



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Abdelhamid Ibn Badis – Mostaganem

Faculté des Sciences Exactes et de l'Informatique

Département de Chimie

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

En vue de l'obtention du Diplôme de Master en Chimie

Option : Chimie Appliquée

Présenté par : BENKERDAGH IKRAM et TOUK AHLEM.

THEME

**Synthèse des aryliènes-thiazolobenzimidazoles et leurs
applications biologiques.**

Soutenu le :12/06/2025.

Devant le Jury Composé de :

Président de jury : Mme. MAHI Fatima Imane.

Examineur : Mr. KADI Abdelkader.

Encadrant : Dr. KHALDI Hafsa.

Co-Encadrant : Dr. DJAFFEL Nadjiba.

Année Universitaire 2024/2025.

الملخص :

يركز عملنا على تخليق مركبات ثيازولوبنزيמידازول الأريليدين وتطبيقاتها البيولوجية. بعد مراجعة الأدبيات ببيولوجرافية حول تخليق وأنشطة مركبات الثيازول والبنزيמידازول والثيازولوبنزيמידازول غير المتجانسة، ركزنا على تفاعل تكثيف **كنوفيناجيل** من الحلقة ثلاثية الحلقات H-3 بنزو [4,5] إيميدازو [1,2]-[c] ثيازول-1-ثيون. إن وجود مجموعة الميثيلين في الموضع 3 في ألفا لمجموعة إيمينو يُعطي المركب الثلاثي الدائرة وظيفة حمضية. وقد مكّنتنا هذه التفاعلية من بدء تفاعلات تكثيف مع مُحبات للإلكترونات (ألدهيدات عطرية) في وسط قاعدي للحصول على 3-أريليدين-H-3 بنزو [4,5] إيميدازو [1,2]-[c] ثيازول-1-ثيون. وكانت النتائج ممتازة بعد إعادة التبلور. وقد تم إثبات بنية النواتج الناتجة باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء. تم تقييم جميع مركبات 3-أريليدين-H-3 بنزو [4,5] إيميدازو [1,2]-[c] ثيازول-1-ثيون باختبارات قوة مضادات الأكسدة باستخدام طريقة **DPPH**، وأظهرت نتائج معتدلة مقارنةً بحمض الأسكوربيك المرجعي. وبالتالي، تم إثبات نشاط مضاد للفطريات على ثلاث سلالات.

الكلمات المفتاحية:

ثيازولوبنزيמידازول، أريليدين، كنوفيناجيل، مضاد للأكسدة، مضاد للفطريات.

Résumer

Notre travail porte sur la synthèse d'arylidènes-thiazolobenzimidazoles et leurs applications biologiques. Après une étude bibliographique consacrée à la synthèse et les activités biologiques des hétérocycles à base de thiazole, benzimidazole et thiazolobenzimidazole, nous nous sommes intéressés à la réaction de condensation de **Knoevenagel** à partir du tricycle 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione. La présence du groupement méthylène en position 3 en α du groupement imino, confère au tricycle une fonction acide. Cette réactivité nous a permis d'entamer des réactions de condensation avec des électrophiles (les aldéhydes aromatique) en milieu basique pour l'obtention des 3-arylidène-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione. Les rendements après recristallisation sont excellents. La structure des produits obtenus est mise en évidence par spectroscopie IR.

Tous les composés 3-arylidène-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione ont été évalués par les tests de force antioxydante utilisant la méthode DPPH ont montré des résultats modérés par rapport à l'acide ascorbique de référence. Ainsi l'activité antifongique sur trois souches a été mise en évidence.

Mots clés :

Thiazolobenzimidazole, Arylidène, Knoevenagel, Antioxydant, Antifongiques.

Abstract

Our work focuses on the synthesis of arylidene-thiazolobenzimidazoles and their biological applications. After a bibliographic study devoted to the synthesis and biological activities of heterocycles based on thiazole, benzimidazole and thiazolobenzimidazole, we were interested in the Knoevenagel condensation reaction from the tricycle 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione. The presence of the methylene group in position 3 in α of the imino group, gives the tricycle an acid function. This reactivity allowed us to initiate condensation reactions with electrophiles (aromatic aldehydes) in basic medium to obtain 3-arylidene-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione. The yields after recrystallization are excellent. The structure of the resulting products was demonstrated by IR spectroscopy.

All 3-arylidene-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione compounds were evaluated using DPPH antioxidant strength tests and showed moderate results compared to the reference ascorbic acid. Thus, antifungal activity against three strains was demonstrated.

Keywords:

Thiazolobenzimidazole, Arylidene, Knoevenagel, Antioxidant, Antifungals.

Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah le tout puissant et miséricordieux, pour nous avoir protégé, guidé et orienté durant toute notre vie et tout le long de notre parcours universitaire, le courage, la patience et la volonté qu'Allah nous données pour accomplir ce modeste travail.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

*Nous adressons tout d'abord toute ma reconnaissance à notre encadrante **Mme.Khaldi Hafsa**, d'avoir assuré l'encadrement de notre mémoire, et de nous avoir profité de ses connaissances scientifiques, n'oublier pas notre co-encadrant **Mme. DJEFFEL Nadjiba**.*

*Nous souhaitons témoigner mes remerciements à Mme **MAHI Fatima Imane** et Mr. **KADI Abdelkader** Pour le temps accordé afin de lire et juger ce travail en qualité de membres du jury.*

Nous remercions nos parent, qui nous élevons et nous transmissions la bonne éducation, les bonnes manières et le savoir vivre. Ils nous apprissent à affronter les épreuves de la vie, nous battons et être forte.

Nous remercions un grand merci à nos mères, qui ont données naissances et de nous avoir élevé de la meilleure des manières, qui nous a poussé et encouragé à terminer nous parcours universitaire. Merci, mes mères, nous soutien dans la vie.

Un grand merci pour nos frères et nos sœurs.

Nous voudrions exprimer mes reconnaissances envers les amis et collègues qui nous ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre démarche.

Un grand merci également à tous les professeurs.

Merci également aux ingénieurs des laboratoires de pédagogie de la faculté des Sciences Exactes et de l'Informatique - Université de Mostaganem, d'être patient et de m'aider à accomplir mon travail.

Merci.

Dédicaces

Avant tout, nous remercions Allah.

Je dédie ce travail à :

« Ma famille »

Et en particulier à :

-Ma mère Aicha pour son amour, son soutien, sa passionne, sacrifices, ses prières tout longues de mes études, et grâce à elle je suis ici.

-Mon père Abdelkader pour son amour, son encouragement et pour son sacrifice, et grâce à-il je suis ici.

-A ceux qui comptent le plus dans ma vie

Mes sœurs : Imène, Hayette, Hadjer, Maroua, Aya, Amina.

Mes frères : Abderahmen, Younes.

Je finis par mon binôme Ahlem avec qui j'ai passé l'une des meilleures années durant mon cursus universitaire.

« Mes professeurs »

Pour tous les aider et qui nous enseigné nos études universitaires.

« A tous mes amis »

Pour leurs encouragements et qui ont passé les 5 meilleures années avec nous.

Enfin, à tous ceux qui de près de loin, ont cru en moi et m'ont permis de réaliser ce travail.

BENKERDAGH IKRAM

Dédicaces

Avant tout, nous remercions Allah le tout puissant de nous avoir accordé courage et bénédiction pour accomplir ce travail.

Je dédie ce modeste travail à :

« Ma famille »

Et en particulier à :

-Ma mère Oum el khir pour son soutien inconditionnel, son amour et ses sacrifices

-mon grand-père Ben Ali pour son encouragement et ses prières tout long de mes études

-mon père kadi pour l'intérêt qu'il a porté à mes études

-A ceux qui comptent le plus dans ma vie

Mes sœurs : kadia -Baya -Hadja – Halima -Basmala.

Mes frères : Aziz -Bachir- Amine- Djilali.

Mes cousins : Aya- Nourhane – Roumaisaa- khansaa -Amina – Ikram.

Mes nièces : Mohamed – Youcef -Nour -Oum el khir – Israa.

Je finis par mon binôme Ikram avec qui j'ai passé l'une des meilleures années durant mon cursus universitaire.

« Mes professeurs »

Dont les enseignements et les conseils précieux ont éclairé mon chemin et ont grandement contribué à l'aboutissement de ce projet.

« A tous mes amis »

Pour leurs encouragements et les moments partagés qui ont rendu ce parcours plus léger et plus enrichissant.

Enfin, à tous ceux qui de près de loin, ont cru en moi et m'ont permis de réaliser ce travail.

TOUK AHLEM.

Symboles et Abréviations

%	Pourcent
μL	Microlitre
μg/mL	Microlitre par millilitre
A₀	Absorbance du contrôle
A₅₁₇	Absorbance à 517 nm
ABTS	2,2-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)
Ac₂O	Anhydride acétique
AcOH	Acide acétique
°C	Degré Celsius
C. albicans	Candida albicans
cm⁻¹	Centimètre Réciproque
CS₂	Disulfure de carbone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DTC	2-aminophényle dithiocarbamate
DPPH	2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle
FRAP	Ferric reducing antioxidant power
g	Gramme
g/mol	Gramme par mole
h	Heure
H₂O	Eau
I%	Taux d'inhibition de la croissance mycélienne
IC₅₀	50 % d'inhibition de la croissance ou du pouvoir antioxydant
IR	Infrarouge
mg/mL	Milligramme par millilitre
mol	Mole
PI%	Pourcentage d'inhibition
PDA	Potato Dextrose Agar
R_f	Rapport frontal
Rdt	Rendement
UV	Ultraviolet

Liste des Figures

Introduction :

Figure 01 : Structure du 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione.....18

Chapitre 01 :

Figure 01 : Structure de noyau thiazole.....23

Figure 02 : Structure de noyau isothiazole.....23

Figure 03 : la Structure de Benzimidazole.....26

Chapitre 02 :

Figure 01 : Spectre IR de composé 3a.....44

Chapitre 03 :

Figure 01 : Structure de vitamine C.....51

Figure 02 : Structure chimique du tocophérol (vitamine E)52

Figure 03 : Structure chimique du gallate de propyle.....52

Figure 04 : Structure chimique de vitamine A.....53

Figure 05 : Structure chimique du β -carotène.....53

Figure 06 : Structure chimique d'astaxanthine.....53

Figure 07 : Réaction d'un antioxydant avec le radical DPPH.....54

Figure 08 : Protocol de préparation de l'enchantions de test DPPH.....55

Figure 09 : Avant et après l'incubation du composé 3a.....56

Figure 10 : Avant et après l'incubation du composé 3c.....56

Figure 11 : Les pourcentages d'inhibition en fonction de la concentration des produits 3a, 3b et 3f respectivement.....58

Figure 12 : Détermination des IC₅₀ des produits testés par extrapolation sur l'axe des concentrations ($\mu\text{g/ml}$).....58

Chapitre 04 :

Figure 01 : Champignons sur les légumes.....63

Figure 02 : Champignons microscopique.....64

Figure 03 : Morphologie de colonies d'espèces de Fusarium sur milieu Potato Dextrose Agar.....65

Figure 04 : La forme du genre Fusarium.....	65
Figure 05 : Effet du genre Fusarium sur les légumes.....	65
Figure 06 : Aspect macroscopique et microscopique d'Alternata.....	66
Figure 07 : Effet du genre Alternaria sur les végétaux.....	66
Figure 08 : La forme de candida Albicans.....	67
Figure 09 : Les médicament antifongique.....	68
Figure 10 : Schéma de mode opératoire.....	70
Figure 11 : Résultats de champignon Fusarium.....	71
Figure 12 : Résultats de champignon Alterneraï.....	71
Figure 13 : Résultats de champignon Candida Albicans.....	72

Liste des Schémas

Chapitre 01 :

Schéma 01 : Synthèse de thiazolo selon la stratégie de Hantzsch.....	24
Schéma 02 : Synthèse de thiazolo selon la stratégie de Gabriel.....	24
Schéma 03 : Synthèse de thiazolo selon la stratégie de Cook-Heilbron.....	25
Schéma 04 : Synthèse de thiazolo selon la stratégie de thio-urée avec un alcyne.....	25
Schéma 05 : Synthèse Sexton.....	26
Schéma 06 : Synthèse de Bhanage.....	27
Schéma 07 : de Synthèse Hartmann.....	27
Schéma 08 : de Synthèse du 1,2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones.....	28
Schéma 09 : Synthèse de thiazolobenzimidazole à partir de thiazole.....	29
Schéma10 : Synthèse de thiazolobenzimidazole à partir d'alkylbenzimidazoles.....	29
Schéma 11 : Synthèse du 3-benzylthiazolo[3,2-a] benzimidazole.....	30
Schéma 12 : Synthèse les dérivés de 2-aryloxy-3-méthylthiazolo[3,2-a] benzimidazoles.....	31
Schéma 13 : Synthèse de 2,3- diazothiazolo[3,2-a] benzimidazoles.....	31
Schéma 14 : Synthèse des arylidènthiazolobenzimidazoles par le malononitrile.....	32
Schéma 15 : Synthèse des arylidènthiazolobenzimidazoles à partir de la fonction amine.....	32
Schéma 16 : Synthèse des arylidènthiazolobenzimidazoles à partir des amines secondaires.....	33
Schéma 17 : Synthèse des arylidènthiazolobenzimidazoles à partir des esters propioliques.....	33
Schéma 18 : Synthèse arylidènthiazolobenzimidazole par voie classique.....	33

Chapitre 02 :

Schéma 01 : Schéma général de la synthèse 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione.....	41
Schéma 02 : Mécanisme réactionnel pour l'obtention des arylidène-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione 3a-f.....	42

Liste des Tableaux

Chapitre 02 :

Tableau 01 : Représente les noms des réactifs utilisés.....39

Tableau 02 : Représente les solvants utilisés.....40

Tableau 03 : Caractéristiques physiques des arylidèthiazolobenzimidazole 3a-f.....42

Chapitre 03 :

Tableau 01 : Résultat du test Antioxydant exprimant la concentration efficace 50% en $\mu\text{g/ml}$57

Chapitre 04 :

Tableau 01 : Taux d'inhibition de la croissance mycélienne sur *Fusarium*.....70

Tableau 02 : Taux d'inhibition de la croissance mycélienne sur *Alternaria*71

Tableau 03 : Les zones d'inhibition sur *Candida Albicans* en mm.....72

Résumer	3
Introduction générale	17
Référence.....	19
CHAPITRE 01 :.....	20
RECHERCHE	20
BIBLIOGRAPHIQUE	20
I. Introduction :	21
II. Généralités sur les Thiazoles :	22
II.1. Méthodes de synthèses des Thiazoles :	22
II.1.1. Synthèse de Hantzsch :.....	23
II.1.2. Synthèse de Gabriel :	23
II.1.3. Synthèse de Cook-Heilbron :	24
II.1.4. Synthèse de thio-urée avec un alcyne :	24
III. Généralité sur les Benzimidazoles :	25
III.1. Méthodes de synthèse des Benzimidazoles :	25
III.1.1 Synthèse à partir de l'o-phénylènediamine et ses dérivés :.....	25
II.1.1.1. Sexton et al :.....	25
III.1.1.2. Bhanage et al :	26
III.1.1.3. Hartmann et al :.....	26
III.1.1.4 Synthèse du 1,2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones :.....	27
IV. Généralité sur thiazolobenzimidazole :	27
IV.1. Méthode de synthèse des thiazolobenzimidazole :	28
IV.1.1. Synthèse de thiazolobenzimidazole à partir de thiazole :	28
IV.1.2. Synthèse de thiazolobenzimidazole à partir d'alkylbenzimidazoles :.....	28
IV.1.3. Synthèse de thiazolobenzimidazole à partir de mercaptobenzimidazole :	29
V. Généralité sur les Arylidène :.....	31
V.1. Méthode de synthèse des Arylidène :	31
V.1.1 Réaction de condensation avec le malononitrile :	31
V.1.2 Réaction de condensation avec la fonction amine :	31
V.1.3. Réaction de condensation avec des amines secondaires.....	32
V.1.4. Réaction de condensation avec les esters propioliques :	32
V.1.5. Réaction de condensation avec l'aldéhyde :	32
Conclusion.....	33

Références	34
CHAPITRE 02 :	36
PARTIE EXPERIMENTAL.	36
I. Introduction :	37
II. Matériels et méthodes :	37
III. Produits chimiques et solvants utilisés	39
1. Synthèse de la 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione :	40
2. Synthèse des 3-(arylidène)-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione :	40
III.1. Caractérisations physiques :	41
III.2. Caractérisations structurales :	43
III.2.1. Spectroscopie Infra Rouge (IR) :	43
VI. Caractérisation des arylidènes 3a-f :	44
VII. Conclusion :	47
References	48
CHAPITRE 03 :	49
APPLICATION ANTIOXYDANT	49
I. Introduction :	50
II. Substances antioxydantes :	50
II.1. L'acide ascorbique (vitamine C) :	50
II.2 Le tocophérol (vitamine E) :	51
II.3 Le gallate de propyle :	51
II.4 Le β -carotène (provitamine A) :	51
II.5 L'astaxanthine :	52
III. Radical libre :	52
IV. Méthodes d'évaluation des propriétés antioxydantes :	53
IV.1. Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante par la méthode DPPH :	53
V. Partie Expérimentale	54
V. 1. Mode Opératoire	54
VI. Les résultats de notre expérience :	55
VII. Pourcentage d'inhibition :	56
VIII. Calcule IC ₅₀ :	56
IX. Résultats et discussion :	56
X. Conclusion :	58

Références	59
CHAPITRE 04.....	60
ACTIVITE	60
ANTIFONGIQUE.....	60
I. Introduction :	61
II. Champignon microscopique :.....	61
III. Le genre <i>Fusarium</i> :	62
III.1. Morphologien :	62
IV. Le genre <i>Alternaria</i> :	64
IV.1. Morphologie :	64
V. <i>Candida Albicans</i> :	65
VI. Substance antifongique :	65
VII. Partie Expérimentale :	66
VII.1. Mode opératoire de champignon <i>Fusarium et Alternaria</i> :	66
VII.2. Calcul du taux d'inhibition de la croissance mycélienne :	66
VII.3. Mode opératoire de champignon <i>Candida Albicans</i> :	67
VIII. Résultats et discussion :	68
VIII.1. Champignon <i>Fusarium</i> :	68
VIII.2. Champignon <i>Alternari</i> :	69
VIII.3. Champignon <i>Candida Albicans</i> :	70
Références	71
CONCLUSION.....	72
GENERALE	72
Conclusion générale	73

INTRODUCTION

GENERALE

Introduction générale

Les composés hétérocycliques contenant de l'azote et du soufre occupent une place dominante en chimie organique, médicinale et électronique [1].

Un certain nombre de méthodes de synthèse et de voies d'accès à des systèmes hétérocycliques polyfonctionnalisés, en particulier en série thiazoliques à forte délocalisation électronique ont été mise au point. Le noyau thiazole, depuis son obtention par la synthèse de Hantzsch [2] en 1887, est l'un des pharmacophores des plus importants en matière de processus de découverte et de développement. En effet, le noyau thiazole est présent dans de nombreuses molécules hétérocycliques douées d'activités biologiques ou pharmaceutiques (antifongiques [3], anti HIV [4], anticancéreuses [5-6], antibactériennes [7]).

Dans le même ordre d'idée, le noyau benzimidazole, un des constituants de la vitamine B12 [8], présente un large spectre d'activités biologiques. D'autre part, des études antérieures ont également montré que certaines molécules obtenues par la fusion du thiazole et du benzimidazole conduisent aux dérivés tricycliques, les 3H-thiazolobenzimidazoles. Ces derniers présentent diverses activités biologiques [9-10-11-12-13-14].

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés dans le présent travail à la synthèse et aux propriétés antioxydants et antifongiques des nouveau composés arylidène-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione à partir de notre produit de départ (Figure 01) et une série des aldéhydes aromatiques.

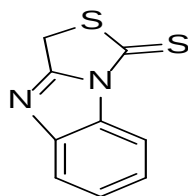


Figure 01 : Structure du 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione.

L'objectif de ces travaux est d'exploiter la réaction de 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione pour obtenir des nouveau composés arylidènes qui seront testés dans des applications antioxydants et antifongiques.

Ce travail comporter quatre chapitres qui aborderont les points suivants :

Le premier chapitre est présenté l'étude bibliographique des structures des molécules étudiées thiazoles, benzimidazoles, thiazolobenzimidazoles et les arylidènes-thiazolobenzimidazoles.

Dans le second chapitre, la présence du groupement méthylène en position 3 du tricycle, proton labile nous conduit à réaliser une réaction de condensation de **Knoevenagel**, les résultats de la synthèse d'une série des arylidènes-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione à partir d'aldéhydes aromatiques et leur détermination structurale par IR.

Le chapitre trois est consacré à des substances antioxydantes et méthodes d'évaluation ainsi que le principe de la méthode utilisée, ensuite l'évaluation de l'effet antioxydant et la mesure de la valeur IC50.

Le dernier chapitre porte sur une série de résultats de tests biologiques pour une évaluation antifongique des arylidène-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione sur trois souches. Le mémoire est clôturé par une conclusion générale et des perspectives.

Référence

- [1] Toubal, K. ; Djafri, A. ; Chouaih, A. ; Talbi, A. Mole. 2012, 17, 3501-3509.
- [2] Hantzsch, A.; Weber, J. H. Ber. Der Deut. Chem. Gesells. 1887, 20(2), 3118-3132.
- [3] Lesyk, R., Zimenkovsky, B. Curr. Org. Chem. 2004,8, 1547
- [4] Zhou, H. ; Wu, S. ; Zhai, S. ; Liu, A. ; Sun, Y. ; Li, R. ; Zhang, Y. ; Ekins, S. ; Swaan, P. W. ; Fang, B. ; Zhang, B. ; Yan, B. Design. J. Med. Chem. 2008,51, 1242.
- [5] Würthner, F.; Schmidt, J.; Stolte, M.; Wortmann, R. Angew Chem Int. Ed, 2006, 45:3842.
- [6] Karki, S.S.; Panjamurthy, K.; Kumar, S.; Nambiar, M.; Ramareddy, S.A.; Chiruvella, K.k.; Raghavan, S.C. Eur. J. Med. Chem, 2011, 46, 2109.
- [7] Vora, J. J. ; Patel, D. R. ; Bhimani N. V. ; Ajudia, P. A. Der Pharma Chem. 2010, 2 (5), 178.
- [8] O'Neil MJ, Smith M, Heckelman. The Merck Index (13th edn). Merck & Co Inc. 2001, 1785, 10074.
- [9] Chimiri, A.; Monforte, P.; Musumeci, L.; Rao, A.; Zappala, M.; Monforte, AM. Arch. Pharm. 2001, 334(6), 203-208.
- [10] Grimaudo, S.; Raimondi, MV.; Capone, F.; Chimirri, A.; Poretto, F.; Monforte, AM.; Simoni, D.; Tolomeo, M. Eur. J. Cancer. 2001, 37(1), 122-130.
- [11] Al-Rashood, KA. ; Abdel-Aziz, HA. J. Molecules. 2010, 15, 3775-3815.
- [12] Sissouma, D, Adjou A, Toure SA, Zoakouma RSP, Gnon B, Téa GC. Phosphorus, Sulfur, and Silicon, 2005, 180, 1375-1378.
- [13] Akpa SJ, Zoakouma RSP, Say VM, Ouattara M, Kone MW, Sissouma D, Adjou A. Int. J. Biol. Chem. Sci. 2016, 10(3), 1403-1412.
- [14] Mavrova AT, Wesselinova D, Anichina K. J. Chem. Tech. Metal. 2016, 51(6): 660-666.

CHAPITRE 01 : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Introduction :

Parmi les composés hétérocycliques, les thiazoles, les benzimidazoles et les thiazolobenzimidazoles sont très étudiés par les chercheurs, Ces structures occupent une place primordiale dans le développement de nouveaux produits possédant une variété d'applications dans le domaine pharmacologique.

Le thiazole et ses dérivés sont des composés très utiles dans divers domaines et compris la médecine et l'agriculture. L'anneau thiazole est présent dans de nombreux produits naturels et synthétiques avec un large éventail d'activités biologiques, Par exemple, la vitamine B1 (thiamine) [1].

Le benzimidazole c'est un hétérocycle diazoté joue un rôle essentiel en tant que pharmacophore dans la recherche de molécules qui ont des activités thérapeutiques significatives.

Les thiazolobenzimidazole représenté plusieurs propriétés biologiques notamment antibactérien, antifongique, anti-inflammatoire, antiulcéreux, antiviral, anthelminthique et anticancéreux.

Dans ce chapitre, nous présentons un petit rappel sur les méthodes de synthèse et la réactivité du groupement méthylène actif du thiazolobenzimidazole.

II. Généralités sur les Thiazoles :

Les thiazoles et ses dérivés sont des composés très utiles dans divers domaines et présents dans de nombreuses molécules biologiquement actives puissantes telles que le sulfathiazol (antimicrobien), le ritonavir (antirétroviral), l'abafungine (antifongique) et la bléomycine et la tiazofurine (antinéoplasiques) [2].

Les thiazoles sont une famille de composés organiques comportant un hétérocycle de couleur jaune pâle, sa formule moléculaire est C_3H_3NS , est composée de cinq atomes, dont l'un est carbone et un atome d'azote, et un autre est un atome de soufre. Ce sont des dérivés sulfurés des azoles. Il est divisé en :

Les thiazoles, où le soufre et l'azote sont séparés par un atome de carbone.

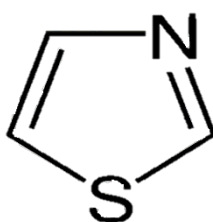


Figure 01 : Structure de noyau thiazole.

Les isothiazoles, où le soufre et l'azote sont directement liés.

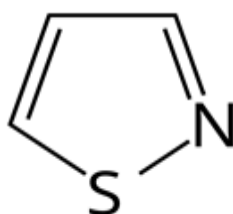


Figure 02 : Structure de noyau isothiazole.

II.1. Méthodes de synthèses des Thiazoles :

Il y a plusieurs méthodes de synthèse des dérivés du thiazole sont développées par Hantzsch, Gabriel, Cook-Heilborn et Sexton etc.....

II.1.1. Synthèse de Hantzsch :

C'est la plus ancienne et la première et la plus simple méthode utilisée, impliquant la condensation et la cyclisation entre α -halo carbonyle et des dérivés des thio-urées (mono ou disubstitués), des thioamide, des sels, des esters et des acides mono-thiocarbonyle.

Appliquée pour la préparation de thiazoles avec des groupements aryles ou alkyles dans les positions C-2, C-4 ou C-5.

Cette réaction implique une attaque nucléophile de l'atome de soufre du thioamide sur l'atome de carbone d' α -halo carbonyle avec formation l'intermédiaire et après la déshydratation pour donner thiazole substitué [3].

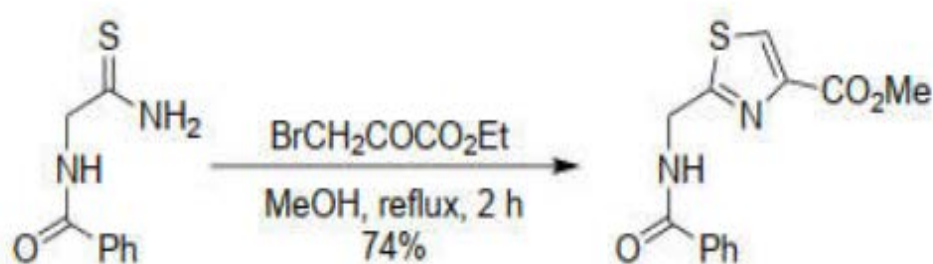


Schéma 01 : Synthèse de thiazolo selon la stratégie de Hantzsch.

II.1.2. Synthèse de Gabriel :

Est une méthode utilisée pour synthétiser les thiazoles substitués par des groupes alcoxy, alkyle ou aryle en positions C-2 ou C-5, impliquant le traitement de α - acylaminocétone avec quantité stœchiométrique de P_2S_5 [4-5].

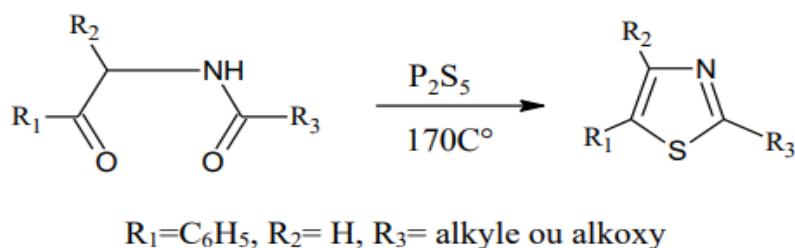


Schéma 02 : Synthèse de thiazolo selon la stratégie de Gabriel.

II.1.3. Synthèse de Cook-Heilbron :

Cette méthode utilisée pour préparer des 5-aminothiazoles diversement substitués en position 2 par réaction des α - aminonitriles avec des disulfure de carbone, oxysulfure de carbone, isothiocyanates et esters de dithioacides dans des conditions extrêmement douces, et la réaction se fait par l'attaque nucléophile d'atome d'azote d'aminonitrile sur l'atome de carbone thioacide pour former l'intermédiaire thioamide suivi la cyclisation intramoléculaire, pour produisant le produit final aromatique 5-aminothiazole [6-7].

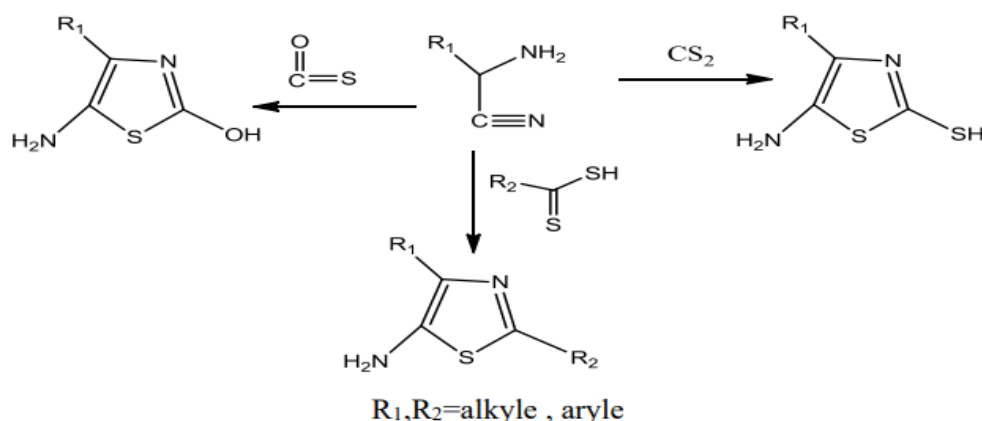


Schéma 03 : Synthèse de thiazolo selon la stratégie de Cook-Heilbron.

II.1.4. Synthèse de thio-urée avec un alcynes :

Est une méthode utilisée par la réaction d'alkylation-cyclisation des bromures de propargyle disponible dans le commerce avec la thio-urée en présence d'une quantité stœchiométrique de K_2CO_3 et sous irradiation micro-ondes (300W.10 min) conduisant aux 2-aminothiazoles avec de rendement élevé [8].

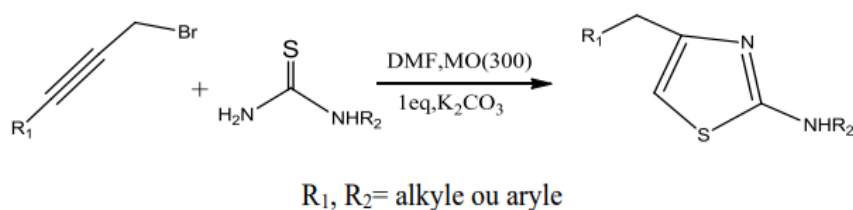


Schéma 04 : Synthèse de thiazolo selon la stratégie de thio-urée avec un alcynes.

III. Généralité sur les Benzimidazoles :

En 1859, Debus découvre le noyau imidazole en le faisant réagir avec de l'ammoniac [9].

Le N-ribosyldiméthyl est une forme naturelle de benzimidazole, un composant de la vitamine B12 qui joue un rôle essentiel dans la coordination avec la cobalamine [10].

Le benzimidazole est un composé organique hétérocyclique aromatique diazoté de formule $C_7H_6N_2$ et de couleur blanche. Il joue un rôle clé dans les activités biologiques, telles que les propriétés antimicrobiennes, antiulcéreuses, antihistaminiques, antifongiques, antioxydantes, anticancéreuses, anti-inflammatoires, antivirales et anti-inflammatoires.

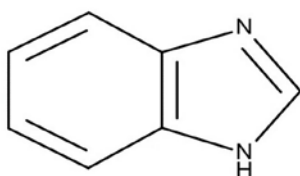


Figure 03 : la Structure de Benzimidazole

III.1. Méthodes de synthèse des Benzimidazoles :

On peut être obtenue le benzimidazole par la condensation de l'o-phénylènediamine 1 avec des aldéhydes nécessitant un réactif oxydant, ou par le couplage de l'o-phénylènediamine 1 avec des dérivés d'acides carboxyliques tels que les carboximides, les anhydrides, les lactones, les nitriles ou les ortho-esters [11].

III.1.1 Synthèse à partir de l'o-phénylènediamine et ses dérivés :

II.1.1.1. Sexton et al :

Il est la première décrite par Sexton et al, il est réalisé par la condensation de l'o-phénylènediamine pour la synthèse de 2-acétonylbenzimidazole, avec l'acétoacétate d'éthyle, dans le xylène, en présence une solution éthanolique et d'hydroxyde de potassium ou du carbonate de potassium, pour l'obtention de 2-acétonylbenzimidazole selon une cyclisation intramoléculaire [11].

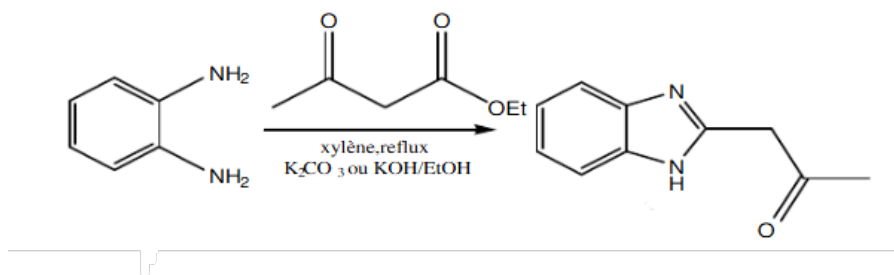


Schéma 05 : Synthèse Sexton.

III.1.1.2. Bhanage et al :

Par action de l'o-phénylènediamine sur l'urée dans le DMF ont obtenu la 1,3-dihydrobenzimidazol-2-one avec des conditions de température 150°C et pression 80 KPa, et lorsque cette réaction est effectuée sans solvant donc le rendement de produit diminue sensiblement [11].

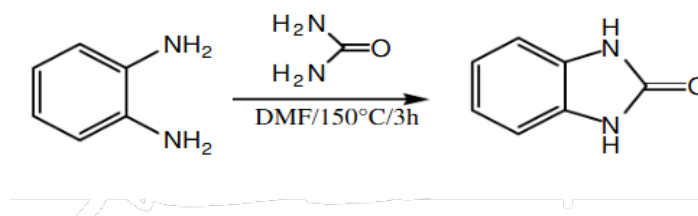


Schéma 06 : Synthèse de Bhanage.

III.1.1.3. Hartmann et al :

Action du phosgène avec l'o-phénylènediamine pour la synthèse de benzimidazol-2-one en présence d'un excès de phosgène dans un solvant organique comme le chloroforme, le benzène et le toluène [11].

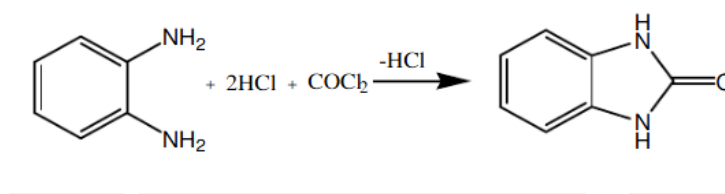


Schéma 07 : de Synthèse Hartmann.

III.1.1.4 Synthèse du 1,2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones :

Pour l'obtention des dérivés de 1,2,4-triazino[4,5-a] benzimidazol-1-one qui peuvent être facilement cyclés, en combinant des sels de diazonium avec le méthane 1,1-bis (1-éthoxycarbonylbenzimidazol-2-yl).[12].

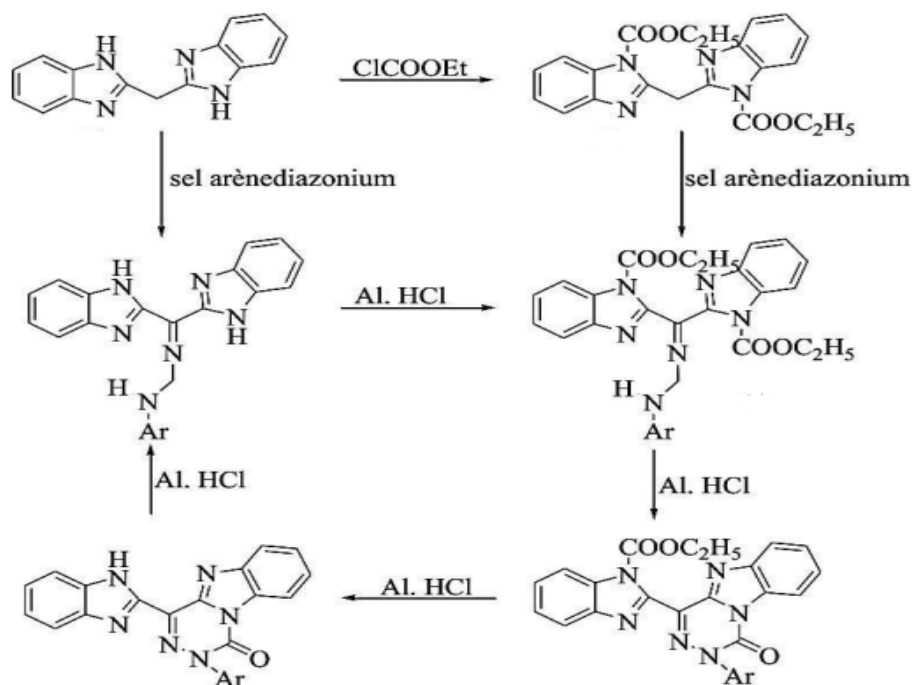


Schéma 08 : de Synthèse du 1,2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones.

IV. Généralité sur thiazolobenzimidazole :

Le thiazolobenzimidazole est un élément structural important utile dans le développement de molécules d'intérêt pharmacologique ou biologique, et est un nouveau chémotype doté d'une puissante activité anti-VIH-1 et peut constituer une sous-classe d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse avec une activité antirétrovirale améliorée.

IV.1. Méthode de synthèse des thiazolobenzimidazole :**IV.1.1. Synthèse de thiazolobenzimidazole à partir de thiazole :**

Iodure de méthyle réagit avec la N-(2-aminophényl) -thiazoline-2-thione en présence de l'acétone à la température ambiante pour donner quantitativement les iodures de thiazolium, et pour obtention de thiazolo[3,2-a] benzimidazole ont chauffés au reflux dans du méthanol pour donner des iodures de thiazolo[3,2-a] benzimidazolium qui ont été traités avec NaHCO₃ [13].

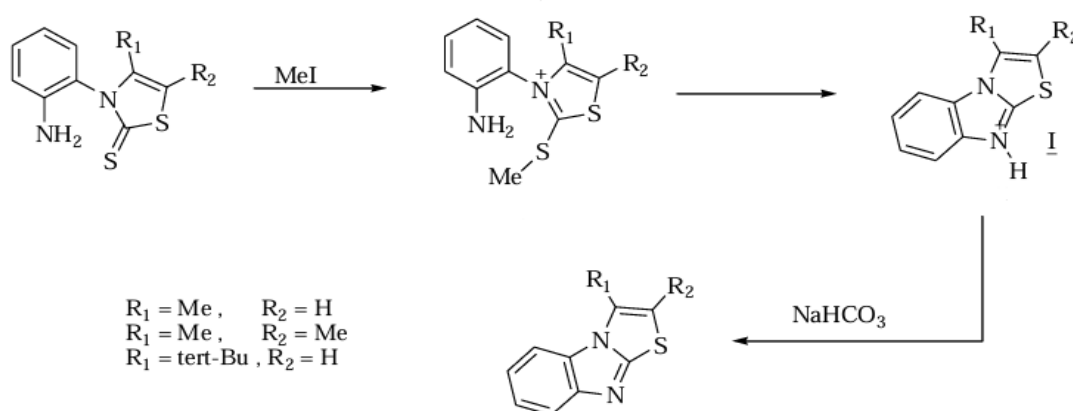


Schéma 09 : Synthèse de thiazolobenzimidazole à partir de thiazole.

IV.1.2. Synthèse de thiazolobenzimidazole à partir d'alkylbenzimidazoles :

Pour obtention des dérivés de 2,3-dihydrothiazolo[3,2-a] benzimidazole nous avons fait la cyclisation intermoléculaire dans du dichlorométhane avec des dérivés de 1-(diméthoxyéthyl) - 2-mercaptobenzimidazole par le diéther de trifluorure de bore [14].

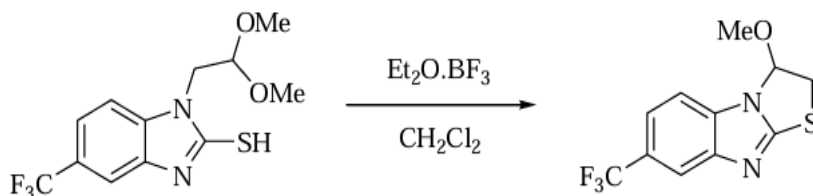


Schéma 10 : Synthèse de thiazolobenzimidazole à partir d'alkylbenzimidazoles.

IV.1.3. Synthèse de thiazolobenzimidazole à partir de mercaptobenzimidazole :

IV.1.3.1. Réaction avec le bromure de propargyle :

Pour obtention de 3-benzylthiazolo[3,2-a] benzimidazoles, on réagit le bromure de propargyle avec le 2-mercaptobenzimidazole dans l'éthanol au reflux en présence de NH_4OH pour donner le 2-propargylmercaptobenzimidazole. Le traitement de ce dernier dans du DMF avec de la triéthylamine et des halogénures en présence d'iodure de cuivre et de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium $[(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2]$ à température ambiante [15].

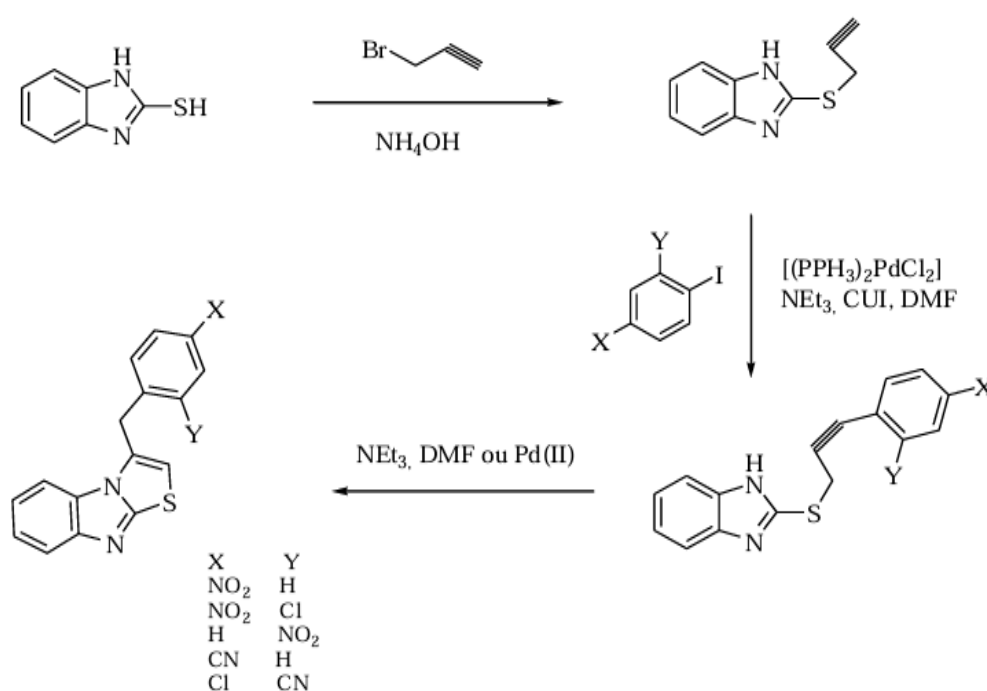


Schéma 11 : Synthèse du 3-benzylthiazolo[3,2-a] benzimidazole.

IV.1.3.2 Réaction avec les cétones :

Dans un mélange $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ bouillant en présence du 2-mercaptobenzimidazole avec les cétones on obtient des dérivés de la benzimidazolythioacétophénone qui par cyclisation en présence du [hydroxy(tosyloxy)iodo] benzène ou de l'acide polyphosphorique (PPA). Parallèlement le traitement des S-acétophénone benzimidazoles avec de l'anhydride acétique à température ambiante a donné les dérivés N-acétylés [16-17].

D'autre part, le chauffage de thioacétophénones dans Ac_2O /mélange de pyridine ou dans de l'anhydride acétique a donné le 2-aryloxy-3-méthylthiazolo[3,2-a] benzimidazole qui ont été obtenues indépendamment par reflux des dérivés N-acétylés dans Ac_2O [18].

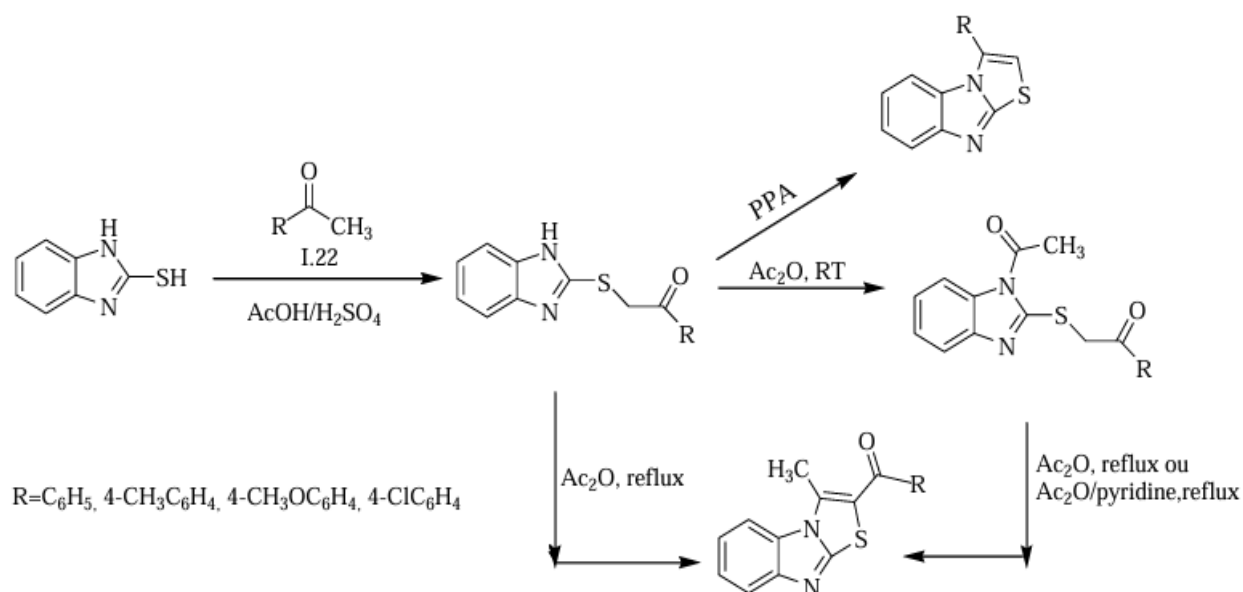


Schéma 12 : Synthèse des dérivés de 2-aryloxy-3-méthylthiazolo[3,2-a] benzimidazoles.

IV.1.3.3 Réaction avec de chlorures bis-hydrazoneyles :

La réaction des chlorures de bis-hydrazoneyle avec le 2-mercaptobenzimidazole donne le 2,3-(diaryl) hydrazono-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a] benzimidazoles, et l'oxydation de ce bis-hydrazone conduit à la formation du 2,3-diazothiazolo[3,2-a] benzimidazole. [19-20].

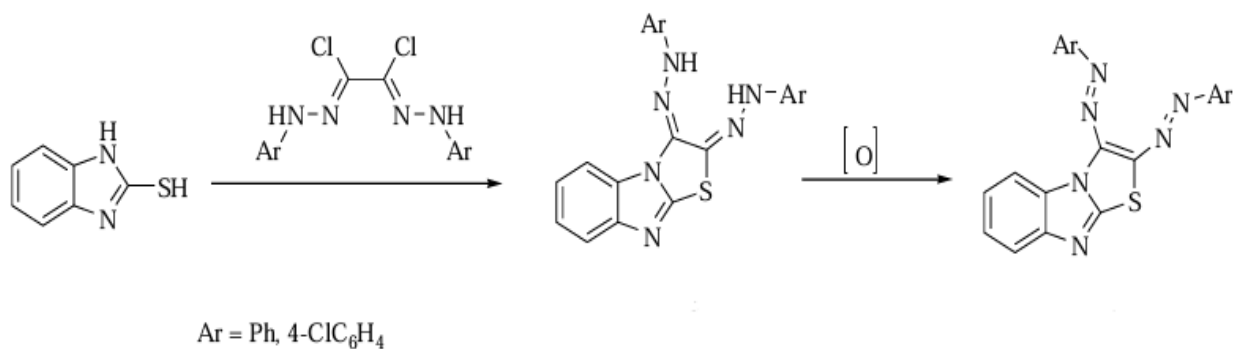


Schéma 13 : Synthèse de 2,3-diazothiazolo[3,2-a] benzimidazoles.

V. Généralité sur les Arylidène :

V.1. Méthode de synthèse des Arylidène :

V.1.1 Réaction de condensation avec le malononitrile :

Dans une réaction de one pot à trois composants à partir de thiazolone, malononitrile et des aldéhydes aromatiques on a obtenu les pyridines condensées [21].

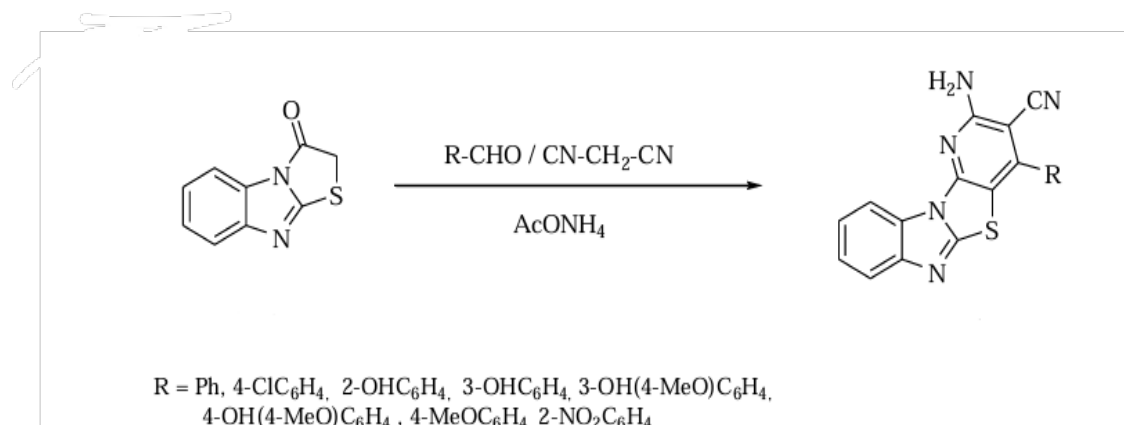


Schéma 14 : Synthèse des arylidènthiazolobenzimidazoles par le malononitrile.

V.1.2 Réaction de condensation avec la fonction amine :

Sarhan et coll, ont signalé la synthèse et les réactions de l'amino-3-thiazolo[3,2-a]benzimidazole-2-carbonitrile. La condensation de ce composé avec des aldéhydes aromatiques a obtenu les arylméthylidènes [22].

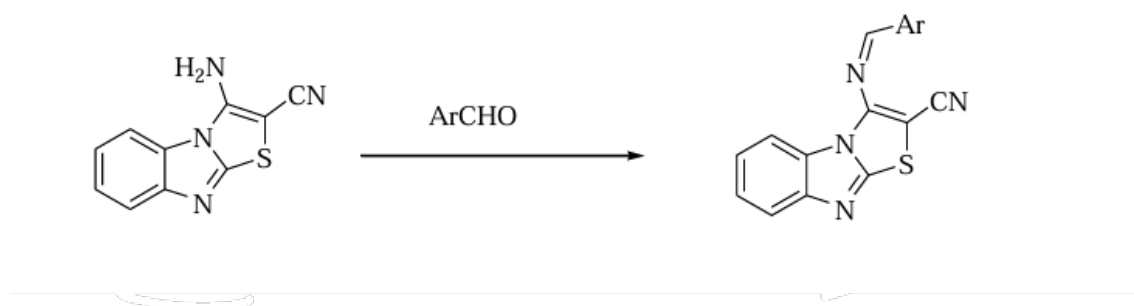


Schéma 15 : Synthèse des arylidènthiazolobenzimidazoles à partir de la fonction amine.

V.1.3. Réaction de condensation avec des amines secondaires

La réaction de Mannich du 3-méthylthiazolo[3,2-a] benzimidazole avec des amines secondaires et du paraformaldéhyde dans du HCl aqueux a donné les bases de Mannich correspondantes [23].

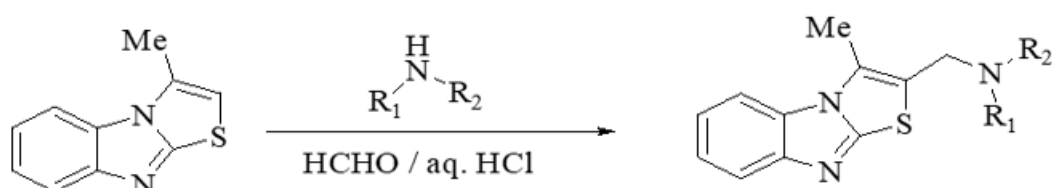


Schéma 16 : Synthèse des arylidènethiazolobenzimidazoles à partir des amines secondaires.

V.1.4. Réaction de condensation avec les esters propioliques :

Abe et coll, ont rapporté un réexamen de la réaction du 3-méthylthiazolo [3,2-a] benzimidazole avec des esters propioliques donnant le dérivé de produit de réarrangement thiazino[4,3a] – benzimidazole [24].

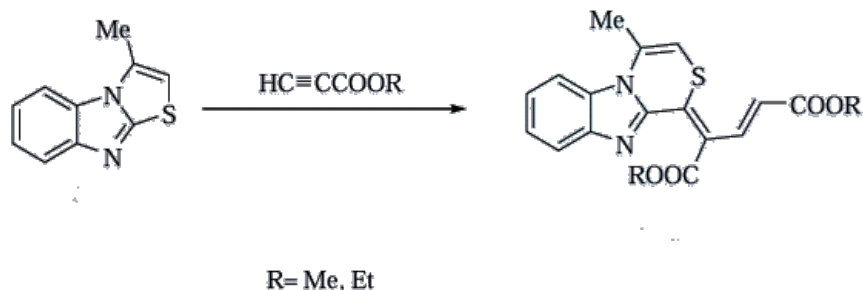


Schéma 17 : Synthèse des arylidènethiazolobenzimidazoles à partir des esters propioliques.

V.1.5. Réaction de condensation avec l'aldéhyde :

Le reflux des aldéhydes aromatiques avec thiazolo[3,2-a] benzimidazol-3(2H) -one dans des composés $AcOH/AcONa$ ou pyridine/dicyclohexylcarbodiimide, $EtOH$ /pipéridin donné E/Z 2- arylidènethiazolo [3,2- a] benzimidazol-3(2H) -ones [25-27].

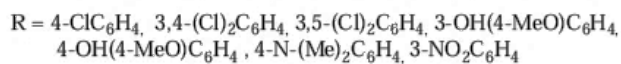
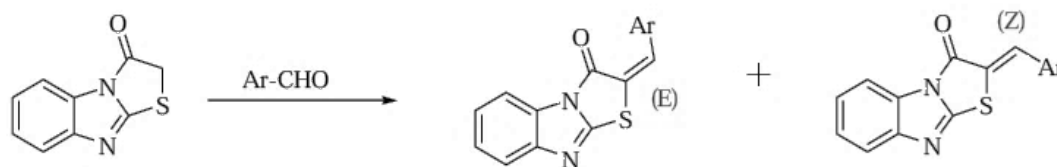


Schéma 18 : Synthèse arylidènthiazolobenzimidazole par voie classique.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes basés sur le rappel bibliographique des différents noyaux hétérocycliques qui compose le thiazolobenzimidazole à savoir le thiazole et le benzimidazole, Par ailleurs, les thiazoles et leurs dérivés sont des molécules employées comme précurseurs dans la synthèse des composés ayant diverses applications biologiques et thérapeutiques, En outre, certains dérivés du thiazolobenzimidazole sont également utilisés pour le traitement du cancer et des maladies osseuses.

Références

- [1] Siddiqui, N., Arshad, M. F., Ahsan, W., et Alam, M. S. Thiazoles : un aperçu précieux des avancées et des activités biologiques récentes. *Int J Pharm Sci Drug Res*, 2009, 1(3), 136-14.
- [2] Siddiqui et al. / Thiazoles : Un aperçu précieux des avancées récentes *IJPDR* octobre-décembre 2009, vol. 1, numéro 3 (136-143).
- [3] Bramley SE, Dupplin V, Goberdhan DG et Meakins GD. Synthèse de thiazoles de Hantzsch en conditions acides : modification de la régiosélectivité. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, 1987 ; 1 : 639-643.
- [4] Mishra, C. B., Kumari, S., & Tiwari, M. Thiazole : un hétérocycle prometteur pour le développement d'agents actifs puissants du SNC. *Revue européenne de chimie médicinale*, (2015), 92, 1-34.
- [5] w J.F. Edmunds, dans « Progrès en chimie hétérocyclique », Maienfisch, P., et Edmunds, A. J. ». Composés contenant des noyaux thiazole et isothiazole en protection des cultures. Dans « Progrès en chimie hétérocyclique », 2017, vol. 121, p. 35-88.
- [6] Cook, A. H., Heilbron, I., & Levy, A. L. 318. Études sur les azoles. Partie I. Une nouvelle voie d'accès aux 5-aminothiazoles. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1947, 1594-1598.
- [7] Li, J. J. (éd.). *Nommer les réactions en chimie hétérocyclique*, vol. 3, 2004, John Wiley & Sons.
- [8] Botta, M., Castagnolo, D., Pagano, M., et Bernardini, M. (Réaction d'alkylation-cyclisation Domino de bromures de propargyle avec des thiourées/thiopyrimidinones : une nouvelle synthèse facile de 2-aminothiazoles et de 5H-thiazolo [3, 2-a] pyrimidin-5-ones). *Synlett*, 2009(13), 2093-2096.
- [9] Sharmila, S., & Mahalakshmi, C. (2023). Étude Homo Lumo, Descripteurs De Réactivité Et Charges De Mulliken Du Dérivé D'imidazole
- [10] Walia, R., Hedaitullah, M., Naaz, S. F., Iqbal, K., & Lamba, H. S. (2011). Benzimidazole derivatives—an overview. *Int. J. Res. Pharm. Chem*, 1(3), 565-74.
- [11] Tandon, VK et Kumar, M. (2004). BF₃·Et₂O a favorisé la synthèse rapide et pratique en un seul pot de benzimidazoles 2-substitués et de 3, 1, 5-benzoxadiazépines. *Lettres tétraédres*, 45(21), 4185-4187.
- [12] Stýskala, J., Stýskalová, L., Slouka, J., & Hajdúch, M. (2008). Synthèse de dérivés de 2-aryl-4-(benzimidazol-2-yl) -1,2-dihydro [1, 2, 4] triazino- [4, 5-a] benzimidazol-1-one présentant une cytotoxicité préférentielle contre les lignées cellulaires carcinomateuses. *Revue européenne de chimie médicinale*, 43(3), 449-455.

- [13] Roussel, C. ; Andréoli, F. ; Romain, M. ; Christova, M. ; Vanthuyne, N. *Molécules* 2005, 10, 327-333.
- [14] Lee, K.J. ; Jeong, J.U. ; Choi, D.O. ; Kim, S.H. ; Kim, S. ; Park, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* 1991, 12, 360.
- [15] Heravi, M.M. ; Keivanloo, A. ; Rahimizadeh, M. ; Bakavoli, M. ; Ghassemzadeh, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5747–5749.
- [16] Kotovskaya, S.K. ; Perova, N.M. ; Baskakova, Z.M. ; Remanova, S.A. Charushin, V.N. ; Chupakhin, O.N. *J. Org. Chem.* 2001, 37, 564–569.
- [17] Barchéath, S.D.; Tawatao, R.I.; Corr, M.; Carson, D.A.; Cottam H.B. *J. Med.Chem.* 2005, 48, 6409–6422.
- [18] Sarhan, A.A.O.; El-Shereif, H.A.H.; Mahmoud, A.M. *A. Tetrahedron* 1996, 52, 10485–10496.
- [19] hawali, A.S.; Abdallah, M.A.; Zayed, M.E.M. *J. Chin. Chem. Soc.* 2002, 49, 1035–1040.
- [20] Dawood, K.M.; Raslan, M.A.; Farag, A.M. *Syn.Comm.* 2003, 33, 4079–4086.
- [21] Ketan, H.; Satyen, P.; Ashutosh, J.; Hansa, P. *Indian J. Het. Chem.* 2004, 13, 221–224.
- [22] Sarhan, A.A.O.; Al-Dhfyan, A.; Al-Mozaini, M.A.; Adra C.N.; Aboul-Fadl, T. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 2689–2694.
- [23] Pattanaik, J.M.; Pattanaik, M.; Bhatta, D. Synthesis of some new Mannich bases and their fungicidal activities. *Indian. J. Het. Chem.* 1998, 8, 75–76.
- [24] Abe, N.; Fujii, H.; Kakehi, A.; Shiro, M. *J. Chem. Res.* 1999, (S), 322–323.
- [25] Allanson, N.M. ; Leslie, B.W. ; Thomson, S. *Brit. U.K. Pat. Appl. GB* 2001, 2,376, 944. ; *Chem.Abstr.* 2003, 138, 55966t.
- [26] Bercin, E.; Usal, M.; Noyanalpan, N. *J. Fac. Pharm. Gazi. Univ.* 1993, 10, 143–151; *Chem. Abstr.* 1994, 121, 83176c.
- [27] Augustin, M.; Doelling, W.; Elias, D. *Chem.* 1989, 29, 206–207; *Chem. Abstr.* 1990, 112, 20939x.

CHAPITRE 02 :
PARTIE EXPERIMENTAL.

I. Introduction :

Les composés hétérocycles aromatiques prendront une place très importante dans les domaines biologiques et électroniques.

La présence du méthylène actif dans notre produit de départ 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione, confère à cette molécule un caractère nucléophile en milieu basique vis à vis des électrophiles.

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de la réactivité de notre produit de départ en transformée en dérivés arylidène-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione **3a-f** pour la synthèse de nouvelles séries hétérocycliques en raison de diverses applications biologiques.

II. Matériels et méthodes :

a- Balance électronique :

La balance électronique est un instrument de mesure parfait pour déterminer le poids des produits avec une précision de 10^{-4} g.

b- Plaque chauffante avec agitateur magnétique :

Cette plaque sert de source de chaleur pour chauffer divers récipients et leur contenu. Elle permet également d'assurer une bonne homogénéisation de la solution à l'agitation magnétique.

c- Etuve :

L'étuve utilisée pour sécher la verrerie nécessaire aux manipulations et sécher les produits.

d- Micropipette :

Une pipette à piston, aussi appelée pipette automatique, pipeteur automatique ou micropipette, est un système de pipetage de précision permettant de prélever et de transférer des volumes très faibles de liquide avec une grande précision.

e- Vortex :

Les vortex sont des agitateurs qui utilisent un mouvement de rotation pour créer un vortex (tourbillon) dans un liquide, permettant un mélange efficace des échantillons.

f- Banc Kofler :

Le banc Kofler est appelée aussi table chauffante de Kofler, est un appareil de mesure avec un gradient de température permettant d'estimer la température de fusion d'une matière.

g- Chromatographie sur couche mince (CCM) :

La chromatographie sur couche mince est une technique d'analyse qualitative. Elle est couramment utilisée pour séparer des composants dans un but d'analyse ou de purification. Cette technique a été réalisée sur des plaques de gel de silice (phase stationnaire) sur support aluminium F254 (0,25 mm) fabriquées par Merck, Allemagne.

Après élution dans le solvant approprié (phase mobile), les plaques sont visualisées par une lampe UV puis révélées par une solution de permanganate de potassium (KMnO₄) à 5 % et par l'iode (I₂).

La distance parcourue par le composé est mesurée à partir du niveau de déposition jusqu'au centre de la tâche, tandis que la distance parcourue par l'éluant est mesurée à partir du niveau de déposition de l'échantillon jusqu'au front de l'éluant, marqué à la fin de l'élution. Le R_f est un nombre sans unités qui varie entre 0 et 1 calculé à l'aide de la formule suivante :

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par la substance}}{\text{distance parcourue par l'éluant}}$$

h- UV-visible :

C'est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'ultraviolet (100 nm - 400 nm), du visible (400 nm - 750 nm) ou du proche infrarouge (750 nm - 1 400 nm). Elle a été enregistrée sur un spectromètre Optizen View 4.2 pour l'activité antioxydante.

i- Spectroscopie Infrarouge IR :

La spectroscopie infrarouge est une technique d'analyse utilisée pour identifier les groupes fonctionnels des molécules organiques. Elle recouvre une large gamme de techniques, la plus commune étant un type de spectroscopie d'absorption. Elle a été réalisée au niveau du CRAPC de Mostaganem (BRUKER).

III. Produits chimiques et solvants utilisés

Tableau 01 : Représente les noms des réactif utilisés :

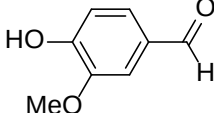
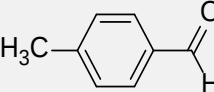
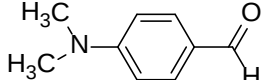
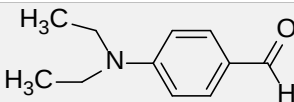
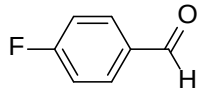
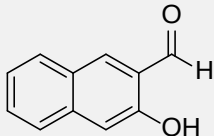
Noms des réactifs	Références	Structures des réactifs
3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione	1	
Vaniline	2a	
4-methylebenzaldehyde.	2b	
4-diméthylaminobenzaldehyde.	2c	
4-diéthyleaminobenzaldehyde.	2d	
4-fluorobenzaldéhyde.	2e	
2-hydroxy-1-naphtaldehyde.	2f	

Tableau 02 : Représente les solvants utilisés :

Acide acétique	CH ₃ COOH	Solvant (synthèse)
Diméthyle Sulfoxyde (DMSO)	(CH ₃) ₂ SO	Solvant (application antioxydant et antifongique)
Dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂	Recristallisation
Cyclohexane	C ₆ H ₁₂	Éluant
2,2-diphényl-1- picrylhydrazyl (DPPH)	C ₁₈ H ₁₂ N ₅ O ₆	Application antioxydant

Avant d'entamer cette étude nous allons donner un aperçu sur la synthèse de thiazolobenzimidazole.

1. Synthèse de la 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione :

La 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione **1**, est un tricycle qui donner par deux étapes :

La première étape est basée sur la synthèse de sel dithiocarbamate de triéthyleamine (DTC) selon la méthode générale [1]. Cette méthode consiste à faire réagir l'orthophénylène diamine, le bisulfure de carbone et la triéthylamine à basse température (0°C). Le sel DTC a été obtenu avec un rendement de 100 % et il a été utilisé après lavage à l'éther et séchage sans aucune purification.

Dans la deuxième étape, consiste à faire réagir le 2-aminophényle dithiocarbamate (DTC) et un α -halogéno carbonyle (d'acide chloroacétique ou le chloroacétate de sodium) avec un temps de reflux de la réaction entre trois et quatre heures. Après traitement le produit obtenu avec un rendement de 70 % est identifié par spectroscopie Infrarouge (IR), Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et par Diffraction de Rayon X (DRX).

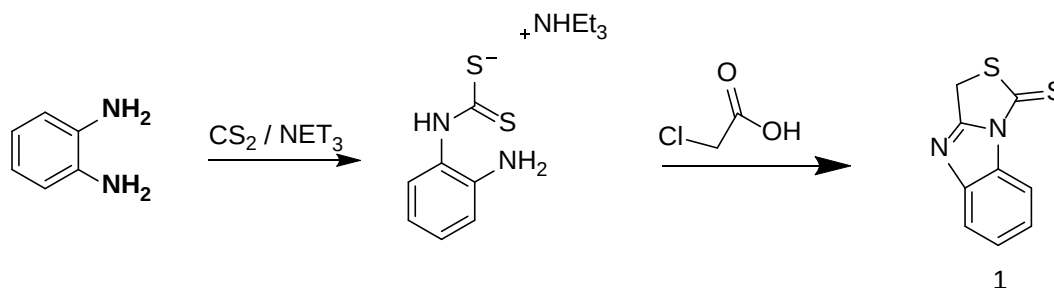


Schéma 01 : Schéma général de la synthèse 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione

1

2. Synthèse des 3-(arylidène)-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione :

Les arylidènes (**3a-f**) sont obtenu à partir de 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione **1** et d'une série d'aldéhydes aromatiques possédant des substituants électrodonneurs ou électroattracteurs et des groupements hydroxyles à caractère protique selon la réaction de condensation de **Knoevenagel** [2-4].

La synthèse se fait par réaction de condensation de l'aldéhyde aromatique au niveau du méthylène actif en position 3 de la 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione **1** (Schéma 02). Cette réaction se fait au reflux dans de l'acétate de sodium/acide acétique en présence de triéthylamine. Le temps de la réaction est variable d'une heure à quatre heures.

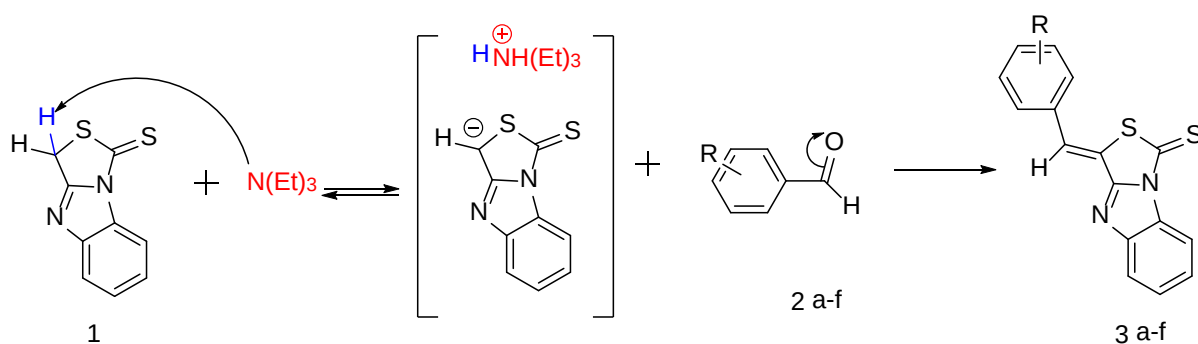
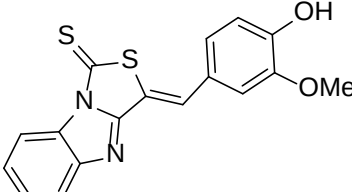
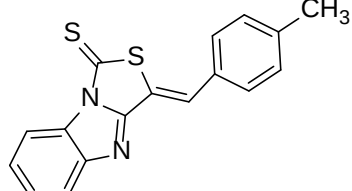
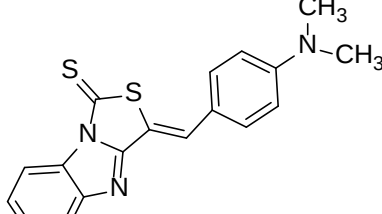
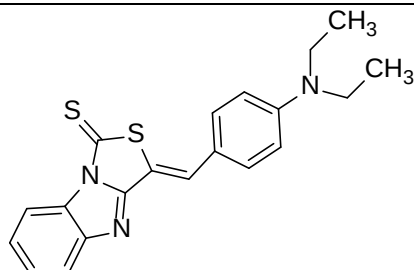
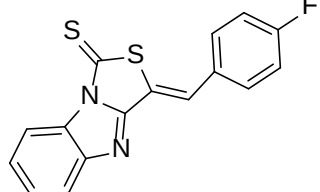
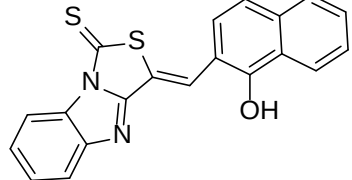


Schéma 02 : Mécanisme réactionnel pour l'obtention des arylidène-3H-benzo [4,5]imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione **3a-f**.

III.1. Caractérisations physiques :

Les propriétés physiques de tous les N-arylidène-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c]thiazole-1-thione **3a-f** synthétisés sont regroupées dans le tableau 03 :

Tableau 03 : Caractéristiques physiques des arylidènthiazolobenzimidazole **3a-f**.

Références	Structures produits finales	Temps (h)	Rf	Tf °C	Rdt (%)
3a		3	0.3	244	83
3b		3	0.7	225	94
3c		4	0.75	270	64
3d		3	0.8	245	75
3e		4	0.7	210	65
3f		3	0.5	>266	80

Les résultats obtenus dans le tableau 02 montrent que les 3-arylidène-benzo[4,5]imidazo[1,2-c]thiazole-1-thione **3a-f** sont obtenus avec d'excellents rendements après recristallisation dans le dichlorométhane.

Les structures des composés synthétisés **3a-f** ont été confirmées par spectroscopie IR.

III.2. Caractérisations structurales :

III.2.1. Spectroscopie Infra Rouge (IR) :

Les spectres IR de tous les composés obtenus sont réalisés dans le KBr. Nous donnons les bandes de vibration les plus caractéristiques :

- La première bande de vibration, située dans $3674\text{--}3386\text{ cm}^{-1}$ correspond à une liaison hydrogène.
- Les secondes bandes situées entre de $2984\text{--}1866\text{ cm}^{-1}$ sont attribués aux vibrations de valence de $\text{C}_{\text{sp}2}\text{--H}$ et $\text{C}_{\text{sp}3}\text{--H}$.
- Les pics situés dans l'intervalle $(1969\text{--}1690)$ et $(1266\text{--}1434)\text{ cm}^{-1}$ correspondent aux vibrations de valence de $\text{C}=\text{C}_{\text{aryl}}$ et $\text{C}=\text{N}$ respectivement.
- La bande caractéristique groupement thionyle $\text{C}=\text{S}$ est observée dans l'intervalle $1242\text{--}1108\text{ cm}^{-1}$.

Nous présentons un exemple de spectre IR de composé **3a** :

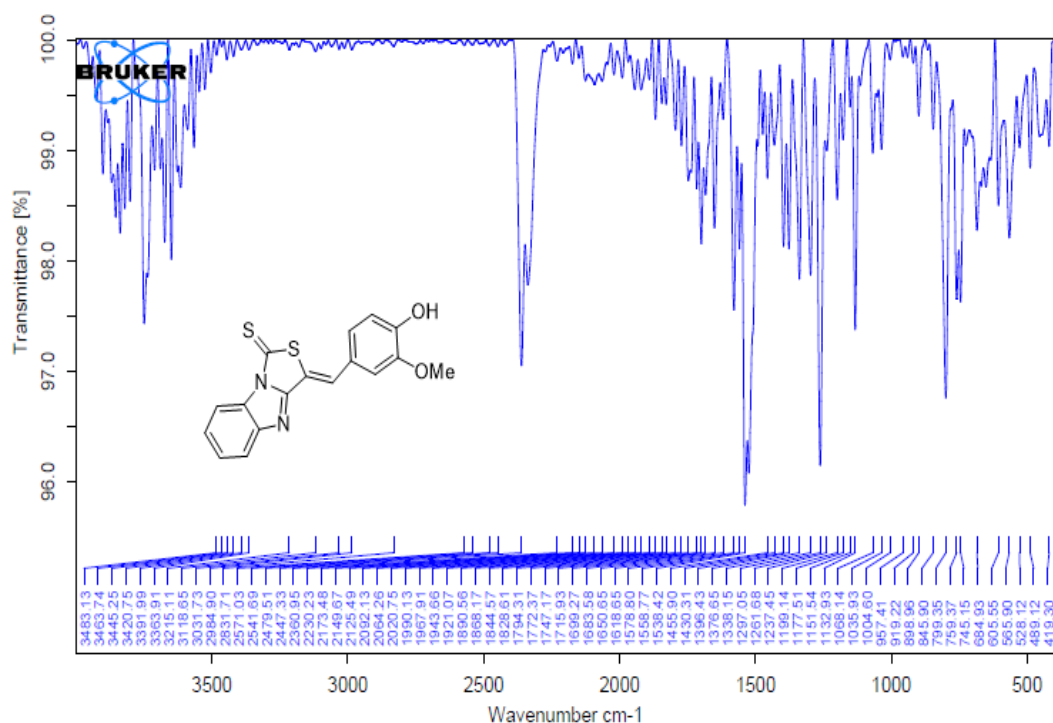
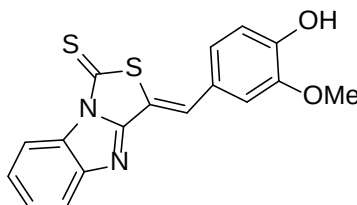


Figure 01 : Spectre IR de composé **3a**.

VI. Caractérisation des arylidènes 3a-f :

- **(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione (3a):**



- **Caractéristique physique :**

Masse molaire : 340,42 g/mol

Rendement : 83 % (solide orange)

Point de fusion : 244 °C

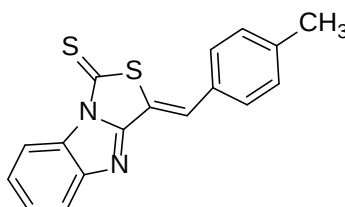
Rf : 0,3 ; dans éther de pétrole / acétate d'éthyle (7 / 3)

- **Données spectroscopiques :**

Spectroscopie Infra-Rouge :

(v): 3422 cm⁻¹ (-C₃-CH); 2984 cm⁻¹ (C-H_{arom.}); 2831 cm⁻¹ (C-H_{aliph.}); 1794 cm⁻¹ (C=C_{ary}); 1680 cm⁻¹ (OH); 1297 cm⁻¹ (C=N); 1177 cm⁻¹ (C=S).

- **(Z)-3-(4-methylbenzylidene)-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione (3b) :**



- **Caractéristique physique**

La masse molaire : 308,42 g/mol

Rendement : 94 (solide jaune).

Point de fusion : 225 °C.

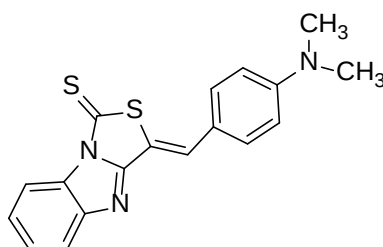
Rf : 0,7 : dans éther de pétrole / acétate d'éthyle (7 / 3)

- **Données spectroscopiques :**

Spectroscopie Infra-Rouge :

(v): 3525 cm^{-1} (-C3-CH); 1996 cm^{-1} (C-Harom); 1866 cm^{-1} ; (C-Haliph); 1797 cm^{-1} (C=C_{ary}); 1266 cm^{-1} (C=N); 1112 cm^{-1} (C=S).

➤ **(Z)-3-(4-(dimethylamino) benzylidene)-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione (3c):**



- **Caractéristique physique :**

La masse moléculaire : 337,46 g/mol

Rendement : 64 % (solide rouge brique)

Point de fusion : 270 °C

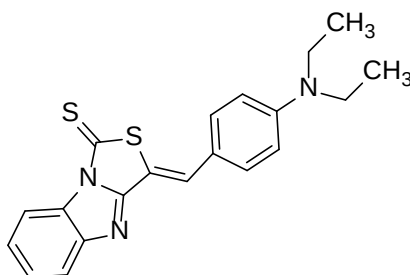
Rf : 0,75 ; dans éther de pétrole / acétate d'éthyle (7 / 3)

- **Données spectroscopiques :**

Spectroscopie Infra-Rouge :

(v): 3386 cm^{-1} (-C3-CH); 1908 cm^{-1} (C-Harom.); 1889 cm^{-1} (C-Haliph.); 1690 cm^{-1} (C=C_{ary}); 1340 cm^{-1} (C=N); 1108 cm^{-1} (C=S).

➤ **(Z)-3-(4-(diethylamino) benzylidene)-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione (3d) :**



- **Caractéristique physique :**

La masse molaire : 365 g/mol

Rendement : 75 % (solide vert)

Point de fusion : 245°C

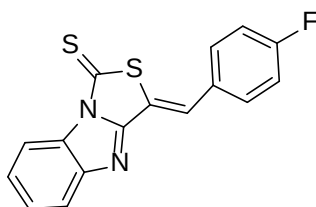
Rf : 0,8 : éther de pétrole /acétate d'éthyle (7/ 3)

- **Données spectroscopiques :**

Spectroscopie Infra-Rouge :

(v): 3674 cm⁻¹ (-C3-CH); 2894 cm⁻¹ (C-Harom.); 2795 cm⁻¹ (C-Haliph.); 1969 cm⁻¹ (C=C_{ary}); 1434 cm⁻¹ (C=N); 1242 cm⁻¹ (C=S).

➤ **(Z)-3-(4-fluorobenzylidene)-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione (3e):**



- **Caractéristique physique :**

La masse molaire : 312,38 g/mol

Rendement : 65 % (solide vert)

Point de fusion : 210 °C

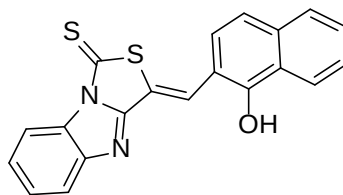
Rf : 0,7 : éther de pétrole /acétate d'éthyle (7/ 3)

- **Données spectroscopiques :**

Spectroscopie Infra-Rouge

(v): 3526 cm⁻¹ (-C3-CH); 1948 cm⁻¹ (C-Harom.); 1876 cm⁻¹ (C-Haliph.); 1803 cm⁻¹ (C=C_{ary}); 1321 cm⁻¹ (C=N); 1147 cm⁻¹ (C=S).

- **(Z)-3-(4-(diethylamino) benzylidene)-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c]thiazole-1-thione (3f):**



- **Caractéristique physique :**

La masse molaire : 360,38 g/mol

Rendement : 80 % (solide vert)

Point de fusion : >260°C

Rf : 0,5 : éther de pétrole /acétate d'éthyle (7/ 3)

- **Données spectroscopiques :**

Spectroscopie Infra-Rouge

(v): 3541 cm⁻¹ (-C3-CH); 1995 cm⁻¹ (C-Harom.); 1890 cm⁻¹ (C-Haliph.); 1845 cm⁻¹ (C=C_{ary}); 1747 cm⁻¹ (C-OH); 1341 cm⁻¹ (C=N); 1193 cm⁻¹ (C=S).

VII. Conclusion :

Dans ce chapitre, une série de six composés arylidène-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione **3a-f** a été synthétisée à partir de la 3H-benzo[4,5] imidazo[1,2-c]thiazole-1-thione **1** par condensation de **Knoevenagel** avec une série de l'aldéhyde aromatique. Ces composés hétérocycles obtenus avec un très bon rendement sont caractérisés par spectroscopie Infra-rouge IR.

References

- [1] Brown, F.C. 4-Thiazolidinones. Chem. Rev. 1961, 61 (5), 463-521.
- [1] Al-Rashood, K. A.; Abdel-Aziz, H.A. Molecules. 2010, 15, 3775-3815.
- [2] Pulici, M. ; Quartieri, F. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 2387-2391.
- [3] Srivastava, T., Gaikwad, A. K. ; Haq, W. ; Sinha, S.B. ; Katti, S. Arkivok. 2005. 120. 130.
- [4] Kasmi, M. ; Djafri, A. Hamelin, J. ; Paquin, L. ; Bazureau, J.P. ; Rahmouni, M. Synthetic Com. 2007, VIII, 28 41.

CHAPITRE 03 :
APPLICATION
ANTIOXYDANT

I. Introduction :

Activités antioxydantes est considérée comme la capacité à piéger les radicaux libres, par l'apport d'un atome d'hydrogène ou d'un électron et la stabilisation des espèces formées. Une molécule antioxydante est une espèce chimique réductrice à bas potentiel d'oxydation, comportant des éléments tels que des hydrogènes phénoliques, des cycles aromatiques et des liaisons multiples.

Le rôle antioxydants des composés bioactifs suscite un intérêt croissant dans la prévention et le traitement des maladies tous comme le cancer, elles sont également utilisées comme additifs dans les industries alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques [1].

II. Substances antioxydantes :

Les antioxydants les plus connus sont :

II.1. L'acide ascorbique (vitamine C) :

L'acide ascorbique (Vitamine C) est un anti-oxydant très connu d'une forme $C_6H_8O_6$ qui aide à lutter contre les radicaux libres, en trouve dans nombreux aliments qui sont : citron, poivron, orange, tomate, fraises et kiwi [2].

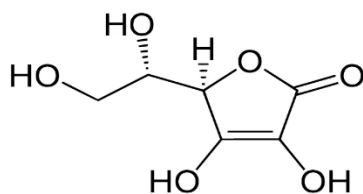


Figure 01 : Structure de vitamine C.

II.2 Le tocophérol (vitamine E) :

Tocophérol est un puissant anti-oxydant qui neutralise les radicaux libres, protégeant ainsi les membranes cellulaires de notre organisme du stress oxydatif ce terme regroupe différents dérivés de la vitamine E [3] qui appartient à la famille des tocophérols. Cette famille comprend 4 substances : l' α -tocophérol, qui est la vitamine E proprement dite, le β -tocophérol, le γ -tocophérol et le δ -tocophérol [4].

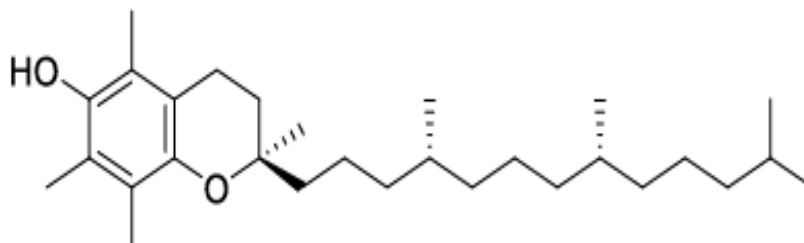


Figure 02 : Structure chimique du tocophérol (vitamine E).

II.3 Le gallate de propyle :

Le gallate de propyle (Figure 03) est une substance synthétique très importante qui est utilisée dans les industries pharmaceutique, cosmétique et alimentaire.

La synthèse de ce composé est basée sur le chlorure de thionyle par l'acylation soutenue, l'estérification de Fischer ou le DIC/DMAP à l'aide d'une gamme de catalyseurs homogènes et hétérogènes [5].

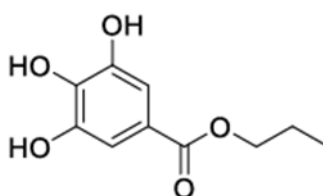


Figure 03 : Structure chimique du gallate de propyle.

II.4 Le β -carotène (provitamine A) :

Le β -carotène (figure 05) utilisé comme protecteur solaire qui se trouve dans les produits d'origine végétale avec une capacité antioxydante indépendante de l'activité de la provitamine A (Figure 04), le carotène est extrait à partir des carottes sous forme d'un cristal rouge rubis et les responsables de cette couleur sont les caroténoïdes [6].

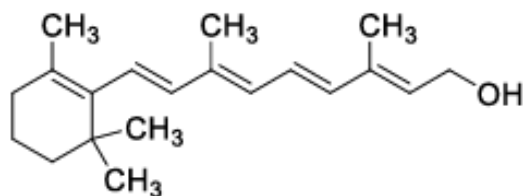


Figure 04 : Structure chimique de vitamine A.

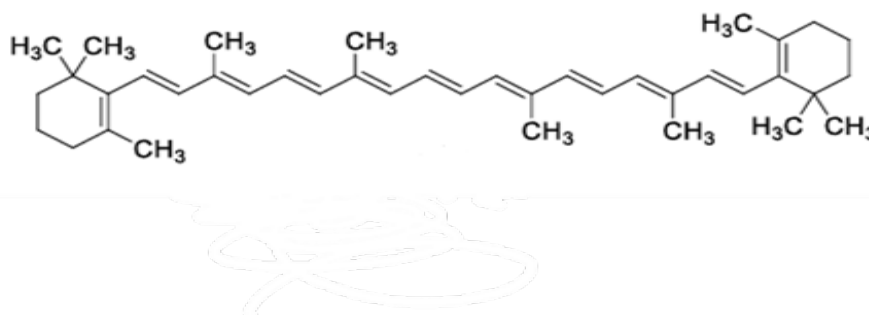


Figure 05 : Structure chimique du β -carotène.

II.5 L'astaxanthine :

Astaxanthine se trouve dans les fruits de mer et les poissons, les champignons et les algues vertes et à une capacité d'attaquer les espèces actives de l'oxygène 100 fois supérieure à celle de l' α -tocophérol, et 10 fois supérieure à celle de la tunaxanthine, de la lutéine et de la cathaxanthine [7].

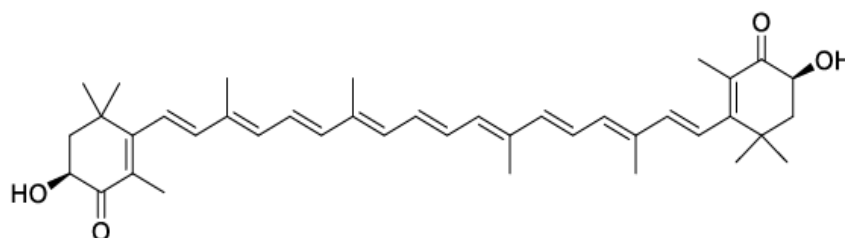


Figure 06 : Structure chimique d'astaxanthine.

III. Radical libre :

Les radicaux libres sont des atomes, ions ou molécules d'une forte énergie des ions hydroxyde, l'eau oxygénée et d'oxygène libérés lors des réactions biochimiques et avant d'être neutraliser, qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe d'électrons et provoquent des lésions sur tous les éléments qu'ils côtoient et les détruisent [8-9].

IV. Méthodes d'évaluation des propriétés antioxydantes :

Activité antioxydante est la capacité d'un composé à résister contre l'oxydation, il y a plusieurs méthodes qui sont disponibles in vitro et in vivo, comme : La réduction du fer par la méthode FRAP, la capacité antioxydante par le test ABTS, le piégeage du peroxyde d'hydrogène, la capacité antioxydante par réduction du cuivre CUPRAC [10].

IV.1. Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante par la méthode DPPH :

Le DPPH est un radical organique stable, coloré et centré sur l'azote de couleur violette et avec la présence des antioxydantes qui donnent d'atome H et réduisent le DPPH pour former du 1,1-diphényl-2-picrylhydrazine (DPPH-H) cette couleur disparaît et la couleur jaune apparaît. Cette réaction est de but d'éliminer tous les risques de dégradation thermique des molécules thermolabiles qui s'effectue à température ambiante. On utilise ce test car il est facile, non coûteux et rapide [11-12].

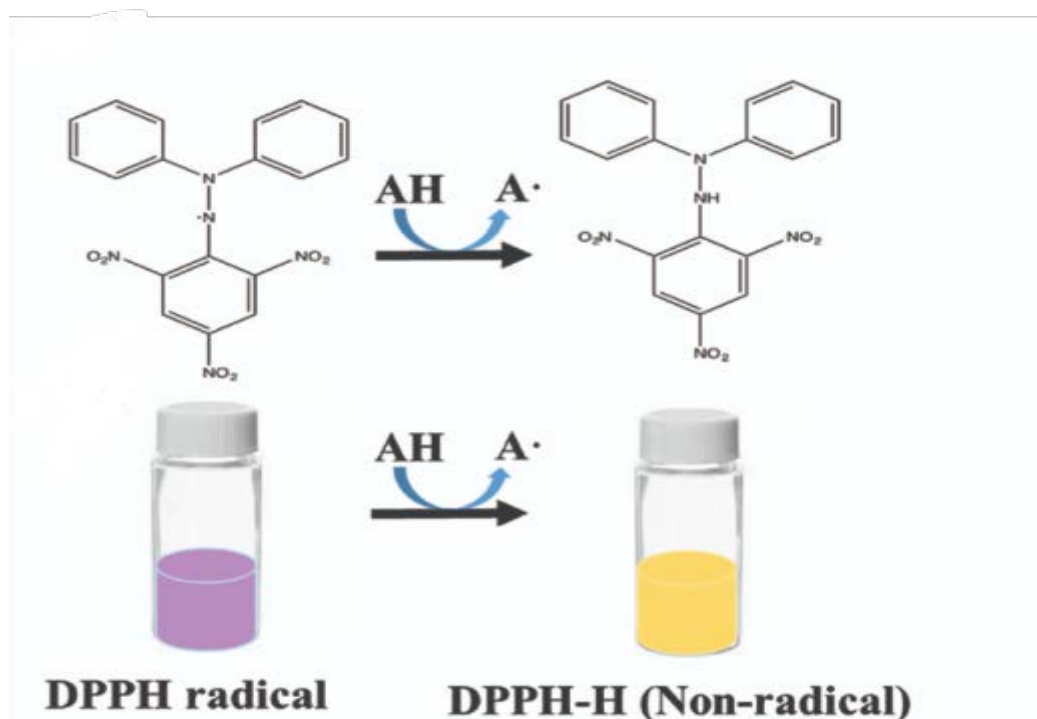


Figure 07 : Réaction d'un antioxydant avec le radical DPPH.

V. Partie Expérimentale

V. 1. Mode Opérateur

L'activité du balayage du radical DPPH a été mesurée selon le protocole décrit par Lopes-Lutz et al. (2008) [13].

V.1.1. Préparation Du DPPH

On prépare une solution de DPPH par dissoute de 2 mg en 50 ml du DMSO, l'absorbance A de cette solution est compris entre [0.7-1].

V.1.2. Préparation des échantillons

Prendre 2mg de notre produit et les dissoudre dans 2 ml de DMSO. Ensuite, préparer 8 tubes : ajouter à chacun 1ml de DMSO, puis ajouter 1ml de notre produit dans le premier tube et bien agiter, ensuite transfère 1 ml de de la solution du premier tube dans le deuxième, agiter, et ainsi de suite jusqu'au tube n° 08, en procédant à chaque fois de la même manière. Ajouter ensuite 2.5 ml de la solution DPPH dans chaque tube, bien agiter, puis laisser les tubes reposer 30 minutes dans un endroit sombre.

Après l'incubation à l'obscurité pendant 30 minutes, les produits ont été testées à une concentration de 1000 ppm, en utilisant l'UV-Visible à 517 nm pour définir le pourcentage d'inhibition (**PI%**) de chacune.

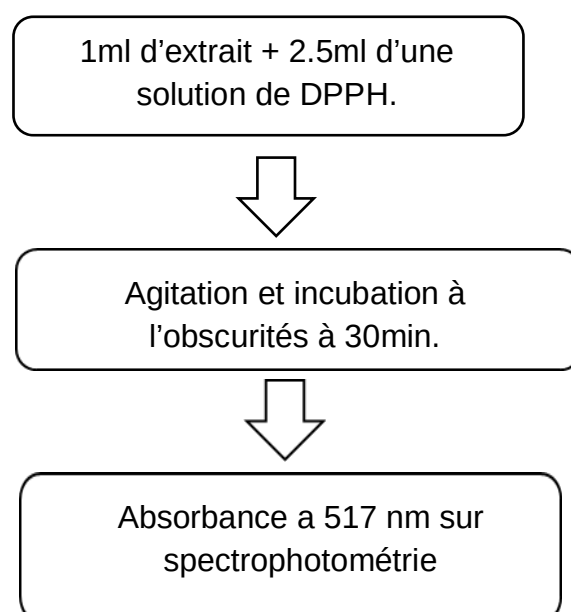


Figure 08 : Protocol de préparation de l'enchantions de test DPPH.

VI. Les résultats de notre expérience :

Les photos suivantes montrent le changement de couleur du violet vers le jaune Avant et après l'incubation des solutions.

VI.1. Composé 3a :

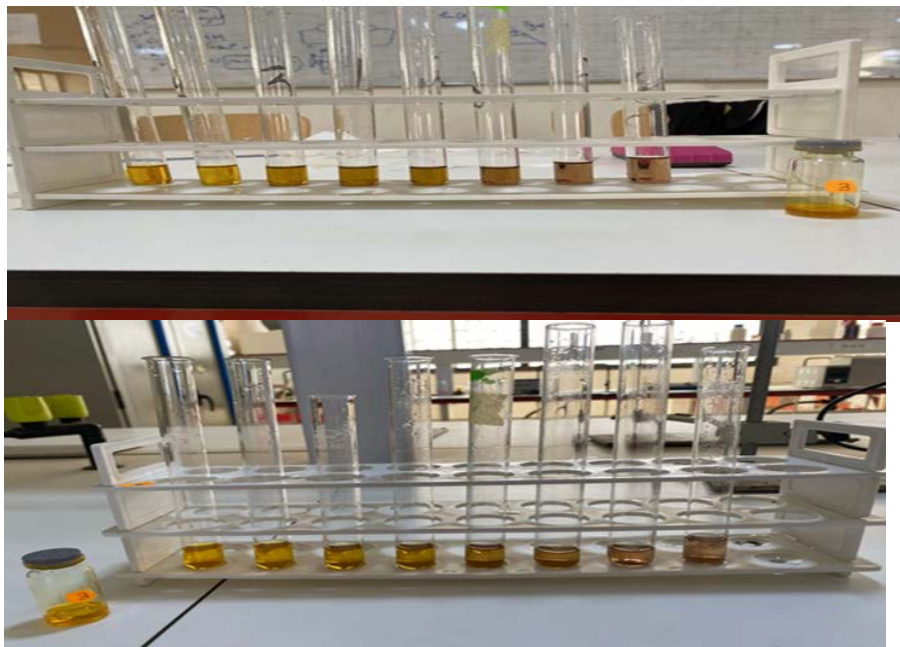


Figure 09 : Avant et après l'incubation du composé 3a.

VI.2. Composé 3c :

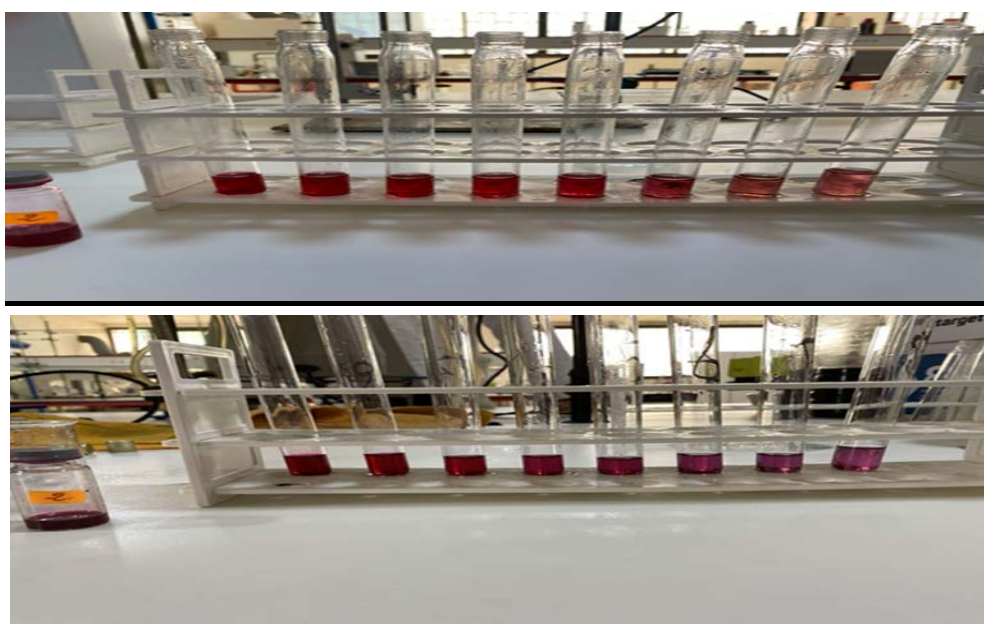


Figure 10 : Avant et après l'incubation du composé 3c.

VII. Pourcentage d'inhibition :

L'activité antioxydante liée à l'effet de piégeage du radical DPPH[•] est exprimée en pourcentage d'inhibition (PI%) à l'aide de la formule suivante :

$$PI\% = ((A_0 - A_1) / A_0) \times 100$$

A₀ : absorbance de solution contrôle DPPH.

A₁ : absorbance de l'échantillon.

VIII. Calcule IC₅₀ :

La valeur IC₅₀ est la concentration d'extrait qui assure la réduction de 50% du DPPH, déterminée graphiquement par la régression linéaire, pour chaque extrait à partir de la courbe du pourcentage de réduction en fonction de la concentration [14].

L'IC₅₀ est inversement lié à la capacité antioxydante d'un composé, car il exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50%. Plus la valeur d'IC₅₀ est basse, plus l'activité antioxydante d'un composé est élevée.

L'acide ascorbique utilisé comme référence a inhibé de 95.54 % le radical DPPH.

IX. Résultats et discussion :

Les résultats du pourcentage d'inhibition du Test de la réduction du DPPH par les produits tester sont illustrés dans le Tableau 01 et la Figure 11.

Tableau 01 : Résultat du test Antioxydant exprimant la concentration efficace 50% en µg/ml.

Les produits	PI %	IC ₅₀ (µg/ml)
3a	74.54	50.03
3b	62.37	12.54
3f	75.48	119.75
Acide ascorbique	95.54	2.85

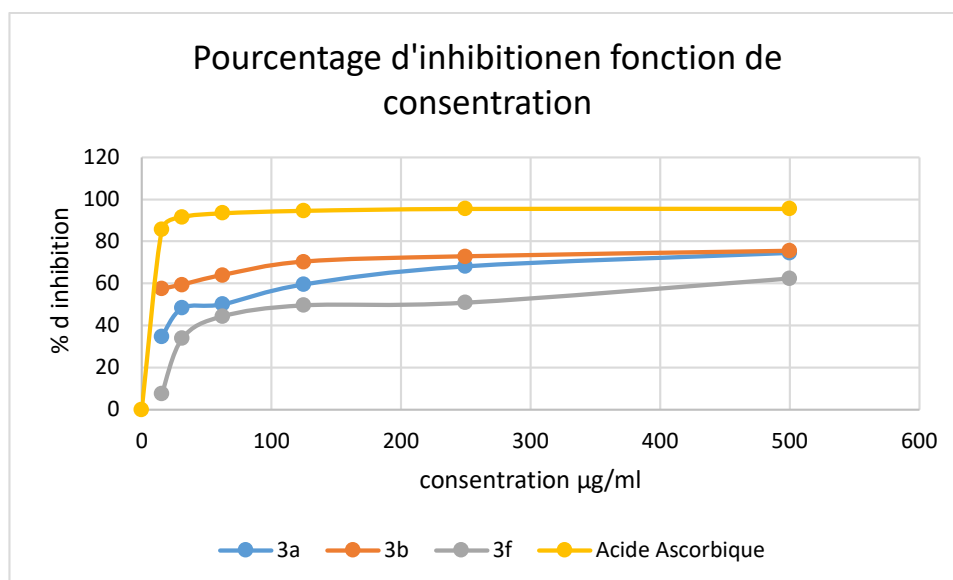


Figure 11 : Les pourcentages d'inhibition en fonction de la concentration des produits **3a**, **3b** et **3f** avec acide ascorbique.

D'après le Tableau 01 et la Figure 11, le pourcentage d'inhibition des produits varie entre 62.37% et 75.48 % pour une concentration de 500 µg/ml.

Les résultats d'activité antioxydante des produits testés à différentes concentrations décroissantes (500, 250, 125, 62,5, 31,5 µg/ml) et les valeurs de la IC₅₀ sont montrés dans la figure 12.

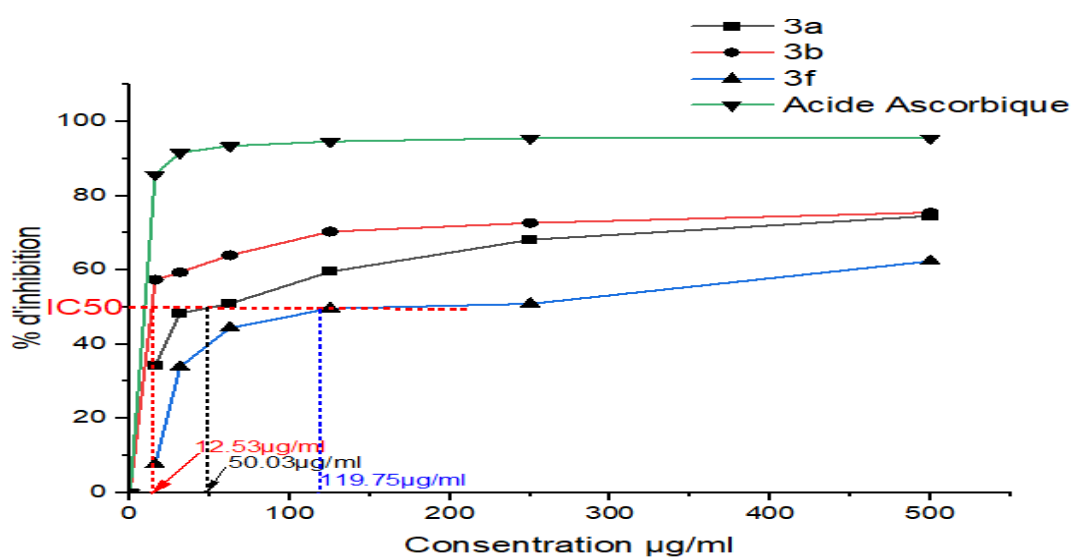


Figure 12 : Détermination des IC₅₀ des produits testés par extrapolation sur l'axe des concentrations (µg/ml).

Selon les résultats enregistrés, les extraits **3a** et **3f** sont dotés d'un pouvoir antioxydant modéré, leur IC50 respective est de 50.03 et 119.75 µg/ml mais relativement faible que celle d'acide ascorbique dont la valeur est de l'ordre de 2.85 µg/ml. L'extrait **3b** est plus actif proche de l'acide ascorbique. Ces molécules montrent leur capacité à céder l'hydrogène.

Par contre, les autres molécules **3c**, **3d** et **3e** montrent une diminution notable de l'absorbance à 517nm n'a été observée après 30 minutes d'incubation avec la solution de DPPH. Cela se traduit par un pourcentage d'inhibition proche de zéro, indiquant l'absence d'activité antioxydante, la concentration testée est peut-être insuffisante pour produire un effet détectable, ainsi, il est également possible que les produits testés n'agissent pas via le mécanisme de transfert d'hydrogène qui est celui mesuré par le test DPPH.

X. Conclusion :

Dans cette étude, les travaux ont été réalisés sur les propriétés antioxydantes par la méthode de DPPH pour les composés **3a**, **3b** et **3f** comportant des groupements méthyle et hydroxyle dans leurs structures possèdent le pouvoir de libérer des hydrogènes. Ainsi bien que le test DPPH soit une méthode couramment utilisée pour évaluer l'activité antioxydante, pour confirmer l'absence d'activité ou explorer d'autres mécanismes d'action, il serait pertinent de compléter cette étude par d'autres tests tels que ABTS, FRAP....

Références

- [1] Guermouche Y. et Chougrani A. Z. I. (2022). Étude des Activités Antioxydante, Antimicrobienne et Antifongique de Quelques Cycles Thiazoliques. Mémoire de Master en Génie Pharmaceutique. Université d'Oran des Sciences et de la Technologie Mohamed Boudiaf.
- [2] <https://www.cerballiance.fr>.
- [3] Käser H. (2011). Naturkosmetische Rohstoffe. Wirkung, Verarbeitung, kosmetischer Einsatz. Linz Freya Verlag. vol. 2.
- [4] Mohammed Saber Guiga. Vitamine E : métabolisme, rôle physiologique : intérêt et risques d'une supplémentation. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297885.
- [5] Nguyen V. H., Le M. N., Nguyen H. B., Ha K. O., Pham T. H. V., Nguyen T. H., Dao N. S. H., Nguyen V. G., Nguyen D. L., Trinh N. T. (2021). Propyl gallate. Molbank. 2021 (2): M1201. Doi: 10.3390/M1201.
- [6] Ribeiro B. D., Barreto D. W., Coelho M. A. Z. (2011). Technological aspects of β carotene production. Food and Bioprocess Technology. 4: 693-701. Doi: 10.1007/s11947-011-0545-3.
- [7] Brotosudarmo T. H. P., Limantara L., Setiyono E., Heriyanto. (2020). Structures of astaxanthin and their consequences for therapeutic application. International Journal of Food Science. 2020 (1): 2156582. Doi: 10.1155/2020/2156582.
- [8] Rostamizadeh S., Housaini S. G. (2004). Microwave assisted syntheses of 2, 5 disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles. Tetrahedron letters. 45 (47): 8753-8756. Doi: 10.1016/j.tetlet.2004.09.095.
- [9] Guermouche Y. et Chougrani A. Z. I. (2022). Étude des Activités Antioxydante, Antimicrobienne et Antifongique de Quelques Cycles Thiazoliques. Mémoire de Master en Génie Pharmaceutique. Université d'Oran des Sciences et de la Technologie Mohamed Boudiaf.
- [10] Bouhanika Z., et Boulasel K. (2020). Etude bibliographique autour des méthodes de synthèse des dérivés de la quinoléine et leurs intérêts biologiques : antioxydants et méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante. Thèse de Doctorat. Université de Jijel.
- [11] Nazir M., Abbasi M. A., Siddiqui S. Z., Khan K. M., Salar U., Shahid M., Khan F. A. (2018). New indole-based hybrid oxadiazole scaffolds with N-substituted acetamides: As potent anti-diabetic agents. Bioorganic chemistry. 81: 253-263. Doi: 10.1016/j.bioorg.2018.08.010.
- [12] Haddouchi F., Chaouche T. M., Halla N. (2016). Screening phytochimique, activités antioxydantes et pouvoir hémolytique de quatre plantes sahariennes d'Algérie. Phytothérapie. p. 1-9. Doi : 10.1007/s10298-016-1086-8.
- [13] European Scientific Journal April 2017 edition Vol.13, No.12 ISSN: 1857 – 7881 (Print) e - ISSN 1857- 7431.
- [14] Samarth R.M., Panawar M., Soni A., Kumar M., (2008). Evaluation of antioxidant and radical-scavenging activities of certain radioprotective plant extract, Food Chemistry, 106,868-873.

CHAPITRE 04
ACTIVITE
ANTIFONGIQUE

I. Introduction :

Les champignons sont des organismes eucaryotes unicellulaire ou pluricellulaire à mode de reproduction sexuée ou asexuée. Ce sont jouer un rôle très important dans un grand nombre d'écosystèmes, et prendront une grande partie dans les groupes d'organismes.

Quand les conditions environnementales deviennent défavorables les spores produites jouent un rôle dans la survie de l'organisme, mais peuvent avoir un rôle dans la dispersion des champignons. Ils ne peuvent pas faire de photosynthèse, et par absorption en libérant dans un premier temps des enzymes hydrolytiques dans le milieu extérieur c'est le mode de nutrition de type osmotrophe, Ces organismes sont dépourvus de chlorophylle et sont tous hétérotrophes (voir Figure 01) [1-2].



Figure 01 : Champignons sur les légumes.

II. Champignon microscopique :

Les champignons microscopiques sont très petits organismes, et sont généralement filamenteux et ramifiés, et ce sont font partie du royaume des champignons qui contient à environ 611000 espèces, avec une grande variété des tailles et des formes.

Les champignons ont des nombreuses utilisations qui régulent l'écosystème et même certains processus du corps humain (voir Figure 02) [3].

Champignons microscopiques les plus remarquables sont : *Candida Albicans*, *Alternaria alternata* et *Fusarium equiseti*.

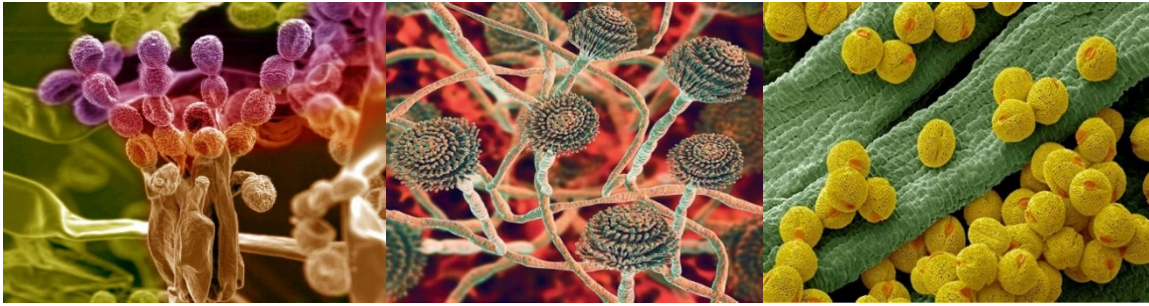


Figure 02 : Champignons microscopique.

III. Le genre *Fusarium equiseti* :

Le genre *Fusarium* sont énormément répandu dans la nature et vivant en saprophytes et sont très agressifs du sol qui provoque des flétrissements et des pourritures des racines de nombreuses espèces végétales [4], il y a plus de 70 espèces définies et bien décrites qui sont des champignons cosmopolites. Ce champignon peut être produire des toxines dangereuses qui contaminant les denrées alimentaires, qui provoque les maladies dans les animaux [5].

Fusarium se forme sur les plantes qui sont affaiblies par le stress ou vieillissantes, Impliqué dans la pourriture des fruites, donc ils sont causés des infections de nom fusarioses (voir Figure 04) [4].

III.1. Morphologien :

Dans les milieux Sabouraud ou milieu PDA (Potato Dextrose Agar) avec une température entre 22°C et 37°C en peuvent cultivés les espèces au genre *fusarium*, Les colonies présentent un aspect plat et une texture cotonneuse ou floconneuse et la couleur peut varier entre le rouge, le jaune, le brun, le rose, le blanc, le lilas, la crème ou le violet. Présence d'un pigment qui peut se diffuser dans la gélose (voir les Figures 03-04-05) [5].

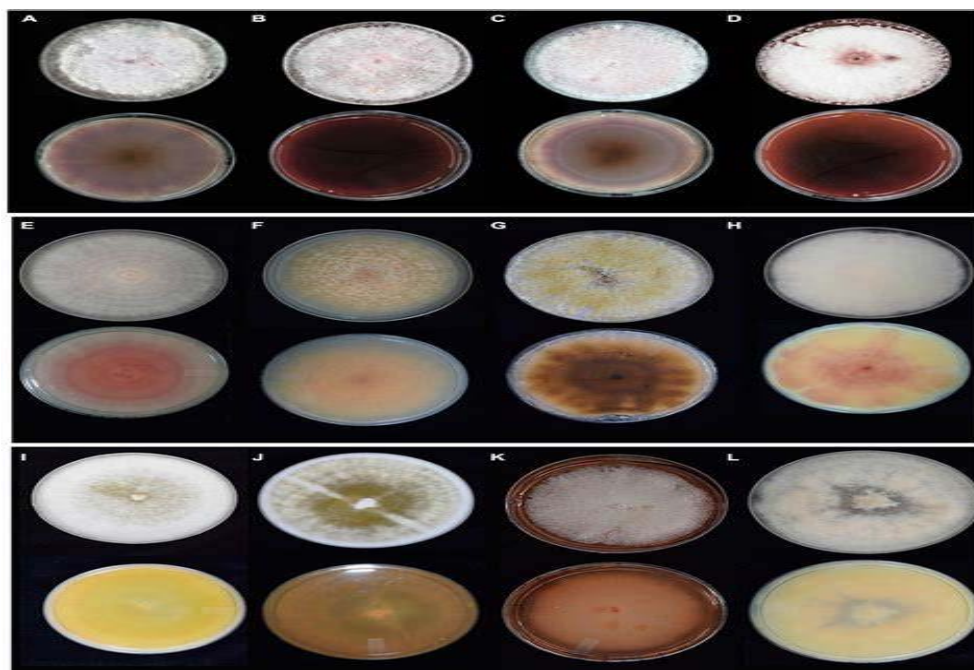


Figure 03 : Morphologie de colonies d'espèces de *Fusarium* sur milieu Potato Dextrose Agar.



Figure 04 : La forme du genre *Fusarium*.



Figure 05 : Effet du genre *Fusarium* sur les légumes.

IV. Le genre *Alternaria alternata* :

Le genre *Alternaria* appartient aux champignons à dissémination aérienne et sont d'un environ de 275 espèces qui ont des modes de vie à la fois saprophyte et parasite. Ils peuvent toucher les cultures sur les produits végétaux. Comme la tomate, la pomme, brocoli, la pomme de terre et la fraise (voir Figure 06) [6].

IV.1. Morphologie :

L'aspect macroscopique d'*Alternaria alternata* ressemblait à du velours et pouvait varier en couleur du brun gris au noir.



Figure 06 : Aspect macroscopique et microscopique d'*alternaria alternata*.



Figure 07 : Effet du genre *Alternaria* sur les végétaux.

V. *Candida Albicans* :

C'est une levure saprophyte qui ne prolifère que dans le corps humain. et joue un rôle bénéfique dans le traitement des sucres lors de la digestion.

Les *candida Albicans* provoque la maladie a des conditions différentes dans des zones ou le champignon, la vaginite, les infections vaginales à levures sur la peau et est logé dans la cavité buccale ou dans le tractus intestinal (voir Figure 08) [3].

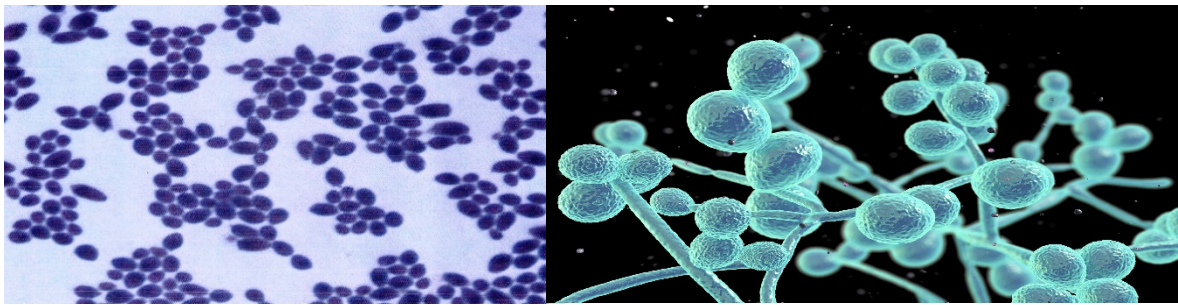


Figure 08 : La forme de *c Albicans*.

VI. Substance antifongique :

Le but d'utilisation des traitements antifongiques est pour curatif, et en utilisent pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois selon la réponse clinique. Et en prophylaxie primaire ou secondaire le traitement doit alors être poursuivi à vie, et surtaux les patients immunodéprimés. Dans le cadre empirique pour un patient restant fébrile avec un traitement antibiotique le traitement reste plusieurs jours après l'obtention de l'apyrexie et/ou jusqu'à restauration immunitaire [7].

Les d'antifongique disponibles sont :

- Les polyènes.
- Les triazolés.
- Les échinocandines.
- La flucytosine [8].

Les médicaments antifongiques utilisés pour traiter (voir Figure 09) :

- Les mycoses systémiques et profondes.

- Les infections opportunistes chez des sujets prédisposés (immunodépression sévère, diabétiques).
- Les mycoses superficielles (essentiellement à dermatophytes) [7].



Figure 09 : Les médicaments antifongiques.

VII. Partie Expérimentale :

VII.1. Mode opératoire de champignon *Fusarium* et *Alternaria* :

Pour détermination de l'activité antifongique des substances, Nous avons choisi la méthode de diffusion sur gélose.

Dans une zone stérile, des tubes à essais contenant 15ml de milieu PSA (Pseudomonas Selective Agar) sont autoclavés. Ensuite, on ajoute dans chaque boîte de pétri 100 μ L de solution contenant 1mg de produit dans 100 μ L de DMSO, et on utilise 100 μ L DMSO comme témoin négatif. Le milieu de culture est ensuite versé en surfusion au-dessus de la solution, mélangé, puis laissé à solidifier.

À partir de la périphérie d'une pré-culture mycélienne, des implants de 6 mm de diamètre sont prélevés à l'aide d'un emporte-pièce circulaire, puis déposés soigneusement à l'envers au centre de la boîte de pétri à l'aide d'une anse. Cette opération est répétée deux fois pour chaque test. Les boîtes sont ensuite étiquetées, scellées et incubées à 28°C pendant 7 jours.

VII.2. Calcul du taux d'inhibition de la croissance mycélienne :

On calcule le taux d'inhibition de la croissance mycélienne par mesurassions diamètre des différentes colonies de champignons après le temps d'incubation requis à l'aide d'un pied à coulisse en mm, puis résoudre l'équation [9-10].

$$I\% = \frac{Dt - Ds}{Dt} \times 100$$

I% : Taux d'inhibition de la croissance mycélienne.

Dt : Moyenne des deux diamètres perpendiculaires (mm) du champignon dans le milieu témoins.

Ds : Moyenne des deux diamètres perpendiculaires (mm) du champignon dans les milieux contenant les composés à tester.

Le taux d'inhibition de la croissance mycélienne est défini comme suite [11] :

- Taux d'inhibition proche de 0 % : le produit n'a pas d'effet antifongique significatif.
- Taux d'inhibition inférieur à 20% : le produit a un effet antifongique faible.
- Taux d'inhibition entre 20% et 75% : le produit a un effet antifongique modéré.
- Taux d'inhibition entre 50% et 50% : le produit présente une bonne activité antifongique.
- Taux d'inhibition supérieur à 75% : le produit est considéré comme très actif.

VII.3. Mode opératoire de champignon *Candida Albicans* :

Pour détermination de l'activité antifongique nous avons fait la méthode de diffusion sur disque selon les étapes suivantes (voir Figure 10) :

1. Préparation de la souche de *Candida Albicans* :

Réactiver la souche sur gélose Sabouraud (ou gélose PDA/PSA) et incuber à 28–37 °C pendant 24–48 h, après préparer une suspension fongique dans une solution saline stérile, ajustée à une densité standard, et laisser solidifier

2. Inoculation du champignon :

Étaler la suspension de *Candida Albicans* en surface de la gélose avec un écouvillon stérile.

3. Application du produit à tester.

4. Incubation : Incuber les boîtes à 28–37 °C pendant 24 à 48 heures.

5. Observation et mesure : Mesurer les zones d'inhibition autour des puits ou disques en mm.

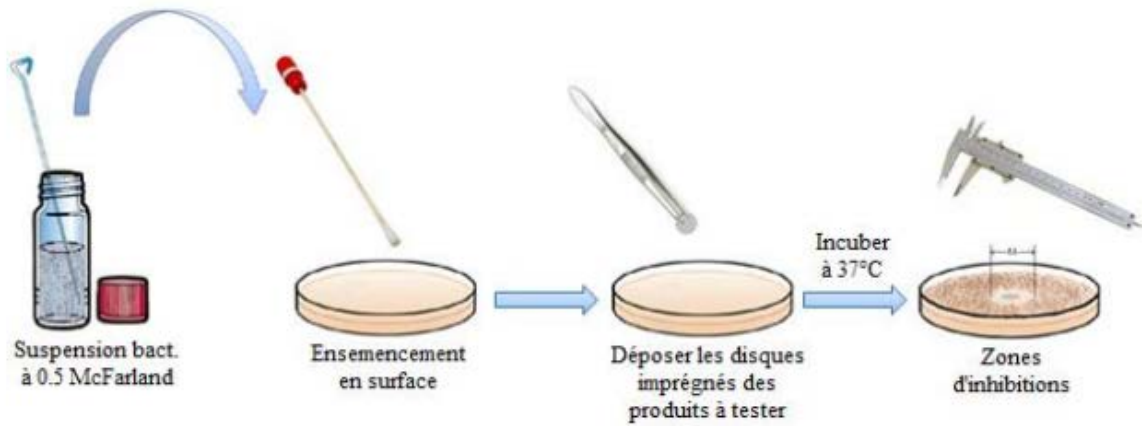


Figure 10 : Schéma de mode opératoire la méthode de diffusion sur disque

6. Les zones d'inhibition sont définies comme suit [9] :

- Le produit est actif pour un diamètre supérieur à 15 mm.
- Le produit est modérément actif pour un diamètre entre 8 et 15 mm.
- Le produit est inactif pour un diamètre inférieur à 8 mm.

VIII. Résultats et discussion :

VIII.1. Champignon *Fusarium* :

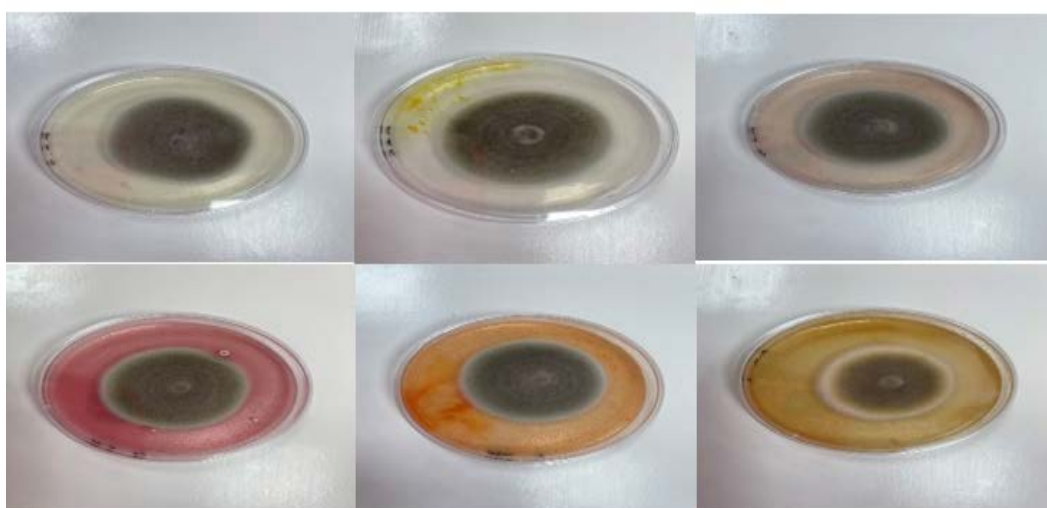
Tableau 01 : Taux d'inhibition de la croissance mycélienne sur *Fusarium* :

Les produits	Les résultats de I%	Commentaire
3a	46.66	Effet modéré.
3b	30	Effet modéré.
3c	33.33	Effet modéré.
3d	33.33	Effet modéré.
3e	36.36	Effet modéré.
3f	40	Effet modéré.



Figure 11 : Résultats de champignon *Fusarium*.**VIII.2. Champignon *Alternaria* :****Tableau 02** : Taux d'inhibition de la croissance mycélienne sur *Alternaria* :

Les produits	Les résultats de I%	Commentaire
3a	16.16	Effet faible.
3b	8.73	Effet faible.
3c	9.52	Effet faible.
3d	18.25	Effet faible.
3e	6.34	Effet faible.
3f	19.84	Effet faible.

**Figure 12** : Résultats de champignon *Alternaria*.

VIII.3. Champignon *Candida Albicans* :**Tableau 03** : Les zones d'inhibition sur *Candida Albicans* en mm :

Les produits	Les résultats (mm)	Commentaire
3a	8	Modérément actif
3b	/	/
3c	10	Modérément actif
3d	/	/
3e	/	/
3f	7	Inactif

**Figure 13** : Résultats de champignon *Candida Albicans*.

D'après les résultats obtenus, nous avons synthétisé les 3-arylidène-3H-benzo[4,5]imidazo[1,2-c]thiazole-1-thione **3a-f** qui ont été testés comme agent antifongique contre les souches *Alternaria*, *Fusarium* et *Candida Albicans*, et les diamètres de la zone d'inhibition sont donnés dans les tableaux présents. Les résultats de tous les arylidènes testés contre la souche *Fusarium* ont montré un effet modéré entre 30 et 46.66%. Ensuite, une faible activité antifongique par rapport au champignon *Alternaria* entre 6.34 et 19.84%.

De plus, les résultats ont clairement montré que les **3a** et **3c** présentaient une activité antifongique modérément actif contre *candida Albicans*, les autres produits ont montré qu'ils ne possèdent aucun effet inhibiteur contre *Candida Albicans*.

IX. Conclusion :

L'activité antifongique des 3- arylidène-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione **3a-f** ont été évaluées contre les souches *Alternaria*, *Fusarium* et *Candida Albicans*, Certains des composés ont présenté des résultats encourageants.

Références

- [1] Ghorri, S ; les champignons ; les microorganismes eucaryotes.
- [2] Mémoire Effet des cycles thiazoliques différemment substitués sur la croissance des champignons
- [3] Kavanagh, K. (2011). Champignons : Biologie et applications. Royaume-Uni : John Wiley & Sons.
- [4] Heit, S. (2015). Identification de Fusarium et Détection des mycotoxines associées par MALDI-TOF. Thèse D'Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie. P13-116.
- [5] C. H. Oh, H. W. Cho, D. Baek, and J. H. Cho, "Synthesis and antibacterial activity of 1 β -methyl-2-(5-substituted thiazole pyrrolidin-3-ylthio) carbapenem derivatives," European Journal of Medicinal Chemistry, 2002, vol. 37, pp. 743–754.
- [6] Logrieco, A. Moretti, A. Solfrizzo, M. 2009. Alternaria toxins and plant diseases: an overview of origin, occurrence and risks. World Mycotoxin Journal. 2 (2) : 129-140.
- [7] Dr Elodie Gautier-Veret, Grenoble. (2024). Antifongiques : Les points essentiels Collège National de Pharmacologie Médicale.
- [8] Hervé D. (2018). Indication des traitements antifongique (hors hématologie). Que montrent les données ? SFAR – Le Congrès.
- [9] Mahi F. I. (2023). Synthèse, Caractérisation et Activités Pharmacologiques des 1,3,4-oxadiazoles-5-thionyl Dérivés de Quelques Acides Hydroxylés et d'un cis-Clérodane Diterpénoïde Extrait de Cistus monspeliensis. Thèse de Doctorat en Sciences en Chimie Organique. Université d'Oran des Sciences et de la Technologie-Mohamed Boudiaf.
- [10] Daoudi S., Benaissa T., Adli D.E., Hamini-Kadar N. (2016). Synthesis and antimicrobial evaluation of symmetrical diquaternary ammonium salt bearing 1,3,4-oxadiazole rings moieties. Chemistry Journal of Moldova: General. 11 (1): 55-60. DOI :10.19261/cjm.2016.11(1).07.
- [11] Anees, M., Tronsmo, A., Edel-Hermann, V., Héraud, C., Steinberg, C., (2010). Characterization of field isolates of fusarium oxysporum suppressive to fusarium wilt of tomato. Plant Pathology, 59(5),769-778.

CONCLUSION
GENERALE

Conclusion générale

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux composés organiques à fortes délocalisations électroniques dont le squelette de base est le 3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione.

Avec la présence du groupement méthylène en position 3 du tricycle, groupement à protons labiles en milieu basique, les arylidènes ont été synthétisées selon la réaction de condensation de **Knoevenagel**.

Les 3-arylidène-3H-benzo[4,5]imidazo[1,2-c]thiazole-1-thione sont obtenue par condensation avec les aldéhydes aromatiques en milieu basique et avec de très bons rendements.

Nos arylidène synthétisés ont été identifiés par point de fusion, chromatographie sur couche mince CCM et la spectroscopie infrarouge IR).

Tous les composés 3-arylidène-3H-benzo [4,5] imidazo[1,2-c] thiazole-1-thione ont été évalués par les tests de force antioxydante utilisant la méthode DPPH ont montré des résultats modérés par rapport à l'acide ascorbique de référence.

L'activité antifongique des arylidènes synthétisés ont montré des activités intéressantes pour la souches *Fusarium*, et un effet faible sur les souches *Alternaria* et *c.Albicans*.

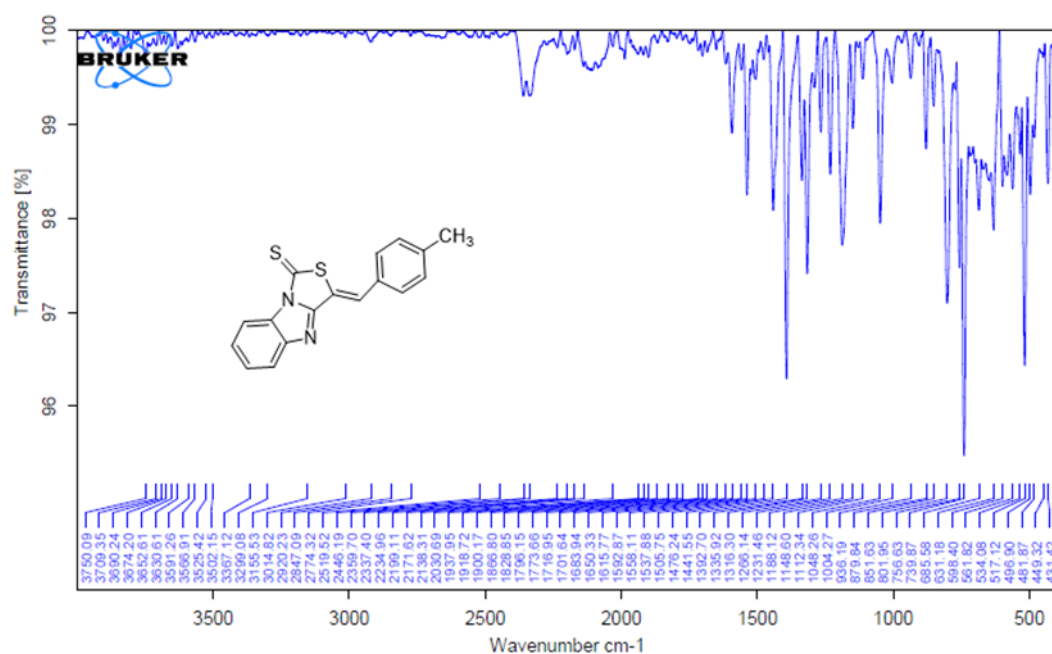
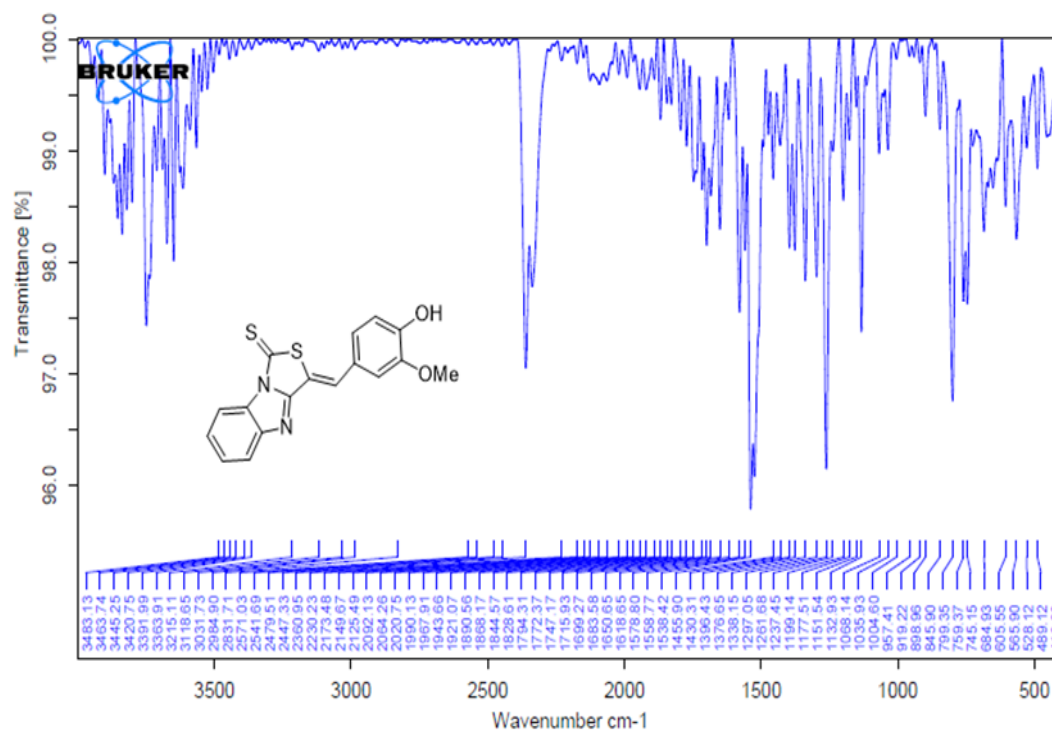
Perspective :

Ce travail prévoit un bon nombre de perspectives.

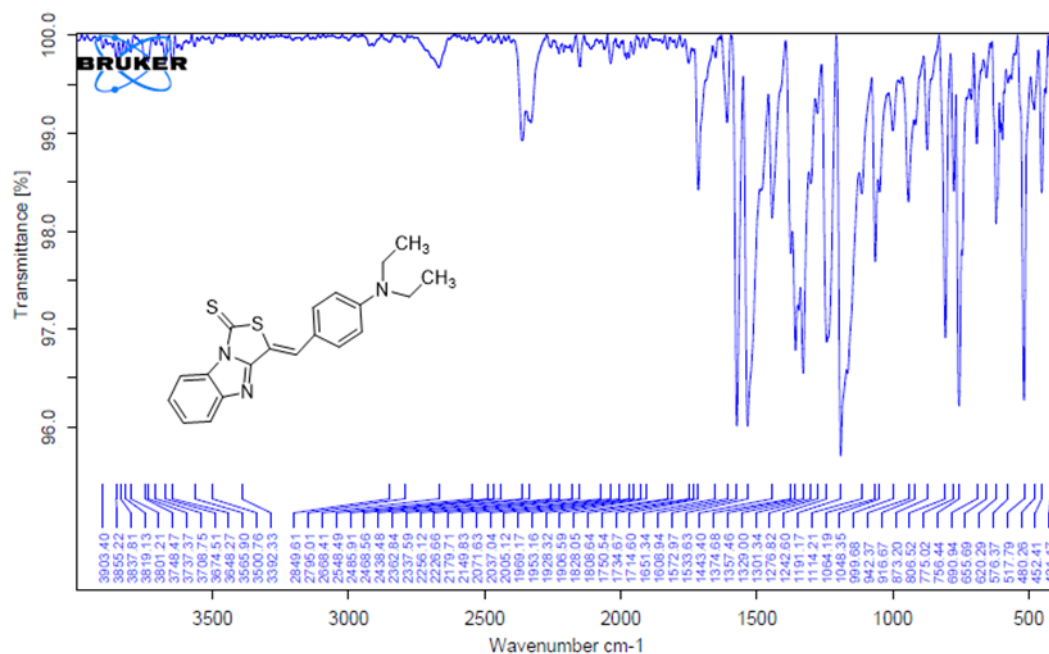
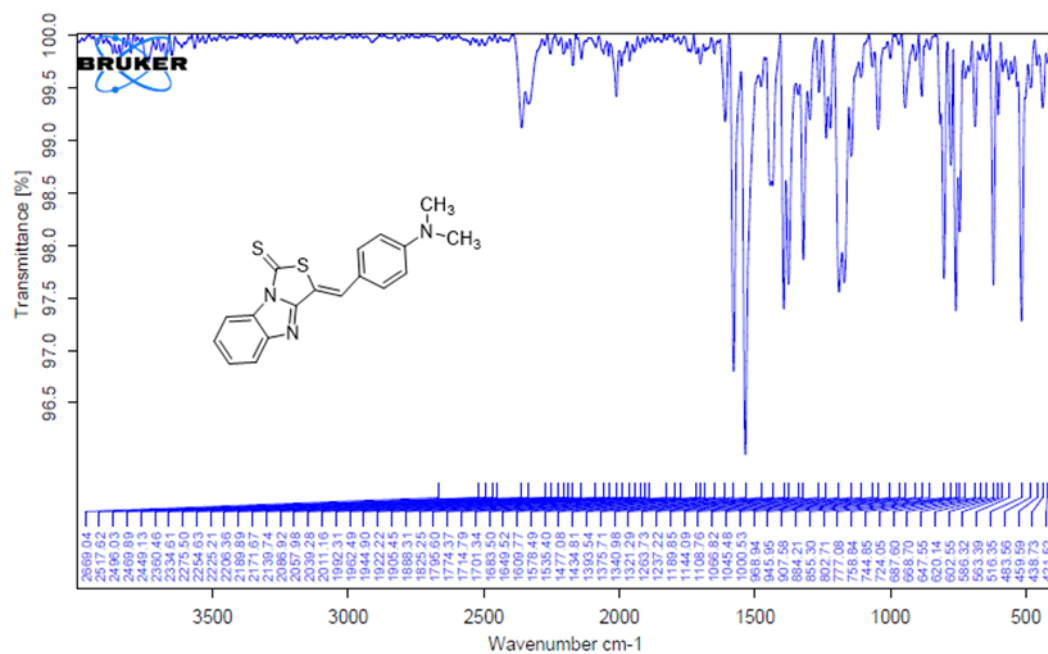
- D'après cette étude, les différentes évaluations biologiques en particulier antifongiques réalisées sur ces composés, des résultats prometteurs obtenus ouvrent de nombreuses perspectives.
- En plus, les arylidènes synthétisées présentant une forte délocalisation électronique, ouvrent la voie sur des travaux dans le domaine électronique tels que du photovoltaïque et de l'optique non linéaire

ANNEXE.

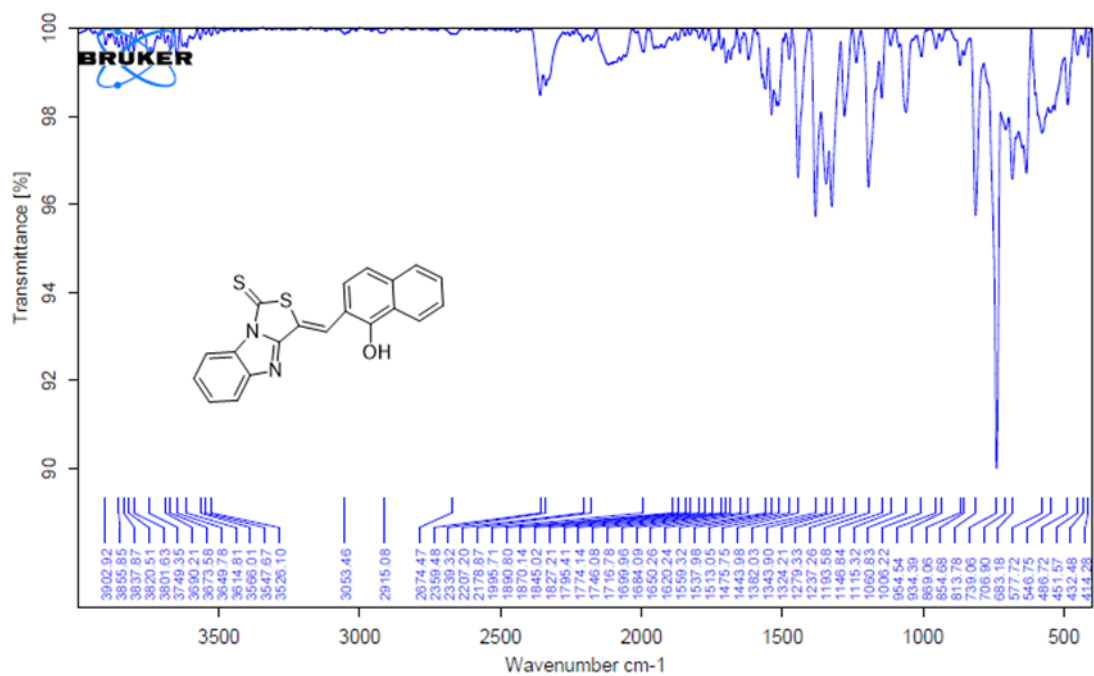
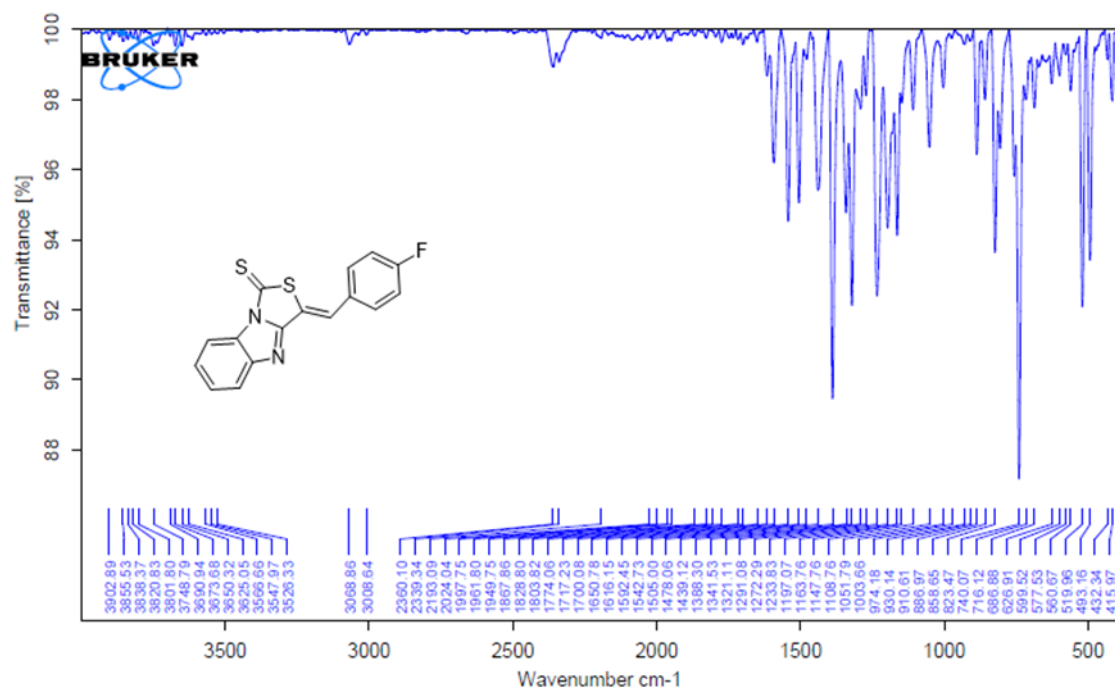
ANNEXE.



ANNEXE.



ANNEXE.



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس - مستغانم -

كلية العلوم الدقيقة والإعلام الآلي

تصريح شرقي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه.

الطالب (ة): بوتحي أحمد رقم التسجيل الجامعي: 20203702859

الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 1188954811 والصادرة بتاريخ: 2019.01.16

عن مستغانم

المسجل بكلية العلوم الدقيقة والإعلام الآلي / قسم

شعبة علوم الإعلام الآلي / التخصص علوم تطبيقية

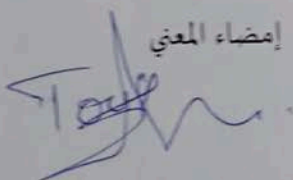
والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان:

les oxydants thiobenzimidazole et leur application biologique

أصرح بشرقي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية والنزاهة الأكاديمية المطلوبة في إنجاز البحث ، وأنحمل المسؤولية الشخصية عن كل المحتوى المتضمن في البحث المذكور أعلاه .

التاريخ: 18/06/2025

إمضاء المعني



* ملحق القرار الوزاري رقم 933 المؤرخ في 28 جويلية 2016 الذي يحدد القواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس-مستغانم-

كلية العلوم الدقيقة والإعلام الآلي

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،

الطالب(ة): بن كوداغ إكرام رقم التسجيل الجامعي: 202037028761

الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم 110030963006140005 والصادرة بتاريخ: 2022/09/22

عن مستغانم

المسجل بكلية العلوم الدقيقة والإعلام الآلي / قسم علوم المواد

شعبة الكيمياء / التخصص الكيمياء التطبيقية

والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان:

La synthèse des arylidènes-thiazolobenzimidazoles et les applications biologiques

أصرح بشرفي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية والنزاهة الأكاديمية

المطلوبة في إنجاز البحث ، وأتحمل المسؤولية الشخصية عن كل المحتوى المتضمن في البحث المذكور أعلاه .

التاريخ: 2022/09/22

إمضاء المعني

Ben

* ملحق القرار الوزاري رقم 933 المؤرخ في 28 جويلية 2016 الذي يحدد القواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.