



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

**UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID -
TLEMCCEN**

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE
CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité: Chimie Organique

Par

Mlle. Ziane Safaa Nour el Houda

**Synthèse des mixtes hétérocycles à partir de mono-alkyle
téréphtalate**

*Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO)
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

Soutenu publiquement le 19 Octobre 2020 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr Datoussaid Yazid	MCB	ESSA-Tlemcen	Encadreur
Mr Mostefa-Kara Bachir	Pr	Université de Tlemcen	Président
Mr Benabdallah Mohamed	MCB	Université de Tlemcen	Examineur
M kibou Zahira	MCB	Centre Universitaire d'Ain T'émouchent	Examineur

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes très chers parents, avec tous mes sentiments de respect, d'amour et de gratitude qui ont tout fait afin de me voir ce que je suis ; pour leur soutien, encouragement, amour et tendresse. MERCI INFINIMENT

A mes très chères frères : Mohammed Liwae el dinne, Ismail, Ibrahim et Zakaria

A mes très chers grands-parents pour ses prières qui m'ont accompagnée le long de mon parcours.

A tous mes ami(e)s sans exceptions

A toute ma famille

A tous ceux qui me sont chers

A mon encadreur monsieur : Datoussaid Yazid

Merci

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) de l'université Abou Baker Belkaïd, Tlemcen.

En premier lieu, J'adresse mes remerciements les plus respectueux à mon encadrant **Mr Datoussaid Yazid**, maitre de conférences à l'université de Tlemcen pour l'aide qu'il a fournie, les connaissances qu'il a sues me transmettre et pour m'avoir guidé tout au long de ce travail. Je le remercie également pour sa disponibilité et la qualité de ses conseils.

Je commence tout d'abord à adresse mes plus vifs remerciements à Mr le professeur **Choukchou-BrahamNourreddin**, pour ses encouragements, sa bonne humeur et pour m'avoir accueillie dans le laboratoire de catalyse et synthèse organique.

Je remercie **Mr C.Ziani-Cherif**, professeur à l'université de Tlemcen, et ex responsable du master de m'avoir accueilli dans son master chimie organique, ainsi que tous les enseignants qui ont assurés ma formation notamment **H.Ziani-cherif, N-Merad**.

Mes profonds remerciements à Mr le professeur **B.Mostefa-Kara**, qui m'a inspirée, guidée au fil des deux années de master ainsi que pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Mes vifs remerciements à **Mr M.Benabdallah**, pour son soutien durant mes années de formation en master, ses conseils et ses encouragements, ainsi que pour sa présence dans le jury.

Je tiens à remercier **M kibou Zahira**, pour sa présence dans le jury.

Je tiens aussi à remercier **Mr Bensid Okacha** professeur à l'université de Tlemcen, pour leur aide a assuré ma formation de master, leurs conseils et leurs encouragements.

Un grand merci à Mlle **F.Mokri**, pour m'avoir aidé à réaliser les analyses IR .

Je remercie le doctorant Mlle **S.H.Missoum**, pour l'aide et le soutien qu'elle m'a apportés durant mon travail, ainsi que pour le temps qu'il était consacré.

J'adresse mes sincères remerciements à tous mes camarades de promotion pour leurs encouragements, pour le temps d'humour qu'on a passé ensemble durant le master.

Que tous les membres du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique trouvent mes profonds remerciements.

Sommaire

ABREVIATIONS	00
INTRODUCTION GENERALE	01
PRESENTATION DE SUJET	02
CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
Introduction	03
I. L'acide téréphtalique	03
1. Propriétés chimiques et physiques de l'acide téréphtalique	03
2. Préparation de l'acide téréphtalique à partir de p-xylène	04
3. L'utilisation de l'acide téréphtalique	04
4. Toxicologie et professionnelle santé pour l'acide téréphtalique	04
5. La réactivité de l'acide Téréphtalique	05
a) Réaction de polymérisation	05
b) Réaction radicalaire	05
c) Réaction organique de l'acide téréphtalique	05
II. Synthèses décrites dans la littérature des bis hétérocycles	06
II.1 Synthèse des bis 1, 3,4-oxadiazole	07
II.2 La synthèse des bis 1, 2,4-triazoles et le bis 1, 2,4-triazole et 1,3,4-thiadiazole	08
II.2.1. Le bis 1, 2,4-triazole	08
II.2.1 Le bis 1, 2,4-triazolo [3,4-b]-1, 3,4-thiadiazole	09
II.3 La synthèse de bis 4-thiazolidinones	10
II.4 La synthèse des bis oxazolines	10
III. L'activité biologique des composés bis hétérocycles	11
III.1 L'activité biologique des bis 1, 3,4-oxadiazoles	11
III.2 L'activité biologique des composés 1, 2,4-triazoles et 1 3,4-thiadiazoles	12
III.3 L'activité biologique des composés 4-thiazolidinones	13
IV.Synthèse de mono-ester méthylique de l'acide téréphtalique	

IV. 1 Différente voie de synthèse de monoester méthylique de l'acide téréphtalique	13
IV.2 La méthode d'E.D.Chenot et G.Kirch	14
CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION	
I. Introduction	15
II. Analyse rétro-rétro synthétique	15
III. Préparation de diméthyle téréphtalique	16
III.1 Synthèse	17
III.2 Mécanisme	17
IV. Préparation de dichlorure téréphtaloye	17
V.1 Synthèse	17
V.2 Mécanisme	18
CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE	
MATERIEL ET METHODE	19
CONCLUSION GENERALE	22
Références	23
Annexes	24

ABREVIATION

Pf : Point de fusion

Rdt : Rendement

Rf : Rapport frontal

Ar : Aryle

R : Alkyle

Me : Méthyle

MeOH : Méthanol

EtOH : Ethanol

AcOEt: Acétate d'éthyle

CCM : Chromatographie sur couche mince

IR : Infrarouge

DMC: Dichlorométhane

T.A : Température ambiante

M.O : Micro-ondes

Δ : Chauffage classique

ml : Millilitre

(COCl)₂ : Chlorure d'oxalyle

NaOCH₃ : Méthanolate de sodium

PET : Poly (éthylène téréphtalate)

Co(OAc)₂ : Acétate de cobalt(II)

Mg(OAc)₂:Acétate de magnésium(II)

TPA : Acide téréphtalique

Introduction Générale

INTRODUCTION GENERALE

La chimie organique est le domaine de la chimie centré sur l'atome de carbone. Une molécule organique est construite à partir d'un édifice carboné qui est cimenté par une majorité de liaisons carbone-carbone et complété par des liaisons hétéroatomiques carbone-azote, carbone-oxygène, etc. De ce fait, la construction ou la rupture de telles liaisons ainsi que les mécanismes correspondants sont d'une importance capitale en synthèse organique⁽¹⁾.

L'une des aspirations la plus importante des chercheurs en chimie organique de synthèse moderne est de développer rapidement de nouvelles voies de synthèse et de nouveaux procédés chimiques efficaces.

Les hétérocycles sont des composés chimiques dont la chaîne carbonée cyclique, comporte un ou plusieurs atomes autres que le carbone (N, O, S...etc.)

D'un point de vue chimique, les hétérocycles peuvent être aromatiques ou non aromatique.

Les hétérocycles aromatiques sont décrits comme hétéroaromatique, comportant un système conjugué qui est à l'origine de leurs stabilités.

Les hétérocycles sont des composés chimiques très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très attirant⁽²⁾.

Ils occupent une place plus importante chaque jour dans la chimie organique.

Approximativement deux tiers de publications en chimie concernant de près ou de loin les hétérocycles du fait de leurs propriétés, de leurs diversités structurales et des capacités infinies qui les caractérisent⁽³⁾.

Les fractions hétérocycliques sont omniprésentes dans une classe importante de composés naturels tels que les vitamines, les aminoacides, des hormones, les alcaloïdes et les antibiotiques, elles sont aussi largement répandant dans les produits pharmaceutiques, les herbicides, les colorants...etc.

Les structures possédant un noyau hétérocycle comporte les atomes N, O, S, telles que les 1, 3,4-oxadiazoles, les 1, 2,4-triazoles, 1, 3,4-thiadiazoles. Sont considérés comme un axe de recherche considérable ayant ainsi un intérêt particulier, en raison de leurs propriétés remarquables. Ainsi ce sont à l'origine de l'élaboration d'un nombre important de médicaments⁽⁴⁾.

PRESENTATION DE SUJET

Les structures possédant un noyau hétérocyclique azoté, oxygéné et soufré à cinq chaînons, a reçu une large attention au cours de ces dernières années, à cause de leur intérêt biologique et chimique.

De ce fait notre laboratoire « **laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique** » accorde une vive attention à la synthèse et à l'activité des hétérocycles.

L'objectif de notre travail consiste à suivre une méthode simple et efficace pour la synthèse des hétérocycles mixtes à partir de l'acide téréphtalique (**Schéma 1**).

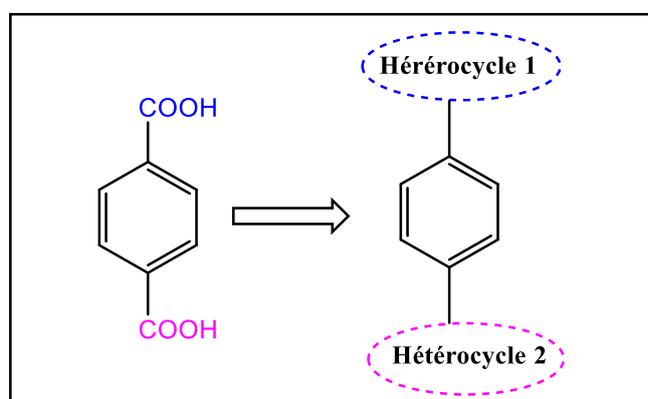


Schéma 1

Chapitre I :
Etude Bibliographique

Introduction

Le domaine de la recherche en synthèse et réactivité des hétérocycles est un domaine très vaste dans lequel les scientifiques utilisent différentes méthodes pour la synthèse à partir des différentes matières premières, Permettant ainsi l'obtention de nouveaux composés hétérocycliques biologiquement actifs. En effet, les hétérocycles constituent l'architecture de base de nombreux composés médicamenteux naturels ou synthétiques⁽⁵⁾.

Par ailleurs, nous s'intéressant beaucoup à réaliser des hétérocycles à cinq chaînant (1, 3,4-oxadiazole ; 1, 2,4-triazole ; 4-thiazolidinone...Etc.) à partir de l'acide téréphtalique. Ce dernier est parmi les matières premières utilisées par les chercheurs pour la synthèse de ces hétérocycles.

I. L'acide téréphtalique

L'acide téréphtalique a pris de l'importance grâce au travail de Whinfield et Dinckson en Grande-Bretagne vers 1940, les deux chercheurs ont établi la faisabilité de la production des fibres : le poly (éthylène téréphtalate) ; qui est devenue la plus grande fibre synthétique par une réaction entre l'acide téréphtalique et le diol.⁽⁶⁾

Et pour cela, l'acide téréphtalique est devenu une matière qui incite les scientifiques et les chercheurs à l'essayer dans plusieurs autres domaines.

I.1. Propriétés chimiques et physiques de l'acide téréphtalique

L'acide téréphtalique, connu aussi sous le nom d'acide benzène-1,4-dicarboxylique ou acide paraphtalique est l'un des trois isomères de position d'acide phtaliques avec l'acide isophtalique. L'acide téréphtalique a la forme développée suivante : ⁽⁷⁾

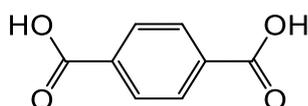


Tableau1 : caractéristiques physico-chimique de l'acide téréphtalique

Forme chimique	C ₈ H ₆ O ₄
Masse molaire	166.14 g.mol ⁻¹
Apparence	Poudre blanche
Densité	1.552 (liquide)
Solubilité dans l'eau	Insoluble (1.7mg / 100 ml d'eau)
Température de fusion	402°C (675 K)
Acidité (pKa)pKa ₁ ; pKa ₂	3.54 ; 4.46 à 25°C

N.B :

Dans notre travail nous avons utilisé l'acide téréphtalique dont la pureté est de 98% (produit commercial fourni par **Aldrich**).

I.2.Préparation de l'acide téréphtalique à partir de p-xylène

L'oxydation des para-xylènes catalysés par des sels de cobalt ou de manganèse en milieu acide sous l'action de l'oxygène atmosphérique comme agent oxydant donne l'acide téréphtalique (PTA) avec un rendement presque quantitatif⁽⁸⁾.

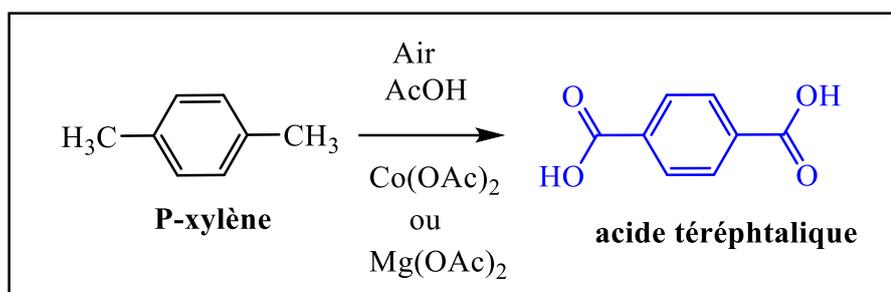


Schéma1 : La réaction de fabrication de l'acide téréphtalique

I.3. L'utilisation de l'acide téréphtalique

Le PTA (ou acide téréphtalique purifié), dérivé du pétrole brut par synthèse chimique. Est utilisé pour ⁽⁹⁾:

- La fabrication des fibres de polyester à base de PTA seul ou en mélange avec des fibres synthétiques ou naturelles.
- La fabrication des résines de bouteilles en PET.
- La fabrication des films en polyester à base de PTA utilisés pour les supports d'enregistrement audio et vidéo, les bandes de stockage de données, les pellicules photographiques, les étiquettes etc.
- La production des matières premières pour la fabrication des médicaments dans l'industrie pharmaceutique.
- les matières premières pour la production de polyesters qui entrent dans la fabrication de poudres et de revêtements solubles dans l'eau.

I.4. Toxicologie et professionnelle santé pour l'acide téréphtalique :

L'acide téréphtalique a une faible toxicité affectant légèrement la peau, les yeux, et le système respiratoire⁽⁹⁾.

I.5. La réactivité de l'acide téréphtalique

L'acide téréphtalique est un acide dicarboxylique aromatique, ce qui le rend capable de subir des réactions avec plusieurs réactifs.

a) Réaction de Polymérisation

Les polyesters sont formés par réaction de polycondensation d'un acide dicarboxylique avec un diol⁽¹⁰⁾.

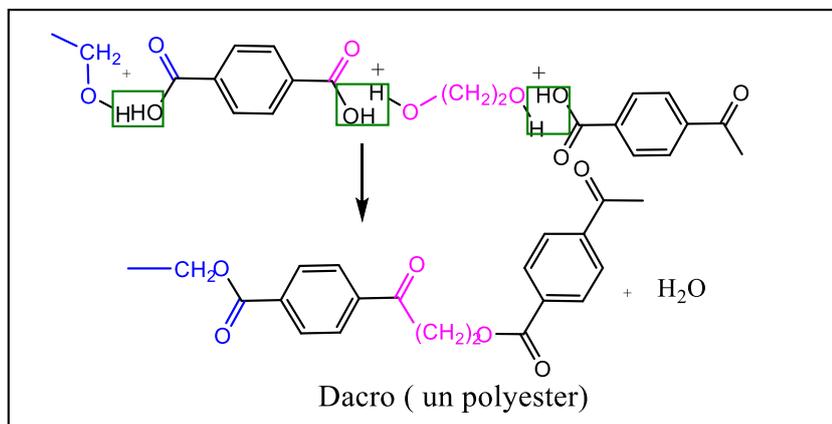


Schéma 2 : Synthèse d'un polyester.

b) Réaction radicalaire⁽²⁾

La réactivité de l'acide téréphtalique avec OH^\bullet conduit à la formation d'un produit fortement fluorescent.

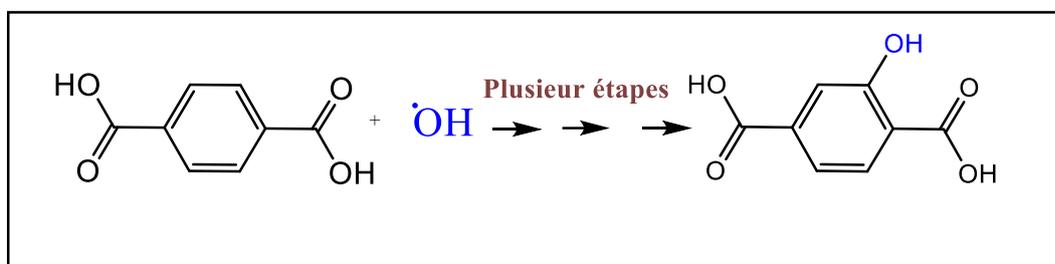


Schéma 3 : La réaction de formation de l'acide 2-hydroxytéréphtalique

c) Réaction organique de l'acide téréphtalique

L'acide téréphtalique est utilisé dans la synthèse organique pour former des composés qui sont utilisés comme intermédiaires dans différentes synthèses^{(3) (5) (8)}.

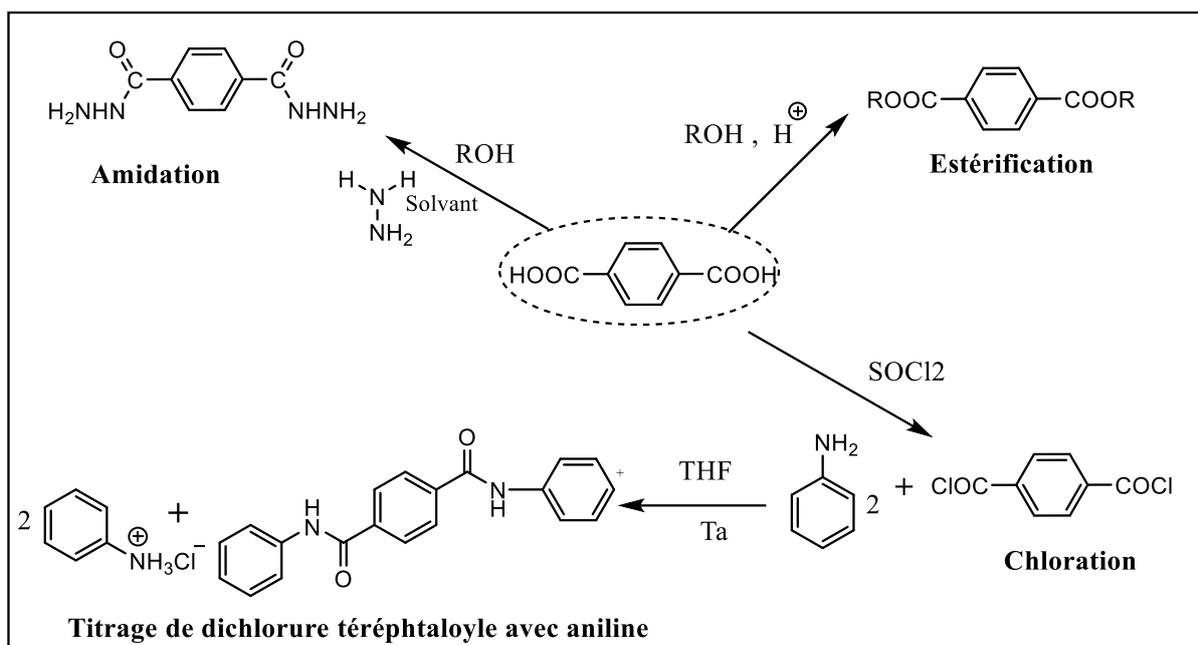


Schéma 4 : Synthèse des dérivés de l'acide téréphtalique

Suite à notre recherche bibliographique sur l'acide téréphtalique dans la majorité des articles scientifiques concernant la chimie organique, nous avons remarqué que les deux fonctions carboxyliques de l'acide téréphtalique sont utilisées presque exclusivement dans la synthèse des esters, des sels et des amides. Mais dans la synthèse des hétérocycles, nous avons remarqué que la transformation des fonctions carboxyliques aux composés hétérocycliques a été moins disponible.

Donc, notre travail consiste à la préparation des hétérocycles à cinq chaînons à partir de l'acide téréphtalique comme matière première.

II. Synthèses décrites dans la littérature des bis hétérocycles.

L'acide téréphtalique est un acide dicarboxylique aromatique symétrique. Dans notre recherche bibliographique nous avons remarqué que les synthèses des hétérocycles à partir de l'acide téréphtalique décrites dans la littérature sont des synthèses des bis hétérocycles.

Dans ce chapitre, nous allons rapporter certains méthodes utilisées pour la synthèse des bis hétérocycles comme le bis 1, 3,4-oxadiazole ; le bis 1, 2,4-triazole ; le bis 1, 2,4-triazolo [3,4-b]-1, 3,4-thiadiazole ; le bis 4-thiazolidinone et le bis oxazoline.

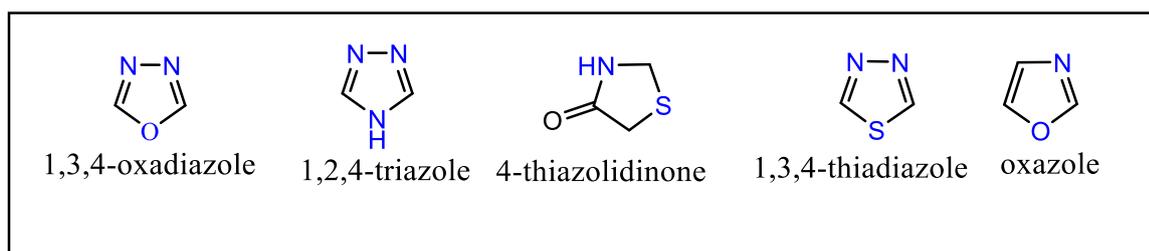


Figure 1

Nous décrivons par la suite quelques synthèses les plus représentatives publiées sur la synthèse des bis hétérocycles à partir de l'acide téréphtalique.

II.1 La synthèse des bis 1,3,4-oxadiazoles décrites dans la littérature :

Les composés 1,3,4-oxadiazoles sont largement utilisés dans divers domaines de la technologie moderne, les applications pharmaceutique, la chimie médicinale, les industries de teinture et la lumière de dépistage dans les procédés photographique⁽¹⁰⁾.

En **2009** V. S. Paleker et S. R. Shukla ont élaboré une procédure de synthèse de divers dérivés des bis 1,3,4-oxadiazoles, cette approche consiste à faire réagir le dihydrazide téréphtalique avec un acide aromatique en présence de l'acide trifluoacétique, sous action de chauffage à reflux pendant 4-6h, afin d'obtenir les dérivés de 1,4-benzène bis (5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)⁽⁹⁾.

Cependant, en **2013** S. R. Shukla a repris la même synthèse décrite en **2009** en collaboration avec un autre chercheur S. Y. Parab, en suivant la même procédure de synthèse tout en modifiant le mode de chauffage, irradiation sous micro-ondes qui a suscité un grand intérêt avec sa réponse rapide, rendement élevé et étape de purification facile⁽¹¹⁾. (**Schéma 5**).

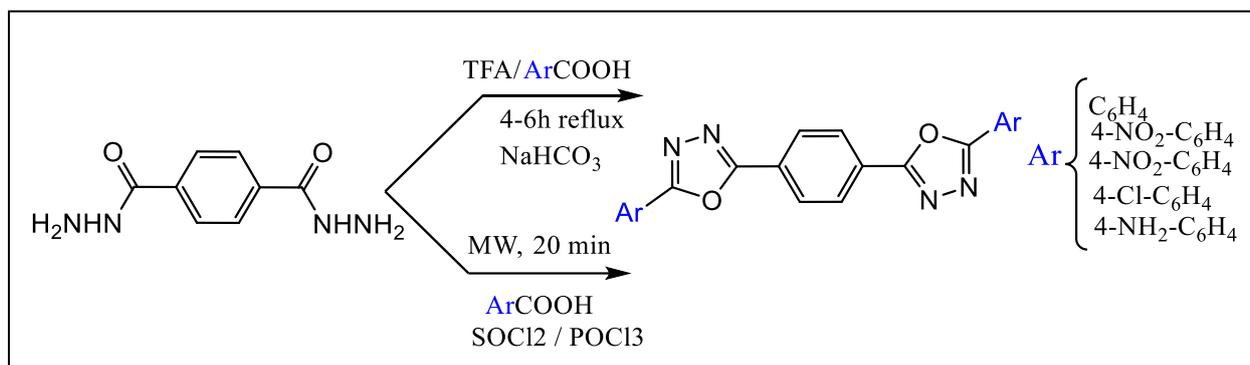


Schéma 5 : Synthèse des dérivés de 1,4-bis (5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl) benzène

En **2012** Y. Datoussaidet ses coll. ont établi une simple, rapide et facile stratégie de synthèse des bis 1,3,4-oxadiazoles à partir de l'acide téréphtalique, selon le schéma 6, l'ester a été préparé en chauffant à reflux l'acide téréphtalique dans le méthanol avec une quantité catalytique d'acide sulfurique. Le dihydrazide téréphtalique a été isolé lorsque l'ester a été traité avec de l'hydrazine hydratée, le bis 1,3,4-oxadiazole a été obtenu après avoir chauffé au reflux le dihydrazide téréphtalique avec du CS₂ dans du méthanol en présence d'hydroxyde de sodium en tant que cristallin jaune avec un rendement de 80%⁽¹²⁾.

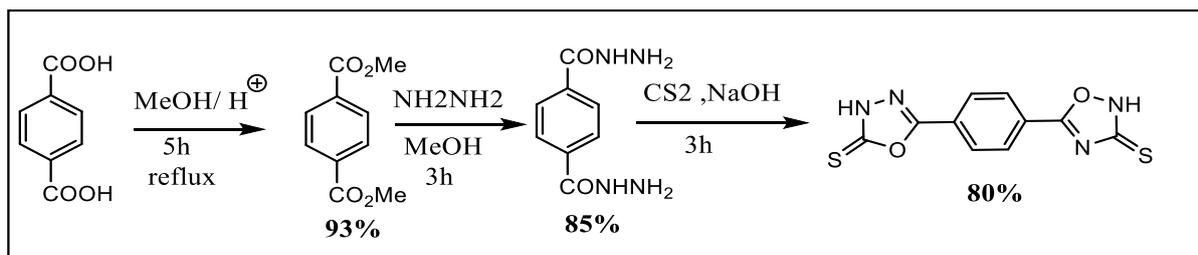


Schéma 6 : Synthèse de 5,5'-benzène-1,4-diyl bis (1,3,4-oxadiazole-2-thiol).

II.2 La synthèse des bis 1, 2,4-triazoles et le bis 1, 2,4-triazole [3,4-b]-1, 3,4-thiadiazole décrites dans la littérature

II.2.1 Le bis 1, 2,4-triazole :

Les triazoles sont des hétérocycles insaturés à cinq chaînons contenant trois atomes d'azote, Les hétérocycles 1, 2,4-triazole joue un rôle de premier plan en chimie médicinale.

Par ailleurs, En **2009**, V.S.Parker et ses collaborateurs ont réalisé une stratégie de synthèse des bis 1, 2,4-triazole(C) en deux étapes passant par l'intermédiaire le sel bis-Dithiocarbazine de potassium (B). Ce sel a subi une fermeture d'anneau avec un excès d'hydrazine hydrate pour donner le 1,4-phénylène-bis (4-amino-4H-1, 2,4-triazole-3-thiol) ⁽⁸⁾ (Schéma 7).

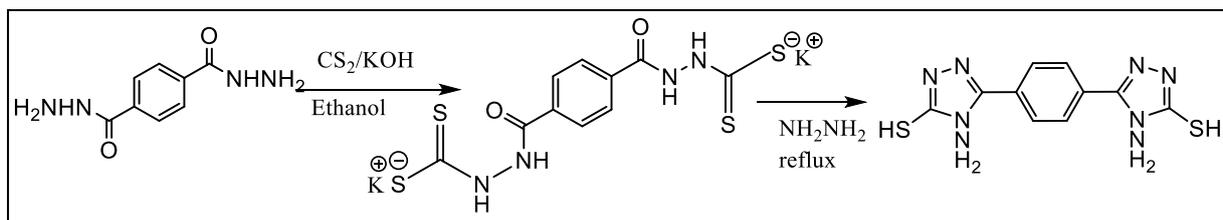


Schéma 7 : Synthèse de 1,4-phénylène-bis (4-amino-4H-1, 2,4-triazole-3-thiol).

D'un autre coté, En **2012** Y.Datousaid et ses coll. ont synthétisé une nouvelle série des bis 1, 2,4-triazole à partir de l'acide téréphtalique, La synthèse du bis 1, 2, 4-triazole a été réalisée via la formation de chlorure de téréphtaloyl préparée à partir de TPA, en utilisant 2 méthodes pour atteindre le produit final (le bis 1, 3, 4-triazole) ⁽¹²⁾.

Méthode une :

La méthode directe, à partir de dichlorure téréphtaloyl avec le thiosemicarbazide dans la solution de pyridine, le produit obtenu sans isolement a ensuite été traité avec une solution méthanoïque de méthoxyde de sodium fraîchement préparé pour finalement donner le bis 1, 3, 4-triazole, puis ils ont utilisés le diméthyle sulfate pour le N-alkylation ⁽¹²⁾.

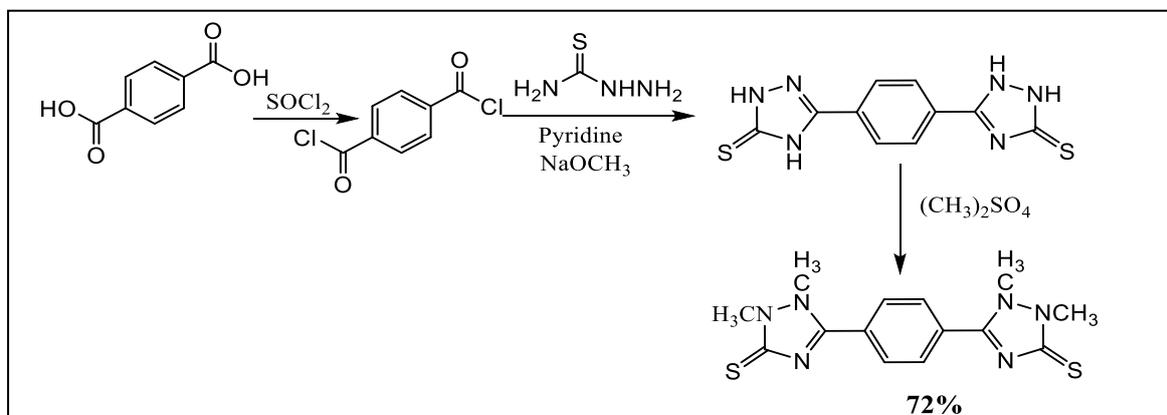


Schéma 8 : Synthèse de 5,5'-benzène-1,4-diylbis [1-méthyl-3-(méthylsulfanyl)-1H-1, 2,4-triazole].

Méthode deux :

Dans la méthode indirecte, ils ont utilisés le chlorure de téréphtaloyle avec le thiosemicarbazide, le produit obtenue par cette réaction a été isolé, c'est le point de différence entre les 2 méthodes, ensuite par une cyclisation catalysée par la base KOH, ils ont le bis 1, 2,4-triazole, puis ils ont utilisés le diméthyle sulfate pour le N-alkylation avec un rendement de 83%⁽¹²⁾(Schéma 9).

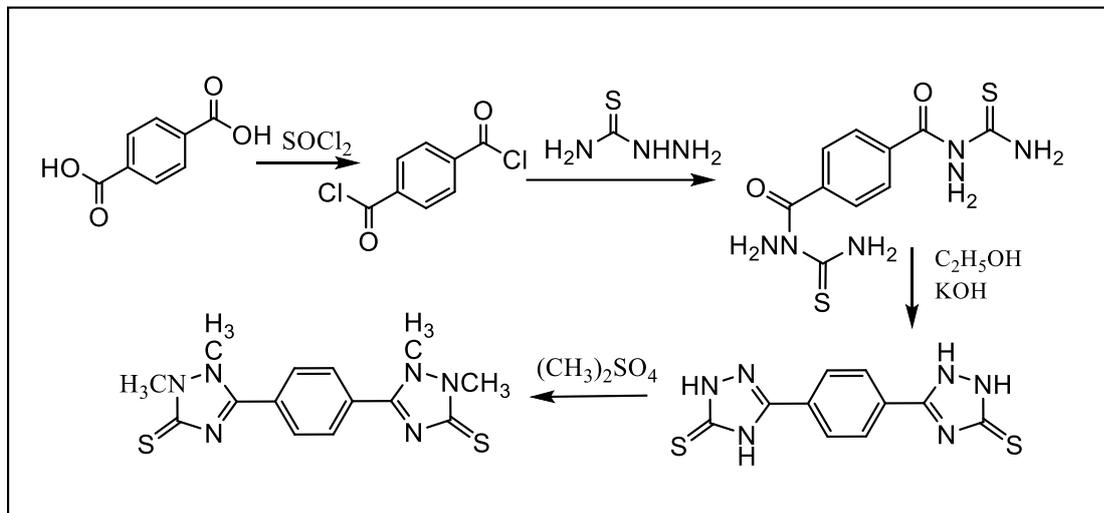


Schéma 9 : Synthèse de 5,5'-benzène-1,4-diylbis [1-méthyle-3-(méthylsulfanyl)-1H-1, 2,4-triazole].

II.2.1 Le bis 1, 2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole

Les hétérocycles 1, 3,4-thiadiazoles n'ont cessé d'attirait l'attention des chercheurs pour leur utilisation dans l'industrie pétrochimique.

L'équipe de recherche qui se compose de V.S.Parker et ses coll. Ont essayés de synthétiser une autre série de bis hétérocyclique de type 1, 2,4-triazolo [3,4-b]-1, 3,4-thiadiazole à partir de 1,4-phénylène-bis (4-amino-4H-1, 2,4-triazole-3-thiol) déjà formé (Schéma 7), dans une réaction de one pot avec des acides aromatiques en présence de POCl₃⁽⁴⁾.

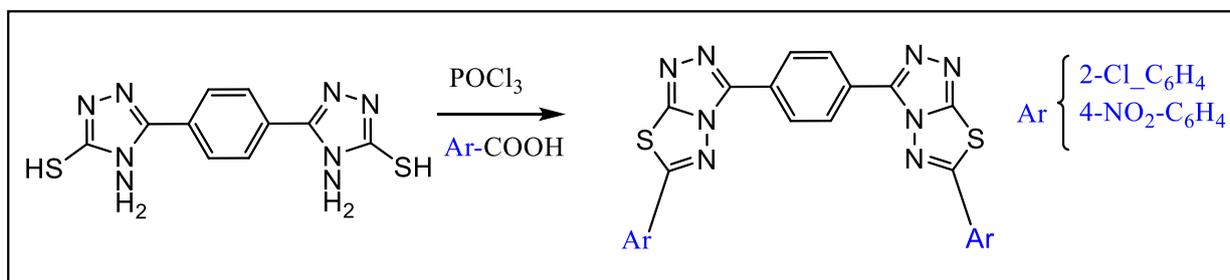


Schéma 10 : Synthèse des dérivés de 1,4-bis -[1, 2,4]-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole.

II.4 La synthèse de bis 4-thiazolidinones décrites dans la littérature :

En 2009 V. S.Paleker et S.R. Shukla. Ont proposé une méthode facile et efficace pour une nouvelle séries des bis hétérocyclique en 2 étapes, ils ont synthétisé en premières dérivés

D'hydrazones substituées par une condensation de dihydrazide téréphtalique avec un aldéhyde aromatique dans l'éthanol. Puis par une cyclocondensation de certains hydrazones substituées avec l'acide thioglucolique dans le benzène ils ont obtenu les dérivés de bis 4-thiazolidinone (**Schéma 11**)⁽⁴⁾.

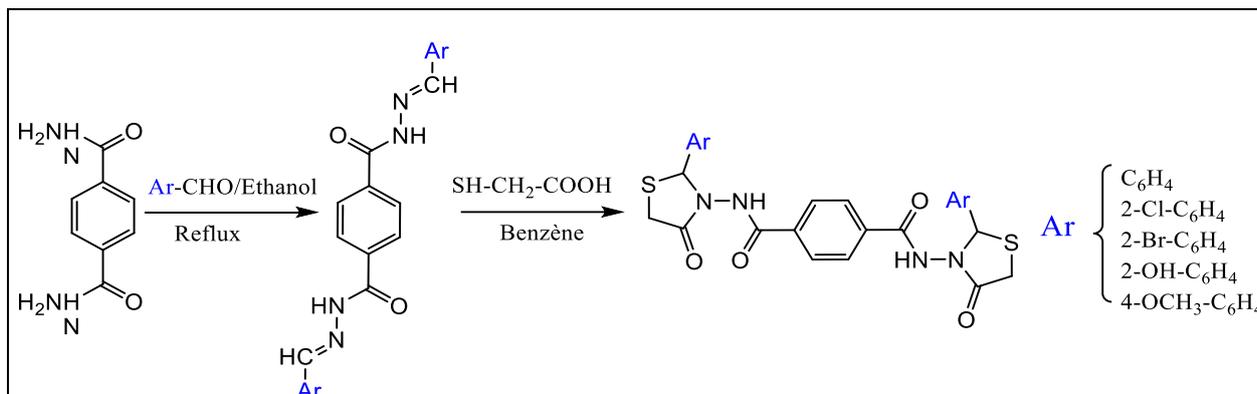


Schéma 11 : Synthèse des dérivés de 4-bis (phényle substitué)-4-thiazolidinone

II.5 La synthèse des bis oxazolines décrites dans la littérature :

En 2003 H.J.KimetD.Moon ont utilisés un moyen innovant et simple pour obtenir le bis oxazoline à partir de l'acide téréphtalique, dans la première étape ils ont transformé l'acide téréphtalique en chlorure de téréphtaloyle à l'aide de chlorure d'oxalyle, puis avec l'ester méthylique de L- sérine en présence de TEA ils ont obtenus un intermédiaire possède une fonction alcool. Ensuite une réaction entre cet intermédiaire résultant avec du chlorure mésyle, suivi d'une cyclisation pour donner le produit souhaité⁽¹³⁾ (**Schéma12**).

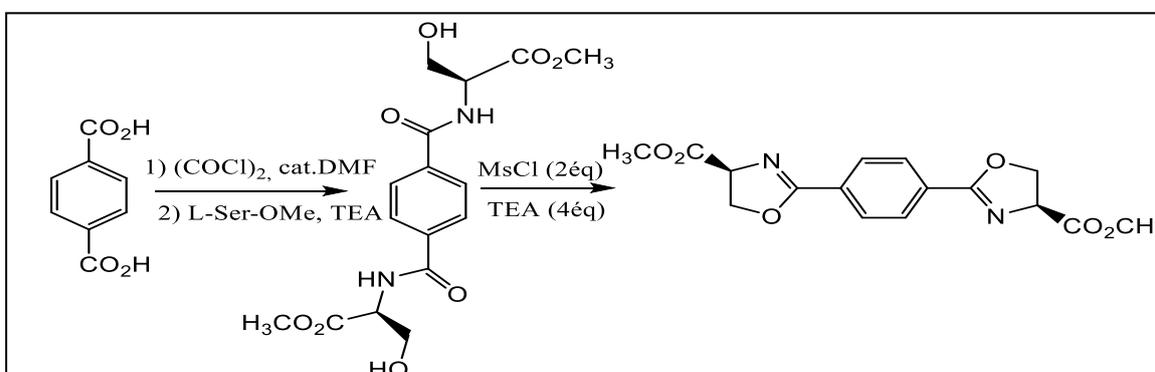


Schéma 12 : synthèse des dérivés bis (4,5)-dihydrooxazole-4-diméthyle carboxylate.

III. l'activité biologique des composés bis hétérocycles :

Les hétérocycles contenant des atomes d'azote, d'oxygène et de soufre constituent un intérêt particulier, da par leur divers modes de synthèse ainsi que leurs propriétés remarquables⁽¹⁴⁾.

En effet, de nombreux hétérocycles tels les thiazoles, oxadiazoles, thiazolidinone sont connus pour leurs vertus diverses, permettant ainsi le développement de l'industrie chimique⁽⁴⁾.

De plus, ces composés et leurs dérivés sont dotés par de nombreuses propriétés biologiques intéressantes en médecine et en pharmacologique.

Une étude de la littérature révèle que les thiosemicarbazide 1,4-disubstitués ainsi que le 1, 3,4-oxadiazole, 1, 3,4-thiadiazole, 1, 2,4-triazoles sont connus comme agents antimicrobiens prometteurs⁽³⁾.

Cette partie traite l'importance chimique et biologique des systèmes hétérocycliques 1, 2,4-triazole ; 1, 3,4-oxadiazole ; 1, 3,4-thiadiazole et le 4-thiazolidinone. En raison de leur importance biologique⁽¹⁴⁾.

III.1 L'activité biologique des bis 1, 3,4-oxadiazoles :

Les composés 1, 3,4-oxadiazole ont un large spectre d'activités biologiques, ils présentent une activité fongicide et dans certain cas agissent également comme bactéricides et insecticides⁽¹³⁾, en plus les dérivés de bis 1, 3,4-oxadiazole n'ont cessé d'attirer l'attention des chercheurs à cause de l'activité **anti bactérienne puissante**⁽³⁾.

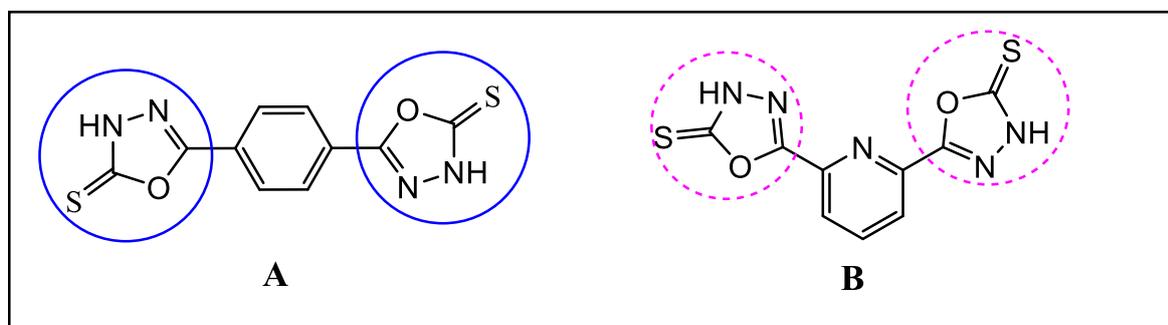


Figure 2 : Bis 1, 3,4-oxadiazole synthétisé à partir de l'acide téréphtalique A et l'acide dipicolinique B⁽¹⁴⁾.

III.2 L'activité biologique des composés 1, 2,4-triazoles et 1 3,4-thiadiazoles:

Les composés 1, 2,4-triazoles sont des nouveaux composés physiologiquement actifs en raison de leurs intérêts biologiques⁽⁴⁾.

Les composés portant le noyau 1, 3,4-thiadiazole sont connus pour avoir unique, activités antibactériennes et anti-inflammatoires⁽⁴⁾.

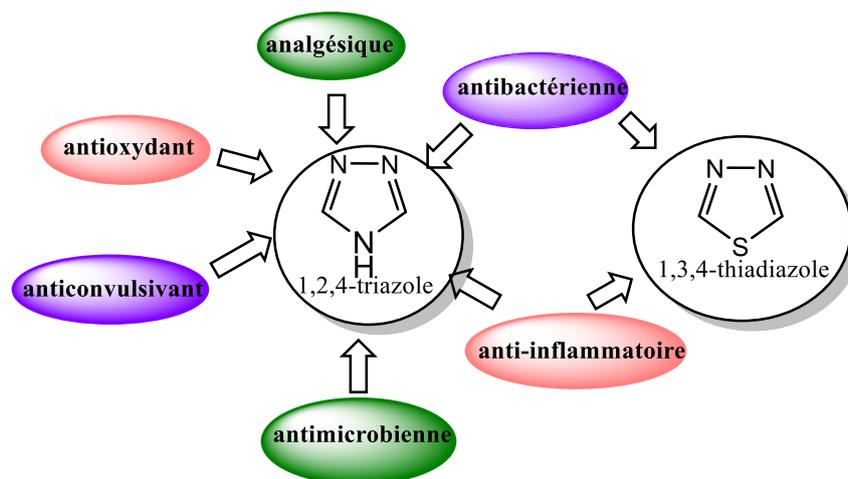


Figure 3 : Divers activités biologiques des composés 1, 2,4-triazoles et 1 3,4-thiadiazoles:

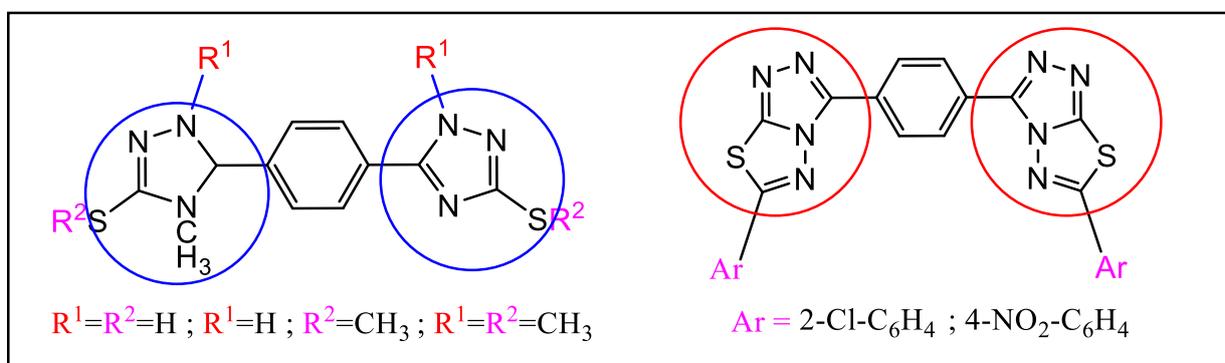


Figure 4 : les dérivés de bis 1, 2,4-triazole et bis 1, 2,4-triazolo [3,4-b]-1, 3,4-thiadiazole.

La littérature montre que les dérivés de bis 1, 2,4-triazole et bis 1, 2,4-triazolo [3,4-b]-1, 3,4-thiadiazole ont **une bonne activité antibactérienne**⁽³⁾.

III.4 L'activité biologique des composés 4-thiazolidinones :

Récemment, beaucoup de recherches sur l'activité biologique de 4-thiadiazolidinone ont été rapportées, outre les propriétés antivirales, antifongiques, antibactériens et antituberculis. Les 4-thiazolidinones ont été signalés comme des inhibiteurs de l'enzyme bactérienne⁽³⁾.

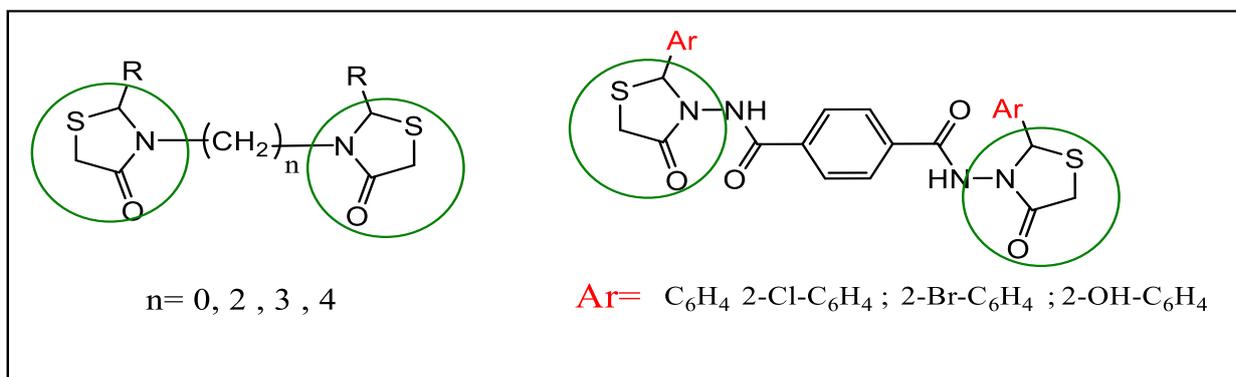


Figure 4 : Les dérivés de bis 4-thiazolidinones

Les dérivés de bis 4-thiazolidinone synthétisé ont montré **une activité fongicide et bactéricide**⁽³⁾.

IV. Synthèse de monoester méthylique de l'acide téréphtalique

Dans la littérature, on peut trouver que beaucoup de chercheurs ont utilisés le monoester de l'acide téréphtalique comme intermédiaire dans des synthèses d'intérêt industriel. Par exemple, Hotten⁽¹⁵⁾ a utilisé le monoester méthylique de l'acide téréphtalique pour faire des téréphtalates métalliques. Il a montré que ces composés ont d'importantes propriétés (physiques et cristallographiques) en tant que gels utiles dans les savons. Vingt ans après, pour la formation d'amides aromatiques, Rondestvedt⁽¹⁶⁾ a également utilisé ces monoesters.

IV. 1. Différentes voies de synthèse de monoester méthylique de l'acide téréphtalique

Peu d'équipe de chercheurs débutent la stratégie de synthèse des monoesters à partir de l'acide téréphtalique car pour réaliser des monoesters à partir d'un diacide carboxylique symétrique n'est pas chose aisée⁽¹⁷⁾. Parmi les chercheurs et les scientifiques qui ont essayés cette méthode, nous avons Bogert et ses collaborateurs⁽¹⁸⁾. Ils ont synthétisé ce mono ester à partir de l'acide téréphtalique dans le méthanol en présence d'acide chloridrique sous forme de gaz. Dans les années 80, Chihara et Ogawa⁽¹⁸⁾ ont étudié la formation du monoester méthylique de l'acide téréphtalique par chimisorption de l'acide téréphtalique sur alumine ou sur silice, ils ont utilisés le sulfate de méthyle ou le diazométhane. Cette méthode est devenue la base pour le travail d'E.D.Chenot et G.Kirch⁽¹⁹⁾ ⁽²⁰⁾ pour former le monoesterméthylique.

IV.2 La méthode de E.D.Chenot et G.Kirch

Ce travail a été inspiré par l'idée trouvée dans la littérature, c'est une méthode pour réaliser une mono hydrolyse sélective de diester symétrique mais non aromatique⁽¹⁹⁾.

Par ailleurs, E.D.Chenot et G.Kirch décident d'appliquer cette méthode sur l'acide téréphtalique qui est un acide aromatique.

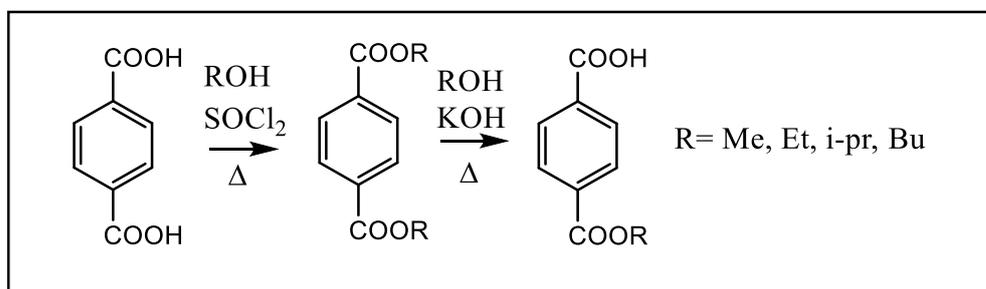


Schéma : Synthèse des monoalkyls téréphtalates

Ils ont utilisés l'éthanol, le propanol, l'iso-propanol et le butanol pour la réaction d'estérification de l'acide téréphtalique. Les bons rendements supérieurs à 95% ont été obtenus dans les alcools primaires. Ceci peut s'expliquer par un effet d'encombrement stérique⁽²⁰⁾.

Pour les réactions de mono saponification des esters obtenus dans la première étape ils ont produit des mono esters avec des rendements entre 62 et 72%. Pour le rendement de monoester butylique (13%) ils ont expliqué cette chute par la faible solubilité de la potasse dans le n-butyle⁽²⁰⁾.

Note : Nous sommes arrivés à la conclusion que la méthode d'E.D.Chenot et G.Kirch est la méthode la plus facile et la plus moins couteuse pour la préparation des monoalkyls téréphtalates qui consiste à la mono hydrolyse du diester correspondant dans l'alcool utilisé pour la préparation du diester.

Et à partir de cette stratégie de synthèse nous avons été inespérés pour travailler sur la synthèse des mixtes hétérocycles à partir de monoalkyl téréphtalate.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons essayé de donner un aperçu des travaux effectués par des scientifiques et des chercheurs sur les synthèses des bis hétérocycles à partir de l'acide téréphtaliques afin d'avoir une idée globale qui nous aide à bien présenter nos travaux au sein de notre laboratoire.

Chapitre II
Résultats et discussion

I. Introduction

Dans notre travail nous nous sommes inspirés des travaux de nombreux chercheurs chimistes organiciens qui ont réussi à présenter plusieurs approches à succès de synthèses des bis hétérocycles biologiquement actifs à partir de l'acide téréphtalique depuis plusieurs années comme il a été rapportés dans la partie bibliographique, en plus du travail et de la stratégie de synthèse des monoalkyls téréphtalate qui consiste à la mono hydrolyse du diester présenté par E.D.Chenot et G.Krich.

II. Analyse rétro-synthétique :

Le schéma rétro-synthétique (schéma1) suivant illustre le trajet qui nous avons pris pour la synthèse des mixtes hétérocycles.

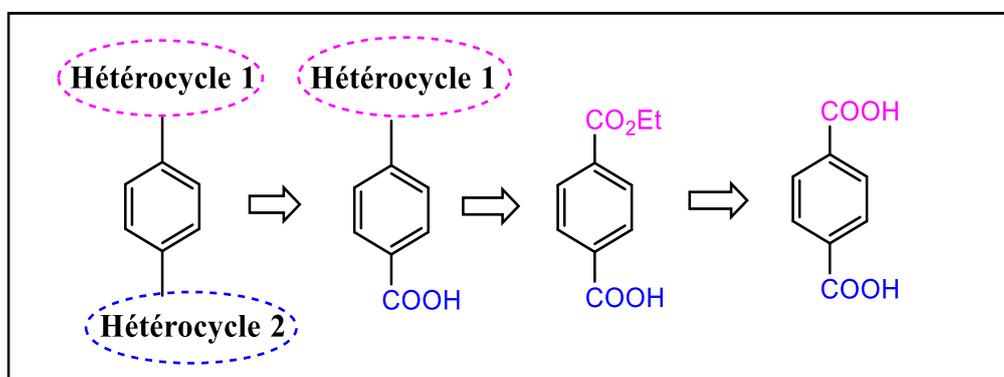


Schéma 1 : Analyse rétro-synthétique des mixtes hétérocycles.

La stratégie qui nous avons adoptée pour la préparation des hétérocycles mixtes consiste en premier lieu à la synthèse de monoalkyl téréphtalate puis la synthèse de premier hétérocycles à partir de la fonction ester, vient ensuite la synthèse de deuxième hétérocycle en fonction d'acide que nous le transformons en chlorure d'acide ou une 2^{ème} ester

III/ Préparation de diméthyle téréphtalique

III-1/ Synthèse

La première synthèse de ce travail est représentée en une estérification classique de l'acide téréphtalique avec le MeOH en présence d'un acide sulfurique comme catalyseur. Le rendement de cette réaction est de l'ordre **78%** (Schéma2).

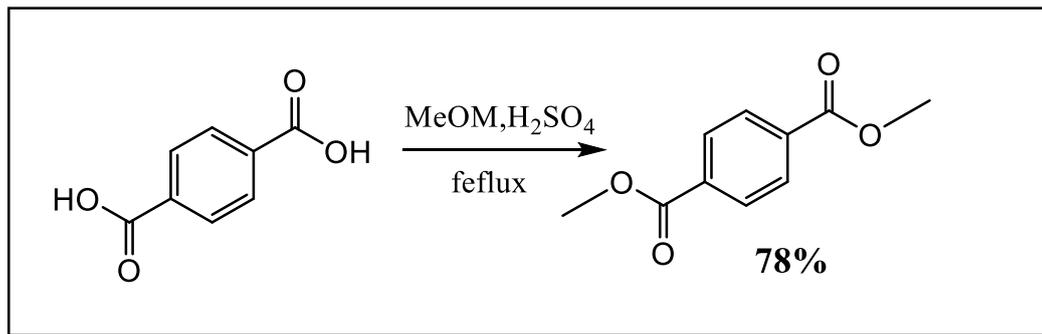


Schéma 2 : Synthèse de diméthyltéréphtalate

III-2/ Mécanisme

Pour une meilleure clarification concernant la formation de diméthyltéréphtalate, nous avons proposé le mécanisme suivant (**Schéma 3**).

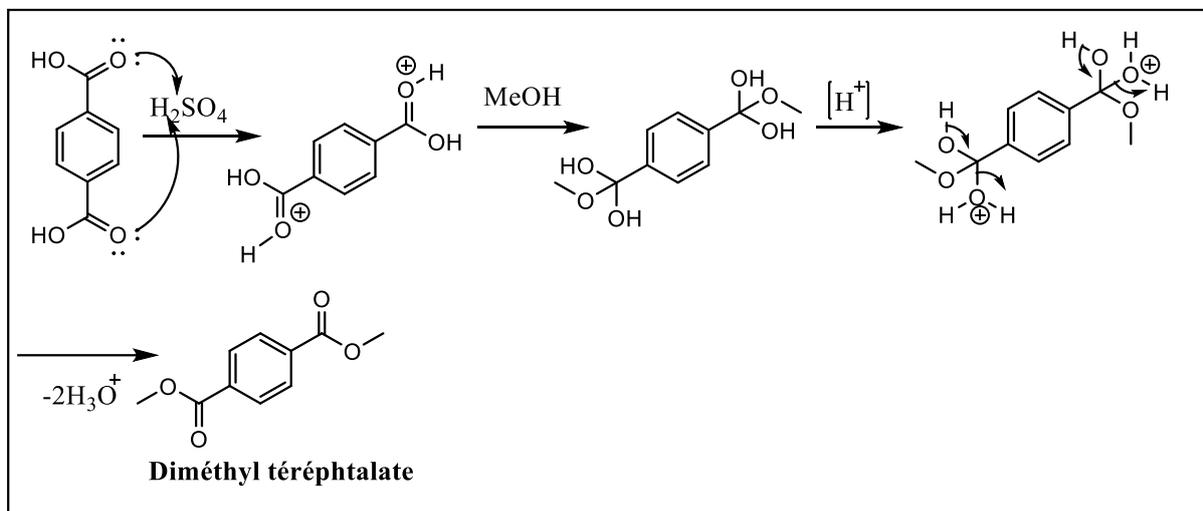


Schéma3 : Mécanisme de la formation de diméthyltéréphtalate

IV/ Préparation de monométhyle téréphtalate

IV-1/ Synthèse

Suite à une monosaponification de diméthyle téréphtalate. Le rendement de cette réaction est de l'ordre 68%.

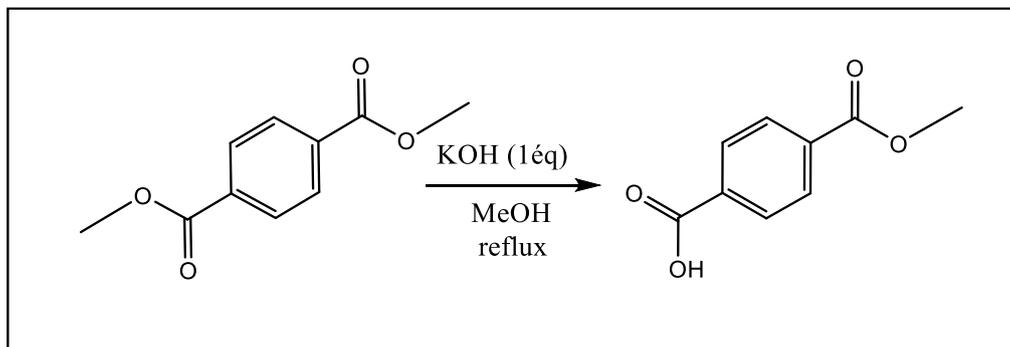


Schéma 4 : Synthèse de monométhyle téréphtalate

IV-2/ Mécanisme

Pour expliquer bien la formation de monométhyle téréphtalate, nous avons proposé le mécanisme suivant :

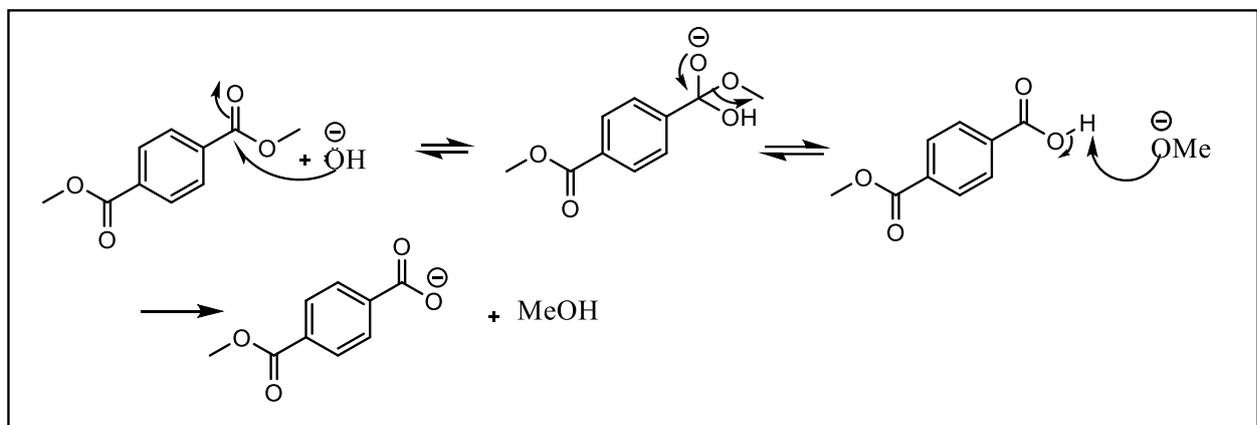


Schéma 5 : Mécanisme proposé de la formation de monométhyle téréphtalate

V/ Préparation de dichlorure téréphtaloyle

V-1/ Synthèse

Nous examinerons d'abord une synthèse générale applicable pour la synthèse de chlorure téréphtaloyle, en utilisant le chlorure d'oxalyle.

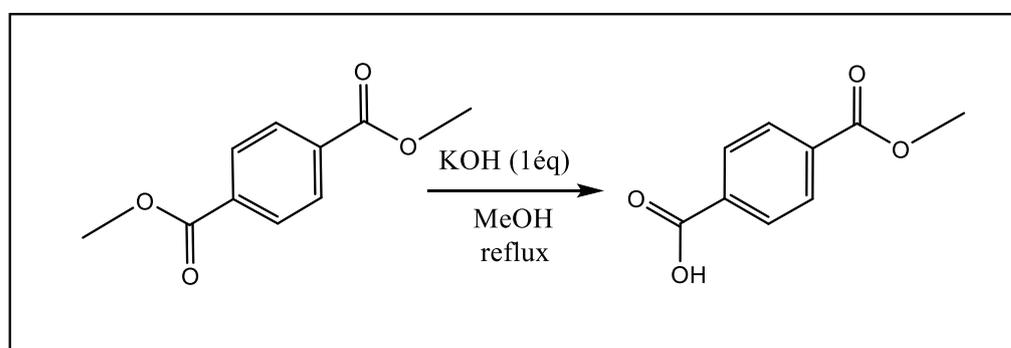


Schéma 6 : Synthèse de dichlorure téréphtaloyle

V.2 Mécanisme

Pour la formation de dichlorure téréphtaloyle, nous proposons le déroulement de la réaction suivant :

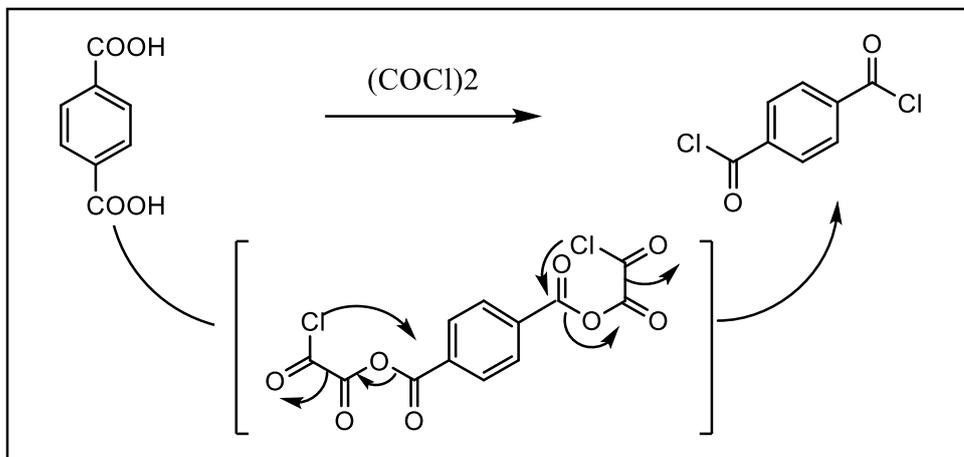


Schéma 7 : Mécanisme proposé de la formation de dichlorure téréphtaloyle.

Chapitre III
Partie expérimentale

Matériel et Méthodes

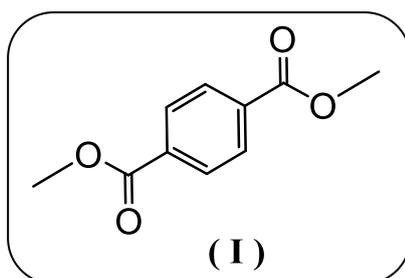
Température de fusion : Les températures de fusion (T_f) sont une caractéristique d'un corps pur et ont été mesurées sur un instrument Banc Kofler HEIZBANK type WME avec un intervalle de température allant de 50 à 260 °C et ne sont pas corrigées.

Chromatographie sur couche mince : La chromatographie sur couche mince (CCM) est faite sur plaques de gel de silice 60 F254 (Merck) (40-62 μm). Les révélateurs utilisés sont : UV (254 nm).

Infrarouge : Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre « Perkin Elmer » à transformée de Fourier en mode ATR. Seules les bandes caractéristiques sont mentionnées.

1. Synthèse de diméthyle téréphtalate

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, on introduit (5 g, 0,03 mmoles) de l'acide téréphtalique dans 80 ml du méthanol tout en agitant fort, ensuite on ajoute quelques gouttes de l'acide sulfurique. Après reflux 48 h (l'avancement de la réaction est suivi par CCM), on refroidit le mélange obtenu et on le verse dans une ampoule à décanter. Le mélange est neutralisé par une solution de bicarbonate de sodium (10 %) (La quantité est versé en proportion jusqu'à disparition d'effervescence). Puis, le mélange est extrait 3 fois par 25 ml du DCM. Les phases organiques sont recueillies, lavées de l'eau, séchées sur du sulfate de magnésium et filtrées ensuite évaporées sous pression réduite.



Formule brute : $C_8H_6O_4$

Masse molaire : $166.14 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement= formation de diester 78%.

Aspect : Solide blanche.

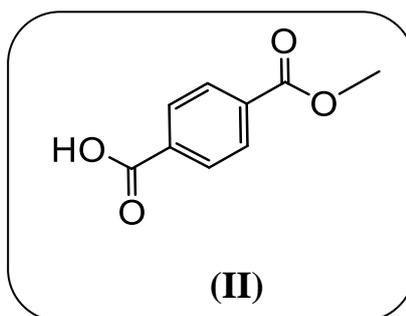
$Pt_f = 141^\circ\text{C}$

R_f : (éluant : hexane/ AcOEt : 70/30) : 0.77

IR ν_{max} cm^{-1} : 3015 ($C_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2958 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1722 (C=O) de l'ester, [15024, 1440, 1408], (C=C) arom, 1287 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}(\text{CH}_3)$).

2. Synthèse de monoester téréphtalique (monométhyle téréphtalique)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique et à partir de diester de départ déjà synthétisée « diméthyle téréphtalate » on met (0.16 g, 0.75 mmoles) de ce dernier avec 30 ml de méthanol, le milieu réactionnel est laissé sous agitation et à reflux pendant 20 min, ensuite on verse l'hydroxyde de potassium (1éq) dans la solution, puis on chauffe pendant 48 heures sous reflux (l'avancement de cette réaction est suivi par CCM). On arrête la réaction, on refroidit le mélange réactionnel et on évapore sous pression réduite pour éliminer le méthanol qui reste. Le produit final résultant a été dissous dans l'eau et extrait avec du dichlorométhane. La phase aqueuse a été acidifiée avec une solution d'acide chloridrique concentrée. Le précipité est filtré sur Buchner. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite.



Formule brute : $C_{10}H_{10}O_4$

Masse molaire : 214.6 g.mol^{-1}

Rendement= formation de monoester 68%.

Aspect : Solide blanche.

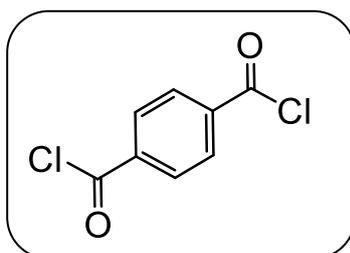
$P_{t_f} = 220^\circ\text{C}$

R_f : (éluant : dichlorométhane/ AcOEt : 60/40) : 0.66

IR ν_{max} cm^{-1} : 2500-3200 (OH), 2958 ($C_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2821 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1726 (C=O) de l'ester, 1685 (C=O) de l'acide carboxylique [1571, 1509, 1433], (C=C)_{arom}, 1283 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H(CH}_3\text{)}$).

3. Synthèse de dichlorure téréphtaloyle

Dans un ballon Bicol de 25 ml, on place (0.17g, 0.83 mmoles) de l'acide téréphtalique, et 3 ml de chlorure d'oxalyle, l'ensemble est chauffé sous reflux à 60°C pendant 6h (l'avancement de la réaction est suivi par CCM), l'excès de réactif est éliminé sous vide pour donner un cristallin jaunâtre.



Formule brute : $C_8H_4Cl_2O_2$

Masse molaire : $203.02 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement= 44%

Aspect : Cristallin jaunâtre.

$P_{t_f} = 78^\circ\text{C}$

R_f : (éluant : dichlorométhane/ AcOEt : 60/40) : 0.26

CONCLUSION GENERALE

Dans le présent travail nous n'avons pas pu mettre en avant l'objectif principal de notre mémoire à savoir la synthèse des mixtes hétérocycles à partir de monoalkyl téréphtalate, en raison de **la pandémie coronavirus covid-19**, mais dans le peu temps qui nous était disponible, nous avons réussi à synthétiser le diméthyle téréphtalate à partir de l'acide téréphtalique, puis par une réaction de monosaponification produire le monométhyle téréphtalate par la suite, nous avons synthétisé le dichlorure téréphtaloyle par action de chlorure d'oxalyle.

Perspectives

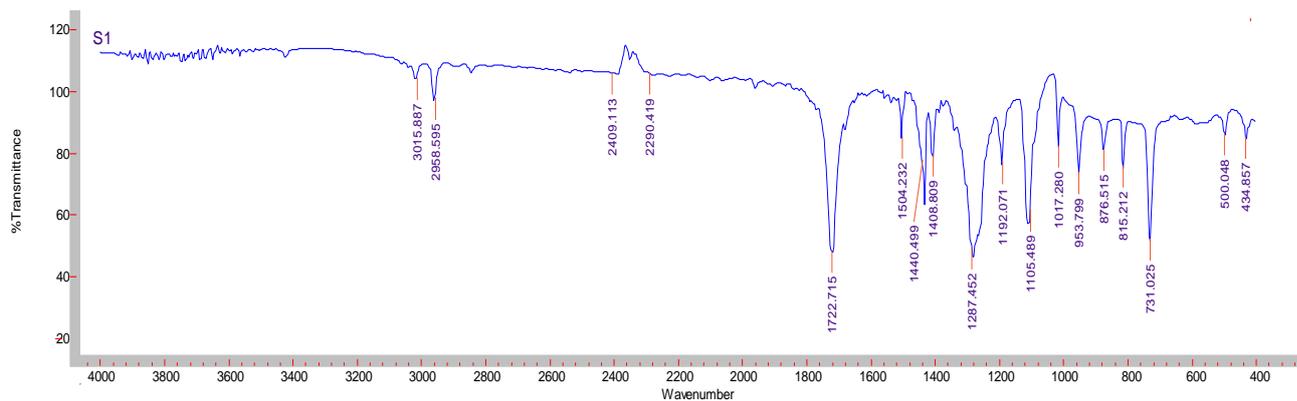
La synthèse avec succès des mixtes hétérocycles à partir de monoalkyl téréphtalate, puis tester l'activité biologique de ces mixtes hétérocycles.

La synthèse des mixtes hétérocycles peut être une voie prometteuse et intéressante pour la poursuite des recherches sur de nouveaux composés synthétiques à partir d'autres diacides symétriques.

REFERENCES

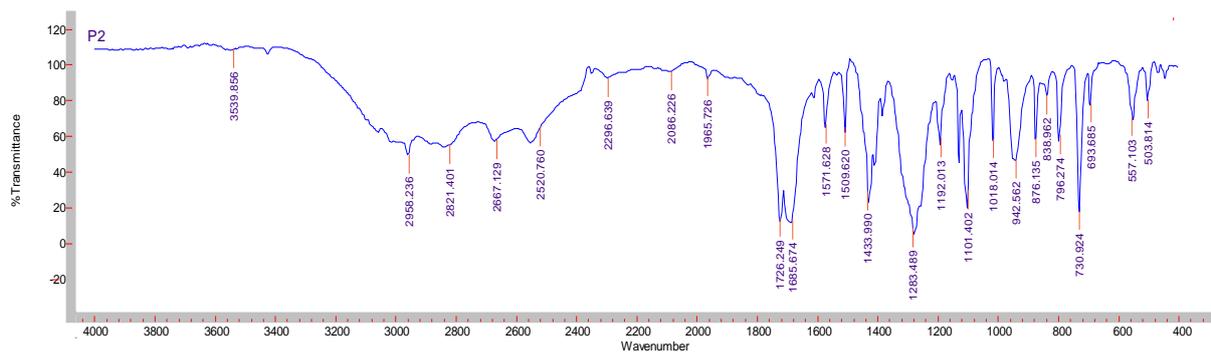
- (1) EL Akkaoui A. *Thèse d'Etat*, Université d'Orléans, France **2009**.
- (2) Othman,A.; Kihel,M.; and Sarah,A. *Arabian Journal of Chemistry*, **2014**, 1389.
- (3) Parker, V.S. and al. *European J. of medicinal chemistry* 44, **2009**, 5112-5116.
- (4) Habchi.S. *Thèse de Doctorat*, Université d'Oran, Algérie **2013**
- (5) Tiwary, B.; Pradhan, K.; Nanda, A.; Chakraborty, R. *Journal of Chemical Biology & Therapeutics*; **2015**, 1, 104.
- (6) Whinfield, J.; Dickson, J.T. *Colico Printers Assoc.*; **1941**, GB, 578079.
- (7) Moursalou, K. *Thèse de doctorat*, Université de Blaise Bascal, **France, 2010**
- (8) Yuchenko, D.Y.; Zhizhina, E.Z.; and Pair, Z.P. **2020**,630090
- (9) Sheehan, J. Amoco Research Center, United States. **2005**.
- (10) Ellwood, P. *Chem. Eng* **1967**, 7498.
- (11) S. Y. Parab and S. R. Shukla. *Waste Biomass Valor*, **2013**,4:23-27.
- (12) Datousaid, Y.; Othman, A.; and Kirsch, G.S. *Afr. J. Chem.* **2012**,65,30-35.
- (13) Hae-Jo, K.; Dohyun, M.; and al. *Tetrahedron Letters* 44, **2003**, 1887-1890.
- (14) Trifonov, L.; Levin, V.; and Struchkova, I. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5304-5.
- (15) Hotten, B.W. *Ind. Eng. Chem.* **1957**, 49, 1691-1694
- (16) Rondestvedt, C.R. Jr. *J. Org. Chem.* **1977**, 42,3118-3123.
- (17) Niwayama, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65,5834-5836.
- (18) Bogert, M.T.; Harris, C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, 41, 1676-1690.
(a) Ogawa, H.; Chihara, T.; Taya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1365-1369.
(b) Ogawa, H.; Ichimura, Y.; Chihara, T.; Teratani, S.; Taya, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2481-2483.
- (19) E.-D. Chenot, A. Bernardi, A. Comel, G. Kirch. *J. Rapid Communication of Synthèse Organique Chemistry*. **2007**, 37:3, 483-490.
- (20) E.-D. Chenot. *Thèse de Doctorat*, Metz, France, **2010**.

Annexe 1 :



Spectre 1 : diméthyle téréphtalate

Annexe 2 :



Spectre 2 : monométhyle téréphtalate

ملخص

حمض التيريفتاليك و مشتقاته هي عبارة عن مركبات جد معروفة و هذا بفضل استعمالاتها في مجال البوليمر الكيمياء الضوئية و الكيمياء العضوية.

في هذه الأطروحة قمنا بشرح الطريقة المعتمدة في تحضير مشتقات ثنائية حلقيه مختلفة جديدة انطلاقا من حمض التيريفتاليك

سلسلة 4,3,1-اوكساديازول , 4,2,1-تريازول 4-تياديازول اوكزازولين كانت حضرت بنجاح و درست لأجل فعاليتهم البكتيرية. هذه المركبات حضرت انطلاقا من حمض التيريفتاريك.

تمثل الهدف من عملنا في إتباع طريقة بسيطة و فعالة من اجل تحضير مشتقات حلقيه غير متجانسة و مختلطة انطلاقا من أحادي إكليل تريفتالات المحضر من حمض التيريفتاليك.

الكلمات المفتاحية 4,3,1-اوكساديازول 4,2,1-تريازول 4-تياديازول اوكزازولين حمض تيريفتاليك البولي ايتلينل تيريفتالات, مونو الكيل تيريفتاليك

Résumé

L'acide téréphtalique et leurs dérivés sont connus pour leur utilisation dans la synthèse des polymères, la photochimie et de nombreuses applications dans la synthèse organique.

Dans ce mémoire, nous avons décrit la méthode conventionnelle utilisés dans la synthèse de nouveaux dérivés des bis hétérocycles de l'acide téréphtalique.

Une série des bis 1, 3,4-oxadiazole ; 1,2 ; 4-triazole ; 4-thiazolidinone et l'oxazoline ont été synthétisés avec succès et étudiés pour leur activité antibactérienne à partir de l'acide téréphtalique.

L'objectifs de notre travail consiste à suivre une méthode simple et efficace pour la synthèse des mixtes hétérocycles à partir de monoalkyle téréphtalate déjà synthétise à partir de l'acide téréphtalique.

Mots clés ; 1, 3,4-oxadiazole ; 1,2 ; 4-triazole ; 4-thiazolidinone ; l'oxazoline ; acide téréphtalique ; polyéthylène téréphtalique ; monoalkyle téréphtalate.

Abstract

Terephtalic acid and its derivatives are known for their use in polymer synthesis, photochemistry and numerous application in organic synthesis.

In this thesis, we have described the conventional method used in the synthesis of new derivatives of the bis heterocyclic of terephtqlic acid.

A series of bis 1, 3, 4-oxadiazole; 1, 2, 4-triazole; 4-thiazolidinone and oxazoline have been successfully synthesized and studied for their antibacterial activity. These compounds were prepared from terephtalic acid.

The goal of our work is to follow a simple and efficient method for the synthesis of mixed heterocyclic from monoalkyl terephthalate already synthesized from terephthalic acid.

Keywords: 1, 3, 4-oxadiazole; 1, 2, 4-triazole; 4-thiazolidinone; oxazoline; terephthalic acid

Poly ethylene terephthalate; monoalkyl terephthalate.