



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ « Abbès LAGHROUR » DE KHENCHELA



FACULTE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master (L.M.D)

Filière : Chimie

Spécialité : chimie des matériaux

Intitulé

Synthèse et caractérisation structurale de dérivés thiazolique

• *Réalisé par : -Abdelloui Kenza*

Dirigé par : Dr. Golea lynda

-Besbas Siham

Membres de jury :

- Bouttoba Zina MCB Présidente

- Falek Wahiba MCB Examinatrice

2020/2021

Remerciements

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

Notre plus profonde gratitude et nos remerciements respectueux au Mme Dr. GOLÉA LYNDIA, en tant qu'encadreur, pour son encadrement scientifique, sa grande expérience, ses précieux conseils.

*Nous tenons aussi à remercier l'ensemble des membres de jury :
Dr. Bouttoba Zina, Maitre de conférence classe B, Présidente.*

Dr. Falek Wahiba, Maitre de conférence classe B, Examinatrice

Nous remercions tous les enseignants, les étudiants et les employeurs de l'université d'Khenchela.

Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements vont à toute personne qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à tous les collègues de nos promotions, pour leurs respects et nos profondes sympathies

Dédicaces

*À l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce travail
que je dédie :*

*À la lumière de mes yeux, ma mère Saliha qui m'a apporté son appui durant toutes mes années
d'étude.*

*À la source de ma volonté à mon chère père Salah qui m'a appris le sens de la persévérance
tout au long de mes études.*

*Je ne cesserais jamais de remercier mon dieu pour m'avoir donnée une mère et un père comme
vous. Puisse dieu vous protéger inshallah.*

*À la joie et le bonheur de ma vie à mes chers frères et sœurs ainsi que leur petite famille pour
leur aide et leur soutien moral.*

*À toutes mes amies et tous ceux qui m'ont consacré temps, patience, et conseils surtout dans
les moments difficiles.*

Je dédie mon travail aussi à :

Mon cher binôme Kenza

À tous ceux que j'aime

Siham

Dédicaces

Avec l'aide de dieu, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :

À La lumière de ma vie, À qui m'ont donné la volonté, l'affection et le courage

nécessaire pour persévérer dans le bon sens : Mon père (رحمه الله).

*À la fleur qui rehausse et aromatise mes jours, qui garde les nuits pour que je me
rendorme, à ma très chère mère je dédie ce travail et je lui souhaite une longue belle*

vie

À mes sœurs et À mes frères

*À tous ceux qui m'ont consacré temps, patience et conseils surtout dans les
moments difficiles.*

À toutes mes amies

Je dédie mon travail aussi à :

Mon cher binôme Siham

À tous ceux qui me connaissent

Kenza

List des schémas	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste d'abréviation	
Introduction générale	

Chapitre I. Recherche bibliographique

I.Introduction	3
I.1 Généralités sur les thiazoles	4
I.2 Présentation et intérêts du noyau thiazolique.....	4
I.3 Réactivité chimique de thiazole et leurs dérivés	5
I.3.1 la substitution électrophile sur l'atome d'azote.....	5
I.3.2 La substitution électrophile sur les atomes de carbones	6
I.4. Les méthodes de synthèse des dérivés thiazoliques.....	7
I.4.1 Synthèse de Hantzsch.....	7
I.4.1.1 Réaction des dérivés carbonylés α halogénés sur lesthioamides	8
I.4.1.2 Mécanisme de la synthèse de Hantzsch	10
I.4.2 Synthèse de Gabriel.....	10
I.4.2.1 Mécanisme de la synthèse de Gabriel	11
I.4.3 Synthèse de Dubs	12
I.4.3.1 Mécanisme de la synthèse de Dubs.....	12
I.5. Importance biologique des thiazoles	12
I.5.1 Activité antitumorale.....	13
I.5.2 Activité antimicrobienne	13
I.5.3 Activité antifongique.....	14
I.5.4 L'activité antihistaminique.....	15
Conclusion	15

chapitre II. Méthodes expérimentales

II.Méthodes et techniques expérimentales.....	17
II.1 Chromatographie sur couche mince (CCM).....	17
II.1.1 Définition.....	17
II.1.2 Principe	17

II.2 Les méthodes spectroscopiques	19
II.2.1 Spectroscopie Infrarouge (FTIR).....	19
II.2.2 La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	21
II .4.1 Spectrométrie de (RMN ¹ H)	22
III. Synthèse	24
III.1 Réactifs et solvants utilisés dans la synthèse.....	24
III.1.1 Réactifs utilisés.....	24
III.1.2 Solvant utilisés	25
III.2 Montage expérimental	25
III.2.1 Synthèse des acétanilides	25
Conclusion	29

Chapitre III. Résultats et discussions

III. Résultats et discussions.....	31
III .1 Introduction.....	31
III.2 Analyse FT-IR	32
III.3 Analyse par RMN ¹ H et ¹³ C.....	33
III.4 Synthèse de pyrazolecomposé (3)	35
III.4.1 Analyse FT-IR.....	37
III.4.2 Analyse par RMN ¹ H et ¹³ C.....	37
Conclusion	41
Conclusion générale.....	42
Bibliographie	43
Résumer.....	47

La liste des schémas

Chapitre I

N°	Titre	Page
Schéma I.1-	La formation de sel de thiazolium quaternaire.	6
Schéma I.2-	Les substituant électrophile sur le carbone C-2	7
Schéma I.3-	Synthèse de thiazole selon la stratégie de Hantzsch.	8
Schéma I.4-	Cyclisation de Hantzsch.	8
Schéma I.5-	Réaction d'une thiourée avec une cétone α -halogénée	8
Schéma I.6-	Réaction de la formation thiazole à partir NBS	9
Schéma I.7-	Réaction de la formation thiazole en présence d'iode	9
Schéma I.8-	Réaction de la formation thiazole en présence d'ammoniac	9
Schéma I.9-	Mécanisme réactionnel de la synthèse de Hantzsch.	10
Schéma I.10-	Synthèse de Gabriel	11
Schéma I.11-	Mécanisme réactionnel de Gabriel	11
Schéma I.12-	Synthèse de Dubs	12
Schéma I.13-	Mécanisme réactionnel de Gabriel	12

Chapitre II

N°	Titre	Page
Schéma II.1-	Réaction générale de synthèse d'un acétanilide	26
Schéma II.2-	Réaction générale d'un dérivé thiazolique	28

Chapitre III

N°	Titre	Page
Schéma III.1-	Réactions générale des dérivés acétanides	31

Schéma III.2-	Synthèse de thiazole composé (3)	35
Schéma III.3-	Mécanisme réactionnel de la formation de thiazole	36
Schéma III.4-	Numérotation de la molécule (3)	38

La liste des figures

Chapitre I

N°	Titre	Page
Figure I.1-	Structure de noyau de base de thiazole (2) et isothiazole (1)	3
Figure I.2-	Le thiazole	4
Figure I.3-	Formes mésomères du thiazole	4
Figure I.4-	Le cycle thiazolique apparaît dans de nombreux médicaments cliniques	5
Figure I.5-	Exemples du composé antitumoral contenant le cycle thiazole	13
Figure I.6-	Les composés antimicrobiens contenant le cycle thiazolique	14
Figure I.7-	Les composés antifongiques contenant le cycle thiazolique	14
Figure I.8-	Exemples des composés Antihistaminiques contenant le thiazole	15

Chapitre II

N°	Titre	Page
Figure II.1-	Montage d'une chromatographie sur couche mince	18
Figure II.2-	Plaque CCM calcul le rapport frontal	19
Figure II.3-	Domaine IR dans le spectre électromagnétique	19
Figure II.4-	Schéma de fonctionnement d'un spectromètre infrarouge IR	20
Figure II.5-	Fréquence de groupe et régions d'empreintes digitales dans un spectre IR	21
Figure II.6-	Schéma de principe d'un spectromètre de RMN	21
Figure II.7-	La précession de Larmor	22
Figure II.8-	Table simplifiée d'attributions en RMN ¹ H	23
Figure II.9-	Spectre RMN des noyaux d'hydrogène d'alcool benzylique	23
Figure II.10-	Image photographique présente les différentes étapes de synthèse	27
Figure II.11-	Le montage au reflux utilisé	28
Figure II.12-	Image photographique présente les différentes étapes de synthèse	29

Chapitre III

N°	Titre	Page
Figure III.1-	Spectre FT-IR de composé (1)	33
Figure III.2-	Spectre FT-IR de composé (2)	33
Figure III.3-	Spectre RMN ¹ H de composé (1)	34
Figure III.4-	Spectre RMN ¹ H de composé (2)	34
Figure III.5-	Spectre FT-IR de composé (3)	37
Figure III.6-	Spectre RMN ¹ H de composé (3)	39
Figure III.7-	Spectre RMN ¹³ C de composé (3)	40

La liste des tableaux

Chapitre II

N°	Titre	Page
Tableau II.1-	Liste des réactifs	24
Tableau II.2-	Liste des solvants	25

Chapitre III

N°	Titre	Page
Tableau III.1-	Propriétés physiques des produits (1) et (2).	32
Tableau III.2-	Déplacements chimiques des différents protons des composés (1) et(2).	35
Tableau III.3-	Propriétés physiques de produit(3).	37
Tableau III.4-	Déplacement chimique des différents protons de composé (3).	39
Tableau.III.5-	Déplacements chimiques du différent carbone de composé (3).	40

Liste d'abréviation

AcOEt	Acétate d'éthyle
Br₂	Dibrome
C	Carbone
C°	Degrés Celsius
CCM	Chromatographie Couche Mince
d	Doublet
DMSO	Diméthylsulfoxyde
g	Gramme
H	Heure
HNO₃	Acide nitrique
H₂SO₄	Acide sulfurique
I₂	Diode
IR	Spectroscopie Infrarouge
K₂CO₃	Carbonate de potassium
M	Multiplet
MeOH	Méthanol (CH ₃ OH)
ml	Millilitre
Min	Minute
NBS	N- bromosuccinimide
nm	Nanomètre
Ppm	Partie par million
P₂S₅	Pentasulfure de diphosphore
RF	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RMN¹H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
RMN ¹³C	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
s	Singulet
T	Triplet
%	Pourcentage
Δ	Déplacements chimiques

Introduction générale

Introduction générale

Actuellement, les applications de la chimie organique apparaissent dans divers domaines de notre viequotidienne : matériaux, produits ménagers, cosmétiques, médicaments, etc... Par conséquent, depuis longtemps, la recherche scientifique des chimistes organiciens s'est concentrée sur la découverte de nouvelles méthodes de synthèse permettant l'acquisition de nouvelles molécules biologiquement actives.

Dans ce contexte, le développement de chemin de synthèse de molécules complexe est l'un des défis les plus passionnants pour les chimistes organiques. Ce défi demande beaucoup d'imagination, ainsi que beaucoup de connaissances et une longue expérience dans le domaine.

La chimie des hétérocycles est un domaine vaste et important de la chimie organique. Un très grand nombre de substances et de médicaments naturels ou synthétiques sont dérivées d'hétérocycliques [1].

Un hétérocycle est un composé cyclique dans lequel un ou plusieurs des atomes de carbone qui composent le cycle ont été remplacés par un hétéroatome. Les composés hétérocycliques à base de thiazole ont reçu une attention particulière en raison de leurs diverses méthodes de synthèse et de leurs caractéristiques exceptionnelles [2].

Le but de ce travail consiste sur la valorisation de synthèse des hétérocycles à cinq chaînons à partir d'un précurseur ; ces derniers testés par la chromatographie sur couches mince et analysés par les méthodes spectroscopique (FTIR, RMN ^1H , RMN ^{13}C).

Notre travail s'articule autour de trois chapitres :

Le premier chapitre consiste à des rappels bibliographiques permet d'avoir une vision globale sur le noyau thiazolique et les différentes méthodes pour obtenir le cycle thiazolique différemment substitués, après la réactivité chimique, nous donnons ensuite un aperçu sur les activités biologiques des dérivés thiazoliques.

Le deuxième chapitre a été consacré à la synthèse des acétanilides pour but de les utiliser dans la préparation d'un nouveau composé thiazolique et on les tester par une chromatographie sur couche mince.

Le troisième chapitre nous avons présenterons nos travaux personnels concernant la synthèse de nouveau dérivé thiazolique à partir de para acétanilide. Ensuite, nous analyserons les composés synthétisés par les méthodes spectroscopiques FTIR, IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C .

Chapitre I :

Recherche bibliographique

I. Introduction

Les thiazoles sont une famille de composés organiques comportant un hétérocycle à cinq atomes, dans lequel deux des sommets de l'anneau sont l'azote et de soufre et les trois autres sont carbonés. Ce sont des dérivés sulfurés dans des cycles azotes.

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 entre eux [3].

Les thiazoles sont des isomères des isothiazoles (1,2-thiazole) et apparentés aux 1,3-azoles (azote et un autre hétéroatome dans un cycle à cinq atomes) [4] (**Figure I.1**).



Figure I.1- Structure de noyau de base de thiazole (2) et isothiazole (1).

Le noyau thiazole occupe une place privilégiée en synthèse organique. Il est présent dans beaucoup de molécules hétérocycliques possédant une diverse application dans différents domaines [5]. La conception et la synthèse de nouvelles dérivées de thiazole en tant qu'agents anticancéreux ont été au centre des recherches récentes, en grande partie en raison de leurs propriétés biologiques et de leurs applications dans le développement de médicaments [6].

Dans ce premier chapitre, nous allons décrire les principales méthodes de préparation de 1,3-thiazole et leur dérivé, et nous citons permettront aux différentes méthodes de synthèse. Parmi lesquelles on trouve la cyclisation de Hantzsch qui est la plus ancienne méthode pour la préparation des hétérocycles thiazoliques. Et cet après-avoir exposé un rappel bibliographique portant essentiellement sur l'intérêt biologique de quelques dérivés thiazoliques plantes et leurs usages dans les domaines de la chimie et de la biologie.

I.1 Généralités sur les thiazoles

I.2 Présentation et intérêts du noyau thiazolique

Le thiazole ou 1,3-thiazole est un composé organique hétérocyclique aromatique [6]. et est un liquide clair de couleur jaune pâle, inflammable, sa formule moléculaire est C_3H_3NS . Il est composé de 5 atomes dans le cycle et décrit pour la première fois par "Hantzsch" et "Webes" en 1887 [4]. "Prop" a confirmé sa structure en 1889. Concernant la numérotation du thiazole commence à partir de l'atome du soufre [7] mais le terme thiazoles désigne également une grande famille de molécules contenant un ou plusieurs cycles thiazole [6] (**Figure I.2**).

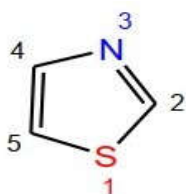


Figure I.2- le thiazole

Ils sont planaires et aromatiques sur la base de la délocalisation d'une paire d'électrons célibataires de l'atome de soufre (**Figure I.3**).

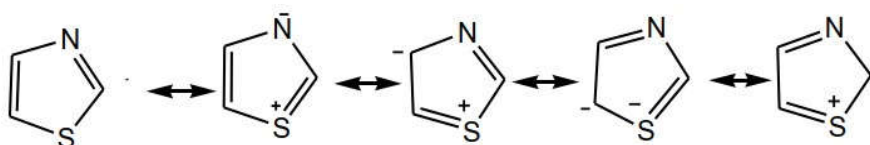


Figure I.3-forme mésomères du thiazole.

Le caractère aromatique du noyau thiazole mis en évidence par la spectroscopie RMN^1H , est caractérisé par le déplacement chimique des atomes d'hydrogène entre 7,27 et 8,77 ppm, montre clairement un fort effet diamagnétique. La densité des électrons π indique que la position de C-5 est le site réactif pour la substitution électrophile et la position du C-2 est le site pour la substitution nucléophile [4].

Le cycle thiazole représente la plus partie cruciale de la vitamine B₁ [8] et prend part dans le squelette final d'un nombre de médicaments cliniquement utilisés, à

grand intérêt thérapeutique : le *Tafinalar*, *Dasatinib*, *Ritonavir*, *Ravuconazole*, *Nitazoxanide*, *Meloxicam*, et le *Nizatidine*[9-14](**Figure I.4**).

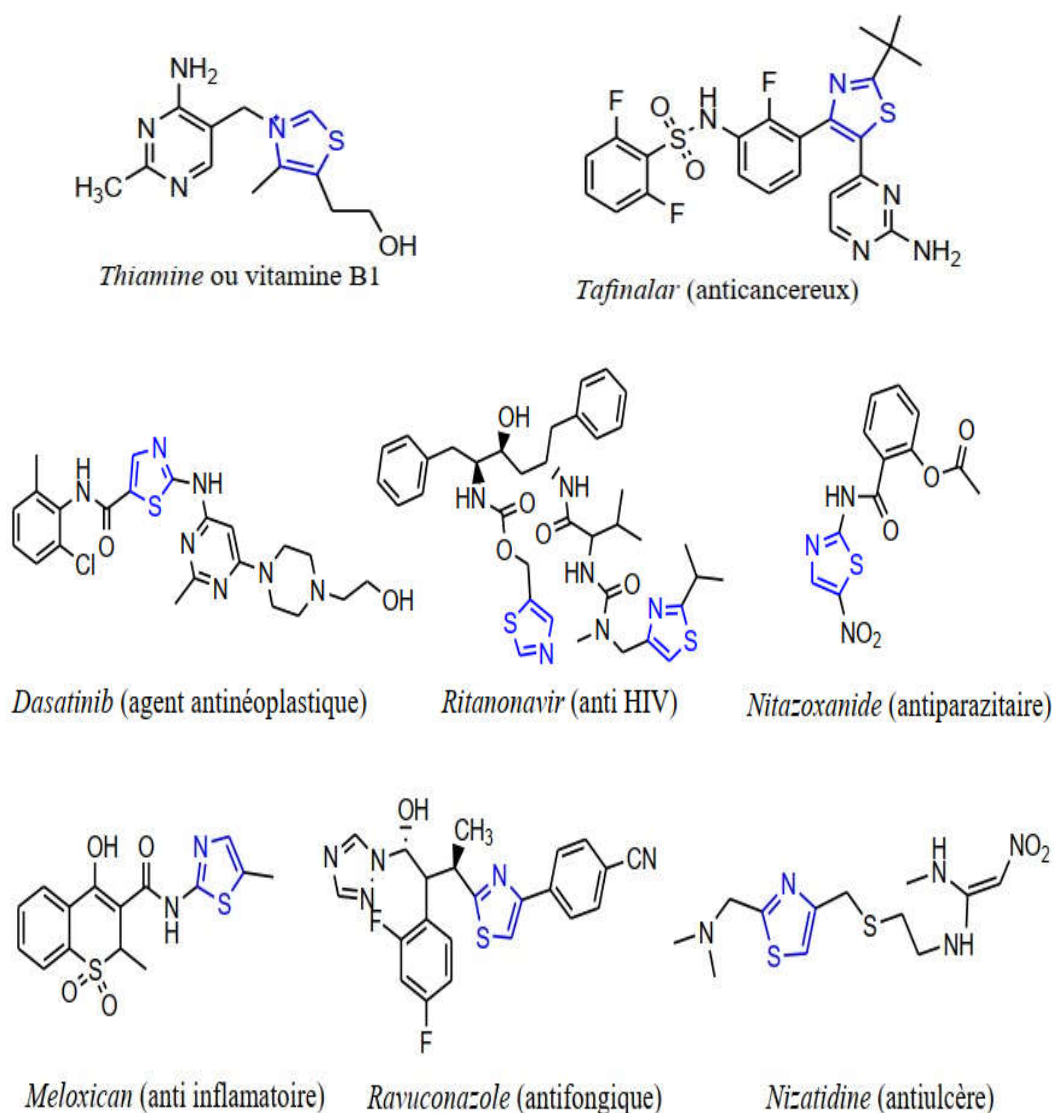


Figure I.4-Le cycle thiazolique apparaît dans de nombreux médicaments cliniques.

I.3 Réactivité chimique de thiazole et leurs dérivés

I.3.1 la substitution électrophile sur l'atome d'azote

L'attaque électrophile sur l'azote nécessite la présence de la densité électronique à l'azote ainsi que la position et la nature du substituant attaché au cycle thiazole. L'hybridation de l'azote dans le thiazole est sp^2 et la seule paire d'électrons localisée sur l'azote est moins réactive et ce du caractère aromatique accru et de la

basicité diminuée. Le sel de thiazolium quaternaire il est protoné et alkylé sous forme de chlorhydrate d'azote (**Schéma I.1**).

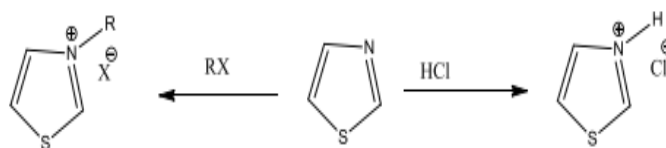


Schéma I.1-La formation de sel de thiazolium quaternaire.

I.3.2 La substitution électrophile sur les atomes de carbones

La substitution électrophile telle que la nitration, la sulfonation et l'halogénéation dans un milieu acide sont résistantes mais en présence des substituants donneurs d'électrons favorise cette réaction 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 former du 2-amino-5-nitrothiazole. Par contre la réaction du 2-aminothiazole en présence de l'acide sulfurique H_2SO_4 concentrés a donné directement l'acide thiazol-2-ylaminoulfamique, qui, par chauffage, s'est recyclisé en acide 2-aminothiazole-5-sulfonique. Par chauffage et avec l'acide sulfurique et le thiazole parent fumant à $250\text{ }^\circ\text{C}$ en présence de sulfates mercurique a délivré de l'acide thiazol-5-sulfonique. Tandis que la réaction avec le réactif de Grignard a produit directement du bromure de thiazol-2-yl-magnésium facilement. Lorsqu'un substituant donneur d'électrons présent dans le cycle du thiazole tel que le 2-aminothiazole a été efficacement bromée avec du brome pour donner le 2-amino-5-bromothiazole [15] (**Schéma I.2**).

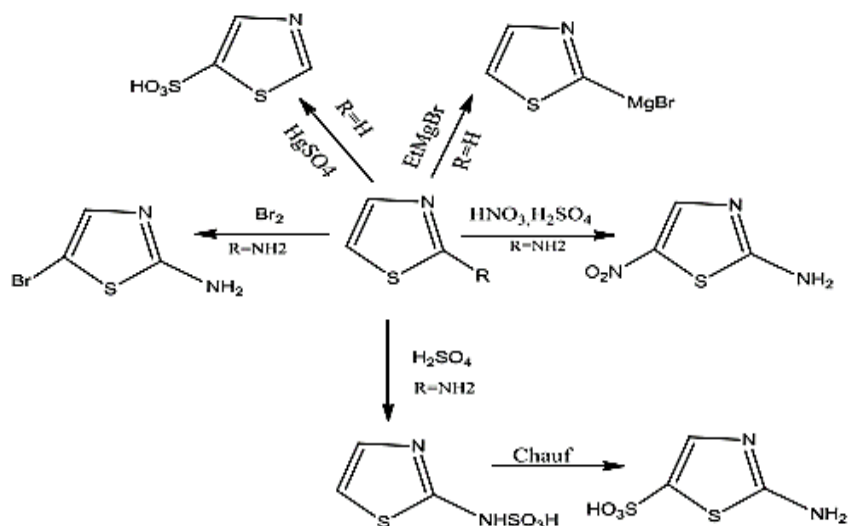


Schéma I.2-Les substituant électrophile sur le carbone C-2.

I.4. Les méthodes de synthèse des dérivés thiazoliques

Le système cyclique thiazole a été facilement synthétisé par des méthodes bien connues de Hantzsch, Gabriel. Un certain nombre de composés peuvent servir de réactif nucléophile dans cette réaction, tels que les thioamides, thiourée, d'ammonium et leurs dérivés [16].

I.4.1 Synthèse de Hantzsch

Il existe plusieurs types de synthèses pour la préparation des composés thiazolique, la plus ancienne est celle de Hantzsch, impliquant la condensation et la cyclisation entre α -halo carbonyle et des dérivés des thio-urées (mono ou di-substituées), des thioamide, des sels, des esters et des acides mono-thiocarbamiques. Appliquée pour la préparation de thiazoles avec des groupements alkyles ou aryles dans les positions C-2, C-4 ou C-5. Cette 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 [17] (Schéma I.3).

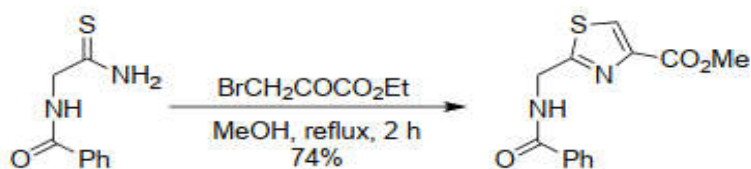


Schéma I.3- Synthèse de thiazole selon la stratégie de Hantzsch.

I.4.1.1 Réaction des dérivés carbonylés α halogénés sur lesthioamides

La condensation de la thioamide avec un dérivé carbonylé α -halogéné. Cette méthode est la plus simple pour la préparation des thiazoles fonctionnalisés avec des groupements alkyles ou aryles dans les positions C-2, C-4 ou C-5 [18,19] (Schéma I.4).

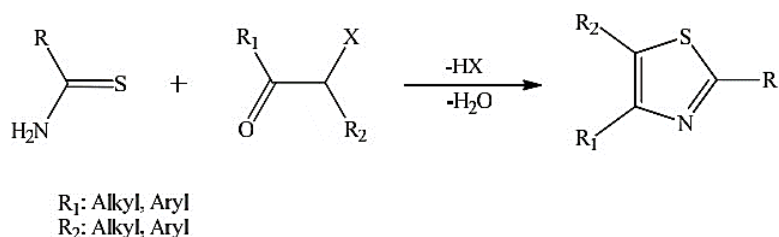


Schéma I.4- Cyclisation de Hantzsch

Traumann et Pop ont repris la méthode de Hantzsch pour la synthèse du 2-aminothiazole par la condensation de la thiourée avec un dérivé α -halocarbonylé (Schéma I.5).

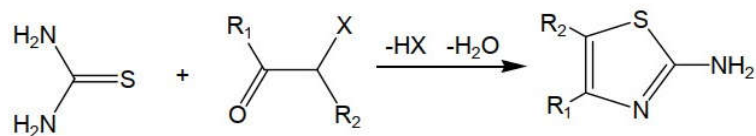


Schéma I.5- Réaction d'une thiourée avec une cétone α -halogénée

La réaction de méthylcétone avec la thiourée en présence de N-bromosuccinimide (NBS) utilisant le peroxyde de benzoyle pour donner 2-aminothiazol [20] (Schéma I.6).

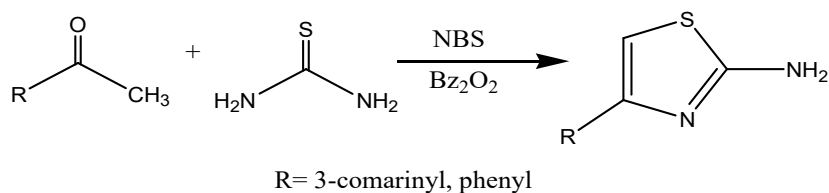


Schéma I.6- Réaction de la formation thiazole à partir NBS

Le groupe de **Koppireddi et Rajul Gupta** sont cité la synthèse et de 2-aminothiazole par l'utilisation d'une cétone dans la présence de thiourée et l'iode [21, 22] (Schéma I.7).

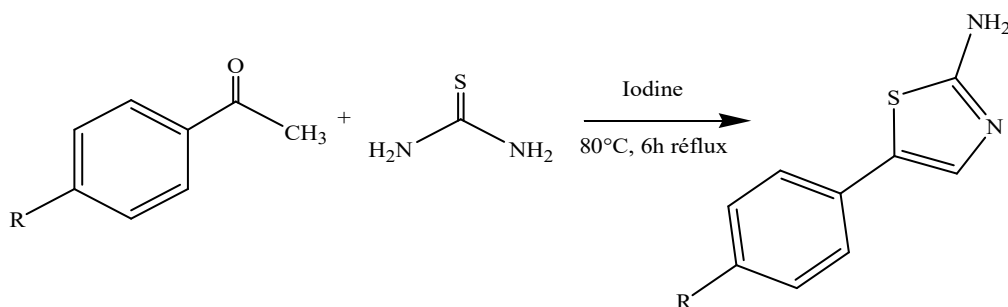


Schéma I.7- Réaction de la formation thiazole en présence d'iode

Comme il a été montré par **Bhaskar et Rawalet** [23]. Le 2-aminothiazole est également synthétisé par la réaction entre une cétone aromatique et la thiourée en présence d'iode et l'ammoniac dans un milieu aqueux (Schéma I.8).

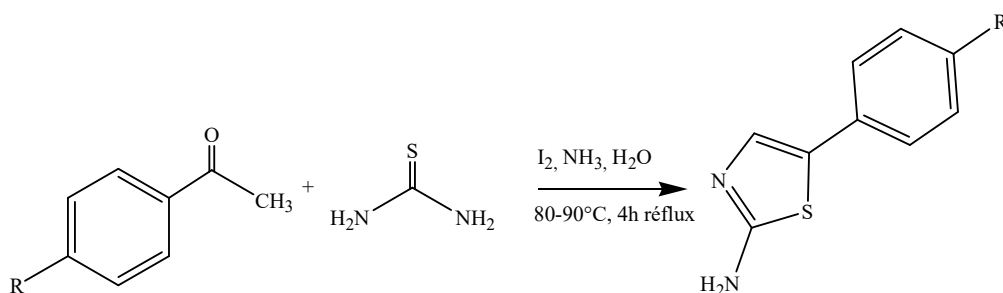


Schéma I.8- Réaction de la formation thiazole en présence d'ammoniac

I.4.1.2 Mécanisme de la synthèse de Hantzsch

De nombreux chercheurs sont intéressés au mécanisme de la cyclisation de Hantzsch. Ce mécanisme a été établi à partir d'une réaction de condensation du thioamide avec l' α -halogénocarbonyl [25-27]. Où l'atome de soufre qui a une plus grande affinité pour l'atome nucléophile que celle de l'atome d'azote qui réagit sur le carbone porteur d'halogène suivi d'une déshydratation en milieu acide par chauffage (Schéma I.9).

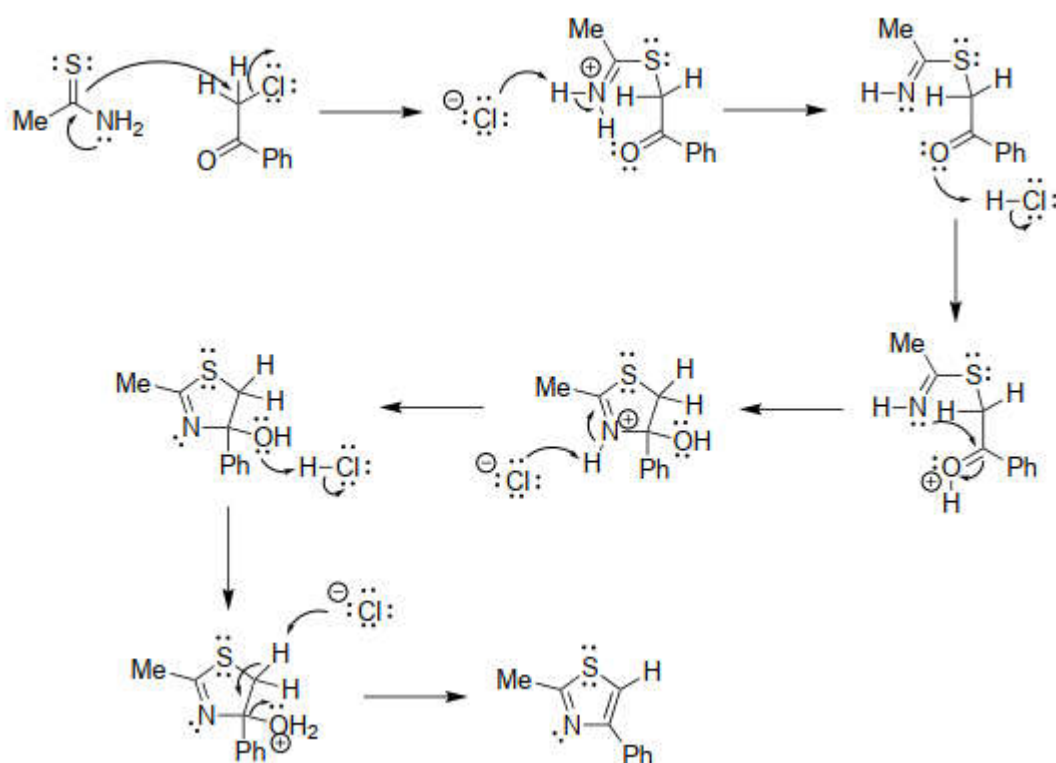
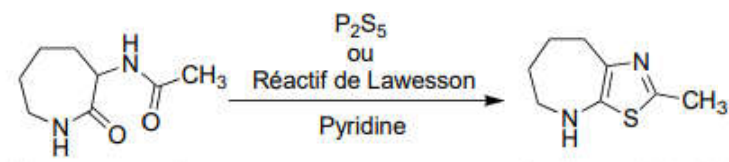


Schéma I.9- Mécanisme réactionnel de la synthèse de Hantzsch

I.4.2 Synthèse de Gabriel

La synthèse de Gabriel a été initialement désignée par Gabriel en 1910. L'utilisation de ce dernier en général pour la formation des dérivés thiazoliques alkyles, aryles ou alcoxy en positions aux positions C-2 ou C-5 dans le motif avec une quantité stœchiométrique de P_2S_5 [28, 29] (Schéma I.12). La réaction du pentasulfure de phosphore avec l'acylaminocétone a donné du 2-phényl-5-alkylthiazole avec un bon rendement.



Avec le réactif de Lawesson :

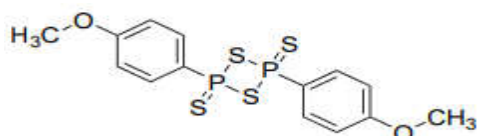


Schéma I.10-Synthèse de Gabriel

I.4.2.1 Mécanisme de la synthèse de Gabriel

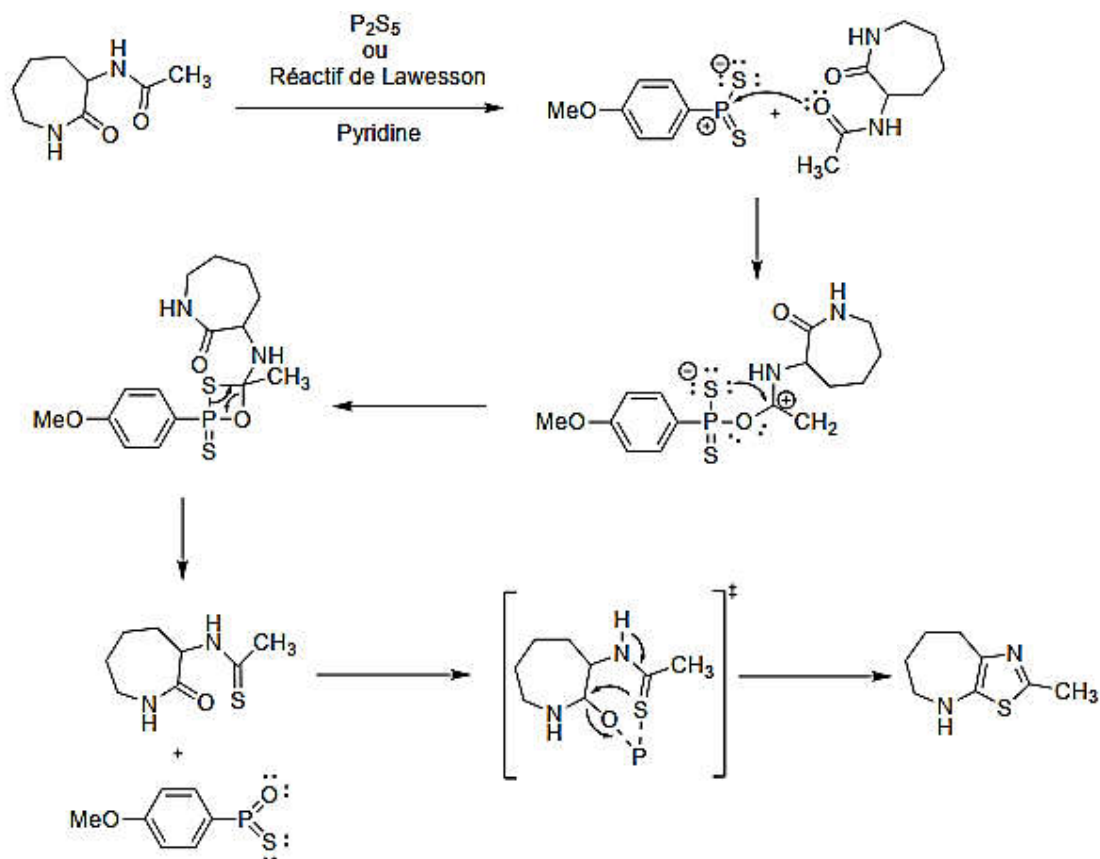


Schéma I.11- Mécanisme réactionnel de Gabriel

Le substrat de départ réagit avec le réactif de Lawesson pour former un intermédiaire à 4 membres plus stable, qui permet ensuite une rétrocyclisation intramoléculaire pour donner la thiocétone. L'intérêt de cette réaction est la formation de la double liaison P=O qui est très stable [30].

I.4.3 Synthèse de Dubs

Les acides thiocarboxyliques et leurs dérivés réagissent facilement avec les α -bromocétone en présence d'acétate d'ammonium dans l'acide acétique à reflux donnant directement et sans risque réactionnel les dérivés du 1,3-thiazole [31, 32](Schéma I.12).

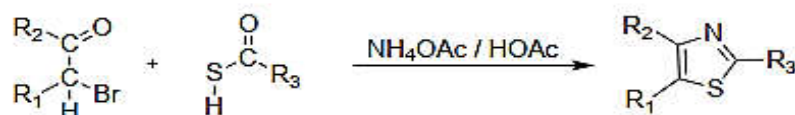


Schéma I.12- Synthèse de Dubs

I.4.3.1 Mécanisme de la synthèse de Dubs

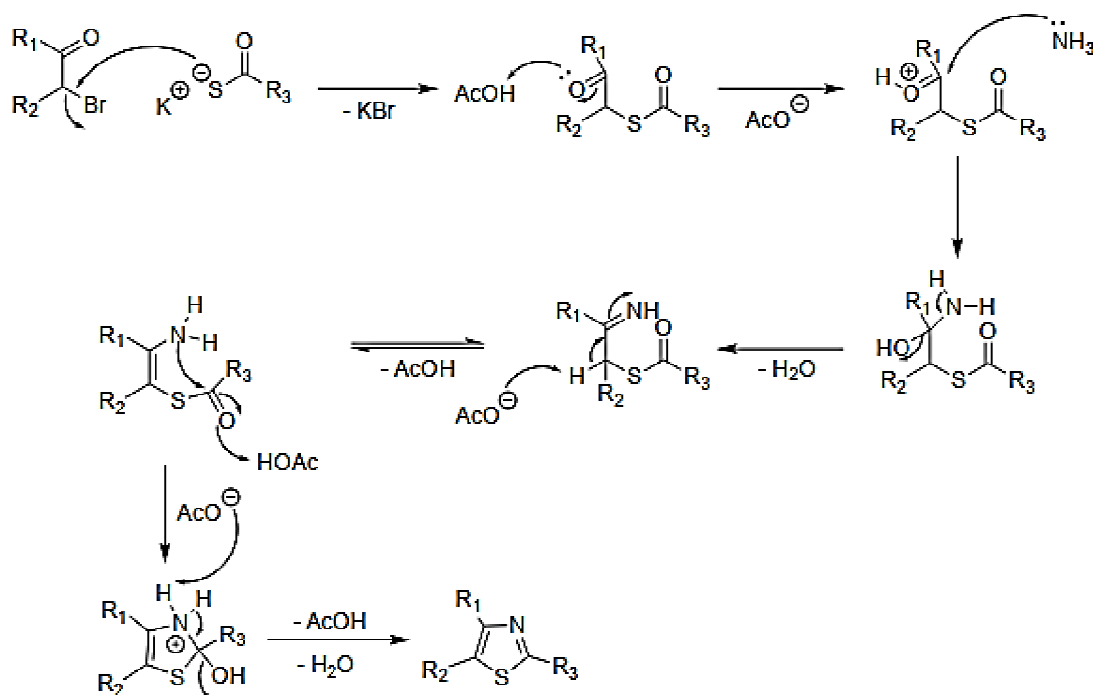


Schéma I.13- Mécanisme réactionnel de Gabriel

I.5. Importance biologique des thiazoles

Les thiazoles et leurs dérivés sont parmi les hétérocycles les plus utilisés, dans cette partie de travail, nous nous intéressons à leur activité biologique diverses.

I.5.1 Activité antitumorale

Les composés contenant des thiazoles ont été caractérisés par leur présence dans un certain nombre de médicaments anticancéreux disponibles en clinique tels que la tiazofurine [33], le dasatinib [34], le dabrafénib [35] le patellamide A [36], l'ixabépilone [37] et l'épothilone [38].

Le groupe de **Ramla** ont synthétisé une variété de 4-amino-3-méthyl-5-(2-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl) thiazol-2(3H)-one (**1**) et en a évalué par rapport à celui-ci activité anti-tumorale [39]. D'autre part le groupe de Popsavin [40] ont rapporté un ensemble de dérivés de 2-(2,3-anhydrofuranosyl) thiazole-4-carboxamide (2',3'-anhydrotiazofurine) (**2**) et les ont criblés pour leur activité antitumorale (**Figure I.5**).

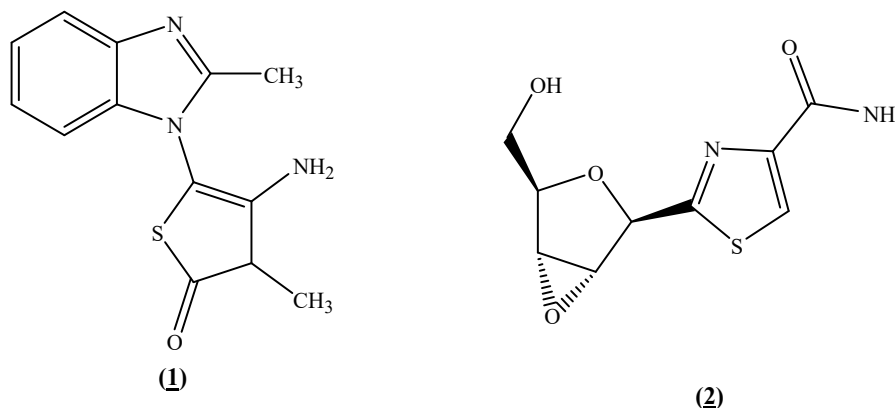


Figure I.5- Exemples du composé antitumoral contenant le cycle thiazole

I.5.2 Activité antimicrobienne

La résistance fongique et bactérienne aux médicaments antimicrobiens augmente rapidement en raison d'activités antimicrobiennes non sélectives et d'un nombre limité de médicaments. Afin de remédier à cette situation, plusieurs molécules contenant du thiazole sont synthétisées pour traiter les infections bactériennes et fongiques [41, 42].

El-borai et al. ont travaillé sur un programme concernant le domaine de la synthèse et évaluation de l'activité antimicrobienne de nouveaux composés médicalement importants, en prenant les composés thiazoliques fusionnés sous forme

de thiazolopyrimidines (**3**) etimidazolothiazoles (**4**) et leurs dérivés comme nouveaux exemples dans ce domaine (**Figure I.6**).

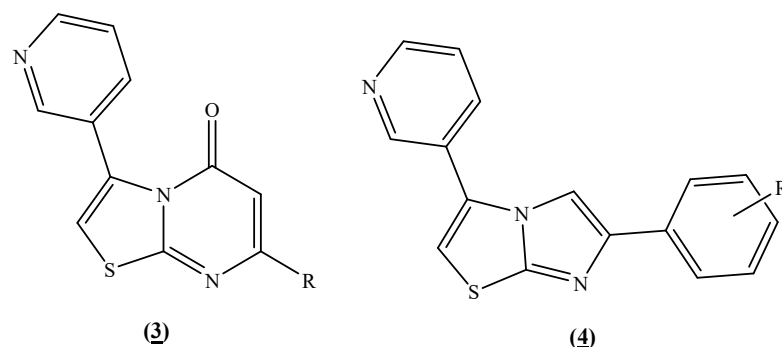


Figure I.6- les composés antimicrobiens contenant le cycle thiazolique

I.5.3 Activité antifongique

Les collaborations de **Narayana**[43] synthétisé une série de 5-(2-substitué-1,3-thiazol-5-yl) -2-alcoxybenzamides et 5-(2-N-(substitué aryl)-1,3-thiazol-5-yl)-2 -alcoxybenzamides. Ces composés synthétisés ont été criblés pour leur activité antifongique. Les dérivés du composé (**5**) ont montré une activité significative contre les souches fongiques.

Le groupe de **Chimenti** et *al.* [44] ont rapporté la synthèse d'une nouvelle série de dérivés de 2-thiazolylhydrazone et l'influence des substituants sur le cycle thiazole et sur l'activité antifongique, en particulier le composé (**6**) qui présentait une puissance plus élevée contre la plupart des *Candida* (**Figure I.7**).

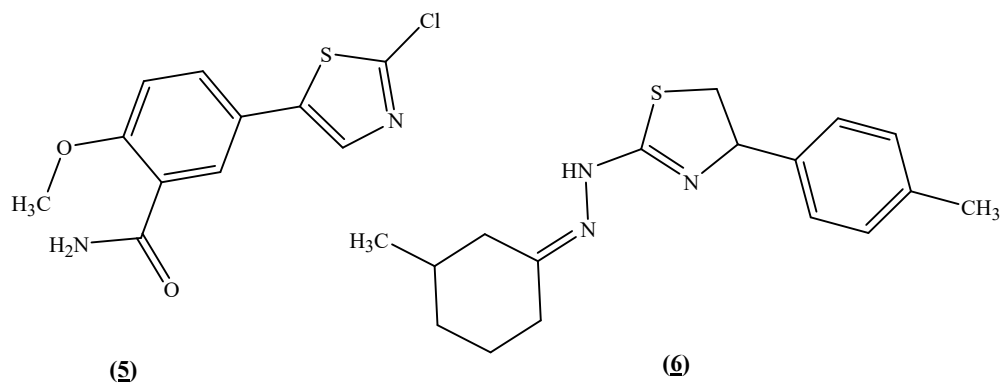


Figure I.7- les composés antifongique contenant le cycle thiazolique

I.5.4 L'activité antihistaminique

Les dérivés du 5-(2-aminoéthyl)-thiazole ont déclenché l'agoniste du récepteur H_2 de l'histamine, ce qui montre l'hypothèse de l'acceptation d'un proton par un noyau thiazole stimule le récepteur H_2 de l'histamine. L'amthamine (**7**) (Figure 3) est le plus puissant de ces séries d'accepteurs, aussi les dérivés de l'acide N-(thiazolyl-4 substitué) oxamique (**8**) sont les puissants agents antiallergiques [45-46] (Figure I.8).

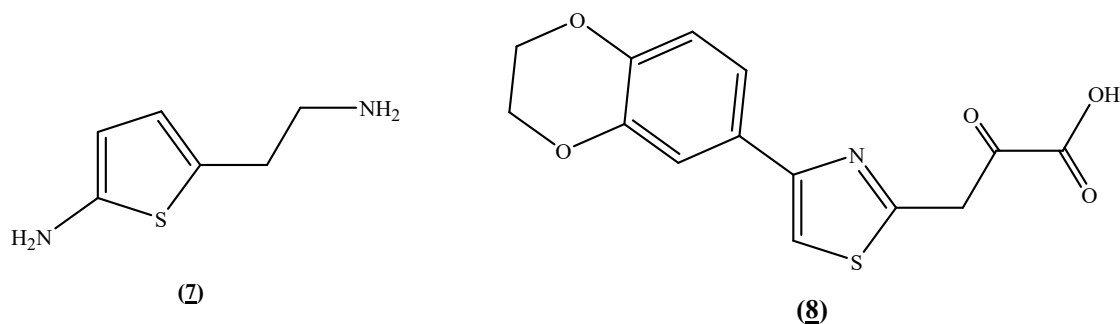


Figure I.8-Exemples des composés Antihistaminiques contenant le thiazole

Conclusion

L'étude bibliographique présentée dans ce chapitre permet d'avoir une vision globale sur les différentes méthodes de synthèse des 1, 3 thiazoles.

Dans la première partie de ce chapitre nous avons décrit les principales méthodes de synthèse du thiazole et de ses dérivés, elles dépendent de la nature des substituants et de la position relative des hétéros atomes.

En général, les dérivés du thiazole sont préparés par réaction de condensation de la thioamide avec un dérivé α -halogénocarbonyle, soit d'une réaction des dérivés carbonylés sur les thio-urées.

La présence d'un anneau thiazole dans nombreux activités biologique a également été montrée qu'un large éventail dans ces activités, qui sont résumés dans la deuxième partie.

Chapitre II :
Méthode expérimentale

II. Méthodes et techniques expérimentales

Dans ce chapitre, nous avons présenté les méthodes (produits, réactifs, équipements, etc.) utilisées pour synthétiser l'acétanilide à partir de la 4-chloroaniline et de la 4-nitroaniline. Utilisé comme précurseur pour obtenir le produit final (le cycle thiazole). Cela nous permet de mieux caractériser nos échantillons (CCM, IR, RMN¹H et RMN¹³C) par rapport aux méthodes de caractérisation utilisées.

II.1 Chromatographie sur couche mince (CCM)

II.1.1 Définition

La chromatographie, est une méthode de séparation des constituants d'un mélange gazeux, liquide ou solide. C'est une méthode de séparation, donc d'analyse, basée sur les différences d'affinités que peuvent présenter deux ou plusieurs composés pour deux phases, l'une fixe ou stationnaire et l'autre mobile.

Selon **Ergon STAHL** la chromatographie sur couche mince (CCM), en anglais (TLC) (Thin layer chromatographie), c'est une méthode de séparation physico-chimique la plus simple. La phase stationnaire, constituée d'une substance finement pulvérisée, est appliquée ou fixée sur une plaque de verre, de métal. La solution du mélange inconnue est déposée à la ligne de départ sous forme d'un point. La plaque est introduite dans une cuve étanche contenant l'éluant approprié (phase mobile) [47].

Comme pour toutes les méthodes de chromatographie, un procédé de partage multi-étapes. Ce procédé nécessite :

- Un adsorbant (la phase stationnaire) adapté, déposé en une couche mince sur un support approprié (plaque de verre, feuille de polyester ou d'aluminium).
- Un solvant ou un mélange de solvants (la phase mobile, ou éluant).
- L'échantillon (le mélange à séparer).

II.1.2 Principe

Le principe de la chromatographie sur couche mince est connu depuis plus de 100 ans. Lorsque la plaque sur laquelle on a déposé l'échantillon est placée dans la cuve, l'éluant monte à travers la phase stationnaire, essentiellement par capillarité. En

outre, chaque composant de l'échantillon se déplace à sa propre vitesse derrière le front du solvant. Cette vitesse dépend d'une part, des forces électrostatiques retenant le composant sur la plaque stationnaire et, d'autre part, de sa solubilité dans la phase mobile. Les composés se déplacent donc alternativement de la phase stationnaire à la phase mobile, l'action de rétention de la phase stationnaire étant principalement contrôlée par des phénomènes d'adsorption. Généralement, en chromatographie sur couche mince, les substances de faible polarité migrent plus rapidement que les composants polaires [48].

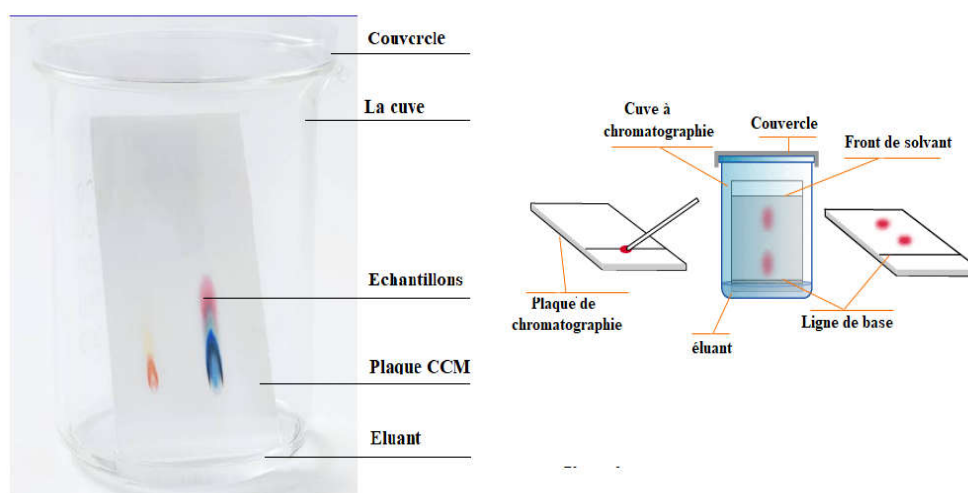


Figure II.1- Montage d'une chromatographie sur couche mince

➤ Détermination de rapport frontal R_f

Chaque substance est caractérisée par sa mobilité appelée rapport frontal (**Figure II.2**) Le rapport frontal ou rétention frontale (R_f) de chaque composé est défini par cette relation [49]:

$$R_f = \frac{X}{Y} = \frac{\text{distance parcourue par le constituant}}{\text{distance parcourue par le front de l'éluant}}$$

X: distance parcourue par le composé (mesure au centre de la tache)

Y : distance parcourue par le front de solvant

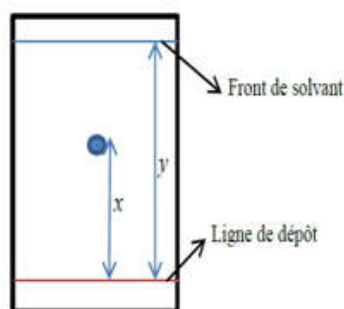


Figure II.2-Plaques CCM calcul le rapport frontal

II.2 Les méthodes spectroscopiques

II.2.1 Spectroscopie Infrarouge (FTIR)

Le rayonnement infrarouge (IR) a été découvert en 1800 par Frédéric Wilhelm Herschel. Invisible à l'œil nu, son domaine est localisé entre la région du spectre visible, au-delà du rouge, et des ondes hertziennes et s'étend de 12500 à 10 cm^{-1} . Il est arbitrairement divisé en trois catégories [50] (**Figure II-3**):

- Le proche infrarouge entre 12500 et 4000 cm^{-1}
- Le moyen infrarouge entre 4000 et 400 cm^{-1}
- Le lointain infrarouge entre 400 et 10 cm^{-1}

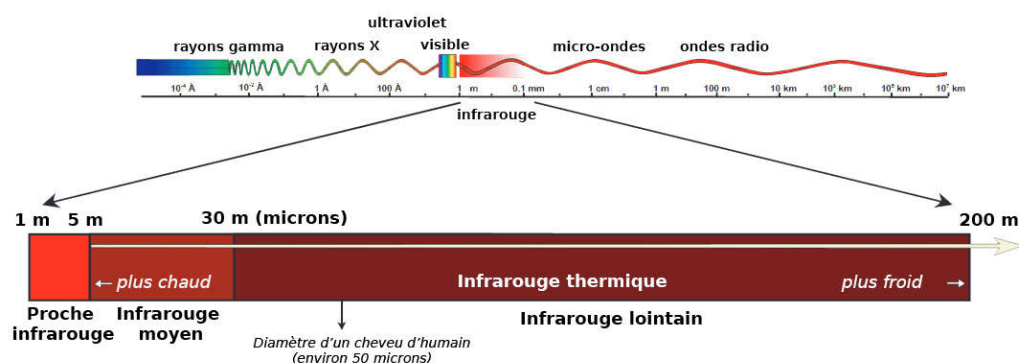


Figure II.3-Domains IR dans le spectre électromagnétique

Lorsqu'un échantillon est traversé par un faisceau lumineux IR, une partie de la lumière est absorbée. C'est grâce à cette absorption que nous allons identifier toutes les espèces présentes dans un échantillon. Le spectre IR est constitué de bandes que l'on appelle bandes d'absorption avec une longueur d'onde spécifique qui provoque

Chapitre II Méthode expérimentale

l'identité d'une liaison ou d'un groupe de liaison particulière dans une molécule [51,52]. C'est-à-dire cette absorption est caractéristique des liaisons chimiques des produits considéré ou attendus.

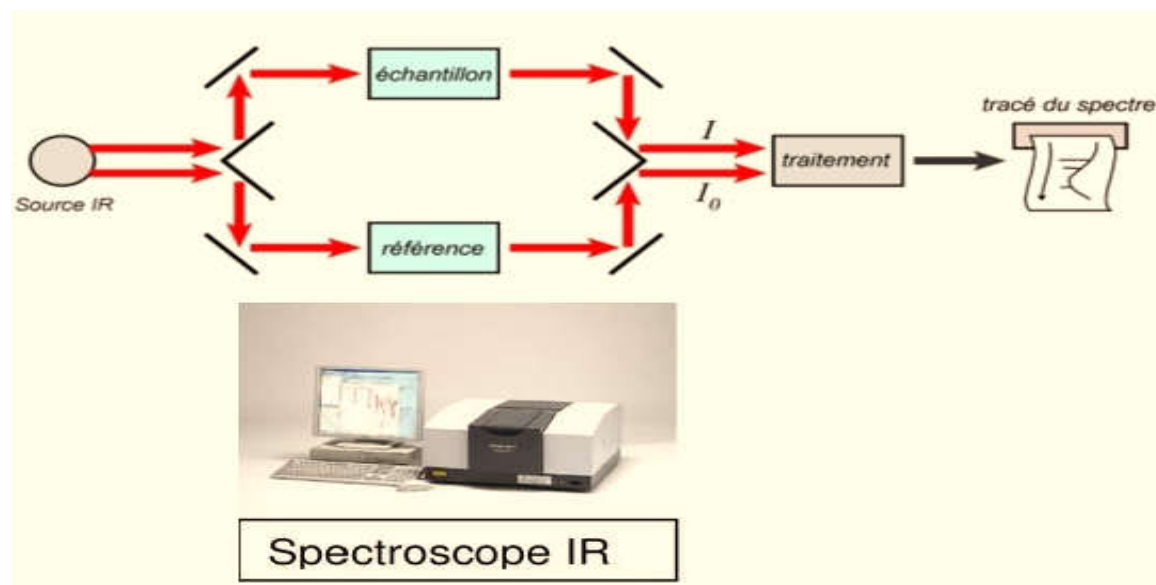


Figure II.4-Schéma de fonctionnement d'un spectromètre infrarouge IR

Une observation importante faite par les premiers chercheurs en chimie organique pour déterminer les nombreux groupes fonctionnels qui absorbent le rayonnement infrarouge à peu près au même nombre d'ondes, quelle que soit la structure du reste de la molécule. Par exemple, les vibrations d'étirement C-H apparaissent généralement entre 3200 et 2800cm^{-1} et les vibrations d'étirement carbonyle (C=O) apparaissent généralement entre 1800 et 1600cm^{-1} . Cela fait de ces bandes des marqueurs diagnostiques de la présence d'un groupe fonctionnel dans l'échantillon. Ces types de bandes infrarouges sont appelés fréquences de groupe car elles nous renseignent sur la présence ou l'absence de groupes fonctionnels spécifiques dans un échantillon. La région du spectre IR entre 1200 à 700cm^{-1} est appelée la région des empreintes digitales. Cette région est remarquable pour le grand nombre de bandes infrarouges qui s'y trouvent soit les vibrations élongation ou déformation. De nombreuses vibrations différentes, y compris les vibrations élongation de liaisons simples C-O, C-C et C-N. La région de l'empreinte digitale est souvent la région la plus complexe et la plus déroutante à interpréter, et est généralement la dernière section d'un spectre à interpréter. Cependant, l'utilité de la

région d'empreinte digitale est que les nombreuses bandes qui s'y trouvent fournissent une empreinte digitale pour une molécule.

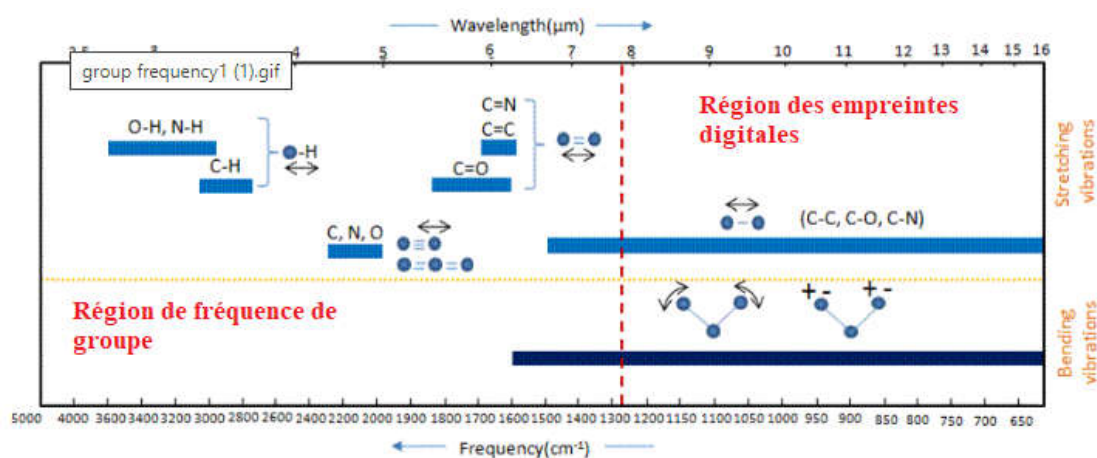


Figure II.5-Fréquence de groupe et régions d'empreintes digitales dans un spectre IR

II.2.2 La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN), découverte par Bloch et Purcell [53] en 1946, est une méthode particulièrement intéressante car il s'agit d'une technique non destructive. Le même échantillon peut être réutilisé pour un grand nombre d'expériences. De surcroît, les produits sont analysés sans prétraitement, ce qui permet de préserver la structure ou les microstructurations du système étudié. Cette technique exploite les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques, et elle est utilisée dans plusieurs disciplines : physique, chimie, biologie, génie agricole [54].

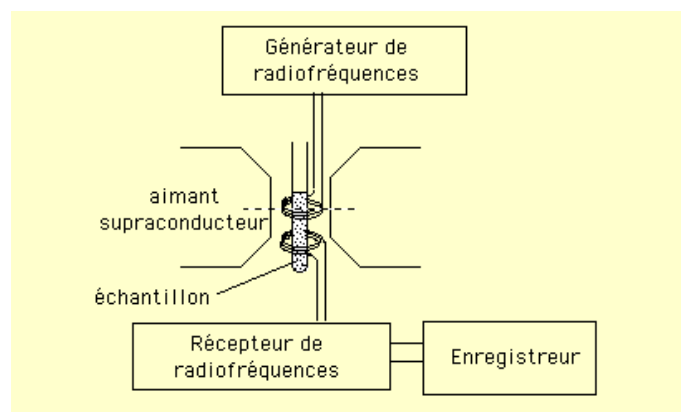


Figure II.6-schéma de principe d'un spectromètre de RMN

II .4.1 Spectrométrie de (RMN ^1H)

Évidemment la spectroscopie RMN du proton est un outil puissant pour élucider des motifs de substitution des cycles aromatiques. Le principe de **RMN** consiste à observer les transitions entre deux différents niveaux d'énergie d'un noyau soumis à un champ magnétique H_0 . Tous les noyaux vont s'aligner sur le champ magnétique avec leur moment magnétique de spin μ . Leur nombre quantique magnétique de spin avec une valeur $m_s = +1/2$, état le plus stable dans le même sens que H_0 , soit $m_s = -1/2$ à l'opposé de H_0 . Dans la spectroscopie RMN, comme dans les autres méthodes spectroscopiques qui implique l'absorption des rayonnements électromagnétiques, la variation d'énergie ΔE est liée à la fréquence par la relation $\Delta E = h\nu$; comme $\Delta E = \gamma h B / 2\pi$, nous trouvons que $\nu = \gamma B / 2\pi$ c'est la loi de **Joseph Larmor** [55].

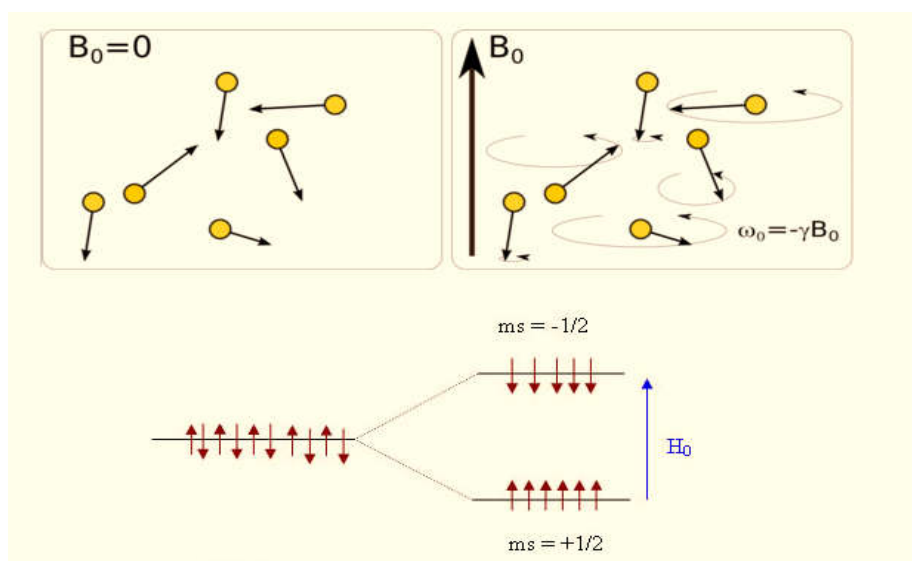


Figure II.7-La précession de Larmor

Un spectre RMN présente différents pics : tous les protons n'ont pas la même fréquence de résonance c'est-à-dire différents déplacement chimiques qui donnent des indications sur l'environnement chimique du groupe auquel appartient le proton considéré où identifier les groupes de protons à partir de la valeur de δ .

Chapitre II Méthode expérimentale

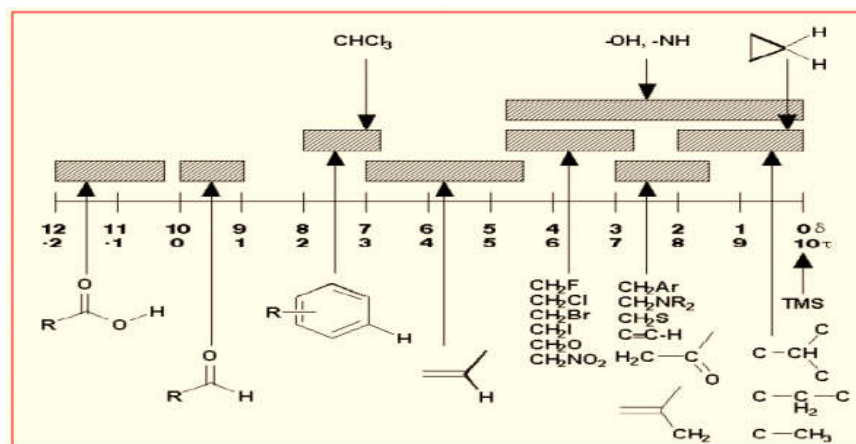


Figure II.8-Table simplifiée d'attributions en RMN¹H

Pour comprendre les bases de la théorie RMN, il faut d'abord passer à la partie la plus importante et la plus pratique dans cette section, à savoir comment comprendre le spectre RMN¹H et élucider la structure d'un composé inconnu à partir des informations du spectre RMN¹H. Jetons d'abord un coup d'œil à un spectre RMN¹H réel.

- Exploiter la courbe d'intégration et déterminer le nombre de protons par pics.
- Etudier la multiplicité des signaux pour reconnaître les motifs courants.
- Servir des tables de déplacements chimiques pour attribuer les signaux restants.

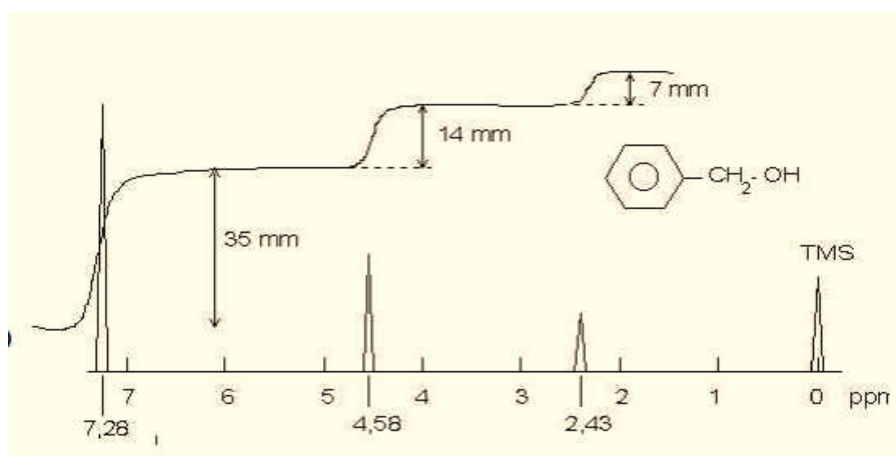


Figure II.9-Spectre RMN des noyaux d'hydrogène d'alcool benzylique

III. Synthèse

III.1 Réactifs et solvants utilisés dans la synthèse

III.1.1 Réactifs utilisés

Les réactifs utilisés dans la préparation des acétanilides sont donnés dans le tableau ci-dessous (Tableau II-1).

Tableau II.1- Liste des réactifs

Les réactifs	Formule brute	L'état physique	La densité (g/cm ³)	La masse molaire (g/mol)
4-chloroaniline	C ₆ H ₆ NCl	Liquide	1.43	127.57
4-nitroaniline	C ₆ H ₆ N ₂ O ₂	Solide	1.44	138.12
Acide chlorhydrique	HCl	Liquide	1.19	36.458
Anhydride acétique	C ₄ H ₆ O ₃	Liquide	1.08	102.09
Acétate de sodium	C ₂ H ₃ NaO ₂	Solide	1.53	82.0343

III.1.2 Solvant utilisés

Les solvants utilisés dans la préparation des acétanilides sont donnés dans le tableau ci-dessous (Tableau II-2).

Tableau II.2- Liste des solvants.

Les solvants Utilisés	Formule Brute	La densité (g/cm ³)	L'état physique	La masse molaire (g/mol)	Point d'ébullition (C°)
Méthanol	CH ₃ OH	0.753±0.06	Liquide	32.0418	64.7
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	0.780 ± 0.06	Liquide	46.0684	78.37
Chloroforme	CHCl ₃	1.500±0.06	Liquide	119.377	612

III.2 Montage expérimental

III.2.1 Synthèse des acétanilides

L'acétanilide, aussi appelé acétylaniline ou acétylaminobenzène, est une molécule organique de formule C₆H₅-NH-CO-CH₃, a des propriétés analgésiques. Elle se classe dans la même catégorie des médicaments que le paracétamol. De nos jours, il est utilisé comme précurseur dans la synthèse de la pénicilline, du paracétamol et d'autres produits pharmaceutiques. Dans les synthèses décrites dans la suite, on veut réaliser une réaction d'acylation par des réactifs moins coûteux selon le schéma suivant :

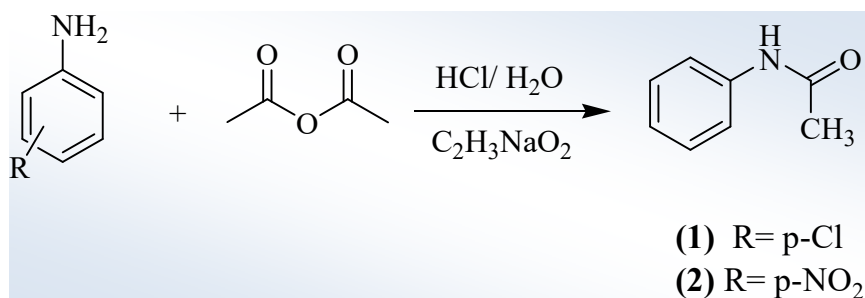


Schéma II.1-Réaction générale d'un acétanilide

a) Mode opératoire général

1. On dissout **5g** de **4-nitroaniline (4-chloroaniline)** dans un erlenmeyer contenant **140 cm³** d'eau distillée et **4.5 cm³** d'acide chlorhydrique concentré et on agite jusqu'à dissolution.
2. On ajoute à cette solution lentement **6.3 cm³** d'anhydride acétique sous une bonne agitation (baguette de verre).
3. Puis on verse d'un seul coup une solution d'acétate de sodium **5.3 g** dans **30cm³** d'eau distillé.
4. On agite encore quelque minute, puis refroidir l'erlenmeyer dans la glace.
5. On suivre l'évolution de la réaction par CCM chaque **30 min** ; on pique sur une plaque CCM (5×7cm) le réactif comme témoin, et on utilise comme système d'éluion le chloroforme et le méthanol avec un rapport de 15%.
6. On attendre la précipitation de l'acétamide qui se prépare.
7. Une filtration a été procédé en vue de séparer le solide, ce dernier a été lavé plusieurs fois par l'eau distillé, puis le recristallisé dans un mélange **eau/alcool**, puis le lisier sécher à l'air libre



Figure II.10-Image photographique présente les différentes étapes de synthèse (Acétanilide)

A) Synthèse de produit final (dérivé thiazolique)

Le chauffage à reflux est un montage souvent utilisé pour les synthèses chimiques il permet d'accélérer la réaction car la température est un facteur cinétique : plus elle

Chapitre II : Méthode expérimental.

augmente plus la vitesse de réaction augmente. Le reflux empêche la perte de réactif ou de produit par évaporation. Le montage représenté dans le schéma suivant :



Figure II.11-Le montage au reflux utilisé

➤ Mode opératoire général

Dans un ballon de 100ml, on prépare une solution de 0.55g Acétanilide, 0.24 g de thio-urée, 0.1g I₂ et de 4 ml DMSO. Placer le ballon dans une chauffe ballon. Adapter par un réfrigérant vertical et chauffer à reflux et avec une agitation pendant 12h à 80°C. On suit l'évolution de la réaction par CCM chaque 30min ; on pique sur une plaque CCM (5×7cm) le réactif comme témoin, et on utilise comme système d'éluion le chloroforme et le méthanol dans les proportions de 15%. Après ; laisser refroidir le mélange à température ambiante, puis laver avec l'eau distillé nécessaire pour former le précipité. Le résidu est filtré et laver encore une fois par éther de pétrole et l'eau distillé.

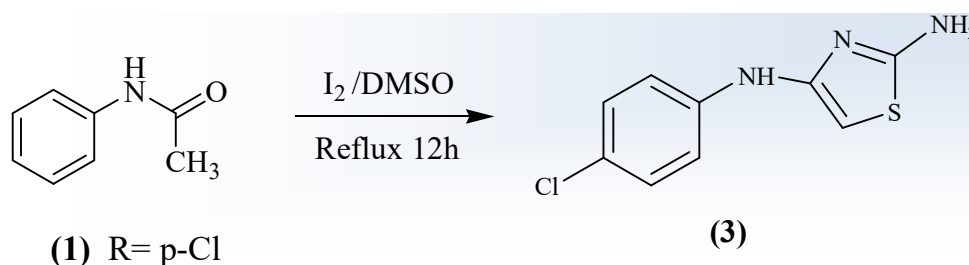


Schéma II.2- Réaction générale d'un dérivé thiazolique

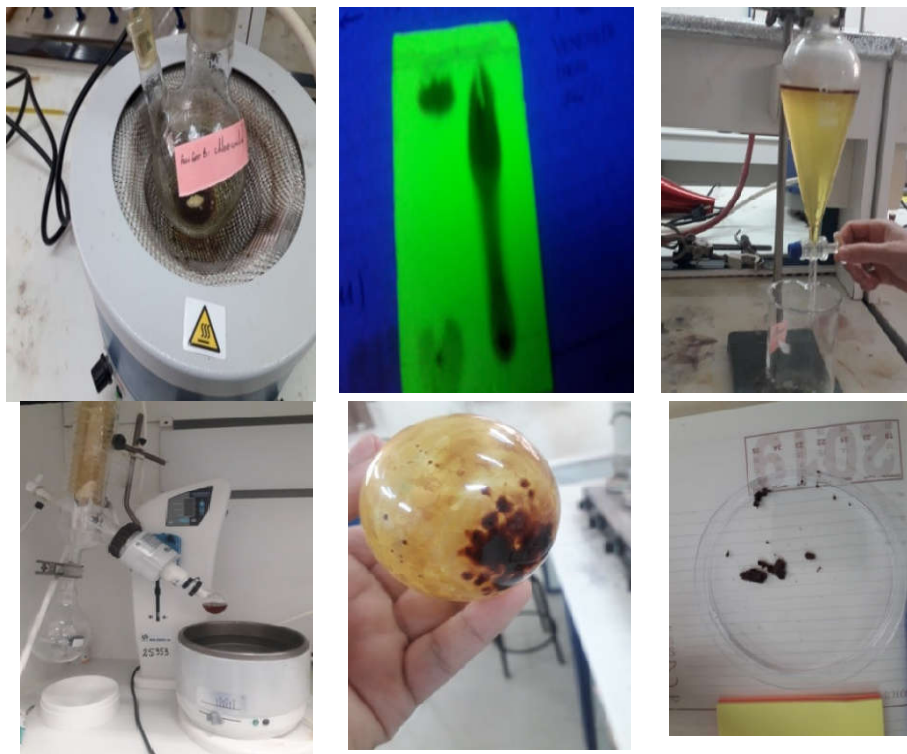


Figure II.12-Image photographique présente les différentes étapes de synthèse (thiazole)

Conclusion

En conclusion, nous avons préparé les dérivés acétanilides, qui sont utilisés comme précurseurs pour la préparation d'un cycle thiazole. Les molécules organiques sont généralement identifiées par une combinaison de diverses techniques de spectroscopie, la spectroscopie FTIR, RMN ^1H et RMN ^{13}C .

Chapitre III :
Résultat et discussions

III. Résultats et discussions

III .1 Introduction

Les dérivés du thiazole sont des composés hétérocycliques très intéressants. Il y a de diverses méthodes expérimentales qui ont été développées pour la synthèse des dérivés thiazole.

Dans ce chapitre. Nous avons intéressé à la préparation des différents acétanilides substitués en position 4 dans le but de les utiliser dans la synthèse d'un nouveau composé thiazolique, nous présenterons l'ensemble des résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en découlent.

Notre approche de cette synthèse représentée par le **Schéma synthétique suivant**.

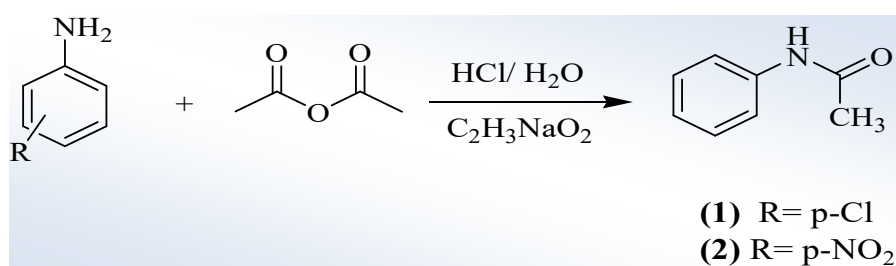


Schéma III.1- Réaction générale des dérivés acétanilides

- La méthodologie adoptée pour cette étude repose sur : La synthèse de nos produits de départ qu'est l'acétanilide substitués et la caractérisation spectroscopique des produits obtenus (1) et (2).

Suivant le protocole expérimental décrit dans la littérature, et dans lequel on utilise l'éthanol comme solvant de réaction, tous les produits étaient solides et ont été purifiés par recristallisation dans un mélange l'éthanol /eau dans les proportions 80/20. Le temps réactionnel s'étale entre 30 min à 1 heure pour le moins. Les données de ces produits sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau III.1-Propriétés physiques des produits (1) et (2)

Produits	Couleur	Formule brute	Analyse Élémentaire (calc.)				
			C	H	Cl	O	N
1	Marron	C ₈ H ₈ ClNO	56.65	4.75	20.90	9.43	8.26
2	Blanc	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂	53.33	4.48	-	26.64	15.33

- L'achèvement de la réaction a été contrôlé par la chromatographie sur couche Mince plaque CCM, on utilise un mélange d'éluant CHCl₃/ MeOH avec un rapport(8.5/1.5) 15%.
- ✓ On remarque ici que les rendements sont très élevés. Toutes les données spectroscopiques usuelles sont en accord avec les structures des produits obtenus et proposées.

III.2 Analyse FT-IR

La spectroscopie infra-rouge (FT-IR) est l'un des outils les plus utilisés pour la caractérisation et l'identification des groupements fonctionnels dans les molécules organiques, et les structures dans certaines molécules simples. Son utilisation est simple et le coût de son instrumentation en fait un outil accessible à la plupart des laboratoires.

Les spectres infra-rouge des molécules (1) et (2) représenté sur les Figures III-1 et III-2, caractérisés des bandes moyennes entre [3200-3400] cm⁻¹ de vibration d'élongation de NH d'amines, En revanche les vibrations d'élongations de C-H alkylique apparaissent entre [2800-3000] cm⁻¹, et C-H aromatique apparaissent entre [2800-3100] cm⁻¹, et le C=O de la fonction cétone entre [1680-1690] cm⁻¹, mais on trouve C=C aromatique apparaissent entre [1400-1600] cm⁻¹. D'autre part, des bandes fines fortes de vibration d'élongation de C-O de la fonction acide apparaissent entre [1300-1400] cm⁻¹, le reste des bandes dans la région entre [400-1000] cm⁻¹ sont des vibrations d'élongations et déformations.

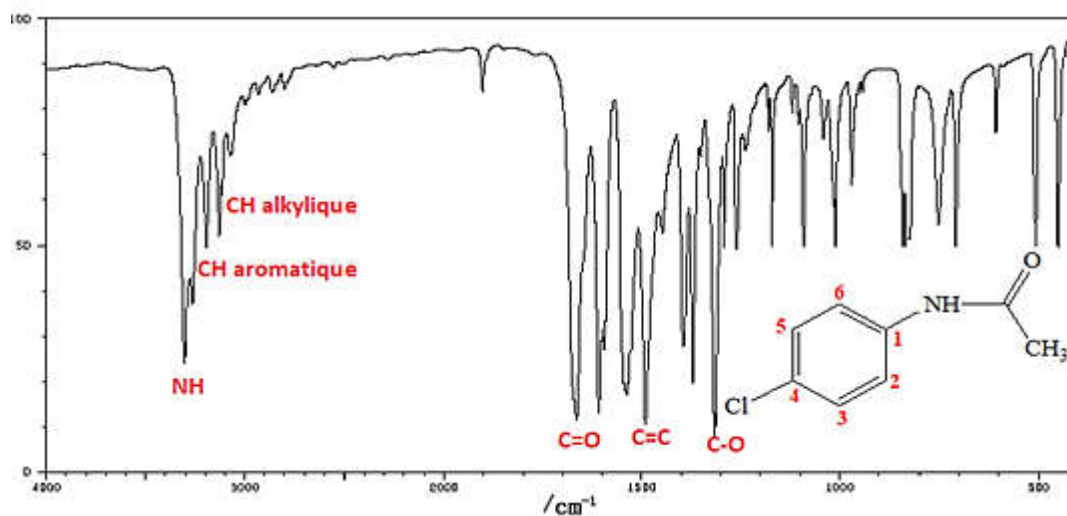


Figure III.1- Spectre FT-IR de composé (1).

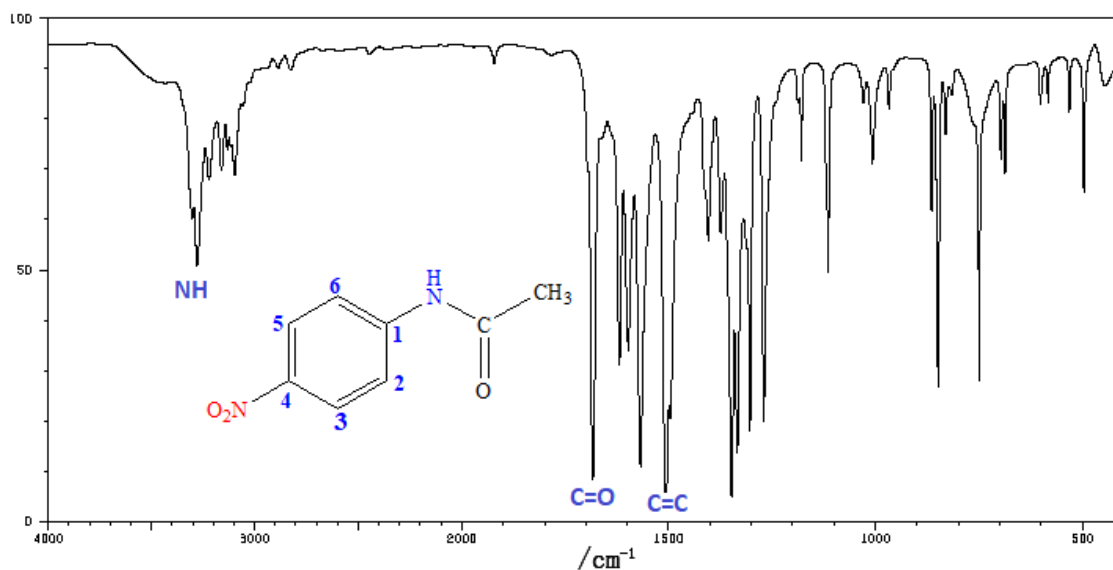


Figure III.2- Spectre FT-IR de composé (2)

III.3 Analyse par RMN ^1H et ^{13}C

Le terme RMN signifie **Résonance Magnétique Nucléaire**. C'est une technique utilisée pour l'analyse des structures de nombreuses molécules chimiques. Elle sert principalement à la détermination structurale des composés organiques. Les échantillons sont dissous dans un solvant deutérié (DMSO- d_6).

Le spectre RMN ^1H du p-chloroacétanilide(1) (**figure III-3**) montre un singulet (s, 3H) à 2,10 ppm, correspondant au groupe méthyle. Les quatre protons aromatiques en positions 2, 3, 5 et 6 apparaissent comme un système AA'BB' de second ordre, avec deux multiplets centrés à 7,77 et 8,21 ppm. Le proton NH échangeable est observé à 10,52 ppm sous la forme d'un large singulet.

Le spectre RMN ^1H du p-nitroacétanilide (2)(**figure III-4**) montre un singulet (s, 3H) à 2,14 ppm, correspondant au groupe méthyle. Les quatre protons aromatiques résonnent comme un large multiplet entre 7,02-7,65 ppm. Comme on le voit dans l'intégration de pic le signal pour le proton NH échangeable est observé à 10,73 ppm sous la forme d'un large singulet.

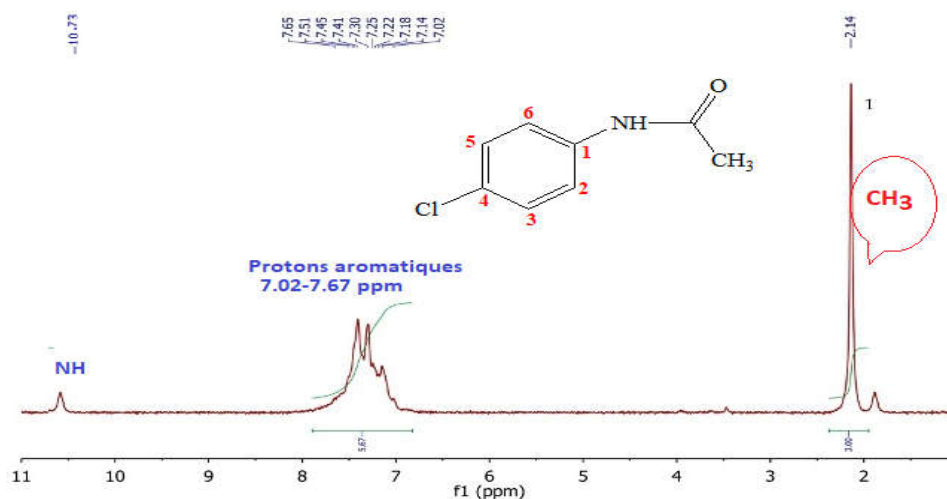


Figure III.3- Spectre RMN ^1H de composé (1)

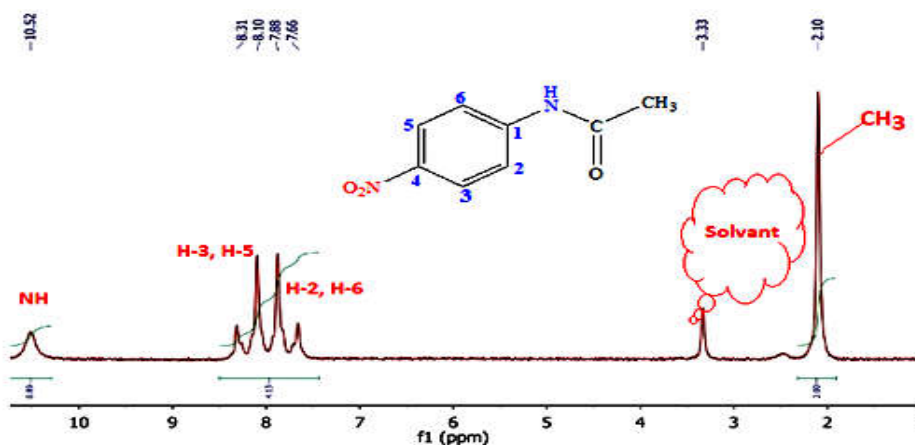


Figure III.4- Spectre RMN ^1H de composé (2)

Le tableau suivant résumé les déplacements chimiques des différents protons des composés (1) et (2).

Tableau III.2-Déplacements chimiques des différents protons des composés (1) et (2)

Numérotations de protons	Multiplicité	Déplacement chimique δ (ppm)	
		1	2
CH ₃	<i>s</i>	2.10	2.14
H-2, H-3, H-5, H-6	<i>m</i>	7.77-8.21	7.02-7.65
NH	<i>s</i>	10.52	10.73

III.4 Synthèse de pyrazolecomposé (3)

La synthèse organique est une branche très importante de la chimie. Récemment, la synthèse de molécules hétérocycliques riches en azote est un point très intéressant dans le domaine pharmaceutique et biologique. Un large éventail d'activités biologiques est représenté par de nombreux composés qui contiennent cinq atomes hétérocycliques dans leur structure, comme les pyrazoles et les thiazoles. Le but de cette partie consiste à la synthèse et la caractérisation de cycle thiazole à base de l'acétanilide dans la présence d'iode **I₂** dans le **DMSO**, comme le montre le schéma réactionnel suivant :

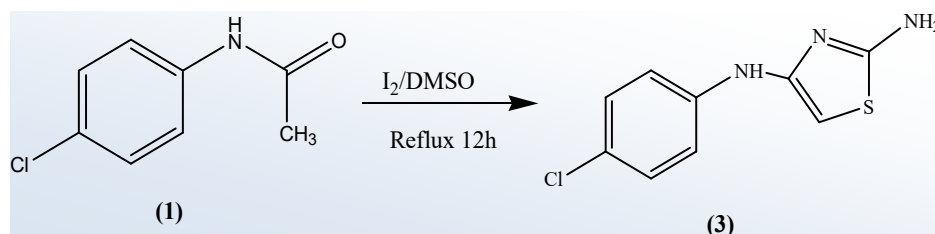


Schéma III.2- Synthèse de thiazole composé (3)

Le DMSO est un solvant polyvalent qui peut être utilisé comme oxydant ou comme réactif dans la synthèse de certains produits organiques. Dans la littérature précédente, l'acétophénone pouvait être convertie séquentiellement en phényl glyoxal par iodation et oxydation de **Kornblum** en présence de DMSO [56]. De plus, l'iodation de l'acétophénone conduit à la formation de phenacyl iodine, qui peut réagir avec la thio-urée pour former des dérivés 4-aryl-2-aminothiazoles. Dans la présente étude, les réactions précédemment rapportées ont été intégrées pour la synthèse de composés aminothiazole substitués à partir de cétones aromatiques simples et facilement disponibles et de thio-urée (**Schéma III.3**). De plus, une nouvelle procédure pour la méthylothiolation des liaisons aryle C-H a été appliquée avec du DMSO comme réactif de méthylothiolation.

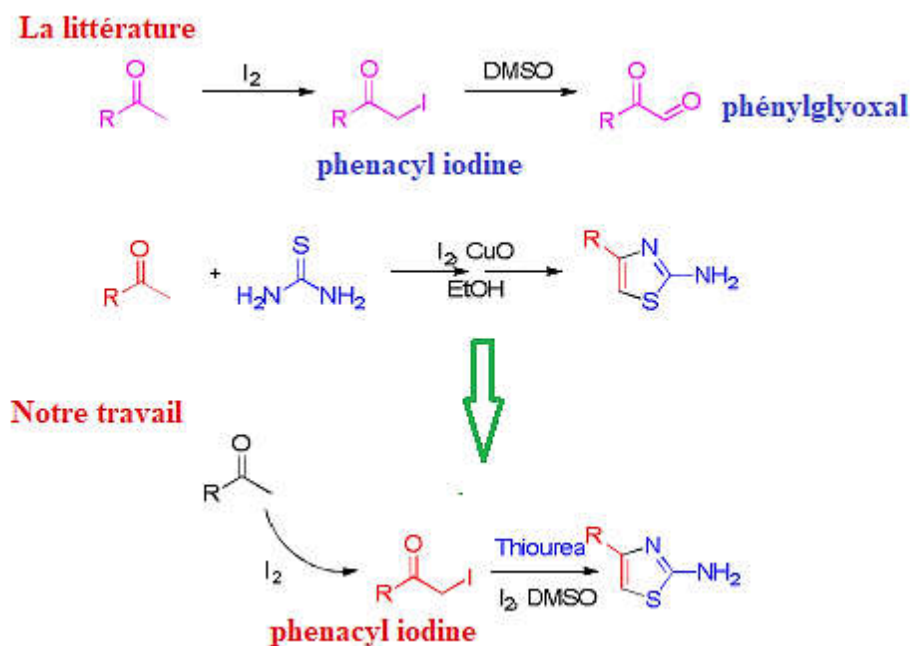


Schéma III.3- Mécanisme réactionnel de la formation de thiazole

Le produit obtenu (**3**) est purifié par une précipitation dans l'éthanol et par analyse spectroscopique RMN ^1H , RMN ^{13}C et IR, le composé obtenu est confirmé. Dans le (**tableau III.3**) On trouve quelques propriétés physiques de ce composé nouveau.

Tableau III.3-Propriétés physiques de produit(3).

Produit	Couleur	Formule brute	Analyse Élémentaire (calc.)				
			C	H	Cl	S	N
3	Marron	C ₉ H ₈ ClN ₃ S	47.89	3.57	15.71	14.21	18.62

III.4.1 Analyse FT-IR

Le spectre IR de composé (3) montre la présence des bandes moyennes entre [3200-3400] cm⁻¹ de vibration d'élongation de NH d'amines primaire et secondaire. En revanche les vibrations d'élongations de C-H aromatique apparaissent entre [2800-3000] cm⁻¹, un pic fin moyen à 1650 cm⁻¹ caractéristique d'une vibration d'élongation de la fonction imine C=N. Le reste des bandes dans la région entre [400-1000] cm⁻¹ sont des vibrations d'élongations et déformations de reste de différentes fonctions de ce composé (3) mais dans cette région il y a un pic très caractéristique à 700 cm⁻¹ correspond la vibration d'élongation de groupement Thio C-S.

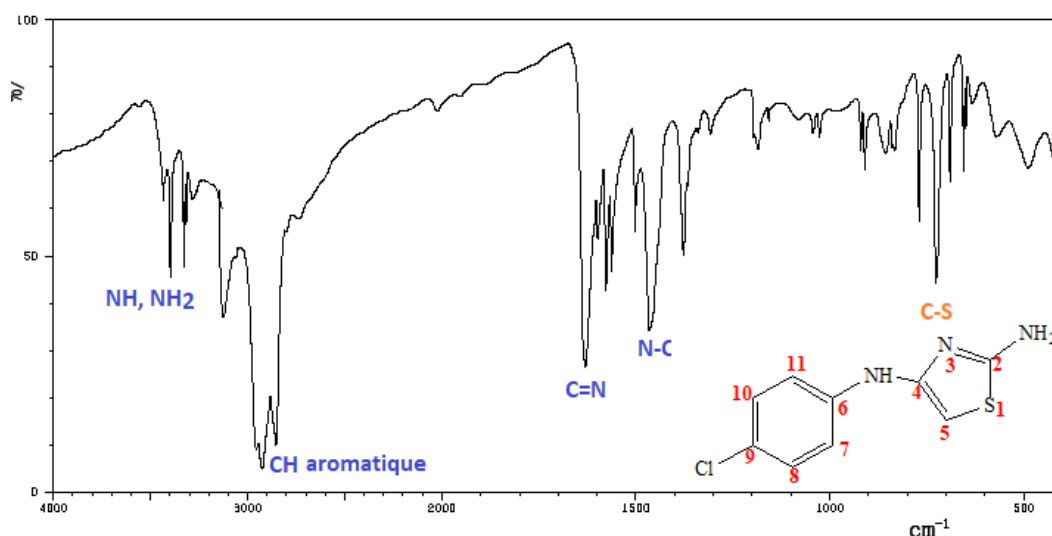


Figure III.5- Spectre FT-IR de composé (3)

III.4.2 Analyse par RMN ¹H et ¹³C

- RMN¹H du proton

Le spectre RMN du proton est une méthode puissante utilisée dans la détermination structurale des composés organiques. Il fournit de nombreuses

informations, telles que les différents types d'hydrogènes présents dans la molécule analysée, les différents types d'hydrogènes présents dans l'environnement électronique, le nombre d'hydrogènes voisins d'un hydrogène donné et le déplacement chimique caractéristique de chaque proton.

- **RMN¹³C du composé**

Cette technique permet de mettre en évidence tous les carbones de la molécule. L'analyse se base sur les déplacements chimiques observés en fonction de l'environnement de chacun des atomes de carbone. Cette expérience permet la mise en évidence des carbones primaires (CH₃), secondaires (CH₂), tertiaires (CH) et dans une moindre mesure les carbones quaternaires.

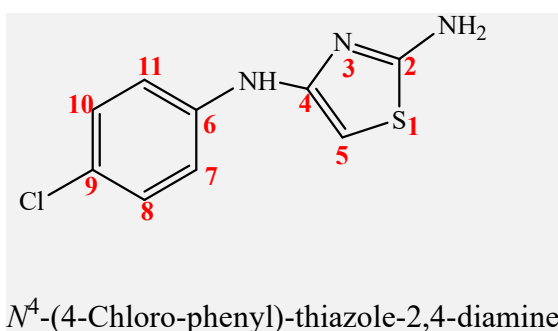


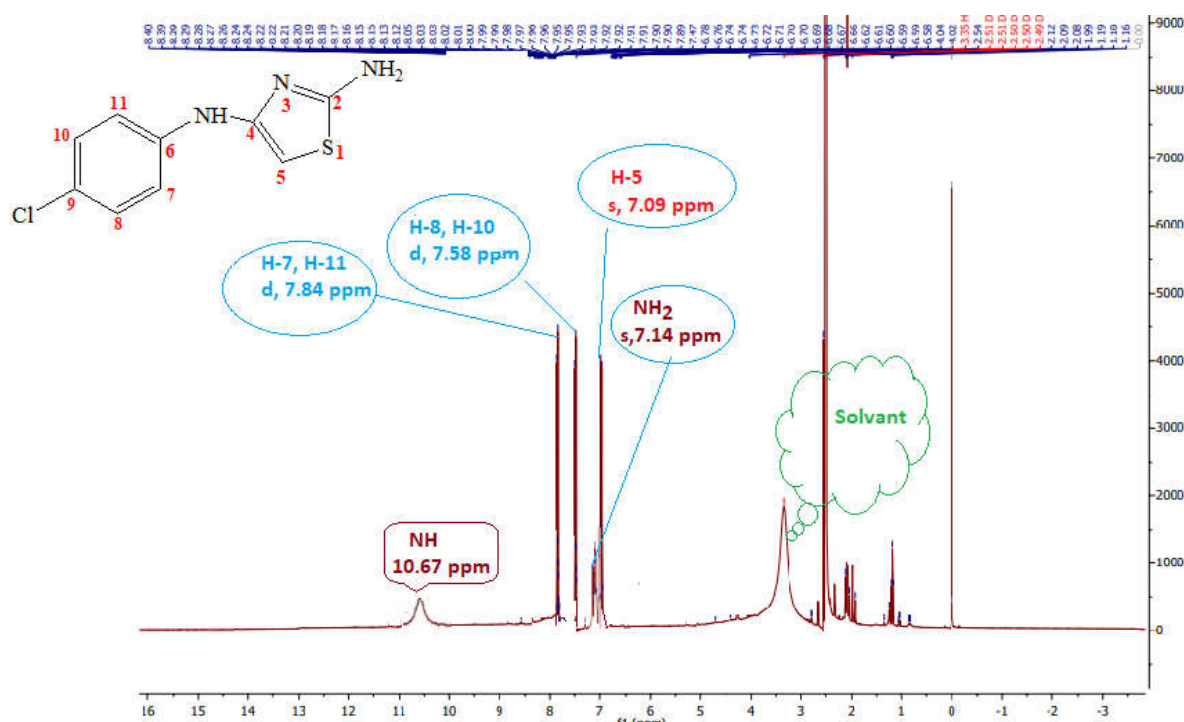
Schéma III.4- Numérotation de la molécule (3)

Le spectre RMN ¹H de la molécule **N⁴-(4-Chloro-phenyl)-thiazole-2,4-diamine** montre la présence d'un pic singulet à 10.67 ppm correspondant au groupement NH de la fonction amine secondaire. D'autre part on remarque aussi qu'il y'a un signal singulet à 7.14 ppm attribué aux protons NH₂ de la fonction amine primaire. Le signal singulet à 7.09 ppm caractéristique au proton H-5. Un signal sous forme d'un doublet à 7.58 ppm attribuable aux protons H-8 et H-10, un autre signal sous forme de doublet à 7.84 ppm correspond aux H-6 et H-11. Les spectres RMN enregistrés dans le DMSO-d₆ confirment bien la structure proposée.

Le tableau suivant présente les déplacements chimiques des différents protons de ce composé :

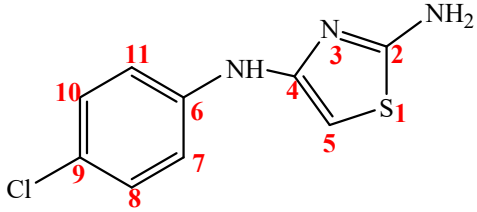
Tableau III.4- Déplacement chimique des différents protons de composé (3)

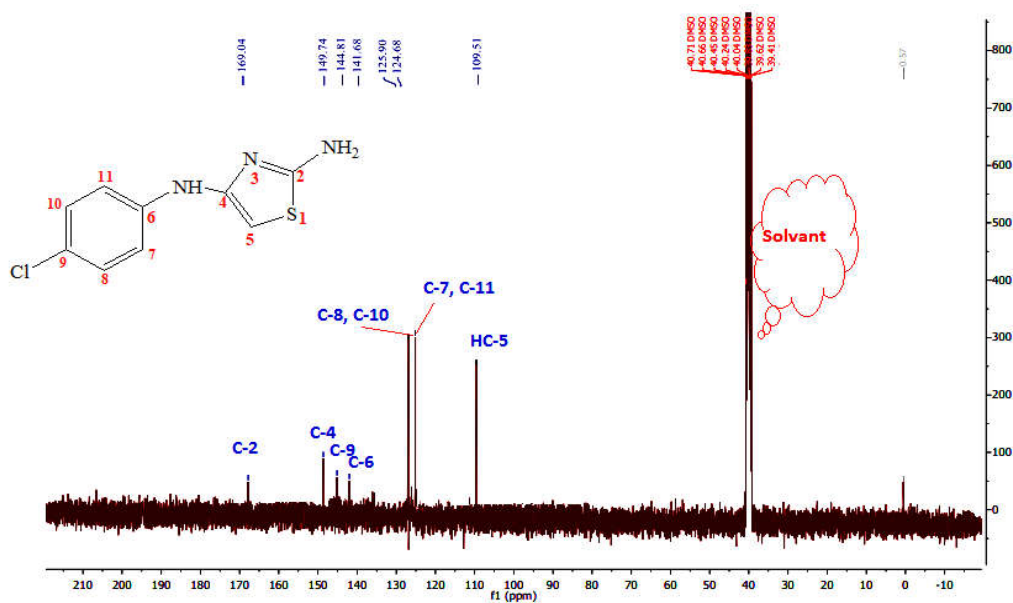
Numérotations de protons	Multiplicité	Déplacement chimique δ (ppm)
NH	s	10.67
NH ₂	s	7.14
H-5	s	7.09
H-8, H-10	d	7.58
H-6, H-11	d	7.84

Figure III.6-Spectre RMN¹H de composé (3)

Le spectre RMN ¹³C montre la présence d'un signal caractéristique à 109.51 ppm de carbone HC-5. Aussi bien, on trouve les déplacements chimiques des carbones C-7, C-11' et C-8', C-10' sont respectivement résonnants à 124.68 ppm et 125.90 ppm. Le reste de carbones sont des carbones quaternaires.

Tableau III.5-Déplacements chimiques du différent carbone de composé (3)

Structure	Nombre de carbone	Déplacement chimique δ (ppm)
 N^4 -(4-Chloro-phenyl)-thiazole-2,4-diamine	HC-5	109.51
	C-7, C-11	124.68
	C-8, C-10	125.90
	C-6	141.68
	C-9	144.81
	C-4	149.74
	C-2	169.04



Conclusion

La première synthèse du cycle thiazole était basée sur la réaction de Hantzsch dans les années 1950. Malgré son ancienneté (plus de 100 ans), cette réaction reste encore très utilisée de nos jours.

Hantzsch c'est la méthode utilisable pour préparer le **N⁴-(4-Chloro-phenyl)-thiazole-2,4-diamine** à partir de la thiorée et le 4-chloroacétanilide comme précurseur dans la présence d'I₂ dans le DMSO comme solvant.

La détermination structurale des composés préparés a été réalisée grâce à l'utilisation des techniques spectroscopiques incluant la spectroscopie FTIR et la spectroscopie de résonance magnétique (RMN) monodimensionnelles (¹H, ¹³C).

Conclusion générale

Conclusion générale

Le thiazole est un composé aromatique hétérocyclique qui est utilisé pour ayant une large gamme d'activités biologiques telles qu'antimicrobien, anti-tumorale, antihistaminique, anti-antifongique. Cette revue a des dérivés de thiazole en tant qu'activité antimicrobienne.

Au cours de ce travail nous avons synthétisé une molécule possède des hétéroatomes variés. Nous avons synthétisé le **N⁴-(4-Chloro-phenyl) -thiazole-2,4-diamine** un composé nouveau à partir de 4-chloroacétanilide par une réaction de condensation. Après la synthèse des produits, la pureté de ces composés a été vérifié par la chromatographie planaire CCM et chaque produit est caractérisé par son rapport frontal. Le succès des essais est jugé par les rendements obtenus lors de ces interactions et les résultats obtenus sont très satisfaisants dans nos conditions de travail. Afin de confirmer les résultats obtenus par l'analyse on utilise les méthodes spectroscopiques habituelles telles que FTIR, RMN ¹H et ¹³C.

En conclusion, ce travail nous a permis de mettre en évidence la synthèse de thiazole par des différentes méthodes d'analyse chromatographiques et spectroscopiques montrent que ce composé est nouveau.

Bibliographie

Bibliographie

- [1] -Ferouani G. thèse de doctorat, Université Abou-bekr Belkaid – Tlemcen Faculté des Sciences Département de Chimie, **2008**.
- [2]-Attar S. mémoire de master, Université Aboubekr Belkaid. Tlemcen Faculté des Sciences Département de Chimie. **2013**.
- [3]-Stephanie D. Thèse de doctorat, Université Claude Bernard Lyon1. **2007**.
- [4]-a) Eicher T, Hauptmann S, Speicher A. The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications” Second Edition. **2003**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany. (b) Eicher T, Hauptmann S, Speicher A. The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications. 3rd, Completely Revised and Enlarged Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim. **2012** (c) Abele E, Abele R, Lukevics E. Chemistry of Heterocyclic Compounds, Springer, New York. **2007**.
- [5] - Hantzsch A, Weber J, Ber. **1887**; 20:3118.
- [6]- Svadlenka A. Thiazol: synthesis and reactions. Nova Science Publishers. **2020**; 978.
- [7]- Yadav PS, Prakash Dev GP, Senthilkumar. Benzothiazole: Different methods of synthesis and diverse biological activities. International journal of pharmaceutical sciences and drug research. **2011**; 3:11.
- [8]- Breslow, Ronald. On the Mechanism of Thiamine Action. IV. 1 Evidence from Studies on Model Systems, J. Am. Chem. Soc. **1958**; 80: 3719–3726
- [9]- Souza MVN, Almeida MV. Quim. Nova. **2003**; 26: 366-372.
- [10] - a) Milne GWA, in: Ashgate, Handbook of Antineoplastic Agents, Gower, London, UK, **2000**. * Das J, Chen P, Norris D, Padmanabha R, Lin J, Moquin RV, Shen Z, Cook LS, Doweiko AM, Pitt S, Pang S, Shen DR, Fang Q, de Fex HF, McIntyre KW, Shuster DJ, Gillooly KM, Behnia K, Schieven GL, Wityak J, Barrish JC, J. Med. Chem. **2006**; 49 6819-6832.
- [11]- Pasqualotto AC, Thiele KO, Goldani LZ. Curr. Opin. Investig. Drugs. **2010**; 11: 165-174.
- [12]-. Fox LM, LM, Saravolatz LD, Clin LD. Infect. Dis. **2005**; 40 1173-180.

Bibliographie

- [13]- a) Lednicer D, Mitscher A, George GI. *Org. Chem. Drug Synthesis*. **1990**;4: 95-97. (b) Rehman MZ, Anwar CJ, Ahmad S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**; 26 1771-1775.
- [14]- Knadler MP, Bergstrom RF, Callaghan JT, Rubin A. *Drug Metab. Dispos.* **1986**; 14:175-182
- [15]- Ram VJ, Sethi A, Nath M, &Pratap R. *The Chemistry of Heterocycles: Nomenclature and Chemistry of Three to Five Membered Heterocycles* Elsevier. **2019**
- [16]- Zoltewicz JA, Deady LW. Quaternization of heteroaromatic compounds: Quantitative Aspects. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. **1978**; 71-121
- [17]- Bramley SE, Dupplin V, Goberdhan DG, &Meakins GD. The Hantzsch thiazole synthesis under acidic conditions: change of regioselectivity. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* **1987**; 1: 639-643
- [18]- Pirkle W H, Koscho ME, Wu Z. *Journal of Chromatography A*. **1996**; 726- 91
- [19] -Djafri A. Bouchekara M, Djafri F, Benachenhou F. *J. Soc. Alger. Chim.* **1996**; 6(1) 123.
- [20]- Zagade AA. Rjiv Gandhi University, Ph.D Thesis. **2011**.
- [21]- Prakasha KC, Raghavendra Gm, Harisha R, Channe D. *Int.J.Pharm.Sci.* 211; 3:120-125.
- [22]- Koppireddi S, Komsani JR, Tiwari AK. *Der Pharmachemica*. **2014**; 6(5): 136 143.
- [23]- Juddhawala KV, Parekh NM, Bhaskar MR. *Arch.Appl.Sci.Res.* **2011**; 3(5):540-548.
- [24]- Chanon M, Metzger J, *Bull. Soc. Chim.* **1968**; 2863.
- [25]- Roussel C, Gallo R, Chanon M, Metzger, J. *Bull. Soc, Chim.* **1971**; 1902-1907
- [26] -Diouf O, Depreux P, Lesieur D, Poupert JH, Caignand, Dh. *Hétérocycles*. **1995** ; 6,1219-1233.
- [27] -Babadjamian A, Gallo R, Metzger J, Chanon MJ. *Hétérocyclic. Chem* .**1976** ;1205.
- [28] -Babadjamian A. Thèse de doctorat Université de Provence, Marseille, France. **1972**.
- [29] -Hantzsch A. *Ann.* **1888** ;31 : 249.
- [30] -Uchikawa O, Fukatsu K, Aono TJ. *Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 877-883.
- [31]- Dubs P, Stuessl R. *Synthesis*. **1976**; 6:681

Bibliographie

- [32]- Venkateswararao E, Jalani HB, Manoj M, & Jung SH. 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.
- [33]- Franchetti P, Cappellacci L, Grifantini M, Barzi A, Nocentini G, Yang. H, et al. Furanfuran and thiophenfuran: Two novel tiazofuran analogues. Synthesis, structure, antitumor activity, and interactions with inosine monophosphate dehydrogenase. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1995**; 38(19):3829-3837.
- [34]- Li X, He Y, Ruiz CH, Koenig M, Cameron MD. Characterization of dasatinib and its structural analogs as CYP3A4 mechanism-based inactivators and the proposed bioactivation pathways. *Drug Metabolism and Disposition*. **2009**; 37(6):1242-1250.
- [35]- Hu-Lieskovan S, Mok S, Homet Moreno B, Tsoi J, Robert L, Goedert L, et al. An Improved antitumor activity of immunotherapy with B-Raf and MEK inhibitors in Braf melanoma. *Science Translational Medicine*. **2015**; 18(7):279.
- [36]- Rashid MA, Gustafson KR, Cardellina JH, Boyd MR, Patellamide F. A new cytotoxic cyclic peptide from the colonial ascidian *Lissoclinum patella*. *Journal of Natural Products*. **1995**; 58(4):594-597
- [37]- Yao Y, Chen S, Zhou X, Xie L, Chen A. 5-FU and ixabepilone modify the microRNA expression profiles in MDA-MB-453 triple-negative breast cancer cells. *Oncology Letters*. **2014**; 7:541-547.
- [38]- Altmann KH. Epothilone B and its analogs-A new family of anticancer agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. **2003**; 3(2):149-158.
- [39]- Ramla MM, Omar MA, El-Khamry AMM, El-Diwan HI. Synthesis and antitumor activity of 1-substituted-2- methyl-5-nitrobenzimidazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2006**; 14:7324.
- [40]- Popsavin M, Spaic S, Svircev M, Kojic V, Bogdanovic G, Popsavin V. Synthesis and antitumor activity of new tiazofuran analogues bearing a 2, 3-anhydro functionality in the furanose ring. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2007**; 17:4123.
- [41]- Lin R, Johnson SG, Connolly PJ, Wetter SK, Binnun E, Hughes TV, et al. Analogues as antitumor epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2009**; 19:2333-2337.

Bibliographie

- [42]- Liu W, Zhang X, Zhao J, Li Cui J, Mao Z. Inhibition of cervical cancer cell metastasis by benzothiazole through up-regulation of E-cadherin expression. *Microbial Pathogenesis*. **2017**; 111:182-186.
- [43]- Bharti SK, Nath G, Tilak R, Singh SK. Synthesis, antibacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2, 4-disubstituted thiazole ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010; 45:651-660.
- [44]- Chimenti F, Bizzarri B, Maccioni E, Secci D, Bolasco A, Fioravanti R, et al. Synthesis and in vitro activity of 2-thiazolylylhydrazone derivatives compared with the activity of clotrimazole against clinical isolates of *Candida* spp. *Bioorg.Med.Chem. Lett*. **2007**; 17:4635.
- [45]- Jaishree V, Ramdas N, Sachin J, Ramesh B. In vitro antioxidant properties of new thiazole derivatives. *J of Saudi Chemical Society* **2011**:1-6.
- [46]- Chang Ling Liu, Zheng Ming Li, Bin Zhong. *J FluChem*.**2004** ;125: 1287-1290
- [47]-Potamogetonpectinatus L P, lucensLP, perfoliatusL P, crispusL. Thèse de doctorat faculté des sciences Institut de Pharmacognosie et Phytochimie Investigation phytochimique des plantes aquatiques : présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne
- [48]-Madi A. "caractérisation et comparaison du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales (thym et sauge) et la mise en évidence de leurs activités biologiques", Mémoire magister, Université Mentouri Constantine. **2009**.
- [49]-Techniques: Principes de la Chromatographie -université de sherbrooke
- [50]-Grégory L, Thèse de doctorat de Chimie, Apport de la spectroscopie infra-rouge in situ à l'étude des réactions de complexation à l'interface solide/solution. **2015**.
- [51]-Arkins J. Principes de chimie, decock. **2008**.
- [52]-Kirmann A, Cantacuzez, Duhamel. D: Chimie organique. (1984)
- [53]- F. Bloch W, Hansen W, Packard M. Nuclear Induction, *Physical Review*, volume. **1946** ; 69 :127
- [54]-Khoukh A, Thèse de doctorat d'état Université Pau et des pays de l'Adour, spécialité : physico-chimie des polymères.**2014**.
- [55] - J. Wiley& Sons, Basics of nuclear magnetic resonance. **2008**; 2e éd. 714 p
- [56] Gao, M.; Yang, Y.; Wu, Y. D.; Deng, C.; Shu, W. M.; Zhang, D. X.; Cao, L. P.; She, N. F.; Wu, A. X. *Org. Lett*. **2010** ; 12 : 4026.

Résumé

Résumer :

L'objectif de notre travail est la synthèse et la caractérisation spectroscopiques de deux différents para acétanilide peuvent être utilisée comme précurseur dans la synthèse d'un nouveau hétérocycle contient deux hétéroatomes (le soufre et l'azote) , pour c objectif nous avons préparé un dérivé de thiazole N⁴-(4-Chloro-phenyl)-thiazole-2,4-diamine à partir de 4-chloroacétanilide, Les composés obtenu ont été caractérisés par les différentes méthodes spectroscopiques (FT-IR , RMN proton et carbone) pour connaître leurs structures moléculaires.

Mots clé : Hétérocycle, thiazole, N⁴-(4-Chloro-phenyl) -thiazole-2,4-diamine.

Summary

The objective of our work is the spectroscopic synthesis and characterization of two different Para acetanilide can be used as a precursor in the synthesis of a new heterocycle contains two heteroatoms (sulfur and nitrogen), for this objective we have prepared a thiazole derivative N⁴- (4-Chloro-phenyl) -thiazole-2, 4-diamine from 4-chloroacetanilide, The compounds obtained were characterized by different spectroscopic methods (UV, IR, NMR) to know their molecular structures.

Keywords: Heterocycle, thiazole, N⁴- (4-Chloro-phenyl) -thiazole-2, 4-diamine.

ملخص

الهدف من عملنا هو التوليف الطيفي وتوصيف نوعين مختلفين من بارا أسيتانيليد يمكن استخدامهما كمقدمة في تخليق دورة غير متجانسة جديدة تحتوي على ذرتين متغايرتين (الكبريت والنيتروجين) ، لهذا الهدف قمنا بإعداد كلورو-فينيل) -ثيازول-2،4-ديامين من 4-كلورو أسيتانيليد، تميزت المركبات التي تم الحصول عليها بطرق طيفية مختلفة (الأشعة فوق البنفسجية ، الأشعة تحت الحمراء ، الرنين المغناطيسي النووي) لمعرفة تركيبها الجزيئي

الكلمات المفتاحية: غير متجانسة، ثيازول، 4-(N⁴-كلورو-فينيل) -ثيازول-2،4-ديامين.