

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME

SYNTHÈSE CHIMIQUE DES AZA-HÉTÉROCYCLES BIOACTIFS

Présenté par : RAMDANE Mousaab
SELLAI Oussama

Soutenu le : 14 Octobre 2020

Le Jury

Président

Pr. BENSALD Okkacha professeur en chimie

Membres

Dr. BENATTA Dalila maitre-assistante en pharmacie galénique

Dr. GUENDOZ Souhila maitre-assistante en pharmacie galénique

Dr. LOUZIM Habiba maitre-assistante en chimie thérapeutique

Encadreur

Dr. BEGHADIA Sara maitre-assistante en chimie thérapeutique

Remerciement

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

A notre encadrante Dr. BEGHDAI Sara, maitre-assistante en chimie thérapeutique :

J'ai eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir m'ont énormément marqué. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde gratitude.

A notre président de jury, Pr. BENSALD Okkacha, professeur en chimie :

Je vous remercie pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger ce mémoire de Fin d'étude. Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité grande estime. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

*A Dr. LOUZIM Habiba, maitre-assistante en chimie thérapeutique,
Dr. BENATTA Dalila, maitre-assistante en pharmacie galénique et
Dr. GUENDOZ Souhila maitre-assistante en pharmacie galénique,
membres de jury :*

On vous remercie vivement pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger parmi notre jury de mémoire de Fin d'étude. On est très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez croire, chers docteurs, à l'assurance de notre respect et considération.

”Only a life lived for others is a life worthwhile...”

Albert Einstein

Dédicace

À mes chers parents, mon père ALI et ma mère NAÏMA aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés. Le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive. Je souhaite que vous soyez satisfaits de me voir maintenant dans cette place. Un grand merci pour vous chers parents !

A mes chers frères IBRAHIM et MOUNIR, et mes adorables sœurs ZEYNEB, ASMAE et ASSIA, et mes neveux ISRAE, ISLAM et MOUHAMED, en témoignage de mon affection fraternelle, et ma profonde tendresse et reconnaissance. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès. Que dieux, le tout puissant, vous protège et vous garde.

Une spéciale dédicace à cette personne qui compte beaucoup pour moi, et pour qui je porte beaucoup d'amour, tendresse et de respect, à toi mon frère, mon ami et mon binôme SELLAÏ OUSSAMA, en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

A tous mes enseignants et mes professeurs depuis mon premier jour à l'école jusqu'à ce jour, veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond, ma gratitude et mon affection la plus sincère.

A mes amis de toujours, ma promotion, qui m'ont soutenu, puisse dieu vous donne santé, bonheur, courage, et surtout réussite dans votre vie personnelle et professionnelle.

Une spéciale dédicace à tous les pharmaciens en Algérie, je vous souhaite beaucoup de force, de patience, et de courage.

A toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail, à tous ceux que j'ai omis de citer.

RAMDANE MOUSAAB

Dédicace

A ceux qui m'ont donné naissance dans cette vie, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours pour vous.

A celle qui a toujours été là pour moi, à la merveille maman qui a battue pour moi, qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études, cette dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance durant mon enfance et même à l'âge d'adulte.

A celui qui ma donné main dans cette vie au meilleur Abi qui ma transmis les vraies valeurs pour connaître et vivre cette vie, rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuits pour mon éducation et mon bien-être. Sache que sans toi ma vie ne saurait pas ce qu'elle est aujourd'hui.

A ceux qui ont vécu et grandi avec moi, mes chères sœurs ASMAA, AMINA et ISRAA sans oublier mon petit cher frère AYOUB.

A ma grande famille qui a été présente pour les bons conseils. Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle, surtout mes deux grandes mères. A la mémoire de mon grand-père aussi mes deux oncles paternels BELKACEM et BENSAFI.

A mes confrères que j'ai vécu avec eux les 7ans de joie de l'amour et de la tristesse DAHDOUH, ZINOUBASSTI, HAKO, OUSSAMA BASSET DIDOU PABLO KHALED SALAH BOUAZZA HAKIM DJM DANONE BAGHDAD MOUMEN WAHAB ZAR ABASS BOUKHARI MOHAMED ISMAIL ILYES DJAMAL HAKIM L'AID TOUFIK MED. En témoignage de l'amitié, de tous des moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail.

SELLAI OUSSAMA

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	V
LISTE DES TABLEAUX	IX
LISTES DES ABREVIATIONS	XI
GLOSSAIRE	XIV
INTRODUCTION	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : THIADIAZOLE	
I.1. Généralités	3
I.2. Structure chimique et nomenclature	3
I.3. Méthodes de synthèse de quelques dérivés substitués du 1,3,4-thiadiazole	4
I.3.a. À partir de la thiourée et ses dérivés	4
I.3.b. À partir du 1,2-diacylhydrazines	4
I.3.c. À partir de Thione carbazate	5
I.3.d. À partir des Thiosemicarbazides et Thiosemicarbazones	5
I.3.e. À partir de semicarbazide	6
I.3.f. A partir l'indole	7
I.3.g. À partir de 1,3,4-oxadiazole	8
I.4. Propriétés physiques du 1,3,4-thiadiazole	8
I.5. Propriétés chimiques et réactivité du 1,3,4-thiadiazole et dérives	9
I.5.a. Tautomérie.....	11
I.5.b. Attaque électrophile du 1,3,4-thiadiazole	11
I.5.b.1. Sur l'azote.....	11
I.5.b.2 Sur le carbone.....	12
I.5.b.3 Sur le soufre	12

I.5.c. Attaque nucléophile du 1,3,4-thiadiazole	12
I.5.c.1 Sur le carbone	12
I.5.c.2. Sur l'hydrogène attaché au carbone	13
I.6. Importance de l'hétérocycle thiadiazole dans l'industrie pharmaceutique	13
I.6.a Activités antibactériennes et antifongiques	13
I.6.b Activité antituberculeuse	14
I.6.c Activités anticancéreuses	14
I.6.d Activités antiparasitaires	15
I.6.e Activités antioxydantes	15
I.6.f Activités anticonvulsivantes	16
I.6.g Activités antihypertensives	16
I.6.h Activités anti-inflammatoires	17
I.7. Relation structure activité des dérivés du thiadiazole	19
I.7.a Profil anti-inflammatoire et analgésique	19
I.7.b Profil anticancéreux	21
I.7.c Profil antibactérien	23
I.7.d Profil antiviral	25
I.7.e Profil anticonvulsivant	26

CHAPITRE II : OXAZOLE

II.1 Généralités	29
II.2 Structure chimique et nomenclature	29
II.3. Différentes méthodes de synthèse des oxazoles	30
II.3.a. Synthèse de Van Leusen	30
II.3.b. Synthèse des oxazoles 2,5-disubstitués à partir des arylacétylènes	31
II.3.c. Synthèse d'oxazol-5-yléthanone 2-substitué	32
II.3.d. Synthèse des 4-aminoxazoles à partir du N-acyl pyridinium-N-aminides	33

II.3.e. Synthèse des oxazoles 2,4,5-substitués par cyclisation oxydative catalysée par le Pd	34
II.4. Propriétés physiques de l'oxazole et dérivés	34
II.5. Propriétés chimique et réactivité de l'oxazole et ses dérivés	37
II.5.a. Basicité	38
II.5.b. Formation de sel.....	38
II.5.c. Stabilité dans les acides et les bases.....	39
II.5.d. Oxydation.....	39
II.5.e. Réactions électrophiles.....	40
II.6. Activités biologiques des dérivés de l'oxazole	41
II.6.a Activité anticancéreuse	42
II.6.b Activité antidiabétique	42
II.6.c Activité anti-inflammatoire	43
II.6.d Activité anti-neuropathique	44
II.6.e Activités antibactériennes et antifongiques.....	44
II.7. Relation structure activité des dérivés de l'oxazole	46
II.7.a Profil anticancéreux	46
II.7.b Profil antibactérien.....	49
II.7.c Profil antidiabétique	52
II.7.d Profil antiinflammatoire.....	53
II.7.e Profil anti-obésité	56

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

I.1 Introduction	59
I.2. Synthèse chimique	59
I.2.a Synthèse des dérivés du 1,3,4-thiadiazole.....	59
I.2.a.1 Purification du thiosemicarbazide	60

I.2.a.2. Synthèse de dérivés du 1,3,4-thiadiazole-2-amine	62
I.2.b. Synthèse d'un dérivé du 1,3-oxazole	65
I.2.b.1. Synthèse du bromure de para-bromophenacyle	66
I.2.b.2. Synthèse du 4-[4-bromophenyl-4-(1,3-oxazo-2-yl)]benzoate de méthyle.	68
I.3. Identification	69
I.3.a. Mesure de point de fusion	69
I.3.a.1. Principe.....	69
I.3.a.2. Présentation du banc Kofler	70
I.3.a.3. Matériel	70
I.3.a.4. Méthode.....	70
I.3.b Caractérisation par chromatographie sur couche mince (CCM) : Principe.....	71
I.3.c Analyse spectrale infrarouge (IR) : Principe.....	71
I.3.d Analyse spectrale par la résonance magnétique nucléaire (RMN) : Principe.....	71

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS

II.1. Purification du thiosemicarbazide.....	73
II.1.a. Aspect.....	73
II.1.b. Calcul du rendement de purification.....	73
II.2. Synthèse du 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine.....	74
II.2.a. Aspect.....	74
II.2.b. Rendement	75
II.3 Identification du 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine par Mesure du point de fusion	76

CONCLUSION ET PERSPECTIVES.	78
---	-----------

REFERENCES

RESUME

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique de l'acétozolamide (à gauche) et du 1,3,4-thiadiazole (à droite)	3
Figure 2 : Isomères du thiadiazole	3
Figure 3 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir de thio-urée	4
Figure 4 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir d'un dérivé de thiocarbamoyl thione	4
Figure 5 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir du 1,2-diacylhydrazines	4
Figure 6 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir de thionecarbazate.....	5
Figure 7 : Schéma de synthèse de 1,3,4-thiadiazoles à partir de thiosemicarbazide.....	5
Figure 8 : Mécanisme réactionnel de synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir de thiosemicarbazide	6
Figure 9 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir de thiosemicarbazone.....	6
Figure 10 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir de semicarbazide	7
Figure 11 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole en utilisant l'indole	7
Figure 12 : Schéma de synthèse des 1,3,4-thiadiazoles à partir des 1,3,4-oxadiazoles	8
Figure 13 : Mécanisme de synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir du 1,3,4-oxadiazole	8
Figure 14 : Spectre infrarouge du 1,3,4 thiadiazole [17]	9
Figure 15 : Réactivité chimique du 1,3,4-thiadiazole substitué	10
Figure 16 : Tautomérie du 1,3,4-thiadiazole	11
Figure 17 : Synthèse chimique d'un dérivé N-alkylé du 1,3,4-thiadiazole.....	11
Figure 18 : Synthèse chimique d'un dérivé 5-bromé du 2-amino-1,3,4-thiadiazole	12
Figure 19 : Synthèse chimique d'un dérivé 2-ester alkylé du 1,3,4-thiadiazole	12
Figure 20 : Attaque nucléophile sur l'hydrogène attaché au carbone.....	13
Figure 21 : Structure chimique des dérivés thiazolés du 4,5-dihydro-1H-pyrazole-1- carbothioamide.	14
Figure 22 : Dérivé du ((1,3,4-thiadiazol-2-yl) phényl) benzamide testé contre Mycobacterium tuberculosis.....	14
Figure 23 : Dérivé de 2-amino-5- (2,4-dihydroxyphényl) -1,3,4-thiadiazole testé contre plusieurs cancers périphériques.....	15
Figure 24 : Dérivé de 1,3,4-thiadiazole testé contre Leishmania major.	15
Figure 25 : Dérivé thiadiazolé du carvacrol testé pour son activité antioxydante.	16

Figure 26 : Structures chimiques du thiadiazolylazétidinonyle (a) et du thiazolidinonylcarbazole (b).....	16
Figure 27 : Dérivés du 2-aryl-5-hydrazino-1, 3,4-thiadiazole criblés pour leur activité antihypertensive.....	17
Figure 28 : Dérivé du 2-amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazole présentant une activité anti-inflammatoire.	17
Figure 29 : Structure chimique des dérivés de spiro-thioxanthène et de spiro-xanthène-9,2-[1,3,4] thiadiazole.....	20
Figure 30 : Structure chimique des dérivés de (3H) 3-arylsulfonyl-5-arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-one.	20
Figure 31 : Structure chimique des dérivés thiadiazolés du diméthyl [1,1'-biphényle]-2,2'-dicarboxylates.....	21
Figure 32 : Structures chimique des dérivés d'acyl 1,3,4-thiadiazole amide.	22
Figure 33 : Structure chimique des dérivés 2-substitués du 1,3,4-thiadiazole, par le 5-nitroimidazole.....	23
Figure 34 : Structure chimique des dérivés du 2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4- thiadiazole.	24
Figure 35 : Structure chimique des dérivés de 2-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio) -N-substitué acétamide.....	26
Figure 36 : Structure chimique des dérivés de 2-amino-5- [4-chloro-2- (2-chlorophenoxy) phenyl] -1,3,4-thiadiazole.....	27
Figure 37 : Structure chimique des dérivés de 2,5-disubstitués-1,3,4-thiadiazoles.	28
Figure 38 : Structure chimique du 1,3-oxazole, alectazar et oxaprozine.....	29
Figure 39 : Structure chimique de l'oxazole et l'isoxazole.....	30
Figure 40 : Structure chimique de l'oxazoline, l'isoxazoline, l'oxazolidine et isoxazolidine.....	30
Figure 41 : Structure chimique et tautomérie du TosMIC.....	31
Figure 42 : Mécanisme réactionnel de synthèse de l'oxazole 5-substitué selon la méthode de Van Leusen.....	31
Figure 43 : Mécanisme réactionnel de synthèse de l'oxazole 2,5-disubstitué à partir du phénylacétylène.....	32
Figure 44 : Synthèse à trois composantes de l'oxazol-5-yléthanones 2-substitués.....	33
Figure 45 : Synthèse du 4-aminooxazoles par une cycloaddition dipolaire formalisée catalysée par l'or.....	34
Figure 46 : Synthèse d'un oxazole 2,4,5-substitués par cyclisation oxydative catalysée par le Pd.....	34

Figure 47 : Spectre RMN 1H de l'oxazole dans CCl ₄ à 300 MHz avec attribution des pics. [66]	36
Figure 48 : Fragmentation de l'oxazole par spectroscopie de masse [66]	36
Figure 49 : Spectre de masse de l'oxazole [66]	37
Figure 50 : Structure chimique de l'oxazole	38
Figure 51 : Basicité du dérivé 2,4,5-trisubstitué de l'oxazole.....	38
Figure 52 : Deutération de l'oxazole en C2	40
Figure 53 : Structure chimique 2-(triméthylsilyl) oxazole.....	40
Figure 54 : Nitration du 3-phényloxazole	41
Figure 55 : Nitration des oxazoles 1,3-substitués	41
Figure 56 : Différentes activités des oxazoles.....	42
Figure 57 : Structure de base des oxazoles a activité antidiabétique	43
Figure 58 : Structure chimique de l'oxaprozine.....	43
Figure 59 : Structure chimique d'un dérivé phényl oxazolé du iodo imidazo [1,2-a] pyridine	44
Figure 60 : Structure chimique d'un dérivé phényle oxazole sulfonamide	44
Figure 61 : Structure chimique des dérivés de 2-[2-(arylidene amino) oxazol-4-yl amino] benzoxazole-5-carboxylate de méthyle	45
Figure 62 : Structure chimique des dérivés de l'oxazole 2,4,5-trisubstitués testés contre l'activité cytotoxique	47
Figure 63 : Structure chimique des dérivés de l'acide hydroxamique contenant du 2- benzamido-1,3-oxazole.	48
Figure 64 : Structure chimique des dérivés de 3- [5- (2-oxo-2H-3-chroményl)-1,3-oxazol-2- yl]-1,3-thiazolan-4-ones	49
Figure 65 : Structure chimique de N- (3,4,5-triméthoxybenzylidène) -4-oxazol-2-amine substitué.....	51
Figure 66 : Structure des quinolyloxazoles substitués	54
Figure 67 : Structure chimique des quatre composés inhibiteurs de PDE-4 hautement sélectionnés	55
Figure 68 : Structure chimique des dérivés de 5-phényloxazole	56
Figure 69 : Structure chimique des dérivés substitués d'oxazole synthétisés et testés pour le traitement de l'obésité	58
Figure 70 : Schéma général de synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir du thiosemicarbazide. 59	
Figure 71 : Photographies illustrant la purification du thiosemicarbazide.	62

Figure 72 : Photographies illustrant la synthèse du 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine.	65
Figure 73 : Schéma général de synthèse du 1,3-oxazole.	66
Figure 74 : Schéma général de synthèse du bromure de para-bromophenacyle.	66
Figure 75 : Schéma général de synthèse de 4-[4-bromophenyl-4-(1,3-oxazo-2-yl)]benzoate de methyle.	68
Figure 76 : Aspect du thiosemicarbazide après purification	73
Figure 77 : Aspect des produits obtenus à différentes températures de chauffage à reflux.....	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Attribution des pics d'absorption du spectre infra rouge de référence du 1,3,4-thiadiazole	9
Tableau II : Structures chimiques de quelques dérivés du thiadiazole présentant une activité biologique.....	18
Tableau III : Résultats d'activité de l'activité analgésique des composés testés.	20
Tableau IV : Résultats d'activité de l'activité anticancéreuse des dérivés thiadiazolés du diméthyl [1,1'-biphényle]-2,2'-dicarboxylates en comparant au standard 5-FU.....	21
Tableau V : Résultats d'activité de l'activité anticancéreuse des dérivés d'acyl 1,3,4-thiadiazole amide.	22
Tableau VI : Résultats d'activité de l'activité antibactérienne des dérivés 2-substitués du 1,3,4-thiadiazole, par le 5-nitroimidazole.	24
Tableau VII : Résultats d'activité de l'activité antituberculeuse des dérivés du 2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4- thiadiazole.	25
Tableau VIII : Résultats d'activité antivirale contre le VIH-1	26
Tableau IX : Résultats de l'activité anticonvulsivante des dérivés aminés du 1,3,4-thiadiazole.	27
Tableau X : Résultats de l'activité anticonvulsivante des dérivés de 2,5-disubstitués-1,3,4-thiadiazoles.....	28
Tableau XI : Stabilité des dérivés substitués de l'oxazole dans le HCl dans diverses conditions	39
Tableau XII : Structures chimiques de quelques dérivés de l'oxazole biologiquement actifs	45
Tableau XIII : Résultats du test antiprolifératif des dérivés de l'oxazole 2,4,5-trisubstitués.	47
Tableau XIV : Résultats du test antiprolifératif des dérivés de l'acide hydroxamique contenant du 2-benzamido-1,3-oxazole	48
Tableau XV : Résultats du test antibactérien des dérivés de 3- [5- (2-oxo-2H-3-chroményl)-1,3-oxazol-2-yl]-1,3-thiazolan-4-ones	50
Tableau XVI : Résultats du criblage des composés néosynthétisés contre l'activité antibactérienne et anti antifongique	51
Tableau XVII : Données biologiques des composés 1 et 2[81]	52
Tableau XVIII : Activité antihyperglycémique et anti-dyslipidémique chez les souris db / db	53

Tableau XIX : Taux d'inhibition de phosphodiesterase 4 (PDE4) des quinolyloxazoles substitués	54
Tableau XX : Résultats de sélectivités des quatre composés pour la phosphodiesterase 4 par rapport aux phosphodiesterases 10 et 11.....	55
Tableau XXI : Résultats de l'activité inhibitrice de hDGAT1 de certains analogues 5-phényloxazole	56
Tableau XXII : Composés à base d'oxazole sulfonamide testés in vitro pour leur capacité à stimuler les augmentations de l'AMPc.....	58
Tableau XXIII : Réactifs utilisés pour la purification du thiosemicarbazide.....	60
Tableau XXIV : Matériel utilisé pour la purification du thiosemicarbazide	60
Tableau XXV : Réactifs utilisés pour la synthèse de dérivés du 1,3,4-thiadiazole-2-amine..	62
Tableau XXVI : Dérivés synthétisés du 1,3,4-thiadiazole-2-amine	63
Tableau XXVII : Matériel utilisé pour la synthèse de dérivés du 1,3,4-thiadiazole-2-amine	64
Tableau XXVIII : Réactifs utilisés pour la synthèse du bromure de para-bromophenacyle..	66
Tableau XXIX : Caractères physicochimiques de bromure de para-bromophenacyle.....	67
Tableau XXX : Réactifs utilisés pour la synthèse du 4-[4-bromophenyl-4-(1,3-oxazo-2-yl)]benzoate de méthyle	68
Tableau XXXI : Résultats de mesure du point de fusion des produits synthétisés	76

LISTES DES ABREVIATIONS

- 5-FU : 5-fluorouracile
- A431 : Cellules du carcinome épidermoïde humain
- A549 : Cellules du carcinome pulmonaire humain
- AcOH : Acide acétique
- Ag₂CO₃ : Carbonate d'argent
- AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
- AZT : Azidothymidine
- Aβ : β-amyloïde
- BACTEC 460-TB : Méthode radiométrique consiste à apprécier la croissance des mycobactéries
- C : Celsius
- C₂H₅OAc : Acétate d'éthyle
- CCl₄ : Tétrachlorométhane
- CCM : Chromatographie sur couche mince
- Cellules CHO : Cellules ovariennes de hamster chinois
- CF₃COOD : Acide trifluoroacétique
- CH₃CN : Acétonitrile
- CI₅₀ : Concentration inhibitrice médiane
- Cl : Chlore
- ClCN : Chlorure de cyanogène
- CO : Monoxyde de carbone
- CO₂ : Dioxyde de carbone
- COX : Cyclooxygénase
- D₂O : Oxyde de deutérium
- DE₅₀ : Dose efficace médiane
- DMSO : Diméthylsulfoxyde
- DPPH : 2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyle
- EDAC : Chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide
- ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay (Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée)
- Et : Ethyle

Et₃N : Triéthylamine
EtOH : Ethanol
EtONa : Ethoxyde de sodium
H₂O : Eau distillée
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
H₂SO₄ : Acide sulfurique
H37Rv : Souche de *Mycobacterium tuberculosis*
HCl : Chlorure d'hydrogène
HCN : Acide cyanhydrique
H-DGAT1 : Diacylglycérol O-acyltransférase
Hg(OAc)₂ : Acétate de mercure (II)
HNO₃ : Acide nitrique
HOBt : Hydroxybenzotriazole
IR : Spectroscopie infrarouge
IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry.
K₂CO₃ : Carbonate de potassium
m.i.k.e : Mass analysed ion kinetic energy
MCF-7 : Cellules de cancer du sein humain
Me : Méthyle
MeOH : Méthanol
MePH : Phénylméthane (Toluène)
MES : Electrochoc maximal
Mr : Masse relative
MT-4 : Lignée cellulaire dérivé d'un homme japonais de 50 ans atteint de lymphadénopathie généralisée et d'heptosplénomégalie.
N₂O₄ : Peroxyde d'azote
NaHMDS : Hexaméthyle disilazane de sodium
NaOH : Hydroxyde de sodium
NCI-H23 : Cellules cancéreuses du poumon
NH₄Br : Bromide d'ammonium
nm : Nanomètre
P₂S₅ : Pentasulfure de phosphore
PC-3 : Cellules cancéreuses de prostate
Pd(OAc)₂ : Acétate de palladium

PDE4 : Phosphodiesterase 4
Pf : Point de fusion
PTP-1B : Protéine tyrosine phosphatase-1B
PTSA : Acide p- toluènesulfonique
PTZ : Pentylènetétrazole
RMN : Résonance magnétique nucléaire
SAHA : Acide subérylanilide hydroxamique
SW620 : Cellules cancéreuses du colon
t-BuOH : 2-méthylpropan-2-ol
THF : Tétrahydrofurane
TosMIC : Isocyanure de tosylméthyle
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
 β 3-AR : β 3-adrénergique

GLOSSAIRE

Phosphodiesterase : est une enzyme qui catalyse la transformation du 3'5'AMPcyclique (forme active) en 5'AMP (forme inactive) en hydrolysant la liaison phosphate présente en sur l'AMPc.

Diacylglycérol *O*-acyltransférase : est une acyltransférase qui catalyse la réaction :
$$\text{acyl-CoA} + 1,2\text{-diacyl-}sn\text{-glycérol} \rightarrow \text{CoA} + \text{triacylglycérol}.$$

Mycobacterium tuberculosis souche H37Rv : la souche de tuberculose la plus étudiée dans les laboratoires de recherche.

Cyclooxygénase : a un rôle essentiel dans la cascade de l'acide arachidonique. En effet, c'est elle qui est responsable de la synthèse des différents médiateurs chimiques que sont les prostanoïdes et les thromboxanes.

Introduction

INTRODUCTION GENERALE

Les composés hétérocycliques constituent la famille la plus vaste et la plus variée de composés organiques [1]. Chaque jour ils occupent une place plus importante dans le domaine de chimie organique [2]. Aujourd'hui, on connaît un nombre très élevé de composés hétérocycliques, et qui augmente rapidement en raison de l'énorme recherche utilité synthétique [1].

Les nouvelles avancées dans les méthodologies de synthèse, qui permettent un accès rapide à une grande variété de composés hétérocycliques fonctionnalisés, sont d'une importance cruciale pour le chimiste médicinal car elles permettent d'élargir l'espace chimique bioactif disponible et de favoriser efficacement des programmes de découverte de médicaments [3].

Les composés hétérocycliques ont un rôle dans la plupart des domaines des sciences tels que la chimie médicinale, la biochimie, l'agriculture ... etc [1]. Ces molécules réunissent, en effet, dans une même structure les caractères remarquables des composés cycliques saturés, partiellement saturés ou aromatiques, aussi bien que les groupements fonctionnels construits autour des hétéroatomes [2].

Parmi les systèmes aza-hétérocycliques les plus importants, l'oxazole, à activité biologique remarquable et très large, et le thiadiazole, qui incorpore une liaison N-C-S toxophorique, et présente un grand nombre d'activités pharmacologiques. Quelques composés renfermant le 1,3,4-thiadiazole possèdent des propriétés antimicrobiennes comparables à celles des sulfamides [4].

L'objectif principal de notre travail est la synthèse et l'identification de certains dérivés fonctionnalisés des systèmes hétérocycliques azotés possèdent un autre hétéroatome (oxygène ou azote) : le 1,3-oxazole et le 1,3,4-thiadiazole.

L'objectif secondaire est l'étude microbiologique sur l'effet antibactérien et antifongique des produits synthétisés.

Notre travail passe par deux étapes :

- Une étude bibliographique de ces deux hétérocycles (thiadiazole et oxazole), à savoir leur structure, les différentes méthodes de synthèse, propriétés spectrales, Propriétés chimiques et réactivités, effets biologiques ainsi que la relation structure activité pharmacologique.

INTRODUCTION GENERALE

- Une étude pratique contenant le matériel utilisé et les techniques expérimentales suivies pour la synthèse et l'identification des différents produits synthétisés avec les résultats et discussions de notre travail.

Ce manuscrit s'achève par une conclusion et des perspectives en vue d'amélioration de notre travail ou de le compléter.

Partie Bibliographique

I.1. Généralités

Le 1,3,4-thiadiazole (Figure 1) a été décrit pour la première fois en 1882 par Fischer et développé par Bush et ses collègues, mais la nature réelle du système hétérocyclique a été démontrée pour la première fois en 1956 par Goerdler et al [5].

Biologiquement, les 1,3,4-thiadiazoles représentent une classe de composés les plus actifs, possédant un large spectre d'activités. Ils sont devenus très importants en médecine, en agriculture et dans de nombreuses technologies, certains d'entre eux ont été brevetés dans le domaine agricole comme herbicides et bactéricides, d'autres ont été utilisés, dans le passé, pour relier des composés utilisés comme agents antiparasitaires et antimicrobiens ou autres, tel que l'acétazolamide (Figure 1), une molécule encore commercialisée [6].

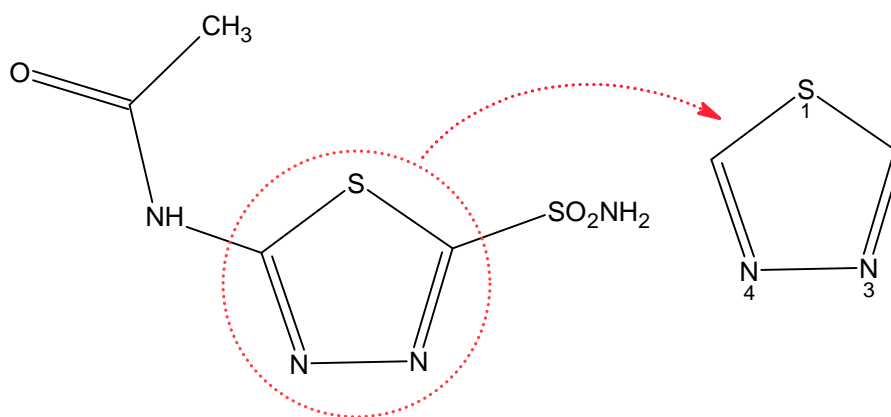


Figure 1 : Structure chimique de l'acétazolamide (à gauche) et du 1,3,4-thiadiazole (à droite)

I.2. Structure chimique et nomenclature

Le thiadiazole est un hétérocycle penta atomique contenant deux atomes d'azote et un atome de soufre. Il existe plusieurs isomères tels que le 1,2,5-thiadiazole, le 1,2,4-thiadiazole, le 1,2,3-thiadiazole et le 1,3,4-thiadiazole (Figure 2) [7].

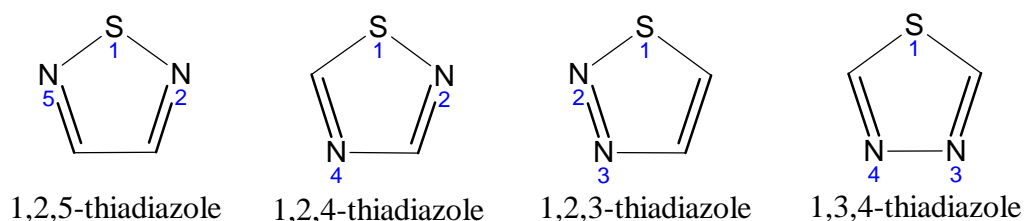


Figure 2 : Isomères du thiadiazole

- **Formule brute :** $C_2H_2N_2S$
- **N° CAS :** 289-06-5 (1,3,4-Thiadiazole) [8]

I.3. Méthodes de synthèse de quelques dérivés substitués du 1,3,4-thiadiazole

Depuis la fin du XIXe siècle, différentes réactions impliquant des 1,3,4-thiadiazoles ont été rapportées dans la littérature [9]. Bush, en 1894, fut l'un des premiers auteurs à signaler une synthèse d'un thiadiazole, qui fit réagir du sulfate d'hydrazine et du disulfure de carbone en présence d'une solution alcoolique d'hydroxyde de potassium [10].

I.3.a. À partir de la thiourée et ses dérivés

La thiourée, lorsqu'elle est traitée avec du peroxyde d'hydrogène à 3%, se cyclise en 2,5-diamino-1,3,4-thiadiazole (Figure 3) [11, 12].

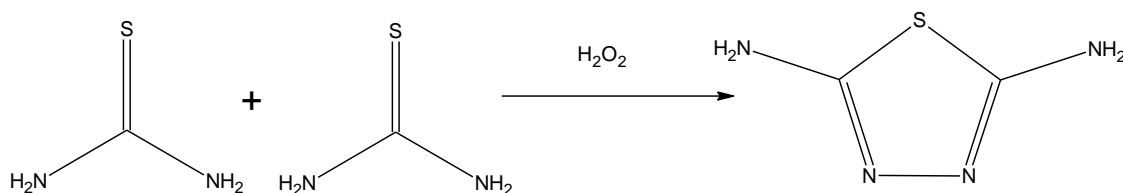


Figure 3 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir de thio-urée

Le carbonate de méthyle de 3-thiocarbamoyl thione, lors de l'oxydation avec H_2O_2 , a donné de l'alcoxythiadiazole (Figure 4) [12].

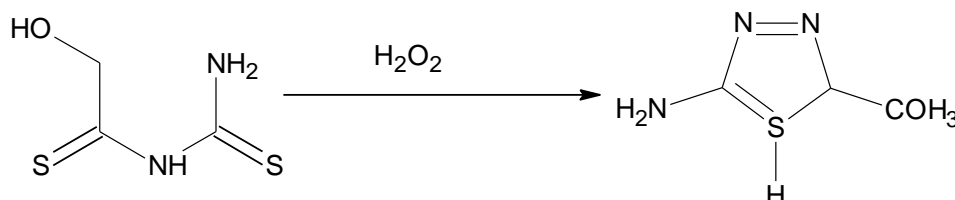


Figure 4 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir d'un dérivé de thiocarbamoyl thione

I.3.b. À partir du 1,2-diacylhydrazines

Stolle a préparé un certain nombre de 2,5-dialkyl-1,3,4-thiadiazoles (2) à partir de 1,2-diacylhydrazines (1) et P_2S_5 (Figure 5) [5].

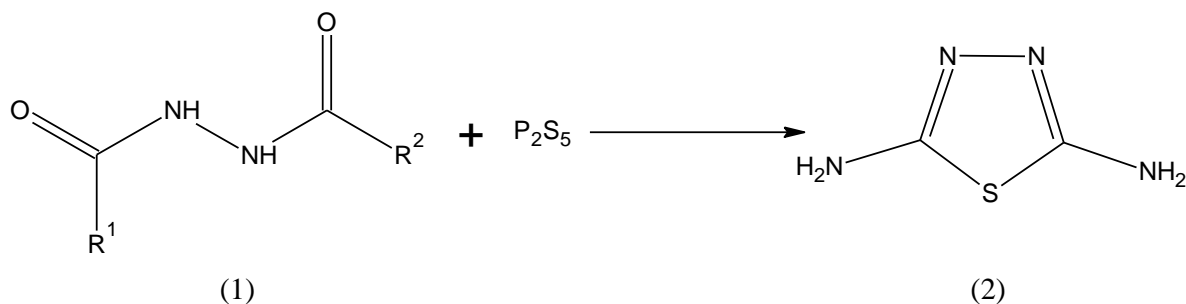


Figure 5 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir du 1,2-diacylhydrazines

I.3.c. À partir de Thione carbazate

Le thione carbazate est cyclisé par le chlorure ou le bromure de cyanogène pour donner du 1,3,4-thiadiazole (Figure 6) [13].

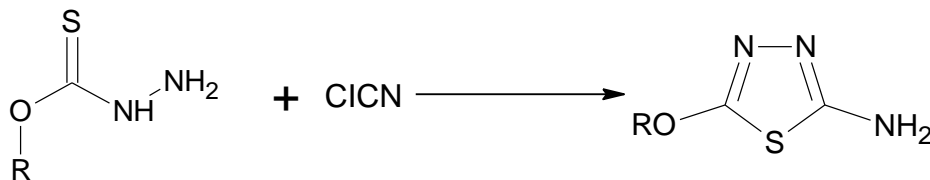


Figure 6 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir de thionecarbazate

I.3.d. À partir des Thiosemicarbazides et Thiosemicarbazones

De nombreuses synthèses de 1,3,4-thiadiazoles provenant de la cyclisation du thiosemicarbazide et thiosemicarbazone ont été largement utilisées.

La réaction avec le thiosemicarbazide (Figure 7) se produit selon le mécanisme présenté dans la figure 8. Il commence par une attaque nucléophile de la paire d'électrons azotés du thiosemicarbazide sur le carbone acide carboxylique sp^2 , suivie d'une déshydratation de l'intermédiaire. La paire d'électrons d'atomes de soufre attaque le carbonyle provoquant la cyclisation et l'intermédiaire formé est ensuite déshydraté. Enfin, une délocalisation des électrons produit l'hétérocycle aromatique [9].

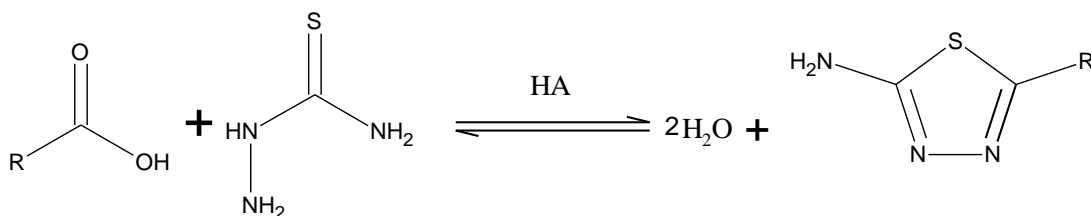


Figure 7 : Schéma de synthèse de 1,3,4-thiadiazoles à partir de thiosemicarbazide

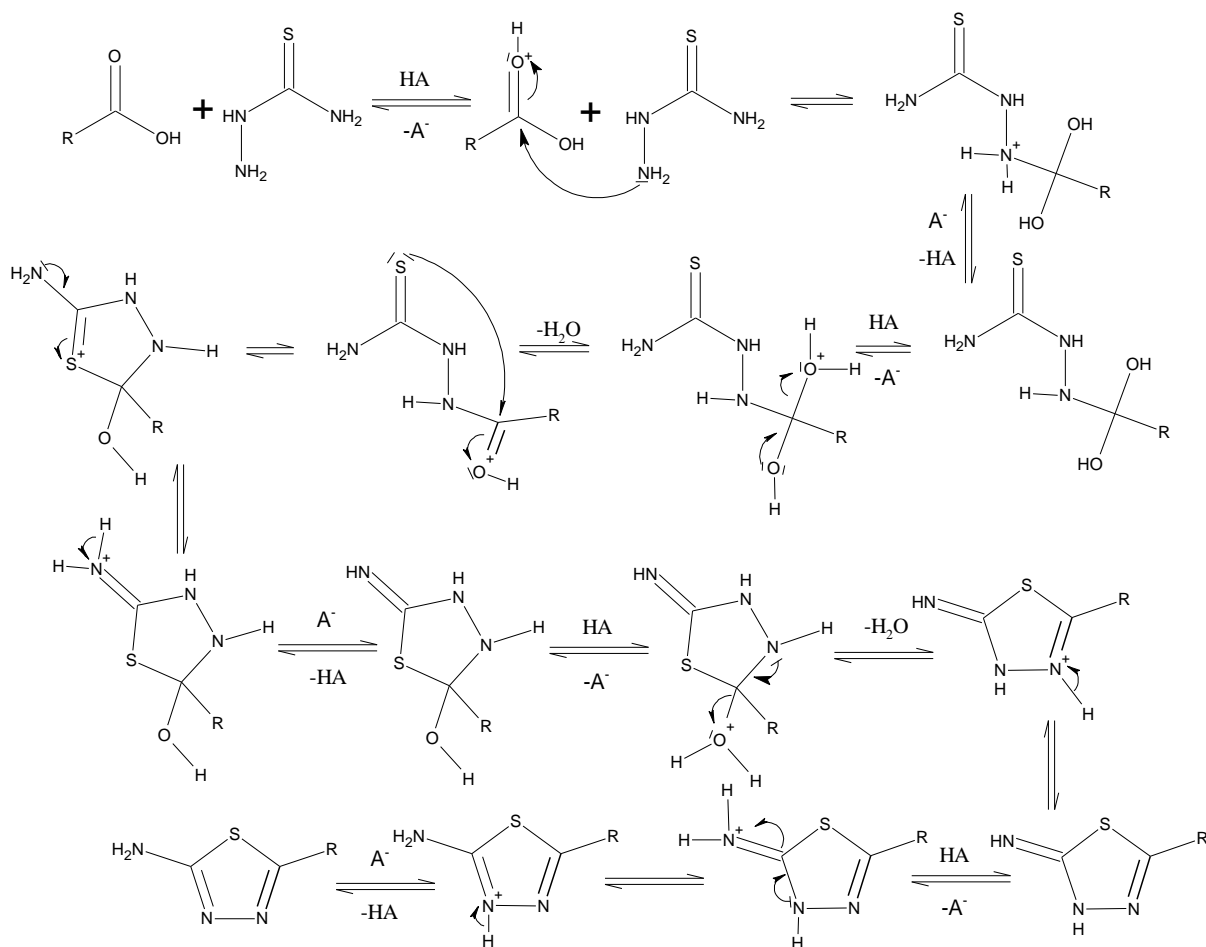
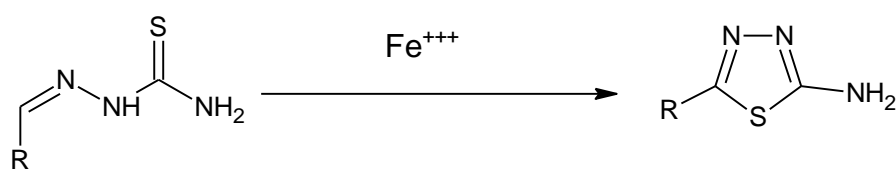


Figure 8 : Mécanisme réactionnel de synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir de thiosemicarbazide

Par ailleurs, les thiadiazoles 2-amino-5-substitués peuvent être préparés par cyclisation oxydative des thiosemicarbazones avec du chlorure ferrique (Figure 9) [13].



R=Ar,ArCO,CH₃CO,EtCO

Figure 9 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir de thiosemicarbazone

I.3.e. À partir de semicarbazide

Lorsque le 4-phényl-1- (thiobenzole) semicarbazide réagit en présence de HCl concentré, le 2-hydroxyl-5-phényl-1,3,4-thiadiazole est produit. (Figure 10) [12]

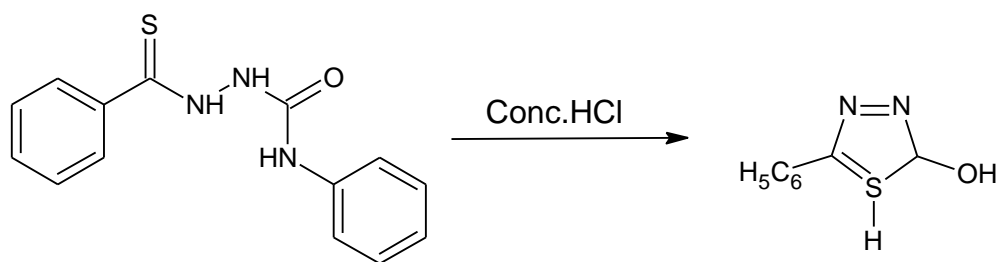


Figure 10 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir de semicarbazide

I.3.f. A partir l'indole

La synthèse des 5- (3-indolyl) thiadiazoles (4) à partir de l'indole (1) a été réalisée en suivant une procédure en trois étapes (Figure 11) [14].

Les acides indole-3-carboxyliques (2) ont été préparés à partir de la réaction de (1) avec de l'anhydride trifluoroacétique suivi d'une hydrolyse avec de l'hydroxyde de sodium. La réaction de (2) avec l'arylhyaazide en présence de réactifs de couplage polyvalents, le chlorhydrate de 1-éthyl-3- (3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDAC) et le 1-hydroxybenzotriazole (HOBt), dans du tétrahydrofurane sec (THF) a donné des diacylhydrazines (3). La thionation de la diacylhydrazine avec le réactif de Lawesson suivie d'une cyclisation oxydante dans le tétrahydrofurane sec (THF) conduit aux indolyl-1,3,4-thiadiazoles (4) avec de bons rendements.

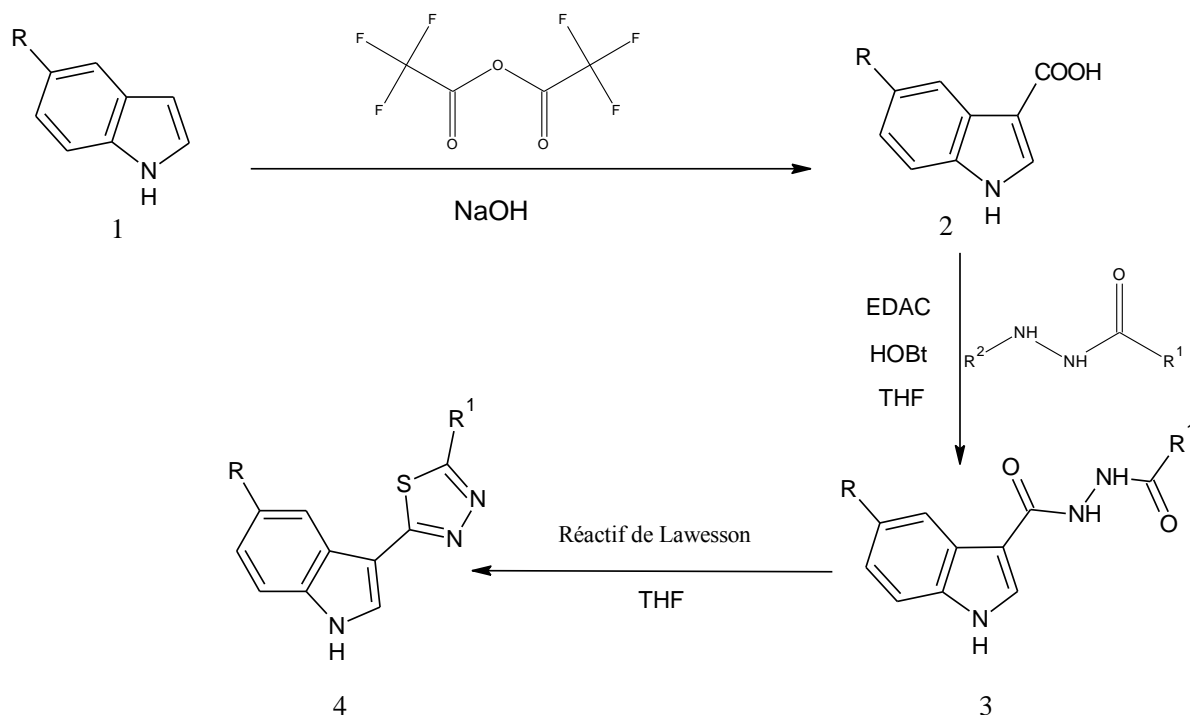


Figure 11 : Synthèse du 1,3,4-thiadiazole en utilisant l'indole

I.3.g. À partir de 1,3,4-oxadiazole

Linganna et Rai ont synthétisé des 1,3,4-thiadiazoles à partir de la réaction d'oxadiazole avec une solution de thiourée dans du tétrahydrofurane (Figure 12). Les auteurs ont rapporté des rendements de 55–69%, mais le temps de réaction a été long (24-30 h) [9].

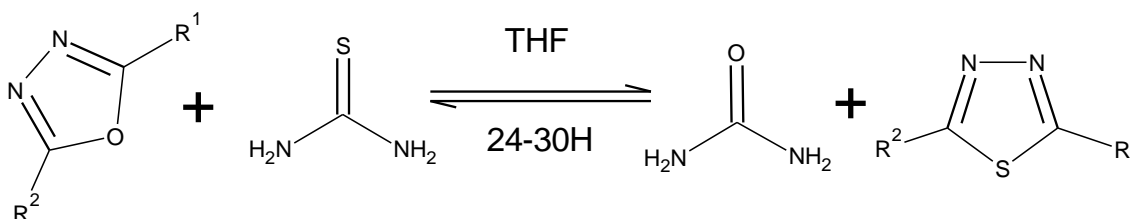


Figure 12 : Schéma de synthèse des 1,3,4-thiadiazoles à partir des 1,3,4-oxadiazoles

Le mécanisme de cette réaction est élucidé dans la figure 13 [9].

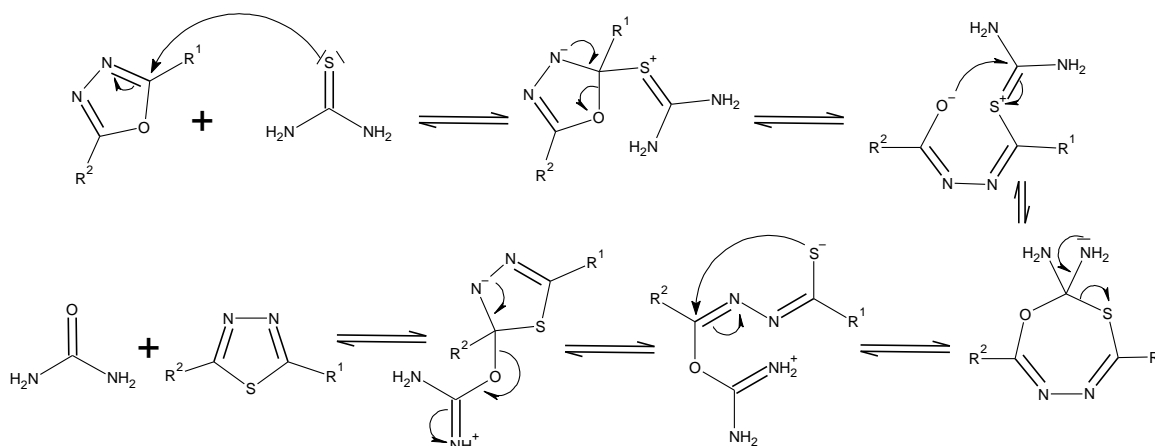


Figure 13 : Mécanisme de synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir du 1,3,4-oxadiazole

I.4. Propriétés physiques du 1,3,4-thiadiazole

- **Poids moléculaire de 1,3,4-thiadiazole :** 86.1178 [15]
- **Densité :** 1.317 [15]
- **Point d'ébullition :** 127,6 ° C à 760 mmHg [15]
- **Pression de vapeur :** 13,5 mmHg à 25 ° C [15]
- **Etude spectrale :** Spectroscopie infrarouge

BRANA et coll ont décrits le spectre infrarouge du 1,3,4 thiadiazole et proposé une attribution de ses principales fréquences de vibration [16].

Les spectres infrarouges ont été mesurés entre 4000 et 550 cm^{-1} à l'aide d'un spectrographe à réseau Perkin-Elmer 421 en phase vapeur. Le spectre infrarouge du 1,3,4

thiadiazole vapeur a été obtenu à l'aide d'une cellule à gaz chauffée d'une longueur de trajet de 5 cm à une température de 80° C [17].

Le spectre infrarouge de vapeur du 1,3,4 thiadiazole est représenté dans la figure 14.

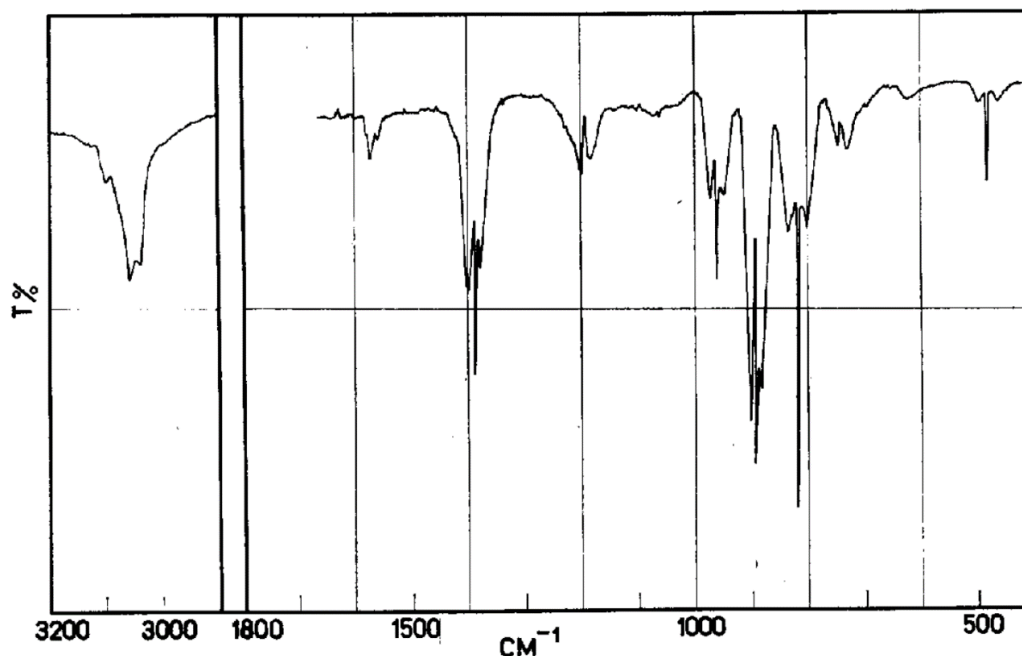


Figure 14 : Spectre infrarouge du 1,3,4 thiadiazole [17]

Tableau I : Attribution des pics d'absorption du spectre infra rouge de référence du 1,3,4-thiadiazole

Fréquence cm^{-1}	Description
3115	Élongation de la liaison C-H
962	Élongation de la liaison N-N
743	Élongation de la liaison C-S
1403	Elongation de la liaison C-N
483	Cycle de déformation

I.5. Propriétés chimiques et réactivité du 1,3,4-thiadiazole et dérivés

Comme pour la plupart des azoles, les thiadiazoles sont des bases très faibles en raison des effets inductifs des hétéroatomes supplémentaires [18].

Le 1,3,4-thiadiazole non substitué (obtenu pour la première fois par Goerdeler et Ohm en 1956) avec une aromaticité évidente ne peut pas être facilement substitué de manière nucléophile, et les substitutions électrophiles sur le carbone sont pratiquement inconnues, à l'exception de quelques halogénations et mercurations, tandis que les thiadiazoles substitués sont sensibles à une attaque nucléophile sur un atome de carbone avec des groupes partants généralement déplacés facilement [7].

Les atomes d'azote de l'hétérocycle subissent une attaque électrophile en fonction de la tautomérisation des substituants en position C-2 ou C-5 et des sels de 1,3,4-thiadiazolium ou de (3H) 1,3,4-thiadiazol-2-ones qui peuvent être préparés [7].

Une attaque électrophile sur l'atome de soufre de l'hétérocycle est rarement trouvée; en conséquence, la réactivité des 1,3,4-thiadiazoles provient du centre nucléophile localisé sur les atomes d'azote de l'hétérocycle et du centre électrophile sur le carbone de la liaison C-N [7].

Une réactivité supplémentaire peut résulter de conversions de substituants attachés à C2 ou C5. Ainsi, les 1,3,4-thiadiazoles sont des réactifs polyvalents pour la synthèse de divers composés (Figure 15) [7].

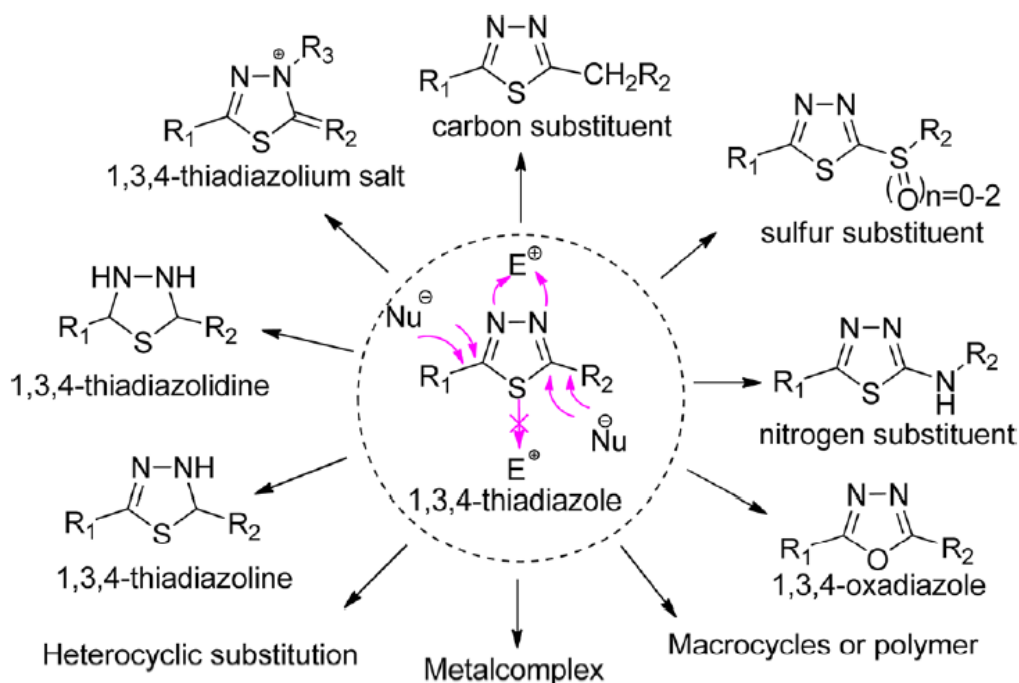


Figure 15 : Réactivité chimique du 1,3,4-thiadiazole substitué

I.5.a. Tautomérie

La tautomérie des dérivés substitués, en 2 ou bien en 2 et 5, du 1,3,4-thiadiazole par des fonctions thiol ou amine est principalement présentée par la transformation thiol-thione ou amino-imine (Figure 16).

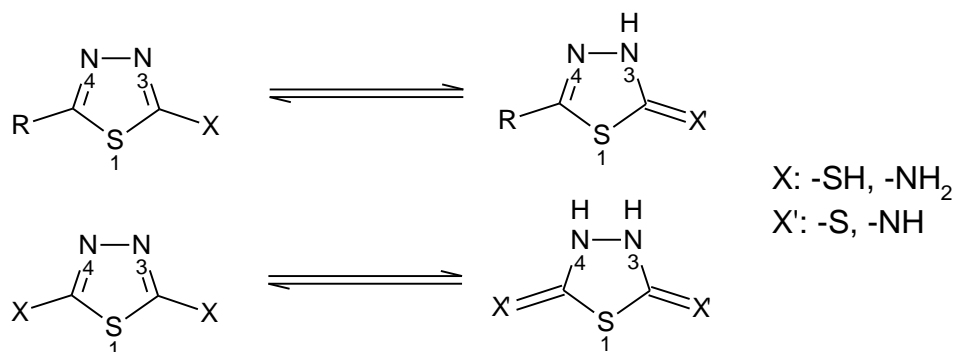


Figure 16 : Tautomérie du 1,3,4-thiadiazole

I.5.b. Attaque électrophile du 1,3,4-thiadiazole

Les attaques électrophiles sur les atomes d'azote ou, rarement, sur les carbones de l'hétérocycle sont résumées ci-après.

I.5.b.1. Sur l'azote

Les azotes de l'hétérocycle réagissent avec les réactifs électrophiles pour donner soit des sels de 1,3,4-thiadiazolium, soit des (3H)1,3,4-thiadiazol-2-ones selon la tautomérisation des substituants en C-2 ou C-5. Bien que la N-alkylation soit la réaction électrophile la plus courante du 1,3,4-thiadiazole, des réactions avec les halogénures d'acyle et le cyanogène ainsi qu'avec les sels de Mannich ont également été signalées [5, 12].

Le 2-amino-1,3,4-thiadiazole réagit avec la chloroacétone pour donner la thiadiazolimine N-alkylée. (Figure 17) [5, 12].

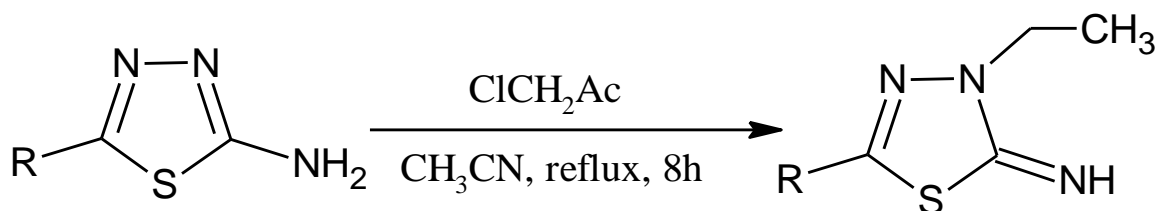


Figure 17 : Synthèse chimique d'un dérivé N-alkylé du 1,3,4-thiadiazole

I.5.b.2 Sur le carbone

En raison de la faible densité électronique des atomes de carbone dans le 1,3,4-thiadiazole, des réactions telles que la nitration, la sulfonation, l'acétylation, les halogénations, etc. n'ont normalement pas lieu. Cependant, les 1,3,4-thiadiazoles 2-amino-substitués réagissent avec le brome dans l'acide acétique pour donner les dérivés 5-bromo. (Figure 18). [12, 13]

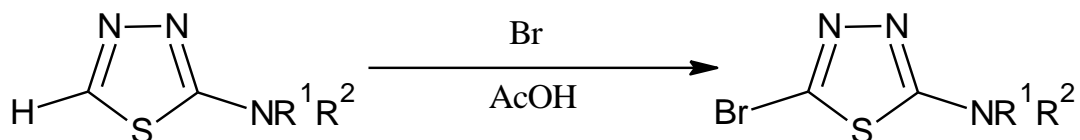


Figure 18 : Synthèse chimique d'un dérivé 5-bromé du 2-amino-1,3,4-thiadiazole

I.5.b.3 Sur le soufre

L'oxydation directe des thiadiazoles pour former des sulfoxydes ou des sulfones n'a pas été signalée [5, 13].

I.5.c. Attaque nucléophile du 1,3,4-thiadiazole

Les attaques nucléophiles sur les atomes de carbone ou sur les hydrogènes portés par eux sont décrites ci-dessous.

I.5.c.1 Sur le carbone

Les réactions nucléophiles sur les atomes de carbone des 1,3,4-thiadiazoles se produisent facilement en raison de la nature déficiente en électrons de l'hétérocycle. Les thiadiazoles halo-substitués sont donc hautement activés et réagissent avec une large gamme de nucléophiles.

Des nucléophiles à base de carbone tels que le malonate ont été utilisés dans la synthèse des thiadiazoles 2-substitués. Lorsque le 2-chlorothiadiazole a été traité avec de l'acétate d'éthyle en présence d'hexaméthyle disilazane de sodium (NaHMDS), l'ester de l'acide 5-phényl-1,3,4-thiadiazole-2-ylacétique a été obtenu. (Figure 19) [5].

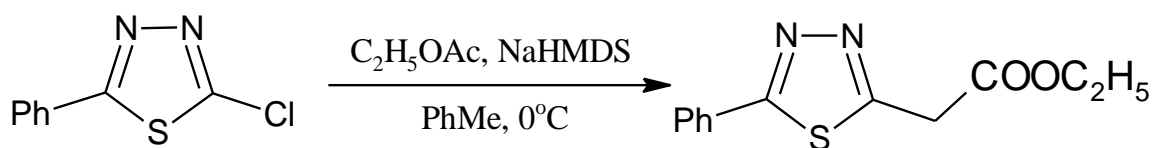


Figure 19 : Synthèse chimique d'un dérivé 2-ester alkylé du 1,3,4-thiadiazole

I.5.c.2. Sur l'hydrogène attaché au carbone

La réaction de divers agents d'alkylation avec des thiadiazoles non substitués et 5-substitués a donné des sels de 3-alkyl-1,3,4-thiadiazolium, ces sels ont été déprotonés avec de l'éthoxyde pour produire des carbènes qui ont été piégés avec des isocyanates aromatiques pour donner des composés spirocycliques. (Figure 20) [5].

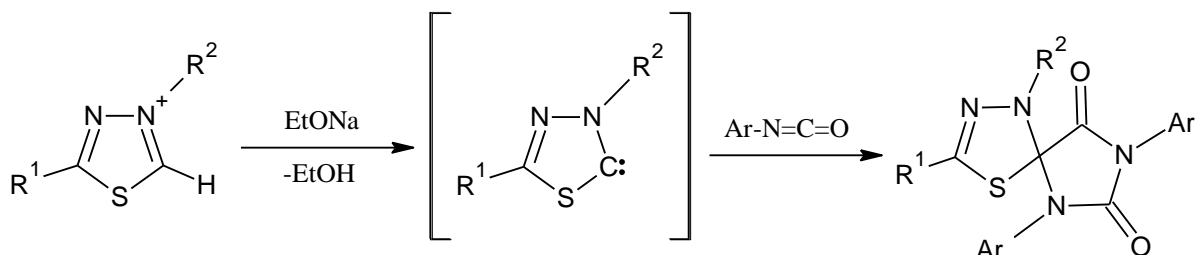


Figure 20 : Attaque nucléophile sur l'hydrogène attaché au carbone

I.6. Importance de l'hétérocycle thiadiazole dans l'industrie pharmaceutique

Les 1,3,4-thiadiazoles et leurs dérivés sont utilisés dans des produits pharmaceutiques présentant des propriétés thérapeutiques variées, telles que des activités antibactériennes [19], antifongiques [20], antituberculeuse [21], anticancéreuses [22], antiparasitaires [23], antioxydantes [24], anticonvulsivantes [25], antihypertensives [26] et en plus des activités anti-inflammatoires [27].

I.6.a Activités antibactériennes et antifongiques

Noolvi et al ont synthétisé une série de dérivés de 3-(4-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)méthoxy)-3-méthoxyphényl)-5-(substitué)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide (Figure 21) et criblé pour leur activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholera*, *Bacillus subtilis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium smegmatis*, *Pseudomonas aeruginosa* et l'activité antifongique contre *Candida albicans*. Les composés testés ont montré des activités excellentes à modérer, en comparaison avec l'ampicilline et l'amphotéricine B comme médicaments standards [28].

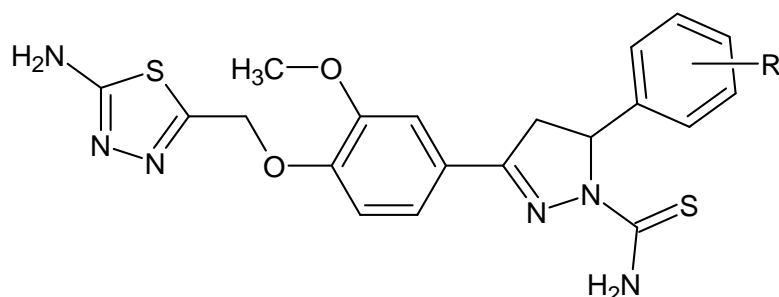


Figure 21 : Structure chimique des dérivés thiazolés du 4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamide.

I.6.b Activité antituberculeuse

Seelam et al ont fourni la synthèse des dérivés du ((1,3,4-thiadiazol-2-yl) phényl) benzamide (Figure 22) et ont testé leur activité antituberculeuse *in vitro* contre *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv) en utilisant une méthode de micro dilution sur gélose. De nombreux composés ont montré une activité modérée à bonne en prenant de l'éthambutol comme médicament standard [21].

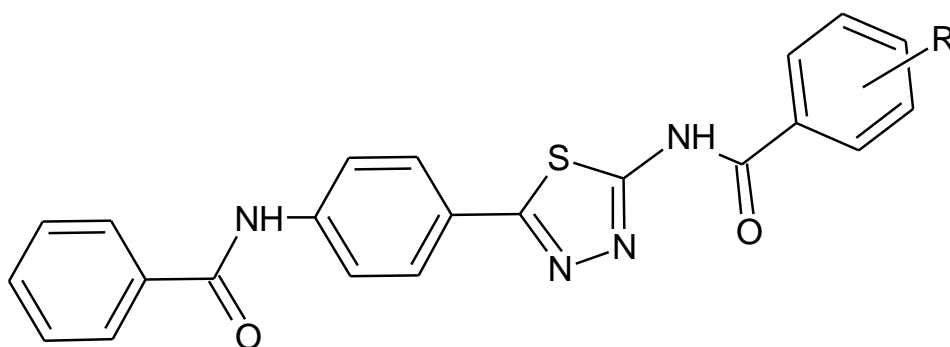


Figure 22 : Dérivé du ((1,3,4-thiadiazol-2-yl) phényl) benzamide testé contre *Mycobacterium tuberculosis*.

I.6.c Activités anticancéreuses

Matysiak et al ont synthétisé et évalué, *in vitro*, des dérivés de 2-amino-5- (2,4-dihydroxyphényl) -1,3,4-thiadiazole (Figure 23) comme agents antiprolifératifs potentiels. Parmi eux, le dérivé substitué par le fluor présentait de puissantes activités contre les cancers périphériques, tels que les lignées cellulaires HCV29T (vessie), SW707 (rectale) et T47D (sein) [29], et celles du système nerveux central, tels que le médulloblastome, rhabdosarcome, le neuroblastome et le gliome. De plus, ce composé s'est révélé non toxique pour les cellules normales jusqu'à une concentration de 100 μm [30].

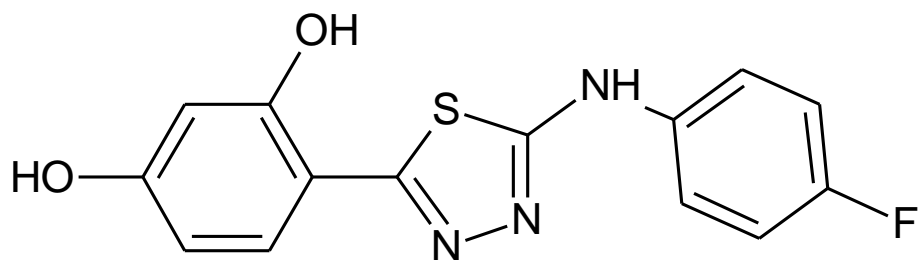
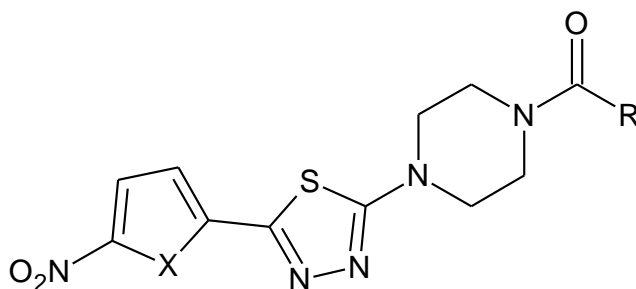


Figure 23 : Dérivé de 2-amino-5- (2,4-dihydroxyphényl) -1,3,4-thiadiazole testé contre plusieurs cancers périphériques.

I.6.d Activités antiparasitaires

La majorité des composés rapportés par Behrouzi-Fardmoghadam et al (Figure 24) ont montré une puissante activité inhibitrice, à des concentrations non cytotoxiques, contre *Leishmania major*, le parasite protozoaire trypanosomatide qui provoque la leishmaniose [31].



X=O, S

R=2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph

Figure 24 : Dérivé de 1,3,4-thiadiazole testé contre *Leishmania major*.

I.6.e Activités antioxydantes

Suresh et al ont synthétisé du carvacrol contenant une fraction thiadiazole (Figure 25) et criblé pour leur activité antioxydante, *in vitro*, en utilisant un test antiradicalaire DPPH (2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyle). Tous les composés ont présenté une activité antioxydante remarquable, parmi lesquels, elle était même meilleure ou similaire par rapport à l'acide ascorbique, le composé standard [24].

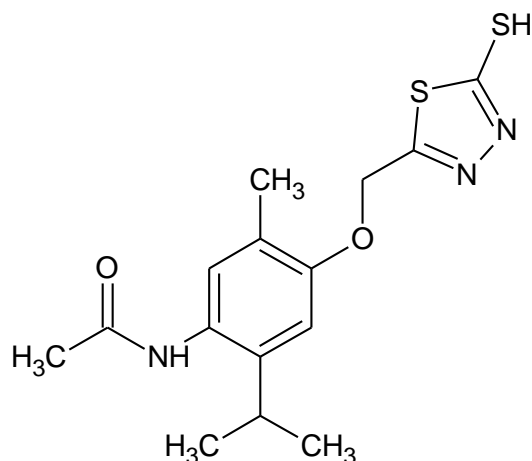


Figure 25 : Dérivé thiadiazolé du carvacrol testé pour son activité antioxydante.

I.6.f Activités anticonvulsivantes

Kaur et al ont synthétisé de nouveaux dérivés substitués du thiadiazolylazétidinonyl et du thiazolidinonylcarbazole (Figure 26) puis criblé pour leurs activités anticonvulsivantes induites par l'amphétamine. Ces deux composés ont montré une action prometteuse en les comparant aux médicaments standards, la chlorpromazine, l'halopéridol et la phénytoïne sodique [32].

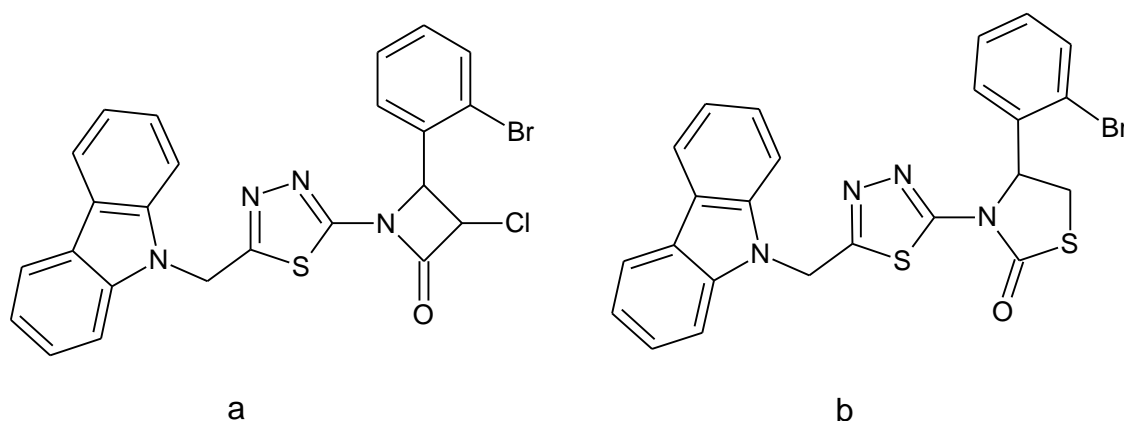
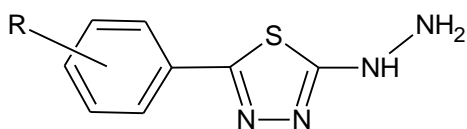


Figure 26 : Structures chimiques du thiadiazolylazétidinonyl (a) et du thiazolidinonylcarbazole (b).

I.6.g Activités antihypertensives

Turner et al ont fourni la synthèse de certains dérivés du 2-aryl-5-hydrazino-1, 3,4-thiadiazole (Figure 27) et criblés pour une activité antihypertensive. Des études préliminaires ont indiqué que l'action de ces composés était due à un effet relaxant direct sur le muscle lisse vasculaire. L'hydralazine et le minoxidil ont été utilisés comme médicaments de référence [33].



R- 2-CH₃; 2-C₂H₅

Figure 27 : Dérivés du 2-aryl-5-hydrazino-1,3,4-thiadiazole criblés pour leur activité antihypertensive.

I.6.h Activités anti-inflammatoires

Les thiadiazoles possèdent de bonnes activités anti-inflammatoires et analgésiques, certains présentent également un indice sélectif élevé pour la cyclooxygénase (COX), ce qui peut diminuer les effets secondaires associés à l'administration clinique à long terme des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) traditionnels. En utilisant le test de criblage colorimétrique des inhibiteurs de COX, tous les composés obtenus par Sharma et al ont été évalués pour l'inhibition des COX-1 et COX-2.

Comparé à l'indométhacine et au chlorhydrate de tramadol, le composé testé, dérivé du 2-amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazole, (Figure 28) a montré l'inhibition la plus puissante de la COX-2 et une activité anti-inflammatoire et analgésique significative [34].

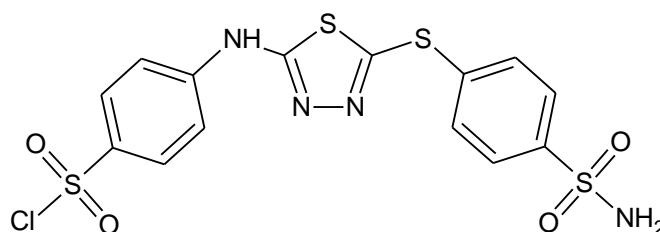
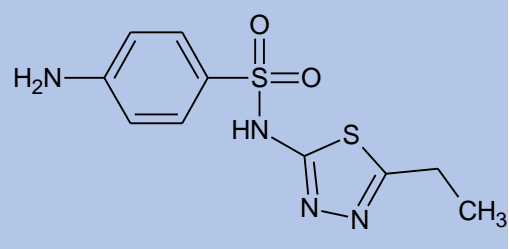
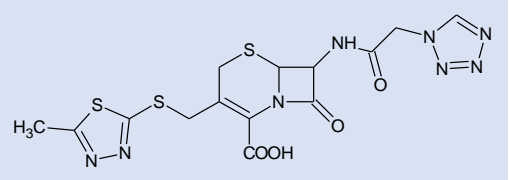
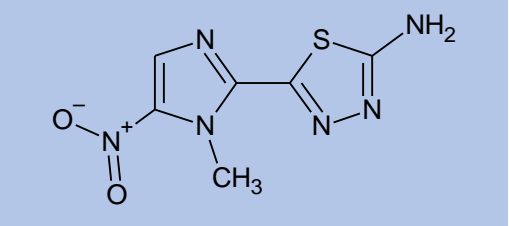
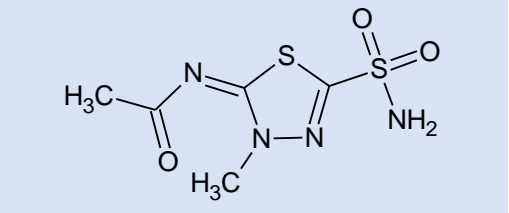
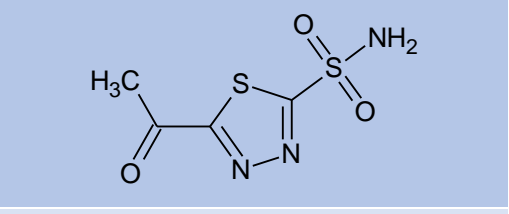
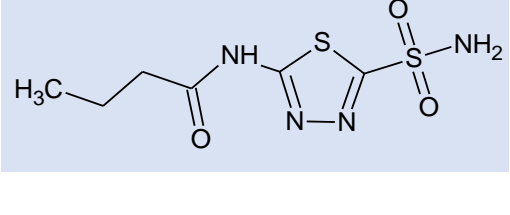
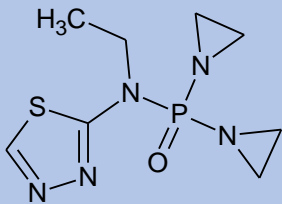


Figure 28 : Dérivé du 2-amino-5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazole présentant une activité anti-inflammatoire.

Le tableau suivant (Tableau II) résume les structures chimiques de quelques dérivés du thiadiazole présentant une activité biologique.

Tableau II : Structures chimiques de quelques dérivés du thiadiazole présentant une activité biologique.

Médicament	Structure chimique	Forme galénique	Activité pharmacologique
Sulfaethidole		Comprimé	Antibactérienne [35]
Cefazoline		Poudre pour solution injectable	Antibactérienne [36]
Megazol		Sirop	Antiparasitaire [37]
Méthazolamide		Comprimé	Diurétique [38]
Acetazolamide		Comprimé	Diurétique [39]
Butazolamide		Comprimé	Diurétique [40]

Azatepa		Comprimé	Antinéoplasique [41]
---------	---	----------	-------------------------

I.7. Relation structure activité des dérivés du thiadiazole

Le 1,3,4-thiadiazole est l'une des classes chimiques les plus importantes de composés ayant une caractéristique intégrale commune d'une variété d'agents médicaux. Cette importante classe d'hétérocycle a un potentiel considérable et offrira sans aucun doute de nouvelles approches thérapeutiques dans un avenir proche [42].

I.7.a Profil anti-inflammatoire et analgésique

Hafez et al ont synthétisé de nouveaux dérivés de spiro-thioxanthène et de spiro-xanthène-9,2- [1,3,4] thiadiazole (Figure 29) et ont été testés pour des activités anti-inflammatoires et analgésiques comparables à l'ibuprofène [43].

Les composés testés ont montré une activité anti-inflammatoire allant de 50% à 86% et le médicament standard ibuprofène a montré une inhibition de 92% après 4 h, à une dose de 70 mg / kg pour les deux.

- Les dérivés ayant un groupe 4-nitrophényle en position 3 et un groupe acétyle en position 5 ont montré l'activité maximale (84–86%). De plus, les composés spiro qui ont deux groupes phényle en position 3 et 5, ont montré des activités élevées [43].
- Lorsque le groupe 4-nitro a été remplacé par l'hydrogène, le chlore ou le brome, l'activité est devenue bonne [43].

Les composés qui ont montré une activité anti-inflammatoire supérieure à 80% ont été testés pour l'activité analgésique, les composés ont montré une activité analgésique allant de 57% à 73%, tandis que le médicament standard ibuprofène a montré 84% à une dose orale de 70 mg / kg.

- Parmi tous les composés testés, le dérivé de spiro thiadiazole ayant le groupe 4-nitrophényle a montré une activité maximale [43].

- Lorsque ce groupe a été remplacé par le 4-bromophényle ou le phényle, il y a eu une diminution significative de l'activité [43].

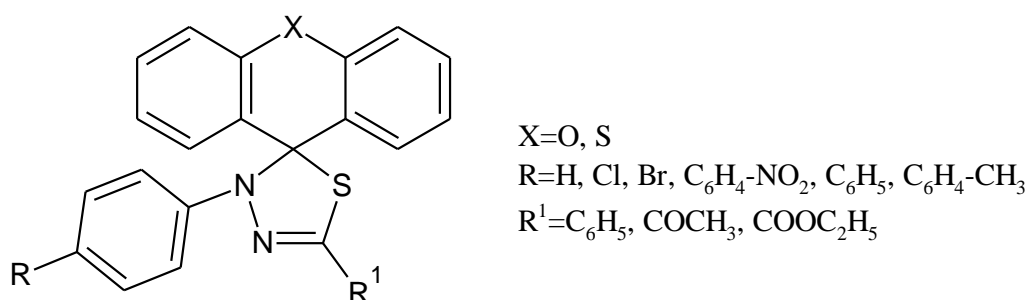


Figure 29 : Structure chimique des dérivés de spiro-thioxanthène et de spiro-xanthène-9,2-[1,3,4] thiadiazole.

Schenone et al ont synthétisé une série de (3H) 3-arylsulfonyl-5-arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-one (Figure 30) et évalué leur activité analgésique en utilisant un test de contorsion induit par l'acide acétique (le nombre moyen des contorsions induites 25 min après l'injection, pour les témoins, est égale à 44.8±5.9). Ces activités ont été comparées à celle de l'indométacine. Les résultats du test sont résumés dans le tableau III [44].

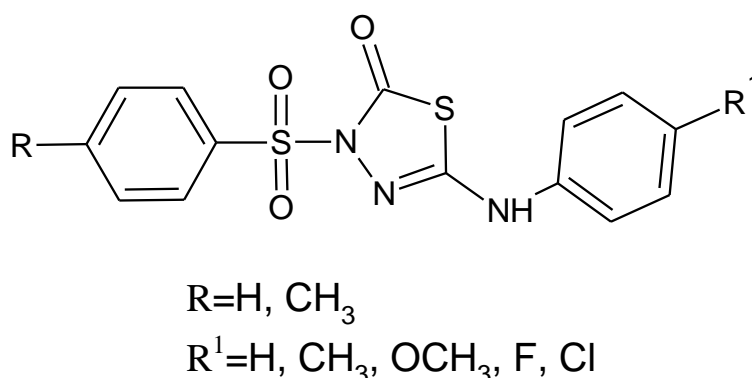


Figure 30 : Structure chimique des dérivés de (3H) 3-arylsulfonyl-5-arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-one.

Tableau III : Résultats d'activité de l'activité analgésique des composés testés.

Composé	R	R ¹	Dose (mg/kg)	Pourcentage D'inhibition par rapport aux témoins %
Indométacine	/	/	5	50.0
1	H	OCH ₃	50	54.4
2	CH ₃	OCH ₃	50	51.3

3	H	CH ₃	50	40.4
4	CH ₃	CH ₃	50	36.2

- Il était évident qu'un bon groupe électrodonneur (OCH₃) favorise les propriétés antalgiques, les composés 1 et 2 ont le meilleur niveau d'activité. [44]
- Étant donné que les composés 3 et 4 portant un groupe faible donneur d'électrons, les deux affichent le plus petit effet analgésique. [44]

I.7.b Profil anticancéreux

Kong et al ont synthétisé et évalué l'activité cytotoxique de nouveaux dérivés thiadiazolés du diméthyl [1,1'-biphényle]-2,2'-dicarboxylates (Figure 31). Cette activité a été testée contre des cellules infectées par plusieurs types de cancer, telles que les cellules HepG2 (d'hépatome humain), cellules KB (de cancer épidermoïde oral humain), cellules A549 (de carcinome pulmonaire humain), cellules K562 (de leucémie myéloïde chronique humaine) et cellules MCF-7 (de cancer du sein humain), en les comparant avec le médicament standard, le 5-fluorouracile (5-FU). Les résultats de l'activité anticancéreuse sont résumés dans le tableau IV.[45]

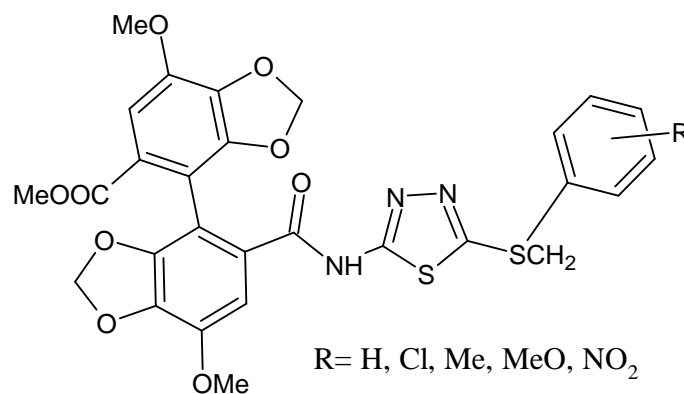


Figure 31 : Structure chimique des dérivés thiadiazolés du diméthyl [1,1'-biphényle]-2,2'-dicarboxylates.

Tableau IV : Résultats d'activité de l'activité anticancéreuse des dérivés thiadiazolés du diméthyl [1,1'-biphényle]-2,2'-dicarboxylates en comparant au standard 5-FU.

Composé	R	Concentration inhibitrice médiane CI ₅₀ (µm)				
		HepG2	KB	A549	K562	MCF-7
5-FU		23.9±1.2	33.4±1.3	10.3±0.6	14.5±0.3	14.5±0.3

1	4-MeO	23.9±2.3	22.8±1.7	10.2±0.7	15.4±1.2	10.9±1.2
2	3-NO ₂	16.2±1.5	27.3±1.1	13.1±0.8	14.0±0.7	17.4±0.5
3	4-NO ₂	8.7±0.2	20.2±1.5	11.4±0.8	14.1±1.1	13.5±1.2

• Parmi ces composés, la molécule 1 et 2 présentaient, pour certains lignées, de puissantes activités, similaires à celles du 5-FU ; tandis que l'activité du composé 3 est plus forte que celle du 5-FU pour la plupart des lignées [45].

• Les composés avec des groupes nitro ou méthoxy ont montré des activités plus puissantes que ceux avec des substituants Cl ou Me [45].

• De plus, les activités anti-tumorales étaient régies par la position des substituants. Pour un même substituant, les composés para-orientés ont montré des activités plus élevées que ceux méta-orientés. Cependant, la substitution du cycle benzénique en position ortho par un nitro ou un chlore entraîne une légère perte de l'activité anticancéreuse [45].

Par ailleurs, Yang et al ont synthétisé des dérivés d'acyl 1,3,4-thiadiazole amide (Figure 32) et testé leur activité anticancéreuse contre les cellules de souche, MCF-7 (cellules de cancer du sein humain) et A549 (cellules du carcinome pulmonaire humain) avec un test d'inhibition de la polymérisation de la tubuline. La colchicine était le médicament de référence, les résultats des tests peuvent être résumés dans le tableau V [46].

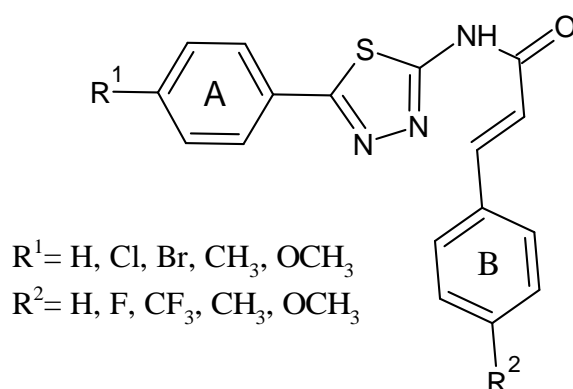


Figure 32 : Structures chimique des dérivés d'acyl 1,3,4-thiadiazole amide.

Tableau V : Résultats d'activité de l'activité anticancéreuse des dérivés d'acyl 1,3,4-thiadiazole amide.

Composé	R ¹ (para)	R ² (para)	Concentration inhibitrice médiane CI ₅₀ (µg/ml)
---------	-----------------------	-----------------------	---

			MCF-7	A549	Tubuline
Colchicine	/		0.53 ± 0.07	0.75 ± 0.08	1.72 ± 0.18
1	CH ₃	H	1.19 ± 0.06	1.38 ± 0.09	4.83 ± 0.41
2	OCH ₃	H	0.78 ± 0.06	0.68 ± 0.08	3.08 ± 0.33
3	Cl	H	1.42 ± 0.14	2.02 ± 0.21	6.56 ± 0.86
4	Br	H	1.50 ± 0.07	2.18 ± 0.15	7.05 ± 0.85
5	H	H	1.47 ± 0.17	1.75 ± 0.15	5.68 ± 0.74

- Les relations structure-activité ont démontré que les composés avec des substituants électrodonneurs en position para (composés 1 et 2) montraient des activités plus puissantes que ceux avec des substituants électroattracteurs (composés 3 et 4) dans le cycle A [46].

- Les substituants chlore et brome, sur le cycle A, ont des effets minimes par rapport au cycle non substitué (5) [46].

I.7.c Profil antibactérien

Plusieurs dérivés substitués en position 2 du 1,3,4-thiadiazole par le 5-nitroimidazole (Figure 33), synthétisés par Moshafi et al, ont été évalués pour leur activité antibactérienne contre *Helicobacter pylori* (20 isolats cliniques), en comparant les diamètres des zones d'inhibition à deux doses différentes, déterminés par diffusion sur disque de papier, avec le métronidazole (médicament de référence). Les résultats sont résumés dans le tableau VI [47].

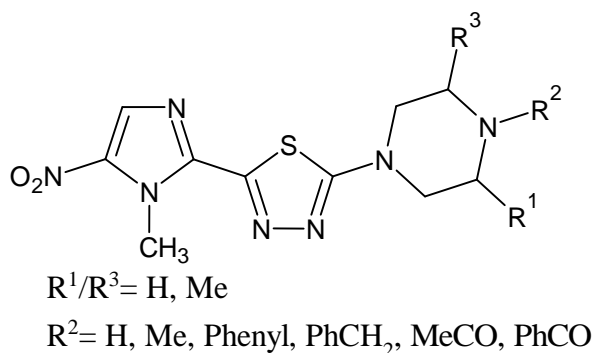


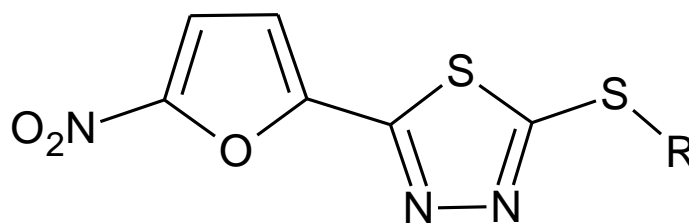
Figure 33 : Structure chimique des dérivés 2-substitués du 1,3,4-thiadiazole, par le 5-nitroimidazole.

Tableau VI : Résultats d'activité de l'activité antibactérienne des dérivés 2-substitués du 1,3,4-thiadiazole, par le 5-nitroimidazole.

Composé	R ¹	R ²	R ³	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)	
				1 µg/disque	2 µg/disque
Métronidazole	/			(4–21)	(6–19)
1	H	H	H	(17–38)	(18–47)
2	H	Me	H	(18–33)	(19–42)
3	H	H	Me	(15–39)	(20–40)
4	Me	H	Me	(18–49)	(33–50)
5	H	PhCO	H	(6–22)	(8–28)

- Il n'y a pas une grande différence de l'activité entre les composés qui ont un cycle pipérazine non substitué (composé 1) et ceux avec cycle méthylé (composés 2 et 3). [47]
- La substitution 3,5-diméthyle, sur la pipérazine (composé 4), donne l'activité inhibitrice la plus puissante [47].
- L'introduction de N-phényle, N-benzyle, N-acétyl et N-benzoyle sur le cycle pipérazine diminue l'activité anti-*Helicobacter pylori*, sachant que ce dernier (N-benzoyle ; composé 5) a été le composé avec la plus faible activité dans la série [47].

Foroumadi et al ont synthétisé des dérivés du 2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4- thiadiazole (Figure 34) et ont testé leur activité antituberculeuse contre *Mycobacterium tuberculosis*, la souche H37Rv, en utilisant la méthode radiométrique BACTEC 460-TB. La rifampicine est l'antibiotique de référence. Les résultats des tests sont résumés dans le tableau VII [48].



R = Me, Et, (sub.)benzyl

Figure 34 : Structure chimique des dérivés du 2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4- thiadiazole.

Tableau VII : Résultats d'activité de l'activité antituberculeuse des dérivés du 2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4- thiadiazole.

Composé	R	Pourcentage d'inhibition
Rifampicine	/	97 %
1	Me	99 %
2	Et	101 %
3	Benzyle	11 %
4	4-nitro-benzyle	99 %

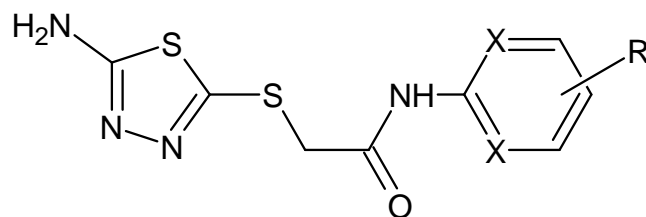
- Les résultats antituberculeux indiquent que les composés ayant un groupe méthylthio ou éthylthio (composé 1 et 2 respectivement) attaché à l'hétérocycle 1,3,4-thiadiazole, sont capables d'inhiber la croissance in vitro de *M. tuberculosis* avec un pourcentage excellent [48].

- Le remplacement du groupe méthyle ou éthyle par un benzyle (composé 3) a conduit à un composé dépourvu d'activité antituberculeuse [48].

- Un degré d'activité variable (de 0 à 99% de l'inhibition de la croissance) a été observé dans la série benzylthio, et seul le composé ayant un groupe 4-nitro-benzylthio (composé 4) a montré une excellente activité antituberculeuse comparable au composé 1 [48].

I.7.d Profil antiviral

Xiaohe et al ont synthétisé une série de dérivés de 2-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)-N-substitué acétamide (Figure 35) et testé leur activité antivirale contre la réplication du VIH-1 dans la culture de cellules MT-4 par méthode ELISA. Les résultats de l'évaluation sont résumés dans le tableau VIII en comparaison avec le médicament de référence, L'azidothymidine (AZT) [49].



X = CH, N

R = H, 2,5-di-F, 3,5-di-CF₃, 4,6-di-OCH₃

Figure 35 : Structure chimique des dérivés de 2-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio) -N-substitué acétamide.

Tableau VIII : Résultats d'activité antivirale contre le VIH-1

Composé	X	R	Concentration inhibitrice médiane IC ₅₀ (μM)
AZT		/	0.016
1	H	H	20.83±1.17
2	H	2,5-di-F	16.10±0.24
3	H	3,5-di-CF ₃	14.93±0.84
4	N	4,6-di-OCH ₃	7.50±1.06

- Le composé substitué avec de di-méthoxy (composé 4), était le plus actif dans cette série.
- L'introduction d'atomes de fluor (composés 2 et 3), ou de groupes méthoxy (composé 4) sur le cycle N-phényle a amélioré l'activité antivirale, tandis que le phényle non substitué (composé 1) a conduit à un dérivé moins puissant [49].
- Le remplacement de 3,5-ditri-fluoro méthyle par 2,5-difluoro, a conduit à une diminution de l'activité [49].

I.7.e Profil anticonvulsivant

Foroumadi et al ont synthétisé une série de dérivés substitués de 2-amino-5- [4-chloro-2- (2-chlorophenoxy) phenyl] -1,3,4-thiadiazole (Figure 36).

Ces derniers ont été testés pour leur activité anticonvulsivante par l'évaluation de leur capacité à protéger les souris contre les convulsions, induites par une dose létale de pentylènetétrazole (PTZ) et un électrochoc maximal (MES), par comparaison au Diazepam, médicament de référence [50].

Les résultats sont illustrés dans le tableau IX [50].

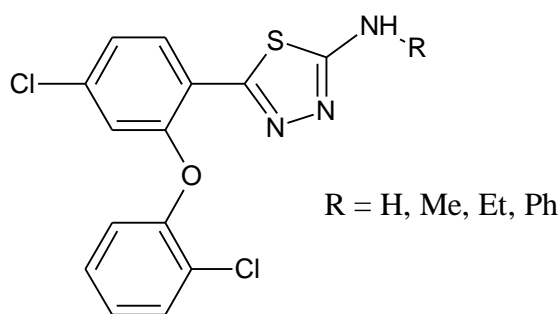


Figure 36 : Structure chimique des dérivés de 2-amino-5- [4-chloro-2- (2-chlorophenoxy) phenyl] -1,3,4-thiadiazole.

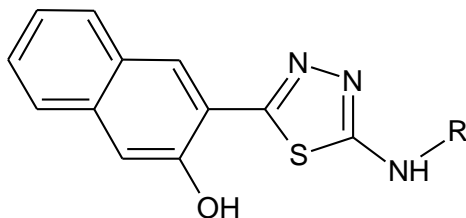
Tableau IX : Résultats de l'activité anticonvulsivante des dérivés aminés du 1,3,4-thiadiazole.

Composé	R	DE ₅₀ mg/kg	
		PTZ	MES
Diazepam	/	1.66 (1.28-2.55)	1.62 (1.28-2.03)
1	H	>100	>100
2	Me	>100	95.52 (91.23-98.66)
3	Et	35.33 (31.22-41.75)	20.11 (18.90-23.45)
4	Ph	>100	>100

- Les résultats montrent que le composé 1, ayant un groupe amino non substitué, était inactif dans les deux tests, PTZ et MES [50].
- Alors que la substitution du groupe amino par un groupe méthyle (composé 2) a conduit à une légère augmentation de l'activité du composé dans la méthode MES [50].
- La présence d'un groupe éthyle dans le composé 3 a augmenté l'activité dans ces deux tests [50].
- D'autre part, la substitution du groupe amino par un groupement phényle (composé 4) a donné un composé inactif aux les deux tests [50].

Par ailleurs, une série de 2,5-disubstitués-1,3,4-thiadiazoles (Figure 37) a été synthétisée par Dogan et al.

Pour leur éventuelle activité anticonvulsivante, ces composés ont été évalués par le degré de protection offert contre les convulsions induites par le pentylènetétrazole (PTZ) chez la souris. Ces résultats ont été comparés à ce du valproate de sodium en tant que médicament pharmacologique standard. Les résultats sont résumés dans le tableau X [51].



R= éthyle, phénéthyle, phényle, p-bromophényle, p-chlorophényle, p-fluorophényle, m-fluorophényle, p-méthoxyphényle, p-méthylphényle, m-trifluorométhylphényle

Figure 37 : Structure chimique des dérivés de 2,5-disubstitués-1,3,4-thiadiazoles.

Tableau X : Résultats de l'activité anticonvulsivante des dérivés de 2,5-disubstitués-1,3,4-thiadiazoles.

Composé	R	Protection (%)
Valproate de sodium	/	80
1	Éthyle	90
2	m-fluorophényle	70
3	phényléthyle	20

- Les composés 1 et 2 ont montré une protection maximale (90 et 70%, respectivement) en comparant au valproate de sodium (80%) [51].
- La substitution par le phényléthyle (composé 3) a conduit à une protection réduite [51].

II.1 Généralités

L'oxazole (figure 38) est une unité structurale répandue dans les produits naturels de diverses sources, les intermédiaires synthétiques et les produits pharmaceutiques de manière plus remarquable. De nombreux composés macrocycliques provenant de bactéries ou d'origine marine avec des unités oxazole présentent une activité anticancéreuse, antimicrobienne, anti hyperglycémique (Aleglitazar), anti-inflammatoire (Oxaprozine) (Figure 1) [52].

Richard .H a décrit, pour la première fois, la chimie des oxazoles en 1945 alors que la molécule mère était encore inconnue. Un intérêt significatif pour la chimie des oxazoles a été ravivé dans un effort pour synthétiser la pénicilline, lorsque cette molécule antibiotique fascinante était censée contenir un hétérocycle oxazole. De cette façon, des aspects de la chimie de l'oxazole, qui n'avaient reçu que peu ou pas d'attention auparavant, ont été étudiés et publiés en 1949 [53].

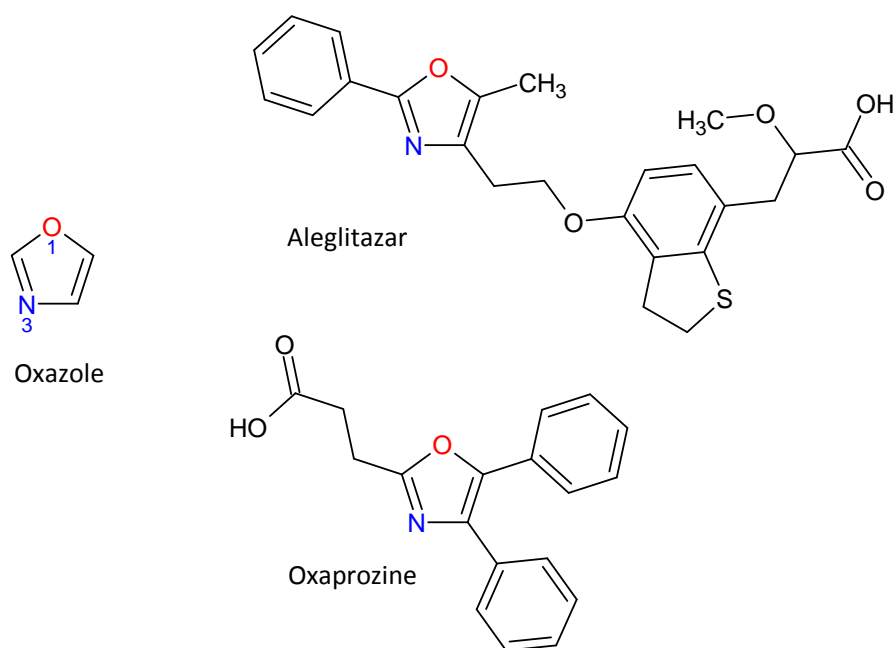


Figure 38 : Structure chimique du 1,3-oxazole, aleglitazar et oxaprozine

II.2 Structure chimique et nomenclature

○ Structure chimique

L'oxazole proprement dit est le 1,3-oxazole tandis que l'isoxazole est le 1,2-oxazole (figure 39) [54].

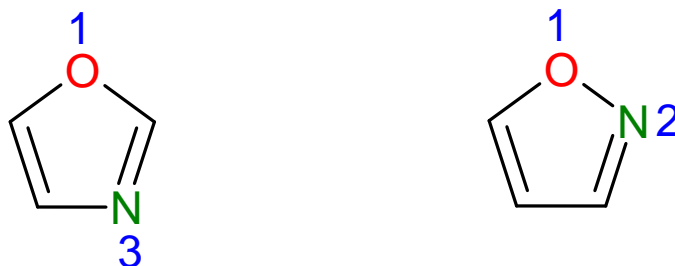


Figure 39 : Structure chimique de l'oxazole et l'isoxazole

Il existe d'autres dérivés dihydrogénés (oxazolines et isoxazolines) et tetrahydrogénés (oxazolidines et isoxazolidines) apparaissent dans de nombreux médicaments (figure 40) [54].

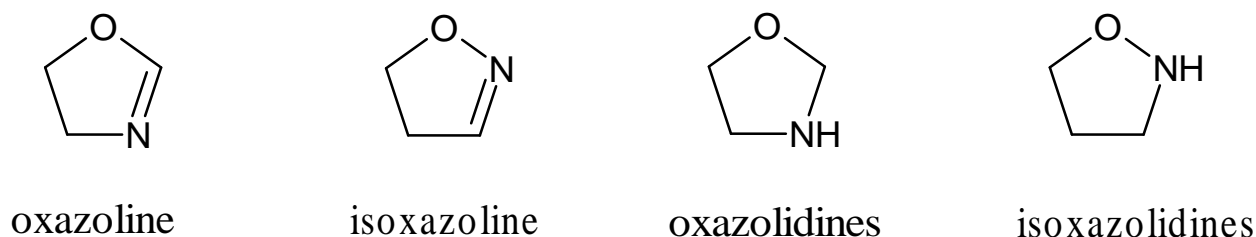


Figure 40 : Structure chimique de l'oxazoline, l'isoxazoline, l'oxazolidine et isoxazolidine

- **Formule brute :** C_3H_3NO
- **Noms chimiques :**
 - **Nom IUPAC :** 1,3-oxazole
 - **Autre :** Oxazole
 - **N° CAS :** 288-42-6

II.3. Différentes méthodes de synthèse des oxazoles

Les 1,3-oxazoles substitués en positions 4, 5 ou rarement en 2 peuvent être synthétisés selon plusieurs méthodes, parmi elles, on peut citer :

II.3.a. Synthèse de Van Leusen

La synthèse d'oxazole de Van Leusen permet la préparation des oxazoles 5-substitués à partir des aldéhydes par réaction avec l'isocyanure de tosylméthyle (TosMIC) [55].

La réaction est entraînée par la réactivité unique du TosMIC, qui comprend des protons acides de l'acide sulfénique comme groupe partant et un groupe isocyano qui contient un atome de carbone oxydable (Figure 41) [55].

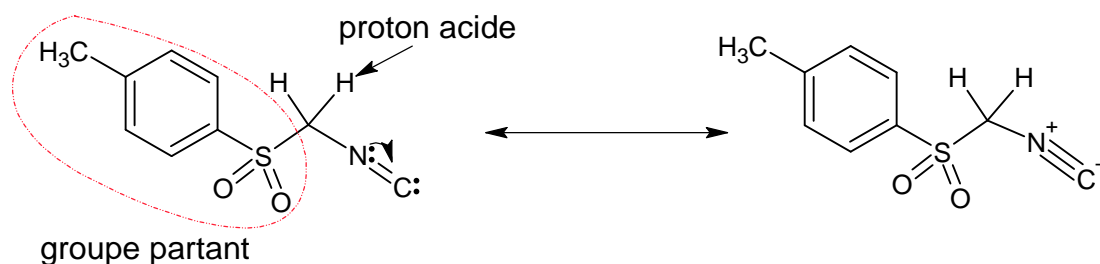


Figure 41 : Structure chimique et tautomérie du TosMIC

Après l'addition du TosMIC déprotoné à l'aldéhyde et la formation de liaison entre le groupe hydroxy résultant et le groupe isocyano, l'oxazoline est produit comme un intermédiaire (figure 42) [56].

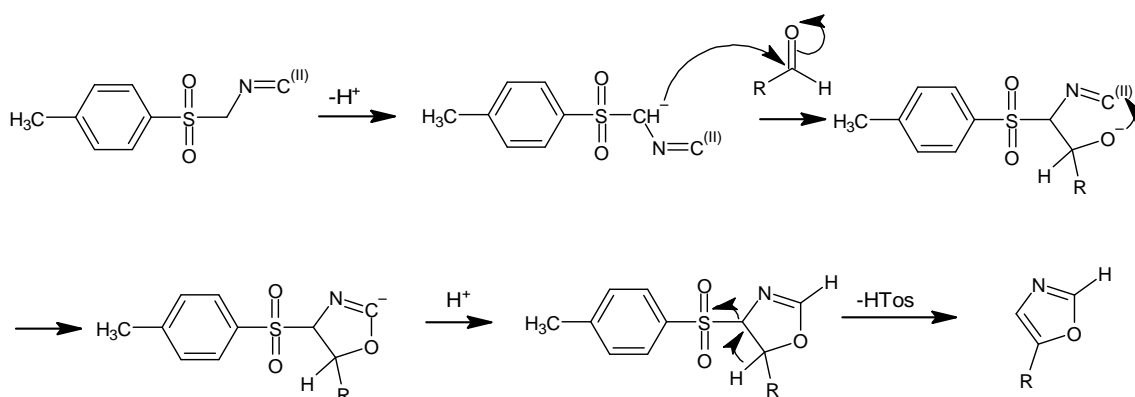


Figure 42 : Mécanisme réactionnel de synthèse de l'oxazole 5-substitué selon la méthode de Van Leusen

II.3.b. Synthèse des oxazoles 2,5-disubstitués à partir des arylacétylènes

Un mécanisme possible de cette transformation a été proposé en prenant la réaction du phénylacétylène (A) et l'acide 2-amino-4-méthylpentanoïque (C') comme exemple. Le substrat phénylacétylène est converti en intermédiaire (B), le dérivé du α -iodo acétophénone, en présence du I_2 et Cu (II). Par la suite, le réactif (B) est oxydé par le DMSO en phénylglyoxal (C). Ensuite, l'acide aminé (C'), la leucine, réagit avec (C) pour donner (D), qui subit, après une décarboxylation, une transposition sigmatropique [1,5]-H. Enfin, l'intermédiaire (E) passe par une cyclisation intramoléculaire suivie d'une oxydation aboutissant à l'oxazole désiré (figure 43) [57].

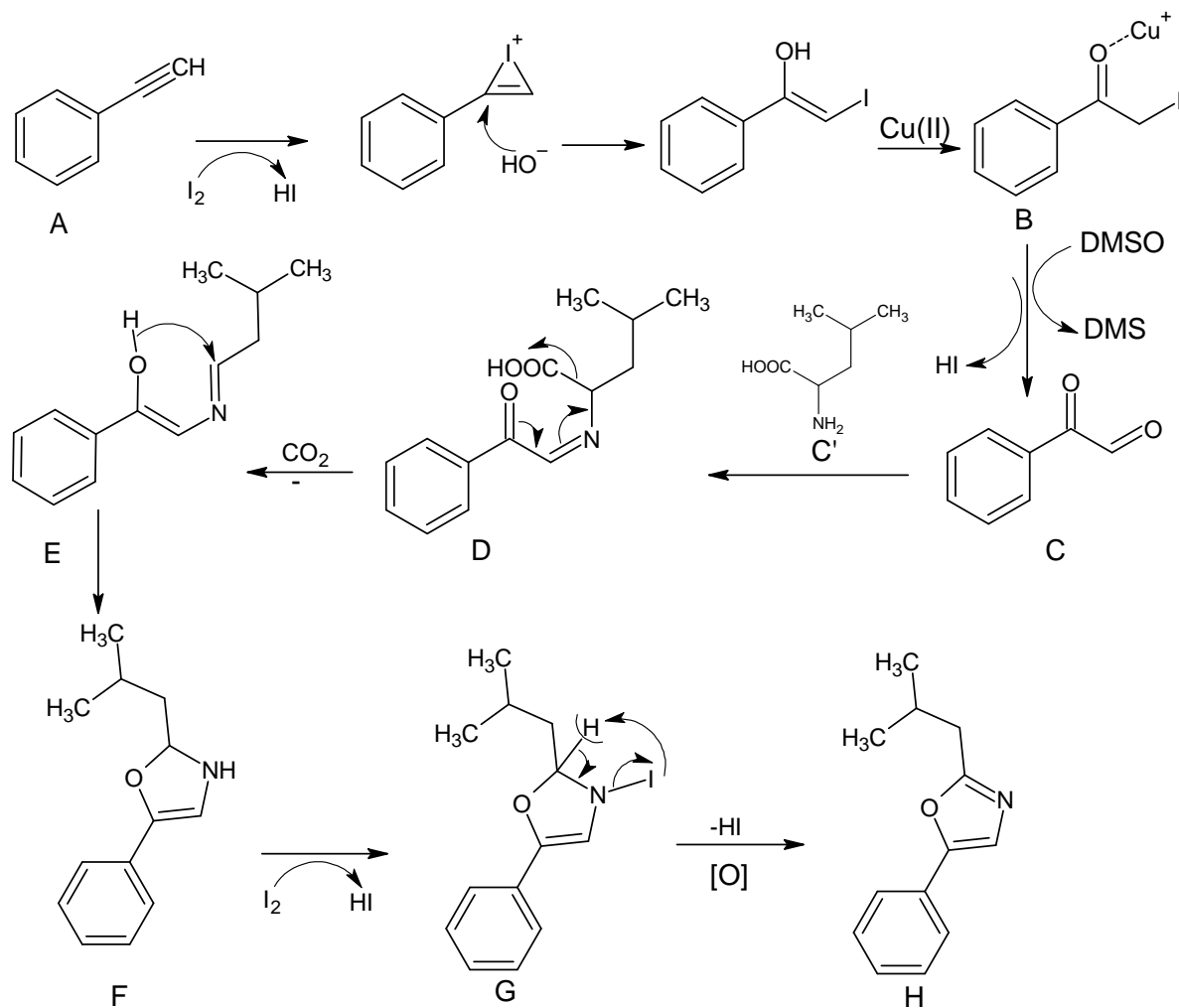


Figure 43 : Mécanisme réactionnel de synthèse de l'oxazole 2,5-disubstitué à partir du phénylacétylène

II.3.c. Synthèse d'oxazol-5-yléthanone 2-substitué

Cette extension méthodologique à trois composants commence par l'amidation du prop-argylamine (B) avec des chlorures d'acide (A), suivie par l'alcynylation des chlorures d'acide avec les propargylamides (C) pour donner les alcynone (D) [58].

En ajoutant un équivalent d'acide p-toluènesulfonique monohydraté (PTSA · H₂O) et d'alcool tert-butyle au mélange réactionnel et en chauffant doucement, l'alcynone (D) cyclo-isomérisse pour fournir l'oxazol-5-yléthanone substitué (E) (Figure 44) [58].

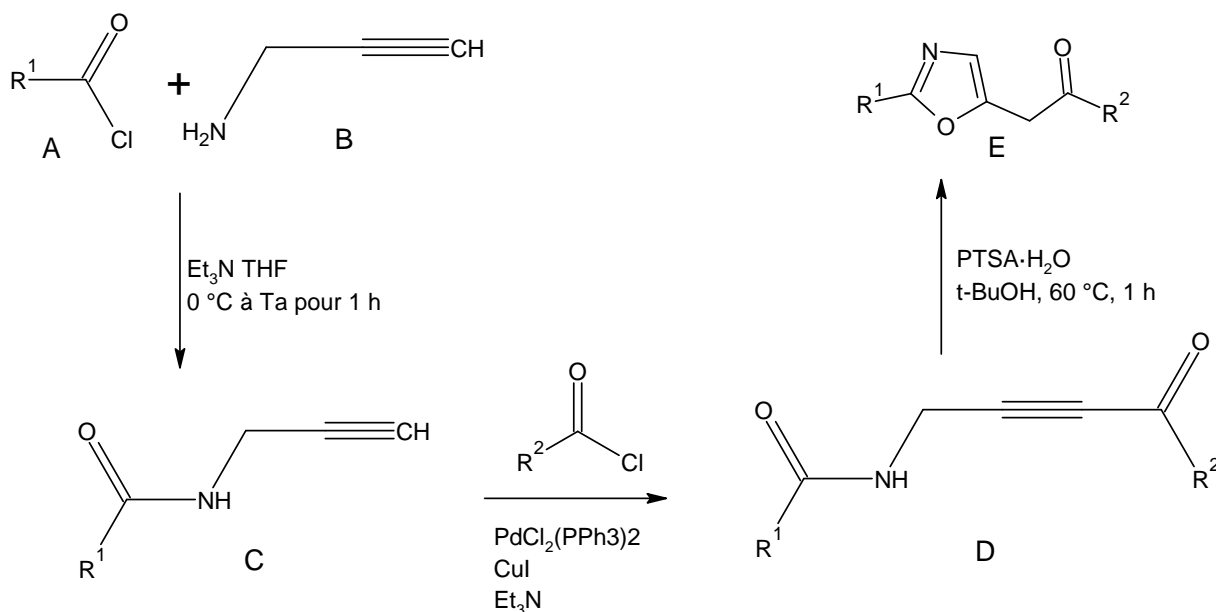


Figure 44 : Synthèse à trois composantes de l'oxazol-5-yléthanones 2-substitués

II.3.d. Synthèse des 4-aminooxazoles à partir du N-acyl pyridinium-N-aminides

L'aminide (C) est synthétisé à partir de son ester méthylique respectif (A) en utilisant de l'iodure de 1-aminopyridinium (B) et du carbonate de potassium.

La cycloaddition formelle dipolaire catalysée par l'or entre le N-hétéroaryl-N-acyl aminide (C) et un ynamide (D) produit des dérivés de 4-aminooxazole (E). L'aminide fournit le carbone C-2 de l'oxazole, tandis que l'ynamide équipe les carbones C-4 et C-5 (Figure 45) [59].

Le groupe fonctionnel tert-butoxycarbonyle, est un groupe protecteur des amines (α -amine ou chaîne latérale, le cas échéant) ou des acides aminés dans la synthèse peptidique. Sa formule moléculaire est $[(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-]$, il forme un carbamate en s'ajoutant sur une amine.

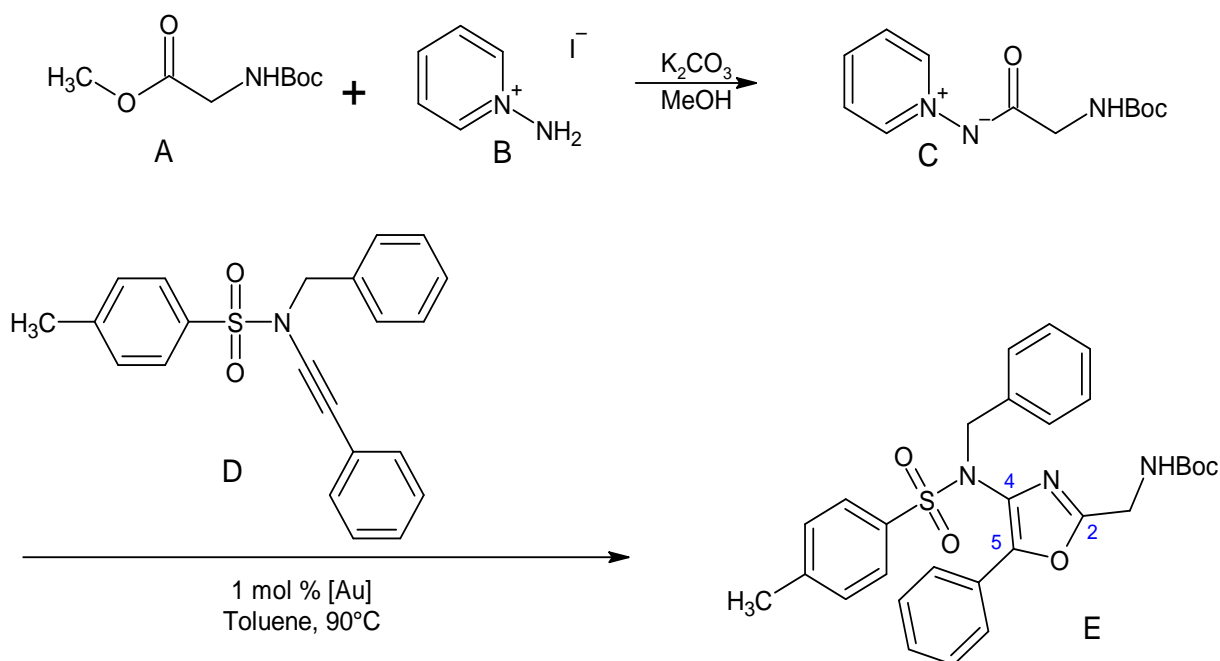


Figure 45 : Synthèse du 4-aminooxazoles par une cycloaddition dipolaire formalisée catalysée par l'or

II.3.e. Synthèse des oxazoles 2,4,5-substitués par cyclisation oxydative catalysée par le Pd

Cette synthèse utilise le N- (1-phénylvinylyl) acétamide (A) et l'iodobenzène (B) comme substrats ; effectuée en présence de $Pd(OAc)_2$ et d' Ag_2CO_3 dans du 2,2,2-Trifluoroéthanol à 100 ° C pendant 12 h, le produit souhaité (2-méthyl-4,5-diphényloxazole (C)) est obtenu avec le meilleur rendement (78%) (Figure 46) [60].

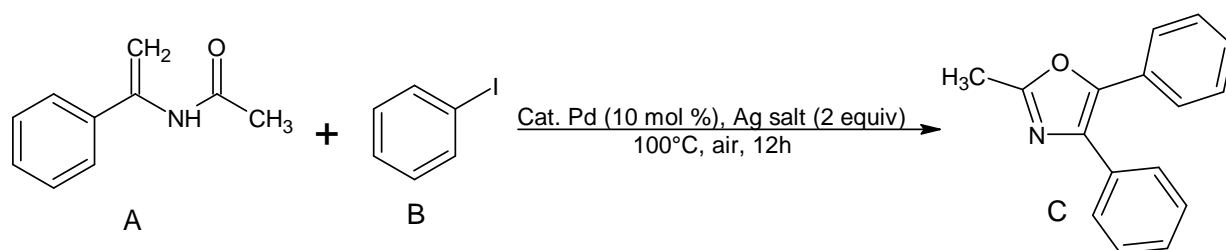


Figure 46 : Synthèse d'un oxazole 2,4,5-substitués par cyclisation oxydative catalysée par le Pd.

II.4. Propriétés physiques de l'oxazole et dérivés

L'oxazole est un liquide clair à jaunâtre avec une odeur de pyridine. Il est soluble dans l'alcool et l'éther et légèrement soluble dans l'eau. [61] son point de fusion varie de -87 à -84 ° C, son point d'ébullition est de 69 à 70 ° C avec une densité de 1,05 à 25 ° C [62].

➤ **Etude spectrale**

Vu que l'oxazole se présente sous forme liquide, l'étude spectrale va s'intéresser plutôt à d'autres dérivés solides.

La spectroscopie infrarouge, la résonance magnétique nucléaire et la spectroscopie de masse de certains dérivés seront résumés comme suit :

- **Spectroscopie infrarouge (IR)**

Les spectres infrarouges des dérivés substitués de l'oxazole rapportent, en général, la présence de plusieurs bandes d'absorption, caractéristiques des liaisons de l'hétérocycle, à des nombres d'ondes spécifiques. La plus stable se situe entre 1555 et 1587 cm^{-1} , il s'agit d'une forte bande d'absorption caractéristique de la vibration d'élongation (ou de valence) de la liaison N = CO [63].

La variation de la nature des substituants sur l'oxazole influe énormément sur l'allure du spectre infrarouge en termes de l'intensité d'absorption et la longueur d'onde. Ainsi, chaque dérivé substituer d'oxazole produit un spectre infrarouge caractéristique et différent des autres.

- **Résonance magnétique nucléaire (RMN)**

Le spectre de résonance magnétique nucléaire à protons (RMN H) de l'oxazole, dans CCl_4 à 300 MHz, est représenté dans la figure 11 selon la référence "spectral database for organic compounds".

La RMN H est bien établie : les protons du cycle sont déblindés et $\text{H}_2 > \text{H}_5 > \text{H}_4$. Le déplacement chimique de H_4 est généralement le moins affecté par la substitution dans le cycle, mais est plus fortement affecté par les groupes en C5 plutôt que C2 (Figure 47).

De même, les solvants plus polaires ont tendance à légèrement déshydrater H_2 . Les constantes de couplage entre protons sur l'hétérocycle oxazole sont souvent notées. J_{4-5} est généralement le plus grand, allant de 0,75 à 1,5 Hz. J_{2-5} est généralement de 1 Hz, tandis que J_{2-4} est $< 0,5$ Hz. Ces valeurs peuvent varier avec différents solvants.[64]

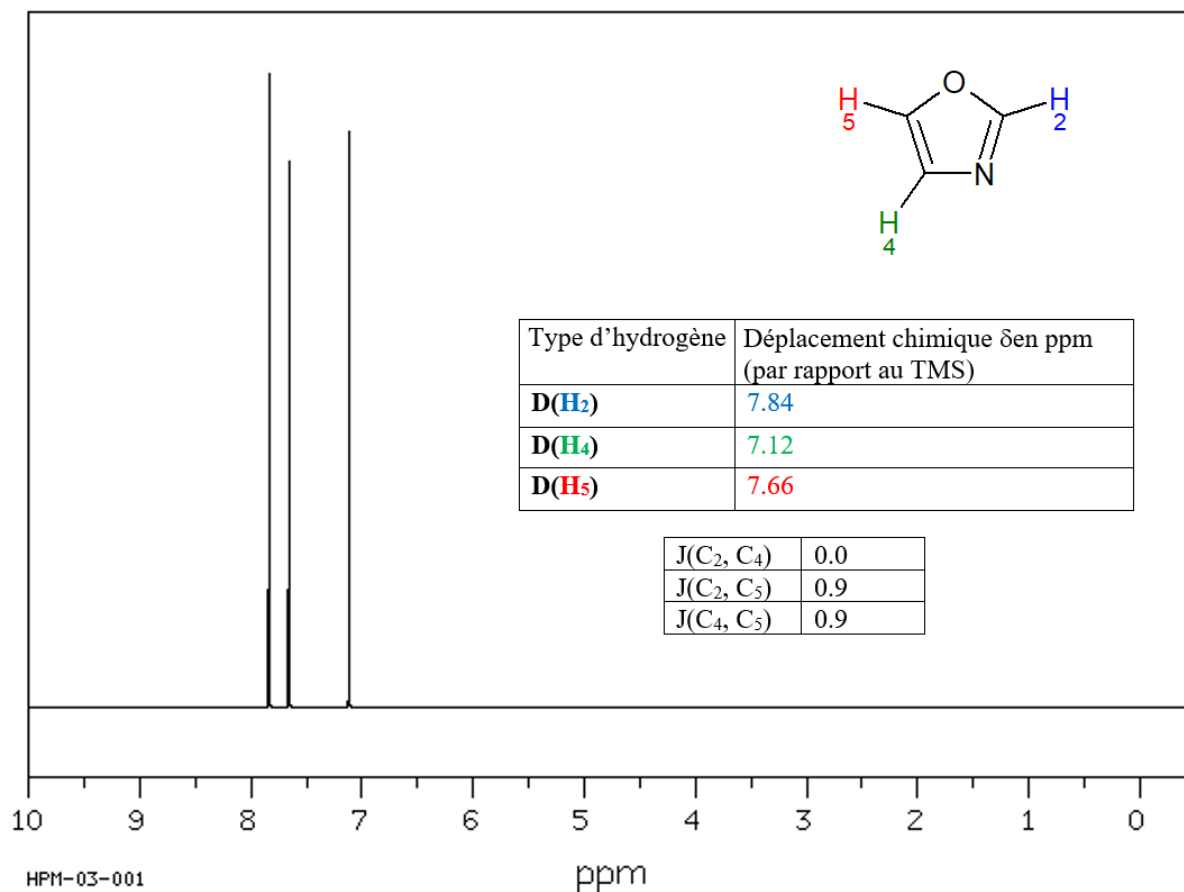


Figure 47 : Spectre RMN 1H de l'oxazole dans CCl₄ à 300 MHz avec attribution des pics. [66].

• Spectroscopie de masse

L'oxazole se décompose en quatre ions de masse m/e 68,42,41 et 40 (Figure 48).

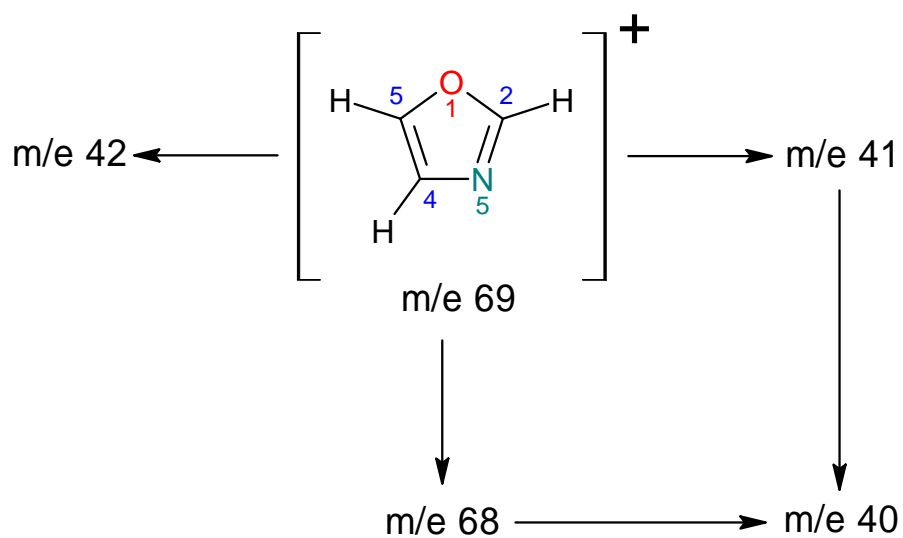


Figure 48 : Fragmentation de l'oxazole par spectroscopie de masse [66].

En fait, la fragmentation est plus complexe qu'on ne le supposait. La filiation entre les différents fragments ionisés est obtenue par une recherche systématique des pics métastables. La méthode appelée "mass analysed ion kinetic energy" (m.i.k.e.) et celle mise au point par Jennings ont permis d'établir le diagramme représenté sur la figure 49 [65].

Aucun pic métastable n'accompagne la formation des ions $[M - H]$ et $[M - HCN]$. Les origines de l'ion de masse m/e 41 sont multiples. Le pic correspondant est due essentiellement à l'ion $[M - CO]^+$ et partiellement des ions $[M - H_2CN]^+$ provenant de ruptures successives [65].

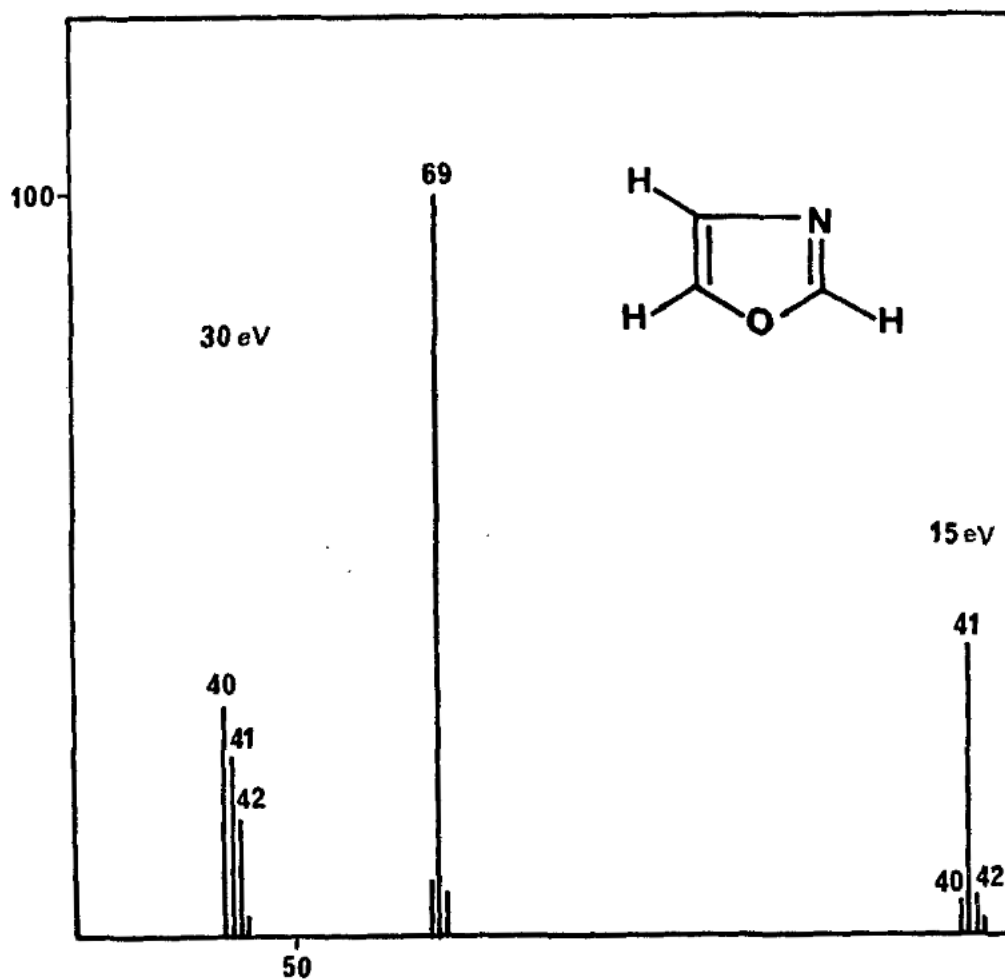


Figure 49 : Spectre de masse de l'oxazole [66]

II.5. Propriétés chimique et réactivité de l'oxazole et ses dérivés

L'oxazole présente une réactivité riche et variée, ce qui permet une fonctionnalisation au niveau de chaque atome du cycle autre que l'oxygène. Les oxazoles sont faiblement aromatiques et, en tant que tels, présentent des réactions caractéristiques à la fois des

substitutions électrophiles aromatiques (telles que la bromation, la nitration et les réactions de Friedel et Crafts) ainsi que des réactions d'addition sur la double liaison C₄=C₅ qui perturbent le caractère aromatique de l'hétérocycle (Figure 50). Ces mécanismes concernent aussi les dérivés substitués de cet hétérocycle [64].

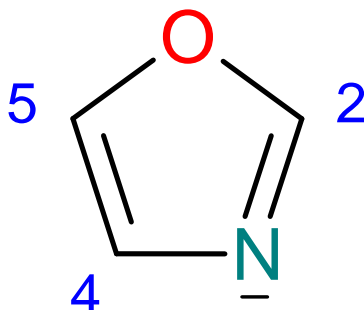


Figure 50 : Structure chimique de l'oxazole

II.5.a. Basicité

Les oxazoles sont des bases faibles et leurs propriétés basiques sont similaires à celles des autres amines faibles, en général, et à celles de la pyridine, en particulier. Tous les oxazoles connus forment des sels avec des réactifs acides. A noter quand même que le 2,5-diméthylloxazole ne parvient pas, comme la pyridine, à faire virer le rouge de tournesol au bleu vu sa faible basicité (figure 51) [66].

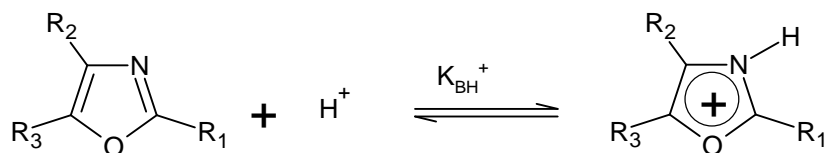


Figure 51 : Basicité du dérivé 2,4,5-trisubstitué de l'oxazole

II.5.b. Formation de sel

La tendance des oxazoles à former des sels avec divers réactifs est une propriété qui est due à leur caractère basique. Les chlorures sont mieux préparés en faisant passer du chlorure d'hydrogène dans une solution étherée absolue de l'oxazole, mais le benzène a également été utilisé comme milieu réactionnel. Parfois, le chlorhydrate se sépare de la solution concentrée d'acide chlorhydrique. Le chlorhydrate de 2,4-diméthylloxazole a été obtenu par évaporation d'une solution d'acide chlorhydrique. Les autres sels qui ont été préparés sont les chloroaurates, les chloroplatinates, le mercurichlorure, les chromates, sulfates, nitrates et picrates [66].

II.5.c. Stabilité dans les acides et les bases

La stabilité de l'hétérocycle oxazole vis-à-vis de l'hydrolyse acide a déjà été mentionnée comme une propriété qui nécessite une évaluation minutieuse. La préparation des oxazoles et leurs transformations qui sont effectuées dans de l'acide aqueux sans détruire l'hétérocycle oxazole seront considérées en premier (tableau XI). Les données expérimentales disponibles indiquent que l'hétérocycle oxazole n'est pas si sensible à l'acide aqueux qu'il est nécessaire d'éviter les conditions acides lors de la préparation des oxazoles ou qu'il n'est pas pratique d'effectuer des transformations d'oxazoles impliquant des réactifs acides [66].

Tableau XI : Stabilité des dérivés substitués de l'oxazole dans le HCl dans diverses conditions

Oxazoles	Conditions	Résultat
2,5-Diméthyl-oxazole	15% HCl, 6 h, 100° C.	Récupération quantitative de l'oxazole inchangé.
2-(o-Nitrophenyl)oxazole	HCl concentré, ébullition.	Récupération d'une grande partie de l'oxazole inchangé.
2,5-Diméthyl-oxazole	HCl concentré, plusieurs heures, 150° C.	Oxazole non modifié.
2,4,5-Triphehyloxazole	HCl concentré, 240° C	Après une longue exposition, décomposition de l'oxazole
2,4,5-Tri(nitrophenyl)oxazole	HCl concentré, 7 heures, 245° C.	Oxazole inchangé.

Les oxazoles sont pour la plupart assez stables vis-à-vis des alcalins et à cet égard, ressemblent à d'autres composés hétérocycliques apparentés, y compris les furannes. Le 2-méthyl-5-phényloxazole ne montre aucune réaction avec l'hydroxyde de potassium alcoolique à 200 ° C. Et le 2,5-diméthyl-oxazole est inchangé et peut être récupéré quantitativement après 6 heures de traitement avec 10% d'hydroxyde de sodium à 100 ° C [66].

II.5.d. Oxydation

Les oxazoles sont facilement attaqués par des agents oxydants tels que le permanganate dans une solution acide, alcaline ou neutre ; acide chromique ; eau de brome ; hypobromite ;

chlore dans l'alcool ou l'acétone et l'acide nitrique. Ces réactifs attaquent les oxazoles ayant des substituants aromatiques ou aliphatiques. Le résultat habituel est le clivage de l'hétérocycle oxazole [66].

II.5.e. Réactions électrophiles

En général, sur le plan théorique, l'hétérocycle oxazole est déficient en électrons et, en tant que tel, il ne peut subir aucune substitution électrophile. Cependant, les résultats expérimentaux et des calculs indiquent que l'ordre de réactivité doit être selon $C_4 > C_5 > C_2$. Des exemples de deutération, halogénéation, nitration et acylation de Friedel-Crafts ont été reportés [64].

- Deutération de l'oxazole

Venkatasubramanian et Krishnamachari ont obtenu le (2D)oxazole exclusivement à partir du (2H)oxazole en utilisant l'acide trifluoroacétique deutéré et oxyde de deutérium (Figure 52) [64].

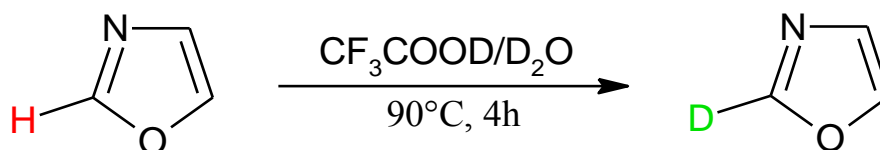


Figure 52 : Deutération de l'oxazole en C2

La substitution électrophile en position 2 est généralement obtenue en utilisant préalablement le 2-(triméthylsilyl) oxazole (figure 53) [64].

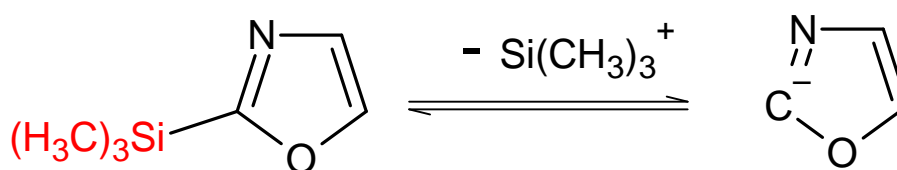


Figure 53 : Structure chimique de 2-(triméthylsilyl) oxazole

- Nitration des dérivés des oxazoles

La nitration des phényloxazoles a l'inconvénient de présenter, en parallèle une réaction parasite par la fixation d'un groupe nitro sur le cycle benzénique. Le rendement de nitration du 2,5-diphényloxazole est presque quantitatif, tandis que celui des autres oxazoles varie entre 77

et 90%. Ces valeurs démontrent une stabilité de l'intégrité de l'hétérocycle oxazole vis-à-vis de l'oxydation par l'acide nitrique [66].

Les aminooxazoles activés subissent une nitration sur l'hétérocycle mais la présence de substituants phényle conduit à des dérivés dinitro. L'alternative à la nitration directe est une réaction de substitution impliquant le déplacement d'un substituant labile avec du nitrite (Figure 54) [67].

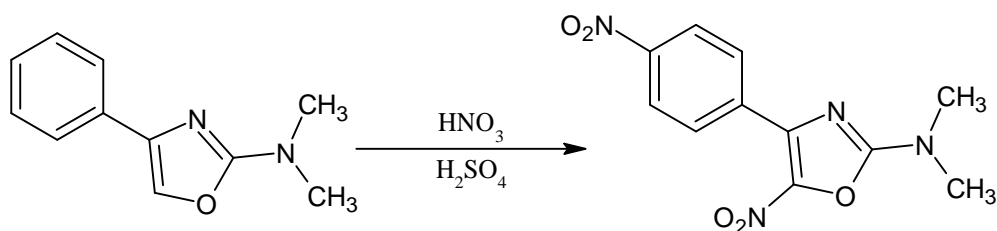


Figure 54 : Nitration du 3-phényloxazole

La préparation du nitrooxazole a été effectuée via l'iodooxazole ou bromooxazole. La figure 19 implique une iodation de l'oxazole suivie d'un remplacement de l'iode en utilisant le tétraoxyde de diazote. La réaction directe avec ce réactif échoue. On a noté aussi que ce schéma ne fonctionne pas avec les 4-aryloxazoles ortho-substitués qui ne se mercurent pas en position 5, probablement en raison d'effets stériques (figure 55) [68].

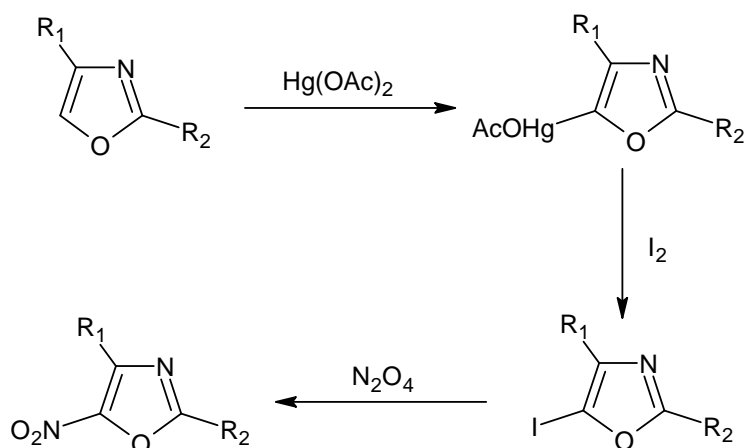


Figure 55 : Nitration des oxazoles 1,3-substitués

II.6. Activités biologiques des dérivés de l'oxazole

Les oxazoles sont présents dans divers agents anti progestatifs, antimicrobiens, anticancéreux, antituberculeux, anti-inflammatoire, antidiabétiques, antiobésité et antioxydants (figure 56) [69].

Ces dérivés d'oxazole, pharmacologiquement actifs, ont attiré de nombreux chercheurs afin d'explorer cet échafaudage pour la conception et le développement de nouveaux agents thérapeutiques potentiels. Un grand nombre de molécules, contenant de l'oxazole synthétique, ont été rapportées au cours de la période d'expansion des profils pharmacologiques. Certaines d'entre elles ont montré un pouvoir thérapeutique prometteur et se sont qualifiées pour des évaluations précliniques et cliniques [67].

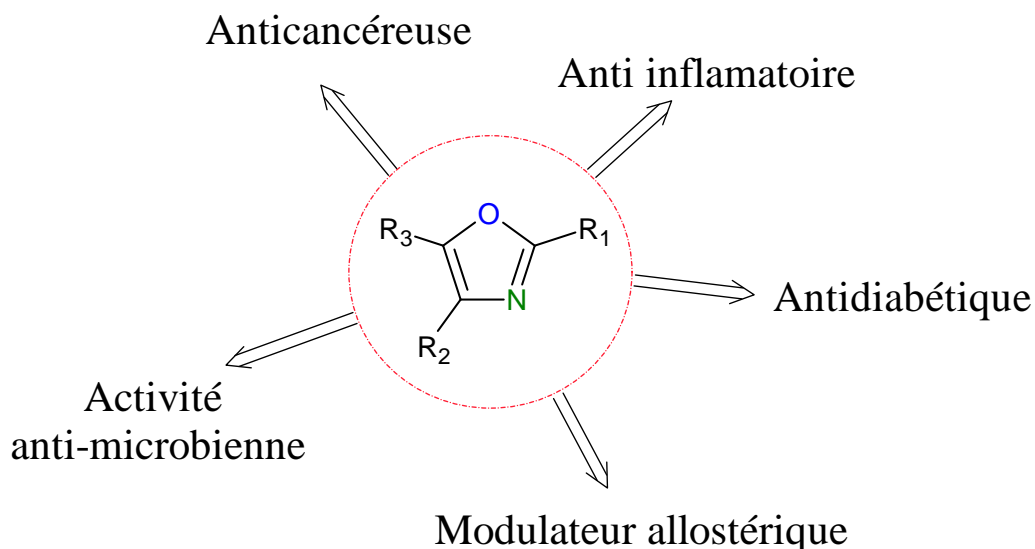


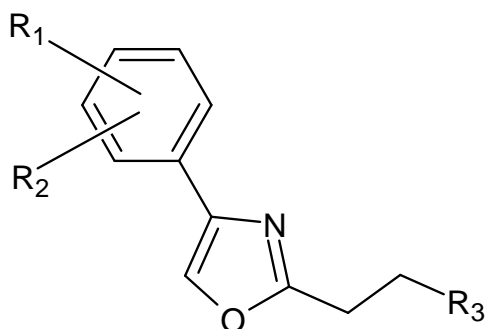
Figure 56 : Différentes activités des oxazoles

II.6.a Activité anticancéreuse

Une série de nouveaux dérivés de l'oxazole, contenant en position 5 à la fois des substituants électrodonneurs et électroattracteurs, a été synthétisée. Ces substances ont été considérées comme des pharmacophores anticancéreux potentiellement actifs dans le panel de la lignée de cellules tumorales humaines provenant de neuf types de cancer, comprenant celui du poumon, côlon, mélanome, rein, ovaire, cerveau, leucémie, sein et prostate [70].

II.6.b Activité antidiabétique

Des composés oxazolés possèdent une activité anti hyperglycémiant, en améliorant la tolérance au glucose. Ils sont donc utiles comme agents antidiabétiques (figure 57) [71].



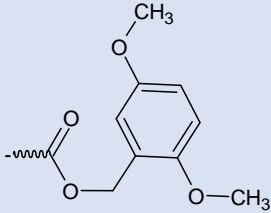
Numéro du composé	R ₁ ; R ₂	R ₃
1	4-CF ₃ ; H	C ₂ H ₅
2	4-Cl ; H	
3	4-Cl ; H	COOH
4	3-Cl ; 4-Cl	COOH
5	4-OCF ₃ , H	COOH
6	4-isopropyl ; H	COOH
7	3-Cl	CHOH

Figure 57 : Structure de base des oxazoles a activité antidiabétique

II.6.c Activité anti-inflammatoire

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines constitue le principal mécanisme d'action anti-inflammatoire de l'oxaprozine (un dérivé commercialisé de l'oxazole (Figure 58)). Ce composé bloque la synthèse des prostaglandines par inhibition sélective de la COX-1[72].

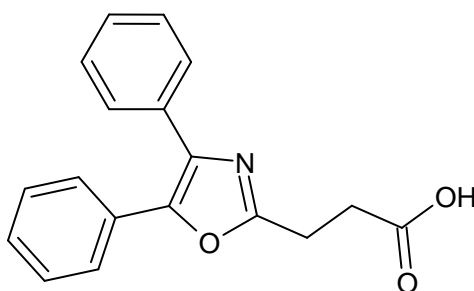


Figure 58 : Structure chimique de l'oxaprozine

II.6.d Activité anti-neuropathique

On a pensé que l'agrégation de la protéine β -amyloïde ($A\beta$), en particulier sa variante de 42 résidus ($A\beta_{42}$), joue un rôle direct dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Des niveaux inférieurs d' $A\beta$ dans le cerveau devraient être un traitement utile [67].

Un dérivé phényle oxazolé du iodo imidazo [1,3-a] pyridine (figure 59) a montré une forte affinité pour la $A\beta$ humaine synthétique (1–40), avec la valeur IC_{50} de 1,08 nM, et la valeur $\log D_{7,4}$ de ce composé a suggéré qu'il peut avoir des propriétés de perméabilité cérébrale appropriées [67].

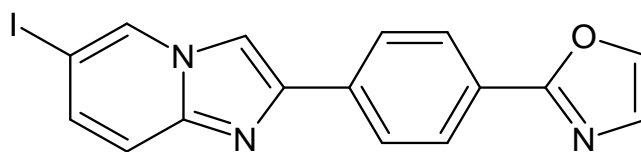


Figure 59 : Structure chimique d'un dérivé phényl oxazolé du iodo imidazo [1,2-a] pyridine

Par ailleurs le phényle oxazole attaché un groupement sulfonamide (figure 60) pourrait fortement inhiber la formation de $A\beta_{42}$ ($IC_{50} = 1,54 \mu M$) sur $A\beta_{40}$ et Notch (tous deux $IC_{50} > 10 \mu M$) [73].

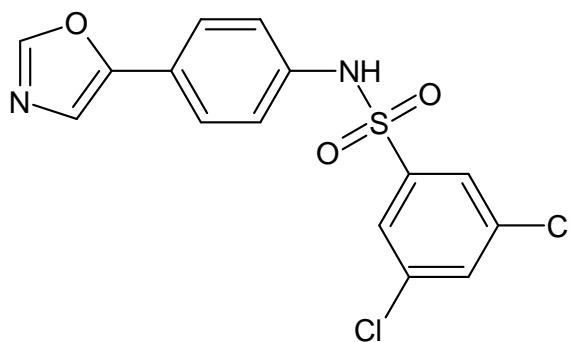


Figure 60 : Structure chimique d'un dérivé phényle oxazole sulfonamide

II.6.e Activités antibactériennes et antifongiques

Chilumula et al ont synthétisé des dérivés de 2-[2-(arylidene amino) oxazol-4-yl amino] benzoxazole-5-carboxylate de méthyl (figure 61), et testé leur activité antimicrobienne contre le *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis* ; ainsi que l'activité antifongique contre *Candida albicans* et *Aspergillus niger* [74].

Ces composés ont montré de bonnes activités, en comparaison avec les médicaments standards, l'ampicilline et l'alotrimazole [74].

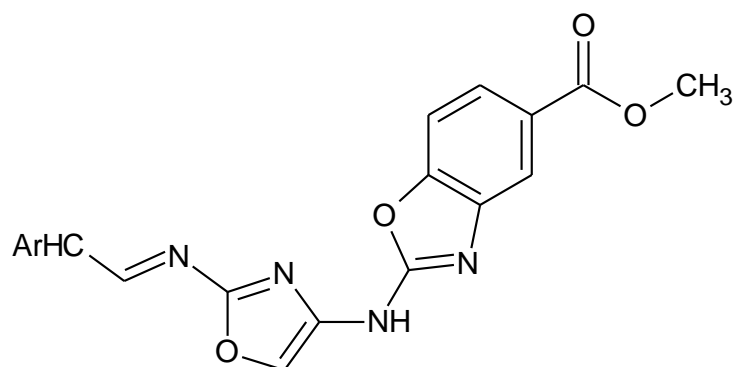
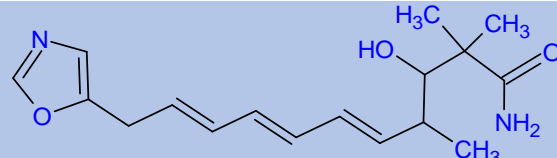
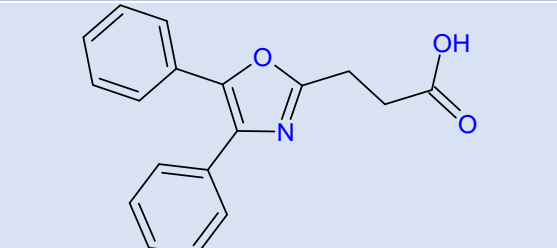
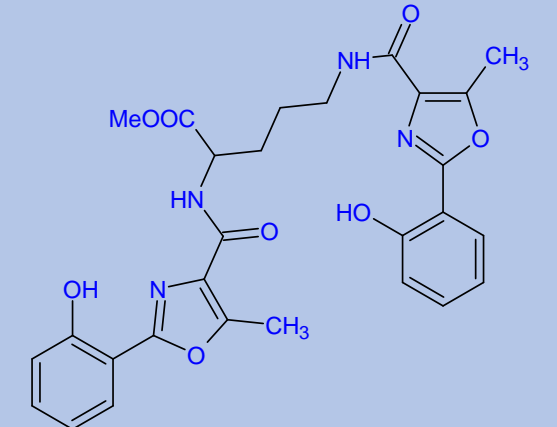
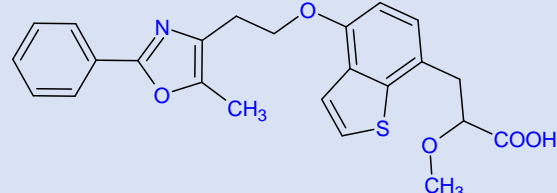
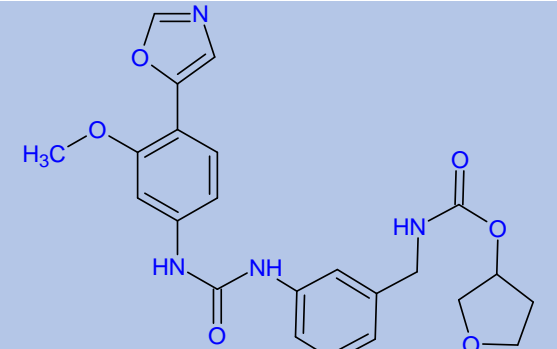


Figure 61 : Structure chimique des dérivés de 2-[2-(arylidene amino) oxazol-4-yl amino] benzoxazole-5-carboxylate de méthyle

Le tableau suivant (XII) résume les structures chimiques de quelques dérivés de l'oxazole présentant une activité biologique.

Tableau XII : Structures chimiques de quelques dérivés de l'oxazole biologiquement actifs

Médicament (DCI)	Structure	Forme galénique	Activité
Pimprinin		Comprimé	Antibactérienne
Texamine		Sirop	Inhibitrice de la peroxydation lipidique
Bengazole A		Comprimé	Antifongique Antihelminthique
Martefragin A		Comprimé	Inhibitrice de peroxydation lipidique

Inthomycin C		Sirop	Antibiotique
Oxaprozin		Comprimé	Anti-inflammatoire non stéroïdien
BE70016			Antitumorale
Aleglitazar		Comprimé	Hypoglycémique
Merimepodib		Solution injectable	Immunosuppressive

II.7. Relation structure activité des dérivés de l'oxazole

Ayant des atomes d'azote et d'oxygène dans l'hétérocycle aromatique à cinq chaînons, les composés oxazole sont facilement capables de se lier à une variété d'enzymes et de récepteurs dans des systèmes biologiques via diverses interactions non covalentes, et présentent ainsi des activités biologiques polyvalentes [75].

II.7.a Profil anticancéreux

Liu et al. ont synthétisé et évalué l'activité anticancéreuse des dérivés d'oxazole 2,4,5-trisubstitués (figure 62). Cette activité a été testée contre les cellules de cancer de la prostate humaine (PC-3) et les cellules du carcinome épidermoïde humain (A431) en comparant les résultats avec le médicament standard 5-fluorouracile. Les résultats des meilleurs composés sont résumés dans le tableau XIII [76].

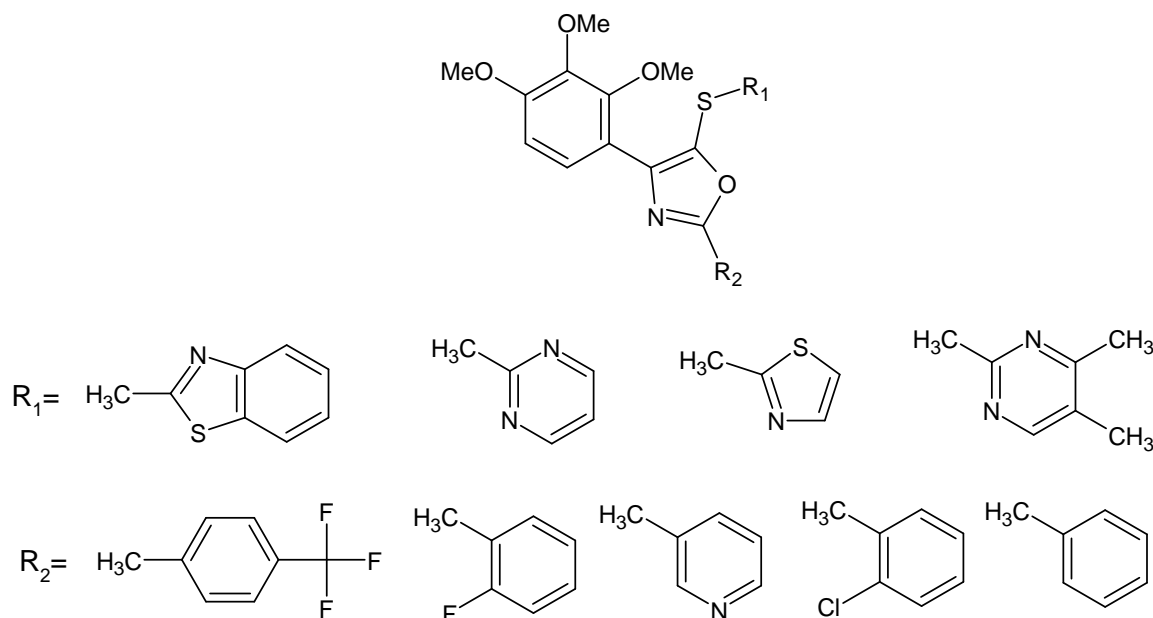
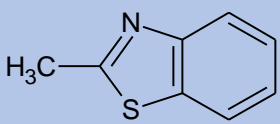
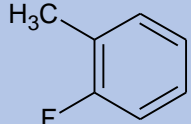
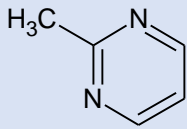
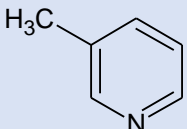
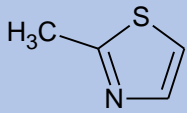
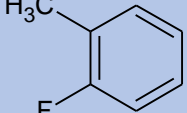


Figure 62 : Structure chimique des dérivés de l'oxazole 2,4,5-trisubstitués testés contre l'activité cytotoxique

Tableau XIII : Résultats du test antiprolifératif des dérivés de l'oxazole 2,4,5-trisubstitués

Composé	R ₁	R ₂	CI50 (uM)	
			PC-3	A431
5-fluorouracil	/	/	0.016	0.018
1			0.0030	0.0031

2			0.0047	0.0076
3			0.0035	0.0026

- D'après les résultats, il est évident que les composés 1, 2 et 3 ont l'activité inhibitrice la plus forte contre les deux lignées cellulaires testées [76].
- À partir des structures moléculaires des composés 1 et 3, on remarque qu'ils ont un groupe de substitution R₂ identique, on peut conclure alors que le groupe fluorophényle a un effet important sur l'activité antiproliférative [76].
- De plus, il est notable que les composés 1 et 3 contenaient des substituants avec un atome de soufre en position R₁, en les comparant aux composés ne renfermant un soufre, ces deux composés présentent une activité inhibitrice nettement mieux [76].

Une autre étude a décrit la synthèse de nouveaux dérivés de l'acide hydroxamique contenant du 2-benzamido-1,3-oxazole (Figure 63) par Duong et al. Leur activité anticancéreuse a été évaluée, par la suite, contre trois lignées de cellules cancéreuses humaines, dont SW620 (cellules cancéreuses du colon), PC-3 (cellules cancéreuses du prostate) et NCI-H23 (cellules cancéreuses du poumon), en utilisant l'acide subérylanilide hydroxamique (SAHA) comme contrôle positif. Les résultats sont résumés dans le tableau XIV [77].

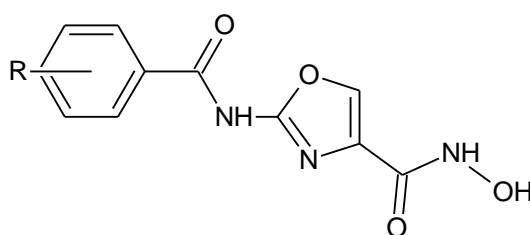


Figure 63 : Structure chimique des dérivés de l'acide hydroxamique contenant du 2-benzamido-1,3-oxazole.

Tableau XIV : Résultats du test antiprolifératif des dérivés de l'acide hydroxamique contenant du 2-benzamido-1,3-oxazole

Composé	R	Cytotoxicité (CI50, μ M)
---------	---	------------------------------

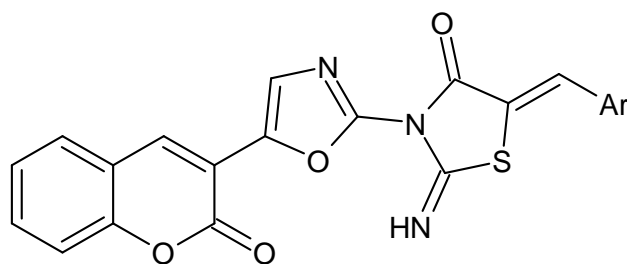
		SW620	PC3	NCI-H23
1	4-Cl	2.40 ± 0.05	3.48 ± 0.01	2.70 ± 0.23
SAHA	/	1.12 ± 0.10	1.82 ± 0.09	1.44 ± 0.17

- Le composé 1 pourrait être considéré comme le plus puissant en terme de cytotoxicité dans la série [77].
- L'addition du substituant chloro en positions 2, 3 ou 4 au cycle phényle a semblé augmenter légèrement la cytotoxicité dans le cas des cellules PC3, contrairement aux autres substituants [77].
- Dans presque tous les autres cas, l'ajout des substituants, qu'il s'agisse d'un groupe électrodonneur (CH₃, OCH₃) ou d'un groupe d'électroattracteur (Cl, F), a diminué la cytotoxicité contre les cellules SW620 et NCI-H23 [77].

II.7.b Profil antibactérien

Reddy et al ont synthétisé et évalué l'activité antibactérienne de nouveaux dérivés de 3-[5-(2-oxo-2H-3-chroményl)-1,3-oxazol-2-yl]-1,3-thiazolan-4-ones (Figure 64). Cette activité a été testée contre des bactéries grampositifs à savoir, *Bacillus subtilis*, *Bacillus sphaericus* et *Staphylococcus aureus*, et des bactéries gramnégatifs à savoir, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella aerogenes* et *Chromobacterium violaceum* [78].

La streptomycine et la pénicilline sont les médicaments de référence, et les résultats du meilleur composé sont résumés dans le tableau XV [78].



Ar= 4-méthylphényle, 4-chlorophényle, 4-nitrophényle,
3-nitrophényle, 4-hydroxyphényle, 2,6-difluorophényle,
4-diméthylaminophényle, 4-hydroxy-3-methoxyphényle,
2-furyle, pipernyle

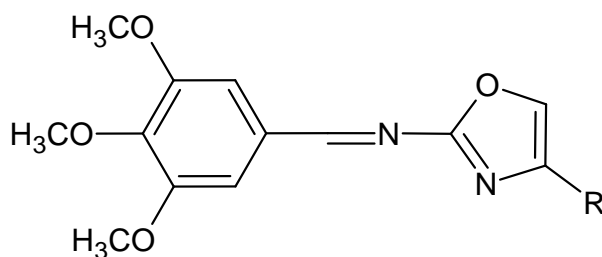
Figure 64 : Structure chimique des dérivés de 3-[5-(2-oxo-2H-3-chroményl)-1,3-oxazol-2-yl]-1,3-thiazolan-4-ones

Tableau XV : Résultats du test antibactérien des dérivés de 3- [5- (2-oxo-2H-3-chroményl)-1,3-oxazol-2-yl]-1,3-thiazolan-4-ones

Composé	Concentration inhibitrice minimale µg/mL					
	<i>B. subtilis</i>	<i>B. sphaericus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>C. violaceum</i>
Streptomycine	10±0.5	19±0.8	16±0.8	18±0.5	20±1.0	18±0.3
Pénicilline	10±0.6	14±0.9	14±1.1	18±1.0	20±0.8	16±1.2
Ar= 2,6-difluorophenyl	7±0.7	8±0.4	10±0.4	8±0.4	8±0.5	16±0.3

- Les résultats révèlent que la présence de deux atomes de fluor aux positions 2 et 6, en la présence d'un cycle pipernyle pourrait être la raison de l'activité inhibitrice significative [78].
- La présence d'un groupe hydroxyle dans les molécules augmenterait l'activité inhibitrice de manière stoechiométrique [78].
- La présence de chlore ou de nitro en position 4 n'a pas influé, de manière significative cette inhibition [78].
- La présence du groupe méthyle ou du groupe diméthylamino a produit une activité inhibitrice considérable [78].

Rawat et coll ont synthétisé et évalué l'activité antibactérienne de nouveaux dérivés de 2-Amino-oxazole (figure 65) contre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* (bactéries à Gram positif), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* (bactéries gram négatif). La propriété antifongique a été ensuite testé contre *candida albicans* et *Aspergillus Niger* [79].



Composé Numéro	R	Composé Numéro	R
1	C ₆ H ₄ Cl	4	C ₆ H ₄ OCH ₃
2	C ₆ H ₄ F	5	C ₆ H ₄ OH
3	C ₆ H ₄ NO ₂		

Figure 65 : Structure chimique de N-(3,4,5-triméthoxybenzylidène) -4-oxazol-2-amine substitué

Le diamètre d'inhibition a été comparé au médicament standard, l'ampicilline (100 µgm / ml) pour les bactéries et le kétoconazole (100 µgm / ml) pour les champignons. La zone de l'inhibition a été mesurée en mm pour estimer la puissance des composés synthétisés comme indiqué dans Tableau XVI [79].

Tableau XVI : Résultats du criblage des composés néosynthétisés contre l'activité antibactérienne et anti antifongique

Composé		Zone d'inhibition (mm)					
		Bactéries Gram +		Bactéries Gram -		Champignons	
		<i>S.aureus</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>P. Aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C.albicans</i>	<i>Aspergillus Niger</i>
1	2-amino-4- (p-fluoro) phényl oxazole	16	17	17	16	12	14
2	2-amino-4- (p-fluoro) phényl oxazole	17	18	18	16	13	11
3	2-amino-4- (p-nitro) phényl oxazole	14	13	11	14	17	16
4	2-amino-4- (p-méthoxy) phényl oxazole	16	18	17	18	11	12
5	2-amino-4- (p-hydroxy) phényl oxazole	17	16	16	17	10	9
	Ampicilline	22	24	20	18	-	-
	Kétoconazole	-	-	-	-	20	18

- À partir des données du tableau IV, ils ont conclu que les composés 1, 2, 4 et 5 ont montré une inhibition maximale contre les quatre souches suivantes : *S. aureus*, *B.subtilis*, *P.Aeruginosa*, *E.coli* [79].

D'après les résultats du criblage antibactérien figurant dans le tableau IV, les composés contenant du fluor ou du méthoxy ou alors un hydroxyle en position para ont montré une très bonne activité contre les deux souches (bactéries et champignons) [79].

- Le composé 3 présentait une inhibition maximale contre les champignons [79].

II.7.c Profil antidiabétique

Une série de dérivés d'oxazole (2-aryl-naphtho[1,2-d]oxazole) (figure 28) a été synthétisée par Kumar et al. Puis testé contre l'activité inhibitrice de PTP-1B, protéine tyrosine phosphatase-1B qui s'est avérée importante pour le traitement du diabète et de l'obésité [80].

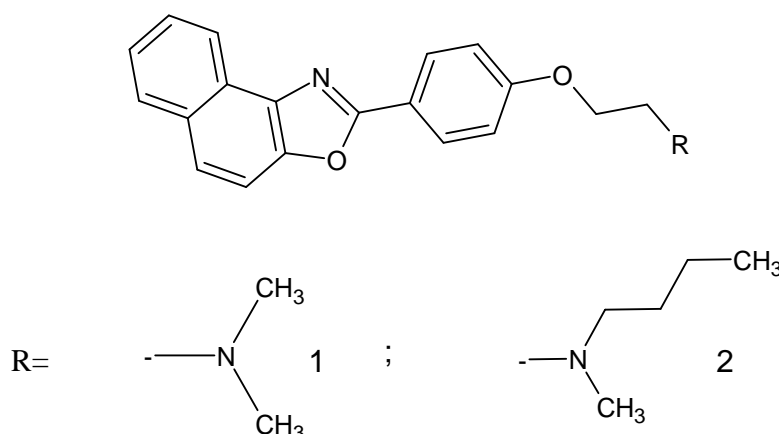


Figure 28 : structure chimique de dérivés de 2-aryl-naphtho[1,2-d]oxazole

Ce test a été réalisé par préincubation de 100 ml de composés dans le système de test pendant 10 min et l'activité PTP résiduelle a été déterminée selon la méthode de Goldstein et al. On note l'absence d'utilisation d'une molécule standard. Les résultats figure dans le tableau XVII [81].

Tableau XVII : Données biologiques des composés 1 et 2

Composé	Activité inhibitrice de la PTP-1B (%)
1	89.4
2	95

➤ Les composés 1 et 2 ayant amines substitués par deux chaînes hydrocarbonées ont montré une meilleure activité [81].

➤ Les données d'activité suggèrent que la chaîne latérale ayant des amines aliphatiques à chaîne ouverte (composés 1 et 2) procurerait une activité beaucoup plus importante que celles des amines cycliques / aromatiques [81].

Ces deux composés (1 et 2) ont de plus, été testés pour leur activité antidiabétique et anti-dyslipidémique dans le modèle des souris db / db selon un protocole de 6 jours et 10 jours (tableau XVIII). Il est intéressant de noter que ces composés se sont révélés prometteurs pour réduire, in vivo, l'activité antidiabétique, anti-dyslipidémique (triglycéride et cholestérol) [81].

Tableau XVIII : Activité antihyperglycémique et anti-dyslipidémique chez les souris db / db

Composé	Activité antihyperglycémique		Activité anti-dyslipidémique		
	6 jours	10 jours	TG	LDL	HDL
1	-21.4	-23.6	-10.5	-17.6	+3.0
2	-22.4	-24.1	-7.5	-12.2	+1.3

II.7.d Profil antiinflammatoire

Kuang et coll. Ont découvert les quinolyloxazoles substitués (figure 66) et leur intérêt comme inhibiteurs hautement efficaces de la phosphodiesterase 4 (PDE4) à savoir les cellules inflammatoires et immunitaires impliquent l'expression de PDE4 qui est l'une des enzymes PDE spécifiques de l'AMPc [80].

Afin d'identifier les inhibiteurs de la PDE4 avec un index thérapeutique amélioré, Kuang et coll ont commencé leur recherche d'un substitut supérieur du fragment dichloropyridine N-oxyde de SCH 351591 (molécule de base de référence sur laquelle des modifications ont été opérées) [82].

Ils ont rapportés leurs efforts de recherche qui ont conduit à la découverte d'une très puissante série d'inhibiteurs de la PDE4 avec un nouveau pharmacophore (tableau XIX) [82].

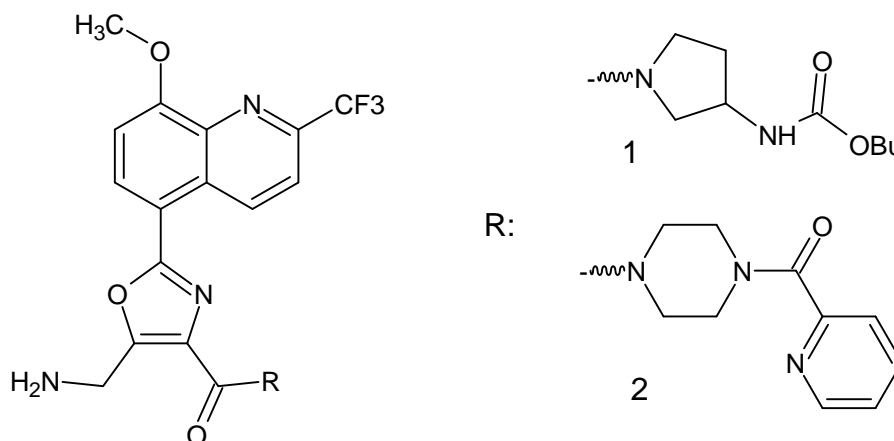


Figure 66 : Structure des quinolyloxazoles substitués

Tableau XIX : Taux d'inhibition de phosphodiesterase 4 (PDE4) des quinolyloxazoles substitués

Composé	CI ₅₀ (nm) de PDE4B
1	1,4
2	1
SCH 351591	60

- Parmi les composés étudiés, 1 et 2 se sont révélés les plus efficaces avec des valeurs de PDE4 IC₅₀ de 1,4 nm et 1 nm, respectivement [82].
- Des études de modélisation suggèrent que ces groupes carboxamide fournissent des interactions favorables supplémentaires avec l'enzyme en s'étendant dans la poche latérale ou dans la zone d'entrée du site actif [82].
- Des exemples (composés 1 et 2) de groupes carboxamide hautement puissants ont montré une large gamme de diversité structurelle, y compris les deux groupes hydrophiles et hydrophobes [82].
- Cette tolérance de la modification structurelle dans la région 4-carboxamide est avantageuse car nous optimisons davantage la sélectivité, la pharmacocinétique et le profil d'efficacité in vivo de cette série d'inhibiteurs de PDE4 [82].

Une optimisation supplémentaire de cette série de composés puissants a été réalisée par ces deux chercheurs ce qui a conduit à la découverte d'inhibiteurs de PDE4 hautement sélectifs

avec puissance picomolaire. La structure des quatre molécules les plus actifs sont représentés dans la figure 67 [83].

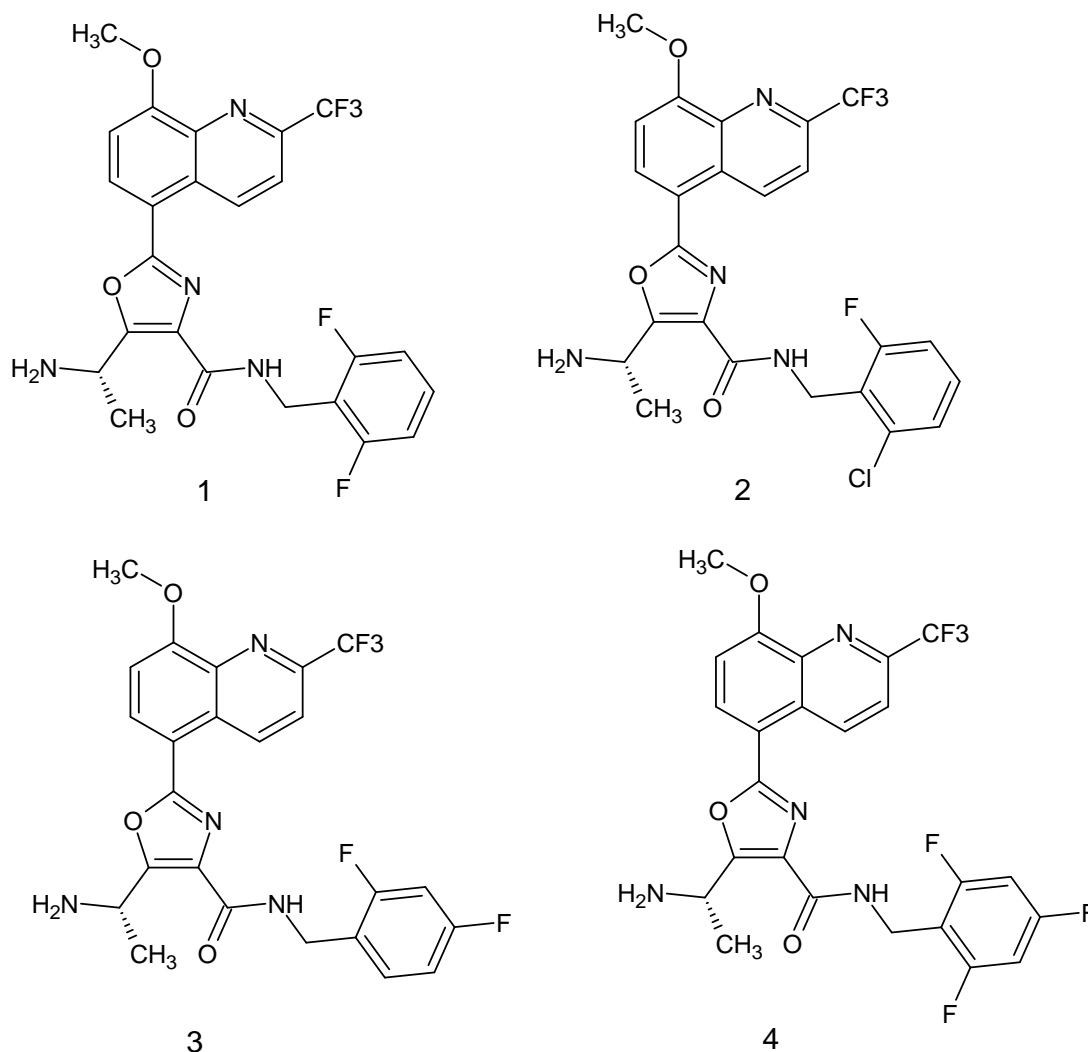


Figure 67 : Structure chimique des quatre composés inhibiteurs de PDE-4 hautement sélectionnés

Ces composés se sont avérés être les inhibiteurs de PDE4 les plus efficaces dont les valeurs de CI50 sont décrites dans le tableau XX [83].

Tableau XX : Résultats de sélectivités des quatre composés pour la phosphodiesterase 4 par rapport aux phosphodiesterases 10 et 11

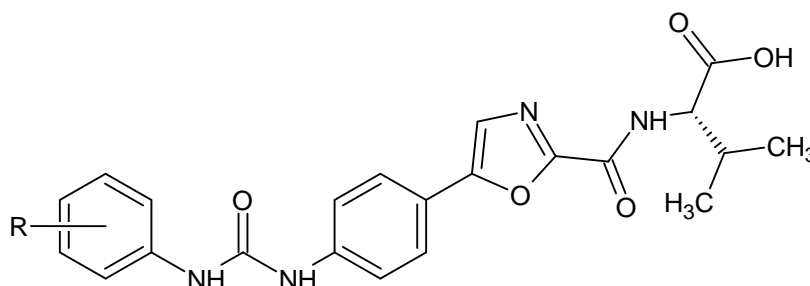
composé	CI ₅₀ (nmol)		
	PDE4B	PDE10	PDE11
1	0.05	125	1400
2	0.03	120	1600

3	0.06	950	2300
4	0.04	500	3400

- Les composés contenant le groupement benzamide ortho-F, présentent des valeurs CI50 comprises entre 30 et 60 pmol et représentent les inhibiteurs de PDE4 les plus puissants signalés à ce jour [83].
- L'isomère comportant le groupe (S) -méthyle (figure 31) oriente la sélectivité vers PDE4 [83].
- Le composé 3 est l'inhibiteur le plus sélectif de PDE4 par rapport à la PDE-10 et PDE-11 avec une excellente activité [83].

II.7.e Profil anti-obésité

Jadhav et coll. ont préparé et vérifié une gamme de dérivés de 5-phényloxazole (figure 68) pour leur inhibition de hDGAT1, la dia-cylglycérol acyltransférase est une enzyme de l'obésité impliquée dans la synthèse des triglycérides [84].



Composé	1	2	3	4	5	6	7
R	2-Cl	3-Cl	4-Cl	3-Trifluoromethyl	3,4-Dimethyl	2-Phenoxy 4-chloro	2-Fluoro, 4-chloro

Figure 68 : Structure chimique des dérivés de 5-phényloxazole

Les analogues hétérocycliques synthétisés ont été étudiés *in vitro* pour leur inhibition de hDGAT1 en utilisant un dosage enzymatique qui mesure une sortie de trioléine de la dioléine et de l'oléoyl-CoA radiomarqué, Les résultats sont mentionnés dans le tableau XXI [84].

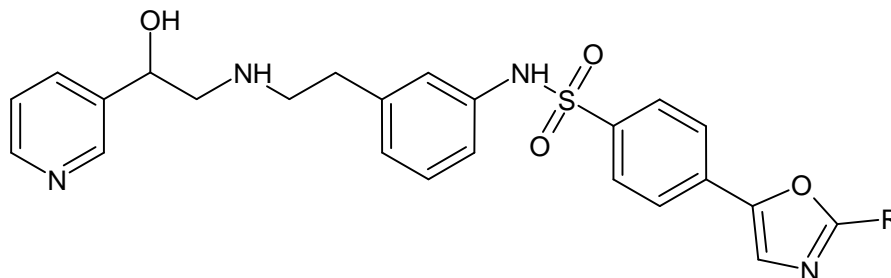
Tableau XXI : Résultats de l'activité inhibitrice de hDGAT1 de certains analogues 5-phényloxazole

composé	activité inhibitrice de hDGAT1
---------	--------------------------------

	% Inhibition à 1mmol	IC50 (nmol)
1	90	44
4	75	458
6	91	230

- Les trois composés (1, 4, 6) ont présenté une inhibition supérieure à 75% dans le criblage primaire et, par la suite, les valeurs IC50 ont été déterminées pour chacun de ces composés [84].
- Chaque'un d'entre eux présentait des valeurs CI50 supérieures à 200 nmol [84].
- Le composé 6 s'est avéré posséder une réduction maximale des triglycérides plasmatiques in vivo (91%) [84].

D'autre part une étude que l'activation du récepteur β 3-adrénergique (β 3-AR) conduit à une augmentation du taux du taux de métabolisme. Par conséquent, les agonistes sélectifs β 3-AR peuvent s'avérer être des agents thérapeutiques pour le traitement de l'obésité. [85] Pour cela Ok et coll. ont pu trouver une gamme de dérivés de gamme d'oxazole substitués (figure 69) révélés être des agonistes β 3 efficaces [86].



composé	R
1	Methyl
2	n-pentyl
3	n-hexyl
4	n-octyl
5	c-pentylmethyl
6	c-Pentylethyl
7	c-Pentylpropyl

composé	R
8	4,4-dimethylpentyl
9	Phenyl
10	4-F-phenyl
11	3,4-di-F-phenyl
12	3,4-di-F-benzyl
13	3,4,5-tri-F-benzyl

Figure 69 : Structure chimique des dérivés substitués d'oxazole synthétisés et testés pour le traitement de l'obésité

Tous les composés à base d'oxazole sulfonamide décrits ci-dessus ont été testés in vitro pour leur capacité à stimuler les augmentations de l'AMPc dans les cellules CHO exprimant le récepteur humain cloné. Les résultats figurent dans le tableau XXII [86].

Tableau XXII : Composés à base d'oxazole sulfonamide testés in vitro pour leur capacité à stimuler les augmentations de l'AMPc

composé	$\beta 3$ EC50 (% activation)	$\beta 1$ Binding CI ₅₀ (nM)	$\beta 2$ Binding CI ₅₀ (nM)
4	12 (77)	350	270
6	14 (84)	4800	1800
8	230 (100)	2000	1000
12	11 (85)	7500	4700

- L'augmentation de la chaîne alkyle allonge la puissance vis-à-vis du $\beta 3$ -AR [86].
- Cependant, le plus puissant parmi les composés 1, 2, 3 et 4, est l'analogue 4 mais malheureusement il faiblement sélectif contre les récepteurs $\beta 1$ et $\beta 2$ [86].
- Dans cet esprit, ils ont examiné l'effet des analogues de cycloalkyle 5,6 et 7. Les trois dérivés sont des agonistes partiels du $\beta 3$ AR et présentent une bonne sélectivité $\beta 3$ par rapport à $\beta 1$ et $\beta 2$ ARs [86].
- le dérivé néo-pentyle volumineux 8 se comporte comme un agoniste complet, mais avec une faible efficacité (230 nM) et une faible sélectivité [86].
- un groupe phényle ou benzyle peut servir de chaîne latérale lipophile à la place des chaînes latérales aliphatiques [86].
- L'introduction de fluor dans le cycle phényle a entraîné une amélioration de la puissance et de la sélectivité [86].
- Le composé 6 s'est avéré être le meilleur agoniste de $\beta 3$ AR (CE50 = 14 nM, 84% d'activation) [86].

Partie Pratique

Matériel et Méthodes

I.1 Introduction

I.1.a. L'étude expérimentale avait comme but :

- **La synthèse chimique des hétérocycles suivants ;**
- 1,3,4-thiadiazole
- 1,3-oxazole
 - **L'identification et estimation de la pureté des produits synthétisés ;** en utilisant les méthodes suivantes ;
- La chromatographie sur couche mince (CCM)
- La spectroscopie infrarouge (IR)
- La spectroscopie de la résonance magnétique nucléaire (RMN)
- Mesure du point de fusion

I.1.b. Lieu et durée de l'étude ; de premier Mars jusqu'à le 15 Mai au niveau de laboratoire de chimie thérapeutique de faculté de médecine, Tlemcen.

Vue les conditions épidémiologiques exceptionnelle de cette année, l'étude expérimentale est arrêtée au stade de la synthèse du 1,3,4-thiadiazole et de certaines méthodes d'identification

I.2. Synthèse chimique

I.2.a Synthèse des dérivés du 1,3,4-thiadiazole

Il existe plusieurs méthodes pour synthétiser des dérivés du 1,3,4-thiadiazole et dont certaines d'entre elles sont décrites dans la partie bibliographique.

La cyclisation du thiosemicarbazide avec un acide aryl carboxylique a été choisie pour cette réalisation au laboratoire (Figure 70). [87]

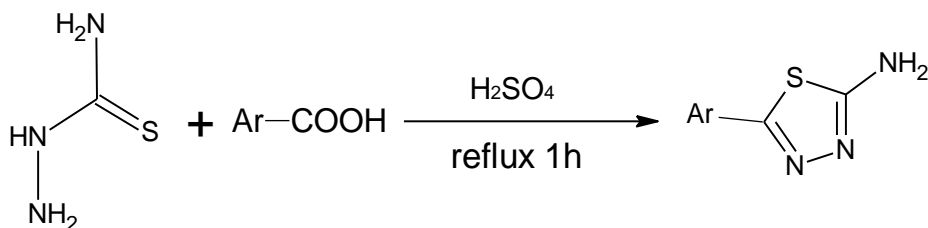


Figure 70 : Schéma général de synthèse du 1,3,4-thiadiazole à partir du thiosemicarbazide

Les acides aryl carboxyliques utilisés sont : L'acide benzoïque, l'acide phtalique ou acide salicylique.




A noter que le thiosemicarbazide est une poudre cristalline blanche et inodore, mais celui présent au laboratoire a une couleur brunâtre par oxydation dans l'air, ce que nécessite une purification préalable, par une recristallisation sous vide, avant de l'utiliser comme matière première.

I.2.a.1 Purification du thiosemicarbazide

Les réactifs et le matériel utilisés ainsi que le mode opératoire de purification du thiosemicarbazide sont décrits comme suit.

I.2.a.1.a. Réactifs utilisés

Tableau XXIII : Réactifs utilisés pour la purification du thiosemicarbazide

Réactifs	Structure chimique	Laboratoire	Pictogramme de toxicité	Caractères physicochimiques
Thiosemicarbazide N° CAS : 79-19-6 [88]	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{C}=\text{S} \\ / \quad \backslash \\ \text{HN} \quad \quad \quad \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Fluka		Mr = 91,132 g/mol Pf = 183,0° C
Ethanol N° CAS : 64-17-5 [89]	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$	Honeywell	 	Mr = 46 g/mol Pf = -115° C D = 0.79
Eau distillée	$\begin{array}{c} \text{O} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \quad \text{H} \end{array}$	/	/	/

I.2.a.1.b. Matériel utilisé

Tableau XXIV : Matériel utilisé pour la purification du thiosemicarbazide

Etapes	Appareils	Outils
Prise de Masse	<ul style="list-style-type: none"> Balance de précision, marque GIBERTINI ; Max : 1010 g E = 0.01 g T = - 1010 g +15°C/+30°C 	<ul style="list-style-type: none"> Bécher (50 ml) Spatule

Purification	<ul style="list-style-type: none">• Agitateur magnétique chauffant, marque VELP SCIENTIFICA• Etuve, marque JOUANSA ; 240±10V, 1000w, 50/60Hz	<ul style="list-style-type: none">• Eprouvette (20 ml 50 ml)• Cristalliseur• Fiole à vide• Büchner 80mm• Joint conique• Trompe à eau• Bécher 150ml• Spatule• Papier filtre
---------------------	---	--

I.2.a.1.c. Mode opératoire

La figure 71 représente les photographies illustrant la purification du thiosemicarbazide.

- **Choix du solvant de recristallisation**

Le solvant de recristallisation est un mélange d'eau distillée et l'éthanol dans les proportions respectives (3/1)

- **Protocole opératoire**

- Dans un bécher, préparer un mélange eau/éthanol (90 ml/30 ml).
- Y introduire 16 g du thiosemicarbazide.
- Chauffer jusqu'à dissolution totale et obtention d'une solution homogène.
- Refroidir cette dernière par écoulement de l'eau de robinet sur les parois extérieurs de bécher.
- Filtrer sous vide le précipité formé.

- Sécher ce dernier dans l'étuve à température 100 °C pour 1h.

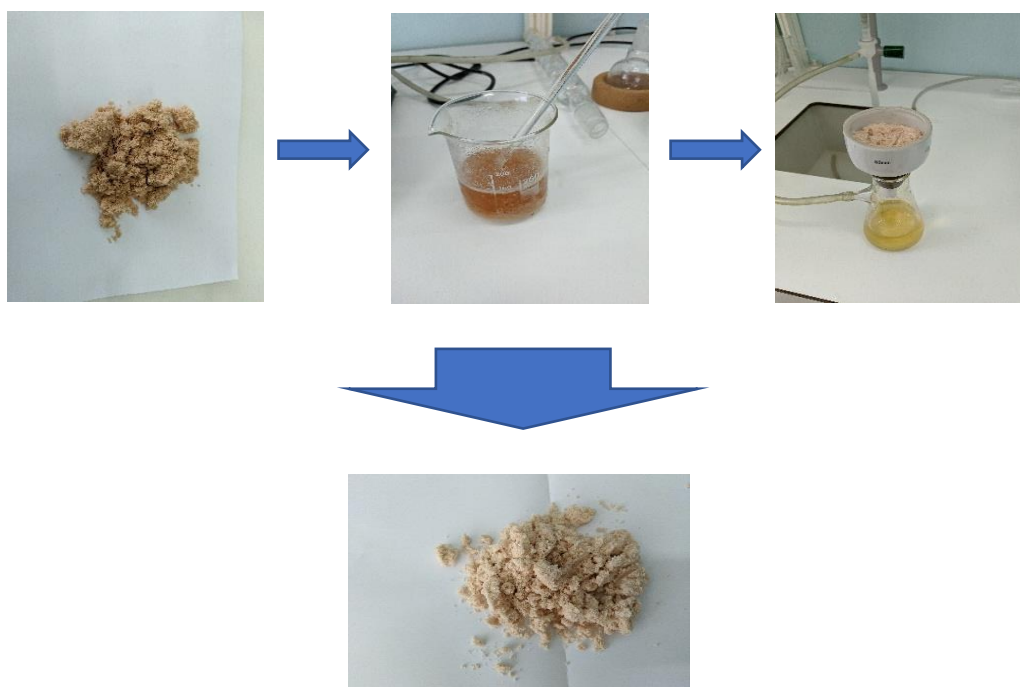


Figure 71 : Photographies illustrant la purification du thiosemicarbazide.

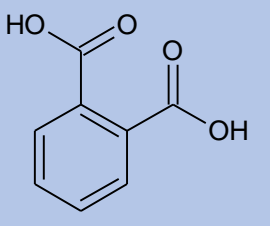

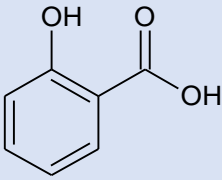

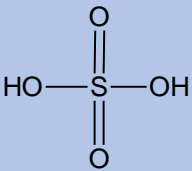

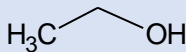

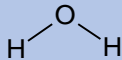
I.2.a.2. Synthèse de dérivés du 1,3,4-thiadiazole-2-amine [87]

La synthèse a été réalisée à deux reprises en modifiant certaines conditions opératoires.

I.2.a.2.a. Réactifs utilisés

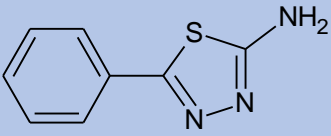

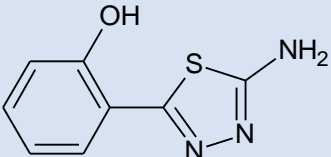
Tableau XXV : Réactifs utilisés pour la synthèse de dérivés du 1,3,4-thiadiazole-2-amine

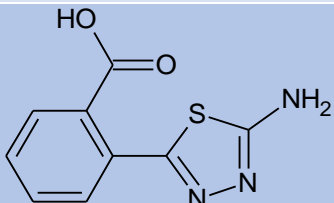
Réactifs	Structure chimique	Pictogramme de toxicité	Caractères physicochimiques
Thiosemicarbazide purifié N° CAS : 79-19-6 [88]	<chem>NC(=S)NN</chem>		Mr = 91,132 g/mol Pf = 183,0° C
Acide benzoïque N° CAS : 65-85-0 [90]	<chem>O=C(O)c1ccccc1</chem>		Mr = 122,12 g/mol Pf = 122,3° C

Acide phtalique N° CAS : 88-99-3 [91]			Mr = 166.13 g/mol Pf = 191 °C
Acide salicylique N° CAS: 69-72-7 [37]			Mr = 138.12 g/mol Pf = 157 - 159 °C
Acide sulfurique N° CAS : 7664-93-9 [92]			Mr = 98,079 g/mol
Ethanol N° CAS : 64-17-5 [89]			Mr = 46 g/mol Pf = -115° C D = 0.79
Eau distillée		/	/

I.2.a.2.b. Produits synthétisés

Tableau XXVI : Dérivés synthétisés du 1,3,4-thiadiazole-2-amine synthétisés

Produit	Structure chimique	Pictogramme de toxicité	Caractères physicochimiques
5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine N° CAS : 2002-03-1 [93]			Mr = 177.23 g/mol Pf = 223-227° C
2-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl) phénol			Mr = 193.23 g/mol Pf = 229-230° C

N° CAS : 85003-78-7 [94]			
Acide 2- (5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl) benzoïque			Mr = 221.24 g/mol

I.2.a.2.c. Matériel utilisé

Tableau XXVII : Matériel utilisé pour la synthèse de dérivés du 1,3,4-thiadiazole-2-amine

Etapes	Appareils	Outils
Prise d'essai	<ul style="list-style-type: none"> Balance de précision, marque GIBERTINI ; Max :1010 g E =0.01 g T = - 1010 g +15°C/+30°C 	<ul style="list-style-type: none"> Bécher Spatule
Synthèse	<ul style="list-style-type: none"> Montages à reflux : <ul style="list-style-type: none"> - Agitateur magnétique chauffant, marque VELP SCIENTIFICA <ul style="list-style-type: none"> - Réfrigèrent - Chauffe ballon : marque WiseTherm <ul style="list-style-type: none"> - Potence - Tuyaux - Barreau magnétique Thermomètre à immersion : marque ZEAL, -10°C/+150°C. Etuve, marque JOUANSA ; 240±10V, 1000w, 50/60Hz 	<ul style="list-style-type: none"> Ballon monocol 100 ml Ballon tricol 250 ml Cristallisoir Fiole à vide Büchner Joint conique Trompe à eau

I.2.a.2.d. Mode opératoire

La figure 72 représente les photographies illustrant la synthèse du 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine.

La synthèse nécessite une quantité équimolaire des réactifs, pour cela, on doit calculer la masse d'acide benzoïque correspondante à une quantité de 5g de thiosemicarbazide.

5g de thiosemicarbazide \longrightarrow 0.055 mol de thiosemicarbazide.

0.055 mol d'acide benzoïque \longrightarrow 6.7 g d'acide benzoïque.

- Dans deux ballons différents, introduire 60 ml d'éthanol, 5g de thiosemicarbazide précédemment purifié avec 6.7g d'acide benzoïque (ou l'équivalent molaire des autres acides aryl carboxyliques) et 10 gouttes d'acide sulfurique.
- Chauffer les mélanges, pendant une heure et à reflux ; le premier ballon sur chauffe ballon à température 80° C et le second dans un bain marie à 70° C. un volume de 30 ml d'éthanol a été ajouté par fraction de 10 ml dans chaque d'entre eux.
- Verser chaque contenue de ballon directement dans l'eau en glace pilée.
- Filtrer sous vide les précipités formés.
- Sécher ces derniers dans l'étuve à température 100 °C.

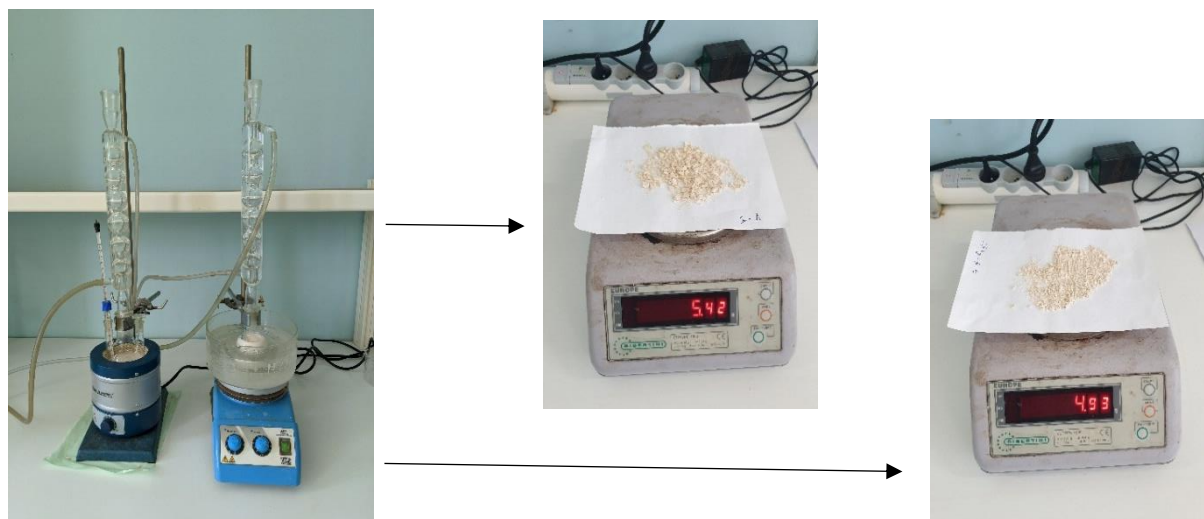


Figure 72 : Photographies illustrant la synthèse du 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine.

I.2.b. Synthèse d'un dérivé du 1,3-oxazole

Parmi les différentes méthodes de synthèse de l'oxazole, qui sont déjà décrites dans la partie bibliographique, on a choisi la réaction d'un dérivé acétophénone avec un amide aromatique. (Figure 73).

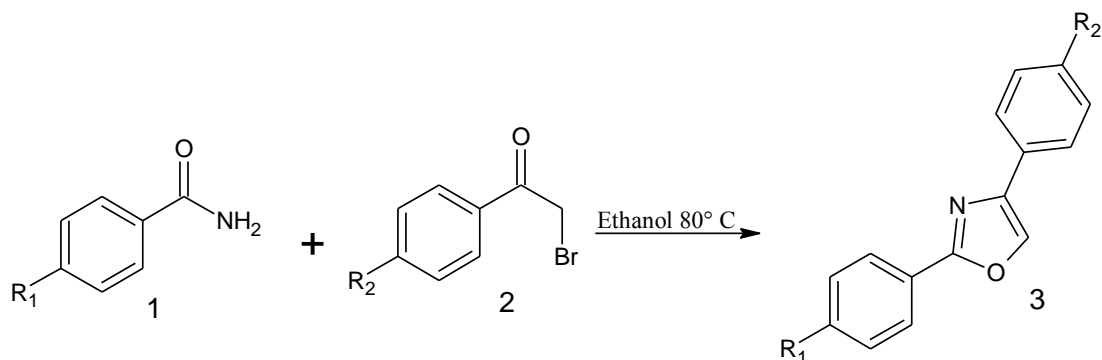


Figure 73 : Schéma général de synthèse du 1,3-oxazole.

La synthèse du bromure de para-bromophenacyle se fait par α -bromation du p-bromoacetophenone selon la réaction générale décrite dans la figure 74.

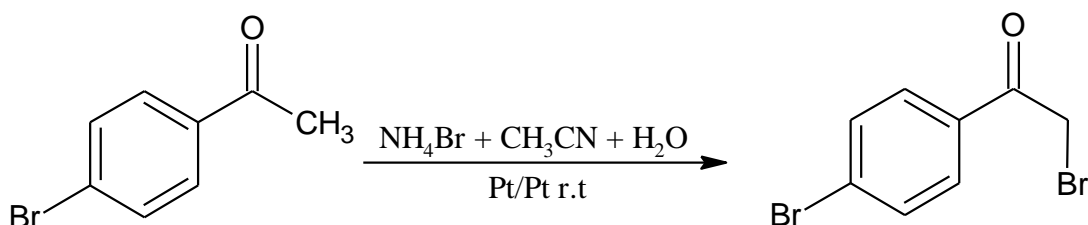


Figure 74 : Schéma général de synthèse du bromure de para-bromophenacyle.

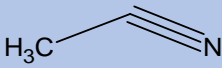

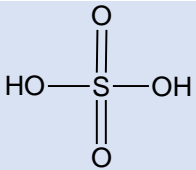

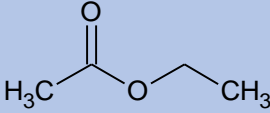

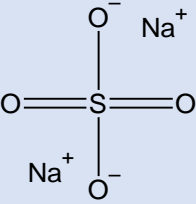



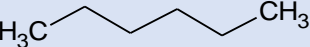

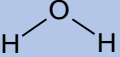
I.2.b.1. Synthèse du bromure de para-bromophenacyle [95]

Les réactifs utilisés ainsi que le protocole de synthèse et de purification sont décrits comme suit

I.2.b.1.a. Réactifs utilisés

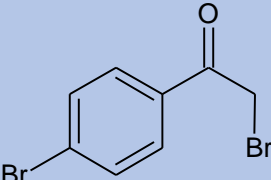

Tableau XXVIII : Réactifs utilisés pour la synthèse du bromure de para-bromophenacyle

Réactifs	Structure chimique	Pictogramme de toxicité	Caractères physicochimiques
p-bromoacetophenone N° CAS : 99-90-1 [96]			Mr = 199.04 g/mol Pf = 49 - 52 °C
Bromure d'ammonium N° CAS : 12124-97-9 [97]			Mr = 97.94 g/mol Pf = 542 °C

<p>Acétonitrile N° CAS : 75-05-8 [98]</p>			<p>Mr = 41.05 g/mol Pf = -44 °C</p>
<p>Acide sulfurique N° CAS : 7664-93-9 [92]</p>			<p>Mr = 98,079 g/mol Pf = 10 °C</p>
<p>Acétate d'éthyle N° CAS : 141-78-6 [99]</p>			<p>Mr = 88.11 g/mol Pf = -83.8 °C</p>
<p>Sulfate de sodium N° CAS : 7757-82-6 [100]</p>			<p>Mr = 142.04 g/mol Pf = 884 °C</p>
<p>Méthanol N° CAS : 67-56-1 [101]</p>			<p>Mr = 32.042 g/mol Pf = -97.6 °C</p>
<p>Hexane N° CAS : 110-54-3 [102]</p>			<p>Mr = 86.18 g/mol Pf = -95.3 °C</p>
<p>Eau distillée</p>		<p>/</p>	<p>/</p>

I.2.b.1.b. Produit synthétisé

Tableau XXIX : Caractères physicochimiques de bromure de para-bromophenacyle

Produit	Structure chimique	Pictogramme de toxicité	Caractères physicochimiques
<p>Bromure de para-bromophenacyle N° CAS : 99-73-0 [103]</p>			<p>Mr = 277.94 g/mol Pf = 111.0 °C</p>

I.2.b.1.c. Mode opératoire

- Dans un bécher, mélanger 80 ml de bromure d'ammonium, 10 mmol de p-bromoacetophenone, 20 ml d'acétonitrile. Ajouter quelques gouttes d'acide sulfurique.

- Introduire deux électrodes en platine à une distance de 2 cm dans la solution homogène.
- Après avoir passé la charge requise par mole de p-bromoacetophenone, arrêter le débit de courant et agiter le mélange réactionnel seul pendant encore 5 heures pour permettre à l'acide hypobromeux généré in situ de réagir complètement avec le p-bromoacetophenone.
- Après cette agitation supplémentaire, extraire le mélange réactionnel avec de l'acétate d'éthyle.
- Finalement, laver la couche organique combinée avec de l'eau distillée et sécher la sur du sulfate de sodium.
- Le produit est obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite et cristallisé dans un mélange de méthanol et d'hexane.

I.2.b.2. Synthèse du 4-[4-bromophenyl-4-(1,3-oxazo-2-yl)]benzoate de méthyle. [104]

Le mécanisme de synthèse du 4-[4-bromophenyl-4-(1,3-oxazo-2-yl)]benzoate de méthyle se fait selon la réaction générale suivante (figure 75).

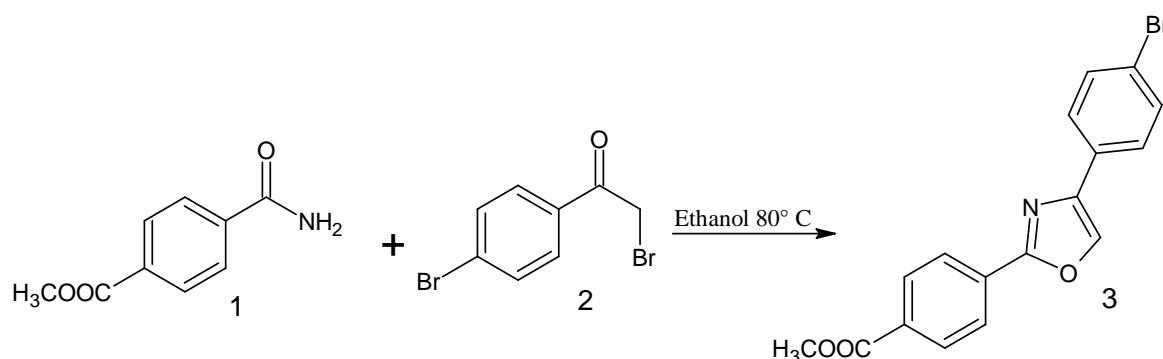
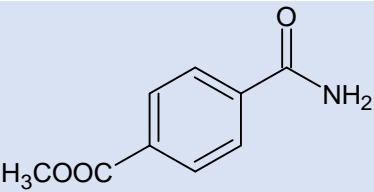
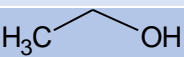

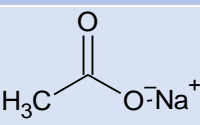

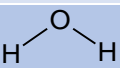


Figure 75 : Schéma général de synthèse de 4-[4-bromophenyl-4-(1,3-oxazo-2-yl)]benzoate de méthyle.

I.2.b.2.a. Réactifs utilisés

Tableau XXX : Réactifs utilisés pour la synthèse du 4-[4-bromophenyl-4-(1,3-oxazo-2-yl)]benzoate de méthyle

Réactifs	Structure chimique	Pictogramme de toxicité	Caractères physicochimiques
Bromure de para-bromophenacyle N° CAS : 99-73-0 [103]			Mr = 277.94 g/mol Pf = 111.0 °C

4- Carbamoylbenzoate de méthyl N° CAS : 6757-31-9 [105]			Mr = 179.17 g/mol Pf = 201 °C
Ethanol N° CAS : 64-17-5 [89]			Mr = 46 g/mol Pf = -115° C D = 0.79
Acétate de sodium N° CAS : 127-09-3 [106]			Mr = 82.03 g/mol Pf = 324 °C
Eau distillée		/	/

I.2.b.2.b. Mode opératoire

- Dans un bécher qui contient de l'éthanol, introduire une quantité équimolaire de Bromure de para-bromophenacyle et de 4-Carbamoylbenzoate de méthyl.
- Chauffer au reflux le mélange obtenu, pendant 2h à 80° C.
- Refroidir le milieu réactionnel à température ambiante et verser le dans de l'eau distillée contenant de l'acétate de sodium.
- Filtrer puis recristalliser le précipité formé dans de l'éthanol.

I.3. Identification

L'identification des produits synthétisés s'effectue par plusieurs méthodes dont la mesure de point de fusion, la chromatographie sur couche mince, la spectroscopie *infrarouge* et la résonance magnétique nucléaire.

I.3.a. Mesure de point de fusion

Les deux produits dérivés de thiadiazole synthétisés à partir de l'acide benzoïque ont été identifiés par mesure de point de fusion au niveau du laboratoire en utilisant le banc Kofler.

I.3.a.1. Principe

Chaque substance pure solide fond et devient liquide à une température précise. Cette température est nommée point de fusion.

Il est possible de déterminer la nature d'une substance (identification) par la mesure de sa température de fusion. C'est pourquoi elle constitue une propriété caractéristique de la matière.

Toutefois, cette information n'est pas suffisante pour permettre une identification formelle, plusieurs molécules pouvant avoir une température de fusion très proche. Elle permet, par contre d'éliminer, du champ du possible des molécules ayant une température de fusion différente de celle mesurée.

I.3.a.2. Présentation du banc Kofler

Le banc Kofler est une plaque constituée d'un alliage métallique recouvert d'un acier anticorrosion. L'alimentation électrique permet le chauffage d'une des extrémités à environ 260°C, l'autre extrémité n'est pas chauffée, il s'établit donc un gradient de température le long de la plaque.

I.3.a.3. Matériel

- Banc Kofler : marque : HEIZBANK

Puissance : 100w

Alimentation : 220V-50/60Hz

Température : +50°C à +260°C

- Micro-spatule

I.3.a.4. Méthode

- Etalonner, préalablement, l'appareil avec les substances étalons fournies avec lui
- Le banc doit être allumé suffisamment à l'avance pour que sa température en tout point soit stable.

- Nettoyer l'appareil à l'aide d'un coton imbibé d'acétone.
- Déposer le produit synthétisé à l'extrémité froide du banc puis l'amener, grâce à la micro-spatule, vers la zone chaude jusqu'à observer une ligne de marquage à partir de laquelle la fusion commence.

- Glisser le curseur et lire la température indiquée.

I.3.b Caractérisation par chromatographie sur couche mince (CCM) : Principe

La chromatographie sur couche mince est une méthode physique de séparation basée sur les différentes affinités d'un ou plusieurs composés à l'égard de deux phases (stationnaire et mobile).

L'échantillon est entraîné par la phase mobile au travers de la phase stationnaire qui a tendance à retenir plus ou moins les composés de l'échantillon à l'aide de différentes interactions. L'échantillon est adsorbé puis désorbé sur la phase stationnaire, ou est plus ou moins soluble dans la phase mobile.

La révélation des taches s'effectue soit par, l'œil nu (si le produit est coloré), à l'aide d'une lampe UV ou avec un révélateur chimique tel que l'iode.

I.3.c Analyse spectrale infrarouge (IR) : Principe

Une liaison chimique entre deux atomes peut être vue comme un ressort, où les atomes sont assimilés à des masses accrochées à ses extrémités. Ce système présente une fréquence d'oscillation qui lui est propre, dite fréquence de résonance ou fréquence propre. Elle peut ainsi vibrer lorsqu'elle est frappée par une radiation électromagnétique dont la fréquence correspond à sa fréquence propre, elle absorbe ainsi la radiation. Chaque type de liaison (C-C, C-H, C-O, ...) possède une fréquence de résonance qui lui est spécifique.

Pour les liaisons chimiques, ces fréquences se situent dans l'infrarouge. En conséquence, le principe d'une spectroscopie IR est d'envoyer des radiations IR sur un échantillon à tester. Certaines longueurs d'onde sont alors absorbées par les liaisons chimiques des molécules se trouvant dans l'échantillon. On génère alors un spectre IR, qui permet de déterminer ces liaisons chimiques.

Une spectroscopie infrarouge peut ainsi avoir différentes finalités :

- Identifier et caractériser une molécule inconnue, en référençant ses liaisons.
- Tester la présence ou l'absence d'une molécule dans un échantillon.
- Dans certains cas, procéder à un dosage d'une espèce chimique.

I.3.d Analyse spectrale par la résonance magnétique nucléaire (RMN) : Principe

La RMN est une méthode spectroscopique d'analyse de la matière, fondée sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques.

Lorsqu'un proton est plongé dans un champ magnétique, il se comporte comme un petit aimant. Il dispose de deux états d'énergie E_1 et E_2 d'autant plus éloignés que le champ magnétique est intense. Il peut passer de l'état E_1 à l'état E_2 en absorbant un rayonnement électromagnétique d'une fréquence ν telle que $E_2 - E_1 = h\nu$. Cette absorption correspond à un phénomène appelé résonance. La fréquence de résonance d'un proton est modifiée par la présence d'électrons dans son environnement qui diminuent l'intensité du champ magnétique perçu par le proton. C'est ce qu'on appelle l'effet écran. La fréquence de résonance d'un proton au sein d'une molécule dépend donc des liaisons et atomes voisins. Il est par conséquent possible de déterminer l'environnement chimique d'un proton en étudiant sa fréquence de résonance.

La réponse de l'échantillon dépend de l'intensité du champ magnétique appliqué, de l'environnement électronique des noyaux et de la dynamique des mouvements atomiques. Un spectromètre de RMN est caractérisé par la fréquence de résonance du noyau de l'atome d'hydrogène, qui est le noyau le plus abondant, le plus sensible et donc le plus étudié par la RMN.

Le chapitre résultats et discussions s'intéressera à la synthèse du dérivé thiadiazolé à partir de l'acide benzoïque dont le protocole a pu être achevé jusqu'à la fin. Cette synthèse démarre par la purification du thiosemicarbazide.

Le protocole utilisant les autres acides n'a pas pu être achevée, de même pour celui du dérivé oxazolé.

Résultats et Discussions

II.1. Purification du thiosemicarbazide

II.1.a. Aspect

- **Résultat**



Thiosemicarbazide impur



Thiosemicarbazide purifié

Figure 76 : Aspect du thiosemicarbazide après purification

Après la recristallisation, on a obtenu le thiosemicarbazide sous forme de poudre cristalline plus claire mais toujours contaminé (figure 76).

- **Discussion**

La purification du thiosemicarbazide purifié a donné une poudre cristalline beige claire ce qui se rapproche de la couleur du thiosemicarbazide pure.

L'aspect initial du thiosemicarbazide était une poudre brunâtre, cela explique la nécessité de la purification.

Une chromatographie sur gel de silice était nécessaire pour une purification totale.

II.1.b. Calcul du rendement de purification

- **Résultat**

$$\text{rendement } (R) = \frac{\text{masse du thiosemicarbazide purifié}}{\text{masse du thiosemicarbazide impur}} \times 100$$

$$R = \frac{14.2}{20} \times 100$$

R= 71%

- **Discussion**

On a choisi le mélange eau/éthanol (3/1) comme solvant à cause de la différence de la solubilité à chaud et à froid du thiosemicarbazide dans ces deux solvants. Le thiosemicarbazide est soluble dans l'eau à partir de 20°.

On a obtenu 71% de rendement après purification, ce qui est relativement bon sous réserve de sa qualité.

Ce réactif purifié a été utilisé pour la synthèse de 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine en utilisant l'acide benzoïque.

Sa réaction avec les autres acides aryl carboxylique, acide phtalique, acide salicylique n'a pas pu être réalisée.

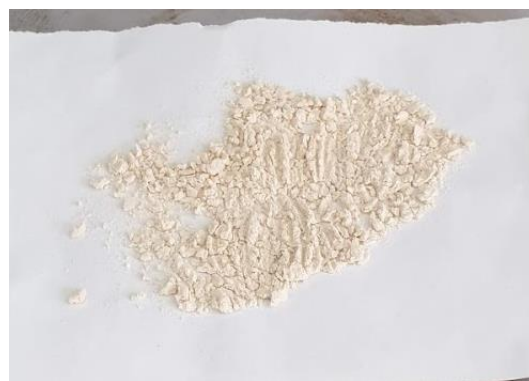
II.2. Synthèse du 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine

II.2.a. Aspect

- **Résultat**



à 70°C



à 80°C

Figure 77 : Aspect des produits obtenus à différentes températures de chauffage à reflux

La recristallisation du produit obtenu donne deux produits sous la forme de poudre beige clair (figure 77).

- **Discussion**

Contrairement à l'aspect du 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine décrit dans la référence bibliographique (poudre cristalline blanche), les deux produits obtenus par chauffage à reflux à 70° C et 80° C se présentent sous forme de poudre beige clair

II.2.b. Rendement

- **Résultat**

$$\text{rendement} = \frac{\text{masse pratique du produit finale pesé}}{\text{masse théorique du produit final}} \times 100$$

➤ **Pesée**

Pesée du produit obtenue à 70° C = 2.86 grammes

Pesée du produit obtenue à 80° C = 2.34 grammes

➤ **Calcul de la masse théorique du produit final**

La synthèse est faite avec une quantité équimolaire des réactifs (n = 0.055 mol).

La masse théorique du produit final (m_t) correspond à n = 0.055 mol

Masse molaire du 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine : $M_r = 177.23$ g/mol

$$m_t = M_r \times n$$

$$m_t = 177.23 \times 0.055$$

$$m_t = 9,74 \text{ grammes}$$

➤ **Calcul du rendement**

$$\text{rendement}(R) = \frac{\text{masse pratique du produit finale pesé}}{\text{masse théorique du produit final}} \times 100$$

- **Rendement de la synthèse à 70° C**

$$R = \frac{2.86}{9,74} \times 100$$

R= 29.36 %

▪ **Rendement de la synthèse à 80° C**

$$R = \frac{2.34}{9.74} \times 100$$

R= 24.02 %

• **Discussion**

Les rendements dans le protocole suivi variaient entre 58% et 78%. En comparant nos résultats, les rendements obtenus sont faibles.

II.3 Identification du 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine par Mesure du point de fusion

• **Résultat**

Tableau XXXI : Résultats de mesure du point de fusion des produits synthétisés

Echantillon	Produit obtenu à 70° C	Produit obtenue à 80° C	5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine	Thiosemicarbazide
Température de fusion(°C)	185	186	223-227	183,0

• **Discussion**

Contrairement à ce qui a été prévu, les points de fusion des deux produits obtenus se rapprochent nettement à celle du thiosemicarbazide et sont très loins de celle du 5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine ; ce qui laisse penser que le thiosemicarbazide purifié à plusieurs reprises n'a pas réagi avec l'acide aryl carboxylique en question.

La présence des impuretés résiduelles dans le thiosemicarbazide recristallisé pourrait être la cause de ce disfonctionnement.

La purification par chromatographie sur colonne du thiosemicarbazide recristallisé pouvait éliminer ces impuretés.

D'autre part, un autre facteur pouvait être incriminé dans le dysfonctionnement de cette réaction, c'est la température du chauffage à reflux.

Vu le résultat du point de fusion, on n'a pas trouvé nécessaire de réaliser une spectroscopie infrarouge.

Conclusion et Perspectives

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La chimie des systèmes hétérocycliques contenant de l'azote, de l'oxygène et du soufre s'est activement développée ces dernières années grâce à leurs nombreuses activités pharmacologiques. L'attention a été portée non seulement aux méthodes de synthèse et de réactivité de ces composés, mais également aux applications pratiques des études.

Nous rapportons ici la synthèse de quelque aza-hétérocycles, précurseurs de nouvelles molécules biologiquement actives, à savoir le 1,3-oxazole et le 1,3,4-thiadiazole.

On a essayé en premier temps de synthétiser le 1,3,4-thiadiazole en utilisant plusieurs acides aromatiques disponibles dans le laboratoire de chimie thérapeutique tel que l'acide benzoïque, l'acide phtalique, l'acide salicylique, avec le thiosemicarbazide.

La qualité des réactifs était un obstacle pour l'avancement du travail. On a alors démarré avec l'acide benzoïque qui était pure. Il fallait tester à des température différentes (chauffe ballon et bain marie). Malheureusement, les résultats de la mesure du point de fusion des produits obtenus étaient décevants. On voulait refaire cette synthèse après une purification du thiosemicarbazide par chromatographie sur colonne mais l'état pandémique actuel du covid-19 nous a empêché de le faire.

Cette même cause nous a bloqués pour synthétiser le dérivé oxazole.

L'intérêt thérapeutique des dérivés synthétisés pourrait être démontré par des essais sur des souches bactériennes et fongiques.

REFERENCES

1. Al-Mulla, A.J.D.P.C., *A review: biological importance of heterocyclic compounds*. 2017. **9**(13): p. 141-1472.
2. METZGER, J. *HÉTÉROCYCLES*. Encyclopædia Universalis [en ligne] 2020; Available from: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/heterocycles/>.
3. Taylor, A.P., et al., *Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery*. 2016. **14**(28): p. 6611-6637.
4. Dabholkar, V.V. and S.K.J.J.H.C. Mishra, *Efficient synthesis of some novel spiro heterocycles containing thiazole, oxazole, thiadiazole and triazolo-thiadiazole moiety under microwave irradiation*. 2006. **12**(3-4): p. 241-246.
5. Shrivastava, K., S. Purohit, and S.J.A.J.B.P.S. Singhal, *Studies on nitrogen and sulphur containing heterocyclic compound: 1, 3, 4-thiadiazole*. 2013. **3**(21): p. 18.
6. Li, Y., et al., *Thiadiazole-a promising structure in medicinal chemistry*. ChemMedChem, 2013. **8**(1): p. 27-41.
7. Hu, Y., et al., *1,3,4-Thiadiazole: synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry*. Chem Rev, 2014. **114**(10): p. 5572-610.
8. ChemIDplus. *Substance Name: 1,3,4-Thiadiazole*. Available from: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/sid/0000289065>.
9. de Andrade Danin Barbosa, G. and A. Palermo de Aguiar, *Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives and Microbiological Activities: A Review*. Revista Virtual de Química, 2019. **11**(3): p. 806-848.
10. Losanitch, S.M.J.J.o.t.C.S., *Transactions, CCCIII.—Decomposition of dithiocarbazinates*. 1922. **121**: p. 2542-2545.
11. Guha, P.C., *RING CLOSURE OF HYDRAZODITHIO- AND -MONOTHIO-DICARBONAMIDES WITH ACETIC ANHYDRIDE*. Journal of the American Chemical Society, 1923. **45**(4): p. 1036-1042.
12. Kaur, P., *1,3,4-THIADIAZOLE AND ITS DERIVATIVES: A REVIEW ON BIOLOGICAL ACTIVITIES*. 2017.
13. Sharma, B., et al., *Synthetic methods, chemistry, and the anticonvulsant activity of thiadiazoles*. Int J Med Chem, 2013. **2013**: p. 348948.
14. Kumar, D., et al., *Synthesis and anticancer activity of 5-(3-indolyl)-1,3,4-thiadiazoles*. Eur J Med Chem, 2010. **45**(10): p. 4664-8.
15. Guidechem. *1,3,4-Thiadiazole*. Available from: <https://www.guidechem.com/reference/dic-63359.html>.
16. Christensen, D. and T.J.S.A.P.A.M.S. Stroyer-Hansen, *Infrared and Raman spectra of 1, 3, 4-thiadiazole and some of its isotopic species. Vibrational assignment*. 1970. **26**(10): p. 2057-2075.
17. El-Azhary, A.A.J.S.A.P.A.M. and B. Spectroscopy, *Vibrational analysis of the spectra of 1, 3, 4-oxadiazole and 1, 3, 4-thiadiazole*. 1995. **51**(6): p. 995-1003.
18. Joule, J.A. and K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*. 2013.
19. Mousa, M.J.I., *Synthesis, Characterization and Evaluation of Antibacterial Activity Of 1, 3, 4-Thiadiazole Derivatives Containing Schiff Bases*. 2017. **7**(1): p. 71-6.
20. Murthy, V.S., B. Manuprasad, and S.J.J.o.A.P.S. Shashikanth, *Synthesis and antimicrobial activity of novel (3, 5-dichloro-4-((5-aryl-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl) methoxy) phenyl) aryl methanones*. 2012. **2**(7): p. 172.
21. Seelam, N., S. Prasanthi, and S.J.D.P.L. Shrivastava, *Synthesis and anti-mycobacterial studies of some novel 1, 3, 4-Thiadiazoles*. 2016. **8**(1): p. 1-7.
22. Dawood, K.M. and S.M.J.J.o.H.C. Gomha, *Synthesis and Anti-cancer Activity of 1, 3, 4-Thiadiazole and 1, 3-Thiazole Derivatives Having 1, 3, 4-Oxadiazole Moiety*. 2015. **52**(5): p. 1400-1405.

23. Liesen, A.P., et al., *Synthesis and evaluation of anti-Toxoplasma gondii and antimicrobial activities of thiosemicarbazides, 4-thiazolidinones and 1, 3, 4-thiadiazoles*. 2010. **45**(9): p. 3685-3691.
24. Suresh, D., et al., *Synthesis, characterization and antioxidant activity of carvacrol containing novel thiadiazole and oxadiazole moieties*. 2016. **4**(193): p. 2.
25. Sharma, R., et al., *Synthesis and biological evaluation of 2-amino-5-sulfanyl-1, 3, 4-thiadiazole derivatives as antidepressant, anxiolytics and anticonvulsant agents*. 2011. **20**(2): p. 245-253.
26. Samel, A.B. and N.R.J.J.o.t.C.C.S. Pai, *Synthesis of novel aryloxy propanoyl thiadiazoles as potential antihypertensive agents*. 2010. **57**(6): p. 1327-1330.
27. Maddila, S., et al., *Synthesis and anti-inflammatory activity of some new 1, 3, 4-thiadiazoles containing pyrazole and pyrrole nucleus*. 2016. **20**: p. S306-S312.
28. Noolvi, M.N., et al., *Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 1, 3, 4-thiadiazole derivatives of 2-(4-formyl-2-methoxyphenoxy) acetic acid*. 2012. **9**: p. S1283-S1289.
29. Matysiak, J., A.J.B. Opolski, and m. chemistry, *Synthesis and antiproliferative activity of N-substituted 2-amino-5-(2, 4-dihydroxyphenyl)-1, 3, 4-thiadiazoles*. 2006. **14**(13): p. 4483-4489.
30. Rzeski, W., et al., *Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1, 3, 4-thiadiazole based compound*. 2007. **15**(9): p. 3201-3207.
31. Behrouzi-Fardmoghadam, M., et al., *Synthesis and in vitro anti-leishmanial activity of 1-[5-(5-nitrofuranyl)-2-yl]-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl]-and 1-[5-(5-nitrothiophen-2-yl)-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl]-4-arylpiperazines*. 2008. **16**(8): p. 4509-4515.
32. Kaur, H., et al., *Synthesis and antipsychotic and anticonvulsant activity of some new substituted oxa/thiadiazolylazetidinyloxy/thiazolidinonylcarbazoles*. 2010. **45**(7): p. 2777-2783.
33. Turner, S., et al., *Antihypertensive thiadiazoles. 1. Synthesis of some 2-aryl-5-hydrazino-1, 3, 4-thiadiazoles with vasodilator activity*. 1988. **31**(5): p. 902-906.
34. Sharma, R., J. Sainy, and S.J.A.P. Chaturvedi, *2-Amino-5-sulfanyl-1, 3, 4-thiadiazoles: A new series of selective cyclooxygenase-2 inhibitors*. 2008. **58**(3): p. 317-326.
35. Commission des normes, d.l.é., de la santé et de la sécurité du travail. *SULFATHIAZOL*. Available from: https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=109801.
36. Vidal. *Céfazoline*. Available from: <https://www.vidal.fr/substances/856/cefazoline/>.
37. pubchem. *Salicylic acid*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Salicylic-acid>.
38. sante, R. *Méthazolamide*. Available from: <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/apo-methazolamide>.
39. Vidal. *Acétazolamide*. Available from: <https://www.vidal.fr/substances/145/acetazolamide/>.
40. future, D. *Butazolamide*. Available from: <https://www.drugfuture.com/chemdata/butazolamide.html>.
41. Chemspider. *Azatepa*. Available from: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.29057.html>.
42. Ahmed, A.A., *PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 1,3,4-THIADIAZOLE DERIVATIVES AND ITS COMPLEXES: A REVIEW*. International Research Journal Of Pharmacy, 2018. **9**.
43. Hafez, H., et al., *A facile regioselective synthesis of novel spiro-thioxanthene and spiro-xanthene-9', 2-[1, 3, 4] thiadiazole derivatives as potential analgesic and anti-inflammatory agents*. 2008. **18**(16): p. 4538-4543.
44. Schenone, S., et al., *3-Arylsulphonyl-5-arylamino-1, 3, 4-thiadiazol-2 (3H) ones as anti-inflammatory and analgesic agents*. 2001. **9**(8): p. 2149-2153.
45. Kong, X.W., et al., *Synthesis and cytotoxic evaluation of novel dimethyl [1, 1'-Biphenyl]-2, 2'-dicarboxylates bearing 1, 3, 4-Thiadiazole moieties*. 2008. **5**(9): p. 1743-1752.

46. Yang, X.-H., et al., *Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of cinnamic acyl 1, 3, 4-thiadiazole amide derivatives as novel antitubulin agents*. 2012. **20**(3): p. 1181-1187.
47. Moshafi, M.H., et al., *5-Nitroimidazole-based 1, 3, 4-Thiadiazoles: Heterocyclic analogs of metronidazole as anti-helicobacter pylori agents*. 2011. **344**(3): p. 178-183.
48. Foroumadi, A., et al., *Antituberculosis agents. V. Synthesis, evaluation of in vitro antituberculosis activity and cytotoxicity of some 2-(5-nitro-2-furyl)-1, 3, 4-thiadiazole derivatives*. 2002. **57**(9): p. 765-769.
49. Xiaohu, Z., et al., *Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies of N-aryl-2-arylthioacetamides as Non-nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors*. 2010. **76**(4): p. 330-339.
50. Foroumadi, A., et al., *Synthesis and anticonvulsant activity of novel 2-amino-5-[4-chloro-2-(2-chlorophenoxy) phenyl]-1, 3, 4-thiadiazole derivatives*. 2007. **15**(2): p. 89-93.
51. Dogan, H.N., et al., *Synthesis of new 2, 5-disubstituted-1, 3, 4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities*. 2002. **10**(9): p. 2893-2898.
52. Merkul, E. and T.J.J.C.c. Müller, *A new consecutive three-component oxazole synthesis by an amidation-coupling-cycloisomerization (ACCI) sequence*. 2006(46): p. 4817-4819.
53. Author, U. and Unknown, *ADVANCES IN HETEROCYCLIC CHEMISTRY V17*. 1975.
54. Dupayrat, J., *Structure et nomenclature des hétérocycles*. 1970: Editions Technip.
55. Portal, T.O.C. *Van Leusen Oxazole Synthesis*. Available from: <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/van-leusen-oxazole-synthesis.shtm>.
56. van Leusen, A.M., B.E. Hoogenboom, and H. Siderius, *A novel and efficient synthesis of oxazoles from tosylmethylisocyanide and carbonyl compounds*. *Tetrahedron Letters*, 1972. **13**(23): p. 2369-2372.
57. Wang, J., et al., *Synthesis of 2,5-Disubstituted Oxazoles from Arylacetylenes and α -Amino Acids through an I2/Cu(NO3)2•3H2O-Assisted Domino Sequence*. *Synlett*, 2019. **30**.
58. Merkul, E., O. Grotkopp, and T. Müller, *2-Oxazol-5-ylethanones by Consecutive Three-Component Amidation-Coupling-Cycloisomerization (ACCI) Sequence*. *Synthesis*, 2009. **3**: p. 502-507.
59. Ball-Jones, M.P. and P.W.J.O.S. Davies*, *Synthesis of N-Acyl Pyridinium-N-Aminides and Their Conversion to 4-Aminooxazoles via a Gold-Catalyzed Formal (3+ 2)-Dipolar Cycloaddition*. 2003. **95**: p. 112-126.
60. Zhang, W., et al., *Synthesis of substituted oxazoles via Pd-catalyzed tandem oxidative cyclization*. 2017. **4**(12): p. 2428-2432.
61. Chemicaland21, *OXAZOLE*
62. Chemicalbook. *Oxazole*. Available from: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_cb8420295.htm.
63. Maryanoff, C., *Spectroscopic Properties of Oxazoles*. 2008. p. 343-360.
64. Palmer, D.C., *Oxazoles: Synthesis, reactions, and spectroscopy, Part A*. Vol. 60. 2003: John Wiley & Sons.
65. Audier, H.E., et al., *Mecanismes de Fragmentation de l'Oxazole*. *Organic Mass Spectrometry*, 1976. **11**: p. 1047-1055.
66. Wiley, R.H., *The Chemistry of the Oxazoles*. *Chemical Reviews*, 1945. **37**(3): p. 401-442.
67. Chen, C.-J., et al., *Synthesis and biological evaluation of novel radioiodinated imidazopyridine derivatives for amyloid- β imaging in Alzheimer's disease*. 2014. **22**(15): p. 4189-4197.
68. Turchi, I.J., *Oxazoles*. Vol. 156. 2009: John Wiley & Sons.
69. Kakkar, S. and B.J.B.c. Narasimhan, *A comprehensive review on biological activities of oxazole derivatives*. 2019. **13**(1): p. 16.
70. Kachaeva, M.V., et al., *Dependence of the anticancer activity of 1, 3-oxazole derivatives on the donor/acceptor nature of his substituents*. 2019. **56**(11): p. 3122-3134.
71. Sohda, T., H. Ikeda, and Y. Momose, *Oxazole compounds and their use as antidiabetic and bone-reduction inhibitory agents*. 1993, Google Patents.

72. Fernandes, E., et al., *In vitro scavenging activity for reactive oxygen and nitrogen species by nonsteroidal anti-inflammatory indole, pyrrole, and oxazole derivative drugs*. 2004. **37**(11): p. 1895-1905.
73. Chen, J.J., et al., *Discovery of 2-methylpyridine-based biaryl amides as γ -secretase modulators for the treatment of Alzheimer's disease*. 2013. **23**(23): p. 6447-6454.
74. Gadhe, D., et al., *SYNTHESIS OF SOME NOVEL METHYL 2 (ARYLIDENEAMINO) OXAZOL 4 YLAMINO) BENZOXAZOLE 5 CARBOXYLATE DERIVATIVES AS ANTIMICROBIAL AGENTS*. 2010: p. 1-6.
75. Zhang, H.-Z., Z.-L. Zhao, and C.-H.J.E.j.o.m.c. Zhou, *Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry*. 2018. **144**: p. 444-492.
76. Liu, X.-H., et al., *Novel 2, 4, 5-trisubstituted oxazole derivatives: Synthesis and antiproliferative activity*. 2009. **44**(10): p. 3930-3935.
77. Anh, D.T., et al., *Exploration of certain 1, 3-oxazole-and 1, 3-thiazole-based hydroxamic acids as histone deacetylase inhibitors and antitumor agents*. 2020. **101**: p. 103988.
78. Reddy, C.S., et al., *Synthesis of some new 3-[5-(2-oxo-2H-3-chromenyl)-1, 3-oxazol-2-yl]-1, 3-thiazolan-4-ones as antimicrobials*. 2010. **21**(9): p. 1045-1048.
79. Rawat, B.S., S.K.J.W.J.o.P. Shukla, and P. Sciences, *Synthesis and evaluation of some new thiazole/oxazole derivatives for their biological activities*. 2016. **5**(8): p. 1473-1482.
80. Manuja, R., et al., *A comprehensive review on biological activities of p-hydroxy benzoic acid and its derivatives*. 2013. **22**(2): p. 109-115.
81. Kumar, A., et al., *Novel 2-aryl-naphtho [1, 2-d] oxazole derivatives as potential PTP-1B inhibitors showing antihyperglycemic activities*. 2009. **44**(1): p. 109-116.
82. Kuang, R., et al., *Discovery of a highly potent series of oxazole-based phosphodiesterase 4 inhibitors*. 2007. **17**(18): p. 5150-5154.
83. Kuang, R., et al., *Discovery of oxazole-based PDE4 inhibitors with picomolar potency*. 2012. **22**(7): p. 2594-2597.
84. Jadhav, R.D., et al., *Synthesis and biological evaluation of isoxazole, oxazole, and oxadiazole containing heteroaryl analogs of biaryl ureas as DGAT1 inhibitors*. 2012. **54**: p. 324-342.
85. Brockunier, L.L., et al., *Human β 3-adrenergic receptor agonists containing 1, 2, 3-triazole-substituted benzenesulfonamides*. 2000. **10**(18): p. 2111-2114.
86. Ok, H., et al., *Substituted oxazole benzenesulfonamides as potent human β 3 adrenergic receptor agonists*. 2000. **10**(14): p. 1531-1534.
87. Musmade, D.S., et al., *Synthesis and biological evaluation of some 1, 3, 4-thiadiazoles*. 2009. **1**(1): p. 191-198.
88. PubChem. *Thiosemicarbazide*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thiosemicarbazide>.
89. pubchem. *Ethanol*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethanol>.
90. pubchem. *Benzoic acid*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzoic-acid>.
91. pubchem. *Phthalic acid*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phthalic-acid>.
92. pubchem. *Sulfuric acid*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sulfuric-acid>.
93. pubchem. *5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine*. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5-Phenyl-1_3_4-thiadiazol-2-amine.
94. pubchem. *2-(5-Amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenol*. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-5-Amino-1_3_4-thiadiazol-2-yl_phenol.
95. Jagatheesan, R., et al., *Electroselective α -bromination of acetophenone using in situ bromonium ions from ammonium bromide*. 2016. **6**(42): p. 35602-35608.
96. Merck. *Bromo-4'-acétophénone*. Available from: https://www.merckmillipore.com/INTL/fr/product/4-Bromoacetophenone,MDA_CHEM-821968.

97. Merck. *Bromure d'ammonium*. Available from:
https://www.merckmillipore.com/INTL/fr/product/Ammonium-bromide,MDA_CHEM-101125.
98. Merck. *Acétonitrile*. Available from:
https://www.merckmillipore.com/INTL/fr/product/Acetonitrile,MDA_CHEM-112636.
99. Merck. *Ethyle acétate*. Available from:
https://www.merckmillipore.com/INTL/fr/product/Ethyl-acetate,MDA_CHEM-100863.
100. Merck. *Sodium sulfate*. Available from:
https://www.merckmillipore.com/INTL/fr/product/Sodium-sulfate,MDA_CHEM-822286.
101. Merck. *Méthanol*. Available from:
https://www.merckmillipore.com/INTL/fr/product/Methanol,MDA_CHEM-106002.
102. Merck. *Hexane*. Available from: https://www.merckmillipore.com/INTL/fr/product/n-Hexane,MDA_CHEM-104372.
103. Merck. *Bromure de para-bromophenacyle*. Available from:
https://www.merckmillipore.com/INTL/fr/product/GSK-3-Inhibitor-VII-CAS-99-73-0-Calbiochem,EMD_BIO-361548.
104. Kaspady, M., et al., *Synthesis, antibacterial activity of 2, 4-disubstituted oxazoles and thiazoles as bioisosteres*. 2009. **6**(1): p. 21-28.
105. chemicalbook. *Methyl-(4-aminocarbonyl)benzoate*. Available from:
https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB41855843.htm.
106. Merck. *Acétate de sodium*. Available from:
https://www.merckmillipore.com/INTL/fr/product/OmniPur-Sodium-Acetate-Anhydrous-CAS-127-09-3-Calbiochem,EMD_BIO-7510-OP.

Résumé

Les composés hétérocycliques, tels que l'imidazole, l'oxazole, le thiazole, l'oxadiazole et le thiadiazole, attirent, de plus en plus, les chimistes médicaux par leurs propriétés chimiques et leur large gamme d'activités biologiques.

Le but de notre travail est de synthétiser des composés aza-hétérocycliques tels que des dérivés du 1,3,4-thiadiazole et du 1,3-oxazole. Ces composés seront par la suite identifiés par les différentes méthodes de caractérisation et d'analyse.

L'étude pratique avec ces techniques et résultats n'était pas fructueuse en ce qui concerne le nombre et la qualité des dérivés synthétisés.

Mots clés : Hétérocycle, Synthèse, Identification, bioactivité.

Abstract

Heterocyclic compounds, such as imidazole, oxazole, thiazole, oxadiazole and thiadiazole, are increasingly attracting medicinal chemists for their chemical properties and their wide range of biological activities.

The aim of our work is to synthesize aza-heterocyclic compounds such as derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,3-oxazole. These compounds will subsequently be identified by the various methods of characterization and analysis.

The practical study with these techniques and results was not fruitful with regard to the number and quality of the derivatives synthesized.

Keywords : Heterocycle, Synthesis, Identification, bioactivity.

ملخص

المركبات الحلقية الغير متجانسة، مثل الإيميدازول، والأوكسازول، والثيازول، والأوكساديازول، والثياديازول، تجتذب بشكل متزايد الكيميائيين الطبيين، وذلك لخصائصها الكيميائية و البيولوجية المتنوعة.

الهدف من عملنا هو تصنيع مركبات ازوتية حلقية غير متجانسة مثل مشتقات 1,3,4-ثياديازول و 1,3-أوكسازول. سيتم معرفة هذه المركبات لاحقاً باستخدام الطرق المختلفة للتوصيف والتحليل.

لم تكن الدراسة العملية بهذه التقنيات والنتائج مثمرة فيما يتعلق بعدد ونوعية المشتقات المصنعة.

الكلمات المفتاحية : المركبات الحلقية الغير متجانسة ، تصنيع ، التحديد ، النشاط الحيوي.