

République Algérienne démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mohammed Seddik ben Yahia-jijel
Faculté des Sciences Exactes et Informatique
Département de chimie



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie
Option : Chimie organique

Thème

**Synthèse de quelques hétérocycles : Thiazoles et
Thiazolidinones**

Présenté par :

Bouchefra Ismahane et Bouchelouh Nessrine

Soutenu le 15/07/2021

Devant le jury composé de :

Mr Yekhlef M.	Pr	Président	Université de Jijel
M ^{me} Mechouche N.	MAA	Encadreur	Université de Jijel
M ^{elle} Chibani A.	MAA	Examinatrice	Université de Jijel

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement

*Avant toute chose, nous tenons à remercier ALLAH le puissant, de nous avoir donnée la force, la patience et le courage pour réaliser ce travail. On exprime d'abord nos profonds remerciements à notre encadreur **M^{me}Mechouche Nadia**, maitre assistante à l'université Mohammed Seddik Ben Yahia de jijel pour l'honneur qu'elle nous a fait de nous encadrer, pour son soutien, son attention, ses bons conseils et pour ses qualités humaines. Pour tout cela on tient à lui exprimer toute notre gratitude.*

*Nos vifs remerciements au **Pr.Yekhlef Mohamed**, professeur au département de chimie pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider le jury de notre soutenance et à **M^{elle} Chibani Akila**, maitre assistante à l'université Mohammend Seddik Ben Yahia de Jijel pour l'importance qu'elle a accordé à notre travail en acceptant d'être membre de ce jury et pour le temps qu'elle a consacré à examiner de ce mémoire.*

*Nous adressons nos remerciements aux personnes qui nous ont aidé dans la réalisation de ce mémoire et spécialement **Katia Mohend saidi**.*

Enfin nos remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ma famille et aux personnes les plus chères au monde mes parent ;

*A mon cher père **Omar**, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, ce travail est fruit de tes sacrifices qui tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*A ma très chère mère **Nadia**, tu es l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, que puisse Dieu, le tous puissant, te préserver t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A ma soeur: **Hana***

*A mes frères : **Adel, Saadane, Salim et Djawed***

A tous nos enseignants

*A mon binôme **Nessrine** pour tous les moments de joie et de peine qu'on a passé ensemble, et à sa famille.*

*A mes chères amies : **Bouchra, Nada, Afaf, Meriem, Asma et Nouha***

*A tous les étudiants de ma promotion de **Master 2 chimie organique**.*

Enfin je le dédie à moi-même

Ismahane

Dédicace

Je dédie mon travail :

*A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même ... **ma très chère Mère.***

*A celui l'exemple du courage, du dévouement, de l'honnêteté, de la persévérance et du sacrifice ... **mon cher père.***

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui grâce à votre amour, votre patience et vos innombrables sacrifices.

*A mon cher frère et mes chères sœurs : **Khaled, Meriem, Amina et Aicha.***

Je vous remercie vivement pour le soutien que vous m'avez apporté pendant toutes mes années d'études, je vous souhaite tout le bonheur du monde et la réussite dans vos vies personnelles et professionnelles.

*A mes amies : **Sara, Samah et Ibtissem.***

*A mes cousins : **Hassiba, Ibtissem, Rima et Inesse.***

*A ma copine et binôme : **Issmahane.***

*A tous mes amis de promotion de 2^{ème} année Master en **chimie organique,***

A toute personne qui occupe une place dans mon cœur.

Je dédie ce travail à tous ceux qui ont participé à ma réussite.

Nessrine

Table des matières

Table des matières

Introduction générale.....	1
Bibliographie.....	2
Chapitre I : Rappels bibliographiques sur les dérivés thiazoliques	
I.1. Introduction.....	3
I.2. les thiazoles.....	3
I.2.1. Méthodes de synthèse de thiazoles.....	4
a) Synthèse de Hantzsch.....	4
b) Synthèse de Gabriel.....	5
c) Synthèse de cook-Helbron.....	6
d) Synthèse de thiazoles substitués à partir d'isothiocyanates et d'alcyne.....	7
e) Synthèse de Dubs.....	8
f) Synthèse de thiazole à partir de benzonitriles avec 2-mercatopentén-3-one.....	9
I.2.2. Réactivité chimique des thiazoles.....	9
a) Réaction avec des réactifs électrophile sur le carbone.....	10
b) Réaction avec les dérivés organométalliques.....	11
c) Réaction des réactifs électrophiles sur l'atome d'azote.....	11
d) Réactions des réactifs nucléophiles.....	12
e) Réaction d'oxydation.....	12
f) Réaction de réduction.....	12
I.2.3. Activité biologique des thiazoles.....	13
I.2.3.1. Introduction.....	13
I.2.3.2. Activité anti-inflammatoire.....	13
I.2.3.3. Activité antioxydante.....	13
I.2.3.4. Activité anti VI-H.....	14
I.2.3.5. Activité antimicrobienne.....	14
I.2.3.6. Activité anticonvulsivante et neuro-protectrice.....	15
I.2.3.7. Activité anti tumorale.....	16
I.3. Les thiazolidinones.....	16
I.3.1. Introduction.....	16
a) Synthèse des thiazolidinones impliquant l'acide α -mercaptoacétique et ses dérivés.....	17
1) Réaction des amines avec les aldéhydes « one pot».....	18
2) Réaction avec les thiosemicarbazones.....	18

Table des matières

3) Réaction avec la pyridine-3-carbaldéhyde.....	18
b) synthèse de thiazolidinones à partir de thioamide et diméthyle acétylène dicarboxylate.....	19
c) Synthèse de thiazolidinone à partir de thiosemicarzide	20
I.3.3. Réactivité chimique de thiazolidinones	21
a) Réaction d'oxydation	21
b) Réaction N-alkylation	22
c) Réaction de condensation avec les aldéhydes	22
d) Réaction de Mannich	23
e) Réaction de Thionation	24
I.3.4. Intérêt biologique de thiazolidinones	24
I.3.4.1. Introduction.....	24
I.3.4.2. Activité antibactérienne et antifongique	25
I.3.4.3. Activité anti-VIH	25
I.3.4.4. Activités anti-inflammatoire et analgésique	26
I.3.4.5. Activités antituberculeuse.....	26
Conclusion.....	27
Bibliographie.....	28

Chapitre II : Partie expérimentale

II.1. Méthodes d'analyse et matériels utilisés	35
a) Point de fusion.....	35
b) Chromatographie sur couche mince.....	35
II.2. Réactifs et solvants utilisés.....	35
II.3. Préparation des 2-aminothiazoles.....	36
II.3.1. Mode opératoire générale	36
II.4. Préparation de 4-thiazolidinones	38
II.4.1. Mode opératoire générale	38

Chapitre III. Résultats et discussion

III.1. Synthèse des molécules Cibles.....	41
III.1.2. Synthèse de 2-amino-thiazoles.....	41
III.2.2. Synthèse de 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazole	42
III.2.3. Synthèse Des 4-thiazolidinones.....	43
Conclusion générale.....	47

Liste des Schémas

Liste des schémas

Schéma I.1.	Synthèse de Hantzsch de thiazoles.....	4
Schéma I.2.	Mécanisme de la synthèse de Hantzsch.....	5
Schéma I.3.	Synthèse de Gabriel de thiazoles.....	5
Schéma.I.4.	Mécanisme de la synthèse de Gabriel.....	6
Schéma I.5	Synthèse de Cook-Heilbronn thiazoles.....	6
Schéma I.6.	Mécanisme de la synthèse Cook-Heilbronn.....	7
Schéma I.7.	Synthèse de thiazoles substitués par condensation d'isothiocyanate avec alcyne.....	7
Schéma I.8.	Mécanisme de la Synthèse de thiazoles substitués par condensation d'isothiocyanate avec alcyne.....	8
Schéma I.9.	Synthèse de Dubs de thiazole.....	8
Schéma I.10	Mécanisme de synthèse de Dubs.....	8
Schéma I.11	Synthèse de thiazoles à partir de benzonitriles et de 2-mercatopentèn-3-one.....	9
Schéma I.12	Mécanisme de la Synthèse de thiazoles à partir de benzonitriles et de 2-mercatopentèn-3-one.....	9
Schéma I.13	Quelques réactions de sulfonation.....	10
Schéma I.14	Exemple de la réaction de nitration.....	10
Schéma I.15	Exemple de la réaction d'halogénéation.....	11
Schéma I.16	Réaction avec les dérivés organométalliques.....	11
Schéma I.17	Exemple de la réaction des réactif électrophile sur l'atome d'azote.....	11
Schéma I.18	Exemple de la réaction des réactifs nucléophile.....	12
Schéma I.19	Exemple de la réaction d'oxydation.....	12
Schéma I.20	Exemple de la réaction de réduction.....	12
Schéma I.21	Synthèse de thiazolidin-4-ones utilisant des réactions de condensation de trois composants « one pot ».....	17
Schéma I.22	Mécanisme réactionnel d'obtention de thiazolidinones.....	18
Schéma I.23	Réaction d'acide α -mercaptoacétique avec les thiosemicarbazones.....	18
Schéma I.24	Mécanisme réactionnel de thiazolidinones utilisant des réactions de deux composants.....	18
Schéma I.25	Réaction avec pyridine-3-carbaldéhyde.....	19

Liste des Schémas

Schéma I.26	Synthèse de thiazolidin-4-one à partir de thioamide.....	19
Schéma I.27	Mécanisme réactionnel Synthèse de 4-thiazolidinone à partir des composés contenant la fonction thioamide.....	19
Schéma I.28	Synthèse de thiazolidin-4-one à partir de thiosemicarzide et l'aldéhyde suivi d'une addition de thia-Méichael.....	20
Schéma I.29	Mécanisme réactionnel d'obtention de thiazolidinone à partir de thiosemicarzide et l'aldéhyde suivi d'une addition de thia-Méichael.....	20
Schéma I.30	Exemple de la réaction d'oxydation de thiazolidin-4-one.....	21
Schéma I.31	Exemple de la réaction du réduction de thiazolidin-4-one.....	22
Schéma I.32	Mécanisme de la réaction du réduction de thiazolidin-4-one.....	22
Schéma I.33	Réaction de condensation avec les aldéhydes.....	23
Schéma I.34	Mécanisme réactionnel de réaction de condensation avec les aldéhydes.....	23
Schéma I.35.	Réaction de Mannich.....	24
Schéma I.36.	Réaction de thionation.....	24
Schéma III.1	Synthèse d'aminothiazoles d'aryle.....	41
Schéma III.2.	Mécanisme de synthèse d'aminothiazoles d'aryle.....	41
Schéma III.3.	Synthèse de 2-amino-4, 5, 6,7-tetrahydrobenzo[d] thiazole.....	42
Schéma III.4.	Mécanisme de synthèse de 2-amino-4, 5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazole....	43
Schéma III.5	Schéma de synthèse de de 2-imino-4-thiazolidinones.....	44
Schéma III.6.	Mécanisme réactionnel de synthèse de 2-imino-4-thiazolidinone.....	44
Schéma III.7	Synthèse du composé (8).....	45
Schéma III.8	Mécanisme de la réaction de condensation du composé (8).....	46

Liste des Figures

List des figures

Figure I.1. Les principaux dérivés de thiazoles.....	3
Figure I.2. Structure de thiazole et isothiazole.....	3
Figure I.3. Structure de la thiamine (vitamine B1).....	4
Figure I.4. Structure de la pénicilline.....	4
Figure I.5. Structures de résonances de thiazoles.....	10
Figure I.6. Exemples de dérivé du thiazole comme anti-inflammatoire	13
Figure I.7. Exemples de l'activité anti-oxydante de thiazoles.....	14
Figure I.8. Exemples de l'activité anti-VHI de thiazoles.....	14
Figure I.9. Exemple de l'activité antibactérienne de thiazoles.....	14
Figure I.10. Exemple anticonvulsivant et neuro-protectrice de thiazoles.....	15
Figure I.11. Exemple de l'activité anti- tumorale de thiazoles.....	15
Figure I.12. Structure de L'acide actithiazique.....	16
Figure I.13. Structure de thiazolidinone.....	16
Figure I.13. Principales réactions du cycle 4-thiazolidinone.....	21
Figure I.14.Exemple de l'activité antibactérienne et antifongique de thiazolidinones	24
Figure I.15. Exemple de l'activité anti-VIH de thiazolidinones.....	25
Figure I.16. Exemple de l'activité anti-inflammatoire de thiazolidinones.....	25
Figure I.17. Exemple de l'activité antituberculeuse de thiazolidinones.....	26

List des tableaux

List des tableaux

Tableau 1.	Solvants et réactifs utilisés.....	35
Tableau 2.	Quelques caractéristiques des composés (1, 2 et 3) obtenus	42
Tableau 3.	Quelques caractéristiques du composé (4) obtenu	43
Tableau 4.	Quelques caractéristiques des composés (5, 6 et 7) obtenus	45
Tableau 5.	Quelques caractéristiques du composé (8) obtenu	46

.

Liste des abréviations

Abréviations

AcONa : Acétate de sodium

Ar : Aryle

Bn : Benzyle

°C : Degré Celsius

Δ : Chauffage

CCM : Chromatographie sur couche mince

CS₂ : Sulfure de carbone

DCC : Dicyclohexylcarbodiimide

DMAD : éthyne dicarboxylate de diméthyle

DMSO : Diméthylsulfoxyde

éq : Equivalent

Et : Éthyle

EtOH : Ethanol

Fig : Figure

g : Gramme

HCHO : Formaldéhyde

HIV : Virus de l'immunodéficience humaine

I₂ : Diiode

MCPBA : Acide métachloroperbenzoïque

Me : Méthyle

MeOH : Méthanol

ml : Millilitre

NaCl : Chlorure de Sodium

NaHCO₃ : Bicarbonate de Sodium

NH₃ : Ammoniac

Ph : Phényle

R_F : Rapport frontal

THF : Tétrahydrofurane

T_f : Température de fusion

Liste des abréviations

Rdt : Rendement

% : Pourcentage

Introduction générale

REVUE

Introduction générale

Introduction générale

Les hétérocycles sont des composés chimiques notables et primordiale en synthèse organique en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines tel que : la pharmacie, la médecine et l'industrie. Pour cela leur synthèse est devenue un sujet important pour les chercheurs organiciens.

Parmi les différentes classes des hétérocycles, on trouve Les thiazoles ainsi les thiazolidinones font partie des dérivés hétérocycliques les plus utilisés, du fait de leurs diverses activités biologiques tel qu'anti-inflammatoire [1,2] antibactérienne [3], anti-convulsant [4], anti-tumorale [5].

L'objectif de notre travail repose sur la synthèse de dérivés de 2-imino-thiazolidine-4-one et 2-aminothiazole.

Notre travail est divisé en trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur les différentes méthodes d'obtention du cycle thiazolique substitué et leur réactivité chimique ainsi que leur activité biologique.

Le deuxième chapitre présente les différentes modes opératoires que nous avons utilisé pour préparer nos produits, ainsi que leurs caractéristiques physico-chimiques.

Le troisième chapitre est consacré à l'interprétation des résultats et leur discussion.

Enfin, dans la conclusion générale nous présentons un résumé sur l'ensemble des résultats obtenus, suivi des références bibliographiques.

Introduction générale

Références

- [1] Capan G., Ulusoy N., Ergenç N. and Kiraz M.; New 6- phenylimidazo [2, 1-b] thiazole derivatives: Synthèses and antifungal activité ; *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly* ; (1999), 130-1399.
- [2] Alves J., Leite A.C., Santana D.P., Beltra T.M. and Coelho M.R.D.; *Iifarmaco* (1993), 48, 1167.
- [3] Pfiltz R.F. and Wilkinson B.J.; *Cur.Drug Targets infect Disord*; (2004), 273.
- [4] Babaoglu K.M.A., Jonc V.C.M. and Neil M.R.; Synthesis and preliminary evaluation of some substituted coumarins as anticonvulsant agents ; *Bioorg Med Chem. Let* ; (2003), 13, 3277.
- [5] Khaxass S. and Khalil A.M.; *Chaaban ; Farmaco* ; (1989), 44, 415.

Chapitre I

recherche Bibliographique

recherche Bibliographique

I.1. Introduction

Au cours de ces dernières années les travaux de chercheurs sont concentrés sur la synthèse des hétérocycles contenant l'azote, le soufre et l'oxygène tels que le pyrrole, le thiophène et le thiazole, en raison de leurs importances biologiques [1].

Parmi ces hétérocycles on trouve que le noyau thiazole qui est largement étudié [2]. En effet ce noyau est présent dans de nombreux molécules riches en activité biologique ou pharmacologique (anti bactérienne, anti virale et anti fongique...). Ils sont aussi présent dans de nombreux composés qui ont des utilisations industrielles (**figure I.1**) [3].

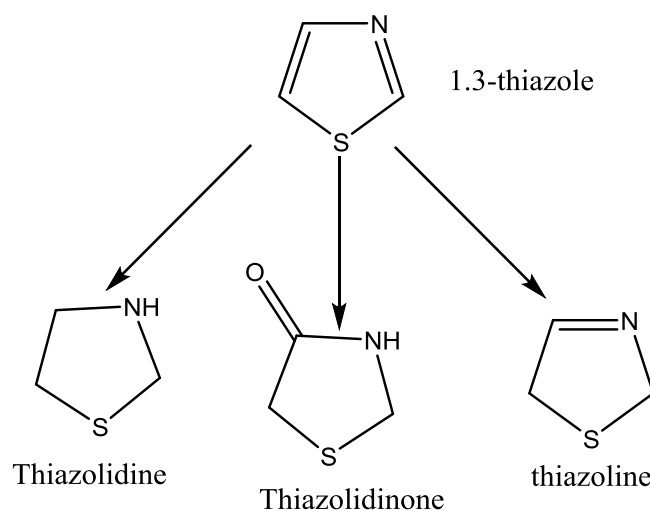


Figure I.1. Les principaux dérivés de 1,3-thiazoles.

I.2. Les thiazoles

Les thiazoles ou 1,3-thiazoles sont des composés organiques hétérocycliques à cinq chaînons contenant trois atomes de carbone, un atome du soufre et un atome d'azote de formule brute C_3H_3NS (**figure I. 2**).

Parmi les isomères de thiazoles, on trouve aussi les isothiazoles :

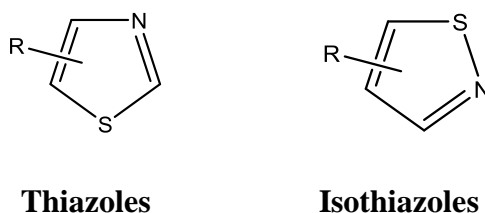


Figure I.2. Structure de thiazoles et isothiazoles.

Le thiazole est défini pour la première fois par Hantzsch et Weber en 1887 [4], il est présent dans de nombreux produits naturels comme la vitamine B1-thiamine (**figure I.3**), les alcaloïdes, les stéroïdes, ainsi que dans divers produits pharmaceutiques [5].

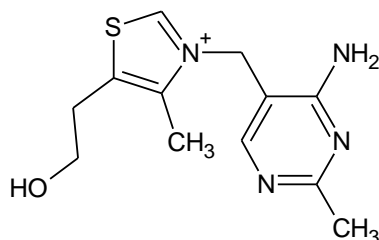


Figure I.3. Structure de la thiamine (vitamine B1).

Le thiazole et ses dérivés sont des composés très utiles dans divers domaines de la chimie, la médecine et l'agriculture. Par conséquent, le thiazole est également un intermédiaire synthétique de nombreux composés biologiquement actifs tel la pénicilline (**figure I.4**) [6].

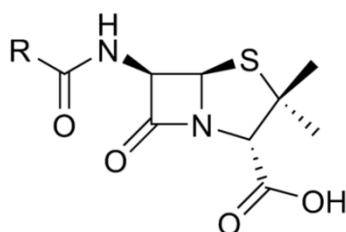


Figure1.4. Structure de la pénicilline.

I.2.1. Méthodes de synthèse de thiazoles

Dans l'évaluation de l'importance du thiazole et de ses dérivés, de nombreuses techniques de la synthèse des dérivés du thiazole ont été établies par différents groupes de chercheurs tel que Hantzsch en 1887, Gabriel en 1910, Cook-Heilborn en 1949, et par d'autres équipes de recherches.

a) Synthèse de Hantzsch de thiazoles

La réaction de Hantzsch est découverte en 1887, c'est la méthode la plus courante pour la synthèse des thiazoles qui implique la condensation entre α -halo carbonyle avec le thioamide (**schéma I.1**).

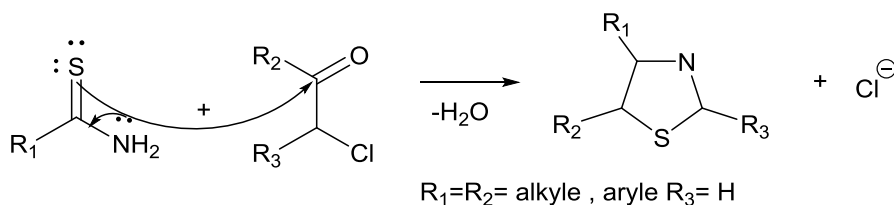


Schéma I.1. Synthèse de Hantzsch de thiazoles.

Cette réaction se déroule avec une attaque du nucléophile de l'atome du soufre de thioamide sur l'atome du carbone et de l' α -halo carbonyle avec formation d'intermédiaire suivie d'une cyclisation intramoléculaire conduit au 1,3- thiazole (**schéma I.2**) [7, 8].

❖ Mécanisme réactionnel

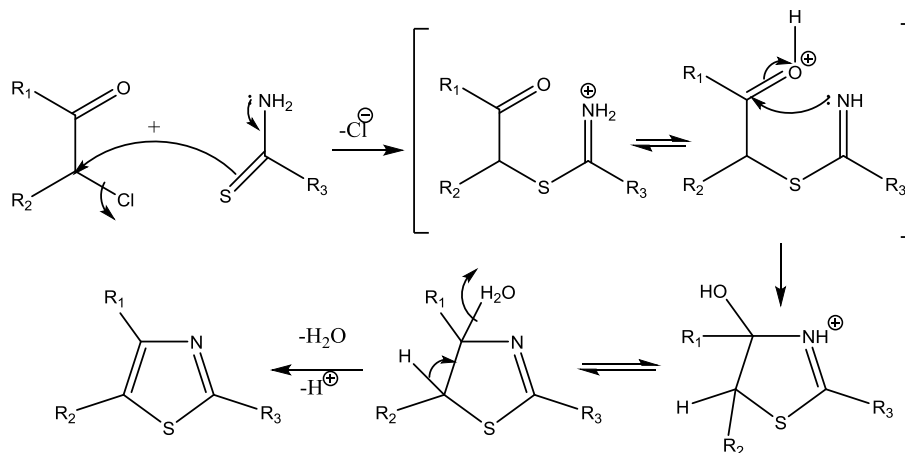


Schéma I.2. Mécanisme de synthèse de Hantzsch de thiazoles.

b) Synthèse de Gabriel de thiazoles

La méthode de Gabriel est une méthode de cyclo-déshydratation des α -acylaminocétone. Cette méthode est largement utilisée pour synthétiser les thiazoles substitués par des groupes alkyle, aryle ou alcoxy en positions 2,4 et 5. (**schéma I.3**) [9].

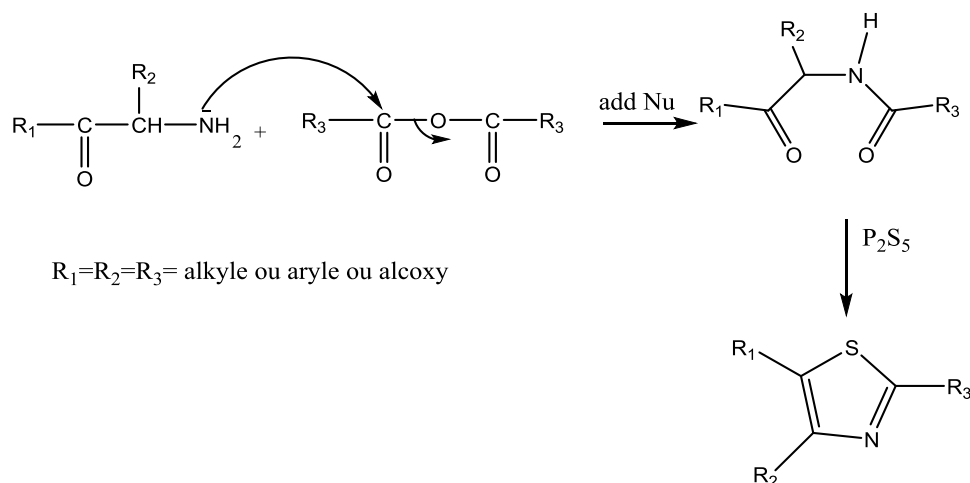


Schéma I.3. Synthèse de Gabriel de thiazoles.

❖ Mécanisme réactionnel ????????

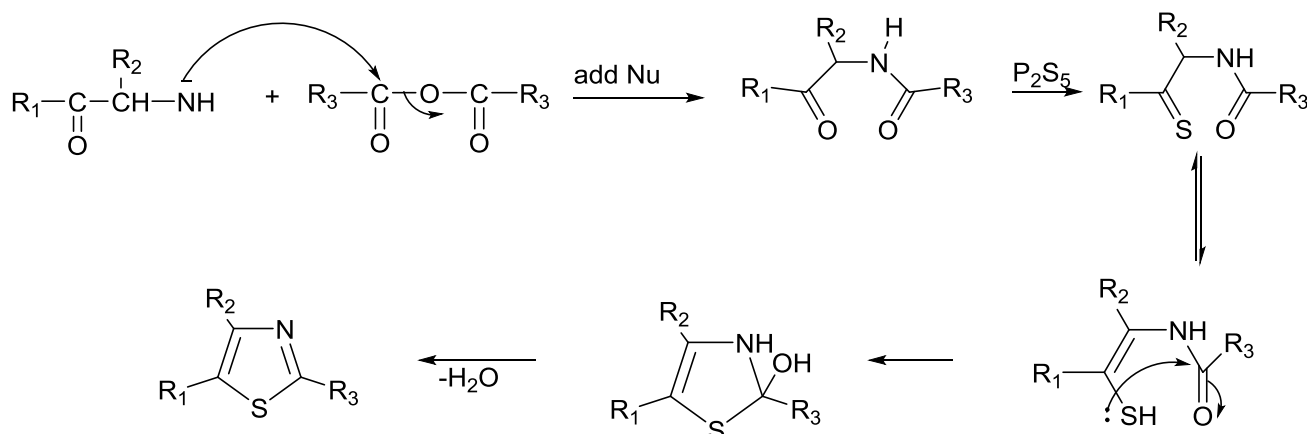


Schéma I.4. Mécanisme réactionnel de synthèse de Gabriel de thiazoles.

c) Synthèse de Cook-Heilborn de thiazoles

C'est une méthode de synthèse d'aminothiazole substitué, par réaction des α -aminonitriles avec des sels ou des esters de di thioacide, du disulfure de carbone et des isothiocyanates dans des conditions douces conduit à la formation du 5-aminothiazole substitué (schéma I.5) [10].

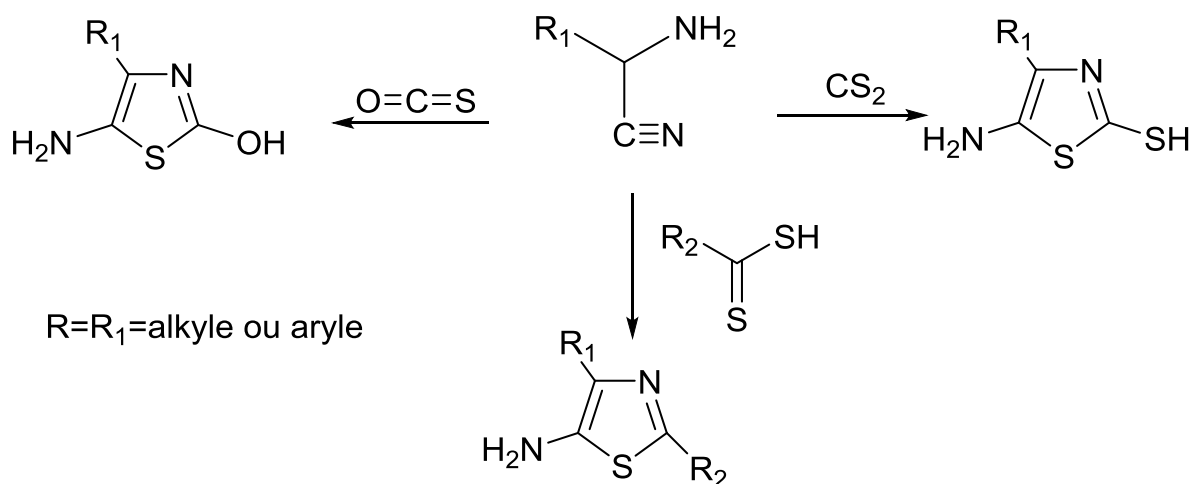


Schéma I.5. Synthèse de Cook-Heilbron de thiazoles.

La réaction se fait par l'attaque nucléophile d'atome d'azote d'aminonitrile sur l'atome de carbone disulfure pour former d'un intermédiaire suivi d'une cyclisation intramoléculaire, produisant 5-amino thiazole avec de bon rendement.

❖ Mécanisme réactionnel

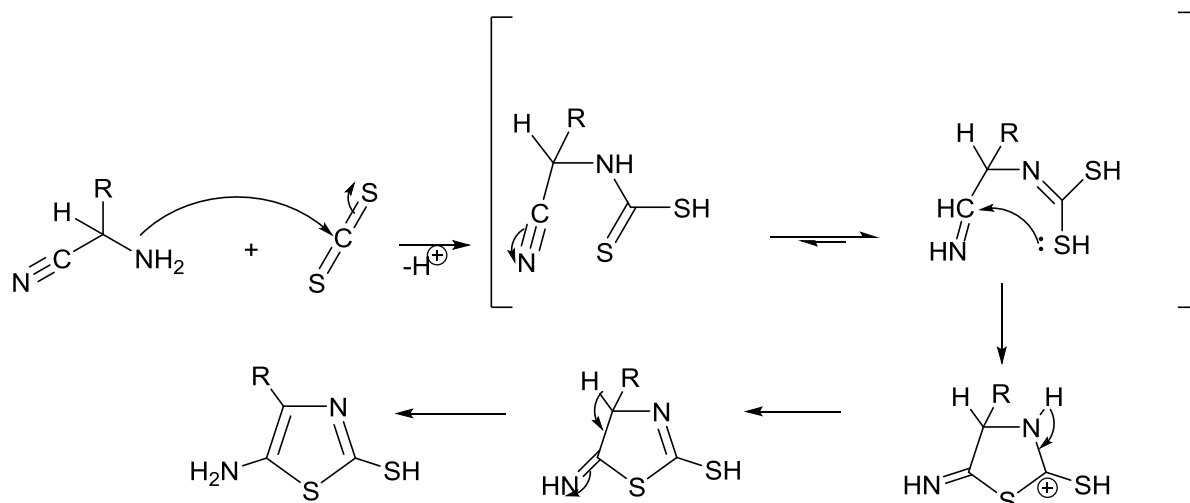
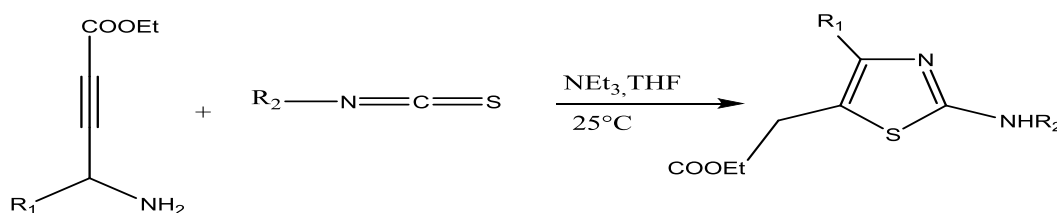


Schéma I.6. Mécanisme réactionnel de synthèse de cook-Heilborn de thiazoles.

d) Synthèse de thiazoles substitués à partir d'isothiocyanate et d'alcyne

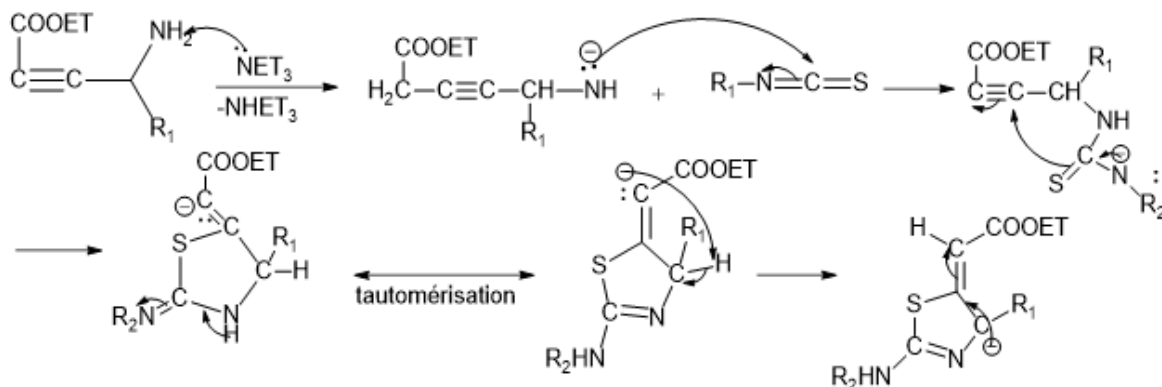
Dans cette réaction l'isothiocyanates réagissent avec les aminobutynoates en milieu basique utilisant le THF comme solvant à température 25 °C donne de thiazoles (**Schéma I.7**) [11].



R₁ = R₂ = alkyle ou aryle

Schéma I.7. Synthèse de thiazoles substitués par condensation d'une d'isothiocyanates avec alcyne.

❖ Mécanisme réactionnel



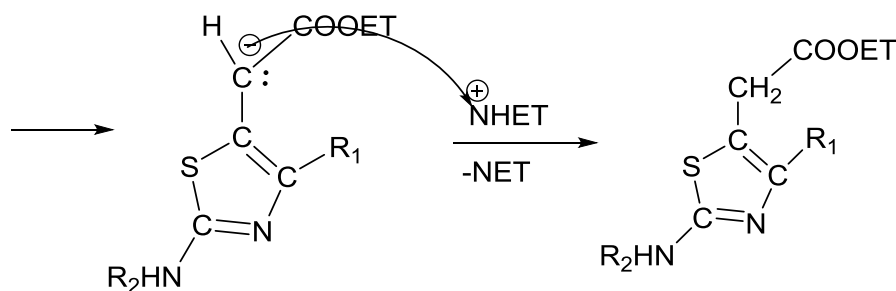
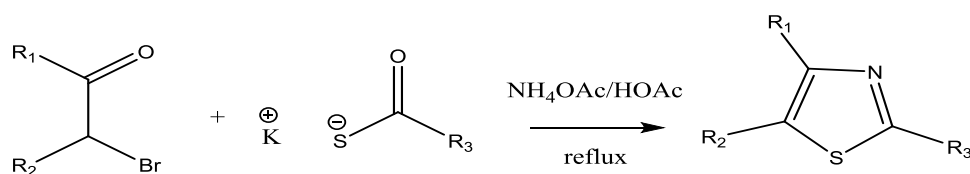


Schéma I.8. Mécanisme réactionnel Synthèse de thiazoles substitués par condensation d'une d'isothonocyanates avec alcène.

e) Synthèse de Dubs

La réaction se fait en one pot, d'une α -bromocétone mis en contact avec des sels de potassium de thioacide en présence d'acétate d'ammonium dans l'acide acétique au reflux donne un dérivé du 1,3- thiazole substitué (**schéma I .9**) [12, 13].



R₁, R₂, R₃= alkyle ou aryle

Schéma I.9. Synthèse de Dubs de thiazoles substitués.

❖ Mécanisme réactionnel

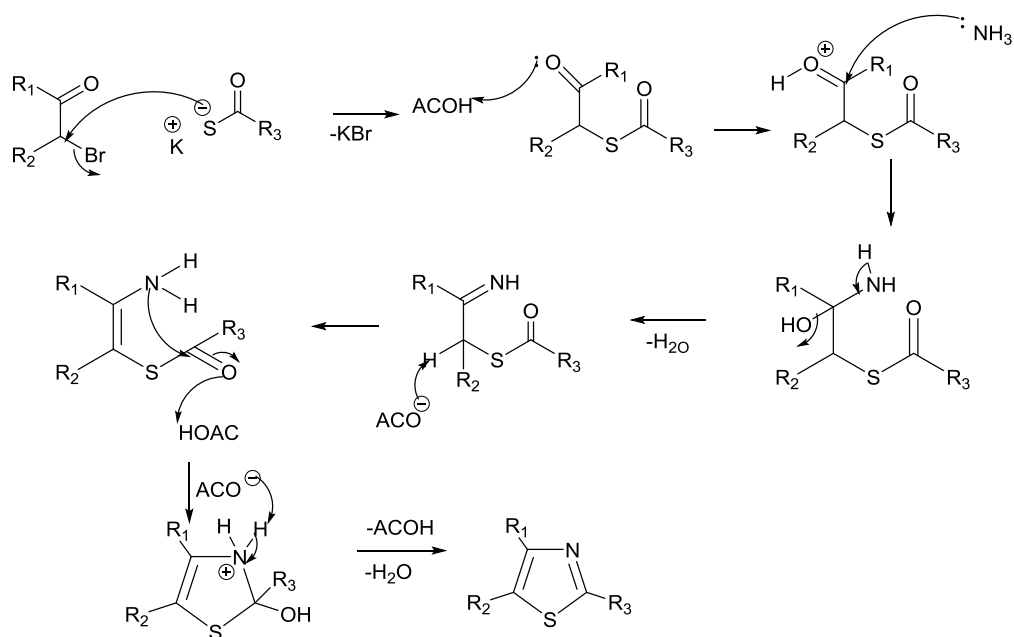


Schéma I .10. Mécanisme réactionnel de synthèse de Dubs de thiazoles substitués.

f) Synthèse de thiazole à partir de benzonitriles et 2-mercatopentèn-3-one

4-Ethyle-5-méthyle-2-phenylthiazoles est préparé avec un rendement assez faible par l'action de la 2-mercatopentèn-3-one avec le benzonitrile en présence de HCl (schéma11) [14].

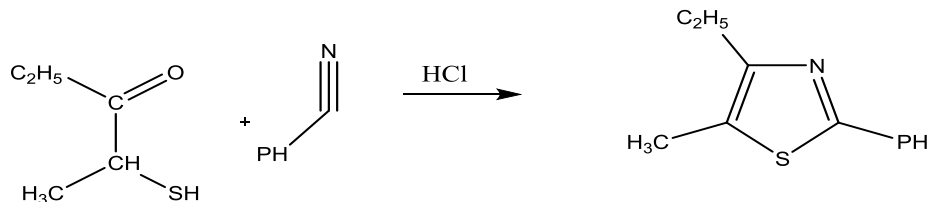


Schéma I.11. Synthèse de thiazoles à partir de benzonitrile et de 2-mercatopentèn-3-one.

❖ Mécanisme réactionnel ???????

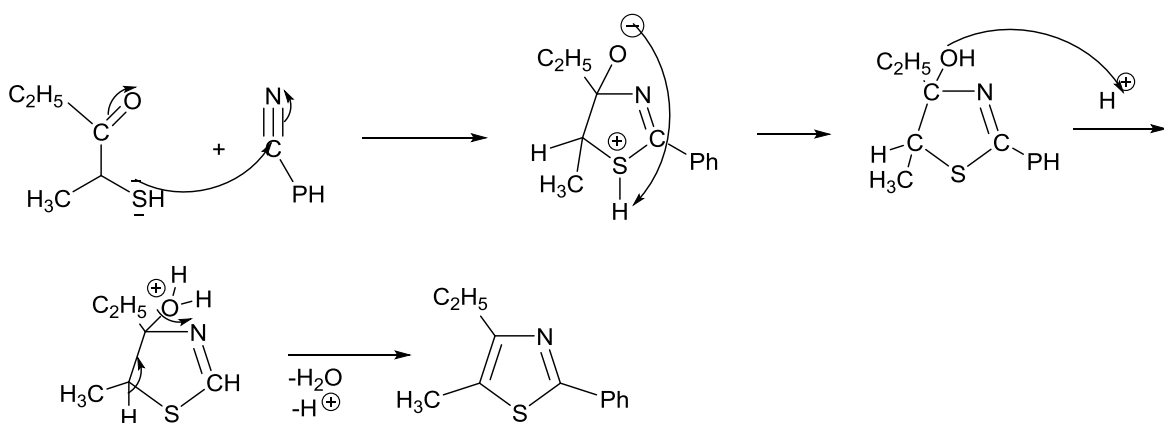


Schéma I.12. Mécanisme de synthèse de thiazoles à partir de benzonitrile et de 2-mercatopentèn-3-one

I.2.2. Réactivité chimique de thiazoles

a) Réaction avec des réactifs électrophiles sur le carbone

Le thiazole peut être attaqué au niveau de l'atome du soufre, l'azote ou l'atome de carbone C5, l'alkylation se produit généralement sur l'atome de l'azote. En ce qui concerne les réactions de substitution aromatique électrophile, le 1,3-thiazole se comporte comme la pyridine, Il est donc difficile pour les thiazoles de subir de telles réactions.

Lorsqu'il y a un groupe donneur d'électrons sur le cycle du thiazole (Ex : un groupe amino ou hydroxyle), la substitution électrophile se produit en position 5 si c'elle est non pas substituée et en position 4 si la position 5 est déjà substitué [15].

La structure du thiazole est considérée comme l'hybride de résonance des structures résonantes suivantes :

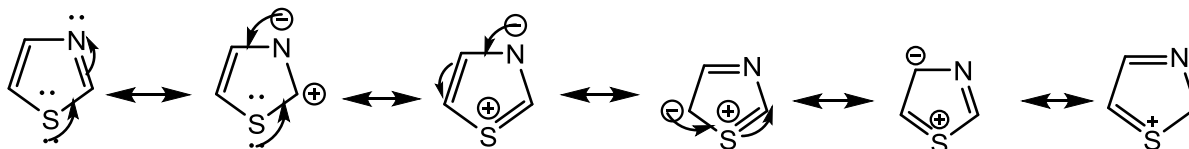


Figure I.5. Formes limites de résonance de thiazole.

1) Réaction de sulfonation

La sulfonation de thiazole nécessite des conditions forcées telles que l'oléum à 250°C pendant 3 h dans du sulfate de mercure (II) pour donner 65% d'acide 5-thiazolesulfonique (A) [16] mais lorsqu'il est activé par un groupe donneur d'électrons, comme dans le cas du 2-amino thiazole, la sulfonation a lieu à 0°C pour produire de l'acide 2-sulfamique, qui se réorganise ensuite thermiquement en acide 2-amino-5-sulfamique (B) (schéma I.13) [17].

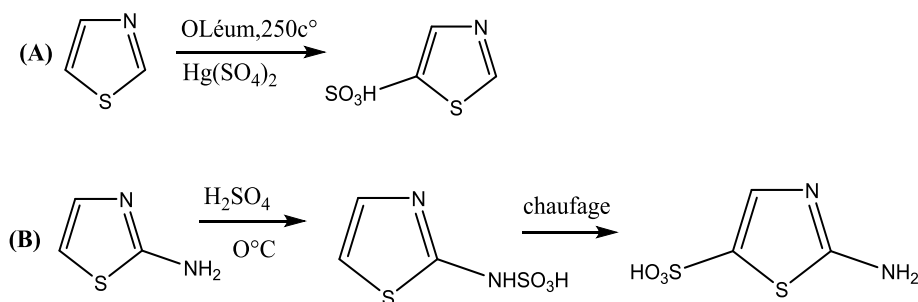


Schéma I.13. Quelques réactions des thiazoles avec des réactifs électrophiles sur l'atome de l'azote.

2) Nitration

Le 2-aminothiazole est nitré en position 5 avec un mélange de l'acide nitrique HNO₃ concentré et de l'acide sulfurique H₂SO₄ pour donner du 2-amino nitrothiazole (schéma I.14) [18].

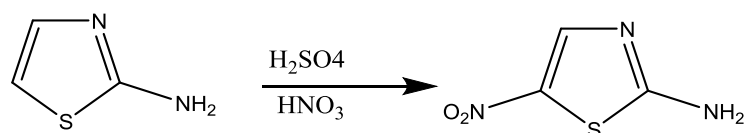


Schéma I.14. Exemple de la réaction de nitration du thiazole.

3) Halogénéation

Il n'y a pas de réaction du 1,3-thiazole non substitué avec le chlore ou le brome dans un solvant inerte. Cependant, lorsqu'il est activé par un groupement donneur tel que le groupe amine le 2-amino thiazole est bromé en position 5 (schéma I.15) [19].

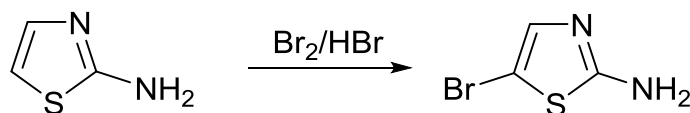


Schéma I.15. Exemple de la réaction d'halogénéation du 2-aminothiazole.

b) Réaction avec les dérivés organométalliques

Les 2-méthylthiazoles sont lithiés, soit sur le groupement méthyle (qui est un composé instable à $T > 5^{\circ}\text{C}$), soit en position 4 ou 5 par le n-butyllithium à 100°C dans l'éther diéthylique (A). De même, le thiazole réagit à -60°C avec le phényllithium en offrant du thiazol-2-yllithium. Comme dans le cas du dérivé de Grignard, le thiazolylithium ne se réarrange pas sous l'effet de la chaleur, tout comme le produit d'addition de la pyridine et du butyllithium (B) (schéma I.16) [20].

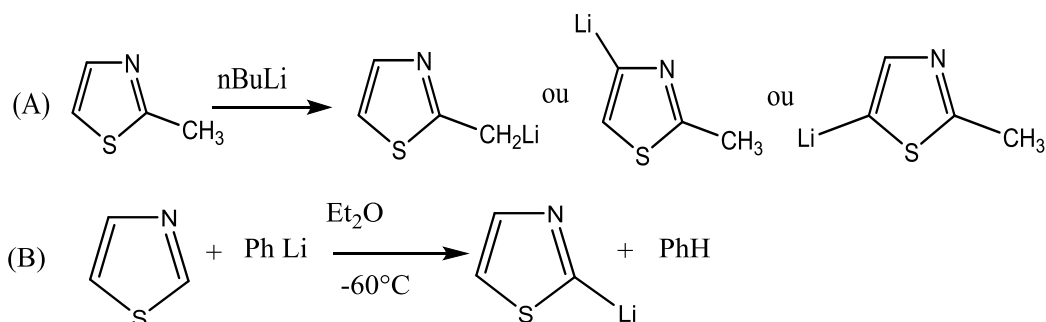


Schéma I.16. Exemples de réactions du thiazole avec les dérivés organométalliques.

c) Réaction des réactifs électrophiles sur l'atome de l'azote

L'attaque électrophile sur l'atome d'azote dépend de la présence de la densité électronique sur l'azote, ainsi que de la position et la nature du substituant lié au cycle thiazolique. L'azote dans le thiazole est hybridé sp^2 et la seule paire d'électrons localisée sur l'azote est moins réactive en raison du caractère aromatique accru, donc la basicité est diminuée. Le thiazole est protoné, alkylé ou acylé sous forme de chlorohydrate d'azote et de sel de thiazolium quaternaire (schéma I.17) [21].

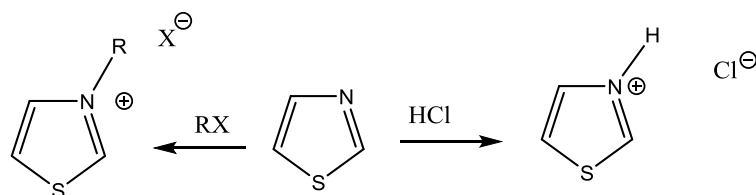


Schéma I.17. Exemple de la réaction des réactifs électrophiles sur l'atome d'azote du thiazole.

d) Réactifs nucléophiles

Les 2-halothiazoles subissent une réaction de déplacement nucléophile par remplacement d'un halogène par divers nucléophiles tels que les amines, les nitroalcanes lithiés et les alcoxydes séparément pour donner respectivement le 2-alkylaminothiazole (1), le 2-nitropropylthiazole (2) et le 2-méthoxythiazole (3) (**schéma I.18**) [22].

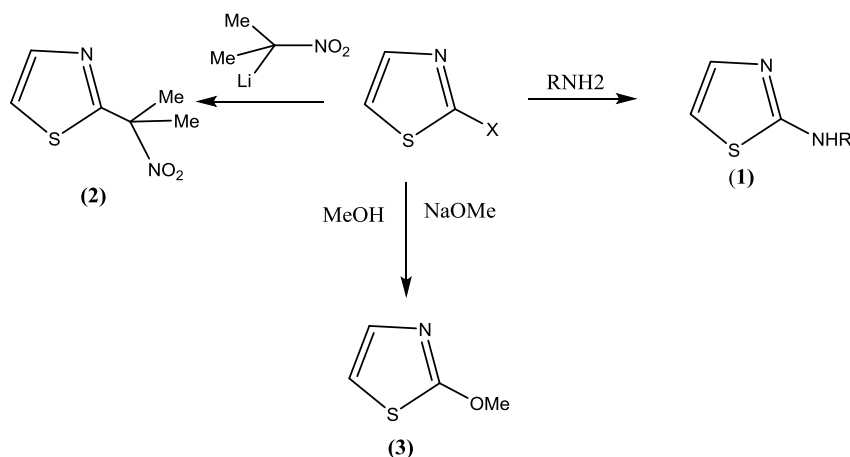


Schéma I.18. Exemple de la réaction des réactifs nucléophiles.

e) Réaction d'oxydation

Les thiazoles s'oxydent avec des peracides ou peroxydes d'hydrogène tels que l'acide peracétique en thiazole-N-oxyde (**schéma I.19**) [23].

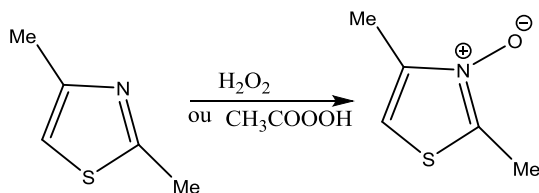


Schéma I.19. Exemple de la réaction d'oxydation

f) Réaction de réduction

L'utilisation du nickel de Raney comme catalyseur d'hydrogénation est impossible car les nickel désulfurise hétérocycle. En présence d'hydrogène, une imine est produite. Elle peut être hydrolysée en cétone et amine (**schéma I.20**) [24].

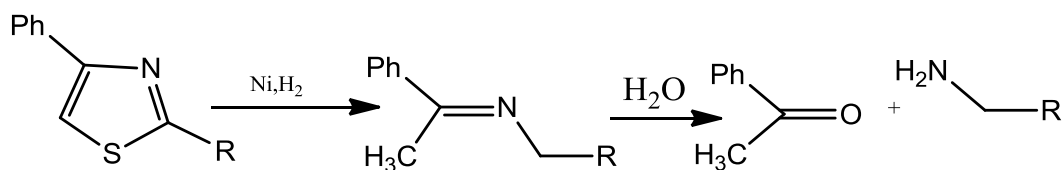


Schéma I.20. Exemple de la réaction de réduction.

I.2.3. Activité biologique des thiazoles

I.2.3.1. Introduction

Les thiazoles ont une grande importance en pharmacologie pour leurs présences dans la plupart des agents thérapeutiques. L'activité biologique des composés contenant du thiazole est presque infinie, ils sont utilisés comme antinéoplasiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, antiulcéreux, anti-HIV, antimicrobiens, antifongiques et bien d'autres encore [25].

I.2.3.2. Activité anti-inflammatoire

Holla et all ont rapporté différentes séries d'arylaminothiazoles, arylidène5-aryl-2-furfurylidènehyrazinothiazoles et ont évalué leurs activités antibactériennes et anti-inflammatoires. Deux nouveaux composés sont synthétisés (1) et (2), qui ont montré une activité anti-inflammatoire comparativement à celle de l'ibuprofène (figure I.6) [26].

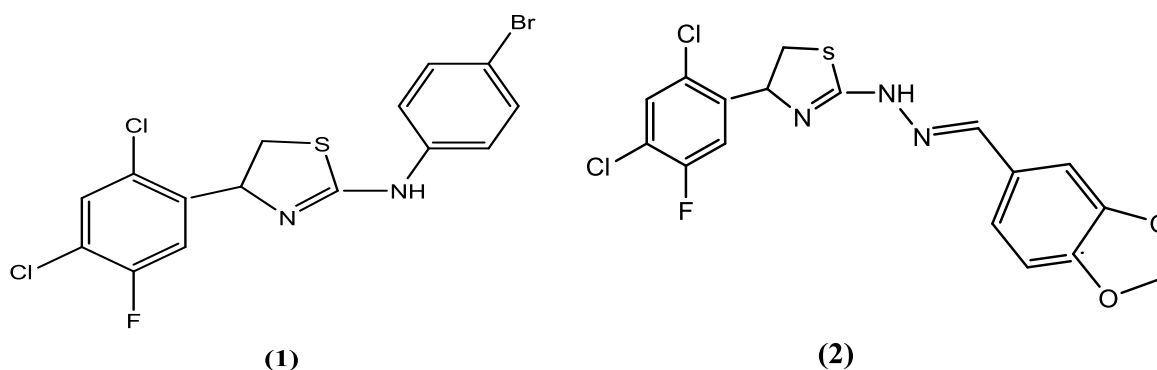


Figure I.6. Exemple de dérivé du thiazole comme anti-inflammatoire.

I.2.3.3. Activité antioxydante

Bozdag-dundar et all ont synthétisé une série de dérivés de 2,4-dichlorothiazolyl thiazolin-2,4-dione, et 4-chloro-2-benzylsulfanylthiazolyl-thiazolidine-2,4-dione, qui ont testé comme antioxydants. Le (Z)-3-(4-chlorobenzyl)-5-((2,4-dichlorothiazol-5-yl)méthylène)thiazolidine (3) a montré une forte activité de piégeage des anions superoxydes [27].

Gouda et all ont synthétisé des dérivés de 2-aminothiazole et ont évalué leur activité antioxydante. Ils ont rapporté que le composé (4) donne un puissant effet antioxydant (figure 1.7) [28].

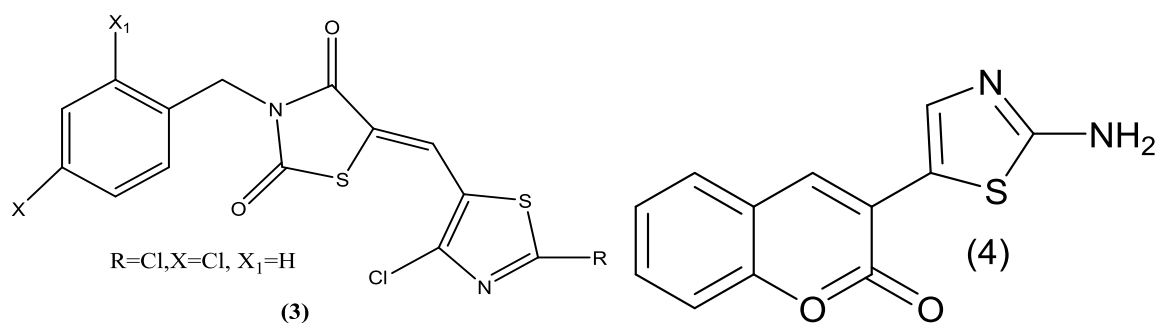


Figure I.7. Exemple de l'activité antioxydante de dérivés du thiazole.

I.2.3.4. Activité anti-VIH

Musada et all ont synthétisé divers N-alkylés thiazolidène sulfonamide, et que le composé testé (5) a montré une activité antirétrovirale plus puissante [29].

Turan-Zitouni et all ont synthétisé des dérivés de 3,4-diaryl-3Hthiazol-2-ylidène) pyrimidin-2-yl amine et les ont évalués leur activité anti-VIH. Parmi les composés testés, le composé 4-(4chlorophenyl)-3-phenyl-N-(pyrimidin-2-yl) thiazole-2(3H)-imine (6) a montré une excellente activité anti-VIH (**figure I.8**) [30].

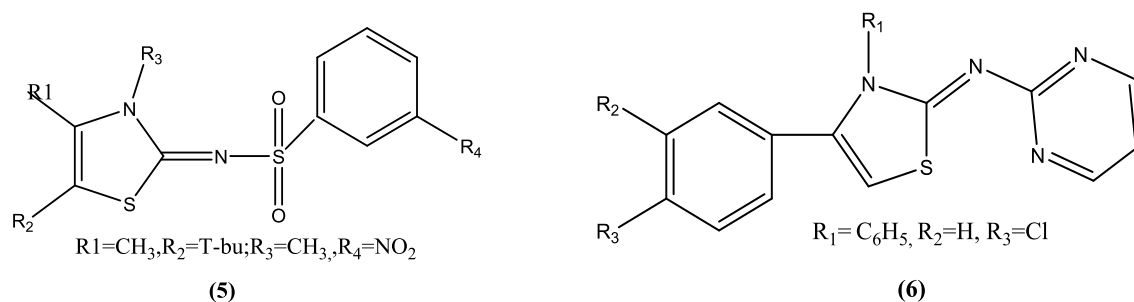


Figure I.8. Exemples de l'activité anti-VHI de dérivé de thiazoles.

I.2.3.5. Activité antimicrobienne

La résistance fongique et bactérienne aux médicaments antimicrobiens augmente rapidement en raison des activités antimicrobiennes non sélectives et du nombre limité des médicaments. Pour surmonter cette situation, plusieurs molécules contenant du thiazole sont synthétisées pour traiter les infections bactériennes et fongiques.

Abdel-Wahab et EL-Borai ont synthétisé divers dérivés du thiazole, les composés (7), (8) et (9) incorporés à la pyrazoline sont testés leur activité antibactérienne et antifongique contre *Escherichia coli* et *Aspergillus niger* [31].

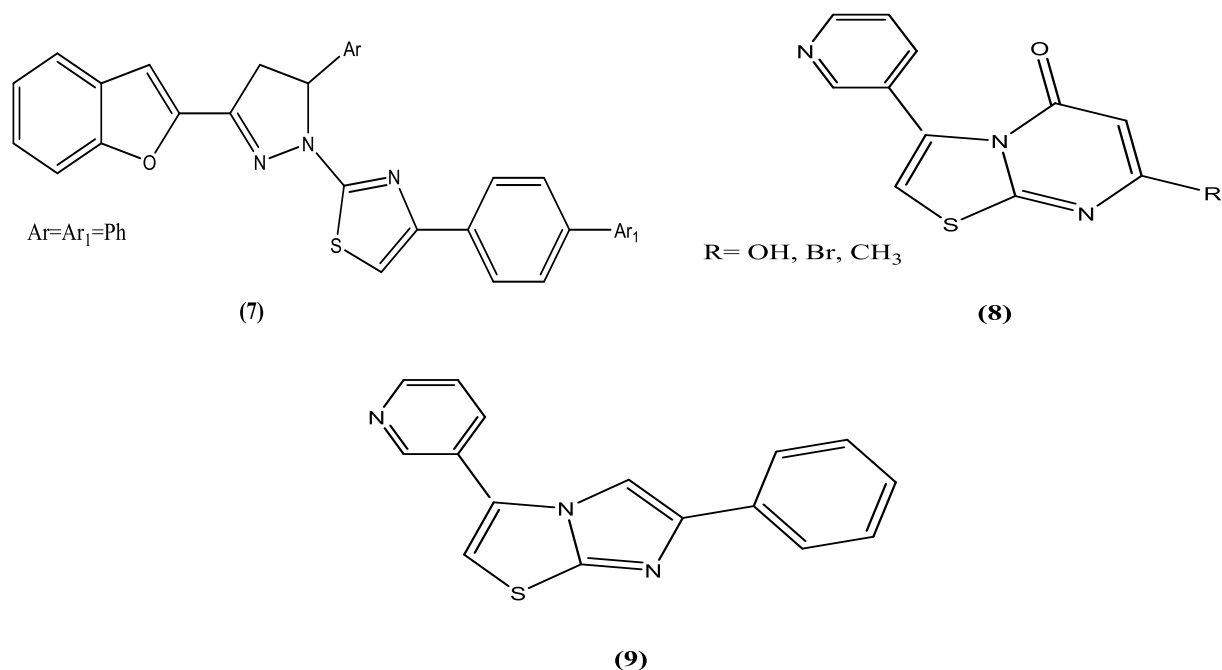


Figure I.9. Exemple de l'activité antibactérienne de dérivés du thiazole.

I.2.3.6. Activité anticonvulsivante, et neuro-protectrice

Koufaki et al ont synthétisé de nouveaux analogues à base de dérivés du 1,2 –dithiolane et ont évalué leur activité neuroprotectrice. Parmi les composés synthétisés, le 2-(4-(1,2-dithiolan-3-yl) butyl)-4-(3,4-diméthoxyphenyl) (**10**) s'est avéré être hautement neuroprotecteur. Les études de relation structure-activité décrivent que lorsque la fonction amide est remplacée par la fonction tétrazole, les composés sont devenus des neuroprotecteurs, tandis que le dérivé 1, 3,4-oxadiazole était moins puissant [32].

Azam et al ont synthétisé une série de semicarbazides de N₄-(naphte [1,2-d] thiazole-2-yl) (**11**) et ont évalué leurs études de neurotoxicité et anticonvulsivante (**figure1.11**) [33].

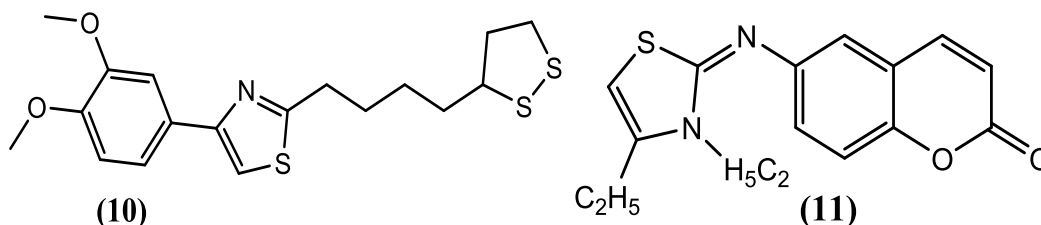


Figure I.10. Exemple de l'activité anticonvulsivante et neuro-protectrice de dérivés du thiazole.

I.2.3.7. Activité anti-tumorale

Ramla et al ont synthétisé une variété de 4-amino-3-méthyl-5-(2-méthyl-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl) thiazol-2(3H)-one (**12**) et ont évalué leur activité antitumorale. (Figure I.11) [34].

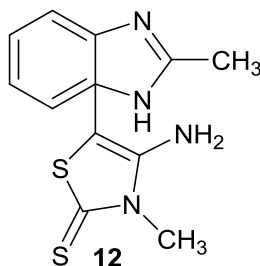


Fig. I.11. Exemple de l'activité anti tumorale de dérivés du thiazole.

I.3. Thiazolidinones

I.3.1. Introduction

Les 4-oxo-thiazolidine ou les thiazolidinones sont des dérivés de thiazolidines représentent une classe de composés de grand intérêt scientifique en raison de leurs propriétés chimiques et leurs activités biologiques tels qu'antibactérienne [35], y compris antifongiques [36], anti-inflammatoire, analgésique [37], et anti-tumorale [38]. Le cycle thiazolidinone se rencontre dans la nature dans l'acide actithiazique (figure I.12) [39].

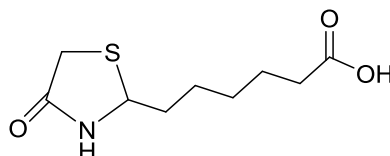


Figure I.12. Structure chimique de l'acide actithiazique

La structure de base des thiazolidinones est constituée d'un cycle à cinq chaînons contenant deux hétéroatomes : un atome de soufre en position 1 et un atome d'azote en position 3, un groupement carbonyle en position 4, et différents substituants peuvent se présenter dans les positions 2,3 et 5 (figure II.13) [40].

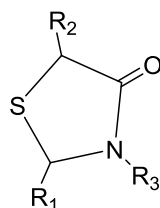


Figure I.13. Structure de thiazolidinones.

I.3.2 Méthodes de synthèses de 4-oxo-thiazolidine

Les 4-oxo-thiazolidines appartiennent à une classe importante de composés hétérocycliques en raison de leurs potentiels dans le domaine pharmaceutiques [41]. En conséquence, un grand nombre de protocoles synthétiques de ces composés est rapporté dans la littérature [42].

a) Synthèse des thiazolidinones impliquant l'acide α -mercaptoacétique et ses dérivés

1) Réaction des amines avec aldéhydes « one pot »

Ce sont des réactions de condensation impliquant l'acide α -mercaptoacétique, les amines primaires ou les ester aminés, les acides et les aldéhydes par le procédé "one pot" [43].

Srivastava et coll. ont synthétisé des dérivés de thiazolidin-4-one, par condensation de trois composés "one pot" : l'acide mercaptique, les amines primaires ou l'ester d'acide aminé et les aldéhydes ou la cyclohexanone en présence de la DCC comme agent de couplage et le tétrahydrofurane (THF) comme solvant à température 0°C , pendant 50 min, pour former le noyau thiazolidin-4-one (schéma I.21) [44].

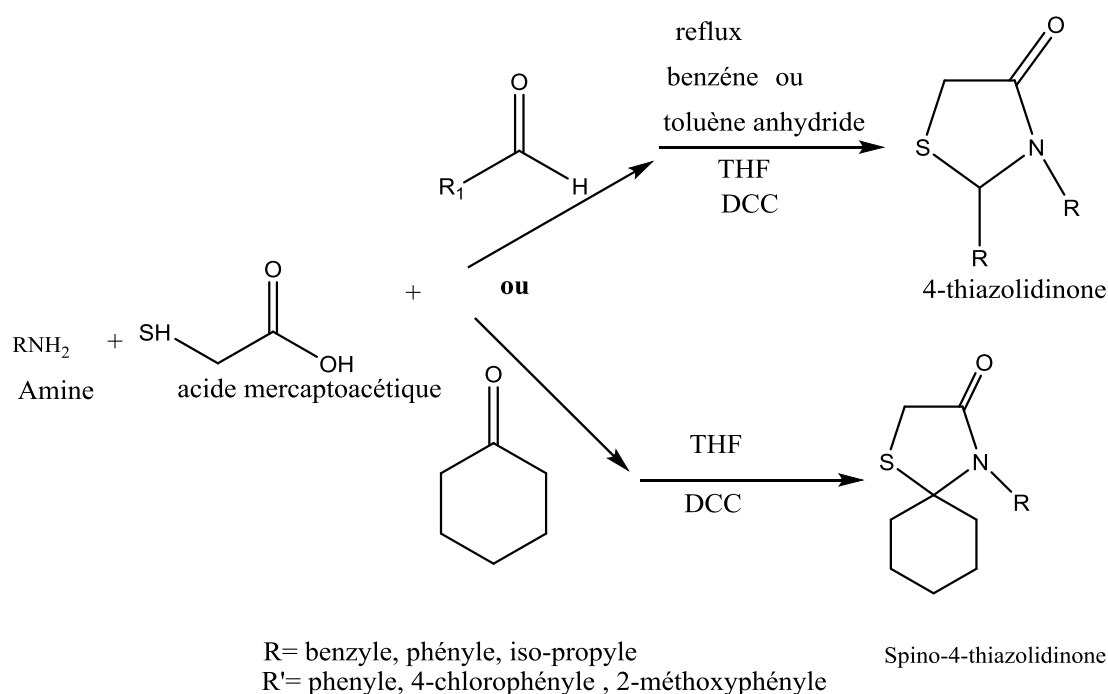


Schéma I.21. Synthèse de thiazolidin-4-ones utilisant des réactions de condensation de trois composants « one pot ».

❖ Mécanisme réactionnel

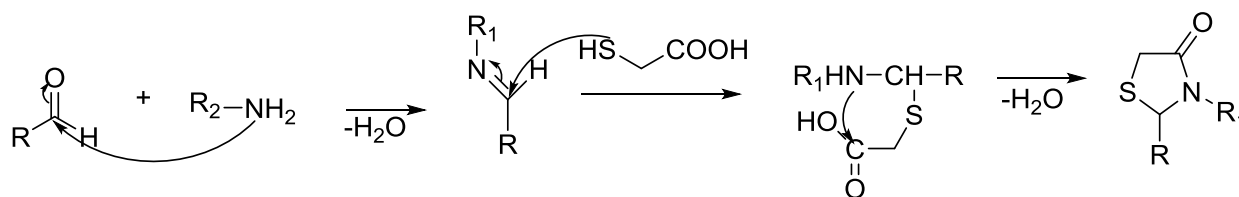
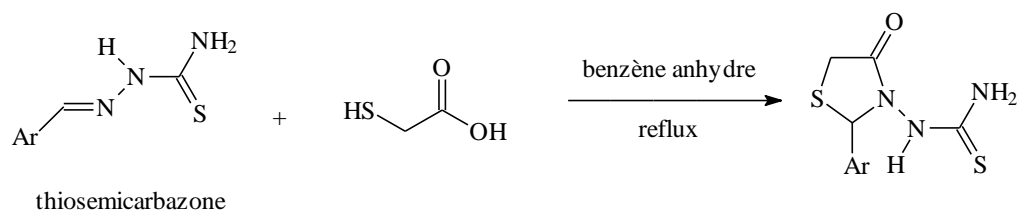


Schéma I.22. Mécanisme réactionnel d'obtention de thiazolidinones.

2) Réaction avec les thiosemicarbazones

El Gendy et al ont préparés le 3-thiourée-4-thiazolidinone à partir de l'acide α -mercaptoacétique et le thiosemicarbazone, Par chauffage au reflux pendant 10h dans le benzène anhydre comme solvant (Schéma.I.23) [45].

Schéma I.23. Réaction d'acide α -mercaptoacétique avec les thiosemicarbazones.

❖ Mécanisme réactionnel

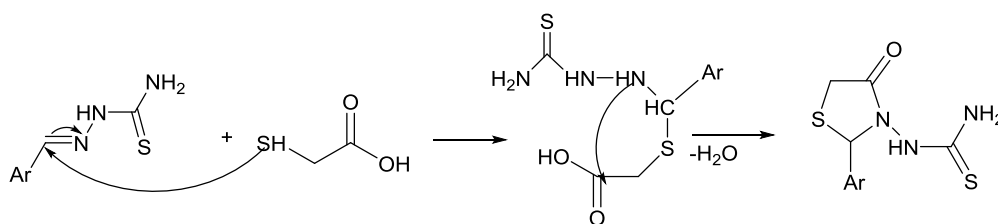


Schéma I.24. Mécanisme réactionnel de thiazolidinones utilisant des réactions de deux composants

3) Réaction avec la pyridine-3-carbaldéhyde

Sadashiva C.T. et all, ont synthétisé de nouveaux thiazolidin-4-on-2,3-disubstitués, à partir de trois réactifs suivant : l'acide mercaptoacétique, l'amine et la pyridin-3-carbaldéhyde par la méthode "one pot" en présence de l'oxyde γ -ferrique (Fe_2O_3) comme catalyseur. Le mélange réactionnel est maintenu au reflux pendant 6-10h utilisant le benzène comme solvant (schéma I.25) [46].

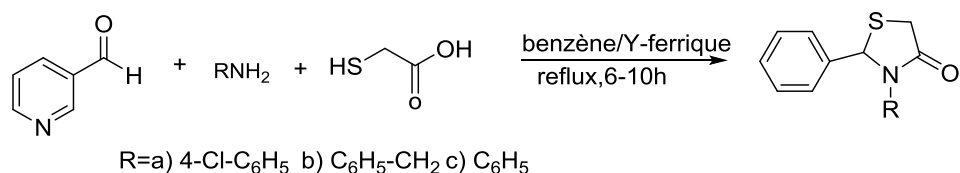
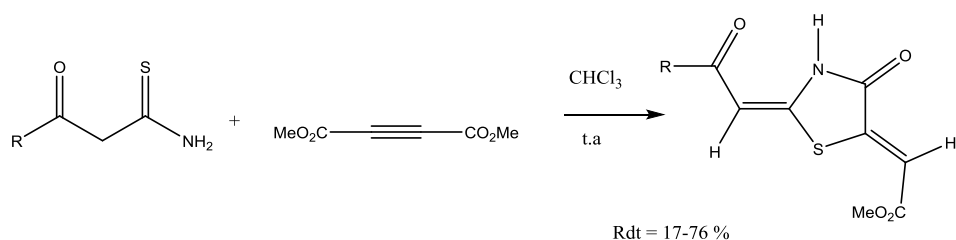


Schéma I.25 . Réaction avec pyridine-3-carbaldéhyde.

b) Synthèse de thiazolidin-4-ones à partir de thioamide et diméthylacétylène dicarboxylate

Une autre méthode de préparation des thiazolidin-4-ones impliquant des réactifs possédant une fonction thioamide avec les composés carbonylés α,β insaturés tels que l'acétylène dicarboxylate de diméthyle (DMAD) ou l'anhydride maléïque [47].

Berseneva et collaborateur, ont synthétisé des analogues de thiazolidin-4-on-2,5-diméthylène par cyclisation des dérivés du thioamide maléïque et le DMAD (Schéma I.26) [48].



R = alkyle ou aryle

Schéma.I.26. Synthèse de 4-thiazolidinone à partir des composés contenant la fonction thioamide.

❖ Mécanisme réactionnel

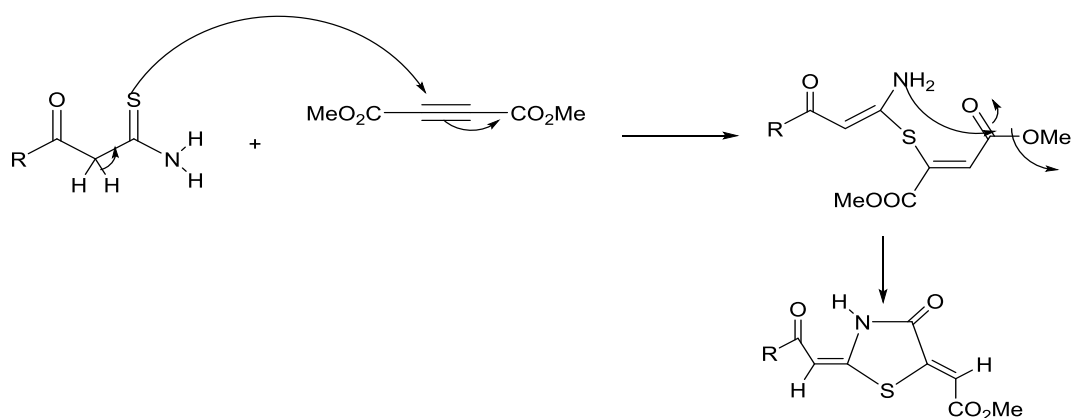


Schéma.I.27. Mécanisme réactionnel d'obtention de 4-thiazolidinones à partir des composés contenant la fonction thioamide.

c) Synthèse de thiazolidinone à partir de thiosemicarbazide

Johnson et son équipe ont rapporté un processus de la synthèse de thiazolidin-4-one en deux étapes :

La première étape consiste de faire réagir un aldéhyde avec le thiosemicarbazide pour former le thiosemicarbazone.

La deuxième étape est une addition de thia-Michael de thiosemicarbazone à l'anhydride maléique dans le DMF et le toluène. (Schéma I.28) [49].

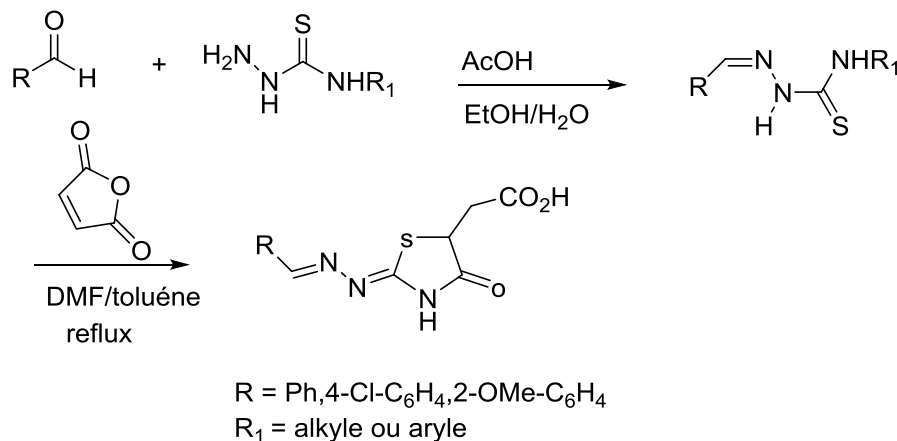


Schéma I.28. Synthèse de thiazolidin-4-one à partir de thiosemicarbazide et l'aldéhyde

❖ Mécanisme réactionnel à partir de thiosemicarbazide

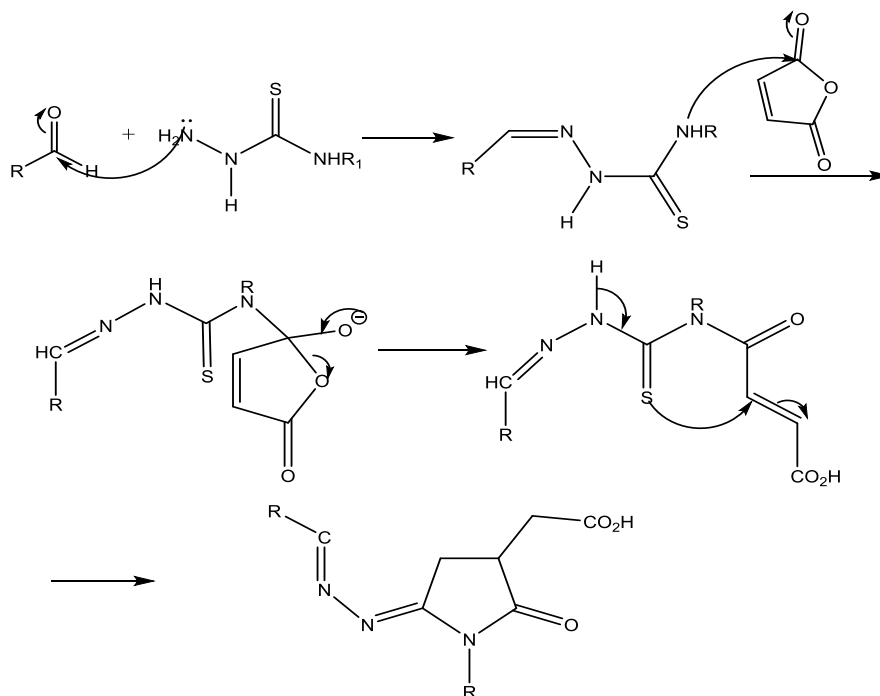


Schéma I.29. Mécanisme réactionnel d'obtention de thiazolidinone

I.3.3. Réactivité de thiazolidin-4-ones

Parmi les réactions impliquant les thiazolidin-4-ones, on trouve :

- ❖ Réaction d'oxydation au niveau d'atome du soufre [50].
- Au niveau d'atome d'azote N-3, diverses réactions sont possibles comme : réaction de N-alkylation et réaction de Mannich [51].
- Réaction de thionation au niveau du carbonyle (C₄) via le réactif de Lawesson [52].
- Réaction de condensation au niveau du carbone, du méthylène avec les aldéhydes et cétone [53].

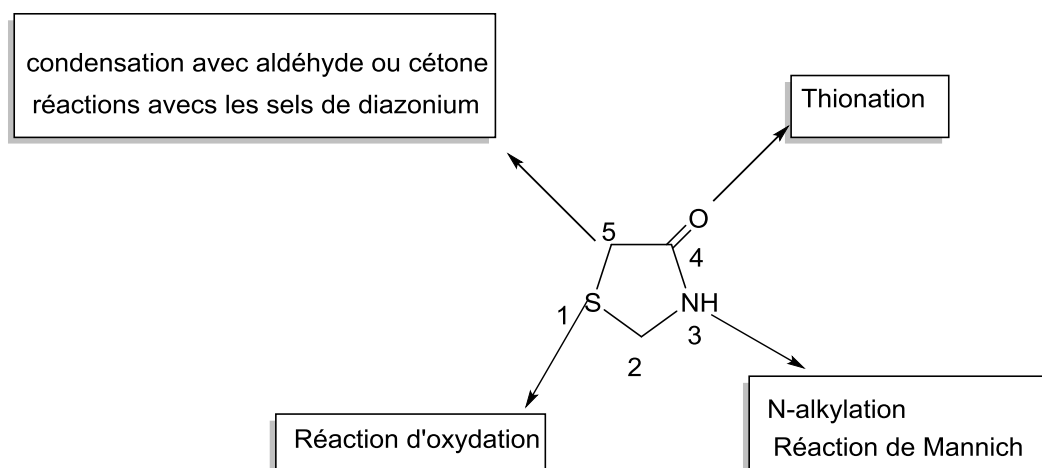


Figure I.14. Principales réactions du cycle de thiazolidin-4-one.

a) Réaction d'oxydation

Les réactions d'oxydations au niveau de l'atome du soufre de la thiazolidin-4-one sont effectuées à l'aide de permanganate de potassium (KMnO_4) dans l'acide acétique aqueux à température 5°C pour former le 1,1-dioxo-4-thiazolidinone [54].

Une autre méthode est utilisée par Fuchigami et collaborateurs en utilisant de l'acide m-chloroperbenzoïque (MCPBA) dans le chloroforme comme agent d'oxydation (**Schéma I.30**) [55].

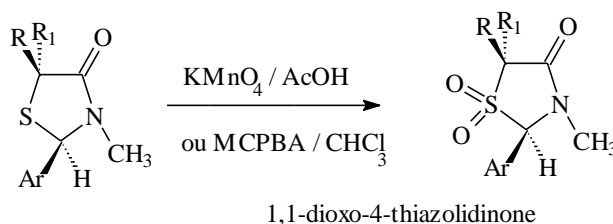


Schéma I.30. Exemple de la réaction d'oxydation de thiazolidin-4-one.

b) Réaction de N-alkylation

Les thiazolidin-4-one substituées en position **2** par des groupements alkyles ou hydroxyalkyles peuvent subir des réactions d'alkylation au niveau de l'azote N-3 non substitué.

Dans cette synthèses ont utilisé des quantités équivalentes d'une base généralement de l'hydroxyde de potassium en présence de la thiazolidin-4-one dans le diméthylformamide anhydre facilitant la formation de l'ion amide à travers l'arrachement d'un hydrogène de N-3 suivie d'une attaque d'un 1,2-dibromoéthane (**Schéma I.31**) [56].

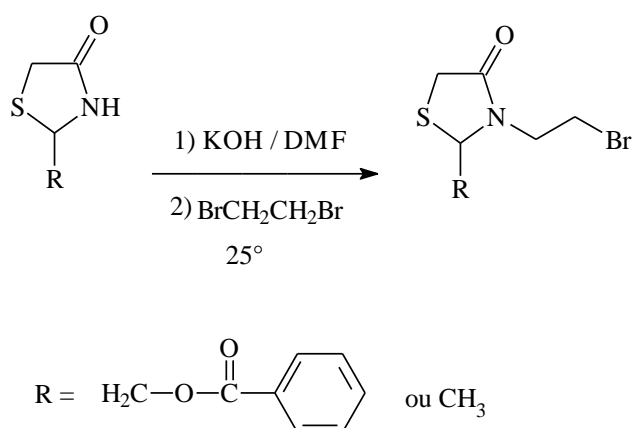


Schéma I.31. Exemple de la réaction de réduction de thiazolidin-4-one.

❖ Mécanisme réactionnel

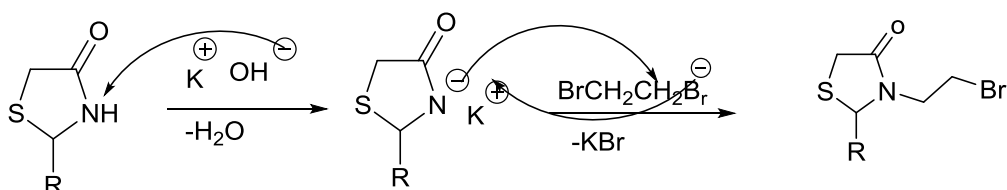


Schéma I.32. Mécanisme de la réaction de réduction de thiazolidin-4-one.

c) Réaction de condensation avec les aldéhydes

En raison du caractère acide du groupe méthylène de la position **5**, la 4-thiazolidinone possède une réactivité avec des électrophiles tels-que : les aldéhydes ou les cétones produisent des réactions de type Knoevenagel dans laquelle il y a une formation d'une énolate intermédiaire stabilisée par l'effet électro-attracteur du groupe carboxyle adjacent au groupe méthylène et à la présence du groupe électro-attracteur en position **2** du cycle 4-thiazolidinone.

La réaction de condensation se produit généralement dans une solution d'acide acétique glacial / acétate de sodium anhydride (**Schéma I.33**) [57].

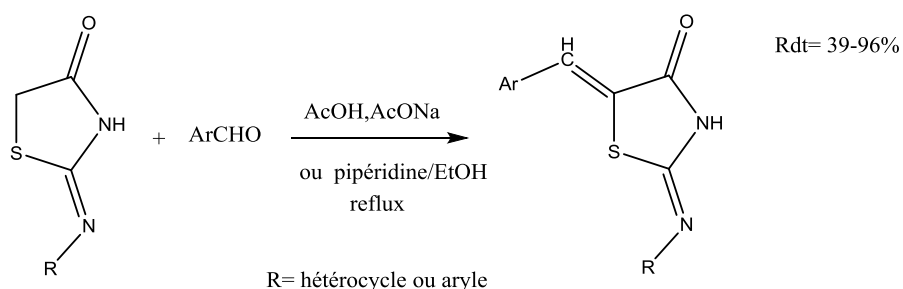


Schéma I.33. Réaction de condensation avec les aldéhydes.

Les 5-arylidène-4-thiazolidinones obtenues par condensation de thiazolidin-4-ones et de benzaldéhyde substitué conduit théoriquement à deux configurations diastéréoisomères E et Z.

❖ Mécanisme réactionnel

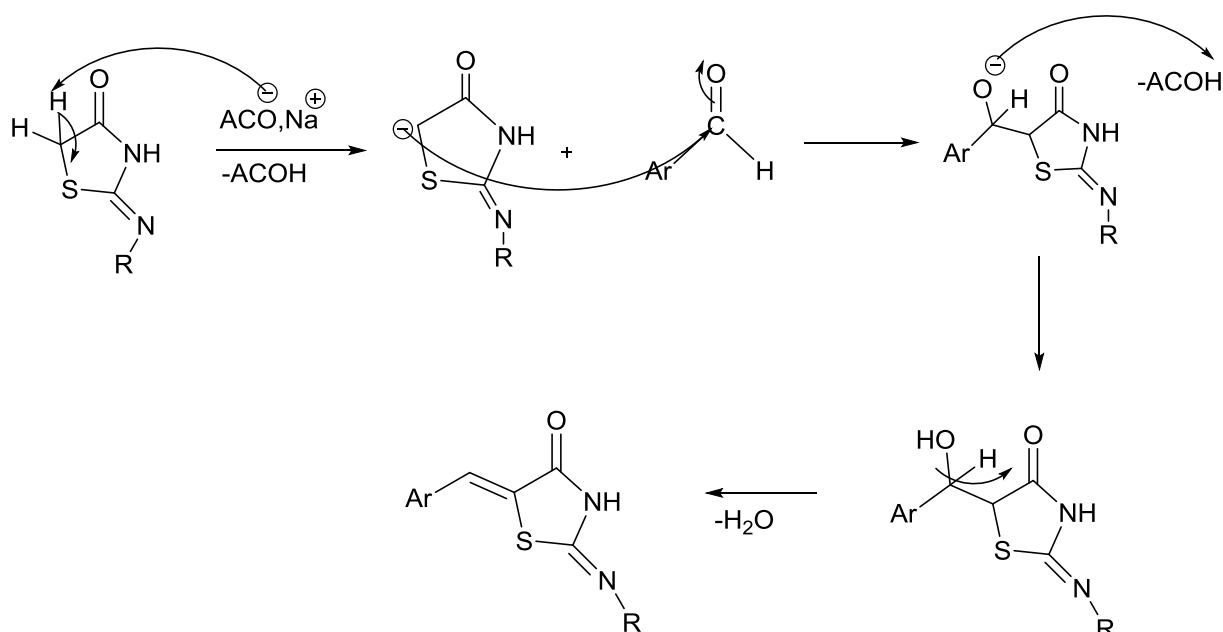


Schéma I.34. Mécanisme réactionnel de réaction de condensation avec les aldéhydes.

d) Réaction de Mannich

Les réactions de type Mannich se produisent généralement entre 2-imino-4-thiazolidinone et les amines primaires ou secondaires en présence de formaldéhyde (HCHO) ou paraformaldéhyde (HCHO)_n dans le méthanol pour former le 2-imino-3 (aminométhyl substitué)-4-thiazolidinone (**Schéma I.35**) [58].

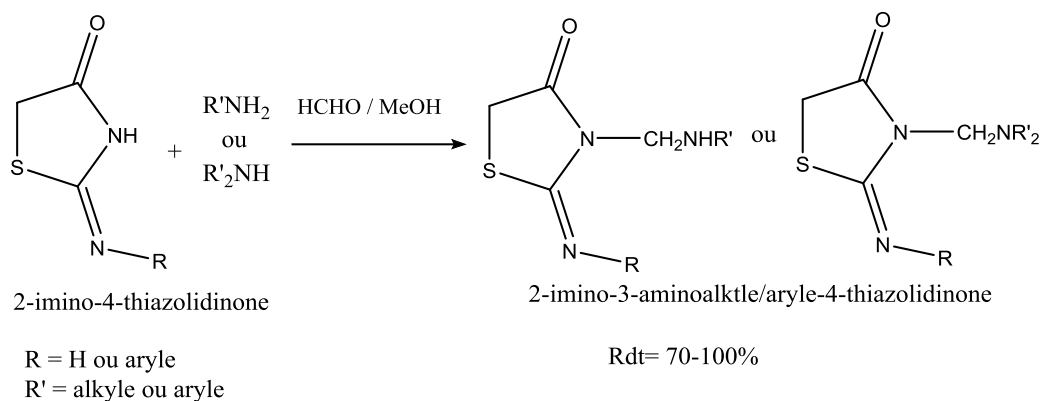


Schéma I.35. Réaction de Mannich.

e) Réaction de Thionation

Andrade et collaborateurs ont fait la thionation des 4-thiazolidinones utilisant l'agent le Lawesson (1,3-dithio-2,4-diphosphatano-2,4-disulfato-2,4-bis (4-méthoxyphényl)).

La vitesse de la réaction de thionation dépend de la densité électronique au niveau du carbonyle et de la température de la réaction. La synthèse de 4-thio-4-thiazolidinone-2-one à partir de thiazolidin-2,4-dione dans le dioxane anhydre est avantageuse au niveau des sites les plus riches en électrons (Schéma I.36) [59, 60].

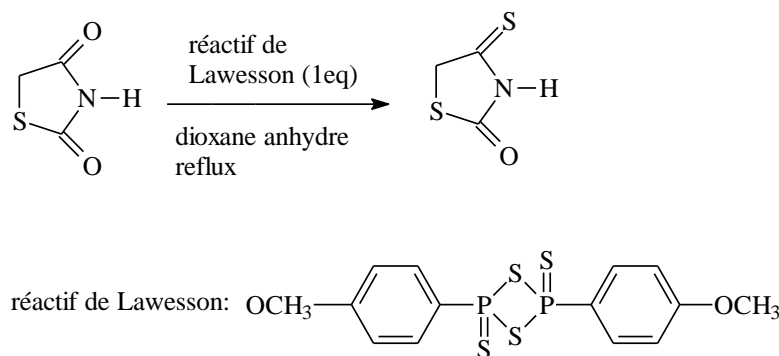


Schéma I.36. Réaction de thionation thiazolidin-2,4-dione.

I.3.4. Intérêt biologique des 4-thiazolidinones

I.3.4.1. Introduction

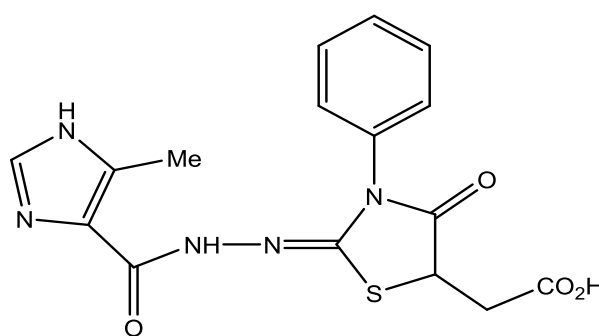
Les dérivés des thiazolidinones représentent une classe de composés de grand intérêt scientifique en raison de leurs propriétés chimiques et leurs activités pharmacologiques polyvalentes et intéressantes telles que : antimicrobiennes [61], antioxydants [62], antifongiques [63], antihyperglycémique [64], et antibactériennes [65]. Ils sont considérés comme des inhibiteurs puissants contre les cellules cancéreuses [66].

I.3.4.2 Activité antibactérienne et antifongique

Les dérivés de la thiazolidin-4-one ont très souvent étudiés pour des activités contre les micro-organismes. Les plus fréquemment utilisés dans les essais sont *Escherichia coli* et *Haemophilus influenzae* (bactérie gram -) et *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis* (bactérie gram+), *Aspergillus niger* et *Candida tropicalis* (levure).

Liesen et al ont synthétisé une série de composés de 4-thiazolidinone obtenus à partir (5-méthyl-1-h-imidazol-4-carboxylate) d'éthyle. L'ensemble des composés synthétisés ont été évalués contre divers agents pathogènes pour leur activité antibactérienne et antifongique.

Les résultats ont montré que les composés testés possédant de faibles activités antibactérienne et antifongique par rapport à des médicaments de références telles que le composé (13) (figure I.15) [67].

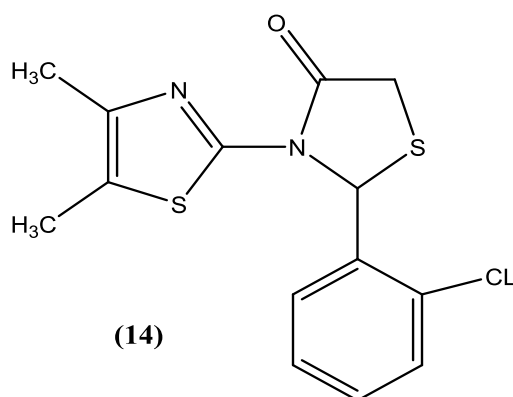


(13)

Figure I.15. Exemple de l'activité antibactérienne et antifongique de thiazolidinone.

I.3.4.3. Activité anti-VIH

Rawal et al ont synthétisé une série de 2-aryl-3- hétéroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones. Les composés ayant un groupe fonctionnel isothiourée ou thiourée ont montré une forte activité anti-VIH-15 (14) (Figure I.16) [68].



(14)

Figure I.16. Exemple de l'activité anti-VIH de thiazolidinone.

I.3.4.4. Activités anti-inflammatoire et analgésique

Kumar et al ont synthétisé un groupe de 3-[4'-(*p*-chlorophényl) thiazol-2'-yl]-2-[(substitué azétidinone /thiazolidinone)-aminométhyl]-6-bromoquinazolin-4-one et tamisé pour les activités anti-inflammatoires et analgésiques. le 2-(4-bromophényl)-3-(4-chlorophényl)thiazol-2-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)methyl)amino)thiazolidin-4-one (**15**) s'est révélé être très actif dans les deux activités (**figure I.17**) [69].

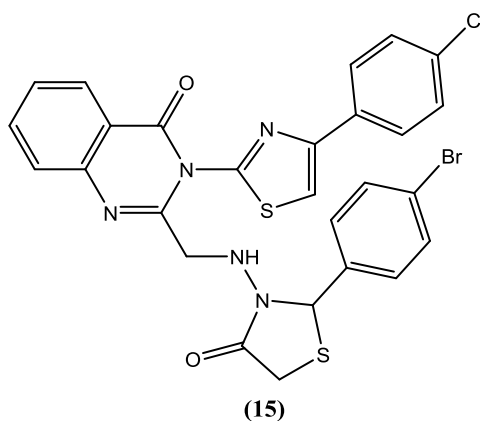


Figure I.17. Exemple de l'activité anti-inflammatoire et analgésique de thiazolidinone

I.3.4.5. Activités antituberculeuse

Kucukguzel et al. ont synthétisé une série de thiazolidinone, dérivés de l'isonicotinylhydrazide, qui ont été testés pour leurs activités antimicrobiennes in vitro. Ils ont constaté que l'activité antituberculeuse est considérablement influencée par divers substituant du cycle aromatique de la 4-thiazolidinone. Avec la présence du groupe hydroxyle et méthoxyle sur le cycle aromatique. Le composé (**16**) N-(2-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-4-oxothiazolidin-3-yl)isonicotinamide s'est avéré être plus actif (**figure I.18**) [70].

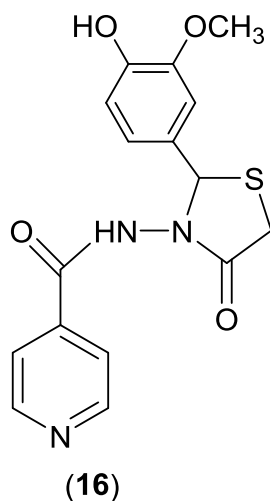


Figure I.18. Exemple de l'activité antituberculeuse de thiazolidinone.

Conclusion

Dans ce chapitre, un rappel bibliographique sur les thiazoles et les thiazolidinone est mis en évidence et divers points ont été développés, il s'agit des méthodes de synthèse, des réactivités chimique, ainsi que l'intérêt biologique.

Références bibliographiques

- [1] Kaltritzky A. R. & Boulton A.; J. *Advances in heterocyclic chemistry*; (1963), 403. New York: Academic Press.
- [2] Metzger Jacques V.; Ed. *Thiazole and Its Derivatives; Part 3*; Vol. 114. John Wiley & Sons ; (2009).
- [3] Gupta V. & Kant V.; A review on biological activity of imidazole and thiazole moieties and their derivatives. ; *Science International*. ; (2003), 253-260.
- [4] Hantzsch and Weber; *J. Ber. Dtsch.; Chem. Ges.* ; (1887), 3118 – 3132.
- [5] Borisenko V. E., Koll, A., Kolmakov, E. E. & Rjasnyi, A.G.; Hydrogen bonds of 2-aminothiazoles in intermolecular complexes; *Journal of molecular structure* ; (2006), 783(1-3), 101-115.
- [6] Sperry Jeffrey B. and Dennis L.; Wright. "Furans, thiophenes and related heterocycles in drug discovery;" *Current Opinion in Drug Discovery and Development*; (2005), 8(6), 723.
- [7] Bramely S. E., Dupplin V., Goberdhan D. G., & Meakins, G. D.; The Hantzsch thiazole synthesis under acidic conditions: change of regioselectivity. ; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transaction*; (1987), V.1, 639-643.
- [8] Zoltewicz J. A., & Deady L. W.; Quaternization of heteroaromatic compound: Quantitative aspects. ; In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; (1978), 22, 71-121); Academic Press.
- [9] Mishra C.B., Kumari S., & Tiwari M.; (Thiazole: A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents. ; *European journal of medicinal chemistry*. ; (2015), 1-34.
- [10] Cook A. H., Heilbron I., & Levy A. L.; 318 Studies in the azole series; Part I. A novel route to 5-aminothiazoles; *Journal of the Chemical Society (Resumed)*; (1947), 1594-1598.
- [11] Sasmal PK, Chandrasekhar A., Sridhar S. & Iqbal. ; J. Nouvelle méthode en une étape pour la conversion des isothiocyanates en 2-alkyl (aryl) Amin thiazoles ; *Tétraèdre* ; (2008), 64 (49), 11074-11080.
- [12] Erian A. W., Sherif S. M., & Gaber H. M.; The chemistry of α -haloketones and their utility in heterocyclic synthesis *Molecules*. ; (2003), 8(11), 793-865.

- [13] Venkateswararao E., Jalani H. B., Manoj M., & Jung S. H.; Exploration and Optimization of an Efficient One pot Sequential Synthesis of Di/trisubstituted Thiazoles from α -Bromoketones, Thioacids Salt and Ammonium Acetate ; *Journal of Heterocyclic Chemistry* ; (2006), 53(5), 1449-1456.
- [14] Shen S. S., Lei M. Y., Wong Y. X., Tong M. L., Teo, P. L. Y., Chiba, S., & Narasaka, K.; Intramolecular nucleophilic substitution at an sp² carbon: synthesis of substituted thiazoles and imidazole-2-thiones ; *Tetrahedron Letters* ; (2009), 50(26), 3161-3163.
- [15] Zahradnik R., & Koutecký J.; Contribution to the chemistry of thiadiazols and 1,3-thiazole; *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* ; (1961), 26(1), 156-172.
- [16] Forlani L., De Maria P., & Fini A.; Electrical effects in substituted thiazoles. pKa Values of some 5-substituted 2- aminothiazoles and 5-substituted 2-NN-dimethylaminothiazoles ; *Journal of the Chemical Society* ; (1980) *Perkin Transactions 2*, (8), 1156-1158.
- [17] Clark J. H., English J. P., Winnek P. S., Marson H. W., Cole Q. P., & Clapp J. W.; Studies in Chemotherapy ; XII. Some Sulfanilamidoheterocycles ; *Journal of the American Chemical Society* ; (1946), 68(1), 96-99.
- [18] Ganapathi K., & Venkataraman A.; Chemotherapy of bacterial infections. In *Proceedings of the Indian Academy of Sciences- Section*; (1948 December), A (Vol. 28, No. 6, p. 556). Springer India.
- [19] English J. P., Clark J. H., Clapp J. W., Seeger D. and Ebel R. H.; *J. Am. Chem. Soc.*; (1946), 58,453.
- [20] Dondoni A., Franco S., Merchán F. L., Merino P., & Tejero T.; Stereocontrolled addition of 2-lithiothiazole to the nitron derived from D-glyceraldehyde acetonide. A revision and extension; *Tetrahedron letters*; (1993), 33 (34), 5475-5478.
- [21] Ram V.I., Sethi A., Nath M. & Pratap R.; The chemistry of Hterocycles ; Nomenclature and chemistry of three to five Membered heterocycles ; Elsevier ; (2019).
- [22] Cornwall P., Dell C. P., & Knight, D.W.; Regioselectivity in the lithiation of methyl-substituted thiazole-and oxazole- carboxylic acids and carboxamides: general methods for the elaboration of trisubstituted thiazoles and oxazoles ; *Journal of the Chemical Society; Perkin Transactions* (1991) , 1, (10) : 2417-2428.

[23] Begtrup M., & Hansen L. B. L.; New methods for the introduction of substituents into thiazoles; *Acta Chem. Scand* ; (1992), 46, 372-383.

[24] Bansal, R.K. Heterocyclic chemistry. New Age International, (2008), 547.

[25] Arora P., Narang R., Nayak S. K., Singh S. K. & Judge V.; 2,4-Disubstituted thiazoles as multitargeted bioactive molecules ; *Medicinal Chemistry Research* ; (2016), 25(9), 1717-1743.

[26] Holla B. S., Malini K. V., Rao, B. S., Sarojini B. K., & Kumari N.S.; Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents ; *European journal of medicinal chemistry* ; (2003), 38(3), 313-318.

[27] Bozdağ-Dündar O., Çoban T., Ceylan-Ünlüsoy M. & Ertan R.; Radical scavenging capacities of some thiazolylthiazolidine-2, 4-dione; derivatives; *Medicinal chemistry research* ; (2009), 18(1), 1-7.

[28] Gouda M.A., Eldien H.F., Girges M.M. & Berghot M.A.; Synthesis and antioxidant evaluation of some new sulphadimidine incorporating thiophene moiety; *European Journal of Chemistry* ; (2014), 5(4) ,595-600.

[29] Masuda N., Yamamoto O., Fujii, M., Ohgami T., Moritomo A., Kontani T. & Ohta M.; Regioselective Alkylation of thiazolylsulfonamides: Direct and Efficient Synthesis of 3-alkylthiazolidene derivatives; *Synthetic communications*; (2005), 35(17), 2305-2316.

[30] Turan-Zitouni G., Özdemir A., & Kaplancıklı Z.A.; (Synthesis and antiviral activity of some (3,4-diaryl-3H-thiazol-2-ylidene) pyrimidin-2-yl amine derivatives ; *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* ; (2011) .186(2), 233-239.

[31] Abdel-Wahab B. F., Abdel-Aziz H. A. & Ahmed E.M.; Synthesis and antimicrobial evaluation of 1-(benzofuran-2-yl)-4-nitro-3-arylbutan-1-ones and 3-(benzofuran-2-yl)-4,5-dihydro-5-aryl-1-[4-(aryl)-1,3-thiazol-2-yl]-1H-pyrazoles; *European journal of medicinal chemistry*; (2009), 44(6), 2632-2635.

[32] Koukafi M., kiziridi C., nikoludaki F. and Alexis M.N.; design and synthesis of 1.2-addition derivatives and evaluation of their neuroprotective activity; *Bioorg. Med. Chem let*; (2007), 17, 4223-4227.

[33] Azam F., Alkaskas Ia., Khokra sl. and Prakash O.; *Eur med chem*; (2009), 44, 203-211.

- [34] Ramla M., et al.; Synthesis and antitumor activity of 1-substituted-2-methyl-5-nitrobenzimidazoles; *Bioorganic & medicinal chemistry*; (2006), 14.21, 7324-7332.
- [35] Jain S.; Synthesis and antibacterial studies of 2-aryl-3-alkanamido-4H-thiazolidin-4-one derivatives; *Arabian Journal of Chemistry*; (2016), 9, 290-295.
- [36] Kunzler A., Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl)ethyl)thiazolidinones; *European journal of medicinal chemistry*; (2013), 64, 74-80
- [37] Vigorita M.G. et al.; Synthesis and antiinflammatory analgesic activity of 3, 3'-(1, 2-Ethanediy)-bis [2-aryl-4-thiazolidinone] chiral compounds; Part 10. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; (2001), 11.21, 2791-2794.
- [38] Bowden Keith and Ravinder S., Chana. "Structure activity relations. Part 6; The alkaline hydrolysis of 3-methyl-5- relations ; Part 6. The alkaline hydrolysis of 3-methyl-5- methylidene- and 3,5-dimethylthiazolidine-2,4-diones ; The addition of thiols to 3-methyl-5-methylidene-thiazolidine-2,4-dione ; " *Journal of the Chemical Society ; Perkin Transactions 2*, (1990), 12, 2163-2166.
- [39] Schenck J.R. and Rose AF De; Actithiazic Acid. II. Isolation and Characterization *Archives of Biochemistry and Biophysics*; , 40(2), 263-269.
- [40] Panico R., Powell W.H. and Richer J.C., eds ; IUPAC-Nomenclatures des composés organiques ; Blackwell ; Londres, (1993).
- [41] Kavitha C.V., Swamy Basappa, Nanjunda Swamy K., Manteligen S., Doreswamy M. A., Sridhar J., Shashidhara Prasad S. and Rangapa ;" *Bioorg. Med. Chem*; (2006), 14, 2290.
- [42] Singh Shiva P. et al.; "Chemistry and biological activity of thiazolidinones ;" *Chemical Reviews* ; (1981), 81, 2 175-203.
- [43] Barrera M.L., Chimini de luca L., Monforte AM., Monforte P., Rao A., Zappala M., Balzarini J., De clerq E., Pannecoupe C. and Witvrouw M. ; *Bioorg. Med. Chem lett.* ; (2001), 11, 1793.
- [44] Srivatava Tumul W., Haq and S.B. Katti.; "Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three- component condensation;" *Tetrahedron* (2002), 58.38, 7619-7624.

- [45] EL-gendy Z., Abde-rahman R.M. and Fawzy M.M. ; J. Indian. Chem . Soc; (1990), 67, 927.
- [46] Sadashiva C.T., Narendra Sharath Chandra J.N., Kavitha C.V., Thimmegowda A., Subhash K.M.N. and Rangapa K.S. Med.Chem ; (2009), 44, 4848.
- [47] Aquino T.M., Liesen A.P., Lima J.G., Silva R.E.A., Lima V., Araujo J.M. and Goes A.J. ; Resumos Reunido Anual de Sociedade Brasileira de quimica, aquas de lindoia ; (2006).
- [48] Barseneva V.S., Thachev A.V., Morzherin Y.Y., Dehaen W., Luyten I., Toppet S. and Bakulev V.A.; J. Chem. Soc.; Perkin Trans ; (2008), 2133.
- [49] Johnson M.R., Fazio M.j., Ward D.L. and Sona L.R. ; J. Org. Chem. ; (1983) ,48-494.
- [50] Andrare A.M.C., Lima W.T., Rocha M.P.A., Lima M.C.A., Galdino S.L., Barbosa Fillito J.M., Goes A.J.S., Pitta, I.R.; Boll. Formac ; (2002), 141-428.
- [51] Singh S.P., Parmar S.S. and Raman K.; Chem. Rev.; (1981), 81, 175.
- [52] Clausen K., Thorsen M., & Lawesson, S.O.; Studies on amino acids and peptides—I: Synthesis of N benzyloxycarbonylendo-thiodipeptide esters ; *Tetrahedron* (1981), 37.21, 3635-3639.
- [53] Kato Tatsuya et al; "Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity; Structure - activity relationships of thiazolidinone derivatives;" *Journal of medicinal chemistry* ; (1999), 42.16, 3134-3146.
- [54] Johnson Mark R.; et al.; "Synthesis of beta-lactams by the photochemical extrusion of sulfur dioxide from 1, 1-dioxo-4-thiazolidinones;" *The Journal of Organic Chemistry*; (1983), 48.4, 494-499.
- [55] Fuschigami T.; Naritazuka S.; Konno A.; J. Org. Chem ; (1992) , 57 , 3755.
- [56] Graciet J.C., Niddam V., Gamborni M., Trabaud C., dessolin J., Medou M., Mourer N., Zoulin F., Borf, I., C., Hantz O., Camplo M. ; cherma. J.C. and Kraus, J.I.; Bioorg. Med. Chem. Lett. ; (1996), 6, 1775.
- [57] Subba Rao Y.V. and Choudary B.M., "Knoevenagel condensation catalysed by new montmorillonitesilylpropylethylenediamine ;" *Synthetic communications* ; (1991), 21.10-11, 1163-1166.

- [58] Pandey Y., Singh A.; Sharma P. K. & Kumar N.; Biological activities of thiazolidine-a review; *Journal of Current Pharma Research*; (2011). 1(2), 192.
- [59] Andrade A.M.C., Lima W.T., Rocha M.P.A. and Barbosa Filho J.M.; *Chim Formac* ; (2002), 141, 428.
- [60] Clausen K., Thorsen M., & Lawesson, S.O., Studies on amino acids and peptides—I: Synthesis of N benzyloxycarbonylendo-thiodipeptide esters; *Tetrahedron* (1981), 37.21, 3635-3639.
- [61] Barakat A., Al-Najjar H.J., Al-Majid A.M., et al., Synthesis, molecular structure investigations and antimicrobial activity of 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives ; *J. Mol. Structure* ; (2015), 1081, 519-529.
- [62] Shih Mei-Hsiu and Fang-Ying Ke., "Syntheses and evaluation of antioxidant activity of sydnonyl substituted thiazolidinone and thiazoline derivatives;" *Bioorganic & medicinal chemistry*; (2004), 12.17, 4633-4643.
- [63] Kunzler Alice et al., "Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl) ethyl) thiazolidinones ; " *European journal of medicinal chemistry* ; (2013), 64, 74-80.
- [64] Bhosle Manisha R., et al. "Synthesis and antihyperglycemic evaluation of new 2-hydrazolyl-4-thiazolidinone-5-carboxylic acids having pyrazolyl pharmacophores ;" *Bioorganic & medicinal chemistry letters* ; (2014), 24.12, 2651-2654.
- [65] Jain Sandeep et al.; "Synthesis and antibacterial studies of 2- aryl-3-alkanamido-4H-thiazolidin-4-one derivatives;" *Arabian Journal of Chemistry* ; (2016), 9, S290-S295.
- [66] Koya K.Li .Y., Wang H et al. ; MKT-077, a Novel Rhodacyanine Dye in Clinical Trials, Exhibits Anticarcinoma Activity in Preclinical Studies Based on Selective Mitochondrial Accumulation ; *Cancer Research* (1996), 56, 538-543.
- [67] Liesen A. P., Aquino T. M., Cavalho C. S., Lima V.T., Araujo J.M., Lima J.G., Faria A.R., Melo E.J.T., Alves A.J. ; Alves E.W ., Alves A. Q. and Goes A.S. ; *Eur. J. Med. Chem* ; (2010), 45,3658.
- [68] Rawal RK., Tripathi R., Katti SB., Pannecouque C. and Clercq ED., Design, synthesis, and evaluation of 2- aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents ; *Bioorg . Med. Chem*; (2007), 1725–1731.

[69] Kumar A., Rajput CS., Bhati SK.; Bioor. Med .chem; (2007), 3089-1096.

[70] Kucukguzel S.G., Oruc E.E., Rollas S., Sahin F. and Ozbek A.; Eur. J. Med. Chem (2002), 37-197.

Chapitre III

Résultats et discussion

Résultats et discussion

II. Partie expérimentale

II.1. Méthodes d'analyse et matériels utilisés

- Nous avons utilisé les plaques chromatographiques sur couche mince (CCM) pour suivre l'avancement des réactions et calculer les rapports frontaux (R_f).

- Nous avons utilisé le fusiomètre pour mesurer les points de fusion des composés synthétisés.

a. Chromatographie sur couche mince

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) est effectuée sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (60-Fs₂₄). La révélation des produits est effectuée à l'aide d'une lampe UV (254nm-264nm). La CCM est utilisée pour suivre l'état d'avancement des réactions, tester la pureté des composés synthétisés et déterminer les rapports frontaux R_f (rapport de distance de migration du produit à celle du front de l'éluant).

b. Point de fusion

Les températures de fusion (T_f) des produits synthétisés sont mesurées à l'aide d'un fusiomètre de type BÜCHI Melting Point B-540.

II.2. Réactifs et solvants utilisés

Les solvants et les réactifs utilisés sont rapportés dans le tableau suivant :

Tableau 1. Solvants et réactifs utilisés.

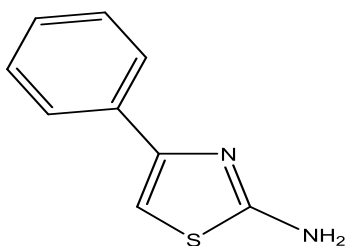
Solvants	Réactifs
- Ethanol	- Thio-urée
- Méthanol	- Acétophénone
- Hexane utilisé pour la phase mobile	- Acide chloroacétique
- THF	- 2-hydroxy-acétophénone
- Acétate d'éthyle	- Cyclohexanone
- Ether diéthylique	- Acide Sulfurique
	- Acide chlorhydrique
	- Bicarbonate de sodium
	- Diode
	- Acétate de sodium
	- Sulfate de Sodium

II.3. Préparation de 2-aminothiazoles

II.3.1. Mode opératoire générale

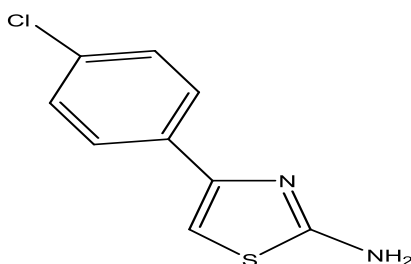
Dans un ballon bicol de 100 ml muni d'un réfrigérant, on introduit un mélange 2.54 g, (0.01 mole) de diiode, 1.16 g (0,01 mole) d'acétophénone et 1.52 g, (0.02 mole) de thio-urée dans 4 ml de DMSO. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24h. Une fois la réaction est terminée (la réaction est suivie par CCM). Le mélange est refroidi à température ambiante. Ensuite, on a ajouté 20 ml d'acétate d'éthyle et 10 ml d'une solution saturé de NaHCO_3 au mélange réactionnel. La phase organique est séparé et la phase aqueuse est extrait avec 3×10 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl .

a) 2-amino-4-phénylthiazole (1)



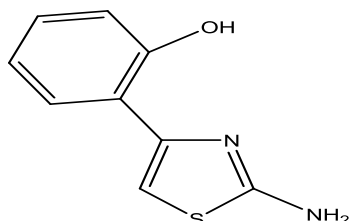
- **Aspect** : solide blanc
- **Rdt** = 31%
- **Eluant** : hexane /acétate d'éthyle (1/1)
- **R_f** = 0,6
- **T_f** = 164°C

b) 2-amino-4-(4'-chlorophényl) thiazole (2)



- **Aspect** : poudre jaune
- **Rdt** = 91%
- **T_f** = 120 °C
- **Eluant** : hexane/acétate d'éthyle (1/1)
- **R_f** = 0,61

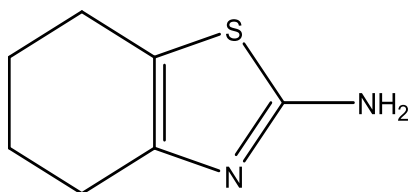
c) 2-(2'-aminothiazole-4-yl) phénol (3)



Dans un ballon bicol de 100 ml muni d'un réfrigérant, on introduit un mélange de 2.54 g (0.01 mole) de diiode, 1.16 g (0,01 mole) de 2-hydroxy-acétophénone et 1.52 g (0.02 mole) de thio-urée. Le mélange est agité avec chauffage au reflux pendant 24h dans un bain mari, de 100°C, (la réaction est suivie par CCM). Une fois la réaction est terminée, le mélange réactionnel est refroidi et 50 ml d'éther diéthylique est ajouté. Le résidu obtenu est traité avec 200 ml d'eau, puis avec une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium de 25 %. Le solide obtenu est filtré puis recristallisé dans l'éthanol.

- **Aspect** : solide jaune
- **Rdt** : 31%
- **T_f** = 140 °C
- **Eluant** : hexane/acétate d'éthyle (1/1)
- **R_f** = 0,61

d) 2-amino-4, 5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazole(4)



Dans un ballon bicol de 100 ml muni d'un réfrigérant, on dissout un mélange de 1.52 g (0,02 mole) de thio-urée, 0.06 g (0,01 mole) de diiode et 1,03 ml (0.01 mole) de cyclohexanone. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 10 heures, (la réaction est suivie par CCM). Quand la réaction est terminée, le solide obtenu est trituré avec une solution d'éther diéthylique, puis lavée avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium. Le produit obtenu est met dans l'eau chaude et cristallisé par l'addition de 10 ml de NH₃ × H₂O, puis recristallisé dans l'éthanol.

- **Aspect** : cristaux blanc
- **Rdt** = 85%

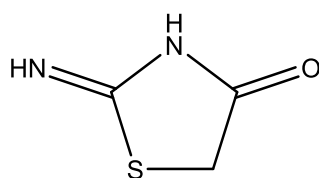
- **Eluant** : acétate d'éthyle /hexane (1/5)
- $T_f = 188^\circ\text{C}$
- $R_f = 0,67$

II.4. Préparation de 4-thiazolidinones

II.4.1. Mode opératoire générale

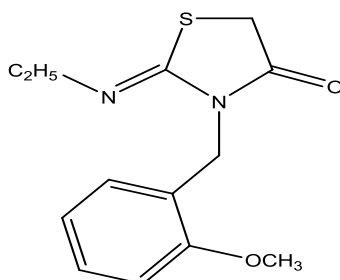
Dans un ballon de 100 ml, on introduit un mélange formé de 20 mmole de thio-urée, 24 mmole d'acide chloroacétique et 10 ml d'éthanol. Ensuite on a ajouté goutte à goutte de l'acétate de sodium. Le mélange est mis au reflux sous agitation magnétique à une température entre 90° - 100°C pendant 24 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Lorsque la réaction est achevée, on place le ballon dans un bain de glace pendant une dizaine de minutes. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois avec de l'eau chaude pour éliminer l'excès d'acide et d'acétate de sodium. Le produit est récupéré par filtration et recristallisé dans l'éthanol.

e) 2-iminothiazolidin-4-one (5)



- **Aspect** : poudre blanc
- **Rdt** = 52.63%
- $T_f = 210^\circ\text{C}$
- $R_f = 0,51$
- **Eluant** : acétate d'éthyle /hexane (1/4)

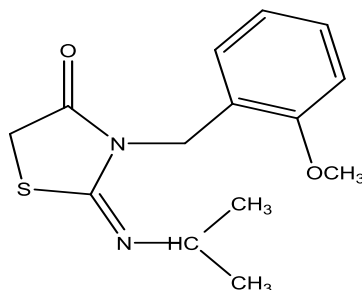
f) 2-(éthylimino)-3-(N-2-méthoxybenzyl) thiazolidin-4-one (6)



- **Aspect** : poudre jaune pâle

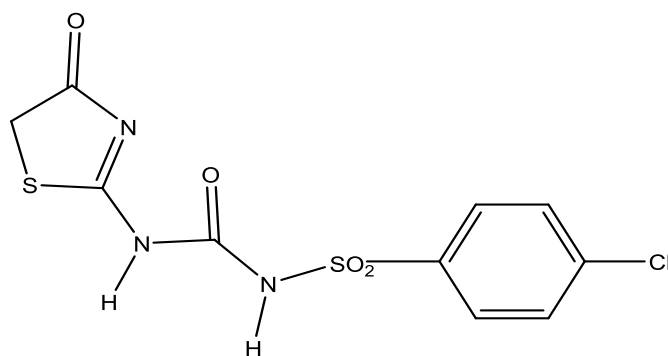
- **Rdt** = 33,40 %
- **T_f** = 260°C
- **R_f** = 0,67
- **Eluant** : Ether de pétrole/acétate d'éthyle (3/7)

g) 2-(isopropylimino)-3-(2'-méthoxybenzyl)thiazolidin-4-one (7)



- **Aspect** : poudre jaune pale
- **Rdt** = 33,03%
- **R_f** = 0,67
- **T_f** = 260°C
- **Eluant** : Acétate d'éthyle/ Hexane (3/7).

h) 2-(4'-chloro-phénylsulfonylthiourée)thiazolidin-4-one (8)



Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, un mélange formé de 0.5 g (1 éq) de 2-imino-thiazolidin-4-one, 0.75 g (1,5 éq) de 4-Chlorobenzenisulfonylisocyanate et 5 ml du THF. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 10h (La réaction est suivie par CCM). Après refroidissement du mélange, un solide de couleur blanc est obtenu. Le précipité est filtré et lavé avec de l'eau distillée, puis recristallisé dans le méthanol.

- **Aspect** : poudre blanche
- **Rdt** = 86%

- $T_f = 215^\circ\text{C}$
- $R_f = 0,70$
- **Eluant** : Acétate d'éthyle/hexane (1/1)

Chapitre II

Partie expérimentale

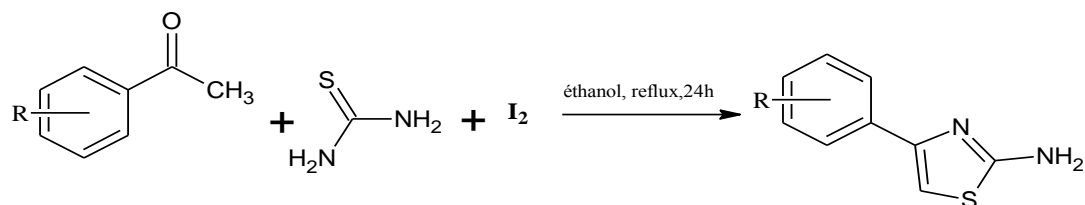
Partie expérimentale

III. Résultat et discussion

III.1. Synthèse des molécules cibles

III.1.2. Synthèse de 2-amino-thiazoles

La stratégie générale pour l'obtention de 2-aminothiazole d'aryle repose sur la cyclisation de Hantzsch, entre la thio-urée et l'acétophénone substitué dans l'éthanol en présence d'I₂ comme catalyseur (**schéma III.1**).



(1) : R = H (2) : R = Cl (3) : R = OH

Schéma III.1. Synthèse d'aminothiazole d'aryle.

Le mécanisme de la réaction présenté ci-dessous, implique une attaque nucléophile de l'atome du soufre de thio-urée sur le carbone électrophile porteur de l'halogène, avec formation de l'intermédiaire (1), ensuite une cyclisation intramoléculaire par l'attaque nucléophile de l'azote suivi d'une déshydratation fournit les dérivés d'aryle de 2-aminothiazole (**schéma III.2**).

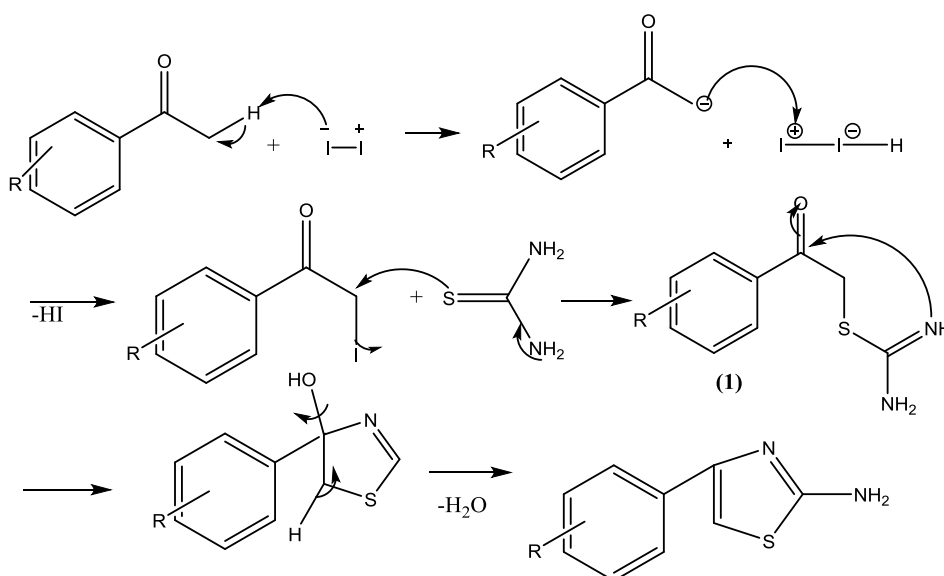
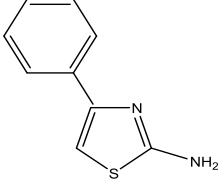
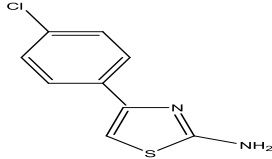
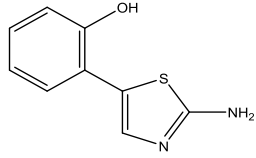


Schéma III.2. Mécanisme réactionnel d'obtention d'aryle de 2-aminothiazole.

Nous avons obtenu trois 03 produits qui sont représentés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Quelques caractéristiques des composés (1, 2 et 3) obtenus.

N° du composé	Formule du composé	Rdt (%)	Temps De la Réaction(h)	Température de la réaction(c°)
(1)		31	24	100
(2)		91	24	100
(3)		31	24	100

Nos résultats sont acceptables et on peut les améliorer selon le type de la réaction et les réactifs utilisés.

III.2.2. Synthèse de 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazole

Le composé 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazole (4) est préparé par réaction de condensation de thio-urée et le cyclohexanone en présence d'une quantité catalytique d' I₂ par chauffage au reflux pendant 10 heures (Schéma III.3).

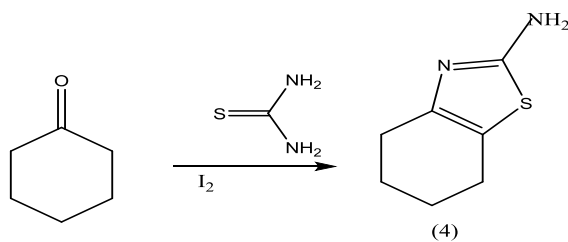


Schéma III.3. Synthèse de 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazole.

Le mécanisme de cette condensation débute par l'attaque du soufre (nucléophile) de thio-urée sur le carbone électrophile porteur de l'halogène, avec formation de l'intermédiaire (2), ensuite une cyclisation intramoléculaire est effectuée par une attaque nucléophilique de l'azote suivi d'une déshydratation pour donner le composé (4) (schéma III.4).

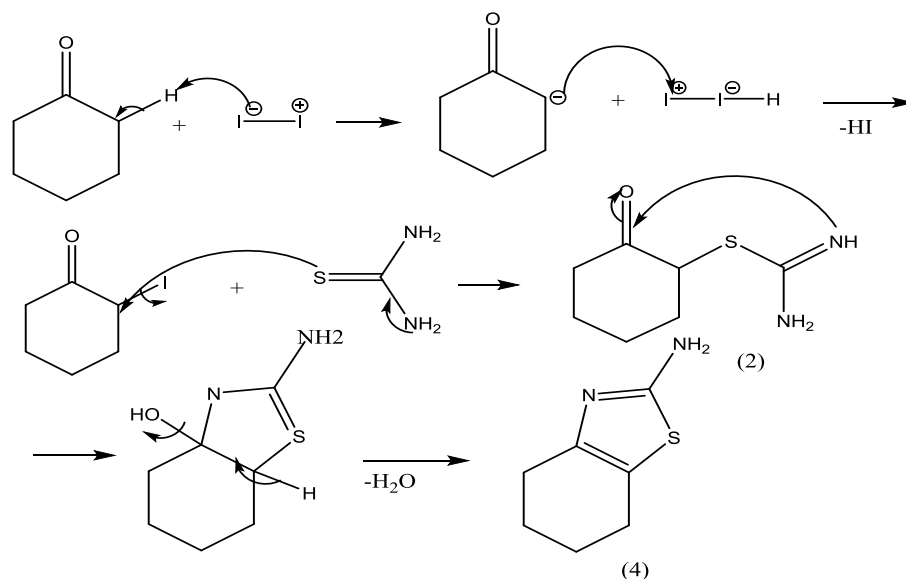


Schéma III.4. Mécanisme de 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazole .

Les résultats obtenus sont représenté dans le tableau 3:

Tableau 3 : Quelques caractéristiques du composé (4) obtenu.

N° du composé	Formule du composé	Rdt (%)	Temps de la réaction (h)	Température de la réaction (°C)
4		85	10	100

III2.3. Synthèse de 4-thiazolidinones

Dans un premier temps de la stratégie générale est l'obtention des 4-thiazolidinones. Cette stratégie repose sur la réaction entre la thio-urée (ou thio-urée substituée) et l'acide α -halo acétique en présence de l'acétate de sodium AcONa dans l'éthanol, selon le schéma réactionnel (Schéma III.5) suivant :

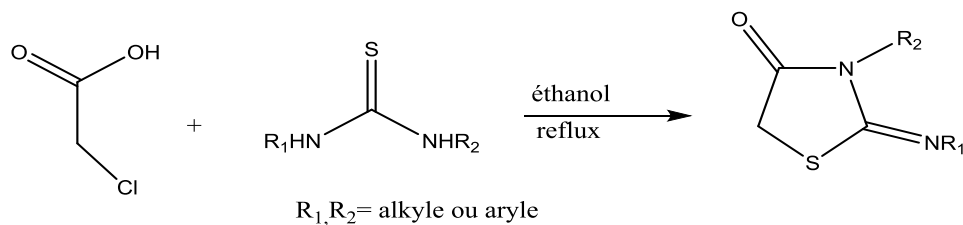


Schéma III.5. Schéma de Synthèse de 2-imino-thiazolidinone.

❖ Le mécanisme réactionnel :

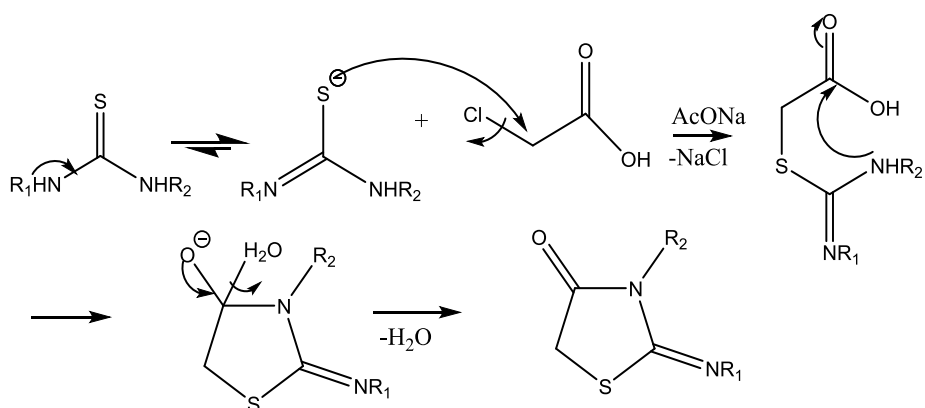


Schéma III.6. Mécanisme réactionnel de synthèse 2-imino-thiazolidinones.

La formation de 2-imino-thiazolidinone se déroule en 2 étapes :

La première étape :

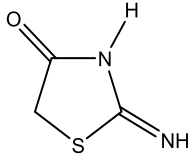
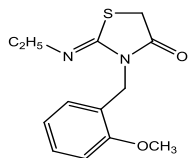
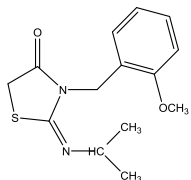
C'est une S_N2 alkylation du dérivé de thio-urée dans sa forme thiolate en présence de l'acétate de sodium, suivie d'une attaque nucléophile du soufre sur le carbone électrophile porteur de l'halogène.

La deuxième étape :

C'est une cyclisation par l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'azote, suivie d'une déshydratation pour fournir le 2-imino-thiazolidinone.

Nous avons obtenus 3 produits finaux qui sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Quelques caractéristiques des composés (5, 6 et 7) obtenus.

N° du composé	Formule du Composé	Rdt (%)	Temps de la réaction (h)	Température de la réaction
(5)		52.63	24	90-100
(6)		33,4	24	90-100
(7)		33,4	24	90-100

La synthèse de la molécule (8) s'effectue à partir du composé (5) qui se condense avec le 4-chlorophénylsulfoxydisocyanate dans le THF comme solvant.

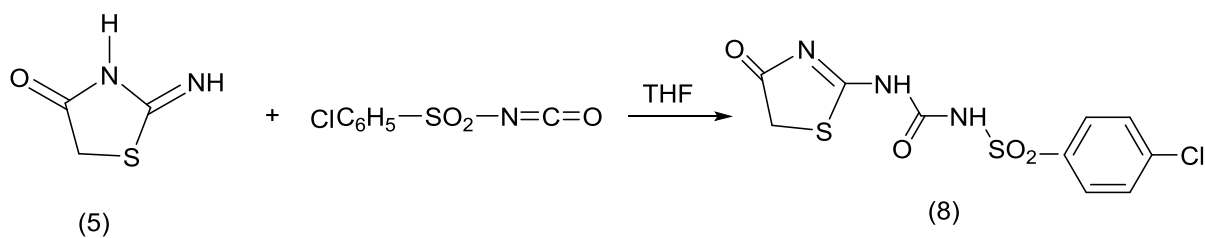


Schéma III.7. Préparation du composé (8) par condensation du composé (5).

Le mécanisme réactionnel est détaillé dans le schéma suivant :

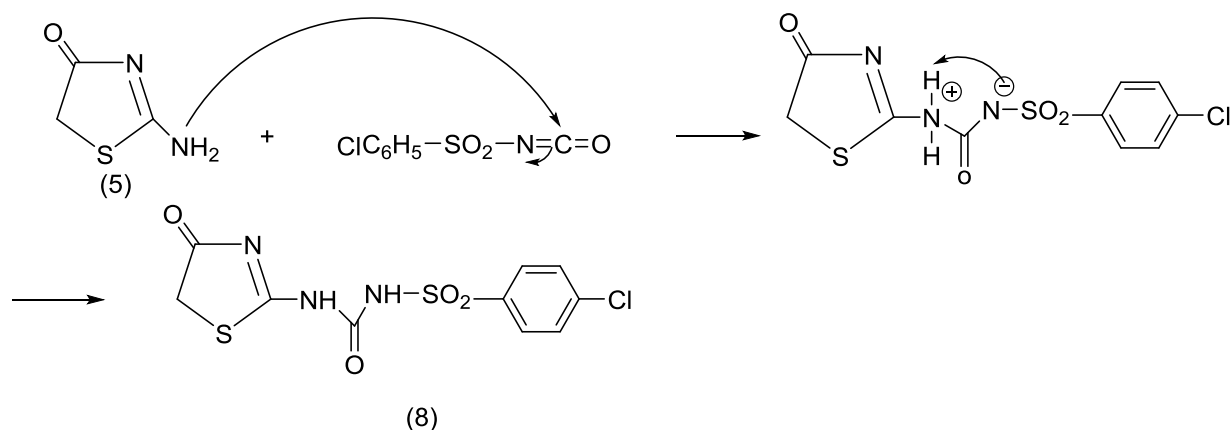


Schéma III.8. Mécanisme réactionnel de la condensation du composé (5) avec le 4-chlorophénylsulfoxydisocyanate.

Cette réaction commence par une attaque nucléophile de la part du groupe amine sur le carbone électrophile d'isocyanate après un échange intramoléculaire du proton fourni le composé (8).

Les résultats du produit final sont caractérisés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Quelques caractéristiques du composé (8) obtenu.

N° du composé	Formule du Composé	Rdt (%)	Température de la réaction (°C)
8		86	25

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion générale

Le domaine de la chimie des hétérocycles a connu ces dernières années une importance grandissante. En effet, les structures hétérocycliques, qu'elle soit d'origine synthétique ou naturelle, apparaissent comme un support particulièrement intéressant dans des différents domaines.

Ce travail a visé l'élaboration d'une série de thiazoles et thiazolidinones.

Dans ce travail, nous avons donné un rappel bibliographique englobant les méthodes de synthèse des dérivés de thiazole et de thiazolidinone ainsi leurs réactivités chimiques et leurs activités biologiques.

L'expérimentation consistait la synthèse des thiazole en premier lieu, en réagissant le thio-urée sur l'acétophénone (2-hydroxyacétophénone ou chloroacétophénone) via la méthode de hantzsch afin d'obtenir une série d'amino-thiazoles (**1, 2, 3**).

D'autre part, nous avons synthétisé de nouveaux produits par des méthodes décrites avec de rendements différentes, par réaction de l'acide chloro-acétique avec la thio-urée ou thio-urée substitué afin d'obtenir une série de 2-imino-thiazolidinones (**5, 6, 7**).

Le traitement du composé (**5**) avec 4-Chlorobenzenisolfonylisocyanate dans le THF comme solvant a permet de synthétiser le composé (**8**).

Cette étude reste une étape préliminaire avant l'utilisation de ces composés, on vu de renforcer ce travail et élargir de diverses points qui peuvent être développés :

- ✓ Synthétiser d'autres analogues de ces dérivés par introduction d'autres substituants selon l'étude structure-activité.
- ✓ Effectuer des études pharmacologiques pour ces dérivés et d'autres analogues.

Résumé

La chimie des hétérocycles constitue un vaste et important domaine en synthèse organique.

Les hétérocycles sont présent dans toutes sortes de molécules organique d'intérêt pour la biologie, la pharmacie, l'optique...

L'objet de ce travail est la synthèse organique des composés hétérocycliques comportant le noyau thiazole et thiazolidinone avec des méthodes conventionnelles (chauffage au reflux)

Le premier chapitre, traite des généralités sur les différentes synthèses de thiazole et thiazolidinone ainsi leur réactivité chimique et leur activité biologique.

Le deuxième chapitre est consacré à la représentation des modes opératoires conçus à la synthèse de 2-imino-thiazolidinone et 4-amino-thiazole.

Le dernier chapitre comprend sur les résultats obtenus

L'ensemble des produits préparé ont été caractérisé par la chromatographie sur couche mince, et les point de fusion.

Mots clés : thiazole, thiazolidinone, hétérocycle, 2-imino-thiazolidinone ,4-amino-thiazole, réactivité chimique, activité biologique.

Abstrac

The chemistry of heterocyclic constituting a vast and important field in organic synthesis.

Heterocycles are present in all kinds of organic molecules of interest for biology, pharmacy, optics...

The object of this work is the organic synthesis of heterocyclic compounds comprising the thiazole and thiazolidinone ring with conversion methods (heating under reflux)

The first chapter deals with generalities on the different synthesis of thiazole and thiazolidinone as well as their chemical reactivity and their biological activity.

The second chapter is devoted to the representation of the procedures designed for the synthesis of 2-imino-thiazolidinone and 4-amino-thiazole. The last chapter includes on the results obtained

All the products prepared were prepared characterized by thin layer chromatography, and the melting points.

Key words: thiazole, thiazolidinone, heterocycl, 2-imino-thiazolidinone, 4-amino-thiazole, chemical reactivity, biological activity.

ملخص

تشكل كيمياء الحلقات غير المتجانسة مجالاً مهماً واسعاً في التخليق العضوي. توجد الحلقات غير المتجانسة في كثير أنواع الجزيئات العضوية ذات أهمية بيولوجية وصيدلانية. الهدف من هذا العمل هو التخليق العضوي لبعض الحلقات غير المتجانسة التي تشتمل على ثيازول وحلقة ثيازوليدينيون مع بعض تحويلاتها الكيميائية.

يتناول الفصل الأول عموميات حول تركيب مختلف مركبات الثيازول و الثيازوليدينيون بالإضافة الى تفاعلهما

يتضمن الفصل الاخير النتائج التي تم الحصول عليها و مناقشتها

الفصل الثاني خصص للحصول على بعض مركبات 2-إيمينو-ثيازوليدينيون و 4-أمينو-ثيازول. جميع المركبات التي تم تحضيرها، تمت باستخدام كروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة كطريقة لتتبع هذه التفاعلات.

الكلمات المفتاحية: ثيازول، ثيازوليدينيون، 2-إيمينو-ثيازوليدينيون، 4-أمينو-ثيازول، التفاعل الكيميائي، النشاط البيولوجي.