

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de
la Recherche Scientifique



Université Mohamed Seddik Ben Yahia- Jijel
Faculté des Sciences Exactes et Informatique
Département de chimie
Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de Master II en chimie
Option : *Chimie Organique*

Thème :

*Synthèse et étude de l'activité antioxydant de quelques
dérivés de 1,2,3-thiadiazoles*

Réalisé par :

Ouassila BENSACI & Fatma BRIGHET

Soutenu le 18/07/2021 devant le jury composé de :

Dr. HARROUCHE. K	MCA	Université de Jijel	Président
Dr. YEKHELEF. M	PR	Université de Jijel	Encadreur
Dr. BOUTAOUL. N	MCB	Université de Jijel	Co Encadreur
Dr. AYAD. R	MCA	Université de Jijel	Examineur

Promotion 2020/2021

Remerciements

Avant tout, nous remercions "Allah" le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, le courage, la patience, la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

*Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à Notre promoteur de mémoire **Pr. M YEKHELEF**, professeur à l'université de Jijel, qui nous a guidés dans notre travail, Merci pour nous avoir accordé votre temps, Merci d'avoir été très patiente avec nous, Merci d'avoir mis votre expérience à notre profit.*

*Nous remercions aussi notre Co-encadreur **Dr. N BOUTAOUI**, Maître de conférence à l'université de Jijel, qui a suivi fidèlement notre travail. Je tiens à le remercier pour son encadrement et son soutien. J'ai apprécié sa grande chaleur humaine et sa disponibilité quotidienne.*

*Je remercie sincèrement Monsieur **Dr. K HARROUCHE**, Maître de conférence à l'université de Jijel, pour avoir accepté de présider le jury de la soutenance de ce mémoire.*

*J'aimerais également remercier **Dr. R AYAD**, Maître de conférence à l'université de Jijel, pour avoir accepté de faire partie du jury de ce travail.*

On adresse, d'autre côté, nos remerciements à tous les enseignants de département de chimie pour leurs conseils pratiques et scientifiques tout au long de notre parcours.

Nous remercions tous les ingénieurs du laboratoire pour leur patience et leur disponibilité.

Dédicaces

Je dédie le présent travail :

 *A mes parents si chers et précieux, pour leur soutien moral et leurs sacrifices le long de ma formation.*

A mon mari, pour son soutien

A ma copine et mon Binôme ouassíla

A mes chères frères et sœurs

A toutes mes amies

A tous qui me sont chers au monde



Fatma

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A ma chère maman,

Ma source de tendresse et d'amour, qui a toujours été près de moi le long de toutes ces années, qui m'a entouré de ses conseils utiles et éclairants.

A mon cher père,

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

*À mon cher enseignant **Rachid bouchaar** je vous dédie ce modeste travail et je tiens à vous remercier pour tous les principes que vous m'avez donnés.*

À mes sœurs et mes frères pour leurs encouragements constants et leur soutien moral.

À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

*À ma chère **Amira**.*

*A mes amis, **Amina, Suhaila, Sawsan**.*

A tous mes amis sans exception. A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment ; A tous ceux qui m'ont aidé durant mon parcours académique.

OUASSILA

Sommaire	Page
Introduction générale	1
Références bibliographique	2
Chapitre I	
Généralités sur les thiadiazoles	
1- Introduction	3
2- Squelette de base	3
3- Propriétés physiques des thiadiazoles	3
4- Synthèses des dérivés des 1,2,3-thiadiazoles	4
4. 1- Cyclisation des hydrazones avec le chlorure de thionyle (synthèse Hurd-Mori) .	4
4. 2- Réaction catalysée par TBAI entre les N-Tosylhydrazones et le soufre	5
4. 3- Cycloaddition de diazoalcanes sur isothiocyanate (synthèse Pechmann)	5
4. 4- Hétérocyclisation des composés α -diazo thiocarbonyle (synthèse de wolff)	6
4. 4. 1 - Introduction d'une fonction diazoïque dans des composés contenant une liaison C=S	6
4. 4. 2- Introduction d'une liaison C=S en position α du groupement diazoïque .	8
4. 4. 3- Introduction simultanée de fonctions diazo et thiocarbonyle	8
5- Transformation des dérivés des 1, 2, 3-thiadiazoles	10
5. 1- Conversion de 5-amino-1,2,3-thiadiazoles en 5-mercapto-1,2,3-triazoles ...	10
5. 2- Conversion de 1,2,3-thiadiazoles en benzofuran-2-thiols.....	10
5. 3- Conversion de 1,2,3-thiadiazoles en indoles	11
5.4- Conversion de 1,2,3-thiadiazoles en 5-alkylthiopyrazolone	11
6- Synthèses d'autres isomères des thiadiazoles	11
6. 1- Synthèse 1, 2, 5-thiadiazoles	11
6. 2- Synthèse 1, 2, 4-thiadiazoles	12
6. 3- Synthèse 1, 3, 4-thiadiazoles	12
7- Effets thérapeutiques des 1, 2, 3-thiadiazoles	13
8- Effet corrosion des autres dérivés thiadiazoles	16
9- Conclusion	16
Référence bibliographique	17
Activité antioxydante	
1- Introduction	
2- Activité antioxydante	21
2. 1- Radical libre	21
2. 2- Principe	22
2. 3- Les antioxydants	22
3- Evaluation de l'activité antioxydante	22
3. 1- Evaluation de l'activité antioxydante par le test DPPH	23
3. 2- Evaluation de l'activité antioxydante par le test ABTS	24
3. 3- détermination du pouvoir réducteur de fer (FRAP)	25

3. 4- Evaluation de la capacité antioxydante totale (TAC)	25
Références bibliographique	26
Chapitre III	
Description des travaux personnels	
1- produits et matériels	27
1. 1- Les solvants et réactifs utilisés	27
1. 2- Les matériels	27
1. 3- Notes techniques.....	28
2- Synthèses des molécules cibles	28
2. 1- Synthèse de carboéthoxyhydrazone de 5-Bromo-2-hydroxyacétophénone.....	28
2. 2- Synthèse de 4-(5-Bromo-2-hydroxyphényl)-1, 2, 3-thiadiazole	29
2. 3- Synthèse de 5-bromobenzo[b]furan-2-thiol	30
2. 4- Synthèse de 2, 2-diméthyl-chromen-4-one	30
2. 5- Synthèse de 2-(2, 2-diméthylchroman-4-ylidène)-hydrazinecarboxylate	
d'éthyle	31
2. 6- Synthèse de 4, 4-diméthylbenzopyrano-[4, 3-d]-1, 2, 3-thiadiazole	31
3- Evaluation de l'activité antioxydante	32
3. 1- Produits testés	32
3. 2- Evaluation de l'activité antioxydante par (DPPH)	34
3. 3- Evaluation de l'activité antioxydante par le test (ABTS)	35
3. 4- Détermination du pouvoir réducteur ferrique (FRAP)	35
3. 5- Evaluation de la capacité antioxydante totale (TAC)	36
Référence	37
Chapitre IV	
Résultats et discussion	
1- Synthèses des molécules cibles	38
2- Stratégie de synthèse des dérivés de 1,2,3-thiadiazole	38
2. 1- Synthèse de 4-(5-bromo-2-hydroxyphényl)-1,2,3-thiadiazole (1b)	38
2. 2- Transformation de 4-(5-bromo-2-hydroxyphényl)-1,2,3-thiadiazole en 5-	
bromobenzo[b]furan-2-thiol	40
2. 3- Synthèse de 4, 4-diméthylbenzopyrano-[4, 3-d]-1,2,3-thiadiazole (2c).....	41
3- Evaluation de l'activité antioxydante des dérivés de 1,2,3-thiadiazoles	43
3. 1- Activité antioxydante des composés du groupe (01)	44
3. 1. 1- Le test DPPH.....	44
3. 1. 2- Le Test ABTS.....	46
3. 1. 3- Le test FRAP.....	47
3. 1. 4- Capacité antioxydante totale (TAC).....	48
3. 2- Activité antioxydante des composés du groupe (02)	50
3. 2. 1- Le test DPPH.....	51
3. 2. 2- Le Test ABTS.....	52

3. 2. 3- Le test FRAP.....	52
3. 2. 4- Capacité antioxydante totale (TAC).....	53
3. 3- Activité antioxydante des composés du groupe (03)	55
3. 3. 1- Le test DPPH.....	55
3. 3. 2- Le Test ABTS.....	56
3. 3. 3- Le test FRAP.....	56
3. 3. 4- Capacité antioxydante totale (TAC).....	57
3. 4- Activité antioxydante des composés du groupe (04)	58
3. 4. 1- Le test DPPH.....	59
3. 4. 2- Le Test ABTS.....	60
3. 4. 3- Le test FRAP.....	60
3. 4. 4- Capacité antioxydante totale (TAC).....	61
3. 5- Activité antioxydante des composés du groupe (05)	62
3. 5. 1- Le test DPPH.....	62
3. 5. 2- Le Test ABTS.....	63
3. 5. 3- Le test FRAP.....	64
3. 5. 4- Capacité antioxydante totale (TAC).....	64
Références	66
Conclusion générale.....	67

Liste des abréviations

Unités

°C :	Degré Celsius
mmHg :	Millimètre de mercure
g/mol :	Grammes par mole
g/cm ³ :	Gramme par centimètre cube
h :	Heure
min :	Minute
nm :	Nanomètre
µl :	Microlitre

Solvants, réactifs et substituant

Ts :	Tosyle
Ac :	Acyle
Me :	Méthyle
Et :	Éthyle
CN :	Cyanure
Hal :	Halogénoure
n-Pr :	n-propyle
i-Pr :	Isopropyle
n-Bu :	n-butyle
i-Bu :	Isobutyle
EtOH :	Éthanol
K ₂ S ₂ O ₈ :	Persulfate de potassium
TBAI :	Iodure de tétra-n-butylammonium
HgO :	Oxyde de mercure
NaNO ₂ :	Nitrite de sodium
(NH ₄) ₂ S :	Sulfure d'ammonium
Ar :	Aromatique
Na ₂ S :	Sulfure de sodium
HCl :	Acide chlorhydrique
DMSO :	Diméthylsulfoxyde
Me ₂ S :	Sulfure de diméthyle
ph :	Phényle
K ₂ CO ₃ :	Carbonate de potassium
DMF :	N,N-diméthylformamide
DIAD :	Diisopropyl azodicarboxylate
i-PrOH :	Isopropanol
H ₂ O ₂ :	Peroxyde d'hydrogène

D'autres abréviations

T_f :	Température de fusion
Rdt :	Rendement
R_f :	Rapport frontal
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
VHB :	Virus de l'hépatite B
pH :	Potentiel hydrogène
DPPH \cdot :	Radical 1,1-diphényl-2-picryl-hydrazil
ABTS $^{+\cdot}$:	Radical cation 2,2'-azinobis-(3-Acide éthylbenzothiazolin-6-sulfonique)
FRAP :	Ferric reducing antioxidant potential
TAC :	Totale antioxidant capacity
Fe $^{3+}$:	L'ion ferrique
Fe $^{2+}$:	L'ion ferreux
K $_3$ Fe(CN) $_6$:	Ferricyanure de potassium

N° Schéma	Titre	Page
Chapitre I : Généralités sur les thiadiazoles		
I. 1	Isomères de thiadiazoles	1
I. 2	Synthèse de Hurd-Moride 1,2,3-thiadiazoles	5
I. 3	Synthèse de 1,2,3-thiadiazoles catalysée par le TBAI	5
I. 4	Synthèse de Pechmann de 1,2,3-thiadiazoles	5
I. 5	Réaction des diazoalcanes avec les chlorodithioformiates ou le thiophosgène	6
I. 6	Réaction entre le chlorodithioformiate d'éthyle avec le diazoacétate d'éthyle	6
I. 7	Synthèse générale de Wolff	7
I. 8	Traitement de 5-aminopyrimidine-6-thiones avec du nitrite de sodium dans de l'acide chlorhydrique	7
I. 9	Formation du 5-amino-4-cyano-1,2,3-thiadiazole	8
I. 10	Réaction du 2-diazo-1,3-dicarbonyle avec le sulfure d'ammonium	9
I. 11	Réaction de diazocétones avec le réactif de Lawesson	9
I. 12	Formation de 5-amino-1,2,3-thiadiazoles	9
I. 13	Réarrangement de 1,2,3-triazolo-[4,5-b]-pyridine-4-thiones en 1,2,3-thiadiazole-[4,5-c]-pyridines	10
I. 14	Réaction de l'hydrazone chloral (38) avec le sulfure de sodium	10
I. 15	Réarrangement de 5-amino-1,2,3-thiadiazoles en 5-mercapto-1,2,3-triazoles	11
I. 16	Synthèse de benzofuran-2-thiol à partir du 4-(2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole	11
I. 17	Transformation de 1,2,3-thiadiazole en indole	12
I. 18	Préparation des 5-5-alkylthiopyrazolone s et des pyrazoles à partir des thiadiazoles	12
I. 19	Synthèse de 1,2,5-thiadiazoles en présence de S ₂ Cl ₂	12
I. 20	Synthèses de 3,4-disubstitué-1,2,5-thiadiazoles à partir de dichlorhydrate de α-diamine	13
I. 21	Préparation de 1,2,4-thiadiazoles dans DMSO/acétone/HCl	13
I. 22	Synthèse de 1,3,4-thiadiazole à partir de thiobenzoylhydrazine	13
I. 23	Synthèse de 1,3,4-thiadiazole à partir de thiourée	14
Chapitre II : Activité antioxydante		
II. 1	Les différentes références	23
II. 2	Forme libre et réduite du DPPH	24
II. 3	Inhibition du DPPH par la vitamine C	24
II. 4	Piégeage du radical ABTS par un antioxydant donneur de H•	25
II. 5	Mécanisme réactionnel intervenant lors du test FRAP entre le complexe ferricyanure de potassium et un antioxydant (AH)	26
Chapitre IV : Résultats et discussion		
IV. 1	Rétrosynthèse de dérivés de 1,2,3-thiadiazoles	39
IV. 2	Mécanisme d'obtention de carboéthoxyhydrazone de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone (1a)	40
IV. 3	Mécanisme de synthèse de 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole	41
IV. 4	Mécanisme de synthèse du 5-bromobenzo[b]furan-2-thiol (1c)	42
IV. 5	Mécanisme de synthèse de 2,2-diméthyl-chromen-4-one (2a)	43

Liste des schémas

IV. 6	Mécanisme de synthèse de carboéthoxyhydrazone de 2,2-diméthylchromen-4-one (2b)	43
IV. 7	Mécanisme de la synthèse de 4,4-diméthylbenzopyrano-[4, 3-d] 1,2,3-thiadiazole (2c)	44
IV. 8	Pourcentages d'inhibition du radicale DPPH• du groupe (01)	46
IV. 9	Activité antioxydante par le test ABTS des produits du groupe (01)	47
IV. 10	Evaluation de l'activité antioxydante l'acide ascorbique et les produits du groupe (01) par la méthode FRAP (chaque valeur représente la moyenne de trois essais \pm SD)	48
IV. 11	Droite d'étalonnage de l'acide ascorbique	49
IV. 12	Histogramme comparatif de la capacité antioxydante totale des produits du groupe (01) (Moyenne \pm SD de trois essais)	50
IV. 13	Pourcentages d'inhibition du radicale DPPH• des produits du groupe (02)	52
IV. 14	Activité de piégeage du radical ABTS des produits du groupe (02)	53
IV. 15	Evaluation de l'activité antioxydante des produits du groupe (02) par la méthode FRAP (chaque valeur représente la moyenne de trois essais \pm SD)	54
IV. 16	Histogramme comparatif de la capacité antioxydante totale des produits du groupe (02) (Moyenne \pm SD)	55
IV. 17	Pourcentages d'inhibition du radicale DPPH• des produits du groupe (03)	56
IV. 18	Activité de piégeage du radical ABTS des produits du groupe (03)	57
IV. 19	Pouvoir réducteur des produits du groupe (03) (chaque valeur représente la moyenne de trois essais \pm SD)	58
IV. 20	Histogramme comparatif de la capacité antioxydante totale des produits du groupe (03) (Moyenne \pm SD de trois essais)	59
IV. 21	Pourcentages d'inhibition du radicale DPPH•	60
IV. 22	Activité de piégeage d'ABTS Des produits du groupe (04)	61
IV. 23	Pouvoir réducteur des produits du groupe (04) (Chaque valeur représente la moyenne de trois essais \pm SD)	62
IV. 24	Histogramme comparatif de la capacité antioxydante totale des produits du groupe (04) (Moyenne \pm SD de trois essais)	63
IV. 25	Pourcentages d'inhibition du radicale DPPH• des produits du groupe (05)	64
IV. 26	Activité de piégeage d'ABTS sur les produits de groupe (03) et l'acide ascorbique	65
IV. 27	Pouvoir réducteur du produit (09) (chaque valeur représente la moyenne de trois essais \pm SD)	65
IV. 28	la capacité antioxydante totale des produits du groupe (05) (Moyenne \pm SD de trois essais)	66

N° de tableau	Titre	page
Chapitre I : Généralités sur les thiadiazoles		
I. 1	Propriétés physiques des thiadiazoles	1
I.2	Quelques caractéristiques d'anneau de 1,2,3-thiadiazole	2
I.3	Représentation de quelques effets thérapeutiques de 1,2,3-thiadiazoles	14
I.4	Représente l'effet de corrosion des autres isomères de thiadiazoles	16
Chapitre III : Description des travaux personnels		
III.1	Caractéristiques du produit (1a) synthétisé	29
III.2	Caractéristiques du produit (1b) synthétisé	30
III.3	Caractéristiques du produit (1c) synthétisé	30
III.4	Caractéristiques du produit (2a) synthétisé	31
III.5	Caractéristiques du produit (2b) synthétisé	31
III.6	Caractéristiques du produit (2c) synthétisé	32
III.7	Produites testés	32
Chapitre IV : Résultats et discussion		
IV.1	Les produits du groupe (01)	44
IV.2	Les résultats de la capacité antioxydante totale du groupe (01)	49
IV.3	Les produits de groupe (02)	50
IV.4	Les résultats de la capacité antioxydante totale du groupe (02)	54
IV.5	Les produits du groupe (03)	55
IV.6	Les résultats de la capacité antioxydante totale du groupe (03)	57
IV.7	Les produits de groupe (04)	59
IV.8	Les résultats de la capacité antioxydante totale du groupe (04)	61
IV.9	Les produits de groupe (05)	62
IV.10	Les résultats de la capacité antioxydante totale du groupe (05)	64

INTRODUCTION



Les composés hétérocycliques à cinq chaînons, contenant l'azote et le soufre, et notamment les thiadiazoles ont montrés une grande activité contre plusieurs maladies et ont donc reçu une attention particulière en chimie pharmaceutique et médicinale en raison de leurs diverses applications potentielles [1].

Ces composés présentent une grande variété d'activités biologiques : antifongiques, antibactériennes, antivirales, anticancéreuses, antioxydantes et inhibiteurs de corrosion [2].

L'objectif de notre travail est la synthèse et l'étude de l'activité antioxydante de quelques dérivés de 1,2,3-thiadiazoles.

Ce travail s'articule autour de quatre chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur les méthodes de synthèse de 1,2,3-thiadiazoles et ses isomères, leurs transformations chimiques et leurs activités biologiques.
- Le deuxième chapitre présente une étude bibliographique sur l'activité biologique de 1,2,3-thiadiazoles comme antioxydants.
- Le troisième chapitre est consacré à la synthèse des produits cibles de 1,2,3-thiadiazoles et leurs tests comme antioxydants des composés synthétisés au laboratoire pédagogique et d'autres synthétisés par notre professeur Yekhlef. M.
- Le quatrième chapitre contient les résultats et discussion des différents travaux réalisés au laboratoire pédagogique (synthèse des 1,2,3-thiadiazoles et leurs effet antioxydant).

Références

[1] V. A. Bakulev and W. Dehaen ; The Chemistry of 1,2,3-Thiadiazoles; John Wiley & Sons; 2004, P. 107-134.

[2] N. Siddiquia, P. Ahujaa, W. Ahsan, S. N. Pandeya and M. S. Alama ; Thiadiazoles : Progress report on biological activities ; Journal of chemical and pharmaceutical research ; 2009, Vol. 1, N°. 1, P. 19-30.

CHAPITRE I

Généralités sur les thiadiazoles



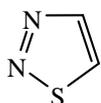
1- Introduction

Au début des années 1960, avec l'apparition des méthodes modernes d'analyse des composés organiques et de nouvelles approches de la construction de systèmes hétérocycliques utilisant des réactions péricycliques, la chimie des 1,2,3-thiadiazoles a reçu un puissant stimulus pour son développement. Un grand nombre de nouveaux 1,2,3-thiadiazoles sont synthétisés contenant une grande variété de substituants [1].

Les 1,2,3-thiadiazoles ont été découverts la première fois par G. Pechman en 1896. En 1904, L. Wolff a publié une méthode de synthèse de ces composés. En 1955, Hurd-Mori ont donné une nouvelle méthode simple de synthèse de 1,2,3-thiadiazoles. Ces composés sont facilement décomposés par des bases fortes, la lumière ou par chauffage avec libération d'azote et formation d'une grande variété de produits organiques [2].

2- Squelette de base

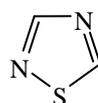
Les thiadiazoles sont des composés hétérocycliques à cinq chaînons, contenant trois hétéroatomes deux atomes d'azote et un atome de soufre. Ils se présentent sous quatre isomères différents : 1,2,3-thiadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole et 1,2,5-thiadiazole. Ces isomères sont des composés aromatiques que l'on retrouve généralement sous plusieurs structures moléculaires plus complexes (Schéma I. 1) [3].



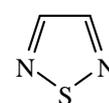
1,2,3-thiadiazole



1,3,4-thiadiazole



1,2,4-thiadiazole



1,2,5-thiadiazole

Schéma I. 1 : Isomères de thiadiazoles

3- Propriétés physiques de thiadiazoles

Le tableau (I. 1) et (I. 2) résume quelques propriétés physiques des thiadiazoles et caractéristiques d'anneau des thiadiazoles.

Tableau I. 1 : Propriétés physiques des thiadiazoles.

Thiadiazoles	Point d'ébullition (°C)	Point de fusion (°C)	Pression de vapeur (mmHg à 25°C)	Formule	Masse moléculaire (g/mol)	Densité (g/ml)
1,2,3-thiadiazole	110.8	–	27.5	C ₂ H ₂ N ₂ S	86.12	1.318
1,3,4-thiadiazole	127.6	42.5	13.5			
1,2,4-thiadiazole	127.6	-33	13.5			
1,2,5-thiadiazole	86.51	-50,1	74,375			

Tableau I. 2 : Quelques caractéristiques d'anneau de 1,2,3-thiadiazole.

Longueur de liaison (nm)	Spectre de RMN13C (ppm)	Spectre de RMN1H (ppm)
S-N - 0,16971	C ⁴ à 147,3 ppm C ⁵ à 135,8 ppm	H ⁴ à 8,8 ppm H ⁵ à 8,8 ppm
N-N - 0,12897		
N-C - 0,13662		
C-C - 0,13686		
C-S - 0,16888		

4- Synthèse des dérivés des 1,2,3-thiadiazoles

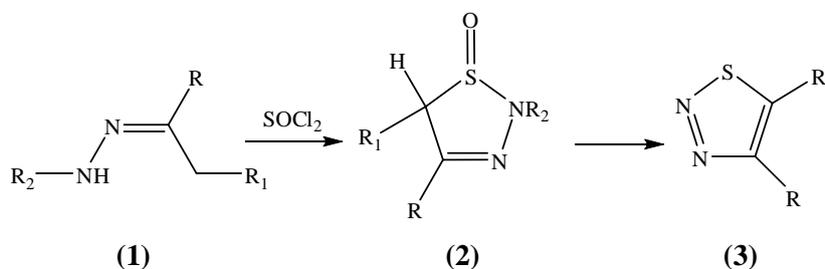
Les méthodes de préparation des 1,2,3- thiadiazoles les plus utilisées sont :

- Cyclisation des hydrazones par le chlorure de thionyle (Synthèse de Hurd-Mori).
- Réaction de N-tosylhydrazones et le soufre catalysé par TBAI (Iodure de tétra-n-butylammonium) ((C₄H₉)₄N⁺ I⁻).
- Cycloaddition de diazoalcanes sur la liaison C=S (Synthèse de Pechmann).
- Hétérocyclisation de composés α -diazothiocarbonylés (Synthèse de Wolff).

4. 1- Cyclisation des hydrazones par le chlorure de thionyle (Synthèse de Hurd-Mori)

Cette méthode est la plus utilisée pour la synthèse de 1,2,3-thiadiazoles, qui est basée sur la réaction des hydrazones avec le chlorure de thionyle (SOCl₂). Le mécanisme de cette réaction est assez bien étudié et confirmé par l'isolement des produits intermédiaires.

Les hydrazones (**1**) (**R**₂ = CO₂Alk, CONH₂, Ac, CHO, SO₂Ar, Ts) possédant un groupement électro-attracteur et portant un groupe méthylène ou un groupe méthyle voisin (**R**₁ = H, COR, CN, SR, Hal, OR, SO₂R, CS₂SR, Cycloalkyle) (**Schéma I. 2**), lorsqu'ils réagissent avec le chlorure de thionyle, dichlorure de soufre ou dichlorure de disoufre, forment des intermédiaires 1,2,3-thiadiazoles-1-oxyde (**2**). Ces derniers ont subi un réarrangement de type Pummerer (Voir chapitre IV mécanisme d'obtention de 1,2,3-thiadiazoles) suivi par l'élimination de SO₂, HCl et le groupe R₂. Cette méthode a été décrite par Hurd et Mori en 1956 (nommé HRM) [4].



R = H, Alkyle, Ar, Hétérocycle.

R₁ = H, COR, CN, SR, Hal, OR, SO₂R, CS₂SR, Cycloalkyle

R₁ + **R**₂ = Cycloalkyle. **R**₂ = CO₂Alk, CONH₂, Ac, CHO, SO₂Ar, Ts.

Schéma I. 2 : Synthèse de Hurd-Mori de 1,2,3-thiadiazoles

La réaction entre le chlorodithioformiate d'éthyle (13) avec le diazoacétate d'éthyle (14) en présence de triéthylamine pour former préférentiellement le 1,3,4-thiadiazole (15) et le 1,2,3-thiadiazole (16) en utilisant l'oxyde de mercure comme catalyseur (Schéma I. 6) [8, 9].

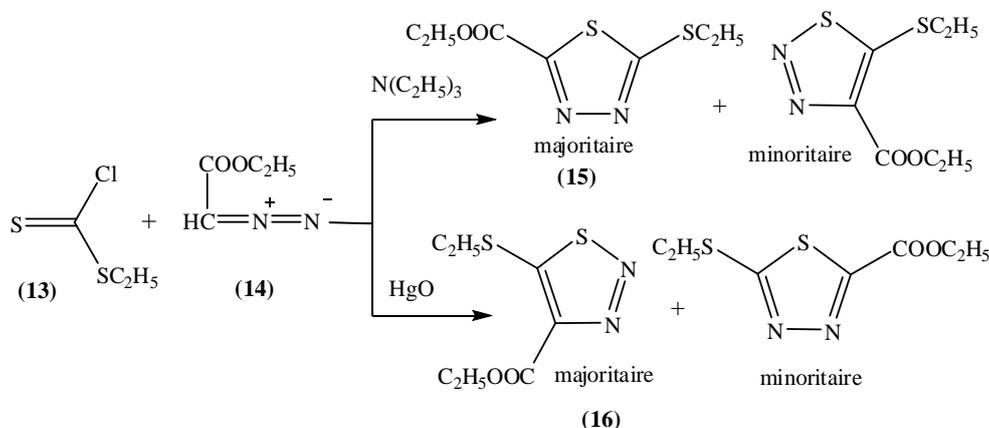


Schéma I. 6 : Réaction entre le chlorodithioformiate d'éthyle avec le diazoacétate d'éthyle

4. 4- Hétérocyclisation des composés diazothiocabonyle (synthèse de Wolff)

Au début du XXe siècle, Wolff a rapporté la synthèse du 5-alkyl-1,2,3-thiadiazole (18) par la réaction du 2-diazo-1,3-dicarbonyle (17) avec le sulfure d'ammonium $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (Schéma I. 7) [10]. Cette méthode est étendue pour préparer d'autres dérivés de 1,2,3-thiadiazoles [7].

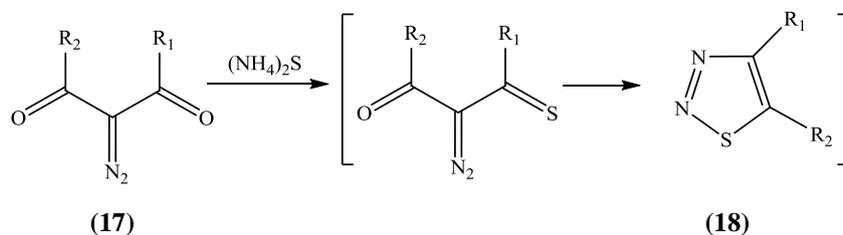


Schéma I. 7 : Synthèse générale de Wolff

Ils existent trois méthodes pour la préparation des diazothiocabonyle [10] :

4. 4. 1- Introduction d'une fonction diazoïque dans des composés contenant une liaison C=S

Le traitement des composés initiales contenant du groupement amine par le nitrite de sodium en milieu acide conduit à la formation de la fonction diazoïque. La réaction de ce dernier avec le groupement C=S donne les 1,2,3-thiadiazoles.

Un exemple typique est la réaction de 5-aminopyrimidine-6-thiones (19) avec du nitrite de sodium dans de l'acide chlorhydrique, il a conduit au 1,2,3-thiadiazoles (20) (Schéma I. 8) [11].

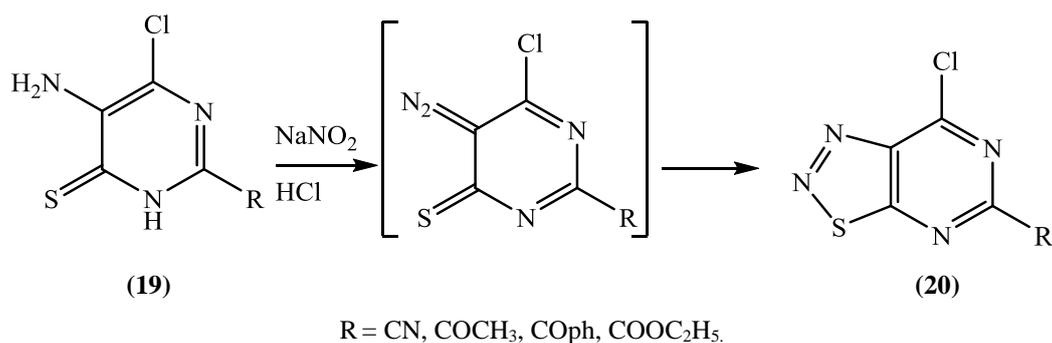


Schéma I. 8 : Traitement de 5-aminopyrimidine-6-thiones avec du nitrite de sodium dans de l'acide chlorhydrique

La diazotation du 2-amino-2-cyanothioacétamide (**21**) dans les mêmes conditions se déroule facilement pour former le 5-amino-4-cyano-1,2,3-thiadiazole (**22**). La formation du 1,2,3-thiadiazole par cette méthode nécessite la présence des groupements électroattracteurs d'électrons du composé α -aminothiocarbonylé. Par conséquent, la synthèse du 5-amino-1,2,3-thiadiazole (**24**) par diazotation du 2-aminothioacétamide (**23**) n'est pas accessible à cause de l'absence d'un groupe électroattracteur (**Schéma I. 9**) [12, 7].

Les substituants attracteurs d'électrons stabilisent les composés diazothiocarbonylés intermédiaires et empêchent leur dégradation par la formation de carbènes [12].

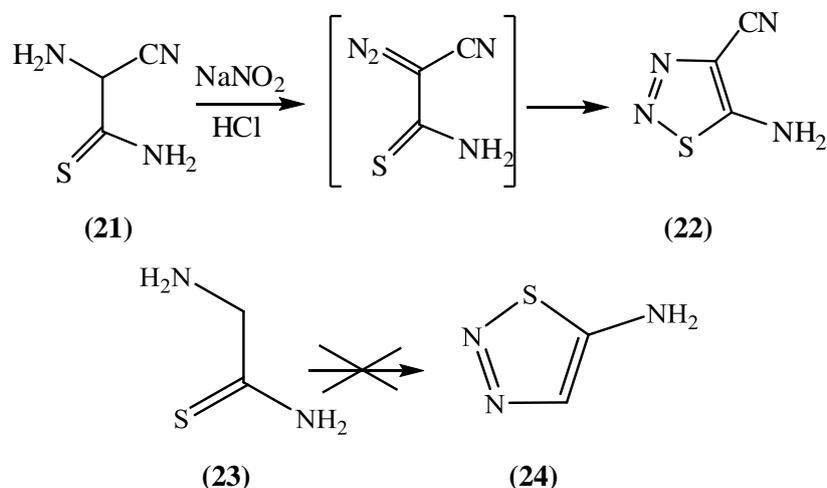


Schéma I. 9 : Formation du 5-amino-4-cyano-1,2,3-thiadiazole

4. 4. 2- Introduction d'une liaison C=S en position α du groupement diazoïque

Les dérivés de 2-diazo-1,3-dicarbonylé (**25**) réagissent avec divers réactifs de thionation pour donner des intermédiaires diazothiocarbonylé (**26**) qui subissent spontanément une cyclisation pour former du 4-carbonyl-5-alkyl- ou 5-aryl-1,2,3-thiadiazoles (**27**) dans le sulfure d'ammonium.

Il est rapporté que dans le cas de R₁ = pipéridinyle au lieu de thiadiazoles, il se forme de l'hydrazone (**28**) (**Schéma I. 10**) [12].

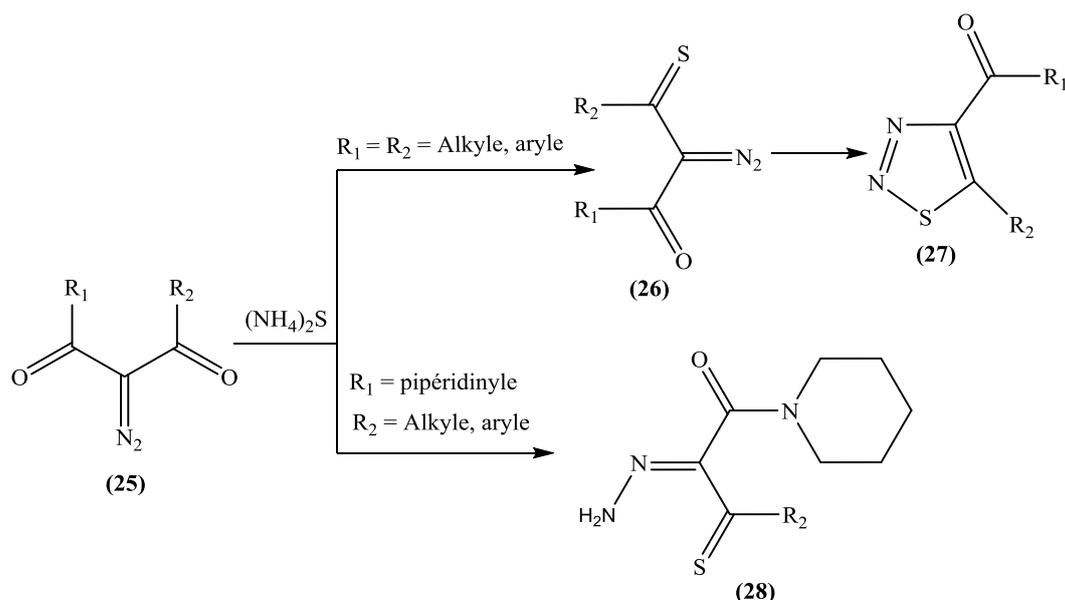


Schéma I. 10 : Réaction du 2-diazo-1,3-dicarbonyle avec le sulfure d'ammonium

D'autres types d'agents sulfurants sont utilisés, la réaction des diazocétones (29) avec décasulfure de tétraphosphore (P_4S_{10}) ou le réactif de Lawesson donne du naphto [2,3-d] 1,2,3-thiadiazole (30) (Schéma I. 11) [13, 14].

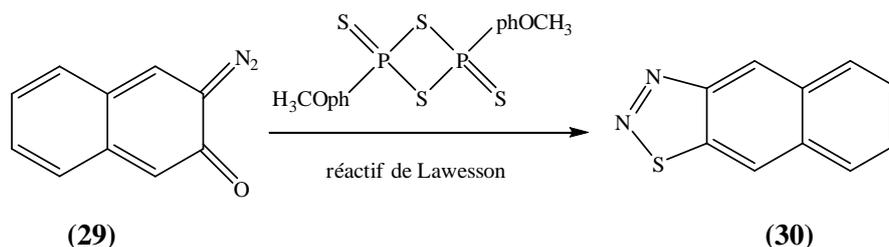
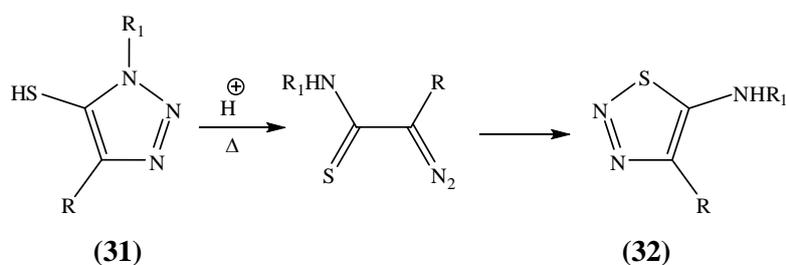


Schéma I. 11 : Réaction des diazocétones avec le réactif de Lawesson

4. 4. 3- Introduction simultanée de fonctions diazo et thiocarbonyle

Le chauffage en milieu acide (l'acide acétique) de 5-mercapto-1,2,3-triazoles (31) permet un réarrangement en 5-amino-1,2,3-thiadiazoles (32). Il est trouvé que les 1-aryltriazoles se réarrangent plus facilement que les composés 1-alkyle, et que le 1-benzyl-5-mercapto-1,2,3-triazole ne se réarrange pas du tout (Schéma I. 12) [15, 16, 17].



$\text{R} = \text{H, Alkyle, Ar, COOAlkyle, CPh}$

$\text{R}_1 = \text{H, Alkyle, Ar.}$

Schéma I. 12 : Formation de 5-amino-1,2,3-thiadiazoles

Les 1,2,3-triazolo-[4,5-b]-pyridine-4-thiones (**33**) se réarrangent en 1,2,3-thiadiazole-[4,5-c]-pyridines (**34a**). La substitution d'hydrogène en position 1 du cycle triazole par le β -D-ribofuranosyla donné le composé 6-Amino-4-(β -D-ribofuranosyl) amino-1,2,3-thiadiazolo[4,5-c] pyridine (**34b**). Ce substituant lui confère un réarrangement accéléré (Schéma I. 13) [18, 19].

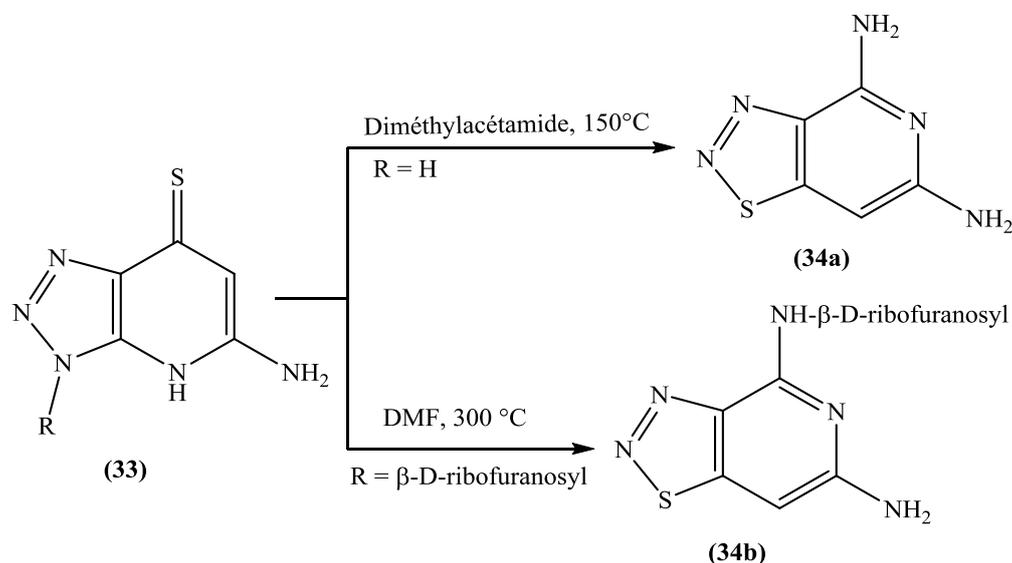


Schéma I. 13 : Réarrangement de 1,2,3-triazolo-[4,5-b]-pyridine-4-thiones en 1,2,3-thiadiazole-[4,5-c]-pyridines

La réaction du chloral d'hydrazonetosylates (**35**) avec le sulfure de sodium donne également la diazothione (**36**) qui se cyclise en 5-mercapto-1,2,3-thiadiazole (**37**) (Schéma I. 14) [20].

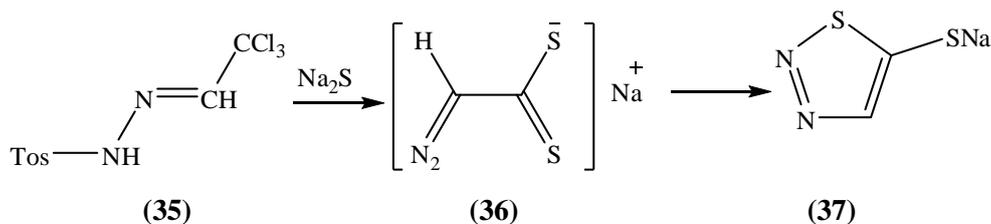


Schéma I. 14 : Réaction de l'hydrazone chloral (**35**) avec le sulfure de sodium

5- Transformations de 1,2,3-thiadiazoles

Nous proposons ici quelques transformations de 1,2,3-thiadiazoles

5. 1- Conversion de 5-amino-1,2,3-thiadiazoles en 5-mercapto-1,2,3-triazoles

Le traitement de 5-amino-1,2,3-thiadiazoles (**39**) avec des bases, se réarrangent en 5-mercapto-1,2,3-triazoles (**41**) [21, 22]. Cette réaction est réversible, soit par traitement par des acides [23] ou a reflux a des températures élevées.

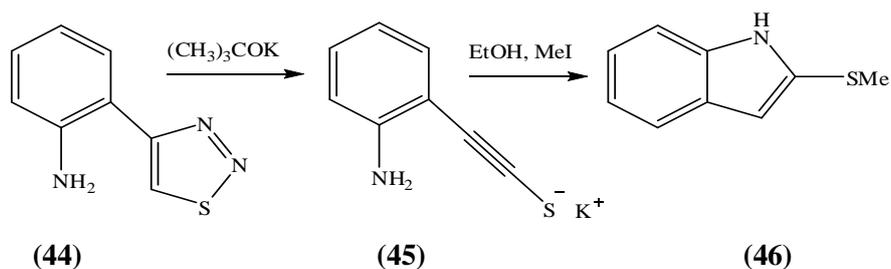
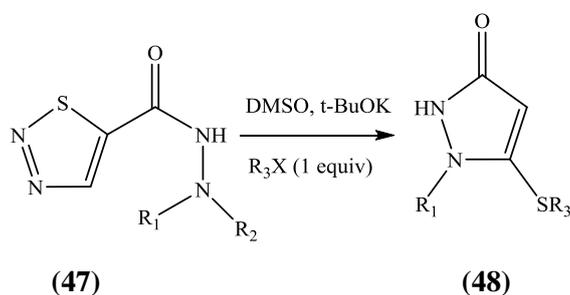


Schéma I. 17 : Transformation de 1,2,3-thiadiazole en indole

5. 4- Conversion de 1,2,3-thiadiazoles en 5-alkylthiopyrazolone

Les 1,2,3-thiadiazole-4-carbohydrazides (47) ont soumis à une décomposition par l'action d'une quantité équimolaire de tert-butoxyde de potassium et halogénure d'alkyl. Cette conversion a donné des dérivés de 5-alkylthiopyrazolone (48) (Schéma I. 18) [28, 29].



	R1	R2	R3
49 : (a)	Ph	H	-
(b)	PhCO	H	-
50 : (a)	COPh	-	Me
(b)	COPh	-	C ₁₆ H ₃₃

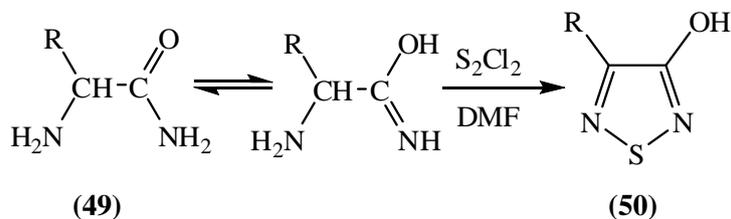
Schéma I. 18 : Préparation des 5-alkylthiopyrazolones et des pyrazoles à partir des thiadiazoles

6-Synthèses d'autres isomères des thiadiazoles

Nous donnons ici quelques exemples de synthèse de chaque isomère de thiadiazoles.

6. 1- Synthèse de 1,2,5-thiadiazoles

Les 4-alkyl-3-hydroxy-1,2,5-thiadiazoles (50) sont synthétisés par réaction du 2-alkyl-2-aminoacétamide (49) avec le dichlorure de disulfure en présence de diméthylformamide (DMF) comme solvant (Schéma I. 19) [30].



R= H, Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, C₆H₅, C₆H₅CH₂

Schéma I. 19 : Synthèse de 1,2,5-thiadiazoles en présence de S₂Cl₂

Un deuxième exemple concernant la synthèse de 3,4-disubstitué-1,2,5-thiadiazoles est la réaction de dichlorhydrate de α -diamine (**51**) avec le dichlorure de disulfure a donné le 3,4-disubstitué-1,2,5-thiadiazole (**52**) (Schéma I. 20) [30].

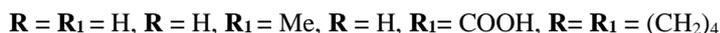
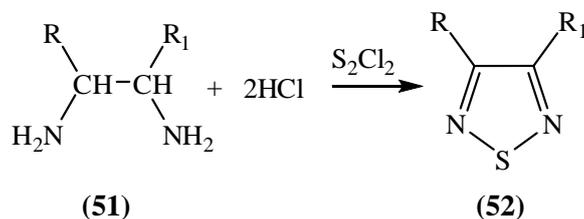


Schéma I. 20 : Synthèses de 3,4-disubstitué-1,2,5-thiadiazoles à partir de dichlorhydrate de α -diamine

6. 2- Synthèse 1,2,4-thiadiazoles

La réaction de 3-aryl-2-cyanoprop-2-énéthioamides (**53**) dans le système de solvants DMSO/acétone/HCl à 25°C a donné une formation rapide de 1,2,4-thiadiazoles (**54**) (Schéma I. 21) [31].

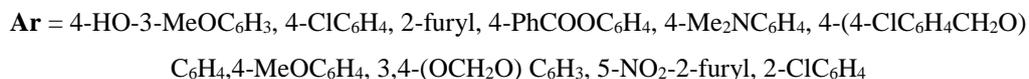
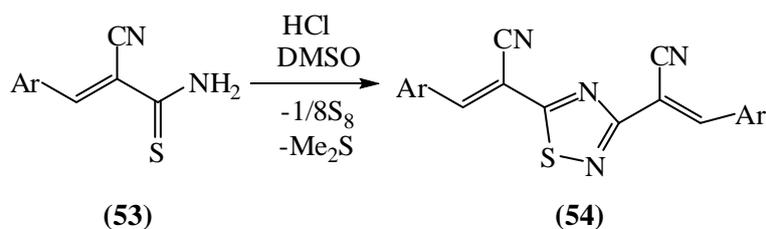


Schéma I. 21 : Préparation de 1,2,4-thiadiazoles dans DMSO/acétone/HCl

6. 3- Synthèse 1,3,4-thiadiazoles

Il existe plusieurs méthodes de synthèse 1,3,4-thiadiazoles à partir d'hydrazines ou de thiosemicarbazide.

La condensation du thiobenzoylhydrazine (**55**) et aryloxyméthannitrile (**56**) conduit à l'intermédiaire (**57**). La cyclisation de ce dernier a donné le 2-amino-5-phényl 1,3,4-thiadiazole (**58**) (Schéma I. 22) [32].

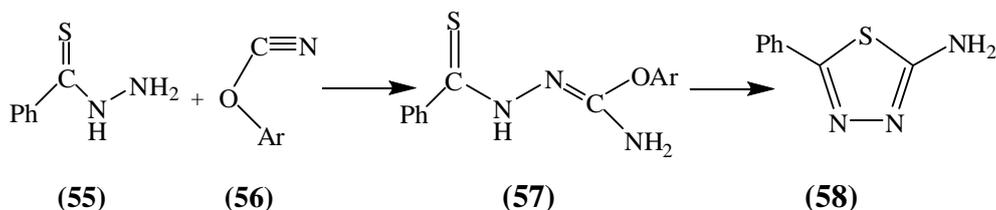


Schéma I. 22 : Synthèse de 1,3,4-thiadiazole à partir thiobenzoylhydrazine

Le 2,5-diamino-1,3,4-thiadiazole (**60**) est préparé par chauffage de deux équivalents de thiourée (**59**) en présence d'un excès de peroxyde d'hydrogène [32].

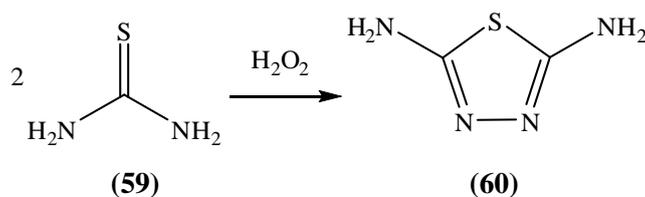


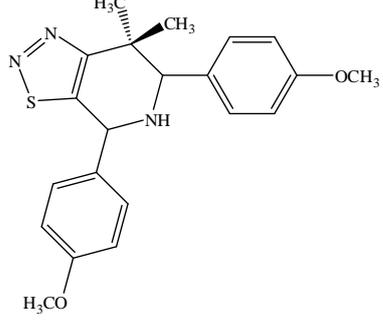
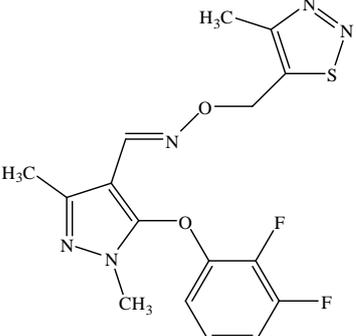
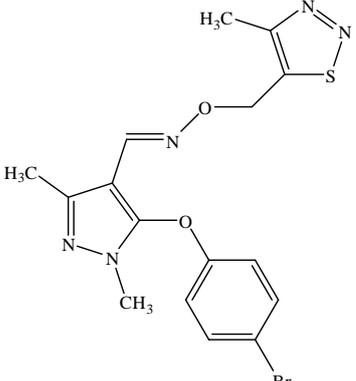
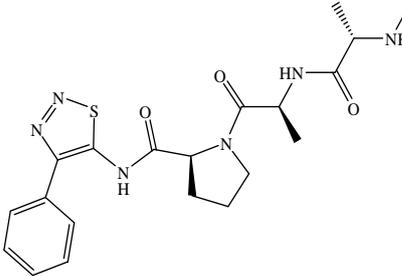
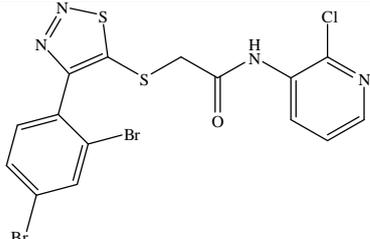
Schéma I. 23 : Synthèse de 1,3,4-thiadiazole à partir du thiourée

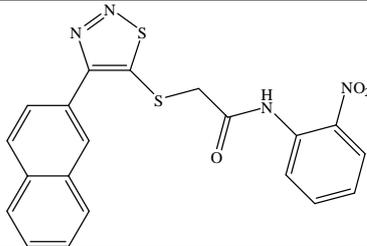
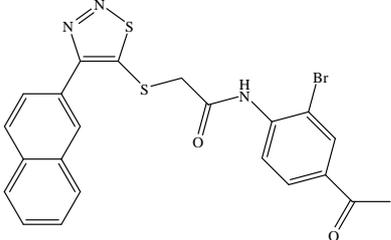
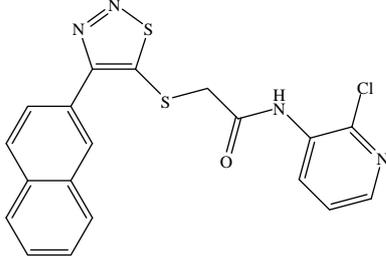
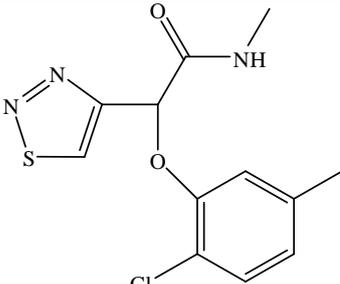
7- Effets thérapeutiques de 1,2,3-thiadiazoles

L'activité biologique de 1,2,3-thiadiazoles dépend de la nature et le nombre de substituants attachés au position 4 et 5 de 1,2,3-thiadiazole. Il a été rapporté que l'introduction d'un groupe fonctionnel biologiquement actif ou molécule au cycle 1,2,3-thiadiazole modifie leurs activités et altère le potentiel biologique. Ces composés présentent une grande variété d'activités biologiques : antifongiques, antibactériennes, antivirales, anticancéreuses, anti-VIH, anti-VHB, les plus importants sont résumés en **tableau I. 3**.

Tableau I. 3 : Représentation de quelques effets thérapeutiques de 1,2,3-thiadiazoles.

Activité	Nomenclature	Structure	Référence
Antifongique	5,7-bis(4'-méthylphényl)-4,4-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydropyridino[3,4-d]-[1,2,3]-thiadiazole		[33]
	5,7-bis(4'-fluorophényl)-4,4-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydropyridino [3,4-d]-[1,2,3]thiadiazole		
Antibactérienne	4-(pyridin-3-yl)-1,2,3-thiadiazole		[34]
	5,7-bisphényl-4,4-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydropyridino[3,4-d]-[1,2,3]-thiadiazole		[33]

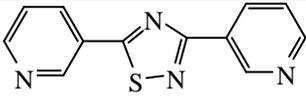
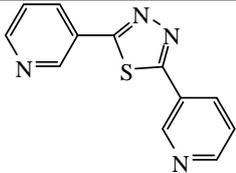
<p>Antibactérienne</p>	<p>4,6-bis(4-méthoxyphényl)-7,7-diméthyl-4,5,6,7-tétrahydro-1,2,3-thiadiazolo[5,4-c]pyridine</p>		<p>[33]</p>
<p>Anticancéreuse</p>	<p>(E)-1-(5-(2',3'-difluorophénoxy)-1,3-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl) O-(4'-méthyl-1,2,3-thiadiazol-5'-yl) méthyl oxime</p>		<p>[35]</p>
	<p>(E)-1-(5-(4'-bromophénoxy)-1,3-diméthyl-1H-pyrazole-4-yl) O-(4'-méthyl-1,2,3-thiadiazol-5'-yl) méthyl oxime</p>		
	<p>(S)-1-((S)-2-((S)-2-(méthylamino) propanamido) propanoyl)-N-(4-phényl-1,2,3-thiadiazol-5-yl) pyrrolidine-2-carboxamide</p>		<p>[36]</p>
	<p>N-(2-chloropyridin-3-yl)-2-(4-(2,4-dibromophényl)-1,2,3-thiadiazol-5-ylthio) acétamide</p>		<p>[37]</p>

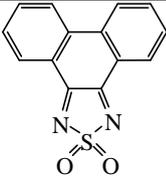
Anti-VIH (Virus de l'immunodéficience humaine)	2-(4-(naphthalén-2-yl)-1,2,3-thiadiazol-5-ylthio)-N-(2-nitrophényl)acétamide		[38]
	N-(4-acétyl-2-bromophényl)-2-(4-(naphthalén-2-yl)-1,2,3-thiadiazol-5-ylthio)acétamide		
	N-(2-chloropyridin-3-yl)-2-(4-(naphthalén-2-yl)-1,2,3-thiadiazol-5-yl)thioacétamide		
Anti-VHB (Virus de l'hépatite B)	2-(2-chloro-5-méthylphénoxy)-N-méthyl-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)acétamide		[39]

8- Effet corrosion des autres dérivés thiadiazoles

Nous proposons quelques exemples des isomères thiadiazoles utilisés comme inhibiteurs de corrosion.

Tableau I. 4 : Représente l'effet de corrosion des autres isomères de thiadiazoles.

Dérivés thiadiazoles	Nomenclature	Structure	Référence
1,2,4-thiadiazole	3,5-bis(3-pyridyl)- 1,2,4-thiadiazole		[40]
1,3,4-thiadiazole	2,5-bis(3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole		

1,2,5-thiadiazole	phénanthro [9, 10-c]-1,2,5-thiadiazole-1,1-dioxyde	 The structure shows a phenanthrene core (three fused benzene rings) with a 1,2,5-thiadiazole ring fused at the 9,10-positions. The sulfur atom of the thiadiazole ring is double-bonded to two oxygen atoms, forming a 1,1-dioxide group.	[41]
-------------------	--	---	------

9- Conclusion

Ce chapitre est consacré à une étude bibliographique sur la synthèse de thiadiazoles et plus particulièrement les méthodes de synthèse de 1,2,3-thiadiazoles, ainsi que leurs transformations et leurs effets thérapeutiques.

Références

- [1] V. A. Bakulev and V. S. Mokrushin ; Methods of synthesis and the physical, chemical, and biological properties of 1,2,3-thiadiazoles are systematized ; Chemistry of Heterocyclic Compounds ; 1986, Vol. 22, N°. 8, P. 811-827.
- [2] V. A. Bakulev and W. Dehaen ; The Chemistry of 1,2,3-Thiadiazoles; John Wiley & Sons; 2004, P. 107-134.
- [3] T. AL-Auqbi and N. Al-Khalidy ; Inhibitory effect of oxadiazoles and thiadiazoles in vitro on serum alkaline phosphatase enzyme of pregnant woman; AJPS ; 2012, Vol. 11, N° 1, P. 1-9.
- [4] V. A. Bakulev, T. V. Beryozkina and W. Dehaen; 1,2,3-Thiadiazoles ; 2019, Elsevier Inc ; P. 17-18.
- [5] J. Chen, Y. Jiang, J-T. Yu and J. Cheng; TBAI-catalyzed reaction between N-tosylhydrazones and sulfur: a procedure toward 1,2,3-thiadiazole ; J. Org. Chem ; 2016, Vol. 81, P. 271-275.
- [6] H. Pechmann and A. Nold; Ueber die einwirkung von diazomethan auf phenylsenfol; Chem. Ber ; 1896, 29, 2588
- [7] J. Goerdeler and G. Gnad ;Über 5-amino-1,2,3-thiadiazole ; Chem. Ber ; 1966, Vol. 99, P. 1618.
- [8] V. A. Bakulev and V. S. Mokrushin ; Methods of synthesis and the physical, chemical, and biological properties of 1,2,3-thiadiazoles are systematized ; Chemistry of heterocyclic compounds ; 1986, Vol. 22, N°. 8, P. 811-827.
- [9] P. Demaree, A-C. Doria and J. M. Muchowski;The reaction of certain α -diazocarbonyl compounds with thiophosgene and ethyl chlorodithioformate; Cand. J. Chem; 1977, Vol. 55, P. 243.
- [10] L. Wolff ; Ueber 1,2,3-Thiadiazole ; Liebigs. Ann. Chem ; 1904, Vol. 333, P. 1-21.
- [11] V. A. Bakulev and V. S. Mokrushin ; Methods of synthesis and the physical, chemical, and biological properties of 1,2,3-thiadiazoles are systematized ; Chemistry of Heterocyclic Compounds ; 1986, Vol. 22, N°. 8, P. 811-827.
- [12] V. A. Bakulev and W. Dehaen ; The chemistry of 1,2,3-thiadiazoles ; John Wiley & Sons ; 2004, P. 23-24.
- [12] V. A. Bakulev, E. F. Dankova, V. S. Mokrushin, E. O. Sidorov and A. T. Lebedev ; Reactions of 2-diazo-2-cyanoacetic acid amides with P_4S_8 and the lawesson reagent. synthesis

and recyclization of 5-amino-1,2,3-thiadiazole-4-carbothioamides ; heterocyclization of compounds containing diazo and cyano groups ; 1987, Vol. 23, N° 6, P. 698-701.

[14] V. A. Bakulev and V. S. Mokrushin ; Methods of synthesis and the physical, chemical, and biological properties of 1,2,3-thiadiazoles are systematized ; Chemistry of Heterocyclic Compounds ; 1986, Vol. 22, N° 8, P. 811-827.

[15] J. Goerdeler and G. Gnad ;Über 5-amino-1,2,3-thiadiazole ; Chem. Ber ; 1966, Vol. 99, P. 1618.

[16] M. Regitz and H. Scherer ; Uber die dimroth-umlagerungim system 5-amino-1,2,3-thiadiazol/5-mercapto-1,2,3-triazol ; Chem. Ber ; 1969, Vol. 102, P. 417.

[17] C. Temple and al; Synthesis of imidazo[4,5- b]pyridines and v-triazolo[4,5- blpyridines. Preparation of 1-deaza-6-thioguanine analogues ; J. Org. Chem ; 1976, Vol. 41, P. 3784.

[18] B. L. Cline, R. P. Panzica, and L. B. Townsend ; 5-Amino-3-(β -D-ribofuranosyl)-v-triazolo[4,5- blpyridin-7-one(1-Deaza-8-azaguanosine) and certain related derivatives ; J. Org. Chem; 1978, Vol. 43, P. 4910.

[19] A. Albert ; v-Triazolo[4,5-d]pyrimidines(8-Azapurines). part 24. The 3-alkyl derivatives ; J. Chem. Soc. Perkin. I ; 1981, N° 8, P. 2344.

[20] V. A. Bakulev and V. S. Mokrushin ; Methods of synthesis and the physical, chemical, and biological properties of 1,2,3-thiadiazoles are systematized ; Chemistry of heterocyclic compounds ; 1986, Vol. 22, N° 8, P. 811-827.

[21] S. Morisaki ; Effects of surrounding gas pressure on the decomposition of thiadiazole compounds ; Thermochemica.Acta; 1981, Vol. 47, P. 85.

[21] V. A. Bakulev and V. S. Mokrushin; Methods of synthesis and the physical, chemical, and biological properties of 1,2,3-thiadiazoles are systematized ; Chemistry of heterocyclic compounds ; 1986, Vol. 22, N° 8, P. 811-827

[23] M. Regitz and H. Scherer ; Über die dimroth-umlagerungim system 5-amino-1,2,3-thiadiazol/5-mercapto-1,2,3-triazol ; Chem. Ber; 1969, Vol. 102, P. 417.

[24] M. Uher, V. Knoppova, and A. Martvon ;Dimroth rearrangement in the thiadiazole-triazole system ; Chem. Zvesti ; 1976, Vol. 30, P. 514.

[25] M. A. Abramov, W. Dehaen, B. D'hooge, M. L. Petrov, S. Smeets, S. Toppeta and M. Voets ; Nucleophilic intramolecular cyclization reactions of alkynechalcogenolates ; Tetrahedron ; 2000, Vol. 56, P. 3933.

[26] M. L. Petrov, D. A. Androssov, M. A. Abramov and W. Dehaen ; 4-(2-Aminophenyl)-1,2,3-thia- and -selenadiazoles as a source of 2-indolechalcogenolates ; Russian journal of organic chemistry 2003, Vol. 39, N° 2, P. 284-286.

- [27] C. D. Hurd and R. I. Mori ; On acylhydrazones and 1,2,3-thiadiazoles ; J. Am. Chem. Soc ; 1955, Vol. 77, P. 5359- 5364.
- [28] A. Hameurlaine, M. A. Abramov and W. Dehaen ; Formation of new heterocycles by intramolecular cyclization reactions of alkynethiolates with nitrogen nucleophiles ; Tetrahedron Lett ; 2002, Vol. 43, P. 1015,
- [29] M. L. Petrov and D. A. Androssov ; 4-(2-R-Aryl)-1,2,3-chalcogenadiazoles in the Synthesis of Fused Heterocycles ; Russian Journal of Organic Chemistry ; 2013, Vol. 49, N° 4, P. 479–501.
- [30] L. Weinstock, P. Davi, B. Handelsm and R. Tull ; A general synthetic system for 1,2,5-thiadiazoles ; 1967, Vol 32, P. 2823-2829.
- [31] V. V. Dotsenko and S. G. Krivokolysko ; oxidation of thioamides with the DMSO–HCl system: a convenient and efficient method for the synthesis of 1,2,4-thiadiazoles, isothiazolo-[5,4-b]pyridines, and heterocyclic disulfides ; Chemistry of heterocyclic compounds ; 2013, Vol. 49, N° 4, P. 636-644.
- [32] B. Sharma, A. Verma, S. Prajapati and U. K. Sharma ; Synthetic methods, chemistry, and the anticonvulsant activity of thiadiazoles ; International journal of medicinal chemistry ; 2013, P. 1-16.
- [33] M. GopalaKrishnan, J. Thanusu and V. Kanagarajan ; Heterogeneous NaHSO₄·SiO₂ catalyzed ‘one-pot’ synthesis and in vitro antibacterial and antifungal activities of pyridino-1,2,3-thiadiazoles ; Journal of Sulfur Chemistry ; 2008, Vol. 29, N° 2, P. 179-185.
- [34] I. Lalezari, A. Shafiee and S. Yazdany ; Selenium Heterocycles X: Synthesis and Antibacterial Activity of Pyridyl-1,2,3-Thiadiazoles and Pyridyl-1,2,3-Selenadiazoles ; Journal of Pharmaceutical Sciences ; 1974, Vol. 63, N° 4, P. 628–629.
- [35] H. Dai, S. Ge, G. Li, J. Chen, Y. Shi, L. Ye and Y. Ling ; Synthesis and bioactivities of novel pyrazole oxime derivatives containing a 1,2,3-thiadiazole moiety ; Bioorg. Med. Chem. Lett ; 2016, Vol. 26, P. 4504-4507.
- [36] J. A. Flygare, M. Beresini, N. Buda, H. Chan, I. T. Chan, S. Cheeti, W. J. Fairbrother and al ; Discovery of a Potent Small-Molecule Antagonist of Inhibitor of Apoptosis (IAP) Proteins and Clinical Candidate for the Treatment of Cancer (GDC-0152) ; J. Med. Chem ; 2012, Vol. 55, P. 4101-4113.
- [37] P. Zhan, X. Liu, Z. Li, Z. Fang, Z. Li, D. Wang, C. Pannecouque and E. De Clercq ; Novel 1,2,3-thiadiazole derivatives as HIV-1 NNRTIs with improved potency: synthesis and preliminary SAR studies ; Bioorganic & Medicinal Chemistry ; 2009, Vol. 17, P. 5920-5927.

[38] P. Zhan, X. Liu, Z. Li, Z. Fang, Z. Li, Pannecouque and E. De Clercq ; Synthesis and anti-HIV activity evaluation of 2-(4-(naphthalen-2-yl)-1,2,3-thiadiazol-5-ylthio)-N-acetamides as novel non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors ; European Journal of Medicinal Chemistry ; 2009, Vol. 44, P. 4648-4653.

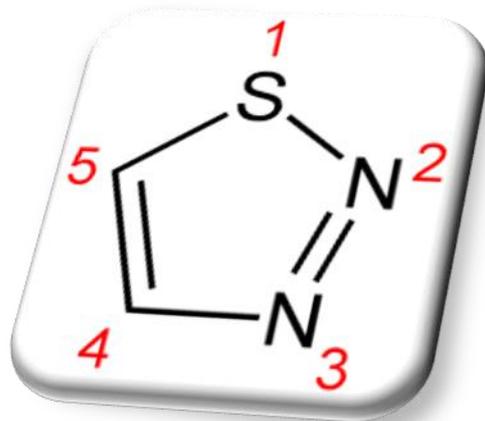
[39] W. G. Zhao, J. G. Wang, Z. M. Li and Z. Yang ; Synthesis and antiviral activity against tobacco mosaic virus and 3D-QSAR of a-substituted-1,2,3-thiadiazoleacetamides ; Bioorg. Med. Chem. Lett ; 2006, Vol. 16, P. 6107-6111

[40] K. Zoulikha ; Inhibition de la corrosion du cuivre en milieux chlorure et sulfate neutres par une nouvelle molécule dérivée de 1,2,4-triazole ; These de doctorat de l'universite pierre et marie curie ; 2013.

[41] C. A. Grillo, M. V. Mirífico, M. L. Morales, M. A. Reigosa and M. Fernández Lorenzo de Mele ; Assessment of cytotoxic and cytogenetic effects of a 1,2,5-thiadiazole derivative on CHO-K1 cells. Its application as corrosion inhibitor ; Journal of hazardous materials ; 2009, P. 1173–1178.

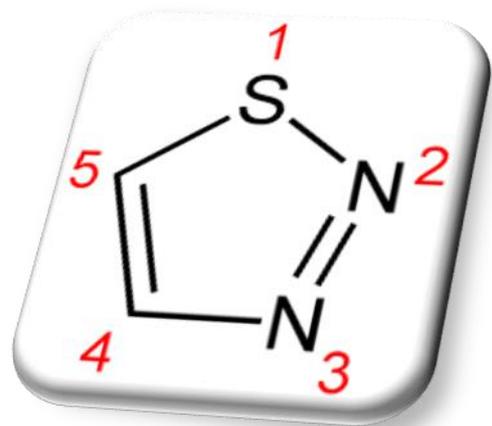
CHAPITRE II

Activité antioxydante



CHAPITRE III

Description des travaux personnels



1- produits et matériels

1. 1- Solvants et réactifs utilisés

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

Les solvants	Les réactifs
<ul style="list-style-type: none"> - L'eau distillée - Ethanol - Méthanol - Acétone - Isopropanol - Acétate d'éthyle pour phase mobile - Cyclohexane pour phase mobile - Chloroforme (HCCl3) - N,N-diméthylformamide DMF fraîchement distillé 	<ul style="list-style-type: none"> - Acide sulfurique (H₂SO₄) - Chlorure de thionyle distillé (SOCl₂) - 5-bromo-2-hydroxyacétophénone - Carboéthoxyhydrazine (éthylcarbazate) (H₂NNHCOOC₂H₅) - Carbonate de potassium (K₂CO₃) fraîchement calciné - Acide chlorhydrique (HCl) - DPPH (radicale 2,2-diphényl-2-picrylhydrazyle) - ABTS (cation 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazolin-6-sulfonique)) - Persulfate de potassium (K₂S₂O₈) - Ferricyanure de potassium (K₃Fe(CN)₆) - Acide trichloracétique (TCA) - Phosphomolybdate d'ammonium

1. 2- Matériels

Matériels utilisés sont résumés dans le tableau suivant :

<ul style="list-style-type: none"> • Matériels 	<ul style="list-style-type: none"> - Ampoule à décanter - Montage à reflux - Filtration sous vide - Montage de distillation fractionnée sous vide - Thermomètre - Agitateur magnétique - Fusiomètre - Evaporateur rotatif - Lampe UV (254 nm – 365 nm)
---	---

1. 3- Notes techniques

L'identification et la confirmation des structures des composés synthétisés est réalisée par l'utilisation des méthodes physico-chimiques d'analyse suivantes : chromatographie sur couche mince (CCM), chromatographie sur colonne, mesure du point de fusion.

- **Chromatographie sur couche mince (CCM)**

Cette méthode d'identification nous a permis de tester la pureté des produits préparés, de suivre le déroulement de la réaction du point de vue cinétique et de déterminer les rapports frontaux (R_f). Elle est réalisée sur des plaques CCM dont la phase stationnaire est constituée par le gel de silice (60-F₂₅₄) sur plaque d'aluminium. La révélation des taches est réalisée par la lampe UV (254 nm- 365 nm). Les éluants utilisés sont des mélanges : (d'acétate d'éthyle /cyclohexane ; dichlorométhane/méthanol).

- **Chromatographie sur colonne**

Cette méthode est basée sur le même principe que la chromatographie sur couche mince, sauf que la silice ne se trouve pas sur une plaque mais dans une colonne. Cette technique est très utilisée dans la purification en chimie organique. La séparation des composés est provoquée par l'écoulement continu d'un éluant passant dans la colonne par gravité ou sous l'effet d'une faible pression. Les composés sont entraînés par l'éluant à des vitesses différentes en fonction de leurs affinités avec la silice et avec l'éluant. Ce procédé permet de séparer les différents composants d'un produit mais aussi de purifier le produit d'une réaction.

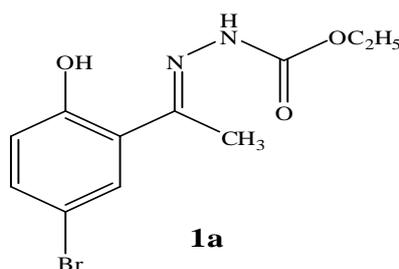
- **Température de fusion**

Les points de fusion sont mesurés dans des tubes capillaires à l'aide d'un appareil électro- thermal [Buchi-Melting Point B-540] et sont donnés en degré celsius (°C).

2- Synthèse de molécules cibles

Les modes opératoires adoptés pour la synthèse de nos molécules cibles sont résumés comme suit :

2. 1- Synthèse de carboéthoxyhydrazone de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone (1a)



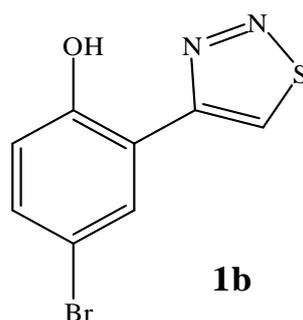
Dans un ballon Bicol de 100 ml, on a introduit 2 g (9,346 mmol) de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone, 0,954 g (9,346 mmol) de carboéthoxyhydrazine (éthylcarbazate), 10 ml d'éthanol et quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux sous une agitation magnétique pendant 4h (la réaction est suivie par CCM).

Lorsque la réaction est terminée, le mélange est laissé se refroidir dans un bain de glace. Par la suite une cristallisation est réalisée, le précipité formé est filtré, lavé avec de l'eau (15 ml \times 3) et séché.

Tableau III. 1 : Caractéristiques du produit (**1a**) synthétisé.

Aspect	Cristaux jaunes claire
T_f (°C)	184,8 - 186,2
Rdt	92,51 %
R_f	0,35
Éluant	Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 2/1

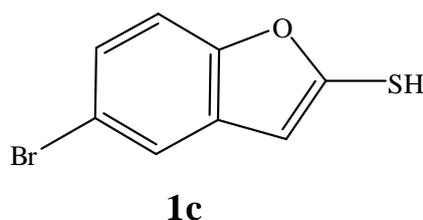
2. 2-Synthèse de 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl)-1,2,3-thiadiazole (**1b**)



Dans un ballon Bicol de 100 ml, on a introduit 2 g (6,670 mmol) de carboéthoxyhydrazone de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone (**1a**) dissous dans 25 ml de chloroforme, puis y ajouté 6,4 ml de chlorure de thionyle fraîchement distillé. Le contrôle de dégagement d'HCl gazeux est effectué par un système d'élimination d'HCl gazeux relié au réfrigérant. Le mélange réactionnel est agité à une température 0 - 5 °C jusqu'à l'élimination total d'HCl. Ensuite le mélange est chauffé à reflux et sous une agitation magnétique jusqu'à la disparition du produit de départ (la réaction est suivie par CCM). Lorsque la réaction est terminée, on a laissé le mélange à refroidir et revenir à température ambiante. Le chlorure de thionyle qui ne réagit pas et le solvant sont distillés. Le solide obtenu est recristallisé dans l'isopropanol. A la fin, une filtration et un séchage du produit obtenu sont nécessaires.

Tableau III. 2 : Caractéristiques du produit (**1b**) synthétisé.

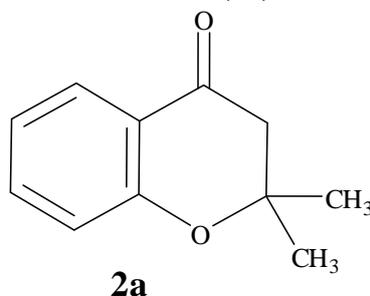
Aspect	Poudre jaune claire
T _f (°C)	160 - 160,9
Rdt	0,2989 g (17,33 %)
R _f	0,53
Éluant	Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 2/1

2. 3- Synthèse de 5-bromobenzo[b]furan-2-thiol (**1c**)

Dans un ballon Bicol de 100 ml, on a introduit 0,072 g (0,280 mmol) de 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole (**1b**) dans 2,0 ml de DMF fraîchement distillé et y ajouté 0,08 g (0,280 mmol) de carbonate de potassium fraîchement calciné (K₂CO₃). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux et sous agitation magnétique jusqu'à la disparition du produit de départ (la réaction est suivie par CCM). Le DMF est distillé sous une pression réduite. Le produit est extrait par le chloroforme et l'extrait est lavé avec de l'eau acidulée d'HCl, puis neutralisé. Le chloroforme est éliminé à l'aide d'évaporateur rotatif.

Tableau III. 3 : Caractéristiques du produit (**1c**) synthétisé.

Aspect	Poudre marron
T _f (°C)	157,9 - 158,8
Rdt	0,0454 g (82,25 %)
R _f	0,66
Éluant	Dichlorométhane / Méthanol : 80/10

2. 4- Synthèse de 2,2-diméthyl-chromen-4-one (**2a**)

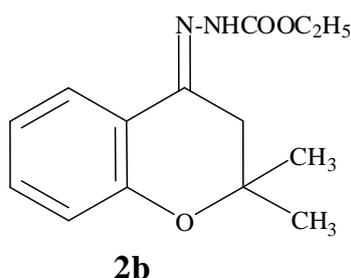
17,6 g (100 mmol) de 2-hydroxyacétophénone, 11,315 g (115 mmol) diéthylamine et 6,67 g (115 mmol) d'acétone sont dissout dans 300 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est

agité à 25 °C pendant 24 h. Ensuite le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite, et le résidu est neutralisé par l'addition d'eau acidifiée par HCl (concentré) à PH = 1. Une extraction ensuite est réalisée par le diéthyler. Après l'évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne. L'éluant (dichlorométhane et méthanol 11/1) est évaporé et le composé (**2a**) est obtenu.

Tableau III. 4 : Caractéristiques du produit (**2a**) synthétisé.

Aspect	Cristaux jaune pâle
T_f (°C)	89,2 - 89,9
Rdt	10,5 g (59,89 %)
R_f	0,87
Éluant	Dichlorométhane / Méthanol : 11/1

2. 5- Synthèse de carboéthoxyhydrazone de 2,2-diméthyl-chromen-4-one (**2b**)

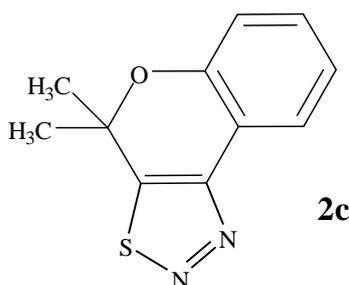


Dans un ballon Bicol de 100 ml, on a introduit 1g (5,681 mmol) de (**2a**), 1,41 g (13,56 mmol) de carboéthoxyhydrazine, 10 ml d'éthanol et quelques gouttes d'acide HCl concentré. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux sous une agitation magnétique pendant 3 h (la réaction est suivie par CCM). Après le refroidissement du mélange, un produit solide de couleur jaune est formé, puis séparé par filtration et recristallisé dans l'isopropanol.

Tableau III. 5 : Caractéristiques du produit (**2b**) synthétisé.

Aspect	Cristaux jaune claire
T_f (°C)	157,2 - 158,4
Rdt	1,49 g (43,62 %)
R_f	0,52
Éluant	Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 2/1

2. 6- Synthèse de 4,4-diméthylbenzopyrano-[4,3-d]-1,2,3-thiadiazole (**2c**)



Dans un ballon Bicol de 50 ml, on introduit 0,5 g (1,91mmol) d'hydrazone (**2b**) dissous dans 3 ml de chloroforme et est ajouté 1ml de chlorure de thionyle fraîchement distillé. Le mélange réactionnel est agité à une température de 0 - 5 °C jusqu'à l'élimination total d'HCl. Ensuite, le mélange est chauffé à reflux sous agitation magnétique pendant 4 h jusqu'à la disparition du produit de départ (la réaction est suivie par CCM). Le mélange est versé dans de l'eau glacée et lavée avec une solution de 10 % de bicarbonate de sodium. La couche organique est séparée et séchée sur le sulfate de sodium. Le solvant et le chlorure de thionyle qui ne réagit pas sont distillés sous pression réduite.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice. Après évaporation de l'éluant (cyclohexane et acétate d'éthyle), le composé (**2c**) obtenu.

Tableau III. 6 : Caractéristiques du produit (**2c**) synthétisé.

Aspect	Poudre marron sable
T_f (°C)	89,2 - 89,9
Rdt	0,225 g (51 %)
R_f	0,73
Éluant	Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 3/1

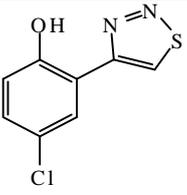
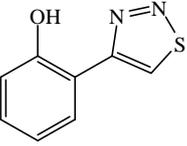
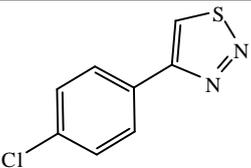
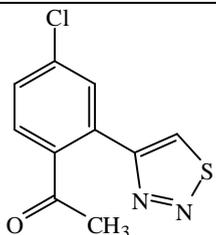
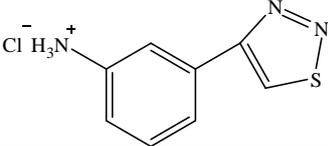
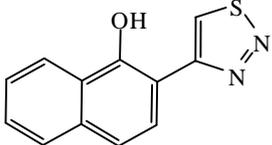
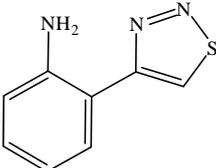
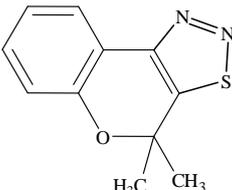
3- Evaluation de l'activité antioxydante

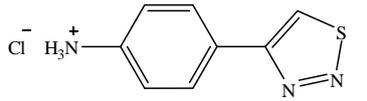
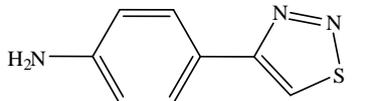
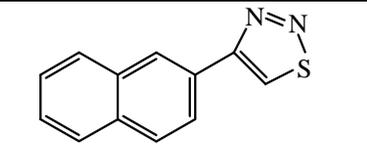
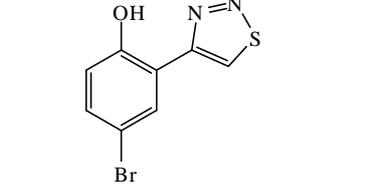
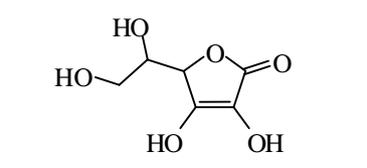
3. 1- Produits testés

Les dérivés de 1,2,3-thiadiazoles testés sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III. 7 : Produits testes.

Numéro de produit	Structure	Nomenclature
1		4-(2',4'-dihydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole

2		4-(5'-chloro-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole
3		4-(2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole
4		4-(4'-chlorophényl) 1,2,3-thiadiazole
5		4-(2'-carbométhyl-5'-chlorophényl) 1,2,3-thiadiazole
6		4-(3'-chlorure d'ammonio-phényl) 1,2,3-thiadiazole
7		4-(2'-hydroxynaphthyl) 1,2,3-thiadiazole
8		4-(2'-aminophényl) 1,2,3-thiadiazole
9		4,4-diméthyl-4H-benzopyrano-[4,3-d] 1,2,3-thiadiazole (ou 4,4-diméthyl-4H-chromeno-[4,3-d] 1,2,3-thiadiazole)

10		4-(4'-chlorure d'ammoniophényl) 1,2,3-thiadiazole
11		4-(4'-aminophényl) 1,2,3-thiadiazole
12		4-(2'-naphthyl) 1,2,3-thiadiazole
13		4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole
Vitamine C		5-(1',2'-dihydroxyéthyl)-3,4-dihydroxyfuran-(5H)-2-one

3. 2- Evaluation de l'activité antioxydante par le test DPPH

Durant cette étude, nous avons travaillé sur les dérivés 1,2,3-thiadiazole. L'effet anti radicalaire de ces composés est évalué in vitro par la méthode de DPPH (2,2 diphenyl-2-picryl-hydrazyle) décrite par Ohinishi.

La solution du DPPH ($C_{18}H_{12}N_5O_6$) est solubilisée dans le méthanol absolu pour en obtenir une solution de 0,2mM.

Dans des tubes secs, des volumes de 1ml de chaque solution méthanolique de notre échantillon à différentes concentrations (1000 - 500 - 250 - 125 - 62.5 - 31,25 $\mu\text{g/ml}$) sont ajoutés à 1ml de la solution méthanolique du DPPH. Parallèlement, un contrôle négatif est préparé en mélangeant 1ml de méthanol avec 1ml de la solution méthanolique de DPPH. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 10 secondes et ensuite gardé à l'abri de la lumière à la température ambiante. Après 30 min d'incubation, la lecture de l'absorbance est faite contre un blanc pour chaque concentration à 517 nm par un spectrophotomètre UV-Visible.

Le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant standard ; l'acide ascorbique dont l'absorbance a été mesurée dans les mêmes conditions que les échantillons et pour chaque concentration le test est répété 3 fois.

L'activité est définie par l'indice de la réduction de l'activité anti-radicalaire en pourcentage suivant la relation suivante [1] :

$$\% \text{ inhibition} = \frac{(\text{Abs blanc} - \text{Abs échantillon})}{\text{Abs blanc}} \times 100$$

3. 3- Evaluation de l'activité anti-oxydante par le test ABTS

L'activité antiradicalaire a été également évaluée par le test de décoloration du radical cation ABTS^{•+} selon la technique utilisée par Khan et al. (2012). L'ABTS est dissous dans l'eau distillée à une concentration de 7 mM. La solution du radical cation ABTS^{•+} est obtenue en incubant pendant 12 à 16 h à l'obscurité et à la température ambiante un mélange à volumes égaux de la solution mère d'ABTS avec une solution de persulfate de potassium à 2,45 mM.

La solution ABTS^{•+} est diluée avec de l'éthanol jusqu'à une absorbance de 0,700 ± 0,02 à 734 nm avant l'utilisation. Ensuite, 1,5 ml de la solution d'ABTS^{•+} a été mélangé avec 50 µl des produits testés ou de la référence (acide ascorbique) à différentes concentrations (1000-500-250 - 125 - 62,5 - 31,25 µg/ml).

Les absorbances sont mesurées à 734 nm après une incubation de 10 minutes à l'obscurité et à la température ambiante. Trois essais ont été effectués pour chaque concentration de produit testé et les résultats exprimés en pourcentage d'Inhibition comme précédemment décrits pour le test DPPH [2].

3. 4- Détermination du pouvoir réducteur ferrique (FRAP)

La détermination du pouvoir réducteur des produits est réalisée selon la méthode décrite par Chew et al (2009). Ce test est basé sur la réduction des ions ferriques (Fe⁺³) qui sont présents dans le composé K₃Fe(CN)₆ en ions ferreux (Fe⁺²) en présence d'un antioxydant qui possède le pouvoir de céder des électrons.

Pour cela, une gamme de concentrations des produits testés ou de la vitamine C est réalisée (1000 - 31,25 µg/ml) à chaque concentration est ajouté 2.5 ml de tampon phosphate (0.2 M, pH 6.6) et 2.5 ml de ferricyanure de potassium à 1 %. Après agitation le milieu réactionnel est incubé à 50 °C.

Après incubation 2.5 ml d'acide trichloracétique (TCA) à 10% sont ajoutés au milieu réactionnel précédent. Le mélange est centrifugé à 3000 tr/m pendant 10 minutes après centrifugation une quantité de 2.5 ml du surnagent de chaque dilution est mélangé avec 2.5 ml

d'eau distillée et 50 µl de chlorure ferrique à 1 %. L'acide ascorbique est utilisé comme standard. L'absorbance est mesurée à une longueur d'onde de 700 nm [3].

3. 5- Evaluation de la capacité antioxydante totale (TAC)

La détermination du pouvoir antioxydant des produits testés est réalisée par la méthode de réduction du phosphomolybdate selon le protocole de Prieto et al (1999). La réaction est caractérisée par la formation d'un complexe vert.

Pour cela, une gamme de concentration allant de 31,25 µg/ml à 1000µg/ml est réalisée. Par la suite on prépare une solution réactionnelle (0.6 mM de l'acide sulfurique, 28mM de phosphate de sodium et 4 mM de molybdate d'ammonium) dont 1ml est mélangé avec 0.1 ml de chacune des dilutions précédentes.

Le mélange est incubé à 95 °C pendant 90min. L'absorbance est mesurée à une longueur d'onde de 695 nm après refroidissement à température ambiante et à l'abri de la lumière.

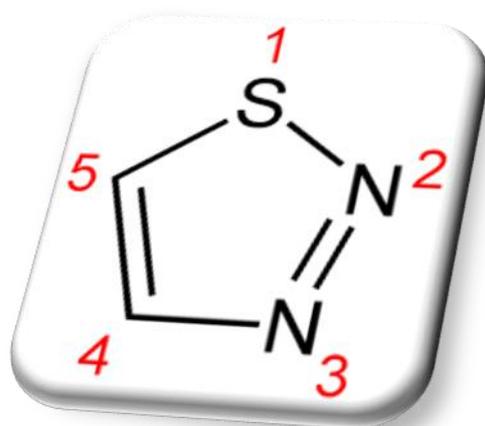
Dans ce test nous avons utilisé l'acide ascorbique comme molécule de référence [4].

Références :

- [1] M. Ohinishi, H. Morishita, H. I. wahashi, et al ; Inhibitory effects of chlorogenic acids on linoleic acid peroxidation and haemolysis ; *Phytochemistry* ; 1994, Vol. 36, P. 579-583.
- [2] K. Harrouche, A. Lahouel, M. Belghobsi, B. Pirotte, S. Khelili; Synthesis, characterization and investigation of the antioxidant activity of some 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxides bearing sulfonylthioureas moieties ; *Can. J. Chem* ; 2019, P. 1-47.
- [3] Y. L. Chew, J. K. Goh et Y. Y. Lim ; Assessment of in vitro antioxidant capacity and polyphenolic composition of selected medicinal herbs from leguminosae family in peninsulae Malaysia ; *Food chemistry* ; 2009, Vol. 116, P. 13-18.
- [4] P. Prieto, M. Pineda and M. Aguilar ; Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E1 ; *Analytical Biochemistry* ; 1999, Vol. 269, P. 337-341.

CHAPITRE IV

Résultats et discussion



1- Introduction

Dans ce chapitre, l'analyse rétrosynthétique ainsi que les mécanismes des réactions réalisées sont décrit. Une discussion concernant la réalisation des manipulations, les rendements, la purification et la caractérisation des molécules finales sont aussi données.

Les produits obtenus sont évalués par la suite de notre travail comme des antioxydants.

2- Stratégie de synthèse des dérivés de 1,2,3-thiadiazoles

✓ Synthèse du 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole à partir de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone et de carboéthoxyhydrazine (éthylcarbazates) comme produits de départ.

✓ Synthèse de 5-bromobenzo[b]furan-2-thiol par transformation du 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole.

✓ Synthèse de 4,4-diméthylbenzopyrano-[4, 3-d] 1,2,3-thiadiazole par condensation de 2,2-diméthyl-chromen-4-one et carboéthoxyhydrazine.

L'analyse rétrosynthétique de 1,2,3-thiadiazoles montre que les déconnexions des liaisons seront en premier lieu au niveau de N-S et C-S du système hétérocyclique, ensuite une deuxième déconnexion de la liaison C=N de l'imine est produite. Le schéma rétrosynthétique de 1,2,3-thiadiazoles est représenté ci-dessous (**Schéma IV. 1**).

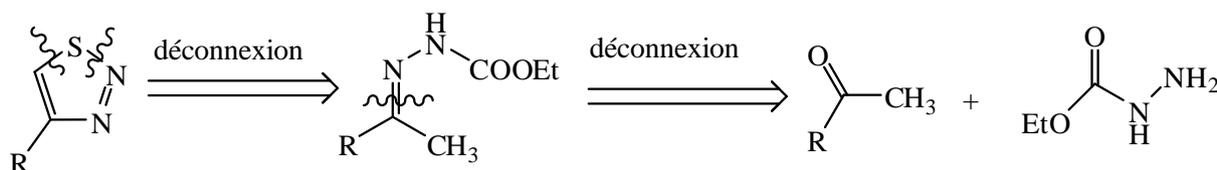


Schéma IV. 1 : Rétrosynthèse de dérivés de 1,2,3-thiadiazoles

2. 1- Synthèse de 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole (**1b**)

Le 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole est préparé par cyclisation de carboéthoxyhydrazone de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone (**1a**) et le chlorure de thionyle (SOCl₂). Cette synthèse est réalisée par deux étapes :

➤ Étape 1

La condensation de carboéthoxyhydrazine avec le 5-bromo-2-hydroxyacétophénone en milieu acide a conduit au carboéthoxyhydrazone de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone (**1a**) sous forme des cristaux jaunes claires.

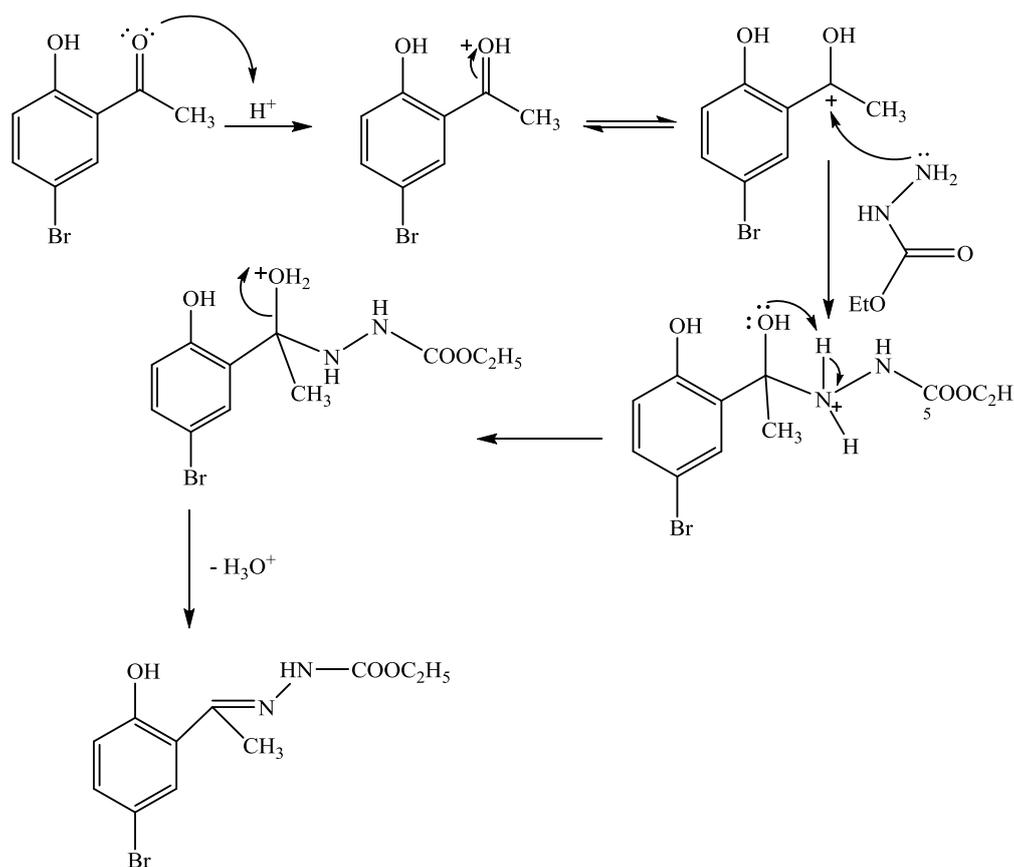


Schéma IV. 2 : Mécanisme d'obtention de carboéthoxyhydrazone de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone (**1a**)

➤ Étape 2

La réaction de (**1a**) avec le chlorure de thionyle conduit à la formation de 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole (**1b**). Le mécanisme de cette réaction commence par l'attaque d'azote (nucléophile) d'hydrazone (**1a**) sur l'atome du soufre (électrophile) du chlorure de thionyle suivi d'une cyclisation et conduit à l'intermédiaire de 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole-1-oxyde, ce dernier subit un réarrangement de type Pummerer et donne le produit (**1b**).

Le composé **1b** est obtenu par recristallisation dans l'isopropanol, sous forme de poudre jaune clair.

Le (schéma VI. 3) présente le mécanisme de synthèse du composé **1b** par la méthode de Hurd - Mori :

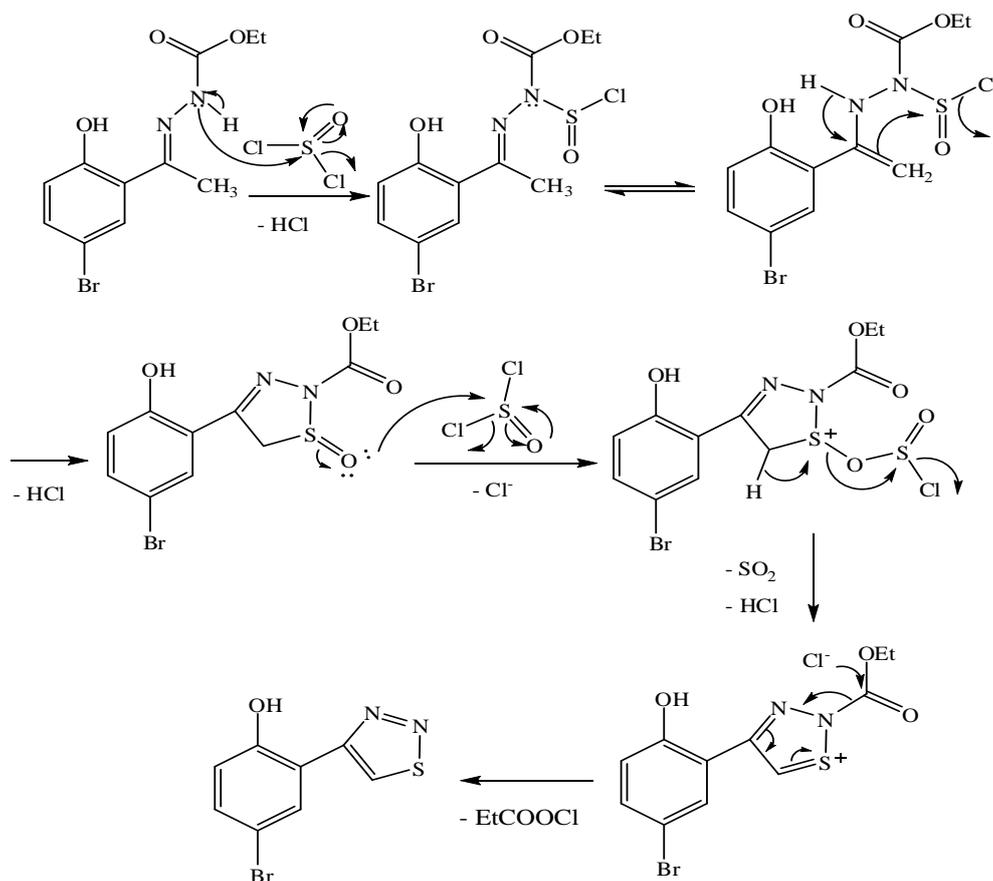


Schéma VI. 3 : Mécanisme de synthèse de 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole

2. 2- Transformation de 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole en 5-bromobenzo[b]furan-2-thiol

La transformation de 4-(5-bromo-2-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole (**1b**) en 5-bromobenzo[b]furan-2-thiol (**1c**) est effectuée en présence de carbonate de potassium dans le DMF comme solvant.

La base (K_2CO_3) arrache le proton (H^+) du groupement hydroxyle avec dégagement du gaz d'azote N_2 . Une tautomérisation et cyclisation sont obtenus pour donner le composé **1c**. Le composé **1c** est obtenu de couleur poudre marron.

Le (Schéma IV. 4) détaille le mécanisme de synthèse du 5-bromobenzo[b]furan-2-thiol (**1c**).

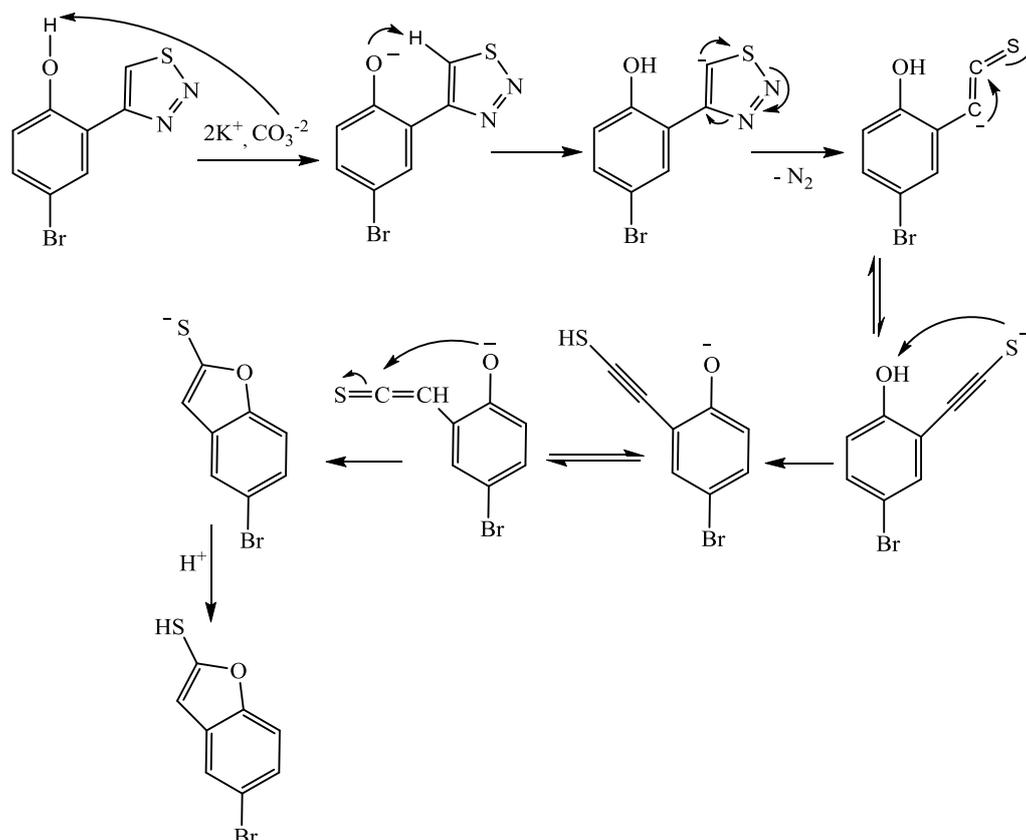


Schéma IV. 4 : Mécanisme de synthèse du 5-bromobenzo[b]furan-2-thiol (**1c**)

2. 3- Synthèse de 4,4-diméthylbenzopyrano-[4,3-d] 1,2,3-thiadiazole (**2c**)

La synthèse de 4,4-diméthylbenzopyrano-[4,3-d] 1,2,3-thiadiazole est préparé par trois étapes :

➤ Étape 1

La présence de la base diéthylamine avec la 2-hydroxyacétophénone élimine une molécule d'eau, ainsi la cyclisation intramoléculaire a conduit au 2,2-diméthyl-chromen-4-one (**2a**).

Le composé **2a** est obtenu est sous forme des cristaux jaunes pâles.

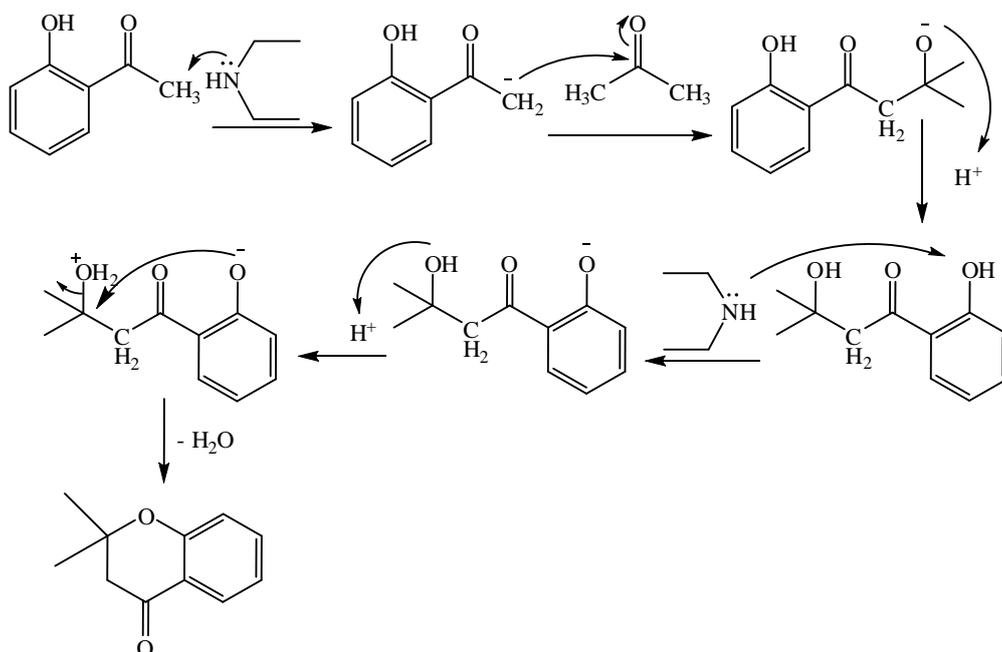


Schéma IV. 5 : Mécanisme de synthèse de 2,2-diméthyl-chromen-4-one (**2a**)

➤ Étape 2

La condensation d'éthylcarbazate avec le 2,2-diméthyl-chromen-4-one (**2a**) a conduit au carboéthoxyhydrazone de 2,2-diméthyl-chromen-4-one (**2b**). Le produit obtenu est purifié par recristallisation dans l'isopropanol. Ce produit est sous forme des cristaux jaunes pâles.

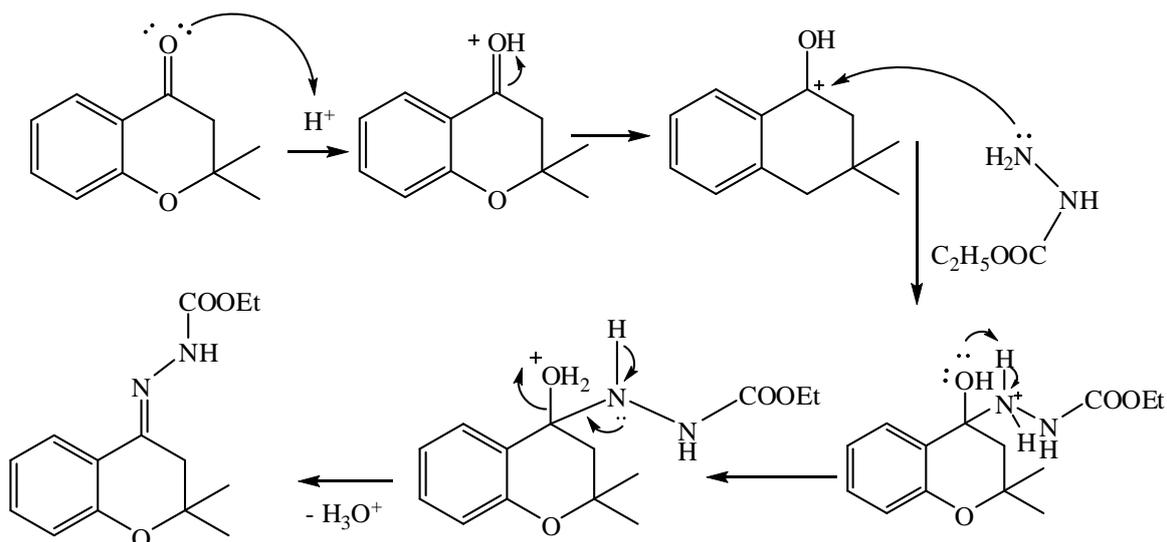


Schéma IV. 6 : Mécanisme de synthèse de carboéthoxyhydrazone de 2,2-diméthyl-chromen-4-one (**2b**).

➤ Étape 3

La réaction du carboéthoxyhydrazone de 2,2-diméthyl-chromen-4-one (**2b**) avec le chlorure de thionyle a donné la formation de 4,4-diméthylbenzopyrano-[4,3-d] 1,2,3-thiadiazole (**2c**). L'attaque de l'azote (nucléophile) d'hydrazone (**2b**) sur l'atome du soufre

(électrophile) du chlorure de thionyle suivi d'une cyclisation intramoléculaire et réarrangement de Pummerer a conduit au 4,4-diméthylbenzopyrano-[4,3-d] 1,2,3-thiadiazole (**2c**). Le composé **2c** est obtenu sous forme de poudre jaune claire.

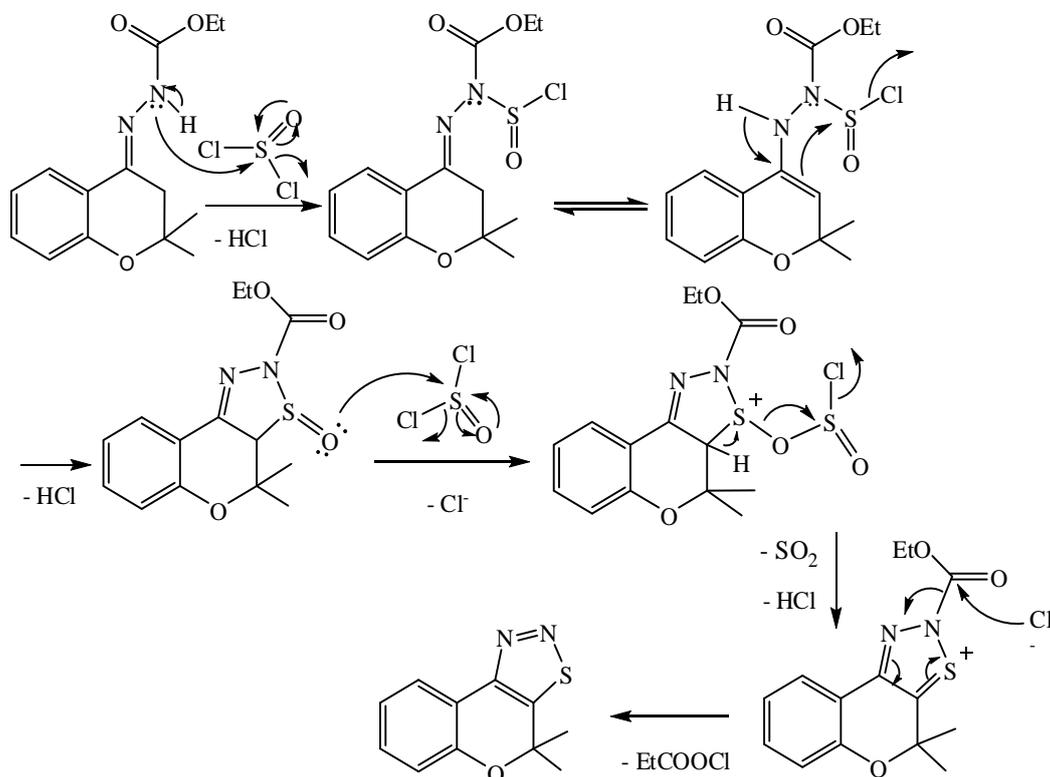


Schéma IV. 7 : Mécanisme de la synthèse de 4,4-diméthylbenzopyrano-[4, 3-d] 1,2,3-thiadiazole (**2c**)

3- Evaluation de L'activité antioxydante de quelques dérivés de 1,2,3-thiadiazoles

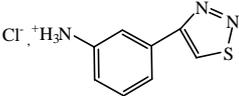
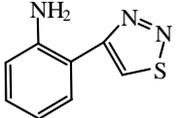
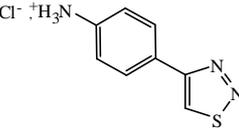
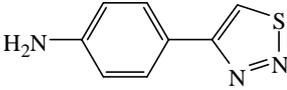
La mesure du potentiel antioxydant est réalisée en déterminant les produits résultant de l'oxydation ou en évaluant l'aptitude à piéger des radicaux ; Nous avons choisi parmi de nombreux modes d'expression de cette mesure d'utiliser le pourcentage d'inhibition (EI) (DPPH, ABTS) et / ou l'équivalence en vitamine C (TAC) obtenu par spectrophotométrie. Les quatre types de tests que nous avons utilisés pour évaluer l'activité antioxydante des produits sont : le test DPPH, ABTS, TAC et le test FRAP.

Ces composés peuvent être divisés en plusieurs groupes en fonction de leur similitude en termes de squelette de base.

3. 1- Evaluation de l'activité antioxydante des produits du groupe (01)

Le tableau IV.1 regroupe les composés du groupe (01).

Tableau-IV .1 : Les produits du groupe (01).

Numéro de structure	Structure
6	
8	
10	
11	

3. 1. 1- Le test DPPH

Cette méthode est basée sur la réduction d'une solution alcoolique de DPPH en présence d'un antioxydant qui donne un hydrogène ou un électron. La forme non radicalaire DPPH-H est formée. L'activité antioxydante des produits vis-à-vis du radical DPPH est évaluée par spectrophotomètre en suivant la réduction de ce radical qui est accompagné par la déviation de la couleur violette à la couleur jaune à 517 nm.

La courbe ci-dessous représente la variation du pourcentage d'inhibition de la réduction du DPPH en fonction de la concentration de chaque produit.

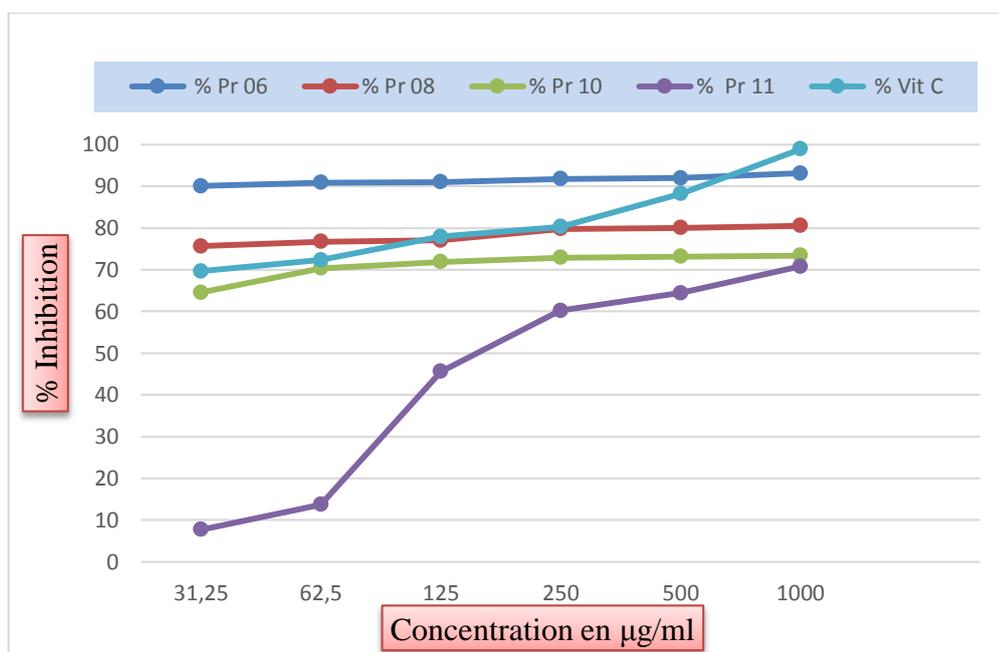


Schéma IV. 8 : Pourcentages d'inhibition du radical DPPH' du groupe (01)

D'après les résultats représentés dans la (**Schéma IV. 8**), le pourcentage d'inhibition du radical libre augmente avec l'augmentation de la concentration pour l'acide ascorbique ainsi que pour les différents produits.

L'acide ascorbique utilisé comme antioxydant standard a montré un effet maximal de $98.93\% \pm 0.002$ envers le radical DPPH à une concentration de $1000 \mu\text{g/ml}$.

Le pourcentage d'inhibition des produits (10) et (11) sont inférieurs à l'acide ascorbique pour toutes les concentrations utilisées.

Le produit (06) a révélé un pouvoir antioxydant plus important que la vitamine C à la plupart des concentrations utilisées sauf à la concentration de $1000 \mu\text{g/ml}$.

Le produit (08) a révélé un effet antiradicalaire plus important que l'acide ascorbique à faibles concentrations, et assez similaire à 125 et $250 \mu\text{g/ml}$.

Ces résultats indiquent clairement la présence d'un effet antioxydant pour tous les produits du groupe (01) :

- Les produits (11), (10) et (08) ont présenté une activité antioxydante très satisfaisante $70,78\% \pm 0.0216$, $73,42\% \pm 0.0055$ et $80,57\% \pm 0.0032$ respectivement.
- Le produit (06) a une activité antioxydante optimale $93,15\% \pm 0.0171$

Ces pourcentages sont accompagnés par un changement de couleur (mauve-jaune), ce qui confirme la formation de la forme réduite du radical DPPH.

Il semble que la position de la fonction amine a affecté sur l'effet anti radicalaire des produits du groupe (01).

3. 1. 2- Le Test ABTS

Dans ce test, l'ABTS est oxydé par le persulfate de potassium à son radical $ABTS^{\bullet+}$, qui a une couleur intense. La neutralisation de ce dernier, pour l'évaluation de l'activité anti radicalaire, se traduit par la décoloration de la solution, qui considérée comme étant la capacité des composés à diminuer directement la couleur de radical ABTS.

La capacité de piéger le radical d'ABTS des produits testés est représenté au schéma suivant :

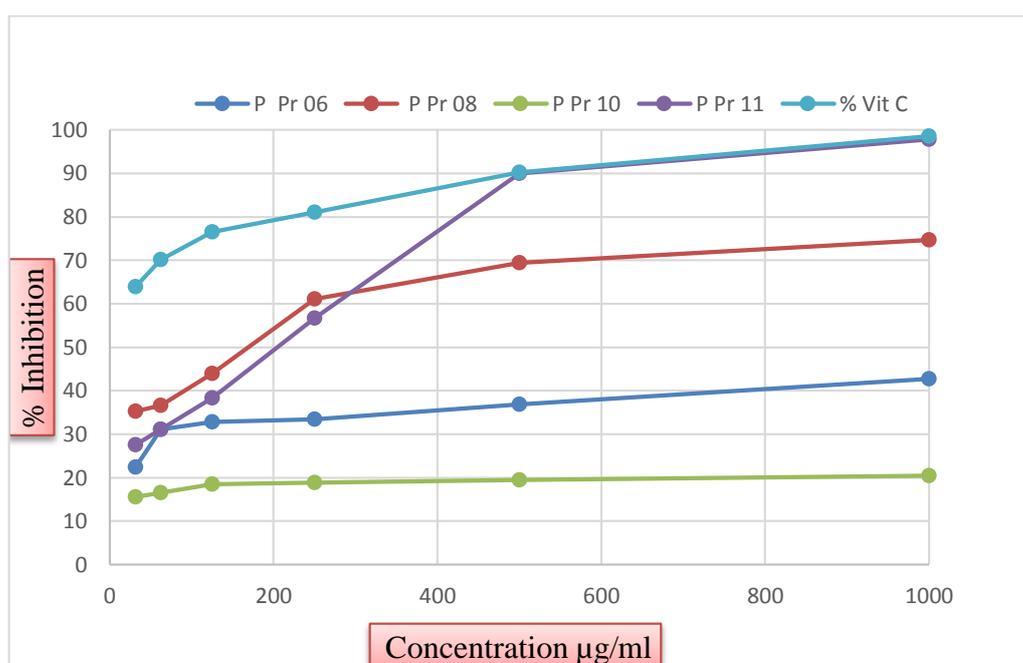


Schéma IV. 9 : Activité antioxydante par le test ABTS des produits du groupe (01)

D'après les résultats représentés dans la (**Schéma IV. 9**), le pourcentage d'inhibition augmente avec l'augmentation de la concentration pour l'acide ascorbique ainsi que pour les différents produits.

On a remarqué que le pourcentage d'inhibition du radical libre pour les produits de groupe 01 est inférieur à celui du standard pour toutes les concentrations utilisées.

Pour une concentration de 1000 µg /ml l'acide ascorbique a révélé un pourcentage d'inhibition de $98.58\% \pm 0.001$.

Pour les deux produits (08) et (11) à la même concentration, le pourcentage d'inhibition du produit (08) et (11) est de $74.73\% \pm 0.0813$ et $97.87\% \pm 0.002$ respectivement. C'est le

pourcentage correspond à l'inhibition de la transformation de l'ABTS^{•+} à l'ABTS-H⁺ (bleu → transparent).

Contrairement aux produits (06) et (10), le pourcentage d'inhibition a été moins important ($42.75\% \pm 0.0061$ et $20.49\% \pm 0.0452$ respectivement), ce pourcentage n'est pas accompagné par un changement de couleur.

3. 1. 3- Le test FRAP

L'activité antioxydante des produits est évaluée par la méthode de réduction de fer. Ce dernier est un test simple, rapide et reproductible. Il est universel et peut être appliqué dans les plantes ainsi que dans le plasma et dans les extraits organiques et aqueux.

La réduction de Fe^{3+} en Fe^{2+} peut être évaluée en mesurant et en surveillant l'augmentation de la densité de la couleur bleu dans le milieu réactionnel à 700 nm [1].

Certaines études rapportent que la capacité réductrice d'un composé sert comme un indicateur significatif de son potentiel d'activité antioxydante [2].

Les résultats obtenus illustrés en (Schéma IV. 10) montrent que le pouvoir réducteur a présenté une augmentation proportionnelle à la concentration du groupe (01). En comparant les résultats obtenus par l'acide ascorbique qui est un composé réducteur par excellence, utilisé comme standard, nous remarquons que ce dernier présente un pouvoir réducteur plus important.

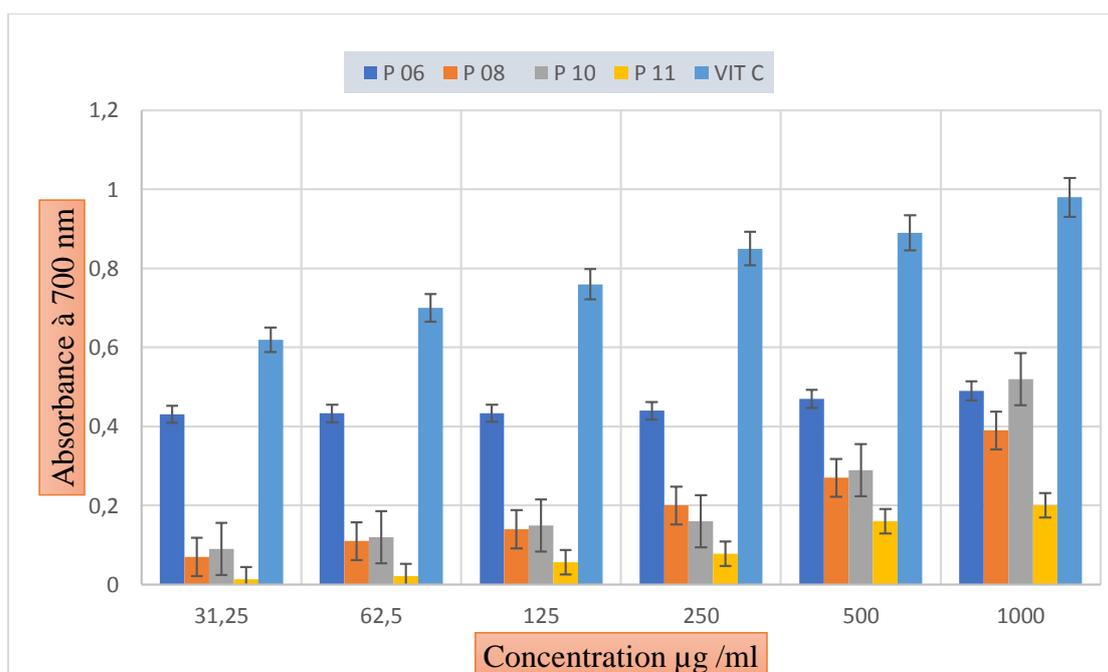


Schéma IV. 10 : Evaluation de l'activité antioxydante l'acide ascorbique et les produits du groupe (01) par la méthode FRAP (chaque valeur représente la moyenne de trois essais \pm SD)

Le pouvoir réducteur de l'acide ascorbique a évolué avec l'augmentation de la concentration. Plus l'absorbance mesurée à 700 nm augmente plus le pouvoir réducteur du composé est élevé [3].

Les résultats obtenus montrent que la capacité des produits de réduire le fer est largement inférieure à celle de l'acide ascorbique. A la concentration de 1000 µg/ml, le pouvoir réducteur est beaucoup plus important pour le produit (10) ($DO = 0.52 \pm 0.0115$) par rapport aux produits (06), (08) et (11) ($DO = 0.49 \pm 0.0116$, $DO = 0.39 \pm 0.0017$ et $DO = 0.2 \pm 0.0012$ respectivement).

Quelques études antérieures ont également montré que le pouvoir réducteur d'un composé peut servir comme un indicateur significatif de son potentiel antioxydant [1].

3. 1. 4- Capacité antioxydante totale (TAC)

La capacité antioxydante totale des produits étudiés est exprimée en nombre d'équivalents d'acide ascorbique à partir d'une courbe d'étalonnage ($y = 0,1952x + 0,0712$; $R^2 = 0,9984$) (Schéma IV. 11), Les résultats obtenus sont exprimés en µg équivalent d'acide ascorbique par mg de produit.

Dans le cas de l'évaluation de l'activité antioxydante en fonction de l'équivalence en acide ascorbique, la méthode consiste à comparer l'absorbance de nos échantillons à celle d'une droite d'étalonnage qui relie l'absorbance à la concentration en acide ascorbique.

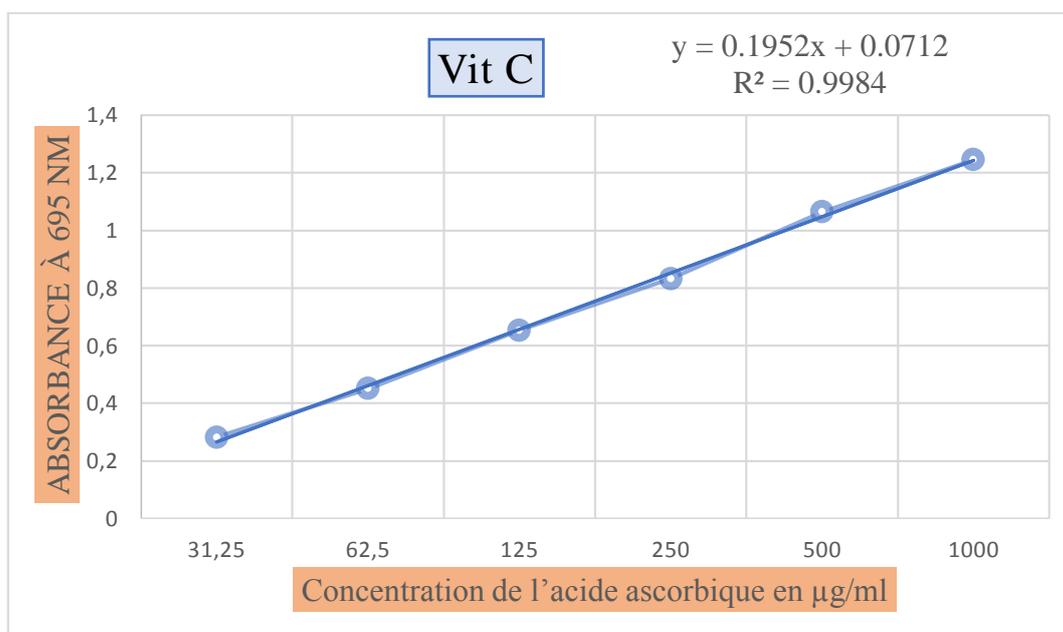


Schéma IV. 11 : Droite d'étalonnage de l'acide ascorbique

La capacité antioxydante totale des antioxydants du groupe 01 sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau IV.2 : Les résultats de la capacité antioxydante totale du groupe (01).

La concentration $\mu\text{g/ml}$	TAC $\mu\text{g EAA/mg produit}$			
	Pro (06)	Pro (08)	Pro (10)	Pro (11)
31,25	0.074 ± 0.0021	0.0733 ± 0.0027	0.073 ± 0.0462	0.074 ± 0.0055
62,5	0.0743 ± 0.0015	0.0737 ± 0.0029	0.074 ± 0.0015	0.0743 ± 0.0029
125	0.0745 ± 0.0012	0.0745 ± 0.0023	0.0743 ± 0.0021	0.075 ± 0.0012
250	0.075 ± 0.0015	0.0751 ± 0.0005	0.075 ± 0.0027	0.0753 ± 0.001
500	0.0756 ± 0.0026	0.076 ± 0.0012	0.076 ± 0.0015	0.077 ± 0.0055
1000	0.077 ± 0.0068	0.077 ± 0.0015	0.077 ± 0.0063	0.078 ± 0.0051

Les résultats de l'activité antioxydante total sont obtenus en EAA/mg pdt par extrapolation sur la courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique (absorbance en fonction de la concentration).

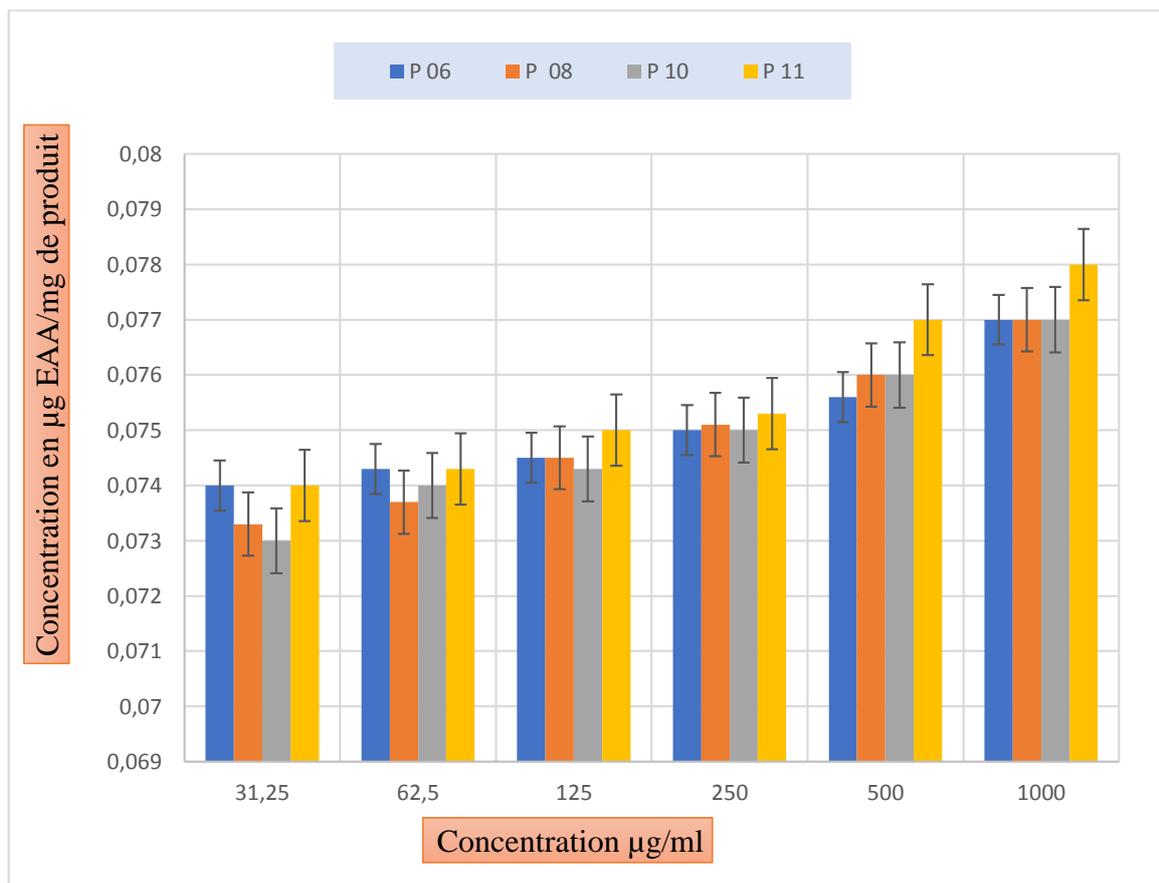


Schéma IV. 12 : Histogramme comparatif de la capacité antioxydante totale des produits du groupe (01) (Moyenne \pm SD de trois essais)

D'après les résultats obtenus, la capacité antioxydante totale a été assez similaire pour tous les composés du groupe (01).

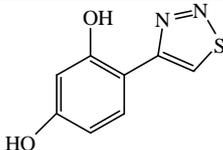
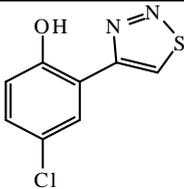
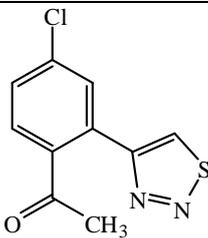
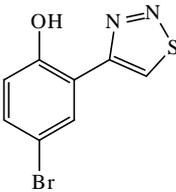
Le composé (11) a révélé un pouvoir antioxydant plus important pour toutes les concentrations et a atteint sa valeur maximale à 1000 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{TAC} = 0.078 \pm 0.0051$).

Il semble que la position des groupements chlorure d'ammonium et la fonction amine ainsi que leur position n'a pas affecté sur le pouvoir antioxydant totale de ces composés. Contrairement aux autres tests ou on a trouvé que la position et la nature a affecté sur le pouvoir de réduction de molybdate.

3. 2- Evaluation de l'activité antioxydante du groupe (02)

Les composés du groupe (02) sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau IV.3 : Les produits du groupe (02).

Numéro de structure	Structure
01	
02	
05	
13	

3. 2. 1- Le test DPPH

Les courbes ci-dessous représentent la variation du pourcentage du pouvoir inhibiteur de la réduction du DPPH en fonction de la concentration de chaque produit.

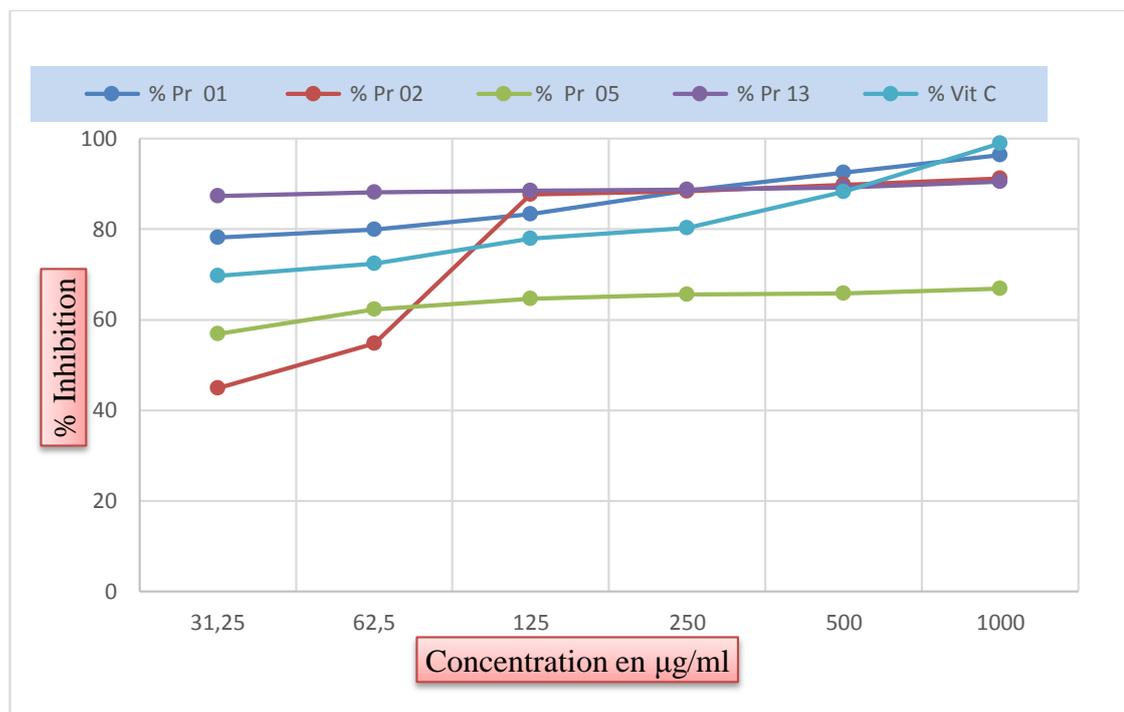


Schéma IV. 13 : Pourcentages d'inhibition du radicale DPPH• des produits du groupe (02)

Le pourcentage d'inhibition du produit (05) est moins important que l'acide ascorbique pour toutes les concentrations utilisées, et il a atteint sa valeur maximale ($66.86\% \pm 0.0049$).

Pour les produits (01) et (13), le pourcentage d'inhibition est supérieur à l'acide ascorbique dans la majorité des concentrations utilisées (Sauf pour la concentration de 1000 µg/ml), et ils ont atteint un maximum de ($96.42\% \pm 0.0035$, $90.51\% \pm 0.0099$ respectivement).

Le produit (02) a révélé un pourcentage d'inhibition plus important que la vitamine C pour les concentrations 125, 250 et 500 µg/ml, et a atteint sa valeur maximale à 500 µg/ml ($91.19\% \pm 0.0145$).

Les pourcentages d'inhibition de ces composés sont tous accompagnés par un changement de couleur.

Le pouvoir antioxydant du composé (01) est probablement dû à la présence de deux groupements hydroxyles dans son squelette qui peuvent servir comme donneur d'électrons.

3. 2. 2- Le test ABTS

Les courbes suivantes illustrent le pourcentage d'inhibition du radical ABTS des différents produits du groupe (02).

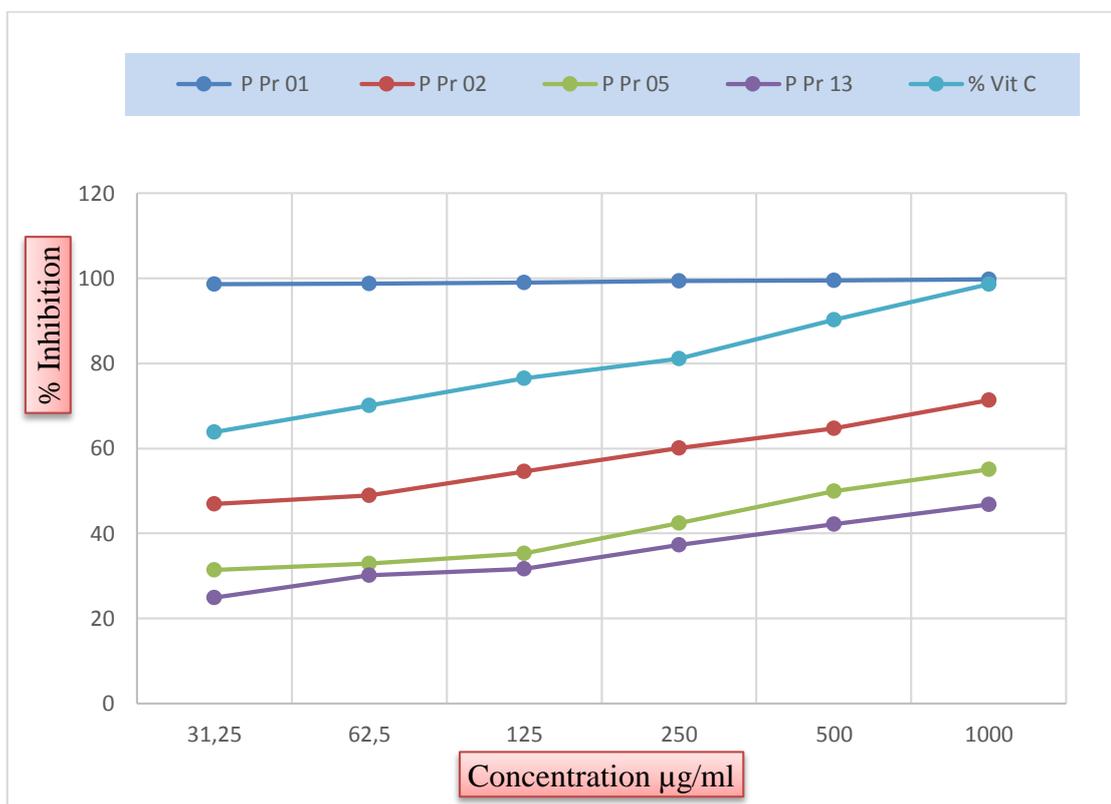


Schéma IV. 14 : Activité de piégeage du radical ABTS des produits du groupe (02)

Le pourcentage d'inhibition des produits (02), (05) et (13) a présenté des valeurs moins importantes que l'acide ascorbique pour toutes les concentrations utilisées. Ils ont atteint des valeurs maximales de $71.37\% \pm 0.0060$, $55.12\% \pm 0.0191$ et $46.81\% \pm 0.0050$ respectivement.

Tandis que pour le produit (01), le pourcentage d'inhibition a présenté des valeurs plus importantes que l'acide ascorbique dans la gamme des concentrations utilisées. Il a atteint sa valeur maximale de $98,58\% \pm 0.001$ à $1000 \mu\text{g/ml}$. Ce résultat est dû à la présence de deux groupements hydroxyles sur le squelette du composé (01).

3. 2. 3- Test FRAP

Les résultats obtenus illustrés en (Schéma IV.15) ont montré que le pouvoir réducteur présente une augmentation proportionnelle à la concentration du groupe 02.

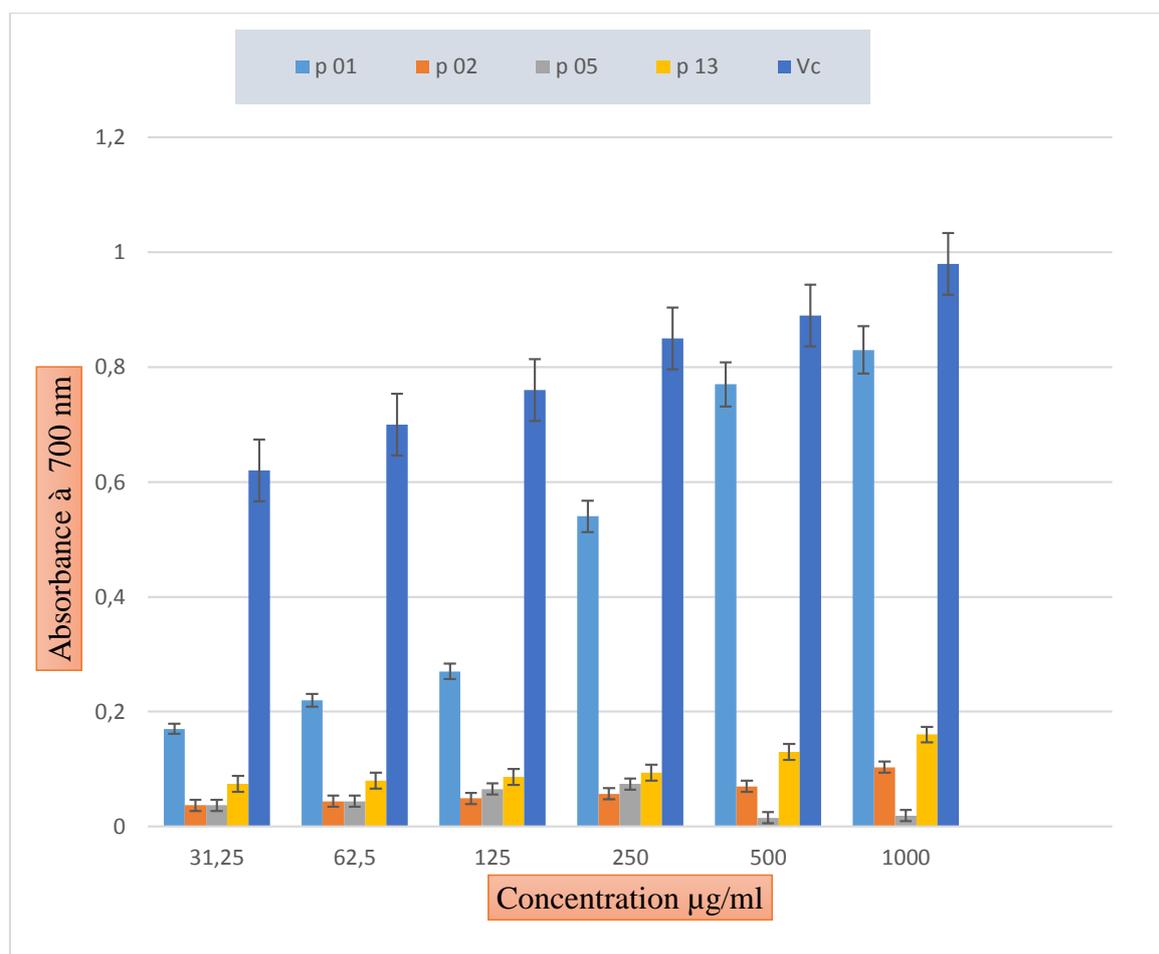


Schéma IV. 15 : Evaluation de l'activité antioxydante des produits du groupe (02) par la méthode FRAP (chaque valeur représente la moyenne de trois essais \pm SD)

Les résultats obtenus ont montré que la capacité des produits de réduire le fer est largement inférieure à celle de l'acide ascorbique sauf le produit (01).

A la concentration de 1000 $\mu\text{g/ml}$, le pouvoir réducteur est beaucoup plus important pour le produit (01) ($\text{DO} = 0.52 \pm 0.0420$) par rapport au produit (13), (02) et (05) ($\text{DO} = 0.49 \pm 0.002$, $\text{DO} = 0.39 \pm 0.0015$ et $\text{DO} = 0.2 \pm 0.0182$ respectivement).

Le pouvoir réducteur du produit 01 est probablement dû à la présence du groupement hydroxyle qui peut servir comme donneur d'électron.

3. 2. 4- Capacité antioxydante totale (TAC)

La capacité antioxydante totale des produits du groupe (02) sont calculés dans le tableau suivant :

Tableau IV.4 : Les résultats de la capacité antioxydante totale du groupe (02).

La concentration µg/ml	TAC µg EAA/1mg produit			
	Pro (01)	Pro (02)	Pro (05)	Pro (13)
31,25	0.078 ± 0.0165	0.077 ± 0.0135	0.074 ± 0.001	0.076 ± 0.0029
62,5	0.079 ± 0.0096	0.079 ± 0.0182	0.0741 ± 0.0006	0.077 ± 0.0023
125	0.084 ± 0.0114	0.08 ± 0.0194	0.0745 ± 0.001	0.078 ± 0.0045
250	0.085 ± 0.0127	0.082 ± 0.0211	0.0747 ± 0.001	0.0786 ± 0.0044
500	0.089 ± 0.0111	0.087 ± 0.0070	0.075 ± 0.0016	0.08 ± 0.0012
1000	0.092 ± 0.0169	0.103 ± 0.0350	0.0754 ± 0.0006	0.082 ± 0.0055

Les résultats de l'activité antioxydante totale sont obtenus en EAA/mg pdt par extrapolation sur la courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique (absorbance en fonction de la concentration)

Ces résultats sont représentés dans l'histogramme suivant :

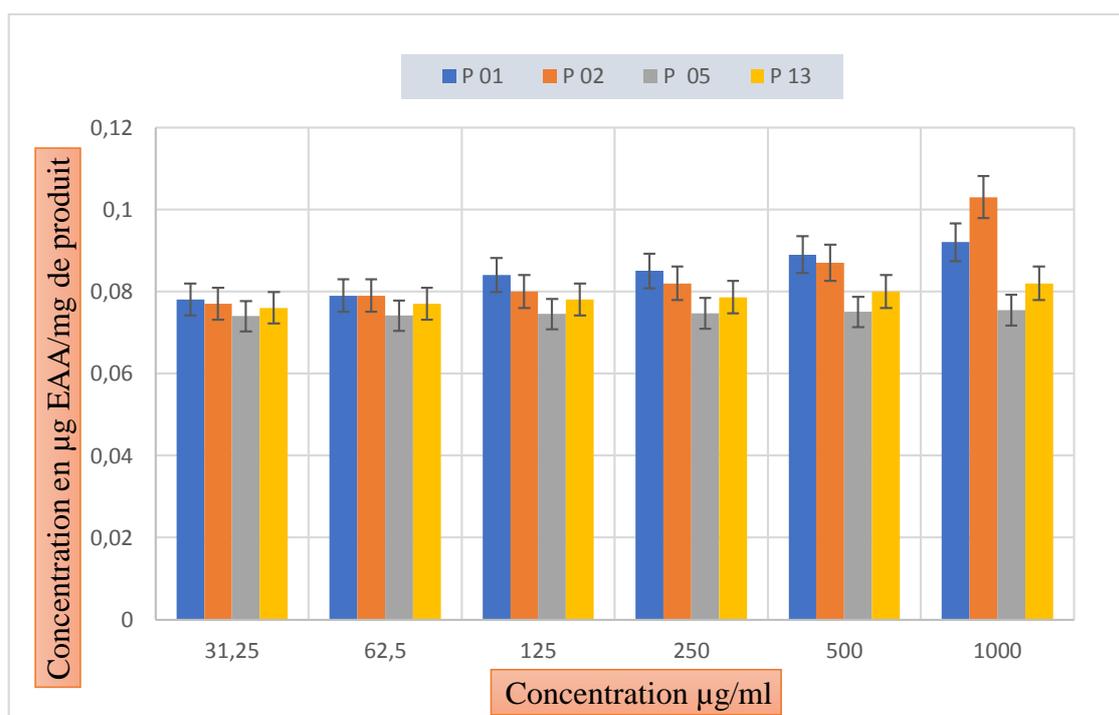


Schéma IV. 16 : Histogramme comparatif de la capacité antioxydante totale des produits du groupe (02) (Moyenne ± SD)

On a remarqué qu'à forte concentration (1000 $\mu\text{g/ml}$), le produit (02) a révélé un pouvoir antioxydant maximal (0.103 ± 0.0350) par rapport aux produits (01), (13) et (05) (0.092 ± 0.0169 , 0.082 ± 0.0055 et 0.0754 ± 0.0006 respectivement).

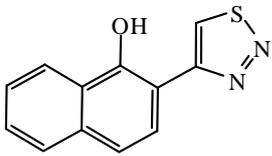
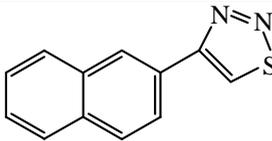
Les valeurs les plus faibles pour ce groupe sont enregistrées à la concentration de 31,25 $\mu\text{g/ml}$.

La nature et la position des substituants n'ont pas beaucoup affecté sur le pouvoir antioxydant totale des composés du groupe (02).

3. 3- Evaluation de l'activité antioxydante du groupe (03)

Les produits du groupe (03) sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau- IV. 5 : Les produits du groupe (03).

Numéro de structure	Structure
7	
12	

3. 3. 1- Le teste DPPH

La courbe ci-dessous représente la variation du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de chaque produit.

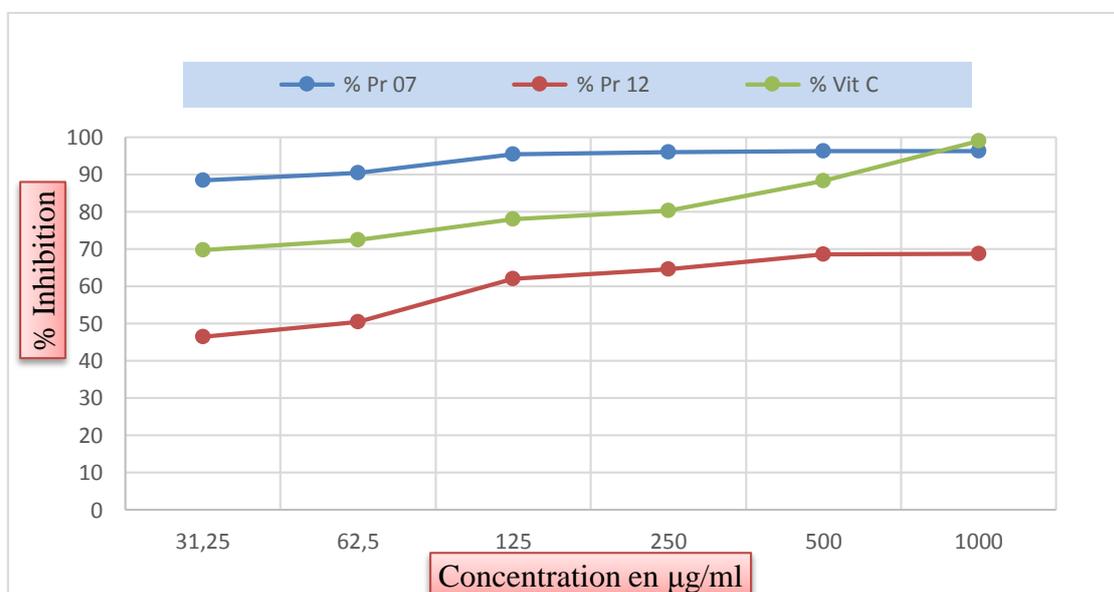


Schéma IV. 17 : Pourcentages d'inhibition du radicale DPPH• des produits du groupe (03)

Les résultats du groupe (03) ont montré une activité antioxydante intéressante. En particulier, le produit (07) a révélé un effet antioxydant très important (à toutes les concentrations) de $(96,31\% \pm 0.0006)$ similaire à celui de la vitamine C ($98,93\% \pm 0.002$) à $1000 \mu\text{g/ml}$. Le produit (12) a montré un effet antiradicalaire de $(68,75\% \pm 0.1140)$ moins important par rapport à l'acide ascorbique et le produit (07).

Le pouvoir réducteur du produit (07) est probablement dû à la présence du groupement hydroxyle qui peut servir comme donneur d'électron.

3. 3. 2- Le teste ABTS

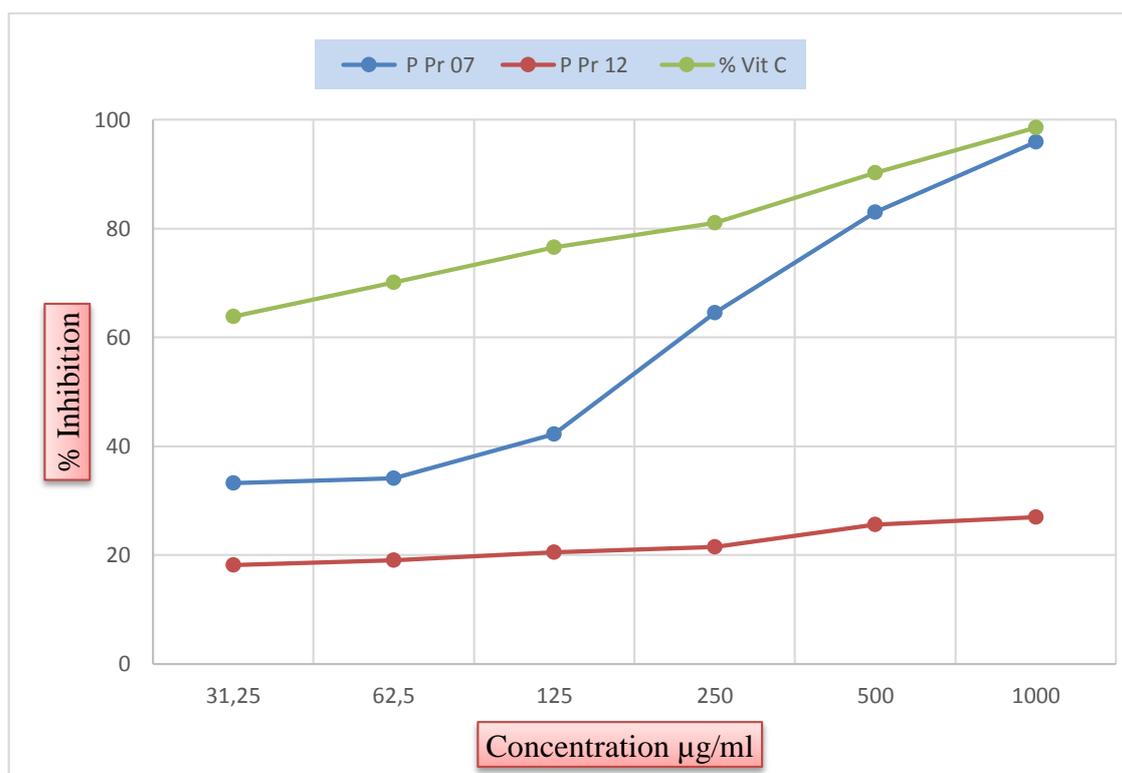


Schéma IV. 18 : Activité de piégeage du radical ABTS des produits du groupe (03)

Selon la (**Schéma IV. 18**), les composés les plus actifs dans le teste DPPH, ont également montré une activité antioxydante avec le test ABTS.

Le produit (07) et l'acide ascorbique ont révélé un effet antioxydant très similaire ($95,93\% \pm 0.0111$, $98,58\% \pm 0.001$ respectivement) à $1000 \mu\text{g/ml}$. Tandis que le produit (12) a montré un effet antioxydant très faible ($27,03\% \pm 0.0026$) à la même concentration.

De même la présence du groupe OH dans le produit (07) lui confère un pouvoir antioxydant très intéressant.

3. 3. 3- Le test FRAP

Les résultats obtenus illustrés en (Schéma IV.19) montrent que le pouvoir réducteur présente une augmentation proportionnelle à la concentration de groupe (03).

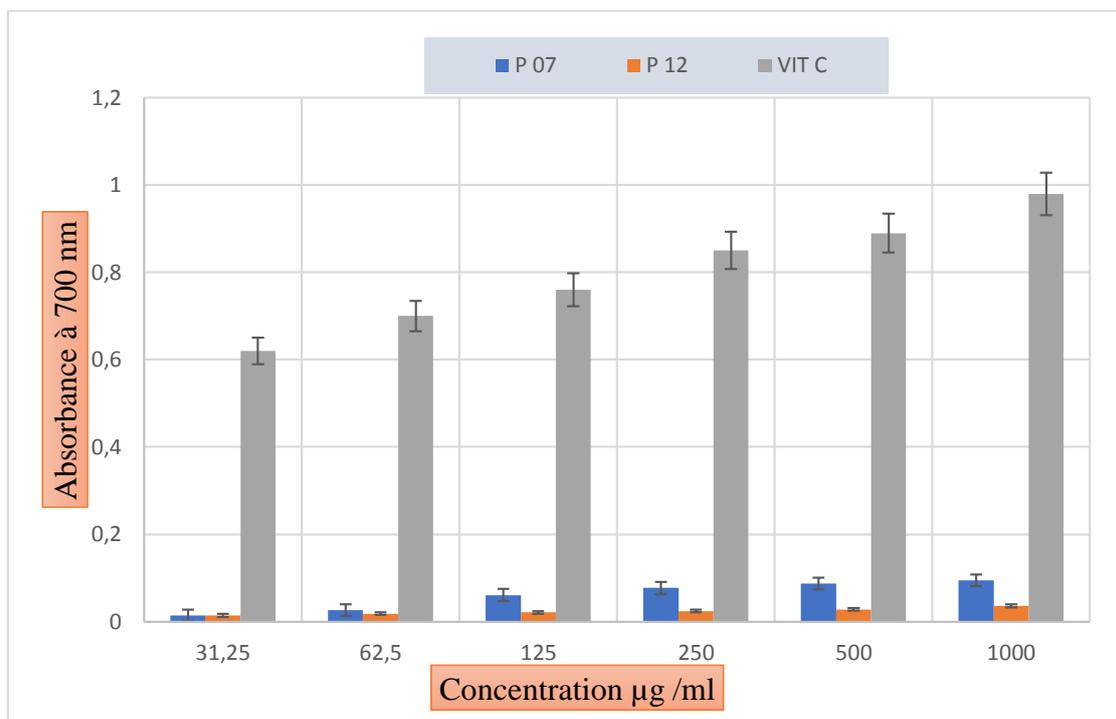


Schéma IV. 19 : Pouvoir réducteur des produits du groupe (03) (chaque valeur représente la moyenne de trois essais \pm SD)

Les résultats obtenus montrent que la capacité des produits à réduire le fer est largement inférieure à celle de l'acide ascorbique. A la concentration de 1000 µg/ml, le pouvoir réducteur est important pour le produit (07) (DO= 0.095 \pm 0.0029) par rapport au produit (12) (DO= 0.036 \pm 0.0023).

3. 3. 4- Capacité antioxydante totale (TAC)

La capacité antioxydante totale des produits du groupe (03) sont calculés dans le tableau suivant :

Tableau IV.6 : Les résultats de la capacité antioxydante totale du groupe (03).

La concentration µg/ml	TAC µg EAA/1mg produit	
	Pro (07)	Pro (12)
31,25	0.074 \pm 0.002	0.0737 \pm 0.0031
62,5	0.076 \pm 0.0072	0.0742 \pm 0.0027
125	0.077 \pm 0.0071	0.0745 \pm 0.0021
250	0.079 \pm 0.0031	0.075 \pm 0.0015
500	0.087 \pm 0.004	0.0755 \pm 0.0015
1000	0.097 \pm 0.0261	0.0763 \pm 0.003

Les résultats de l'activité antioxydante totale sont obtenus en EAA/mg pdt par extrapolation sur la courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique (absorbance en fonction de la concentration).

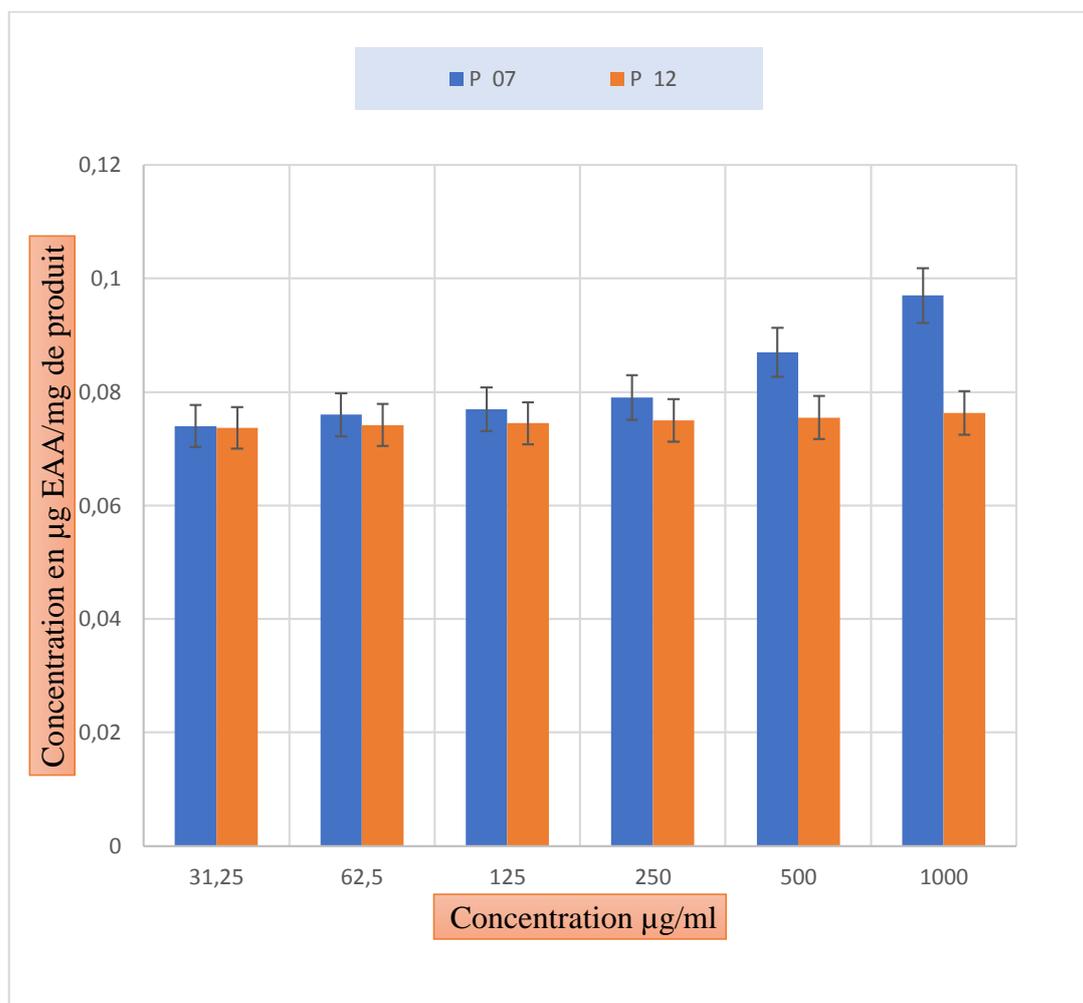


Schéma IV. 20 : Histogramme comparatif de la capacité antioxydante totale des produits du groupe (03) (Moyenne \pm SD de trois essais)

Le produit (07) a révélé un pouvoir antioxydant plus important que le produit (12) à 1000 $\mu\text{g/ml}$ (0.097 ± 0.0261 et 0.0763 ± 0.003 respectivement).

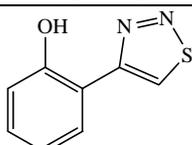
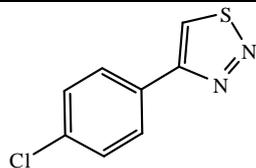
Les deux produits ont révélé un effet antioxydant totale très similaire à faible concentration.

La différence entre les valeurs du produit (7), (12) est due à l'absence du groupe hydroxyl. La présence du groupe hydroxyle sur le cycle benzénique (phénol) dans le produit (07) a entraîné une augmentation des valeurs.

3. 4- Evaluation de l'activité antioxydante du groupe (04)

Les composés du groupe 04 sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau IV.7: Les produits de groupe (04).

Numéro de structure	Structure
03	
04	

3. 4. 1- Le test DPPH

Le schéma suivant présente le pourcentage d'inhibition de la réduction du radical DPPH des composés du groupe 04.

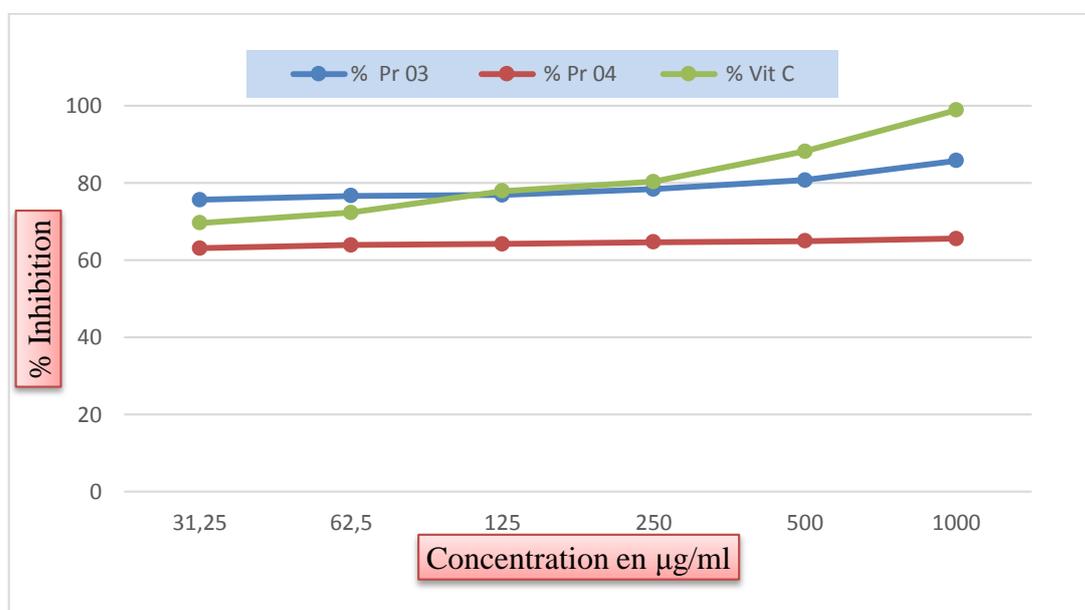


Schéma IV. 21 : Pourcentages d'inhibition du radical DPPH.

L'effet scavenger du radical DPPH des produits peut être déterminé à partir des valeurs de pourcentages d'inhibition.

Le produit (03) a révélé un effet antioxydant supérieur à l'acide ascorbique à faible concentrations (31,25 et 62,5 µg/ml), similaire pour les concentrations 125 µg/ml et 250 µg/ml et inférieurs pour les concentrations 500 µg/ml et 1000 µg/ml. Ce composé a atteint sa valeur maximale de $85.84\% \pm 0.0031$ à forte concentration.

Le produit (04) a présenté un effet antioxydant satisfaisant à toutes les concentrations utilisées, et a atteint $65.58\% \pm 0.0156$ à 1000 µg/ml.

Où nous avons enregistré la plus grande valeur pour les deux produits (03) et (04) à la concentration 1000 μ g/ml et égale à et respectivement.

La présence du groupe OH dans le produit (03) lui confère un pouvoir antioxydant très intéressant comparativement au produit (04) qui possède un chlore dans sa structure.

3. 4. 2- Le test APTS

Le schéma suivant présente le pourcentage d'inhibition de la réduction du radical ABTS des composés du groupe (04).

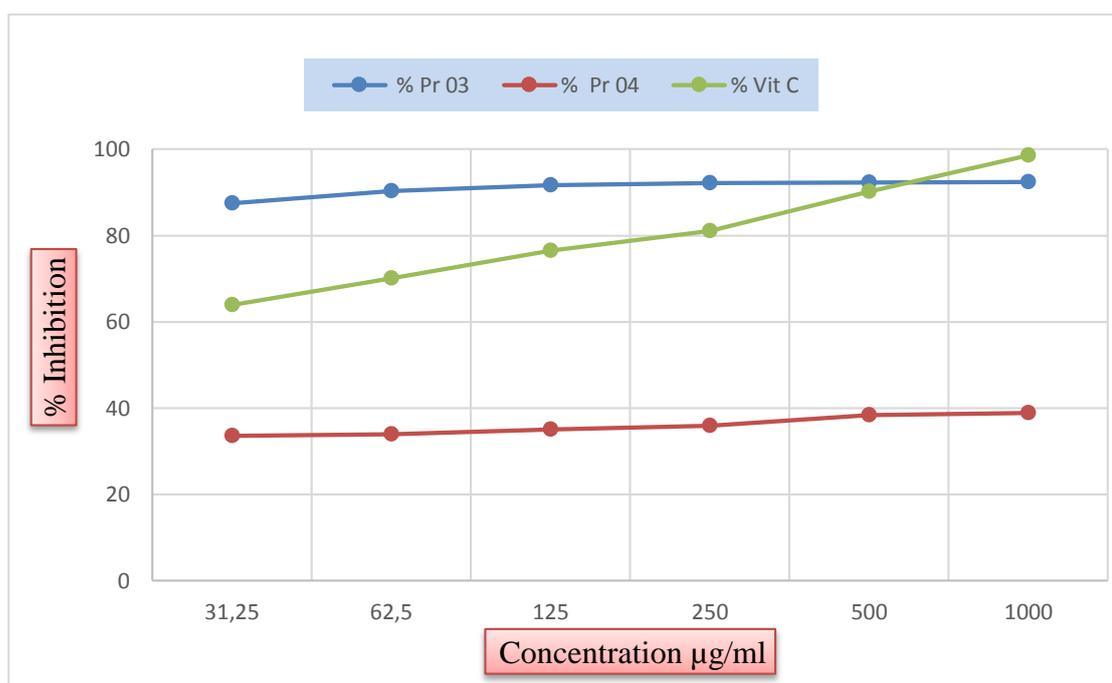


Schéma IV. 22 : Activité de piégeage d'ABTS Des produits du groupe (04)

Le composé le plus actif au teste DPPH, a également montré une activité importante au test ABTS.

L'effet antioxydant du produit (03) a atteint sa valeur maximale de $85,84\% \pm 0,0026$ à 1000 μ g/ml comparativement par l'antioxydant de référence ($98,58\% \pm 0,001$)

Contrairement au produit (03), le produit (04) a révélé un effet moins important ($39,56\% \pm 0,0090$) que celui détecté dans le test DPPH.

De même la présence de groupe OH a amélioré l'effet scavenger de produit (03) en comparant avec le produit (04).

3. 4. 3- Le test FRAP

Les résultats obtenus illustrés en (**Schéma IV. 23**) montrent que le pouvoir réducteur a présenté une augmentation proportionnelle à la concentration du groupe 04.

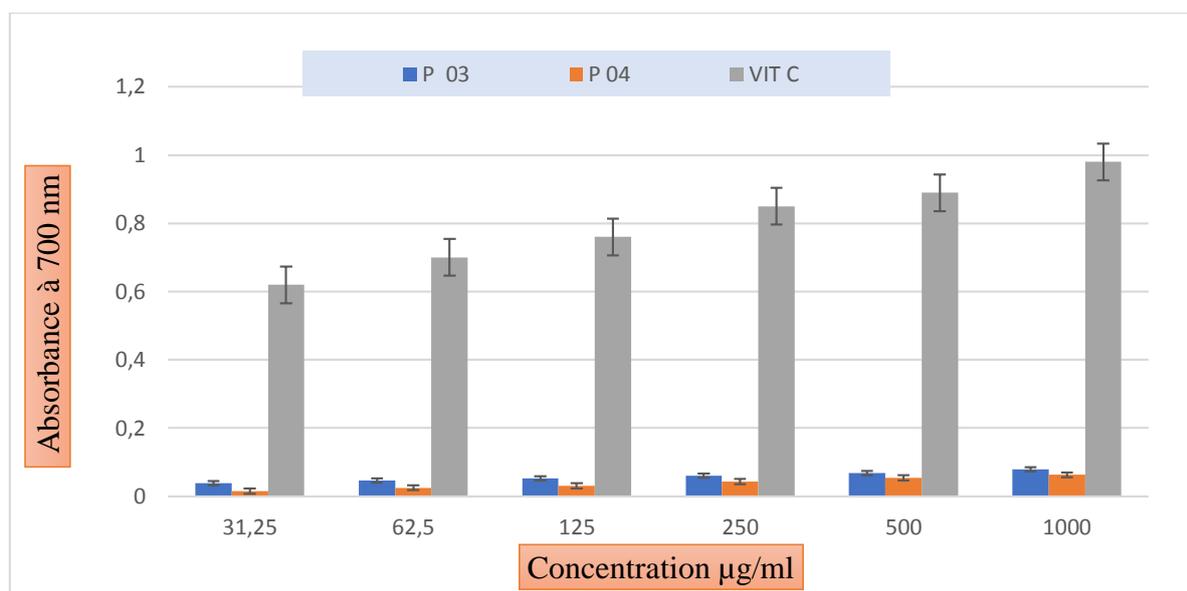


Schéma IV. 23 : Pouvoir réducteur des produits du groupe (04) (Chaque valeur représente la moyenne de trois essais \pm SD)

Les résultats obtenus montrent que la capacité des produits de réduire le fer est largement inférieure à celle de l'acide ascorbique. A la concentration de 1000 $\mu\text{g/ml}$, le pouvoir réducteur est beaucoup plus important pour l'acide ascorbique ($\text{DO} = 0.98 \pm 0.0222$) par rapport aux produits (03) et (04) ($\text{DO} = 0.079 \pm 0.01680$ et $\text{DO} = 0.063 \pm 0.00571$ respectivement).

Le pouvoir réducteur est probablement dû à la présence des groupements hydroxyle dans les composés qui peuvent servir comme donneur d'électron.

3. 4. 4- Capacité antioxydante totale (TAC)

La capacité antioxydante totale des composés du groupe (04) est regroupée dans le tableau suivant :

Tableau IV.8 : Les résultats de la capacité antioxydante totale du groupe (04).

La concentration $\mu\text{g/ml}$	TAC $\mu\text{g EAA/1mg produit}$	
	Pro (03)	Pro (04)
31,25	0.079 ± 0.0041	0.081 ± 0.0117
62,5	0.08 ± 0.0055	0.083 ± 0.0056
125	0.083 ± 0.0165	0.087 ± 0.0312
250	0.085 ± 0.0170	0.088 ± 0.0274
500	0.087 ± 0.0119	0.09 ± 0.0225
1000	0.088 ± 0.0086	0.094 ± 0.0286

Les résultats de l'activité antioxydante total sont obtenus en EAA/mg pdt par extrapolation sur la courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique (absorbance en fonction de la concentration).

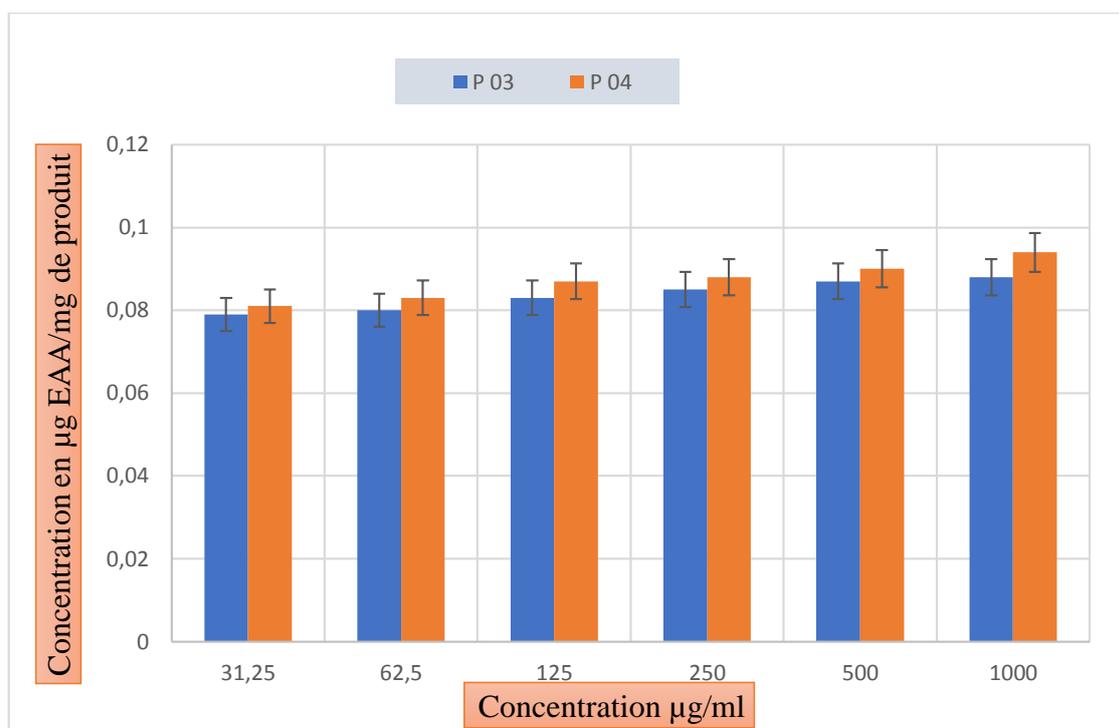


Schéma IV. 24 : Histogramme comparatif de la capacité antioxydante totale des produits du groupe (04) (Moyenne \pm SD de trois essais)

Ces résultats ont présenté une similitude de l'effet antioxydant totale des deux composés (03) et (04).

On remarque que dans la concentration de 1000 $\mu\text{g/ml}$, le produit (04) a présenté un pouvoir antioxydant le plus élevé (0.094 ± 0.0286) par rapport au produit (03) (0.088 ± 0.0086).

3. 5- Evaluation de l'activité antioxydante du groupe (05)

Le produit du groupe 05 est présenté dans le tableau suivant :

Tableau IV.9 : Les produits de groupe (05).

Numéro de structure	Structure
09	

3. 5. 1- Le test DPPH

Le graphe ci-dessous représente la variation du pourcentage du pouvoir inhibiteur de la réduction du DPPH en fonction de la concentration du produit (09).

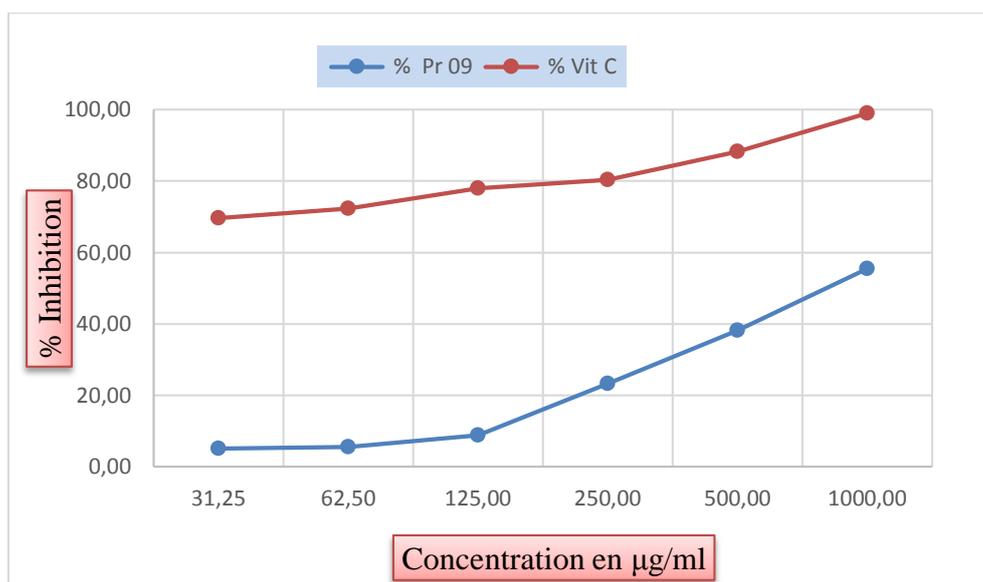


Schéma IV. 25 : Pourcentages d'inhibition du radical DPPH• des produits du groupe (05)

Le pourcentage d'inhibition du radical libre du produit (09) est moins important que l'acide ascorbique pour toutes les concentrations utilisées, Où nous avons enregistré la plus grande valeur à la concentration 1000 et égale à $55.49\% \pm 0.0832$.

3. 5. 2- Le test ABTS

Les courbes ci-dessous ont représenté la variation du pourcentage du pouvoir inhibiteur en fonction de la concentration du produit 09.

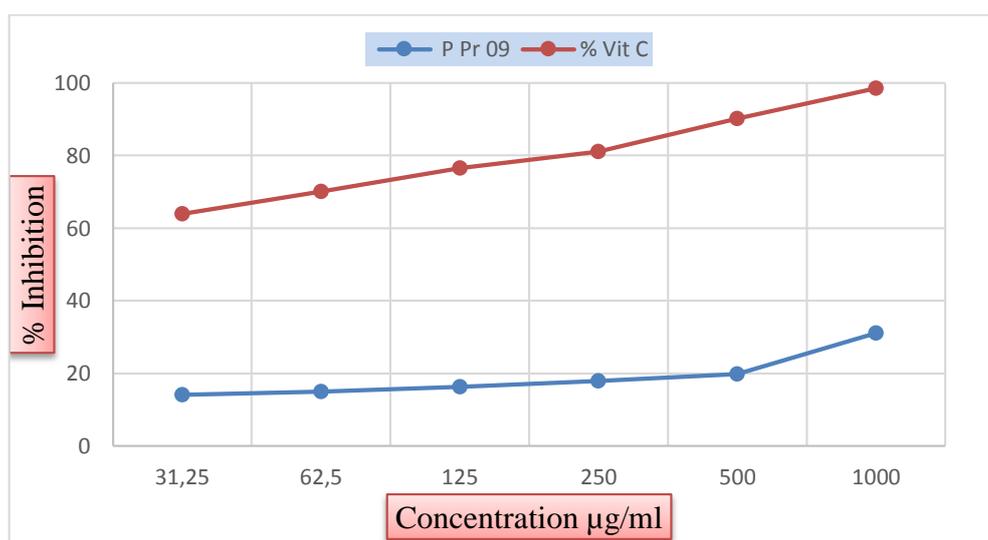


Schéma IV. 26 : Activité de piégeage d'ABTS sur les produits de groupe (05) et l'acide ascorbique

De même, le produit (09) a révélé un pourcentage d'inhibition moins important que l'acide ascorbique pour toutes les concentrations utilisées. Ces résultats ont montré que le produit (09) possède une activité antioxydants très faible qui a atteint sa valeur maximale de $31.09\% \pm 0.0050$ à $1000\ \mu\text{g/ml}$.

3. 5. 3- Le test FRAP

Les résultats du pouvoir réducteur du composé (09) sont présentés dans l'histogramme suivant :

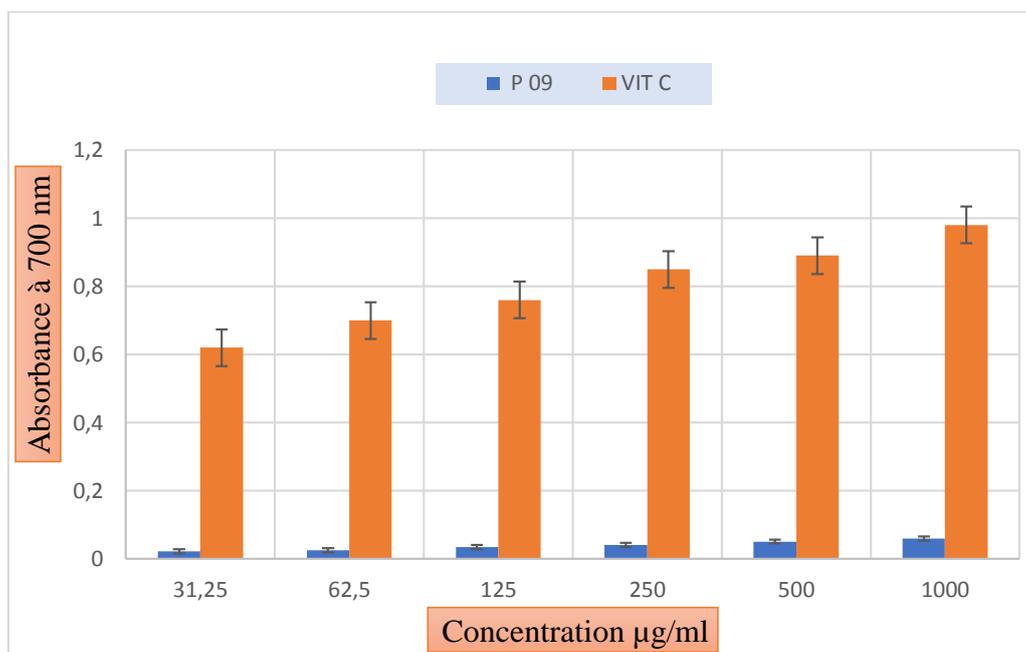


Schéma IV. 27 : Pouvoir réducteur du produit (09) (chaque valeur représente la moyenne de trois essais \pm SD)

Les résultats obtenus ont montré que la capacité du produit (09) de réduire le fer est largement inférieure à celle de l'acide ascorbique. A la concentration de 1000 µg/ml, le pouvoir réducteur a atteint une très faible valeur ($DO = 0.06 \pm 0.007$) par rapport à l'acide ascorbique ($DO = 0.98 \pm 0.0222$).

3. 5. 4- Capacité antioxydante totale (TAC)

La capacité antioxydante totale des antioxydants de groupe (05) est calculée dans le tableau suivant :

Tableau IV. 10 : Les résultats de la capacité antioxydante totale du groupe (05).

La concentration µg/ml	TAC µg EAA/1mg produit
	Pro (09)
31,25	0.073 \pm 0.0021
62,5	0.0735 \pm 0.0026
125	0.737 \pm 0.0025
250	0.074 \pm 0.0015
500	0.075 \pm 0.000
1000	0.076 \pm 0.0038

Les résultats de l'activité antioxydante totale sont obtenus en EAA/mg pdt par extrapolation sur la courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique (absorbance en fonction de la concentration).

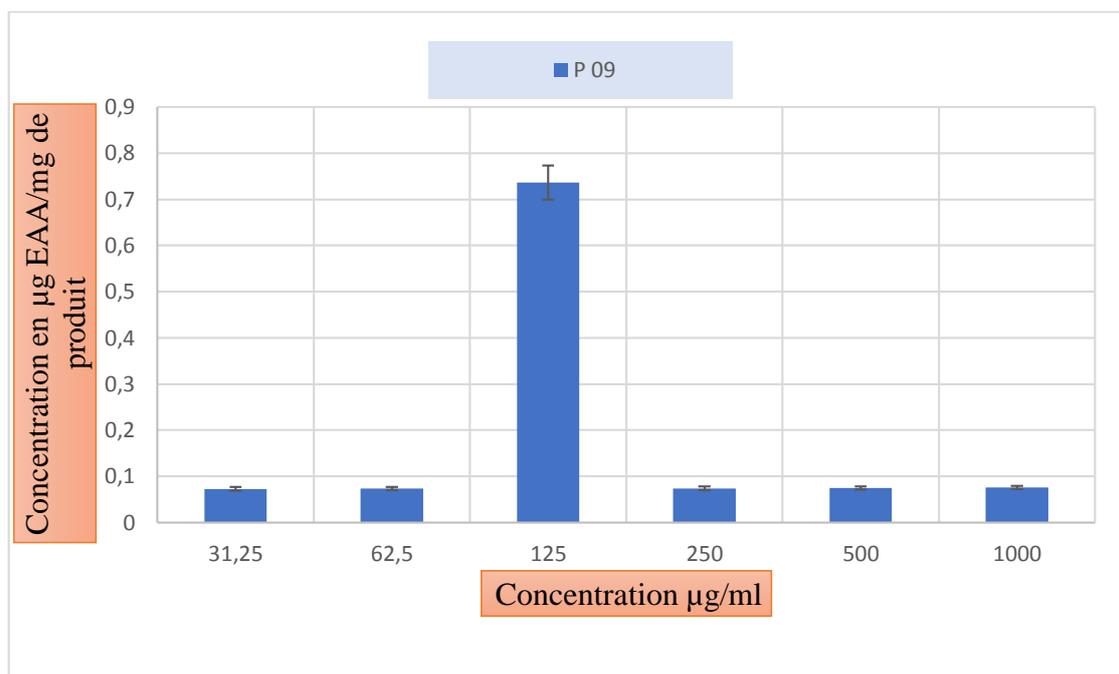


Schéma IV. 28 : la capacité antioxydante totale des produits du groupe (05) (Moyenne \pm SD de trois essais)

A la concentration de 125 $\mu\text{g/ml}$, le produit (09) a révélé un pouvoir antioxydant totale le plus élevé 0.737 ± 0.0025 .

Le faible pouvoir antioxydant de ce produit est probablement dû à l'absence des groupements qui peuvent servir comme des donneurs d'électrons.

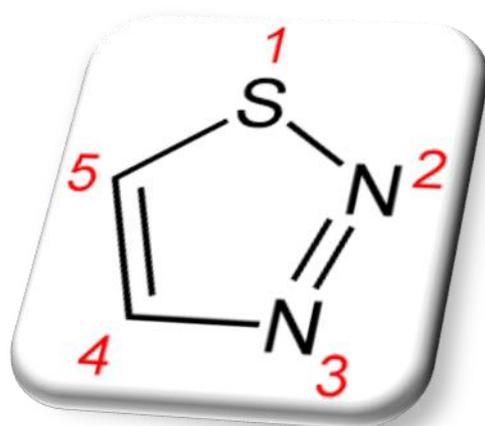
Références

[01] : N. Bougandoura, N. Bendimerad ; Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha* ssp. *Nepeta* (L.) Briq; *Nature & Technology*, 2013, no 9, p. 14.

[02]: S-M. Jeong, S-Y. Kim; Effect of Heat Treatment on the Antioxidant Activity of Extracts from Citrus Peels; *Journal of agricultural and food chemistry*, 2004, vol. 52, no 11, p. 3389-3393

[03]:M-A. Ebrahimzadeh, F. Pourmorad,S. Hafezi ; antioxidant activities of iranian corn silk, *turkish journal of biology*; 2008, Vol. 32, N° 1, P. 43-49.

CONCLUSION



Ce mémoire a pour objectif de synthétiser de nouvelles molécules bioactives. Le déroulement de cette étude est envisagé selon deux axes. Dans le premier, nous nous sommes basés sur la synthèse de quelques dérivés de 1,2,3-thiadiazoles et dans le second, sur l'activité antioxydante de ces composés.

Pour aboutir à ces composés : 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazoles (**1b**) et 4,4-diméthylbenzopyrano-[4,3-d] 1,2,3-thiadiazole (**2c**), nous sommes passés par la synthèse des produits intermédiaires à savoir : carboéthoxyhydrazone de 5-bromo-2-hydroxyacétophénone (**1a**) et carboéthoxyhydrazone de 2,2-diméthyl-chromen-4-one (**2b**) respectivement.

Le composé (**1b**) est transformé pour donner 5-bromobenzo[b]furan-2-thiol (**1c**).

La dernière étape vise à tester l'activité antioxydante de quelques dérivés de 1,2,3-thiadiazoles. Nous les avons mis en culture sur cinq groupes selon les structures des composés. Le produit (06) a présenté une activité antioxydante très intéressante dans les quatre tests (DPPH, APTS, FRAP et TAC), ainsi que pour les autres dérivés qui ont présenté un pouvoir antioxydant varié selon la nature et la position des substituants.

Ce travail constitue une approche dans la conception des composés de 1,2,3-thiadiazoles pouvant servir comme alternative aux antioxydants, reste à évaluer l'activité de ces molécules synthétisées afin de confirmer leurs usages en pharmacologie pour que l'on puisse spéculer sur une éventuelle utilisation thérapeutique.

Résumé

La revue de la littérature a montré que les noyaux 1,2,3-thiadiazole présentent une grande variété d'activités biologiques. La préparation de nouveaux produits à noyau thiadiazole, tient une place importante en synthèse organique.

Dans ce travail, nous avons synthétisé des dérivés de 1,2,3-thiadiazoles tel que 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole et 4,4-diméthylbenzopyrano-[4,3-d] 1,2,3-thiadiazole les deux synthèses base sur la méthode de hurd-mori, ainsi que le composé 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphényl) 1,2,3-thiadiazole est transformé pour donner 5-bromobenzo[b]furan-2-thiol.

L'étude de certains de ces quelques dérivés de 1,2,3-thiadiazoles a montré qu'ils ont une activité antioxydante très intéressante.

Cette activité diffère selon la nature et la position du substituant existants sur le squelette de base de dérivés 1,2,3-thiadiazole.

Mots clés : 1,2,3-thiadiazole, méthodes de synthèses, activité antioxydante, DPPH, ABTS, TAC, FRAP.

Abstract

The review of the literature showed that the 1,2,3-thiadiazole present a wide variety of biological activities. The preparation of new products thiadiazole plays an important role in organic synthesis.

In this work, we synthesized 1,2,3-thiadiazole derivatives such as 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphenyl) 1,2,3-thiadiazole and 4,4-dimethylbenzopyrano-[4,3-d] 1,2,3-thiadiazole both syntheses based on the hurd-mori method, as well as the compound 4-(5'-bromo-2'-hydroxyphenyl) 1,2,3-thiadiazole is transformed to give 5-bromobenzo[b]furan-2-thiol.

The study of some of these few derivatives of 1,2,3-thiadiazoles has shown that they have a interested antioxidant activity.

This activity according to the nature and position of the substituents on the skeleton of the base of 1,2,3-thiaadiazole.

Key words : synthesis methods, 1,2,3-thiaadiazole, antioxidant activity, DPPH, ABTS, TAC, FRAP.

المخلص

أظهرت مراجعة الأدبيات أن نوى 1,2,3-ثياديازول تعرض مجموعة متنوعة من الأنشطة البيولوجية. يلعب تحضير منتجات جديدة بنواة ثياديازول دوراً مهماً في التخليق العضوي. في هذا العمل، قمنا بتصنيع مشتقات 1,2,3-ثياديازول مثل 4-(5'-برومو-2'-هيدروكسيفينيل) 1,2,3-ثياديازول و 4,4-ثنائي ميثيل بنزوبيرانو-[4,3-d] 1,2,3-ثياديازول كلا المركبين تم تصنيعهم على طريقة hurd-mori، وكذلك المركب 4-(5'-برومو-2'-هيدروكسيفينيل) 1,2,3-ثياديازول يتم تحويله ليعطي 5-بروموبنزو[b]فوران 2 ثيول. أظهرت دراسة بعض هذه المشتقات من 1,2,3-ثياديازول أن لديهم نشاطاً جيداً كمضاد للأكسدة. النتائج المتحصل عليها أثبتت فعالية مضادة للأكسدة ناجحة.

الكلمات المفتاحية : ثياديازول، طرق التخليق، الفعالية المضادة للأكسدة، DPPH, TAC, FRAP, ABTS.