

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

MEMOIRE

Présenté devant

L'UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET

Faculté des Sciences et des Sciences de l'Ingénieur
Département des Sciences exactes

Pour obtenir le grade de

MAGISTER

Option : Physico-chimie des matériaux

Spécialité : Chimie organique

Par

M^{elle} MERIEM – KARIMA BOUKANOUN

**SYNTHESE DES DERIVES DES IMINOTHIAZOLINES COMME
INHIBITEURS POTENTIELS DES PROTEINES KINASES**

Mémoire soutenu publiquement le.....Janvier 2010 devant la commission d'examen

Président :	Mr M. RAHMOUNI	Professeur Université Ibn Khaldoun Tiaret
Examineurs :	Mme S.TAIRI-KELLOU	Professeur Université de Bab-Ezzouar (USTHB)
	Mme F.Z.ZRADNI	Maître de Conférence Université d'Oran USTO
Rapporteurs :	Mme S.KASMI-MIR	Maître de Conférence Université Ibn Khaldoun Tiaret

Résumé

Ce manuscrit décrit la synthèse et les applications potentielles des dérivés des iminothiazolines possédant comme unité de base un motif thiazole.

Dans la première partie, le couplage micro-onde/support solide dans la réaction de condensation des sels thiazoliums sur des arylamines a été étudié dans un premier temps en tant que voie d'accès direct aux iminothiazolines. Cette méthode permet notamment un accès régiospécifique à des imines comme synthèse alternative à la réaction de Hantzsch où le cas de régioisomérisation est parfois discuté.

Compte tenu de l'intérêt pharmacodynamique potentiel des iminothiazolines, cette méthode synthétique facile à mettre en oeuvre et rapide, ouvre de perspectives de synthèses intéressantes.

Nous pouvons envisager d'adapter cette nouvelle voie d'accès en la généralisant à d'autres types amines (alkylamines, aminoalcools, aminoacides).

La deuxième partie concerne la synthèse de nouveaux précurseurs tels que les aminothiazoles qui ont été engagés dans la réaction de Knoevenagel pour conduire aux 2-amino-5-arylidène-thiazoline-4-ones, molécules inhibitrices des protéines kinases, responsables des pathologies telles que le cancer ou les maladies dégénératives (Alzheimer, Parkinson..).

Une fois validée, ces 2-amino-5-arylidène-thiazolidin-4-one ont été préparées par une réaction par mode « one pot » consécutive utilisant les deux modes de chauffage (conventionnel et micro-onde).

Une fois synthétisées, ces molécules seront soumises à une série de tests biologiques.

Ces tests nous permettront de définir si ces molécules possèdent un intérêt particulier dans le cadre de la lutte contre le cancer.

Mots clés : Micro-onde, sel thiazolium, iminothiazoline, protéine kinase, aminothiazole, 2-amino-arylidénethiazoline-4-one

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé à l'université Ibn Khaldoun de Tiaret, au sein du laboratoire « Synthèse et Catalyse ». J'adresse mes vifs remerciements à Monsieur le Professeur M. Rahmouni, directeur de laboratoire pour m'avoir accueillie au sein de son unité et pour m'avoir accordée toutes les facilités pour la réalisation de ce travail en particulier pour les mesures de mes échantillons en spectroscopie RMN au laboratoire des polymères de l'université d'Essénia (Oran).

Je le remercie également pour l'honneur qu'il me fait de présider ce jury et pour le regard avisé qu'il portera à ce manuscrit.

Je tiens à souligner l'implication majeure de ma directrice de thèse Docteur S. KASMI sans qui ce travail ne serait peut être pas ce qu'il est. Je tiens à la remercier pour sa présence quotidienne, pour ses précieux conseils et son esprit critique qui m'ont permis de progresser aussi bien d'un point de vue expérimental que théorique. Ses nombreuses discussions surtout dans les moments de doute, ainsi que sa gentillesse et son enthousiasme m'ont beaucoup aidée à surmonter les moments difficiles que j'ai traversés.

Qu'elle trouve ici l'expression de ma gratitude pour la formation scientifique qu'elle m'a prodiguée.

Je tiens à adresser mes remerciements à mes deux examinatrices pour l'honneur qu'elles me font d'accepter de juger ce travail.

- A Madame S. Kellou-Tairi, Professeur et chef d'équipe en chimie informatique à l'université de Bab -Ezzouar (USTHB)
- A Madame F.Z. Zradni-Yanallah, Maître de Conférence à l'université d'Oran (USTO)

Merci Mesdames de nous faire partager votre compétence et d'apporter à ce travail un regard éclairé et critique.

Je souhaite remercier le Dr. R. Baghdad, Doyen de notre faculté ainsi que Madame Taibi Fatima secrétaire au service de la post-graduation pour m'avoir aidée à affronter les tracasseries administratives.

Un grand merci à mes camarades de paillasse, Abed, Amel, Soumia, et Hadjer, et plus particulièrement à Sid-Ahmed qui a réalisé toutes les mesures spectroscopiques UV-Vis à Tiaret et pour ses nombreux déplacements à Oran afin d'accomplir les différentes analyses IR, .

Je n'oublie pas de remercier au passage :

Melle Kouadria Khadija , assistante administrative au département des sciences exactes pour sa disponibilité .

Mon amie Moumna , future magistérante pour son soutien moral pendant les périodes de déprime. Accroches toi Moumna, je suis sûre que tu réussiras.

Et pour finir , je remercie mes parents pour leur amour et pour avoir toujours cru en moi.

Merci à mes frères et soeurs ainsi que toute ma famille paternelle et maternelle ainsi que ma belle famille pour leur soutien moral.

Un grand merci à mon mari pour sa présence, pour l'aide qu'il m'a apportée dans la traduction des articles et pour les différents déplacements qu'il a effectués pour réaliser les analyses.

« La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne. La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi. Ici, nous avons réuni théorie et pratique : Rien ne fonctionne... et personne ne sait pourquoi ! »

ALBERT EINSTEIN

A mes chers parents

A mes frères et sœurs

A mon grand-père Mohamed et à mon maître Si Ahmed pour leurs prières

A mon mari

Table des matières

Introduction générale.....	1
Références bibliographiques.....	4
CHAPITRE I	
Rappels bibliographiques:	
Les réactions au micro-onde et les iminothiazolines.....	6
A - Rappels sur les Micro-ondes en synthèse organique.....	7
A-1.Historique.....	7
A-2 .Spectre électromagnétique :.....	7
A-3. Principe de chauffage:.....	8
A-4 . Fours utilisés	9
A-5. Micro-onde et synthèse organique.....	9
A-5.1.Exemples de synthèses sous activation micro-onde.....	10
• Avec solvant :.....	10
a- <i>Synthèse de 2-methyl-6-vinylpyrazine.....</i>	<i>10</i>
<i>Synthèse de 1,4 dihydropyridine.....</i>	<i>10</i>
b- <i>Synthèse de quelques Azahétérocycles</i>	<i>11</i>
• Avec support solide :.....	12
Références bibliographiques.....	12
B- Rappels sur la chimie des Iminothiazolines.....	18
B-1.Introduction.....	18
B-2.Les voies de synthèse des Imino-thiazolines.....	18
B-2.1. Synthèse de Hantzsch : Réactions des Thioamides.....	18
B-2.2.Synthèse de Pop et Traumann : Réaction avec le thio-urées.....	19
B-2.3. Synthèse à partir de α-halogéno-imine.....	22
B-2.4. Synthèse à partir des aroylthiourées.....	23

B-2.5. Synthèse sous activation micro-onde	24
B-2. 6. Extension de la réaction de Hantzsch : obtention des bis-iminothiazolines	24
B- 2.7.Par synthèse supportée	24
B-2.8. Synthèse par « one pot »	25
B-2.9. Synthèse à partir de la transposition d'isothiocyanates	26
B-2.10. Synthèse à partir d'iminothiazoline	26

Conclusion	27
-------------------------	----

Références bibliographiques	28
--	----

CHAPITRE II

Nouvelle voie d'accès aux Iminothiazolines	31
---	----

II-1. introduction	32
---------------------------------	----

II- 2.Stratégie de synthèse	32
--	----

II- 3.Préparation des produits de départ	33
---	----

II- 3. 1 . La thiazolinethione : rappel	33
--	----

- Réactions des dérivés carbonylés α halogénés sur les dithiocarbamates (DTC)34
- Réactions de l'acétophénone sur le DTC en présence de X_2 ($X = I, Br$).....35
- Réaction de Humphlett.....35

II- 3.2 . Synthèse de la thiazolinethione	36
--	----

II- 3.3 .Détermination structurale :	37
---	----

II-3.4. Obtention des sels thiazoliums	38
---	----

II- 3.5 .Résultats et discussions :	38
--	----

II-4. Synthèse rapide des iminothiazolines	39
---	----

II-4.1.Synthèse	40
------------------------------	----

II-4. 2. Détermination structurale	40
---	----

II-4.3.Etude comparative avec la méthode classique	42
---	----

II-4. 4. Résultats et discussions	43
--	----

II- 5.Tentative d'essais à d'autres amines	43
---	----

Conclusion	45
-------------------------	----

Références bibliographiques.....	46
----------------------------------	----

CHAPITRE III

Synthèse des 2-alky(aryl)-amino-5-arylidènthiazolin-4-ones	
Inhibiteurs potentiels des protéines kinases.....	48
A-Importance thérapeutique des dérivés des iminothiazoles.....	49
A-1.Introduction.....	49
A-2.Travaux réalisés précédemment au laboratoire	50
A-3.Rappel sur quelques protéines kinases.....	51
A-3.1.Vers de nouvelles thérapies ciblées : l'inhibition des protéines kinases	52
Exemple de pathologie : le cancer en Algérie.....	52
A-3.2.Généralités sur les kinases	53
A-3.3. Classification des protéines kinases.....	54
A-4.Les inhibiteurs des protéines kinases.....	56
A-4.1.Les inhibiteurs des CDK.....	57
A-4.2.Les inhibiteurs des CDK/GSK3	58
A-4.3.Les inhibiteurs de DYRK1A.....	59
A-4.4.Les inhibiteurs COX	59
A-4.5.La pyruvate kinase PK.....	60
La Glucose 6 phosphate deshydrogénase kinase (G6PD)	60
A5.Choix des inhibiteurs sélectifs.....	60
A- Rappels sur les dérivés des aminothiazoles	61
B-1. Introduction.....	62
B-2. Les différentes méthodes de synthèses des dérivés des aminothiazolines.....	62
B-2.1. A partir de la rhodanine.....	62

B-2.2. A partir d'un thiosemicarbazide.....	65
B-2. 3. A partir d'un α -halogénoacide.....	65
B-2.4. A partir d'une Thiourée.....	66
B-2.5. A partir d'un acétamide	67
7	
B-2.6. A partir des dérivés bromés	68
B-2.7. Par synthèse supportée.....	68
C - Objectifs du travail	69
C-1. Choix de la voie de synthèse	69
C-2. Première voie de synthèse envisagée	70
• En deux étapes.....	70
a) Synthèse des précurseurs : les aminothiazoles.....	70
a .1. Mécanisme réactionnel proposé :.....	71
a.2. Discussion du mécanisme :	71
a.3. Résultats et discussion :.....	72
• Détermination structurale	72
b) Synthèse.....	72
C-3. Deuxième voie de synthèse par mode « one pot " consécutive.....	72
b) Résultats et discussion.....	75
c) Détermination structurale	76
Conclusion	76

Conclusion générale	77
Perspectives	77
Références bibliographiques	78
Partie expérimentale	84
1-Appareillage	85
1.1-Spectroscopie	
1.2- Caractéristiques physiques	86
1.3- Four à micro-ondes	86
1.4-Produits de départ	86
II- supports solide utilisés	86
III- Synthèse des produits de départ	87
7La thiazolinethione	87
III -1. Mode opératoire général	87
III -2. Description des thiazolinethiones	88
Préparation des sels thiazoliums	89
III-3.Mode opératoire général.....	89
III-4. Description des sels thiazoliums	90
IV- Synthèse des iminothiazolines	92
IV-1.Mode opératoire général	92
IV-2. Description des Iminothiazolines.....	92
V-Synthèse des aminothiazoles	96
V-1.Mode opératoire général	96
V-2. Description des aminothiazoles.....	96
VI - Synthèse des 2-amino-5-arylidène-thiazolidine-4-ones	99
VI-1. Mode opératoire en deux étapes	99
VI-2. Mode opératoire par mode « one pot »	101
VI-2-3 Description des arylidènes	102

Introduction générale

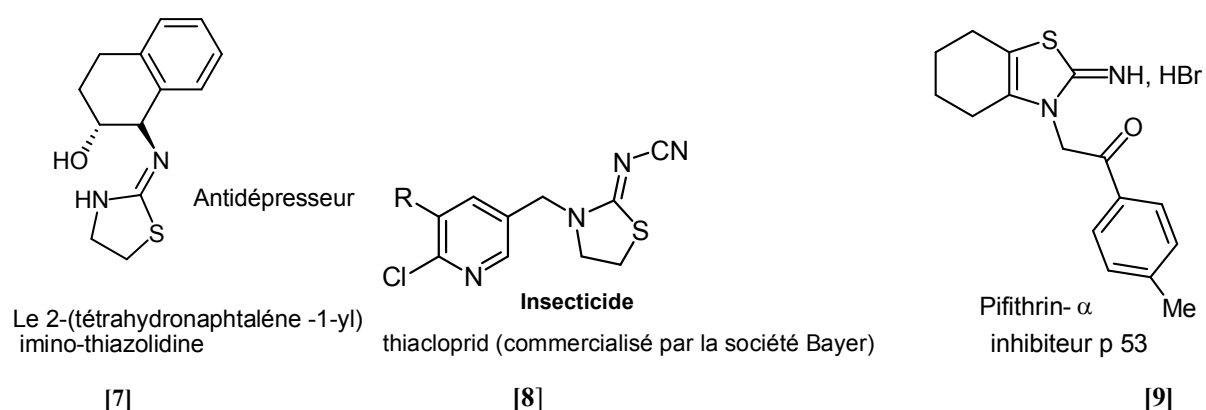
Notre laboratoire s'intéresse depuis une décennie à l'utilisation de composés thiazoliques dans le cadre de la recherche de nouvelles approches thérapeutiques. En effet, leur potentiel inhibiteur des protéines kinases peut être bénéfique dans la lutte contre de nombreuses maladies. Le laboratoire s'inscrit précisément dans le domaine de la chimie organique à visée utilisée à des fins thérapeutiques. Le travail réalisé au cours de ce mémoire s'inscrit dans la continuité des axes de recherches développés au laboratoire « Synthèse et Catalyse » du Professeur M. Rahmouni et qui se rapporte à la synthèse des molécules d'intérêts biologiques par activation micro-ondes.

Notre objectif est de synthétiser des analogues de molécules d'intérêts biologiques comportant un groupe thiazolique. Ces molécules seraient susceptibles de traiter plusieurs formes de pathologies telles que le cancer, les maladies inflammatoires, l'Alzheimer, la malaria...

La synthèse des dérivés thiazoliques a été largement décrite dans la littérature en raison des diverses applications que constitue cette classe de composé [1- 6].

Le motif iminothiazolique, présent dans de nombreux composés doués d'activités pharmacologiques, est utilisé comme agent thérapeutique dans le domaine de la médecine et comme insecticide en agriculture [7-13].

La figure 1 récapitule quelques exemples de molécules des dérivés des iminothiazolines et de leurs applications thérapeutiques



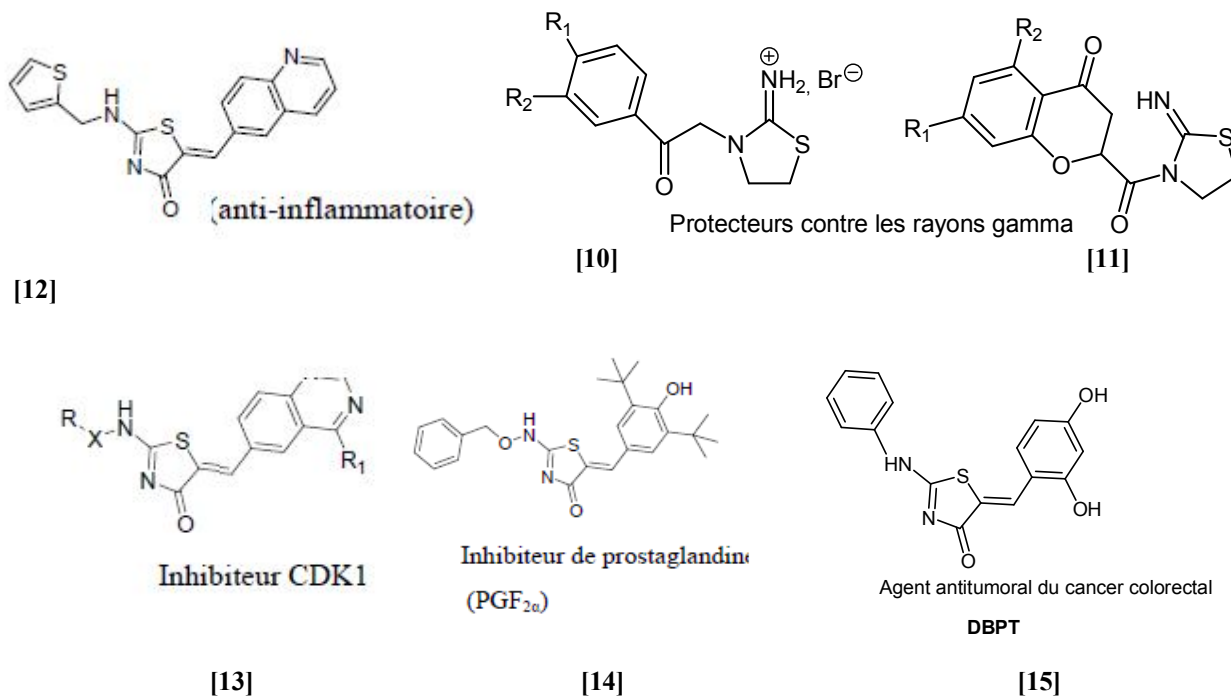


Figure 1

La réaction de Hantzsch, bien que très ancienne reste la principale voie de synthèse des des dérivés thiazoliques tels que les iminothiazolines, les aminothiazoles. A cet effet, de nombreux travaux lui ont été consacrés [16 ,19].

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la synthèse des Iminothiazolines par une nouvelle version alternative à la cyclisation de Hantzsch.

Afin d'écourter les temps de réactions et d'opérer dans des meilleures conditions, nous avons opté pour l'utilisation du micro-onde en milieu sec et sur support solide, comme source d'énergie.

Cette technique couplage milieu sec /irradiation micro-onde est utilisée depuis quelques année au laboratoire.

Notre choix s'est porté sur un synthon précurseur, la thiazoline thione, molécule connue pour son large potentiel pharmacologique [20 ,23]. Cette méthode consiste à condenser les sels thiazoliums sur différentes amines primaires.

En ce qui nous concerne, nous nous sommes limitées uniquement à la synthèse de quelques imines.

Nous avons, dans un deuxième temps, envisagé la synthèse des thiazolones, les 2-(alkyl, aryl)-amino-5-arylidénethiazoline-4-ones connus comme étant des inhibiteurs des protéines kinases, en empruntant plusieurs voie de synthèses.

Des intermédiaires précurseurs, les aminothiazoles ont été préparées puis engagées dans la réaction de condensation de Knoevenagal sur différents aldéhydes aromatiques pour conduire aux thiazolones diversement substituées.

Ces dernières sont également obtenues par une méthode « one pot », originale selon le chauffage conventionnel au bain d'huile et par activation micro-ondes.

Notre mémoire comporte trois chapitres :

Chapitre I : Rappel sur la synthèse organique sous activation micro-ondes, suivi de la description de la chimie des Iminothiazolines.

Chapitre II : Nouvelle voie d'accès aux Iminothiazolines en milieu sec et sous irradiation micro-onde.

Chapitre III : Synthèse des 2-(alkyl, aryl)-amino-5-arylidénethiazoline-4-ones avec un bref aperçu bibliographique sur quelques protéines kinases.

Et enfin nous finirons notre mémoire par une conclusion et des perspectives

Références bibliographiques

1. Burder, A.; Swhney, S. N. *J. Med.* **1968**, *11*, 270.
2. Yoshiro, U. *Ann. Rep. Res. Lab.* **1968**, *27*, 112.
3. Tripathy, H.; Das., M. K.; Sahu., B.; Dash, B. C.; Mahapatra, G. N. *J. Indian . Chem. So, voli, juin* **1973**, 417.
4. Srivastava, K. S. L.; Alleg., Pr. Kt. *Chem.* **1968**, *19*, 398.
5. Saylam, A. ; Seferoglu, Z. ; Ertan., N. *Russian. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 587.
6. Bhoga., U. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1144.
7. Shukla, U.P.; Singh, R.. Khanna, J.M.; Saxéne, A.K.; Singh, H.K.; Sur, R.N.; Dhawan, B.N.; Anand, N. *Coll. Czechh. Chem. commun*, **1992**, *57*, 15.
8. Zhang, A.; Kaser, H.; Maienfisch, P.; Casida, J.E.; *J. Neurochem*, **2000**, *75*, 1294.
b) Maienfisch, P.; Haettenschwiller, J.; Rindlisbacher, A.; Decock, A.; Wellmn, H.; Kaser, H. *Chimia*, **2003**, *57*, 710
9. a) Komarova E.A., A.V. Gudkov., *Antitumor therapy*, **2000.**, *65*, 41.
b) Komarov P.G., E.A. Komarova. *Cancer therapy Science.*, **1999.**, *285*, 5434
10. Chen, S.; Chen, L.; Le, N. T.; Zhao, C.; Sidduri, A.; Lou, J. P.; Michoud, C.; Portland, L.; Jackson, N.; Liu, JJ.; Konzelmann, F.; Chi, F.. Tovar, C.; Xiang, Q.; Chen, Y.; Wen Y.; Vassilev L. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 2134
11. Hosseinimehr, S.J.; Shafiee, A.; Mozdarani, H.; Aklagpour, S. *J. Radiat. Res*, **2001**, *42*, 401.
12. Hosseinimehr, S.J.; Shafiee, A.; Mozdarani, H.; Aklagpour, S. *J. Radiat. Res*, **2002**, *43*, 293.
13. Chen, L.; Chen, S.; Liu, J-J., Patent N°: US0084804A1, Avril **2006**.
14. Unangst, P. C.; Connor, D. T.; Cetenko, W. A.; Sorenson, R. J.; Sircar, J. C.; Wright, C. D.; Schrier, D. J.; Dyer, R. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, *3*, 1729. b) Unangst, P. C.; Connor, D. T.; Cetenko, W. A.; Sorenson, R. J.; Sircar, J. C.; Wright, C. D.; Schrier, D. J.; Dyer, R. D., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 322.
15. a) Teraishi, F.; Wu, S.; Zhang, L.; Guo, W.; Davis, J. J.; Dong, F.; Fang, B., *Cancer Res.* **2005**, *65*, 6380. b) Westwell, A. D., *Drug. Discov. Tod.*, **2005**, *10*, 1483.
16. Singh, C. B.; Murru, S.; Kavala, V.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5397.
17. Singh, C. B.; Murru, S.; Kavala, V.; Patel, B. K. *J. Chem. Res.* **2007**, 136.
18. (a) Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 3118; (b) Traumann, V. *Liebigs. Ann. Chem.* **1888**, 31.

19. (a) Murav'eva, K. M.; Shchukina, M. N. S. Zh. *Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 2327; (b) Murav'eva, K. M.; Shchukina, M. N. S. Zh. *Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 2334; (c) Hann, R. M.; Reid, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4998; (d) Kasmi, S.; Hamelin, J.; Benhaoua, H. *Tetrahedron Lett.* *39*, 8093.
20. (a) Dash, B. C.; Mahapatra, G. N. *J. Proc. Inst. Chemists India* **1967**, *34*, 178. (b) Yoshiro, U.; *Ann. Rep. Res. Lab.* **1968**, *27*, 112. (c) Tripathy, H.; Das, M. K.; Sahu, B.; Dash, B. C.; Mahapatra, G. *J. Indian. Chem. Soc.*, *vol. 1*, *juin* **1973**, 417. (d) Singa, J. M.; Tripathy, B. N. *J. Indian. Chem. Soc.* **1970**, *47*, 23. (e) Buroi, N. P.; SaintRuf, G.; Perche, J.C.; Bourgeade, J.C. *Chem. Ther.* **1968**, *3*, 110. (f) Garmaise, D.L.; Chambers, C.H.; Mercial, R.C. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1205.
21. Foye, W. O.; Thomas, L.; David, A.; Williams, B. I. *Principles of Medicinal Chemistry*, fourthed; waverly; Pv. Ltd.; New Delhi **1995**.
22. Kadam, S.S.; Mahadik, K.R.; Bothhara, K.G. *Principles of Medicinal Chemistry, vols I and II* **1997**.
23. (a) Dash, B.C.; Mahapatra, G. N. *J. Proc. Inst. Chemists India* **1967**, *34*, 178. (b) Singa, J. M.; Tripathy, B. N. *J. Indian. Chem. Soc.* **1970**, *47*, 23.

CHAPITRE I

Rappels bibliographiques:

Les réactions au micro-onde et les iminothiazolines

A - Rappels sur les Micro-ondes en synthèse organique.

A-1.Historique

Durant la deuxième guerre mondiale, Both et Randall conçoivent le premier magnétron produisant une fréquence micro-onde fixe. L'industrie américaine financera le projet pour permettre la production à grande échelle de magnétrons.

Vers les années cinquantes, P.L.Spencer [1] découvre par hasard les effets thermiques du micro-ondes, ses propriétés seront exploitées aux Etats-Unis pour le chauffage industriel et domestique d'aliments [2].

La technologie micro-onde sera par la suite utilisée dans les différents domaines comme l'analyse [3], la minéralisation [4], le séchage[5] et le traitement des déchets[6].

Les premières synthèses organiques réalisées dans un four domestique furent décrites en 1986 par Gedye et Giguere [7]. Aujourd'hui le nombre de publications dans ce domaine ne cesse d'augmenter exponentiellement.

A-2 .Spectre électromagnétique :

Les micro-ondes sont des rayonnements électromagnétiques compris dans le spectre électromagnétique entre l'infrarouge et les fréquences radios ($1\text{cm} < \lambda < 1\text{m}$). Afin d'éviter les interférences avec les micro-ondes utilisés dans les radars et télécommunications, la bande allouée aux utilisateurs industriels, scientifiques, médicaux et domestiques par les conventions internationales de Genève est 12,24 cm dans le vide correspondant à une fréquence de 2450MHZ.

Les domaines de fréquence exprimée en Hertz sont donnés dans le tableau 1, la longueur d'onde est exprimée en mètre (m).

Tableau 1 : spectre électromagnétique

(m)	10-12	10-11	10-10	10-6	10-3	0,12	0,3	100
Rayons cosmiques	Rayons Gamma	Rayon X	UV	Visible	IR	Micro-ondes	Radio	

A-3. Principe de chauffage:

Les micro-ondes se propagent dans des atmosphères variées, le vide ou sous pression et sont réfléchies par les parois métalliques. L'énergie véhiculée par les micro-ondes active les

mouvements de rotation des molécules qui les absorbent : elle correspond aux différences d'énergie entre les niveaux de rotations. En clair, les micro-ondes sont absorbées par les molécules polaires uniquement entraînant ainsi une orientation forcée de ces dernières dans le sens du champ électromagnétique. En conséquence, les mouvements moléculaires provoquent des frictions qui dissipent sous forme de chaleur une partie de l'énergie émise. Il en résulte que l'échauffement sous micro-ondes des molécules polaires se traduit par un dégagement intense et instantané de chaleur au cœur de la masse et la répartition final de température est plus régulière [8]. L'effet du rayonnement micro-ondes sur la matière résulte de la polarisation des dipôles. Lorsque ces dipôles sont placés dans un champ électromagnétique alternatif, les dipôles sont capables de changer d'orientation tout en suivant la fréquence de l'appareil (2450MHz), en provoquant des frottements sur une profondeur de 10cm et par conséquent, un échauffement intense de l'échantillon (figure 1).

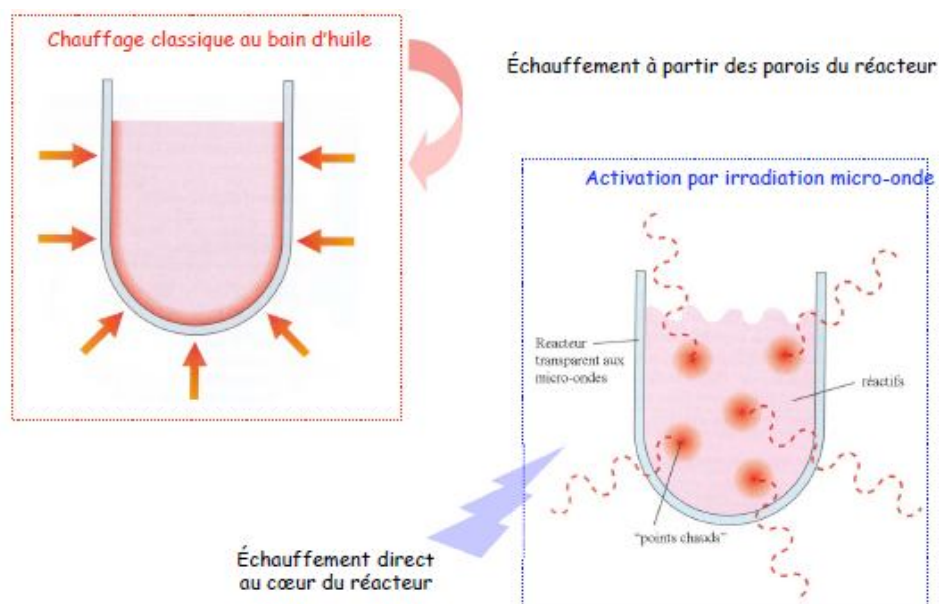


Figure 1 : Chauffage au bain d'huile/irradiations micro-ondes

A-4 . Fours utilisés [9, 13]

Il existe deux types de fours

- Fours multi-modes (four domestique) : le chauffage de l'échantillon n'est pas homogène puisque la propagation des ondes est distribuée de façon aléatoire.
- Le four monomode, exemple : Le (Synthewave[®] 1000 Prolabo) à un seul mode de propagation électromagnétique produit par le magnétron et transmis à l'échantillon à

travers le guide d'onde de manière contrôlée. Ce dernier est couplé à un ordinateur qui permet la programmation de manipulation, leur réalisation et la sauvegarde des données (figure 1).



Figure2 :Synthwave® 1000

A-5. Micro-onde et synthèse organique [14 , 17]

L'irradiation des milieux réactionnels par les micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée en synthèse organique. Les premières synthèses organiques réalisées dans un four domestique furent décrites en 1986 par Gedye et Giguere. Aujourd'hui le nombre de publications dans ce domaine ne cesse d'augmenter exponentiellement.

Les micro-ondes sont utilisées en synthèse organique selon différentes approches expérimentales pour la mise au point des réactions. Ces dernières peuvent être classées de la manière suivante :

- Réactions effectuées dans un solvant (polaire le plus souvent).
- Réactions effectuées sans solvant « en milieu sec ».
- Réactions effectuées sur support solide.

Afin d'illustrer cette classification de réactions réalisées sous activation micro-ondes, nous avons choisis dans la littérature quelques exemples de réactions réalisées avec ou sans solvant et sur support solide.

A-5.1.Exemples de synthèses sous activation micro-onde.

- Avec solvant :

c- Synthèse de 2-méthyl-6-vinylpyrazine

N. Robledo et ses collaborateurs [18] sont parvenus à mettre en œuvre une simple réaction sous activation micro-ondes par « one pot », pour obtenir les 2-méthyl-6-vinylpyrazines selon une méthylation de Hoffman, avec un meilleur rendement que celui obtenu par la méthode classique (schéma 1).

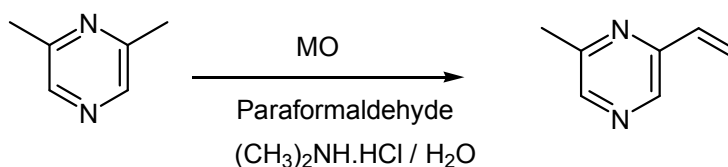


Schéma 1

d- Synthèse de 1,4 dihydropyridine

La 1,4 dihydropyridine a été synthétisé par le groupe d'Alvarez- Builla [19] selon une cyclisation de Hantzsch, avec un temps de réaction très réduit et une amélioration du rendement par comparaison avec la méthode classique (schéma 2).

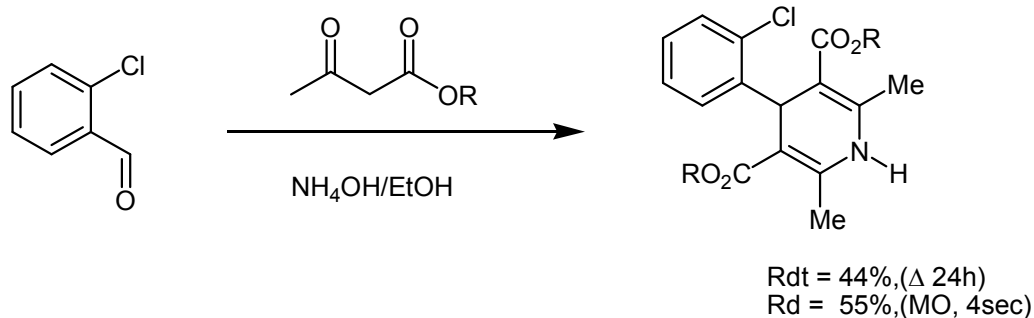


Schéma 2

e- Synthèse de quelques Azahétérocycles

Le groupe de G. Zbancioc [20] et ses collaborateurs a tenté l'alkylation de quelques dérivés d'imidazole sous irradiation micro-ondes. Les azahétérocycles sont obtenus en deux étapes, la première étape consiste en une N-cyanoéthylation selon l'addition de Michael, suivie d'une quaternisation sur le second azote. La réaction est rapide, propre et conduit à des rendements très élevés (schéma 3)

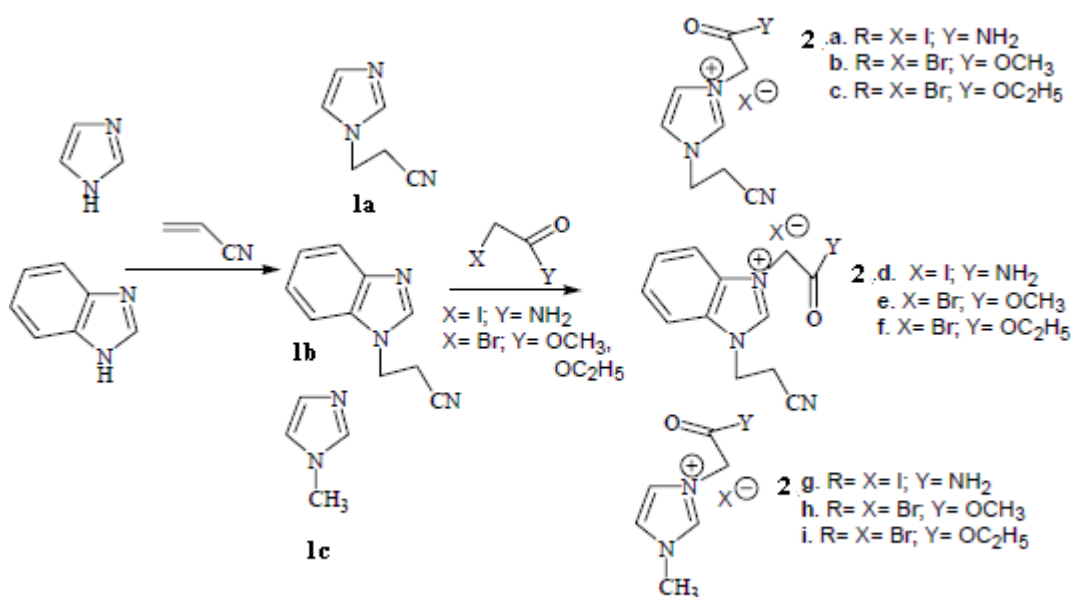


Schéma 3

Cette réaction a été réalisée aussi par chauffage conventionnel afin d'illustrer l'intérêt de la synthèse organique sous activation micro -ondes.

Tableau 1 : Quaternisation d'amines par chauffage classique et par MO

Composés	Chauffage classique			Micro ondes		
	t (h)	T(C°)	Rdt %	t (mn)	T (C°)	Rdt %
2a. X=I; Y= NH ₂	20	56	92	10mn	56	92
2b. X=Br; Y= OCH ₃	20	56	84	10mn	56	87
2c. X=Br; Y= OC ₂ H ₅	20	56	92	10mn	56	94
2d. X=I; Y= NH ₂	25	56	60	15mn	56	82
2e. X=Br; Y= OCH ₃	25	56	59	15mn	56	86
2f. X=Br; Y= OC ₂ H ₅	25	56	87	15mn	56	88
2g. X=I; Y= NH ₂	20	56	88	10mn	56	88
2h. X=Br; Y= OCH ₃	20	56	70	10mn	56	87
2i. X=Br; Y= OC ₂ H ₅	20	56	90	10mn	56	91

- Sans solvant

a- Synthèses des iminothiazolidinones

Au laboratoire du Professeur Rahmouni [21] la synthèse des 5-benzylidene-3-aryl -2-(arylimino)thiazolidin-4-one, des molécule à visées thérapeutiques ont aisément préparées avec d'exellents redements [](schéma 4)

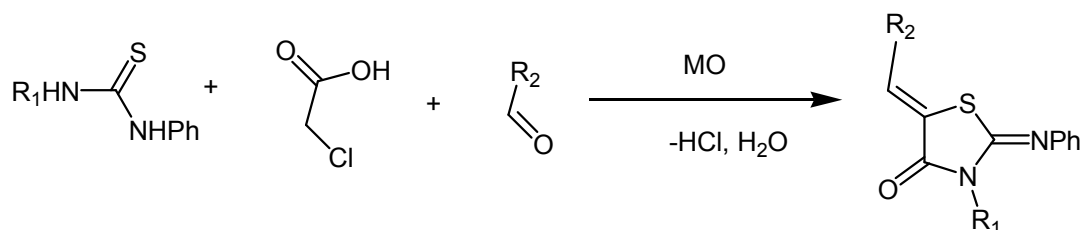


Schéma 4

b-Synthèse d'alcènes

La réaction de condensation de Knoevenagel des méthylènes activés sur le carbonyle permet d'obtenir des alcènes diversement substitués [22] (schéma 5)

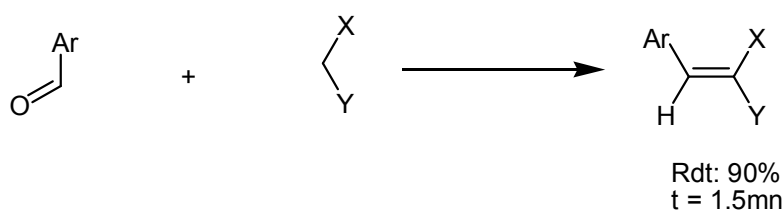


Schéma 5

- Avec support solide :

a- Synthèse de nouvelles spiro-rhodanine-pyrazolines

L'équipe de Ben-Alloum [23] a synthétisé de nouvelles spiro-rhodanine-pyrazolines par addition dipolaire-1,3 de la diphenylnitrilimine sur alumine en milieu sec sous irradiation micro-onde avec les 5-arylidenerhodanines. Ces dernières sont également préparées par une méthode plus générale. Il s'agit d'une condensation des dérivés de la rhodanine avec les aldéhydes sur support solide (Al_2O_3 ou KSF), sans solvant sous champs micro-ondes. Les arylidènes rhodanines sont obtenus avec de meilleurs rendements et une pureté nettement accrue par comparaison avec les méthodes synthétiques classiques (schéma 7).

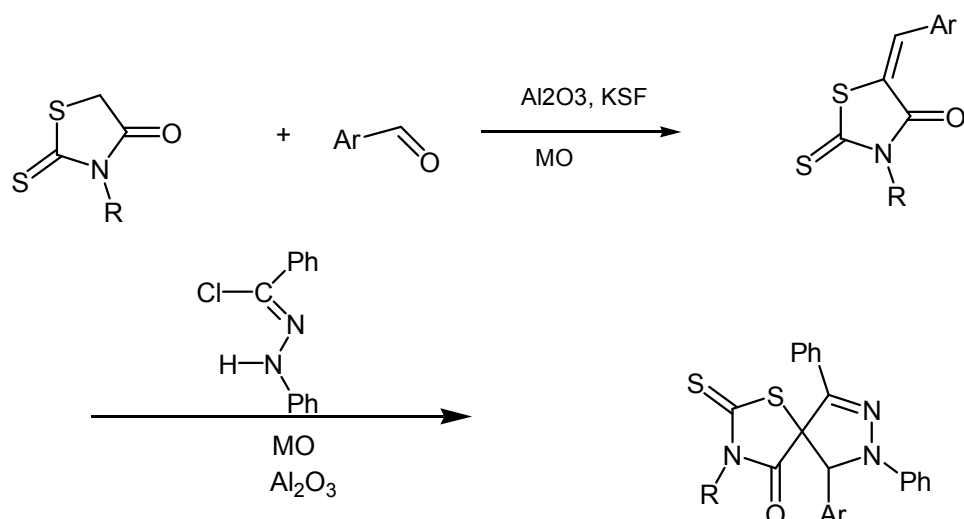


Schéma 7

b- Synthèse d'iminothiazoline

Le groupe de Kasmi [24,] a réexaminé la synthèse d'iminothiazoline sous activation micro-ondes selon une cyclisation de Hantzsch. L'iminothiazoline est obtenue quantitativement en une seule étape, avec un temps de réaction très réduit. L'utilisation du support a permis d'obtenir l'imine par « one pot ».

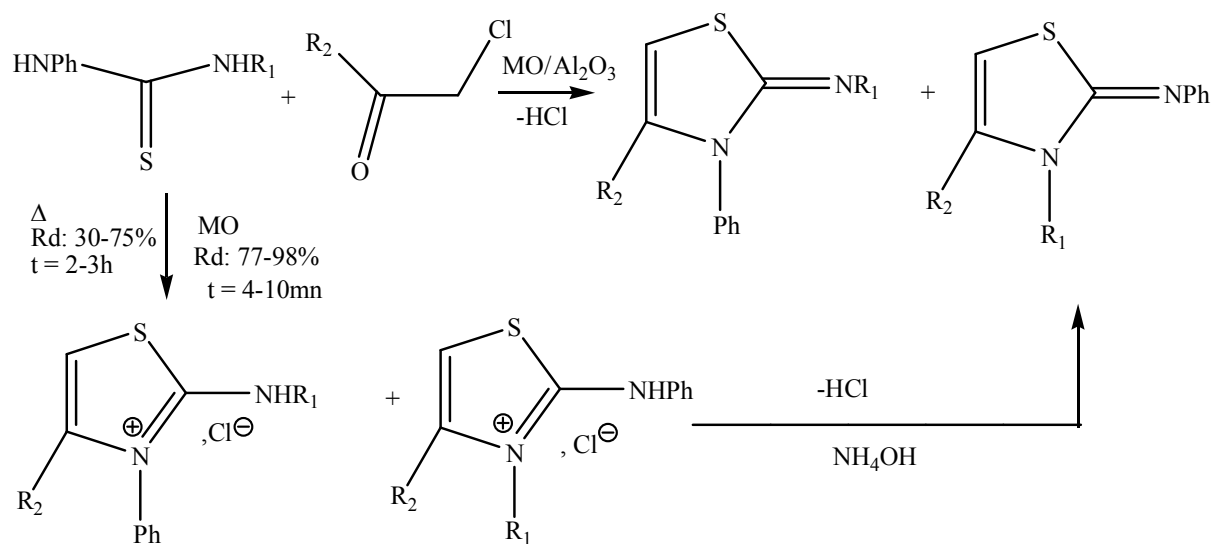


Schéma 8

c- Synthèse d'oximes

B. Touaux [25,] a synthétisé des oximes sur support solide sous irradiation micro-ondes multimodes « four domestique ». En comparaison avec la méthode classique les oximes sont obtenues rapidement avec de bons rendements (schéma 9).

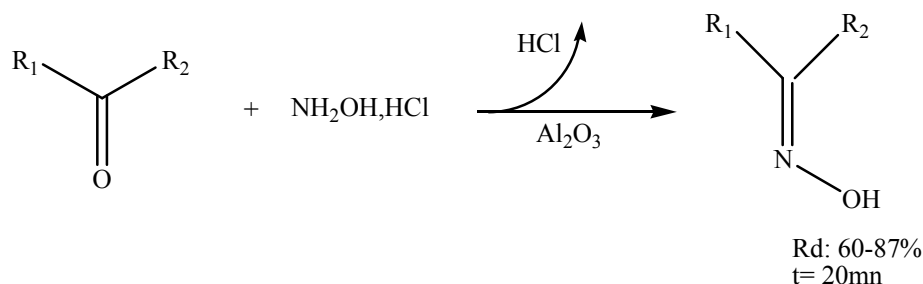


Schéma 9

d-Synthèse des trifluoroarylimidazoles

La cyclocondensation des carbotrifluorométhyl-arylidénediamine [26] conduit à une série 2-trifluorométhylarylimidazoles, avec de bons rendements. La réaction est effectuée dans un four domestique, sur support solide (K10) pendant 2 minutes.

Dans les mêmes conditions et par chauffage conventionnel, la réaction n'est pas observée (schéma 10)

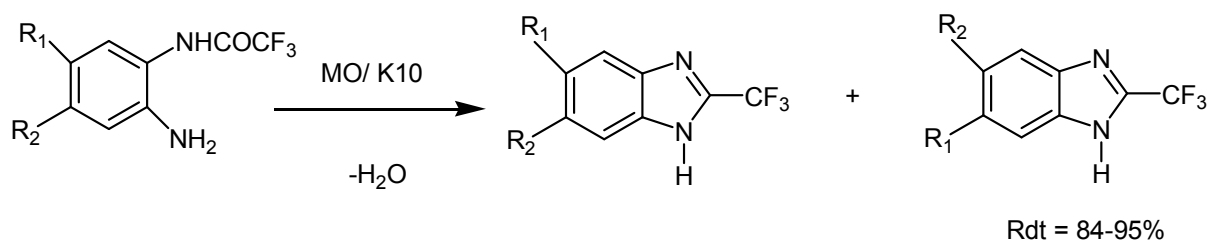


Schéma 10

e-Synthèse des amines tertiaires

Ju et ses collaborateurs [27] ont proposé une voie de synthèse verte respectueuse de l'environnement en utilisant l'eau comme solvant. La réaction consiste à alkyler des amines en présence de NaOH pendant 20 minutes. Les rendements obtenus sont satisfaisants (schéma 11)

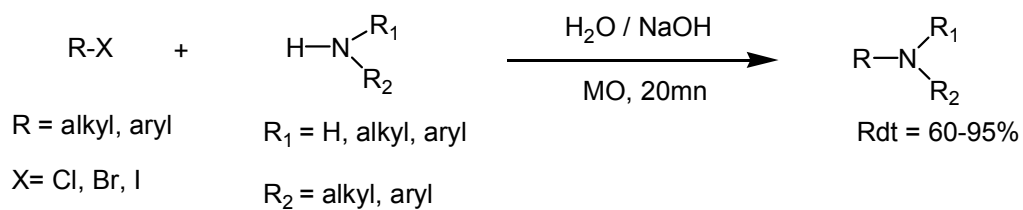


Schéma 11

La même réaction a été réalisée par chauffage conventionnel pendant 12h avec des rendements modestes (45%), avec en plus l'apparition de produits secondaires.

Références bibliographiques

1. Spencer, P. L., U.S. Patent, n° 2495429, du 24 Janv. **1951**.
2. Kingston, H. M.; Haswell, S. J. “*Microwave – Enhanced Chemistry*”, American Chemical Society, Washington, DC, **1997**, chap. 1, 3.
3. Heseck, J.A.; Wilson, R.C. *Anal. Chem.* **1974**, 46, 1160
4. a) Kingston, H. M.; Jassie, L.B. *Anal. Chem.* **1986**, 58, 2534.
b) Fischer, L.B. *Anal. Chem.* **1986**, 58, 261.
c) Grillo, A, C. *Spectroscopy*, **1988**, 4, 16.
5. Labrador, J.; Laviec, J.; Lorthioir- Pommier, J. *Prod. Probl. Pharm.* **1977**, 622.
6. Goerz, D. J.; Leonard, B. H., U.S. Patent, n° 3523076, **1970**.
7. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Roussel, J *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.
8. Michael, D. ; Mingos, P. ; Baghurst, D.R. *Application of Microwaves Dielectric Heating Effects to Synthetic Problems in Chemistry, Microwave-Enhanced Chemistry*, Edited by Kingston, H.M. and Haswell, S.J., **1997**, Chap. I.
9. Pour une revue sur les micro-ondes et hautes fréquences, le lecteur pourra consulter deux volumes édités par le comité français de l'électricité pour le congrès international de Nice (8-10 octobre 1991). Micro-ondes et hautes fréquences- Microwaves and high frequency
10. R.A. Abramovitch, *Org. Prep. Proc. Int.*, **1991**, 23, 685.
11. Michael, D.; Mingos, P.; Baghurst, D.R.; *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1
12. a) Loupy A. (ed.) **2002** - Microwaves in Organic Synthesis - Wiley-VCH.
b) Lidström P., Tierney J., Wathey B. et Westman J. **2001** - Microwave assisted organic synthesis, a review - *Tetrahedron* (report n°589), 57, p.9225-9283.
c) Caddick S. **1995** – Microwave Assisted Organic Reactions – *Tetrahedron* (report n°381), 51, p. 10403-10432.
13. R. Coumarmot, R. Diderot, J.F. Gardais Brevet Rhône Poulenc/Prolabo, n° 8 :0396 du **27/10/86**
14. Geyde, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Roussel, J. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 279.

15. Giguere, R.J.; Bray, T.L.; Duncan, S.M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4945.
16. Caddick, S. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 10403.
17. Guillard, J. *Thèse*, Université de La Rochelle, 1999.
18. Robledo, N. ; Escalante, J. ; Arzuffi, R. *Molecules.*, **2009**, 14, 2160.
19. Alajarin, R., Vaquero,J.J., GarciaNavioJ.L., Alvarez-Builla, J., *Synlett.*, **1992**, 297.

20. G. Zbncioc.;V. Beja. ; M.Risca. ; c.Moldeveanu. ; I.I.Mangalagiu. ; *Molecules*, 2009,14, 403,
21. S.Kasmi-Mir.; A.Djafri.; L.Paqui; J.Hameli.; M.Rahmouni ; *Molecules*, **2006**, 11, 597.
- 22 .Jae-Kon Kim, Pan-Suk Kwon and T. Wookwon., *Syn. Comm.*, **1996**,26, 53523.
23. Ben-Alloum, K.; Bakkas, S.; Bougrin, K.; Daoui, M. *New J. Chem.*, **1998**, 809
- 24 . S. Kasmi., J. Hamelin., H. Benhaoua., *Tetrahedron Lett*, **1998**, 8093
- 25 .a)B.Touaux, B.Klein, F. Texier-Boullet, J. Hamelin,*J.Chem.Research(s).*,**1993**, 116.
b) B. Touaux, Thèse d'Université de RennesI., **1994**, N° 1274.
26. K, Bougrin. ; A, Loupy. ; A, Petit. ; B, Daou. ;M , Soufiaoui. ; *Tetrahedron.*, **2001**,57,163.

27. Y, Ju. ; R-S, Varma. ; *Green Chem.* **2004**, 6, 219.

B- Rappels sur la chimie des Iminothiazolines

B-1.Introduction

Les Iminothiazolines sont des hétérocycles dotés d'un grand large panel d'activités biologiques : antivirale, antimicrobienne, anti-diabétique, anti-inflammatoire,... Certains de ces composés ont trouvé récemment d'intéressantes application dans le domaine de l'agriculture en tant que fongicide, pesticides, régulateurs de croissances des plantes , acaricides [1-8].

Cette famille d'hétérocycles soufrés constitue un outil de choix pour l'étude d'énantiomères sur phases stationnaires chirales [9].

La synthèse de molécules possédant un motif thiazolique [10] suscite un grand intérêt auprès des chercheurs en raisons de leurs caractères biologiques potentielles.

En plus des méthodes classiques, nous proposons de développer une méthode synthétique sans solvant utilisant l'activation micro-ondes. Cette méthode présente plusieurs avantages :

- Pureté et rentabilité du produit obtenu
- Facile à mettre en œuvre, économie de temps
- Absence de solvant, respect de l'environnement.

B-2.Les voies de synthèse des Imino-thiazolines

B-2.1. Synthèse de Hantzsch : Réactions des Thioamides.[11]

La principale méthode de synthèse d'iminothiazoline est la réaction de Hantzsch. Cette réaction bien que très ancienne , continue de faire l'objet d'études récentes , où les approches expérimentales sont largement discutés [12] (schéma 12)

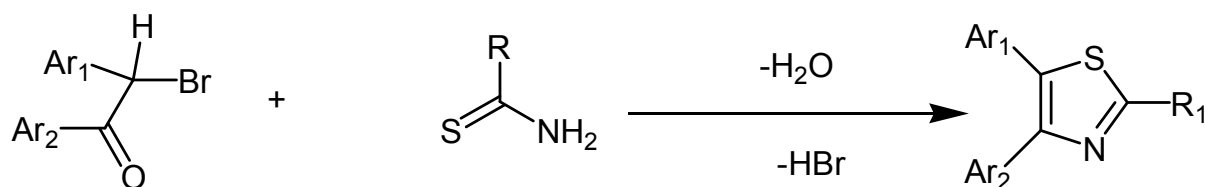


Schéma 12

B-2.2.Synthèse de Pop et Traumann : Réaction avec le thio-urées

C'est la synthèse de Hantzsch améliorée par Pop et Traumann [13], la thioamide est remplacée par la thio-urée en milieu alcoolique ou aqueux. Les rendements sont meilleurs avec les cétones α -halogénées (schéma 13).

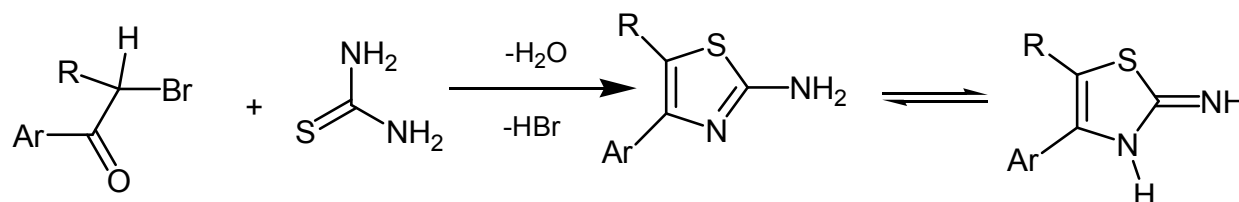


Schéma 13

Le produit intermédiaire est un sel halogénate, neutralisé par une base conduira à l'imino ou à l'aminothiazole.

Plusieurs auteurs ont effectué la synthèse de ces imines à partir de thio-urées et d'un excès de cétone α -halogénée en milieu alcoolique. La réaction dure 4 à 5 heures et aboutit après hydrolyse basique du milieu réactionnel aux imino-thiazolines.[14] (schéma 14).

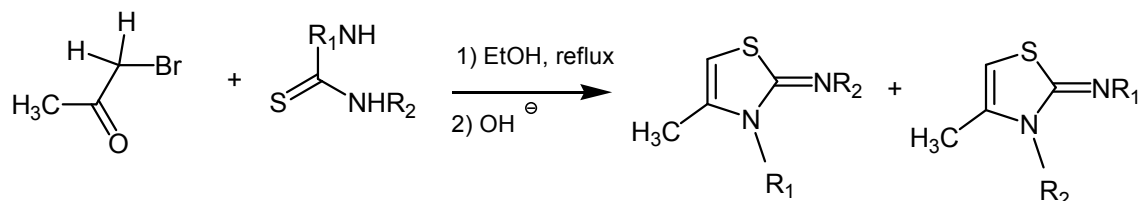


Schéma 14

Dans certains cas un mélange de deux isomères est observé (cas où R₁ = OCH₃, R₂ = CH₃).

Des résultats similaires ont été signalés lorsqu'on utilise la ω -bromoacétophénone sur des thio-urées dissymétriques [15]

Le problème de la régioisomérisie reste posé. Certains auteurs ont essayé de l'expliquer en proposant le mécanisme suivant :

L'obtention des deux isomères est expliquée par le caractère nucléophile de l'azote endocyclique (schéma 15)

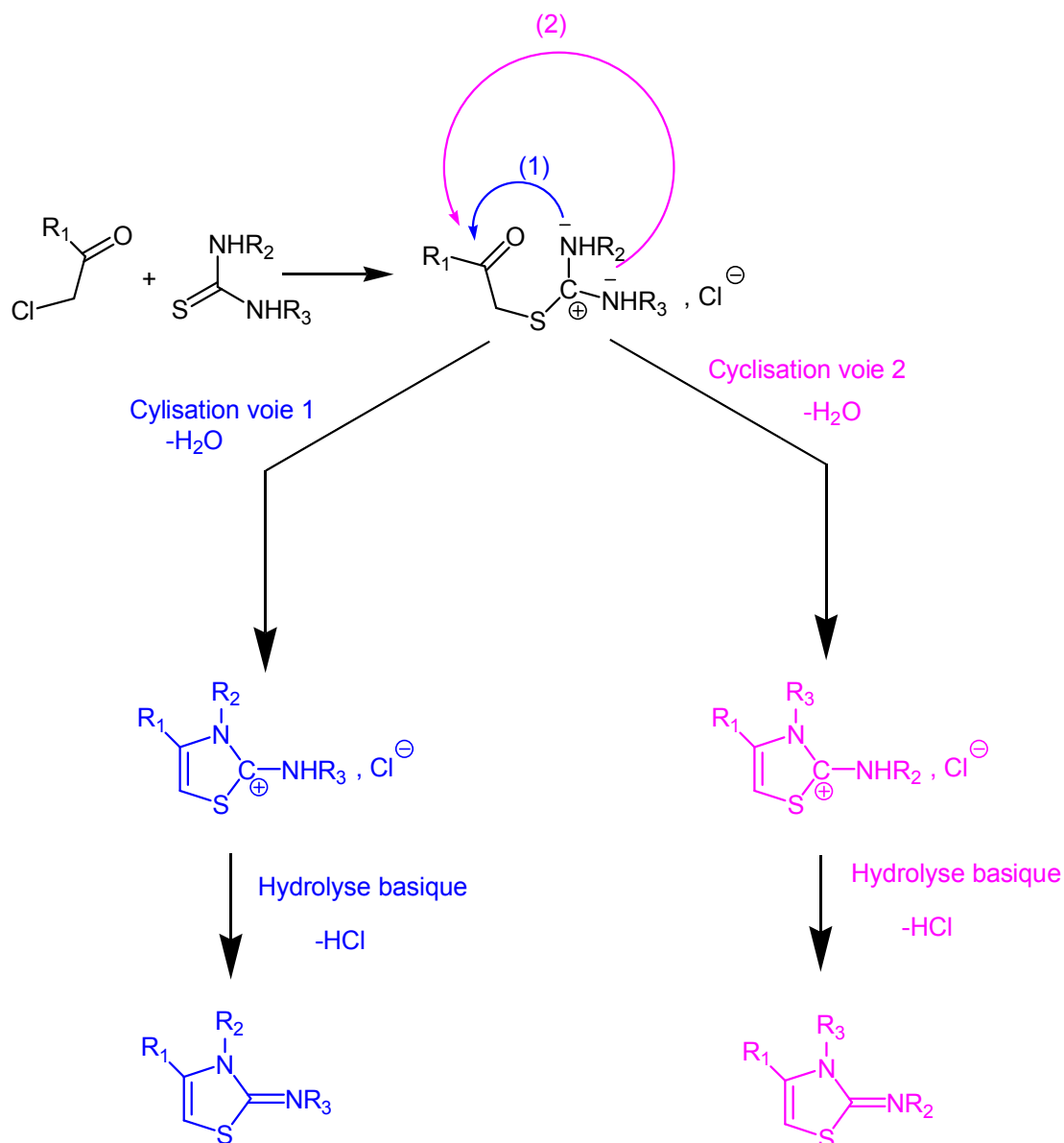


Schéma 15

Discussion du mécanisme :

La première étape repose sur l'attaque nucléophile du soufre sur le carbone électrophile porteur de l'halogène. L'intermédiaire chargé cyclise par addition nucléophile intramoléculaire de l'azote sur le carbonyle. Deux modes de cyclisations sont a priori possibles : la voie 1 et la voie 2.

Cette cyclisation est favorisée par un chauffage et conduit à un sel qui sera par la suite neutralisé par une base.

Cette réaction peut être affectée par des conditions expérimentales du milieu réactionnel.

Bramley et ses collaborateurs [16] ont montré que la condensation des cétones α -halogénées sur des thiourées N-monosubstituées en milieu acide (HCl/EtOH) mène à un mélange de N-substitué amino-2-thiazoles et de disubstitué -imino -2 dihydro -2,3-thiazoles, est obtenue dans des proportions qui dépendent des conditions expérimentales (températures, temps de réaction et proportions HCl/EtOH). Par contre, en milieu neutre (acétone), un seul produit est obtenu. (schéma 16)

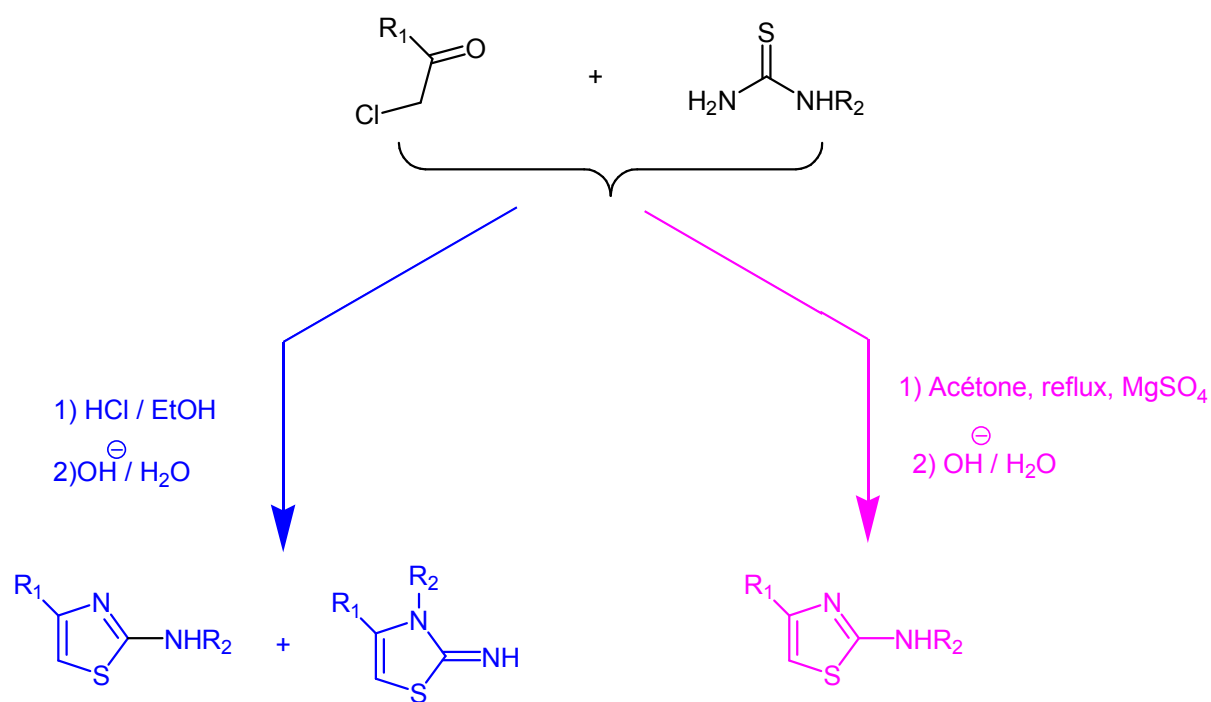


Schéma 16

Le groupe de Roussel [17] s'est intéressé à l'étude analytique de ces imino-thiazolines. Les Imino-thiazolines sont obtenues par condensations des thio-urées symétriques sur des cétones α -halogénées comme le montre le schéma suivant (schéma 17)

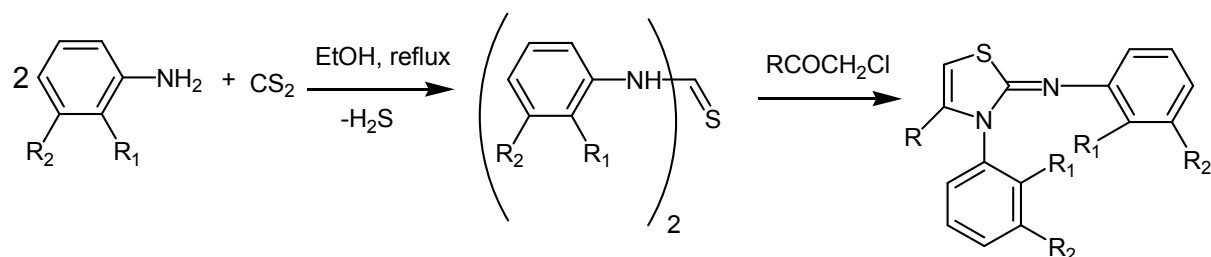


Schéma 17

La thiourée symétrique est obtenue par une méthode directe en faisant réagir 2 moles d'amines aromatiques sur 1 mole de sulfure de carbone .

B-2.3. Synthèse à partir de α -halogéno-imine

N.De Kimpe et ses collaborateurs [18] ont rapporté une nouvelle variante de la synthèse de Hantzsch , en faisant réagir les α - bromocétimines sur le thiocyanate de potassium au reflux dans de l'acétonitrile. L'iminothiazoline est obtenue après substitution nucléophile de l'ion bromure par l'ion thiocyanate suivie d'une cyclisation intramoléculaire.

Les imines sont obtenues avec d'excellents rendements 80-100% (schéma 18)

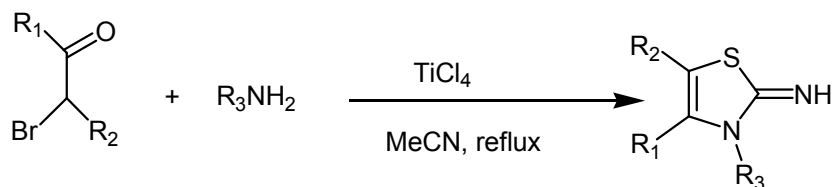


Schéma 18

Les 2-chloro-oxiranes se comportent comme des α -chloroacétone potentielles et réagissent sur les thio-urées pour conduire quantitativement aux imino-thiazolines [19] (schéma 19).

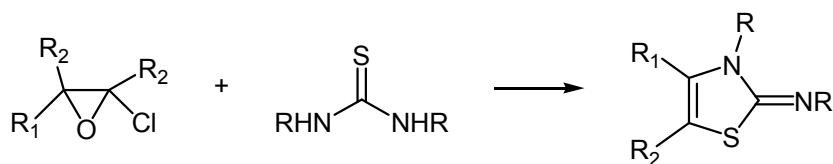


Schéma 19

B-2.4. Synthèse à partir des aroylthiourées

Plusieurs équipes [20] se sont intéressées à cette voie d'accès aux 2-acyl-imino-3-alkyl 3H-thiazoles en utilisant comme précurseur les aroylthiourées. Les premiers travaux réalisés dans ce domaine appartiennent à Murav'eva [21] (schéma 20).

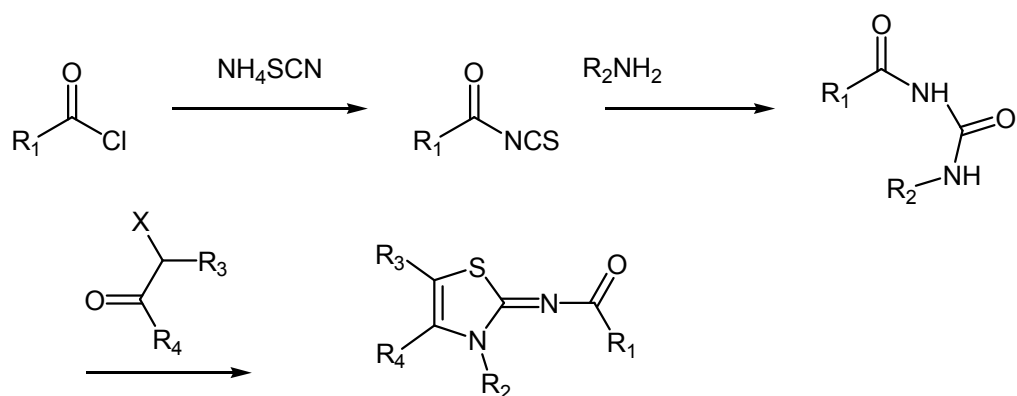


Schéma 20

B-2.5. Synthèse sous activation micro-onde

Dans un travail antérieur, Dr Kasmi a réexaminé la réaction de Hantzsch en milieu sec et sur support solide (Al_2O_3) et sous activation micro-ondes [22].

L'imine est obtenue pure sans purification aucune et avec de très bons rendements (schéma 21)

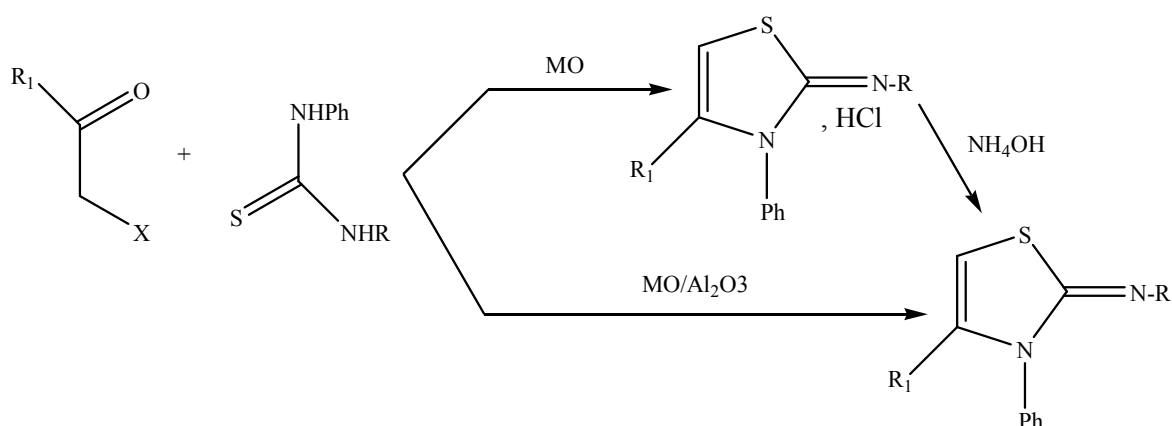


Schéma 21

B-2. 6. Extension de la réaction de Hantzsch : obtention des bis-iminothiazolines.

Une variante de bis iminothiazoline a été également synthétisée par le groupe du Pr. Djafri [23] selon un principe assez similaire (schéma 22).

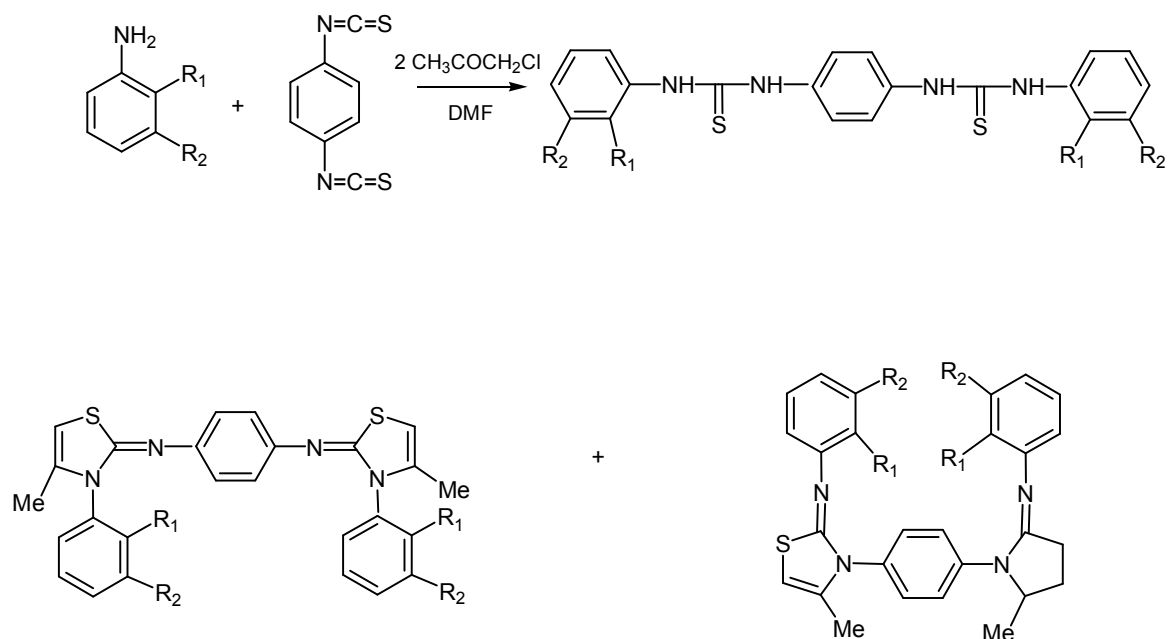


Schéma 22

B- 2. 7.Par synthèse supportée : Synthèse de 2-Imino-1,3-thiazolines en phase solide

Une autre stratégie développée récemment par Bae et ses collaborateurs [7] implique l'utilisation d'un support, un polymère avec un motif aldéhyde (schéma 22).

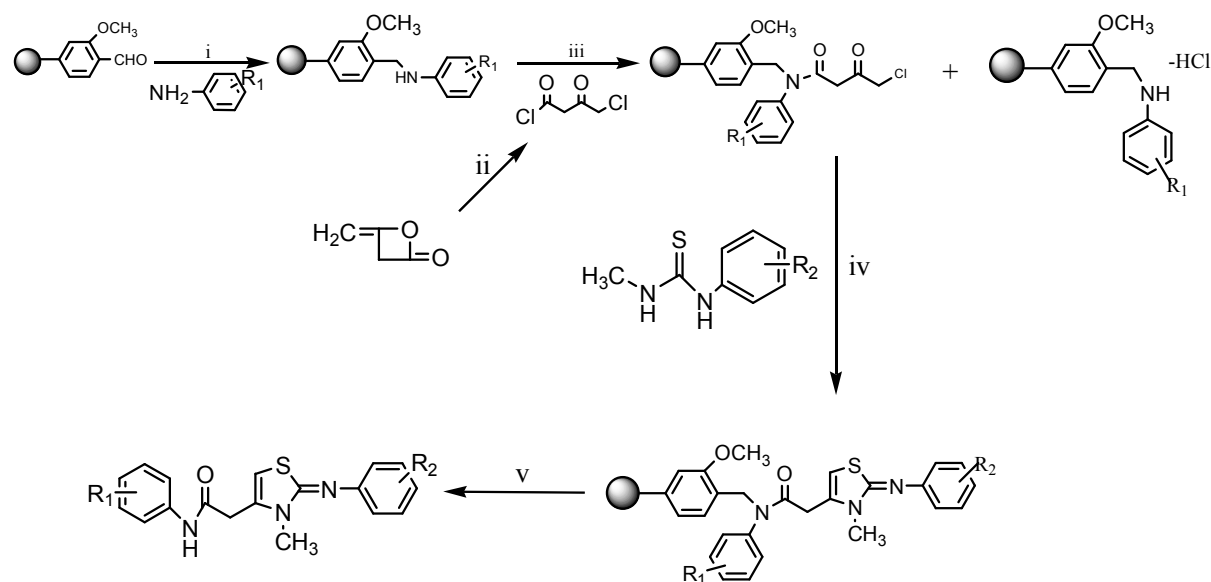


Schéma 22

Réactifs et conditions :

(i) aniline (5 éq), NaB(OAc)₃H (3 éq), AcOH(10 éq), THF à température ambiante pendant 24h, (ii) 4% (w/w) Cl₂ solution dans DCM (1éq) à -10°C pendant 2h, (iii) acyle de vinyle (3éq) à 10°C pendant 3h, (iv) thiourées (2éq) DMF à 80°C pendant 12h, (v) 50% TFA/DCM pendant 3min.

L'efficacité de cette méthode de synthèse et la grande disponibilité de l'aniline substituée et les thio-urées constituent une procédure idéale pour la préparation des nouveaux produits centrés sur la 2-imino-1,3thiazolines qui ont une activité antifongique.

B-2.8. Synthèse par « one pot »

Plus récemment, le groupe de Murru [25] a proposé une synthèse originale comme voie d'accès aux iminothiazolines en mode « one pot ». L' α -bromoacétone est obtenue in situ par action du réactif EDPBT ([1,1'-éthane-1,2-diyl]dipyridinium bistrébromure) sur l'acétone, réagit sur la benzoylphénylthiourée en présence d'une base la triéthylamine. Les iminothiazolines sont obtenues avec de bons rendements (schéma 23).

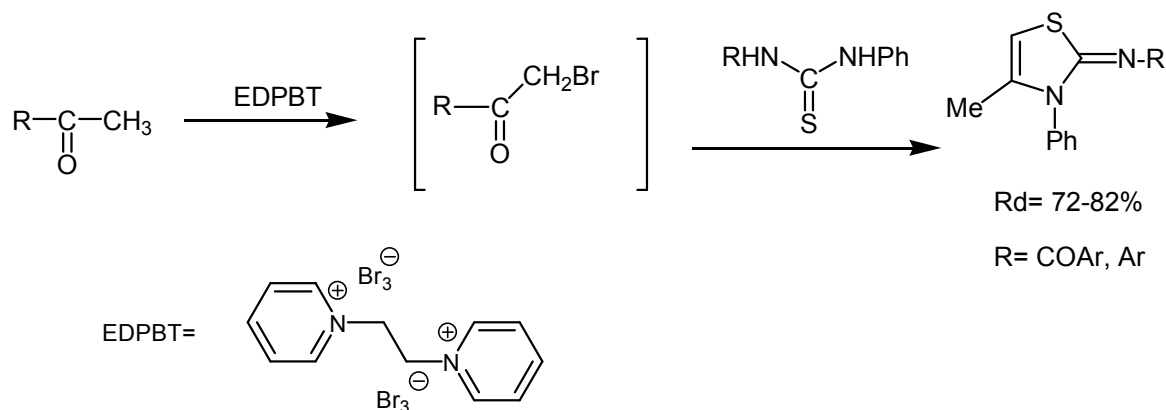


Schéma 23

Ces auteurs ont adapté cette même voie de synthèse pour réaliser des analogues à la Pifithrin- α , candidates potentielles des pathologies neuro-dégénératives, telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson [26] (schéma 24)

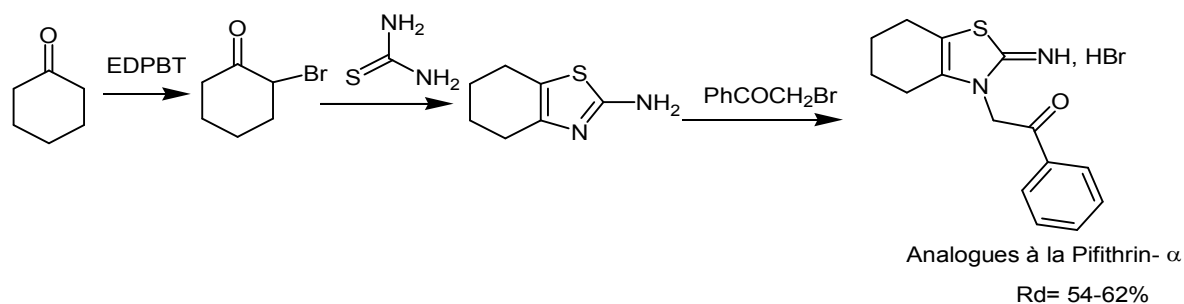


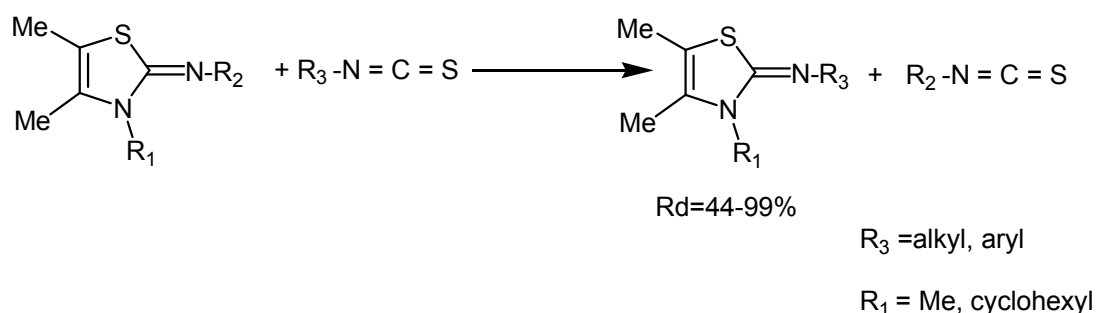
Schéma 24

L' α -bromocyclohexanone est générée in situ grâce à l'action de bromation du réactif EDPBT sur la cyclohexanone. Ce dernier réagit avec la thio-urée pour conduire dans un premier temps à l'aminobenzothiazole .

L' α -bromoacétophénone préparée de la même manière que la cyclohexanone bromée, est ajoutée in situ à l'aminobenzothiazole en présence d'une base et au reflux dans de l'acétonitrile. Les analogues à la Pifithrin- α sont ainsi obtenues avec un rendement modeste.

B-2.9. Synthèse à partir de la transposition d'isothiocyanates

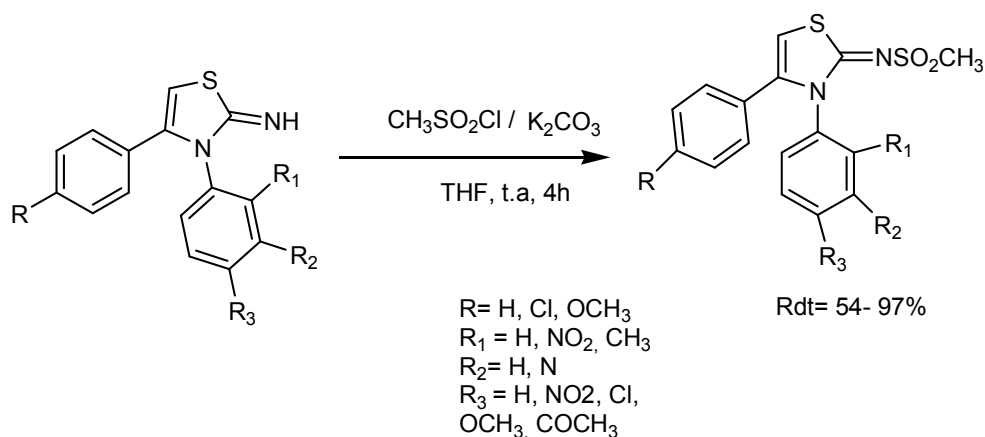
Shin et ses collaborateurs [26] ont suggéré une version alternative à la cyclisation de Hantzsch , qui consiste à apporter une solution à la r gioisom rie qui apparaît lors de la cyclisation des thio-urées dissymétriques avec des cétones α -halogénées. Il s'agit de transposer des isothiocyanates sur des iminothiazolines au reflux du toluène et à une température de 105 C pendant 16heures (schéma 25)



Schéma 25

B-2.10. Synthèse à partir d'iminothiazoline

La condensation des 3,4-diaryl-2-imino-4- thiazolines avec le chlorure du méthane sulfonyl a permis à l'équipe de Sondhi [27] d'obtenir une gamme de dérivés iminothiazolines selon le schéma suivant.



Schéma 25

L'iminothiazoline de départ est préparée par condensation du phénacylthiocyanate substitués sur des hydrochlorures d'amines selon le protocole [28]. Il a été montré que le composés suivants montrent respectivement une inhibition élevée vis-à-vis des lignées cellulaires du cancer du colon (COLO-205) et anti-inflammatoire.(figure 3)

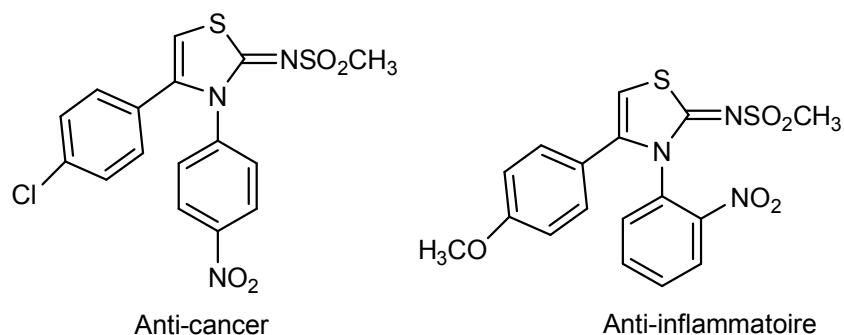


Figure 3

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse des iminothiazoles obtenues par cyclisation de Hantzsch à partir de thio-urées et de cétones α -halogénées .Elles sont effectuées soit thermiquement dans des solvants organiques, soit par « one pot » sur support solide sous activation micro-ondes.

Compte tenu de l'importance de cette famille de dérivés thiazoles à propriétés biologiques importantes, nous nous sommes intéressées à une nouvelle voie d'accès à ces iminothiazolines sans faire appel à la cyclisation de Hantzsch. La voie de synthèse que nous proposons est facile à mettre en œuvre, en utilisant en plus du chauffage conventionnel, l'activation micro-ondes.

Références bibliographiques

1. (a) Ivanov, Y. Y.; Tkachenko, S. E.; Proshin, A. N.; Bachurin, S. O. *Biomed. Khim.* **2003**, *49*, 92; (b) Baumann, R. J.; Mayer, G. D.; Fite, L. D.; Gill, L. M.; Harrison, B. L. *Chemotherapy* **1991**, *37*, 157;
2. Sondhi, S. M.; Singh, N.; Lahoti, A. M.; Bajaj, K.; Kumar, A.; Lozach, O.; Meijer, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4291;
3. Manaka, A.; Sato, M.; Aoki, M.; Tanaka, M.; Ikeda, T.; Toda, Y.; Yamane, Y.; Nakaike, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *11*, 1031;
4. Webel, L. M.; Degnam, M. B.; Harger, G. F.; Capps, D. B.; Islip, P. J.; Closier, M. D. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 995.
5. (a) Nagasaki, F.; Yamada, T.; Takahashi, E.; Kitagawa, Y.; Hatano, R. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63250371, 18/10/1988; *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 192810;
6. Hoelzel, H.; Creuzburg, D.; Stohr, P.; Dehne, H.; Teller, J.; Kranz, L.; Luthardt, H.; Roethling, T.; Kaestner, A. Ger. DD 258168, 13/07/1988; *Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 2681g.
7. Bae, S.; Hahn, H. G.; Nam, K. D.; Mah, H. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 7.
8. Kim, D.-S.; Joeng, Y.-M.; Park, I.-K.; Hahn, H.-G.; Lee, H.-K.; Kwon, S.-B.; Jeong, J. H.; Yang, S. J.; Sohn, U. D.; Park, K.-C. *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 180.
9. a) C. Roussel. ; R. Kaid-Slimane. ; F. Andreoli. ; M. Renaudin. Nicolas Vauyne. ; *Chirality*; **2008**, *21*, 160 b) Roussel, C. ; Hart, N. ; Bonnet, B. ; Suteu, C. ; Hirtopeanu, A. ; Kravtsov, V. C. ; Luboradzki, R. ; Vanthune, N. ; *Chirality*, **2002**, *14*, 665.
10. a) Lewis, JR. ; Nat. Prod. Rep. **1999** *16*, 389. b) Clemence, F. ; Marter, OL. ; WC. ; Hamilton, HW. ; Taylor, MD. ; Ryan, MJ. ; Taylor, DG. Jr. ; Connolly, CJC. ; Doharty, AM. ; Rapundalo, ST. ; Michniewicz, BM. ; Olzon, SCJ. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*:2562 5. c) Prabhakar, Y. S.; Manish, V. R. S.; Gupta, K.; Katti, S. B., *Top. Heterocycl. Chem* (Springer), **2006**, *4*, 161. d) Verma, A.; Saraf, S. K., *Europ. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 897. e) Gürsoy, A.; Terzioglu, N.; Ötük, G., *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 753. f) Bondock, S.; Khalifa, W.; Fadda, A.A., *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1601. g) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incertia, M.; Zania, F., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 3859. h) de Aquino, T. M.; Liesen, A. P.; da Silva,

- R. E. A.; Lima, V. T.; Carvalho, C. S.; de Faria, A. R., de Araújo, J. M.; de Lima, J. G.; Alves, A. J.; de Melo, E. J. T.; Góes, A. J. S., *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 446.i)
- Rawal, R. K.; Kumar, A.; Siddiqi, M. I.; Katti, S. B., *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*, 155.
11. Hantzsch, A. ; *Ann. Chem* , **1888**, *31*, 249.
 12. a) Singh, CB.; Murru.S; Kaval.; Patel.BK; *J.Med.Res.***2007**, 136.
 b) Singh, CB.; Murru.S; Kaval.; Patel.BK.; *Org.Lett.***2006**, *8*,5397.
 c) D'hooge.M.; Waterinckx.A.; DE Kimpe. N.; *J.Org.Chem.***2005**, *70*, 227.
 13. Trauman, V. ; *Ann. Chem.* **1888**, *29*, 3.
 a) Roussel, C. ; Hart, N. ; Bonnet, B. ; Suteu, C. ; Hirtopeanu, A. ; Kravtsov,
 b) V. C. ; Luborradzki, R. ; Vanthune, N. ; *Chirality*, **2002**, *14*, 665.
 14. Bartoszewski, J.; Jezymanowoska, Z. *Rosinski.Chem*, **1961**, *38*, 919..
 15. Korohoda, M. ; Boyarska, A.B. *Polish.Journal.Chem*, **1983**,*58*, 447.
 16. S.E.Bramley, V. Dupplind, G.C. Goberdhan andd G.D. Maéakin, J. Chem.Soc. transl. **1987**, 639.
 17. a) N ; Bouchekara .M ; Djafri . Roussel, C. ; Vanthuynne . ; *Arkivoc*, **2002**, (*X*), 72
 b) C.Roussel.; N., Vanthune. ; M.Bouchkara . ;A.Djafri. ;J. Elguero. ; I. Alkorta. ; *J.O.C.* ; **2008**, *73*, 403.
 18. De Kimpe, N.; Boellens, M.; Declercq, J.P.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 3441.
 19. Gasteiger, J.; Herzig, C.; *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2607.
 20. Manaka, A.. Ishii, T.; Takahashi, K.; Sato, M. *Tetrahedron Lett*, **2005**, *46*, 419.
 21. a) Murav'eva, K.M.; Shchukina, M.N. *Z. Obshch. Khim.*, **1960**, *30*, 2327. b)
 b) Murav'eva, K.M.; Shchukina, M.N. *Z. Obshch. Khim.*, **1960**, *30*, 2334.
 - 22 S. Kasmi., J. Hamelin., H. Benhaoua., *Tetrahedron Lett*, **1998**, 8093
 23. M. Zebida. ; Mémoire de magister de l'Université d'Es-Sénia, Oran, Algérie, **2004**
 24. Murru,S. ; Singh,C.B. ; Kavala, V. ; Patel , B.K. ; *Tetrahedron* , **2008**, *64* , 1931.
 25. (a) Zhu, X. X.; Yu, Q. S.; Culter, R. G.; Culmsee, C. W.; Holloway, H. W.; Lahiri, D. K.; Mattson, M. P.; Greig, N. H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5090;
 (b) Komarov, P. G.; Komarova, E. A.; Kondratov, R. V.; Chritov-Tselkov, K.; Coon, J. S.; Chernov, M. V.; Gudkov, A. V. *Science* .**1999**, *285*, 1733;
 (c) Barchechath, S. D.; Tawatao, R. I.; Corr, M.; Carson, D. A.; Cottam,

- H. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6409; (d) Pietrancosta, N.; Moumen, A.;
Dono, R.; Lingor, P.; Planchamp, V.; Lamballe, F.; Bahr, M.; Kraus,
J.-L.; Maina, F. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3645.
- 26.** Shin, D. ; Lee, J. ; Dal. Nam, K. and Hahn, H-G. *Tetrahedron Lett*, **2007**, *48*,
3089.
- 27.** S. M. Sondhi · ; R.Rani · ;P. P. Gupta · . ; S. K. Agrawal · ;A. K. Saxena .; *Mol
Divers* ,**2009**, *13*,357–366.
- 28.** M.P.Manhajan. ; S.K.Vasunddeva. ; N.K. ; Ralhan ;. *Indian Journal of Chemistry*,
1972, *10*, 318.

CHAPITRE II

Nouvelle voie d'accès aux Iminothiazolines

II-1. introduction

La réaction de Hantzsch [1] , bien que très ancienne, continue de susciter un grand intérêt auprès des chimistes en raison des propriétés biologiques intéressantes de hétérocycles soufrés obtenus par cette réaction.

Le mécanisme de formation des Imino-thiazolines à partir de la condensation des cétones halogénées sur des thio-urées dissymétriques est très largement décrit dans la littérature : Nous l'avons exposé dans la partie précédente.

L'obtention de deux isomères est possible lorsque la nucléophilie des deux azotes est voisine. La méthode de Hantzsch ne permet pas de résoudre d'une manière tangible le problème de la régioisométrie.

Pour notre part, nous nous sommes intéressées à une nouvelle voie d'accès aux Imino-thiazolines en condensant des amines primaires sur des sels thiazoliums, qui sont obtenus à partir d'une molécule synthon ; la thiazolinethione.

Deux méthodes de chauffage sont envisagés : le bain d'huile et l'irradiation micro-ondes. L'utilisation de cette dernière permet d'obtenir des imines avec des rendements notables en un temps très réduit.

II- 2.Stratégie de synthèse

Le sel thiazolium **4** obtenu par simple alkylation de la thione **3** [2 ,3] est condensé aux amines primaires en présence d'un support solide (Al_2O_3 , SiO_2) ou d'une base, la triéthylamine pour conduire à l'iminothiazoline attendue (schéma 18)

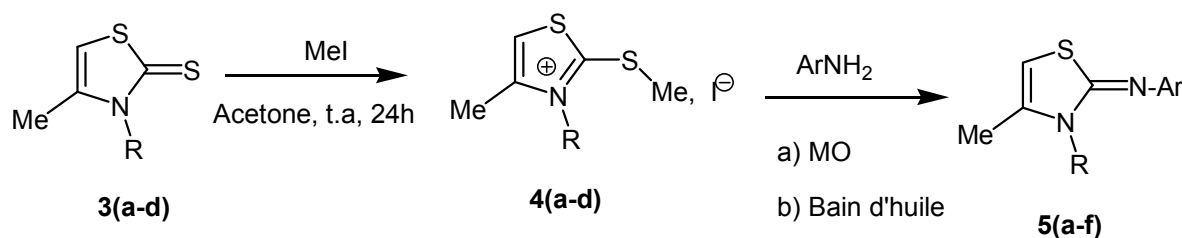


Schéma 17

II- 3.Préparation des produits de départ.

II- 3. 1 . La thiazolinethione : rappel

Ce sont des hétérocycles soufrés doués d'activités biologiques : antivirales , antimalariales, antibactériennes et antifongiques [4].

Cette famille de composés est également utilisée comme intermédiaire synthétique par exemple dans des molécules à caractères biologiques [5] et plus récemment impliquées dans la synthèse des colorants [6]

Notre travail s'articule autour de cette molécule précurseur pour la construction des iminothiazolines, c'est pourquoi, il nous apparut opportun de faire un rappel bibliographique sur ce synthon.

Plusieurs approches synthétiques sont proposées dans la littérature nous avons recensé quelques unes d'entre elles dans le schéma suivant.

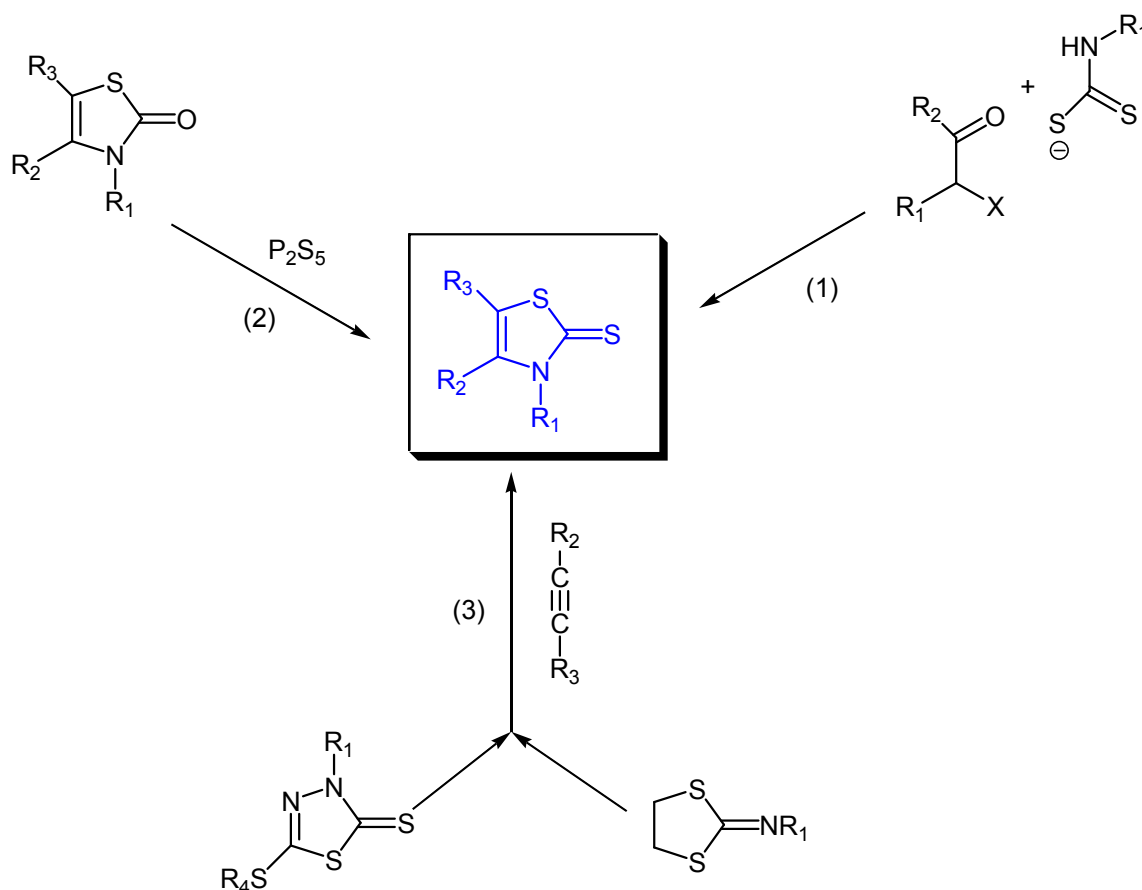


Schéma 18

Route 1 : Il s'agit de la cyclisation de Hantzsch améliorée par la suite par plusieurs auteurs [7]

Route 2 : Cette voie secondaire consiste à traiter une thiazolone par P_2S_5 . la thiazolone est obtenue par hydrolyse acide sur l'iminothiazoline[8].

Route 3 : C'est une cyclo-addition 1.3 des composés acétyléniques sur les dithiolanes imines [9].

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser à l'approche **1** car très largement décrite dans la littérature

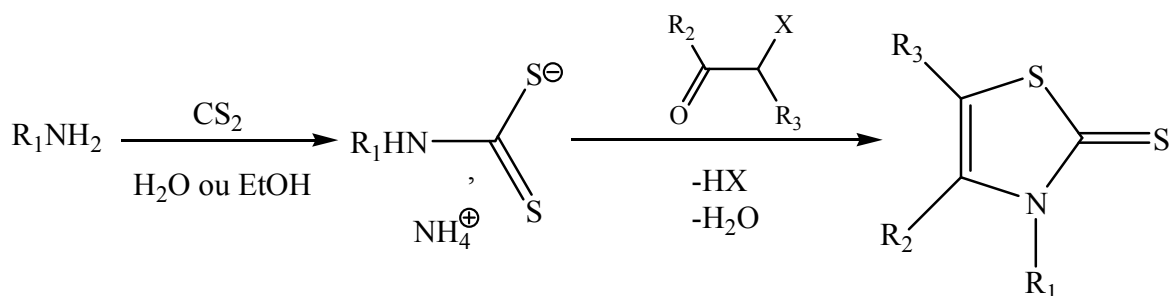
Route 1 : Cyclisation de Hantzsch

Dans le chapitre précédent, nous avons déjà décrit la réaction de Hantzsch pour l'obtention des imines à partir des thio-urées.

Avec un principe similaire, la thione est obtenue par cyclisation de Hantzsch en remplaçant la thio-urée par le dithiocarbamate d'ammonium. Nous avons sélectionné quelques unes de ces réactions décrites dans la littérature.

- **Réactions des dérivés carbonyles α halogénés sur les dithiocarbamates (DTC)**

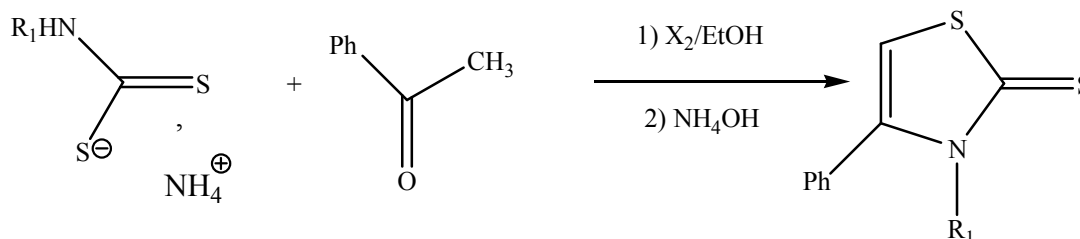
Miollatti [10,11] fut le premier à mettre en œuvre la cyclisation de Hantzsch . La thioamide est remplacée par le dithiocarbamate d'ammonium (DTC) qui réagit en milieu aqueux ou alcoolique sur les dérivés carbonyles α halogénés. Le DTC en présence d'une acétone α -halogénée se cyclise après élimination de HX et de H_2O en milieu acide, la thioazolinethione est obtenue quantitativement (Schéma 19).



- **Réactions de l'acétophénone sur le DTC en présence de X₂ (X = I, Br)**

GN Mahapatra et ses collaborateurs [12,13] ont élaboré une voie de synthèse des thiazolinethiones à partir du dithiocarbamate d'ammonium et d'une acétophénone en présence de brome (ou iode) au reflux dans de l'éthanol pendant 18heures.

Après traitement du résidu par une solution basique NH₄OH, le produit est purifié par recristallisation dans l'éthanol avec un rendement satisfaisant (80%) (Schéma 20).



$R_1 = \text{aryl}, X = \text{Br}, \text{I}$

Schéma 20

- **Réaction de Humphlett**

Humphlett, [14,15] s'est inspiré de la méthode de Miollatti, en la modifiant légèrement, il a ainsi préparé les 1,3 thiazoline -2-thiones en faisant réagir un sel dithiocarbamate avec un dérivé carbonylé α -halogéné. La thiazolinethione est obtenue avec de bons rendements (schéma 21). Le dithiocarbamate précurseur de ces hétérocycles est obtenu par réaction du disulfure de carbone, sur une amine primaire en présence d'une base organique, la triéthyl amine.

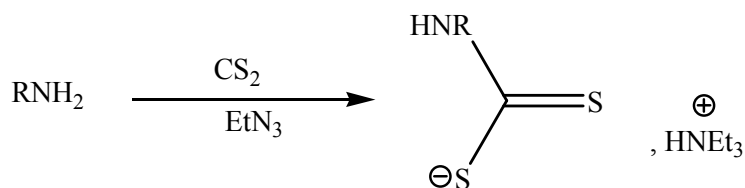


Schéma 21

Lorcy a utilisé la méthode de Humphlett pour synthétiser des thiazolinethiones et des bisthiazolinethiones précurseurs des DTDAF (dithiadiazafulvaléne) [16,17] (Schéma 22).

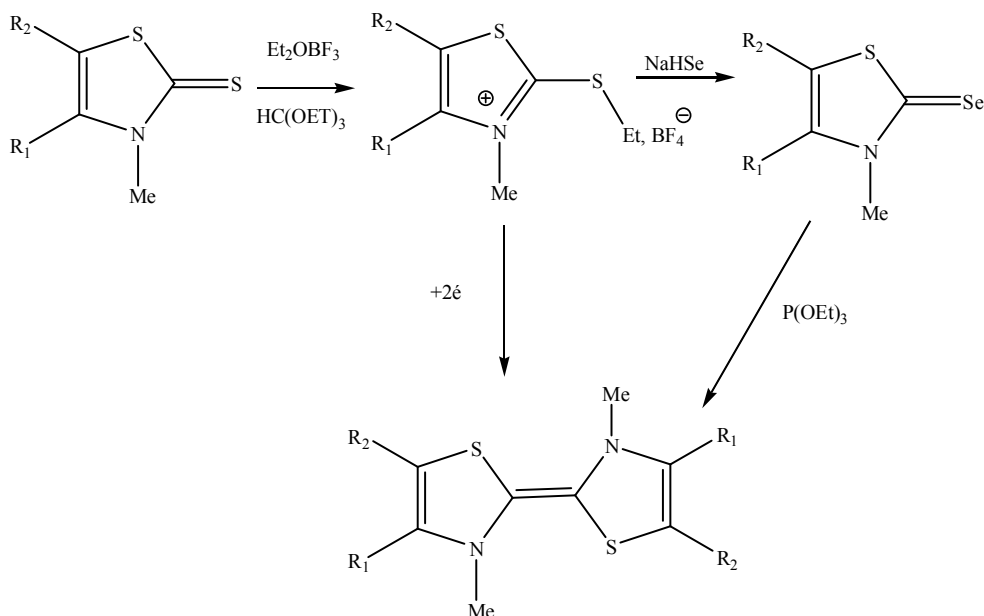


Schéma 22

II- 3.2 . Synthèse de la thiazolinethione

Nous nous sommes appuyées sur les travaux de Roussel pour préparer les thiazolinethiones [18].

La thione est obtenue quantitativement après purification dans un mélange éthanol/eau.

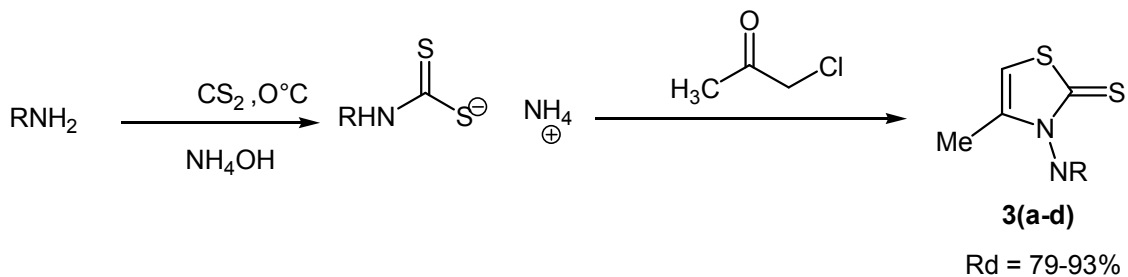


Schéma 23

Les résultats expérimentaux et les caractéristiques spectroscopiques RMN des thiazolines **3** sont confinés dans les tableaux 2 , 3 et 4

Tableau 2 : Résultats expérimentaux des thiazolinethione **3(a-d)**

Composés	R	Rd%	F(°C)
3a	Me	79	114
3b	Ph	83	152
3c	p-Me-C ₆ H ₄	90	112
3d	CH ₂ Ph	93	90

II- 3.3 .Détermination structurale :

Les caractéristiques spectroscopiques RMN¹H et ¹³C sont compatibles avec la structure proposée. Le tableau 2 et 3 résument les propriétés spectroscopiques des thiazolinethiones.

Tableau 3 : Caractéristiques RMN¹H des thiazolinethione 3(a-d)

Composés δ (ppm)	R	Me ₄	H ₅
3a	Me	2.31	6.30
3b	Ph	1.99	6.39
3c	p-Me-C ₆ H ₄	1.95	6.34
3d	CH ₂ Ph	1.96	6.38

Tableau 4 : Caractéristiques RMN¹³ C des thiazolinethione 3(a-d)

Composés δ (ppm)	R	Me ₄	C ₂ (C=S)	C ₄	C ₅
3a	Me	15.71	187.83	139.93	105.95
3b	Ph	16.10	190.2	140.1	106.35
3c	p-Me-C ₆ H ₄	16.17	190.13	139.77	106.25
3d	CH ₂ Ph	16.13	190.3	140.2	106.20

II-3.4. Obtention des sels thiazoliums

Les sels thiazoliums **4** sont obtenus en alkylant les thiones **3** par un excès d'iodure de méthyle dans de l'acétone et a température ambiante pendant 24h. Après filtration sur papier filtre et lavage à l'acétone, les sels thiazoliums sont obtenus avec de bons rendements (schéma 24).

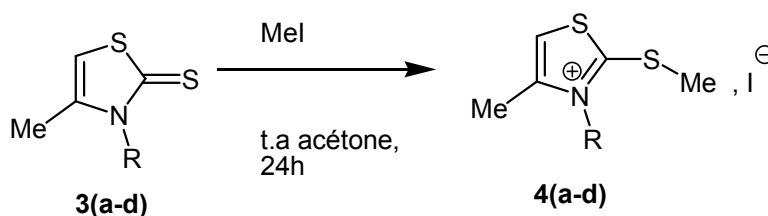


Schéma 24

Les caractéristiques physiques ainsi que les résultats spectroscopiques sont regroupés dans les tableaux 5 et 6

Tableau 5 : Caractéristiques physiques des sels thiazoliums 4(a-d)

Composés	R	Rd%	F(°C)
4a	Me	75	114
4b	Ph	73	152
4c	p-Me-C ₆ H ₄	81	112
4d	CH ₂ Ph	82	180

Tableau 6 : Caractéristiques RMN¹H des sels thiazoliums 4(a-d)

Composés δ(ppm)	R	Me ₄	MeS	H ₅
4a	Me	2.54	2.98	7.59
4b	Ph	2.30	2.93	7.46
4c	p-Me-C ₆ H ₄	2.27	2.95	8.22
4d	CH ₂ Ph	2.32	2.94	7.50

II- 3.5 .Résultats et discussions :

L'examen des tableaux 2, 3 et 5 appelle les commentaires suivants :

- **RMN¹H**

Le spectre du proton fait apparaître un singulet très déblindé attribuable au proton éthylénique du cycle thiazolique.

δ H₅ : 6.30-6.39 ppm (pour les thiones)

δ H₅ : 7.46-8.22 ppm (pour les sels thiazoliums)

Les spectres des sels possèdent en plus un singulet caractéristique aux protons de CH₃-S.

D'une manière générale, on observe un déblindage pour les sels qui peut s'expliquer par la délocalisation de la charge positive à l'intérieur du cycle thiazolique, comme le montre la figure suivante.

- Résonance magnétique du proton du couple thiazolinethione/sel thiazolium (**3a/4a**)

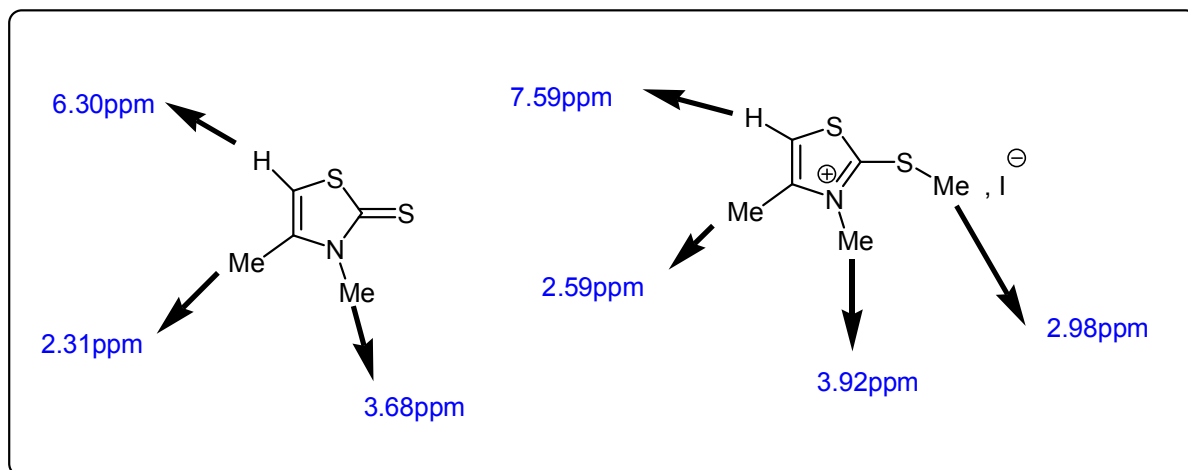


Figure 4

II-4. Synthèse rapide des iminothiazolines

Dans ses travaux antérieurs, N'Guessan [19] et ses collaborateurs ont démontré que les sels des dithiols pouvaient réagir avec des arylamines primaires pour conduire aux imines avec de bons rendements. Nous nous en sommes inspirées de cette méthode et l'avons adaptée à nos réactifs (schéma 25)

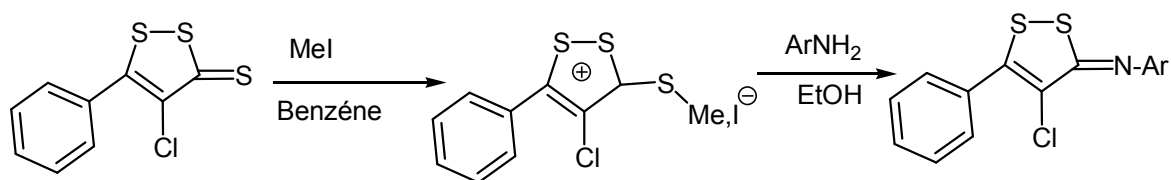


Schéma 25

Notre objectif est de synthétiser une série d'iminothiazolines selon une voie de synthèse alternative à celle de la réaction conventionnelle de Hantzsch. Nous avons utilisé en plus du chauffage classique, la technologie des micro-ondes qui permet des synthèses rapides.

Cette voie offre donc un accès direct aux imines et a l'avantage de remédier au problème de la régioisométrie qui apparaît dans certains cas lors de la cyclisation de Hantzsch des thio-urées dissymétriques sur les cétones halogénées.

II-4.1.Synthèse

La stratégie commune que nous avons adoptée pour la construction de ces imines repose sur la condensation des sels thiazoliums **4** qui vont se comporter comme un agent électrophile et qui vont réagir sur des réactifs nucléophiles, les arylamines.

La condensation de ces sels thiazoliums vis à vis des amines primaires conduit aux imines selon les deux méthodes de chauffage (schéma 26).

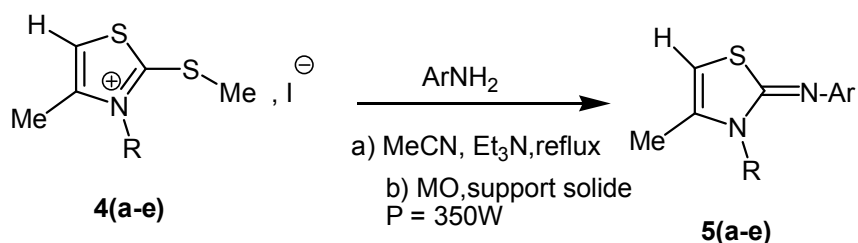


Schéma 26

Un simple mélange de sel thiazolium sur un léger excès d'amines conduit selon les deux voies adoptées aux iminothiazolines dont les conditions opératoires et les caractéristiques physiques sont regroupées dans le tableau 7

Tableau 7 : Caractéristiques physiques des iminothiazolines 5(a-f)

composés	R	Ar	Rdt% ^(a)	Rdt% ^(b)	T(mn)MO	F(C°C)
5a	Me	CH ₂ Ph	80	92	4	216
5b	Ph	CH ₂ Ph	52	60	6	112
5c	p-Me-C ₆ H ₄	CH ₂ Ph	30	50	4	87
5d	Me	MeCHPh	62	80	8	257
5e	Ph	MeCHPh	37	55	14	210
5f	p-Me-C ₆ H ₄	MeCHPh	20	24	10	220

a) MO domestique, produit obtenu sur support solide (SiO₂) après purification

b) MO domestique, produit obtenu sur support solide (Al₂O₃) après purification

II-4. 2. Détermination structurale

Toutes les imines obtenues sont caractérisées par leurs données spectroscopiques. L'ensemble de ces résultats consigné dans les tableaux 8 et 9 est en accord avec les données de la littérature et confirme la structure proposée [20].

Tableau 8 : Caractéristiques RMN¹H des iminothiazolines 5(a-f).

Composés (δppm)	Me ₄	H ₅	R	Ar
5a	2.27	6.78	3.52	4.60 (CH ₂) 7.30-7.42 (H _{ar})
5b	2.11	5.69	5.25 (CH ₂) 7.10-7.40 (H _{ar})	
5c	2.04	5.56	2.10 (N-Me)	5.30 7.10-7.50
5d	1.80	6.40	3.8 (N-Me)	4.56 (CH) 2.10 (Me-CH) 7.20-7.55 (H _{ar})
5e	1.90	6.50	4.8 (CH) 2.12 (Me-CH) 7.20-7.55 (H _{ar})	
5f	1.98	6.30	2.02 (N-Me)	4.5 (CH ₂) 7.10-7.40 (H _{ar})

Tableau 9 : Caractéristiques RMN¹³ C des iminothiazolines 5(a-f).

Composés (δppm)	Me ₄	C ₅	C ₂ (C=N)
5a	14.38	102.30	168.61
5b	14.23	92.63	160.15
5c	14.87	92.58	160.20
5d	14.38	102.59	167.77
5e	14.22	93.13	164.12
5f	14.18	92.80	164.15

- **En RMN¹H:**

Les spectres des protons sont caractérisés par un signal fortement déblindé attribuable au proton éthylénique du cycle thiazolique

δ= 5.56- 6.78ppm

- **En RMN¹³C**

Tous les spectres présentent un signal entre 160.20-168.61ppm pour les imines attribuable au carbone C₂ (C=N). Le signal attribuable au carbone C₄ se trouve dans la zone des carbones Sp², il est localisé dans le domaine 137.48-139.55ppm.

Le carbone C₅ du motif thiazolique apparaît entre 92.58-102.59ppm (imines)

Nous n'avons pas tenté l'attribution des carbones des phényles.

II-4.3. Etude comparative avec la méthode classique

Nous avons mené une étude pour quelques imines afin de comparer nos résultats obtenus par activation micro-ondes avec comme support l'alumine avec ceux obtenus par la méthode conventionnelle.

La synthèse relativement simple à mettre en œuvre consiste à faire réagir les sels thiazoliums **4** avec des arylamines en présence d'une base la triéthylamine et au reflux dans de l'acétonitrile pendant un temps allant très long de 24 à 48heures.

L'amine est utilisée avec un léger excès (2équivalents) dans le milieu réactionnel. Cette réaction a été suivie par CCM . Après évaporation du solvant, le résidu est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée . L'huile obtenue est traitée avec un mélange EtOH/eau. Des cristaux sont obtenus Ils sont filtrés puis séchés à l'air libre. (schéma 27).

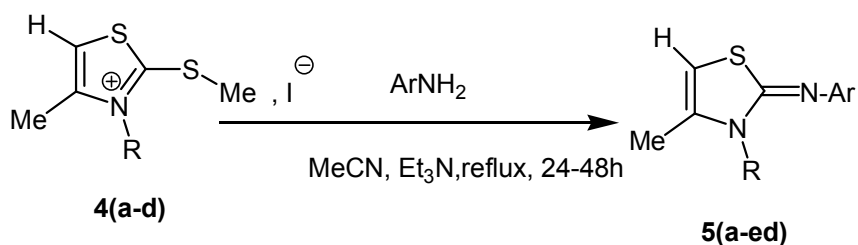


Schéma 27

Les résultats obtenus ainsi que les conditions expérimentales utilisées sont exposées dans le tableau 10

Tableau 10

Composés	R	Ar	MO/Al ₂ O ₃		Chauffage classique	
			T(mn)	Rd%	T(mn)	Rd%
5a	Me	CH ₂ Ph	4	92	48	93
5b	Ph	CH ₂ Ph	6	60	24	75
5c	p-Me C ₆ H ₄	CH ₂ Ph	4	50	30	70
5d	Me	MeCHPh	8	80	40	89

II-4. 4. Résultats et discussions

L'examen du tableau 10 montre que les imines obtenues par la méthode conventionnelle présentent des rendements nettement meilleurs (70-93%) que ceux obtenus avec la méthode au micro-onde domestique, mais avec un temps de réaction très long (24-48h).

Il faut toutefois remarquer que la méthode micro-ondes s'avère rapide et efficace pour l'obtention des imines (4-8mn)

Pour améliorer les rendements de la méthode micro-ondes, il serait nécessaire d'optimiser les conditions réactionnelles. Elles seront obtenues en trouvant un compromis entre la puissance du four micro-ondes, le temps de réaction et les quantités des réactifs mises en jeu dans la réaction. Un tel travail exigerait plusieurs essais.

II- 5.Tentative d'essais à d'autres amines.

Nous avons tenté de généraliser cette méthode de synthèse à d'autres types de dérivés d'anilines, afin de préparer une chimiothèque de molécules d'iminothiazolines. Notre choix s'est porté sur deux types d'amines, l'aniline et la paratoluidine. Plusieurs essais ont été

effectués. La réaction est réalisée dans les mêmes conditions que celle décrites précédemment utilisant les deux modes de chauffages (conventionnel et micro-onde) (schéma 28).

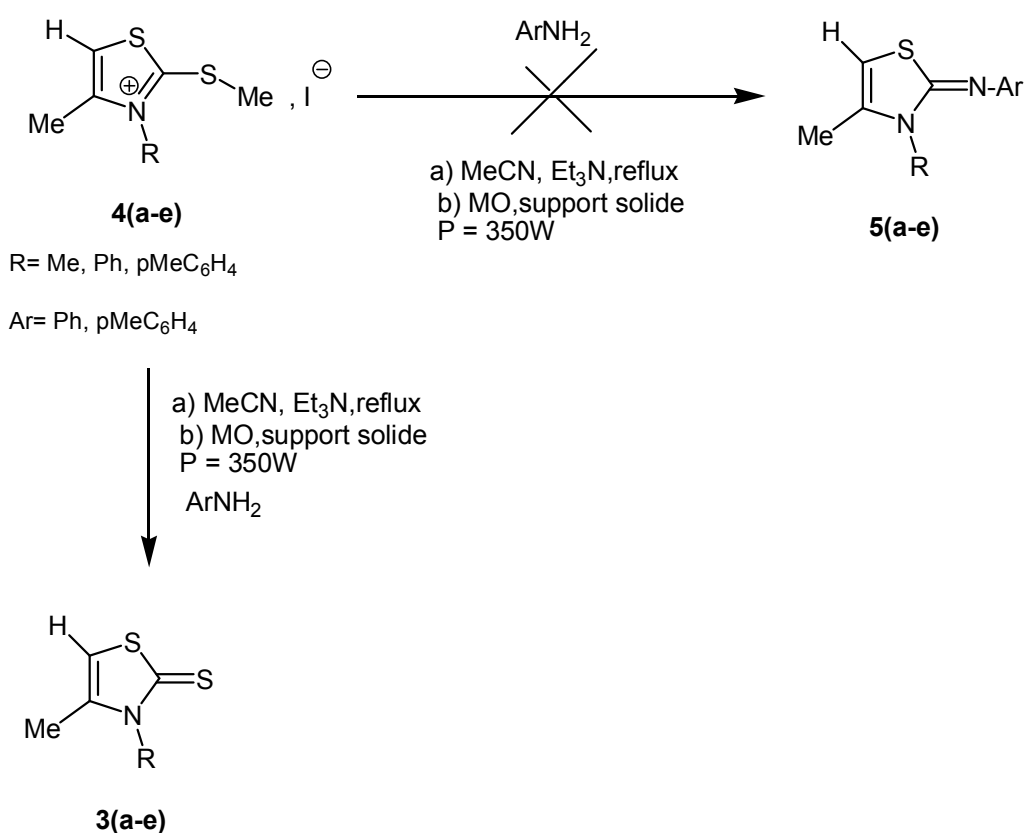


Schéma 28

Malheureusement, à l'issue de la réaction, c'est la formation de la thione **3** du sel thiazolium correspondant **4** qui est constatée et sa structure est confirmée par RMN¹H

Cette réaction est possible uniquement avec les alkyl amines ou les arylamines basiques, où le doublet de l'azote n'est pas engagé dans la conjugaison avec les π du noyau benzénique.

Des études sont en cours afin d'élucider le mécanisme de la formation de la thione au détriment de l'iminothiazoline.

Conclusion

Le couplage micro-onde/support solide dans la réaction de condensation des sels thiazoliums sur des arylamines a été étudié en tant que voie rapide d'accès direct aux iminothiazolines. Cette méthode permet notamment un accès régiospécifique à des imines comme synthèse alternative à la réaction de Hantzsch où le cas de régioisomérisation est parfois discuté.

Compte tenu de l'intérêt pharmacodynamique potentiel des iminothiazolines, cette méthode synthétique facile à mettre en œuvre et rapide, ouvre de perspectives de synthèses intéressantes.

Nous pouvons envisager d'adapter cette nouvelle voie d'accès en la généralisant à d'autres types amines (alkylamines, aminoalcools, aminoacides...).

Références bibliographiques

1. Hantzsch, A. ; Ann, **1888**, *31*, 249.
2. Babadjamian, A.; Gallo, R.; Metzeger, J.; Chano, M.; *J.Hetherocyclic Chem*, **1975**,*13*, 1205.
3. Babadjamian, A .Thèse de doctorat de l'Université, de Province, Marseille, France, **1972**.
4. a) Garmaise, D.H.; Chambers, C.H.; Mecral, R.C. *J.Med*, **1968**,*11*,1205.
b) Misra, V.S.; Saxena, A.; *J. Indian. Chem. Soc*, **1970**, *7*, 23.
c) El Rashood, K.A.; Bayoni, S.M.; *Sulfur*, **1991**, *13*, 4, 151.
d) Dash, B.C.; Mahapatra, G.N. *J.Proc.Inst.Chemist India*, **1967**, *34*, 178.
Tripathy, H.; Das, M. K.; Sahu, B.; Mahapatra, G.N. *J. Indian. Chem. Soc*, **1973**, *50*, 4 17.
e) Mohsen, A.; Omar, E.; Eshba, N.H. *J.Pharm.Sci*, **1984**, *8*,73,1166.
f) Brevet .*Chem. Abstract*. 110, 1992810.
g) Brevet. *Chem. Abstract*. 111, 26815.
5. S Kasmi-Mir.S.; Djafri.A ; Hamelin. J.; Paquin.L.; Bazureau.J.P.;Rahmouni .M.; *Synth Commun* , **2007**, *37*,4017 .
6. A, Saylam, Z. Seferoglu, and N. Ertan.; *Russian J. Org. Chem*, **2008**, *44*, 587
7. (a) Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Chem. Ber.* 1887, *20*, 3118; (b) Traumann, V. Liebigs Ann. Chem. 1888, 31.
8. Sahu. B.; Dash, B. C ; Tripathy, H. ;Mahapatra,G.N.; *Indian. J. Appl.Chem*, **1970**, *53*, N°4
9. Gueden ,C.;Vialle, J.; *Bull.Soc.Chim.Fr.*; **1973**, N°1
10. Miollati, A. ; Gazz.Chim.Ital. ; **1893**, *23*, 575.
11. Levi, T.G.; Gazz. Chim. Ital. , **1931**, *61*, 719.
- 12.Mahapatra, G. N.; J. ANd. Proc.Inst.Chemists. ; **1959**, *31*, 113.
- 13.Roul. B. B.; Maha patra. G.N; J. Indian. Chem. Soc.; **1961**, *38*,919.
- 14..Humphlett, W. J.; Lamo n, R. W.; J.Org. Chem.; **1964**, *29*, 216.
- 15.Humphlett, W. J.; **1964**,*29*,21
16. Bellec, N.;Lorcy,D.;Boubekeur,K. ;Carlier, R. ;Tallec,A. ;Los,Sz. ;Pukacki

- 17.** a) Guerin, D ; Carlier,R. ;Lorcy,D. *J.Org.Chem.* **2000**, 65, 6069.
b) Guerin.D.; Carlier.R. ; Guerro, M.; Lorcy, D.; *Tetraheron*, **2003**, 59,5273
- 18.** a) Roussel. C.; Djafri, A.; New, Journal of Chemistry, **1986**, 10, 399.
b) Roussel.C.; Adjimi, M.; Chemlal. ; Djafri, A. *J.Org. Chem*, **1988**,53, 5076.
- 19.** a) N' Guessan, Y.; Bignebat,Y .; Comptes rendus, 272, Série C, **1971**, 1821.b)
Luttringhaus, A; Scmigt, U; Chem Ztg, **1953**, 77, 135.c) Normant, H.; N'Guessan, Y.;
Bignebat,Y .; *Comptes rendus* Série C, **1975**, 280, 1323.
- 20.** a) Kasmi, S.; Hamelin, J.; Benhaoua, H. *Tetrahedron Lett.* **1998** ,39, 8093
b) Zhu, X. X.; Yu, Q. S.; Culter, R. G.; Culmsee, C. W.; Holloway, H. W.;
Lahiri, D. K.; Mattson, M. P.; Greig, N. H. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5090.

CHAPITRE III

Synthèse des 2-alky(aryl)-amino-5-arylidèthiazolin-4-ones

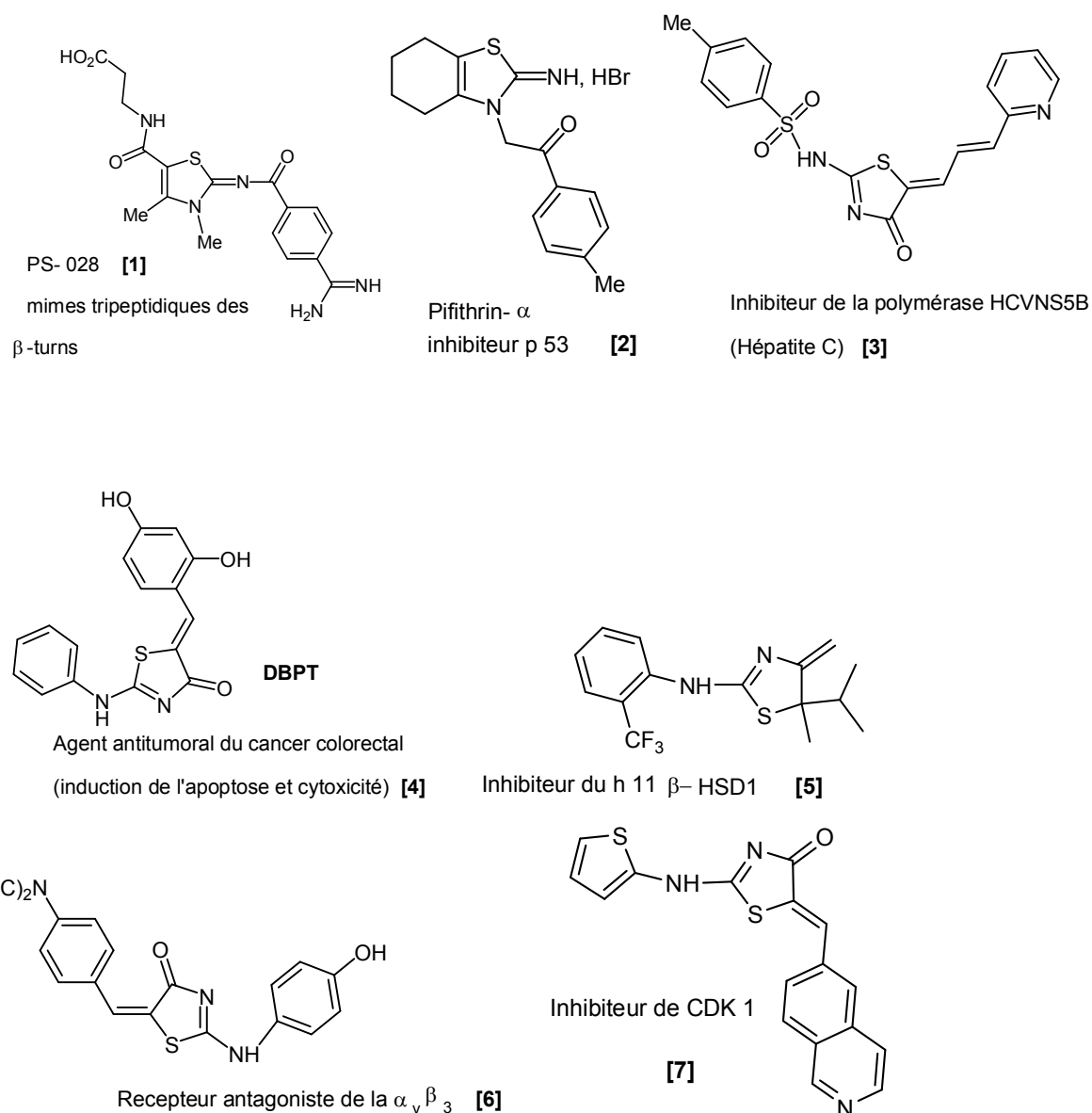
Inhibiteurs potentiels des protéines kinases

B- Importance thérapeutique des dérivés des iminothiazoles

A-1.Introduction

Les dérivés des iminothiazoles constituent une classe importante d'hétérocycles soufrés aptes à inhiber des protéines kinases. Dans la présente étude bibliographique, nous nous sommes intéressées plus particulièrement à la description de quelques protéines kinases dont le dysfonctionnement peut être à l'origine de nombreuses maladies telles que le cancer, le paludisme, l'Alzheimer, l'inflammation....

La figure suivante donne un aperçu non exhaustif des molécules des dérivés des iminothiazoles ainsi que leur application thérapeutique.



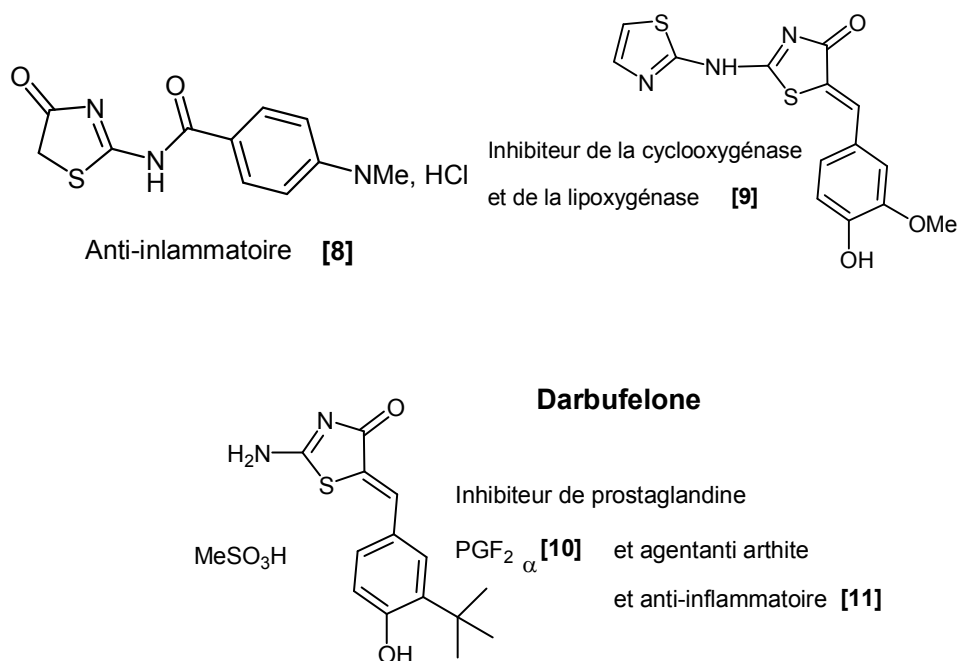


Figure 5

Le composé **7** a exhibé une bonne activité inhibitrice de CK1 ($K_i = 0.04\mu\text{M}$). Ce produit possède des effets antiprolifératifs et antiproapoptotiques sur différentes lignées du cancer humain (Cancer du colon, du poumon et du sein). Son exposition prolongée conduit à l'induction de l'apoptose.

A-2.Travaux réalisés précédemment au laboratoire

L'un des objectifs majeur de notre laboratoire est la conception et la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques soufrés afin d'évaluer leurs potentiels pharmacologiques potentiels vis-à-vis des pathologies telles que le paludisme, le cancer , l' Alzheimer et l'arthrose.

Parmi ces structures hétérocycliques, des dérivés de la rhodanine ont été synthétisés les rhodacyanines analogues au MKT-077 [13] et des 2-imino-5-arylidène thiazolidine-4-one [14] .

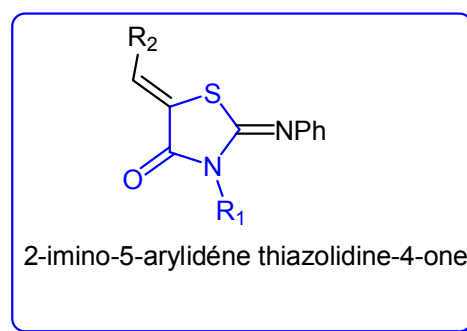
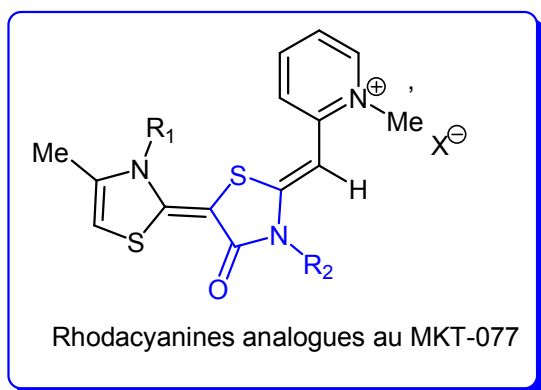


Figure 5

Ces structures ont été testées à la Station Biologique de Roscoff en collaboration avec l'équipe de Rennes du professeur J.P.Bazureau. Les résultats obtenus ont montrés que ces molécules sont actives vis-à-vis de quelques protéines kinases telles que la CDK1, CDK5, GSK3 et la DYRK1A, à partir d'une concentration de 10 μ M.

Quelques unes de ces structures ont subi de tests d'inhibition sur la polymérase NS5B grâce au concours de nos partenaires étrangers, en l'occurrence Dr.A.Siriwardenas du laboratoire des glucides d'Amiens et du Dr.A. Berecebar, du département de chimie médicinale de Vivalis de Nantes.

Parmi ces candidates, deux molécules ont donné des résultats encourageants.

Au vu de ces résultats biologiques, notre choix s'est porté sur l'étude de quelques protéines kinases telles que les CDK1, CDK5, DYK1A, COX1, COX2 , la polymérase NS5B et l'enzyme responsable du paludisme., afin de concevoir des inhibiteurs chimiques de ces enzymes.

A-3.Rappel sur quelques protéines kinases

Objectifs :

Dans cette partie introductive, nous présenterons quelques notions de biologie et de biochimie pour justifier notre sujet de recherche abordé dans ce mémoire. Il s'agit de faire un bref rappel sur les protéines kinases et de leur influence sur certaines pathologies, dans le but d'introduire la notion d'inhibiteur chimique des kinases.

Nous aborderons ensuite la synthèse de inhibiteurs potentiels des protéines kinases, à savoir les dérivés des iminothiazoles.

A-3.1.Vers de nouvelles thérapies ciblées : l'inhibition des protéines kinases

Exemple de pathologie : le cancer en Algérie

Les cellules cancéreuses proviennent d'une modification de la quantité et/ou l'activité des protéines nécessaires à la croissance, au renouvellement des tissus vieilliss et à la réparation des tissus lésés par une maladie. Les dérèglements des mécanismes de contrôle de l'organisme peuvent inactiver ces protéines, ce qui aboutit à une multiplication cellulaire incontrôlée. Il existe un certain nombre de facteurs favorisant le développement d'un cancer. Parmi ceux-ci, on distingue les facteurs biologiques (hérédité, virus, déficiences du système immunitaire), les facteurs physiques (rayonnements ionisants) et les facteurs chimiques (composés cancérigènes, tabagisme, alcoolisme). Selon des statistiques, 30000 nouveaux cas de cancer sont répertoriés chaque année en Algérie. Le cancer du sein, qui a évolué d'une manière considérable ces dernières années, vient en tête [14], suivi par le cancer du colon avec 2107 nouveaux cas, le cancer des poumons avec 1668 cas, puis le cancer du col de l'utérus avec 1198 nouveaux cas [15].

Parmi les protéines de signalisation décrites, les protéines kinases et les phosphatases sont les plus impliquées [16], non seulement pour le cancer mais pour beaucoup d'autres pathologies tels que le diabète II et les inflammations. Des programmes de recherche intensifs ont mené à l'identification de plusieurs inhibitrices kinases spécifiques qui montrent des résultats encourageants comme une nouvelle classe thérapeutique.

A-3.2.Généralités sur les kinases

Les protéines kinases sont des enzymes agissant au niveau intracellulaire impliquant des processus de phosphorylation due à des kinases et la déphosphorylation due à des phosphatases (Figure6) [17].

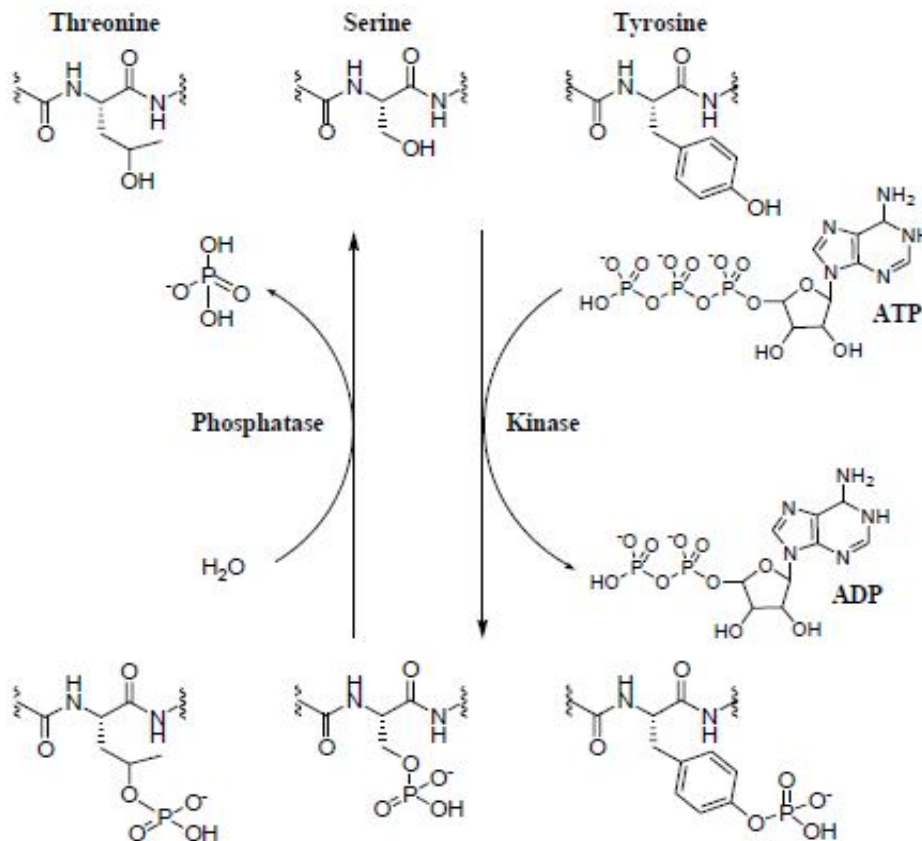


Figure 6: des réactions phosphorylation et la déphosphorylation

La première phosphorylation de protéine a été identifiée dans le milieu des années 50 par Krebs et Fischer.[18] Depuis un grand nombre de protéines kinases a été caractérisé, en 2002 518 kinases avaient été recensées dans le génome humain [19]

A-3.3. Classification des protéines kinases

Elles sont classées en deux catégories suivant leur site de phosphorylation

a) Les Sérine/Thréonine Kinases : la phosphorylation intervient au niveau des Sérine et /ou Thréonine. On retrouve les kinases dépendantes des cyclines (CDK, qui régulent la progression du cycle cellulaire), les MAP kinases (Mitogen Activated Protein Kinase, qui agissent au niveau de la transduction du signal mitogène), DYRK1A. Les protéines sérine/thréonine kinases phosphorylent spécifiquement des protéines exogènes et peuvent être associées au phénomène d'amplification (phosphorylation de plusieurs molécules substrats)[20].

b) Les Tyrosine Kinases (TKs) : la phosphorylation a lieu sur les Tyrosine. On peut citer dans ce groupe, les récepteurs aux facteurs de croissance : EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptor) [21], Jak (Janus kinase), RTK(Tyrosine Kinases Receptor) comme le récepteur de l'insuline. Sur 90 protéines à activité tyrosine kinases répertoriées, 58 sont des

récepteurs (assurant la liaison entre le milieu extra- et intracellulaire) et 32 sont des protéines intracellulaires (tyrosine kinases cytoplasmiques) dans le génome humain.[7, 20]

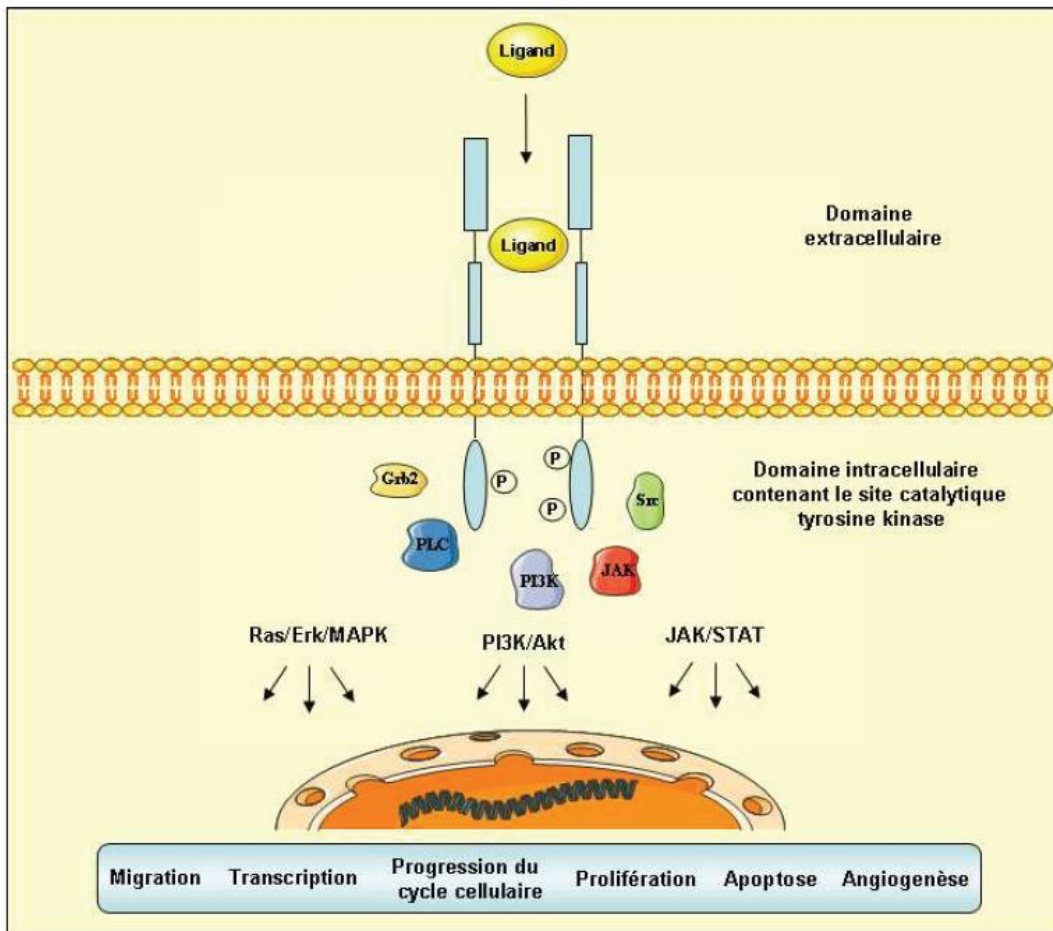


Figure 7 : Schéma général des récepteurs à activité tyrosine kinase

c) Les Kinases dépendantes des cyclines (CDK) :

Les kinases dépendantes des cyclines (CDK) sont impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire et dans la régulation de la transcription, et d'autres processus cellulaires tels que la régulation de la différenciation cellulaire et la mort cellulaire [22]. Pour être actives, les CDK doivent être phosphorylées sur un résidu conservé par une kinase activatrice nommée CAK (Cdk-activating kinase). Les CDK se divisent en treize sous groupes CDK1, 2, 3, 4 et 6 agissent au niveau du cycle cellulaire, CDK5 agit au niveau du système nerveux, CDK7, 8, 9 sont des régulateurs de transcription .

Ces kinases sont à l'origine du développement de nouveaux médicaments pour les maladies prolifératives comme le cancer mais également pour la maladie d'Alzheimer, les maladies cardiovasculaires...

d) La Glycogène Synthase Kinase-3 (GSK-3)

La Glycogène Synthase Kinase-3 (GSK-3) est une sérine/thréonine kinase qui participe à la régulation de la glycogène synthase (GS) qui régularise la synthèse de glycogène. Le dysfonctionnement de cette enzyme cause la désactivation de GS qui développent une résistance à l'insuline, une augmentation du taux de glucose plasmatique [23]. Elles interviennent aussi dans d'autres processus cellulaires, comme la transcription, le cycle cellulaire ainsi que la réponse en cas d'anomalie de l'ADN.

Ces kinases représentent une importante cible dans le traitement de certaines maladies telles que le diabète du type 2 et la maladie d'Alzheimer.

e) Dual-specificity tyrosine regulated kinase 1A (DYRK1A)

DYRK1A est une sérine/ thréonine protéine kinase de la famille DYRK responsable de nombreuses anomalies de la trisomie 21 dont le retard mental. DYRK1A est impliquée principalement dans le cortex cérébral, elle est également impliquée dans la neurogénèse post-embryonnaire et sa mutation entraîne une réduction de la taille du cerveau [24] ainsi que dans la maladie d'Alzheimer.

f) La cyclooxygénase kinase (COX)

La cyclooxygénase (COX) ou prostaglandine G/H synthase [25] a un rôle essentiel dans la cascade de l'acide arachidonique. En effet, c'est elle qui est responsable de la synthèse des différents médiateurs chimiques que sont les prostanoïdes et les thromboxanes. Ces métabolites sont impliqués dans la transmission des informations entre les cellules et notamment ils sont à l'origine des processus inflammatoires, elle est aussi responsable de la synthèse de prostaglandines qui jouent un rôle clé dans la prolifération cellulaire.

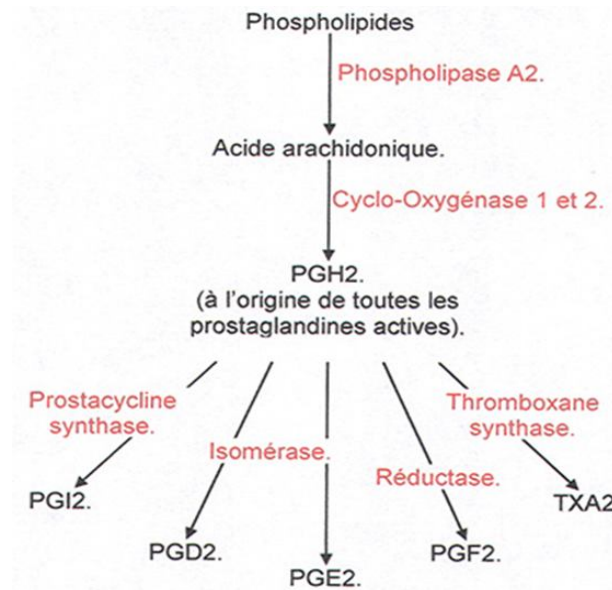


Figure 8 : schéma expliquant le rôle des COX

La cyclooxygénase-1 (COX-1) est une enzyme bifonctionnelle, c'est à dire qu'elle est capable dans un premier temps de convertir l'acide arachidonique en endoperoxyde cyclique (PGG2), c'est la fonction cyclooxygénase. Puis, ce premier produit est transformé en PGH2 par la fonction peroxydase de l'enzyme [26]. La cyclooxygénase-2 (COX-2) a été découverte en 1990 et elle a été rapidement associée aux phénomènes inflammatoires pouvant toucher l'organisme. La principale différence entre les deux iso enzymes réside dans le site actif de COX-2 qui possède une poche latérale supplémentaire par rapport à celui de COX-1.

A- 4. Les inhibiteurs des protéines kinases

La famille des protéines kinases figure parmi les familles les plus étudiées en biologie. [27] Du fait de leur implication dans de nombreux processus biologiques. Le rôle de ces protéines est déterminant dans la propagation du signal, la croissance intracellulaire, la prolifération cellulaire, la différenciation et l'angiogenèse. Les protéines kinases sont donc impliquées dans la prolifération cellulaire normale mais également dans la transformation maligne : une augmentation ou une altération de leur activité est responsable du développement de pathologies, d'où l'intérêt de développer de nouveaux inhibiteurs efficaces sélectifs pour le traitement de ces maladies. Ces inhibiteurs sont des molécules organiques capables de bloquer l'activité des protéines kinase, en se fixant à la place de l'ATP et empêchant ainsi

l'autophosphorylation de l'enzyme. De ce fait, l'initiation de la cascade d'évènements intracellulaires est altérée.

A-4.1. Les inhibiteurs des CDK

a) Les inhibiteurs polypeptidiques des CDK

Les inhibiteurs polypeptidiques (CKI) participent à la régulation de l'activités des CDK par variation de la phosphorylation de ces derniers. On distingue deux familles de CKI, la famille CIP/KIP capable d'inhiber la plupart des complexes CDK/Cycline, et la famille INK4 inhibiteurs de CDK4, CDK6 [28]

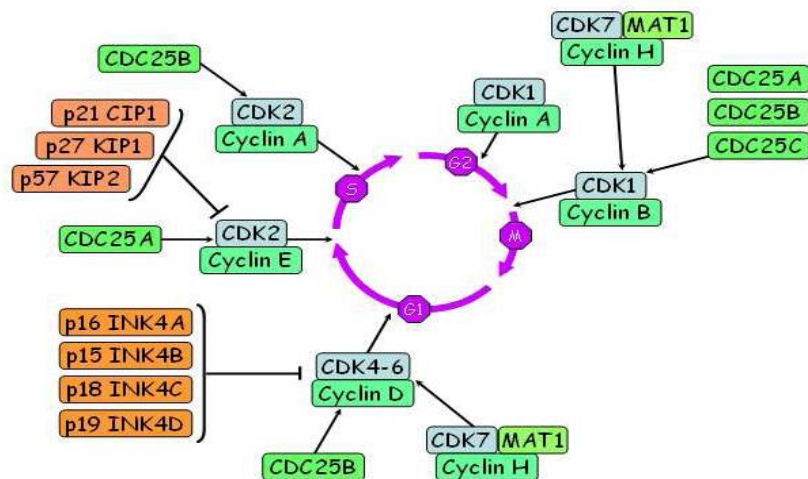


Figure 9 : Complexes CDK/Cycline intervenant au niveau du cycle cellulaire et leur mode de régulation par les inhibiteurs CIP/KIP et INK4 [29]

b) Les inhibiteurs chimiques CDK

La découverte de nouvelles structures chimiques capables d'inhiber les protéines kinases ouvre de nouveaux horizons dans le traitement des maladies causées par le dysfonctionnement des protéines kinases CDK. Ces molécules se définissent par leur sélectivité d'inhibition des CDK, et leur pouvoir inhibiteur négligeable des autres enzymes.

b-1. Les inhibiteurs chimiques à 5 chaînons

On distingue une grande variété dans ces composés principalement des pyrazoles [30], des thiazoles [31] et des triazoles [32]

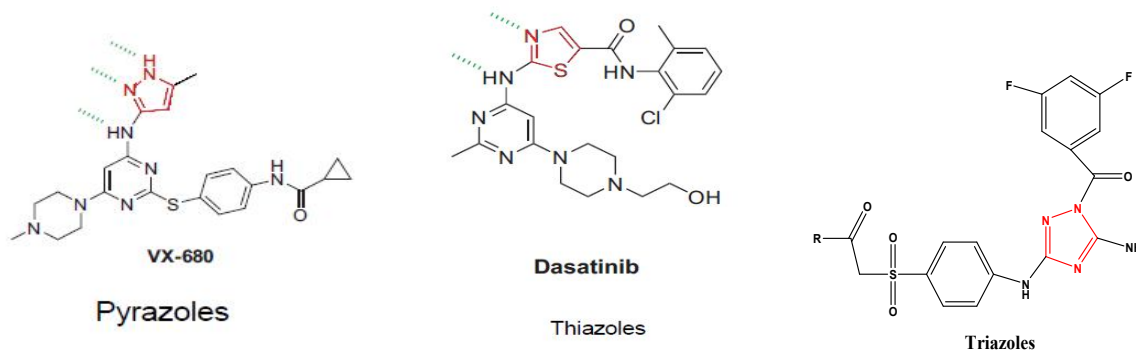


Figure 10

b-2. Les inhibiteurs chimiques à 6 chaînons

On retrouve principalement les pyridines [33], les pyrimidines [34] les pyrazines [35] et les triazines [36]

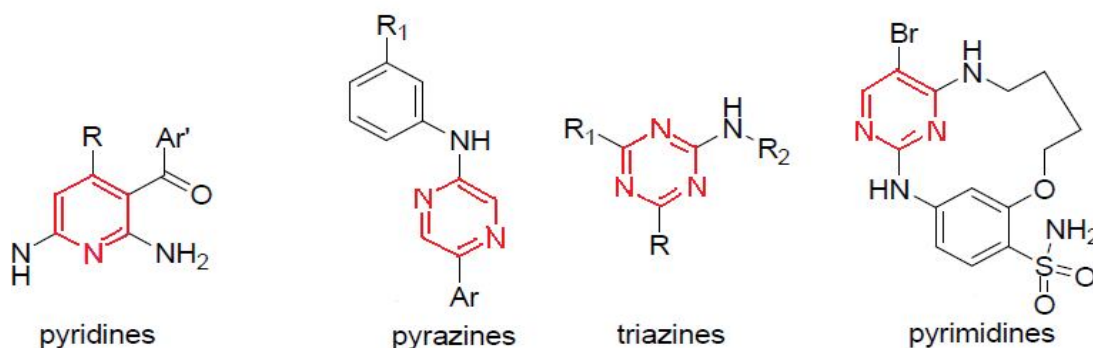


Figure 11

A-4.2. Les inhibiteurs des CDK/GSK3

On distingue une variété de molécules telle que la Staurosporine [37] la varioline [38], et les Pyrazoles [39]

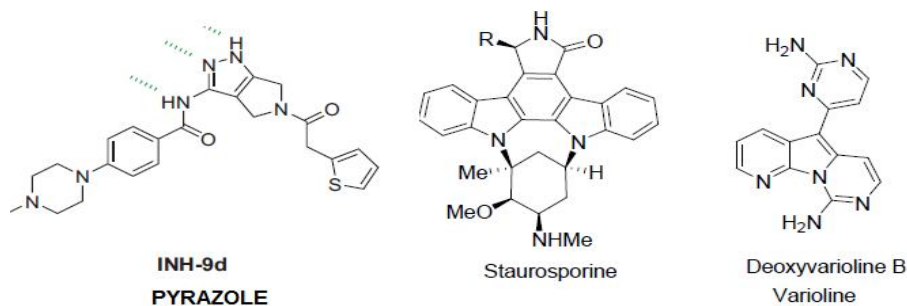


Figure 12

A-4.3. Les inhibiteurs de DYRK1A

Plusieurs travaux de recherche ont été menés dans la découverte des structures capables d'inhiber la DYRK1, parmi eux on peut citer le TBB (5,6,7-Tetrabromo-2-azabenzimidazole) qui a été synthétisé par le groupe Sarno [40] et le NU6102 synthétisé par Song et collaborateurs [41].

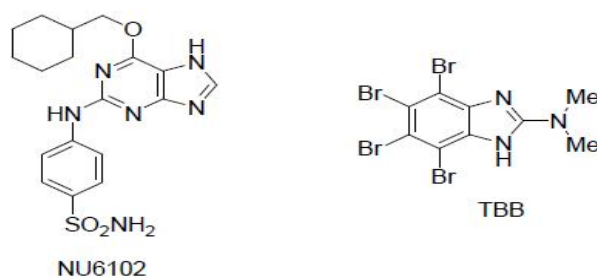


Figure 13

A-4.4. Les inhibiteurs COX

Des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase ont été ciblés par de nombreux groupes de recherche, on compte parmi eux le méloxicam [42], le célécoxib [43] et le rofécoxib [44].

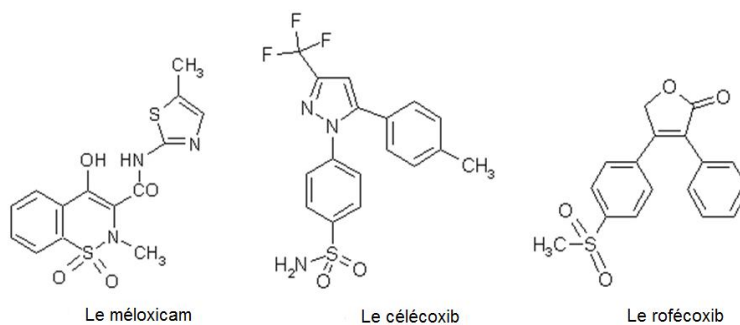


Figure 14

A-4.5. La pyruvate kinase PK [45]

C' est une enzyme de la glycolyse, qui catalyse la réaction d'hydrolyse du PEP selon l'équation $PEP + ADP \rightarrow \text{énolpyruvate} + ATP$. Chez les mammifères, Trois grands types de pyruvate kinases ont été mises en évidence, qui diffèrent par leur mode de régulation : -la pyruvate kinase de style L (*liver*), présente dans le foie ; elle est inhibée allostériquement par l'ATP et l'alanine ; activée par le fructose 2,6 bisphosphate F2,6BP (un intermédiaire de la glycolyse) ; et régulée par phosphorylation/déphosphorylation (donc sous contrôle hormonal). Cette affection est génétique. Le déficit en PK entraîne une anémie hémolytique chronique de gravité extrêmement variable : de l'hémolyse bien compensée à l'anémie dépendant des transfusions, donc le déficit en PK protège le paludisme.

La Glucose 6 phosphate deshydrogénase kinase (G6PD) [45]

La G6PD est la première enzyme de la voie des pentoses qui génère le NADPH, coenzyme de la glutathion-réductase qui elle-même permet l'élimination des peroxydes générés dans le globule rouge par l'oxygène lié à l'hémoglobine. Si l'enzyme fait défaut, les agents oxydants peuvent dénaturer l'hémoglobine et les lipides membranaires, favorisant la lyse des hématies. Il est établi que le déficit en G6PD protège du **paludisme** en favorisant la phagocytose précoce des hématies parasitées.

A-5. Choix des inhibiteurs sélectifs

Les molécules bioactives destinées à devenir des médicaments (« drug like » ou drogue privilégiée) doivent satisfaire les conditions liées à l'ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excretion et toxicité). Ces paramètres tiennent compte de la solubilité et la lipophilie, peuvent être modélisées au moyen d'un programme d'informatique.

Une molécule est dite « drug like », si elle satisfait à la règle de Libinski [46] à savoir, satisfaire les cinq propriétés physico-chimiques suivantes :

La plupart des médicaments actifs par voie orale ont :

- Une masse moléculaire < 500 ; en effet, la perméabilité intestinale et le passage de la barrière hémato-encéphalique diminuent avec l'augmentation du poids moléculaire.
- Un $\log P < 5$, qui n'est autre que le logarithme du coefficient de partage n-octanol/eau. Cette propriété reflète la lipophilie de la molécule.
- Moins de 5 possibilités de donner une liaison hydrogène (OH, NH, SH)
- Moins de 10 d'accepter une liaison d'hydrogène (O,N,S)
- Moins de 5 liaisons à libre rotation
- Pas plus de 5 cycles fusionnés

A ces cinq règles, il faut associer une structure privilégiée pour avoir plus de chance d'obtenir une molécule bio active.

Parmi les squelettes considérés comme des structures privilégiées, la famille des thiazoles [47]

Dans le cadre de la recherche de nouveaux inhibiteurs de protéines kinases toujours plus sélectifs et au vu des résultats obtenus lors des travaux antérieurs du laboratoire en série thiazoliques, nous nous sommes intéressées dans cette partie de mémoire à la synthèse des dérivés d'amino thiazoles diversement substitués en position 2 et 5, introduisant de nouvelles possibilités de liaison avec le site actif de l'enzyme.

Nous avons développé une méthode synthèse originale, facile et accessible permettant d'accéder aux thiazolones en une seule étape, afin d'élargir le spectre de sélectivités des molécules inhibitrices des protéines kinases.

C- Rappels sur les dérivés des aminothiazoles

B-1. Introduction

Les dérivés des aminothiazoles appartiennent à une famille d'hétérocycles soufrés, azotés et oxygénés possédant un large potentiel pharmacologique : antimicrobien [48], antivirale [49], anti-inflammatoire [50].

Le motif thiazole est présent dans de nombreuses molécules bio-actives. Cette structure trouve de nombreuses applications dans le développement des médicaments utilisées dans des thérapies telles que : l'allergie [51], l'hypertension, [52], inflammation [53], schizophrénie [54] ; les infections HIV [55]...

Les aminothiazoles sont connus comme étant des ligands de récepteurs d'estrogènes appartenant à une nouvelle classe de récepteurs d'antagoniste à l'adénosine [56].

D'autres aminothiazoles sont utilisées en tant que fongicides [57], puissant inhibiteur in vivo de la Xanthomonas, une bactérie qui s'attaque aux arbres fruitiers notamment les pruniers, les pêchers et les abricotiers (figure 15).



Figure 15 : fruits attaqués par la Xanthomanas

Compte tenu de l'importance pharmacologique de cette classe de composés et de leurs dérivés, plusieurs voies de synthèses sont décrites par la littérature, nous avons sélectionné quelques unes d'entre elles.

B-2. Les différentes méthodes de synthèses des dérivés des aminothiazolines

B-2.1. A partir de la rhodanine

La fonctionnalisation des positions 2, 3 et 5 de la rhodanine permet la modification de ce cycle et a donné lieu à de nombreuses méthodes de synthèses.

a) *Plusieurs approches de synthèses sont possibles* : (schéma 29)

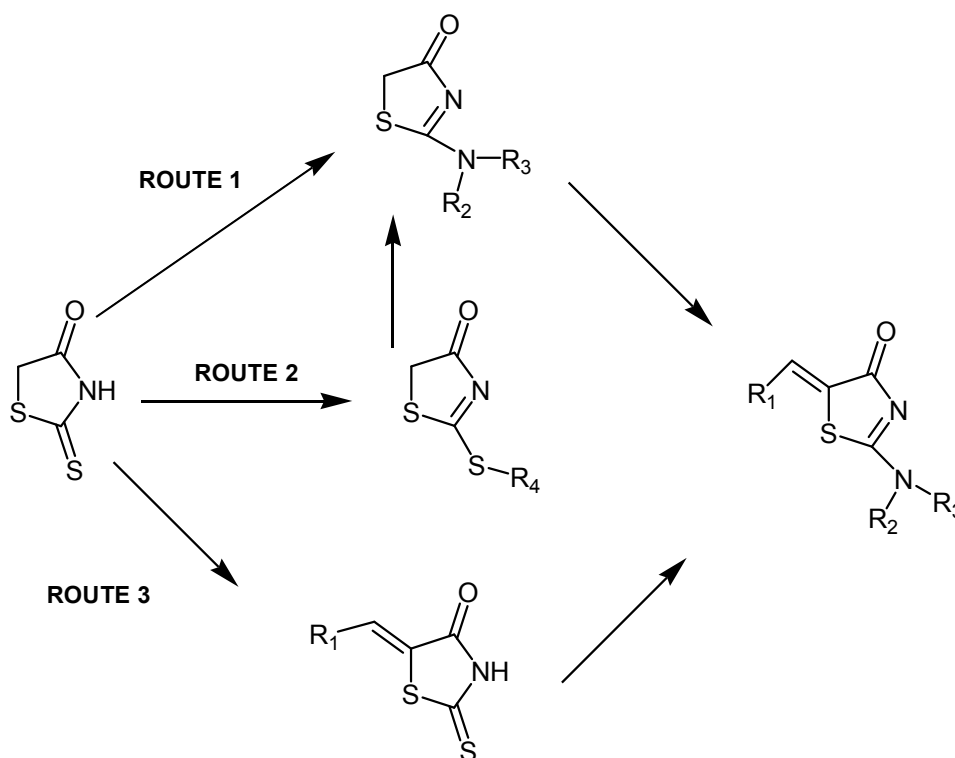


Schéma 29

La voie 1 consiste à activer le soufre de la rhodanine par un thiométhyle. L'intermédiaire obtenu est condensé à l'amine [48,58].

Lorsque c'est l'amine qui réagit directement sur la rhodanine selon une réaction d'échange soufre /azote, c'est la voie **1**, ou sur les 5-arylidènes, voie **3** [59].

Ces méthodes sont généralement réalisées dans des conditions classiques assez difficiles, utilisations des bases telles que KOH, DIEA, dans des solvants tels que l'éthanol et le toluène.[60- 62].

b) L'approche classique du groupe de Chen

Cet auteur a réussi à synthétiser dans des conditions assez drastiques des analogues aux quinolinyl-méthylène-thiazidinone selon deux voies A et B en utilisant comme synthon, la rhodanine (schéma 30).

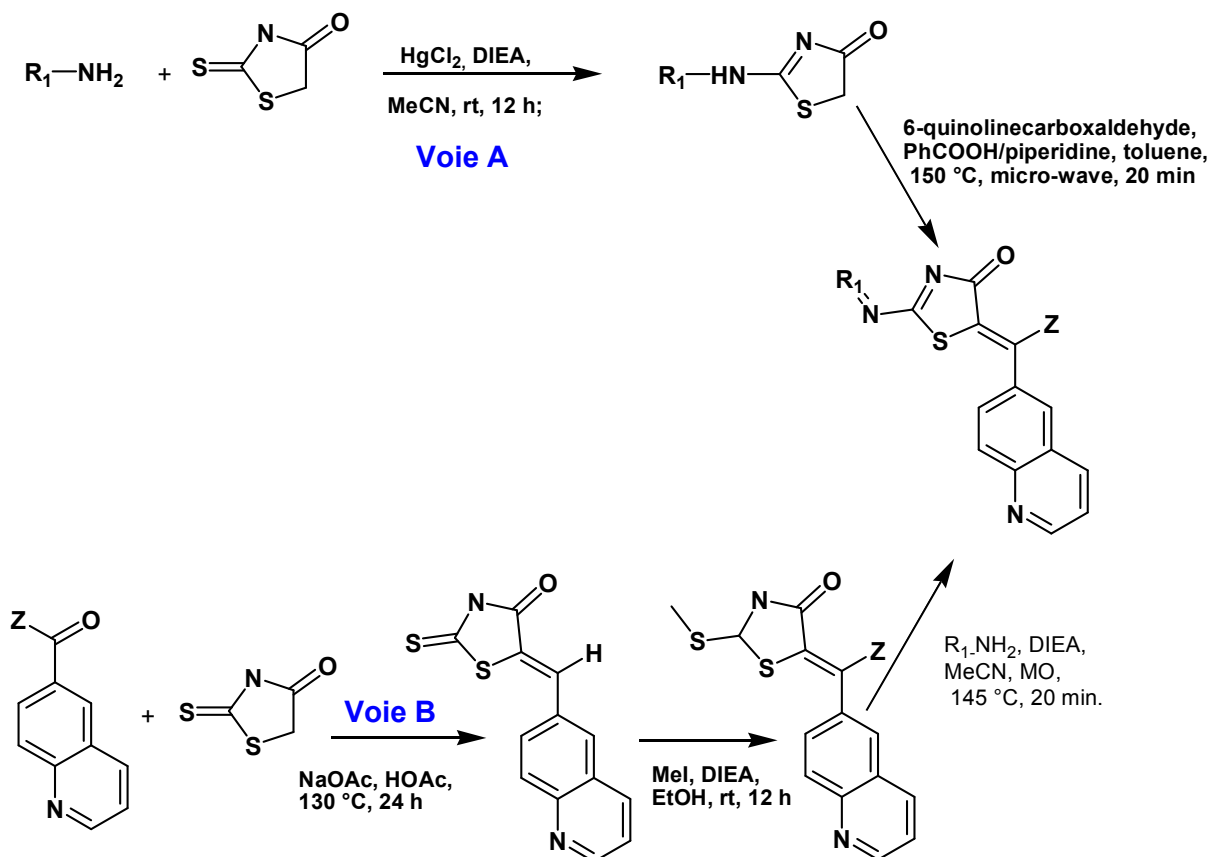


Schéma 30

La première voie (A) permet de préparer l'intermédiaire l'aminothiazole en présence d'un catalyseur polluant, le chlorure de mercure, puis le condenser selon la réaction de Knoevenagel sur une gamme d'aldéhydes substitués, puis irradiés au micro-onde en présence de solvant (toluène) et de catalyseur (acide benzoïque/pipéridine).

Les arylidènes obtenus par la voie (B) sont activés par un thiométhyle, puis traités par un excès d'amines primaires pour conduire à la fin aux dérivés des 2-amino-5-arylidènes-thiazoline-4-ones attendus.

Ces molécules présentent une activité inhibitrice élevée et sélective sur la CDK1. L'étude relation-structure-activité présente un caractère spécifique inhibiteur vis-à-vis de la CDK1. Il a été démontré que l'activité antiproliférative et pro-apoptotique confèrent à ces composés un caractère thérapeutique prometteur dans le traitement du cancer [63].

c) Approche par activation micro-onde : le groupe de Rennes

Bourahla [64] a élaboré une stratégie de synthèse simple et efficace par réaction tandem à trois composants pour l'obtention des 2-amino-5-arylidènes thiazoline-4-ones, par activation micro-onde et sans solvant, en mettant en œuvre une réaction à trois composants. La synthèse effectuée à partir de ces arylidènes sur des amines cycliques secondaires selon une réaction d'échange soufre/azote a conduit aux structures attendues (schéma 31).

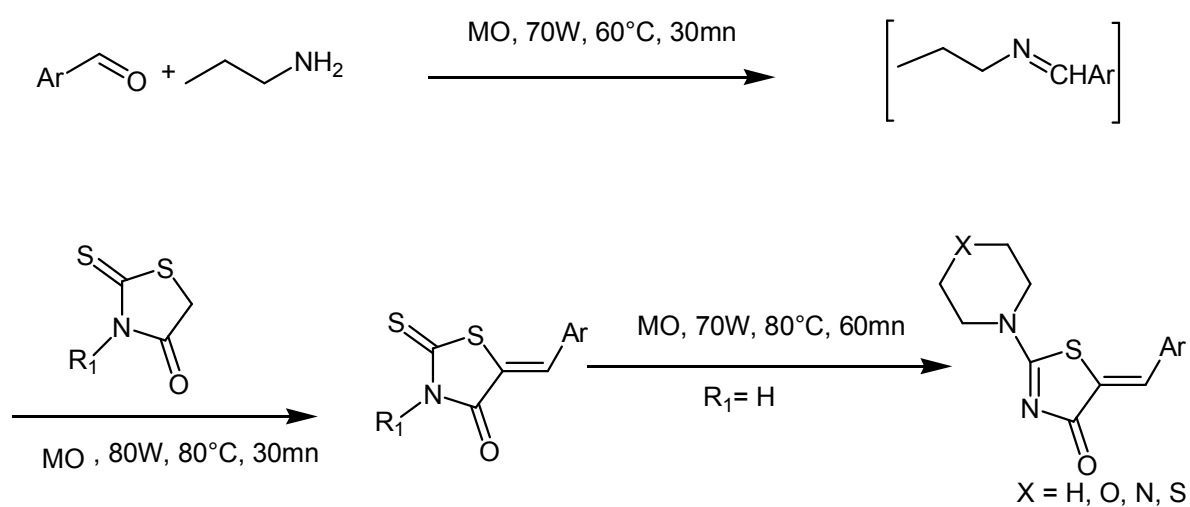


Schéma 31

c) Approche par « one pot » sous activation micro-onde

Selon une méthode assez similaire, Anderluh et ses collaborateurs [65] ont rapporté la synthèse des 2-amino-5-arylidènes par mode « one pote » à partir de l'aldéhyde, de la rhodanine et d'une amine secondaire par irradiation micro-onde (schéma 32)

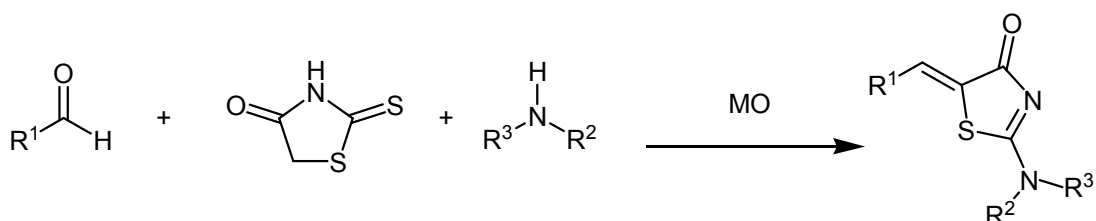


Schéma 32

B-2.2.A partir d'un thiosemicarbazide

L'équipe de Fadda [66] a pu mettre en œuvre une voie de synthèse des dérivés des thiazolones en faisant réagir l'aldéhyde sur un thiosemicarbazide dans de l'éthanol. L'intermédiaire obtenu est traité avec du bromoester suivi d'une condensation avec l'aldéhyde, conduit aux thiazolones attendues (schéma 33)

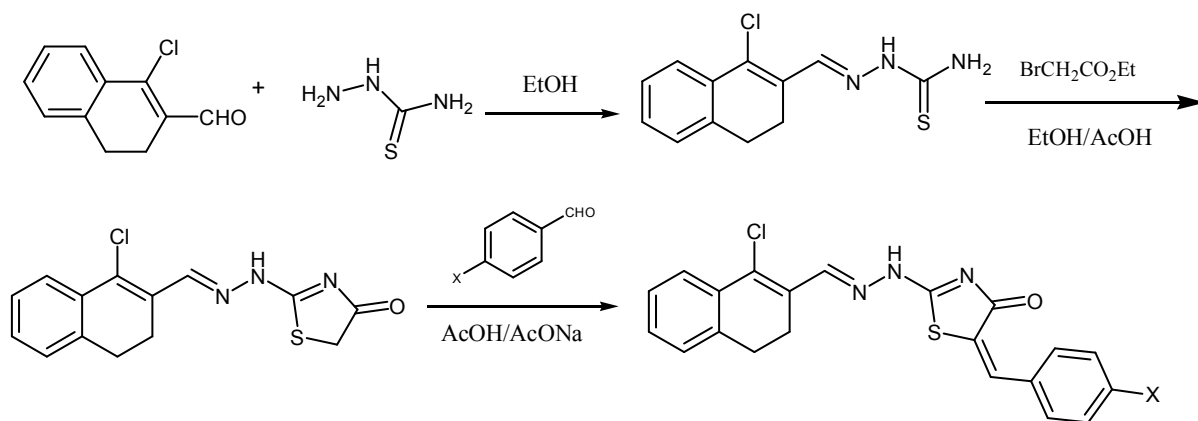


Schéma 33

B-2. 3.A partir d'un α-halogénoacide

Yuan et coll [67] ont effectué la synthèse de 2-aminothiazolones selon deux voies en impliquant un α-halogénoacide ou un α-halogénoester. La première voie est une réaction

entre l'acide bromé et le chlorure d'oxalyle en présence du thiocyanate de potassium pour conduire après cyclisation sur l'aniline aux aminothiazolones.

Dans la deuxième voie l' α -halogénoester réagit avec la thio-urée en présence de DIEA sous irradiation micro-ondes pour conduire aux mêmes composés (schéma 34).

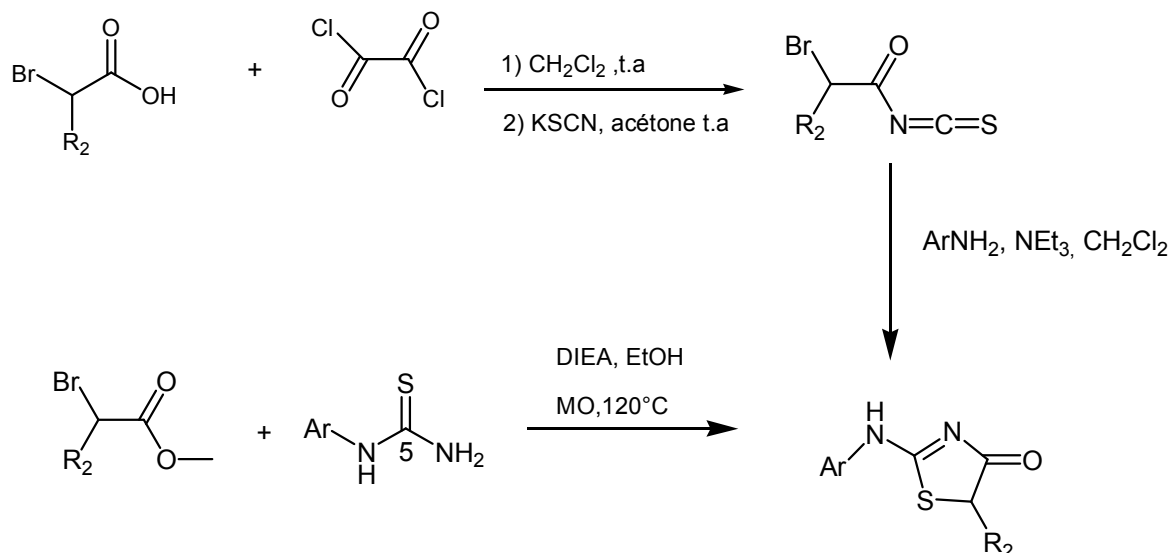


Schéma 34

B-2.4. A partir d'une Thiourée

D'après Chen [68] la synthèse de 2-aminothiazolone est aussi réalisée à partir d'une thio-urée et d'un α -bromo ester. Ce dernier est obtenu via l' aminoquinoline qui après diazotation, réagit avec un acrylate en condition catalytique pour donner l'ester bromé. (schéma35)

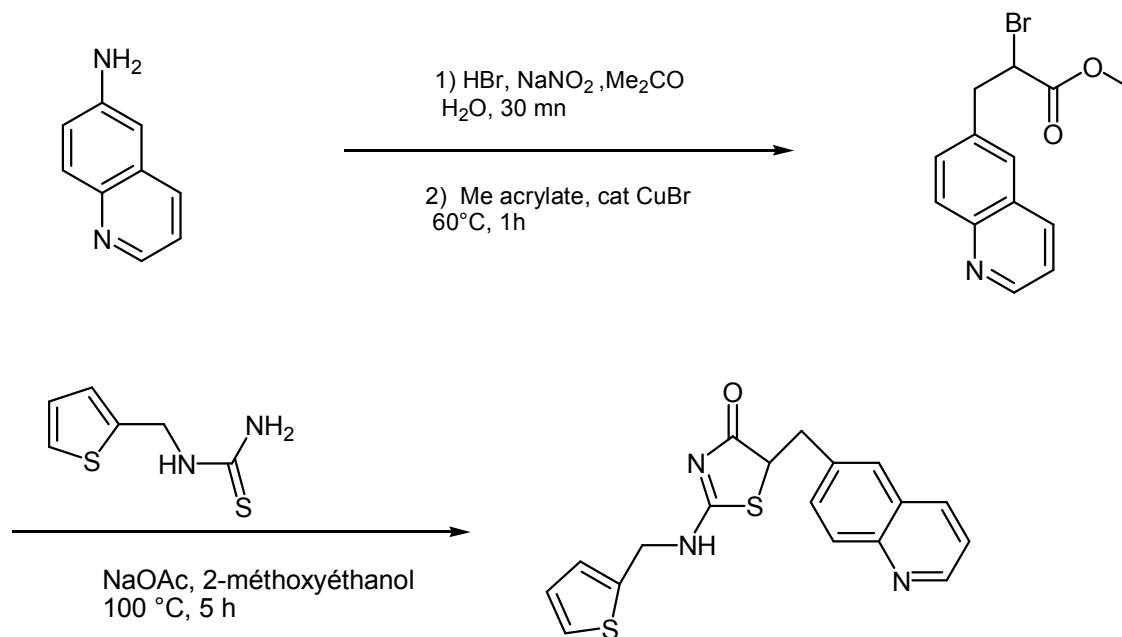


Schéma 35

Des analogues aux aminothiazolones [69] sont obtenus à partir des thio-urées dissymétriques obtenues par réaction de thiocyanate d'ammonium sur les dérivés de l'aniline. L'action du chloroacétate d'éthyle sur ces thio-urées donnent les imino thiazolidin-4-ones, sur lesquelles sont condensées des aldéhydes aromatiques en présence de pipéridine dans l'éthanol pour conduire aux ar-2-arylamino)-5 arylidène -thiazolones (schéma 36)

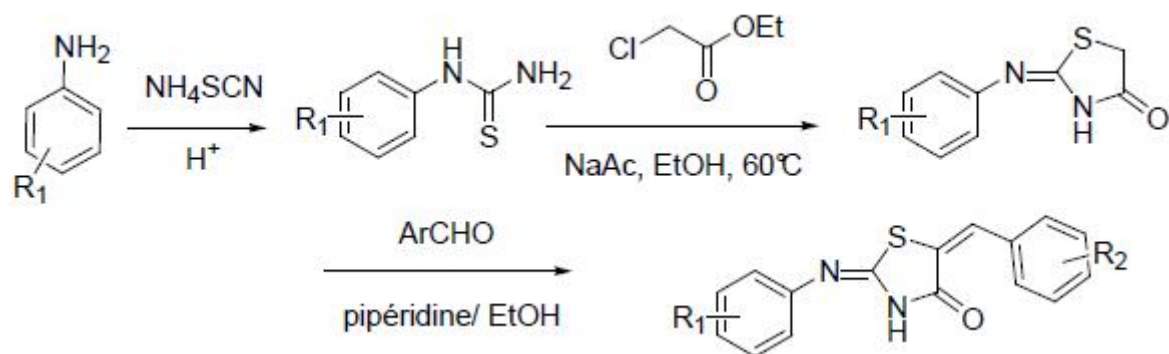


Schéma 36

B-2.5. A partir d'un acétamide

Geronikaki [70] a obtenu des amino thiazoles à partir du 2-chloro acétamide. Ce dernier est obtenu par réaction d'une amine hétérocyclique sur du thiocyanate d'ammonium, se condense avec l'aldéhyde substitué pour aboutir aux thiazolones (schéma 37).

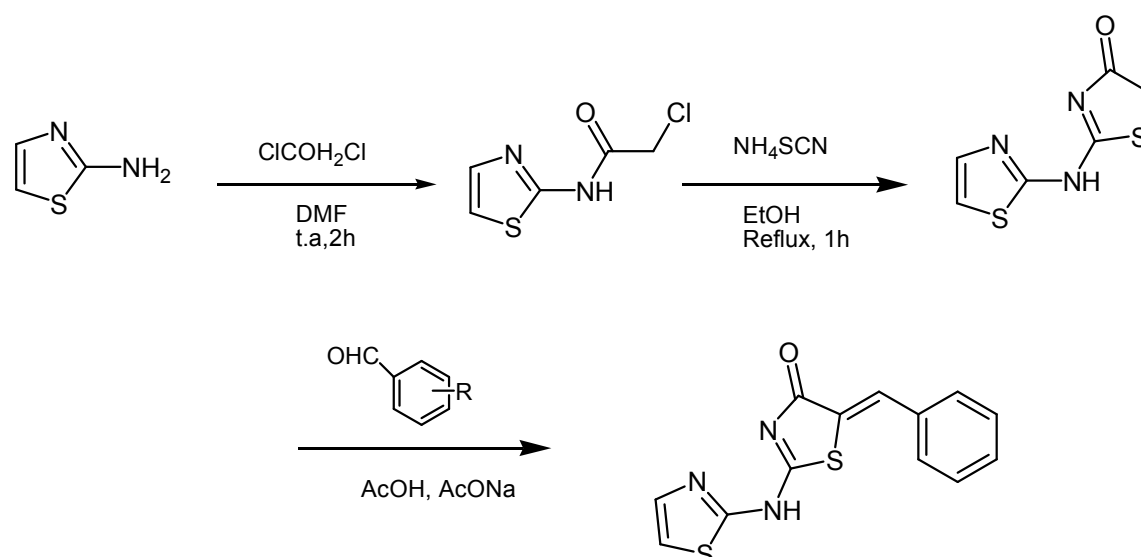


Schéma 37

B-2.6.A partir des dérivés bromés

Les dérivés des thiazolones sont également obtenus à partir des cétones bromés formées in situ selon la réaction proposée par l'équipe de Zav'Yalov [71] schéma 38

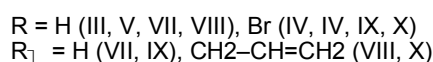
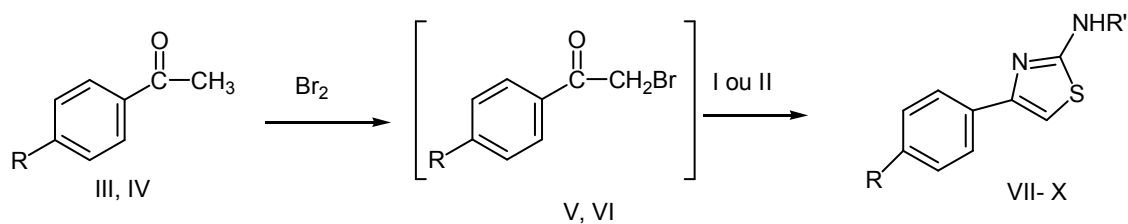


Schéma 38

Un protocole simple et facile à mettre en œuvre a été développé par un groupe de recherche [72] à partir du bromure phénacyle et de la thio-urée en milieu aqueux et à température ambiante, pour obtenir des 4-phenylthiazol-2-amine avec de bons rendements (89-97%) (schéma 39)

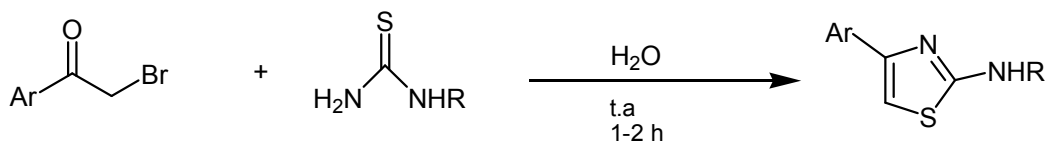
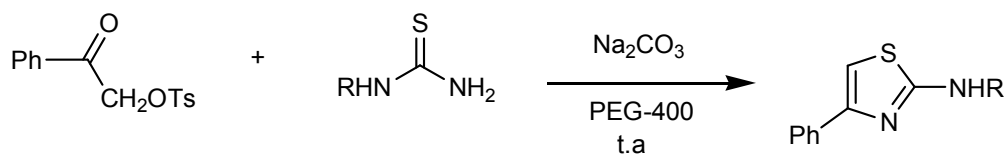


Schéma 39

B-2.7. Par synthèse supportée

La littérature a rapporté de nombreux exemples de dérivés des iminothiazoles obtenus par synthèse combinatoire sur support solide ou liquide [73].

Récemment, Chin [74] a effectué la synthèse de ces thiazolones, en utilisant un support polymère poly(éthylène glycol) PEG-400 comme solvant schéma 40



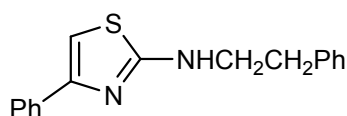
Rdt = 85-94%

R = H, Ph, CH₂Ph, CH₂CH₂Ph

Schéma 40

Il s'agit d'une réaction de cycloaddition entre l' α -Tosyloxycétone et les thio-urées effectuées à température ambiante sur un polymère (PEG) et en présence du carbonate de sodium. Les aminothiazoles sont obtenus avec de très bons rendements (85-94%).

Le N-Phényl-4-phénylthiazol-2-amine connu sous le nom de Fanetizole un anti-inflammatoire [74], a été également synthétisé par cette méthode avec un très bon rendement (97%) en comparaison à d'autres méthodes de synthèses décrites par la littérature [75, 76] . Il est testé en phase clinique II dans le traitement des arthrites rhumatoïdes.



Fanetizole

Une méthode très efficace a été développée par Aoyama et son équipe [77] pour la préparation des des dérivés des aminothiazoles par mode « one pot » par synthèse supportée utilisant des réactifs sur support solide (schéma 41)

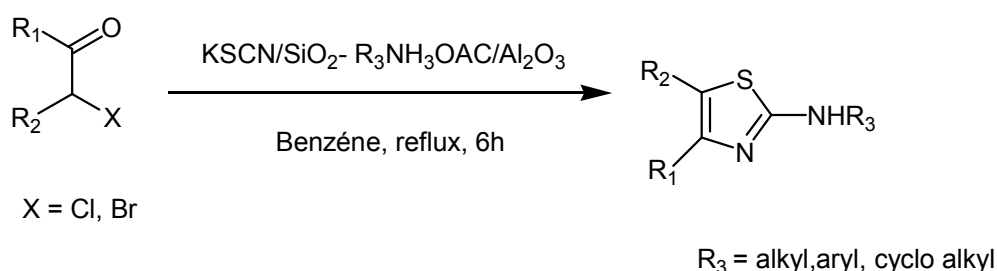


Schéma 41

C - Objectifs du travail :

C-1. Choix de la voie de synthèse : analyses rétrosynthétiques

Le schéma 42 décrit la rétrosynthèse des dérivés des précurseurs des aminothiazoles :

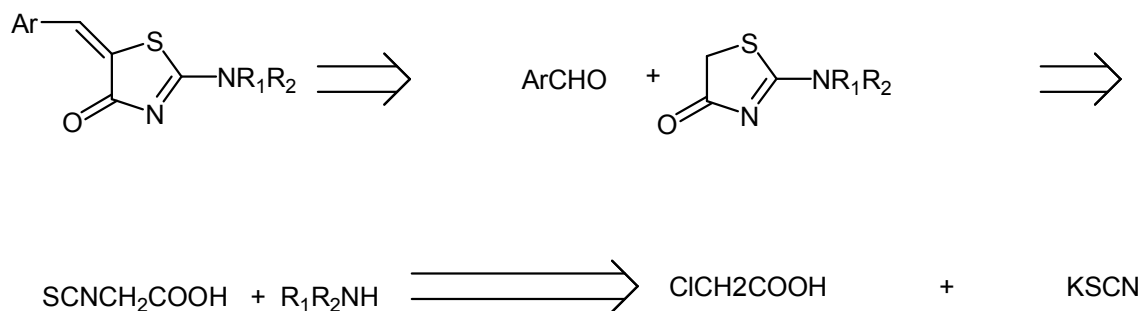


Schéma 42

C-2. Première voie de synthèse envisagée

- En deux étapes

d) Synthèse des précurseurs : les aminothiazoles

La stratégie globale de synthèse consiste en une réaction de cyclocondensation de Hantzsch de l'acide thiocyanato acétique sur l'amine primaire ou secondaire qui est ajoutée goutte à goutte au milieu aqueux. L'acide thiocyanato acétique est obtenu in situ à partir du thiocyanate de potassium et de l'acide chloroacétique selon une substitution nucléophile (schéma 43)

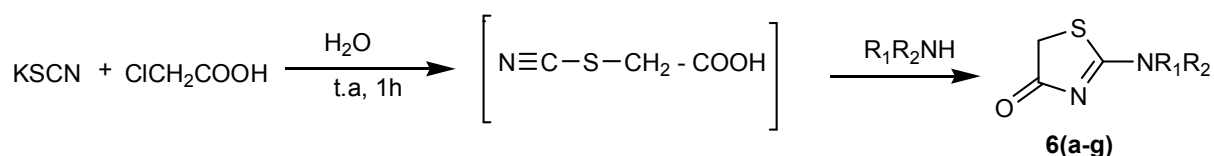

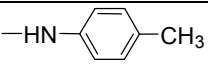
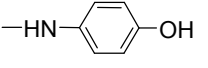


Schéma 43

Les aminothiazoles **6** sont obtenues après extraction au dichlorométhane. Les solides sont purifiés par recristallisation dans un mélange EtOH/MeOH, tandis les aminothiazoles obtenues sous forme huileuse sont purifiées sur colonne chromatographique sur gel de silice avec un mélange d'éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(9/1)$.

Les résultats des aminothiazoles **6(a-g)** sont répertoriés dans le tableau 11

Tableau 11 : Caractérisation physiques des aminothiazoles **6(a-g)**

Composés 6	-NR ₁ R ₂	Rendement %	F(°C)
6a	-NHPh	85	146
6b	-NHCH ₂ PH	90	148
6c		48	Huile translucide
6d	-NEt ₂	48	Huile orange
6e	-NPr ₂	84	Huile marron
6f		95	156
6g		45	170

a .1.Mécanisme réactionnel proposé :

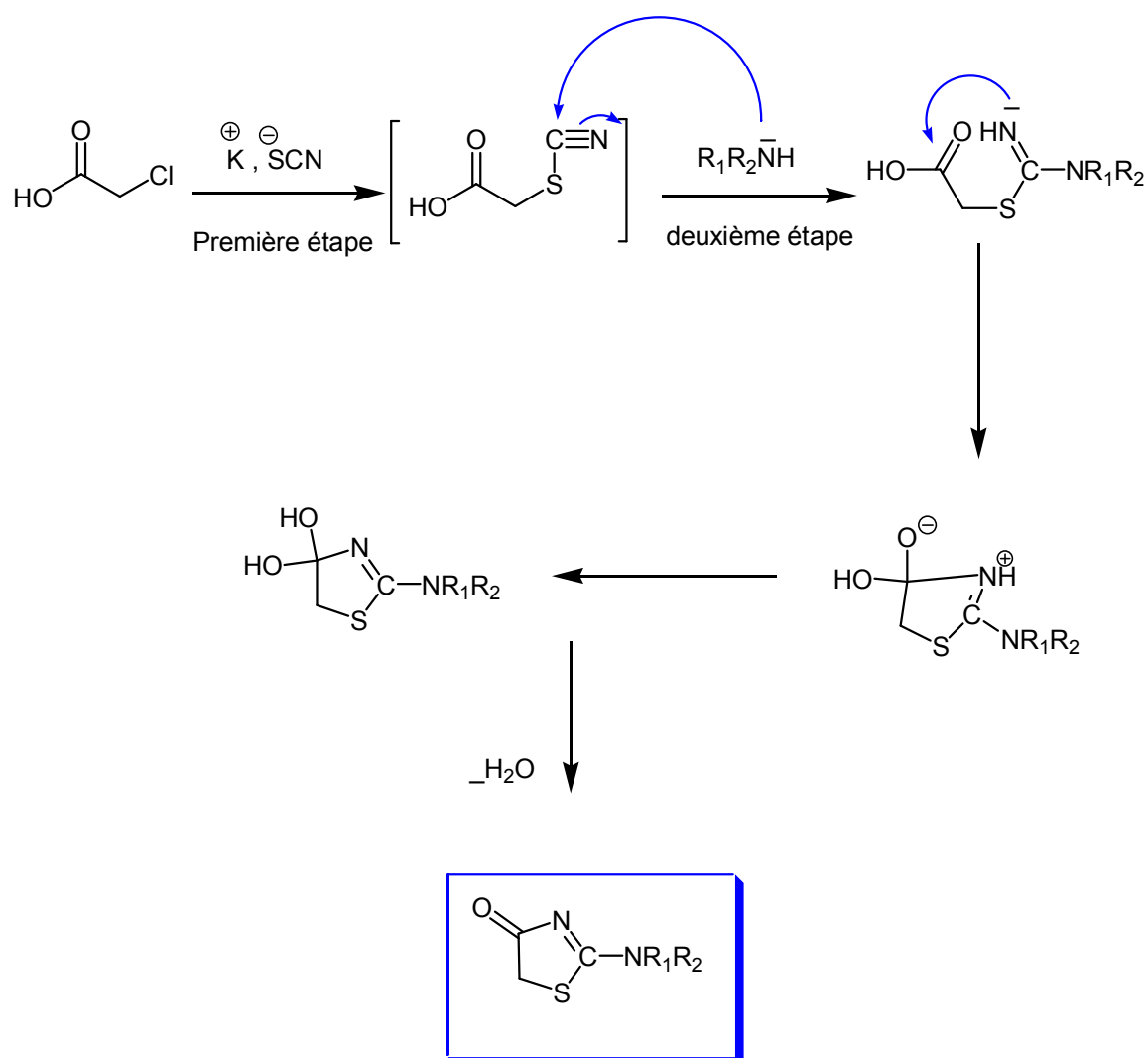


Schéma 44

a.2. Discussion du mécanisme :

Le mécanisme de cette réaction est détaillée selon le schéma 44 et comprend deux étapes :

La première étape consiste en une réaction de substitution nucléophile du chlore par l'anion thiocyanate . Dans la deuxième étape, l'amine s'additionne sur le carbone porteur de la triple liaison selon une addition nucléophile. L'intermédiaire formé in situ se cyclise par addition nucléophile intramoléculaire de l'azote sur le carbonyle suivi d'une élimination d'eau.

a.3.Résultats et discussion :

- **Détermination structurale :**

En IR

Tous les composés présentent une forte bande de vibration d'élongation très fine , qui se situe entre 1710-1754 cm^{-1} attribuable à la fonction carbonyle C=O du cycle thiazolique.

Les bandes qui se trouvent vers 1640 cm^{-1} sont caractéristiques de la fonction imine C=N

Les aminothiazoles **6a**, **6b**, **6f**, **6g** présentent une bande de vibration d'élongation entre 3300-3210 cm^{-1} , caractéristique de la fonction amine NH

Le composé **6g** présente en plus une bande de vibration d'élongation large vers 3140 cm^{-1} attribuable à la fonction alcool (OH).

En RMN¹H

Les spectres des protons sont caractérisés par un signal fortement déblindé caractéristique du proton H₅ et sont compris entre 3.035 et 3.92ppm.

e) synthèses des 2-amino-5-arylidène thiazoline-4-ones

Les 2-amino-5-arylidénethiazoline-4-ones sont préparées selon deux méthodologies : le chauffage conventionnel au bain d'huile (Méthode A) , l'activation au micro-onde (Méthode B) .

La stratégie globale pour la construction de ces dérivés des aminothiazoles repose sur la condensation des amines primaires ou secondaires sur différents aldéhydes aromatiques, selon la réaction de Knoevenagel en présence d'un catalyseur basique (la pipéridine) schéma 45

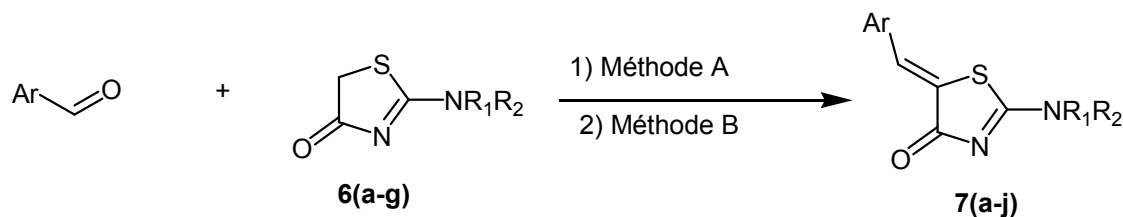


Schéma 45

C-3. Deuxième voie de synthèse par mode « one pot » consécutive

La stratégie des 2-amino-5-arylidènes-thiazolidine-4-ones étant validée, nous avons souhaité améliorer l'efficacité de la méthode de ces structures. Un des objectifs de notre travail a été de réaliser la réaction par mode « one pot »

L'approche synthétique envisagée permet d'accéder rapidement par « one pot » à des arylidènes. Les étapes clés de cette synthèse sont des réactions de substitutions nucléophiles, de cyclisation de Hantzsch et de réaction de condensation de Knoevenagel.

Il était intéressant de réaliser la réaction en mode « one pot » de manière consécutive afin de construire les composés arylidènes directement et de supprimer aussi une purification chromatographique sur colonne de l'intermédiaire l'aminothiazole (schéma 46).

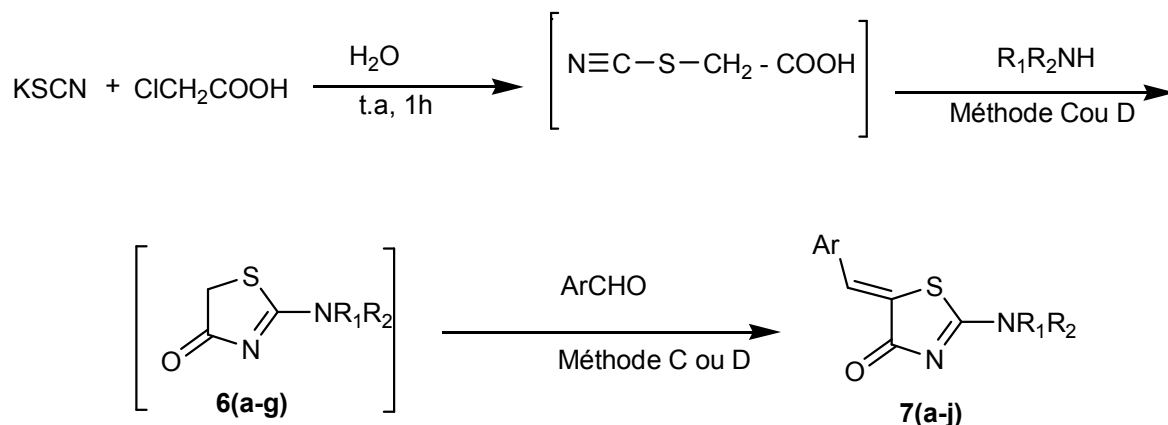


Schéma 46

Expérimentalement, les réactions ont été effectuées dans un ballon de 50ml contenant une solution aqueuse d'acide chloroacétique et de thiocyanate de potassium. Après la réaction de substitution nucléophile de l'anion thiocyanate (SCN^-) sur l'acide chloroacétique, l'amine est additionnée par petites fractions. L'intermédiaire, l'aminothiazole **6** se forme in situ. L'aldéhyde est alors ajouté goutte à goutte au mélange réactionnel catalysé par trois gouttes d'acide acétique glacial. Le mélange est porté à reflux ou irradié au micro-onde jusqu'à formation d'un solide jaune.

Le résidu est neutralisé par une base puis traité avec un mélange de MeOH/acétone et laissé au frigo pendant une nuit. Des cristaux précipitent, ils sont filtrés puis recristallisés dans un minimum d'éthanol/eau.

Les résultats physiques des réactions « one pot » et la comparaison avec les étapes séparées sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Comparaison des rendements des réactions par « one pot » avec les étapes séparées

Composés	NR ₁ R ₂	Ar	F(°C)	Deux étapes		« One pot »	
				Rdt%(A) T= 5h	Rdt%(B) (MO) T=6mn	Rdt%(C) T= 5h	Rdt%(D) (MO) T=15mn
7a			213	69	65	78	68
7b			236	77	68	82	70
7c			240	64	58	70	62
7d			190	67	55	75	65
7e			>260	75	66	84	70
7f			>260	68	58	78	68
7g			165	86	64	89	78
7h			200	70	63	78	72
7i			>260	73	65	77	75
7j			>260	70	65	76	69

Tableau 13 : caractéristiques RMN¹H des 2-amino-5-arylidène-thiazoline-4-ones

Composés 2 δppm	CH=	NR ₁ R ₂	Ar
7a	7.82	1.78 (s, 6H -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -), 3.60(m, 2H, CH _{ax} -Heq-N-CH _{ax} -Heq), 4.05 (m, 2H, CH _{ax} -HeqN-CH _{eq} -Hax).	7.56 (m, 5H,, CHAr)
7b	7.65	4.74(d, 2H, CH ₂ Ph, J = 5.6Hz) 10.00(t, 1H, J= 5.6Hz, NH)	7.32(m, 10Har)
7c	8.08	0.98(t, 6H, CH ₃ -CH ₂); 1.81 (sex, 4H, CH ₃ -CH ₂ , J= 7.8Hz); 2.90 (t, 4H, CH ₂ -CH ₂ , J = 7.8Hz)	7.43 (m, 5Har)
7d	8.31	2.30(s, 3H,CH ₃)	7.15(m, 9Har)
7e	7.61	7.18(d,2H); 7.21(d, 2H, J= 8.0H) .	6.11(s,2H, OCH ₂); 7.15(m, 3H)
7f	7.75	1.74(m, 6H, CH ₂); 3.60(m, 2H, CH _{ax} -Heq-N-CH _{ax} -Heq); 4.08(m, 2H, CH _{ax} -HeqN-CH _{eq} -Hax)	3.89(s, 3H, OCH ₃) 6.96(d, 2H,J= 8.7Hz); 7.49(d, 2H, J= 8.07Hz)
7g	8.35	2.32 (s, 6H, NMe ₂); 2.88(s, 3H, CH ₃); 6.70(d, 2H, J= 7.8Hz); 7.08(d, 2H, J= 8.1Hz)	7.38(d, 2H, J= 9Hz); 7.75(d, 2H, J= 9Hz); 9.75(s, 1H, NH)
7h	7.54	3.52(m, 6H, CH ₂); 3.91(m, 4H, CH ₂ NCH ₂);	6.11(s,2H,OCH ₂ O); 7.12(m, 3H)
7i	8.37	6.70(d, 2H, J= 9Hz);6.82(d, 2H, J=9Hz); 9.35(sl, 1H, OH)	2.98(s, 6H, NMe ₂); 7.07(d, 2H, J=9Hz); 7.68(d, 2H, J=9Hz);
7j	7.60	0.90(t, 6H,CH ₂ CH ₂ CH ₂ , J= 6Hz); 1.60(sext, 4H, J= 6Hz); 2.73(t, 4H, J=6Hz)	6.16(s, 2H, OCH ₂ O); 7.20(m, 3Har)

b) Résultats et discussion

D'après le tableau I2, on constate que d'une manière générale et quelque soit la méthode utilisée, les 2-amino-5-arylidènes-thiazolidine-4-ones sont obtenues avec des rendements notables pour les méthodes A (67-86%), C(70-89%) et D(62-78%) et assez modestes pour la méthode B (55-68%).

Pour améliorer les rendements de la méthode B, il faut trouver un compromis entre la puissance du micro-onde et la durée de la réaction, ce qui nécessiterait plusieurs essais.

Nous observons une réduction de temps de réaction 15mn au maximum au lieu de 5h lorsqu'on travaille sous activation micro-ondes. En plus la purification des produits obtenus par irradiation micro-ondes est aisée et se fait par un simple lavage de solvant.

c) Détermination structurale : Les tableaux 12, 13 permettent de faire les commentaires suivants :

En IR : Tous les composés **7(a-j)** présentent une bande d'absorption forte et qui se situe vers 1700cm^{-1} , caractéristique de la fonction carbonyle C=O

Les fréquences de vibration enregistrées attribuables à la fonction imine apparaissent vers 1600cm^{-1}

En RMN¹H : Les résultats spectroscopiques de la RMN¹H montrent que la réaction est stéréospécifique. En effet le signal du groupement CH de la double liaison exo cyclique en position C5 est unique (singulet) et se situe entre 7.60-8.39ppm

Tous les composés ont une stéréochimie Z reconnue pour être la forme la plus stable thermodynamiquement [78,79]. Le fort déblindage du proton est dû à l'interaction du groupement carbonyle en position C4 [80, 81] .

Dans toutes les expériences, la stéréochimie « Z » des réactions consécutives en mode « one pot » est la même que lorsque les réactions sont réalisées de manière séquentielle.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit une nouvelle méthode de synthèse des aminothiazoles et de leurs dérivés, les thiazolones, catalysées par l'acide acétique glacial ou par la pipéridine au reflux dans une solution aqueuse, ou sous activation micro-ondes.

Cette méthode est intéressante, puisqu'elle nous a permis d'accéder aux structures **7(a-j)** par mode « one pot » et nous a permis aussi d'améliorer sensiblement les rendements par rapport à la méthode effectuée en deux étapes.

Cette voie de synthèse devrait permettre à priori d'obtenir des produits similaires avec divers aldéhydes aromatiques et amines pour la préparation d'une chimiothèque qui s'articule autour du motif thiazolique.

Par rapport aux modalités de synthèse décrites dans la littérature, les avantages de notre méthode résident dans sa mise en œuvre facile puisqu'elle implique des conditions opératoires douces et respectueuses de l'environnement (MO, solvant H₂O) avec des réactifs usuels du laboratoire (KSCN, aldéhyde, amine, acide acétique..)

Conclusion générale

Les travaux présentés dans ce manuscrit s'inscrivent parfaitement dans la continuité des axes de recherches développés au laboratoire. Il s'agit de la synthèse des dérivés thiazoles à caractères thérapeutiques intéressants, inhibiteurs potentiels des protéines kinases.

Ces travaux nous ont permis dans un premier temps de faire un rappel bibliographique sur les dérivés des iminothiazoles ainsi que sur leurs méthodes de préparations. Un bref aperçu sur la technologie micro-onde et son utilisation en synthèse organique ont été également décrits.

Le couplage micro-onde/support solide impliqué dans la réaction de condensation des sels thiazoliums sur les arylamines a été étudié en tant que voie alternative à la cyclisation de Hantzsch pour l'obtention des Iminothiazolines

Nous pouvons donc envisager d'adapter cette nouvelle voie par mode « one pot » en la généralisant à d'autres types d'amines et d'aldéhydes aromatiques afin de construire une chimiothèque d'iminothiazolines.

En raison de l'intérêt biologique et thérapeutique de ces composés candidats potentiels à inhiber des protéines kinases, nous avons jugé opportun, dans la deuxième partie de ce mémoire, d'entreprendre une étude bibliographique sur certaines kinases afin de mieux situer notre sujet (CDK DYRK1A, COX, pyruvate kinase...). Le dysfonctionnement de ces kinases peut être à la base de nombreuses maladies telles que le cancer, le paludisme, l'Alzheimer, l'inflammation

Ces travaux nous ont surtout permis d'élaborer une voie de synthèse originale par rapport à celles décrites dans la littérature et qui concerne la réaction par mode « one pot » consécutive des 2-amino-5-arylidène-thiazolidin-4-ones, effectuée selon les deux méthodes de chauffage (conventionnel et micro-onde).

Perspectives :

Les perspectives sont nombreuses, nous souhaitons d'abord préparer une chimiothèque de nouveaux inhibiteurs de protéines kinases autour du motif thiazole par mode « one pot » en tenant compte de la règle des « 5 » de Lipinsky, afin d'évaluer leurs activités inhibitrices vis-à-vis de certaines kinases et ceci avec le concours de nos partenaires étrangers.

Ensuite on pourra envisager une étude de modélisation moléculaire (Docking) pour ces structures.

Références bibliographiques

1. A. Manaka, T. Ishii, K. Takahashi, M. Sato *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, *17*, 419
2. (a) Zhu, X. X.; Yu, Q. S.; Culter, R. G.; Culmsee, C. W.; Holloway, H. W.; Lahiri, D. K.; Mattson, M. P.; Greig, N. H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5090; (b) Komarov, P. G.; Komarova, E. A.; Kondratov, R. V.; Chritov-Tselkov, K.; Coon, J. S.; Chernov, M. V.; Gudkov, A. V. *Science* **1999**, *285*, 1733; (c) Barchechath, S. D.; Tawatao, R. I.; Corr, M.; Carson, D. A.; Cottam, H. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6409; (d) Pietrancosta, N.; Moumen, A.; Dono, R.; Lingor, P.; Planchamp, V.; Lamballe, F.; Bahr, M.; Kraus, J.-L.; Maina, F. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3645.
3. a) Ding, Y.; Smith, K. L.; Varaprasad, C. V.N.S.; Chang, E.; Alexander, J.; Yao, N., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 841. b) Yan, S.; Appleby, T.; Gary Larson, Wu, J. Z.; Hamatake, R. K.; Hong, Z.; Yao, N., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 1991.
4. a) Teraishi, F.; Wu, S.; Zhang, L.; Guo, W.; Davis, J. J.; Dong, F.; Fang, B., *Cancer Res.* **2005**, *65*, 6380. b) Westwell, A. D., *Drug. Discov. Tod.*, **2005**, *10*, 1483.
5. D. J. St. Jean, Jr., C. Yuan, E. A. Bercot, R. Cupples, M. Chen, J. Fretland, C. Hale, R. W. Hungate, R. Komorowski, M. Veniant, M. Wang, X. Zhang, C. Fotsch ; *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 429.
6. R. Dayam, F. Aiello, J. Deng, Y. Wu, A. Garofalo, X. Chen, N. Neamati *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 4526.
7. Chen, S.; Chen, L.; Le, N. T.; Zhao, C.; Sidduri, A.; Lou, J. P.; Michoud, C.; Portland, L.; Jackson, N.; Liu, J.J.; Konzelmann, F.; Chi, F.; Tovar, C.; Xiang, Q.; Chen, Y.; Wen, Y.; Vassilev, L. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 2134.
8. Geronikaki, A. A.; Lagunin, A. A.; Hadjipavlou-Litina, D. I.; Eleftheriou, P. T.; Filimonov, D. A.; Poroikov, V. V.; Alam, I.; Saxena, A. K., *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 1601.
9. Johnson, A. R.; Marletta, M. A.; Dyer, R. D., *Biochemistry*, **2001**, *40*, 7736.
10. a) Inagaki, M.; Tsuru, T.; Jyoyama, H.; Ono, T.; Yamada, K.; Kobayashi, M.; Hori, Y.; Arumura, A.; Yasui, K.; Ohno, K.; Kakudo, S.; Koizumi, K.; Suzuki, R.; Kato, M.; Kawai, S.; Matsumoto, S., *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2040. b) Schier, D. J.; Baragi, V. M.; Connor, D. T.; Dyer, R. D.; Jordan, J. H.; Imre, K. M.; Lesch, M. F.; Mullicam, M. D.; Okonkwo, G. N. C.; Conroy, M. C., *Prostaglandins*, **1994**, *47*, 17.

11. a) Unangst, P. C.; Connor, D. T.; Cetenko, W. A.; Sorenson, R. J.; Sircar, J. C.; Wright, C. D.; Schrier, D. J.; Dyer, R. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, *3*, 1729. b) Unangst, P. C.; Connor, D. T.; Cetenko, W. A.; Sorenson, R. J.; Sircar, J. C.; Wright, C. D.; Schrier, D. J.; Dyer, R. D., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 322.
12. Kasmi-Mir. S. ; Djafri.A; Hamelin, J; Paquin, L; Bazureau, J.P; Rahmouni, M. ; *Synth Comm* ; **2007**, *37*, . 4017.
13. Kasmi-Mir. S. ; Djafri.A; Hamelin, J; Paquin, L ; Rahmouni.; *Molecules*, **2006**, *11*, 597.
14. L. Abid ; *African Journal of Cancer (Springer)*. **2009**, *1*, 98
15. M. Maaoui .; *Psycho-Oncologie (Springer)* ,**2009**,*3*, 19.
16. a)C.M.Couris Arnaud Seigneurin, S. Bouzbid, M. Rabilloud, P. Perrin, X. Martin, C.Colin .; A-M. Schott; *Journal of Medical Systems (Springer)*, **2006** , *30*, 459-463
b) Traxler P., *Med. Res. Rev.*, **2001**, *21*, 499.
17. Krebs, E. G. & Beavo, J. A.. *Annu Rev Biochem.*; **1979**, *48*, 923.
18. Krebs E., Fischer E.H. muscle. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1956**, *20*, 150.
19. Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, *298*, 1912.
20. Hunter T., *Curr. Opin. Cell Biol.*, **2009**, *21*, 140.
21. Hubbard S.R.,. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **1999**, *71*, 343.
22. Knockaert M., Greengard P., Meijer L.. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2002**, *23*, 417.
23. Maeda, Y.; Nakano, M.; Sato, H.; Miyazaki, Y.; Schweiker, S. L.; Smith, J. L.; Truesdale, A. T. *Bioorg. Med.Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3907.
24. Tejedor, F.; Zhu, X. R.; Kaltenbach, E.; Ackermann, A.; Baumann, A.; Canal, I.; Heisenberg, M.; Fischbach, K. F.; Pongs, O. *Neuron* **1995**, *14*, 287.
25. O'Banion.; *Crit.Rev.Neurobiol.***1999**, *13*, 45.
26. Hawkey C.J. *Lancet* **1999**; *14*,353..
27. Schlessinger J. *Cell*, **2000**, *103*, 211.
28. a).J., Roberts, J.M. *Genes and Development*, **1995**, *9*, 1149, b) Noh, S.J., Guan, K.L., Li, Y., Xiong, Y. Sherr, C *Cancer Research*, **1999**, *59*, 558.
29. Meijer, L. *Oncologie* **2003**, *5*, 311.

30. a) Nesi, M.; Borghi, D.; Brasca, M. G.; Fiorentini, F.; Pevarello, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3205. b) Lin, R.; Chiu, G.; Yu, Y.; Connolly, P. J.; Li, S.; Lu, Y.; Adams, M.; Fuentes-Pesquera, A. R.; Emanuel, S. L.; Greenberger, L. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4557.
31. a) Shimamura, T.; Shibata, J.; Kurihara, H.; Mita, T.; Otsuki, S.; Sagara, T.; Hirai, H.; Iwasawa, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3751. b) Shiradkar, M. R.; Akula, K. C.; Dasari, V.; Baru, V.; Chiningiri, B.; Gandhi, S.; Kaur, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *15*, 2601.
32. Huang, S.; Connolly, P. J.; Lin, R.; Emanuel, S.; Middleton, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3639
33. Lin, R.; Lu, Y.; Wetter, S. K.; Connolly, P. J.; Turchi, I. J.; Murray, W. V.; Emanuel, S. L.; Gruninger, R. H.; Fuentes-Pesquera, A. R.; Adams, M.; Pandey, N.; Moreno-Mazza, S.; Middleton, S. A.; Jolliffe, L. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2221.
34. Lücking, U.; Siemeister, G.; Schäfer, M.; Briem, H.; Krüger, M.; Lienau, P.; Jautelat, R. *ChemMedChem.* **2007**, *2*, 63.
35. Kuo, G. H.; Wang, A.; Emanuel, S.; DeAngelis, A.; Zhang, R.; Connolly, P. J.; Murray, W. V.; Gruninger, R. H.; Sechler, J.; Fuentes-Pesquera, A. R.; Johnson, D.; Middleton, S. A.; Jolliffe, L. K.; Chen, X. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1886.
36. Kuo, G. H.; DeAngelis, A.; Emanuel, S.; Wang, A.; Zhang, Y.; Connolly, P. J.; Chen, X.; Gruninger, R. H.; Rugg, C.; Fuentes-Pesquera, A. R.; Middleton, S. A.; Jolliffe, L. K.; Murray, W. V. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4535.
37. Routier, S.; Mérour, J. Y.; Dias, N.; Lansiaux, A.; Bailly, C.; Lozach, O.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 789.
38. Mendiola, J.; Baeza, A.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4974. b) Anderson, R. J.; Hill, J. B.; Morris, J., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6204.
39. Anderson, R. J.; Hill, J. B.; Morris, J., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6204.
40. a) Sarno, S.; De Moliner, E.; Ruzzene, M.; Pagano, M. A.; Battistutta, R.; Bain, J.; Fabro, D.; Schoepfer, J.; Elliott, M.; Furet, P.; Meggio, F.; Zanotti, G.; Pinna, L. A. *Biochem. J.* **2003**, *374*, 639. b) Pagano, M. A.; Andrzejewska, M.; Ruzzene, M.; Sarno, S.; Cesaro, L.; Bain, J.; Elliott, M.; Meggio, F.; Kazimierczuk, Z.; Pinna, L. A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6239.
41. a) Song, Y., Kesuma, D., Wang, J., Deng, Y., Duan, J., Wang, J. H. and Qi, R. Z.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2004**, *317*, 128. b) Waki, H., Park, K. W., Mitro,

- N., Pei, L., Damoiseaux, R., Wilpitz, D. C., Reue, K., Saez, E.; Tontonoz, P., *Cell. Metab.*, **2007**, *5*, 357. c) Ishida, J.; Wang, H.K.; Bastow, K.F.; Hu, C.Q.; Lee, K.H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9* 3319.
42. Hawkey CJ. COX 2 inhibitors. *Lancet* **1999**, 353,307.
43. O'Banion MK. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology and neurobiology. *Crit Rev Neurobiol* **1999**,*13*,45.
44. Riendeau D, Percival MD, Brideau C, Charleson S, Dube D, Ethier D et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* **2001**, *29*,
45. Engl, N. ; *J. Med.*, **2008**, *358*, 1805
46. Lipinski C.A, Lombardo F, Dominy BW, Feeney P J. *Adv Drug Deliv Rev.* **1996**;233,25.
47. a) Shimamura, T.; Shibata, J.; Kurihara, H.; Mita, T.; Otsuki, S.; Sagara, T.; Hirai, H.; Iwasawa, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3751. b) Shiradkar, M. R.; Akula, K. C.; Dasari, V.; Baru, V.; Chiningiri, B.; Gandhi, S.; Kaur, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *15*, 2601
48. a) Soltero-Higgin, M.; Carlson, E. E.; Phillips, J. H.; Kiessling, L. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10532. b) Hu, Y.; Helm, J. S.; Chen, L.; Ginsberg, C.; Gross, B.; Kraybill, B.; Tiyanont, K.; Fang, X.; Wu, T.; Walker, S., *Chem. Biol.*, **2004**, *11*, 703.
49. Abdel-Ghani, E., *J. Chem. Res. Synop.*, **1999**, *3*, 174.
50. a) Nasr, M. N. A.; Said, S. A., *Arch. Pharm.*, **2003**, *336*, 551. b) Martin, L.; Rabasseda, X.; Castaner, J., *DrugsFuture.*, **1999**, *24*, 853. c) Marchini, F. *Curr. Opin. Anti-Inflamm. Immunol. Invest. Drugs.*, **1999**, *1*, 64.
51. K. D. Hargrave, F..K. Hess, J.T. Oliver *J. Med. Chem.*, **1983**, *26* , 1158.
52. W. C. Patt.; H. W. Hamilton.; M. D. Taylor.; M.J. Ryan.; D. G. Taylor J.; C. J. C. Connolly.; A. M. Doherty.; S. R. Klutchko.; I. Sircar, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35* , 2562.
53. F. Clemence, O. Le Martret. ;F. Delevallee. ;J. Benzoni. ;A. Jouanen. ;S. Jouquey. ; M. Mouren. ;R. Deraedt. ; *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1453.
54. J.C. Jaen.; L.D. Wise.; B.W. Caprathe.; H. Tecle.; S. Bergmeier.; C.C. Humblet. ; T. G. Heffner. ; L. T. Meltzer. ; T.A. Pugsley.; *J. Med. Chem.*, **1990**, *33* , 311.
55. Tsuji.K.; Ishikawa.H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1601
56. Fink.B.A.; Mortensen.D.S.; Stauffer.S.R.; Aron.Z.D.; Katzenellenbogen. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 205.

57. Metzger, J. V.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*; Pergamon, New York, NY, **1984**, *16*, 328.
58. a) Yan, S.; Larson, G.; Wu, J. Z.; Appleby, T.; Ding, Y.; Hamatake, R.; Hong, Z.; Yao, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 63. b) Khodair, I., J. Heterocyclic Chem. **2002**, *39*, 1153.
59. a) Taylor, E. C., Jr.; Wolinsky, J.; Lee, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1870. b) Kandeel, K. A. *Arkivoc* **2006**, *10*, 1. b) Pulici, M.; Quartieri, F. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2387
60. a) Takasu, K.; Shimogama, T.; Saiin, C.; Kim, H.-S.; Wataya, Y.; Ihara, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 1689. b) Takasu, K.; Shimogama, T.; Saiin, C.; Kim, H.-S.; Wataya, Y.; Brun, R.; Ihara, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, *53*, 653.
61. Pudhom, K.; Kasai, K.; Terauchi, H.; Inoue, H.; Kaiser, M.; Brun, R.; Ihara, M.; Takasu, K., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 8550.
62. a) Ding, Y.; Smith, K. L.; Varaprasad, C. V.N.S.; Chang, E.; Alexander, J.; Yao, N., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 841. b) Yan, S.; Appleby, T.; Gary Larson, Wu, J. Z.; Hamatake, R. K.; Hong, Z.; Yao, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 1991.
63. Chen, S.; Chen, L.; Le, N. T.; Zhao, C.; Sidduri, A.; Lou, J. P.; Michoud, C.; Portland, L.; Jackson, N.; Liu, J.J.; Konzelmann, F.; Chi, F.; Tovar, C.; Xiang, Q.; Chen, Y.; Wen, Y.; Vassilev, L. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 2134.
64. Bourahla, K.; Derdour, A.; Rahmouni, M.; Carreaux, F.; Bazureau, J. P., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 5785.
65. Anderluh, M.; Jukic, M.; Petric, R.; *Tetrahedron*, **2008**, *1*
66. Bondock, S.; Khalifa, W.; Fadda, A. A., *Europ. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 948.
67. Yuan, C.; Jr, D. J. S. J.; Liu, Q.; Cai, L.; Li, A.; Han, N.; Moniz, G.; Askew, B.; Hungate, R. W.; Johansson, L.; Tedenborg, L.; Pyring, D.; Williams, M.; Hale, C.; Chen, M.; Cupples, R.; Zhang, J.; Jordan, S.; Bartberger, M. D.; Sun, Y.; Emery, M.; Wang, M.; Fotsch, C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 6056.
68. Chen, S.; Chen, L.; Le, N. T.; Zhao, C.; Sidduri, A.; Lou, J. P.; Michoud, C.; Portland, L.; Jackson, N.; Liu, J.J.; Konzelmann, F.; Chi, F.; Tovar, C.; Xiang, Q.; Chen, Y.; Wen, Y.; Vassilev, L. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 2134.
69. Zhou, H.; Wu, S.; Zhai, S.; Liu, A.; Sun, Y.; Li, R.; Zhang, Y.; Ekins, S.; Swaan, P. W.; Fang, B.; Zhang, B.; Yan, B., *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 1242.

70. Geronikaki, A. A.; Lagunin, A. A.; Hadjipavlou-Litina, D. I.; Eleftheriou, P. T.; Filimonov, D. A.; Poroikov, V. V.; Alam, I.; Saxena, A. K., *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 1601.
71. Zav'yalov, S. I.; Dorofeeva, O. V.; Rummyantseva, E. E.; Kulikova, L. B.; Ezhova, G. I.; Kravchenko, N. E.; Zavozin, A. G.; *Pharm. Chem. J.*, **2001**, *35*, 2,
72. Potewar, T.M.; Ingale, S. A.; Srinivasan, K.V., *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5019
73. a) N. Schlienger, M.R. Bryce, T.K. Hansen, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5147. b) M. C. Munson, A.W. Cook, J.A. Josey, C. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7223. c) Lee, C.L.; Sim, M. M., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5729. d) Carlson, E. E.; May, J. F.; Kiessling, L. L., *Chem. Biol.*, **2006**, *13*, 825. e) Jeon, H. S.; Kim, J. N.; Kim, T. H., *J. Comb. Chem.*, **2006**, *8*, 799. f) Gomez, L.; Gellibert, F.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron. Lett.*, **2008**, *49*, 2726
74. Lin, P-Y ; Hou, R-S ; Wang, H-M ; Kang, I-J ; Chen, L-C . ; *Journal of the Chinese Chemical Society.*; **2009**, *56*, 455.
75. Bailey, N. ; Dean, A.W. ; Middlemiss, D.; Storer, R.; Stephen, P.W. ; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6* ; 1409.
76. Garcia-Egido, E. ; Wong, S.Y.F. ; Warrington, B.H. ; *Lab. Chip.* ; **2002**, *2*, 31.
77. Aoyama, T. ; Murata, S.; Takido, T. ; Kodomari, M. ; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11933.
78. Sing, W. T.; Lee, C. L.; Yeo, S. L.; Lim, S. P.; Sim, M. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 91.
79. S.Kasmi-Mir, Thèse de Doctorat d'état, **2006**, Essénia (Oran)
80. Bruno, G.; Costantino, L.; Curinga, C. ; Maccari, R.; Monfore, F.; Nicolo, F.; Ottana, R. Vigorita, M.G.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1077
81. Oshishi, Y.; et al, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 191

Partie expérimentale

1-Appareillage :

Au cours de ce travail, l'appareillage suivant a été utilisé :

1.1-Spectroscopie

a) UV- Vis du type Optima UV-VIS , SP-3000 du département des sciences exactes de l'université de Tiaret.

b) IR : Les analyses IR ont été effectuées sur un appareil JASCO FT/IR-4200 au laboratoire de chimie organique de Madame la professeur .A.Derdour -Oran

c) RMN :

Elle a été réalisée dans deux laboratoires :

- Laboratoire du Pr. M. Belbachir « Chimie Des Polymères »(LCP) Université d'Oran
- Laboratoire du Pr. J.P.Bazureau de Rennes « Ingénierie Chimique et Molécules pour le Vivant » (ICMV)

Les spectres de RMN¹H ont été enregistrés à :

. 200MHz à l'aide d'un appareil à transformé de Fourier BruKer ARX200.

.300MHz à l'aide d'un appareil de Fourier Bruker AC 300P.

Les spectres de RMN¹³C ont été enregistrés à :

. 75MHz à l'aide d'un appareil à transformé de Fourier Bruker AC 300P.

Le solvant utilisé pour l'enregistrement des spectres de RMN¹H et ¹³C est indiqué pour chaque spectre.

Toutes les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en échelle δ , en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du proton et du carbone 13. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz (Hz).

Les abréviations suivantes ont été adoptées quant à la multiplicité des signaux :

s singulet, **sl** singulet large **d** double, **t** triplet, **q** quadruplet, **qt** quintuplet, **sext** sextuplet **m** multiplet.

1.2- Caractéristiques physiques

Les points de fusions notés F(°C) sont mesurés à l'aide d'un banc Köfler et ne sont pas corrigés.

1.3- Four à micro-ondes

Au cours de ce travail, nous avons utilisé un four micro-ondes multimode « Whirpool » doté d'une gamme de puissance allant de 350 à 900 Watts. La température du milieu réactionnel est déterminée à l'aide d'un thermomètre à la fin de chaque réaction.

1.4-Produits de départ

Tous les composés de départ (thiazolinethione, sels thiazoliums, aminothiazoles...) nécessaires à la réalisation de ce travail ont été préparés à partir de réactifs usuels de laboratoire (RNH₂, ClCH₂COCH₃, CH₃I, KSCN, CS₂, NH₄OH).

II- supports solide utilisés :

Pour la synthèse des iminothiazolines, on a utilisé comme supports solides :

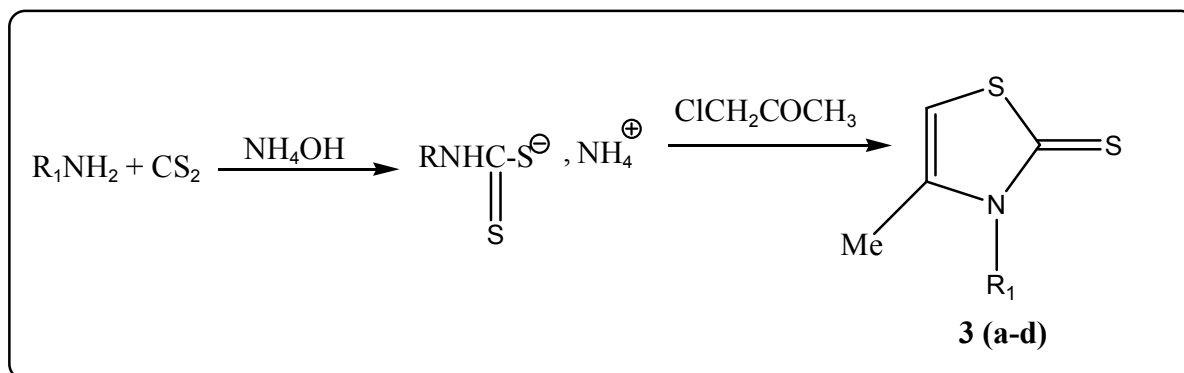
- La silice (SiO₂) Merck 60 pour chromatographie sur colonne,
- L'alumine (Al₂O₃) Merck 60 type E

III- Synthèse des produits de départ

- La thiazolinethione

III -1. Mode opératoire général

- Méthode A : la base est NH_4OH en milieux aqueux



Méthode B : la base est Et_3N dans un mélange de l'acétonitrile/ éther (50/50ml)

a)- Le dithiocarbamate :

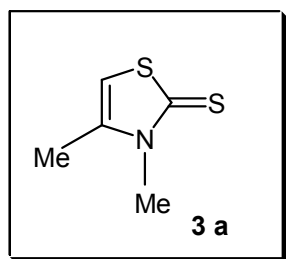
A un mélange de 0.22 mole de CS_2 et de 40 ml de NH_4OH concentré (à 25%), est additionnée goutte à goutte à 0°C , 0.2 mole d'amine. Après 3h d'agitation, le dithiocarbamate formé est filtré puis lavé plusieurs fois à l'éther ou extrait à l'aide d'une ampoule à décanter s'il s'agit d'un liquide.

b)- La thiazolinethione :

100 ml d'eau sont additionnés à 0°C au dithiocarbamate obtenu. 7.2 ml de chloroacétone sont ajoutés en deux fois. Le mélange est sous agitation jusqu'à formation d'une pâte, et pour acidifier le milieu, on additionne quelques gouttes de HCl concentré pH (2-3). Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au bain marie entre $60-70^\circ\text{C}$ pendant 2h et sous agitation jusqu'à formation de cristaux. Le précipité est lavé plusieurs fois à l'eau puis recristallisé dans de l'éthanol à 15%.

III -2. Description des thiazolinethiones

3,4-diméthylthiazole-2(3H)-thione (3a)



Cristaux beiges.

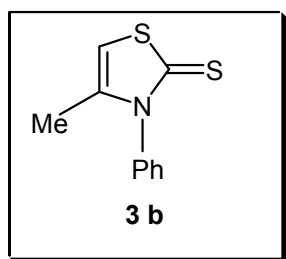
Rdt = 75%.

F = 113°C (litt. 115°C).

RMN ¹H (200MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 6,30 (s, 1H) ; 3,68 (s, 3H) ; 2,31 (s, 3H).

RMN ¹³C (50MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm=187, 83 ; 139,93 ; 105,95 ; 34,19 ; 15,71.

4-Méthyl-3-phénylthiazole-2(3H)-thione (3b)



Cristaux blancs ivoire.

Rdt = 70%.

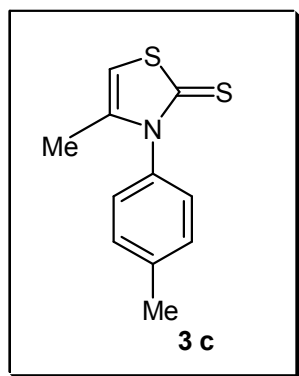
F = 149°C (litt. 150°C).

RMN ¹H (200MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm=7,2-7,65 (m, 5Har) ; 6,39 (s, 1H) ; 1,99 (s, 3H).

RMN ¹³C (50MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm=190,2 ; 140,1 ; 137,81 ; 130,7 ; 128,176 ;

127,57 ; 106,35 ; 16,1.

4-Méthyl-3-p-tolythiazole-2(3H)-thione (3c)



Cristaux beiges.

Rdt = 85%.

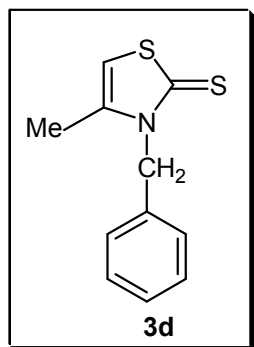
F = 111°C (litt. 110°C).

RMN ¹H (200MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm=7,30 (d, 2H) ; 7,12 (d, 2H); 6,34 (s, 1H); 2 (s, 3H); 1,95 (s, 3H).

RMN ¹³C (50MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm=190,13 ; 10,36 ; 139,77 ; 135,13 ; 130,61 ;

127,81 ; 127,77 ; 127,72 ; 106,25 ; 21,34 ; 16,17.

3-benzyl-4-methylthiazole-2(3H)-thione (3d)



Cristaux beiges.

Rdt =93%.

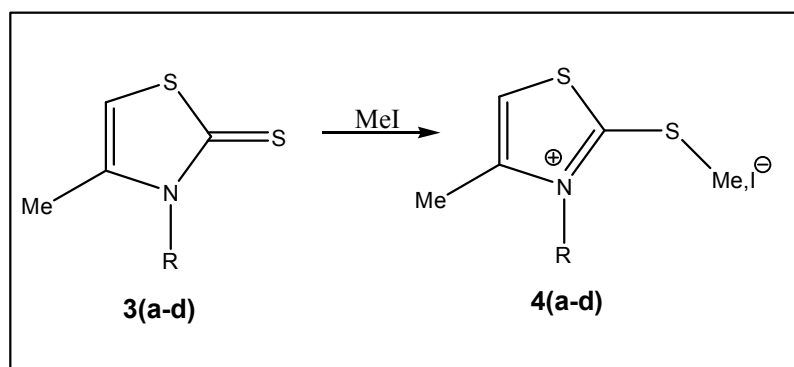
F = 87°C

RMN ¹H (200MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm=6.90-7,40 (m, 5Har) ; 6,38 (s, 1H₅) ;5.20(s, 2H, CH₂) 1,96 (s, 3H, Me).

RMN ¹³C (50MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm=190,3 ; 140,2 ; 137,91 ; 131,7 ; 128,19 ; 127,77 ; 106,20 ; 16,13.

- **Préparation des sels thiazoliums (4)**

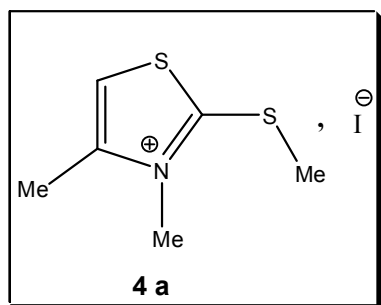
III-3.Mode opératoire général



Un mélange de thiazolinethione (30 mmoles) et iodure de méthane (60 mmoles) est introduit dans un ballon contenant 150 ml d'acétone. Le mélange est mis sous agitation à température ambiante jusqu'à formation d'un précipité. Le sel obtenu est filtré puis lavé à l'acétone.

III-4. Description des sels thiazoliums

Iodure de 3,4 Diméthyl-2-(méthylthio)-1,3-thiazol-3ium (4a)



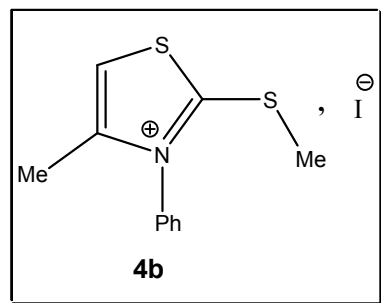
Cristaux fins jaune pales.

Rdt =79%.

F =160°C (litt. 162°C).

RMN ¹H (200MHZ, CDCl₃+TFA/TMS) δ ppm=7,59(s, 1H) ; 3,92(s, 3H) ; 2,98(s, 3H) ; 2,59(s, 3H).

Iodure de 4-Méthyl-3phényl-2-(méthylthio)-1,3-thiazol-3ium (4b)



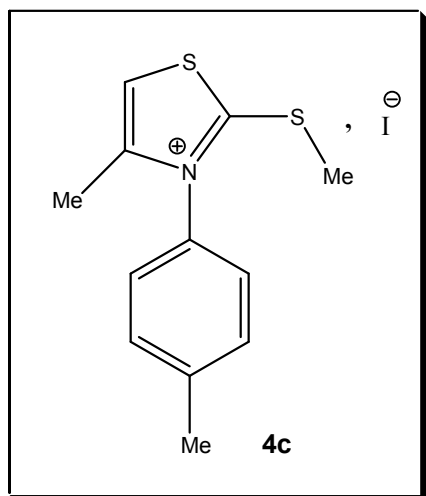
Cristaux rose pâle.

Rdt =70%.

F =190°C (litt. 193°C).

RMN ¹H (50MHZ, CDCl₃+TFA/TMS) δ ppm=7,47-7,79 (m, 5Har) ; 7,46 (s, 1H) ; 2,93 (s, 3H) ; 2,30 (s, 3H).

Iodure de 4-Méthyl-3-(4-méthylphényl)-2-(méthylthio)-1,3-thiazol-ium (4c)



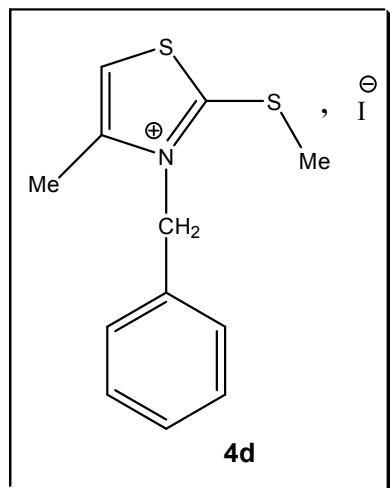
Cristaux de couleur rouge brique.

Rdt =76%.

F =159°C (litt. 160°C).

RMN ¹H (200MHZ, CDCl₃+TFA/TMS) δ ppm=8,22 (s, 1H) ; 7,7 (m, 4H) ; 2,95 (s, 3H) ; 2,50 (s, 3H).

Iodure de 4-Méthyl-3-benzyl-2-(méthylthio)-1,3-thiazol-ium (4b)



Cristaux fins jaune pales.

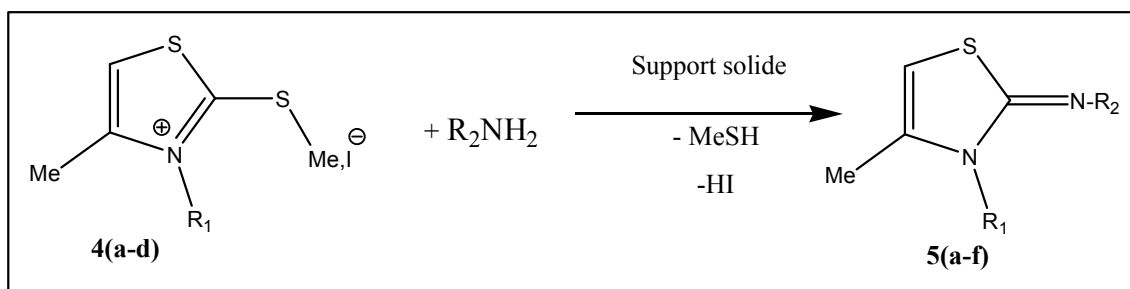
Rdt =82%.

F =180°C .

RMN ¹H (50MHZ, CDCl₃+TFA/TMS) δ ppm=7,50-7,80 (m, 5Har) ; 7.50 (s, 1H) ; 5.80(s, 2H); 2,94 (s, 3H) 2,32 (s, 3H).

IV- Synthèse des iminothiazolines

IV-1. Mode opératoire général



- **Méthode A:** Au micro-onde sur support solide

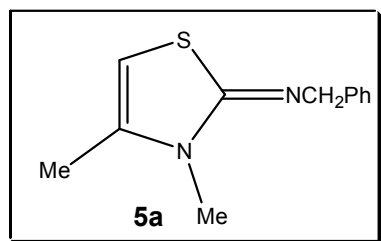
Un mélange de 1 mmole du sel thiazolium **4** (1éq), 2 mmoles (2éq) d'amine et de 0,5 g de support solide est introduit dans un erlen de 25 ml. Le mélange est agité à l'aide d'une baguette en verre puis irradié à la puissance de 350W pendant 1 à 7 séquences de 2 minutes. Le brut obtenu de couleur orange est extrait au dichlorométhane, puis filtré sur papier filtre. Après évaporation du filtrat, on obtient une huile, marron qui cristallise parfois à froid. Le brut est ensuite traité par un solvant approprié.

- **Méthode B:** chauffage classique au bain d'huile

Dans un ballon de 250ml sont ajoutés successivement 1mmole de sel **4**, 2mmoles d'amine(2éq), 15ml d'acétonitrile et 0,2ml de triéthylamine. Le mélange est porté au reflux pendant 24 à 48h. Après évaporation du solvant au rotavapor, le solide est obtenu parfois après un séjour de plusieurs jours au frigo. Il est recristallisé dans un mélange approprié (Ethanol /eau ou EtOH/éther).

IV-2. Description des Iminothiazolines.

N-(3,4-diméthylthiazol-2(3H)-ylidene)(phenyl)méthanamine **5a**



$C_{12}H_{14}N_2S$

Masse exacte: 218,09

Aspect = cristaux jaunes (EtOH/Ether)

Rdt % = 80(MO, SiO_2)

Rtd% = 92(MO, Al₂O₃)

Rdt%= 93 (Chauffage classique)

F = 217 °C

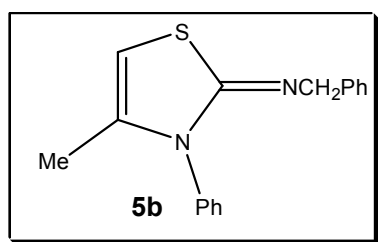
RMN ¹H (300MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 7.30-7.42 (m, 5Har) 6.78(s,1H, H₅) ;

4.60(s,2H,CH₂Ph); 3.52(s, 3H, Me-N) , 2.27(s,3H)

RMN ¹³C (75MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 168.61(C=N); 139.55(C₄); 135.39; 129.15;

128.15; 102.30(C₅); 50.27(CH₂); 34.08(Me-N); 14.38(Me)

N-(4-methyl-3-phenylthiazol-2(3H)-ylidene)(phenyl)methanamine 5b



C₁₇H₁₆N₂S

Masse exacte: 280,1

Aspect = cristaux jaune clairs(EtOH/Ether)

Rdt %= 52(MO, SiO₂)

Rdt% = 60(MO, Al₂O₃)

Rdt%= 75 (Chauffage classique)

F = 113°C (litt 112°C)

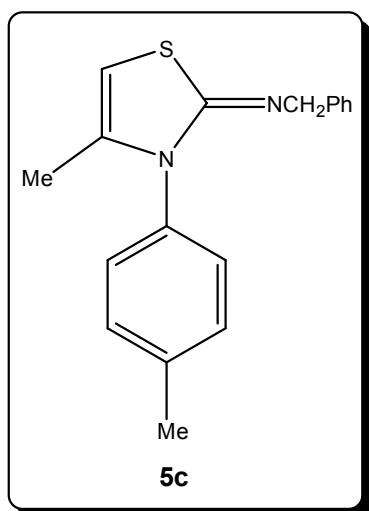
RMN ¹H (300MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 7.10-7.4 (m, 10Har) 5.69(s,1H, H₅) ;

5.25(s,2H,CH₂Ph); 2.11(s,3H)

RMN ¹³C (75MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 160.15(C=N); 151.60 (Car); 137.48(C₄); 135.09;

129.45; 128.78; 127.28; 126.8; 122.87; 121.68; 92.63(C₅); 47.21(CH₂); 14.23(Me)

N-(4-methyl-3-p-tolylthiazol-2(3H)-ylidene)(phenyl)methanamine 5c



$C_{18}H_{18}N_2S$

Masse exacte: 294,12

Aspect= cristaux beiges (EtOH/eau)

Rdt %= 30(MO, SiO₂)

Rdt% = 50(MO, Al₂O₃)

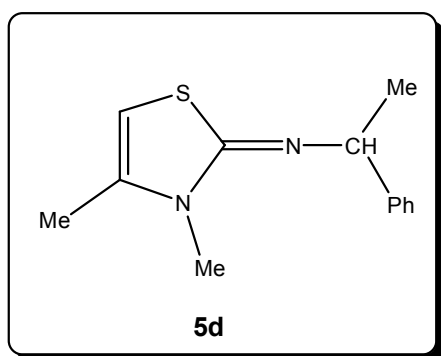
Rdt%= 70 (Chauffage classique)

F = 87°C

RMN ¹H (300MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 7.10-7.50 (m, 9Har) 5.56(s,1H, H₅) ;
5.30(s,2H,CH₂Ph); 2.04(s,3H, p-Me tolyl) ; 2.04(s,3H) .

RMN ¹³C (75MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 160.2(C=N); 139.10(C₄); 130.10; 128.80;
127.39; 126.85; 122.87; 121.48; 92.58(C₅); 47.20(CH₂);21.12(p-Me); 14.87(Me)

N-(3,4-dimethylthiazol-2(3H)-ylidene)-1-phenylethanamine 5d



$C_{13}H_{16}N_2S$

Masse exacte : 232,1

Aspect= cristaux beiges et fins (EtOH/eau)

Rdt %= 62(MO, SiO₂)

Rdt% = 80(MO, Al₂O₃)

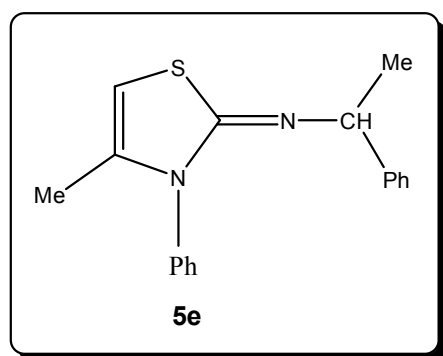
Rdt%= 89 (Chauffage classique)

F = 258°C

RMN ¹H (300MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 7.20-7.55 (m, 5Har) ; 6.40(s,1H, H₅) ; 4.56(q, 1H, CH-Me); 3.80(s, 3H, Me-N) ; 2.10(s,3H, Me-CH) ; 1.80(s, 3H, Me).

RMN ¹³C (75MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 167.77(C=N); 139.01(C₄); 138.84.; 129.15; 128.74; 126.85; 126.80; 102.59(C₅); 59.69(CH-Me); 35.67(Me-N); 23.45(Me-CH) 14.38(Me)

N-(3,4-dimethylthiazol-2(3H)-ylidene)-1-phenylethanamine 5e



C₁₉H₂₁N₂S

Masse exacte : 309,14

Aspect= cristaux jaunes (EtOH/eau)

Rdt %= 37(MO, SiO₂)

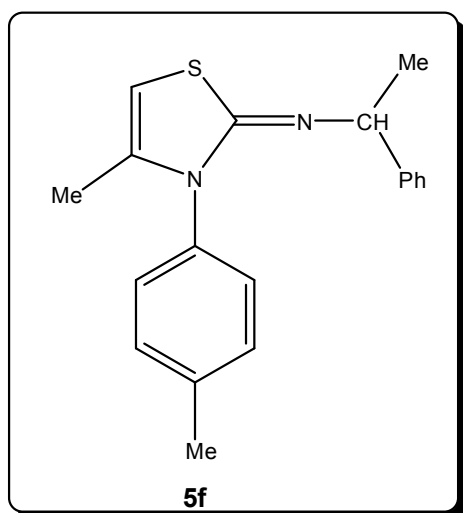
Rdt% = 55(MO, Al₂O₃)

F = 210°C

RMN ¹H (300MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 7.15-7.50 (m, 10Har) ; 6.50(s,1H, H₅) ; 4.8(q, 1H, CH-Me) ; 2.12(s,3H, Me-CH) ; 1.90(s, 3H, Me).

RMN ¹³C (75MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 164.12 (C=N); 151.70 (Car); 136.50(C₄); 136.10.; 129.60; 128.90; 127.40; 126.70; 122.80; 121.70; 93.13(C₅); 58.70(CH-Me);23.30(Me-CH) ; 14.22(Me).

N-(4-methyl-3-p-tolylthiazol-2(3H)-ylidene)-1-phenylethanamine 5f



$C_{19}H_{20}N_2S$

Masse exacte : 308,13

Aspect= cristaux jaunes (EtOH/Ether)

Rdt %= 20(MO, SiO₂)

Rdt % = 24(MO, Al₂O₃)

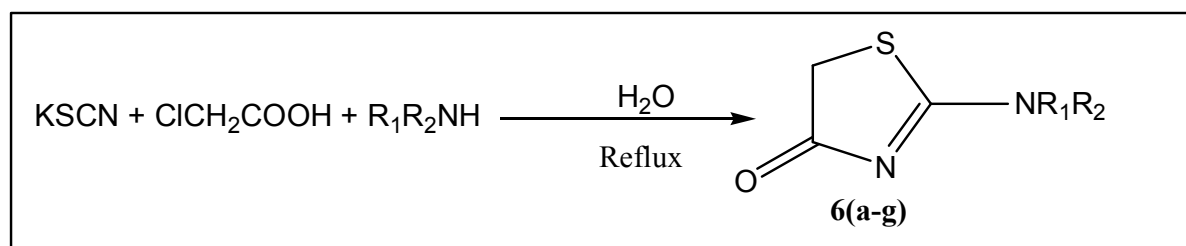
F = 220°C

RMN ¹H (300MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 7.10-7.40 (m, 9Har) ; 6.30(s,1H, H₅) ; 4.50(q, 1H, CH-Me) ; 2.10(s,3H, Me-CH) ; 2.02(s, 3H,p-Me) ; 1.98(s, 3H, Me).

RMN ¹³C (75MHZ, CDCl₃/TMS) δ ppm = 164.15 (C=N); 150.09 (Car); 139.30(C₄); 130.16.; 128.97; 127.66; 126.82; 121.64; 92.80(C₅); 57.80(CH-Me);23.10(Me-CH) ; 14.18(Me).

V-Synthèse des aminothiazoles

V-1.Mode opératoire général



Dans un ballon de 50ml contenant 10ml d'eau distillée, on introduit successivement 45mmolesde KSCN (4.40g, 1.5ég), 30mmoles d'acide chloroacétique (2.84g, 1ég). La solution est maintenue sous agitation pendant 1h à température ambiante, pendant lequel 30mmoles d'amine primaire ou secondaire sont additionnées par petites fractions à l'aide d'une ampoule à brome, puis portée au reflux durant 5 à 6h jusqu'à apparition d'une solution

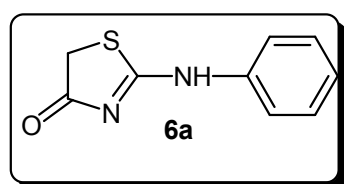
jaune orange. Après retour à la température ambiante, le brut est traité de la manière suivante selon que ma molécule est une huile ou un solide.

Extraction au CH_2Cl_2 , lavage à l'eau, séchage de la phase organique sur MgSO_4 , concentration sous vide, obtention d'une huile qui sera purifiée sur chromatographie sur colonne sur gel de silice avec un éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1).

Filtration du solide, lavage à l'eau distillée puis recristallisation dans un mélange EtOH/MeOH .

V-2. Description des aminothiazoles

2-(phenylamino)thiazol-4(5H)-one (6a)



$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$

Masse exacte : 192,03

Aspect: cristaux blancs

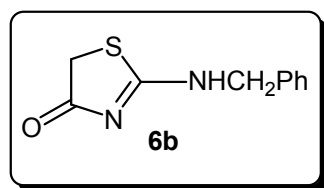
F = 146°C

Rdt = 85 %

IR (KBr, cm^{-1}) = 3210(NH), 1754(C=O); 1649(C=N); 1591; 1497, 831(C=C Har).

RMN¹H (300MHz, DMSO) δ ppm = 3.91(s, 2H, H₅); 6.70(m, 5 Har); 11.04(sl, 1H, NH)

2-methylthiazol-4(5H)-one (6b)



$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OS}$

Masse exacte : 221,075

Aspect: cristaux blancs

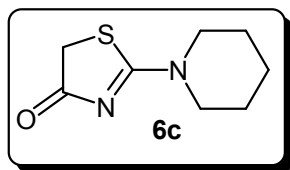
F = 148°C

Rdt = 90 %

IR (KBr, cm^{-1}) = 3220(NH), 1758(C=O), 11650(C=N), 1599, 1500, 840 (C=CHar)

RMN¹H (300MHz, CDCl_3/TMS) δ ppm = 3.93(s, 2H, H₅); 4.80(d, 2H, J= 6Hz); 7.30(m, 5Har); 10.2(t, H, NH, J= 5.9Hz).

2-(piperidin-1-yl)thiazol-4(5H)-one (6c)



$C_8H_{12}N_2OS$

Masse exacte : 184,067

Aspect: huile translucide

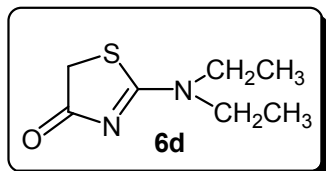
Rdt = 48 %

Rf = 0.79 ($CH_2Cl_2/MeOH$: 9/1)

IR (KBr, cm^{-1}) = 2927, 1702(C=O), 1650(C=N)

RMN¹H (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 3.54 (m, 6H, $CH_2CH_2CH_2$); 3.65(m, 4H, CH_2NCH_2); 3.82(s, 2H, H₅).

2-(diethylamino)thiazol-4(5H)-one (6d)



$C_7H_{12}N_2OS$

Masse exacte: 172,067

Aspect: huile orange

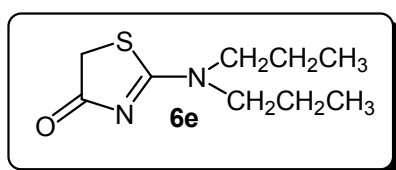
Rdt = 70 %

Rf = 0.82 ($CH_2Cl_2/MeOH$: 9/1)

IR (KBr, cm^{-1}) = 2930, 1710(C=O), 1658(C=N)

RMN¹H (300MHz, $CDCl_3$ /TMS) δ ppm = 0.96(t, 3H, J= 7.1Hz); 3.040(t, 4H, J= 7.2Hz); 3.96(s, 2H, H₅)

2-(dipropylamino)thiazol-4(5H)-one (6e)



C₉H₁₆N₂OS

Masse exacte: 200,098

Aspect: huile marron

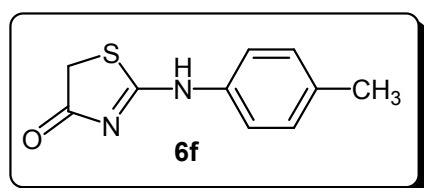
Rdt = 84%

Rf = 0.68 (CH₂Cl₂/MeOH : 9/1)

IR (KBr, cm⁻¹) = 3000, 1720(C=O), 1660(C=N)

RMN¹H (300MHz, CDCl₃/TMS) δ ppm = 0.98(t, 6H, CH₂CH₂CH₃, J= 6.9Hz), 1.70(m, 4H, CH₂CH₂CH₃) ; 3.20(t, 4H, J= 7.2Hz, NCH₂) ; 3.94(s, 2H, H₅)

2-(p-tolylamino)thiazol-4(5H)-one (6f)



C₁₀H₁₀N₂OS

Masse exacte: 206,051

Aspect: poudre blanche

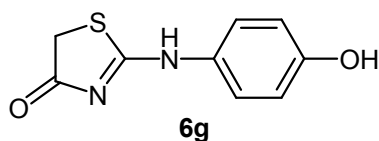
Rdt = 95%

F = 156°C

IR (KBr, cm⁻¹) = 3200(NH), 1755(C=O), 1640(C=N), 1600, 1590, 1480, 860 (C=Car)

RMN¹H (300MHz, DMSO) δ ppm = 2.23(s, 3H, CH₃) ; 3.66(s, 2H) ; 7.08(d, 2H, J= 9Hz) ; 7.44(d, 2H, J= 6Hz) ; 10.05 (sl, 1H, NH).

2-(4-hydroxyphenylamino)thiazol-4(5H)-one (6g)



C₉H₈N₂O₂S

Masse exacte : 208,031

Aspect: solide violet

Rdt = 45%

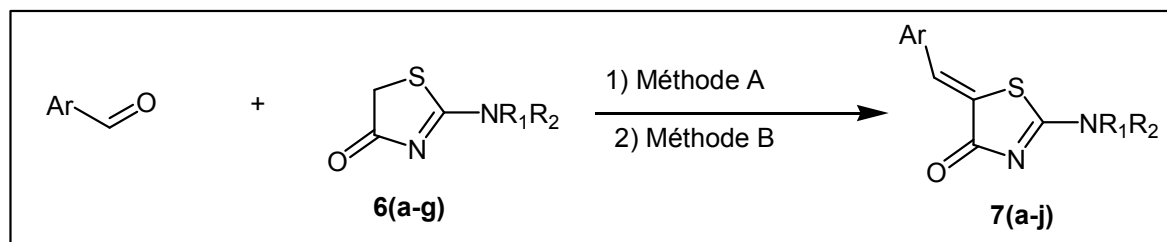
F= 170°C

IR (KBr, cm⁻¹) = 3140(OH), 3300(NH), 1720(C=O), 1588, 1499, 820(C=Car)

RMN¹H (300MHz, MeOD) δ ppm = 3.32(s, 2H) ; 6.72(d, 2H, J= 9Hz) ; 7.08(d, 2H, J=9Hz)

VI - Synthèse des 2-amino-5-arylidène-thiazolidine-4_ones

VI-1. Mode opératoire en deux étapes



Méthode A : Chauffage au bain d'huile

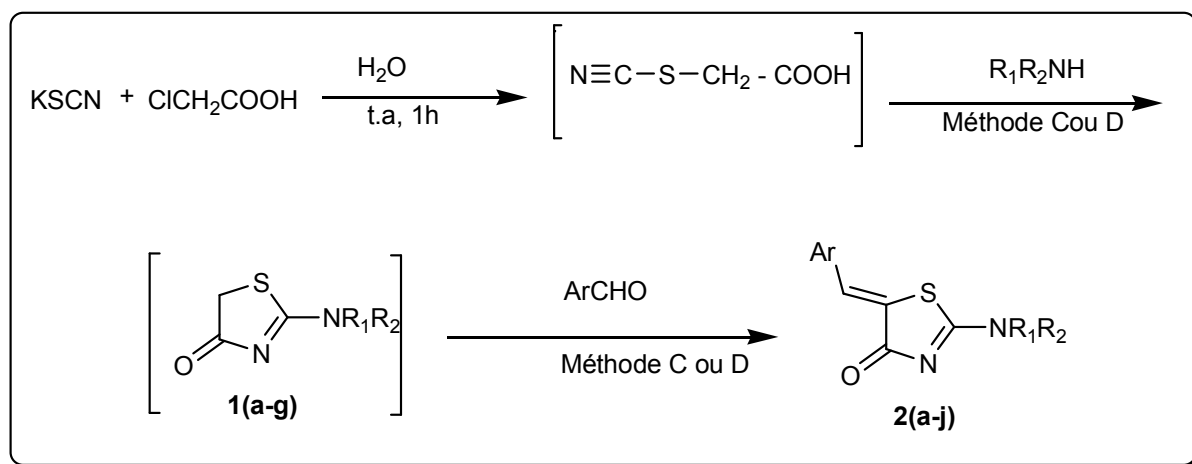
8 mmoles d'aldéhydes aromatiques (1éq) avec 9.6mmoles d'aminothiazoles **6** (1.2éq) sont introduit dans un ballon de 50ml contenant 10ml d'eau et 3gouttes de pipéridine comme catalyseur. La solution est portée au reflux pendant 5h jusqu'à apparition d'une couleur jaune. La réaction est suivie par CCM.. Une huile ou un précipité apparaissent et sont traités respectivement comme suit :

- Extraction au CH_2Cl_2 , lavage à l'eau, séchage de la phase organique sur MgSO_4 , filtration, évaporation du solvant. Le résidu est traité avec un mélange Acétone/MeOH/EtOH(0.5/1/0.5ml) et laissé au frigo pendant une nuit. Des cristaux précipitent, ils sont filtrés puis séchés à l'air libre.
- Filtration du solide et recristallisation dans un minimum d'éthanol froid.

Méthode B : sous activation micro-onde

Dans un erlen de 25ml, on introduit 9.6mmoles d'aminothiazoles **6** (1.2éq), 8mmoles d'aldéhyde (1éq) et 3gouttes de pipéridine. Le mélange est agité avec une baguette en verre. Après 6 séquences de radiation d'une minute et une puissance de 350W, le brut est obtenu sous forme d'une pâte qui est traitée par un mélange de solvants (MeOH/Acétone/Ethanol) dans les proportions respectives (1/0.5/0.25ml). Un solide est alors obtenu par simple filtration sur papier filtre.

VI-2. Mode opératoire par mode « one pot »



Méthode C : Au reflux dans une solution aqueuse

Dans un ballon de 50ml, on introduit 11.25mmole de KSCN(1.124g, 1.55éq), 7.5mmoles d'acide chloroacétique (0.708g, 1éq) et 10ml d'eau distillée.

Après 1h d'agitation à température ambiante , sont additionnés à l'aide d'une ampoule à brome et par petites fractions , 8.25mmoles d'amines (primaires ou secondaires). La réaction est exothermique. Immédiatement après, soit 5mnd'agitation, l'aldéhyde aromatique est ajouté goutte à goutte à l'aide de la même ampoule à brome. Cette réaction est catalysée par 3 gouttes d'acide acétique glacial. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant environ 4h, soit jusqu'à apparition d'une couleur jaune persistante.

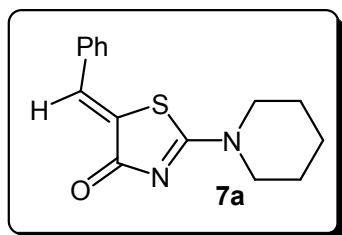
Une fois refroidi, on neutralise avec une base (NH_4OH), il se forme alors deux phases, la phase huileuse est récupérée puis traitée avec un mélange de solvants (MeOH/Acétone/EtOH) dans les proportions respectives (1/0.05/0.25ml) et laissé pendant une nuit au frigo . Le solide obtenu et filtré puis séché à l'air libre.

Méthode D : sous activation micro-onde

Dans un erlen de 25ml, on introduit 10mmoles d'acide chloroacétique(0.945g, 1éq) , 15mmoles de thiocyanates de potassium(1.467g, 1.5éq) (1.2éq)avec 1ml d'eau distillée. Le mélange est agité avec une baguette en verre, puis irradié à 350W pendant 4 fois une minute. On ajoute immédiatement 10mmoles d'amine (primaire ou secondaire), le mélange est de nouveau irradié à la même puissance pendant 5 fois une minute. 8.4mmoles d'aldéhydes sont ajoutés au mélange réactionnel avec 2 gouttes d'acide acétique glacial et activé pendant 6 séquence d'une minute. Le brut obtenu est neutralisé par une base (NH_4OH) puis est trituré par un mélange (MeOH/Acétone/EtOH) dans les proportions respectives (1/0.05/0.25ml) et laissé pendant une nuit au frigo . Le solide obtenu et filtré puis séché à l'air libre

VI-2-3 Description des aryliènes

(5Z)-5-benzylidene-2-(piperidin-1-yl)thiazol-4(5H)-one (7a)



C₁₅H₁₆N₂OS

Masse exacte: 272,098

Aspect = cristaux jaunes

Rdt = 69%(A) ; 65%(B) ; 78%(C) ; 68%(D)

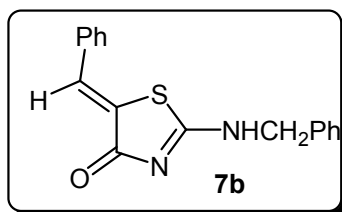
F = 213°C

$\lambda_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 330\text{nm}$

IR(KBr, cm⁻¹): 1690 (C=N); 1612(C=N); , 1600, 1560 ; 1540; 1480; 870cm.C=Har)

RMN¹H: (CDCl₃/TMS, 300MHZ) δ ppm : 1.78 (s,6H -CH₂-CH₂-CH₂-), 3.60(m, 2H, CHax-Heq-N-CHax-Heq) , 4.05 (m, 2H, CHax-HeqN-CHax-Heq) ,7.56(m, 5Har), 7.82 (1H, s,CH=) .

(5Z)-2-(benzylamino)-5-benzylidenethiazol-4(5H)-one (7b)



C₁₇H₁₃N₂OS

Masse exacte : 293,075

Aspect = cristaux jaune clairs

Rdt = 77%(A) ; 68%(B) ; 82%(C) ; 70%(D)

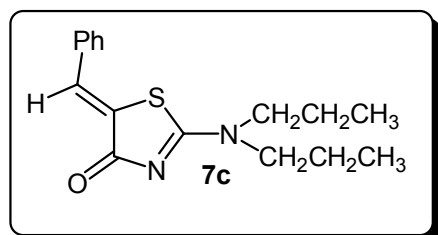
F= 236°C

$\lambda_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 325\text{nm}$

IR(KBr, cm⁻¹) = 1700 (C=N); 1610(C=N); , 1600, 1560 ; 1590; 1490; 860cm.C=Har)

RMN¹H(300MHz, DMSO) δ ppm = 4.74(d, 2H, CH₂Ph, J = 5.6Hz) ; 7.32(m, 10Har) ; 7.65(s, 1H, CH=) ; 10.00(t, 1H, J= 5.6Hz, NH)

(5Z)-5-benzylidene-2-(dipropylamino)thiazol-4(5H)-one (7c)



C₁₆H₂₀N₂OS

Masse exacte Masse: 288,13

Aspect = cristaux jaunes

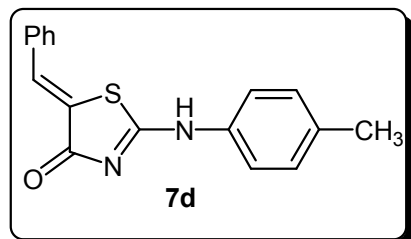
Rdt = 64%(A) ; 58%(B) ; 70%(C) ; 62%(D)

$\lambda_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 330\text{nm}$

IR(KBr,cm⁻¹): 1742(C=O) ; 1599(C=N) ; 1486 ; 813, 755 (C=H ar)

RMN¹H: (CDCl₃/TMS, 300MHZ) δ ppm = 0.98(t, 6H, CH₃-CH₂); 1.81 (sex, 4H, CH₃-CH₂, J = 7.8Hz); 2.90 (t, 4H, CH₂-CH₂, J = 7.8Hz); 7.43 (m, 5Har); 8.08 (s, CH=)

(5Z)-2-(p-tolylamino) -5-benzylidenethiazol-4(5H)-one (7d)



C₁₇H₁₄N₂OS

Masse exacte Masse: 294,083

Aspect = poudre blanche

Rdt = 67%(A) ; 55%(B) ; 75%(C) ; 65%(D)

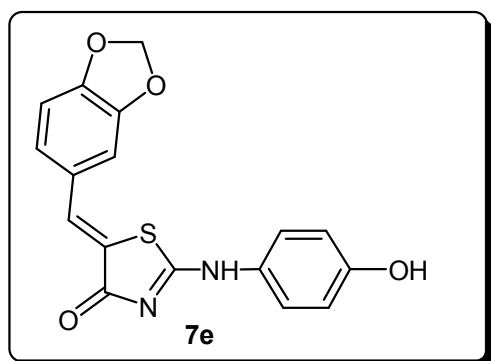
F = 190°C

$\lambda_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 332\text{nm}$

IR(KBr,cm⁻¹) = 3253(NH) 1682(C=O) ; 1616(C=N) ; 1486 ; 813, 755 (C=H ar)

RMN¹H: (CDCl₃/TMS, 300MHZ) δ ppm = 2.30(s, 3H,CH₃) ; 7.15(m, 9Har) ; 8.31(s, 1H, CH=)

(5Z)-2-(4-hydroxyphenylamino)-5-((benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)methylene)thiazol-4(5H)-one (7d)



$C_{17}H_{20}N_2O_3S$

Masse exacte: 332,119

Aspect = poudre jaune orange

Rd t= 75%(A) ; 66%(B) ; 84%(C) ; 70%(D)

F>270°C

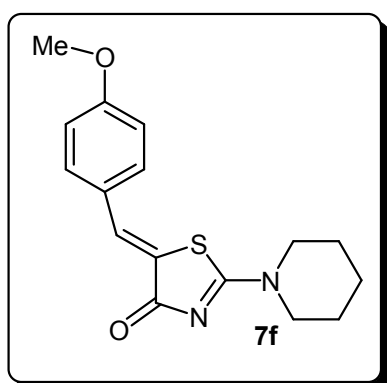
$\lambda_{\max}(CH_2Cl_2) = 346nm$

IR(KBr, cm^{-1}) = 3400(OH) ; 3256(NH); 1680(C=O) ; 1630(C=N) ; 1486 ; 813, 755 (C=H ar)

RMN¹H (300MHz, DMSO) δ ppm = 6.11(s, 2H, OCH₂) ; 7.15(m, 3H) ; 7.18(d,1H 7.21(d, 2H, J= 8.0H) ; 7.21(d, 2H, J= 8.0Hz) ; 7.61(s, 1H,CH=)

RMN¹³ C(75MHz, DMSO) δ ppm = 102.00(OCH₂) ; 109, 21 ; 113.72 ; 114.20 ; 125.20 ; 115.75 ; 125.083 ; 126.10 ; 126.70 ; 192.21 ; 130.41 ; 148.45 ; 149.10 ; 174.80(C=O)

(5Z)-5-(4-methoxybenzylidene)-2-(piperidin-1-yl)thiazol-4(5H)-one(7f)



$C_{16}H_{18}N_2O_2S$

Masse exacte: 302,109

Aspect = poudre orange

Rd t= 68%(A) ; 58%(B) ; 78%(C) ; 68%(D)

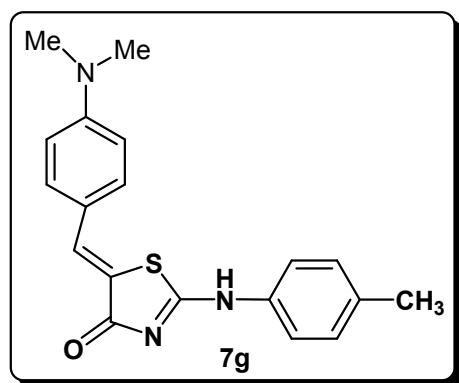
F >270°C

$\lambda_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 340\text{nm}$

IR(KBr, cm^{-1}) = 1681(C=O) ; 1620(C=N) ; 1599, 1498; ; 860 (C=H ar)

RMN¹H: (300MHz, CDCl₃/TMS) δ ppm = 1.74(m, 6H, CH₂) ; 3.60(m, 2H, CH_{ax}-Heq-N-CH_{ax}-Heq) ; 3.89(s, 3H, OCH₃) ; 4.08(m, 2H, CH_{ax}-HeqN-CH_{eq}-H_{ax}) ; 6.96(d, 2H, J= 8.7Hz) ; 7.49(d, 2H, J= 807Hz) ; 7.75(s, 1H, CH=)

(5Z)-5-(4-(dimethylamino)benzylidene)-2-(p-tolylamino)thiazol-4(5H)-one (7g)



C₁₉H₁₉N₃OS

Masse exacte : 337,125

Aspet = poudre orange

Rdt = 86%(A) ; 64%(B) ; 89%(C) ; 78%(D)

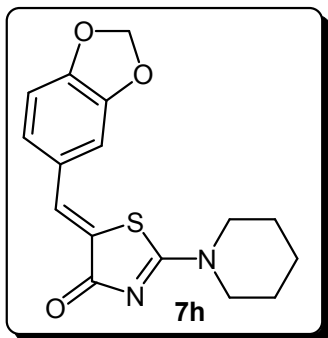
F =165°C

$\lambda_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 340\text{nm}$

IR(KBr, cm^{-1}) = 3268(NH); 1681(C=O) ; 1606(C=N) ; 1547, 1518; ; 816 (C=H ar)

RMN¹H = (300MHz, CDCl₃/TMS) δ ppm =2.32 (s, 6H, NMe₂) ; 2.88(s, 3H, CH₃) ; 6.70(d, 2H, J= 7.8Hz) ; 7.08(d, 2H, J= 8.1Hz) ; 7.38(d, 2H, J= 9Hz) ; 7.75(d, 2H, J= 9Hz) ; 8.39(s, 1H, CH) ; 9.75(s, 1H, NH).

(5Z)-5-((benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)methylene)-2-(piperidin-1-yl)thiazol-4(5H)-one (7h)



$C_{16}H_{16}N_2O_3S$

Masse exacte: 316,088

Aspet = poudre jaune claire

Rdt = 70%(A) ; 63%(B) ; 78%(C) ; 72%(D)

F = 200°C

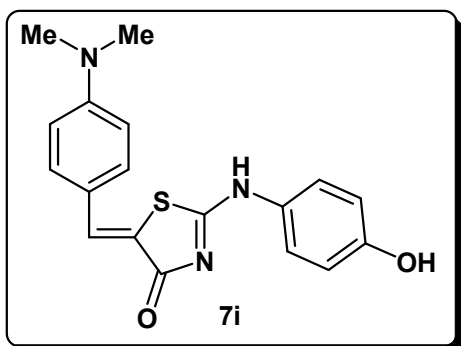
$\lambda_{\max}(CH_2Cl_2) = 355nm$

IR(KBr, cm^{-1}) = 1706(C=O) ; 1608(C=N) ; 1560, 151490; ; 920(C=H ar)

RMN¹H = (300MHz, DMSO) δ ppm= 3.52(m, 6H, CH₂) ; 3.91(m, 4H, CH₂NCH₂) ; 6.11(s,2H, OCH₂O) ; 7.12(m, 3H) ; 7.54(s, 1H, CH=).

RMNN¹³C = (75MHz, DMSO) δ ppm=60.00(CH₂CH₂CH₂) ; 66.02(CH₂, CH₂CH₂CH₂) ; 74.36(CH₂NCH₂) ; 102.01(OCH₂O) ; 109.12 ; 109.50 ; 112.89 ; 125.13 ; 126.8 ; 130.7 ; 148.4 ; 149.1 ; 175.01(C=O)

5Z)-5-(4-(dimethylamino) benzylidene)-2-(4-hydroxyphenylamino)thiazol-4(5H)-one (7i)



$C_{18}H_{17}N_3O_2S$

Masse exacte : 339,104

Aspect: poudre jaune

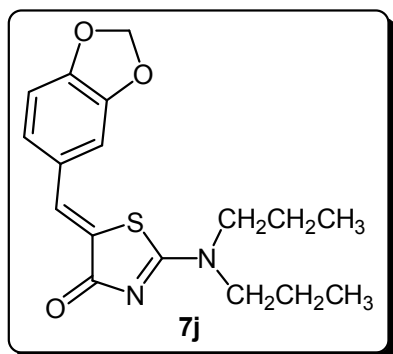
Rdt:73%(A) ; 65%(B) ; 77%(C) ; 75%(D)

F>260°C

IR(cm⁻¹) = 3310(OH); 3250(NH); 1680(C=O) ; 1612(C=N) ; 1570, 1556; ; 820(C=H ar)

RMN¹H = (300MHz, DMSO) δ ppm= 2.98(s, 6H, NMe₂); 6.70(d, 2H, J= 9Hz),;6.82(d, 2H, J=9Hz); 7.07(d, 2H, J=9Hz); 7.68(d, 2H, J=9Hz); 8.37(s, 1H,CH=); 9.35(sl, 1H, OH)

(5Z)-5-((benzo[d][1,3]dioxol-6-yl)methylene)-2-(dipropylamino)thiazol-4(5H)-one (7j)



C₁₇H₂₀N₂O₃S

Mass exacte : 332,119

Aspect= poudre orange

Rdt:70%(A) ; 65%(B) ; 76%(C) ; 69%(D)

F°>260°C

IR(cm⁻¹) = 1740(C=O) ; 1603(C=N) ; 1580, 1450; ; 814(C=H ar)

RMN¹H = (300MHz, DMSO) δ ppm= 0.90(t, 6H, CH₂CH₂CH₂, J= 6Hz); 1.60(sext, 4H, J= 6Hz) ; 2.73(t, 2H, J=6Hz); 6.16(s, 2H, OCH₂O); 7.20(m, 3Har); 7.60(s, 1H,CH=).

