

Table des matières

Introduction Générale	1
Partie chimique	4
Chapitre I : Rappels bibliographique sur la thiazolinethione et ses dérivées:	
Amides, Urées	4
I) Introduction:	5
II) La synthèse des thiazoles à partir des carbonyles α-halogénés et ses dérivés- Synthèse de Hantzsch :	6
II-1 Réaction avec les thioamides :	6
II-1.1 Réaction du chloroacétaldéhyde :	6
II-1.2 Synthèse des thiazoles substitués en position 5 :	7
II-1.3 Réaction des α-halogénocétones et leurs dérivés :	8
a) Condensation avec la thioformamide:	8
b) Condensation avec les thioamides supérieures :	9
b)-1 Préparation des 2,4-dialkylethiazoles et ses dérivés :	9
b)-2 Préparations des 2,4 aralkyl ou alkylarylthiazoles :	10
II-1.4 Extension de la synthèse de Hantzsch aux carboxylthiazoles :	11
II-2 Réaction des thioamides N-substitués (sels de thiazoliums) :	13
II-3 Mécanisme de la synthèse de Hantzsch :	14
II-4 Réaction de la thiourées :	14
II)-4.1 Avec les composés α-halogénocarbonyles et ses dérivés : Synthèse de la 2-aminothiazole: ...	14
II)-4.2 avec la chloroacétonitrile et dérivés :	17
II)-4.3 Avec les α-diazocétones et ses dérivés :	17

II)-4.4 Avec les α -halogénoacétyléniques et dérivés :	18
II)-5 Réaction avec les thiourées N-substituées	20
II)-5.1 Thiourées N-monosubstituées :	20
II)-5.2 La dithiourée :	21
II)-5.3 Les thiourées N, N- disubstituées :	21
II)-5.4 Les thiourées N, N, N' trisubstituées :	22
III) La synthèse des amides:	22
III)-1 Condensation des acides avec des isocyanides :	22
III)-2 Couplage des phosphazènes avec des acides carboxyliques:	23
III)-3 A partir des alcools et des amines:	23
III)-4 Carboxylation des amines:	24
III)-5 Hydratation des nitriles :	24
III)-6 A partir des imines (Bases de Schiff):	25
III)-7 A partir des azides:	26
III)-8 Par condensation des amines avec des acides ou dérivés d'acides:	27
III)-9 Synthèse des amides par la réaction de Ritter:	28
IV) La Synthèse des urées :	29
IV)-1 A partir des amines primaires :	29
IV)-2 Par carboxylation des amines :	29
IV)-3 A partir de la Taurine :	30
IV)-4 Synthèse des urées par le réarrangement le Lossen :	30
IV)-5 A partir des amines et du carbonate d'éthylène :	32
IV)-6 A partir de thiourée :	32
IV)-8 A partir des isocyanate :	33

V)Résultats expérimentaux :	34
V)-1 3-(2-aminophényl)-4-méthylthiazol-2(3H)-thione:	34
V)-2 Synthèse des amides de la N-(o-aminophényl)-thiazoline :	35
V)-3 Synthèse des urées de la N-(o-aminophényl)-thiazoline	36
VI)Résultats spectroscopiques:	38
VI)-1 RMN.....	38
VI)-1-1 La 3-(2-aminophényl)-4-méthylthiazol-2(3H)-thione:	38
VI)-1-2 Les amide de thiazolinethione:	38
VI)-1-3 Les urées de thiazolinethione:	41
VI)-2 Rayon X:	42
Conclusion :	45
Partie chimique.....	50
Chapitre II : Partie expérimentale	50
Partie biologique	63
Chapitre III : QUELQUES RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	63
I) Introduction:	64
II) Les fongicides:	64
II)-1 Définition:	64
II)-2 Classification :	65
• Fongicides préventifs:	65
• Fongicides systémiques:	65
• Fongicides multi-sites:	65
• Fongicides uni-sites:	65

II)-3 DIFFERENTS MOYENS DE LUTTE :	66
II)-3.1. Méthodes culturales	66
II)-3.2. Lutte génétique :	67
II)-3.3. Lutte biologique :	68
II)-3.4. Lutte physique :	70
II)-3.4.1. Traitement du sol par la chaleur :	70
II)-3.4.2. Solarisation :	70
II)-3.5. La lutte intégrée :	71
II)-3.6. Lutte chimique :	71
II)-4 Les souches pathogènes:	72
II)-4 -1 <i>Fusarium oxysporum</i> :	72
II)-4- 2 <i>Fusarium redolens</i> :	73
II)-4 -3 <i>Fusarium commune</i> :	73
II)-4-4 <i>Ascochyta pisi</i> :	73
III)-LES ANTIBIOTIQUES:	73
III)-1 définition :	73
III)-2 classifications des antibiotiques:	74
➤ Le spectre d'activité :	74
➤ Origine:	74
➤ Sites d'action :	74
➤ Composition chimique :	74
III)-3 Modes d'action des antibiotiques:	74
III)-4 les souches bactériennes:	75
III)-4-1 <i>Staphylococcus aureus</i> :	75

III)-4 -2 Escherichia coli :	75
Partie biologique	79
Chapitre IV : Résultats et discussion	79
RESULTATS ET DISCUSSION	80
I) Résultats :	80
I).1 Matériels :	80
Matériels fongique :	80
• Milieu de culture:	80
• Préparation des solutions de fongicides	80
• Technique de diffusion:	81
I).2 Teste de l'influence des substances chimiques in vitro sur la croissance de mycelium de différents champignons isolés :	81
• Détermination du pourcentage d'inhibition	93
I)-3 Discussions:	94
➤ La souche <i>Fusarium Oxysporum</i>:	94
➤ La souche <i>Fusarium Redolens</i> :	94
➤ La souche <i>Fusarium Commune</i> :	95
➤ La souche <i>Ascochyta pisi</i> :	96
II) Teste de l'influence des substances chimiques in vitro sur la croissance des souches bactériennes (Staphylococcus aureus et Escherichia coli) :	98
Conclusion :	98
Conclusion Générale	99
Conclusion générale et perspectives	100

Abréviations

% : Pourcentage

°C : Degré celsius

DMF : Diméthylformamide

MeOH : Méthanol

InCl₃ : Chlorure d'Indium

Et₃SiH : Triéthylsilane

THF : Tétrahydrofurane

In : Indium

DMSO : Diméthylsulfoxyde

FeCl₃ : Trichlorure de Fer

Me-CN : Acétonitrile

I₂ : Diiode

N(Et)₃ : Triéthylamine

CH₂Cl₂ : Dichlorométhane

NMM : N Méthyl Morpholine

TBD : Triazabicyclodécane

DBU : Diazabicycloundécène

t-a : Température ambiante

h : Heure

min : Minute

s : Seconde

ml : Millilitre

g : Gramme

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

ppm : Partie par million

Hz : Hertz

Rdt : Rendement

Pf : point de fusion

Rf : rapport frontal

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

ClicCours.com



Introduction Générale

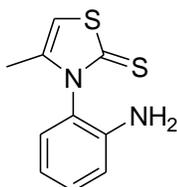
Introduction Générale :

Le noyau thiazole est une des structures que l'on rencontre dans une grande variété d'hétérocycles synthétisés à large spectre d'activité biologique (antimalaria, antifongique, antibactérien...).

Aussi ce noyau ne cesse de susciter jusqu'à nos jours l'intérêt des chercheurs depuis son obtention par la synthèse de Hantzsch.

Le dérivé tel que la *N*-arylthiazolinethione nous délivre de plus en plus de secrets, de la chiralité à la fonctionnalisation de la molécule.

Dans ce présent travail nous nous intéressons à la 3*N*-(2-aminophényl)-4-méthylthiazol-2(3*H*)-thione, en particulier à la nucléophilie de l'atome d'azote.



1

Ce mémoire comportera deux grandes parties, chaque partie est divisée en deux chapitres qui aborderont les points suivants :

- ❖ Le chapitre 1 sera entièrement consacré à une étude bibliographique sur les différentes méthodes pour obtenir le cycle thiazolique différemment substitués ainsi que la fonction amide et la fonction urée. Nous exposerons la méthode que nous avons utilisée pour avoir la **2-aminothiazolinethione** et ses dérivés : **les amides et les urées**.
- ❖ Dans le chapitre 2, nous décrirons les différents modes opératoires que nous avons utilisés pour préparer nos produits ainsi que leurs caractéristiques physiques et spectroscopiques.

Introduction générale

La deuxième partie sera consacrée à l'étude biologique de différents produits synthétisés en testant leurs activités antifongiques et antibactériennes sur différentes souches.

- ❖ Dans le chapitre 3 nous allons donner quelques rappels bibliographiques sur les fongicides et les antibiotiques et les différentes méthodes utilisés pour combattre ces pathogènes.
- ❖ Dans le chapitre 4, nous exposerons les résultats biologiques de différentes substances utilisées sur les différentes souches.

Enfin nous tirerons de l'ensemble de ces travaux un certains nombres de conclusions et de perspectives.

Partie chimique

Chapitre I : Rappels bibliographique sur la thiazolinethione et ses dérivées: Amides, Urées

I) Introduction:

Le cycle thiazolique constitue une partie importante de la chimie des hétérocycles. Sa structure est présente au sein de différentes molécules bioactives dans des domaines thérapeutiques variés^{1, 2} (**Schéma I.1**). Ses dérivés trouvent de nombreuses applications aussi bien sur le plan pharmaceutique, biologique et industriel.

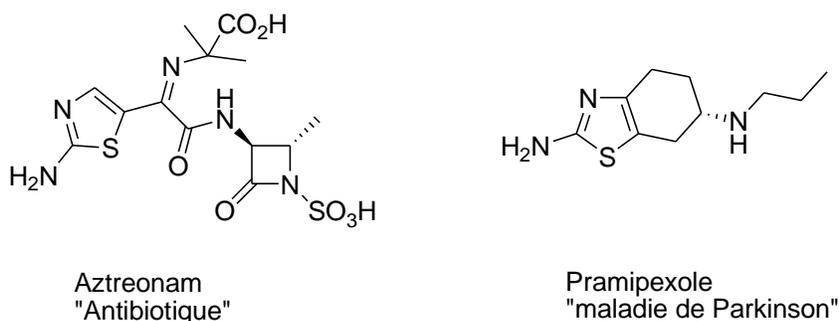
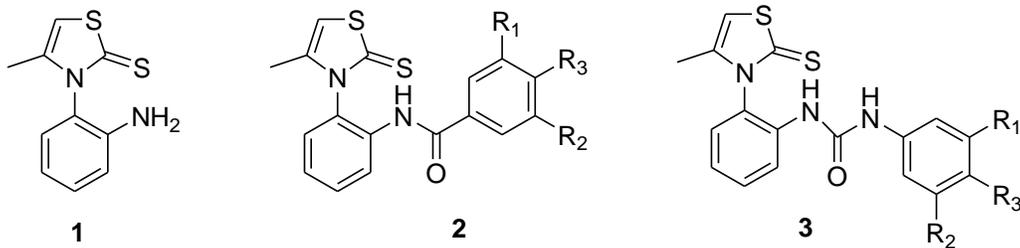


Schéma I.1

Dans cette partie de notre travail, nous nous intéressons à la synthèse de la N-(o-aminophényle)-thiazoline-2thione (**1**) et ses dérivées : amides (**2a-h**), urées (**3a-b**).

¹ C. S. Schneider, J. Mierau, J. Med. Chem, **1987**, 30, 494-498.

² G. W. Shipps Jr, Y. Deng, T. Wang, J. Popovici-Muller, P. J. Curran, K. E. Rosner, A. B. Cooper, V. Girijavallaban, N. Butkiewicz, M. Cable, Bioorg. Med. Chem. Lett, **2005**, 15, 115-119



2a $R_1 = R_2 = R_3 = H$.

2b $R_1 = R_2 = CF_3$, $R_3 = H$

2c $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Br$

2d $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = OCH_3$

2e $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = NO_2$

2f $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Cl$

2g $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = TBut$

2h CCl_3

3a $R_1 = R_2 = R_3 = H$

3b $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = NO_2$

Schéma I.2

II) La synthèse des thiazoles à partir des carbonyles α -halogénés et ses dérivés-

Synthèse de Hantzsch :

Il existe plusieurs types de synthèses pour la préparation des composés thiazoliques, la plus ancienne est celle de **Hantzsch**³ qui consiste à préparer ces composés et leurs dérivés à partir des composés carbonylés α -halogénés et des composés analogues.

Cette cyclisation des composés carbonylés α -halogénés peut se faire avec une grande variété de réactifs : les thioamides, les thiourées mono ou disubstituées, les sels et les esters des acides monothiocarbamiques, ce qui conduit à des thiazoles substitués.

II-1 Réaction avec les thioamides :

II-1.1 Réaction du chloroacétaldéhyde :

Le thiazole peut être obtenu par la condensation du la chloroacétaldéhyde et de la thioamide selon la réaction suivante (**Schéma I.3**).

³ A. Hantzsch, H. J. Weber, Berichte, **1887**, 20, 3118.



Schéma I.3

Cette réaction est explosive et elle se produit avec un faible rendement de 21 % à cause de l'instabilité de la thioformamide ($R_1 = H$) dans le milieu acide.

Pour éviter ce problème la thioformamide est mieux préparée in-situ dans le milieu réactionnel à partir du pentasulfure de phosphore et de la formamide à la température ambiante dans le dioxane (**Schéma I.4**).

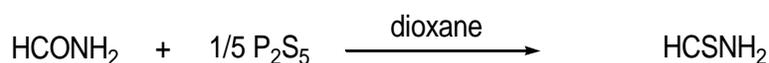


Schéma I.4

Par la condensation du chloroacétaldéhyde avec des thioamides supérieurs ($R_1 \neq H$) selon la méthode de **Schwarz**⁴, nous obtenons des thiazoles substitués en position 2 (**Schéma I.5**).

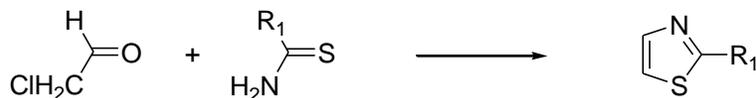


Schéma I.5

Avec les arylthioamides excepté les nitrothiobenzamides, les rendements sont généralement élevés par rapport aux alkylthioamides ; cela est dû à la stabilité des arylthioamides dans les milieux acides⁵, dans le cas où $R_1 = Ph$ le rendement de la réaction varie entre 70 et 82%, dans ce cas la cyclisation se fait au reflux dans l'alcool absolu pendant plusieurs heures en présence de l'acétate de sodium et de quelques gouttes de piperidine.

II-1.2 Synthèse des thiazoles substitués en position 5 :

La cyclisation des α -halogénoaldéhydes avec la thioformamide donne les produits 5-alkyle ou 5-arylethiazoles ($R_1 = H$, $R_2 =$ alkyle ou aryle) (**Schéma I.6**).

⁴ G. Schwarz, Org.Synth, **1945**, 25, 35.

⁵ R. Cottet, R. Gallo, J. Metzger, Bull. Soc. Chim. France, **1967**, 12, 4499.

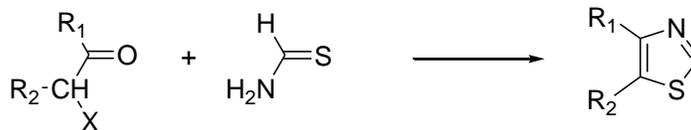


Schéma I.6

Le thioformamide est préparé in-situ à 25 °C comme il est décrit dans le **Schéma I.4**, en présence du carbonate de magnésium⁶. Le mélange est ensuite chauffé dans un bain marie. Quand la température atteint 70 °C, l'α-halogénoaldéhyde est ajouté en petite quantité. Après l'ajout de l'α-halogénoaldéhyde, le mélange est chauffé pendant 2 heures à 100 °C. Le thiazole est récupéré par la technique de distillation par entraînement à la vapeur.

Les α-bromoaldéhydes donnent de bons résultats par rapport aux α-chloroaldéhydes.

II-1.3 Réaction des α-halogénocétone et leurs dérivés :

a) Condensation avec la thioformamide:

L'unique méthode qui donne directement des dérivés du thiazole non substitué en position 2, consiste à condenser les α-halogénocétone avec la thioformamide.

Dans ces conditions les α-bromocétone réagissent mieux que les α-chlorocétone et donnent des rendements meilleurs.

La cyclisation se fait par l'addition de cétones dissoutes dans le dioxane en petites quantités à la thioformamide formée in-situ à une température inférieure à 40 °C. La température ne doit pas dépasser 70 °C durant l'addition. Ensuite, le mélange réactionnel est maintenu à 100°C pendant plusieurs heures⁷.

Selon la cétone de départ, la réaction conduit à la formation du thiazole 4-substitué ou du thiazole 4,5-disubstitués (**Schéma I.7**).

⁶ M. Poite, J. Metzger, Bull. Soc. Chim. France, **1962**, 2078.

⁷ J. Metzger, B. Koether, Bull. soc. Chim. France, **1953**, 20, 702.

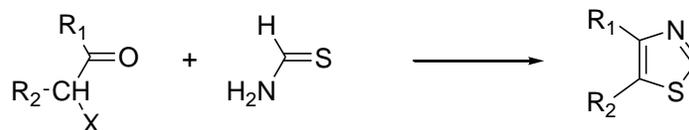


Schéma I.7

Initialement le 4-méthylthiazole est obtenue à partir de la chloroacétone avec un faible rendement (inférieur à 40%). Par la suite **Kurkijy et Brown**⁸ ont pu améliorer le rendement en utilisant la bromoacétone dans le dioxane comme solvant (le rendement croit jusqu'à 73%), par contre dans le benzène le rendement n'est que de 39%.

La méthode de **Kurkijy et Brown** a été étendu par la suite à la préparation des 4-alkylthiazoles par **Metzger et Carrega**⁹, le rendement est de 75 à 90%.

Les arylethiazoles sont obtenus à partir du bromure de phénacyle et ses dérivés substitués selon la même méthode avec un rendement qui varie entre 40 à 87%¹⁰.

b) Condensation avec les thioamides supérieures :

La réaction de la thioamide avec les composés α -halogéno-carbonylés à été largement appliquée pour la préparation de thiazoles avec des groupements alkyles, ou aryles aux trois positions 2, 4, 5 (**Schéma I.8**).

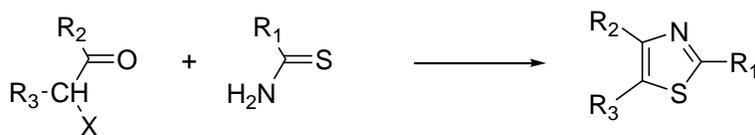


Schéma I.8

b)-1 Préparation des 2,4-dialkylethiazoles et ses dérivés :

La condensation des α -halogéno-carbonylés ($R_3 = H$) avec des alkylthioamides ou leurs dérivés a donné les 2,4-dialkylthiazoles : par exemple le 2,4-diméthylthiazole $R_1 = Me$, $R_2 = Me$,

⁸ R.P.Kurkijy, E.V.Brown, J.Amer.Chem.soc, **1952**, 74, 5778.

⁹ M.Carrega, J.Metzger, Bull.Soc.Chim.France, **1958**, 583.

¹⁰ J.P.Aune, thèse, université de Marseille France, **1969**.

$R_3 = H$ a été préparé pour la première fois par **Hubacher**¹¹ et **Roubleff**¹² à partir de la chloroacétone et de la thioformamide, mais le rendement était faible à cause de l'instabilité de la thioamide dans le milieu acide. En utilisant la même voie de synthèse **Schwarz**⁴ a obtenu le 2,4 diméthylthiazole avec un rendement de 45% dans le benzène comme solvant, et en présence d'un excès de la chloroacétone. Avec un excès de la bromoacétone **Kurkky** et **Brown**⁸, ainsi que **Beraud** et **Metzger** ont augmenté le rendement de 70 à 76% en utilisant le même solvant avec un excès d'amide. Mais il paraît que le meilleur solvant pour cette cyclisation est le dioxane qui a été utilisé par **Kurkky** et **Brown**⁸. En utilisant le dioxane comme solvant et on ajoutant du carbonate de magnésium pour diminuer l'acidité du milieu, ils ont pu préparer les 2,4 dialkylthiazoles avec un rendement de 55 à 80 %¹³.

b)-2 Préparations des 2,4 aralkyl ou alkylarylthiazoles :

Les alkylthioamides et leurs dérivés substitués ont été condensés avec les ω -bromoacétophénones pour donner les 2-alkyl, 4-arylthiazoles avec de bons rendements¹⁴ (**Schéma I.9**).

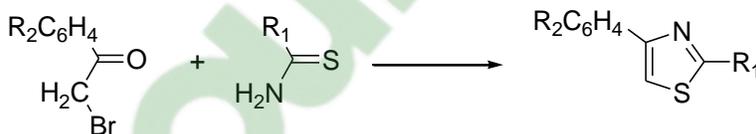


Schéma I.9

La réaction se produit en deux étapes¹⁰. Des quantités équimolaires d'amide et du pentasulfure de phosphore sont mélangées sous agitation dans le dioxane, à la température de 45°C. Après 20 mn l' α -halogénécarbonyle est ajouté (dans une solution de dioxane) en petites quantités. Après l'ajout complet, la température est maintenue entre 80 et 100°C pendant une heure.

¹¹ K.Hubacher, Justus Leibigs.ann.Chem, **1890**, 259, 228.

¹² T.Roubleff, Justus Leibigs.ann.Chem, **1890**, 259, 253.

⁴ G. Schwarz, Org.Synth, **1945**, 25, 35.

⁸ R.P.Kurkky, E.V.Brown, J.Amer.Chem.soc, **1952**, 74, 5778.

¹³ A.Babadjian, Thèse, Université de Marseille France, **1972**.

¹⁴ J.D.Modi, S.S.Sabnis, C.V.Deliwala, J.Med.Chem, **1971**, 14, 887.

¹⁰ J.P.Aune, thèse, université de Marseille France, **1969**.

Les 4-alkyl, 2-aryltiazoles ont été préparés de la même façon comme précédemment, en faisant réagir les arylamides avec les α -halogénométhylcétone dans une solution alcoolique ou acétonique¹⁰.

II-1.4 Extension de la synthèse de Hantzsch aux carboxylthiazoles :

Les acides mono, di et tricarboxylthiazoles sont les plus facilement à préparer parmi les dérivés du thiazole.

Le carboxylate d'éthyle-4-thiazole et ses dérivés sont préparés en faisant réagir de l'éthylbromopyruvate convenablement substitué avec la thioamide suivi d'une hydrolyse conduit au 4-carboxythiazole¹⁵ (**Schéma I.10**).

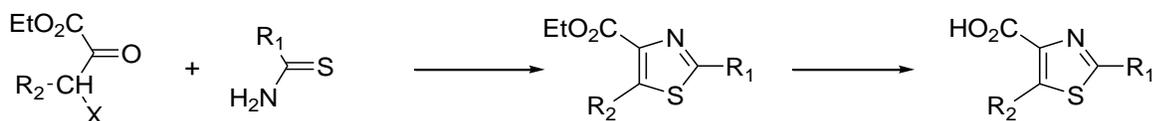


Schéma I.10

Ces composés peuvent être convertis en 4-hydrazides, azides et en d'autres dérivés dans les conditions usuelles¹⁶.

Les esters des acides carboxyl-2-thiazoles sont aussi préparés à partir du monothioxamate d'éthyle et du α -halogénocarbonyl ; ce type de composés avec un hydrogène, des groupements alkyles ou aryles en position 4 ou en position-5 peuvent être aussi obtenus¹⁷ (**Schéma I.11**).

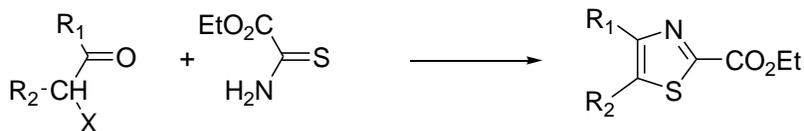


Schéma I.11

¹⁵ L.zhelgazkov, N.Todorova, P.Manolova, Tr.Nauchno Izled.kim.Farm.Inst, **1974**, 9, 54.

¹⁶ G.P.Andronnikova, Y.E.Pavlovskaya, Z.V.Pushkareva, Kim.Fram.Zh, **1975**, 9, 22.

¹⁷ D.W.Henry, J.Med.Chem, **1969**, 12, 303.

Les 4,5-dicarboxylates d'éthyle thiazole intermédiaires potentiels, sont préparés à partir du diéthyl- α -chloro- β -cétosuccinate et des thioamides $R_1 = H, Me, Et, Ph$ ou des hétéroaryles dans l'éthanol à l'ébullition (**Schéma I.12**).

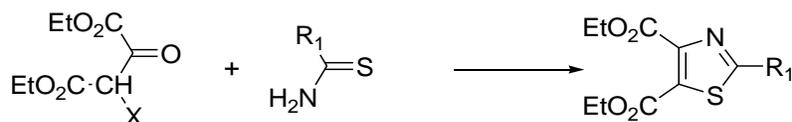


Schéma I.12

Ces composés sont utilisés pour la préparation des 4, 7-dioxo-4, 5, 6, 7 tétrahydrothiazolo[4,5d] pyridazines. L'hydrolyse des diesters donne les diacides correspondants, où leurs mono sels se transforment en anhydrides cycliques par l'action du chlorure de thionyle. Il résulte de la pyrolyse des diacides correspondants une réaction de décarboxylation (**Schéma I.13**).

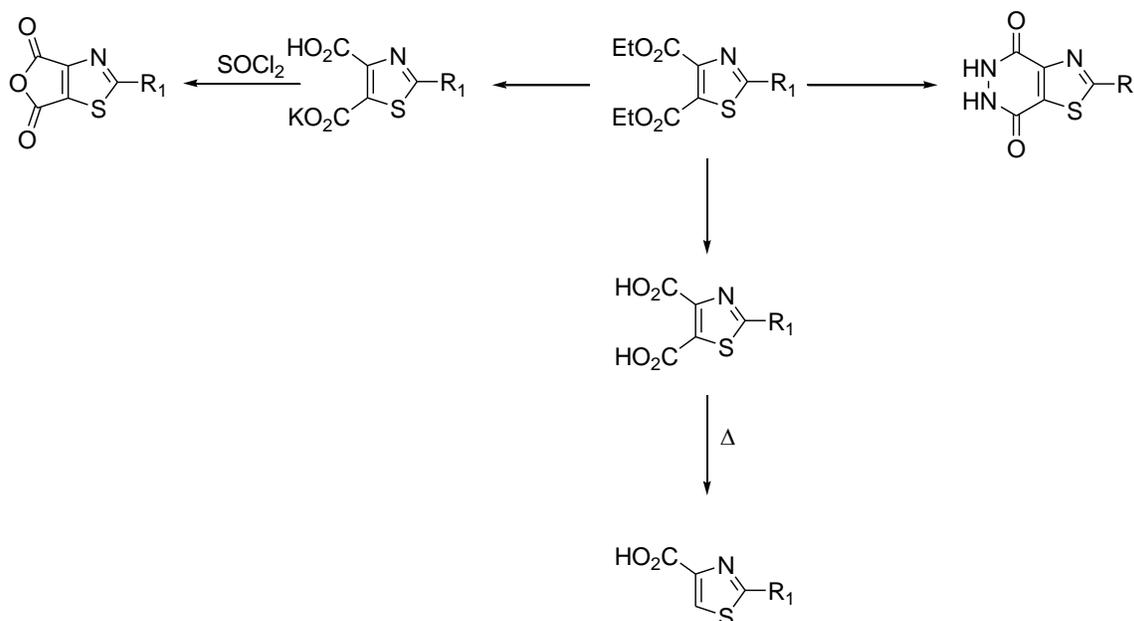
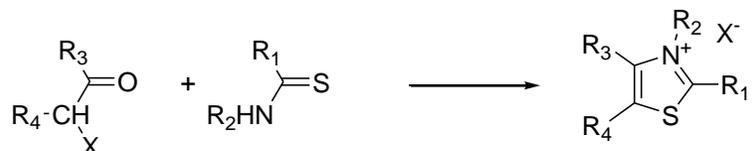


Schéma I.13

II-2 Réaction des thioamides N-substitués (sels de thiazoliums) :

Les sels de thiazolium peuvent être obtenus avec succès par la modification de la synthèse de Hantzsch.

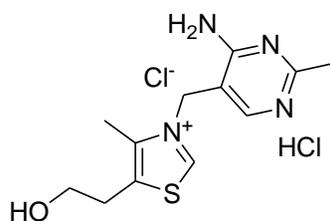
Cette méthode est particulièrement précieuse pour ces composés thiazolium car le substituant sur l'atome d'azote du cycle ne peut pas être introduit directement par une réaction d'alkylation tels que les sels thiazoliums où $R_2 =$ aryles ou hétéroaryles¹⁸ (**Schéma I.14**).

**Schéma I.14**

Les thioamides N-monosubstitués ont été cyclisés avec les α -halogéno-carbonylés en donnant des sels thiazolium avec un bon rendement.

La réaction se fait habituellement dans un milieu aqueux ou dans une solution alcoolique à température ambiante.

Dans ce type de réaction, il est préférable que le thioamide N-substitué soit préparé dans le milieu réactionnel par l'action du pentasulfure de phosphore sur l'amide N-substituée. Cette réaction est très importante, elle est utilisée pour la synthèse de la thiamine (vitamine B₁) (**Schéma I.15**).



Thiamine

Schéma I.15

¹⁸ A.I.Kiprianov, F.I.Asnina, I.K.Ushenko, J.Gen.Chem.U.S.S.R, **1948**, 18, 165.

II-3 Mécanisme de la synthèse de Hantzsch :

Le mécanisme de la synthèse de Hantzsch a été étudié très tôt par plusieurs chercheurs qui ont généralement supposé que le mécanisme de la synthèse du cycle thiazolique passe par un intermédiaire acyclique qui est : l' α -thiocétone. Mais dans une série de travaux publiés par **Murav'eva et Schukina**^{19,20}, l'isolement de l'hydroxythiazoline (un intermédiaire cyclique) a été confirmé à partir de la réaction de l' α -halogénocétone et une variété de thiourées.

En vertu de plusieurs travaux, un grand nombre d'intermédiaires similaires ont été isolés à partir de la réaction entre les thioamides et les composés α -halocarbonyles^{21, 22}. Un mécanisme de synthèse a été établi à partir d'une étude cinétique²³ (**Schéma I.16**).

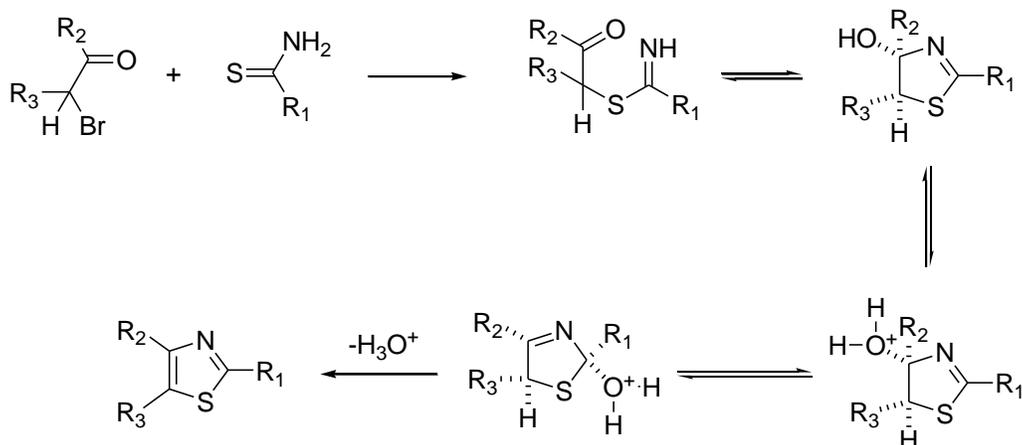


Schéma I.16

II)-4 Réaction de la thiourées :

II)-4.1 Avec les composés α -halogénocarbonyles et ses dérivés : Synthèse de la 2-aminothiazole:

Parmi toutes les méthodes décrites pour la synthèse des cycles thiazoliques, la plus importante implique la condensation en quantité équimolaire de la thiourée et du α -

¹⁹ K.M.Murav'eva, M.N.Shchukina, Dokl.Acad.Nauk SSSR, **1959**, 126, 1274.

²⁰ K.M.Murav'eva, M.N.Shchukina, Zh.Obscchei Khim, **1960**, 30, 2344.

²¹ K.Arakawa, T.Miyasaka, H.Ohtsuka, Chem.Pharm.Bull, **1972**, 20, 1041.

²² A.Babadjamian, J.Metzgzer, M.Chanon, J.Heter.Chem, **1975**, 12, 643.

²³ A.Babadjamian, R.Gallo, J.Metzgzer, M.Chanon, J.Heter.Chem, **1976**, 13, 1205.

halogénoaldéhydes en produisant les 2-aminothiazoles correspondants ou leurs tautomères les 2-imino- Δ -4-thiazoline sans aucun produit secondaire (**Schéma I.17**).

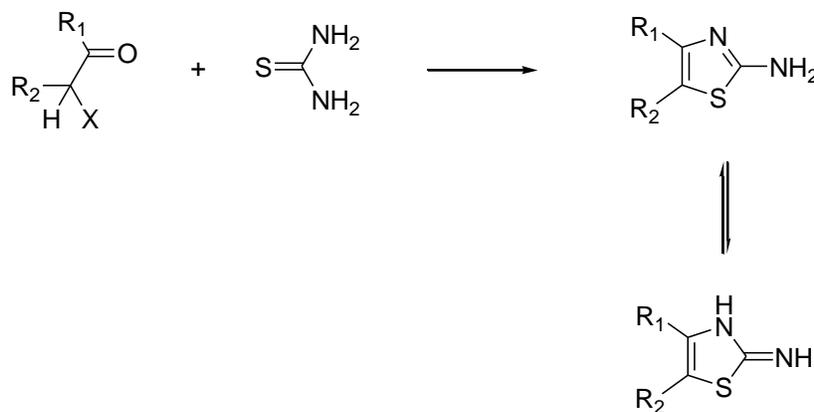


Schéma I.17

Cette méthode a été proposée initialement par **Popp et Traumann**^{24, 25}. Les propriétés fongicides et antimicrobiennes de cette classe de composés leur ont donné une grande importance commerciale, car ils sont devenus des composés de départ pour la synthèse des substances pharmacologiques très actives^{26, 27}.

Cette réaction se produit facilement par rapport à la réaction qui utilise les thioamides comme matière de départ ; elle peut se faire dans un milieu aqueux ou alcoolique. Les avantages sont dus à la stabilité de la thiourée dans un milieu moyennement acide. Les rendements sont presque théoriques avec les α -halogénocétone et faibles avec les α -halogénoaldéhydes.

Une nouvelle méthode de synthèse des 2-aminothiazoles à partir de la thiourée et des cétones a été développée par **Dodson**²⁸, et elle a été améliorée par **King et Lavacek**²⁹. Cette dernière méthode consiste à traiter 2 moles de la thiourée et 1 mole de cétone possédant un

²⁴ G.Popp, Justus Leibigs. Ann. Chem, **1889**, 250, 273.

²⁵ V.Traumann, Justus Leibigs. Ann. Chem, **1888**, 249, 31.

²⁶ German Patent N°1917432, Chem Abstr, 72, 43655.

²⁷ British Patent N° 1137529, Chem Abstr, 71, 30469.

²⁸ R.M.Dodson, L.King, J.Amer.Chem.Soc, **1945**, 67, 2242.

²⁹ L.C.King, R.H.Lavacek, J.Amer.Chem.Soc, **1950**, 72, 3722.

groupement méthylène adjacent au carbonyle et 1 mole d'iode. Cette méthode simple donne le 2-aminothiazole avec un bon rendement qui varie entre 50 et 70% ; d'autres réactifs peuvent remplacer l'iode, par exemple, le chlore et le brome³⁰.

Les acides carboxyliques ou leurs esters α -halogénés réagissent aussi avec la thiourée pour donner le 2-amino, 4-hydroxythiazole ou le 2-amino, 4-thiazolone ou son tautomère le 2-imino-4-oxathiazolidine selon la réaction suivante (**Schéma I.18**):

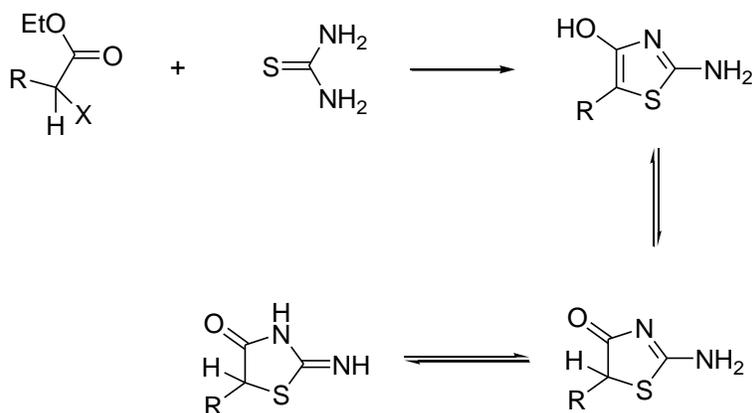


Schéma I.18

Robba et Moreau³¹ ont obtenu le 2-amino, 4-hydroxythiazole (R= H) en faisant réagir l' α -chloroacétate et la thiourée. Dans cette réaction il était possible d'isoler un intermédiaire acyclique suivant (**Schéma I.19**).

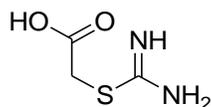


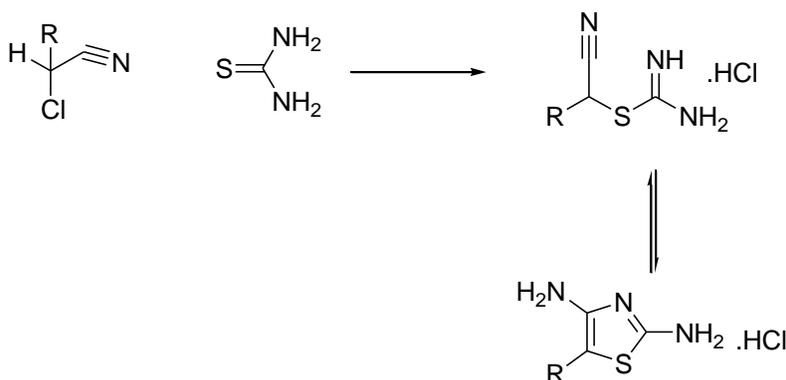
Schéma I.19

³⁰ B.S.Drach, I.Y.Dolgushina, A.V.Kirsanov, Zh.Org.Khim, **1973**, 9, 414.

³¹ M.Robba, R.C.Moreau, Ann.Pharm.France, **1964**, 22, 14.

II)-4.2 avec la chloroacétonitrile et dérivés :

L'hydrochlorure du 2, 4 diaminothiazole est facilement préparé avec un rendement qui varie entre 80 et 86 % par l'action de la thiourée sur la chloroacétonitrile dans une solution alcoolique. Cette réaction se produit via un intermédiaire acyclique qui peut être isolé quand la réaction se déroule dans l'acétone à froid et qui peut se cycliser par chauffage. Plusieurs dérivés ont été préparés avec la même méthode à partir des nitriles correspondants^{32, 33} (**Schéma I.20**).

**Schéma I.20****II)-4.3 Avec les α -diazocétones et ses dérivés :**

Une variation de la synthèse de Hantzsch a été mise en application, en faisant réagir des thiourées avec les α -diazocétones à la place des α -halogénocétones.

De cette manière, **King et Miller**³⁴ ont obtenu le 2-amino, 4-phénylthiazole avec un rendement de 67%. Une grande série des 2-alkyle (aryle) aminothiazole, 4-substitués a été préparée par **Hampel et Muller**³⁵ selon le schéma réactionnel suivant (**Schéma I.21**):

³² U.Stauss, H.P.Hapter, O.Schindler, *Chimia*, **1973**, 27, 99.

³³ I.Simiti, M.Coman, I.Schwartz, *Rev.Romaine Chim*, **1973**, 18, 685.

³⁴ L.King, F.Miller, *J.Amer.Chem.Soc*, **1949**, 71, 367.

³⁵ W.Hampel, I.Mueller, *J.Prakt.Chem*, **1969**, 311, 684.

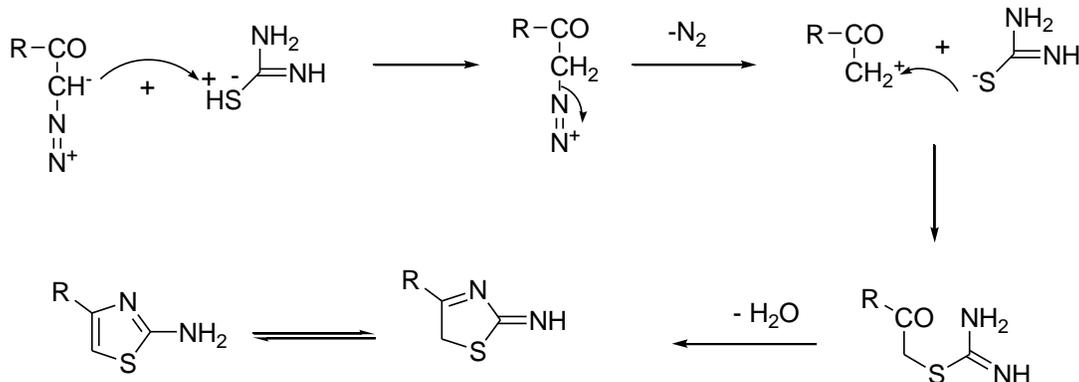


Schéma I.21

II)-4.4 Avec les α -halogénoacétyléniques et dérivés :

Les α -halogénoacétyléniques sont des composés industriels, facilement préparés; ce sont des substrats importants pour l'obtention des dérivés du thiazole, de ce fait un procédé de synthèse simple a été réalisé pour la préparation des dérivés du thiazole 2,4 disubstitués à partir des α -halogénoacétyléniques³⁶ (Schéma I.22).

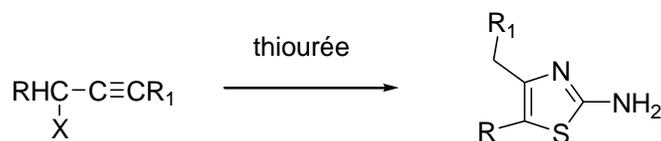
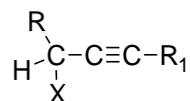


Schéma I.22

Les dérivés du 2-amino ou 2 mercaptothiazole sont préparés en faisant réagir des dérivés α -halogénoacétylénique de formule :



³⁶ Brevet Japonais P.V N° 897.244, N° 321.897, Bulletin officiel de la propriété industrielle, N°12, 1963.

Où R est un groupement alkyle, phényle ou naphthyle substitués ou non ; R₁ est un groupement alkyle de 1 à 8 atomes de carbones ou bien un phényle ou naphthyle substitué ou non et X est un atome d'halogène.

L'emploi de ces composés comme matière de départ est particulièrement avantageux, car on peut les obtenir à l'état pur en faisant réagir des aldéhydes avec des composés acétyléniques pour former des alcools α-acétyléniques, que l'on fait réagir à leur tour avec des agents d'halogénations comme le tribromure ou le trichlorure de phosphore selon le schéma suivant (Schéma I.23).

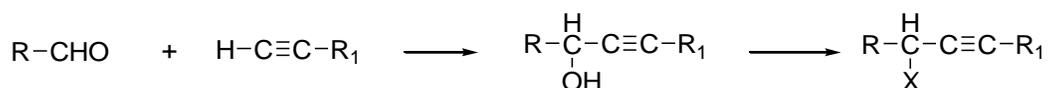


Schéma I.23

En outre, un groupe de chercheurs a essayé de vérifier la possibilité de cyclisation des thiourées dissymétriques avec le composé α-bromopropényle. Ils ont trouvé que la réaction se produit mieux dans le DMF. Le composé α-bromopropényle réagit avec les sels de lithium ou de sodium des thiourées qui peuvent être générées par un traitement des thiourées respectives avec l'hydrure de lithium ou de sodium dans le DMF. Après l'alkylation complète, des S-(2-propényl)isothiourées ont été isolées comme des intermédiaires réactionnels. Ces derniers en présence d'une autre quantité d'hydrure, donnent les 2-imino-4-méthyl-1,3-thiazolines substituées selon la réaction suivante (Schéma I.24).

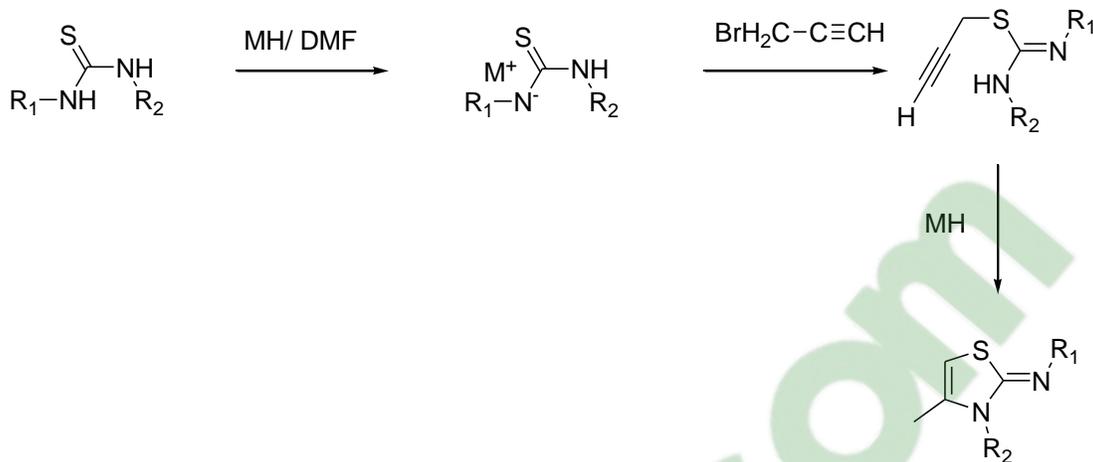


Schéma I.24

II)-5 Réaction avec les thiourées N-substituées

II)-5.1 Thiourées N-monosubstituées :

La réaction de cyclisation des thiourées N-monosubstituées avec les composés α -halogénocarbonyle donne les 2-aminothiazoles N-monosubstitués selon le schéma suivant (Schéma I.25).

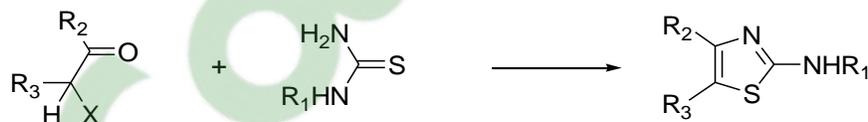


Schéma I.25

Cette réaction a été largement étudiée. Une grande variété de composés thiazoliques, avec R_1 = méthyle, benzyle, alkyle, acétyle, aryle, α et β -naphtyle, ou hétéroaryle ont été préparés avec un bon rendement par la méthode de **Popp**²⁴ et **traumann**²⁵ et par la méthode de **Dodson et King**²⁸.

Les thiourées N-monosubstituées peuvent également réagir avec les α -halogéno acides ou avec α -halogéno esters pour donner des composés stables avec un radical R pouvant être un aryle ou un acyle (Schéma I.26).

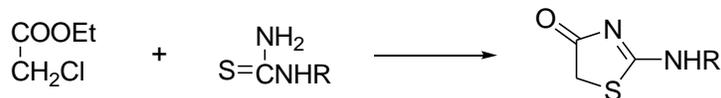


Schéma I.26

II)-5.2 La dithiourée :

La condensation de la dithiourée avec des α -halogénocétone aliphatiques ou aromatiques dans une solution alcoolique ou cétonique donne le 2-thiazolylthiourée ou la bis (2-thiazolyl) amine³⁷ (Schéma I.27).

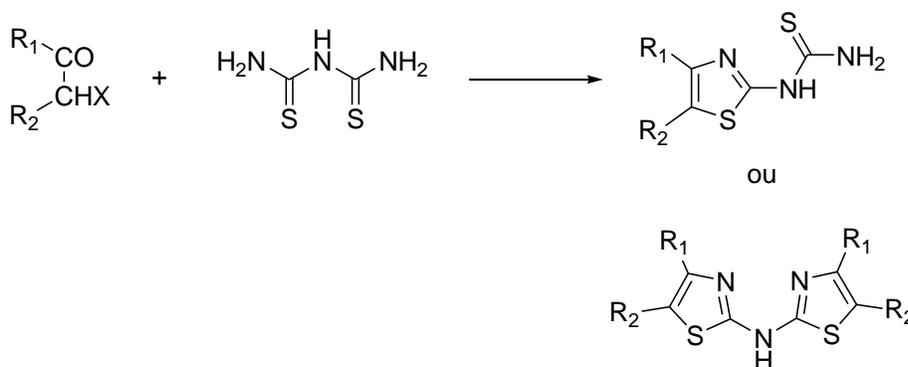


Schéma I.27

II)-5.3 Les thiourées N, N- disubstituées :

Les thiourées N, N disubstituées condensées avec les composés α -halogénocarbonyles donnent les 2-aminothiazoles disubstituées mais avec un rendement qui varie entre 30 à 70% (Schéma I.28).

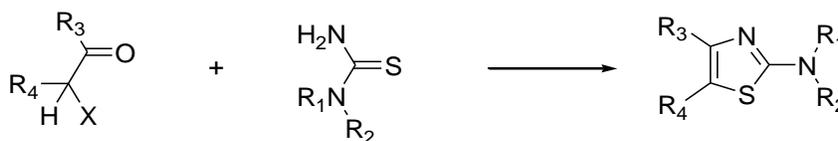


Schéma I.28

³⁷ I.Iwataki, Bull.Chem.Soc.Japan, 1972, 45, 3218.

Les thiourées symétriques N, N' disubstituées donnent seulement le composé 2-iminothiazoline ; ce dernier est une forme tautomère du composé 2-aminothiazole. Avec R₁ différent de R₂, deux composés isomères peuvent être obtenus (**Schéma I.29**).

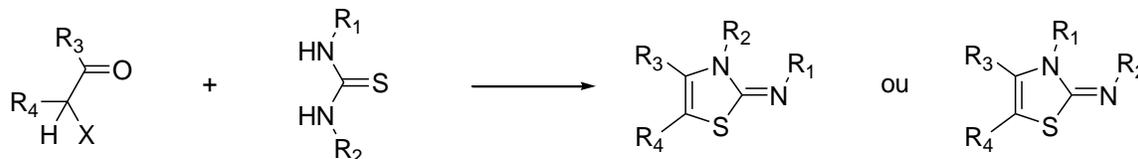


Schéma I.29

II)-5.4 Les thiourées N, N, N' trisubstituées :

La réaction des thiourées N, N, N' trisubstituées avec la chloroacétone donne des sels de thiazolium. Cette réaction ressemble à la réaction des thioamides N-monosubstituées avec les α-halogénocarbonyles (**Schéma I.30**).

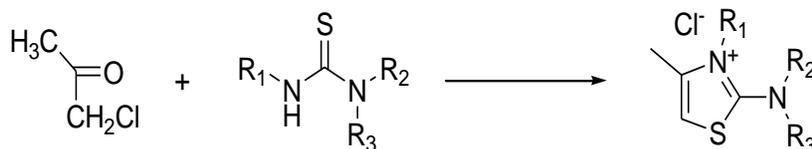


Schéma I.30

III) La synthèse des amides:

III)-1 Condensation des acides avec des isocyanides :

A.Shaabani et ses collaborateurs³⁸, ont développé une nouvelle méthode pour préparer des amides par la condensation des acides carboxyliques avec différents isocyanides dans le méthanol à température ambiante. **Schéma I. 31**

³⁸ AShaabani, E.Soleimani, A.H.Rezayan, Tetrahedron Letters, 2007, 48, 6137-6141.

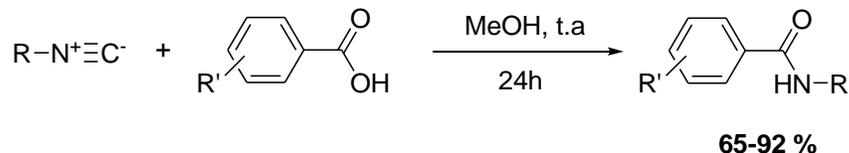


Schéma I.31

III)-2 Couplage des phosphazènes avec des acides carboxyliques:

En 2011, **M.Sathishkumar** et son équipe³⁹ ont décrit une nouvelle méthode de synthèse des amides par la réaction de couplage des différents phosphazène préparé in-situ à partir des azides secondaires et de la triphényl phosphine, avec des acides carboxyliques. **Schéma I. 32**

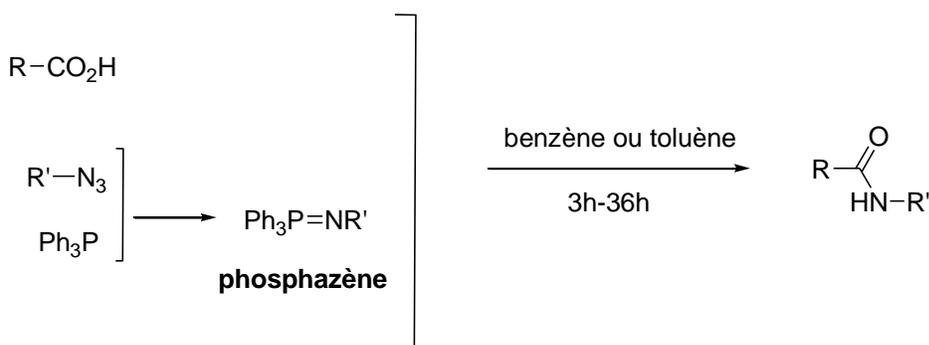


Schéma I.32

Cette méthode présente plusieurs inconvénients ; le solvant utilisé (cancérogène), la durée de la réaction (~36h), et le problème de solubilité des produits de départ.

III)-3 A partir des alcools et des amines:

J.Zhu et ses collaborateurs⁴⁰ ont décrit une nouvelle méthode pour préparer les amides (79-98%) à partir des alcools et des amines en utilisant un nouveau catalyseur Au/HT (hydrotalcite⁴¹ + nano gold) dans des conditions douce **Schéma I.33**.

³⁹ M.Sathishkumar, P.Shannugavelau, S.Nagarajan, M.Maheswari, M.Dinesh, A.Ponnuswany, Tetrahedron Letters, **2011**, 52, 2830-2833.

⁴⁰ J.ZHU, Y.Zhaug, F.Shi, Y. Deng, Tetrahedron Letters, **2012**, (In presse).

⁴¹ A.Tsuji, K.T.V.hao, S.Nishinura, A.Takagaki, K.Ebitani, Chem Sus Chem, **2011**, 4, 542-548. ⁴¹ L.Troisi, C.Granito, F.Rosato, V.Videtta, Tetrahedron Letters, **2010**, 51, 371-373.

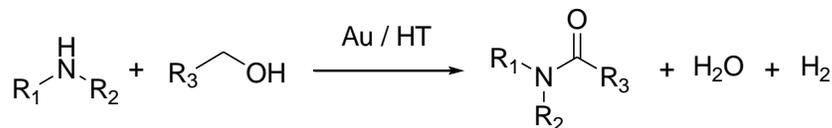


Schéma I.33

III)-4 Carboxylation des amines:

En 2010, L.Troisi et son équipe⁴² ont décrit une méthode de synthèse des amides en une seule étape (one pote) par la réaction de carboxylation à partir des halogènes d'allyles ou benzyles, des amines, du monoxyde de carbone en utilisant Pd(o) comme catalyseur.

Schéma I.34.

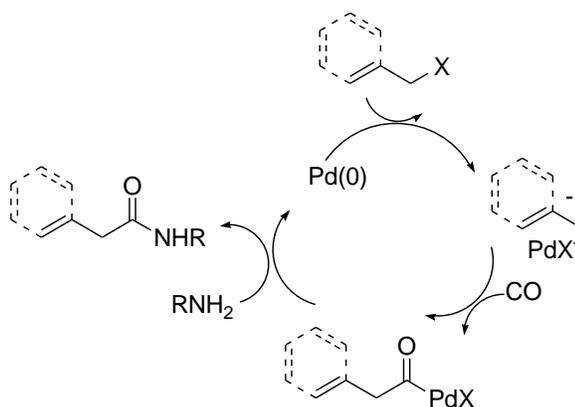


Schéma I.34

III)-5 Hydratation des nitriles :

La réaction d'hydratation des nitriles en amides correspondant est une importante transformation en chimie organique et industrielle⁴³.

Généralement cette réaction se fait en présence d'un acide ou d'une base forte⁴⁴. D'autres réactions catalysées par les métaux de transition sont utilisées tels que : Co⁴⁵, Mo⁴⁶, Pd⁴⁷ et Pt⁴⁸.

⁴² L.Troisi, C.Granito, F.Rosato, V.Videtta, Tetrahedron Letters, **2010**, 51, 371-373.

⁴³ a) R.C.Larock, comprehensive organic transformation, 2nded, Wiley_VCH, New York, **1999**, p 1988.

b) V.Y.Kukushkin, A.J.L.Pombeiro, Chem.Rev, **2002**, 102, 1771-1802.

c) V.C.KUKUSHKIN, A.J.L.Pombeiro, Inorg.Chem.Acta, **2005**, 358, 1-21.

⁴⁴ J.N.Moorthy, N.Suighai, J.org.Chem, **2005**, 70, 1926-1929

En 2010, **E.S.Kim** et ses collaborateurs⁴⁹ ont développé une nouvelle méthode en utilisant InCl_3 comme catalyseur pour hydrater les nitriles en amides avec un très bon rendement

Schéma I.3

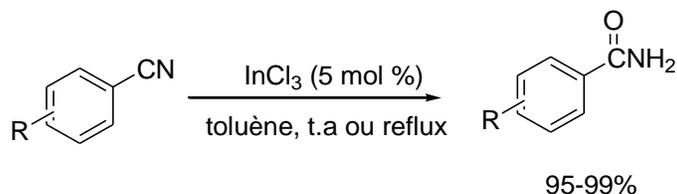


Schéma I.35

En 2011, **Árpád Kiss** et **Zoltán Hell**⁵⁰ ont décrit une autre méthode pour hydrater les nitriles en utilisant du cuivre(II) supporté par des tamis moléculaires (4A°) pour obtenir les amides correspondants. **Schéma I.36**

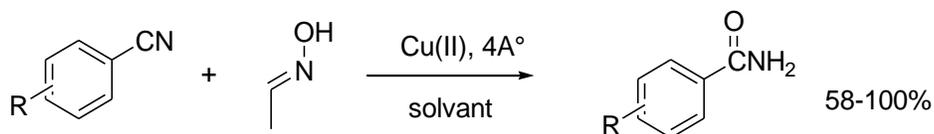


Schéma I.36

III)-6 A partir des imines (Bases de Schiff):

Cette méthode a été décrite pour la première fois en 1988 par **Vasapollo et Alper**⁵¹, où ils ont diacylé des bases de schiff en utilisant la catalyse par transfert de phases en présence d'une quantité catalytique du carbonyle de Cobalt.

⁴⁵ J.H.Kim, J.Bricten, J.Chim, J.Am.Chem.Soc, **1993**, 115, 3618-3622.

⁴⁶ K.L.Breno, M.D.Pluth, D.R.Tyler, Organometallics, **2003**, 22, 1203, 1211.

⁴⁷ S.L.Mafioli, E.Marzorati, A.Marrazzi, Org.Lett, **2005**, 7, 5237-5239.

⁴⁸ M.North, A.W.Parkins, A.N.Shariff, Tetrahedron Letters, **2004**, 45, 7625-76-27.

⁴⁹ E.S.Kim, H.Seung, L.S.H.Kim, J.N.Kim, Tetrahedron Letters, **2010**, 51, 1589-1591.

⁵⁰ A.Kiss, Z.Hell, Tetrahedron Letters, **2011**, 52, 6021-6023.

⁵¹ G.Vasapollo, A.Alper, Tetrahedron Letters, **1988**, 29, 113.

Récemment, en 2012 **M.Ghaffarzadch** et son équipe ⁵² ont développé une méthode efficace pour préparer des amides à partir des imines, l'anhydride en présence de $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{Zn}$ dans le THF à température ambiante. Cette méthode donne un bon rendement (65-80%). **Schéma I.37.**

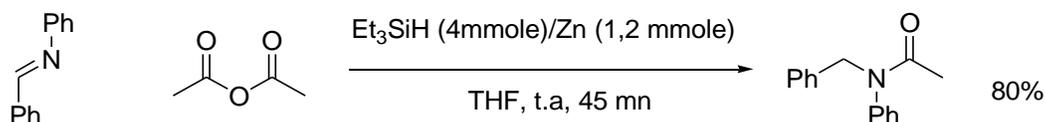


Schéma I.37

III)-7 A partir des azides:

En 2003, **Fabio Fazio** et **Chi Hey Wong**⁵³ ont préparé des amides à partir des azides et des thioacides en présence du RuCl_3 à température ambiante.

Les auteurs excluent le passage par la fonction amine et propose le passage par l'intermédiaire thiatriazoline qui se forme en premier lieu par une réaction de cycloaddition entre l'azide et le thiocarboxylate activé par le métal Ruthénium, qui sera hydrolysé en milieu acide pour donner enfin la réaction d'amide correspondant. **Schéma I.38**

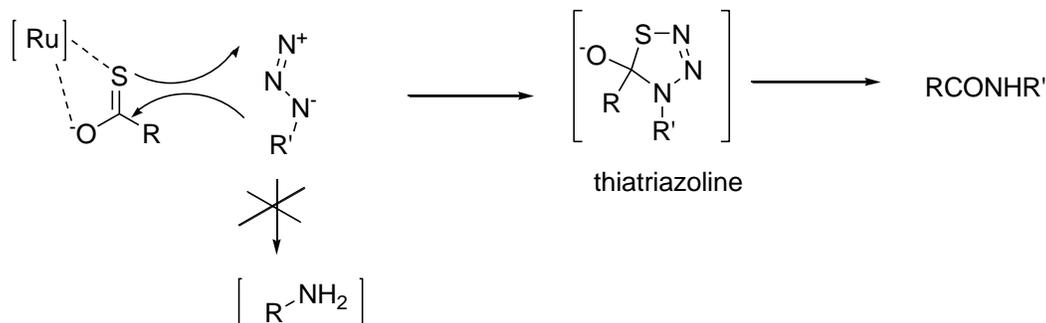


Schéma I.38

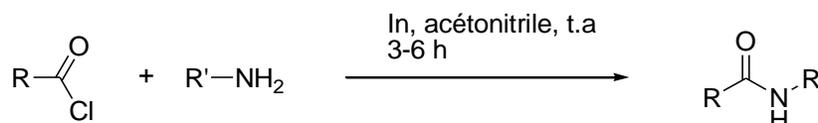
⁵² M.Ghaffarzadeh, S.S.Joghan, F.Faraji, Tetrahedron Letters, **2012**, 53, 203-206.

⁵³ F.Fazio, C.H.Wong, Tetrahedron Letters, **2003**, 44, 9083-9085.

III)-8 Par condensation des amines avec des acides ou dérivés d'acides:

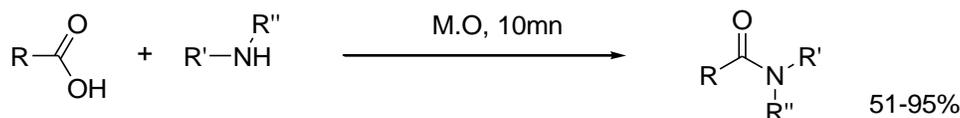
Le métal indium (**In**) a récemment attiré l'attention des scientifiques vue sa faible toxicité et sa stabilité vis-à-vis de l'eau et de l'air comparé aux autres métaux⁵⁴.

En **2004**, **Dae Hyan Cho** et **Doo OK Jang**⁵⁵ ont reporté une nouvelle méthode pour préparer des amides avec de très bon rendement à partir des amines et des chlorures d'acides en présence de l'indium dans l'acétonitrile à température ambiante. **Schéma I.39**

**Schéma I.39**

Des études récentes ont montré les avantages qu'a apportés la technique des micro-ondes sur les réactions chimiques et précisément la réaction d'acylation des amines.

En **2005**, **E.Gelens** et son équipe⁵⁶ ont utilisé cette technique pour préparer des amides avec de très bon rendement à partir des amines primaires ou secondaires et des acides carboxyliques en one-pot et en absence du solvant. **Schéma I.40**

**Schéma I.40**

En **2010**, **K.N.Kumar** et ses collaborateurs⁵⁷ ont décrit un autre protocole assisté par micro-onde en utilisant comme produit du départ des dithiocarbamate, acide carboxylique et le

⁵⁴ a) T.Minemo, S-R.Choi, M.A.Avery, Synlett, **2002**,883.

b) B.C.Ranu, S.Samanta, A.Das, Tetrahedron Letters, **2002**,43,5993.

⁵⁴ D.H.Cho, D.O.Jang, Tetrahedron Letters, **2004**, 45, 2285-2287.

⁵⁵ D.H.Cho, D.O.Jang, Tetrahedron Letters, **2004**, 45, 2285-2287.

⁵⁶ E.Gelens, L.Smeets, L.A.J.M.Sliedregt, B.J.Van Steen, C.G.Kruse, R.Leurs, R.V.A.Orru, Tetrahedron Letters, **2005**, 46, 3751-3754.

⁵⁷ K.N.Kumar, K.Sreeramamurthy, S.Palle, K.Mukkanti, P.Das, Tetrahedron Letters, **2010**, 51,899-903.

DBU comme base dans le DMF (diméthyle formamide) à 60C° pendant 3mn. Les amides ont été isolés avec de bon rendement 60-92%. **Schéma I.41**

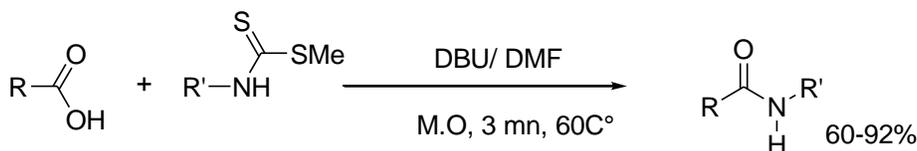


Schéma I.41

III)-9 Synthèse des amides par la réaction de Ritter:

Les nitriles réagissent avec un carbocation formé in-situ pour donner les amides correspondant. Cette réaction est connue sous le nom de la réaction de Ritter⁵⁸.

L'examen de la littérature montre que la réaction de Ritter est catalysée par un milieu acide⁵⁹.

En **2009**, **B.Anxionnat** et son équipe⁶⁰ ont décrit une méthode simple pour préparer les amides par la réaction de Ritter en utilisant FeCl₃, 6H₂O (10mole %) comme catalyseur. **Schéma I.42.**

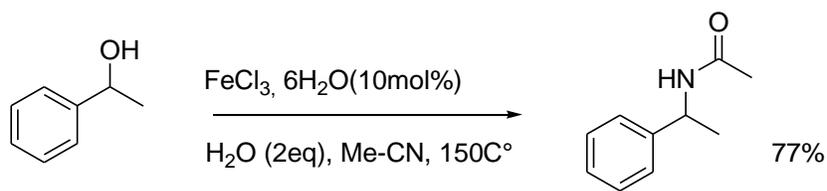


Schéma I.42

En **2010**, **P.Theerthagui** et ses collaborateurs⁶¹ ont préparé les amides par la réaction de Ritter avec de bon rendement en utilisant I₂ comme catalyseur. **Schéma I.43**

⁵⁸ a) J.J.Ritter, P.P.Minieri, J.Am.Chem.Soc, **1948**,70,4045.

b) J.J.Ritter, J.J.Kalish, J.Am.Chem.Soc, **1948**,70,4048.

⁵⁹ a) R.Sang, A.Martinez, V.Guilarte, J.M.Alvarez-Guitérrez, Rodriguez, Eur.J.Org.Chem, **2007**,4642.

b) M.M.Lahouraj, B.Movassagh, J.Fasihi, Synth.Commun, **2000**, 30,821.

c) V.Polsheltiwar, R.S.Varmar, Tetrahedron Letters, **2008**, 30, 821.

⁶⁰ B.Anxionnat, A.Guérinot, S.Reymond, J.Cossy, Tetrahedron Letters, **2009**, 50, 3470-4473.

⁶¹ P.Theerthagui, A.Lalitha, P.N.Arunachalam, Tetrahedron Letters, **2010**, 51, 2813-2819

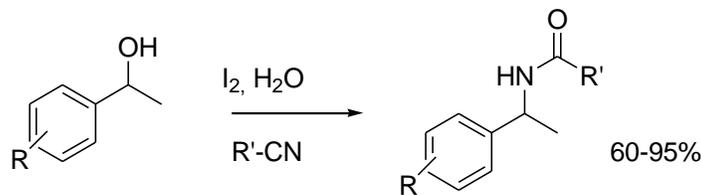
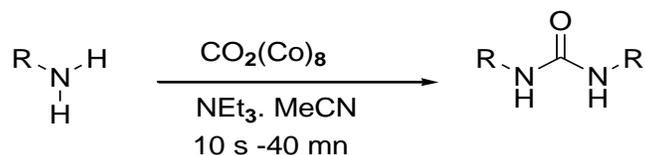


Schéma I.43

IV) La Synthèse des urées :

IV)-1 A partir des amines primaires :

En 2005 **P.A. Enquist** et ses collaborateurs⁶² ont décrit un protocole assisté par micro-onde en utilisant comme produit de départ des amines primaires en présence d'octacarbonyle de cobalt ($\text{CO}_2(\text{Co})_8$) comme catalyseur dans l'acétonitrile. Le temps de la réaction varie entre 10 s et 40min. **Schéma I.44**



Schema I.44

IV)-2 Par carboxylation des amines :

Young-Seop Choi et son équipe⁶³ ont décrit une nouvelle méthode en une seule étape pour préparer les urées par la carboxylation des amines. Cette réaction est réalisée en présence de phosphate de potassium K_3PO_4 comme catalyseur à la température de 170 °C. **Schéma I.45.**

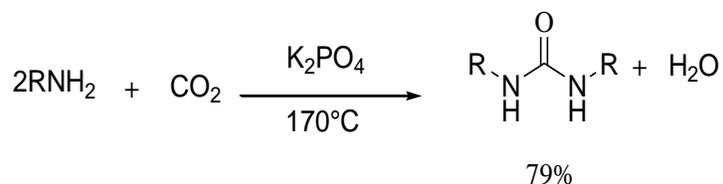


Schéma I.45

⁶²P.A.Enquist, P.nilsson, J.Edin, M.Larhed. Tetrahedron letters, **2005**, 46, 3335-3339

⁶³Y. Choi, H. Kima, S. Shina, M. Cheonga, Y. Kim, H. Jangb, H. Kima., J.Lee. Applied Catalysis B: Environmental. **2014**, 144, 317-319.

IV)-3 A partir de la Taurine :

En 2008 **J. M. Marquez** et son équipe⁶⁴ ont préparé des urées à partir de l'isothiosyanate de taurine, intermédiaire obtenu par l'isothiocyanation de la taurine dans le THF aqueux. Les thiourées qui en découlent par un couplage avec des amines donnent en présence de HgO par une désulfuration l'urée correspondante. Le chemin réactionnel est donné par le **Schéma I.46**

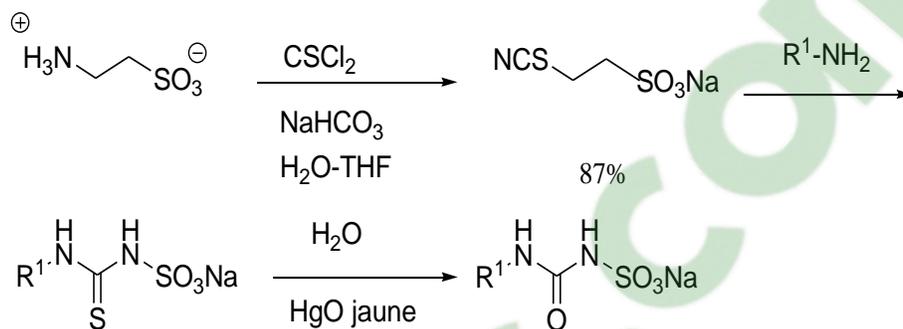


Schéma I.46

IV)-4 Synthèse des urées par le réarrangement le Lossen :

Le **réarrangement de Lossen** est une réaction organique permettant la conversion de l'acide hydroxamique en un isocyanate qui en présence d'amine conduit à un carbamide ou une amine en présence d'eau. **Schéma I.47**

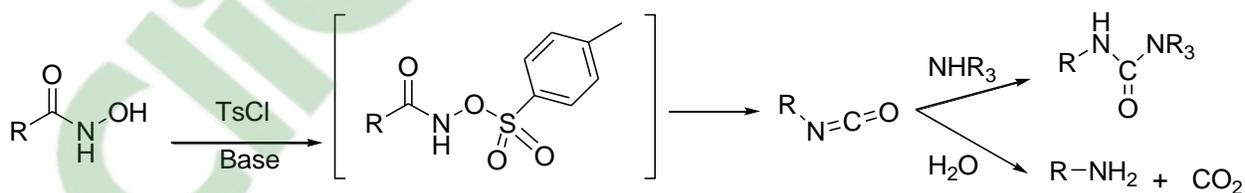


Schéma I.47

⁶⁴J.M. Marquez, O. Lopez, I. Maya, J. Fuentes, J.G.F. Bolanos. Tetrahedron Letters, **2008**, 49, 3912-3915

F. Hamon et ses collaborateurs⁶⁵ ont préparé les urées par le **réarrangement de Lossen**

L'acide hydroxamique réagit avec la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (TCT) en présence d'un excès de N-méthylmorpholine (NMM) dans le dichloroéthane (DCE) à 0 °C. L'ajout de l'amine au reflux conduit à l'urée. **Schéma I.48**

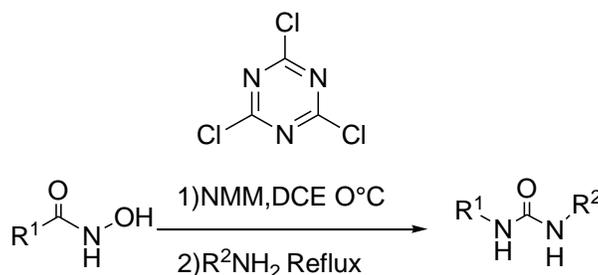


Schéma I.48

En 2012 **D. Yadav et son équipe**⁶⁶ ont décrit une nouvelle méthode pour préparer des urées selon le **réarrangement de Lossen** en utilisant le sel de Bromodiméthylsulfonium (BDMS). Ce dernier réagit avec les acides hydroxamiques en milieu basique en donnant l'isocyanate correspondant ; cet intermédiaire réagit avec l'amine dans le DMSO pour donner l'urée correspondante avec un bon rendement. **Schéma I.49**

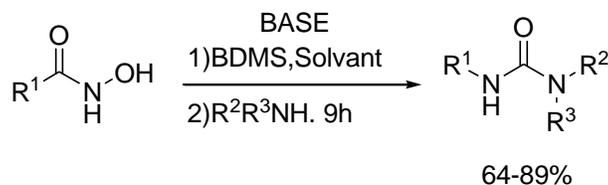


Schéma I.49

⁶⁵F. Hamon, G. Prié, F. Lecornué, S. Papot. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 6800-6802

⁶⁶D.K. Yadav, A.K. Yadav, V.P. Srivastava, G. Watal, L.D.S. Yadav. *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, 2890-2893

IV)-5 A partir des amines et du carbonate d'éthylène :

F.Saliu et B.Rindone⁶⁷ ont préparé des urées à partir des amines et du carbonate d'éthylène dans l'acétonitrile à 80 °C en utilisant le TBD comme catalyseur. Le rendement est de 65%. **Schéma I.50**

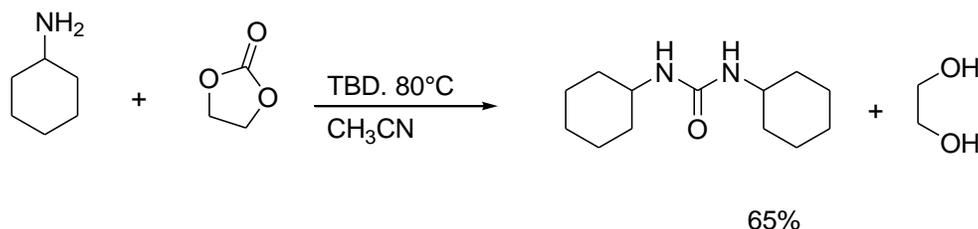
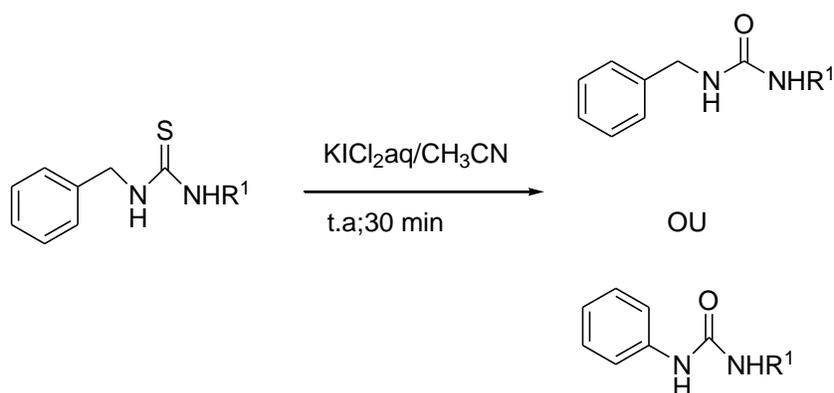


Schéma I.50

IV)-6 A partir de thiourée :

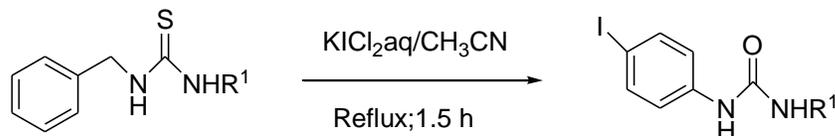
G.M. Viana et ses collaborateurs⁶⁸ ont décrit une nouvelle méthode pour préparer les urées à partir des thiourées dissymétriques en utilisant un nouveau catalyseur le dichloroiodate de potassium aqueux (KICl₂) dans l'acétonitrile. Selon la température nous obtenons un ou deux isomères d'urées dissymétriques. Les chemins réactionnelles sont donnés par le **Schéma I.51**

Méthode A (Température Ambiante) :

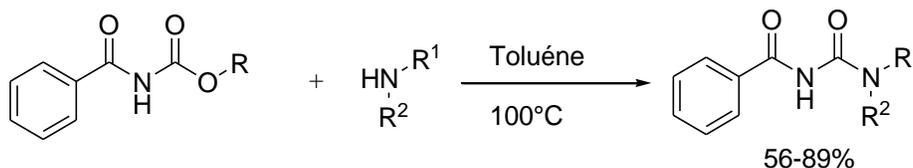


⁶⁷F. Saliu , B. Rindone. Tetrahedron Letters, **2010**, 51, 6301-6304

⁶⁸EG.M.Viana , L.C. Aguiar, J.A. Ferrão, A.B.Costa Simas,M.G. Vasconcelos. Tetrahedron Letters, **2013**, 54, 936-940

Méthode B (Reflux) :**Schéma I.51****IV)-7 A partir des carbamates d'acyle :**

S. Stokes et N. G. Martin⁶⁹ ont décrit une nouvelle méthode pour préparer les urées à partir de la réaction de carbamates d'acyle avec des amines dans le toluène irradiations micro ondes à 100 °C. Un bon rendement est obtenu. **Schéma I.52**

**Schéma I.52****IV)-8 A partir des isocyanate :**

A. V. Bogolubsky et son équipes⁷⁰ ont préparé les urées à partir d'isocyanate. Le chemin réactionnel est donné par le **Schéma I.53**. L'isocyanate réagit avec le trifluoroéthanol en présence de triéthylamine dans le solvant hexane-toluène au reflux. Après 4 heures de réaction, le mélange est porté à la température ambiante pour obtenir le carbamate de trifluoroéthyl qui réagit avec des amine primaire ou secondaires à 100 °C pour donner des urées avec un bon rendement (75-85%). **Schéma I.53**

⁶⁹S.Stokes, N.G.Martin. Tetrahedron Letters, **2012**, 53, 4802-4804

⁷⁰A.V. Bogolubsky, S.V. Ryabukhin, S.E. Pipko, O. Lukin, A. Shivanyuk, D. Mykytenko, A. Tolmachev. Tetrahedron Letters, **2011**, 67, 3619-3623

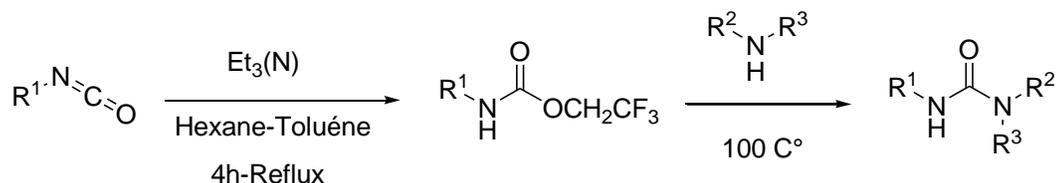


Schéma I.53

V) Résultats expérimentaux :

V)-1 3-(2-aminophényl)-4-méthylthiazol-2(3H)-thione:

Les composés dérivés du cycle thiazoline portant un cycle aromatique sur l'azote font depuis longtemps l'objet d'étude dans notre laboratoire^{71.72.73.74} ainsi que dans le laboratoire de stéréochimie dynamique et chiralité du Pr C.Roussel⁷⁵.

La méthode adoptée pour la synthèse de ce composé prévoit la condensation d'un sel de dithiocarbamate et d'une α -halocétone⁷⁶. L'aminophénylthiazolinethione est obtenue à partir du sel dithiocarbamate de triéthylammonium. Ce composé est préparé à partir de la phénylène diamine, du sulfure de carbone et de la triéthyl amine. La cyclisation de ce sel avec la chloroacétone est suivie d'une déshydratation et le produit final (**1**) est obtenu par recristallisation dans l'éthanol. Le rendement de la première étape est de 99% et de 75% pour la deuxième⁷⁷. **Schéma I.54**

⁷¹A.Djafri, Thèse de doctorat, Université d'Oran Es-Sénia, **1988**.

⁷²M.Bouhekara, Thèse de doctorat, Université d'Oran Es-Sénia, **2003**.

⁷³S.kasmi, Thèse de doctorat, université d'oran Es-sénia, **2006**.

⁷⁴M.A.Mehdid, thèse de doctorat, Université d'Oran Es-Sénia, **2011**.

⁷⁵F.Andreoli, Thèse de doctorat, Université de Marseille, **2006**.

⁷⁶N.Bellec, D.Lorcy, A.Robert, *Synthesis*, **1998**, 10, 1442.

⁷⁷C.Roussel, F.Andreoli, M.Roman, M.Hristova, N.Vanthuyne, *Molecules*, **2005**, 10, 327.

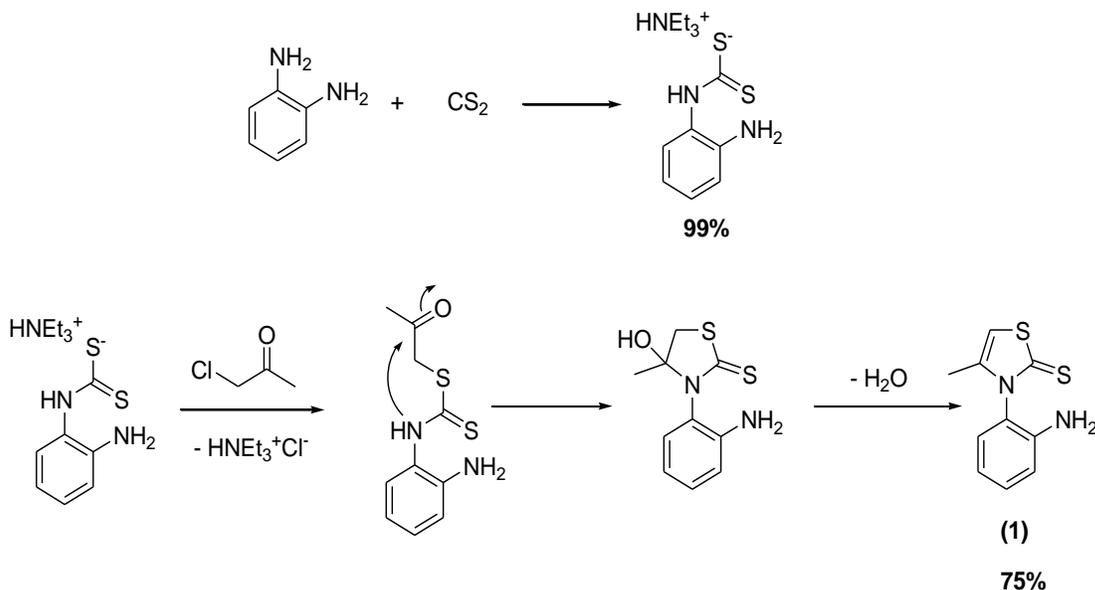


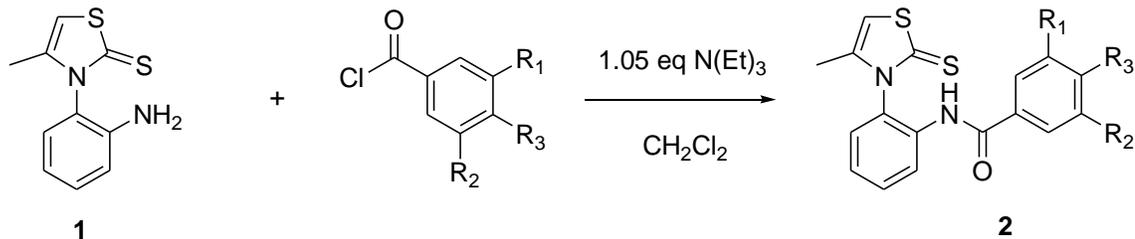
Schéma I.54

V)-2 Synthèse des amides de la N-(o-aminophényl)-thiazoline :

Dans la littérature, il existe de nombreuses méthodes de synthèse dont les plus communément utilisées consistent à activer un carbonyle ou à transformer la fonction acide en un groupement plus réactif vis-à-vis des amines tels que la fonction anhydride, acylcyanide, sel acylimidazolium ou bien en chlorure d'acides⁷⁸.

La synthèse des amides est simple, elle est réalisée par l'action de la N-(o-aminophényl)-thiazoline avec des chlorures d'acides dans le dichlorométhane en présence d'un léger excès de la triéthylamine (1.05 éq) (Schéma I.55). Les amides sont récupérés par chromatographie sur silice.

⁷⁸F.Zradni, thèse de doctorat, Université D'Oran Es-Sénia, **2006**.



$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$.

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CF}_3$, $\text{R}_3 = \text{H}$

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{Br}$

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{NO}_2$

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{Cl}$

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{TBut}$

$-\text{CCl}_3$

2a $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$. Rdt= 74%

2b $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CF}_3$, $\text{R}_3 = \text{H}$ Rdt= 60%

2c $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{Br}$ Rdt= 65%

2d $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$ Rdt= 70%

2e $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{NO}_2$ Rdt= 62%

2f $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{Cl}$ Rdt = 72%

2g $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{TBut}$ Rdt = 58%

2h $-\text{CCl}_3$ Rdt= 91%

Schéma I.55

V)-3 Synthèse des urées de la N-(o-aminophényl)-thiazoline

Il existe plusieurs méthodes de préparation des urées et la plus facile c'est la réaction entre un amine et un isocyanate. Ce dernier on obtenu a partir d'une amine. Donc nous pouvons envisager la synthèse de nos urées selon différentes méthodes (**Shéma I.56**)

- Dans le premier cas on synthétise des isocyanates a partir des différentes amine et ensuite on fait réagir avec la N-(O-aminophényl)-thiazoline
- Dans le deuxième cas on synthétise l'isocyanate a partir de la N-(O-aminophényl)-thiazoline et on fait réagir avec une série des amines

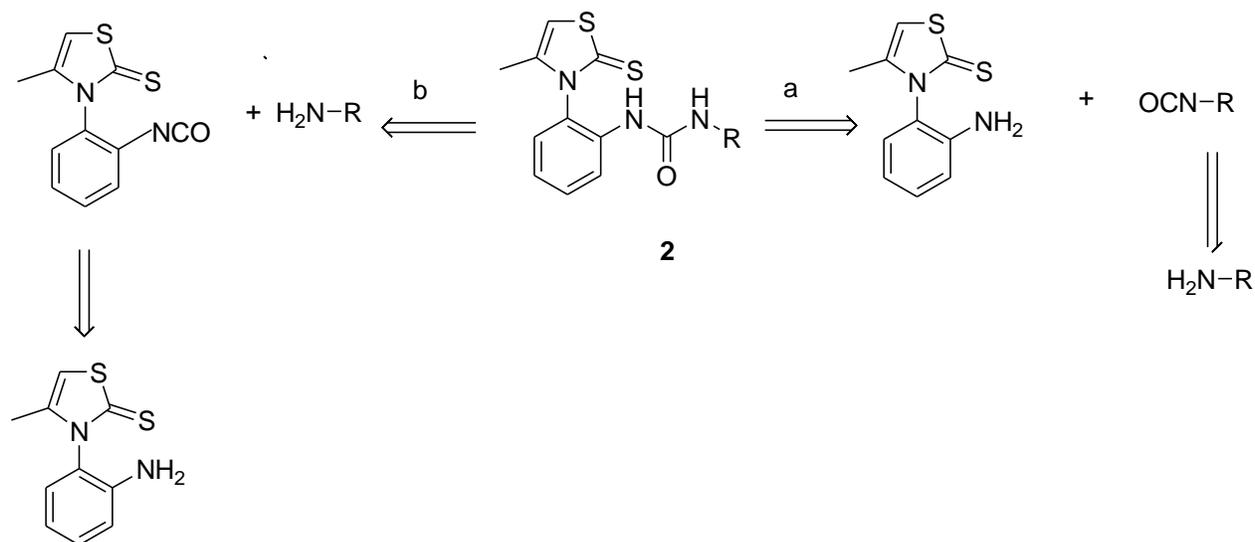


Schéma I.56

Dans notre travail nous avons adopté l'approche (a) parce que les isocyanates sont produits disponibles et à bon marchés.

L'approche (à) consiste à condenser la N-(o-aminophényl)thiazoline sur différents isocyanates dans l'acétonitrile anhydre. Les urées préparées sont récupérées soit par extraction soit par recristallisation dans le dichlorométhane. **Schéma I.57**

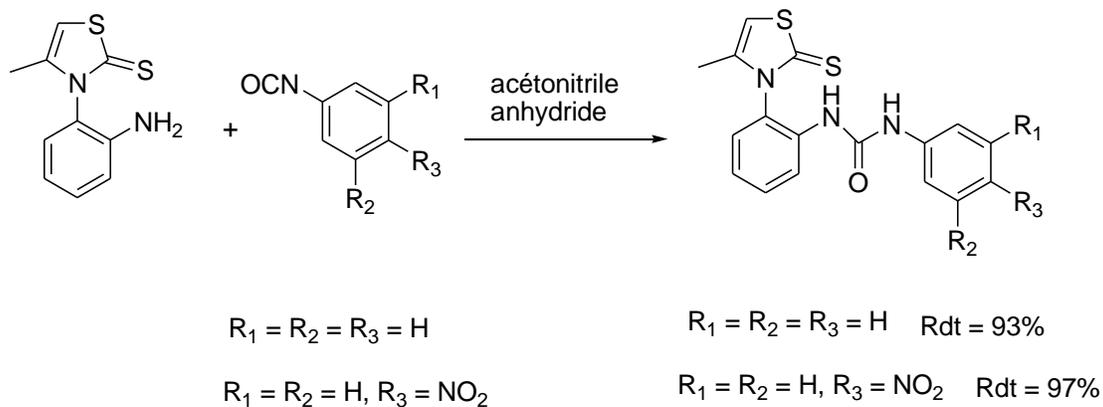


Schéma I.57

VI) Résultats spectroscopiques:**VI)-1 RMN****VI)-1-1 La 3-(2-aminophényl)-4-méthylthiazol-2(3H)-thione:****VI)-1-1-1 RMN du Proton (¹H RMN):**

Le CH₃ apparaît vers 1,95 ppm sous forme d'un doublet du au couplage allylique avec le proton H₅ avec une constante de couplage $J^3 = 1,2$ Hz.

Une bande large vers 3,69 ppm caractérise le groupement amino NH₂.

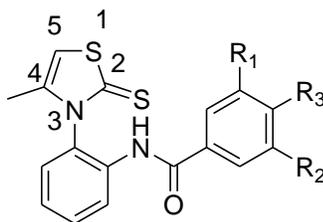
Un quadruplet vers 6,27 ppm attribué au H₅, est du au couplage allylique avec le CH₃ du cycle thiazolique avec un constante de couplage $J^3 = 1,2$ Hz.

Un multiplet entre 6,88-7,35 ppm caractérise les protons du noyau aromatique.

VI)-1-1-2 RMN du Carbone (¹³C RMN):

Le carbone de la fonction thionyle (C=S) : son signal est observé vers 188,9 ppm.

Les déplacements chimiques des carbones C₄, C₅, et le méthyle de cycle thiazolique en position 4 sont respectivement 106,5 ppm, 140,6 ppm et 15.6 ppm.

VI)-1-2 Les amide de thiazolinethione:**VI)-1-2-1 RMN du Proton (¹H RMN):**

AMIDE	RMN(CH ₃)	RMN(H ₅)	RMN(NH)
2a	1.96; d; J ³ =1.1Hz	6.36; q; J ³ =1.1Hz	8.36; s
2b	1.97; d; J ³ =1.1Hz	6.41; q; J ³ =1.1Hz	8.77; s
2c	1.96; d; J ³ =1.1Hz	6.37; q; J ³ =1.1Hz	8.53; s
2d	1.96; d; J ³ =1.1Hz	6.39; q; J ³ =1.1Hz	8.50; s
2e	1.97; d; J ³ =1.1Hz	6.40; q; J ³ =1.1Hz	8.65; s
2f	1.96; d; J ³ =1.1Hz	6.36; q; J ³ =1.1Hz	8.53; s
2g	1.96; d; J ³ =1.1Hz	6.36; q; J ³ =1.1Hz	8.38; s
2h	1.96; d; J ³ =1.1Hz	6.40; q; J ³ =1.1Hz	8.73; s

Tableau I.1: Identification de ¹H RMN des amides de thiazolinethione. :

La présence d'un doublet vers 1,96 ppm du CH₃ en position 4 de cycle thiazolique due au couplage allylique avec le proton H₅ avec une constante de couplage J= 1.1 Hz.

Un quadruplet vers 6,36 ppm du H₅ avec une légère variation de déplacement (0.05)Hz, due au couplage allylique avec le CH₃ du cycle thiazolique avec une constante de couplage J=1.1 ppm.

Un singulet vers 8,36 ppm du au proton de la fonction amide (NH) pour le **2a** mais pour les noyau qui ont un phényl substitué on observe un déplacement entre 8.50-8.77. ils sont plus déblindés par rapport au amide **2a** et cette variation du déplacement due à l'effet attracteur des substitutions portés par le phényl substitué.(effet électronique)

VI)-1-2-2 RMN du Carbone (¹³CRMN):

AMIDE	RMN(C=S)	RMN(Me)	RMN C ₅	RMNC ₄	RMNC=O
2a	188.8	16.10	107.46	140.77	165.70
2b	188.72	16.27	107.98	140.81	163.00
2c	188.77	16.21	107.63	140.79	164.40
2d	188.75	16.22	107.76	140.78	165.00

2e	188.56	16.26	107.96	140.92	163.78
2f	188.76	16.23	107.63	140.78	164.00
2g	188.77	16.21	107.65	140.79	164.50
2h	189.01	15.94	107.49	140.24	160.90

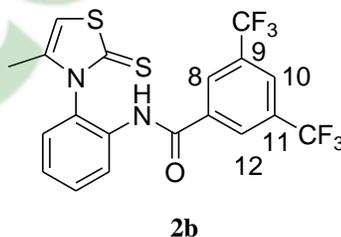
Tableau I.2: Identification de ^{13}C RMN des amides de thiazolinethione.

Le carbone de la fonction thionyle son signal sort vers (188,72-189.01) ppm.

Les déplacements chimique des carbones C_4 , C_5 , et de méthyle en position 4 sont respectivement (140,24-140.92) ppm, (107,46-107.98) ppm est de(15,94-16.27) ppm et pour les carbone de la fonction carbonyle son déplacements est (160.90-165.70).

On conclu que les changements des déplacements chimiques de carbone sont très faibles, ce qui montre que l'effet électronique est moins influant.

VI)-1-3 ^{19}F RMN :



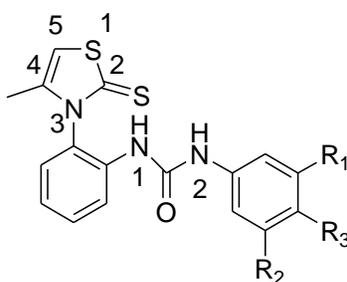
Pour le composé **2b** on a un couplage entre le ^{19}F et le ^{13}C et leurs pics sont visible dans le spectre RMN.

A partir du spectre RMN de composé **2b** on observe un quadruplet à 122.89 ppm qui caractérise le pic des 2 carbones qui sont lié a 2 atomes de fluors avec une constante de couplage $J^1 = 273$ Hz.

1 septuplet a 125.66 ppm qui caractérise le pic de C₁₀ qui est couplé a 6 atomes de fluors et sa constante de couplage J³= 3.8 Hz.

On observe un quadruplet entre 127.67-127.71 ppm qui est le pic de 2 carbones C₈ et C₁₂ qui sont couplé a 3 atomes de fluors avec une constante de couplage J³= 2.7 Hz, et a 132.49 ppm on a un quadruplet qui signifie le pic de C₉ et C₁₁ qui sont couplé a 3 atomes de fluors et son constante de couplage J²=34.2 Hz.

VI)-1-3 Les urées de thiazolinethione:



VI)-1-3-1 RMN du Proton (¹H RMN):

UREE	RMN CH ₃	RMN H5	RMN NH ₁	RMN NH ₂
3a	1.85; d; J=0.9	6.92; q; J=0.9	7.71; s	9.17; s
3b	1.85; d; J=0.9	6.94; q; J=0.9	7.93; s	9.83; s

Tableau II.1: Identification de ¹H RMN des urées de thiazolinethione.

A partir du tableau on observe que le déplacement des protons de methyl en position 4 est le même et son signal est doublé avec une constante de couplage J=0.9Hz, par contre on a un léger déplacement pour les H5 (0.02)Hz pour l'urée **3b** et son signal sous forme de quadruplet J³=0.9Hz.

Pour le NH₁ de la fonction urée son signal est sous forme d'un singulet a 7.71 ppm pour le composé **3a** et la même chose pour le H₂ avec un déplacement chimique de 9.71 ppm .

Pour le composé **3b** on observe variation de déplacement chimique par rapport au **3a** donc le H₁ et le H₂ de **3a** sont plus déblindé et son signal sont sous forme de singulet a 7.93 ppm et 9.83 ppm respectivement.

VI)-1-3-2 RMN du Carbone (¹³CRMN):

UREE	RMN(CH ₃)	RMN C ₄	RMN C ₅	RMN C=S	RMN C=O
3a	14.90	140.00	107.80	189.10	152.30
3b	15.00	141.22	107.95	189.11	151.92

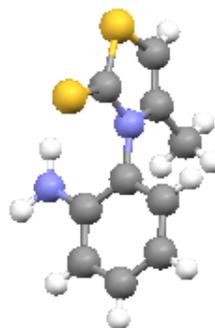
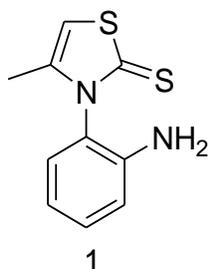
TableauII.2: Identification de ¹³C RMN des urées de thiazolinethione

D'après les résultats regroupés dans le tableau nous remarquons que les valeurs des déplacements chimiques de C₄, C₅ et le carbone du méthyle en position 4 sont presque invariables, la meme chose est observée pour C=S et C=O.

VI)-2 Rayon X:

Bleu: Azote, Jaune: Soufre, Rouge: Oxygene et Vert :Chlore

VI)-2-1 Résultat de RX de la 3-(2-aminophényl) 4-Methylthiazole-2(3H)-thione-2(3H)-thione:



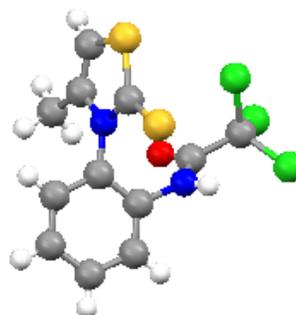
Le composé **1** cristallise dans un espace monoclinic P 21/C

La molécule n'est pas plane et l'angle dièdre est importante, le CH₃ et le NH₂ sont disposés de part et d'autre de la liaison N(hétérocycle)-C(Phényle).

VI)-2-2 Résultat de RX de la 2,2,2-trichloro-N-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)acetamide:



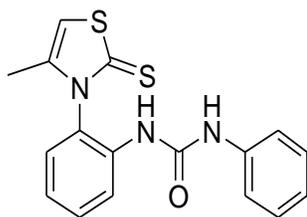
2h



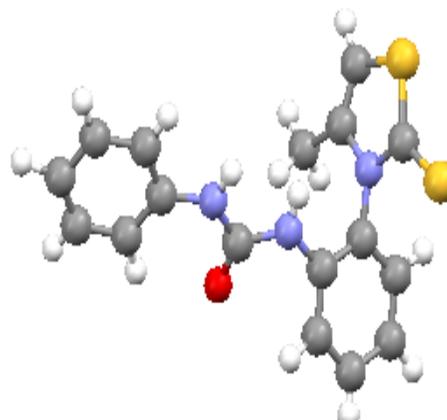
Le composé **2h** cristallise dans un espace monoclinic P 21/N

L'hétérocycle et le phényle ne sont pas coplanaires l'angle dièdre est proche de 90° donc la molécule n'est pas plane et on remarque que le C=S et le C=O sont de même côté.

VI)-2-3 Résultat de RX de la 1-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)-3-phénylurée :



3a



Le composé cristallise dans un espace triclinic P 1

L'hétérocycle coupe la plan de phenyl verticalement, il est intéressant de voir les angles diédres donc on conclu que la molecule n'est pas plane.

Conclusion :

Les premières synthèses du cycle thiazolique ont été reportées dans les années 50 et sont basées sur la réaction de **Hantzsch**. Malgré son ancienneté (plus de 100 ans), cette réaction reste encore très utilisée de nos jours.

Pour ce qui nous concerne nous l'avons utilisée pour préparer le **3-(2-aminophényl)-4-méthylthiazol-2(3H)-thione**. La condensation de la fonction amine primaire portée par la position 2 du phényle de la thiazolinethione avec différents chlorures d'acyles et différentes isocyanates, nous a permis de préparer les amides et les urées de la thiazolinethione respectivement.

La thiazolinethione et quelque amides de la thiazolinethione seront testés biologiquement à fin d'évaluer leurs activités antifongiques et antimicrobiennes sur différentes souches.

Pour les autres produits seront testés ultérieurement.

Références Bibliographiques

- ¹C. S. Schneider, J. Mierau, J. Med. Chem, **1987**, 30, 494-498.
- ²G. W. Shipps Jr, Y. Deng, T. Wang, J. Popovici-Muller, P. J. Curran, K. E. Rosner, A. B. Cooper, V. Girijavallaban, N. Butkiewicz, M. Cable, Bioorg. Med. Chem. Lett, **2005**, 15, 115-119.
- ³A. Hantzsch, H. J. Weber, Berichte, **1887**, 20, 3118.
- ⁴G. Schwarz, Org. Synth, **1945**, 25, 35.
- ⁵R. Cottet, R. Gallo, J. Metzger, Bull. Soc. Chim. France, **1967**, 12, 4499.
- ⁶M. Poite, J. Metzger, Bull. Soc. Chim. France, **1962**, 2078.
- ⁷J. Metzger, B. Koether, Bull. Soc. Chim. France, **1953**, 20, 702.
- ⁸R. P. Kurkji, E. V. Brown, J. Amer. Chem. Soc., **1952**, 74, 5778.
- ⁹M. Carrega, J. Metzger, Bull. Soc. Chim. France, **1958**, 583.
- ¹⁰J. P. Aune, thèse, université de Marseille France, **1969**.
- ¹¹K. Hubacher, Justus Leibigs. Ann. Chem, **1890**, 259, 228.
- ¹²T. Roubleff, Justus Leibigs. Ann. Chem, **1890**, 259, 253.
- ¹³A. Babadjamian, thèse, Université de Marseille France, **1972**.
- ¹⁴J. D. Modi, S. S. Sabnis, C. V. Deliwala, J. Med. Chem, **1971**, 14, 887.
- ¹⁵L. Zhelgakov, N. Todorova, P. Manolova, Tr. Nauchno Izled. kim. Farm. Inst, **1974**, 9, 54.
- ¹⁶G. P. Andronnikova, Y. E. Pavlovskaya, Z. V. Pushkareva, Kim. Fram. Zh, **1975**, 9, 22.
- ¹⁷D. W. Henry, J. Med. Chem, **1969**, 12, 303.
- ¹⁸A. I. Kiprianov, F. I. Asnina, I. K. Ushenko, J. Gen. Chem. U.S.S.R, **1948**, 18, 165.
- ¹⁹K. M. Murav'eva, M. N. Shchukina, Dokl. Acad. Nauk SSSR, **1959**, 126, 1274.
- ²⁰K. M. Murav'eva, M. N. Shchukina, Zh. Obshchei Khim, **1960**, 30, 2344.
- ²¹K. Arakawa, T. Miyasaka, H. Ohtsuka, Chem. Pharm. Bull, **1972**, 20, 1041.
- ²²A. Babadjamian, J. Metzger, M. Chanon, J. Heter. Chem, **1975**, 12, 643.
- ²³A. Babadjamian, R. Gallo, J. Metzger, M. Chanon, J. Heter. Chem, **1976**, 13, 1205.
- ²⁴G. Popp, Justus Leibigs. Ann. Chem, **1889**, 250, 273.
- ²⁵V. Traumann, Justus Leibigs. Ann. Chem, **1888**, 249, 31.
- ²⁶German Patent N° 1917432, Chem Abstr, 72, 43655.
- ²⁷British Patent N° 1137529, Chem Abstr, 71, 30469.
- ²⁸R. M. Dodson, L. King, J. Amer. Chem. Soc, **1945**, 67, 2242.

- ²⁹ L.C.King, R.H.Lavacek, J.Amer.Chem.Soc, **1950**, 72, 3722.
- ³⁰ B.S.Drach, I.Y.Dolgushina, A.V.Kirsanov, Zh.Org.Khim, **1973**, 9, 414.
- ³¹ M.Robba, R.C.Moreau, Ann.Pharm.France, **1964**, 22, 14.
- ³² U.Stauss, H.P.Hapter, O.Schindler, Chimia, **1973**, 27, 99.
- ³³ I.Simiti, M.Coman, I.Schwartz, Rev.Romaine Chim, **1973**, 18, 685.
- ³⁴ L.King, F.Miller, J.Amer.Chem.Soc, **1949**, 71, 367.
- ³⁵ W.Hampel, I.Mueller, J.Prakt.Chem, **1969**, 311, 684.
- ³⁶ Brevet Japonais P.V N° 897.244, N° 321.897, Bulletin officiel de la propriété industrielle, N°12, **1963**.
- ³⁷ I.Iwataki, Bull.Chem.Soc.Japan, **1972**, 45, 3218.
- ³⁸ AShaabani, E.Soleimani, A.H.Rezayan, Tetrahedron Letters, **2007**, 48, 6137-6141.
- ³⁹ M.Sathishkumar, P.Shannugavelau, S.Nagarajan, M.Maheswari, M.Dinesh, A.Ponnuswany, Tetrahedron Letters, **2011**, 52, 2830-2833.
- ⁴⁰ J.ZHU, Y.Zhaug, F.Shi, Y. Deng, Tetrahedron Letters, **2012**, (In presse).
- ⁴¹ A.Tsuji, K.T.V.hao, S.Nishinura, A.Takagaki, K.Ebitani, Chem Sus Chem, **2011**, 4, 542-548.
- ⁴² L.Troisi, C.Granito, F.Rosato, V.Videtta, Tetrahedron Letters, **2010**, 51, 371-373.
- ⁴³ a) R.C.Larock, comprehensive organic transformation, 2nded, Wiley_VCH, New York, **1999**, p 1988.
- b) V.Y.Kukushkin, A.J.L.Pombeiro, Chem.Rev, **2002**, 102, 1771-1802.
- c) V.C.KUKUSHKIN, A.J.L.Pombeiro, Inorg.Chem.Acta, **2005**, 358, 1-21.
- ⁴⁴ J.N.Moorthy, N.Suighai, J.org.Chem, **2005**, 70, 1926-1929
- ⁴⁵ J.H.Kim, J.Bricten, J.Chim, J.Am.Chem.Soc, **1993**, 115, 3618-3622.
- ⁴⁶ K.L.Breno, M.D.Pluth, D.R.Tyler, Organometallics, **2003**, 22, 1203, 1211.
- ⁴⁷ S.L.Mafiolli, E.Marzorati, A.Marrazzi, Org.Lett, **2005**, 7, 5237-5239.
- ⁴⁸ M.North, A.W.Parkins, A.N.Shariff, Tetrahedron Letters, **2004**, 45, 7625-76-27.
- ⁴⁹ E.S.Kim, H.Seung, L.S.H.Kim, J.N.Kim, Tetrahedron Letters, **2010**, 51, 1589-1591.
- ⁵⁰ A.Kiss, Z.Hell, Tetrahedron Letters, **2011**, 52, 6021-6023.
- ⁵ G.Vasapollo, A.Alper, Tetrahedron Letters, **1988**, 29, 113.
- ⁵² M.Ghaffarzadeh, S.S.Joghan, F.Faraji, Tetrahedron Letters, **2012**, 53, 203-206.
- ⁵³ F.Fazio, C_H.Wong, Tetrahedron Letters, **2003**, 44, 9083-9085.
- ⁵⁴ a) T.Minemo, S-R.Choi, M.A.Avery, Synlett, **2002**, 883.

- b) B.C.Ranu, S.Samanta, A.Das, *Tetrahedron Letters*, **2002**,43,5993.
- ⁵⁵D.H.Cho, D.O.Jang, *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 2285-2287.
- ⁵⁶E.Gelens, L.Smeets, L.A.J.M.Sliedregt, B.J.Van Steen, C.G.Kruse, R.Leurs, R.V.A.Orru, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 3751-3754.
- ⁵⁷K.N.Kumar, K.Sreeramamurthy, S.Palle, K.Mukkanti, P.Das, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51,899-903.
- ⁵⁸ a) J.J.Ritter, P.P.Minieri, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**,70,4045.
- b) J.J.Ritter, J.J.Kalish, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**,70,4048.
- ⁵⁹ a) R.Sang, A.Martinez, V.Guilarte, J.M.Alvarez-Guitérrez, Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**,4642.
- b) M.M.Lahouraj, B.Movassagh, J.Fasihi, *Synth. Commun.*, **2000**, 30,821.
- c) V.Polsheltiwar, R.S.Varmar, *Tetrahedron Letters*, **2008**, 30, 821.
- ⁶⁰B.Anxionnat, A.Guérinot, S.Reymond, J.Cossy, *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 3470-4473.
- ⁶¹ P.Theerthagiri, A.Lalitha, P.N.Arunachalam, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 2813-2819.
- ⁶² .P.A.Enquist, P.nilsson, J.Edin, M.Larhed. *Tetrahedron letters*, **2005**, 46, 3335-3339
- ⁶³ Y. Choi, H. Kima, S. Shina, M. Cheonga, Y. Kim, H. Jangb, H. Kima,, J.Lee. *Applied Catalysis B: Environmental*, **2014**, 144, 317-319. 64
- J.M. Marquez, O. Lopez, I. Maya, J. Fuentes, J.G.F.Bolanos. *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 3912-3915.
- ⁶⁵ F. Hamon, G. Prié, F. Lecornué, S. Papot. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 6800-6802
- ⁶⁶ D.K. Yadav , A.K. Yadav, V.P. Srivastava , G. Watal , L.D.S. Yadav. *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53. 2890-2893.
- ⁶⁷ F. Saliu , B. Rindone. *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 6301-6304.
- ⁶⁸ EG.M.Viana , L.C. Aguiar, J.A. Ferrão, A.B.Costa Simas, M.G. Vasconcelos. *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 936-940.
- ⁶⁹ S.Stokes, N.G.Martin. *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, 4802-4804.
- ⁷⁰ A.V. Bogolubsky, S.V. Ryabukhin , S.E. Pipko, O. Lukin, A. Shivanyuk, D. Mykytenko, A. Tolmachev. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 67, 3619-3623.
- ⁷¹ A.Djafri, Thèse de doctorat, Université d'Oran Es-Sénia, **1988**.
- ⁷² M.Boucekara, Thèse de doctorat, Université d'Oran Es-Sénia, **2003**.
- ⁷³ S.kasmi, Thèse de doctorat, université d'oran Es-sénia, **2006**.

⁷⁴ M.A.Mehdid, thèse de doctorat, Université d'Oran Es-Sénia, **2011**.

⁷⁵ F.Andreoli, Thèse de doctorat, Université de Marseille, **2006**.

⁷⁶ N.Bellec, D.Lorcy, A.Robert, Synthesis, **1998**, 10, 1442.

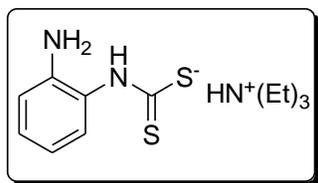
⁷⁷ C.Roussel, F.Andreoli, M.Roman, M.Hristova, N.Vanthuyne, Molecules, **2005**, 10, 327.

⁷⁸ F.Zradni, thèse de doctorat, Université D'Oran Es-Sénia, **2006**.

Partie chimique
Chapitre II : Partie expérimentale

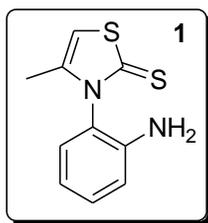
Synthèse de (o-aminophényl)-thiazoline

2-aminophényldithiocarbamate d'ammonium



- Dans un ballon de 1 L muni d'une ampoule de coulée et d'un réfrigérant, 28 g (260 mmoles) de phénylènediamine fraîchement recristallisée sont introduits dans 600 mL de CS₂. Ensuite, 69 mL de triéthylamine (1,9 eq) sont ajoutés goutte à goutte et le mélange mis sous agitation magnétique à t.a. après 2h, le sel dithiocarbamate obtenu (73 g, solide jaune, 99%) est filtré sur fritté, lavé avec Et₂O anhydre et utilisé pour la synthèse de **1** sans purification ultérieure.

3-(2-aminophényl) 4-Méthylthiazole-2(3H)-thione



➤ **Mode opératoire :**

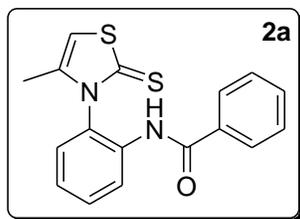
Dans un ballon de 1L muni d'une ampoule de coulée et d'un réfrigérant, le sel dithiocarbamate (73 g, 258 mmoles) est introduit dans 600 ml d'acétonitrile. La suspension est mise sous agitation et la chloroacétone (21 ml, 1 eq) ajoutée goutte à goutte. Après 12h à t.a, le solvant est évaporé sous vide. 69 ml de HCl 35% sont ajoutés doucement sous

agitation vigoureuse pendant 15 mn, puis hydrolysé avec H₂O (400 ml) et, ensuite, extrait avec trois fois 400 ml de CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec trois fois 400 ml de H₂O, séchée sur MgSO₄, puis le solvant évaporé sous vide. **1** est enfin obtenu par deux recristallisations successives dans l'éthanol absolu.

- Rdt: 75% (43 g, solide jaune).
- R_f = 0.22 (CH₂Cl₂).
- T_f: 181 C°.
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.95 (d, 3H, J = 1.2; CH₃), 3.69 (s large, 2H; NH₂), 6.27 (q, 1H, J = 1.2; =CH), 6.88-7.35 (m, 4H; Ar).
- ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 15.6, 106.5, 117.6, 119.6, 123.6, 128.4, 130.8, 140.6, 142.9, 188.9.

Les amides de la thiazolinethione

N-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)benzamide:

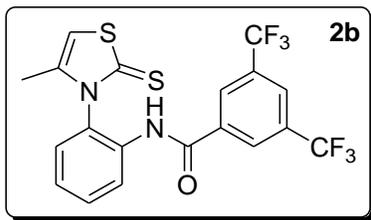


➤ **Mode opératoire:**

Dans un ballon monocol de 100 mL, 4 g (18 mmoles) de **1** sont solubilisés dans le dichlorométhane (50 mL). Ensuite, 2.63 mL (1.05 eq) de triéthylamine et 2.2 mL (1.05 eq) de chlorure de benzoyle sont ajoutées et la solution mise sous agitation magnétique. Après 48h on lave la solution avec 3×75 ml d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séparée, séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous vide.

L'amide **8a** est récupéré par chromatographie sur silice (CHCl₃/ AcOEt, 9:1).

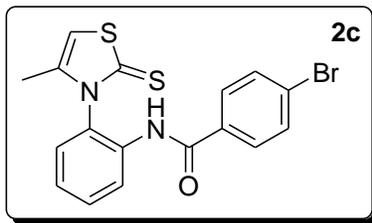
- Rdt: 74%
- R_f: 0.64 (CHCl₃/ AcOEt, 9:1).
- T_f: 168 °C
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.96 (d, 3H, J = 1.1; CH₃), 6.36 (q, 1H, J = 1.1; =CH); 7.20 (dd, 1H, J = 7.9; Ar); 7.38-7.64 (m, 5H; Ar), 7.83-7.86 (m, 2H; Ar), 8.07 (dd, 1H, J = 8.1; Ar), 8.36(s, 1H; NH).
- ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.10, 107.46, 126.80, 127.14, 127.26 (2C), 127.74, 128.85 (2C), 130.74, 130.85, 132.16, 133.57, 134.57, 140.77, 165.70, 188.80.

N-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)-3,5-bis(trifluorométhyl)benzamide:**➤ Mode opératoire:**

Dans un ballon monocol de 100 mL, 4 g (18 mmol) de **1** sont solubilisés dans le dichlorométhane (50 mL). Ensuite, 2.63 ml (1.05 eq) de triéthylamine et 3.42 mL (1.05 eq) de chlorure de 3,5-bis (trifluorométhyl) benzoyle sont ajoutés et la solution mise sous agitation magnétique. Après 48h on lave la solution avec 3×75 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séparée, séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous vide.

L'amide **2b** est récupéré par chromatographie sur silice (éther de pétrole/ AcOEt, 6:4).

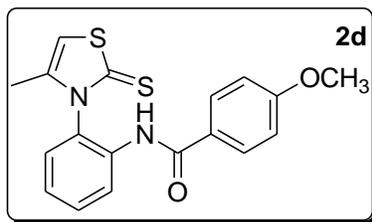
- Rdt : 60%.
- R_f : 0.53 (Ether de pétrole/ AcOEt, 6 :4).
- T_f : 170 °C.
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.97 (d, 3H, J = 1.0; CH₃), 6.41 (q, 1H, J = 1.0; =CH), 7.23 (dd, 1H, J = 7.9; Ar), 7.42-7.48 (m, 1H; Ar), 7.58-7.64 (m, 1H; Ar), 7.96 (dd, 1H, J = 8.2; Ar), 8.02 (m, 1H; Ar), 8.30 (s, 2H; Ar), 8.77 (s, 1H; NH).
- ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.27, 107.98, 122.80 (q, 2C, J = 273.0), 125.66 (sept, 1C, J = 3.8), 127.32, 127.57, 127.67-127.71 (q, 2C, J = 2.7), 127.88, 131.03, 131.13, 132.49 (q, 2C, J = 34.2), 133.76, 135.87, 140.81, 163.00, 188.72.

4-bromo-N-(2-(4-methyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phenyl)benzamide**➤ Mode opératoire:**

Dans un ballon monocol de 100 mL, 4 g (18 mmoles) de **1** sont solubilisés dans le dichlorométhane (50 mL). Ensuite, 2.63 ml (1.05 eq) de triéthylamine et 4.14g (1.05 eq) de chlorure de 4-bromo benzoyle sont ajoutées et la solution mise sous agitation magnétique. Après 48h on lave la solution avec 3×75 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séparée, séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous vide.

L'amide **2c** est récupéré par chromatographie sur silice (dichloromethane)

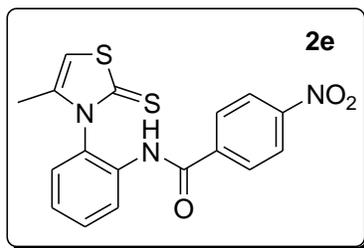
- Rdt : 65%.
- R_f : 0.59 (dichloromethane).
- T_f : 167 °C.
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.96 (d, 3H, J⁴ = 1.1 ; CH₃), 6.36 (q, 1H, J⁴ = 1.1, =CH), 7.21-7.25 (dd, 1H, J³ = 7.9; Ar), 7.32-7.47 (m, 2H ; Ar), 7.86-7.92 (dd, 1H; Ar), 8.06-8.10 (dd, 2H, J³ = 8.1 ; Ar), 8.32-8.36 (dd, 2H; Ar), 8.53 (s, 1H ; NH).
- ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.21, 107.63, 127.10, 127.45, 127.58 (2C).127.69, 128.75 (2C), 130.68, 131.94, 133.25, 134.28, 140.47, 164.40, 188.77.

4-methoxy-N-(2-(4methyl-2-thioxothiazol-3(2H-yl)phenyl)benzamide➤ **Mode opératoire:**

Dans un ballon monocol de 100 mL, 4 g (18 mmoles) de **1** sont solubilisés dans le dichlorométhane (50 mL). Ensuite, 2.63 ml (1.05 eq) de triéthylamine et 3.22 g (1.05 eq) de chlorure de 4-methoxy benzoyle sont ajoutées et la solution mise sous agitation magnétique. Après 48h on lave la solution avec 3×75 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séparée, séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous vide.

L'amide **2d** est récupéré par chromatographie sur silice (dichloromethane /AcOEt, 9.5 ;0.5)

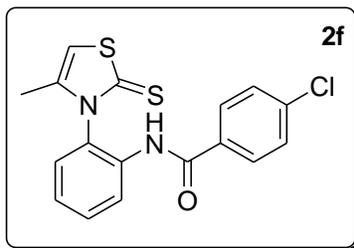
- Rdt : 52%.
- R_f : 0.60 (dichloromethane / AcOEt, 9.5 ;0.5).
- T_f : 162 °C.
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.96 (d, 3H, J⁴ =1.1 ; CH₃), 4.20 (s, 3H, CH₃), 6.39 (q, 1H, J⁴ =1.1, =CH), 7.07-7.12 (dd, 1H, J³ =7.86 ; Ar), 7.20-7.36 (m, 2H ; Ar), 7.67-7.74 (dd, 2H, J³ =8.1; Ar), 8.02-8.10 (dd, 1H, J =7.9; Ar), 8.36-8.44 (dd, 2H , J =8.1 ; Ar), 8.50 (s, 1H ; NH₂)
- ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.22, 53.8, 107.76, 127.22, 127.45, 127.55 (2C), 127.72, 128.81 (2C), 131.15, 131.95, 133.30, 134.90, 140.78, 165.00, 188.75.

4-nitro-N-(2-(4methyl-2-thioxothiazol-3(2H-yl)phenyl)benzamide➤ **Mode opératoire:**

Dans un ballon monocol de 100 mL, 4 g (18 mmoles) de **1** sont solubilisés dans le dichlorométhane (50 mL). Ensuite, 2.63 ml (1.05 eq) de triéthylamine et 3.50 g (1.05 eq) de chlorure de 4-nitro benzoyle sont ajoutées et la solution mise sous agitation magnétique. Après 48h on lave la solution avec 3×75 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séparée, séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous vide.

L'amide **2e** est récupéré par chromatographie sur silice (dichloromethane/ AcOEt, 8 :2)

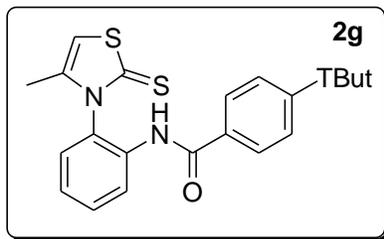
- Rdt : 62%.
- R_f : 0.58 (CH₂Cl₂/AcOEt).
- T_f : 171 °C.
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.97 (d, 3H, J⁴ = 1.1 ; CH₃), 6.40 (q, 1H, J⁴ = 1.1, =CH), 7.42-7.50 (dd, 1H, J³ = 7.9; Ar), 7.59-7.69 (m, 2H ; Ar), 7.98 (dd, 1H; Ar), 8.00-8.06 (dd, 2H, J³ = 8.1 ; Ar), 8.29-8.35 (dd, 2H; Ar), 8.65 (s, 1H ; NH).
- ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.26, 107.96, 127.38, 127.54, 127.88 (2C).128.60, 131.04 (2C), 133.91, 139.05, 140.92, 149.95, 163.78, 188.56.

4-chloro-N-(2-methyl-2-thioxothiazol-3(2H)-phenyl)benzamide➤ **Mode opératoire:**

Dans un ballon monocol de 100 mL, 4 g (18 mmoles) de **1** sont solubilisés dans le dichlorométhane (50 mL). Ensuite, 2.63 ml (1.05 eq) de triéthylamine et 3.30 g (1.05) eq de chlorure de 4-chloro benzoyle sont ajoutées et la solution mise sous agitation magnétique. Après 48h on lave la solution avec 3×75 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séparée, séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous vide.

L'amide **2f** est récupéré par chromatographie sur silice (chloroforme)..

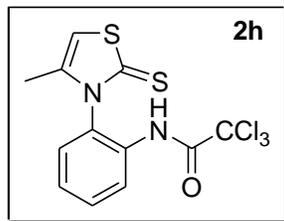
- Rdt: 74%
- R_f: 0.60 (CHCl₃).
- T_f: 166 °C
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.96 (d, 3H, J⁴ = 1.1 ; CH₃), 6.36 (q, 1H, J⁴ = 1.1, =CH), 7.20-7.24 (dd, 1H, J³ = 7.9; Ar), 7.30-7.42 (m, 2H ; Ar), 7.70-7.78 (dd, 1H; Ar), 8.00-8.04 (dd, 2H, J³ = 8.1 ; Ar), 8.26-8.29 (dd, 2H; Ar), 8.53 (s, 1H ; NH)
- ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.23, 107.63, 127.13, 127.42, 127.61 (2C).127.68, 128.78 (2C), 130.66, 131.90, 133.22, 134.30, 140.78, 164.00, 188.76.

4-tert-butyl-N-(2-(4-methyl-2-thioxothiazol-3(2H)phenyl)benzamide➤ **Mode opératoire:**

Dans un ballon monocol de 100 mL, 4 g (18 mmoles) de **1** sont solubilisés dans le dichlorométhane (50 mL). Ensuite, 2.63 ml (1.05 eq) de triéthylamine et 3.14 g (1.05 eq) de chlorure de 4-tertiobuthyl benzoyle sont ajoutées et la solution mise sous agitation magnétique. Après 48h on lave la solution avec 3×75 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séparée, séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous vide.

L'amide **2g** est récupéré par chromatographie sur silice (chloroforme/AcOEt, 9.8:0.2).

- Rdt: 70%
- R_f: 0.63 (CHCl₃/ AcOEt, 9.8:0.2).
- T_f: 169 °C
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.54 (s, 3H ; C-tBut), 1.96 (d, 3H, J⁴ =1.1 ; CH₃), 6.36 (q, 1H, J⁴ =1.1, =CH), 7.22-7.26 (dd, 1H, J³ =7.9; Ar), 7.33-7.40 (m, 2H ; Ar), 7.72-7.80 (dd, 1H; Ar), 8.04-8.08 (dd, 2H, J³ =8.1 ; Ar), 8.22-8.26 (dd, 2H; Ar), 8.38 (s, 1H ; NH)
- ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.21, 30.5 (3C), 41.7, 107.65, 127.15, 127.40, 127.62 (2C).127.70, 128.79 (2C), 130.63, 131.92, 133.20, 134.35, 140.79, 164.50, 188.77.

2,2,2-trichloro-N-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)acetamide➤ **Mode opératoire:**

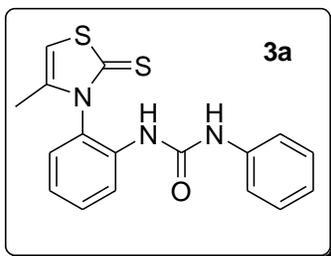
Dans un ballon monocol de 100 mL, 4 g (18 mmoles) de **1** sont solubilisés dans le dichlorométhane (50 mL). Ensuite, 2.63 ml (1.05 eq) de triéthylamine et 3.50 g (1.05) eq de chlorure de 3-nitro benzoyle sont ajoutées et la solution mise sous agitation magnétique. Après 48h on lave la solution avec 3×75 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séparée, séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous vide.

L'amide **2h** est récupéré par chromatographie sur silice (CHCl₃/ AcOEt, 9:1).

- Rdt : 91 %
- R_f : 0.62 (CHCl₃/ AcOEt, 9:1)
- T_f : 168 °C
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.96 (d, 3H, J = 1.2; CH₃), 6.40 (q, 1H, J = 1.2; =CH), 7.23-7.26 (dd, 1H, J' = 1.5, J'' = 7.8; Ar), 7.49-7.54 (m, 1H; Ar), 7.61-7.67 (m, 1H; Ar), 7.82-7.85 (dd, 1H, J' = 1.3, J'' = 8.0; Ar), 8.73 (s, 1H; NH).
- ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 15.94, 92.26, 107.49, 127.44, 128.06, 128.61, 131.06, 131.96, 132.86, 140.24, 160.90, 189.01.

Les urées de la thiazolinethione

1-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)-3-phénylurée :

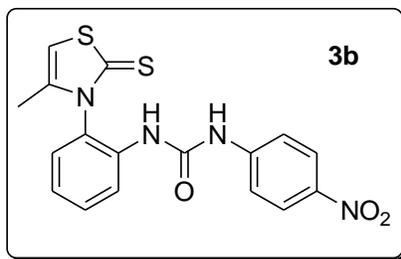


Mode opératoire :

Dans un ballon de 10 mL, 200 mg (0.9 mmoles) de l'*o*-aminothiazoline **1** sont solubilisées dans 5 ml d'acétonitrile anhydride. Ensuite, 103 μ L (1.05 eq) de isocyanate sont ajoutées par l'aide d'une seringue et la solution mise sous agitation a température ambiante.

Après 24h, l'acétonitrile est complètement évaporé et remplacé avec 10 ml de dichlorométhane. La phase organique a été lavée trois fois avec H₂O (10 mL) ; séchée sur MgSO₄ anhydride, puis le solvant évaporé sous vide

- Rdt : 93%.
- T_f : 210 °C.
- ¹H RMN (300 MHz, DMSO-_d₆): δ = 1.85 (d, 3H, *j*=0.9 ; CH₃) ; 6.92 (q, 1H *j*=0.9 ; =CH) ; 6.93-7.55 (m, 8H ; Ar) ; 7.71 (s, 1H ; NH) ; 8.13 (s, 1H ; Ar) ; 9.17 (s, 1H ; NH).
- ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-_d₆): δ = 14.9, 107.8, 118.1 (2C) ; 122.0, 122.9, 123.7, 127.7, 128.8, 129.0 (2C), 129.9, 135.8, 139.3, 140.0, 152.3, 189.1.

1-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)-3-(4-nitrophényl)urée :**Mode opératoire :**

Dans un ballon de 10 mL. 200 mg (0.9 mmoles) de l'o-aminothiazoline **1** sont solubilisées dans 5 ml d'acétonitrile anhydride. Ensuite, 103 μ L (1,05 eq) de isocyanate sont ajoutées par l'aide d'une seringue et la solution mise sous agitation a température ambiante. Après 24h l'acétonitrile est complètement évaporé sous vide et le solide obtenu est recristallisé dans le dichlorométhane.

- Rdt : 97%.
- T_f : 250 °C.
- ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 185 (d, 3H, $j=0.9$.CH $_3$), 6.94 (q, 1H, $j=0.9$;=CH), 7.20-7.34 (m, 2H ; Ar), 7.45-7.55 (m, 1H ; Ar), 7.58-7.70 (m, 2H ; Ar), 7.93 (s, 1H ; NH), 8.02-8.12 (m, 1H ; Ar), 8.13-8.25 (m, 2H ; Ar), 9.83 (s, 1H ; NH)
- ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 15.00, 107.95, 117.54 (2C), 123.48, 124.64, 125.20 (2C), 128.40, 129.20, 130.12, 139.98, 141.22, 145.90, 151.92, 189.11.



Partie biologique
Chapitre III : QUELQUES RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES

I) Introduction:

La chimie des hétérocycliques constitue un vaste et important domaine en synthèse organique. Les hétérocycles existent à l'état naturel, elles sont présentes chez les organismes végétaux et animaux et bien évidemment l'être humain. On peut trouver aussi les hétérocycles de synthèse, qui sont largement utilisés pour diverses applications : colorants, herbicides, insecticides, et plus particulièrement dans la synthèse des molécules bioactives.

L'équipe de chimie hétérocyclique du laboratoire de synthèse organique appliquée de l'Université d'Oran 1 Ahmed Benbella dirigée par le Pr Djafri Ayada s'intéresse depuis des années au noyau thiazole, car le motif thiazole est largement utilisé comme structure privilégiée pour l'élaboration de molécules dans des domaines thérapeutiques variés.

Dans cette optique nous avons synthétisé des produits possédant le motif **thiazolidine2-thione** à fin d'évaluer leurs activités **antifongiques** et **antimicrobiennes** sur différentes souches en collaboration avec le laboratoire de phytopathologie, du département de biologie de l'Université d'Oran 1 Ahmed benbella dirigé par le Pr Henni Jamel Eddine.

II) Les fongicides:

II)-1 Définition:

Le terme fongicide est formé de deux racines dérivant du latin "*fongus*" qui signifie champignon et "*cadeo*" qui signifie tué.

Au sens large le terme désigne un produit chimique qui tue un champignon ou inhibe sa croissance.

En règle générale les fongicides sont classés en deux grands groupes: les fongicides préventifs ou de contact, et les fongicides systémiques^{1,2}.

¹ R.Corbaz. Principes de phytopathologie et de lutte contre les maladies des plantes, Presses polytechniques universitaires, Paris (FR). **1990**. 650.

² E. Fournier, J.Bonderf, Les produits antiparasitaires à usage agricole. Edition : Technique et Documentation Lavoisier. Paris, **1983**, 333

II)-2 Classification :

- **Fongicides préventifs:**

Dits aussi protecteurs, de contact ou résiduels, attaquant le pathogène en tant que poison peu spécifique, à large base d'action¹.

- **Fongicides systémiques:**

Ou endothérapie, la substance est absorbée par la plante, par les racines et par le feuillage.

Les premiers fongicides systémiques pour traiter les plantes entières apparaissent en 1967, ces fongicides sont transportés principalement par le xylème¹.

- **Fongicides multi-sites:**

C'est à dire ayant plusieurs cibles d'action, ce sont des produits souvent polyvalents à action essentiellement préventive (inhibition de la germination des spores)³.

Parmi ces composés multi-sites figurent les produits minéraux à base de cuivre [les propriétés du cuivre sont connues depuis plus de 1000 ans⁴ et de soufre [ce produit est depuis très longtemps utilisé en viticultures, horticulture et arboriculture⁴, les dithiocarbamates, les phthalamides...⁵ Il nécessite une bonne couverture des végétaux et donc des traitements fréquents.

- **Fongicides uni-sites:**

C'est à dire affectant une réaction bien précise, se sont des fongicides spécifiques ou polyvalents, la plupart sont systémiques et présentent donc une action curative³.

¹ R.Corbaz. Principes de phytopathologie et de lutte contre les maladies des plantes, Presses polytechniques universitaires, Paris (FR). **1990**. 650.

¹ R.Corbaz. Principes de phytopathologie et de lutte contre les maladies des plantes, Presses polytechniques universitaires, Paris (FR). **1990**. 650.

³ S.Cluzeau, Index phytosanitaire. Association de coordination technique agricole. Paris. **1997**, 142-226.

⁴ G. Guet, Mémento d'Agriculture biologique. Ed. Agridécisions, **1999**. 350.

⁵ J.Semal, Traité de pathologie végétale. Edition les Presses Agronomiques de Gembloux, A.S.B.L. **1989**, 621.

Ces molécules agissent sur un nombre très limité de cibles [oligo-sites], souvent même sur une seule [uni-sites], de sorte qu'une modification génétique affectant un seul processus biochimique, essentiel à l'expression de l'effet chez le parasite⁵.

II)-3 DIFFERENTS MOYENS DE LUTTE :

La lutte contre les parasites des plantes cultivées est basée sur le respect de quelques règles. La mise en œuvre de ces règles repose sur des mesures d'ordre légal, sur des actions de contrôle et de surveillance, sur une prophylaxie fondé sur **l'élimination des sources des vecteurs**, et sur l'utilisation de méthodes de **lutte physiques, chimiques, culturelles et biologique**.

II)-3.1. Méthodes culturelles

Les mesures sanitaires permettent donc de réduire l'inoculum primaire et la propagation du pathogène, par l'utilisation de semences saines, le passage ordonné des machines agricoles (terres saines puis infectées, nettoyage et désinfection des outils).

Il a été remarqué que la mise en culture de terrains laissés en **jachère** pendant longtemps donne en général de bons résultats sur le contrôle des facteurs altérogènes. Cependant on observe que dans une jachère de plus de 5 ans la biomasse pathogène était significativement plus faible que dans la jachère de moins de 5 ans. **Le traitement par le feu** des terres contaminées laisse un sol biologiquement vide sensible aux contaminations massives.

Les rotations de cultures dans le temps et dans l'espace peuvent avoir un effet bénéfique sur l'état phytosanitaire des cultures. Les parasites non persistants dans les sols en absence de leurs hôtes sont facilement éliminés. **La monoculture** c'est une pratique culturelle qui aboutit à une sensibilité de la plante vis à vis des ravageurs : le fait de maintenir une seule espèce de plante sur un seul endroit aboutit à la sélection de ravageurs très redoutables et à une diminution

⁵ J.Semal, Traité de pathologie végétale. Edition les Presses Agronomiques de Gembloux, A.S.B.L. 1989, 621.

de la diversité biologique. **Les cultures en mélange** (multilignées), peuvent réduire la sévérité des maladies. Des plantes pièges peuvent servir à confiner et ralentir les pathogènes.

L'utilisation d'engrais minéraux a des effets variés sur les maladies, un excès d'azote, une nutrition minérale déséquilibrée fragilise les plantes et les rend plus sensibles aux pathogènes. **Les engrais verts ou calciques** sont souvent bénéfiques pour les cultures car ils augmentent la croissance des saprophytes du sol qui entrent en compétition avec les pathogènes, cependant dans certaines conditions ils favorisent la croissance du pathogène voire sa dissémination.

L'irrigation augmente la vigueur des plantes mais favorise aussi le développement des maladies (microclimat humide), le drainage limite les risques d'hypoxie des racines. **La mécanisation** est dangereuse pour les cultures, elle provoque des lésions permettant l'entrée de pathogènes. **La planification des semis et des plantations** influent sur le développement des maladies : il faut semer en évitant que la période de sensibilité de la plante coïncide avec l'arrivée massive du pathogène^{5, 6}.

II)-3.2. Lutte génétique :

Elle est basée sur la culture de variétés résistantes ou tolérantes au pathogène considéré. La résistance spécifique ou verticale, très efficace, peut être contournée par le pathogène par mutation, en particulier lors de cultures successives et prolongées. La résistance générale ou horizontale (polygénique, stable, difficile à sélectionner), n'est pas totale mais elle ralentit la progression de la maladie quelque soit la souche de pathogène avec une spécificité plus ou moins grande^{5,6}.

L'obtention régulière de variétés améliorées et résistantes est une opération de longue haleine qui nécessite des moyens de recherches importants⁵.

⁵ J.Semal, Traité de pathologie végétale. Edition les Presses Agronomiques de Gembloux, A.S.B.L. **1989**, 621.

⁶ P. Lepoivre, Phytopathologie: bases moléculaires et biologiques des pathosystèmes et fondements des stratégies de lutte. De Boeck (Bruxelles). **2003**. 432.

⁵ J.Semal, Traité de pathologie végétale. Edition les Presses Agronomiques de Gembloux, A.S.B.L. **1989**, 621.

⁶ P. Lepoivre, Phytopathologie: bases moléculaires et biologiques des pathosystèmes et fondements des stratégies de lutte. De Boeck (Bruxelles). **2003**. 432.

L'inconvénient des méthodes des sélections, c'est qu'à côté des variétés améliorées et résistantes obtenues, apparaissent de nouvelles races de parasites plus virulentes⁷, mais il faut aussi que les variétés résistantes soient aussi productrices de récoltes abondantes et de bonne qualité.

Une dizaine d'agents pathogènes sont maintenant contrôlés par des résistances génétiques. Ce sont surtout les variétés destinées aux cultures abritées qui ont logiquement retenu l'attention des sélectionneurs. Les épidémies y sont plus fréquentes et souvent plus intenses.

Les variétés cultivées sous abri sont généralement résistantes à deux champignons : *Verticillium dahliae* et *Fusarium oxysporum*⁸.

II)-3.3. Lutte biologique :

Elle repose sur l'utilisation de nombreux antagonismes existants entre les êtres vivants. Son utilisation se répand de plus en plus. La protection croisée est basée sur l'utilisation de souches peu ou non pathogènes (souches hypo ou avirulentes) qui entrent en compétition avec le pathogène pour l'invasion de l'hôte ou déclenchent son mécanisme de résistance créant une prémunition^{5,6,9}. L'antagonisme des Trichoderma (champignons du sol) contre d'autres champignons peut être utilisé au niveau de lésions pour éviter les invasions ultérieures (Fusarium, Pythium, Rhizoctonia, ...), le coût de production d'inoculum est peu compétitive comparé aux fongicides. La flore saprophyte de certaines terres rends les sols « résistants » ou « supprimeurs » et ne permet pas au pathogène de s'exprimer. Ce type de résistance semble pouvoir se transférer à d'autres sols par incorporation^{5,6,9}.

⁷ C.M.Messiaen, D.Blancard, F.Rouxel, R.Lafon Les Maladies Des Plantes Maraîchères. 3e éd, INRA. **1991**. 552.

⁸ H.Laterrot, J.Philouze Tomates. In Histoire de légumes des origines à l'orée du XXI siècle, INRA editions, Paris, France, **2003**. 266-276.

⁵ J.Semal, Traité de pathologie végétale. Edition les Presses Agronomiques de Gembloux, A.S.B.L. **1989**, 621.

⁶ P. Lepoivre, Phytopathologie: bases moléculaires et biologiques des pathosystèmes et fondements des stratégies de lutte. De Boeck (Bruxelles). **2003**. 432.

⁹ B. Ronzon. mémoire de Certificat d'Etude Supérieures en Agriculture Biologique. Clermont Ferrand. **2006**. 25.

En effet **Rouxel et ses collaborateurs**¹⁰ ont démontré qu'il suffisait en effet d'introduire des populations de *Fusarium oxysporum* et *Fusarium solani* non pathogènes saprophytes dans le sol résistant pour induire un bon niveau de résistance.

Une intense colonisation du rhizoplan par des *Fusarium* non pathogènes interdirait l'accès à l'agent pathogène, pourtant présent dans le sol. Ces travaux ont été repris par **Alabouvette et son équipe**¹¹ et ont confirmé qu'à proximité immédiate des racines, se déroulent des phénomènes de compétition intragénique qui délimitent l'activité de l'agent pathogène dans le sol résistant^{11,12,13}.

Larkin et Fravel^{14, 15, 16} démontrèrent que les *Fusarium* non pathogènes sont plus efficaces quant à la réduction de l'incidence de la fusariose vasculaire.

Couteaudier et Alabouvette¹⁷, ont démontré, que l'incorporation des *Trichoderma spp.* Aux sols maraîchers infestés de *Fusarium oxysporum f.sp. lycopersici*, a aboutit à une protection durable des plantes cultivées.

L'inoculation des semences avec *Trichoderma harzianum* permet d'accroître les rendements de 26% dans le sol infecté¹⁸.

Les bactéries à leur tour tiennent une place importante dans la lutte biologique. Plusieurs travaux ont été menés dans ce sens, et la plupart penche pour l'utilisation de *Pseudomas fluorescen* comme agent de bio-contrôle^{19, 20, 21, 22}.

¹⁰ F. Rouxel, C. Alabouvette, J.Louvet,. Ann. Phytopathol. . **1980**,**12**(1), 21-30.

¹¹ C.Alabouvette, Y. Couteaudier, J. Louvet. Agronomie. **1984**, 4(8), 735-740.

¹² R.P.Larkin, D.L. Hopkins, F.N. Martin, Phytopathology, **1996**, 86: 812-819.

¹³ C. Steinberg, J.M. Whipps, D.Wood, J.Fenlon, C.Alabouvette, Mycol. Res., **1999**, 103: 769-778.

¹⁴ R.P. Larkin, D.R.Fravel ,*Plant disease* ,**1998**. vol.**82** [9]: 1022-1028.

¹⁵ R.P.Larkin, D.R. Fravel. Biol.Cult.Tests, **1999**14: 161-161.

¹⁶ R.P. Larkin, D.R. Fravel, Phytopathology, **1999**, 89: 1152-1161.

¹⁷ Y Couteaudier, C.Alabouvette, *Agonomie*, **1985**, 2(5) : 151-156.

¹⁸ A.Sivan, *Plant disease*, **1987**, **71**, 587-592.

¹⁹ B.Guessas, Thèse de magister. Université d'Oran. **1993**, 84.

²⁰ A.Gamliel, J.Katan. Phytopathology , **1993**,(83), 320-327.

²¹ B.J.Duijff, D.Pouhair, C.Olivain, C.Alabouvette, P.Lemanceau. Eur. J. Plant. Pathol., **1998**, 104, 903-910.

²² M.Benchabane, R. Bakour,D.Toua, A.Boutekrait.. Bulletin OEPP, **2000**, **30**, 243-246.

II)-3.4. Lutte physique :

La lutte physique en protection des plantes regroupe toutes les techniques de lutte dont le mode d'action primaire ne fait intervenir aucun processus biologique ou biochimique. Par opposition, les autres techniques ne sont efficaces que si une interaction est établie entre un processus issu du vivant chez l'ennemi visé (physiologie, comportement, écologie) et l'agent de lutte²³. Par divers procédés, on joue sur la sensibilité des microorganismes, aux quelque agents physiques tel que la température et les rayonnements électromagnétiques.

II)-3.4.1. Traitement du sol par la chaleur :

Le principe consiste à injecter dans le sol de la vapeur d'eau sous pression qui va élever la température du sol de façon homogène jusqu'à 60°C. La plupart des organismes pathogènes sont détruits à de telles températures sauf les bactéries sporulantes et quelque virus.

Traditionnellement la désinfection à la vapeur était réalisée avec un système de "cloches" ou de bâches, pour obtenir de meilleurs résultats.

En mélangeant de l'air à la vapeur, il est possible de maintenir une température de 70°C dans le sol. Cette pratique permet de préserver les bactéries saprophytes et d'éviter la création d'un vide biologique²⁴.

II)-3.4.2. Solarisation :

La solarisation est une désinfection solaire du sol, obtenue en recouvrant celui-ci d'un film plastique transparent. Avant la pose du plastique le sol doit être préparé et humidifié comme pour la réalisation d'un semis. La bâche plastique assure la transmission du rayonnement solaire au sol et permet l'élévation de la température au-delà de 40°C. L'eau stockée assure la transmission en profondeur par conduction.

²³ C. Vincent, B. Panneton, La lutte physique en phytoprotection. INRA. 2000, 347.

²⁴ P. Davet. Vie microbienne du sol et production végétale. INRA. 1996, 384.

Le grand intérêt de la solarisation réside dans la stimulation de la microflore saprophyte épargnée par l'élévation de la température²⁴.

profondeur par conduction. Le grand intérêt de la solarisation réside dans la stimulation de la microflore saprophyte épargnée par l'élévation de la température²⁴.

II)-3.5. La lutte intégrée :

La lutte intégrée consiste à l'emploi combiné et raisonné de toutes les méthodes pouvant exercer une action régulatrice sur divers ravageurs d'une culture, de façon à maintenir à un niveau assez bas leur population, pour que les dégâts occasionnés soient économiquement tolérables.

Une définition quasi officielle a été donnée par l'Organisation Internationale de Lutte Biologique en 1977: " Procédé de lutte contre les organismes nuisibles qui utilise un ensemble de méthodes satisfaisant les exigences à la fois économiques, écologiques et toxicologiques, en réservant la priorité à la mise en oeuvre des éléments naturels de limitation et en respectant les seuils de tolérance¹.

II)-3.6. Lutte chimique :

Elle est entrée en action il y a cent ans, lors de l'utilisation de la bouillie bordelaise. Le plus gros marché est celui des herbicides. Pour lutter contre les pathogènes de plantes, les produits les plus utilisés sont les fongicides (non systémiques, de contact ou systémiques, pénétrants), les insecticides, nématicides qui permettent également une lutte antivirale par élimination du vecteur.

L'utilisation des antibiotiques est interdite, seuls quelques composés cupriques sont autorisés¹.

¹ R. Corbaz. Principes de phytopathologie et de lutte contre les maladies des plantes, Presses polytechniques universitaires, Paris (FR). 1990. 650

²⁴ P. Davet. Vie microbienne du sol et production végétale. INRA. 1996, 384.

II)-4 Les souches pathogènes:

-Les genres *Fusarium* sont connus pour leur rôle important en phytopathologie. Ils sont producteurs de mycotoxines comme la zéaralénone produite par *F.roseum* ou la fumonisine produite par *F.proliferatum*. Les espèces de *Fusarium* phytopathogènes des céréales sont dues à des espèces telles que *F.graminerarum* et *F.culmorum*.

-Ascoshyta maladies courantes sur le pois chiche, le petit pois et la fève. Les anthracoses sont transmises par les semences et disséminées par voie aérienne (vent, pluie) et se conservent très bien dans le sol. Le champignon *L'ascochyta* attaque les organes verts et peut survenir sur l'ensemble du cycle, notamment lorsque les températures avoisinent 15-20°C avec une humidité saturante.

II)-4 -1 *Fusarium oxysporum* :

Les espèces de *F.oxysporum* se caractérisent par une large gamme de plantes hôtes importante et la plupart des souches pathogènes de *F.oxysporum* envahissent le système vasculaire des plantes et présentent une spécificité parasitaire, c'est-à-dire que l'espèce ne peut attaquer qu'une espèce ou un groupe d'hôtes déterminés²⁵.

La forme spéciale *radicis lycopersici*, fit son apparition pour la première fois au Japon en 1969, elle fut aussi observée au nord de l'Amérique, en Californie en 1971, en Turquie en 1998, la maladie fut aussi signalée en Italie à Albugo en 1984, en Sicile en 1986, à Malte en 2004, elle fut également signalée en Tunisie en et au sud de l'Afrique

Mais contrairement à la fusariose vasculaire peu de formes spéciales sont décrites. *Fusarium oxysporum* f. sp. *radicis-lycopersici* pénètre les tissus corticaux des racines et de l'hypocotyle à travers des blessures et aux sites d'émergence de racines secondaires.

²⁵ P.Ozenda. Les Végétaux - Organisation Et Diversité Biologique. 2ème Édition DUNOD, 2000. 516.

²⁶ N.Hamini, Thèse de doctorat, 2010, Université d'Oran, Es-Sénia.

II)-4- 2 *Fusarium redolens* :

Fusarium redolens a été longtemps considéré comme sous espèces de *Fusarium oxysporum* , et ce n'est qu'en 2007 que des amorces spécifiques ont pu être déterminées.

Fusarium redolens a été décrit comme pathogène de nombreuses plantes : asperge , œillet, les lentilles, le soja et la tomate ²⁶.

II)-4 -3 *Fusarium commune* :

L'espèce *commune*, est une espèce récemment décrite est phylogénitiquement distincte de *Fusarium oxysporum*.

Cette espèce à été décrite pour la première fois comme pathogène de la tomate en Algérie²⁶.

II)-4-4 *Ascochyta pisi* :

L'*Ascochyta pisi* est un pathogène spécifique pour le pois.

III)-LES ANTIBIOTIQUES:

III)-1 définition :

Le terme antibiotique dérive da « anibiose » utilisé en 1889 par **Vuillemin** pour désigner les phénomènes d'antagonisme entre organismes vivants, par opposition à symbiose ; et c'est **Waksman** qui, après 1940, a développé l'usage du nom « antibiotique » que sont des composés chimiques naturels produits par micro-organismes, qui ont la propriété d'inhiber la croissance et même détruire, d'autres micro-organismes et ceci à de faibles concentration²⁷.

Un antibiotique est efficace contre les bactéries mais pas contre les virus. Les antibiotiques sont des substances antibactériennes d'origines biologiques c'est-à-dire qui sont élaborées par des micro-organismes (champignons microscopiques et des bactéries) ou des substances synthétiques, qui sont bactériostatiques ou bactéricides à dose faible²⁸.

²⁶ N.Hamini, Thèse de doctorat, **2010**, Université d'Oran, Es-Sénia.

²⁷ J.Assilineau, J.P.Zalta, les antibiotiques, structures et exemples et mode d'action ; édition Harmani, **1973**, P3, 5, 8.

²⁸ L.Liminor, M.Veron, Bactériologie médicale, 2^{ème} édition, Flammmrion médecine Paris, **1989**, 58.

III)-2 classifications des antibiotiques:

Le nombre et l'importance des antibiotiques sont tels que de nombreuses tentatives de classification ont été proposées parmi les plus de 4000 antibiotiques actuellement décrits (tout ne sont pas commercialisés ; environ 70%) sont fondés sur :

➤ **Le spectre d'activité :**

Antibiotique à large spectre, antibiotique à spectre étroit, antibiotique antitumoraux.

➤ **Origine:**

On se heurte malheureusement à un constat majeur car près de 60% d'antibiotiques sont élaborés par les actinomycètes, un groupe gigantesque de bactéries, assez mal connu et mal définie. Les essais de taxonomie numérique ont révélé qu'il n'avait aucune corrélation entre « les phonon » ou les groupements de souches et la production d'antibiotiques.

➤ **Sites d'action :**

Paroi, membrane, acide nucléique ou protéine.

➤ **Composition chimique :**

C'est la plus souvent en usage, elle part du principe que les antibiotiques sont des composés d'unités chimiquement définie et que le nombre de ces unités.

III)-3 Modes d'action des antibiotiques:

Les antibiotiques utilisent principalement 4 stratégies pour venir à bout des bactéries :

- L'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.
- La destruction de la membrane de la bactérie.
- Le blocage de la synthèse des protéines nécessaires à la vie et à la duplication de la cellule.

- L'inhibition du fonctionnement du matériel génétique nécessaire à la vie et à la duplication de la cellule.

III)-4 les souches bactériennes:

III)-4-1 *Staphylococcus aureus* :

Staphylococcus aureus est une bactérie ubiquitaire .Ce sont des **cocci à Gram positif** que l'on trouve fréquemment sur la peau et dans les narines de l'homme. Il est à la fois un germe commensale et un agent pathogène majeur de l'homme, impliqué dans des pathologies variées dont 1 à 5% des infections communautaires et jusqu'à 30% des infections acquises en milieu hospitalier (Infections nosocomiales). Les infections à *S. aureus* sont très polymorphes, allant d'atteintes cutanées bénignes comme les furoncles ou les panaris à des pathologies mettant en jeu le pronostic vital comme les septicémies, les endocardites, les pneumopathies et les infections du système nerveux central. C'est l'un des principaux agents étiologiques des infections suppuratives superficielles et profondes ainsi que des syndromes liés à l'action des toxines²⁹.

S. aureus a développé des résistances quasiment à tous les antibiotiques mis sur le marché dont les classes d'antistaphylococciques majeurs. Les mécanismes impliqués comprennent la synthèse d'enzymes inactivatrices, la modification de la cible des antibiotiques, des systèmes d'efflux qui diminuent la concentration de l'antibiotique dans la bactérie³⁰.

III)-4 -2 *Escherichia coli* :

Escherichia coli, aussi mentionné comme *E. coli*, est un bacille gram négatif . *E.coli* est un coliforme se trouvant dans les intestins d'humains et d'animaux à sang chaud en santé.

C'est une bactérie communément trouvée dans les intestins de Mammifères, humains compris. Il en existe différentes formes dont certaines sont pathogènes, provoquant des infections intestinales, infections urinaires ou générales.

²⁹ F. Lowy.. *Staphylococcus aureus* infections. N. Engl. J. Med. **1998**, 339: 520–532.

³⁰ K.J.Hardy, P.M.Hawkey, F.Gao, B.A.Oppenheim, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. Br J Anesth. **2004**, 92: 121-130.

Escherichia coli est une entérobactérie, comme toutes les entérobactéries elle présente une résistance naturelle aux glycopeptides et à la pénicilline G³¹.

³¹ H.N.Nguyen, MC.Tô, M.Carles, A.Tripodi, G.Bodin, *Revue Méd. Vét.*, **2000**, 151, 1, 23-32

Références Bibliographiques

- ¹ R. Corbaz. Principes de phytopathologie et de lutte contre les maladies des plantes, Presses polytechniques universitaires, Paris (FR). **1990**. 650.
- ² E. Fournier, J. Bonderf, Les produits antiparasitaires à usage agricole. Edition : Technique et Documentation Lavoisier. Paris, **1983**, 333.
- ³ S. Cluzeau, Index phytosanitaire. Association de coordination technique agricole. Paris. **1997**, 142-226.
- ⁴ G. Guet, Mémento d'Agriculture biologique. Ed. Agridécisions, **1999**. 350.
- ⁵ J. Semal, Traité de pathologie végétale. Edition les Presses Agronomiques de Gembloux, A.S.B.L. **1989**, 621.
- ⁶ P. Lepoivre, Phytopathologie: bases moléculaires et biologiques des pathosystèmes et fondements des stratégies de lutte. De Boeck (Bruxelles). **2003**. 432.
- ⁷ C.M. Messiaen, D. Blancard, F. Rouxel, R. Lafon Les Maladies Des Plantes Maraîchères. 3e éd, INRA. **1991**. 552.
- ⁸ H. Laterrot, J. Philouze Tomates. In Histoire de légumes des origines à l'orée du XXI siècle, INRA éditions, Paris, France, **2003**. 266-276
- ⁹ B. Ronzon. Mémoire de Certificat d'Etude Supérieures en Agriculture Biologique. Clermont Ferrand. **2006**. 25.
- ¹⁰ F. Rouxel, C. Alabouvette, J. Louvet, Ann. Phytopathol. . **1980**, **12**(1), 21-30.
- ¹¹ C. Alabouvette, Y. Couteaudier, J. Louvet. Agronomie. **1984**, **4**(8), 735-740.
- ¹² R.P. Larkin, D.L. Hopkins, F.N. Martin, Phytopathology, **1996**, **86**: 812-819.
- ¹³ C. Steinberg, J.M. Whipps, D. Wood, J. Fenlon, C. Alabouvette, Mycol. Res., **1999**, **103**: 769-778.
- ¹⁴ R.P. Larkin, D.R. Fravel, *Plant disease*, **1998**. vol.82 [9]: 1022-1028.
- ¹⁵ R.P. Larkin, D.R. Fravel. Biol.Cult.Tests, **1999**, **14**, 161
- ¹⁶ R.P. Larkin, D.R. Fravel, Phytopathology, **1999**, **89**: 1152-1161.
- ¹⁷ Y Couteaudier, C. Alabouvette, Agronomie, **1985**, **2**(5) : 151-156.
- ¹⁸ A. Sivan, *Plant disease*, **1987**, **71**, 587-592.
- ¹⁹ B. Guessas, Thèse de magister. Université d'Oran. **1993**, 84.

- ²⁰ A.Gamliel, J.Katan. *Phytopathology* , **1993**,(83), 320-327.
- ²¹ B.J.Duijff, D.Pouhair, C.Olivain, C.Alabouvette, P.Lemanceau. *Eur. J. Plant. Pathol.*, **1998**, 104, 903-910.
- ²² M.Benchabane, R. Bakour,D.Toua, A.Boutekrait.. *Bulletin OEPP*, **2000**, **30**, 243-246.
- ²³ C .Vincent, B.Panneton, *La lutte physique en phytoprotection*. INRA. **2000**, 347.
- ²⁴ P. Davet. *Vie microbienne du sol et production végétale*. INRA. **1996**, 384.
- ²⁵ P.Ozenda. *Les Végétaux - Organisation Et Diversité Biologique*. 2ème Édition DUNOD, **2000**. 516.
- ²⁶ N.Hamini, Thèse de doctorat, **2010**, Université d'Oran, Es-Sénia.
- ²⁷ J.Assilineau, J.P.Zalta, *les antibiotiques, structures et exemples et mode d'action ; édition Harmani*, **1973**, P3, 5, 8.
- ²⁸ L.Limnir, M.Veron, *Bactériologie médicale*, 2^{ème} édition, Flammarion médecine Paris, **1989**, 58.
- ²⁹ F. Lowy.. *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.* **1998**, 339: 520–532.
- ³⁰ K.J.Hardy, P.M.Hawkey, F.Gao, B.A.Oppenheim, *Methicillin resistant Staphylococcus aureus in the critically ill*. *Br J Anesth.* **2004**, 92: 121-130.
- ³¹ H.N.Nguyen, MC.TÔ, M.Carles, A.Tripodi, G.Bodin, *Revue Méd. Vét.*, **2000**, 151, 1, 23-32

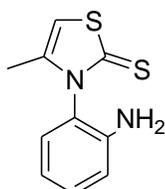


Partie biologique
Chapitre IV : Résultats et discussion

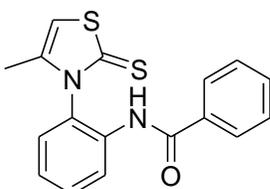
RESULTATS ET DISCUSSION

I) Résultats :

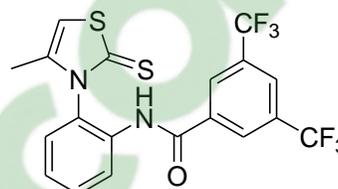
L'étude antifongique et antimicrobienne a été réalisée sur six produits différents, contenant tous le motif thiazole.



amino



AMIDE1



AMIDE2

I).1 Matériels :

Matériels fongique :

Les souches de référence sont isolées à partir de plante de tomate (Genre Fusarium) cultivées sous des serres de plastiques.

- **Milieu de culture:**

Le milieu de culture que nous avons utilisé est le milieu P.D.A (pomme de terre 200g, dextrose 15g, agar-agar 15g et de l'eau distillée 1000ml).

- **Préparation des solutions de fongicides**

Tous les produits à tester sont solubles dans l'acétone. Les solutions à 50, 100, 250 sont préparées à partir d'une solution mère à 500ppm (1ppm=1mg/1l).

- **Technique de diffusion:**

La méthode que nous avons utilisée pour effectuer nos tests est la Technique de diffusion en milieu solide.

Cette méthode consiste à remplir des puits de 5 mm de diamètre avec le composé à tester aux différents concentrations : 50, 100, 250 et 500 ppm dans des boites de pétri contenant le milieu PDA. Les puits pour la boite témoin est rempli uniquement avec le solvant.

Le puits est ensuite recouvert d'un implant de 5mm de diamètre de la souche fongique. Le composé diffusé ainsi radicalement à partir de puits.

Trois répétitions sont effectuées par composé et par concentration et toutes les cultures sont mises à incuber pendant 05 jours.

La croissance mycélienne est déterminée par mesure du diamètre des cultures dans les directions perpendiculaires dont la lecture s'effectue par rapport aux cultures témoins.

D).2 Teste de l'influence des substances chimiques in vitro sur la croissance de mycelium de différents champignons isolés :

Cette étude Inclus les espèces *Fusarium Oxysporum*, *fusarium Redolens*, *fusarium Commune* qui touche le fruit de la tomate et *Ascochyta Pisi* qui touche le pois.

Les résultats de la croissance mycélienne sous l'effet de différentes substances chimiques après 5 jours d'incubation sont illustrés sur le tableau ci-dessous, les figures de 1 à 8 et les histogrammes 1 à 8.

fusarium oxysporum :

- Effet de la molécule **Amino** sur la croissance de *fusarium oxysporum* à différentes concentration :

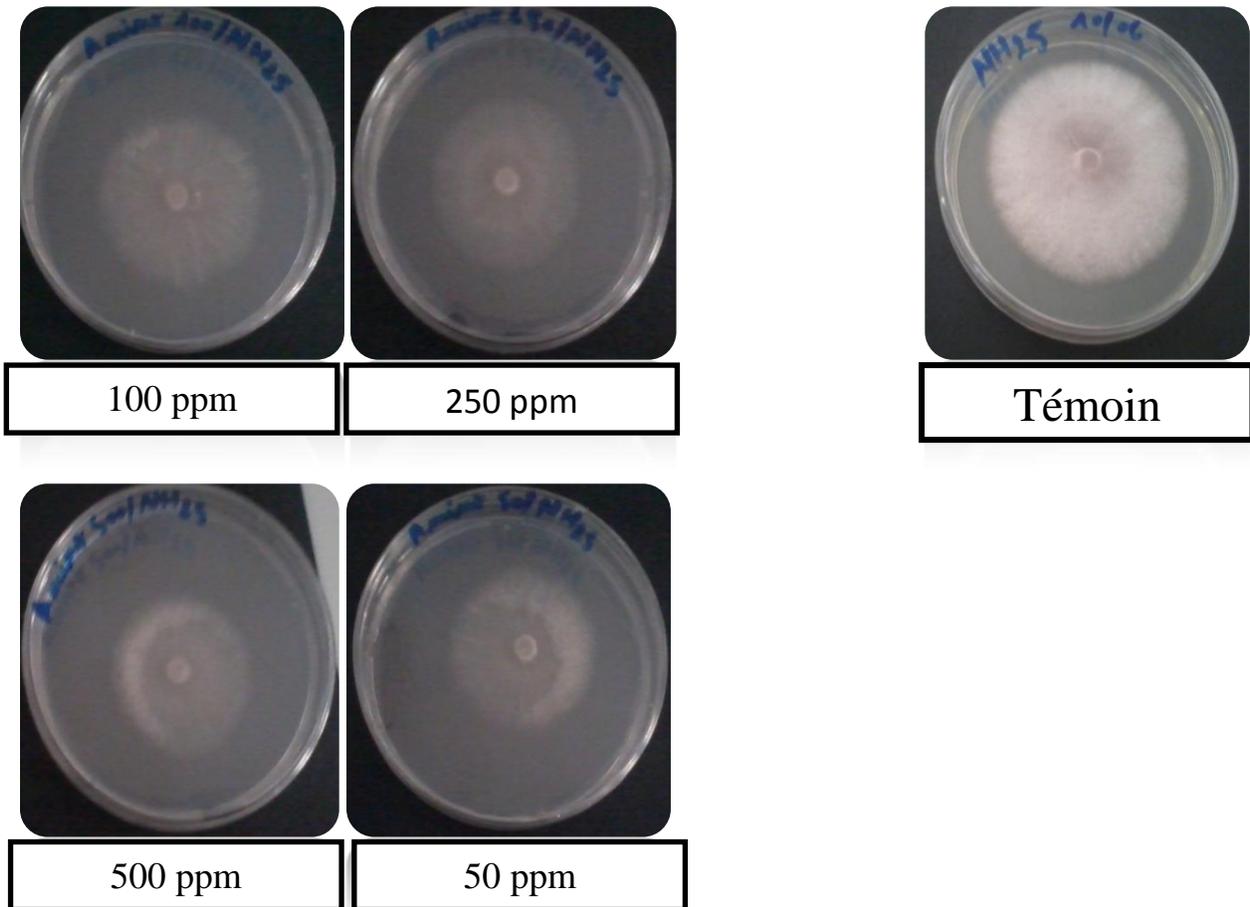


Figure 1: effet de la molécule **Amino** sur la croissance de *Fusarium Oxysporum* à différentes concentration.

- Effet de la molécule **Amide1** sur la croissance de *fusarium oxysporum* à différentes concentration :

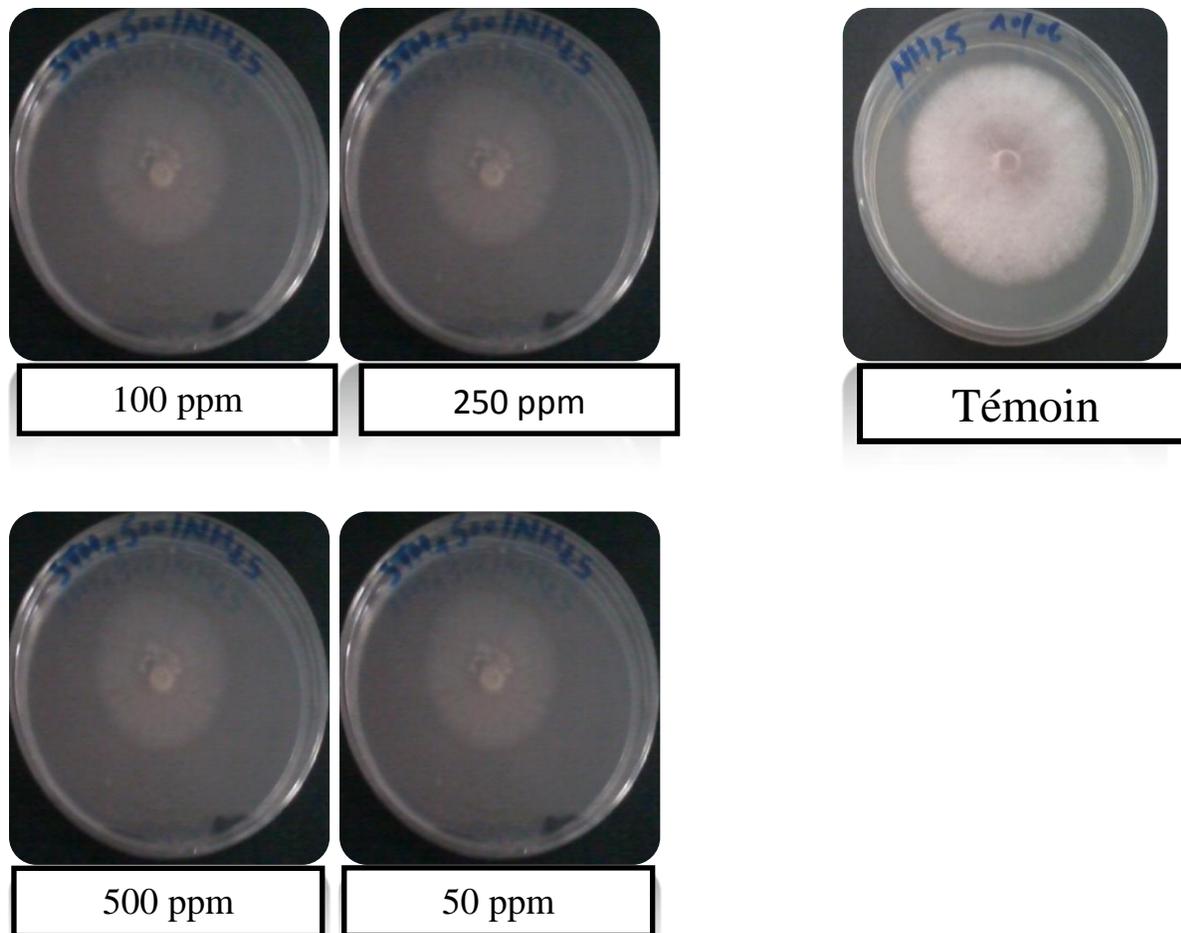


Figure 2: effet de la molécule **Amide1** sur la croissance de *Fusarium Oxysporum* à différentes concentration.

- Effet de la molécule **Amide2** sur la croissance de *fusarium oxysporum* à différentes concentration:

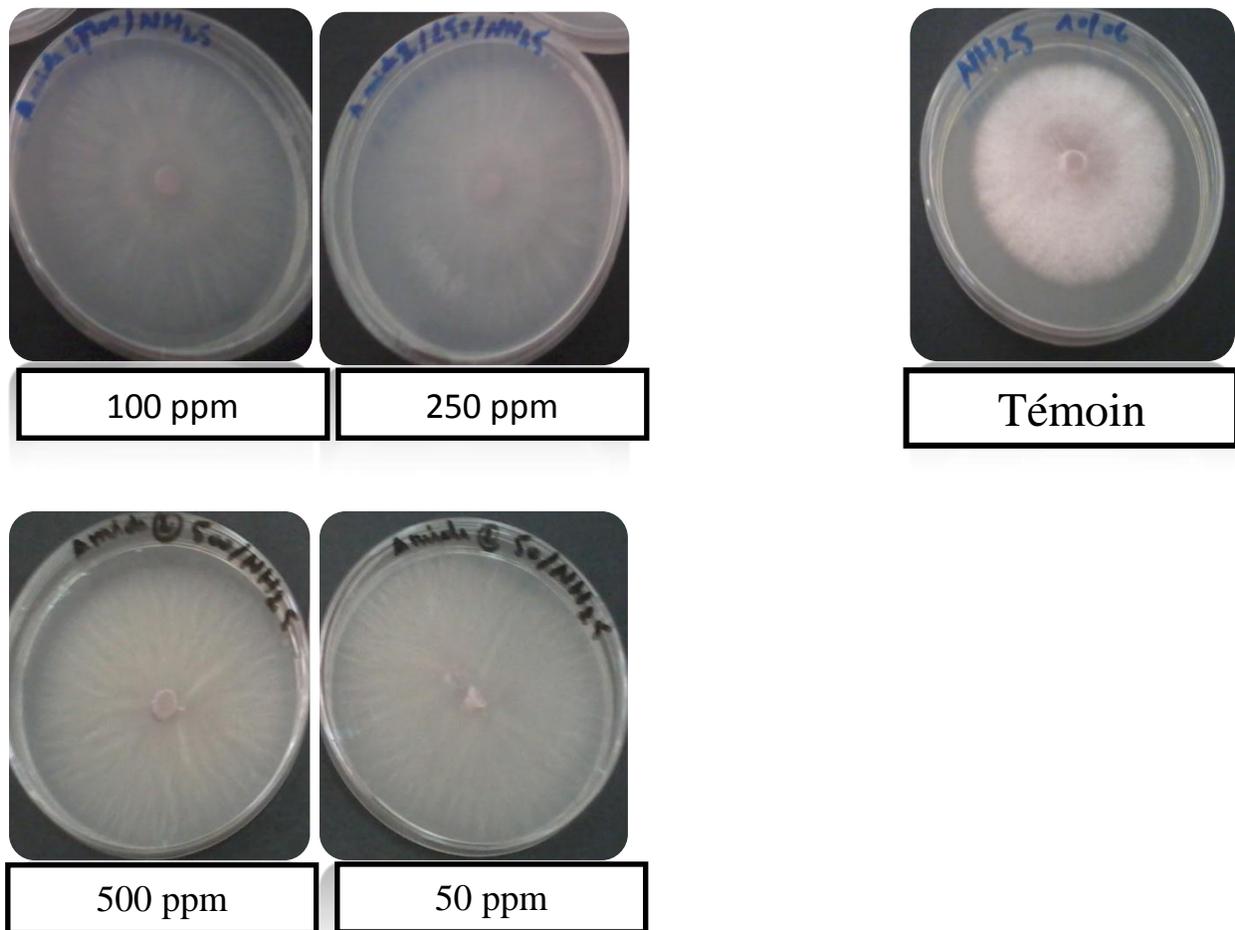
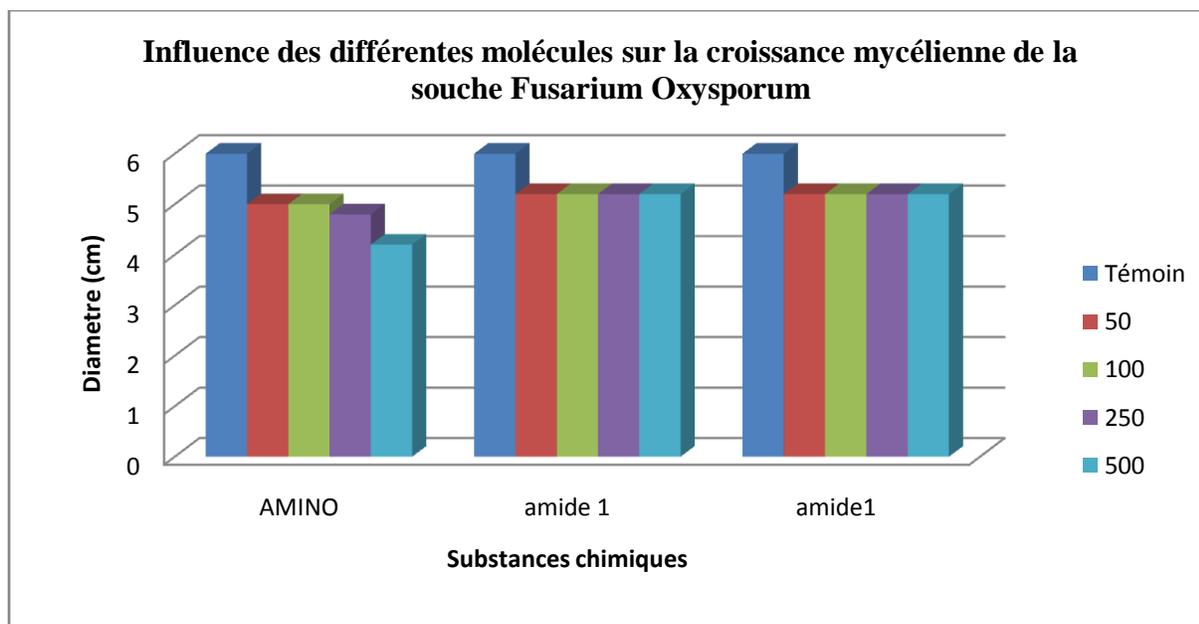


Figure3: effet de la molécule **Amide2** sur la croissance de *Fusarium Oxysporum* à différentes concentration.

- Les résultats d'effet des molécules **Amino**, **Amide1**, **Amide2**, sur la croissance de *Fusarium Oxysporum* à différentes concentration sont illustrés sur l'**histogramme 1**.



Histogramme1: Effet des différentes substances chimiques sur la croissance mycélienne du *Fusarium Oxysporum*.

Fusarium Redolens :

- Effet de la molécule **Amino** sur la croissance de à différentes concentration :

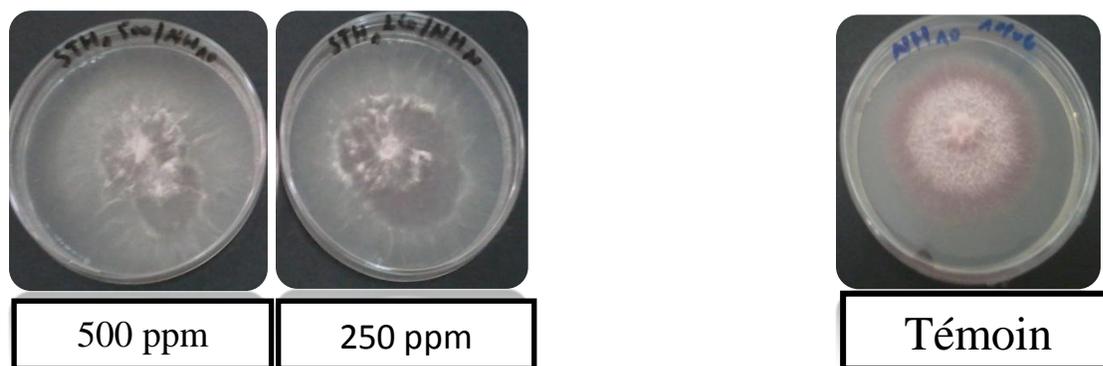


Figure 4: effet de la molécule **Amino** sur la croissance de *Fusarium Redolens* à différentes concentration.

- Effet de la molécule **Amide2** sur la croissance de fusarium Redolens à 500ppm :

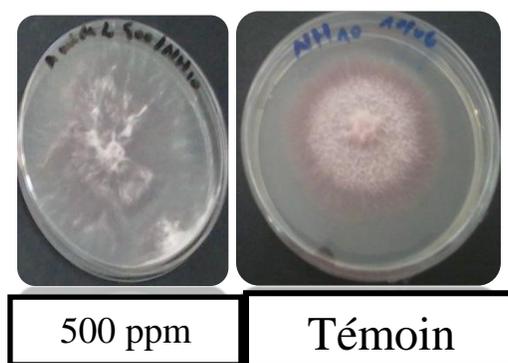
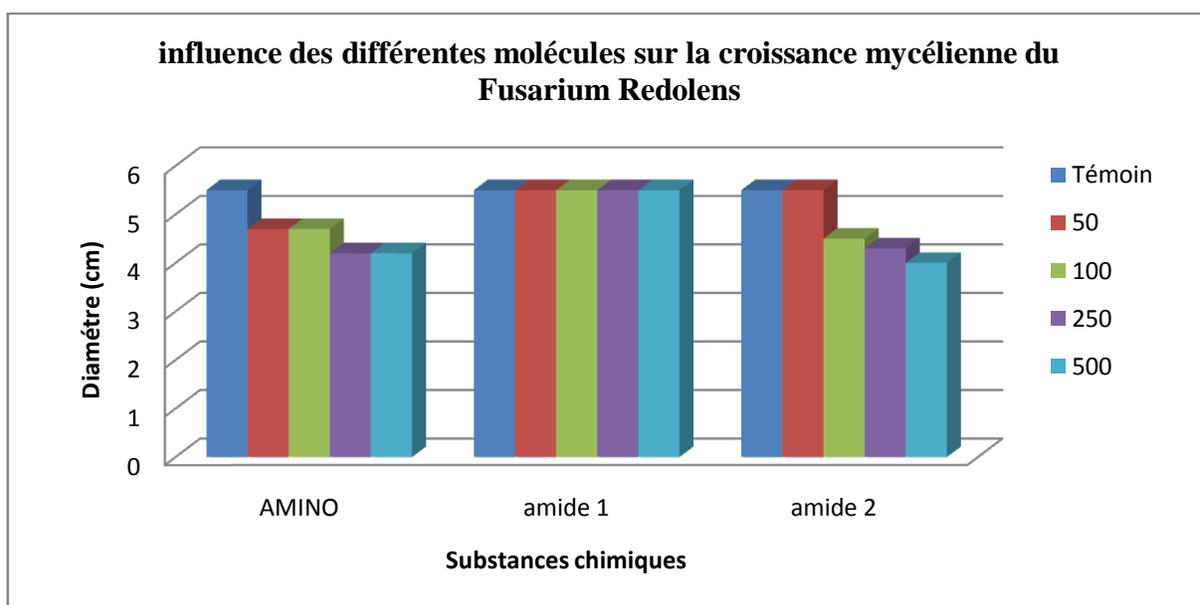


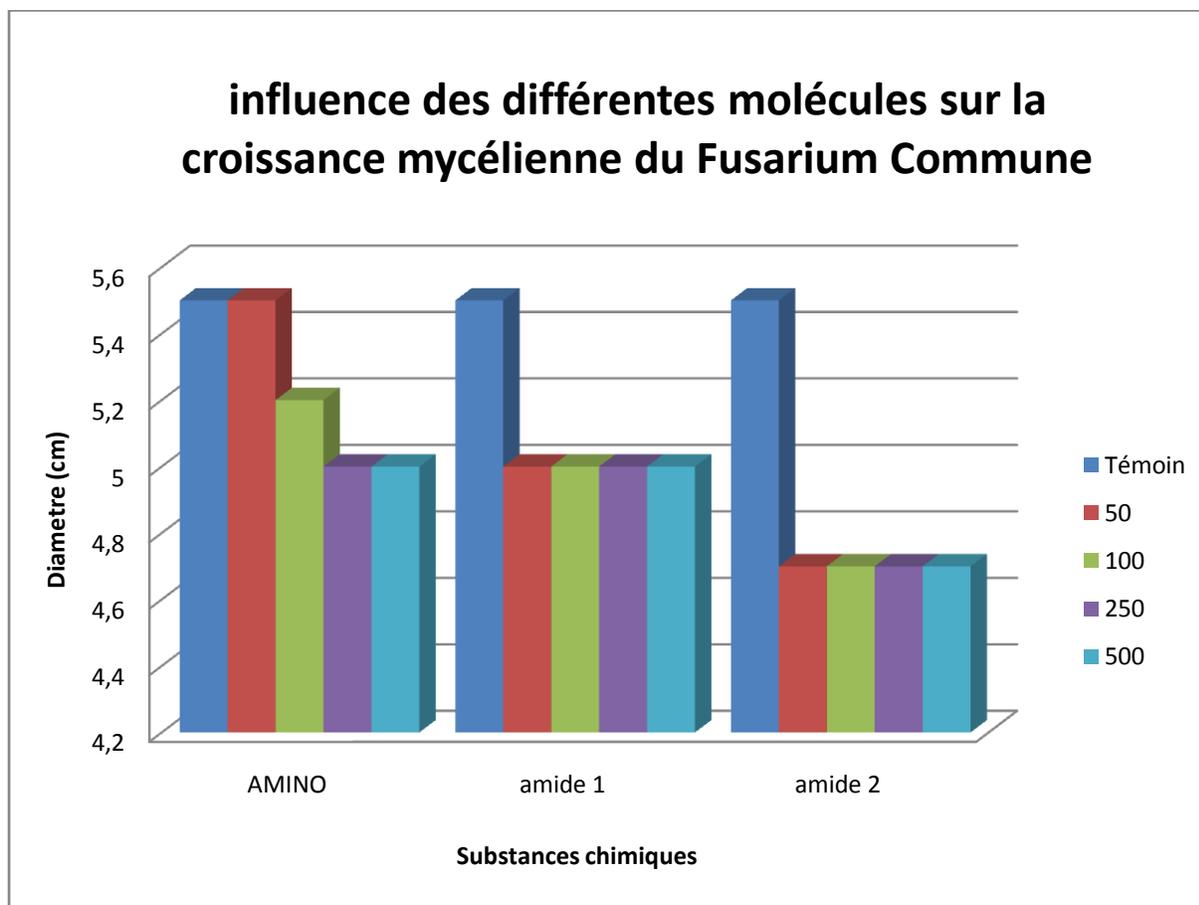
Figure 5: effet de la molécule **Amide2** sur la croissance de *Fusarium Redolens* à 500ppm.

- Les résultats d'effet des molécules **Amino, Amide1, Amide2**, sur la croissance de *Fusarium Redolens* à différentes concentration sont illustrés sur l'**histogramme 2**.



Histogramme2: Effet des différentes substances chimiques sur la croissance mycélienne du *Fusarium Redolens*.

- Les résultats d'effet des molécules **Amino, Amide1, Amide2**, sur la croissance de *Fusarium Commune* à différentes concentration sont illustrés sur l'**histogramme 3**.



Histogramme3: Effet des différentes substances chimiques sur la croissance mycélienne du *Fusarium Commune*.

- Effet de la molécule **Amino** sur la croissance de *Ascochyta Pisi* à différentes concentration:

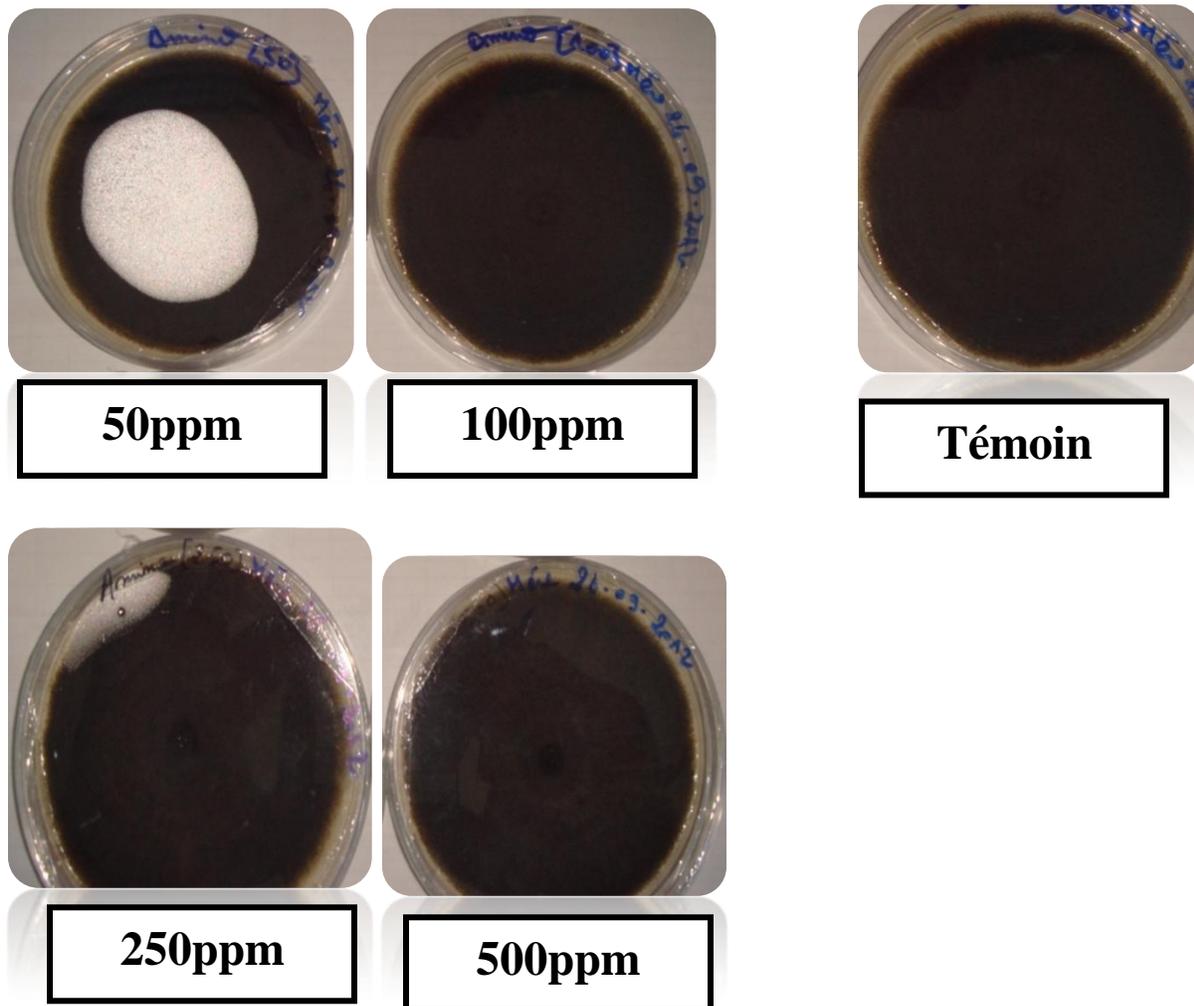


Figure 6 :Effet de la molécule **Amino** sur la croissance de *Ascochyta Pisi* à différentes concentration

➤ Effet de la molécule **Amide1** sur la croissance *Ascochyta Pisi* à différentes concentration:

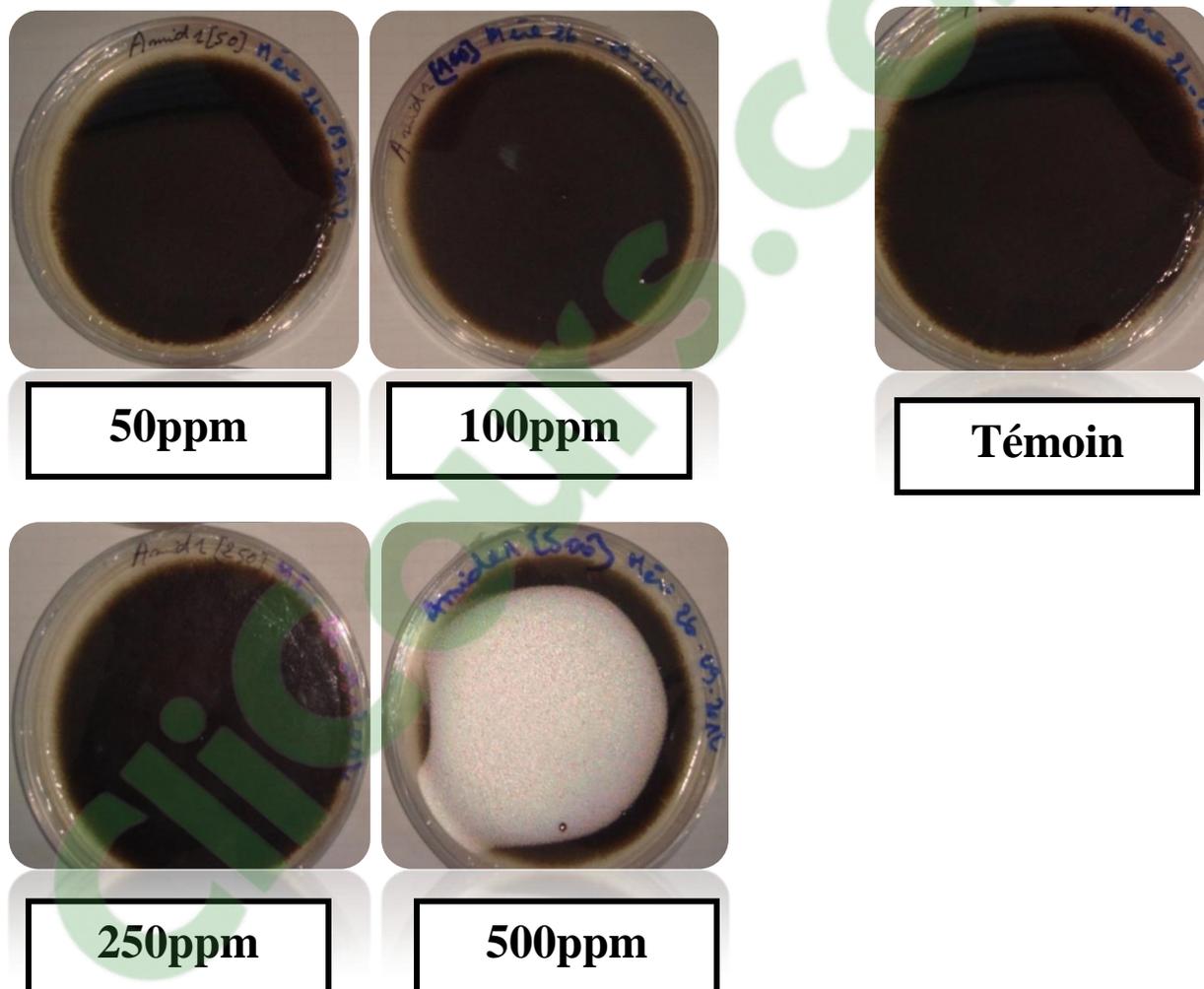


Figure 7 : Effet de la molécule **Amide 1** sur la croissance de *Ascochyta Pisi* à différentes concentration

➤ Effet de la molécule **Amide2** sur la croissance *Ascochyta Pisi* à différentes concentration:

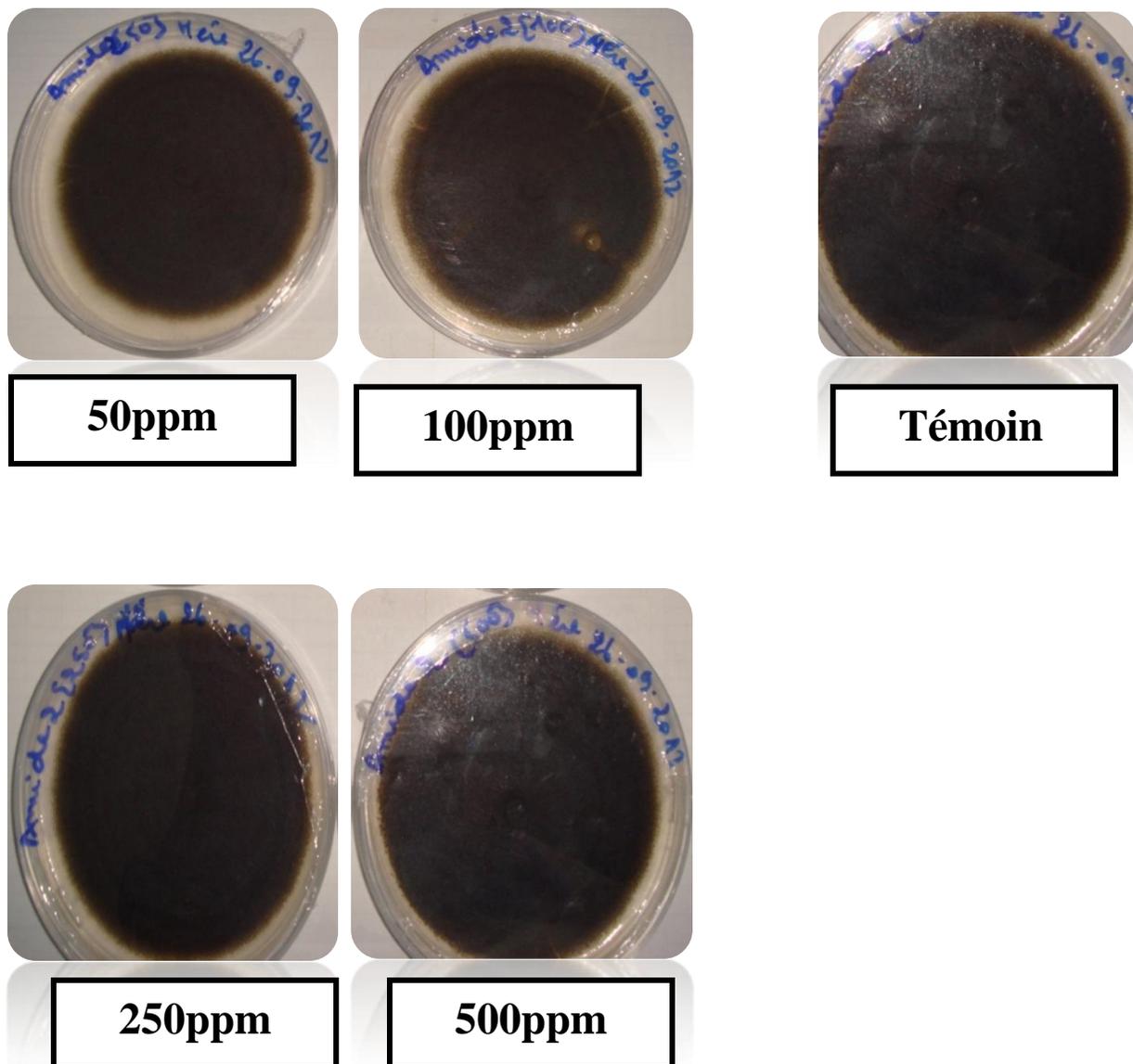
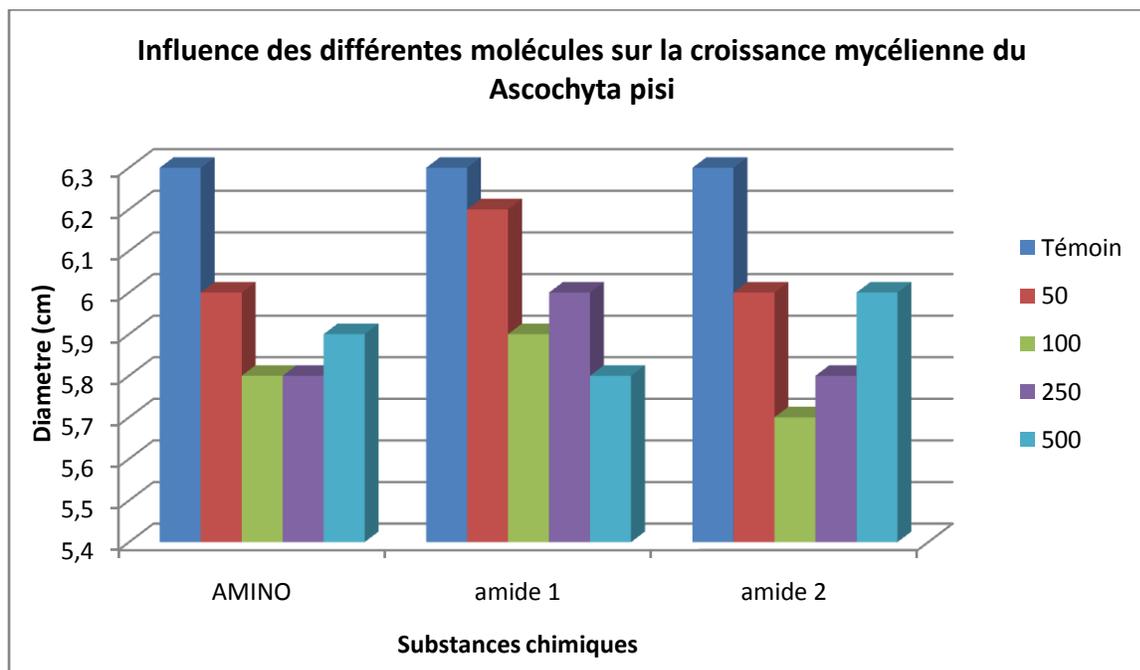


Figure 8 : Effet de la molécule **Amide2** sur la croissance de *Ascochyta Pisi* à différentes concentration:

Les résultats d'effet des molécules Amino, **Amide1**, **Amide2**, sur la croissance de *Ascochyta Pisi* à différentes concentration sont illustrés sur l'**histogramme 4**.



Histogramme4: Effet des différentes substances chimiques sur la croissance mycélienne du *Ascochyta Pisi*

• **Détermination du pourcentage d'inhibition**

Le pourcentage d'inhibition se calcule selon la formule suivante :

$$PI = [T - Dc / T] \times 100$$

PI = Pourcentage d'inhibition

T = Diamètre du témoin

Dc = Diamètre de l'isolat testé à une concentration déterminée

La détermination du taux d'inhibition pour chaque molécule est représentée dans le tableau suivant :

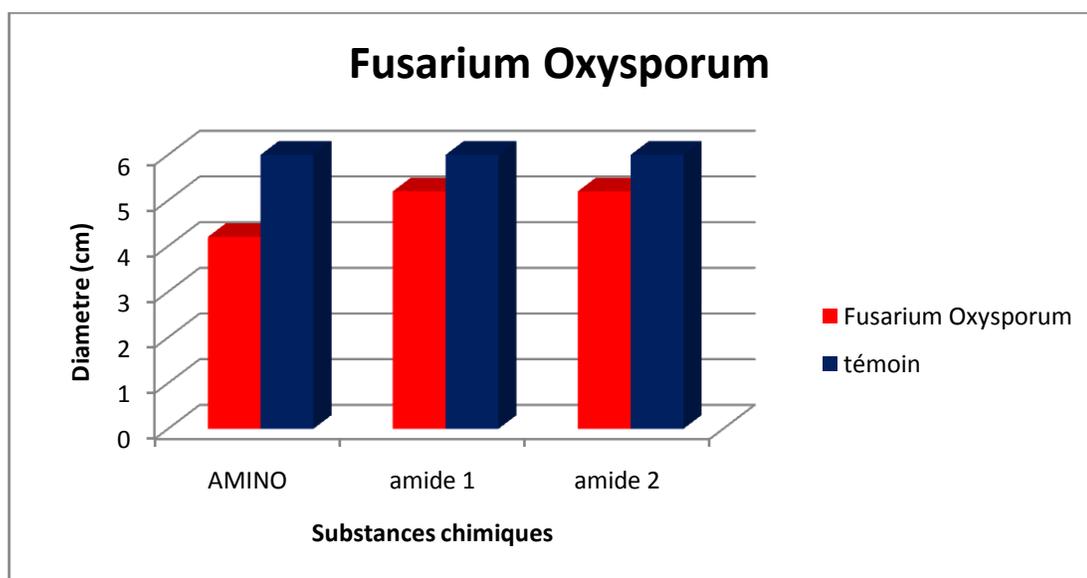
	concentration	<i>Fusarium Oxysporum</i>	<i>Fusarium Redolens</i>	<i>Fusarium Commune</i>	<i>Ascochyta Pisi</i>
PI de amino	50ppm	16.66	14.54	0	4.762
	100ppm	16.66	14.54	5.45	7.937
	250ppm	20	23.63	9.09	7.937
	500ppm	30	23.63	9.09	6.349
PI de AMIDE1	50ppm	13.33	0	9.09	1.587
	100ppm	13.33	0	9.09	6.349
	250ppm	13.33	0	9.09	4.762
	500ppm	13.33	0	9.09	7.937
PI de AMIDE2	50ppm	13.33	0	13.33	4.762
	100ppm	13.33	18.18	13.33	9.524
	250ppm	13.33	21.81	13.33	7.937
	500ppm	13.33	27.27	13.33	4.762

Tableau: Les pourcentages d'inhibition pour chaque molécule chimique testée.

D)-3 Discussions:

➤ **La souche *Fusarium Oxysporum*:**

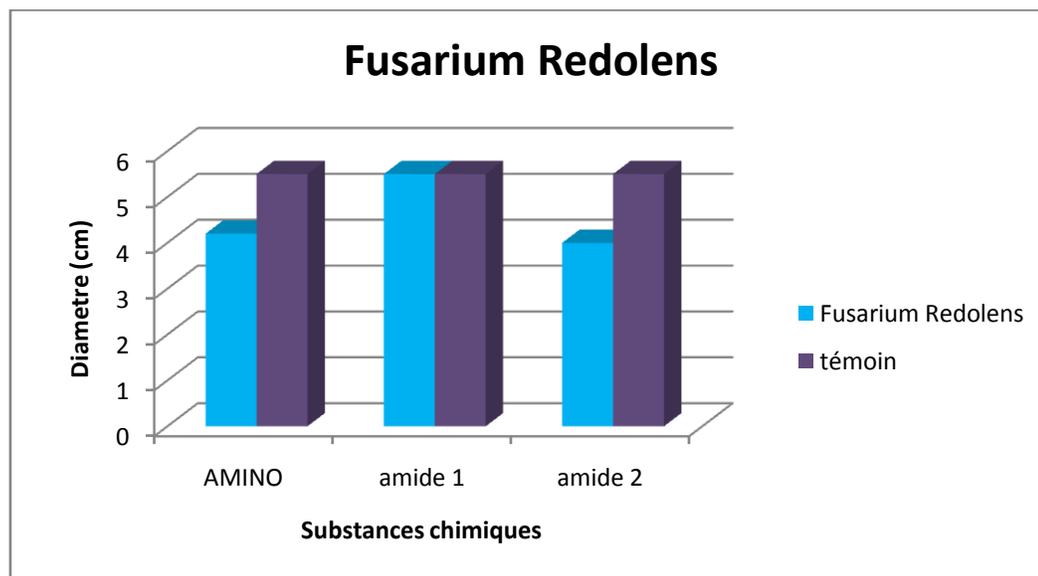
- Les molécules Amino, Amide1 et Amide2 présentent une activité moyenne à 500 ppm avec un taux d'inhibition de 30% , 13.33% et 13.33% respectivement.



Histogramme5 : Effet des différentes substances chimiques sur la croissance mycélienne du *Fusarium Oxysporum* à 500ppm.

➤ **La souche *Fusarium Redolens* :**

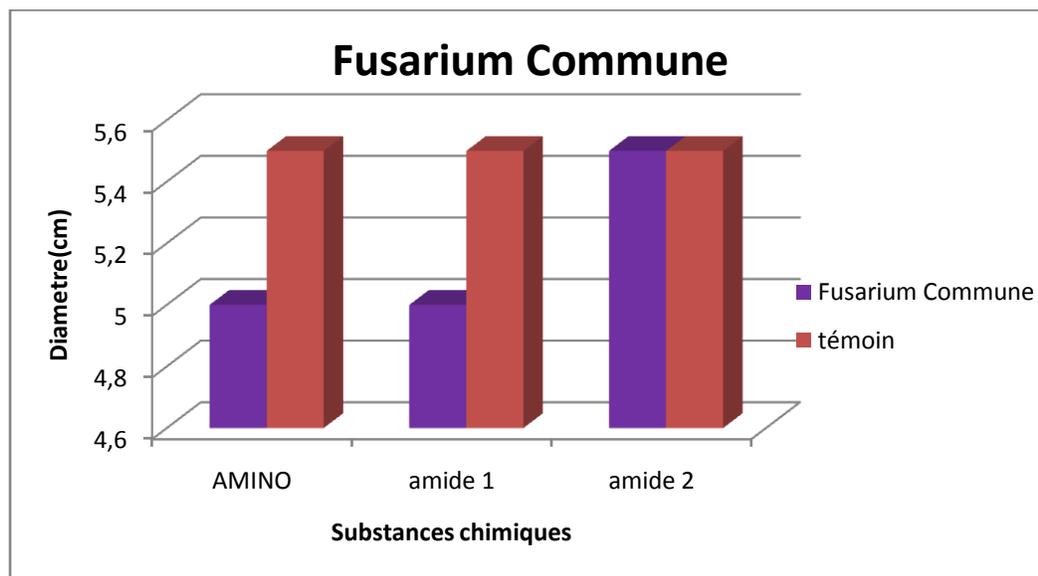
- Les molécules Amino1, Amide2 présentent un effet acceptable à 500 ppm avec un taux d'inhibition de 23.63% et 27.27% et à 250 ppm avec un taux d'inhibition de 23.63%, 21.81% respectivement.
- La molécule Amide1 ne présente aucune activité.



Histogramme6 : Effet des différentes substances chimiques sur la croissance mycélienne du *Fusarium Redolens* à 500ppm.

➤ **La souche *Fusarium Commune* :**

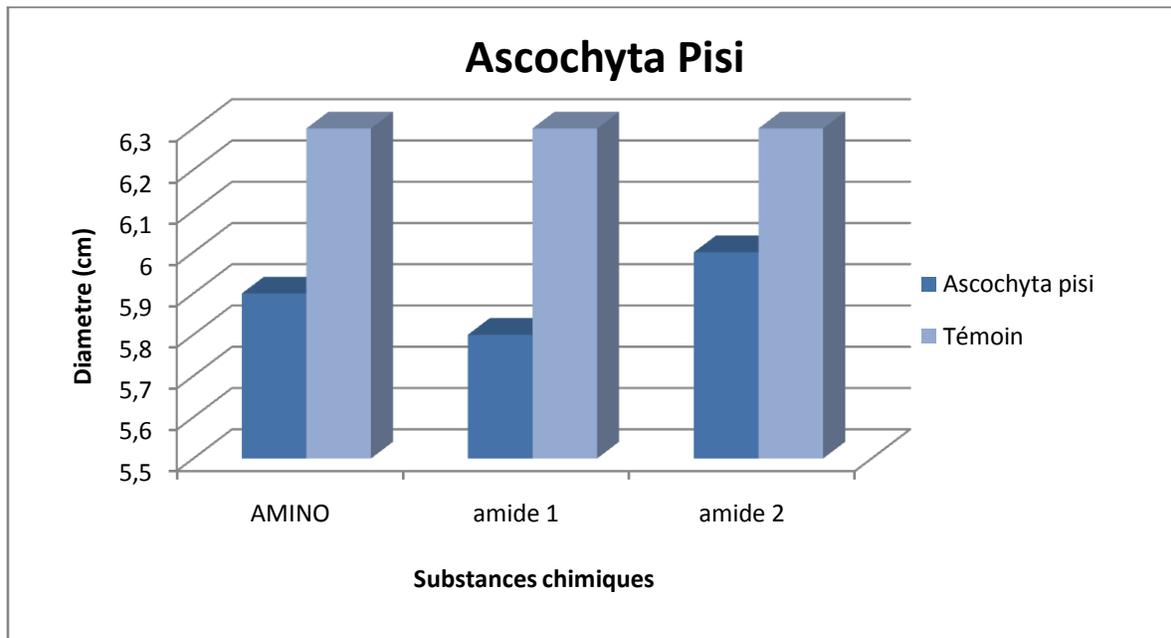
- Les molécules Amino et Amide1 présentent une faible activité à différentes concentrations.
- La molécule Amide2 ne présente aucune activité même à 500 ppm



Histogramme 7 : Effet des différentes substances chimiques sur la croissance Mycélienne du *Fusarium Commune* à 500ppm.

➤ **La souche *Ascochyta pisi* :**

Les molécules Amino. Amide 1 et Amide 2 présentent une faible activité à différentes concentrations avec un taux d'inhibition 6.349, 7.937, 4.762 respectivement a 500 ppm.



Histogramme 8 : Effet des différentes substances chimiques sur la croissance mycélienne du *Ascochyta Pisi* à 500ppm.

II) Teste de l'influence des substances chimiques in vitro sur la croissance des souches bactériennes (Staphylococcus aureus et Escherichia coli) :

L'étude antimicrobienne des 3 produits à différentes concentrations 50, 100, 250 et 500 ppm a montré qu'ils ne présentent aucun effet bactéricide.

Conclusion :

La recherche des molécules biologiquement actives reste toujours un domaine d'intérêt majeur pour les chimistes et les biologistes.

L'étude biologique que nous avons entamée sur les différents champignons et bactéries a montré que les produits testés sont plus fongicides que des antibiotiques.



Conclusion Générale

Conclusion générale et perspectives

Lors de ce travail, nous avons réalisé la synthèse de l' (o.aminophényl) thiazoline thione.

La condensation de la fonction amine portée par le phényle avec différents chlorures d'acides et différents isocyanates nous a permis de réaliser la synthèse des amides et des urées respectivement possédant le motif thiazolinethione.

La thiazoline thione et ses dérivés présentent plusieurs sites actifs, donc d'autres réactions peuvent être envisagées dans le but de les fonctionnaliser.

La thiazoline thione et les amides que nous avons synthétisés présentent une isométrie atropique, une étude de séparation et de reconnaissance chirale se fera ultérieurement en collaboration avec le laboratoire chirosiences dirigé par monsieur Pr C.Roussel.

Dans une deuxième partie, nous avons réalisé une étude biologique en collaboration avec le laboratoire de phytopathologie du département de biologie de l'université d'Oran 1 ; en testant le pouvoir antifongique sur des champignons genre *Fusarium* et de *Ascochyta* et antimicrobien sur deux bactéries *staphelococcus aureus* et *Escherichia coli* respectivement.

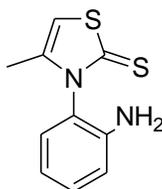
Les résultats obtenus montrent que les produits testés présentent une activité antifongique plus au moins importantes, et aucune efficacité sur les souches bactériennes.

Une étude plus approfondie sera entamé après avoir faire l'étude de séparation des énantiomères.

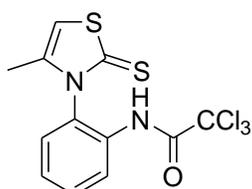
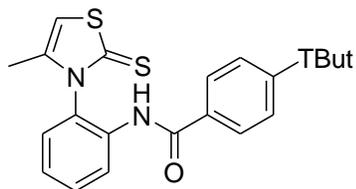
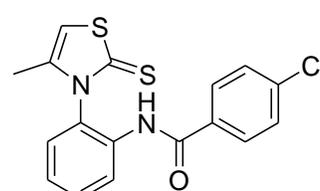
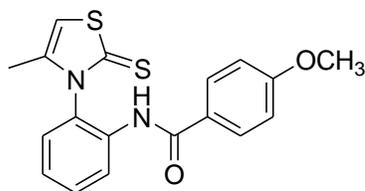
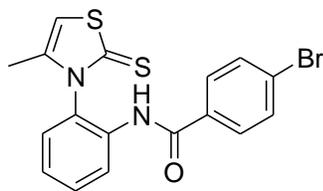
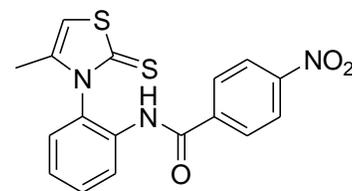
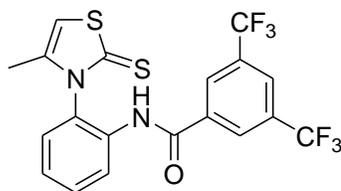
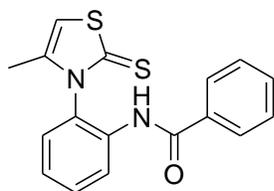


Structures des produits synthétisés

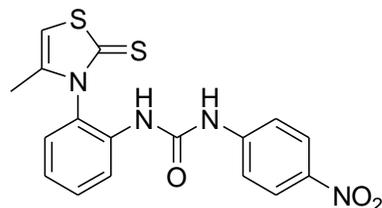
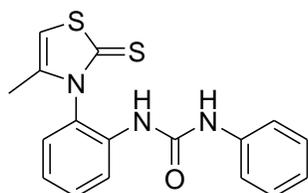
la thiazolinethione



les amides



les urées



Raiyon X :

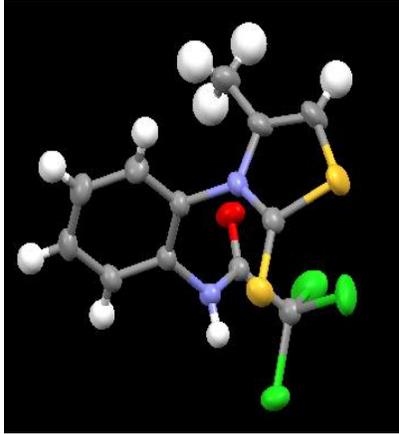
Bleu: Azote, Jaune: Soufre, Rouge: Oxygene et Vert :Chlore

Paramètre de RX de la 2,2,2-trichloro-N-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)acetamide:

Les données de diffraction ont été collectées avec diffractomètre CAD4 Enraf-Nonuis, radiation Mo-K α (0.71073) dans le Déplacement de Cristalochimie de l'université d'Aix-Marseille III.

Le composé cristallise dans le groupe d'espace monoclinic P 21/n avec $a=9.5186(2)\text{\AA}$, $b=9.0600(1)\text{\AA}$, $c=17.4136(4)\text{\AA}$, $\beta=96.544(1)^\circ$. Les facteurs de reabilité sont $R= 0.0566$ et $R_w=0.1412$ pour 182 variables et 3754 réflexions.

ORTEP de la structure de la 2,2,2-trichloro-N-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)acetamide



La maille cristalline de la 2,2,2-trichloro-N-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)acetamide

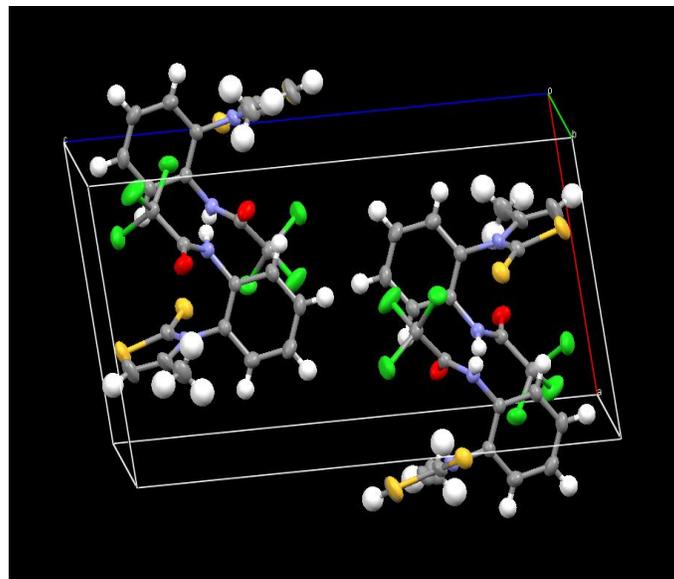


Tableau I : paramètres de position et leurs déviations standard estimées.

	X	Y	Z	B(2A)
C1 C	-0.5356(2)	0.1955(2)	0.23793(11)	0.0282(4)
C2 C	-0.6460(2)	0.1682(3)	0.28194(14)	0.0355(5)
C3 C	-0.6181(3)	0.1485(3)	0.36086(13)	0.0382(5)
C4 C	-0.4805(3)	0.1555(3)	0.39656(12)	0.0369(5)
C5 C	-0.3701(2)	0.1797(2)	0.35247(12)	0.0327(4)
C6 C	-0.3973(2)	0.1996(2)	0.27351(11)	0.0257(4)
C7 C	-0.6142(2)	0.1106(3)	0.10300(13)	0.0394(5)
C8 C	-0.6415(3)	0.1647(3)	0.03126(15)	0.0523(7)
C9 C	-0.5585(2)	0.3606(2)	0.12621(12)	0.0322(4)
C10 C	-0.6298(3)	0.0441(3)	0.12835(16)	0.0525(7)
C11 C	-0.2414(2)	0.1305(2)	0.18008(11)	0.0269(4)
C12 C	-0.1278(2)	0.1882(2)	0.12961(13)	0.0339(5)
Cl1 Cl	-0.00157(6)	0.30383(6)	0.18141(4)	0.04318(18)
Cl2 Cl	-0.04109(8)	0.04016(8)	0.09145(5)	0.0655(3)
Cl3 Cl	-0.22252(8)	0.29244(10)	0.05414(4)	0.0610(2)
N1 N	-0.56606(18)	0.2217(2)	0.15620(10)	0.0305(4)
N2 N	-0.28267(18)	0.22923(18)	0.22977(10)	0.0268(3)
O1 O	-0.29004(18)	0.00791(17)	0.16893(10)	0.0402(4)
S1 S	-0.50856(7)	0.51473(6)	0.17289(4)	0.04228(18)
S2 S	-0.60955(8)	0.35215(7)	0.02791(3)	0.0485(2)

Tableau II : les distances des liaisons en Angstroms

AT1	AT2	DISTANCE
C1	C6	1.390(3) .
C1	C2	1.391(3) .
C1	N1	1.439(3) .
C2	C3	1.381(3) .
C2	H2	0.93 .
C3	C4	1.386(3) .
C3	H3	0.93 .
C4	C5	1.387(3) .
C4	H4	0.93 .
C5	C6	1.382(3) .
C5	H5	0.93 .
C6	N2	1.426(3) .
C7	C8	1.339(3) .
C7	N1	1.409(3) .
C7	C10	1.482(4) .
C8	S2	1.728(3) .
C8	H8	0.93 .
C9	N1	1.367(3) .
C9	S1	1.658(2) .
C9	S2	1.727(2) .
C10	H10A	0.96 .
C10	H10B	0.96 .

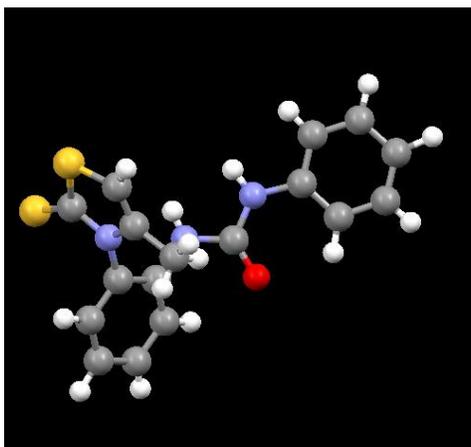
C10	H10C	0.96 .
C11	O1	1.211(2) .
C11	N2	1.334(3) .
C11	C12	1.559(3) .
C12	C12	1.746(2) .
C12	C11	1.763(2) .
C12	C13	1.778(2) .
N2	H2A	0.86 .

Paramètre de RX de la 1-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)-3-phénylurée :

Les données de diffraction ont été collectées avec diffractomètre CAD4 Enraf-Nonuis, radiation Mo-K α (0.71073) dans le Déplacement de Cristallographie de l'université d'Aix-Marseille III.

Le composé cristallise dans le groupe d'espace Triclinic P-1 avec $a=8.6140(2)\text{\AA}$, $b=9.3240(2)\text{\AA}$, $c=12.0850(4)\text{\AA}$, $\beta=92.8410(10)^\circ$. Les facteurs de reabilité sont $R= 0.0547$ et $R_w=0.1449$ pour 210 variables et 2916 réflexions

ORTEP de la structure de la 1-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)-3-phénylurée :



La maille cristalline de la 1-(2-(4-méthyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl)phényl)-3-phénylurée :

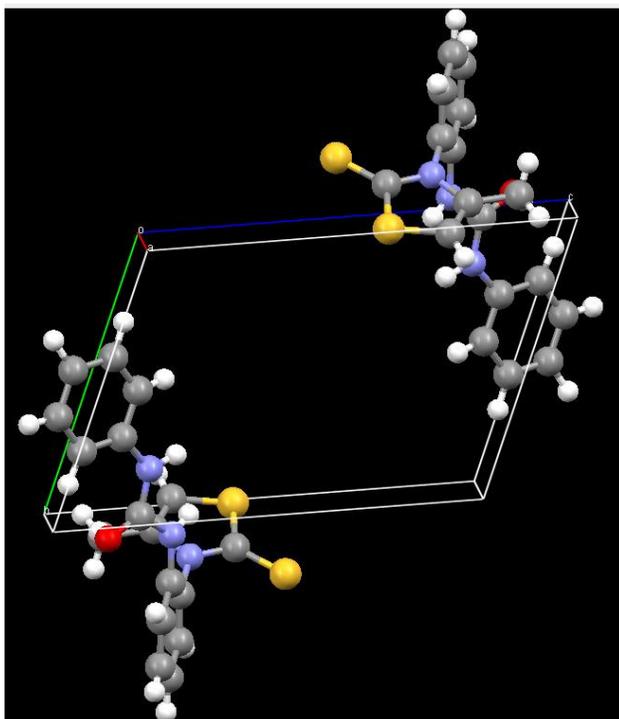


Tableau I : paramètres de position et leurs déviations standard estimées.

	X	Y	Z	B(2A)
S1 S	0.19782(7)	0.99901(8)	0.43468(6)	0.0552(3)
S2 S	0.53847(7)	1.24889(7)	0.60437(5)	0.0451(3)
O1 O	0.8610(3)	1.0488(2)	0.14180(15)	0.0620(5)
N1 N	0.7164(2)	1.0620(2)	0.29554(16)	0.0416(4)
N2 N	0.7221(3)	0.8151(2)	0.18934(16)	0.0432(5)
N3 N	0.4613(2)	1.1650(2)	0.36526(15)	0.0364(4)
C1 C	0.6319(3)	1.2865(2)	0.36495(16)	0.0347(5)
C2 C	0.7571(3)	1.2341(3)	0.32953(16)	0.0354(5)
C3 C	0.9208(3)	1.3557(3)	0.33095(18)	0.0426(5)
C4 C	0.9567(3)	1.5237(3)	0.3640(2)	0.0492(6)
C5 C	0.8292(3)	1.5735(3)	0.3981(2)	0.0531(6)
C6 C	0.6688(3)	1.4559(3)	0.3989(2)	0.0448(5)
C7 C	0.4125(3)	1.1466(3)	0.46768(19)	0.0372(5)
C8 C	0.1817(3)	0.9663(3)	0.2851(3)	0.0597(7)
C9 C	0.3305(3)	1.0621(3)	0.2615(2)	0.0493(6)
C10 C	0.3682(4)	1.0737(4)	0.1449(2)	0.0713(8)
C11 C	0.7738(3)	0.9798(3)	0.20257(17)	0.0378(5)
C12 C	0.7445(3)	0.6910(3)	0.09832(17)	0.0379(5)
C13 C	0.8354(3)	0.7241(3)	0.0099(2)	0.0493(6)
C14 C	0.8499(4)	0.5918(4)	-0.0744(2)	0.0664(8)
C15 C	0.7771(5)	0.4313(4)	-0.0732(3)	0.0703(8)
C16 C	0.6894(4)	0.4005(4)	0.0156(3)	0.0668(8)

C17 C 0.6732(3) 0.5290(3) 0.1010(2) 0.0520(6)

Tableau II : les distances des liaisons en Angstroms

AT1	AT2	DISTANCE
S1	C7	1.718(2) .
S1	C8	1.726(3) .
S2	C7	1.674(2) .
O1	C11	1.211(3) .
N1	C11	1.388(3) .
N1	C2	1.406(3) .
N1	H1	0.8581 .
N2	C11	1.363(3) .
N2	C12	1.414(3) .
N2	H2	0.9184 .
N3	C7	1.365(3) .
N3	C9	1.407(3) .
N3	C1	1.438(3) .
C1	C6	1.390(3) .
C1	C2	1.392(3) .
C2	C3	1.392(3) .
C3	C4	1.380(3) .
C3	H3	0.9879 .
C4	C5	1.393(4) .
C4	H4	0.8999 .

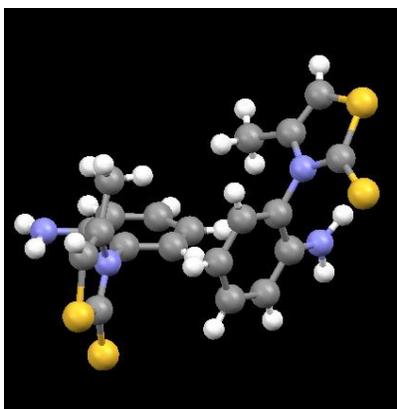
C5	C6	1.365(3) .
C5	H5	1.0109 .
C6	H6	1.0019 .
C8	C9	1.330(4) .
C8	H8	0.9711 .
C9	C10	1.488(4) .
C10	H10A	0.9600 .
C10	H10B	0.9600 .
C10	H10C	0.9601 .
C12	C17	1.388(3) .
C12	C13	1.392(3) .
C13	C14	1.391(3) .
C13	H13	1.0140 .
C14	C15	1.367(4) .
C14	H14	0.9312 .
C15	C16	1.378(4) .
C15	H15	1.1045 .
C16	C17	1.380(3) .
C16	H16	1.0252 .
C17	H17	0.9501 .

Paramètre de RX de la 3-(2-aminophényl) 4-Methylthiazole-2(3H)-thione

Les données de diffraction ont été collectées avec diffractomètre CAD4 Enraf-Nonuis, radiation Mo-K α (0.71073) dans le Déplacement de Cristallographie de l'université d'Aix-Marseille III.

Le composé cristallise dans le groupe d'espace monoclinic P 21/c avec $a=7.4746(2)\text{\AA}$, $b=7.3626(1)\text{\AA}$, $c=39.2367(9)\text{\AA}$, $\beta=92.3833(7)^\circ$. Les facteurs de reabilité sont $R=0.0739$ et $R_w=0.1587$ pour 255 variables et 3602 réflexions.

ORTEP de la structure de la 3-(2-aminophényl) 4-Methylthiazole-2(3H)-thione



La maille cristalline de la 3-(2-aminophényl) 4-Methylthiazole-2(3H)-thion

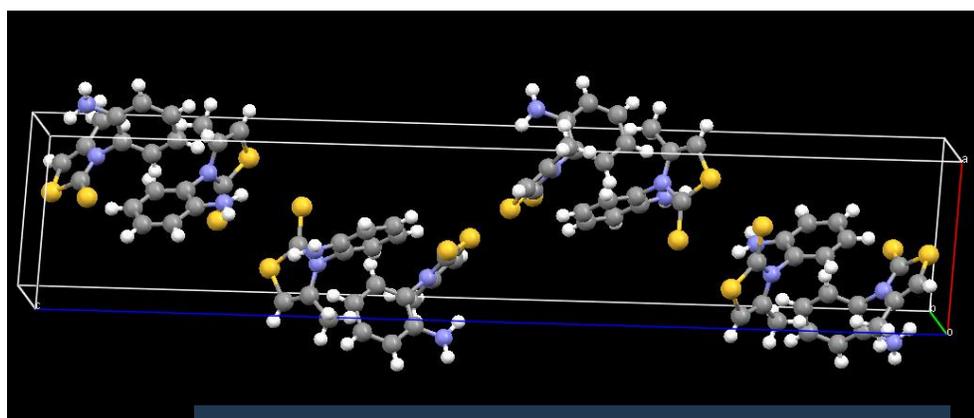


Tableau I : paramètres de position et leurs déviations standard estimées.

	X	Y	Z	B(2A)
S1 S	0.36754(15)	0.67533(12)	0.01354(3)	0.0586(3)
S2 S	0.34267(15)	1.04464(11)	0.04504(2)	0.0554(3).
N1 N	-0.1766(6)	0.9204(6)	0.03854(10)	0.0928(14)
N3 N	0.1438(4)	0.7470(3)	0.05787(6)	0.0372(6)
C1 C	0.0428(5)	0.8435(4)	0.08258(7)	0.0381(8)
C2 C	-0.1137(5)	0.9297(5)	0.07213(9)	0.0493(9)
C3 C	-0.2070(6)	1.0225(5)	0.09686(12)	0.0637(11)
C4 C	-0.1435(7)	1.0277(5)	0.13017(11)	0.0695(13)
C5 C	0.0097(7)	0.9401(6)	0.14003(10)	0.0723(13)
C6 C	0.1056(6)	0.8481(5)	0.11607(9)	0.0562(10)
C7 C	0.2766(5)	0.8297(4)	0.04093(8)	0.0400(8)
C8 C	0.2221(6)	0.5070(4)	0.02572(9)	0.0575(10)
C9 C	0.1125(5)	0.5642(4)	0.04928(9)	0.0456(9)
C10 C	-0.0258(6)	0.4587(5)	0.06654(11)	0.0701(12)

Tableau II : les distances des liaisons en Angstroms

AT1	AT2	DISTANCE
S1	C7	1.724(3) .
S1	C8	1.729(4) .
S2	C7	1.663(3) .
N1	C2	1.382(5) .
N1	H1A	0.9745 .

N1	H1B	0.9501 .
N3	C7	1.361(4) .
N3	C9	1.405(4) .
N3	C1	1.441(4) .
C1	C6	1.377(5) .
C1	C2	1.378(5) .
C2	C3	1.397(5) .
C3	C4	1.373(6) .
C3	H3	0.9600 .
C4	C5	1.356(7) .
C4	H4	0.9602 .
C5	C6	1.383(6) .
C5	H5	0.9599 .
C6	H6	0.9600 .
C8	C9	1.329(5) .
C8	H8	0.9600 .
C9	C10	1.480(5) .
C10	H10A	0.9600 .
C10	H10B	0.9600 .
C10	H10C	0.9600 .

Résumé :

La chimie des hétérocycles constitue un vaste et important domaine en synthèse organique.

Les hétérocycles sont présents dans toutes sortes de molécules organiques d'intérêt pour la biologie, la pharmacie, l'optique et l'électronique est très bien connue.

Le noyau thiazol est une des structures que l'on rencontre dans une grande variété d'hétérocycles synthétisés à large spectre d'activité biologique (antimalaria, antifongique, antibactérien.....)

Aussi ce noyau ne cesse de susciter jusqu'à nos jours l'intérêt des chercheurs depuis son obtention par la synthèse de Hantzsch

Dans ce présent travail nous intéressons à la 3N-(2-aminophényl)-4-méthylthiazol-2(3H)-thione, en particulier à la nucléophilie de l'atome d'azote.

Mots clés :

Hétérocycle; Hantzsch; Thiazol; Thiazoline-2-thione; Amide; Urée; Fongicide; Antibiotique; Champignon; Bactérie.