

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

06/412

1^{er} exp. CH. 2
THESE

PRESENTÉE A L'UNIVERSITÉ DE ANNABA POUR OBTENIR LE TITRE

DE MAGISTER EN CHIMIE

ORGANIQUE APPLIQUÉE

DECEMBRE 1987



PAR : Abdelhafid DIEROUROU

Mag./Ch./0002

SYNTHÈSE REGIOSELECTIVITÉ ET PROPRIÉTÉS
PHYSICO-CHIMIQUES DANS LA SÉRIE DES DÉRIVÉS
ACYLES, ET UREIQUES DE L'HYDRAZIDE DE L'ACIDE
AMINO - 2 THIADIAZOL - 1, 3, 4 Y L - 5 SULFONYL
OXAMINIQUE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT

DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

PRESIDENT : D. MESSAID	PROFESSEUR	U.A.	
RAPPORTEUR : J.P. BOULADA	P.H.D.	U.A.	
EXAMINATEURS	G. DEWYNTER	M.C.	U.A.
	B. KOLLI	PROFESSEUR	U.S.T.H.B.
	M. BENBOUZID	M.C.	U.A.

6/A8

A mon père.

A ma mère,

A mes frères et sœurs.

- Sommaire -

TITRES	PAGES
- Remerciements	1 - 2
- CHAPITRE I	
* <u>Bibliographie</u>	3
1 - Aperçu bibliographique sur la	4
synthèse, les propriétés chimiques, et biologiques des dérivés Thia et oxadiazoles - 1,3,4	
1 <u>Les dérivés du thiadiazoles</u>	4
1- 1 Synthèse des alkyl (aryl) substitués.....	6
d'amino-2 thiadiazoles	
1- 2 Les sulfones et les sulfonamido	12
dérivés du thiadiazole - 1,3,4.	
2 <u>Les dérivés d'oxadiazoles - 1,3,4</u>	16
2- 1 Préparation des Alkyl (aryl).....	16
substitués d'oxadiazoles - 1,3,4	
2- 2 Alkyl (aryl) substitués d'amino-2	22
oxadiazole - 1,3,4.	
2- 3 Les sulfo et sulfonamides dérivés.....	25
d'oxadiazoles - 1,3,4.	
3 <u>Les propriétés physico-chimiques des</u>	27
<u>dérivés de thia et oxa-diazoles - 1,3,4.</u>	
3- 1 Les dérivés du thiadiazoles - 1,3,4.	27
Moment dipolaire, aromaticité, études spectrales.	
3- 2 Les dérivés d'oxadiazoles - 1,3,4,.....	28

	Page
1 - 4 <u>Relation structure activité dans la série</u>	28
<u>dés dérivés d'oxa et thiadiazoles - 1,3,4.</u>	
1 - 4- 1 Les dérivés d'oxadiazoles - 1,3,4	28
1 - 4- 2 Les dérivés thiadiazoles - 1,3,4	29
Conclusion	34

CHAPITRE II :

Synthèse des substances initiales	37
2 - 1 L'acétazolamide (produit de base).....	38
2 - 2 Introduction	41
2 - 3 Etude de la réaction de désacétylation	42
2 - 4 Préparation de l'ester éthylique de	46
l'acide amino-2 thiadiazol - 1,3,4 yl - 5	
sulfonyl oxaminique.	
2 - 5 Préparation de l'ester méthylique	51
de l'acide amino-2 thiadiazol - 1,3,4 yl-5	
Sulfonyl - oxaminique.	
2 - 6 Préparation de l'hydrazide de l'acide	53
AMINO-2 thiadiazol - 1,3,4 yl-5 sulfonyl oxaminique.	

CHAPITRE III

Synthèse des dérivés acylés de l'hydrazide	57
3 - 1 Synthèse des dérivés mono et diacylés.....	58
de l'hydrazide d'acide amino-2 thiadiazol- 1,3,4.	
yl-5 sulfonyl oxaminique.	

CHAPITRE IV

Les dérivés urefques.....	73
ANNEXE I Synthèse du phenyl-hydrazide de	79
l'acide amino-2 thiadiazole 1,3,4.	
yl-5 sulfonyl oxaminique.	

CHAPITRE 5

Essai de cyclisation des dérivés mono.....82
et diacylés de l'hydrazide.

CHAPITRE 6

Analyses spectrales : ^{13}C , S.M.....87

CHAPITRE 7

Partie expérimentale.....95

CONCLUSION.....111

CHAPITRE 8

References bibliographique.....113 - 122

les travaux présentés dans ce mémoire ont été réalisés de 1984 à 1987 au laboratoire de chimie organique de l'Université de ANNABA.

Monsieur J.-P. BOULADA, Ph.D en chimie pharmaceutique chargé de cours à l'INESSM de ANNABA, a dirigé mes travaux, m'a conseillé et a été jusqu'au bout à mes côtés, je voudrais le remercier pour sa patience et sa compréhension.

Monsieur D. MESSADI Professeur à l'Université de ANNABA a bien voulu présider ce jury. Il sait combien ma gratitude lui est acquise.

Madame B. KOLLI Professeur à l'Université d'ALGER (U.S.T.H.B), siège dans le jury, malgré ses charges professionnelles et ses obligations familiales, je la remercie d'avoir effectué le voyage, et la prie d'accepter mes sincères remerciements.

Monsieur G. DEWYNTER Maître de conférences à l'Université de ANNABA, dont les conseils, et l'aide qu'il m'a apportés ont été décisives pour l'accomplissement de ce travail, siège dans le jury, je le remercie et peut être assuré de ma reconnaissance.

Monsieur M. BEMBOUZID, Ph.D en chimie organique, Maître assistant à l'Université de ANNABA, a bien voulu siéger dans le jury, je le prie d'accepter mes remerciements.

Je remercie mes collègues du laboratoire de chimie organique, l'administration de l'institut et tous ceux qui m'ont apporté une aide pour l'accomplissement de ce travail.

Je ne finirais pas sans préciser qu'une bonne partie de ce travail n'a pu être réalisée qu'avec le concours du laboratoire de chimie bio-organique de l'Université de MONTPELLIER (U.S.I.L) particulièrement la partie spectrale, et ce dans le cadre de la convention n° 87 MES 73.

Enfin ,je remercie particulièrement Madame MEKHALFA HADDA
d'avoir tapé ce mémoire,et Monsieur F. Ouzachouch de l'entreprise
SIDER d'avoir fait les reliures.

CHAPITRE I
BIBLIOGRAPHIE

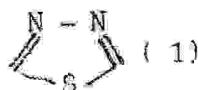
APERCU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE, LES PROPRIÉTÉS
PHYSICO-CHIMIQUES, ET BIOLOGIQUES DES DÉRIVÉS THIA ET
OXADIAZOLES - 1,3,4.

Introduction

La recherche dans la chimie du thiadiazole - 1,3,4 est en pleine expansion; nous citerons dans le chapitre qui suit quelques exemples dans ce domaine.

Le but que nous nous sommes fixés étant la synthèse des dérivés acylés et ureïques de l'hydrazide de l'acide amino-2 THIADIAZOLE -1,3,4 yl-5 sulfonyl-oxaminique et l'essai de cyclisation des dérivés acylés en oxadiazoles -1,3,4, ce bref aperçu bibliographique mettra l'accent sur la synthèse et les propriétés physico-chimiques de ces deux hétérocycles azotés, et de leurs dérivés.

1 - 1 LES DÉRIVÉS DU THIADIAZOLE 1,3,4.



Le thiadiazole 1,3,4 (1) possède d'importantes propriétés biologiques [4]. Il fut découvert par FISCHER [1] en 1982. Depuis beaucoup de travaux sont consacrés à la synthèse et à l'activité biologique des dérivés du thiadiazole 1,3,4. (1)

Mais en dépit de la multitude de ces travaux, très peu tendent à la généralisation des connaissances sur cette classe de composés organiques.

Un premier pas significatif vers ce domaine a été la publication en 1968 par SANDSTROM d'une revue "Recent advances in the chemistry of 1,3,4 - thiadiazole" [1], qui limite la période du développement de la chimie du thiadiazole jusqu'à la fin de 1966, début 1967. Les articles de BEMBAS [2] et SHERMAN [3] englobèrent l'année 1956. Une contribution bibliographique sur l'avancement de la recherche dans la chimie du thiadiazole -1,3,4 a fait l'objet d'une thèse de BOULADA [4] soutenue en 1981. Ce bref aperçu bibliographique met en relief l'état d'évolution de la synthèse et de l'activité biologique des alkyl (aryl-amino et sulfonamido) dérivés du thia et oxa-diazoles-1,3,4.

1.1.1. Synthèse des alkyl (aryl) substitués d'amino-2 thiadiazoles.

Les substitués d'amino-2 thiadiazoles - 1,3,4 semblent présenter un intérêt pour les chimistes en raison de la variabilité de leur activité biologique conditionnée par la position 2 du groupe amino et la position 5 des radicaux.

La synthèse de ces groupes de composés se fait généralement par des méthodes suivantes :

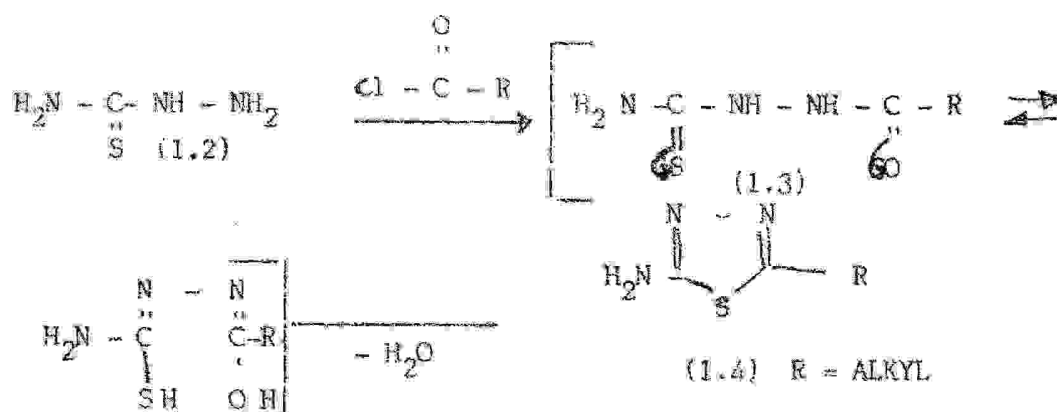
- Action de la thiosemicarbazide avec les chlorures d'acylés [5] ou du sulfure de carbone [6] .

- Condensation de la thiosemicarbazide avec les acides carboxyliques aliphatiques en présence d'une substance déshydratante [7] .

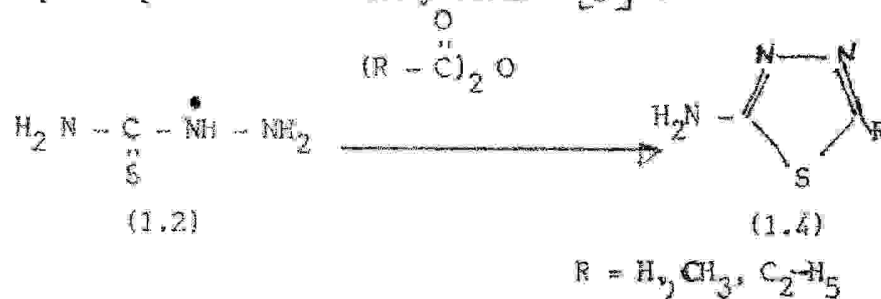
- Cyclisation oxydative des thiosemicarbazones [8] -

a) Action de la thiosemicarbazide avec des chlorures d'acyles ou du sulfure de carbone.

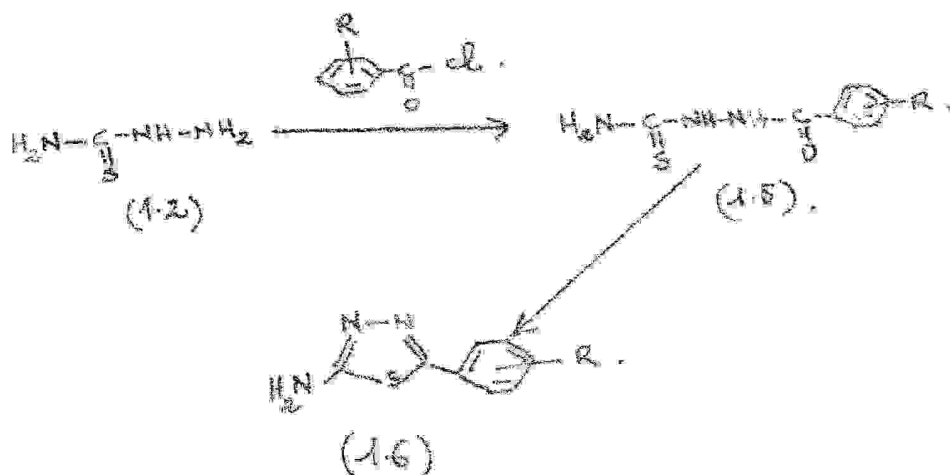
L'action du thiosemicarbazide avec les chlorures d'acyles a conduit à la préparation d'amino-2 thiadiazoles - 1,3,4 (1.4) :



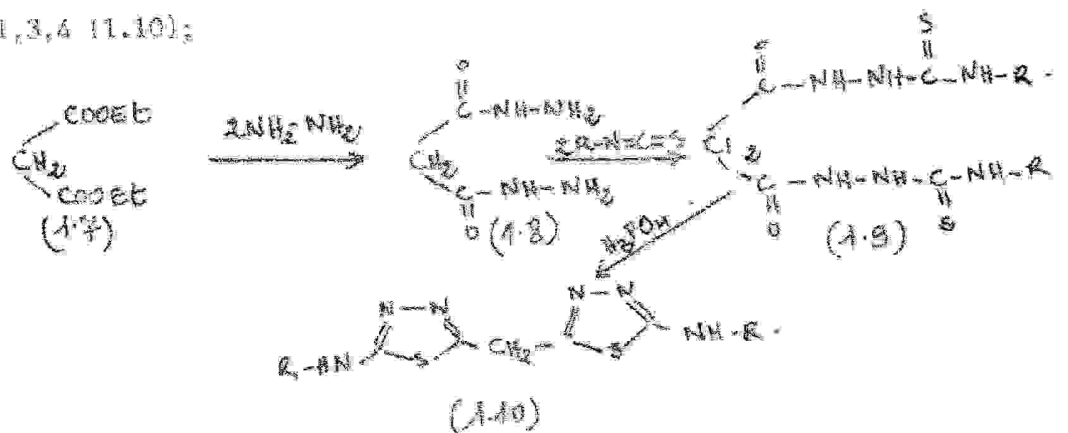
En dehors des chlorures d'acyle, l'acide formique et les orthoformates d'éthyle conduisent également aux mêmes amino-2 thiadiazoles - 1,3,4 (1.4) [9] qui se préparent encore par acylation directe du thiosemicarbazide avec l'anhydride acétique en présence d'un déshydratant [5] .



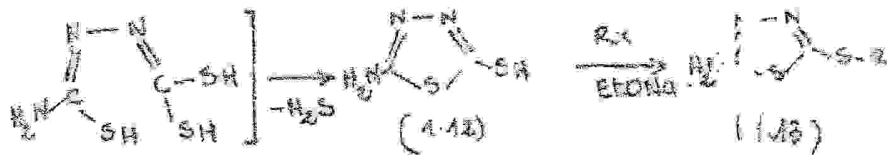
Les aryl substitués d'amino-2 thiadiazoles - 1,3,4 furent préparés par RAMANYAN, FOX [10], SINGH, YADAV [11] et SHAH, PATEL [12] par acylation du thiosemicarbazide avec les chlorures anhydres d'acides aromatiques.



Pour préparer l'acylhydrazide nécessaire à cette cyclodéshydratation, KIDARI et collaborateurs [13], procédèrent à l'hydrazinolysé du malonate d'éthyle (1.7). Le dihydrazide d'acide obtenu (1.8), réagit avec les isothiocyanates pour donner des dérivés thiouréiques qui, subissant une cyclodéshydratation en présence d'acide orthophosphorique se transforment en méthylène - bis amino 2 thiadiazoles - 1,3,4 (1.10):

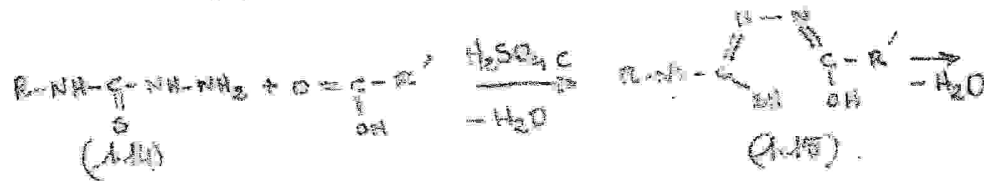


L'interaction entre une thiosemicarbazide et le sulfure de carbone en milieu DMF a permis à SUJIKO et MAEKAWA [6], d'obtenir l'amino - 2 mercapto - 5 thiadiazole - 1,3,4 (1.12), qui avec les halogénures d'alkyles en milieu d'éthanolate de sodium se transforme en mercaptide (1.13).

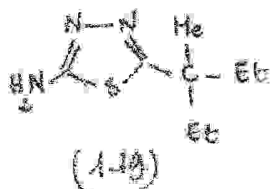
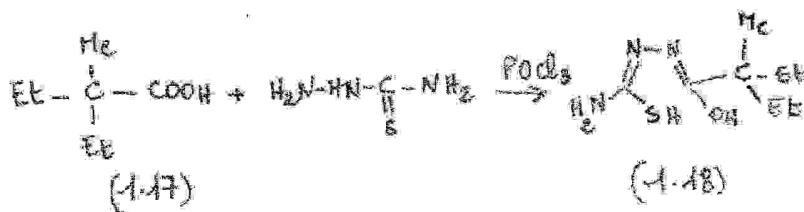


b) Condensation du thiosemicarbazide avec les acides carboxyliques aliphatiques en présence d'une substance déshydratante.

Par cette méthode, PANDYA, ASTIK et THAKOR [7] ont pu synthétiser les N - alkyl (aryl) substitués - 5 d'amino-2 thiadiazoles - 1,3,4 (1.16).



L'acide sulfurique concentré est très souvent la substance déshydratante utilisée dans ce genre de cyclisation. Il existe d'autres réactifs déshydratants comme l'oxychlorure de phosphore (POCl₃). Le produit de condensation d'acide méthyl-2 éthyl-2 butanoïque (1.15), avec la thiosemicarbazide a pu être transformé en amino-2 thiadiazole - 1,3,4 grâce à l'utilisation de POCl₃ [16].

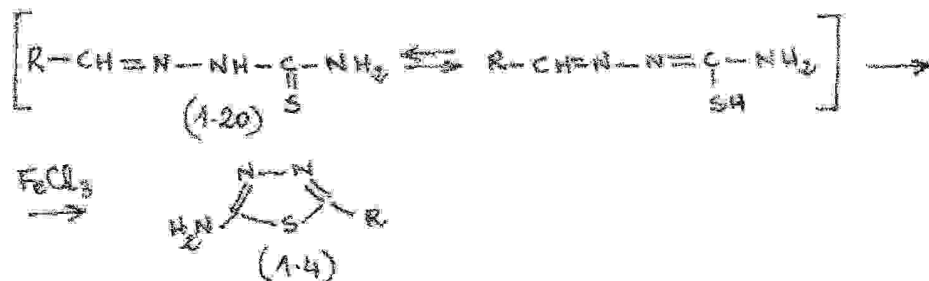


En analysant les deux méthodes préparatives décrites ci-dessus, on peut conclure d'une manière générale que dans les deux cas, la transformation des acylthiosemicarbazides en dérivés de thiadiazole - 1,3,4 est facilitée par la tautomerie thiono - thiole.

e) Cyclisation oxydative des thiosemicarbazones

La cyclisation oxydative des thiosemicarbazones des aldéhydes en dérivés de thiadiazoles - 1,3,4 apparaît comme méthode la plus répandue dans la synthèse des hétérocycles azotés.

En traitant la thiosemicarbazone du benzaldéhyde avec le chlorure de fer, YOUNG et EYRE [15] obtinrent l'amino-2-phenyl - 5-thiadiazole 1,3,4 (1.4) :

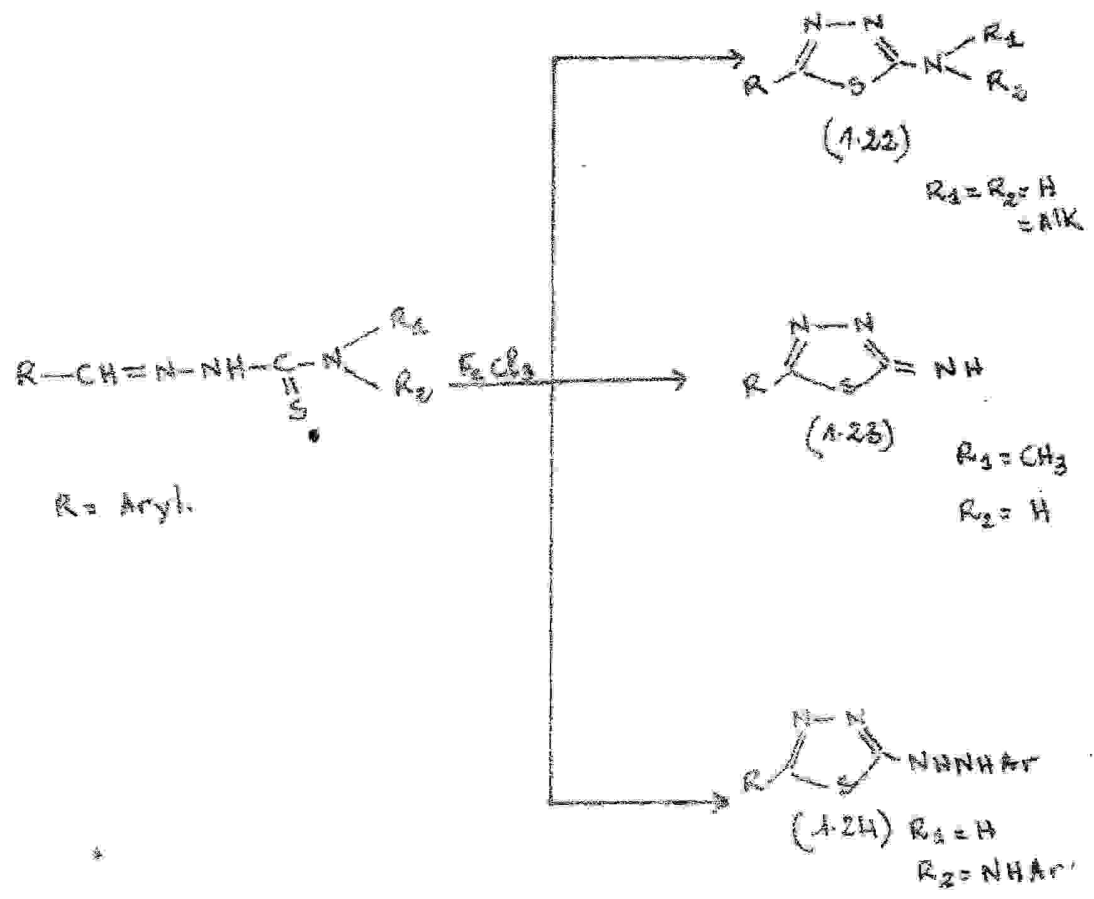


Tout comme les acylthiosemicarbazides, la synthèse de cet hétérylamine (1.4) est favorisée par la tautomerie thiono - thiole des thiosemicarbazones

Bien que le rendement de la synthèse de cet aminothiadiazo soit faible, cette réaction est restée célèbre et est élargie à un grand nombre de thiosemicarbazones.

Il existe différentes modifications de cette réaction, visant essentiellement à augmenter le rendement d' amino thiadiazole. Dans cette recherche des conditions opératoires, il a été démontré que l'homogénéité du mélange réactionnel joue un grand rôle [5] . Ainsi l'utilisation de l'éthanol comme solvant dans cette réaction permet d'avoir un rendement de 90 %

En fonction de la nature des radicaux substituant les hydrogènes du groupe amino de la thiosemicarbazone, la cyclisation oxydative de celle-ci peut conduire aux mono (di- substitués) d'amino-2 (1.22), imino-2 (1.23) ou hydrazino-2 (1.24) R - 5 thiadiazoles - 1,3,4 [5;16] :



4.4.4. Les sulfones et les sulfonamido dérivés du thiadiazole

- 1,3,4.

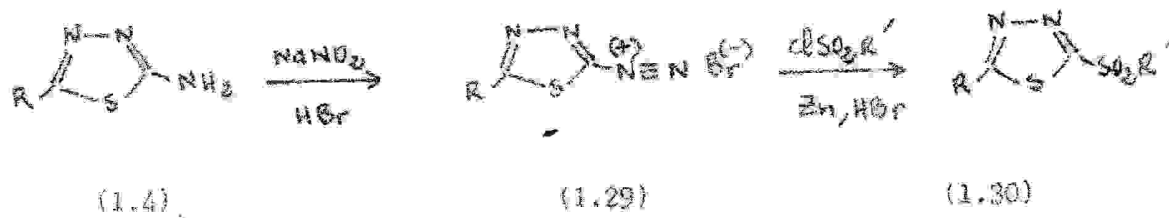
Les sulfones et les sulfonamides présentent différentes propriétés biologiques; ce fait n'a pas manqué d'attirer l'attention des chimistes sur la possibilité de greffer les fonctions sulfone et sulfamide dans les noyaux hétérocycliques biologiquement actifs.

a) Les sulfodérivés du thiadiazole - 1,3,4

Les sulfodérivés du thiadiazole -1,3,4 se préparent généralement par oxydation du mercapto thiadiazole. Ainsi l'oxydation du mercaptide (1.27) a permis à ROSEN MELVIS, BLATTER [47], la synthèse de méthyle-2 méthyl sulfonyl-5 thiadiazole -1,3,4.



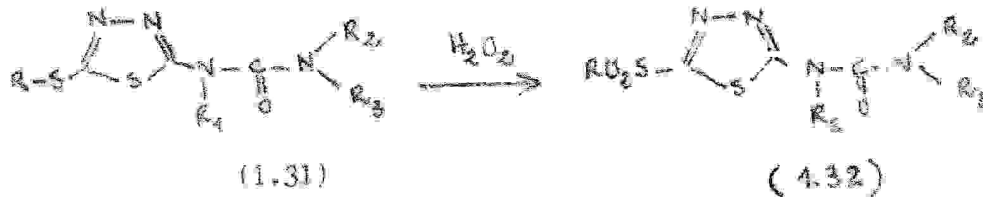
L'obtention du même alkylsulfodérivé du thiadiazole - 1,3,4 (1.28) à partir d'alkylsubstitué-5 d'amino-2 thiadiazole - 1,3,4 (1.4) est difficilement réalisable [48], car cette synthèse fait suite à une diazotation d'amino-2 thiadiazole et la substitution du diazo-groupe par les résidus des sulfochlorures en présence du zinc et du bromure d'hydrogène.



R = Alk

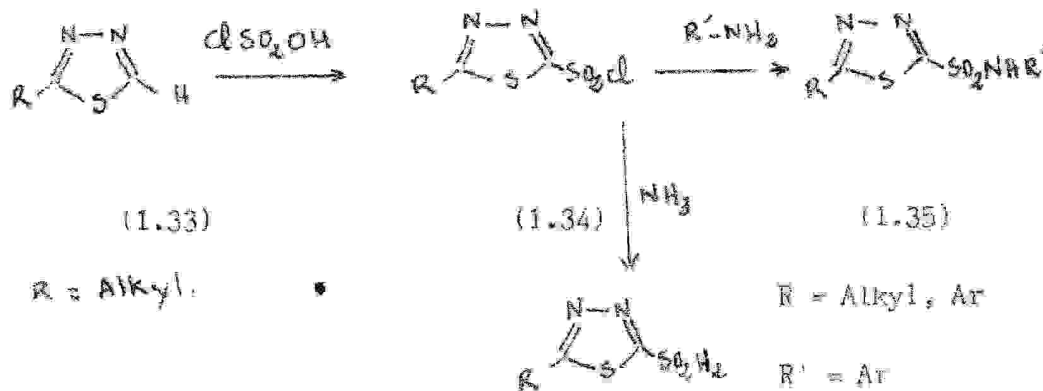
R' = Alk, Ar

Nusslein Ludwig [152] et CEBALO TONY [22] ont déposé de nombreux brevets, décrivant la synthèse et l'activité herbicide des alkylsulfodérivés du thiadiazolurée (1.32), obtenus par oxydation avec l'eau oxygénée d'alkyl mercapto dérivé du thiadiazolurée (1.31) correspondant.



b) Les sulfonamides dérivés du thiadiazole - 1,3,4

La sulfochloruration des aryl (alkyl) substitués du thiadiazole - 1,3,4 (1.33), présente un intérêt particulier, pour l'industrie pharmaceutique, car les sulfochlorures (1.34) résultant de cette étape sont les produits intermédiaires importants dans la synthèse des sulfanilamides et sulfamides [25].



(1.36) R = Alkyl, Alkoxy

La condensation directe d'amino -2 thiadiazole avec les aryl sulfochlorures en milieu pyridine conduit à l'obtention des hypoglycémifiants sulfamidés du type IPTD et glypazole.



1.4

(1.37)

IPTD : R = isoⁿ C₃ H₇

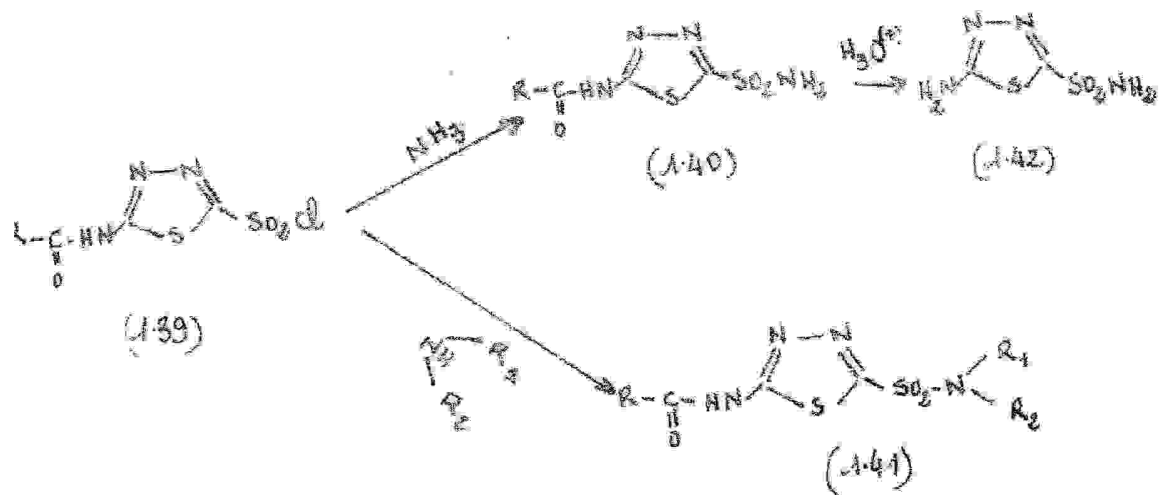
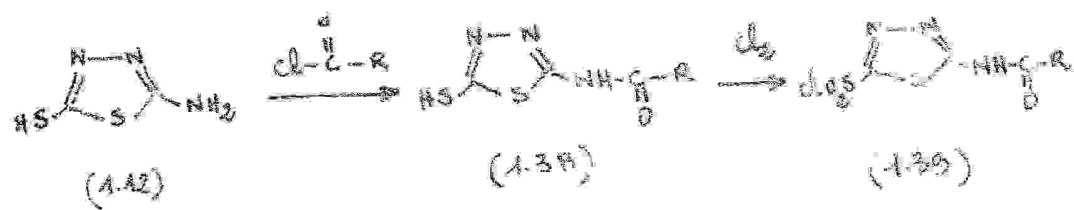
R' = 4 - NH₂

GLYPASOLE : R = Tert C₄ H₉

R' = 4 - NH₂

Il est à noter que l'activité pharmacologique des dérivés sulfamidés du thiadiazole - 1,3,4 n'est pas seulement due à la présence des radicaux alkyl ou aryl et du groupe sulfamido, respectivement en positions 2 et 5 mais également à la présence simultanée, des groupes amino et sulfamido en ces mêmes positions du cycle thiadiazolique - 1,3,4.

La synthèse des dérivés sulfamidés d' amino-2 thiadiazole-1,3,4 se fait dans des conditions particulières à partir d' amino-2 mercapto-5 thiadiazole - 1,3,4 (1.12). Vu la forte réactivité du groupe amino, la sulfochloruration du mercapto thiadiazole commence d'abord par une protection du groupe amino, suivie de l'oxydation du groupe mercapto par un courant de chlore gazeux. Le sulfochlorure thiadiazolique (1.36) obtenu, sous l'action de l'ammoniac ou des amines primaires ou secondaires se transforme en sulfamidés (1.40, 1.41) [24]. La déprotection du groupe amino du sulfamide (1.40) conduit à l' amino-2 sulfamid -5 thiadiazole - 1,3,4 (1.42).



2 - Les dérivés d'oxadiazoles - 1,3,4

1.2.1 - Préparation des Alkyl (aryl) substitués d'oxadiazoles -1,3,4.

Différentes méthodes ont été proposées pour synthétiser les alkyls (aryl) substitués d'oxadiazoles - 1,3,4.

Les plus importantes sont :

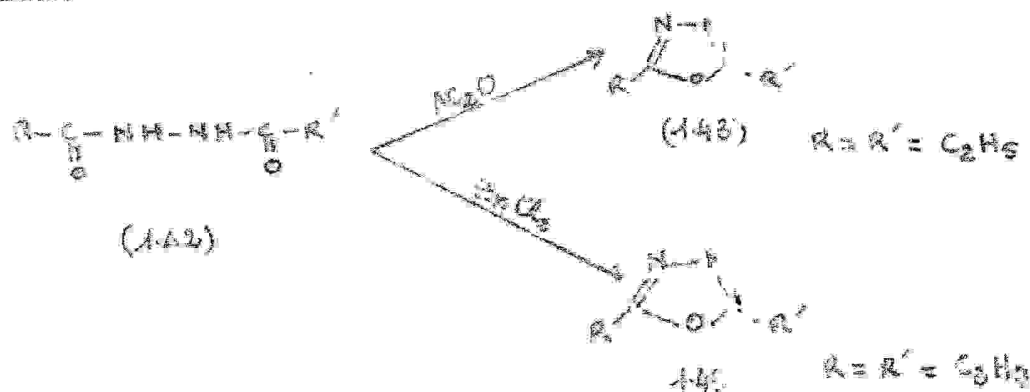
- La déshydratation des diacylhydrazides;
- La réaction de AINSWORTH;
- L'interaction du diacylhydrazide (ayant une amine terminale libre) avec le sulfure de carbone CS_2 ;
- La cyclisation oxydative des hydrazones;
- L'interaction des hydrazides avec le phosgène;

a) DESHYDRATATION DES DIACYLHYDRAZIDES

En chauffant les diacylhydrazides en présence de substances déshydratantes, ils se transforment facilement en oxadiazoles -1,3,4. Les substances utilisées en qualité de réactifs déshydratants sont :

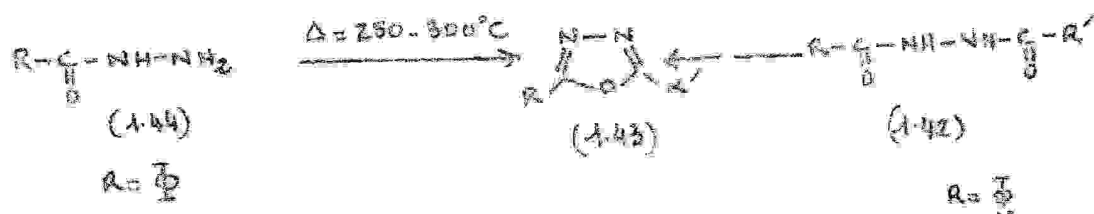
- L'acide chlorosulfonique;
- Le chlorure de sulfuryle ;
- Le pentoxyde de phosphore ;
- Le chlorure de thionyle ;
- L'oxychlorure de phosphore ;
- L'anhydride acétique ;
- L'acide sulfurique concentré.

Ainsi le diéthyl - 2,5, et le dipropyl-2,5 oxadiazoles - 1,3,4 (1.43) [25], ont pu être préparés par chauffage des diacylhydrazides (1.42) correspondants, en présence d'anhydride acétique et du chlorure de zinc.

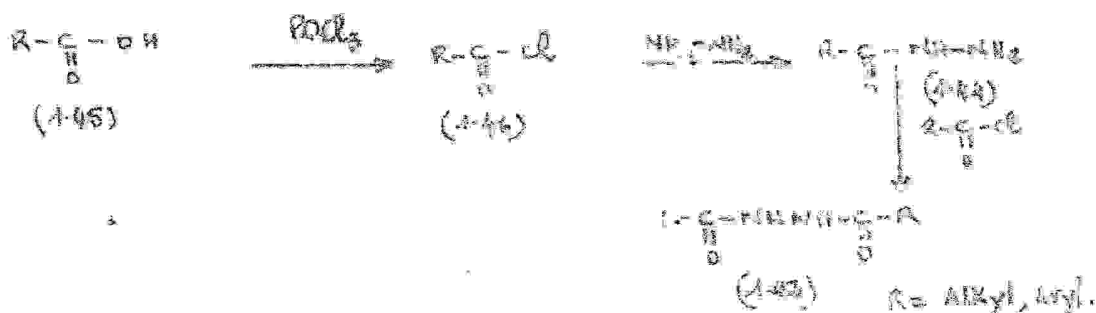


De même la synthèse du diphenyl - 2,5 oxadiazoles - 1,3,4 (1.43) est faite par deux (02) procédés différents :

- L'un par pyrolyse du benzoyl-hydrazide (1.44) [26]
- L'autre par déshydratation du dibenzylhydrazide (1.42) [27]



Le diacylhydrazide (1.42) nécessaire à la synthèse, peut être obtenu par action de POCl_3 sur les acides carboxyliques.



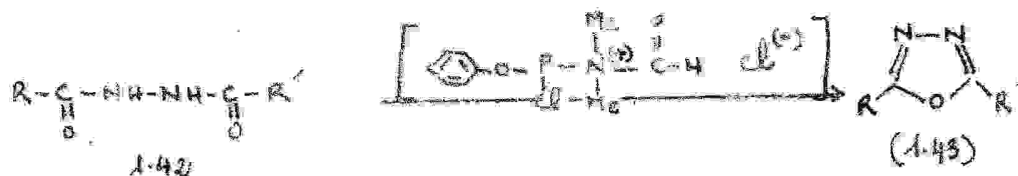
La cyclo déshydratation des diacylhydrazides, en dépit de sa simplicité, pose le problème d'un rendement très faible de la réaction.

Les auteurs [28], ont montré que les diacylhydrazides (1.42) avec des radicaux alkylés ayant une chaîne carbonée égale ou supérieure à quatre (04) atomes de carbone, pouvait aisement se cycliser en oxadiazoles - 1,3,4, si la réaction se fait en une seule étape.

Cette étape consiste en la condensation des acides carboxyliques aliphatiques, avec l'oxychlorure de phosphore (POCl₃) suivie immédiatement d'une cyclisation.

Pour éviter que l'acide polyphosphorique qui se forme nécessairement au cours de la réaction, ne s'hydrolyse en POCl₃, il est recommandé d'ajouter au mélange réactionnel du pentachlorure de phosphore (PCl₅), ceci afin d'augmenter le rendement de la synthèse des dialkyl - 2,5 oxadiazoles - 1,3,4.

La cyclo déshydratation des diacylhydrazides en présence du phenyl dichloro phosphite du dimethyl formamide (P.D.C.P - D.M.F), est encore un procédé commode d'accès aux substitués en position 2 et 5 d'oxadiazole - 1,3,4. [29].

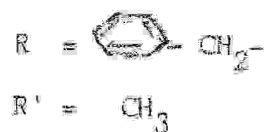
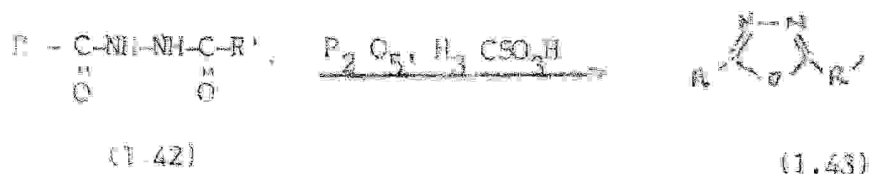


R = Alkyl - Aryl

R' = Alkyl - Aryl

Le (P.D.C.P - D.M.F) se prépare par action du phenyl-dichlorophosphite sur le D.M.F à froid, le mélange est ensuite maintenu à la température ambiante pendant deux heures.

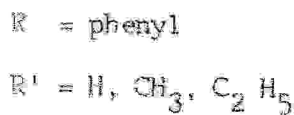
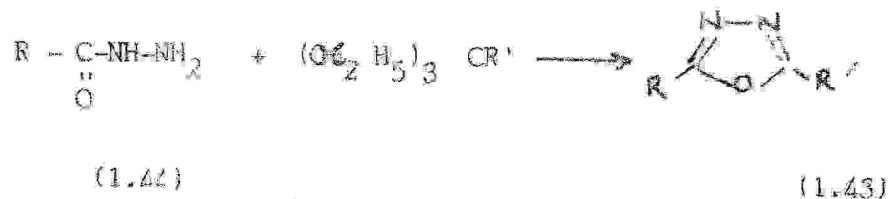
Une publication récente [30], décrit la possibilité d'accéder à l'alkyl-2 hétéryl-5 oxadiazole - 1,3,4 (1.43) à partir d'un diacylhydrazide subissant une cyclodéshydratation, en présence de pentoxyde de phosphore, et d'acide méthanesulfonique.



Ce même auteur [30] a également étudié l'effet du solvant sur le rendement de la réaction.

b) LA REACTION D'AINSWORTH

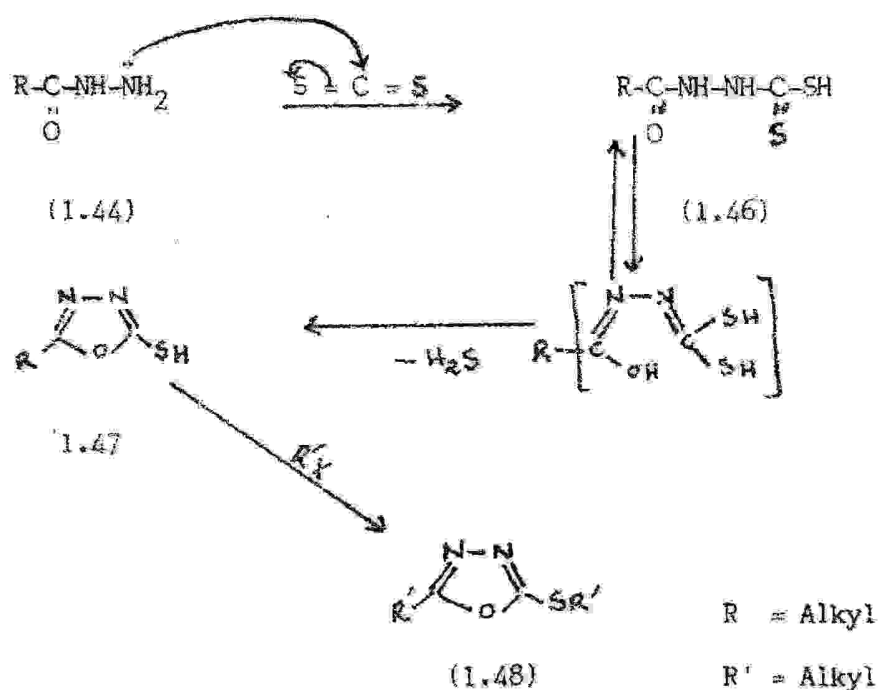
Les acyl hydrazides en présence des orthoformiates se transforment en oxadiazoles - 1,3,4. Cette réaction connue sous le nom de REACTION DE AINSWORTH, reste l'un des procédés usuels de préparation des oxadiazoles. [31]



c) Action d'acylhydrazide avec le sulfure de carbone

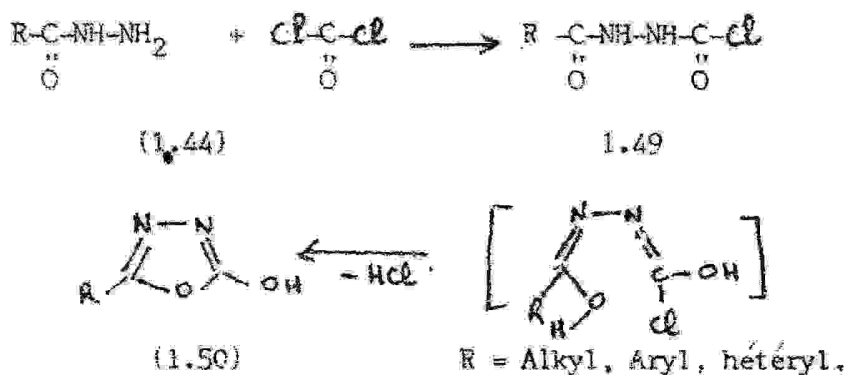
Par ce procédé les auteurs [32], obtiennent le mercapto-2 alkyl-5 oxadiazole - 1,3,4 (1.47), qui en réagissant avec les halogénures d'alkyles se transforment en mercaptide oxadiazoliques

(1.48), favorisés probablement par tautomerie thiono-thiole du mercapto thioacylhydrazide (1.46).



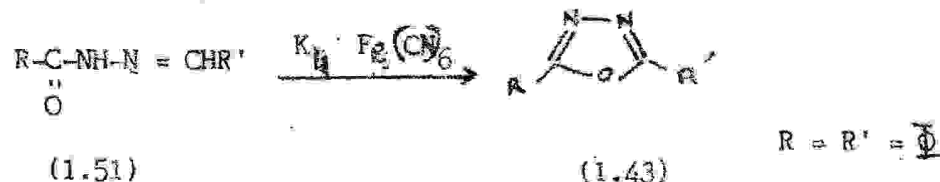
d) Action des acylhydrazides avec le phosgène

Les acylhydrazides non substitués sur l'amine terminale réagissent avec le phosgène en milieu chloroformique pour donner des chlorures d'acylhydrazides (1.49) transformables en oxadiazoles - 1,3,4 (1.50) [33] .

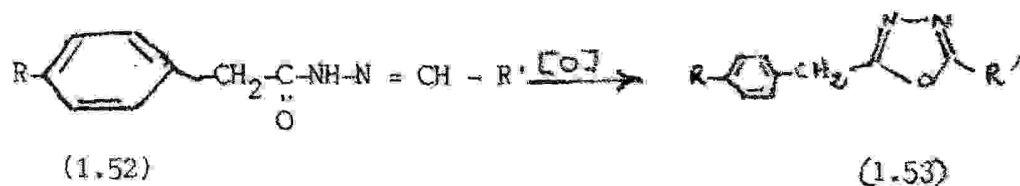


d) Cyclisation oxydative des semi-carbaldes

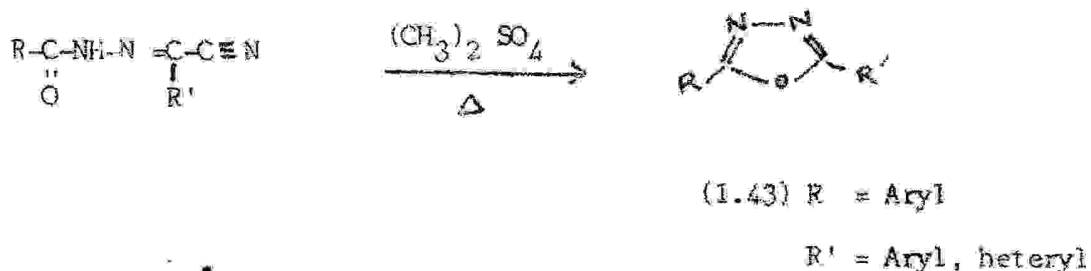
Les acylhydrazones (1.51) en solution alcaline d'hexacyano ferrate de potassium se transforment en oxadiazoles -1,3,4 [34].



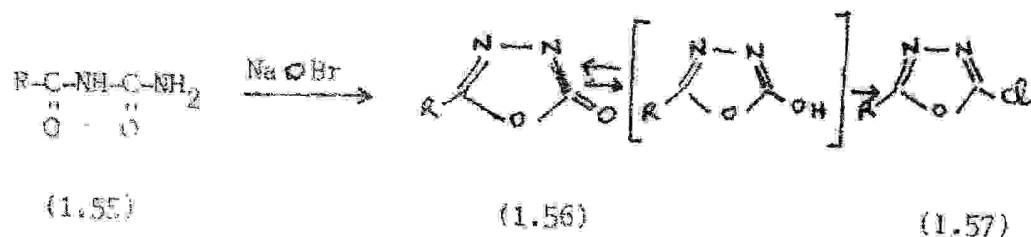
L'oxydation d'une acylhydrazone (1.52) conduit dans les mêmes conditions que [34] à l'oxadiazole -1,3,4 (1.53) [35]



L'aryl-2 heteryl-5 oxadiazole -1,3,4 (1.43) a été obtenu par Pochat [36], à partir du cyano acylhydrazone (1.54) par oxydation thermique en présence du dimethylsulfate.



L'oxydation d'un N - acyl-urée (1.55) par l'hypobromite de sodium a permis aux auteurs [37] d'obtenir l'oxadiazole -1,3,4 (1.56) qui réagit avec le POCl_3 pour se transformer en un dérivé chloré d'oxadiazole (1.57).



R = Alkyl

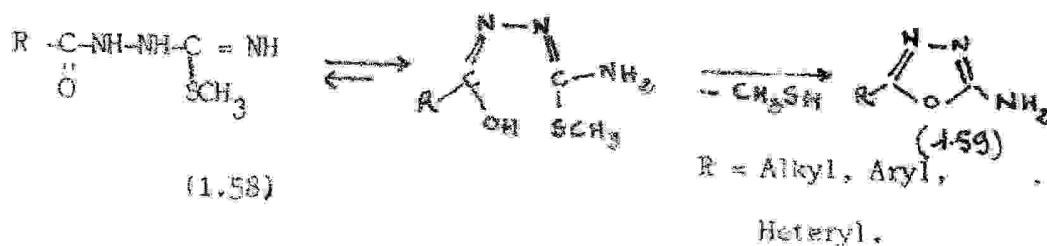
1.2.2 Alkyl (Aryl) substitués d' amino-2 oxadiazole -1,3,4.

La préparation des alkyl (aryl) substitués -5 d' amino-2 oxadiazole -1,3,4, se fait généralement selon les procédés suivants :

- Pyrolyse d' une acyl-thiourée
- Cyclisation oxydative des semi-carbazones et des acyl-thiosemicarbazides.
- Cyclo-déhydratation des acyl-thiosemicarbazides
- Action de la semi carbazide substituée avec le bromure de cyanogène

a) Pyrolyse d' acyl thiourée

La pyrolyse d' acyl-thio-urée, est une méthode très ancienne de synthèse d' amino-2 oxadiazoles - 1,3,4. Utilisée par HOGGART [36], en 1950, pour transformer le 5-methyl dérivé de benzoyl -1 thiourée (1.58) en amino-2 R-5 oxadiazole - 1,3,4 (1.59) par perte du méthyl mercaptan.



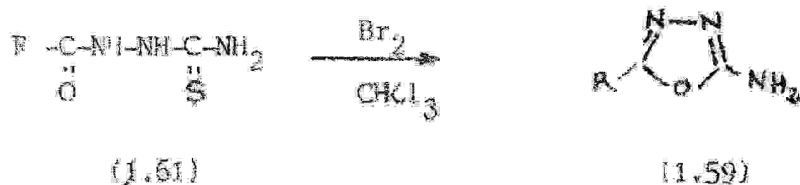
b) Cyclisation oxydative des semi-carbazones et des acyl-thiosemicarbazides.

La semicarbazone (1.60) en présence des hypobromites ou iodites se transforme en un produit identifié par VALENTI et MAGGIO [39], comme l'amino-2 phényl-5 oxadiazole -1,3,4 (1.59).



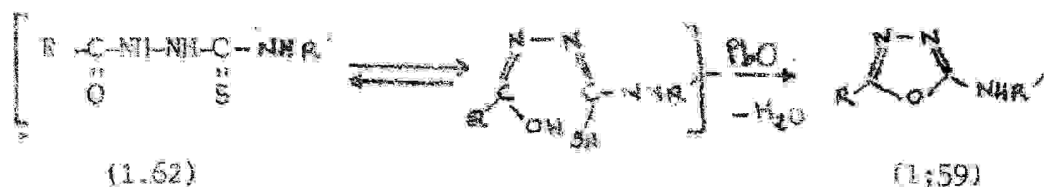
Cependant c'est l'oxydation des acylthiosemicarbazides qui semble être la méthode préparative la plus répandue pour accéder aux amino-2 oxadiazoles -1,3,4.

Ainsi l'utilisation du brome en milieu chloroformique a permis aux auteurs [40], de transformer l'acylthiosemicarbazide (1.61) en amino-oxadiazoles (1.59).



c) Cyclo deshydratation des acyl thiosemicarbazides.

Les acylthiosemicarbazides en présence de l'oxyde de plomb ou de mercure perdent facilement une molécule de sulfure d'hydrogène et se cyclisent en amino substitué -2 oxadiazole 1,3,4 (1.59) [41;42], cet hétérocycle étant substitué.

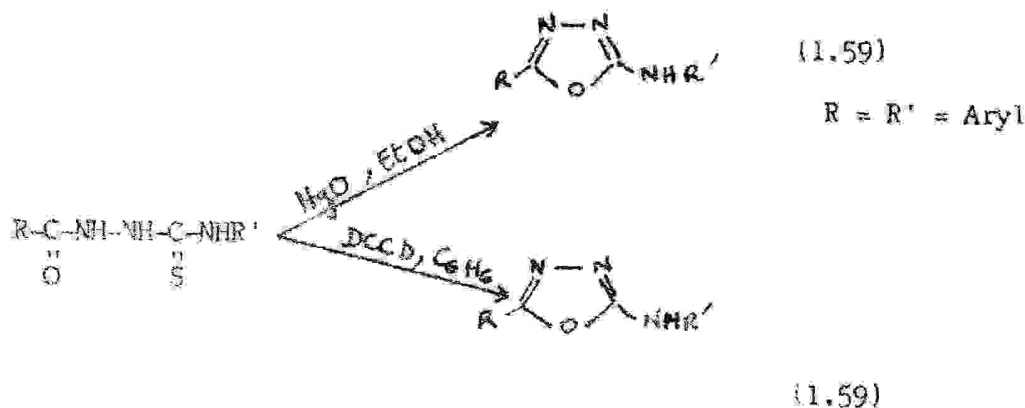


R' = H

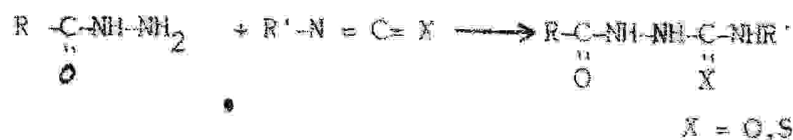
L'acylthiosemicarbazide (1.62), peut emprunter deux voies de cyclodésulfurisation pour conduire à l'aminosubstitué d'oxadiazole -1,3,4 (1.59) :

- Par l'une, la cyclisation se fait en présence d'oxyde de mercure en milieu éthanolique.

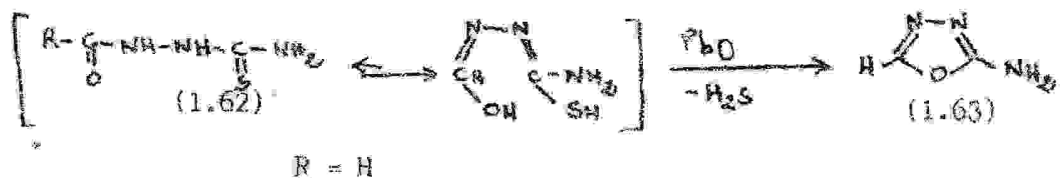
- Par l'autre, la réaction se fait en présence du dicyclohexylcarbodi-imide (D.C.C.D), en milieu benzénique à reflux [1,4].



Les acylsemicarbazides (1.62) nécessaires à la cyclodésulfurisation, peuvent être obtenus par action d'un acylhydrazide (1.44) sur les iso ou isothiocyanates [43].



L'amino-2 oxadiazole -1,3,4 non substitué en position 5 du cycle a été obtenu dans les mêmes conditions opératoires, décrites ci-dessus, à partir du N-formyl-thiosemicarbazide [44].



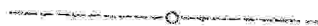
leur cycle sous l'action : des alcalins [47], carbonates [48],
éthanolates de sodium [49], en régénérant l'hydrazide dérivé
de départ.

- Un article [32] a fait état de la synthèse du sulfo-
dérivé d'oxadiazole (1.67) par oxydation du mercaptide (1.47).



R = Alkyl

R' = Alkyl



1.3 Les propriétés physico-chimiques des dérivés
de thia et oxa-diazoles -1,3,4

1.3.1 Les dérivés du thiadiazoles - 1,3,4

- Moment dipolaire, aromaticité, études spectrales

L'étude du moment dipolaire, de l'aromaticité du cycle thiadiazolique ont été successivement entreprises par SMITH, BAK [50] NYGAARD [51], DOWNIE [52], PALMER [53].

Les spectre I R des dérivés du thiadiazoles 1,3,4 ont fait l'objet d'études par différents auteurs : CTELEANU [54], CHERNYKH et BOULADA [55].

Ces auteurs ont attribué les bandes de vibration du noyau thiadiazolique dans les zones de 1514, 1310 et 1225 cm^{-1} . Pour les dérivés sulfamidés ; le ν_{NH} dans 3200 - 3400 cm^{-1} ; $\nu_{\text{SO}_2^{\text{As}}}$ 1350 - 1370 cm^{-1} et $\nu_{\text{SO}_2^{\text{S}}}$ 1170 - 1190 cm^{-1} .

L'étude I.R d'amino-2 thiadiazole -1,3,4 a permis à VORONINA [56] d'expliquer la tautomerie amino-imine :



Dans le spectre I.R de cet amino-2 thiadiazole - 1,3,4 l'auteur a observé des bandes intenses, entre 1642 et 1620 cm^{-1} , caractéristiques des vibrations déformationnelles de NH, et dans la zone de haute fréquence des bandes entre 3400 - 3100 cm^{-1} que l'auteur attribue au NH_2 libre.

L'auteur conclut, que les amino-2 thiadiazoles à l'état cristallin existe principalement à l'état d'amino.

Les spectres U.V du thiadiazoles ont été étudié par les auteurs SANDESTROM [4], SUFRAN [5], MIRWAN [57], et PALMER [53].

Le thiadiazole -1,3,4 a un maximum d'absorption dans la zone 220 -230 NM [4]. L'introduction du groupe arôme, ou d'alkylthio en position 2 du cycle thiadiazolique crée un effet bathochrome .

1.3.2 Les dérivés d'oxadiazoles - 1,3,4.

L'étude du moment dipolaire du spectre U.V d'oxadiazole a été entreprise par MILCNE [58].

Le spectre I.R [31], et les diffractions aux rayons X [38], d'oxadiazoles ont fait l'objet d'une étude approfondie respectivement par AINSWORTH, SKOROBGATOVA.

Dans le spectre I.R des alkyl substitués d'oxadiazoles, les auteurs [31] ont observé une large bande dans la zone de 1850 cm^{-1} attribué aux vibrations de $\text{NH}=\text{C}$; des vibrations intenses entre 1567 et 1593 cm^{-1} attribuées aux vibrations du noyau oxadiazolique.

Le R.M.N ^1H des dialkylsubstituée - 2,5 d'oxadiazoles - 1,3,4 a permis aux auteurs [59], de constater l'existence d'un seul pic.

1 - 4 Relation structure activité dans la série des dérivés d'oxa et thiadiazoles - 1,3,4.

1.4.1 Les dérivés d'oxadiazoles - 1,3,4

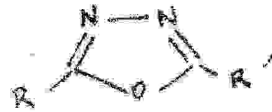
Quelques dérivés d'oxadiazoles - 1,3,4 semblent présenter un intérêt du point de vue biologique.

Le chloro-2 R-5 oxadiazoles (1.57), les alkyl (aryl) substitués en positions 2 et 5 du cycle oxadiazoles (1.43), et les arylsubstitués - 5 d'aryl amino-2 oxadiazoles - 1,3,4 (1.59) sont des herbicides et fongicides [35;37]



(1.57)

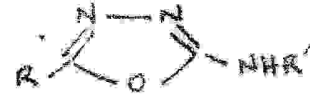
R = Alkyl



(1.43)

R = Alkyl, aryl

R' = Alkyl, Aryl



(1.59)

R = Alkyl, aryl, heteryl

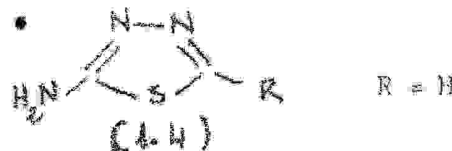
R' = Alkyl, aryl.

Les mêmes composés (1.59) se sont révélés actifs en tant qu'anti-inflammatoire, antipyrétique [40] et anticonvulsif [42].

1.4.2 Les dérivés de thiadiazoles - 1,3,4

- considérant la relation structure activité comme méthode d'approche dans la synthèse pharmaceutique, nous avons jugé nécessaire d'étudier cette question à la lumière des dérivés du thiadiazoles - 1,3,4.

Cette étude a permis de constater que l'amino-2 thiadiazole -1,3,4 (1.4) est un insecticide et pesticide [5].



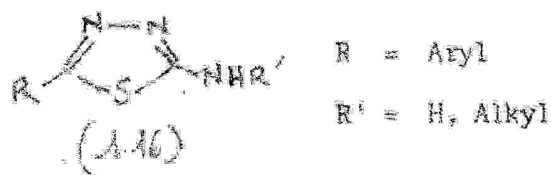
L'acylation ou l'alkylation du groupe amino de l'azolamide (1.4) conduit aux acyl et alkylamines (1.16) qui sont des véritables inhibiteurs de croissance des cellules des tumeurs malignes et bénignes [6].



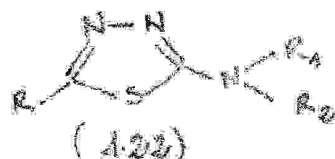
(1.16) R = H

R' = Acyl, Alkyl

Les amino (alkylamino)-2 thiadiazoles 1,3,4 avec les substituants aryles à la position 5 du cycle sont des tranquillisants [57], et des antibactériens [60].

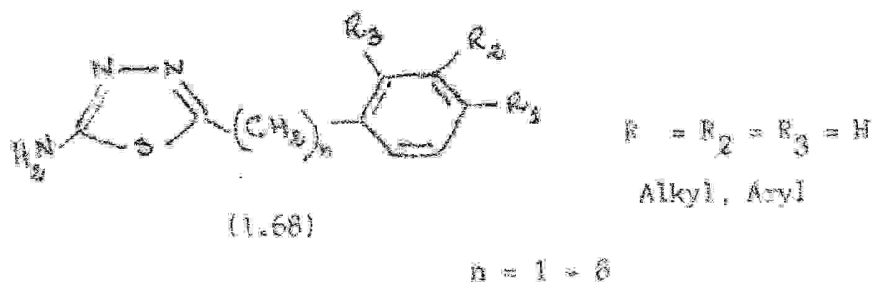


En poursuivant la recherche sur les radioprotecteurs dans la série des hétérocycles soufrés, KRUTOVSKYI [61] a synthétisé les alkyl (mercapto)-5 thiadiazoles - 1,3,4 yl-2 alkylamines (1.22).

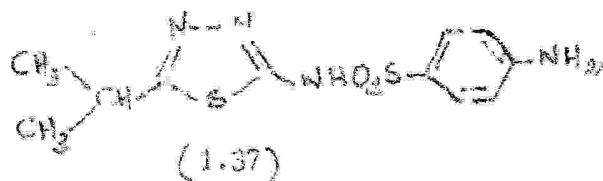


L'étude de la relation structure activité des composés (1.22) a montré que la plus forte activité radioprotectrice est observée pour les composés ayant à la position 2 et 5 les groupes amino et mercapto libre. La substitution de l'hydrogène du groupe amino par les radicaux alkyles, suivie de l'introduction de ces mêmes radicaux à la position 5 du cycle, conduit au renforcement de l'activité radio protectrice.

L'allongement de la chaîne carbonée des alkyles à la position 5 avec conservation du groupe amine à la position 2 conduit à la synthèse des composés (1.68) ayant un grand intérêt comme antidépresseur [62].



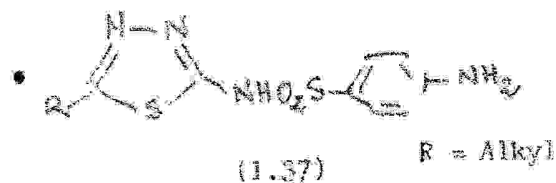
Les premiers composés qui se rapportent aux dérivés sulfamidés, ayant des propriétés hypoglycémiantes furent effectivement les thiadiazoles -1,3,4-, synthétisés en 1942 par ANBON, CAPTAL, SHAAP, le plus connu de ces composés est l'I.P.T.D ou : ISOPROPYL-5 Para-amino benzoesulfamido-2 thiadiazole 1,3,4 (1.37).



L'action toxique de ce médicament sur le foie et les reins ne permet pas son application la plus large dans la thérapeutique du diabète sucré.

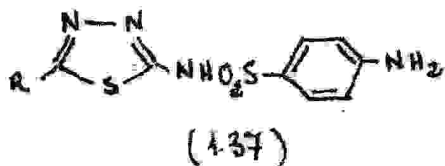
Un composé analogue à l'I.P.T.D connu sous le nom de GLYPAZOLE (1.38) a fait l'objet d'une production industrielle en France en 1960. Ce médicament, abaisse le taux de sucre dans le sang de 60 %, mais s'avère d'une forte toxicité.

Depuis 1942, Loubatières et son école de diabétologie à Montpellier ont procédé à l'étude de la relation entre les structures des thiadiazoles (1.37) et leur activité biologique.



D'après Loubatières, le groupe responsable de l'activité hypoglycémiant des composés (1.37) est le para-amino phényle. L'intensité de l'effet hypoglycémiant dépend du substituant alkyl en position 5 du cycle. L'allongement de la chaîne de carbone de ce radical de 4 à 5 carbones confère au composé une activité antidiabétique maximale.

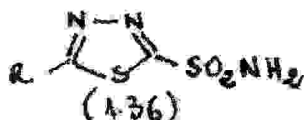
Il est à noter que les sulfamides thiadiazoliques ayant à la position 5 du cycle des substituants alkyles comportant une chaîne carbonée inférieure à 3 atomes de carbone, ne possèdent pas une activité antidiabétique, mais appartiennent à la classe des sulfanilamides (sulfaéthidol, sulfaméthizol).



R = C₂H₅ (sulfaéthidol).

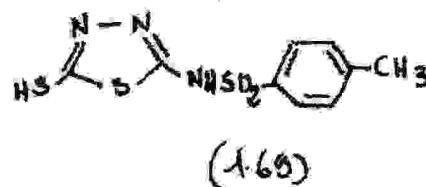
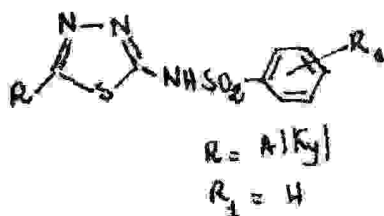
R = CH₃ (sulfaméthizol).

Les Alkyl (Alkoxy) - 5 thiadiazol -1,3,4 yl-sulfamides (1.36) se révèlent fort efficaces comme anticonvulsifs [63]



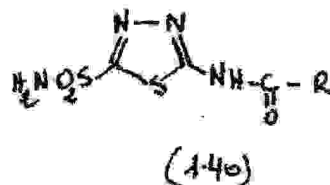
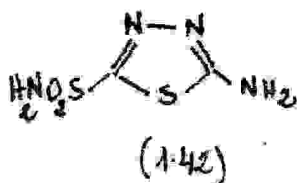
R = Alkyl ; Alkoxy -

Les thiadiazolyl sulfamide (1.37) et (1.69) synthétisés par Oteleanu [64], ont fait apparaître des propriétés hypoglycémiantes.



L'effet hypoglycémiant maximal des composés (1.37) dépend de l'allongement de la chaîne de carbone du radical alkyl, ce qui conduit aux mêmes conclusions de Loubatières. Cependant l'introduction du groupe Mercapto en position 2, est défavorable pour l'apparition d'effet hypoglycémiant chez le composé (1.69).

L'acylation d'amino-2 sulfamil -5 thiadiazole -1,3,4 (1.42) conduit aux composés (1.40) connus pour leurs propriétés diurétiques | 65, 66 |



R = Alkyl.

Conclusion : Ce bref aperçu sur les dérivés du thia et oxa-diazoles - 1,3,4 et leurs propriétés physico-chimiques et biologiques, fait apparaitre l'importance des recherches consacrées aux sulfamides thiadiazoliques.

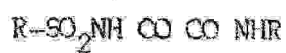
L'un des champs d'application des sulfamides est celui de leur usage en tant qu'anti-diabétiques. Selon les conclusions de BANDER reprises par les auteurs [67], toutes les classes de sulfamides hypoglycémiantes ont un motif fondamental responsable de l'effet hypoglycémiant : c'est la partie " $-SO_2-NH-C-$ ". Les composés sulfamidés comportant dans leur molécule le motif "d'effet hypoglycémiant", sont constituées par les sulfonylurées, sulfonylthiourées, sulfonylsemicarbazide, sulfonylthiosemicarbazides, sulfonylamido-urée, et les hétérocycles sulfamidés thia et oxa-diazoles-1,3,4 et pyrimidine.

En effet, quelques sulfamides thiadiazoliques trouvent déjà une application en médecine : cependant, la grande toxicité de certains d'entre eux, ont considérablement limité leur usage dans la thérapeutique du diabète sucré.

Les recherches des auteurs [68,69], ont montré que l'introduction des résidus acyles dans la molécule d'une amine ou sulfamide aromatique (aliphatique), conduit à l'augmentation de l'activité biologique, et la diminution de sa toxicité.

Ainsi les alcan (aren) sulfonyloxamides (1.70), les alkylamides d'acide sulfonoyl-oxaminique (1.71), aussi bien que les amides (1.72) et hydrazides (1.73) d'arensulfo hydrazides d'acide oxalique synthétisés par ce groupe de chercheurs possèdent des propriétés hypoglycémiantes et une faible toxicité.

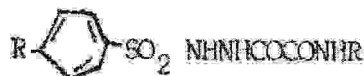
Un grand nombre de ces produits sont protégés par des brevets, mais sont à l'étape clinique d'expérimentation :



(1.70)



(1.71)



(1.72)

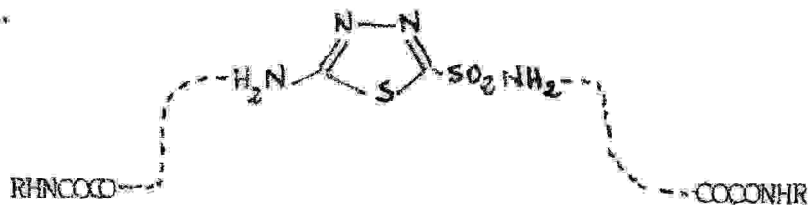
R = Alkyl



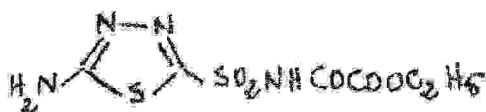
(1.73)

R = Alkyl

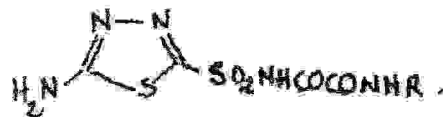
Les conclusions ressortant de ces recherches, ont conduit l'auteur [4], à introduire dans la molécule d' amino-2-sulfonyl-5 thiadiazole - 1,3,4 le radical oxamoyl - C-C-NH-R qui substitue soit l'hydrogène du groupe amino soit celui $\overset{\overset{O}{\parallel}}{O}$ du groupe sulfamyle.



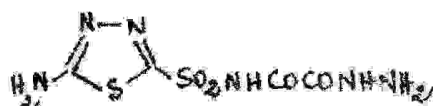
Cette démarche a permis de synthétiser l'ester (1.74), les amides [70] (1.76), l'hydrazide (1.76), les aresulfhydrazides (1.77) [71], les hydrazones (1.78) [72] : des acides thiadiazolylsulfonoxamiriques.



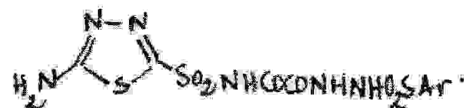
(1.74)



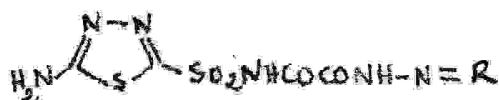
(1.75)



(1.76)



(1.77)



(1.78)

Les produits trouvés, montrent après le screening biologique que la plupart possèdent des propriétés hypoglycémiantes et diurétiques. Sur la base des résultats obtenus pendant toute une décennie de recherches sur les hypoglycémiantes de synthèse, les chercheurs [68/69] avancèrent l'idée selon laquelle un sulfamide de synthèse ne peut avoir une activité hypoglycémiante, que s'il est acylé par un résidu amide, ou hydrazide des acides carboxyliques entre autres les acides carbamique et oxamique. Partant de cette méthode d'approche, il nous apparait intéressant d'une part de préparer de nouveaux groupes de composés dans la série des acyles dérivés de l'hydrazide d'acide amino-2 thiazol-1,3,4-yl-5 sulfonyl oxamique et de procéder à une tentative de leur cyclisation en oxadiazoles - 1,3,4 d'autre part.

L'aboutissement final de ces travaux, serait de les soumettre au screening afin de déterminer leur activité biologique éventuelle.

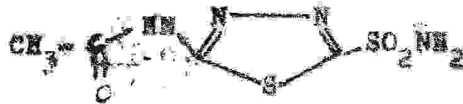
CHAPITRE II

SYNTHÈSE DES SUBSTANCES

INITIALES

2.1 - Produit de base :

L'ACÉTAZOLAMIDE



- L'acétazolamide (1.40), principe actif dans le Diamox, se présente sous forme de poudre blanche au goût amer. Nous avons pu l'extraire en milieu alcalin des comprimés, dans lesquels il est présent à 50 % avec l'amidon.



ou
DIAMOX®

Composition et présentation

DIURAMID comprimés
Boîte de 24 comprimés dosés à 250 mg d'acétazolamide

Indications

DIURAMID comprimés
Rétention hydrosolée
Cécité post-traumatique
Glaucome chronique
Drapacocytose

Posologie

Se conformer aux prescriptions du médecin traitant

Contre-indications

L'emploi de DIURAMID est déconseillé en cas :
- d'insuffisance hépatique ou rénale grave
- d'intolérance aux sulfamides.
Son administration chez les diabétiques et chez les sujets en état d'acidose doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite.

Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants

LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES
RIF STAROGARD - POLOGNE

Le principe actif utilisé dans la synthèse, a été obtenu, aussi chez Saldal, toutefois une recristallisation dans l'eau a été nécessaire pour l'obtention d'un produit pur de synthèse.

* Saldal: Société Algérienne de fabrication du médicament.

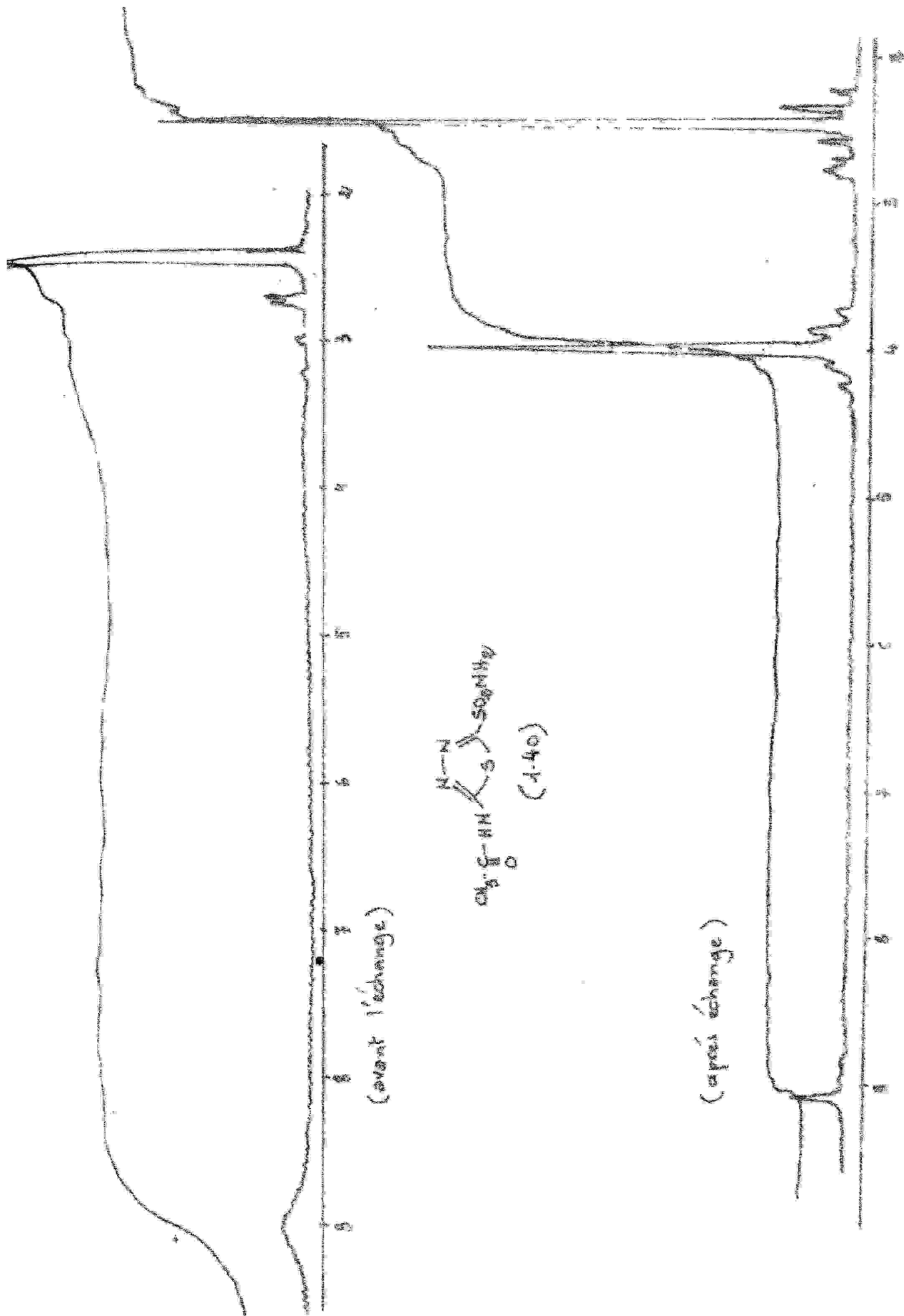
Le spectre infra-rouge de l'acetazolamide (1.40) fait apparaître une bande (C=O) à 1680 cm^{-1} et des bandes NH_2, NH respectivement à 3420 et 3200 cm^{-1} , le SO_2 symétrique et anti-symétrique à 1180 et 1370 cm^{-1} , enfin le C=N à 1560 cm^{-1} .

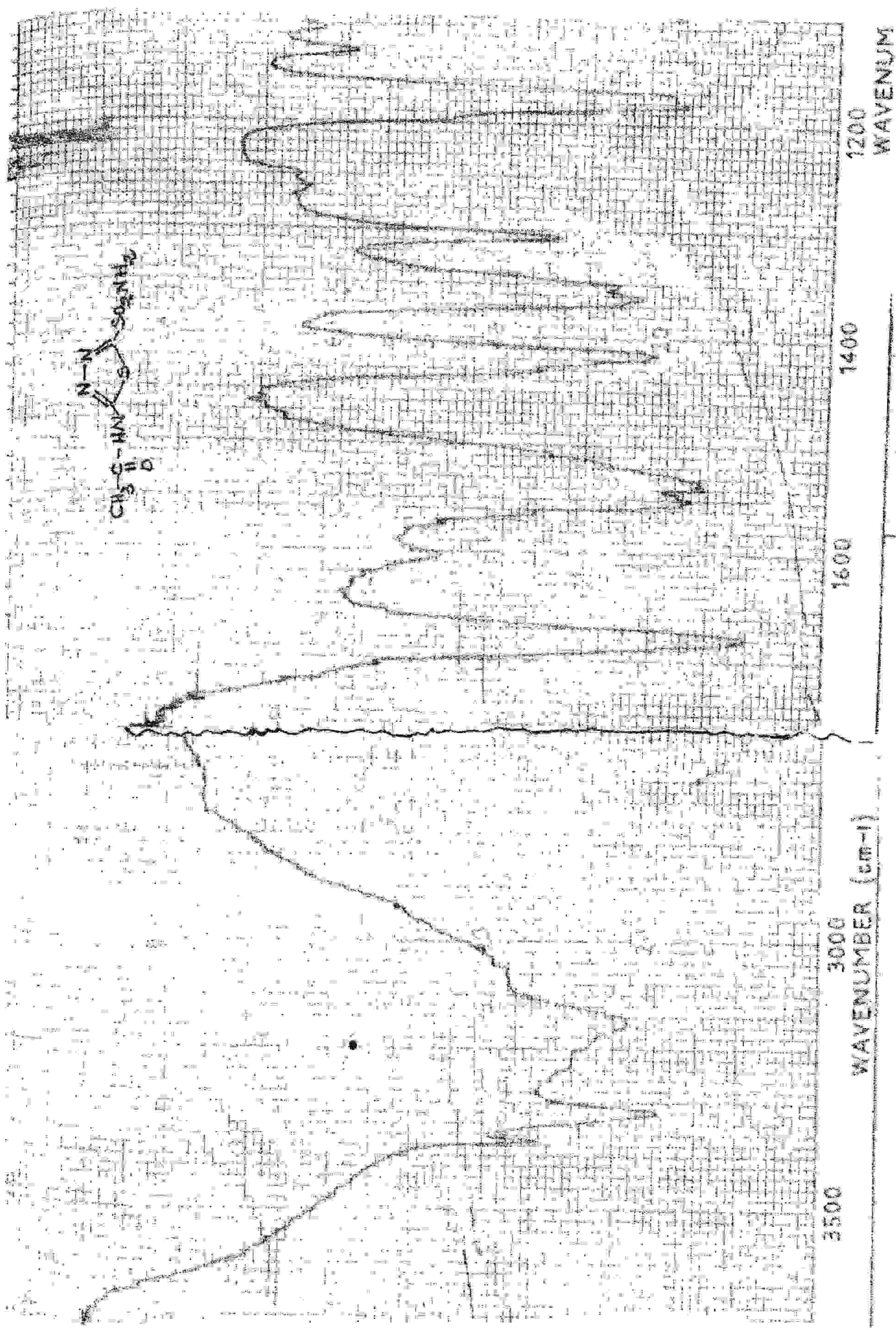
La R.M.P. de l'acetazolamide (1.40) nous donne un CH_3 à 2,4 p.p.m. et des hydrogènes NH à environ 9 p.p.m.

La R.M.N du ^{13}C : on distingue 4 pics distincts :

- Un pic à 22,3 p.p.m appartenant au carbone du motif CH_3
- Un pic à 161,2 p.p.m appartenant au carbone du motif
- Un pic à 164,5 p.p.m appartenant au carbone du motif (C=O)
- Un pic à 169,5 p.p.m appartenant au carbone du motif

Discussion plus loin. (voir chapitre 16)





Spectre de l'acétamide (1.40). (dans le KBr)

2-2- Introduction :

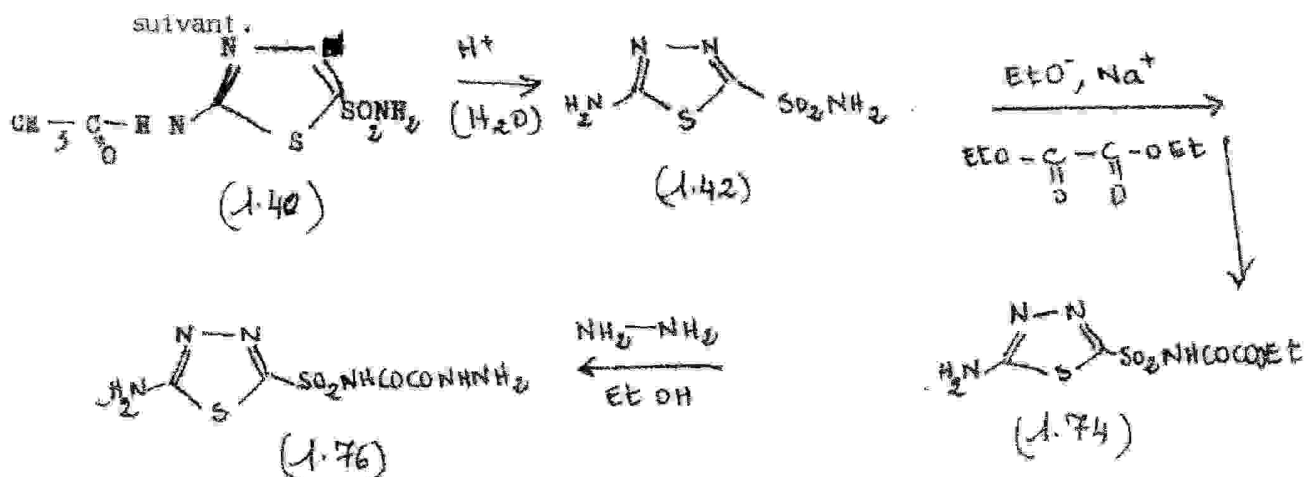
- Le squelette de base de notre recherche, est l'hydrazide de l'acide amino-2 thiadiazol-1,3,4, yl-5-sulfonyl oxaminique (1.76), sa préparation est faite en plusieurs étapes.

- Desacétylation de l'acétazolamide (1.40)

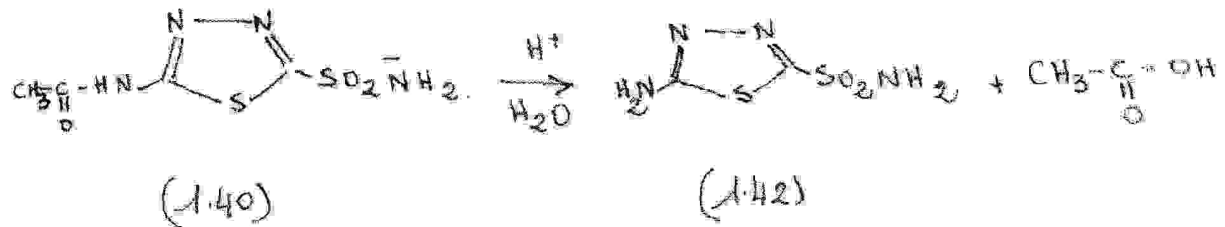
- Esterification de la fonction sulfamide, avec le diéthyl oxalate (2.1), pour former l'ester éthylique de l'acide amino-2 thiadiazol - 1,3,4 yl-5 sulfonyl oxaminique (1.74)

- Hydrazinolyse de l'ester, pour former l'hydrazine de l'acide amino-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5- sulfonyl oxaminique (1.76).

- Toutes ces transformations chimiques, se font selon le schéma global



Comme on le voit dans le schéma global, l'hétéryl-sulfamide (1.40) est un produit fondamental permettant d'accéder à l'hydrazide (1.76). La synthèse de ce sulfamide se fait par hydrolyse acide de l'acétazolamide (1.40) selon le schéma suivant :



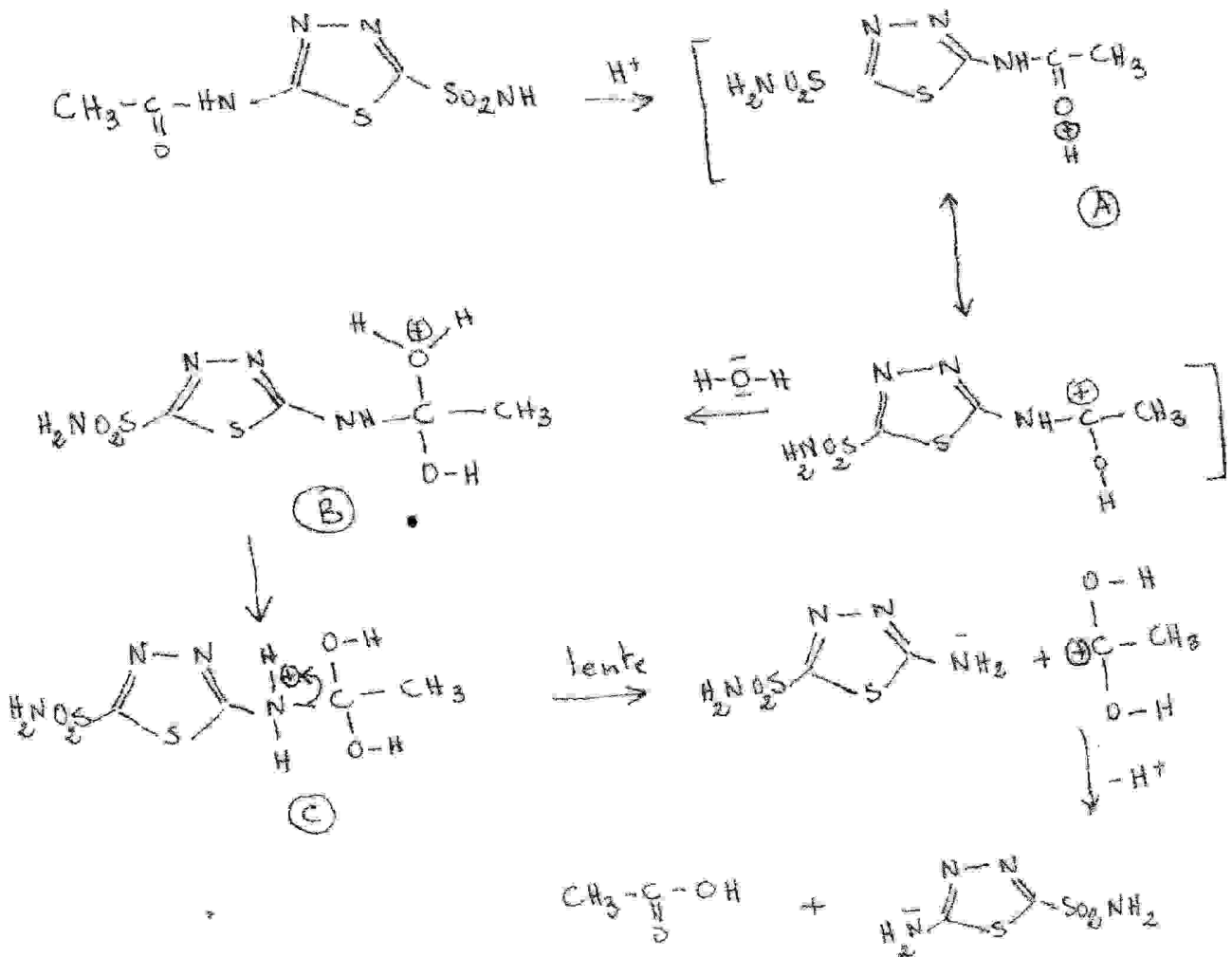
2.3 - Etude de la réaction de désacétylation :

La réaction de désacétylation de l'acétazolamide (1.40) se fait en présence d'acide chlorhydrique à 37 % et d'eau dans des proportions 1 + 3 par chauffage à 100°C. Cette réaction est suivie par chromatographie sur couche mince jusqu'à désacétylation totale de l'acétazolamide (1.40). Vers la fin de la réaction qui peut durer de 2 à 4 heures, on laisse refroidir le contenu du ballon qui doit être un liquide clair, puis on le neutralise jusqu'à pH = 5 avec NaOH (2 N).

Le contenu du ballon après neutralisation doit précipiter pendant une nuit. On récupère des cristaux, plats ; de couleur blanche.


Du point de vue ^{du} mécanisme, la désacétylation peut être schématisée de la manière suivante : l'acétazolamide (1.40) fixerait le proton de l'acide sur la fonction carbonyle de l'amide conduisant ainsi à un carbocation A qui sera piégé par le doublet électronique de l'oxygène de la molécule d'eau, conduisant à l'ion oxonium instable B, le transfert d'un proton de l'ion oxonium B vers le doublet électronique de l'azote du groupe amino, conduit à la formation d'un sel C, la récupération du doublet électronique de l'azote par élimination d'acide acétique et régénération du proton de l'acide serait probablement une étape lente qui conduit à l'hétérylsulfamide (1.42).


Schéma global de la désacétylation :



Le spectre infra-rouge de l'hétérylsulfamide (1.42) ne laisse plus apparaître la bande (C = O) à 1680 cm^{-1} . Les bandes : C = N à 1600 cm^{-1} , SO_2 symétrique et asymétrique à 1180 et 1370 cm^{-1} , et NH_2 à $3300 - 3400 \text{ cm}^{-1}$ apparaissent sur le spectre.

Le spectre R.M.N du carbone (^{13}C) du produit (1.42) fait apparaître deux pics. Les pics du (C=O) et (CH_3) de l'acetazo- lamide (1.40) ayant disparus.

- Le 1er pic qui apparait à 158,103 ppm est de faible intensité et appartient au carbone lié au SO_2 .

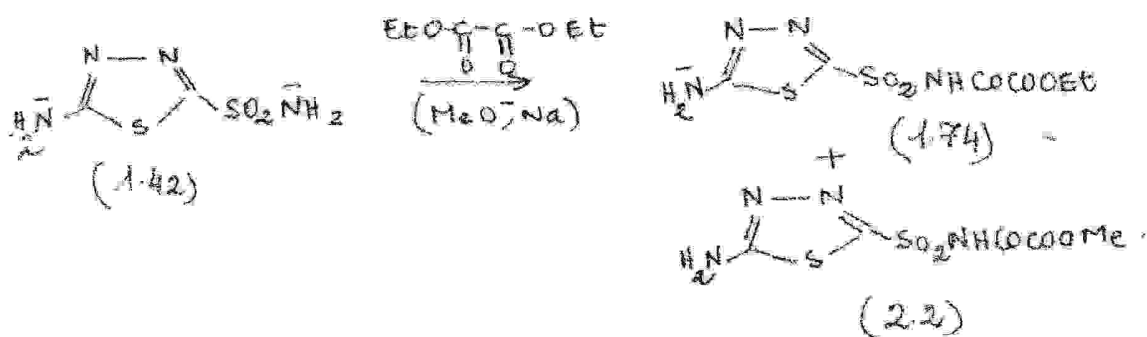
- Le 2ème pic qui apparait à 171,792 ppm est de grande intensité et peut être attribué au carbone lié au NH_2 .

Discussion plus loin (voir chapitre: 6)

2.4 - Préparation de l'ester éthylique

de l'acide amino-2 thiadiazol-1,3,4-yl-5-sulfonyl oxaminique.

La synthèse de l'ester éthylique d'acide amino-2 thiadiazol-1,3,4-yl-5-sulfonyl oxaminique (1.74), faite par le procédé décrit dans [70], peut être schématisée de la manière suivante :



L'acide amino-2-sulfonyl-5-thiadiazole-1,3,4 (1.42) a deux centres nucléophiles : le groupe amino en position 2 et le groupe sulfamide en position 5. Le groupe sulfamide en position 5 a une propriété amphotère, cependant son caractère acide, l'emporte largement sur le caractère basique.

Le groupe sulfamide est un nucléophile, mais un nucléophile faible.

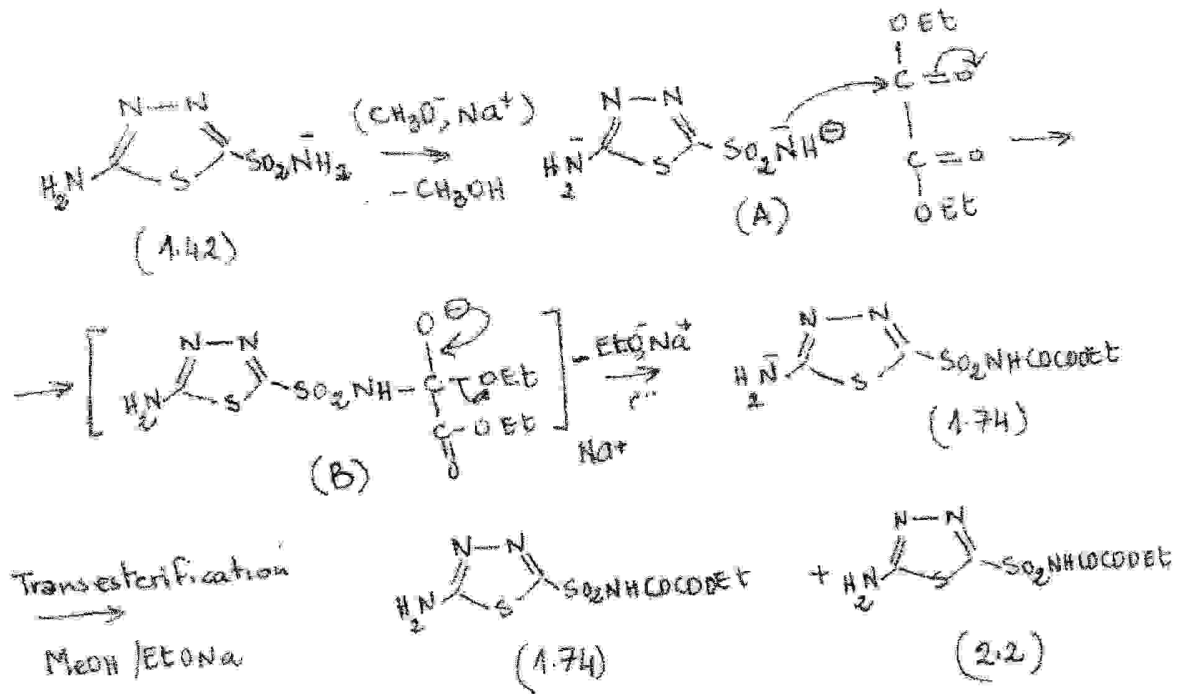
Pour conduire l'éthoxylation de manière sélective sur le groupe sulfamide, il faut renforcer la nucléophilie de cette fonction, en se mettant en milieu basique (méthanolate de sodium), et en utilisant le diéthoxyalate comme réactif électrophile. La réaction d'éthoxylation est assez rapide et donne un bon rendement (95 - 98 %).

Toutefois certaines précautions doivent être prises.

La réaction doit avoir lieu en milieu anhydre (éthanol ou méthanol absolu, diéthyl oxalate anhydre). Elle a lieu mole à mole à température ambiante. Au cours de notre travail, et grâce à certaines données d'analyse (C.C.M, RMN ^{1H}) nous avons pu constater que l'emploi du diéthyl oxalate comme réactif, et du sodium dans le méthanol absolu en grand excès conduit au mélange de deux esters (1.74) et (2.2).

La formation de l'ester méthylique d'acide amino-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5 sulfonyl oxaminique (2.2) est probablement due à une transestérification, il apparait en minorité par rapport à l'ester (1.74) qui est le produit majoritaire ; cette constatation a été permise grâce à l'analyse par chromatographie sur couche mince ; on observe deux produits à R_f voisins avec une concentration plus grande de l'ester (1.74) par rapport au (2.2). Le mélange de ces deux esters ne crée aucun problème pour la suite de notre travail de recherche, car son hydrazinolyse conduit à un seul et même produit : l'hydrazide (1.76) avec lequel nous nous sommes fixés le but d'obtenir des acylderivés.

Le mécanisme de cette réaction de condensation du thiadiazol-5-yl sulfamide (4.42), avec le diéthyl oxalate en milieu de méthanol-
nate de sodium a déjà été étudié : [73] et peut se résumer de la manière suivante :



- Dans la première étape de ce processus, l'hétéryl-sulfamide (1.42) réagit avec le méthanolate de sodium, un sel de sodium à où se trouve renforcé le caractère électronique sur l'azote. Dans une deuxième phase l'azote, avec sa charge négative, attaque le carbone du groupe carbonyle, pour former un intermédiaire B, qui conduit enfin à l'ester (1.74), après libération de l'anion éthoxy. Le méthanol étant notre solvant de synthèse, il se trouve par conséquent en grand excès ceci nous conduit à une transestérification classique . .

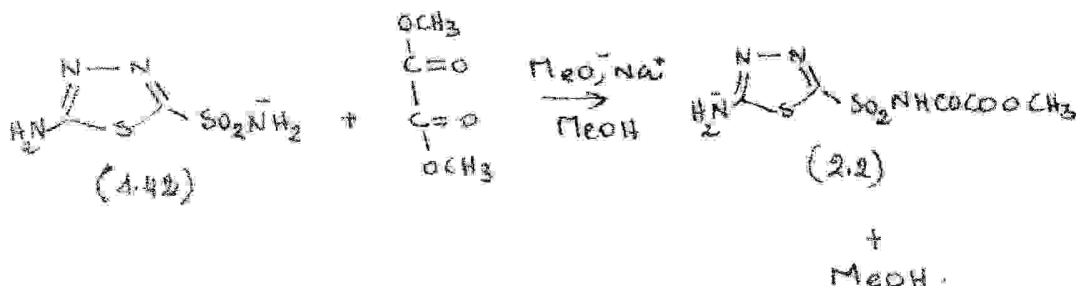
L'ester éthylique d'acide amino-2 thiadiazol-1,3,4-yl-5 sulfonyl-oxaminique (1.74) se présente sous forme de cristaux blancs, solubles dans les acides minéraux et les bases, insolubles dans la quasi-totalité des solvants organiques, sauf le DMF et le DMSO.

Dans le spectre infra-rouge du produit (1.74) apparaissent deux nouvelles bandes: à 1720cm^{-1} (C=O carbonyle) et 1750cm^{-1} (C=O carboxyle) La bande à 1530cm^{-1} est une bande (C=N), les $\sqrt{\text{SO}_2}$ symétrique et asymétrique apparaissent respectivement à 1175cm^{-1} et 1360cm^{-1} , les bandes NH et NH à 3280cm^{-1} et 3360cm^{-1} .

Le RMN du ^1H du produit (1.74) fait apparaître, un triplet à 1,5 ppm (2H), et une quadruplet à 4,7 ppm (3H) : caractéristique d'un groupement éthylique les NH sont visibles sous un seul pic à 9,3 ppm. Enfin le spectre échangé avec D_2O montre ^1H hydrogène lié à l'azote n'a pas été échangé.

2. 5 - Préparation de l'ester méthylique
de l'acide amino-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5
sulfonyl-oxaminique.

La synthèse de l'ester méthylique (2.2), nous a été dictée par le besoin d'étudier les déplacements des pics de carbone lors de l'analyse au carbone 13, et enfin nous éviter une transestérification considérant le fait que nous employons le méthanol comme solvant, dans notre synthèse, alcool dont dérive l'ester.



Le mécanisme de la réaction est le même que dans le cas de l'estérification avec le diéthyl oxalate.

L'ester méthylique (2.2) se présente sous forme de cristaux blancs au goût sucré, soluble, dans les acides minéraux et les bases, insoluble dans la quasi-totalité des solvants organiques sauf le D.M.F et le D.M.S.O.

Dans le spectre infra-rouge du produit (2.2), on retrouve les deux bandes (C=O) à 1720 cm^{-1} et 1750 cm^{-1} , le (C=N) à 1530 cm^{-1} , le SO_2 symétrique et asymétrique à 1175 cm^{-1} et 1360 cm^{-1} enfin les bandes NH, NH_2 respectivement à 3280 et 3360 cm^{-1} .

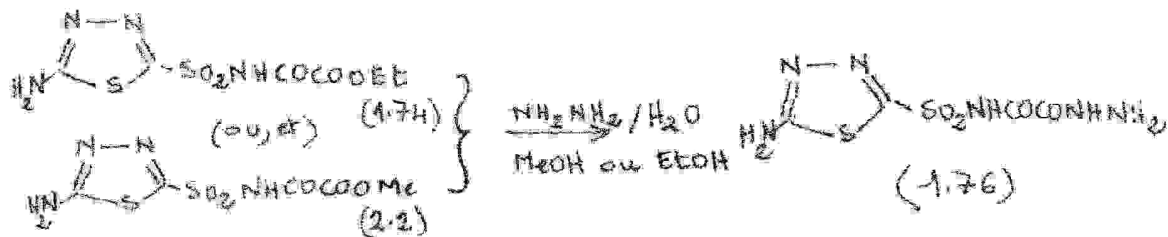
Dans le spectre du ^{13}C du produit (2.2) on distingue 5 pics distincts.

- Un pic CH_3 à $30,8\text{ ppm}$
- Un pic à $161,2\text{ ppm}$ attribué au carbone lié au NH ($\text{NH}_2-\overset{\text{C}}{\text{C}}$)
- Un pic à $162,4\text{ ppm}$ attribué au carbone (C=O) de la fonction ester ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}$)
- Un pic à $153,2\text{ ppm}$ attribué au carbone du motif ($\text{O}_2-\overset{\text{C}}{\text{C}}$)
- Un pic à $165,8\text{ ppm}$ attribué au carbone (C=O) du motif ($-\text{SO}_2-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$)

Discussion plus loin. (voir chapitre: 6)

2. 6 - Préparation de l'hydrazide de l'acide
amino-2 thiadiazol - 1,3,4 yl-5 sulfonyl oxaminique

La synthèse de l'hydrazide (1.76), se fait par la méthode
décrite dans [71] , selon le schéma réactionnel suivant :



L'hydrazinolyse du mélange, des deux esters (1.74) et
(2.2) en milieu alcoolique, s'opère avec un très bon rendement (80%)

. Cette réaction est suivie par
C.M. jusqu'à la disparition complète des produits de départ. Bien que
l'analyse par infra-rouge réalisée sur l'échantillon de l'hydrazide
(1.76), et que l'analyse élémentaire confirment la structure du
produit (1.76) selon les données des auteurs [55], nous avons
néanmoins approfondi l'analyse spectrale en soumettant
l'échantillon à la R.M.N du ^1H , et du ^{13}C , ainsi qu'à la spectro-
métrie de masse.

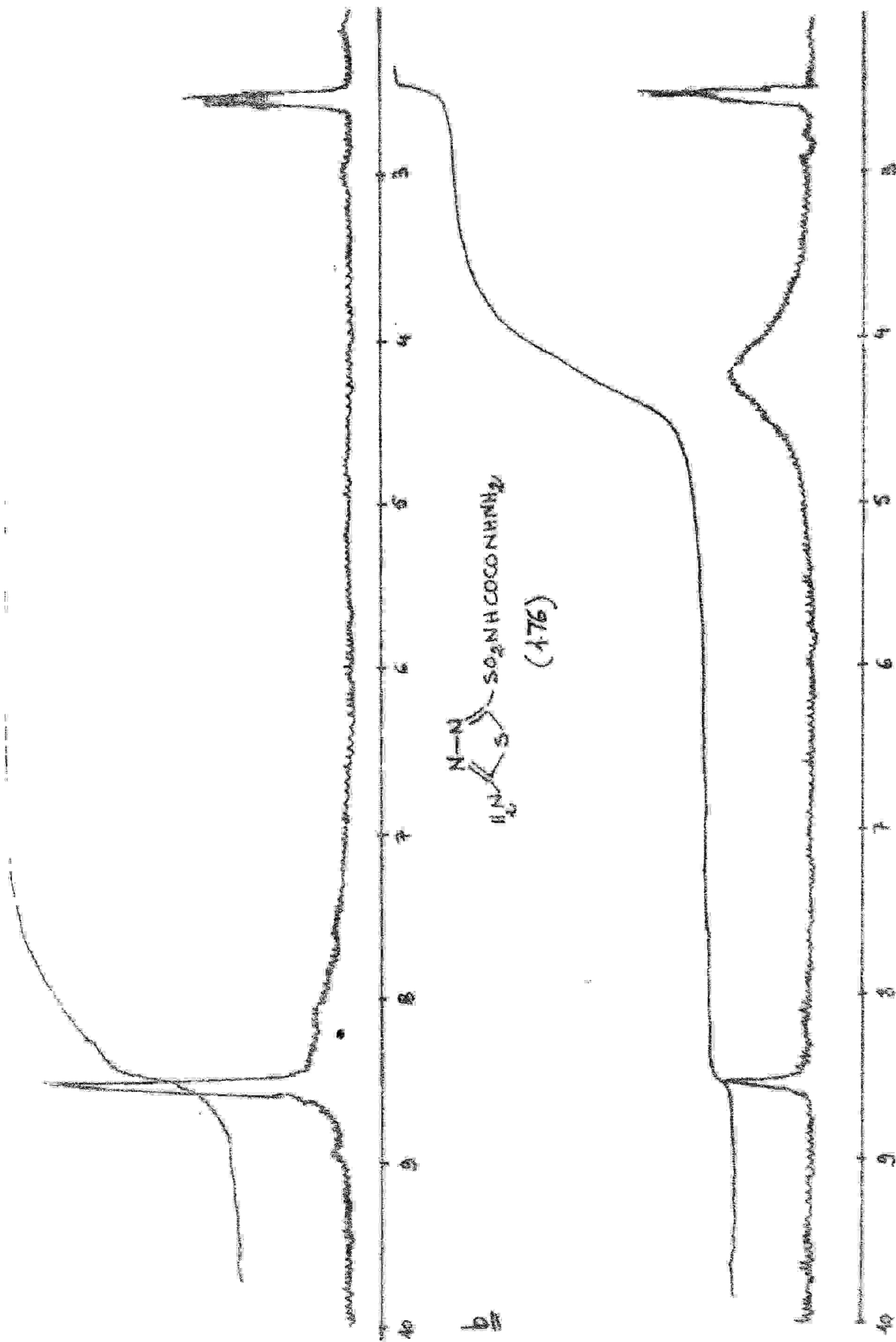
Dans le spectre infra-rouge du produit (1,76) on retrouve globalement toutes les bandes attendues : Une bande (C=O) à 1680 cm^{-1} , une bande (C=N) à 1530 cm^{-1} deux bandes SO_2 symétrique et asymétrique à 1175 et 1350 cm^{-1} , enfin les bandes caractéristiques des ^1H et NH_2 apparaissent sous forme de 3 pics respectivement à 3220 , 3310 et 3390 cm^{-1} .

Le spectre RMN du proton du produit (1,76) fait apparaître un seul et unique pic, à $8,5 \text{ ppm}$, pouvant être attribué aux hydrogènes NH. Le spectre échangé avec D_2O , (4 heures après l'addition) montre qu'un hydrogène parmi les quatre existant dans la molécule n'a pas été échangé, et pourrait être celui du NH appartenant au motif (SO_2NH) .

Le spectre du carbone 13 du produit (1,76), fait apparaître 4 pics.

- Un pic à $157,9 \text{ ppm}$ attribué au carbone (C) du motif (SO_2NH_2)
- Un pic à $159,5 \text{ ppm}$ attribué au carbone (C=O) du motif $(\text{C}-\text{NH}-\text{NH}_2)$
- Un pic à $165,5 \text{ ppm}$ attribué au carbone c-o du motif $(\text{NH}-\text{C}^*-\text{C}^*)$
- Un pic à $161,0 \text{ ppm}$ attribution au carbone du motif $(\text{NH}-\text{C}^*)$

Discussion plus loin. (voir chapitre : 6)



Spectre de (1.76) dans le DMSO d₆ avant (a) et après (b) addition de D₂O.

NON-INTERFERENT
(A76)

10/24/71

as
SO₂

SO₂

-C=N-

O

NH

NH₂

10/24/71

10/24/71

10/24/71

10/24/71

10/24/71

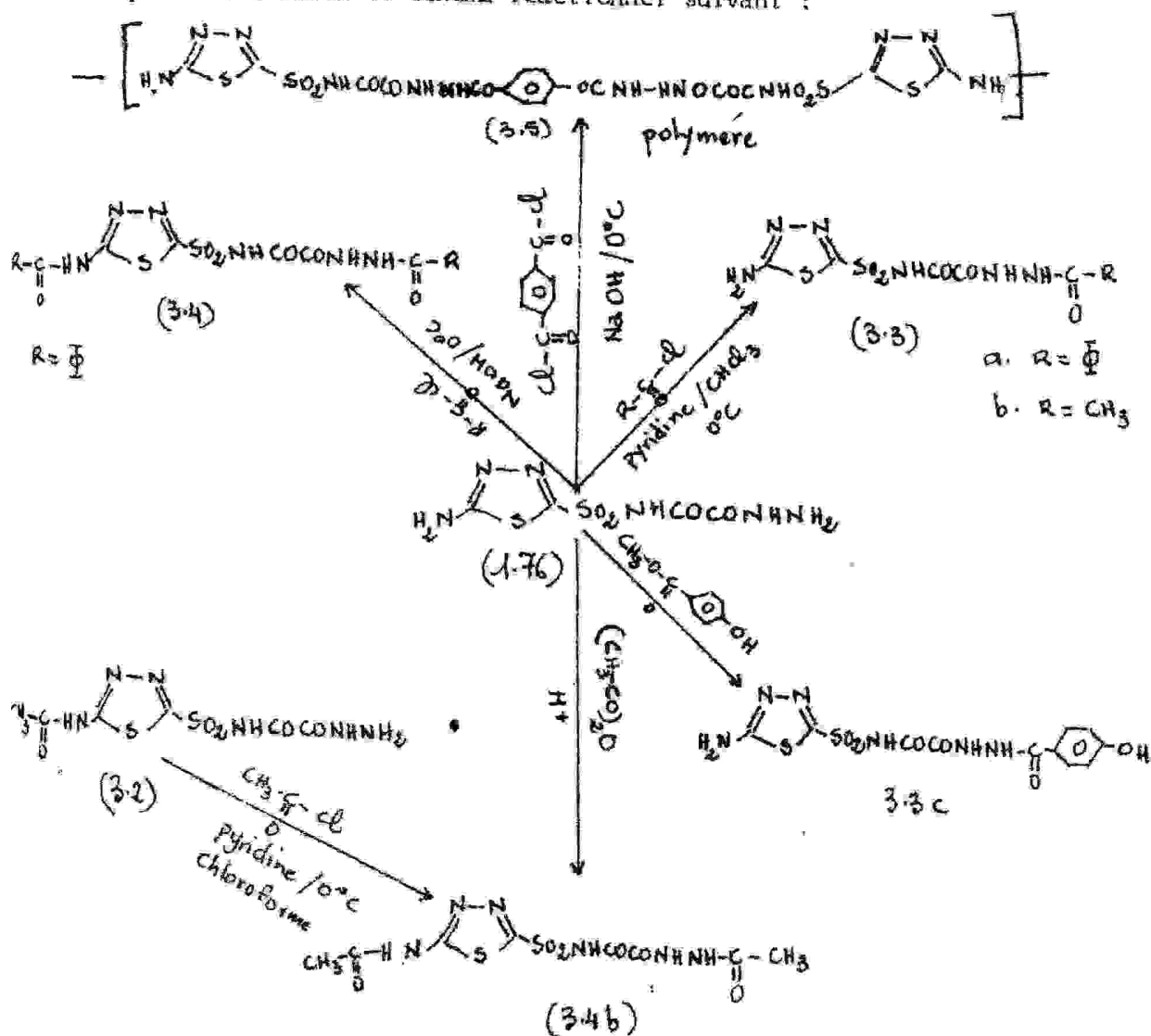
CHAPITRE III
SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS -ACYLES
DE
L'HYDRAZIDE

3. 1 - Synthèse des dérivés mono et diacylés

de l'hydrazide d'acide amino-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5

Sulfonyl oxaminique. (1.76)

- Dans l'intérêt de l'étude biologique d'une part, et considérant l'aptitude des acyl-hydrazides à se cycliser en oxadiazoles 1,3,4 [30;31] d'autre part, il nous est apparu nécessaire de réaliser la synthèse des dérivés acylés ((3.4), (3.3), (3.5)) de l'hydrazide d'acide amino-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5 sulfonyl oxaminique (1.76) selon le schéma réactionnel suivant :



- La présence dans l'hydrazide (1.76), de deux centres nucléophiles crée des conditions favorables pour l'acylation simultanée des fonctions hydrazide et amine.

- L'utilisation d'une mole de chlorure d'acyle, en milieu chloroforme/pyridine anhydre comme accepteur de l'acide chlorhydrique, conduit à l'obtention des dérivés mono-acylés (3.3) sur le site hydrazide selon les auteurs [71]; Le rendement de la synthèse des mono acylés (3.3 à 3.5) est satisfaisant (50 à 60 %).

- Le mono acylé (3.3 C) : le parahydroxybenzoylhydrazide de l'acide thiadiazolylsulfonyloxaminique s'obtient par condensation de l'hydrazide (1.76) avec le parahydroxybenzoate de méthyle en milieu éthanol absolu et par chauffage pendant 5 heures.

- L'action de deux moles du chlorure d'acyle sur l'hydrazide (1.76) conduit aux dérivés diacylés (3.4), obtenus par la réaction de Schotten - Baumann [74,75], caractéristique pour les chlorures d'acyle non hydrolysables (entre autres le chlorure de benzoyle.)

- L'expérience a montré que le diacylé dérivé (3.4 a) s'obtient avec un bon rendement, si on procède à l'acétylation directe par catalyse acide de l'hydrazide (1.76) avec l'anhydride acétique.

- Le diacylé (3.4 a) de l'hydrazide (1.76) a été également obtenu par synthèse-retour consistant en l'acylation de l'oxalylhydrazide de l'acétozolamide de départ (3.2).

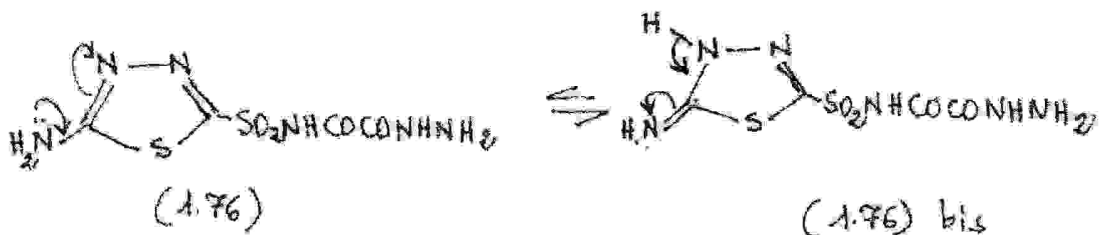
- La présence de deux centres électrophiles dans le chlorure de téréphtalyle a favorisé la polycondensation du téréphtalyl (hydrazide de

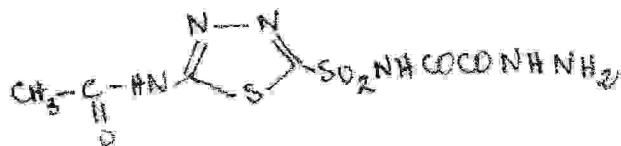
l'acide amino-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5 sulfonyl oxaminique) (3.5), la réaction est cependant lente (20 heures jusqu'à la disparition complète des cristaux de chlorure de téréphthalyle), le produit obtenu est difficilement analysable.

Pour expliquer l'attaque préférentielle, du chlorure d'acyle sur l'hydrazide du thiadiazolylsulfonyloxamide (1.76), les auteurs [71] ont montré que malgré la compétitivité des deux centres nucléophiles sur l'hydrazide (1.76), la nucléophilie du site hydrazide (-NH-NH_2) caractérisée par le doublet libre sur l'amine terminale est plus forte, que celle de l'amine en position 2, affaiblie par la participation de son doublet à la mésomerie du cycle :

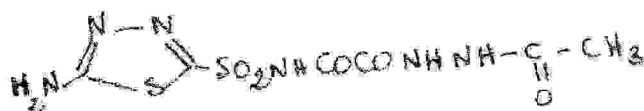


Ceci nous permet de prévoir la tautomerie amino-imine [58] probable dans la molécule de l'hydrazide d'acide amino-2 thiadiazol - 1,3,4 yl-5 sulfonyl oxaminique (1.76).





(3.2)



(3.3.b)

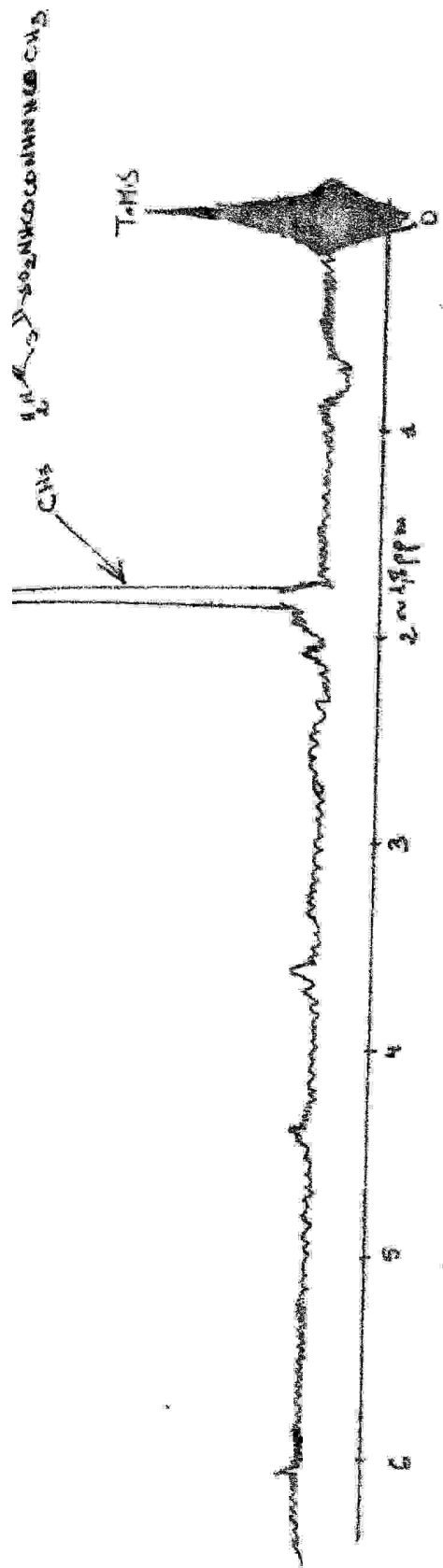
fait apparaître une différence notable des déplacements chimiques :

- Le composé (3.2) fait apparaître un pic CH_3 à 2,4 ppm.
 Dès lors que le pic CH_3 du composé (3.3b) apparaît à 1,8 ppm, cette différence s'explique probablement par l'environnement des deux méthyles : si tous les deux subissent le même effet du carbonyle en α , il n'en est pas de même pour la position β qui dans un cas diminue l'effet, attracteur du : ($\text{C}=\text{O}$)

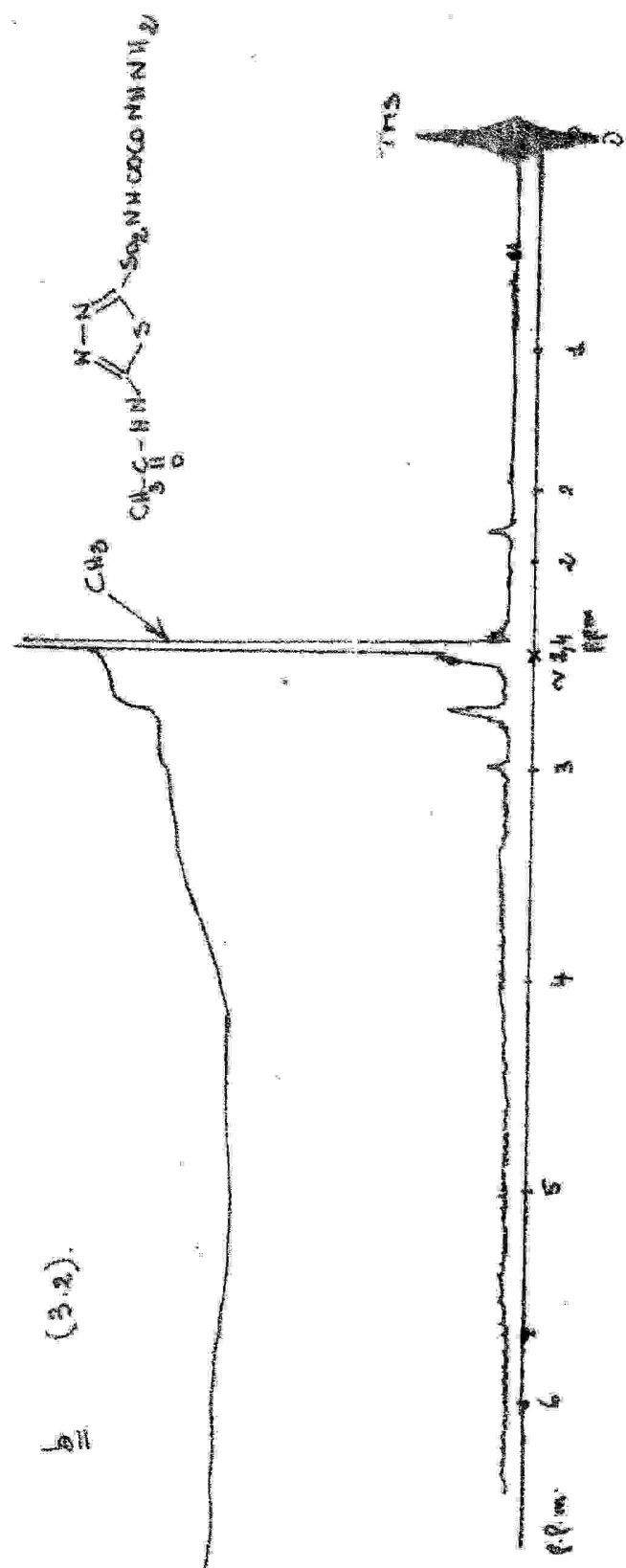


alors que dans l'autre il est accentué.





b (3.2).



Spectre R.M.P des produits (3.3b) et (3.2)

. La réaction de diazotation, et de copulation

diazoïque avec le β -naphthol réalisée sur le composé (3.3b) est positive - tandis qu'elle reste négative sur l'oxalyl-hydrazide de l'acétozola- mide (3.2).

Tous ces faits corroborent le site préférentiel d'at- taque d'un agent électrophile sur l'hydrazide quand on se met dans les conditions stœchiométriques équimolaires.

Les dérivés monoacylés (3.3), diacylés (3.4), et dérivé (35) de l'hydra- zide d'acide amino-2 thiadiazol- 1,3,4 yl-5 sulfonyl-oxaminique, se présentent sous forme de poudres fines blanches, au goût sucré, insolubles dans la plupart des solvants organiques, solubles dans le D.M.F et le D.M.S.O.

- Leur identification est fait par les données d'analyse élémentaire et spectrales, leur homogénéité et pureté ont été mise en évidence par la C.C.M.

- Les données d'analyse élémentaire et les constantes physiques des dérivés mono et diacylés de l'hydrazide d'acide amino-2 thiadiazol- 1,3,4 yl-5 sulfonyl oxaminique sont groupés dans les tableaux I, II et III.

TABLEAU I : Les dérivés monoacétylés de l'hydrazide d'acide amino-2 thiadiazol - 1,3,4 yl 5 sulfonyloxaminique

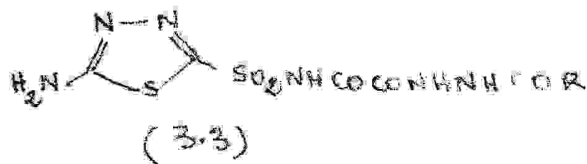


TABLEAU I.

R	Calculées en %				Trouvées en %				Formule Brute	Rdt %	T° De Fusion
	N	C	S	O	N	C	S	O			
3 a) Φ	22,68	34,60	17,30	21,70	22,66	35,65	17,32	21,70	$C_{10}H_{10}N_4O_6S_2$	70	232°C
3 b) CH_3	27,28	23,41	20,79	25,97	27,31	23,38	20,71	25,85	$C_7H_8N_4O_6S_2$	60	224°C
3 c) $\text{C}_6\text{H}_5\text{-OH}$	21,76	33,96	16,45	24,67	21,82	33,89	16,48	24,61	$C_{11}H_{10}N_4O_6S_2$	60	245°C

TABLEAU II : Les dérivés diacylés de l'hydrazide d'acide amino-2 thiadiazol - 1,3,4 yl - 5 sulfonyl oxaminique

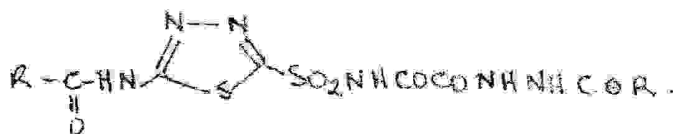


TABLEAU II

R	Calculées en %				Trouvées en %				Formule Brute	Rdt %	T° De Fusion
	N	C	S	O	N	C	S	O			
4 a) Φ	17,72	45,57	13,50	20,25	17,80	45,51	13,47	20,28	$C_9H_8O_6N_4S_2$	90	250°C
4 b) CH_3	24,00	27,43	18,29	27,42	24,05	27,41	18,34	27,38	$C_8H_{10}O_6N_4S_2$	70	244°C

TABLEAU III : Le téréphthalyl bis - (hydrazide de l'acide amino-2 thiadiazol - 1,3,4 yl-5 sulfonyloxaminique).

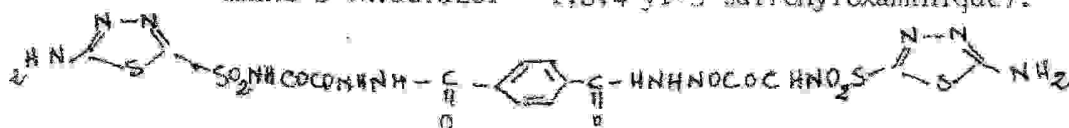


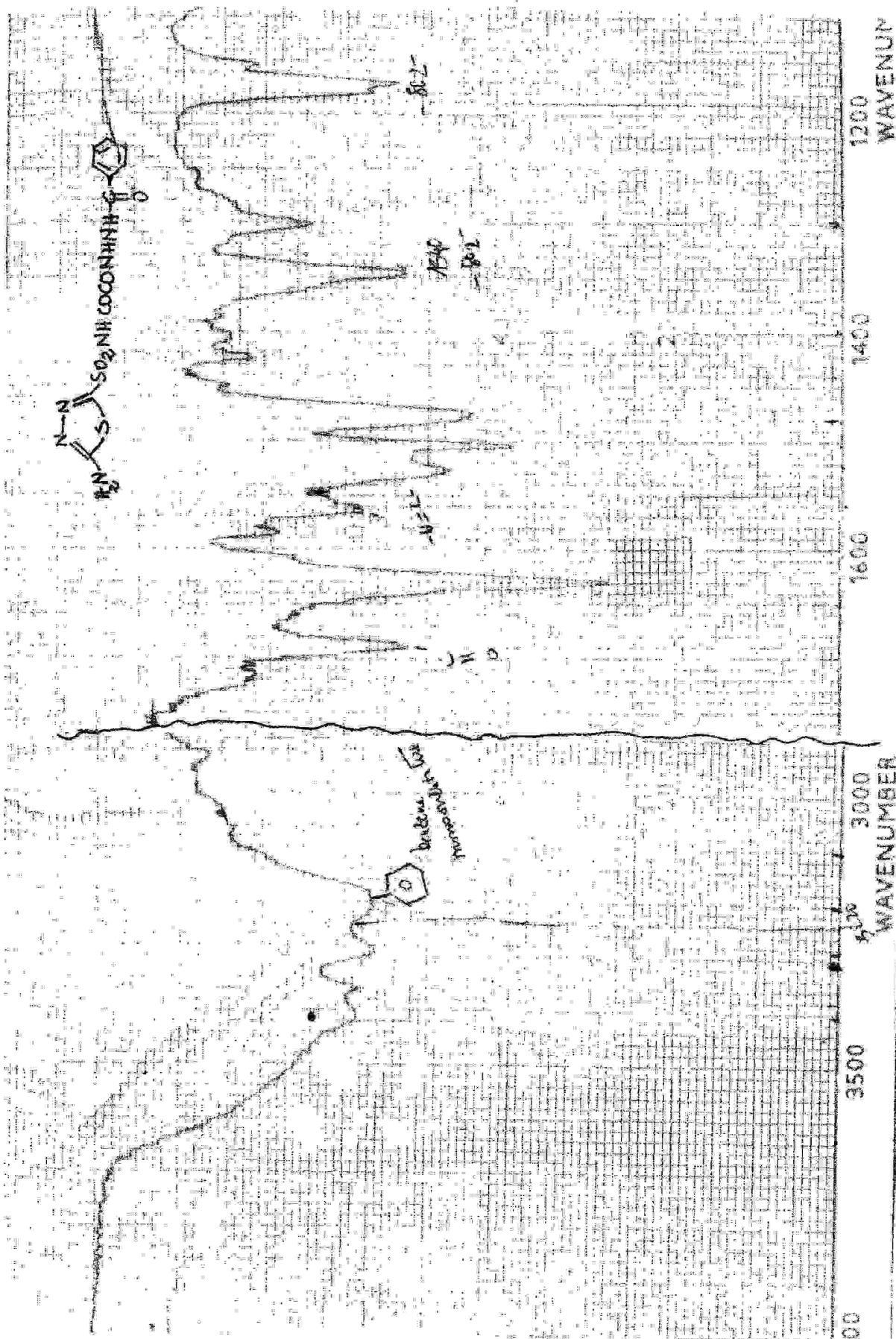
TABLEAU III

Calculées %				Trouvées %				formule	Rdt	T° °C
N	C	S	O	N	C	S	O	Brute	%	Fusion
21,74	29,81	19,87	24,84	21,65	29,77	19,81	24,86	$C_{16}H_{14}O_{10}N_8S_4$	75	> 350°

- Etude du spectre I.R dans le KBr des composés mono acylés (3.3a), (3.3b) et (3.3c).

- L'ensemble de ces composés sont caractérisés par des bandes d'absorptions centrées à 1180 et 1375 cm^{-1} pour les ν_{SO_2} symétrique et ν_{SO_2} asymétrique, à 1560 \pm 30 cm^{-1} pour la $\nu_{C=N}$ et 1650 - 1680 cm^{-1} pour les $\nu_{C=O}$, enfin les bandes NH, NH₂ s'étalent de 3100 à 3400 cm^{-1} .

- Le spectre I.R du mono-acylé (3.3b) fait apparaître deux bandes d'absorption à 1680 cm^{-1} et 1600 cm^{-1} caractéristiques des (C=O), une bande C=N à 1530 cm^{-1} , deux bandes à 1170 et 1370 cm^{-1} dû au vibrations SO₂ symétrique et asymétrique enfin les NH, NH₂ sont centrés entre 3120 et 3310 cm^{-1} .

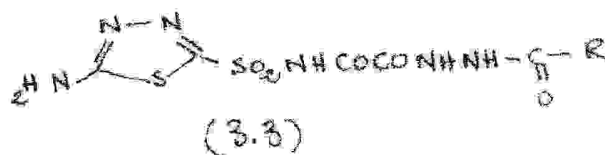


Spectre du monobenzoyle (3.3a)

Le spectre du mono acylé (3.3 a) fait apparaître : deux bandes (C=O) à 1680 - 1630 cm^{-1} : une bande C=N à 1519 cm^{-1} , les SO_2 symétrique et asymétrique à 1170 et 1370 cm^{-1} . Les vibrations NH NH₂ sont visibles entre 3220 et 3420 cm^{-1} , enfin les C-H du cycle benzenique à 3000 - 3100 cm^{-1} .

Le spectre du mono acylé (3.3 c) fait apparaître deux bandes SO_2 symétrique et asymétrique à 1170 et 1370 cm^{-1} , les ν NH et ν NH₂ sont étalés entre 3130 et 3340 cm^{-1} , une large bande est visible à 3500 - 3600 cm^{-1} caractéristique d'un OH, enfin les C-H du cycle benzenique à 3000 - 3100 cm^{-1} .

- L'ensemble des données spectrales d'Infra-Rouge sont regroupés dans le tableau IV.



- a. R = C_6H_5
- b. R = CH_3
- c. R = $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}$

EAU IV

	ν CO cm^{-1}	ν SO ₂ ^S cm^{-1}	ν SO ₂ ^{AS} cm^{-1}	ν NH, NH ₂ cm^{-1}	ν OH
b)	1680 - 1600	1170	1370	3120 - 3310	
a)	1680 - 1630	1170	1370	3220 - 3420	
c)	1680 - 1610	1170	1370	3130 - 3340	3500 - 3600

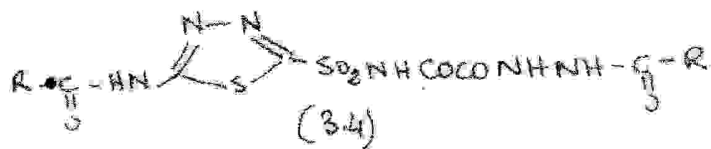
Etude du spectre I.R dans le KBr des composés diacylés (3.4a) et (3.4b).

- Les spectres I.R des composés (3.4a) et 3.4b) sont caractérisés par la disparition de la ν_{NH_2} et l'apparition d'une troisième bande (C=O) à 1640 - 1660 cm^{-1} , enfin le SO_2 asymétrique a subi un léger déplacement à droite de 1370 à 1320 - 1350 cm^{-1} .

- Le spectre I.R du diacylé (3.4a) fait apparaître trois bandes (C=O) respectivement à 1640 - 1660 - 1690 cm^{-1} , une bande C = N à 1530 cm^{-1} , deux bandes SO_2 symétrique et asymétrique à 1170 et 1350 cm^{-1} ; enfin les NH apparaissent sous un seul pic à 3300 cm^{-1} .

- Le spectre I.R du diacylé (3.4b) fait apparaître trois bandes (C=O) respectivement à 1600 - 1640 - 1670 cm^{-1} , une bande C = N à 1530 cm^{-1} , deux bandes SO_2 symétrique et asymétrique à 1170 et 1320 cm^{-1} . les $\nu_{\text{C-H}}$ du noyau benzénique à 3000 - 3100 cm^{-1} , les ν_{NH} sont visibles sous un seul pic à 3200 cm^{-1} .

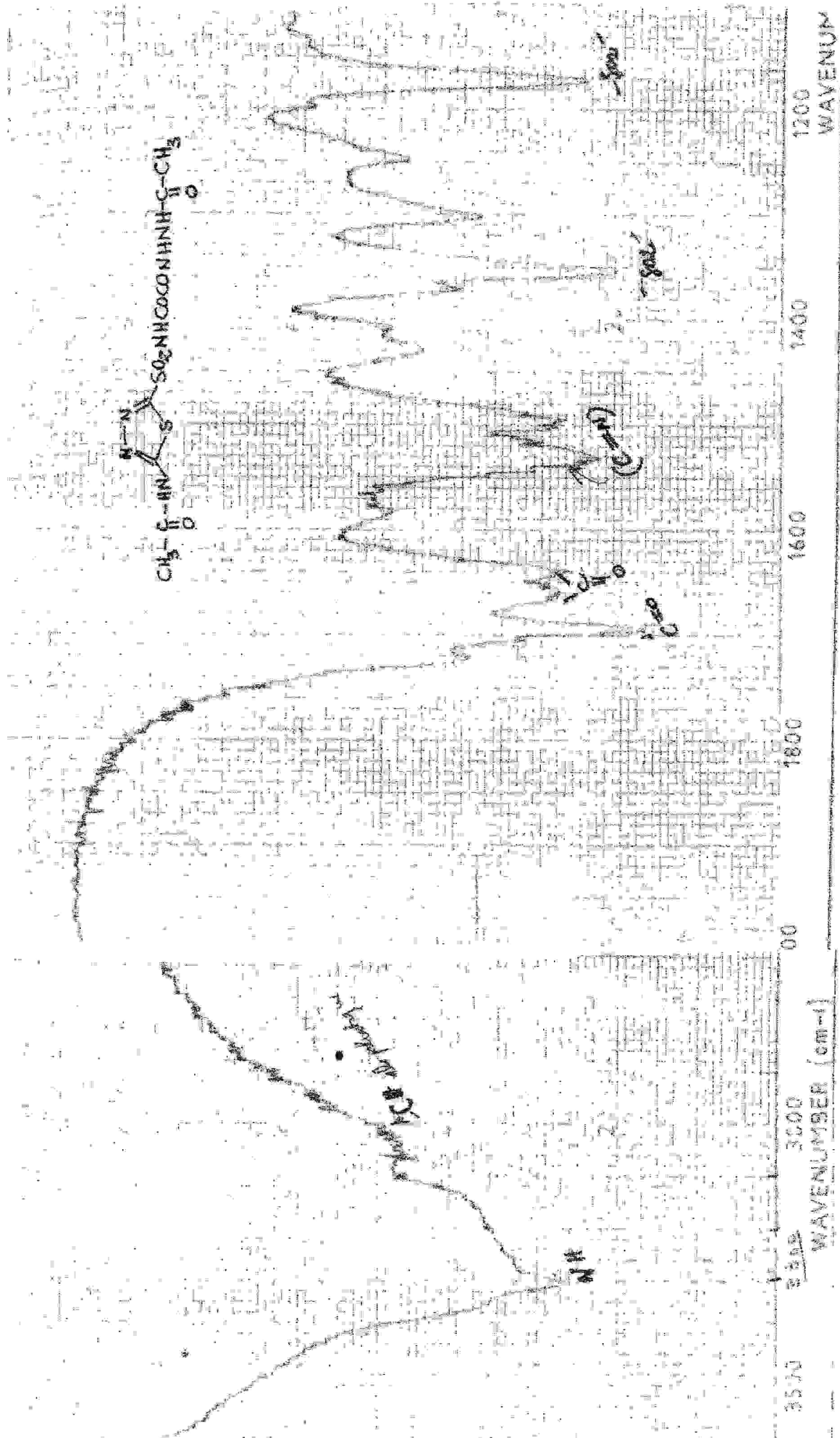
L'ensemble des données spectrales d'infra-rouge sont regroupées dans le tableau V.



a. R = CH₃
b. R = C_6H_5

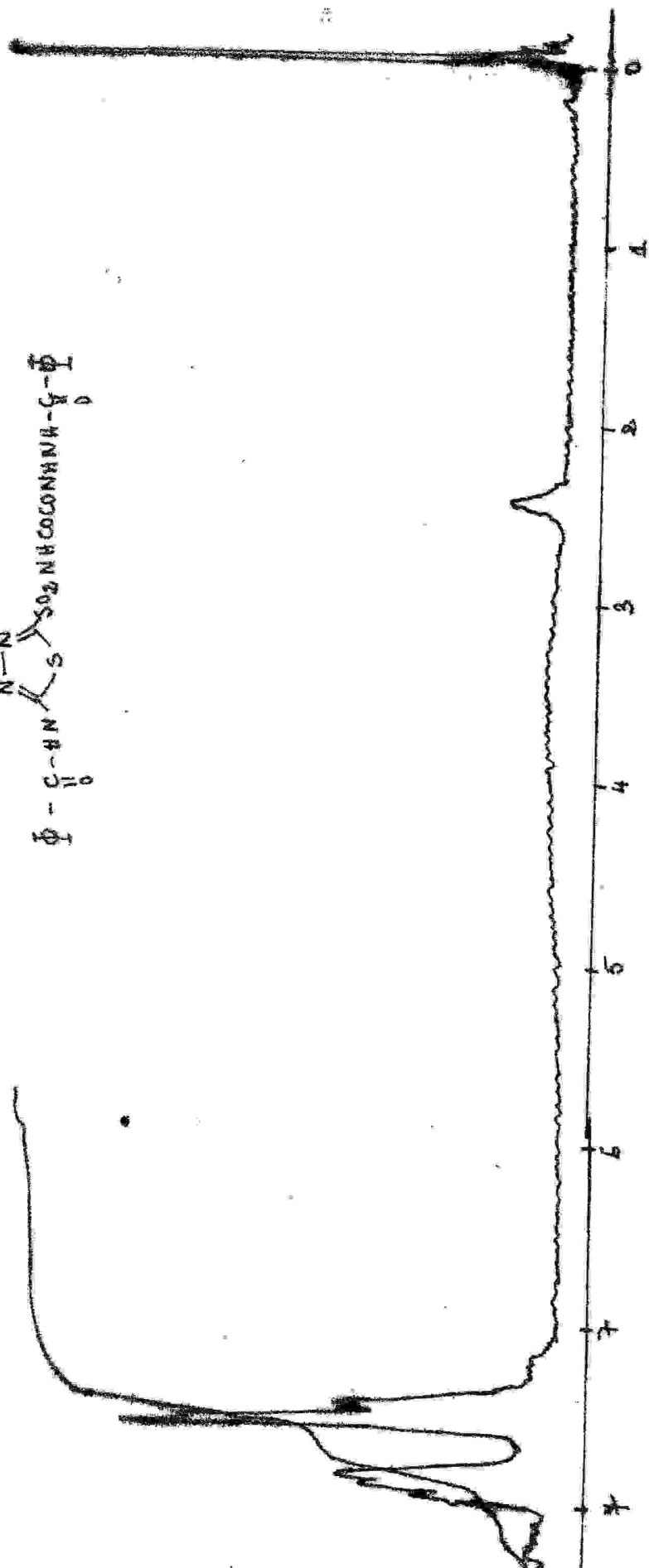
TABLEAU V :

№	$\nu_{\text{C=O}}$ cm^{-1}	$\nu_{\text{SO}_2^s}$ cm^{-1}	$\nu_{\text{SO}_2^{as}}$ cm^{-1}	ν_{NH} cm^{-1}	$\nu_{\text{C=N}}$ cm^{-1}
3.4a)	1640 - 1660 - 1690	1170	1350	3300	1530
3.4b)	1600 - 1640 - 1670	1170	1320	3200	1530



Spectre I-R d'un diacyle (3.4b)

TMS



Spectre RMP du dibenzoyl (3.4a). (DMS-d6)

Etude du spectre I.R dans le KBr du téréphthalyl-bis-

(hydrazide de l'acide amino-2 thiadiazol -1,3,4 yl-5 sulfenylloxaminique) :

- Le spectre I.R du composé (3.5) est caractérisé par l'apparition d'une nouvelle bande (C = O) à 1650 cm^{-1} , et une bande caractéristique des $\nu_{\text{C-H}}$ benzenique à 3000 cm^{-1} .

Les données du spectre I.R sont résumées dans le tableau VI.



$\nu_{\text{C=O}} \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{\text{SO}_2^{\text{S}}} \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{\text{SO}_2^{\text{as}}} \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{\text{NH, NH}_2} \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{\text{C} \equiv \text{N}} \text{ cm}^{-1}$
1640 - 1660 - 1680	1170	1380	3200 - 3400	1530 cm^{-1}

CHAPITRE

4

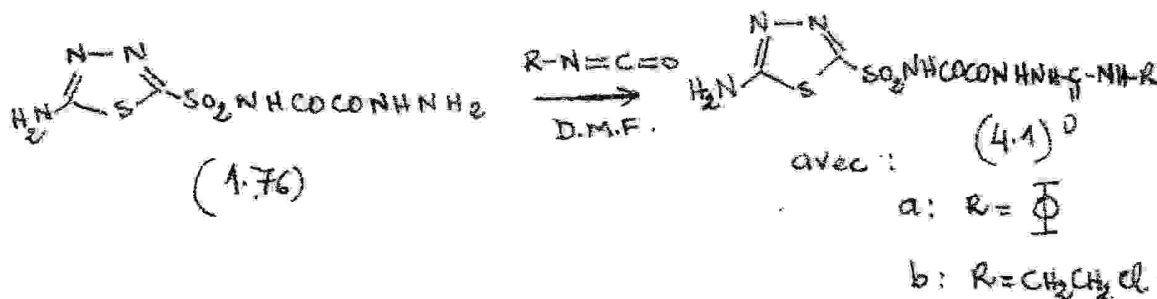
LES DERIVES UREIQUES

4- SYNTHÈSE DES N- alkyl (aryl) N-

(amino-2 thiadiazol- 1,3,4 yl- 5 sulfonyl oxamido) urée

La capacité des groupes uréido (-NH-C(=O)-NH-) et thiouréido (-NH-C(=S)-NH-) de former des chélates [76], a très souvent été à l'origine de l'activité tuberculostatique et même antidiabétique.

Il nous a donc paru intéressant de procéder au greffage de la fonction uréido dans la structure de l'hydrazide d'acide amino-2 thiadiazol - 1,3,4 yl-5 sulfonyloxaminique, selon le schéma réactionnel suivant :



Le site d'attaque préférentiel des isocyanates est le groupement hydrazide [74], lorsque la réaction est conduite dans le D.M.F. avec des conditions équimolaires des réactifs, on accède ainsi au N-alkyl (aryl) N'-(amino-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5 sulfonyl oxamido) urée

Les deux composés : Le N- chloroéthyl-N-(amino-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5 oxamido) urée (4.1a) et le N-phenyl N- (amino-2 thiadiazol - 1,3,4 yl-5 oxamido) urée (4.1b) sont obtenus par l'action d'une mole

d'isocyanate sur une mole d'hydrazide (1.76) préalablement dissous dans le D.M.F.

- Les composés obtenus se présentent sous forme de cristaux blancs brillants, insolubles dans la plupart des solvants organiques solubles dans le D.M.F et le D.M.S.O.

- L'identification de ces produits a été réalisée par l'analyse élémentaire et spectrale.

- Leur identité et pureté par la C.C.M.

* Les données d'analyse élémentaire et les constantes physiques des dérivés (4.1a) et (4.1b) sont regroupées dans le tableau VII :

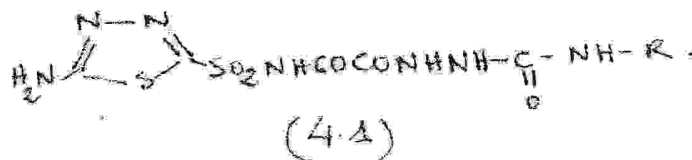


TABLEAU VII

R	Calculées en %				Trouvées en %				Formule Brute	Rdt %	T° de Fusion °C
	N	C	S	O	N	C	S	O			
H	25,45	34,28	16,62	20,78	25,38	34,33	16,58	20,72	$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_4\text{S}_2$	40 ± 45	242
$\text{Cl}_2 \text{CH}_2 -$	26,41	22,64	17,25	21,56	25,38	22,60	17,28	21,53	$\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}_2\text{O}_5\text{N}_4\text{S}_2$	40 ± 45	234

- Etude du spectre I.R dans le KBr des composés (4.1a) et (4.1b)

- L'ensemble de ces composés sont caractérisés par des bandes d'absorption comprises entre 1600 et 1680 cm^{-1} pouvant être attribuées aux (C=O); 1320 - 1370 cm^{-1} par $\nu_{\text{as}} \text{SO}_2$, 1160 - 1180 cm^{-1} a $\nu_{\text{s}} \text{SO}_2$; les ν_{NH} et ν_{NH_2} sont visibles entre 3140 et 3320 cm^{-1} .

Le spectre I.R du composé (4.1a) fait apparaître deux bandes (C=O) à 1600 et 1680 cm^{-1} , une bande C=N à 1550 cm^{-1} , deux bandes SO_2 symétrique et asymétrique à 1160 et 1320 cm^{-1} , les ν_{NH} et ν_{NH_2} sont étalées entre 3140 et 3320 cm^{-1} , les vibrations C-H du noyau benzénique sont visibles entre 3000 et 3100 cm^{-1} .

Le spectre I.R du composé (4.1b) fait apparaître deux C=O à 1630 - 1670 cm^{-1} , une bande C=N à 1570 cm^{-1} , deux bandes SO_2 symétrique et asymétrique à 1170 et 1360 cm^{-1} , les ν_{NH} et ν_{NH_2} sont visibles entre 3130 et 3340 cm^{-1} . Les vibrations C-H aliphatiques sont présentes entre 2900 et 3000 cm^{-1} .

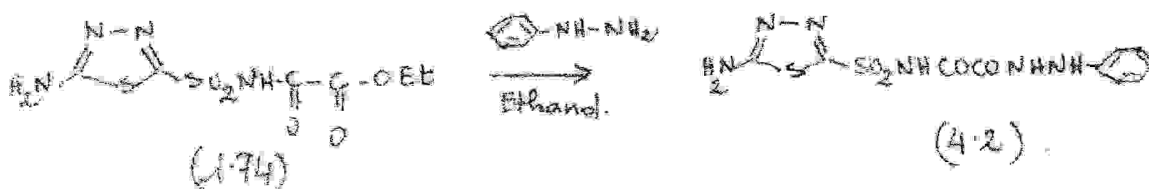
- L'ensemble des données des spectres I.R des produits (4.1) sont regroupées dans le tableau VIII.

TABLEAU VIII :

	$\nu_{\text{C=O}}$ cm^{-1}	$\nu_{\text{SO}_2^s}$ cm^{-1}	$\nu_{\text{SO}_2^as}$ cm^{-1}	ν_{NH} , ν_{NH_2} cm^{-1}	$\nu_{\text{C=N}}$ cm^{-1}
a)	1600 - 1680	1160	1320	3140 - 3320	1550
b)	1630 - 1670	1170	1360	3130 - 3340	1570

ANNEXE I. SYNTHÈSE DU PHÉNYL-HYDRAZIDE DE L'ACIDE AMINO-2 THIADIAZOÏ-1,3,4 γ1-5 SULFONYL OXAMINIQUE.

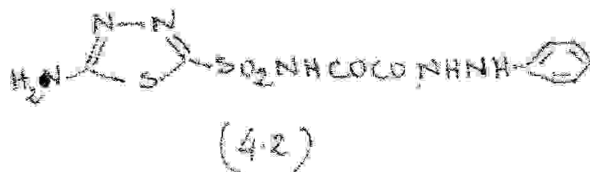
La synthèse du phényl-hydrazide de l'acide amino-2 thiadiazol-1,3,4 γ1-5 sulfonyl oxaminique a été faite selon le schéma réactionnel suivant :



Le composé obtenu se présente sous forme de cristaux jaunâtres brillants, insolubles dans la plupart des solvants organiques, solubles dans le D.M.F et le D.M.S.O.

L'identification du produit a été faite par les méthodes d'analyse élémentaire et spectrale, son identité et pureté par la C.C.M.

Les données d'analyse élémentaire et constantes physiques du composé (4.2/) sont regroupées dans le tableau IX.

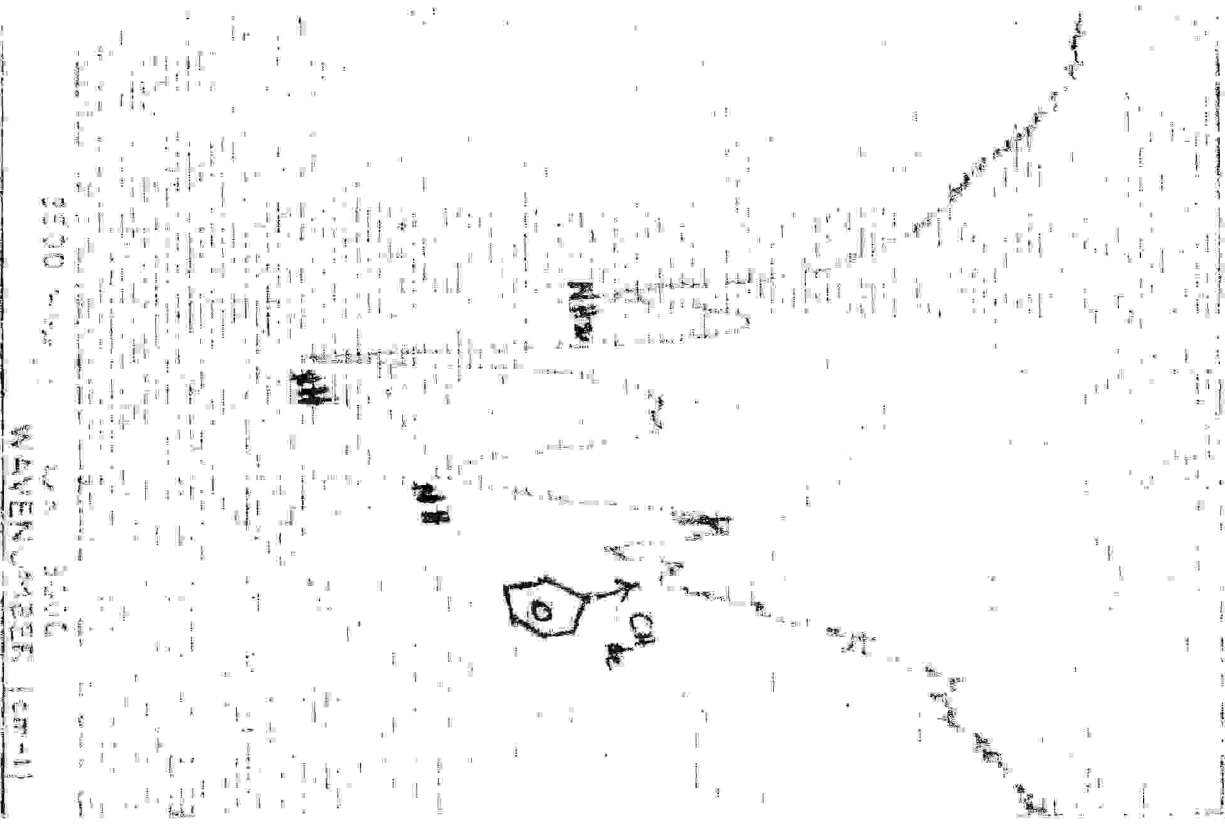


Calculées en %				Trouvées en %				Formule Brute	T° de Fusion °C
N	C	S	O	N	C	S	O		
24,56	35,08	18,71	18,71	24,51	35,12	18,67	18,74	C ₁₀ H ₁₀ N ₆ S ₂ O ₄	279 - 280

Tableau IX.

9500
WAVENUMBER (cm-1)

4205
WAVENUMBER (cm-1)



Le spectre I.R du produit (4.2) fait apparaître deux bandes (C=O) à 1650 et 1670 cm^{-1} , une bande C=N à 1500 cm^{-1} , deux bandes SO_2 symétrique et asymétrique 1180 et 1360 cm^{-1} , les bandes ν_{NH} et ν_{NH_2} sont distinctes à 3130 (NH), 3310 (NH), 3400 (NH₂) les C-H du cycle benzénique à 3000 - 3100 cm^{-1} .

- Le tableau X regroupe les données du spectre

I.R du composé (4.2)

TABLEAU X

$\nu_{\text{C=O}} \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{\text{SO}_2^s} \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{\text{SO}_2^{as}} \text{ cm}^{-1}$	ν_{NH} , $\nu_{\text{NH}_2} \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{\text{C=N}} \text{ cm}^{-1}$
1650 - 1670	1180	1360	3130 - 3310 - 3400	1500

CHAPITRE 5
ESSAIS DE CYCLISATION
DES
DERIVES MONO ET DIACYLES
DE
L'HYDPAZINE

Chapitre 5 : Essais de cyclisation des dérivés acylés de
l'hydrazide d'acide amino-2 thiadiazol-1,3,4
yl-5 sulfonyl oxamino.

Notre but final lors de la synthèse des dérivés mono et diacylés de l'hydrazide (1.76) a été l'essai de cyclisation du motif -(C-NH-NH-C-R) en oxadiazoles-1,3,4, connaissant d'une part les propriétés thérapeutiques attribuées au noyau oxadiazole-1,3,4 [40,42], et d'autre part l'effet que pourrait engendrer du point de vue thérapeutique l'association du noyau oxadiazol-1,3,4 à côté du noyau thiadiazol-1,3,4.

A cet effet plusieurs essais de cyclisation ont été effectués sur divers produits.

AN X

no du produit	Solvant	Agent de Cyclisation	Conditions de La Réaction	Rdt
(3.3b)	Toluène	$P_2O_5 + POCl_3$	Milieu anhydre à 60° C/reflux	0
(3.4b)	Toluène	$P_2O_5 + POCl_3$	---//---	25
(3.3a)	Toluène	$P_2O_5 + POCl_3$	---//---	0
(3.4a)	Toluène	$P_2O_5 + POCl_3$	---//---	30

D'après le tableau précédent, on peut remarquer que les produits mono acylés (3.3a) ne se cyclisent pas ; ceci est certainement dû à l'existence d'un groupement ~~nu~~ électrophile libre : (la fonction amino (NH₂) en position 2) qui gêne la cyclisation ce qui n'est pas le cas des produits diacylés où la fonction amino est bloquée, et qui sont favorables à une cyclisation selon le schéma réactionnel suivant :



- Les produits obtenus se présentent sous forme de cristaux jaunes insolubles dans la plupart des solvants organiques, solubles dans le D.M.F et le D.M.S.O.

- L'identification des produits a été faite par l'analyse spectrale et élémentaire.

- Leur spécificité par la C.C.M et point de fusion.

Les données d'analyse élémentaire sont regroupées dans le tableau qui suit.



(5.1).



Calculées en %				Trouvées en %				Rdt %	Formule Brute	T° °C De Fusion
N	C	S	O	N	C	S	O			
25,30	28,71	19,28	24,09	26,27	28,86	19,33	24,12	25	$C_8H_8N_6O_8S_2$	225°C
18,42	27,36	14,11	17,5	18,38	47,34	14,11	17,58	25	$C_{12}H_{12}N_6O_8S_2$	235°C

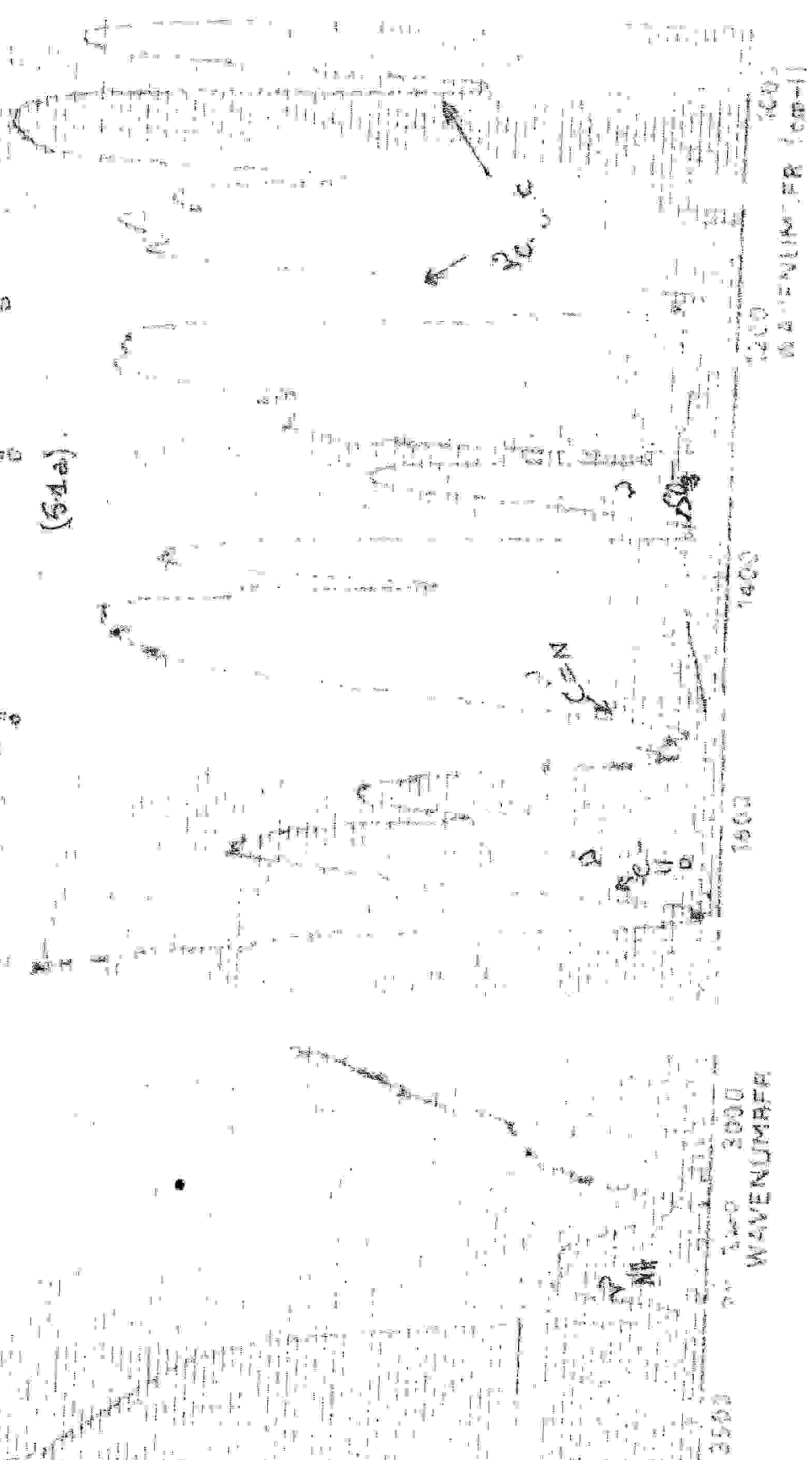
Etude spectrale par I.R (pastille KBr) des produits (5.1a) et (5.1b)

- Les spectres I.R des produits (5.1a) et (5.1b) vont caractériser par l'apparition d'une bande d'absorption à 1200 cm^{-1} caractéristique d'une ν_{C-O-C} , d'une vibration C=N intense comprise entre 1530 et 1560 cm^{-1} on retrouve les ν_{NH} à $3200 - 3300\text{ cm}^{-1}$, enfin les $\nu_{SO_2^s}$ et $\nu_{SO_2^{as}}$ à 1160 et $1340 - 1350\text{ cm}^{-1}$.

- Les résultats des spectres I.R des produits (5.1a) et (5.1b) sont regroupés dans le tableau qui suit :

EAU XII

	$\nu_{C=O}\text{ cm}^{-1}$	$\nu_{SO_2^s}\text{ cm}^{-1}$	$\nu_{SO_2^{as}}\text{ cm}^{-1}$	$\nu_{NH}\text{ cm}^{-1}$	$\nu_{C=N}\text{ cm}^{-1}$	$\nu_{C-O-C}\text{ cm}^{-1}$
(a)	1630 1680	1160	1340	3200	1530 + 1560	1200
(b)	1630 1680	1160	1350	3300	1530 + 1560	1200



Spectre I.R. (demi KBr) du produit (5.1.a).

CHAPITRE: 6
ANALYSES SPECTRALES : ^{13}C , S.M

ANALYSE SPECTRALES: ^{13}C ; S.M

La R.M.N au ^{13}C , comme la spectrométrie de masse, restent cependant les seules méthodes d'identification structurale privilégiées de ce type de structure, car:

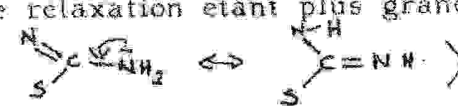
- L'I.R ne permet pas d'identifier un mono ou bis.
- La R.M.N ^1H a un emploi et un intérêt limité.
- L'analyse élémentaire ne distingue pas les régioisomères.

CARBONE 13:

a) Azolamide fig (a) .

L'analyse au carbone 13 fait apparaître deux pics distincts respectivement à 158,1 p.p.m et 171,8 p.p.m.

Le pic le plus déblindé (171,8 p.p.m), est celui du carbone appartenant au motif ($\text{C}^{\ominus}-\text{NH}_2$), car N est plus électronégatif que S ($\text{C}-\text{S}-\text{NH}_2$); de plus le temps de relaxation étant plus grand; l'intensité est alors plus grande.



b) Acetazolamide fig(b)

Il apparaît un nouveau pic de C=O (de faible intensité), entre ceux qui existent en a, et qui tendent à avoir des déplacements chimiques plus proche ($\delta < 10$ p.p.m)

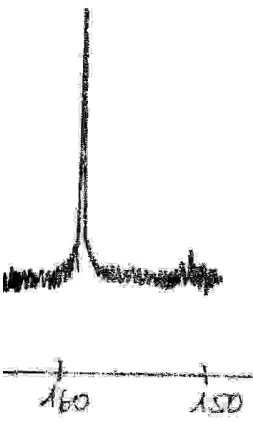
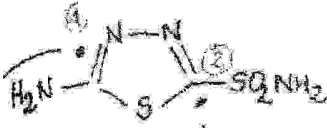
Intéressant dit, la substitution en position ② agit de manière à reblindé le carbone ③ et deblindé le carbone ②.

c.d.e. :-L'étude comparée montre que tous les carbones sp^2 ont des déplacements chimiques comparables.

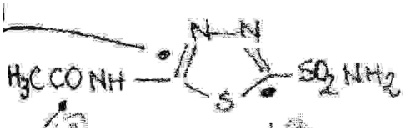
-On observe une grande influence électronique de la chaîne sur l'hétérocycle (molécule rigide ou les effets de conjugaison se transmettent facilement).

-Il n'est pas facile de faire des attributions car les couplages carbone-13—proton ($^{13}\text{C}-^1\text{H}$) ne peuvent pas se faire de façon significatives sur les hydrogènes portés sur les N (qui eux sortent au même endroit en R.M.N ^1H).

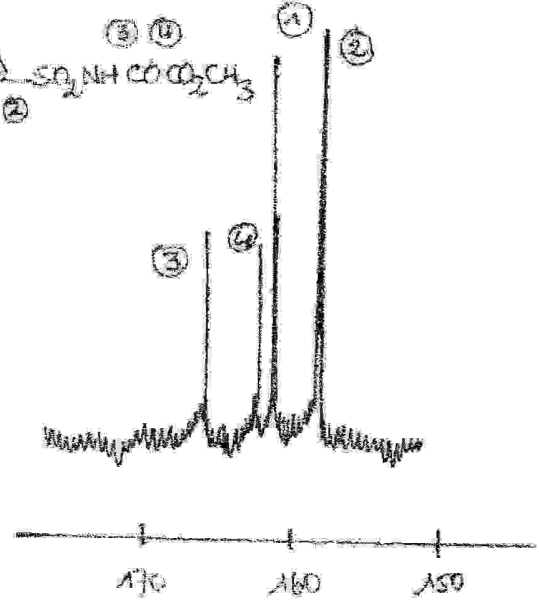
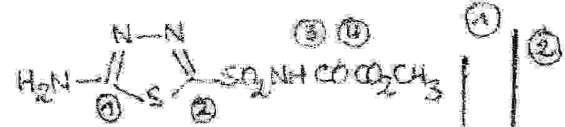
-L'attribution que nous avons faite à été réalisée de proche en proche de c en e, en comparant les spectres un à un .



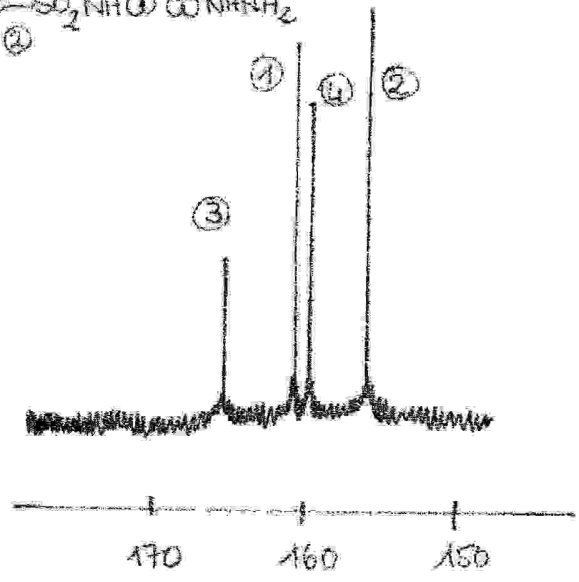
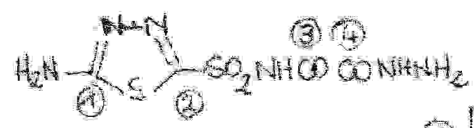
a



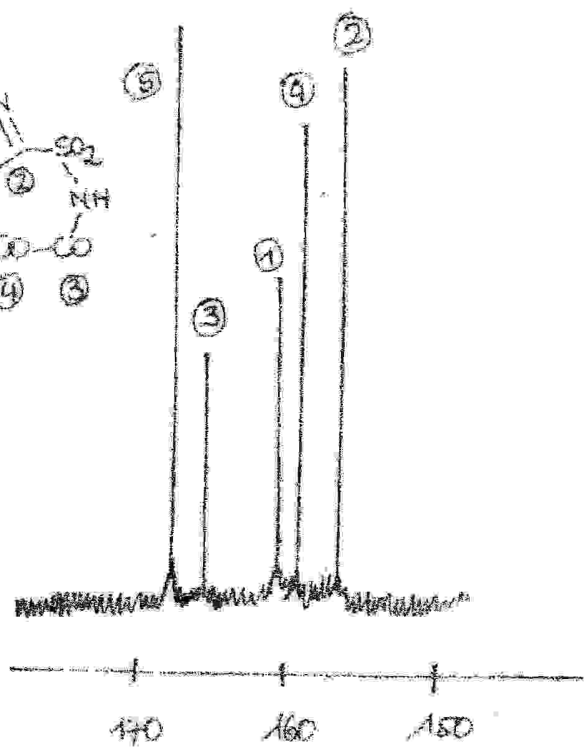
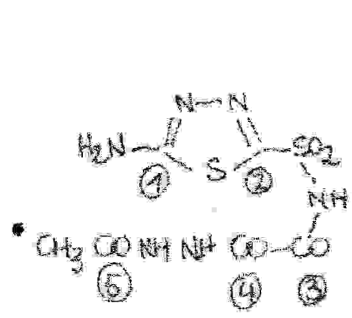
b



c



d

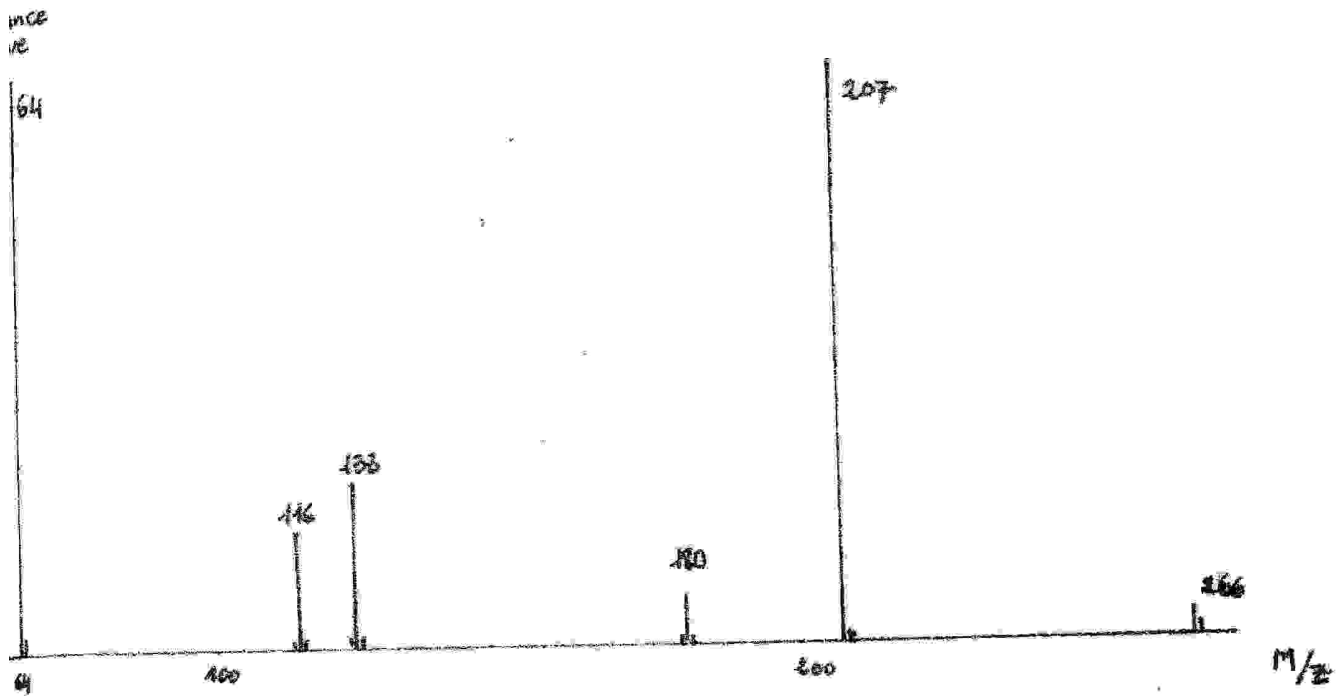


e

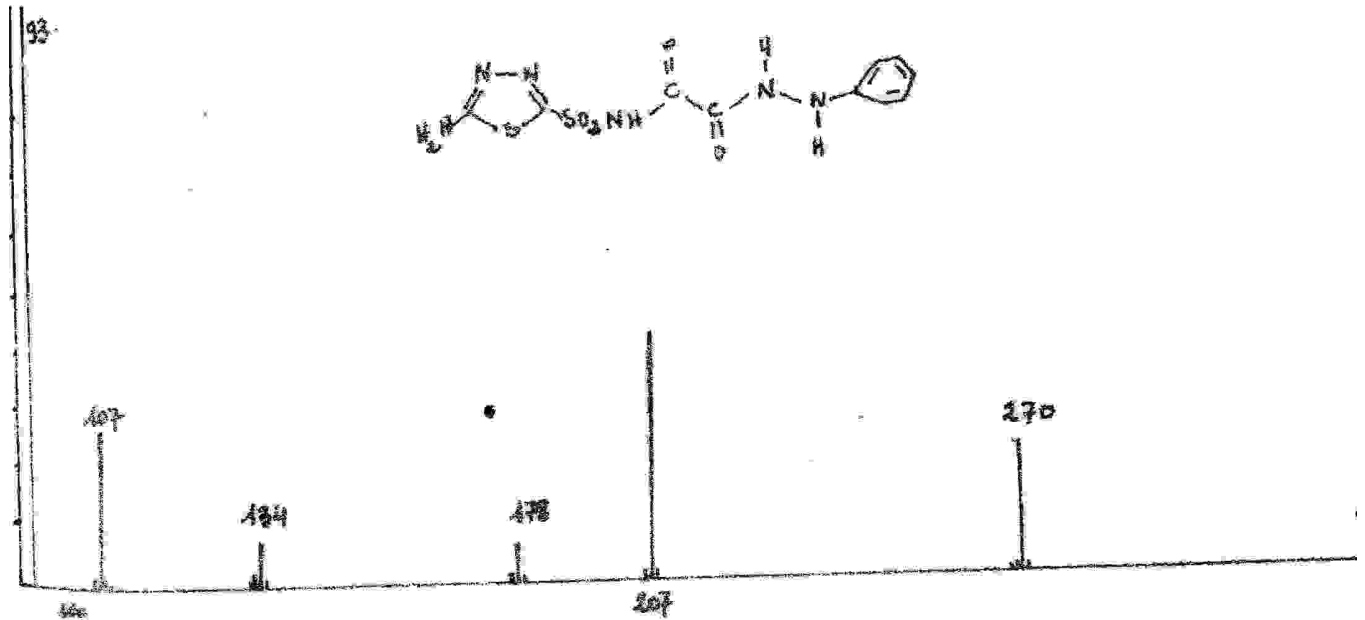
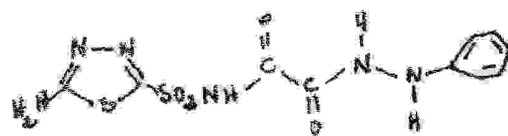
160 150

170 160 150

spectres de masse:



abondance relative

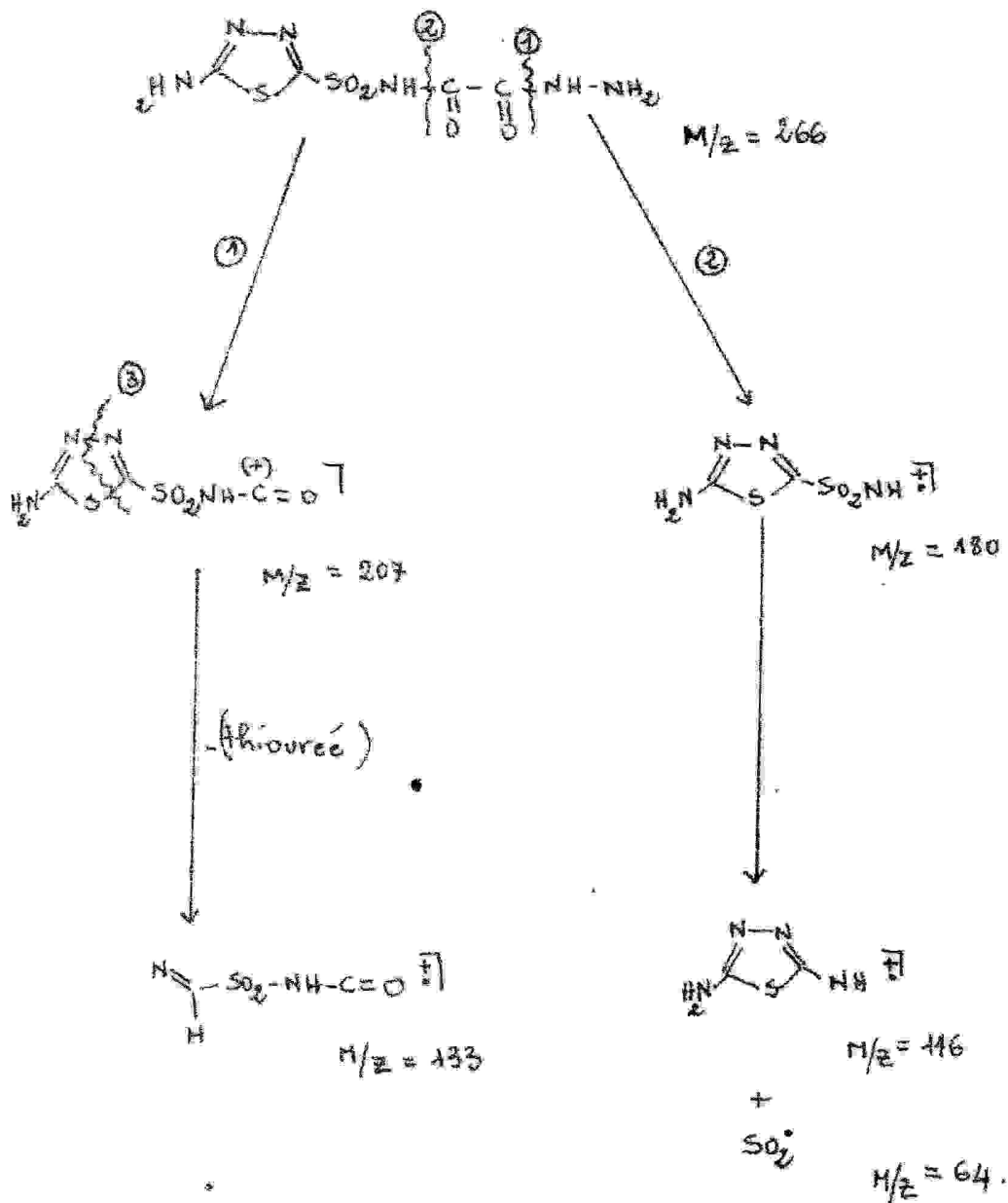


spectres de masses des produits (1.76) et (3.4)

Spectrometrie de masse

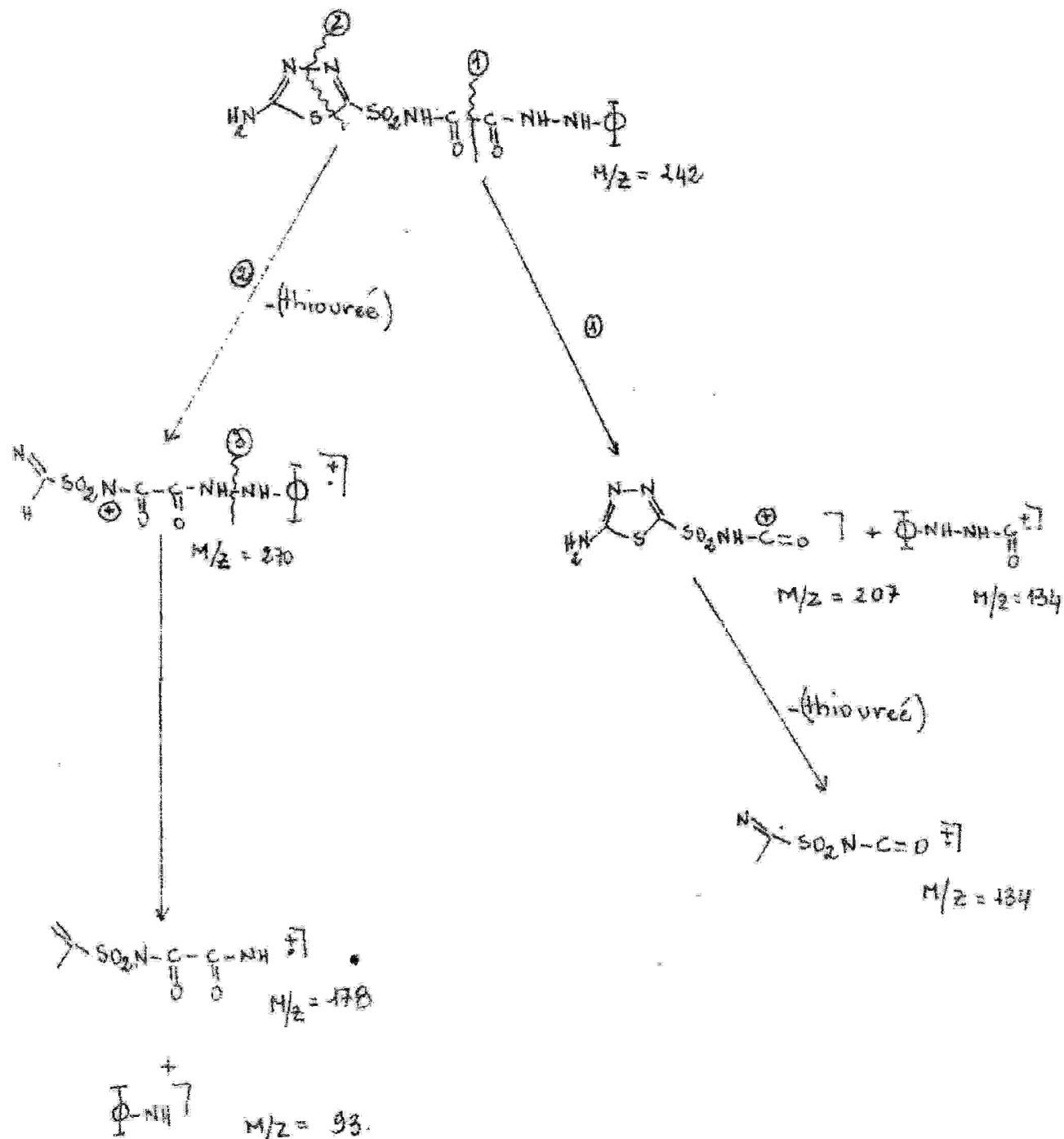
2. Hydrazide (176).

Schema global de la fragmentation



Phényl-hydrazone

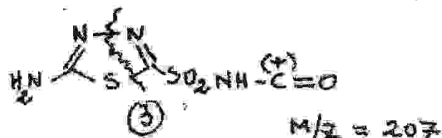
schéma global de la fragmentation



a HYDRAZIDE

COUPURE (1)

Le site de plus fragile se situant entre les deux carbonyles, cette coupure nous donne le fragment (pic de base) $M/Z = 207$ (100 %)

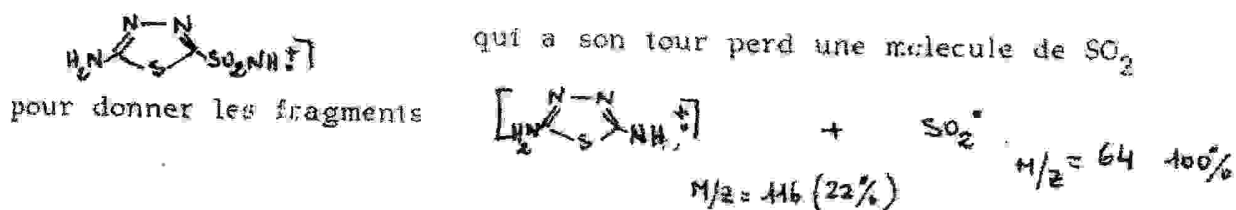


COUPURE (3)

Celui-ci subit à son tour le départ d'une molécule de thiourée, pour donner $N = C - SO_2NH - C=O$ à $M/Z = 133$ (29 %).

COUPURE (2)

Nous donne un fragment $M/Z = 180$ (8 %)



+ Enfin le pic moléculaire a $M/Z = 266$ (5%)

b- Phenyl hydrazide

La molécule a tendance à perdre plus facilement des fragments appartenant au cycle thiadiazolique ainsi :

COUPURE (1)

Les fragments $M/Z=207$ (42%) et $M/Z=134$ (7%) correspondant à une coupure entre les deux carbonyles, toutefois le départ d'une molécule de thiourée du fragment $M/Z=207$ nous donne aussi un fragment $M/Z=134$ (7%).

COUPURE (2)

L'ouverture du cycle thiadiazolique et le départ d'une molécule de thiourée caractérise cette coupure.

Le fragment $M/Z=270$ (21%) provient de la fragmentation de la molécule de départ, qui perd après ouverture du cycle une molécule de thiourée.

COUPURE (3)

Les fragments $M/Z = 178$ (6%) et $M/Z = 93$ (100%) pic de base proviennent du fragment $M/Z = 270$

COUPURE (4)

Le fragment $M/Z = 134$ (7%) se coupe pour donner un nouveau fragment à $M/Z = 107$

CONCLUSION:

Pour l'hydrazide, le pic de base étant à $M/Z=207$ (100%); ce qui correspond à une coupure entre les carbonyles, la fragilité de la molécule se situe sur ce site. Ceci n'est pas le cas pour le phenyl-hydrazide, ou cette coupure n'est pas prépondérante, d'ailleurs, presque tous les fragments de la molécule de phenyl-hydrazide sont caractérisés par le départ d'une molécule de thiourée, et non d'une coupure au niveau de la chaîne linéaire, qui elle a tendance à perdre $-NH_2$ (pic de base), ceci nous conduit à penser que la molécule de phenyl-hydrazide (3,4) est une molécule plus rigide que la molécule de l'hydrazine (1,76) du fait de la conjugaison avec le groupement phényl. Ceci est confirmé par le P_f élevé de cette molécule: 280 °C.

CHAPITRE :7
PARTIE EXPERIMENTALE

- Les conditions indiquées ci-dessous sont valables pour le chapitre qui suit :

- Les points de fusion ont été pris soit sur capillaire et bain d'huile, ou sur banc Kofler, ils ne sont pas corrigés.

- Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur feuilles d'aluminium ou de plastique de 0,2 mm recouverte de gel de silice 60 F 254 Merck. Les spots sont détectés à l'U.V, révélés à la ninhydrine ou le β -diéthylamino benzaldehyde, dans du méthanol à 0,1 %.

- Les spectres I.R ont été réalisés sur Perkin-Elmer à l'Université de ANNABA.

- Les spectres R.M.N ^1H ont été réalisés à U.S.T.L à Montpellier sur appareils VARIAN A 60 et EM 390.

- Les spectres R.M.N ^{13}C à U.S.T.L à Montpellier sur Brucker WP 80 DS (^{13}C)

- Les spectres de Masse ont été relevés sur un spectrographe JEOL DE L'UNITE DE SPECTROSCOPIE de l'USTL de Montpellier.

1 - SYNTHÈSE DE DIETHYL OXALATE



P.M = 146



Mode opératoire :

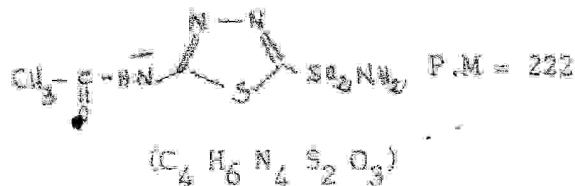
Introduire dans un ballon bicol de 500 ml 0,33 moles/30 gr d'acide oxalique anhydre et 45 ml () d'ethanol. L'arrivée de HCl (sec) et son barbotage dans le mélange à 0°C sous agitation magnétique déclenche la réaction. Celle-ci doit se poursuivre jusqu'à l'arrêt de l'absorption de l'acide par le mélange. A la fin de la réaction, verser le mélange réactionnel sur un mélange de 225 g de glace et 100 g de Na₂ CO₃ cristaux, tout en agitant manuellement. Extraire à l'ether, laver à l'eau et sécher sur CaCl₂. Enfin distiller sous pression réduite. On récupère 24 g. d'oxalate d'ethyl.

Rdt = 50 %

Eb = 184 °C

I.R = $\nu(\text{C=O}) = 1750 - 1770 \text{ cm}^{-1}$; $\nu \text{CH}_2 - \text{CH}_3 = 3000 \text{ cm}^{-1}$.

2 - EXTRACTION DE L'ACETAZOLAMIDE



Mode opératoire : Dans un ballon à fond plat de 1 l'introduire 250 g de diamox (R) préalablement broyé en fine poudre homogène et fine, ajouter de l'eau tout en agitant, puis de l'ammoniaque concentré en petite portion jusqu'à dissolution et apparition de grumeaux d'amidon,

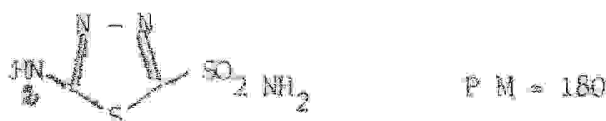
Filtrer sous vide, neutraliser le filtrat avec Hcl concentré jusqu'à pH 5, filtrer une deuxième fois, sécher à l'air et recristalliser dans l'eau. On obtient 105 g cristaux en aiguilles.

- Rdt = 81 %
- PF = 258°C
- RF = 0,64 (chloroforme / methanol 1 - 1)
- IR = $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1680 \text{ cm}^{-1}$; $\nu \text{SO}_2^s = 1180$; $\nu \text{SO}_2^{as} = 1370 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu \text{NH} = 3200 \text{ cm}^{-1}$; $\nu \text{NH}_2 = 3420 \text{ cm}^{-1}$.

R M N¹H = Un singulet CH₃ à 2,4 ppm (3H) ; NH à 9 ppm (3H)

R M N¹³C = CH₃ à 22,312 ppm ; $\overset{\text{NH}}{\text{C}}^{\text{NH}}$ à 161,297 ppm
 $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ à 164,537 ppm ; $\overset{\text{NH}}{\text{C}}^{\text{SO}_2}$ à 169,510 ppm

3 - DESACETYLATION DE L'ACETAZOLAMIDE



Mode opératoire : Dans un ballon de 1 litre, on introduit un barreau magnétique, de la pierre ponce et 0,5 moles (111 g) d'acétazolamide, puis on ajoute 300 ml d'eau et 100 ml (1 mole) d'acide chlorhydrique. Adapter le ballon à un réfrigérant et laisser chauffer à reflux de 2 à 3 heures. Ensuite la solution est refroidie pendant 20 à 30 mn à l'air. S'il n'y a aucun précipité la desacetylation est totale, sinon readapter le ballon au réfrigérant et chauffer jusqu'à fin de la réaction. Filtrer une première fois, puis neutraliser avec Hcl/H₂O 1/1 jusqu'à PH = 5.

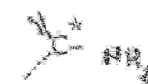
Le contenu du ballon doit alors précipiter pendant 24 heures. On filtre, et on sèche à l'air, puis on recristallise dans l'eau. On récupère alors 75 g-cristaux plats.

- Rdt = 84 %

PF = 238°C

R_f = 0,64 Methanol / chloroforme (4/6)

IR = ν SO₂ = 1180 cm⁻¹ ; ν SO₂ = 1370 cm⁻¹ ; ν NH₂ = 3300 - 3400 cm⁻¹

RMN¹³C :  à 158,1 ppm ;  à 171,8 ppm

4 - SYNTHÈSE DE L'ESTER ETHYLIQUE

DE L'ACIDE AMINO-2 TRIADIAZOL- 1,3,4 y1-5 SULFONYL OXAMINIQUE



P.M = 280

(C₆ H₈ N₄ S₂ O₅)

Mode opératoire : Dans un ballon bicol de 100 ml introduire (25 ml de méthanol absolu et 0,01 mole = 0,23 g de Na) pour la formation du méthanolate de sodium dans lequel est dissous 1,6 g (0,01 mole) de l'hétérylsulfamide en présence de phénolphtaléine. On ajoute alors par petites portions 0,01 mole de diéthyloxalate (1,46 g) pour ensuite laisser agiter à l'abri de l'humidité à température ambiante (20 à 30° C, jusqu'à la fin de la réaction. Au contenu du ballon est rajoutée de l'eau (10ml), On neutralise à pH 5 par HCl dilué. Filtrer, sécher à l'air. On obtient après recristallisation dans le D.M.F/ethanol = 2,5 g de cristaux en aiguilles.

Rdt = 80 %

PF = 209°C

R_F : 0,43 CH₂Cl₂ /heptane/MeOH 1/1/1

I R : ν C=O = 1720 - 1750 cm⁻¹ ; ν C=N = 1530 cm⁻¹ ; ν SO₂^s = 1175 cm⁻¹
 ν SO₂^{as} = 1360 cm⁻¹ ; ν NH = 3280 cm⁻¹ ; ν NH₂ = 3360 cm⁻¹.

R M N¹H : CH₃ à 1,5 ppm (3H) ; CH₂ à 4,7 ppm (2H)

5 - SYNTHÈSE DE L'ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE AMINO-2

THIADIAZOL- 1,3,4 yl SULFONYL OXAMINIQUE



P M = 266



Mode opératoire : Mêmes conditions que l'ester ethylique de l'acide
amino-2 thiadiazol 1,3,4 yl-5 - sulfonyl oxaminique
(cristaux en aiguilles).



Rdt = 80 %

PF = 204°C

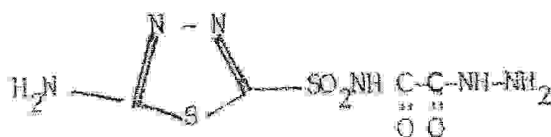
RF = 0,38 Methanol/heptane/chloroforme (1 ; 1 ; 1)

I.R = ν C=O 1720 - 1750 cm⁻¹, ν C=N à 1530 cm⁻¹
 ν SO₂^{sy} = 1170 cm⁻¹ ; ν SO₂^{as} = 1360 cm⁻¹ ; ν NH = 3280 cm⁻¹
NH₂ = 3360 cm⁻¹.

R M N ¹³C =  à 165,8 ppm :  à 158,2 ppm

 à 161,2 ppm :  à 162,4 ppm.

6 - SYNTHÈSE DE L'HYDRAZIDE DE L'ACIDE AMINO-2
THIADIAZOL - 1,3,4 yl-5 SULFONYLOXAMINIQUE



P M = 266



Mode opératoire : Dans un ballon de 100 ml à fond plat contenant 25 ml de méthanol on introduit 5,6 de l'ester soit 0,02 moles. On rajoute ensuite 0,04 moles soit 8,3 ml d'hydrazine hydratée à 24 %. La réaction est laissée sous agitation pendant 3 heures. A la fin de la réaction on rajoute un peu d'eau, on neutralise le mélange jusqu'à pH 5 avec HCl dilué ; puis on filtre, sèche à l'air, recristallisé dans le DMF/eau. On obtiens 4,6g de cristaux en aiguilles.

Rdt = 88,2 %

R F = 0,32 Méthanol/Chloroforme 1/1

P F = 228°C

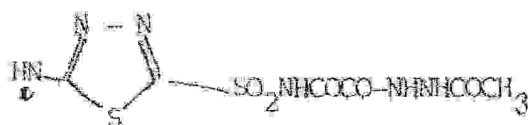
I R = $\nu_{C=O}$ = 1680 cm^{-1} ; $\nu_{C=N}$ = 1530 cm^{-1} ; $\nu_{SO_2}^s$ = 1175 cm^{-1}
 $\nu_{SO_2}^{as}$ = 1350 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3220 - 3310 ; ν_{NH_2} = 3390 cm^{-1}

R M N 1H : NH à 9,3 ppm (5H)

R M N ^{13}C : $(NH-C(=O)-C(=O))$ à 165,5 ppm ; (C^*) à 161,0 ppm

$(NH-NH-C^*)$ à 159,9 ppm ; (C^*-SO_2-NH) à 155,9 ppm

MASSE ; Un pic moléculaire à m/z = 266 (8%).Un pic de base m/z = 207 (100%)

4 - SYNTHESE DU DERIVE MONO ACETYLEDE L'HYDRAZIDE DE L'ACIDE AMINO-2 THIADIAZOL - 1,3,4 yl - 5
SULFONYLOXAMINIQUE

P M = 308

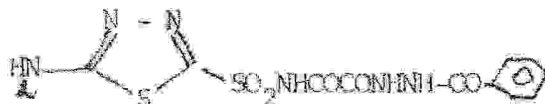


Mode opératoire : Dans un ballon bicol de 100 ml bien sec on met 0,01 mole de l'hydrazide (2,66 g) dans 40 ml de chloroforme et 0,01 mole de pyridine (0,78 g). on chauffe légèrement jusqu'à dissolution complète de l'hydrazide, on laisse refroidir le mélange, pour ensuite le plonger dans un bain de glace à 0°C, puis on rajoute goutte à goutte 0,01 mole (0,79 g) de chlorure d'acétyle sous agitation pendant 3 heures. On neutralise à pH 5, avec HCl dilué. Filtrer, sécher à l'air, cristalliser dans le DMF/eau. On récupère 1,9g cristaux en aiguilles.

Rdt = 60 %

R F = 0.58 Methanol/Chloroforme 1/1

P F = 224 °C

I R = $\nu_{C=O} = 1600 - 1680 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{SO_2} = 1170 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{SO_2}^{as} = 1370$ $\nu_{NH} = 3120 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH_2} = 3310 \text{ cm}^{-1}$.R M N H = CH₃ à 1,87 ppm (3H)8 - SYNTHESE DU MONOBENZOYLE DE L'HYDRAZIDEDE L'ACIDE AMINO-2 THIADIAZOL - 1,3,4 yl - 5 SULFONYLOXAMINIQUE

P M = 370

Mode opératoire : Même conditions que pour la synthèse du produit

(3.5b) cristaux en aiguilles.

Rdt = 70 %

R F = 0,50 Méthanol/chloroforme 1/1

P F = 232 °C

I R = $\nu_{C=O}$ = 1680 - 1630 cm^{-1} ; ν_{SO_2} = 1170 cm^{-1} ; $\nu_{SO_2}^{as}$ = 1370 cm^{-1}

ν_{NH} = 3220 cm^{-1} ; ν_{NH_2} = 3420 cm^{-1}

R M N H = 5H phenyl à 7,5 ppm, 5 H (NH, NH₂) à 7,7 - 8,3 ppm (4H ech, D₂O)

9 - SYNTHÈSE DU MONO - PHENOL DE L'HYDRAZIDE AMINO - 2

THIADIAZOL -1,3,4 yl-5 SULFONYLAMINIQUE



P M = 386



Mode opératoire : Dans un ballon à fond rond on dissout 3 g (0,02 moles)

de parahydroxybenzoate de méthyle dans 15 ml d'éthanol

absolu par un léger chauffage. puis on rajoute à la solution alcoolique de l'ester (5,3 g (0,02 moles) de l'hydrazide, on adapte le ballon à un réfrigérant et on porte le mélange réactionnel à reflux pendant 2 heures.

L'éthanol est alors chassé par distillation. Le précipité obtenu est dilué avec un peu d'eau puis filtré recristallisé dans le DMF/eau. On obtient 4,6g de Cristaux en aiguilles .

Rdt = 63 %

R F = 0,21 Méthanol/Chloroforme 6/4

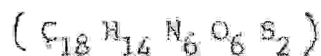
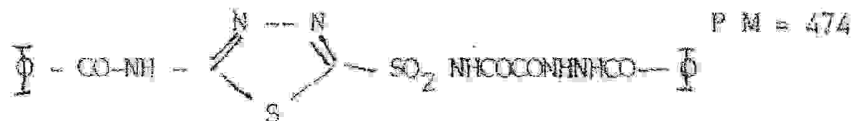
P F = 245 °C

I R = $\nu_{C=O}$ = 1680 - 1610 cm^{-1} ; ν_{SO_2} = 1170 cm^{-1} ; $\nu_{SO_2}^{as}$ = 1370 cm^{-1}

ν_{NH} = 3130 cm^{-1} ; ν_{NH_2} = 3340 cm^{-1} ; ν_{OH} = 3500 - 3600 cm^{-1} .

16 - SYNTHÈSE DU DIBENZOÏLE DE L'HYDRAZIDE AMINO-2

THIA DIAZOL - 1,3,4 yl-5 SULFONYL OXAMINIQUE



Mode opératoire : Dans un ballon bicol de 500 ml contenant 100 ml de NaOH 10 % froide. On dissout (0,02 moles = 5,3 g) de l'hydrazide, puis on laisse couler goutte à goutte (0,06 moles = 8,46g) de chlorure de benzoyle contenu dans une ampoule à brome, sous agitation et à 0°C. La réaction est poursuivie pendant 3 heures. On neutralise avec HCl dilué jusqu'à pH 7. Filtrer, sécher à l'air. Recrystalliser dans le DMF/eau, on trouve 8,5 g cristaux en aiguilles.

Rdt = 90 %

R F = 0.81 Chloroforme / methanol 6/4

P F =

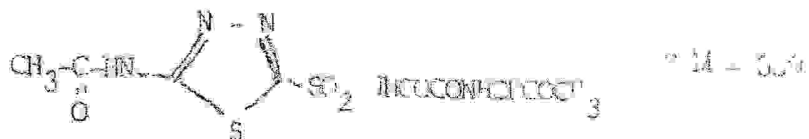
J R = $\nu_{\text{C=O}}$ 1600 - 1640 cm^{-1} ; $\nu_{\text{SO}_2}^{\text{as}}$ = 1170 cm^{-1}

$\nu_{\text{SO}_2}^{\text{ss}}$ = 1320 ; ν_{NH} = 3200 cm^{-1}

R M N $\overset{\text{I}}{\text{H}}$ = phenyl à 7.5 ppm (10H)

10 - SYNTHÈSE DE N - ACÉTYLHYDRAZOL DE L'ACN ?

ACÉTYL AMINO-2 THIADIAZOL -1,3,4 yl-5 S₂ (NYLON-67) (OXAMINIQUE)



Mode opératoire : Dans un ballon à fond rond, on introduit 0,22 moles d'hydrazide (5,3 g). On ajoute goutte à goutte sous agitation 10 ml d'acide acétique à 0°C, la réaction dure 20 heures. On ajuste le pH 7 avec NaOH (2N), laver à l'eau, filtrer et sécher à l'air.

Recristalliser dans DMF/eau. On trouve 5,2 g.

Cristaux en aiguilles.

Rdt = 75 %

P.F. = 244°C

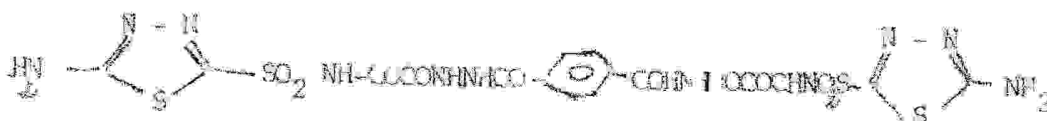
R.F. = 0,71 Methanol/Chloroforme 4/6

I.R. = $\nu_{C=O}$ = 1640 - 1660 - 1690 cm⁻¹ ; ν_{S_2} = 1170 cm⁻¹

$\nu_{SO_2}^{as}$ = 1350 cm⁻¹ ; ν_{NH} = 3300 cm⁻¹

11 - SYNTHÈSE DU TEREPHTHALYL BIS - (HYDRAZIDE) DE L'ACIDE

AMINO-2 THIADIAZOL -1,3,4 yl-5 SULFON (OXAMINIQUE)



P.M. = 644



Mode opératoire : Dans un ballon à fond rond dissoudre 0,2 moles (5,3g) d'hydrazide dans NaOH 10 % froide puis introduire par petites portions 0,01 mole de chlorure ^{de} terephtalyle. La réaction dure 20 heures jusqu'à dissolution complète des cristaux. Neutraliser à pH = 7 avec Hcl dilué, filtrer et sécher à l'eau. Recristalliser dans le DMF/eau, 8,6g de cristaux plats sont obtenus.

- cristaux plats

Rdt = 65 %

R F = 0,4 dans méthanol/eau 1/1

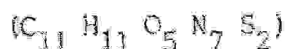
P F = > 350°C

I R = C=O = 1640 - 1660 - 1680 cm⁻¹ ; 1170 cm⁻¹

SO₂^{as} = 1380 ; NH = 3200 cm⁻¹ ; NH₂ = 3400 cm⁻¹

12 - SYNTHÈSE DU N - PHENYL-N (AMINO-2 THIADIAZ I - 1,3,4 yl-5

SULFONYLOXAMIDO)UREE



Mode opératoire : Dans un ballon à fond rond de 100 ml dissoudre (0,02 moles = 5,3 g) d'hydrazide dans 10 ml de DMF (chauffer si nécessaire). Laisser le mélange réactionnel se refroidir et ajouter goutte à goutte (0,02 moles = 1,19g) d'isocyanate de phényl. La réaction dure 3 heures. Diluer avec un peu d'eau (1 ml). Filtrer le précipité, sécher à l'air. Recristalliser dans le DMF aqueux.

On récupère = 3,10 g

- cristaux en aiguilles,

Rdt = 40 %

R F = 0,71 Methanol/Chloroforme : 6/4

P F = 242 °C

I R = $\nu_{C=O}$ 1600-1680 cm^{-1} ; $\nu_{SO_2}^s$ = 1160 cm^{-1} ; $\nu_{SO_2}^{as}$ = 1320 cm^{-1}
 ν_{NH} 3140 cm^{-1} ; ν_{NH_2} 3320 cm^{-1}

13 - SYNTHÈSE DU N - CHLORO ETHYL N- (AMINO-2 THIADIAZOL - 1,3,4
yl-5 SULFONYLOXAMIDO) URÉE



(C₇ H₁₀ N₇ O₂ S₂ Cl)

Mode opératoire : Le même que celui de N-phenyl - N' (amino-2
thiadiazol -1,3,4 yl-5 sulfonyl oxamido) urée

On récupère = 3,12 g

Cristaux en aiguilles

Rdt = 42 %

R F = 0,69 methanol/chloroforme 6/4

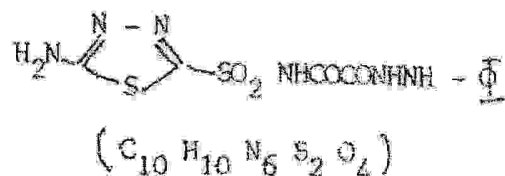
P F = 234 °C

I R = $\nu_{C=O}$ 1630 - 1670 cm^{-1} ; $\nu_{SO_2}^s$ = 1170 cm^{-1} ; $\nu_{SO_2}^{as}$ = 1360 cm^{-1}
 ν_{NH} 3130 cm^{-1} ; ν_{NH_2} = 3340 cm^{-1} .

14 - SYNTHÈSE DU PHÉNYL - HYDRAZIDE DE L'ACTIF

AMINO-2 THIADIAZOL - 1,3,4 yl-5 SULFONYL OXAMINIQUE

P.M = 342



Mode opératoire : Dans un ballon à fond rond de 100 ml on introduit 0,02 moles (5,6 g) d'ester éthylique et 50 ml d'éthanol absolu comme solvant, puis on rajoute 0,04 moles (4,3 g) de phenyl hydrazine, on adapte le ballon à un réfrigérant à l'abri de la lumière et de l'humidité, puis on chauffe à reflux pendant 8 heures. On laisse refroidir le mélange réactionnel, pour ensuite extraire l'éthanol par distillation, on lave à l'eau, Filtrer, sécher à l'air, recristalliser dans DMF aqueux. On récupère 4,3 g.

Rdt = 64 %

R F = 0,48 méthanol/chloroforme 1/1

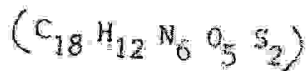
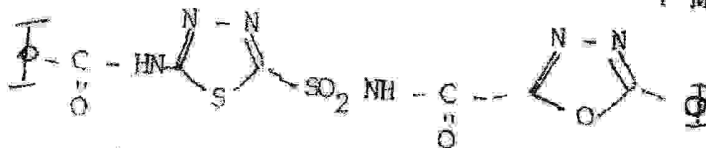
P F = 279 - 280 °C

I R = $\nu_{\text{C=O}}$ 1650 - 1670 cm^{-1} ; $\nu_{\text{SO}_2}^s$ 1150 cm^{-1} ; $\nu_{\text{SO}_2}^{as}$ 1360 cm^{-1}

ν_{NH} 3150 - 3310 cm^{-1} ; ν_{NH} 3400 cm^{-1} .

15 - SYNTHESE DE (BENZOYL AMINO-2 THIADIAZOL - 1,3,4 yl-5
SULFONAMIDOCARBONYL) - 2' PHENYL -5' OXADIAZOLE - 1',3',4'.

P M = 456



Mode opératoire : Dans un ballon à fond rond de 100 ml on introduit 0,01 mole du bisbenzoylé de l'hydrazine et 50 ml de toluène, ensuite un mélange de 10 ml de POCl₃ et 2 g de P₂O₅ est rajouté à la solution qui adaptée à un réfrigérant est chauffée pendant 30 minutes à 70 °C. On chasse POCl₃ par distillation. La suspension obtenue est reprise au chloroforme, lavée avec NaOH à 1 %, puis filtrée. On récupère 1,2 g d'un solide. On recristallise dans le D.M.F aqueux .

= Cristaux plats.

Rdt = 25 %

P F = 235°C

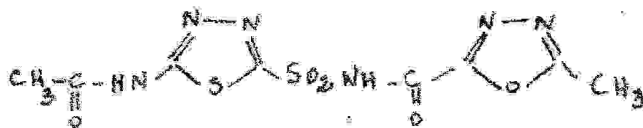
R F = 0,67 Methanol/Chloroforme 3/7

I R = $\nu_{C=O}$ 1630 - 1680 cm⁻¹ ; $\nu_{SO_2}^s$ 1160 cm⁻¹

ν_{C-O-C} 1200 cm⁻¹.

17-SYNTHESE DE (ACETYL AMINO-2THIADIAZOL-1,3,4 YL-5
SULFONAMIDOCARBONYL) -2'-METHYL-5' -OXADIAZOL-1',3',4'

PM-332



Mode opératoire : Le même que celui de l'acide

(Benzoyl amino-2thiadiazol-1,3,4 YL-5 sulfonamido-
-carbonyl -1',3',4')

-Cristaux plats.

Rdt = 25%

RF = 0,72 Méthanol / Chloroforme 3/7

PF = 225°C

IR = $\nu_{C=O}$ 1630 - 1680 cm⁻¹; $\nu_{SO_2^s}$ 1160 cm⁻¹

$\nu_{SO_2^{as}}$ 1340cm⁻¹; ν_{NH} 3200 cm

ν_{C-O-C} : 1200cm⁻¹

CONCLUSION

Nous présentons dans ce travail, la synthèse et les propriétés physico-chimiques des dérivés acylés et ureïques de l'hydrazide acide amino-2 thiadiazol - 1,3,4 yl 5 sulfonyl oxaminique et leurs essais de cyclisation.

Les dérivés acylés, ont été obtenus par condensation entre l'hydrazide de l'acide amino-2 thiadiazol - 1,3,4 yl-5 sulfonyl oxaminique et les chlorures d'acyles par deux méthodes différentes selon la nature du chlorure d'acyle : (hydrolysable ou pas).

Les dérivés ureïques ont été obtenus par condensation direct et dans le D.M.F entre l'hydrazide de l'acide amino-2 thiadiazol- 1,3,4 et les isocyanates.

Nous avons effectués plusieurs essais de cyclisation des derives acyles de l'hydrazide : seuls ceux qui ont été effectués sur les derives diacylés ont été concluants , mais avec des rendements faibles. Les conditions utilisées sont celles citées par la littérature.

Certains de nos composés seront envoyés pour subir un screening au sein des laboratoires de SAIDAL.

CHAPITRE
BIBLIOGRAPHIE (Références).

Références :

- 1- SANDSTRON J. Recent advances in the chemistry of 1,3,4 -
thiadiazole. New York, London, A.D.V Heterocyclic chem ;
1968 ; vol 9 - 44 p.
- 2- BEMBAS L.L. Five Membered Heterocyclic Compounds. New York,
Wiley Intersciences, 81 p. (1952)
- 3- SHERMAN W.R. Heterocyclic compounds. New York ; Wiley R.C
Elderfield Ed. vol 7, 587 p. (1964)
- 4- Boulada J.P. Synthèse, réactivité et propriétés biologiques
des dérivés acylés de l' amino-2 sulfamid -5 thiadiazole- 1,3,4
These P.h. D 217 p KARKOV URSS (1981).
- 5- SURKAN O.O. Synthèse des amino thiadiazoles. FARMASEVTICHNV, JOURN.
N°. 6 (24 - 29) - 1978.
- 6- SUIKO M. MAEKAWAK. Synthesis and antitumor activity of 2-
Alkane sulfamid (or Alkane sulfonyl) -7-methyl 5 H - 1,3,4 -
thiadiazole [3,2 - a] pyrimidin - 5-ones. AGRIC Biol chem,
1977. 41 (10) P 2047 - 2053.
- 7- PANDYA, K.S, ASTIK R.R, THAKER K.A - Studies on thiadiazoles
as potentiel DRUGS. VISHWAKARMA 1976 vol 16, N°. 19 p (29 - 30)
1976.
- 8- KITAEV Y. et col. Hydrazones. Moscou Ed sciences, (401) - (1974).
- 9- IVANSKYI V. in : Chimie des hétérocycles. Ed. "Vichia CHKOLA"
546 (1978).
- 10- RAMANYAN S.B, Fox ROLAND. Antibacterial process. Patent. 58
1430386. From referativni jurnal Khimii, Abstract N°. 220343 p
(1976).

- 11- SINGH S., YADAV L.D., SINGH H. Synthesis and antifungal activity of some 1,3,4 - thiadiazolo [3,2 -a] s - triazine - 7 - thiones and N- acyl - N² (5 - aralkyl/aryl - 1,3,4 - thiadiazol- 2 yl) thiourees. Indian J. chem. sect. B, 20 B (6). 518 - 20 (1981).
- 12- SHAH V.H, PATEL H.H, PATILKI A.R. Studies on Acetamide derivatives : preparation and antimicrobial activity of 2 - aryl amino acetamido / - carbamoyl - benzylamino / aryl carbamoylmethylamino - 5 - O - nitrophenyl / benzoylamino methyl - 1,3,4 - thiadiazole. J. indian chem. Soc. 59 (5), 678 - 80 (1982).
- 13- Kudari S.M., SINGAPURE S.S. Synthesis of various bis - 1,3,4 - oxadiazolyl - bis - 1,3,4 - thiadiazolyl -, and bis - 1,3,4 - triazolyl compounds. Curr. Sci., 53 (20), 1086 - 8 (1984).
- 14- BUROW KENNETH W. JR., Lilly, Eli and Co. Benzamides compositions and their agricultural use. U S Pat. N°. 416683. Cl. 71 - 90 - A 01 N 43/02 - 22. 11. 1983, U S Appl. 187675, 16.09.1980 ; 41 pp. (chem. Abst. 100, 121087 a (1984)).
- 15- KITAEV Y. P., BOUZIKIN B.I in : Les hydrazones. Ed. 'Naouka', Moscow 401 p. (1974).
- 16- SCHEGAL L.M., SCHEGAL I. L. A propos de la cyclisation oxydative des aryl -4 thio-semicarbazones. Khimia Heterosiclicheskies soedinenia, 10, 1330 - 2 (1970)

- 17- ROSEN M.H, BLATTER H.M. 1,3,4 - thiadiazoles. U S PATENT N°. 3624098. From Referativni journal Khimii, abstract N°. 15H 235p (1972).
- 18- REISDORFF J.H., HABER K.A., PLEPELM. Antiparasitenmittel. DBR Patent N°. 2533605. From Referativni journal khimii Abst, N°. 10109 p (1978).
- 19- Nüsslein L. thiadiazolylhamstoffe mit herbizider wirkung. DBR Patent N°. 2246461 From Referativni journal Khimii, N°. 150510 P (1975).
- 20- Nüsslein L., Pieroh E., Röder K. 2- trichlorom ethyl-5 - methylsulfinyl- 1,3,4- thiadiazole. U S Patent N°. 4061645 From Referativni journal Khimii N°. 180361 p. (1978).
- 21- Nüsslein L., Pieroh E., Röder K. 2 -Halogenmethyl -S- alkylsulfinyl bzw- sulfonyl- 1,3,4 - thiadiazole. DBR Patent N°. 1817069 From Referativni journal khemi N°. 200340 p (1979).
- 22- CEBALO T. Certain 5- sulfamoyl- 1,3,4 - thiadiazol- 2 yl ureas. U S. Patent N°. 3726892 From Referativni journal khemi N°. 5H 591 p (1974).
- 23- PASSETI B.V., VOROBIEV V. in : Technologie des médicaments chimico-pharmaceutiques et antibiotiques. Ed. "Medicina", Moscow, 426 (1977) (en Russe).
- 24- KICHIJAKO TAKATORI, YASUO YAMADA. SYNTHESIS OF NEW HYPOGLYCEMIC sulfenamides. VIII. Synthesis of new hypoglycemic sulfenamides related to sulfamil-5 isopropyl- 1,3,4 thiadiazole (IPTD 2254 - RP) YAKUGAKU Zasshi, 79 : 913.919. (1959)

- 25- YALE and al. J. Am. chem. Soc., 75, 1933 (1953).
- 26- PELLIZZARI, Atti reale accad. Lincei 8, 1, 328 (1898).
- 27- SILBERPRAD J. Chem. Soc. 77, 1185 (1900).
- 28- SKOROBOTOGATOVA M., LEVIN A. Les dialkyl - 2,5 oxadiazoles, Chimia Heterociclicheskie Soedinenia, 9, 1171 - 5 (1970). (en russe).
- 29- CHIRIAC C.I. cyclodehydrations with phenyldichlorophosphite dimethylformamide. A new convenient method for the synthesis of 1,3,4 - oxadiazoles from diaryl - hydrazines. Rev. Roum. chim., 27 (8), 935 - 8 (1982).
- 30- RIGOT Benoit, Studies on Pyrrolidinones. A Convenient Synthesis of 2-Methyl-5- (5 - oxo - 1 - benzyl-2 pyrrolidinyl) - 1,3,4 - oxadiazole. J. Heterocyclic chem., 23, 253 - 4 (1986).
- 31- AINSWORTH C. J. Am. chem. Soc., 77, 1148 (1955).
- 32- PISSICIAS G., ROHR O., KRITINSSON H. Heterocyclicoxyphenyl ureas. BRD Pat. CIBA - GEIGY A - G, GER. offen. D.E. 3145422 cl. C 07 D 271/10, 01.07.1982 CH Appl. 80/8540, 18.11.1980, 25 pp.
- 33- DORNOW, BRUNCKEN. Chem. Ber., 82,121 (1949).
- 34- STOLLE, MUNCH. J. Prakt. chem., 70,393 (1904).
- 35- STEPHANIDOU - STEPHANATOU J., LEFKOPOULOUS Oxidation of arylacetylhydrazones of carbonyl compounds with lead tétraacétate. J. Heterocycl. Chem., 19 (4), 705 - 11 (1982).
- 36- POCHAT F. A new acces to unsymmetrical 2,5 - disubstituted 1,3,4 - oxadiazoles and 1,3,4 - thiadiazoles. Synthesis, 2, 146 - 8 (1984).

- 37- SINGH H., YADAL L., BHATTACHARYA R. Synthesis of some new 5 - aryl/aryloxymethyl - 2 chloro - 1,3,4 - oxadiazoles and their oxadiazoloquinazoline derivatives as potential pesticides, J. Indian Chem. Soc., 61 (5), 436 - 9 (1984).
- 38 - HOGGARTH. J. chem. Soc., 612 (1950).
- 39- VALENTI, MAGGIO, Ann. chim, 42, 18 (1952).
- 40- MAZZONE G., BONINA F., PUGLISI General synthesis of some 5- aryl -2- amino - 1,3,4 - oxadiazoles and - thiadiazoles and preliminary pharmacological research. Bull. Chim. Farm., 122 (3), 130 - 6 (1983).
- 41- SHARMA R.S., BAHEL, S.C. Synthesis of aryloxy aryl acetyl thiosemicarbazides substituted 1,3,4 - oxadiazoles, 1,3,4 - thiadiazoles, 1,3,4 - triazoles and related compounds as potential fungicides J. Indian Chem. Soc., 59 (7), 877 - 80 (1982).
- 42- MOHSEN M.E., OMAIMA M. Synthesis and anticonvulsant Properties of a Novel series of 2 - Substituted Amino-5 aryl - 1,3,4 - oxadiazole Derivatives. J. Heterocycl. Chem. 21, 1415 (1984).
- 43- GUMIEN D. Synthesis of 2 - anilino - 1,3,4 - oxadiazoles with heterocyclic substituents Bull. Inf. Inst. Lekow, 30 (1 -2), 179 - 86 (1983).
- 44- STOLLE, FEHRENBACH. J. Prakt. Chem., 122, 289 (1929).
- 45- KRAMER C.R., BECK L. Kinetics of formation of 2 - Amino -5- alkylamino - 1,3,4 - oxadiazoles from 4 - alkylsemicarbazides and cyanogen bromide. J. Chem. 21 (7), 267 - 6 (1981).

- 46- GLATT H. H., BACALIGLU., CSUNDERLIK. and a l.
Heterocyclic synthesis with carbonic acid derivatives. III.
5 - substituted 2 - Amino - 1,3,4 - oxadiazole syntheses.
Bul. Stiint. Teh. Inst. Politech. "Traian vuia" Timisoara,
Ser. chim., 26 (2), 111 - 6 (1981).
- 47- STEMPER, ZELASKAS, AESCHLIMANN, J. Org. Chem., 20, 412
(1955).
- 48- FREUND, GOLSMITH. Ber., 21, 1240 (1888).
- 49- BUSCH, STERN. J. Prakt. chem., 60, 235 (1899).
- 50- BAK B. Molekylstruktur udfra rotationspektre. II. Eksperimen-
telle resultatene. Dansk kemi, 47, (5), 73 - 6 (1966).
- 51- NYGAARD L., HANSEUR., SRENSSEN G. Nuclear quadrupole coupling
and centrifugal distortion in the microwave spectrum of
1,3,4 - thiadiazole. J. Mol. Struct 9 (1 - 2), 163 - 72 (1971).
- 52- DOWNIE T. Harrison W., Raper, E. The crystal and molecular
structure of 5- Amino-2 thiol - 1,3,4 - thiadiazole. Acta
crystallogr., 28 B (5), 1584 - 90 (1972).
- 53- PALMER M.H, FINDLAY R.H., RIDYARD J. The electronic structure
of heteroaromatic molecules ; non empirical calculations and
photo electron spectra for the isomeric thiazoles and thiadia-
zoles. J. Mol. struct., 39 (2), 189 - 205 (1977).
- 54- OTELEANU D., DIMITRIU M. Contributi la studiul spectrelor in
IR a unor noi derivati ai 1,3,4 thiadiazolului Nota 1 -
FARMACIA 24 (3) 129 - 36 (1976).
- 55- CHERNYKHV., BOULADA J.P IR spectrum and acide base properties
of substituted amides of 2 amino - 1,3,4 thiadiazol -5 sulfonyl-
loxaminic acid. Organic reactivity, 17,3 (63), 108 - 112 (1980).

- 56- VORONINA N. Synthèse et propriétés de quelques dérivés du thiadiazole 1,3,4. Résumé thèse Doctorat, SVERDLOVSK, 20 p 1955 (en russe).
- 57- KIRWAN A.M., MARAFIE H.M. The effect of solvents on the electronic absorption spectra of mesoionic 1,3,4 - thiadiazolium -2- thiolate derivatives. J. Heterocycl. Chem., 13 (6), 1273 - 78 (1976).
- 58- MILONE. GAZZ. Chem. ital., 65, 152 (1935).
- 59- ZACEPINA N.N., TOUPICEN I.F., BELIACHOVA A.I. Etude des interactions électroniques des azoles polysubstitués par la RMN et l'IR. From. Chimia Heterocycliticheskie Soedinenia, 8, 1110 - 9 (1977) (en russe).
- 60- KRISHNA. C., VIRENDRA K. STUDIES on thiadiazoles as potentiel drugs. VISHWAKARMA, 16 (9) 29 - 30 (1976).
- 61- KRUTOVSKI I.G, RUSSANOV. A propos de l'action radioprotectrice des dérivés du thiadiazole. Chim. Farm. Jour, 11, (4), 48 - 52 (1977) (Russe).
- 62- EBERLE M, MANNING R. 2 Amino - 5 (Substituted or un substituted Phenyl alkyl) thiadiazoles. PAT. USA N°. 3992396. From referativni journal Khimii, abstr. N°. 15095 p (1977).
- 63- CROSS P.E, DICKINSON P.P. Thiadiazoles. GB Patent N°. 1491776 From Réfêrativni journal Khimii, Abstr. N°. 12060 p (1978).
- 64- OTELEANU D., DMITRIU M. Noi Derivatidin seria 2 - (p - toluensulfonamido) -5- R- mercapto - 1,3,4 - thiadiazolidor cu activitate biologica. Farmacia 23 (1), 25 - 30(1975).
- 65- VAUGHAN J.R, EICHLER J.A., ANDERSON G.W. Heterocyclic Sulfonamides as carbonic Anhydrase Inhibitors 2 - Acylamido - and 2 - Sulfonamido - 1,3,4 - thiadiazole -5- sulfonamides. J. Org. Chem., 21 (6), 700 (1956).

- 66- YOUNG R.W., Wood K.H., EICHLER J.A. 1,3,4 - thiadiazole - and thiadiazolone sulfonamides as carbonic Anhydrase, inhibitors. Synthesis and structural studies J. Am. Chem. Soc., 78 (18) 4649 - 54 (1956).
- 67- MAKAROS V, KUDRIN A, CHERNYKH V, et col in: Pharmacologie des médicaments sulfanilamides et sulfamides. KIEV : Ed. "ZDOROVIA" 102 p (1982) (en russe).
- 68- CHERNYKH V. Recherche des composés hypoglycémisants dans la série des N. amides substitués d'acides sulfamoyl -4 oxaniliques et aryl sulfonyloxaminiques. Thèse de candidat es-sciences. KHARKOV (1967) (en russe).
- 69- CHERNYKH V. Synthèse, réactivité et propriétés biologiques des amides et hydrazides sulfodérivés de l'acide oxalique. Thèse doctorat, es-sciences Moscou. (1977) (en russe).
- 70- CHERNYKH V, BOULADA J.P. Synthesis and hypoglycemic activity of N - alkyl - N' - (2 amino - 1,3,4) thiadiazol -5 sulfonyl and N-alkyl - N' - (5- sulfamoyl) 1;3,4 -thiadiazol -2 -yl) - oxamides. KHIM - FARM. Zhurn, Pharm. chem. Journ., Moscou, New York, London. 15 (3), 107 - 110 1981.
- 71- CHERNYKH V, BOULADA J.P. Synthesis and properties of aren - sulfhydrydrazides of 2 - amino (arensulfamido) -1,3,4 - thiadiazolyl -5-sulfonyloxamic acid Organic reactivity, 16, 1 (57) 324 - 330 (1980).
- 72- CHERNYKH V, BOULADA J.P. Synthesis and biological activity of N - hétéryloxamic acid hydrazones. Khim. Farm. Zhurn, Pharm. chem. Journ., Moscou, New York, London. 14, (2) 33 - 37 (1979).

- 73- CHAPÁVOLOV M.A, BOULADA J.P. Etude des caractéristiques cinétiques et thermodynamiques de la réaction d'acylation du sel sodique de l'amino-2 Sulfamidyl-5 - triadiazol-4 par les esters d'acides oxaminiques dans le D.M.F. Jour. Org. Khim 18 (12), 2580 - 83 (1982) (en russe).
- 74- SHOTTEN C. Ber, Bd 17, 2544 (1884).
- 75- BAUMANN E. Ber, Bd 19, 3218 (1886).
- 76- L'Espagnol A. in: Précis de pharmacie chimique usuelle, fascicule 1. Paris : Ed : "Technique et Documentation", 87 (1977).