

Liste des abréviations

Certaines abréviations et symboles sont donnés sous leur forme anglo-saxonne.

Ac : acétyle.

Ar : aryle.

Aq : aqueux.

AcOH : acide acétique.

AcNa : acétate de sodium.

Bn : benzyle.

°C : Degré Celsius.

Δ : Chauffage.

CS₂ : sulfure de carbone.

¹³C : carbone 13.

CCM : chromatographie sur Couche Mince.

δ : Déplacement chimique.

DMF : N, N-Diméthylformamide.

DMSO : diméthylsulfoxyde.

d : doublet.

dd : doublet dédoublé.

Et : éthyle.

Et₃N : tri éthyle amine.

Fig : figure.

G : gramme.

Hz : Hertz.

¹H : Proton.

HIV : Virus d'Immunodéficience Humaine.

iPr : isopropyle.

IR : Infra-Rouge.

J : La constante de couplage exprimé en Hz.

j : jour.

KBr : bromure de potassium.

ml : millilitre.

Me : méthyle.

m : multiplet.

M.O : Micro-onde.

NBS : N-bromosuccinimide

Ph : phényle.

ppm : partie par million.

P₂O₅ : Pentoxyde de phosphore.

POCl₃ : Oxychlorure de phosphore.

q : quadruplet.

Rdt : Rendement.

s : singulet.

T.a : Température ambiante.

T : thio-urée.

TMS : Tétraméthylsilane.

tBu : tertio-butyle.

t : triplet.

Tf : Température de fusion.

THF : Tétrahydrofurane.

UV : ultraviolet.

P₂S₅ : Pentasulfure de diphosphore.

Rf : rapport frontal.

Pip : Pipéridine.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

% : pourcentage.

CHAPITRE I*Rappels Bibliographiques sur les dérivés thiazoliques*

<i>Introduction</i>	4
<i>I.1. Synthèse de thiazole</i>	4
I.1.1. Méthode de Hantzsch.....	4
I.1.2. Méthode de Herz.....	5
I.1.3. Par réaction de condensation de thio-urée avec un alcyne.....	6
I.1.4. Par réaction de condensation de thio-urée avec un cétoester.....	6
I.1.5. Par réaction de cyclisation intramoléculaire.....	6
<i>I.2. Synthèse de thiazolidinone</i>	7
I.2.1. Synthèse des 4-oxo-thiazolidines.....	7
I.2.2. Synthèse de 4-oxo-thiazolidine par « one pot », condensation de trois réactifs.....	8
I.2.3. Synthèse de 4-oxo-thiazolidine à partir d'amine.....	8
I.2.4. Méthode Jubie.....	9
I.2.5. Méthode de Vandana.....	9
I.2.6. Méthode de Sriram.....	10
I.2.7. Méthode d'Apostolidis.....	10
I.2.8. Méthode de Ben Akacha.....	10
I.2.9. Des composés actifs de méthylène.....	11
I.2.10. Synthèse des 4-oxo-thiazolidines à partir d'amine par micro-onde.....	11
I.2.11. Synthèse de 4-oxo-thiazolidine à partir d'ester aminé.....	12
<i>I.3. Les thiazolidine-2,4-diones</i>	12
<i>I.4. Les 4-oxo, 2-thioxothiazolidines</i>	13
I.4.1. Méthode de Holmberg.....	13
I.4.2. Méthode du dithiocarbamate.....	14
<i>I.5. Synthèse de l'iminothiazolidine-4-one</i>	14
I.5.1. Synthèse à partir de thio-urées.....	14
I.5.1.1. Synthèse par « one pot ».....	14
I.5.1.2. Synthèse de dérivés d'iminothiazolidine-4-ones.....	14
I.5.1.3. Méthode de Jourshari.....	17
I.5.1.4. Méthode de Revec.....	17
I.5.2. A partir d'isothiocyanate de potassium.....	18
I.5.3. A partir de thiosemicarbazide.....	18
I.5.4. Synthèse de l'acide d' amino-5- phényl-3,5-thiaaza-4- pantanoïque.....	18
I.5.5. A partir de thiosemicarbazone.....	19
<i>I.6. bis thiazolidine-4-ones</i>	19

I .6.1. A partir de diimines.....	19
I .6.2. A partir de diisothiocyanate	21
I .7. Géométrie de thiazolidinone-4-one:	21
I .8. Réactivité de la thiazolidine-4-one	22
Conclusion	24

Chapitre II

Synthèse des thio-urées

<i>Introduction</i>	30
<i>II. Rappel sur les synthèses de thio-urées</i>	30
<i>II .1. Synthèse de Thio-urée non substituée</i>	30
<i>II .2. Synthèse de thio-urée substituée</i>	31
II .2.1. Synthèse de thio-urée monosubstituée à partir d'isothiocyanate	31
II .2.2. Synthèse de thio-urée disubstituée	32
II .2.2.1. Par la condensation des amines aromatiques et le thio-carbonyldiimidazole	32
II .2.2.2. Thio-urées N-alcoylés (à partir d'essences de sénevé)	33
II .2.2.3. Méthode de L. Santos	34
II .2.2.4. Méthode de Grzy	35
II .3. Synthèse Bis thio-urées	35
II .3.1. A partir de diamine.....	35
II .3.2. A partir de dichlorure d'acide	35
II .4. Partie expérimentale	36
II .4.1. Synthèse de mono thio-urée N, N' substituée	37
II .4.2. Etude spectrale	38
II .4.2.1. Résonance magnétique nucléaire du proton (RMN H^1)	38
II .4.2.2. Spectroscopie infrarouge des thio-urées	39
II .4.2.3. Caractéristique des composés synthétisés.....	40
II .4.2.3.1. Synthèse de N-éthyl-3N'-(2-nitrophényl) thio-urée (T1)	40
II .4.2.3.2. Synthèse de N-éthyl-3-N'-(2-éthoxyphényl) thio-urée (T2)	40
II .4.2.3.3. Synthèse de N-éthyl-3-N' (3-méthoxyphényl) thio-urée (T3).....	41
II .4.2.3.4. Synthèse de N-éthyle-3-N' (2-éthylphényl) thio-urée (T4)	42
II .4.2.3.5. Synthèse de N-éthyl 3-N' (3-chlorophényl)- thiourée (T5).....	43
II .4.2.3.6. Synthèse de N'-éthyl 3-N-(3-bromophényl)- thio-urée (T6).....	44
II .4.2.3.7. Synthèse de N-éthyl-N'-(4-hydroxyphényl) thio-urée (T7).....	44
II .4.2.3.8. Synthèse de N-tert-butyl-N'-(4-méthoxyphényl) thio-urée (T8)	45
II .4.2.3.9. Synthèse de N-isopuyl-N'-(4-méthoxyphényl) thio-urée (T9).....	46

II .4.2.3.10. Synthèse de <i>N</i> -éthyl-3-(4-méthoxyphényl) thio-urée (T10).....	48
II .5. Synthèse des Bis thio-urées.....	49
II .5.1. Etude spectrale	49
II .5.1.1. Synthèse de bis [(<i>N</i> -éthyl, <i>N</i> 'phényle) thio-urée] méthane.....	50
II .5.1.2. Synthèse de 4,4propy' bis [(<i>N</i> -éthyl, <i>N</i> '- 2-Tolyl) thio-urée].....	51
Conclusion.....	52

Chapitre III

*Synthèse de 2-(*N*-aryl/éthylimino)-1,3(*N*-aryl/ethyl)-thiazolidine-4-one*

Introduction.....	55
III .a. Synthèses de mono 2-(<i>N</i> -alkyl/aryl), 3-(<i>N</i> '-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one.....	55
III .a.1. En milieu acide.....	55
III .a.1.1. Mode opératoire générale.....	56
III .a.1.2. Le mécanisme réactionnel catalysé par la zéolite.....	56
III .a.1.2. Discussion sur le mécanisme de réaction.....	57
III .a.1.3. Caractérisation des (Z)-3- <i>N</i> -(éthyl)-2- <i>N</i> '-(3-chlorophénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.1) et (Z)-3- <i>N</i> -(3-chlorophényl)-2- <i>N</i> '-(éthylimino) thiazolidine-4-one(Ta.1).....	59
III .a.1.4. Caractérisation des (Z) 3- <i>N</i> -(éthyl)-2- <i>N</i> '-(3-hydroxyphénylimino)-thiazolidinone (Tb.2) et (Z) 3- <i>N</i> -(3-hydroxyphényl)-2- <i>N</i> '-(éthylimino) thiazolidine-4-one(Ta.2).....	59
III .a.1.5. Caractérisation de (Z)-2- <i>N</i> '-tert-butyl-3-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-2-one (Ta.3)	60
III .a.1.6. Caractérisation de (Z)-3- <i>N</i> -éthyl-2- <i>N</i> '-(2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.4).....	62
III .a.1.7. Caractérisation de (Z)-3- <i>N</i> -(éthyl)-2- <i>N</i> '-(3-méthoxyphényl) iminothiazolidine-4-one (Tb.5)	63
III .a.1.8. Caractérisation de (Z)-3- <i>N</i> -isobutyl-2- <i>N</i> '-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one et (Z)-3- <i>N</i> -(4-méthoxyphényl)-2- <i>N</i> '-(isobutylimino) thiazolidine-4-one	64
III.a.1.9. Caractérisation de la (Z) 3- <i>N</i> -(méthyl)-2- <i>N</i> '-(4-méthoxyphényl) iminothiazolidine-4-one et (Z) -3- <i>N</i> -(4-méthoxyphényl) -2- <i>N</i> '-(méthylimino) thiazolidine-4-one	65
III .a.1.10. Caractérisation de (Z)-3- <i>N</i> -(éthyl)-2- <i>N</i> '-(2-éthylphénylimino)thiazolidinone	66
III .b.1.1. Mode opératoire générale.....	67
III .b.1.2. Mécanisme réactionnel.....	67
III .b.1.3. Discussion du mécanisme réactionnel	68
III .b.1.4. Détermination de structure	69
III .b.1. En milieu basique	67
III .b.1.5. Résonance magnétique nucléaire.....	70
III .b.1.6. Caractérisation de (Z) -3- <i>N</i> -(éthyl)-2- <i>N</i> '-(chlorophénylimino)thiazolidine-4-one(Tb.1).....	71

III .b.1.7. Caractérisation de (Z)-3-N-(éthyl)-2-N'-(3-hydroxyphénylimino) thiazolidine-4-one(Ta.2).....	73
III .b.1.8. Caractérisation de (Z)3-N-tert-butyle-2-N'-(4-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-one(Tb.3).....	74
III .b.1.9. Caractérisation de (Z)-3-N-(éthyl), 2-N'-(-2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.4)	75
III .b.1.10. Caractérisation de (Z)-3-N-éthyle, 2-N'-(3-méthoxyphénylimino) thiazolidine -4-one(Tb.5)	76
III .b.1.11. Caractérisation de (Z)3-N-isobutyle-2-N'-(4-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-one(Tb.6).....	77
III .b.1.12. Caractérisation de (Z)3-N-(méthyl)-2-N'-(4-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-one(Tb.7).....	78
III .b.1.13. Caractérisation de (Z)-3-N-(éthyl)-2-N'-(2-éthylphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.8).....	79
III .b.1.14. Caractérisation de (Z) 3-N-(éthyl)-2-N'-(3-Bromophénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.9).....	80
III .b.1.15. Caractérisation de (Z)3-N-(éthyle) 2-N'-(3-nitrophénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.10)	81
III .b.2. Configuration des composés obtenus	82
III .c. Synthèses des (Z) bis 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one	83
III .c.1. En milieu acide et basique.....	83
III .c.1.1. Mode opératoire générale	83
III .c.1.2 Mécanisme réactionnel.....	83
III .c.2. Synthèses des (Z) bis 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one en milieu acide	84
III .c.2.1. Caractérisation des 4,4' bis(3-N-méthylphényl-2-N'(2-éthylimino)thiazolidine-4-one) et (Z)4,4' bis(3-N-éthyle-2-N' (2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one)	84
III .c.2.2. Caractérisation du (Z)4,4' bis[-3-N-méthylphényl-2-N'(2-éthylimino) thiazolidine-4-one] (T'a.2) et (Z)4,4' bis(-3-N-éthyle-2-N' (2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one) (T'b.2).....	85
III .c.3. Synthèses des (Z)bis 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one en milieu basique	86
III .c.3.1. Caractérisation du régioisomère de(Z) 4,4' bis (-3-N-éthyle-2-N'-(phénylimino) thiazolidine-4-one) méthane(T'b.1).....	86
III .c.3.2. Caractérisation du régioisomère de (Z)4,4' bis (-3-N-éthyle-2-N'(2-méthylphénylimino)thiazolidine-4-one)	87
Conclusion.....	88

CHAPITRE IV

Partie expérimental

IV. Partie expérimentale.....	91
IV .1. Rappel sur les méthodes d'analyse.....	91
IV .2. Analyse spectroscopique.....	92
IV .3. Rappel sur les Zéolithes.....	93
IV .4. Synthèse de la zéolithe NaZSM-5	95
IV .4.1. Protocole de synthèse de la zéolithe NaZSM-5	95
IV .4.2. Caractérisations	97
IV .4.2.a) La spectroscopie infrarouge	97
IV .4.2.b) Diffraction des rayons X	97
IV .5. Synthèse de mono 2-iminothiazolidine-4-one en milieu acide	98
IV .5.1. Synthèse des -3-N-(éthyl)-2-N'-(3-chlorophénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.1) et 3-N-(3-chlorophényl)-2-N'-(éthylimino) thiazolidine-4-one (Ta.1).....	98
IV .5.2. Synthèse des (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(3-hydroxyphénylimino) thiazolidine-4-one et 3-N-(3-hydroxyphényl)-2-N'-(éthylimino) thiazolidine-4-one (Ta.2).....	99
IV .5.3. Synthèse de (Z) -3-N-(4-méthoxyphényl)-2-N'-(tert-butylimino) thiazolidine-2-one(Ta.3).....	100
IV .5.4. Synthèse de (Z)-3-N-(éthyl)-2-N'-(2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one	100
IV .5.5. Synthèse de (Z)-3-N-(éthyle)-2-N'-(3-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one	101
IV .5.6. Synthèse de 3-N-isopropyl-2-N'-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one	102
IV .5.7. Synthèse de 3-N-éthyl-2-N'-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Ta.6) et -3-N-(4-méthoxyphényl)-2-N'-(éthylimino) thiazolidine-4-one (Tb.6)	103
IV .5.8. Synthèse de (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(2-éthylphénylimino) thiazolidine-4-one	104
IV .6. Synthèse de 2-iminothiazolidine-4-one en milieu basique	104
IV .5.1. Synthèse de (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(chlorophénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.1).....	105
IV .5.2. Synthèse de 3-N-éthyl-2-N'-(4-hydroxyphénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.2)	105
IV .6.3. Synthèse de (Z)-3-N-tert-butyl-2-N'(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one.....	106
IV .6.4. Synthèse de (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.4)	106
IV .6.5. Synthèse de (Z)-3-N-éthyle-2-N'(3-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-one(Tb.5)..	107
IV .6.6. Synthèse de (Z)-3-N-isopropyl-2-N'(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one.....	108
IV .6.7. Synthèse de (Z) 3-N-éthyl-2-N'-(4-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-one	108
IV .6.8. Synthèse de (Z) -3-éthyl-2-N'-(3-bromophénylimino)thiazolidine-4-one	109
IV .6.9. Synthèse de (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(2-éthylphénylimino) thiazolidine-4-one	109
IV .6.10. Synthèse de (Z)-3-N-éthyle-2-N'-(3-nitrophénylimino) thiazolidine-4-one	110
IV .7. Synthèses des bis 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one.....	111

<i>IV .7.1. Synthèses des bis 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one en milieu acide.....</i>	<i>111</i>
<i>IV.7.1.1. Synthèse de 4,4'bis [-3-N-éthyle-2-N'-(2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one] méthane et 4,4'bis [-3-N-(2-méthylphényl) -2-N'-(éthylimino) thiazolidine-4-one] méthane</i>	<i>111</i>
<i>IV .7.1.2. Synthèses des (Z) 4,4' bis[-3-N-méthylphényl-2-N'(2-éthylimino) thiazolidine-4-one] et (Z)4,4' bis[-3-N-éthyle-2-N' (2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one].....</i>	<i>112</i>
<i>IV .7.2. Synthèses des bis 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one en milieu basique.....</i>	<i>113</i>
<i>IV .7.2.1. Synthèse de (Z) 4,4' bis [-3-N-éthyle-2-N'-(phénylimino) thiazolidine-4-one] méthane.....</i>	<i>113</i>
<i>IV .7.2.2. Synthèse de (Z) 4,4' bis [-3-N-éthyle-2-N'-(2-méthylphényl-imino) thiazolidine-4-one].....</i>	<i>114</i>
<i>Conclusion générale</i>	<i>115</i>

Annexe

Introduction générale

Introduction générale

Les composés hétérocycliques représentent l'un des groupes le plus important de composés organiques. Environ 50% de tous les composés chimiques synthétisés vers la fin du deuxième millénaire sont hétérocycliques. Une attention particulière est accordée aux composés contenant de l'azote et du soufre. Cette attirance est due à leurs diverses applications dans le domaine scientifique.

Le thiazole, depuis sa découverte par Hantzsch (1887)^[1], occupe une place privilégiée.

Plusieurs produits naturels contiennent le motif thiazole telle que la thiamine^[2] (vitamine B₁) (**Fig. 1**), coenzyme essentiel pour la décarboxylation enzymatique du pyruvate en acétaldéhyde.

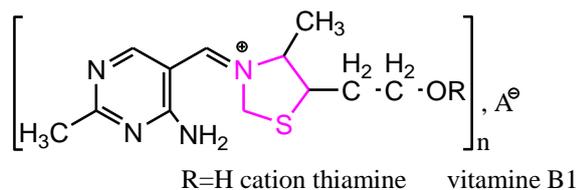


Fig. 1 : La thiamine

Le fragment thiazole est présent dans divers produits pharmaceutiques telles que les pénicillines, en particulier la pénicilline G^[3] (**Fig. 2**), antibiotique isolé de souches de *Penicillium Chrysogénium*.

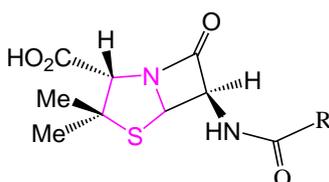


Fig. 2 : la pénicilline G

Le « Sulpha-thiazole »^[4], antibiotique dérivant d'un 2-aminothiazole possédant une structure sulfamide (**Fig. 3**).

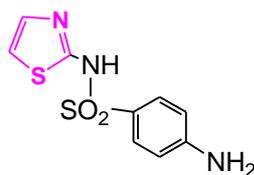


Fig. 3 : le sulphathiazole

[1]- A.Hantzsch.; J. H.Weber. Chem. Ber., **1887**, 20, 3118.

[2]- BERNARD PULLMAN AND CLAIRE SPANJAARD, BIOCHIMICA AND BIOPHYSICA ACTA
Biochim. tiophys. Acta, 46 (**1961**) 576-587.

[3]- H. W.O. WEISSEN BURGER.; M. G.VANDERHOEVEN, 89 (**1970**) 1081, 547-789.

[4]- Desai, N.C.; Rajpara K.M.; Joshi V.V.; Vaghani H.V.; Satodiya, Bentham Science Publishers, U.A.E.
H.M., **2012**, 10, 75-86.

D'autres propriétés : anti-cancéreuses^[5], anti-virales^[6], anti-fongiques^[7], anti-tumorale^[8], anti-bactériennes^[9], pesticides et herbicides ^[10] sont à souligner. Citons également les 2-iminothiazolidine-4-ones qui possèdent de remarquables propriétés hypnotiques^[11,12], antituberculeuses^[13], cardiovasculaires^[14] ...etc.

Quelques dérivés du thiazole peuvent avoir des applications dans l'électronique, cellule solaire et optique non linéaire^[15,16,17,18].

Parmi les dérivés du thiazole, la 4-oxothiazolidine et ses dérivés attirent de nombre de chercheurs et notre laboratoire.

L'objectif de notre travail porte sur la synthèse des 2-iminothiazolidine-4-ones et bis 2-iminothiazolidine-4-ones en milieu acide et basique à partir de thio-urées et bis thio-urées dissymétriques. Notre but est de mettre en évidence l'importance de la catalyse acide et basique dans la régiosélectivité de la réaction de cyclisation.

La mémoire est composée de quatre chapitres :

- ✓ Dans le premier chapitre nous dresserons une vision globale sur les différents protocoles de synthèse des composés thiazoliques et en particulier la 2-iminothiazolidine-4-one.
- ✓ Le second chapitre est consacré à un rappel sur les mono et bis thio-urées ainsi qu'à leur synthèse et leurs caractérisations spectrales.
- ✓ Le troisième chapitre est réservé à la synthèse de mono et bis 2-imino-thiazolidine-4-ones à partir des thio-urées correspondantes en milieu acide et basique.
- ✓ Le quatrième chapitre est réservé à la partie expérimentale de mono et de bis 2-iminothiazolidine-4-one, la mémoire est clôturée par une conclusion générale.

[5]- K.Tsuji, H. Ishikawa .Bioorg .Med .Chem .Lett, **1994**, 4, 1601.

[6]- F. W. Bell, A .S. Cantrell, M. Höberg, S. R .Jaskunas, N. G .Jahansson, C. L .Jordon , M. D. Kinnick, P. Lind, J. M .Jr .Morin, R. Noréen, B. Öberg, J. A .Palkowitz, C. A .Parrish, P. Pranc, C. Sahlberg, R. J. Ternansky, R. T .Vasileff , L . Vrang, S. J .West, H. Zhang, X. X .Zhou .J .Med .Chem, **1995**, 38, 4929.

[7]- M.Hara, I.Takahashi, M. Yoshida, K, I.Kawamoto, M.Morimoto, H .Nakano. J.Antibiot.**1989**, 42,333.

[8]- Vijayajavali,Jayachandrane, Ravi shah, kalpeshpatel, Sreenivasag M. **2010**;1(3).

[9]- C.Boie ,U.Heinemann , B.W.Krueger, H.Uhr , M.Vaupel , M.Kugler , U.Wachendorf- Neumann, K.Stenzel , K.H.Kuck ,P.Loesel , S.I .Narabu . DE. Patent, **2000**, 19, 918, 297.

[10]- D.L.Shaner ,H.S.Baltruschat , N.Nelgen . Brevet. **2001**, 6, 281, 168.

[11]- Chaudhari, S. K.; Verma, M.; Chaturvedi, A. K.; Parmar, S. S.*J. Pharm. Sci.* **1975**, 64,614–617.

[12]- Chaudhary, M.;Parmar, S. S.; Chaudhary, S. K.; Chaturvedi, A. K.; Rama Sastry, B. V.J. *Pharm. Sci.* **1976**, 65, 443–446.

[13]- Turkevich, N. M ;Ladnaya, L. Y. Pleshnev, I. V. Grom, O. M.Khim.Issled.Farm.**1970**,64.Chem. Abstr.**1972**, 76, 34154.

[14]- Nagar, S.; Singh, H. H.; Sinha, J. N.; Parmar, S. S. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 178–180.

[15]- T.Michiko; JP, brevet, **2001**, 288,462.

[16]- A.S. Yapi, L. Toumi, Y. Lare3, G.M. Soto, L. Cattin, K. Toubal, A. Djafri, M. Morsli, A. Khelil,M.A. Del Valle, and J.-C. Bernede, *Eur. Phys. J. Appl. Phys.* **2010**, 50, 30403.

[17]- Y.Mouchaal, A.LakhdarToumi, A.S. Yapi, Y. Lare, G.M. Soto, L. Cattin, K.Toubal, A.Reguig, A.Khelil, A.Djafri, M. Morsli, M.A. Del Valle, and J.C.Bernède; EPJ , Web of Conferences, **2012**.

[18]- A. LakhdarToumi, A. Khelil, J. C. Bernède,Y. Mouchaal,A.Djafri, K. Toubal, N. Hellal, L. Cattin; *Surface Review and Letters*, **2015**, Vol. 22, No.

CHAPITRE I

Rappels Bibliographiques sur les dérivés thiazoliques

Introduction

Un des objectifs de la chimie médicinale réside dans la découverte de structures dites « privilégiées », c'est-à-dire des motifs chimiques conférant aux molécules qui les comportent des activités biologiques notables. Un des motifs auquel nous nous sommes intéressés est le cycle thiazolidine (**Fig. 4**).

Les thiazoles ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux et de ce fait, diverses voies de préparation sont décrites dans la littérature. La première synthèse a été relatée par **Hantzsch** et **Weber**^[1] en **1887** et sa structure ne fut confirmée qu'en **1889**.

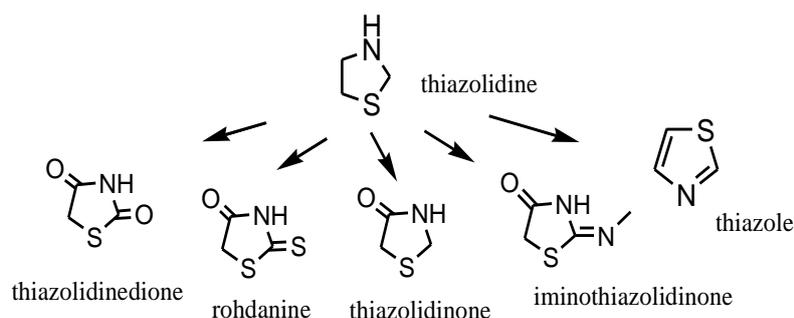


Fig. 4 : Les différentes structures thiazoliques.

Diverses méthodes de laboratoire sont utilisées pour la synthèse des thiazoles.

I.1. Synthèse de thiazole

I.1.1. Méthode de Hantzsch

La première méthode utilisée est celle de **Hantzsch**^[2]. Elle consiste en une condensation des α -halogéno-carbonyles et de différents réactifs porteurs de l'enchaînement N-C-S. Par exemple la réaction entre halocétone et thioamides (**2**), illustrée par la synthèse de 2,4-diméthylthiazole (**3**) à partir de l'acétamide (**1**), le pentasulfure de phosphore et la chloroacétone donnée par le (**Schéma 1**).

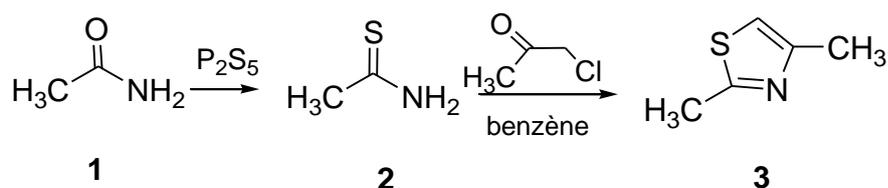


Schéma 1

[1]- A.Hantzsch, J. H.Weber.Chem.Ber., **1887**, 20, 3118.

[2]- George Schwarz; Org.Synth., **1955**, 3, 332.

Dans une adaptation de synthèse de Robinson-Gabriel^[3], la 2-acylamine-cétone (**4**) réagit avec le pentasulfure de phosphore pour conduire au 2,4,5-tréalkyl thiazole (**5**) (**Schéma 2**)^[4]. La méthode de Gabriel donne des rendements faibles, ceci est du à la difficulté d'obtention des intermédiaires réactionnels.

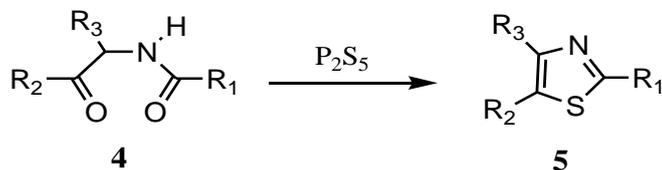


Schéma 2

I.1.2. Méthode de Herz

La réaction de **Herz** consiste à faire convertir la 4-chloroaniline (**6**) en sel de Herz (**7**) en présence du chlorure de soufre, suivie par une hydrolyse de ce sel, ce qui conduit au thiolate de sodium (**8**) (**Schéma 3**)^[5].

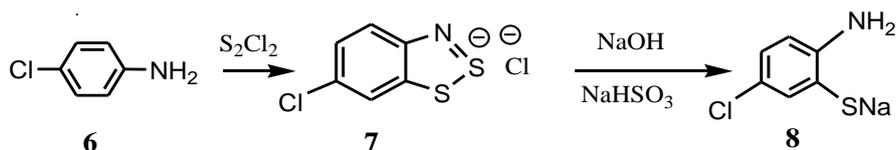


Schéma 3

Le thiolate de sodium peut être converti en un intermédiaire « zinc mercaptan » en présence de sulfate de zinc, suivie par la réaction de mercaptan avec le chlorure de benzoyle pour donner le benzothiazole (**9**) (**Schéma 4**).

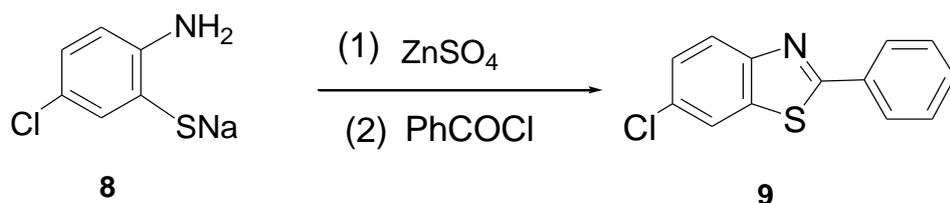


Schéma 4

[3]- R-Gabriel A. Hantzsch, V. Trauman; Liebigs Ann., Chem., **1888**, 31, 249.

[4]- A.Babadjamian, thèse de doctorat Université de Provence, Marseille, France, **1972**.

[5]- W.K.Warburton; Chemical Reviews., **1957**, 57, 1011-1020.

I.1.3. Par réaction de condensation de thio-urée avec un alcyne

Une réaction d'alkylation-cyclisation des bromures de propargyl (**10**) avec la thio-urée (**11**) permet la synthèse de la 2-aminothiazole (**12**) (**Schéma 5**). Cette réaction est réalisée sous irradiation micro-onde (300W, 2-5mn) avec des rendements élevés^[6].

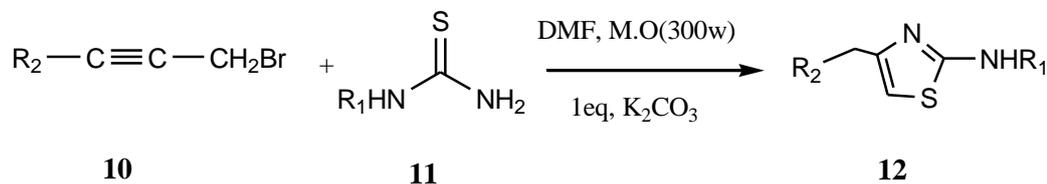


Schéma 5

I.1.4. Par réaction de condensation de thio-urée avec un cétoester

Le 2-amino, 4-arylthiazole-5-carboxylate (**15**) (**Schéma 6**) a été synthétisé par la α -halogénéation des esters β -cétoniques (**13**) avec la N-bromosuccinimide (NBS), suivie par une réaction de cyclisation avec la thio-urée (**14**), en présence de la β -cyclodextrine dans l'eau à 50 °C^[7].

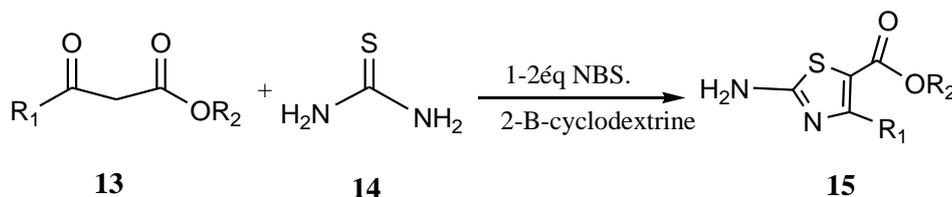


Schéma 6

I.1.5. Par réaction de cyclisation intramoléculaire

Une nouvelle méthode, douce et efficace pour la synthèse du benzothiazole substitué (**17**) (**Schéma 7**) est réalisée par l'intermédiaire de la cyclisation intramoléculaire des thioformanilides (**16**) en employant les réactifs hypervalent d'iode dans CH_2Cl_2 à la température ambiante^[8], le périodine (DMP) effectue efficacement la cyclisation intramoléculaire des azométhines phénoliques à la température ambiante pour conduire aux benzothiazoles substitués^[9].

[6]- D.Castagnolo, M.Pagano, M.Bernardini, M.Botta.; Synt. lett, **2009**, 2093-2096.

[7]- M.Narendar, M.S.Reddy, V.P.Kumar, B.Srinivas, R.Sridhar, Y.V.D.Nageswar, K.R.R.; Synthesis., **2007**, 3469-3472.

[8]- D.S. Bose and M.Idrees; J. Org. Chem., **2006**, 71, 8261–8263.

[9]- D. S. Bose, M. Idrees; Synthesis., **2010**, 398-402.

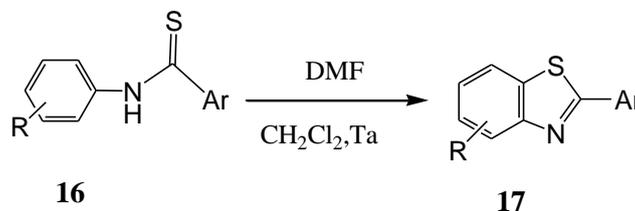


Schéma 7

I.2. Synthèse de thiazolidinone

Le motif thiazolidinone est largement utilisé dans des investigations pharmacologiques comme composés à propriétés biologiques intéressantes^[10,11].

On s'intéresse principalement aux dérivés de la thiazolidine-4-one, la thiazolidine-4-one, thione, 2,4-dione et la 2-iminothiazolidine-4-one. Beaucoup de travaux mentionnés dans la littérature ont été consacrés à la synthèse de ces hétérocycles.

On se limite dans ce chapitre à présenter quelques exemples intéressants.

I.2.1. Synthèse des 4-oxo-thiazolidines

Les 4-oxo-thiazolidines appartiennent à une classe importante des composés hétérocycliques en raison de leurs potentiels dans le domaine pharmaceutique^[12,13]. En conséquence divers protocoles synthétiques de ces composés ont été rapportés dans la littérature^[14].

Selon l'analyse rétrosynthétique affichée pour la synthèse des 4-thiazolidinones (**Schéma 8**), il y a deux stratégies pourraient être employées à la formation des liens C₅-S et C₄-N à partir des réactions impliquant des composés α -acétohalogénure et des thioamides (**Schéma 8, 1**), et formations des liaisons C2-S et C4-N impliquant les imines substituées et l'acide α -mercaptoacétique (**Schéma 8, 2a**) ; ou par la réaction de condensation de trois composants type « one pot » entre l'amines, l'aldéhyde et l'acide α -mercaptoacétique (**Schéma 8, 2b**).

[10]- Gupta Vijaya, Kant Vinay; **2013**; 10:253-260.

[11]- Souad Kasmi-Mir, Ayada Djafr, Ludovic Paquin, Jack Hamelin et Mustapha Rahmouni, **2006**, 11, 597-6.

[12]- Vigorita. M. G., Ottana. R., Monforte. F., Maccari. R., Trovato. A., Monforte. MT. Tavano. M. F.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 2791-2794.

[13]- Kavitha. C. V., Basappa. S., Swamy. S. N., Mantelingu. K., Doreswamy. S., Sridhar. M. A., Prasad. J. S., Rangappa. K. S.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 2290-2299.

[14]- S.P. Singh, S.S. Parmar, K. Raman, V.I. Stenberg; *Chem. Rev.* **1981**, 81 (2), 175_203.

Cette dernière stratégie conduit à la formation d'imines in situ à partir de réactions entre les amines et aldéhyde, puis condensation avec l'acide α -mercaptoacétique formant ainsi l'anneau thiazolidine-4-one.

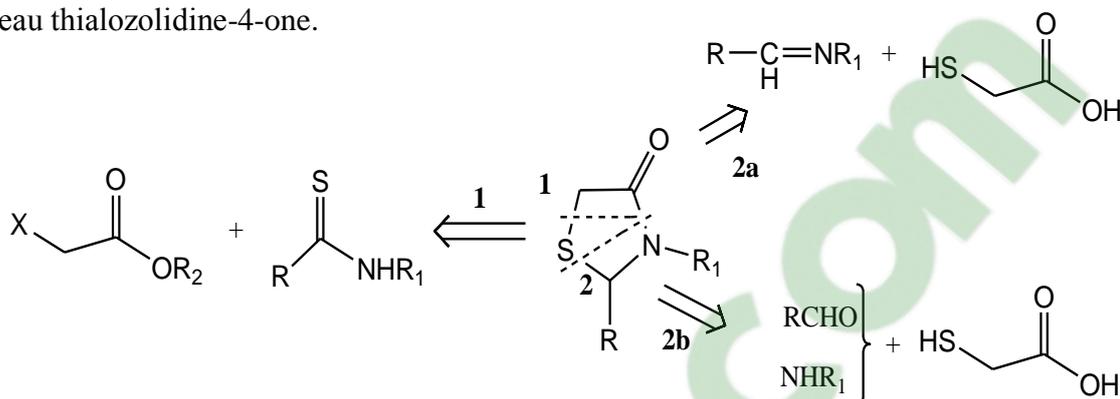


Schéma 8

I.2.2. Synthèse de 4-oxo-thiazolidine par « one pot », condensation de trois réactifs

Un protocole amélioré a été rapporté où la cyclo-condensation de trois réactifs solubles dans le THF au reflux a été engagée pour obtenir le produit désiré (**18**) avec un rendement de 66-88% ^[15](Schéma 9).

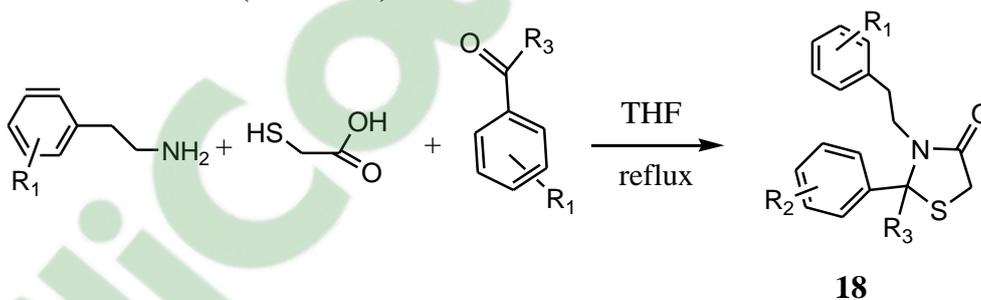


Schéma 9

I.2.3. Synthèse de 4-oxo-thiazolidine à partir d'amine

Barraca ^[16] et ses collaborateurs ont synthétisé des thiazolidine-4-ones (**20**) à partir d'hétéroamines aromatiques(**19**), de benzaldéhyde substitués, par condensation avec l'acide thioglycolique au reflux dans le toluène sous l'agitation pendant 24-48h. Le produit obtenu avec un rendement de 55-88% présente une activité inhibitrice pour le HIV-1 ^[17].

Avec l'acétonitrile (Rdt = 80%) au lieu de toluène (Rdt = 56%) la voie de synthèse est meilleure ^[18] (Schéma 10).

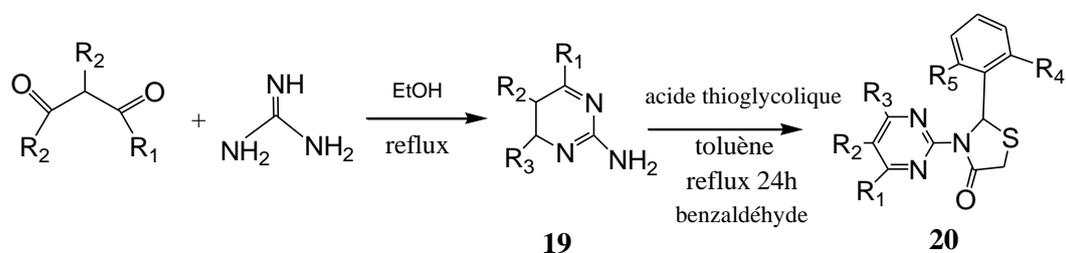
[15]- Gross. M. F., Castle. N. A., Mendoza. J. S.; US Patent. **2001**, 6, 174, 908.

[16]- Barreca. M. L., Chimirri. A., Luca. L. D., Monforte. A. M., Monforte. P., Rao. A. Zappala.

M.,Balzarmi. J.,D e Clercq. E., Pannecouque. C Witvrouw. M., Bioorg. Med. Chem.Lett., **2001**, 11,1793-1796.

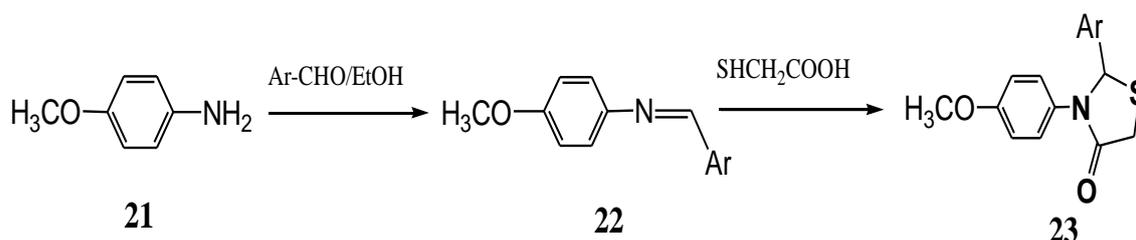
[17]- Ranjana Sharma, Devendra P. Nagda, and Ganpat L. Talesara;Arkivoc, **2006**, 1: 1-12.

[18]- Vinita V mulwad, Abib Ali Mir, Hitesh T ; Pharmar. Ind. J. Chem. **2009**, 48(B), 137-141.



I.2.4. Méthode Jubie

La synthèse de thiazolidine-4-one de Jubie (2009) est une réaction entre bases de Schiff (22) et l'acide mercaptoacétique ; le (Schéma 11) illustre la synthèse de 3-(méthoxyphényl)-2-aryl thiazolidine-4-one (23) à partir de p-méthoxybenzenamine (21), avec différents aldéhydes aromatiques substitués et l'acide mercaptan acétique. Le rendement varie de 42% à 62%^[19].



I.2.5. Méthode de Vandana

Vandana Tiwari et ses collaborateurs ont utilisé la zéolite 5A° pour la synthèse de thiazolidine-4-ones substituée (24) à partir de N-aryl-2-chloroquinoline-3-yl (24) et de l'acide Thioglycolique sous l'irradiation hertzienne (Schéma 12)^[20].

[19]- Jubie S, Gowramma B, Nitin KM, Jawahar N, Kalirajan R, GomathyS; *Ind. J. Pharma. Sci.*, **2009**, 1 (1):32-38.

[20]-Vandana Tiwari, JyotsnaMeshram, Parvez Ali.SAR and Biological activity, *Der PharmaChemica*, **2010**, 2 (3): 187-195.

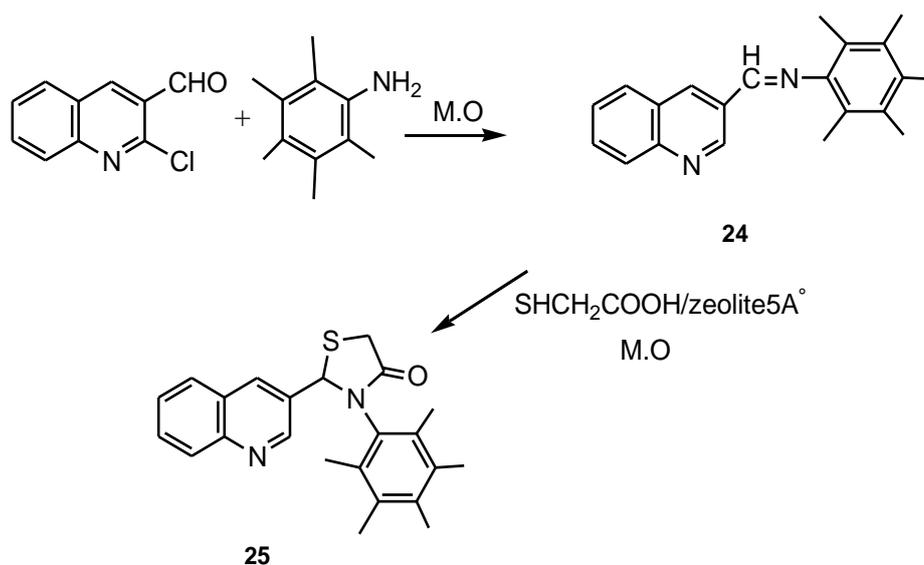


Schéma 12

I.2.6. Méthode de Sriram

Sriram et ses collaborateurs ont préparé plusieurs 2,3-diaryl-thiazolidine-4-ones (**Schéma 13**) et leur évaluation anti-YFV activité. La synthèse des 2,3-diaryl-1,3-thiazolidine-4-ones (**DS1-15**) (**27**) est réalisée à partir de l'aldéhyde benzoïque substitué avec une quantité équimolaire d'amine aromatique substituée en présence d'un excès d'acide mercaptoacétique (**26**) dans le toluène par l'irradiation hertzienne^[21].

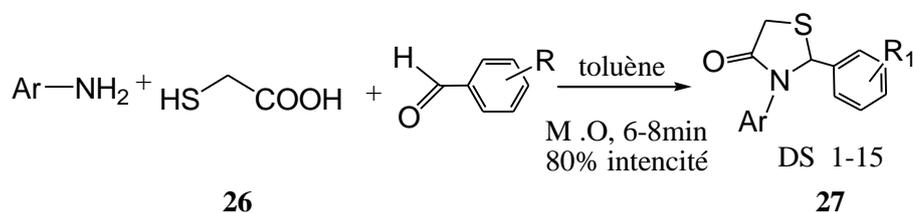


Schéma 13

I.2.7. Méthode d'Apostolidis

Apostolidis et ses collaborateurs ont effectué la synthèse de nouveaux composés par la réaction de l'aminothiazole (**28**) appropriée avec le chloroacétyl chlorure dans le benzène sec pour une durée de 2h à donner le 2-chloro-N-(4-alkylthiazol-2-yl) acétamide (**29**).

[21]- S. Chitra, N. Paul, S. Muthusubramanian, P. Manisankar, P. Yogeeswari, D. Sriram Eur. J. Med. Chem. **2011**,46, 4897-4903.

L'hétérocyclisation a été exécutée en présence de thiocyanate d'ammonium au reflux dans l'éthanol conduit efficacement aux 2-(1,3-thiazol-2-ylimino)-1,3-thiazolidine-4-ones (**30**) (Schéma 14)^[22].

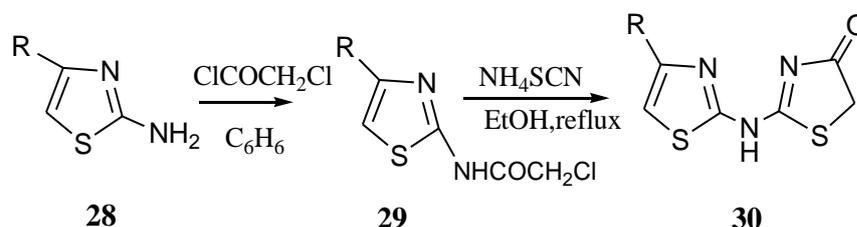


Schéma 14

I.2.8. Méthode de Ben Akacha

La condensation des isothiocyanates sur les phosphonoacétonitriles (**31**) en présence de tertiobutylate de potassium dans le THF, fournit un thiolate de potassium comme intermédiaire non-isolable (**32**) ; celui-ci réagit in situ avec un dérivé bromé tels que le 2-bromoacétophénone, le 2-bromopropionate d'éthyle et le bromoacétate d'éthyle pour conduire à la formation des thiazolidine-4-ones (**33**) (Schéma 15)^[23].

La synthèse des phosphonoacétonitriles (**31**) repose sur la méthode de Michaelis-Arbuzov (Schéma 15)^[24(a,b)].

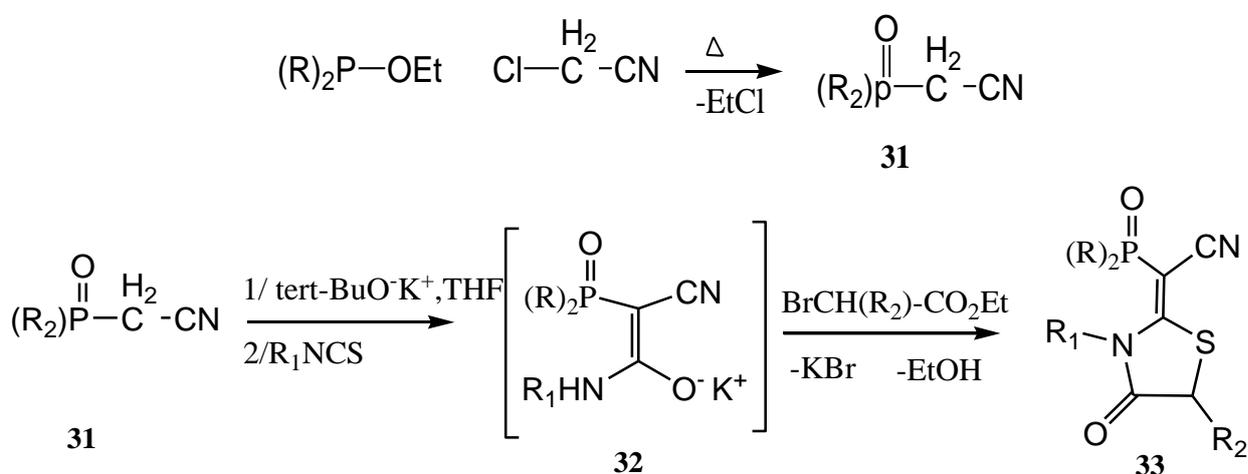


Schéma 15

[22]- I.Apostolidis, K.Liaras, A.Geronikaki, D.Hadjipavlou-Litina, A. Gavalas, M. Sokovic, J. Glamoclija, A. Ciric; *Bioorg. and Med. Chem.*, 21 (2013) 532–539.

[23]- Imen Jalloul, Med Lotfi efrif, Azaiez Ben Akacha; *J. Soc. Chim. Tunisie*, 2012, 14, 21-2827.

[24]- a-B.A.Arbusov, V.S.Vinogradova, N.A.Polezhaeva; *Izest, Akad. Nauk S. S. S.R., Otdel. Khim. Nauk.* 1959, 41,

- b- Chem. Abstr., 1959, 53, 15035; b- M. Regitz, W. Anschutz; *Chem. Ber.*, 1969, 102, 2216.

I.2.9. Des composés de méthylène actifs

La réaction d'éthyle acétoacétate avec du phényle isothiocyanate en diméthyle formamide (DMF) à température ambiante rapporte l'intermédiaire non-isolable (**34**) selon le (Schéma 16)^[25], la cyclisation de ces dernier avec l'éthyl chloroacétate a les moyens le dérivé de 4-thiazolidinone (**35**).

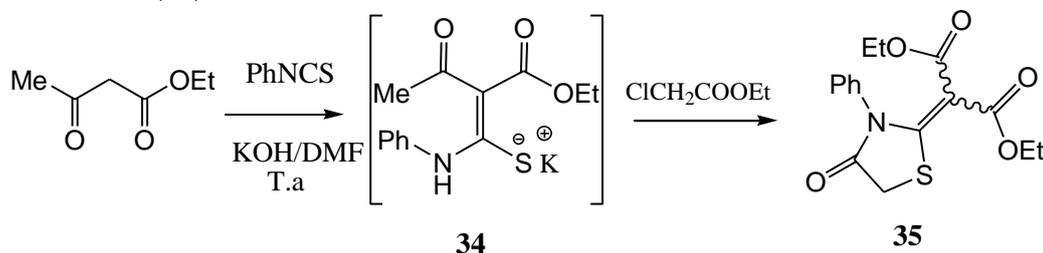


Schéma 16

I.2.10. Synthèse des 4-oxo-thiazolidines à partir d'amine par micro-onde

Pawel Czyka et Zaprutkal ont synthétisé un dérivé de thiazolidine-4-one (**38**) avec un excellent rendement, en mélangeant la n-pentylamine (**37**) et le thioglycolate d'éthyle (**36**) avec l'aldéhyde sous micro-onde pendant 5 min (Schéma 17)^[26].

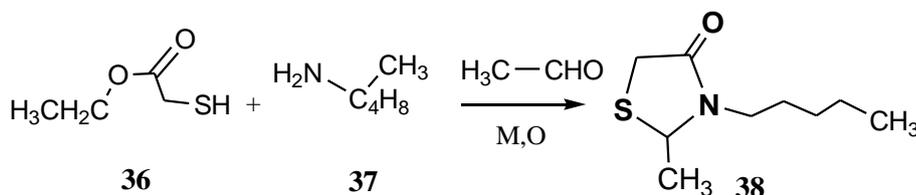


Schéma 17

I.2.11. Synthèse de 4-oxo-thiazolidine à partir d'ester aminé

Andress et ses collaborateurs ont synthétisé des thiazolidine-4-ones (**39**) à partir de trois réactifs tels que l'aldéhyde, l'acide thioglycolique et un ester en présence de NaOH pour obtenir un produit avec un rendement 82% ayant une activité antiproliférative^[27] (Schéma 18).

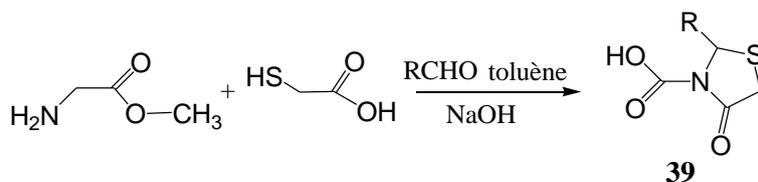


Schéma 18

[25]- Mohareb, R. M.; Sherif, S. M.; Abdel Aal, F. A. M.; Sayed, N. I. A. Liebigs Ann. Chem. **1990**, 1143.

[26]- Pawe lczyk, A, Zaprutko, L, European Journal of Medicinal Chemistry, **2006**, 41, 586-591.

[27]- Homes, C. P., Chirm, J. P., Look, C. G., Gordon, E. M., Gallop, M. A., J. Org. Chem., **1995**, 60, 7328.

I.3. Les thiazolidine-2,4-diones

Les thiazolidinone-2,4-diones et leurs dérivés présentent un potentiel d'activité biologique important^[28,29]. Récemment, ces hétérocycles se sont avérés être précurseurs de candidats anticancéreux potentiel^[30,31]. Ces molécules peuvent avoir d'autres effets intéressants à savoir en tant antioxydants^[32,33], anti-arrhythmique^[34,35], anticonvulsant^[36], et antimicrobiens en particulier^[37,38].

Le dérivé 2-(5-arylidène-2,4-dioxothiazolidine-3-yl)-N-acétamide (**40**) est obtenu avec un rendement 75% en plusieurs étapes par des réactions de condensation et d'alkylation selon le (Schéma 19). Cet amide présente une activité pharmaceutique^[39].

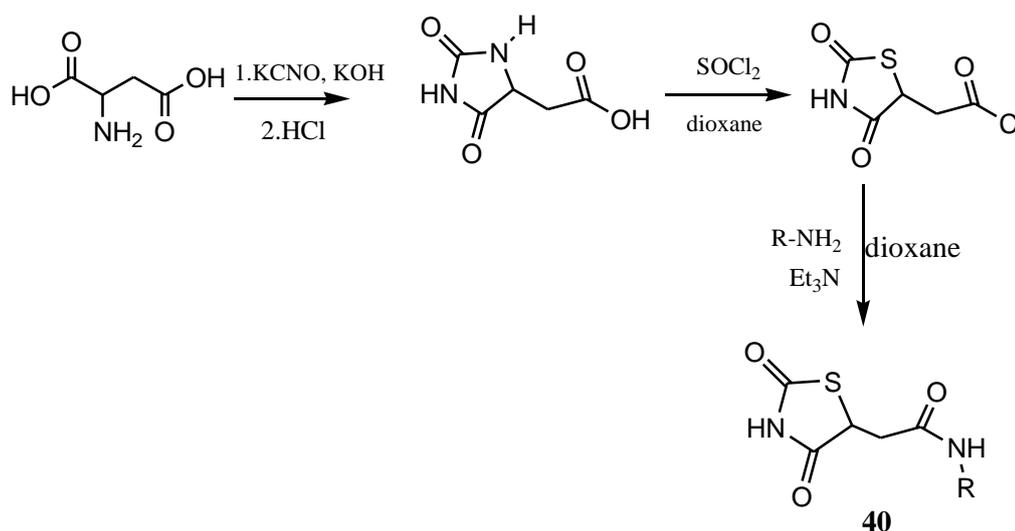


Schéma 19

- [28]- Y.S. Prabhakar, V.R. Solomon, M.K. Gupta, S.B. Katti, *Top. Heterocycl. Chem.*, **2006**,4,161-249.
- [29]- R. Lesyk, B. Zimenkovsky, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, 8, 1547-1578.
- [30]- Z. Zhang, T.S. Daynard, G.B. Kalmar, **2003**, WO 03/094916.
- [31]- R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Atamanyuk, F. Jensen, K. Kiec-Kononowicz, A. Gzella, *Bioorg. Med. Chem.*, (**2006**), 14, 5230-5240.
- [32]- R. Lesyk, B. Zimenkovsky, V. Lukyanchuk. D. Atamanyuk. O. Vovk, G. Kazmirchuk, *Ann. Pol. Chem. Soc.* **2003**, 2, 293-298.
- [33]- B.S. Zimenkovsky, R.B. Lesyk, *J. Org. Pharm. Chem.*, **2003**, 1-2, 224-30 (in Ukrainian).
- [34]- E. Pekala, K. Stadnicka, A. Broda, M. Zygmunt, B. Filipek. K. Kiec-Kononowicz, *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, 40, 259-269.
- [35]- K. Kiec-Kononowicz, K. Stadnicka, A. Mitka, E. Pekala, B. Filipek, J. Sapa, M. ygmZunt, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 555-566.
- [36]- H. Stilz, W. Guba, B. Jablonka, M. Just, O. Klingler, W. Konig, V. Wehner, G. Zoller, *J. Med. Chem.*, **2001**,44, 1158-1176.
- [37]- J.J. Sutherland, D.F. Weaver, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2003**, 43 (3), 1028-1036.
- [38]- H. Joshi, P. Upadhyay, D. Karia, A. Baxi, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 837-840.
- [39]- R. Lesyk, B. Zimenkovsky, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, 8, 1547-1578.

I.4. Les 4-oxo, 2-thioxothiazolidines

Le motif rhodanine est présent dans de nombreuses molécules à propriétés pharmacologiques importantes^[40, 41], Il possède une très grande activité anticancéreuse^[42,43].

La synthèse des dérivés de rhodanine attire beaucoup de chercheurs.

Différentes méthodes sont utilisées, allant de méthodes classiques aux micro-ondes.

I.4.1. Méthode de Holmberg

La méthode consiste à faire réagir l'hydrazine, l'acide thiocarbonyl bis-Thio glycolique (**41**) dans l'éthanol au reflux pendant 5h ; ce qui aboutit à la formation du produit cyclique (**42**) avec un rendement de 78%^[44] (Schéma 20). Celui-ci a été condensé avec un aldéhyde pour former l'arylidène thiazolidin-4-one présentant une activité anti-cancéreuse^[45,46].

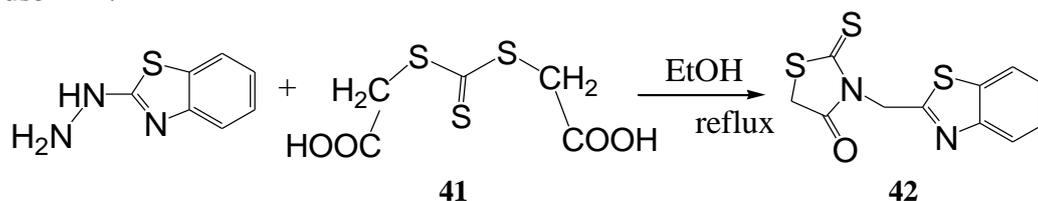


Schéma 20

I.4.2. Méthode du dithiocarbamate

On applique la méthode du dithiocarbamate (**43**) pour la synthèse de la rhodanine N-substituée (**44**) en utilisant l'acide α -halogéné avec la présence de NaHCO₃. La réaction se fait par micro-onde^[47 (a, b)] avec un rendement de 90% (Schéma 21).

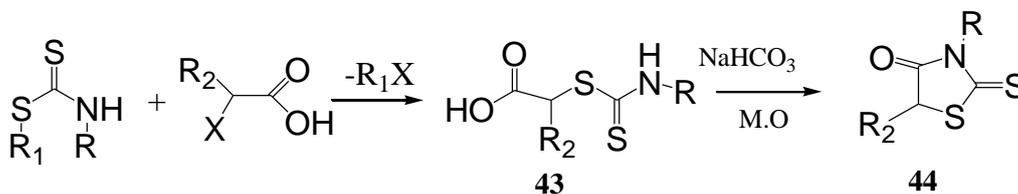


Schéma 21

[40]- Y.S. Prabhakar, V.R. Solomon, M.K. Gupta, S.B. Katti, *Top. Heterocycl. Chem.*, **2006**, 4, 161-249.

[41]- R. Lesyk, B. Zimenkovsky, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, 8, 1547-1578.

[42]- Z. Zhang, T.S. Daynard, G.B. Kalmar, **2003**. WO 03/094916.

[43]- R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Atamanyuk, F. Jensen, K. Kiec-Kononowicz, A. Gzella, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 5230-5240.

[44]- I. Nektgayev, R. Lesyk, *Sci. Pharm.*, **1999**, 67, 3.

[45]- <http://dtp.nci.nih.gov>.

[46]- R.H. Shoemaker, *Rev. Cancer.*, **2006**, 6, 813-82

[47] a)- Traumann . Pop. Cunico. W. et al., *Tetrahedron letters*, **2007**, 48, 6217-6220.

b)- ahmed Aiboud, *mimoire de magister*.**2011**.

I.5. Synthèse de l'iminothiazolidine-4-one

I.5.1. Synthèse à partir de thio-urées

I.5.1.1. Synthèse par « one pot »

Le 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinone(**46**) a été obtenu par « one pot » à partir de la condensation des thio-urées(**45**), l'acide chloracétique et un aldéhyde sous irradiation micro-onde avec d'excellent rendement ^[48] (Schéma 22).

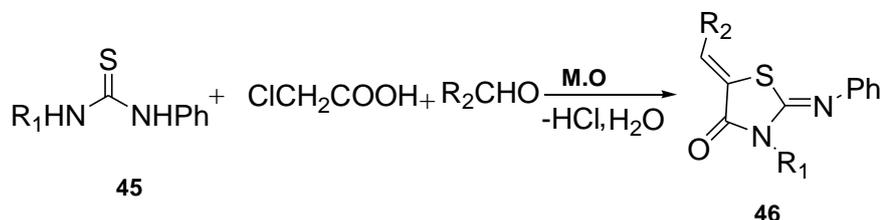


Schéma 22

I.5.1.2. Méthode de Traumann

Traumann et Pop ^[49] ont suivi la méthode de Hantzsch pour la synthèse du 2-arylimino thiazole (**47**) par condensation de l'alkyl/aryl thio-urée avec un dérivé α -halocarbonylé (Schéma 23).

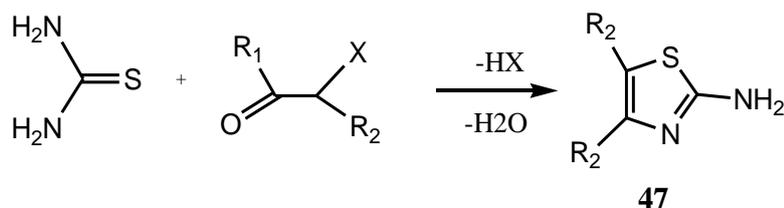


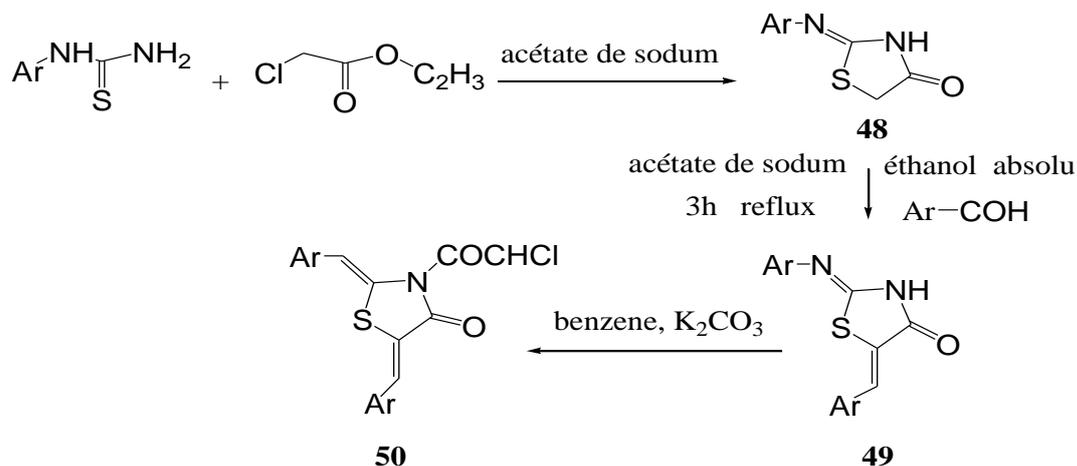
Schéma 23

Les aryl/alkyl thio-urées symétriques réagissent avec un dérivé α -halogéné tel que le chloroacétate d'éthyle pour conduire aux 2-aryliminothiazolidine-4-ones (**48**) qui seront condensées aux aldéhydes pour obtenir des 2-arylimino-5-[(Z)-1-arylméthylidène]-1,3-thiazolidine-4-ones (**49**), qui réagissent avec du chlorure de chloroacétyle. Ce qui conduit aux 3-N-(2-chloroacétyle)-2-arylimino-5-[rylméthylidène]thiazolidine-4-ones(**50**)^[50] (Schéma 24).

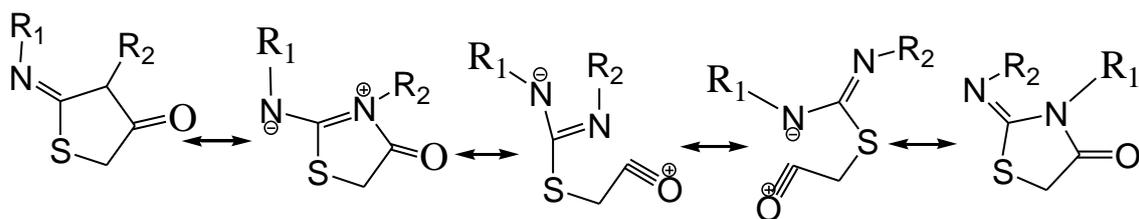
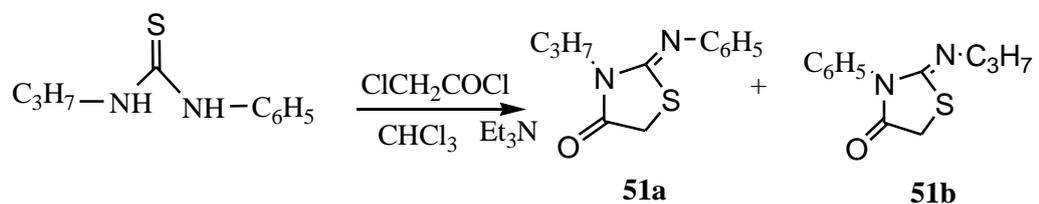
[48]- Souad Kasmi-Mir, Ayada Djafri, Ludovic Paquin, Jack Hamelin et Mustapha Rahmouni. *Molecules* : **2006**, *11*, 597-602.

[49]- R.S.E.gan, J.Tadamer, D.L.Garmaise et A.P.Gaunce. *J.Org. Chem*, **1968**, *33*, 4422.

[50]- Gulliam.T.Z. Zafer.A.K. Mehmet T.Y. Pierre.C. Demet .K. *Euro.Med Cliem*. **2005**,*40* ,607.



Lorsqu'on emploie une thio-urée dissymétrique deux isomères peuvent être obtenus. Le mécanisme est donné par le (Schéma 25) ^[51], ce phénomène se fait selon une ouverture du cycle suivie d'une isomérisation.



La structure des isomères (51a) et (51b) a été évaluée par l'analyse RMN ¹H et ¹³C. Les résonances de protons du propyle ont permis d'identifier chaque isomère ^[52].

Une autre série de 4-oxo-2-iminothiazolidines a été synthétisée par la condensation des N-aryl-N'-(3-chloro-2-benzo [b] thénoyle)-thio-urées et de l'acide chloroacétique en présence d'acétate de sodium.

[51]- J. Blanchet ; J. Zhu .Tetra lett, (2004), 45, 449.

[52]- R. Ottaïa. R. Macean. M. Letizia. G. Bnmno. Bioorganic and medicinal chemistry. 2005,4243.

Ce qui conduit aux (3-chloro-2-benzo [b] thényle) 2-arylimino-4-thiazolidinones (52) (Schéma 27) ^[53]. La particularité de ces composés est la présence de deux fonctions carbonyles adjacente à l'atome d'azote.

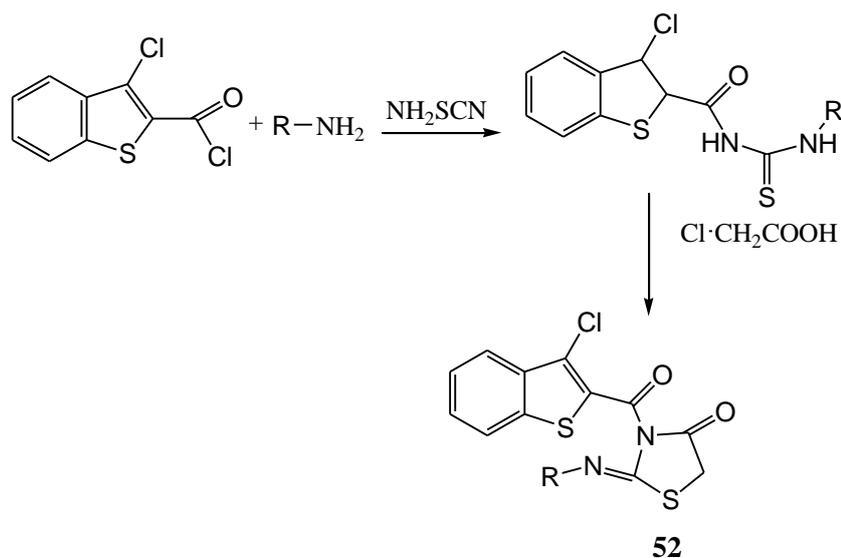


Schéma 27

Laurent et collaborateurs ^[54] ont démontré que la réaction des 1-benzyle-3-(3-chlorobenzyle)-thio-urée avec le bromoacétate d'éthyle et deux équivalents de AcONa dans de l'éthanol, forme des régioisomères dans un rapport (1:1).

Les mêmes auteurs ^[55] ont proposés de modifier un des substituants aryle-alkyle par un hétéro aryle-alkyle, le but de cette approche était d'évaluer une possible régiosélectivité, en raison d'une possible liaison hydrogène entre le proton de l'hétérocycle et le carbonyle de tester d'où la formation du noyau 4-thiazolidinone (**fig. 5**).

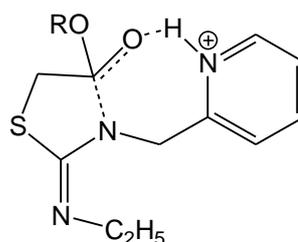


Fig. 5

[53]- V.V.Kachliadia, M. R. Pate and H. S. Joslii: J.Serb .chem. soc **2005**, 153-161.

[54]- St. Laurent, D R.; Dedong - Wu, Q. G.; Serrano-Wu, M. H.; Tetrahedron Lett. **2004**, 45, 1907.

[55]- Gududum, V.; Hurh, E.; Dalton, T. J.; Miller, D. D.: J. Med. Chem. **2005**, 48, 2584.

Une autre réaction faisant intervenir le 1-éthyl-3-(2-méthyl pyridyl)-thio-urée avec le bromoacétate d'éthyle dans l'éthanol a été réalisée :

- premièrement réaction sans l'ajout d'AcONa pour faciliter la protonation de l'hétérocycle
- deuxièmement avec l'ajout deux équivalents d'AcONa.

Il a été observé une proportion 16/1 pour les régioisomères dans le premier cas et 1.4/1 pour le deuxième cas (Schéma 28).

Les réactions, impliquant les thio-urées dissymétriques à substituants 1,3 dialkyle, 1 alkyle-3-aryle ou 1-aryle-3-alkyle, ont une régiosélectivité faible en raison du manque de conjugaison avec le groupe imine^[56,57].

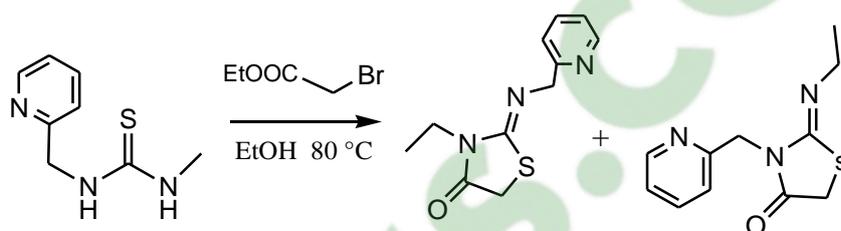


Schéma 28

I.5.1.3. Méthode de Jourshari

Jourshari a synthétisé la thio-urée à partir de la p-Toluidine et le méthyl isothiocyanate à température ambiante.

Le traitement de la solution par le chloroacetylchloride en présence de triéthylamine conduit aux 2-imino-4-thiazolidinones(53) (Schéma 29)^[58].

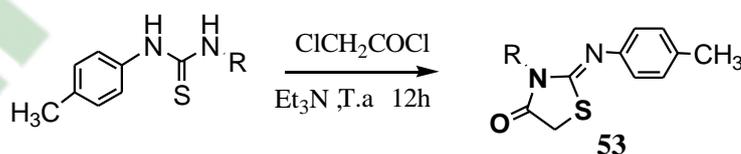


Schéma 29

[56]- Singh, S. P.; Pannar, S. S.; Ramali, K.; Chem. Rev. **1981**, 81, 175.

[57]- Ottanà, R.; Maccari, R.; Barreca, M. L.; Bruno, G.; Rotondo, A.; Rossi, A.; Chiricosta, G.; Di Paola, R.; Sautebin, L.; Cuzzocrea, S.; Vigorita, M. G.; Bioorg. Med. **2005**, 13, 4243.

[58]- Maryam Saffari Jourshari, Manouchehr Mamaghani, Khalil Tabatabaeian, Farhad Shirini green catalyst ,J, IRAN, CHEM .SOC (**2012**) 9:75–80.

I.5.1.4. Méthode de Reeve

La réaction de Reeve^[59] a été revue et développée par Blanchet^[60] selon la réaction qui se fait dans une seule étape à partir l'aldéhyde aromatique et la thio-urée dans le chloroforme en milieu basique (**Schéma 30**).

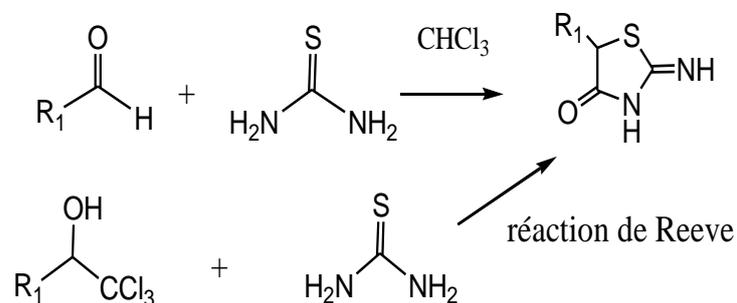


Schéma 30

I.5.2. A partir d'isothiocyanate de potassium

Liu et ses collaborateurs ont synthétisé beaucoup de thiazolidine-4-one. Ils synthétisé encore les dérivés de 2-iminothiazolidine-4-ones et examinent leur activité antifongique contre sept mycètes agricoles. Le thiazolidine-4-one (**54**) était obtenu à partir d'isothiocyanate de potassium et amide 2-halogéné^[61] (**55**) (**Schéma 28**).

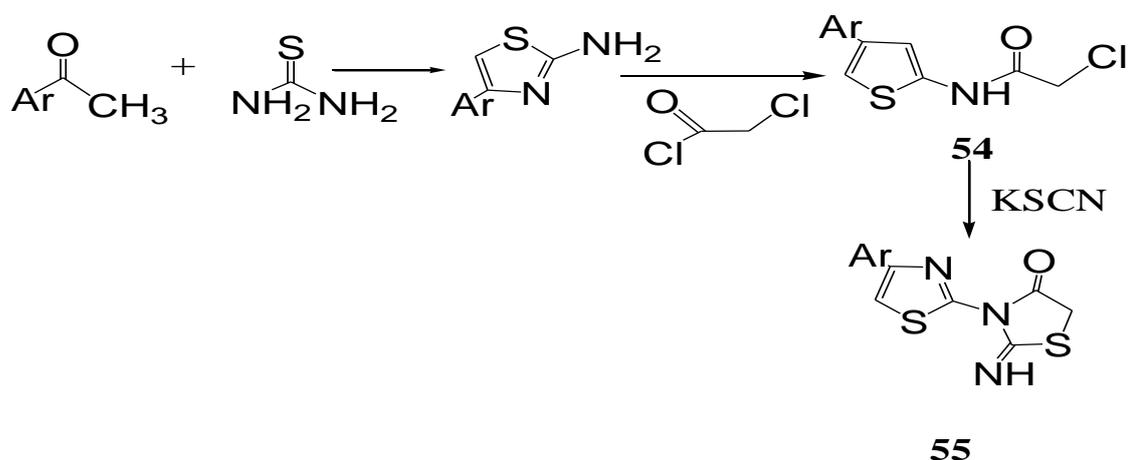


Schéma 28

[59]- W Reeve; *Synthesis* (**1981**), 131.

[60]- J. Blanchet ; J. Zhu .*Tetra lett*, (**2004**), 45, 449.

[61]- Jing Wu, Linxi Yu, Feifei Yang, Jingjie Li, Peng Wang, Wenbo Zhou, Liwen Qin, Yunqi Li, Jian Luo, Zhengfang Yi, Mingyao Liu, Yihua Chen ,*European Journal of Medicinal Chemistry* **80** (**2014**) 340e351.

I.5.3. A partir de thiosemicarbazide

La synthèse de la 2-isonicotinoylhydrazido-1,3-thiazolidine-4-one (**57**)^[62] se fait par réaction de thiosemicarbazide d'isonicotinoyl (**56**) avec de l'acide chloroacétique dans l'éthanol absolu et en présence de l'acétate de sodium anhydre (**Schéma 31**).

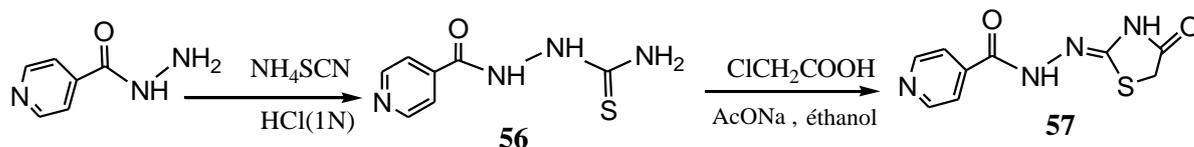


Schéma 31

I.5.4. Synthèse de (Z)-l'acide d'amino-5- phényl-3,5-thiaaza-4- pentanoïque

Les 2-phénylimino-1,3-thiazolidine-4-one (**59**) (**Schéma 32**) ont été obtenues par la cyclisation thermique de l'acide 4-amino-5- phényl-3,5-thiaaza-4-pentenoïque (**58**) avec utilisation le DCC comme agent de déshydratation **Mehta et al, (2006)**^[63].

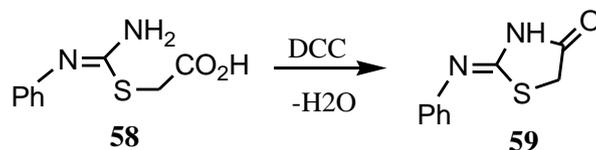


Schéma 32

I.5.5. A partir de thiosemicarbazone

Tenorio et son équipe ont rapporté la synthèse de la thiazolidine-4-one qui se fait en deux étapes : la première étape consiste à faire réagir un aldéhyde aromatique avec la thiosemicarbazide pour donner le thiosemicarbazone (**60**), et la deuxième étape est une **thia-Michael**, addition la thiosemicarbazone à l'anhydride maléique dans le toluène et le DMF sec en reflux, la 2-iminothiazolidine-4-one (**61**) est obtenue avec un rendement de 80% (**Schéma 33**)^[64].

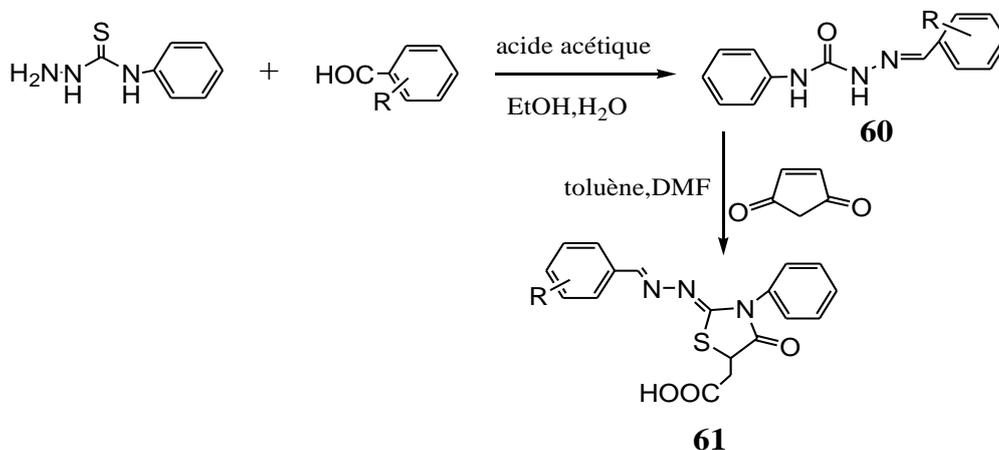


Schéma 33

I.6. Bis thiazolidine-4-ones

La chimie de bis thiazolidine-4-ones suscite un intérêt considérable suite à leurs diverses activités biologiques^[65,66].

I.6.1. A partir de diimines

La synthèse de la bis thiazolidine-4-one a été réalisée par l'action de dialdéhyde salicylique sur l'amine aromatique et l'acide thioglicolique en présence de $ZnCl_2$ dans le toluène sous l'irradiation micro-onde (5-7min), ou par méthode classique avec un rendement de 90% et de 83% successivement^[67] (Schéma 34).

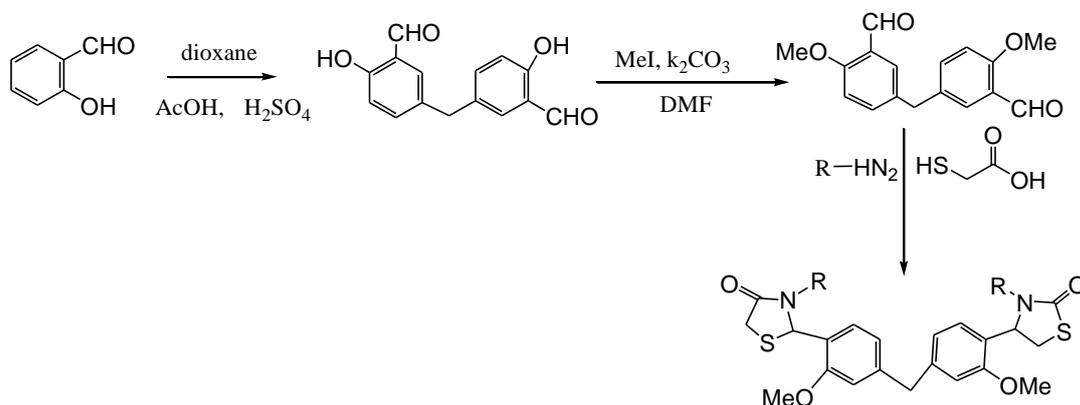


Schéma 34

[64]- Esra Tatar, Ilkay Kucukaguzel, Medin Gulluce. ARKIVOC, 2008, 14: 233-241.

[65]- Gilbert. A. M., Bursavicha. M. G., Lombardia. S., Georgiadisb. K. E., Reifenbergb. E., Flanneryb. C. R., Morrisb. E. A., Bioorg. Med. Chem. Lett., **2007**, 17, 1185_1188.

[66]- Liming. H. U., Xueshu. L., Zhiyuan. C., Zhaojie. L., J. Org. Chem., **2003**, 23, 1131_1134.

[67]- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Nat. Comm. Lab. Stands, Villanova, **1982**, 242.

Un autre composé a été obtenu par l'action de diimines sur l'acide 2-mercapto-propanoïque dans le dioxane au reflux pendant 24h avec un rendement de 55% ^[68] (Schéma 35) ce composé présente une activité antifongique.

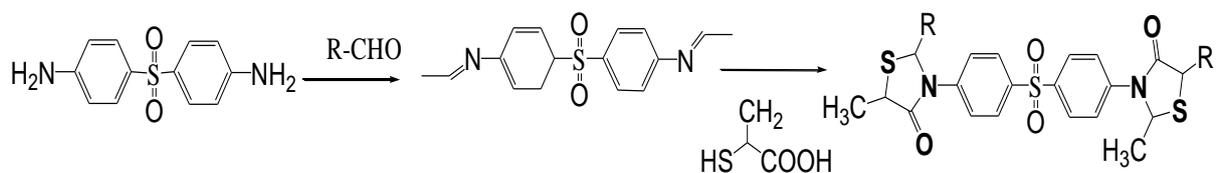


Schéma 35

Un protocole amélioré a été réalisé pour la synthèse de bis thiazolidine-4-ones à partir de diimines et l'acide thioglycolique dans le DMF en présence $ZnCl_2$ au reflux pendant 6 h avec un rendement de 71% ^[69] (Schéma 36).

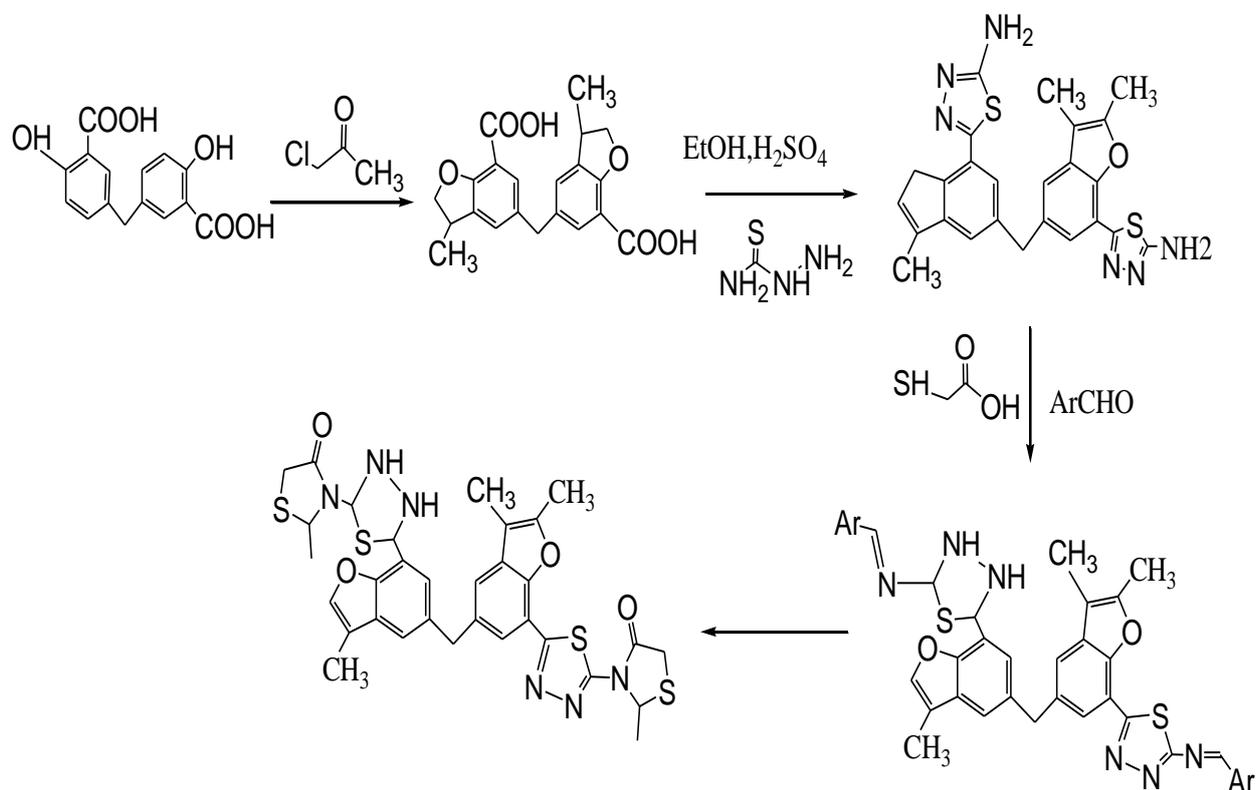


Schéma 36

[68]- Mogilaiah. K., Reddy. P.R. and Rao. R.B., Indian J. Chem., 1999, 38B, 495.

[69]- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Nat. Comm. Lab. Stands. Villanova, 1982, pp. 242.

I.6.2. A partir de diisothiocyanate

Un nouveau protocole de synthèse des bis thioxothiazolidin-4-ones a été réalisé à partir de diisothiocyanates avec l'acide thioglycolique dans le dioxane, en présence de triéthylamine au reflux avec un rendement de 45% ^[69] (**Schéma 37**).

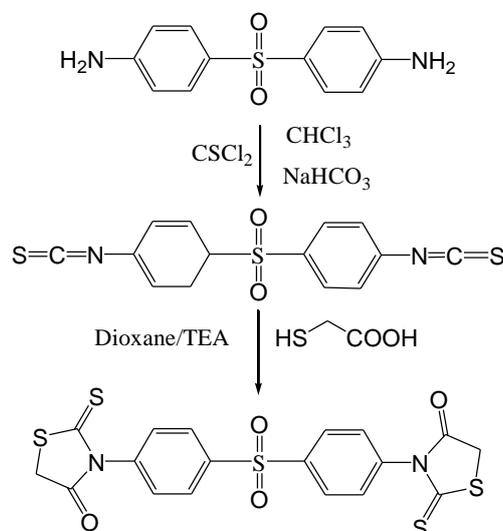


Schéma 37

I.7. Géométrie des thiazolidine-4-one

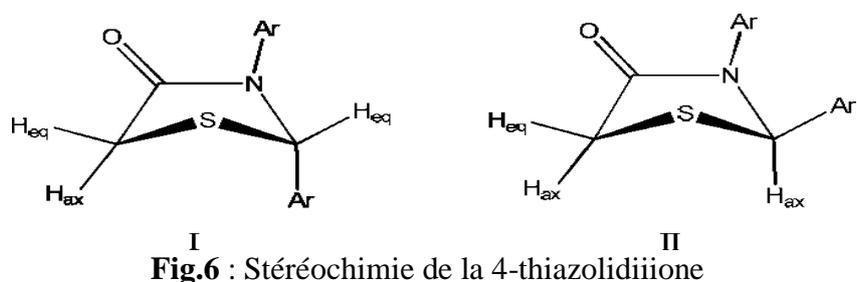
Les cycles à cinq chaînons se présentent sous la configuration enveloppe ou demi-chaise^[70,71]. Le cas de la 4-oxo-thiazolidine 2,3-disubstitués, deux diastéréoisomères (**I**) et (**II**) peuvent avoir lieu Théoriquement^[72]. Beaucoup de chercheurs se sont intéressés à leurs études conformationnelles et ils ont constaté que la configuration privilégiée est celle dans laquelle le groupement aryle préfère l'orientation axiale pour éviter l'encombrement stérique du groupement aryle lié à l'atome d'azote L'asymétrie du carbone C-2 conduit à la formation de deux diastéréoisomères R et S (Fig 1.2).

[69]- K. Nagarajan, A.N. Goud, V.R. Rao, R.K. Shah, H.G. Sen, B.N. Deb, *Indian J. Pharm.*

[70]- Diurno. M. Mazzoni. O. Piscopo. E. Calignano. A. Giordano. F. Bolognese. A. J. Med. Chem. **1992**. 35. 2910-2912.

[71]- Hickel. D, Leger. J.M. Caipy. A, *Acta Cryst.* **1983**. C39. 240- 245.

[72]- M.G. Vigorita, A. Chimin! S. Grasso. G. Fenech. J. *Heterocycl. Chem.* **16**. **1979**. 257-1261.



La conformation (**I**) est plus stable que la conformation (**II**) elle correspond à la configuration majoritaire.

I.8. Géométrie -des 2-iminothiazolidine-4-one

La configuration syn(**Z**) et anti(**E**) des **2-iminothiazolidine-4-one** est attribuée sur la base des déplacements chimiques en résonance magnétique du (carbone 13) de la fonction (C=N).

Tableau I.1 : La configuration syn(**Z**) et anti(**E**) des imines.

Configuration	Z	E
C=N (ppm)	166.22-151.54	150.99-149.20 ^[73, 74]

La configuration Syn (**Z**) est la configuration la plus stable par rapport à la configuration Anti (**E**), à cause de l'encombrement stérique qui existe entre les deux groupements : (imino-aryl et hét3-N-alkyle) ou (imino-alkyle et hét3-N-aryl) et selon le (**Tableau I.1**), les valeurs du déplacement chimique de la fonction imine sont proches de la configuration (**Z**)^[73,74].

[73]- S.Kasmi : Thèse de doctorat. Université d'Oran. Es-Senia. (2006).

[74]- G.Attanassi ; P.Fillipone ; E. Rossi ; S.Santteusanio : Tet Lett, (2003), 44.8391.

I.8. Réactivité de la thiazolidine-4-one

La thiazolidinone peut être fonctionnalisée dans diverses positions (**fig.**). Les positions 2, 3, 4, et 5 du noyau thiazolidine sont réactifs vis-à-vis des nucléophiles et des électrophiles ^[75,76]; divers travaux sur la réaction de substitution au niveau des carbones 2, 3 et 5 sont rapportés dans la littérature ^[77, 78, 79].

- Réaction d'oxydation au niveau du soufre ^[80]

- On peut avoir une fonction thione, un carbonyle, une imino ou encore une oléfine au niveau du C2 ^[81].

- Au niveau de N3, diverses fonctions sont possibles. Réaction de N-alkylation ^[80] et réaction de Mannich ^[82].

- Au niveau du C5, position activée par le carbonyle de la position C4(C=O), diverses réactions peuvent avoir lieu en particulier citons la réaction de Knoevenagel et la réaction d'halogénéation, ce qui conduit à une panoplie de syntons et de composés fortement délocalisés le groupement carbonyle est très stable. Cependant, dans quelques cas, réaction de thionation au niveau du carbonyle (4) via le réactif de Lawesson ^[83] qui donne la thione correspondante, ce qui conduit à d'autres syntons.

- Réaction de condensation au niveau du carbone (5), du méthylène avec les aldéhydes et cétones ^[85] ou avec les sels de diazonium ^[82].

[75]- Horton. DA., Bourne. CT., Smyth. ML., Chem Rev., **2003**, 103: 893.

[76]- Kato. T., Ozaki. T., Tamura. K., Suzuki. Y., Akima. M., Ohi. N., J. Med. Chem., **1999**,42,3134.

[77]- Knott. EB., J. Chem. Soc., **1954**, 1482.

[78]- St. Laurent. DR., Gao. Q., Wu. DD., Tetrahedron Letters, **2004**, 45(9). 1907-1910

[79]- Gursoy. A., Terzioglu. N., Turk. J. Chem., **2005**, 29, 247-254.

[80]- Johnson, M. R.; Fazio, M. J.; Ward, D. L.; Sonsa, L. R.; J. Org. Chem. **1983**, 48. 494.

[81]- These de Memoire Kamal BENALLAL. **2011**. Université é d'oran.

[82]- Singh, S. P.; Pannar, S. S.; Raman, K.; Chem. Rev. **1981**, 57, 17.

[83]- Andrade, A. M. C.; Lima, W. T.; Rocha, M. P. A.; Lima, M. C. A.; Galdino, S. L.; Barbosa

Fillio, J. M.; Goes, A. J. S.; Pitta, I. R.; Boll. Chini. Farmac. **2002**, 141, 428.

[84]- T.Kato, T.Ozaki, K.Tamura, Y.Suzuki, M.Akima, N.Ohi ; J. Med. Chem. 42(**1999**), 3134-3146. [85]- Pfeltz, R. F.; Wilkinson, B. J.; Cnrr. Drug Targets Infect. Disord. **2004**, 4, 273.

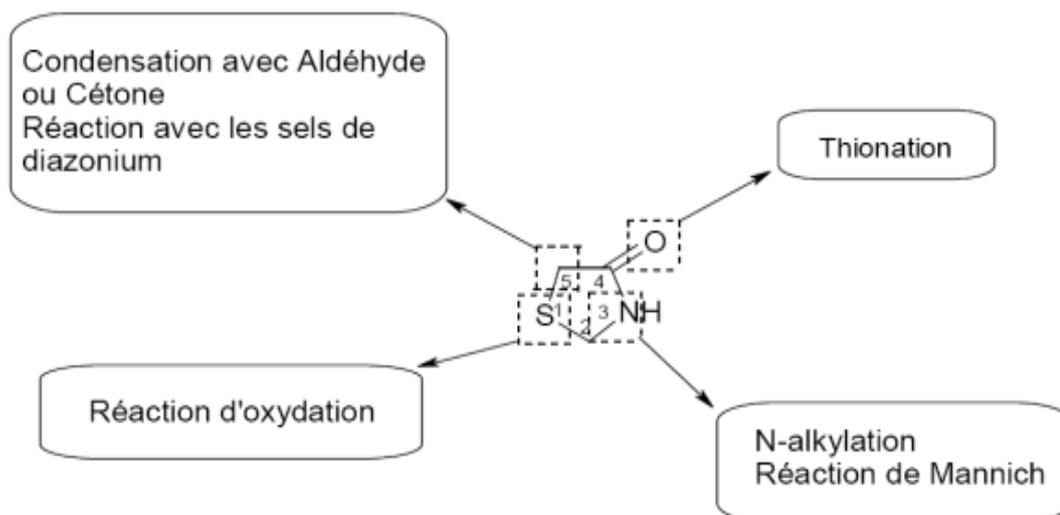


Fig.7 : Structure générale des dérivés réactivité de 2-iminothiazolidine-4-ones étudiées

Conclusion

✚ L'étude bibliographique présentée dans ce chapitre permet d'avoir une vision globale : - sur le noyau thiazolique qui continue à susciter la curiosité des chercheurs et à ouvrir de nouvelles applications.

✚ sur Les différentes méthodes de synthèse de thiazolidinone et ses dérivés surtout 2-iminothiazolidin-4-one.

En général, les dérivés du thiazole sont préparés par réaction de condensation d'un α -halogénocarbonyle avec d'un thiosemicarbazide, soit d'une thio-urée ou, thiosemicarbazone, ou d'un acide mercaptique avec une amine et un dérivé carbonylé.

Dans la continuité de notre travail de laboratoire, nous nous intéressons à la régiosélectivité des mono et bis de 2-imino-1,3-thiazolidines-4-ones obtenues à partir de thio-urées dissymétriques en milieu acide et basique.

CHAPITRE II

Synthèse des thio-urées

Introduction

Les thio-urées et leurs dérivés sont couramment employés dans la recherche et les applications technologiques comme dans l'industrie pharmaceutique^[1,2], comme catalyseurs dans des réactions chimiques^[3-4] et dans l'extraction des métaux toxiques^[5]. Elles sont également utilisées comme entités antiviral et antifongique^[6] et cytotoxique. Les thio-urées sont exploitées dans plusieurs domaines tels que l'industrie du textile, le forage des puits de pétrole et dans les lixiviations des minerais^[7].

Les thio-urées occupent une place importante dans la synthèse des hétérocycles, par exemple elles sont utilisées comme intermédiaire dans la synthèse de la thiohydantoïne, l'iminothiazolidine-4-one, la thioxopyrimidindione^[8] etc.

En agriculture les thio-urées sont utilisées comme fongicides et herbicides^[9] et comme antidiabétiques en chimie thérapeutique^[10], elles sont également employées comme catalyseurs dans diverses réactions chimiques par exemple dans des réactions d'hydrogénation asymétrique^[11].

Pour chaque type de mono thio-urées et bis thio-urées nous faisons appel à des méthodes de synthèses propres. Nous présentons quelques méthodes de synthèse.

II. Rappel sur les synthèses de thio-urées

II .1. Synthèse de Thio-urée non substituée

La thio-urée, l'analogue de soufre de l'urée, peut être synthétisée dans selon diverses méthodes. D'abord, la thio-urée elle-même peut être obtenue à partir d'un décalage isomérique thermiquement induit de sulfocyanate d'ammonium (**Schéma 38**)^[12].

-
- [1]- A. Esteves-Souza, K. Pissinate, M.G. Nascimento, N.F. Grynberga, A. Echevarria, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 492.
- [2]- Thomas P. Abbott, Alan Wohlman, Isbell, Frank A. Momany, Charles Cantrell, Donald V. Garlotta, David Weisleder .T.P. Abbott et al. / *Industrial Crops and Products* 16 (2002) 43–57
- [3]- Heba SA Elzahabi, Mohamed. Salem, HamdyKh.Thabet *Bibliothèque de recherches de disciples Der Pharma Chemica*, 2011, 3 (2) : 48-58.
- [4]- Justyna A. Grzyb, Ming Shen, Chiaki Yoshina-Ishii, W. Chi, R. Stanley Brownb and Robert A. Bateya *Tetrahedron* 61 (2005) 7153–7175.
- [5]- C. Fonta´s, M. Hidalgo, V. Salvado, E. Antico, *Anal.Chim.Acta* 547(2005) 255.
- [6]- Yi-Bo Huang, Wen-Bin Yi, Chun Cai An efficient, recoverable fluoruousorganocatalyst for direct reductive amination of aldehydes *Journal of Fluorine Chemistry* 131 (2010) 879–882.
- [7]- T.K. Venkatachalam, E. Sudbeck, F.M. Uckun, *J. Mol. Struct.* 751(2005) 41.
- [8]- Biaolin Yin, Zhaogui Liu, Mingjun Yi, Jiancun Zhang. *Tetrahedron Letters* 49 (2008) 3687–3690.
- M.Boucekara : Thèse de Magister. Université d'Oran. Es-Senia. (1993).
- [9]- S.S. Abdel-Rehim, K.F. Khaled, N.S. Abd-Elshafi, *Electrochim.Acta* 51 (2006) 3269.
- [10]- N. S.Farrar ; N.J. Chambers ; A.R. Carlsson ; G.Denyer et G.J. Ston ; *Chemical etexperimental pharmacology et physiologie*, (2001), 28, 386,391.
- [11]- G .wenzet et E. N. Jacobsen ; *J.A.C.S.* (2002), 44, 124,12964-12965.
- [12]- Taylor, T. W.; Baker, W. *La nature organique de l'azote*, Oxford Presse d'université : Londres, 1937, P. 290.

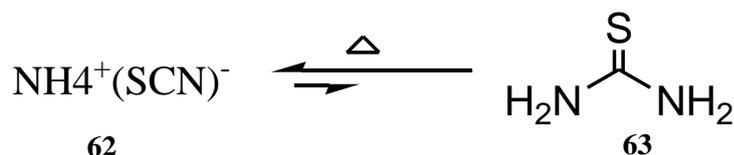


Schéma 38 : Transformation de sulfocyanate d'ammonium dans la thio-urée

Quand le sulfocyanate d'ammonium (**62**) est rapidement chauffé à 160-170°C, l'équilibre entre le sulfocyanate d'ammonium (**62**) et la thio-urée (**63**) est établi. Après avoir versé le mélange dans l'eau froide, de la thio-urée et du sulfocyanate d'ammonium sont obtenus la thio-urée, qui est légèrement soluble dans de l'eau froide, peut alors être séparée de ce mélange de la réaction.

II .2. Synthèse de thio-urée substituée

II .2.1. Synthèse de thio-urée monosubstituée à partir d'isothiocyanate

Moore et Crossley ont rapporté la synthèse de la N-méthyl thio-urée (**65**) à partir du méthyl isothiocyanate (**64**) et de l'ammoniaque (**Schéma 39**)^[13].

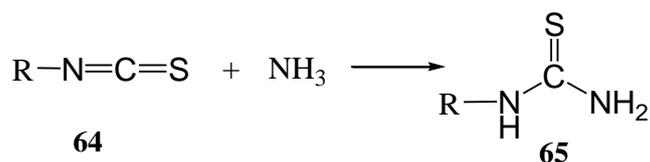


Schéma 39

En outre, Kurzer^[14] a synthétisé 1-2-thiourée (o-chlorophényliques) (**69**) à partir du sulfocyanate d'ammonium (**68**) et l'aniline (**66**) dans un milieu acide (**67**) (**Schéma 40**).

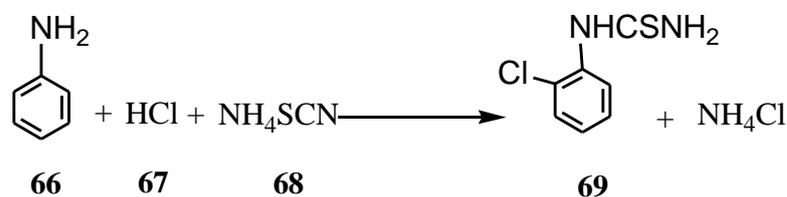


Schéma40

Les deux mécanismes de réaction sont censés pour comporter l'attaque nucléophile au carbone électrophile de l'ion de sulfocyanate (**70**) par l'amine aromatique. Un mécanisme hypothétique pour cette réaction est donné par le (**Schéma 41**)

[13]- Moore, M.L. ;Crossley, F.S. ; Autoguidage, E, C., Ed. Synthèse organique Vol. Collectif 3, John Wiley et fils : New York, 1983, Pp. 617-618.

[14]- Kurzer, F. Dans la synthèse organique vol. Collectif 3 ; Autoguidage, la COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE, Ed ; JohnWiley et fils : New York, 1983, Pp. 21-23.

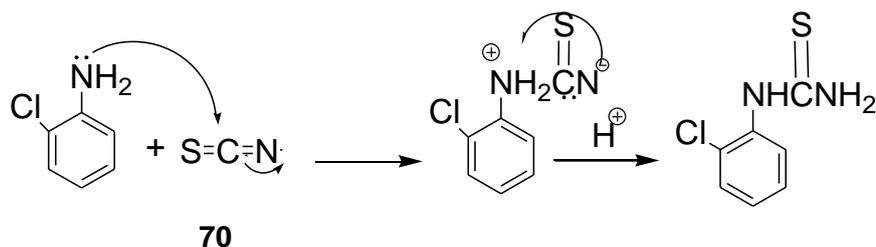


Schéma 41 : Déplacement nucléophile de sulfocyanate.

Les isothiocyanates sont généralement synthétisés à partir des amines secondaires ou primaires et un chlorure de thioacyl, tel que le thiophosgène [15].

Osaka [16] et Twitchell [17] ont rapporté la synthèse de beaucoup d'isocyanates de phosgène, March [18] a noté que le même type de réaction peut être effectué par le thiophosgène, pour former les isothiocyanates correspondants. Frank et Smith [19], utilise une combinaison des deux méthodes, ont rapporté la synthèse de N-phénylthiourée du sulfocyanate d'ammonium et du benzoyl chlorure (**Schéma 42**).

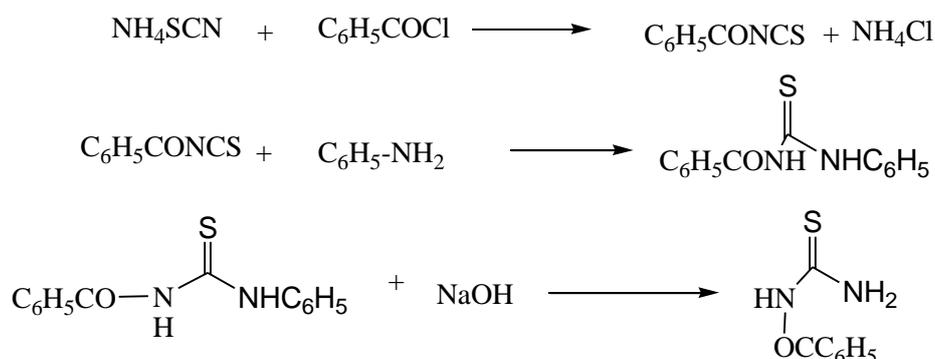


Schéma 42

Le chlorure de benzoyl réagit avec le sulfocyanate d'ammonium pour former l'isocyanate de benzoyl ; le traitement de ce dernier avec l'aniline conduit au benzoyl, phénylthio-urée après une hydrolyse en milieu basique.

[15]- Taylor, T. W. ; Baker, W. La nature organique de l'azote, Oxford Presse d'université : Londres, 1937, pp .275-290.

[16]- Ozaka, S. Chem. Rev. 1972, 72, 457-496.

[17]- Twitchell, H.S. Chem. Soc. Rev. 1974, 74, 209-230.

[18]- March, J. Advanced Organic Chemistry, 3rd. Ed. John Wiley & Sons: New York, 1985, pp 403-411.

[19]- Frank, R.L.; Smith, P.Y.; Taylor, In Organic Synthesis Collective Vol. 3, Homing, E.C., Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1983, pp.735-736.

II .2.2. Synthèse de thio-urée disubstituée

II .2.2.1. Par la condensation des amines aromatiques et le thio-carbonyldimidazole

La préparation de la thio-urée disubstituée (**72**) se fait par la condensation des amines aromatiques et le thiocarbonyldimidazole(**71**) dans de l'acétonitrile à la température ambiante pour 15 h (**Schéma 43**) selon la méthode de Wallingford^[20,21].

Le traitement de l'intermédiaire avec un équivalent d'une amine dans le diméthyle formamide à 100 °C pour 30 h a fourni les dérivés hétérocycliques désirés de thio-urée.

L'application du thiocarbonyldimidazole est une méthode alternative commode et efficace par rapport à la méthode précédemment utilisée à partir de l'isothiocyanate.

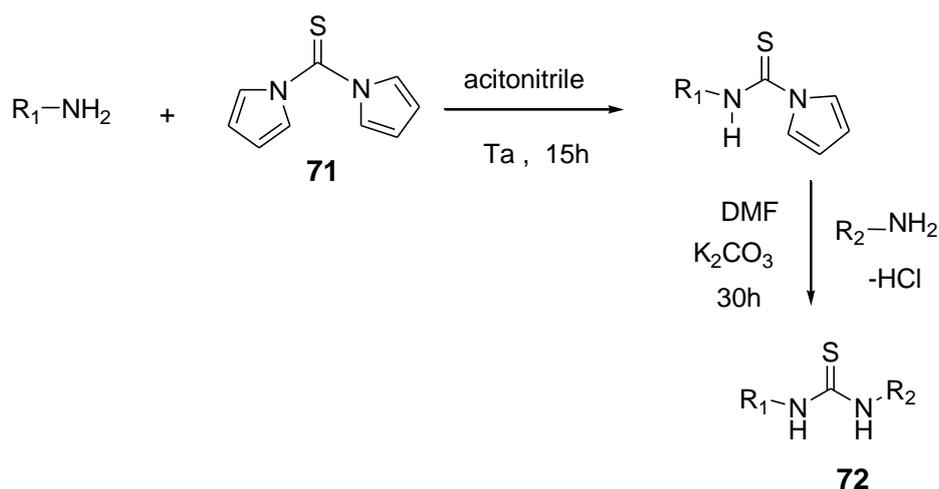


Schéma 43

II .2.2.2. Thio-urées N-alcoylés (à partir d'essences de sénevé)

Les thio-urées N-alcoylés (**75**) peuvent être synthétisées par l'attaque nucléophile de l'ammoniaque, des amines primaires ou des amines secondaires (**73**) sur les essences de sénevé (**74**), (**Schéma 44**)^[22].

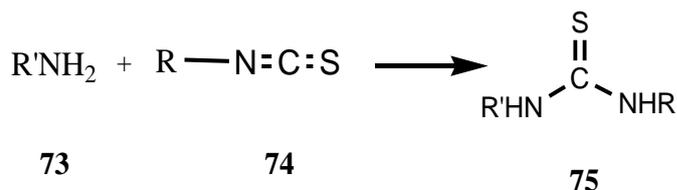


Schéma 44

[20]- Wallingford, V. H.; Krueger, P. A. Organic Synthesis; John Wiley & Sons:New York, 1957; Collect. Vol. 2, pp. 349–351.

[21]- Fieser, L. F.; Fieser, M. Reagents for Organic Synthesis; John Wiley & Sons: New York, 1967; Vol. 1, pp. 1151–52.

[22]- Satchell, D.P. ; Satchell, R.S. Chim. Soc. Rév. 1975.4, 231-250.

Parmi les méthodes de synthèse des thio-urées symétriques, il existe une méthode générale^[22] pour la N, N'-diaryl thio-urée (**76**) qui consiste à faire réagir deux moles d'aminés aromatiques substitués avec une mole de sulfure de carbone dans l'éthanol absolue. Le mélange est porté au reflux pendant un temps variable (**Schéma 45**).

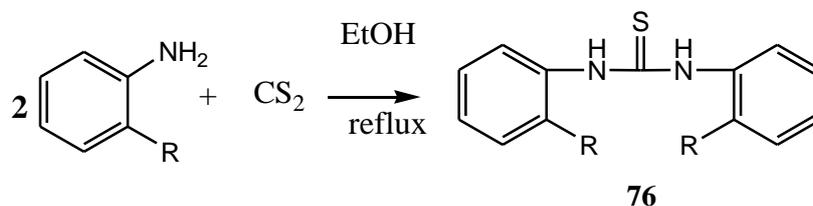


Schéma 45

II .2.2.3. Méthode de L. Santos

En raison de limitations de la thérapie de N.SAID. Il y a une recherche continue de nouveaux analgésiques. L. Santos a synthétisé une série de dérivés de {-4-chloro phényl} 1-(phényl)éthanone}-thio-urées (**77**) (**Schéma 46**) ; le modèle aromatique de substitution proposé par Topliss^[23].

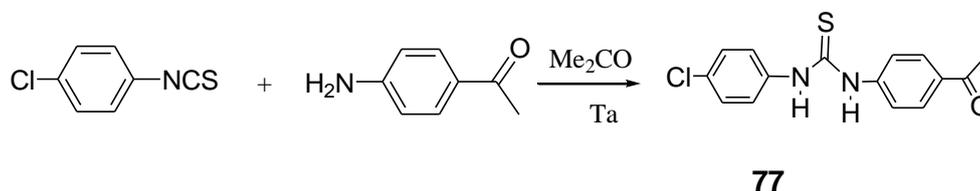


Schéma 46

Les résultats des essais biologiques préliminaires indiquent que les composés présentent l'activité anti-nociceptive prometteuse aux douleurs à l'acide acétique, la formaline, et le glutamate-induit, comparées à quelques drogues anti-inflammatoires et analgésiques non-stéroïde bien connues.

Une autre méthode est employée pour la préparation des thio-urées N, N' substituées en faisant réagir l'iodure du 2-chloro N-méthyl pyridinium (**78**) avec le trithiocarbonate de sodium pour donner naissance dans un premier temps à un réactif intermédiaire (**79**) (**Schéma 47**).

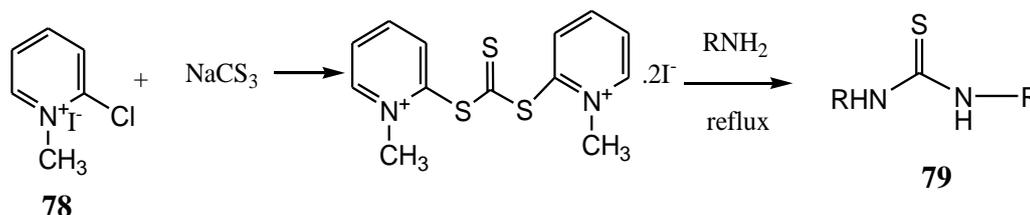


Schéma 47

[22] - L.Vogel; Pratical Organic Chemistry, third Edition. (1967). 642.

[23]- Lorena dos Santos, Luíse Azevedo Lima, Valdir Cechinel-Filho, Rogério Corrêa, Fátima Campos Buzzi, Ricardo José Medicinal Chemistry 16 (2008) 8526–8534.

La réaction de condensation d'une amine avec cet intermédiaire réactionnel dans le dichlorométhane, conduit à la formation de la thio-urée (N, N) disubstituée.

Le rendement obtenu est très élevé avec les aminés primaires aromatiques possédant un groupement donneur et avec les aminés primaires aliphatiques. Les aminés secondaires ne donnent pas de thio-urée à cause de leur faible nucléophilie^[24].

II .2.2.4. Méthode de Grzy

Le sel de thiocarbamoylimidazolium (TCDI) (**80**) a été également utilisé comme réactif avec des amines primaires et secondaires pour donner un tri- et un tétra- thio-urées substitués (**81**). Mais l'addition de la deuxième amine exige le chauffage qui probablement passe par l'isothiocyanate comme intermédiaire (**Schéma 48**)^[25].

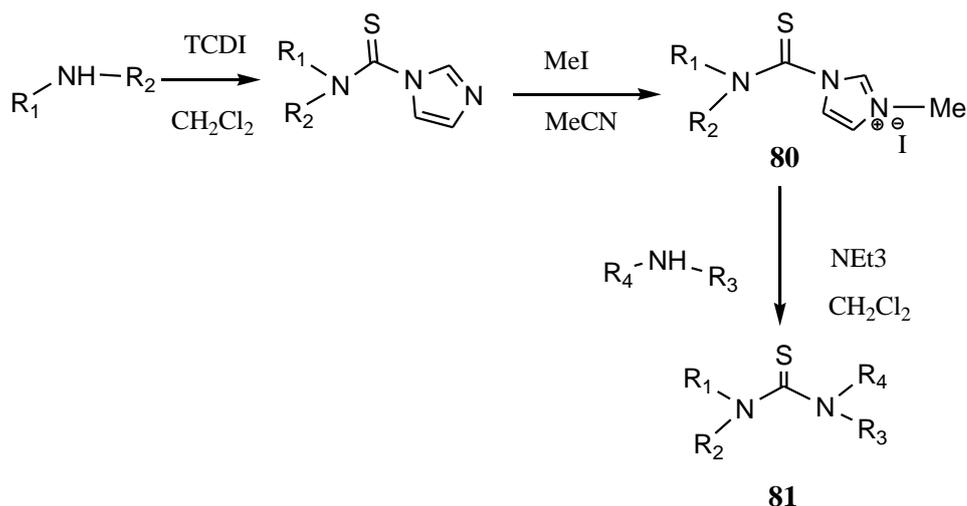


Schéma 48

II .3. Synthèse bis thio-urées

II .3.1. A partir de diamine

Wolfe, Loo, et Arnold ont aussi rapporté la synthèse de p-phénylène bis (thio-urée) (**84**) à partir de 1,4-phénylènediamine (**82**) et le thiocyanate d'ammonium (**83**)^[26] (**Schéma 49**).

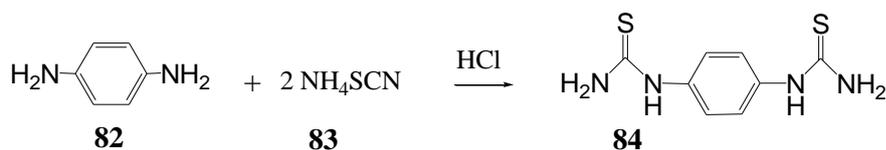


Schéma 49

[24] - Y.Takikawa ; N.Inoue ; R.Sato et S.Takizawa: Chem. Lett ,(1982),5,641,642

[25]- Justyna A. Grzy;b.Ming Shen, Chiaki Yoshina-Ishii,W. Chi, R. Stanley Brownb and Robert A. Bateya Tetrahedron 61 (2005) 7153–7175.

[26]- Wolfe, J.F.; Loo, B.H.; Arnold, F.E. Macromolecules 1981, 14, 915-920.

II .3.2. A partir de dichlorure d'acide

La réaction de benzène-1,3-bis (carbonyl) isothiocyanate (**85**) avec la 4-alkoxy aniline a été largement appliquée pour la synthèse de 1-N, 3-N-bis (4-(octyloxy) phényl)-N'-(benzène-1,3-dicarbonyl) thio-urée (**86**) (Schéma 50)^[28].

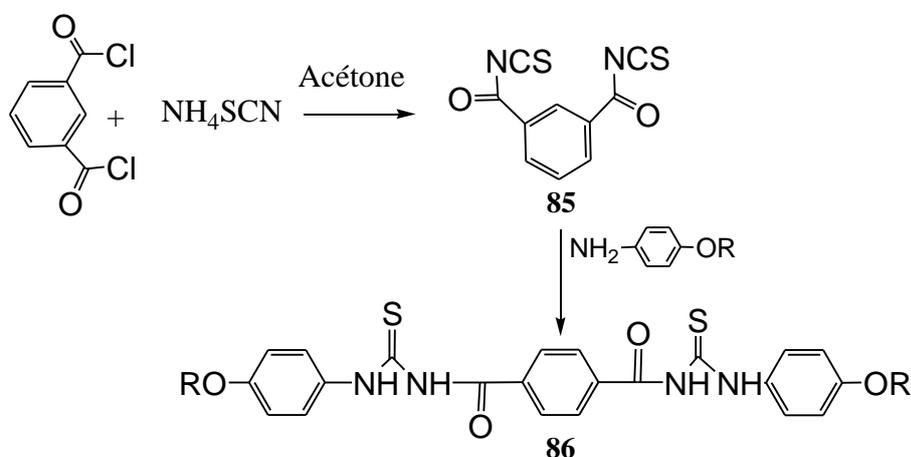


Schéma 50

Dans la littérature^[28] la 2, 2-Diaminoazo-Benzène (**88**) a été dissous dans un mélange de THF : DMF (4:1 (v/v)) et une solution de p-nitrophénylisothiocyanate qui dissout dans THF. Pendant 5 h pour obtenir de 2,2-Bis (p-nitrophényl) azo-benzène thio-urée (**87**) avec un rendement de 89% (Schéma 51)

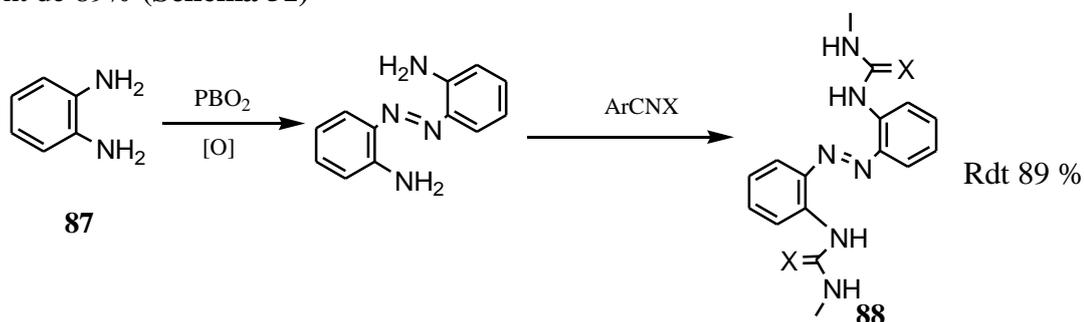


Schéma 51

II .4. Partie expérimentale

II .4.1. Synthèse de mono thio-urée N, N' substituée

a). Schéma générale de mécanisme réactionnel des thio-urées disubstitués

La méthode générale adoptée pour la synthèse de thio-urées (N, N') substitués est décrit comme suit :

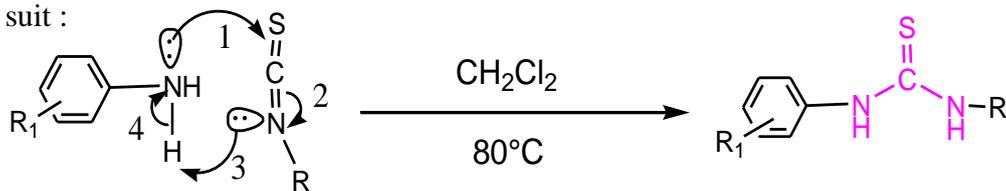


Schéma 52 : mécanisme réactionnelle de synthèse des mono thio-urées

b). Mode opératoire générale

- **A partir d'éthyle isothiocyanate**

Dans un ballon de 100ml, on dissout 5mmol (1éq) d'amine aromatique dans 15 ml de dichlorométhane on ajoute 5 mmol (1éq) d'éthyle isothiocyanate, le mélange est portée au reflux (T=80 °C), la réaction est suivie par C.C.M après (5-18) heures de réaction, le solvant est évaporé et les cristaux obtenus sont recristallisé dans l'éthanol absolu.

- **A partir de 4-méthoxyphényle isothiocyanate**

La méthode générale adoptée pour la synthèse de thio-urées (N, N') diaryl substitués est décrite par Wang^[29].

Dans un ballon de 100 ml, on mélange 5mmol (1 éq.) d'amine aliphatique et 5 mmol (1 éq.) 4-méthoxyphényle isothiocyanate. La réaction est instantanée. Les cristaux obtenus sont lavées à l'éthanol absolu pour éliminer toute trace des produits de départ. Une recristallisation dans l'éthanol absolu a été réalisée.

Les caractéristiques physiques et les rendements des thio-urées dissymétriques sont rassemblés dans le **tableau II.1**.

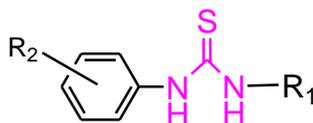


Tableau II.1 : Caractéristiques physiques des (N-alkyl, N'aryl) thio-urées synthétisé.

Indices	R ₁	R ₂	Tf (°C)	Temps de réaction (h)	Rdt (%)
T1	C ₂ H ₅ -	2-NO ₂	150-152	24	64
T2	C ₂ H ₅ -	2-OCH ₃	92-39	8	78
T3	C ₂ H ₅ -	3-OCH ₃	70-71	8	85
T4	C ₂ H ₅ -	2-C ₂ H ₅	78-80	8	97
T5	C ₂ H ₅ -	3-Cl	122-123	8	80
T6	C ₂ H ₅ -	3-Br.	135-136	8	86
T7	C ₂ H ₅ -	3-OH	151-154	8	83
T8	(CH ₃) ₃ C-	4-OCH ₃	142-143	Spontané	99
T9	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂	4-OCH ₃	135-137	Spontané	99
T10	CH ₃	4-OCH ₃	127-129	Spontané	100

Les valeurs obtenues dans le tableau (II.1) montrent que les rendements sont raisonnables même excellents sauf pour le dérivé nitré, ce qui s'explique par l'effet attracteur et l'effet stérique qui ne facilitent pas l'attaque de l'isothiocyanate par le doublet libre de l'azote de l'amine. Ceci est confirmé par le temps de la réaction (24h).

En ce qui concerne les composés (T8, T9, T10) l'excellent rendement peut s'expliquer probablement par la nucléophilie des amines aliphatique.

II .4.2. Etude spectrale

II .4.2.1. Résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H)

Les spectres de la RMN de la série des mono thio-urées se composent essentiellement de trois catégories de protons :

- ❖ Les protons liés aux deux atomes d'azotes (-NH) apparaissent entre 7.20 et 9.85 ppm.
- ❖ Les protons des noyaux aryles sont déplacés vers les champs faibles 6,92 ppm et 8,03 ppm.

Les déplacements chimiques des signaux obtenus sont regroupés dans le **tableau II-2**.

Tableau II.2 : Déplacements chimiques du proton des thio-urées disubstituées dans le DMSO deutérié.

			δ ppm ; j(Hz)		
	R ₁	R ₂	R ₂	R ₁	-NH
T1	C ₂ H ₅	2-NO ₂	/	1.14 (t, J ³ =7.1Hz) 3,49 (q, J ³ =7.1Hz)	8.58(s, H ³) 9.85(s, H ⁴)
T2	C ₂ H ₅	2-O-CH ₃	3.80(s)	1.11 (t, J ³ =7.2Hz) 3,49 (q, J ³ =7.2Hz)	7.84(s, H ³) 8.81(s, H ⁴)
T3	C ₂ H ₅	3-O-CH ₃	3.73(s)	1.12 (t, J ³ =7.1Hz) 3,50 (q, J ³ =7.09Hz)	7.73(s, H ³) 9.42(s, H ⁴)
T4	C ₂ H ₅	2-C ₂ H ₅	2.5(q) 1.13(t)	1.13 (t, J ³ =6Hz) 3.45 (q, J ³ =6Hz)	7.20 (s, H ³) 9.05 (s, H ⁴)
T5	C ₂ H ₅	3-Cl	/	1.12 (t, J ³ =7,1Hz) 3.49 (q, J ³ =7.1Hz)	7.92 (s, H ³) 9.60 (s, H ⁴)
T6	C ₂ H ₅	3-Br	/	1.11(t, J ³ =7.1Hz) 3.45 (q, J ³ =7.1Hz)	7.83 (s, H ⁴) 9.53 (s, H ⁴)
T7	C ₂ H ₅	3-OH	9.42(s, H ⁹)	1.09 (t, J ³ =7.15Hz) 3.46 (q, J ³ =7.15Hz)	7.65 (s, H ³) 9.33 (s, H ⁴)
T8	(CH ₃) ₃ C	4-O-CH ₃	3.80(s)	1.11(t, J ³ =7.2Hz) 3,49(q, J ³ =7.2Hz)	8.58(s, H ³) 9.85(s, H ⁴)
T9	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	4-O-CH ₃	3.80(s)	0.87 (d, J ³ =7.1Hz) 1.89 (m, J ³ =7.1Hz) J ³ =7.1Hz 3.27(t, J ³ =6.90Hz)	9.23 (s, H ⁴) 7.49 (s, H ³)
T10	CH ₃	4-O-CH ₃	3.73(s)	1.12 (s)	7.73(s, H ³) 9.42(s, H ⁴)

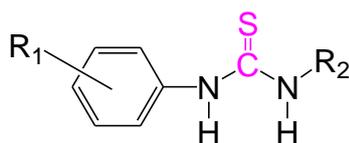
Dans le composé **T9** les protons du CH₂ du groupement isobutyle apparaissent sous forme d'un « **triplet large** », probablement nous avons un dédoublement d'un triplet qui due à la non équivalence des deux hydrogènes de CH₂ (**Spectre II.3**) même que le quintuplet dans le (**Spectre II.1**).

II .4.2.2. Spectroscopie infrarouge des thio-urées

Les analyses infrarouges montrent également l'absence du signal caractéristique de l'amine primaire, et son remplacement par les deux signaux correspondant aux deux NH. Les fréquences de vibration enregistrées attribuées à la double liaison C=S des thio-urées synthétisées sont comprises entre 1500 cm⁻¹ et 1520 cm⁻¹, ces valeurs sont voisines de celles trouvées dans la littérature^[14] pour les mono thio-urées disubstituées.

Les bandes des vibrations d'élongation des NH s'étendent entre 3428 cm⁻¹ et 3466 cm⁻¹.

Le **tableau II-3** résume les fréquences de vibration caractéristiques de nos composés.

Tableau II-3 : Les bandes d'absorption caractéristiques de N, N' thio-urées.

Bande	C-N	C=S	N-H	C=C	Indice
Fréquence (cm ⁻¹)	1038.35	1209.25	3455.24	1640.02	T1
	1014.25	1211.25	3432.14	1641.08	T2
	1200.01	1210.36	3040.05	1606.58	T3
	1230.58	1220.98	3405-3340	1651.00	T4
	1310.25	1200.68	3340.25	1643.60	T5
	1230.56	1200.57	3340-3404	1638.94	T6
	1038.35	1209.25	3455.24	1640.02	T7
	1014.25	1211.25	3432.14	1641.08	T8
	1200.01	1210.36	3410.05	1606.58	T9

II .4.2.3. Caractéristique des composés synthétisés

II .4.2.3.1. Synthèse de N-éthyl-3-N'-(2-nitrophényl) thio-urée (T1)

**T1**

Caractéristiques physiques

Aspect : Cristaux jaune.

Rdt : 64 %.

Tf : 150-152 °C.

R_f = 0.66 (CH₂Cl₂).

Données spectroscopique

Infrarouge (KBr, ν cm^{-1}): 3455.24 (-N-H); 1209.25 (C=S); 3056.62(C-H arom); 2990.09 (C-H aliph); 1640.02 (C=C arom); 1038.55 (C-N); 698.105 (C-NO₂).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO d₆, δ (ppm), J (Hz)) : 1.14 (t, 3H, $J^3=7.10$ Hz, H¹) ; 3.49 (q, 2H, $J^3=7.10$ Hz, H²) ; 8.58 (s, 1H, H³) ; 9.85 (s, 1H, H⁴) ; 7.89 (dq, 1H, $J^3=8.10$ Hz, $J^4=1.7$ Hz, H⁵) ; 7.57 (t, 1H, $J^3=8.10$ Hz, H⁶) ; 7.80 (dq, 1H, $J^3=8.10$ Hz, $J^4=1.7$ Hz, H⁷) ; 8.09 (t, 1H, $J^4=1.7$ Hz, H⁸).

RMN ¹³C (75 MHz) : Le carbone de la fonction (C=S) absorbe dans un champ très faible et son signal est observé vers 180.61 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C¹, C² sont respectivement 14,41 ppm, 39.10 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C⁴, C⁵, C⁶, C⁷, C⁸, C⁹ sont respectivement 125.31 ppm, 128.10 ppm, 120.31 ppm, 125.31 ppm, 111.88 ppm et 152.14 ppm.

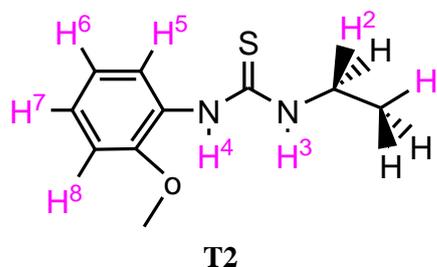
II .4.2.3.2. Synthèse de N-éthyl-3-N'-(2-éthoxyphényl) thio-urée (T2)**Caractéristiques physiques**

Aspect : Cristaux Gris.

Rdt : 78 %.

Tf : 92 °C.

R_f = 0.75 (CH₂Cl₂).

**Données spectroscopique**

Infra-rouge (KBr, ν cm^{-1}) : 3432.11 (-N-H) ; 1211.24 (C=S) ; 3060.48 (C-H arom) ; 2926.45 (C-H aliph) ; 1641.06 (C=C arom) ; 1014.25 (C-N) ; 698 (C-H de CH₂ rotation).

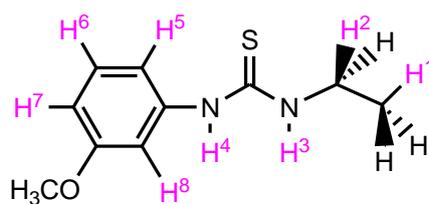
RMN ¹H (200 MHz, DMSO d₆, δ (ppm) , J (Hz)) : 1.11 (t, 3H, $J^3=7.20$ Hz, H¹) ; 3.46 (q, 2H, $J^3=7.20$ Hz, H²) ; 7.84 (s, 1H, H³) ; 8.81 (s, 1H, H⁴) ; 7.03(dd, 1H, $J^3=7.80$ Hz, $J^4=1.48$ Hz, H⁵); 6.90 (td, 1H, $J^3=7.80$ Hz, $J^4=1.48$ Hz, H⁶) ; 6.90(td, 1H, $J^3=7.80$ Hz, $J^4=1.60$ Hz, H⁷) ; 7.84 (dd, 1H, $J^3=7.80$ Hz, $J^4=1.48$ Hz, H⁸) ; 3.80 (s, 3H, H⁹).

RMN ¹³C (75 MHz) : Le carbone de la fonction (C=S) absorbe dans un champ très faible, et son signal est observé à 180,67 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C¹, C² et C¹⁰ sont 14.66, 39.12 ppm et 55.99 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C⁴, C⁵, C⁶, C⁷, C⁸, C⁹ sont respectivement 125.31 ppm, 128.10 ppm, 120.31 ppm, 125.31 ppm, 111.88 ppm, 152.14 ppm.

II .4.2.3.3. Synthèse de N-éthyl-3-N' (3-méthoxyphényl) thio-urée (T3)



T3

Caractéristiques physiques

Aspect : Cristaux barbillon.

Rdt : 85 %.

Pf : 70 °C.

$R_f = 0.42$ (CH₂Cl₂)

Données spectroscopique

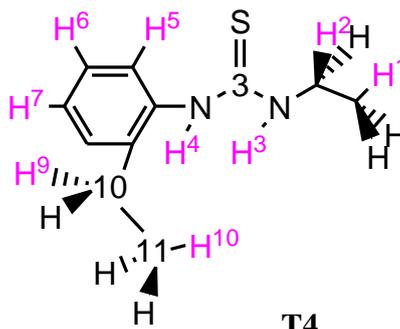
Infra-rouge (KBr, ν cm⁻¹) : 3040.05 (-N-H) ; 3060.48 (=C-H arom) ; 2926.45 (C-H aliph) ; 1606.58 (C=C arom) ; 1210.36(C=S) ; 1200.01 (C-N) ; 698.105 (C-H de CH₂).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)) : 1.12 (t, 3H, J³ =7.12 Hz, H¹); 3,50 (q, 2H, J³=7.00 Hz, H²) ; 7.73(s, 1H, H³) ; 9.42 (s, 1H, H⁴) ; 6.67 (dd, 1H, J³=8.11 Hz, J⁴=2.11 Hz, H⁵) ; 6.92 (t, 1H, J³=7.85 Hz, H⁷) ; 7.21 (dd, 1H, J³=8.11 Hz, H⁶) ; 7.11 (t, 1H, J⁴=2.00 Hz, H⁸) ; 3.73 (s, 3H, H⁹).

RMN ¹³C (75 MHz) : Le carbone de la fonction (C=S) absorbe à 180,34 ppm. Les signaux des carbones CH₃, CH₂ et O-CH₃ sont situés respectivement à 14.62 ppm, 39.19 ppm et 55.47 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones du cycle aromatique C⁴, C⁵, C⁶, C⁷, C⁸, C⁹ sont respectivement 140.82 ppm, 115.45 ppm, 129.86 ppm, 109.98 ppm, 159.88 ppm, 109.08 ppm.

II .4.2.3.4. Synthèse de N-éthyle-3-N' (2-éthylphényl) thio-urée (T4)

**Caractéristiques physiques**

Aspect : Cristaux gris.

Rdt : 97 %.

T_f : 78 °C.

R_f = 0.50(CH₂Cl₂).

Données spectroscopique

Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹) : 3405-3340 (-N-H) ; 3060.48 (=C-H arom) ; 2965.98 (C-H aliph) ; 1654.00 (C=C arom) ; 1220.98 (C=S) ; 1230.58 (C-N) ; 611.32 (C-H de CH₂).

RMN ¹H : (200 MHz ,DMSO d₆, δ (ppm) , J (Hz)) : 1.13 (m, 6H , H¹ et H¹⁰); 2.56 (q, 2H, J³=7.55 Hz, H⁹) ; 3.45(q, 2H, J³=6.00 Hz, H²); 7.20 (s, 1H, H³) ; 9.05 (s, 1H, H⁴); 6.82(dd, 1H, J³=7.55 Hz, J⁴=1.10 Hz, H⁵) ; 7.16 (td, 1H, J⁴=1.25 Hz, J³=7.55 Hz, H⁶) ; 7.05 (td, 1H, J⁴=1.10 Hz, J³=7.40 Hz, H⁷) ; 7.30 (dd, 1H, J⁴=1.25 Hz, J³=7.40 Hz, H⁸).

RMN ¹³C (75 MHz) : (C=S) 181,42 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C⁴, C⁵, C⁶, C⁷, C⁸, C⁹ sont respectivement 141.15 ppm, 129.02ppm, 127.33ppm, 125.78ppm, 136.80ppm, 141.15ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C¹, C¹¹ apparaissent respectivement à 14.88, 14.92ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C², C¹⁰ apparaissent à 24.44ppm, 39.35ppm respectivement.

II .4.2.3.5. Synthèse de N-éthyl 3-N' (3-chlorophényl) thio-urée (T5)

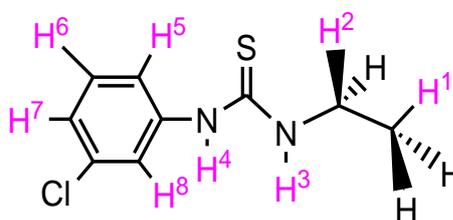
Caractéristiques physiques

Aspect : Cristaux blanc.

Rdt : 66 %.

T_f : 110 °C.

R_f = 0.66 (CH₂Cl₂).



T5

Données spectroscopique

Infra-rouge (KBr, ν cm^{-1}) : 3340.25 (-N-H) ; 3060.48 (=C-H arom) ; 2926.45 (C-H aliph) ; 1643.60 (C=C arom) ; 1310.25 (C-N) ; 1200.68 (C=S) ; 698.105 (C-H de CH_2).

RMN¹H : (200 MHz , DMSO d_6 , δ ppm , J (Hz)) : 1.12 (t, 3H , $J^3 = 7,12$ Hz , H^1) ; 3.49 (q, 2H, $J^3=7.12\text{Hz}$, H^2) ; 7.92 (s, 1H, H^3) ; 9.60 (s, 1H, H^4) ; 6.90 (dd, 1H, $J^3=8.00$ Hz, $J^4=1.00$ Hz, H^5) ; 7.38 (t, 1H, $J^3=8.00$ Hz, H^6) ; 7.18 (dd, 1H, $J^4=1.00$ Hz, $J^3=8.00$ Hz, H^7) ; 6.99 (t, 1H, $J^4=1.93$ Hz, H^8).

RMN ¹³C (75 MHz) : Le carbone de la fonction (C=S) absorbe dans un champ faible et son signal est observé en 180,43 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C^1 , C^2 sont respectivement 14.51 et 39.15 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C^4 , C^5 , C^6 , C^7 , C^8 , C^9 sont respectivement 141.51 ppm, 121.34ppm, 130.52 ppm, 122.41ppm, 133.11 ppm, 123.83 ppm.

II .4.2.3.6. Synthèse de N-éthyl 3-N' (3-bromophényl) thio-urée (T6)**Caractéristiques physiques**

Aspect : Cristaux blanc.

Rdt : 86 %.

Tf : 110 °C.

$R_f = 0.50(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$.

Données spectroscopique

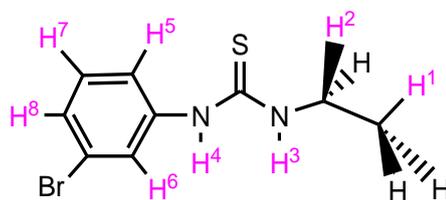
Infra-rouge (KBr, ν cm^{-1}) : 3340-34004 (-N-H) ; 3060.48 (=C-H arom) ; 2926.45 (C-H aliph) ; 1630.94 (C=C arom) ; 1200.57 (C=S) ; 123.56 (C-N) ; 698.105 (C-H de CH_2).

RMN ¹H : (200 MHz , DMSO d_6 , δ (ppm) , J (Hz)) : 1.17 (t, 3H , $J^3 = 7.15$ Hz , H^1) ; 3.42 (q, 2H , $J^3=7.15\text{Hz}$, H^2) ; 10.48 (s, 1H, H^3) ; 11.29 (s, 1H, H^4) ; 6.95 (dd, 1H, $J^3=8.07\text{Hz}$, $J^4=1.10$ Hz, H^5) ; 7.30 (t, 1H, $J^3=8.07$ Hz, H^6) ; 7.20 (dd, 1H, $J^4=1.10$ Hz, $J^3=8.07$ Hz, H^7) ; 6.98 (t, 1H, $J^4=1.15$ Hz, H^8).

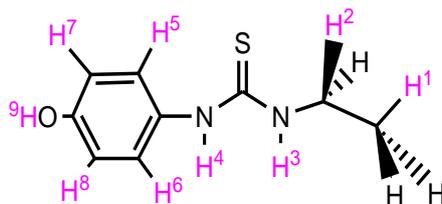
RMN ¹³C (75 MHz) : (C=S) 180,44 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C^1 , C^2 sont respectivement 14.51 et 39.15 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C^4 , C^5 , C^6 , C^7 , C^8 , C^9 sont respectivement 143.09 ppm, 125.24 ppm, 130.56 ppm, 132.00 ppm, 131.50 ppm, 127.99 ppm.

**T6**

II .4.2.3.7. Synthèse de N-éthyl-3-N'-(4-hydroxyphényl) thio-urée (T7)



T7

Caractéristiques physiques

Aspect : Cristaux blanc.

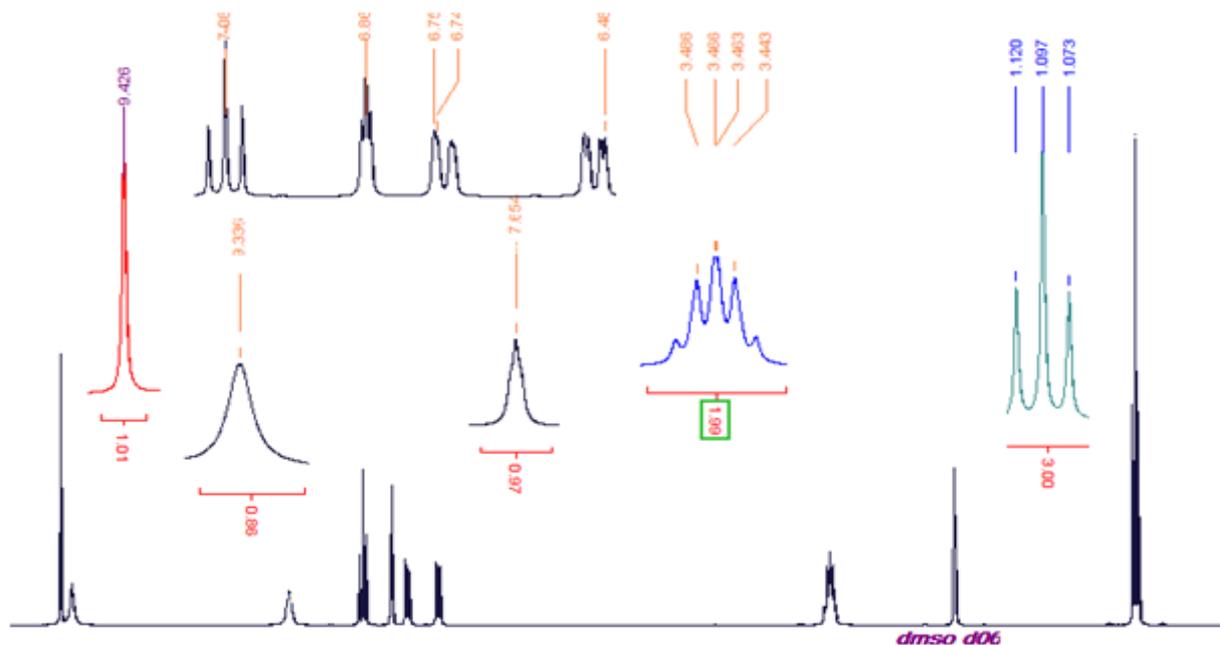
Rdt : 86 %.

Tf : 110 °C.

 $R_f = 0.50(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$.**Données spectroscopique**

Infra-rouge (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3455.24 (-N-H) ; 3060.48 (=C-H arom) ; 2926.45 (C-H aliph); 1590.02 (C=C arom) ; 1209.25 (C=S) ; 1038.35(C-N) ; 678.105 correspond à la fréquence de vibration de(C-H de CH_2).

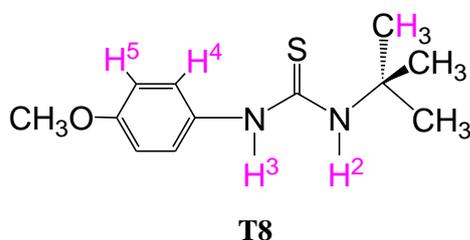
RMN ^1H : (200 MHz , DMSO d_6 , δ (ppm), J (Hz)): 1.09 (t, 6H , $J^3 = 7.15 \text{ Hz}$, H^1) ; 3.46(, 2H , $J^3 = 7.15 \text{ Hz}$, H^2) ; 7.65 (s, 1H, H^3) ; 9.33 (s, 1H, H^4) ; 9.42 (s, 1H, H^9) ; 6.49 (m, 1H, $J^3 = 8.80 \text{ Hz}$, $J^4 = 2.00 \text{ Hz}$, H^5) ; 6.74(m, 1H, $J^3 = 8.80 \text{ Hz}$, $J^2 = 2.00 \text{ Hz}$, H^7) ; 6.88(q, 1H, $J^4 = 2.00 \text{ Hz}$, H^8) ; 7.08 (t, 1H, $J^3 = 8.80 \text{ Hz}$, H^6).

**Spectre II.1 :** RMN ^1H de N-éthyl-N'-(4-hydroxyphényl) thio-urée.

RMN ^{13}C (75 MHz) : Le carbone de la fonction (C=S) absorbe dans un champ très faible et son signal est observé vers 181,24 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C^1 , C^2 (C^5 , C^9), (C^6 , C^8), C^4 , C^7 sont respectivement 14.48 et 39.24 ppm, 127.06 ppm, 113.99 ppm, 132.61 ppm, 156.10 ppm.

II .4.2.3.8. Synthèse de N-tert-butyl-3-N'-(4-méthoxyphényl) thio-urée (T8)



Caractéristiques physiques

Aspect : Cristaux jaune.

Rdt : 97 %.

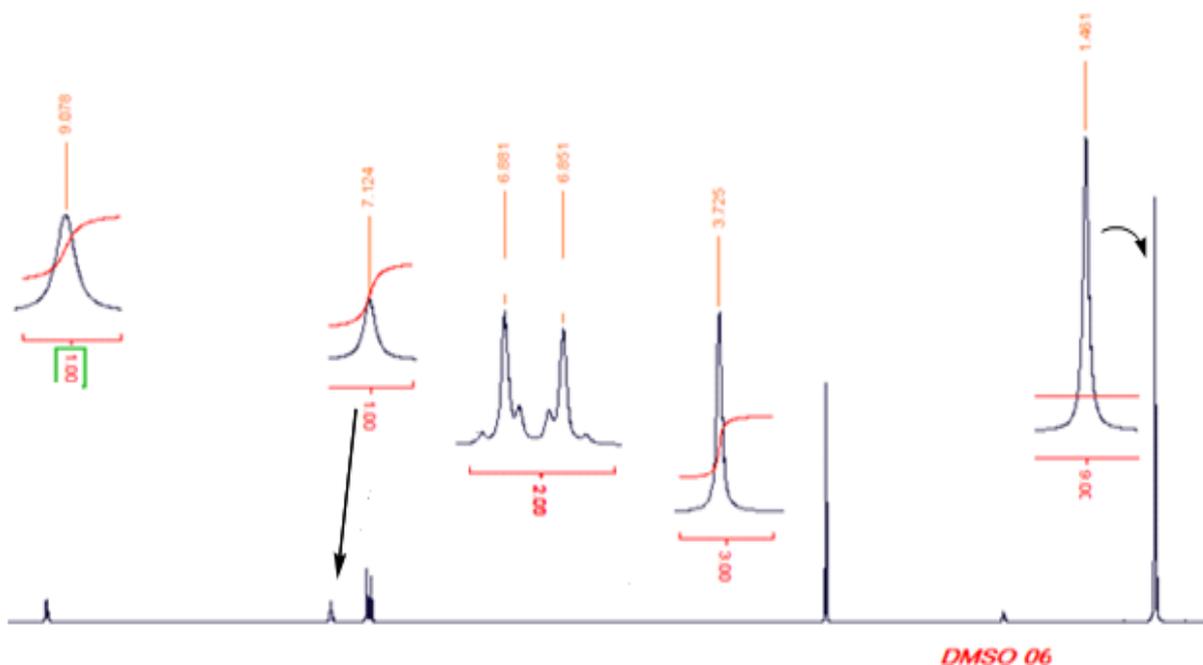
Tf : 150-152 °C.

$R_f = 0.66$ (CH_2Cl_2).

Données spectroscopique

Infrarouge (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3432.11 (N-H) ; 1209.25 (C=S) ; 3056.62 (C-H arom) ; 2990.09 (C-H aliph) ; 1644.08 (C=C arom) ; 1014.25 (C-N) ; 698.105 (C-H de CH_2 rotation)

RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6 , δ (ppm), J (Hz)) : 1.46 (s, 9H, H^1); 3,72 (s, 3H, H^3); 7.12 (s, 1H, H^2); 9.07 (s, 1H, H^5); 6.87(system AB).



Spectre II.2 : RMN ^1H de N-tert-butyl-3-N'-(4-méthoxyphényl) thio-urée.

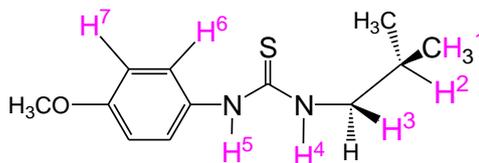
RMN ^{13}C (75 MHz) : Le carbone de la fonction (C=S) absorbe dans un champ très faible et son signal est observé à 180.36 ppm.

Le déplacement chimique de carbone C^{10} est 55.46 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C^1 , C^2 sont respectivement 29.13 ppm, 53.06 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones (C^5 , C^9), (C^6 , C^8), C^4 , C^7 sont respectivement 126.16 ppm, 114.09 ppm, 132.62 ppm, 156.60 ppm.

II .4.2.3.9. Synthèse de N- (2-méthylpropan) 3-N'-(4-méthoxyphényl) thio-urée (T9)



Caractéristiques physiques

Aspect : Cristaux Gris.

Rdt : 95 %.

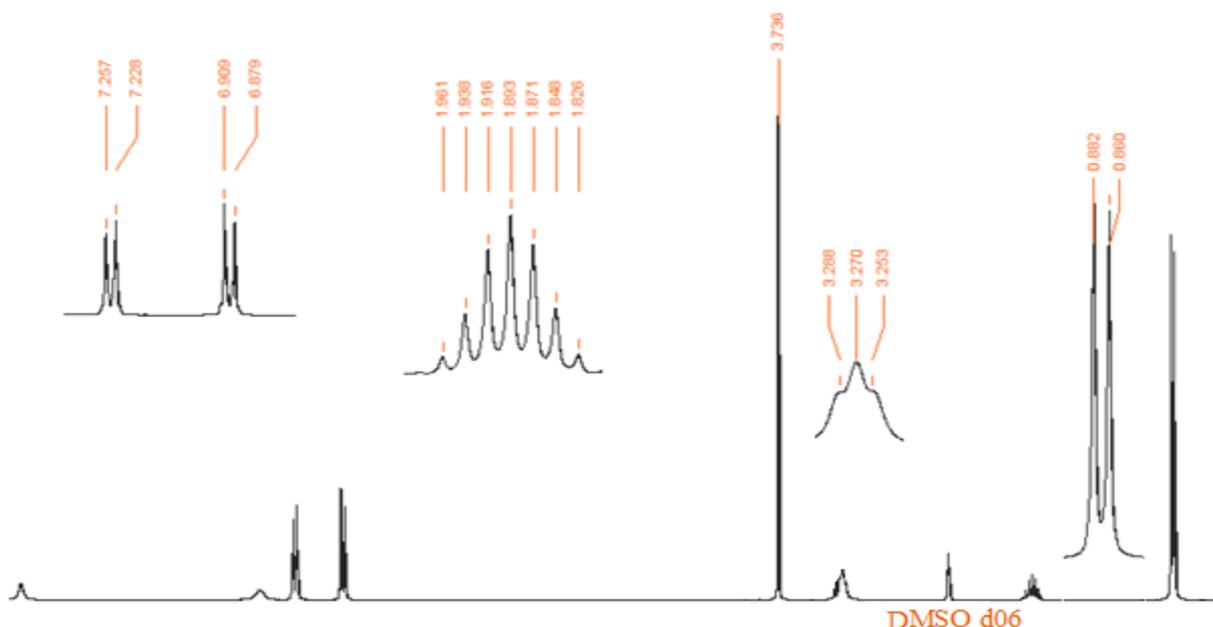
Tf : 92 °C.

$R_f = 0.75$ (CH_2Cl_2).

Données spectroscopique

Infra-rouge (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3410.25 (N-H) ; 1210.33 (C=S) ; 3060.48 (C-H arom) ; 2926.45 (C-H aliph) ; 1606.58 (C=C arom) ; 1014.25 (C-N) ; 698 (C-H de CH_2 rotation).

RMN ^1H : (200 MHz , DMSO d_{06} , δ (ppm), J (Hz)) : 0.87 (d, 3H, $J^3=7.20$ Hz, H^1); 1.89 (m, 1H, $J^3=7.20$ Hz, H^2); 3.27 (t, 2H, $J^3 =7.15$ Hz, H^3); 3.73 (s, 3H, H^{10}); 7.49 (s, 3H, H^4); 9.23 (s, 3H, H^5); 8.88-7.24 (system AB, $J^3 =8.15$ Hz).



Spectre II.3 : RMN ^1H de N- (2-méthylpropan) 3-N'-(4-méthoxyphényl) thio-urée.

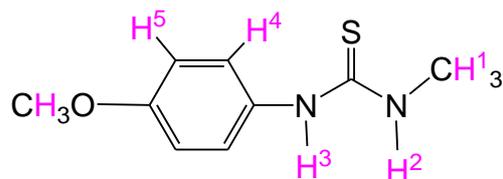
RMN ^{13}C (75 MHz) : Le carbone de la fonction (C=S) absorbe dans un champ très faible ; et son signal est observé vers 180,67 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones (C^5 , C^9), (C^6 , C^8), C^4 , C^7 sont respectivement 126.01 ppm, 112.99 ppm, 130.62 ppm, 155.10 ppm.

Le déplacement chimique de carbone C^{10} est 44.99 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C^1 , C^2 apparaissent 14.66 – 39.12 ppm.

II .4.2.3.10. Synthèse de N-méthyl-3-N²-(4-méthoxyphényl) thio-urée (T10)



T10

Caractéristiques physiques

Cristaux blanche.

Rdt : 99 % Aspect.

Tf : 70 °C.

$R_f = 0.42(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$.

Données spectroscopique

Infra-rouge (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3410.25 (N-H) ; 1210.33 (C=S) ; 3060.48 (C-H arom) ; 2926.45 (C-H aliph) ; 1606.58 (C=C arom) ; 1200.01 (C-N) ; 698 (C-H de CH_2 rotation).

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , δ (ppm), J (Hz)) : 1.12(s, 3H, H^1) ; 7.73(s, 1H, H^2) ; 9.42(s, 1H, H^3) ; 3.73(s, 3H, $J^1=\text{Hz}$, H^8) ; 8.88-7.24 (8H, system AB, $J^3=8.15 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C (75 MHz) : Le carbone de la fonction (C=S) absorbe dans un champ très faible ; et son signal est observé à 180,34 ppm.

Les signaux des carbones aromatiques sont observés entre 111,80 – 152,20 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones (C^5 , C^7), (C^4 , C^8), C^3 , C^6 sont respectivement 124.10 ppm, 113.19 ppm, 130.02 ppm, 155.61 ppm.

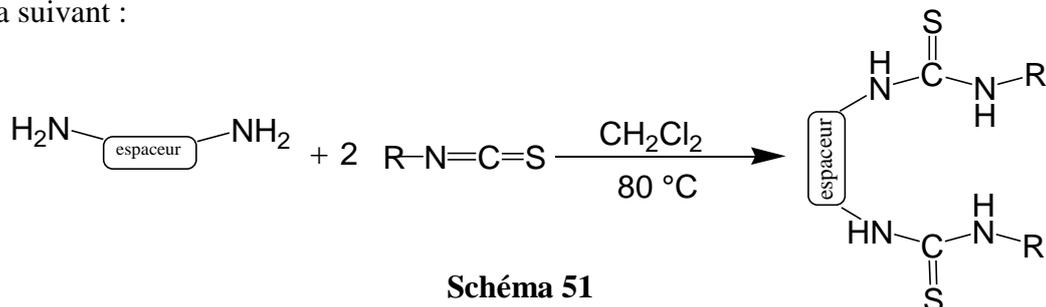
Le déplacement chimique de carbone C^{10} est 55.70 ppm.

Le déplacement chimique de carbone C^1 est 31.70 ppm.

II .5. Synthèse des Bis thio-urées

Mode opératoire générale

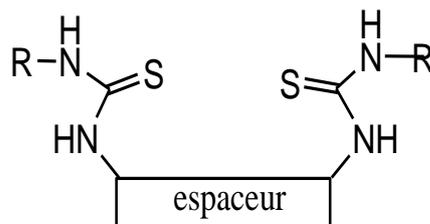
La méthode générale adoptée pour la synthèse des (N, N') diaryl thio-urées est donné par le schéma suivant :

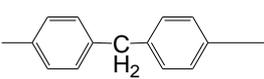
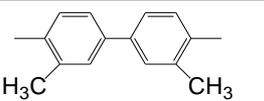


Nous avons adopté le mode d'opératoire analogue à celui des mono substituées, avec un temps de réaction de 8h.

Les caractéristiques physiques et les rendements des bis thio-urées sont rassemblés dans le tableau II-4.

Tableau II-4 : caractéristiques physiques des bis thio-urées.

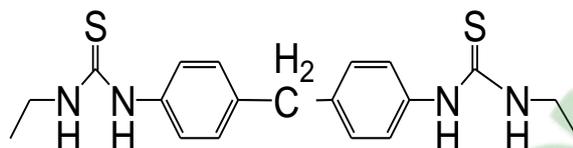


Indice	Espaceur	R	Tf °C	Rdt (%)
T11		CH ₂ CH ₃	135-136	98.85
T12		CH ₂ CH ₃	150-152	89

Un bon rendement est obtenu, notant cependant que celui du composé (**T11**) est légèrement inférieure à celui du (**T12**), probablement comme nous l'avons signalé plus haut, ceci peut être dû à l'effet stérique du groupement tolyl.

II .5.1. Etude spectrale

II .5.1.1. Synthèse de Bis [(N-éthyl, N'phényle) thio-urée] méthane



T11

Caractéristiques physiques

Aspect : Cristaux blanc.

Rdt : 98.85 %.

Tf : 150-152 °C.

R_f = 0.75 (CH₂Cl₂).

Données spectroscopique**Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹) :**

- 3435.97 correspond à la fréquence de vibration de (N-H).
- 1207.22 correspondent à la fréquence de vibration de la fonction(C=S)
- 3056.62 correspond à la fréquence de vibration de(C-H arom).
- 2990.09 correspond à la fréquence de vibration de(C-H aliph).
- 1630.63 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C=C arom).
- 698.105 correspond à la fréquence de vibration de(C-H de CH₂ rotation).

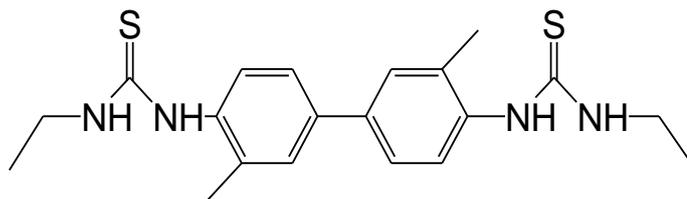
RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆, δ ppm, J (Hz)) : 1.09 (t, 6H, J³=7.12 Hz, H¹) ; 3,46 (m, 4H, H²) ; 3.86(s, 2H, H⁵) ; 7.66 (s, 2H, H³) ; 9.36 (s, 2H, H⁴) ; 7.00-7.30 (8H, system AB, J³=8.10 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz) : La valeur du déplacement chimique du carbone de la fonction (C=S) est analogue à celle de la mono thio-urée (180.45) ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C¹, C², C¹⁰ et du méthyle en position 4 sont respectivement 14,69 ppm, 41.04 ppm

Les quatre signaux (137.72 ; 137.55 ; 129.61 ; 129.30) correspondent respectivement aux déplacements chimiques des carbones (C⁴ C⁴ ; C⁵ C⁵ et C⁷ C⁷ ; C⁶ C⁶ et C⁸ C⁸ ; C⁹ C⁹).

II .5.1.2. Synthèse de 4,4' bis [(N-éthyl, N'- 2-Tolyl) thio-urée]

**Caractéristiques physiques****T12**

Aspect : Cristaux jaune.

Rdt : 89 %.

Tf : 150-152 °C.

R_f = 0.66 (CH₂Cl₂).**Données spectroscopique****Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹)**

- 3531.95 correspond à la fréquence de vibration de (N-H).
- 1210.36 correspondent à la fréquence de vibration de la fonction(C=S)
- 3026.62 correspond à la fréquence de vibration de(C-H arom).
- 2991.56 correspond à la fréquence de vibration de(C-H aliph).
- 1632.68 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C=C arom).
- 719.15 correspond à la fréquence de vibration de(C-H de CH₂ rotation).

RMN¹H (200 MHz , DMSO-d₆, δ ppm , J (Hz)) : 1.10 (t, 6H, J³=7.11 Hz, CH₂-CH₃); 2.24 (s, 6H, aryl-CH₃); 3.47(m, 4H, CH₂); 7.55 (s, 2H, alkyl-NH); 9.03 (s, 2H, aryl-NH); 7.54 (t, J³=8.16 Hz, 2H, H⁷et H⁷arom); 7.30 (q, J³=8.16 Hz, J⁴=1.96 Hz 2H, H⁵et H⁵arom); 7.48 (q , J³=8.16 Hz, J⁴=1.96 Hz, 2H, H⁶).

RMN ¹³C (75 MHz) : Le carbone de la fonction (C=S) absorbe dans un champ très faible et son signal est observé à 181.08 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C¹, C², C¹⁰ sont respectivement 18.35 ppm, 14,86 ppm, 39.58 CH₂.

Les signaux (134.9 ; 126.9 ; 125.21 ; 132.4 ; 131.1 et 139.7) correspondent respectivement aux déplacements chimiques des carbones (C⁴, C⁴; C⁵, C⁵; C⁶, C⁶; C⁷, C⁷; C⁸, C⁸ et C⁹, C⁹).

Conclusion

Dans ce chapitre, Nous avons réalisé deux parties :

- ✚ Première partie rappel bibliographique globale sur les thio-urées.
- ✚ Deuxième partie sur la synthèse des mono thio-urées disubstituées et les bis thio-urées.

Tous les produits obtenus sont purs avec des rendements très élevé avec les aminés primaires aromatiques possédant un groupement donneur et avec les aminés primaires aliphatiques.

Les amines qui possèdent un groupement attracteur donnent un faible rendement, où ne donnent pas de thio-urée à cause de leur faible nucléophilie comme (p- nitroaniline).

CHAPITRE III

*Synthèse de 2-N-(aryl /alkylimino)-1,3N'-(aryl
/alkylimino)-thiazolidine-4-one*

Introduction

La thiazolidine-4-one et ses dérivés ont de très nombreuses applications sur le plan pharmaceutique et sur le plan agronomique. On rapporte que les composés qui présentent le motif thiazole comme le motif rhodanine, ont montré une large gamme d'activités pharmacobiologiques qui inclut les effets anti-viraux^[1], anti-diabétiques^[2,3,4], anti-convulsants^[5], anti-microbiens^[6] et anti-fongiques^[7].

Dans ce chapitre, nous décrivons la synthèse des régioisomères de la famille de mono/bis -2-iminothiazolidine-4-ones obtenus par catalyse acide et basique (**fig. 8**).

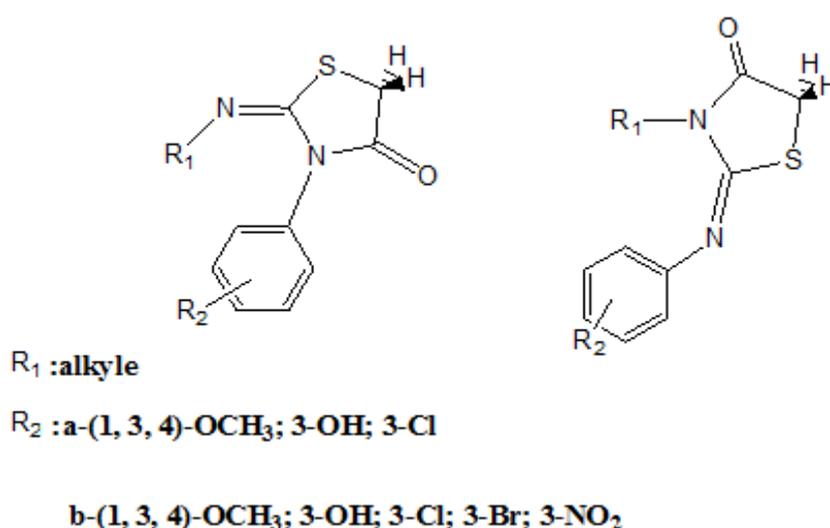


Fig. 8 : Régioisomères de la famille des 2-imino-thiazolidine-4-ones.

III .a. Synthèses de mono 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one

III .a.1. En milieu acide

Ces dernières années, un intérêt croissant est consacré à l'utilisation des acides solides inorganiques dans la synthèse organique. Les acides solides comparés aux acides liquides ont beaucoup d'avantages tels que la simplicité dans la manipulation, la protection de l'environnement.

[1]- W.O. Foye : P.Tovivish ; J.Phann. Sci. (1977). 66:1607.

[2]- K.Sudo: Y.Matsumoto; M.Matsushima et al. Biochem.Biophy. Res.Comm. (1997). 238:643.

[3]- M. Negwer : Oranic Chemical drugs and their synonyms Ed Merck & W. N 7 (2001). 1818.

[4]-Y. Momose : K . Meguro: H. Ikeda: C.Hatanaka : S.;Sohda, T. Chem. Pharm. Bull (1991).39.1440.

[5]- S. Mishra : S K .SrivastavaiIndian; J.Chem. Sect.B. (1997).36:826.

[6]- K. G. Desai; K. R.J.Desai; Saudi Chem. Soc. (2006).9.631.

[7]- M .Soilino:P. Delgado: S Juarez : J .Quiroga..R.Abonia..B.Insuasty.. M. Noguerras..L. Rodero., F. M. Garibotto.. R.D.En rize and S.A.Zacchin o.: Bioorg. Med. Chem. 15. (2007).484-494.

Parmi les acides solides, les zéolites, aluminosilicates hydratés de formule générale $M_{2/n}O$, Al_2O_3 , $zSiO_2$ où n est la valence du cation M et où z peut varier de 2 (règle de Lowenstein) à l'infini, ont attiré une attention particulière en raison de leur acidité, leurs stabilités thermiques favorables à l'environnement, non toxiques, récupérables et réutilisables. Dans notre travail nous avons décidé d'exploiter l'aptitude de la zéolite NaZSM-5 synthétisée par l'équipe du professeur Djafri Fatiha du laboratoire de chimie des matériaux dans la réaction d'hétérocyclisation pour l'obtention des 2-iminothiazolidine-4-ones.

La zéolite NaZSM-5, possédant un taux de silice élevée, stable jusqu'à 500 à 600°C, une acidité de Brønsted et de Lewis, peut absorber de petites molécules tels que l'eau et l'éthanol.

III .a.1.1. Mode opératoire générale

Un mélange équimolaire d'une N, N' thio-urée et de l'éthyle bromoacétate en présence d'un catalyseur acide (zéolite NaZSM-5) dans 40 ml d'éthanol absolu est porté au reflux dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant surmonté d'un desséchant ($CaCl_2$) le temps de réaction est variable ; L'avancement de la réaction est suivi par C.C.M; On filtre le catalyseur. L'excès d'éthanol est distillé et le mélange est mis dans l'eau glacée.

Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois avec de l'eau chaude pour éliminer l'excès d'acide et d'acétate restants. Les cristaux récupérés sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

III .a.1.2. Le mécanisme réactionnel catalysé par la zéolite

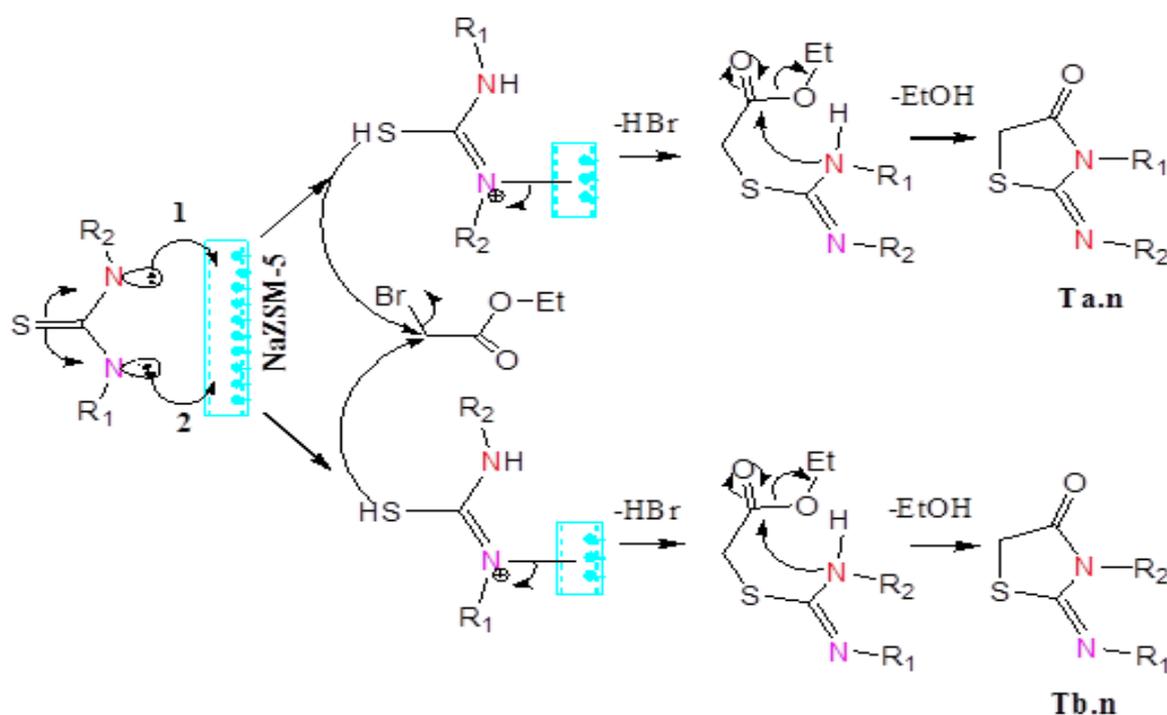
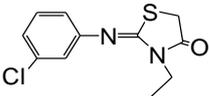
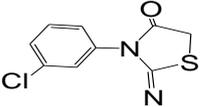
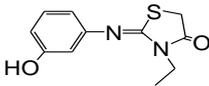
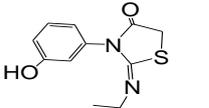
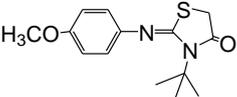
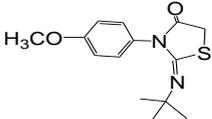
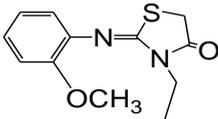
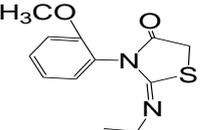
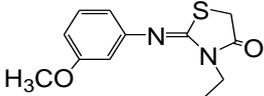
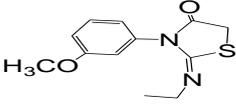
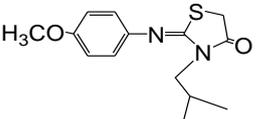
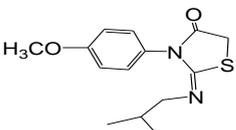
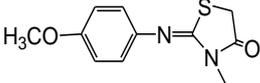
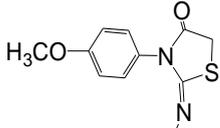
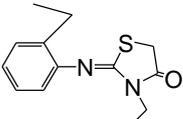
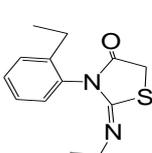


Schéma 39 : mécanisme de cyclisation de la thio-urée en milieu acide.

III .a.1.2. Discussion sur le mécanisme de réaction

En général dans le mécanisme catalysé acide le doublet libre de l'azote de l'amine la plus basique (la plus nucléophile) est bloqué par l'acide de Brønsted (proton) ou l'acide de Lewis de la ZSM-5. L'azote qui participe à l'hétérocyclisation est celui de l'amine moins basique.

Tableau III 1 : rendement chimique et régiosélectivité des 2-iminothiazolidine-4-ones.

Tb.n	Ta.n	R (%)	Ratio Tb.n/Ta.n	Rf
 Tb.1	 Ta.1	89	90.48/9.52	0.69
 Tb.2	 Ta.2	53	97.8 /2.20	0.40
 Tb.3	 Ta.3	76	00.0 /100	0.73
 Tb.4	 Ta.4	59	100/00.0	0.65
 Tb.5	 Ta.5	60	100/00.0	0.62
 Tb.6	 Ta.6	73	23 /77	0.73
 Tb.7	 Ta.7	73	85 /15	0.67
 Tb.8	 Ta.8	53	100 /00	0.40

Ratio : Rapport des regioisomères comme mesuré par l'analyse de RMN des mélanges de la réaction bruts.

Les composés synthétisés sont obtenus avec un rendement chimique raisonnable (**Tableau III.1**). Nous allons analyser cas par cas les structures obtenus.

Les groupements qui caractérisent la structure des mono-2-iminothiazolidine-4-ones en RMN du proton sont les protons des groupements alkyles dont les déplacements chimiques dépendent de leur environnement et en ^{13}C , le carbonyle et l'imino.

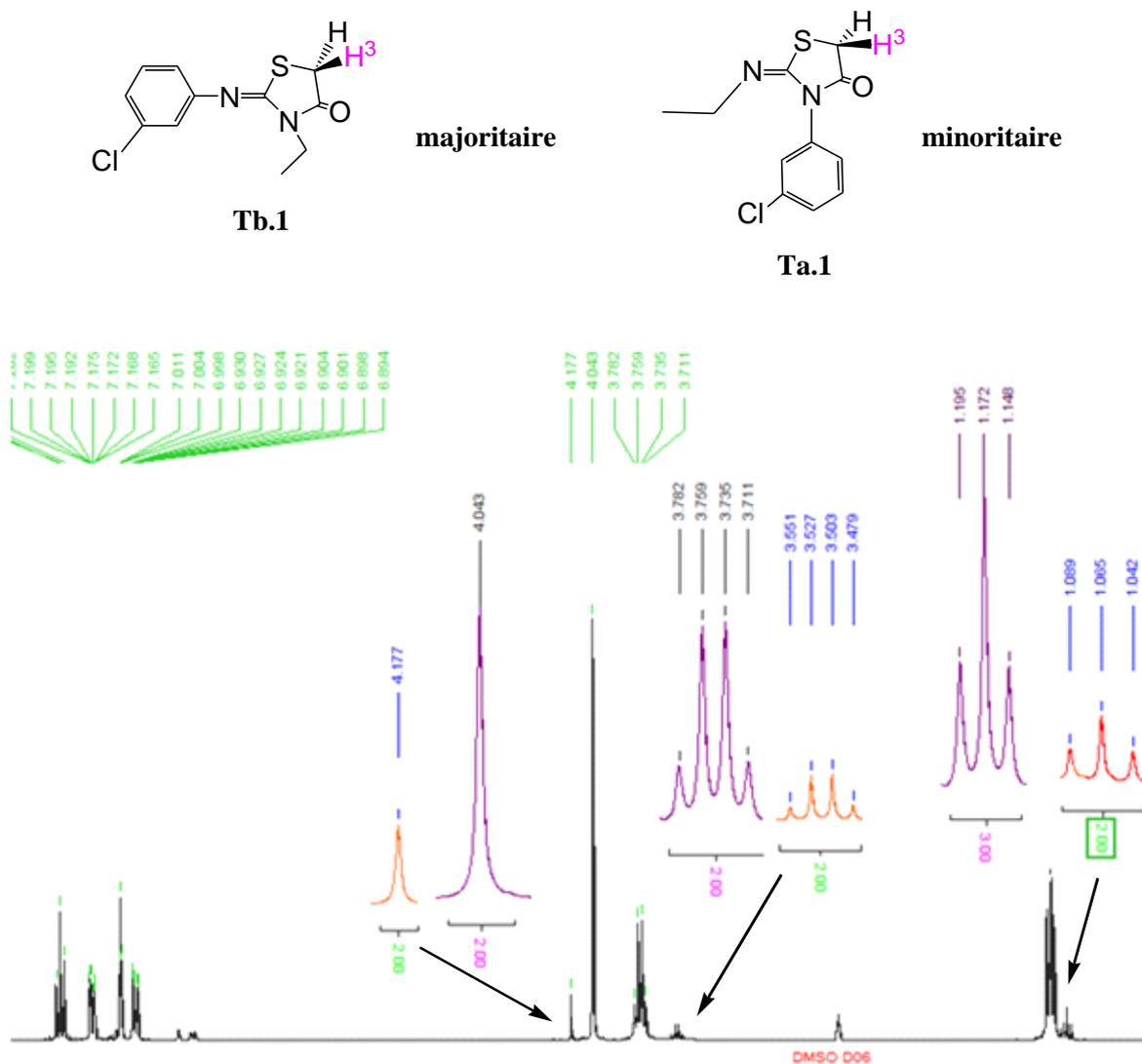
Tableau III 2 : Caractéristiques physiques et les bandes de vibration en IR des fonctions imine et carbonyle des iminothiazolidine-4-ones.

Bande	$\nu \text{ C=N (cm}^{-1}\text{)}$	$\nu \text{ C=O (cm}^{-1}\text{)}$	Indice
Fréquence (cm ⁻¹)	1625.16	1721.16	Ta.1/ Tb.1
	1623.92	1719.06	Ta.2/ Tb.2
	1622.36	1719.00	Ta.3/ Tb.3
	1640.16	1721.16	Ta.4/ Tb.4
	1642.09	1709.59	Ta.5/ Tb.5
	1647.01	1709.32	Ta.6/ Tb.6
	1641.00	1718.94	Ta.7/ Tb.7
	1633.33	1720.00	Ta.8/ Tb.8

III .a.1.3. Caractérisation des (Z)-3-N-(éthyl)-2-N'-(3-chlorophénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.1) et (Z)-3-N-(3-chlorophényl)-2-N'-(éthylimino) thiazolidine-4-one(Ta.1)

Le spectre RMN ^1H donné ci-dessous (**III.1**) montre un dédoublement de signaux correspondant à deux régio-isomères. En effet pour le premier isomère **majoritaire** les protons des groupements alkyles sont déblindés. Le déplacement chimique de $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$ (CH_2 : 3.74 ppm) sont plus déblindés que $=\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$ (CH_2 : 3.51 ppm). Ce phénomène est due à l'extenction de la délocalisation du doublet libre de l'azote.

Nous constatons également ce phénomène sur le déplacement chimique du groupement méthylène-CH₂hét (4.04 ppm) pour le composé (**Ta.1**) et 4.17 ppm pour (**Tb.1**). Le même phénomène se reproduit sur le spectre de RMN du ¹³C.

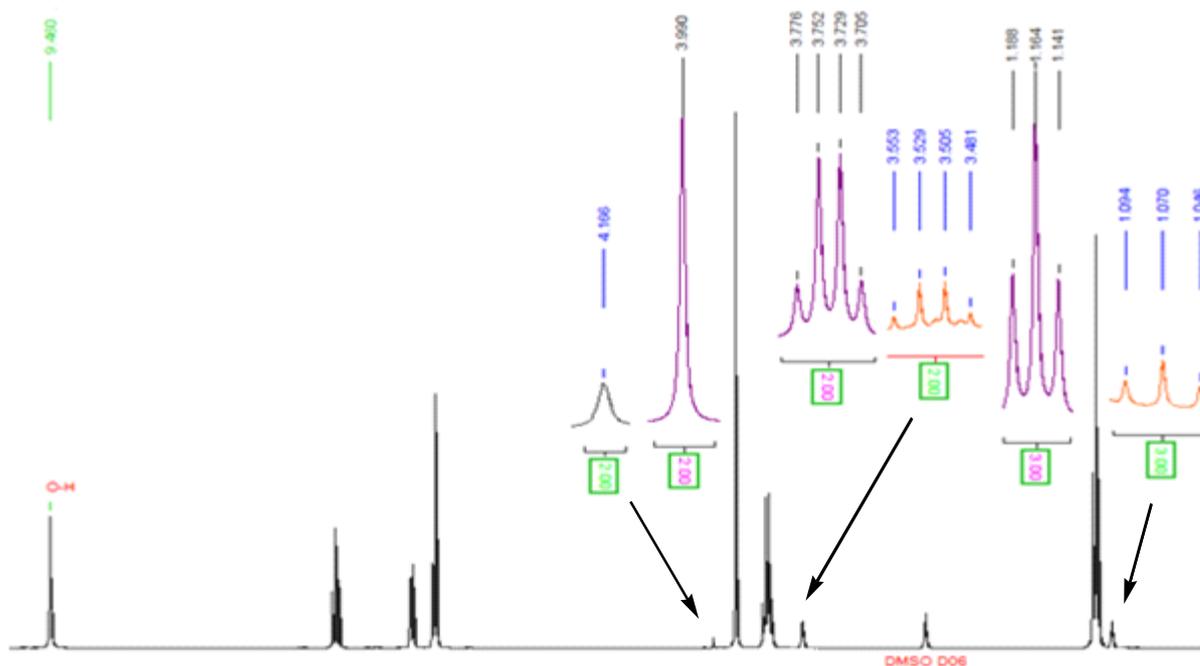
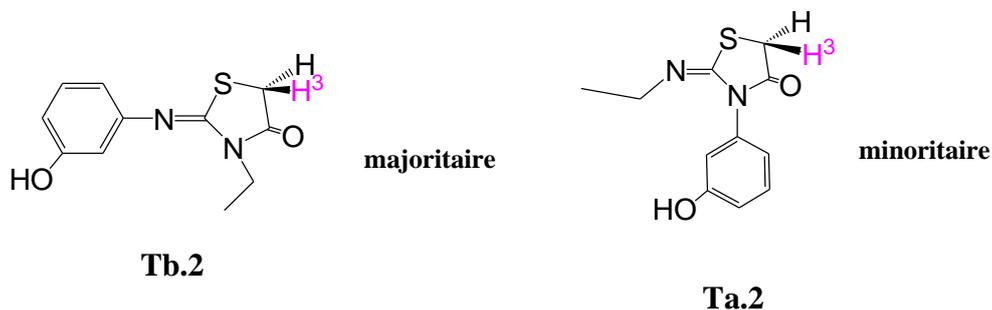


Spectre III.1 : RMN ¹H de -3-N-(éthyl/3-chlorophényl)-2-N'-(3-chlorophényl/éthyl)iminothiazolidine-4-ones.

III .a.1.4. Caractérisation des (Z) 3-N-(éthyl)-2-N'-(3-hydroxyphénylimino) thiazolidine-4-one (**Tb.2**) et (Z) 3-N-(3-hydroxyphényl)-2-N'-(éthylimino) thiazolidine-4-one(**Ta.2**)

Le composé obtenu par réaction de la N-éthyl, N'-3-hydroxyphényl thiourée présente un dédoublement de signaux dans le spectre de RMN (**III.2**), correspondants à deux régioisomères. En nous basant sur les déplacements chimiques des protons du groupement éthyle comme précédemment, la structure de **3-N-(éthyl)-2-N'-(3-hydroxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.2)** correspond à l'isomère **majoritaire** avec un déplacement chimique des groupements méthylènes -CH₂hét de 3.99 ppm et celui du CH₂-CH₃ de 3.74 ppm.

Pour le deuxième isomère la **3-N-(3-hydroxyphényl), 2-N'-éthylimino thiazolidine-4-one (Ta.2)**, isomère **minoritaire**, le déplacement chimique du méthylène $\text{-CH}_2\text{hét}$ est de 4.16 ppm et celui de $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ de 3.51 ppm.

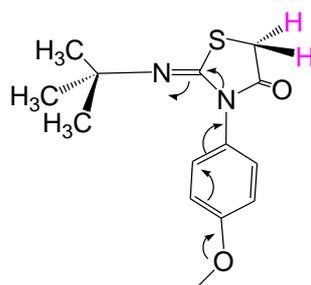


Spectre III.2 : RMN ^1H de (Z)-3-N-(éthyl/3-hydroxyphényl) 2-N'-(3-hydroxyphényl)/éthylimino) thiazolidine-4-one.

III .a.1.5. Caractérisation de (Z)-2-N'-tert-butyl-3-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-2-one (Ta.3)

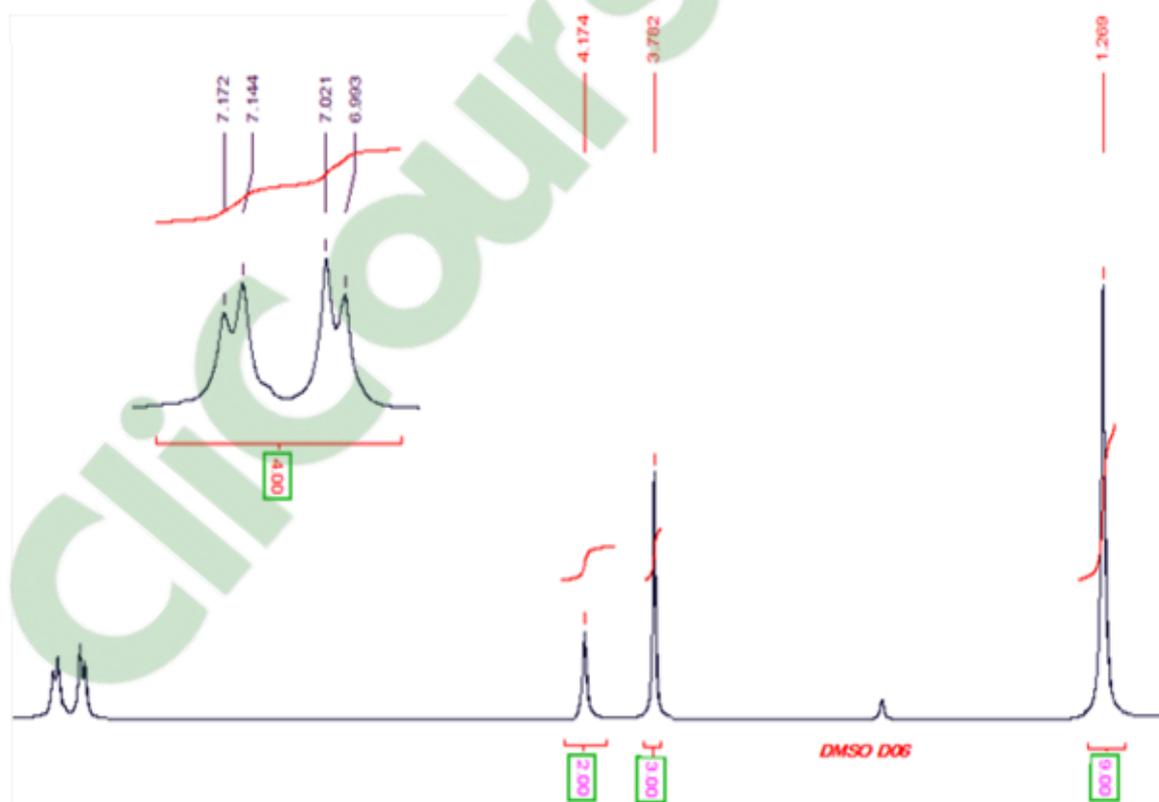
A partir de la N- tertio-butyl, N'-(4-méthoxyphényl) thio-urée, un seul isomère est obtenu (**Spectre III.3**). Si nous comparons le déplacement chimique du $\text{CH}_2\text{hét}$ de (4.16 ppm) à ceux des composés précédents, il est fort probable que la structure correspondante de (**Ta.3**) malgré la grande différence de pKa ($\text{pKa}_{\text{(tertiobutyl)}} - \text{pKa}_{\text{(4-méthoxyphénylamine)}} = 4.1$).

Nous pouvons proposer l'explication suivante :



Ta.3

La molécule proposée est plus stable que son isomère, stabilité due à l'extenction de la délocalisation du $-OCH_3$ et il est fort probable qu'il y a réarrangement après formation du régioisomère où l'azote de l'amino tertio-butyle est endocyclique^[8].

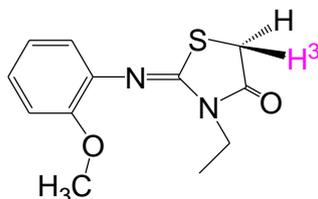


Spectre III.3 : RMN 1H de (Z)-3-N-tert-butyl-2-(4-méthoxyphényl) iminothiazolidine-2-one.

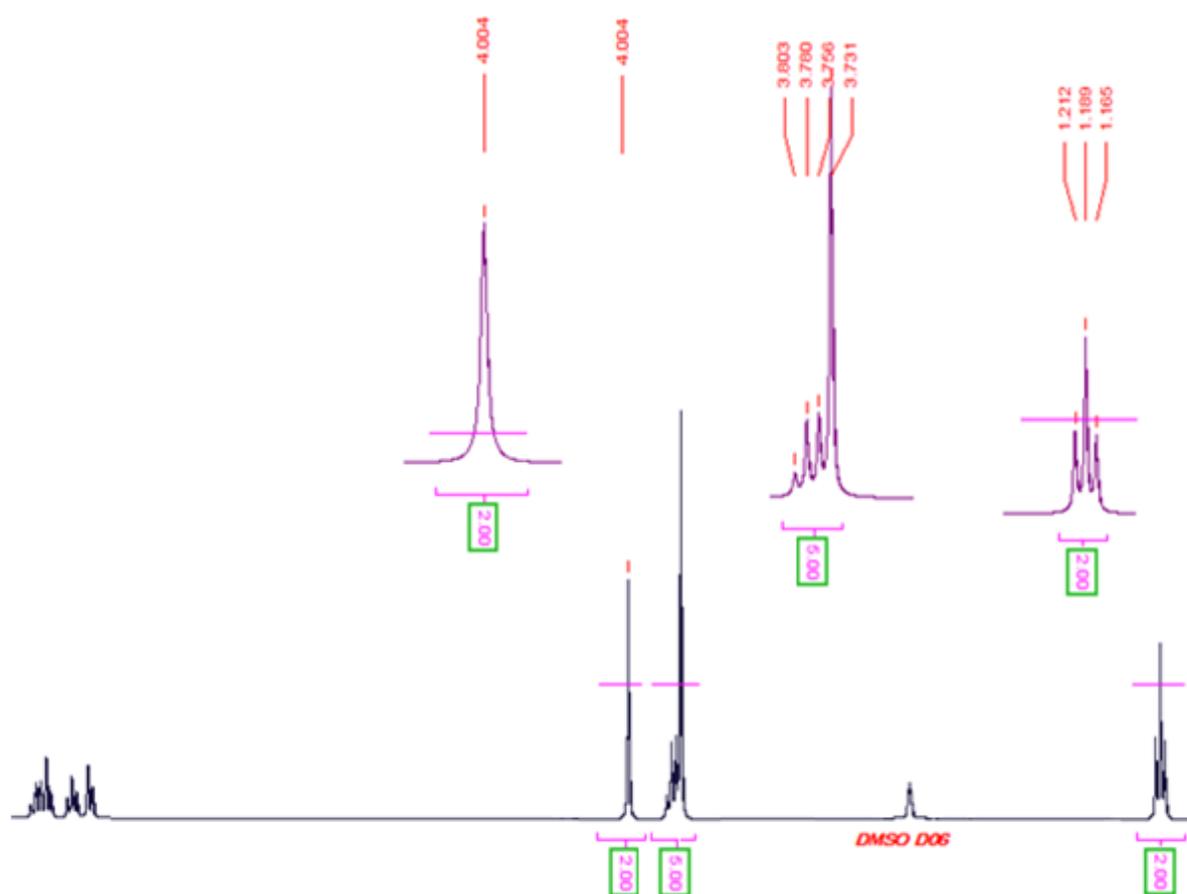
[8] -J. Blanchet ; J. Zhu .Tetra lett, (2004), 45, 449.

III .a.1.6. Caractérisation de (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.4)

Les protons du groupement CH₂-CH₃ sont déblindés avec un déplacement chimique respectivement de 3.753 et 1.17 ppm dans le spectre (III.4) l'isomère correspondant est la (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.4), résultat qui répond à la différence des pKa de 6.08.



Tb.4

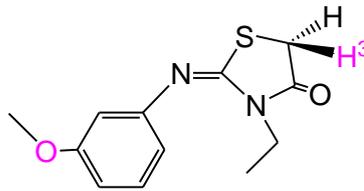


Spectre III.4 : RMN ¹H de (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-2-one.

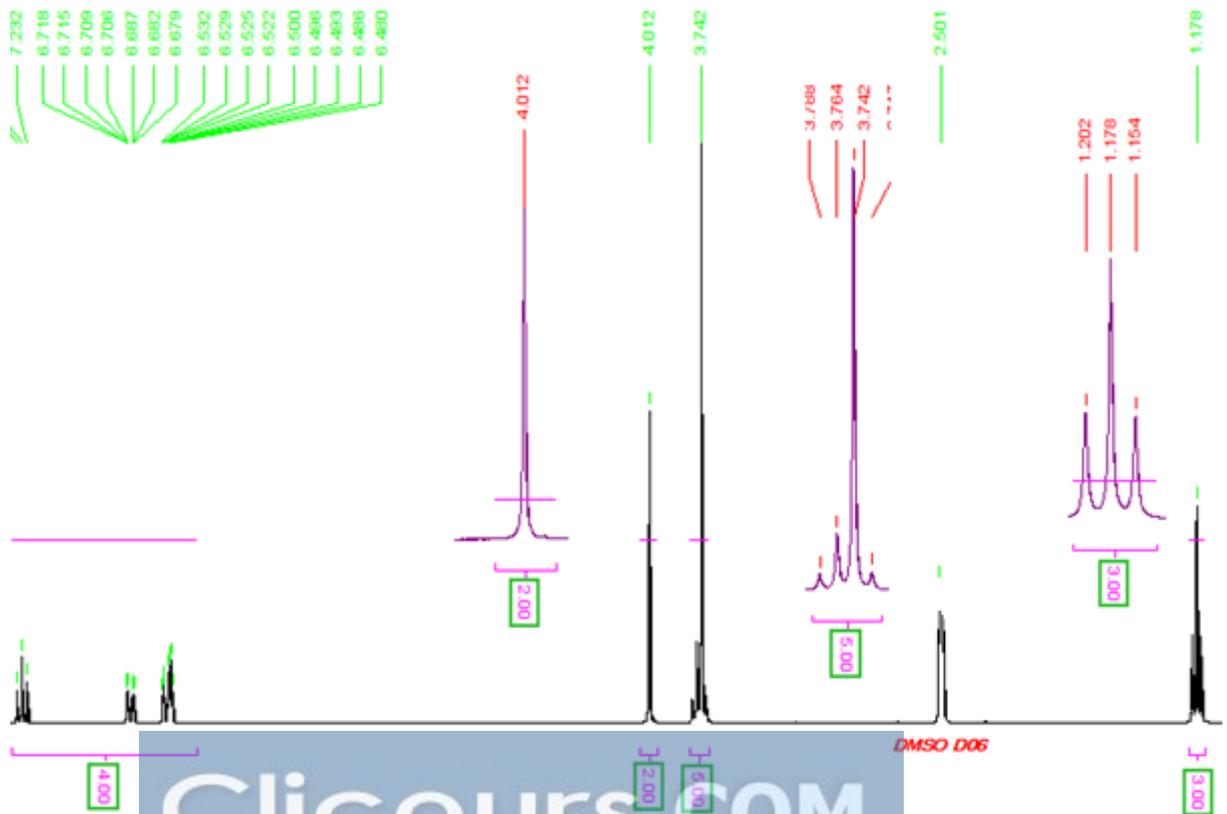
III .a.1.7. Caractérisation de (Z)-3-N-(éthyl)-2-N'-(3-méthoxyphényl) iminothiazolidine-4-one (Tb.5)

A partir de -2-N-(éthyl)-3-N'-(3-méthoxyphényl) thio-urée, un seul isomère est obtenu (Spectre III.5). Les protons du groupement $\underline{\text{CH}_2}\text{-}\underline{\text{CH}_3}$ sont déblindés avec un déplacement chimique respectivement de 3.76 et 1.18 ppm l'isomère correspondant est la (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(3-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.5).

Malgré le faible pKa de la 3-anisidine par rapport à celui de l'éthylamine. Ceci peut être confirmé par la valeur du déplacement chimique du CH_2 hét qui est de 4.00 ppm.



Ta.5



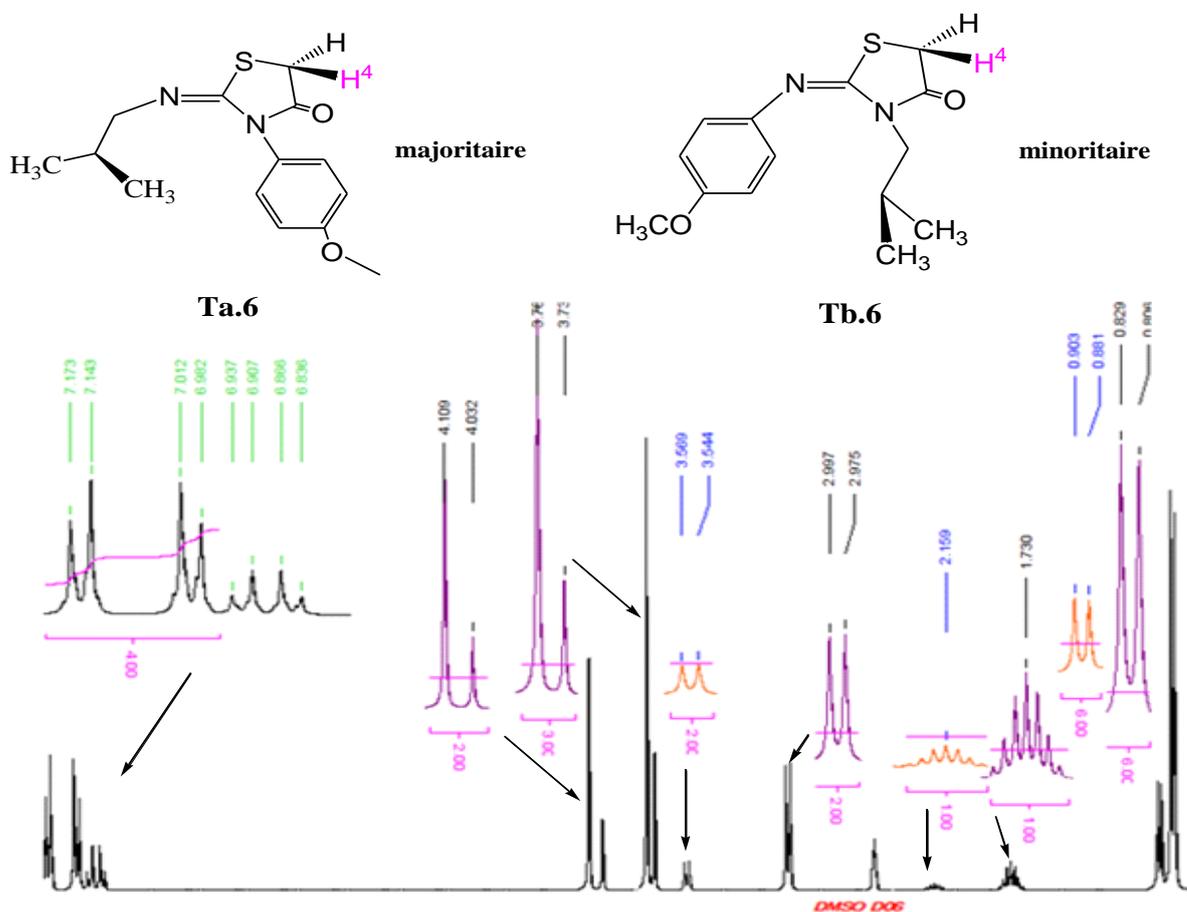
Spectre III.5 : RMN ^1H de (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(3-méthoxyphénylimino) thiazolidine-2-one.

III .a.1.8. Caractérisation des

Le spectre de RMN¹H (III.6) du proton du composé obtenu à partir de la -4-anisidine, N'isobutylamine thio-urée présente des signaux dédoublés indiquant la présence de deux isomères. Les protons (Nhét-CH₂-CH(CH₃)₂) du composé **majoritaire** sont situés dans un champ fort. **(Z)-3-N-isobutyl-2-N'-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.6) et (Z)-3-N-(4-méthoxyphényl)-2-N'-(isobutylimino) thiazolidine-4-one (Ta.6)** Ce composé correspond à la **(Z)-3-N-(4-méthoxyphényl)-2-N'-(isobutylimino) thiazolidine-4-one (Ta.6)**.

Ceci peut être confirmé par la valeur des déplacements chimiques du (CH₂)hét(4.11 ppm). Notons que le déplacement chimique des protons du groupement méthoxy (O-CH₃) est déblindés, suite à la délocalisation du doublet libre de l'oxygène générée par le groupement imino (C=N). Donc cette molécule est beaucoup plus stable.

Le composé **minoritaire** dont les déplacements chimiques sont situés dans un champ faible (Nhét-CH₂-CH(CH₃)₂) correspond à la **(Z)-3-N-isobutyl-2-N'-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.6)** avec (CH₂)hét(4.00 ppm).

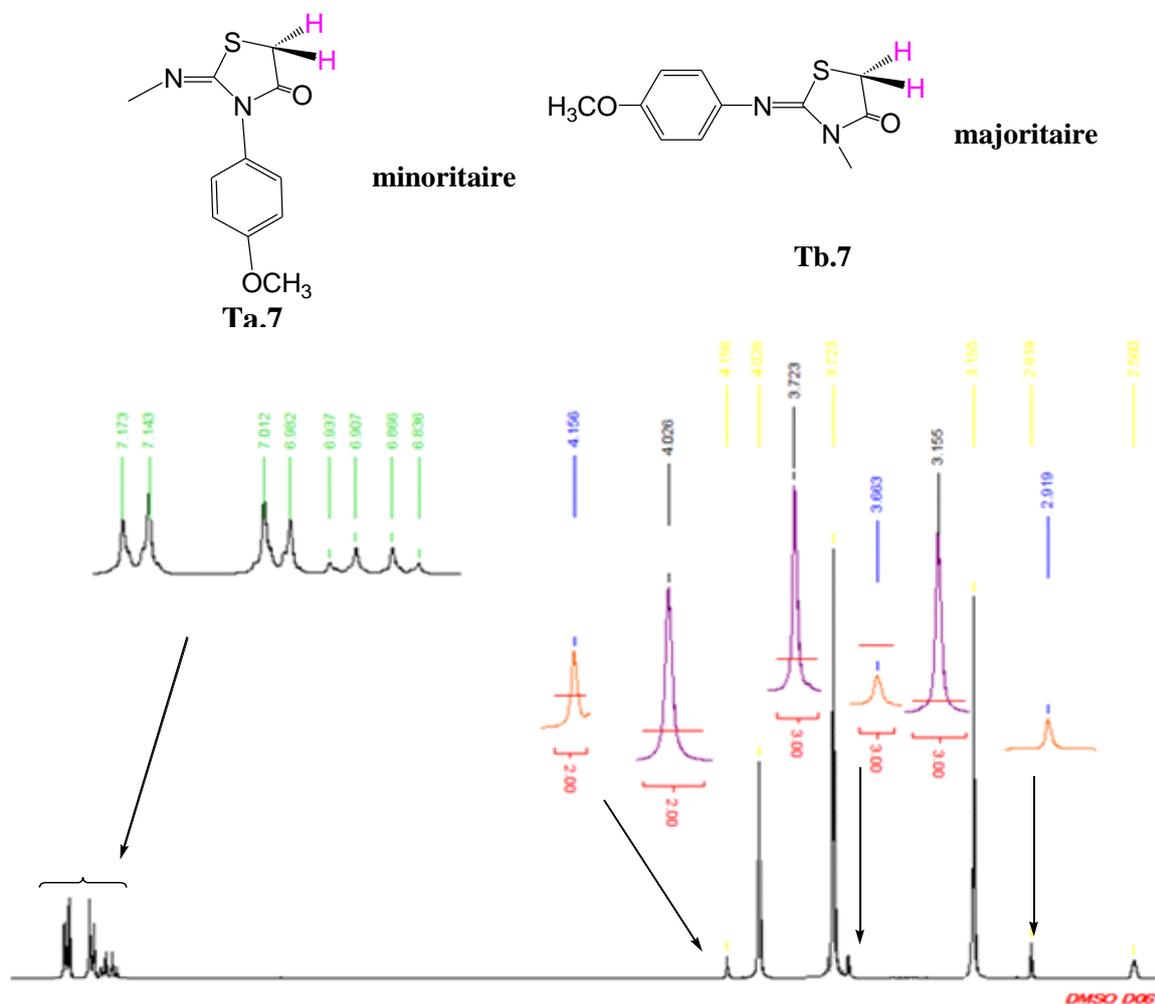


Spectre III.6 : RMN ¹H des (Z)3-N-isobutyl-2-N'-(4-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-one et (Z) 3-N-(4-méthoxyphényl)-2-N'-(isobutylimino) thiazolidine-4-one.

III .a.1.9. Caractérisation de la (Z) 3-N-(méthyl)-2-N'(4-méthoxyphényl)imino thiazolidine-4-one (Tb.7) et (Z) -3-N-(4-méthoxyphényl) -2-N'-(méthylimino) thiazolidine-4-one (Ta.7)

Le spectre (III.7) ci-dessous indique un dédoublement de tous les signaux, de deux régioisomère. Les valeurs des déplacements chimiques des protons du N-CH₃ 3.00 ppm et 3.15 ppm et ceux du O-CH₃ 3.73 ppm et 3.66 ppm indiquent clairement la structure des composés. Le composé **majoritaire** correspond à la structure dont les déplacements chimiques sont situés dans les champs faibles, la (Z)-3-N-(méthyl)-2-N'-(4-méthoxyphényl) imino thiazolidine-4-one (Tb.4) et le **minoritaire** la (Z)-3-N-4-(méthoxyphényl)-2-N'-(méthyl) iminothiazolidine-4-one (Ta.4).

Le déplacement chimique du méthoxyle est élevé dans le composé **minoritaire**, phénomène dû à l'extension de la délocalisation du doublet libre de l'oxygène.

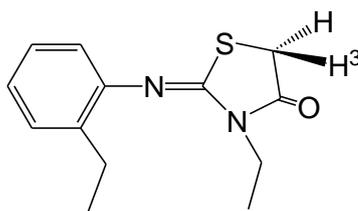


Spectre III.7 : RMN ¹H des (Z) -3-N-(méthyl)-2-N'-(4-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-one et (Z)-3-N-(4-méthoxyphényl)-2-N'-(méthylimino)thiazolidine-4-one.

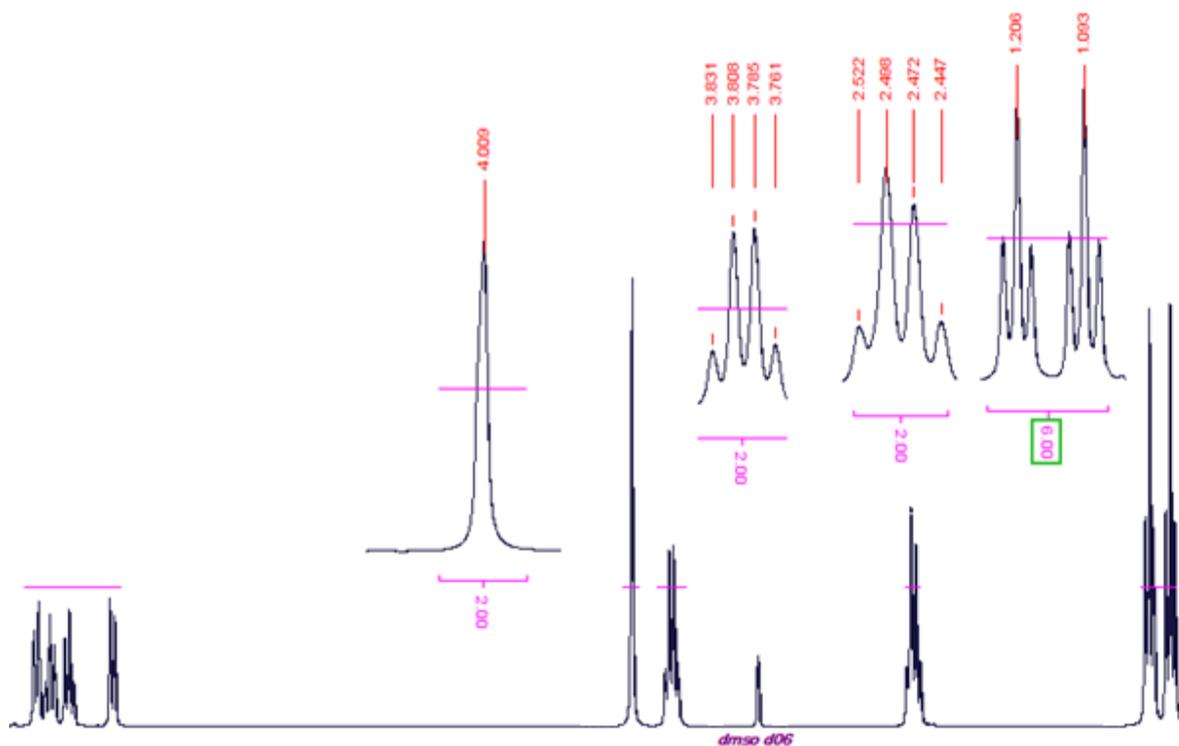
III .a.1.10. Caractérisation de la (Z)-3-N-(éthyl)-2-N'(2-éthylphénylimino)thiazolidine-4-one(Tb.8)

Les signaux donnés par le Spectre (III.8) indiquent un seul isomère par intégration. L'absence du deuxième régi isomère à l'effet stérique de l'éthylphényle.

Les déplacements chimiques correspondant au groupement méthylène, $\underline{\text{CH}_2}$ hét (4.01ppm), au N- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH₃ (3.79 ppm), au ph- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH₃ (2.48 ppm) correspondent au produit mentionné ci-dessus. Malgré l'équivalence de leurs pKa, le composé correspond à la structure suivante :



Tb.8



Spectre III.8 : RMN ¹H de (Z)-3-N'-éthyl -2-N-(4-éthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one.

III .b.1. En milieu basique

III .b.1.1. Mode opératoire générale

Un mélange équimolaire d'une N, N' thio-urée et de l'éthyle bromoacétate en présence d'acétate de sodium dans de l'éthanol absolu est, porté au reflux dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant surmonté d'un desséchant (CaCl_2). L'avancement de la réaction est suivi par C.C.M. L'excès d'éthanol est distillé et le mélange est mis dans de l'eau glacée.

Le précipité formé est filtré et lavé plusieurs fois à l'eau chaude pour éliminer l'excès d'acide et d'acétate restants. Les cristaux récupérés sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

III .b.1.2. Mécanisme réactionnel

Le schéma suivant représente le mécanisme général de la réaction de cyclisation de 2-iminothiazolidine-4-one en milieu basique.

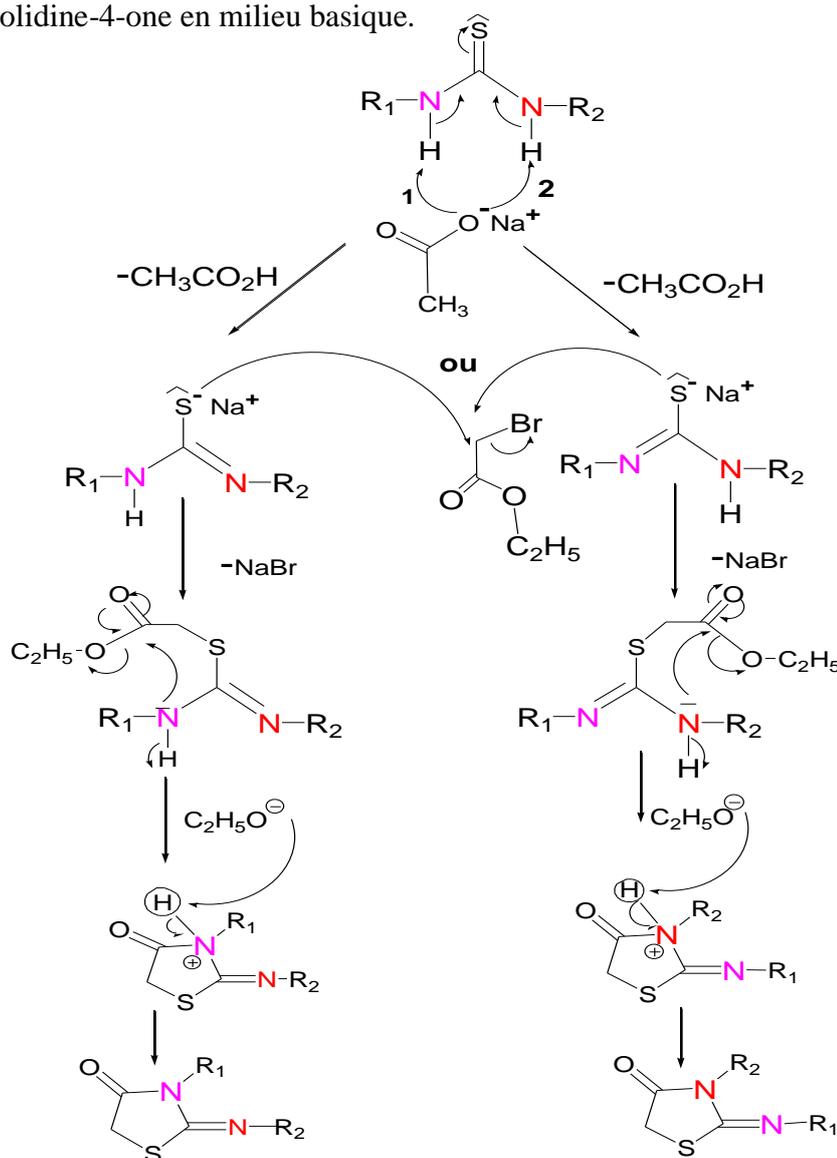


Schéma 42 : Mécanisme de la réaction de cyclisation de mono 2-iminothiazolidine-4-one en milieu basique

III a.1.3. Discussion du mécanisme réactionnel

Cette condensation repose sur le pouvoir nucléophile accentué du soufre par rapport à celui de l'azote, le carbone porteur de l'halogène est plus électrophile que celui du carbonyle.

Dans un premier temps, l'acétate de sodium conduit à deux intermédiaires ène thiolate généré par la délocalisation de la paire d'ion libre des deux azotes adjacents au thiocarbonyle. La cyclisation se fait premièrement par l'attaque de l'atome de soufre sur le carbone lié à l'atome de brome facilement libérable, deuxièmement l'un des azotes provenant de l'amine la plus basique, attaquera le carbone du carbonyle par attaque nucléophile intramoléculaire suivi d'une élimination d'éthanol qui est facilitée par le chauffage. On obtient l'iminothiazolidine-4-one.

Cette cyclisation peut s'effectuer théoriquement de deux façons, mais dans une très grande majorité des cas les effets des substituants R₁ et R₂ favorisent l'une ou l'autre des deux formes. Les effets qui peuvent intervenir sont soit un effet stérique, soit un effet électronique ou soient les deux en même, comme dans la littérature ^[9].

Dans le cas de notre travail les amines utilisées éthylamine et arylamine, Il nous reste à considérer l'effet électronique ou la basicité des azotes de la thio-urée, qui est caractérisée par le pKa de l'amine.

Selon le pKa de l'amine tableau (III 3) il est possible de déterminer la structure de l'iminothiazolidine-4-one.

Tableau III 3 : pKa de l'amine

Amine	3-nitroaniline	3-Cl.anilie 3-Br.aniline	2-anisidine 3-anisidine	2-méthylphénylamine 2-éthylphénylamine	isobutylamine tert-butylamine
PKa	2.46 ^[9]	3.52 ^[9] 3.86 ^[9]	4.52 ^[13] 5.34 ^[9]	10.6 ^[9] 10.7 ^[10]	10.53 ^[11] 10.78 ^[12]

[9]- Singh, C. B.; Ghosh, H.; Murru, S.; Patel, B. K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2924;

[10]- Murru, S.; Singh, C. B.; Kavala, V.; Patel, B. K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1931;

[11]- Yella, R.; Ghosh, H.; Patel, B. K. *Green Chem.* **2008**, 10, 1307;

[12]- Yella, R.; Murru, S.; Ali, A. R.; Patel, B. K. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3389.

[13]- R.Ottana and *Coll. Bioorg.Med.Chem.* **2005**(13) p. 4243-4252.

III .a.1.4. Détermination de structure

L'obtention d'un ou de deux régioisomères est mise en évidence par la résonance magnétique nucléaire.

Cette méthode nous a permis de réaliser la synthèse d'une série de 2-iminothiazolidine-4-ones à partir de N-éthyl, N'-aryl thiourée. Les produits obtenus avec un rendement raisonnable de 64% à 91% tableau (III 4), sont caractérisés par infrarouge et résonance magnétique nucléaire.

En infrarouge la présence des bandes de vibration aux environs de 1750 et 1600 cm^{-1} correspondant respectivement à la fonction amide et la fonction imine, indique que la réaction de cyclisation a été bien réalisée.

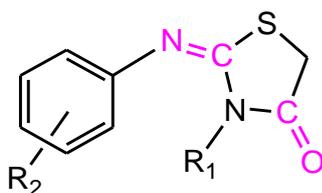
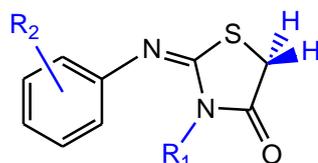


Tableau III 4 : Caractéristiques physiques et les bandes de vibration en IR des fonctions imine et carbonyle des N-aryliminothiazolidine-4-ones.

Bande	ν C=N (cm^{-1})	ν C=O (cm^{-1})	Rdt%	Indice
Fréquence (cm^{-1})	1625.16	1721.16	63	Tb.1
	1623.92	1719.06	96	Tb.2
	1622.36	1719.00	87	Tb.3
	1640.16	1721.16	97	Tb.4
	1642.09	1709.59	88	Tb.5
	1647.01	1709.32	72	Tb.6
	1641.00	1718.94	75	Tb.7
	1633.33	1720.00	99	Tb.8
	1627.20	1737.25	99	Tb.9
	1637.01	1708.09	99	Tb.10

III .b.1.5. Résonance magnétique nucléaire

Dans le tableau (III 5) nous remarquons que les protons du $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ sont situés respectivement dans la même zone pour tous les produits synthétisés. Il en est de même pour les protons du méthylène CH_2 hét.

Tableau III 5 : Déplacements chimiques des protons des N-alkyle, 2-aryliminothiazolidine-4-ones.

			δ ppm ; J(Hz)		
	R ₁	R ₂	R ₂	R ₁	-CH ₂ hét
Tb.1	C ₂ H ₅	3-NO ₂	/	1.19 (t, 3H, H ¹) 3.77 (q, 2H, H ²) J ³ =7.10	4.07(s)
Tb.2	C ₂ H ₅	2-OCH ₃	3.73 (s, 3H, 3H)	1.19(t, 3H, H ¹) 3,75(q, 2H, H ²) J ³ =7.07	4.00(s)
Tb.3	C ₂ H ₅	3-OCH ₃	3.74 (s, 3H, 3H)	1.17 (t, 3H, H ¹) 3,75 (q, 2H, H ²) J ³ =7.05	4.00(s)
Tb.4	C ₂ H ₅	2-C ₂ H ₅	1.09 (t, 3H, H ⁹) 2.24 (q, 2H, H ⁸) (J ³ =7.04Hz)	1.20 (t, 3H, H ¹) 3.75 (q, 2H, H ²) (J ³ =7.5Hz)	4.01(s)
Tb.5	C ₂ H ₅	3-Cl	/	1.16 (t, 3H, H ¹) 3.73 (q, 2H, H ²) (J ³ =7.10)	4.02(s)
Tb.6	C ₂ H ₅	3-Br	/	1.16 (t, 3H, H ¹) 3.73 (q, 2H, H ²) J ³ =7.11	4.03(s)
Tb.7	C ₂ H ₅	3-OH	9.47 (S, 1H, H ¹⁰)	1.16 (t, 3H, H ¹) 3.73 (q, 2H, H ²) J ³ =7.03	3.99 (s)
Tb.8	(CH ₃) ₃ C	4-OCH ₃	3.77 (s, 3H, H ²)	1.20(s, 9H, H ¹)	4.10 (s)
Tb.9	(CH ₃) ₂ CH CH ₂	4-OCH ₃	3.73 (s, 3H, H ⁸)	0.99 (d, J ³ =6.73, 6H, H ¹) 2.14 (m, J ³ =6.85, 2H, H ²) 3.55 (d, J ³ =7.39, 2H, H ³)	4.01 (s)
Tb.10	CH ₃	4-OCH ₃	3.73 (s, 3H, H ⁸)	3.15(s, H ¹ , 3H)	4.10 (s)

Dans la RMN du carbone 13, la fonction imine(C=N) et la fonction amide (N-C=O) caractérisent l'iminothiazolidin-4-one. Les déplacements chimiques sont respectivement de l'ordre de 154 -158 ppm et 171-172 ppm tableau (III 6).

Les spectres de RMN obtenus montrent clairement que la réaction donne un seul isomère.

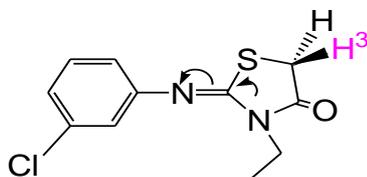
Tableau III 6 : Déplacements chimiques du carbone 13 des mono N-alkyle, -2-arylimino thiazolidine-4-ones.

	R ₁	R ₂	δ ppm				
			R ₂	R ₁	(C=O)	(C=N)	-CH ₂ (hété)
Tb.1	C ₂ H ₅	3-Cl	/	12.66 (CH ₃) 37.69 (CH ₂)	172.23	156.81	33.16
Tb.2	Ethyl	3-OH	9.47	12.73(CH ₃) 32.94(CH ₂)	172.15	158.57	32.95
Tb.3	(CH ₃) ₃ -C	4-OCH ₃	55.63	29.59(CH ₃)	171.04	158.90	33.44
Tb.4	C ₂ H ₅	2-OCH ₃	55.88	12.72(CH ₃) 37.82(CH ₂)	172.18	155.55	33.01
Tb.5	C ₂ H ₅	3-OCH ₃	55.49	12.72 (CH ₃) 37.83 (CH ₂)	172.15	155.42	32.99
Tb.6	Esobutyl	4-OCH ₃	55.61	20.39 (CH ₃) 26.68 (CH) 49.70(CH ₂)	172.58	156.53	32.73
Tb.7	Méthyl	4-OCH ₃	55.62	29.61 (CH ₃)	172.35	156.55	32.98
Tb.8	C ₂ H ₅	2-C ₂ H ₅	14.99 24.76	12.83(CH ₃) 37.81(CH ₂)	172.09	154.77	33.05
Tb.9	C ₂ H ₅	3-Br	/	12.65(CH ₃) 37.88 (CH ₂)	172.12	156.69	33.18
Tb.10	C ₂ H ₅	2-NO ₂	/	12.64 (CH ₃) 37.96(CH ₂)	172.13	157.83	33.32

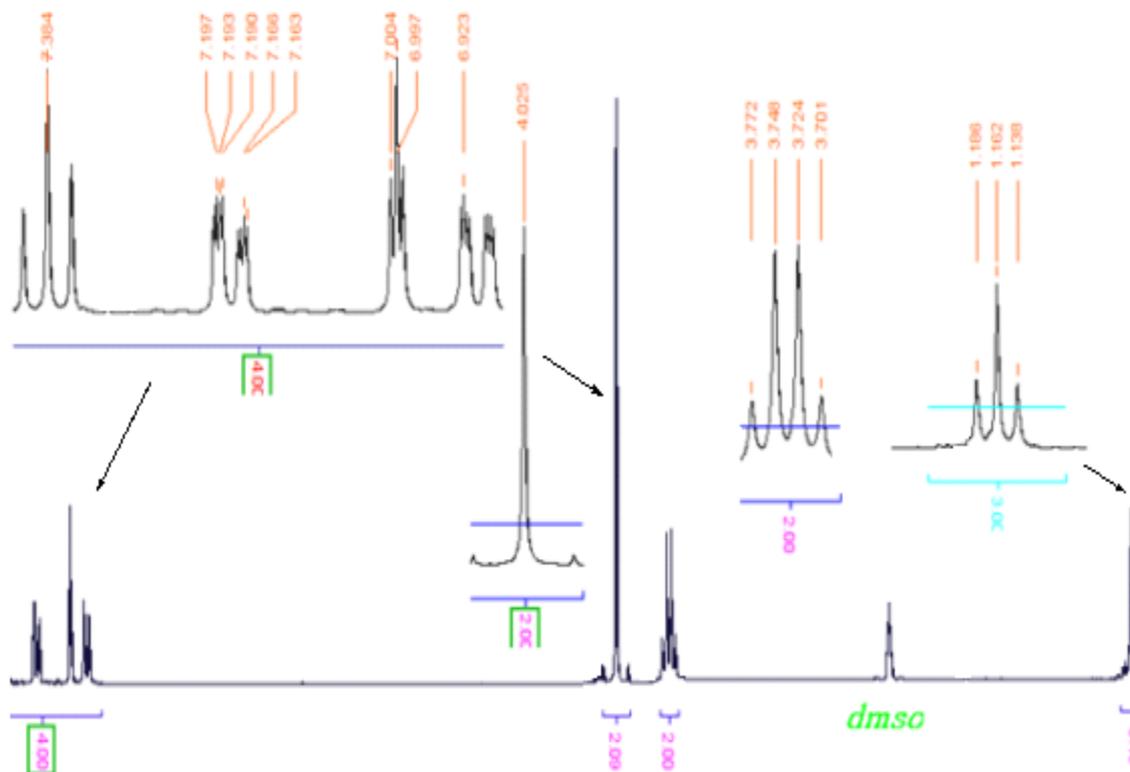
Nous allons analyser les spectres de tous les produits synthétisés un par un pour mettre en évidence le régio-isomère obtenu. Nous allons analyser les déplacements chimiques des groupements alkyles, carbonyle et imine seulement. Les aryles apparaissent à peu près dans le même domaine.

III .b.1.6. Caractérisation de (Z) -3-N-(éthyl)-2-N'-(chlorophénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.1)

Les signaux donnés par le spectre (III.9) indiquent la présence d'un seul isomère. Selon les valeurs des déplacements chimiques des protons du groupement N-CH₂-CH₃ respectivement 1.16 ppm 3.73 ppm et la valeur de pKa de la chloro phénylamine (3.52 ppm) nous proposons la structure suivante :



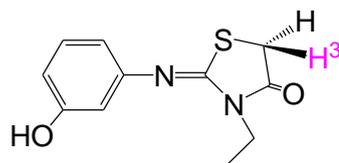
Tb.1



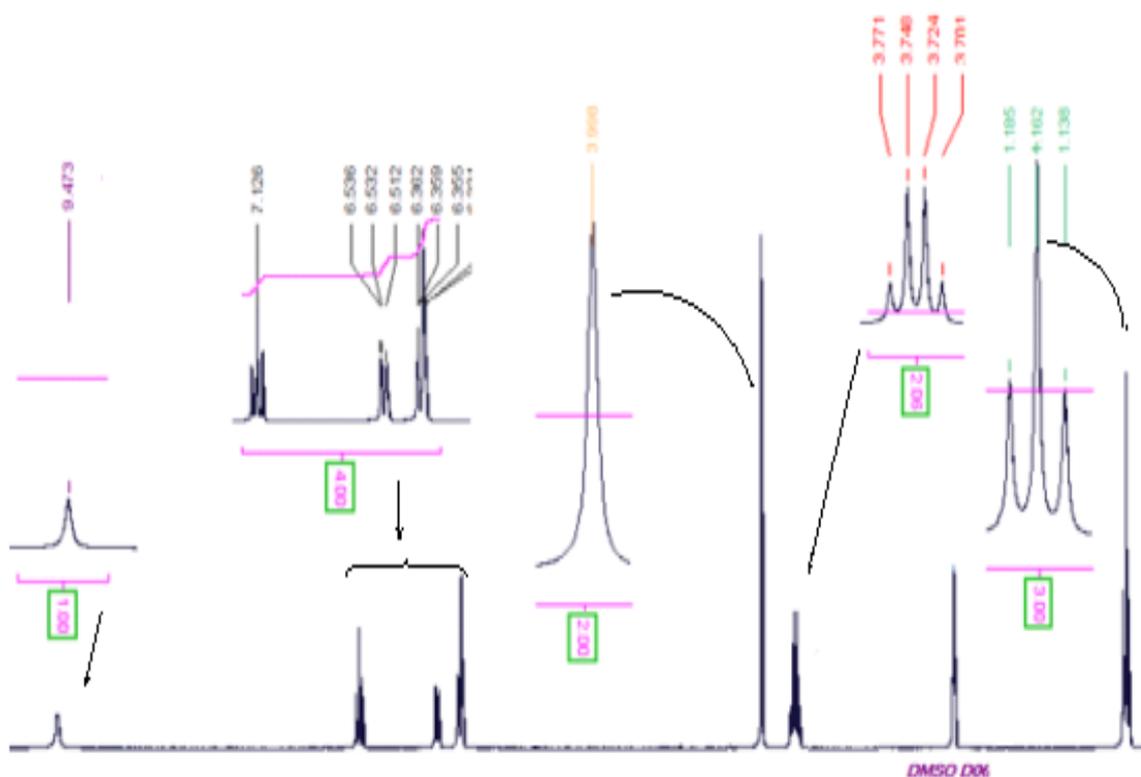
Spectre III.9 : RMN ¹H de (Z)-2-N-(chlorophénylimino)-3-N'-éthylthiazolidine-4-one.

III .b.1.7. Caractérisation de (Z)-3-N-(éthyl)-2-N'-(3-hydroxyphénylimino) thiazolidine-4-one(Ta.2)

Le spectre RMN ^1H (III.10) montre l'apparition d'un triplet à 1.16ppm pour les protons $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, un quadruplet à 3.73ppm pour les protons $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, un singulet à 3.99 ppm attribué au groupement méthylène $\text{CH}_2\text{-hét}$. L'étalement des multiplets et l'intégration des protons montrent clairement que nous avons un seul isomère. En comparaison avec les spectres ci-dessus, nous proposons la structure suivante :



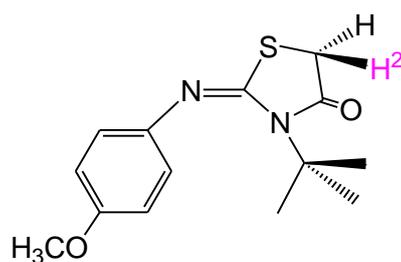
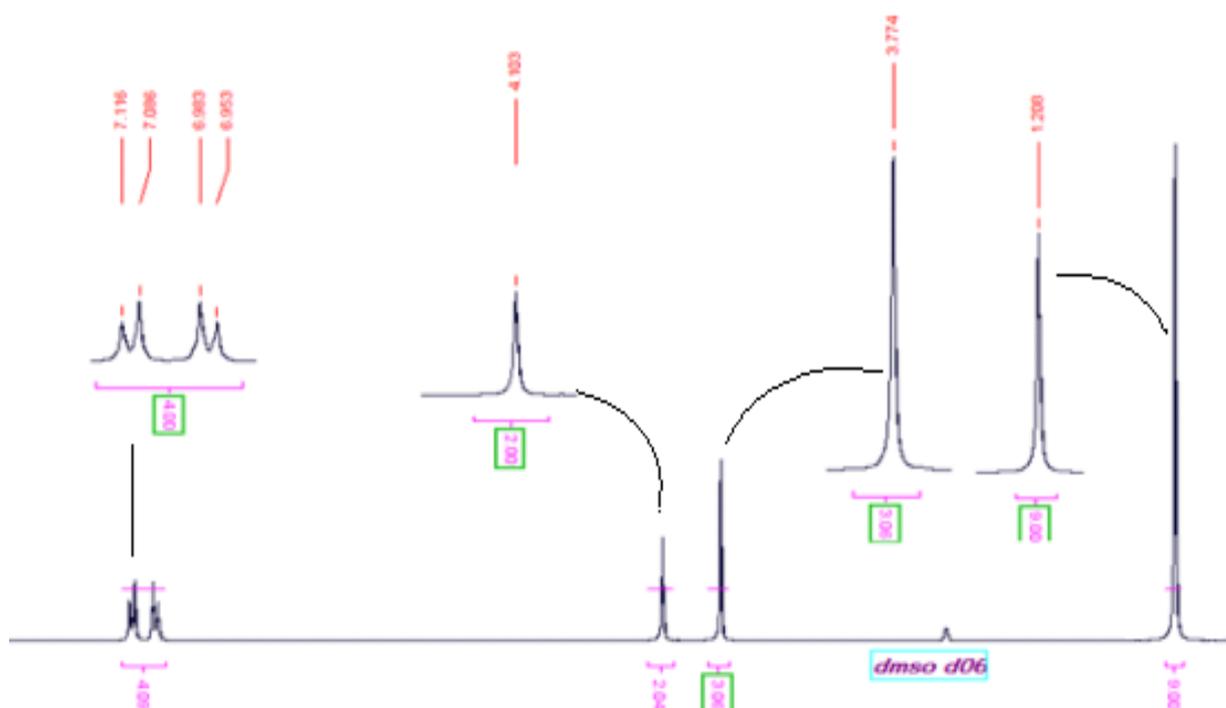
Tb.2



Spectre III.10 : RMN ^1H de (Z)-3-N-(éthyl)-2-N'-(3-hydroxyphénylimino) thiazolidine-4-one.

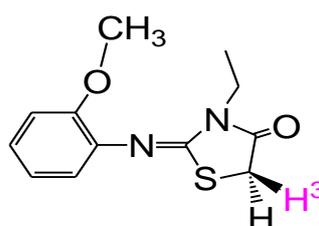
III .b.1.8. Caractérisation de 3-N-tert-butyle-2-N'-(4-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-oneTb.3

Dans le spectre (III.11) un singulet à 1.20 ppm est assigné aux protons (H^1) du CH_3 , quant aux protons du méthylène CH_2 -hét et du phényle (H^4 , H^5 , H^6 et H^7), ils apparaissent respectivement sous forme d'un singulet à 4.10 ppm. Et un multiplet dans l'intervalle 6.90-7.15 ppm. Le groupement $p-OCH_3$ apparait sous forme d'un singulet à 3.73 ppm. A la différence de ce qui a été obtenu en milieu acide, le régioisomère ou l'azote le plus basique est obtenu.

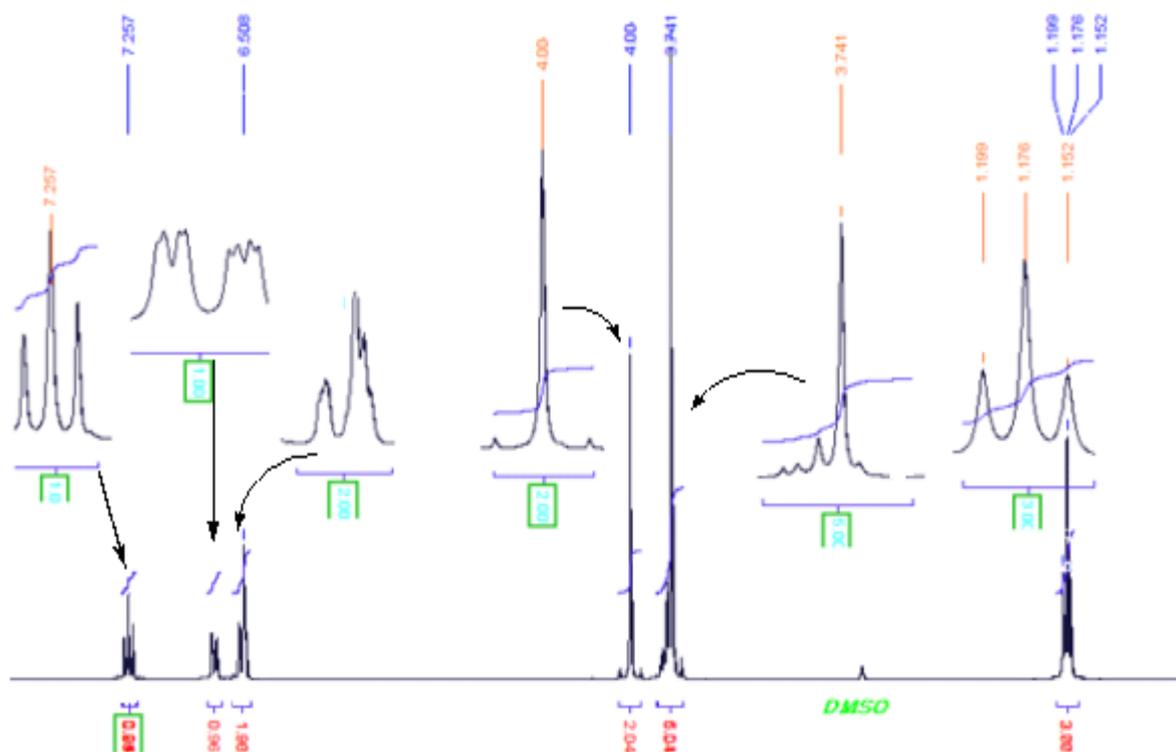
**Tb.3****Spectre III.11 : RMN 1H de 3-N-tert-butyle-2-N'-(4-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-one**

III .b.1.9. Caractérisation de (Z)-3-N-(éthyl), 2-N'-(-2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.4)

Le spectre RMN ^1H (III.12) montre l'apparition d'un triplet à 1.17 ppm pour les protons $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, un quadruplet à 3.74 ppm pour les protons $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, un singulet à 4.00 ppm attribués au groupement méthylène $\text{CH}_2\text{-hét}$. L'étalement des multiplets et l'intégration des protons montrent clairement que nous avons un seul isomère. En comparaison avec la catalyse acide le produit obtenu en milieu basique est le même c'est-à-dire le régioisomère -3-N-éthyl, 2-N'-(-2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.4).



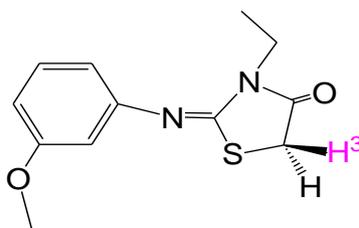
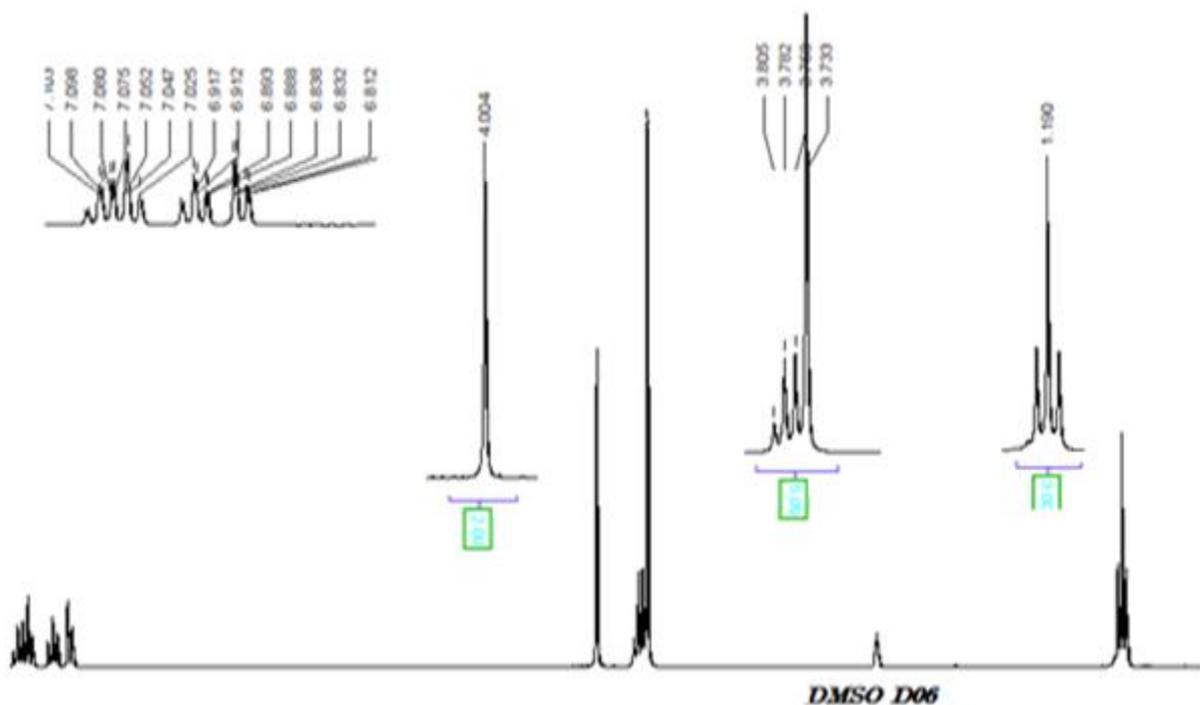
Tb.4



Spectre III.12 : RMN ^1H de (Z)-3-N-éthyl, 2-N'-(-2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one.

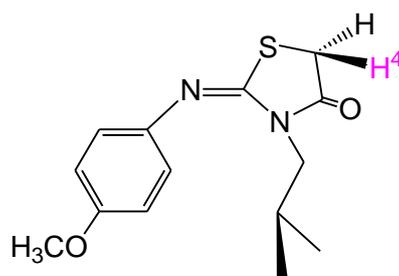
III .b.1.10. Caractérisation de (Z)-3-N-éthyle, 2-N'-(3-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.5)

Le spectre (III.13) est semblable au spectre (III.5) avec une légère différence dans les déplacements chimiques, d'autre part les signaux indiquent un seul isomère. En comparaison avec ce qui a été obtenu au milieu acide la structure est la suivante :

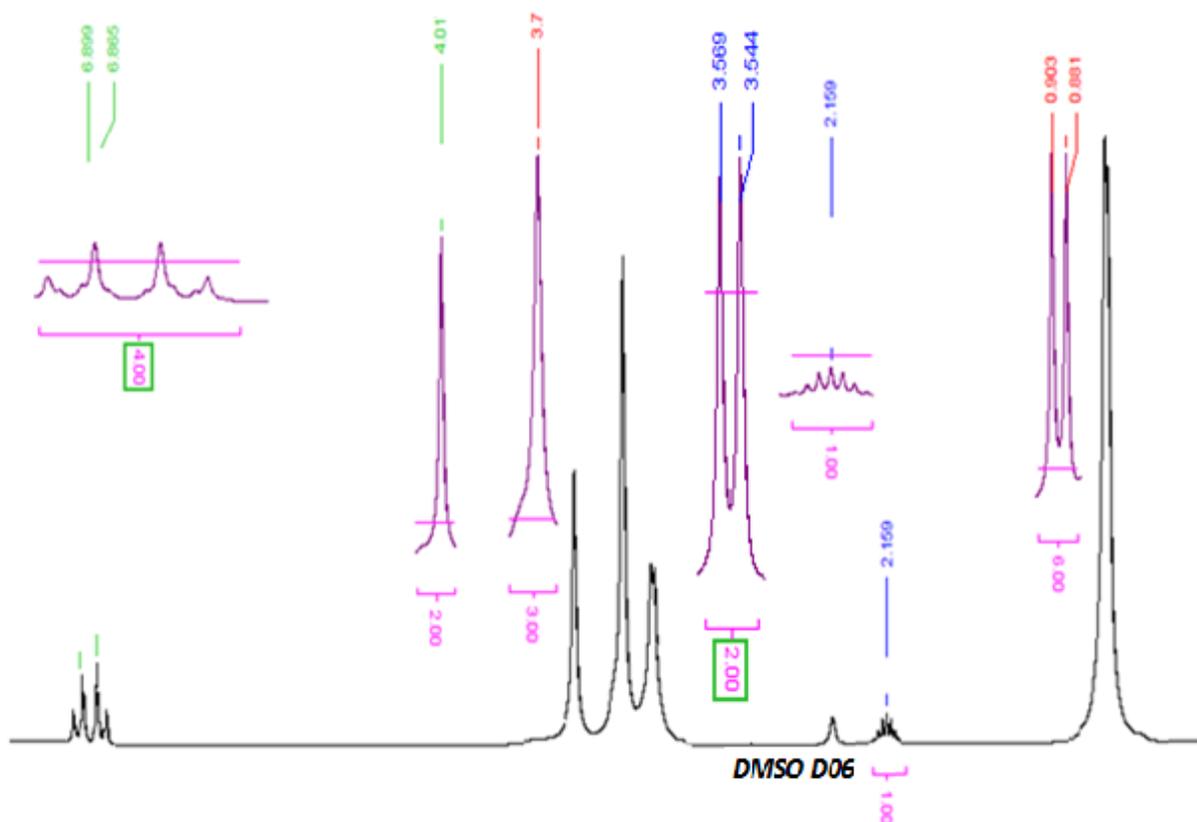
**Tb.5****Spectre III.13 : RMN ¹H de (Z)-3-N-éthyl, 2-N'-(3-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one**

III .b.1.11. Caractérisation de (Z) 3-N-isobutyle-2-N'-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.6)

Le Spectre (III.14) du proton ^1H indique la présence d'un seul isomère. Les valeurs des déplacements chimiques du $-\text{CH}_2\text{hét}$ et du $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ respectivement de 4.01ppm et 3.55ppm correspondent au 3-N-isobutyle-2-N'-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one qui est minoritaire en milieu acide.



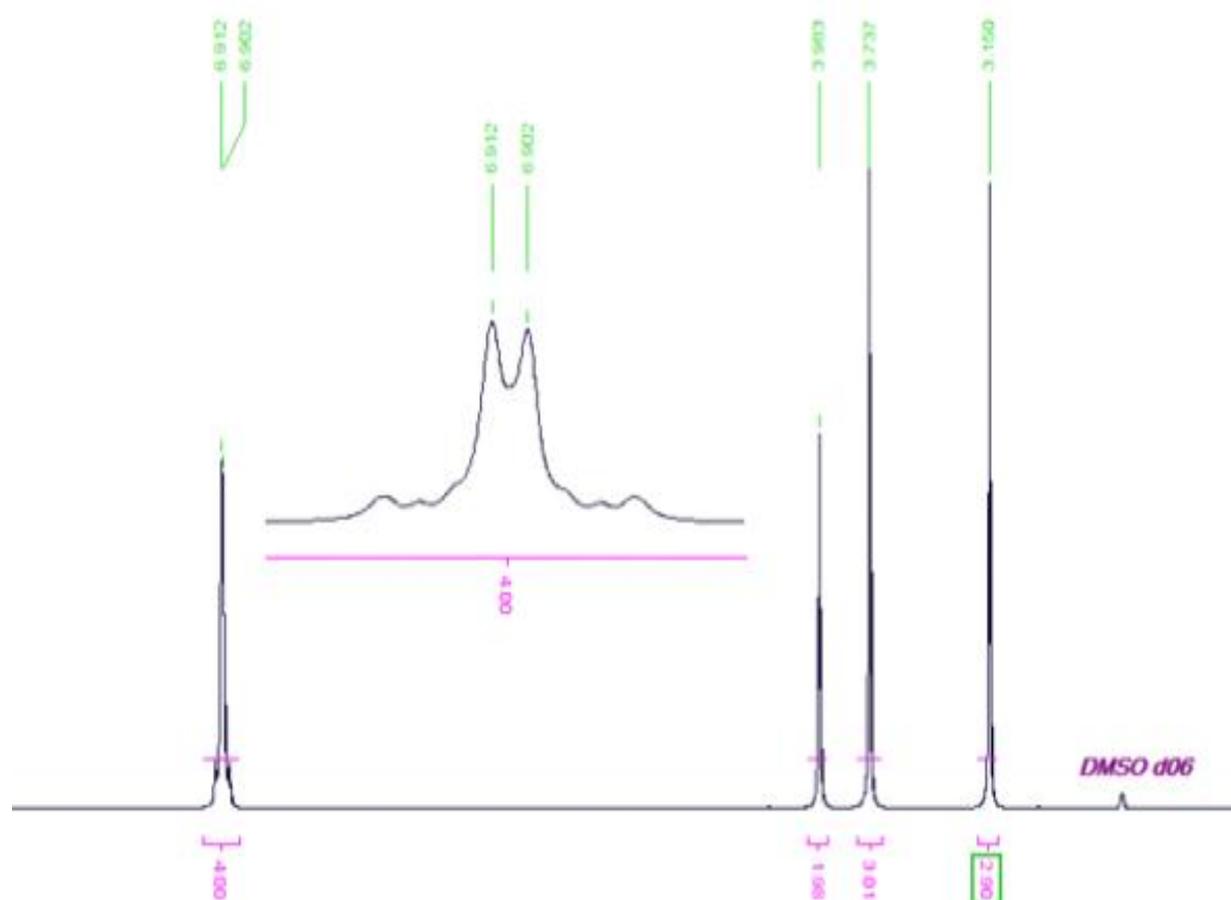
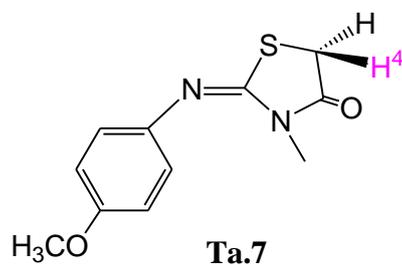
Tb.6



Spectre III.14 : RMN ^1H de (Z) 3-N-isobutyle-2-N'-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one.

III .b.1.12. Caractérisation de (Z) 3-N-(méthyl)-2-N'-(4-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-one (Tb.7)

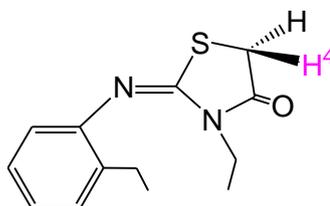
Le spectre du proton ^1H (III.15) indique la présence d'un seul isomère, correspondant à 3-N-méthyl-2-N'-(4-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-one



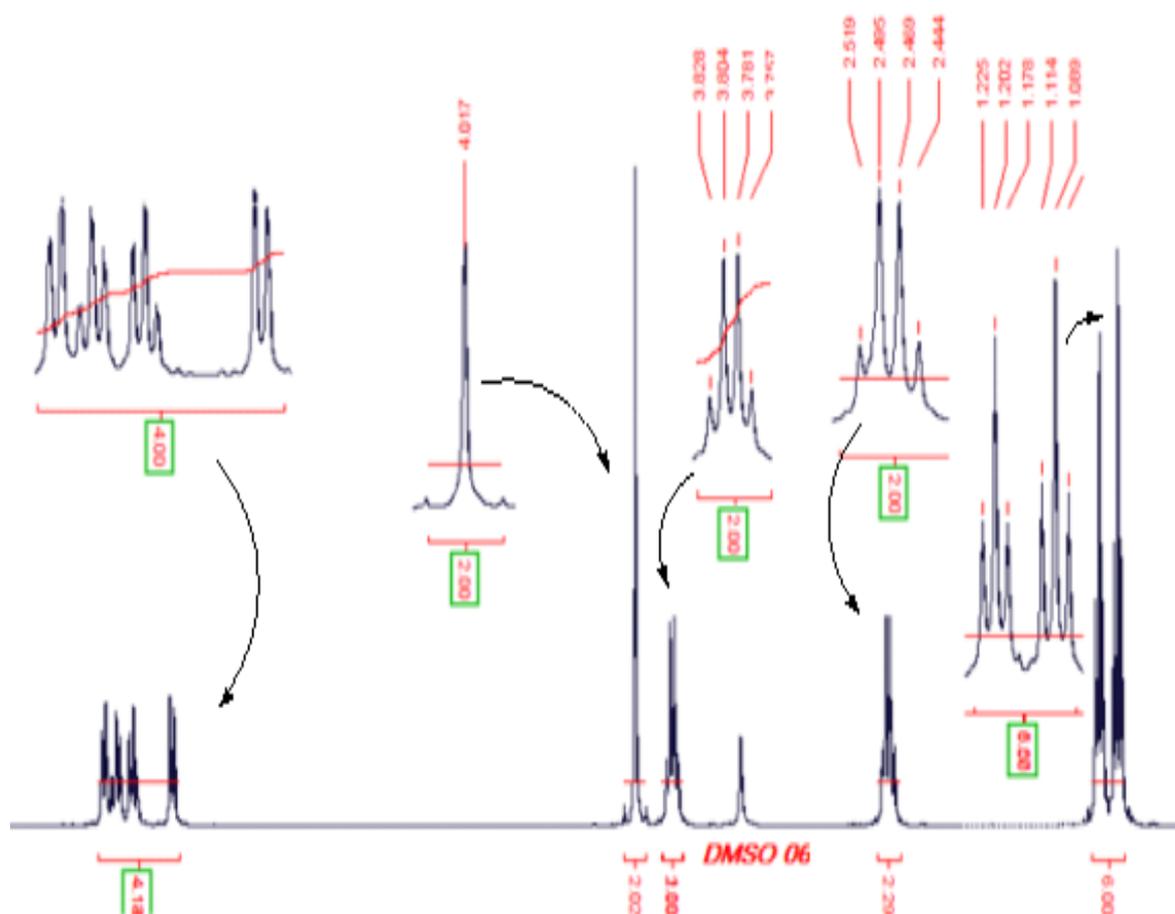
Spectre III.15 : RMN ^1H de -3-N-(méthyl) 2-N'-(2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one.

III .b.1.13. Caractérisation de (Z)-3-N-(éthyl)-2-N'-(2-éthylphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.8)

Le spectre (III.16) nous retrouvons les mêmes valeurs des déplacements chimiques des protons du N-CH₂-CH₃. L'étalement des signaux du spectre indique la présence d'un seul isomère dans la structure proposée est la suivante :



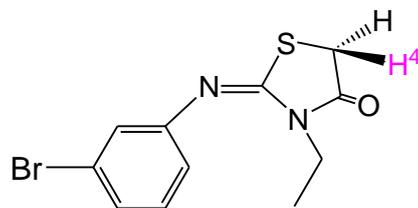
Tb.8



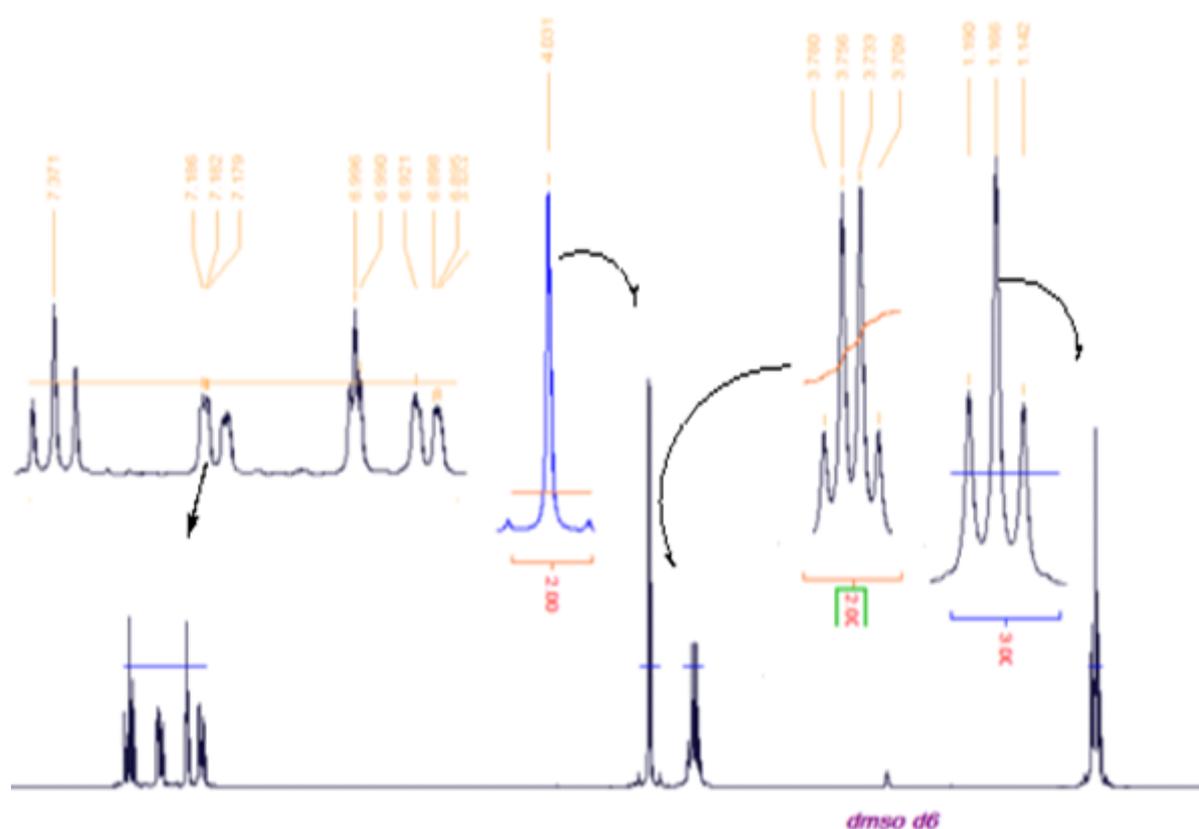
Spectre III.16 : RMN 1H de (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(2-éthylphénylimino) thiazolidine-4-one.

III .b.1.14. Caractérisation de (Z) 3-N-(éthyl)-2-N'-(3-Bromophénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.9)

Le spectre (III.17) est analogue à celui du composé chloré. Les valeurs des pKa sont très différentes, nous proposons la structure suivante :



Tb.9



Spectre III.17 : RMN ^1H de (Z) -3-N-éthyl-2-N'-(Bromophénylimino)-thiazolidine-4-one

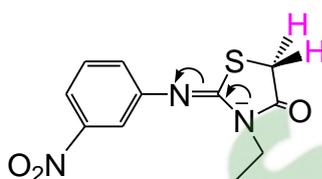
III .b.1.15. Caractérisation de la (Z) 3-N-(éthyl) 2-N'-(3-nitrophénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.10)

Le spectre RMN ^1H (III.18) montre l'apparition d'un triplet à 1.19 ppm pour les protons $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, un quadruplet à 3.77 ppm pour les protons $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ avec une constante de couplage $J^3=7.10$ Hz, un singulet à 4.00 ppm attribué au groupement méthylène $\text{CH}_2\text{-hét}$. L'étalement des multiplets et l'intégration des protons montrent clairement que nous avons un seul isomère.

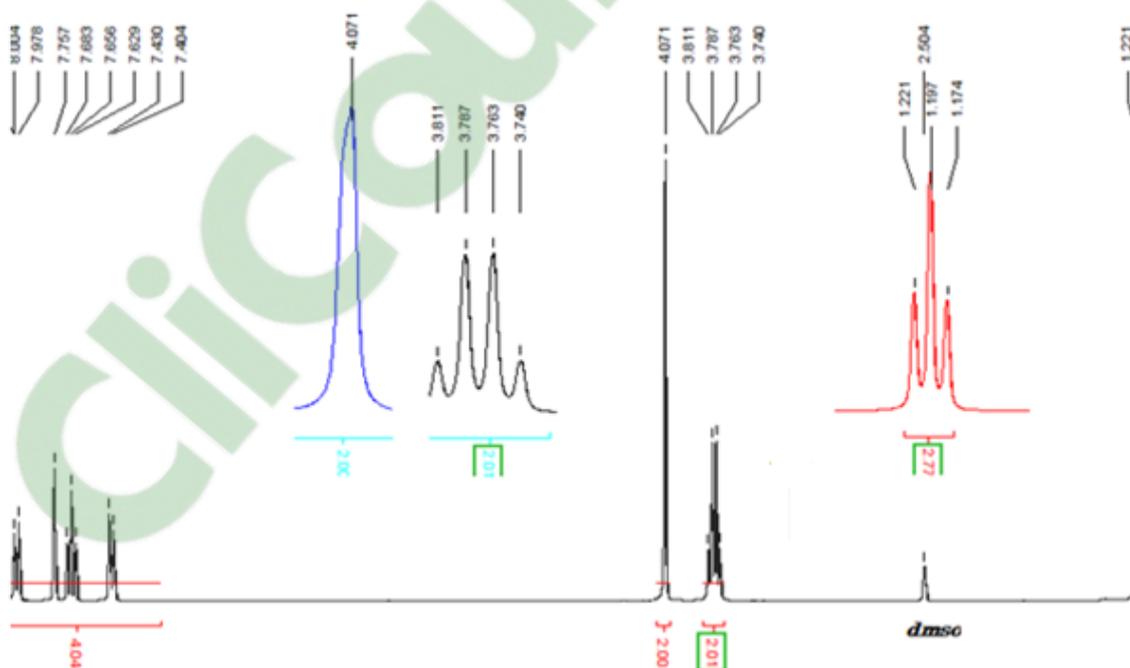
Ceci est confirmé par la RMN ^{13}C . En effet les carbones quaternaires de la fonction amide ($\text{C}=\text{O}$) et la fonction imine ($\text{C}=\text{N}$) absorbent dans un champ très faible et les signaux sont observés à 172.13 et 157.83 ppm.

Ceci est confirmé par le fort déblindage du groupement méthylène $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ dû à l'effet généré par l'extension de la délocalisation du doublet libre de l'azote accentué par l'effet attracteur de groupement nitrophényl.

En conclusion puisque qu'on se réfère à l'effet de la basicité, avec un $\text{pK}_a = 2.46$ de la 3-nitroaniline et de 10,7 de l'éthylamine nous pouvons proposer la structure suivante :



Tb.10



Spectre III.18 : RMN ^1H de (Z)-3-N-éthyle, 2-N'-(3-nitrophénylimino) thiazolidine-4-on.

III .b.2. Configuration des composés obtenus

La configuration syn(Z) et anti(E) des imines correspondantes est attribuée sur la base des déplacements chimiques en résonance magnétique du (carbone 13) de la fonction ($\text{C}=\text{N}$).

Tableau III 7 : La configuration syn(Z) et anti(E) des imines.

Configuration	Z	E
(ppm) C=N	166.22-151.54	150.99-149.20 ^[14, 15]

La configuration Syn (Z) est la configuration la plus stable par rapport à la configuration Anti(E), à cause de l'encombrement stérique qui existe entre les deux groupements : (imino-aryl et hét3-N-alkyle) ou (imino-alkyle et hét3-N-aryl) et selon le tableau (III 7), les valeurs du déplacement chimique de la fonction imine sont proches de la configuration (Z)^[14, 15].

Mais il serait intéressant de déterminer la structure par hydrolyse de l'imino-thiazolidinone ou encore mieux par DRX afin de lever toute ambiguïté.

III .c. Synthèses des bis 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one

Dans le même ordre d'idée nous avons synthétisé des bis thiazolidine-4-ones en milieu acide et basique.

III .c.1. En milieu acide et basique

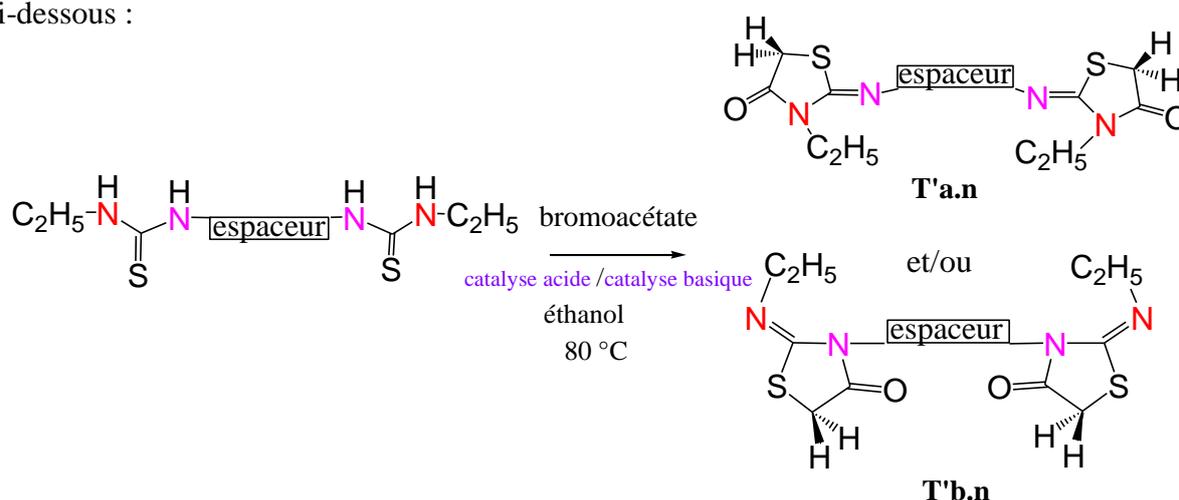
III .c.1.1. Mode opératoire générale

Le mode opératoire utilisé est le même que celui des mono -2-iminothiazolidine-4-ones.

Un mélange équimolaire d'une bis thio-urée et de l'éthyle bromoacétate en présence de **ZSM-5** ou **acétate de sodium** dans de l'éthanol absolu est porté au reflux dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant surmonté d'un desséchant (CaCl₂) le temps de réaction est variable. L'excès d'éthanol est distillé et le mélange est mis dans l'eau glacée, les cristaux récupérés sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

III .c.1.2 Mécanisme réactionnel

Le schéma général de la réaction de cyclisation de l'iminothiazolidin-4-one est donné ci-dessous :

**Schéma 38** : Mécanisme de la réaction de cyclisation de bis 2-iminothiazolidine-4-one.

La réaction peut conduire à plusieurs isomères mais dans notre travail nous n'avons eu que deux régioisomères.

Les analyses infrarouges montrent l'absence de la bande vibration caractéristique de thio-urée et la présence du bande de vibration de carbonyle (N-C=O) et de l'imino(C=N) qui confirme la réalisation de la cyclisation.

Tableau III 8 : Caractéristiques physiques et les bandes de vibration en IR des fonctions imine et carbonyle des bis N-aryl /éthyl-N'-(aryl /éthyl) iminothiazolidin-4-ones.

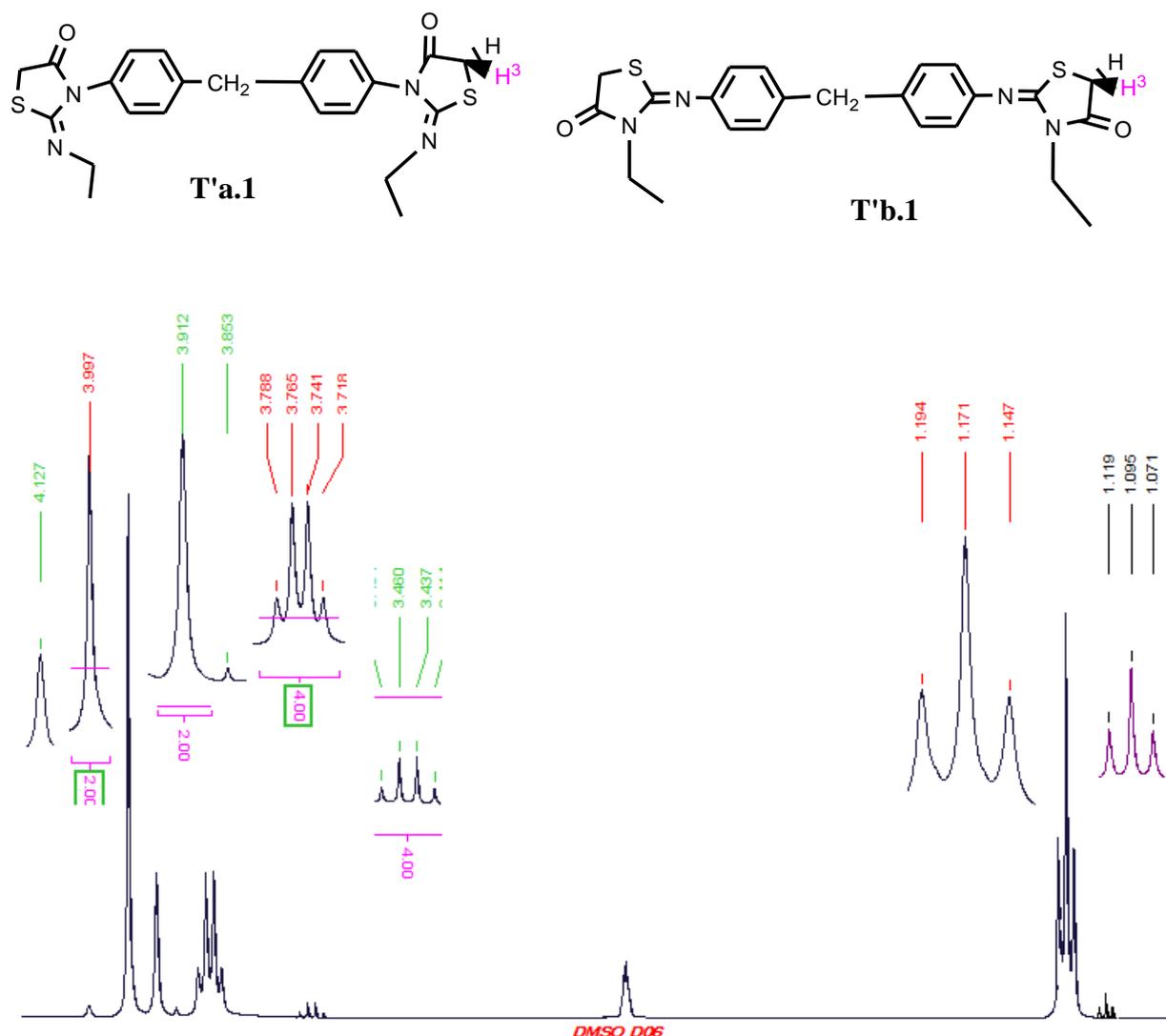
Milieu	Composé		Rdt	Ratio T'b.1/ T'a.1	δ (ppm)	
					C=N	C=O
Acide	T'a.1	T'b.1	95	91/09	1642.09	1709.595
	T'a.2	T'b.2	91	95/05	1625.16	1721.16
Basique	T'a.1	T'b.1	92	100/00	1636.20	1728.52
	T'a.2	T'b.2	90	100/00	1609.98	1719.96

A l'aide de la RMN, nous allons mettre en évidence la structure des régio-isomères.

III .c.2. Synthèses des bis 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one en milieu acide

III .c.2.1. Caractérisation des (Z) 4,4' bis (3-N-méthylphényl-2-N' (2-éthylimino) thiazolidine-4-one) méthane (T'a.1) et (Z)4,4' bis(3-N-éthyle-2-N' (2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one) méthane (T'b.1)

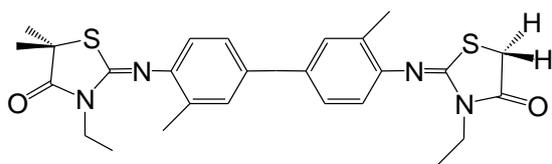
L'étalement des signaux du spectre de RMN ¹H (III.19) du composé obtenu à partir de la 4, 4'-bis] (N-éthyl, N'phényl) thiourée] méthane indique deux régioisomère. Le composé dont les protons sont déblindés, correspond à la 4,4' bis [-3-N-méthylphényl-2-N' (2-éthylimino) thiazolidine-4-one méthane] T'a.1, régioisomère **minoritaire**. Le deuxième régioisomère 4,4' bis [-3-N-éthyle-2-N' (2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one) méthane] T'b.1 est **majoritaire**.



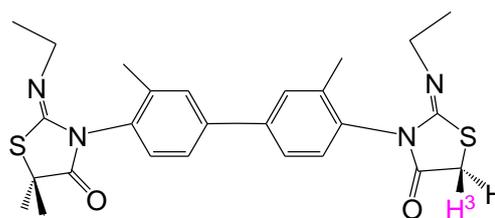
Spectre III.19 : RMN ¹H de 4,4' bis (-3-N-méthylphényl-2-N' (2-éthylimino) thiazolidine-4-one) et 4,4' bis (-3-N-éthyle-2-N' (2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one).

III .c.2.2. Caractérisation des (Z) 4,4' bis[-3-N-méthylphényl-2-N'(2-éthyl-imino)thiazolidine-4-one) méthane] (T'a.2) et (Z)4,4' bis[-3-N-éthyle-2-N' (2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one) méthane] (T'b.2)

L'étalement des signaux du spectre de RMN ¹H (III.20) du composé obtenu à partir de la 4, 4'-bis] (N-éthyl, N'phényl) thio-urée] indique deux régioisomère. Le composé dont les protons sont déblindés, δ CH₂hét 4.12 ppm et δ N-CH₂-CH₃=3.44 ppm, correspond à la 4,4' bis [(-3-N-méthylphényl-2-N' (2-éthylimino) thiazolidine-4-one)] (T'a.2), régioisomère minoritaire. Le deuxième régioisomère 4,4' bis [(-3-N-éthyle-2-N' (2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one)] (T'b.2) est majoritaire. Les déplacements chimiques du CH₂hét est de 4.03 pmm et ceux du N-CH₂-CH₃ est de 3.81 ppm, ce qui confirme la structure du deuxième régioisomère.

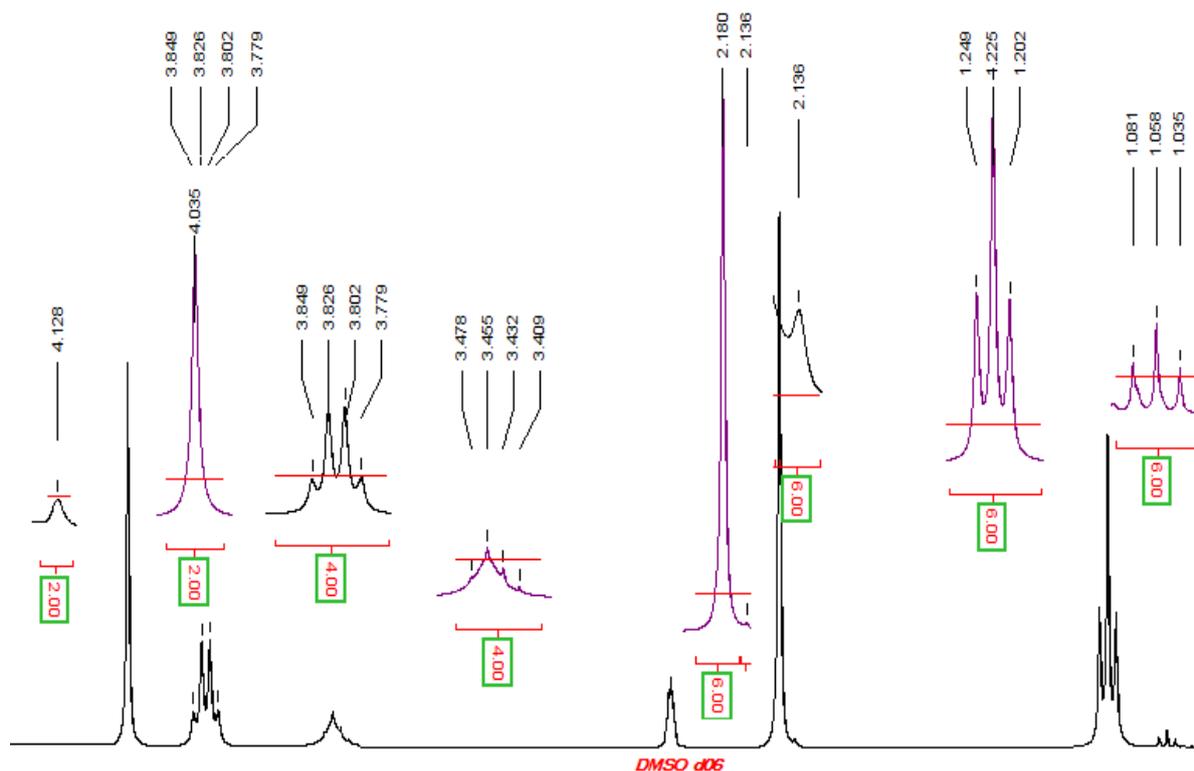


T'b.2



T'a.2

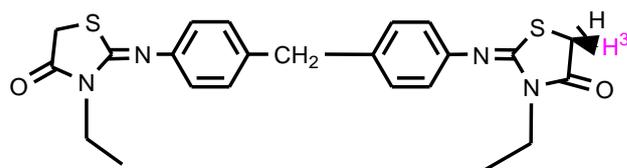
Spectre III.20 : RMN ^1H des 4,4' bis[-3-N-méthylphényl-2-N'(2-éthylimino) thiazolidine-4-one] et 4,4' bis[-3-N-éthyle-2-N' (2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one].



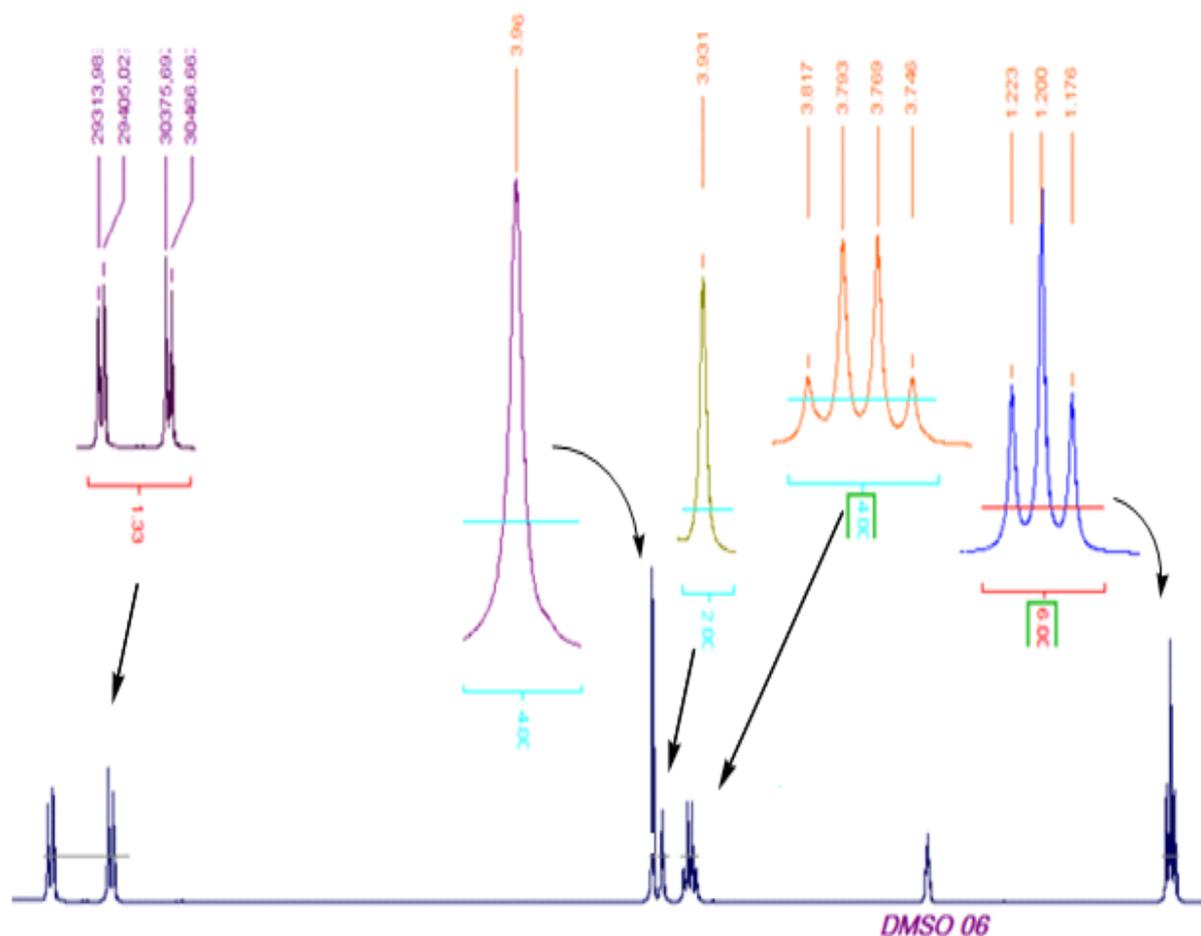
III .c.3. Synthèses des bis 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one en milieu basique

III .c.3.1. Caractérisation du régioisomère (Z) 4,4' bis (-3-N-éthyle-2-N'-(phénylimino) thiazolidine-4-one) méthane (T'b.1)

L'étalement des signaux du spectre de RMN ^1H (III.21) du composé obtenu à partir de la 4, 4'-bis[N-éthyl, N'phényl] thiourée] méthane indique un seul régioisomère. Nous retrouvons le même déblindage des protons du N- CH_2 - CH_3 ainsi que le déplacement chimique de CH_2 hét qui est de 3.99 ppm. La structure proposée est la suivante :



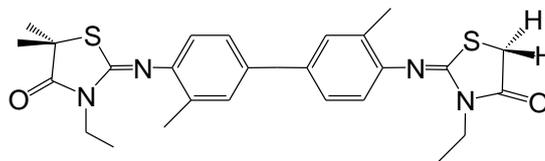
T'b.1



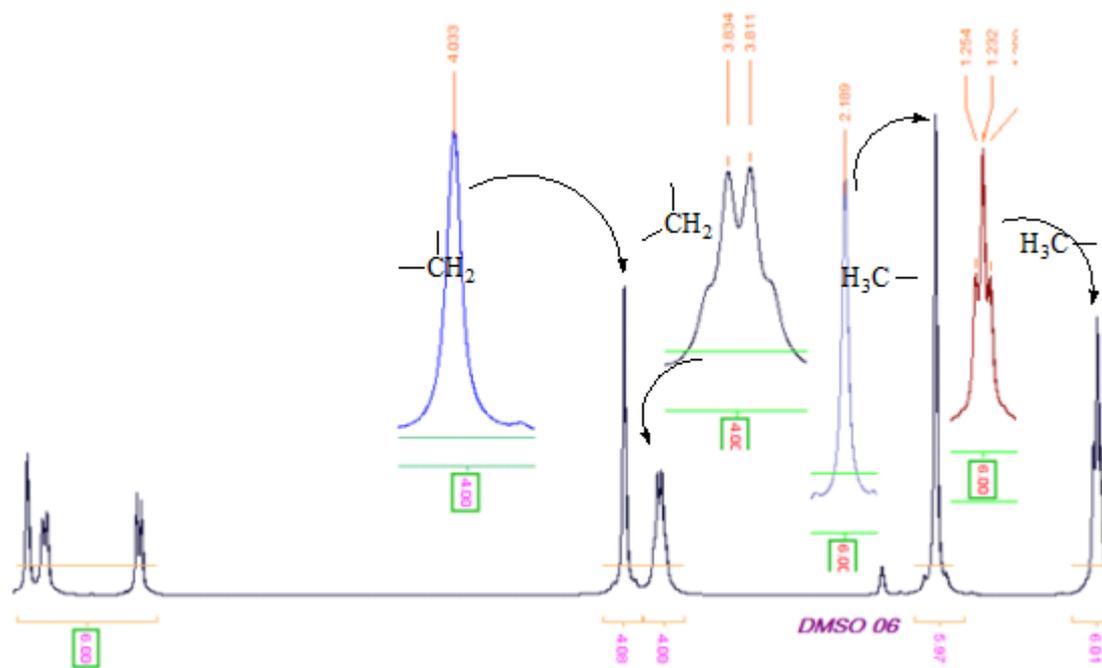
Spectre III.21 : RMN ^1H de (Z) 4,4' bis (-3-N-éthyle-2-N'-(phénylimino) thiazolidine-4-one) méthane

III .c.3.2. Caractérisation du régioisomère (Z) 4,4' bis [-3-N-éthyle-2-N'(2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one]T'b.2

L'étalement des signaux du spectre de RMN ^1H (III.22) du composé obtenu à partir de la 4, 4'-bis] (N-éthyl, N'phényl) thiourée] indique un seul régioisomère. Nous retrouvons le même déblindage des protons du N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ (3.81 ppm) ainsi que le déplacement chimique de CH_2 hét qui est de 4.03 ppm. En comparaison avec ce que nous avons trouvé en milieu acide la structure proposée est la suivante :



T'b.2



Spectre III.22 : RMN ¹H de (Z) 4,4' bis [(-3-N-éthyle-2-N'(2-méthylphénylimino)thiazolidine-4-one)].

CHAPITRE IV

Partie expérimental

IV. Partie expérimentale

Les produits et solvants utilisés

- Les amines, l'éthylisotiosyanate et le 4-métoxyphénylisotiocyanate sont commerciaux par Sigma-Aldrich, Fluka, Acros et Alfa Aesar.
- Les solvants utilisés sont commercialisés par Carlo Erba et SDS.

Les appareils utilisés

- **IR** : Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer Spectrum BX FT-IR à l'aide de pastille KBr. Les valeurs des bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .
- **RMN** : Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont obtenus sur les appareils brücker AC 250 (250 MHz pour les protons ^1H , et 75 MHz pour les carbones ^{13}C).
- **Banc Köfler** : Les températures de fusions notées Tf sont déterminées par un Büchi 510 ou sur banc Köfler.
- **Lampe UV** : Les réactions sont suivies par CCM (gel de silice 60 F254 Merck, 0.15mm d'épaisseur) au moyen d'une lampe UV ($\lambda=254$ et 366 nm).

IV .1. Rappel sur les méthodes d'analyse

Ces techniques permettent d'avoir des données conduisant à l'identification des structures moléculaires organiques. Les plus utilisées au cours de notre travail ont été : CCM, UV, IR, RMN ^1H et ^{13}C .

Les points de fusion notés Tf sont déterminés par un Büchi 510 ou sur banc Köfler.

➤ **Analyse chromatographique**

La chromatographie est une technique fréquemment utilisée pour séparer et identifier les espèces chimiques constituant un corps. Bien que cette technique ait été développée à l'origine pour séparer des substances colorées d'où son nom dérive (khrôma qui signifie couleur en grec), elle est d'une grande efficacité pour l'analyse des substances organiques.

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

La chromatographie sur couche mince est un phénomène d'adsorption que l'on effectue surtout en vue d'une analyse et de séparation des espèces chimiques constituant un corps. L'appareillage utilisé pour la chromatographie sur couche mince est relativement simple. Elle est composée d'une plaque et d'une cuve rectangulaire pour l'élution. Cette dernière dépend du choix des phases stationnaires et mobiles (éluant). Les phases stationnaires les plus utilisées en chromatographie sur couche mince sont le gel de silice, l'alumine et la cellulose en poudre.

Protocole expérimental

Sur une plaque de gel de silice « MERCK » 60F254 de 2 x 5 cm. on trace au crayon un trait horizontal à une distance de 0.5 cm du bord inférieur et à 0.2 cm du bord supérieur. On dilue l'échantillon dans le solvant et on dépose une goutte sur le trait du bord inférieur. La plaque est alors introduite dans une cuve contenant l'éluant.

Lorsque l'éluant atteint le front de la plaque, cette dernière est retirée de la cuve et puis séchée. Les taches apparaissant à l'aide d'un révélateur ou une lampe UV sont caractérisées par un facteur de rétention (Rf) qui est défini comme étant le rapport entre la distance parcourue par la substance (X) sur la distance parcourue par le front de l'éluant (Y).

IV .2. Analyse spectroscopique

L'identification des structures moléculaires organiques se fait généralement par utilisation combinée de plusieurs techniques spectroscopiques telles que la spectroscopie IR. La spectroscopie RMN du ^1H et RMN du ^{13}C .

➤ Spectroscopie Infra-rouge (IR)

La spectroscopie infrarouge (IR) est une technique d'analyse qui sert principalement à déterminer la présence de groupements fonctionnels dans les molécules organiques et les structures dans certaines molécules simples. Elle est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par l'échantillon analysé.

Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans l'échantillon ^[1].

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil à transformée de Fourier JASCO FT/IR4200 Fourier Transform Infrared Spectrometer.

➤ Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La résonance magnétique nucléaire ou RMN est une technique utilisée pour l'analyse des structures de nombreuses molécules chimiques. Elle sert principalement à la détermination structurale des composés organiques. Cette méthode repose essentiellement sur le phénomène de magnétisme. En effet, les noyaux de certains atomes (^1H , ^{13}C , etc...) possèdent un moment magnétique nucléaire, c'est-à-dire qu'ils se comportent comme des aimants microscopiques caractérisés par une grandeur quantique appelée «le spin».

La technique de RMN étudie le comportement des noyaux atomiques en présence d'un champ magnétique externe. Le champ magnétique appliqué aux produits entraîne un dédoublement des niveaux d'énergie du spin nucléaire, de sorte qu'on puisse induire des transitions entre eux suite à l'absorption d'une radiation électromagnétique adéquate.

➤ **RMN ^1H du proton**

Le spectre RMN du proton est une méthode puissante utilisée dans la détermination structurale des composés organiques inconnus. Il fournit de nombreuses informations telles que les différents types d'hydrogènes présents dans la molécule analysée.

➤ **RMN ^{13}C du carbone 13**

Cette technique permet de mettre en évidence tous les carbones de la molécule. L'analyse se base sur les déplacements chimiques observés en fonction de l'environnement de chacun des atomes de carbone. Cette expérience permet la mise en évidence des carbones primaires (CH_3), secondaires (CH_2), tertiaires (CH) et dans une moindre mesure les carbones quaternaires.

Les spectres RMN du ^1H et du ^{13}C sont enregistrés sur un appareil **Brucker AC-300**, qui fonctionne à une fréquence de 300 MHz. Les échantillons sont dissous dans un solvant deutérié **Tableau (IV.1)** qui peut être du chloroforme, du DMSO etc... Ces solvants possèdent des déplacements chimiques spécifiques. Le tube contenant l'échantillon est soumis au champ magnétique permettant l'obtention des spectres utiles à l'identification structurale.

Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthysilane (TMS) utilisé connue référence interne pour la RMN ^1H et du ^{13}C . Les constantes des couplages (J) son exprimée en (Hz).

Les conventions suivantes ont été adoptées quant à la multiplicité des signaux : s :singulet, d : doublet, dd : doublet de doublet, t : triplet, q : quadruple, m : multiplet, sept : septet, quint : (Quintuplet)

Tableau IV.1 : Déplacement chimique (en ppm) des solvants deutériés utilisés.

Solvants	^1H (ppm)	^{13}C (ppm)
DMSO-d_6	2.5 (Quintt)	39.43 (sept)

IV .3. Rappel sur les Zéolithes

➤ **Définition**

Les zéolithes ont été découvertes en 1756 par Crönstedt. Zéolithe veut dire « pierre qui bout », zéo veut dire « pierre » et lithos « bouillir ».

Il existe 60 zéolithes naturelles, mais certaines applications demandent des matériaux zéolithiques purs. En 1950, Barrer a préparé la première zéolithe ; on compte deux cents zéolithes synthétisées. Ce sont généralement des aluminosilicates hydratés de formule générale $M_{2/n}O, Al_2O_3, zSiO_2$ où n est la valence du cation M et où z peut varier de 2 à l'infini (règle de Lowenstein).

➤ Structure

La structure de ces composés, est un arrangement tridimensionnel de tétraèdres TO_4 ($T = Si$ ou Al) liés entre eux par les atomes d'oxygène pour former les sous-unités qui constituent le réseau zéolithique.

AlO₄/SiO₄ tétraédriques

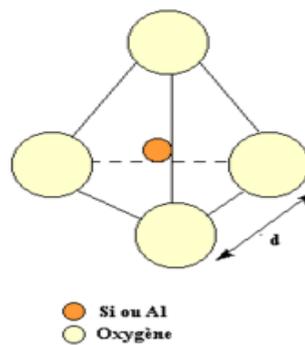


Fig. 9 : Les sous-unités TO_4 (SiO_4 ou AlO_4^-) de construction du réseau zéolithique.

L'arrangement de ces tétraèdres confère au matériau une structure constituée de canaux et de cages avec des ouvertures (des pores) comparables à la taille de nombreuses molécules organiques et communiquant avec le milieu extérieur. C'est cette structure poreuse (**Fig.2**), qui rend ces matériaux intéressants par leurs diverses applications (industrielles et environnementales) : en adsorption, catalyse et échange d'ions.

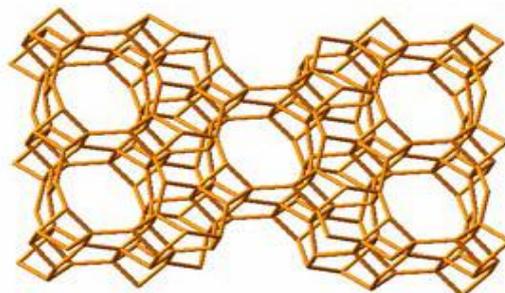


Fig. 10 : Structure poreuse de la zéolithe NaZSM-5.

➤ Classification des zéolithes

La classification des zéolithes a commencé avec les zéolithes naturelles, selon leurs structures cristallines et leurs formes [d'aiguilles ou d'agrégats, la natrolite (**NAT**), lamellaire, la mordenite (**MOR**), cubiques, la faujasite (**FAU**)].

D'autres zéolithes ont été introduites en tenant compte du rapport Si/Al et de la taille des pores.

Selon la taille des pores, nous distinguons, la classification suivante, des zéolithes :

- microporeuses : ces zéolithes possèdent des pores de diamètres inférieurs à 5 Å.
- Mésoporeuses : ces zéolithes possèdent des pores de diamètres se trouvant entre 5 et 6 Å.
- macroporeuses : ces zéolithes possèdent des pores de diamètres supérieurs à 6 Å (environ 7 Å).

➤ Synthèse

En raison de leurs nombreuses applications, l'étude de la synthèse de ces matériaux poreux est en plein essor. Le mélange réactionnel est constitué d'une source de silice, d'alumine, d'un agent mobilisateur, d'un agent structurant et de l'eau déminéralisée.

La synthèse se fait par voie hydrothermale, depuis plusieurs décennies, l'agent structurant le plus utilisé est l'hydroxyde de tétrapropyl ammonium (TPAOH). Mais d'autres molécules organiques peuvent être utilisées : la diméthylamine, la diéthylamine, la pyrrolidine, 1-6 diaminohexane, éthanol et bien d'autres).

Certains matériaux (cas de la ZSM-5 qui fait l'objet de notre travail) doivent leurs activités catalytiques à leur caractère acide, acide de Bronsted, par rapport à la présence des cations de compensation (cations ou proton) ou **acide de Lewis**.

La porosité est parfaitement contrôlée et la présence de charges dues à la présence de l'aluminium dans la charpente confère à ces matériaux des propriétés particulières qui donnent lieu à des applications très diverses (échange ionique, séparation, adsorption, catalyse). En raison de forte demande de zéolithes pures, stables et à grandes ouvertures de pores, leur synthèse est un défi à relever par les spécialistes de la synthèse.

L'identification des phases cristallisées est réalisée par comparaison du diffractogramme de l'échantillon synthétisé avec ceux contenus dans les bases de données de l'ICDD (International Centre of Diffraction Data).

Une évolution de synthèse dans le monde des zéolithes s'est produite lorsque la société mobile a révélé la mise au point de la zéolithe ZSM-5. L'application la plus intéressante de la zéolithe ZSM-5 est sans aucun doute la catalyse hétérogène.

IV .4. Synthèse de la zéolithe NaZSM-5

Les produits utilisés

- La silice colloïdale (Ludox, Aldrich).
- Source d'alumine (NaAlO_2)
- Agent mobilisateur : diéthylamine (Prolabo),
- la soude (Mecrk).
- l'eau désionisée.

IV .4.1. Protocole de synthèse de la zéolithe NaZSM-5

A une solution alcaline (0.32g de NaOH dans 6.23g d'eau déminéralisée), nous ajoutons (la source d'alumine), 0.164g de NaAlO_2 en agitant. Après homogénéisation, nous introduisons, 7.5g de silice colloïdale, toujours sous agitation. Puis, 2.85g d'éthylène diamine (l'agent structurant) sont ajoutée à cette solution. L'agitation de cette solution est maintenue jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène appelé gel. Ce gel est transféré dans un autoclave en acier inoxydable avec un revêtement interne en téflon. L'autoclave est ensuite placé dans une étuve portée à une température de cristallisation de 150 °C en régime statique sous pression autogène. Cinq jours après (la période de cristallisation), l'autoclave est retiré de l'étuve. Le solide obtenu est filtré, lavé à l'eau distillée, puis séché à une température de 100°C pendant 24 heures.

Le schéma (39), donne les différentes étapes du mode opératoire du matériau, selon klotz et coll.^[2].

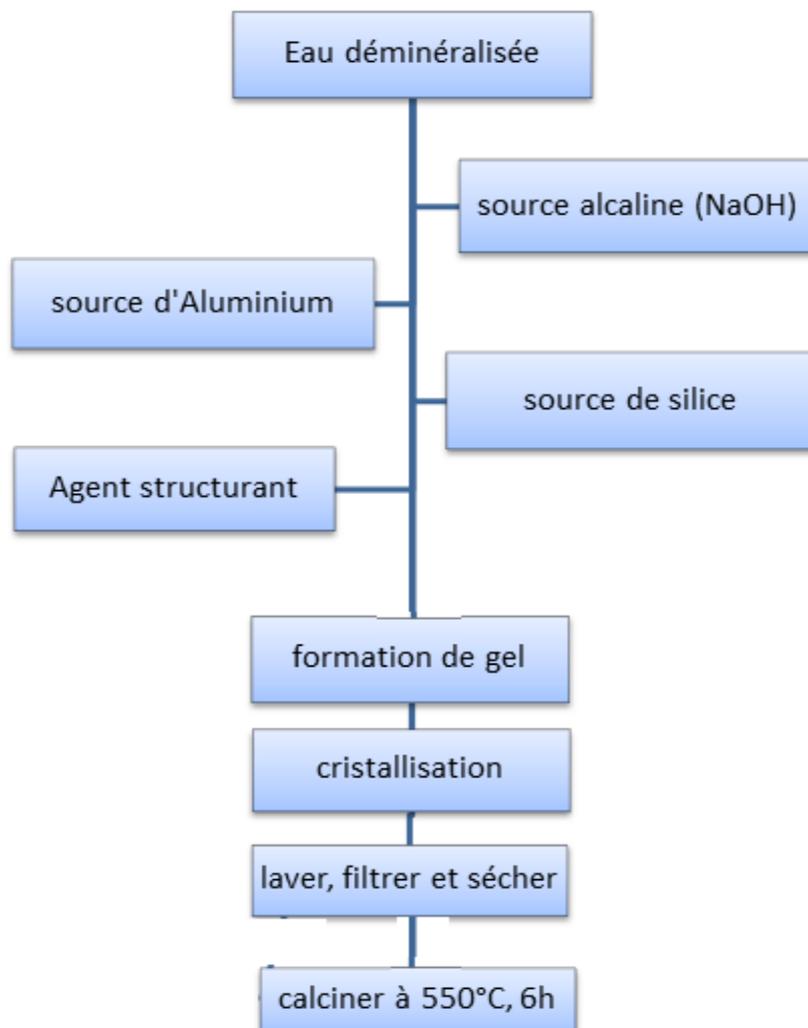


Schéma 39 : Protocole de synthèse de klotz et coll.

La libération des pores du matériau (NaZSM-5) est réalisée par calcination à 550°C. A cette température, l'agent structurant (dans ce cas l'éthylène diamine) est décomposé. La calcination du produit est réalisée comme suit : le solide obtenu est mis dans un four porté progressivement (2 °C/minute) à une température de 550°C, pendant 6heures. Après la calcination du produit obtenu, vient l'étape des caractérisations à l'aide de la spectroscopie infrarouge et la diffraction des rayons X.

[2]- M.R.klotz, US Patent, 4269813, 1981.

IV .4.2. Caractérisations

IV .4.2.a) La spectroscopie infrarouge

La spectroscopie infrarouge donne des informations sur la charpente zéolithique. Le spectre nous renseigne sur la géométrie des molécules, les distances internucléaires, les forces interatomiques... Le domaine infrarouge entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} correspond au domaine d'énergie de vibration des molécules. Afin de réaliser les mesures le produit est broyé.

Les bandes de vibrations actives en spectroscopie infra rouge pour les zéolithes se trouvent dans les régions $920\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$ et $420\text{-}500\text{ cm}^{-1}$.

- La vibration à 950 cm^{-1} est assignée à l'élongation T-O (T tétraèdre TO_4).
- L'examen du spectre infrarouge de l'échantillon, révèle des bandes de vibration internes dans la région $479,539\text{ cm}^{-1}$ et à 790 cm^{-1} . Ces bandes de vibration sont attribuées aux modes de vibrations des liaisons O-Si-O. La bande de vibration à 1200 cm^{-1} est également caractéristique des ZSM-5.

IV .4.2.b) Diffraction des rayons X

L'examen du diffractogramme, (figure 2), révèle l'existence de la phase zéolithique ZSM-5 avec la présence de traces de quartz. Nous retrouvons les pics caractéristiques de la structure de la zéolithe de type MFI.

File name: SAI006.RAW, date and time: 23/02/2011 12:08:50

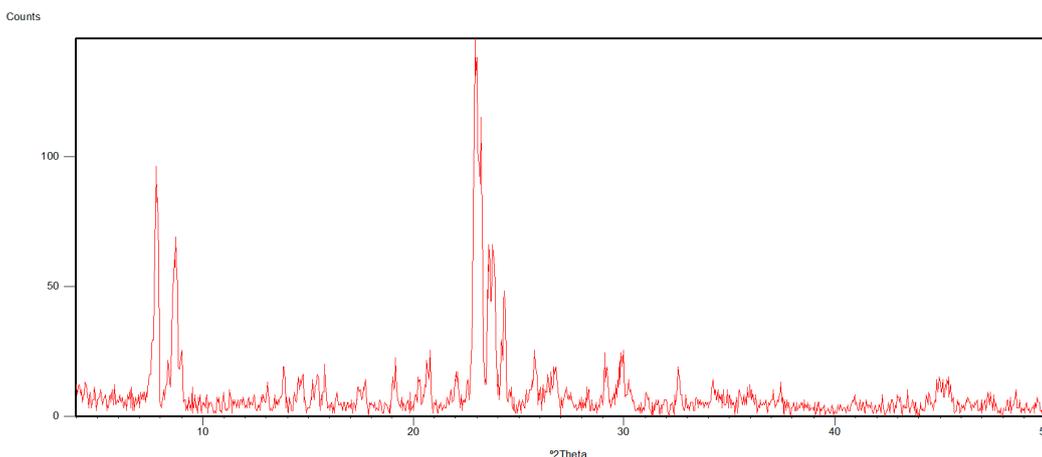


Fig. 11 : Diffractogramme de la NaZSM-5.

Le diffractogramme de la **fig.11**, présente les pics à $2\theta = 6.7, 8, 23$ et 24 qui caractérise la zéolithe ZSM-5.

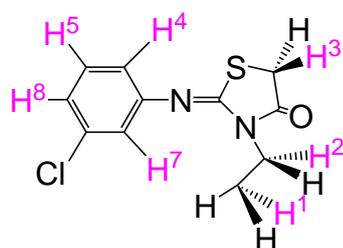
IV .5. Synthèse de mono 2-iminothiazolidine-4-one en milieu acide

➤ Mode opératoire

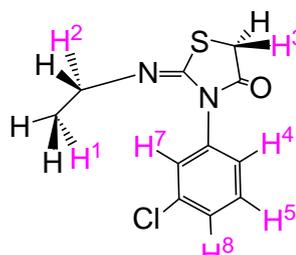
Un mélange équimolaire d'une N, N' thio-urée et de l'éthyle bromoacétate en présence d'un catalyseur acide (zéolite) dans 40 ml d'éthanol absolu est porté au reflux dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant surmonté d'un desséchant (CaCl₂) le temps de réaction est variable ; L'avancement de la réaction est suivi par C.C.M. On filtre le catalyseur et l'excès d'éthanol est distillé et le mélange est mis dans l'eau glacée.

Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois avec de l'eau chaude pour éliminer l'excès d'acide et d'acétate restants. Les cristaux récupérés sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

IV .5.1. Synthèse des -3-N-(éthyl)-2-N'-(3-chlorophénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.1) et 3-N-(3-chlorophényl)-2-N'-(éthylimino) thiazolidine-4-one (Ta.1)



Tb.1



Ta.1

Caractéristiques physiques

Cristaux blanc.

Rdt = 84 %.

Tf= 62-95 °C.

R_f = 0.69(CH₂Cl₂).

Données spectroscopiques

Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹) : 2981.415 (CH₂), 1721.16(C=O), 1625.16 (C=N), 1389.463 (N-C hét), 786.815 (C-S-C thiazolique), 692.105 (C-H de CH₂).

L'isomère majoritaire

RMN ¹H (200 MHz, DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)) : 1.17 (t, 6H, J³= 7.10 Hz, H¹), 3.73 (q, 2H, J³=7.10 Hz, H²), 4.04 (s, 1H, H⁴), 7.18 (dd, 1H, J³=8.03 Hz, J⁴=1.93 Hz, H⁴), 7.38 (t, 1H, J³=8.03 Hz, H⁵), 6.91 (dd, 1H, J³=8.03 Hz, J⁴=1.93 Hz, H⁶), 7.00 (t, 1H, J³=8.03 Hz, H⁷).

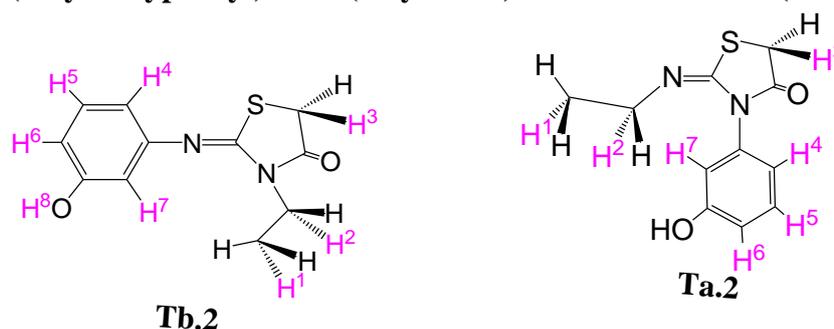
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) : 172.28 (C=O), 156.73 (C=N), 12.68, 33.18, 37.88, 120.27, 121.34, 124.51, 131.042, 133.94, 150.21.

L'isomère minoritaire

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , δ ppm, J (Hz)) : 1.06 (t, 6H, $J^3 = 7.10$ Hz, H^1), 3.61 (q, 2H, $J^3 = 7.10$ Hz, H^2), 4.17 (s, 1H, H^4), 6.84 (dq, 1H, $J^3 = 8.03$ Hz, $J^4 = 1.93$ Hz, H^4), 7.03 (t, 1H, $J^3 = 8.03$ Hz, H^5), 6.54 (dq, 1H, $J^3 = 8.03$ Hz, $J^4 = 1.93$ Hz, H^6), 6.64 (t, 1H, $J^3 = 8.03$ Hz, H^7).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) : 172.14 (C=O), 156.64 (C=N), 13.08, 33.41, 36.65, 113.49 ; 114.15, 116.31, 130.87, 133.84, 149.61.

IV .5.2. Synthèse des (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(3-hydroxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.2) et 3-N-(3-hydroxyphényl)-2-N'-(éthylimino) thiazolidine-4-one (Ta.2)



Caractéristiques physiques

Cristaux rouge brique.

Rdt = 68 %.

Tf = 110-130 °C.

$R_f = 0.5(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$.

Données spectroscopiques

Infrarouge (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 2981.41 (-CH₂-), 1719.09 (C=O), 1623.92 (C=N), 1389.46 (N-C hét) 786.815 (C-S-C thiazolique), 692.105 (C-H).

L'isomère majoritaire

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , δ ppm, J (Hz)) : 1.16 (t, 3H, $J^3 = 7.10$ Hz, H^1), 3.74 (q, 2H, $J^3 = 7.10$ Hz, H^2), 3.99 (s, 1H, H^3), 6.35 (dd, 1H, $J^3 = 8.00$ Hz, H^4), 6.34 (t, 1H, $J^3 = 8.00$ Hz, H^5), 6.53 (dq, 1H, $J^3 = 8.00$ Hz, H^6), 7.12 (t, 1H, $J^3 = 8.00$ Hz, H^7), 9.47 (s, 1H, H^8).

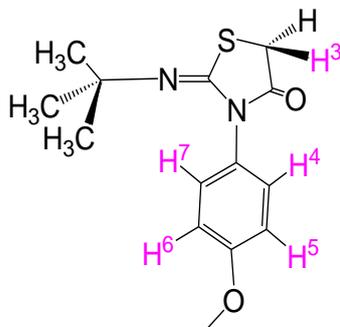
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) : 172.12 (C=O), 158.67 (C=N), 12.72, 32.94, 37.79, 108.22, 11.8, 111.99, 130.41, 149.75, 154.88.

L'isomère minoritaire

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , δ ppm, J (Hz)) : 1.07 (t, 3H, $J^3=7.10$ Hz, H^1), 3.51 (q, 2H, $J^3=7.10$ Hz, H^2), 4.16 (s, 1H, H^3), 6.07 (dd, 1H, $J^3=8.00$ Hz, H^4), 7.18 (t, 1H, $J^3=8.00$ Hz, H^5), 6.86 (dd, 1H, $J^3=8.00$ Hz, H^6), 7.38 (t, 1H, $J^3=8.00$ Hz, H^7), 9.47 (s, 1H, H^3).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) : 172.14 (C=O), 156.73 (C=N), 12.56, 32.04, 36.29, 150.21, 120.27, 124.51, 133.94, 148.71, 154.76.

IV .5.3. Synthèse de (Z) -3-N-(4-méthoxyphényl)-2-N'-(tert-butyimino) thiazolidine-2-one(Ta.3)



Ta.3

Caractéristiques physiques

Cristaux blanc.

Rdt = 68 %.

Tf = 110-113 °C.

$R_f = 0.5(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$.

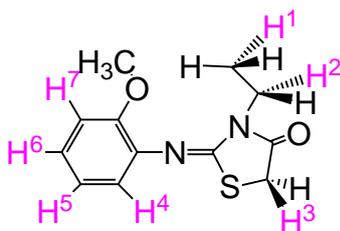
Données spectroscopiques

Infrarouge (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 2981.415 (-CH₂-), 1719.00 (C=O), 1622.36 (C=N), 1389.463 (N-C hét), 786.815 (C-S-C thiazolique), 692.105(C-H de CH₂ rotation).

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , δ ppm, J (Hz)) : 1.20 (s, 9H, H^1) ; 3.77 (s, 3H, H^2) ; 4.10 (s, 1H, H^3) ; (6.95-7.11) system AB.

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) : 174.13 (C=O), 155.44 (C=N), 12.72, 33.00, 37.80, 114.75, 121.15, 121.63, 128.67, 137.57, 151.00.

IV .5.4. Synthèse de (Z)-3-N-(éthyle)-2-N'-(2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.4)



Tb.4

Caractéristiques physiques

Cristaux Gris.

Rdt = 91 %.

Tf = 107-117 °C.

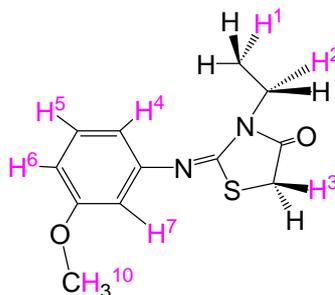
R_f = 0.91 (CH₂Cl₂).**Données spectroscopiques**

Infra-rouge (KBr, ν cm⁻¹) : 1640.16 (C=N-); 3060.48 (=C-H arom), 2926.45 (C-H aleph), 1590.02 (C=C arome), 1721.16 (C=O), 698.105(C-H de CH₂).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)) : 1.19 (t, 3H, J³=7.07Hz, H¹) ; 3.75(q, 2H, J³=7.07Hz, H²); 4.00 (s, 2H, H³); 7.03 (q, 1H, J³=8.1 Hz, J⁴=1.65 Hz, H⁴); 6.91(td, 1H, J³=8Hz, J⁴= 1.68 Hz, H⁵); 7.10 (td, 1H, J³=8.10 Hz, J⁴=1.65 Hz, H⁶); 6.82 (q, 1H, J³=8.11 Hz, J⁴=1.68 Hz, H⁷); 3.73 (s, 3H, H⁸).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : (C=O) 172.14, (C=N) 155.51, 55.96 (O- CH₃), 37.08, 137.55, 125.68, 121.14, 121.62, 112.73, 151.00.

IV .5.5. Synthèse de (Z)-3-N-(éthyle)-2-N'-(3-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.5)



Tb.5

Caractéristiques physiques

Cristaux barbillon.

Rdt = 83 %.

Tf = 86-88 °C.

R_f = 0.66(CH₂Cl₂).

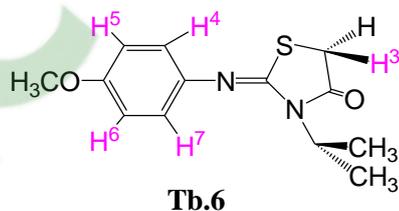
Données spectroscopiques

Infra-rouge (KBr, ν cm⁻¹) : 1642.09 (C=N-), 3060.48 (=C-H_{arome}), 2926.45 (C-H), 1590.02 (C=C_{arome}), 1709.09(C=O), 698.105(C-H de CH₂).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)) : 1.17(t, 3H, J³=7.05Hz, H¹), 3.74(q, 2H, J³=7.05Hz, H²), 4.01 (s, 2H, H³), 6.51 (m, 1H, J³=8 Hz, H⁴), 6.48(t, 1H, J³=8 Hz, H⁵), 6.70 (m, 1H, J³=8 Hz, J⁴=1.65 Hz, H⁶), 7.52 (q, 1H, J⁴=1.65 Hz, H⁷), 3.75 (s, 3H, H⁸).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : 172.18 (C=O), 155.54(C=N), 55.54 (O-CH₃), 12.74, 32.98, 37.83, 132.98, 108.96, 110.48, 113.51, 130.531, 149.91, 160.48.

IV .5.6. Synthèse de 3-N-isopropyl-2-N'-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.6)

**Caractéristiques physiques**

Cristaux blanc.

Rdt = 68 %.

Tf = 110-115 °C.

R_f = 0.5(CH₂Cl₂).

Données spectroscopiques

Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹) : 2981.415 (-CH₂-), 1709.32 (C=O), 1647.01 (C=N), 1389.463 (N hétéro), 786.815 (C-S-C thiazolique), 692.105(C-H de CH₂).

L'isomère majoritaire

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , δ ppm, J (Hz)) : 0.81(d, 6H, H^1); 1.73(m, 1H, H^2); 2.98(d, 2H, H^1); 3.78(s, 3H, H^8); 4.11 (s, 2H, H^3); 7.07 system AB .

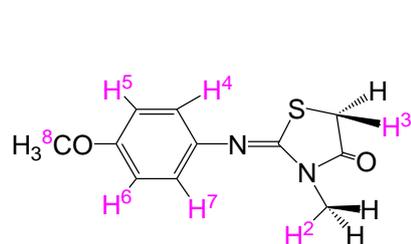
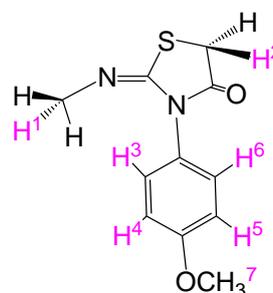
RMN ^{13}C (75 MHz) :172.29 (C=O), 158.28 (C=N), 298.4, 34.53, 55.70, 115.00, 123.01, 140.45, 158.89.

L'isomère minoritaire

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , δ ppm, J (Hz)) : 0.89 (d, 6H, H^1); 2.15(m, 1H, H^2); 3.54 (d, 2H, H^1); 3.73 (s, 3H, H^8); 4.03 (s, 2H, H^3); 6.89 system AB .

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) :172.23 (C=O), 157.77 (C=N), 115.08, 122.31, 140.45, 158.57.

IV .5.7. Synthèse de 3-N-éthyl-2-N'-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Ta.6) et -3-N-(4-méthoxyphényl)-2-N'-(éthylimino) thiazolidine-4-one (Tb.6)

**Tb.7****Ta.7****Caractéristiques physiques**

Cristaux blanc.

Rdt = 68 %.

Tf=110116 °C.

$R_f = 0.5(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$.

Données spectroscopiques

Infrarouge (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 2981.415 (-CH₂-), 1718.94(C=O), 1641.00 (C=N), 1389.463 (N hét), 786.815 (C-S-C thiazolique), 692.105(C-H).

L'isomère majoritaire

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , δ ppm, J (Hz)) : 3.15 (s, 3H, H^1), 3.73(s, 3H, H^8), 4.02 (s, 1H, H^3), 7.07system AB.

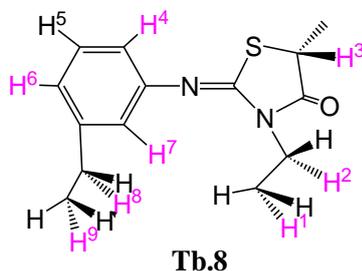
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) :172.29 (C=O), 157.77 (C=N), 29.87, 33.39, 55.58, 115.08, 123.01, 140.45, 156.97.

L'isomère minoritaire

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , δ ppm, J (Hz)) : 2.91 (s, 3H, H^1), 3.66 (s, 3H, H^8), 4.15 (s, 1H, H^3), 6.90 system AB.

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) :172.23 (C=O), 158.29 (C=N), 27.94, 34.53, 55.70, 115.00, 122.31, 139.89, 157.05.

IV .5.8. Synthèse de (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(2-éthylphénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.8)



Caractéristiques physiques

Cristaux blanc.

Rdt = 95 %.

Tf = 79°C-81 °C.

R_f = 0.50(CH₂Cl₂).

Données spectroscopiques

Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹) : 1720.00 (C=O), 1633.33 (C=N), 1181.19 (C-N), 2979.84 (-CH-), 1370.18 (-N=), 772.351 (C-S-C).

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , δ ppm, J(Hz)) : 1.20 (t, 3H, $J^3=7.5$ Hz, H^1), 3.75 (q, 2H, $J^3=7.50$ Hz, H^2), 4.01 (s, 2H, H^3), 7.24 (dd, 1H, $J^3=7.40$ Hz, $J^4=1.40$ Hz, H^4), 7.06 (td, 1H, $J^3=7.40$ Hz, $J^4=1.20$ Hz, H^5), 7.16 (td, 1H, $J^3=7.50$ Hz, $J^4=1.40$ Hz, H^6), 6.82 (dd, 1H, $J^3=7.50$ Hz, $J^4=1.20$ Hz, H^7), 2.24 (q, 2H, $J^3=7.04$ Hz, H^8), 1.09 (t, 3H, $J^3=7.04$ Hz, H^9).

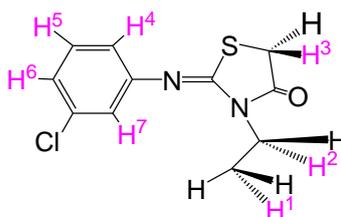
RNM ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) : 172.03(C=O), 154.77(C=N), 12.83, 33.05, 37.81, 14.99, 24.76, 143.72, 129.01, 120.20, 124.93, 129.39, 135.93.

IV .6. Synthèse de 2-iminothiazolidine-4-one en milieu basique

➤ Un mélange équimolaire d'une N, N' thio-urée et de l'éthyle bromoacétate en présence d'acétate de sodium dans de l'éthanol absolu est, porté au reflux dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant surmonté d'un desséchant (CaCl₂). L'avancement de la réaction est suivi par C.C.M. L'excès d'éthanol est distillé et le mélange est mis dans de l'eau glacée.

Le précipité formé est filtré et lavé plusieurs fois à l'eau chaude pour éliminer l'excès d'acide et d'acétate restants. Les cristaux récupérés sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

IV .5.1. Synthèse de (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(chlorophénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.1)



Cristaux blanc.

Tb.1

Rdt = 84 %.

Tf = 62 °C.

R_f = 0.69(CH₂Cl₂).

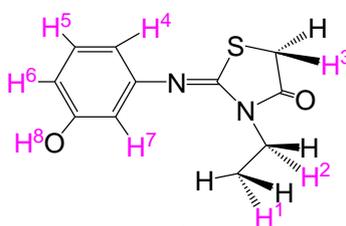
Données spectroscopiques

Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹) : 2981.415 (CH₂), 1709.595 (C=O), 1642.091 (C=N), 1389.463 (N thiazolique), 786.815 (C-S-C thiazolique), 692.105 (C-H de CH₂).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)) : 1.16 (t, 6H, J³ = 7.10 Hz, H¹), 3.73 (q, 2H, J³ = 7.10 Hz, H²), 4.02 (s, 1H, H⁴), 7.18 (dd, 1H, J³ = 8.03 Hz, J⁴ = 1.93 Hz, H⁴), 7.38 (t, 1H, J³ = 8.03 Hz, H⁵), 6.90 (dd, 1H, J³ = 8.03 Hz, J⁴ = 1.93 Hz, H⁶), 6.99 (t, 1H, J³ = 8.03 Hz, H⁷).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : 172.23 (C=O), 156.83 (C=N), 12.6, 33.13, 37.89, 150.19, 120.30, 124.54, 133.92, 121.30, 131.46.

IV .5.2. Synthèse de 3-N-éthyl-2-N'-(4-hydroxyphénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.2)



Tb.2

Caractéristiques physiques

Cristaux blanc.

Rdt = 68 %.

Tf = 110 °C.

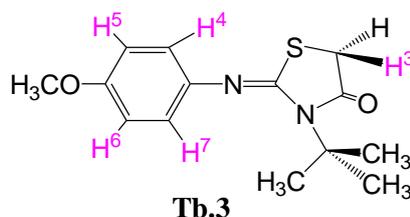
R_f = 0.5(CH₂Cl₂).

Données spectroscopiques

Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹) : 2981.415(-CH₂-) ; 1709.595 (C=O).1642.091 (C=N).1389.463 (N thiazolique), 786.815 (C-S-C thiazolique), 692.105(C-H de CH₂ rotation).

RMN ¹H (200 MHz , DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)) : 1.16 (t, 3H , J³ =7.10 Hz , H¹); 3.73(q, 2H, J³=7.10Hz, H²); 3.99 (s, 1H,H³); 6.91 (dd, 1H, J³=8.00Hz, H⁴);7.18(t, 1H, J³=8.00Hz, H⁵);7.00(dd, 1H, J³=8.00Hz, H⁶);7.12(t, 1H, J³=8.00Hz, H⁷); 9.47 (s, 1H,H³).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : (C=O) 172.14 ; (C=N), 156.73, 12.68, 33.18, 37.88, 150.21, 120.27, 124.51, 133.94, 121.34, 131.42.

IV .6.3. Synthèse de (Z)-3-N-tert-butyl-2-N'(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.3)**Caractéristiques physiques**

Cristaux blanc.

Rdt = 68 %.

Tf = 110 °C.

R_f = 0.5(CH₂Cl₂).

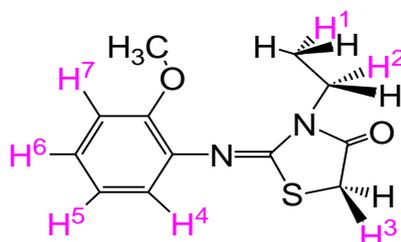
Données spectroscopiques

Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹) : 2981.415(-CH₂-) ; 1709.595 (C=O), 1642.091 (C=N), 786.815 (C-S-C thiazolique), 692.105(C-H de CH₂ rotation).

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , δ ppm, J (Hz)) : 1.20 (s, 9H, H^1); 3.77 (s, 3H, H^2); 4.10 (s, 1H, H^3); (6.95-7.11) system AB.

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d_6) : 172.14 (C=O); 156.73 (C=N); 12.6, 33.18 ; 37.88 ; 150.21, 120.27, 124.51, 133.94, 121.34, 131.42.

IV .6.4. Synthèse de (Z)-3-N-éthyl-2-N'-(2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.4)



Tb.4

Caractéristiques physiques

Cristaux Gris.

Rdt = 91 %.

Tf= 107 °C.

R_f = 0.91 (CH_2Cl_2).

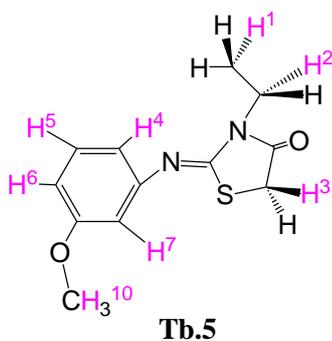
Données spectroscopiques

Infra-rouge (KBr, ν cm^{-1}) : 3181.01 (=N-); 3060.48 (=C-H arom); 2926.45 (C-H aleph); 1590.02 (C=C arome); 1208.18 (C=O); 698.105 C-H de CH_2).

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d_6 , δ ppm, J (Hz)) : 1.19(t, 3H, $J^3=7.07\text{Hz}$, H^1); 3.75(q, 2H, $J^2=7.07\text{Hz}$, H^2); 4.00 (s, 2H, H^3); 7.03(dd, 1H, $J^3=8$ Hz, $J^4=1.65\text{Hz}$, H^4); 6.91(td, 1H, $J^3=8\text{Hz}$, $J^4=2$ Hz, H^5); 7.10 (td, 1H, $J^3=8\text{Hz}$, $J^4=1.65$ Hz, H^6); 6.82 (dd, 1H, $J^3=8\text{Hz}$, $J^4=1.65$ Hz, H^7); 3.73(s,3H, H^8).

RMN (75 MHz, DMSO d_6) : (C=O) 172.14, (C=N) 155.51, (O- CH_3) 55.96, 37.08, 137.55, 125.68, 121.14, 121.62, 112.73, 151.00.

IV .6.5. Synthèse de (Z)-3-N-éthyle-2-N'(3-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-one(Tb.5)

**Caractéristiques physiques**

Cristaux barbillon.

Rdt = 83 %.

Tf = 86 °C.

R_f = 0.66(CH₂Cl₂).

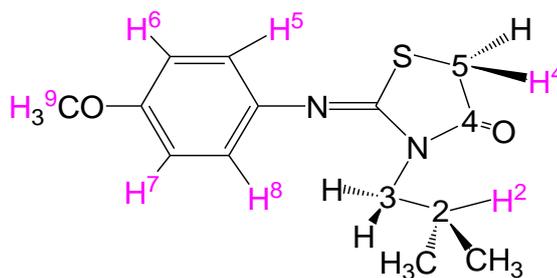
Données spectroscopiques

Infra-rouge (KBr, ν cm⁻¹) : 3181.01 (=N-), 3060.48 (=C-H_{arom}), 2926.45 (C-H), 1590.02 (C=C_{arom}), 1208.18 (C=O), 698.105(C-H de CH₂).

RMN ¹H (200 MHz , DMSO d₀₆, δ ppm , J (Hz)) : 1.17 (t, 3H, J³=7.05Hz, H¹) ; 3,75 (q, 2H ,J³=7.05Hz, H²);4.004 (s, 2H, H³) ; 6.70 (m, 1H, J³=8Hz, H⁴); 7.25(t, 1H, J³=8Hz, H⁵); 6.53 (m, 1H, J³=8Hz, J⁴=1.65Hz, H⁶); 6.50 (q, 1H, J⁴=1.65Hz, H⁷); 3.74 (s, 3H, H⁸).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : (C=O) 172.14. (C=N) 155.51 ; (O-CH₃) 55.96 ; 12.72 ; 33.01 ; 37.08 ; 137.55 ; 125.68 ; 121.14 ; 121.62 ; 112.73 ; 151.00.

IV .6.6. Synthèse de (Z)-3-N-isopropyl-2-N'(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.6)



Tb.6

Caractéristiques physiques :

Cristaux blanc.

Rdt = 68 %.

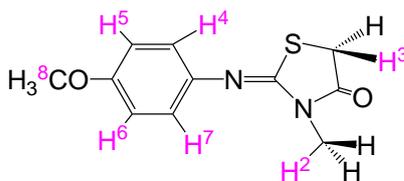
Tf=110 °C.

R_f= 0.5 (CH₂Cl₂).**Les données spectroscopiques**

Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹) : 2981.415 (-CH₂-), 1709.595 (C=O), 1642.091 (C=N), 1389.463 (N thiazolique), 786.815 (C-S-C thiazolique), 692.105(C-H de CH₂).

RMN ¹H (200 MHz , DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)) : 0.88 (d, 9H , H¹); 1.89 (m, 1H, H²); 3.73 (s, 3H, H⁸); 4.01 (s, 2H,H³); system AB .

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : 172.14 (C=O), 156.73 (C=N), 12.68, 33.18, 37.88, 150.21, 120.27, 124.51, 133.94, 121.34, 131.42.

IV .6.7. Synthèse de (Z) 3-N-éthyl-2-N'-(4-méthoxyphénylimino)thiazolidine-4-one(Tb.7)**Tb.7****Caractéristiques physiques :**

Cristaux blanc.

Rdt = 68 %.

Tf=110 °C.

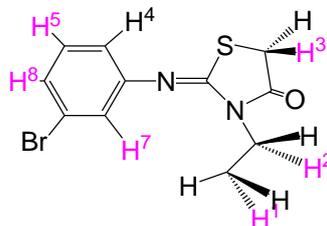
R_f= 0.5(CH₂Cl₂).**Données spectroscopiques**

Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹) : 2981.415 de (-CH₂-); 1709.595 (C=O); 1642.091 (C=N); 1389.463 (N thiazolique); 786.815 (C-S-C thiazolique); 692.105(C-H de CH₂ rotation).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)) : 3.15(s, 3H, H¹); 3.73(s, 3H, H⁸); 4.10 (s, 1H, H³); system AB.

RMN ^{13}C (75 MHz) : 172.14 (C=O) ; 156.73 (C=N) ; 12.68, 33.18 ; 37.88 ; 150.21 ; 120.27 ; 124.51 ; 133.94 ; 121.34 ; 131.42.

IV .6.8. Synthèse de (Z) -3-éthyl-2-N¹-(3-bromophénylimino)thiazolidine-4-one(Tb.8)



Tb.8

Caractéristiques physiques

Cristaux blanc.

R = 68 %.

Tf=110 °C.

R_f = 0.5(CH₂Cl₂).

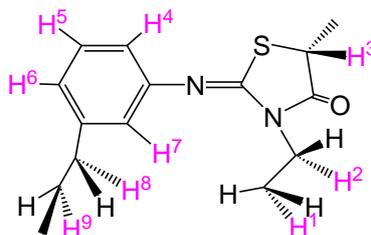
Données spectroscopiques

Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹) : 2981.415(-CH₂-) ; 1709.595 (C=O) ; 1642.091 (C=N) ; 1389.463 (N thazolique) ; 786.815 (C-S-C thiazolique) ; 692.105(C-H de CH₂ rotation).

RMN ^1H (200 MHz, DMSO d₆, δ ppm, J (Hz)) : 1.16(t, 3H, J³ =7.10 Hz, H¹); 3.73(q, 2H, J³=7.10 Hz, H²); 4.03 (s, 1H, H³); 6.91 (dd, 1H, J³=8.00 Hz, H⁴); 7.18(t, 1H, J³=8.00 Hz, H⁵); 7.00(dd, 1H, J³=8.00 Hz, H⁶); 7.38(t, 1H, J³=8.00 Hz, H⁷).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO d₆) : (C=O) 172.14. (C=N) 156.73 ; 12.68 ; 33.18 ; 37.88 ; 150.21; 120.27 ; 124.51 ; 133.94 ; 121.34 ; 131.42.

IV .6.9. Synthèse de (Z)-3-N-éthyl-2-N¹-(2-éthylphénylimino) thiazolidine-4-one(Tb.9)



Tb.9

Caractéristiques physiques

Cristaux blanc.

Rdt = 95 %.

Tf = 79 -81 °C.

R_f = 0.50(CH₂Cl₂).

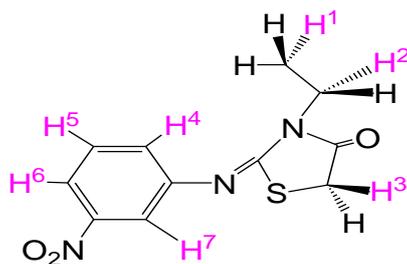
Données spectroscopiques

Infrarouge (KBr, ν cm⁻¹) : 2979.84 (-CH-), 1721.16 (C=O), 1591.95 (C=N), 1181.19 (C-N), 1370.18 (-N=), 772.351 (C-S-C).

RMN ¹H (200MHz, DMSO d₀₆, δ ppm, J(Hz)) : 1.20 (t, 3H, J³=7.5 Hz, H¹); 3.75 (q, 2H, J³=7.50 Hz, H²); 4.01 (s, 2H, H³); 7.24 (dd, 1H, J³=7.40 Hz, J⁴=1.40 Hz, H⁴); 7.06 (td, 1H, J³=7.40 Hz, J⁴=1.20 Hz, H⁵); 7.16 (td, 1H, J³=7.50 Hz, J⁴=1.40 Hz, H⁶); 6.82 (dd, 1H, J³=7.50 Hz, J⁴=1.20 Hz, H⁷); 2.24 (q, 2H, J³=7.04 Hz, H⁸); 1.09 (t, 3H, J³=7.04 Hz, H⁹).

RNM ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : (C=O) 172.03, (C=N) 154.77. C¹, C², 12.83, 33.05.37.81.14.99, 24.76.143, 72 ; 129.01 ; 120.20 ; 124.93 ; 129.39 ; 135.93.

IV .6.10. Synthèse de (Z)-3-N-éthyle-2-N'-(3-nitrophénylimino) thiazolidine-4-one (Tb.10)



Tb.10

Caractéristiques physiques

Cristaux jaune.

Rdt = 55 %.

Tf = 102 °C.

R_f = 0.54 (CH₂Cl₂).

Données spectroscopiques

Infra-rouge (KBr, ν cm^{-1}) : 3181.01 (=N-), 3060.48 (=C-H_{arom}), 2926.45 (C-H), 1590.02 (C=C_{arom}), 1208.18 (C=O), 698.105(C-H de CH₂).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)) : 1.19 (t, 3H, $J^3 = 7.10$ Hz, H¹) ; 3,77 (q, 2H, $J^3 = 7.10$ Hz, H²) ; 4.07 (s, 2H, H³) ; 7.41 (q, 1H, $J^3 = 8.18$ Hz, H⁴) ; 7.65 (td, 1H, $J^3 = 8.18$ Hz, H⁵) ; 7.98 (dd, 1H, $J^3 = 8.18$ Hz, $J^4 = 2.11$ Hz, H⁶) ; 7.75 (t, 1H, $J^4 = 2.11$ Hz, H⁷).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : 172.13 (C=O), 157.83 (C=N), 12.64, 33.32, 37.96, 149.83, 128.60, 131.27, 119.39, 148.88, 116.10.

IV .5. Synthèses des bis 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one

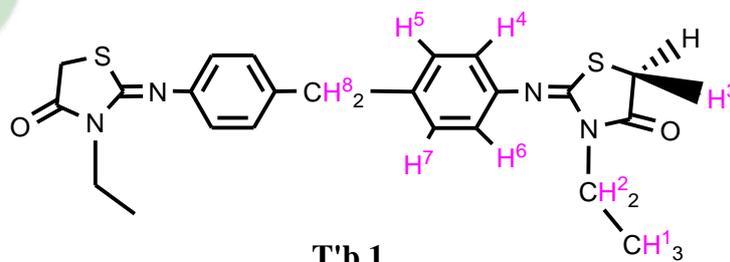
➤ Mode opératoire

Un mélange équimolaire d'une bis thio-urée et de l'éthyle bromoacétate en présence de catalyse acide/acétate de sodium dans de l'éthanol absolu est porté au reflux dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant surmonté d'un desséchant (CaCl₂) le temps de réaction est variable ; l'avancement de la réaction est suivi par C.C.M. L'excès d'éthanol est distillé et le mélange est mis dans l'eau glacée.

Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois avec de l'eau chaude pour éliminer l'excès d'acide et d'acétate restants. Les cristaux récupérés sont purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

IV .5.1. Synthèses des bis 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one en milieu acide

IV.5.1.1. Synthèse de 4,4'bis [-3-N-éthyle-2-N'-(2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one] méthane (T'a.11) et 4,4'bis [-3-N-(2-méthylphényl) -2-N'-(éthylimino) thiazolidine-4-one] méthane (T'b.11)

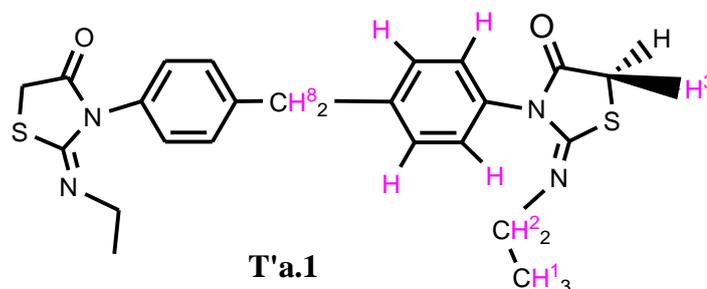


Caractéristiques physiques

Cristaux gré.

R = 95 %.

Tf = 102 °C.

R_f = 0.54 (CH₂Cl₂).**Données spectroscopiques****Infra-rouge (KBr, ν cm⁻¹)**

- 2981.415 correspond à la fréquence de vibration de (-CH₂-).
- 1709.595 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C=O).
- 1642.091 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C=N).
- 1389.463 correspond à la fréquence de vibration de la fonction (-N=).
- 786.815 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C-S-C).

L'isomère majoritaire

RMN ¹H (200MHz, DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)) : 1.17 (t, 6H, J³ = 7.10 Hz, H¹ H¹) ; 3,75 (q, 4H, J³= 7.10 Hz, H² H²) ; 4.00 (s, 4H, H³ H³) ; 3.91 (s, 2H, H⁸) ; 6.88-7.21 les H aromatique.

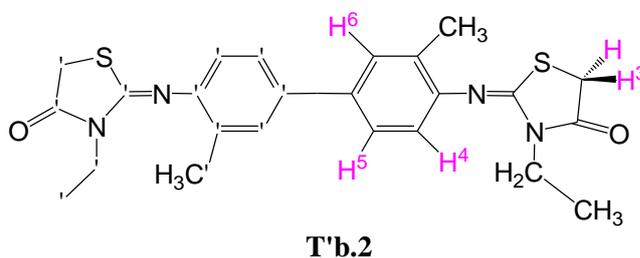
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : (C=O) 172.10 ; (C=N) 155.03 ; 12.73 ; 32.95 ; 37.84 ; 121.44 ; 129.97 ; 137.65 ; 146.52 ; 40.40.

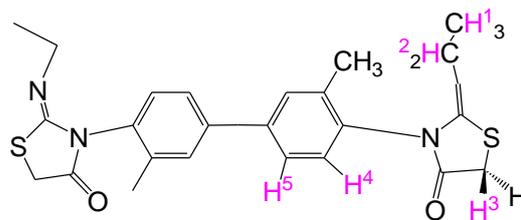
L'isomère minoritaire

RMN ¹H (200MHz, DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)): (t, 6H, J³ = 7.10 Hz, H¹ H¹) ; 3,75 (q, 4H, J³= 7.10Hz, H² H²) ; 4.00 (s, 4H, H³ H³) ; 3.91 (s, 2H, H⁸) ; 6.88 -7.21 les H aromatique.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : (C=O), (C=N), (172.10, 155.03) ; 12.73 ; 32.95 ; 37.84 ; 121.44 ; 129.97 ; 137.65 ; 146.52 ; 40.40).

IV .5.1.2. Synthèses des (Z) 4,4' bis[-3-N-méthylphényl-2-N'(2-éthylimino) thiazolidine-4-one] (T'a.2) et (Z)4,4' bis[-3-N-éthyle-2-N' (2-méthylphénylimino) thiazolidine-4-one] (T'b.2)





T'a.2

Caractéristiques physiques

Cristaux Gris.

Rdt = 91 %.

Tf= 107 °C.

R_f= 0.78 (CH₂Cl₂).

Données spectroscopiques

Infra-rouge (KBr, ν cm⁻¹)

- 2981.415 correspond à la fréquence de vibration de (-CH₂-).
- 1699.395 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C=O).
- 1636.591 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C=N).
- 1379.563 correspond à la fréquence de vibration de la fonction (-N=).
- 788.815 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C-S-C).

L'isomère majoritaire

RMN ¹H (200 MHz , DMSO d₀₆, δ ppm , J (Hz)) : 1.23 (t, 6H , J³ = 7.10 Hz , H¹ H¹); 2.18(s, 3H, H⁷ H⁷); 3,82 (q, 4H, J³= 7.10Hz , H² H²); 4.03 (s, 4H, H³ H³); 6.90(d,2H, J³=8.06 Hz, H⁴ H⁴) 7.46 (d, 2H, J³=8.06 Hz, H⁵ ,H⁵); 7.56 (s,2H , H⁶ H⁶).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : (C=O), (C=N) (172.10, 155.03) ; 12.73 ; 32.95 ; 37.84 ; 121.44 ; 129.97 ; 137.65 ; 146.52 ; 40.40).

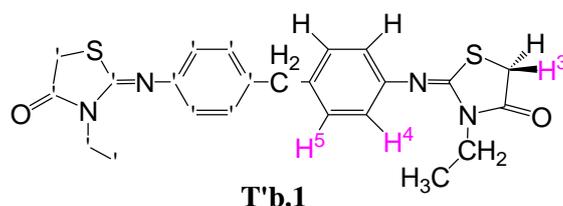
RMN ¹H (200 MHz ,DMSO d₀₆, δ ppm , J (Hz)) : 1.23 (t, 6H , J³ = 7.10 Hz , H¹ H¹); 2.18(s, 3H, H⁷ H⁷); 3,82 (q, 4H, J³= 7.10 Hz , H² H²); 4.03 (S, 4H, H³ H³); 6.90 (d,2H, J³=8.06 Hz, H⁴ H⁴); 7.46 (d, 2H, J³=8.06 Hz, H⁵ H⁵); 7.56 (s, 2H , H⁶ H⁶).

L'isomère minoritaire

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : (C=O), (C=N), (172.10 ; 155.03 ; 12.73 ; 32.95 ; 37.84 ; 121.44 ; 129.97 ; 137.65 ; 146.52 ; 40.40).

IV .5.2. Synthèses des bis 2-(N-alkyl/aryl), 3-(N'-aryl/alkyl)-iminothiazolidine-4-one en milieu basique

IV .5.2.1. Synthèse de (Z) 4,4' bis [-3-N-éthyle-2-N'-(phénylimino) thiazolidine-4-one] méthane (T'b.1)



Caractéristiques physiques

Cristaux gré.

Rdt = 92 %.

Tf = 102 °C.

R_f = 0.56 (CH₂Cl₂).

Données spectroscopiques

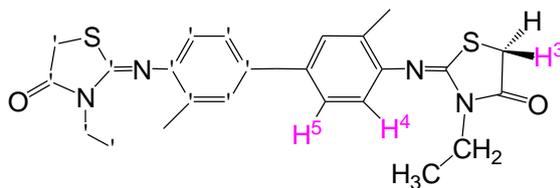
Infra-rouge (KBr, ν cm⁻¹)

- 2982.015 correspond à la fréquence de vibration de (-CH₂-).
- 1728.524 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C=O).
- 1636.204 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C=N).
- 1376.365 correspond à la fréquence de vibration de la fonction (-N=).
- 787.015 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C-S-C).

RMN (200 MHz, DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)) : 1.20 (t, 6H, J³ = 7.10 Hz, H¹ H¹) ; 3.77 (q, 4H, J³ = 7.10Hz, H² H²) ; 3.98 (s, 4H, H³ H³) ; 3.93 (s, 2H, H⁸) ; 6.88 -7.21 système AB.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : (C=O), (C=N) (172.10, 155.03) ; 12.73 ; 32.95 ; 37.84 ; 121.44 ; 129.97 ; 137.65 ; 146.52 ; 40.40).

IV .5.2.2. Synthèse de (Z) 4,4' bis [-3-N-éthyle-2-N'-(2-méthylphényl-imino) thiazolidine-4-one] T'b.2



Caratéristiques physiques

T'b.2

Cristaux blanc.

R = 90 %.

Tf = 102 °C

R_f = 0.54 (CH₂Cl₂).

Données spectroscopiques

Infra-rouge (KBr, ν cm⁻¹)

- 2981.415 correspond à la fréquence de vibration de (-CH₂-).
- 1719.96 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C=O).
- 1609.98 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C=N).
- 1389.463 correspond à la fréquence de vibration de la fonction (-N=).
- 786.815 correspond à la fréquence de vibration de la fonction(C-S-C).
- 692.105 correspond à la fréquence de vibration de(C-H de CH₂).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO d₀₆, δ ppm, J (Hz)) : 1.20 (t, 6H, J³ = 7.10 Hz, H¹ H¹) ; 3.77 (q, 4H, J³ = 7.10 Hz, H² H²) ; 3.98 (s, 4H, H³ H³) ; 3.93 (s, 2H, H⁸) ; 6.88 -7.21 les H aromatiques.

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO d₀₆) : (C=O), (C=N) (172.10, 155.03) ; 12.73 ; 32.95 ; 37.84 ; 121.44 ; 129.97 ; 137.65 ; 146.52 ; 40.40).

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de notre travail était de concevoir et de synthétiser une famille de composés articulés autour de motif de 2-iminothiazolidine-4-one commun à partir des thio-urées dissymétriques. La réaction a été effectuée en milieu acide, avec la zéolite **ZSM-5** et en milieu basique avec l'acétate de sodium. Nous avons synthétisé diverses molécules présentant des groupements où fonction imine de l'azote endocyclique et le méthylène de hétérocycle.

Les produits cyclisés sont obtenus sous forme de un ou deux régioisomères. Avec les spectres de résonance magnétique nucléaire nous avons pu attribuer la structure à chacun des régioisomères obtenus. En catalyse basique, la RMN indique un seul isomère et en général en catalyse acide deux régioisomères sont obtenus, cette catalyse nous a permis d'avoir un élément de réponse quant à l'attribution des structures en comparant la RMN des groupements alkyles de l'alkylamine.

Les rendements chimiques sont meilleurs en milieu acide qu'en milieu basique. En milieu basique, l'azote de l'amine la basique est endocyclique.

En milieu basique le régioisomère est obtenu avec l'azote endocyclique provenant de l'amine la plus basique. En milieu acide en général deux régioisomères sont obtenus avec le régioisomère majoritaire, composé dont l'azote le moins basique est endocyclique, exception faite pour trois composés (Tb.4 Tb.5 Tb.8) qui sont obtenus à 100%, avec l'azote de l'amine la plus basique exocyclique, probablement due à la stabilité de la molécule. Nous avons mis en valeur l'acidité de la zéolite ZSM-5.

Perspectives

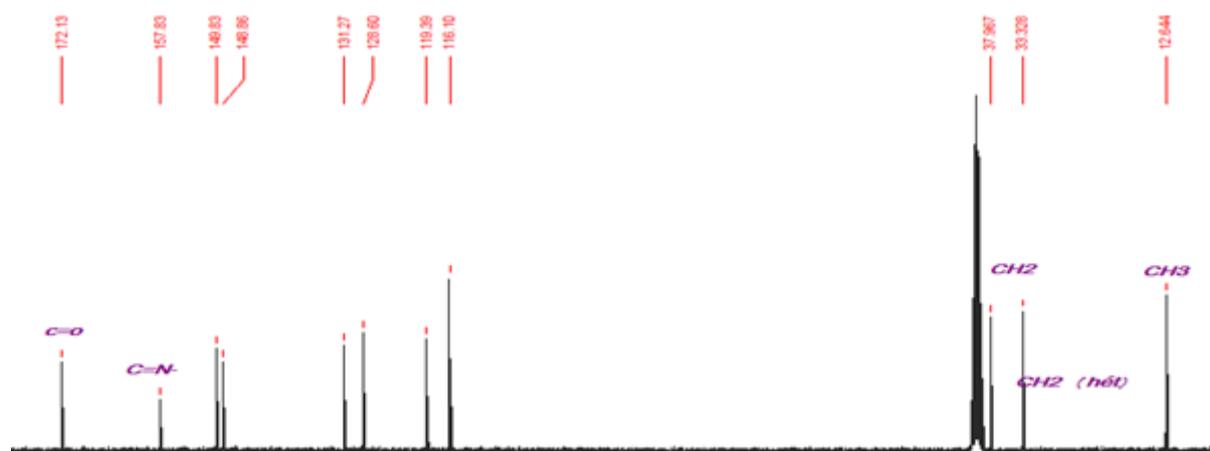
Dans la continuation de notre travail nous envisageons d'effectuer des réactions d'hydrolyse de la fonction imine pour déterminer dans un premier temps la structure de la molécule et obtenir dans un deuxième temps une thiazolidine-2-4-dione.

Les régioisomères purs obtenus vont être utilisés comme syntons dans la synthèse des molécules possédant des propriétés biologiques et électroniques : fonctionnalisation des sites 3 et 5 à fin d'augmenter des sites possibles d'interactions avec une cible biologique.

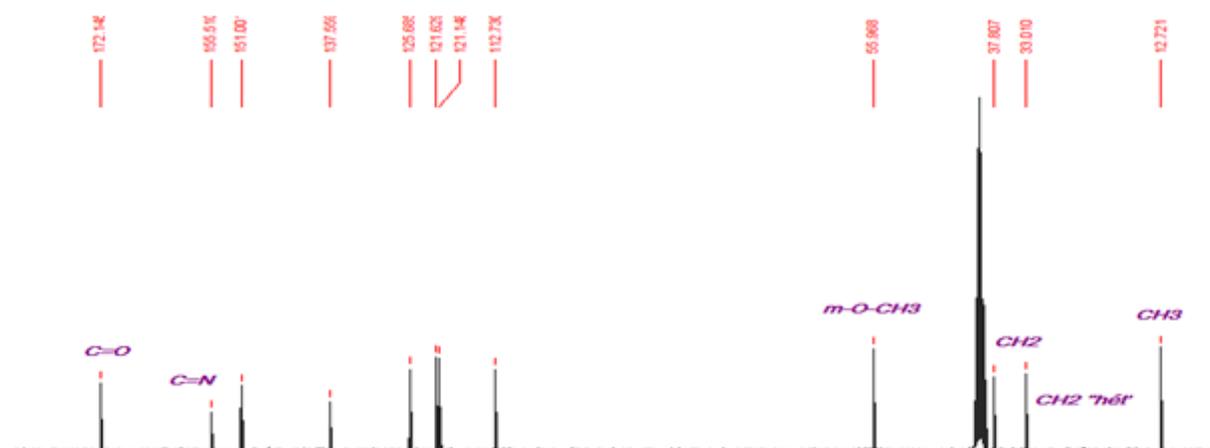
ANNEXE

Liste des spectres de ^{13}C de différents composés de mono 2-iminothiazolidine-4-one.

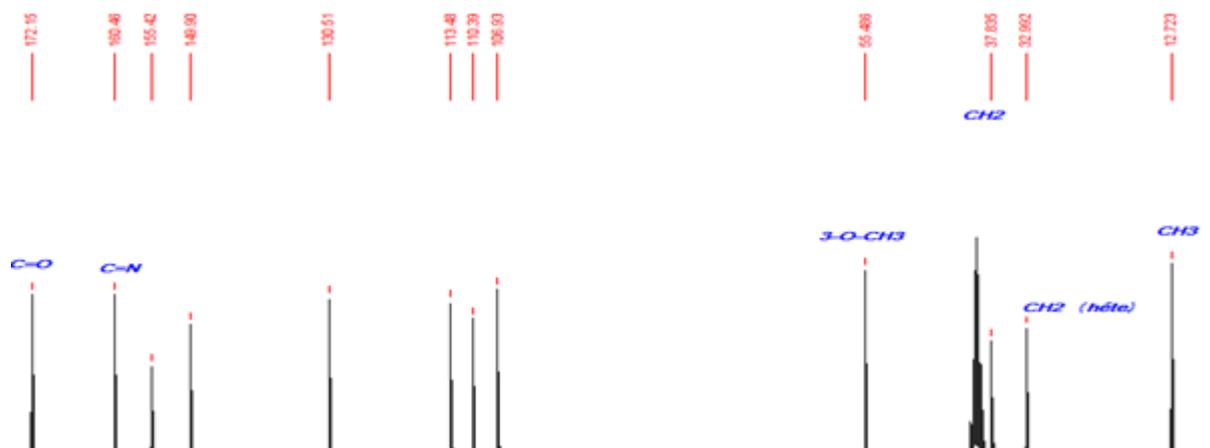
Spectre de RMN ^{13}C de -3-N-éthyl, 2-N'-(3-nitrophénylimino) thiazolidine-4-one



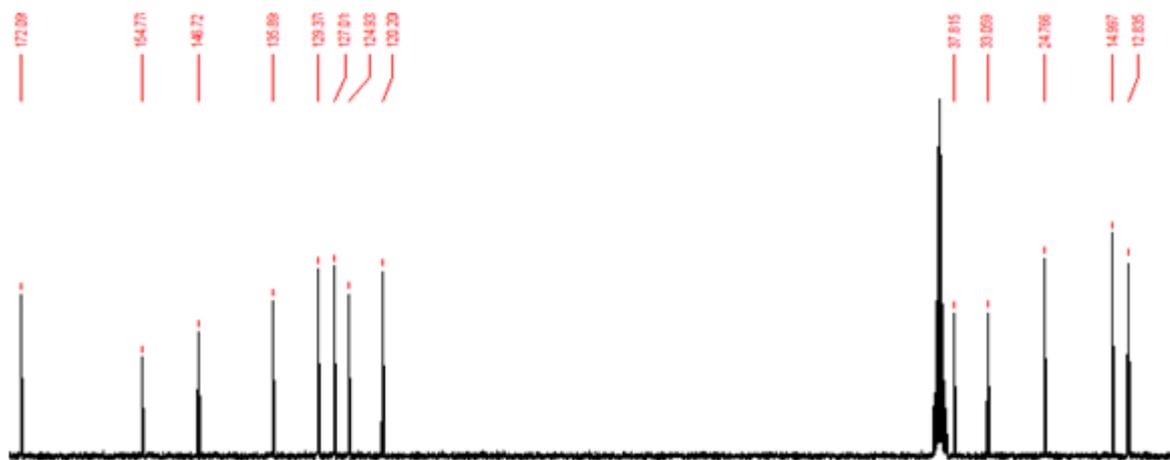
Spectre de RMN ^{13}C de -3-N-éthyl, 2-N'-(2-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one



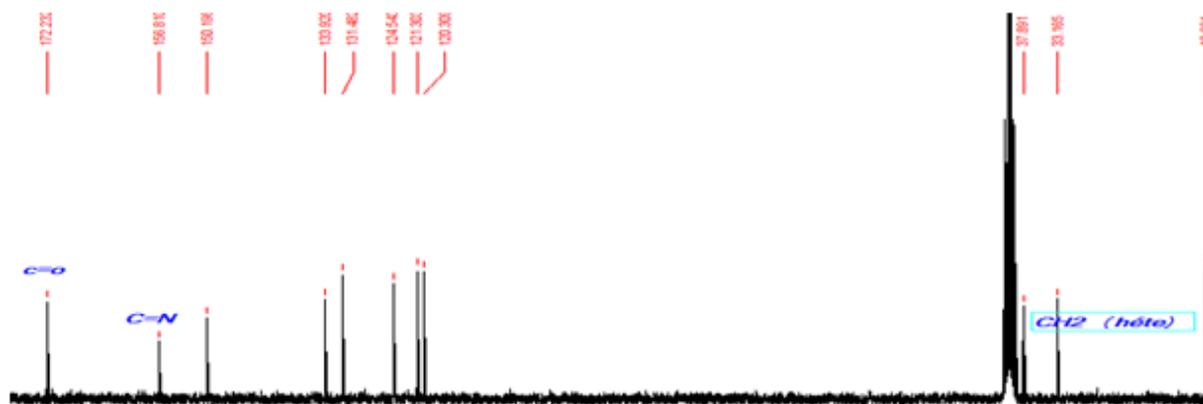
spectre de RMN ^{13}C de -3-N-éthyl, 2-N'-(3-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one



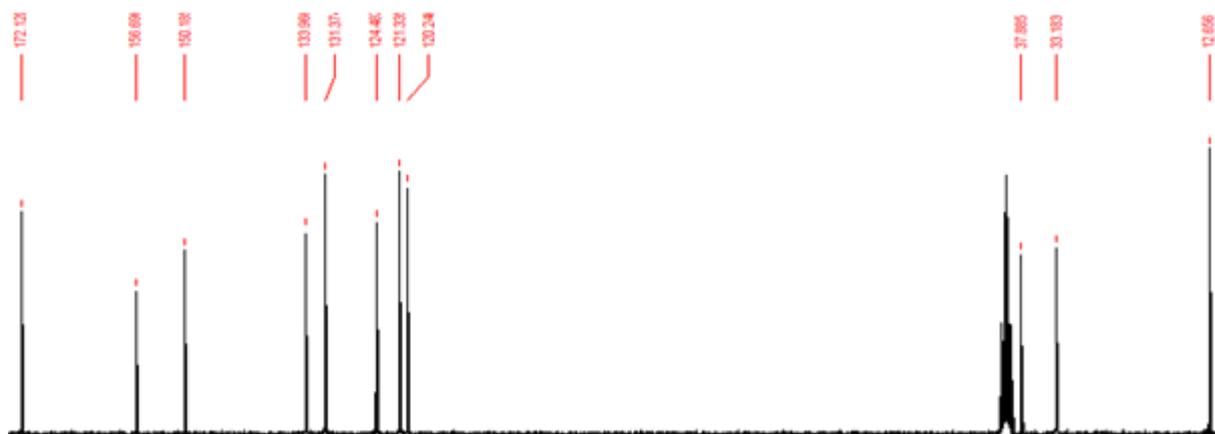
spectre de RMN ¹³C de -3-N-éthyl, 2-N'-(2-éthylphénylimino) thiazolidine-4-one



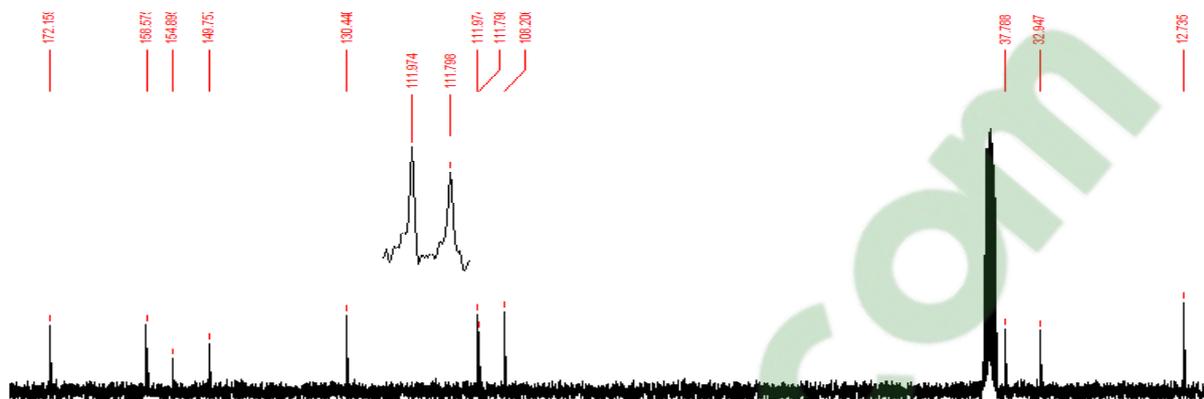
Spectre de RMN ¹³C de -3-N-éthyl, 2-N'-(3-chlorophénylimino) thiazolidine-4-one



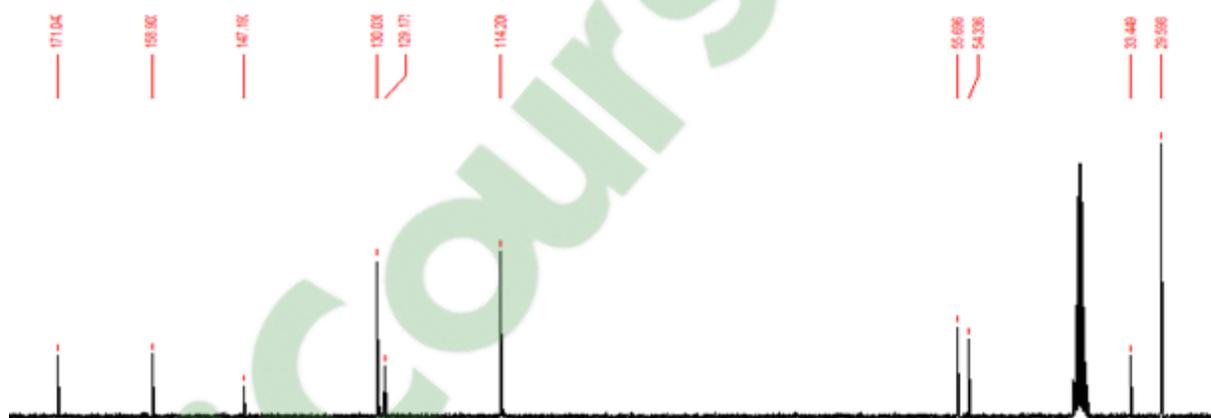
Spectre de RMN ¹³C de -3-N-éthyl, 2-N'-(3-bromophénylimino) thiazolidine-4-one



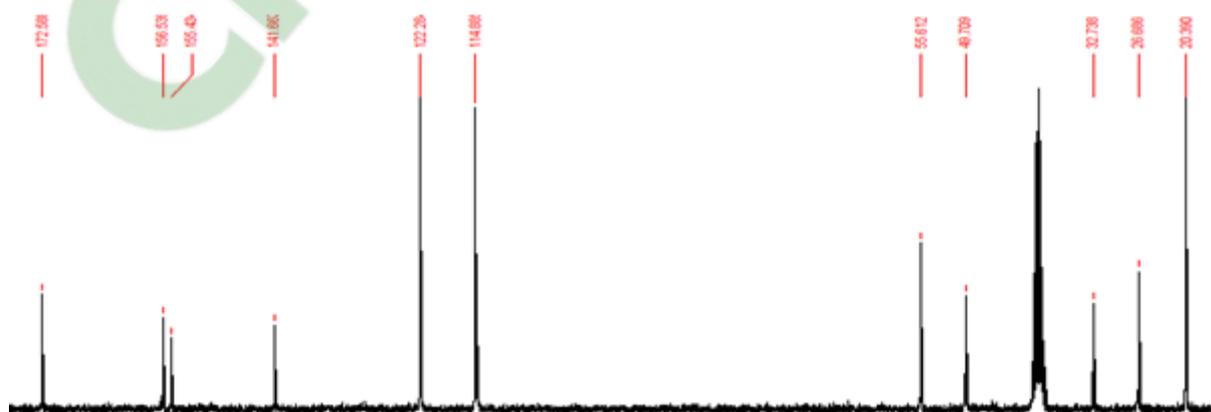
Spectre de RMN ¹³C de -3-N-éthyl, 2-N'-(3-hydroxyphénylimino) thiazolidine-4-one



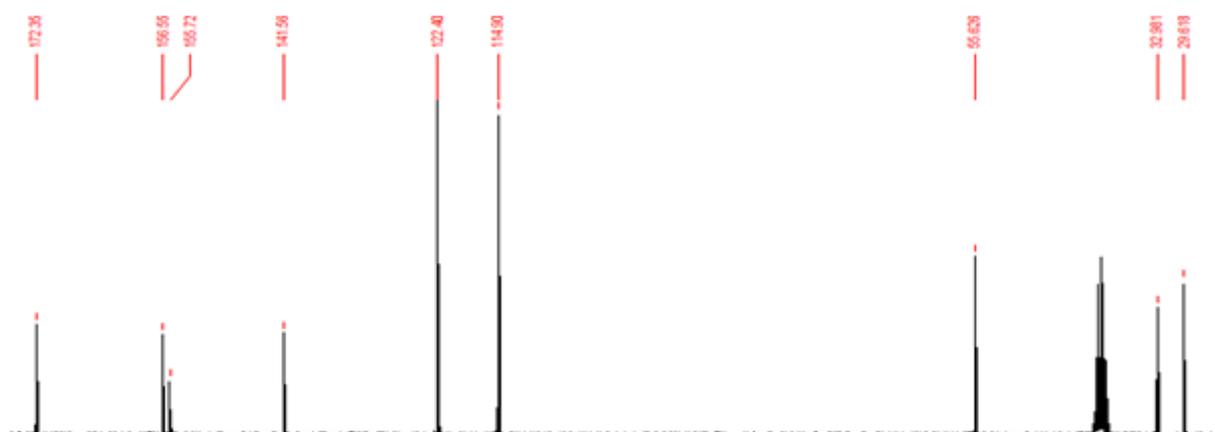
Spectre de RMN ^{13}C de -3-N-tertobutyl, 2-N'-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one



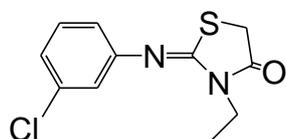
RMN ^{13}C de -3-N-ésopentyl, 2-N'-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one



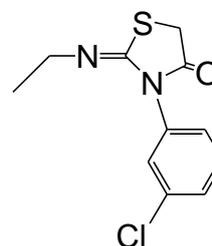
Spectre de RMN ^{13}C de -3-N-méthyl, 2-N'-(4-méthoxyphénylimino) thiazolidine-4-one



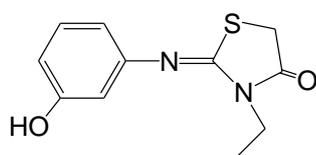
Les produits synthétisés



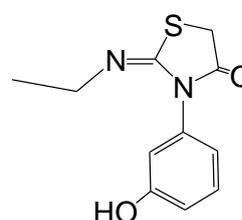
Tb.1



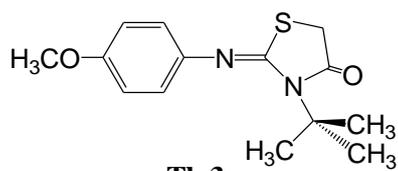
Ta.1



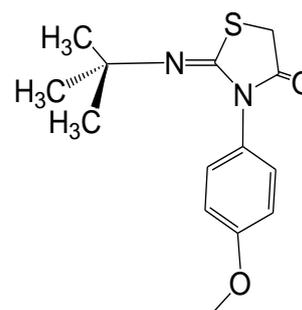
Tb.2



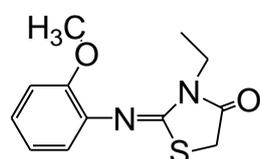
Ta.2



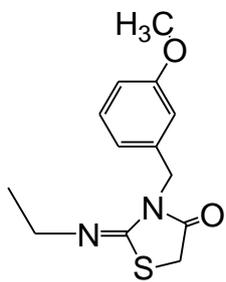
Tb.3



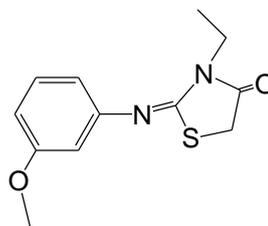
Ta.3



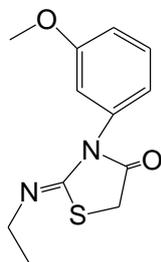
Tb.4



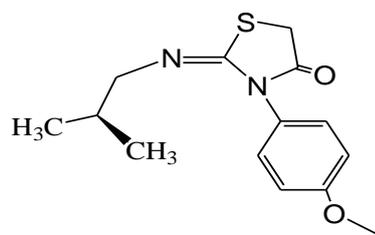
Ta.4



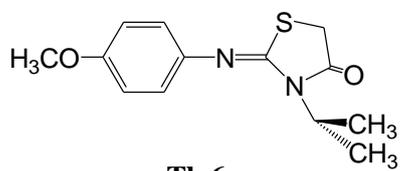
Tb.5



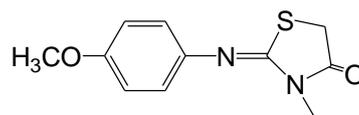
Ta.5



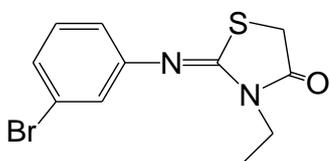
Tb.6



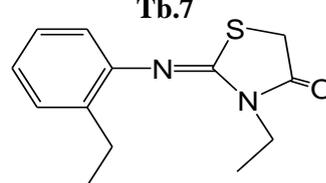
Tb.6



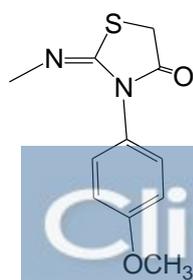
Tb.7



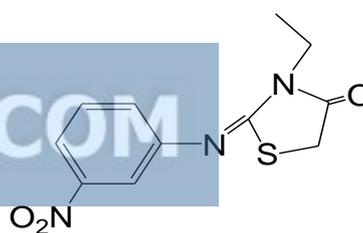
Tb.8



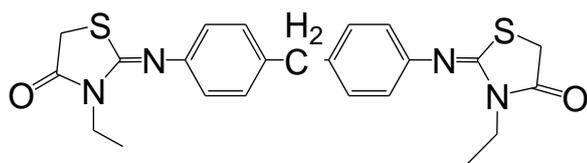
Tb.9



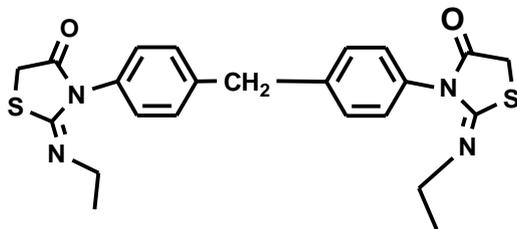
Ta.7



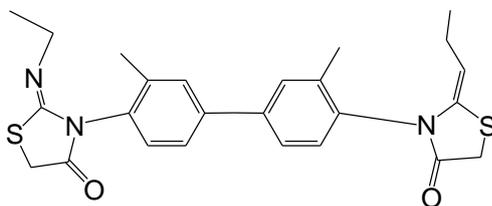
Tb.10



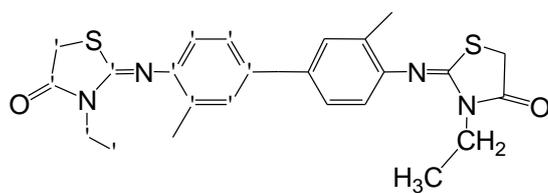
T'b.11



T'a.11



T'a.12



T'b.12

Résumé

Le travail présenté dans ce mémoire porte sur la synthèse de molécules hétérocycliques.

Le premier chapitre, traite des généralités sur les différents types de dérivés de thiazolidinones et leurs activités biologiques.

Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des modes opératoires conçus à la synthèse de la thio-urée par méthode classique et microonde.

Le troisième porte sur la synthèse d'une variété de mono et bis 2-iminothiazolidine-4-ones et le catalyse ZSM-5. Ces composés sont obtenus par la méthode classique.

Mots clés : thiazole, 2-iminothiazolidine-4-ones, thiazolidinone, thiazolidinonethione et dione, thio-urée, bis thiazolidinone, régioisomère.

Résumé

Le travail présenté dans ce mémoire porte sur la synthèse de molécules hétérocycliques.

Le premier chapitre, traite des généralités sur les différents types de dérivés de thiazolidinones et leurs activités biologiques.

Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des modes opératoires conçus à la synthèse de la thio-urée par méthode classique et microonde.

Le troisième porte sur la synthèse d'une variété de mono et bis 2-iminothiazolidine-4-ones et le catalyse ZSM-5. Ces composés sont obtenus par la méthode classique.

Mots clés :

Thiazole; 2-Iminothiazolidine-4-Ones; Thiazolidinone; Thiazolidinonethione; Dione; Thio-Urée; Bis Thiazolidinone; Régioisomère; Condensation; Hétérocycliques.