

UNIVERSITE ASSANE SECK DE ZIGUINCHOR



UFR Sciences et Technologies

Département de Chimie



DEPARTEMENT DE CHIMIE

Mémoire de Master

Spécialité : Synthèse Organique et Produits Naturels

Sujet :

**Synthèse et caractérisation de phtalimides *N*-substitué
dérivés de l'anhydride phtalique**

Présenté par **Mme FATOU DIOUF**

Soutenu publiquement le samedi 27 avril 2024 devant le jury composé de :

Président :

Pr. Abdoulaye GASSAMA	Professeur Titulaire	CAMES	UASZ
-----------------------	----------------------	-------	------

Rapporteur :

Dr. Oumar SAMBOU	Maître-assistant	CAMES	UASZ
------------------	------------------	-------	------

Examineurs :

Pr. Mbaye Diagne MBAYE	Maître de conférences	CAMES	UASZ
------------------------	-----------------------	-------	------

Dr. Armel DIATTA	Chercheur		UASZ
------------------	-----------	--	------

Directeur :

Dr. Mamadou LO	Maître-Assistant	CAMES	UASZ
----------------	------------------	-------	------

Dédicace

Je dédie ce travail

À ma mère pour son amour, ses

Encouragements et ses sacrifices

À mon père, pour son soutien, son affection

Et la confiance qu'il m'a accordée

À mon mari, pour son amour et son soutien moral, qui m'a aidé

À surmonter les obstacles et à atteindre mes objectifs

À mes frères, mes sœurs et à toutes les personnes

Qui m'ont prodigué des encouragements

Et qui se sont donnés la peine de me

Soutenir durant toutes mes études

À toute ma famille

À mes tuteurs

À mes amis



Remerciements

Ce travail a été effectué au sein du Laboratoire de Chimie et Physique des Matériaux (LCPM) de l'Université Assane SECK de Ziguinchor (UASZ) et dirigé par **Dr Mamadou LO**, Maître-assistant CAMES.

Je voudrais exprimer mes sincères remerciements à mon directeur de mémoire **Dr. Mamadou LO** pour son soutien inestimable son aide et ses précieux conseils. Sa supervision a été un facteur clé dans la réalisation de ce mémoire. Je tiens également à exprimer ma gratitude pour votre patience et votre disponibilité tout au long de ce stage.

J'adresse mes sincères remerciements aux membres du jury qui ont accepté de juger ce travail : le **Pr. Abdoulaye GASSAMA**, professeur titulaire à l'Université Assane SECK de Ziguinchor, le **Dr. Mbaye Diagne MBAYE**, Maître de conférences à l'Université Assane SECK de Ziguinchor, le **Dr. Oumar SAMBOU** Maître-assistant à l'université Assane SECK de Ziguinchor et le **Dr. Armel DIATTA** chercheur à l'Université Assane SECK de Ziguinchor, qui m'ont guidé tout au long de notre formation universitaire. Vos qualités humaines, morales et scientifiques ont toujours été un exemple pour moi.

J'adresse aussi mes sincères remerciements à tous les autres enseignants du département de chimie : **Pr. Chérif BALDE**, **Pr. Magatte CAMARA**, **Dr. Abdou Mbaye**, **Dr. Saïdou Nourou DIOP**, **Dr. Anastasie MANGA**, **Dr Albert BADIANE**, **Dr. Insa BADIANE**, **Dr. Mame Seny SYLLA** et **Dr. Yackoba KONTE** d'avoir participé à ma formation universitaire sans oublier **Mme Fatoumata Mbarké Soumaré CAMARA**, technicienne supérieure au laboratoire de chimie de l'Université Assane SECK de Ziguinchor.

Je tiens également à remercier mes camarades de classe : **Ndeye Fatim FALL**, **Marième A N DIOP**, **Adama GNING**, **Sokhna GUEYE**, **Mansamba SOW**, **Brandao Alves BADINCA**, **Fabien Bouhadioutol DIATTA** pour les bons moments passés ensemble ainsi que pour leur soutien et sympathie et à l'ensemble des doctorants chimistes particulièrement à **Ibrahima Paka MANGA**, à **Moussa TOURE**, **Henry DIASSY** et **Fallou NGOM** pour leur disponibilité.

J'exprime toute ma gratitude à tous les doctorants et doctorantes que j'ai eu la chance de côtoyer au laboratoire durant ces moments de recherche particulièrement à **Adji Fatou Fall POUYE**, **Binta SENE**, **Siga SAGNE**, **Eliane MANGA** et **Khaly FALL**.

Je remercie mon tuteur **Ousmane TOURE** et mes tutrices **Khady DRAME** et **Yama DIEDHIOU** du fond du cœur de ne m'avoir jamais laissé tomber. Ma gratitude envers vous pour tout ce que vous avez fait, que je n'oublierai jamais. Je vous apprécie vraiment pour le temps que vous avez consacré à m'aider à de nombreuses reprises.

Mes derniers remerciements qui sont les plus importants vont aux personnes les plus chères à mon cœur : mes parents, mon mari, mes frères et mes sœurs. Je leur suis extrêmement reconnaissante pour leurs encouragements, leur soutien inconditionnel, leurs conseils plus qu'avisés et tout ce qu'ils m'apportent dans la vie de tous les jours.

Table des matières

Dédicace	i
Remerciements	ii
Table des matières	iv
Liste des figures	vii
Liste des schémas	ix
Liste des tableaux	ix
Liste des abréviations	x
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Etudes bibliographiques	3
I-1 Généralités sur les imides cycliques dérivés de l'anhydride phtalique	3
Introduction	3
I-2 Les méthodes de synthèse des imides dérivés de l'anhydride phtalique.....	3
I-2-1 Synthèse par condensation d'anhydride phtalique et d'amine primaire.....	3
I-2-1-1 Synthèse de dérivés phtalimides N-substitué en présence de solvant.....	4
I-2-1-2 Synthèse de dérivés phtalimides N-substitué sans solvant	5
I-2-2 Synthèse des dérivés de phtalimide par N-alkylation.....	6
I-2-3 Synthèse de phtalimides N-substitué à partir d'une réaction multicomposante	7
I-2-4 Synthèse de phtalimides N-substitué à partir de la réaction de Diels-Alder	8
I-2-5 Synthèse de phtalimide N-substitué par voie électrochimique.....	9
I-2-6 Synthèse de phtalimides N-substitué par voie organométallique	9
I-3 Propriétés biologiques des imides cycliques dérivés de l'anhydride phtalique.....	11
I-3-1 Activité anti-inflammatoire	11
I-3-2 Activité antibactérienne	12
I-3-3 Activité anticancéreuse	13
I-3-4 Activités antioxydantes.....	14
I-3-5 Activités antimicrobiennes	14
Conclusion.....	15
Chapitre II : Résultats et discussions.....	17
II-1 Présentation du travail	17
II-2 Synthèse de phtalimides N-substitué.....	17
II-3 Mécanisme de formation d'un phtalimide N-substitué	21
II-4 Caractérisation	22
II-4-1 Caractérisation des composés dérivés de l'aniline.....	22

II-4-1-1	Caractérisation du composé 26	23
II-4-1-2	Caractérisation du composé avec l'aniline substituée en position ortho	25
II-4-1-3	Caractérisation du composé 28	25
II-4-1-4	Caractérisation des composés avec l'aniline substituée en position méta	27
II-4-1-5	Caractérisation des composés avec l'aniline substituée en position para	29
II-4-1-6	Caractérisation des composés dérivés de l'aniline (disubstituée).....	30
II-4-1-7	Caractérisation du composé 42	31
II-4-2	Caractérisation des deux molécules N-naphtylphtalimide.....	33
II-4-2-1	Caractérisation du composé 44	33
II-4-3	Caractérisation de N-quinoléinephtalimide (composé 48).	35
II-2-4	Caractérisation des phtalimides dérivés des amines primaires aliphatiques.....	37
II-2-5	Caractérisation du composé 58	39
	Conclusion générale et perspectives.....	41
	Chapitre III : Partie expérimentale	43
III-1	Matériels et méthodes	44
III-1-1	Matériels de synthèses	44
III-1-1-1	Appareillages et verreries.....	44
III-1-1-2	Réactifs et solvants.....	45
III-1-2	Méthodes d'analyses spectroscopiques.....	46
III-1-2-1	Principe de la spectroscopie RMN ¹ H.....	46
III-1-2-2	Chromatographie sur couche mince (CCM)	47
III-2	Modes opératoires.....	47
III-2-1	Synthèse de N-phénylphtalimide 26	48
III-2-2	Synthèse de acide 2-phtalimidobenzoïque 28.....	48
III-2-3	Synthèse de N-(3-chlorophényl) phtalimide 30.....	49
III-2-4	Synthèse de N-(3-bromophényl) phtalimide 32.....	49
III-2-5	Synthèse de N-(4-fluorophényl) phtalimide 34	50
III-2-6	Synthèse de N-(4-hydroxyphényl) phtalimide 36.....	50
III-2-7	Synthèse de N-(4-nitrophényl) phtalimide 38.....	51
III-2-8	Synthèse de N-(3-chloro-2-méthylphényl) phtalimide 40	51
III-2-9	Synthèse de N-(2-hydroxy-4-nitrophényl) phtalimide 42.....	52
III-2-10	Synthèse de N-(2-bromonaphtyl) phtalimide 44.....	52
III-2-11	Synthèse de N-(1-naphtyl) phtalimide 46	53
III-2-12	Synthèse de N-(3-quinolyl) phtalimide 48.....	53

III-2-13	Synthèse de N-(2-pyridyl) phtalimide 50	54
III-2-14	Synthèse de N-benzylphtalimide	54
III-2-15	Synthèse de N-éthylphtalimide 52	55
III-2-16	Synthèse de N-terbutylphtalimide 13.....	55
III-2-17	Synthèse de N-méthylphtalimide 54.....	56
III-2-18	Synthèse de N-butylphtalimide 8.....	56
III-2-19	Synthèse de N-(2-mercaptoéthyl) phtalimide 56	56
III-2-20	Synthèse de 2-[2-(2-Hydroxyéthoxy)éthyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione 58.....	57
	Références bibliographiques	58
	Annexes	63

Liste des figures

Figure 1 : Structure générale de phtalimides N-substitué.	3
Figure 2 : Structure d'un dérivé phtalimide anti-inflammatoire.	12
Figure 3 : Structure des dérivés phtalimides antibactériens.	12
Figure 4 : Structure des dérivés phtalimides anticancéreux.	13
Figure 5 : Structure d'un dérivé phtalimides N-substitué anticancéreux.	13
Figure 6 : Structure d'un dérivé phtalimide antioxydant.	14
Figure 7 : Structure de dérivés phtalimides antimicrobiens.	14
Figure 8 : Schéma montrant l'axe de symétrie du phtalimide N-substitué.	22
Figure 9 : Spectre de protons du composé 26	23
Figure 10 : Spectre de carbone du composé 26	24
Figure 11 : Spectre DEPT 135 du composé 26	24
Figure 12 : Spectre de protons du composé 28	25
Figure 13 : Spectre de carbone du composé 28	26
Figure 14 : Spectre DEPT 135 du composé 28	27
Figure 15 : Spectre de protons des composés 30 et 32	28
Figure 16 : Spectre de carbone des composés 30 et 32	29
Figure 17: spectre de protons des composés 34 , 36 et 38	30
Figure 18 : Spectre de proton du composé 42	31
Figure 19 : Spectre de carbone du composé 42	32
Figure 20 : Spectre DEPT 135 du composé 42	32
Figure 21 : Spectre de proton du composé 44	33
Figure 22 : Spectre de carbone du composé 44	34
Figure 23 : Spectre DEPT-135 du composé 44	34
Figure 24 : Spectre de proton du composé 48	35
Figure 25 : Spectre de carbone du composé 48	36
Figure 26 : Spectre DEPT 135 du composé 48	36
Figure 27 : Spectre de proton du composé 58	39
Figure 28 : Spectre de carbone du composé 58	40
Figure 29 : Spectre DEPT 135 du composé 58	40
Figure 30 : Montage d'un chauffage à reflux d'une réaction.	44
Figure 31 : Principe de la spectroscopie de RMN à 1 dimension.	46
Figure 32 : Méthode utilisé pour une CCM.	47
Figure 33 : Spectre de proton du composé 30	63

Figure 34 : Spectre de carbone du composé 30	63
Figure 35 : Spectre de proton du composé 32	64
Figure 36 : Spectre de carbone du composé 32	64
Figure 37 : Spectre de proton du composé 34	65
Figure 38 : Spectre de carbone du composé 34	65
Figure 39 : Spectre de proton du composé 36	66
Figure 40 : Spectre de carbone du composé 36	66
Figure 41 : Spectre DEPT 135 du composé 36	67
Figure 42 : Spectre de proton du composé 38	67
Figure 43 : Spectre de proton du composé 40	68
Figure 44 : Spectre de carbone du composé 40	68
Figure 45 : Spectre de proton du composé 46	69
Figure 46 : Spectre de carbone du composé 46	69
Figure 47 : Spectre DEPT 135 du composé 46	70
Figure 48 : Spectre de proton du composé 50	70
Figure 49 : Spectre de carbone du composé 50	71
Figure 50 : Spectre de proton du composé 3	71
Figure 51 : Spectre de carbone du composé 3	72
Figure 52 : Spectre de proton du composé 52	72
Figure 53 : Spectre de carbone du composé 52	73
Figure 54 : Spectre DEPT 135 du composé 52	73
Figure 55 : Spectre de proton du composé 13	74
Figure 56 : Spectre de carbone du composé 13	74
Figure 57 : Spectre de proton du composé 13	75
Figure 58 : Spectre de proton du composé 54	75
Figure 59 : Spectre de carbone du composé 54	76
Figure 60 : Spectre de proton du composé 8	76
Figure 61 : Spectre de carbone du composé 8	77
Figure 62 : Spectre DEPT 135 du composé 8	77
Figure 63 : Spectre de proton du composé 56	78
Figure 64 : Spectre de carbone du composé 56	78
Figure 65 : Spectre DEPT 135 du composé 56	79

Liste des schémas

Schéma 1 : Synthèse de n-benzylphthalimide à partir de l'anhydride phtalique.	4
Schéma 2 : Synthèse de phtalimides N-substitué à partir de l'anhydride phtalique.	4
Schéma 3 : Synthèse de phtalimides N-substitué à partir de l'anhydride phtalique.	5
Schéma 4 : Synthèse de N-benzylphthalimide à partir de l'anhydride phtalique.	5
Schéma 5 : Synthèse de N-benzylphthalimide à partir de l'anhydride phtalique.	6
Schéma 6 : Synthèse du dérivé de phtalimides N-substitué par mécanochemie.	6
Schéma 7 : Synthèse du composé 8 à partir du phtalimide.	7
Schéma 8 : Synthèse du composé 3 à partir du phtalimide.	7
Schéma 9 : Synthèse du dérivé de phtalimides N-substitué à partir de MCR.	8
Schéma 10 : Mécanisme de la synthèse du dérivé de phtalimides N-substitué à partir de MCR.	8
Schéma 11 : Synthèse du dérivé de phtalimide à partir de la réaction de Diels-Alder.	9
Schéma 12 : Synthèse du dérivé de phtalimide à partir de l'électrochimie.	9
Schéma 13 : Synthèse de phtalimides N-substitué par voie organométallique.	10
Schéma 14 : Mécanisme de synthèse de phtalimides N-substitué par voie organométallique.	10
Schéma 15 : Synthèse des phtalimides N-substitué.	18
Schéma 16 : Mécanisme de la formation de phtalimides N-substitué.	21

Liste des tableaux

Tableau 1 : structures des amines primaires et phtalimides N-substitué avec temps de réaction et rendement.	18
Tableau 2 : Tableau comparatif des principaux déplacements chimiques (ppm) observés sur le noyau phtalimide.	37
Tableau 3 : Tableau comparatif des principaux déplacements chimiques (ppm) observés sur les chaînes alkyles.	38
Tableau 4 : liste des réactifs.	45
Tableau 5 : liste des solvants.	45

Liste des abréviations

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CDCl₃ : Chloroforme Deutééré

DMSO : Dimethylsulfoxyde

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

DEPT : Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

COSY : Correlation Spectroscopy

HSQC : Heteronuclear Single Quantum Correlation

HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation

ppm : Partie par million

DMF : diméthylformamide

MCR : multicomponent reaction



Introduction générale

La synthèse d'hétérocycles continue de susciter un intérêt considérable en chimie. Elle s'est révélée très utile pour la conception de nouvelles structures moléculaires et de médicaments potentiels avec diverses activités pharmacologiques. La chimie hétérocyclique est l'une des plus développées tant en termes de méthodes que d'applications.

En effet, de nombreux manuels donnent maintenant un aperçu détaillé des diverses méthodes générales disponibles pour la synthèse d'hétérocycles et leur fonctionnalisation ultérieure. Ceux-ci représentent un enjeu capital dans de nombreux domaines tels que la pharmacie, où les composés hétérocycliques jouent un rôle clé dans la découverte de nouvelles molécules à fortes activités biologiques.

La majorité des petites molécules médicamenteuses connues à ce jour contiennent au moins un hétérocycle. Par conséquent, les chercheurs se sont engagés dans des efforts substantiels pour concevoir des composés hétérocycliques par l'émergence de techniques perspicaces avancées et méthodiques. Il est donc d'autant plus important pour le chimiste organicien de toujours créer et mettre à disposition des outils novateurs qui permettent de faire fonctionner, d'améliorer et de rendre plus performante cette machinerie perpétuelle d'innovation.

Parmi les hétérocycles, les phtalimides N-substitué sont une famille de composés hétérocycliques renfermant un atome d'azote. Ce sont des pharmacophores dont leur développement a connu un essor considérable depuis la découverte du thalidomide (composé **19**)[®], qui est un médicament, synthétisé pour la première par la firme pharmaceutique suisse CIBA en 1953. Il est repris par l'entreprise pharmaceutique Grünenthal GmbH en 1954 et mis sur le marché en 1957¹.

De plus, les phtalimides N-substitué sont aussi utilisés comme produit phytopharmaceutique et surtout dans l'industrie des matières plastiques. Ils sont également utilisés en électronique comme matériaux actifs pour les cellules solaires².

C'est dans cette optique que nous nous sommes intéressées à synthétiser et à caractériser deux séries de phtalimides N-substitué obtenus à partir d'amines primaires aromatiques et d'amines primaires aliphatiques.

Ainsi, ce présent manuscrit est subdivisé en trois chapitres: la première partie est consacrée à l'étude bibliographique sur les phtalimides N-substitué, la deuxième partie porte sur la synthèse et la caractérisation de nos différentes molécules et la troisième partie décrit les procédés de synthèse des différents produits obtenus, le dispositif expérimental utilisé et les annexes.

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Etudes bibliographiques

I-1 Généralités sur les imides cycliques dérivés de l'anhydride phtalique

Introduction

Les imides cycliques sont des éléments de constructions particulièrement intéressantes en raison de leur apparition fréquente dans un grand nombre de composés biologiquement actifs, ils sont également utilisés dans la préparation de pesticides et d'herbicides. L'imide cyclique est la forme d'amide dans laquelle l'atome d'azote est lié à deux groupes carbonyles avec une structure générale $-CO - N(R) - CO$ ou R est un hydrogène, un alkyle ou un aryle (figure 1). Ces composés possèdent des caractéristiques structurales qui leur confèrent une activité biologique potentielle, une utilisation pharmaceutique grâce à leur spécificité hydrophobe et une neutralité électrique qui leur permettent de traverser facilement les membranes biologiques³

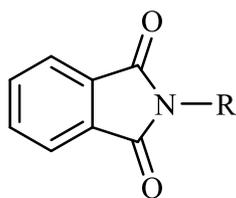


Figure 1 : Structure générale de phthalimides N-substitué.

I-2 Les méthodes de synthèse des imides dérivés de l'anhydride phtalique

Les imides cycliques dérivés de l'anhydride phtalique sont des phthalimides N-substitué dont la synthèse des dérivés et leurs analogues a fait l'objet d'études approfondies en raison de la large gamme élargie d'applications notamment en médecine⁴. En effet, il existe différentes méthodes de synthèse des phthalimides N-substitué à travers la littérature. Nous illustrons dans cette partie quelques exemples significatifs.

I-2-1 Synthèse par condensation d'anhydride phtalique et d'amine primaire

La synthèse de phthalimides N-substitué par condensation de l'anhydride phtalique avec une amine primaire est la méthode la plus utilisée dans la littérature. Elle se déroule in situ en deux étapes. La première étape consiste à l'ouverture du cycle anhydride par la fonction amine pour former un hémiamide instable qui se déshydrate à température élevée pour donner le dérivé

phtalimide N-substitué. Cette synthèse peut se faire avec ou sans solvant, elle peut aussi être catalysée ou non catalysée.

I-2-1-1 Synthèse de dérivés phtalimides N-substitué en présence de solvant

La synthèse de phtalimides N-substitué peut se faire en utilisant des solvants polaires d'une part et des solvants apolaires d'autre part. L'utilisation de solvants polaires peut nécessiter parfois la présence d'un catalyseur acide.

✚ Synthèse de dérivés phtalimides N-substitué en présence d'un solvant polaire.

En 2011, Oliveira *et coll.*, ont fait réagir de l'anhydride phtalique avec de la benzylamine dans l'éthanol. Le mélange est porté à reflux pendant 2h et le composé **3** est obtenu avec un rendement de 96% (schéma 1)⁵.

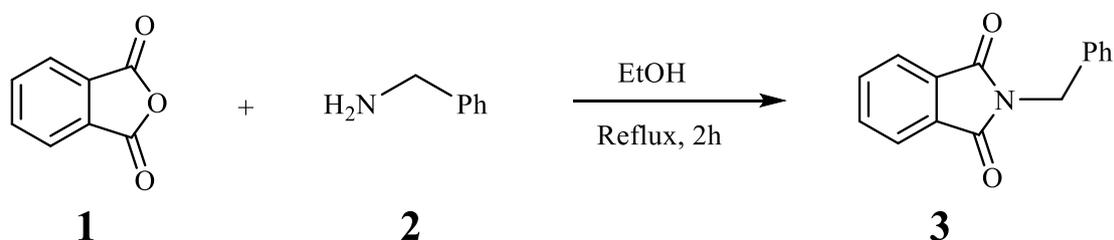
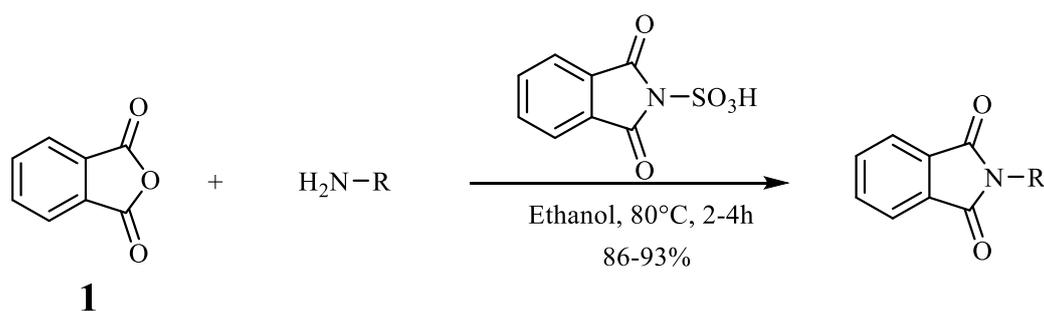


Schéma 1 : Synthèse de n-benzylphtalimide à partir de l'anhydride phtalique.

En utilisant des conditions opératoires similaires (même solvant) qu'Oliveira *et coll.*, Pordanjani *et coll.*, ont conçus en 2017 une bibliothèque de phtalimides N-substitué obtenue en ajoutant de l'acide phtalimide N-sulfonique comme catalyseur dans le milieu. Les auteurs ont obtenu d'excellents rendements compris entre 86 et 93% (schéma 2)⁶.



R= C₆H₅, C₆H₅CH₂, 4-MeC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClOC₆H₄, 4-IOC₆H₄, 2,4-Me₂OC₆H₃, (CH₂)₃OH, 2-Pyridyl, Naphthyl

Schéma 2 : Synthèse de phtalimides N-substitué à partir de l'anhydride phtalique.

Dans une autre approche, Mallesha *et coll.*, ont synthétisé une série de sept phtalimides N-substitué par condensation d'anhydride phtalique avec différentes amines, en concentrations équimolaires dans le méthanol et en présence de quantité catalytique d'acide sulfurique. Les

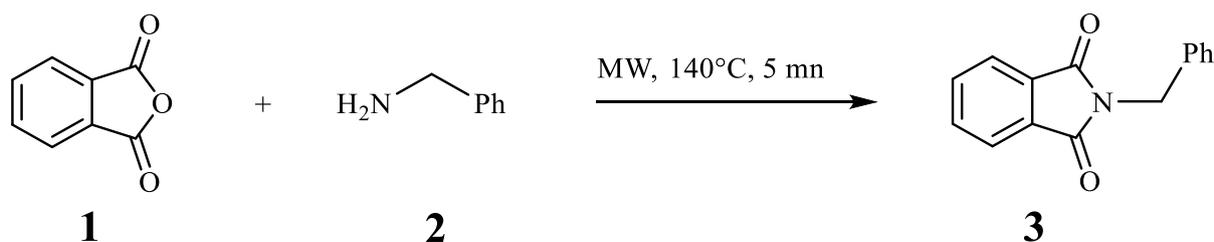


Schéma 5 : Synthèse de *n*-benzylphthalimide à partir de l'anhydride phtalique.

✚ Synthèse par mécanochemie

La mécanochemie (utilisation de forces mécaniques en synthèse) est une approche technologique alternative à la synthèse classique en solution, avec de nombreuses applications en chimie organique et inorganique (produits pharmaceutiques, matériaux, polymères, nanoparticules...)¹⁰.

En 2000, Kaupp *et coll.*, ont établi une synthèse quantitative du phtalimide *N*-substitués **5** à partir de l'anhydride phtalique et de la *p*-toluidine en 1 h dans un broyeur à billes à la fréquence de 50 Hz. La réaction se déroule sous une pression de 0,01 bar et à 80 °C (schéma 6)¹¹.

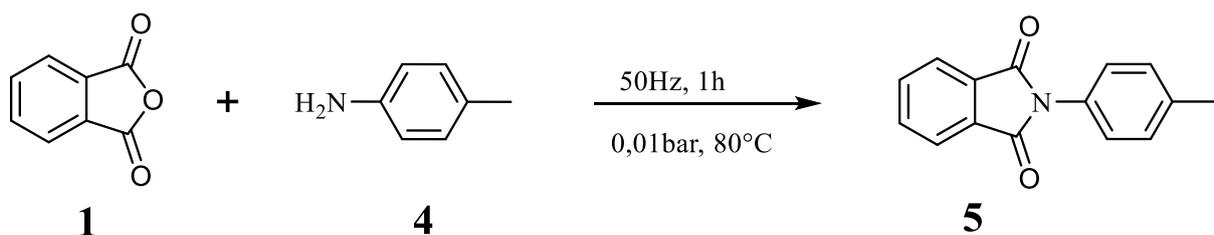


Schéma 6 : Synthèse du dérivé de phtalimides *N*-substitué par mécanochemie.

I-2-2 Synthèse des dérivés de phtalimide par *N*-alkylation

La deuxième méthode la plus utilisée pour synthétiser les phtalimides *N*-substitué est la *N*-alkylation. Elle consiste à faire réagir le phtalimide (composé **6**) avec un agent alkylant (R-X) en présence d'une base. C'est l'exemple de la réaction de Gabriel présentée ci-dessous.

✚ Synthèse à partir de la réaction de Gabriel

Une synthèse par micro-onde dérivée de la réaction de Gabriel a été proposée par Escudero *et coll.* en 2011¹². Une méthode simple et efficace qui permet la *N*-alkylation d'imides cycliques aromatiques en utilisant du carbonate de césium comme base dans du *N,N*-diméthylformamide anhydre à basse température (20 - 70 °C). L'utilisation de l'irradiation par micro-ondes présente des avantages notables par rapport au chauffage conventionnel. La méthode est compatible avec plusieurs groupes fonctionnels basiques (schéma 7).

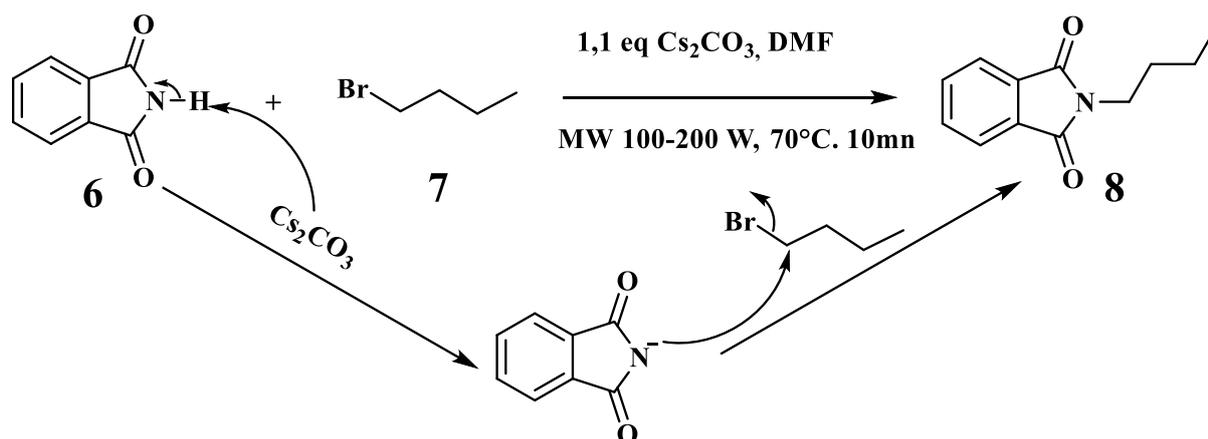


Schéma 7 : Synthèse du composé 8 à partir du phtalimide.

Le mécanisme de la réaction comporte deux étapes. La première étape de la réaction est la déprotonation du phtalimide (composé 6, pka = 8,3) par la base (Cs_2CO_3). En effet, l'atome d'hydrogène de la fonction imide présente un caractère assez acide. Ainsi, l'anion imidure, base conjuguée de l'acide imide, est stabilisé par effet mésomère, dû à la présence des deux groupes carbonyle électrophiles liés à l'atome d'azote. La deuxième étape est une substitution nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2$ entre l'anion imidure et l'halogénure 7 pour former le composé 8.

En d'autres termes, Kim et coll.,¹³ ont présenté en 2000, une synthèse dont le mécanisme est le même que celui présenté ci-dessus mais la réaction s'effectue à température ambiante et la base utilisée est le K_2CO_3 . Le composé 3 est obtenu avec un rendement de 98 % (schéma 8).

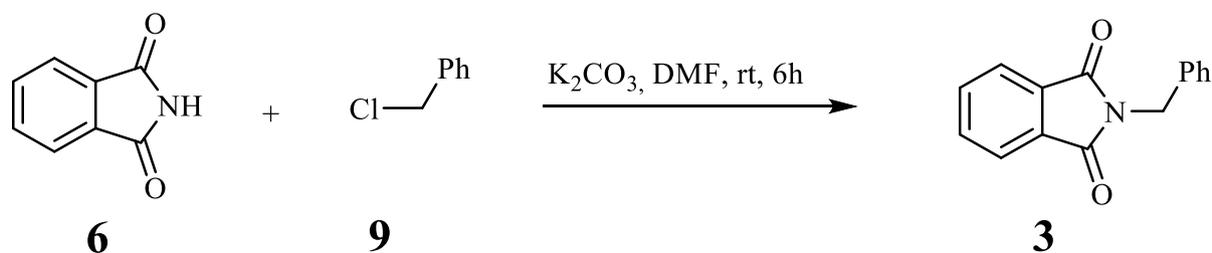


Schéma 8 : Synthèse du composé 3 à partir du phtalimide.

A part, les deux principales méthodes décrites précédemment, il existe d'autres méthodes de synthèse de phtalimides N-substitué qui ont été décrites dans la littérature telles que : la synthèse à partir de réaction multicomposante, de la réaction Diels-Alder, à partir de méthode électrochimique et de complexes organométalliques.

I-2-3 Synthèse de phtalimides N-substitué à partir d'une réaction multicomposante

Des réactions à plusieurs composants sans métaux de transition impliquant des aryènes et des isonitriles en présence de CO_2 comme troisième composant ont été rapportées et elles ont abouti

à la formation de phtalimides N-substitué avec des rendements modérés¹⁴. Ces réactions sont produites dans des conditions douces (schéma 9).

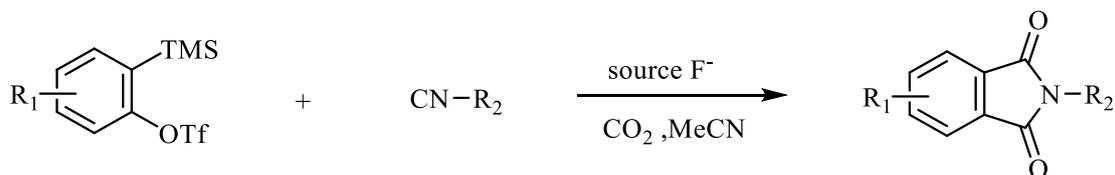


Schéma 9 : Synthèse du dérivé de phtalimides N-substitué à partir de MCR.

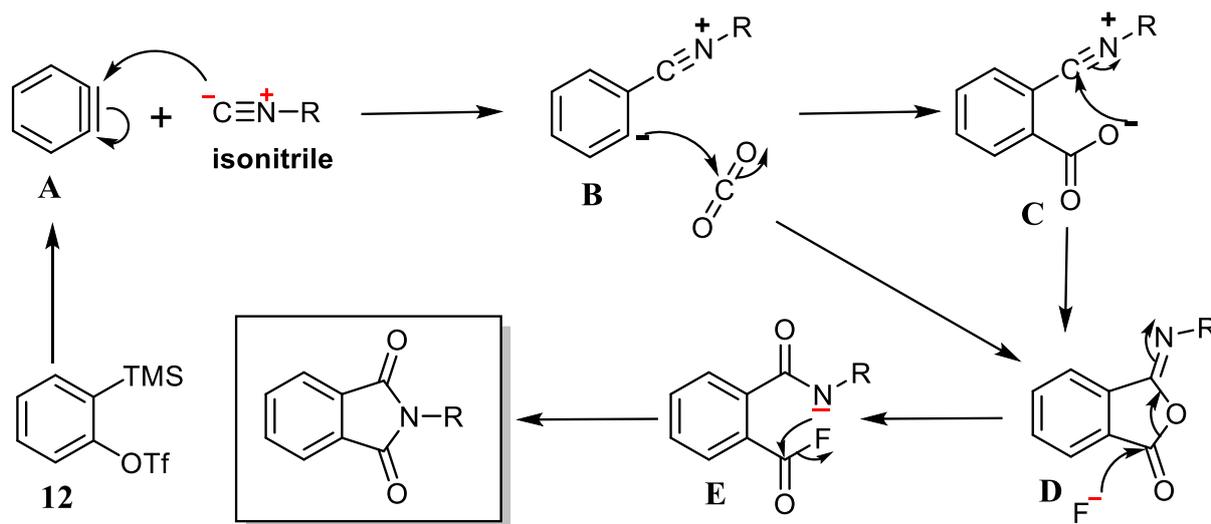


Schéma 10 : Mécanisme de la synthèse du dérivé de phtalimides N-substitué à partir de MCR.

Le mécanisme de la réaction à trois composants du schéma 10 est décrit comme suit : l'isonitrile subit une addition nucléophile de l'aryne **A** (formé in situ à partir du précurseur **12**) conduisant ainsi à la génération de l'intermédiaire 1,3-zwitterionique **B**. L'intermédiaire **B** fait une addition nucléophile sur le CO₂ conduisant à la formation du zwitterion **C**. Ce dernier subit une réaction de cyclisation pour donner le dérivé iminoisobenzofuranone **D**. Il est probable que l'ajout de l'anion aryle **B** au CO₂ et la cyclisation ultérieure puissent se dérouler de manière concertée pour la formation de **D**. L'ouverture du cycle induite par l'anion fluorure génère l'intermédiaire fluorure d'acide **E** et ce dernier subit ensuite une réaction de cyclisation pour donner une famille de dérivés phtalimides N-substitué.

I-2-4 Synthèse de phtalimides N-substitué à partir de la réaction de Diels-Alder

La réaction Diels-Alder des furanes et de leurs analogues avec des dérivés du maléimide est fréquemment appliquée à la synthèse de phtalimides N-substitué, bien qu'il s'agisse d'une des méthodes classiques¹⁵ (schéma 11).

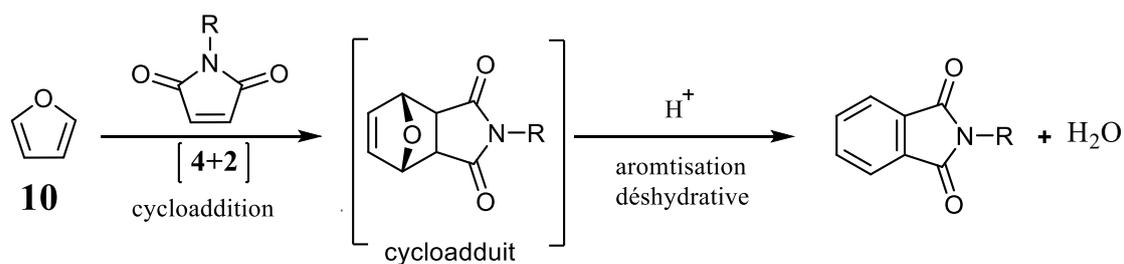


Schéma 11 : Synthèse du dérivé de phtalimide à partir de la réaction de Diels-Alder.

Le mécanisme de la réaction se déroule par l'interaction supra faciale (implication de la même face du système π ou orbitale isolée dans le processus) entre le furane (diène) et le maléimide (diénophile) conduisant à la formation d'un cycloadduit. Le clivage de la liaison C-O du cycloadduit a lieu grâce à un processus de traitement fastidieux, c'est-à-dire une aromatisation déshydratante des cycloadduits [4 + 2] par le traitement avec un acide conduisant à la formation de phtalimides N-substitué souhaités.

I-2-5 Synthèse de phtalimide N-substitué par voie électrochimique

La synthèse électrochimique de phtalimides N-substitué à partir d'orthophtaldéhyde et d'amines via une cyclocondensation en tandem et une oxygénation α -C-H de la phtalimide, a été réalisée par Ramasamy *et coll.*, en 2023. L'oxydation α -C-H s'est déroulée avec de l'oxygène moléculaire *via* une réaction de réduction de l'oxygène sur la cathode dans des conditions électrochimiques. L'utilité synthétique de ce protocole a été démontrée avec succès en employant la synthèse à l'échelle du gramme et en obtenant des molécules bioactives¹⁶ (schéma12).

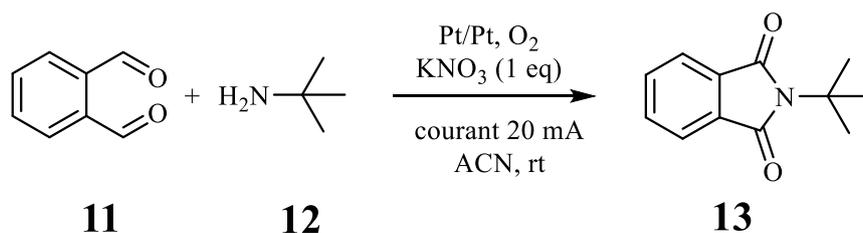


Schéma 12 : Synthèse du dérivé de phtalimide à partir de l'électrochimie.

I-2-6 Synthèse de phtalimides N-substitué par voie organométallique

Dans une réaction de carbonylation oxydative catalysée par le palladium (0), Guo *et coll.* ont réalisé la synthèse d'une série de phtalimides N-substitué dont le noyau benzénique porte un substituant à partir d'un mélange d'une imine et de l'eau générées in situ par la condensation d'un aldéhyde et d'une amine¹⁷. Ce procédé permet un accès rapide aux phtalimides N-substitué

à partir de matériaux facilement disponibles présentant une économie d'atomes et d'étapes élevées, et ce, dans un seul pot (schéma 13).

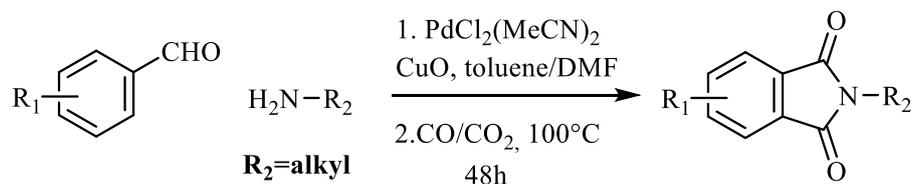


Schéma 13 : Synthèse de phtalimides N-substitué par voie organométallique.

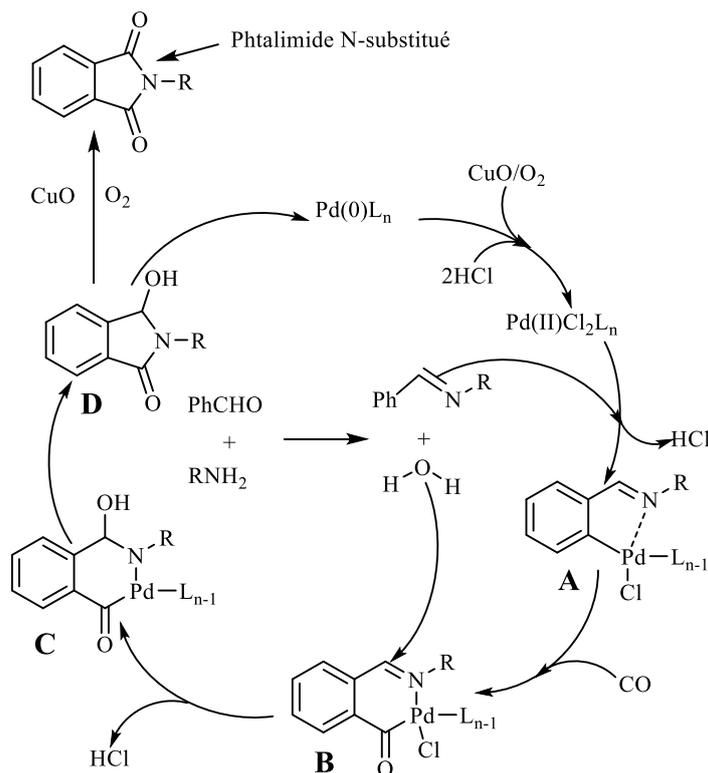


Schéma 14 : Mécanisme de synthèse de phtalimides N-substitué par voie organométallique.

Le cycle catalytique commence par une oxydation de Pd(0) en Pd(II) par le couple CuO/O₂ en milieu HCl. L'orthométtallation de l'imine formée in situ sur le complexe de palladium (II) suit d'une élimination réductrice de la molécule de HCl conduit à la formation de l'intermédiaire **A**. L'insertion 1,1 du CO sur l'intermédiaire **A** permet d'obtenir l'intermédiaire **B**. L'addition nucléophile de H₂O sur la liaison iminique de **B** suit d'une élimination réductrice conduit à la formation de l'intermédiaire **C**. Cette dernière subit une élimination réductrice ce qui permet d'obtenir la molécule **D**. L'oxydation de la fonction alcool par le couple (CuO/O₂) de la molécule **D** conduit à la formation de phtalimides N-substitué souhaités.

I-3 Propriétés biologiques des imides cycliques dérivés de l'anhydride phtalique

Les activités biologiques les plus importantes qui ont été rapportées dans la littérature pour les dérivés de phtalimides N-substitué sont les activités anticancéreuses¹⁸, antimicrobiennes^{19,20}, antioxydantes²¹, antibactériennes et anti-inflammatoires²².

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les maladies infectieuses et parasitaires restent la deuxième cause de décès dans le monde. On suppose que cela est dû à la résistance aux agents antimicrobiens utilisés. Un certain nombre d'études montrent que les composés portant un noyau phtalimide peuvent constituer un échafaud pour la conception de nouveaux agents antimicrobiens¹⁹. D'autre part, l'oxydation en milieu biologique de substrats organiques entraîne la formation de radicaux libres qui endommagent la cellule en provoquant un stress oxydant conduisant à une inflammation²³. Une recherche documentaire sur les synthons utilisés comme agents antioxydants et anti-inflammatoires a révélé que les dérivés phtalimides étaient l'un de ces composés hétérocycliques les plus prometteurs. En effet, le noyau chimique des phtalimides (-CO-N(R)-CO-) montre qu'ils sont hydrophobes, ce qui augmente leur potentiel à traverser les membranes biologiques *in vivo*²⁴.

Pour augmenter l'activité biologique des dérivés de phtalimides N-substitué, une approche d'hybridation moléculaire a été utilisée pour introduire différentes sous-unités pharmacophores telles que les pyrazoles, les diazoles, les (oxo et thioxo) triazoles, les benzo- (oxazoles, imidazoles et thiazoles) et les composés du groupe azométhine (basses de Schiff). Il a été rapporté que les composés hybrides dérivant de phtalimides décrits précédemment avaient des activités antimicrobiennes²⁵, antioxydantes²⁶ et anti-inflammatoires²⁷⁻³⁰ en dehors d'autres actions pharmacologiques comme les anticonvulsivants³¹ et les dépresseurs du système nerveux centrale³², anti-tumoral³³, anti-prolifératif³⁴ et antipyrétique³⁵. Nous présentons pour la suite une illustration de quelques exemples de molécules portant un noyau phtalimide ayant des activités biologiques remarquables.

I-3-1 Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est un trouble multifactoriel fréquemment associé à une douleur. Cela implique une augmentation de la perméabilité vasculaire de la membrane, une altération et une dénaturation des protéines³⁶. Les cellules ou tissus normaux lors d'une exposition à des microbes, des agents chimiques ou physiques peuvent induire une inflammation entraînant des blessures³⁷.

L'intensité de la perte de fonction dépend de l'étendue et du site de la blessure. L'inflammation est le mécanisme défensif du corps déclenché par divers stimulus, y compris le rayonnement, la chaleur, les infections microbiennes et fréquemment à des lésions tissulaires^{38,39}

Des études ont montré que les composés dérivés de 1,2,3-triazolphtalimide (figure 2) sont des inhibiteurs des cyclo-oxygénase COX-2 isozymes⁴⁰ rendant ainsi le motif imide cyclique très pertinent à la recherche de médicaments anti-inflammatoires.

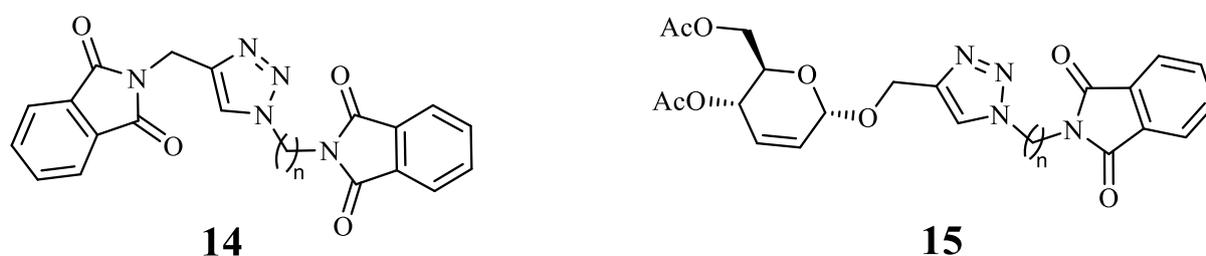


Figure 2 : Structure d'un dérivé phtalimide anti-inflammatoire.

I-3-2 Activité antibactérienne

La bactérie est un micro-organisme, généralement unicellulaire, caractérisée par la structure de son noyau procaryote, son mode de division cellulaire par scissiparité (ou fission binaire) et sa paroi contenant des peptiglycanes⁴¹.

La fréquence des infections bactériennes invasives et systémiques a considérablement augmenté dans la population avec immunité altérée. Diverses tentatives ont été faites, afin d'obtenir des composés chimiques avec des propriétés antibactériennes plus élevées. Par exemple plusieurs dérivés de phtalimides ont été évalués pour activités antibactériennes in vitro contre des souches cliniquement isolées, à savoir *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescents*, *Micrococcus luteus* et *Bacillus subtilis*.

Les composés de la (figure 3) ont présenté des activités antibactériennes significatives contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives à une concentration de 500 µg/ml⁷.

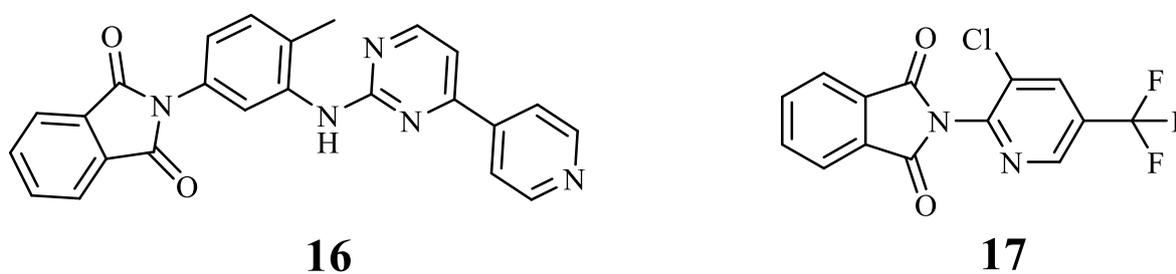


Figure 3 : Structure des dérivés phtalimides antibactériens.

I-3-3 Activité anticancéreuse

Le cancer est une maladie qui résulte d'une accumulation de dérégulations induisant une cellule saine au sein d'un tissu à devenir une cellule précancéreuse qui va proliférer de manière incontrôlée et anarchique, donnant lieu à l'apparition d'une tumeur primaire localisée dans ce tissu^{42,43}.

Le cancer, maladie en phase terminale, est resté la principale cause de mortalité dans le monde⁷. Malheureusement, plusieurs classes de médicaments disponibles sur le marché pour le traitement du cancer ont des effets secondaires. De plus, l'effet chimio-thérapeutique associé à la nature complexe des métastases a incité les chercheurs à découvrir de nouvelles molécules avec un potentiel anticancéreux puissant. Plusieurs études ont démontré que les imides cycliques N-substitués ont une activité cytotoxique. Les effets cytotoxiques peuvent être liés aux caractéristiques et à la taille des groupes de substituants de l'imide cyclique, modifiant ainsi les propriétés électroniques et stériques des substances et altérant l'activité cytoxique^{44,45}.

En 2016, Stiz *et coll.*, ont décrit le potentiel antiprolifératif de quelques imides cycliques (methylphthalimides 18, phtalimides contenant le groupe carboxylique 20) (figure 4) contre plusieurs genres de cellules cancéreuses *in vitro*, comme la leucémie, cancer de la prostate, cancer du côlon, cancer du sein, cancer des reins et surtout contre les cellules cancéreuses ovariennes qui expriment un phénotype multi résistant aux médicaments.

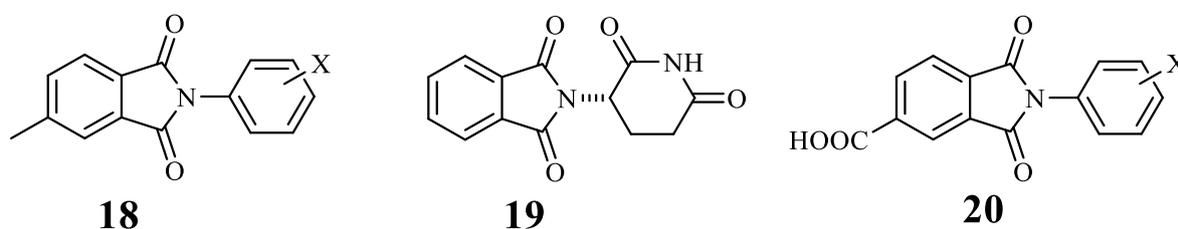


Figure 4 : Structure des dérivés phtalimides anticancéreux.

Le représentant le plus étudié contenant une fraction phtalimide, est la molécule 21 (N-phtaloyl-tryptophane) (figure 5). Cet inhibiteur non-nucléosidique des acides désoxyribonucléiques méthyltransférases a montré une bonne inhibition de la croissance des cellules cancéreuses eusophagiennes⁴⁶.

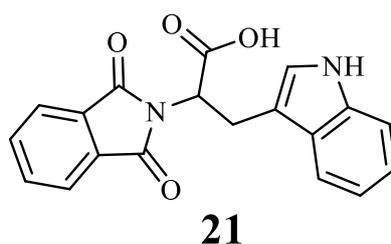


Figure 5 : Structure d'un dérivé phtalimides N-substitué anticancéreux.

I-3-4 Activités antioxydantes

Un antioxydant est défini comme étant toute substance qui peut retarder ou empêcher l'oxydation des substances biologiques, ce sont des composés qui réagissent avec les radicaux libres et les rendent aussi inoffensifs. D'une manière générale, un antioxydant peut empêcher l'oxydation d'un autre substrat en s'oxydant lui-même plus rapide que celui-ci. Un tel effet résulte d'une structure de donneur d'atome d'hydrogène ou d'électron souvent aromatiques, cas de dérivés du phénol. En plus leurs radicaux intermédiaires sont relativement stables du fait de la délocalisation par résonance et par manque de positions appropriées pour être attaqués par l'oxygène moléculaire. Le phtalimide N-substitué **22** a été étudiée pour ses activités antioxydantes⁴⁷ (figure 6).

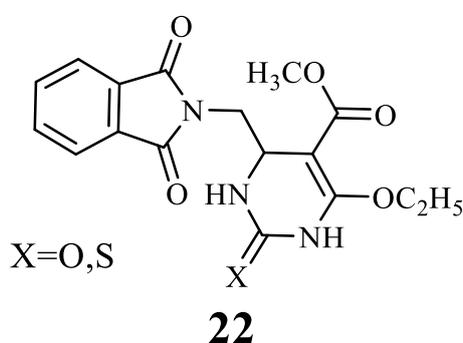


Figure 6 : Structure d'un dérivé phtalimide antioxydant.

I-3-5 Activités antimicrobiennes

Un agent antimicrobien est une substance naturelle ou synthétique qui tue ou inhibe la croissance de micro-organismes tels que les bactéries et microbes, ou encore les champignons et algues⁴⁸. L'une des menaces émergentes les plus graves pour la santé humaine est la résistance aux traitements antimicrobiens, c'est-à-dire la capacité des micro-organismes à survivre à un traitement chimiotoxique auquel ils étaient initialement sensibles^{49,50}. La figure 19 illustre deux phtalimides N-substitué présentant des activités antimicrobiennes intéressantes (figure 7).

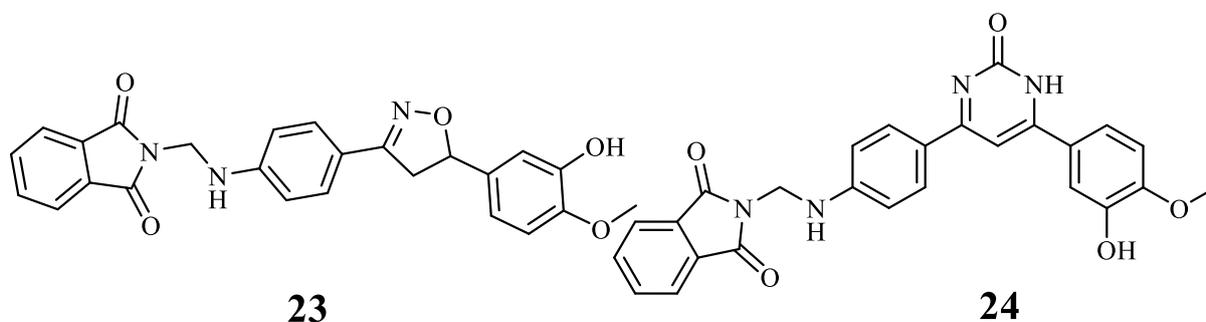


Figure 7 : Structure de dérivés phtalimides antimicrobiens.

Conclusion

Dans cette partie, nous nous sommes d'abord intéressés à la recherche de méthodes de synthèse de phtalimides N-substitué pour le développement de nouveaux composés originaux à potentiel biologique. Ensuite, nous avons trouvé pratiquement que la condensation des amines par l'anhydride phtalique est la méthode la plus commune et la plus efficace pour accéder à ce type de composés. Enfin, nous avons énoncé l'essentiel des propriétés biologiques intéressantes connues dans la littérature des dérivés phtalimides N-substitué.

Ainsi, dans la partie suivante, nous allons entamer la synthèse et la caractérisation spectroscopique des phtalimides N-substitué obtenus au cours de mon stage.

RESULTATS ET DISCUSSION

Chapitre II : Résultats et discussions

II-1 Présentation du travail

Dans ce travail, nous nous sommes fixés comme principal objectif, la synthèse d'une série de phtalimides N-substitués. Pour ce faire, un travail de recensement d'amines primaires dans notre laboratoire nous a permis de recenser une vingtaine de composés candidats. Ensuite, les amines primaires recensées sont divisées en deux groupes : les amines primaires aromatiques et les amines primaires aliphatiques (comportant au moins un groupe $-CH_2-$ dans sa chaîne). Enfin, la condensation de toutes les amines primaires avec l'anhydride phtalique nous a permis de synthétiser deux familles de phtalimides N-substitués : une dérivant d'amines primaires aromatiques et une provenant d'amines primaires aliphatiques.

II-2 Synthèse de phtalimides N-substitués

Les phtalimides N-substitués sont obtenus par réaction de condensation entre l'anhydride phtalique et les différentes amines primaires recensées dans notre laboratoire. La condensation de chaque amine primaire avec l'anhydride phtalique a eu lieu en milieu acide acétique et à reflux (figure 20). Cette réaction a permis d'obtenir une série de phtalimides N-substitués dans les conditions opératoires semblables avec des rendements compris entre 10 et 98%. Cependant, il faut noter contrairement à la synthèse de toutes nos phtalimides N-substitués, la synthèse du phtalimide N-substitué soufré (composé **56**) nécessite l'emploi d'acétate de sodium pour neutraliser la molécule de HCl de cristallisation présente dans l'amine primaire soufré (composé **55**). La liste de toutes les amines primaires utilisées avec leur phtalimide N-substitué correspondant ainsi que leur temps de réaction et leur rendement sont résumés dans le tableau 1. Une analyse globale des rendements obtenus montre des valeurs largement satisfaisantes. Les plus faibles rendements sont observés avec les amines primaires aliphatiques liquides (terbutylamine, méthylamine et butylamine). Contrairement à tous les phtalimides N-substitués qui se présentent sous forme de solide, le composé **8** est obtenu sous forme de liquide à la température du laboratoire. Malgré, des analyses RMN satisfaisantes, le rendement de cette réaction n'a pas pu être déterminé par défaut de purification.

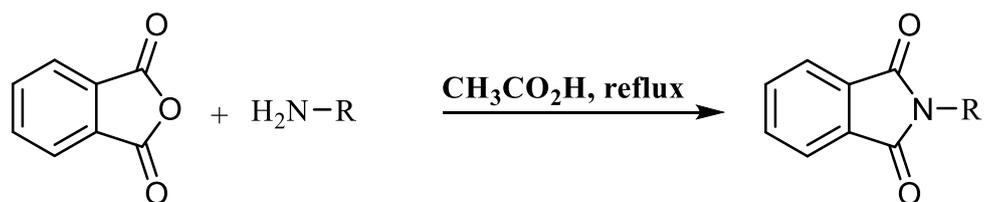
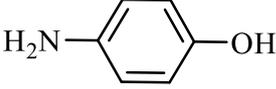
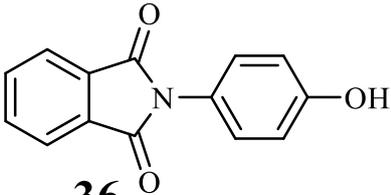
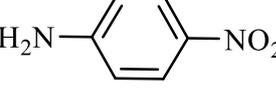
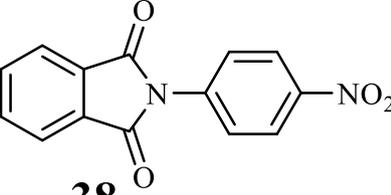
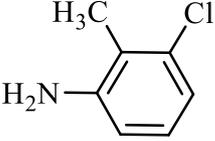
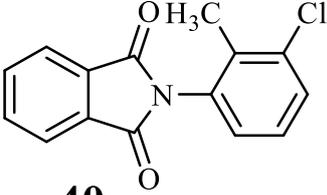
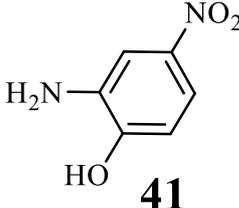
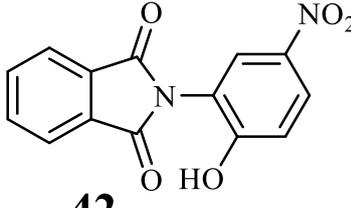
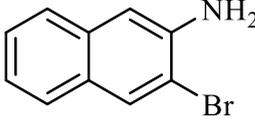
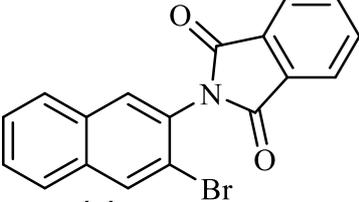
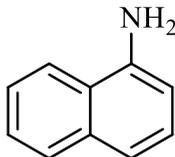
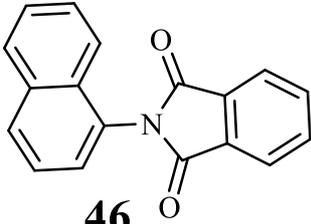
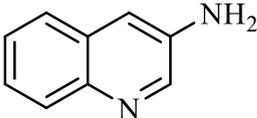
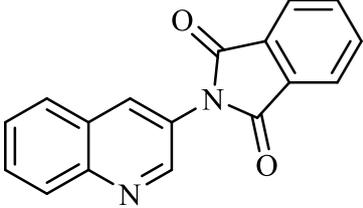
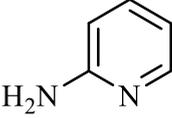
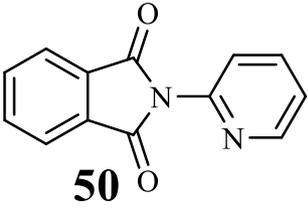
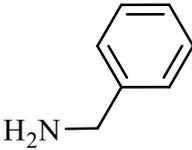
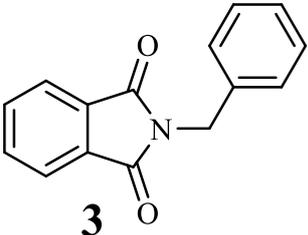
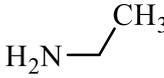
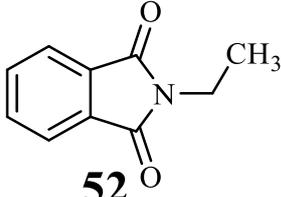
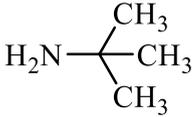
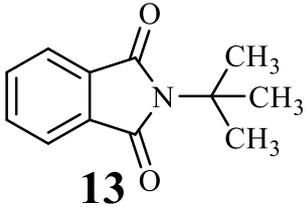
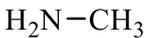
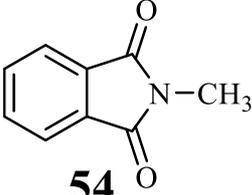


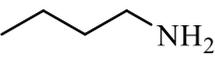
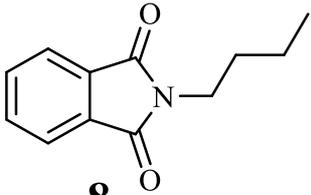
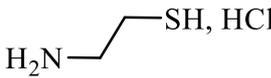
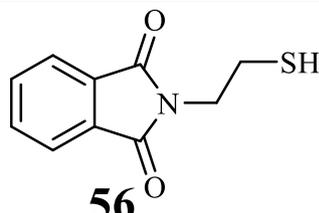
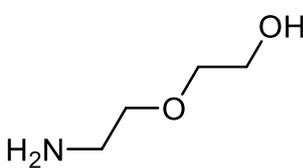
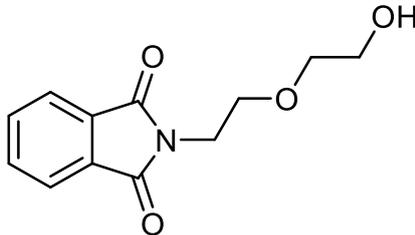
Schéma 15 : Synthèse des phthalimides N-substitué.

Tableau 1: Structures des amines primaires et phthalimides N-substitué avec temps de réaction et rendements.

Amine primaire	Produits	Temps	Rendement (%)
<p style="text-align: center;">25</p>	<p style="text-align: center;">26</p>	06h	72,63
<p style="text-align: center;">27</p>	<p style="text-align: center;">28</p>	24h	62,39
<p style="text-align: center;">29</p>	<p style="text-align: center;">30</p>	17h	98,68
<p style="text-align: center;">31</p>	<p style="text-align: center;">32</p>	20h	82,47
<p style="text-align: center;">33</p>	<p style="text-align: center;">34</p>	08h	69,07

 <p>35</p>	 <p>36</p>	05h	66,21
 <p>37</p>	 <p>38</p>	06h	71,74
 <p>39</p>	 <p>40</p>	10h	95,65
 <p>41</p>	 <p>42</p>	02h	70,40
 <p>43</p>	 <p>44</p>	10h	40,42
 <p>45</p>	 <p>46</p>	06h	74,86

 <p>47</p>	 <p>48</p>	07h	79,77
 <p>49</p>	 <p>50</p>	06h	39,30
 <p>2</p>	 <p>3</p>	12h	89,72
 <p>51</p>	 <p>52</p>	20h	57,29
 <p>12</p>	 <p>13</p>	72h	10,80
 <p>53</p>	 <p>54</p>	21h	36,03

 7	 8	20h	quantitatif
 55	 56	17h	64,27
 57	 58	21h	71,70

II-3 Mécanisme de formation d'un phthalimide N-substitué

Le mécanisme de la formation du phthalimide N-substitué par condensation de l'anhydride phthalique sur une amine primaire en milieu acide acétique est représenté sur le schéma réactionnel ci-dessous.

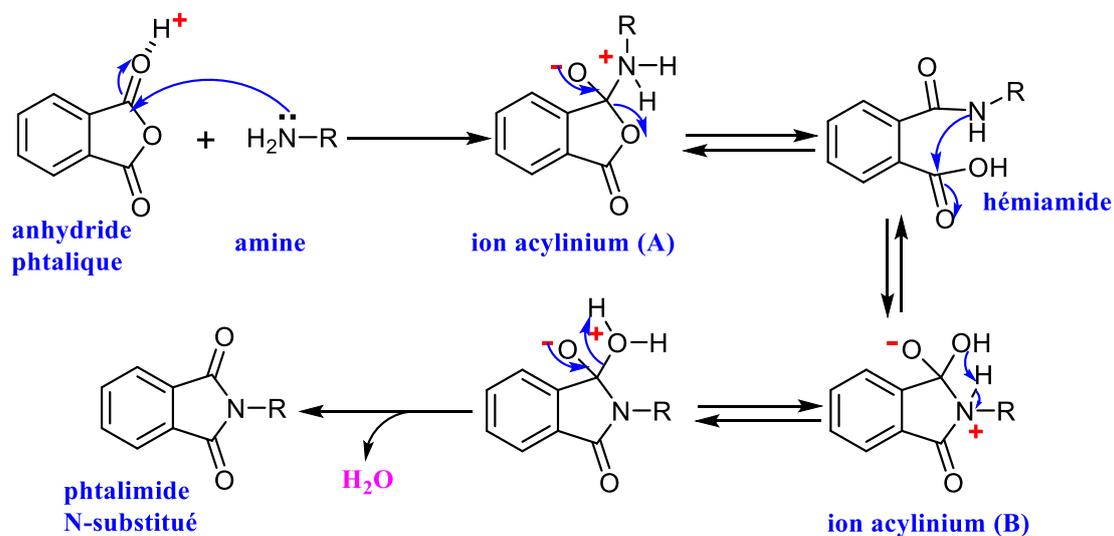


Schéma 16 : Mécanisme de la formation de phthalimides N-substitué.

Le mécanisme de la réaction est décrit comme suit : il commence par l'attaque nucléophile du groupement NH_2 de l'amine primaire sur le carbonyle de la fonction de l'anhydride phtalique ce qui favorise la formation de l'intermédiaire ionique instable acylinium (**A**). L'ouverture du cycle de ce dernier conduit à la formation de l'intermédiaire hémiamide. L'hémiamide subit une réaction de cyclisation intramoléculaire par attaque nucléophile du groupement NH de la fonction amide sur la fonction acide carboxylique conduisant à la formation d'un nouvel ion acylinium (**B**). L'ion acylinium (**B**) subit une prototropie suivie d'une déshydratation permettant d'obtenir le phtalimide N-substitué. Dans ce Mécanisme, l'acide acétique est un solvant qui permet à la fois d'activer les fonctions carbonyles de l'anhydride et aussi de piéger les molécules d'eau par solvation.

II-4 Caractérisation

Cette partie décrit la détermination structurale des phtalimides N-substitué synthétisés. Cette détermination de structure sera basée, dans le cas de notre étude, sur l'analyse des spectres fournis par la spectroscopie RMN 1D. Ce qui nous permettra de confirmer l'obtention ou non des phtalimides N-substitué synthétisés. Pour déterminer cette structure nous commençons par une analyse du spectre de RMN^1H puis des spectres carbonés (^{13}C et DEPT-135). Le numéro ou la lettre attribué au carbone est le même que celui attribué aux protons dont il est directement lié. La présence d'un axe de symétrie sur le noyau phtalimide permet d'observer quatre pics (pour huit carbonés) sur les spectres carbonés tandis que les 4 protons sortent en général sous forme de deux massifs.

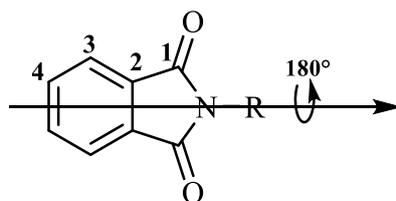


Figure 8 : Schéma montrant l'axe de symétrie du phtalimide N-substitué.

II-4-1 Caractérisation des composés dérivés de l'aniline

Dans cette partie, nous allons caractériser tous les phtalimides N-substitué dont les amines sont des dérivés de l'aniline. Ainsi, on peut diviser ces phtalimides N-substitué en deux groupes, le premier groupe provient d'amines primaires dont le noyau aromatique est monosubstitué (ortho, méta et para) et le deuxième groupe quant à lui provient d'amines primaires disubstituées. Sur tous les spectres de protons des phtalimides N-substitué, nous notons l'absence des protons provenant de la fonction amine et la présence des protons du noyau

phtalimide qui sortent sous forme de deux massifs et intègrent chacun pour deux protons ou d'un seul massif qui intègre pour quatre protons.

II-4-1-1 Caractérisation du composé 26

Sur le spectre de protons du composé **26** (figure 9), on note la présence de 4 signaux intégrant pour 9 protons dû à la présence d'un axe de symétrie sur le cycle phtalimide (figure 8). Les deux massifs les plus déblindés résonnant à 7,97 et 7,91 ppm intègrent chacun pour deux protons et correspondent respectivement aux protons H3 et H4 du cycle phtalimide. Les protons sortant respectivement à 7,53 et 7,43 ppm forment chacun un massif et intègrent pour 2 et 3 protons. Ces protons sont portés par le noyau benzénique provenant de l'aniline. Les deux protons (Ho) les plus déblindés du noyau benzénique sont situés en position ortho de part et d'autre de la liaison phtalimide et subissent l'effet mésomère attracteur des deux groupements carbonyles.

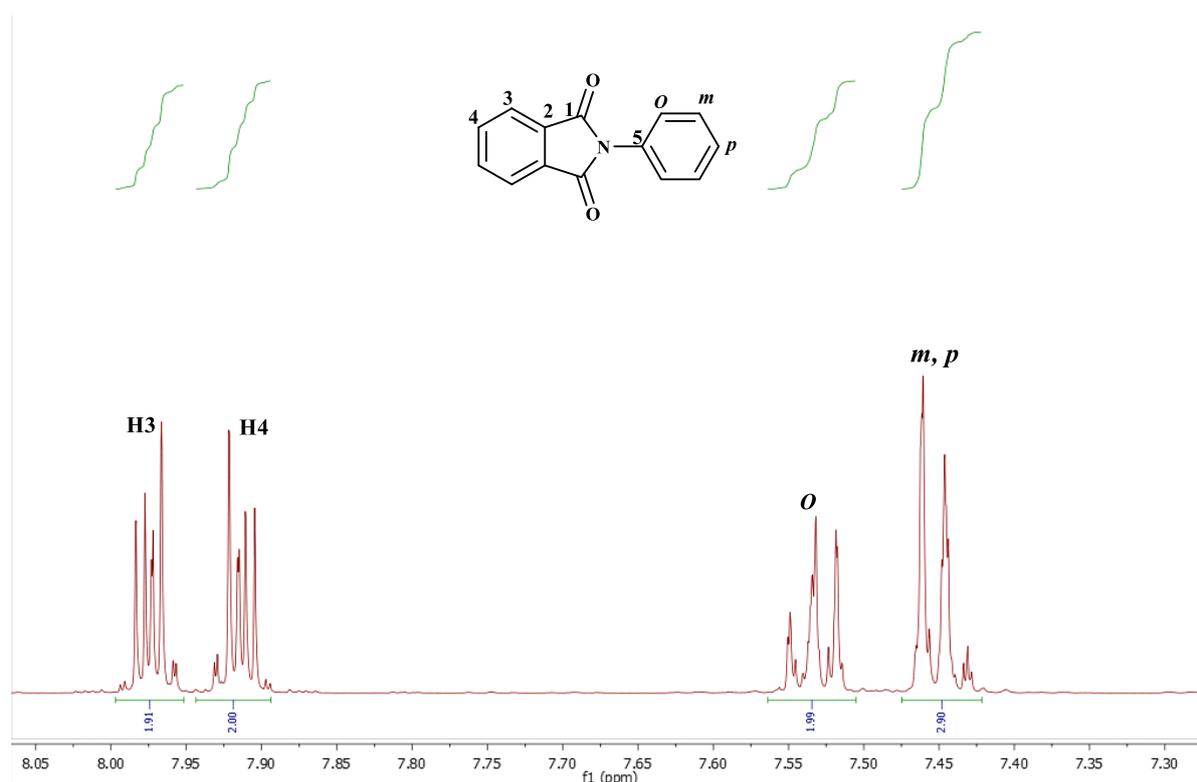


Figure 9 : Spectre de protons du composé 26.

L'analyse du spectre de carbone de la molécule **26** (figure 10) montre la présence de 8 pics, alors que la molécule comporte 14 carbones. Cela peut être expliqué par la différence d'intensités des pics et la superposition de plusieurs d'entre eux (6 pics) qui ont des

environnements chimiques semblables. Les carbones C1 les plus déblindés sortant à 166,68 ppm correspondent aux deux carbonyles liés à l'atome d'azote du phtalimide formé.

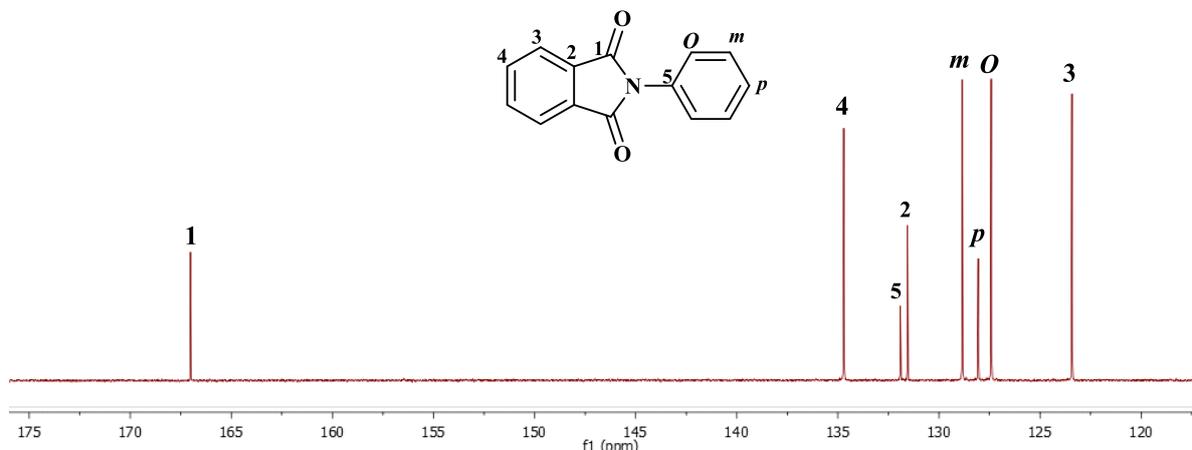


Figure 10 : Spectre de carbone du composé **26**.

Parmi les 8 pics observés sur le spectre carbone, l'analyse du spectre DEPT-135 (figure 11) de la molécule **26** montre la présence de 5 pics correspondant aux cinq carbones C-H du noyau aromatique (Cp, Cm, Co, C3 et C4) et quatre C-H du noyau phtalimide. Ainsi, les trois autres pics invisibles sur le spectre DEPT-135 correspondent aux carbones quaternaires (C1, C2 et C5). L'analyse de ces spectres (RMN¹H, ¹³C et DEPT 135) nous permet de confirmer la structure du phtalimide **26**.

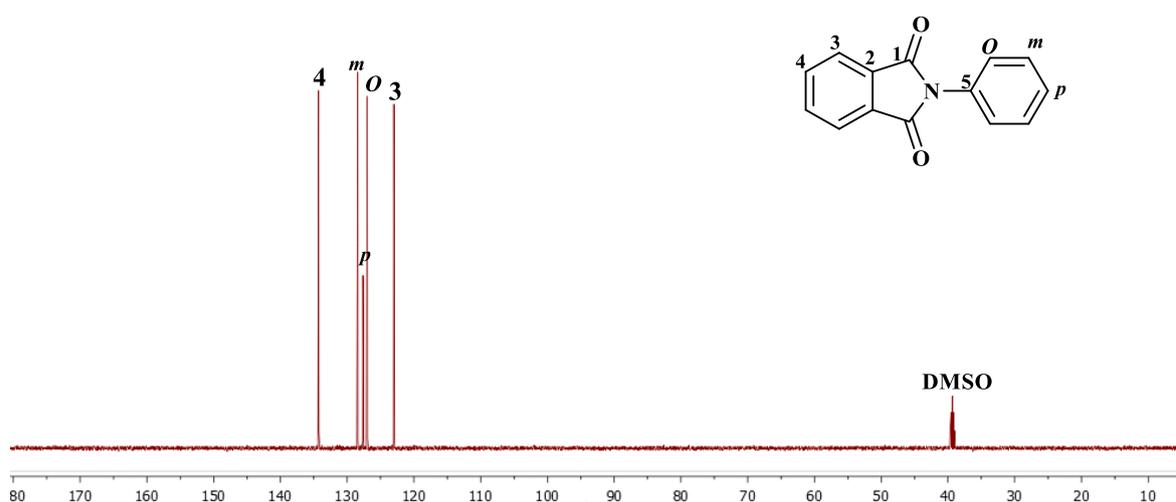


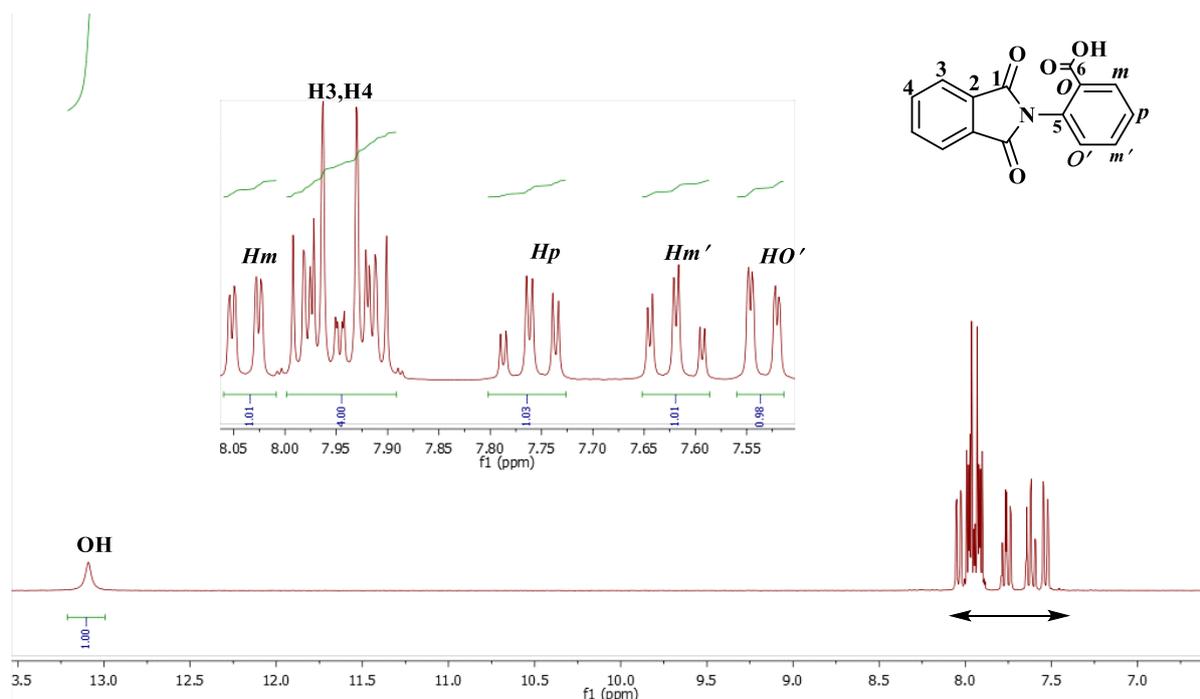
Figure 11 : Spectre DEPT 135 du composé **26**.

II-4-1-2 Caractérisation du composé avec l'aniline substituée en position ortho

Nous avons classé deux composés dans cette catégorie, le premier composé (**28**) portant un groupement acide carboxylique (COOH) et un second composé (**50**) de type pyridine portant un atome d'azote à la place du carbone portant le groupement COOH. Seule l'attribution complète du composé **28** sera décrite. Les spectres obtenus avec le composé **50** et leurs attributions sont disponibles dans la partie annexe (figure 48 et 49).

II-4-1-3 Caractérisation du composé **28**

Sur le spectre de proton du composé **28** (figure 12), on note la présence de 6 signaux intégrant pour 9 protons. Les protons du noyau aromatique, n'étant pas équivalents, donnent quatre signaux. Le signal le plus déblindé sortant sous forme de singulet à 13,11 ppm correspond au proton du groupement OH de la fonction acide. Le doublet dédoublé sortant à 8,06 ppm correspond au proton (H_m) du noyau aromatique situé en position méta par rapport à la liaison phtalimide. Le massif sortant 7,95 ppm correspond aux protons H₃ et H₄ du cycle phtalimide et intègre pour 4 protons. Les triplets dédoublés résonnant à 7,79 et 7,64 ppm correspondent respectivement aux protons en position para (H_p) et méta prime (H_{m'}) du noyau benzénique. Le proton H_{o'} sort sous forme de doublet dédoublé à 7,55 ppm.



L'analyse du spectre de carbone du composé **28** (figure 13) montre la présence de 11 pics alors que la molécule comporte 15 carbones. Cette anomalie est due à la symétrie observée sur le cycle phtalimide. Le pic le plus déblindé sortant à 166,81 ppm correspond aux carbones C1 des carbonyles du phtalimide, suivi du pic 165,78 ppm celui-ci correspond au carbone C6 de l'acide carboxylique. Ce fort déblindage du carbone C1 par rapport au carbone C6 est due à l'effet mésomère attracteur des carbonyles du phtalimide.

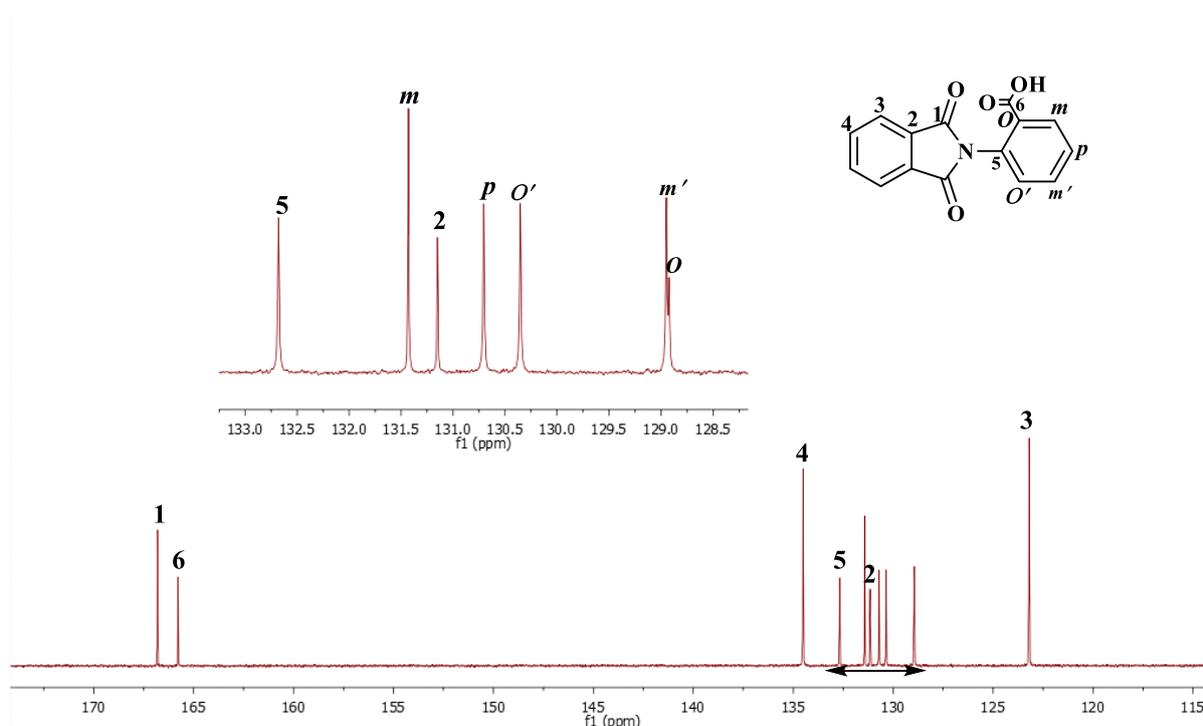


Figure 13 : Spectre de carbone du composé **28**.

Sur le spectre DEPT 135 du composé **28** (figure 14), on note la présence de 6 pics parmi les 11 pics observés dans le spectre carbone. Ces 6 pics correspondent au 8 méthines (C-H) du composé **28**. Les 5 pics restants correspondent aux 6 carbones quaternaires.

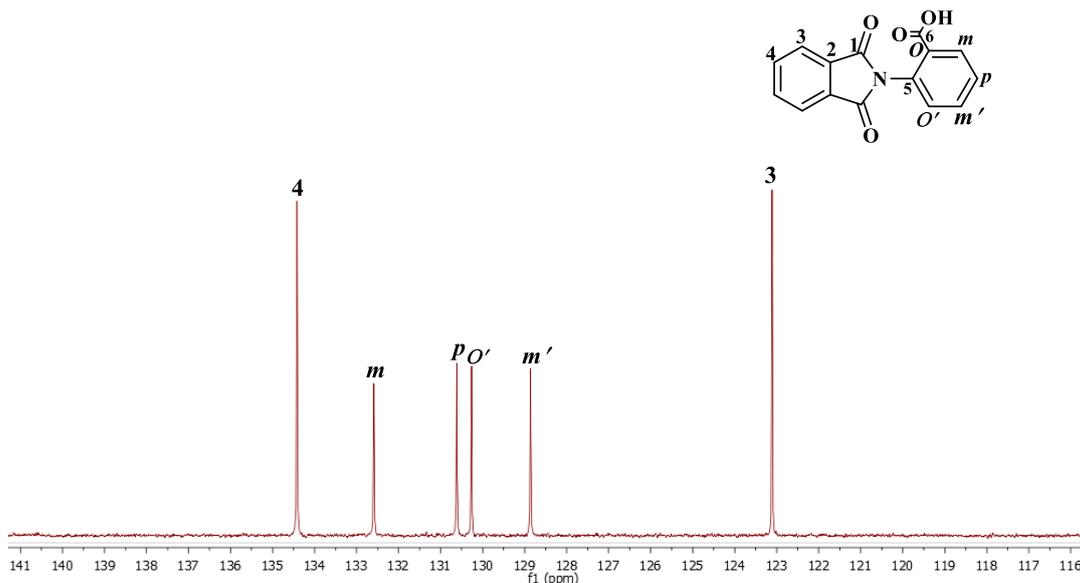


Figure 14 : Spectre DEPT 135 du composé **28**.

II-4-1-4 Caractérisation des composés avec l'aniline substituée en position méta

Deux composés substitués en position méta avec un atome de chlore (composé **30**) et de brome (composé **32**) ont été synthétisés. Une comparaison par superposition des spectres protons et carbones permet à la fois d'attribuer les protons et certains carbones mais aussi de voir les effets des groupements Cl et Br sur les déplacements chimiques des protons et des carbones voisins. Sur la superposition des deux spectres protons des composés **30** et **32** (figure 15), on note dans chaque spectre, la présence de plusieurs signaux intégrant globalement pour 8 protons. Les deux premiers massifs les plus déblindés sortant à 7,99 et 7,93 pour le composé **30** et 7,99 et 7,92 ppm pour le composé **32** correspondent respectivement aux protons H3 et H4 du cycle phthalimide. Les autres protons appartenant aux noyaux benzéniques sortent sous forme de quatre signaux dans un intervalle compris entre 7,60 et 7,47 ppm pour le composé **30** tandis que pour les mêmes protons présents dans le composé **32**, ils se présentent sous forme de 3 massifs plus éclatés dans un intervalle plus large compris entre 7,73 et 7,51 ppm. Cet éclatement des signaux observés est dû au fort désactivant de l'atome de brome.

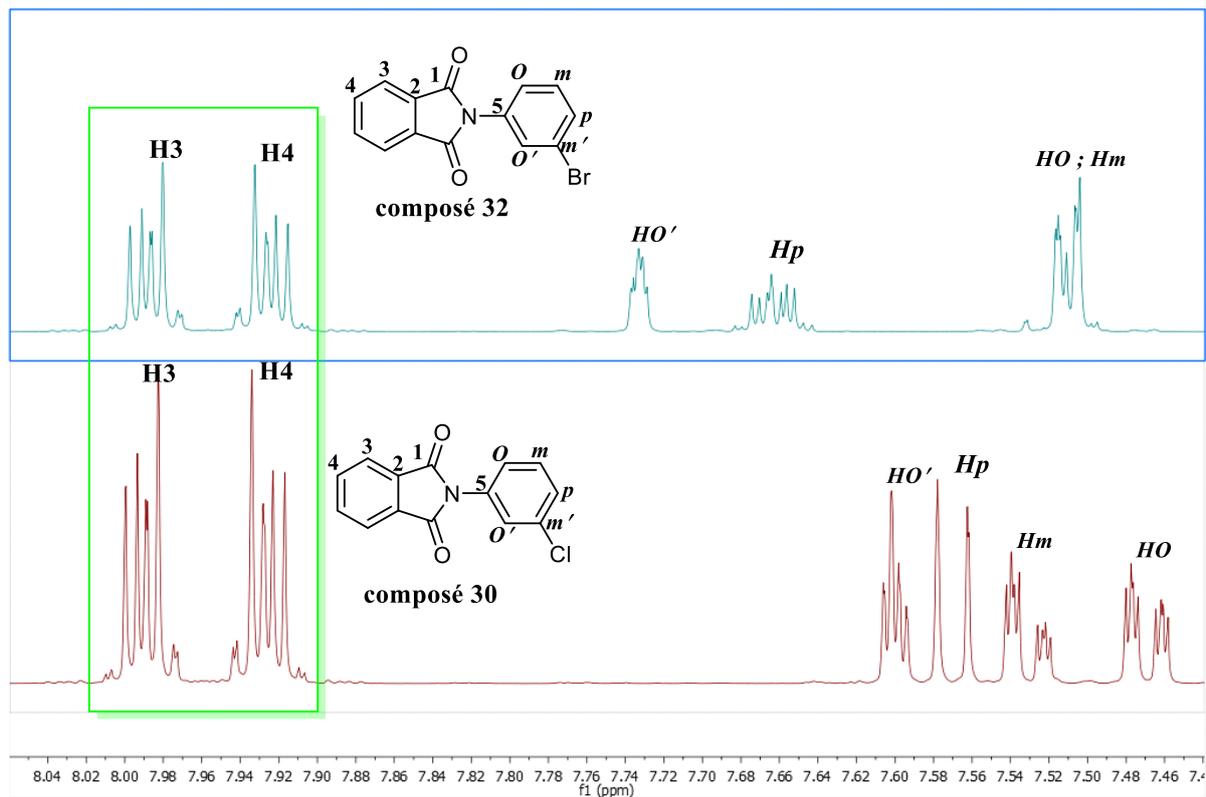


Figure 15 : Spectre de protons des composés 30 et 32.

Sur la même lancée, la comparaison des spectres de carbones des deux composés (figure 16) montre la présence de 10 pics pour chacun des composés alors que la molécule comporte 14 carbones. Les deux pics les plus déblindés des deux spectres ont le même déplacement chimique à 166,51 ppm et correspondent aux carbonyles C1 de l'imide formé ; ils sont le plus facile à attribuer. Les autres carbones attribués sans ambiguïté sont illustrés dans la figure 16.

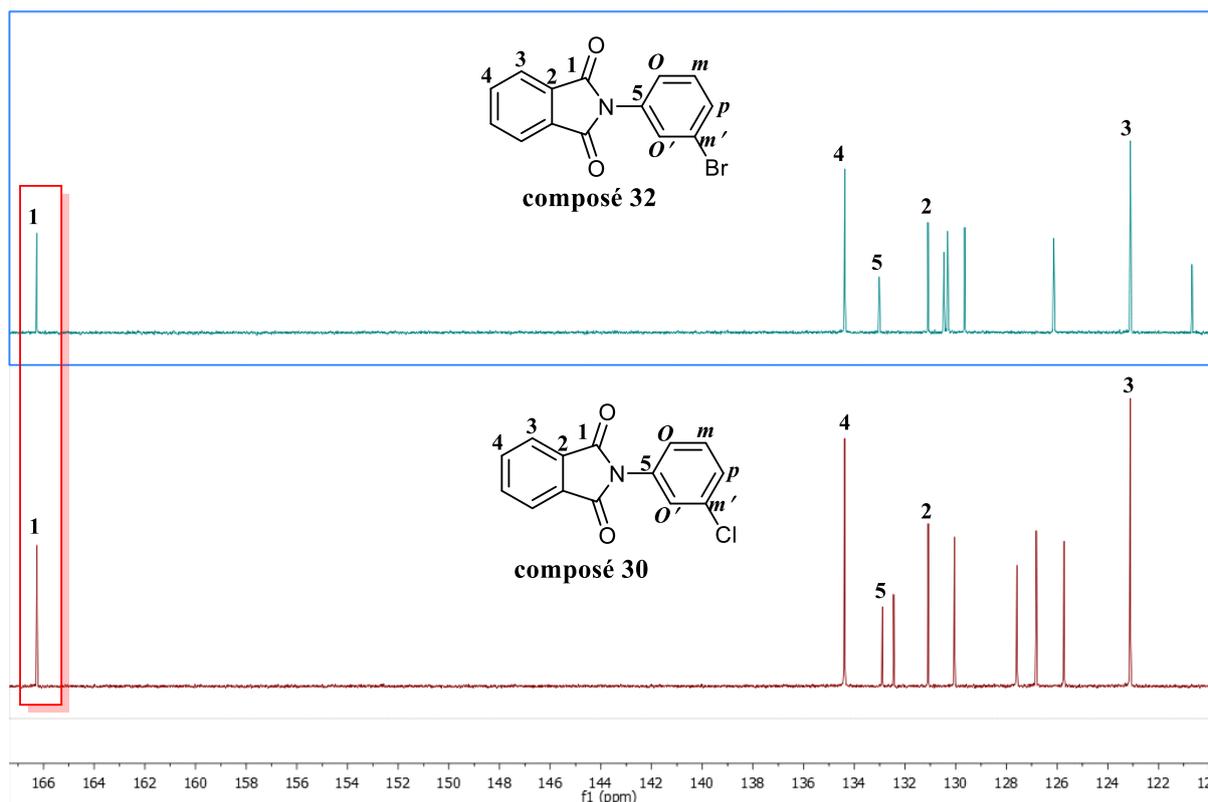


Figure 16 : Spectre de carbone des composés 30 et 32.

II-4-1-5 Caractérisation des composés avec l'aniline substituée en position para

La superposition des spectres protons des trois composés (34, 36 et 38) synthétisés dont le noyau benzénique est substitué en position para donne des informations intéressantes qui permettent d'attribuer les protons par simple comparaison. En effet, nous constatons que les déplacements chimiques des protons du noyau phthalimide sont quasi-identiques (encadré en noire, figure 17).

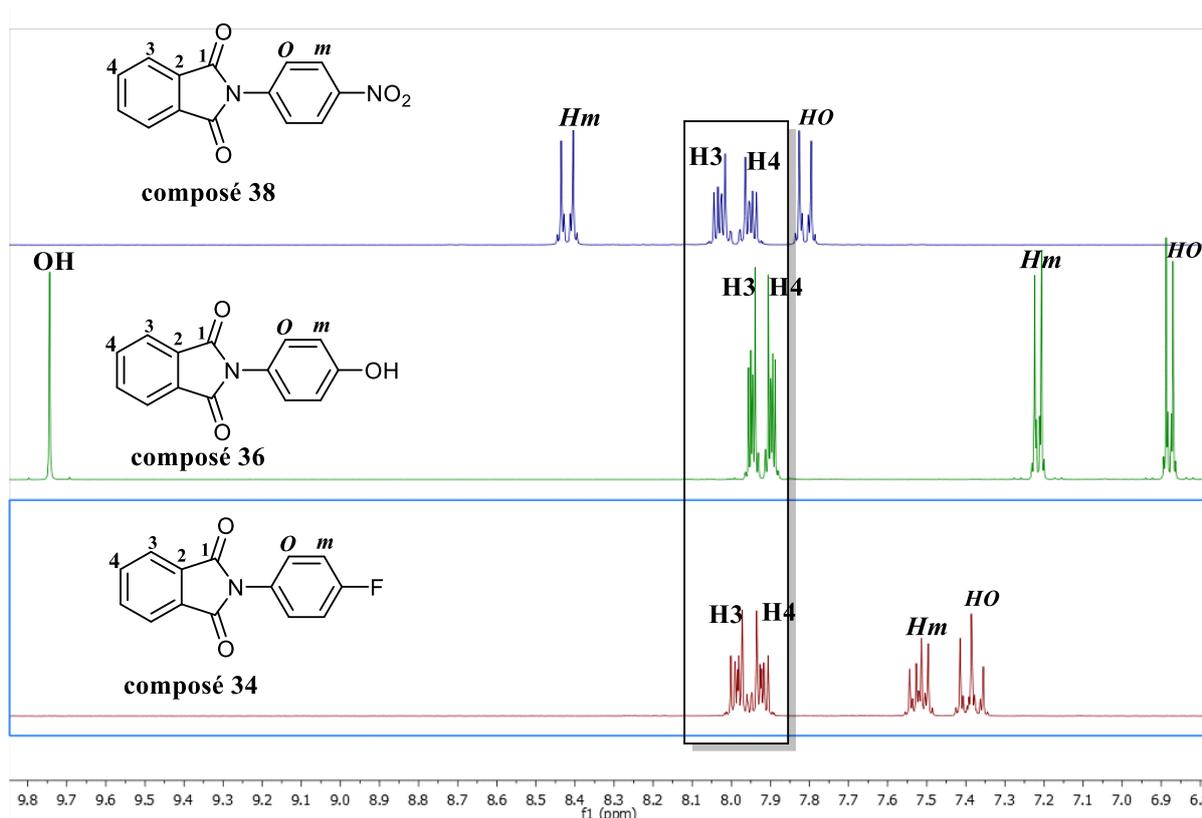


Figure 17: spectre de protons des composés 34, 36 et 38

La différence majeure se trouve au niveau des protons du noyau benzénique. Cette différence est due aux effets électroniques des substituants en position para. Ainsi, l'effet le plus spectaculaire est causé par le groupement électroattracteur du groupement NO_2 porté par le composé **38** qui se manifeste par un fort déblindage des protons Hm et Ho. L'effet inductif attracteur de l'atome de fluor se manifeste par un déblindage des protons en position méta Hm et ortho Ho (composé **34**), moins fort que celui du groupement NO_2 tandis que l'effet électrodonneur du groupement OH est plutôt modéré. En outre, sur le spectre de proton du composé **36**, c'est le proton phénolique (N-(4-hydroxyphényl) phthalimide) qui sort à 9,74 ppm.

II-4-1-6 Caractérisation des composés dérivés de l'aniline (disubstituée)

Deux phthalimides N-substitué (composés **40** et **42**) portant une di substitution sur le noyau benzénique ont été synthétisés. Cependant, seule l'attribution complète du composé **42** va être décrite. Toutes les informations spectrales du composé **40** sont compilées dans la partie annexe (figure 43 et 44).

II-4-1-7 Caractérisation du composé 42

Sur le spectre de protons du composé **42** (figure 18), on note la présence de 5 signaux intégrant pour 8 protons. Le signal le plus déblindé résonant à 11,03 ppm, sort sous forme de singulet et correspond au proton phénolique. Les deux massifs centrés à 7,99 et 7,93 ppm correspondent respectivement aux protons H3 et H4 de l'imide formé. Les protons en position ortho (Ho) et para (Hp) sortent sous forme d'un seul massif à 7,80 ppm. Le proton en position méta prime (Hm') sort sous forme de doublet à 7,63 ppm.

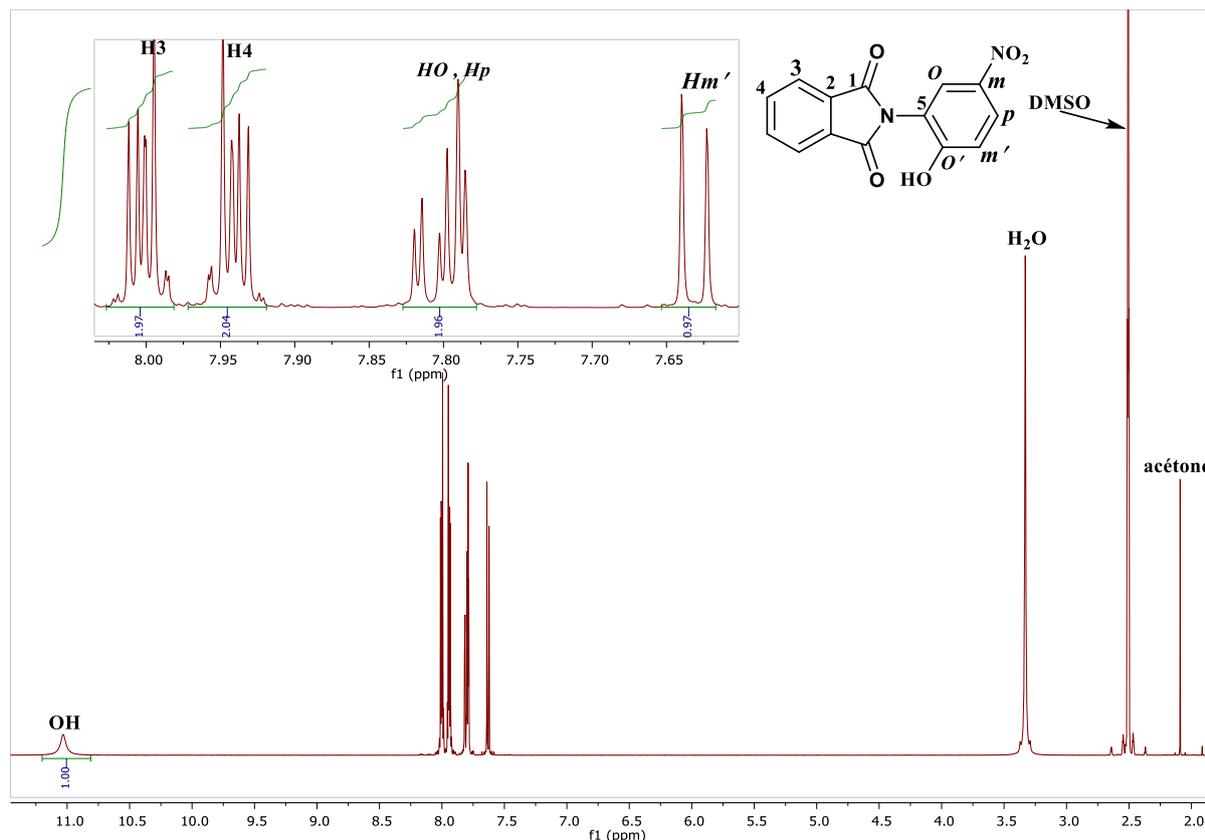


Figure 18 : Spectre de proton du composé 42.

L'analyse du spectre de carbone du composé **42** (figure 19) montre la présence de 10 pics alors que le composé **42** comporte 14 carbones. Le pic le plus déblindé sortant à 166,06 ppm correspond aux carbonyles C1 de l'imide formé. Les pics sortant à 154,41 et 148,15 correspondent respectivement au carbone méta (carbone qui porte le nitro du noyau benzénique) et au carbone ortho prime. Leur déblindage est dû à l'effet électrodonneur du groupement OH et à l'effet électroattracteur du groupement nitro.

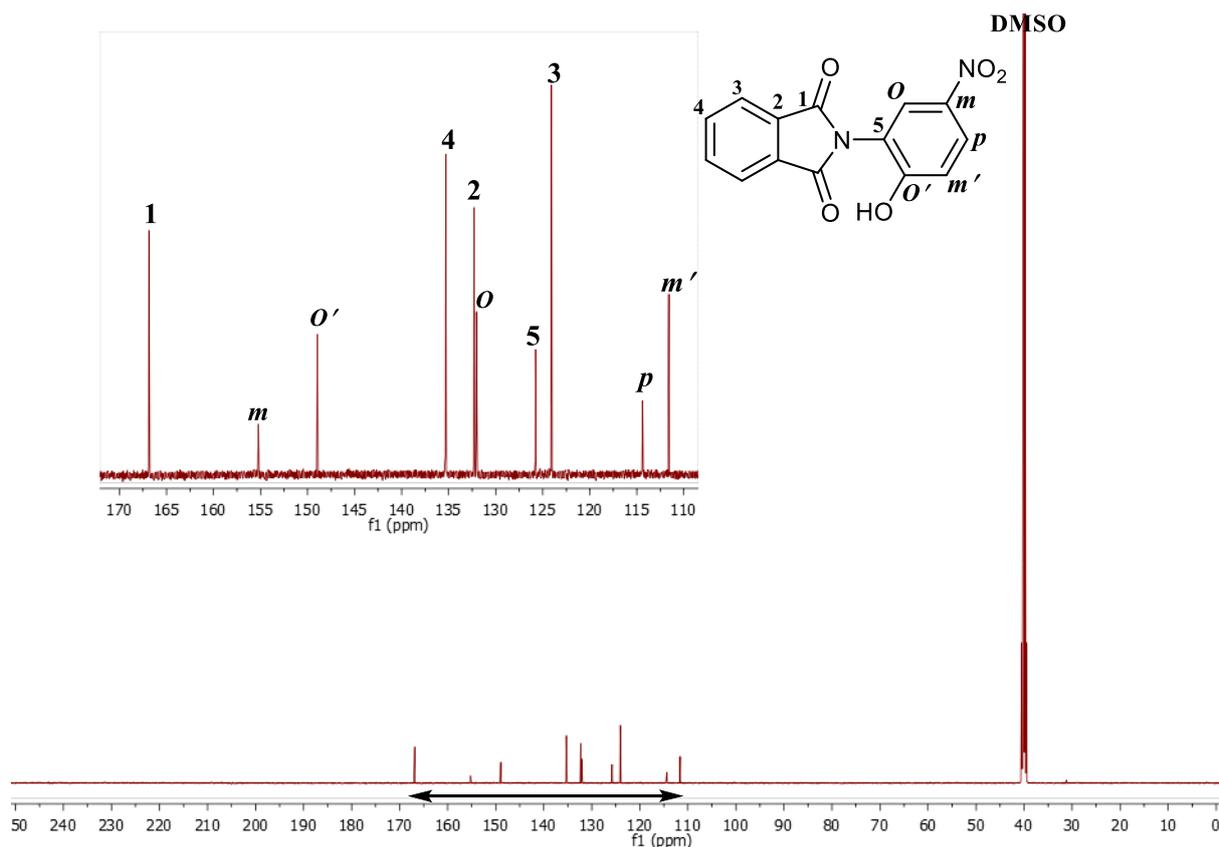


Figure 19 : Spectre de carbone du composé **42**.

L'analyse du spectre de DEPT-135 du composé **42** (figure 20) montre que la moitié des pics observés dans le spectre de carbone sont des carbones quaternaires ce qui est en accord avec la structure du composé **42**.

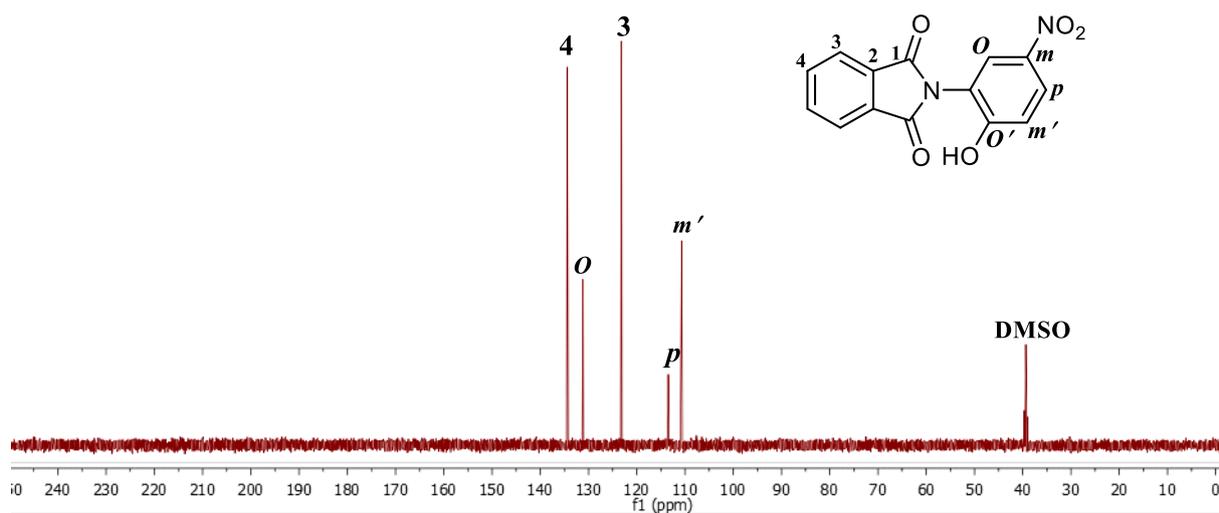


Figure 20 : Spectre DEPT 135 du composé **42**.

II-4-2 Caractérisation des deux molécules N-naphtylphthalimide

Deux phthalimides N-substitué (composé **44** et **46**) comportant un noyau naphthalénique ont été synthétisés. L'analyse des spectres de protons de ces deux composés montre qu'il y'a une différence au niveau des déplacements chimiques causée par le substituant brome. Cependant, cette différence n'est pas observée sur les spectres de carbone. La description de l'attribution des protons et des carbones composé **44** va être présentée dans cette partie. Par contre, les spectres RMN (^1H , ^{13}C et Dept-135) du composé **46** et leurs attributions se trouvent dans la partie annexe (figure 45, 46 et 47).

II-4-2-1 Caractérisation du composé **44**

Sur le spectre RMN ^1H du composé **44** (figure 21), on note la présence de 6 signaux intégrant pour 10 protons. Le signal le plus déblindé sortant à 8,14 ppm correspond aux protons H7 et H7'. Ce déblindage est causé par l'effet inductif attracteur du brome. Les deux massifs sortant à 8,09 et 8,02 ppm correspondent respectivement aux protons H3 et H4 du cycle phthalimide. Le massif sortant à 7,96 ppm est attribué aux protons H9 et H9' tandis que les protons H10 et H11 sortent respectivement à 7,68 et 7,60 ppm sous forme de doublet dédoublé dédoublé.

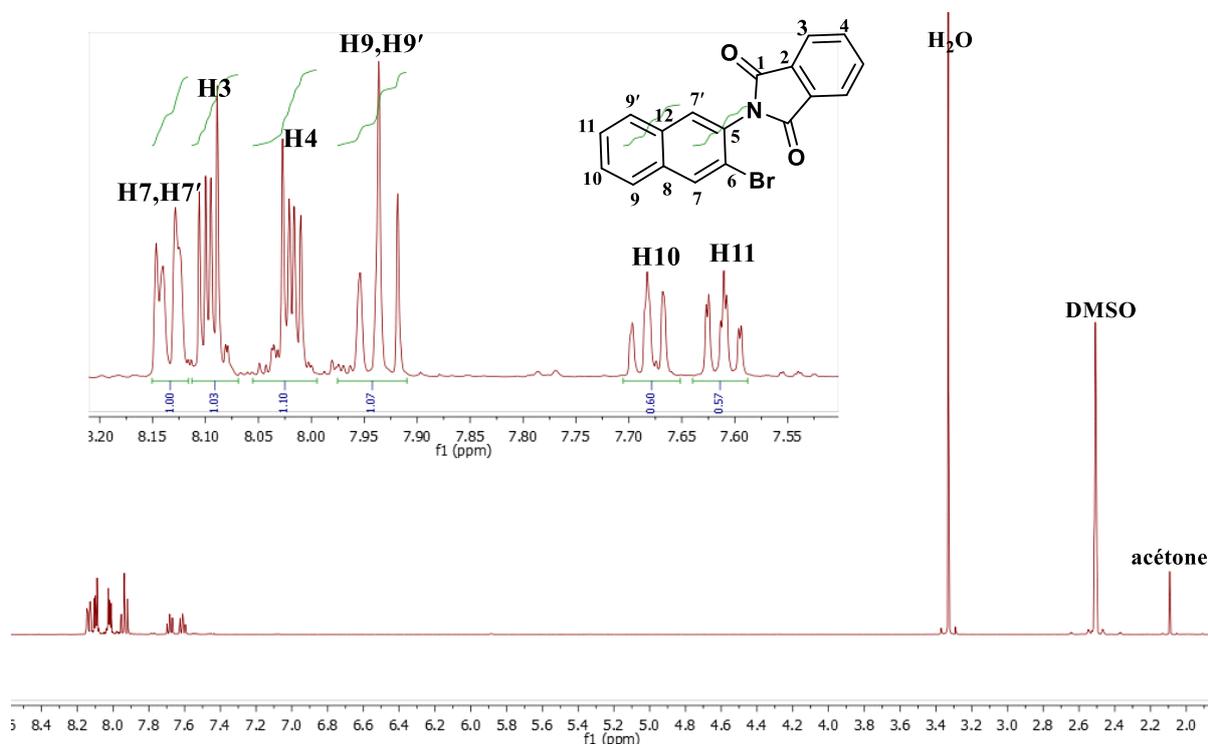


Figure 21 : Spectre de proton du composé **44**.

L'analyse du spectre de carbone du composé **44** (figure 22) montre la présence de 14 pics alors que la molécule comporte 18 carbones. Cette anomalie est due à la symétrie du cycle phthalimide. Le pic le plus déblindé sortant à 166,45 ppm correspond aux carbones C1 des carbonyles du

phtalimide. Parmi les 14 pics du spectre de carbones, l'analyse DEPT-135 révèle la présence de 10 C-H et l'absence de huit carbones quaternaires ; ce qui est en accord avec la structure du composé **44** (figure 23).

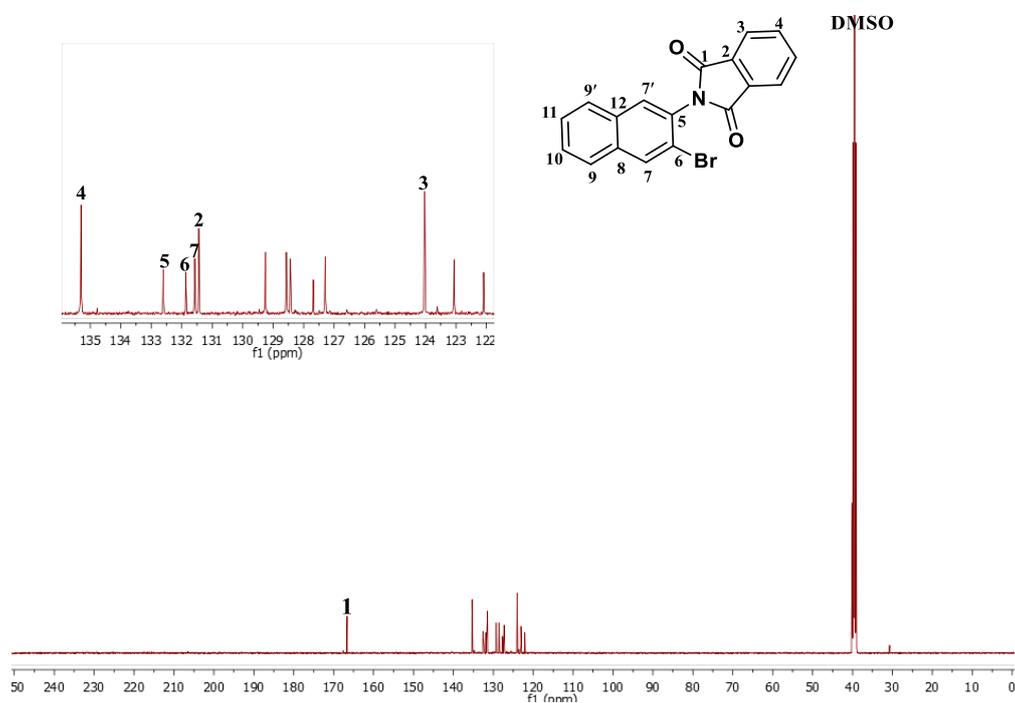


Figure 22 : Spectre de carbone du composé **44**.

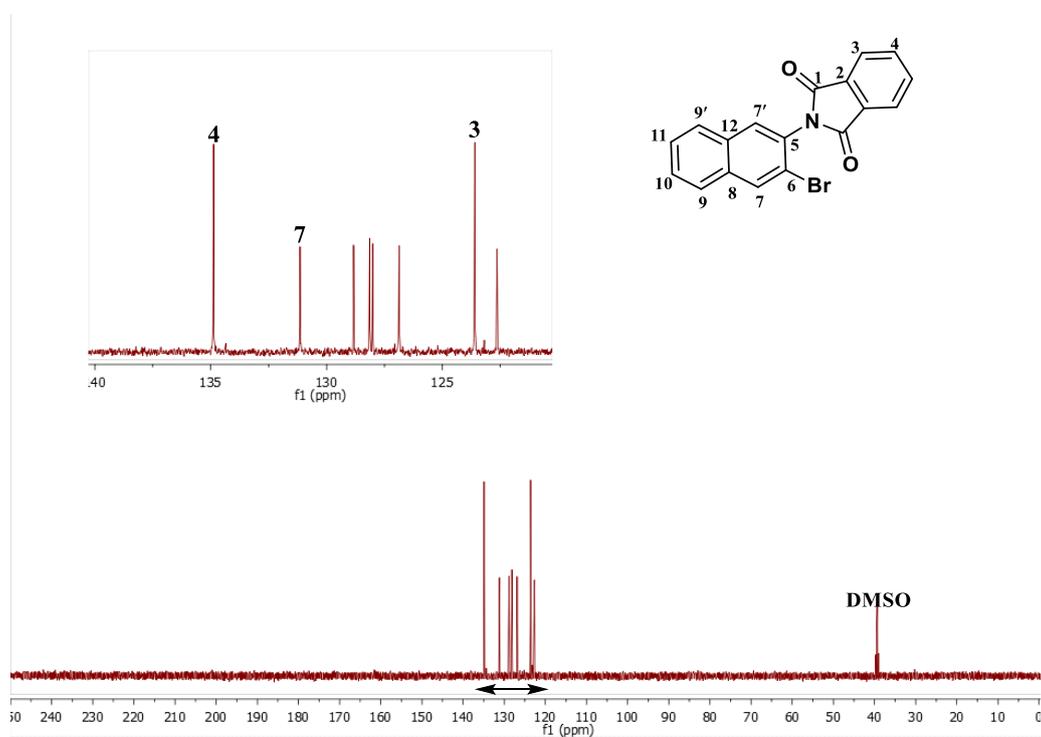


Figure 23 : Spectre DEPT-135 du composé **44**

II-4-3 Caractérisation de N-quinoléinephtalimide (composé 48).

Sur le spectre RMN¹H du composé **48** (figure 24), on note la présence de 7 signaux intégrant pour 10 protons. Le proton le plus déblindé sortant vers 9,00 ppm correspond au proton H6. Il s'agit du proton porté par le carbone en alpha de l'azote du noyau quinoléine. Le doublet dédoublé résonnant à 8,51 ppm correspond au proton H7. Le massif sortant à 8,11 ppm correspond aux protons H9 et H9' du noyau quinoléine. Les deux massifs sortant à 8,04 et 7,96 ppm correspondent respectivement aux protons H3 et H4 du cycle phtalimide. Les protons H10 et H11 sortant sous forme de doublet dédoublé dédoublé résonnent respectivement à 7,87 et 7,71 ppm ; ils sont les moins déblindés du spectre.

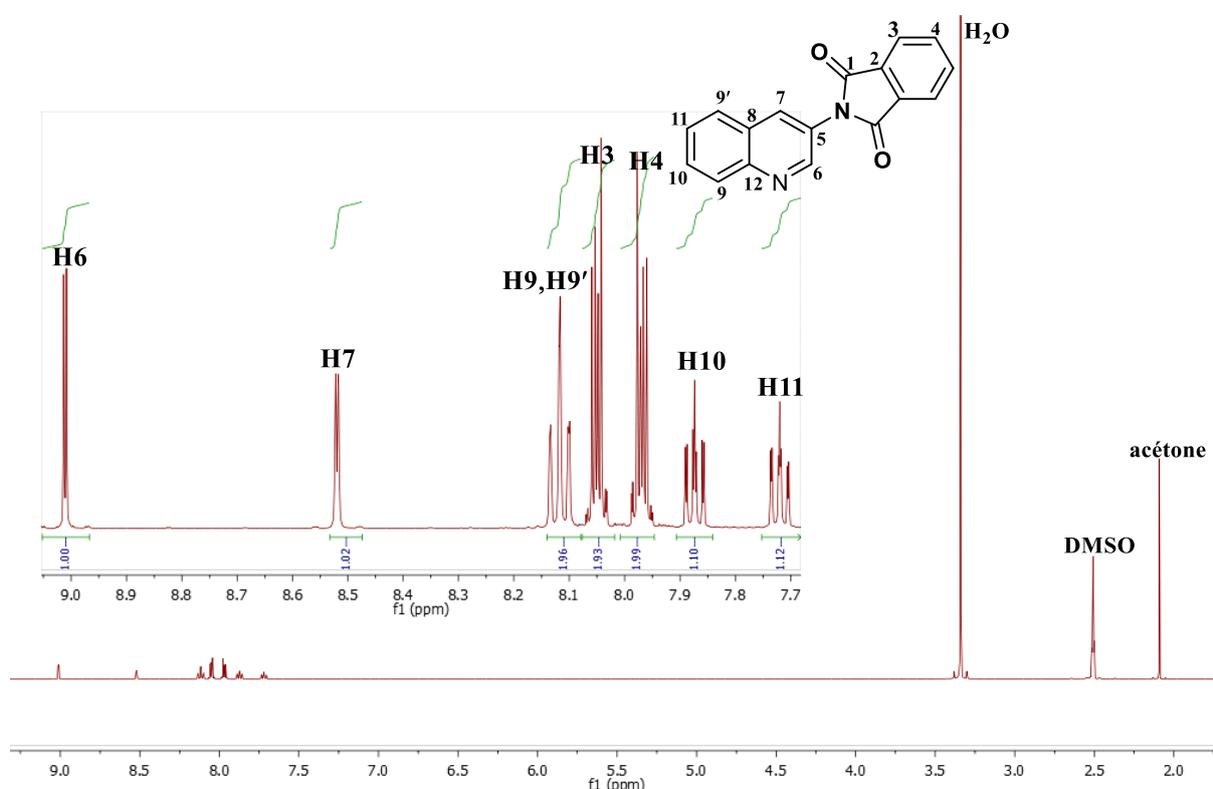


Figure 24 : Spectre de proton du composé **48**.

L'analyse du spectre de carbone du composé **48** (figure 25) montre la présence de 13 pics alors que la molécule comporte 17 carbones. Le pic le plus déblindé sortant vers 167,73 ppm correspond aux carbonyles C1 du noyau phtalimide. Les deux pics sortant à 148,74 et 146,05 ppm correspondent respectivement aux carbones C6 et C12. Il s'agit des deux carbones situés en alpha de part et d'autre de l'azote du noyau quinoléine.

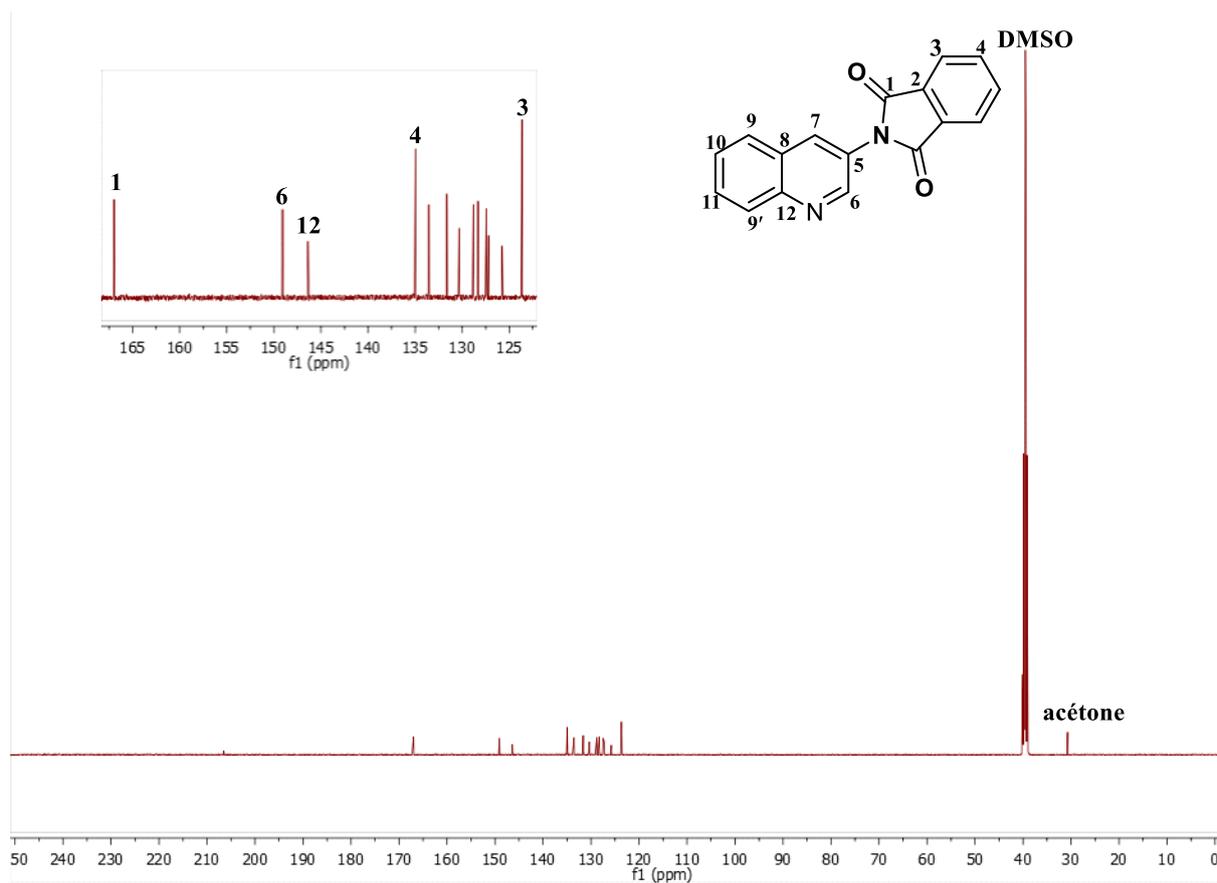


Figure 25 : Spectre de carbone du composé **48**.

Sur le DEPT 135 du composé **48** (figure 26), on note la présence de 10 C-H parmi les 13 pics révélés par le spectre carbone ce qui montre que les sept carbones manquants sont des carbones quaternaires ce qui est en accord avec la structure du composé **48**.

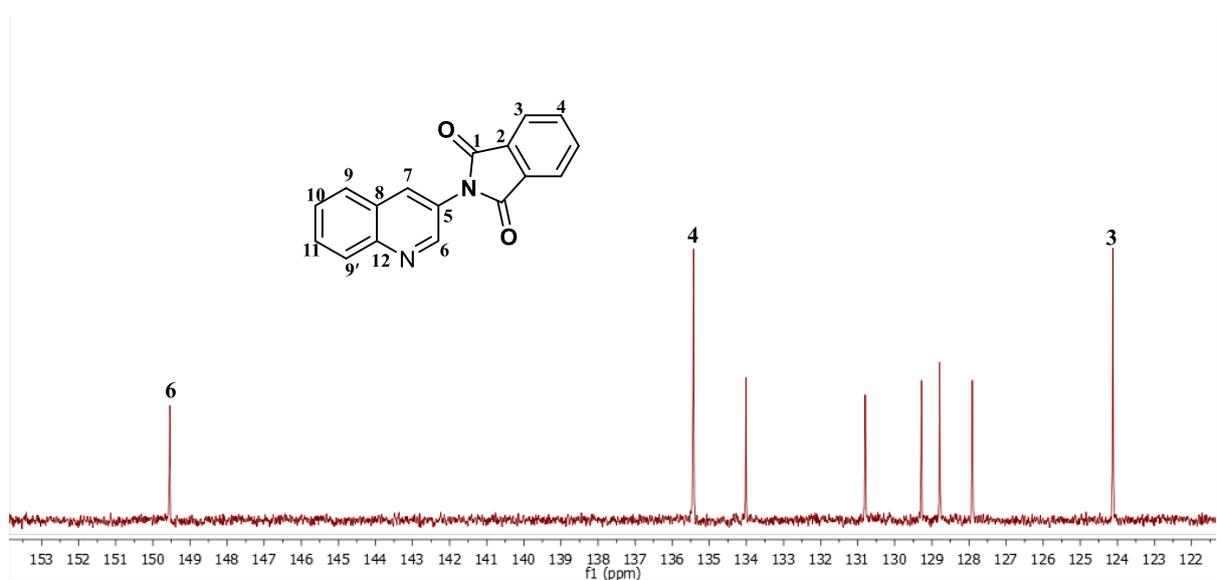


Figure 26 : Spectre DEPT 135 du composé **48**.

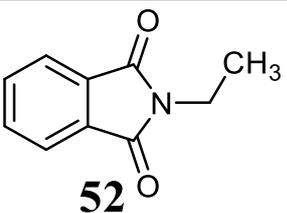
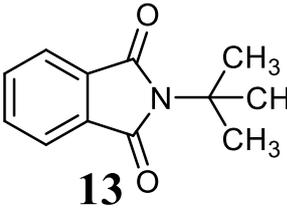
II-2-4 Caractérisation des phtalimides dérivés des amines primaires aliphatiques

Pour la caractérisation de la série des six produits obtenus à partir de la condensation de l'anhydride phtalique sur les amines primaires aliphatiques, une étude comparative en RMN basée sur les déplacements chimiques des différents protons et carbones a été réalisée. En effet, les spectres RMN¹H, ¹³C et DEPT135 (50-65) enregistrés dans le DMSO (pour les composés **52**, **13**, **54** et **56**) et CDCl₃ (pour le composé **8**) montrent que tous les composés obtenus à partir de ces amines sont parentés (déplacements chimiques proches du côté phtalimide) et que la seule différence se trouve sur la chaîne linéaire.

Au regard de tous les spectres carbones et protons, quelques tendances générales se dégagent :

- ✓ Sur tous les spectres de la RMN¹H, les deux massifs les plus déblindés sortant dans un intervalle compris entre 7,95 et 7,80 ppm correspondent respectivement aux protons H3 et H4 du noyau phtalimide formé.
- ✓ La symétrie observée sur le noyau phtalimide se traduit sur tous les spectres de RMN¹³C par 4 pics dont le classement décroissant de deblindage suit l'ordre suivant : C1 < C4 < C2 < C3.
- ✓ Les variations de déplacements chimiques observés sur le noyau phtalimide et les chaînes alkyles, sont récapitulées dans les deux tableaux ci-dessous.

Tableau 2 : Tableau comparatif des principaux déplacements chimiques (ppm) observés sur le noyau phtalimide.

	H3 ; H4	C1	C2	C3	C4
 <p>52</p>	7,86 ; 7,83	167,55	134,16	131,54	122,78
 <p>13</p>	7,80 ; 7,78	168,87	134,10	131,32	122,28

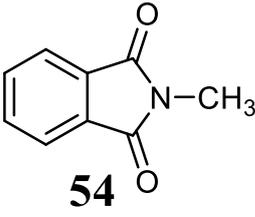
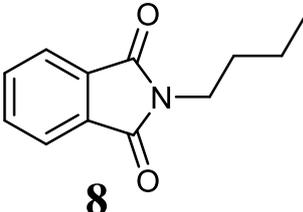
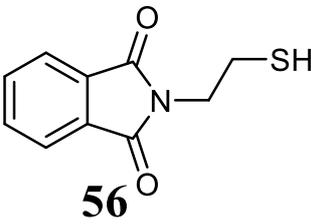
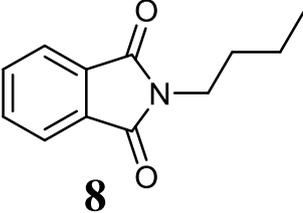
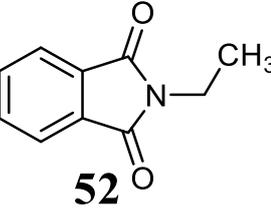
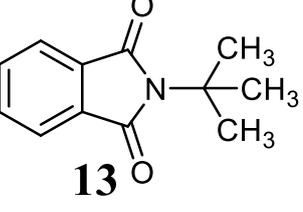
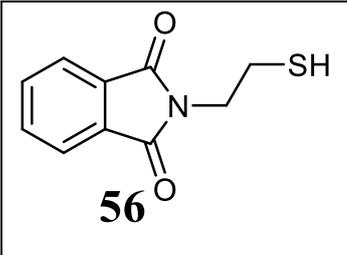
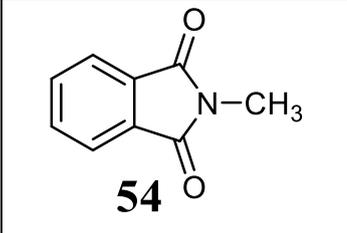
 <p>54</p>	7,84 ; 7,80	167,71	133,91	131,50	122,56
 <p>8</p>	7,83 ; 7,71	168,38	133,72	132,08	123,03
 <p>56</p>	7,86 ; 7,84	167,67	134,49	131,52	123,12

Tableau 3 : Tableau comparatif des principaux déplacements chimiques (ppm) observés sur les chaînes alkyles.

	C5 / H5	C6 / H6	C7 / H7	C8 / H8
 <p>8</p>	37,70/3,69	30,54/1,66	19,97/1,33	13,53/0,95
 <p>52</p>	32,17/3,60	13,47/1,16		
 <p>13</p>	56,8	28,47/1,61		

 <p>56</p>	36,64/3,97	35,22/3,01		
 <p>54</p>	23,39/3,04			

Le seul produit restant dans cette série est le composé **58**. Il a la particularité de porter une chaîne oxyde d'éthylène. Ainsi, l'attribution des protons et carbones de ce composé est faite séparément.

II-2-5 Caractérisation du composé **58**

L'analyse du spectre de proton du composé **58** (figure 27) montre la présence de 7 pics dont 4 triplets et 1 singulet. Tous les triplets sont des protons méthyléniques, ils sortent à 4,04, 3,76, 3,65 et 3,59 ppm et correspondent respectivement aux protons H5, H6, H7, et H8. Le singulet résonnant à 1,88 ppm correspond au proton porté par l'oxygène.

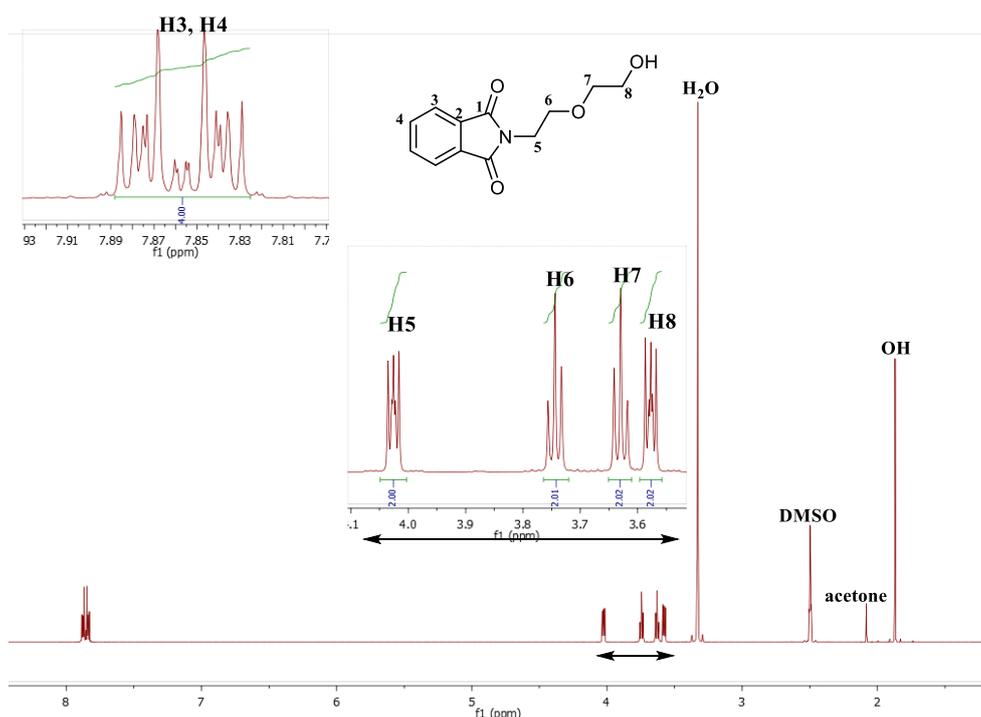


Figure 27 : Spectre de proton du composé **58**.

Dans ce spectre, les trois pics centrés à 67,61; 66,58 et 62,73 ppm correspondent aux carbones C5, C6, et C7. Le pic le moins déblindé sortant à 36,83 ppm correspond au carbone C8.

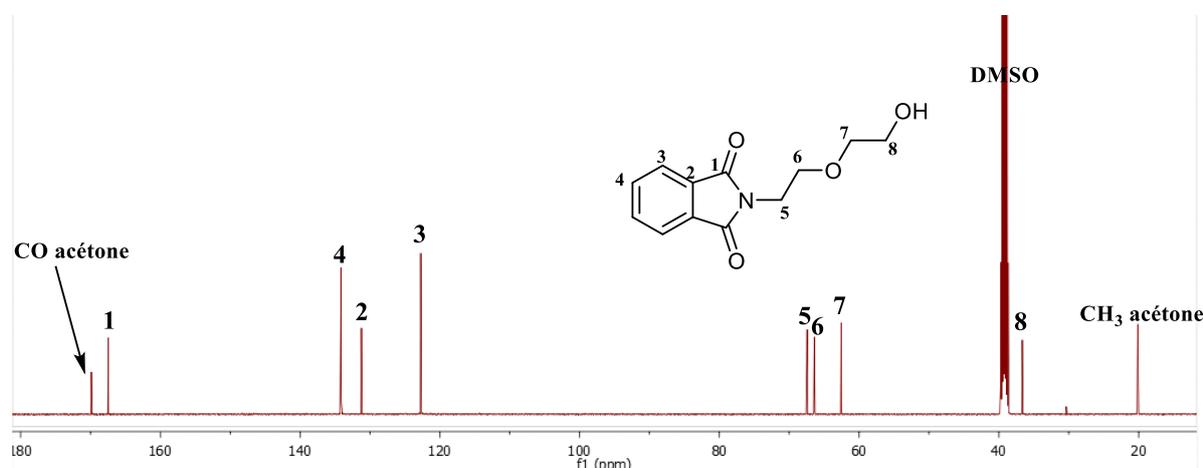


Figure 28 : Spectre de carbone du composé 58.

Sur le spectre DEPT 135 du composé 58 (figure 29), on note la présence de quatre méthines (4 CH) et quatre méthylènes (4 CH₂). L'analyse des spectres (de protons, de carbone et du DEPT 135), nous permet de confirmer la structure de la molécule.

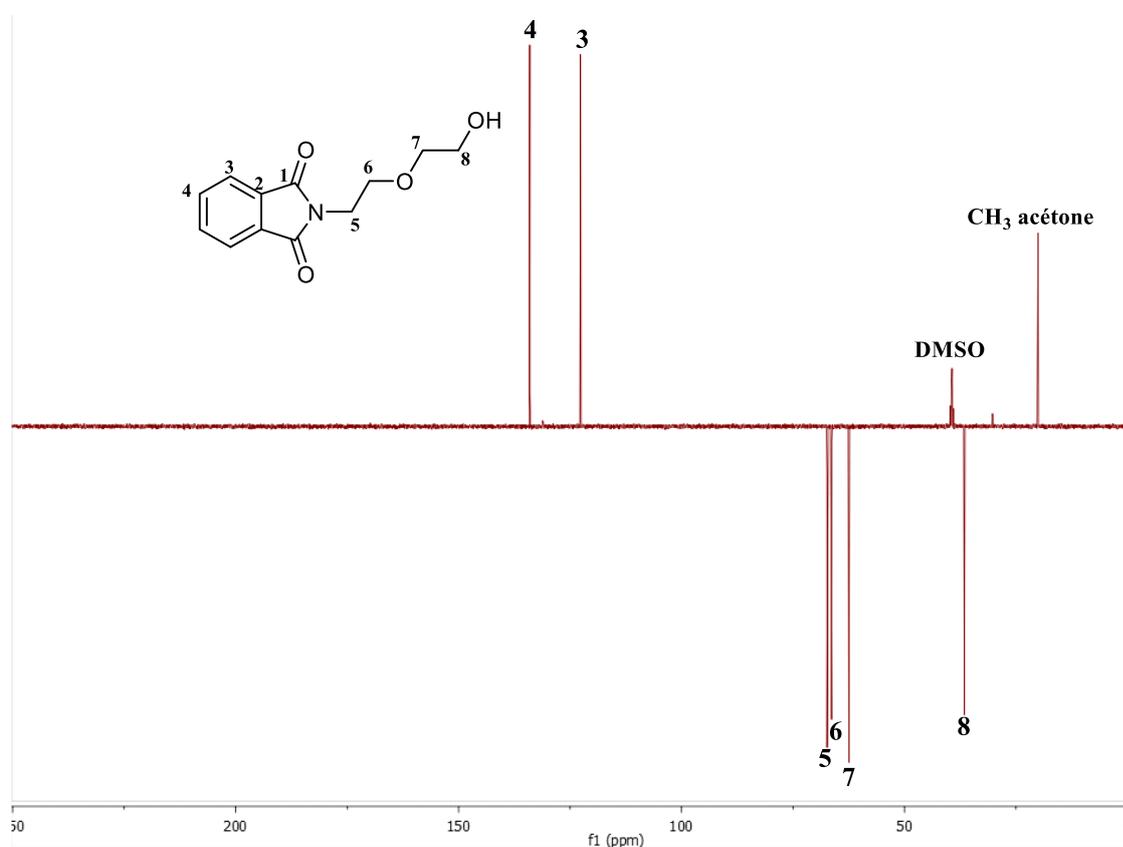


Figure 29 : Spectre DEPT 135 du composé 58.

En fin, le composé **3**, qui renferme à la fois un noyau aromatique et un groupement CH₂, a été aussi caractérisé en utilisant la démarche que toutes les molécules présentées dans ce mémoire. Toutes les informations spectrales du composé **3** avec toutes les attributions sont disponibles dans la partie annexe (figure 50 et 51).

Conclusion générale et perspectives

Dans ce mémoire, nous avons synthétisé vingt (20) imides dérivés de l'anhydride phtalique. Ces phtalimides sont obtenus à partir de différentes amines primaires dont neuf (9) dérivés anilines, un (1) dérivé pyridine amine et aminoquinoléine, deux (2) dérivés naphtylamines et sept (7) dérivés aliphatiques.

Tous ces imides ont été caractérisés par la spectroscopie RMN¹H, ¹³C et DEPT 135. Ces molécules ont été obtenues avec des rendements satisfaisants. L'analyse spectroscopique RMN a confirmé l'obtention des vingt (20) phtalimides.

En perspectives, d'autres analyses telles que, la COSY, la HMBC, la HSQC, la spectrométrie de masse haute résolution, l'analyse élémentaire ou la spectroscopie UV visible et l'infra-rouge doivent être faites en vue d'une détermination structurale plus complète. De plus, des études d'activités biologiques sont envisageables.

Résumé

La chimie hétérocyclique est l'un des plus développée tant en termes de méthodes que d'applications. La recherche de nouvelles méthodes de synthèse des imides cycliques est cruciale pour le développement de nouveaux composés originaux à potentiel biologique. C'est ainsi que dans ce mémoire, nous avons synthétisé vingt (20) imides dérivés de l'anhydride phtalique. Ces phtalimides ont été obtenus à partir de la condensation de l'anhydride phtalique sur différentes amines primaires telles que : neuf (9) dérivés aniline, sept (7) dérivés aliphatiques, deux (2) dérivés naphtylamines, un (1) dérivé aminoquinoléine et un (1) dérivé aminopyridine. Tous ces imides ont été caractérisés par la résonance magnétique nucléaire afin de confirmer leurs structures.

Abstract

Heterocyclic chemistry is one of the most developed both in terms of methods and of applications. The search for new methods of synthesizing cyclic imides is crucial for the development of new original compounds with biological potential. It is as well as in this dissertation, we have synthesized twenty (20) imides derived from the anhydride phthalic. These phthalimides were obtained from the condensation of phthalic anhydride on different primary amines such as: nine (9) aniline derivatives, seven (7) aliphatic derivatives, two (2) naphthylamines derivatives, one (1) aminoquinoline derivative and one (1) aminopyridine derivative. All these imides were characterized by nuclear magnetic resonance to confirm their structures.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Chapitre III : Partie expérimentale

III-1 Matériels et méthodes

Ce chapitre est structuré en trois parties. La première partie décrit l'ensemble des matériels, réactifs et solvants utilisés dans nos différentes manipulations. La deuxième partie représente les techniques de spectroscopie et de séparation utilisées pour la caractérisation de nos produits obtenus et la troisième partie est consacrée aux modes opératoires.

III-1-1 Matériels de synthèses

III-1-1-1 Appareillages et verreries

Nos différentes réactions ont été réalisées dans un ballon (100 ml). Le chauffage à reflux est réalisé comme suit. Après réaction les produits sont filtrés à l'aide d'un entonnoir en verre, puis séchés à l'étuve à une température de 50 °C. Les réactions ont été suivies sur plaques CCM.

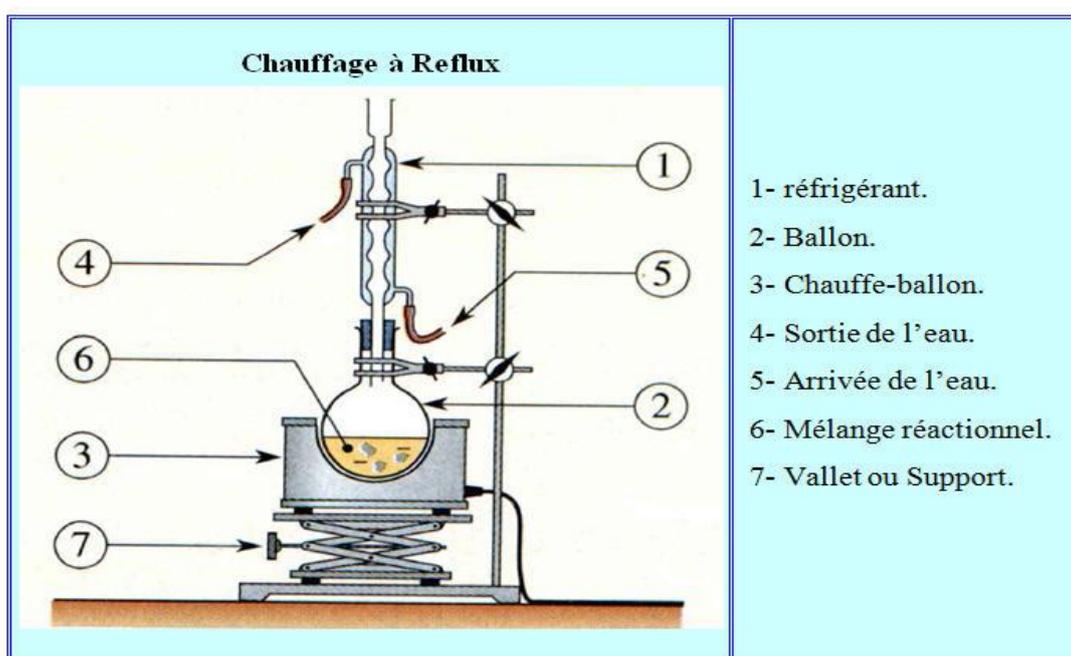


Figure 30 : Montage d'un chauffage à reflux d'une réaction.

III-1-1-2 Réactifs et solvants

Tableau 4 : liste des réactifs.

Réactifs	Formule Brute	Masse molaire (g/mol)
anhydride phtalique	C ₈ H ₄ O ₃	148,12
Aniline	C ₆ H ₇ N	93,13
4-nitroaniline	C ₆ H ₆ N ₂ O ₂	138,13
4-aminophénol	C ₆ H ₇ NO	109,13
4-fluoroaniline	C ₆ H ₆ FN	111,12
acide 2-aminobenzoïque	C ₇ H ₇ NO ₂	137,14
2-amino-4-nitrophénol	C ₆ H ₆ N ₂ O ₃	154,13
3-bromoaniline	C ₆ H ₆ BrN	172,03
3-chloroaniline	C ₆ H ₆ ClN	127,57
3-chloro-2-méthylaniline	C ₇ H ₈ ClN	141,60
aminopyridine	C ₅ H ₆ N ₂	94,12
Benzylamine	C ₇ H ₉ N	107,16
3-aminoquinoléine	C ₉ H ₈ N ₂	144,18
Naphtalamine	C ₁₀ H ₉ N	143,19
2-bromonaphtalamine	C ₁₀ H ₈ BrN	222,09
Méthylamine	CH ₅ N	33,06
Ethylamine	C ₂ H ₇ N	45,09
Butylamine	C ₄ H ₁₁ N	73,14
2-aminoéthanthiol hydrochloride	C ₂ H ₈ ClNS	113,61
2-(2-aminoéthoxy)-éthanol	C ₄ H ₁₁ NO ₂	105,14

Tableau 5 : liste des solvants.

Solvants	Formule Brute	Masse molaire (g/mol)
acide acétique	C ₂ H ₄ O ₂	60
Ethanol	C ₂ H ₆ O	46,07
Chloroforme	CHCl ₃	119,37
Méthanol	CH ₄ O	32,04

III-1-2 Méthodes d'analyses spectroscopiques

Pour analyser un produit synthétisé, nous avons utilisé une technique physique qui est la spectroscopie RMN. Cette méthode d'étude physique des composés organiques met en jeu l'interaction d'une onde électromagnétique avec la matière. Ces interactions sont nombreuses, les plus intéressantes et les plus étudiées font appel au phénomène d'absorption qui peut être défini par sa fréquence, sa longueur d'onde et son nombre d'onde⁵¹. Selon le domaine d'énergie impliqué, différentes transitions peuvent être excitées. Le principe consiste en l'enregistrement de l'énergie absorbée ou de l'énergie émise en fonction de la fréquence de l'onde incidente ou de sa longueur d'onde⁵².

III-1-2-1 Principe de la spectroscopie RMN¹H

La RMN est une méthode d'étude de la matière qui a été développée dans de nombreux domaines. La RMN concerne à la fois l'état liquide et l'état solide, elle est basée sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques. Elle est la plus performante des techniques spectroscopiques courantes. L'absorption de l'énergie par le proton se traduit par un signal de résonance (le déplacement chimique exprimé en ppm), qui est caractéristique de l'environnement du proton en question. Chaque zone de déplacement chimique correspond à un type de proton bien précis, les intensités relatives des signaux sont proportionnelles au nombre de proton, ce qui facilite encore leur identification⁵³. Les analyses spectroscopiques par résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) et du carbone (RMN ¹³C) ont été réalisées respectivement avec des spectromètres RMN 400 MHz et 100 MHz. Les déplacements chimiques des protons et des carbones sont rapportés en unités de parties par million (ppm). Les multiplicités des signaux sont données à l'aide des abréviations : singulet (**s**), doublet (**d**), triplet (**t**), quadruplet (**q**), multiplet (**m**).

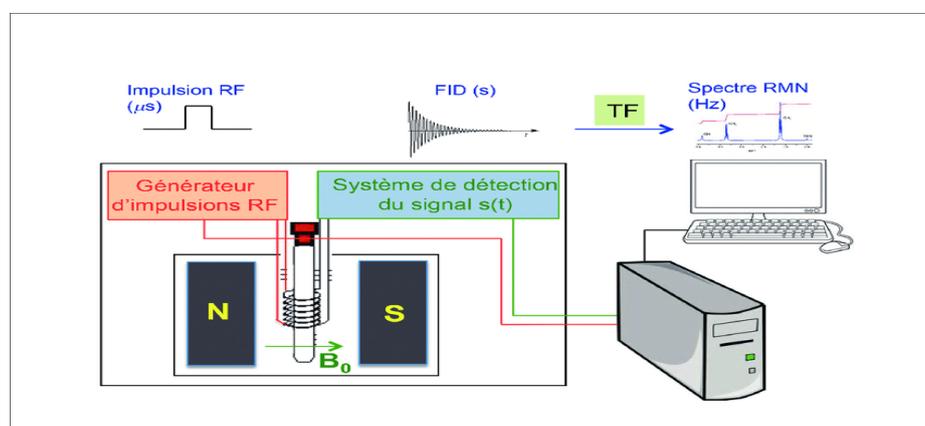


Figure 31 : Principe de la spectroscopie de RMN à 1 dimension.

III-1-2-2 Chromatographie sur couche mince (CCM)

L'apparition de la chromatographie sur couche mince remonte vers 1938 (Ismailor et Shraiber). Elle met essentiellement deux variables : la nature de la phase stationnaire (couche mince) et la nature de la phase mobile (mélange de solvants de développement). La phase stationnaire est constituée d'une poudre qui est en général du gel de silice. La phase mobile est constituée par n'importe quel solvant ou mélange de solvants.

Le principe de toute chromatographie est basé sur la différence d'affinité d'un composé. Mais aussi par la tendance d'une molécule à se dissoudre dans un liquide (solubilité) ; la tendance d'une molécule à se lier à un solide finement divisé (adsorption) ; la tendance d'une molécule à s'évaporer (volatilité).

La pureté des produits synthétisés a été suivie sur couche mince en utilisant des plaques en gel de silice⁵⁴.

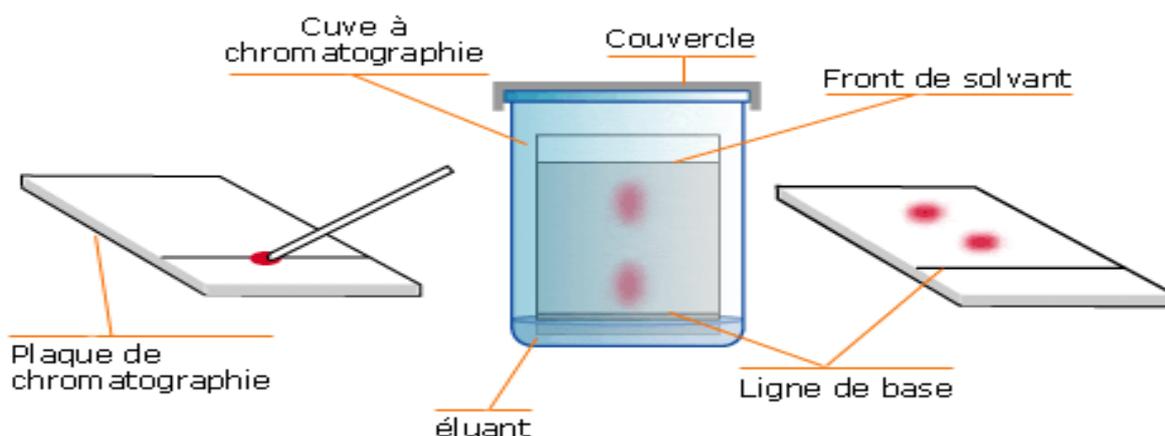


Figure 32 : Méthode utilisé pour une CCM.

III-2 Modes opératoires

Une série de phtalimide a été synthétisée par une réaction de condensation de l'anhydride phtalique sur différentes amines primaires tels que les dérivés anilines, alkylamines, naphtylamines, aminoquinoleine et aminopyridine.

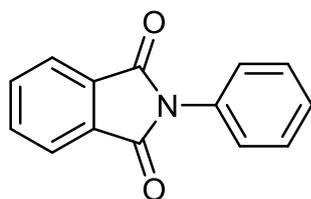
Procédure générale

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, un équivalent d'anhydride phtalique et 1,1 équivalent de l'amine correspondante sont dissous dans l'acide acétique glacial et le mélange est porté à reflux. La progression de la réaction a été suivie par

CCM jusqu'à ce que la réaction soit complète. Le mélange est refroidi dans un bain de glace et le précipité obtenu est filtré à froid avec de l'eau distillée. Le produit brut obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol 96%.

III-2-1 Synthèse de N-phénylphthalimide 26

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,48 g ; 10,00 mmol), aniline (1, ml ; 11,00 mmol) et acide acétique (15 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 1,62 g et un rendement de 72,63 %.



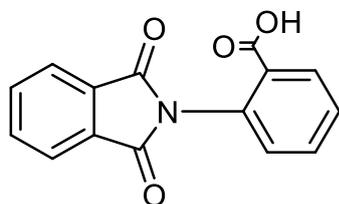
FB: C₁₄H₉NO₂
M: 223,23 g.mol⁻¹

RMN¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 7,98 (dd, *J* = 5,6 2,9 Hz, 2H) ; 7,94 – 7,91(m, 2H) ; 7,57 – 7,52 (m, 2H) ; 7,48 – 7,44 (m, 3H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 166,68 (2C) ; 134,37 (1C) ; 131,58 (2C) ; 131,23 (2C) ; 128,51 (2C) ; 127,73 (1C) ; 127,09 (2C) ; 123,09 (2C).

III-2-2 Synthèse de acide 2-phthalimidobenzoïque 28

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (0,98 g ; 6,63 mmol), acide anthranilique (1,00 g ; 7,29 mmol) et acide acétique (20 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 1,05 g et un rendement de 62,39 %.



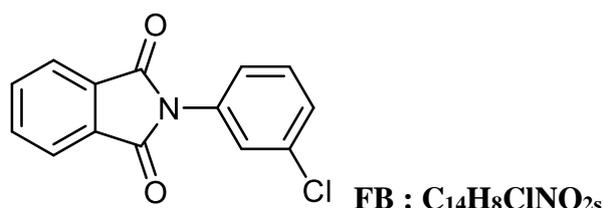
FB : C₁₅H₉NO₄
M=267,24g/mol

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 13,11 (s, 1H) ; 8,06 (dd, *J* = 7,8 ; 1,6 Hz ; 1H) ; 7,95 (m,4) ; 7,83 – 7,73 (m, 1H) ; 7,64 (td, *J* = 7,6 ; 1,4 Hz ; 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,8 ; 1,3 Hz, 1H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 166,81 (2C) ; 165,78 (1C) ; 134,51 (1C) ; 132,68 (1C) ; 131,43 (1C) ; 131,15 (2C) ; 130,71 (2C) ; 130,35 (1C) ; 128,95 (2C) ; 128,92 (1C) ; 123,20 (1C).

III-2-3 Synthèse de N-(3-chlorophényl) phtalimide 30

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,27 g ; 8,59 mmol), 3-chloroaniline (1,00 ml ; 9,45 mmol) et acide acétique (13 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 8h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 1,50g et un rendement de 98,68 %.



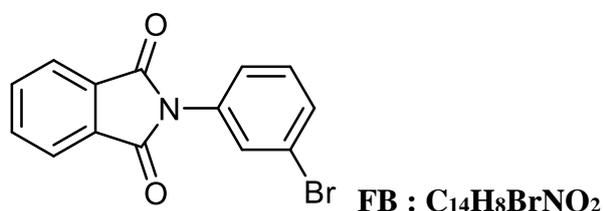
M=257,67g/mol

RMN¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 8.02 – 7.96 (m, 2H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.60 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1, 2.1, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.8, 2.0, 1.3 Hz, 1H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 166,51 (2C) ; 134,64 (1C) ; 133,15 (1C) ; 132,71 (1C) ; 131,34 (2C) ; 130,30 (2C) ; 127,84 (1C) ; 127,08 (2C) ; 125,98 (1C) ; 123,37 (1C).

III-2-4 Synthèse de N-(3-bromophényl) phtalimide 32

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,24 g ; 8,35 mmol), 3-bromoaniline (1,00 ml ; 9,18 mmol) et acide acétique (12 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 20h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 2,08g et un rendement de 82,47 %.



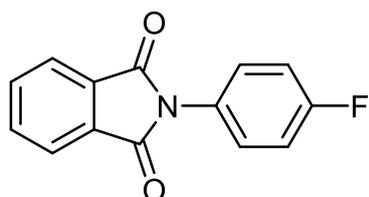
M=302,13g/mol

RMN¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 7,98 (m, 2H) ; 7,91 (m, 2H) ; 7,74 – 7,71 (m, 1H) ; 7,67 – 7,62 (m, 1H) ; 7,52 – 7,47 (m, 2H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 166,53 (2C) ; 134,63 (1C) ; 133,27 (2C) ; 131,35 (2C) ; 130,72 (1C) ; 130,57 (1C) ; 129,90 (1C) ; 126,38 (2C) ; 123,36 (1C) ; 120,93 (1C).

III-2-5 Synthèse de N-(4-fluorophényl) phtalimide 34

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,42 g ; 9,60 mmol), 4-fluoroaniline (1,00 ml ; 10,56 mmol) et acide acétique (16 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 8h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 1,60 g et un rendement de 69,07 %.



FB : C₁₄H₈FNO₂

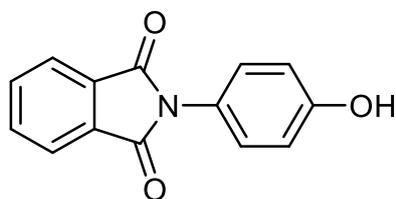
M=241,22g/mol

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 7,97 (m, 2H) ; 7,91 (m, 2H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,37 (m, 2H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 166,99 (2C) ; 162,34 (1C) ; 134,71 (2C) ; 131,58 (1C) ; 129,68 (2C) ; 128,15 (2C) ; 123,44 (2C) ; 115,87 (2C).

III-2-6 Synthèse de N-(4-hydroxyphényl) phtalimide 36

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,50 g ; 10,13 mmol), 4-aminophenol (1,11 g ; 10,17 mmol) et acide acétique (20 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux gris avec une masse de 1,60 g et un rendement de 66,21 %.



FB : C₁₄H₉NO₃

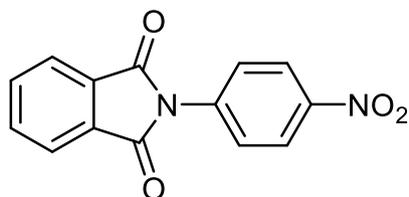
M=239,23g/mol

RMN¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 9,74 (s, 1H) ; 7,95 (m, 2H) ; 7,90 (m, 2H) ; 7,21 (m, 2H) ; 6,88 (m, 2H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 167,04 (2C) ; 156,91 (1C) ; 134,24 (2C) ; 131,25 (2C) ; 128,46 (1C) ; 122,94 (2C) ; 122,50 (2C) ; 115,04 (2C).

III-2-7 Synthèse de N-(4-nitrophényl) phtalimide 38

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,48 g ; 10,00 mmol), 4-nitroaniline (1,52 g ; 11,00 mmol) et acide acétique (30 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 4h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 1,92 g et un rendement de 71,74 %.



FB : C₁₄H₈N₂O₄

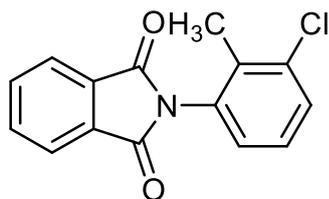
M=268,23g/mol

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 8,40 (m, 2H) ; 8,01 (m, 2H) ; 7,94 (m, 2H) ; 7,80 (m, 2H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 166,61 (2C) ; 134,93 (1C) ; 132,36 (1C) ; 131,61 (1C) ; 130,05 (1C) ; 129,77 (1C) ; 128,86 (1C) ; 127,79 (1C) ; 127,32 (1C) ; 124,70 (1C) ; 124,00 (1C) ; 123,65 (1C) ; 119,38 (1C).

III-2-8 Synthèse de N-(3-chloro-2-méthylphényl) phtalimide 40

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,13 g ; 7,63 mmol), 3-chloro-2-méthylaniline (1,00 ml ; 8,39 mmol) et acide acétique (13 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 10h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 1,98 g et un rendement de 95,65 %.



FB : C₁₄H₁₀ClNO₂

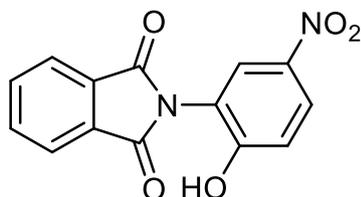
M=271,70g/mol

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 166,63 (2C) ; 134,67 (1C) ; 134,53 (1C) ; 133,94 (2C) ; 132,32 (2C) ; 131,47 (1C) ; 129,68 (1C) ; 128,30 (1C) ; 127,42 (2C) ; 123,49 (1C) ; 15,08 (1C).

III-2-9 Synthèse de N-(2-hydroxy-4-nitrophényl) phtalimide 42

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (0,87 g ; 5,90 mmol), 2-amino-4-nitrophénol (1,00 g ; 6,49 mmol) et acide acétique (18 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux jaunes clairs avec une masse de 1,18 g et un rendement de 70,40 %.



FB : C₁₄H₈N₂O₅

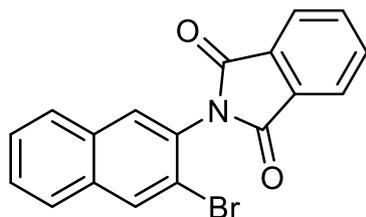
M=284,23g/mol

RMN¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 11,03 (s, 1H) ; 8,00 (dd, *J* = 5,4, 3,1 Hz, 2H) ; 7,94 (dd, *J* = 5,5, 3,0 Hz, 2H) ; 7,84 – 7,76 (m, 2H) ; 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 166,06 (2C) ; 154,41 (1C) ; 148,15 (1C) ; 134,51 (2C) ; 131,51 (1C) ; 131,25 (1C) ; 124,96 (1C) ; 123,26 (2C) ; 113,57 (1C) ; 110,77 (1C).

III-2-10 Synthèse de N-(2-bromonaphtyl) phtalimide 44

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (0,61 g ; 4,09 mmol), 1-amino-2-bromonaphtalène (1,00 g ; 4,50 mmol) et acide acétique (16 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 10h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 0,58 g et un rendement 40,42 %.



FB : C₁₈H₁₀BrNO₂

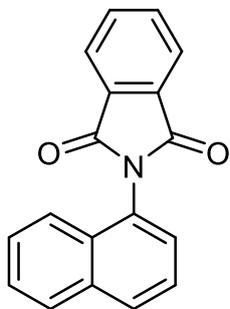
M=352,19g/mol

RMN¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 8,14 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H) ; 8,09 (m, 2H) ; 8,02 (m, 2H) ; 7,96 (m, 1H) ; 7,92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H) ; 7,68 (ddd, *J* = 8,2 ; 6,9 ; 1,2 Hz, 1H) ; 7,61 (ddd, *J* = 8,3 ; 6,9 ; 1,3 Hz ; 1H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 166,45 (2C) ; 135,14 (1C) ; 132,44 (1C) ; 131,70 (2C) ; 131,40 (1C) ; 131,27 (2C) ; 129,09 (1C) ; 128,40 (1C) ; 128,27 (1C) ; 127,52 (1C) ; 127,12 (1C) ; 123,86 (2C) ; 122,90 (1C) ; 121,93 (1C).

III-2-11 Synthèse de N-(1-naphtyl) phtalimide 46

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,48 g ; 10,00 mmol), naphtalamine (1,57 g ; 11,00 mmol) et acide acétique (30 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux violets clairs avec une masse de 2,05 g et un rendement de 74,86 %.



FB : C₁₈H₁₁NO₂

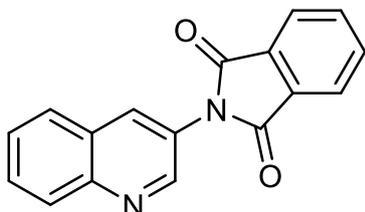
M=273,29g/mol

RMN¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 8,11 (ddd, *J* = 6,4, 3,3, 0,9 Hz, 1H) ; 8,07 (dt, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H) ; 8,03 (dd, *J* = 5,5, 3,0 Hz, 2H) ; 8,00 – 7,92 (m, 2H) ; 7,77 (dq, *J* = 8,4, 1,0 Hz, 1H) ; 7,70 – 7,63 (m, 2H) ; 7,60 (ddd, *J* = 8,1, 6,8, 1,2 Hz, 1H) ; 7,53 (ddd, *J* = 8,2, 6,8, 1,3 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 167,78 (2C) ; 134,94 (1C) ; 133,91 (1C) ; 132,02 (2C) ; 130,35 (2C) ; 129,63 (1C) ; 128,73 (1C) ; 128,45 (1C) ; 127,65 (1C) ; 127,30 (1C) ; 126,75 (1C) ; 125,79 (1C) ; 123,78 (2C) ; 122,98 (1C).

III-2-12 Synthèse de N-(3-quinoly) phtalimide 48

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (0,93 g ; 6,31 mmol), 3-aminoquinoline (1,00 g ; 6,94 mmol) et acide acétique (20 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 7h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 1,38 g et un rendement de 79,77 %.



FB : C₁₄H₁₀N₂O₂

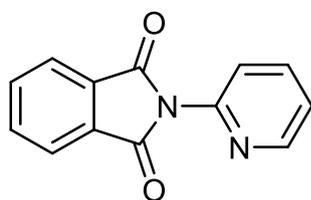
M=274,28g/mol

RMN¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 9,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H) ; 8,51 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H) ; 8,15 – 8,07 (m, 2H) ; 8,07 – 8,01 (m, 2H) ; 8,00 – 7,93 (m, 2H) ; 7,87 (ddd, *J* = 8,5, 6,9, 1,5 Hz, 1H) ; 7,71 (ddd, *J* = 8,1, 6,9, 1,2 Hz, 1H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 166,63 (2C) ; 148,74 (1C) ; 146,05 (1C) ; 134,63 (2C) ; 133,21 (2C) ; 131,30 (1C) ; 129,99 (1C) ; 128,48 (1C) ; 127,99 (1C) ; 127,11 (1C) ; 126,88 (1C) ; 125,43 (2C) ; 123,32 (1C).

III-2-13 Synthèse de N-(2-pyridyl) phtalimide 50

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,48 g ; 10,00 mmol), 2-aminopyridine (1,03 g ; 11,00 mmol) et acide acétique (30 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 0,88 g et un rendement de 39,30 %.



FB : C₁₃H₈N₂O₂

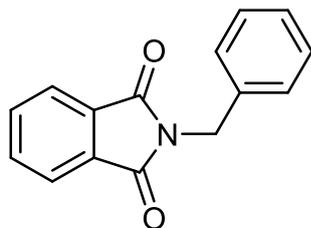
M=224,22g/mol

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 8,65 (ddd, *J* = 4,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H) ; 8,11 – 8,04 (m, 1H) ; 8,04 – 7,98 (m, 2H) ; 7,98 – 7,91 (m, 2H) ; 7,57 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H) ; 7,54 – 7,50 (m, 1H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 167,73 (2C) ; 150,24 (1C) ; 147,13 (1C) ; 139,92 (1C) ; 135,90 (2C) ; 132,65 (2C) ; 125,10 (2C) ; 124,62 (1C) ; 124,60 (1C).

III-2-14 Synthèse de N-benzylphthalimide 3

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,23 g ; 8,32 mmol), benzylamine (1,00 ml ; 9,15 mmol) et acide acétique (12 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 12h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 1,77 g et un rendement de 89,72 %.



FB: C₁₅H₁₁NO₂

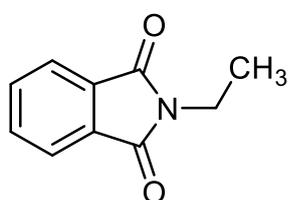
M=237,26 g/mol

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 7,90 (m, 2H) ; 7,89 (m, 2H) ; 7,31 (m, 5H), 4,76 (s, 2H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 167,55 (2C) ; 136,50 (1C) ; 134,42 (2C) ; 131,38 (2C) ; 128,42 (2C) ; 127,24 (2C) ; 127,19 (1C) ; 123,07 (2C) ; 40,68 (1C).

III-2-15 Synthèse de N-éthylphthalimide 52

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (2,058 g ; 13,91 mmol), éthylamine (1,00 ml ; 15,29 mmol) et acide acétique (20 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 20h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 1,39 g et un rendement de 57,29 %.



FB : C₁₀H₉NO₂

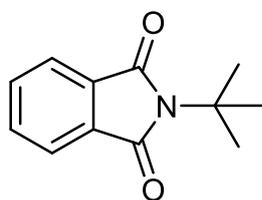
M=175,19g/mol

RMN¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 7,86 (m, 2H) ; 7,83 (m, 2H) ; 3,60 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 167,55 (2C) ; 134,16 (2C) ; 131,54 (2C) ; 122,78 (2C) ; 32,17 (2C) ; 13,46 (2C).

III-2-16 Synthèse de N-terbutylphthalimide 13

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,27 g ; 8,57 mmol), terbutylamine (1,00 ml ; 9,43 mmol) et acide acétique (13 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 72h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 0,19 g et un rendement de 10,80 %.



FB: C₁₂H₁₃NO₂

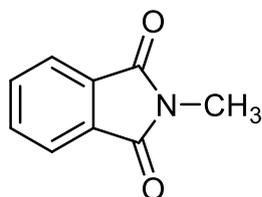
M=203,24g/mol

RMN¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 7,80 (m, 2H) ; 7,78 (m, 2H) ; 1,61 (s, 9H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 168,87 (2C) ; 134,10 (2C) ; 131,32 (2C) ; 122,28 (2C) ; 56,84 (1C) ; 28,47 (3C).

III-2-17 Synthèse de N-méthylphthalimide 54

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,00 g ; 6,75 mmol), méthylamine (0,26 ml ; 7,43 mmol) et acide acétique (10 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 21h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 0,39 g et un rendement de 36,03 %.



FB: C₉H₇NO₂

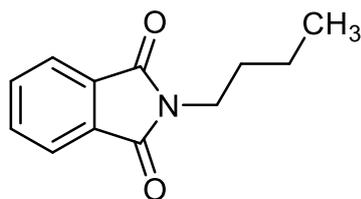
M=161,16g/mol

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 7,84 (m, 2H) ; 7,80 (m, 2H) ; 3,04 (s, 3H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 167,71 (2C) ; 133,91 (2C) ; 131,52 (2C) ; 122,56 (2C) ; 23,39 (1C).

III-2-18 Synthèse de N-butylphthalimide 8

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,00 g ; 6,75 mmol), butylamine (0,73 ml ; 7,43 mmol) et acide acétique (10 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 20h. Le produit (fusionne à température ambiante) est récupéré dans un tube puis lavé trois fois (chaque lavage 10 ml) avec du chloroforme via une extraction liquide-liquide. Le produit désiré est obtenu sous forme d'huile, marron avec une masse de 2,55 g.



FB : C₁₂H₁₃NO₂

M=203,24g/mol

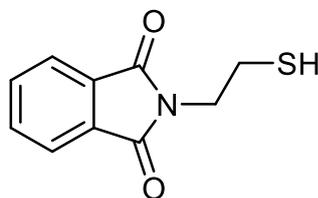
RMN¹H (500 MHz, Chloroform-*d*) δppm : 7,83 (m, 2H) ; 7,71 (m, 2H) ; 3,69 (t, 2H) ; 1,66 (q, 2H) ; 1,33 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

RMN¹³C (126 MHz, Chloroform-*d*) δppm : 168,38 (2C) ; 133,72 (2C) ; 132,08 (2C) ; 123,03 (2C) ; 37,70 (1C) ; 30,54 (1C) ; 19,97 (1C) ; 13,53 (1C).

III-2-19 Synthèse de N-(2-mercaptoéthyl) phthalimide 56

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,50 g ; 10,13 mmol), 2-amino-ethanethiol hydrochloride 98% (1,21 g ; 10,65 mmol), acétate de sodium

(0,87 ; 10,65 mmol) et acide acétique (25 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 17h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 1,58 g et un rendement de 64,27 %.



FB : C₁₀H₁₀ClNO₂

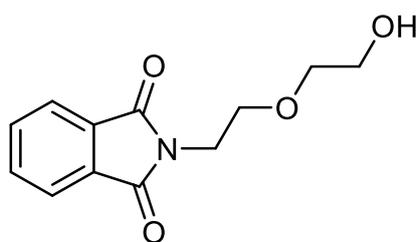
M=243,71g/mol

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 7,86 (m, 2H) ; 7,84 (m, 2H) ; 3,87 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H) ; 3,01 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H) ; 2,08 (s, 1H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 167,67 (2C) ; 134,49 (2C) ; 131,52 (2C) ; 123,12 (2C) ; 36,64 (1C) ; 35,22 (1C).

III-2-20 Synthèse de 2-[2-(2-Hydroxyéthoxy)éthyl]-1H-indole-1,3(2H)-dione 58

La procédure générale est utilisée avec les quantités suivantes : anhydride phtalique (1,34 g ; 9,06 mmol), 2-(2-aminoéthoxy) éthanol 98% (1,00 ml ; 9,97 mmol) et acide acétique (13 ml). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 21h. Le produit désiré est obtenu sous forme de cristaux blancs avec une masse de 1,53 g et un rendement de 71,70 %.



FB : C₁₂H₁₃NO₄

M=235,24g/mol

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 7,92 – 7,85 (m, 2H) ; 7,88 – 7,82 (m, 2H), 4,06 – 4,01 (m, 2H) ; 3,76 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H) ; 3,67 – 3,61 (t, 2H) ; 3,62 – 3,56 (t, 2H) ; 1,88 (s, 1H).

RMN¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δppm : 167,95 (2C) ; 134,63 (2C) ; 131,73 (2C) ; 123,23 (2C) ; 67,94 (1C) ; 66,92 (1C) ; 63,06 (1C) ; 37,16 (1C).

Références bibliographiques

- (1) Monaco, V. Le Thalidomide: Histoire et Actualité (25-12-2023).
- (2) Josse, P.; Blanchard, P.; Cabanetos, C. Simple Non-Fullerene Acceptors for Organic Solar Cells; **2017** (29-01-2024).
- (3) Bansode, T. N.; Shelke, J. V.; Dongre, V. G. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New N-Acyl Substituted Phenothiazines. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (12), 5094–5098.
- (4) Totawar, P. R.; Varala, R.; Kotra, V.; Pulle, J. S. Synthesis of Phthalimide and Naphthalimide Derived Biginelli Compounds and Evaluation of Their Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activities. *Curr. Chem. Lett.* **2023**, *12* (2), 249–256.
- (5) Machado, K. E.; Oliveira, K. N. D.; Santos-Bubniak, L.; Licínio, M. A.; Nunes, R. J.; Santos-Silva, M. C. Evaluation of Apoptotic Effect of Cyclic Imide Derivatives on Murine B16F10 Melanoma Cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (21), 6285–6291.
- (6) Nikoofar, K.; Sadathosainy, M. Phthalic Anhydride (PA): A Valuable Substrate in Organic Transformations. *RSC Adv.* **2023**, *13* (34), 23870–23946.
- (7) Lingappa, M.; C S, K.; Mallu, P.; Patil, V. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Isoindoline-1, 3-Dione Derivatives. **2015**, *1*, 21–28.
- (8) Maity, A. K.; Roy, S. Multimetallic Iridium-Tin (Ir-Sn_3) Catalyst in *N*-Acylium Ion Chemistry: Synthesis of 3-Substituted Isoindolinones *via* Intra- and Intermolecular Amidoalkylation Reaction. *Adv. Synth. Catcoll.* **2014**, *356* (11–12), 2627–2642.
- (9) Vila, N.; Costas-Lago, M. C.; Besada, P.; Terán, C. 2-Benzyl-5-Methoxy-isindoline-1,3-Dione. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2013**, *69* (10), 1594–1595.
- (10) 20312.Pdf. <https://cnrsformation.cnrs.fr/pdf/20312.pdf> (accessed 2023-11-16).
- (11) Kaupp, G.; Schmeyers, J.; Boy, J. Quantitative Solid-State Reactions of Amines with Carbonyl Compounds and Isothiocyanates. *Tetrahedron* **2000**, *56* (36), 6899–6911.
- (12) Escudero, M.; Kremenchuzky, L.; Perillo, I.; Cerecetto, H.; Blanco, M. Efficient Cesium Carbonate Promoted N-Alkylations of Aromatic Cyclic Imides Under Microwave Irradiation. *Synthesis* **2011**, *2011* (04), 571–576.
- (13) Kim, H.-J.; Cho, S.-D.; Ahn, C. J.; Joo, W.-H.; Shin, D. S. The Synthesis of α -Functionalized Benzylamine. *J. Korean Chem. Soc.* **2000**, *44* (5), 442–447.
- (14) Kaicharla, T.; Thangaraj, M.; Biju, A. T. Practical Synthesis of Phthalimides and Benzamides by a Multicomponent Reaction Involving Arynes, Isocyanides, and $\text{CO}_2/\text{H}_2\text{O}$. *Org. Lett.* **2014**, *16* (6), 1728–1731.

- (15) *Synthesis of phthalimides cross-conjugated with an azulene ring, and their structural, optical and electrochemical properties - Organic & Biomolecular Chemistry (RSC Publishing)*. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/ob/d0ob00164c/unauth> (accessed 2023-12-05).
- (16) Neerathilingam, N.; Prabhu, S.; Anandhan, R. A Facile Synthesis of Phthalimides from O-Phthalaldehyde and Amines via Tandem Cyclocondensation and α -C–H Oxidation by an Electrochemical Oxygen Reduction Reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21* (38), 7707–7711.
- (17) Guo, W.; Wang, Q.; Zhu, J. Visible Light Photoredox-Catalysed Remote C–H Functionalisation Enabled by 1,5-Hydrogen Atom Transfer (1,5-HAT). *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (13), 7359–7377.
- (18) *Naphthalimide derivatives with therapeutic characteristics: a patent review: Expert Opinion on Therapeutic Patents: Vol 23, No 3*. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/13543776.2013.746313> (accessed 2023-11-21).
- (19) Amin, K. M.; El-masry, A. H.; Mohamed, N. A.; Awad, G. E.; Habib, B. S. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Some Novel Isoindole-1, 3-Dione Derivatives. *Pharm Chem* **2013**, *5*, 97–108.
- (20) El-Gaby, M. S. A.; Zahran, M. A.; Ismail, M. M. F.; Ammar, Y. A. A Novel Synthesis of Dibenzo[c,f]Chromenes, Dibenzo[c,h]Chromenes and Benzo[7,8]Chromeno[3,4-f]Isoindoles as Antimicrobial Agents. *Il Farm.* **2000**, *55* (3), 227–232.
- (21) Al-Majedy, Y.; Kadhum, A.; Ibraheem, H.; Al-Amiery, A.; Moneim, A.; Mohamad, A. B. A Systematic Review on Pharmacological Activities of 4-Methylumbelliferon. *Syst. Rev. Pharm.* **2018**, *9*, 49–54.
- (22) Almeida, M. L.; Oliveira, M. C. V. A.; Pitta, I. R.; Pitta, M. G. R. *Advances in Synthesis and Medicinal Applications of Compounds Derived from Phthalimide*.
- (23) Bhatnagar, A.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Upadhyay, A. Synthesis and in Vitro Evaluation of Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of 3-[4,5-Dihydro-(5-Substituted Phenyl)-1H-Pyrazol-3-Yl]-2H-Chromen-2-One Derivatives. *Pharm. Chem. J.* **2012**, *46* (8), 482–487.
- (24) Bansode, T. N.; Shelke, J. V.; Dongre, V. G. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New N-Acyl Substituted Phenothiazines. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (12), 5094–5098.

- (25) Siddiqui, N.-J.; Idrees, M.; Khati, N. T.; Dhonde, M. G. Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Pyrazoles, Oxadiazoles and Isoxazole Bearing Benzofuran Moiety. *South Afr. J. Chem.* **2013**, *66*, 248–253.
- (26) Lamie, P. F.; Philoppes, J. N.; El-Gendy, A. O.; Rarova, L.; Gruz, J. Design, Synthesis and Evaluation of Novel Phthalimide Derivatives as in Vitro Anti-Microbial, Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Agents. *Molecules* **2015**, *20* (9), 16620–16642.
- (27) Bosquesi, P. L.; Melo, T. R. F.; Vizioli, E. O.; Santos, J. L. dos; Chung, M. C. Anti-Inflammatory Drug Design Using a Molecular Hybridization Approach. *Pharmaceuticals* **2011**, *4* (11), 1450–1474.
- (28) Kaur, J.; Bhardwaj, A.; Huang, Z.; Knaus, E. E. N-1 and C-3 Substituted Indole Schiff Bases as Selective COX-2 Inhibitors: Synthesis and Biological Evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (6), 2154–2159.
- (29) Pattan, S.; Hullolikar, R.; Dighe, N.; B.N.Ingalagi; M.B, H.; V.M, G.; P.A.Chavan. Synthesis and Evaluation of Some New Phenyl Thiazole Derivatives for Their Anti-Inflammatory Activites. *J. Pharm. Sci. Res.* **2009**, *1*.
- (30) *Synthèse et évaluation biologique de certains dérivés de l'hydrazone... : Ingenta Connect.* <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/lddd/2012/00000009/00000003/014aj> (accessed 2023-11-21).
- (31) Shiradkar, M. R.; Ghodake, M.; Bothara, K. G.; Bhandari, S. V.; Nikalje, A.; Akula, K. C.; Desai, N. C.; Burange, P. J. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Clubbed Thiazolidinone–Barbituric Acid and Thiazolidinone–Triazole Derivatives. *Arkivoc* **2007**, *2007* (14), 58–74.
- (32) *Central Nervous System Depressants. VII.1 Pyridyl Coumarins | Journal of Medicinal Chemistry.* <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm00334a010> (accessed 2023-11-21).
- (33) Mavrova, A. Ts.; Wesselinova, D.; Tsenov, Y. A.; Denkova, P. Synthesis, Cytotoxicity and Effects of Some 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives on Immunocompetent Cells. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (1), 63–69.
- (34) Pertino, M. W.; Verdugo, V.; Theoduloz, C.; Schmeda-Hirschmann, G. Synthesis and Antiproliferative Activity of Some Novel Triazole Derivatives from Dehydroabiatic Acid. *Molecules* **2014**, *19* (2), 2523–2535.
- (35) Sharma, V.; Shrivastava, B.; Bhatia, R.; Bachwani, M.; Ameta, J. exploring potentiel of 1, 2, 4-triazole : a brief review. **2011**.

- (36) Bartsch, H.; Nair, J. Chronic Inflammation and Oxidative Stress in the Genesis and Perpetuation of Cancer: Role of Lipid Peroxidation, DNA Damage, and Repair. *Langenbecks Arch. Surg.* **2006**, *391* (5), 499–510.
- (37) Belkhodja, H.; Bouhadi, D.; Sedjrari, K.; Sehanine, S. Evaluation of the Anti-Inflammatory and Anti-Hemolytic Potential of Polyphenolic Components of Common Mallow. *Asian J. Dairy Food Res.*
- (38) Medzhitov, R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell* **2010**, *140* (6), 771–776.
- (39) Leelaprakash, G.; Dass, S. M. In Vitro Anti-Inflammatory Activity of Methanol Extract of *Enicostemma Axillare*. *Int. J. Drug Dev. Res.* **2011**, *3*.
- (40) Marchi, L.; Abdala, N.; Oliveira, L.; Amaral, R.; Coutinho, E.; Pimenta, L. Stand-Alone Lateral Interbody Fusion for the Treatment of Low-Grade Degenerative Spondylolisthesis. *Sci. World J.* **2012**, *2012*, e456346.
- (41) *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=bact%C3%A9rie> (accessed 2023-11-23).
- (42) Melkemi, N. Etude Des Corrélations Entre Les Paramètres Structuraux et Les Propriétés Bioactives de Quelques Composés Organiques. doctoral, Université de mohamed kheider biskra, 2019. <http://thesis.univ-biskra.dz/5722/> (accessed 2023-11-23).
- (43) Tsai, C. S. *An Introduction to Computational Biochemistry*; John Wiley & Sons, 2003.
- (44) Stiz, D.; Corrêa, R.; D. D`Auria, F.; Simonetti, G.; Cechinel-Filho, V. Synthesis of Cyclic Imides (Methylphtalimides, Carboxylic Acid Phtalimides and Itaconimides) and Evaluation of Their Antifungal Potenticoll. *Med. Chem.* **2016**, *12* (7), 647–654.
- (45) Talekar, M.; Ganta, S.; Singh, A.; Amiji, M.; Kendall, J.; Denny, W. A.; Garg, S. Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor (PIK75) Containing Surface Functionalized Nanoemulsion for Enhanced Drug Delivery, Cytotoxicity and Pro-Apoptotic Activity in Ovarian Cancer Cells. *Pharm. Res.* **2012**, *29* (10), 2874–2886.
- (46) *DNA methylation enzyme inhibitor RG108 suppresses the radioresistance of esophageal cancer*. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2018.6210> (accessed 2023-11-23).
- (47) Heirlings, L.; Siró, I.; Devlieghere *, F.; Van Bavel, E.; Cool, P.; De Meulenaer, B.; Vansant, E. F.; Debevere, J. Influence of Polymer Matrix and Adsorption onto Silica Materials on the Migration of α -Tocopherol into 95% Ethanol from Active Packaging. *Food Addit. Contam.* **2004**, *21* (11), 1125–1136.

- (48) *Agent antimicrobien : définition et explications.* AquaPortail. <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/2182/agent-antimicrobien> (accessed 2023-11-29).
- (49) El-Gaby, M. S. A.; Zahran, M. A.; Ismail, M. M. F.; Ammar, Y. A. A Novel Synthesis of Dibenzo[c,f]Chromenes, Dibenzo[c,h]Chromenes and Benzo[7,8]Chromeno[3,4-f]Isoindoles as Antimicrobial Agents. *Il Farm.* **2000**, 55 (3), 227–232.
- (50) Amin, K. M.; El-masry, A. H.; Mohamed, N. A.; Awad, G. E. A.; Habib, B. S. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Some Novel Isoindole- 1,3-Dione Derivatives. **2013**.
- (51) 06900145.Pdf. <http://materiel-physique.ens-lyon.fr/Logiciels/CD%20N%C2%B0%203%20BUP%20DOC%20V%204.0/Disk%202/TEXTES/1987/06900145.PDF> (accessed 2023-12-11).
- (52) Westholler, S. Chimie Analytique, D. *Boeck Univ.* **1999**, 1176.
- (53) Roussel, J. C. Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry; Spectrometrie Par Resonance Magnetique Nucleaire. **1996**.
- (54) McNaught, A. D.; Wilkinson, A. *Compendium of Chemical Terminology*; Blackwell Science Oxford, **1997**; Vol. 1669.

Annexes

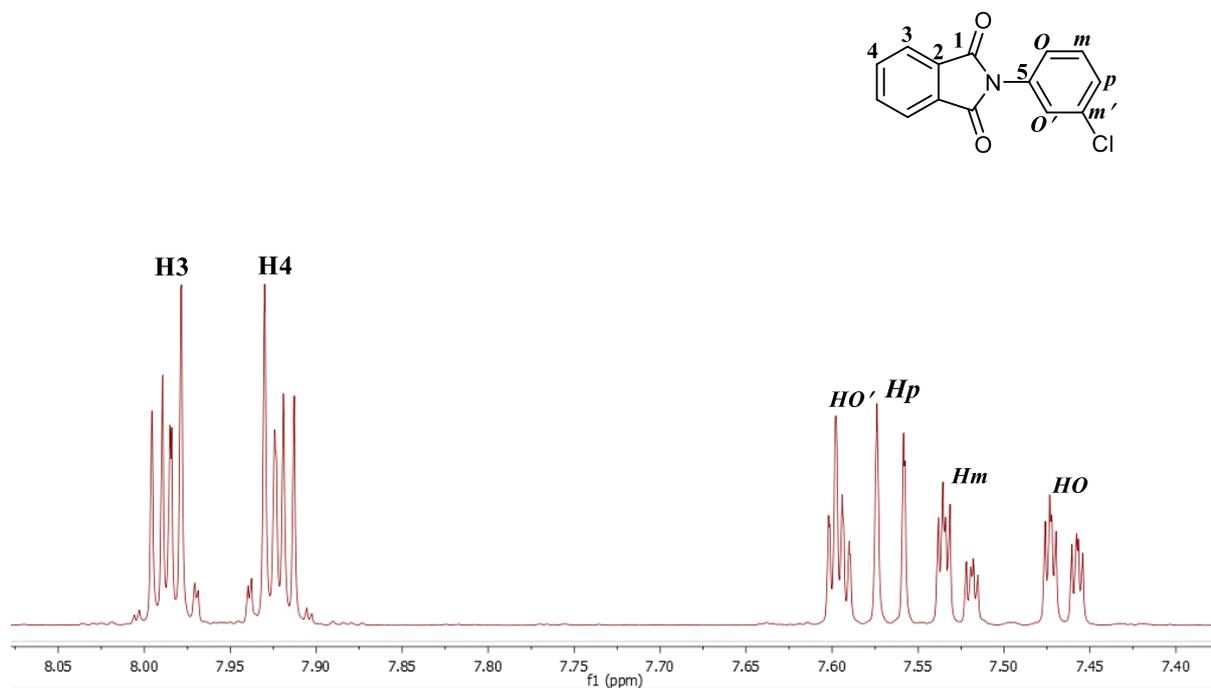


Figure 33 : Spectre de proton du composé 30.

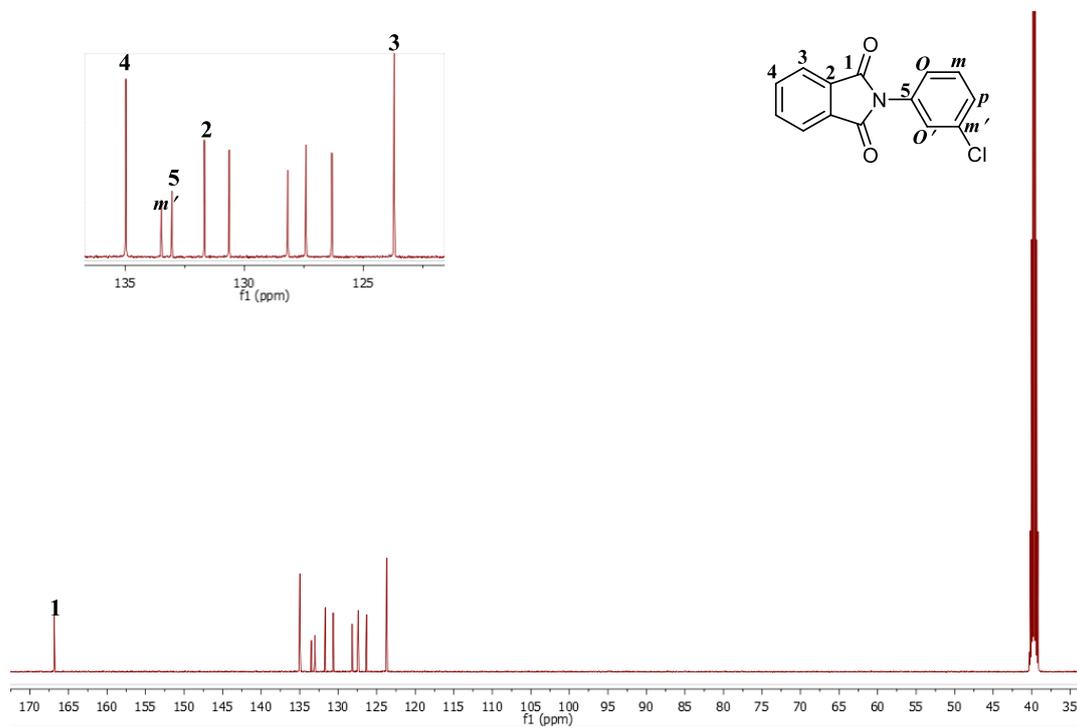


Figure 34 : Spectre de carbone du composé 30.

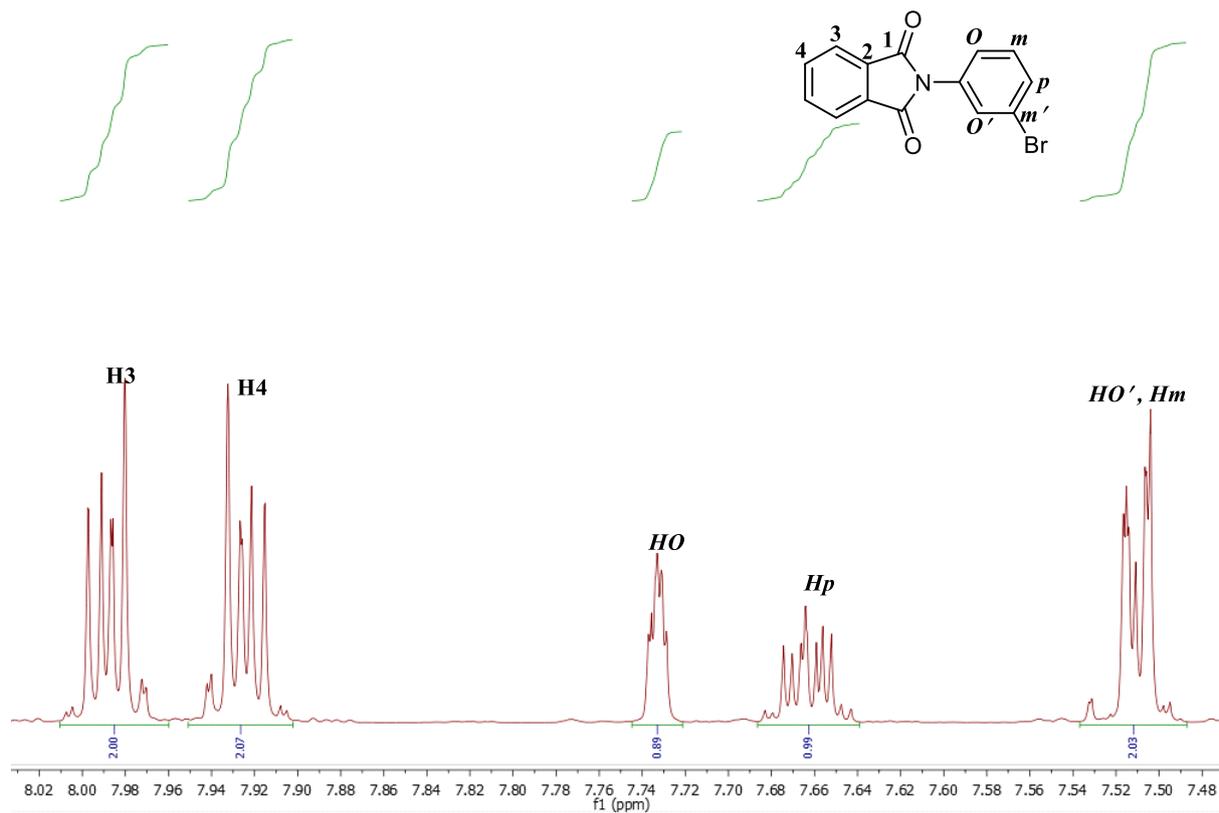


Figure 35 : Spectre de proton du composé 32.

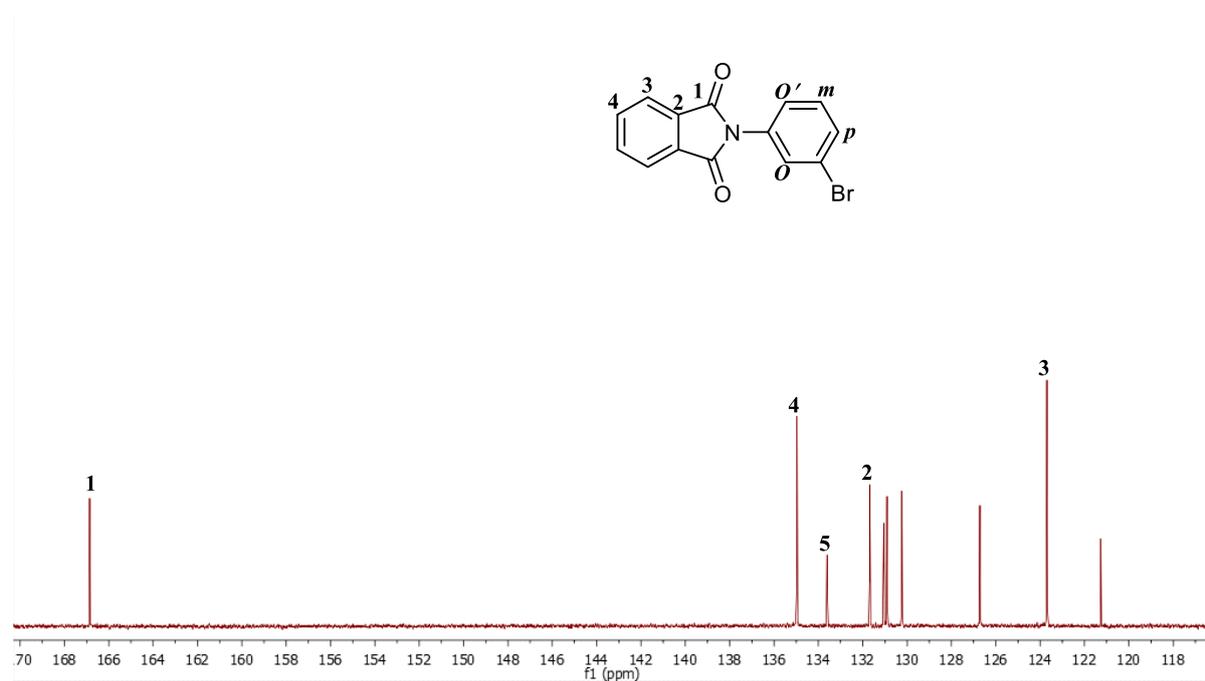


Figure 36 : Spectre de carbone du composé 32

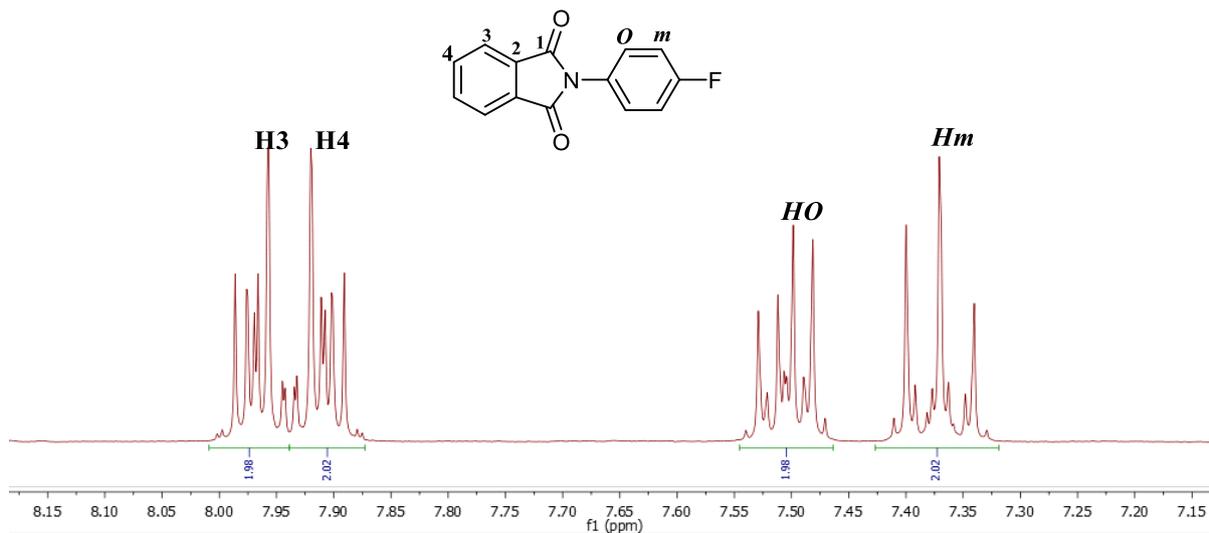


Figure 37 : Spectre de proton du composé 34

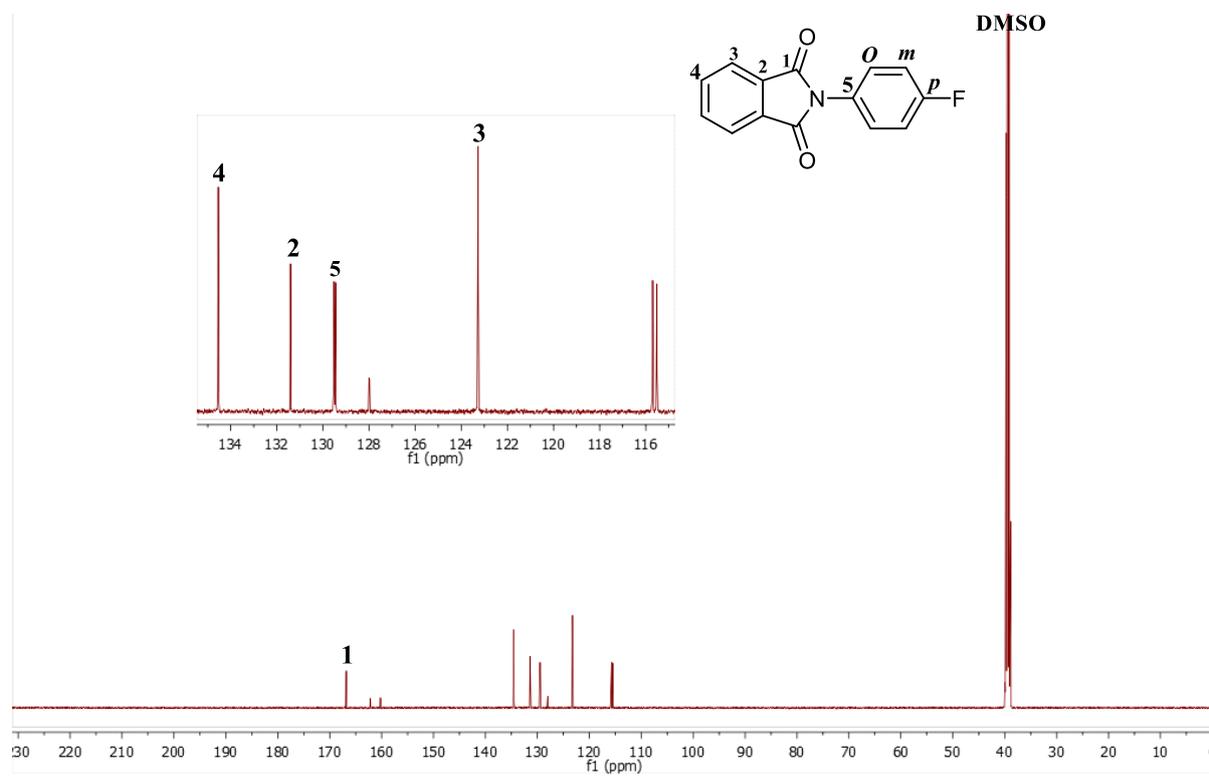


Figure 38 : Spectre de carbone du composé 34.

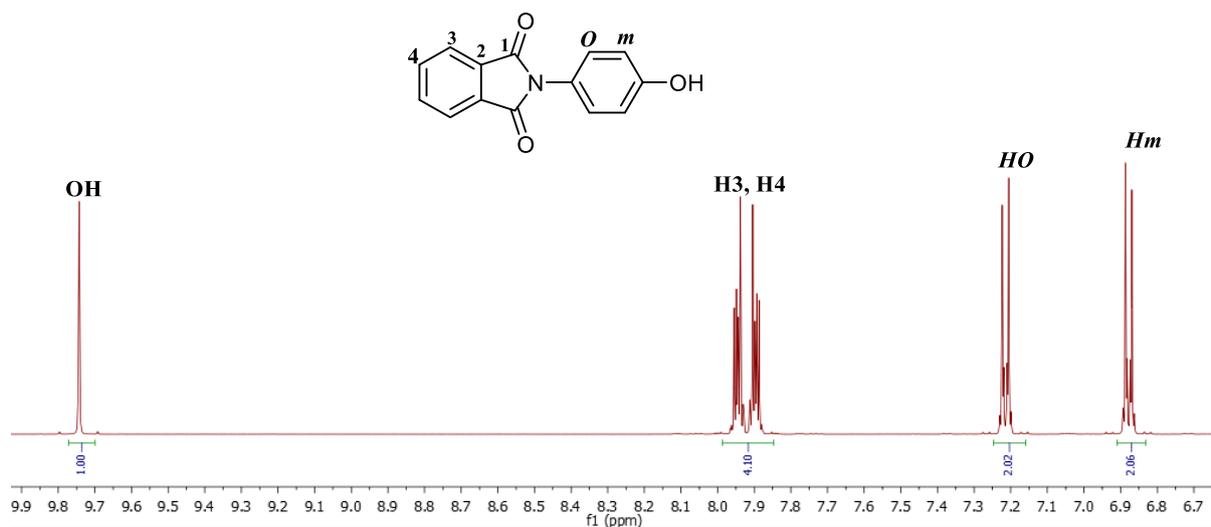


Figure 39 : Spectre de proton du composé 36.

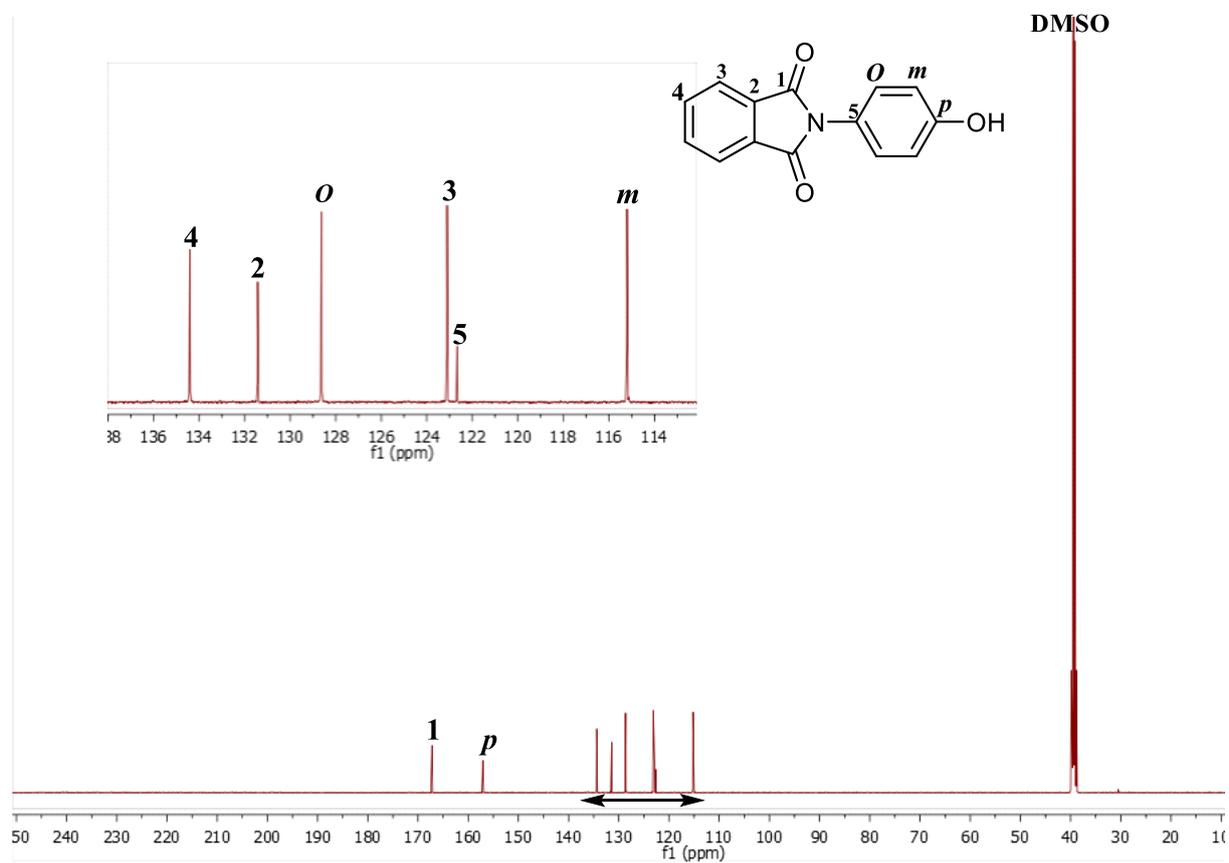


Figure 40 : Spectre de carbone du composé 36

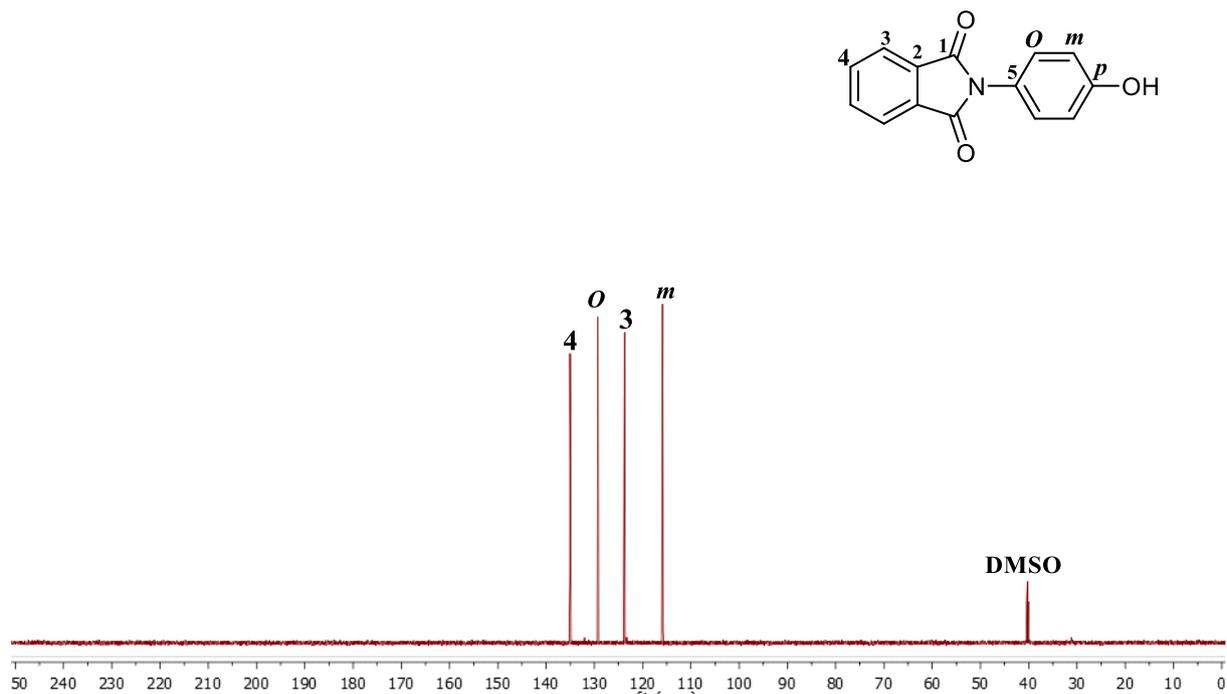


Figure 41 : Spectre DEPT 135 du composé 36

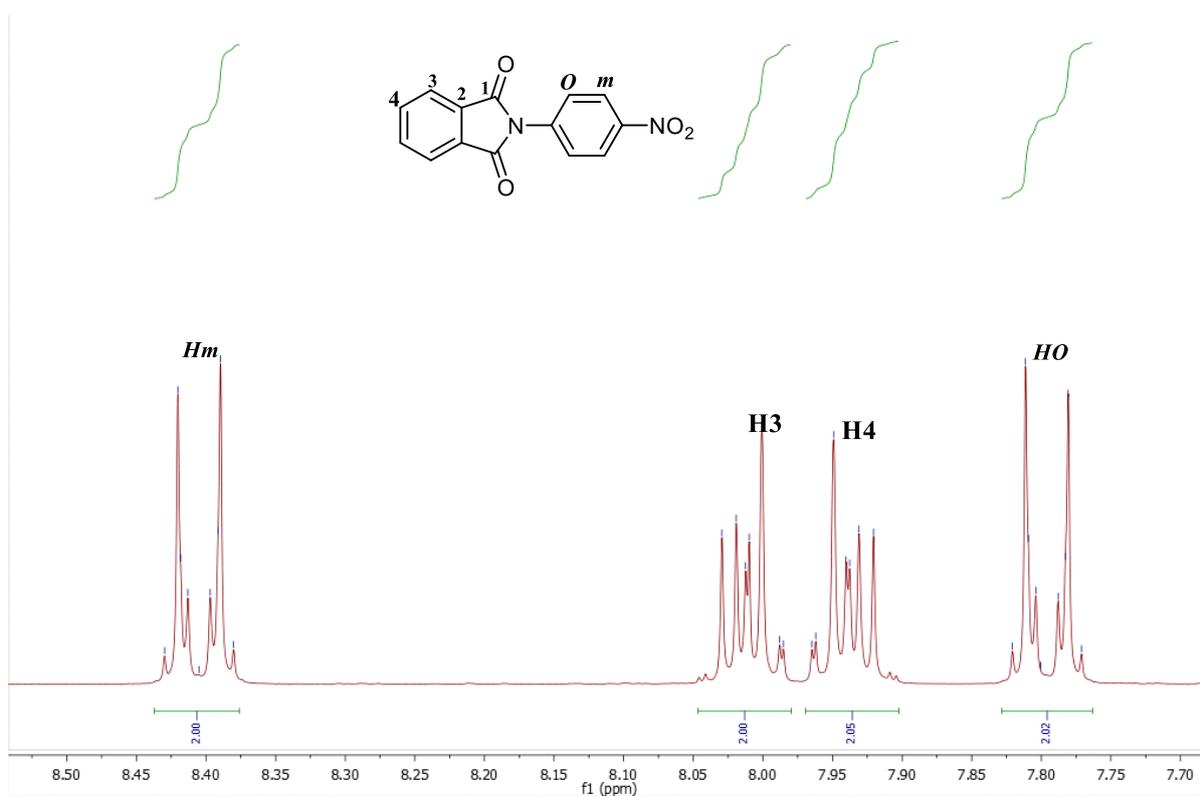


Figure 42 : Spectre de proton du composé 38

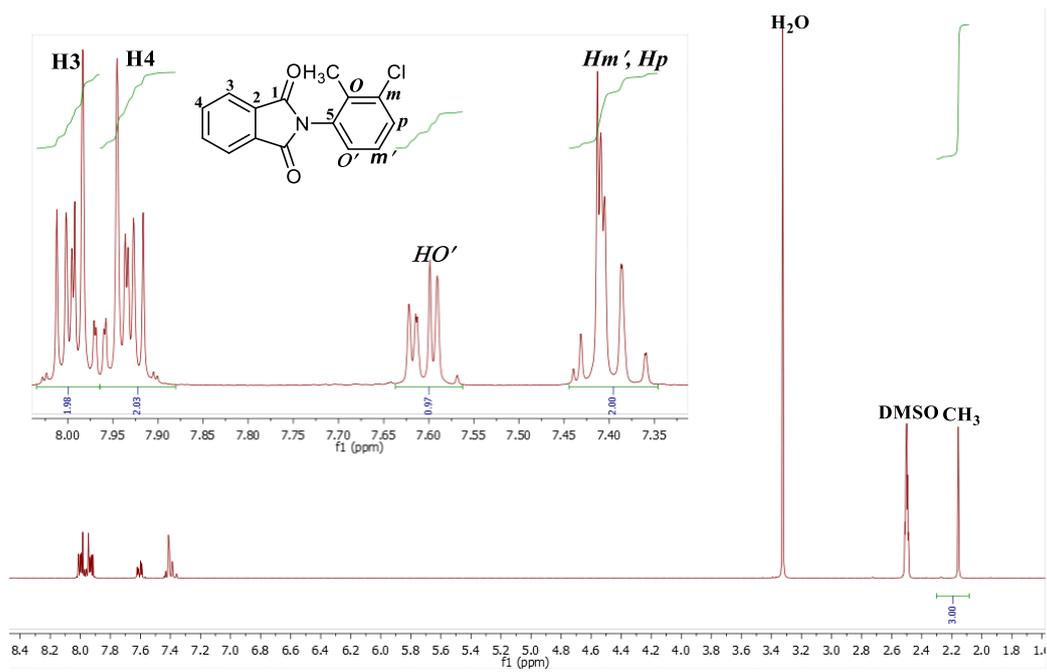


Figure 43 : Spectre de proton du composé 40.

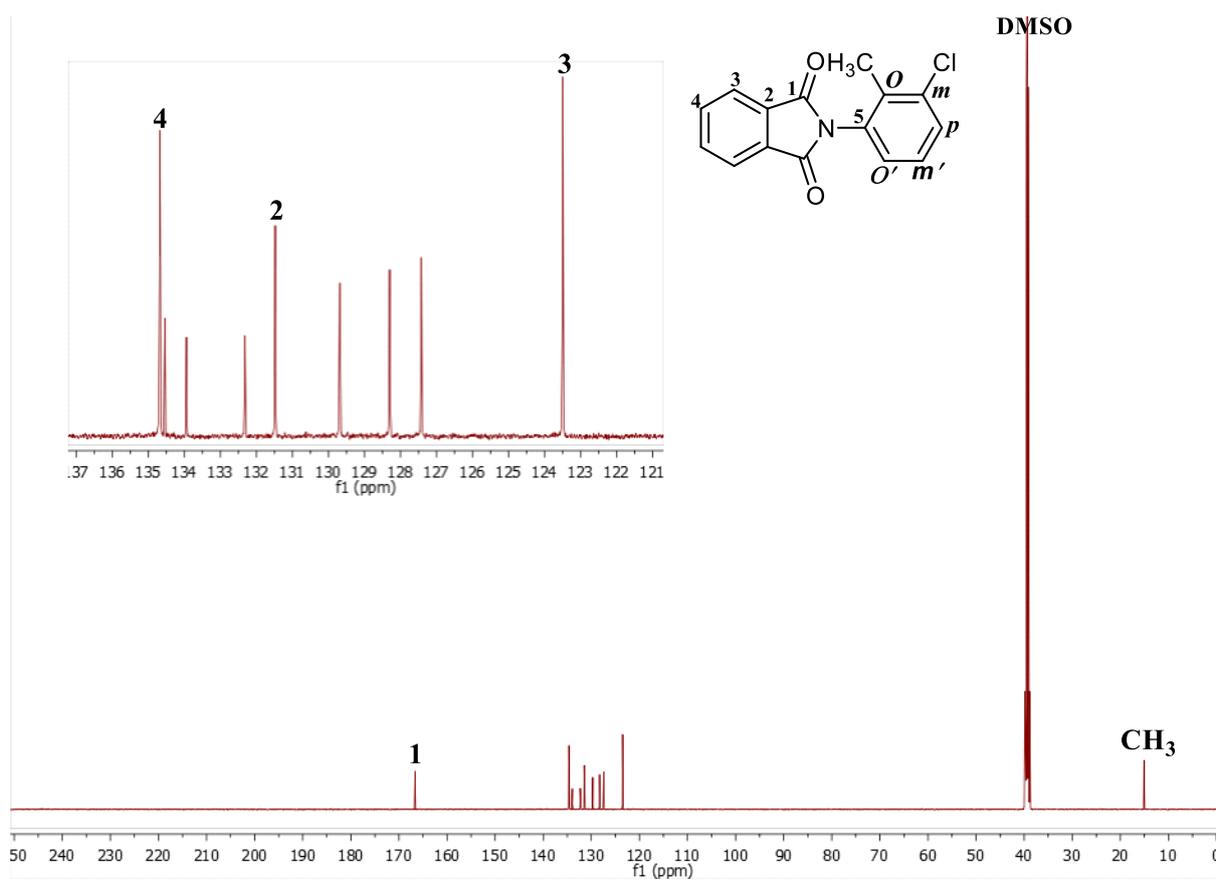


Figure 44 : Spectre de carbone du composé 40

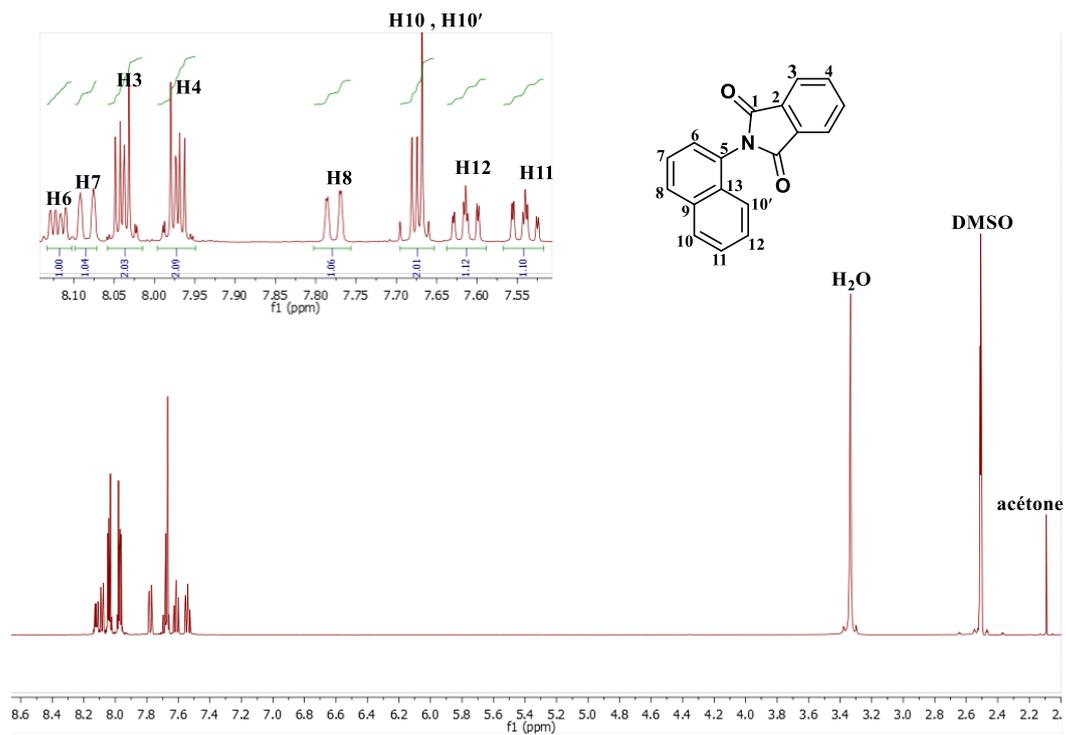


Figure 45 : Spectre de proton du composé 46.

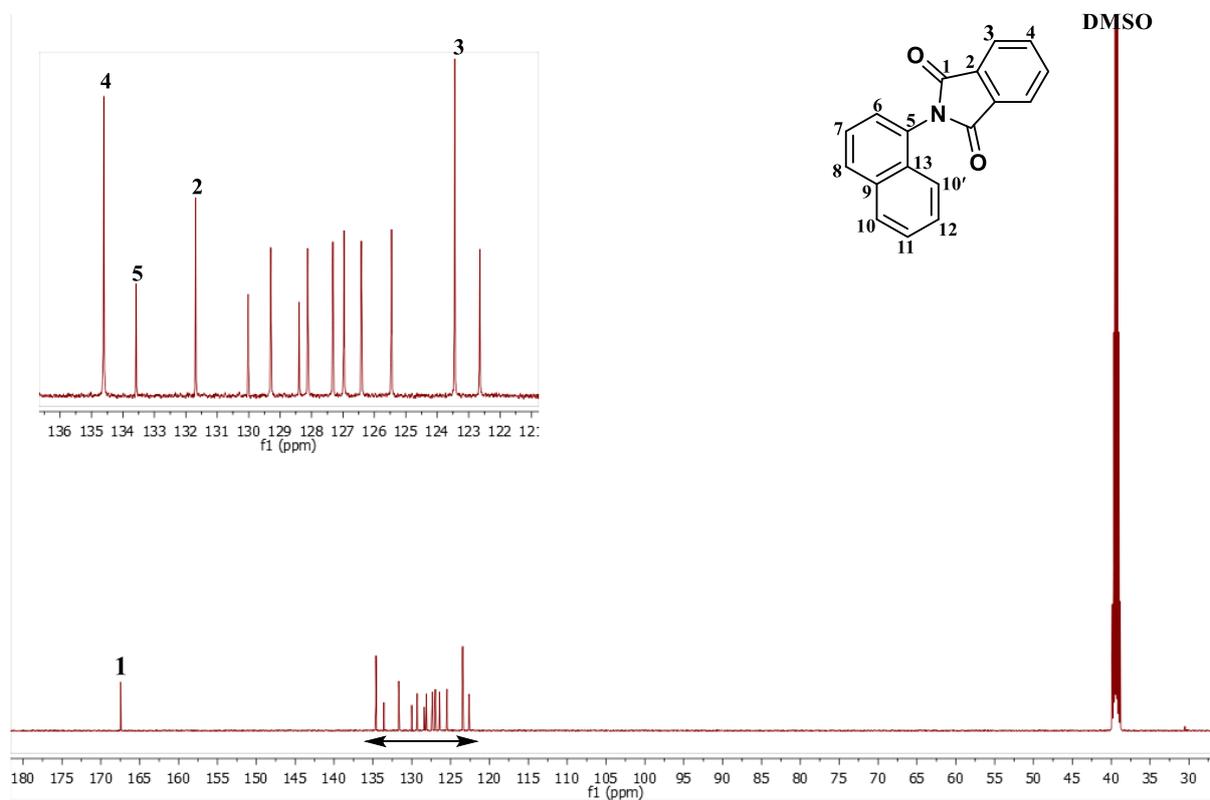


Figure 46 : Spectre de carbone du composé 46.

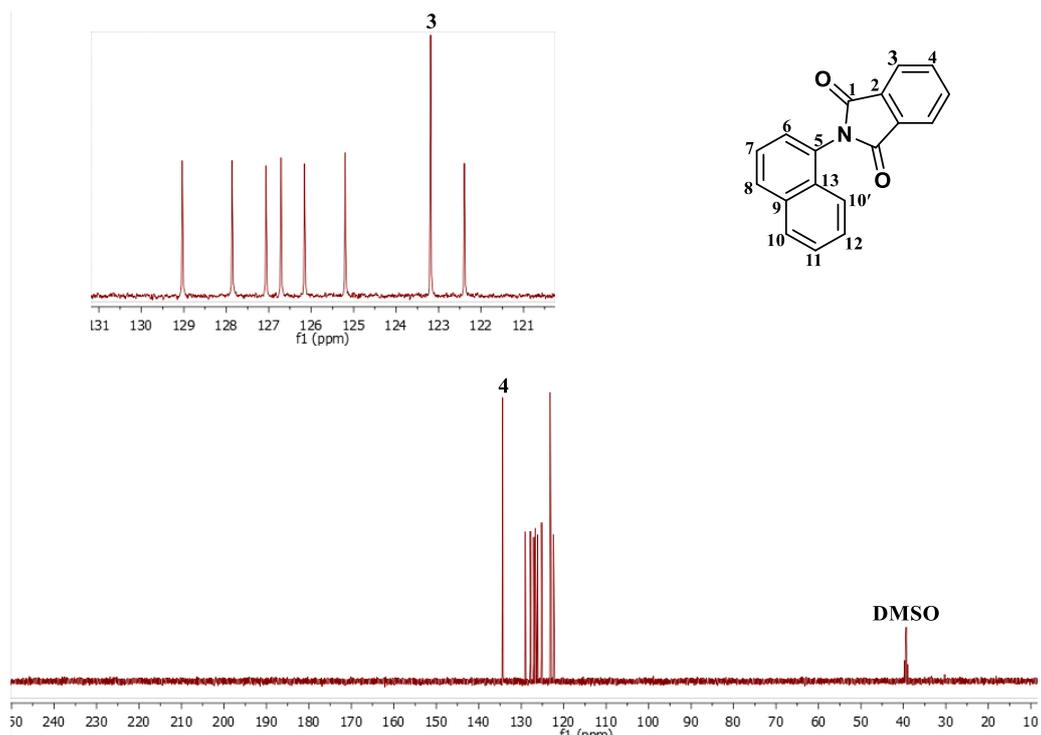


Figure 47 : Spectre DEPT 135 du composé 46.

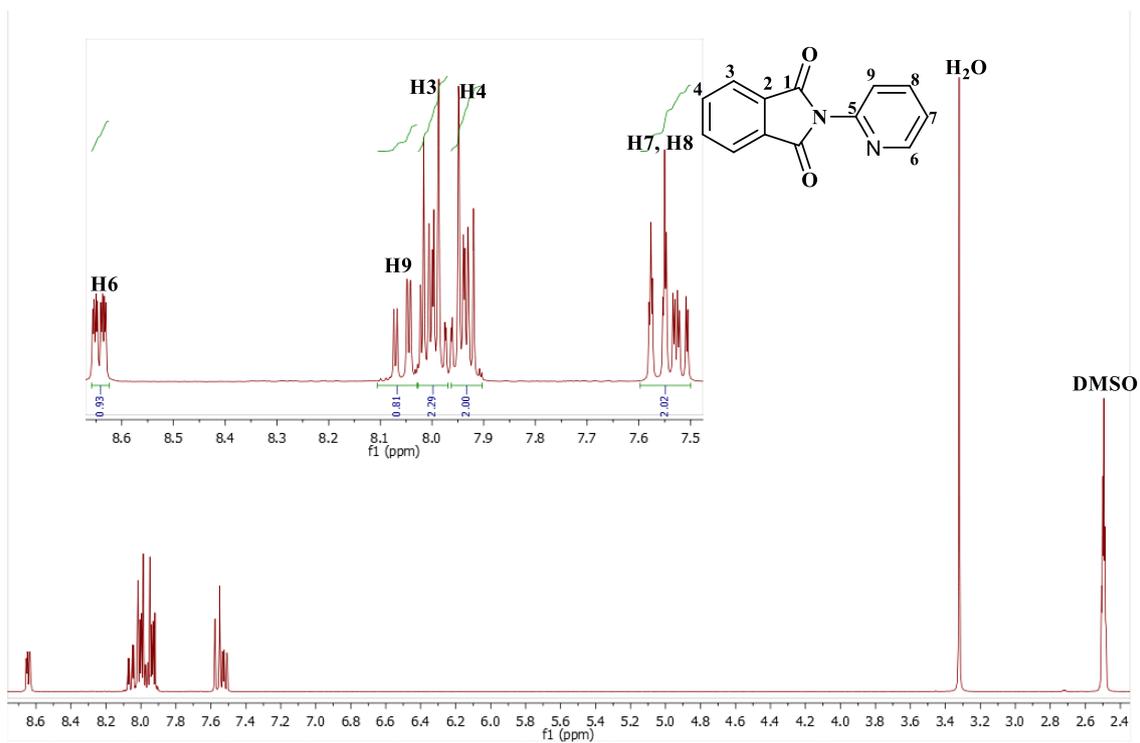


Figure 48 : Spectre de proton du composé 50.

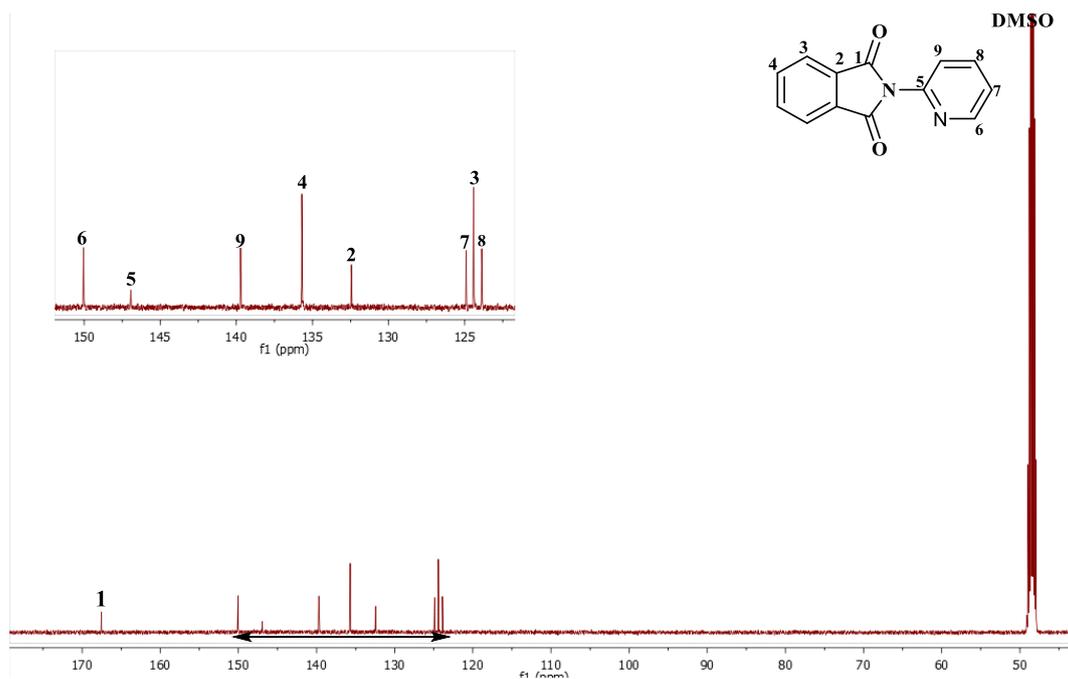


Figure 49 : Spectre de carbone du composé 50.

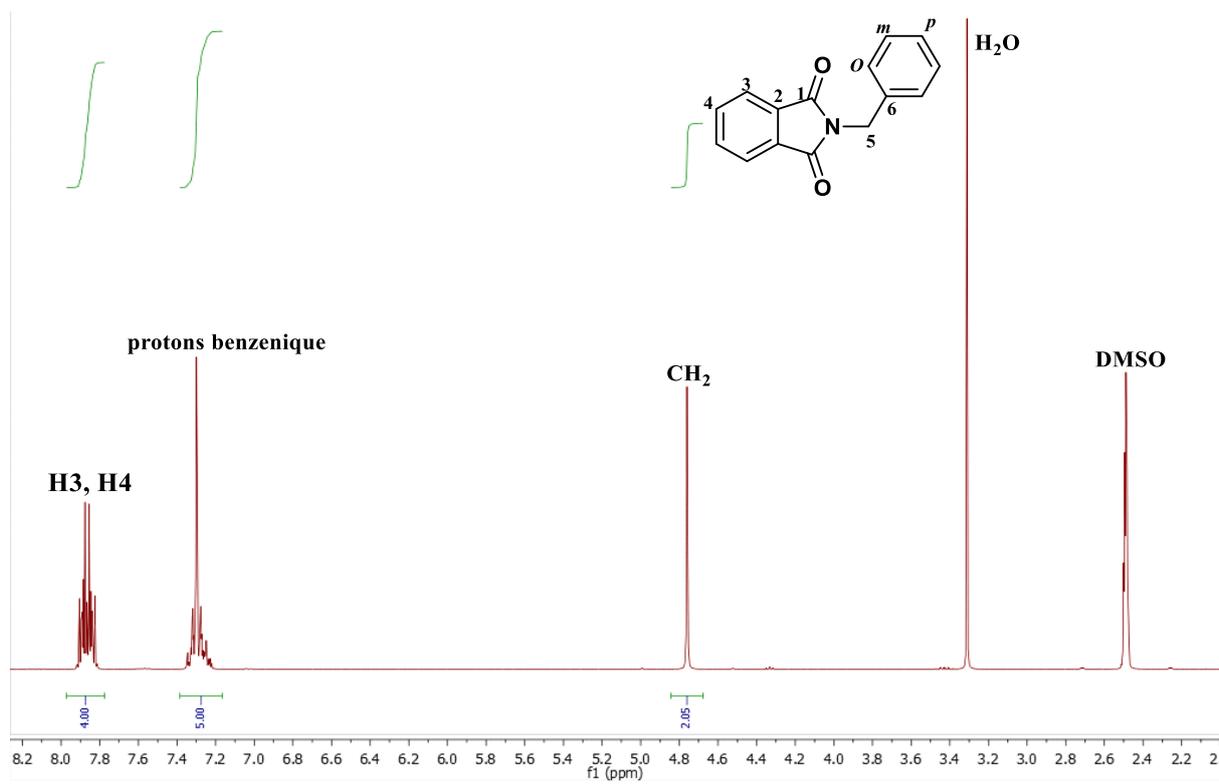


Figure 50 : Spectre de proton du composé 3.

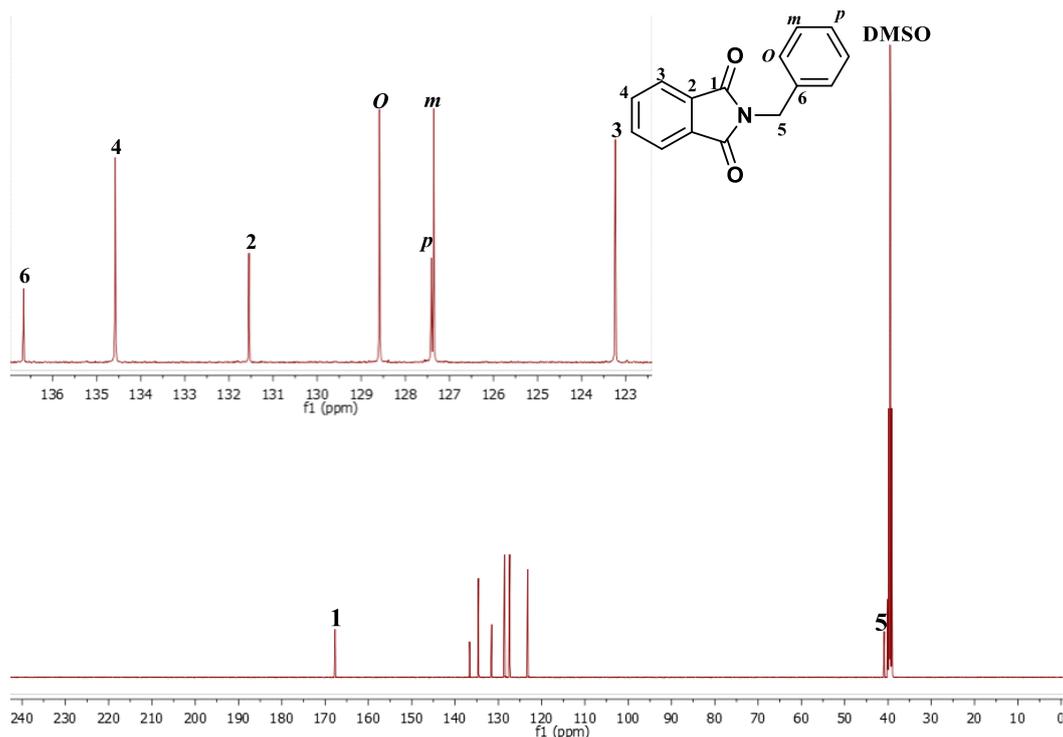


Figure 51 : Spectre de carbone du composé 3.

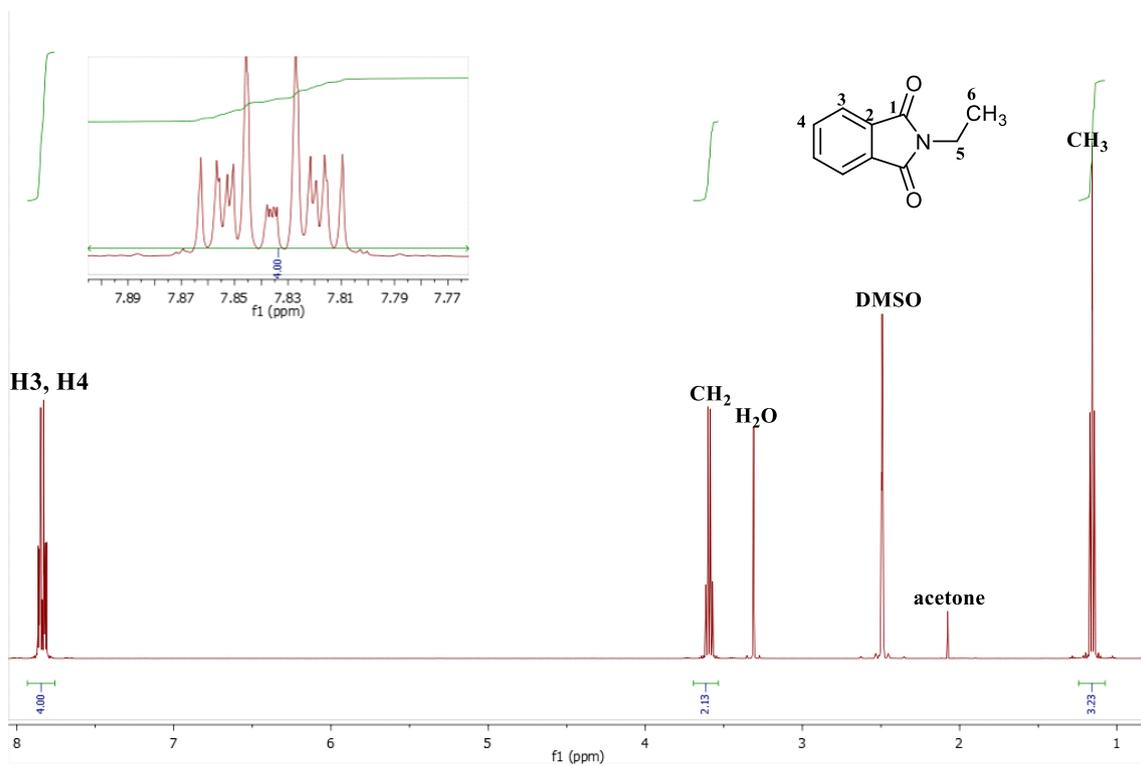


Figure 52 : Spectre de proton du composé 52.

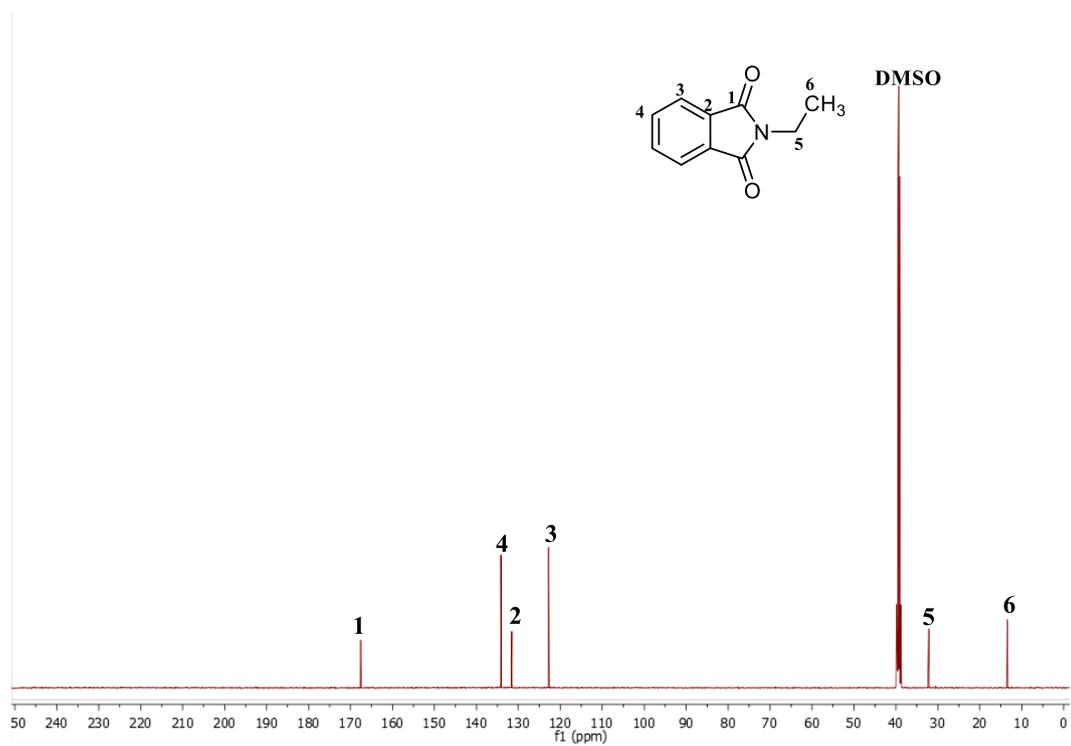


Figure 53 : Spectre de carbone du composé 52.

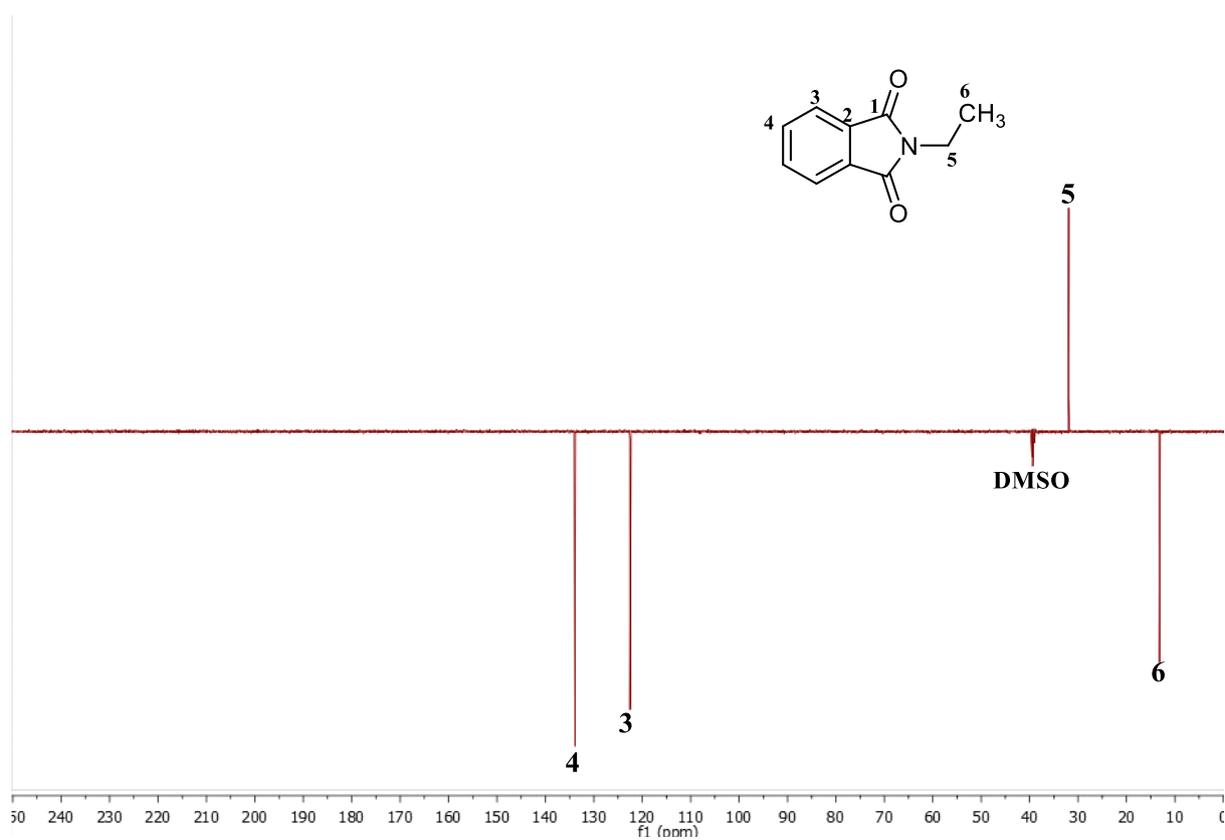


Figure 54 : Spectre DEPT 135 du composé 52.

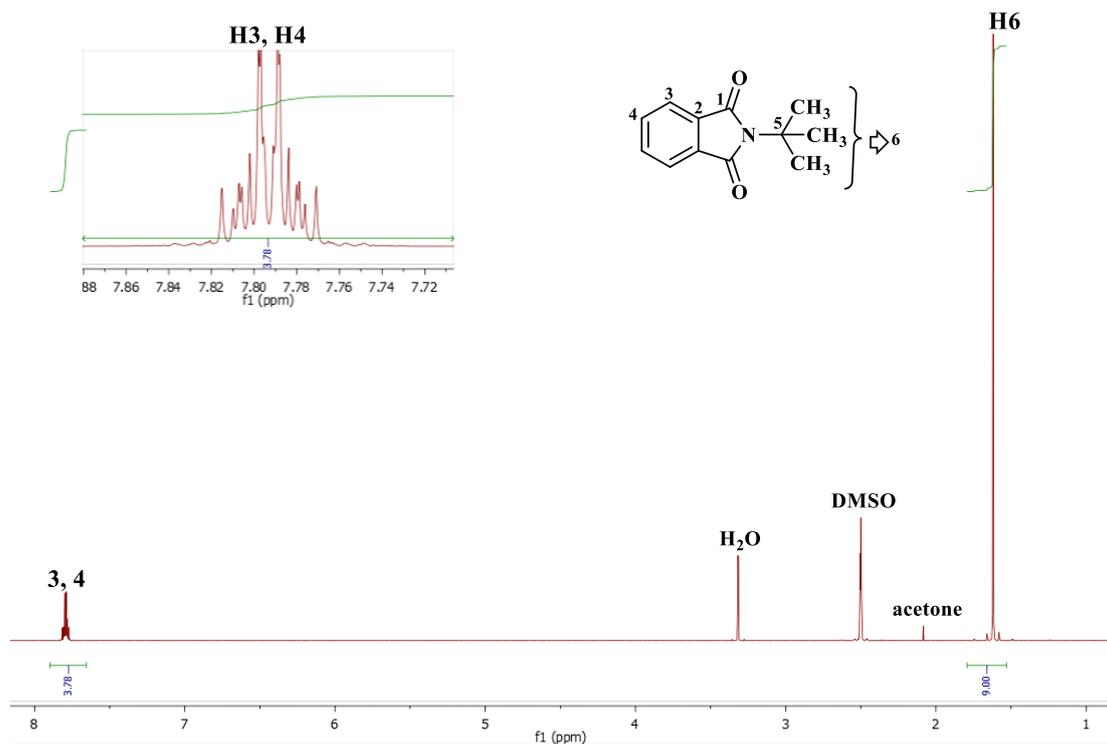


Figure 55 : Spectre de proton du composé 13.

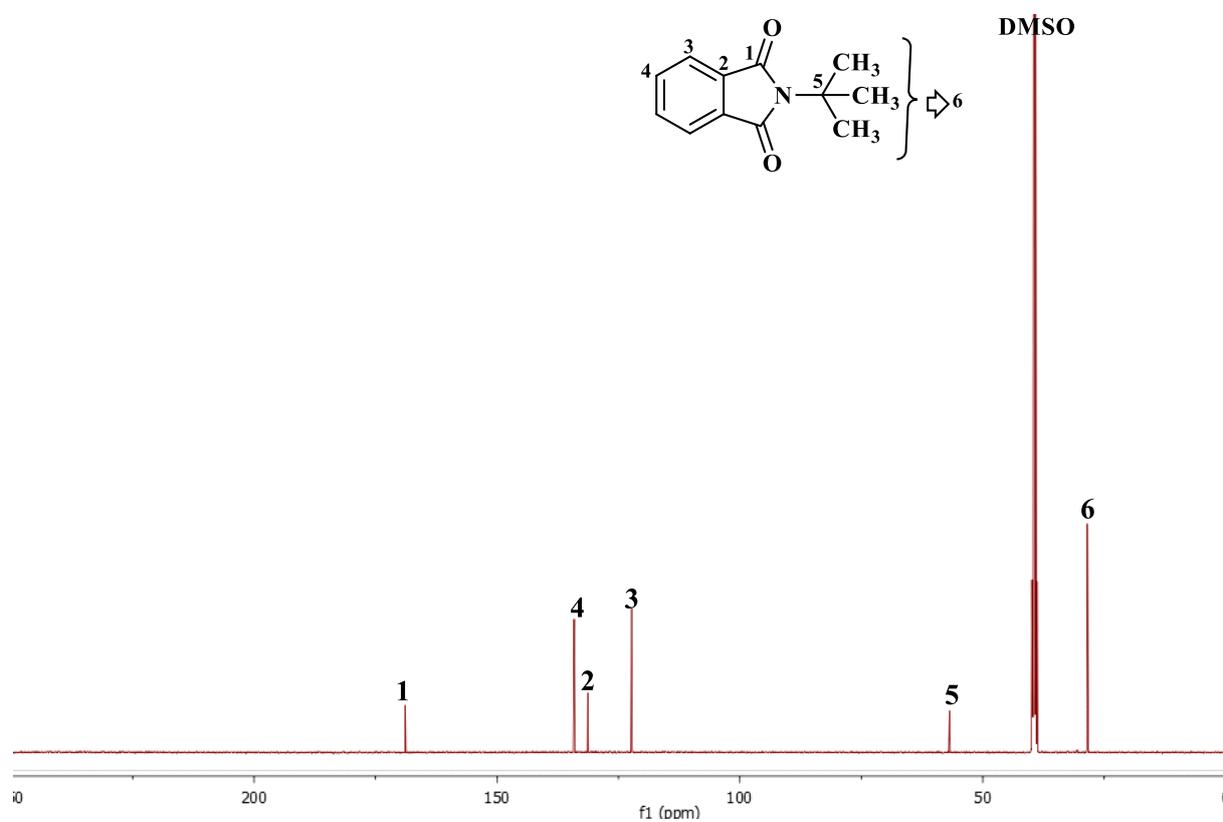


Figure 56 : Spectre de carbone du composé 13.

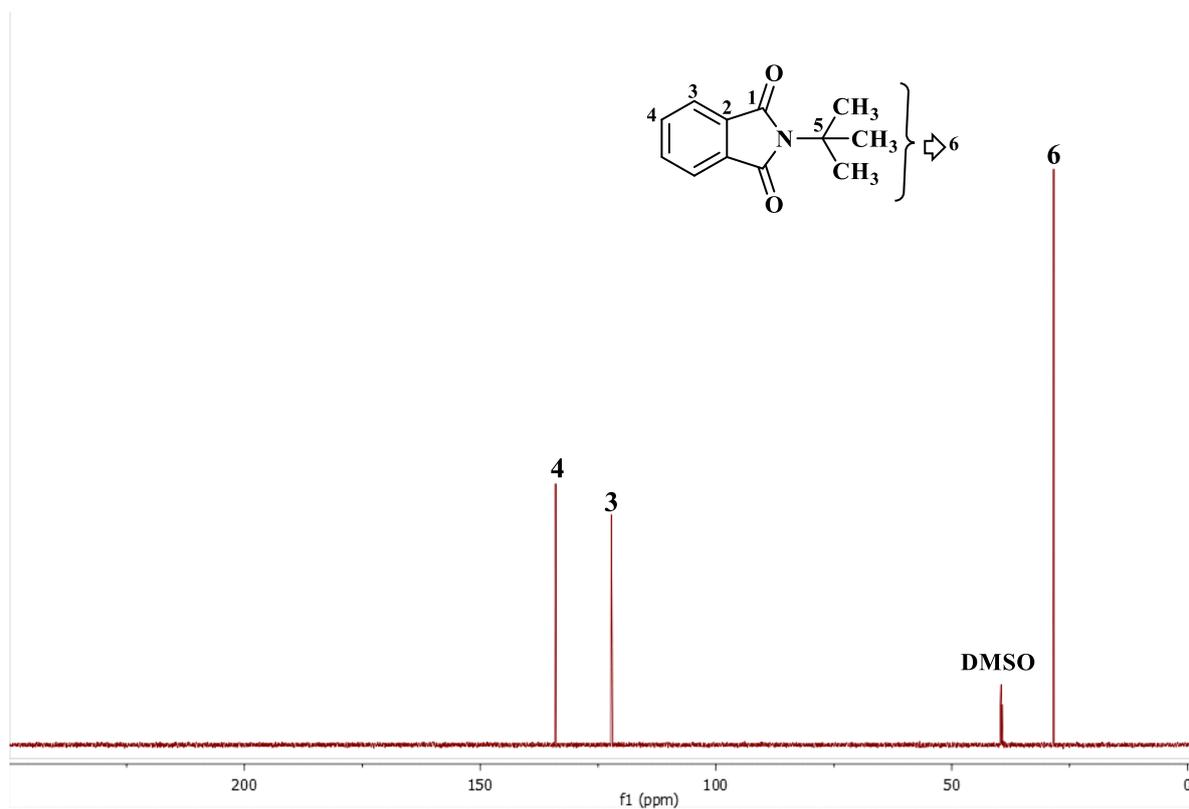


Figure 57 : Spectre de proton du composé 13.

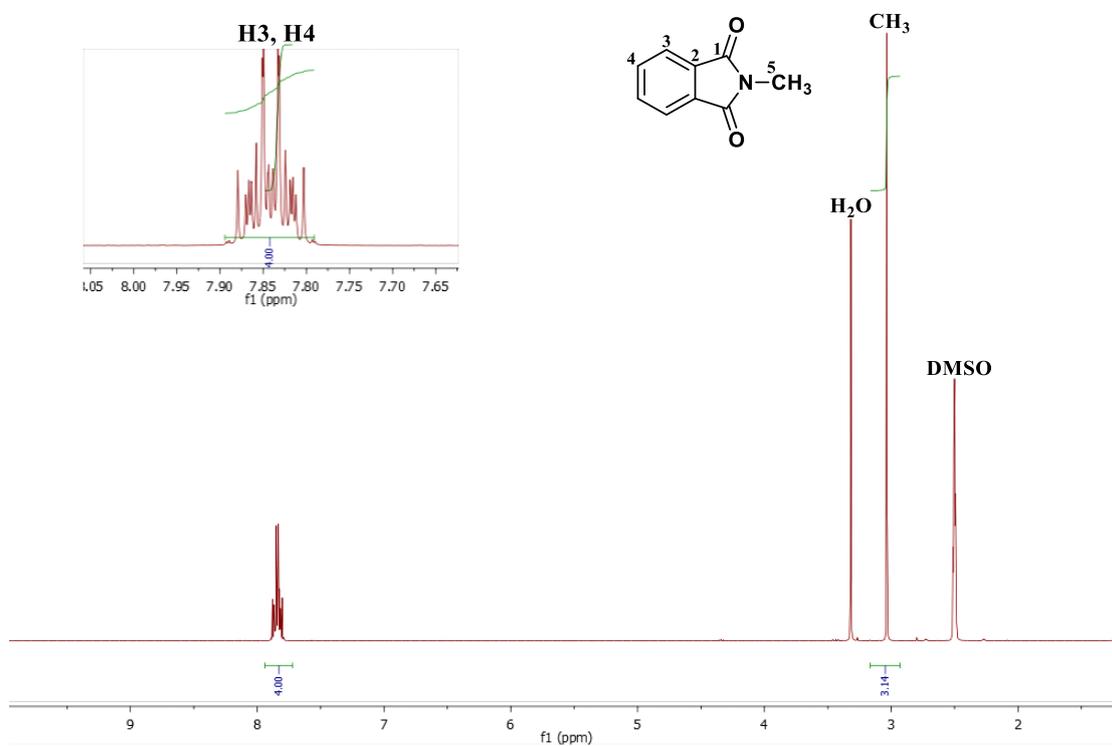


Figure 58 : Spectre de proton du composé 54.

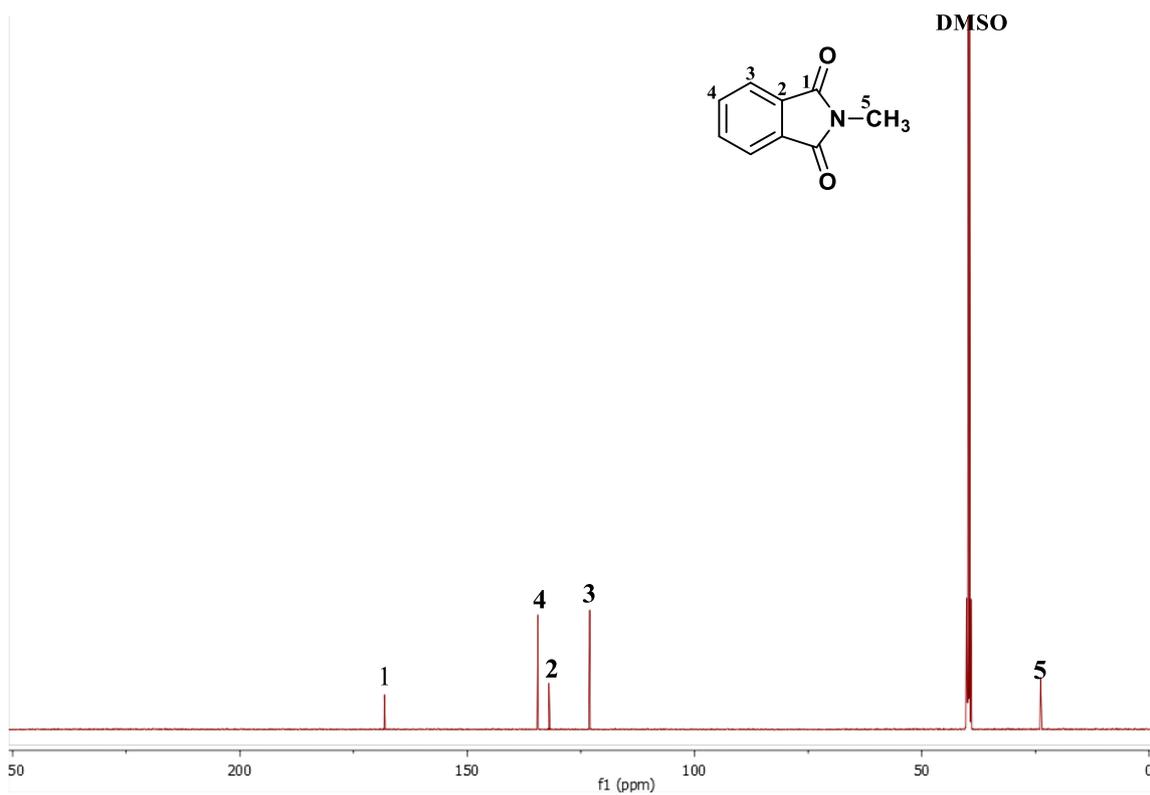


Figure 59 : Spectre de carbone du composé 54.

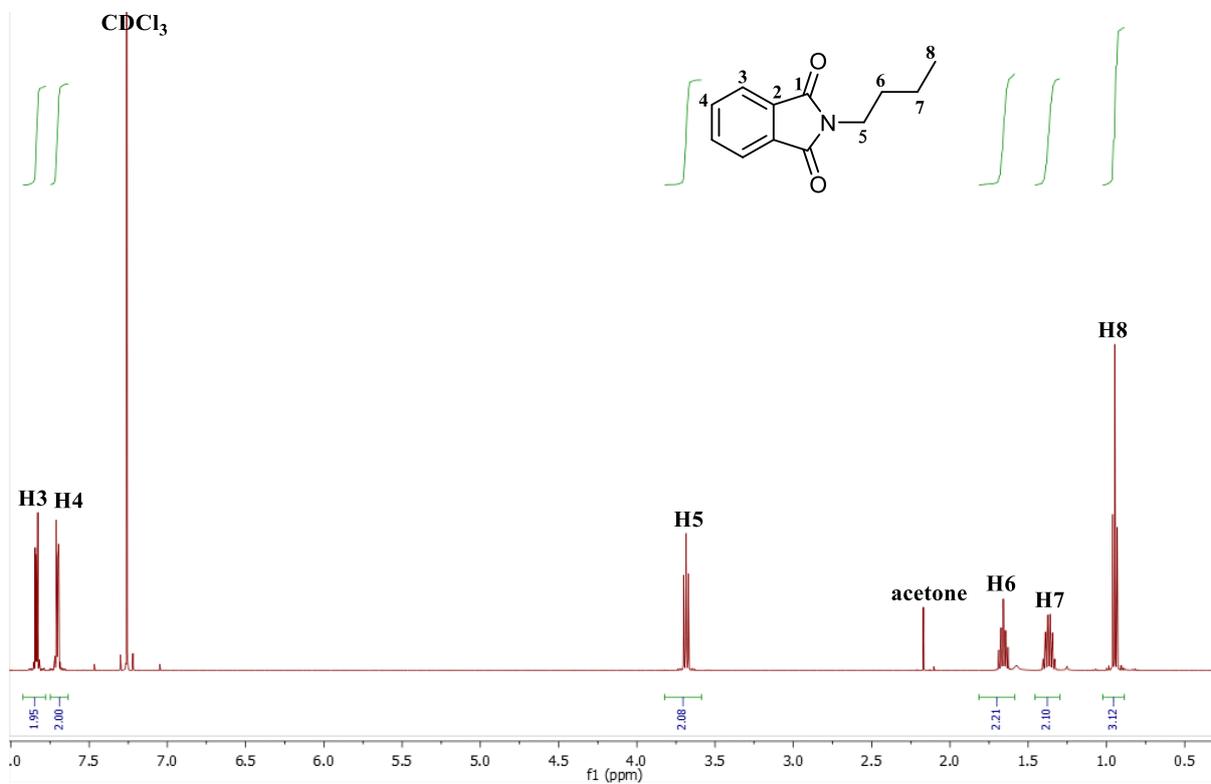


Figure 60 : Spectre de proton du composé 8.

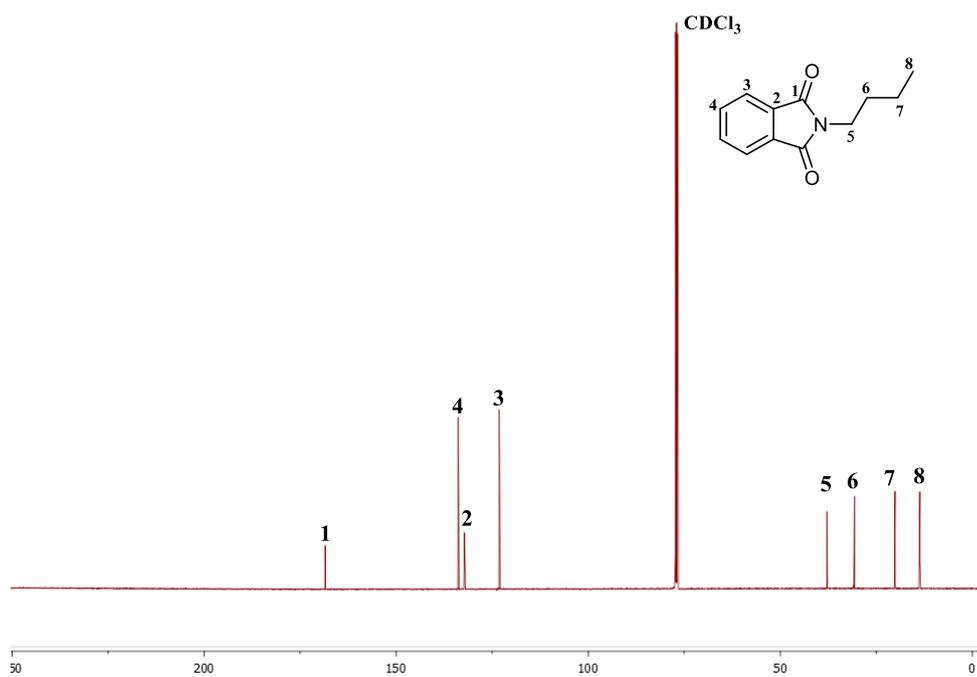


Figure 61 : Spectre de carbone du composé 8.

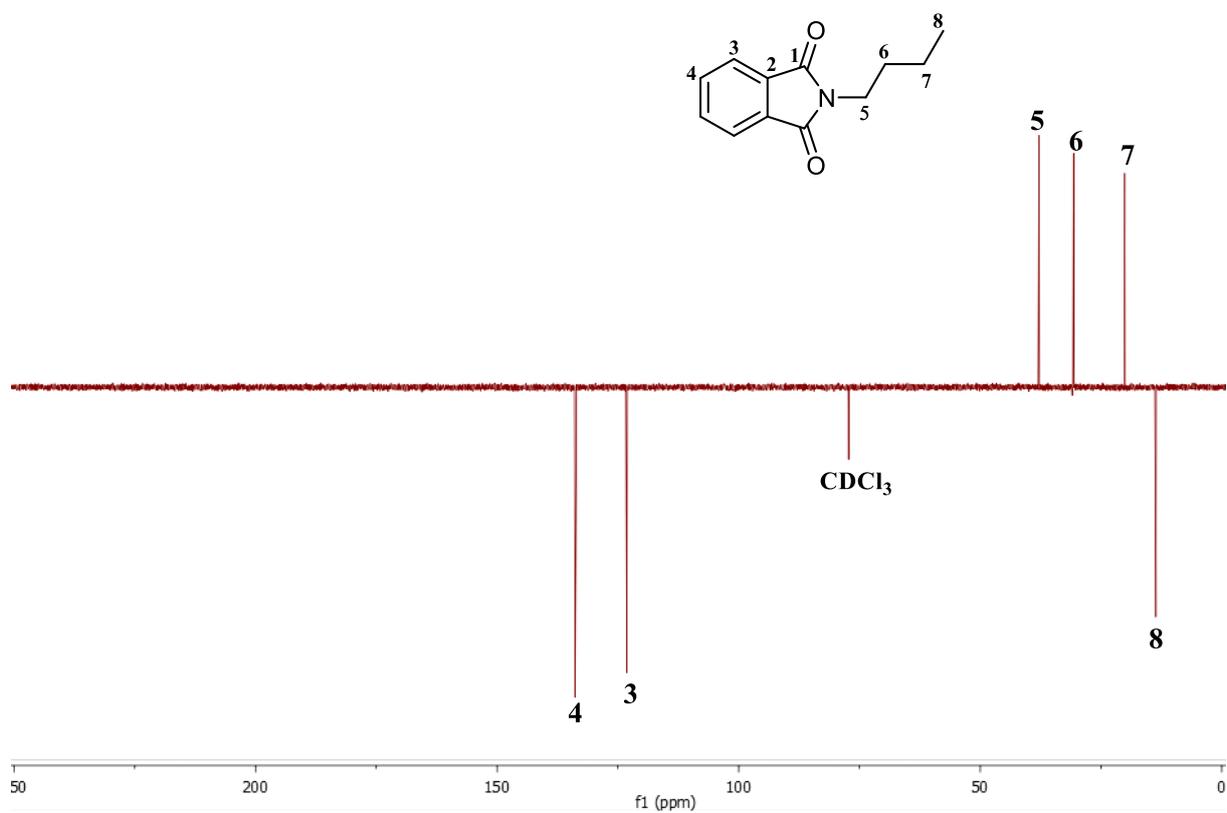


Figure 62 : Spectre DEPT 135 du composé 8.

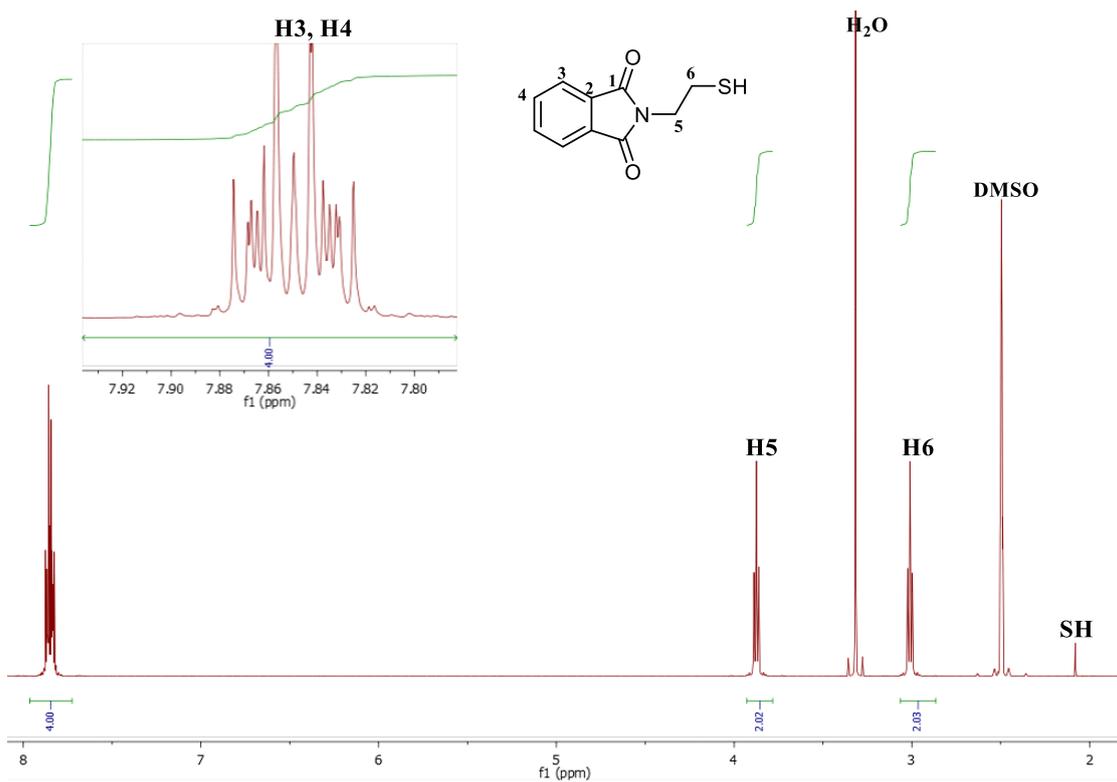


Figure 63 : Spectre de proton du composé **56**.

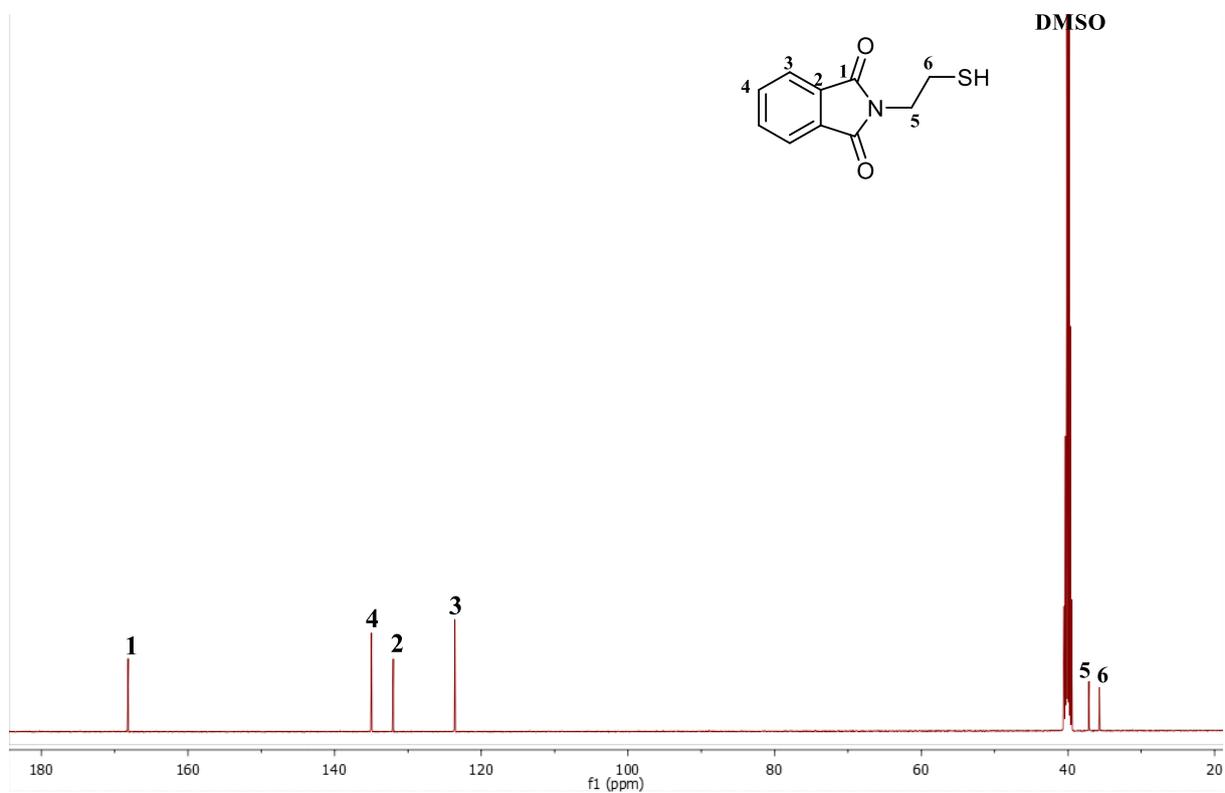


Figure 64 : Spectre de carbone du composé **56**.

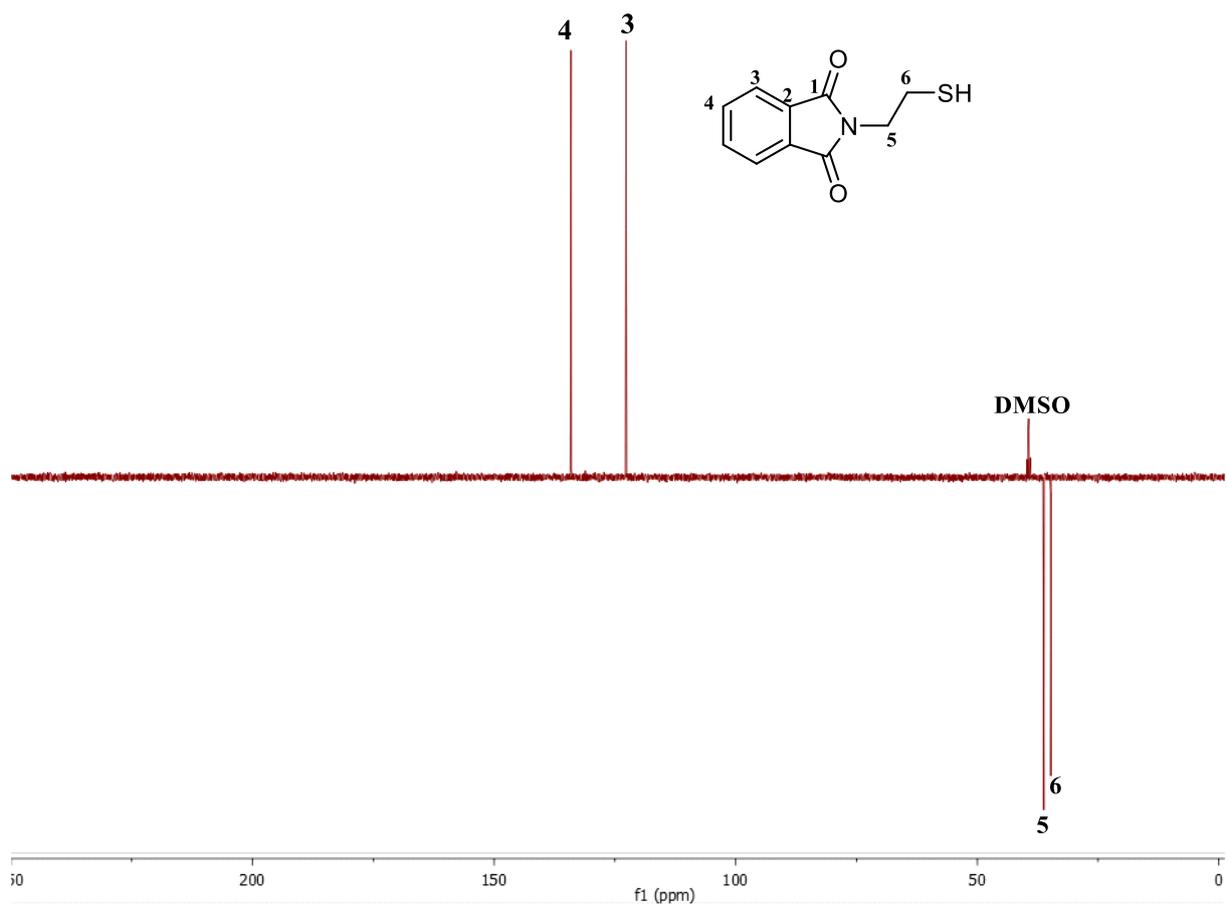


Figure 65 : Spectre DEPT 135 du composé 56.