الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique ET Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Université Mohamed Seddik Ben Yahia- Jijel

Faculté des Sciences Exactes &Informatique

Département de chimie

En vue de l'obtention du diplôme de Master en chimie ;

Option : chimie organique

Thème :

Étude bibliographique sur les dérivés de thiazoles

Présentée par :

BOUNEMALA Selma

LAHLOU Chaima

Soutenue le 28/ 10 / 2020

Devant les membres de jury :

Mr. M. YEKHELEF	*Pr*	*université de Jijel*	*Président*
Mme. N. MECHOUCHE	*M.A.A*	*université de Jijel*	*Rapporteur*
Mr. B. DOUARA	*M.C.B*	*université de Jijel*	*Examinateur*

Année universitaire : 2019/2020

Remerciements

Avant tout, nous remercions ALLAH qui nous avons donné la force et la patience pour terminer ce travail.

Nos remerciements à notre encadreur Mme **Mchouche Nadia**, pour son approbation pour superviser ce travail et nous soutenir.

Nous remercions encore les membres de jury, le professeur M. **yekhelef** d'avoir bien voulu accepter de présider le jury et le docteur **B. Douara** d'avoir bien voulu examiner ce mémoire.

En fin de compte, Nous remercions tous ceux qui ont contribué pour préparations ce résumé de près ou de loin.

Selma **Chaima**

Dédicace

Nous avons commencé avec plus d'une main et nous avons souffert beaucoup de difficultés, et nous sommes aujourd'hui, Dieu merci, nous plions les jours fatigués, et la conclusion de notre voyage ce travail

À ceux qui ont cherché et ont lutté pour jouir du confort et du contentement, qui n'ont rien épargné pour me pousser sur le chemin du succès, qui m'a appris à gravir les échelons de la vie avec sagesse et patience **mon cher père**

A la fontaine qui ne se lasse pas de donner, à celle qui a tissé mon bonheur avec des fils tissés de son cœur **ma chère mère**

Aux personnes les plus chères et les plus proches dont la supplication bénie a été un grand honneur pour moi **ma grand-mère** bien-aimée que Dieu la guérisse

Au plus merveilleux du corps de l'amour dans toutes ses significations était le soutien et la générosité qui m'ont été beaucoup présentés sous les formes de patience, d'espoir et d'amour mon cher mari **Abd alghani**

À qui son amour coule dans mes veines, ma sœur **Houria** et son mari **Daoud**, qui m'ont soutenu aux deux petits **Yaakoub, Mohammed-amine**

A ceux qui sont moi et mon esprit, ils sont mon âme sœur, sans qui je n'aurais rien prévu mes chers frères **Yassine, Kheireddine, Mohammed-salah**

À ma petite princesse qui m'a toujours soutenu avec son sourire et son esprit joyeux

Amna

Aux personnes méritantes qui m'ont submergé d'amour, d'appréciation, de conseils, de direction et d'orientation ***ma deuxième famille***

À qui nous marchons ensemble, nous tracerons ensemble la voie vers le succès

Selma

À tous ceux qu'ont partagé mon parcours éducatif et ma vie, ma famille honorable et mes amis

À ceux qui m'ont appris les lettres d'or et les phrases des plus belles et des plus belles phrases de la science

À ceux qui m'ont forgé à partir de leur connaissance des lettres et de leur pensée comme un phare qui nous éclaire le chemin de la connaissance et du succès

Professeurs distingués

Je dédie ce travail

Chaima

Dédicace

Avec l'aide et l'action de grâce du Dieu Tout-Puissant qui a tracé le cours de ma vie, j'ai pu faire ce travail.

C'est avec une grande gratitude et des Mots sincères, que je dédie ce modeste travail de fin d'étude à mes chers parents qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite, que Dieu les protège.

À mon père pour avoir toujours cru en moi et pour ses nombreux sacrifices.

À ma mère pour son soutien et ses encouragements.

À mes chers frères et sœurs : **Mouhemed Amine, Sarra, Wassila, Karima, Nassradine, Issam,** que Dieu les protège

Pour toute ma famille

À tous mes chers amis

A tous ceux qui me sont chers

A toute personne dont il a une place dans mon cœur, que je connais, que j'estime et que j'aime.

Je dédie ce modeste mémoire

Selma

Table des matières

Introduction générale..... 1

Chapitre I : Méthodes de synthèse des dérivés thiazoliques

I.1- Introduction..... 2
I.2.1- La synthèse de Hantzsch..... 2
I.2.2- La synthèse de Gabriel..... 3
I.2.3- La synthèse de Cook- Heilbron..... 4
I.2.4- La synthèse de thio-urée avec un alcyne..... 5
I.2.5- La synthèse de Dubs..... 6

Chapitre II : Réactivité chimique des dérivés thiazoliques

II.1- Introduction..... 7
II.2.1- Addition des réactifs électrophiles sur l'atome d'azote..... 7
II.2.2- Addition des réactifs électrophiles sur les atomes de carbones..... 7
II.2.3- Réactifs nucléophiles..... 8
II.2.4- Réaction de cycloaddition..... 9
II.2.5- Réactions de dimérisation..... 9
II.2.6- Réaction de couplage avec les composés azoïque..... 10
II.2.7- Réaction d'échange hydrogène-métal..... 10
II.2.8- Oxydation..... 10
II.2.9- Réduction..... 11

Chapitre III : L'intérêt biologique

II.1- Introduction..... 12
III.2.1- L'Activité anti-VIH..... 12
III.2.2- L'activité Antihistaminiques..... 12
III.2.3- L'activité Antidiabétique..... 13
III.2.4- L'activité Cardiovasculaire..... 13
III.2.5- L'activité Anticancéreuse..... 14

Table des matières

III.2.6- L'activité Anti-inflammatoire..... 14
III.2.7- L'activité diurétique..... 15
III.2.8- L'activité Antimicrobienne..... 15
III.2.9- L'activité antioxydant 16
III.2.10- L'activité anticonvulsivant..... 16
III.3- Nouveaux travaux..... 17

Conclusion générale.....19

Références bibliographiques …….....…….....20

Figure (1) : Thiamine..... **2**

Figure (2) : Exemples des composés Anti VIH contenants le thiazole..... **12**

Figure (3) : Exemples des composés Antihistaminiques contenants le thiazole..... **13**

Figure (4) : Exemples des composés antidiabétiques contenants le thiazole..... **13**

Figure (5) : Exemples des composés antihypertenseurs contenants le thiazole..... **14**

Figure (6) : Exemples des composés Anticancéreux contenants le thiazole..... **14**

Figure (7) : Exemples des composés anti-inflammatoires contenants le thiazole..... **15**

Figure (8) : Exemple de composé détritique contenants le thiazole..... **15**

Figure (9) : Exemples des composés antimicrobiennes contenants le thiazole..... **16**

Figure (10): Exemples des composés antioxydants contenants le thiazole..... **16**

Figure (11): Exemples des composés anticonvulsivants contenants le thiazole..... **17**

Figure (12): Des antifongiques contenants le thiazole..... **17**

Figure (13): Des anti-inflammatoires contenants le thiazole..... **18**

Figure (14): Des antibactériens et antifongique contenants le thiazole..... **18**

Liste des schémas

Schéma (1): Synthèse de Hantzsch..... **3**

Schéma (2): Mécanisme de la synthèse de Hantzsch..... **3**

schéma (3) : Synthèse de Gabriel..... **3**

schéma (4) : Mécanisme de synthèse de Gabriel..... **4**

schéma (5) : Synthèse de Cook-Heilbron..... **4**

schéma (6) : Mécanisme de la synthèse de Cook-Heilbron..... **5**

schéma (7) : Synthèse de thio-urée avec un alcyne..... **5**

Schéma (8): Mécanisme de thio-urée avec un alcyne..... **5**

Schéma (9): Synthèse de Dubs..... **6**

schéma (10) : Mécanisme de la synthèse de Dubs..... **6**

schéma (11) : Exemple de réaction avec des réactifs électrophiles sur l'azote..... **7**

Schéma (12): Quelques réactions avec des réactifs électrophiles sur les carbones cycliques..... **8**

Schéma (13): Quelques Réactions avec des réactifs nucléophiles..... **8**

schéma (14) : Exemple de la Réaction avec des réactifs nucléophiles..... **8**

schéma (15) : Exemple de la réaction de cycloaddition..... **9**

schéma (16) : Exemple de la réaction de dimérisation..... **9**

schéma (17) : Exemple de la réaction de couplage avec les composés azoique..... **10**

Schéma (18): Réaction d'échange hydrogène-métal..... **10**

Schéma (19): Exemple de la réaction d'échange hydrogène-métal..... **10**

schéma (20) : Exemple de la réaction d'oxydation..... **10**

schéma (21) : Exemple de la réaction de réduction..... **11**

Liste des abréviations

Ar	Aryle
$BrCH_2COPh$	Bromoacétophénone
Br_2	Dibrome
°C	Degré Celsius
C	Carbone
CH_3	Méthyle
C_6H_5	Phényle
Cl	Atome de Chlore
CS_2	Disulfure de carbone
DMAD	L'actylènedicarboxylate de méthyle
DMF	N,N-diméthylformamide
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
EtH	Etereum
EtMgBr	Bromure d'éthylmagnésium
Et_3N	Triéthylamine
Et_2O	Ether diéthylique
éq	Équivalent
HBr	Bromure d'hydrogène
HCl	Acide chlorhydrique
$HgSO_4$	Sulfates mercurique
HNO_3	Acide nitrique
H_2O_2	Peroxyde d'hydrogène
HOA_C	Acide acétique
H_2SO_4	Acide sulfurique
K_2CO_3	Carbonate de potassium
Me OH	Méthanol
Me COOOH	Peracétique
Mg	Magnésium
MO	Micro-ondes
Na OH	Hydroxyde de sodium
NH_4OA_C	Acétate d'ammonium
NH_3	L'ammoniac

Liste des abréviations

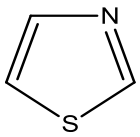
Ni	Nickel de Raney
NO_2	Dioxyde d'azote
Ph Li	Phényllithium
P_2S_5	Penta sulfure de phosphore
t-Bu	Tert-butyle
VIH	Virus de l'immunodéficience Humaine
%	Pourcentage

Introduction générale

La chimie des hétérocycles est une branche très importante de la chimie organique. Récemment, la synthèse de molécules hétérocyclique riches en azote est un point très intéressant dans le domaine pharmaceutique et agrochimique.

Les composés hétérocycliques forment une grande famille de composés organiques. Ceux-ci sont très essentiels avec une large gamme d'applications synthétiques, pharmaceutiques, industrielles et biologiques. Un large éventail d'activités biologiques est représenté par de nombreux composés qui contiennent cinq atomes hétérocycliques dans leur structure. Les propriétés thérapeutiques élevées de ces hétérocycles ont encouragé les chimistes médicinaux pour synthétiser un grand nombre de nouveaux agents thérapeutiques.

Les thiazoles sont une classe de composés organiques reliés aux azole par le groupement fonctionnel thiazole, qui a une structure moléculaire cyclique à cinq chaînons C_3H_3NS.



Les dérivés des thiazoles ont un grand potentiel dans de nombreux produits naturels et synthétiques ayant une large gamme d'activités biologiques et pharmacologiques comme les anti-inflammatoires [1], les antidiabétiques [2], les antifongiques ... [3].

Notre travail a été entièrement consacré à une étude bibliographique sur les différentes méthodes pour obtenir le cycle thiazolique différemment substitués (les dérivés de thiazole) et la réactivité chimique ainsi que les activités biologiques et aussi une étude des travaux antérieurs sur des nouveaux dérivés de thiazole avec leurs activités biologiques.

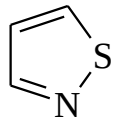
chapitre I

Les méthodes de synthèses des dérivés thiazoliques

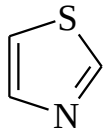
I.1.Introduction

Les thiazoles sont une famille de composés organiques comportant un hétérocycle à cinqatomes, dont l'un est un atome d'azote, un autre est un atome de soufre. Ce sont desdérivés sulfurés des azoles.On peut dénombrer deux sous-groupes de thiazoles :

- Les thiazoles, où le soufre et l'azote sont séparés par un atome de carbone
- Les isothiazoles, où le soufre et l'azote sont directement liés.



Isothiazole



Thiazole

Le thiazole et ses dérivés sont des composés très utiles dans divers domaines et compris la médecine et l'agriculture. L'anneau thiazole est présent dans de nombreux produits naturels et synthétiques avec un large éventail d'activités biologiques,Par exemple,la vitamine B1 (thiamine) (figure 1),contenant le groupement thiazolique aide au fonctionnement normal du système nerveux par son rôle dans la synthèse de l'acétylcholine [4].

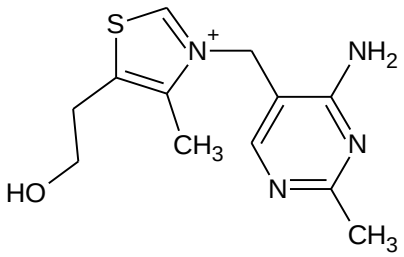


Figure1: Structure chimique de thiamine.

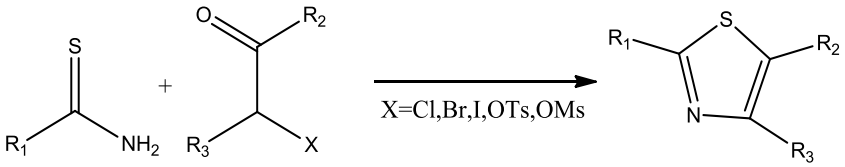
I.2. Méthodes de synthèse de thiazoles

Compte tenu de l'importance des thiazoles et de leurs dérivés, plusieurs méthodes desynthèse des dérivés du thiazole sont développées par Hantzsch, Dubs,Cook-Heilborn, Gabriel et d'autres groupes.

I.2.1. Synthèse de Hantzsch

C'est la première méthode la plus simple utilisée,impliquant lacondensation et cyclisation entre α-halo carbonyle et des dérivés de thio-urée ou de thioamide appliquée pour la préparation de thiazoles avec des groupements alkyles ou aryles dans les positions 2,4 ou 5(Schéma 1)[5]. La réaction implique une attaque nucléophile de l'atome de soufre du thioamide sur l'atome de carbone

d'α-halo carbonyle avec formation l'intermédiaire et après la déshydratation pour donner thiazole substitué(Schéma 2)[5,6].



R_1, R2= alkyle, aryle, R_3=H

Schéma1

Mécanisme réactionnel

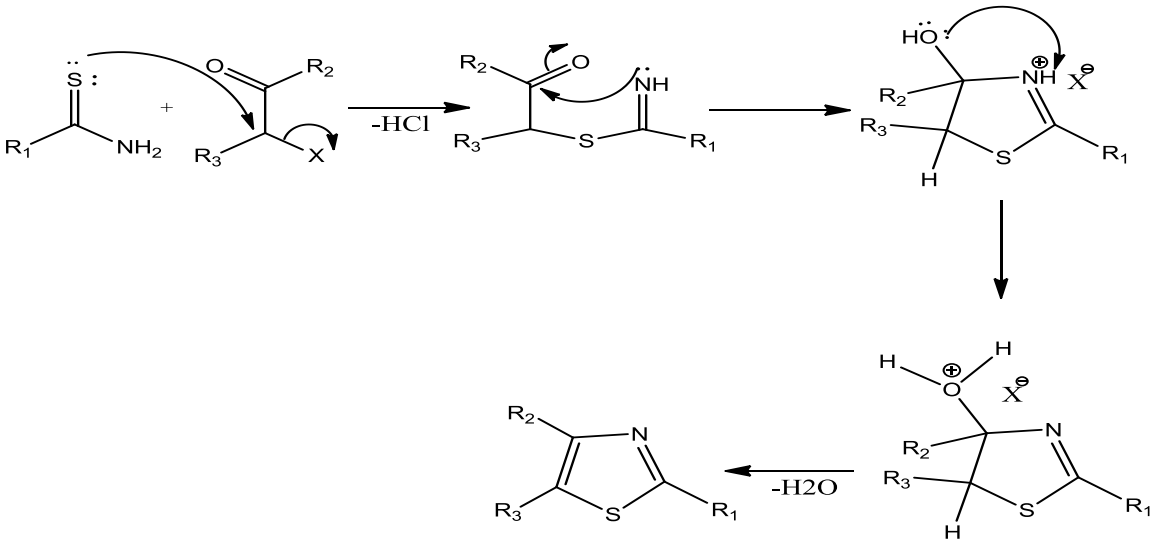
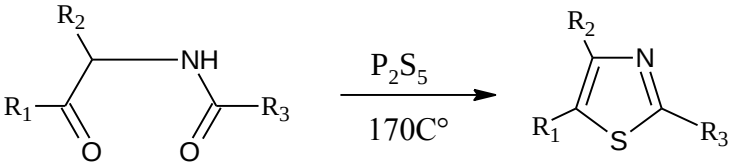


Schéma 2

I.2.2.Synthèse de Gabriel

La synthèse de Gabrielest une autre méthode qui est largement utilisée pour synthétiser les thiazoles substitués par des groupes alkyle, aryle ou alcoxy en positions 2 ou 5 ou(2,5) impliquant le traitement de α - acylaminocétones avec quantité stœchiométrique de P_2S_5(Schéma 3)[6,7].



R_1=C_6H_5, R_2= H, R_3= alkyle ou alkoxy

Schéma 3

Mécanisme réactionnel

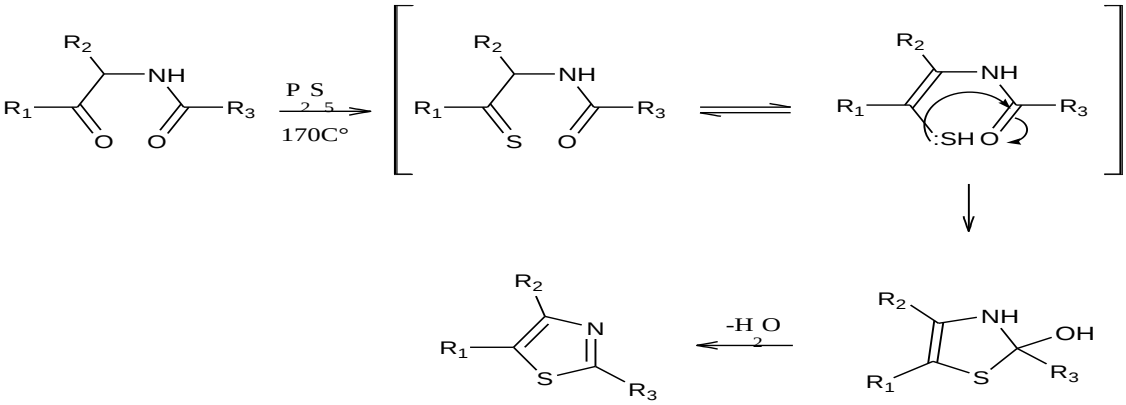
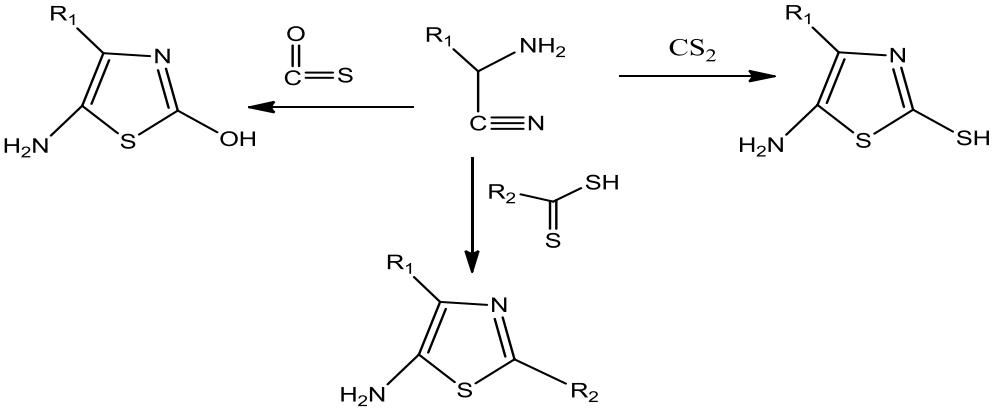


Schéma 4

I.2.3. Synthèse de Cook- Heilbron

Cette synthèse était réalisée par Cook- Heilbron pour préparer des 5-aminothiazoles diversement substitués en position 2 par réaction des α- aminonitriles avec des esters de dithioacides, disulfure de carbone, oxysulfure de carbone, et isothiocyanates dans des conditions extrêmement douces(Schéma 5)[8].

La réaction se fait par l'attaque nucléophile d'atome d'azote d'aminonitrile sur l'atome de carbone thioacide pour former l'intermédiaire thioamide suivi la cyclisation intramoléculaire, produisant le produit final aromatique 5-amino thiazole avec de bon rendement(Schéma 6)[9].



R_1,R_2=alkyle , aryle

Schéma 5

Mécanisme réactionnel

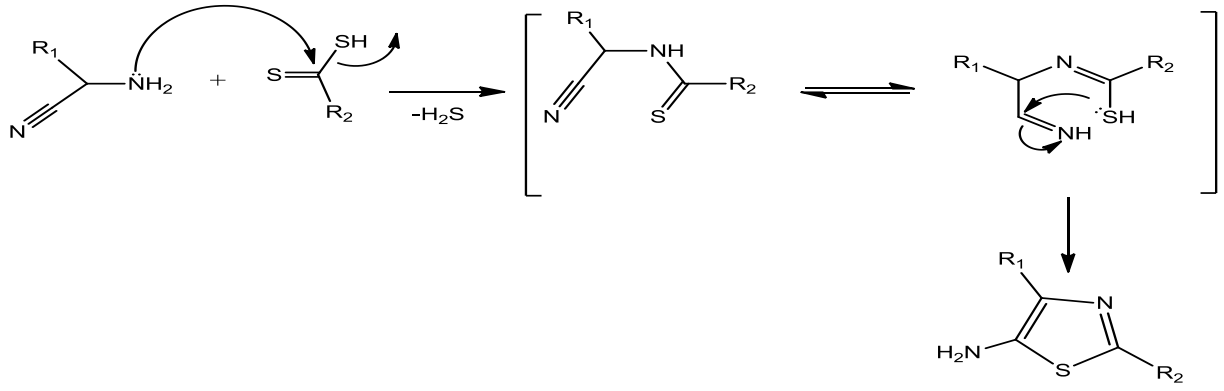


Schéma 6

I.2.4. Synthèse de thio-urée avec un alcyne

Une réaction d'alkylation-cyclisation des bromures de propargyle disponible dans le commerce avec la thio-urée en présence d'une quantité stœchiométrique de K_2CO_3 et sous irradiation micro-ondes (300W.10 min) conduisant aux 2- aminothiazoles avec de rendement élevé (Schéma 7)[10].

R_1, R_2= alkyle ou aryle

Schéma7

Mécanisme réactionnel

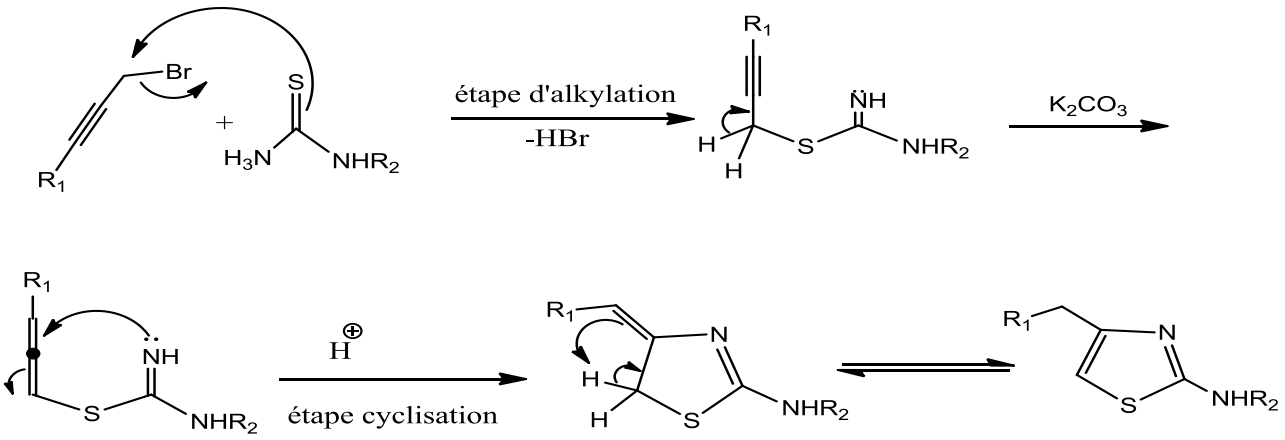
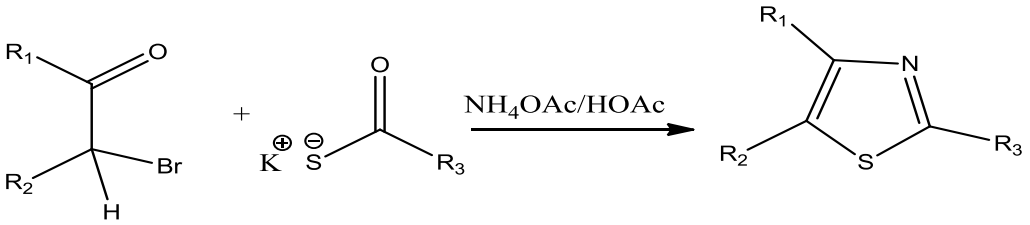


Schéma8

I.2.5. Synthèse de Dubs

Les acides thiocarboxyliques et leurs dérivés réagissent facilement avec les α-bromocétones en présence d'acétate d'ammonium dans l'acide acétique au reflux donne les dérivés du 1,3-thiazole(Schéma 9) [11,12].



R_1,R_2,R_3= alkyle ou aryle

Schéma9

Mécanisme réactionnel

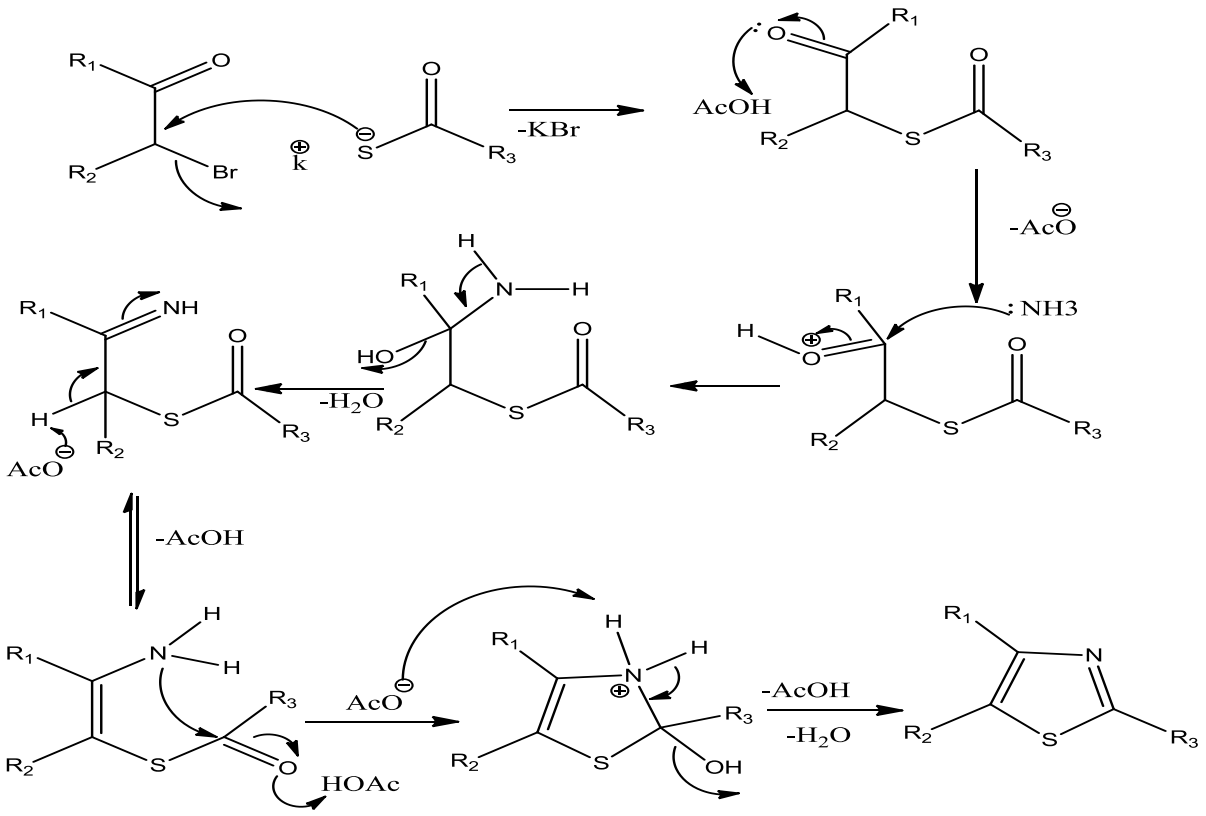


Schéma10

chapitre II

Réactivité chimique des dérivés thiazoliques

II.1. Introduction

Le thiazole est plus basique que l'oxazole, mais moins basique que la pyridine. Sa réactivité chimique est très similaire au thiophène et à la pyridine en raison de la présence de soufre de type thiophène en position 1et d'azote de type pyridine en position 3 du cycle de thiazole. Il existe trois sites possibles, le soufre, l'azote et le C_5, pour les réactions électrophiles. Cependant, le site C_2 électoniquement pauvre est sujet aux attaques nucléophiles.

II.2. 1.Addition des réactifs électrophiles sur l'atome d'azote

L'attaque électrophile à l'azote dépend de la présence de la densité électronique à l'azote ainsi que de la position et de la nature du substituant lié au cycle thiazole. L'azote dans le thiazole est hybride sp^2 et la seule paire d'électrons localisée sur l'azote est moins réactive en raison du caractère aromatique accru et de la basicité diminuée. Il est protoné et alkylé ou acylé sous forme de chlorhydrate d'azote et de sel de thiazolium quaternaire (Schéma 11) [13].

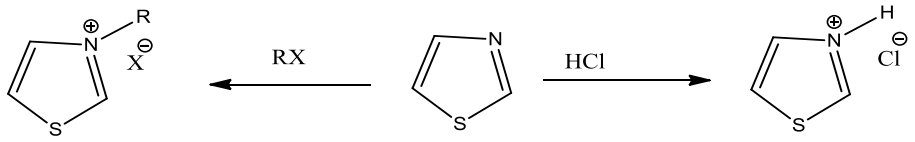


Schéma11

II.2.2. Addition des réactifs électrophiles sur les atomes de carbones

L'azote de type pyridine dans le cycle thiazole désactive le cycle pour les réactions de substitution électrophile, qui est encore réduite en acide en raison de la protonation du cycle thiazole. Ainsi, la substitution électrophile telle que la nitration, la sulfonation et l'halogénation en milieu acide sont résistantes mais en présence de substituants donneurs d'électrons favorise la réaction. La substitution électrophile a lieu préférentiellement en position 5, ou en position 4 si occupée.

Le 2-aminothiazole est nitré assez en position 5 avec un mélange de HNO_3 concentré et de H_2SO_4 pour donner du 2-amino-5-nitrothiazole. La réaction du 2-aminothiazole avec du H_2SO_4 concentrés a initialement donné de l'acide thiazol-2-ylaminoulfamique, qui, par chauffage, s'est réorganisé en acide 2-aminothiazole-5-sulfonique. Le thiazole parent en chauffant avec de l'acide sulfurique fumant à 250 °C en présence de sulfates mercurique a délivré de l'acide thiazol-5-sulfonique. Tandis que la réaction avec le réactif de Grignard a produit du bromure de thiazol-2yl-magnésium. La présence d'un substituant donneur d'électrons dans le cycle du thiazole tel que le 2-aminothiazole a été efficacement bromée avec du brome pour donner le 2-amino-5-bromothiazole(Schéma 12) [13].

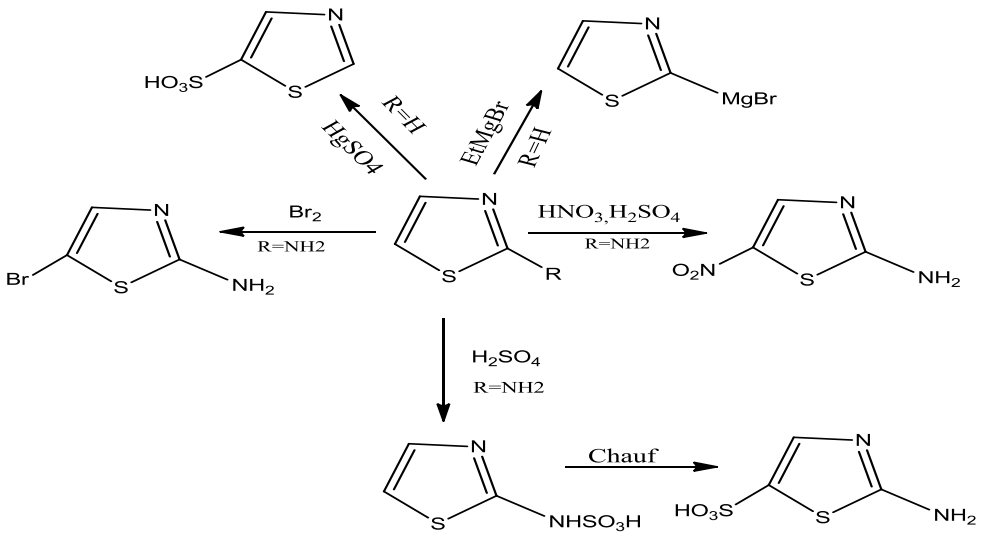


Schéma12

II.2.3. Réactifs nucléophiles

Les 2-halothiazoles subissent une réaction de substitution nucléophile par remplacement d'un halogène par divers nucléophiles tels que des amines, des nitroalcanes lithiés et des alcoxydes séparément pour donner respectivement le 2-alkylaminothiazole, le 2-nitropylthiazole et le 2-méthoxythiazole. (Schéma 13) [13].

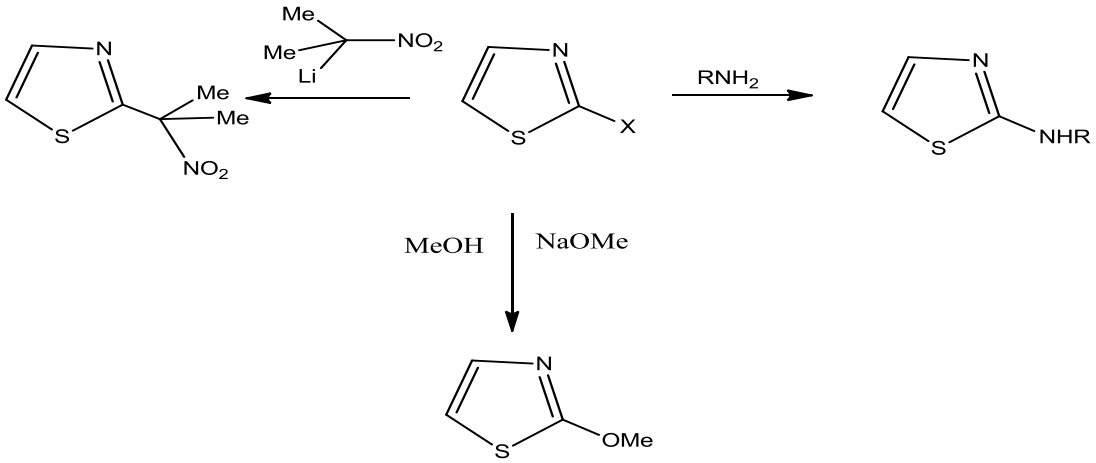


Schéma 13

Les réactifs à forte nucléophilie tels que la amidure de sodium, en réaction avec le 4-méthylthiazole, donnent le 2-amino-4-méthylthiazole. (Schéma14) [13].

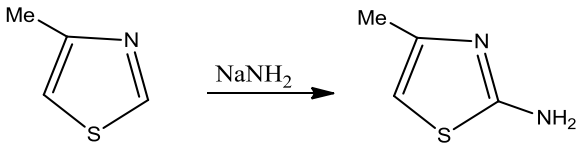


Schéma14

II.2.4. Réaction de cycloaddition

Le thiazole et ses dérivés alkylés subissent une condensation avec l'acétylènedicarboxylate de diméthyle(DMAD), donnant des produits d'addition. Par exemple, Potts et al ont rapporté que le thiazole, lorsqu'il est quaternisé sous forme d'ylure avec des alkylateurs tels que la bromoacétophénone ($BrCH_2$ COPh), subit une cycloaddition 1,3-dipolaire avec des dipolarophiles. Le produit de la cycloaddition se réarrange ensuite pour donner un hétérocycle fusionné. (Schéma 15) [14].

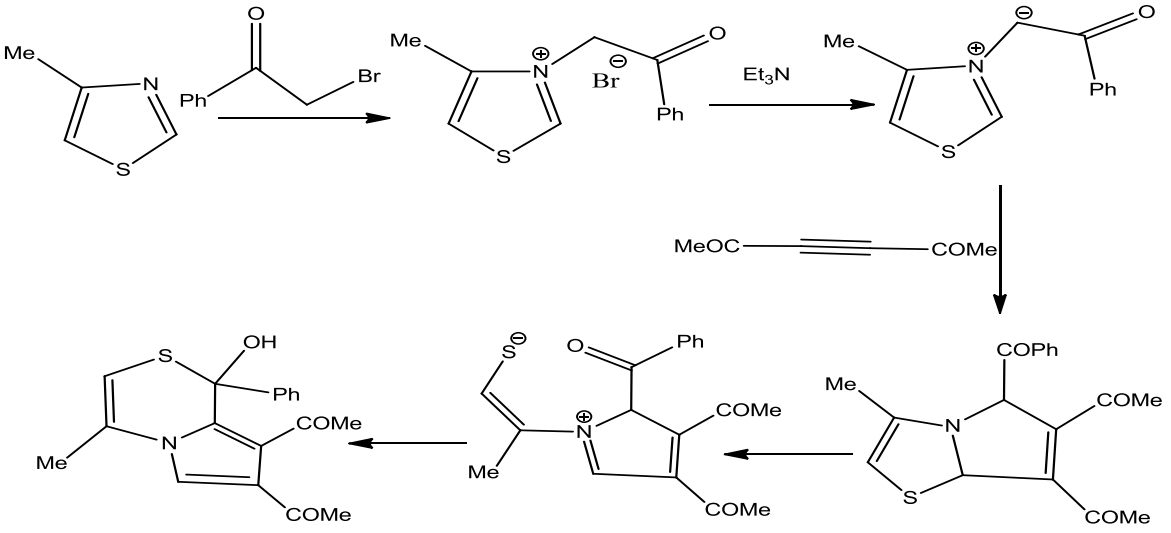


Schéma15

II.2.5. Réactions de dimérisation

Si on laisse le dérivé organolithium du 2,4-diméthylthiazole ou du 2-méthyl-4-phénylthiazole (préparé à -78°C) se réchauffer à la température ambiante, le composé 2-lithium réagit avec le thiazole. **(**Schéma16) [15].

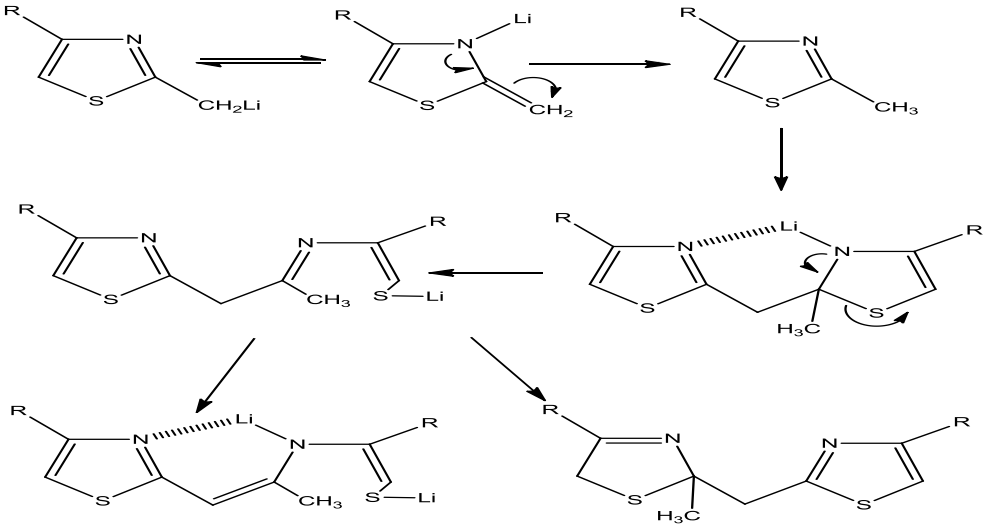


Schéma16

II.2.6. Réaction de couplage avec les composés azoïques

Seuls les dérivés du 2-aminothiazole sont suffisamment réactifs vis-à-vis des sels de diazonium pour subir la réaction de diazo-couplage. Le groupe azoïque se fixe exclusivement sur la position 5 lorsqu'il est libre (Schéma 17) [16].

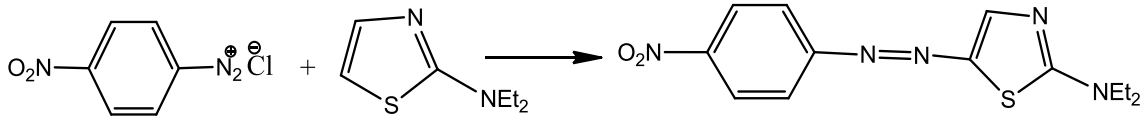


Schéma17

II.2.7. Réaction d'échange hydrogène-métal

Sous l'action de base organométallique forte, le thiazole subit une inter conversion hydrogène-métal. Le bromure d'éthylmagnésium réagit à 0°C avec le thiazole dans l'éther pour former un adduit insoluble qui, en chauffant, dégage de l'éthane de manière quasi quantitative et donne une solution éthérée de bromure de thiazol-2-ylmagnésium (Schéma 18) [16].

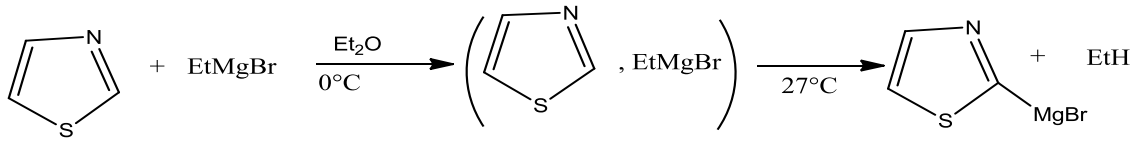


Schéma18

De même, le thiazole réagit à -60°C avec le phényllithium en offrant du thiazol-2-yllithium. Comme dans le cas du dérivé de Grignard, le thiazolyllithium ne se réarrange pas sous l'effet de la chaleur, tout comme le produit d'addition de la pyridine et du butyllithium. (Schéma 19).

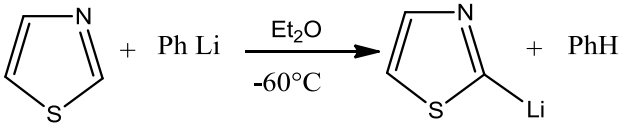


Schéma19

II.2.8. Oxydation

Les thiazoles sont résistants aux agents oxydants mais ils s'oxydent avec du peroxyde d'hydrogène ou des peracides tels que l'acide perbenzoïque ou peracétique en thiazole-N-oxyde (Schéma 20) [16].

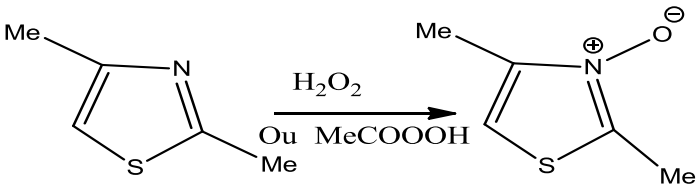


Schéma20

II.2.9. Réduction

L'utilisation du nickel de Raney comme catalyseur d'hydrogénation est impossible car le nickel dés sulfurise hétérocycle. En présence d'hydrogène, une imine est produite. Elle peut étre hydrolysée en cétone et amine (Schéma 21) [16].

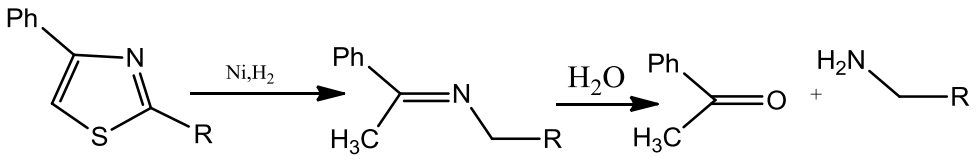


Schéma21

chapitre III

L'intérêt biologique des dérivés thiazoliques

III.1. Introduction

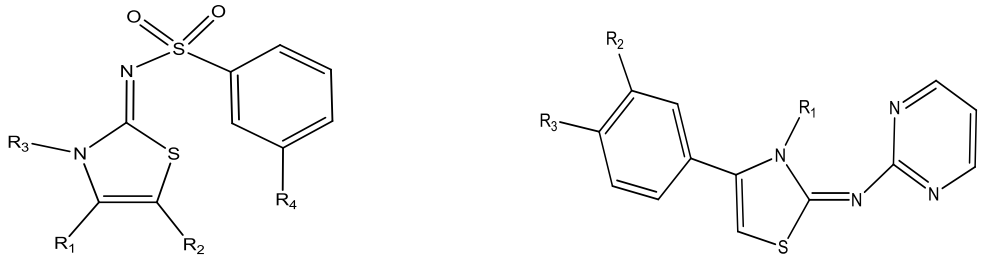
Les molécules biologiquement actives occupent aujourd’hui une place prépondérante dans notre société puisqu’elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, cosmétique et parfumerie. L’origine de ces molécules peut être naturelle, semi-synthétique ou totalement synthétique.

Les thiazoles et leurs dérivésfont partie des hétérocycles les plus utilisés, du fait de leurs caractéristiques structurales et leurs activités biologiques diverses comme sédatives, tels qu'antibactérien[17], antiprotozoaire[18], antituberculeux[19], antifongique[20,21] et anthelminthiques [22].

III.2.1.L’Activité anti-VIH

Masuda et al [23] ont synthétisé divers composés N-3-alkylés thiazolidène sulfonamide. Lecomposé (**1)** (figure2) a montré le plus puissant effet antirétroviral.

Turan-Zitouni et al [24] ont synthétisé des dérivés de 3,4-diaryl-3H-thiazol-2-ylidène) pyrimidin-2-yl amine et ont évalués leurs activité anti-VIH. Parmi les composés testés le composé **(2)** (figure2) a montré une bonne activité.



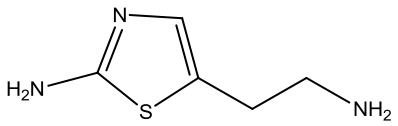
R_1=CH_3, R_2=t-Bu, R_3=CH_3, R_4=NO_2 R_1=C_6H_5, R_2=H, R_3=Cl

(1) **(2)**

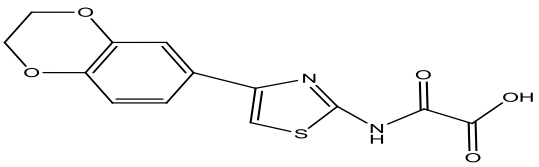
Figure2 **:***Exemples des composés Anti VIH contenants le thiazole.*

III.2.2.L’activité antihistaminique

Les dérivés du 5-(2-aminoéthyl)-thiazole ont déclenché l'agoniste du récepteur H_2 de l'histamine.On a émis l'hypothèse que l'acceptation d'un proton par un noyau thiazole stimule le récepteur H_2 de l'histamine. L'amthamine**(3)** (figure3) est le plus puissantde ces séries [25]. Hargrave et al ont rapporté que les dérivés de l'acide N- (thiazolyl-4 substitué) oxamique **(4)** sont des puissants agents antiallergiques (figure 3) [26].



(3)



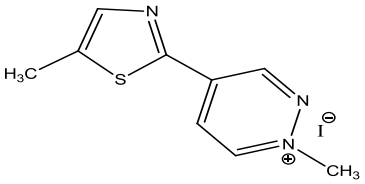
(4)

Figure 3 :*Exemples* des *composésAntihistaminiques contenants le thiazole*.

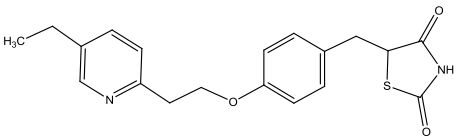
III.2.3. L'activité Antidiabétique

Une nouvelle classe de sels de 4 et 5-thiazolylpyridazinium **(5)** comme agents hypoglycémiques oraux estsignalée (figure 4) [27]. Les dérivés de la thiazolidinedione sont des agents hypoglycémiques et hypolipidémiques très puissants.

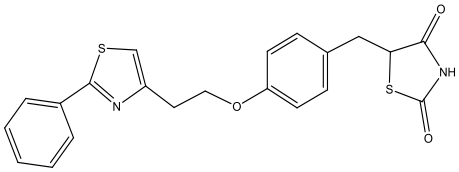
Sohda et al ont rapporté que le thaizolylalkoxylbenzylidène thiazolidinedione**(7)** était le plus puissant que la pioglitazone **(6)** qui est lancé sur le marché comme médicament antidiabétique (figure 4) [28].



(5)



(6)

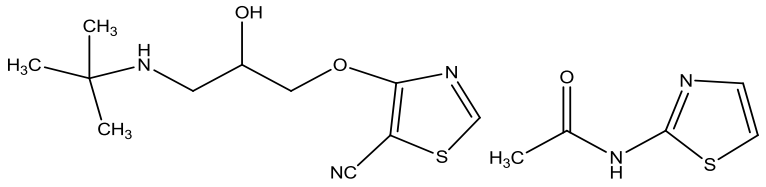


(7)

Figure 4 : *Exemples des composés antidiabétiques contenants le thiazole.*

II.2.4. L’activité cardiovasculaire

Des dérivés de thiazole**(8)** ayant des propriétés β-adrénergiques possèdent une activité de blocage est publiée par Baldwin et al en 1980. Ils sont utilisés comme antihypertenseurs. 2-acetylamino thiazole **(9)** ont montré une activité hypotensive (figure 5) [29].



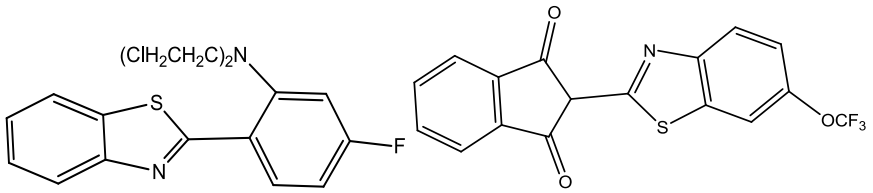
(8) **(9)**

Figure 5 : *Exemples des composés antihypertenseurs contenants le thiazole.*

III.2.5. L’activité anticancéreuse

Kini S et al [30] ont soumis les *o*-aminophénols avec de l'acide benzoïque substitué en présence de polyphosphorique à une température plus élevée pour obtenir des benzothiazoles substitués par des aryles. Ces composés ont testé contre le cancer du col de l'utérus humainet le composé **(10)** donne un bon effet anti-cancer.

Stanton et al [31] ont synthétisé le benzothiazole contenant du phtalimide pour son activité anticancéreuse sur des lignées cellulaires de carcinomes humains**(11)**.



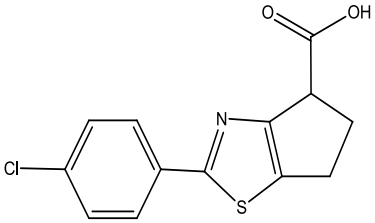
(10) **(11)**

Figure6 :*Exemples des composés anticancéreux contenants le thiazole*.

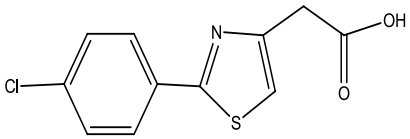
III.2.6. L’activité anti-inflammatoire

Lorsqu'on remplace le cycle thiazole dans le composé **(13)** par le cyclopentathiazole dans le composé **(12)**, l'activité anti-inflammatoire complètement disparu, ce qui montre l'importance du thiazole (figure 7) [32].

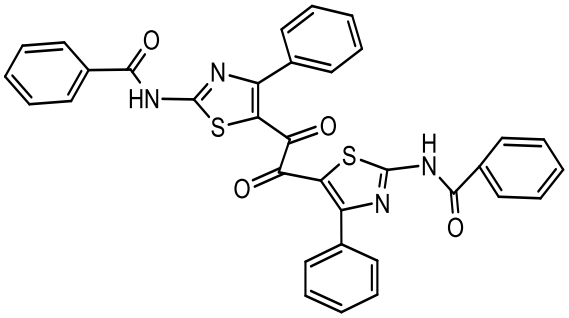
Les thiazoles substitués avec des structures différentes sont synthétisés et étudiés pour leurs activités anti-inflammatoires par Franklin et al [33]. Le composé **(14)** a montré un effet anti-inflammatoire (figure 7).



(12)



(13)

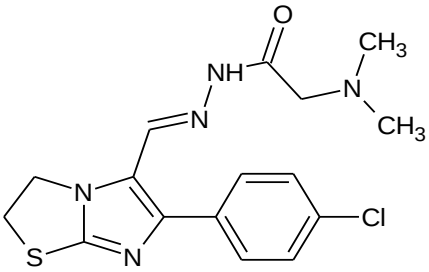


(14)

Figure 7 :*Exemples des composés anti-inflammatoire contenants le thiazole.*

III.2.7. L'activité diurétique

Andreani et al [34] ont synthétisé une série d'imidazo [2,1-b]thiazole acétohydrazones et les classées selon leurs activités diurétiques. Une activité diurétique puissante est confirmée pour le composé **(15)**un dérivé de 2-méthyle portant un noyau phényle en position C6 (figure 8).



(15)

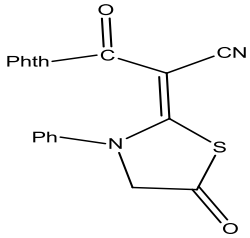
Figure 8:*Exemple de composé diurétique contenants le thiazole.*

III.2.8. L'activité antimicrobienne

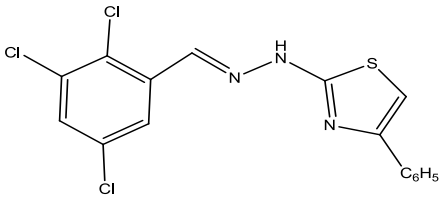
Khalil et al [35] ont synthétisé quelques dérivés dethiazole à partir3-oxo-propionitrile et de thioamide, le composé **(16)** a montré une activité antibactérienne (figure9).

Karegoudar et al [36] ont synthétisé une série de nouveaux 4-aryle-2- (2, 3, 5-trichlorophénylidènehydrazino) -1, 3-thiazoles avec un bon rendement. Les composés nouvellement synthétisés ont montré des effets antibactériens et antifongiques. Les résultats

préliminaires révèlent que les dérivés du composé**(17)** montrent une bonne activité antimicrobienne **(**figure9).



(16)



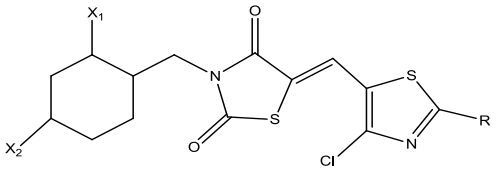
(17)

Figure9:*Exemples des composésantimicrobiens contenants le thiazole.*

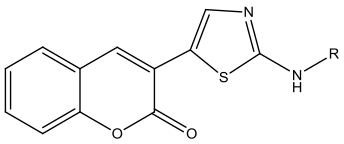
III.2.9. L’activité antioxydante

Bozdag-Du¨ndar et al [37] ont étudié une série de 2,4- dichlorothiazolylthiazolidine-2,4-dione et 4- chloro-2-benzylsulfanylthiazolyl-thiazolidine-2,4- dione et ils sont testés pour leurs propriétés antioxydantes en déterminant leurs effets sur les super oxydes, et le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH). Le composé **(18)** a montré le meilleur effet antioxydant (figure 10).

L'activité antioxydante des dérivés de 2-amino thiazole a été évaluée par Gouda et al [38], ils ont rapporté que le composé**(19)** donne un puissant effet antioxydant(figure 10).



(18)



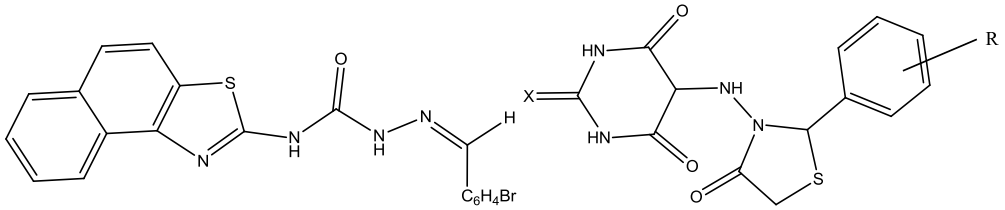
(19)

Figure 10:*Exemples des composésantioxydants contenants le thiazole.*

III.2.10.L’activité anticonvulsivant

Azam et al [39]ont conçu et synthétisé une série de N - (naphta [1,2-d] thiazol-2- 4 yl) semicarbazides**(20)** et ont évalué leurs effets anticonvulsivant (figure 11).

Agarwal et al [40] ont synthétisé une série d'acides 5 - [(N-substitué benzylidenylimino) amino] - 2-oxo / thiobarbiturique et ont effectué un dépistage *in vivo* pour des études d'anticonvulsivants et de toxicité aiguë. Les composés **(21a)** et **(21b)** se sont avéréles plus puissants (figure 11).



(20) **(21a-b)**

a: X=S, R=4-CH_3

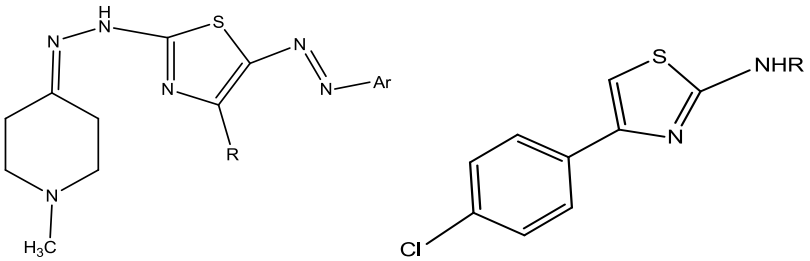
b: X=S, R=3-OH,4-OH

Figure 11:*Exemples des composés anticonvulsivants contenants le thiazole.*

III.3. Nouveaux travaux

En **2018**, Salama A et al ont synthétisés une série de nouveaux dérivés d'arylazothiazole avec un bon rendement par couplage de dérivés de thiazole avec du chlorure d'arènediazonium dans l'éthanol en présence d'acétate de sodium trihydraté à 0–5 °C.Ces composés**(22)**sont testés pour évaluer l'activité antifongique en utilisant une méthode d'essai de diffusion(figure 12) [41].

En **2018**, Nedaa A. A. Rahim et Ammar A MahmoodKubbaont synthétisé un nouveau dérivé du 2-amino thiazole(2-amino-4- (4-chlorophényl) thiazole)**(23)**et testés leur l'activité antimicrobienne préliminaire, en utilisant bien méthode de diffusion. Les composés synthétisés ont montré de légères activités antibactériennes contre les Gram positif, bien que n'ayant pas démontré activités antibactériennes contre les Gram-négatif, et une forte activité antifongique**(**figure 12) [42].

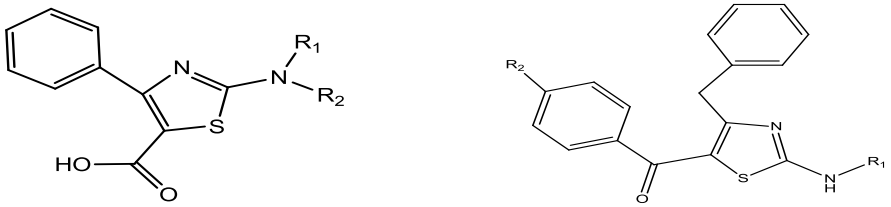


(22) **(23)**

Figure 12 : *des antifongiques contenants le thiazole***.**

En **2012**, Patel A. D, et Patel, C. N. ont synthétiséune nouvelle série de dérivés de 4-phényl-1, 3-thiazole substitués**.** Ces composés synthétisés testées *in vivo* ont montréune activité anti-inflammatoire. Le composé le plus actif est (**24)**(figure13) [43].

En **2008**Sharma, RiteshN, et al.De nouveaux dérivés 4-benzyl-1,3-thiazole **(25)**ont synthétisé. Ils ont fait l'objet d'un dépistage de l'activité anti-inflammatoire(figure13) [44].



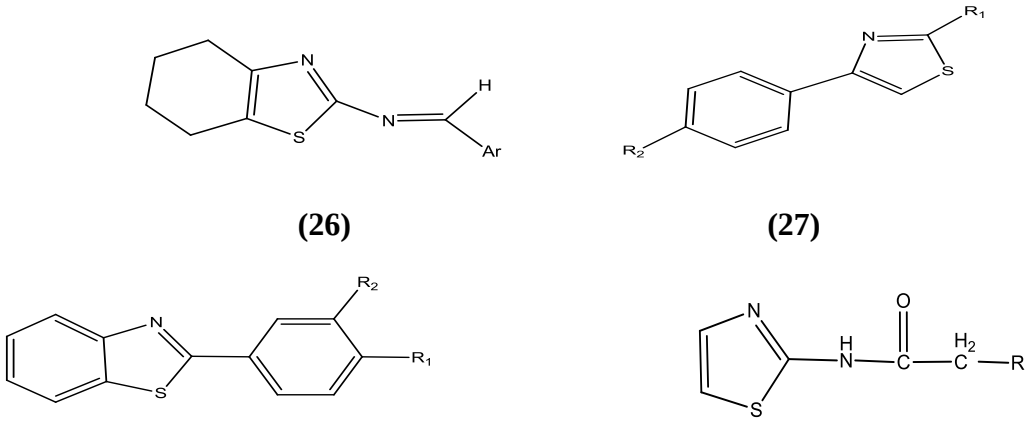
(24) **(25)**

Figure 13 : *des anti-inflammatoires contenants le thiazole.*

En 2012, Bhuiyan et al ont décidé de synthétiser certains dérivés thiazolique et évalue leurs activités antibactériennes. Les composés synthétisés **(26)** sont testés pour évaluer leurs effets antibactériens (figure 14)[45].

En **(2011)** Bassem Sadek, Moawia Mohammad Al-Tabakha et Khairi Mustafa Salem Fahelelbom ont développé une nouvelle série de dérivés de la 1,3-thiazole et du benzo [d]thiazole et testéson activité antimicrobienne. Le composé**(26)**a montré des activités antibactériennes et antifongiques, tandis que les dérivés du benzo[d]thiazole (**27)** ont montré une activité antibactérienne (figure 14)[46].

En **(2010)** Singh, Narendra, et al.Ont synthétisé de nouveaux dérivés de 2-aminothiazole (**28)**.Ces composés ont été testés pour leurs activités antibactériennes et antifongiques par méthode de diffusion sur disque. Ces molécules ont montré une légère activité antibactérienne et bonne activité antifongique(figure 14) [47].



(26) **(27)**

(28) **(29)**

Figure 14 : *des antibactériens et antifongiquecontenants le thiazole.*

Conclusion Générale

La chimie des hétérocycles est une science de base pour toute une série de domaines qui sont vitaux pour l'avenir de l'humanité. Les composés hétérocycliques synthétiques et naturels font l'objet d'unités de nombreux laboratoires pharmacologiques, agrochimies et industriels. Environ 90 % des nouveaux médicaments contiennent des fragments hétérocycliques. L'un des principaux composés hétérocycliques est le thiazole.

Ce travail a illustré les méthodes de synthétise des dérivés du thiazole, décrit leurs principales propriétés électroniques et les réactivités chimiques les plus importante. Nous avons également porté notre attention sur l'activité biologique des dérivés du thiazole. En outre, nous avons abordé certains travaux passés et présents sur les activités biologiques des dérivés de thiazole, ont été synthétisés nouvelles molécules ayant de puissantes activités anti-inflammatoires, anti fongique et antimicrobiennes (en fait, les utilisations sont nombreuses et difficiles à enregistrer). Aussi la présence d'un anneau thiazole dans de nombreux médicaments tels que la pénicilline, le pramipexole, la tiazofurine, le méloxicam et la nizatidine motive les chimistes à concevoir de nouveaux échafaudages de thiazole et de réaliser d'autres études sur les dérivés du thiazole et des différents tests biologiques.

[1]Charlier, C., & Michaux, C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as à new strategy to providesafer non-steroidal anti-inflammatorydrugs. *European journal of medicinalchemistry*, 2003, *38*(7-8), 645-659.

[2]Reginato, M. J., Bailey, S. T., Krakow, S. L., Minami, C., Ishii, S., Tanaka, H., &Lazar, M. A. (1998). A potentantidiabeticthiazolidinedionewith unique peroxisomeproliferator-activatedreceptor γ-activatingproperties. *Journal of BiologicalChemistry*, *273*(49), 32679-32684.

[3]NaghamMahmoodAljamali., Synthesis of Antifungal Chemical Compounds fromFluconazolewith (Pharma-Chemical) Studying, Research journal of Pharmaceutical, biological and chemical sciences, 2017, 8(3), 564-573.

[4] Siddiqui, N., Arshad, M. F., Ahsan, W., &Alam, M. S. Thiazoles: a valuable insight into the recent advances and biological activities. *Int J Pharm Sci Drug Res*, 2009, *1*(3), 136-143.

[5]Bramley, S. E., Dupplin, V., Goberdhan, D. G., &Meakins, G. D. The Hantzsch thiazole synthesisunderacidicconditions : change of regioselectivity. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1987, 639-643.

[6] Mishra, C. B., Kumari, S., & Tiwari, M. Thiazole: A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents. *European journal of medicinal chemistry*, (2015), *92*, 1-34

[7] *Peter* Maienfisch, *Andrew J.F. Edmunds, in Advances in Heterocyclic Chemistry*, Maienfisch, P., & Edmunds, A. J. . Thiazole and Isothiazole Ring–Containing Compounds in Crop Protection. In *Advances in Heterocyclic Chemistry,2017,* Vol. 121, p. 35-88.

[8]Cook, A. H., Heilbron, I., & Levy, A. L. 318. Studies in the azoleseries. Part I. A novel route to 5-aminothiazoles. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1947, 1594-1598.

[9]Li, J. J. (Ed.). *Name reactions in heterocyclic chemistry*, Vol. 3,2004, John Wiley & Sons.

[10]Botta, M., Castagnolo, D., Pagano, M., &Bernardini, M. Domino alkylation-cyclizationreaction of propargylbromideswiththioureas/thiopyrimidinones: A new facile

synthesis of 2-aminothiazoles and 5H-thiazolo [3, 2-a] pyrimidin-5-ones. *Synlett*, *2009*(13), 2093-2096.

[11]Dubs, P; Stuessl , R. Synthesis 1976,6,681.

[12]Venkateswararao, E., Jalani, H. B., Manoj, M., & Jung, S. H. Exploration and Optimization of an Efficient One-pot Sequential Synthesis of Di/tri-substituted Thiazoles from α-Bromoketones, Thioacids Salt, and Ammonium Acetate. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2006, *53*(5), 1449-1456.

[13]Ram, V. J., Sethi, A., Nath, M., &Pratap, R. *The Chemistry of Heterocycles: Nomenclature and Chemistry of Three to Five Membered Heterocycles*. Elsevier, 2019.

[14]Li, J. J. (Ed.). *Heterocyclic chemistry in drug discovery*. John Wiley & Sons, 2013.

[15]Metzger, J. V. (Ed.). *Thiazole and Its Derivatives*, John wiley& sons, 2009, *Part 3* (Vol. 114).

[16]Bansal, R. K. *Heterocyclic chemistry*. New Age International, 2008.

[17] C. H. Oh, H. W. Cho, D. Baek, and J. H. Cho, "Synthesis and antibacterial activity of 1*β*-methyl-2-(5-substituted thiazole pyrrolidin-3-ylthio) carbapenem derivatives," *European Journalof Medicinal Chemistry*, 2002, vol. 37, pp. 743–754,

[18] R. A. Tapia, Y. Prieto, F. Pautet et al., "Synthesis and antiprotozoal evaluation of benzothiazolopyrroloquinoxalinones, analogues of kuanoniamine A," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2003, vol. 11, no. 16, pp. 3407–3412.

.

[19] G. V. Suresh Kumar, Y. Rajendraprasad, B. P. Mallikarjuna, S. M. Chandrashekar, and C. Kistayya, "Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents," *European Journal ofMedicinal Chemistry*, 2010, vol. 45, no. 5, pp. 2063–2074.

[20] P. Samadhiya, R. Sharma, S. K. Srivastava, and S. D. Srivastava, "Synthesis of 2-oxoazetidine derivatives of 2-aminothiazole and their biological activity," *Journal of the SerbianChemical Society*, 2012, vol. 77, no. 5, pp. 599–605.

[21] S. K. Sonwane and S. D. Srivastava, “Synthesis and biological significance of 2-amino-4-phenyl-1,3-thiazole derivatives,” *Proceedingsof the National Academy of Sciences, India*, 2008, vol. 78, no. 2, p. 129–136.

[22] S. K. Srivastava, R. Yadav, and S. D. Srivastava, “Synthesis and biological activity of 4-oxothiazolidines and their 5-arylidenes,” *Indian Journal of Chemistry*, 2004, vol. 43B, no. 2, pp. 399–405.

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

[24]Turan-Zitouni G, Ozdemir A, Kaplancikli ZA. Synthesis and antiviral activity of some (3,4-diaryl-3H-thiazole-2-ylidene) pyrimidin-2-yl amine derivatives. PhosphorusSulphurSilicon2011 ;186 : 233–239.

[25]Wiegand, G. E., Bauer, V. J., Safir, S. R., Blickens, D. A., &Riggi, S. J. Quaternary 4-(and 5-) azolylpyridaziniumsalts. New class of oral hypoglycemic agents. *Journal of medicinalchemistry*, 1972, *15*(12), 1326-1328.

[26]Hargrave, K. D., Hess, F. K., & Oliver, J. T. N-(4-Substituted-thiazolyl) oxamicacidderivatives, new series of potent, orally active antiallergy agents. *Journal of medicinalchemistry*, 1983, *26*(8), 1158-1163.

[27]Eriks, J. C., Van der Goot, H., Sterk, G. J., & Timmerman, H. Histamine H2-receptor agonists. Synthesis, in vitro pharmacology, and qualitative structure-activityrelationships of substituted 4-and 5-(2-aminoethyl) thiazoles. *Journal of medicinalchemistry*, 1992, *35*(17), 3239-3246.

[28]Sohda, T., Mizuno, K., Momose, Y., Ikeda, H., Fujita, T., & Meguro, K. Studies on antidiabetic agents. 11. Novelthiazolidinedionederivatives as potenthypoglycemic and hypolipidemic agents. *Journal of medicinalchemistry*, 1992, *35*(14), 2617-2626.

[29] Baldwin, J. J., Engelhardt, E. L., Hirschmann, R., Ponticello, G. S., Atkinson, J. G., Wasson, B. K., ... & Scriabine, A. Heterocyclicanalogs of the antihypertensive. beta-

adrenergicblocking agent (S)-2-[3-(tert-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3-cyanopyridine. *Journal of medicinalchemistry*, 1980, *23*(1), 65-70.

[30]Kini S, Swain S, Gandhi A. Synthesis and Evaluation of novel benzothiazoleDerivates against Human Cervical Cancer cell lines.Ind J Pharm Sci. 2007; Jan-Feb: 46-50.

[31]Stanton HLK, R Gambari, Chung HC, Johny COT, Filly C, Albert SCC. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines. Bioorg Med Chem, 2008; 16: 3626- 3631.

[32]Mrozik, H., Buchschacher, P., Hannah, J., &Fried, J. H. HeterocyclicSteroids in the Antiinflammatory Series1. *Journal of medicinalchemistry*, 1964, *7*(5), 584-589.

[33] Franklin PX, Pillai AD, Rathod PD, Yerande S, Nivsarkar M, Padh H, Vasu KK, Sudarsanam V. 2-Amino-5-thiazolyl motif: A novel scaffold for designing anti-inflammatory agents of diverse structures. Eur J Med Chem 2008; 43: 129-134.

[34]Andreani A, RambaldiM,Mascellani G, Rugarli P. Synthesis and diuretic activity of imidazo [2,1-b]thiazoleacetohydrazones .Eur J Med Chem.1987;22, 19-22.

[35]Khalil AM, Berghot MA, Gouda MA. Synthesis and antibacterial activity of some new thiazole and thiophene derivatives. Eur J Med Chem 2009; 44, 4434-4440.

[36]Karegoudar P, Karthikeyan MS, Prasad DJ, Mahalinga M, Holla BS, Kumari NS. Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents. Eur J Med Chem. 2008; 43:261-267.

[37]Bozdag-Dundar O, Coban T, Ceylan-Unlusoy M, Ertan R. Radical scavenging capacities of some thiazolylthiazolidine-2,4-dione derivatives. Med Chem Res 2009; 18, 1–7.

[38]Gouda MA,Berghot MA, Baz EA, Hamama WS. Synthesis, antitumor and antioxidant evaluation of some new thiazole and thiophenederivatives.

[39]Azam, F., I.A. lkskas, S.L. Khokra and O. Prakash, Synthesis of some novel N4-(naphtha [1, 2-d]thiazol-2-yl) semicarbazides as potential anticonvulsants. Eur. J. Med. Chem., 2009,44, 203-211.

[40] Agarwal A, Lata S, Saxena KK, Srivastava VK, Kumar A. Synthesis and anticonvulsant activity of some potential thiazolidinonyl 2-oxo/thiobarbituric acids. Eur J Med Chem 2006; 41: 1223–1229.

[41]Ouf, S. A., Gomha, S. M., Ewies, M. M., &Sharawy, I. A. Synthesis, characterization, and antifungal activity evaluation of some novel arylazothiazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2018, *55*(1), 258-264.

[42]Kubba, A. A. M., & Rahim, N. A. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation with DFT Study of New Two-Amino-4-(4-Chlorophenyl) Thiazole Derivatives. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences (P-ISSN: 1683-3597, E-ISSN: 2521-3512)*, (2018), 27(1), 79-88.

[43] Patel, A. D., & Patel, C. N. Synthesis and biological evaluation of substituted 4-Phenyl-1, 3-thiazole derivatives as potential Anti-Inflammatory agents. *Int. J. Drug Dev. Res*, 2012, *4*(1), 106-111.

[44]Sharma, R. N., Xavier, F. P., Vasu, K. K., Chaturvedi, S. C., &Pancholi, S. S.Synthesis of 4-benzyl-1, 3-thiazole derivatives as potential anti-inflammatory agents : an analogue-based drug design approach. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2009, *24*(3), 890-897.

[45]Bhuiyan, M. M. H., & Kamal, A. M. Synthesis, Characterization and Antibacterial Evaluation of Some Arylideneaminotetrahydrobenzothiazoles. *Chem J*, 2012, *2*(1), 21-25.

[46]Sadek, B., Al-Tabakha, M. M., &Fahelelbom, K. M. S. Antimicrobial prospect of newly synthesized 1, 3-thiazole derivatives. *Molecules*, 2011, *16*(11), 9386-9396.

[47]Singh, N., Sharma, U. S., Sutar, N., Kumar, S., & Sharma, U. K. Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-amino thiazole derivatives. *J Chem Pharm Res*, 2010, *2*(3), 691-698.

Résumé

La chimie des hétérocycles constitue un domaine vaste et important en synthèse organique. Le noyau thiazole est l'une des structures présentes dans une grande variété d'hétérocycles synthétisés et donne nombreux activités biologiques (antimicrobienne, antifongique, anti-inflammatoire...). Elle a suscité l'intérêt des chercheurs de puis son obtention par la synthèse de Hantzsch. Cette étude a été réalisée pour savoir comment obtenir certains dérivés de thiazoles et l'évaluation de leurs activités biologiques. Nous nous sommes donc contentés d'une recherche bibliographique sur les dérivés de thiazole et leurs activités biologiques.

Mots clés : les dérivés thiazole, l'activité biologique.

Abstract

The chemistry of heterocycles constitutes a vast and important field in organic synthesis. The thiazole nucleus is one of the structures present in a wide variety of synthesized heterocycles and gives rise to numerous biological activities (antimicrobial, antifungal, anti-inflammatory...). It aroused the interest of researchers since it was obtained by the Hantzsch synthesis. This study was carried out to find out how to obtain certain thiazole derivatives and the evaluation of their biological activities. We therefore contented ourselves with a bibliographic research on thiazole derivatives and their biological activity.

Key words: thiazole derivatives, biological activity.

الملخص

تشكل كيمياء الحلقات غير المتجانسة مجالًا واسعًا ومهمًا في التخليق العضوي اذ تعد نواة الثيازول إحدى الهياكل الموجودة في مجموعة متنوعة من الحلقات غير المتجانسة المركبة حيث تعطي العديد من الفعاليات البيولوجية (مضادات الميكروبات، ومضادات الفطريات، ومضادات الالتهابات...). لقد أثار اهتمام الباحثين منذ أن تم الحصول عليه من خلال التخليق العضوي ل Hantzsch.

أجريت هذه الدراسة لمعرفة كيفية الحصول على مشتقات الثيازول وماهي أنشطتها البيولوجية. اكتفينا هنا بالبحث البيبليوغرافي حول مشتقات الثيازول وأنشطتها البيولوجية.

الكلمات المفتاحية: مشتقات الثيازول، النشاط البيولوجي.