importance biologique :

Les bases de Schiff sont caractérisées par le groupe imine -N=CH-, qui contribue à clarifier le mécanisme de réaction de transamination et racémisation dans le système biologique [11]. Elles présentent un effet antibactérien et antifongique dans leurs propriétés biologiques [16,17]. Les complexes métal-imine ont été largement étudiés en raison de l'utilisation antitumorale et herbicide. [16]

I-3-1-Propriété antibactérienne:

Le développement de nouveaux médicaments antibactériens, enrichie par des mécanismes novateurs et les plus efficaces d'action est clairement un besoin médical urgent [18].

Les bases de Schiff sont identifiées comme des agents antibactériens prometteurs. Par exemple N-(salicylidène) -2-hydroxyaniline (Fig.05) est actif sur *Mycobacterium tuberculosis* [13].

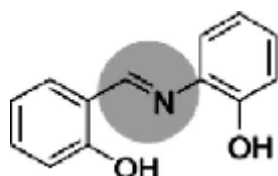


Figure 05: N-(salicylidène) -2-hydroxyaniline

Les bases de Schiff contenant des portions de 2, 4-dichloro-5-fluoro prennent part à une inhibition efficace de la croissance bactérienne [19]. En revanche, les composés obtenus à partir de furylglyoxal et de p-toluidene présentent une activité antibactérienne contre : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* et *Proteus vulgaris*.

Autres dérivés de bases de Schiff, tels qu'Isatine, benzimidazole thiazole, pyridine, glucosamine, pyrazolone, hydrazide maléique, thiazolidiones, indole, thiosemicarbazone, p-fluorobenzaldéhyde possèdent une activité antibactérienne. [14]

I-3-2-Propriété antifongique :

Les infections fongiques ne sont généralement pas seulement limité à la contamination des tissus superficiels. Récemment, il y avait une augmentation considérable de l'incidence des infections fongiques systémiques, qui sont potentiellement life-threatening [20].

Exploration et le développement d'agents antifongiques plus efficaces est nécessaire, et les bases de Schiff individuels sont considérées comme prometteuses des médicaments antifongiques [21].

Certains d'entre eux, tels que les dérivés de l'imine de quinazolinones possèdent des propriétés antifongiques contre *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Aspergillus niger* et *Microsporium gypseum*. Autres complexes métalliques formés entre le

furane ou le furyl glyoxal avec diverses amines possèdent une activité antifongique contre *Helminthosporium gramineum*. [14]

I-3-3-Propriétés biocides:

Les bases de Schiff obtenues par réaction de l'acide o-aminobenzoïque et β -cétoesters ont trouvé une utilisation biocide contre *S. epidermidis*, *e. coli*, *b. cinerea* et *a. niger* [18].

En revanche, les bases de Schiff dérivées de l'isatine sont utilisées dans la destruction des parasites protozoaires [22].

I-3-4-Propriétés antivirales :

L'utilisation des vaccins peut conduire à l'élimination des agents pathogènes connus, tels que la variole, la poliomyélite (polio), si la rubéole. Bien qu'il existe de nombreux moyens thérapeutiques de travailler contre les infections virales, actuellement agents antiviraux disponibles ne sont pas totalement efficaces, qui est susceptible de causer un taux élevé de mutation du virus et la possibilité d'effets secondaires. Les bases de Schiff dérivées de l'aldéhyde salicylique et le 1-amino-3- hydroxyguanidine tosylate sont de bon matériau pour la conception de nouveaux agents antiviraux [13].

Les ligands dérivés de l'Isatine sont marquées par une activité antivirale. [22]

En outre, il a été également constaté que ces composés ont une activité anticonvulsivante et peuvent être inclus dans les médicaments contre l'épilepsie [23,24].

Les bases de Schiff ont été largement explorées pour les applications industrielles. Toutefois, l'activité biologique de cette classe de composés mérite une recherche plus approfondie. Bien que la recherche sur ces substances est récente, un certain nombre de rapports, décrivant les effets de ces composés sur les agents pathogènes d'intérêt clinique, ont récemment augmenté. Des composés contenant le noyau de base de Schiff ont été retrouvés pour être promettant pour la conception d'agents antimicrobiens plus efficaces. Les progrès dans ce domaine exigeront des analyses de la relation structure-activité de ces composés ainsi que leurs mécanismes d'action.

Chapitre II :

Les hydrazides

II-1-Introduction :

Depuis plus d'un siècle, la synthèse d'hétérocycles a été un objectif de la recherche, et une variété de méthodes qui sont disponibles dans la littérature. Le développement de nouvelles approches pour leurs synthèses, employant des techniques efficaces et économiques en atomes, est actuellement un domaine de recherche populaire. Les chimistes organiciens ont été engagés en grand effort pour produire ces composés hétérocycliques tout en développant de nouvelles transformations synthétiques. Parmi les nouvelles transformations synthétiques, l'utilisation de hydrazides est parmi les précurseurs les plus attractifs pour la synthèse de composés hétérocycliques. En outre, les hydrazides comprennent un vaste groupe de dérivés organiques de l'hydrazine contenant le groupement fonctionnel actif $-C(=O)NHNH_2$. Les premiers hydrazides utilisés sont ceux de l'acide formique et de l'acide acétique, ont été produits dès 1895 par Kurzius. les hydrazides trouvent un large spectre d'applications comme des médicaments, des conservateurs chimiques pour les plantes, pour la fabrication de polymères, colles, etc., dans l'industrie, et pour beaucoup d'autres objectifs. [25]

II-2-Synthèse des hydrazides :

Souvent, les hydrazides d'acides sont formés par la combinaison de l'hydrazine avec divers dérivés acyles qui comprennent des esters, des anhydrides cycliques, et les halogénures d'acyle. Un schéma général pour la formation d'hydrazides acide est représenté dans la Figure 06 :

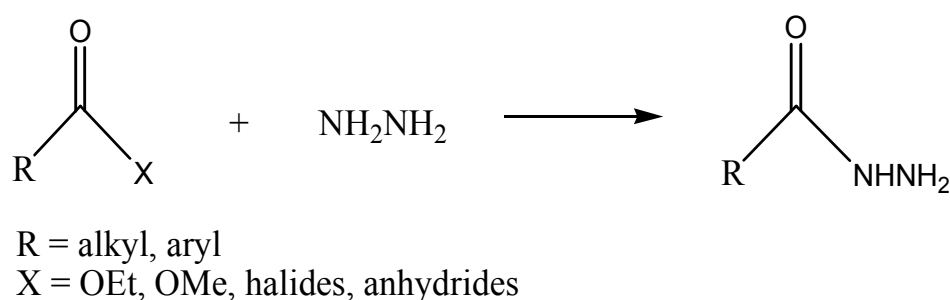
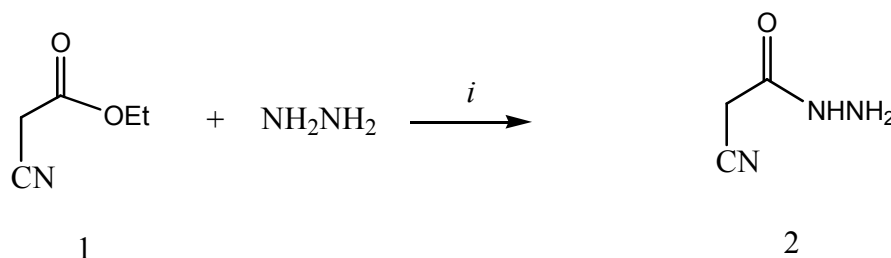


Figure 06 : Réaction des hydrazides

L'hydrazide de l'acide cyanoacétique **2** a été obtenu avec un rendement de 93% par l'addition, avec précaution, de l'hydrazine hydraté à une solution de cyanoacétate d'éthyle **1** dans l'éthanol comme solvant et sous agitation à 0 ° C, comme dans la Figure 07 [26].



(i) 0°C, EtOH.

Figure 07 : Réaction d'hydrazide de l'acide cyanoacétique

Le traitement de 3-chlorobenzobenzothiophène-2-carbonyl **3** avec l'hydrazine hydraté a donné l'hydrazide acide correspondant **4** avec 73% de rendement (Figure 08) [27, 28].

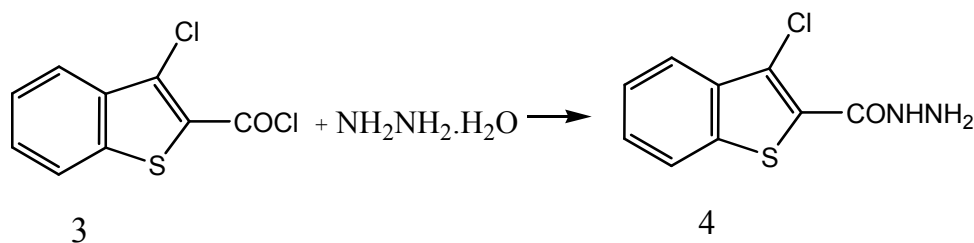
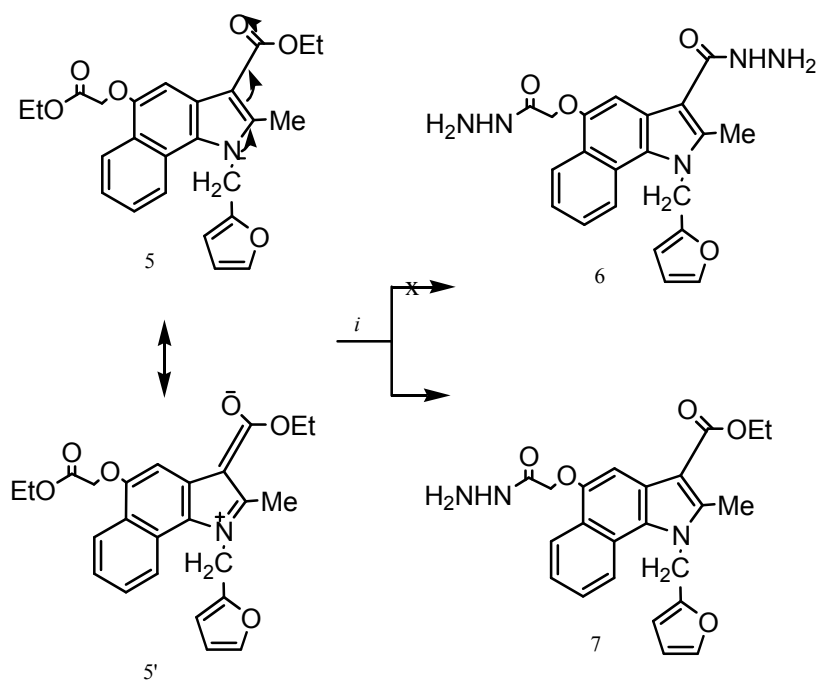


Figure 08 : Réaction de 3-chlorobenzobenzothiophène-2-carbonyl **3** avec d'hydrazide

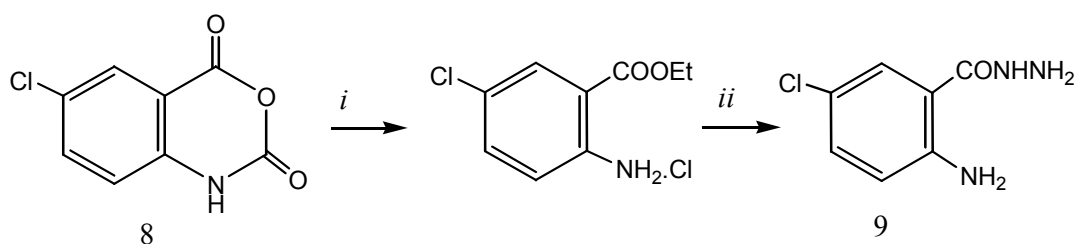
La réaction du benzo indoledicarboxylate **5** avec l'hydrazine hydratée sous reflux de l'éthanol et d'une quantité catalytique de pyridine a produit seulement et sélectivement le benzoindolemonocarbohydrazide **7** avec un rendement de 63 % au lieu du dicarbohydrazide **6** attendu. Où le groupement C3-carboéthoxy reste inchangé envers le nucléophile l'hydrazine hydraté, comme c'est présenté dans la Figure 09 [29].



(i) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, Py.

Figure 09 : Réaction d'hydrazide hydraté

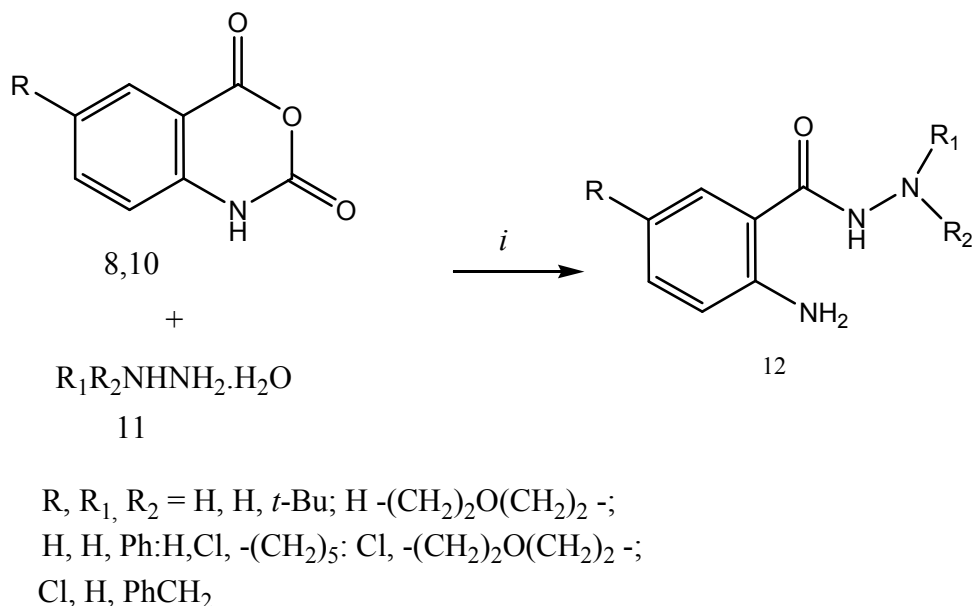
L'anhydride cyclique **8** par hydrolyse à l'aide d'une solution éthanolique de l'acide chlorhydrique, et d'une réaction ultérieure avec de l'hydrazine hydraté a donné un rendement de 92% de l'acide hydrazide de 5-chloroanthranilique **9**, voir la Figure 10 [30].



(i) EtOH, HCl; (ii) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH.

Figure 10 : Réaction d'anhydride cyclique

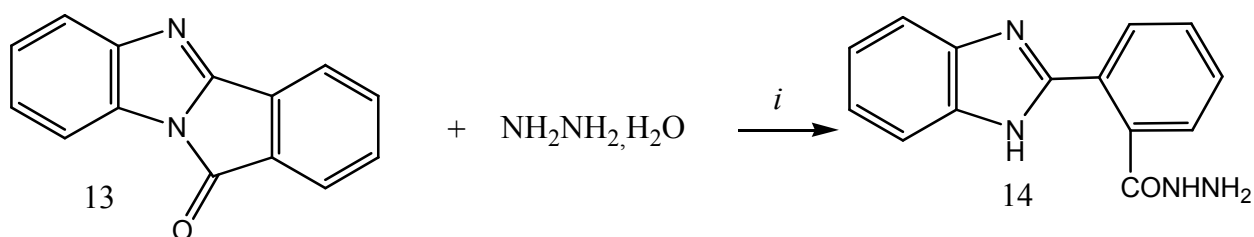
Les hydrazides **12** ont été obtenus à partir des anhydrides **10** et les chlorures des hydrazines disubstituées **11** en présence de triéthylamine et la pyridine dans une atmosphère d'azote [31].



(i) TEA, Py, N₂, 2-chloroacetyl chloride, refluxing, 15h.

Figure 11 : Réaction de produit 10 avec l'hydrazide

La benzoimidazoindolone **13** en portant au reflux avec l'hydrate d'hydrazine à 120 ° C a donné 80% de l'hydrazide **14** (voir la figure suivante) [32].



(i) bain d'huile, 120°C.

Figure 12 : Réaction de produit 13 avec l'hydrate d'hydrazine

Chapitre III :

Techniques d'analyse

III-1-Techniques d'analyse :

III-1-1-chromatographie sur couche mince (CCM) [33,34]:

- La chromatographie est une méthode physique de séparation de mélanges en leurs constituants; elle est basée sur les différences d'affinité des substances à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile.
- La chromatographie sur couche mince, ou sur plaque (CCM), est effectuée surtout en vue d'une analyse d'un mélange.
- La phase stationnaire solide est fixée sur une plaque, et la phase mobile liquide, nommée éluant, est un solvant ou un mélange de solvants.
- On dépose sur la phase fixe une petite quantité du mélange à séparer et on met cette phase au contact de la phase mobile.
- La phase mobile migre de bas en haut, par capillarité, le long de la phase fixe en entraînant les constituants du mélange. C'est le phénomène d'élution, qui permet la séparation des constituants du mélange à analyser.
- Chaque constituant migre d'une certaine hauteur, caractéristique de la substance, que l'on appelle rapport frontal ou rétention frontale (R_f) :

$$R_f = \text{hauteur de la tache (d)} / \text{hauteur du front du solvant (h)}$$

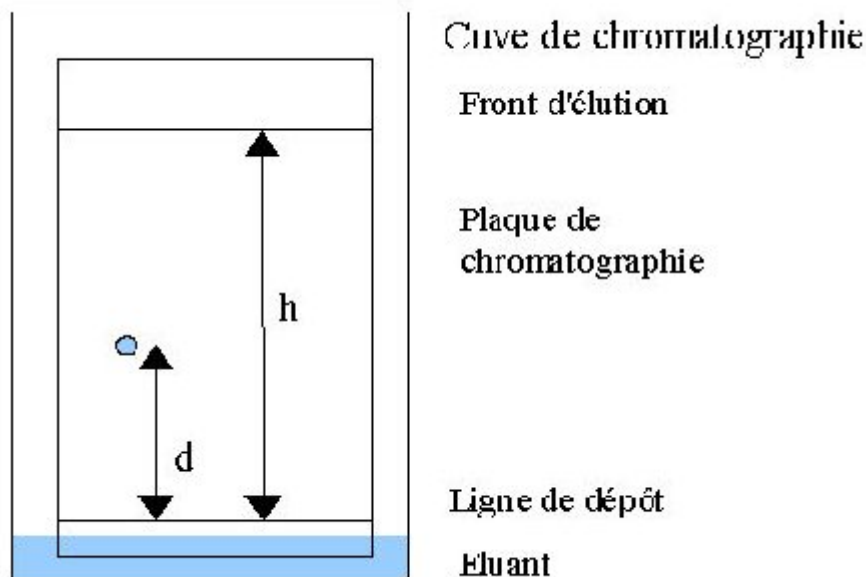


Figure 13 : Plaque CCM

Chaque tache correspond à un constituant et on l'identifie par comparaison du Rf avec un témoin (une même substance migre à la même hauteur dans des conditions opératoires identiques; même Rf).

III-2-Appareils d'analyse :

III-2-1-Banc Kofler :

Cet équipement est certes plus pratique que le **bloc Maquenne** mais sa précision n'est pas exceptionnelle : la mesure du point de fusion et d'ébullition est rapide et grossière.

Le banc Kofler se compose d'une plaque chauffante mais contrairement au bloc Maquenne celle-ci présente un gradient de température à sa surface habituellement de 50 à 250 °C.

La table est chauffée électriquement, par de fines lames métalliques de longueur décroissante qui distribuent la chaleur. Un curseur se déplaçant le long de cette plaque facilite la lecture des températures.[33]

Le point de fusion a été déterminé sur un appareil de **Banc Kofler**.

Tf : indique la température de fusion.

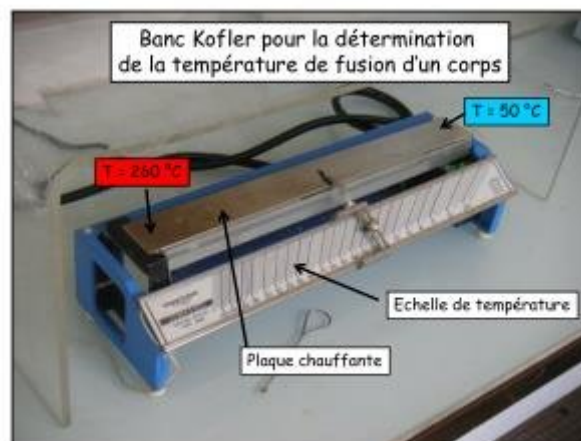


Figure 14 : Appareil de **Banc Kofler**

III-2-2-Spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible :

C'est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée.

Domaine spectral

Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm.

- Visible : 800 nm (rouge) - 400 nm (indigo)
- Proche-UV : 400 nm - 200 nm
- UV-lointain : 200 nm - 10 nm.

Principe

Dans une molécule, les transitions électroniques UV-visibles mettent en jeu les énergies les plus importantes de la chimie (environ de 135000 à 505000 cm^{-1} soit 160 à 665 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). L'ordre de grandeur des énergies mises en jeu est celui des énergies de liaison des molécules et ces rayonnements peuvent parfois provoquer des ruptures de liaisons. Plus généralement, ils provoquent des transitions électroniques entre les différents niveaux d'énergie des molécules [34,35].

III-2-2-1- Loi d'absorption de Beer – Lambert :

• Relation entre l'intensité de la lumière absorbée à la concentration des molécules en solution, pour une longueur d'onde λ donnée

$$\bullet I = I_0 \cdot e^{(-\epsilon l C)}$$

$$\bullet DO = A = \epsilon \cdot l \cdot C$$

Avec:

ϵ : coefficient d'absorption (ou d'extinction) molaire ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)

l : trajet optique (cm)

C : [] de la substance en solution (mol /L)

III-2-2-2-Appareil UV :

L'appareil utilisé est UV mini-1240.

Le solvant utilisé est le méthanol ou l'éthanol.



Figure 15 : Appareil UV mini-1240

Partie pratique

Chapitre IV :

Matériel et Méthodes

IV-1-Introduction :

Après avoir effectué une recherche bibliographique sur les bases de Schiff obtenues à partir de quelques aldéhydes, nous nous sommes intéressés à la synthèse de quelques dérivés de *methyl 4-formylbenzoate*.

IV-2-Objectif :

Le travail consiste à préparer quelques bases de Schiff à partir de l'aniline et le Phénylhydrazine en réaction avec notre aldéhyde sus-cité. Et réutiliser les produits ainsi obtenus pour faire une deuxième synthèse par réactions avec l'hydrazine.

IV-3-Réactif :

les réactifs utilisés dans tout le travail expérimental sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau 1 : Pureté et l'origine des Réactifs

| Réactif | Pureté % | Origine |
|-------------------------|----------|---------------|
| Aniline | 99 | Riedel-dehaen |
| Phénylhydrazine | 99 | Sigma-Aldrich |
| Methyl 4-formylbenzoate | 98 | Sigma-Aldrich |
| Hydrazine | 97 | Sigma-Aldrich |
| Thiosemicarbazide | 99 | Sigma-Aldrich |
| Acide acétique | 98 | Sigma-Aldrich |

IV-4-solvants :

La liste des solvants utilisés dans toute la partie pratique est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Pureté et l'origine des solvants.

| Solvant | Pureté % | Origine |
|------------------|----------|---------------|
| EtOH | 96 | Sigma-Aldrich |
| MeOH | 98 | Fluka |
| L'eau distillée | 99 | ENPEC |
| Acétone | 99 | Sigma-Aldrich |
| Ether | 99 | Sigma-Aldrich |
| Dichlorométhane | 98 | Sigma-Aldrich |
| Acetate d'éthyle | 98 | Sigma-Aldrich |
| Ether de pétrole | 98 | Sigma-Aldrich |

IV-5-Matériel utilisé:

- Ballon de réaction - Réfrigérant -Cristalliseur -Bain d'huile
- Eprouvette graduée -Becher -Papier filtre - Erlen Meyer
- Buchner -Barreau magnétique -Thermomètre -Agitateur magnétique
- Balance électrique - Pompe à vide -Rota vapeur -Chauffe ballon
- Pipette pasteur - Appareil de **Banc Kofler**

IV-6-Méthodes de synthèse :

IV-6-1-Préparation des bases de Schiff :

IV-6-1-1- Synthèse de la Base de Schiff C1 :

La préparation de la base de Schiff **C1** se fait par la réaction de l'aniline avec l'aldéhyde méthyl 4-formylbenzoate à température ambiante .

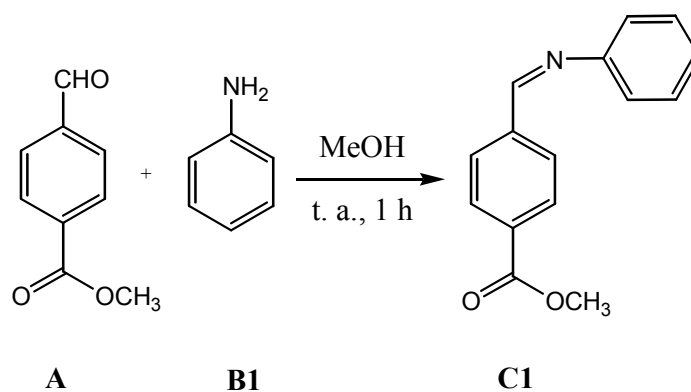


Figure 16 : Synthèse de la base de Schiff (C1)

IV-6-1-2- Synthèse de la Base de Schiff C2 :

La préparation de la base de Schiff **C2** se fait par la réaction de la Phénylhydrazine avec l'aldéhyde méthyl 4-formylbenzoate à température ambiante.

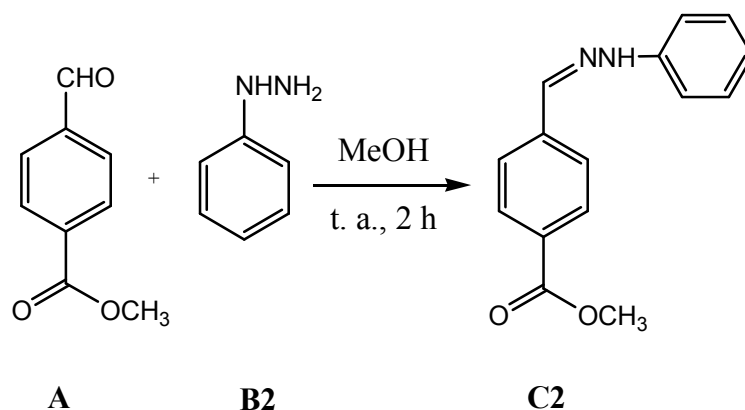


Figure 17 : Synthèse de la base de Schiff (**C2**)

IV-6-1-3- Mode opératoire et recristallisation :

Un mélange de quantités équimolaires, de l'amine aromatique (l'aniline ou la phénylhydrazine) (10 mmole), et de l'aldéhyde aromatique (10 mmole), est mis en réaction dans un ballon de 50 ml contenant 15 ml de méthanol. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant un temps de 1 à 2 h. en fin de réaction, il y a formation d'un solide, qui est récupéré par filtration puis recristalliser dans l'éthanol.



Figure 18 : Montage à température ambiante

La recristallisation consiste à la dissoudre dans la quantité minimum d'un solvant choisi, à son point d'ébullition et à laisser refroidir la solution qui donne des cristaux .

Récupérer la quantité de produit dans un erlenmeyer sec et ajouté 10 ml d'éthanol et chauffer jusqu'à le point d'ébullition de l'éthanol (dissolution des cristaux), refroidir dans un bain de glace jusqu'à la formation des cristaux.



Figure 19 : Produit recristallisé

IV-6-1-4-mesure de l'absorbance par longueur d'onde :

Une serie de test de solubilité dans différents solvants nous a permis de choisir un solvant pour faire la mesure de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde et d'identifier λ_{\max} pour chaque produit.

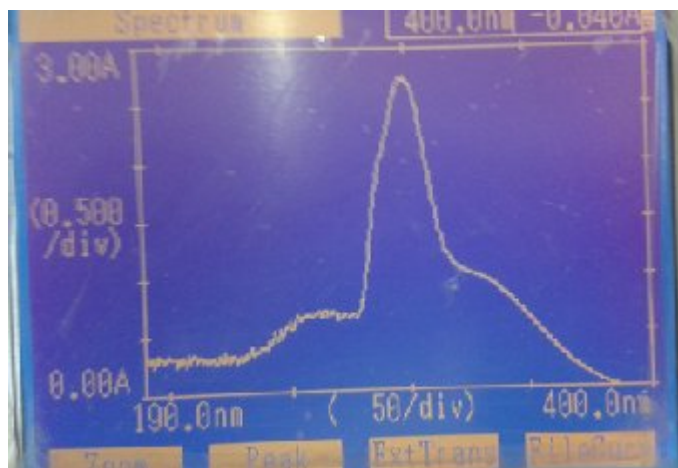


Figure 20 : Spectre UV-visible de produit (C1)

IV-6-2-Préparation des hydrazides :**IV-6-2-1- Synthèse de l'hydrazide D1 :**

La préparation l' hydrazide **D1** se fait par la réaction de la base de schiff **C1** avec l'hydrazine au reflux du methanol pendant 8h.

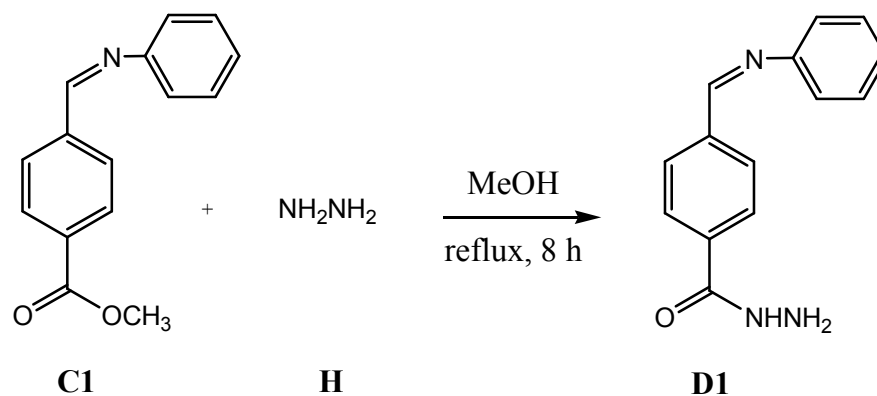


Figure 21 : Synthèse de l'hydrazide (D1)

IV-6-2-2- Synthèse de l'hydrazide D2 :

La préparation l' hydrazide **D2** se fait par la réaction de la base de schiff **C2** avec l'hydrazine au reflux du methanol pendant 8h.

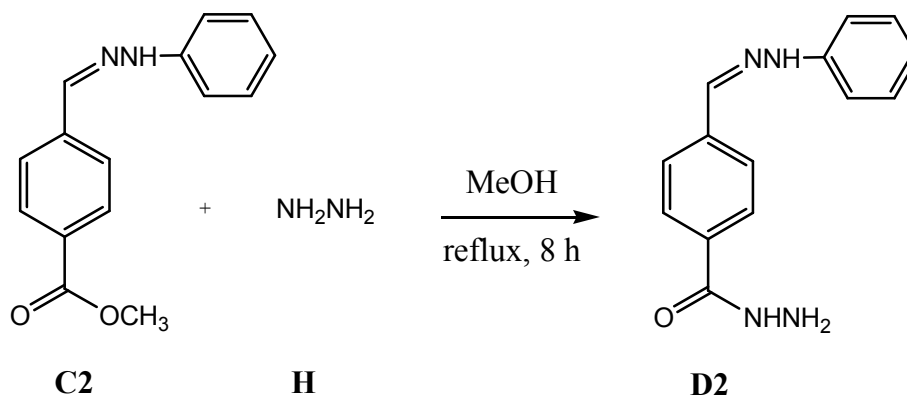


Figure 22 : Synthèse de l'hydrazide (D2)

IV-6-2-3- Mode opératoire :

Un mélange de quantités équimolaires, de la base de schiff (C1 ou C2) (10 mmole), et de l'hydrazine (10 mmole), est mis en réaction dans un ballon de 50 ml contenant 15 ml de méthanol. Le mélange est porté au reflux pendant un temps de presque 8 h. En fin de réaction, il y a formation d'un solide, qui est récupéré par filtration puis recristallisé dans l'éthanol.

Chapitre V :

Résultats et discussion

V-1-Synthèse des Bases de Schiff :

V-1-1-Réaction de synthèse des produits C1 et C2:

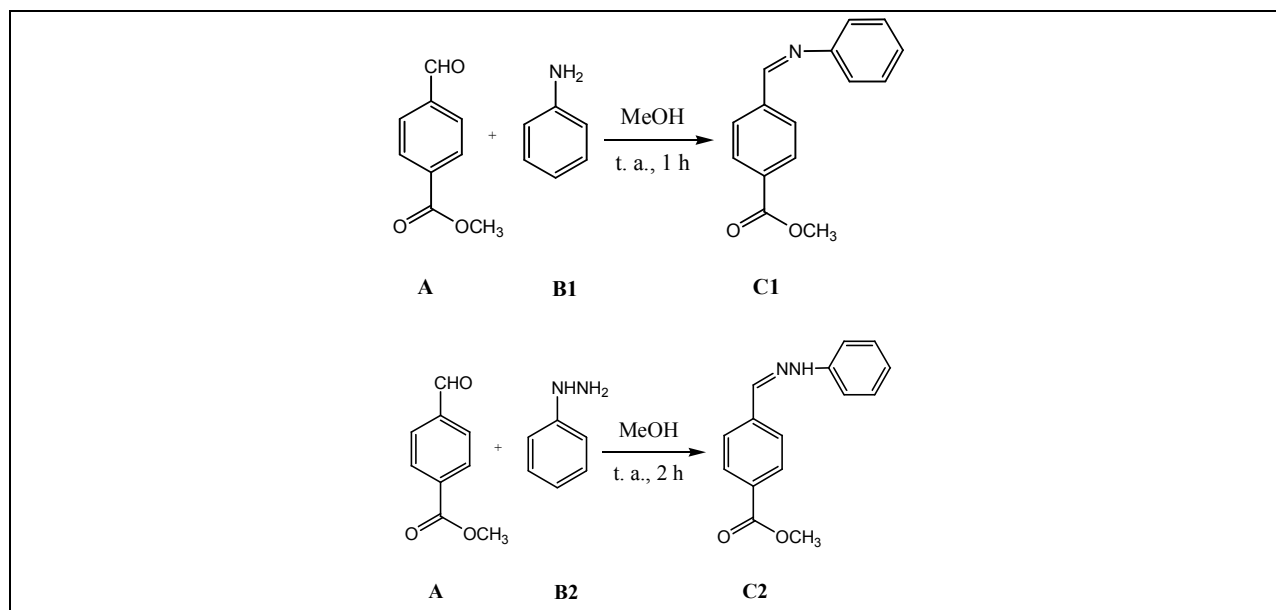


Figure 23 : Synthèse des bases de Schiff C1 et C2

| Base de Schiff | Nom |
|----------------|---|
| C1 | 4-((phenylimino)methyl)benzoate |
| C2 | 4-((phenylhydrazinimino)methyl)benzoate |

La synthèse des bases de Schiff C1 et C2 est réalisée par la condensation de l'amine primaire sur l'aldéhyde suivie par l'élimination d'une molécule d'eau. La réaction a très bien marché dans des conditions très douces. Le produit de la réaction est un solide qui précipite et qui est récupéré par filtration. La recristallisation le purifie encore sous forme de cristaux blancs. Les résultats de ces deux produits sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau 3 : Propriétés des produits C1 et C2

| Produit | Rdt (%) | Couleur | Pf (°C) | solubilité | λ max (nm) | Rf* |
|---------|---------|---------|---------|---|--------------------|------|
| C1 | 97 % | Blanc | 126-128 | EtOH ; MeOH; CH ₃ Cl ; DMSO | 299,5 | 0.72 |
| C2 | 55 % | jaune | 112-114 | EtOH; MeOH CH ₃ Cl; DMSO | 372,0 | 0.61 |

* : Eluant (Ep/AcOEt=2/1)

Pour le mécanisme suivi dans cette réaction est celui de la formation des bases de Schiff, comme c'est donné sur le schéma suivant :

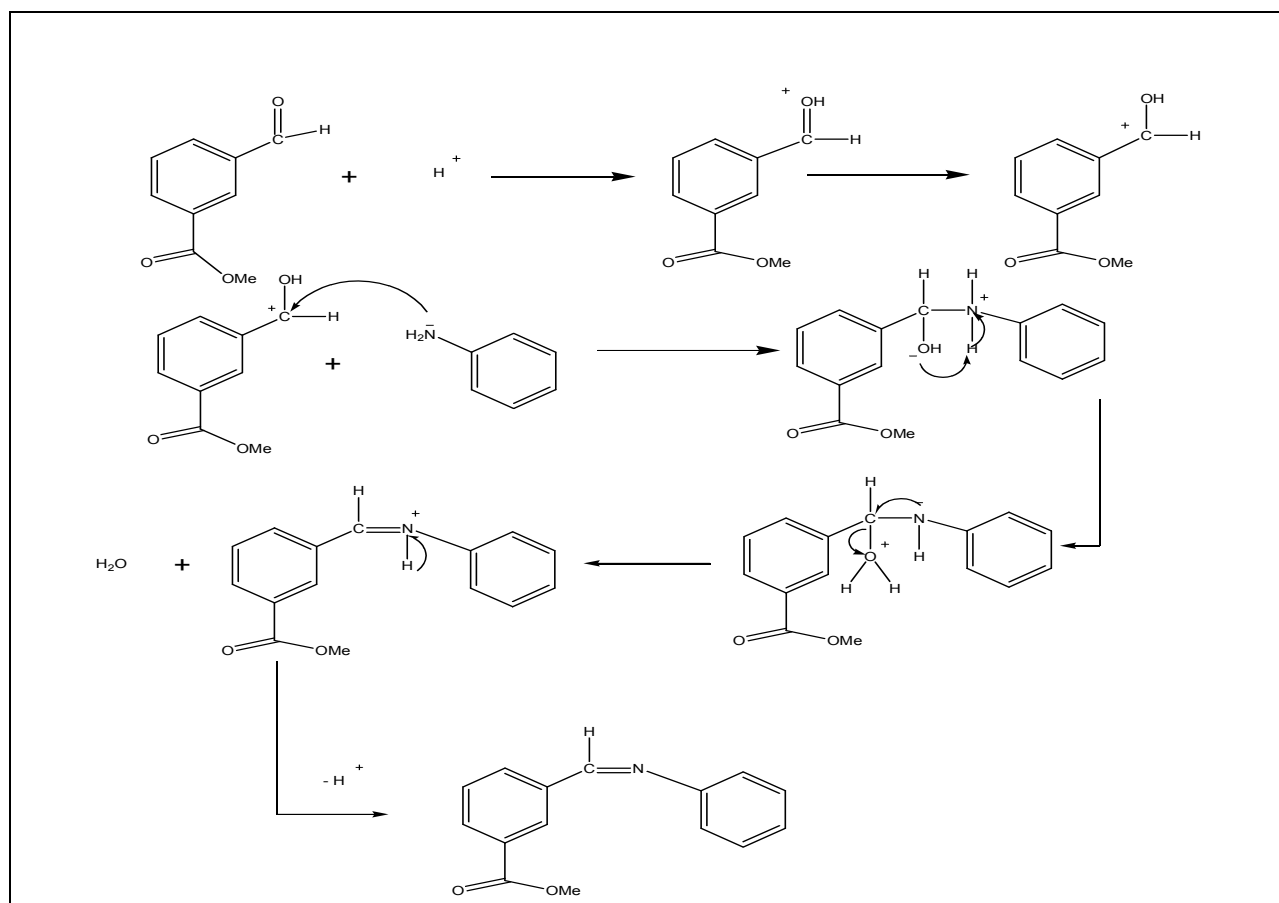


Figure 24 : Mécanisme de formation de C1 et C2

V-2-La synthèse des hydrazides :

V-2-1-Réaction de synthèse des produits D1 et D2:

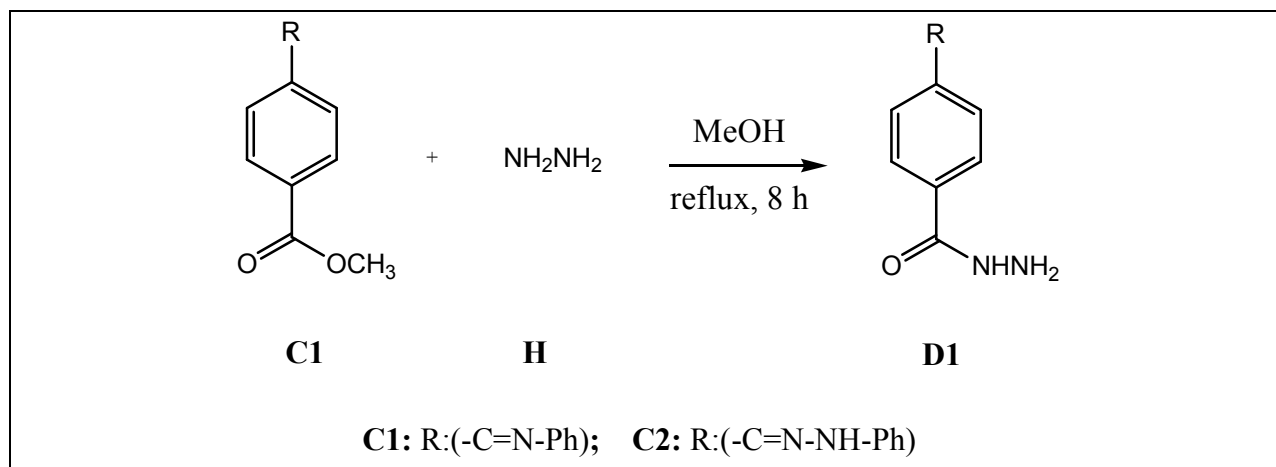


Figure 25 : Réaction de synthèse des hydrazides D1 et D2

| Hydrazide | Nom |
|-----------|--|
| D1 | 4-((phenylimino)methyl) Benzohydrazide |
| D2 | 4-((phenylhydrazimino)methyl) Benzohydrazide |

La préparation des hydrazides D1 et D2 est réalisée par la substitution du groupement formiate par l'hydrazine dans une réaction au reflux de méthanol.

Les résultats des produits obtenus sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau 4 : Propriétés des produits D1 et D2

| Hydrazide | couleur | Rdt (%) | Pf (°C) | solubilité | λ max (nm) | Rf* |
|-----------|---------|---------|---------|------------|--------------------|-----|
| D1 | jaune | 47 | 218-220 | DMSO | 362 | 0.6 |
| D2 | jaune | 55 | 260-262 | DMSO | 374 | 0.4 |

* : Eluant (Ep/AcOEt=2/1)

Pour le mécanisme suivi dans cette réaction est celui de la formation des hydrazides, comme c'est donné sur le schéma suivant :

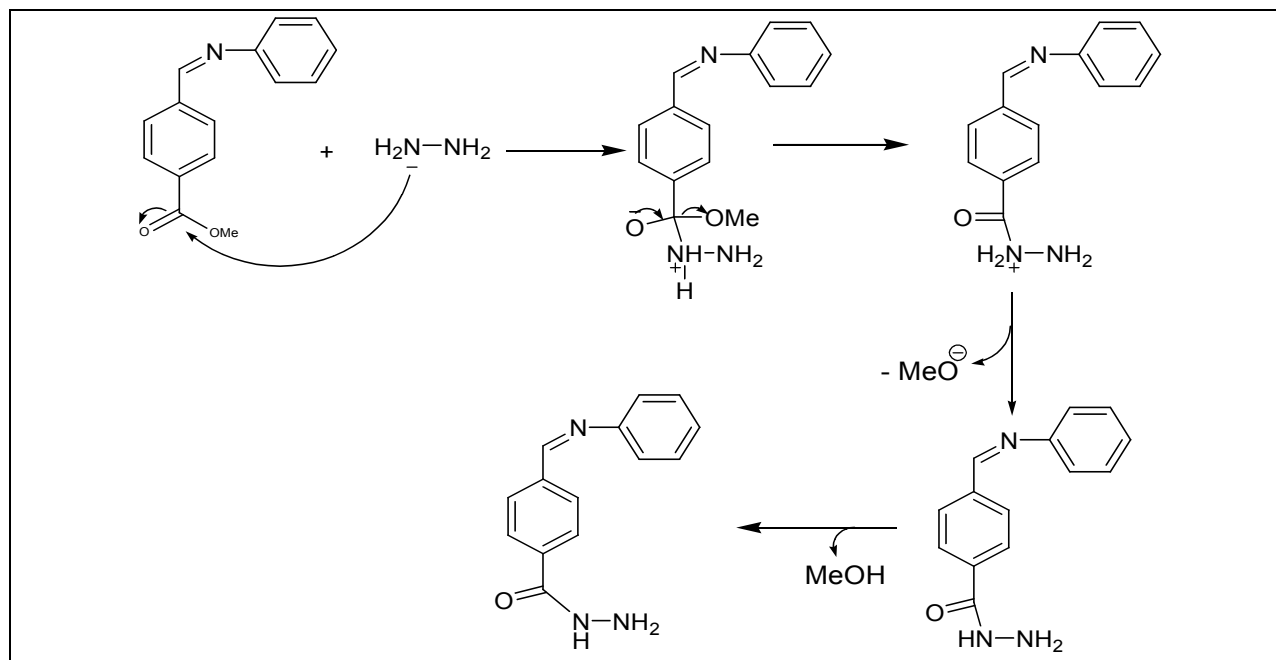


Figure 26 : Mécanisme de formation de D1 et D2

Au cours de cet travail, nous avons montré la possibilité de préparer des hydrazides à partir des bases de Schiff portant un groupement ester dans des conditions simples et douces, avec de bons rendements. Des analyses RMN restent toujours nécessaires pour bien confirmer les structures des produits synthétisés.

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de ce travail nous avons synthétisé des composés organique type base de Schiff et Hydrazide.

L'aniline, le phénylhydrazine et le *méthyl 4-formylbenzoate* sont utilisés comme réactifs de départ pour la préparation des bases de Schiff. L'hydrazine est utilisée dans la deuxième étape pour la préparation des hydrazides.

Le succès des essais est jugé par les rendements obtenus au cours des réactions. Les résultats obtenus sont très satisfaisants dans les conditions de travail.

Afin de bien confirmer les résultats obtenus des analyses RMN sont nécessaires pour bien accomplir le travail.

Et pour valoriser les produits préparés, il est très intéressant de faire une optimisation des conditions de travail, étudier l'efficacité des produits comme agent inhibiteur ou de les soumettre à d'autres applications.

La réalisation de présent travail nous a permis de se familiariser avec les manipulations et la méthodologie en synthèse organique en général.

Références

Références

- [1] Koz'minykh V O, *Phramceutical Chem J*, **2006**, 40, 8.
- [2] Fuqiang L I U, Palmer D C & Sorgi K L, *Tetrahedron Lett*, **2004**, 45, 1814-1877.
- [3] Bradley S E et al, *International Patent Publication*, WO, **2005**, 085245 A1/081594 A2.
- [4] R.M. Essa, M.F.Shazly and M.F.Iskander, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1967**, 354, 90.
- [5] Yu, Ya, Kharitonou, R.I.Mackkhoshvili, *Zh. Neorg. Khim.*, **1979**, 17(4) 1059.
- [6] H.H.Fox, *J. Org. Chem.* **1957**, 17, 542.
- [7] E.M. Hodnett and W.J.Dunn, *J. Med. Chem*; **1970**; 13, 768.
- [8] E.M.Hodnett and P.D.Mooney, *J. Med. Chem*; **1970**, 13, 786.
- [9] H.J.Billmann and R.L. Schmidgall, *J. Pharm. Sci.* **1970**, 59, 1191.
- [10] Yun Sung Cho, *Chem. Abs.* **1973**, 79, 73390.
- [11] Ashraf M. A., Mahmood K., Wajid A, *IPCBEE*, **2011**, 10, 1–7.
- [12] Kalaivani S., Priya N. P., Arunachalam S, *IJABPT*, **2012**, 3, 219–223.
- [13] Silva da C., Silva da D., Modolo L., Alves R, *J. Ad. Res.*, **2011**, 2, 1–8.
- [14] Kumar S., Dhar D. N., Saxena P. N., *J. Sci. Ind. Res.*, **2009**, 68, 181–187.
- [15] Upadhyay K. K., Kumar A., Upadhyay S., *J. Mol. Struct.*, **2008**, 873,5–16.
- [16] Ashraf M., Wajid A., Mahmood K., *Orient. J. Chem.*, **2011**, 27, 2, 363–372.
- [17] Golcu A., Tumer M., Demirelli H., *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, 358, 1785–1797.
- [18] Rice L. B, *Biochem Pharmacol.*, **2006**, 71, 7, 991–995.
- [19] Yang X., Wang Q., Huang Y., Fu P., Zhang J., *Inorg. Chem. Com.*, **2012**, 25, 55–59.
- [20] Sundriyal S., Sharma R. K., Jain R, *Curr. Med. Chem.*, **2006**, 13, 11, 1321–1335.
- [21] Rehman W., Baloch M. K., Muhammad B., *Chin. Sci. Bull.*, **2004**, 49, 2 , 119–122.
- [22] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nathand, *Indian J. Pharm. Sci.*, **1999**, 61, 358–361.
- [23] Sridhar S. K., Pandeya S. N., Stables J. P., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2002**, 16, 129–132.
- [24] Przybylski P., Małuszyńska M., Brzeziński B, *J. Mol. Struct.*, **2005**, 750, 152–157.

- [25] R. Kumar et al., *Indian Journal of Chemistry* Vol. 49B, April **2010**, pp. 526-531.
- [26] Gorolets, N.Y.; Yousefi, B.H.; Belaj, F.; Kappe, C.O. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 8633.
- [27] Parkey, S.; Castle, N. *J.Heterocycl.Chem.* **1986**, 23, 1571.
- [28] Sharba, A.H.K.; Al-Bayati, R.H.; Aouad, M.; Rezki, N. *Molecules*, **2005**, 10, 1161..
- [29] Donawade, D. S.; Raghu, A. V.; Muddapur, U. M.; *Indian J. Chem.* **2005**, 44B, 1470.
- [30] Francis, J.E. et al., *J.Med.Chem.* **1991**, 34, 281.
- [31] Kornet, M.J.; Varia, T.; Beaven, W. *J.Heterocycl.Chem.* **1983**, 20, 1553.
- [32] Kagthara, P.R.; Saha, N.S.; Doshi, R.K.; Parekh, H.H. *Indian J. Chem.* **1999**, 38B, 572.
- [33] Ciba-Geigy S.A., *LABO : le guide pratique ciba du laboratoire de chimie*, 2^o éd.,
Lausanne : livre total, Paris : Polytechnica, **1994**. 812 p.
- [34] Rouessac F., *Analyse Chimique*, 6^{ème} éd., Paris : DUNOD, ., **2004**, p.141-161.
- [35] D. Kealey, P. J. Haines, *Analytical Chemistry*, BIOS, Oxford UK, **2002**, pp 131-136.

Résumé :

Dans ce travail, la première étape consiste à préparer des bases de Schiff (4-(phenylhydrazinimino)methyl)benzoate, 4-((phenylimino)methyl)benzoate) par réaction de methyl 4-formylbenzoate avec l'aniline et le phénylhydrazine. La deuxième étape est la préparation des hydrazides 4-((phenylimino)methyl) Benzohydrazide, 4-((phenylhydrazimino)methyl) Benzohydrazide). Les réactions ont été suivies par CCM, mesure des points de fusion et mesure de l'absorbance maximale λ_{\max} . Les produits ont été obtenus avec des rendements moyens.

Mot clés : Methyl 4-formylbenzoate, Bases de Schiff, Hydrazides, UV.

Abstract :

In this work, the first step is to prepare the Schiff bases (4-(phenylhydrazinimino)methyl) benzoate, 4-((phenylimino)methyl) benzoate) by reaction of methyl 4-formylbenzoate with aniline and the phenylhydrazine. The second step is the preparation of hydrazides 4-((phenylimino)methyl) Benzohydrazide, 4-((phenylhydrazimino)methyl) Benzohydrazide). Reactions were followed by CCM, measurement of melting points and measure the absorbance maximum λ_{\max} . The products were obtained with average yields.

Key words: Methyl 4-formylbenzoate, Schiff's Bases, Hydrazides, UV.

ملخص:

يحتوي هذا العمل مرحلتين، المرحلة الأولى تتمثل في إعداد قواعد شيف بنزوات (4)-فينيل هيدرازينيمينو (الميثيل)، (4)-فينيل ايمينو (الميثيل) بنزوات) برد فعل من الميثيل 4-فورميليبنزواتي مع انيلين وفينيل هيدرازيني. والمرحلة الثانية هي إعداد الميثيل سلفونيل (4)-فينيل ايمينو ((بينزو هيدرازيدي، (4)-فينيل هيدرازينيمينو (الميثيل) بينزو هيدرازيدي). ونتابع التفاعل ب CCM ، وقياس نقطة الإنصهار وقياس λ_{\max} أقصى امتصاص. المنتجات تم الحصول عليها مع مردود متوسط .

الكلمات الرئيسية: 4-فورميليبنزواتي، قواعد شيف، الميثيل سلفونيل، الأشعة فوق البنفسجية.