

République Algérienne Démocratique et Populaire

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique**



**Université des Sciences et de la Technologie d'Oran
-Mohamed Boudiaf-
Faculté de Chimie
Département de Chimie Organique Industrielle**

**Thèse en Vue de l'Obtention du Diplôme de
Doctorat en Sciences**

Spécialité : Chimie

Option : Ingénierie biomoléculaire.

**Présentée Par
Mr. DATOUSSAID Yazid
Intitulée:**

***Synthèse et évaluation biologique de nouvelles séries thiophéniques à partir des
3-aminothiophène-2- carboxylates.***

Soutenue le 23 / 10 /2014. A la salle de conférence du département de chimie organique USTO-MB

Composition de jury

Président	Mr.	ILIKTI Hocine	Professeur	USTO-MB
Encadreur	Mr.	ALI-OTHMANE Adil	Professeur	USTO-MB
Examineur	Mme.	ZRADNI Fatima Zohra	MCA	USTO-MB
Examineur	Mr.	OULD-KADA Seghier	Professeur	Université d'Oran Es-Senia
Examineur	Mr.	BOUCHKARA Mohamed	Professeur	Université de Mascara
Examineur	Mr.	KIHEL Mebrouk	Professeur	Université d'Oran Es-Senia
Invité	Mr	Kirsch Gilbert	Professeur	Université Paul verlaine metz France

Année 2013-2014

Remerciements

Je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage et la patience pour réaliser ce modeste travail.

Je remercie mon Directeur de thèse **Adil Ali-Othman** pour la confiance qu'il a mis en moi durant ces années. Il a toujours fait preuve de patience et de bienveillance envers moi tout en me poussant toujours plus loin. Il m'a appris à développer un œil critique sur mes résultats et à garder l'esprit ouvert pour avancer en recherche.

Tous mes remerciements vont ensuite au professeur Monsieur **Gilbert Kirsch** de l'université Paul Verlain Metz France qui m'a offert l'opportunité de réaliser des stages dans son laboratoire. *"Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour votre patience, pour votre grande disponibilité, pour vos encouragements et pour vos conseils avisés. Ce fut un réel plaisir d'avoir travaillé dans votre laboratoire"*.

Je suis très reconnaissant au Pr **H.ILIKTI** et au Pr **Fatima. Z. ZRADNI** "Université de USTO-MB", au Pr **S.OULD-KADA** et au Pr **M. KIHIL** "Université d'Oran Es-Senia ", et au Pr **M. BOUCHKARA** " Université de Mascara "pour avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à remercier également Le Docteur **Ismail Abdelillahi** "université de Djibouti" pour sa disponibilité et sa bonne humeur.

Mes pensées vont également à Mme **Véronique Vaillant** technicienne, du service d'analyses RMN "université Paul Verlain Metz France.

Je voudrais remercier aussi Madame **Nacef** du laboratoire de microbiologie et Biologie Végétale de l'université Abd El Hamid Ibn Badiss- Mostaganem pour les tests antimicrobiens.

J'adresse aussi mes remerciements à mes anciens professeurs et maîtres de stage qui m'ont incité à me lancer dans cette grande aventure.

Un merci tout particulier à mes camarades de route, Taibi abdelkader, Bouhadjar larbi, Tighenit I, Djabbari mourad, Toubal Khaled, Sid ahmed Nacef et tous mes collègues de AOA et surtout l'équipe **C** sans exception.

Que toutes les personnes que j'ai oubliées de citer trouvent dans ce dernier paragraphe ma sincère reconnaissance et mes grands remerciements.

Dédicace

*Je dédie ce mémoire à toute ma famille pour le soutien et l' amour qu' elle n' a jamais cessé de
témoigner pour moi*

Je tiens à la remercier du fond du cœur

A la mémoire de mes grands-parents (que Dieu les bénisse)

A ma mère Halima et à mon père Ali, qui ont sacrifié leur vie pour moi.

« Je prie Dieu que je serai toujours à la hauteur de leurs attentes »

A mon frère Imad

*A mes sœurs Naima et Farah et leurs maris Boumediene et Amine que je considère comme des
frères.*

A ma petite famille (ma femme et mon fils Yahia)

Et à mes nièces Badiaa Zohra, Lamia, Ghizlene et à mon neveu Abderrahim

Merci à Tous.

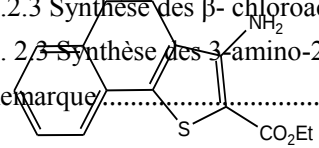
Listes des abréviations

AcOEt	Acétate d'éthyle
Abs	Absolu
Ac	Acétyl
Ar	Cycle aromatique
CCM	Chromatographie sur couche mince
Cat	Catalyseur
DHP	Dihydropyranne
DHF	Dihydrofolate
Pf	Point de fusion
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
s	singulet
d	Doublet
t	triplet
q	quadruplet
m	multiplet
Hz	Hertz
MHz	Mégahertz
IR	Infra Rouge
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
X, Hal	Halogène
UV	Ultraviolet
POCl ₃	Oxychlorure de phosphore
Δ	Chauffage
Déc.	Décomposition
DCM	Dichlorométhane
t. amb	Température ambiante
Me	Méthyle
MeO	Méthoxy
Hal	Halogène
Éq	équivalent
EtO	Ethoxy
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano,4-benzoquinone

DMF	N, N'dimethylformamide
H	Proton
MCPBA	Acide métachloroperbenzoïque
NBS	N-bromosuccinimide
M.O.	Micro-ondes
LDA	Le diisopropylamidure de lithium
DNP	Le 2,4-dinitrophénol
THF	Tétrahydrofurane
BuLi	Butyllithium
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
TMS	Tétraméthylsilane
Ox	Oxydant

Sommaire

Listes des abréviations	4
Introduction générale.....	1
Partie A (Théorie)	3
A.1. Généralités sur les thiophènes	3
A.1.1 Avant propos.....	3
A.1.2 Les thiophènes.....	3
A.1.3 Propriétés structurales des thiophènes.....	4
A.1.4 Caractères aromatiques du thiophène	4
A.1.6. Tautomérisme	6
A.1.7 Méthodes de préparations.....	7
a) A partir d'α-dicétones.....	7
b) A partir de 1,4-dicétones	8
c) A partir de bis-acétylènes	8
d) A partir de butane, butadiène ou butènes	8
A.1.8 Réactivité.....	9
a) Réaction avec un hydrogène électrophile.....	9
b) Halogénéation.....	9
c) Réactivité avec un agent oxydant.....	10
d) Lithiation.....	11
e) Réaction avec un agent réducteur : la réduction de Birch.....	11
f) Réaction radicalaire	12
g) La réaction de cyclo addition	13
h) La réaction photocatalytique.....	13
Chapitre A.2 : Classement des thiophènes	15
A.2.1 thiophènes substitués	15
A.2.1.1 Les thiophènes monosubstitués	15
A.2.1.2 Les thiophènes di substitués	19
A.2.1.3. Thiophène tri substitué	21
A.2.1.4. Thiophène tétra substitués.....	23
A.2.1.5 Oxyde thiophène.....	27
A.2.1.6.Synthèse des thiolanes	29
A.2.2 Thiophènes comme blocs de construction.....	31
A.2.2.1 Synthèse thiéno- thiophène	31
A.2.2.2. Synthèse des thiéno-pyrroles	32
A.2.2.3. Synthèse des thieno-furan	32
A.2.2.4.Synthèse des thieno-pyridines.....	33
A.2.2.5.Synthèse de thiéno-pyrimidinones	33
A.2.2.6.Synthèse des thiéno[3,2-b]indoles	34

A.2.2.7.Thièno-triazolo-pyrimidinones	34
A.2.2.8. Les sélénolo - thiophène.....	35
A.2.3.Spiro thiophène.....	35
A.2.4. Poly thiophène.....	37
A.2.4. 1. Préparation des Bithiènyles.....	37
A.2.4. 2.Préparation des terthiènyles.....	38
A.2.4. 2.quaterthiènyles	39
Chapitre A.3 : Méthodes de préparation de produit de départ.....	40
A.3. 1.Les 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles.....	40
a)-Préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles par utilisation de thioglycolates d'alkyle..	40
b)- A partir des β -chloroacroleines	43
Chapitre A.4 : Synthèse des tétrahydrothièno[3,2-b]quinolines.....	44
A.4.1.Les thièno [3,2-b] quinolines.....	44
A.4.2.Les méthodes de préparation des thiènoquinoleines et leurs intérêts biologiques.....	45
Chapitre A.5 : Synthèse des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones.....	49
A.5.1.Les 2-iminothiazolidin-4-ones non substituées	49
A.5.2.Méthodes de préparation des 2-iminothiazolidin-4-ones	49
A.5.3.Intérêt biologiques.....	52
Chapitre A.6 : Synthèse des thièno [3,2-d]thiazoles	55
A.6.1.Méthodes de préparations des thièno [3,2-d]thiazoles	55
Partie B (Résultat et discussions)	58
Chapitre B.1 : Stratégie de synthèse :	59
Chapitre B.2 : Préparation des hétérocycles de départ.....	63
B.2.1 b) Interprétation des résultats RMN ^1H et RMN ^{13}C DES β - chloroacroléines :	67
B.2.2) Synthèse des oximes des β - chloroacroléines substituées :	68
B.2.3 Synthèse des β - chloroacrylonitriles	70
B. 2.3 Synthèse des 3-amino-2-carboxylate-thiophènes :	72
Remarque.....	75
	75
Conclusion.....	76
Chapitre B.3 : Synthèse de tétrahydrothièno[3,2-b]quinoline.....	77
B.3.1) Synthèse des 3-amino-2- acide carboxylique -thiophènes :	77
B.3.2. Synthèse des tétrahydrothièno[3,2-b]quinolines.....	79
Conclusion.....	82
Chapitre B.4 : Synthèse de 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones	83
B.4.1 Synthèse des 3-amino -thiophènes :.....	84
B.4.2 Préparation des 2-chloro N-(3-thiényl) acétamides	86
B.4.3. Synthèse de 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones.....	88
Conclusion.....	91
Chapitre B.5 : Synthèse des thièno [3,2-d] [1,3] thiazoles :	92

B.5.1 Synthèse des 3-isothiocyanatothiophènes.....	92
B.5.2 Synthèse de <i>N</i> -(3-thienyl) thiourée.....	94
B.5.3 Synthèse des thiéno [3,2- <i>d</i>] [1,3] thiazoles :.....	97
Conclusion.....	100
Conclusion :	101
B.6. Activités biologiques	102
B.6.1 activités antibactériennes	102
B.6.1 a) activités antibactériennes des thiéno[3,2- <i>b</i>]quinolines B6 a-e.....	102
B.6.1 b) activités antibactériennes des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones B9 a-d,f.	103
B.6.1 a) activités antibactériennes des thiéno [3,2- <i>d</i>] [1,3] thiazoles B12 a-f.....	104
B.6.2 activités antifongique	105
B.6.2.a) activités antifongique des thiéno[3,2- <i>b</i>]quinolines B6 a-e.	105
B.6.2.b) activités antifongique des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones B9 a-d,f.	106
B.6.2.c) activités antifongique des thiéno [3,2- <i>d</i>] [1,3] thiazoles B12 a-f.....	107
Partie C (Expérimentales)	108
Généralités	109
Chapitre C.1 : Préparations des produits de départ	110
C.1.1 Synthèses des 3-aryl-3-chloroarylpropénals (B1 a-f):	110
C.1.2 Synthèse des oximes des 3-aryl-3-chloropropénals (B2 a-f):	113
C.1.3 Synthèse des 3-aryl-3-chloropropénitriles (B3 a-f):	116
C.1.4 Synthèse du 3-amino-5-aryl-2-carboxylate d'éthyle-thiophène (B4 a-f):.....	119
Chapitre C.2 : Tetrahydrothieno[3,2-<i>b</i>]quinoline	123
C.2.1 Synthèse du 3-amino-2-acide carboxylique thiophène (B5 a-f):	123
C.2.2 Synthèse de tetrahydrothieno[3,2- <i>b</i>]quinoline (B6 a-e):	126
Chapitre C.3 : 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones	130
C.3.1 Synthèse des 3-amino- thiophène (B7 a-f):	130
C.3.2 Synthèse 2-chloro <i>N</i> -(3-thienyl) acétamide (B8 a-d, f):	133
C.3.3 Synthèse des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones (B9 a-d, f) :	136
Chapitre C.4 : les thiéno [3,2-<i>d</i>]thiazoles	140
C.4.1 Synthèse 3-isothiocyanatothiophène (B10 a- f).....	140
C.4.2 Synthèse de <i>N</i> -(3-thienyl)thiourea (B11 a-f)	143
C.4.3 Synthèse de thieno[3,2- <i>d</i>][1,3]thiazole (B12 a-f) :	147
Chapitre C.5 : Activités biologiques	152
C.5.1 Résultats des activités antibactériennes	152
La concentration minimale inhibitrice	152
C.5.1.a) Résultats des activités antibactériennes des tetrahydrothieno[3,2- <i>b</i>]quinoline (B6 a-e)	153
C.5.1.b) Résultats des activités antibactériennes des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones (B9 a-d, f).....	154
C.5.1.c) Résultats des activités antibactériennes des thiéno[3,2- <i>d</i>][1,3]thiazole (B12 a-f) :	155
C.5.2 Résultat antifongiques	156
C.5.2.a) Résultats des activités antifongique des tetrahydrothieno[3,2- <i>b</i>]quinoline (B6 a-e)	157

C.5.2.b) Résultats des activités antifongiques des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones (B9 a-d, f).....	158
C.5.2.c) Résultats des activités antifongiques des thièno[3,2- <i>d</i>][1,3]thiazole (B12 a-f) :	158
Conclusion générale et perspectives	160
Résumé.....	163
Listes des publications	164

Introduction générale

Introduction générale

La chimie organique depuis ses débuts, il y a près de deux siècles n'a cessé d'évoluer. Le siècle dernier a particulièrement été le témoin d'avancées considérables tant dans le domaine de la méthodologie de synthèse que dans ses applications en synthèse totale. De nombreux outils synthétiques ont été conçus et affinés afin de permettre l'accès à des molécules de plus en plus complexes.

Dans ce contexte, la chimie hétérocyclique est apparue comme une solution permettant d'atteindre rapidement un grand nombre de produits potentiellement actifs. Les réactions multi étapes se sont alors imposées comme un outil idéal pour répondre à ces attentes : elles sont capables de former des motifs récurrents que l'on peut trouver dans de nombreuses familles de produits naturels ainsi que dans de nombreuses molécules biologiquement actives (pharmaceutiques ou agrochimiques).

De par l'importance de ces structures, des efforts considérables ont été consacrés au développement de nouvelles méthodes de synthèse sélectives, efficaces et économiques en atomes pour permettre leur obtention.

Notre Laboratoire s'intéresse aux hétérocycles en série azotée et soufrée, tant du point de vue de leur synthèse que du point de vue de leur réactivité. Plus particulièrement notre Laboratoire a développé plusieurs synthèses de triazole et oxadiazole ainsi que l'accès à des systèmes condensés ^{1,2}

Pour notre part, l'objectif que nous nous sommes fixés était d'accéder par des méthodes de synthèse efficaces et peu coûteuses à des composés hétérocycliques de structure thiophène ainsi que l'étude de leurs caractéristiques structurales.

1. Y. Datoussaid, A. A. Othman, G. Kirsch *S. Afr. J. Chem.*, **2012**, 65, 30-35.

2. (a) Z. Khiati, A. A. Othman and Bettache Guessas *S. Afr. J. Chem.*, **2007**, 60, 20-24.. (b) M. Belkadi and A. A. Othman *Arkivoc* **2006**, 09, 183-195.

Cette étude comportera trois parties : A (Théorie), B (Résultats et discussion) et C (Expérimentales).

- ✓ Après une première partie (**A**) consacrée à une étude bibliographique sur les thiophènes, leurs structures, leurs méthodes de préparation, leurs réactivités ...etc, nous développerons une classification des différents types de ce noyau thiophénique (thiophènes monosubstitués, thiophènes di substituéset les thiophènes condensés avec d'autres hétérocycles), Nous présenterons également des exemples de leurs préparations ainsi quelques activités biologiques de chaque type.

A la fin de cette même partie nous donnerons également un aperçu sur des molécules ayant le même noyau telles que nos molécules cibles.

- ✓ La seconde partie (**B**) aborde la discussion des résultats expérimentaux obtenus et leurs interprétations associées.

Nous traitons en premier lieu la synthèse des thiophènes (produits de départ) obtenus à partir des acétophénonés en quatre étapes, que nous détaillerons ensuite étape par étape.

Trois autres volets concernant les résultats de la caractérisation des molécules cibles (thiènoquinolines, thiénylimino-1,3-thiazolidinones et les thiènothiazoles) seront ensuite abordés pour démontrer le succès de nos objectifs en se basant sur les résultats physico chimique (IR, RMN¹H, ¹³C, SM.). Enfin, en dernier lieu un chapitre traitera les résultats de l'activité antibactérienne et antifongique de chaque molécule cible.

- ✓ La troisième partie (**C**) sera consacrée à la mise en œuvre de la partie expérimentale, avec une introduction réservée aux techniques des analyses utilisées. Parmi ces techniques, nous trouvons : la spectroscopie de masse, la résonance magnétique nucléaire (RMN), Infrarouge(IR). Ensuite, les modes opératoires seront détaillées, avec les résultats des différentes techniques pour chaque composé.

Finalement, nous explorons les méthodes utilisées pour les tests biologiques ayant servi aux tests antibactériens et antifongiques.

- ✓ Nous achèverons notre mémoire par une conclusion et une discussion sur les perspectives de recherche.

Partie A (Théorie)

A.1. Généralités sur les thiophènes

A.1.1 Avant propos

L'intérêt considérable des investigateurs dans le thiophène et ses dérivés est expliqué par le fait que ces composés jouent un rôle important à la solution de beaucoup de problèmes théoriques et pratiques de la chimie organique. Ces composés montrent un caractère aromatique marqué, et en outre leur capacité d'être désulfurisée pour former des produits acycliques très importants. En conséquence ces composés sont les sujets prometteurs pour l'étude d'un certain nombre de réactions et pour la synthèse de nombreux composés d'intérêt pratique. C'est pour cette raison qu'un très grand nombre de publications a été consacré à la synthèse et à l'étude des propriétés du thiophène et de ses dérivés, ³⁻⁹.

A.1.2 Les thiophènes

Les thiophènes ont fait leurs débuts dans la littérature chimique en 1882. En dépit de leur nature fortement insaturée, ces hétérocycles préfèrent la substitution plutôt que les réactions d'addition. On déduit que le motif thiophénique constitue un isostère classique du benzène. Ainsi la plupart des formulations structurales existantes a simplement reflété ceux attribués au benzène. Le concept de ces derniers a été proposé par Bamberger en 1891 ¹⁰ et reformulé en termes électroniques comme concept 'du caractère aromatique' par Armit et Robinson en 1925 ¹¹.

-
3. W. Steinkopf, *Die Chemie des Thiophens*, T. Steinkopf, Leipzig., **1941**.
 4. F. Blick in: R. E. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds: Chemistry of Thiophenes*, Vol. 1, Wiley, New York **1950**, p. 165.
 5. H. D. Hartough, *Thiophene and Its Derivatives*, Interscience, New York **1952**.
 6. O. Meth-Kotm in: P. G. Sammes (ed.), *Comprehensive Organic Chemistry: Heterocyclic Compounds*, Vol. 4, Pergamon Press, Oxford **1979**.
 7. A. R. Katritzky and C. A. Rees (eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4, Pergamon Press, Oxford **1984**.
 8. S. Gronowitz (ed.), *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Thiophene and Its Derivatives*, Vol. 44, Part 1, Wiley, New York **1985**.
 9. L. I. Belen'kii in: L. N. Belenskii (ed.), *Chemistry of Organic Sulfur Compounds*, Khimiya, Moscow **1988**.
 10. E. Bamberger, *Chem. Ber.*, **1891**, 24, 1758.
 11. J. Armit and R. Robinson *J. Chem. Soc.*, **1925**, 127, 1604.

A.1.3 Propriétés structurales des thiophènes

Ce chapitre traite les propriétés structurales et spectroscopiques du thiophène et de leurs dérivés.

Le thiophène est un liquide incolore et volatil, son poids moléculaire est 84g/mol. Une fois épuré par distillation pour enlever le soufre contenant des impuretés, le thiophène ne dégage aucune odeur. Il a un point d'ébullition (1atm) de 84 °C, un point de fusion de -38.3 °C, un indice de réfraction (20 °C) de 1.5246, une densité (20° C) de 1.067 g ml⁻¹ et un moment de dipôle de 0.54 aspect architectural principal de D. Le thiophène et leurs dérivés enregistrent la présence d'un atome de soufre. Ceci a de grandes conséquences qui sont senties plus fortement peut-être dans le caractère aromatique du thiophène. **(Figure 1)**

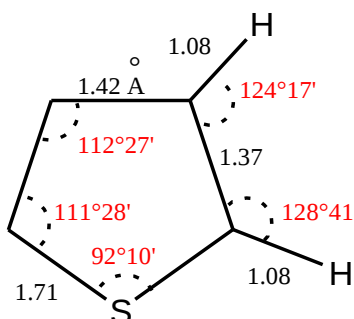


Figure 1 : propriétés physico-chimique du thiophène

A.1.4 Caractères aromatiques du thiophène.

L'aromaticité du thiophène, définie en fonction des valeurs des énergies de résonance, est supérieure à celles du pyrrole et du furane, mais inférieure à celle du benzène : furane (entre 62.3 et 96.2 KJ.mol⁻¹) < pyrrole (100 KJ.mol⁻¹) < thiophène (120 KJ.mol⁻¹) < benzène (153 KJ.mol⁻¹).

Ces résultats sont la conséquence, d'une part, du plus grand volume atomique du soufre comparé à ceux de l'azote et de l'oxygène, avec une plus facile délocalisation des électrons libres (**schéma 1**) et d'autre part, des électronégativités relatives des hétéroéléments O(3.5), N (3.0), S(2.5), valeurs indiquées selon l'échelle de Pauling. Ces deux explications sont liées l'une à l'autre.¹²⁻¹⁵

12. B. Bak, D. Christensen, L. Hansen and J. R. Andersen; *J. Mol. Spectrosc.*, **1961**,7, 58.
13. G.W. Whelan and L. Pauling ; *J. Am. Chem. Soc.*,**1935**, 57, 2086.
14. V. Schomaker and L. Pauling ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**,61, 1769.
15. V. M.Rodinov, B, M. Bogoslovskii and Z.S.Kazakova *Chem Abstr.*,**1949**, 43,2200

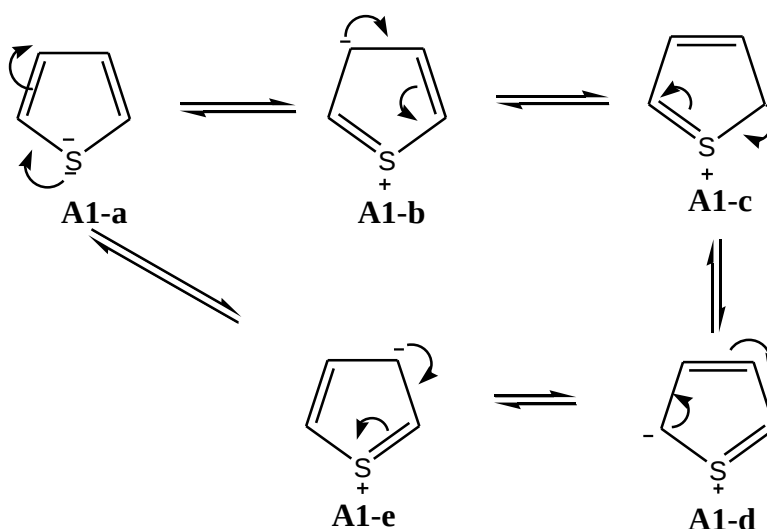


Schéma 1 : les formes mésomères du thiophène.

A.1.5 La réactivité

Le thiophène est plus réactif que le benzène dans des réactions de substitution électrophile. La réaction avec du brome dans l'acide acétique est de 1.76×10^9 plus rapide qu'avec du benzène ¹⁶⁻²⁰.

Le thiophène préfère des réactions de substitution électrophile qui sont dominantes (schéma 2). Les réactions d'addition et d'ouverture de cycle sont moins importantes qu'avec le furane.

Certaines réactions supplémentaires, telles que l'oxydation et la désulfuration, sont dûes à la présence de soufre et sont donc limités aux thiophènes.

16. G.Marino ; *Int. J. Sulfur Chem.*, part C, **1972**, 7, 61.
17. J. A. Joule and G.F. Smith; ' *Heterocyclic Chemistry* ', Van Nostrand Reinhold, New York, **1972**
18. S. Gronowitz; *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1963**, 1, 1.
19. G.Marino ; *Int.J.Sulfur Chem.* , Part C, **1972**, 7,61
20. L. A. Paquette; ' *modern Heterocyclic chemistry* ' Benjamin, New York, **1968**.

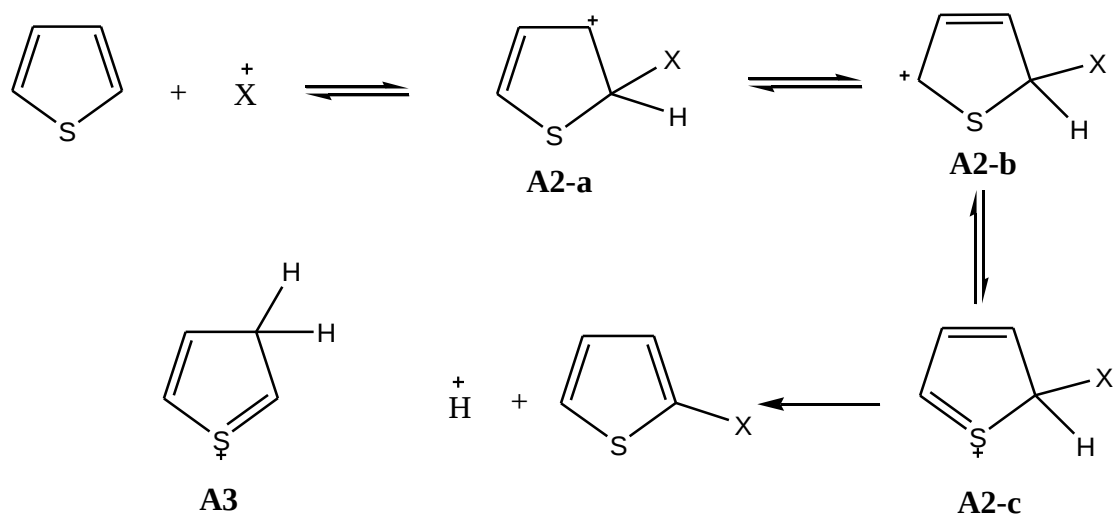


Schéma 2 : Mécanisme réactionnel de substitution électrophile.

A.1.6. Tautomérisme

Tautomérisme est un sujet compliqué et souvent controversable dans les hétérocycles en général et pour le thiophène en particulier. La complexité surgit avec des thiophènes principalement parce que l'aromaticité n'est pas aussi grande qu'elle ne peut pas être partiellement ou complètement surmontée dans une structure tautomérique avec des liens doubles externes à l'anneau de thiophène.

Un schéma général des possibilités des tautomères pour les thiophènes 2-substitués, est donné dans l'équation (1). L'équation (2) montre la possibilité de tautomère pour les dérivés des thiophènes 3- substitués (**schéma 3**). X étant dans la pratique NHR, OH ou SH,

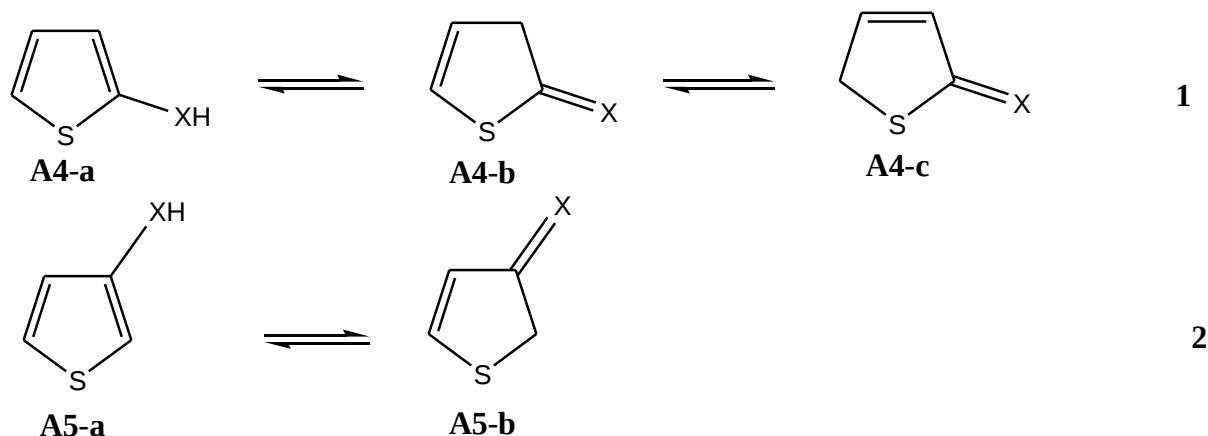


Schéma 3 : Tautomérisme des thiophènes substitués.

Les structures **A6-A10** sont habituellement étudiées sous forme de modèles, c'est à dire, dans lequel le tautomérisme a été bloqué par la substitution. ^{21, 22}(schéma 4).

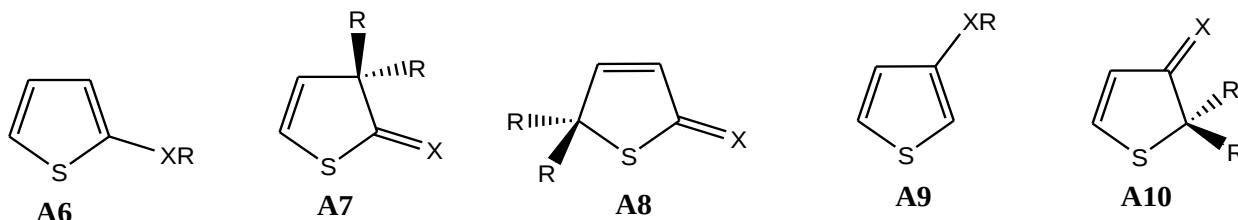


Schéma 4 : Tautomérisme bloqué par la substitution.

L'emplacement d'accepteur de proton peut être à l'extérieur de l'anneau, comme il est illustré par le schéma 5.

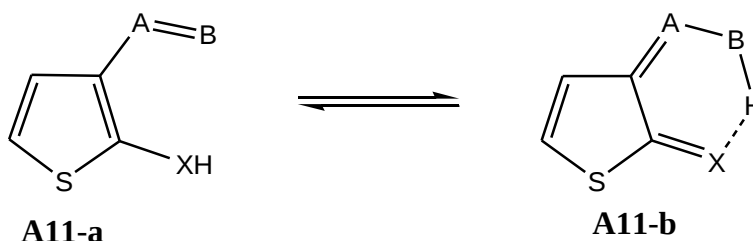


Schéma 5 : Tautomérisme externe des thiophènes.

A.1.7 Méthodes de préparations

a) A partir d' α -dicétones

Les α -dicétones se condensent avec des composés ayant des groupes méthylènes activés situés en α d'un hétéro élément O,S ou N, en présence d'une base . Il s'agit d'une double réaction d'aldolisation-crotonisation. lorsque l'hétéroatome est le soufre, cette synthèse est appelée réaction de **Hinsberg**, la base est alors le tertiobutylate de potassium (**Schéma 6**).

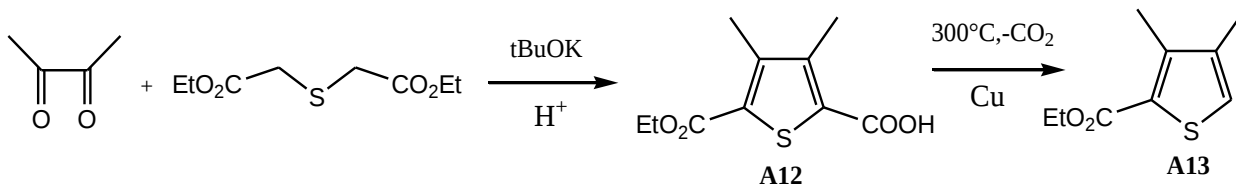


Schéma 6 : Synthèse des thiophènes à partir d' α -dicétones

21. S. Gronowitz : *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1963**,1 1.

22. S. Gronowitz ; *Org. Compd. Sulphur ,Selenium,Tellurium*, **1975**,3, 400.

b) A partir de 1,4-dicétones

Les thiophènes ou leurs dérivés alkylés peuvent aussi être produits par traitement des sels de 1,4-diacides par le pentasulfure de phosphore (**Schéma 7**).

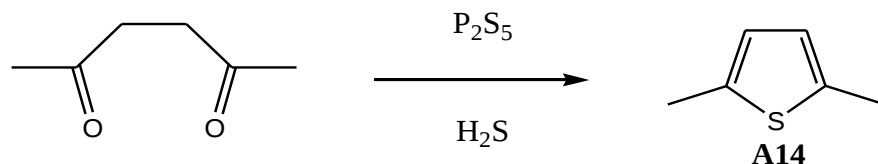


Schéma 7 : Synthèse des thiophènes à partir de 1,4-dicétones.

c) A partir de bis-acétylènes

Le bis-acétylènes et le sulfure de sodium réagissent en formant les thiophènes. (**Schéma 8**).

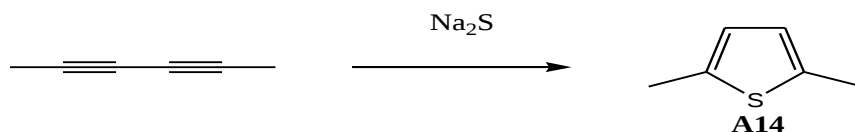


Schéma 8 : Synthèse des thiophènes à partir de bis-acétylènes.

d) A partir de butane, butadiène ou butènes

Sous l'action de la chaleur (600°C), le butane et les alcanes supérieurs, les alcènes correspondants, de même que les 1,3-diènes, subissent une cyclodéshydrogénation, en présence de soufre, qui fournit le thiophène ou ses dérivés. (**Schéma 9**).

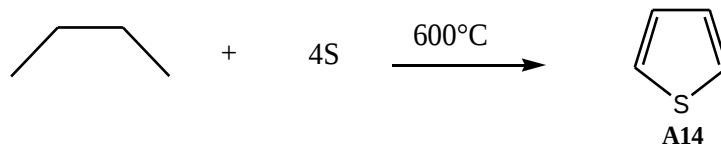


Schéma 9 : Synthèse des thiophènes à partir de butane.

A.1.8 Réactivité

a) Réaction avec un hydrogène électrophile

Diverses études de RMN ont montré que la protonation de thiophène se produit en position 2. Ainsi, les ions thiophénium (**A16**) ont été préparés ²³ à partir de (**A15**) avec un rendement quantitatif par protonation dans l'acide fluorosulfonique à -70 ° C; la protonation a eu lieu exclusivement en position 2. (**Schéma 10**).

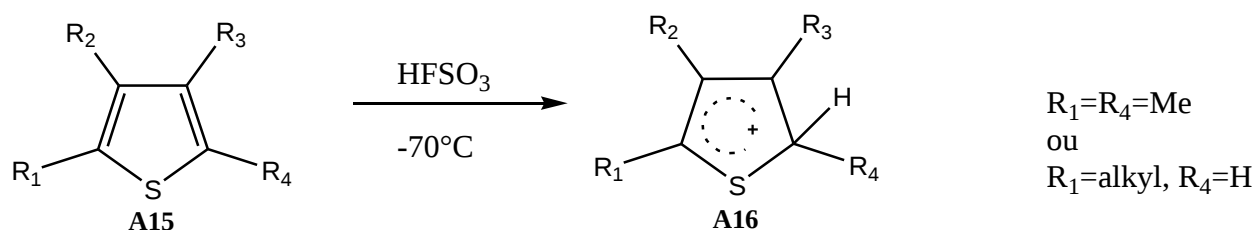


Schéma 10 : Préparation des ions de thiophénium.

b) Halogénéation

L'action des halogènes sur le thiophène est 108 fois plus rapide qu'avec le benzène.

Les réactions avec le chlore et le brome sont effectuées à basse température et dans l'obscurité afin d'éviter la formation des polymères.

A une température de -10°C, le dibrome, dans l'éther, en présence de HBr (48%), donne le dérivé 2,5-dibromé **A23**. ce dernier est mieux préparé par action du N-bromosuccinimide. La présence de base durant la bromation, favorise la formation du dérivé 2,5-dibromé **A23**. (**Schéma 11**).

Le chlore en excès réagit à -25°C et donne de nombreux dérivés dont les dérivés 2-chlorés **A19** et 2,5-dichlorés **A20**, à côté de dérivés tri et tétra chlorés, formés, soit par des réactions de substitutions électrophiles, soit par des réactions d'addition. Le 2-chlorothiophène est obtenu si les conditions de la réaction sont stœchiométriques. Il peut être préparé aussi par action de N-chlorosuccinimide. Si la réaction avec le chlore en excès est catalysée par une goutte d'iode, le produit de la réaction est l'hexachlorothiophène **A21**. (**Schéma 11**).

L'iode réagit, dans l'acide nitrique dilué ou en présence d'oxyde mercurique, pour donner principalement le dérivé 2-iodé **A24** et le dérivé 2,5-diiodé ^{21, 24-26} (**Schéma 11**).

23. H. Hogeveen, R. M. Kellogg and K. A. Kuindersma; *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3929

24. Y. Kobayashi, I. Kumadaki and T. Yoshida; *J. Chem. Res.*, **1977**, 215.

25. A. Haliberg, S. Liljefors and P. P. Pedaja; *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 25

26. O. Karisson; *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 29.

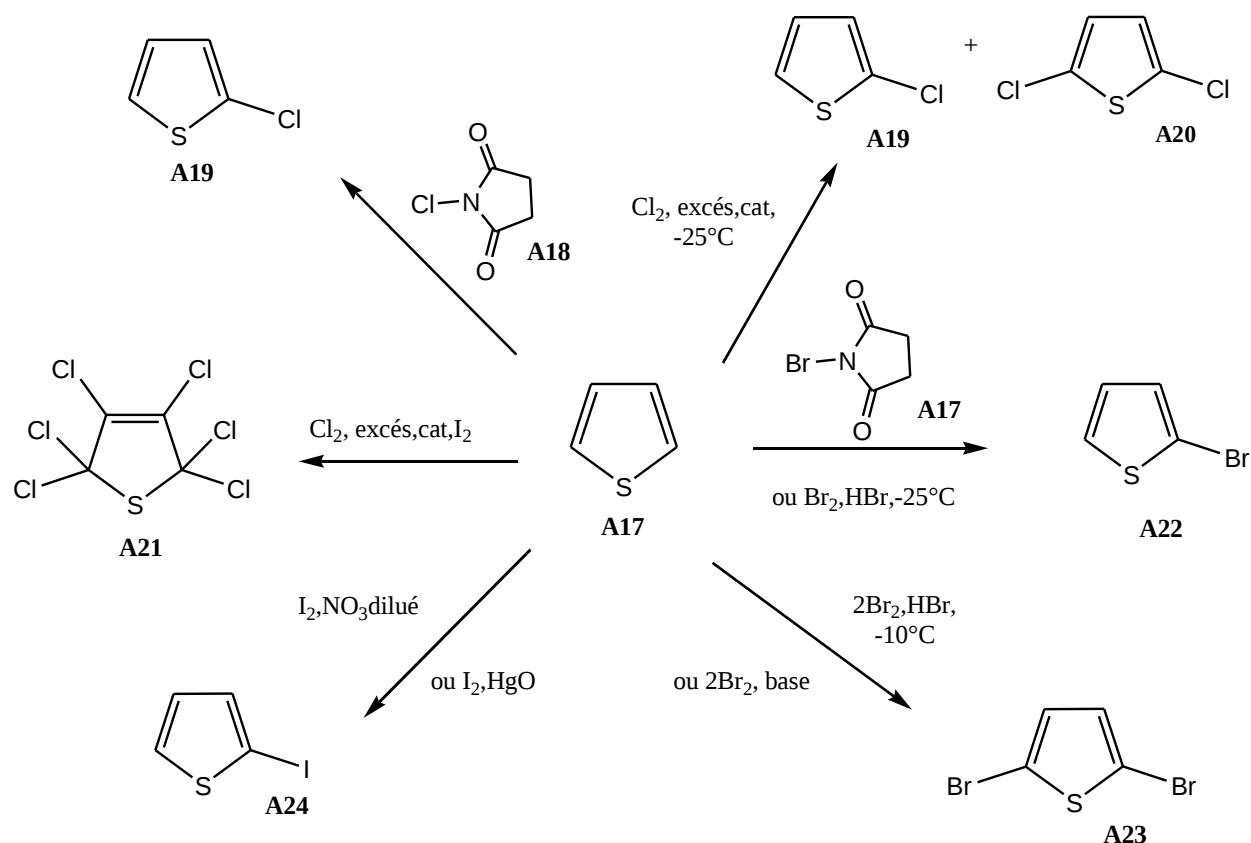


Schéma 11 : Différentes réactions du thiophène avec des halogénures.

c) Réactivité avec un agent oxydant

L'oxydation des thiophènes (**A25**) avec un équivalent de MCPBA a conduit à de faibles rendements des 1-oxydes correspondants (**A26**); ces derniers ont été isolés et caractérisés ²⁷.

La structure de (**A26**) a été confirmée par l'analyse RMN ¹H, où les protons alcéniques ont été observés à 6,08 ppm (sachant que les protons alcéniques des thiophènes et des thiophènes 1,1-dioxyde sont respectivement à 6,46 ppm et à 6.16 ppm). (Schéma 12)

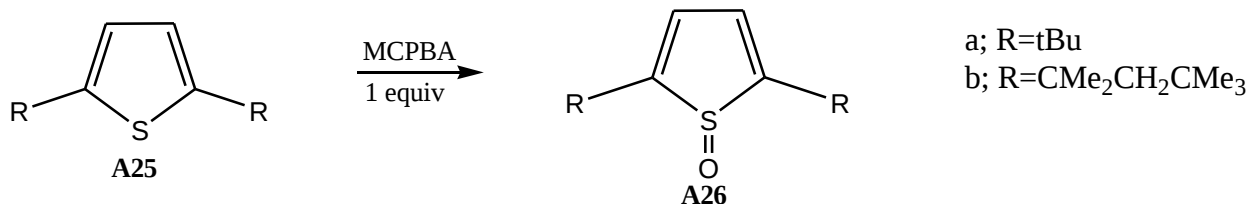


Schéma 12 : Synthèse des 1-oxydes thiophène.

27. W. L. Mock ; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 7610.

d) Lithiation

La Lithiation d'acide thiophène carboxylique par la LDA produit les dianions indiquées dans le schéma 13. Ces derniers (**A29**) et (**A31**) comparés avec les dianions correspondants d'acides furanne carboxylique, apparaissent plus stables et moins réactifs ²⁸. Des résultats intéressants ont été obtenus dans la lithiation des acides thiophène-2-carboxylique portant un groupe méthyle en différentes positions. ²⁹

Le dianion (**A30**) est généré par l'acide 4-méthyle-thiophène carboxylique. (**Schéma 13**)

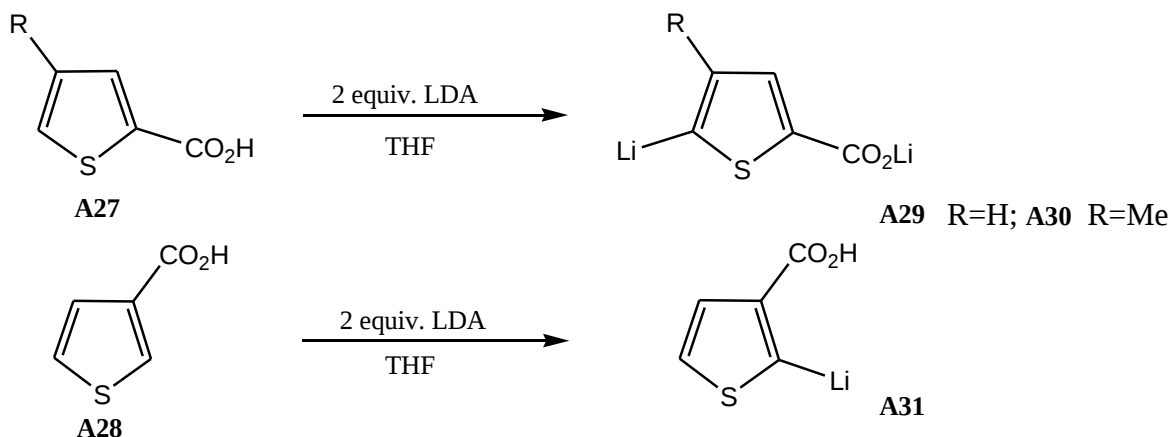


Schéma 13 : La Lithiation d'acides thiophénecarboxylique

e) Réaction avec un agent réducteur : la réduction de Birch

La réduction du thiophène et de leurs dérivés par un métal-ammoniaque a fait partie d'une publication ³⁰. En présence de méthanol les produits principaux de la réduction du thiophène sont (**A32**) et (**A33**). Ce dernier (**A33**) peut se réduire à des composés acycliques. (**Schéma 14**) Avec Li/NH₃ ou Na/NH₃, la réduction des alkylthiophènes (**A34**) donne des composés carbonylés comme le montre le schéma 14.

28. D. W. Knight and A. P. Nott; *Tetrahedron Lett.*, **1980**,21,5051.

29. N. P. Gould and T. J. Lee; *J. Org. Chem.*, **1980**,45,4528.

30. A. J. Birsch and J. Slobbe; *Heterocycles*, **1976**,5,90

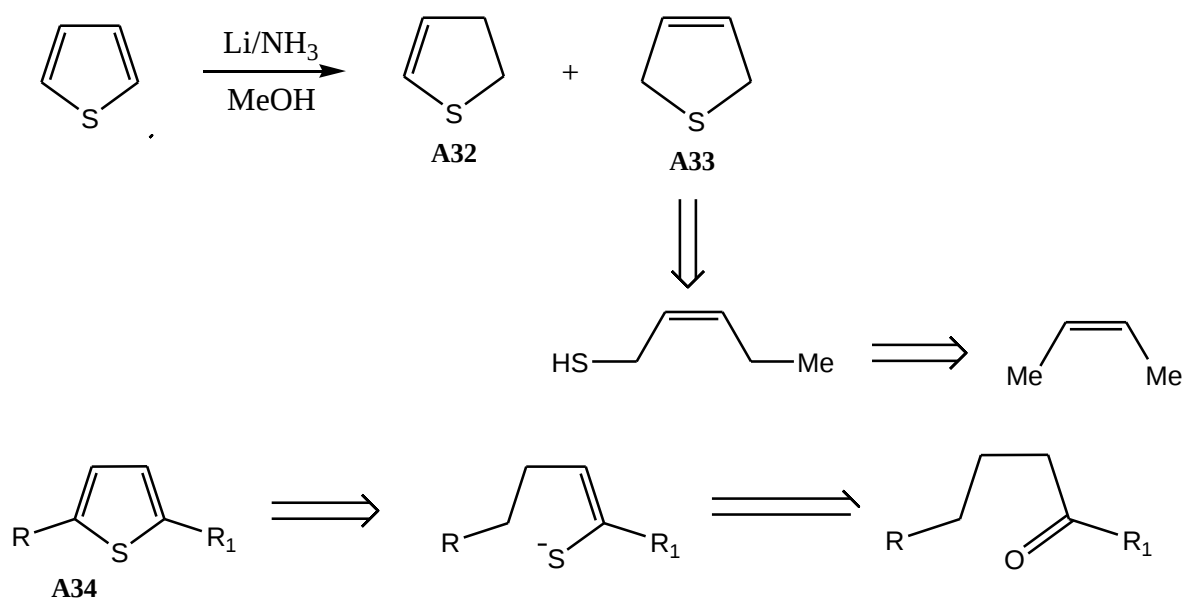


Schéma 14 : La réduction de thiophène et de ses dérivés par un métal-ammoniaque

f) Réaction radicalaire

Dans des réactions homolytiques de substitution, la position -2 du thiophène est l'emplacement préféré de l'attaque.³¹ L'attaque en position 2 aurait comme conséquence un état de transition avec un radical allylique, qui serait plus stable que celui résultant de l'attaque en position 3³¹(schéma 15).

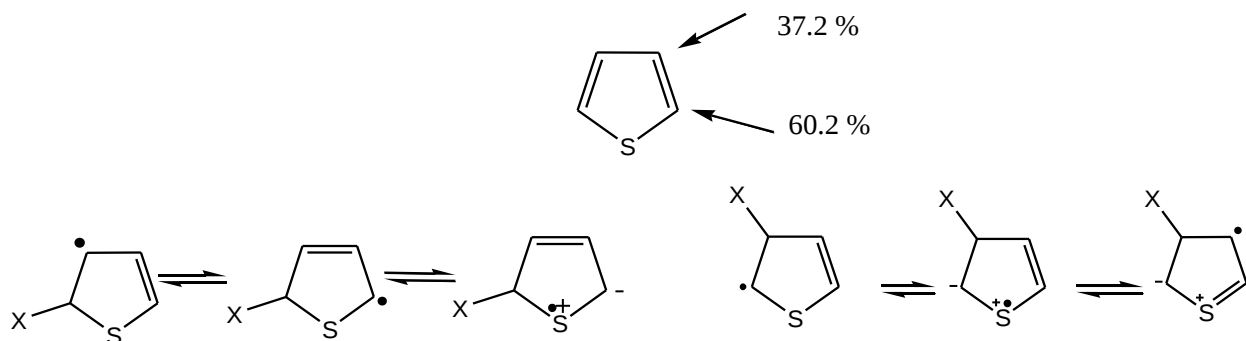


Schéma 15 : Les formes mésomères lors d'une transition radicalaire sur le thiophène.

31. F. Minisci and O. Porta; *Adv. Heterocycl.Chem.*, **1974**,16,123.

g) La réaction de cycloaddition

Deux types des réactions de cycloadditions [2 + 2] sont connus. Dans le premier cas, l'acide de Lewis catalyse la cycloaddition, et dans le second, l'un des réactifs est en forme énamine qui joue le rôle de catalyseur.

La réaction de tétraméthylthiophène **A35** avec le dicyanoacétylène en présence d' AlCl_3 a donné le produit **A36** avec un rendement de 57% ; qui a été initialement supposé le thiépine (**A38**), mais des recherches de RMN ^{13}C ultérieures ont montré que le produit était de forme [2 + 2]³². Cependant, à 140 ° C, le (**A36**) s'isomérise en (**A37**). A 300°C, la désulfuration aura lieu pour donner le phtalonitrile (**A39**), éventuellement par l'intermédiaire de la thiépine (**A38**) (schéma 16).

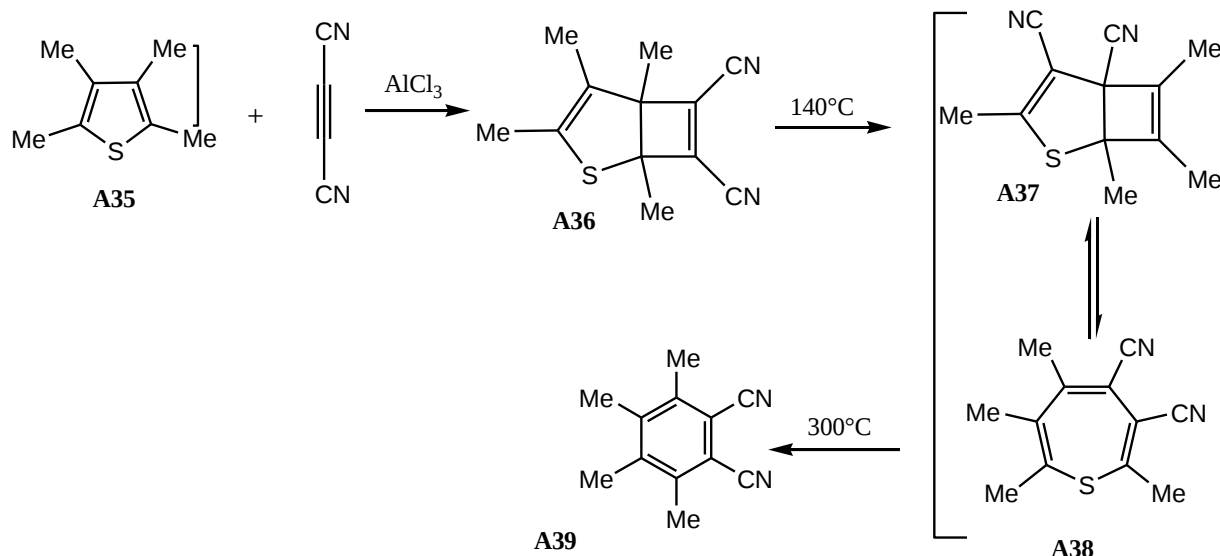


Schéma16 : La cycloaddition des thiophènes.

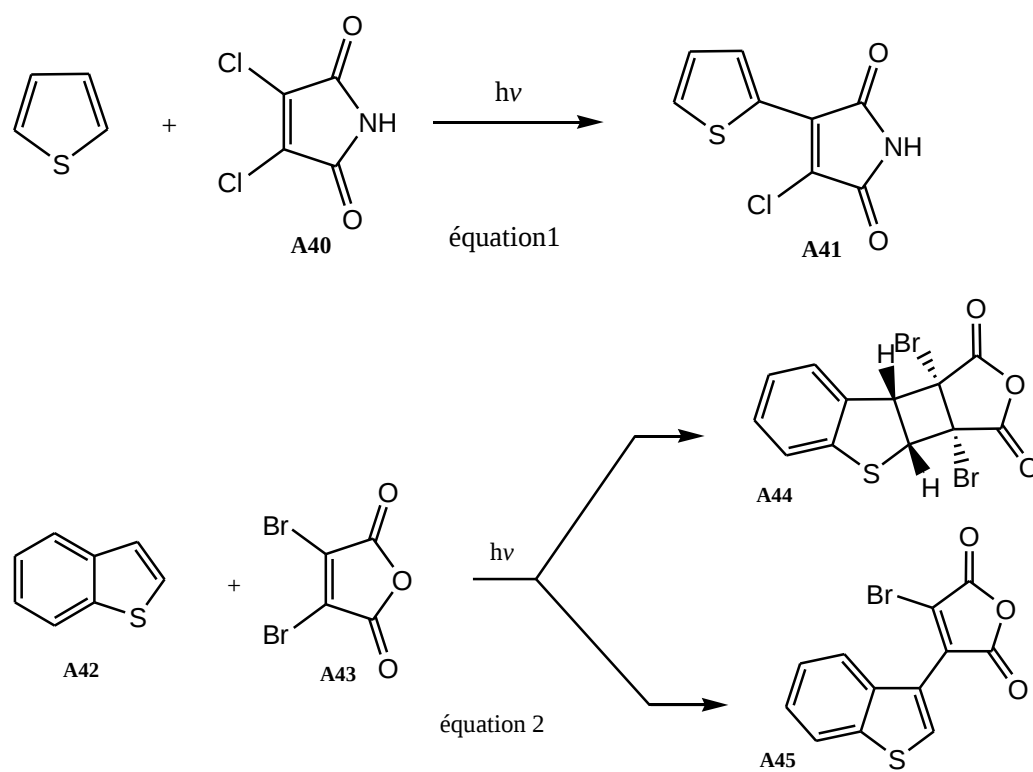
h) La réaction photocatalytique

Le thiophène sous irradiation en présence de dihalogenomaleimides conduit à des rendements faibles des produits 2-substitués **A41** (Equation1, Schéma 17)³³. Quand le benzo[b]thiophene **A42** est irradié en présence de l'anhydride dibromomaleic **A43**, on observe la photosubstitution **A45** et la photocycloaddition **A44** (Equation2, Schéma 17)³⁴. Le rapport de photosubstitution et cycloaddition augmente avec la température et la polarité du solvant.

32. D. N. Reinholdt, H. C. Volger, C. G. Kouwenhoven, H. Wynberg and R. Helder; *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 5269

33. H. Wamhoff and H. J. Hupe; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 125.

34. T. Matsuo and S. Mihara; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, 50, 1797

**Schéma 17 :** Réaction photochimique.

Chapitre A.2 : Classement des thiophènes

A.2.1 thiophènes substitués

A.2.1.1 Les thiophènes monosubstitués

Ce chapitre passera en revue quelques méthodes synthétiques pour la préparation des thiophènes monosubstitués. En outre, un aperçu des applications de ces derniers complètera la discussion spécifique incluse dans ce chapitre.

Les méthodes synthétiques seront arrangées par ordre de formation des thiophènes monosubstitués, commençant par la formation des thiophènes monosubstitués en position 2, puis des thiophènes monosubstitués en position 3, *etc...* .

L'accent a été mis sur des méthodes synthétiques pratiques.

En exemple, le dihydrothiophènes **A47** est l'intermédiaire d'oxydation de formation de tétrahydrothiophènes **A48a** , et des thiophènes **A48b**.

Le 3-benzoylpropanethiol **A46**, par traitement avec un acide ³⁵, donne le dihydro thiophène intermédiaire **A47** (**schéma 18**). Le **A47** peut être isolé selon le mode opératoire décrit dans la littérature ³⁶. (**Schéma 18**)

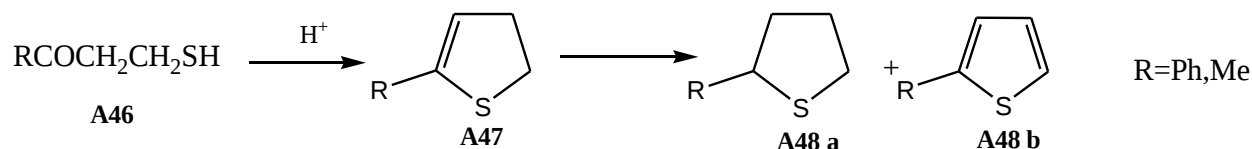


Schéma 18 : Synthèse des dérivés thiophéniques.

Bon nombre de méthodes pour la synthèse des dérivés de thiophène commencent par un dérivé de soufre attaché à une chaîne de quatre-carbone contenant un groupe fonctionnel à l'autre extrémité.

Parmi ces méthodes nous avons la synthèse de 2-aminothiophène (**A51**) par traitement de cis-4-arylalkylthiocrotononitrile (**A49**) avec du chlorure d'hydrogène sec dans l'éther sec ³⁷. La réaction procède vraisemblablement par l'intermédiaire de l'attaque des nitriles sur le soufre pour produire l'ion cyclique intermédiaire de sulfonium (**A50**) qui est attaqué par l'ion de chlorure, déplaçant le chlorure d'arylalkyl et précipitant le 2-aminothiophène **A51**. Le 2-aminothiophène libre pourrait être isolé en-dessous de 10 °C. (**Schéma 19**)

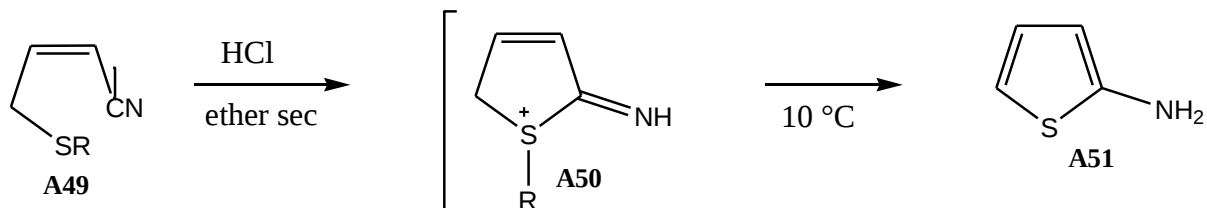


Schéma 19 : Synthèse de 2-aminothiophène.

La réaction de 2-thienyl de cuivre A52 avec 2 - (bromométhyl) hexène et un dérivé iodomethylzinc donne un excellent rendement du composé A53 (schéma) 20 ³⁸.

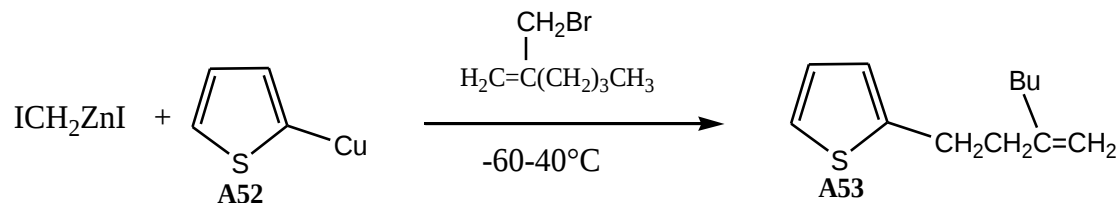


Schéma 20 : Exemple du thiophène mono substitué.

Les réactions de α , α' -dibromocétones avec des carbonyles génèrent le complexe de fer A54 de type électrophile ; qui est capable d'attaquer le thiophène pour produire le composé (A55) avec un rendement de 37%. ³⁹ (Schéma 21)

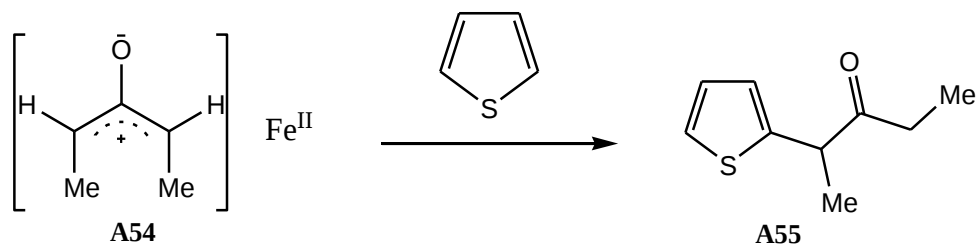


Schéma 21 : Exemple du thiophène mono substitué

35. E. Campaigne, R. L. White and B. G. Heaton; *Int. J. Sulfur. Chem.*, Part A, **1971**, 1, 39.
36. T. Bacchetti and A. Fiecchi; *Gazz. Chim. Ital.*, **1953**, 83, 1037.
37. D. L. Eck and G. W. Stacy; *J. Heterocycl. Chem.*, **1969**, 6, 147.
38. P. Knochel, N. Jeong, M. J. Rozema and M. C. P. Yeh, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6474.
39. S. Takaya, Y. Makino, Hayakawa and R. Noyori; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1765.

L'amidoalkylation de thiophène a été rapporté dans la littérature ⁴⁰. La réaction de l'acide 2-benzamido-2-hydroxyacétique (**A56**) avec le HOAc et le thiophène dans un milieu acide donne le **A57** avec un rendement de 92%.

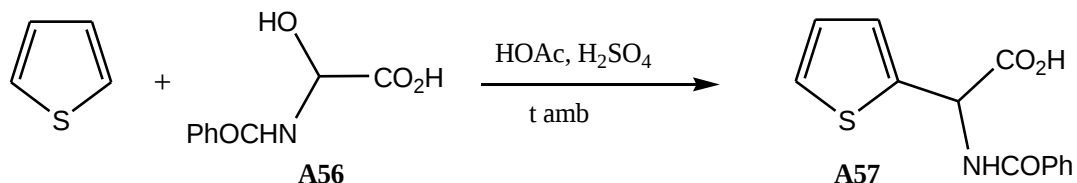


Schéma 22 : Réaction d'amidoalkylation de thiophène.

Des alcools allyliques réagissent avec le 2 ou 3-halothiophènes en présence des quantités catalytiques de sels de palladium(II), pour former des aldéhydes ou des cétones correspondants (**Schéma 23**) ⁴¹. Pour le mécanisme : l'alcool allylique agit en tant qu'agent réducteur, convertissant Pd(II) en Pd(0).

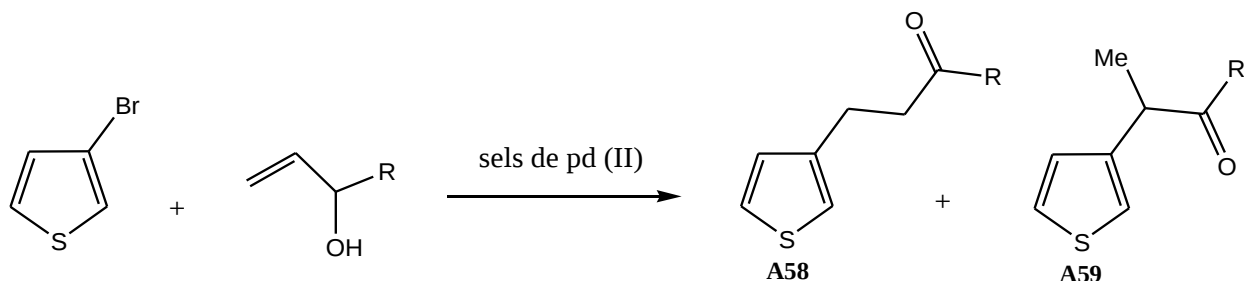


Schéma 23 : Synthèse des thiophènes mono substitués.

40. D. Ben-Ishai, I. Satati and Z. Berler; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 349.

41. Y. Tamaru, Y. Yamada and Z. Yoshida ; *Tetrahedron*, **1979**, 35, 329.

Parmi les thiophènes monosubstitués, nous pouvons citer :

- le nocodazole **A60** qui interfère avec la polymérisation des microtubules⁴² et pourrait avoir un impact dans la lutte contre le cancer ;
- le thiényltrifluoroacétone **A61** qui est un agent chélatant bloquant la respiration cellulaire par ligation à l'ubisemiquinone ;⁴³
- la tilétamine **A62** est un anesthésiant utilisé en médecine vétérinaire pour les chiens et les chats.
- l'éprosartan **A63** est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.⁴⁴ **Figure 2**

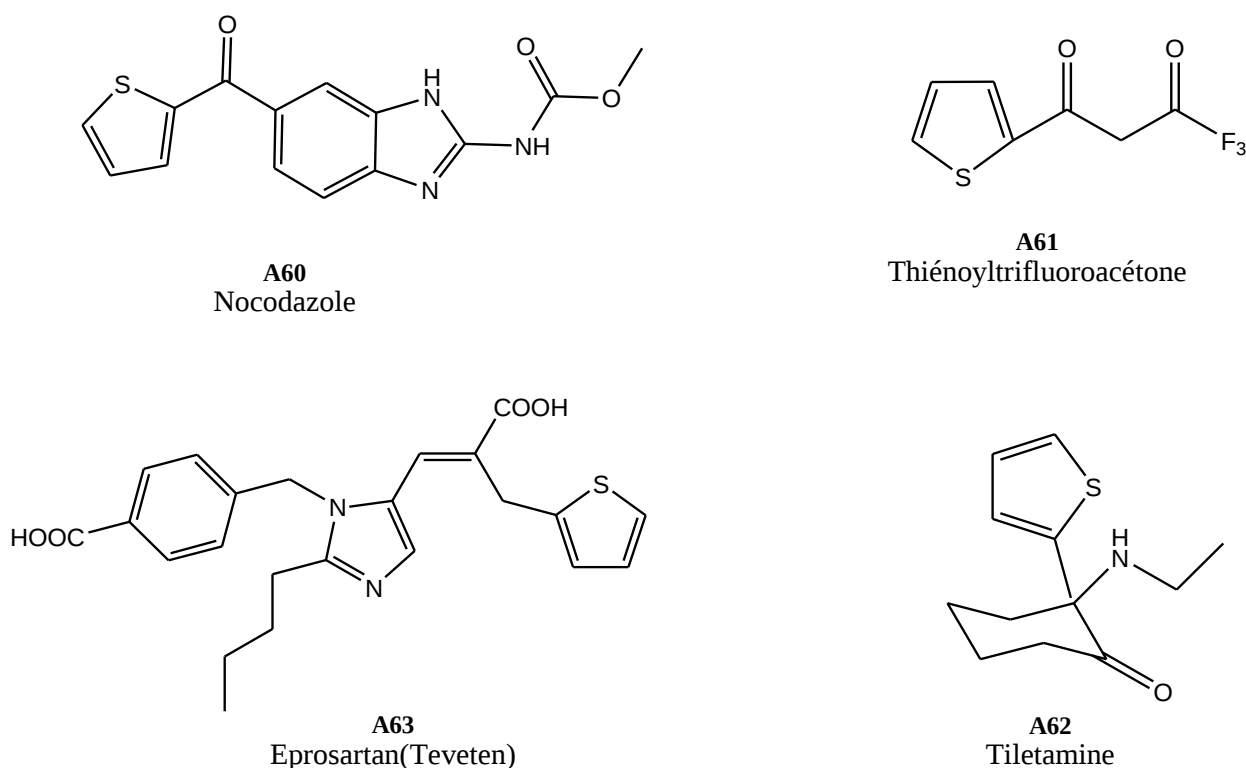


Figure 2: Thiophènes monosubstitués possédant une activité biologique

-
42. M. J. De Brabander, R. M. L. Van de Velre, F. E. M. Aerts,; Borgers, M. and P. A. J. Janssen; *Cancer Res.* **1976**, 36, 905-916.
43. W. J. Ingledew, and T. Ohnishi; *Biochem. J.* **1977**, 164, 617-620.
44. R. M. Edwards, N. Aiyar, E. H. Ohlstein, E. F. Weidley, E. Griffin, M. Ezekiel, R. M. Keenan, R. R. Ruffolo and J. Weinstock, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1992**, 260, 175-181.

A.2.1.2 Les thiophènes di substitués

Par rapport aux méthodes classiques, l'utilisation des micro-ondes a permis la réduction de beaucoup de temps .A titre d'exemple, la réaction à partir de 1,4-dithiane-2,5-diol **A64** et l' α - acétonitrile activé **A65** n'a été accompli qu'en 2 min dans le méthanol et de la triéthylamine utilisée comme base (**Schéma 24**)^{45,46}

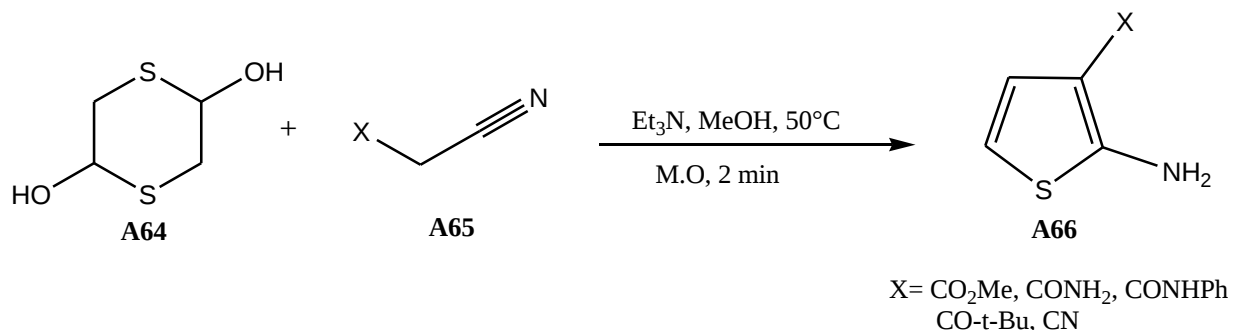


Schéma 24 : Exemples de synthèse du thiophène di substitué.

Les thioglycolates d'alkyle peuvent être condensés sur des β -chloroacrylonitriles **A67** toujours en présence d'alcoolate pour donner les 3-aminothiophène-2-carboxylates **A68**^{47,48} (**schéma 25**), afin d'être utilisés comme produits de départ pour construire des molécules biologiquement actives.⁴⁹

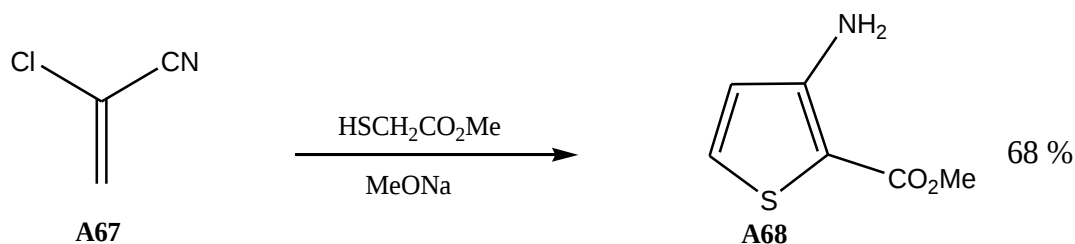


Schéma 25 : synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates

45. A. Loupy; *Microwaves in Organic Synthesis*; Wiley-VCh, Weinheim, **2002**.

46. J. Tierney, P. Lindstrom; *Microwave Assisted Organic Synthesis*; Blackwell, London, **2005**.

47. H. Hartmann; *Synthesis.*, **1984**, 275

48. P. Huddleston, J. Barker; *Synthetic Communications*, **1979**, **9**, 731

49. E. Migianu, G. Kirsch; *Synthesis* **2002**, 1096

L'acétylmercaptoacétonitrile est condensé avec l' α -chloroacrylonitrile **A67** en milieu alcalin pour donner le 3-amino-2-cyanothiophène **A69** avec un rendement faible (Schéma 26).^{50,51}

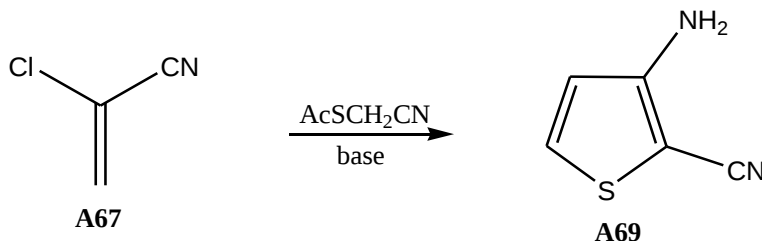


Schéma 26 : Synthèse des 3-amino-2-cyanothiophènes.

Bon nombre d'esters d'acides thiophèneboronique ont été préparés à partir des dérivés de thiényllithium et des borates d'alkyle. Cependant, dans la plupart des cas, ils ont été utilisés immédiatement comme des intermédiaires.

Le traitement du réactif de Grignard, dérivé du 2-bromo-3-octylthiophène **A71** avec du borate de triméthyle suivie d'une hydrolyse et d'un traitement avec 2,2-diméthyl-1,3-propanediol est utilisé pour la préparation du [1',3' - (2',2' - diméthylènepropylène)]-3-octyl-2-thienylboronate **A72**.⁵²

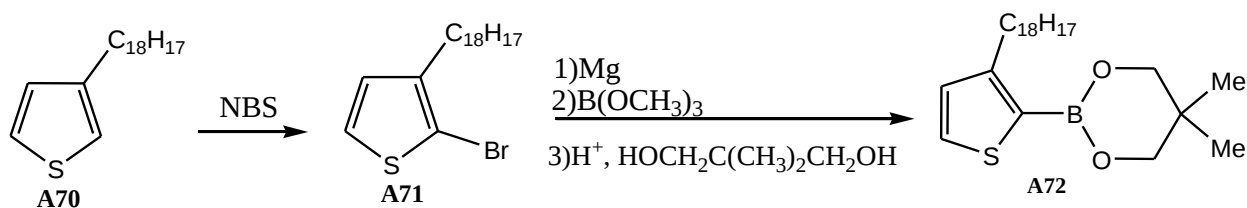


Schéma 27 : Synthèse du dérivé du 3-octyl-2-thienylboronate.

Le noyau thiophène existe également dans certaines structures de médicaments où il est disubstitué (Figure 3). Parmi ces principes actifs disponibles sur le marché, on peut énumérer :

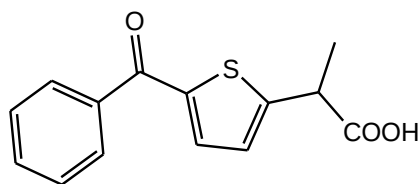
L'acide tiaprofénique **A73** (2 - (5 - l'acide benzoyl-2-thiényle) propionique)⁵³, un anti-inflammatoire non stéroïdien et le raltitrexed **A74** qui est un inhibiteur de la thymidylate synthase utilisé en chimiothérapie pour traiter la progression métastatique des cancers colorectaux.

50. S. Vega, M. S. Gil, *J. Heterocyclic. Chem.* **1991**, 28, 945 .

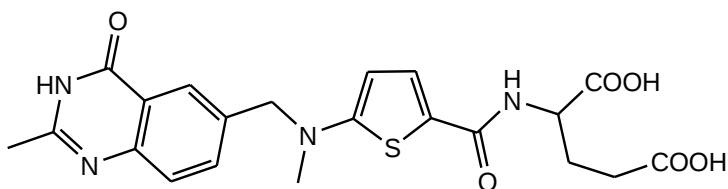
51. W. Y. Ren, K. V. B. Rao, R. S. Klein; *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, 23, 1757

52. G. Bidan, A. De Nicola, V. Ene'e and S. Guillerez, *Chem. Mater.* **1998**, 10, 1052 .

53. J. Engel, *Chem.-Ztg.* **1979**, 103, 160.



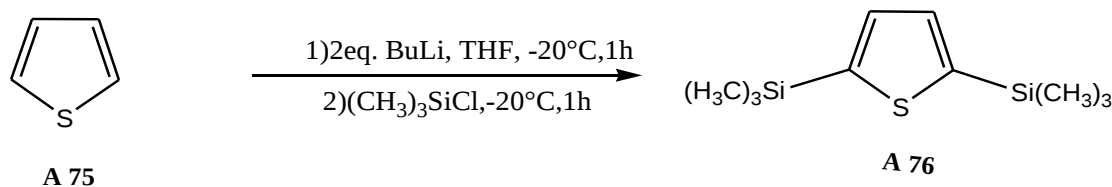
acide tiaprofénique (Surgam) A 73



Raltitrexed (Tomudex) A74

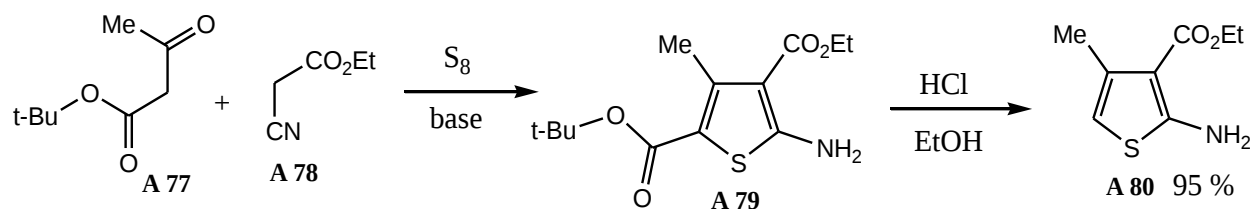
Figure3: Thiophènes disubstitués en pharmaceutique.

La réaction de thiophène avec deux équivalents de butyllithium suivie par la réaction de tertibutylchloruresilane à -20°C sert pour la préparation des bis -2,5- (trialkylsilyl) thiophènes correspondants **A76**⁵⁴.

**Schéma 28 :** Synthèse des bis -2,5- (trialkylsilyl) thiophènes.

A.2.1.3. Thiophène tri substitué

Une méthode utilisée par Gutschow⁵⁵, impliquant le traitement d'un nitrile actif **A78** par un β -cetoester *t*-butylique **A77** en présence de soufre et d'une amine, suivi d'une réaction d'hydrolyse en milieu acide, permet de synthétiser des thiophènes non substitués sur la position 5 **A80** (**Schéma 29**).

**Schéma 29 :** Synthèse du dérivé thiophénique tri substitué.

54. N. Furukawa, H. Hoshiai, T. Shibutani, M. Higaki, F. Iwasaki and H. Fujihara, *Heterocycles* 1992, 34, 1085.

55. (a) M. Gutschow, U. Neumann ; *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1729. (b) M. Gutschow, L. Kushner, U. Neumann, M. Pietsch, R. Loser, N. Koglin, K. Eger; *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5437.

Les thioglycolates d'alkyle ont été utilisés pour la première fois par Fiesselmann⁵⁶. La condensation du thioglycolate de méthyle sur un 2,3-dihalogénopropionitrile **A81** en présence de méthanolate donne accès au 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle **A82** (Schéma30).

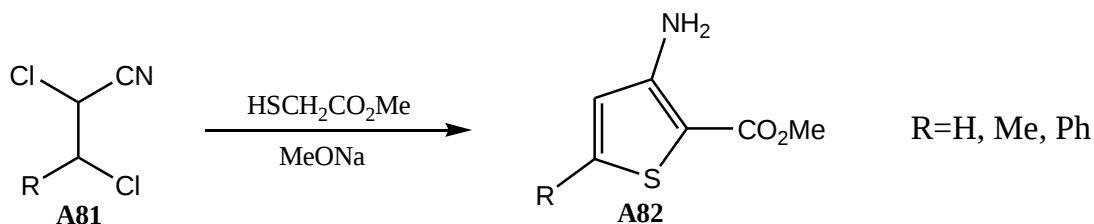


Schéma 30 : Synthèse de 3-aminothiophène-2-carboxylate de méthyle.

L'acétylmercaptoacétonitrile a été aussi utilisé avec des propynenitriles **A83** à -78°C en milieu alcalin EtONa/ EtOH. Cette méthode donne de bons rendements (**Schéma 31**).⁵⁷

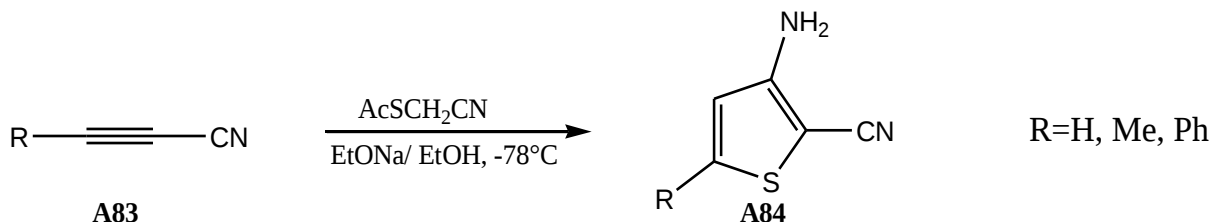


Schéma 31 : Synthèse du thiophène tri substitué.

Certains médicaments contenant un noyau thiophénique trisubstitué (**Figure 4**) sont existants sur le marché, parmi lesquels on peut citer : Articaïne **A85**

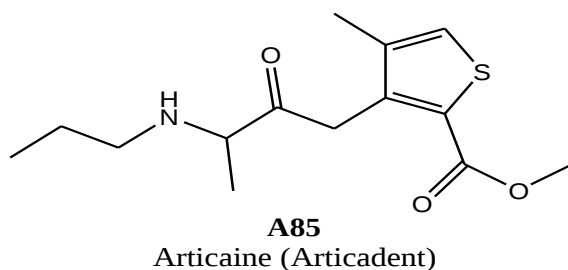


Figure 4 : Thiophènes trisubstitués en pharmaceutique

56 H. Fiesselmann; *Angew. Chem.* **1959**, 377.

57. M.I. Lim, W.Y. Ren, R.S. Klein; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4594

A.2.1.4. Thiophène tétra substitués

D'excellents rendements de 3,5-diaryl-thiophène-2,4-acides dicarboxyliques **A87** sont obtenus par thermolyse de dialcyle de 3,6-diaryl-1,4-dithiane-2,5-dicarboxylique **A86** ^{58,59}. (Schéma 32)

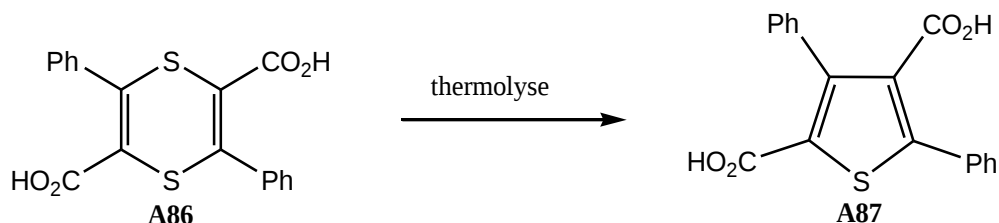


Schéma 32 : synthèse de 3,5-diaryl-thiophène-2,4-acides dicarboxyliques

La voie de préparation de l'acide thiophène-tétracarboxylique **A91** consiste en l'oxydation de tétrachlorothiophène pour former l'anhydride **A88**. Ce dernier a été transformé par réaction avec du sulfure d'hydrogène au produit **A89**, qui après traitement avec de l'acide nitrique donne le produit **A90** ⁶⁰ (Schéma 33).

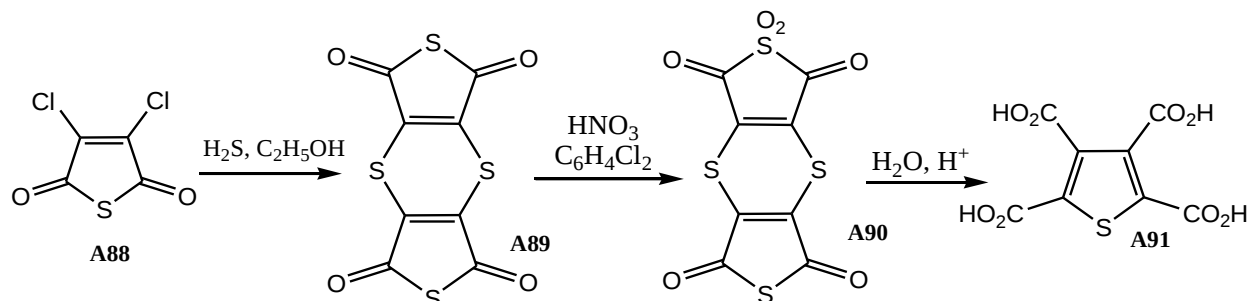


Schéma 33 : Synthèse de thiophène tétraméthyle tétracarboxylate.

L'auto condensation des arylthioacetomorpholides **A92** en présence d'amides N, N-disubstitués **A93** et l'oxychlorure de phosphore donne le 2,4-dimorpholino-3,5-diphenylthiophène **A94** avec un rendement élevé ⁶¹. (Schéma 34)

58. F. Boberg; *Liebigs Ann.* **1964**, 679, 118.

59. F. Boberg, U. Puttins, W. Schmidt, K. F. Torges, *Phosphorus & Sulfur* **1983**, 17, 135.

60. O. Scherer and F. Kluge, *Chem. Ber.* **1973**, 99.

61. A. Rolfs and J. Liebscher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1437.

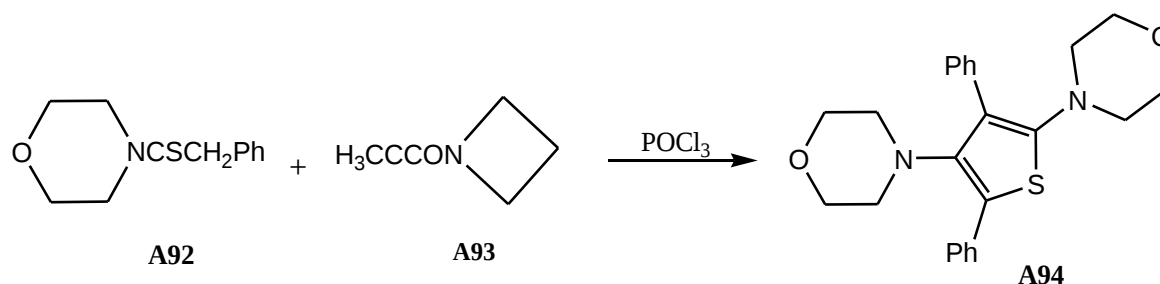


Schéma 34 : synthèse 2,4-dimorpholino-3,5-diphénylthiophène

Le 2-Amino-3-cyano-4-N-arylcarmoyl-5-méthylthiophène **A96** est obtenu par condensation d'amides d'aryle de l'acide acéto-acétique **A95** avec du soufre et de la malonitrile dans l'alcool absolu⁶². (Schéma 35)

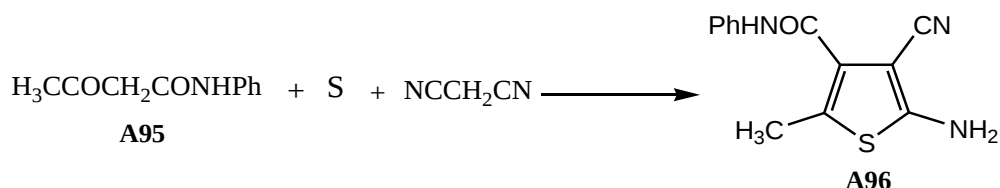


Schéma 35 : synthèse de 2-Amino-3-cyano-4-N-arylcarmoyl-5-méthylthiophènes

Par intermédiaire de la réaction de Gewald modifié ; une synthèse sélective de 5 - (2-acétoxy-éthyl)-2-amino-4-méthyl-3-thiophène carboxylate d'éthyle (**A101**), a été décrite⁶³ par le schéma ci-dessous :

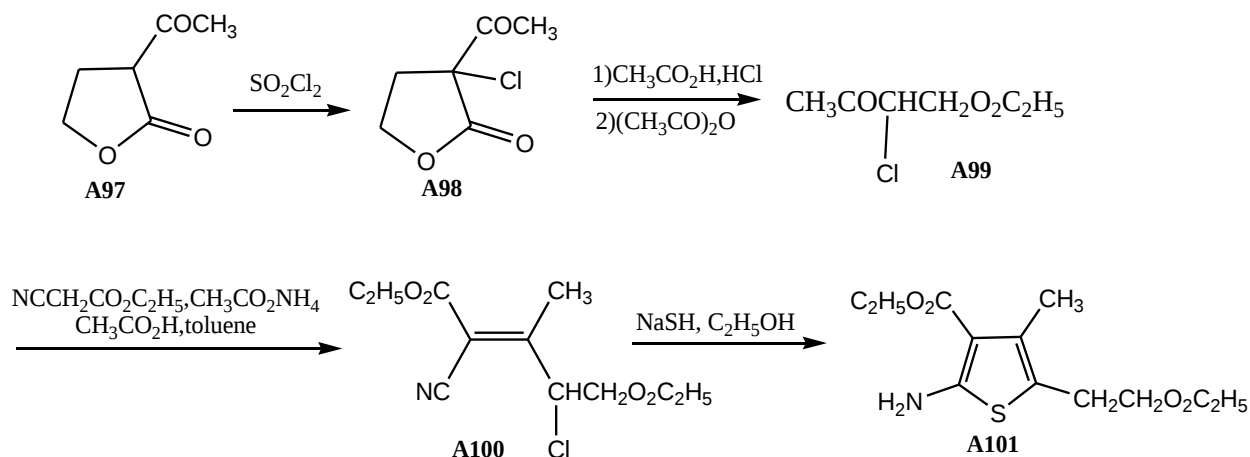


Schéma 36 : Synthèse de dérivé d'amino-4-méthyl-3-thiophène carboxylate d'éthyle.

62. L. G. Sharanina and S. N. Baranov, *Chem. Heterocycl. Compds.* **1974**, 171.

63. D. Hawksley, D. A. Griffin and F. J. Leeper, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2001**, 1144.

Récemment, un protocole de réaction de condensation à quatre composants : du cyanoacétate d'éthyle **A102**, le soufre, la morpholine, et le phénoxyacétone **A103** a donné le 2-amino-3-carbéthoxy-4-méthyl-5-morpholinothiophène **A104**.⁶⁴ (Schéma 37)

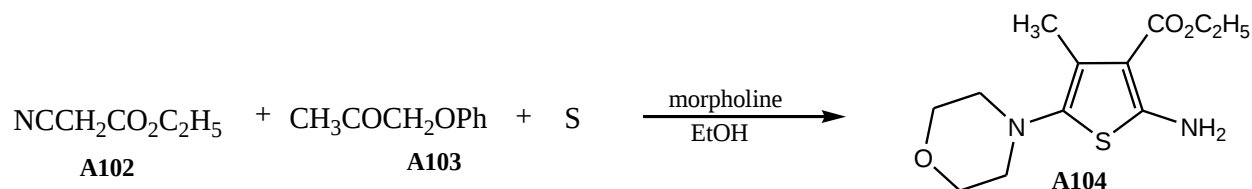


Schéma 37 : Synthèse de dérivé de morpholinothiophène.

La réaction de cyanobromoacétate éthyle avec de l'isothiocyanate de phényle et le malonitrile alcalin du N, N-diméthylformamide suivie d'une cyclisation donne l'accès pour la préparation de 4-amino-2-phénylamino-3,5-dicyanothiophènes **A107**.⁶⁵ (Schéma 38)

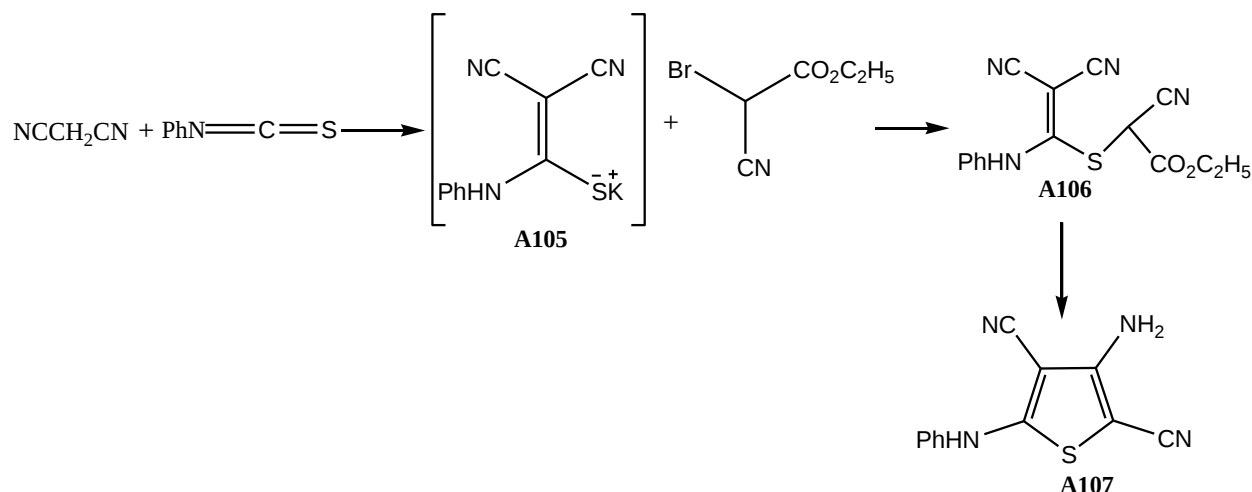


Schéma 38 : Synthèse de dérivé 4-amino-2-phénylamino-3,5-dicyanothiophènes.

Les thiophènes tétra substitué avec une amine en position 2 et des substituants alkyle, aryle et cycloalkyle en d'autres positions exemple (**A108-A109**) ont montré une activité allostérique^{63,64} (Schéma 39)

64. I. L. Pinto, R. L. Jarvest and H. T. Serafinowska, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1597.

65. R. M. Mohareb, S. El-Kousy and A. M. El-Torgoman, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992**, 57, 1747.

L'effort significatif dans le domaine de la synthèse à base d'aminothiophène est dirigé vers le développement et la synthèse des antagonistes des récepteurs de l'adénosine avec des effets secondaires limités.^{66, 67, 68, 69.}

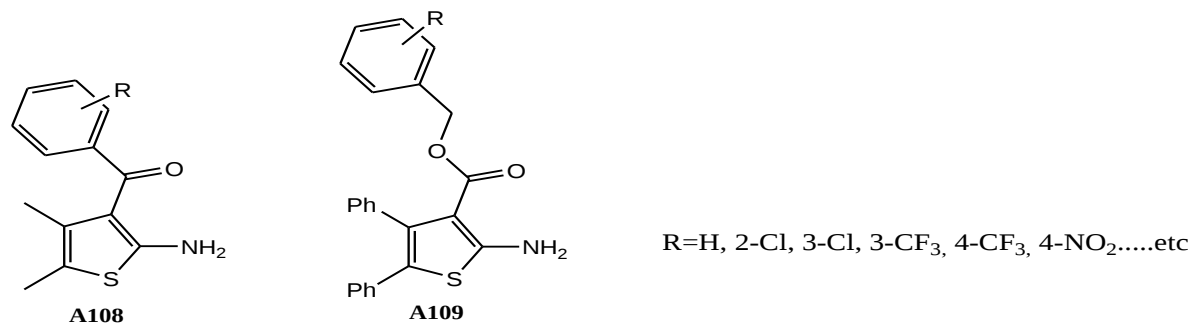


Schéma 39 : L'activité biologique de certains dérivés des thiophènes tétra substitués.

Une nouvelle classe d'antagonistes du récepteur de glucagon hépatique humain (hGCRG) des dérivés thiophènes a été découverte.⁷⁰ La synthèse de ces dérivés de structure **A110** (**Figure 5**) a été réalisée en utilisant la réaction de Gewald. Les nouvelles recherches de ces structures seront un challenge dans le développement de produits thérapeutiques du diabète sucré. *Le diabète sucré est une affection caractérisée par des niveaux chroniquement élevés de glucose dans le sang causé par fonction incorrecte de l'hormone responsable de l'activation hGCRG.*⁷⁰

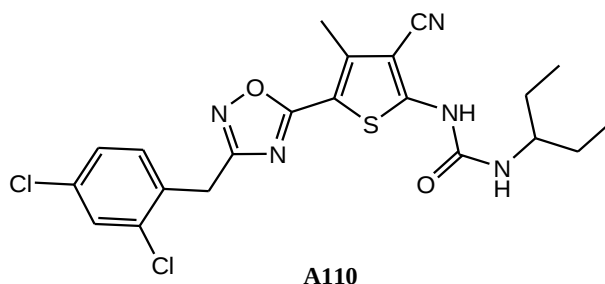


Figure 5: Thiophènes tétrasubstitués biologiquement actifs.

66. G. Nikolakopoulos, H. Figler, J. Linden, P. Scammells, *J. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2358.
67. G. N. Fergusson, C. Valant, J. Horne, M. Figler, B. L. Flynn, J. Linden, D. K. Chalmers, P. M. Sexton, A. Christopoulos, P. J. Scammells, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6165.
68. A. P. Kourounakis, P. A. M. van der Klein, A. P. Ijzerman, *Drug Dev. Res.* **2000**, 49, 227.
69. L. Aurelio, H. Figler, J. Linden, P. Scammells; *J. Bioorg. Med. Chemistry* **2008**, 16, 1319.
70. J. L. Duffy, B. A. Kirk, Z. Konteatis, E. L. Campbell, R. Liang, E. J. Brady, M. R. Candelore, V. D. H. Ding, G. Jiang, F. Liu, S. A. Qureshi, R. Saperstein, D. Szalkowski, S. Tong, L. M. Tota, D. Xie, X. Yang, P. Zafian, S. Zheng, K. T. Chapman, B. B. Zhang, J. R. Tata; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1401

A.2.1.5 Oxyde thiophène

Les Thiophènes 1, 1-dioxydes (thiophène S, S-dioxydes) sont des composés de grande importance à la fois de synthèse et de mécanisme, et leur chimie joue un rôle important dans le domaine de la chimie hétérocyclique. Par exemple, Ils réagissent avec des nucléophiles, fournissant souvent des réactions d'ouverture de cycle de synthèse importantes. De nombreuses réactions sur l'atome de soufre ou d'oxygène sont également connues. En revanche, la chimie de thiophène 1-oxydes (thiophène S-oxydes) n'a jamais attiré beaucoup d'attention. Nous avons donc estimé que leur chimie devrait être beaucoup plus explorée. En gardant cela à l'esprit, nous avons fait une recherche bibliographique pour montrer quelques exemples de leurs préparations. par exemple le thiophènes **A111** peut être oxydé en thiophène-S- oxydes **A112** ⁷¹. La réaction d'oxydation des thiophènes **A 112** avec du peroxyde d'hydrogène ou des diènes cycliques peut aussi conduire a des thiophènes S, S-dioxydes **A113** ⁷².(Schéma 40).

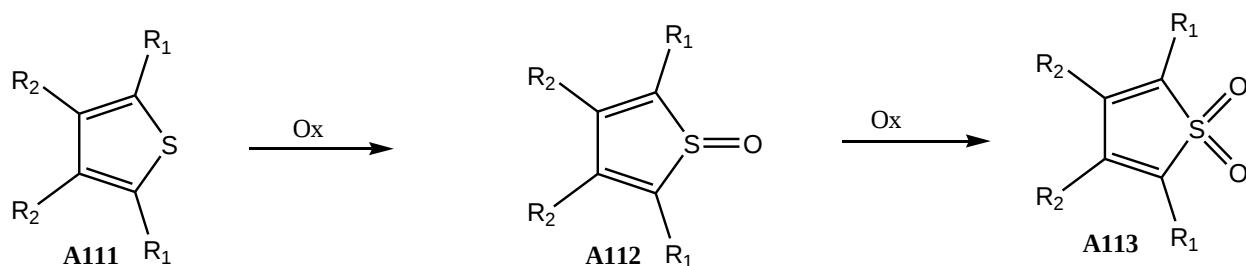


Schéma 40 : Réaction d'oxydation du dérivé du thiophène.

L'oxydation des thiophènes (**A114**) avec un équivalent de MCPBA a conduit à de faibles rendements des 1-oxydes correspondants (**A115**); ceux-ci ont été isolés et caractérisés ⁷¹. (Schéma 41)

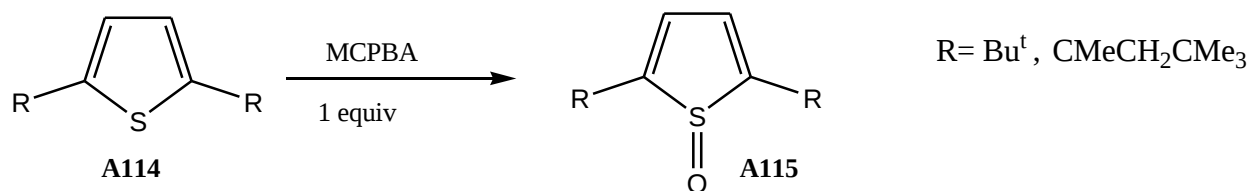


Schéma 41 : Synthèse des dérivés du thiophène mono oxyde.

71. W. L. Mock; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7610.

72. J. L.; Backer, H. *J. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1953**, 72, 314.

L'acide trifluoropercétique dans de l'acétonitrile en l'absence d'eau a été utilisé pour oxyder les thiophènes qui possèdent un groupement électro-attracteur tel que sulfonyle ou carbonyle. Un protocole facile est mis en place, pour la préparation à échelle élevée de certains thiophène-1,1-dioxydes **A117**.⁷³(Schéma 42)

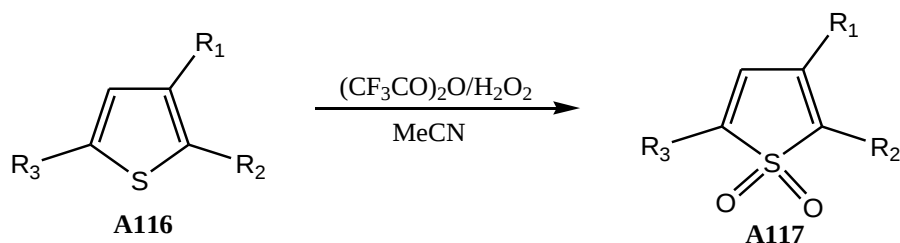


Schéma 42 : Synthèse des dérivés du thiophène-1,1-dioxydes.

Récemment, le 2,5-diphenylthiophène 1-oxyde **A119** a été préparé par oxydation du 2,5-diphenylthiophène **A118** dans le H_2O_2 et le $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1: 2).⁷⁴ Le rendement a été de 25%.

Les conditions de réaction (temps, température et quantité de H_2O_2) sont très importants pour l'obtention de **A119** d'une manière sélective afin d'éviter les produits indésirables. (Schéma 43)

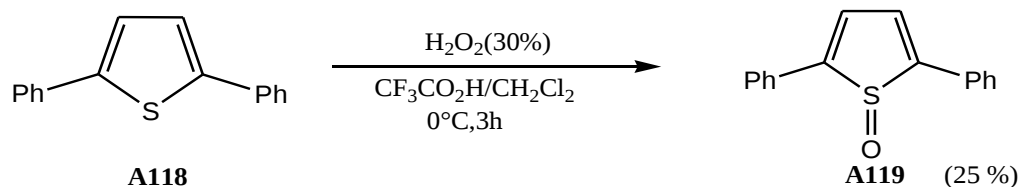


Schéma 43 : Synthèse de 2,5-diphenylthiophene 1-oxyde.

73. V. G. Nenajdenko, A. E. Gavryushin and E. S. Balenkova; *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 4397–4399

74. P. Pouzet, I. Erdelmeier, D. Ginderow, J. P. Momon, P. Dansette, and D. Mansuy; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 473.

A.2.1.6.Synthèse des thiolanes

La synthèse de dithiolanes (**A121**) a été réalisée par Hamelin et al.⁷⁵ les auteurs ont étudié la synthèse des carbonyles protégées (**A120**) sur une échelle de 2 mol dans des reacteurs ouverts employant les glycols et le **K-10**, (une argile acide), comme catalyseur (**Schéma 44**).

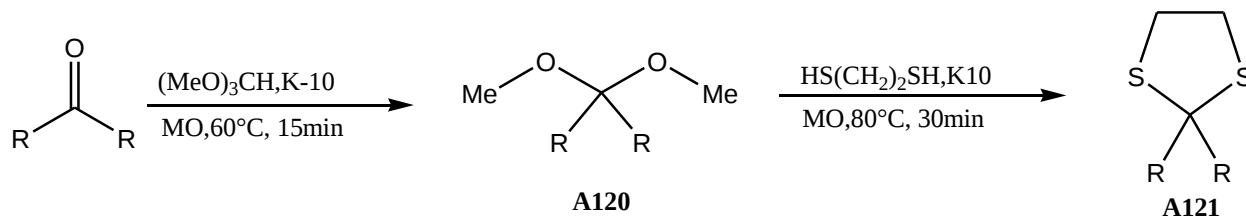


Schéma 44 : Synthèse de dérivé de dithiolanes.

Les 1,3-dithiolanes (**A123**) peuvent également être considérés comme dithioacétals ou cétales cycliques. Ils sont donc obtenus par cyclocondensation d'aldéhydes ou de cétones avec du 1,2-dithiols (**A122**) dans l'acide acétique ou avec de l'acide sulfonique comme catalyseur:

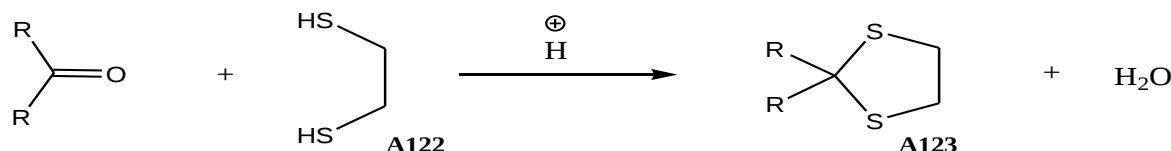


Schéma 45 : Synthèse de dérivé de dithiolanes.

Une bonne méthode a été développée pour la régénération des 1,3-dithiolanes (**A125**) à partir des composés carbonylés (**A124**) par réactions de ces derniers avec du dioxyde de sélénium dans l'acide acétique⁷⁶ (**Schéma 46**)

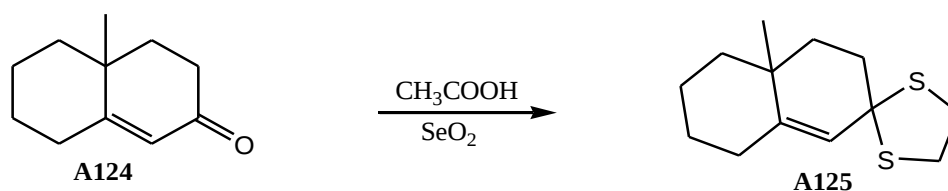


Schéma 46 : Synthèse de dérivé de dithiolanes.

Dans le cadre des travaux sur les matériaux conducteurs et des composés possédant des propriétés optiques non linéaires, les composés de type $\text{ThCH}=\text{C}(\text{SR})_2$ sont devenus d'un grand intérêt.

75. B. Perio, M.J. Dozias, J. Hamelin; *Org. Process Res. Dev.* **1998**, 2, 428

76. S. A. Haroutounian, *Synthesis*. **1995**, 39.

Ils sont commodément préparés par la réaction de Wittig avec les thiophènealdéhydes ou les phosphonate réactifs tels que le (1,3-dithian-2-yl)-phosphonium et les di éthylphosphonates correspondants de dithiolyl et des dérivés de 1,3-benzodithiolyl. À cet égard le 1,4 - di (1,3-dithiol-2-ylidène) -1,4-di (2-thiényl) but-2-ène (**A130**) a été préparé et il s'est avéré qu'il est un bon donneur d'électrons ⁷⁷. (**Schéma 47**)

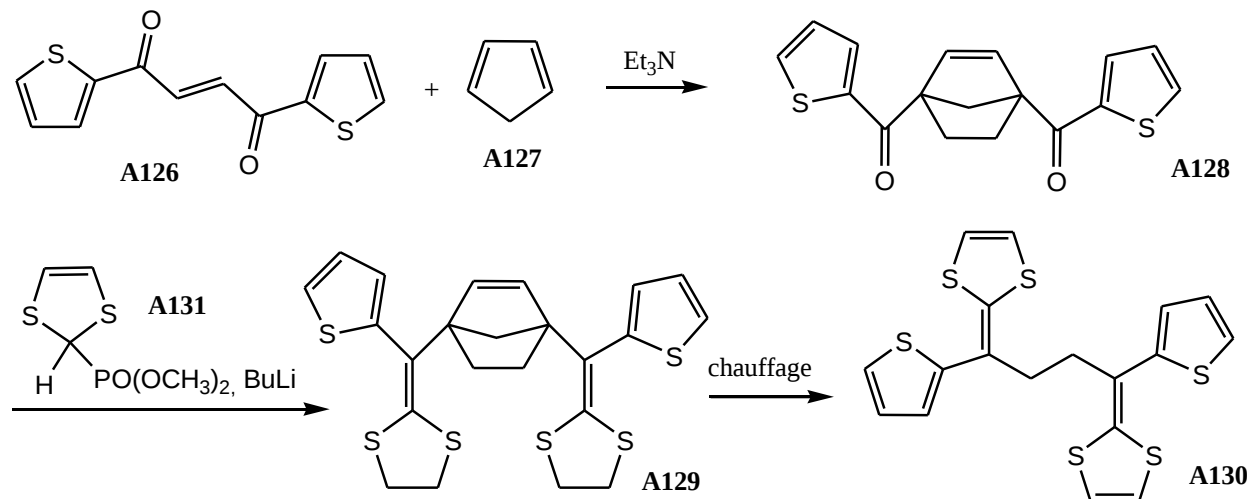


Schéma47 : Synthèse de di (1,3-dithiol-2-ylidène) -1,4-di (2-thiényl) but-2-ène.

Les dérivés des thiophènes tétrathiafulvalène (**A135**) peuvent être préparés à partir de 2,2'-thenoin- 4,5-bis (2-thiényl) -1,3-dithiol-2-one ⁷⁸. Ces dérivés montrent aussi l'intérêt d'être des donneurs d'électrons. (**Schéma 48**)

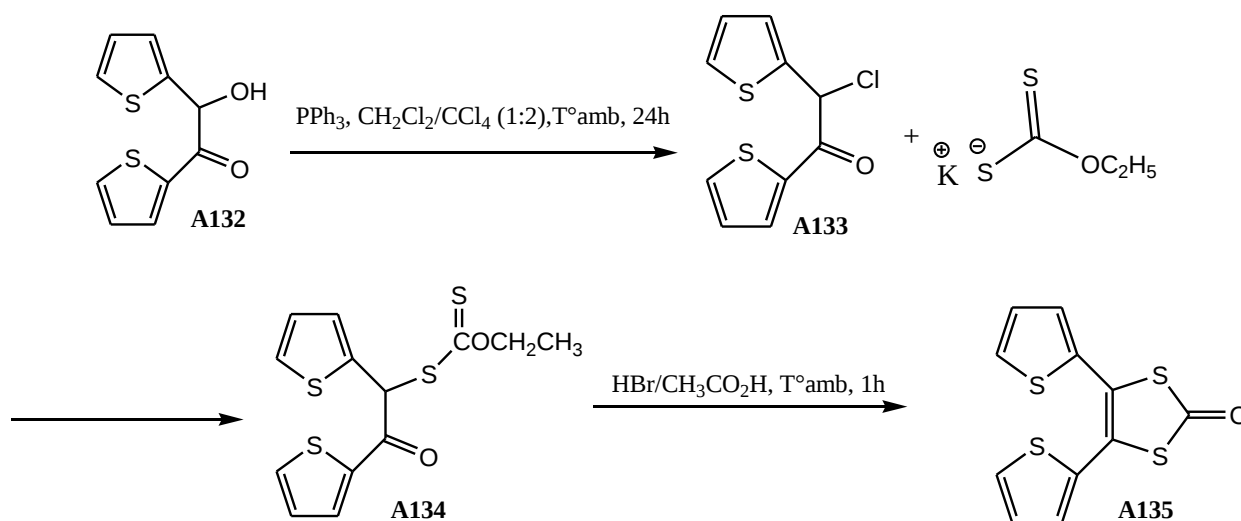


Schéma48 : Synthèse des dérivés des thiophènes tétrathiafulvalène

77. A. Ohta, T. Kobayashi and H. Kato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**.1.905.

78. A. Charlton, A. E. Underhill, G. Williams, M. Kalaji, P. J. Murphy, K. M. A. Malik And M. B. Hursthouse, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3098.

A.2.2 Thiophènes comme blocs de construction

Les hétérocycles peuvent offrir des itinéraires élégants et efficaces pour la construction des systèmes hétérocycliques condensés.

Dans les différentes stratégies de synthèse, y compris la cycloaddition, la cyclocondensation, les réarrangements moléculaires ; les thiophènes, les thiazoles, les quinoléines, les pyridazines...etc. ont été utilisés comme unités de base utiles dans les systèmes hétérocycliques condensés.

A.2.2.1 Synthèse thiéno- thiophène

Les thiéno [2,3-b] thiophènes substitués et leurs méthodes de préparation sont connues depuis les années 1960. Ces composés ont été étudiés et développés dans le cadre de différents projets pharmaceutiques. En fonction de la nature des substituants, ils peuvent avoir des activités antivirales,⁷⁹ antibiotiques,⁸⁰ et analgésiques. La synthèse des thiéno[2,3-b]thiophènes est bien décrite dans la littérature à titre d'exemple :

Gomper et coll. ont décrit la préparation de ces composés à partir des cétones thioacétals (**A137**). La méthode a été améliorée et a fait l'objet de plusieurs publications.⁸¹ (**Schéma 49**)

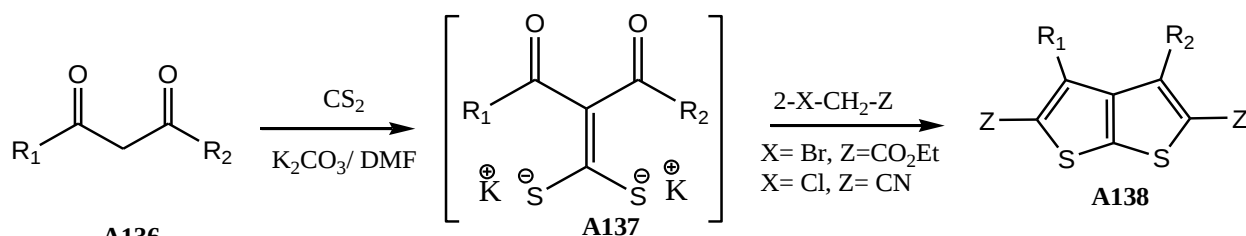


Schéma 49: Synthèse thiéno-thiophène.

79. D, Peters, A. B. Hörnfeldt, S. Gronowitz; *J. Heterocyclic. Chem.* **1990**, 27, 2165
80. S. Kukoja, S. E. Draheim, B. J. Raves, J. L. Hunden, R. D. Pfeil, F. T. Couter, *J. Med. Chem.* **1952**, 8, 1896
81. (a) W. D. Rudolf, J. Kôditz, A. Tarsakian, S. K. Chattejee, *liebiegs. Ann. Chem.* **1992**, 387. (b) A. K. El-Shafei, A. M. M. El-Saghier, A. Sultan, A. M. Soliman; *Phosphorus sulfur* **1992**, 72, 73. (c) A. M. El-Saghier; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 23, 2704.

A.2.2.2. Synthèse des thiéno-pyrroles

Sommen. G et ses collaborateurs ⁸² ont développé une nouvelle voie de synthèse pour la préparation de thiéno[2,3-b] pyrroles. La meilleure façon de préparer ces composés bicycliques est la formation des thiophènes appropriés, en une ou deux étapes, avant le pyrrole. La condensation en "one pot" avec l'halogénure approprié, suivie d'une cyclisation du Dieckman permet d'obtenir facilement les produits attendus avec de bons rendements. (Schéma 50)

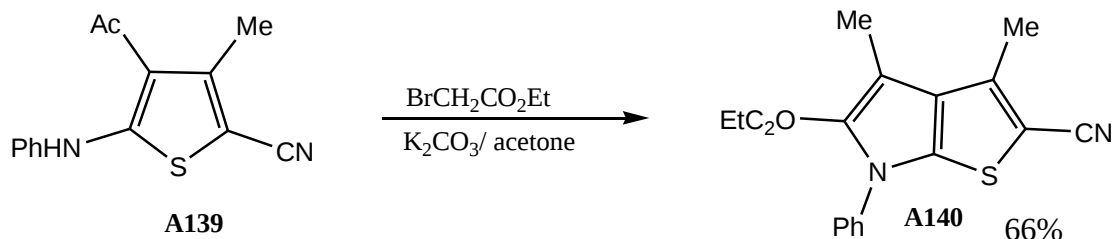


Schéma 50 : Synthèse des thiéno [2,3-b] pyrroles.

A.2.2.3. Synthèse des thieno-furan

Une synthèse facile des dérivés 3-substitués de thiéno [3,2-b] furanne (A143) a été rapportée ⁸³ à partir de la thioglycolate de méthyle et de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle. Ce dernier constitue un précurseur efficace pour la synthèse de thiéno [3,2-b] furanne dérivés 3-substitués (A143).⁸³ (Schéma 51)

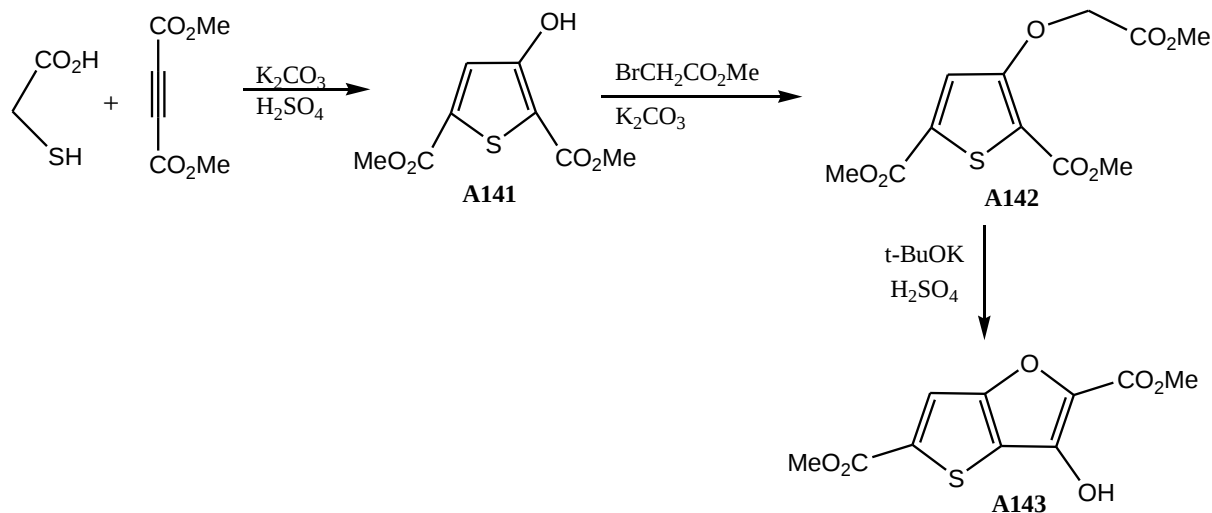


Schéma 51 : Synthèse du dérivé de thiéno [3,2-b] furane.

82. G. Sommen, A. Comel and G. Kirsch; *Tetrahedron* **2003**, 59, 1557–1564.

83. H. Noémie., M. Charlotte, T. Julia, A. Magali, L. Philippe, F. Pierre ; *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 2425–2428

A.2.2.4.Synthèse des thieno-pyridines

Sous irradiation par micro-ondes, en présence d'une quantité catalytique de l'ytterbium (III) et de triflate; le mélange de 2-amino-3-thiophénecarbonitriles, des cétones, et le gel de silice, a donné en "one pot" les aminothièno [2,3-b] pyridine correspondant (**A146**). Une grande variété de cétones a été testée dans ces conditions. Les réactions ont été faites rapidement et les produits désirés ont été obtenus avec des rendements variant de bons à excellents.⁸⁴ (**Schéma 52**)

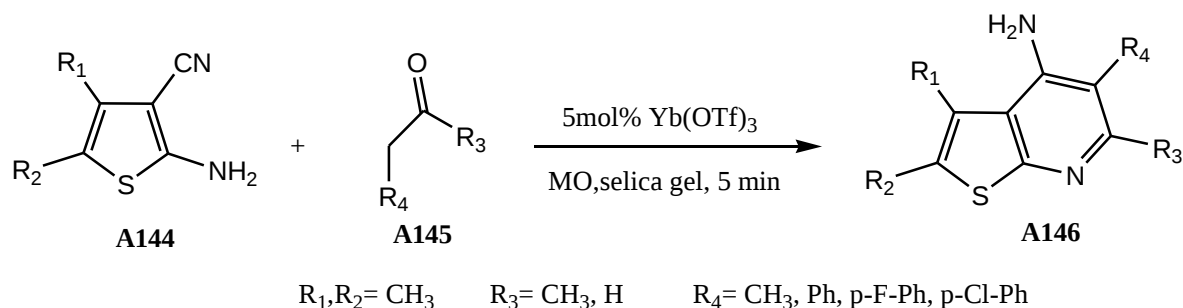


Schéma 52 : Synthèse du dérivé d'aminothièno [2,3-b] pyridine.

A.2.2.5.Synthèse de thiéno-pyrimidinones

la méthode de Shvedov et ses collaborateurs.⁸⁵ permet la synthèse de 4-oxo-thièno[2,3-d]pyrimidines à partir d'esters d'acides α -aminothiophène- β -carboxyliques et d'amides ou de lactames (**Schéma 53**). La réaction avec le formamide à 200°C conduit à l'obtention de thienopyrimidines non substituées sur le noyau pyrimidinique (**A149 et A151**). (**Schéma 53**)

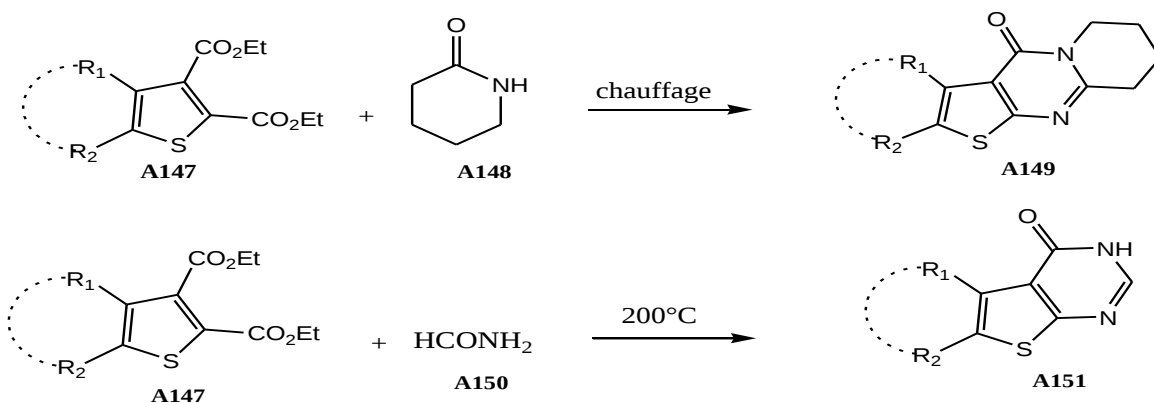


Schéma 53 : synthèse de thiéno-pyrimidinones

84. S. Weike, G. Shaozheng, H. Zhi, C. Renner ; *Tetrahedron Letters*. **2010**, 51, 5718–5720

85. (a) M. Robba, J.M. Lecomte, M.C. Sevracourt *Bull. Soc. Chim.Fr.* **1970**, 3630. (b) M. Robba, J.M. Lecomte, M.C. Sevracourt *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 587. (c) V. I. Shvedov, I. A. Kharizomenova, A. N. Grinev; *Chem. Het. Compounds* **1975**, 11, 664.

A.2.2.6.Synthèse des thiéno[3,2-b]indoles

Une nouvelle série des dérivés de 2-aryl-3,4-dihydro-2*H*-thiéno [3,2-*b*] indoles (**A155**) a été synthétisée de manière régiospécifique avec de bons rendements à partir de la réaction de la 5-aryldihydro-3 (2*H*)-thiophenones (**A153**) et le chlorhydrate d'arylhydrazine(**A154**). Cette réaction a été réalisée par micro-ondes.⁸⁶ (Schéma 54)

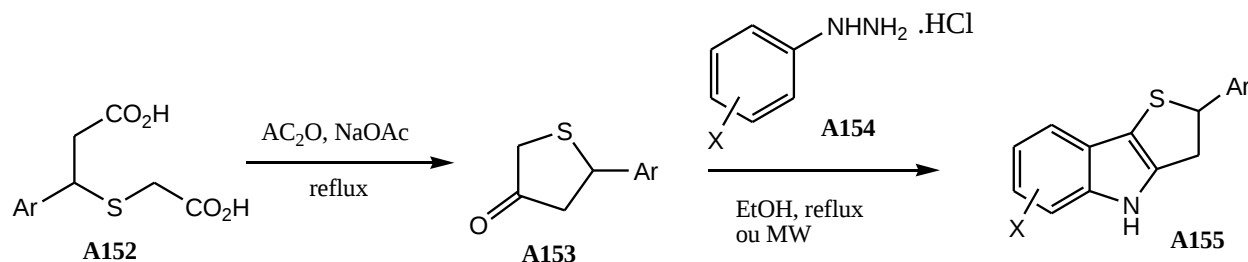


Schéma 54 : synthèse des dérivés des thieno-indoles

A.2.2.7.Thiéno-triazolo-pyrimidinones

De nouveaux azides hétérocycliques tels le 2-azido-4*R*₁-5*R*₂-3- thiophenecarboxylates (**A156**), ont été synthétisés par diazotation de 2-aminothiophènes et par le traitement avec de l'azoture de sodium. Les réactions de ces azides hétérocycliques avec les β-cétoesters et les acétonitriles activés ont été étudiées pour donner des dérivés de [3,2-*c*] [1,2,3] triazolo [1,5-*a*] pyrimidine(**A158**), avec des rendements élevés.⁸⁷(Schéma 55)

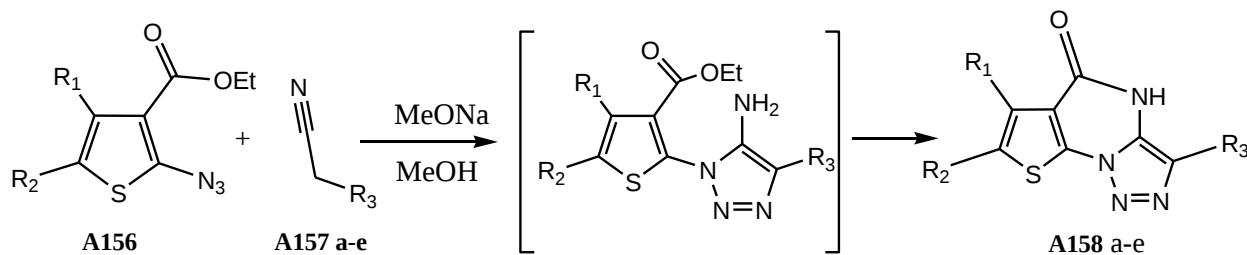
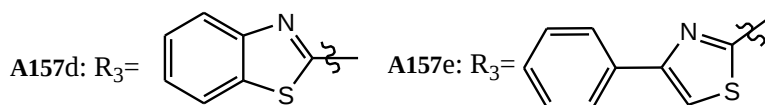
A157 a: R₃= CNA157b: R₃= MeNHCOA157c: R₃= Ph

Schéma55 : Synthèse de dérivé de Thieno-triazolo-pyrimidinones

86. V. K. Subramanian, P. Subbu, A. S. Krithika, Y. Perumal, S. Dharmarajan ; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3006–3009.

87. T. P. Nazariy, S. M. Vasyl, D. O. Mykola; *Tetrahedron.* **2009**, 65, 2678–2683

A.2.2.8. Les sélénolo - thiophène

Le sélénolo [2,3-b] thiophène (**A160**) et le sélénolo [3,2-b] thiophène (**A162**) ont été préparés en utilisant des protocoles de synthèse similaires à ceux de la préparation des analogues des thiénothiophènes. (**Schéma 56**)⁸⁸

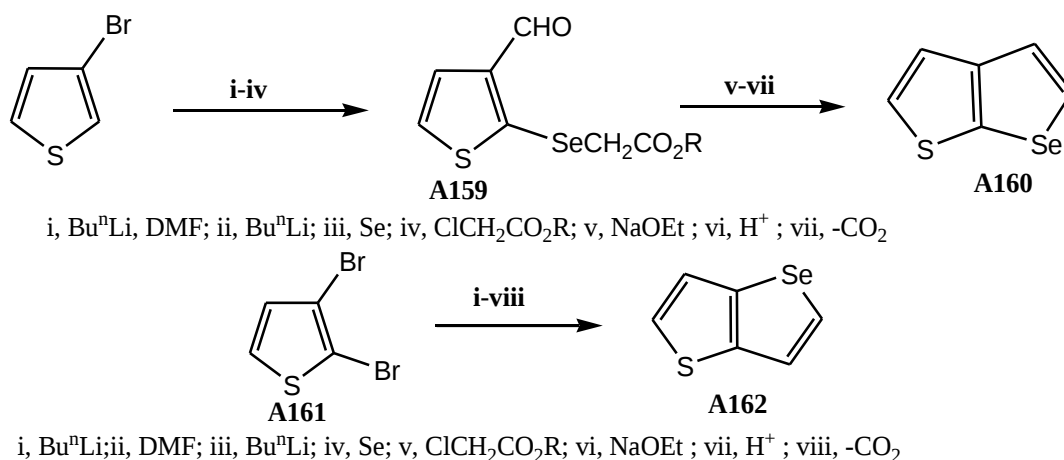


Schéma 56 : Synthèse des dérivés des sélénolo – thiophène

A.2.3. Spiro thiophène

Une méthode simple est décrite par Krystyna et Regina⁸⁹ pour la synthèse fonctionnalisée du spiro [cycloalcano-2,3-thiophènes] (**A165 a-d**) par un traitement des thioanilides 3-oxoacide cyclique avec α -nitrostyrènes.⁸⁹ (**Schéma 57**).

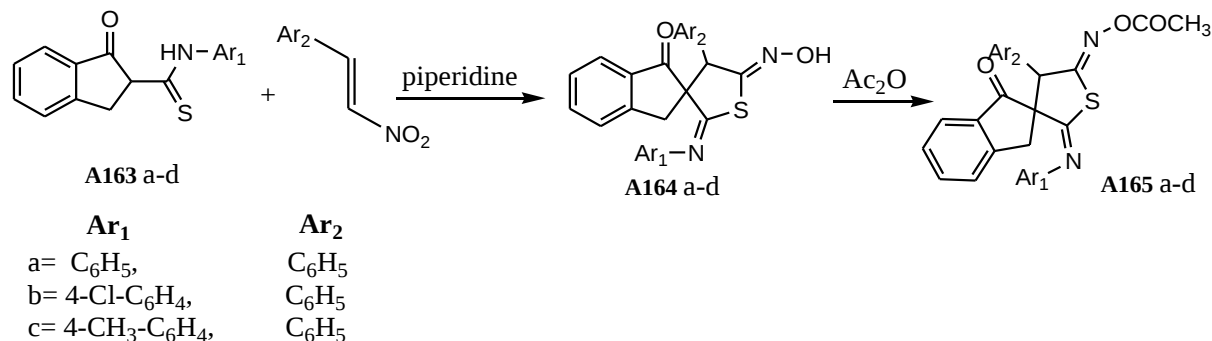


Schéma 57 : Synthèse des dérivés des spiro-thiophènes

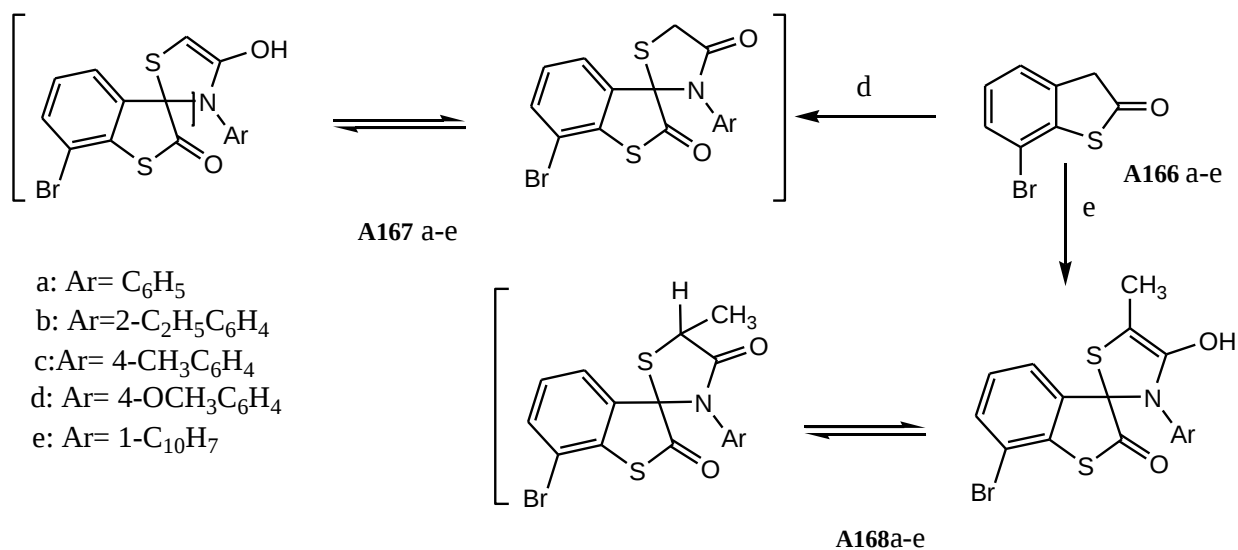
88. V. P. Litvinov and Y. L. Gol'dfarb; *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1976**, 19, 123.

89. B.S. Krystyna and G. Regina; *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 1415–1425.

Deux séries de spiro [[1] benzothiophene-3, 2'-[1,3] thiazolidine] -2,4'-diones (**A167 a-e**) et (**A168 a-e**) ont été synthétisées, caractérisées et évaluées pour effet anticonvulsivant.

La Cyclisation de (**A166 a-e**) avec l'acide thioglycolique et les acides thiolactique a donné respectivement les composés spiro ciblés (**A167 a-e**) et (**A168 a-e**). Les données spectrales, IR et RMN ^1H ont montré que la structure des composés spiro (**A167 a-e**) et (**A168 a-e**) peut être un mélange de deux formes. Les composés finaux ont été testés pour leur activité anticonvulsivante.⁹⁰

(Schéma 58)



Reactifs : (d) HSCH₂COOH/toluene/reflux 10h (e) CH₃CH(SH)COOH/toluene/reflux 10h

Schéma58 : Synthèse des dérivés des spiro-thiophènes

90. F. Z. Ashraf , A. K. Nadia and M. A. Eman; *Orient. J. Chem.*, **2010**, 26(4), 1241-1248

A.2.4. Poly thiophène

Les méthodes de préparation des bithienyls, terthienyls, quaterthienyls et des composés contenant plusieurs cycles thiophénique seront traitées d'une manière systématique. Ces types de composés sont également appelés bithiophènes, terthiophènes, etc, ou en tant que groupes, oligothiophènes polythiophènes. Cependant, nous considérons que la nomenclature "thienyl" est plus correcte, car ces composés ne sont pas des polymères de thiophène. Compte tenu de leur intérêt nous citons quelques exemples :

A.2.4. 1. Préparation des Bithiènyles

a) Bithiènyles Symétriques

Halothiophènes contenant des groupes électro-attracteurs, comme les 5 -aldéhyde bromo-2-thiophène, 5-bromo-2-acétylthiophène ou 5-chloro-2-acétylthiophène...etc , après réaction avec l'acétate de palladium (II) et la diisopropyléthylamine comme base, donnent l'homo- bithiènyles couplé (**A170**) conjointement avec des quantités mineures de produits de réduction ⁹¹

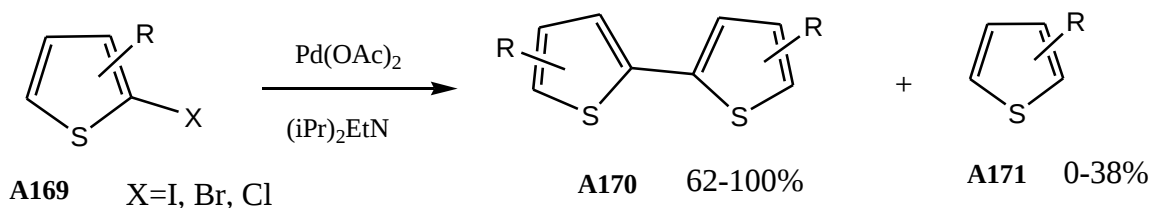


Schéma 59 : synthèse d'homo-coupled bithiènyles

Dans une étude de la réaction d'indophénine, il a été constaté que l'acide sulfurique provoque la condensation de N-heptylisatin (**A172**) avec le thiophène pour donner les six isomères géométriques possible dont deux isomères sont représentés ⁹². (**Schéma 60**)

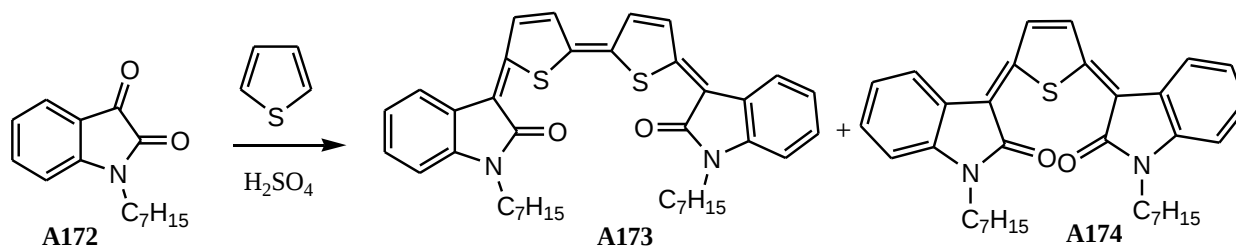


Schéma 60: Synthèse d'homo bithiènyles.

91. J. Hassan, L. Lavenolt, C. Gozzi and M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 857.

92. G. V. Tormos, K. A. Belmore and M. P. Cava, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11512.

b) Bi- thiényles asymétriques

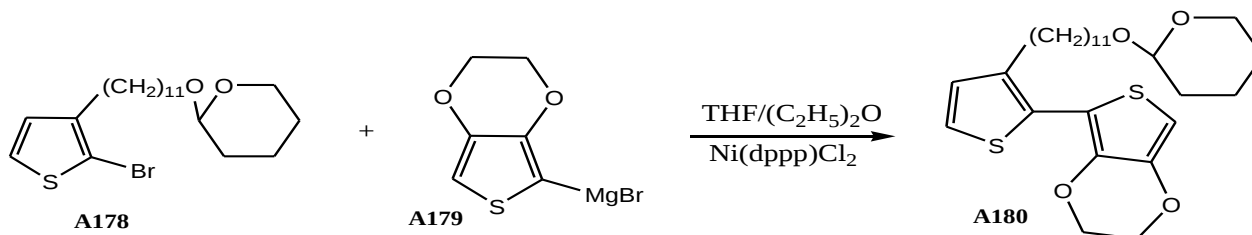
Il a été constaté que le 5-dodécyl-2,2'-bithiényle est mieux préparé par la réaction du bromure de 2-thiophénemagnésium (**A176**) avec le 5-bromo-2-dodécylthiophène (**A175**) que par la réaction du bromure de 5-dodécyl-2-thiophénemagnésium avec du 2-bromothiophène (60%) ⁹³.



Pd(dppf): (1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocene)de palladium

Schéma 61 : Synthèse de 5-dodécyl-2,2'-bithiényle.

Par l'intermédiaire de dichlorure 1,3 - bis (diphénylphosphino) propanenickel (II) comme catalyseur, le couplage de Kumada de bromure de 3,4-éthylènedioxy-2-thiophénemagnésium (**A179**) avec du 2-bromo-3-(11 - (tetrahydropyranyloxe) undécylthiophène (**A178**) est utilisé pour la préparation de la bithiényle hautement oxygénée (**A180**), ⁹⁴(Schéma 62).



Ni(dppp)Cl₂: (1,3'-Bis(diphénylphosphino)propane) Nickel(II)chloride

Schéma 62 : Synthèse de la bithiényle hautement oxygénée.

A.2.4. 2.Préparation des terthiényles

La réaction du 2-thiénylphthalide et de bromo-2-thiophénemagnésium ou de bromo-3-alkylthiophénemagnésium donne un intermédiaire, qui par thionation avec le réactif de Lawesson permet d'obtenir les composés désirés **A184**. De la même façon, le dérivé de 1-(5-bromo-2-thienyl)-20-thienylbenzo[c]thiophène a été préparé à partir de 3-[2-(5-bromothiényl)] phthalide ⁹⁵⁻⁹⁶. (Schéma 63)

93. P. Bauerle, F. Wu rthner, G. Gotz and F. Effenberger, *Synthesis* **1993**, 1099.

94. J. Yu and S. Holdcroft, *Chem. Commun.* **2000**,1274.

95. A. K. Mohanakrishnan, M. V. Lakshmikantham, C. Mc Dougal, M. P. Cava, J. W. Baldwin and R. M. Metzger, *J. Org. Chem.* **1998**,63, 3105 .

96. L. F. Schweiger, K. S. Ryder, D. G. Morris, A. Glidle and J. M. Cooper, *J. Master. Chem.* **2000**, 10, 107.

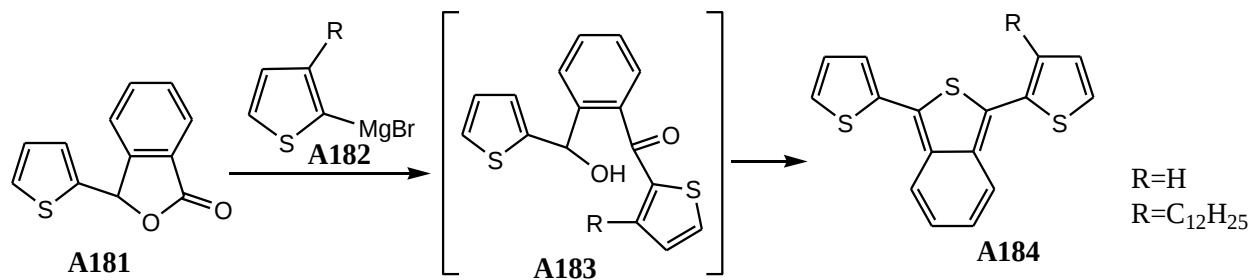


Schéma 63 : Synthèse du 1 - (3-dodecylthienyl) - 3 -thiénylbenzo[c]thiophène.

La réaction catalysée par le palladium de 2,5-bis [(prop-2-ynylthio) prop-2-ynyl]-thiophène avec du monoxyde de carbone dans du méthanol suivi par un traitement avec du méthanol donne le 3,4,3'',4''-tétra [(méthoxycarbonyl) méthyl]-terthiényl avec des rendements modérés ⁹⁷.

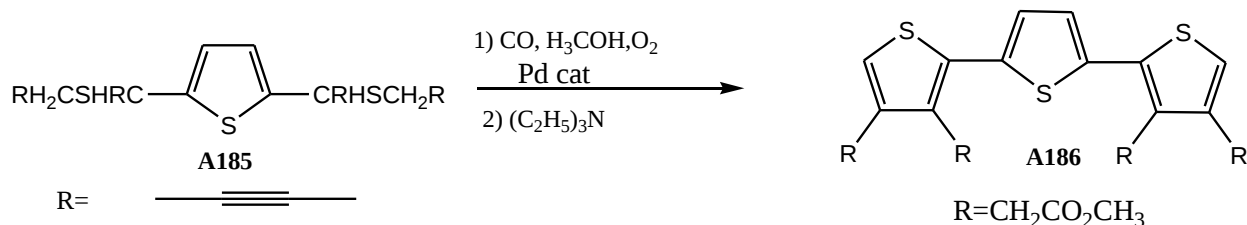


Schéma 64 : synthèse du dérivé de terthiényl

A.2.4. 2. quaterthienyls

L'intérêt concernant la préparation de quaterthienyls a considérablement augmenté au cours de ces dernières années. Leur développement est devenu possible, par l'utilisation d'un métal de transition dans une réaction de couplage catalysé, comme dans le cas des bithienyls et terthienyls. L'échange halogène de 5-bromo-3,4-éthylène-dioxy-2,2-bithiényl (A188) par le métal de chlorure de cuivre permet la préparation de 3,4-diéthylènedioxythiophène (A189) ^{98,99}.

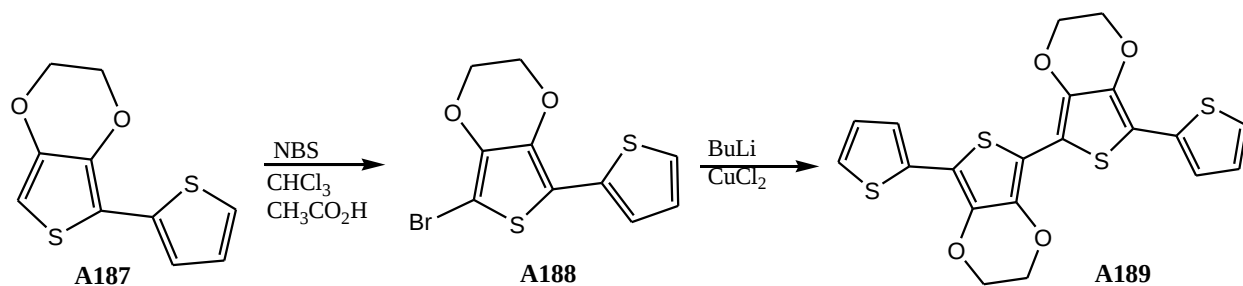


Schéma 65 : synthèse de Quaterthienyls

97. A. Fazio, B. Gabriele, G. Salerno and S. Destri, *Tetrahedron* **1999**, 55, 485 .

98. M. Turbiez, P. Frere, P. Blanchard and J. Roncali, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5521.

99. A. K. Monakrishnan, A. Hucke, A. L. Michael, M. V. Lakshmikanthan and M. P. Cava, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11745 ,.

Chapitre A.3 : Méthodes de préparation de produit de départ

Compte tenu de l'utilisation importante dans les différents domaines par exemple en chimie pharmaceutique^{100,101}, en agrochimie et en chimie des colorants¹⁰² plusieurs méthodes ont été développées pour permettre la synthèse des aminothiophènes carboxylates.

Les analogues à synthétiser sont les composés représentés dans la figure 6.

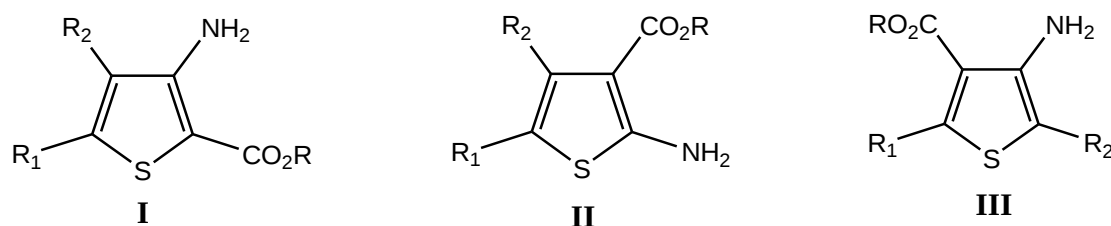


Figure 6: Analogues thiophéniques

Nous présentons ici les divers travaux réalisés pour la préparation des analogues thiophéniques présentés dans la **figure 6** et plus particulièrement les structures **I**.

Seuls les composés **I** ayant des groupements alkyles, aryles, cycloalkyles ou hétéroaryles en position 4 et 5 et des groupements électro-attracteurs en position 3 ou 2 (cyano, ester, amide) ont été étudiés dans le cadre de nos travaux.

A.3. 1. Les 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles

a)-Préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles par utilisation de thioglycolates d'alkyle

Le thioglycolate d'alkyle a été utilisé pour la première fois par Fiesselmann⁵³ en 1959.

Le **schéma 66** ci-dessous montre la description donnée par Fiesselmann à propos de la condensation d'un thioglycolate d'alkyle sur un 2,3-dihalogénopropionitrile en présence d'alcoolate de sodium pour obtenir des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles (**A192**).

100. G. Nikolakopoulos, H. Figler, J. Linden, P. Scammels; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2358.

101. (a) M. Gustschow, U. Neumann; *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1729. (b) M. Gustschow, L. Kuscher, U. Neumann, M. Pietsch, R. Loser, N. Koglin, K. Eger *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 5437

102. R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar *Dyes and Pigments.*, **1989**, 10, 295

103. M. Gütschow, L. Kuerschner, U. Neumann, M. Pietsch, R. Löser, N. Koglin, K. Eger *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5437-5447.

53. H. Fiesselmann *Angew. Chem.* **1959**, 377

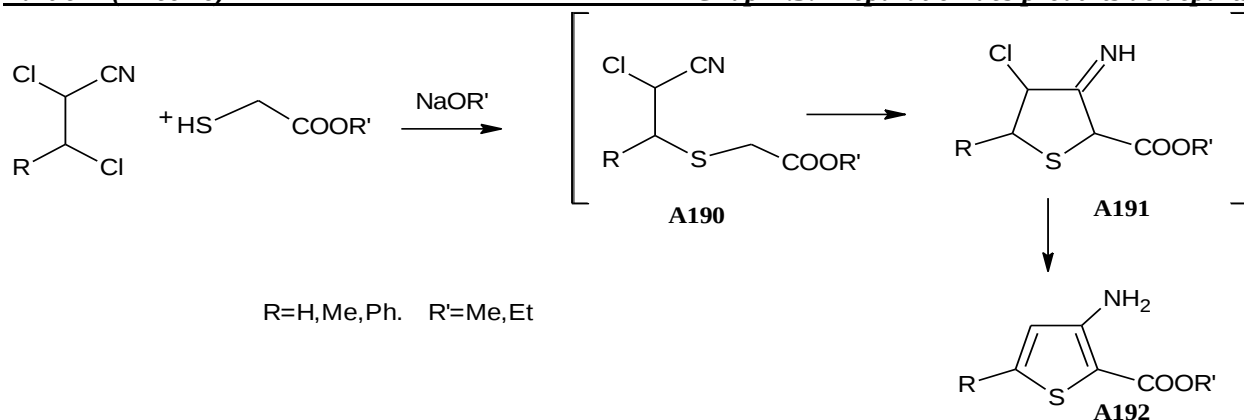


Schéma 66 : Synthèse d'aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles.

Des travaux similaires à ceux de Fiesselmann ont été déjà réalisés pour la synthèse de thiéno [2,3-b] pyridines (**A194**)¹⁰⁴ à partir de la condensation de 2-chloro-3- cyanopyridine (**A193**) avec le thioglycolate d'alkyle (Schéma67).

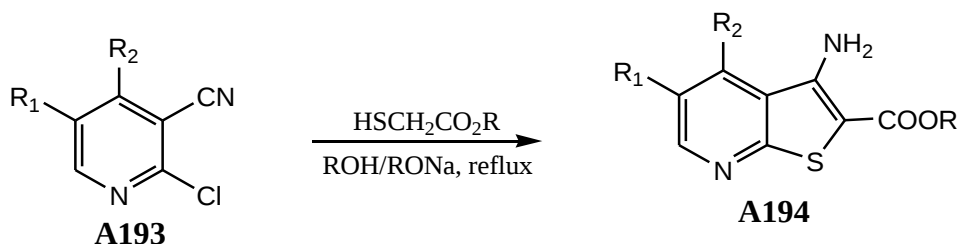


Schéma 67 : Synthèse de thiéno [2,3-b] pyridines.

D'autres équipes et notamment celle de Neidleinet al¹⁰⁵ ainsi que celle de Mekheimer¹⁰⁶ ont fait des synthèses similaires.

Neidlein et coll ont décrit l'utilisation des thioglycolates d'alkyles sur la pyrimidine (**A195**) en présence d'une base comme le carbonate de potassium et comme solvant un mélange d'éthanol et de THF au reflux (Schéma 68)

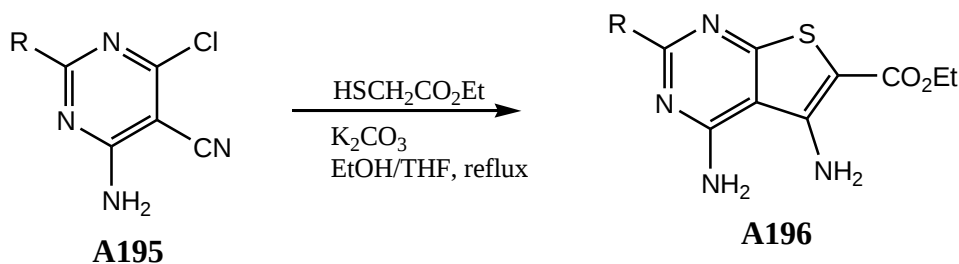


Schéma 68 : Synthèse de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle condensé avec la pyrimidine.

104. Aadil, M. Kirsch, G. *phosphorus sulfur, and silicon* **1993**,82, 91.

105. Z. Wang, R. Neidlein, C. Krieger *Synthesis* **2000**, 255.

106. Mekheimer, R. A.; Ahmed, E. K.; El-Fahham, H. A.; Kamel, L. H. *Synthesis* **2001**, 97

Mekheimer avait décrit également la préparation de 3-aminothiophène-2-carboxylate d'éthyle (**A198**) en utilisant les mêmes réactifs que Neidlein mais en modifiant uniquement la base en employant l'éthanolate de sodium à la place de carbonate de sodium (**schéma 69**)¹⁰⁶

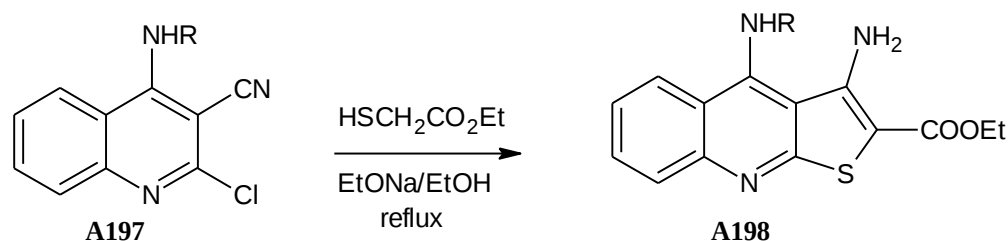


Schéma 69 : Synthèse de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles condensés avec la quinoleine.

En 1981, Gewald et coll.¹⁰⁷ ont décrit aussi la synthèse de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles (**A200**) en utilisant le β -chloro- α -cyanoacrylonitrile (**A199**) et thioglycolate d'éthyle dans l'éthanol en présence de carbonate de sodium (**Schéma 70**)

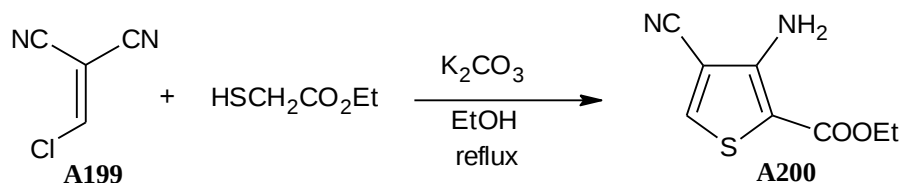
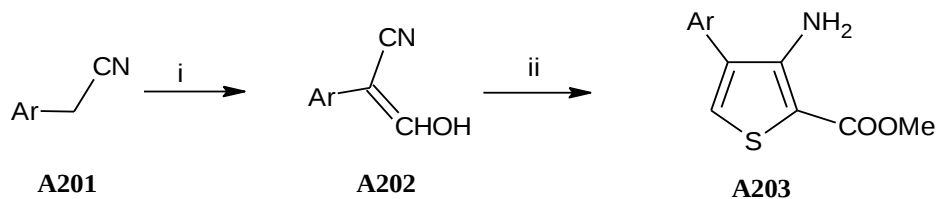


Schéma 70 : Synthèse de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'éthyle.

Nous citons également une autre méthode qui a été utilisée pour la synthèse des 3-aminothiophènes ne présentant pas de substituant en position 5 (**A203**). Elle a été développée par Kirsch et al.¹⁰⁸.

Schéma 71



Ar=Phényl,paraméthoxyphényl....

Schéma 71 : Synthèse de 3-aminothiophène-2-carboxylates de méthyle.

106. Mekheimer, R. A.; Ahmed, E. K.; El-Fahham, H. A.; Kamel, L. H. *Synthesis* **2001**, 97

107. K. Gewald, U. Hain, *Organische chemie und Biochimie* **1992**, 123, 455

108. G. Kirsch, D. Cagniant, P. Cagniant *J. Heterocyclic Chem* **1982**, 19, 443.

b)- A partir des β -chloroacroleines

Un grand nombre des 3-aminothiophènes a été synthétisé par cette voie. Une des voies de synthèse étudiées utilise les β -chloroacroleines ^{109,110} comme réactifs de départ (**Schéma 72**). Ces β -chloroacroleines peuvent subir une transformation de la fonction aldéhyde en nitrile. Les acrylonitriles ainsi obtenus sont susceptibles de réagir avec des vecteurs de soufre, comme le sulfure de sodium ou le thioglycolate d'éthyle, pour donner des thiophènes présentant une amine en position 3 (**A204**). (**Schéma 72**).

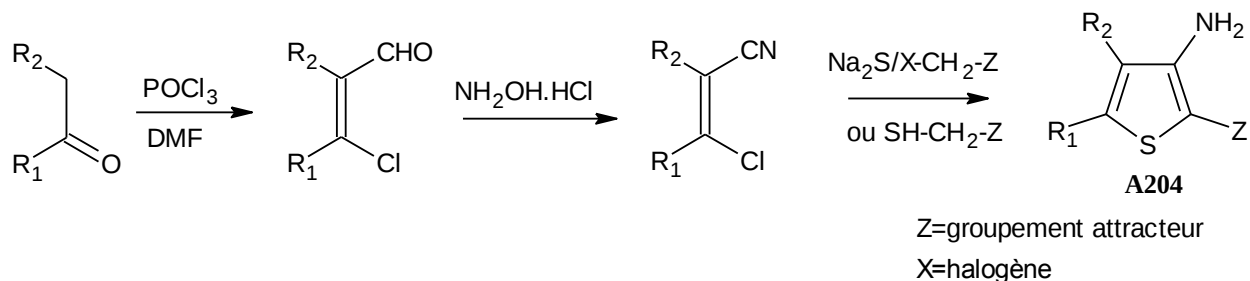


Schéma 72 : Des thiophènes présentant une amine en position 3 à partir β -chloroacroleines.

Pour notre cas c'est la méthode utilisant les β -chloroacroleines a été retenue, car les réactifs étaient disponibles.

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour la synthèse de 3-aminothiophènes à partir des acrylonitriles. Une première méthode ¹¹¹ utilise le sulfure de sodium en présence d'un halogénure actif (porteur d'un groupement fonctionnel attracteur). Par réaction du sulfure de sodium sur les acrylonitriles, des β -cyanoenethiolates sont obtenus. Ceux-ci subissent une réaction d'addition-élimination lors d'une synthèse de Gompper afin de donner les intermédiaires S-alkyles indiqués sur le **Schéma 73**, qui conduisent aux 3-aminothiophènes par cyclisation de Thorpe-Ziegler. ¹⁰⁴

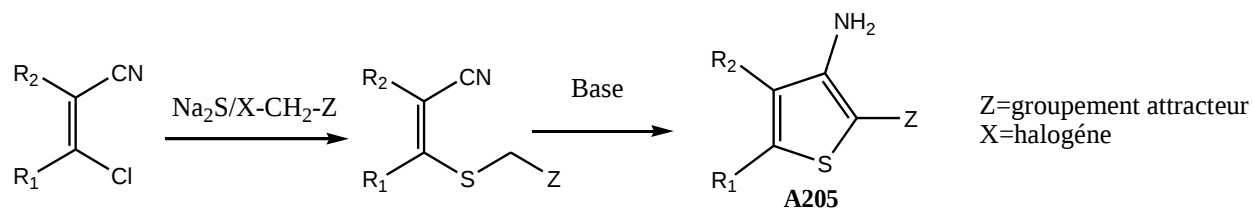


Schéma 73: La synthèse de 3-aminothiophènes.

109. (a) E. Migianu, G. Kirsch *Synthesis* **2002**, 1096. (b) L. Brault, E. Migianu, A. Neguesque, E. Battaglia, D. Bagrel, G. Kirsch *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**, 40, 757.

110. D. Thomae, G. Kirsch, P. Seck *Synthesis* **2007**, 1027.

111. R. Gompper *Angew. Chem.* **1961**, 28, 875.

104. M. Aadil, G. Kirsch *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1993**, 82, 91.

Chapitre A.4 : Synthèse des tétrahydrothièno[3,2-b]quinolines

A.4.1. Les thièno [3,2-b] quinolines

Les dérivés hétérocycliques condensés de thiophène, présentent un intérêt en tant que substances biologiquement actives. Une variété de tels hétérocycles contenant du soufre a été décrite. En outre, l'introduction d'anneaux contenant du soufre dans la structure des composés souvent déterminent leurs propriétés pharmacologiques,¹¹²⁻¹¹⁴ réduit les effets secondaires des médicaments¹¹⁵ ou améliore les caractéristiques techniques des matériaux.^{116, 117}

En particulier, les thiénoquinolines présentent des activités biologiques et pharmacologiques très importantes¹¹⁸⁻¹²¹.

Certains d'entre eux sont utiles comme des renforceurs de mémoire,¹²² antiallergiques,¹²³ analgésiques et anti pyretiques.¹²⁴ D'autres sont connus pour posséder une bonne activité antibactérienne¹²⁵ et antianaphylactique¹²⁶.

Cette base a donc constitué un point de départ pour la préparation de notre première molécule cible. Pour cela une recherche bibliographique a été faite pour montrer quelques activités biologiques et les modes opératoires pour la préparation des dérivés des thiénoquinolines

-
112. Yue, D.; Larock, R.C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1905.
 113. McDonald, F.E.; Burova, S.A.; Huffman, L.G. *Synthesis* **2000**, 970 .
 114. Tolstikova, T. G.; Davydova, V. A.; Shul'ts, E. E.; Vafina, G. F.; Safarova, G. M.; Zarudii, F. A.; Lazareva, D. N.; Tolstikov, G. A. *Khim.-Farm. Zh (Russ.)*. **1990**, 24, 27
 115. Kita, Y.; Kirihaara, M.; Sekihachi, J.; Okunaka, R.; Sasho, M.; Mohri, Sh.; Honda, T.; Akai, Sh.; Tamura, Y.; Shimooka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 1836.
 116. Ohba, Y.; Murakami, Y.; Sone, T.; Awano, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 781.
 117. Deng, X.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7703.
 118. G. Wagner, H. Vieweg, S. Leistner, *Pharmazie* **1993**, 48 , 576–578.
 119. H. Kinji, I. Makoto, T. Takahiro, K. Takuji, S. Yukio, K. Toshiko. **Jap. Patent.** 0692963; **1994**. *Chem. Abstr.* **1994**, 121 , 157630v.
 120. Z. Peter, B. Rainer, G. Volker, I. Wolfgang, B. Hildegard, U. Wolf-Rudiger, B.Thomas. *PCT Int. Appl.* WO 9728166; **1997**. *Chem. Abstr.* **1997**, 127 , 205562x.
 121. A.A. Geies, E.A. Bakhite, H.S. El-Kashef, *Pharmazie* **1998**, 53, 686–690.
 122. Shutske, G. M.; Kapples, J. U. S. *Pat.* **1998**, 4,753,950; *Chem. Abstr.* **1998**, 109, 128990j.
 123. Mc Car thy, J. R.; Winder, P. J. *Eur. Pat.* **1985**, 126, 487; *Chem. Abstr.* **1985**, 102, 135078r.
 124. Hashimoto, K.; Inoe, M.; Tomoyasu, T.; Kamisako, T.; Sugimoto, Y.; Kuwabara, T. **Jap. Pat.** **1994**, 06,92,963; *Chem. Abstr.* **1994**, 121, 157630v.
 125. Sauter, F.; Jordis, U.; Tanyolac, S.; Martinek, P. *Arch.Pharm.* **1988**, 321, 241.
 126. Wag ner, G.; Vieweg, H.; Leistner, S. *Pharmazie* **1993**, 48, 576.

A.4.2. Les méthodes de préparation des thienoquinolines et leurs intérêts biologiques

Dans cette partie nous allons nous intéresser uniquement aux méthodes de synthèse des thienoquinolines et leurs potentiels biologiques.

Une méthode en one-pot efficace pour la synthèse de tétrahydrothiéo [3,2-f] quinolines (**A207**) a été rapportée ¹²⁷, en utilisant la réaction Diels-Alder entre imino-éthyle, aldéhydes aromatiques aminobenzothiophène-2-carboxylate (**A206**) et des éthers d'énols cycliques. **Schéma 74**

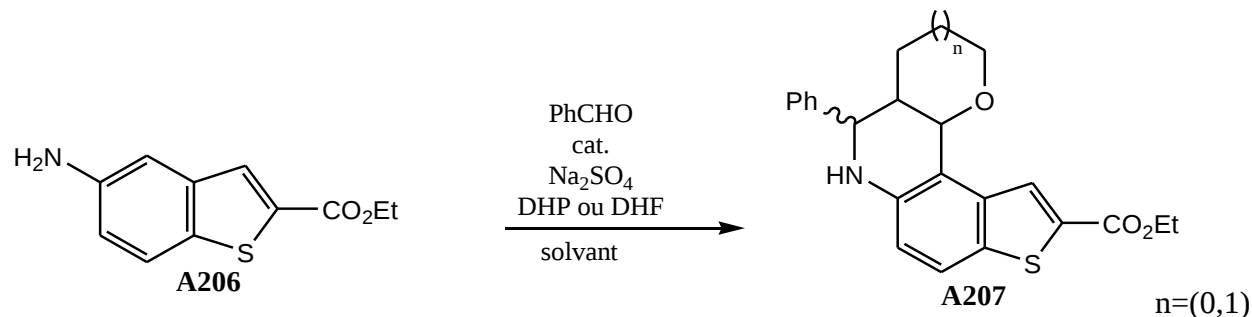


Schéma 74 : La synthèse de tétrahydrothiéo [3,2-f] quinolines

Des dérivés thieno [2,3-b] quinoline-2-carboxylates (**A209**) sont décrits dans la littérature et se sont avérés potentiellement actifs notamment comme agents anti-malariaux ¹²⁸ (**Schéma 75**)

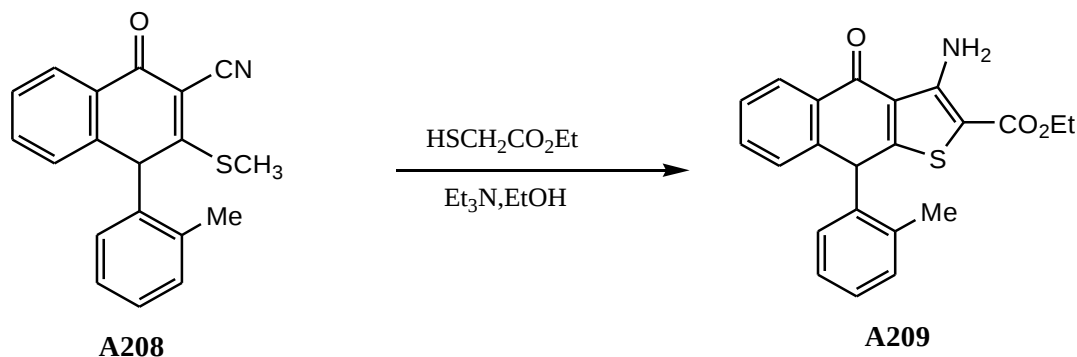


Schéma 75 : Synthèse des dérivés thieno[2,3-b]quinoline-2-carboxylates

127. W. Van Snick et al. / *Tetrahedron* **2011**, 67, 4179-4184

128. J. Charris, Arthur Barazarte, José Domínguez, Gricela Lobo, José Camacho, Rosa Ferrer, Neira Gamboa, Juan Rodriguez *J. Heterocyclic Chem.*, **2007**, 44, 639.

Des séries des thièno[3,2-b]quinolines(**A213**)¹²⁹ ont été synthétisées en "one-pot " par des groupes de recherche en Chine. Ces composés ont révélé une activité biologique potentielle pour le dépistage biomédicale. (**Schéma 76**)

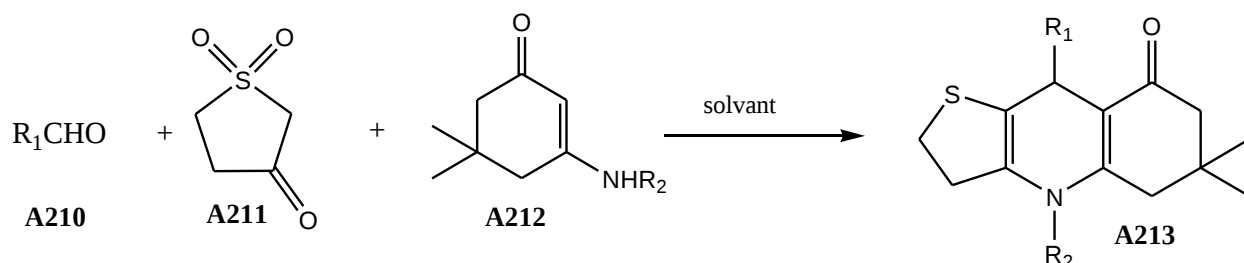


Schéma 76 : synthèse d'une série des thièno[3,2-b]quinolines

Il a été rapporté dans la littérature¹³⁰, la synthèse d'une nouvelle série de 2,9-diaryl-2,3-dihydrothièno [3,2-b] quinoléines (**A216**) de manière régiosélective par réaction de Friedlander de 5-aryldihydro-3 (2H)-thiophénones (**A214**) et 2-aminobenzophénones (**A215**) en présence d'acide trifluoroacétique avec de bons rendements sous irradiation micro-ondes à 100 °C. (**Schéma 77**)

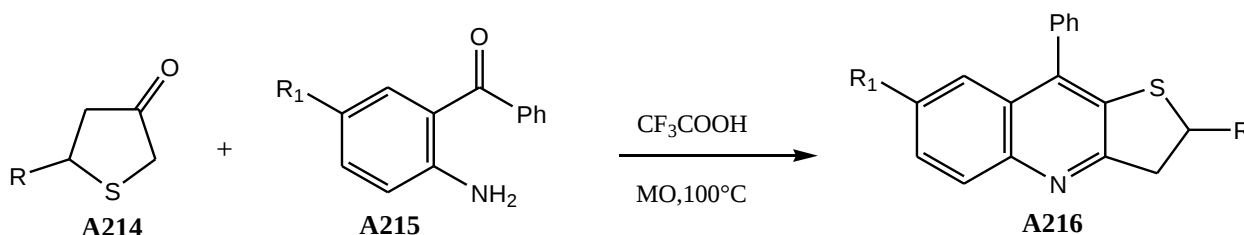


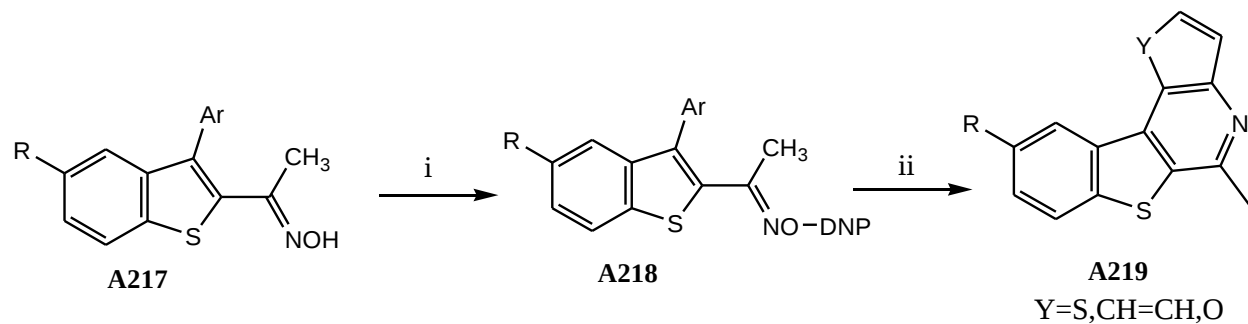
Schéma 77 : synthèse d'une nouvelle série de 2,9-diaryl-2,3-dihydrothièno [3,2-b] quinoléines

Ces composés ont montré une activité antituberculeuse¹³⁰.

129. Li et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 453–455

130. Balamurugan et al. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45, 682–688

S. Deprets and G. Kirsch ¹³¹ ont mis au point un nouveau procédé général pour la préparation de composés [2,3-c] quinoléines substituées (**A219**), à partir de 2-acétyl-3-bromo ou 2-acétyl-3-(trifluorométhane) benzo [b] thiophène facilement disponible. (**Schéma 78**)



i: NaH 60%, THF, 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (dnp = 2,4-O₂NC₆H₃); ii: NaH 60%, dioxane.

Schéma 78 : Synthèse des thièno [2,3-c] quinoléines substituées.

131. Deprets and G. Kirsch ., *Arkivoc*, **2002**, 40-48

La réaction entre l'aldéhyde (**A220**) et l'acide thioglycolique dans l'éthanol au reflux contenant l'hydroxyde de sodium et de l'iodure de potassium, donne un mélange de [(3-formylquinolin-2-yl) thio] acétique (**A222**) et thiéno [2,3-b] quinoléine-2-carboxylique (**A221**). Les composés acyclisés (**A222**), au reflux avec POCl_3 dans divers alcools, a donné [(3-formylquinolin-2-yl) thio]acétates(**A223**).

En outre la cyclisation a été réalisée au reflux avec du DMF pour produire les dérivés [2,3-b] quinoléine (**A224**),¹³² D'autre part, [2,3-b] quinoléine-2-carboxyliques et leurs esters alkyls (**A224**) ont été synthétisés directement par la condensation de l'aldéhyde (**A220**) avec de l'acide thioglycolique / esters d'alkyle sous irradiation de micro-ondes en utilisant du carbonate de potassium anhydre (schéma 79). Les composés synthétisés ont montré une activité antimicrobienne moyenne,¹³³ et évalués pour leur activité pour inhiber la formation-hématine et hydrolyse in vitro et in vivo.¹³⁴ (Schéma 79)

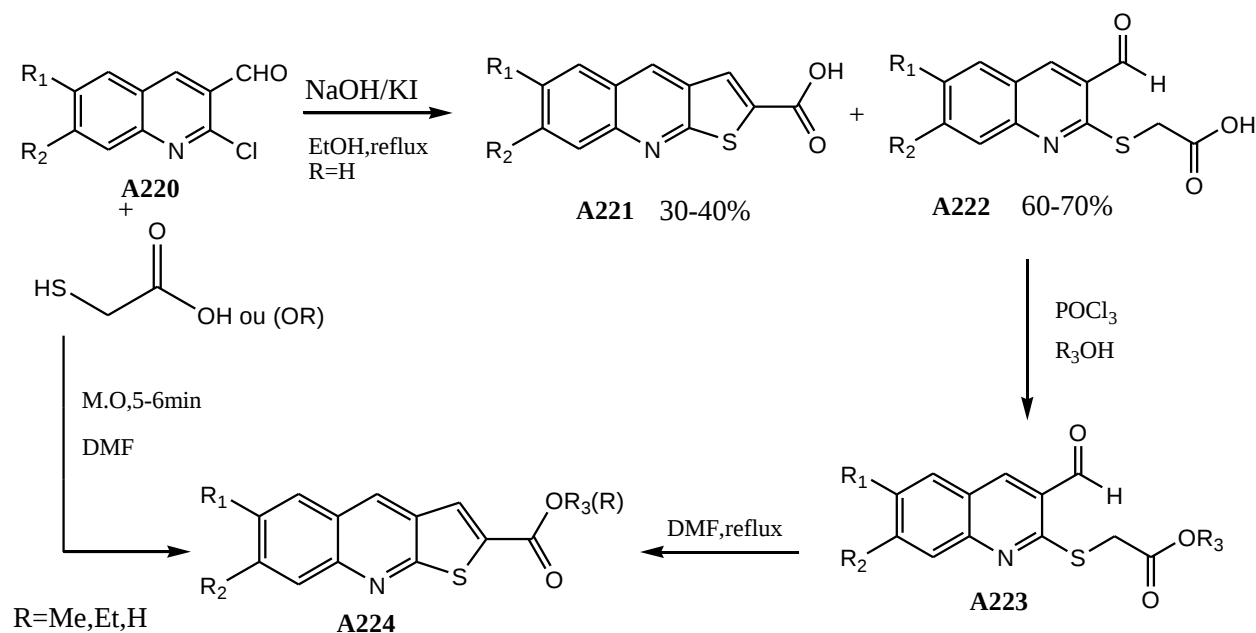


Schéma 79 : Synthèse des dérivés des thiéno [2,3-b] quinoléine-2-carboxyliques et leurs esters alkyls.

132. Kiran, B. M.; Nandeshwarappa, B. P.; Vaidya, V. P.; Mahadevan, K. M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* **2007**, 182, 969.
133. Raghavendra, M.; Naik, H. S. B.; Sherigara, B. S. *J. Sulfur Chem.* **2006**, 27, 347.
134. Charris, J.; Solana, M.; Dominguez, J.; Lobo, G.; Barazarte, A.; Gamboa, N.; Rodrigues, J.; Monasterios, M.; Angel, J.; Migliore, B. *Ciencia* **2007**, 15, 109

Chapitre A.5 : Synthèse des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

A.5.1. Les 2-iminothiazolidin-4-ones non substituées

Le motif thiazolidinone a été largement utilisé dans la recherche de composés hétérocycliques pharmacologiquement actifs. En revanche, les dérivés iminothiazolidinones sont moins fréquents, malgré la nette possibilité d'introduire une poignée supplémentaire de la diversité chimique et ainsi permettre l'exploration des régions non cartographiées d'un pharmacophore thiazolidinone basé (région B) (**Figure 7**). Une raison pourrait être l'absence de méthodes de synthèse efficaces pour préparer les iminothiazolidinones, en particulier avec des motifs de substitution distinctes sur chacun des atomes d'azote. Nous rapportons ici une approche de ce système hétérocyclique qui installe de manière fiable diverses fonctionnalités autour du noyau iminothiazolidinone.

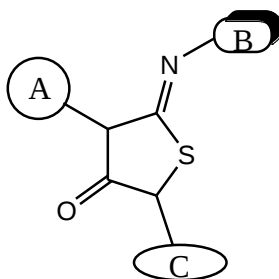


Figure 7

A.5.2. Méthodes de préparation des 2-iminothiazolidin-4-ones

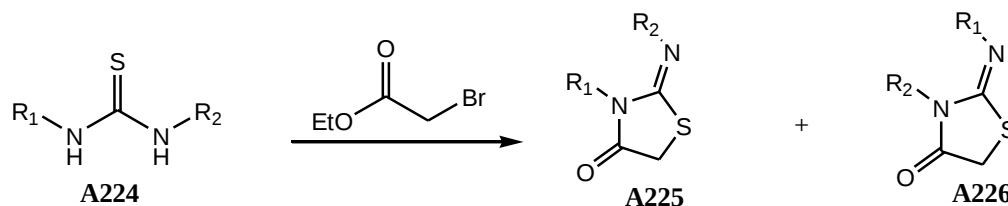


Schéma 80 : Synthèse des iminothiazolidinones.

Une stratégie de synthèse commune pour construire les iminothiazolidinones s'appuie sur la cyclisation de thio-urées avec des esters α -halogénés ou des acides en présence d'une base minérale (par exemple, NaOAc) dans des solvants polaires tels que l'éthanol ou l'acide acétique. Pour des thiourées asymétriques ($R_1 \neq R_2$), le régiocontrôle dans l'étape de cyclisation est généralement influencée par des facteurs électroniques fournissant des électrons avec des

substituants (-aryle ou hétéro aryle) afin de maintenir la stabilisation par la conjugaison avec l'azote imine (R_2 dans la structure A).

La voie de synthèse permettant la formation d'un cycle thiazolidinone sur une amine primaire a déjà été décrite et utilisée à de nombreuses reprises.¹³⁵⁻¹³⁷ Dans le cas des thiazolidinones non substituées, il s'agit d'une méthode en deux étapes qui consiste dans un premier temps à convertir l'amine en chloroacétamide, qui est ensuite traitée par un thiocyanate (thiocyanate d'ammonium le plus souvent) au reflux pour donner la thiazolidinone, suivant un mécanisme qui est donné ci-dessous (**Schéma 81**).

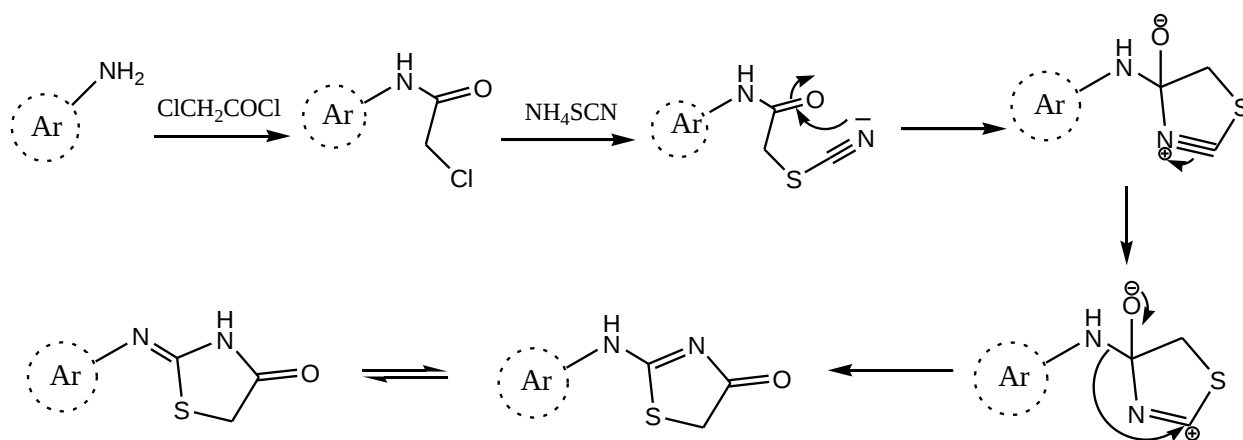


Schéma 81 : La formation d'un cycle thiazolidinone.

Eltsov et coll.¹⁴⁰ ont rapporté un protocole de la réaction de cyclisation à une étape convenable (**schéma 82**), où la réaction de 5-phényl-thiouréido-3*H*-imidazole-4-carboxylate d'éthyle (**A227**) avec de l'acide bromoacétique offre des thiazolidinones (**A228**). La cyclisation a été réalisée par l'un des deux atomes d'azote (des centres nucléophiles) sur les dérivés de l'acide 5-thiouréido-3*H*-imidazole-4-carboxylique.¹³⁸

-
135. P. Vicini, A. Geronikaki, K. Anastasia, M. Incerti, F. Zani *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3859-3864.
136. R. Ottana, R. Maccari, M. Giglio, A. Del Corso, M. Cappiello, U. Mura, S. Cosconati, L. Marinelli, E. Novellino, S. Sartini, C. La Motta, F. Da Settimo *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2797-2806.
137. R. Ottana, R. Maccari, M. L. Barreca, G. Bruno, A. Rotondo, A. Rossi, G. Chiricosta, R. Di Paola, L. Sautebin, S. Cuzzocrea, M. G. Vigorita *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4243-4252.
138. Eltsov, O. S.; Mokrushin, V. S.; Belskaya, N. P.; Kozlova, N. M. *Chem. Buil.* **2003**, *52*, 461.

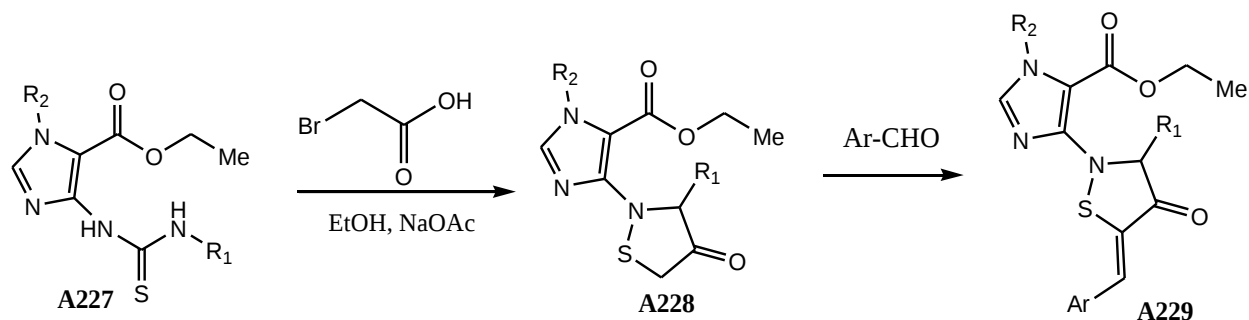


Schéma 82 : Synthèse des dérivés des thiazolidinones (imidazolylimino).

Yuri et ses collaborateurs¹³⁹ ont décrit une méthode commode pour la synthèse de 2 - [(5-benzyl-1,3-thiazole-2-yl) amino] -1,3-thiazolidine-4-one (**A232 a-f**) et (**A233 a-f**). **Schéma 83**

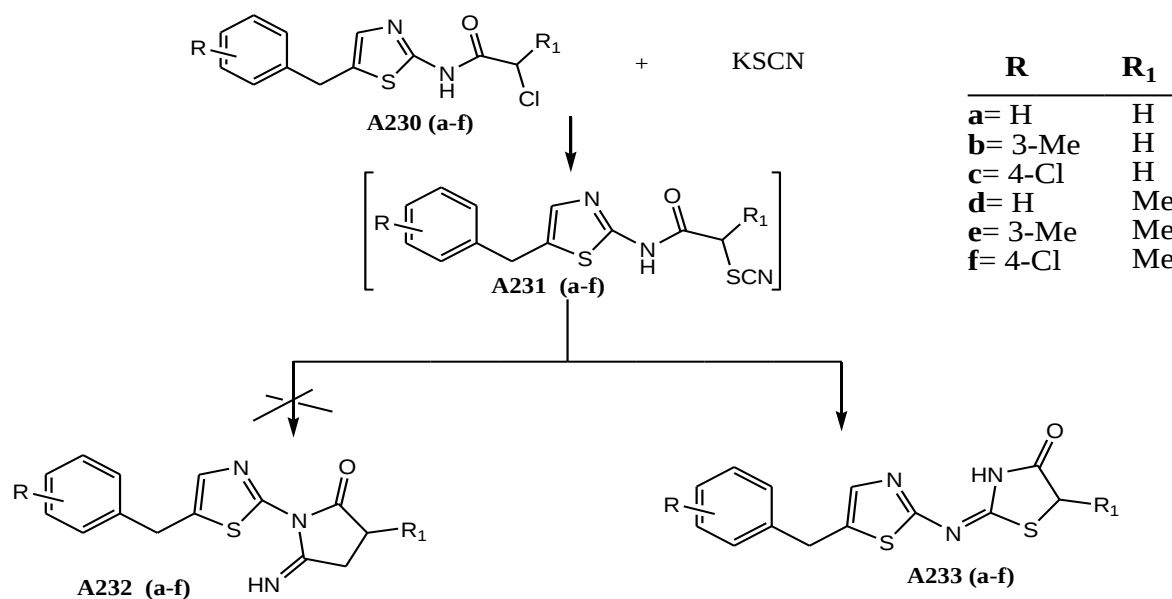


Schéma 83 : La synthèse de 2 - [(5-benzyl-1,3-thiazole-2-yl) amino] -1,3-thiazolidine-4-one.

Ce groupe a examiné les réactions des composés **A230 (a-f)** avec le thiocyanate de potassium dans l'acétonitrile, le méthanol, l'éthanol, l'acétone, DMF et DMSO. Il a été observé que dans tous les cas, la réaction ne s'est pas arrêtée à l'étape de substitution nucléophile. Les α -thiocyanatoamides **A231 (a-f)** ont subi une cyclisation spontanée / réarrangement pour donner le thiazolidin-4-one **A233 (a-f)**. Les composés **A232 (a-f)** sont inexistant¹³⁹.

139. Yuri V. Ostapiuk, Mykola D. Obushak, Vasyl S. Matychuk, Marek Naskrent, Andrzej K. Gzella *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 543–545

A.5.3. Intérêt biologiques

Kocabalkanli et coll.¹⁴⁰ ont synthétisé des bases de Mannich à partir des 2,5-disubstitué 4-thiazolidinones et ont évalué leurs activités anti microbienne. Ils ont signalé que le composé le plus actif présente un groupe de p-chlorophenyl sur l'oxadiazole, un méthyle et un pyrrolidinométhyl en 5^{ème} position du thiazolidinone (**A234**). **Figure 8**

La partie 5-arylidene substituée joue un rôle important en augmentant les propriétés antimicrobiennes de 2-(thiazol-2-yl amino) thiazolidin-4-one (**A235**). La Substitution avec un groupe chloro en deuxième, troisième ou quatrième position sur le noyau benzénique améliore l'activité antibactérienne.¹³⁵ **Figure 8**

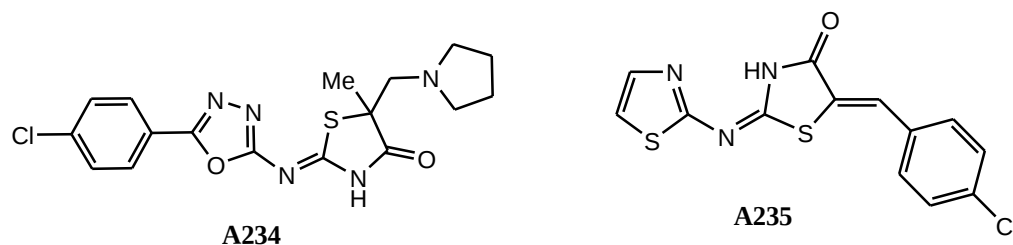


Figure 8 : l'activité microbienne des dérivés des thiozolidinones

140. Kocabalkanli, A.; Ates, A.; Otuk, G. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, 334,35.

135. Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incerti, M.; Zani, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3859

Aridoss et ses collaborateurs ¹⁴¹ ont rapporté la synthèse du 2 - [3-méthyl-2,6-substitué-4-hydrazono] -1,3-thiazolidine-4-one. **A236** quelques dérivés ont montré une forte activité antituberculeuse. ¹⁴¹

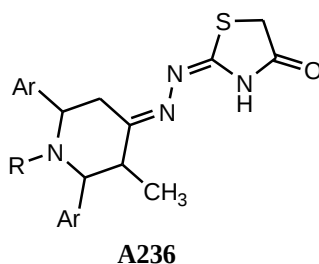


Figure 09 : Des dérivés de 1,3-thiazolidine-4-one présentent une activité antituberculeuse.

Les dérivés 5-bromo-3-[(3-substitué-5-méthyl-4-thiazolidinone-2-ylidène) hydrazono]-1H-2-indolinones (**A237**) ont été étudiés pour leur activité cytotoxique primaire contre 3 - lignées cellulaire composé de NCI-H460 (poumon), MCF7 (sein), et SF-268 (SNC). Il a été observé que les dérivés de thiosemicarbazone d'indolinones ont montré une activité de cytotoxicité prometteuse. ¹⁴² (**Figure 10**)

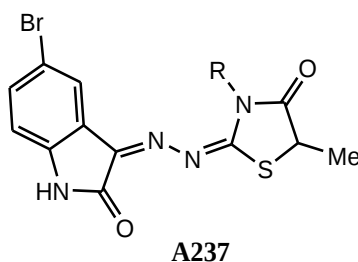
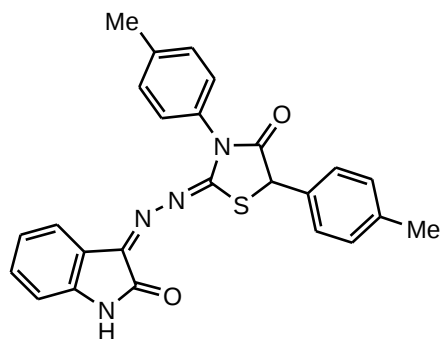


Figure 10 : Dérivé de 1,3-thiazolidine-4-one a une activité cytotoxicité .

Une série des dérivés 3 - [(3-substitué-5-méthyl-4-thiazolidinon 2-ylidène) hydrazono]-1H-2-indolinone a été évaluée pour SNC Activité antidépresseur. Le composé **A238** ayant p-Me-C₆H₄ sur l'anneau thiazolidinone montre une certaine activité anti convulsante . ¹⁴³ le remplacement de p-Me-C₆H₄ avec le groupe allyle augmente l'activité antidépresseur.

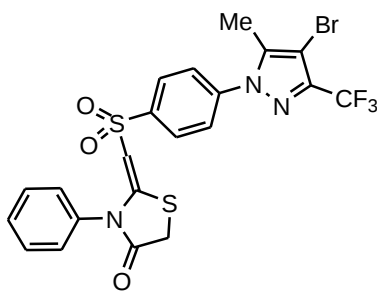
-
141. Aridoss, G.; Amirthaganesan, S.; Kim, M. S.; Kim, J. T.; Jeong, Y. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4199.
 142. Karali, N.; Terzioglu, N.; Gursoy, A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, 8,374.
 143. Karali, N.; Gursoy, A.; Terzioglu, N.; Ozkurml, S.; Ozer, H.; Ekinici, A. C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1998**, 331, 254



A238

Figure 11 : *L'activité antidépresseur*

Les dérivés 3 - substitués -2 - [p-(4-bromo-3-trifluoro-5-substitué-pyrazole- 1-yl) benzenesulfonyl imino]-4-oxothiazolidine (A239) ont été évalués pour leur activité hypoglycémiant. ¹⁴⁴ **Figure 12**



A239

Figure 12: *L'activité é hypoglycémiant*

144. Faidallah, H. M.; Khan, K. A.; Asiri, A. M. *J. Fluor. Chem.* **2011**, 132, 131

Chapitre A.6 : Synthèse des thiéno [3,2-d]thiazoles

A.6.1.Méthodes de préparations des thiéno [3,2-d]thiazoles

Plusieurs méthodes permettant la fusion d'un cycle thiazolique et d'un cycle thiophénique ont déjà été décrites, principalement basées sur celles utilisées dans la synthèse des benzothiazoles. Ces méthodes diffèrent notablement en fonction des substituants initialement présents sur le thiophène.

Une première méthode décrite par Abramenko et coll.¹⁴⁵ en 1970 consiste à former, à partir d'un 2-aminothiophène-3-ol (**A240**), l'amide correspondant (**A241**) qui est ensuite cyclisé en présence de P_2S_5 (**Schéma 84**), avec cependant un rendement assez faible, de l'ordre de 7%. Cette méthode de cyclisation a également été utilisée par la même équipe sur les dérivés halogénés en position 3 (**A243**) (**Schéma 84**), avec cette fois des rendements avoisinant les 40%.¹⁴⁶

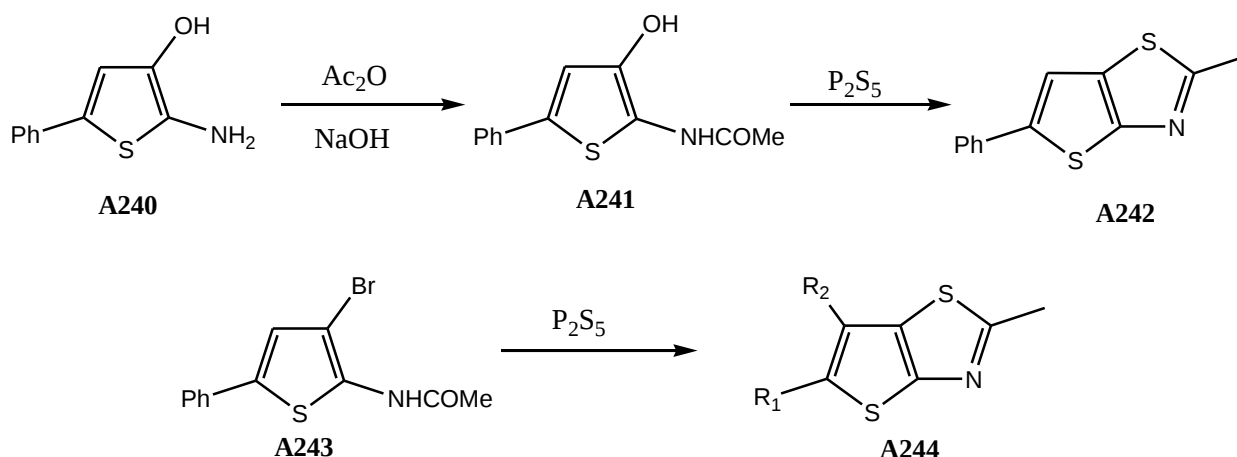


Schéma 84 : Synthèse des dérivés des thiéno-thiazoles.

La présence d'un groupement halogène à proximité d'un groupement nitro a également été utilisée. D'une part, les 3-bromo-2-nitrothiophènes (**A245**) peuvent constituer des produits de départ pour l'accès à des 2-aminothiéno[2,3-d]thiazoles (**A247**), via une étape de thiocyanation en position 3 (**Schéma 85**), avec des rendements très variables, de 17 à 87%.¹⁴⁷

D'autre part, les 2-chloro-3-nitrothiophènes (**A248**) ont été utilisés comme précurseurs pour la synthèse de 2-mercapto thiéno[3,2-d]thiazoles (**A250**) via la formation d'un pont disulfure entre les positions 2 de deux cycles (**Schéma 85**).¹⁴⁸

145. P. I. Abramenko, V. G. Zhiryakov Khim. Geterotsikl. Soedin. **1970**, 1624.

147. P. Stanetty, T. Dvorak, M. D. Mihovilovic Arkivoc **2001**, 1128.

148. N. I. Astrakhantseva, V. G. Zhiryakov, P. I. Abramenko Khim. Geterotsikl. Soedin. **1975**, 1607.

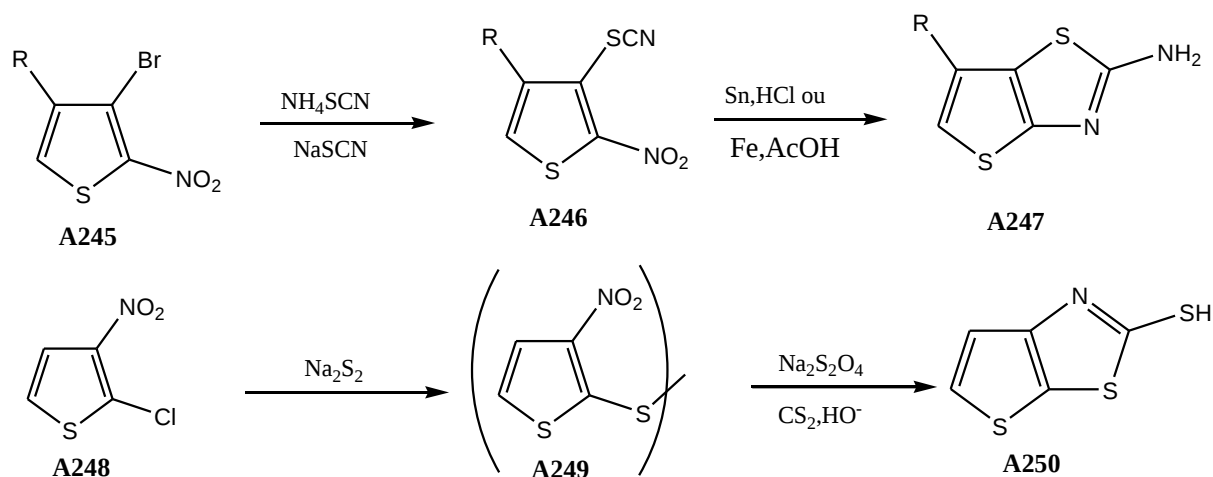


Schéma 85 : Synthèse de deux séries des thiéno[2,3-d]thiazoles.

Etant donné les composés précédemment synthétisés (3-aminothiophènes et 3-aminosélénophènes non substitués en position (2), les méthodes ne nécessitant pas d' autres groupements autres que la fonction amine nous ont plus particulièrement intéressé. Une première méthode décrite par Shvedov et coll¹⁴⁹ fait également intervenir une étape de thiocyanation, mais cette fois, sans nécessité d' avoir un groupement halogène sur le composé (**Schéma 86**).

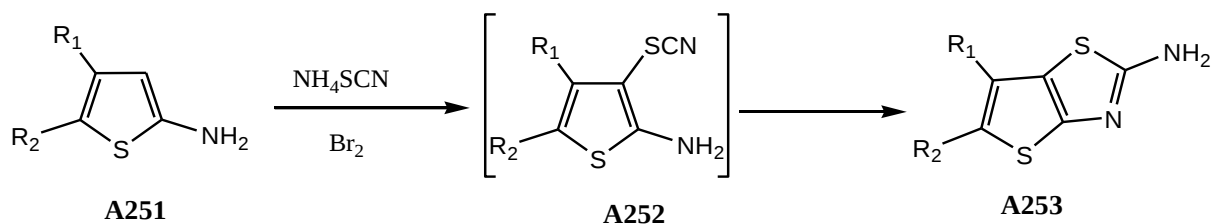


Schéma 86 : Synthèse des dérivés des thiéno-thiazoles.

Les autres méthodes font intervenir des intermédiaires de type isothiocyanates, thiourées ou thioamides, (**A254**) qui sont ensuite cyclisés soit en présence de dibrome dans des conditions acides¹⁵⁰ ou basiques (**Schéma 23**)¹⁵¹ soit plus classiquement, en utilisant les conditions de cyclisation de Jacobsen qui font intervenir l'hexacyanoferrate de potassium en milieu basique (**Schéma 87**).

149. V. I. Shvedov, I. A. Kharizomenova, A. N. Grinev *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1974**, 1204.

150. L. Grehn *J. Het. Chem.* **1978**, 15, 81.

151. J. Metzger, H. Plank *Chim. Ind(Milan)* **1956**, 75, 929.

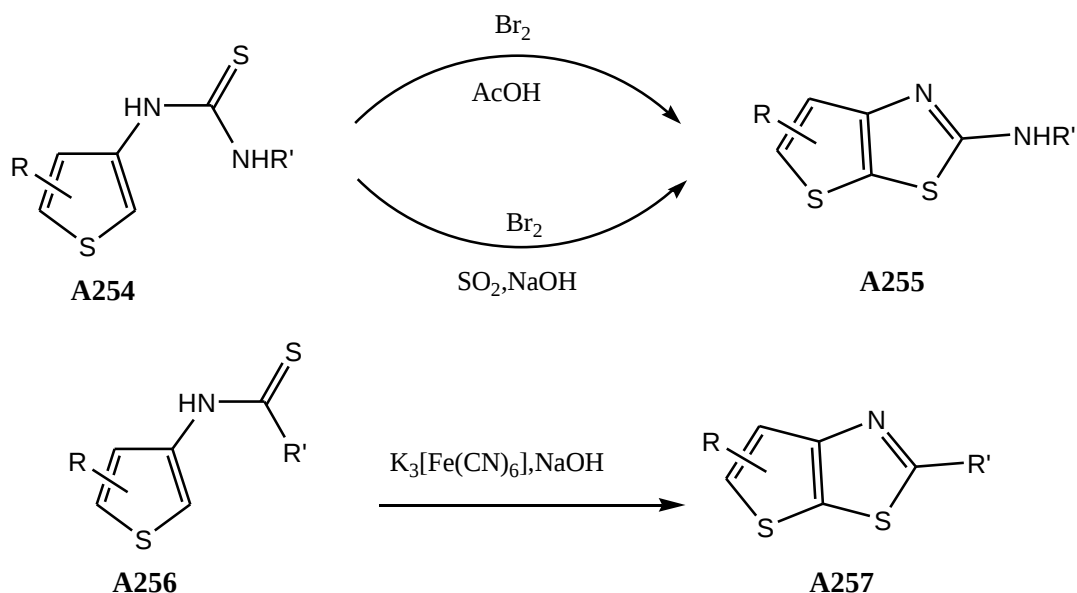


Schéma 87 : Synthèse des dérivés des thiéno-thiazoles.

Des séries des thiéno [2,3-d] isothiazoles ont été synthétisées comme activateurs végétaux potentiels. Ces molécules portant des groupes fonctionnels différents ont été préparées à partir de 3,4-dibromothiophène facilement disponibles.¹⁵² **Figure 13**

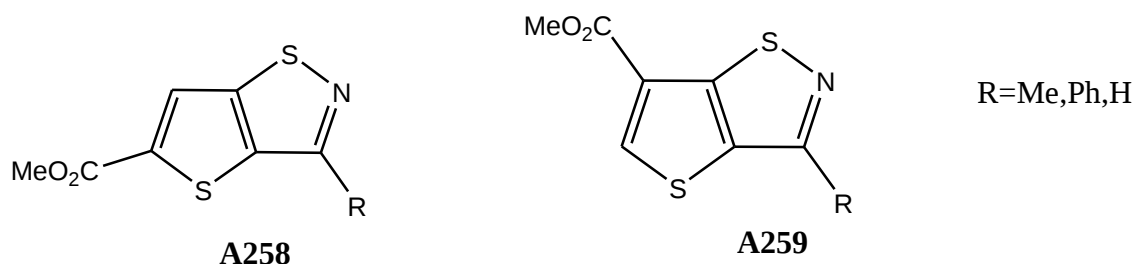


Figure 13 : Les dérivés des thiéno-thiazoles potentiellement actifs.

Conclusion de la partie théorique

Les travaux de recherche effectués dans la partie précédente nous ont permis de montrer l'intérêt des thiophènes et leurs dérivés en général. Sachant que leurs propriétés et leurs réactivités sont très diverses dans beaucoup de types de réactions, il a été tout de même intéressant de démontrer leur intérêt dans d'autres types de réactions.

Dans cette même partie ; nous avons également donné un aperçu général sur les analogues de nos molécules cibles tout en abordant leur mode de préparations ; leur intérêt biologique ...etc.

C'est dans cette optique que dans la partie suivante nous démontrerons la capacité de la réactivité de cet hétérocycle (thiophène) son pouvoir d'agir comme produit de départ dans les réactions de synthèse pour l'obtention de nos molécules cibles.

152. T. Dvorak, L-M. Rečnik, M. Schnürch, K. Mereiter, M. D. Mihovilovic, and P. Stanetty, Arkivoc. **2013**, 3, 245-265

Partie B (Résultat et discussions)

Chapitre B.1 : Stratégie de synthèse :

Avant d'entamer la partie résultats et discussion nous avons jugé nécessaire de représenter un schéma global pour montrer les différentes étapes et les différentes stratégies de synthèse afin de donner une idée générale sur chacune des étapes

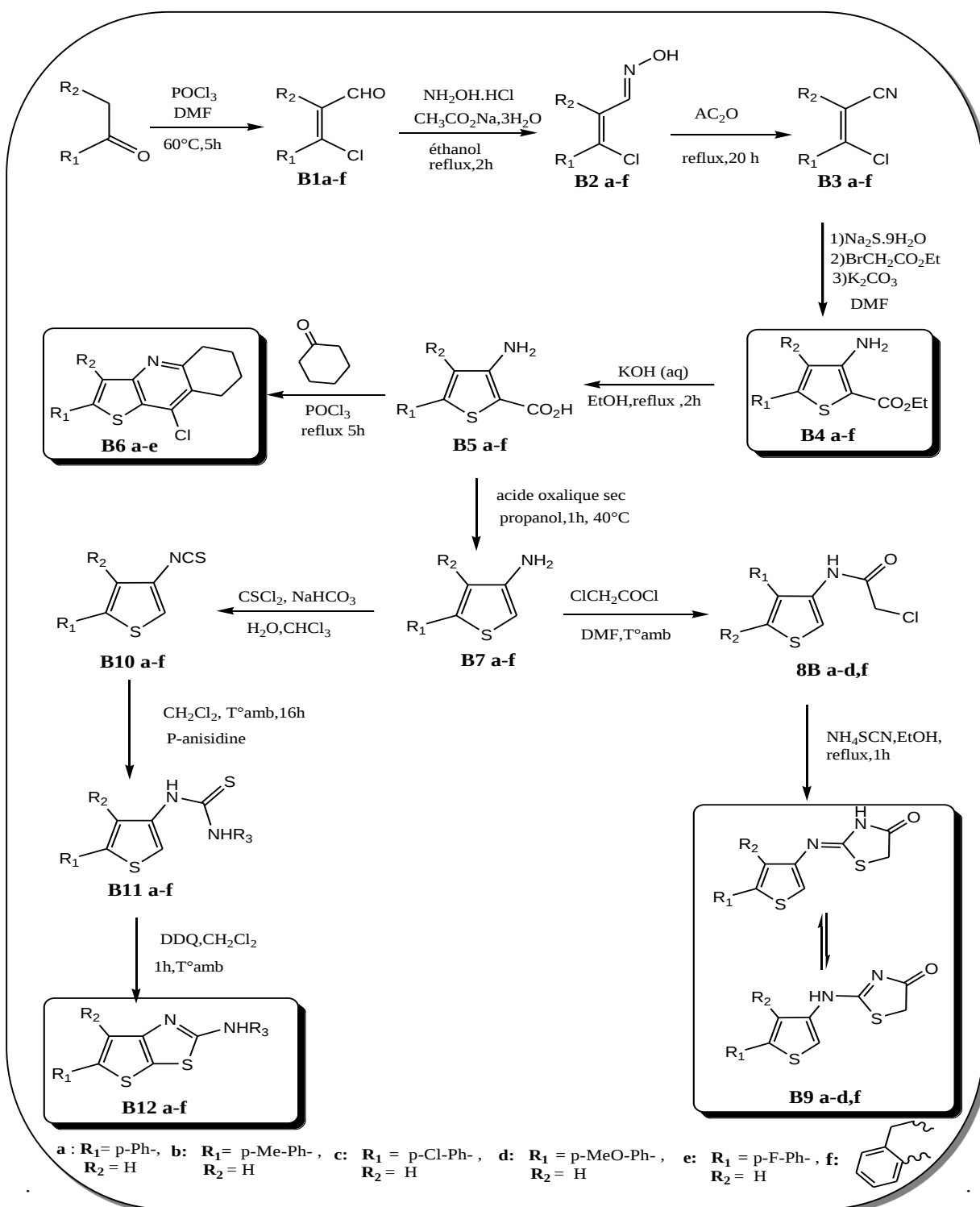


Schéma 88 : *Notre stratégie de synthèse avec différentes voies*

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux molécules les plus simples, c'est-à-dire les produits de départ (afin de mettre au point une méthode générale de synthèse).

Les structures que nous avons donc décidées d'obtenir en premier lieu, de formule générale **B4 a-f** sont exposées sur le **schéma 89**.

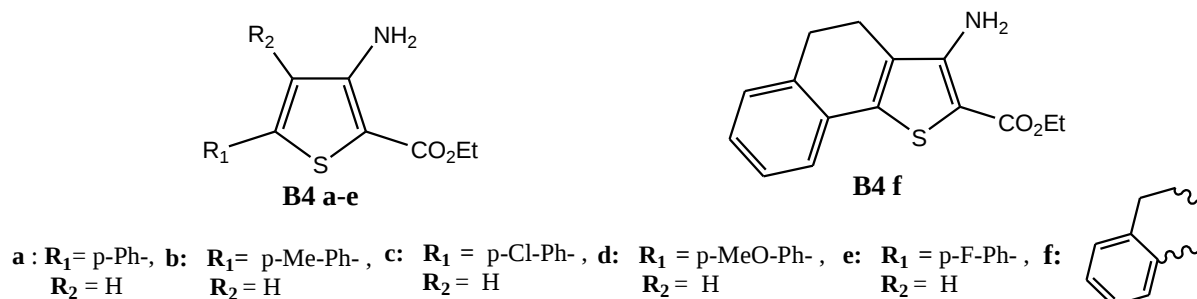


Schéma 89 : Produits de départ

Il existe donc de nombreuses voies permettant d'accéder aux 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle ^{53, 104,153}. Nous avons donc envisagé la synthèse de plusieurs exemples de ces composés, présentant principalement des substituants de type aromatiques en position 5, à partir des β -chloroacrylonitriles correspondants, issus de cétones énolisables commerciales.

Une analyse retro synthétique montre les différentes étapes à suivre pour arriver jusqu'à ces 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle (**schéma 90**).

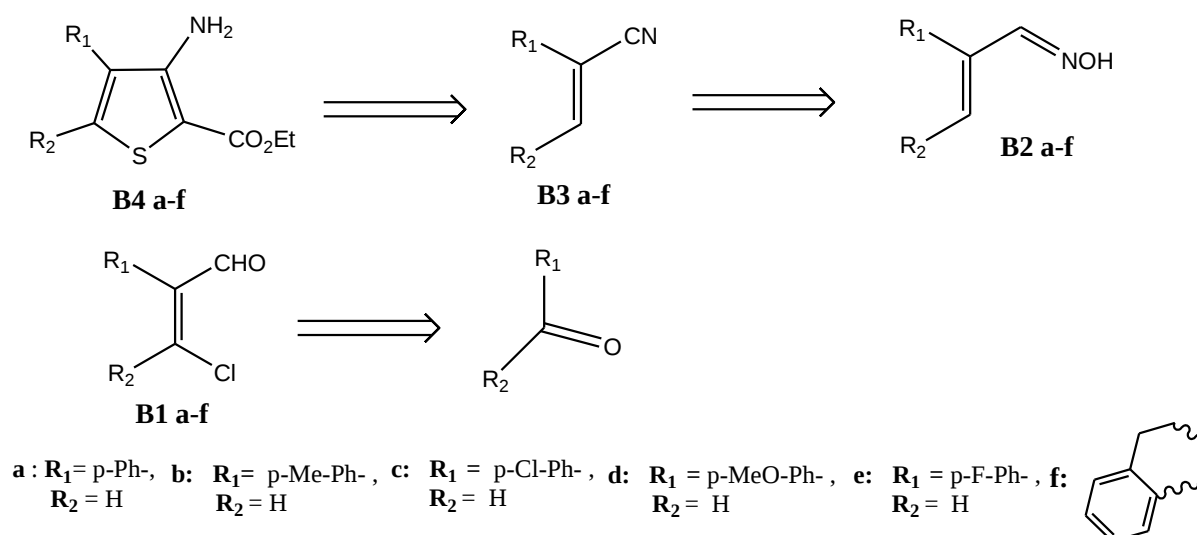


Schéma 90 : Retro synthèse des 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyle

53. H. Fiesselmann *Angew. Chem.* **1959**, 71, 377.

153. J. Breliet, *J. Teste Bull. Soc. Chim.* **1972**, 2289-2295.

104. Aadil, M. Kirsch, G. *phosphorus sulfur, and silicon*, **1993**, 82, 91.

Nous aborderons ensuite la synthèse de tétrahydrothièno[3,2-b]quinoline. Ces composés sont obtenus à partir des 3-amino-2-acide carboxylique-thiophènes précédents, dont la condensation de ces derniers avec la cyclohexanone permet d'obtenir les tricycles voulus (Schéma 91).¹⁵⁴

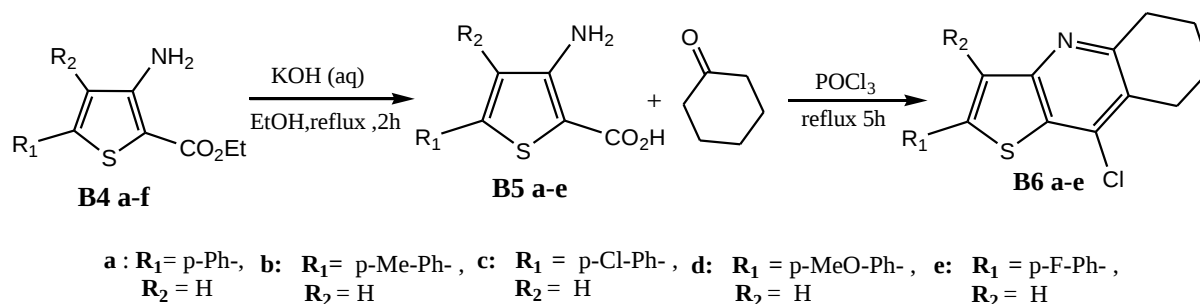


Schéma 91 : La synthèse de tétrahydrothièno[3,2-b]quinoline

Nous décrirons ensuite la synthèse des 1,3-thiazolidin-4-ones à partir des amino-3-thiophènes. Ces derniers seront les produits de départ pour réaliser des dérivés de 2-chloro N-(3-thiényl) acétamides intermédiaires pour la cyclisation en thiazolidinone¹³⁵.

Les amino-3-thiophènes peuvent être obtenus à partir des 3-amino-2-acide carboxylique - thiophènes. (Schéma 92).

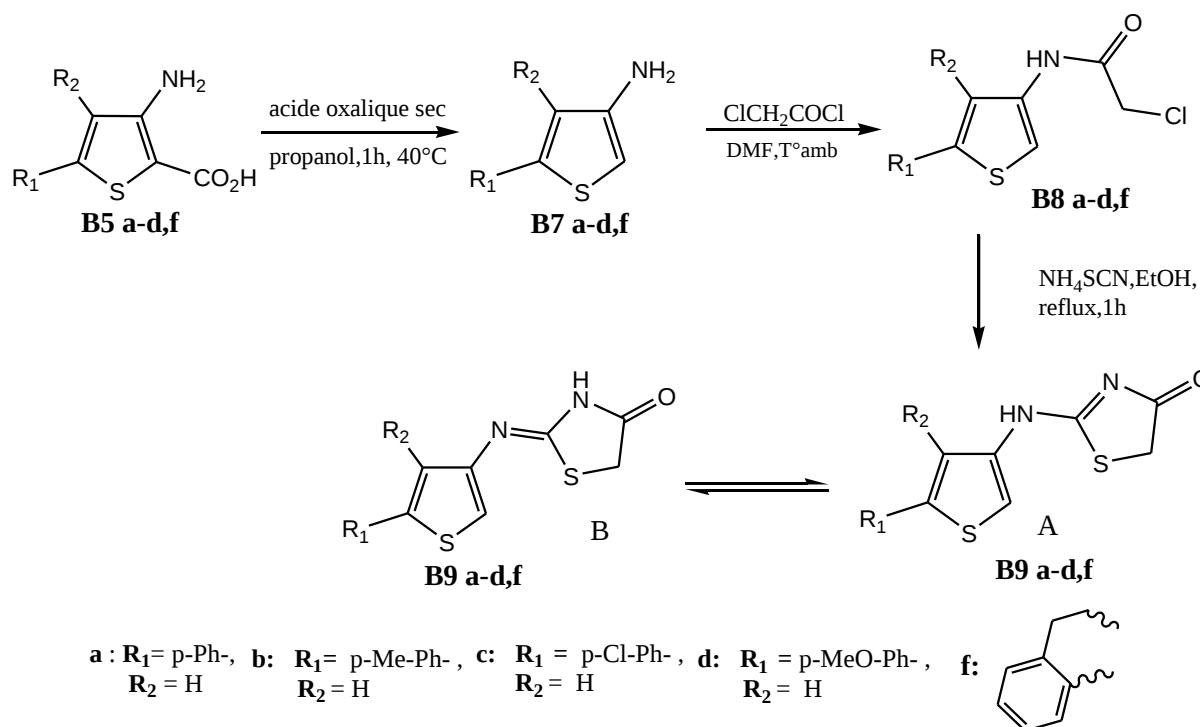


Schéma 92 : La synthèse des 1,3-thiazolidin-4-ones

154. Ming-Kuan Hu and Chih-Feng Lu Pergamon *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 1815–1818

135. Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incerti, M.; Zani, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 3859–3864

Enfin nous verrons la synthèse de 2-aminothiéno[3,2-*d*]thiazoles. Ces composés sont obtenus à partir des thiophènes précédents, dont les fonctions amines sont converties en isothiocyanates puis en thiourées primaires. La cyclisation de ces thiourées permet d'obtenir les bicycles voulus ¹⁵⁵(Schéma 93).

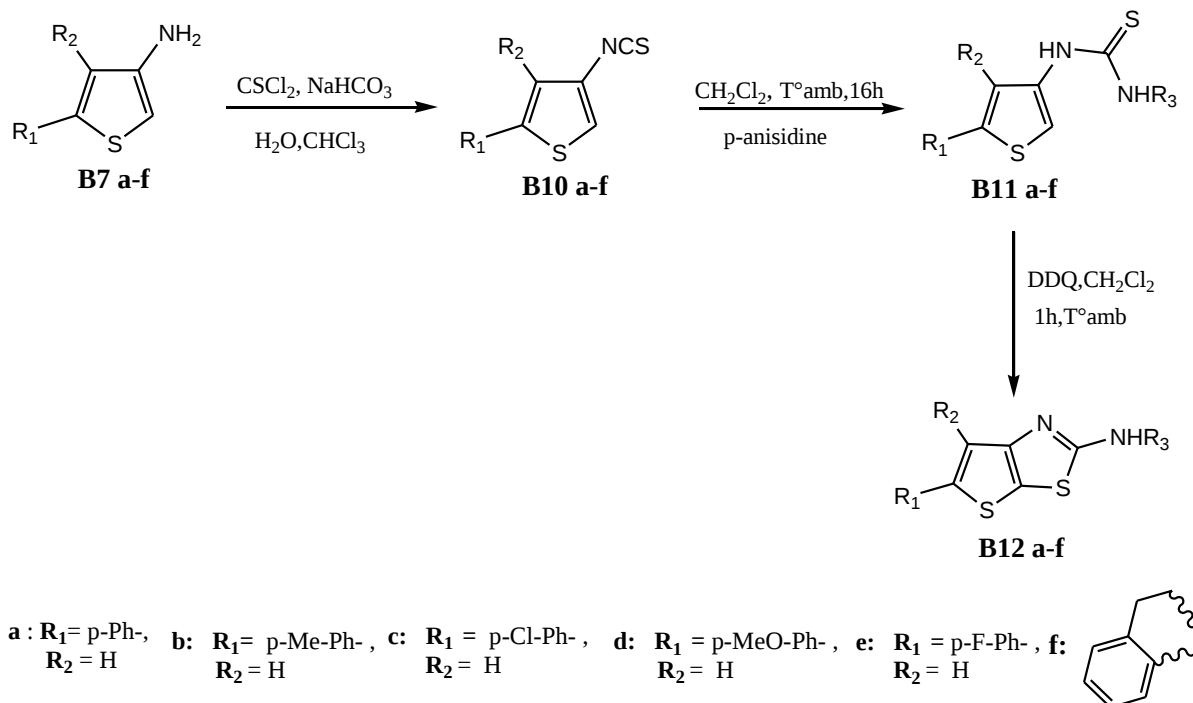
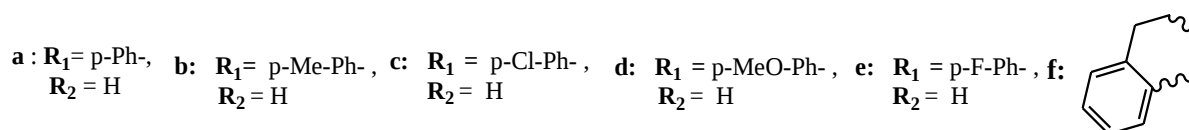


Schéma 93 : La synthèse de 2-aminothiéno[3,2-*d*]thiazoles

Remarque

Afin d'éviter la répétition, Il est à signaler que les molécules d'indices : **a, b, c, d, e** et **f** sont représentés dans cette thèse comme suit :



155. D. Subhas Bose and Mohd. Idrees *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 669–672

Chapitre B.2 : Préparation des hétérocycles de départ

Nous nous sommes basés sur une synthèse en quatre étapes décrite dans les travaux de G.Kirsch est résumé schématiquement ci-dessous (**schéma 94**) pour plus de précisions, chaque étapes sera décrite séparément dans ce chapitre.

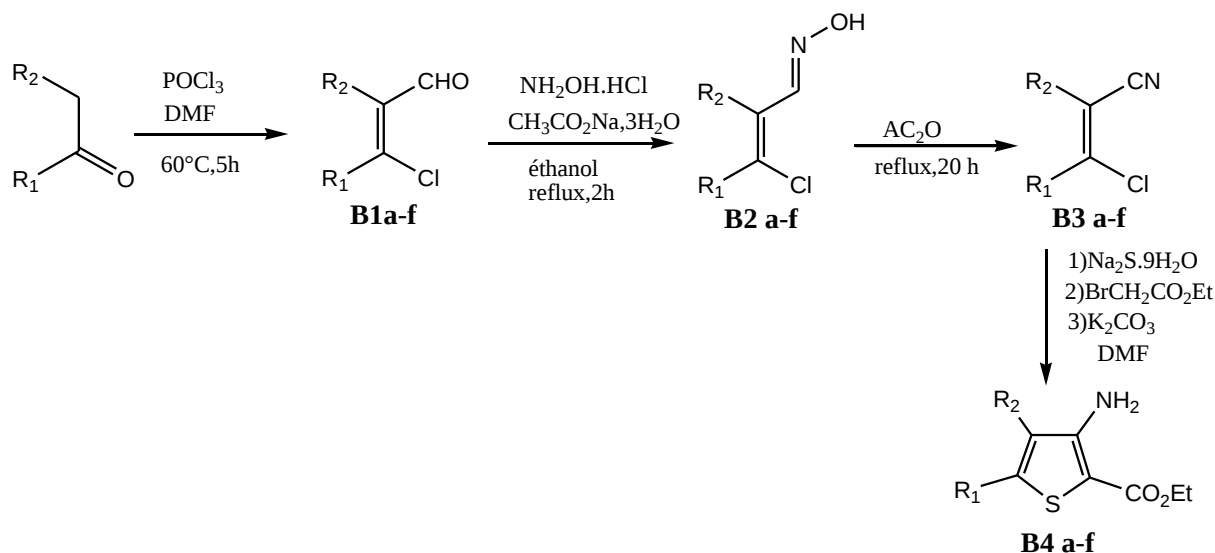


Schéma 94 : Les différentes étapes pour la synthèse de produit de départ

B.2.1 synthèse des β- chloroacroléines substituées

Nous appelons β- chloroacroléines ici les composés normalement désignés par 3-aryl-3-chloro-2-propénal. (**Schéma 95**).

La réaction entre les sels d'iminium et les α -méthylènes cétones, ont montré la possibilité, d'obtention des chloro-α acroléines par les étapes suivantes :

- l'introduction d'un groupement formyle à partir d'α -carbonyle
- la substitution de l'oxygène par un chlore

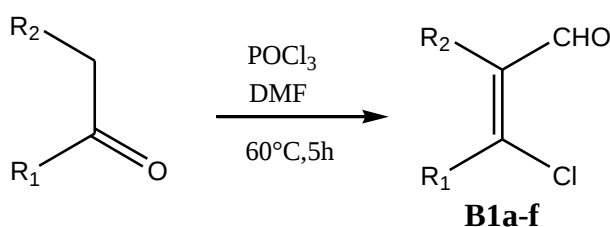


Schéma 95 : La synthèse des β- chloroacroléines substituées

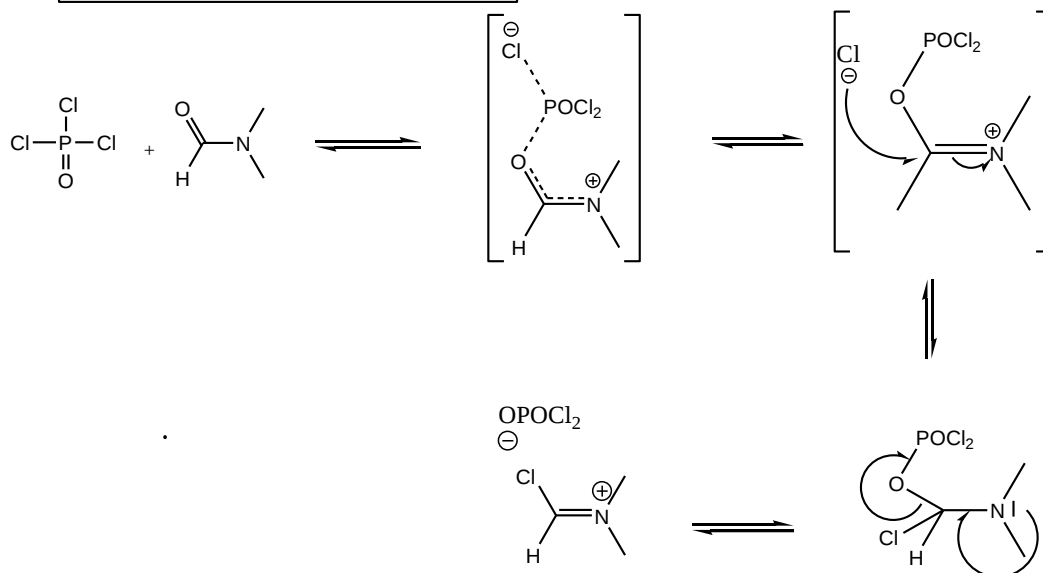
Mécanisme

Le réactif de Vilsmeier-Haack réagit avec la forme énolique de la cétone pour donner un sel d'iminium qui est hydrolysé pour donner les β- chloroacroléines. Ce mécanisme ne tient pas compte de la stéréochimie. (**Schéma 96**).

Le réactif de Vilsmeier-Haack a été découvert en 1927¹⁵⁶ et permet la formation des systèmes aromatiques activés. Arnold a étendu l'utilisation de ce réactif à de nombreux substrats¹⁵⁷.

La réaction de Vilsmeier-Haack- Arnold permet de réaliser une chloroformylation des cétones énolisables. Cette méthode a été largement utilisée au laboratoire¹⁵⁸ et par d'autres équipes¹⁵⁹ pour l'obtention de β - chloroacroléines à partir de cétones commerciales.

Formation du réactif de Vilsmeier-Haack:



Action du réactif de Vilsmeier-Haack sur les cétones :

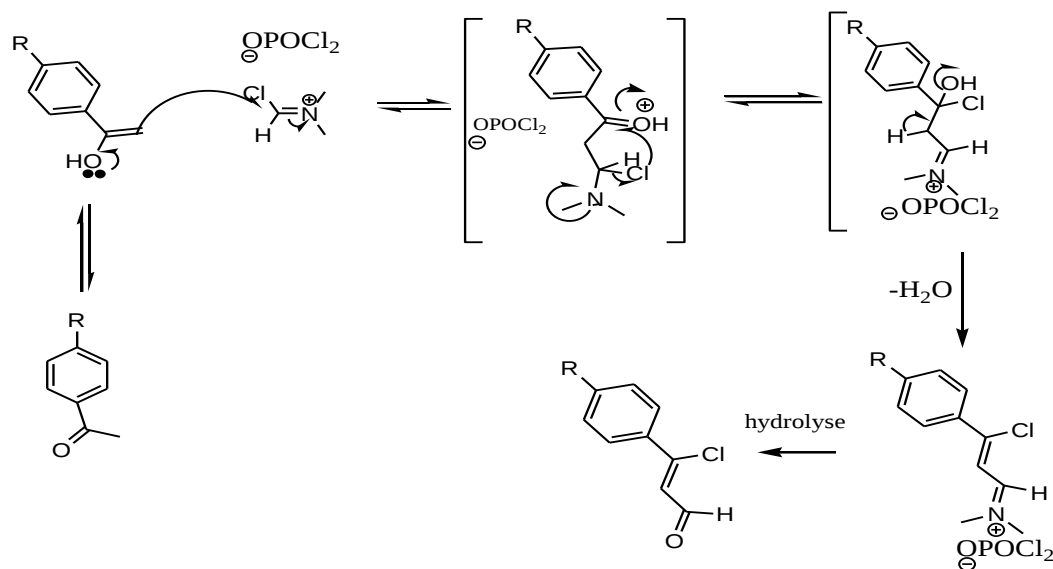
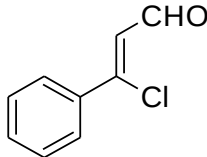
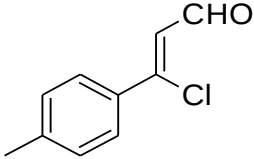
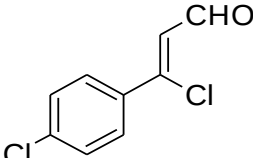
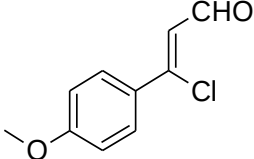
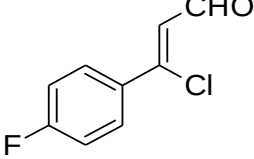
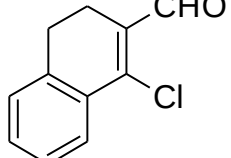


Schéma 96 : Mécanisme de la réaction de Vilsmeier-Haack- Arnold

156. Vilsmeier, A. Haack, A. *Ber.* **1927**, 60, 119.
 157. (a) Arnold, Z. Sorm F. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1958**, 23, 452. (b) Arnold, Z. Zemlicka, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1959**, 24, 2385.
 158. (a) Kirsch, G. Prim, D. Leising, F. Mignani. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, 31, 1005. (b) Prim, D. Joseph, D. Kirsch, G. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, 91, 137.
 159. (a) Liebscher, J.; B.; Hartman, H. *Synthesis*. **1979**, 241. (b) Schelborn, H.; Frischleder, H. Hauptmann, S. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 4315.

Tableau 1 : Résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des β - chloroacroléines.

Le tableau 1 résume tout les résultats de RMN 1H , et RMN ^{13}C des dérivés β - chloroacroléines.

β - chloroacroléines		Résultats RMN H^1 et C^{13}	Rdt %
 B1-a	H^1 C^{13}	6.04(d, 1H, CH ₂); 7.48 (m, 3H, 3×CH); 7.67 (d, 2H, 2×CH ₂); 10.18(d, 1H, CHO) 96.2 ; 115.49 ; 126.94 ; 128.77 ; 129.02 ; 131.99 ; 134.26.	93
 B1-b	H^1 C^{13}	2,37 (s, 3H, CH ₃); 6,63 (d, 1H, CH); 7,2 (d, 2H, 2CH); 7,6 (d, 2H, 2CH); 10,16 (d, 1H, CHO). 55,3; 113,7; 122,1; 127,6; 128,7; 151,1; 162,4; 190,5.	53
 B1-c	H^1 C^{13}	6.65 (d, 1H, CH) ; 7.46 (d, 2H, 2×CH) ; 7.79 (d, 2H, 2×CH) ; 10.21 (d, 1H, CHO) 124.5 ; 128.9 ; 129.6 ; 133.9 ; 138.0 ; 150.7 ; 191.1.	89
 B1-d	H^1 C^{13}	3.88(s, 3H, CH ₃) ; 6.61 (d, 1H, CH) ; 6.96 (d, 2H, 2×CH) ; 7.73 (d, 2H, 2×CH) ; 10.18 (d, 1H, CHO) 55.5 ; 113.7 ; 122.1 ; 127.6 ; 128.7 ; 151.1 ; 162.4 ; 190.5.	77
 B1-e	H^1 C^{13}	6.62 (d, 1H, CH) ; 7.16 (m, 2H, 2×CH) ; 7.76 (m, 2H, 2×CH) ; 10.20 (d, 1H, CH) 116.17 ; 124.23 ; 129.37 ; 131.72 ; 150.98 ; 164.80 ; 191.28.	60
 B1-f	H^1 C^{13}	2,64 (t, 2H, CH ₂); 2,85 (t, 2H, CH ₂); 7,20 (m, 1H, CH); 7,33 (m, 2H, 2CH); 7,87 (m, 1H, CH), 10,41 (s, 1H, CHO) 21,6; 27,0; 127,2; 132,0; 132,0; 139,0; 145,8; 190,6	90

B.2.1 a) Remarque:

Il est à noter que :

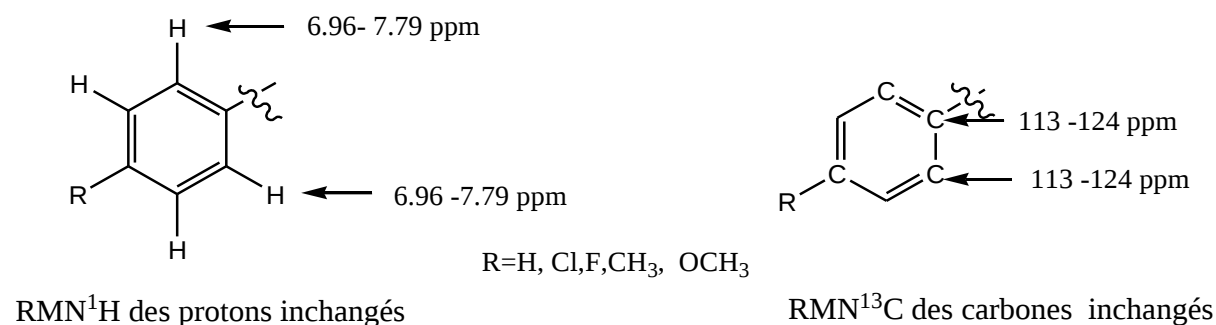


Figure 14 : Les protons et les carbones inchangeables durant la synthèse des produits

Les protons H des phényles alkyles des acétophénonés (produits de départ) se situent entre 6.96 et 7.79 ppm sous forme de doublets en général et varient en fonction des R en position para (Cl, Me, H, F et OCH₃). **Figure 14**

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN ¹³C) des composés **B1 a-e**, nous enregistrons dans la zone des champs faibles les carbones quaternaires et tertiaires du noyau aromatique qui résonnent entre 113 et 134 ppm. **Figure 14**

Il est à noter que les déplacements de ces protons et carbones resteront inchangés durant les prochaines discussions des nouvelles molécules sauf en cas de modification.

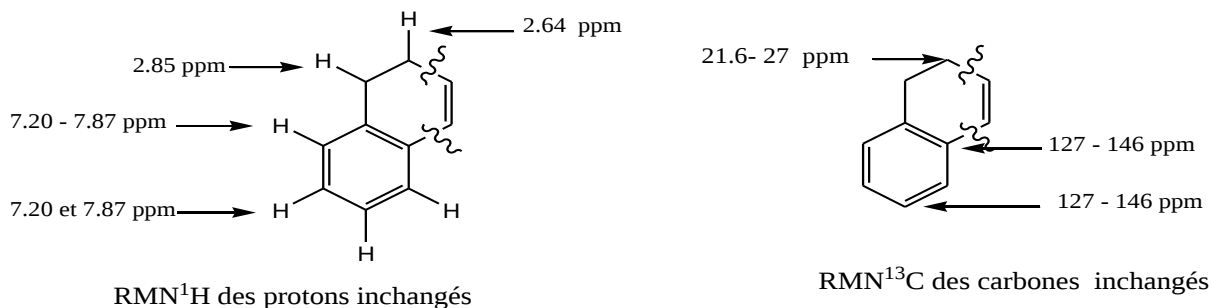


Figure 15 : Les protons et les carbones inchangeables pour le tétralone et ses dérivés

La même chose pour le composé **B1-f** (tétralone) nous allons citer les protons inchangés pour la simplification la prochaine discussion.

Nous observons deux types des protons H des naphthalènes alkyles dérivés de tétralone :

Deux triplets se situent entre 2.64 et 2.85 ppm caractéristiques aux CH₂ cyclique du naphthalène. Trois multiplets se situent vers 7.20 et 7.87 ppm caractéristiques aux groupements CH hybridé SP² du cycle naphthalène. **Figure 15**

Le spectre RMN ¹³C du composé **B1-f** présente dans la zone de champ faible des signaux entre

127 et 146 ppm correspondant aux carbones quaternaires et tertiaires aromatiques du naphthalène.

Au champ fort, nous constatons la sortie de deux pics à 21.6 et 27 ppm correspondant aux deux carbones CH₂ cycliques hybridés Sp³.

B.2.1 b) Interprétation des résultats RMN ¹H et RMN ¹³C DES β-chloroacroléines :

Les structures des composés **B1 a-f** ont été élucidées grâce à la RMN¹H et RMN ¹³C.

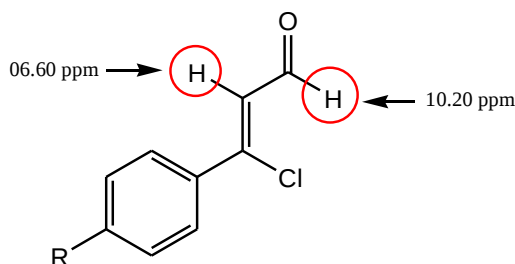


Figure 16 : Les protons H essentiels dans les β-chloroacroléines

Nous avons pu confirmer par RMN¹H des produits **B1 a-f** dans le CDCl₃ l'apparition des signaux environ 6.6 et 10.20 ppm correspondant respectivement à des groupements CH en position α et à des aldéhydes CHO prouvant que la réaction est totale. **Figure 16 (Exemple B1-c Annexe 01)**

Le spectre RMN du ¹³C révèle quatre CH aromatiques tertiaire des phényles alkylés entre 115 et 129 ppm. Les deux autres carbones quaternaires du phényle se situent entre 128 et 150 ppm. Le signal du carbone d'aldéhyde se situe à environ 190 ppm à l'exception du produit numéro **B1-a** où nous apercevons ce signal blindé vers 134 ppm. Les deux signaux adjacents des carbones α et β se situent entre 96 à 124 ppm pour les carbones α, et entre 131 et 162 pour les carbones β.¹⁶⁰ **(Exemple B1-c Annexe 02)**

Nous avons réussi à reproduire la synthèse de β-chloroacréines selon les conditions de Vilsmeier-Haack-Arnold. Ces produits vont être utilisés pour la préparation des oximes.

¹⁶⁰. D. Prim, A. Fuss, G. Kirsch and A. M. S. Silva.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, 2, 1175–1180

B.2.2) Synthèse des oximes des β - chloroacroléines substituées :

L'oxime est l'intermédiaire qui permet de transformer un aldéhyde en nitrile (Schéma 97). le chlorhydrate d'hydroxylamine réagit avec les β - chloroacroléines en présence d'une base ¹⁶¹.

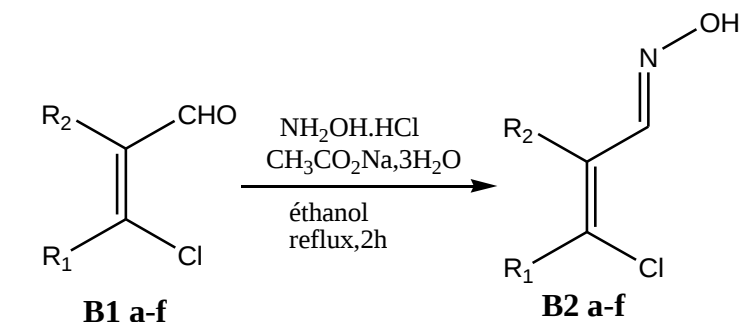


Schéma 97 : Synthèse des oximes des β - chloroacroléines substituées B 2a-f

L'acétate de sodium permet de libérer l'hydroxylamine qui va se condenser sur l'aldéhyde. (Schéma 98).

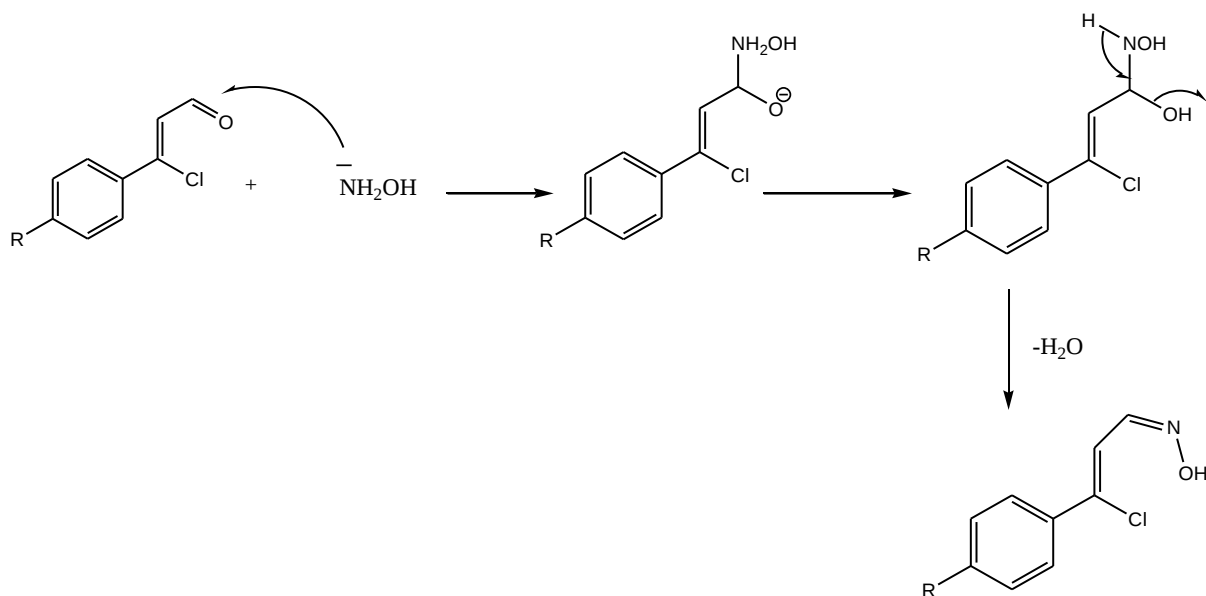
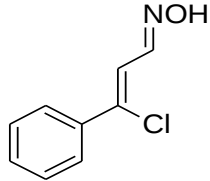
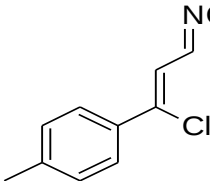
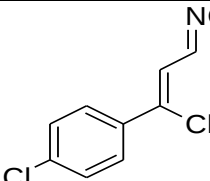
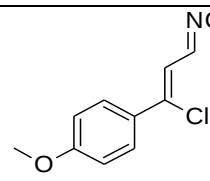
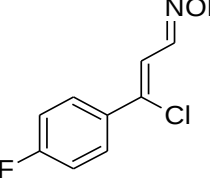
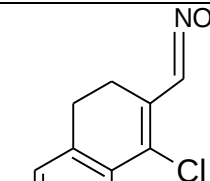


Schéma 98 : Mécanisme de préparation des oximes des β - chloroacroléines

161. Migianu, E. ; Kirsch, G. . *Synthesis* **2002**, 8, 1096.

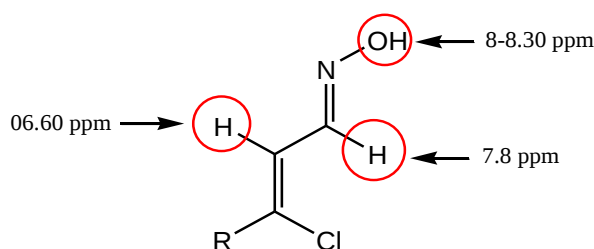
Tableau 2 : Résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des oximes.

Nous rapportons dans le tableau suivant les données spectrales de RMN H^1 et C^{13} et les rendements des oximes.

Oxime		Résultats RMN H^1 et C^{13}	Rdt %
 B2-a	H^1	6.89 (d, 1H, CH) ; 7.46 (m, 3H, 3×CH) ; 7.56 (m, 2H, 2×CH) ; 8.06 (d, 1H, CH) ; 8.30(s, 1H, OH).	95
	C^{13}	57.8; 113.9; 116.8; 128.0; 129.1; 139.2; 149.6; 160.9.	
 B2-b	H^1	2,38 (s, 3H, CH ₃); 6,80(d, 1H, CH);7,19 (d, 2H, 2CH); 7,57 (d, 2H, 2CH) ; 7,63 (d, 1H, CH) ; 8,36 (s, 1H, OH).	97
	C^{13}	57.8; 113.9; 116.8; 128.0; 129.1; 139.2; 149.6; 160.9.	
 B2-c	H^1	δ 6.81 (d, 1H, CH) ; 7.37 (d, 2H, 2×CH) ; 7.61 (d, 2H, 2×CH) ; 8.12 (d, 1H, CH,)	96
 B2-d	H^1	δ3.87(s, 3H, CH ₃) ; 6.79 (d, 1H, CH) ; 6.95 (d, 2H, 2×CH) ; 7.64 (d, 1H, CHO) ; 7.75 (d, 1H, CH) ; 8.1 (s, 1H, OH).	94
 B2-e	H^1	6.75 (d, 1H, 2×CH) ; 7.04-7.13 (m, 2H, 2×CH) ; 7.62-7.75(m, 2H, 2×CH) ; 8.31-8.35 (d, 1H, CH) .	95
 B2-f	H^1	2,69-2,76 (m, 2H, CH ₂); 2,84-2,91 (m, 2H, CH ₂); 7,16-7,19 (m, 1H, CH); 7,24-7,32 (m, 2H, 2CH); 7,70-7,74 (m, 1H, CH); 8,1 (m, 2H, 1CH et OH).	99
	C^{13}	23.7; 27.2; 125.4; 126.8; 127.3; 127.7; 128.8; 129.2; 132.6; 133.7; 137.3; 149.5.	

B.2 a) Interprétation des résultats RMN ^1H et RMN ^{13}C des oximes des β - chloroacroléines.

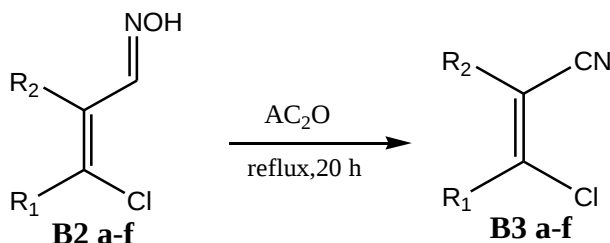
Sur la RMN ^1H des oximes **B2 a-f**, nous remarquons surtout la présence des deux doublés qui varient entre 6.80 et 7.8 ppm avec les mêmes constantes du couplage, dûs aux groupements CH (α et β). Un signal de ces composés varie entre 8-8.30 ppm dû au groupement N-OH. Cette dernière information confirme que la réaction d'oximation sur les aldéhydes a été confirmée.

Figure 17. (Exemple B2-c Annexe 03)**Figure 17 :** Les protons H essentiels dans les oximes des β - chloroacroléines

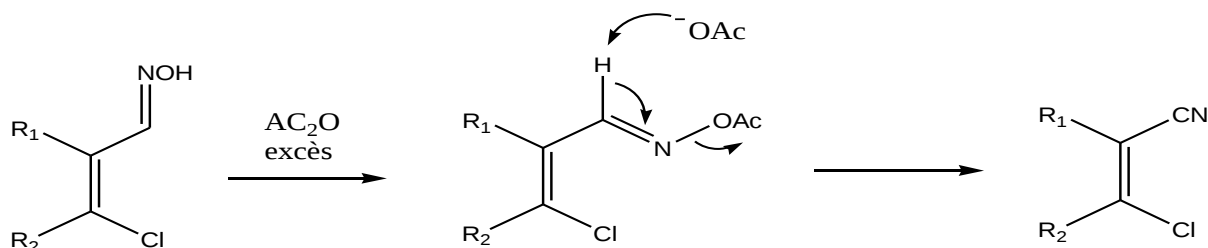
Pour la RMN ^{13}C surtout nous remarquons la disparition du carbone d'aldéhyde qui se situe vers 190 ppm. En ce qui concerne les autres carbones (carbones adjacents et aromatiques du phényle **B2 a-e** et de naphthalène pour le composé **B2-f**) sont restés presque inchangés.

B.2.3 Synthèse des β - chloroacrylonitriles

La préparation des β - chloroacrylonitriles **B3 a-f** se fait par déshydratation des oximes dans l'anhydride acétique au reflux pendant 20 heures (**Schéma 99**).

**Schéma 99 :** Préparation des β - chloroacrylonitriles

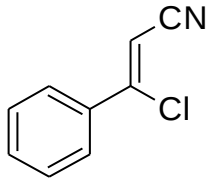
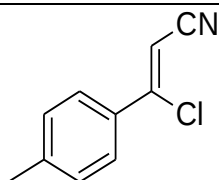
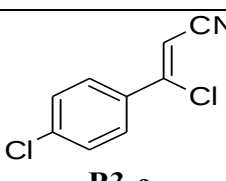
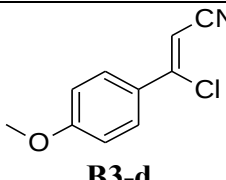
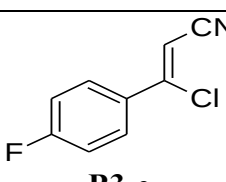
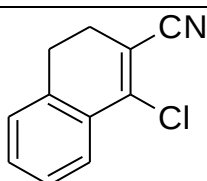
Cette étape est une réaction de déshydratation où l'anhydride acétique joue à la fois le rôle d'agent déshydratant, et de solvant (**Schéma 100**).

**Schéma 100 :** Mécanisme de préparation des β - chloroacrylonitriles

Les rendements obtenus sont de moyens à très bons.

Tableau 3 : Résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des β - chloroacrylonitriles :

Les structures des dérivés β - chloroacrylonitriles ont été identifiées grâce à la RMN H^1 et C^{13} . Nous rapportons dans le tableau 3 les données spectrales de RMN H^1 , C^{13} des β -chloroacrylonitriles **B3 a-f** :

β - Chloroacrylonitriles		Résultats RMN H^1 et C^{13}	Rdt %
 B3-a	H^1 C^{13}	7.48 (m ,3H, 3 $\times$ CH) ; 7.67 (m ,2H, 2 $\times$ CH). 96.27 ; 115.49 ; 126.94 ; 128.76 ; 129.02 ; 131.99 ; 134.26.	93
 B3-b	H^1 C^{13}	2,37 (s, 3H, CH ₃); 5,98 (s, 1H, CH); 7,24 (d, 2H,2CH); 7,56 (d, 2H, 2CH). 21,4; 95,0; 115,7; 127,2; 129,2; 131,4; 142,7; 153,3.	95
 B3-c	H^1 C^{13}	6.01 (s, 1H, CH) ; 7.41 (d, 2H, 2 $\times$ CH); 7.6(d,2H,2 $\times$ CH). 123.74 ; 127.04 ; 127.60 ; 133.98 ; 142.80 ; 147.59 ; 147.84.	96
 B3-d	H^1 C^{13}	3.83 (s, 3H, CH ₃) ; 5.87 (s, 1H, CH) ; 6.88 (d, 2H, 2 $\times$ CH) ; 7.64 (d, 2H, 2 $\times$ CH) 55.56 ; 93.59 ; 114.28 ; 115.91 ; 126.51 ; 128.26 ; 152.81 ; 162.62.	91
 B3-e	H^1 C^{13}	5.91 (s, 1H, CH) ; 7.07 (m ,2H, 2 $\times$ CH); 7.60 (m ,2H, 2 $\times$ CH) 96.15 ; 115.79 ; 116.38 ; 152.04 ; 162.79; 166.84	77
 B3-f	H^1 C^{13}	2.65 (t, 2H, CH ₂) ; 2.9 3 (t, 2H, CH ₂) ; 7.23 (m, 1H, 1CH); 7,36 (m, 2H, 2CH); 7,88 (m, 1H, CH). 26,3; 27,7; 108,0; 117,2; 126,0; 127,3; 127,7; 130,3; 131,0; 136,6; 143,2.	94

B.2.3 a) Interprétation des résultats RMN ^1H et RMN ^{13}C des β - chloroacrylonitriles

En examinant la RMN ^1H des β - chloroacrylonitriles **B3 a-f**, nous remarquons en particulier, la disparition des signaux correspondant aux protons des OH des oximes et CH en position α .

Nous notons toujours la présence du proton CH adjacent à la fonction CN sous forme d'un singulet à environ 5.8 à 6 ppm. **Figure 18**

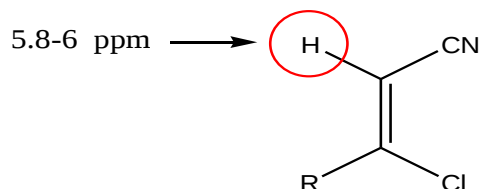


Figure 18 : Les protons H essentiels dans les β - chloroacrylonitriles

Le spectre RMN ^{13}C révèle la présence de 7 pics donc 7 carbones dont un est de la fonction nitriles. Nous avons synthétisé avec succès les β - chloroacrylonitriles. Ils vont servir pour la synthèse 3-amino-5-aryl-2-carboxylate-thiophène (**Schéma 101**).

B. 2.3 Synthèse des 3-amino-2-carboxylate-thiophènes :

Cette étape consiste à faire réagir dans un premier temps le sulfure de sodium sur le β -Chloropropénitrile **B3 a-f**.

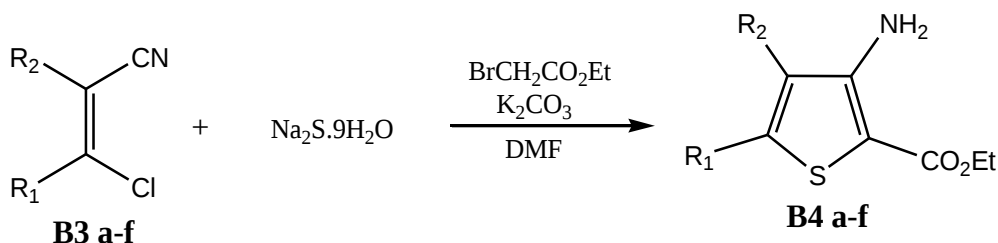


Schéma 101 : Préparation des 3-amino-2-carboxylate-thiophènes

D'après le mécanisme réactionnel : l'anion de sulfure attaque le β -Chloropropénitrile selon une addition de Michael, ce qui conduit à la formation de β -cyanothiols. Dans un second temps, lorsque le bromoacetate d'éthyle est ajouté, il est directement attaqué par ce thiolate lors d'une substitution nucléophile. L'addition de carbonate de potassium, permet la cyclisation conduisant aux 3-amino-2-carboxylate-thiophènes attendus **B4 a-f** (**Schéma 101**, **102**).

Le schéma suivant présente le mécanisme de la réaction de 3-aminothiophène-2-carboxylates d'alkyles.

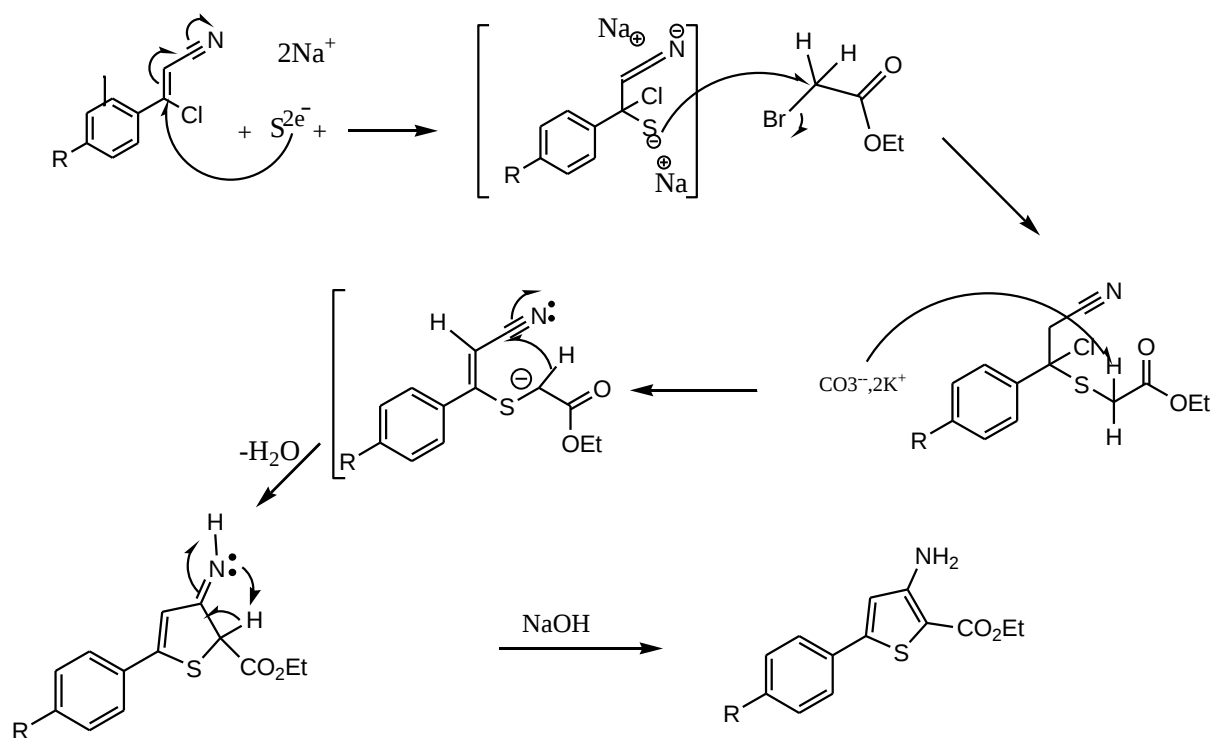
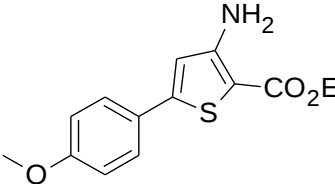
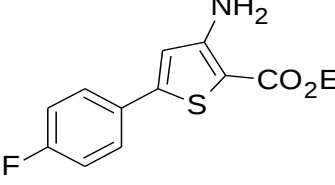
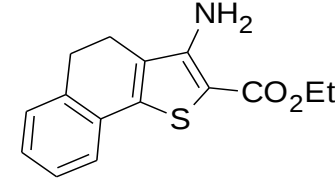


Tableau 4 : Résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des 3-amino-2-carboxylate-thiophènes :

Nous présentons dans le tableau ci-dessous les données spectrales de RMN H^1 et C^{13} des 3-amino-2-carboxylate-thiophènes :

3-amino-2-carboxylate-thiophènes		Résultats RMN H^1 et C^{13}	Rdt %
B4-a	H^1 C^{13}	1.38(t, 3H, CH_3) ; 4.32 (q, 2H, CH_2) ; 6.58(s, 2H, NH_2) ; 6.85 (s, 1H, CH) ; 7.37-7.49 (m, 3H, CH) ; 7.64-7.66 (m, 3H, CH). 14.5 ; 60.1 ; 115.5 ; 125.9 ; 128.9 ; 133.4 ; 148.9 ; 153.9 ; 164.6.	68
B4-b	H^1 C^{13}	1,37 (t, 3H, CH_3) ; 2,39 (s, 3H, CH_3) ; 4.32 (q, 2H, CH_2) ; 5,45 (s, 2H, NH_2) ; 6, 73 (s, 1H, CH) ; 7, 18 (d, 2H, CH) ; 7, 47 (d, 2H, CH) 14,6 ; 21,3 ; 60,0 ; 100,4 ; 115,0 ; 125,8 ; 129,2 ; 130,6 ; 139,0 ; 149,2 ; 154,2 ; 164,7	82
B4-c	H^1 C^{13}	1.34(t, 3H, CH_3) ; 4.27-4.36 (q, 2H, CH_2) ; 6.62(s, 2H, NH_2) ; 7.25 (s, 1H, CH) ; 7.19 (d, 2H, 2 $\times$ CH) ; 7.51 (d, 2H, 2 $\times$ CH). 14.5 ; 60.1 ; 100.9 ; 115.7 ; 126 ; 130 ; 132 ; 134.2 ; 147 ; 165.	83

 B4-d	H^1 C^{13}	$1.35(t, 3H, CH_3)$; $3.82(s, 3H, OCH_3)$; $4.28-4.31(q, 2H, CH_2)$; $6.74(s, 2H, NH_2)$; $6.88(d, 2H, 2 \times CH)$; $7.11(s, 1H, CH)$; $7.53(d, 2H, 2 \times CH)$. 14.5 ; 55.3 ; 60.1 ; 114.3 ; 114.5 ; 116.2 ; 126.2 ; 127.2 ; 149.1 ; 154.3 ; 163 ; 164.6 .	73
 B4-e	H^1 C^{13}	$1.35(t, 3H, CH_3)$; $4.27-4.36(q, 2H, CH_2)$; $5.30(s, 2H, NH_2)$; $6.70(s, 1H, CH)$; $7.05(m, 2H, 2 \times CH)$; $7.53(m, 2H, 2 \times CH)$ $14,5$; $55,3$; $60,1$; $114,3$; $114,5$; $116,2$; $126,2$; $127,2$; $149,1$; $154,3$; $163,0$; $164,6$	80
 B4-f	H^1 C^{13}	$1,37(t, 3H, CH_3)$; $2,19(t, 2H, CH_2)$; $2,97(t, 2H, CH_2)$; $4,32(q, 2H, CH_2)$; $5,43(s, 2H, NH_2)$; $7,22(m, 1H, CH)$; $7,39(m, 1H, CH)$; $7,63(m, 1H, 1H)$; $7,90(m, 1H, CH)$. 14.6 ; 20.8 ; 28.3 ; 60 ; 123.6 ; 126.7 ; 127.1 ; 128.1 ; 128.5 ; 129 ; 130.6 ; 135.5 ; 141.2 ; 151.6 ; 164.9 .	74

B.2.4 a) Interprétation des résultats RMN 1H et RMN ^{13}C des 3-amino-2-carboxylate-thiophènes

Les structures des produits **B4 a-f** ont été élucidées sur la base des données spectrales RMN 1H , ^{13}C .

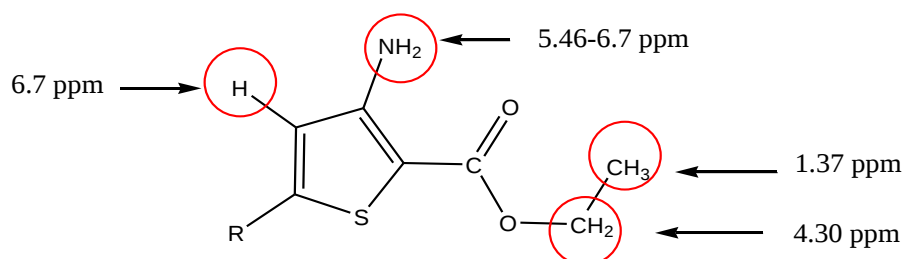


Figure 19: Les protons H essentiels dans les 3-amino-2-carboxylate-thiophènes

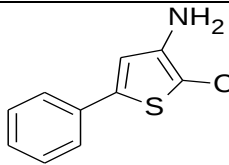
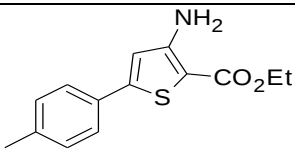
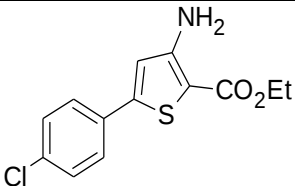
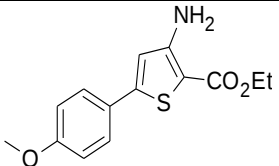
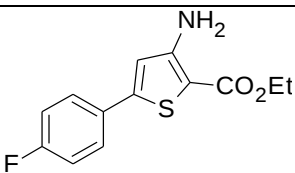
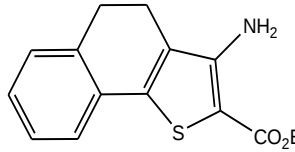
Les -amino-5-aryl-2-carboxylate d'éthyle-thiophène **B4 a-f** se manifestent en RMN 1H par la présence d'un singulet à environ 6.7 ppm attribuable aux CH du cycle thiophénique, un singulet entre 5.46 et 6.7 ppm dû au groupement amine, un triplet à 1.37 ppm dû au groupement méthyle et un quadriplet à 4.30 ppm dû aux protons CH_2 d'alkyle. **Figure 19 (Exemple B4-c Annexe 04)**

Sur le spectre de la RMN ^{13}C , nous remarquons : l'apparition du signal des méthyles équivalent à 14 ppm ; un signal du CH_2 à 60 ppm et un signal du CH thiophénique à environ 100 ppm. **(Exemple B4-c Annexe 05)**

Remarque

Le processus utilisé pour synthétiser les thiophènes est un procédé efficace, mais long. Ce grand nombre d'étapes implique forcément une baisse du rendement final de la synthèse. Effectivement, en faisant le bilan de toutes les étapes nécessaires à la formation des thiophènes, nous nous apercevons malgré l'efficacité de chacune des étapes, que les rendements globaux de toutes ces réactions cumulées, n'ont pas été très élevés (tableau 5).

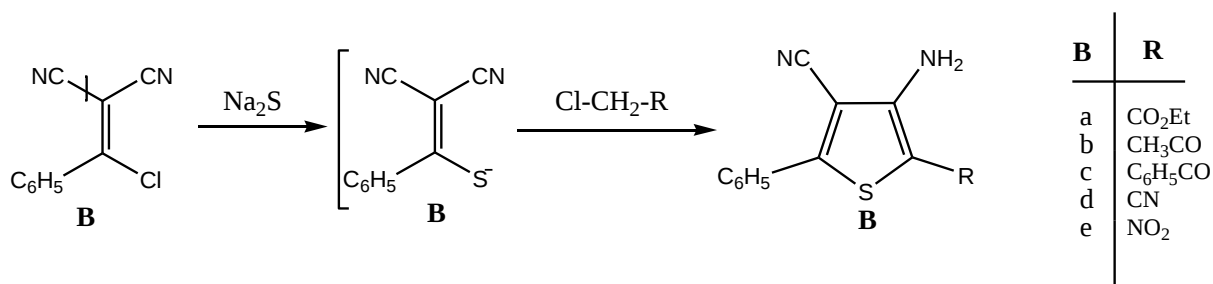
Tableau 5 : le bilan des étapes nécessaires à la formation des thiophènes

produits	Etape1 Rdt %	Etape 2 Rdt %	Etape 3 Rdt %	Etape 4 Rdt %	Rendement globale Rdt %
 B4-a	93	95	93	68	55.8
 B4-b	53	97	95	82	40
 B4-c	89	96	96	83	68
 B4-d	77	94	91	73	48
 B4-e	60	95	77	80	35
 B4-f	90	99	94	74	62

On peut diminuer le nombre d'étapes en remplaçant le système (sulfure de sodium et le bromoacétate d'éthyle) par le thioglycolate d'éthyle directement.

L'utilisation du sulfure de sodium permet l'introduction des substituants divers en position 2 du thiophène comme (CN, NO₂,...) ¹⁶².

Exemple ¹⁶² :



Conclusion

Nous avons reproduit la synthèse des 3-amino-2-carboxylate-thiophènes.

Les rendements obtenus sont assez bien et suffisant pour le reste de la synthèse. Ces composés serviront de précurseurs pour obtenir des molécules cibles.

162. Gewald and U. Hain. ; *Monatshefte fur Chemie* **1992**, 123, 455-459

Chapitre B.3 : Synthèse de tetrahydrothièno[3,2-b]quinoline

Les thiénoquinolines constituent un motif important en chimie hétérocyclique. Ils ont en effet été décrits comme présentant de nombreuses activités biologiques telles que antibactérien,¹⁶³⁻¹⁶⁴ antifongiques,¹⁶⁵ antianaphylactique,¹⁶⁶ anti-arrhythmique, et anti-inflammatoire¹⁶⁷.

Au cours de nos travaux, nous nous sommes également intéressés à une méthode décrite par Ming et Lu¹⁵⁴ permettant de synthétiser, à partir de dérivés Acide anthranilique, les chlorotetrahydroacridine correspondants (**B15-17**). (Schéma 103)

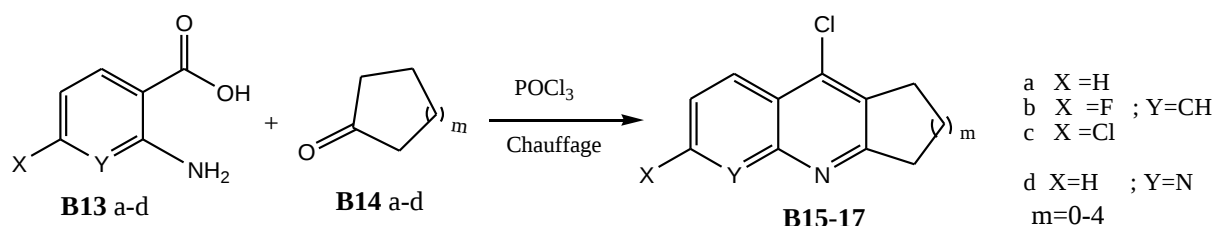


Schéma 103 : Synthèse de dérivés chlorotetrahydroacridine

Nous allons nous inspirer de cette littérature¹⁵⁴ afin de développer à notre tour une nouvelle série des tétrahydrothièno[3,2-b]quinolines.

B.3.1) Synthèse des 3-amino-2- acide carboxylique -thiophènes :

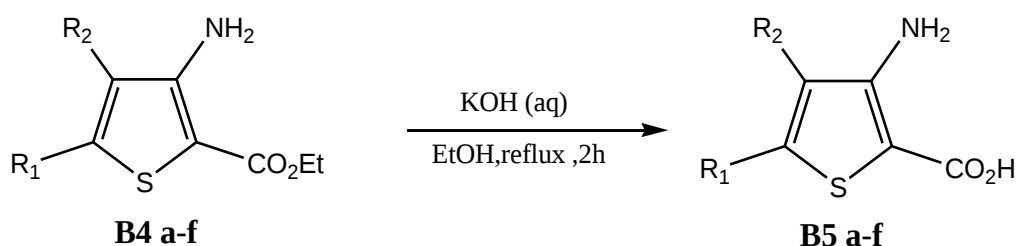


Schéma 104 : Synthèse des 3-amino-2- acide carboxylique -thiophènes

Pour réaliser cette étape, les conditions standards de la saponification sont utilisées (les produits de départ sont dissous dans l'éthanol et saponifiés en présence d'hydroxyde de potassium). Les rendements obtenus sont supérieurs à 70 %. (Schéma 104).

163. A. Abdel-Rahma, A. E. Bakhite Etify, I. Abdel-Moneam Maisa, and A. Mohamed Thana, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **1992**, 21, 73.

164. A. A. Hafez Abdel, A. M. Kamal El Dean, A. A. Hassan, and H. S. El-Kashef, *Bull. Fac. Sci.*, **1994**, 23, 93.

165. A. A. Geies, E. A. Bakhite, and H. S. El-Kashef, *Pharmazie*, **1998**, 53, 686 .

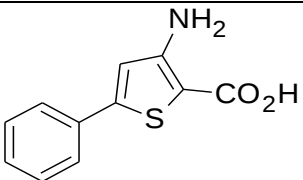
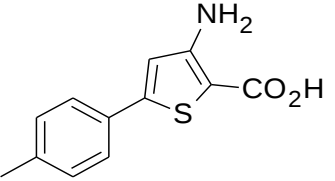
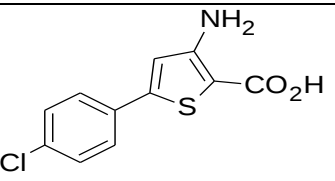
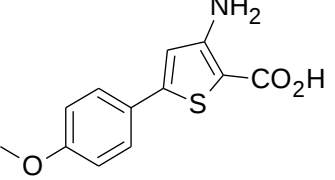
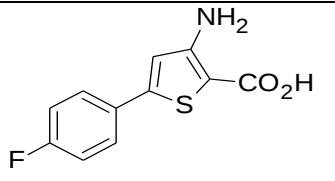
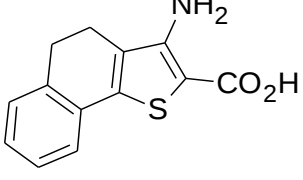
166. G. Wagner, H. Vieweg, and S. Leistner, *Pharmazie*, **1993**, 48, 576 .

167. E. A. Harrison Jr. and K. C. Rice, *J. Heterocyclic Chem.*, **1977**, 14, 909.

154. Ming-Kuan Hu and Chih-Feng Lu Pergamon *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 1815–1818

Tableau 6 : Résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des 3-amino-2- acide carboxylique -thiophènes :

Les résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des 3-amino-2- acide carboxylique -thiophènes sont présentés dans le tableau 6 :

3-amino-2-acide carboxylique -thiophènes		Résultats RMN H^1 et C^{13}	Rdt %
 B5-a	H^1	6.6 (s, 1H, CH) ; 7.1-7.2 (m, 3H, CH); 7.3-7.41 (m, 3H, CH).	71
	C^{13}	98.1; 116.2; 125.4; 128.9; 129.1; 132.9; 146.7; 155.0; 165.2.	
 B5-b	H^1	2,28 (s, 3H, CH_3); 6,88 (s, 1H, CH); 7.21 (d, 2H, 2CH); 7,47 (d, 2H, 2CH).	88
	C^{13}	20,6; 96,8; 117,1; 124,6; 129,6; 131,4; 137,1; 141,5; 146,8; 162,1.	
 B5-c	H^1	6.97 (s, 1H, CH) ; 7.40 (d, 2H, 2 $\times$ CH) ; 7.51 (d, 2H, 2 $\times$ CH).	81
		116,7; 127,2; 129,1; 131,8; 133,3; 145,1; 154,9; 165,2.	
 B5-d	H^1	3.81 (s, 3H, OCH_3) ; 7.21 (s, 1H, CH) ; 6.94 (d, 2H, 2 $\times$ CH) ; 7.49 (d, 2H, 2 $\times$ CH).	80
	C^{13}	55.24 ; 114.5 ; 125.6 ; 126 ; 127 ; 146.94 ; 155.23 ; 159.84 ; 165.2	
 B5-e	H^1	6.91 (s, 1H, CH) ; 7.23 (m, 2H, 2 $\times$ CH); 7.63 (m, 2H, 2 $\times$ CH).	78
 B5-f	H^1	2,60-2,63 (m, 2H, CH_2); 2,85-2,91 (m, 2H, CH_2); 7,18-7,20(m, 3H, 3CH); 7,27-7,32 (m, 1H, CH).	80
	C^{13}	20,4; 28,1; 97,7; 123,0; 127,0; 127,7; 128,2; 128,4; 130,1; 135,4; 138,9; 152,5; 165,80	

B.3.1 a) Interprétation des résultats RMN ^1H et RMN ^{13}C des 3-amino-2-acide carboxylique thiophènes

Les données spectrales de RMN ^1H , ^{13}C des produits **B5 a-f** nous confirment la réaction de saponification de la fonction ester en position 2 des composés thiophéniques.

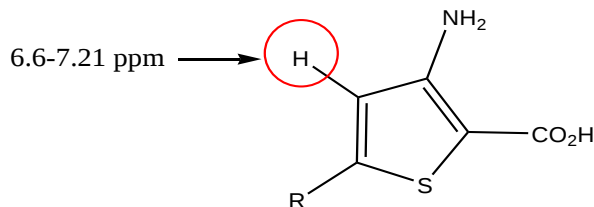


Figure 20 : Les protons H essentiels dans les 3-amino-2-acide carboxylique thiophènes

Ainsi nous remarquons pour les produits **B5 a-f** en RMN, ^{13}C , la disparition des signaux correspondant aux carbones des groupes alkyles des esters. (**Exemple B5-c Annexe 06 et 07**)

B.3.2. Synthèse des tétrahydrothièno[3,2-b]quinolines

Nous avons mis en jeu les 3-amino-2-acide carboxyliques thiophènes **B5 a-e** dans la réaction de cyclisation. Sur ces composés, une seule fonction peut réagir pour cycliser (**Schéma 105**). Cette réaction est sélective puisque seulement la fonction amine réagit et nous obtenons les tétrahydrothièno [3,2-b] quinoline **B6 a-e**.

Les dérivés des acides thiophéniques **B5 a-e** en solution avec la cyclohexanone ont été ajoutés soigneusement à un excès d'oxychlorure de phosphore POCl_3 dans un bain de glace pour éviter l'augmentation brusque de la température. La réaction est ensuite chauffée pendant cinq heures au reflux (**Schéma 105**). Pour le traitement, le solvant est évaporé et le produit attendu est dilué avec EtOAc. Une solution de K_2CO_3 aqueux est ajoutée pour neutralisation, qui sera ensuite lavée dans de la saumure. La phase organique est séchée avec K_2CO_3 anhydre puis concentrée sous vide après filtration.

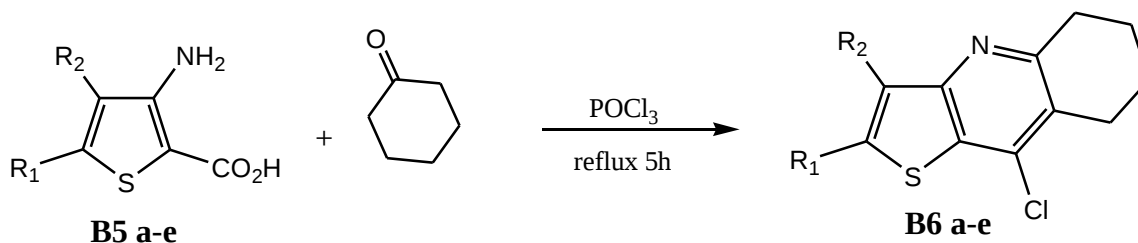


Schéma 105 : Synthèse des tétrahydrothièno[3,2-b]quinolines

Nous avons réalisé les réactions en "one-pot" par l'intermédiaire de la déshydratation rapide suivie de cyclisation et de chlorosubstitution in situ en présence de l'agent de chloruration. Cette réaction nous a permis facilement la synthèse des isostères du chlorure **B6 a-f**

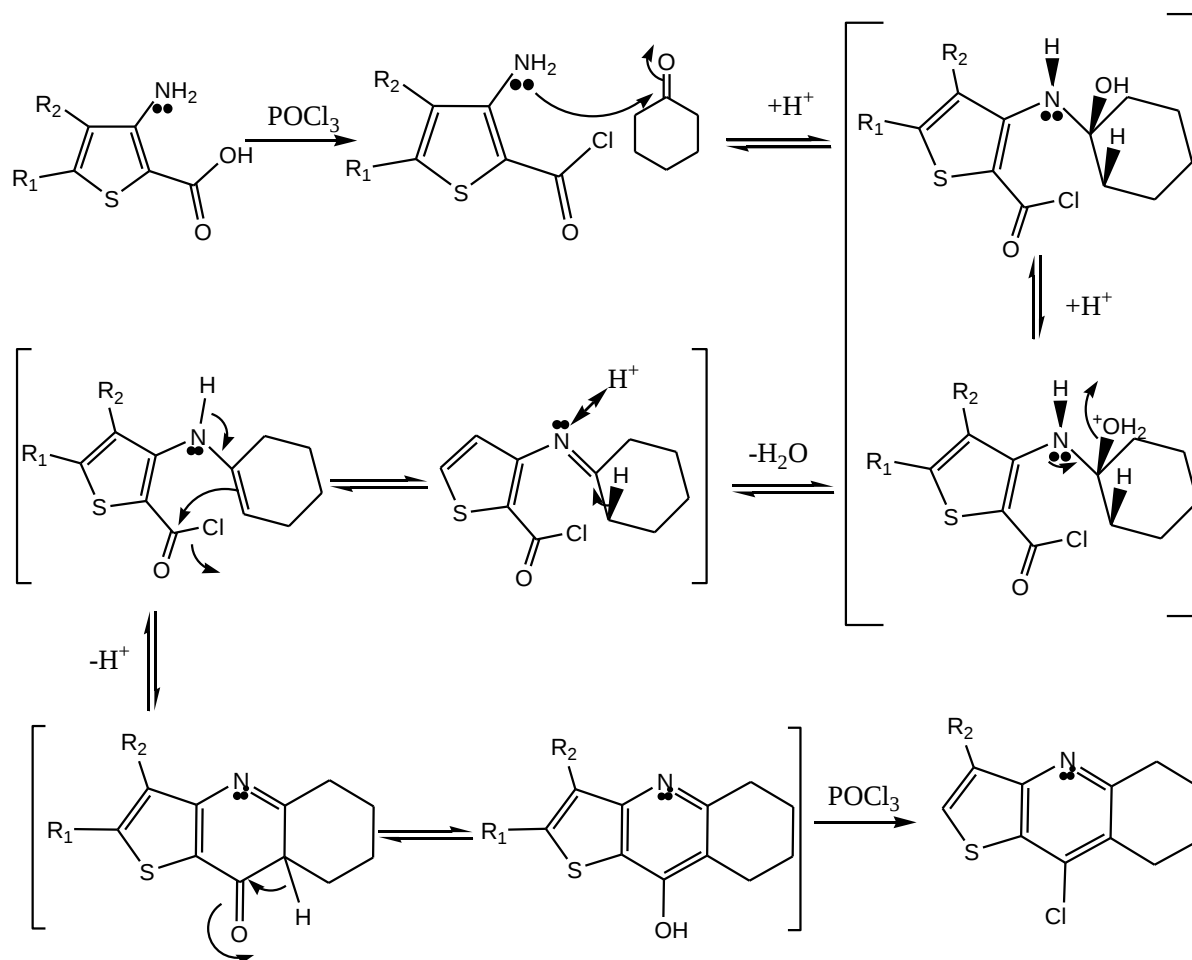
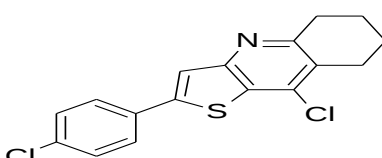
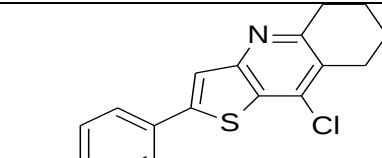
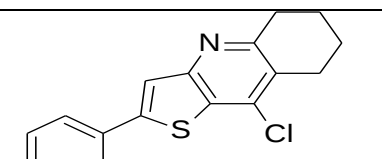


Schéma 106 : Mécanisme de préparation des tétrahydrothièno[3,2-b]quinolines.

Tableau 7 : Résultats RMN ^1H et ^{13}C et les rendements des tétrahydrothièno[3,2-b]quinolines:

Les déplacements chimiques et les attributions des signaux ainsi que les rendements sont présentés dans le tableau 7 :

les tétrahydrothièno[3,2-b]quinolines		Résultats RMN ^1H et ^{13}C	Rdt %
 B6-a	^1H	1.89 (m, 4H, 2CH ₂); 2.89 (m, 2H, CH ₂); 3.01 (m, 2H, CH ₂); 7.57-7.62(m, 3H, 3CH); 7.90-7.93 (m, 3H, 3CH).	55
	^{13}C	23.2; 23.6; 24.7; 29.7; 124.1; 126.3; 128.1; 128.9; 129.3; 136.4; 138.2; 139.1; 144.4; 148.8; 161.9.	
 B6-b	^1H	1.85 (m, 4H, 2CH ₂); 2.88(s, 3H, CH ₃); 2.96 (m, 2H, CH ₂); 3.12 (m, 2H, CH ₂); 7.67 (d 2H, 2CH); 7.91 (d, 2H, 2CH); 8.00 (s, 1H, CH)	69
	^{13}C	21.2; 22.3; 22.7; 30.1; 118.4; 120.1; 124.0; 126.9; 127.5; 135.3; 137.6; 139.1; 139.4; 141.8; 144.1; 161.9.	

 B6-c	H¹	1.87 (m, 4H, 2CH ₂); 2.90 (m, 2H, CH ₂); 3.03 (m, 2H, CH ₂); 7.57 (d, 2H, 2CH); 7.91 (d, 2H, 2CH); 8.04 (s, 1H, CH)	56
	C¹³	21.9; 22.1; 39.2; 41.0; 41.4; 121.5; 126.2; 127.7; 127.8; 129.3; 131.5; 134.0; 136.0; 145.3; 157.5.	
 B6-d	H¹	1.85 (m, 4H, 2CH ₂); 2.90 (m, 2H, CH ₂); 3.03 (m, 2H, CH ₂); 3.88 (s, 3H, OCH ₃); 7.57 (d, 2H, 2CH); 7.85 (s, 1H, CH); 7.91 (d, 2H, 2CH)	71
	C¹³	38.4; 38.8; 40.1; 40.4; 55.2; 112.9; 113.6; 114.4; 121.3; 126.2; 129.1; 132.1; 138.2; 139.3; 156.6; 179.3.	
 B6-e	H¹	1.85 (m, 4H, 2CH ₂); 2.90 (m, 2H, CH ₂); 3.01 (m, 2H, CH ₂); 7.57 (d, 2H, 2CH); 7.89 (d, 2H, 2CH); 8.06 (s, 1H, CH)	61
	C¹³	21.1; 21.6; 39.7; 40.5; 41.4; 121.1; 124.4; 127.7; 127.8; 129.3; 130.5; 134.7; 136.0; 141.3; 157.2 .	

B.3.2 a) Interprétation des résultats RMN ¹H et RMN ¹³C des tétrahydrothièno[3,2-b]quinolines

Les structures des composés **B6-a-e** ont été élucidées grâce aux données de RMN¹H, de RMN¹³C et de masse.

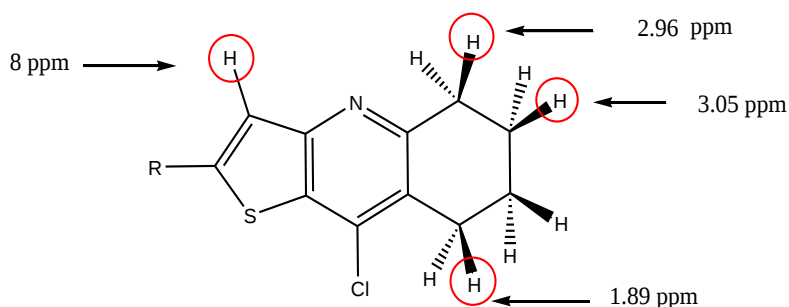


Figure 21: Les protons H essentiels dans les tétrahydrothièno[3,2-b]quinolines

La RMN¹H des tétrahydrothièno[3,2-b]quinolines **B6-a-e**, révèlent essentiellement :

La présence des multiplets à environ 1.89 ,2.96 et 3.05 ppm dûs au groupement CH₂ de cyclohexanone condensé. Ces derniers apparaîtront en RMN¹³C sous forme de quatre signaux qui varient entre 20 à 40 ppm. (**Exemple B6-c Annexe 14 et 15**)

Un singulet à environ 8.00 ppm est dû au CH thiophénique qui apparaît en RMN¹³C sous forme d'un signal à environ 120 ppm. (**Exemple B6-c Annexe 14 et 15**)

Les spectres de masse enregistrés en HRMS indiquent un ion quasi-moléculaire en mode positif en accord avec les formules brutes de chaque composé. **Figure 21(Exemple B6-c Annexe 21)**

Conclusion

Nous venons de voir la préparation du système tétrahydrothièno[3,2-b]quinoline. Ces molécules ont été préparées en quantité suffisamment importante pour la suite de notre étude. Le rendement global de la réaction de condensation varie entre 55 et 71 %.

Chapitre B.4 : Synthèse de 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

De par leur structure et leur réactivité très riche, les thiazolidinones ont fait l'objet de nombreux travaux de recherche ¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Dans la continuité des travaux effectués précédemment, nous nous sommes interrogés sur le possible accès aux molécules comportant un motif thiazolidinone.

Dans notre cas, il s'agit d'une méthode en trois étapes très facilement contrôlable qui consiste à décarboxyler l'acide et le convertir en chloroacétamide, qui est ensuite traitée par un thiocyanate (thiocyanate d'ammonium le plus souvent) au reflux pour donner la thiazolidinone, (schémas 107)

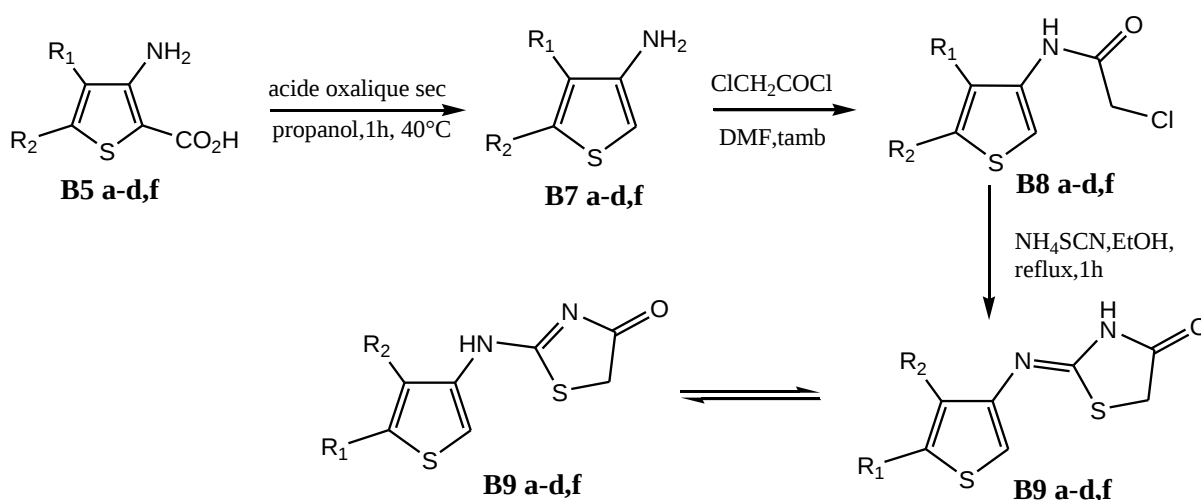


Schéma 107 : Les différentes étapes de synthèse des thiazolidinones

-
168. Denis R. St. Laurent, Qi Gao, Dedong Wu and Michael H. Serrano-Wu *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 1907–1910
169. Yuri V. Ostapiuk a, Mykola D. Obushak , Vasyl S. Matychuk , Marek Naskrent, Andrzej K. Gzella *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 543–545
170. M.A. Metwally, Abdelbasset A. Farahat and Bakr F. Abdel-Wahab *Journal of Sulfur Chemistry* **2010**. 4 , 315–349

B.4.1 Synthèse des 3-amino -thiophènes :

Il existe diverses méthodes de décarboxylation des dérivés thiophéniques

La méthode la plus classique est le chauffage dans la quinoléine en présence de cuivre en poudre .Celle-ci ne peut être envisagée car des lavages acides sont nécessaires pour éliminer les traces de quinoléine, ce qui est incompatible avec la présence de l'amine sur le thiophène.

Une autre méthode consiste à chauffer l'acide à 150°C dans la N,N-diméthylacétamide en présence de carbonate de cuivre basique (malachite).

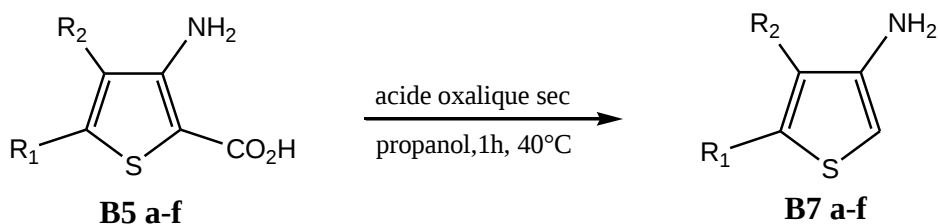


Schéma 108 : Synthèse des 3-amino -thiophènes

Des essais réalisés dans ces conditions n'ont pas permis de décarboxyler nos dérivés.

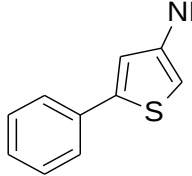
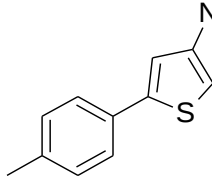
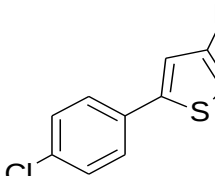
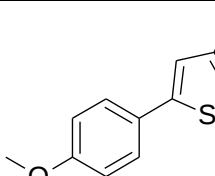
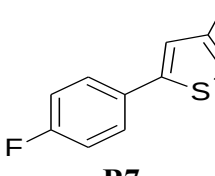
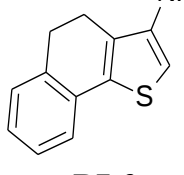
Une troisième méthode décrite par Huddleston¹⁷¹ qui est utilisée pour la décarboxylation d'acide-3-nitro-thiophène carboxylique, réalise la décarboxylation dans le propanol à 40°C pendant 45minute en présence d'acide oxalique sec (**Schéma 108**).

L'utilisation de cette méthode a finalement permis la décarboxylation de nos 3-amino-2-carboxylique- thiophène avec de bons rendements.

171. P.R.Huddleston et al, *synth.commun.* , **1995**,25 ,3729.

Tableau 8: Résultats RMN ^1H et ^{13}C et les rendements des 3-amino-thiophènes :

Le tableau 8 résume tout les résultats RMN ^1H et ^{13}C et les rendements des 3-amino-thiophènes :

les 3-amino-thiophènes		Résultats RMN ^1H et ^{13}C	Rdt %
 B7-a	^1H	6.09 (s, 1H, CH) ; 6.97 (s, 1H, CH) ; 7.24-7.36 (m, 3H, CH); 7.28-7.32 (m, 3H, CH).	91
	^{13}C	94.0 ; 112.6 ; 120.3 ; 122.7 ; 124.0 ; 129.4 ; 138.7 ; 141.5.	
 B7-b	^1H	δ : 2,27 (s, 3H, CH_3); 6,01 (s, 1H, CH); 6,90 (s, 1H, CH); 7,17 (d, 2H, 2CH); 7,40 (d, 2H, 2CH).	98
	^{13}C	20.6; 95.5; 117.0; 124.1; 129.5; 131.4; 136.6; 141.3; 147.9.	
 B7-c	^1H	6.07 (s, 1H, CH) ; 6.97 (s, 1H, CH) ; 7.40 (d, 2H, 2 $\times$ CH) ; 7.51 (d, 2H, 2 $\times$ CH).	95
	^{13}C	97.53 ; 118.06 ; 126.3 ; 128.93 ; 132.98 ; 139.85 ; 147.42 ; 161.41.	
 B7-d	^1H	3.75 (s, 3H, OCH_3) ; 5.89 (s, 1H, CH) ; 6.81 (s, 1H, CH) ; 6.94 (d, 2H, 2 $\times$ CH) ; 7.42 (d, 2H, 2 $\times$ CH).	84
	^{13}C	55,1; 95,5; 114,3; 116,5; 126,0; 126,9; 141,3; 147,4; 158,6; 161,9.	
 B7-e	^1H	6.05 (s, 1H, CH) ; 6.92 (s, 1H, CH) ; 7.20 (m, 2H, 2 $\times$ CH); 7.52 (m, 2H, 2 $\times$ CH).	83
 B7-f	^1H	2.55 (t, 2H, CH_2); 2.84 (t, 2H, CH_2); 6.02 (s, 1H, CH); 7.08-7.21 (m, 4H, 4CH).	90
	^{13}C	21,0; 28,1; 96,1; 121,8; 126,5; 126,8; 127,9; 129,4; 131,4; 134,1; 144,5; 161,6	

B.4.1 a) Interprétation des résultats RMN ^1H et RMN ^{13}C des 3-amino-thiophènes

En examinant la RMN ^1H de nos 3-amino-thiophènes **B7 a-f** nous remarquons en particulier,

l'apparition d'un singulet à environ 6.05 ppm attribué au groupe CH thiophénique en position 2 du thiophène, avec toujours la présence d'un singulet du CH thiophénique en position 4 à 6.9 ppm. **Figure 22 (Exemple B7-c Annexe 08 et 09)**

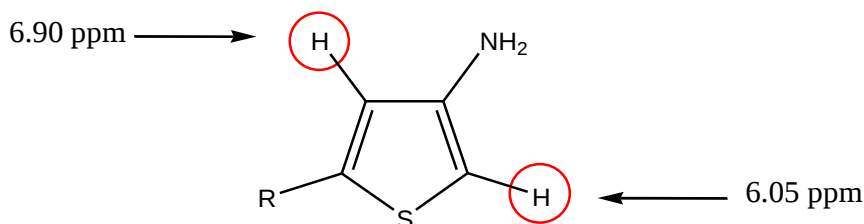


Figure 22 : les protons H essentiels dans les 3-amino-thiophènes

B.4.2 Préparation des 2-chloro N-(3-thiényl) acétamides

Des synthèses similaires des 2-chloro-N(thienyl) acétamide ont été déjà décrites dans la Littérature ¹³⁵. C'est le cas de 2-chloro-N(thiazole)acétamide suivant : (**schéma 109**)



Schéma 109 : Synthèse de 2-chloro-N(thiazole)acétamide

Certains dérivés sont souvent utilisés comme des intermédiaires pour la synthèse de nombreux produits.

Cette réaction résulte de l'action entre les thiophénamines **B7 a-d, f** obtenus précédemment et du chlorure de chloroacétyle en présence de N, N-diméthylformamide (DMF). Cette réaction est rapide et donne de bons rendements

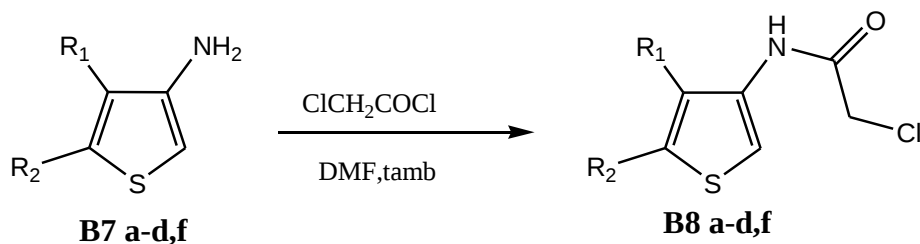
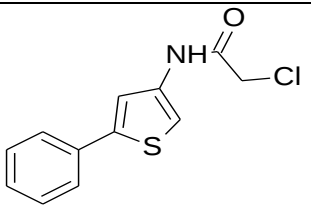
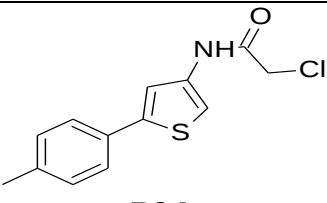
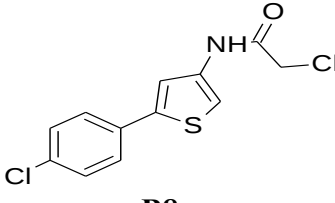
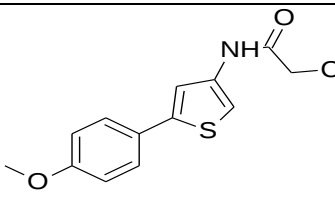
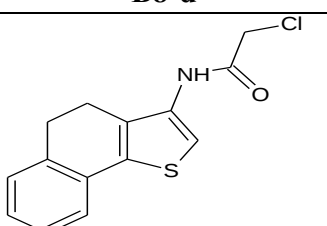


Schéma 110 : Synthèse de des 2-chloro-N(thienyl) acétamide

135. Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incerti, M.; Zani, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 3859-3864.

Tableau 9: Résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des 2-chloro N-(3-thiényl) acétamides:

Les résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des 2-chloro N-(3-thiényl) acétamides sont présentés dans le tableau 9 :

2-chloro N-(3-thiényl) acétamides		Résultats RMN H^1 et C^{13}	Rdt %
 B8-a	H^1	4.24 (s, 2H, CH_2); 7.31 (t, 1H, CH); 7.41 (t, 3H, 3CH); 7.57 (t, 3H, 3CH); 10.71 (s, 1H, NH)	71
	C^{13}	43,0; 109,40; 117,34; 125,07; 127,91; 129,17; 133,27; 136,61; 141,65; 163,97	
 B8-b	H^1	2,37 (s, 3H, CH_3); 4,21 (s, 2H, CH_2); 7,17-7,20 (m, 2H, 2CH); 7,24-7,26 (m, 1H, CH); 7,45-7,48 (m, 2H, 2CH); 8,49 (s, 1H, NH).	56
	C^{13}	20,7; 43,0; 108,8; 116,8; 125,0; 129,7; 130,7; 136,4; 136,5; 141,8; 163,9	
 B8-c	H^1	4,24 (s, 2H, CH_2); 7,43-7,48 (m, 3H, 3CH); 7,55-7,63 (m, 3H, 3CH); 10,73 (s, 1H, NH).	88
	C^{13}	43,3; 109,9; 117,9; 126,6; 129,1; 132,2; 132,3; 136,7; 140,2; 164,0	
 B8-d	H^1	3,76 (s, 3H, CH_3); 4,21 (s, 2H, CH_2); 6,97 (d, 2H, 2CH); 7,27 (s, 1H, CH); 7,43 (s, 1H, CH); 7,50 (d, 2H, 2CH); 10,70 (s, 1H, NH).	62
	C^{13}	43,0; 61,6; 108,3; 114,5; 116,2; 126,0; 126,6; 136,7; 141,7; 159,1; 170,3	
 B8-f	H^1	2,73 (d, 2H, CH_2); 2,88 (d, 2H, CH_2); 4,34 (s, 2H, CH_2); 7,18-7,31 (m, 4H, 4CH); 7,60 (s, 1H, CH); 9,96 (s, 1H, NH).	73
	C^{13}	21,4; 27,9; 43,0; 110,7; 122,2; 127,0; 127,2; 128,0; 130,6; 133,7; 133,8; 133,9; 134,3; 164,6.	

B.4.2 a) Interprétation des résultats RMN 1H et RMN ^{13}C des 2-chloro N-(3-thiényl) acétamides

Les structures des composés **B8 a-d,f** ont été élucidées grâce aux données de RMN 1H , de RMN ^{13}C , et de masse. Ainsi nous remarquons pour les produits **B8 a-d,f** en RMN 1H , l'apparition des signaux correspondant aux protons des groupes CH_2 des acétamides à 4.20 ppm et autres signaux relatifs aux groupes NH observés à environ 10 ppm à l'exception du produit

B8-b ou nous remarquons un blindage du proton NH vers 8.49 ppm. **Figure 23**

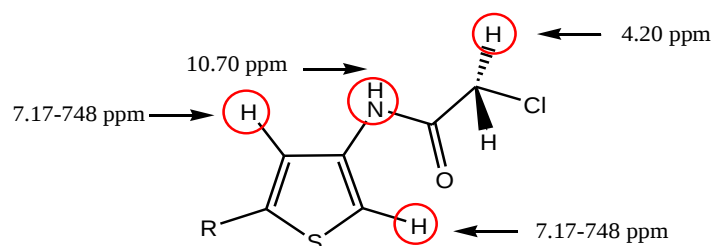


Figure 23 : Les protons H essentiels dans les 2-chloro N-(3-thiényl) acétamides

Les protons des CH thiophéniques se situent à environ 7.17 à 7.48 ppm. **Figure 23**

Notons également l'apparition sur le spectre IR, de la bande attribuable au groupement carbonyle vers 1650 cm^{-1} et la bande du groupement NH vers 3280 cm^{-1} .

B.4.3. Synthèse de 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

Dans la littérature les thiazolidin-4-ones sont obtenus de plusieurs façons :

à partir des thio-urées primaires **B20**, du chloro acétate d'éthyle en présence d'une base comme l'acétate de sodium anhydre ¹⁷²(schéma 111).

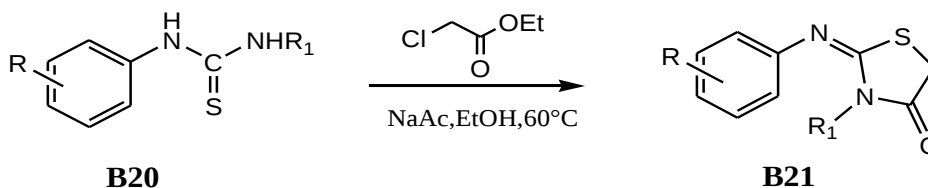


Schéma 111 : Synthèse d'une série des dérivés des thiazolidin-4-ones

à partir des thio-urées toujours en présence de chloroacetyl chloride et d'une base comme le triéthylamine dans le chloroforme ¹⁷³ (schéma 112).

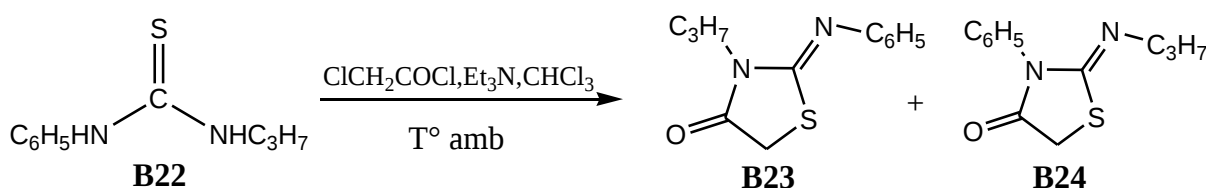


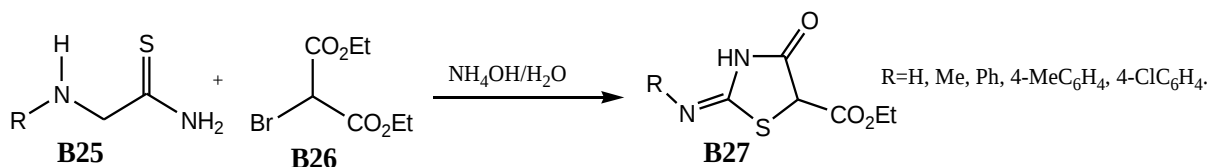
Schéma 112 : Synthèse d'une série de dérivés des thiazolidin-4-ones

ou à partir de la réaction entre le thiocarbamides **B25** avec bromomalonate de diéthyle (schéma 113) ¹⁷⁴.

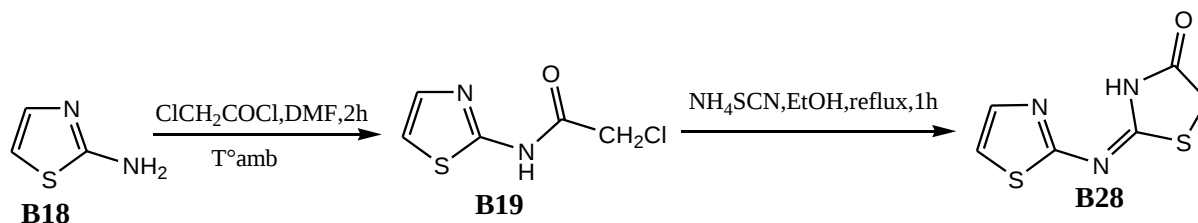
172. Hongyu Zhou, Shuhong Wu, Shumei Zhai, Aifeng Liu, Ying Sun, Rongshi Li., Ying Zhang, Sean Ekins, Peter W. Swaan, O Bingliang Fang, Bin Zhang, and Bing Yan. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1242

173. Rosaria Ottana et al. *Bioorganic . Medicinal. Chemistry* **2005**, 13, 4243.

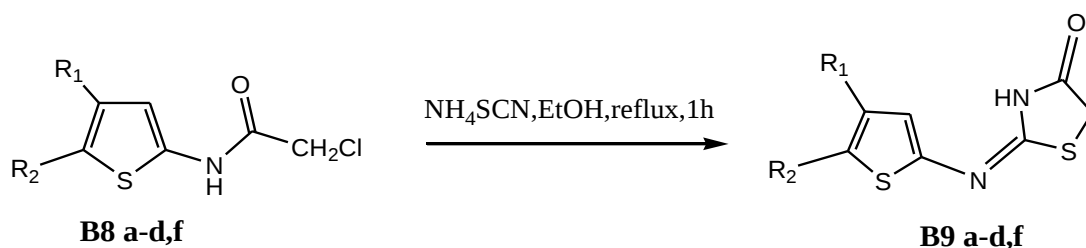
174. Chande, M.S.; Ambhaikar, S.B. *Indian J. Chem.* **1996**, 35B, 373–376; *Chem. Abstr.* **1996**, 124, 289343.



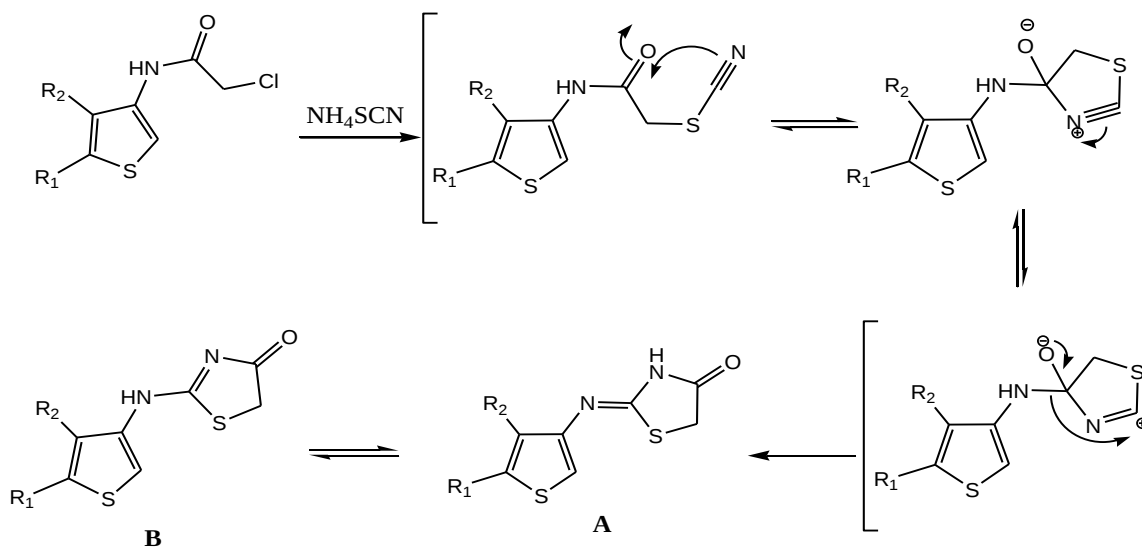
et à partir des acétamides en présence de thiocyanate d'ammonium ¹³⁵ (schéma 114).



Nous allons nous inspirer de cette littérature afin de développer à notre tour une nouvelle série de thiazolidinones. (schéma 115).



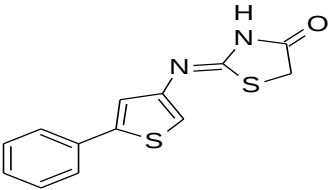
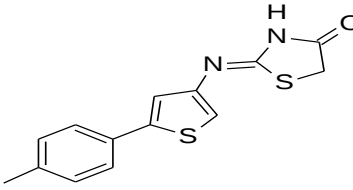
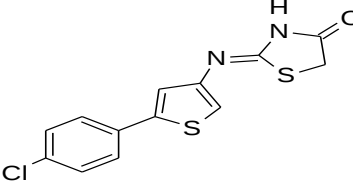
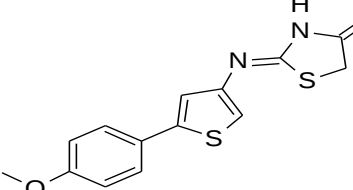
La réaction de chloroacétamides avec l'isothiocyanate d'ammonium en présence d'éthanol conduit aux thiazolidinones avec de bons rendements (schéma 115 et 116 /Tableau 9 / composés B9 a-d,f)

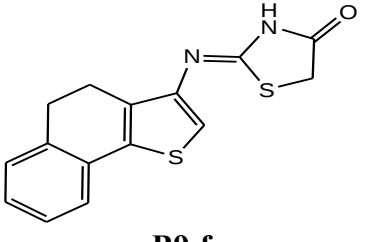


Etude RMN : Discussion sur les deux formes possibles des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones. Le thiazolidinone pourrait exister sous les deux formes de **Schéma 116**, toutefois, une étude de RMN ^1H nous a conduit à considérer que la forme A est la seule forme existante. Tout d'abord, la valeur de déplacement élevée du proton du NH, nous conduit à supposer que le proton est dans le voisinage du carbonyle. En outre, le signal correspondant du proton du CH_2 du motif thiazolidinone apparaît comme un doublet en raison du couplage avec le NH, ce qui n'est pas possible pour la forme B. Enfin une analyse en HMBC a montré que l'hydrogène de NH est uniquement en corrélation avec l'atome de carbone CH_2 et non pas avec les atomes de carbones aromatiques du motif thiophénique. Ces analyses et interprétations nous ont permis de confirmer que l'isomère A seul a été isolé dans le cadre de nos travaux.

Tableau 10: Résultats RMN ^1H , C^{13} et les rendements des 2-thiénylimino-1,3- thiazolidin-4-ones :

Nous représentons sur le tableau suivant les Résultats RMN ^1H , C^{13} et les rendements des 2-thiénylimino-1,3- thiazolidin-4-ones :

2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones		Résultats RMN ^1H et C^{13}	Rdt %
 B9-a	^1H	4,01 (d, 2H, CH_2); 7,01 (s, 1H, CH); 7,27-7,46 (m, 4H, 4CH); 7,58-7,63 (m, 2H, 2CH); 11,55 (s, 1H, NH).	58
	C^{13}	35,0; 111,3; 117,5; 120,3; 125,0; 129,1; 133,1; 137,0; 142,3; 177,5; 188,0.	
 B9-b	^1H	2,30 (s, 3H, CH_3); 4,01 (d, 2H, CH_2); 6,96 (s, 1H, CH); 7,19-7,24 (m, 2H, 2CH); 7,41-7,55 (m, 3H, 3CH); 11,53 (s, 1H, NH).	48
	C^{13}	20,7; 34,9; 110,7; 117,0; 119,7; 125,0; 129,7; 130,5; 137,5; 142,4; 177,4; 187,8.	
 B9-c	^1H	4,02 (d, 2H, CH_2); 7,03 (s, 1H, CH); 7,30 (s, 1H, CH); 7,43-7,49 (m, 2H, 2CH); 7,61-7,65 (m, 2H, 2CH); 11,67 (s, 1H, NH).	46
	C^{13}	39,6; 111,8; 121,0; 126,8; 129,2; 132,0; 132,5; 137,1; 141,3; 177,8; 187,9.	
 B9-d	^1H	3,76 (s, 3H, CH_3); 4,02 (d, 2H, CH_2); 6,92-7,00 (m, 2H, 2CH); 7,14 (s, 1H, CH); 7,33 (s, 1H, CH); 7,51-7,56 (m, 2H, 2CH); 11,75 (s, 1H, NH).	90
	C^{13}	18,5; 55,2; 110,1; 114,5; 119,1; 126,1; 126,5; 136,8; 142,3; 159,1; 177,5; 188,0.	

 B9-f	¹H	2,57 (t, 2H, CH ₂); 2,87 (t, 2H, CH ₂); 3,98 (d, 2H, CH ₂); 6.93 (s, 1H, CH); 7,13-7,35 (m, 4H, 4CH); 11,76 (s, 1H, NH).	74
	¹³C	21,6; 28,0; 34,7; 122,0; 122,1; 127,0; 127,2; 128,1; 130,8; 132,8; 134,2; 134,4; 134,8; 175,7	

B.4.3 a) Interprétation des résultats RMN ¹H et RMN ¹³C des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

Les structures des produits **B9 a-d,f** ont été identifiées grâce à la RMN¹H, ¹³C et la masse.

Sur la RMN¹H des thiazolidinones **B9 a-d,f**, on remarque surtout la présence d'un doublet à 4 ppm dû au groupement CH₂ des thiazolidinones, un singulet déblindé du groupement NH de la même cycle à environ 11.5 ppm. **Figure 24 (Exemple B9-c Annexe 16)**

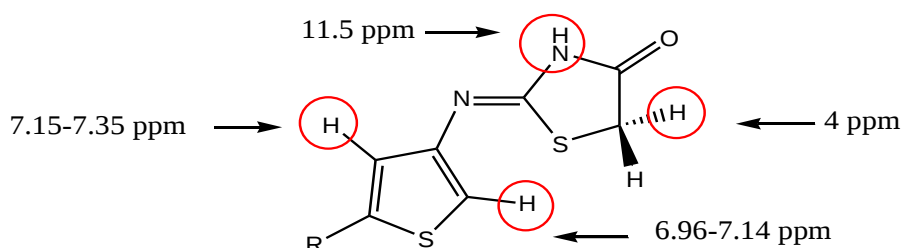


Figure 24 : Les protons H essentiels dans les 1,3-thiazolidin-4-ones

En effet, sur la RMN¹³C, on observe alors pour les produits **B9 a-d,f** l'apparition du signal des méthyles du cycle thiazolidinone qui varient entre 35 à 55 ppm selon les produits, un signal du carbone thiourique des thiazolidinone vers les 177 ppm et un signal du carbonyle de la même cycle vers 187 ppm. **(Exemple B9-c Annexe 17)**

L'analyse des spectres IR des produits **B9 a-d,f** révèle l'apparition de la bande CO des thiazolidinone, située vers 1600 cm⁻¹ et l'apparition de celle du groupement NH vers 3000 cm⁻¹.

La spectroscopie de masse nous a confirmé les résultats et elle nous a donné les mêmes valeurs telles qu'on a calculé théoriquement. **(Exemple B9-c Annexe 22)**

Conclusion

Nous avons réussi à synthétiser des thiazolidinones avec de bons rendements à partir des chloroacétamides. Nous avons modifié le traitement ce qui permet d'obtenir plus rapidement les produits finaux.

Chapitre B.5 : Synthèse des thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles :

Nous avons donc vu qu'il était possible de synthétiser des thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles à partir des isothiocyantothiophènes et pour cela nous avons poursuivi nos recherches bibliographiques dans la synthèse des thiéno-thiazoles. Pour se faire nous nous sommes basés sur le schéma réactionnel ci-dessous (**Schéma 117**), qui résume les différentes voies d'accès possibles aux molécules cibles.

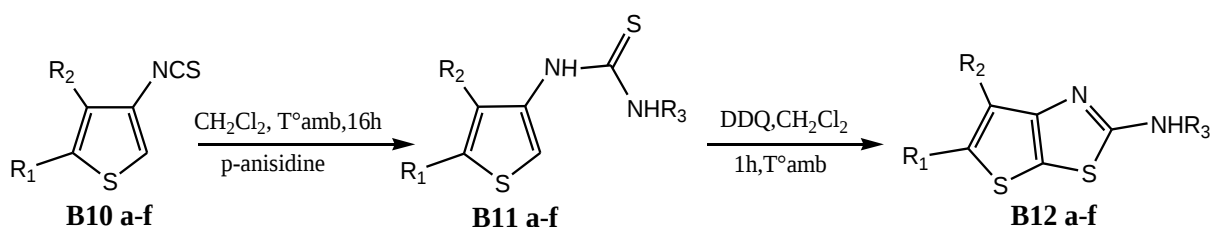


Schéma 117 : Schéma réactionnel de synthèse des thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles

B.5.1 Synthèse des 3-isothiocyantothiophènes

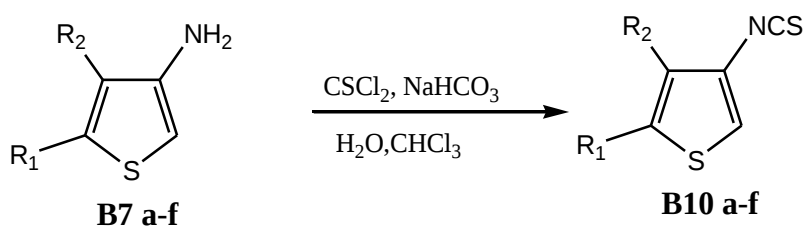


Schéma 118 : Synthèse des 3-isothiocyantothiophènes

Plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature afin de préparer les différents isothiocyanates. La majorité utilise des thiocyanates, du sulfure de carbone ou du thiophosgène¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. La méthode qui fait réagir du thiophosgène sur les amines primaires est la plus directe pour préparer les isothiocyanates¹⁷⁸ (**Schéma 118,119**).

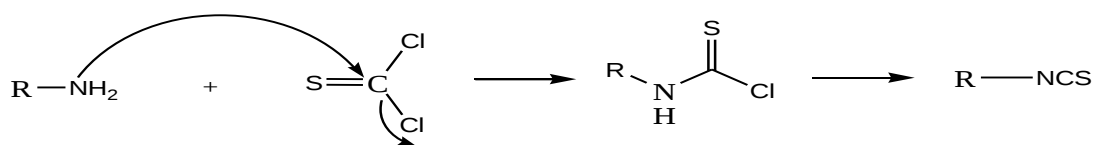


Schéma 119 : Mécanisme réactionnel pour la synthèse des 3-isothiocyantothiophènes

Les amines primaires réagissent sur le thiophosgène pour donner des chlorures de thiocarbamoyles instables qui conduisent ensuite aux isothiocyanates correspondants (**Schéma 119**).

175. Mukerjee, A.K ; Ashare, R. *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1.

176. Sharma, S. *Sulfur Reports*, **1989**, 8, 327.

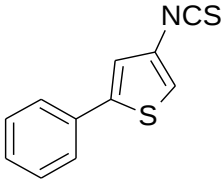
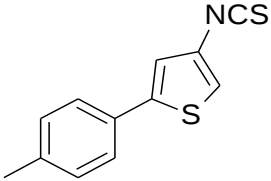
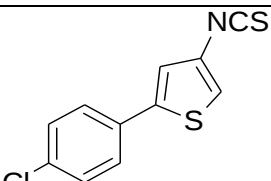
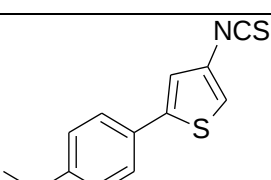
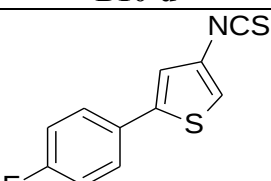
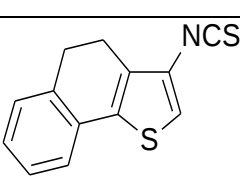
177. Michael, G. Lars K. Ulf N. Markus, P.Reik, L.Norman, Koglin, and Kurt, E. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5437.

178. Sontagati, A et al. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 937

Nous avons réussi à synthétiser les produits **B10 a-e** avec la méthode citée ci-dessus .Cette méthode permet d'obtenir les isothiocyanates avec de bon rendements **tableau 11**.

Tableau 11: Résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des 3-isothiocyanatothiophènes:

Les résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des 3-isothiocyanatothiophènes sont présentés dans le tableau **11** :

3-isothiocyanatothiophènes		Résultats RMN H^1 et C^{13}	Rdt %
 B10-a	H^1	δ 7.09 (s, 1H, CH) ; 7.17 (s, 1H, CH) ; 7.33-7.43 (m, 3H, CH); 7.53-7.57 (m, 3H, CH).	78
	C^{13}	97,2; 117,5; 124,6; 127,3; 129,0; 134,1; 141,3; 147,1; 161,3.	
 B10-b	H^1	2,30 (s, 3H, CH_3); 7,20 (d, 2H, 2CH); 7,50(s, 1H, CH); 7,54-7,56 (d, 2H, CH_2) ; 7,69 (s, 1H, CH).	58
	C^{13}	20,6; 120,5; 121,0; 123,2; 125,1; 126,3; 129,7; 132,9; 138,0; 143,0.	
 B10-c	H^1	7.02 (s, 1H, CH) ; 7.06 (s, 1H, CH) ; 7.31 (d, 2H, 2 $\times$ CH) ; 7.40 (d, 2H, 2 $\times$ CH).	80
	C^{13}	119.2 ; 120.8 ; 126.88 ; 127.97 ; 129.28 ; 129.28 ; 129.62 ; 131.55 ; 134.40 ; 143.21.	
 B10-d	H^1	3.88(s, 3H, CH_3) ; 6. 90 (s, 1H, CH) ; 6.94 (s, 1H, CH) ; 7.04 (d, 2H, 2 $\times$ CH) ; 7.45 (d, 2H, 2 $\times$ CH).	80
	C^{13}	55,4; 114,5; 118,0; 119,4; 125,9; 127,0; 127,6; 131,1; 144,6; 160,0; 143,2	
 B10-e	H^1	7.13 (s, 1H, CH) ; 7.54 (s, 1H, CH) ; 7.06 (m ,2H, 2 $\times$ CH); 7.49 (m ,2H, 2 $\times$ CH).	75
	C^{13}	97,5; 118,1; 126,3; 129,0; 131,5; 132,3; 139,8; 147,4; 161,2	
 B10-f	H^1	2,83 (t, 2H, CH_2); 2,96 (t, 2H, CH_2); 7 (s,1H, CH); 7,25 (d, 2H, CH_2); 7,32 (d, 2H, 2CH);	62
	C^{13}	21,6; 28,3; 117,1; 122,6; 126,5; 127,3; 127,8; 128,5; 130,4; 133,5; 134,5; 136,3.	

B.5.1 a) Interprétation des résultats RMN ^1H et RMN ^{13}C des 3-isothiocyanatothiophènes

Sur les spectres RMN ^1H des thiocyanatothiophènes **B10 a-e**, on remarque en particulier, l'apparition des CH thiophénique qui se manifeste sous forme de singulet et qui résonne entre 6.9 ppm et 7.5 ppm. (**Exemple B10-c Annexe 10**)

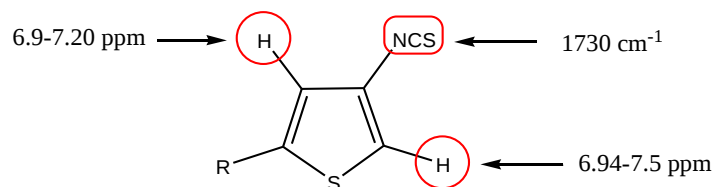


Figure 25 : Les protons H essentiels dans les 3-isothiocyanatothiophènes

Les résultats des spectres IR nous a montré une bande caractéristique variante entre 1560 et 1730 cm^{-1} et qui correspond aux $\text{N}=\text{C}=\text{S}$. Nous pouvons à cet instant envisager la préparation des thiourées.

B.5.2 Synthèse de N-(3-thienyl) thiourée.

Plusieurs méthodes de synthèse des dérivés thio-urées sont décrites dans la littérature¹⁷⁹⁻¹⁸². Ces dérivés présentent diverses activités biologiques dans le domaine pharmacologique comme agent antifongique par exemple, mais ils peuvent être utilisés aussi comme insecticides, herbicides ou voire même comme régulateur des croissances des plantes.

La thio-urée est obtenue par une addition entre un dérivé aminé et un isothiocyanate.

Nous avons choisi pour la synthèse de nos thio-urées la même méthode qui est décrite dans la Littérature¹⁷⁹ (**schéma 120**) puisqu'elle est simple et se fait à température ambiante.

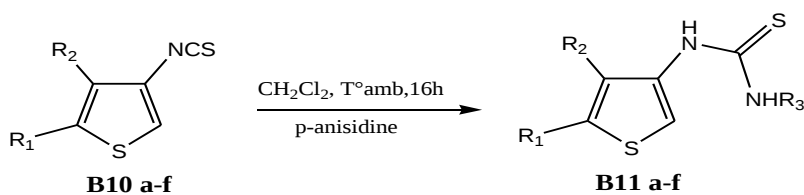


Schéma 120 : Synthèse de N-(3-thienyl) thiourée **B11 a-f**

Différentes méthodes de synthèse de thio-urée sont décrites dans la littérature. Ceci s'explique par le fait que ce type de molécule présente des propriétés pharmacologiques comme les antiviraux et les antifongiques¹⁸³.

179. M. L. Xiao ; F. H. Chen ; Z. J. Chen; B. S. Guo; X. H. Lv; W. M. Tang. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, 18, 258-260.

180. Sohail, S.; Naghmana, R.; Muhammad, A.; Rizwan, H.; Peter, J. *Eur. J. Chem.* **2010**, 3, 221-227

181. Maddani, . M.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2327-2332

182. Robert, A. B. ; David, A. P. *Org. Lett.*, **2000**, 20, 3237-3240.

183. Yan, Lu. Fengling, C. JingFan. YingYang. Xiao junYao. Jian ping Li *Journal of Luminescence* **2009**, 129,734

Nous avons choisi d'utiliser comme exemple le para-anisidine pour former les thio-urées.

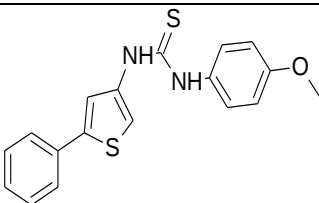
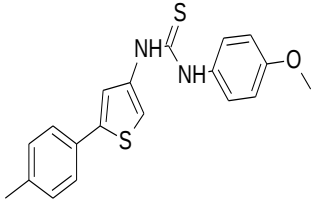
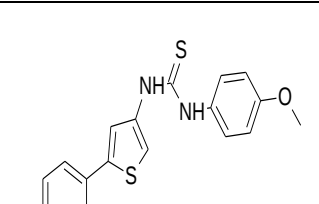
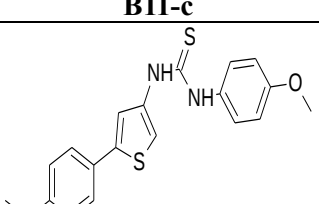
Nous nous sommes inspiré du mode opératoire d'une publication¹⁸⁶ pour mettre en œuvre une façon de synthétiser les thio-urées.

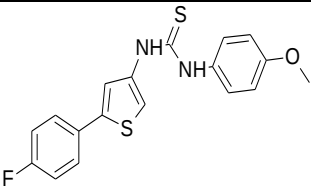
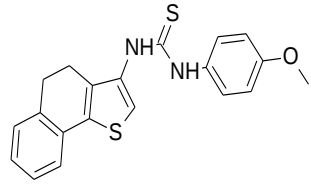
Cette méthode consiste à faire réagir les isothiocyanates et le p-anisidine dans le dichlorométhane (**Schéma 120**).

L'avantage de cette méthode d'une part elle se fait à température ambiante .et d'autre part les rendements sont quantitatifs. Ceci a été confirmé par l'expérience, puisque les rendements pour cette réaction ont souvent dépassé les 80 %, à l'exception du produit **B11-b**, Tableau 12

Tableau 12: Résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des *N*-(3-thienyl) thioureas:

Nous présentons dans le tableau ci-dessous les résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des *N*-(3-thienyl) thioureas.

<i>N</i> -(3-thienyl) thioureas		Résultats RMN H^1 et C^{13}	Rdt %
 B11-a	H^1	3,73 (s, 3H, CH_3); 6,88 (d, 2H, 2CH); 7,30 (m, 3H, 3CH); 7,38 (m, 2H, 2CH); 7,52 (s, 1H, CH); 7,58 (d, 2H, 2CH); 7,61 (s, 1H, CH); 9,69 (s, 1H, NH); 9,95 (s, 1H, NH).	83
	C^{13}	55,2; 112,9; 113,7; 121,2; 126,1; 126,6; 129,1; 131,9; 132,1; 132,4; 138,3; 139,3; 156,6; 179,3.	
 B11-b	H^1	2,30(s, 3H, CH_3); 3,6 (s, 3H, OCH_3); 6,85 (d, 2H, 2CH); 7,22 (d, 2H, 2CH); 7,31 (d, 2H, 2CH); 7,46 (s, 1H, CH); 7,48(d, 2H, 2CH); 7,60(s, 1H, CH); 9,62 (s, 1H, NH); 9,86 (s, 1H, NH).	40
	C^{13}	20,7; 55,2; 111,7; 113,6; 114,5; 120,0; 124,9; 126,1; 129,6;130,8; 132,0; 137,2;138,0; 141,0; 156,5; 179,2.	
 B11-c	H^1	3.88(s, 3H, CH_3); 6.88 (d, 2H, 2 $\times$ CH); 7.29 (d, 2H, 2 $\times$ CH); 7.44 (d, 2H, 2 $\times$ CH); 7.6 (d, 2H, 2 $\times$ CH); 7. 55 (s, 1H, CH) ; 7.56 (s, 1H, CH) ; 7.60 (d, 2H, 2 $\times$ CH) ; 9.64(s, 1H, NH) ; 9.86 (s, 1H, NH) .	95
		55,2; 112,2; 113,7; 120,5; 125,0; 126,0; 127,7; 129,1; 132,0; 130,5; 138,2; 140,7;156,5; 179,2.	
 B11-d	H^1	3.73(s ,3H, CH_3) ; 3.77(s ,3H, CH_3) ; 6.88 (d, 2H, 2 $\times$ CH) ; 6.95 (d, 2H, 2 $\times$ CH) ; 7. 29 (s, 1H, CH) ; 7. 38 (s, 1H, CH) ; 7.52 (d, 2H, 2 $\times$ CH) ; 9.54(s, 1H, NH) ; 9.78 (s, 1H, NH).	89
	C^{13}	54,9; 55,5; 111,1; 113,6; 114,2; 114,5; 119,4; 126,1; 126,3; 132,0; 138,0; 140,8;156,6; 158,9; 179,2.	

 B11-e	H¹	3,88 (s, 3H, CH ₃); 6,88 (d, 2H, 2CH); 7,25 (d, 2H, 2CH); 7,30 (m, 2H, 2CH); 7,48 (s, 1H, CH); 7,60 (m, 3H, 3CH); 9,65 (s, 1H, NH); 9,89 (s, 1H, NH).	95
	C¹³	55,2; 112,3; 113,6; 114,5; 115,8; 116,2; 120,7; 125,9; 126,0; 127,0; 127,1; 130,1; 130,2; 132,0.	
 B11-f	H¹	2,70 (t, 2H, CH ₂); 2,88 (t, 2H, CH ₂); 3,73 (s, 3H, CH ₃); 6,87 (d, 2H, 2CH); 7,15 (d, 2H, 2CH); 7,22 (d, 2H, 2CH); 7,29 (d, 2H, 2CH); 9,29 (s, 1H, NH); 9,60 (s, 1H, NH).	95
	C¹³	22,0; 28,0; 55,2; 113,6; 121,9; 126,0; 126,1; 127,0; 128,0; 130,9; 133,6; 133,8; 134,3; 135,9; 156,5; 180,0.	

B.5.2 a) Interprétation des résultats RMN ¹Het RMN ¹³C des N-(3-thienyl) thiourées

Les structures de thio-urées désirées. **B11 a-f** ont été déterminées grâce aux données spectrales de la RMN¹H, RMN¹³C et spectroscopie de masse.

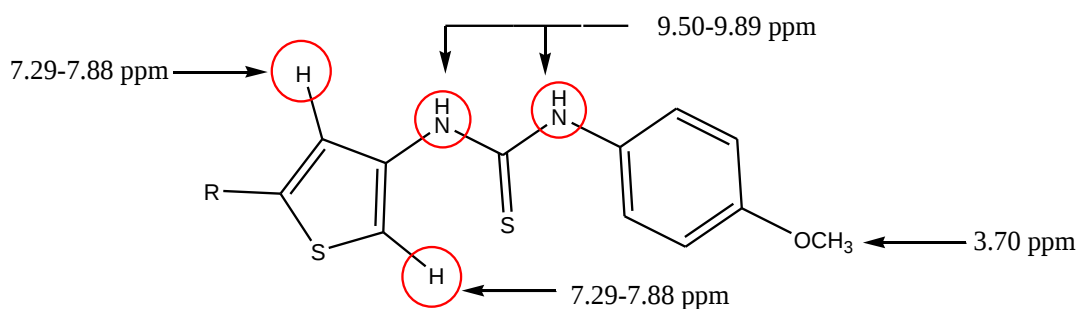


Figure 26 : Les protons H essentiels dans les N-(3-thienyl) thiourées

En effet, sur le spectre de RMN¹H, nous remarquons, en particulier, l'apparition du signal dû aux protons du groupement methoxy(OCH₃) de p-anisidine sous forme d'un singulet vers 3.70 ppm. Les CH thiophéniques apparaissent sous forme d'un singulet qui résonne entre 7.29 à 7.88 ppm. (**Exemple B11-c Annexe 12**)

Les protons NH-CS-NH des thio-urées apparaîtront sous forme de singulets vers 9.50 à 9.89 ppm. **Figure 26 (Exemple B11-c Annexe 12)**

Notons que le spectre RMN¹H des produits met en évidence exclusivement les signaux relatifs aux protons aromatiques sous forme de doublets ou multiplets dépendant des groupements aryles en position 5 des thiophènes qui sont situés en général entre (6.88 – 7.60 ppm). **Figure 26.** De même sur le spectre RMN ¹³C, la présence des signaux situés à 55 ppm et 179 ppm attribués respectivement aux OCH₃ et CS confirment également l'obtention du produit. (**Exemple B11-c Annexe 13**)

Les spectres IR confirment la présence des bandes caractéristiques qui se situent à environ 1100

et 3150cm⁻¹, correspondantes à la fonction C=S et NH des thio-urées

B.5.3 Synthèse des thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles :

Parallèlement à la synthèse de thiazolidin-4-one, nous nous sommes intéressés aux autres molécules bicycliques obtenues à partir des thio-urée synthétisées (**Schéma 121**) .

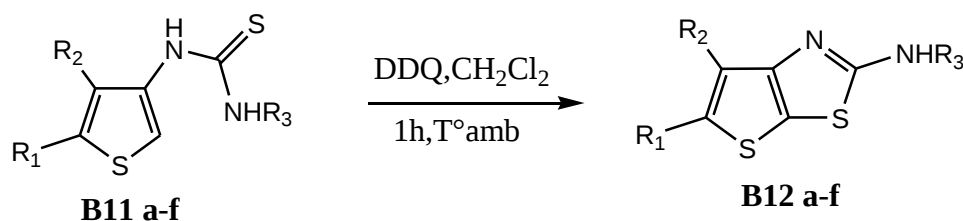


Schéma 121 : Synthèse des thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles **B12 a-f**

Une nouvelle méthode a été développée¹⁵⁵ pour la synthèse de benzothiazoles par la cyclisation intramoléculaire de thio-formanilides en utilisant le DDQ dans CH₂Cl₂ à température ambiante (**Schéma 122**).

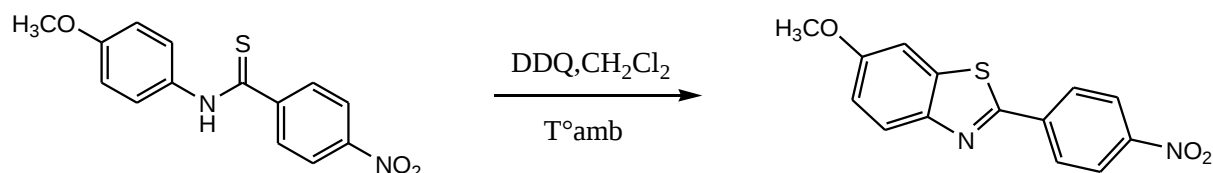


Schéma 122 : cyclization des thioformanilides

Toutefois, cette méthode souffre de limitations telles que les difficultés rencontrées dans la synthèse simple (**Schéma 123**).¹⁸⁴

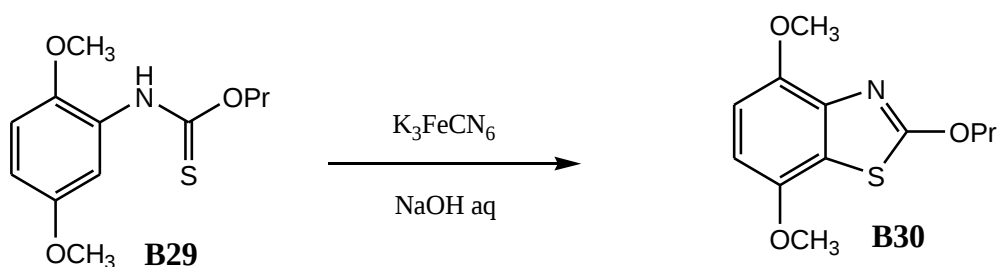


Schéma 123 : Synthèse des benzothiazoles **B30**

155. D. Subhas Bose and Mohd. Idrees *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 669–672

184. Valerie B et al, *Euro. J. of Med. Chem.*, **1999**, 34, 1053

Mécanisme

Un mécanisme proposé pour la réaction de la cyclisation par le DDQ est présentée en schéma ci dessous. La thio-urée peut exister en tant que thioiminol, qui réagit avec DDQ pour produire thiyl radical. La suite, c'est la cyclisation radicalaire homolytique 1,5 suivie par aromatisation du radical intermédiaire pour donner thiénothiazole (**Schéma 124**).

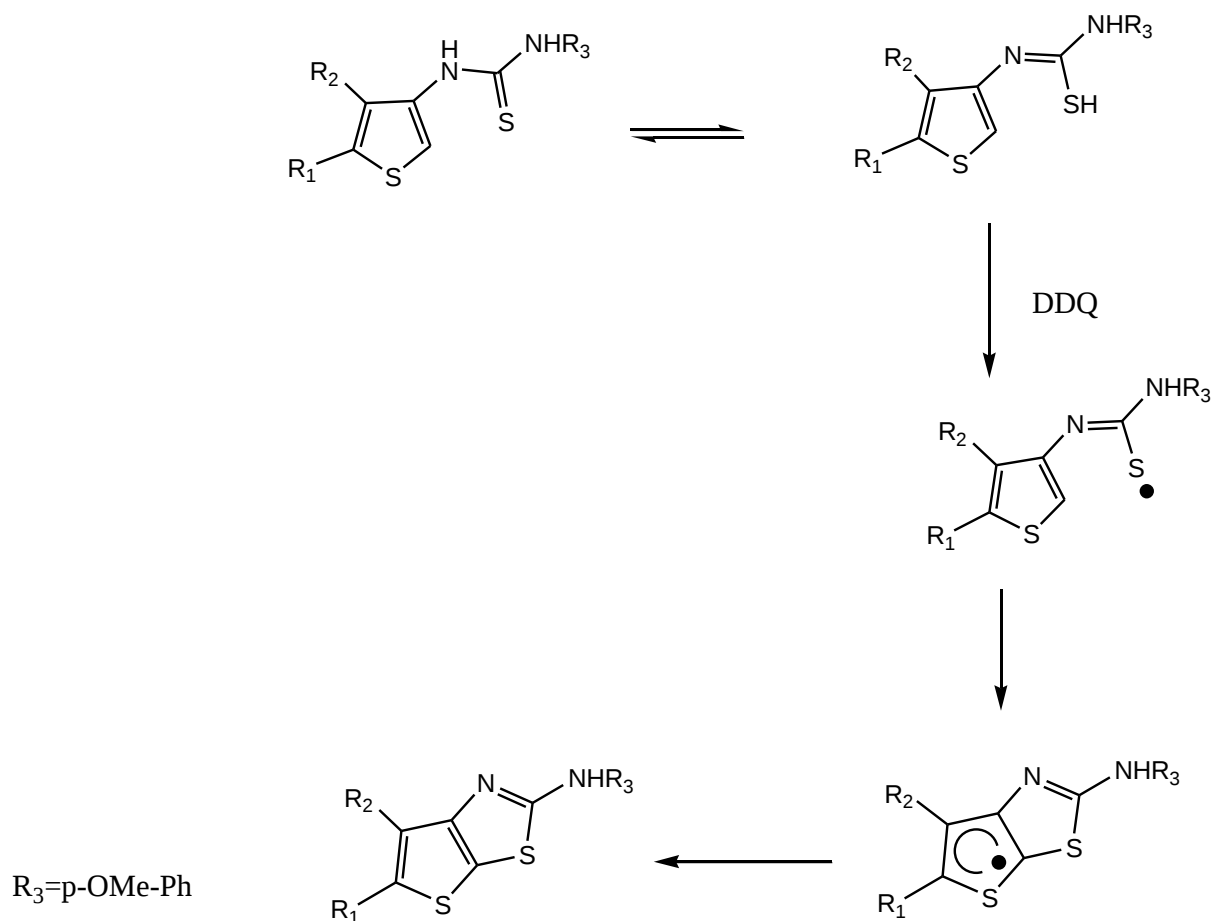
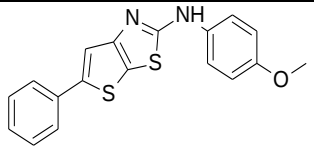
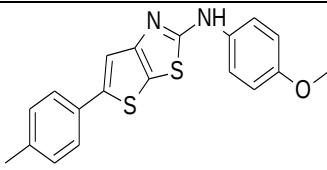
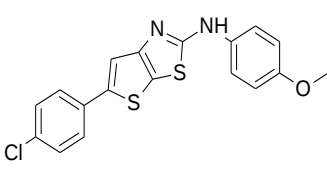
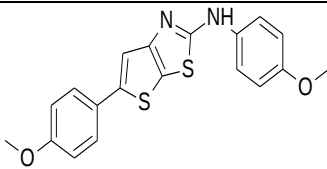
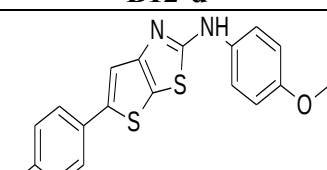
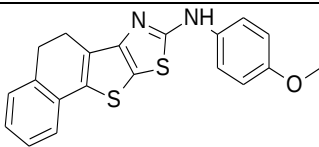


Schéma 124 : Mécanisme réactionnel pour la formation des thiénothiazoles **B12a-f**

Tableau 13: Résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles :

Le tableau 13 résume les résultats RMN H^1 et C^{13} et les rendements des thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles **B12 a-f**.

thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles		Résultats RMN H^1 et C^{13}	Rdt %
 B12-a	H^1 C^{13}	H^1 : 7,72 (s, 3H, CH ₃); 6,90 (d, 2H, 2CH ₂); 7,29 (m, 3H, 3CH); 7,38 (m, 2H, 2CH); 7,60 (d, 2H, 2CH); 7,69 (s, 1H, CH); 10,14 (s, 1H, NH). C^{13} : 55,2; 101,5; 113,8; 114,2; 114,5; 118,7; 118,9; 124,7; 127,5; 129,1; 129,2; 134,2; 143,7; 150,8; 154,2; 157,0; 166,0.	87
 B12-b	H^1 C^{13}	H^1 : 2,30 (s, 3H, CH ₃); 3,72 (s, 3H, OCH ₃); 6,92 (d, 2H, 2CH); 7,21 (d, 2H, 2CH); 7,52 (d, 2H, 2CH); 7,53 (d, 2H, 2CH); 7,6 (s, 1H, CH); 10,16 (s, 1H, NH). C^{13} : 20,7; 55,2; 113,9; 114,2; 118,0; 118,8; 124,7; 129,2; 131,5; 134,2; 137,0; 144,0; 154,2; 157,0; 166,0.	73
 B12-c	H^1	H^1 : 3,15 (s, 3H, OCH ₃); 6,90 (d, 2H, 2CH); 7,44 (d, 2H, 2CH); 7,56 (d, 2H, 2CH); 7,66 (d, 2H, 2CH); 7,73 (s, 1H, CH); 10,18 (s, 1H, NH).	75
 B12-d	H^1	H^1 : 3,72 (s, 3H, CH ₃); 3,77 (s, 3H, CH ₃); 6,90 (d, 2H, 2CH); 6,95 (d, 2H, 2CH); 7,59 (s, 1H, CH); 7,59 (d, 2H, 2CH); 10,15 (s, 1H, NH).	95
 B12-e	H^1	H^1 : 3,76 (s, 3H, CH ₃); 6,9 (d, 2H, 2CH); 7,21 (m, 2H, 2CH); 7,56 (d, 2H, 2CH); 7,66 (m, 2H, 2CH); 7,72 (s, 1H, CH); 10,15 (s, 1H, NH).	93
 B12-f	H^1	H^1 : 2,66 (t, 2H, CH ₂); 2,86 (t, 2H, CH ₂); 3,32 (s, 3H, CH ₃); 6,51 (d, 2H, 2CH); 6,61 (d, 2H, 2C); 6,91 (d, 2H, 2C); 7,19 (d, 2H, 2CH); 9,61 (s, 1H, NH).	62

B.5.3 a) Interprétation des résultats RMN ^1H et RMN ^{13}C des thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles

La structure du composé **B12 a-f** a été identifiée grâce aux données spectrales IR, RMN ^1H , ^{13}C , et masse.

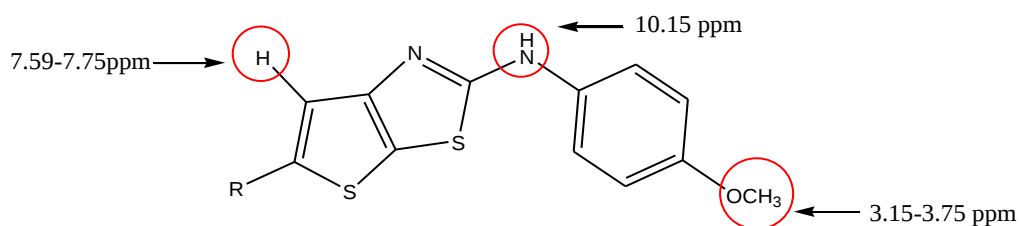


Figure 27: Les protons H essentiels dans les thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles

La RMN du proton de ces composés a été réalisée dans CDCl_3 ou le DMSO. L'étude de ce spectre permet de confirmer qu'une réaction de cyclisation a bien eu lieu : en effet on observe, en particulier la disparition d'un des deux protons thiophéniques en position 2 des thiophènes et la disparition aussi d'un des deux protons du groupement NH. (**Exemple B12-c Annexe 18**)

On remarque Sur le même spectre RMN ^1H un déblindage du proton lié à l'azote de 9.5 ppm à environ 10.15 ppm. **Figure 27 (Exemple B12-c Annexe 18)**

Notons également la disparition sur le spectre IR, de la bande attribuable au groupement $\text{C}=\text{S}$ attendue vers 1100 cm^{-1} .

Les spectres de masse enregistrés en HRMS indiquent un ion quasi-moléculaire en mode positif m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ en accord avec les formules brutes. (**Exemple B12-c Annexe 22**)

Conclusion

Nous avons donc réalisé la synthèse de six nouvelles thiourées en utilisant la méthode décrite dans le chapitre précédent et consistant à mettre en présence de l'isothiocyanate et d'un dérivé d'aniline dans le dichlorométhane pendant une nuit (Schéma 121). Nous avons ainsi obtenu les composés **B12 a-f** avec des rendements moyens.

Conclusion :

Une méthode de condensation entre les amino-3-carboxylate-2-thiophènes et la cyclohexanone a permis l'obtention d'une nouvelle série de produits à partir des analogues d'acides thiophéniques.

Les thiéno[3,2-b]quinolines **B6 a-e** ont été obtenues en "one pot".

Les amino-3-thiophènes nous ont permis via les 2-chloro-N-(3-thiényl) acétamides, la synthèse de 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones ciblés **B9 a-d,f**.

De la même manière, les thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles **B12 a-f** ont été obtenus via les dérivés thiourées synthétisés à partir des isothiocyanates.

Les composés synthétisés pourraient développer des activités biologiques ou être des précurseurs pour l'élaboration de nouvelles séries.

B.6. Activités biologiques

B.6.1 activités antibactériennes

B.6.1 a) activités antibactériennes des thiéno[3,2-b]quinolines B6 a-e.

Les composés nouvellement synthétisés ont montré un effet antibactérien, allant de bonne à modérée, avec une concentration minimale inhibitrice dans le diméthyl sulfoxyde (DMSO), de 6.25 à 50.0 µg / mL.

Les mêmes composés ont montré une activité antibactérienne contre des bactéries à Gram (+) et des bactéries à Gram (-).

En outre, les composés **B6-c** et **B6-d** ont montré une forte activité presque similaire à celle du GM contre *C. Bacillus* ; ces composés ont eu une CMI de 6.25 et 12.5 µg / mL respectivement.

Tableau 14

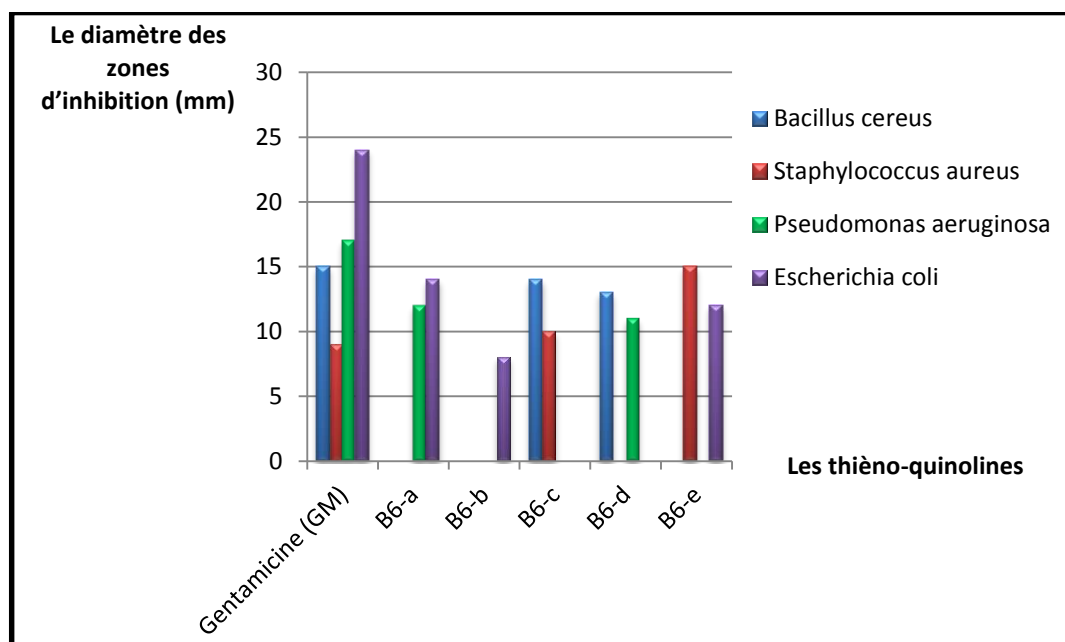


Figure 28 : La comparaison entre les activités antibactériennes de nos composés synthétisés **B6 a-e** contre des bactéries à Gram (+) et des bactéries à Gram (-).

Les composés **B6 c** et **B6-e** ont montré une activité plus grande que notre référence contre *S. aureus* avec une concentration minimale inhibitrice qui varie de 6.25 à 12.5 µg / mL . Les composés **B6-a** et **B6-d** ont montré une activité bactérienne moyenne contre *P.aeruginosa*. le composé **B6-a** a montré la plus grande activité contre l'*Escherichia coli*, avec une CMI de 12.5 µg / mL . (Figure 28, Tableau 14).

Tableau 14 : activités antibactériennes exprimée en CMI ($\mu\text{g/ml}$) des composés B6 a-e.

La CMI des composés **B6 a-e** est représentée dans le tableau 14.

	<i>Bacillus cereus</i> CMI	<i>Staphylococcus aureus</i> CMI	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI	<i>Escherichia coli</i> CMI
B6-a	*	*	12.5	12.5
B6-b	*	*	*	25
B6-c	6.25	12.5	*	*
B6-d	12.5	*	12.5	*
B6-e	*	6.25	*	25

B.6.1 b) activités antibactériennes des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones B9 a-d,f.

Bien que les composés **B9-a**, **B9-b** et **B9-c** aient une valeur de CMI $\geq 12.5 \mu\text{g / mL}$, nous avons pu conclure que le composé **B9-c** a montré la plus grande activité contre la bactérie *Staphylococcus aureus*. (Figure 29, Tableau 15).

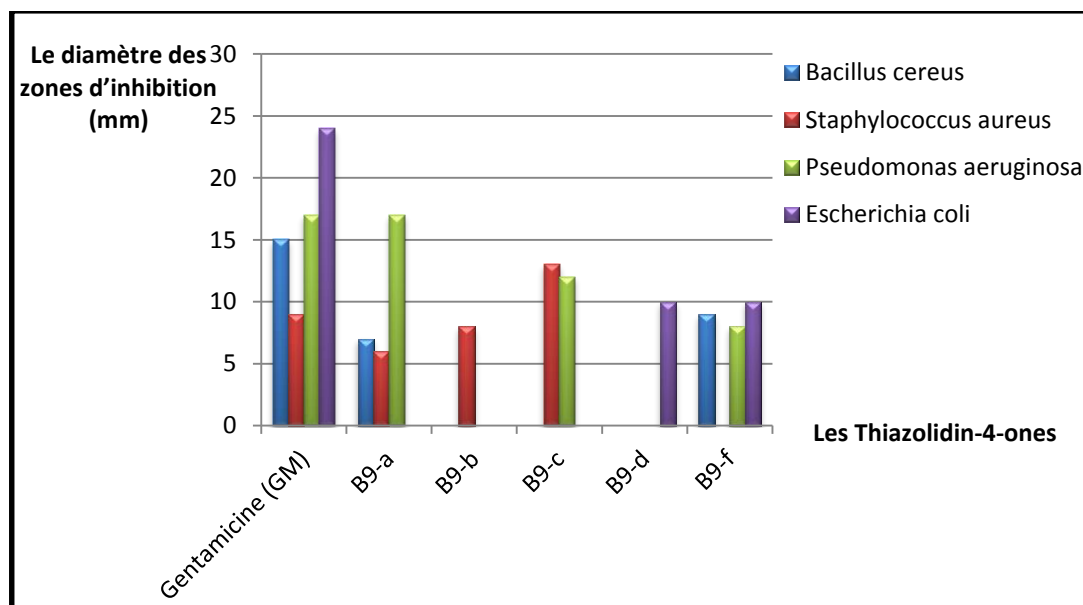


Figure 29 La comparaison entre les activités antibactériennes de nos composés synthétisés **B9 a-d, f** contre des bactéries à Gram (+) et des bactéries à Gram (-).

Contre la *Pseudomonas aeruginosa*, on a pu aussi observer que le composé **B9-a** a montré aussi une activité très intéressante avec une CMI égal à $6.25 \mu\text{g / mL}$. Il y'a aussi deux autres composés **B9-c** et **B9-f** qui ont montré une bonne activité contre la même souche. Contre les souches *Escherichia coli* et *Bacillus cereus* l'inhibition était moyenne en général. (Figure 29, Tableau 15).

Tableau 15 : activités antibactériennes exprimée en CMI ($\mu\text{g/ml}$) des composés B9 a-d,f.

La CMI des composés **B9 a-d,f** est représentée dans le tableau 15

	<i>Bacillus cereus</i> CMI	<i>Staphylococcus aureus</i> CMI	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI	<i>Escherichia coli</i> CMI
B9-a	25	12.5	6.25	*
B9-b	*	50	*	*
B9-c	*	12.5	12.5	*
B9-d	*	*	*	50
B9-f	25	*	25	25

B.6.1 a) activités antibactériennes des thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles B12 a-f

Les composés **B12-b** et **B12-c** ont montré les plus grandes activités contre la *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* avec des valeurs de CMI de 12.5 et 50 μg / mL respectivement. Les composés **B12-e** et **B12-f** ont montré des activités moyennes contre la *Pseudomonas aeruginosa*. (Figure 30, Tableau 16).

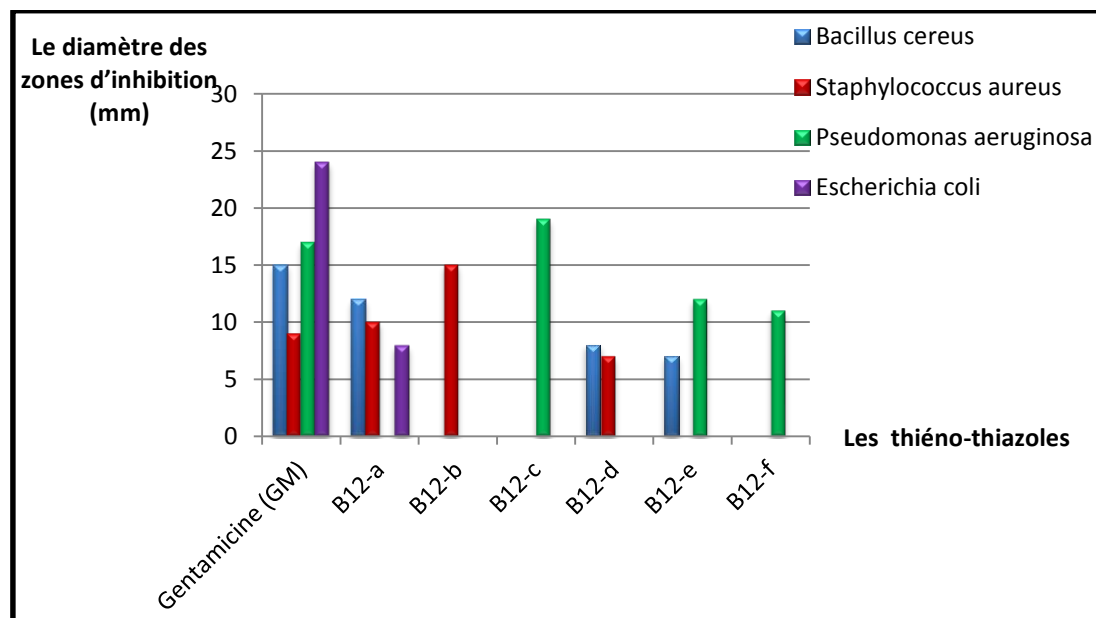


Figure 30 : La comparaison entre les activités antibactériennes de nos composés synthétisés **B12 a-f** contre des bactéries à Gram (+) et des bactéries à Gram (-).

Les composé **B12 a** et **B12 d** ont montré une activité moyenne contre la *Staphylococcus aureus* et *bacillus cereus*. (Figure 30, Tableau 16). La concentration minimale inhibitrice varie entre 12.5 et 25 μg / mL.

Tableau 16 : activités antibactériennes exprimée en CMI ($\mu\text{g/ml}$) des composés B12 a-f

Les résultats de la concentration maximale inhibitrice des composés B12 a-f sont reportés dans le tableau 16.

	<i>Bacillus cereus</i> CMI	<i>Staphylococcus aureus</i> CMI	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI	<i>Escherichia coli</i> CMI
B12-a	25	12.5	*	25
B12-b	*	25	*	*
B12-c	*	*	12.5	*
B12-d	25	50	*	*
B12-e	25	*	25	*
B12-f	*	*	12.5	*

B.6.2 activités antifongique

B.6.2.a) activités antifongique des thièno[3,2-b]quinolines B6 a-e.

Les résultats des activités antifongiques des composés B6a-e contre *Candida albicans* sont représentés dans la **figure 31**.

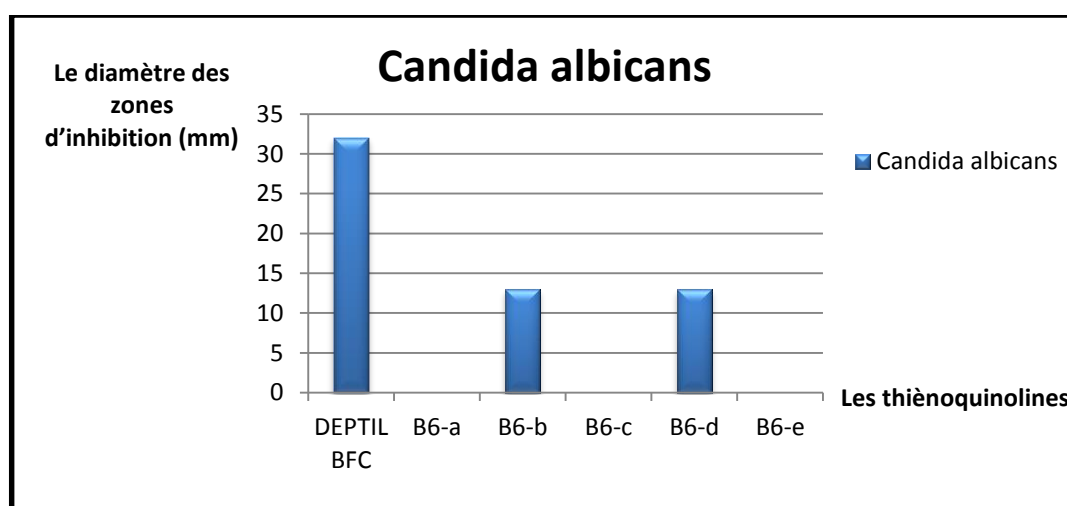


Figure 31 : La comparaison entre les activités antifongiques de nos composés synthétisés contre *Candida albicans*.

Les composés **B6 a-e** ont été examinés pour l'activité antifongique contre *Candida albicans* (**Figure 31, Tableau 17**) ; Les composés **B6-b** et **B6-d** ont montré une activité moyenne avec une CMI égale à 12.5 et 25 $\mu\text{g/ml}$ respectivement. Les composés B6-a, B6-c et B6-e n'ont montré aucune activité. (**Figure 31, Tableau 17**).

Tableau 17 activités antifongiques exprimée en CMI ($\mu\text{g/ml}$) des composés B6 a-e.

Souche	Concentration minimale inhibitrice $\mu\text{g/ml}$				
	B6-a	B6-b	B6-c	B6-d	B6-e
<i>Candida albican</i>	*	12.5	*	25	*

B.6.2.b) activités antifongique des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones B9 a-d,f.

Pour la série des thiazolidinones : le composé **B9-a** a été le plus efficace et il a montré une forte activité contre *Candida albicans*, avec une CMI $6.25 \mu\text{g/ml}$. On a observé aussi que les composés **B9-c**, **B9-d** et **B9-f** ont une concentration minimale inhibitrice variante de 12.5 à $25 \mu\text{g/ml}$. Ces composés ont indiqué une activité assez moyenne. Le composé **B9-b** n'a aucune activité anti fongique. (Figure 33, Tableau 18)

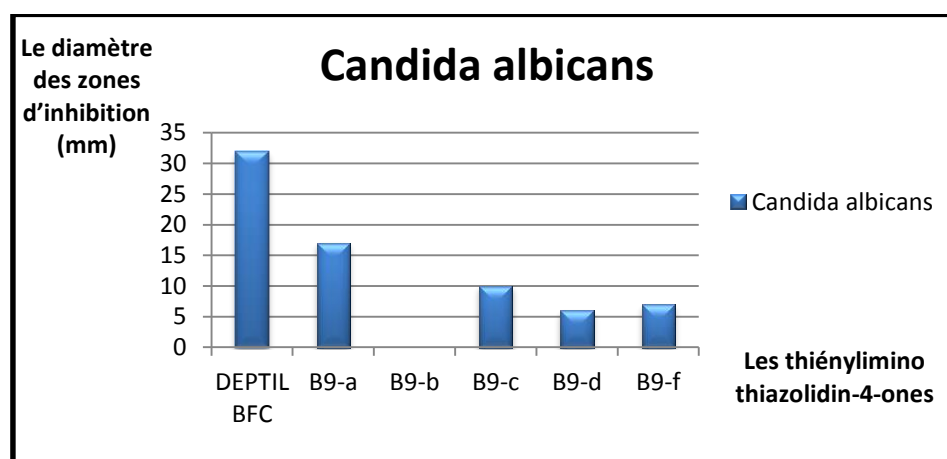


Figure 32 : La comparaison entre les activités antifongiques de nos composés synthétisés contre *Candida albicans*

Tableau 18 activités antifongiques exprimée en CMI ($\mu\text{g/ml}$) des composés B9 a-d,f

Nous rapportons dans le tableau 18 les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de nos Composés **B9 a-d,f** lors des tests anti fongique.

Souche	Concentration minimale inhibitrice $\mu\text{g/ml}$				
	B9-a	B9-b	B9-c	B9-d	B9-f
<i>Candida albican</i>	6.25	*	12.5	12.5	25

B.6.2.c) activités antifongique des thiéno [3,2-d] [1,3] thiazoles B12 a-f

Pour la série des Thiénothiazoles, les composés **B12-a**, **B12-b**, et **B12-e**, ont montré un pouvoir antifongique moyen contre *Candida albicans*. **Figure 33**

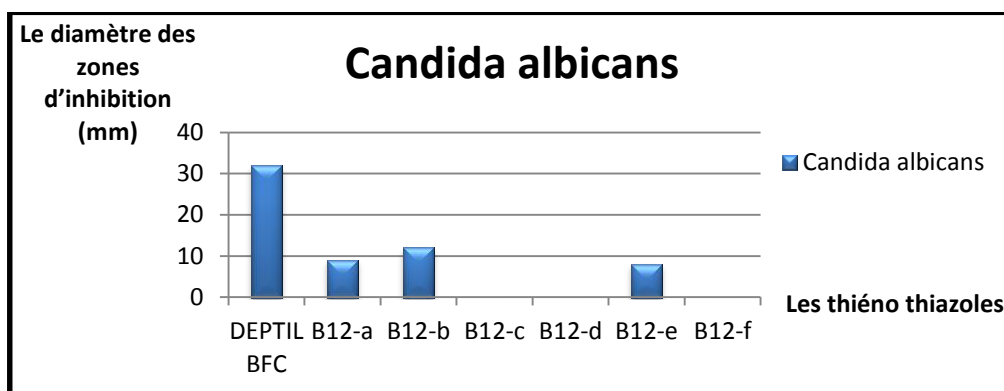


Figure 33 : La comparaison entre les activités antifongiques de nos composés synthétisés contre *Candida albicans*.

Tableau 19 activités antifongiques exprimée en CMI (µg/ml) des composés B12 a-f.

La concentration inhibitrice minimale des composés **B12-a**, **B12-b**, et **B12-e** varie de 12.5 à 25 µg /ml. Les autres composés n'ont montré aucune trace d'activité. **Tableau 19**

Souche	Concentration minimale inhibitrice µg /ml					
	B12-a	B12-b	B12-c	B12-d	B12-e	B12-f
<i>Candida albicans</i>	0	12.5	12.5	0	25	0

Partie C (Expérimentales)

Généralités:

Température de fusion

Les points de fusion (pf), exprimés en degré Celsius (°C), sont mesurés sur un appareil SMP3 Stuart Scientifique et ne sont pas corrigés.

Chromatographie sur couche mince

Les réactions sont suivies par CCM (gel de silice 60 F254 Merck, 0.15mm d'épaisseur) au moyen d'une lampe UV ($\lambda=254$ et 366nm)

Les chromatographies (sur colonne) sont réalisées avec un gel de silice Merck Si 60.

Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont obtenus sur les appareils brücker AC 250 (250 MHz pour les protons et 62,9 MHz pour les carbones) au niveau du laboratoire LIMBP Metz France.

Les solvants deutérés utilisés sont généralement le chloroforme (CDCl_3) et le diméthyle sulfoxide (DMSO).

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à une référence interne (CDCl_3 , 7.26 ppm pour les spectres ^1H et 77.2 pour les spectres de ^{13}C). Les constantes des couplages J sont exprimées en Hertz (Hz).

Les abréviations suivantes sont employées: s (singulet); d (doublet); t (triplet) ; q (quadruplet); Q (quintuplet) m (multiplet).

Pour certains composés, malgré des temps d'acquisition et de relaxation importants, les signaux en RMN ^{13}C ne sont pas visibles. Dans ces derniers cas seuls seront indiqués les spectres des protons.

Infrarouge(IR)

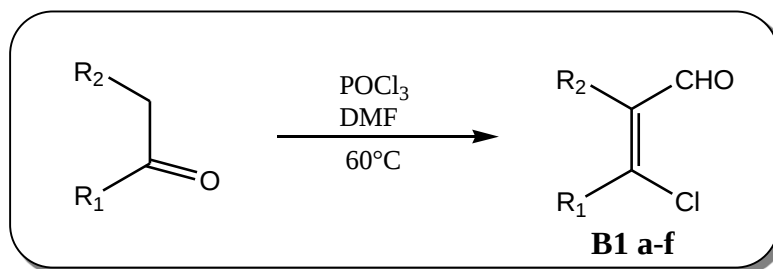
Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer Spectrum BX FT-IR à l'aide de pastille KBr au niveau du laboratoire LIMBP metz France. Les valeurs des bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

La spectrométrie de masse (SM)

Les spectres de masse ont été réalisés sur les appareils Agilent Technologies GC-MS en impact électronique 70eV après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur 190 colonne capillaire, sur Bruker **MICROTOF-Q ESI/QqTOF** ou sur **Varian-Ion Spectrometer ESI-FTICR/MS QFT-9 4T**

Chapitre C.1 : Préparations des produits de départ

C.1.1 Synthèses des 3-aryl-3-chloroarylpropenals (B1 a-f):



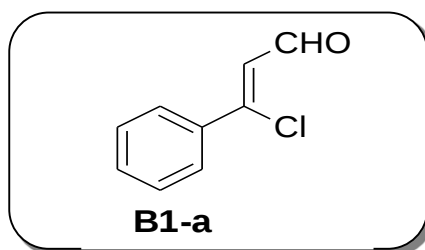
Mode opératoire général

Dans un tricol de 500ml muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome, 0,3 mol (1.5éq) d'oxychlorure de phosphore sont refroidis à l'aide d'un bain de glace. 0,3 mol (1.5éq) de DMF sont additionnés sous agitation. Après 30 minutes d'agitation, 0,2 mol (1éq) de cétone dissoute dans 100 ml de DMF est ajouté au milieu réactionnel. Le mélange est ensuite chauffé pendant 5 heures à 60°C environ. La solution est décomposée après refroidissement sur 300ml d'eau glacée. Le pH est ajusté à 4 avec l'acétate de sodium. Si un précipité se forme, il est filtré sur Büchner et séché. Une petite partie du solide est recristallisée dans le cyclohexane.

Si aucun précipité n'apparaît, le mélange est extrait trois fois à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique à 1% puis lavées deux fois avec une solution de carbonate de sodium à 10 %, puis lavée à l'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium et évaporée.

Les acroléines synthétisées sont décrites ci-dessous. (Bien que deux diastéréoisomères peuvent être obtenus, seul sera décrit ici, l'isomère Z obtenu en majorité et plus généralement, de façon unique)

C.1.1.a) 3-Chloro-3-phényl propénal (B1-a)



Il est préparé à partir de l'acétophénone

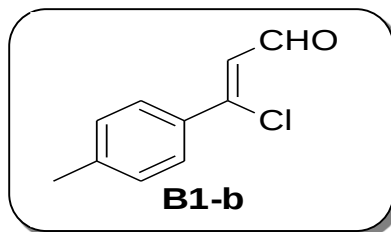
Rendement : 93 %

Aspect : huile brune

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 6.04 (d, 1H, CH, $J=7.5$ Hz); 7.48 (m, 3H, $3\times\text{CH}$); 7.67 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5$ Hz) ; 10.18 (d, 1H, CHO, $J=10$ Hz).

RMN ^{13}C δ : 96.2 ; 115.49 ; 126.94 ; 128.77 ; 129.02 ; 131.99 ; 134.26.

C.1.1.b) 3-Chloro-3-(4-méthylphényl) propénal (B1-b)



Il est préparé à partir de la p-méthylacétophénone

Rendement: 53 %

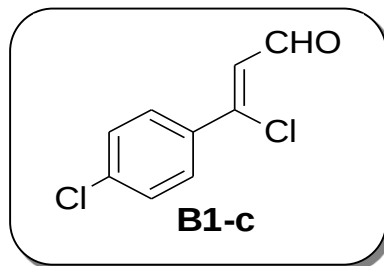
Aspect: cristaux orange

Point de fusion: 48 °C.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,37 (s, 3H, CH_3); 6,63 (d, 1H, CH, $J=7,5$ Hz); 7,2 (d, 2H, 2CH, $J=7,5$ Hz); 7,6 (d, 2H, 2CH, $J=7,5$ Hz); 10,16 (d, 1H, CHO, $J=7,5$ Hz).

RMN ^{13}C δ : 55,3; 113,7; 122,1; 227,6; 128,7; 151,1; 162,4; 190,5.

C.1.1.c) 3-Chloro-3-(4-chlorophényl) propénal (B1-c)



Il est préparé à partir de p-chloroacétophénone

Rendement : 89%

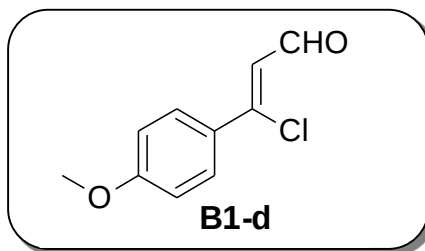
Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 86-87 °C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 6.65 (d, 1H, CH, $J=10.0$ Hz) ; 7.46 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5$ Hz) ; 7.79 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5$ Hz) ; 10.21 (d, 1H, CHO, $J=10$ Hz)

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ : 124.5 ; 128.9 ; 129.6 ; 133.9 ; 138.0 ; 150.7 ; 191.1 .

C.1.1.d) 3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl) propenal (B1-d)



Il est préparé à partir de p-méthoxyacétophénone.

Rendement : 77 %

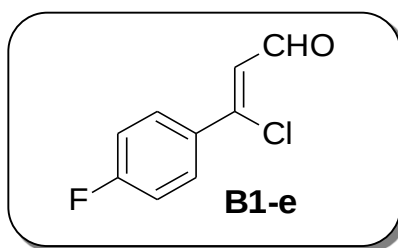
Aspect : cristaux orange.

Point de fusion : 57-59°C.

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 3.88(s, 3H, CH_3) ; 6.61 (d, 1H, CH, $J=7.5$ Hz) ; 6.96 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=10$ Hz) ; 7.73 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=10$ Hz) ; 10.18 (d, 1H, CHO, $J=7.5$ Hz)

RMN ^{13}C δ : 55.5 ; 113.7 ; 122.1 ; 127.6 ; 128.7 ; 151.1 ; 162.4 ; 190.5.

C.1.1.d) 3-chloro-3-(4-fluorophényl)-2-propenal (B1-e)



Ce composé est préparé à partir de p-fluoroacétophénone

Rendement : 60 %

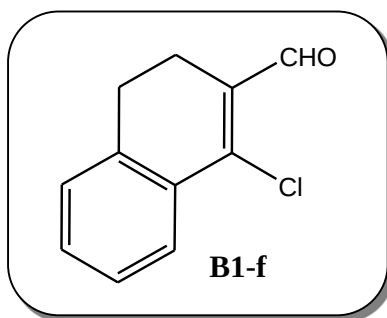
Aspect: huile orange

Point de d'ébullition : 75-78°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 6.62 (d, 1H, CH, $J=6.8$ Hz) ; 7.16 (m, 2H, 2 $\times$ CH) ; 7.76 (m, 2H, 2 $\times$ CH) ; 10.20 (d, 1H, CH, $J=6.8$ Hz) .

RMN ^{13}C δ : 116.17 ; 124.23 ; 129.37 ; 131.72 ; 150.98 ; 164.80 ; 191.28.

C.1.1.f) Chloro-3,4-dihydronaphtalène-2-carbaldéhyde (B1-f)



Il est préparé à partir de l' α -tétralone

rendement: 90 %

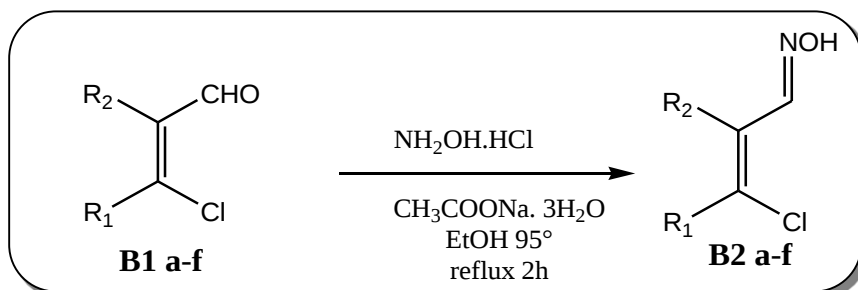
Aspect: cristaux ocres

Point de fusion: 36-37 °C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,64 (t, 2H, CH_2 , $J=7,5$ Hz); 2,85 (t, 2H, CH_2 , $J=7,5$ Hz); 7,20 (m, 1H, CH); 7,33 (m, 2H, 2CH); 7,87 (m, 1H, CH), 10,41 (s, 1H, CHO)

RMN ^{13}C δ : 21,6; 27,0; 127,2; 132,0; 132,0; 139,0; 145,8; 190,6.

C.1.2 Synthèse des oximes des 3-aryl-3-chloropropénals (B2 a-f):

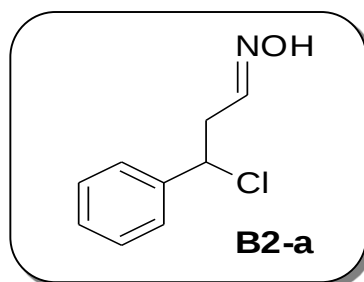


Mode opératoire général

Dans un ballon monocol de 1000 ml muni d'un réfrigérant, 0,2 mol (1 éq) d' β -chloroacroléine (1-5) sont dissous dans 300ml d'éthanol. On ajoute 0,22mol (1,1 éq) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,22mol (1,1 éq) d'acétate de sodium trihydraté. Après une à deux heures de reflux, l'éthanol est évaporé presque à sec et on ajoute de l'eau et de la glace en quantité suffisante pour dissoudre les sels, l'oxime précipite, le solide filtré sur Büchner et séché.

Une petite partie du solide est recristallisée dans le cyclohexane.

Le produit brut sera utilisé sans purification supplémentaire. L'oximation a lieu sur le mélange d'isomères, la caractérisation décrite est celle de l'isomère désiré qui est majoritaire

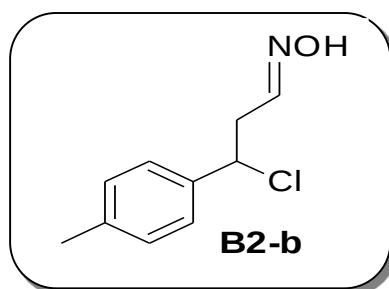
C.1.2.a) Oxime du 3-Chloro-3-phényl propenal (B2-a)

Ce composé est préparé à partir de **B1-a**

Rendement: >95 %

Aspect : huile orange

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 6.89 (d, 1H, CH, $J=12$ Hz) ; 7.46 (m, 3H, 3 $\times$ CH) ; 7.56 (m, 2H, 2 $\times$ CH) ; 8.06 (d, 1H, CH, $J=12$ Hz) ; 8.30(s, 1H, OH).

C.1.2.b) Oxime du 3-Chloro-3-(4-méthylphényl)propenal (B2-b)

Ce composé est préparé à partir de **B1-b**

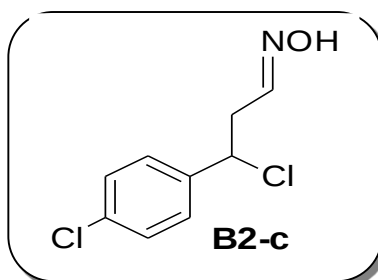
Rendement: 97 %

Aspect: cristaux jaunes

Point de fusion: 112 °C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3). δ : 2,38 (s, 3H, CH_3); 6,80(d, 1H, CH, $J=10\text{Hz}$); 7,19 (d, 2H, 2CH $J=7.5\text{Hz}$); 7,57 (d, 2H, 2CH, $J=7.5$ Hz) ; 7,63 (d, 1H, CH, $J=10$ Hz) ; 8,36 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C δ : 57.8; 113.9; 116.8; 128.0; 129.1; 139.2; 149.6; 160.9.

C.1.2.c) Oxime du 3-chloro-3-(4-chlorophényl)propenal (B2-c)

Ce composé est préparé à partir de **B1-c**

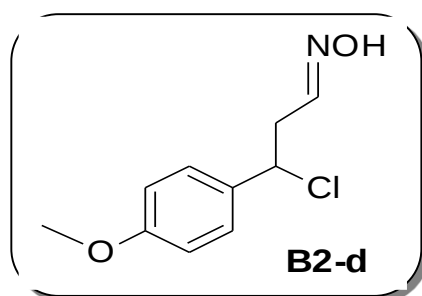
Rendement : 96 %

Aspect : cristaux incolores.

Point de fusion : 118-120°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) : δ 6.81 (d, 1H, CH, $J=10.0$ Hz) ; 7.37 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=8.3$ Hz) ; 7.61 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=8.3$ Hz) ; 8.12 (d, 1H, CH, $J=10$ Hz)

C.1.2.d) Oxime du 3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl) propénal (B2-d)



Ce composé est préparé à partir de **B1-d**

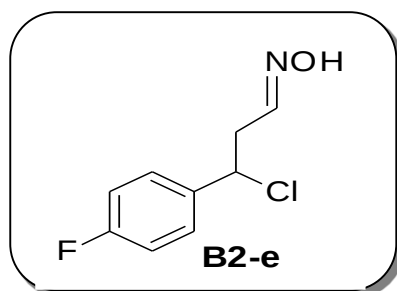
Rendement : 94 %

Aspect : cristaux jaunes

Point de fusion : 115-117°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 3.87(s, 3H, CH_3) ; 6.79 (d, 1H, CH, $J=12$ Hz) ; 6.95 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=8.2$ Hz) ; 7.64 (d, 1H, CHO, $J=12$ Hz) ; 7.75 (d, 1H, CH, $J=12$ Hz) ; 8.1 (s, 1H, OH).

C.1.2.e) Oxime du 3-chloro-3-(4-fluorophényl)-2-propenal (B2-e)



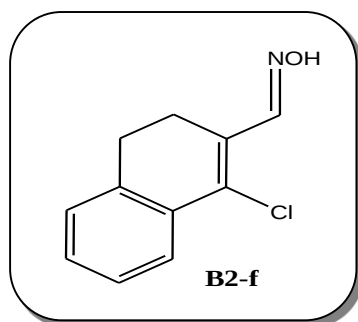
Ce composé est préparé à partir de **B1-e**

Rendement : 95 %

Aspect : huile orange

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 6.75 (d, 1H, $2\times\text{CH}$, $J=9.5$ Hz) ; 7.04-7.13 (m, 2H, $2\times\text{CH}$) ; 7.62-7.75(m, 2H, $2\times\text{CH}$) ; 8.31-8.35 (d, 1H, CH, $J=9.5$ Hz) .

C.1.2.f) Oxime du 1-Chloro-3,4-dihydronaphtalène-2-carbaldéhyde (B2-f)



Ce composé est préparé à partir de **B1-f**

Rendement: 99 %

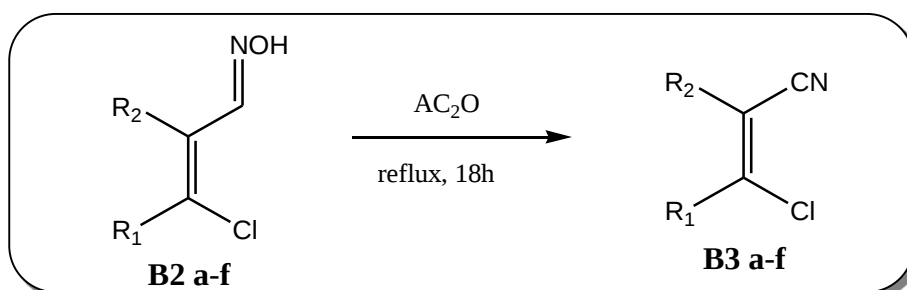
Aspect: solide ocre

Point de fusion: 130 °C

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3) δ : 2,69-2,76 (m, 2H, CH_2); 2,84-2,91 (m, 2H, CH_2); 7,16-7,19 (m, 1H, CH); 7,24-7,32 (m, 2H, 2CH); 7,70-7,74 (m, 1H, CH); 8,1 (m, 2H, 1CH et OH).

RMN ^{13}C δ : 23.7; 27.2; 125.4; 126.8; 127.3; 127.7; 128.8; 129.2; 132.6; 133.7; 137.3; 149.5.

C.1.3 Synthèse des 3-aryl-3-chloropropénitriles (B3 a-f):

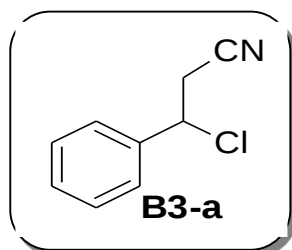


Mode opératoire général

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant, 0,1 mol d'oxime sont dissous dans 100ml d'anhydride acétique. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures.

Après refroidissement, le mélange est versé sur 500ml d'eau et de la glace. Après quelques minutes d'agitation, si un précipité se forme il est filtré sous vide. Le produit est séché et une petite portion est recristallisée dans le cyclohexane. S'il aucun précipité n'apparaît le produit est extrait trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées.

La déshydratation a lieu sur le mélange d'isomères, la caractérisation décrite est celle de l'isomère désiré qui est généralement majoritaire en RMN ^1H .

C.1.3.a) 3-Chloro-3-phényl propénitrile (B3-a)

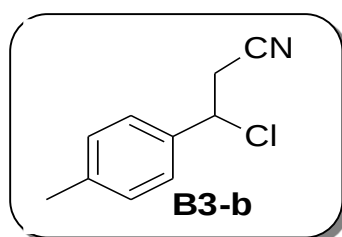
Ce composé est préparé à partir de **B2-a**

Rendement : 93%

Aspect : huile orange-brune

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (m, 3H, 3 $\times$ CH) ; 7.67 (m, 2H, 2 $\times$ CH).

RMN ^{13}C δ : 96.27 ; 115.49 ; 126.94 ; 128.76 ; 129.02 ; 131.99 ; 134.26.

C.1.3.b) 3-Chloro-3-(4-méthylphényl)propénitrile (B3-b)

Ce composé est préparé à partir de **B2-b**

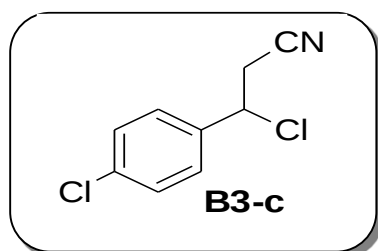
Rendement: 95%

Aspect: cristaux bruns

Point de fusion: 68°C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,37 (s, 3H, CH_3); 5,98 (s, 1H, CH); 7,24 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 7,56 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C δ : 21,4; 95,0; 115,7; 127,2; 129,2; 131,4; 142,7; 153,3.

C.1.3.c) 3-chloro-3-(4-chlorophényl)propénitrile (B3-c)

Ce composé est préparé à partir de **B2-c**

Rendement : 96%

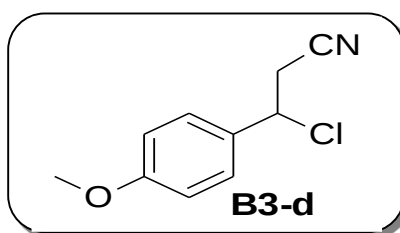
Aspect : cristaux bruns

Point de fusion: 75°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): δ 6.01 (s, 1H, CH) ; 7.41 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5$ Hz) ; 7.6 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5$ Hz).

RMN ^{13}C : δ 123.74 ; 127.04 ; 127.60 ; 133.98 ; 142.80 ; 147.59 ; 147.84.

C.1.3.d) 3-Chloro-3-(4-méthoxyphényl) propénitrile (B3-d)



Ce composé est préparé à partir de **B2-d**

Rendement : 91%

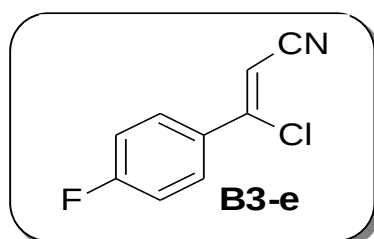
Aspect : cristaux jaunes

Point de fusion : 92°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): δ 3.83 (s, 3H, CH_3) ; 5.87 (s, 1H, CH) ; 6.88 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5$ Hz) ; 7.64 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=8.2$ Hz)

RMN ^{13}C : δ 55.56 ; 93.59 ; 114.28 ; 115.91 ; 126.51 ; 128.26 ; 152.81 ; 162.62.

C.1.3.e) 3-chloro-3-(4-fluorophényl)propénitrile (B3-e)



Ce composé est préparé à partir de **B2-e**

Rendement : 77%.

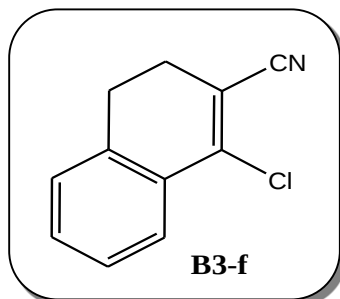
Aspect : cristaux marron.

Point de fusion : 90°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): δ 5.91 (s, 1H, CH) ; 7.07 (m, 2H, 2 $\times$ CH); 7.60 (m, 2H, 2 $\times$ CH)

RMN ^{13}C : δ 96.15 ; 115.79 ; 116.38 ; 152.04 ; 162.79; 166.84.

C.1.3.f) Chloro-3-4-dihydronaphthalène-2-carbonitrile (B3-f) :



Ce composé est préparé à partir de **B2-f**

Rendement: 94 %

Aspect: solide gris

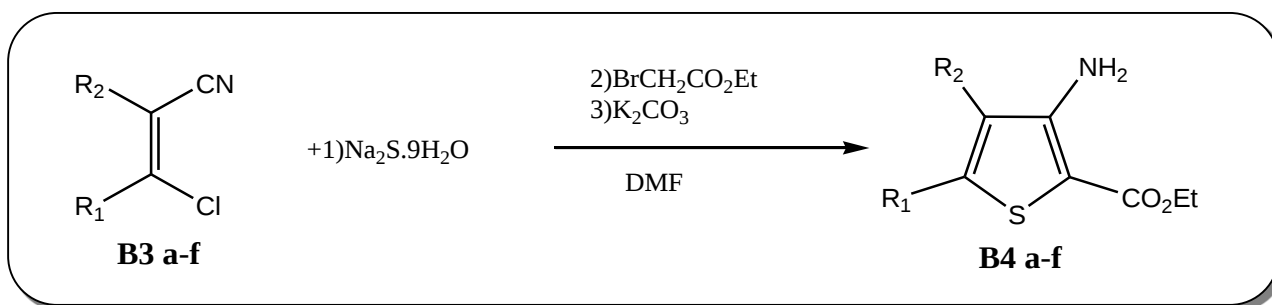
Point de fusion: 53 °C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2.65 (t, 2H, CH_2 , $J=7.5$ Hz) ; 2.93 (t, 2H, CH_2 , $J=7.5$ Hz) ;

7.23 (m, 1H, 1CH); 7.36 (m, 2H, 2CH); 7.88 (m, 1H, CH).

RMN ^{13}C δ : 26,3; 27,7; 108,0; 117,2; 126,0; 127,3; 127,7; 130,3; 131,0; 136,6; 143,2.

C.1.4 Synthèse du 3-amino-5-aryl-2-carboxylate d'èthyle-thiophène (B4 a-f):

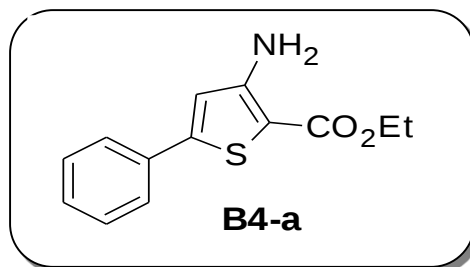


Mode opératoire général

Dans un tricol de 250ml 0,1 mole de sulfate de sodium nonahydraté sont dissous dans 100ml DMF. le mélange est porté sous agitation à 40° C, pendant une demi-heure, afin de placer en suspension 0,1 mol (1éq) de chloronitrile dissous dans 20ml de DMF et ajoutés en une seule fois. le mélange réactionnel est alors agité pendant deux heures à 60°C ; 0,1 mol (1éq) de bromo acétate d'éthyle est additionné goutte à goutte. après deux heures d'agitation à 60°C. Le carbonate de potassium 0,1 mol (1éq) est ajouté en une seule fois et la réaction est agitée

pendant une heure supplémentaire. Le mélange réactionnel est décomposé sur 500ml d'eau et de la glace. Le précipité est filtré sur Büchner et séché, rincé deux fois à l'eau et séché. Le solide est recristallisé dans l'éthanol absolu.

C.1.4.a) 3-amino -2-carboxylate d'éthyle -5-phényl thiophène (B4-a)



Ce composé est préparé à partir de **B3-a**

Rendement : 68 %

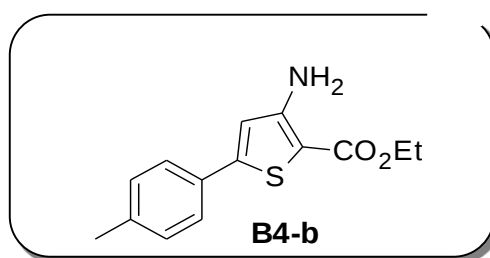
Aspect : solide brun

Point de fusion : 101-102 °C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 1.38(t, 3H, CH_3 , $J=7,5\text{Hz}$) ; 4.32 (q, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$) ; 6.58(s, 2H, NH_2) ; 6.85 (s, 1H, CH) ; 7.37-7.49 (m, 3H, CH) ; 7.64-7.66 (m, 3H, CH).

RMN ^{13}C : 14.5 ; 60.1 ; 115.5 ; 125.9 ; 128.9 ; 133.4 ; 148.9 ; 153.9 ; 164.6.

C.1.4.b) 3-Amino -2-carboxylate d'éthyle -5-(4-méthylphényl) thiophène (B4-b)



Ce composé est préparé à partir de **B3-b**

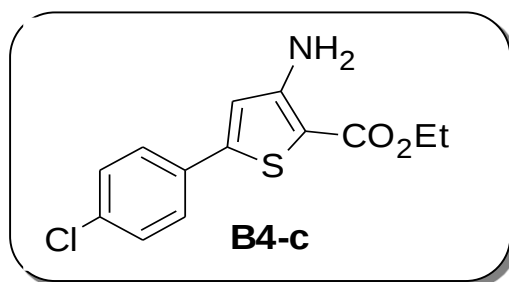
Rendement: 82 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 130-135 °C / lit: 110-111 °C

RMN ^1H (MHz, CDCl_3) δ : 1,37 (t, 3H, CH_3 , $J=7,5\text{Hz}$) ; 2,39 (s, 3H, CH_3) ; 4.32 (q, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$) ; 5,45 (s, 2H, NH_2) ; 6, 73 (s, 1H, CH) ; 7, 18 (d, 2H, CH, $J=7,5\text{Hz}$) ; 7, 47 (d, 2H, CH, $J=7,5\text{Hz}$)

RMN ^{13}C δ : 14,6 ; 21,3 ; 60,0 ; 100,4 ; 115,0 ; 125,8 ; 129,2 ; 130,6 ; 139,0 ; 149,2 ; 154,2 ; 164,7.

C.1.4.c) 3-amino -2-carboxylate-5-(4-chlorophényl) thiophène (B4-c):

Ce composé est préparé à partir de **B3-c**

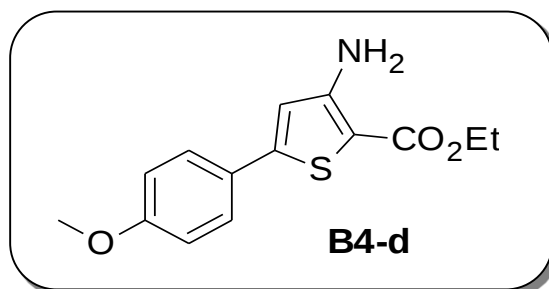
Rendement : 83 %

Aspect : solide brun foncé.

Point de fusion : 97°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): 1.34(t, 3H, CH_3 , $J=7,5\text{Hz}$) ; 4.27-4.36 (q, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$) ; 6.62(s, 2H, NH_2) ; 7.25 (s, 1H, CH) ; 7.19 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5\text{ Hz}$) ; 7.51 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5\text{ Hz}$).

RMN ^{13}C δ : 14.5 ; 60.1 ; 100.9 ; 115.7 ; 126 ; 130 ; 132 ; 134.2 ; 147 ; 165.

C.1.4.d) 3-amino -2-carboxylate d'éthyle-5-(4-méthoxyphényl) thiophène (B4-d)

Ce composé est préparé à partir de **B3-d**

Rendement : 73 %

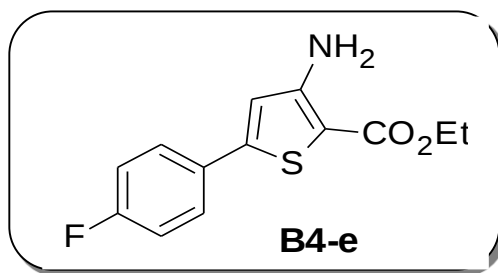
Aspect : solide orange

Point de fusion : 102-103 °C.

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 1.35(t, 3H, CH_3 , $J=7,5\text{Hz}$) ; 3.82 (s, 3H, OCH_3) ; 4.28-4.31 (q, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$) ; 6.74(s, 1H, NH_2) ; 6.88 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5\text{ Hz}$) ; 7.11 (s, 1H, CH) ; 7.53 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5\text{ Hz}$).

RMN ^{13}C δ : 14.5 ; 55.3 ; 60.1 ; 114.3 ; 114.5 ; 116.2 ; 126.2 ; 127.2 ; 149.1 ; 154.3 ; 163 ; 164.6.

C.1.4.e) 3-amino-2- carboxylate d'éthyle -5-(4-fluorophényl)- thiophène (B4-e)



Ce composé est préparé à partir de **B3-e**

Rendement : 80 %

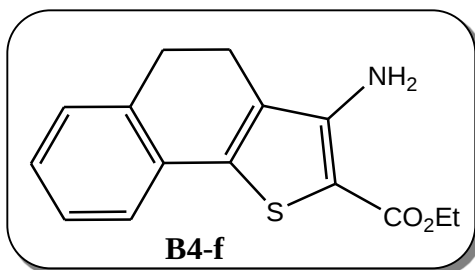
Aspect : solide brun

Point de fusion : 113-115 °C / lit: 119-120 °C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): 1.35(t, 3H, CH_3 , $J=7,5\text{Hz}$) ; 4.27-4.36 (q, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$) ; 5.30(s, 1H, NH_2); 6.70 (s, 1H, CH) ;7.05 (m, 2H, $2\times\text{CH}$); 7.53 (m, 2H, $2\times\text{CH}$)

RMN ^{13}C δ : 14,5; 55,3; 60,1; 114,3; 114,5; 116,2; 126,2; 127,2; 149,1; 154,3; 163,0; 164,6.

C.1.4.f) 3-Amino -4,5-dihydronaphtho[1,2-b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle (B4-f)



Ce composé est préparé à partir de **B3-f**

Rendement: 74 %

Aspect: solide gris

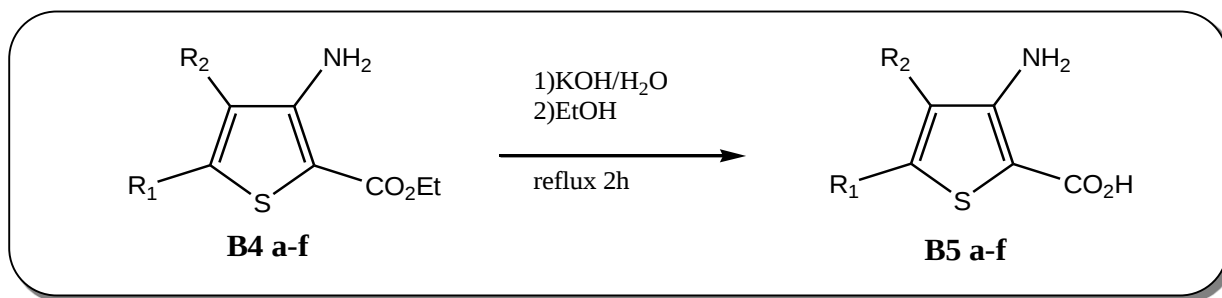
Point de fusion: 97-98 °C / lit 114-115 °C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,37 (t, 3H, CH_3 , $J=12,5\text{ Hz}$); 2,19 (t, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$); 2,97 (t, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$); 4,32 (q, 2H, CH_2 , $J=12,5\text{Hz}$); 5,43 (s, 2H, NH_2); 7,22 (m, 1H, CH); 7,39 (m, 1H, CH); 7,63 (m, 1H, 1H); 7,90 (m, 1H, CH).

RMN ^{13}C δ : 14.6; 20.8; 28.3; 60; 123.6; 126.7; 127.1; 128.1; 128.5; 129; 130.6; 135.5; 141.2; 151.6; 164.9.

Chapitre C.2 : Tetrahydrothieno[3,2-b]quinoline

C.2.1 Synthèse du 3-amino-2-acide carboxylique thiophène (B5 a-f):

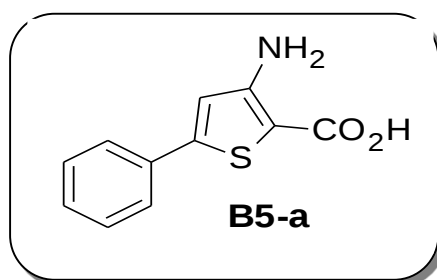


Mode opératoire général

Dans un ballon monocol de 250 ml, 0,1 mol de thiophène (1ég) sont dissous dans 110ml d'éthanol .puis 50ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (0 ,4mole, 4ég) fraîchement préparée, sont ajoutés. Le tout est placé sous agitation et porté à reflux durant 4 heures.au bout de ces quatre heures, le suivi de CCM indique la formation d'un nouveau produit beaucoup plus polaire que le produit de départ.

Après retour à température ambiante, le maximum d'éthanol est évaporé .le résidu obtenu est repris à l'eau. Tandis que l'acide formé reste en phase aqueuse (pH basique).celle ci est récupérée et acidifiée sous agitation jusqu'à pH neutre en utilisant l'acide ortho phosphorique. L'acide précipite, ce qui permet sa filtration et sa caractérisation décrite ci-dessous.

C.2.1.a) 3-amino-5-phenyl-2- acide carboxylique thiophene (B5-a)



Ce composé est préparé à partir de **B4-a**

Rendement : 71 %

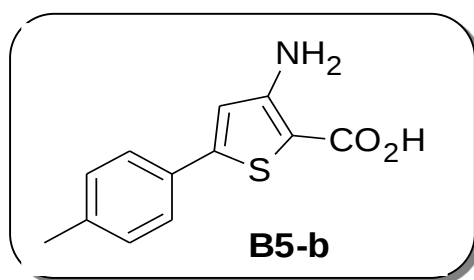
Aspect : solide vert

Point de fusion : 131°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 6.6 (s, 1H, CH) ; 7.1-7.2 (m, 3H, CH); 7.3-7.41 (m, 3H, CH).

RMN ^{13}C δ : 98.1; 116.2; 125.4; 128.9; 129.1; 132.9; 146.7; 155.0; 165.2.

C.2.1.b) Acide 3-amino-5-(4-méthylphényl) thiophène-2-carboxylique (B5-b)



Ce composé est préparé à partir de **B4-b**

Rendement: 88 %.

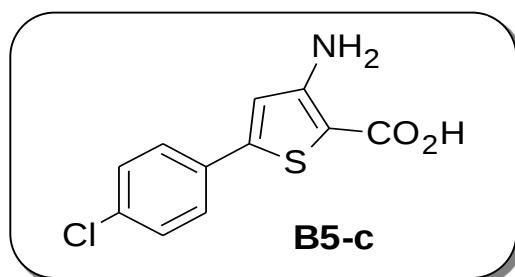
Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 184 °C

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,28 (s, 3H, CH_3); 6,88 (s, 1H, CH); 7,21 (d, 2H, 2CH, $J=8\text{Hz}$); 7,47 (d, 2H, 2CH, $J=8\text{Hz}$).

RMN ^{13}C δ : 20,6; 96,8; 117,1; 124,6; 129,6; 131,4; 137,1; 141,5; 146,8; 162,1.

C.2.1.c) 3-amino-5-(4-chlorophényl)-2- acide carboxylique thiophène (B5-c)



Ce composé est préparé à partir de **B4-c**

Rendement : 81 %

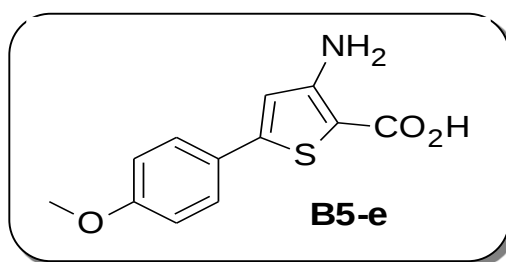
Aspect : solide jaune.

Point de fusion : 148°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 6.97 (s, 1H, CH) ; 7.40 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5\text{ Hz}$) ; 7.51 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5\text{ Hz}$).

RMN ^{13}C δ : 116,7; 127,2; 129,1; 131,8; 133,3; 145,1; 154,9; 165,2.

C.2.1.d) 3-amino-5-(4-méthoxyphenyl)-2- acide carboxylique thiophène (B5-d)



Ce composé est préparé à partir de **B4-d**

Rendement : 80 %

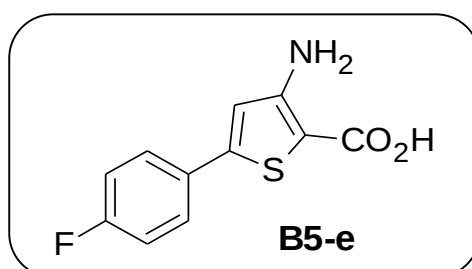
Aspect : solide vert

Point de fusion : 142°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 3.81 (s, 3H, OCH_3) ; 7.21 (s, 1H, CH) ; 6.94 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5$ Hz) ; 7.49 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5$ Hz).

RMN ^{13}C δ : 55.24 ; 114.5 ; 125.6 ; 126 ; 127 ; 146.94 ; 155.23 ; 159.84 ; 165.2

C.2.1.e) 3-amino-5-(4-fluorophenyl)-2- acide carboxylique thiophène (B5-e)



Ce composé est préparé à partir de **B4-e**

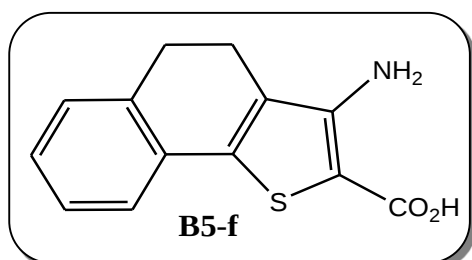
Rendement : 78 %

Aspect : solide brun

Point de fusion : 121°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) δ : 6.91 (s, 1H, CH) ; 7.23 (m, 2H, $2\times\text{CH}$) ; 7.63 (m, 2H, $2\times\text{CH}$).

C.2.1.f) acide 3-amino-5,-6-dihydronaphto[2',1',4,5] thiophène-2-carboxylique (B5-f) :



Ce composé est préparé à partir de **B4-f**

Rendement: 80 %.

Aspect: solide vert

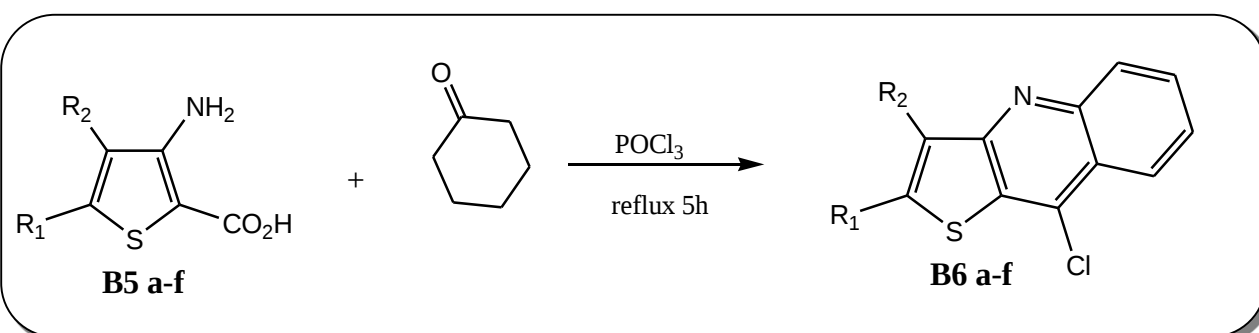
Point de fusion: 153 °C

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,60-2,63 (m, 2H, CH₂); 2,85-2,91 (m, 2H, CH₂); 7,18-7,20(m, 3H, 3CH); 7,27-7,32 (m, 1H, CH).

RMN ^{13}C δ : 20,4; 28,1; 97,7; 123,0; 127,0; 127,7; 128,2; 128,4; 130,1; 135,4; 138,9; 152,5;

165,80

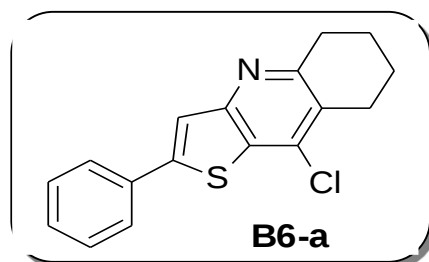
C.2.2 Synthèse de tetrahydrothieno[3,2-b]quinoline (B6 a-e):



Mode opératoire général

Dans un bain de glace, à un mélange de **B5 a-f** (mmol 10) et du cyclohexanone (20 ml), il a été soigneusement ajouté 30 ml de POCl_3 . Ce mélange a été chauffé au reflux pendant 5 h, puis il a été refroidi à la température ambiante, et ensuite concentré pour donner une boue. Le résidu a été dilué avec EtOAc, neutralisé avec du K_2CO_3 aqueux, et lavé avec de brine. La couche organique a été séchée par du K_2CO_3 anhydre et concentrée sous vide pour donner les produits désirés.

C.2.2.a) 9-Chloro-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-b]quinoline (B6-a)



Ce composé est préparé à partir de **B5-a**

Rendement: 55%

Aspect: solide brun

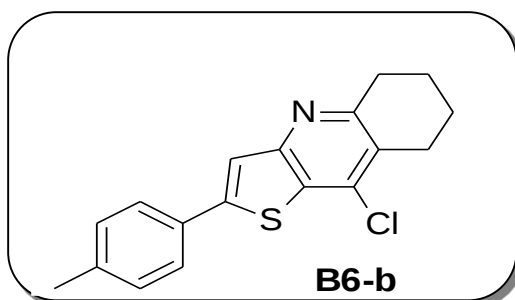
Point de fusion: 172°C.

RNM ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 1.89 (m, 4H, 2CH₂); 2.89 (m, 2H, CH₂); 3.01 (m, 2H, CH₂); 7.57-7.62(m, 3H, 3CH); 7.90-7.93 (m, 3H, 3CH)

RMN ^{13}C δ : 23.2; 23.6; 24.7; 29.7; 124.1; 126.3; 128.1; 128.9; 129.3; 136.4; 138.2; 139.1; 144.4; 148.8; 161.9.

HRMS: m/z calculée pour [C₁₇H₁₄ClNS + H]⁺ 300.8250; trouvée: 300.8247.

C.2.2.b) 9-Chloro-2-(4-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-b]quinoline (B6-b)



Ce composé est préparé à partir de **B5-b**

Rendement: 69%

Aspect: solide brun pale

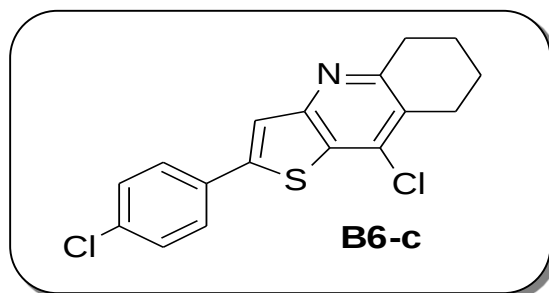
Point de fusion: 185°C

RNM ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 1.85 (m, 4H, 2CH₂); 2.88(s, 3H, CH₃); 2.96 (m, 2H, CH₂); 3.12 (m, 2H, CH₂); 7.67 (d, J = 8.55 Hz, 2H, 2CH); 7.91 (d, J = 8.55 Hz, 2H, 2CH); 8.00 (s, 1H, CH)

RMN ^{13}C δ : 21.2; 22.3; 22.7; 30.1; 118.4; 120.1; 124.0; 126.9; 127.5; 135.3; 137.6; 139.1; 139.4; 141.8; 144.1; 161.9.

HRMS: m/z calculée pour [C₁₈H₁₆ClNS + H]⁺ 314.8517; trouvée: 314.8517.

C.2.2.c) 9-Chloro-2-(4-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-b]quinoline (B6-c)



Ce composé est préparé à partir de **B5-c**

Rendement: 56%

Aspect: solide gris

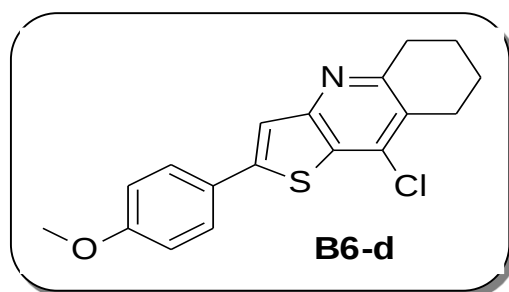
Point de fusion: 146°C.

RNM ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 1.87 (m, 4H, 2CH₂); 2.90 (m, 2H, CH₂); 3.03 (m, 2H, CH₂); 7.57 (d, $J = 8.55$ Hz, 2H, 2CH); 7.91 (d, $J = 8.55$ Hz, 2H, 2CH); 8.04 (s, 1H, CH)

RMN ^{13}C δ : 21.9; 22.1; 39.2; 41.0; 41.4; 121.5; 126.2; 127.7; 127.8; 129.3; 131.5; 134.0; 136.0; 145.3; 157.5.

HRMS: m/z calculée pour [C₁₇H₁₃Cl₂NS + H]⁺ 335.2702; trouvée: 334.02.

C.2.2.d) 9-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-b]quinoline(B6-d)



Ce composé est préparé à partir de **B5-d**

Rendement: 71%

Aspect: solide brun

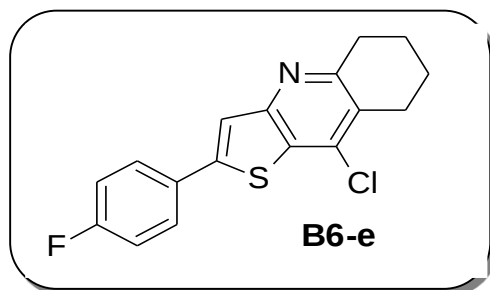
Point de fusion: 155°C.

RNM ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 1.85 (m, 4H, 2CH₂); 2.90 (m, 2H, CH₂); 3.03 (m, 2H, CH₂); 3.88(s, 3H, OCH₃); 7.57 (d, $J = 8.55$ Hz, 2H, 2CH); 7.85 (s, 1H, CH); 7.91 (d, $J = 8.55$ Hz, 2H, 2CH)

RMN ^{13}C δ : 38.4; 38.8; 40.1; 40.4; 55.2; 112.9; 113.6; 114.4; 121.3; 126.2; 129.1; 132.1; 138.2; 139.3; 156.6; 179.3.

HRMS: m/z calculée pour [C₁₈H₁₆ClNOS + H]⁺ 330.8511; trouvée: 330.8515.

C.2.2.e) 9-chloro-2-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[3,2-b]quinoline (B6-e)



Ce composé est préparé à partir de **B5-e**

Rendement: 61%

Aspect: solide brun

Point de fusion: 117°C.

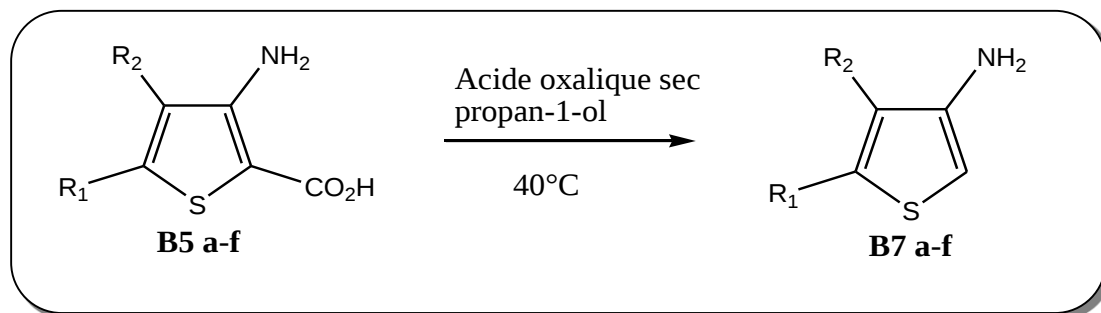
RNM ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 1.85 (m, 4H, 2CH₂); 2.90 (m, 2H, CH₂); 3.01 (m, 2H, CH₂); 7.57 (d, $J = 8.55$ Hz, 2H, 2CH); 7.89 (d, $J = 8.55$ Hz, 2H, 2CH); 8.06 (s, 1H, CH)

RMN ^{13}C δ : 21.1; 21.6; 39.7; 40.5; 41.4; 121.1; 124.4; 127.7; 127.8; 129.3; 130.5; 134.7; 136.0; 141.3; 157.2 .

HRMS: m/z calculée pour [C₁₇H₁₃ClFNS + H]⁺ 318.8156; trouvée: 318.8150.

Chapitre C.3 : 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones

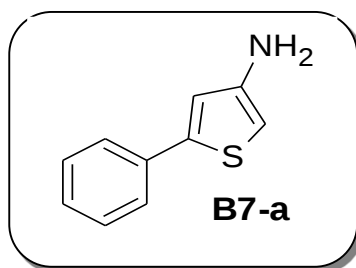
C.3.1 Synthèse des 3-amino- thiophène (B7 a-f):



Mode opératoire général

Dans un tricol de 100ml, 0.02 mole du dérivé saponifié à l'étape précédente sont placés en présence de 0.02 mol (1éq) d'acide oxalique anhydre. 6 ml de propanol sont ajoutés et le milieu réactionnel maintenu sous agitation à la température de 40°C durant deux heures. Pendant ce temps, un compte-bulle permet d'observer le dégagement de dioxyde de carbone, ce qui dénote le bon fonctionnement de la réaction. Une fois que le dégagement de CO₂ n'est plus observable, on laisse la réaction revenir à température ambiante et on ajoute au milieu réactionnel 50ml d'éther. Le produit précipite alors ce qui permet sa filtration. L'analyse de RMN¹H confirme le succès de la décarboxylation avec l'apparition d'un proton supplémentaire sur le thiophène.

C.3.1.a) 3-amino-4-phényl-thiophène (B7-a)



Ce composé est préparé à partir de **B5-a**

Rendement : 91 %

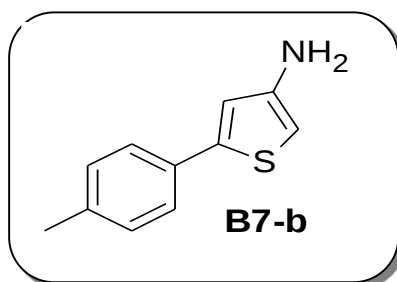
Aspect : solide jaune pâle

Point de fusion: 171°C.

RMN ¹H (250MHz, CDCl₃): δ 6.09 (s, 1H, CH) ; 6.97 (s, 1H, CH) ; 7.24-7.36 (m, 3H, CH); 7.28-7.32 (m, 3H, CH).

RMN¹³C :94.0 ; 112.6 ; 120.3 ; 122.7 ; 124.0 ; 129.4 ; 138.7 ; 141.5.

C.3.1.b) 5-(4-Méthylphényl)-3-thiophèneamine(B7-b)



Ce composé est préparé à partir de **B5-b**

Rendement: 98 %

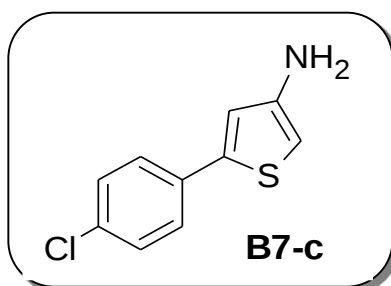
Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 167 °C

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,27 (s, 3H, CH_3); 6,01 (s, 1H, CH); 6,90 (s, 1H, CH); 7,17 (d, 2H, 2CH, $J=8,2\text{Hz}$); 7,40 (d, 2H, 2CH, $J=8,2\text{Hz}$).

RMN ^{13}C δ : 20.6; 95.5; 117.0; 124.1; 129.5; 131.4; 136.6; 141.3; 147.9.

C.3.1.c) 3-amino-5-(4-chlorophényl)- thiophène (B7-c)



Ce composé est préparé à partir de **B5-c**

Rendement : 95 %

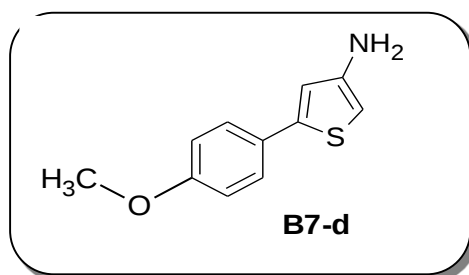
Aspect : solide jaune pâle

Point de fusion : 196°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): δ 6.07 (s, 1H, CH) ; 6.97 (s, 1H, CH) ; 7.40 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5\text{ Hz}$) ; 7.51 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5\text{ Hz}$).

RMN ^{13}C : 97.53 ; 118.06 ; 126.3 ; 128.93 ; 132.98 ; 139.85 ; 147.42 ; 161.41.

C.3.1.d) 3-amino-5-(4-méthoxyphényl)- thiophène (B7-d)



Ce composé est préparé à partir de **B5-d**

Rendement : 84 %

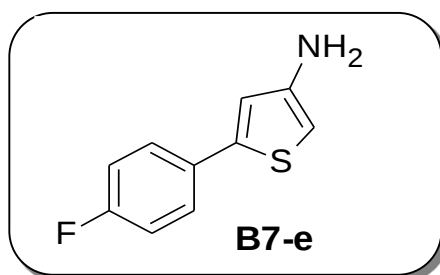
Aspect : solide vert pâle

Point de fusion : 216°C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): δ 3.75 (s, 3H, OCH_3) ; 5.89 (s, 1H, CH) ; 6.81 (s, 1H, CH) ; 6.94 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5$ Hz) ; 7.42 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5$ Hz).

RMN ^{13}C δ : 55,1; 95,5; 114,3; 116,5; 126,0; 126,9; 141,3; 147,4; 158,6; 161,9.

C.3.1.e) 3-amino-5-(4-fluorophényl)- thiophène (B7-e)



Ce composé est préparé à partir de **B5-e**

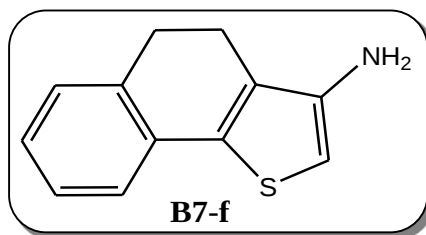
Rendement : 83 %

Aspect : poudre jaune .

Point de fusion: 157°C

RMN ^1H (250MHz, DMSO) δ : 6.05 (s, 1H, CH) ; 6.92 (s, 1H, CH) ; 7.20 (m, 2H, 2 $\times$ CH); 7.52 (m, 2H, 2 $\times$ CH).

C.3.1.f) 5,6-Dihydronaphtho[2',1',4,5]-3-thiophèneamine (B7-f)



Ce composé est préparé à partir de **B5-f**

Rendement: 90 %.

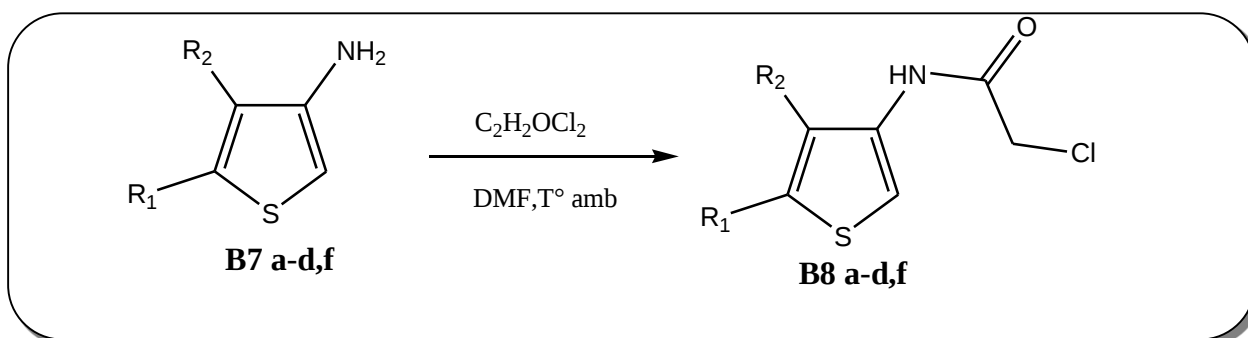
Aspect: solide vert

Point de fusion: 168 °C

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2.55 (t, 2H, CH_2 , $J=7.5\text{Hz}$); 2.84 (t, 2H, CH_2 , $J=7.5\text{Hz}$); 6.02 (s, 1H, CH); 7.08-7.21 (m, 4H, 4CH).

RMN ^{13}C δ : 21,0; 28,1; 96,1; 121,8; 126,5; 126,8; 127,9; 129,4; 131,4; 134,1; 144,5; 161,6

C.3.2 Synthèse 2-chloro N-(3-thienyl) acétamide (B8 a-d, f):



Mode opératoire général :

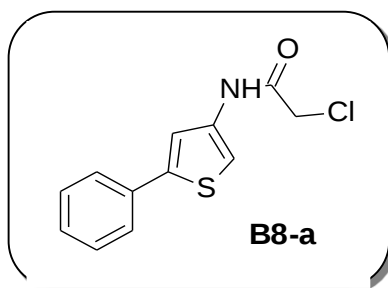
Dans un bicol de 100 mL est introduite 10 mmol de 3-aminothiophène substitué avec 10 mL de DMF puis 1,1 éq de chlorure de chloroacétyle ($\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2\text{O}$) est additionné goutte à goutte.

Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant environ 1h30-2h.

L'évolution de la réaction a été suivie par CCM.

Le mélange est repris dans l'eau puis le précipité formé est essoré, séché et caractérisé.

C.3.2.a) 2-Chloro-N-(5-phényl-3-thiényl) acétamide (B8-a)



Ce composé est préparé à partir de **B7-a**

Rendement: 71 %.

Aspect : solide jaune pâle

Point de fusion: 128 °C

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 4.24 (s, 2H, CH_2); 7.31 (t, 1H, CH, $J=7.5\text{Hz}$); 7.41 (t, 3H, 3CH, $J=7.5\text{Hz}$); 7.57 (t, 3H, 3CH, $J=7.5\text{Hz}$); 10.71 (s, 1H, NH)

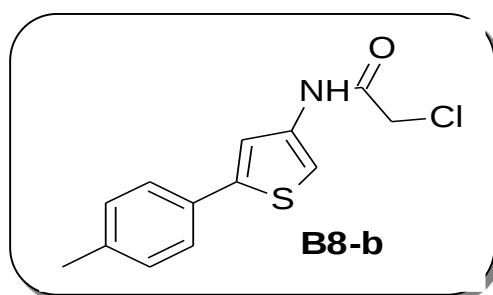
RMN ^{13}C : 43,0; 109,40; 117,34; 125,07; 127,91; 129,17; 133,27; 136,61; 141,65; 163,97

IR (KBr) cm^{-1} : 3271 (NH), 1651 (C=O)

HRMS (APCI, m/z): = 252.0254

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNOS} + \text{H}]^+$: 252,0244; trouvée : 252,0254.

C.3.2.b) 2-Chloro-N-[5-(4-méthylphényl)-3-thiényl]acétamide (**B8-b**)



Ce composé est préparé à partir de **B7-b**

Rendement: 56 %

Aspect: solide vert

Point de fusion: 121 °C.

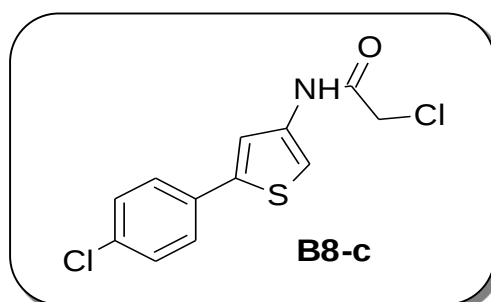
RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,37 (s, 3H, CH_3); 4,21 (s, 2H, CH_2); 7,17-7,20 (m, 2H, 2CH); 7,24-7,26 (m, 1H, CH); 7,45-7,48 (m, 2H, 2CH); 8,49 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C δ : 20,7; 43,0; 108,8; 116,8; 125,0; 129,7; 130,7; 136,4; 136,5; 141,8; 163,9

IR (KBr) cm^{-1} : 3285 (NH), 1653 (C=O)

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNOS} + \text{H}]^+$: 266,0401; trouvée : 266,0400.

C.3.2.c) 2-Chloro-N-[5-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétamide (**B8-c**)



Ce composé est préparé à partir de **B7-c**

Rendement: 88 %.

Aspect: solide jaune

Point de fusion: 135 °C

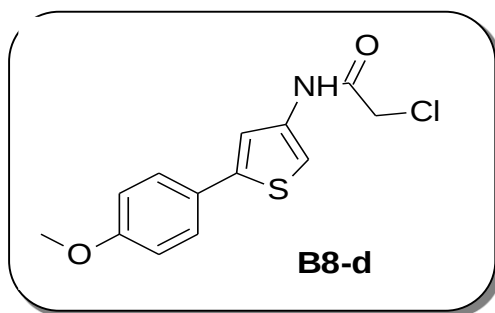
RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 4,24 (s, 2H, CH_2); 7,43-7,48 (m, 3H, 3CH); 7,55-7,63 (m, 3H, 3CH); 10,73 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C , δ : 43,3; 109,9; 117,9; 126,6; 129,1; 132,2; 132,3; 136,7; 140,2; 164,0

IR (KBr) cm^{-1} : 3255 (NH), 1647 (C=O)

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NOS} + \text{H}]^+$: 285,9855; trouvée : 285,9862.

C.3.2.d) 2-Chloro-N-[5-(4-méthoxyphényl)-3-thiényl]acétamide (**B8-d**)



Ce composé est préparé à partir de **B7-d**

Rendement: 62 %

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 138 °C

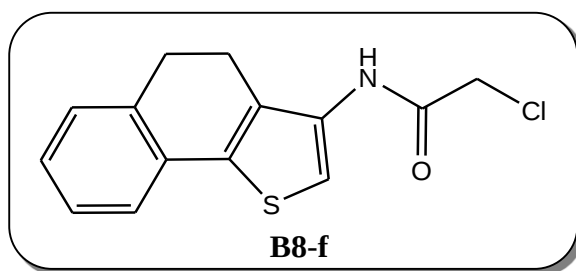
RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,76 (s, 3H, CH_3); 4,21 (s, 2H, CH_2); 6,97 (d, 2H, 2CH, $J=8,75\text{Hz}$); 7,27 (s, 1H, CH); 7,43 (s, 1H, CH); 7,50 (d, 2H, 2CH, $J=8,75\text{Hz}$); 10,70 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C δ : 43,0; 61,6; 108,3; 114,5; 116,2; 126,0; 126,6; 136,7; 141,7; 159,1; 170,3

IR (KBr) cm^{-1} : 3287 (NH), 1658 (C=O).

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S} + \text{H}]^+$: 282,0350; trouvée : 282,0356.

C.3.2.e) 2-Chloro-N-(5,6-dihydronaphto[2',1',4,5]-3-thiényl)acétamide (B8-f)



Ce composé est préparé à partir de **B7-f**

Rendement: 73 %.

Aspect: solide vert

Point de fusion: 146 °C

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,73 (d, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$); 2,88 (d, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$); 4,34 (s, 2H, CH_2); 7,18-7,31 (m, 4H, 4CH); 7,60 (s, 1H, CH); 9,96 (s, 1H, NH).

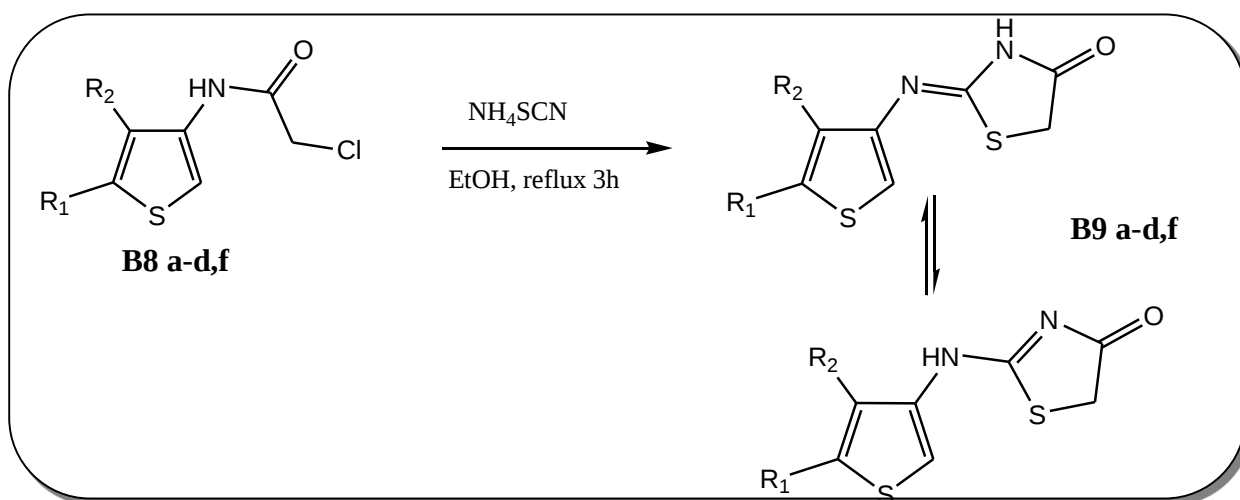
RMN ^{13}C δ : 21,4; 27,9; 43,0; 110,7; 122,2; 127,0; 127,2; 128,0 130,6, 133,7; 133,8; 133,9; 134,3; 164,6.

IR (KBr) cm^{-1} : 3276 (NH), 1653 (C=O)

HRMS (APCI, m/z): = 278.0414

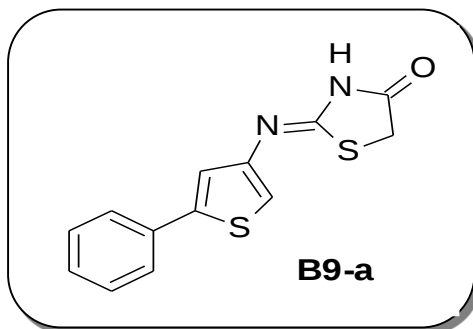
HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNOS} + \text{H}]^+$: 278,0401; trouvée : 278,0414.

C.3.3 Synthèse des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones (B9 a-d, f) :



Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 mL contenant 15 mL d'éthanol, sont introduites 3,75 mmol des 2-chloro N-(3-thienyl) acétamide obtenus précédemment puis 2éq d'ammonium thiocyanate est ajouté au milieu réactionnel. Le mélange est porté au reflux pendant environ 3 h et l'évolution de la réaction est suivie par CCM. Le produit est laissé au repos toute une nuit puis le précipité formé est filtré, lavé avec l'eau / éther de pétrole et caractérisé.

C.3.3.a) 2-[(5-Phényl-3-thiényl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (B9-a)

Ce composé est préparé à partir de **B8-a**

Rendement: 58 %.

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 197 °C

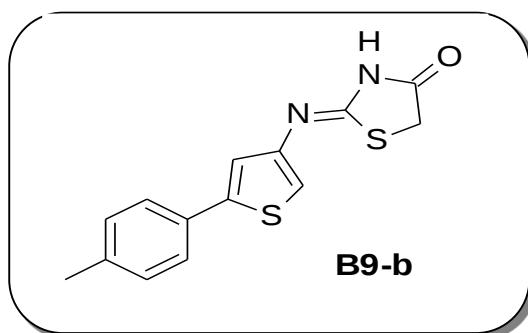
RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ: 4,01 (d, 2H, CH₂, J=9,5Hz); 7,01 (s, 1H, CH); 7,27-7,46 (m, 4H, 4CH); 7,58-7,63 (m, 2H, 2CH); 11,55 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C δ: 35,0; 111,3; 117,5; 120,3; 125,0; 129,1; 133,1; 137,0; 142,3; 177,5, 188,0.

IR (KBr) cm⁻¹: 3060 (NH), 1602 (C=O)

HRMS (APCI, m/z): =275.0312

HRMS: m/z calculée pour [C₁₃H₁₀N₂OS₂ + H]⁺: 275,0307; trouvée : 275,0312.

C.3.3.b) 2-{[5-(4-Méthylphényl)-3-thiényl]imino}-1,3-thiazolidin-4-one (B9-b)

Ce composé est préparé à partir de **B8-b**

Rendement: 48 %.

Aspect: solide vert

Point de fusion: 250 °C

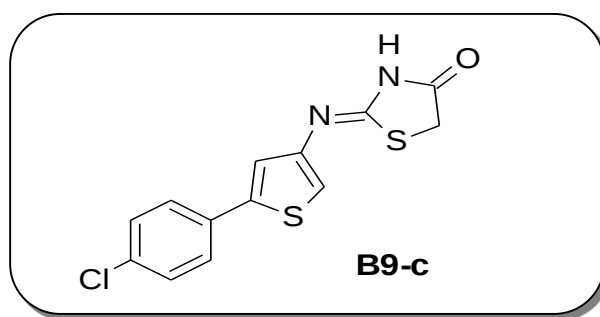
RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,30 (s, 3H, CH_3); 4,01 (d, 2H, CH_2); 6,96 (s, 1H, CH); 7,19-7,24 (m, 2H, 2CH); 7,41-7,55 (m, 3H, 3CH); 11,53 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C δ : 20,7; 34,9; 110,7; 117,0; 119,7; 125,0; 129,7; 130,5; 137,5; 142,4; 177,4; 187,8.

IR (KBr) cm^{-1} : 2919 (NH), 1614 (C=O)

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$: 289,0464; trouvée : 289,0474.

C.3.3.c) 2-([5-(4-Chlorophényl)-3-thiényl]imino)-1,3-thiazolidin-4-one (B9-c):



Ce composé est préparé à partir de **B8-c**

Rendement: 46 %

Aspect: solide jaune pâle

Point de fusion: 280 °C

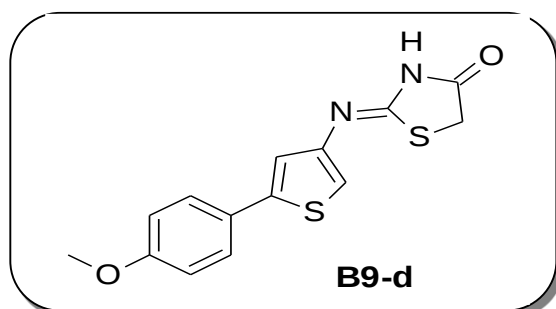
RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 4,02 (d, 2H, CH_2 , $J=9,5\text{Hz}$); 7,03 (s, 1H, CH); 7,30 (s, 1H, CH); 7,43-7,49 (m, 2H, 2CH); 7,61-7,65 (m, 2H, 2CH); 11,67 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C δ : 39,6; 111,8; 121,0; 126,8; 129,2; 132,0; 132,5; 137,1; 141,3; 177,8; 187,9.

IR (KBr) cm^{-1} : 3119 (NH), 1619 (C=O)

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$: 308,9918; trouvée : 308,9925.

C.3.3.d) 2-([5-(4-Méthoxyphényl)-3-thiényl]imino)-1,3-thiazolidin-4-one (B9-d) :



Ce composé est préparé à partir de **B8-d**

Rendement: 90 %

Aspect: solide orange

Point de fusion: 219 °C

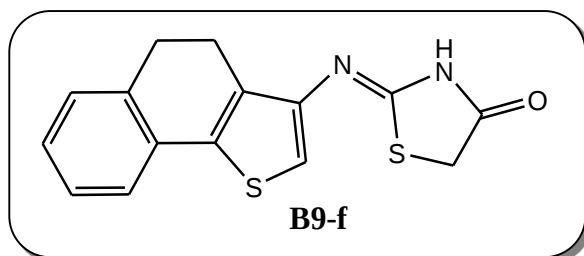
RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,76 (s, 3H, CH₃); 4,02 (d, 2H, CH₂, $J=9.5\text{Hz}$); 6,92-7.00 (m, 2H, 2CH); 7,14 (s, 1H, CH); 7,33 (s, 1H, CH); 7,51-7,56 (m, 2H, 2CH); 11,75 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C δ : 18,5; 55,2; 110,1; 114,5; 119,1; 126,1; 126,5; 136,8; 142,3; 159,1; 177,5; 188,0.

IR (KBr) cm^{-1} : 3102 (NH), 1610 (C=O).

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 327,0223; trouvée : 327,0247.

C.3.3.e 2-[(5,6-Dihydronaphtho[2',1',4,5]-3-thiényl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (B9-f)



Ce composé est préparé à partir de **B8-f**

Rendement: 74 %.

Aspect: solide vert

Point de fusion: 100 °C

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,57 (t, 2H, CH₂, $J=7.5\text{Hz}$); 2,87 (t, 2H, CH₂, $J=7.5\text{Hz}$); 3,98 (d, 2H, CH₂, $J=9.5\text{Hz}$); 6.93 (s, 1H, CH); 7,13-7,35 (m, 4H, 4CH); 11,76 (s, 1H, NH).

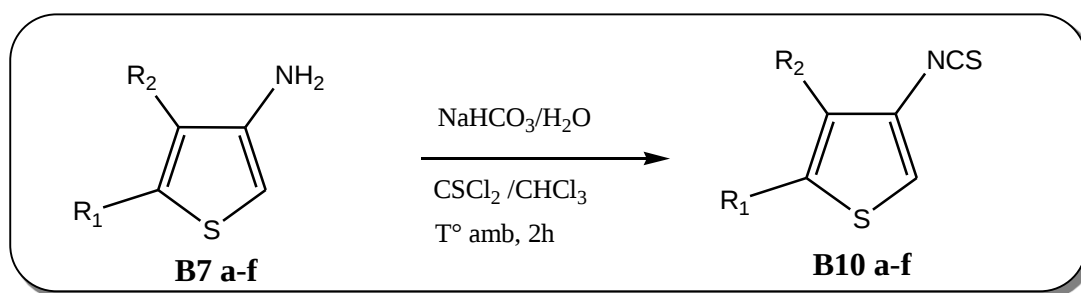
RMN ^{13}C δ : 21,6; 28,0; 34,7; 122,0; 122,1; 127,0; 127,2; 128,1; 130,8; 132,8; 134,2; 134,4; 134,8; 175,7

IR (KBr) cm^{-1} : 2970 (NH), 1633 (C=O)

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{Na}]^+$: 323,0283; trouvée : 323,0281.

Chapitre C.4 : les thiéno [3,2-d]thiazoles

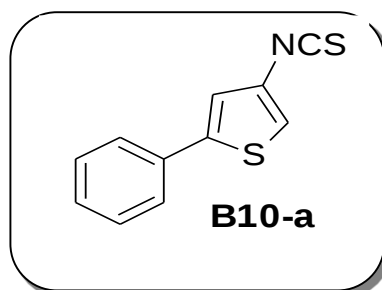
C.4.1 Synthèse 3-isothiocyanatothiophene (B10 a- f)



Mode opératoire général

Dans un tricol de 100ml muni d'un réfrigérant et une ampoule d'addition 0.025 mole (2ég) de bicarbonate de sodium sont mis en suspension dans un mélange du (chloroforme : eau) (21 :15) ml, (1ég), (0 .9ml) de thiophosgène sont ajoutés en une seule fois .0.0125 mole (2ég) l'aminothiophène est ajouté doucement pendant environ dix minute .le mélange réactionnel est laissé agiter pendant deux heures a température ambiante.

Après deux heures le mélange est extrait cinq fois a chloroforme .la phase organique est lavée par de l'eau et séchée avec de sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée par évaporation sous vide.

C.4.1.a) 4-isothiocyanato-2-phenylthiophene (**B10-a**)

Ce composé est préparé à partir de **B7-a**

Rendement : 78 %

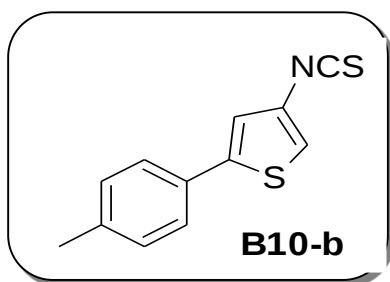
Aspect: solide marron

Point de fusion: 98 °C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): δ 7.09 (s, 1H, CH) ; 7.17 (s, 1H, CH) ; 7.33-7.43 (m, 3H, CH); 7.53-7.57 (m, 3H, CH).

RMN ^{13}C δ : 97,2; 117,5; 124,6; 127,3; 129,0; 134,1; 141,3; 147,1; 161,3.

IR (KBr) cm^{-1} : 1670 (N=C=S)

C.4.1.b) 4-Isothiocyanato-2-(4-méthylphényl)thiophène (B10-b)

Ce composé est préparé à partir de **B7-b**

Rendement: 58 %

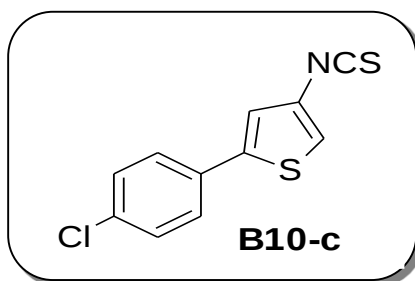
Aspect: solide brun

Point de fusion: 56 °C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,30 (s, 3H, CH_3); 7,20 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 7,50 (s, 1H, CH); 7,54-7,56 (d, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$); 7,69 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C δ : 20,6; 120,5; 121,0; 123,2; 125,1; 126,3; 129,7; 132,9; 138,0; 143,0.

IR (KBr) cm^{-1} : 1690 ($\text{N}=\text{C}=\text{S}$) cm^{-1} .

C.4.1.c) 2-(4-chlorophényl)-4-isothiocyanatothiophène (B10-c)

Ce composé est préparé à partir de **B7-c**

Rendement : 80 %

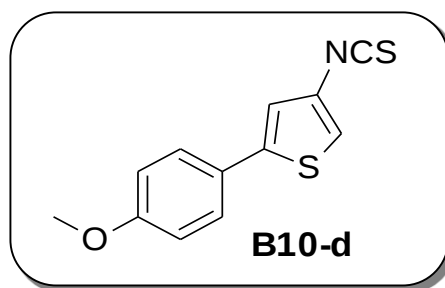
Aspect: solide marron

Point de fusion: 80 °C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): δ 7.02 (s, 1H, CH) ; 7.06 (s, 1H, CH) ; 7.31 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5\text{Hz}$) ; 7.40 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5\text{Hz}$).

RMN ^{13}C : 119.2 ; 120.8 ; 126.88 ; 127.97 ; 129.28 ; 129.28 ; 129.62 ; 131.55 ; 134.40 ; 143.21.

IR (KBr) cm^{-1} : 1630 ($\text{N}=\text{C}=\text{S}$)

C.4.1.d) 4-isothiocyanato-2-(4-methoxyphenyl)thiophene (B10-d)

Ce composé est préparé à partir de **B7-d**

Rendement : 80 %

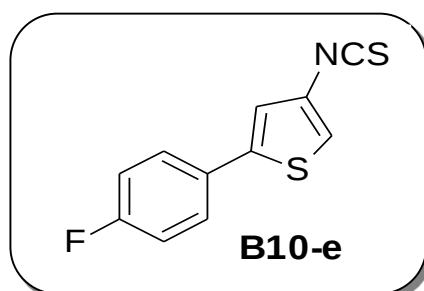
Aspect: solide marron

Point de fusion: 97 °C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): δ 3.88(s, 3H, CH_3) ; 6.90 (s, 1H, CH) ; 6.94 (s, 1H, CH) ; 7.04 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5$ Hz) ; 7.45 (d, 2H, $2\times\text{CH}$, $J=7.5$ Hz).

RMN ^{13}C δ : 55,4; 114,5; 118,0; 119,4; 125,9; 127,0; 127,6; 131,1; 144,6; 160,0; 143,2

IR (KBr) cm^{-1} : 1560 ($\text{N}=\text{C}=\text{S}$)

C.4.1.e) 2-(4-fluorophenyl)-4-isothiocyanato thiophène (B10-e)

Ce composé est préparé à partir de **B7-e**

Rendement : 75 %

Aspect: solide marron

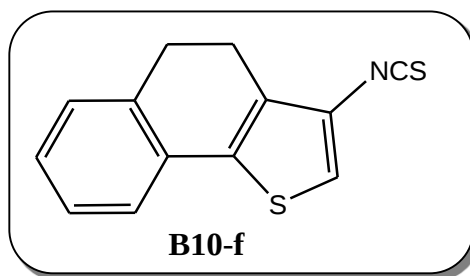
Point de fusion: 87 °C

RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): δ 7.13 (s, 1H, CH) ; 7.54 (s, 1H, CH) ; 7.06 (m, 2H, $2\times\text{CH}$) ; 7.49 (m, 2H, $2\times\text{CH}$).

RMN ^{13}C δ : 97,5; 118,1; 126,3; 129,0; 131,5; 132,3; 139,8; 147,4; 161,2

IR (KBr) cm^{-1} : 1730 ($\text{N}=\text{C}=\text{S}$)

C.4.1.f) 3-Isothiocyanato-4,5-dihydronaphtho[1,2-b]thiophène (B10-f)



Ce composé est préparé à partir de **B7-f**

Rendement: 62 %

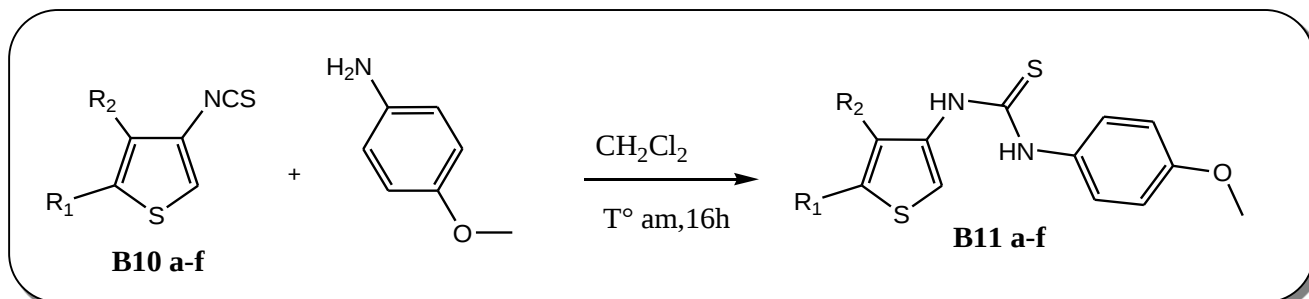
Aspect: solide marron

Point de fusion: 39 °C

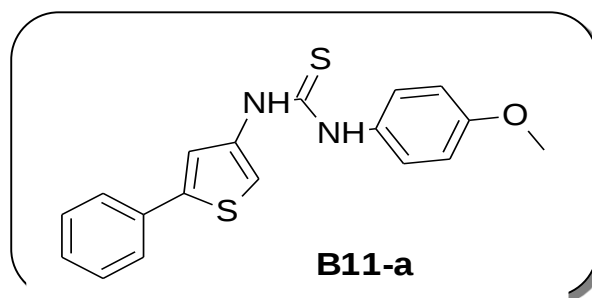
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 2,83 (t, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$); 2,96 (t, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$); 7 (s, 1H, CH); 7,25 (d, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$); 7,32 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{ Hz}$);

RMN ^{13}C δ : 21,6; 28,3; 117,1; 122,6; 126,5; 127,3; 127,8; 128,5; 130,4; 133,5; 134,5; 136,3.

IR (KBr) cm^{-1} : 1710 (N=C=S).

C.4.2 Synthèse de *N*-(3-thienyl)thiourea (B11 a-f)**Mode opératoire general:**

Dans un ballon de 100ml muni d'un réfrigérant ,0.005 mole (1éq) d'isocyanate sont dissouts dans 10 ml de dichlorométhane anhydre, (1éq) de p-anisidine est ajoutée en une seule fois. Le mélange réactionnel est laissé agiter pendant seize heures à température ambiante. Le mélange est dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur le sulfate de magnésium et évaporé.

C.4.2.a) *N*-(4-methoxyphenyl)-*N'*-(5-phenyl-3-thienyl) thio-urée (B11-a)

Ce composé est préparé à partir de **B10-a**

Rendement: 83 %

Aspect: solide rose

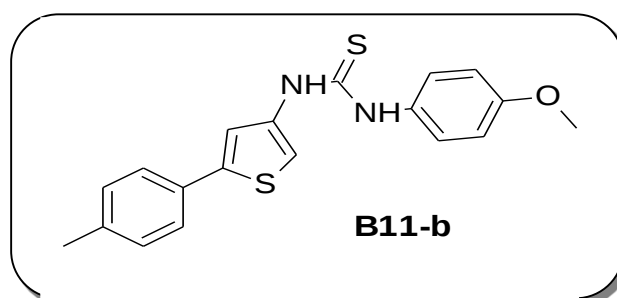
Point de fusion: 160 °C

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,73 (s, 3H, CH_3); 6,88 (d, 2H, 2CH, $J=9\text{Hz}$); 7,30 (m, 3H, 3CH); 7,38 (m, 2H, 2CH); 7,52 (s, 1H, CH); 7,58 (d, 2H, 2CH, $J=9\text{Hz}$); 7,61 (s, 1H, CH); 9,69 (s, 1H, NH); 9,95 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C δ : 55,2; 112,9; 113,7; 121,2; 126,1; 126,6; 129,1; 131,9; 132,1; 132,4; 138,3; 139,3; 156,6; 179,3.

IR (KBr) cm^{-1} : 3240 (NH), 1170 ($\text{C}=\text{S}$) cm^{-1}

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{H}]^+$: 341,0777; trouvée :341,079.

C.4.2.b) *N*-[5-(4-Méthylphényl)-3-thiényl]-*N'*-(4-méthoxyphényl)thio-urée (B11-b)

Ce composé est préparé à partir de **B10-b**

Rendement: 40 %

Aspect: solide beige

Point de fusion: 152 °C

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,30(s, 3H, CH_3); 3,6 (s, 3H, OCH_3); 6,85 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 7,22 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 7,31 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{ Hz}$); 7,46 (s, 1H, CH); 7,48

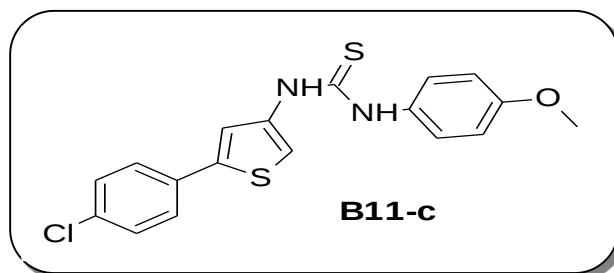
(d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 7,60(s, 1H, CH); 9,62 (s, 1H, NH); 9,86 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C δ : 20,7; 55,2; 111,7; 113,6; 114,5; 120,0; 124,9; 126,1; 129,6; 130,8; 132,0; 137,2; 138,0; 141,0; 156,5; 179,2.

IR (KBr) cm^{-1} : 3160 (NH), 1230 (C=S) .

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{Na}]^+$: 377,0753; trouvée : 377,0749.

C.4.2.c) *N*-[5-(4-chlorophenyl)-3-thienyl]-*N'*-(4-methoxyphenyl) thio-urée (B11-c)



Ce composé est préparé à partir de **B10-c**

Rendement : 95%

Aspect: poudre brune

Point de fusion: 168 °C

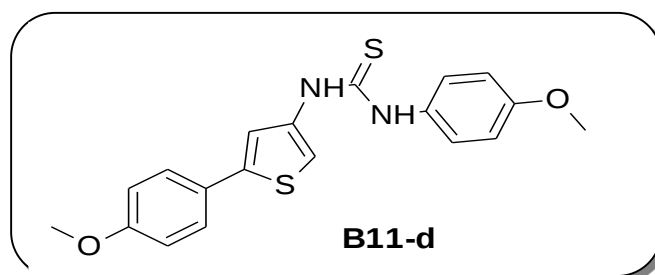
RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): δ 3.88(s, 3H, CH_3) ; 6.88 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5\text{ Hz}$) ; 7.29 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5\text{ Hz}$) ; 7.44 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5\text{ Hz}$) ; 7.6 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5\text{ Hz}$) ; 7.55 (s, 1H, CH) ; 7.56 (s, 1H, CH) ; 7.60 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5\text{ Hz}$) ; 9.64(s, 1H, NH) ; 9.86 (s, 1H, NH) .

RMN ^{13}C δ :55,2; 112,2; 113,7; 120,5; 125,0; 126,0; 127,7; 129,1; 132,0; 130,5; 138,2; 140,7; 156,5; 179,2.

IR (KBr) cm^{-1} : 3260 (NH), 1270 (C=S) cm^{-1}

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_1\text{S}_2 + \text{Na}]^+$:397,0207; trouvée : 397,0229.

C.4.2.d) *N*-(4-methoxyphenyl)-*N'*-[5-(4-methoxyphenyl)-3-thienyl] thio-urée (B11-d)



Ce composé est préparé à partir de **B10-d**

Rendement : 96%

Aspect: poudre marron

Point de fusion: 162 °C

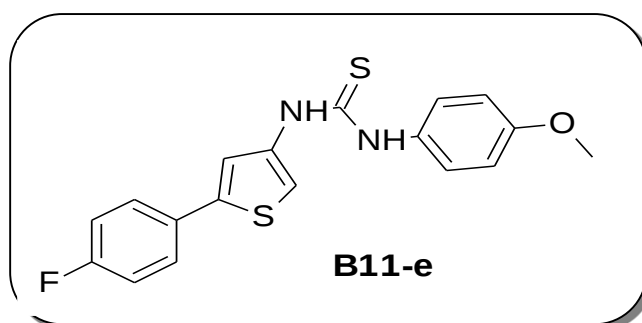
RMN ^1H (250MHz, CDCl_3): δ 3.73(s, 3H, CH_3) ; 3.77(s, 3H, CH_3) ; 6.88 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5$ Hz) ; 6.95 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5$ Hz) ; 7. 29 (s, 1H, CH) ; 7. 38 (s, 1H, CH) ; 7.52 (d, 2H, 2 $\times$ CH, $J=7.5$ Hz) ; 9.54(s, 1H, NH) ; 9.78 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C δ :54,9; 55,5; 111,1; 113,6; 114,2; 114,5; 119,4; 126,1; 126,3; 132,0; 138,0; 140,8; 156,6; 158,9; 179,2.

IR (KBr) cm^{-1} : 3050 (NH), 1130 (C=S) cm^{-1}

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 371,0881; trouvée : 371,0882.

C.4.2.e) N-[5-(4-Fluorophényl)-3-thiényl]-N'-(4-méthoxyphényl)thio-urée (B11-e)



Ce composé est préparé à partir de **B10-e**

Rendement: 89 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 139 °C

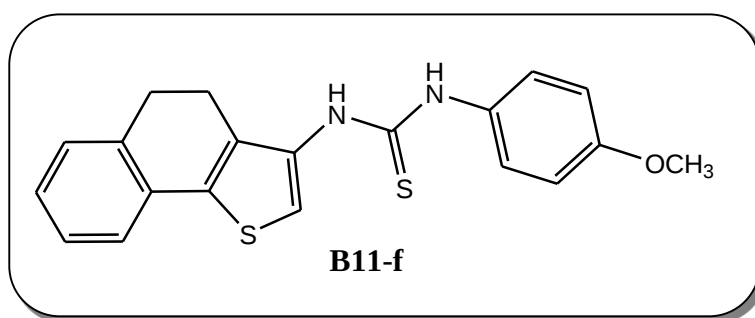
RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,88 (s, 3H, CH_3); 6,88 (d, 2H, 2CH, $J=8,87\text{Hz}$); 7,25 (d, 2H, 2CH, $J=8,87\text{Hz}$); 7,30 (m, 2H, 2CH); 7,48 (s, 1H, CH); 7,60 (m, 3H, 3CH); 9,65 (s, 1H, NH); 9,89 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C δ : 55,2; 112,3; 113,6; 114,5; 115,8; 116,2; 120,7; 125,9; 126,0; 127,0; 127,1; 130,1; 130,2; 132,0.

IR (KBr) cm^{-1} : 3040 (NH), 1150 (C=S) cm^{-1}

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_1\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 381,0502; trouvée : 381,0504.

C.4.2.f) N-(4,5-Dihydronaphto[1,2-b])-3-thiényl]-N'-(4-méthoxyphényl)thio-urée (B11-f)



Ce composé est préparé à partir de **B10-f**

Rendement: 95 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 136 °C

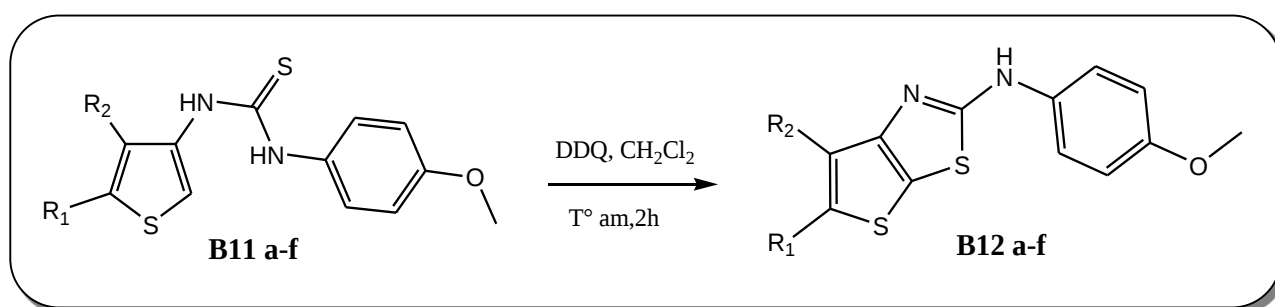
RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,70 (t, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$); 2,88 (t, 2H, CH_2 , $J=7,5\text{Hz}$); 3,73 (s, 3H, CH_3); 6,87 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 7,15 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 7,22 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 7,29 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 9,29 (s, 1H, NH); 9,60 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C δ : 22,0; 28,0; 55,2; 113,6; 121,9; 126,0; 126,1; 127,0; 128,0; 130,9; 133,6; 133,8; 134,3; 135,9; 156,5; 180,0.

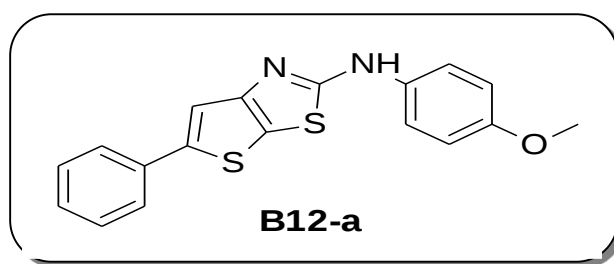
IR (KBr) cm^{-1} : 3120 (NH), 1170 ($\text{C}=\text{S}$) cm^{-1}

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_2 + \text{Na}]^+$:389,0753 ; trouvée : 389,0759

C.4.3 Synthèse de thieno[3,2-d][1,3]thiazole (B12 a-f) :



Dans un ballon de 100ml muni d'un réfrigérant ,0.005 mole (1éq) de thio-urée sont dissouts dans 10 ml de dichloro-méthane, (1éq) de DDQ est ajoutée en une seule fois. Le mélange réactionnel est laissé agiter pendant une heure à température ambiante. Le produit précipite alors ce qui permet sa filtration.et le laver par le dichlorométhane anhydre.

C.4.3.a) N-(4-Méthoxyphényl)-5-phénylthiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (B12-a)

Ce composé est préparé à partir de **B12-a** :

Rendement: 87 %

Aspect: Solide gris

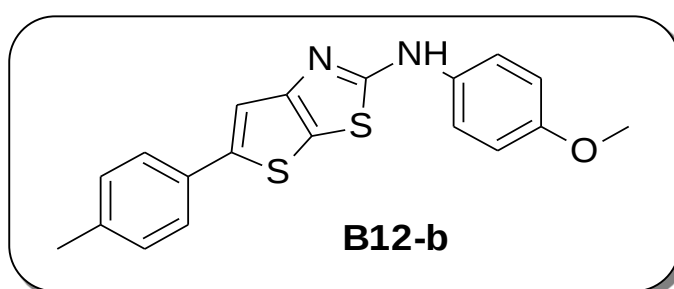
Point de fusion: 230 °C

RNM ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,72 (s, 3H, CH_3); 6,90 (d, 2H, 2CH, $J=8,95\text{Hz}$); 7,29 (m, 3H, 3CH); 7,38 (m, 2H, 2CH); 7,60 (d, 2H, 2CH, $J=8,95\text{Hz}$); 7,69 (s, 1H, CH); 10,14 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C δ : 55.2; 101.5; 113.8; 114.2; 114.5; 118.7; 118.9; 124.7; 127.5; 129.1; 129.2; 134.2; 143.7; 150.8; 154.2; 157.0; 166.0 .

IR (KBr) cm^{-1} : 3060 (NH)

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_1\text{S}_2 + \text{H}]^+$: 339,0620 ; trouvée : 339,0615

C.4.3.b) N-(4-Méthoxyphényl)-5(4-méthylphényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine(B12-b)

Ce composé est préparé à partir de **B11-b** :

Rendement: 73 %

Aspect: Solide vert

Point de fusion: 224-226 °C

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,30 (s, 3H, CH_3); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 6,92 (d, 2H, 2CH, $J=8,5\text{Hz}$); 7,21 (d, 2H, 2CH, $J=8\text{ Hz}$); 7,52 (d, 2H, 2CH, $J=8\text{Hz}$); 7,53 (d, 2H, 2CH, $J=$

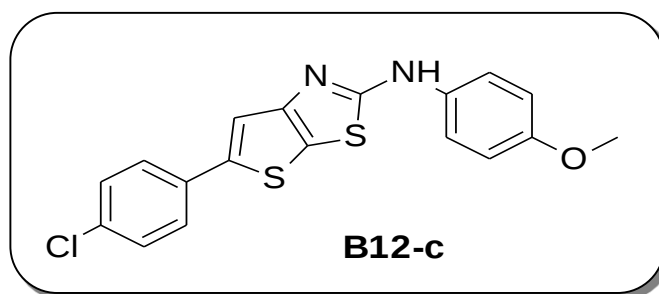
8,5Hz); 7,6 (s,1H, CH); 10,16 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C δ : 20,7; 55,2; 113,9; 114,2; 118,0;118,8; 124,7; 129,2; 131,5; 134,2; 137,0; 144,0; 154,2; 157,0; 166,0.

IR (KBr) cm^{-1} : 2950 (NH)

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_1\text{S}_2 + \text{H}]^+$: 353,0777; trouvée : 353,0791.

C.4.3.c)5-(4-Chlorophényl)-N-(4-méthoxyphényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine(B12-c)



Ce composé est préparé à partir de **B11-c** :

Rendement:75 %

Aspect: solide marron

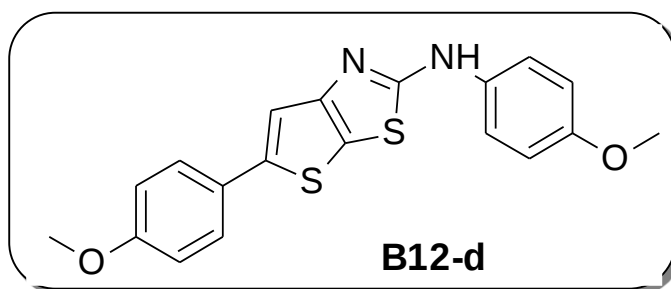
Point de fusion: 224 °C

RNM ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 3,15 (s, 3H, OCH_3); 6,90 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 7,44 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 7,56 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 7,66 (d, 2H, 2CH, $J=7,5\text{Hz}$); 7,73 (s, 1H, CH); 10,18 (s, 1H, NH).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960 (NH)

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_1\text{S}_2 + \text{H}]^+$: 373,0231 ; trouvée : 373, 0231

C.4.3.d)5-(4-Méthoxyphényl)-N-(4-méthoxyphényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (B12-d)



Ce composé est préparé à partir de **B11-d** :

Rendement: 95 %

Aspect: solide brun

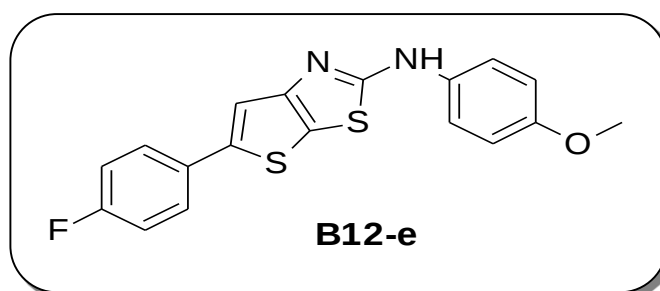
Point de fusion: 160 °C

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 3.72(s, 3H, CH_3); 3.77(s, 3H, CH_3); 6.90 (d, 2H, 2CH, $J=7.5\text{Hz}$); 6.95 (d, 2H, 2CH, $J=7.5\text{ Hz}$); 7. 59 (s, 1H, CH); 7.59 (d, 2H, 2CH, $J=7.5\text{Hz}$); 10.15 (s, 1H, NH).

IR (KBr) cm^{-1} : 3160 (NH)

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$: 369,0726; trouvée : 369,0739.

C.4.3.e) 5-(4-Fluorophényl)-N-(4-méthoxyphényl)thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine(B12-e)



Ce composé est préparé à partir de **B11-e** :

Rendement: 93 %

Aspect: solide gris

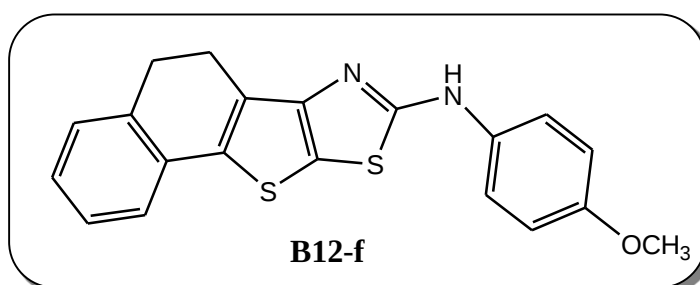
Point de fusion: 90 °C

RNM ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,76 (s, 3H, CH_3); 6,9 (d, 2H, 2CH, $J=8,8\text{Hz}$); 7,21 (m, 2H, 2CH); 7,56 (d, 2H, 2CH, $J=8,95\text{Hz}$); 7,66 (m, 2H, 2CH); 7,72 (s, 1H, CH); 10,15 (s, 1H, NH).
 RMN ^{13}C δ : 55,2; 101,5; 113,8; 114,2; 114,5; 118,8; 124,7; 129,1; 129,2; 134,2; 143,7; 150,8; 154,2; 157,0; 166,0.

IR (KBr) cm^{-1} : 2990 (NH)

HRMS: m/z calculée pour $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_1\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 379,034; trouvée : 379,036.

C.4.3.f) N-(4-Méthoxyphényl)-4,5-dihydronaphto[1,2-b]thiéno[3,2-d][1,3]thiazol-2-amine (B12-f)



Ce composé est préparé à partir de **B11-f** :

Rendement: 62 %

Aspect: solide brun

Point de fusion: 135 °C

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ: 2,66 (t, 2H, CH₂, *J*=7,5 Hz); 2,86 (t, CH₂, *J*=7,5Hz); 3,32 (s, 3H, CH₃); 6,51 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz) ; 6,61 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz) ; 6,91 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz); 7,19 (d, 2H, 2CH, *J*=7,5Hz); 9,61 (s, 1H, NH).

IR (KBr) cm⁻¹: 3110 (NH)

HRMS: m/z calculée pour [C₂₀H₁₆N₂O₁S₂+ H]⁺: 365,0777; trouvée : 365,0788.

Chapitre C.5 : Activités biologiques

C.5.1 Résultats des activités antibactériennes

Lieu : Les essais des micro-organismes ont été réalisés au sein du laboratoire de microbiologie et Biologie Végétale de l'université Abd El Hamid Ibn Badiss- Mostaganem.

NB : les souches clinique (provenant du laboratoire de microbiologie de l'hôpital de l'Ain Tedless de Mostaganem.

Concentration : Tous les composés nouvellement synthétisés ont été pesés et dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) pour préparer la solution courante d'extrait de 100 µg/ml.

Gentamycin utilisé comme référence.

Milieu: Bouillon de Mueller-Hinton (Oxoid) a été utilisée pour la dilution de suspensions de micro-organismes.

Mode opératoire : Un essai de diffusion sur disque selon les protocoles standards (NCCLS , 2003, 2005 ; CLSI , 2006) a été utilisé pour déterminer la susceptibilité de deux bactéries gram-positives *Bacillus cereus* ATCC 10876, *Staphylococcus aureus* clinique et deux Bactéries à Gram négatif *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* clinique .La turbidité (à 0,9 % de NaCl) a été ajustée à 0,5 McFarland , puis les suspensions ont été réparties avec un coton-tige stérile confluent sur toute la surface de la gélose de Mueller Hinton (Merck, Allemagne) .

La méthode du papier filtre de disque a été réalisée en double utilisant un milieu frais de gélose de Mueller-Hinton . Ce milieu gélose a été inoculée avec 0,5 ml de culture contenant environ 10⁶ CFU / mL . Des disques de papier filtre (diamètre 5 mm) saturé avec le diméthylsulfoxyde (10 % DMSO v : v) des solutions de chaque composé a été placée sur le milieu de gélose indiqué . Le temps d'incubation était de 24 h à 37 ° C. Le disque de l'essai à blanc avec du DMSO a été utilisé. ¹⁸⁵

L'activité inhibitrice a été évaluée en mesurant le diamètre d' zone claire observée autour du disque mm.

La concentration minimale inhibitrice

Les sensibilités des bactéries sont mesurées par la concentration minimale inhibitrice (CMI) des composés synthétisés.

185. A. Rahman , M. I. Choudhary and W. J.Thomson .; *Bioassay Techniques for drug Development* harwood academic publishers **2005**

Cette CMI est la plus petite quantité du composé capable d'inhiber une croissance visible à l'œil nu.

Méthode CMI en milieu liquide

On répartit dans une série de tubes à **hémolyse** un volume constant de bouillon nutritif, qu'on ensemence avec un inoculum fixe de bactéries, environ 106 CFU / mL. Puis on ajoute à ces tubes des quantités croissantes de nos composés à étudier (0,75-1.5-3.12-6.25-12.5-25-50-100 µg/ml). Un tube témoin est laissé sans composé. Après une nuit d'incubation à 37°C, les tubes sont soigneusement examinés.

Interprétation

Le tube témoin sans composé est uniformément trouble. Le premier tube de la série demeuré limpide indique précisément la CMI

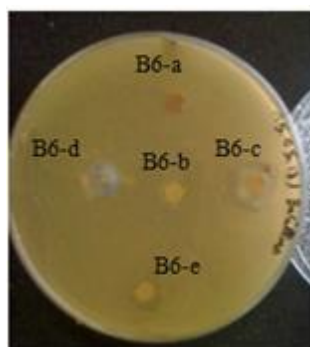
C.5.1.a) Résultats des activités antibactériennes des tetrahydrothieno[3,2-b]quinoline (B6 a-e)

Tableau 20: activités antibactériennes des composés B6a-e par la méthode de diffusion en gélose en milieu Mueller Hinton .

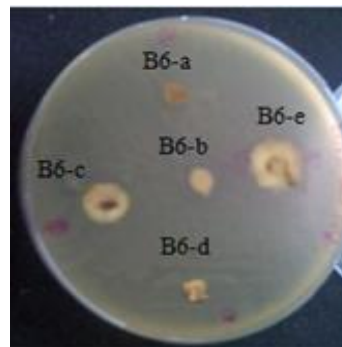
Les résultats de l'effet des composés **B6a-e** et la gentamicine sur les souches testées sont représentés dans le tableau n°20.

Souche	Le diamètre des zones d'inhibition (mm)					
	Gentamicine (GM)	B6-a	B6-b	B6-c	B6-d	B6-e
<i>Bacillus cereus</i>	15	0	0	14	13	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	0	0	10	0	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17	12	0	0	11	0
<i>Escherichia coli</i>	24	14	8	0	0	12

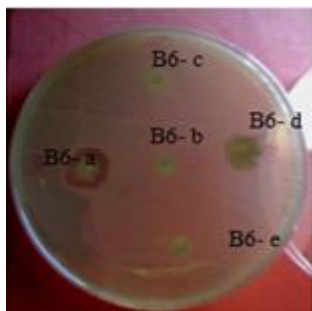
Le rayon moyen de chaque inhibition est présenté à la figure 34 pour chaque produit testé.



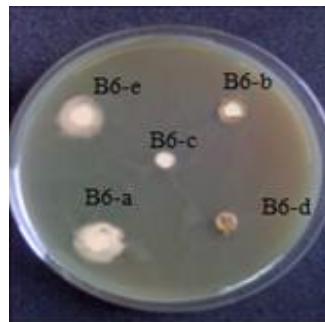
A-La zone d'inhibition en (mm) contre *Bacillus cereus*



B-La zone d'inhibition en (mm) contre *Staphylococcus aureus*



C-La zone d'inhibition en (mm) contre *Pseudomonas aeruginosa*



D-La zone d'inhibition en (mm) contre *Escherichia coli*

Figure 34 : Photos des activités antibactériennes des tetrahydrothièno[3,2-b]quinoline (**B6 a-e**)

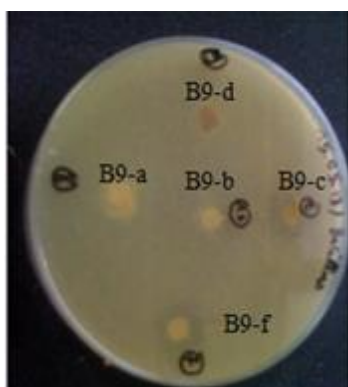
C.5.1.b) Résultats des activités antibactériennes des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones (**B9 a-d, f**)

Tableau 21: activités antibactériennes des composés **B9 a-d,f** par la méthode de diffusion en gélose en milieu Mueller Hinton .

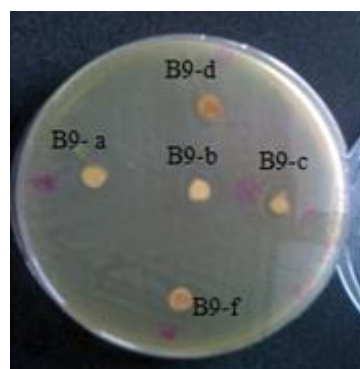
Le tableau 21 présente les résultats de l'effet des composés **B9 a-d,f** et la gentamicine sur les souches testées .

Souche	Le diamètre des zones d'inhibition (mm)					
	Gentamicine (GM)	B9-a	B9-b	B9-c	B9-d	B9-f
<i>Bacillus cereus</i>	15	7	0	0	0	9
<i>Staphylococcus aureus</i>	09	6	8	13	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17	17	0	12	0	8
<i>Escherichia coli</i>	24	0	0	0	10	10

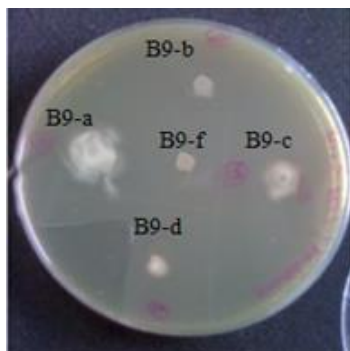
Le rayon moyen de chaque inhibition est présenté à la **figure 35** pour chaque produit testé.



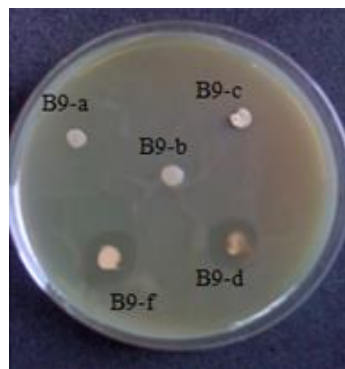
A-La zone d'inhibition en (mm) contre *Bacillus cereus*



B-La zone d'inhibition en (mm) contre *Staphylococcus aureus*



C-La zone d'inhibition en (mm) contre *Pseudomonas aeruginosa*



D-La zone d'inhibition en (mm) contre *Escherichia coli*

Figure35 : Photos des activités antibactériennes des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones (**B9 a-d, f**)

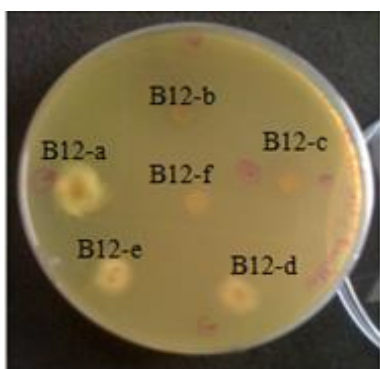
C.5.1.c) Résultats des activités antibactériennes des thieno[3,2-d][1,3]thiazole (**B12 a-f**) :

Tableau 22: activités antibactériennes des composés **B12 a- f** par la méthode de diffusion en gélose en milieu Mueller Hinton.

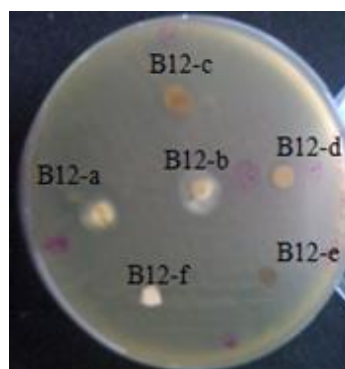
Les résultats de l'effet des composés **B12a-f** et la gentamicine sur les souches testées sont représentés dans le tableau n°22.

Souche	Le diamètre des zones d'inhibition (mm)						
	Gentamicine (GM)	B12-a	B12-b	B12-c	B12-d	B12-e	B12-f
<i>Bacillus cereus</i>	15	12	0	0	8	7	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	10	15	0	7	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17	0	0	19	0	12	11
<i>Escherichia coli</i>	24	8	0	0	0	0	0

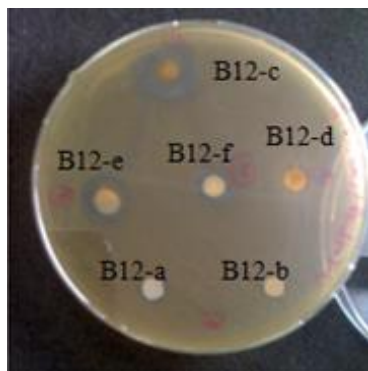
Le rayon moyen de chaque inhibition est présenté à la **figure 36** pour chaque produit testé.



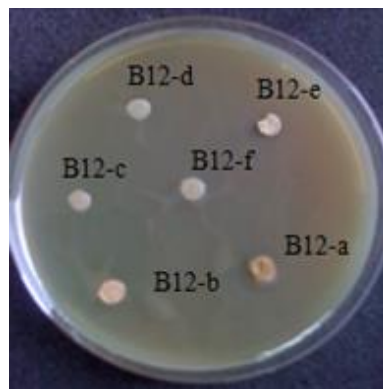
A-La zone d'inhibition en (mm) contre *Bacillus cereus*



B-La zone d'inhibition en (mm) contre *Staphylococcus aureus*



C-La zone d'inhibition en (mm) contre *Pseudomonas aeruginosa*



D-La zone d'inhibition en (mm) contre *Escherichia coli*

Figure 36 : Photos des activités antibactériennes des thiéno[3,2-d][1,3]thiazole (B12 a-f)

C.5.2 Résultat antifongiques

Lieu : même lieu

Concentration : Tous les composés nouvellement synthétisés ont été pesés et dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) pour préparer la solution courante d'extrait de 100 µg/ml.

Milieu : milieu liquide Sabouraud + chloramphénicol

a été utilisée pour les champignons de type levure pour la dilution de suspensions de micro-organismes.

Mode opératoire : Nous avons choisi le *Candida albican* ATTC64550 dans les tests de sensibilité aux antifongiques. Les antifongiques sont évalués contre des isolats cliniques de souches de référence des champignons par l'agar bien Procédé de diffusion¹⁸⁵⁻¹⁸⁶ d'une solution de composé testé préparée en dissolvant 100 µg du composé chimique dans 1 mL de sulfoxyde de diméthyle. Le deptil BFC (Bactéricide Fongicide) un agent antifongique a été utilisé en tant que une norme à une concentration de 0,1 mg / mL et a été testé sous les mêmes conditions. Les plaques inoculées sont ensuite incubées. Après temps d'incubation de 48h, l'activité antifongique a été évaluée par la mesure la zone d'inhibition contre les organismes testés et comparés avec celui de l'étalon. Activités antifongiques ont été exprimées en inhibition diamètre de la zone en millimètres (mm). L'expérience était réalisée en triple et la moyenne de la zone d'inhibition était calculée. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 1.

185. A. Rahman , M. I. Choudhary and W. J. Thomson .; *Bioassay Techniques for drug Development* harwood academic publishers **2005**

186. E. J. Ernst; P. D. Rogers .; *Antifungal Agents Methods and Protocols* John M. Walker, series Editor **2005**

Pour *Candida albicans* un seul antifongique a été utilisé comme référence : dehtil BFC (Bactéricide Fongicide) (1,75%) par imbibition des disques stériles de papier Wattman de 6 mm de diamètre par ce dernier et déposés sur le milieu (Sabouraud + chloramphénicol).

L'antifongique testé a provoqué une inhibition élevée chez *Candida albicans* avec **32mm** de diamètre (**figure n° 37**)

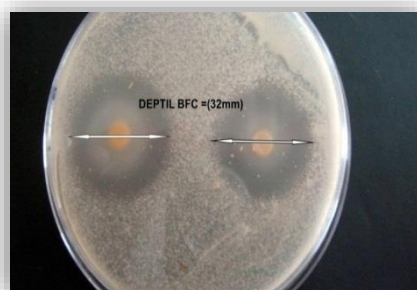


Figure37 : Effet de l'antifongique DEPTIL BFC sur la croissance de *candida albicans*

C.5.2.a) Résultats des activités antifongique des tetrahydrothieno[3,2-b]quinoline (B6 a-e)

Tableau 23: activités antifongiques des composés B6a-e par la méthode de diffusion en gélose milieu liquide Sabouraud + chloramphénicol

Les résultats du test de sensibilité antifongique contre le *candida albicans* sont regroupés dans le tableau 23. Les valeurs indiquées sont les moyennes de trois mesures.

Souche	Le diamètre des zones d'inhibition (mm)					
	DEPTIL BFC	B6-a	B6-b	B6-c	B6-d	B6-e
<i>Candida albicans</i>	32	0	13	0	13	0

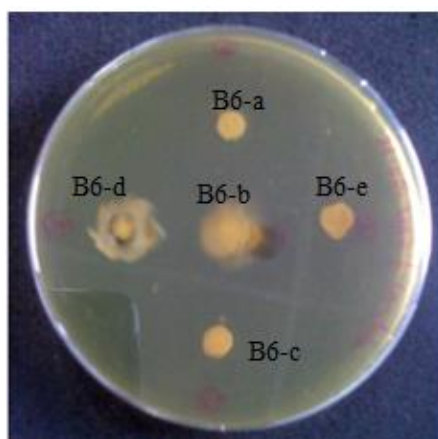


Figure 38 : Photos des activités antifongiques des tetrahydrothieno[3,2-b]quinoline (B6 a-e)

C.5.2.b) Résultats des activités antifongiques des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones (B9 a-d, f)

Tableau 24 : activités antifongiques des composés B9a-d, f par la méthode de diffusion en gélose milieu liquide Sabouraud + chloramphénicol

Les résultats de l'effet des composés synthétisés sur le *Candida albicans* sont représentés dans le tableau n°24.

	Le diamètre des zones d'inhibition (mm)					
Souche	DEPTIL BFC	B9-a	B9-b	B9-c	B9-d	B9-f
<i>Candida albicans</i>	32	17	0	10	6	7

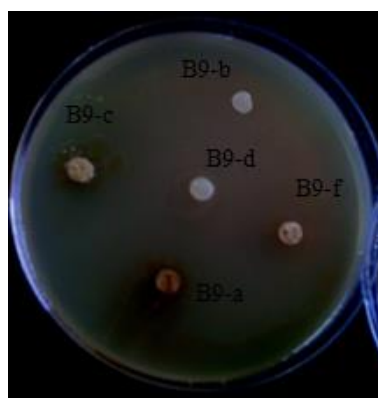


Figure 39 : Photos des activités antifongiques des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones (B9 a-d, f)

C.5.2.c) Résultats des activités antifongiques des thiéno[3,2-d][1,3]thiazole (B12 a-f) :

Tableau 25 : activités antifongiques des composés B12a- f par la méthode de diffusion en gélose en milieu liquide Sabouraud + chloramphénicol

Les résultats du criblage antifongique sont énumérés dans le tableau 25 :

	Le diamètre des zones d'inhibition (mm)						
Souche	DEPTIL BFC	B12-a	B12-b	B12-c	B12-d	B12-e	B12-f
<i>Candida albicans</i>	32	9	12	0	0	8	0

Les résultats obtenus sont présentés sur la Figure 40



Figure 40 : Photos des activités antifongiques des thiéno[3,2-d][1,3]thiazole (B12 a-f)

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale et perspectives

Tout au long de nos travaux de recherche nous avons synthétisé les 3- amino- 2-carboxylate thiophènes qui nous ont ouvert l'accès à de nouvelles voies de synthèse.

Dans un premier temps ; sur la base des différentes étapes décrites dans les publications de Mr G.Kirsch, nous avons synthétisé nos produits de départ clés.

A partir de ces derniers nous avons été amenés à développer trois axes de recherche :

- ✓ C'est par la méthode de condensation directe des thieno carboxyliques avec des cyclohexanone en "**one pot**" nous avons réussi à concrétiser notre premier axe de recherche pour accéder à nos premières molécules cibles à savoir les thieno quinolines
- ✓ La seconde voie de synthèse de nos travaux a porté sur la fonctionnalisation des 3 amino-carboxylate thiophène pour les transformer ensuite aux 2-chloro-N-(3-thiényl) acétamides. Ces derniers nous ont permis la synthèse d'une nouvelle série à base de thiazolidinones
- ✓ Quant à la dernière voie nous avons reporté la synthèse des thièno thiazoles, ces molécules cibles ont été obtenues à partir des isothiocyanates par l'intermédiaire des thio-urées.

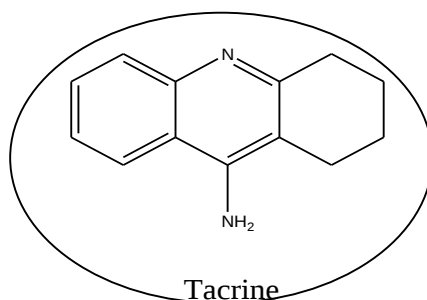
Par l'utilisation d'une variété des modes opératoires dans le but d'optimiser les rendements des réactions en jouant sur les quantités de solvants, la température des réactions et les quantités des réactifs ; par une recherche bibliographique très approfondie et par l'utilisation des différentes méthodes physico chimiques tels que la RMN et SM et CCM...nous pouvons dire que notre premier objectif concernant les molécules cibles a été atteint.

- ✓ Enfin notre objectif est d'obtenir des composés biologiquement actifs, toutes nos molécules cibles ont été évaluée pour l'activité antibactérienne et anti fongique. Il est à noter que quelques composés ont montré des activités intéressantes contre quelques bactéries. D'autres composés, ont montré une activité modérée.

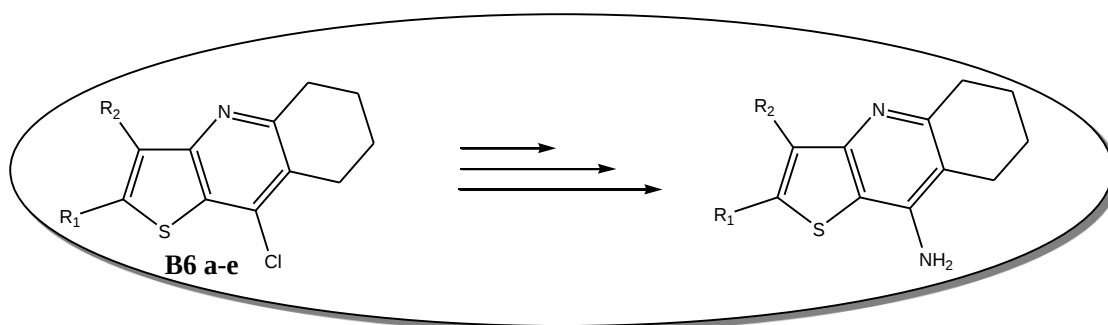
Conclusion générale et perspectives

Les perspectives de ce travail sont dans un premier temps les études biologiques des composés nouveaux synthétisés, en particulier d'analogues thiéno [3,2-b] quinoline obtenus.

A titre d'information la Tacrine a été le premier inhibiteur d'acétylcholinestérase utilisé comme médicament au États-Unis.

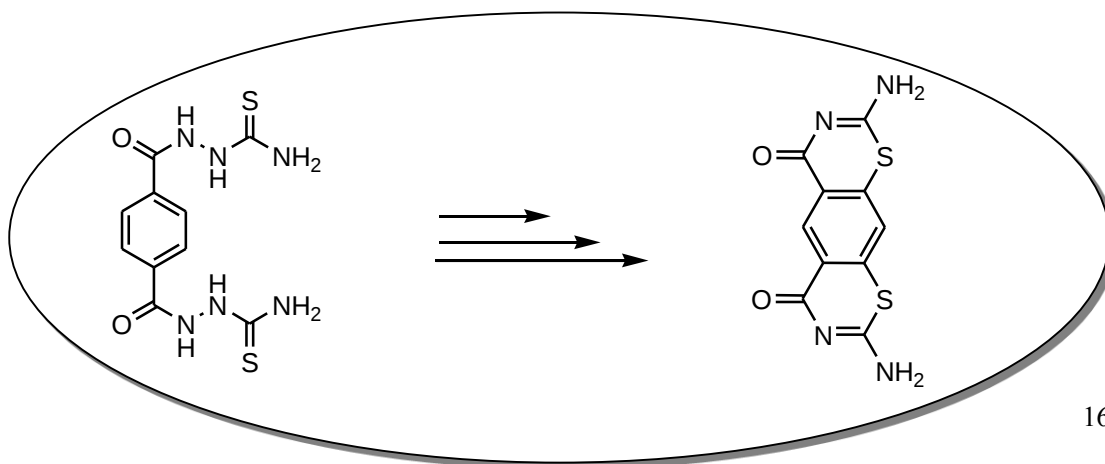


- L'objectif dans le futur sera de préparer de nouveaux analogues de la Tacrine (La tacrine est une substance médicamenteuse utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer) à partir de nos thiéno[3,2-b]quinoline espérant d'améliorer le caractère inhibiteur d'acétylcholinestérase et d'éviter les effets secondaires si possible.



Nous avons pu préparer une série à base de 2-aminothiéno[3,2-d]thiazoles une piste prometteuse a été détaillée dans ce mémoire.

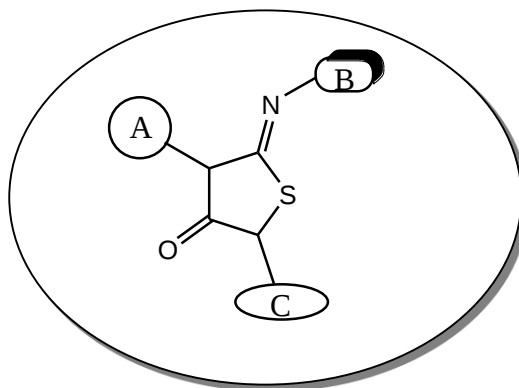
- La puissante méthodologie de synthèse des 2-aminothiéno[3,2-d]thiazoles en utilisant le DDQ a été illustrée par la synthèse de structure bicyclique variée et même ont pu être obtenus avec de bons rendements. Donc il serait bon de pouvoir tester cette méthode sur différents composés surtout sur des dérivés des thiosemicarbazides déjà synthétisés dans notre laboratoire comme exemple cité ci dessous.



Conclusion générale et perspectives

D'autre part, de nombreux nouveaux systèmes hétérocycliques peuvent servir de produits de départ pour d'autres réactions.

- D'une manière générale nous pouvons imaginer plusieurs possibilités en modifiant successivement ou simultanément les positions énumérées des 2-thiénylimino-1,3-thiazolidin-4-ones sur la figure suivante.



Résumé

Abstract

In this work, we have reproduced the preparation of derivatives of 3-amino-2-carboxylate alkyl thiophenes our starting materials. We discuss the synthesis result of derivatives of thieno [3,2-b] quinoline. These compounds are obtained in "one-pot" condensation via the 3-carboxyl-thiophene-2-amino acid with cyclohexanone. Decarboxylation of ester derivatives to amino-derivatives amino allowed us to build new systems substituent of heterocyclic ring such as thiophene 2-chloro N-(3-thienyl) acetamide, isothiocyanates and N-(3-thienyl) thio-urea, used for synthesis of 1,3-fused systems such thiazolidinones and thieno [3,2-d] [1,3] thiazoles. Finally, we explore methods for biological tests used in antibacterial and antifungal tests.

Résumé

Dans ce travail, nous avons reproduit la préparation des dérivés de 3-amino-2-carboxylate d'alkyles thiophènes nos produits de départ.

Nous aborderons par suite la synthèse de dérivés des thieno [3,2-b] quinolines. Ces composés sont obtenus en "one-pot" via la condensation de ces 3-amino-2-acide carboxylique -thiophènes avec le cyclohexanone.

La décarboxylation des dérivés amino-ester aux dérivés aminés nous a permis la construction de nouveaux systèmes hétérocycliques substituant du noyau thiophénique tels les

2-chloro N-(3-thiényl) acétamides, isothiocyanates et N-(3-thiényl) thio-urée, utilisés pour la synthèse des systèmes condensés tels les 1,3-thiazolidinones et les thieno[3,2-d][1,3]thiazoles.

Finalement, nous explorant les méthodes utilisées pour les tests biologiques ayant servi aux tests antibactériens et antifongiques.

ملخص

في هذه الأطروحة قمنا بإعادة تحضير موادنا الأولية المشتقة من 3 - أمينو-2- كربوكسيلات ثيوفين. قمنا بعد ذلك بتحضير مشتقات تيينو [3-2-ب] كينولين هذه المواد ناتجة عن تكثيف ل3 - أمينو-2- كربوكسيلات ثيوفين مع السيكلوهكزانون.

نزع الحمض الكربوكسيلي من مشتق الامينو استر قادنا الى تحضير مجموعة جديدة من المركبات الحلقية متوسطة مثل 2-كلورو-3-تئينيل اسيتاميد , ايزو ثايو سيانات و ثايويوريا التي بدورها استعملت لتحضير مركبات جديدة مثل 1.3 -ثيازوليدينون و ثئينيل [3.2د][1.3]تيازول .

اخيرا المواد المحضرة تقدم لغرض الاختبارات البيولوجية المضادة للبكتيريا والفطريات .

Listes des publications