

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

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة
Année 2011

Faculté des sciences
Département de chimie

MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme de Magister

NOUVEAUX DERIVES DE LA BENZOTHIAZOLINONE
SYNTHESE ET ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Ecole Doctorale
Option : Chimie Organique

Par : M^{elle} CHABANE Hanane

Directeur de mémoire: Mr LIACHA Messaoud Pr. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Devant le jury :

Président : Mr BOUKHARI ABBES

Pr. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Examineurs:

Mr AOUF Nouredine

Pr. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Mr GUERFI Kamel

Pr. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Mr DJILANI A. Elouaheb

M. C. Université BADJI Mokhtar-Annaba

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE MEMOIRE

Monsieur le Professeur Messaoud LIACHA

Professeur à l'Université Badji Mokhtar de Annaba

Vous avez bien voulu accepter de nous initier au métier, de chercheur de diriger notre travail et de nous guider.

Votre vocation d'enseignant et de chercheur nous a communiqué un intérêt profond pour le sujet de recherche que vous nous avez confié.

Il nous est agréable de vous exprimer ici toutes notre gratitude et notre profond respect.

Merci pour m'avoir accueilli au sein de votre équipe et pour vos conseils précieux, notamment sur la rigueur scientifique et le pragmatisme.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur BOUKHARI Abbas

Professeur à l'Université de Badji Mokhtar de Annaba

Il nous est agréable de vous exprimer ici nos plus vifs remerciements pour l'honneur que vous nous faites en présidant notre jury de magister.

Monsieur le Professeur AOUF Noureddine

Professeur à l'Université Badji Mokhtar de Annaba

Nous sommes particulièrement sensibles à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail.

Il nous est agréable de vous exprimer ici notre reconnaissance pour l'intérêt que vous avez constamment apporté à nos recherches.

Merci pour votre contribution à ce travail concernant l'aide pour la réalisation des spectres RMN.

Monsieur le Professeur GUERFI Kamel

Professeur à l'Université Badji Mokhtar de Annaba

Nous sommes très honorés que vous ayez bien voulu accepter de siéger parmi nos juges.

Nous vous assurons de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Docteur DJILANI A. E. Ouahab

Docteur à l'Université Badji Mokhtar de Annaba

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi nos juges. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect.

*Je tiens tout particulièrement à exprimer ma profonde reconnaissance envers Monsieur le Professeur **Yacine BOUHADJA**. Je lui exprime tous mes remerciements pour m'avoir donné la possibilité de travailler au sein de son laboratoire. Je le remercie de m'avoir fait confiance durant cette année. Je lui exprime toute ma gratitude pour les nombreux conseils qu'il m'a prodigués et pour l'encouragement constants qu'il a porté à cette étude. Je lui témoigne un profond respect pour ses qualités non seulement scientifiques qui m'ont permis d'apprendre énormément, mais aussi pour ses qualités humaines.*

En déférent hommage et témoignage de notre gratitude pour l'enseignement qu'ils nous ont dispensé.

*Je tiens aussi à exprimer ma profonde reconnaissance à Mme **BOUDJEDIR KERIEM Atidel** pour son enthousiasme permanent et ses conseils.*

*Je remercie chaleureusement toutes les personnes du laboratoire qui ont contribué à rendre cette année agréable et j'adresse un remerciement tout particulier à **BENJAFFEL Hacene**, **ZAGGER Mehdi**, **ADJEROUD Yasmina** et **GHENDOUZ Safia** pour sa disponibilité sans limite, son soutien et ses encouragements qui m'ont permis de surmonter les difficultés.*

*Les analyses spectroscopiques qui ont permis d'identifier nos produits ont été réalisées à l'Université de Mentouri de Constantine sous la responsabilité de **A. HAIC HOUR**, que je remercie pour son aide pour les spectres RMN. Je tiens à remercier le Docteur **BRANES Zidane** du laboratoire de microbiologie appliquée pour nous avoir permis d'étudier plus largement les propriétés antibactériennes de nos produits.*

Bien entendu, tout ceci n'aurait jamais été possible sans mes parents, que je remercie vivement pour m'avoir sans cesse encouragé et permis d'arriver jusque-là.

A tous mes camarades de la promotion de l'école doctorale 2009

Résumé

Le travail présenté dans ce mémoire est consacré à la synthèse et à la fonctionnalisation d'un ensemble de dérivés benzothiazolinoniques susceptible de présenter un intérêt pharmacologique.

Dans une première partie, nous avons développé une méthodologie pour la synthèse et la réactivité d'un certain nombre de dérivés benzothiazolinoniques, ainsi que l'optimisation de leurs conditions d'obtention.

La réaction de nitration de la benzothiazolinone et de ses dérivés 3-alkylés conduit avec de bons rendements aux différents 6-nitrobenzoxazolinones souhaités. Une méthodologie simple nous a permis de synthétiser les amines benzothiazolinoniques désirées grâce à l'emploi de 3 voies différentes de réduction du groupement nitro en position 6 du noyau aromatique benzothiazolinoniques.

Dans une deuxième partie, nous avons entrepris la synthèse des 6-aminobenzothiazolinones. La réaction de ces substrats avec différents aldéhydes aromatiques convenablement substitués sur le noyau aromatique, conduit à de nouveaux *imines* benzothiazolinoniques potentiellement actifs comme antibactériens.

Les structures des composés synthétisés ont été élucidées par les différentes méthodes spectroscopiques usuelles **IR**, **RMN H¹**.

Abstract

The work presented in this thesis is devoted to the synthesis and functionalization of a set of benzothiazolinoniques derivatives likely to be of pharmacological interest.

In the first part, we have developed a methodology for the synthesis and reactivity of a number of benzothiazolinoniques derivatives and optimize their conditions for obtaining.

The nitration reaction of benzoxazolinone and its derivatives alkylated-3 leads in good yield to various 6-nitrobenzoxazolinones desired. A simple methodology has allowed us to synthesize the desired benzothiazolinoniques amines through the use of 3 different ways of reducing the nitro group in position 6 of the aromatic ring benzothiazolinoniques.

In the second part, we undertook the synthesis of 6-aminobenzothiazolinones. Reacting these substrates with different aromatic aldehydes suitably substituted on the aromatic ring leads to new imines potentially active as antibacterial benzothiazolinoniques.

The structures of the synthesized compounds were elucidated by various conventional spectroscopic methods IR, NMR H¹.

الملخص

العمل المقدم في هذه الرسالة يهدف لتحضير و إضافة بعض وظائف لمجموعة من المشتقات البنزوثيازولينية المرجح أن تكون ذات فائدة الدوائية.

في الجزء الأول، قمنا بوضع منهجية لتحضير ودراسة فعالية عدد من المشتقات البنزوثيازولينية وتحسين شروط للحصول عليها.

تفاعل نترجة البنزوثيازولون ومشتقاته 3-الألكيلية يؤدي في العادة لمختلف 6-نيتروبنزوثيازولينون المرجوة بمرود جيد. وقد سمحت لنا منهجية بسيطة الحصول على الأمينات المرجوة من خلال استخدام 3 طرق مختلفة لارجاع مجموعة النيترو في الموضع 6 من الحلقة العطرية.

في الجزء الثاني، قمنا بتحضير المشتقات 6-امينوبنزوثيازولينون. تفاعل هذه المركبات مع الألدهيدات العطرية المختلفة يعتبر بديلا مناسباً على الحلقة العطرية و الذي يؤدي إلى تشكيل امينات بنزوثيازولينونية جديدة نشطة. يحتمل أن تكون مضادات للجراثيم.

تم توضيح هياكل المركبات توليفها من قبل مختلف الطرق الطيفية التقليدية IR، $^1\text{H NMR}$.

SOMMAIRE

Introduction générale.	1
--------------------------------	---

CHAPITRE I : RAPPELS SUR LA BENZOTHIAZOLINONE ET SUR SES DÉRIVÉS

I. 1. Introduction	5
I. 2. Découverte de la Benzothiazolinone.	5
I. 3. Structure de la molécule de Benzothiazolinone.	6
I. 4. Procédés de préparation de la benzothiazolinone.	6
I. 4. A. A partir du 2-aminothiophénol.	6
I. 4. A. a. Utilisation de l'urée.	6
I. 4. A. b. Utilisation du chloroformiate d'éthyle.	7
I. 4. B. A partir de sulfure de carbonyle	7
I. 4. C. A partir du 2-chlorocyclohexanone.	8
I. 6. Réactivité chimique de la benzothiazolinone.	8
A. Synthèse en une étape.	10
B. Synthèse en deux étapes	10
I. 7. Principales activités biologiques de la benzothiazolinone et de ses dérivés.	12
I. 7. 1. Activité anxiolytique.	12
I. 7. 2. Activité anti-nociceptive	13
I. 7. 3. Activités anti-inflammatoire et analgésique.	13
I. 7. 4. Activité antioxydante.	15
I. 7. 5. Activité stimulante.	16
I. 7. 6. Activité antidépressante.	16
I. 8. Conclusion	17

CHAPITRE II : INTRODUCTION AUX LES BASES DE SCHIFF

II. 1. Introduction.	19
II. 2. Obtention et structure moléculaire.	19
II. 3. Intérêt thérapeutique des bases de Schiff.	21

II. 3. 1. Activités antitumorales des bases de Schiff.	21
II. 3. 2. Activité antibactérienne.	22
II. 3. 3. Activité antimicrobienne et cytotoxique	23
II. 3. 4. Activités anti-VIH.	23
II. 3. 5. Activité antituberculeuse et antibiotique.	23
II. 3. 6. Activité anti-cancéreuse.	24
II. 3. 7. Activité anticonvulsante.	24
II. 3. 8. Activité antimalarique.	24
II. 4. Conclusion.	25

CHAPITRE III: RESULTATS ET DISCUSSIONS

III. 1. Introduction.	27
III. 2. Travaux réalisés.	28
III. 2. 1. Stratégie appliquée à la synthèse des 6-(benzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones (3a-e)	28
III. 2. 1. 1. Réaction des 6-aminobenzothiazolinones avec des aldéhydes aromatiques.	28
III. 2. 1. 2. Réaction des 6-aminobenzothiazolinones avec des aldéhydes salicyliques.	29
III. 2. 1. 3. Synthèse de la 6-aminobenzothiazolinone.	30
Méthode (A): Utilisation du palladium sur charbon	31
Méthode (B) : Utilisation du chlorure d'étain dihydraté (SnCl ₂ .H ₂ O)	31
Méthode (C) : Utilisation du chlorure d'étain dihydraté (SnCl ₂ .H ₂ O, HCl)	31
III. 3. Discussion.	32
III. 5. Conclusion.	33

PARTIE EXPERIMENTALE

Benzothiazolinone.	36
3-methyl-benzothiazolinone.	37
3-ethylbenzothiazolinone.	38
6-nitrobenzothiazolinones.	39

6-nitrobenzothiazolinone.	40
3-methyl-6-nitrobenzothiazolinone.	41
3-ethyl-6-nitrobenzothiazolinone.	42
3-isopropyl-6-nitrobenzothiazolinone.	43
6-aminobenzothiazolinones.	44
6-aminobenzothiazolinone.	45
3-methyl-6-aminobenzothiazolinone.	46
3-ethyl-6-aminobenzothiazolinone.	47
3-isopropyl-6-aminobenzothiazolinone.	48
Bases de schiff benzothiazolinoniques.	49
(E)-6-(arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3h)-ones.	50
(E)-6-(2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3h)-on.	51
(E)-6-(4-cyanobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3h)-one.	52
(E)-6-(4-méthoxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3h)-one	53
(E)-6-(2-hydroxy-3,5-di tert-butyl-benzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3h)-one.	54
(E)-6-(4-hydroxy-5-methoxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3h)-one.	55
Conclusion générale.	57
Bibliographie.	61

SOMMAIRE DES STRUCTURES ET SCHEMAS

Liste des figures

Structure	Nom de la structure	Page N°
Figure 1	Benzothiazolinone	6
Figure 2	6-Benzoylbenzothiazolinone	9
Figure 3	Dérivés N-substitués de la benzothiazolinone	11
Figure 4	Dérivés 6[(4-aryl pipérazin-1-yl) alkyl benzothiazolinones	13
Figure 5	Dérivés benzothiazolinoniques d'activité anti-nociceptive	13
Figure 6	6-Benzoylbenzothiazolinone	13
Figure 7	Dérivés de 3-(4-(2-oxo-1,3-benzothiazol-2(3H)-yl)butyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one	14
Figure 8	Dérivés des acides acétiques [6-acyl-2-benzothiazolinon-3-yl]	15
Figure 9	Tiamide HCl	15
Figure 10	Dérivés benzothiazolinoniques d'activité antioxydante	15
Figure 11	Dérivés 3-Alkoxy-carbonyle-méthyl-6-bromo- et 3-alkoxy-carbonyle-méthyl-6-nitro-2-benzothiazolones	16
Figure 12	Analogues de la benzothiazolinone avec une activité antidépressante	16
Figure 13	La forme quinone-méthinique	20
Figure 14	Structure des bases de Schiff dérivés de 1, 2, 4-triazole	23
Figure 15	Structures des bases de Schiff dérivés de la de 3-aminométhylpyridine	24
Figure 16	Structures des bases de schiff avec une activité antimalarique	25

Liste des schémas

Schéma N°	Non du schéma	Page N°
Schéma 1	Synthèse de la benzothiazolinone par l'urée	6
Schéma 2	Synthèse de la benzothiazolinone par le chloroformiate d'éthyle	7
Schéma 3	Synthèse de la benzothiazolinone par l'urée industriellement	7
Schéma 4	Synthèse de benzothiazolinone par le sulfure de carbonyle	8
Schéma 5	Synthèse de benzothiazolinone par le 2-cyclohexanone	8
Schéma 6	Synthèse de benzothiazolinone par le 2-chloro-1,3-benzothiazole	8
Schéma 7	Synthèse des dérivés 6-acylbenzothiazolinones	10
Schéma 8	Synthèse des dérivés <i>N</i> -alkylbenzothiazolones	11
Schéma 9	l'hydrolyse alcaline de la benzothiazolinone	12
Schéma 10	La cyclisation des 2-aminothiophénols benzothiazolinoniques	12
Schéma 11	Synthèse des dérivés 3-(2-oxobenzothiazolin-3-yl) dérivés de l'acide butanoïque	14
Schéma 12	Réaction de condensation entre amine et un aldehyde	27
Schéma 13	Synthèse des bases de Schiff benzothiazolinoniques	28
Schéma 14	Synthèse des bases de Schiff salicyliques	30
Schéma 15	Synthèse de la benzothiazolinone	30
Schéma 16	Synthèse des dérivés 6-nitrobenzothiazolinones	30
Schéma 17	Synthèse des dérivés 6-aminobenzothiazolinones par utilisation du palladium sur charbon à 10% (Pd/C 10%)	31
Schéma 18	Synthèse des dérivés 6-aminobenzothiazolinones par utilisation du chlorure d'étain dihydraté (SnCl ₂ .H ₂ O)	31
Schéma 19	Synthèse des imines (Z)-6-(benzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones	32

ABREVIATIONS

AC₂O	Anhydride acétique
BTH	Benzothiazolinone
DMF	Dimethylformamide
DES	Diéthylsulfate
DMF	Diméthylformamide
DMS	Diméthylsulfoxyde
Et	Ethyl
Ph	Phényl
THF	Tétrahydrofurane
TEA	Triéthylamine
TMS	Tetramethylsilyle
OATP	Ortho-amino-thiophénol
Ar	Aromatique
Cm	Centimètre
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
°C	Degré Celsius
δ	Déplacement chimique
Δ	Chauffage
eq	Equivalents
g	Gramme
h	Heures
Hz	Hertz
IR	Infra Rouge
J	Constante de couplage en RMN
M	Masse Molaire
min	Minute
MHz	Méga Hertz
mg	Milligramme
mL	Millilitre

v	Nombre d'ondes
ppm	Partie par million
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
T_{am}	Température Ambiante
P_f	Point de Fusion

Introduction générale

Le travail que nous présentons s'inscrit dans le cadre de synthèse entrepris au laboratoire de synthèse et biocatalyse organique (groupe de pharmacochimie), depuis de nombreuses années en procédant au développement de nouvelles méthodes de synthèses organiques qui sont simples, rapide, efficaces et économiques, pour les appliquer à la préparation de substances bioactives. Il est axé sur la synthèse, la réactivité et l'étude physico-chimique et pharmacologiques des composés hétérocycliques de structures benzothiazolinoniques. Ces composés sont bien connus pour leurs applications dans des domaines aussi variés que la biologie, la pharmacologie et l'industrie.

Beaucoup de molécules actives sont polyfonctionnalisés que nous étudions plus particulièrement afin d'évaluer le potentiel thérapeutiques de ces molécules. La synthèse organique permet également d'accéder à un grand nombre d'analogues dont les propriétés peuvent se montrer meilleures que celles de la molécule originale.

La famille des benzothiazolinones se présente comme candidat extrêmement promoteur pour le développement de médicament contre de nombreuses infections bactériennes et parasitaires qui posent un problème résurgent de santé publique. Elles se sont également révélées efficaces comme analgésiques, anti-inflammatoires.

Nous avons ainsi procédé à la synthèse et caractérisation de plusieurs analogues substitués de la benzothiazolinone en multipliant la diversité et l'originalité des structures étudiées.

Dans ce travail, nous avons synthétisé de nouveaux composés de la famille de benzothiazolinone en couplant le motif benzothiazolinonique à d'autres structures pour augmenter leurs activités. Cette approche est basée sur la condensation d'un aldéhyde aromatique sur la fonction amine en position 6 du noyau benzénique de la benzothiazolinone et de ses dérivés N-substitués, afin de préparer de nouveaux composés hautement fonctionnalisés et qui seront par la suite soumis à une étude d'activité biologique.

La stratégie suivie consiste à préparer des dérivés de la 2-(3H)-benzothiazolone par différentes voies de synthèse. Les produits obtenus seront transformés en bases de Schiff, par une réaction simple et efficace à l'aide de l'action des aldéhydes aromatiques et en présence d'un catalyseur acide (acide formique).

Les résultats que nous avons obtenus seront présentés en deux parties:

La première partie scindée en trois chapitres est consacrée à la synthèse ainsi qu'à l'étude de la réactivité des 2(3H)-benzothiazolones.

Dans le premier chapitre, et après avoir donné des aperçus bibliographiques sur les activités pharmacologiques et industrielles, ainsi que sur la synthèse des 2(3H)-benzothiazolones par différentes méthodes.

Le deuxième chapitre décrira les procédés de synthèse et propriétés physicochimiques des bases de Schiff et aux propriétés pharmacologiques.

Le troisième chapitre sera consacré à l'ensemble des résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en découlent.

La deuxième partie expose la méthodologie utilisée pour réaliser ce travail.

Enfin, nous terminerons par une conclusion qui résume l'essentiel de cette étude.

CHAPITRE I : RAPPELS SUR LA BENZOTHIAZOLINONE ET SUR SES DÉRIVÉS

I. 1. Introduction

Les dérivés de la benzothiazolinone biologiquement actifs possèdent généralement, à des degrés différents, diverses propriétés pharmacologiques telles que : anxiolytique, anticonvulsivante, antimicrobienne, etc...

La modification chimique, liée à la nature des substituants en positions 3, et 6 de l'hétérocycle benzothiazolinonique, a une influence sur l'activité biologique de la molécule.

Vu l'intérêt biologique que peut avoir cette classe de composés, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques polyfonctionnels susceptibles de présenter des applications pharmacologiques potentielles et renferment un groupement *imine*.

Dans ce premier chapitre, nous allons décrire les principales méthodes de préparation des benzothiazolinones et particulièrement les dérivés 6-aminobenzothiazolinones, et ce après avoir exposé un rappel bibliographique portant essentiellement sur l'intérêt biologique de quelques dérivés benzothiazolinoniques synthétiques et leurs usages dans les domaines de la chimie et de la biologie.

I. 2. Découverte de la Benzothiazolinone

La benzothiazolinone et un certain nombre de ses dérivés, étaient déjà décrits le début des années 1980. Trummlitz et Engel ont montré le même type d'activité chez certains de ces dérivés (6-méthylbenzothiazolinone, 6-méthoxybenzothiazolinone et 6-éthoxybenzothiazolinone) [Trummlitz G. et al., 1982]. Le degré d'activité de ces composés reste appréciable et comparable à celui de l'aspirine [Lespagnol et al., 1986 ; Sam et al., 1969].

L'étude de cette molécule de benzothiazolinone avait déjà été abordée dans les laboratoires de l'institut de chimie pharmaceutique de l'université de Lille 2 par l'équipe du Professeur D. Lesieur.

Par ailleurs, l'étude pharmacologique de ces dérivés a permis de mettre en évidence des propriétés particulièrement intéressantes dans les domaines : analgésiques, anticonvulsants, antibactériens, et hypocholestérolémiants.

D'autres auteurs, apportaient dans le même temps une très importante contribution à la connaissance des benzothiazolinones, tant sur le plan de la chimie que sur celui de ses propriétés biologiques.

I. 3. Structure de la molécule de Benzothiazolinone (Fig. 1)

C'est un composé formé de l'accolement d'un noyau benzénique, et d'un ensemble hétérocyclique thiazolinonique à cinq chaînons. La molécule de benzothiazolinone, que l'on peut également dénommer 2(3*H*)-benzothiazolone, et qui répond à la structure générale suivante (Fig. 1):

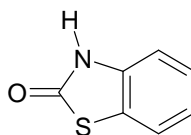


Fig. 1

I. 4. Procédés de préparation de la benzothiazolinone

Notre travail de recherche a commencé par la préparation de la benzothiazolinone. Comme ce produit est assez coûteux, son prix aurait beaucoup limité l'obtention de ses dérivés par synthèse. Nous avons donc choisi de la synthétiser nous-même bien que sa synthèse soit facile, en essayant d'améliorer le rendement des méthodes de synthèse connues.

Les différentes méthodes de préparation ont été étendues à la préparation de benzothiazolinones substituées sur le noyau aromatique ou sur l'atome d'azote par utilisation de matières premières, elles même convenablement substituées.

I. 4. A. A partir du 2-aminothiophénol

I. 4. A. a. Utilisation de l'urée

La 2-aminothiophénol constitue la matière première de départ de cette voie de synthèse, qui par chauffage en présence de l'urée et du DMF, conduit à la benzothiazolinone (schéma 1).

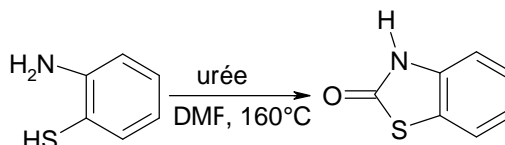


Schéma 1

I. 4. A. b. Utilisation du chloroformate d'éthyle

La première étape de cyclisation de l'aminothiophénol en benzothiazolinone est réalisée dans le chloroforme, à température ambiante, en présence de chloroformate d'éthyle et la triéthylamine qui capte l'acidité formé au cours de la réaction, à ce stade, il se forme de la benzothiazolinone, mais il reste du produit intermédiaire non cyclisé, qui n'a pas été isolé. La deuxième étape de la réaction consiste à cycliser totalement cet intermédiaire dans le DMF, en chauffant à 70°C, en présence de carbonate de potassium pour fournir la benzothiazolinone souhaité (schéma 2).

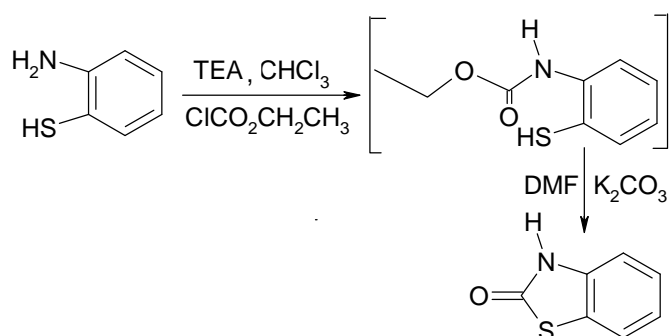


Schéma 2

Industriellement, sa préparation s'effectue par fusion de l'orthoaminothiophénol avec l'urée. Il est important de signaler que selon la littérature [Ronald. J. Nachman, 1983], cette réaction semble conduire intermédiairement à l'ortho-aminothiophénylurée, lequel, sous l'action de la chaleur subit une cyclisation intramoléculaire en benzothiazolinone avec dégagement de l'ammoniac selon le schéma 3 ci-dessous.

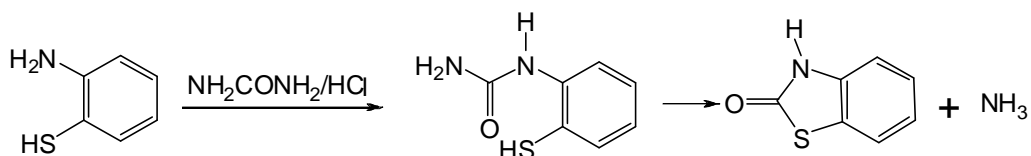


Schéma 3

I. 4. B. A partir de sulfure de carbonyle

La réaction de l'ortho-aminobenzenethiol avec du sulfure de carbonyle en présence de la triéthylamine constitue une méthode alternative pour la pour la synthèse de 2-benzothiazolinone avec un de rendement 97-98%(schéma 4) [D'Amico J. J. et al., 2009].

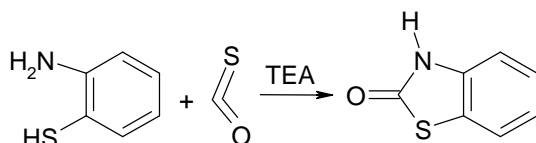


Schéma 4

I. 4. C. A partir du 2-chlorocyclohexanone

La réaction du thiocarbamate d'ammonium avec le composé 2-chlorocyclohexanone a fourni le dérivé 4,5,6,7-tetrahydro-2-benzothiazolinone (schéma 5) [D'Amico J.J. et al, 2009].

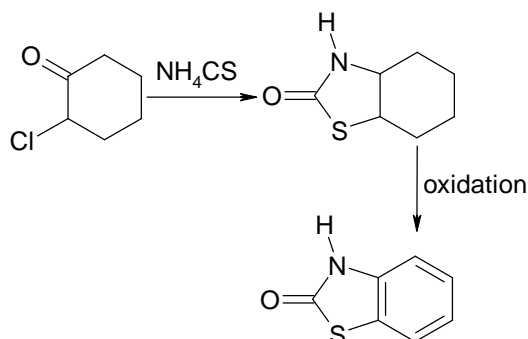


Schéma 5

Autres méthodes :

J. J. D'Amico et coll. ont préparé des benzothiazolinones substitués en position 3 par action d'alkanoate de sodium comme base au reflux du méthanol sur le 2-chloro-1,3-benzothiazole (schéma 6) [D'Amico J. J. et al., 2009].

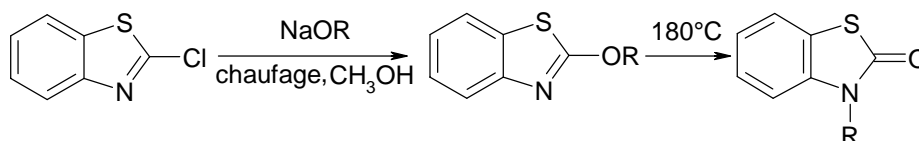


Schéma 6

I. 5. Propriétés physico-chimiques de la benzothiazolinone

Nom du produit : 2-Hydrazinobenzothiazole

Synonymes : 2(3H)-Benzothiazolone; 2-Benzothiazolinone; 2-Benzothiazolyldiazone.

État physique : poudre, solide

Aspect : beige.

Point/intervalle de fusion : 197-201°C/386.6-393.8°F

Formule moléculaire : C₇H₅NOS

Poids moléculaire : 151,01g/mol

Stabilité chimique : Stable dans des conditions normales. [weracs.acros.com]

I. 6. Réactivité chimique de la benzothiazolinone

Parmi, les propriétés chimiques de la benzothiazolinone, on distingue essentiellement, les réactions de substitution au niveau de l'atome d'azote, les réactions de substitution sur le noyau aromatique, et les réactions d'ouverture du cycle thiazolinonique.

Dans les réactions de substitution sur le noyau aromatique de la benzothiazolinone, la position 6 est privilégiée, l'action *ortho-para* directrice du groupement azoté –NH-CO-, domine celle du substituant soufré –S-CO- [Lesieur, 1989 ; Yous, 1994].

a) Les réactions d'halogénéation, nitration, sulfonation, et de chlorosulfonation de la benzothiazolinone conduisent toutes à des dérivés monosubstitués en position 6 ; c'est à dire en para de l'atome d'azote. Il en est de même, lorsque cet atome porte des substituants alkyles. On signale dans ce cas, que la modification des conditions de réaction, permet dans certains cas, d'obtenir des dérivés disubstitués et même des dérivés trisubstitués.

La réaction d'acylation du noyau aromatique de la benzothiazolinone mise au point dans les laboratoires de l'institut de chimie pharmaceutique de l'université de Lille 2 par l'équipe du Professeur D. LESIEUR. On y avait montrée que la propriété de cette molécule de subir, en position 6, une acylation sous l'action de l'acide polyphosphorique (*PPA*) [Lesieur et al., 1990] n'était pas limitée à ce seul cas. Elle s'étend à l'acylation en général réalisable non seulement par action des acides carboxyliques, mais aussi par celle des chlorures d'acides, en utilisant le complexe $AlCl_3$ -DMF comme solvant et catalyseur [Yous, 1994]. La benzothiazolinone s'acyle dans tous les cas en position 6 et non en position 5 [Yous, 1994], cette réaction fournit des produits susceptibles d'être des matières premières utilisables en chimie médicamenteuses, et dont certains représentants ont révélé des propriétés pharmacologiques nettement supérieures à celles de la benzothiazolinone elle-même [Ferreira et al, 1995]. Le produit le plus actif, la 6-benzoylbenzothiazolinone a fait l'objet d'une étude pharmacologique plus approfondie, qui a mis en évidence une activité analgésique très intéressante, elle est trois fois plus intense que celle de son bioisostère la 6-benzoylbenzoxazolinone, son profil pharmacologique est comparable à celui de la *NOVALGIN* (Fig. 2) [Ferreia et al., 1995].

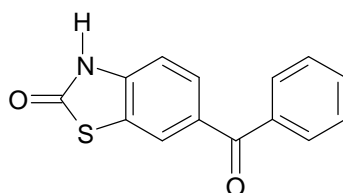


Fig. 2

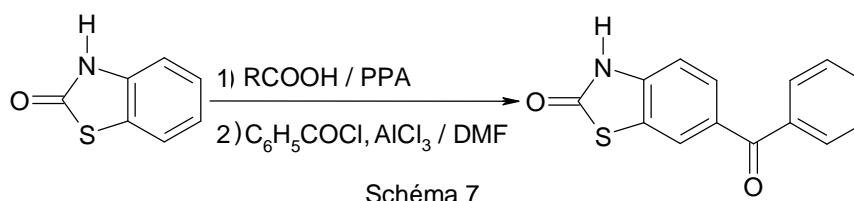
Les conditions de cette réaction qui ouvre l'accès aux dérivés 6-acylés. Ces dérivés possèdent un double intérêt pharmacologique et pharmacochimique (matières premières en

synthèse médicamenteuse), ce qui justifiait des études d'optimisations de leurs conditions d'obtention.

Pour effectuer cette acylation, il est possible de faire la réaction en deux étapes ou en une seule.

A. Synthèse en une étape

Dans la procédure en une étape, l'acide organique et la benzothiazolinone sont mis en présence dans l'acide polyphosphorique qui joue le rôle du solvant et catalyseur et un acide organique comme agent d'acylation. Une nouvelle méthode consiste à utiliser le complexe $AlCl_3$ -DMF et les halogénures d'acides organiques ou leurs anhydrides comme agents acylants (schéma 7).



B. Synthèse en deux étapes [Poupaert, 1996]

Cette méthode consiste à réaliser dans un premier temps la synthèse du N-benzoyl benzothiazolinone par condensation entre le chlorure de benzoyle et la benzothiazolinone dans le THF, et puis la transformation du produit obtenu dans la seconde étape en 6-benzoylbenzothiazolinone, par l'intermédiaire d'un processus de transposition selon la réaction de Fries (acylation intramoléculaire ou intermoléculaire) et en présence d'un acide de Lewis.

b) La mobilité de l'atome d'hydrogène en position **3** permet de nombreuses réactions (alkylation, acylation, réactions de Mannich, de Michael, etc) pour donner des dérivés de type N-substitués. Cet atome possède en effet des propriétés acides, et est aisément remplaçable par un atome de sodium. La benzothiazolinone sodée, s'obtient en solution aqueuse par action de la soude, et en milieu alcoolique par action de l'éthylate de sodium sur la benzothiazolinone en solution dans l'éthanol. Le dérivé sodé peut éventuellement être isolé en chassant le solvant en excès. En solution dans l'éthanol, la benzothiazolinone sodé réagit sur divers halogénures d'alkyles en donnant naissance à des benzothiazolinones substituées à l'azote par des groupements alkyles variés (méthyle, éthyle, etc...) (Fig. 3).

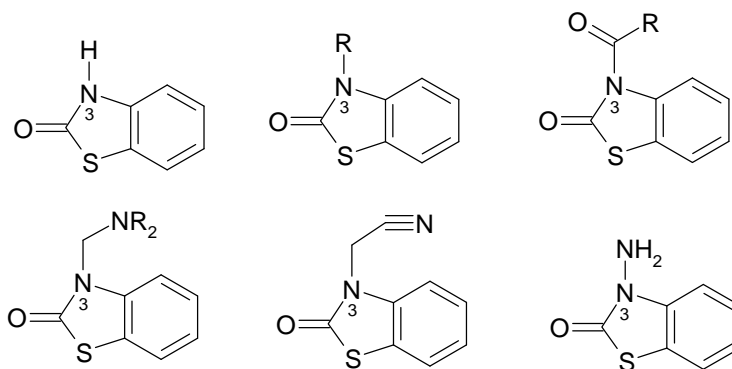
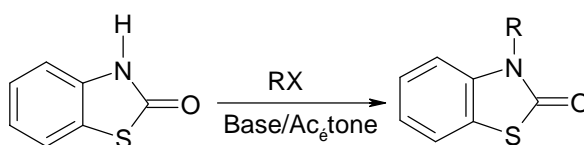


Fig. 3

Davies W. H. et Sexton W. A. ont réalisé la *N*-alkylation du benzothiazolinone au reflux de l'acétone en présence d'une base (schéma 8) [Davies W. H. et Sexton W. A., 1948].



R = Alkyle, Benzyle, CH_2CN , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

Schéma 8

Compte tenu de la grande réactivité de la benzothiazolinone sodée, la réaction d'alkylation au niveau de l'atome d'azote a été réalisée sous agitation à température ambiante, en présence de l'halogénure d'alkyle en excès. Outre leur intérêt pharmacologique propre, les dérivés benzothiazolinoniques constituent des matières premières ouvrant l'accès à de nombreuses structures à potentialité médicamenteuse.

c) La benzothiazolinone et ses dérivés de substitution sont très stables en milieu acide, et l'hydrolyse alcaline se fait difficilement ; on utilise pour y parvenir de la potasse concentrée à reflux qui ouvre le cycle thiazolinonique pour conduire à des aminothiophénols diversément substitués (schéma 9)

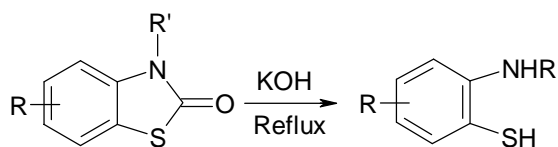


Schéma 9

La cyclisation ultérieure de ces 2-aminothiophénols benzothiazolinoniques donne les dérivés 1,4-benzothiazinones, inaccessibles autrement (Schéma 10).

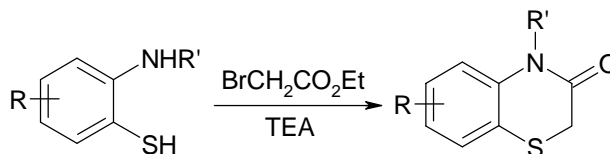


Schéma 10

I. 7. Principales activités biologiques de la benzothiazolinone et de ses dérivés

On découvre chaque année de nouvelles molécules comportant le noyau benzothiazolinonique. Parmi ces molécules, nombreuses sont celles qui possèdent un intérêt en chimie médicinale. La recherche d'analogues plus actifs pour la conception de nouveaux médicaments a accru considérablement l'intérêt porté par les chimistes à ces structures.

Dans le domaine pharmaceutique, elles sont des agents antidépresseurs, tranquillisants et manifestent une activité cardiovasculaire. Les benzothiazolinones sont reconnues comme antagonistes efficaces du récepteur. Une étude récente portant sur les relations *structure-activité* des antagonistes possibles de ce récepteur a montré que sur ce type de structures, le noyau benzothiazolinoniques était plus efficace que de nombreux autres hétérocycles azotés testés.

I. 7. 1. Activité anxiolytique

Taverne T. et coll. ; Diouf O., et coll. ont synthétisé une nouvelle série de dérivés 6[(4-aryl pipérazin-1-yl) alkyl benzothiazolinones.

Les résultats de cette études ont permis de déceler des propriétés psychotropes dans la série des 6[(4-aryl pipérazin-1-yl) alkyl benzothiazolinones, et certains de ces composés ont révélés qu'ils possèdent de bonnes affinités pour les récepteurs dopaminergiques (D₂ et D₄), sérotoninergiques (5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}), sigma-1 et sigma-2 (Fig.4) [Taverne, 1990 ; Diouf O. et al., 1993]

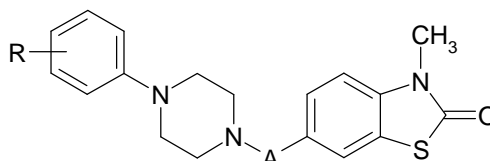


Fig. 4

I. 7. 2. Activité anti-nociceptive

Bilge C.A. et coll. ont reporté la synthèse et l'activité anti-nociceptive des certains dérivés de la benzothiazolone substitués en position 3(Fig. 5) [Bilge C.A. et al., 2006].

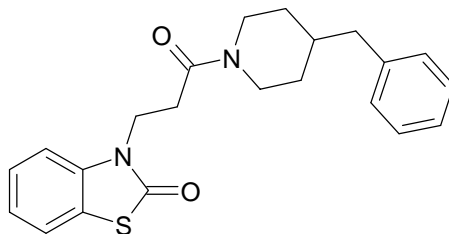


Fig. 5

Deniz S. et coll. ont rapporté l'activité anti-nociceptive et anti-inflammatoire des certains dérivés de l'acide acétique de 2-benzothiazolone-3-yl [Deniz S. et al., 1998].

Les dérivés benzothiazolinoniques ont également été signalés comme agents analgésiques aussi puissants. En 1995, Ferreira et Coll. ont examiné l'activité anti-nociceptive de la 6-benzoylbenzothiazolinone et ont conclu, qu'il pourrait libérer une substance endogène opioïde par les glandes surrénaliennes et exercer une activité anti-nociceptive (Fig. 6) [Ferreira et al., 1995].

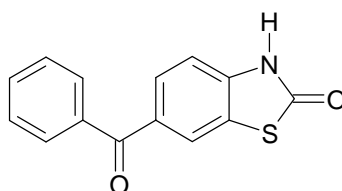


Fig. 6

Le composé 6-benzoyl-2(3H)-benzothiazolinone décrit précédemment, a aussi servi comme structure chef de file (*leads*) dans la conception de nouveaux composés antiviraux particulièrement vis-à-vis les espèces HIV et CMV (Wang H.X., 2002).

I. 7. 3. Activités anti-inflammatoire et analgésique

Dans le cadre de ces efforts, un grand nombre de dérivés 2-oxobenzothiazolinone portant divers substituants en position-3 ont été signalés pour présenter une activité analgésique et anti-inflammatoire.

Doğruer et coll. ont synthétisé des dérivés (2-benzothiazolinon-3-yl) acétamides indiquant que ces composés ont démontré un potentiel d'activité analgésique et anti-inflammatoire [Doğruer, D. S. et al., 1998].

En outre, Önkol et coll ont démontré que les composés de type 3-(2-oxobenzothiazolin-3-yl) dérivés de l'acide butanoïque ont donné lieu à une activité analgésique supérieure à celle de l'aspirine (Schéma 11) [Önkol T. et al., 2002].

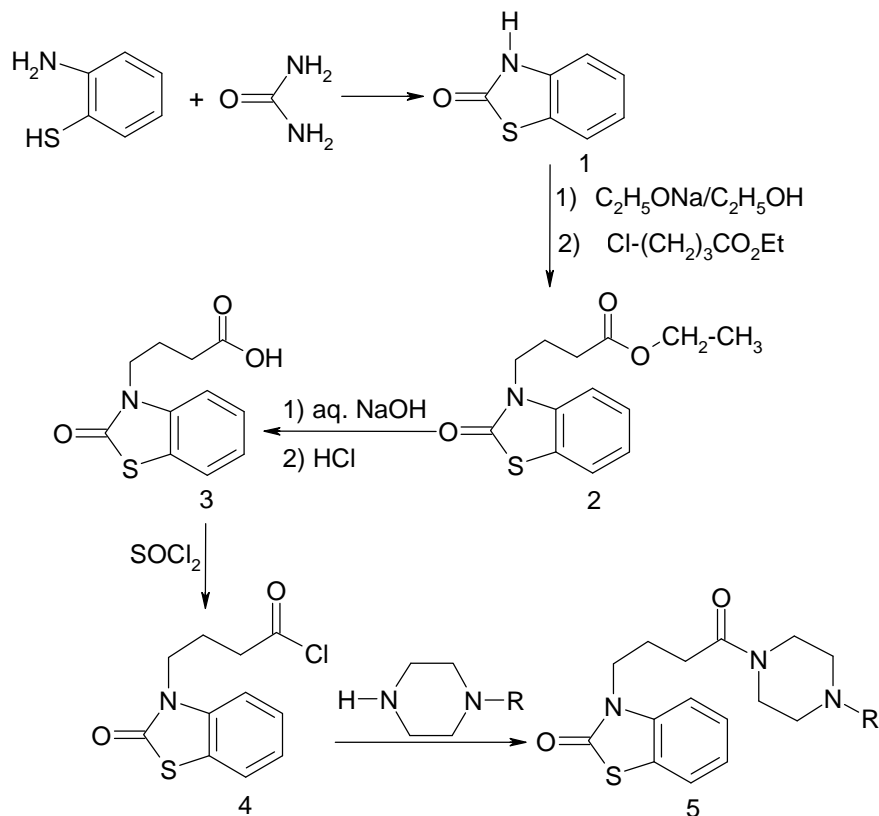


Schéma 11

Dündar et coll. ont synthétisé de nouveau composé de type 1-(4-(2-oxobenzothiazolin-3-yl)butanoyl-4-pipérazine substitué et les dérivés de 3-(4-(2-oxo-1,3-benzothiazol-2(3H)-yl)butyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one et ont examiné leurs activités analgésiques et anti-inflammatoires aussi bien que le potentiel gastrique d'ulcération chez les animaux (Fig. 7)[Dündar Y. et al., 2006].

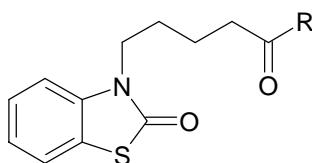


Fig. 7

Önkol et Coll., ont étudié les activités analgésiques et anti-inflammatoires des dérivés amides correspondants aux acides [6-acyl-2-benzothiazolinon-3-yl] acétiques, et ils ont examiné leurs activités analgésiques et anti-inflammatoires in vivo (Fig. 8) [Önkol T. et al., 2010].

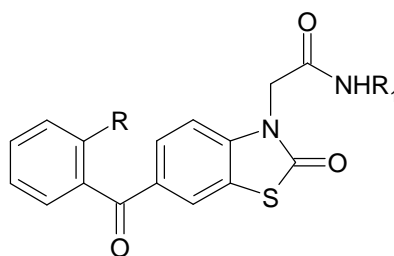
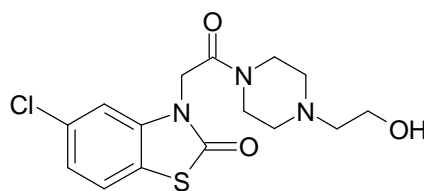


Fig. 8

D'autre part, la découverte de Tiaramide HCl (III) (chlorhydrate de 4 - [(5-chloro-2-oxo-3-benzothiazolinyl) acétyl]-1-piperazinylolethanol) comme un agent analgésique et anti-inflammatoire a conduit à la synthèse de dérivés benzothiazolinoniques dans le but d'obtenir de meilleurs agents anti-inflammatoires (Fig. 9) [Gokhan N. et al., 2004].



Tiaramide . HCl

Fig. 9

I. 7. 4. Activité antioxydante

Les composés synthétisés ci-dessous ont montré une activité antioxydante intéressante, et elle est supérieure à celle de la mélatonine et du 6-methoxy-2-benzoxazolinone. On note aussi que les composés possédant un groupement phénoxy sur le cycle phénylique présente une importante activité antioxydante (Fig. 10) [Terashima K., et al., 2002; Hatanaka M., et al., 2005].

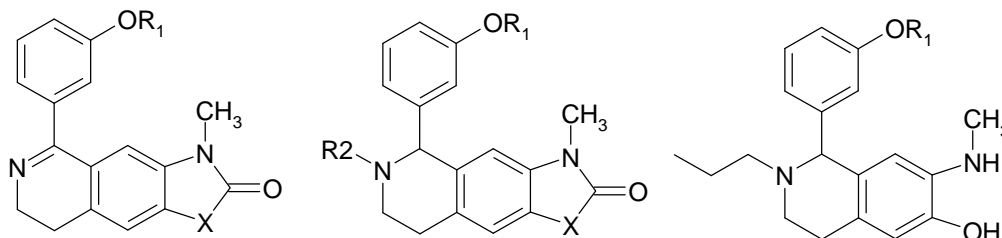


Fig. 10

I. 7. 5. Activité stimulante

Les dérivés 3-Alkoxy-carbonylméthyl-6-bromo- et 3-alkoxy-carbonylméthyl-6-nitro-2-benzothiazolinones ont été synthétisés. Les composés ont été examinés pour leurs activités stimulantes de croissance des plantes sur le blé (*triticum aestivum*). Les dérivés bromés ont manifesté une activité stimulante moyenne de 25.4, et l'activité de stimulation des dérivés nitro n'était pas significative. Enfin Le 4-Chloro-3-(3-oxa-5-pentenyl-oxycarbonylméthyl)-2-benzothiazolinone s'est avéré pour manifester 68 % d'activité de stimulation.

L'activité stimulante la plus élevée a été trouvée pour le composé 4-chloro-3-(2-fluoroethoxy-carbonyl-méthyl)-2-benzothiazolinone (62 %) (Fig. 11) [Loos D. et al., 1999].

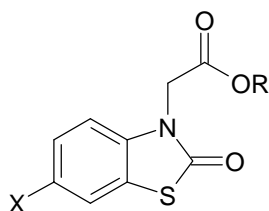


Fig. 11

I. 7. 6. Activité antidépressante

Ebrahimzadeh M.A. et coll. ont rapporté une nouvelle série d'analogues de la benzothiazolinone et ont montré que ces composés présentent une bonne activité antidépressante et antioxydante (Fig. 12) [Ebrahimzadeh M.A. et al., 2009].

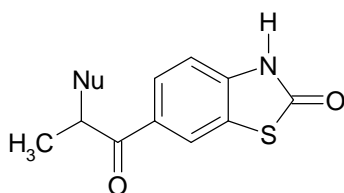


Fig. 12

I. 8. Conclusion

Dans la première partie de ce chapitre nous avons cité quelques exemples portant sur l'intérêt biologique de molécules à noyau thiazoliniques, ainsi qu'un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse de ces dérivés. Ces dérivés peuvent être convertis aisément en des dérivés amine benzothiazolinoniques correspondants, qui présentent un intérêt certains en biologie et sont utilisés comme des agents analgésiques, anti inflammatoires etc. d'autres part, les dérivés benzothiazolinoniques sont considérés comme produits de départ intéressants pour le travail entrepris dans la deuxième partie, et qui nous a permis de préparer des intermédiaires réactionnels qui sont les bases de Schiff.

CHAPITRE II : INTRODUCTION AUX LES BASES DE SCHIFF

II. 1. Introduction

L'étude des composés bases de Schiff (imines) a connu un essor considérable durant les trois dernières décennies suite à la mise en évidence de leurs diverses applications dans plusieurs domaines et à la mise en évidence de leurs activités pharmacologiques [Sridhar SK. et al., 2002, Pandeya S. N. et al., 2005]. De même ils se sont avérés d'excellents agents antimicrobiens et antiviraux [Chaudhari T. D., et al., 1986, Karthikeyan MS. Et al., 2006, Wadher S.J. et al., 2009], conduisant plusieurs chercheurs à entreprendre des recherches dans ce domaine. Les modifications structurales de ces substances ont permis de mettre au point des produits de plus en plus actifs. D'un autre côté, les benzothiazolones constituent un groupe homogène d'hétérocycles qui se développe aussi rapidement grâce aux propriétés pharmacologiques et industrielles qu'ils présentent [Yilidirim.S et al., 2001, Fei.J. et al., 2005, Chiarotto I. et al., 2009].

L'ensemble des propriétés réelles ou potentielles que présentent les systèmes benzothiazolinoniques et *iminiques* nous a incité à entreprendre et à développer nos recherches dans ce domaine afin de synthétiser de nouvelles molécules susceptibles de présenter des propriétés similaires à celles citées auparavant.

Ainsi, Il nous a donc paru intéressant de poursuivre les recherches dans ce domaine en examinant la synthèse de nouveaux dérivés bases de Schiff benzothiazolinoniques différemment fonctionnalisés sur l'azote en position 3 ou sur le carbone en position 6 et susceptibles de présenter des activités biologiques intéressantes.

Avant d'exposer nos résultats, nous rapportons les méthodes décrites dans la littérature pour la synthèse de tels composés.

II. 2. Obtention et structure moléculaire

Rappelons que les bases de Schiff sont obtenues par simple réaction d'une amine avec un aldéhyde. Elles furent parmi les premiers dérivés connus dans le domaine de synthèse organique [Carruth FE., 1918].

Dans le milieu biologique, la formation de bases de Schiff est aussi très facile si l'on considère la très grande réactivité des groupements aldéhydes et la multitude de fonctions aminées disponibles.

Les bases de Schiff représentent une contribution importante dans la chimie organique et en particulier hétérocycliques, et le problème de leur structure est à chaque fois une question particulière pour certains cas spécifiques (cas des dérivés du salicylaldéhyde dont le

groupement **OH** est en *ortho* (*o*) par rapport au groupement carbonyle de l'aldéhyde). En effet, elles pourraient théoriquement exister sous des formes tautomères différentes.

En principe, la base de Schiff, existe sous deux formes tautomères: formes aldéhydique (Imine), et quinone-méthinique (énamine) (schéma 1), et il convient d'ajouter que la forme quinone-méthinique peut se trouver sous forme de deux isomères géométriques autour de la double liaison (Fig. 13).

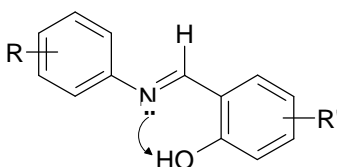


Fig. 13

Ces formes tautomères ne sont pas également stables, et les études RMN montrent qu'il existe en fait deux formes: imine (aldéhydique) et énamine (quinone-méthinique). La structure moléculaire d'une base de Schiff dépend donc surtout de l'équilibre entre la forme imine et la forme énamine [Matlin S.A. et al., 1990].

Matlin et coll. ont calculé les différences d'énergie entre les deux tautomères par la méthode AM1 dans trois conditions de solvation différentes. Ils ont trouvé que la forme *énamine* est plus stable que la forme *imine*. Dans des solvants de polarité décroissantes, la différence d'énergie entre les deux formes décroît, elle décroît aussi dans la série des substituants de l'azote **H** > **Me** > **Ph**. Par RMN, le proton de l'*énamine* a été utilisé comme référence pour mesurer cet équilibre.

Malheureusement, les études RMN des composés organiques ont souvent été faites dans des solvants aprotiques et la position de l'équilibre observé ne représente pas ce qui existerait dans le milieu physiologique [Brzezinski B. et al., 1990]. Ces études RMN ne peuvent pas être corrélées avec des activités biologiques.

Diverses bases de Schiff ont été synthétisées dans un but de recherche thérapeutique. Par exemple, en Ouzbekistan à partir de plusieurs amines aliphatiques, aromatiques, hétérocycliques ou d'hydrazines [Ziyaev Kh.I. et al., 1997]. Par $^1\text{H-RMN}$, les auteurs ont remarqué que les bases de Schiff obtenues par condensation d'un composé naturel, avec les amines existent sous forme *énamine* tandis que celles, qui viennent des hydrazines, existent plutôt sous forme imine, et que le groupement **OH** en position ortho vis-à-vis de la liaison *azométhine* forme une liaison hydrogène intramoléculaire susceptible de stabiliser la forme *énamine*.

II. 3. Intérêt thérapeutique des bases de Schiff

Les bases de Schiff sont des composés importants en raison de leur large éventail d'activités biologiques et leur application industrielle [Ugras H.I. et al., 2006, Wang L. et al., 2008, Wadher S. J. et al., 2009, Kumar S. et al., 2009]. C'est ainsi que la chimie des bases de Schiff a connu une attention particulière, inhérente à la mise en évidence des différentes applications de plusieurs dérivés imines dans divers domaines.

En effet, les bases de Schiff ont des propriétés anti-tumorales [Kocyigit K.B. et al., 2002, Salvi V.K. et al., 2009, Dilmaghani K.A. et al., 2009], antimicrobiennes [Kahveci B. et al., 2005], antituberculeuses [Bhat M.A. et al., 2005], antiprolifératives [Vicini P. et al., 2003], antimalariales [Li et al., 2003] et antibactériennes [Venugopal K.N. et al., 2008], anticancéreuses (Villar R. et al., 2004). Ils ont aussi des activités anti-VIH [Karthikeyan M.S. et al., 2006].

De même certains dérivés bases de Schiff sont utilisés dans la synthèse de polymères [Werkman P. J. et al., 1998].

Compte tenu de ces propriétés, nous avons conduit une étude de la synthèse de nouveaux dérivés benzothiazolinoniques, susceptibles d'être utilisés comme précurseurs dans la préparation des systèmes plus élaborés de la série des benzothiazolinones.

Avant de présenter nos résultats, nous rapportons quelques méthodes décrites dans la littérature pour la synthèse de tels composés. Seuls les exemples qui nous paraissent les plus caractéristiques seront développés.

Toutefois, pendant longtemps de nombreuses recherches ont été uniquement axé sur les activités biologiques de la nature de l'aldéhyde aromatique de départ et le groupe $-HC=N-$ des bases de Schiff aromatiques, et n'a pas prêté attention à leur ciblage des tissus biologiques.

II. 3. 1. Activités antitumorales des bases de Schiff

Certains dérivés bases de Schiff sont étudiés depuis quelque temps en clinique, comme agents anti-tumorales, mais de façon assez limitée à cause de la crainte d'une certaine génotoxicité et de leurs effets secondaires comme l'hypokaliémie [Patel N.B. et al., 2010]. Les recherches, dirigées vers une plus grande activité antitumorale et/ou une moindre toxicité ont donné le jour à une nouvelle génération de dérivés en vue d'études cliniques et afin de mieux comprendre le mécanisme d'action.

Liang et Coll. ont synthétisé plusieurs bases de Schiff et étudié comparativement l'inhibition par ces dérivés de trois lignées cancéreuses: MCF7, MCF7/Adr (résistante à l'adriamycine) et HBL-100 [Liang X.S. et al., 1995].

Les auteurs ont sélectionné quatre bases de Schiff formées à partir d'un composé naturel racémique avec des amines à chaînes carbonées différentes tels que : l'ethyl-, la propyl-, l'isobutyl- et la butylamine. Les auteurs ont remarqué que l'isopropylimine est particulièrement plus active que les autres bases de Schiff qui contiennent différents substituants aminés. Ils ont suggéré que le radical isopropyle serait le meilleur vecteur pour que le produit pénètre plus facilement dans la membrane permettant ainsi une augmentation de la concentration intracellulaire.

II. 3. 2. Activité antibactérienne

Ces dernières années, il y a eu un intérêt croissant pour la conception et le développement de dérivés base de Schiff. Logoglu et Coll., ont synthétisé quelques dérivés bases Schiff à base d'acides aminés (N-indolidene-DL-glycine, N-indolidene-DL-alanine et N-indolidene-DL-valine) avec des activités antimicrobienne et antibactérienne puissantes.

Les bases de Schiff sont active contre un large éventail de micro-organismes, par exemple; *Candida albicans*, *Escherichia coli.*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus polymxa*, *Trychophyton gypseum*, mycobactéries, *Erysiphe graminis* et *Plasmopora viticola*.

L'activité antibactérienne a été étudiée plus que l'activité antifongique. En raison que les bactéries peuvent obtenir une résistance aux antibiotiques grâce à des modifications biochimiques et morphologiques. Une revue de la littérature révèle que bien que quelques-uns des bases de Schiff issus des acides aminés ont été préparés, leur activité biologique n'a guère été étudiée [Logoglu E. et al., 2003]

Très récemment, un certain nombre de complexes organométalliques bases de Schiff dérivés de 1, 2, 4-triazole, qui possèdent de très bonnes propriétés antibactériennes ont été rapportés [Ajaykumar K. et al., 2009] (Fig.14).

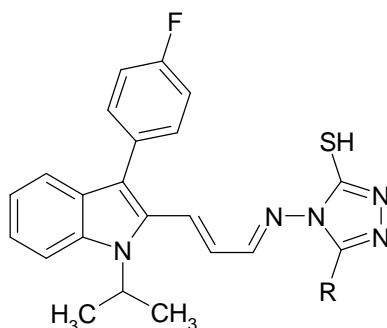


Fig. 14

Pandeya et coll. ont synthétisé des dérivés base de Schiff avec le triméthoprim. Tous les composés préparés ont montré une bonne activité contre le vibro-cholerae, shigella boydii, enterbacter faecalis et edward siella tardis avec une CMI de l'ordre de 10-25 µg/ml. D'autres composés ont été trouvés pour être actifs contre la salmonelle typhi et vibrio cholerae. Deux produits ont inhibé le VIH IIB avec EC₅₀ de 7.6 à 12.3 µg/ml [Pandeya S. N. et al., 1998 ; Pandeya N. et al., 1998].

II. 3. 3. Activité antimicrobienne et cytotoxique

Varma et Nobles ont montré que certains dérivés de la 3-semicarbazone isatine, présentent des propriétés antivirales, antifongiques et antimicrobiennes [Varma R. S. et Nobles W. L., 1967].

Kupinic et coll. ont synthétisé une série de bases de schiff de la N-Mannich isatine et évalué leurs activités antimicrobiennes. La plupart des composés préparés ont fortement inhibé les bactéries à gram négatif, et les moisissures [Kupinic M. et al., 1979].

La présence d'un groupe *azométhine* fonctionnel est responsable de l'activité antimicrobienne, qui peut être altérée en fonction du type de substituant présent sur le cycle aromatique [Kumar S. et al., 2010].

Les bases de Schiff et leurs complexes métalliques ont été évalués pour l'activité cytotoxique et antimicrobienne [Bin Abdul Manan M. A. F., 2008].

II. 3. 4. Activités anti-VIH

Comme il a été montré par Teitz et coll., la N-méthylisatin-β-4',4'-diéthylthiosemicarbazone et la N-allyl-β-4',4'-diallylsemicarbazone ont présenté l'inhibition du VIH, par leur action sur la transcriptase des protéines virales [Teitz Y. D. et al., 1994].

II. 3. 5. Activité antituberculeuse et antibiotique

Varma et Pendeya ont préparé les 3-[p-(p-(alkoxycarbonyl)phényl)carbonyl)]phénylimino-1-aminométhyl-2-indolinones et examiné leur activité anti-tuberculose contre la tuberculose H₃₇Rv. Neuf composés ont montré une inhibition complète de la croissance de tuberculose H₃₇Rv avec une CMI entre 10 à 20 µg/ml [Varma S. et al., 1982, Pandeya N. et al., 1998].

II. 3. 6. Activité anti-cancéreuse

Jesmin M. et Coll., ont étudié l'activité anticancéreuse de trois bases de Schiff PDH [N-(1-phenyl-2-hydroxy-2-phenyl éthyledine)-2',4'-dinitrophenyl hydrazine], PHP [N-(1-phényl, 2-hydroxy-2-phényléthylidene)-2'-hydroxy phényl imine] et HHP [N-(2-hydroxybenzylidene)-2'-hydroxy phényl imine] contre des cellules du Carcinome d'Ascites d'Ehrlich (EAC) sur des Souris suisses albinos [Jesmin M. et al., 2010].

Popp et Pajouhesh ont préparé la 3-o-nitrophénylhydrazone isatine, par condensation de l'isatine avec l'o-nitrophénylhydrazine. Ces composés ont été trouvés, pour être actifs contre Walker carcinoma-256 et inactifs contre la lignée cellulaire (leucémie) [Popp F. D., Pajouhesh H., 1983].

De nouveaux dérivés de la 5-(2-oxo-3-indolinoliny) thiazolidine-2,4-dione, ayant en position 1 et 3, l'isatine et le thiazolidine respectivement, ont été préparés par Eshba et Salama [Eshbha N. H. et Salama H. M., 1985].

II. 3. 7. Activité anticonvulsante

Une série de bases de Schiff dérivés de la de 3-aminométhylpyridine ont été synthétisées, par une réaction de condensation avec des cétones substituées. Ces bases de Schiff ont été examinées pour leur activité anticonvulsante (Fig. 15) [Pandey S. et Srivastava R. S. 2010].

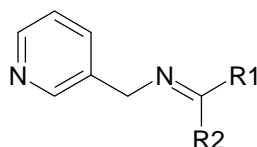


Fig. 15

II. 3. 8. Activité antimalarique

Cleiton M. Da Silva et coll. ont synthétisé une série de composés condensés en réagissant un système aromatique comme la nitronaphtaldéhyde, avec le 2-trifluorométhylbenzylamine. Les produits obtenus ont montré une activité antimalarique (Fig. 16) [Cleiton M. da Silva et al., 2011]

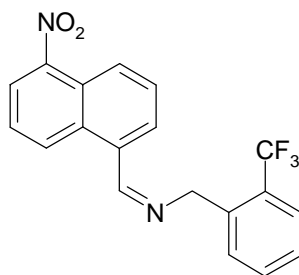


Fig. 16

II. 4. Conclusion

Les bases de Schiff sont parmi les composés organiques les plus largement utilisés. Elles sont utilisées comme colorants et de pigments, catalyseurs, produits intermédiaires en synthèse organique, et stabilisateurs de polymères. Les bases Schiff ont également été démontrées que d'un large éventail de la diversité d'activités biologiques, y compris les antifongiques, antibactériennes, antipaludéens, antiprolifératifs, anti-inflammatoires, antivirales, et des propriétés antipyrétiques.

CHAPITRE III: RESULTATS ET DISCUSSIONS

Dans ce chapitre nous présenterons l'ensemble des résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en découlent. Dans la première partie nous nous intéresserons à la préparation des différents dérivés intermédiaires de la benzothiazolinone : *nitro*, *amino*, et enfin leurs homologues de substitution en position 3 correspondants dans le but de les utiliser dans la synthèse des différents composés finaux visés (*imines*) en série benzothiazolinoniques. Dans la deuxième partie, nous verrons l'application de certaines stratégies pour la synthèse de nouvelles bases de Schiff (*imines*) de type 6-(benzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones d'intérêt biologique.

Enfin, la dernière partie sera consacrée à l'étude de l'influence sur l'activité biologique, de la longueur de la chaîne carbonée en position 3 de l'hétérocycle benzothiazolinonique des 6-(benzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones préparés en partant de substrats amines convenablement substitués.

III. 1. Introduction

Comme nous l'avons signalé précédemment dans le Chapitre 2, les réactions de condensation entre un aldéhyde et une amine ont permis de synthétiser de nombreux composés diversement fonctionnalisés en séries aromatique, hétérocyclique et naphthalénique.

Les différents travaux publiés par les différents groupes de recherches ont montré, en particulier, l'intérêt d'utiliser un acide organique (acide formique) ou minéral (HCl, H₂SO₄, etc...) comme catalyseur de référence lors de la réaction d'addition entre une amine et un aldéhyde (Schéma 12).

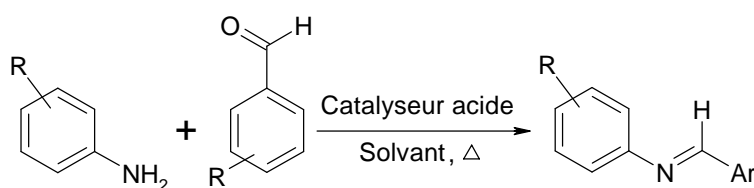


Schéma 12

Rappelons également que cette réaction a également servi de modèle historique pour la réaction d'addition nucléophile. Il semblait donc logique d'entreprendre des études de réactivité en série benzothiazolinonique avec de nouveaux électrophiles (aldéhydes aromatiques).

Nous verrons, dans un premier temps, la réaction des substrats 6-aminobenzothiazolinones avec les aldéhydes aromatiques convenablement substitués sur le noyau aromatique et les aldéhydes salicyliques (*o*-hydroxybenzaldéhydes).

De part leurs motifs structuraux plus variés, les aldéhydes convenablement substitués sur l'aromatique nous permettront de synthétiser une série d'*imines* hautement fonctionnalisés.

III. 2. Travaux réalisés

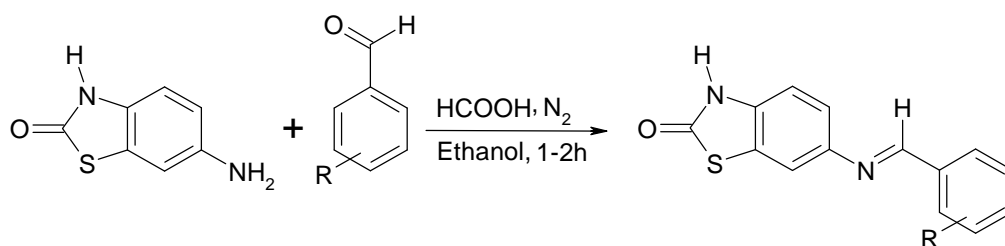
Nous avons nous-mêmes synthétisé la benzothiazolinone par plusieurs méthodes. Nous avons caractérisé la benzothiazolinone obtenu par différentes méthodes comme IR ; UV ; point de fusion (Pf). Les résultats sont compatibles avec les données de la littérature.

III. 2. 1. Stratégie appliquée à la synthèse des 6-(benzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones (3a-e)

III. 2. 1. 1. Réaction des 6-aminobenzothiazolinones avec des aldéhydes aromatiques

D'une manière générale, les réactions d'addition nucléophile sur des composés carbonylés permettant de créer des doubles liaisons Carbone-Azote sont généralement réalisées avec des catalyseurs acides et quelques fois basiques.

Dans le but d'obtenir de meilleurs résultats, nous nous sommes intéressés dans un premier à la réaction de condensation entre la 6-aminobenzothiazolinone et le 4-méthoxybenzaldéhyde. Nous avons choisi de commencer avec cet aldéhyde pour sa disponibilité et de la réactivité de sa structure (Schéma 13).



R=2-OH, 4-cyano, 4-methoxy, 3,5-Di-tert-butyl-2-hydroxy

Schéma 13

Les essais réalisés confirment l'obtention du produit de condensation; mais la chromatographie sur couche mince montre également la présence d'un produit secondaire minoritaire (trace) qui n'a pas été identifié.

Plusieurs essais ont été réalisés, en jouant sur les conditions opératoire apportées au milieu réactionnel, nous sommes parvenus à un rendement de 67% après 5 h de chauffage dans l'éthanol sous agitation à 80 °C. Nous avons ensuite généralisé cette réaction en d'autres groupements tels que nitrile (-CN), salicyaldéhyde (2-hydroxybenzaldéhyde) ou Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde, le but étant d'observer l'influence de la nature des substituants sur la réactivité chimique et aussi sur l'activité biologique.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1 : Réactivité du 6-aminobenzoxazolone avec des aldéhydes benzéniques^(a)

Aldéhyde	Produit	Rendement
4-methoxybenzaldehyde	3a	60%
4-cyanobenzaldehyde	3b	85%
Salicyaldéhyde	3c	65%
3,5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde	3d	67%
Aldéhyde vanylique	3e	-

^(a)Toutes ces réactions sont réalisées sous azote, dans l'éthanol anhydre, avec 1,1 éq. d'aldéhyde, en présence de HCO₂H, 1 h-2 h à 80 °C.

Nous pouvons également constater qu'en présence d'un groupement *cyano* sur le noyau aromatique de l'aldéhyde, l'augmentation du rendement est plus importante que celle observée entre le 4-méthoxybenzaldéhyde. Nous remarquons que les rendements obtenus avec les groupements donneurs (60%) sont légèrement inférieurs à ceux obtenus avec les groupements électroattracteurs (85%).

III. 2. 1. 2. Réaction des 6-aminobenzothiazolinones avec des aldéhydes salicyliques

Plusieurs essais ont été réalisés avec le dérivé aldéhyde vanylique (3-hydroxy-4-méthoxybenzaldéhyde), mais la réaction n'a pas lieu et nous récupérons à la fin de la réaction l'aldéhyde utilisé. Ceci avait déjà été observé lors de précédentes études en série salicylaldehydique [Boudjedir, en cours]. Par contre, l'utilisation des aldéhydes Salicylaldehyde et le 3,5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde, nous a permis de préparer leurs imines correspondantes avec des rendements acceptables (65 et 67%).

Cette différence de réactivité pourrait s'expliquer par une différence d'électrophilie de l'aldéhyde dépendante de la position et de la nature des groupements fonctionnels sur le noyau aromatique de l'aldéhyde.

La réactivité de la 6-aminobenzothiazolinone avec les aldéhydes salicyliques est et en particulier le salicylaldehyde est intéressante, du fait que ces derniers ont un caractère

aromatique plus ou moins marqué par la présence d'un groupement hydroxy (OH) en position 2 du groupement carbonyle de l'aldéhyde, et se trouve présent dans plusieurs structures à potentialités médicamenteuses. Nous nous interrogerons sur la possible analogie de réactivité entre certains aldéhydes salicyliques et les aldéhydes aromatiques simples. Tout comme dans la partie précédente, plusieurs essais ont réalisés été réalisé avec le salicylaldéhyde conduisant à la condensation classique avec un rendement de 65% (Schéma 14).

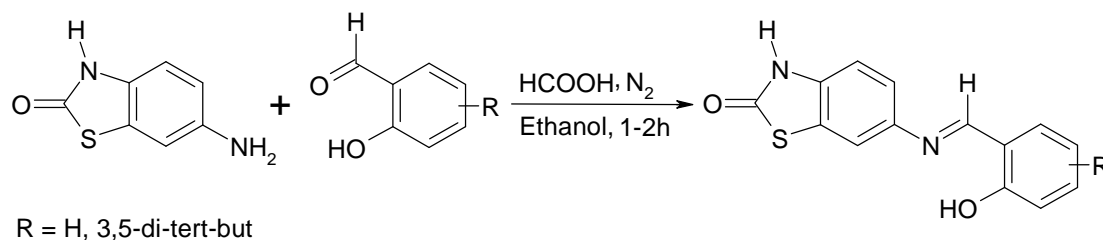


Schéma 14

III. 2. 1. 3. Synthèse de la 6-aminobenzothiazolinone

La première étape, en vue d'obtenir le substrat 6-aminobenzothiazolinone nécessaire pour la préparation des différents produits finaux souhaités 6-(benzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones, est une fusion à une température de 160°C entre l'urée et l'*o*-aminothiophénol en présence de HCl. Après 2 h d'agitation à température de 160°C, nous obtenons la benzothiazolinone avec un rendement de 86% (schéma 15).

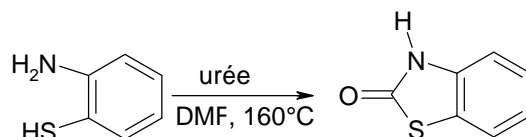


Schéma 15

La benzothiazolinone et/ou ses dérivés N-alkylés sont mis en solution dans l'anhydride acétique et sous agitation magnétique, suivie par une addition lente de l'acide nitrique fumant et à une température entre -5 et 0°C pendant 3 heures. Une filtration à froid nous permet d'isoler les composés 6-nitrobenzothiazolinones souhaités (**1a-d**) avec un rendement de 68% (schéma 16).

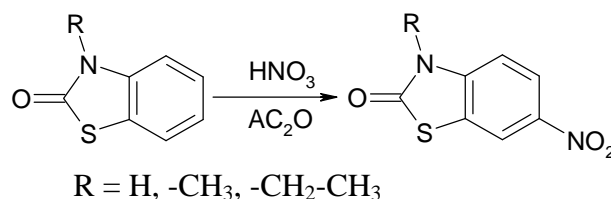


Schéma 16

La dernière étape, consiste à réaliser la réduction du groupement nitro pour les produits précédemment décrits. Pour optimiser les conditions d'obtention des 6-aminobenzothiazolinones (**2a-d**) (matières premières utilisables dans plusieurs domaines de la synthèse organique), trois voies de synthèse différentes ont été utilisées.

Méthode (A): Utilisation du palladium sur charbon à 10% (Pd/C 10%) [Seddiki, 2007]

Cette méthode consiste à faire réagir les dérivés 6-nitrobenzothiazolinones précédents avec le charbon palladié à 10%, par chauffage dans le méthanol et en présence du formiate d'ammonium, les rendements obtenus par cette méthode sont médiocres et on remarque la formation de plusieurs produits secondaires qui n'ont pas été isolés (schéma 17).

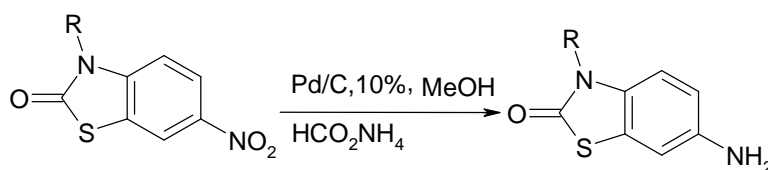


Schéma 17

Méthode (B) : Utilisation du chlorure d'étain dihydraté (SnCl₂.H₂O) [Seddiki, 2007]

Cette réaction se déroule en milieu alcoolique (éthylque) par chauffage à reflux, en présence du chlorure d'étain dihydraté [Cheng et al., 2001]. L'extraction du milieu réactionnel par l'acétate d'éthyle, nous a permis d'obtenir les dérivés amines souhaités avec des rendements acceptables (schéma 17).

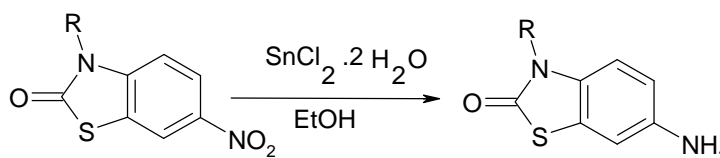


Schéma18

Méthode (C) : Utilisation du chlorure d'étain dihydraté (SnCl₂.H₂O, HCl)

Nous avons utilisé le chlorure d'étain dihydraté en présence de HCl que nous avons fait réagir dans les conditions classiques de réduction sur le dérivé 6-nitrobenzothiazolinone. Nous obtenons le composé attendu sous forme de chlorhydrate avec un rendement faible de 25%.

Les résultats obtenus, par les différentes méthodes concernant l'étude comparative des rendements sont représentés dans le tableau 2 ci-dessous:

Benzothiazolinone (Rdt)	R=H	R=CH ₃
Pd/C 10%	17%	20%
SnCl ₂ .2H ₂ O	55%	75%
SnCl ₂ . 2H ₂ O/HCl	20%	25%

Tableau 2

III. 2. 1. 4. Synthèse des imines (Z)-6-(benzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones

Nous avons réalisé la synthèse des dérivés imines en utilisant la méthode de la condensation entre les différents aldéhydes et les 6-aminobenzothiazolinoniques préparés, afin d'obtenir les imines désirés.

Dans cette étape, la réaction est le résultat de l'attaque nucléophile de l'azote de l'amine sur le carbonyle de l'aldéhyde. Ceci entraîne la formation de la double liaison carbone-azote (-C=N-), et la formation de l'imine après élimination d'une molécule d'eau (Schéma 19).

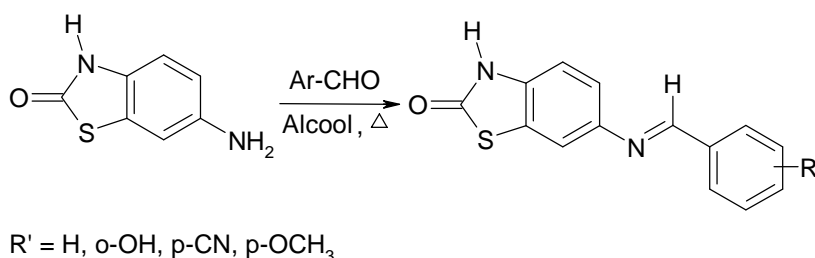


Schéma 19

Les détails des protocoles expérimentaux utilisés sont indiqués dans la partie expérimentale.

III. 3. Discussion

Durant cette étude, nous avons réalisé la synthèse d'une nouvelle série de base de Schiff (imines) benzothiazoliniques. Nous avons également présenté une méthode originale d'accès à des imines aromatique benzothiazoliniques. La première partie de ce travail est centrée sur la réaction d'aldéhydes aromatiques en série benzothiazolinoniques. Les conditions expérimentales optimisées nous ont permis d'obtenir le produit issu de la réaction entre les différents aldéhydes aromatiques et la 6-aminobenzothiazolinone avec un rendement de 67%. De même, la réaction de nitration de la benzothiazolinone avec l'acide nitrique conduit aux 6-nitrobenzothiazolinones correspondants avec un rendement de 86%. Ces résultats nous ont conduits à la généralisation de cette méthode à divers dérivés

benzothiazolinoniques N-alkylés avec des rendements allant de 10% à 67%. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à une méthodologie de réduction développée pour la préparation des substrats 6-aminobenzothiazolinones. Ainsi, nous avons généralisé la méthode de réduction en faisant appel à trois modes opératoires différents afin d'obtenir les meilleurs rendements: 3 h à 80°C à reflux dans l'éthanol.

Cette dernière nous a permis de synthétiser des 6-aminobenzothiazolinones avec des rendements compris entre 44% et 48%.

Enfin, il est à noter que la réaction entre les 6-aminobenzothiazolinones et les différents aldéhydes utilisés dans les conditions opératoires décrites dans la littérature a donné lieu à la formation de composés finaux attendus avec de bons rendements.

Ce type de structures hétérocycliques pourrait avoir des applications biologiques dans le domaine antibactérien.

III. 5. Conclusion

Nous avons étudié la réaction des 6-aminobenzothiazolinoniques vis-à-vis des aldéhydes aromatiques convenablement substitués. La condensation classique est observée dans une majorité de cas avec des rendements allant de 60% à 85%. Toutefois, les réactions faisant intervenir des aldéhydes salicyliques et les 6-aminobenzothiazolinoniques conduisent à un rendement acceptable. Dans le cas de l'aldéhyde vanylique, nous n'avons pas obtenu le produit souhaité dans les conditions opératoires utilisées. Les diverses tentatives de préparation de ce dernier réalisées dans cette série ne nous ont pas conduits au dérivé attendu.

Cette étude préliminaire devra être approfondie afin de pouvoir répondre à la problématique initiale. Cette réactivité devra être confirmée par d'autres essais en série nitrobenzaldéhydrique.

La réaction entre les différents aldéhydes et la 6-aminobenzothiazolinone nous a permis d'accéder à une série d'hétérocycles diversement substitués. Nous avons vu que les conditions opératoires ont du être adaptées en fonction de l'électrophile (l'aldéhyde) employé.

Une étude préliminaire sur la recherche d'une activité antibactérienne éventuelle des composés synthétisés a été réalisée par la méthode de diffusion en milieu solide. L'ensemble de composés synthétisés ont été testés sur deux bactéries (*Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*) et une levure (*Candida albicans*).

Malheureusement, aucun des composés étudiés, par cette méthode, sur les souches précitées, n'est capable d'inhiber le développement des cultures. La poursuite de ces tests est actuellement en cours et à des doses supérieures.

REMARQUES GENERALES

Les rendements expérimentaux sont exprimés en pourcentage de produit pur isolé par rapport à la quantité de matière première mise en œuvre.

La pureté des produits est systématiquement vérifiée par chromatographie sur couche mince dans les conditions suivantes :

- ☒ Support : gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0,2 mm, référence 5735 MERCK.
- ☒ Solvant de migration : cyclohexane/acétate d'éthyle (8 :2 v/v).
- ☒ Révélation : lampe UV ($\lambda=254\text{nm}$).

Les points de fusion inférieurs à 260°C sont déterminés à l'aide d'un appareil BÜCHI A9000

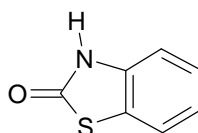
Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un spectromètre SHIMADZU, avec des pastilles de bromure de potassium.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ^1H sont réalisés dans le laboratoire d'analyse de Constantine, et Laboratoire de Pharmaco-chimie Radicalaire Faculté de Pharmacie de l'université de Aix Marseille II-France.

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (T.M.S) comme référence interne.

Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de la manière suivante :

singulet (s), doublet (d), doublet de doublet (dd), triplet (t), quadruplet, massif (m)

BENZOTHIAZOLINONE

Ortho-aminothiophénol	: 10g (0.0798 mol)
Urée	: 23.96g (0.3990 mol)
Acide chlorhydrique concentré	: 5 mL
Solvant de recristallisation	: toluène
Rendement	: 86%
Point de fusion	: 135-137°C
Poids moléculaire	151,18 g/mole pour C ₇ H ₅ ONS

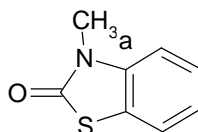
Mode opératoire

Dans un ballon rodé de 250 mL, introduire 0.0798 mole de l'ortho-aminothiophénol et 0.339 mole d'urée, ajouter sous agitation 5 mL de l'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est chauffé à 160°C durant 3 heures.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est hydrolysé dans l'eau froide acidifiée puis, essoré, lavé à l'eau séché et recristallisé dans le toluène.

Spectrométrie dans l'infrarouge:

3400 cm ⁻¹	: ν-NH
1660 cm ⁻¹	: ν _{C=O} (S-CO-NH)
1580 cm ⁻¹	: ν _{C=C} aromatique

3-METHYL-BENZOTHIAZOLINONE

Benzothiazolinone	: 10 g (0,066 mole)
Sulfate de diméthyle	: 7.5 ml (0,072 mole)
Hydroxyde de sodium	: 2.91g (0,072 mole)
Eau	: 20 mL
Solvant de recristallisation	: propan-2-ol
Rendement	: 92%
Point de fusion	: 74-76°C
Poids moléculaire 165,21 g/mole pour C ₈ H ₇ ONS	

Mode opératoire

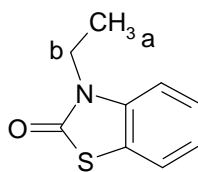
Dans 20 mL d'eau, dissoudre 0.072 mole d'hydroxyde de sodium, ajouter 0.066 mole de benzothiazolinone puis, goutte à goutte 0.072 mole de sulfate de diméthyle. Laisser sous agitation magnétique pendant 3 heures à température ambiante. Essorer, laver à l'eau, sécher et recristalliser le résidu obtenu dans le propanol-2-ol.

Spectrométrie dans l'infrarouge

2900-2950cm ⁻¹	: ν CH aliphatique
1680 cm ⁻¹	: ν C=O(S-CO-NH)
1580 cm ⁻¹	: ν C=C aromatique

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d₆)

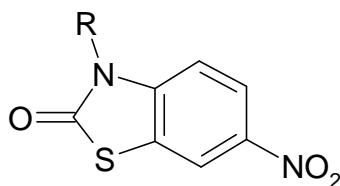
3.45 s, (3H, N-CH ₃)
7.68 - 8.77 m, (4H, H _{aromatiques})

3-ETHYLBENZOTHAZOLINONE

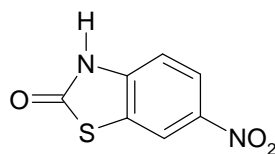
BTH	: 3.5g (0.0231 mole)
NaOH	: 1.018g (0.0254 mole)
DES	: 2.63 mL (0.0254 mole)
Solvant de recristallisation	: propan-2-ol
Rendement	: 48%
Temps de la réaction	: 4h
Poids moléculaire	179.18g/mol pour C ₉ H ₉ SNO

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO-d₆) (Houam, 2002)

- 1.75 t, (3H_a, -CH₃)
- 3.40 q, (2H_b, CH₂)
- 7.00-7.48 m, (4H, H₄, H₅, H₆, H₇)

6-NITROBENZOTHAZOLINONES**Mode opératoire général**

A une solution de **a** mole de la benzothiazolinone et de **b** mL d'acide acétique glaciale, on ajoute lentement et sous agitation **c** mL d'acide nitrique fumant (60 % ; d=1.38) à une température entre (-5 et 0) C°. Après 4 heures, le mélange réactionnel est versé dans une quantité suffisante d'eau distillée, agiter ensuite pendant 2heures, essorer le précipité formé sécher et recristalliser dans un solvant convenable.

6-NITROBENZOTHAZOLINONE

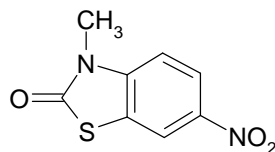
Benzothiazolinone	: 3g (0.0198mol)
Acide nitrique fumant	: 3.92ml (0.0858mol)
Anhydride acétique	: 14.54mL
Temps de la réaction	: 4h
Solvant de recristallisation	: cyclohexane
Rendement	: 59%
Point de fusion	: 242-244°C
Poids moléculaire	196.18g/mol pour C ₇ H ₄ SNO ₃

Spectrométrie dans l'infrarouge

3300-3500cm ⁻¹	: ν-NH
1680cm ⁻¹	: ν-C=O (S-CO-N)
1600cm ⁻¹	: ν-C=C aromatique
1509 cm ⁻¹	: ν-NO ₂

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d₆)

7.20 dd, (1H, H ₇); J ₁ = 8.5Hz, J ₂ =1.21Hz
8.0 s, (1H, N-H)
8.25 dd, (1H, H ₅); J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ =1.21Hz
8.60 s, (1H, H ₄) ; J= 2.2 Hz

3-METHYL-6-NITROBENZOTHAZOLINONE

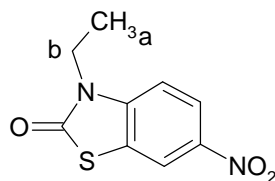
3-methylbenzothiazolinone	: 3g (0.0181 mole)
Anhydride acétique	: 13.29 mL
Acide nitrique fumant	: 3.58 mL (0.078 mole)
Solvant de recristallisation	: cyclohexane
Temps de la réaction	: 4h
Rendement	: 65 %
Poids moléculaire	210.18g/mol pour C ₈ H ₆ SN ₂ O ₃

Spectrométrie dans l'infrarouge

3109cm ⁻¹	: ν-NCH ₃
1680cm ⁻¹	: ν-C=O (S-CO-N)
1600cm ⁻¹	: ν-C=C aromatique
1519 cm ⁻¹	: ν-NO ₂

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d₆) (Houam, 2002)

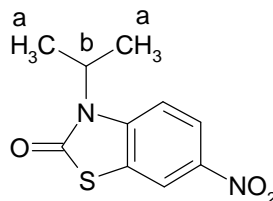
3.40 s, (3H, -N-CH ₃)
7.50 d, (1H, H ₄); J=8.3Hz
8.20 dd, (1H, H ₅); J ₁ =8.3Hz, J ₂ =2.5Hz
8.60 s, (1H, H ₇); J=2.5Hz

3-ETHYL-6-NITROBENZOTHAZOLINONE

3-ethylbenzothiazolinone	: 0.0181 mole (3.24mole)
Anhydride acétique	: 14 mL
Acide nitrique fumant	: 3.58 mL (0.078mole)
Solvant de recristallisation	: cyclohexane
Point de fusion	: 200-203°C
Rendement	: 18 %
Poids moléculaire	224.18g/mol pour C ₉ H ₈ SN ₂ O ₃

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d₆) (Houam, 2002)

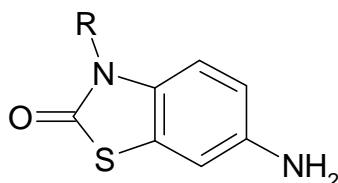
- 1.85 t, (3H, CH₃)
- 3.75 q, (2H, N-CH₂)
- 7.40 d, (1H, H₄) ; J=8.8Hz
- 8.20 d, (1H, H₅); J₁=2.1Hz, J₂=8.8Hz
- 8.60 s, (1H, H₇); J=2.1Hz

3-ISOPROPYL-6-NITROBENZOTHAZOLINONE

3-isopropylbenzothiazolinone	: 0.0181 mole (3.24mole)
Anhydride acétique	: 14 mL
Acide nitrique fumant	: 3.58 mL (0.078mole)
Solvant de recristallisation	: acétate d'éthyle /hexanes
Point de fusion	: 138-142°C
Rendement	: 15 %
Poids moléculaire 224.18g/mol pour C ₁₀ H ₁₀ SN ₂ O ₃	

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d₆) (Houam, 2002)

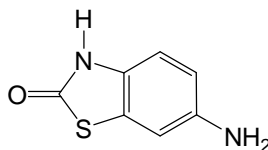
- 1.85 t, (3H, CH₃)
- 3.75 q, (2H, N-CH₂)
- 7.40 d, (1H, H₄); *J*=8.8Hz
- 8.20 d, (1H, H₅); *J*₁=2.1Hz, *J*₂=8.8Hz
- 8.60 s, (1H, H₇); *J*=2.1Hz

6-AMINOBENZOTHIAZOLINONES**Mode opératoire général A**

Dans un ballon rodé de 250 mL, dissoudre 0.024 mole du dérivé benzothiazolinonique dans 50 mL de méthanol, et ajouter 1.2g de Pd/C à 10%, puis ajouter 0.158 mole de formiate d'ammonium chauffer à reflux pendant le temps indiqué ci-après pour chaque préparation. Filtrer à chaud et évaporer le solvant. Sécher et recristalliser le résidu obtenu dans un solvant approprié.

Mode opératoire B :

Dissoudre un mélange de 0,009 mole du dérivé benzothiazolinonique nitré et 0,044 mole de chlorure d'étain dihydraté dans 20 mL d'éthanol et chauffer à reflux pendant 3 heures. La réaction est complète, verser le mélange réactionnel dans de l'eau glacé, puis neutraliser la solution avec une solution de NaOH (5N) jusqu'à pH = 10. Extraire avec le chloroforme, sécher le filtrat sur MgSO₄, évaporer le solvant, sécher et recristalliser dans un solvant convenable.

6-AMINO BENZOTHIAZOLINONE

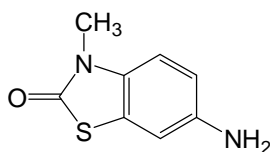
6-Nitrobenzothiazolinone	: 2.49g (0.0127mol)
SnCl ₂ . 2H ₂ O	: 13.98g (0.0620mol)
Ethanol	: 28 mL
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96
Temps de la réaction	: 3h
Rendement	: 48%
Point de fusion	: 189-191°C
Poids moléculaire	166.18g/mol pour C ₇ H ₆ SN ₂ O

Spectrométrie dans l'infrarouge

3250 cm ⁻¹	: ν _{-NH₂} (amine primaire)
1660 cm ⁻¹	: ν _{C=O} (-N-CO-S-)
1600 cm ⁻¹	: ν _{C=C} (aromatique)

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d₆)[Houam, 2002]

5.70 s, (2H, -NH ₂)
6.40 d, (1H, H ₄), J=8.4Hz
6.80 d, (1H, H ₅), J ₁ =8.4Hz, J ₂ =1.8Hz
7.11 s, (1H, H ₇), J=1.8Hz
11.75 s, (1H _a , -NH)

3-METHYL-6-AMINOBENZOTHAZOLINONE

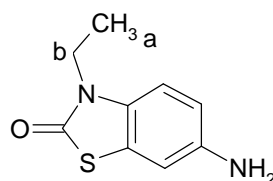
6-Nitro-3-méthylbenzothiazolinone	: 1.6 g (0.0076mol)
SnCl ₂ .2H ₂ O	: 8.37 g (0.0371mol)
Ethanol	: 16 mL
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96
Temps de la réaction	: 2h
Rendement	: 57 %
Point de fusion	: 188-190°C
Poids moléculaire 180.18 g/mol pour C ₈ H ₆ SN ₂ O	

Spectrométrie dans l'infrarouge

3348 cm ⁻¹	: ν _{NH₂} (amine primaire)
2940 cm ⁻¹	: ν _{N-CH₃}
1670 cm ⁻¹	: ν _{C=O} (-N-CO-S-)
1600 cm ⁻¹	: ν _{C=C} (aromatique)

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d₆)

3.38 s, (3H, N-CH ₃)
5.68 s, (2H, -NH ₂)
6.70 d, (1H, H ₄); J ₁ = 8.5 Hz
6.80 d, (1H, H ₅); J ₁ =8.5 Hz, J ₂ =1.5 Hz
7.20 s, (1H, H ₇)

3-ETHYL-6-AMINOENZOTHIAZOLINONE

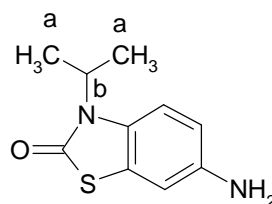
6-Nitro-3-éthylbenzothiazolinone	: 1.48g (0.0066mol)
SnCl ₂ .2H ₂ O	: 7.22g(0.0320mol)
Ethanol	: 15 mL
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96
Temps de la réaction	: 2h
Rendement	: 44 %
Point de fusion	: 132-133° C
Poids moléculaire 194.18 g/mol pour C ₉ H ₈ SN ₂ O	

Spectrométrie dans l'infrarouge

3200-3500 cm ⁻¹	: ν _{NH₂} (amine primaire)
2850-2950	: ν _{N-CH₃}
1650 cm ⁻¹	: ν _{C=O} (-N-CO-S-)

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d₆) (Houam, 2002)

1.70 t, (3H _a , -CH ₃)
3.38 q, (2H, -CH ₂)
5.65 s, (2H _c , -NH ₂)
6.60 d, (1H, H ₄); J=8.6 Hz
7.10 dd, (1H, H ₅); J ₁ =2.3 Hz, J ₂ =8.6 Hz
7.30 s, (1H, H ₇)

3-ISOPROPYL-6-AMINOBENZOTHAZOLINONE

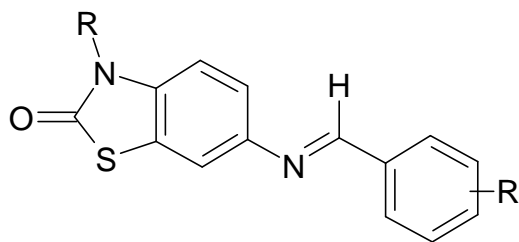
6-Nitro-3-propylbenzothiazolinone	: 1.48g (0.0066mol)
SnCl ₂ . 2H ₂ O	: 7.22g(0.0320mol)
Ethanol	: 15 mL
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96
Temps de la réaction	: 2h
Rendement	: 44 %
Point de fusion	: 146-148° C
Poids moléculaire	194.18 g/mol pour C ₉ H ₈ SN ₂ O

Spectrométrie dans l'infrarouge

3200-3500 cm ⁻¹	: ν _{NH2} (amine primaire)
2850-2950	: ν _{N-CH3}
1650 cm ⁻¹	: ν _{C=O} (-N-CO-S-)

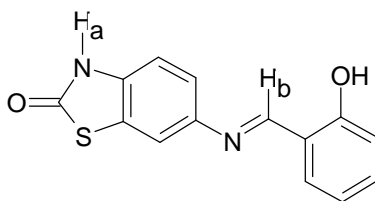
Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d₆) (Houam, 2002)

1.70 t, (3Ha, -CH ₃)
3.38 q, (2H, -CH ₂)
5.65 s, (2Hc, -NH ₂)
6.60 d, (1H, H ₄); J=8.6 Hz
7.10 dd, (1H, H ₅); J ₁ =2.3 Hz, J ₂ =8.6 Hz
7.30 s, (1H, H ₇)

BASES DE SCHIFF BENZOTHIAZOLINONIQUES**(E)-6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones****Mode opératoire générale (a-d)**

Dans un ballon bicol de 50 mL, sous atmosphère d'azote, 0.05 mol de 6-aminobenzothiazolinone (1.35 mmol ; 1 éq) est dissoute dans une quantité suffisante de solvant (éthanol) et laisser sous agitation pendant 15 minutes jusqu'à l'obtention d'une solution claire.

Après 15 min d'agitation, 0.05 g de l'aldéhyde aromatique avec quelques gouttes d'acide (catalyseur) dans le même solvant (0.05 mmol ; 1 éq.) est ajouté par petite portion. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant heures. Après filtration, le précipité formé est rincé avec du solvant (toluène, méthanol, éthanol). Évaporer sous vide, sécher et recristalliser dans un solvant approprié. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en éluant avec l'acétate d'éthyle.

CH1 (E)-6-(2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one

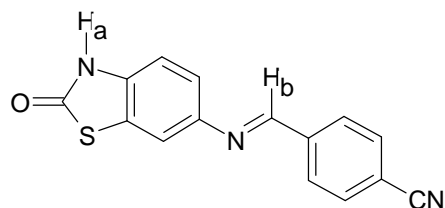
6-Aminobenzothiazolinone	: 0,070 g ($4,2 \cdot 10^{-4}$ mol)
Salicylaldehyde	: 0,051 g ($4,2 \cdot 10^{-4}$ mol)
Ethanol absolu	: 10 mL
Solvant de recristallisation	: éthanol absolu
Temps de réaction	: 5h
Rendement	: 65%
Point de fusion	: 266 °C
Poids moléculaire	: 270.31 g/mole pour $C_{14}H_{10}SN_2O_2$

Spectrométrie dans l'infrarouge

3271-3201 cm^{-1}	: ν_{NH}
3050 cm^{-1}	: ν_{C-H} (aromatique)
2934 cm^{-1}	: ν_{C-H} (aléphatique)
1680 cm^{-1}	: $\nu_{C=O}$ (-N-CO-S-)
1640 cm^{-1}	: $\nu_{C=N}$
1580 cm^{-1}	: $\nu_{C=C}$
1379 cm^{-1}	: ν_{C-N}
1264 cm^{-1}	: ν_{C-O}

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d₆)

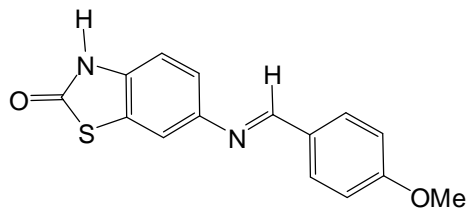
3.32 s, (1H, OH)
6.98-7.73 m, (7H, H _{aromatique})
8.58 s, (1H, H _a)

CH2 (E)-6-(4-cyanobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one

6-Aminobenzothiazolinone	: 0.07 g ($42 \cdot 10^{-4}$ mol)
4-cyanobenzaldehyde	: 0.055 g ($42 \cdot 10^{-4}$ mol)
Ethanol absolu	: 10 mL
Solvant de recristallisation	: éthanol absolu
Temps de la réaction	: 5 heures
Rendement	: 85%
Point de fusion	: 294,3-297,1°C
Poids moléculaire	279,05 g/mol pour $C_{15}H_9SN_3O$

Spectrométrie dans l'infrarouge

3271-3201 cm^{-1}	: ν_{NH}
3050 cm^{-1}	: ν_{C-H} (aromatique)
2934 cm^{-1}	: ν_{C-H} (aléphasique)
1680 cm^{-1}	: $\nu_{C=O}$ (<u>-N-CO-S-</u>)
1640 cm^{-1}	: $\nu_{C=N}$
1580 cm^{-1}	: $\nu_{C=C}$
1379 cm^{-1}	: ν_{C-N}
1264 cm^{-1}	: ν_{C-O}

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d₆)7.17-7.68 m, (3H, H₄, H₅, H₇)7.99 d, (2H, H₁, H₅); J₀= 8.38 Hz8.10 d, (2H, H₂, H₄); J₀=8.48 Hz8.80 s, (1H, H_a)**CH3 (E)-6-(4-Méthoxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one**6-Aminobenzothiazolinone : 0.070g (4.2.10⁻⁴mol)4-méthoxybenzaldehyde : 0.057g (4.2.10⁻⁴mol)

Ethanol absolu : 10 mL

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Temps de réaction : 5h

Rendement : 60 %

Point de fusion : 222.5-225.8°C

Poids moléculaire : 284.06 g/mole pour C₁₅H₁₂SN₂O₂**Spectrométrie dans l'infrarouge**

3271-3201 cm ⁻¹	: ν _{NH}
3050 cm ⁻¹	: ν _{C-H(aromatique)}
2934 cm ⁻¹	: ν _{C-H(aléphasique)}
1680 cm ⁻¹	: ν _{C=O (-N-CO-S-)}
1640 cm ⁻¹	: ν _{C=N}
1580 cm ⁻¹	: ν _{C=C}
1379 cm ⁻¹	: ν _{C-N}
1264 cm ⁻¹	: ν _{C-O}

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d₆)3.82 s, (3H, O-CH₃).7. 24 d, (2H, H₁, H₅); J_m= 2.02Hz

7.25 d, (2H, H_d); J_m= 2.02Hz

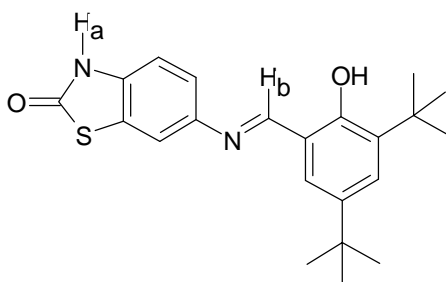
7.55 d, (1H, H₇); J_o=8.8 Hz

7.88 d, (2H, H₂, H₄); J_o= 8.8Hz

8.85 s, (1H, H_a)

11.93 s, (1H, H_b)

CH4 (E)-6-(2-hydroxy-3,5-di tert-butyl-benzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one



Amino-benzothiazolinone : 0.070 g (4.2. 10⁻⁴mol)

3, 5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde : 0.098 g (4.2. 10⁻⁴mol)

Ethanol absolu : 10 mL

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Temps de réaction : 5h

Rendement : 67%

Point de fusion : 265.1-266.8°C

Poids moléculaire : 382.34 g/mole pour C₂₂H₂₆SN₂O₂

Spectrométrie dans l'infrarouge :

3271-3201 cm⁻¹ : ν_{NH}

3050 cm⁻¹ : ν_{C-H(aromatique)}

2934 cm⁻¹ : ν_{C-H(aléphatique)}

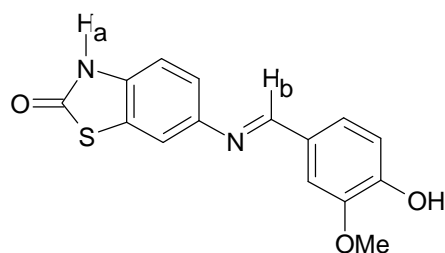
1680 cm⁻¹ : ν_{C=O (-N-CO-S-)}

1640 cm⁻¹ : ν_{C=N}

1580 cm⁻¹ : ν_{C=C}

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)

- 1.35 s, (9H, H_e)
 1.43 s, (9H, H_d)
 7.22-7.49 m, (5H, H_{aromatique})
 8.58 s, (1H, H_a)
 9.25 s, (1H, H_b)
 13.55 s, (1H, H_c)

CH5 (E)-6-(4-hydroxy-5-methoxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one

6-Aminobenzothiazolinone (166 g/mol)	: 0,070 g (4,2.10 ⁻⁴ mol)
Aldehyde vanilique (152,15 g/mol)	: 0,063 g (4,2.10 ⁻⁴ mol)
Ethanol absolu	: 10 ml
Solvant de recristallisation	: éthanol absolu
Temps de réaction	: 5h
Rendement	: 0 %
Point de fusion	: 158 °C
Poids moléculaire : 300 g/mole pour C ₁₅ H ₁₂ SN ₂ O ₃	

Spectrométrie dans l'infrarouge :

3050 cm ⁻¹	: ν _{C-H} (aromatique)
2934 cm ⁻¹	: ν _{C-H} (aléphasique)
1660cm ⁻¹	: ν _{C=O}
1580 cm ⁻¹	: ν _{C=C}

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃)

1.8 s, (1H, OH)

3.9 s, (3H, OCH₃)

6.25 s, (2H, H_a)

7.09 d (1H, H_{1'})

7.6 d, (2H, H_{4'},H_{5'})

8.85 s, (1H, H_b)

Conclusion générale

L'objectif de notre travail était de contribuer à l'étude de préparer des composés susceptibles de posséder des propriétés pharmacologiques potentielles en appliquant le concept de la bioisostérie. Nous avons préparé divers dérivés benzothiazolinoniques : 6-nitrobenzothiazolinones, 6-aminobenzothiazolinones (substrats), ainsi qu'à l'optimisation de leurs conditions d'obtention (intermédiaires utilisés en synthèse médicamenteuse), et étudié leurs réactivités. Ces derniers seront nécessaires pour la synthèse des produits finaux imines souhaités correspondants. La synthèse et la réactivité de ces composés nous ont permis de préparer de nouvelles molécules de structures analogues à celle déjà utilisées en pharmacologie et qui sont susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques et industrielles intéressantes. Les résultats obtenus ont été exposés en deux parties: la première partie est consacrée à l'étude des différentes méthodes de préparation des substrats 6-aminobenzothiazolinones et à l'étude de l'action de ces derniers sur les différents aldéhydes aromatiques par l'intermédiaire d'une réaction d'addition nucléophile. Nous avons étudié dans un premier temps, les réactions d'alkylation de la benzothiazolinone dont le but de préparer les homologues supérieurs de substitution en position 3 correspondants, afin de les utiliser dans la préparation des différents produits finaux (imines) visés en série benzothiazolinonique, et étudier l'effet de la longueur de la chaîne carbonée sur la réactivité chimique et l'activité biologique. Dans un second temps, nous avons étudié la réaction de nitration des dérivés benzothiazolinoniques, dans les conditions classiques de la réaction de nitration à froid dans l'anhydride acétique et en présence de l'acide nitrique fumant, ainsi que l'optimisation de leurs conditions d'obtention (intermédiaires utilisés en synthèse médicamenteuse). Enfin, la préparation des différents 6-aminobenzothiazolinones correspondants, en effet, trois voies de synthèse ont été utilisées, et les résultats obtenus montrent que le meilleur catalyseur pour la réaction de réduction du groupement nitro des dérivés 6-nitrobenzothiazolinones de départ pour accéder aux substrats 6-aminobenzothiazolinones, est le chlorure d'étain dihydraté ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). La purification de ces substrats, qui a posé un certain nombre de problèmes, nécessitera donc quelques études complémentaires.

La deuxième partie est quant à elle, est consacrée à la synthèse des *imines* dérivés de la benzothiazolinone. Tout d'abord, nous avons étudié la condensation de la 6-aminobenzothiazolinone avec le benzaldéhyde au reflux de l'éthanol et présence de l'acide formique comme catalyseur. Il nous a été possible d'isoler en plus du premier dérivé de

composés *imines* cités, un autre produit secondaire (trace), ce qui a entraîné une légère diminution du rendement.

Plusieurs essais ont été réalisés, et dans ce sens, nous avons montré que les résultats des réactions dépendent toujours des conditions opératoires, il nous a été possible d'isoler des imines (bases de Schiff), et nous sommes parvenus à un rendement de 85% après 5 h de chauffage sous agitation à reflux à 80 °C pour le composé de condensation dérivé du 4- méthoxy benzaldéhyde(-OMe). Nous avons ensuite généralisé cette réaction en d'autres groupements fonctionnel tels que : nitrile (CN), 2-hydroxybenzaldehyde ou 3,5-Di-tert-2-hydroxybenzaldehyde. Le but étant d'observer l'influence de la nature des substituants sur la réactivité chimique et aussi l'activité biologique des composés *imines* finaux. Il est à noter que la réaction entre les 6-aminobenzothiazolinones et les différents aldéhydes utilisés dans les conditions opératoires décrites dans la littérature a donné lieu à la formation de composés finaux attendus avec de bons rendements (60%-85%). De même, il nous a été possible d'explorer la condensation de la 6-aminobenzothiazolinones avec le 3, 5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde et le 2-hydroxybenzaldehyde et dans ce sens, nous avons montré que les résultats des réactions dépendent toujours des conditions opératoires, et il ne nous a pas été possible d'isoler l'imine (base de Schiff) dérivé du 2-hydroxybenzaldehyde. Cependant, cette étude nous a permis d'approfondir nos connaissances sur la réactivité particulière des aldéhydes salicyliques. Nous avons vu que pour effectuer une condensation avec l'aldéhyde salicylique, ce dernier n'est pas assez électrophile pour conduire à l'imine correspondant. . Nous remarquons que les rendements obtenus avec les groupements donneurs tels que le 2-hydroxybenzaldehyde et le 3, 5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde et le 4-méthoxybenzaldehyde (60% et 67%) sont nettement inférieurs à ceux obtenus avec les groupements électroattracteurs (85%).

Les études concernant la recherche de l'activité antibactérienne ont été réalisées dans le laboratoire de microbiologie appliquée au département de la biochimie, Université de Annaba sous la direction du Docteur BRANES Zidane.

Une étude préliminaire sur la recherche d'une activité antibactérienne éventuelle des composés synthétisés a été réalisée sur deux souches bactériennes par la méthode de diffusion en milieu solide. Malheureusement, aucun des composés étudiés, par cette méthode, sur les souches précitées, n'est capable d'inhiber le développement des cultures. La poursuite de ces tests est actuellement en cours et à des doses supérieures.

Notre objectif initial a globalement été atteint, mais ce travail offre tout de même de nombreuses perspectives tant du point de vue de la synthèse et de l'étude de la réactivité des composés benzothiazolinoniques que du point de vue des propriétés physico-chimiques et biologiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Ajaykumar K., Sangamesh A.P., Prema S.B., *Int J Electrochem Sci.*, **2009** ; 4:717–729
- Bhat M.A., Imran M., Khan S.A. et Siddiqui N., *J Pharm Sci.*, **2005**; 67:151-159
- Boudjedir A., résultats prevue, non publiés.
- Bilge C.A., Aysel U. et Deniz S.D., *Il Farmaco*, **1999**; 54:846–85
- Bin Abdul Manan M. A.F., these de doctorat, **2008**
- Brzezinski B. Et Brycki B., *Journal of Physical Organic Chemistry*, **1990**; 3(8): 489–492
- Chaudhari T. D. et Subnis S. S., *Bull. Haskine Inst.*, **1986**, 4, 85.
- Carruth F.E. *Am. Chem. Sci.*, **1918**; 40: 647-663.
- Cheng L. L., Yulin P.C., SooY.L., *Tetrahedron. Lett.*, **2001**;42:1167-1169
- Chiarotto I., Feroci M., Orsini M., Sotgiu G., Inesi A., *Tetrahedron.*, **2009**; 65:3704–3710
- Da Silva C. M., Da Silva D.L., Modolo L. V., Alves R. B., de Resende M. A., Martins C.V.B., De Fatima A., *Journal of Advanced Research*, **2011** ; 2 : 1–8.
- DandurY., Cakir.B., KupeliE. Et Sahin.S.F., *Turkish J. Pharm. Sci.*, **2006** 3(2), 51-60.
- Davies W.H. et Sexton W.A., *Organic sulphur compounds. Biochem J.*, **1948**; 43(3):461–467.
- Deniz S., Mustafa F.S., Erdem Y., *Il Farmaco*. **1998**; 53:80-84
- D'Amico J. J., *J. Heterocycl. Chem.*, **2009**; 23: 641–645.
- Dllmaghani K.A., Jazani N.H., Behrouz A. et Fakhraee F.M., *Asian J. Chem.*, 2009; 21: 5947–5954.
- Diouf O., Carato P., Depreux P., Bonte J.P., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1997**; 7:2579-2584.
- Dogruer D.S., Unlu S., Sahin M.F., Yqilada E., *Il Farmaco*. **1998**; 53: 80–84.
- Ebrahimzadeh M.A., Hadizadeh F., Hosseinzadeh H., Hajipoor M., Nabavi S.M., *Pharmacologyonline.*, **2009** ; 2:317-322
- Eshbha N. H. et Salama H. M., *Pharmazie*, **1985**,40, 320.
- FeiJ., BasuA., XUEF., Palmore G.T.R., **2005**;8, 3-6
- Ferreira S.H., Lorenzotti B.B., Devissaguet M., LesieurD. et Tsouderos D., *Br. J. Pharmacol.* **1995** ; 114, 303-308
- Gokhan N., AkatayG., Erdodan.H., *Turk JChem.* **2004**; 28, 123-132
- Haouame S, mémoire de magister, **2002**
- Hatanaka M., Takahashi,K., Nakamura S., Mashino T., *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6763.

- Jesmin M., Ali M.M. et Khanam J.A., *Thai J. Pharm. Sci.*, **2010**; 34: 20-31
- Kahveci B., Bekircan O. et Karaoglu S.A., *Indian J. Chem.*, **2005**; 44: 2614-2617.
- Karthikeyan M.S., Dasappa J. P., Subrahmanya B. P., Bhat K., Holla B.S., *Bioorg and Med Chem.* **2006**; 14:7482-7489.
- Kocuyigit K.B. et Rollas S., *II Farmaco*, **2002**; 57:595
- Kupinic M. Medic-Saric M., Movrin M. et Maysinger D., *J. Pharm.sci.*, **1979**; 68(4),459.
- Kumar S., Niranjan M. S., Chaluvvaraju K. C., jamakhandi C.M. et Kadavar D., *J. current pharmaceutical reaserch.* **2010**; 01:39-42
- Lespagnol C.H. et Lefebvre A.M., *Chem.Ther.*, **1986**; 5:395.
- Li Y., Yang Z.S., Zhang H., Cao B.J. et Wang F.D., *Bio org and Med Chem.*, **2003**;11:4363-4368
- Liang, X.S., Rogers A.J., Webber C.L., Ormsby T.J., Tiritan M.E., Matlin S.A. et Benz C.C., *Developing gossypol derivatives.*, **1995**; 13(3):181-6
- Logoglo E., et Sakian I., *G. U. Journal of science*, **2003** ; 16(3) :283-288.
- Loos D., Sidoova E. et Sutoris V., *Molecules.*, **1999**; 4: 81-93
- Matlin S.A., Roshdy S., Cass Q.B., Freitas L.C.G. et Longo R.L., *braz. Chem..soc.* **1990**; 1(3):128-133
- Nachman R., *J.Heterocycl.Chem.* **1983**; 20,1423
- Onkol T., Ito S. et Sahin M.F., *Arch Pharm Pharm Med Chem.*, **2002**; 334:17–20
- Onkol T., Ito S., Yildirim E., Erol K. et Sahin M.F., *Arch Pharm Pharm Med Chem.* **2010**; 334:17–20
- Pandeya S. N., Smitha S., Jyoti M., et Sridhar S. K., *Acta Pharmaceutica*, vol., **2005**; 55: 27–46.
- Pandeya S. N., Sriram D., **1998** ; Pandeya N., Yogeewari P., Sriram D., Nath G., **1998** ; Pandeya S. N., C. G. Sundari C. G., Mariammal M., Saravanan M., Balaji P. S., Kumar S. S., Sriram D., **1998**.
- Pandey S. et Srivastava R. S., *Med Chem Res.*, **2010**; 44, 9441.
- Patel N.B., Patel V.N., Patel H.R., Shaikh F.M., Patel J.C., *Acta Pol. Pharm.*, **2010**; 67: 267–275.
- Popp F. D., Pajouhesh H., *J. Pharm. Sci.*, 72, **1983**, 318
- Poupeart J., Carato P., Calacino. , *MedChem.*, **2005**; 12,877-885

- Poupaert J., Ucar. H., Van derpooten. K., Kanyonyo M., Majed H., Lambert D., Lesieur D. *H.Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1996** ;105, 773
- Salvi V.K., Sharma S., Sharma C., Bhambi D. et Talesara G.L., *Indian J. Chem.*, **2009**; 48: 1583–1589
- Sam J., Valentine J.I., *J. Pharm. Soc.*, **1969**, 58(9), 1046.
- Seddiki K., mémoire **2007**.
- Sridhar SK, Ramesh A. *J Indian Chem Soc.*, **2002**; 41:668–672
- Taverne T., Lesieur I., Depreux P., Caignard D.H. et Guardiola B., *Eur.Patent*, **1990**, 4025465.
- Teitz Y., Ronen D., Vansover A., Stematsky T., *J. L. Riggs, Antiviral Res.*, **24**, **1994**, 305
- Terashima K., Takaya K., Niwa, M., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 1619.
- Trummlitz G., engel W., Schmidt G., Oberlein W., *U.S.P.4*, **1982**, 328,235.
- Ugras H.I., Basaran I., Kilic T. et Cakir U., *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**; 43: 1679-1684.
- Varma R. S. et Pandeya R. K., *Indian J. Pharm. Sci.*, **1982**; 46, 132.
- Venugopal K.N., Jayashree B.S., *Indian J Pharm. Sci.*, **2008**; 70:88-91
- Vicini P., Geronikaki A., Incerti M., Busonera B., Poni G., Kabras C.A. et Colla P., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**; 11: 4785-4789.
- Villar R., Encio I., Migliaccio M., Gil M.G., Martinez-Merino V., *Bioorga and Med Chem.*, **2004**;12: 963-968.
- Wadher S.J., Puranik M. P., Karande N. A. et Yeole P. G., *International Journal of Pharm Tech Research.*, **2009**; 1: 22-33.
- Wang L., Feng Y., Xue J. et Li Y., *J Serb Chem Soc.*, **2008**; 73:1-6
- Wang H. X., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2002**, 261-268
weres.acros.com
- Werkman P. J., Schasfoort A., Wieringa R. H., et Schouten A. J., *Thin Solid Films*, **1998**; 323: 243–250.
- Yous S., Poupaert J.H., Depreux., Lesieur J., *Org.Chem.*, **1994** ; 59 :1574-1576
- Yilidirim S., Sismsek R., Ayan S., Gokce, *Urol Res.*, **2001**; 29:182-185
- Zeynep S., Meral B., Aysun P., Varol P., *Arch. Pharm. Chem Life Sci.*, **2005**; 338:405-410.

