



## ETUDE COMPARATIVE DES METHODES DE SYNTHESE POUR LES SYSTEMES COMPACT CONDENSEES AVEC UN CYCLE THIAZOLO-INDAZOLIQUE♦

Cristiana Rădulescu\*, Ana-Maria Hossu,  
Elena Irina Moater, Ionica Ioniță

*Université "Valahia" Târgoviste, Faculté des Sciences, Département de  
Chimie, Rue Unirii, no. 18-22, Târgoviste, Roumanie*

\*Correspondance : [radulescucristiana@yahoo.com](mailto:radulescucristiana@yahoo.com)

**Abstract:** In this paper two compact condensed systems with thiazolic ring, 2-aminothiazolo[4,5-f]indazole and 2-aminothiazolo[5,4-f]indazole, were synthesized. This work presents some synthesis preparative alternatives of these systems, original and unknown in literature, and for each method the reaction conditions are analyzed. Also, the structures of purified heterocyclic systems and of all intermediaries (with a support of TLC and HPLC methods) were studied, for each obtained alternative, by IR spectroscopy, UV spectroscopy, NMR, elemental analysis and melting points. Then, it was realized a comparative study between of the 2-aminothiazolo-indazoles syntheses methods about some aspects (yield, time of reaction, purity of the heterocyclic system, etc.) of reactions and the best preparative way was chosen.

**Keywords:** *compact condensed system, thiazolic ring, 2-aminothiazolo-indazole, N-indazolil thiourea*

---

♦ Paper presented at **COFrRoCA 2006: Quatrième Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée**, 28 June – 2 July, Clermont-Ferrand, France

## INTRODUCTION

En littérature de spécialité sont présentées des divers systèmes hétérocycliques compacts condensés avec cycle thiazolique qui sont appliquées en différents domaines d'activité, grâce à l'activité biologique remarquable de système thiazolique. Ainsi, les dérivates thiazolo-quinoxaliniques ou thiazolo-piridaziniques manifestent une forte action bactérienne [1]. Aussi, les thiazolo-pyridines ont été étudiées en médecine, près de thiazolo-piridazines comme médicaments avec action anti-inflammatoire et analgésique [1-3].

Biologique, les dérivates thiazolo-piridimiques, présentent quelques similitudes avec les purines. Ces sont très bons inhibiteurs pour la développement des microorganismes, en étant en particulaire actives pour *Lactobacillus casei*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhosa*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* [4].

Autres dérivates thiazolo-pirimidiniques sont utilisées à synthèse des colorants et des produits pharmaceutiques et, aussi, comme agent de protection pour les plants [5].

Les systèmes thiazolo-thiazolique sont utilisés avec le succès dans le secteur agricole comme insecticides et fongicides [6]. Les produits thiazolo-quinoliniques sont utilisés comme inhibiteurs dans la préparation d'émulsion photographique [6] ou pour la fabrication des médicaments, grâce à leurs l'action antibactérienne [7].

Les dérivates thiazolo-indazoliqes ont été synthétisés pendant les 20 dernières années et en présent sont très utilisés pour la synthèse des colorants cationiques pour la teinture des fibres polyacrylonitriliques [8-11]. La substitution directe sur le heterocycle indazolique ou benzothiazolique a forme l'objet des plusieurs études. Ainsi, les auteurs [12] ont analysés les alternatives pour la nitration des benzothiazoles et des ses dérivates substitués et autres [13-15] ont analysés des méthodes de nitration et de sulfonation d'indazole.

En général, pour la synthèse des système compact condensées 2-aminothiazolo-indazoliqes s'ont utilisées fréquent les synthèses d'intersection [13], comme ces présentent dans le figure 1.

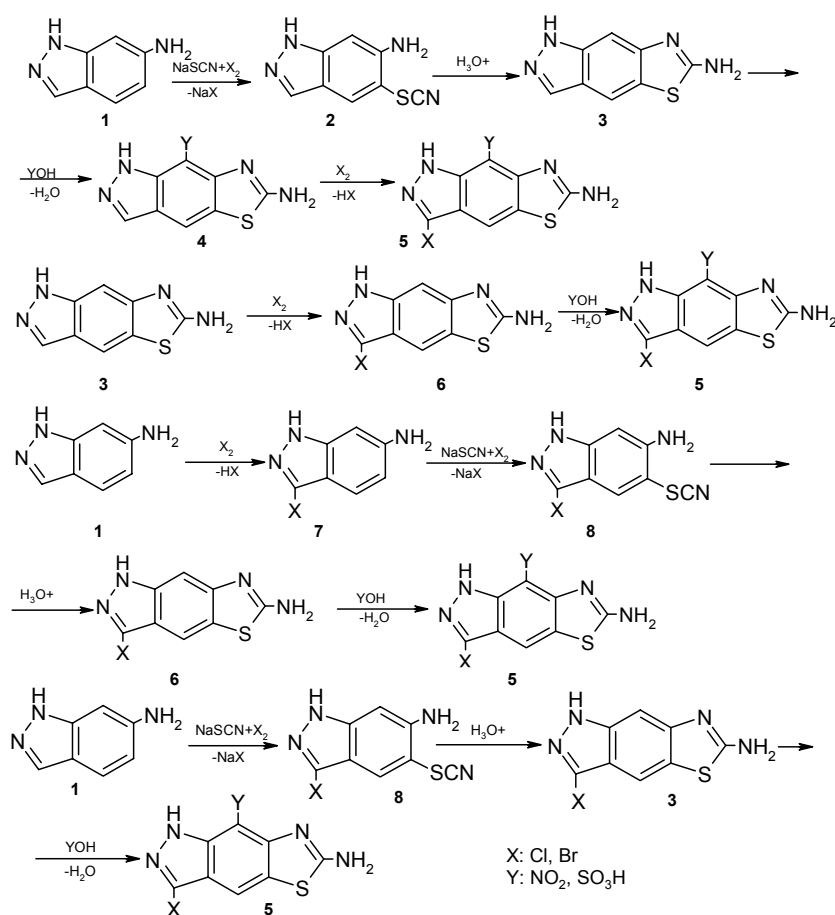
Les systèmes hétérocycliques compacts condensées 2-aminothiazolo[4,5-f]indazole et 2-aminothiazolo[5,4-f]indazole obtenues par synthèse organique sont connues en littérature de spécialité [13-15]. Pour la synthèse de ces systèmes hétérocycliques ont été appliquées les alternatives diverses, décrites en littérature ou originale et a été effectué une étude comparative entre ces méthodes. Cet étude a été réalisé parce que les rendements en produits finales n'été pas très bons pour unes alternatives et aussi, les produits ne sont pas de pureté chimique, pour autres alternatives.

Le travail contient une proposition d'amélioration des conditions dans le procès de réduction de 6-nitroindazole à 6-aminoindazole avec la fonte, dans la solution aqueuse, dans la présence d'électrolyte  $\text{FeCl}_3$  par l'activation de corrosion électrochimique dans

le système. Aussi, dans le procès de nitration de *o*-toluidine les conditions de réaction ont été modifiées pour obtenir les rendements > 95%.

Aussi, a été élaborée une *méthode originale* de synthèse a 2-aminothiazolo[4,5-f]indazole et 2-aminothiazolo[5,4-f]indazole par la préparation intermédiaire des dérivâtes 6-indazolil tyourées par N-substitution directe de thio-urée qui est oxydée avec brome élémentaire. L'oxydation avec le brome élémentaire a démontré que cette alternative est une méthode commode pour la clôture de cycle thiazolique.

La méthode originale permet la préparation des produits aminothiazolo-indazoliques très pures, avec les rendements modérées.



**Figure 1.** La préparation de dérivât 2-aminothiazolo-indazolique par synthèses d'intersection

Ces deux systèmes compact condensées obtenues par synthèse chimique ont été purifiées par méthodes classiques de purification, mais et par CLHP méthode et ont été confirmées structural par les analyses spectrales UV, IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, analyse elementale, températures de fonte. Les analyses IR et RMN ont démontrées la présence prépondérante de tautomère azometinique dans tous les produits qui ont le reste indazolique.

## MATERIAUX ET METHODES D'ANALYSE

## Réactifs

- *o*-toluidine (Merck) ; acide sulfurique 98% ; acide nitrique 67% ; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solide ; NH<sub>4</sub>SCN solide ; acide acétique glacial ; ammoniac solution 25% ; brome solution ; alcool éthylique absolu ; thio-urée solide (Merck) ; acide chlorhydrique 37% et 5N.

## Méthodes

La première méthode, utilisée pour la préparation des systèmes 2-aminothiazolo-indazoliques, a été réalisée par les réactions suivantes (Figure 2).

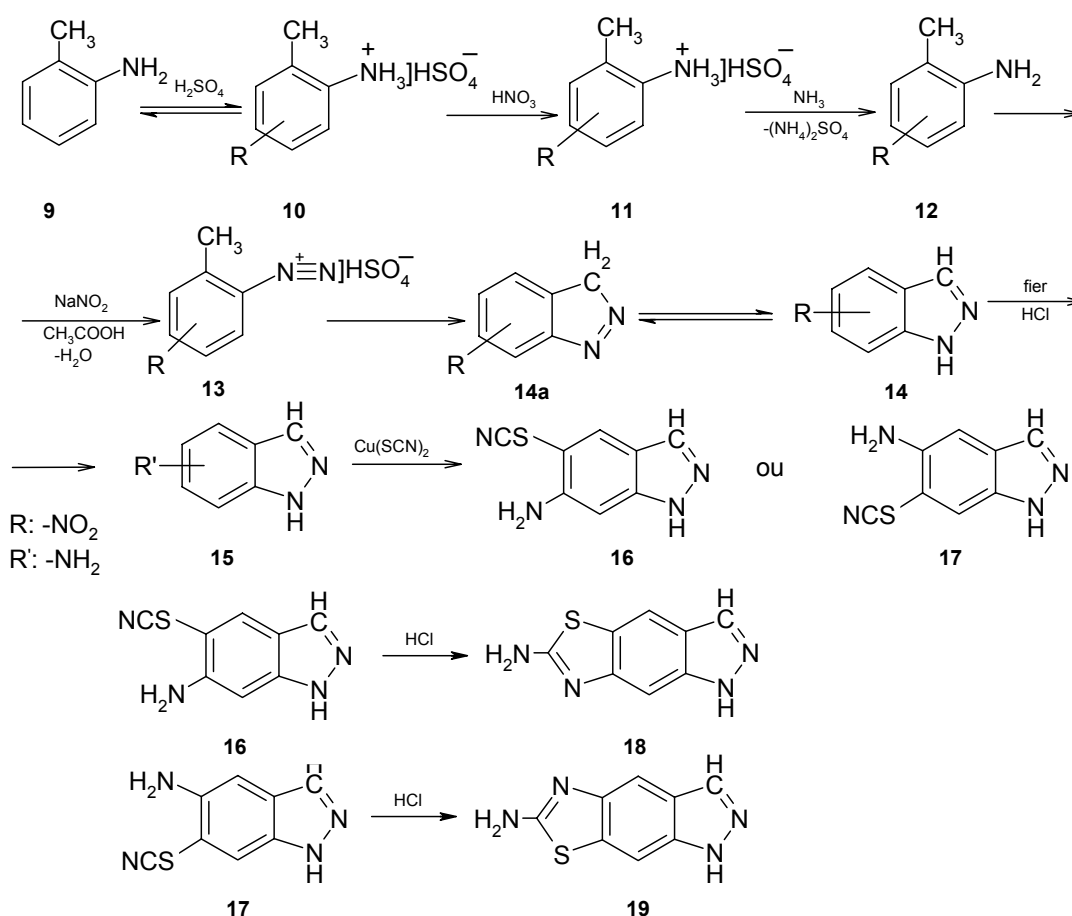


Figure 2. La préparation des systèmes 2-aminothiazolo-indazoliques

En réaction de nitration, la matière première est *o*-toluidine, **9**. Ainsi, dans un ballon avec trois cols prévu avec thermomètre et entonnoir de goûte, s'introduit 1 mole *o*-toluidine goutte à goutte sur 326 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré, température étant maintenue avec attention à 35 °C. La solution de sulfate d'amine qui s'est formé, est refroidi à -12 °C en cristalliseur avec glace et sel. Puis, à la même température, en 12 heures, sous agitation et refroidissement, s'ajoute 1,015 moles HNO<sub>3</sub> 67%. Après, encore 2 heures,

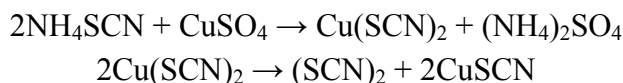
sous agitation, le mélange s'ajoute, en temps de 2 heures, après 480 mL H<sub>2</sub>O (température optimale est sous 60 °C) quand précipite le sulfate 2-amino-4-nitrotoluène ou 2-amino-5-nitrotoluène, **12**. Puis, les dernières opérations sont : la filtration, le traitement avec la solution NH<sub>3</sub> 25% (pour la correction de pH à 7,5), la filtration, lavage, et en fin, séchage de précipité. Le rendement est 89,7%, respectivement 83,2%.

La suivante étape dans cette synthèse est la préparation des systèmes 6-nitroindazole, respectif 5-nitroindazole, **14**. Dans un ballon d'un litre s'introduit 0,2 moles composant **12** en 22,2 moles CH<sub>3</sub>COOH glacial, sous agitation ; puis s'ajoute 0,202 moles NaNO<sub>2</sub> en 35 mL H<sub>2</sub>O, à température d'approximative 25 °C. Après 0,5 heures d'agitation, le mélange est laissé en repos 72 heures à 25 °C. En fin, après 72 heures, s'est monté un réfrigèrent Liebig pour la distillation de l'acide acétique glacial ; en ballon s'obtiens un mélange grossi qui reste en repos 8 heures. En fin, les suivantes étapes sont : la filtration, lavage avec beaucoup d'eau, séchage et recristallisation dans alcool méthylique. Le rendement est 78,3%, respectivement 70,3%.

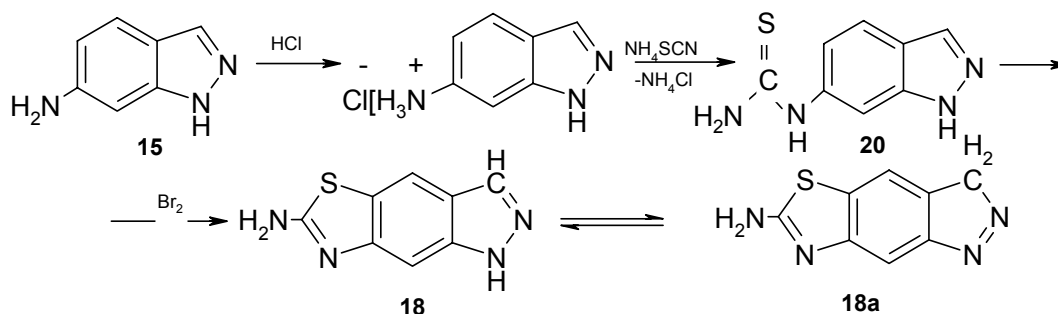
La réaction de réduction de composant **14** à 6-aminoindazole ou 5-aminoindazole, **15** s'est réalisé par méthode classique avec fonte en HCl, connue sous le nom de réduction Béchamps [16].

L'étape de clôture de cycle thiazolique est très difficile parce qu'existe le risque comme le sulphyocyanuration et la cyclisation que n'aient pas réalisées. Ainsi, s'ont expérimentés diverses alternatives pour les systèmes 2-aminothiazolo-indazoles.

Donc, *la première alternative* : dans un ballon avec trois cols prévu avec thermomètre et entonnoir de goutte, s'introduit 0,4 moles NH<sub>4</sub>SCN en 600 mL acide acétique à 0 °C ; puis, à température 10 °C, s'ajoute, 50 g CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, sous agitation énergique, jusqu'à la formation d'un précipité noir, Cu(SCN)<sub>2</sub>. S'ajoute 0,05 moles 6-aminoindazole ou 5-aminoindazole, et le mélange s'agite 1,5 heures à 10 °C. En suite, la température, en 1 heure, croît à 40 °C, ou est maintenue 6-7 heures. D'après cet temps le mélange brune est dilué avec 1,5 litre d'eau à 80 °C, puis s'agite encore 15 minutes jusqu'à couleur jaune ; le mélange est filtré et le filtrat est traité avec la solution 25% NH<sub>3</sub> jusqu'à pH ~ 7-7.5 ; par refroidissement précipite 2-aminothiazolo[4,5-f] indazole **18**, (jaune - brune), respectif 2-aminothiazolo[5,4-f]indazole **19** (orange - brune). Les rendements des réactions sont d'approximative 68,2%, respectif 61,4%. Les réactions pour la génération de dirodan sont :



*L'alternative secondaire* n'est pas décrit dans la littérature de spécialité, est originale et est vérifiée expérimentale. Cette méthode propose une nouvelle variante oxydative de génération de cycle benzothiazolique par la cyclisation des dérivates aryl/hétéroil thio-urées N-substituées. Les étapes de processus sont présentées dans la figure 3.

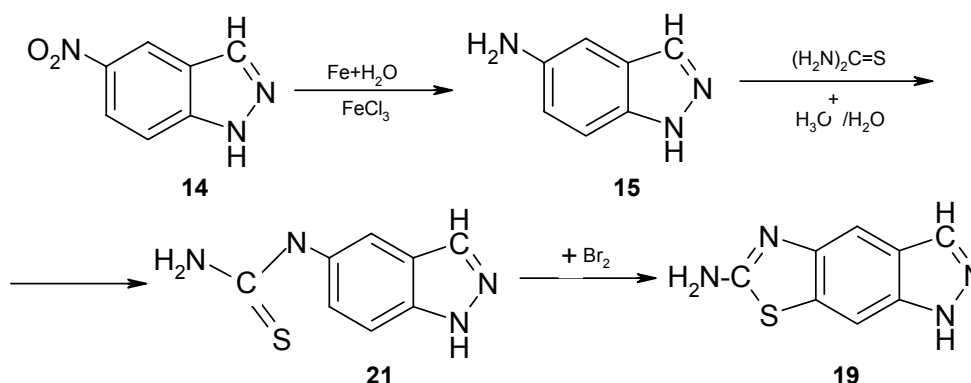


**Figure 3.** Les étapes de variante oxydative de génération de cycle benzothiazolique par la cyclisation *N*-(6-indazolile) thio-urée **20**, présentée illustratives pour le système 2-aminothiazolo[4,5-*f*]indazole

La préparation de *N*-(6-indazolile) thio-urée **20** s'a réalisée par le chauffage à 105 °C, en 24 heures, d'un mélange formé par HCl, NH<sub>4</sub>SCN et 6-aminoindazole (ou 5-aminoindazole). La suivante réaction est la cyclisation de *N*-(6-indazolile) thio-urée avec le brome liquide à 60 °C en 6-8 heures. En fin, la isolation de système hétérocyclique **18**, a été réalisée par l'alcalinisation de solution de chlorhydrate obtenue dans l'étape de cyclisation, avec solution NaOH.

Une *autre méthode originale*, qui a été testée dans laboratoire, consiste dans la synthèse de *N*-(6-indazolile) thio-urée **20** ou *N*-(5-indazolile) thio-urée **21** par l'arylation directe de thio-urée avec 6-aminoindazole, respectif 5-aminoindazole en catalyse acide, conforme figure 4.

Les étapes de cette alternative sont : la préparation de composants **20** où **21** par la reflux de thio-urée avec aminoindazoles en rapport molaire 5 : 1, en HCl solution 2%, en temps de 16-18 heures ; la isolation de composant **21** (par exemple) par l'alcalinisation de masse de réaction à froid avec la solution d'ammoniac 25% ; la cyclisation des composants thio-ureique par la méthode oxydative connue c'est-à-dire avec brome en medium d'acide acétique.



**Figure 4.** Les étapes de la synthèse de *N*-(5-indazolile) thio-urée **21** par l'arylation directe de thio-urée avec 5-aminoindazole en catalyse acide

### **Analyses physico-chimiques effectués**

Les points de fonde ont été déterminés avec un appareil Böetius PHMK (Veb Analytik Dresden). Les résultats sont centralisés en tableau 3.

Les spectres IR [18,19] ont été obtenus en pastille de KBr par la utilisation de spectrophotomètre Jasco FT/IR-410 en domaine 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ .

Le spectre de absorption en UV [18] a été réalisé pour les solutions alcoolique ( $10^{-5}$  M) des composants aminothiazolo-indazoliques, en cuve rectangulaire de quartz (le grosseur est 1 cm) avec le spectrophotomètre Secoman S 750.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire de proton ( $^1\text{H}$ -RMN) a été enregistré avec un spectrophotomètre Varian Gemini 2000-300 MHz et à température ambiante, les déplacées chimiques étant exprimées en valeurs ( $\delta$ ) ppm comparatif avec le dissolvant utilisé (DMSO- $\text{d}_6$  avec  $\delta_{\text{H}} = 2.49$  ppm et  $\delta_{\text{C}} = 39.50$  ppm), mais les constants de couplages sont exprimées en Hz. Les déplacées chimiques ont été rapportés à standard interne tetrametilsilan (TMS). En utilisant le même spectrophotomètre a été déterminé le spectre de résonance magnétique nucléaire de carbone ( $^{13}\text{C}$ -RMN) à fréquence égal avec 75 Hz.

L'analyse elementale a été réalisée avec l'analyseur Carlo-Erba M 1106 pour la détermination de contenu en carbone, hydrogène, azote et le contenu de soufre a été déterminé avec un analyseur Multi EA® 3000.

Les systèmes compact condensées aminothiazolo-indazoliques ont été purifiées et séparées par recristallisations répétées par l'alcool éthylique absolu, par le chromatographie en couche mince (par les plates de silicagél 60F<sub>254</sub> Merck – tableau 1) et par CLHP méthode avec un appareil Jasco 800 prévu avec un détecteur en UV.

Pour décelé la présence des traces ont été analysées les produits finals de réaction, la développement s'a réalisée avec le réactif Erlich où par la diazotation et la couplement avec une amine aromatique N-subtitute où N,N-disubstitute [17].

Les résultats obtenus à la purification et séparation par CLHP pour les systèmes hétérocycliques sont présentés en tableau 1.

### **RESULTATS ET DISCUSSIONS**

La réaction de nitration de composant **9** s'a réalisée par analogie avec une méthode très connue en littérature, l'alternative qui travaille avec un mélange sulfonitrique forme par : 86,78% acide sulfurique, 6,38% acide nitrique et 4,9% eau. La désavantage de cette alternative est la suivante : la transformation d'*o*-toluidine dans sel d'ammonium n'est pas totale, et cet est le motif pour qui à nitration résultée des quantités grandes des composants secondaires (exemple 2-amino-5-nitrotoluene).

**Tableau 1.** Les méthodes de purifications pour les systèmes thiazolo-indazoliques

Système	Méthode de purification
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recristallisations par l'alcool éthylique absolu.</li> <li>- Chromatographie en couche mince</li> </ul> Le substrat : silicagél F <sub>254</sub> déposé par folie d'aluminium Eluent: acide acétique : alcool éthylique = 90 : 10 (vol/vol); R <sub>f</sub> = 0,79 – spot unitaire <ul style="list-style-type: none"> <li>- CLHP méthode</li> </ul> Colonne : Nucleogen® 4000-7 DEAE Eluent : 0,5 M NaCl, 6 M urée, 25 mM phosphate mono sodique, pH = 6,0 Débit : 2 mL/min. Détection : UV 378,2
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recristallisations par l'alcool éthylique absolu.</li> <li>- Chromatographie en couche mince</li> </ul> Le substrat : silicagél F <sub>254</sub> déposé par folie d'aluminium Eluent: acide acétique : alcool éthylique = 90 : 10 (vol/vol); R <sub>f</sub> = 0,65 – spot unitaire <ul style="list-style-type: none"> <li>- CLHP méthode</li> </ul> Colonne : Nucleogen® 4000-7 DEAE Eluent : 0,5 M NaCl, 6 M urée, 25 mM phosphate mono sodique, pH = 6,0 Débit : 2 mL/min. Détection : UV 377,5

Pour l'élimination de cette déficience ont été testées deux variantes originales de synthèse :

- la croissance de concentration d'acide sulfurique en mélange sulfonitrique pour la réalisation le déplacement vers droit d'équilibre de réaction de protonation d'*o*-toluidine.
- le supplément de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dans le masse de réaction, quand la formation de sulfate acide d'*o*-toluidine est favorisée par un « effet d'ion commune » (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> est un peu dissocié).

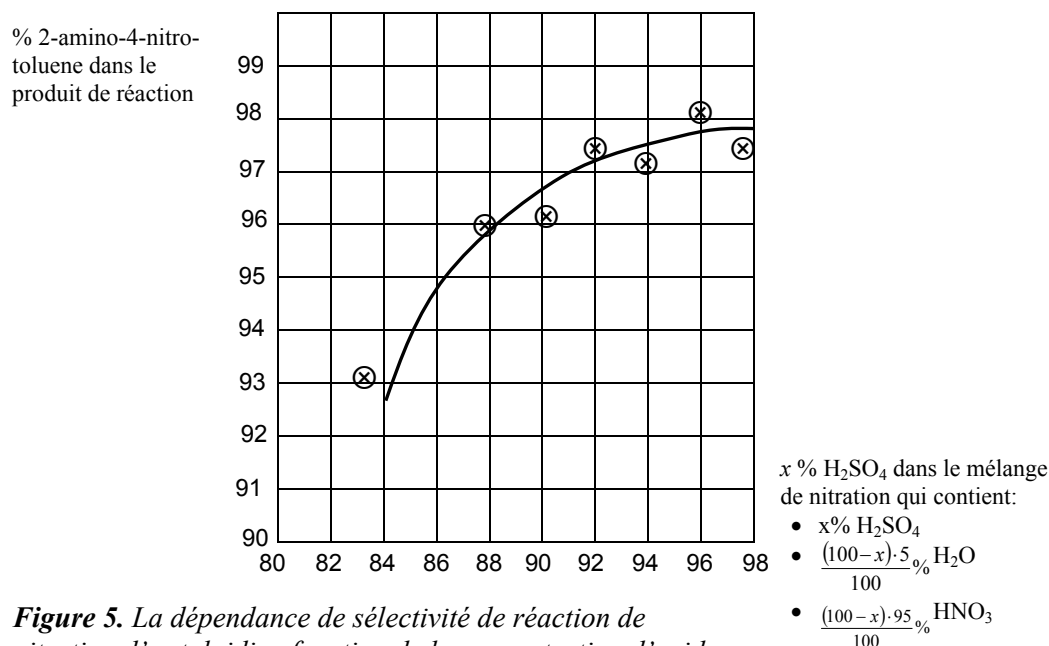
Toutes les deux variantes proposées sont viables, en conduisant aux croissances significatives des sélectivités de réaction de nitration. Dans la figure 5 s'observe une croissance significative de sélectivité à utilisation dans la masse de nitration d'un concentration d'acide sulfurique entre 94 – 96% (l'alternative considérée optimale). Une croissance en continuité de concentration d'acide sulfurique ne conduira pas à croissance significative de sélectivité, probable, grâce à des petites variations de grade dissociation d'acide sulfurique en même temps avec la croissance de leur concentration.

Un effet analogue présente le supplément de sel Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Dans la figure 6 est présentée la dépendance de sélectivité de réaction de nitration de la quantité Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Est visible la croissance de concentration Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dans la masse de réaction à valeurs *x* approchées de 90. Plus la concentration H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dans le mélange sulfonitrique croît plus l'effet du supplément Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> est moins significatif sous l'aspect de sélectivité.

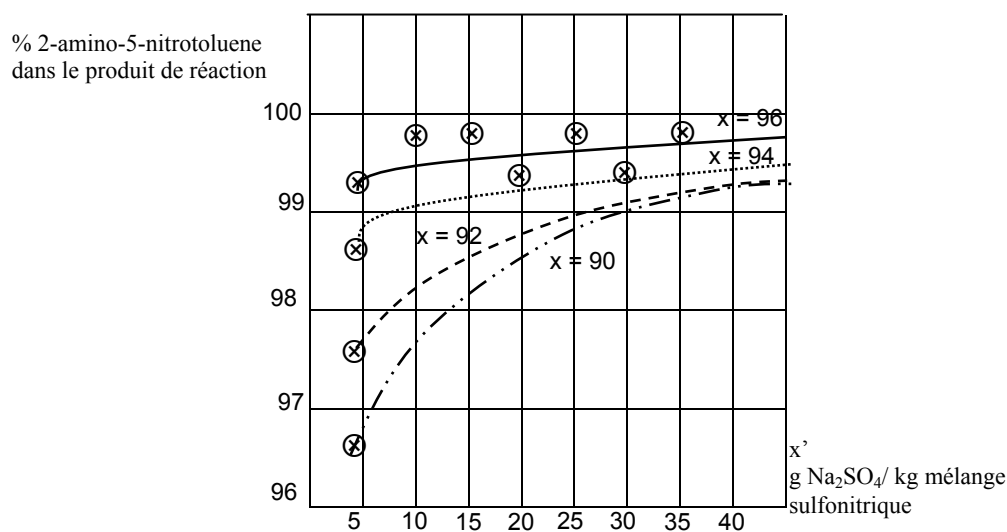


Ainsi, en considérant optimale l'opération de système dans les conditions  $94 \leq x \leq 96$ , respectif  $25 \leq x' \leq 30$ , résultée que par considèrent économique la croissance des valeurs  $x$ , respectif  $x'$  ne sont pas justifiées par croissance significative de rendement.

La détermination de composition des produits de réaction a été réalisée après la purification par recristallisation (qui a eu scope l'élimination des produits résineux) en étant continuée d'élution par colonne en CLHP méthode. Un aspect très important est l'aspect thermique. La température dans le procès de nitration est maintenue à  $-12^{\circ}\text{C}$ , pour a diminué l'effet oxydant d'acide nitrique sur le groupe amino.



**Figure 5.** La dépendance de sélectivité de réaction de nitration d' o-toluidine fonction de la concentration d'acide sulfurique dans le mélange sulfonitrique



**Figure 6.** La dépendance se sélectivité de réaction de nitration de la concentration  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  dans la masse de réaction ;  $x$  = pourcent  $\text{H}_2\text{SO}_4$  dans le mélange sulfonitrique (figure 5)

L'alternative de préparation de 6-nitroindazole, respectif 5-nitroindazole, a été analysée sous aspect pratique et sous aspect théorique, pour a précisé en que mesure la hyperconjugaison de groupe nitro (effet  $-E$ ,  $-I$ ) avec le groupe méthyle (effet  $+I$ ), facilitent la cyclisation interne de sel de diazonium formée comme intermédiaire stable. Aussi, le  $pH$  de réaction est un autre aspect qui influence le procès de clôture de cycle indazolique par la couplage de groupe diazo à groupe méthyle. À valeurs petites existe le risque comme la sel de diazonium que passée en diazoacide, précipité jaune, avec le structure  $Ar-N=N-O-N=N-Ar$ .

Donc, ont été modifiées les conditions de réaction mentionnées par la littérature de spécialité, étant testée une nouvelle méthode, *originale*, pour la synthèse des composants nitro-indazoliques avec le structure **14**, plus rapide est plus économique par la substitution d'acide acétique avec l'acide chlorhydrique ; la cyclisation s'a réalisée par l'ajoutée de sel de diazonium après une solution de phosphate tri sodique à 60-70 °C, la température en étant maintenue à  $pH = 8 - 9$ . Par l'utilisation de cette méthode le rendements sont très bonnes est les composants obtenues sont très pures.

En procès de réduction des composants **14** à **15**, c'est-à-dire, réduction Béchamps, a été effectuée une seule modification qui est destinée qu'elle réduise le temps de réaction. Cette chose a été réalisée par le supplément de 1-2% zinc dans la fonte utilisée à réduction (« la corrosion chimique » de fonte).

La synthèse de 2-aminothiazolo[4,5-f]indazole et 2-aminothiazolo[5,4-f]indazole a été réalisée par une variante qui utilisée comme agent de sulfocyanuration le dirodan, généré *en situ* soit par l'action de brome après les sulfocyanures alcalines soit par la disproportionnelle thermique des sulfocyanures de Cu(II). Les rendements ne sont pas très bons, mais les puretés des composants sont avancées.

Une autre variante de synthèse inconnue en littérature de spécialité, représente la *méthode oxydative de génération de la cycle benyothiazolique* par la cyclisation aryle / heteroil tyourées N-substitues. Mais, N-indazolile thio-urées **20** et **21** sont aryles directement de thio-urée avec, 6-aminoindazole, respectif 5-aminoindazole dans le catalyse acide, alors les puretés des composants sont très avancées, n'étant pas nécessaire une étape de purification antérieur cyclisation.

Les résultats comparatives entre méthodes utilisées pour la synthèse des systèmes compact condensées avec ses avantages et désavantages sont présentés en tableau 2.

Les values des spectres en  $UV$  pour les systèmes aminothiazolo-indazoliques sont présentées en tableau 3.

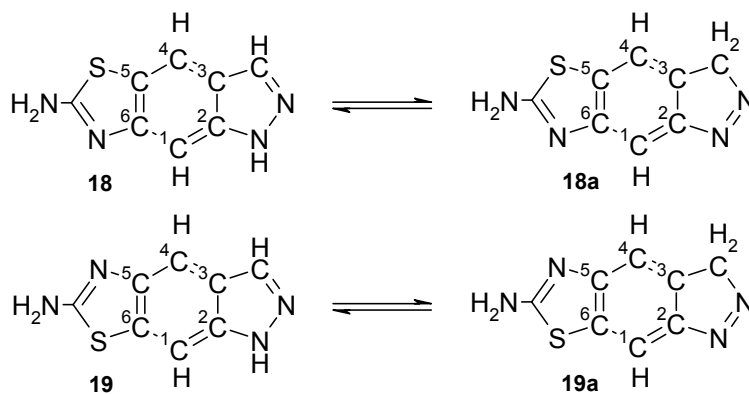
Les spectres de résonance magnétique nucléaire de proton ( $^1H$ -RMN) et de carbone ( $^{13}C$ -RMN) ont enregistrés les suivantes déplacées chimiques en conformité avec l'attribution réalisée par structure (Figure 7).

**Tableau 2.** Les résultats comparatifs entre méthodes utilisées pour la synthèse des systèmes hétérocycliques

Méthode de synthèse pour les systèmes hétérocycliques <u>18</u> et <u>19</u>	Temps de réaction [heures]	Rendement [%]	Pureté [%]	Propriétés physiques
Préparation intermédiaire de sulphocyano-aminoindazole par la disproportion de Cu(SCN) <sub>2</sub> comme source de dirodan	12-14	68,2	83	Poudre jaune brune insoluble en eau, soluble en alcool, acétone
Variante oxydative de génération de cycle benzothiazolique par la cyclisation des dérivates aryle/heteroïl thio-urées N-substituées.	26-27	61	85	Poudre brune clair insoluble en eau, soluble en alcool, acétone
Arylation directe de thio-urée avec aminoindazole en catalyse acide, en obtenant N-indazolile thio-urée	24	55	98	Poudre jaune brune insoluble en eau, soluble en alcool, acétone

**Tableau 3.** Les valeurs des spectres en UV et les températures de fonde pour les substances hétérocycliques

Substance	Longueur d'onde [nm]	Absorbance	Température de fonde [°C]
2-aminothiazolo[4,5-f]indazole	210,8	0,559	218 - 219
	239,9	1,178	
	286,4	0,326	
	378,2	0,120	
2-aminothiazolo[5,4-f]indazole	211,0	0,598	220-222
	237,8	1,157	
	288,8	0,446	
	377,5	0,165	



**Figure 7.** Les attributions sur les structures des systèmes hétérocycliques

*2-Aminothiazolo[4,5-*f*]indazole et 2-aminothiazolo[5,4-*f*]indazole*:  $\delta_H$  : 6.72 ppm ( $^1H$ ,  $C_6H_2$ , *s*, avec une constante de couplage 0.00 Hz); 5.96 ppm ( $^4H$ ,  $C_6H_2$ , *s*, avec une constante de couplage 0.00 Hz); 8.50 ppm ( $-CH=$ , *d*,  $J=8.00$  Hz); 7.55 ppm ( $-CH_2-$ , *d*,  $J=8.00$  Hz) – même constante de couplage  $J=8.00$  Hz, pour ces protons, démontrent la présence de deux forme tautomere ; 4.66 ppm (2H,  $NH_2$ , *s*) ;  
 $\delta_C$  : 123.7 ppm pour le carbone  $C^1$ , 107.0 ppm pour les carbones  $C^2$  et  $C^6$  qui sont identiques, 117.9 ppm pour  $C^3$  et  $C^5$  parce qu'ils sont identiques; 137.9 ppm pour le carbone  $C^4$ ; 149.0 ppm pour le carbone  $C=NH$  par le cycle indazolique (figure 7).

La problème qui apparaît est : la forme tautomère, imino, existée où n'existée pas en mélange de réaction ? En analysant les spectres  $^1H$ -RMN pour ces deux système s'observé que un signal faible sous forme de singlet (coalescence), qui peut être attribué de proton de groupe imino,  $-C=NH$ . Pour la confirme de cet chose, la probe a été deutérée avec 2-3 gouttes d'eau deutérée et s'observé la disparition de coalescence. Le remplacement d'un proton avec un deutérium a comme effet la disparition par le spectre  $^1H$ -RMN tant de signal de ce proton que le scinde des signaux de autres protons. Donc, la forme tautomere imino existée près de forme amino, et les values 4,66 ppm respective 4,65 ppm sont pour toutes les deux formes. Par l'acquisition d'un spectre ATP a été constatée l'existence majoritaire de forme  $-CH=N-$ .

Les spectres IR confirme les structures proposées, en étant en concordance avec les dates présentée par les spectres RMN :

- Tant à substance **18** que à **19** s'observent les bandes caractéristiques situées à 658, 630 et 620  $cm^{-1}$ , respectif 655 et 625  $cm^{-1}$ , qui sont conforme avec le lien C-S.
- Les bandes situées à 1632, 1590 et 1510  $cm^{-1}$ , respectif 1620, 1580 et 1510, sont typiques pour le système benzothiazolique.
- Le cycle thiazolique est possible qu'il est situé à fréquences 980, 920 et 855  $cm^{-1}$ , respectif 980, 935 et 850  $cm^{-1}$ .
- Aussi, les bandes caractéristiques de système indazolique sont situées entre 1380 - 1071  $cm^{-1}$  et 850 - 720  $cm^{-1}$  pour le composant **18**, respectif à 1480, 1325, 1265, 1140, 1110, 1040, 850, 750  $cm^{-1}$  pour le composant **19**.
- La présence de groupe amino sur le cycle thiazolique (effet +*E*) augmentée la densité des électrons sur le cycle thiazolique, conduisant à structures tautomères due de croissance le fréquence de vibration de lieu  $=NH$ .
- Les systèmes hétérocyclique **18** et **19** présentent en intervalle 2000 - 1650  $cm^{-1}$  une série des bandes harmoniques, qui sont spécifiques des composants indazoliques.
- Les maximes situées à 1480  $cm^{-1}$ , respectif 1485  $cm^{-1}$ , pour ces systèmes, peut qu'elle existées due soit le vibration de déformation  $\delta_{NH}$ , soit les vibration de cycle aromatique.
- La bande large située entre 3385 - 3050  $cm^{-1}$  existe en spectre IR est due  $\nu_{NH}$  et  $\nu_{CH}$  caractéristique de cycle indazolique.

Donc, la conclusion finale est : l'étude des spectres IR atteste les structures attribuées, parce que tous les dérivates étudiés qui ont des structures indazoliques existe prépondérante sous la forme de tautomère azometinique.

Les résultats d'analyse élémentaire confirment, aussi, les structures synthétisées et elles sont présentées en tableau 4.

*Tableau 4. Les résultats d'analyse élémentaire pour les systèmes hétérocycliques*

		2-aminothiazolo[4,5-f] indazole	2-aminothiazolo[5,4-f] indazole	Masse moléculaire
C %	calculé	50.52	50.52	190
	trouvé	50.32	50.33	
H %	calculé	3.15	3.15	
	trouvé	3.01	3.06	
N %	calculé	29.47	29.47	
	trouvé	29.99	29.39	
S %	calculé	16.84	16.84	
	trouvé	16.23	16.21	

## CONCLUSIONS

Dans cette travail ont été synthétisées deux systèmes hétérocycliques compact condensés 2-aminothiazolo[4,5-f]indazole et 2-aminothiazolo[5,4-f]indazole par l'utilisation des alternatives originales ou des méthodes qui sont traitées très vague en littérature de spécialité.

Parmi les éléments originaux des méthodes choisées sont :

- la synthèse 2-amino-4-nitrotoluene, respectif 2-amino-5-nitrotoluene, avec une grande sélectivité, est caractérisée par celle-là que la déplacement d'équilibre de réaction pour la formation de sulfate acide d'*o*-toluidine se réalisée par supplément de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, en assurant un effet signifiant d'ion commune bisulfate ;
- en réaction pour la préparation 6-nitroindazolique, respectif 5-nitroindazoliques, s'utilise acide chlorhydrique en place d'acide acétique, la cyclisation en réalisent très rapide et économique parce que le temps est réduit à moitié ;
- la synthèse des systèmes compact condensées 2-aminothiazolo[4,5-f]indazole et 2-aminothiazolo[5,4-f]indazole se réalisée par l'arylation directe de thio-urée avec 6-aminoindazole, respectif 5-aminoindazole en catalyse acide, en obtenant N-6-indazolile thio-urée, respectif N-5-indazolile thio-urée;
- ont été testées dans laboratoires autres alternatifs pour la synthèse des systèmes hétérocycliques **18** et **19** : la préparation intermédiaire de sulphocyanaminoindazole par la disproportion de sulphocyanures de cuivre (II), comme source de dirodan ou la préparation N-indazolile thio-urée comme intermédiaire.
- aussi, ont été établi les paramètres optime pour toutes les synthèses.

Toutes les méthodes de synthèse des composants intermédiaire, mais et des systèmes hétérocycliques 2-aminothiazolo[4,5-f]indazole et 2-aminothiazolo[5,4-f]indazole, présentent avantages et désavantages. Ces aspects se référée en spécial, à la pureté des composants intermédiaire où finales, mais aussi à rendements en produits finales.

Ces deux système hétérocycliques ont été purifiées par les méthodes classiques et CLHP et ont été confirmées structurale par les analyses spectrales et températures de fonde.

Ces substances ont été utilisées avec le succès à la préparation des nouveaux colorants pour les fibres synthétiques.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Takaya, M., Terashima, T. : *Jpn. Kokai Tokkyo Kono*, **1980**, 82(3) 146-151
2. Katano, K., Tomomoto, T., Ogino, H., Jamazaki, N., Hirano, F. : *Eur. Pat. Appl.*, **1991** EP 405976
3. Yoshiyama, Y., Nanba, R., Endo, I., Koyama, S.: *Jpn. Kokai Tokkyo Kono*, **1992**, JP 3284684
4. Rose, F.L.: *J. Chem. Soc.*, **1972**, 73, 426-428
5. Walik, W., Pallas, M., Goetzschei, Kochmann, W., Wernwr, R.D., *Ger. Offen*, **1984**, 101(4), 708-711
6. Beck, Holtschmidt, Heitzer, *Ger. Offen.*, **1976**, 44(21), 2465-72
7. Kadoya, S., Takamura, I., Suzuki, N., Dohmori: *Chem. Pharm., Bull*, **1976**, 24(1), 136-146 et 130-135
8. Rădulescu, C., Tărăbășanu-Mihăilă, C.: *Revista de Chimie*, **2003**, 55(2), 102-105
9. Rădulescu, C., Tărăbășanu-Mihăilă, C., Hossu, A.M., Ioniță, I.: *Revista de Chimie*, **2004**, 55(12), 1006-1008
10. Rădulescu, C., Tărăbășanu-Mihăilă, C., Hossu, A.M., Ioniță, I.: *Revista de Chimie*, **2005**, 56(6), 659-662
11. Rădulescu, C., Hossu, A.M., Ioniță, I.: *Dyes and Pigments, Elsevier*, **2006**, 71(2), 123 -129
12. Tărăbășanu-Mihăilă, C., Floru, L., Balta, E., Predescu, A.: *Rev. Roumaine de Chimie*, **1973**, 18, 889-894
13. Rădulescu, C., Tărăbășanu-Mihăilă, C, Ioniță, I., Irimescu, L : *Anale Universității Ovidius, Constanța*, **2003**, 14, 113-117
14. Rădulescu, C., Hossu, A.M., Ioniță, I.: *Valahia University Annals of Târgoviște - section Fundamental Science*, **2003**, 13, 70-76
15. Rădulescu, C., Ioniță, I., Hossu, A.M.: *Ovidius University Annals of Chemistry*, **2004**, 15(1), 66-71
16. Floru, L., Urseanu, F., Tărăbășanu-Mihăilă, C., Sebe, I.: *La technologie des intermédiaires aromatiques*, vol. I et II, Ed. Technique, Bucuresti, 1980
17. Rădulescu, C., Ioniță, I., Hossu, A.M., Tărăbășanu-Mihăilă, C., Magearu, V.: *Analele Universității București-Chimie*, Anul XIII, vol I-II, **2004**, 95-103
18. Avram, M., Mateescu, Gh. : *Spectroscopie en IR. Les applications en chimie organique*, Ed. Technique, București, **1966**
19. Balaban, A.T., Banciu, M., Pogany, I.: *Application des méthodes physiques en chimie organique*, Ed. Scientifique et Encyclopédique, București, **1983**