



FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme de doctorat en sciences

Préparation rationnelle de nouvelles substances hétérocycliques biologiquement actives

Option : Chimie organique appliquée

Présentée par : CHABANE Hanane

Devant le jury:

Président: M. BOUHEDJA Yacine

Pr. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Directeur de thèse: M. LIACHA Messaoud

Pr. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Examineurs:

M. BEHLOUL Cherif

Pr. Université Mentouri de Constantine 1

M. MERDES Rachid

Pr. Université de 08 mai 45 de Guelma

M. AKKAL Salah

Pr. Université Mentouri de Constantine 1

M^{me} BERREDJEM Malika

Pr. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Remerciements

Avant de décrire le travail de thèse que j'ai effectué dans le Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique (LSBO) au sein de l'équipe de Synthèse organique et chimie Pharmaceutique, je tiens à exprimer mes remerciements à un certain nombre de personnes.

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force et la foi et de m'avoir permis d'arriver à ce stade.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude au professeur **Messaoud LIACHA** pour m'avoir accepté dans son équipe et d'avoir dirigé cette thèse. Je le remercie vivement pour sa grande disponibilité et son écoute. Je lui suis également reconnaissante pour son encadrement scientifique, ses conseils avisés et pour m'avoir indiqué les bienfaits du travail en équipe.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements à Monsieur **Yacine BOUHEDJA**, Professeur à l'université BADJI Mokhtar-Annaba, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Notre rencontre remonte depuis l'ingéniorat. Merci monsieur pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire. C'est un honneur et un immense plaisir de présenter ce travail devant vous. Merci à vous une fois de plus.

J'exprime ensuite également mes chaleureux remerciements à Monsieur **Cherif BEHLOUL**, Professeur à l'université de Mentouri de Constantine 1, pour avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse.

Merci à Monsieur **Rachid MERDES**, Professeur à l'université de 08 mai 1945 de Guelma, pour sa présence nécessaire et utile au sein du jury.

J'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur **Salah AKKAL**, Professeur à l'université de Mentouri de Constantine 1, qui a bien voulu me faire l'honneur et le privilège d'avoir accepté d'examiner mon travail.

Je tiens à témoigner ici ma respectueuse reconnaissance à Madame **Malika BERREDJEM**, Professeur à l'université BADJI Mokhtar-Annaba pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail en acceptant d'examiner cette thèse et de faire partie de ce jury.

Par ailleurs, je remercie particulièrement Mr le Professeur **Nouredine AOUF** et Madame **Malika BERREDJEM**, pour m'avoir facilité l'accès à leur laboratoire et pour leur disponibilité dans la réalisation des réactions sous irradiations microondes. Qu'ils trouvent ici et tous les deux, ma profonde gratitude.

Ces travaux de thèse ont pu être menés à bien grâce au service commun de spectroscopie qui m'a aidé à purifier et caractériser mes produits. Pour cette raison, j'adresse un grand merci au

Remerciements

Professeur **Gilbert KIRSCH** et à Madame **Stéphanie HESSE**, Professeur à l'Université de Lorraine, ainsi qu'aux personnes du service commun de RMN, en particulier **Véronique VAILLANT** (UMR 7565) qui a réalisé les toutes les analyses ^1H , ^{13}C RMN et les analyses élémentaires). Je tiens à leurs remercier de m'avoir accueilli au sein de leur unité de recherche et pour m'avoir permis de mener à bien ce travail, pour leur gentillesse et toute leur aide.

Je voudrais remercier toutes les personnes qui m'ont aidé à réaliser ce travail :

- Tout particulièrement le Professeur **Abdelhafid DJEROUROU** pour sa disponibilité et de m'avoir permis de travailler dans de bonnes conditions aussi bien scientifiques que matérielles. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

- Monsieur **Mahfoud MESSARAH**, Professeur au Laboratoire de Biochimie et Toxicologie Environnementale, pour m'avoir permis de réaliser l'étude *in vitro* au sein de son laboratoire.

- Monsieur **Abdelmalek KHORIEF NACEREDDINE**, Maître de conférences à Ecole Normale Supérieure d'Enseignement Technologique de Skikda, pour son initiation à la chimie théorique et la réalisation des calculs de DFT et pour sa bonne humeur et son optimisme.

- Monsieur **Hacene BENDJEFFAL**, Maître de conférences à Ecole Normale Supérieure d'Enseignement Technologique de Skikda, je lui suis très reconnaissante pour son aide.

J'adresse mes remerciements à tous mes collègues de l'équipe de «Synthèse organique et chimie Pharmaceutique» du laboratoire de recherche LSBO et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Je voudrais remercier plus particulièrement **Yasmina ADJEROUD**, avec qui je partageais ma travée de laboratoire, pour son joie de vivre et sa gentillesse. Merci pour avoir participé à la synthèse de nouveaux composés et leur l'évaluation antibactérienne. Je lui souhaite de réussir dans tout ce qu'ils entreprendront par la suite. Merci aussi à toutes les personnes que j'ai côtoyé à l'Université. Un grand merci aussi à tous mes amies, qui m'ont redonne du courage dans les moments difficiles : Safia, Abla, Assia, Houriya, et Nawel.

Enfin, je ne serais terminer cette liste sans adresser un remerciement particulier à ceux qui m'ont soutenu dans l'ombre, mes parents pour m'avoir toujours permis de travailler et de vivre dans de meilleures conditions. Qu'ils trouvent dans l'accomplissement de ce travail, un geste de reconnaissance et de remerciement.

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Le 6-benzoyl-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone et son bioisostère oxygéné 6-benzoyl-2(3 <i>H</i>)-benzoxazolone.....	3
Figure 2 : Structure générale des bases de Schiff de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone	4
Figure 3 : Quelques exemples des 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones bioactives.....	7
Figure 4 : Le squelette de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone	8
Figure 5 : Les tautomères de la 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone.....	15
Figure 6 : Les dérivés <i>N</i> -alkyles et dérivés <i>N</i> -acylés de la 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone.....	15
Figure 7 : Structure générale des 6-imino-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones étudiés.....	20
Figure 8 : Les dérivés de 6-aryl-benzothiazolones comme des antagonistes du PR	20
Figure 9 : Les dérivés <i>N</i> -aryl-aminocarbonyl-2-benzothiazolinone comme des agents fongicides et insecticides.....	21
Figure 10 : Les dérivés de 6-benzoyl-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone comme des agents anticonvulsivants	21
Figure 11 : Les dérivés (2,4-substitué) benzaldéhyde (2-benzisothiazolin-3-yl)hydrazone acétique comme des agents anticonvulsivants.....	21
Figure 12 : Le 1-[(5-yl-chloro-2-benzisothiazole-3-)2-acétyl]-4-hydroxyéthylpipérazine comme agent anti-inflammatoire et analgésique.....	22
Figure 13 : Les dérivés de l'imidazole avec le fragment 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone comme agents antifongiques.....	22
Figure 14 : Les dérivés (2-benzothiazolone-3-yle) d'acide acétique comme des agents anti-inflammatoires.....	22
Figure 15 : Les dérivés de 2-(6-benzoyl-2-oxo-benzothiazol-3-yl)-acétamide comme des agents analgésiques et anti-inflammatoires.....	23
Figure 16 : Les dérivés de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzoïque)-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone comme des agents antioxydants.....	23

Liste des illustrations

Figure 17 : Les dérivés 5-(3-Méthoxyphenyl)-3-méthyl-7,8-dihydro-3H-1-thia-3,6-diaza-benz[f]inden-2-one hydrochlorides comme des agents antioxydants.....	24
Figure 18 : Les bases de Mannich benzothiazolinoniques substituées en position 3 comme des agents antimicrobiens	24
Figure 19 : Les dérivés de 1,3-thiazolidine-2,4-dione-2-{[2-(5,6-diméthoxy-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)-1-méthyléthylidène]hydrazones comme des agents antimicrobiens	25
Figure 20 : Les dérivés mono/bis-base de Mannich 3-substitué de 2(3H)-benzothiazolone des agents antiviraux.....	25
Figure 21 : Les dérivés (5-chloro-2(3H)-benzothiazolone-3-yl)propanhydrazide comme des agents antiviraux.....	26
Figure 22 : Les dérivés 6-benzoyl-benzothiazol-2-one comme des agents antiviraux.....	26
Figure 23 : Les dérivés 3-(2-alcoxycarbonyléthyle)-2-benzothiazolinones comme des stimulateurs de croissance des plantes.....	26
Figure 24 : Le 4-chloro-3-(3-oxa-5-méthoxycarbonyl méthyl)-2-benzothiazolinone comme des stimulateurs de croissance des plantes.....	27
Figure 25 : Les 3-alcoxycarbonyl méthyl-6-bromo-2-benzothiazolone et 3-alcoxyméthyl-6-nitro-2-benzothiazolones comme des stimulateurs de croissance des plantes.....	27
Figure 26 : Les analogues de 6-(2-tert-butylamino-propionyl)-3-méthyl-3H-benzothiazol-2-one comme des agents anti-dépressants	27
Figure 27 : Les dérivés de 6-[2-(4-benzyl-piperidin-1-yl)-éthyl]-3-méthyl-3H-benzothiazol-2-one comme des agents antipsychotiques, anxiolytiques et anti-dépressants.....	28
Figure 28 : Les dérivés de 2-{4-[2-(6-benzyl-2-oxo-benzothiazol-3-yl)-ethoxy]-benzyl}-malonic acid dimethyl ester comme des agents anti-hyperglycémique et antihyperlipidimiques.....	28
Figure 29 : Les dérivés de 6-hydroxyméthyl-3-[1-(3-méthoxy-4-méthyl-benzoyl)-piperidin-4-yl]-3H-benzothiazol-2-one comme des inhibiteurs de type 1 (11b-HSD-1).....	29
Figure 30 : Les dérivés (2-benzothiazolinone-3-yl) propionamide comme des agents antinociceptifs.....	29

Liste des illustrations

Figure 31 : Les [(2-benzisothiazolin-3-yl)méthyl]-4-alkyl/aryl-5-1,2,4-triazoles comme agents antinociceptifs.....	29
Figure 32 Les dérivés 6[(4-arylpipérazin-1-yl)alkyl]benzothiazolinones comme des agents anxiolytiques et antipsychotiques	30
Figure 33 : Les dérivés 6-pipéridino ou pipérazino-alkyl-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones comme des agents anxiolytiques et antipsychotiques	30
Figure 34 : Les dérivés de 6-[2-(4-benzothiazol-2-yl-pipérazin-1-yl)-ethyl]-3 <i>H</i> -benzothiazol-2-one comme des agents antipsychotiques	31
Figure 35 : Les dérivés de 3-[4-(3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-yl)-butyl]-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone et de 3-[4-(4-phényl-piperazin-1-yl)-butyl]-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone comme des agents antipsychotiques.....	31
Figure 36 : Les dérivés de 2-[5-(2-oxo-benzothiazol-3-ylmethyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]- <i>N</i> -phenyl-acétamides comme agents anticancéreux	32
Figure 37 : Les dérivés de 3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)-uréé et de 3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzothiazol-6-yl)-thio-urée comme des agents antituberculeux.....	32
Figure 38 : Les dérivés de 6-(imidazol-1-yl-phenyl-méthyl)-3-méthyl-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone des agents antitumoreux.....	33
Figure 39 : La structure chimique des bases Schiff	37
Figure 40 : Applications des bases de Schiff en synthèse organique.....	48
Figure 41 : Exemples de différents ligands et complexes métalliques de type Salen.....	49
Figure 42 : Quelques exemples de bases de Schiff biologiquement actives	51
Figure 43 : Quelques exemples de bases de Schiff biologiquement actives	52
Figure 44 : Les aldéhydes utilisés pour la synthèse des bases de Schiff 5a-5r et 6a-6n	66
Figure 45 : Mécanisme proposé pour la formation d'imines par condensation des aldéhydes et des amines en présence d'acide acétique.....	66
Figure 46 : Spectre IR (KBr) de base de Schiff dérivé de 6-amino-2-(3 <i>H</i>)-benzothiazolone et le 4-cyanobenzaldéhyde (5c).....	70

Liste des illustrations

Figure 47: Spectre ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400MHz) de base de Schiff dérivé de 6-amino-2-(3 <i>H</i>)-benzothiazolone et le 4-cyanobenzaldéhyde (5c).....	71
Figure 48: Spectre ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100MHz) de base de Schiff dérivé de 6-amino-2-(3 <i>H</i>)-benzothiazolone et le 4-cyanobenzaldéhyde (5c).....	71
Figure 49: Spectre IR (KBr) de base de Schiff dérivé de 3-Méthyl-6-amino-2-(3 <i>H</i>)-benzothiazolone et le 4-cyanobenzaldéhyde (5d).....	72
Figure 50: Spectre ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400MHz) de base de Schiff dérivé de 3-Méthyl-6-amino-2-(3 <i>H</i>)-benzothiazolone et le 4-cyanobenzaldéhyde (5d).....	72
Figure 51: Spectre ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100MHz) de base de Schiff dérivé de 3-Méthyl-6-amino-2-(3 <i>H</i>)-benzothiazolone et le 4-cyanobenzaldéhyde (5d).....	73
Figure 52: Spectre IR (KBr) de base de Schiff dérivé de 6-amino-2-(3 <i>H</i>)-benzothiazolone et le 3-nitrobenzaldéhyde (5o).....	75
Figure 53: Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 400MHz) de base de Schiff dérivé de 6-amino-2-(3 <i>H</i>)-benzothiazolone et le 3-nitrobenzaldéhyde (5o).....	76
Figure 54: Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 100MHz) de base de Schiff dérivé de 6-amino-2-(3 <i>H</i>)-benzothiazolone et le 3-nitrobenzaldéhyde (5o).....	76
Figure 55: Spectre IR(KBr) du composé 6b	80
Figure 56: Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 400MHz) de base de Schiff dérivé de salicylaldéhyde (6b).....	80
Figure 57: Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 100MHz) de base de Schiff dérivé de salicylaldéhyde (6b).....	81
Figure 58 : La tautomérie céto-énolique des composés 6g et 6h	86
Figure 59 : Les structures optimisées de 6g et 6h base de Schiff ligands à B3LYP / 6-31G (d, p).....	87
Figure 60 : Le profil de l'énergie relative de tautomérie 'énol- imine et cétone -amine dans la phase gazeuse et dans de l'éthanol du composé 6g	90
Figure 61 : Le profil de l'énergie relative de tautomérie énol- imine et cétone-amine dans la phase gazeuse et dans de l'éthanol du composé 6h	90

Liste des illustrations

Figure 62 : Les compositions orbitales atomiques de la frontière orbitale moléculaire du composé 6g et 6h	95
Figure 63 : Les charges Mulliken (QM) de optimisé composé (6g , 6h) avec la représentation des couleurs (GaussView 5.0.8).....	96
Figure 64 : Structures des antibiotiques de référence.....	101
Figure 65 : Molécules sélectionnées pour l'évaluation antimicrobienne.....	101
Figure 66 : Activité antimicrobienne des composés 6a-6d , 6g et 6h	103
Figure 67 : Structure chimique du radical libre DPPH• (2,2-DiPhenyle-1-Picryl-Hydrazyle)...	107
Figure 68 : Molécules sélectionnées pour l'évaluation du pouvoir antioxydant.....	108
Figure 69 : Piégeage radicalaire par DPPH des bases de Schiff 6a-6l et des composés de référence l'acide ascorbique (Vitamine C) et le BHT.....	110
Figure 70 : CI ₅₀ des composés 6a-6f et 6i-6l , du BHT et de la vitamine C.....	111

Liste des schémas

Schéma 1 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par la réaction de 2-aminothiophénol et le phosgène.....	8
Schéma 2 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par du la réaction 2-aminothiophénol en présence du monoxyde de carbone catalysé par le sélénium et l'oxygène	9
Schéma 3 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par du la réaction 2-nitrothiophénol en présence du monoxyde de carbone catalysé par le sélénium et le complexe Fe-Pd	10
Schéma 4 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par la condensation de l'o-aminothiophénol et le monoxyde de carbone en présence de Et ₃ N	10
Schéma 5 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par une cyclocabonylation d'o-aminothiophénol en présence du soufre en DMF	10
Schéma 6 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par traitement avec de l'azide d'ammonium et le complexe DMF-POCl ₃ de l'acide thiosalicylique	11
Schéma 7 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone à partir de l'isothiocyanate d'o-bromophényle	11

Liste des illustrations

Schéma 8 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone à partir des o-aminothiophénols substitués sous pression de CO et en présence de Et ₃ N, Pd (AcO) ₂ et Ph ₃ P	12
Schéma 9 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par via une réaction d' <i>ortho</i> -métallation sélective dérivés d'aniline fonctionnalisés en ortho	12
Schéma 10 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par le carbonyl-1,1'-diimidazole dans un reflux de THF	12
Schéma 11 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par le couplage d'éthyle 2-iodo phényle carbamates avec Na ₂ S.9H ₂ O avec la catalyse de CuI	13
Schéma 12 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par par la cyclisation intramoléculaire des dérivés de S-{2,5-Bis[(méthoxycarbonyl)amino]phényl}éthanéthioate	13
Schéma 13 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par a réaction du 2-aminothiophénol avec du CO ₂ catalysée par [DBUH] [OAc]	13
Schéma 14 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par la réaction des iodoanilines, sulfure de potassium et du DMF	14
Schéma 15 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par la réaction de cyclothiocarbonylation d'o-aminothiophényl avec un amide par la catalyse des lanthanides dans le toluène.....	14
Schéma 16 : La synthèse de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone par la réaction d'urée avec l'o-aminothiophénol dans l'eau	14
Schéma 17: Les dérivés <i>N</i> -aminométhyles de la 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone.....	15
Schéma 18 : La glycosylation de 2-benzothiazolone avec l'acétate de chlorure α-D-glucosaminyle.....	16
Schéma 19 : La bromation de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolinone avec <i>N</i> -bromosuccinimide.....	16
Schéma 20: Préparation de 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones 6-substituées.....	17
Schéma 21 : L'acylation de Friedel Crafts par le complexe AlCl ₃ -DMF du 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone.....	17
Schéma 22 : L'acylation de la 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone par le réarrangement "Fries Like"	17

Liste des illustrations

Schéma 23 : L'acylation du 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone en utilisant du chlorure de zinc comme catalyseur dans du DMF.....	18
Schéma 24 : L'acylation de Friedel Crafts dans un système I ₂ -DMF.....	18
Schéma 25 : La para-C-benzylation sélective de benzothiazolone catalysée par le Zn(OTf) ₂	18
Schéma 26 : L'hydrolyse alcaline de dérivés N-substitués-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone par l'hydroxyde de sodium ou de potassium.....	19
Schéma 27 : La dégradation de la 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone en présence d'oxygène.....	19
Schéma 28 : L'ouverture de cycle des 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones N-substitués par les réactifs, sel-DMSO et de diester gem-disubstitués.....	19
Schéma 29: Formation de base de Schiff par la réaction de condensation.....	37
Schéma 30: Condensation de type aldolique pour les aldéhydes aliphatiques.....	39
Schéma 31: Synthèse de d'un imine avec une catalyse acide de Lewis (AL).....	40
Schéma 32: Synthèse oxydative des bases de Schiff à partir d'amines et d'alcools.....	40
Schéma 33: Synthèse oxydative des bases de Schiff à partir d'amines.....	41
Schéma 34: Synthèse sélective d'imine à partir de nitriles et d'alcools secondaires.....	41
Schéma 35: Ajout de réactifs organométalliques aux cyanures.....	42
Schéma 36: Synthèse des cétimines à partir de phénols et de nitriles.....	42
Schéma 37: Oxydation des amines métalliques aux bases de Schiff par la 2-bromoanisole.....	42
Schéma 38: Synthèse de cétimines à partir de cétales.....	43
Schéma 39: Réaction des oléfines et des alcools tertiaires avec l'acide hydrazoïque.....	43
Schéma 40: Conversion des acides α -aminés en bases de Schiff.....	43
Schéma 41: Préparation de N-métallo-bases de Schiff à partir de nitriles.....	44
Schéma 42: Préparation de N-silyl-bases de Schiff par réaction d'héxalkyldisilylamide de lithium.....	45
Schéma 43: N-alkylsilyles-bases de Schiff par hydrosilylation de nitrile.....	46

Liste des illustrations

Schéma 44: Formation de silyl-bases de Schiff par élimination des groupes vicinaux. (a) du N-chlorosilylamines; (b) à partir de α -cyanosilylamines.....	46
Schéma 45: Synthèse des bases de Schiff N-étain.....	46
Schéma 46: Réaction de Mannich hautement énantiosélective catalysée par la proline de N-Boc-imine et aldéhyde	48
Schéma 47: Énantiosélective, réaction de Strecker catalysée par le complexe d'aluminium-Al(III) (Salen)	49
Schéma 48: Réaction catalytique des aryles bases de Schiff avec les énales.....	50
Schéma 49: Réaction de transamination par les bases de Schiff des acides aminés aux céto-acides et <i>vice versa</i>	50
Schéma 50: Glycation des protéines par le glucose.....	51
Schéma 51 : Synthèse de la 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone.....	61
Schéma 52 : Synthèse de la 3-méthyl-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone	61
Schéma 53 : Synthèse des 6-nitro-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones	62
Schéma 54: Synthèse des dérivés 6-amino-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones.....	63
Schéma 55 : Enchainement réactionnel pour la synthèse des dérivés 6-iminobenzothiazolones.....	67
Schéma 56 : La synthèse des ligands base de Schiff par la méthode classique.....	68
Schéma 57: Synthèse des composés 5m-5r sous irradiations micro-ondes.....	74
Schéma 58: Synthèse des ligands 6a-6n sous irradiations ultrasonores.....	78
Schéma 59: Synthèse des bases de Schiff 6a-6c , 6g , 6h , 5c , 5d , 5q et 5r dans l'eau comme solvant.....	82

Liste des illustrations

Liste des schémas

Tableau 1: Comparaison des méthodes de réduction des 6-nitro-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones.....	63
Tableau 2: Optimisation de la réduction chimiosélective des 6-nitro-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones (3a-3b).....	64
Tableau 3: Résultats de synthèse des 6-imino-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones par la méthode thermique conventionnelle.....	69
Tableau 4: Comparaison des méthodes par irradiation micro-ondes (MW) et thermique conventionnelle (Conv.).....	74
Tableau 5: Comparaison des rendements et du temps entre la méthode sous irradiations ultrasoniques (US) et thermique conventionnelle (Conv.).....	78
Tableau 6: Rendements et temps de la synthèse des bases de Schiff par la méthode conventionnelle et dans l'eau comme solvant.....	82
Tableau 7: Les liaisons des tautomères phénol-imine, cétone-amine et de <i>ET</i> des composés 6h et 6g optimisés en phase gazeuse.....	88
Tableau 8 : Les énergies des tautomères énoimine et cétone-amine en a.u, les énergies relatives, les énergies d'activation et les paramètres thermodynamiques.....	89
Tableau 9 : Les fréquences de vibration (cm ⁻¹) expérimentales et calculées des pour les composés 6g et 6h	92
Tableau 10 : Propriétés des valeurs électroniques des composés 6g et 6h calculées au niveau B3LYP/6-31G (d, p) en phase gazeuse.	95
Tableau 11 : Micro-organismes utilisés pour l'étude de l'activité antimicrobienne.	99
Tableau 12 : Activité antimicrobienne des composés 6a-6d , 6g et 6h	101
Tableau 13 : Activité antioxydante des composés 6a-6f et 6i-6l	108
Tableau 14: 50% de concentration de piégeage sur DPPH des bases de Schiff 6a-6f , 6i-6l et des composés de référence l'acide ascorbique et le BHT.....	109

Abréviations et symboles

Abréviations et symboles

Ac₂O	Anhydride Ac étique
ATCC	A merican T ype C ollection C ulture
Cat.	C atalyseur
CCM	C hromatographie sur C ouche M ince
CI₅₀	C oncentration inhibitrice à 50%
CMV	C ytomégalovirus
BHT	B utylated H ydroxy- T oluène
DBN	1,5- D iazabicyclo[4.3.0] n on-5-ene
[DBUH][OAc]	1,8- D iazabicyclo[5,4,0] U ndec-7-enium acétate
DFT	D ensity F unctional T heory
DMF	<i>N,N</i> - D i- M éthyl F ormamide
DMSO	D iméthylsulfoxyde
DMSO-<i>d</i>₆	D i M éthyl S ulf O xide d euté
DPPH	1,1- D iphényl-2- p icryl- h ydrazyle
éq.	E quivalent
Hz	H ertz
HOMO	O rbitale M oléculaire la plus H aute O ccupée (H ighest O ccupied M olecular O rbital)
HTS	H igh T hroughput S creening
MHz	M éga H ertz
IR	I nfra- R ouge
M	M étal
min	m inutes
MOM	M éthoxyméthyle
MW	M icro-ondes
La[N(SiMe₃)₂]₃	Bis (triméthylsilyl) amides de lanthanide

Abréviations et symboles

LUMO	O rbitale M oléculaire la plus basse vacante (L owest U noccupied M olecular O rbital)
NMP	<i>N</i> - m éthyl-2- p yrrolidone
Nu	N ucléophile
Pd/C	P alladium sur c arbon
P_f	P oint de f usion
Ph₃P	Triphénylphosphine
ppm	p artie p ar m illions
PSI	P ounds per S quare I nch (1 PSI = 6894 Pascal)
Rdt	R endement
R_f	R apport f rontal
RMN	R ésonance M agnétique N ucléaire
T.amb.	Température a mbiante
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> - B utyle
TFA	A cide T ri F luoroacétique
TfO	T rifluorométhanesulfonate (triflate)
THF	T étra H ydro F urane
MS	T amis M oléculaire
TMEDA	T étraméthyléthylè n ediamine
TMS	T étra M éthyl S ilane
US	U ltra S onores
UV	U ltra V iolet
VZV	V irus V aricelle- Z ona

الملخص

العمل المقدم في هذه الرسالة يندرج في إطار الأعمال التي أنجزت في مختبر التحضير العضوي والتحفيز الحيوي، مجموعة الكيمياء الصيدلانية تحت إشراف الأستاذ لياشة مسعود بشأن التحضير والتقييم البيولوجي لمشتقات معينة من المركب الحلقي 2-بنزوثيازولون.

ولتحقيق هذا العمل كان لا بد علينا أولاً تحضير أو تصنيع مركب أولي و أساسي و المتمثل في المركب 2-بنزوثيازولون. هذا الأخير يجري إعداده بسهولة إنطلاقاً من اليوريا و 2-أمينوثيوفينول. هذا ما مكننا أيضاً من تصنيع مركبات 6-امينو-2-بنزوثيازولون ومشتقه N-ميثيل الموافقة على مرحلتين. وهكذا تم تصنيع مركبات قواعد شيف الجديدة الموافقة؛ عن طريق تفاعل تكثيف بين عدة بنزالديهيدات مختلفة الإستبدال بشكل مناسب على الحلقة العطرية والأمينات المذكورة أعلاه.

عدة طرق أستعملت لتحضير هذه المركبات و هذا باستعمال الإيثانول كمذيب في وجود أو غياب حمض الخليك كمحفز بواسطة التسخين الكلاسيكي، و كذلك تحت تأثير أشعة الأمواج الدقيقة و الموجات فوق الصوتية، و قد وجد أن القيام بالتفاعلات تحت تأثير الأمواج الدقيقة والموجات فوق الصوتية يتم بسهولة أكبر وكذلك تشكل المركبات المخلفة بمردودات و نقاوة عالية.

و من جهة أخرى قمنا بإجراء تقييم للنشاط المضاد للبكتيرية بالنسبة لبعض السلالات من نوع $Gram^+$ و $Gram^-$ وكمضادات للأكسدة (إختبار DPPH)، بالنسبة لبعض المركبات من قواعد شيف البنزوثيازولينيونية المحضرة ببنيات مميزة.

وأخيراً قمنا بالدراسة النظرية فيما يخص الطبيعة الهندسية والاستقرار النسبي و كذلك كثافة توزيع الشحنات السكنية و هذا لتوفير و تقديم مرجع قيم في مجال دراسة مركبات قواعد شيف. المؤشرات البنياوية، الإلكترونية وترددات الاهتزاز لإثنين من قواعد شيف تم حسابها بواسطة طريقة DFT/B3LYP. وقد وجد ان نتائج البيانات الهندسية الأمثل حسابيا هي في توافق جيد مع القيم التجريبية. وبمقارنة ترددات الاهتزاز المتحصل عليها عن طريق إستعمال طريقة DFT/B3LYP (6-31G (d,p)، هي الأقرب إلى البيانات التجريبية.

تجدر الإشارة بان مردودات مختلف التفاعلات المحققة، يمكن إعتبارها جيدة في معظم الحالات و كمية في بعض الحالات الخاصة. تم تحديد البنية الكيميائية بالنسبة لجميع المركبات التي قمنا بتحضيرها بواسطة مختلف الطرق الطيفية المعروفة (الأشعة تحت الحمراء IR، الرنين النووي المغناطيسي (^1H-NMR ، $^{13}C-NMR$) والتحليل الدقيق).

الكلمات المفتاحية: 2-بنزوثيازولون ، قواعد شيف، الكيمياء الخضراء، مضادات البكتيريا، النشاط المضاد للأكسدة، DFT.

Résumé

Le travail que nous présentons s'inscrit dans le cadre des travaux réalisés au Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique, Groupe de Pharmacochimie sous la direction du Professeur LIACHA Messaoud, concernant la synthèse et l'évaluation biologique de certains dérivés de la 2(3*H*)-benzothiazolone.

Ainsi, nous avons réalisé la synthèse de la 2(3*H*)-benzothiazolone, ce dernier étant préparé facilement à partir de l'urée et de 2-aminothiophénol. Nous avons aussi pu synthétiser la 6-amino-2(3*H*)-benzothiazolone et son dérivé *N*-méthylé (substrats amines) en deux étapes. C'est ainsi que de nouvelles bases de Schiff ont été synthétisées par condensation entre les différents benzaldéhydes convenablement substitués sur le noyau aromatique et les substrats amines décrit précédemment.

Plusieurs synthèses dans l'éthanol en présence d'acide acétique sous chauffage classique, sous irradiation micro-ondes et ultrasonores, en présence ou en absence d'acide acétique comme catalyseur, ont été effectuées. Les réactions par l'irradiation aux micro-ondes et ultrasonores sont faciles à effectuer, les produits sont formés avec de bons à excellents rendements.

Quelques composés base se Schiff benzothiazolinoniques de structures spécifiques préparés, ont été soumis à une évaluation *in vitro* de leur activité antimicrobienne pour des souches de bactéries à Gram⁺ et Gram⁻ et antioxydante (Test au DPPH).

Enfin, nous portons une étude théorique sur la géométrie, la stabilité relative, la population de densité de charge pour fournir une référence précieuse pour la synthèse des bases Schiff conçues. Les paramètres structuraux, électroniques et les fréquences de vibration de deux ligands bases de Schiff ont été calculés par la méthode DFT/B3LYP. Les paramètres géométriques optimisés ont été trouvés en bon accord avec les valeurs expérimentales. La comparaison des fréquences de vibration obtenues par la méthode DFT/B3LYP (6-31G (d,p)), sont les plus proches aux données expérimentales.

Les rendements sont bons dans la plupart des cas. L'identification de tous les composés préparés a été élucidée par les différentes méthodes spectroscopiques usuelles (IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN et analyse élémentaire).

Mots clés: 2(3*H*)-benzothiazolone, bases de Schiff, chimie verte, activité antibactérienne, activité antioxydante, DFT.

Abstract

The work presented in this thesis was carried out at the Laboratory of Organic Synthesis and Biocatalysis, Pharmacochimistry Group under the direction of Professor Messaoud LIACHA concerning the synthesis and biological evaluation of certain derivatives of 2(3*H*)-benzothiazolone.

In this context, we first achieved the synthesis of 2(3*H*)-benzothiazolone, the latter being easily prepared from urea and 2-aminothiophenol. We could also synthesize 6-amino-2(3*H*)-benzothiazolinone and its *N*-methyl derivative (amine substrates) in two stages. Next, new Schiff bases were synthesized by condensation between appropriately substituted benzaldehydes on the aromatic ring and amine substrates described above.

Several syntheses in ethanol in the presence of acetic acid by conventional heating and without catalyst, under microwaves and ultrasonic irradiation, have been performed. The reactions by microwaves and ultrasound irradiation are easy to perform; the products are made with good to excellent yields.

Some compounds benzothiazolinonic Schiff base prepared with specific structures were subjected to an in vitro evaluation of antimicrobial activity for bacteria strains **Gram+** and **Gram-** and antioxidant activity (DPPH test).

Finally, we carry a theoretical study on geometry, relative stability, and charge density of the population to provide a valuable reference for the synthesis of designed Schiff bases. The structural, electronic parameters and the vibration frequencies of two Schiff bases ligands were calculated by the DFT/B3LYP method. The optimized geometric parameters were found in good agreement with experimental values. Comparing the frequencies of vibration obtained by the DFT/B3LYP (6-31G (d, p)) method, are closest to the experimental data.

Yields are good in most cases. All prepared compounds were identified by conventional spectroscopic methods (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and elemental analysis).

Keywords: 2(3*H*)-benzothiazolinone, Schiff bases, green chemistry, antibacterial, antioxidant activity, DFT.

Sommaire

Sommaire

Remerciements.....	I
Liste des illustrations	II
Abréviations et symboles.....	III
المخلص	IV
Résumé	V
Abstract	VI
Sommaire	VII
Introduction	1

CHAPITRE 1: 2(3*H*)-BENZOTHAZOLONE ET SES DERIVES

Introduction aux 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones	7
1.1. Introduction.....	7
1.2. Structure des 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones.....	8
1.3. Rappel bibliographique sur les principales voies de synthèse des 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones.....	8
1.4. Propriétés physico-chimiques.....	15
1.4.1. Réactivité chimique de la 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone.....	15
1.4.1.1. Substitution sur l'atome d'azote (alkylation ou acylation).....	15
1.4.1.2. Réaction vis-à-vis des électrophiles.....	16
1.4.1.3. Ouverture du cycle.....	18
1.5. Application de la 2(3 <i>H</i>)-Benzothiazolone et ses dérivés.....	20
1.5.1. Importance biologique des composés à base du 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone.....	20
1.5.1. Antagonistes du PR.....	20
1.5.2. Les activités fongicides et insecticides.....	20
1.5.3. Activité anticonvulsivante.....	21

Sommaire

15.4. Activités anti-inflammatoires et analgésiques.....	22
1.5.5. Activité antioxydante.....	23
1.5.6. Activité antibactérienne, antifongique et antimicrobienne.....	24
1.5.7. Activité antivirale.....	25
1.5.8. Stimulateurs de croissance des plantes.....	26
1.5.9. Activité antidépressante.....	27
1.5.10. L'activité anti-hyperglycémique et antihyperlipidémique.....	28
1.5.11. Activité antinociceptive.....	29
1.5.12. Activité anxiolytique et antipsychotique.....	30
1.5.13. Activité anticancéreuse	31
1.5.14. Activité antituberculeuse.....	31
1.5.15. Activité anti-tumorale.....	32
 CHAPITRE 2: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES BASES DE SCHIFF	
2.1. Introduction	35
2. 2. Bases de Schiff: synthèse et applications.....	36
2. 2.1. Méthodes synthétiques pour la préparation des bases de Schiff.....	36
2. 2.1.1. Réaction des aldéhydes et des cétones avec les amines.....	37
2.2.1.2. Catalyse par l'acide de Lewis.....	39
2.2.1.3. Synthèse oxydative des bases de Schiff à partir des alcools et d'amines.....	40
2.2.1.4. Synthèse sélective d'imine à partir de nitriles et d'alcools secondaires catalysée par le ruthénium	41
2.2.1.5. Addition de réactifs organométalliques aux cyanures.....	41
2.2.1.6. Réaction des phénols et phénols-éthers avec des Nitriles.....	42
2.2.1.7. Réaction d'amides métalliques.....	42

Sommaire

2.2.2. Autres méthodes.....	43
2.2.2.1. Préparation de <i>N</i> -Métallo-bases de Schiff comme équivalents synthétiques stables de bases de Schiff <i>N</i> -non substituées.....	44
2.2.2.2. Préparation de certaines <i>N</i> -Métallo-bases de Schiff.....	44
2.2.2.2.1. Préparation des <i>N</i> -borique et <i>N</i> -Aluminium bases de Schiff: Addition de réactifs organométalliques ou un hydrure métallique aux nitriles métalliques.....	44
2.2.2.2.2. Préparation des <i>N</i> -Silyl-bases de Schiff.....	45
2.2.2.2.2.1. Via la réaction de l'héxalkyldisilylamide des métaux du groupe I avec un aldéhyde ou une cétone non énolisable.....	45
2.2.2.2.2.2. Préparation des <i>N</i> -Silylimines <i>via</i> une réaction basée sur une élimination induite du substituant vicinal des <i>N</i> -Silyl-amines.....	46
2.2.2.2.2.3. Préparation des <i>N</i> -étain-bases de Schiff par réaction de composés carbonylés avec le Tris(triméthylstannyl)amine.....	46
2.2.3. Applications des bases de Schiff.....	47
2.2.3.1. Les bases de Schiff comme intermédiaire dans les processus biologiques....	50
2.2.3.2. Applications des bases de Schiff en chimie pharmaceutique.....	51
2.2.3.2.A.1. Activité antipaludique (Activité anti-plasmodium).....	53
2.2.3.2.A.2. Activité antibactérienne.....	53
2.2.3.2.A.3. Activité antifongiques.....	55
2.2.3.2.A.4. Activité antivirale.....	55
2.2.3.2.A.5. Activité anticancéreuse.....	56
2.2.3.2.A.6. Activité antioxydante.....	57
2.2.3.2.A.7. Activité anti-inflammatoire.....	57

Sommaire

CHAPITRE 3. RESULTATS ET DISCUSSION

3.1. Introduction.....	58
3.2. Synthèse des hétérocycles de départ.....	58
3.2..1. Synthèse de la 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone.....	59
3.2..2. Synthèse de la 3-méthyl-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone.....	61
3.2.3. Synthèse des 6-nitro-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones.....	61
3.2.4. Synthèse des 6-amino-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones.....	62
3.2.4.1. Optimisation des conditions de la réaction de réduction du groupe nitro.....	63
3.3. Synthèse des bases de Schiff benzothiazoliniques.....	65
3.3.1. Investigation concernant la réaction de condensation et formation du groupe imine.....	66
3.3.1.1. Etude comparative pour la synthèse des bases de Schiff de 6-amino-2- benzothiazolone.....	66
3.3.1.1.a. Synthèse des bases de Schiff (5a-5l) sous chauffage classique..	68
3.3.1.1.b. Synthèse des 6-imino-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolones dérivées des nitro-benzaldéhydes.....	73
3.3.1.1.c. Synthèse des base de Schiff dérivées des 2-hydroxy- benzaldéhydes par chauffage classique et irradiations ultrasons.....	77
3.3.1.1.d. Synthèse des bases de Schiff dérivées 2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone dans un milieu aqueux.....	81

CHAPITRE 4: APPROCHES THEORIQUES

4.1. Introduction.....	86
4.2. Méthodes de calculs et choix de la base d'orbitales atomiques.....	87

Sommaire

4.3. Résultats et discussion.....	88
4.3.1. Géométrie optimisée.....	88
4.3.2. Tautomérie phénol-imine/céto-amine	88
4.3.3. Calcul de l'énergie de stabilité des ligands.....	89
4.3.4. Spectroscopie IR.....	91
4.3.5. Propriétés électroniques.....	94
4.3.6. Analyse de population de Mulliken (MPA)	97

CHAPITRE 5: EVALUATION BIOLOGIQUE

5.1. Introduction.....	98
5.2. Activité antibactérienne.....	99
5.2.1. Micro-organismes utilisés dans les tests antibactériens	100
5.2.2. Technique de l'étude utilisée.....	100
5.2.3. Préparation des suspensions de micro-organismes.....	100
5.2.4. Technique de diffusion sur gel	101
5.2.5. Structures des antibiotiques de référence.....	101
5.2.3. Résultats et discussion.....	102
5.2. Activité antioxydante.....	104
5.2.1. Principe de la méthode.....	106
5.2.1.1. Réaction entre le radical libre DPPH• et l'antioxydant.....	106
5.2.2. Evaluation du potentiel anti-radicalaire.....	107
5.2.2.1. Evaluation du potentiel anti-radicalaire par le calcul de l'IC ₅₀	107
5.2.3. Résultats.....	108

CHAPITRE 6:PARTIE EXPERIMENTALE

Conclusion générale et Perspectives	138
--	------------

Introduction générale

Introduction générale

Les composés hétérocycliques constituent la plus grande et la plus variée famille de composés organiques utiles couvrant plusieurs domaines, de la photographie aux produits pharmaceutiques et autres diverses applications. De nouvelles méthodes pour la synthèse des composés hétérocycliques apparaissent donc essentielles pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, et témoignent de l'intérêt croissant porté par les chercheurs dans ce domaine. En fait, nous assistons à la croissance florissante d'un champ qui a transformé la société à travers des innovations spectaculaires, mis en œuvre par des applications des hétérocycles couvrant un large domaine: de la création de nouveaux matériaux à la mise au point de nouvelles thérapies pour le traitement du cancer.

La recherche en chimie hétérocyclique englobe près de la moitié des travaux de recherche en chimie organique dans le monde. Une énorme quantité de composés organiques bioactifs qui contiennent des structures hétérocycliques jouent un rôle vital dans le domaine des médicaments. Il est communément rapporté que les hétérocycles ayant des atomes de soufre ou d'azote ou les deux en même temps, représentent les caractéristiques générales existantes dans les structures de la plupart des composés pharmaceutiques et naturels [1,2]. Ils agissent également comme des ligands multidentés pour différents métaux en raison de la présence des atomes d'azote et de soufre, et sont donc largement utilisés dans la chimie de coordination pour obtenir de nouveaux scaffolds avec une bioactivité potentielle [2]. Pour illustrer ces propos, on peut mentionner que des nouveaux médicaments en phase de développement sont aujourd'hui des produits de synthèse hétérocyclique, et jouent également un rôle important dans la découverte de médicaments modernes [3].

Les liaisons carbone-azote sont omniprésentes dans les produits naturels (alcaloïdes, métabolites marins...)[4] et les matériaux organiques (azoles, benzazoles, polyamides...) [5]. La

[1] G. Deepika, P. Gopinath, G. Kranthi, C. Nagamani, Y.V. Jayasree, N.V. Naidu, S. Enaganti, *J. Pharm. Res.* **2012**, 5, 1105–1107.

[2] A.T. Chaviara, P.J. Cox, K.H. Repana, R.M. Papi, K.T. Papazisis, D. Zambouli, A.H. Kortsaris, D.A. Kyriakidis, C.A. Bolos, *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 1271–1283.

[3] H. Joshi, P. Upadhyay, A.J. Baxi, *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, 67, 779–780.

[4] J. Appenzeller, S. Tilvi, M.-T. Martin, J.-F. Gallard, E.T. Huu Dau, C. Debitus, D. Laurent, C. Moriou and A. Al-Mourabit, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4874-4877.

[5] T. B. Nguyen, L. Ermolenko and A. Al-Mourabit, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 118-121.

Introduction générale

formation de liaisons carbone-azote est parmi les transformations chimiques les plus importantes en synthèse totale d'alcaloïdes, d'hétérocycles et en chimie médicinale. Les approches classiques se basent sur la condensation entre une amine comme synthon azoté et un carbone fonctionnalisé comme synthon carboné (acides et dérivés, aldéhydes, alcools...) en présence généralement d'un catalyseur.

Les doubles liaisons carbone-azote dans les imines (bases de Schiff) sont des groupes fonctionnels fondamentalement importants en chimie organique. Ceci est dû en grande partie au fait que les imines agissent comme des électrophiles vis-à-vis des nucléophiles carbonés dans des réactions qui forment des liaisons carbone-carbone, servant ainsi d'un des précurseurs les plus utilisés pour la formation des amines dans des contextes synthétiques et biosynthétiques [6]. Si l'atome de carbone de l'imine pouvait être rendu riche en électrons, l'imine pourrait réagir comme un nucléophile au lieu d'un électrophile.

L'étude des propriétés et de la formation des imines (bases de Schiff) présente un grand intérêt en raison de son rôle dans plusieurs processus chimiques importants [7], principalement dans la synthèse des polyazocycles [8] et d'autres composés hétérocycliques azotés [9]. En relation avec son importance biologique, la littérature rapporte la participation du groupe imine à la synthèse des oxydases artificielles [10], à la formation de composés antiviraux [11], antimicrobiens [12], antihypertenseurs [13] et antitumoraux [14], ainsi qu'à la synthèse de la

[6] (a) T. C. Nugent, *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications*, Wiley-VCH, **2010**. (b) M. T. Robak, M. A. Herbage and J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600–3740. (c) S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey and M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626–2704. (d) D. L. Silverio, S. Torker, T. Pilyugina, E.M. Vieira, M.L. Snapper, F. Haeffner and A.H. Hoveyda, *Nature*, **2013**, *494*, 216–221..

[7] S. Knapp, J.J. Hale, M. Bastos and F.S. Gibson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2109-2112.

[8] A. T. Nielsen, D.W. Moore, M.C. Ogan and R.L. Atkins, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1678-1684.

[9] W. R. Bowman, P.T. Stephenson and A.R. Young, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5623-566.

[10] A. Zombeck, D.E. Hamilton and R.S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 374-379.

[11] (a) T. Naid, T. Kitahara, M. Kaneda and S. Nakamura, *J. Antibiotics* **1987**, *40*, 157-164. (b) M.R. Tepaske, J.B. Gloer, D.T. Wicklow and P.F. Dowd, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4743-4746.

[12] E. Szarvas, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 281-287.

[13] F. C. Schaefer, J.T. Geoghegan and D.W. Kaiser, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5918-5922.

[14] M. D. Bachi, S. Sasson and J. Vaya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1980**, *1*, 2228-2232.

Introduction générale

pénicilline [15], de la céfaloporfirine [16] et de la nocardicine [17], et de nombreux autres composés biologiquement actifs [18].

D'autre part, les hétérocycles contenant des systèmes benzothiazolinoniques ont été incorporés dans une grande variété de médicaments thérapeutiquement intéressants [19]. Des travaux antérieurs ont été publiés, élargissant la relation structure activité de la 6-benzoyl-2(3*H*)-benzothiazolone (**S-14080**) comme un composé analgésique [20]. La 6-benzoyl-2(3*H*)-benzothiazolone (**1**) et son bioisostère oxygéné 6-benzoyl-2(3*H*)-benzoxazolone (**2**) ont également servi comme structures chefs de file dans la conception de nouveaux composés antiviraux, particulièrement dirigés contre les espèces virus de l'immunodéficience humaine (**VIH**) et cytomégalo**v**irus (**CMV**) [21].



Figure 1: Le 6-benzoyl-2(3*H*)-benzothiazolone et son bioisostère oxygéné 6-benzoyl-2(3*H*)-benzoxazolone

Par ailleurs, ces dernières années, plusieurs substances potentiellement bioactives utiles à base de noyau benzothiazolone ont été abondamment étudiés en raison de leur large gamme d'activités pharmacologiques [22,23], et ont été signalés comme agents analgésiques et anti-inflammatoires potentiels [24,25].

[15] R.A. Firestone, N.S. Maliejewicz and B.G. Christensen, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3384.

[16] T. Kamiya, T. Oku, O. Nakaguchi, H. Takeno and M. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 5119-5122.

[17] (a) T. Tashima and M. Imai, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 694-697. (b) J.R. Keeffe, A.J. Kresge and N.P. Shepp, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1993.

[18] R. Leardini, D. Nanni, M. Santori and G. Zanardi, *Tetrahedron* **1992**, 48, 3961-3970.

[19] T. Takashima, Y. Kadoh and S. Kumada, *Arzneim. Forsch.* **1972**, 22, 711-715.

[20] S. H. Ferreira, B. Lorenzetti, M. Devissaguet, D. Lesiuer and Y. Tsouderos, *Br. J. Pharmacol.* **1995**, 114, 303-308.

[21] K. Van derpoorten, H. Ucar, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini and E. De Clercq, *Antivir. Chem. Chemother.*, **1999**, 10, 87-97.

[22] J. Q. Weng, X. H. Liu, H. Huang, C. X. Tan and J. Chen, *Molecules*, **2012**, 17, 989-1001.

[23] T. Önköl, B. Çakir, S. Ito, B. Özçlik and M. F. Şahin, *Turk J Pharm Sci.*, **2009**, 6, 195-206.

[24] A.H. Abdelazeem, S.I. Khan, S.W. White, K.J. Sufka and C.R. McCurdy, *Bioorg Med Chem.*, **2015**, 23, 3248-3259.

[25] T. Onkol, E. Banoglu, Y. Dundar, E. Kupeli and M. F. Sahin, *Med. Chem. Res.* **2010**, 19, 11-24.

Introduction générale

C'est ainsi que les travaux que nous présentons se rangent autour d'un motif structural commun: la molécule de benzothiazolinone, que l'on peut également dénommer 2(3*H*)-benzothiazolone. Aussi, l'introduction d'un groupement azomethine $-(HC=N)-$ constitue un exemple de pharmacomodulation utilisable dans plusieurs familles de composés bioactifs [26], notamment dans celles des antibactériens et antioxydants [27,28].

L'objectif principal de ces travaux était (i) de confirmer notre hypothèse de travail sur la formation des dérivés souhaités et l'effet biologique désiré (ii) de cerner les conditions expérimentales donnant accès à cette série de composés de type bases de Schiff, ainsi qu'une étude préliminaire sur l'évaluation *in vitro* de l'activité antibactérienne et antioxydante pour un certains nombre de composés finaux originaux (**Figure 2**).

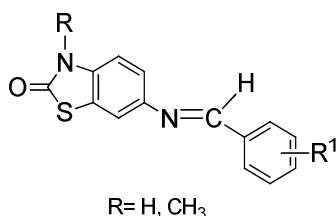


Figure 2: Structure générale des bases de Schiff de la 2(3*H*)-benzothiazolone

Dans le cadre de ce travail de recherche, il nous a été proposé de réaliser un double travail de synthèse chimique et de pharmacomodulation dont l'intitulé est: **Préparation rationnelle de nouvelles substances hétérocycliques biologiquement actives.**

Les résultats que nous avons obtenus lors de cette étude seront exposés en trois parties principales: la première partie se subdivise en deux principaux chapitres qui sont brièvement décrits ci-après:

Le premier chapitre sera consacré aux principales propriétés chimiques et activités biologiques de la 2(3*H*)-benzothiazolone et de ses dérivés, et qui ont fait l'objet de notre étude au cours de ce travail.

Dans le deuxième chapitre, nous présenterons un rappel sur les bases de Schiff, ainsi qu'aux principales propriétés physico-chimiques et thérapeutiques.

[26] Y. Zhou, M. Zhao and Y. Wu, *Bio. & Med. Chem.*, **2010**, 18, 2165-2172.

[27] A.A.Al-Amiery, Y. K. Al-Majedy, H.H.Ibrahim and A. A. Al-Tamimi, *Org. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 2, 2-4

[28] A. A. Al-Amiery, *Res. Chem. Intermed.*, **2012**, 38, 745-759.

Introduction générale

La deuxième partie sera dédiée à l'ensemble des résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en découlent. Elle est composée de trois (03) chapitres, traitant des études de synthèse, des propriétés électroniques (étude théorique) et des activités biologique de quelques dérivés bases de Schiff de 2(3*H*)-benzothiazolone.

La troisième partie et le chapitre 6, fournit les données expérimentales ou sont décrites les synthèses et les caractérisations des composants utilisés dans cette thèse.

Pour conclure notre manuscrit, nous dressons un bilan de résultats les plus significatifs et nous donnerons les perspectives.

1^{ère} Partie

Chapitre 1

Introduction aux 2(3*H*)- benzothiazolones

1: INTRODUCTION AUX 2(3H)-BENZOTHAZOLONES

1.1. Introduction

Comme une grande partie du travail présenté dans cette thèse implique la synthèse et la chimie des 2(3H)-benzothiazolones, une introduction générale à la 2(3H)-benzothiazolone et à ses dérivés sera présentée.

Le squelette de 2(3H)-benzothiazolone a été souvent trouvé dans les médicaments, les pesticides et les matières colorantes. Par exemple, le Tiaramide **3** est un médicament anti-inflammatoire et analgésique bien connu [29]; le SN-56 **4** est un ligand très puissant et sélectif de récepteurs sigma-1 [30]; le Bénazoline **5a** et le Chlobenthiazone **5b** sont largement utilisés dans l'agriculture comme herbicides et fongicides [31]; le composé (dérivé de pipérazine) **6** a montré la propriété antipsychotique atypique [32]; le Sibenadet **7** est un médicament prometteur qui est développé par Astra Zeneca pour le traitement de l'asthme [33], tandis que le composé **8** a été utilisé en combinaison avec [3,2-C] pyrazole stéroïdiens pour le traitement des maladies des voies respiratoires [34] (**Figure 3**).

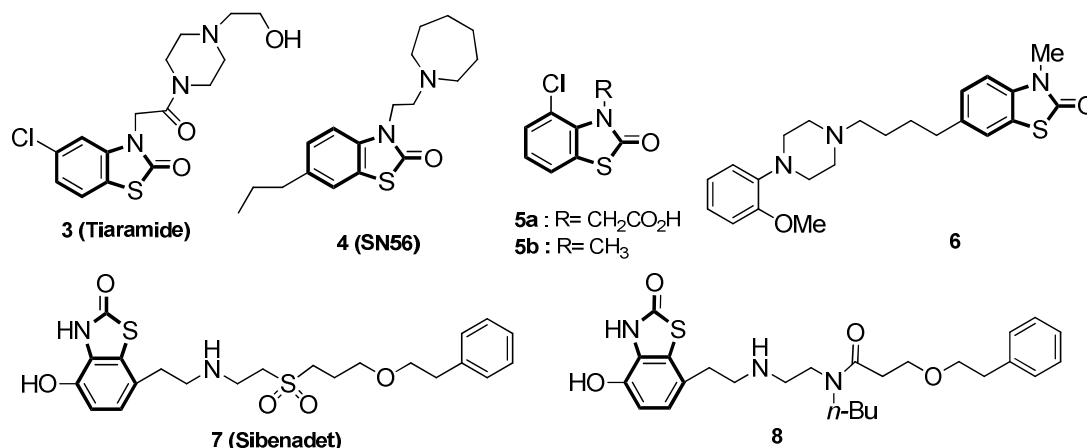


Figure 3: Quelques exemples des 2(3H)-benzothiazolones bioactives.

[29] (a) T. Takashima, Y. Kadoh and S. Kumada, *Arzneimittelforschung*, **1992**, 22, 711-724; (b) K. Taniguchi, S. Shigenaga, T. Ogahara, T. Fujitsu and M. Matsuo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, 41, 301-309; (c)

[30] (a) S. Yous, V. Wallez, M. Belloir, D.H. Caignard, C. R. McCurdy and J.H. Poupaert, *Med. Chem. Res.*, **2005**, 14, 158-168; (b) J. Fishback, C. Mesangeau, J.H. Poupaert, C.R. McCurdy, and R. R. Matsumoto, *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, 653, 1-7.

[31] (a) S. Inoue and T. Kato, *J. Pestic. Sci.*, **1983**, 8, 333-338; (b) S. Inoue, T. Uematsu and T. Kato, *J. Pestic. Sci.*, **1984**, 9, 689-695.

[32] T. Taverne, O. Diouf, P. Depreux, J. H. Poupaert, D. Lesieur, B. Guardiola-Lemaitre, P. Renard, M.-C. Rettori, D.-H. Caignard and B. Pfeiffer, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2010-2018.

[33] R. P. Austin, P. Barton, R. V. Bonnert, R. C. Brown, P. A. Cage, D. R. Cheshire, A. M. Davis, I. G. Dougall, F. Ince, G. Pairaudeau and A. Young, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3210-3220.

[34] F. Burkamp and P. Hansen, WO2010114472, **2010**.

1.2. Structure des 2(3H)-benzothiazolones

Les cétones cycliques 1,3-hétéroatomes fusionnés avec le benzène tels que la 2(3H)-benzoxazolone, la 2(3H)-benzothiazolone et la 2(3H)-benzimidazolone forment une classe de composés hétérocycliques particulièrement intéressante. Le 2(3H)-benzothiazolone **9** est un système bicyclique privilégié en raison de leur activité biologique potentielle, ainsi que d'autres utilisations pharmaceutiques importantes. Donc, la synthèse et les études des propriétés biologiques de ces composés est d'un intérêt considérable (**Figure 4**).

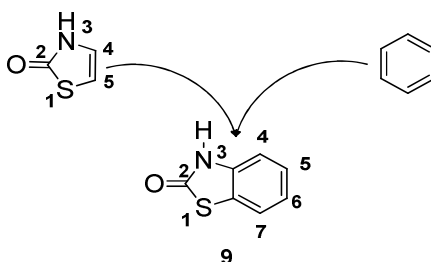


Figure 4: Squelette de 2(3H)-benzothiazolone est la fusion du benzène et de 1,3-thiazole.

1.3. Rappel bibliographique sur les principales voies de synthèse des 2(3H)-benzothiazolones

A ce jour, il n'existe pas de méthode générale et flexible pour préparer ce motif structural, il existe néanmoins un nombre important de méthodes sélectives pour la synthèse de la 2(3H)-benzothiazolone. Dans cette partie bibliographique, nous décrirons seulement les méthodes les plus importantes et les plus récentes.

Une première méthode décrite par Hunter et *al.* en 1930 consiste à former la 2(3H)-benzothiazolone, à partir du 2-aminothiophénol **10** et de phosgène **11**. Ils ont montré qu'il était possible de synthétiser la 2(3H)-benzothiazolone en faisant réagir le phosgène sur le 2-aminothiophénol en présence d'une base forte telle que la triéthylamine dans le chloroforme (**Schéma 1**) [35]. La réactivité du phosgène vis-à-vis des 1,2-bis-nucléophiles comme le 2-aminothiophénol a été exploitée. Une autre étude récente a illustré l'utilité de cette réaction pour la détermination des gaz nocifs pour les poumons dans l'atmosphère [36].

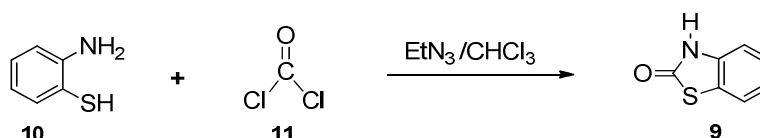


Schéma 1

[35] (a) R. F. Hunter, *J. Chem. Soc.*, **1930**, 125-147; (b) M. Claasz, *Chem. Ber.*, **1912**, 45, 1015, 1030.

[36] B. Muir, D. B. Cooper, W. A. Carrick, C. M. Timperley, B. J. Slater, S. Quick, *J. Chromatogr. A*, **2005**, 1098, 156–165.

Pour éviter l'utilisation de phosgène toxique et corrosif, plusieurs substitués tels que ClCO_2Et [37], disuccinimidyl carbonate (DSC) [38], et l'urée [39] ont été appliqués. De plus, des procédés catalytiques ont été développés impliquant l'utilisation du monoxyde de carbone comme source de carbonyle [40].

Compte tenu des résultats encourageants obtenu suite au couplage des composés α,β -bifonctionnels avec le monoxyde de carbone catalysé par le sélénium et l'oxygène [41], Sonoda *et al.* ont généralisé cette procédure à une variété d'aminoalcools et d'aminothiols. En fait, une réaction de condensation en présence de sélénium, entre l'o-aminothiophénol **10** et le monoxyde de carbone en présence de la triéthylamine conduit à la formation de la 2(3H)-benzothiazolone **9** avec un rendement de 64% (**Schéma 2**) [42]. Cette procédure est assez simple, et la réaction se déroule dans des conditions douces avec une sélectivité élevée et une large applicabilité à la synthèse des hétérocycles contenant un groupe carbamoylé.

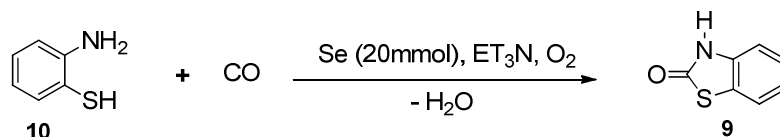


Schéma 2

La carbonylation réductrice des groupes nitro a été utilisée pour produire des espèces azotées actives, pour la synthèse hétérocyclique avec des quantités catalytiques de complexes de Pd, Pt, Co, Mn, Rh, Se (métal), S, S/V (sels et oxydes), et les complexes carbonylés de métaux de transition du groupe 8 [43,44]. Ces systèmes peuvent parfois être utilisés à des pressions et des températures de CO modérés, et fournissent souvent une réduction très sélective du groupe nitro, tout en laissant d'autres groupes fonctionnels inchangés. Une variété des hétérocycles a été synthétisée par ce type de réactions y compris la 2(3H)-benzothiazolone. Miyata *et al.*, ont également publié des résultats montrant que la 2(3H)-benzothiazolone puisse être préparée par l'utilisation de sélénium par une carbonylation

[37] M. S. Singh, P. Singh, S. Singh, *Indian J. Chem.*, **2007**, 46B, 1666-1671

[38] K. Takeda, H. Ogura, *Synth. Commun.*, **1982**, 12, 213-217.

[39] T. Oenkol, B. Cakir, M.F. Sahin, E. Yildirim, K. Erol, *Turkish. J. Chem.* **2004**, 28, 461-468

[40] K. Konishi, I. Nishiguchi, T. Hirashima, N. Sonoda, S. Murai, *Synthesis*, **1984**, 3, 254-255

[41] P. Koch and E. Perrotti, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2899-2900.

[42] N. Sonoda, G. Yamamoto, K. Natsukawa, K. Kondo and S. Murai, *Tetrahedron Letters*, **1975**, 24, 1969-1972.

[43] P. Braunstein, J. Kervennal and J. Richert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 768-770.

[44] Y. Tsuji, R. Takeuchi and Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 290, 249-255.

réductrice. Cette réaction a exigé une pression de CO relativement élevée, et elle est indésirable en raison de la forte toxicité du Se (**schéma 3**) [45].

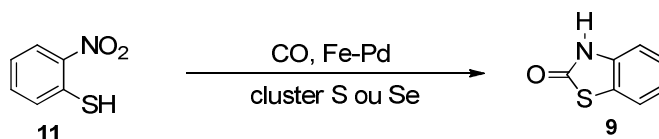


Schéma 3

La réaction de 2-aminothiophénol **10** avec du sulfure de carbone en présence de triéthylamine, a donné une voie alternative pour la synthèse de la 2(3H)-benzothiazolone. D'Amico a pu préparer la 2(3H)-benzothiazolone avec un rendement de 98% (**Schéma 4**) [46].

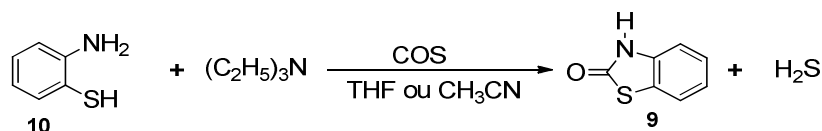


Schéma 4

Suite aux travaux concernant la préparation de 2(3H)-benzothiazolone, Mizuno et *al.*, ont rapporté une synthèse facile d'une variété de composés hétérocycliques, y compris les benzothiazolones, avec des rendements excellents par carbonylation assistée par le soufre, des amines aromatiques avec du monoxyde de carbone (1atm) à température ambiante, avec oxydation subséquente en utilisant de l'oxygène moléculaire (1atm, Tamb). La 2(3H)-benzothiazolone a été obtenue avec un rendement de 99% (**Schéma 5**) [47].

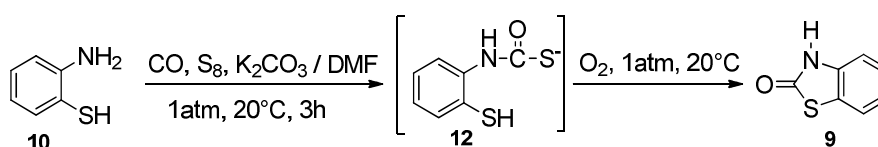


Schéma 5

Une voie facile et généralisée pour la synthèse de 2(3H)-benzothiazolone a été tentée par Sridhar et Perumal. L'acide thiosalicylique **13** donne la 2(3H)-benzothiazolone **9** avec de bon rendement de 70%, par traitement avec de l'azoture d'ammonium et trois équivalents de

[45] T. Miyata, N. Kanbe, S. Murai, N. Sonoda, I. Nishiguchi and T. Hirashima, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1987**, 7, 1332; *Chem Abstr.*, 108, 94463.

[46] J. J. D'Amico, R. W. Fuhrhop, F. G. Bollinger and W. E. Dahl, *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, 23, 641-645.

[47] T. Mizuno, H. Toba, T. Miyata and I. Nishiguchi, *Heteroatom Chem.*, **1994**, 5, 5-6.

complexe DMF-POCl₃ (**Schéma 6**). L'excès de POCl₃ conduit à la substitution du groupe -OH par le -Cl donnant ainsi 94% de 2-chlorobenzothiazole [48].

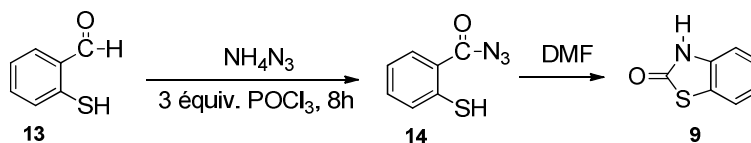


Schéma 6

Murru et coll., envisagent une stratégie d'O-désalkylation permettant l'accès à ces hétérocycles. L'addition nucléophile de l'éthanol à l'isothiocyanate d'o-bromophényle **15** donnerait un ester de thiocarbamate, qui subirait alors une S-arylation intramoléculaire par un système CuI-L pour donner le 2-éthoxy-1,3-benzothiazole **16**. Dans ces réactions, l'éthanol a le double rôle de nucléophile et de solvant. Puisque l'éthanol est un groupe partant plus faible et il est en excès, donnant des rendements quantitatifs de **16**. L'O-désalkylation de **16** en utilisant de l'acide trifluoroacétique (TFA) a fourni la 2(3H)-benzothiazolone **17** avec un rendement global isolé de 65%. D'une manière analogue, d'autres benzothiazolones **18** et **19** ont été préparées avec des rendements modérés (**Schéma 7**) [49]

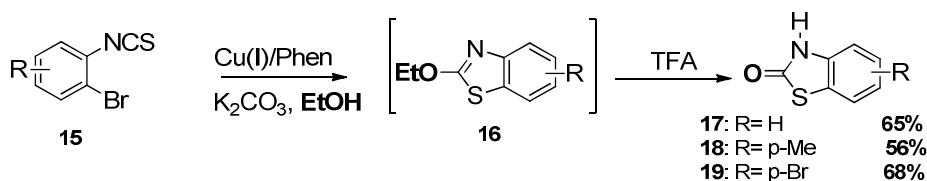


Schéma 7

Parallèlement, une alternative a été proposée par l'équipe de Troisi, mettant en jeu cette fois-ci une thiocarbonylation dans le THF des o-aminothiophénols substitués (**20,21**) réalisée en autoclave sous pression de CO et en présence de Et₃N, Pd (AcO)₂ et Ph₃P. Le déroulement facile de cette réaction de cyclocarbonylation a donné des rendements satisfaisants (**Schéma 8**) [50].

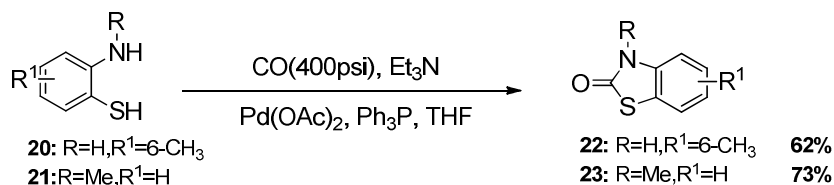


Schéma 8

[48] R. Sridhar and P. T. Perumal, *Inter. J. Rapid Comm. Syn. Org. Chem.*, **2004**, 34, 735–742.

[49] S. Murru, P. Mondal, R. Yella and B. K. Patel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5275–5280

[50] L. Troisi, C. Granito, S. Perrone and F. Rosato, *Tetrahedron Lett*, **2011**, 52, 4330–4332

Houlden et *al.*, ont mis au point une méthode en une étape pour la conversion du phénylisocyanate **24** en dérivés d'aniline fonctionnalisés en ortho. La réaction se déroule via une réaction d'*ortho*-métallation sélective. En général, la réaction réussit pour une large gamme d'électrophiles et donne globalement de bons rendements en produits difonctionnalisés résultants. Les espèces dilithiées intermédiaires se sont avérées très réactives et la trempe électrophile a été complète en 5 minutes, après quoi la libération et la capture des isocyanates *in situ* ont été initiées par "commutateur de protons" en utilisant une gamme de nucléophiles et de solvants. L'éthanol est généralement utilisé comme nucléophile lorsque les carbamates générés sont facilement isolés. Une trempe électrophile avec du soufre élémentaire a donné lieu à un nouvel accès à la 2(3H)-benzothiazolone (**Schéma 9**) [51].

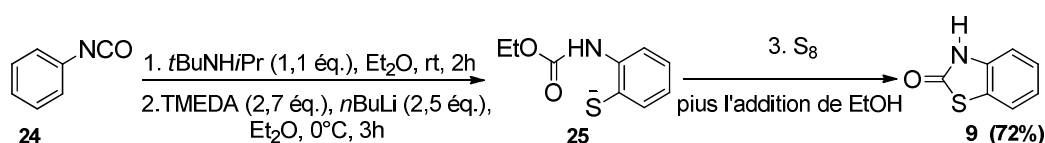


Schéma 9

Le groupe de Senthilkumar préconise quant à lui, l'utilisation du carbonyl-1,1'-diimidazole comme précurseur très efficace pour l'obtention des 2(3H)-benzothiazolones. En opérant dans le THF comme solvant la condensation du carbonyl-1,1'-diimidazole **26** sur l'aminothiophénol **10** conduit avec un rendement satisfaisant à la 2(3H)-benzothiazolones (**Schéma 10**) [52].

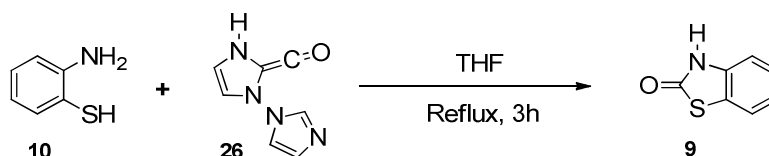


Schéma 10

Une version améliorée de la synthèse de la 2(3H)-benzothiazolone a été développée par Li et *al.*, en 2012. Cette procédure consiste à préparer les divers benzothiazolones convenablement substituées, qui reposaient sur une réaction de couplage catalysée par le cuivre entre les 2-iodophénylcarbamates **27** d'éthyle et le sulfure de sodium. En utilisant les 2-iodoanilines facilement disponibles comme matières de départ, une série de substituants pourrait être introduite dans le cycle benzénique des benzothiazolones à différentes

[51] C. E. Houlden, G. C. Lloyd-Jones and K. I. Booker-Milburn, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3090-3092.

[52] U. P. Senthilkumar, N. Arumugam, P. S. Pandian and M. S. Ganesan, *IN2006CH01837*, **2008**.

orientations. Cet avantage rendra la méthode applicable dans la synthèse de composés pharmaceutiquement importants [53] (**Schéma 11**).

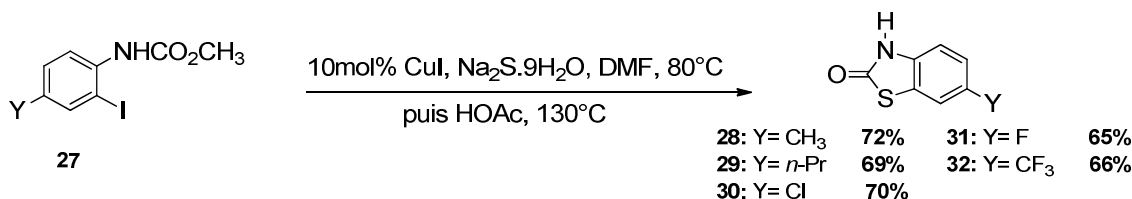


Schéma 11

Une nouvelle approche de synthèse a été décrite par Velikorodov et *al.*, en 2013, pour la préparation de dérivés de 6-carbamate-2-benzothiazolones, par la cyclisation intramoléculaire des dérivés de S-{2,5-Bis[(méthoxycarbonyl)amino]phényl}éthanéthioate **33** dans éthanol et en présence de l'acide chlorhydrique [54] (**Schéma 12**).

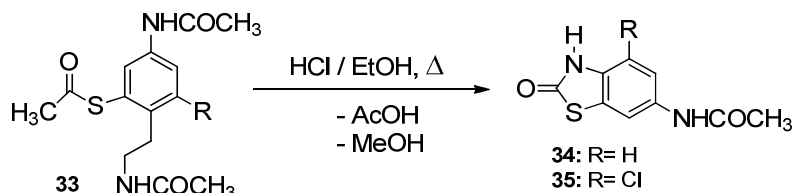


Schéma 12

Une autre méthode intéressante décrite par Yu et *al.*, en 2013, basée sur la condensation du 2-aminothiophénol avec du CO₂ catalysée par [DBUH][OAc], permet d'obtenir avec succès la 2(3H)-benzothiazolone avec un rendement de 63% (**Schéma13**) [55]. Il a été démontré que le complexe [DBUH][OAc] pouvait servir comme catalyseur bifonctionnel pour ces réactions avec le cation activant le CO₂ et l'anion activant le phénylènediamine. Ce protocole fournit une voie alternative efficace et respectueuse de l'environnement pour la production des benzothiazolones, et permet d'étendre l'utilisation chimique du CO₂ dans la synthèse organique aussi bien.

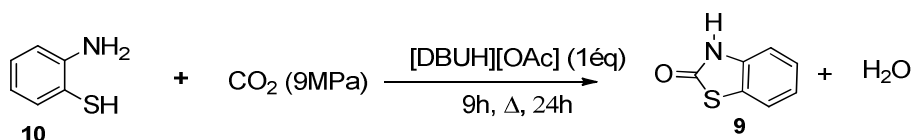


Schéma 13

Plus tard, une étude menée par Yang et *al.*, développe une réaction de trois composants simple et efficace à partir de matières premières facilement disponibles, y

[53] J. Li, Y. Zhang, Y. Jiang and D. Ma, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 2511–2513.

[54] V. Velikorodov, A. K. Kuanchalieva, and V. A. Ionova, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2013**, 48, 1691–1695.

[55] B. Yu, H. Zhang, Y. Zhao, S. Chen, J. Xu, L. Hao, and Z. Liu, *ACS Catal.*, **2013**, 3, 2076–2082.

compris l'iodoaniline **36**, sulfure de potassium et du DMF pour la synthèse de la 2(3H)-benzothiazolone en une seule étape [56]. Dans ce système catalytique, le DMF a fonctionné comme une excellente source de monoxyde de carbone et en tant que solvant (**Schéma 14**).

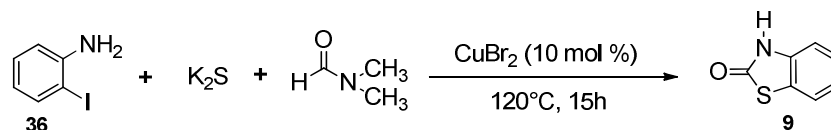


Schéma 14

Le composé La[N(SiMe₃)₂]₃ s'avère être un système catalytique efficace pour la cyclocarbonylation du benzènes 1,2-disubstitués avec des isocyanates. Dans cette approche, Jing et *al.*, ont développé une méthode efficace et pratique pour la synthèse en une seule étape d'une chimiothèque de cétones cycliques 1,3-dihétéroatomes benzofusionnées *via* des cyclocarbonylations catalysées par des organolanthanides d'arènes bifonctionnelles avec des isocyanates. Cette méthode permet d'accéder à une large gamme de cétones hétérocycliques benzofusionnées telles que les benzothiazolones avec des rendements raisonnables dans des conditions neutres et douces sans qu'il soit nécessaire de monoxyde de carbone gazeux et d'autres additifs (**Schéma 15**) [57].

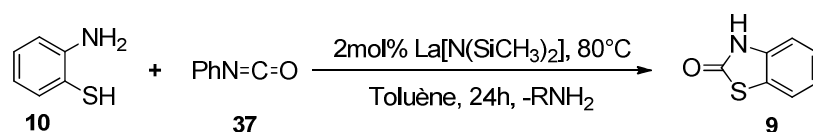


Schéma 15

Enfin, une étude très récente et originale a été menée par Bala et *al.*, a permis la synthèse de la 2(3H)-benzothiazolone, à partir d'une réaction entre le 2-aminothiophénol catalysée par l'eau. Le protocole exclut l'utilisation des catalyseurs métalliques toxiques et de bases, fournissant d'excellentes sélectivités et des rendements avec une tolérance de groupe fonctionnel élevée (**Schéma 16**) [58].

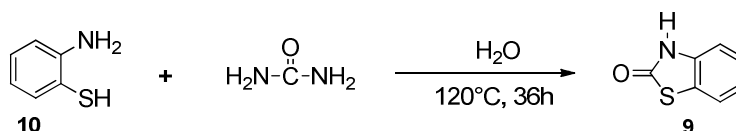


Schéma 16

[56] Y. Yang, X. Zhang, W. Zeng, H. Huang and Y. Liang, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 6090–6093.

[57] Y. Jing, L. Ruiting, L. Yanghui1 and Z. Xigeng, *Sci. China. Chem.*, **2014**, 57, 1117–1125.

[58] M. Bala, P.K. Verma, D. Sharma, N. Kumar and B. Singh, *Mol Divers*, **2015**, 19, 263–272.

1.4. Propriétés physico-chimiques

La 2(3*H*)-benzothiazolone se présente sous la forme d'une poudre beige, (Point/intervalle de fusion: 135-138°C), stable dans des conditions normales [35].

1.4.1. Réactivité chimique de la 2(3*H*)-benzothiazolone

La réactivité de la 2(3*H*)-benzothiazolone permet de définir trois types principaux de réactions: La *N*-substitution (alkylation ou acylation), la substitution électrophile du cycle aromatique et les réactions d'ouverture ou d'expansion du cycle [59,60]. Le caractère énolisable (**Figure 5**) de la fraction amide permet plusieurs transformations utiles à la troisième position (l'atome N) de l'hétérocycle.

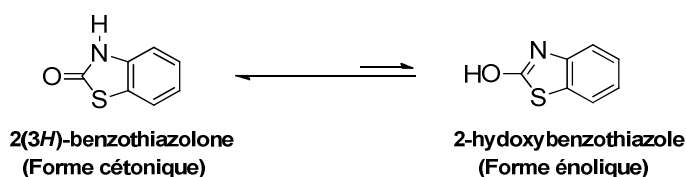


Figure 5: Les tautomères de la 2(3*H*)-benzothiazolone

1.4.1.1. Substitution sur l'atome d'azote (alkylation ou acylation)

La *N*-alkylation de la 2(3*H*)-benzothiazolone s'effectue dans des conditions catalysées par la base pour donner des dérivés *N*-alkyles, tandis que la *N*-acylation est soumise à une catalyse acide-base généralisée pour donner des dérivés *N*-acylés (**Figure 6**) [61].



Figure 6

La réaction de Mannich avec la 2(3*H*)-benzothiazolone donne un accès facile aux dérivés *N*-aminométhyles (**Schéma 17**) [62].

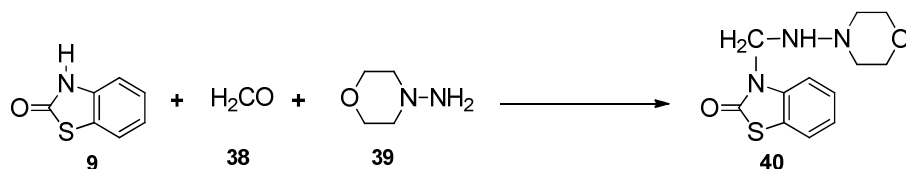


Schéma 17: Les dérivés *N*-aminométhyles de la 2(3*H*)-benzothiazolone

[59] G.R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.*, **2008**, 8, 3-5.

[60] S.P. Delaney, D. Pan, M. Galella, S.X. Yin and T.M. Korter, *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 5017-5024.

[61] H. Ucar, K. Van derpoorten, S. Cacciaguerra, S. Spampinato, J. P. Stables, P. Depovere, M. Isa, B. Masereel, J. Delarge, and J. H. Poupaert, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1138-1145.

[62] J. J. D'Amico and O. Mo., 1980, U.S. Pat. 4, 371, 383, 1, **1983**.

La glycosylation de 2(3*H*)-benzothiazolone avec l'acétate de chlorure α -D-glucosaminyle dans les systèmes de transfert de phase d'une étude (solvant solide-organique et solvant aqueux alcali-organique) mène au β -D-glucosaminidase régiosélectif correspondant [63] (**Schéma 18**).

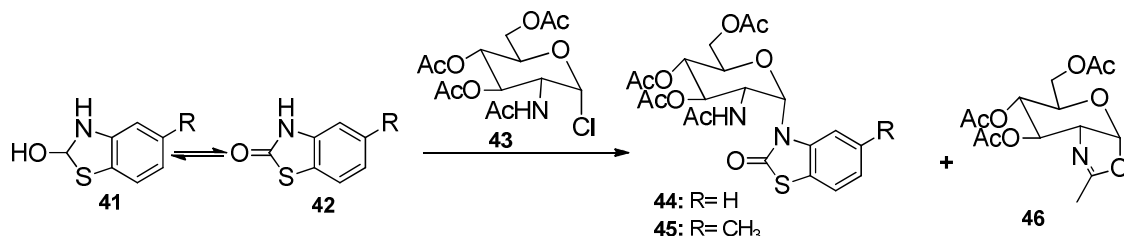


Schéma 18

1.4.1.2. Réaction vis-à-vis des électrophiles

Le comportement général de cette molécule vis à vis des réactifs de substitution électrophile (agents de chloration, de sulfonation, de nitration, etc.,) est connu depuis près d'un siècle et montre une particulière réactivité du noyau sur lequel la substitution s'effectue, en premier lieu, en position 6.

Par exemple, le 6-bromo-2(3*H*)-benzothiazolone peut être préparé par une bromation directe de la 2(3*H*)-benzothiazolone ou de la 2-chlorobenzothiazole par le brome élémentaire, par la diazotization et par la réaction de Sandmeyer à partir de la 6-amino-2(3*H*)-benzothiazolone [64], ou bien par l'hydrolyse alcaline de 2,6-dibromobenzothiazole [65].

Il est à noter que la bromation de 2(3*H*)-benzothiazolinone avec *N*-bromosuccinimide **47** est une méthode plus simple et plus sûre pour la préparation de 6-bromo-2(3*H*)-benzothiazolone **48** (**Schéma 19**) [36].

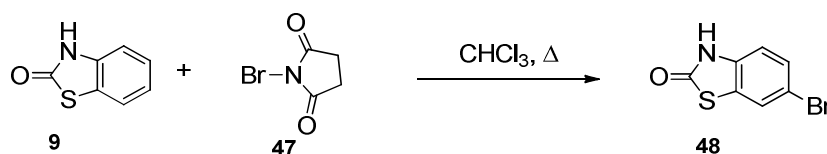


Schéma 19

En 2011, DeOrazio et *al.*, ont décrit la métallisation double de 6-bromo-2(3*H*)-benzothiazolone et de 6-bromo-2(3*H*)-benzoxazolone avec du bromure de méthyl magnésium

[63] V. O. Kuryanov, T. A. Chupakhina, A. E. Zemlyakov, V. Y. Chirva, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, S. A. Kotlyar and G. L. Kamalov, *Russian J. Bioorg. Chem.*, **2006**, 32, 552–557.

[64] M. Colonna, Publ. Inst. Chim. Univ. Bologna 1943, 3; Chem. Abstr. 41, 754g (1947).

[65] R. C. Elderfield and F. W. Short, *J. Org. Chem.*, **1953**, 18, 1092-1103

et des bases d'alkyllithium (**Schéma 20**). Une alkylation avec une variété d'électrophiles se produit en position 6 des hétérocycles avec de bons rendements [66].

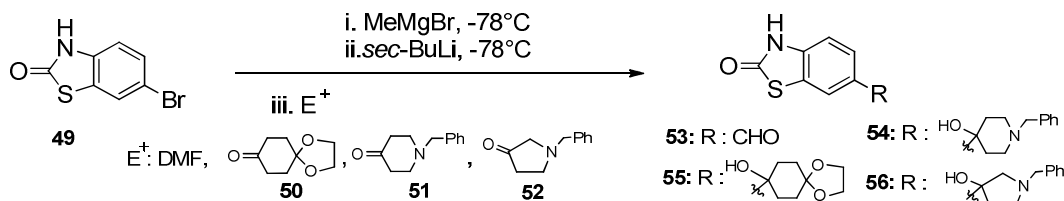


Schéma 20: Préparation de 2(3H)-benzothiazolones 6-substituées.

L'acylation de Friedel-Crafts qui a utilisé des conditions drastique d'acide comme le PPA ou le complexe $\text{AlCl}_3\text{-DMF}$, a été habituellement employée pour donner les produits correspondants substitués régiosélectivement en position C-6 (**Schéma 21**) [67].

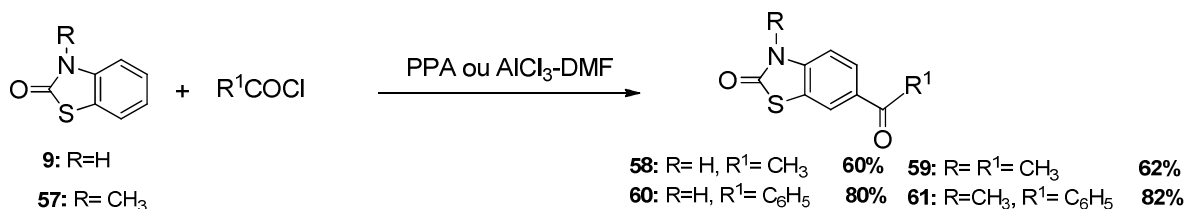


Schéma 21

Ucar et *al.*, ont rapporté une méthode «réarrangement "Fries Like"» qui présente de nombreux avantages par rapport à d'autres méthodes d'acylation. Elle utilise 4 fois moins la quantité de AlCl_3 pour produire les 6-acyl-2(3H)-benzothiazolones avec des rendements plus élevés que les méthodes d'acylation décrites précédemment (**Schéma 22**) [68].

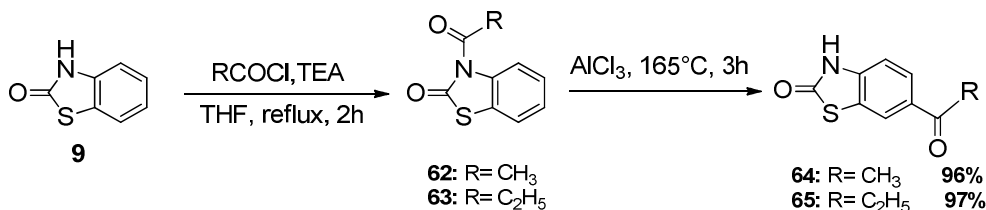


Schéma 22

Au lieu du chlorure d'aluminium (AlCl_3) fréquemment utilisé comme catalyseur dans les réactions Friedel-Crafts, Guenadil et *al.*, (2002) [69], ont effectué l'acylation du 2(3H)-

[66] R. J. DeOrazio, J-H. Maeng, D. D. Manning, B. A. Sherer, I. L. Scott, and S. S. Nikam, *Synth. Commun.*, **1**, **2011**, *41*, 3551–3555.

[67] S. Yous, J. H. Poupaert, J. I. Lesieur, P. Depreux and D. Lesieurt, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1574-1576

[68] H. Ucar, K. Van derpoorten, P. Depovere, D. Lesieur, M. Isa, B. Masereel, J. Delarge t, and J. H. Poupaert, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 1763-1772.

[69] F. Guenadil and H. Aichaoui, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2002**, *177*, 2633–2638.

benzothiazolone en utilisant du chlorure de zinc comme catalyseur dans du DMF comme solvant, et des chlorures d'acide ou des anhydrides comme des agents acylants (**Schéma 23**).

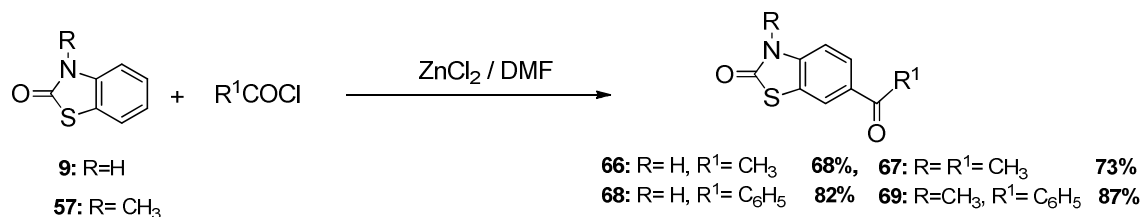


Schéma 23

La même équipe a étendu ces réactions pour la synthèse des arylcétones au moyen d'acylation de Friedel Crafts dans un système I₂-DMF des substrats aromatiques. La réaction est applicable aux composés aromatiques activés (**Schéma 24**) [70].

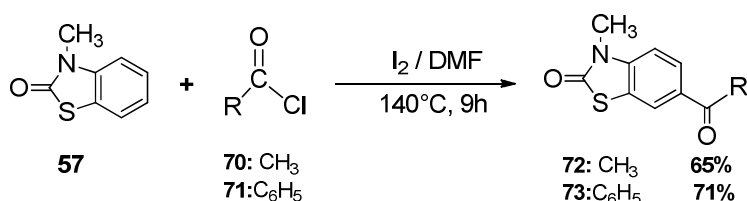


Schéma 24

En 2015, Deshmukh et *al.*, ont décrit une méthode facile et polyvalente concernant la para-C-benzylation sélective des substrats hétérocycliques comme la 2(3H)-benzothiazolone. Le protocole utilise une quantité catalytique de Zn(OTf)₂ peu coûteux et facilement disponibles (**Schéma 25**) [71].

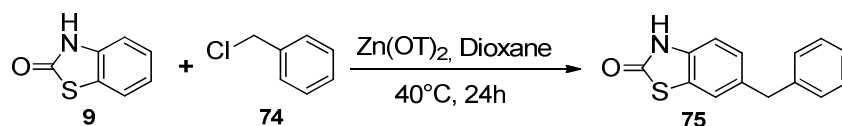


Schéma 25

1.4.1.3. Ouverture du cycle

L'ouverture du cycle de 2(3H)-benzothiazolones N-substituées en dérivés d'aminothiophénol est bien connue. L'hydrolyse alcaline de dérivés N-substitués-2(3H)-benzothiazolone par l'hydroxyde de sodium ou de potassium dans l'éthanol a conduit à la formation des aminothiophénols correspondants (**Schéma 26**) [72,73,74].

[70] F. Guenadil, H. Aichaoui, D. M. Lambert, C. R. McCurdy and J. H. Poupaert, *Lett. Org. Chem.*, **2008**, 5, 665-668.

[71] M. S. Deshmukh, A. Srivastava, B. Das, and N. Jain, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 10041-10048.

[72] H. Kugita, H. Inoue, M. Ikezaki, M. Konda and T. Satoshi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, 19, 595-602.

[73] F. Duro and P. Condorelli, *Farmaco Ed. Sci.*, **1972**, 27, 656-662.

[74] D. Sellmann, J. Utz and F. Heinemann, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 2, 341-348.



Schéma 27

Schéma 28

- 19

1.5. Application de la 2(3H)-Benzothiazolone et ses dérivés

Parmi les objectifs principaux de la chimie médicinale, la découverte de structures dites «privilégiées», c'est-à-dire des motifs structuraux conférant aux composés qui les comportent des activités biologiques significatives occupe une place prépondérante. Un des motifs auquel nous nous sommes intéressés est le cycle 2(3H)-benzothiazolone, et plus particulièrement ses dérivés de substitution sur le noyau aromatique, particulièrement en position 6 (**Figure 7**).

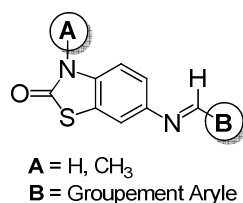


Figure 7: Structure générale des 6-imino-2(3H)-benzothiazolones étudiés

En effet, les composés incluant ces différents hétérocycles présentent dans une très large mesure, des activités biologiques aussi prometteuses que variées, dont les plus fréquentes vont être détaillées dans ce chapitre (antioxydante, antimicrobienne, antidiabétique, anti-inflammatoire et anti-tumorale, etc.).

1.5.1. Importance biologique des composés à base du 2(3H)-benzothiazolone

1.5.1.1. Antagonistes du PG

En 2001, Zhang et *al.*, ont préparé des dérivés de type 6-aryl-2(3H)-benzothiazolone et les ont examinés comme bioisostères de 6-aryl-dihydroquinolines pour des activités antagonistes du récepteur de la progestérone (**PG**) (**Figure 8**) [80].

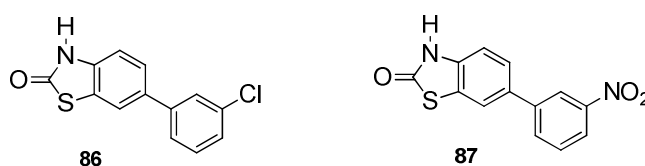


Figure 8

1.5.1.2. Activités fongicides et insecticides

Jianquan et *al.*, ont synthétisé nouveaux composés *lead* dérivés de *N*-aryl-aminocarbonyl-2(3H)-benzothiazolinone et de *N*-aryl-aminocarbonyl-2(3H)-benzoxazolone.

[80] P. Zhang, E. A. Terefenko, J. Wrobel, Z. Zhang, Y. Zhu, J. Cohen, K. B. Marschke and D. Mais, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 2747–2750.

Les essais biologiques préliminaires ont montré que certains d'entre eux présentaient certaines activités fongicides et insecticides (**Figure 9**) [81].

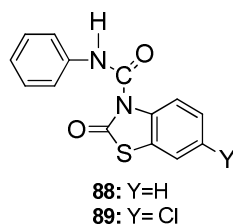


Figure 9

1.5.1.3. Activité anticonvulsivante

Yous et *al.*, ont décrit la synthèse et l'évaluation de l'activité hypolipémiant in vivo d'une série de dérivés de la 6-acyle-2(3H)-benzothiazolone. Parmi ces composés, le 6-benzoyl-2-(3H)-benzothiazolone **1** a été trouvé être le plus puissant (**Figure 10**) [82].

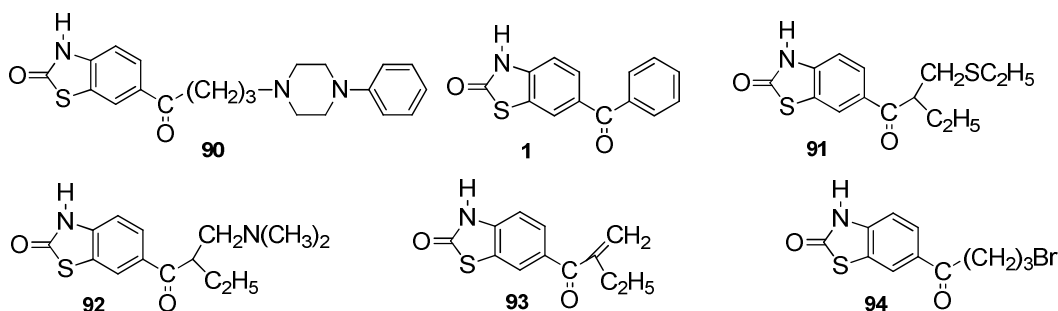


Figure 10

D'autres études menées par le groupe de Çakir et *al.*, sur la synthèse de nouveaux dérivés (2,4-substitué)-benzaldéhyde-(2-benzisothiazolin-3-yl)acétohydrazone, et l'évaluation de leurs activité anticonvulsivante (**Figure 11**) [83].

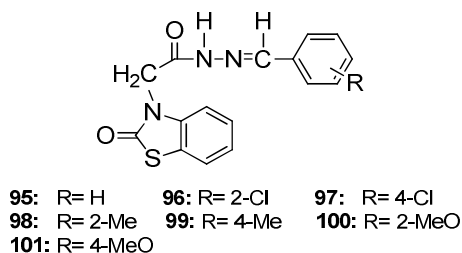


Figure 11

[81] W. Jianquan, L. Xinghai, Z. Guofu, T. Chengxia, D. Chengrong and O. Xiaoming, *Chinese J. Org. Chem.*, **2011**, 31, 374-378.

[82] S. Yous, N. Lebegue, J.H. Poupaert, P. Chavatte and P. Berthelot, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2005**, 20, 525-532.

[83] B. Cakir, E. Yildirim, Ercanli, K. Erol and M. F. Sahin, *Il Farmaco*, **1999**, 54, 842-845.

1.5.1.4. Activités anti-inflammatoires et analgésiques

Le Tiaramide qui a ce système cyclique 1-[(5-yl-chloro-2-benzisothiazole-3-)2-acétyl]-4-hydroxyéthylpipérazine a été synthétisé en 1972 par Ferreira et son équipe. Cette structure montre une forte activité anti-inflammatoire en empêchant la synthèse des prostaglandines [84,85].

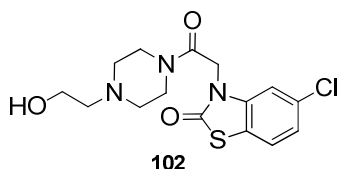


Figure 12

En 2009, Petrov et *al.*, ont préparé une série de nouveaux dérivés de l'imidazole avec le fragment 2(3H)-benzoxazolone ou 2(3H)-benzothiazolone comme agents antifongiques potentiels (**Figure 13**) [86].

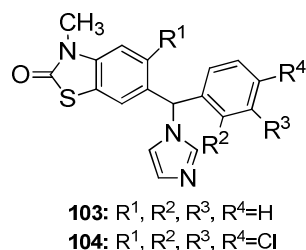
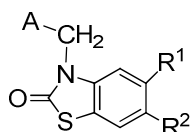


Figure 13

Par ailleurs, Dogruer et *al.*, ont synthétisé seize dérivés de (2-benzothiazolone-3-yl) d'acide acétique et ont les testé pour leur activité anti-inflammatoire (**Figure 14**) [87].



- 105:** R¹= H, R²= H, A=l-morpholinyle
106: R¹= Cl, R²= CH₃, A= l-pyrrolidinyle diéthylamino
107: R¹= H, R²=C₆H₅CO, A= OCH₃OC₂H₅O

Figure 14

Önkol et *al.*, ont étudié l'activité analgésique et anti-inflammatoire des dérivés de 2-(6-Benzoyl-benzothiazolon-3-yl)-acétamides (**Figure 15**) [88].

[84] S.H. Ferreira, B.B. Lorenzetti, M. Devissaguet, D. Lesieur and Y. Tsouderos, *British J. Pharm.*, **1995**, 114, 303–308.

[85] Fujisavata Pharmaceutical Co., Ltd., FR 2035788 (1971), Chem. Abstr. **1971**.

[86] O. Petrov, M. Gerova, K. Petrova, and Y. Ivanova, *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, 46, 44-48.

[87] D. S. Dogruer, S. Unlu, M. F. Sahin and E. Yesilada, *Farmaco*, **1998**, 53, 80–84.

[88] T. Önkol, E. Banoglu, Y. Dundar, E. Kupeli and M. F. Sahin, *Med. Chem. Res.*, **2010**, 19, 11-24

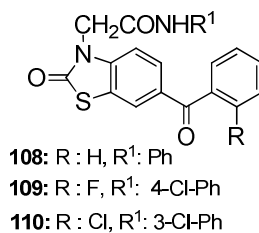


Figure 15

1.5.1.5. Activité antioxydante

Dans la recherche de nouveaux agents antioxydants, Tzanova et *al.*, ont décrit une synthèse efficace des trois nouvelles benzophénones contenant groupement 1,3-thiazole. Leur pouvoir antioxydant a été évalué *in vitro* dans trois lignées de cellules cancéreuses (le MCF7, et les cellules mammaires hTERT-HME1 non cancéreuses, et les cellules cardiomyoblastes H9c2). L'analogue 5-(2,5-dihydroxybenzoyl)-2(3*H*)-benzothiazolone présente une activité antioxydante importante, et une faible cytotoxicité et peut diminuer la production d'espèces d'oxygène réactif générée par l'hydroperoxyde de tert-butyle (tBHP) dans les trois lignées cellulaires. (Figure 16) [89].

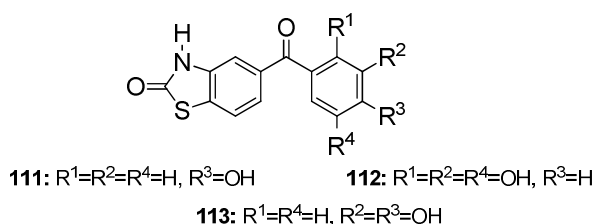


Figure 16

Par la suite, Yakini et *al.*, ont synthétisé les composés (Figure 17) et ont montré que ces produits ont une activité anti-oxydante intéressante. Les composés de 2(3*H*)-benzothiazolone **114**, **115** et **116**, respectivement, avec (R = 2.5, 2.1 et 2.1 pour 5μM) ont une activité antioxydante supérieur que celle du dérivé **GWC22** (R = 1.6 pour 5μM) et leurs analogues de benzoxazolone ce qui pourrait s'expliquer par une lipophilie améliorée avec les dérivés de soufre (**114**, **115**, **116**) [90].

[89] T. Tzanova, M. Gerova, O. Petrov, M. Karaivanova, and D. Bagrel, *European J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 2724–2730.

[90] I. Yekini, F. Hammoudi, F. Martin-Nizard, S. Yous, N. Lebegue, P. Berthelot, P. Carato, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 7823-7830.

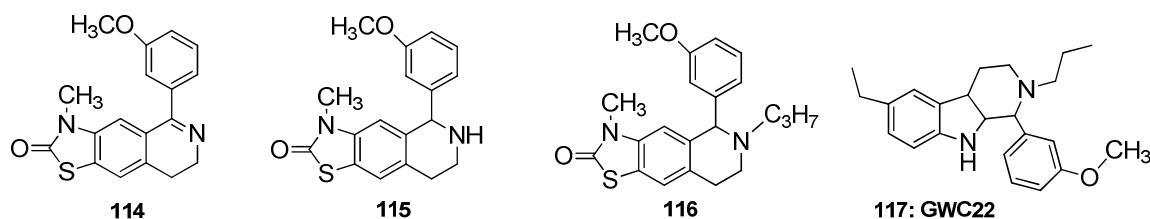


Figure 17

1.5.1.6. Activités antibactérienne et antifongique

Un premier exemple de dérivés a été synthétisé pour avoir des activités antimicrobiennes, concerne une série de bases de Mannich benzothiazolinoniques substituées en position 3 (**Figure 18**). La majorité des composés testés possèdent une activité antifongique [91].

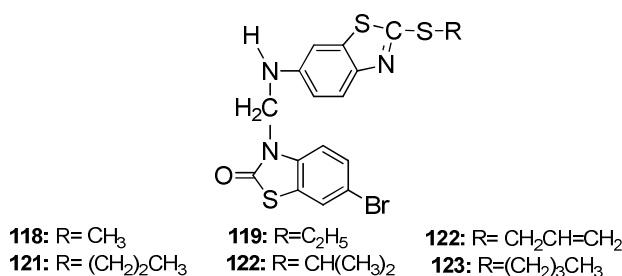


Figure 18

Compte tenu de l'intérêt thérapeutique potentiel pour cette classe de composés, El-Kady et *al.*, ont de leur part, synthétisé des dérivés de 1,3-thiazole. Les nouveaux composés ont été évalués en tant qu'agents antimicrobiens (**Figure 19**) [92]. La plupart des composés nouvellement synthétisés ont montré une activité antibactérienne prometteuse testée sur des souches de bactérie *Gram*⁺ et *Gram*⁻. Le composé 3-Methyl-1,3-thiazolidine-2,4-dione-2-{[2-(5,6-dimethoxy-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)-1-methylethylidene]hydrazone} a montré qu'il est l'agent antifongique le plus puissant.

[91] E. Holbová, E. Sidóová, M. Zemanová and I. Drobnicová, *Chem. Papers*, **1990**, 44, 363-368.

[92] M. El-Kady, E. M. H. Abbas, M. S. Salem, A. F. M. Kassem and S. I. Abd El-Moez, *Res Chem Intermed*, **2015**, 42, 3333-3349

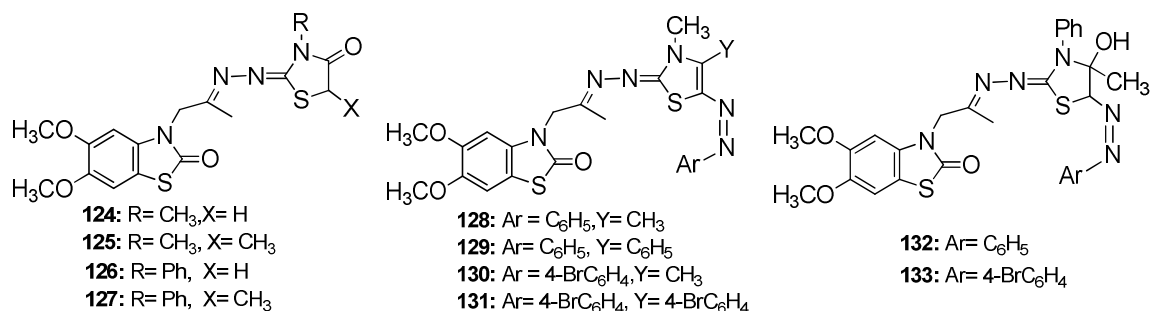


Figure 19

1.5.1.7. Activité antivirale

Dans le cas du développement d'un nouveau remède contre les virus, Sutoris et *al.*, ont également décrit la synthèse de nouveaux dérivés mono/bis-base de Mannich 3-substitué de 2(3H)-benzothiazolone. L'activité antivirale des composés préparés ainsi que celle de la 2-benzothiazolinone a été étudiée (**Figure 20**) [93].

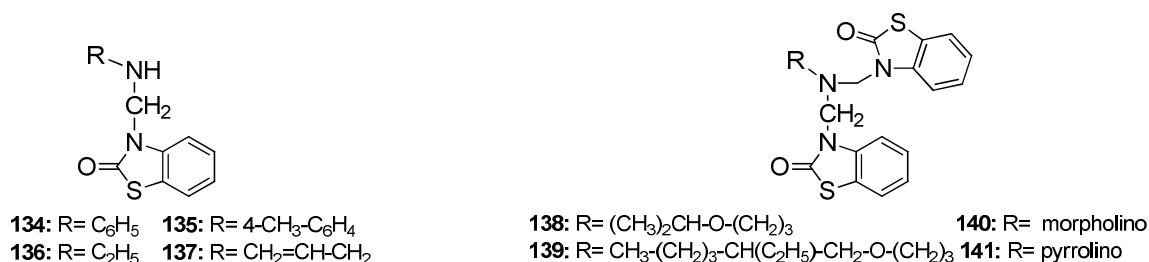


Figure 20

De leur côté, Önkol et *al.*, ont préparé de nouveaux dérivés d'hydrazone en utilisant la molécule 5-chloro-2(3H)-benzothiazolone biologiquement active en tant que composé de départ. Les résultats ont montré que tous les composés étaient efficaces contre le virus de l'ADN de HSV-1 (**Figure 21**) [94].

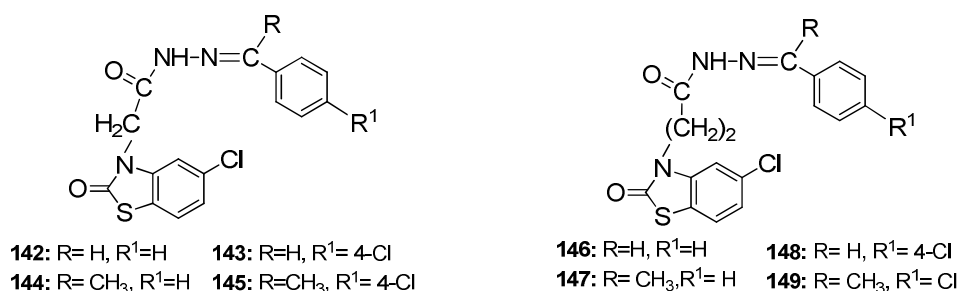


Figure 21

Van derpoorten et *al.*, quant à eux, ont évalué la synthèse de nouvelles 6-benzoyl-2(3H)-benzothiazolones pour leur activité contre le VZV, CMV, HIV-1 et HIV-2, ainsi que

[93] V. Sutoris, M. Šušoliová, E. Holbová, and B. Rada, *Chem. Zvesti*, **1980**, 34, 700-705.

[94] T. Önkol, B. Çakir, S. Ito, B. Özçelik and M. F. Sahin, *Turk J. Pharm. Sci.*, **2009**, 6, 195-206.

pour leur cytotoxicité. Plusieurs composés se sont révélés avoir une activité *in vitro* inhibitrice sélective contre le cytomégalovirus humain (HCMV) et le virus varicelle-zona (VZV) (**Figure 22**) [95].

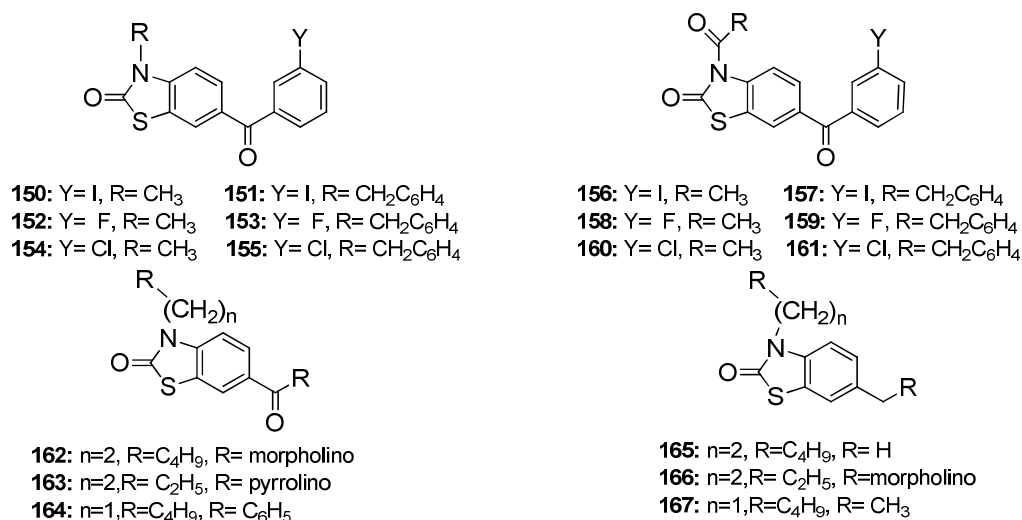


Figure 22

1.5.1.8. Stimulateurs de croissance des plantes

Dans un but pharmaceutique, Sutoris et *al.*, ont décrit la préparation des composés 3-(2-alkoxycarbonyl-ethyl)-2-benzothiazolinones par l'alcoololyse et l'hydrolyse de l'acide 3-(2-cyanoéthyl)-2-benzothiazolinones. La plupart des composés synthétisés ont montré des effets régulateurs de croissance envers le *Triticum aestivum* L. (**Figure 23**) [96].

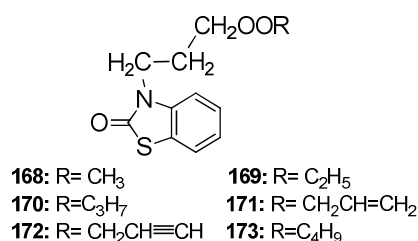


Figure 23

En 1994, la même équipe a étudié des dérivés de 3/4-substitué de 2(3H)-benzothiazolinone ainsi que leur activité biologique, en particulier dans le domaine de la régulation de la croissance de plantes. Les essais effectués sur le *Triticum aestivum* L. ont

[95] K. Van derpoorten, H. Ucar, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, E. De Clercq and J. H. Poupaert, *Antivir. Chem. Chemother.*, **1999**, 10, 87–97.

[96] V. Sutoris, V. Sekerka, and A. Gáplovský, *Chem. Papers*, **1991**, 45, 687-695.

révélé que le plus haut effet de stimulation était correspond au 4-chloro-3-(3-oxa-5-méthoxycarbonyl-méthyl)-2-benzothiazolinone (**171**) (**Figure 24**) [97].

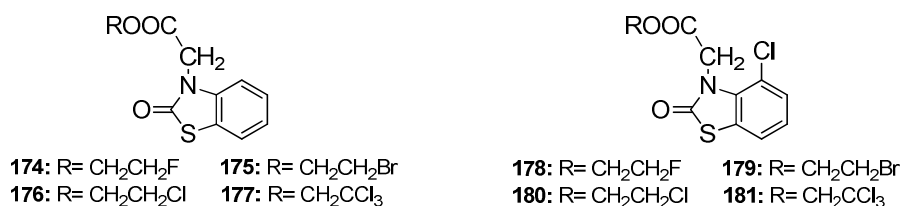


Figure 24

De même, Loos et *al.*, (1999) ont synthétisé de nouveaux 3-alkoxycarbonyl méthyl-6-bromo-2-benzothiazolones et 3-alkoxyméthyl-6-nitro-2-benzothiazolones, et ont testé leur activité de stimulation sur le blé (*Triticum aestivum*). Les résultats montrent que les dérivés bromes manifestent 25,4% d'activité stimulante moyenne par rapport au témoin. L'activité de stimulation des dérivés nitrés n'est pas significative (**Figure 25**) [98].

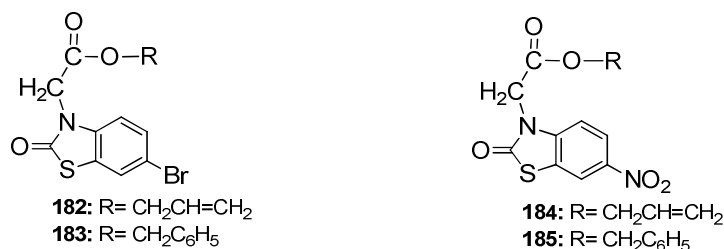


Figure 25

1.5.1.9. Activité antidépressante

En 2009, Ebrahimzadeh et *al.*, ont rapporté une nouvelle série d'analogues de la 2(3H)-benzothiazolone et ont montré que ces composés présentent une bonne activité antidépressante et antioxydante (**Figure 26**) [99].

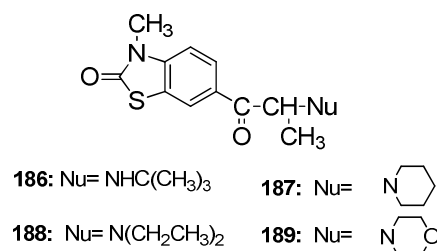


Figure 26

[97] V. Sutoris, A. Gáplovský, and V. Sekerka, *Chem. Papers*, **1994**, 48, 195-197

[98] D. Loos, E. Sidoova and V. Sutoris, *Molecules*, **1999**, 4, 81-93

[99] M. A. Ebrahimzadeh, F. Hadizadeh, H. Hosseinzadeh, M. Hajipoor and S. M. Nabavi, *Pharmacologyonline*, **2009**, 2, 317-322.

Aussi, une série de nouveaux dérivés de la 2(3H)-benzothiazolone qui porte une certaine ressemblance avec des médicaments sérotoninergiques connus a été étudiée. Ils montrent qu'ils sont actifs dans les tests sur les animaux couramment utilisés pour prédire l'activité *in vivo* antipsychotique, anxiolytique et anti-dépérissante (**Figure 27**) [100].

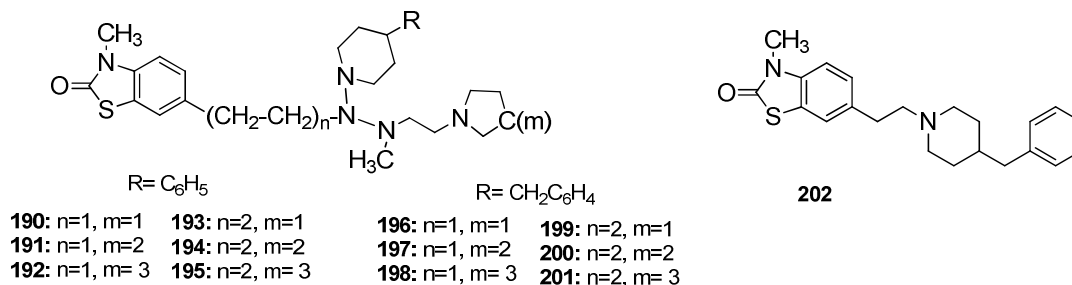


Figure 27

1.5.1.10. Activité anti-hyperglycémique et antihyperlipidimique

Les agonistes de $PPAR\gamma$ synthétiques pour le traitement du diabète de type 2 se sont avérés efficaces pour le contrôle du glucose et la réduction de l'HbA1c avec les composés commercialisés pioglitazone et rosiglitazone [101] (figure 28). Dans la recherche de nouveaux principes actifs contre le diabète, Blanc-Delmas et *al.*, ont préparé une série de composés 1,3-dicarbonyl ayant les hétérocycles 2(3H)-benzothiazolones et les ont testé pour l'activité agoniste $PPAR\gamma$ (**Figure 28**) [102].

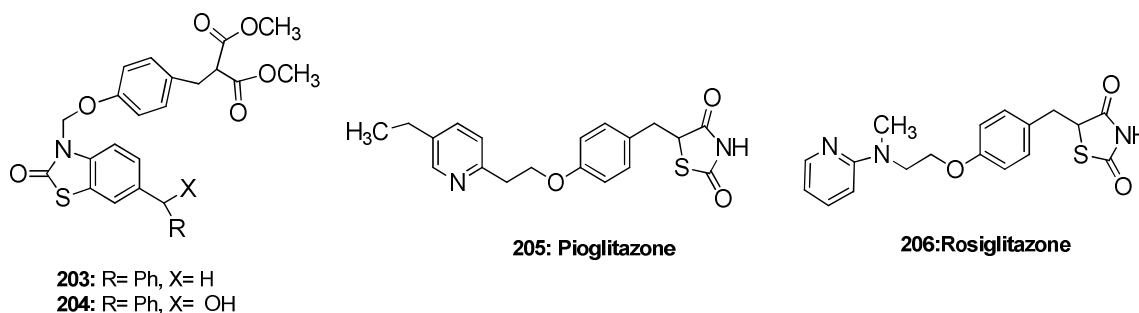


Figure 28

Plus tard, Flyrén et *al.*, ont identifié une nouvelle classe d'inhibiteurs pipéridine amide de l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase humaine de type 1 (11 β -HSD-1) par l'intermédiaire de modifications du composé *hit* HTS, le pipéridinylbenzimidazolone.

[100] M. H. Ait, T. Taverne, R. Houwin, I. Lesieur, P. Depreux, G. Adam, D. Rendr P. Caignard et M. Rettori, *Exp. Opin. Ther. Patents*, **1996**, 6, 399-401.

[101] (a) A. J. Wagstaff, K. L. Goa, *Drugs*, **2002**, 62, 1805; (b) M. Diamant, R. J. Heine, *Drugs* **2003**, 63, 1373-1405.

[102] E. Blanc-Delmas, N. Lebegue, V. Wallez, V. Leclerc, S. Yous, P. Carato, A. Farce, C. Bennejean, P. Renard, D. H. Caignard, V. Audinot-Bouchez, P. Chomarat, J. Boutin, N. Hennuyer, K. Louche, M. C. Carmona, B. Staels, L. Penicaud, L. Casteilla, M. Lonchamp, C. Dacquet, P. Chavatte, P. Berthelot and D. Lesieur, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 7377-7391.

L'évaluation biologique *in vitro* a été effectuée, et la relation structure-activité de ces composés a été présentée. Il a été signalé que le déplacement de l'échafaudage benzimidazolone par la benzothiazolone a donné le composé **207** potentiellement équivalent (**Figure 29**) [103].

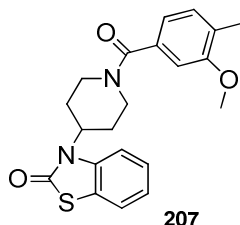
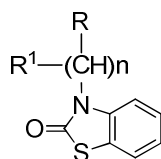


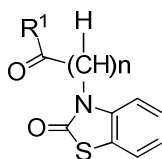
Figure 29

1.5.1.11. Activité antinociceptive

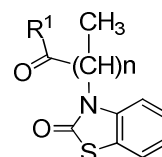
Çakir et *al.*, ont synthétisé treize dérivés de benzothiazolone 3-substitués. L'activité antinociceptive des composés en pourcentage d'inhibition du mouvement d'étirage des animaux par rapport au groupe témoin a été étudiée. Huit des treize composés ont été trouvés plus actifs que l'aspirine comme agents antinociceptifs (**Figure 30**) [104].



- 208:** R= H, R¹= Pipéridino
209: R= CH₃, R¹= morpholino
210: R= H, R¹= Pipéridino
211: R= CH₃, R¹= morpholino



- 212:** R¹= Pipéridino
213: R¹= 4-Benzyl-Pipéridino
214: R¹= morpholino
215: R¹= 3- Me-morpholino
216: R¹= N-C₆H₅-Pipérazino



- 217:** R¹= Pipéridino
218: R¹= morpholino
219: R¹= 3- Me-morpholino
220: R¹= 4-Benzyl-Pipéridino

Figure 30

Dans le même cadre de recherche, Dogruer et *al.*, ont rapporté la synthèse des composés (**Figure 31**) et leur activité antinociceptive. Tous les composés ont montré une activité analgésique puissante [105].

[103] K. Flyrén, L. O. Bergquist, V. M. Castro, C. Fotsch, L. Johansson, D. J. St. Jean, Jr., L. Sutina and M. Williamsa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 3421–3425.

[104] B. Çakir, A. Ulucay, D. S. Dogruer, A. Isimer, M. F. Sahin, *IL Farmaco*, **1999**, 54, 846-851.

[105] D.S. Dogruer, S. Unlu, M.F. Sahin and E. Yasilada, *Il Farmaco*, **1998**, 53, 80-84.

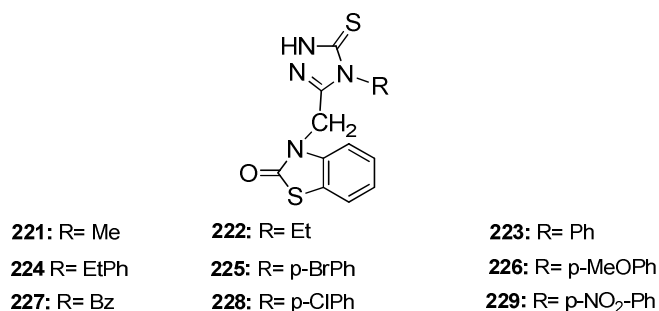


Figure 31

1.5.1.12. Activité anxiolytique et antipsychotique

Taverne et *al.*, (1990) 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 (**Figure 32**) [106].

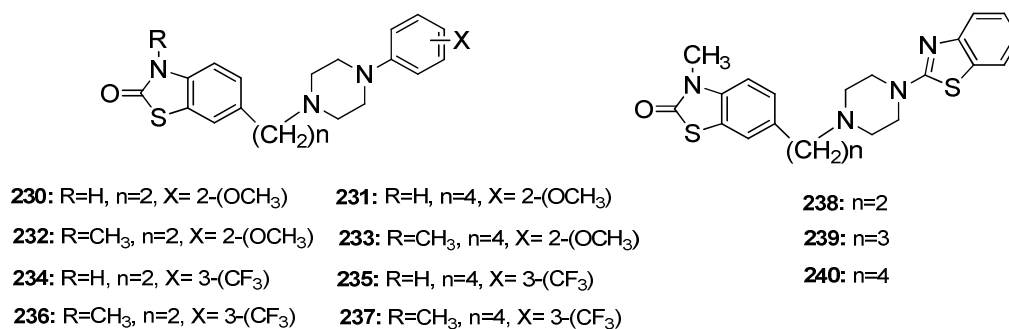


Figure 32

Récemment, Mouithys-Mickalad et *al.*, ont synthétisé une série originale de 12 composés de 6-pipéridino/pipérazino-alkyl-2(3H)-benzothiazolones et leur profil de liaison aux récepteurs (σ, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃, D₂, H₁ et M₁) a été déterminé (**Figure 33**) [107].

[106] T. Taverne, I. Lesieur, P. Depreux, D.H. Caignard and B. Guardiola, *Eur.Patent*, **1990**, 4025465.

[107]A. Mouithys-Mickalad, J. H. Poupaert, S. Spampinatoc and D. Lesieur, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 1149-1152.

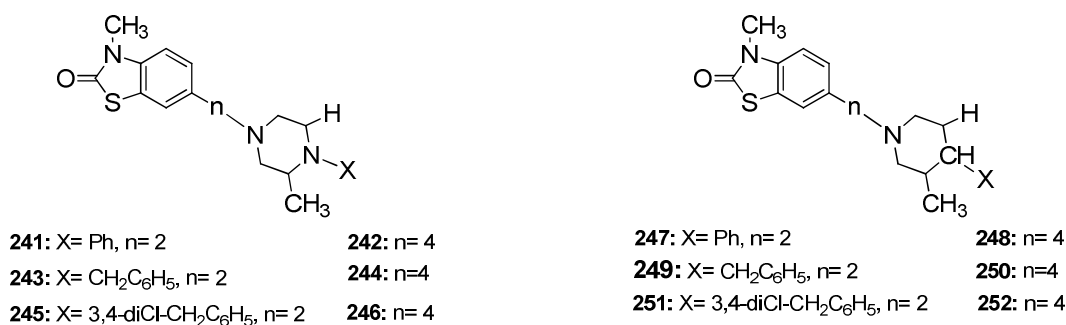


Figure 33

Plus récemment, Salerno et *al.*, ont conçu et synthétisé une nouvelle famille de composés arylpiperazinylalkyl de 2(3H)-benzoxazolones et 2(3H)-benzothiazolones et ont été testé pour évaluer leur affinité pour le récepteur 5-HT₇ et récepteurs 5-HT_{1A}. Les composés ayant un noyau 2(3H)-benzothiazolone avaient généralement des valeurs plus grande d'affinité que les composés 2(3H)-benzoxazolone correspondants (**Figure 34**) [108].

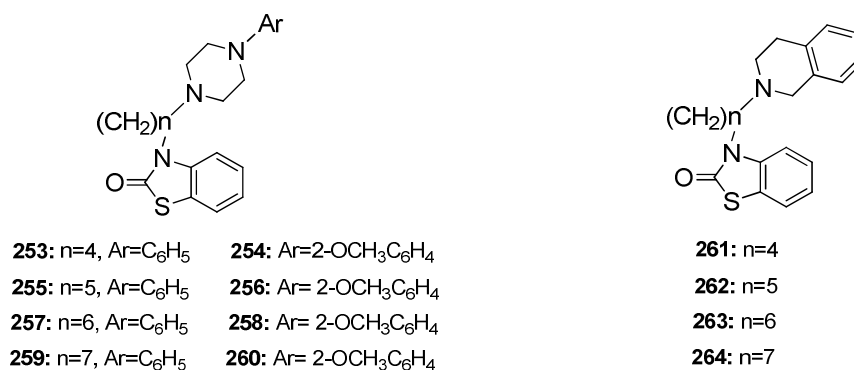


Figure 34

1.5.1.13. Activité anticancéreuse

Yingjun et *al.*, ont synthétisé des nouveaux dérivés de la 2(3H)-benzothiazolone contenant le fragment oxadiazole (**265-280**). Les composés cibles de synthèse ont été criblés pour l'activité anti-cancéreuse, anti-inflammatoire et immunorégulatrice. Les résultats indiquent que certains composés présentent des activités moyennes dans les champs anticancéreux et immunorégulateur, alors que tous se sont avérés inactifs vis-à-vis de la phosphatase du TNF- α et du Cdc25B. (**Figure 35**) [109].

[108] L. Salerno, V. Pittal, M.N. Modica, M.A. Siracusa, S. Intagliata, A. Cagnotto, M. Salmona, R. Kurczab, A.J. Bojarski and G. Romeo, *European J. Med. Chem.*, **2014**, 85, 716-726.

[109] L. Yingjun, L. Chunyan, J. Kun, S. Shuqin and Z. Xiaoxia, *Acta Chimica Sinica*, **2012**, 2, 151-160.

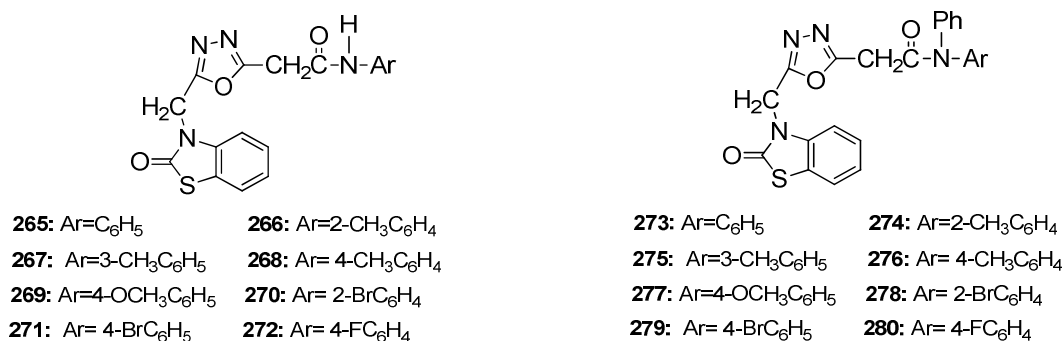


Figure 35

1.5.1.14. Activité antituberculeuse

La Mycobacterium tuberculosis est une bactérie pathogène hautement résistante qui est presque résistante à un certain nombre de médicaments, et il est toujours nécessaire de développer de nouveaux médicaments pour contrôler les défis des agents pathogènes résistants. En 2010, Ciba et *al.*, ont conçu et synthétisé une nouvelle série des bases de Mannich de 6-benzyl-2(3H)-benzothiazolone et des dérivés N-4-substitués de la pipérazine, leurs activités *in vitro* contre les bactéries, les champignons et le *M. tuberculosis* ont été étudiées (Figure 36) [110].

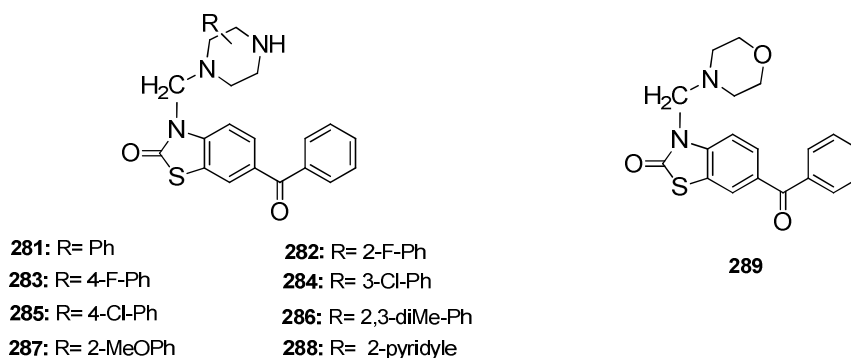


Figure 36

Très récemment, Unal et *al.*, ont décrit la synthèse de nouveaux dérivés urée et thiourée en position 6 de cycle 3-méthyl-2(3H)-benzothiazolone (**290-305**). Plusieurs dérivés nouvellement synthétisés ont présenté des activités antibactériennes et antituberculeuses prometteuses par rapport aux médicaments antibactériens, antifongiques et antituberculeux connus (Figure 37) [111].

[110] M. Ciba, F Kaynak, S. Ozgen, M. F. Sahin and T. Onkol, *Asian J. Chem.*, **2010**, 22, 5685-5693

[111] A. S. Unal, F. Kaynak Onurdag, S. Ozgen, D. Dogruer and T. Onkol, *Indian J. Chem.*, **2015**, 54B, 253-259

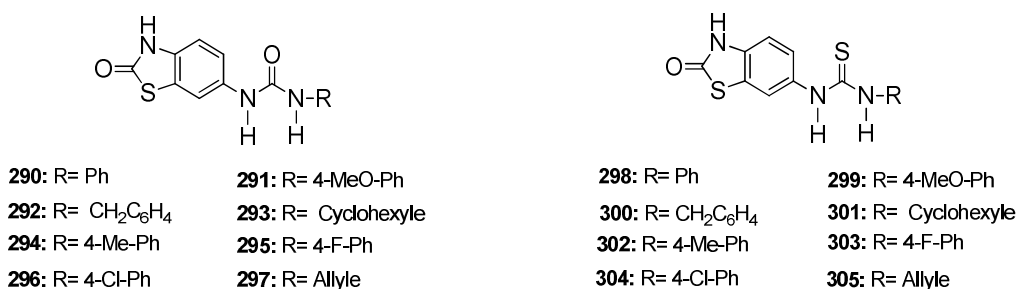


Figure 37

1.5.1.15. Activité anti-tumorale

Dans le cadre des recherches des médicaments pour les tumeurs chroniques; Auvray et *al.*, ont développé deux dérivés de la 2(3H)-benzothiazolone avec fragment imidazole adjacent ont été conçus en tant qu'inhibiteurs P-450 de l'aromatase, sur la base d'un modèle de pharmacophore [112,113]. Les activités *in vitro* de plusieurs d'entre eux étaient plus élevés que celles de la fadrozole **308**, le composé principal de cette série (**Figure 38**) [114].

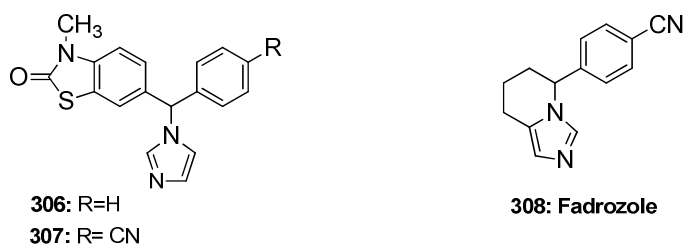


Figure 38

Au cours des dernières années, les dérivés de la 2(3H)-benzothiazolone ont montré un énorme succès dans les domaines biologiques et pharmacologiques.

En conclusion, l'étude de ces dérivés a montré que la modification structurale peut améliorer son profil pharmacologique conférant un potentiel thérapeutique très important.

[112] P. Auvray, S. Moslemi, P. Sourdain, S. Galopin, G.E. Seralini, C. Enguehard, P. Dallemagne, R. Bureau, P. Sonnet and S. Rault, *Eur. J. Med. Chem.*, **1998**, 33, 451-462.

[113] P. Sonnet, J. Guillon, C. Enguehard, P. Dallemagne, R. Bureau, S. Rault, P. Auvray, S. Moslemi, P. Sourdain, S. Galopin and G.E. Seralini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 1041-1044.

[114] S. Persiani, F. Broutin, P. Cicioni, P. Stefanini and M. Strolin Benedetti, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **1996**, 4, 331-340.

Chapitre 2

Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

2. SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES BASES DE SCHIFF

Ce chapitre porte sur une revue bibliographique sur les principales propriétés chimiques et biologiques, ainsi que les applications significatives et intéressantes dans les divers domaines scientifique des composés bases de Schiff.

2.1. Introduction

Les bases de Schiff, également connues sous le nom d'azométhines ou imines sont des composés, qui se caractérisent par la présence d'un azote qui est doublement lié à un atome de carbone. Les bases de Schiff sont censées montrer un large éventail d'activités pharmacologiques, et sont utilisées plus particulièrement comme agents antimicrobiens notamment avec des activités tels que antibactériennes, antifongiques, anti paludiques et agents antiviraux, ainsi que, comme agents anti-inflammatoire, antioxydant et anticancéreux [115,116].

Les bases de Schiff sont réputées pour leur accessibilité synthétique, diversité structurale et denticité variée. Récemment, une attention considérable des activités de recherche s'est concentrée sur la conception et la synthèse de composés bases de Schiff multifonctionnel avec des structures intéressantes et des applications potentielles dans différents domaines.

La caractéristique structurale commune de ces composés est la présence du groupe azométhine, qui peut être représenté structuralement par la formule générale $R^1R^2C=NR$, où R, R^1 et R^2 sont généralement des substituants alkyles, aryles, hétéroaryles, hydrogène ou métallo (usuellement Si, Al, B, Sn) au point d'attachement pour le groupe imino ($C=N$) sur l'atome de carbone ou d'azote. Il existe deux classes d'imines selon la nature du substituant R attaché aux groupe azométhine: aldimines et cétimines. Les aldimines sont des composés dans lesquels les substituants R^1 et R est de type alkyle ou aryle et R^2 est un hydrogène; tandis que les cétimines sont des composés dans lesquels les R^1 et R^2 sont des alkyles ou aryles. Lorsque le substituant R est un groupement hydroxyle OH, l'imine est appelée une oxime et une hydrazine si le groupe R est un groupement amino NH_2 (**Figure 39**)[117,118].

[115] M. Adams, Y. Li, H. Khot, C. De Kock, P.J. Smith, K. Land, K. Chibale and G.S. Smith *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 4677-4685.

[116] M.A. Bhat, M.A. Al-Omar and N. Siddiqui, *Med. Chem. Res.*, **2013**, 9, 4455-4458.

[117] N. S. Venkataramanan, G. Kuppuraj and S. Rajagopal, *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, 249, 1249-1268.

[118] A. Ray, S. Banerjee, R. J. Butcher, C. Desplanches and S. Mitra, *Polyhedron*, **2008**, 27, 2409-2415.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

Parmi les différentes classes de base de Schiff, celle provenant du salicyaldéhyde et d'amines primaires sont devenues très populaires en raison de leur diverse capacité de chélation métallique [119]. Il a été signalé que les monoamines bases de Schiff montrent une forte fluorescence grâce au phénomène de transfert de proton entre les groupes hydroxyle et azométhine dans le chromophore.

En effet, les ligands bases de Schiff multidentés peuvent se lier à un, deux ou plusieurs centres métalliques impliquant différents modes de coordination, et permettront la synthèse avec succès d'homo et/ou hétéronucléaire complexes métalliques avec une stéréochimie intéressante. Récemment, les dérivés bases de Schiff ont été décrits par les chercheurs dans le domaine de la chimie de coordination, comme espaceurs polyvalents à cause de leur facile accessibilité et variétés structurelles [120].

Les effets de solvant et des substituants sur l'intensité de fluorescence dans cette classe de composés ont été également étudiés dans le but d'obtenir des informations fondamentales sur les facteurs responsables de leurs propriétés optiques. Le transfert de proton entre les groupes hydroxyle et azométhine dans le ligand base de Schiff est dominant et conduit à une forte fluorescence. Les solvants polaires ont tendance à donner une fluorescence plus forte que les solvants non polaires.

En général, on peut dire que les bases de Schiff sont des solides stables et peuvent être conservés dans des conditions sèches pour une période plus longue sans décomposition.

Comme notre travail est axé sur la synthèse, la caractérisation et les applications potentielles de nouvelles molécules appartenant à cette famille de composés hétérocycliques. La discussion dans le présent chapitre se limite aux dérivés bases de Schiff, et à l'importance et aux applications générales de ces dernières, en mettant l'accent sur certaines études synthétiques et applications spécifiques dans le domaine pharmaceutique.

2. 2. Bases de Schiff: synthèse et applications

2. 2.1. Méthodes synthétiques pour la préparation des bases de Schiff

Plusieurs méthodes différentes pour la préparation des bases de Schiff ont été signalées depuis la découverte de ces composés. Elles sont des produits formés à partir d'une condensation

[119] R.D. Patil and S. Adimurthy, *Asian J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 726–744.

[120] W. Qin, S. Long, M. Panunzio and S. Biondi, *Molecules*, **2013**, 18, 12264–12289.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

d'amines primaires avec des composés carbonylés, et qu'ils ont tout d'abord été rapportés pour la première fois par le chimiste Allemand Hugo Schiff en 1864 [121]. Dans ses travaux, la réaction de l'aniline avec les différents aldéhydes a été étudiée, et comme résultat, de nouvelles espèces de composés, imines, sont découvertes [120, 121]. La structure chimique d'une base de Schiff est représentée par la figure **39** ci dessous.

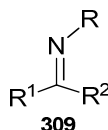


Figure 39: La structure chimique d'une base de Schiff.

2. 2.1.1. Réaction des aldéhydes et des cétones avec les amines

Il y a plusieurs chemins réactionnels pour synthétiser les bases de Schiff. Le chemin le plus commun est une réaction de condensation catalysée par un acide entre une amine et un aldéhyde ou une cétone dans différents solvants sous différentes conditions de réaction. La réaction acido-catalysée est effectuée sous reflux d'un composé carbonylé et d'une amine en présence d'un agent azéotropique, si nécessaire.

Généralement, l'éthanol et le méthanol, à température ambiante ou sous conditions de reflux, sont les solvants utilisés pour la préparation des bases de Schiff. Une attaque de l'atome d'azote nucléophile de l'amine sur le carbone du carbonyle se traduit par un carbinolamine instable intermédiaire. La réaction peut s'inverser pour donner les matières de départ, ou former une double liaison C=N par l'élimination d'une molécule d'eau pour conduire aux composés souhaités (**Schéma 29**).

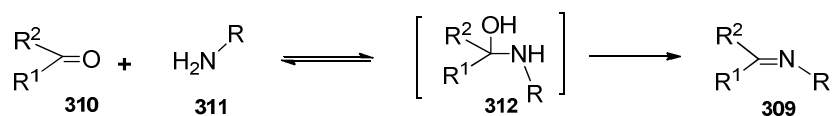


Schéma 29: Formation de base de Schiff par la réaction de condensation

De nombreux facteurs comme le pH de la solution, les effets stériques et électroniques du composé carbonylé affectent cette réaction de condensation. On trouvera des rendements assez élevés en produit pour la base de Schiff, en utilisant des catalyseurs acides et en éliminant l'eau formée au cours de la réaction du mélange réactionnel [122]. La présence d'agents de

[121] H. Schiff, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1864**, 131, 118-119.

[122] Hp. Fischer, C. A. Grob and E. Renk, *Helv. Chim. Acta*, **1959**, 42, 872.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

déshydratation comme le sulfate de magnésium qui est couramment employé dans cette réaction, les tamis moléculaires [123], l'orthoformiate de triméthyle [124] ou l'orthosilicate de tétraméthyle [125], normalement favorise la formation des bases de Schiff. D'autre part, l'eau produite lors de la réaction peut également être éliminée du mélange réactionnel à l'aide d'un montage *Dean Stark* pour les synthèses effectuées dans le toluène ou le benzène. On note aussi que la dégradation des bases de Schiff peut se produire pendant l'étape de purification. La chromatographie des bases de Schiff sur gel de silice peut entraîner la décomposition de ces dernières par hydrolyse. Dans ce cas, leur purification peut être faite par cristallisation. Si les bases de Schiff sont insolubles dans l'hexane ou le cyclohexane, elles peuvent être purifiées en remuant le mélange réactionnel à l'état brut dans ces solvants. Une petite portion d'un solvant plus polaire peut également être ajoutée à ces solvants pour éliminer les impuretés.

D'autres méthodes ont été également signalées dans la littérature pour la synthèse des bases de Schiff, qui impliquent l'utilisation comme catalyseur des acides minéraux, comme l'acide sulfurique ou chlorhydrique, acides organiques tels que les acides acétique, para-toluène sulfoniques ou para-toluène sulphonate pyridinium, résine acide, montmorillonite ou même des acides de Lewis ou de Bronsted-Lowry, comme le ZnCl_2 , TiCl_4 , SnCl_4 , MgSO_4 , CuSO_4 , Ti(OR)_4 , $\text{Cu(NO}_3)_2$, P_2O_5 supporté sur Al_2O_3 ou SiO_2 , $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et $\text{Mg(ClO}_4)_2$ [126], $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, comme catalyseurs [127,128].

Les cétones aliphatiques réagissent avec des amines pour former les imines plus lentement que les aldéhydes, par conséquent, des températures plus élevées de réaction et temps de réaction plus longs sont nécessaires. Les catalyseurs acides et l'élimination de l'eau du mélange réactionnel peuvent augmenter considérablement le rendement de la réaction, qui peut atteindre des valeurs de 80 à 95 %.

Les ligands bases de Schiff dérivés des cétones se forment moins facilement comparativement à ceux provenant des aldéhydes, et les cétones aromatiques sont moins réactifs que les aliphatiques et exigent des conditions difficiles pour conduire à la formation des imines

[123] J. Bennett, K. Meldi and C. Kimmell II, *J. Chem. Educ.*, **2006**, 83, 1221–1224.

[124] G.C. Look, M.M. Murphy, D.A. Campbell and M.A. Gallop, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2937–2940.

[125] B.E. Love and J. Ren, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5556–5557.

[126] C. O. Rodriguez de Barbarin, N. A. Bailey, D. E. Fenton and Q.-Y. He, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 161-166.

[127] C.M. da Silva, D.L. da Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M.A. de Resende, V.B. Cleide, C.V.B. Martins and A. de Fatima, *J. Adv. Res.*, **2012**, 2, 1-8.

[128] K. Klemkaitis-Ramanauskis, A. éilinskas, R. Taraškevičius, A. Khinsky and A. Kareiva, *Polyhedron*, **2014**, 68, 340-350.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

[129]. Les bases de Schiff des aldéhydes aliphatiques sont relativement instables et facilement polymérisables [130]. Dans ces cas, la base de Schiff initialement formée subit une réaction concurrentielle connue, due à la formation d'un produit de condensation résultant d'une réaction de type aldolique, peut se produire aussi bien (**Schéma 30**), ce qui peut être évité en utilisant des amines substituées avec des groupes alkyles tertiaires. L'empêchement stérique, rend ces condensations aldoliques difficile à subir [131]. Les aldéhydes aliphatiques tertiaires et aromatiques réagissent facilement et presque quantitativement avec des amines pour donner des bases de Schiff correspondantes même à température ambiante. Dans le cas des aldéhydes aromatiques, les bases de Schiff sont formées quantitativement même sans l'élimination de l'eau formée au cours de la réaction [131]. Plusieurs études ont montré que la présence d'une paire d'électrons dans une orbitale hybridée sp^2 de l'atome d'azote du groupe azométhine est d'une importance chimique et biologique considérable [132,133].

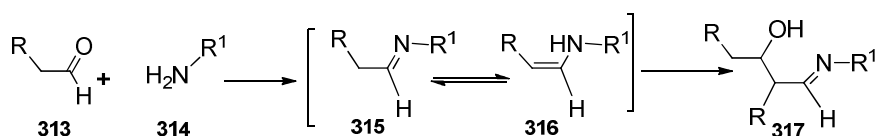


Schéma 30: Condensation de type aldolique pour les aldéhydes aliphatiques.

2.2.1.2 Catalyse par l'acide de Lewis

Comme méthode alternative, la synthèse de la base de Schiff est peut être réalisée en présence d'un acide de Lewis (AL). Les acides de Lewis ont une double fonction dans la réaction. Tout d'abord ils catalysent la réaction en s'attachant à un site nucléophile du carbonyle du composé et de cette façon ils activent la molécule pour l'attaque nucléophile par l'amine. Deuxièmement, ils agissent comme des agents déshydratants *via* la liaison irréversible avec l'eau, et de cette façon, il va promouvoir l'élimination de l'eau dans l'étape de déshydratation (**Schéma 31**) [134].

[129] G. Reddelien, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1913**, 46, 2172–2178.

[130] Z. Li, K. R. Conser and E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5326–5327.

[131] R. W. Layer, *Chem. Rev.*, **1962**, 489–510.

[132] Y.-Y. Yu, H.-D. Xian, J.-F. Liu and G.-L. Zhao, *Molecules*, **2009**, 14, 1747–1754.

[133] S. Adsule, V. Barve, D. Chen, F. Ahmed, Q. P. Dou, S. Padhye and F. H. Sarkar, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 7242–7246.

[134] A.K. Chakraborti, S. Bhagat and S. Rudrawar, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 7641–7644.

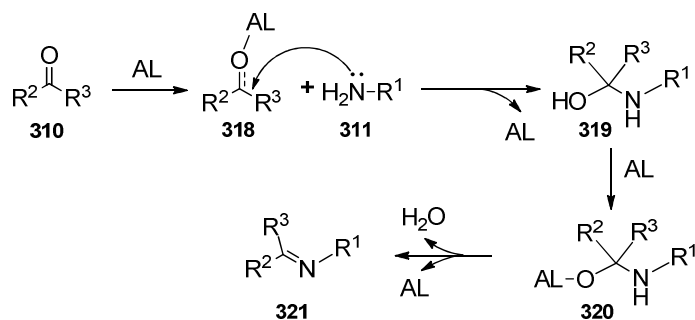


Schéma 31: Synthèse de l'imine **321** avec une catalyse acide de Lewis (AL) [135].

Comme décrit précédemment, de nombreux acides de Lewis différents ont été utilisés avec succès dans la réaction entre des composés carbonylés et amines. Il y a quelques inconvénients avec ces méthodes traditionnelles signalées. Toutes ces procédures nécessitent un longs temps de réaction, des températures de réaction élevées, un excès des agents de déshydratation. En outre, l'efficacité de ces méthodes semble avoir limité aux réactions entre les amines fortement nucléophiles et des composés carbonylés très électrophile.

En raison de ces inconvénients, les chercheurs ont déployés d'énormes efforts pour le développement de nouvelles méthodes plus efficaces et durables pour la synthèse des bases de Schiff avec un large éventail de nouveaux produits décrits et publiés dans la littérature. Selon les principes de la chimie verte, des méthodes avec plusieurs sources d'énergie durables, les catalyseurs, les solvants et les conditions sans solvant ont été développées. [119,135]

2.2.1.3. Synthèse oxydative des bases de Schiff à partir des alcools et d'amines

Puisque les aldéhydes et les cétones sont pour la plupart obtenus à partir des alcools correspondants *via* un processus oxydatif, des préparations simple des bases de Schiff à partir d'amines et d'alcools, par le biais d'un processus oxydatif tandem, ont été récemment développées (**schémas 32 et 33**) [135,136].

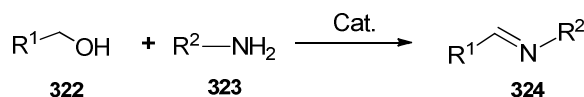


Schéma 32: Synthèse oxydative des bases de Schiff à partir d'amines et d'alcools.

[135] B. Huang, H. Tian, S. Lin, M. Xie, X. Yu and Q. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 2861–2864.

[136] Y.-S. Lan, B.-S. Liao, Y.-H. Liu, S.-M. Peng and S.-T. Liu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 2013, 5160–5164

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

Suite à cette approche générale, une méthode douce et efficace d'oxydation d'amine a été signalée par Huang et Largeron (**Schéma 34**) [137].

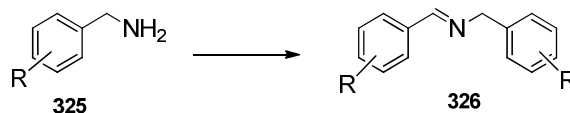


Schéma 33: Synthèse oxydative des bases de Schiff à partir d'amines.

2.2.1.4. Synthèse sélective d'imine à partir de nitriles et d'alcools secondaires catalysée par le ruthénium

Récemment, Kim et *al.*, ont rapporté une méthode pour la synthèse sélective d'imes à partir de nitriles et d'alcools secondaires en utilisant une stratégie de transfert d'hydrogène. La liaison imine est efficacement formée entre l'atome d'azote du nitrile et le carbone α de l'alcool secondaire, catalysé par un complexe dihydrure de ruthénium avec la pyridine comme ligand stabilisant (**Schéma 34**) [138].

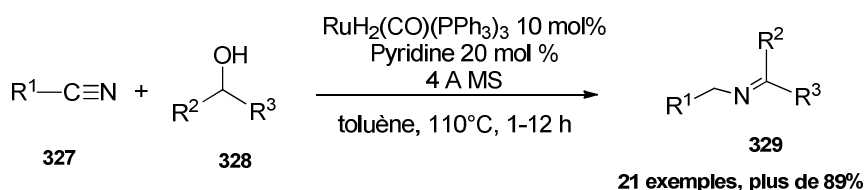


Schéma 34: Synthèse sélective d'imine à partir de nitriles et d'alcools secondaires

2.2.1.5. Addition de réactifs organométalliques aux cyanures

L'ajout de réactifs de Grignard ou organolithium aux cyanures aromatiques peut conduire aux cétimines non substitués qui, à son tour, peut être élaboré pour les cétones correspondantes en fonction des conditions d'hydrolyse utilisées pour décomposer les bases de Schiff métalliques intermédiaires **331** (**Schéma 35**). La réaction a été étendue aux cyanures aliphatiques [139], produisant des rendements très élevés de cétimines, à condition que le Mg-imine intermédiaire est traitée avec du méthanol anhydre [140]. L'utilisation des réactifs de type hétéroaryle lithium offrant les cétimines correspondants a également été signalée [141].

[137] M. Largeron, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 2013, 5225-5235.

[138] D. Kim, B. Kang and S. H. Hong, *Org. Chem. Front.*, **2016**, 3, 475-479

[139] P.L. Pickard and C.W. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 42-43.

[140] P.L. Pickard and T.L. Tolbert, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 4886-4888.

[141] B.A. Porai-Koshits, A.L. Remizov, *Chem. Abstr.*, **1956**, 50, 16686.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

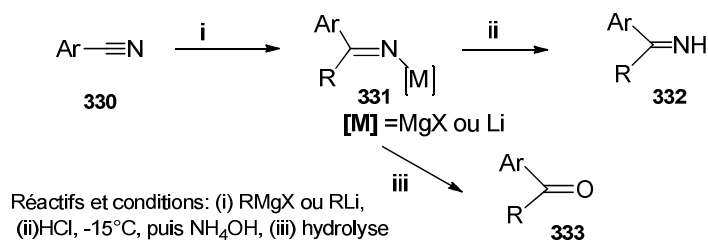


Schéma 35: Ajout de réactifs organométalliques aux cyanures.

II.2.1.6. Réaction des phénols et phénols-éthers avec des Nitriles

Les alkyles et aryles cyanures réagissent avec les phénols et leurs éthers correspondants, produisant des cétimines avec de très bons rendements en présence d'un catalyseur acide (Schéma 36) [142]. La réaction est effectuée par mélanger le nitrile et le phénol dans l'éther et la solution est saturée avec du HCl gazeux, par contre, pour les phénols moins réactifs, ZnCl₂ doit être utilisé.

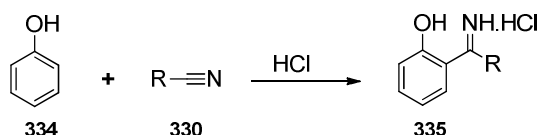
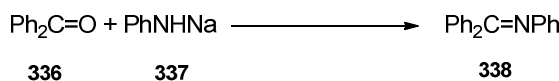


Schéma 36: Synthèse des cétimines à partir de phénols et de nitriles.

II.2.1.7. Réaction d'amides métalliques

Les cétimines ont été produits par les réactions d'addition de métaux alcalins (ou sels d'amines de calcium) à des cétones aromatiques [équation ci-dessous]. La portée de cette réaction a été largement étendue [143]:



Une réaction intéressante est l'oxydation du métalloamine portant un hydrogène en α de la 2-bromoanisole [144] pour donner des bases de Schiff correspondantes (Schéma 37).

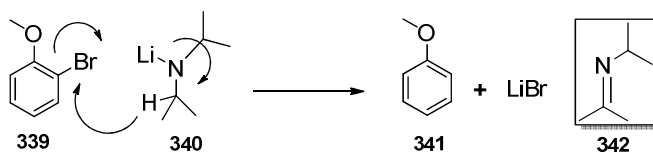


Schéma 37: Oxydation des amines métalliques aux bases de Schiff par la 2-bromoanisole.

[142] J. Houbena and W. Fischer, *J. Prakt. Chem.*, **1929**, 123, 262–313.

[143] E.C. Britton, M. Mich and F. Bryner, U.S. Patent 1, **1932**, 938, 890. 9.

[144] H. Mosher and J.E. Blanz, *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 445–446.

2.2.2. Autres méthodes

Les cétimines peuvent être préparés avec un rendement élevé à l'aide d'aryle cétone de cétales diéthylique et arylamines, tandis que les alkylamines ne donnent que de faibles rendements (**Schéma 38**) [145].

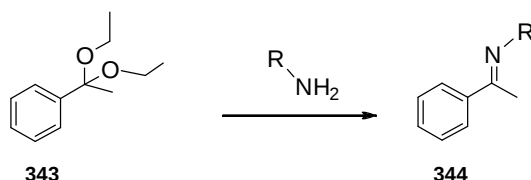


Schéma 38: Synthèse de cétimines à partir de cétales.

Les oléfines et les alcools tertiaires peuvent aussi être convertis en cétimines [146] par réaction de l'acide hydrazoïque et en présence de l'acide sulfurique (**Schéma 39**).

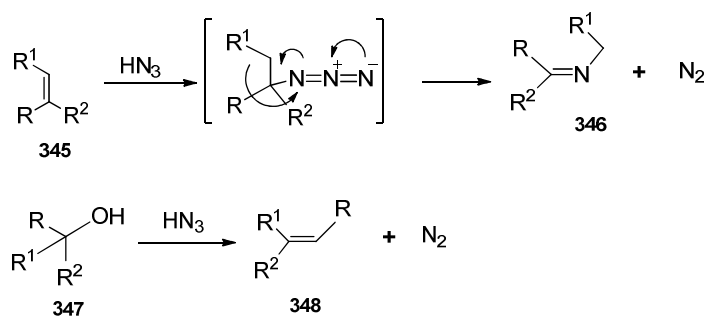


Schéma 39: Réaction des oléfines et des alcools tertiaires avec l'acide hydrazoïque.

D'une autre manière, les bases de Schiff peuvent être formées par la réaction des acides aminés avec l'hypochlorite de sodium (**Schéma 40**). La première étape de cette réaction est la formation d'un intermédiaire de chloramine qui donne lieu à une base de Schiff *via* élimination du dioxyde de carbone et de chlorure de sodium [147].

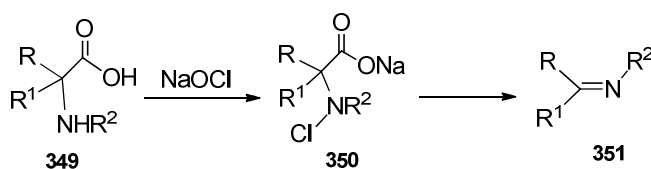


Schéma 40: Conversion des acides α -aminés en bases de Schiff.

[145] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1896**, 29, 2931–2933.

[146] J.H. Boyer and F.C. Canter, *Chem. Rev.*, **1954**, 54, 1–57.

[147] K. Langheld, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1909**, 42, 2360–2374.

2.2.2.1. Préparation de *N*-Métallo-bases de Schiff comme équivalents synthétiques stables de bases de Schiff *N*-non substitués

Les *N*-métallo-bases de Schiff ont été trouvées des applications synthétiques dans les dernières décennies comme étant des analogues des bases de Schiff correspondantes relativement stables. Leurs élaborations en azadiène ont été pleinement explorées par les groupes de Barluenga [148,149], Ghosez [150] et Panunzio [151,152]. De manière générale, ils sont des composés monomères raisonnablement stables dans des conditions anhydres. Depuis que la liaison métal-azote est facilement hydrolysée, la *N*-métallo-bases de Schiff peut être considérée comme une forme protégée, stabilisée des bases de Schiff insaisissables correspondantes d'ammoniaque, qui sont connus pour être très instable, facilement trimérisable pour donner les triazines. Bien que certaines métallo-bases de Schiff, par exemple, les silyl-bases de Schiff de certains aldéhydes, peuvent être isolés sous une forme pure par distillation sous pression réduite, à des fins synthétiques. C'est en général plus pratique pour les préparer sur place juste avant l'utilisation.

2.2.2.2. Préparation de certaines *N*-Métallo-bases de Schiff

2.2.2.2.1. Préparation des *N*-borique et *N*-Aluminium bases de Schiff :

Addition de réactifs organométalliques ou un hydruure métallique aux nitriles métalliques [153]

Le schéma **41**, illustre la procédure générale utilisée pour préparer des métallo-bases de Schiff à partir des nitriles **330** et d'un réactif organométallique approprié soit par hydrométallation pour donner des composés de formule générale **352** ou par alkylation pour donner des composés de formule générale **353**.

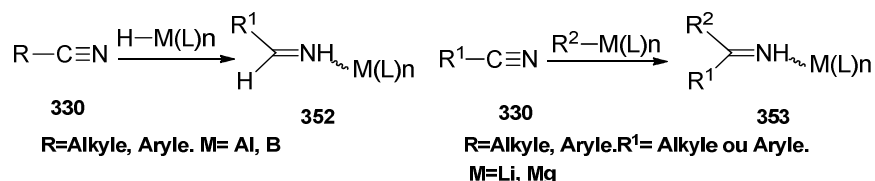


Schéma 41: Préparation de *N*-métallo-bases de Schiff à partir de nitriles.

[148] J. Barluenga, F. Aznar and C. Valdes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 343–345.

[149] J. Barluenga, A. Jimenez-Aquino, M.A. Fernandez, F. Aznar and C. Valdes, *Tetrahedron*, **2007**, 64, 778–786.

[150] W. Zhu, M. Mena, E. Jnoff, N. Sun, P. Pasau and L. Ghosez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 5880–5883.

[151] S. Long, M. Monari, M. Panunzio, E. Bandini, A. D'Aurizio and A. Venturini, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 31, 6218–6225.

[152] E. Bandini, G. Corda, A. D'Aurizio, M. Panunzio, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 933–934.

[153] G. Cainelli, M. Panunzio, M. Contento, D. Giacomini, E. Mezzina and D. Giovagnoli, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 3809–3826.

2.2.2.2.2. Préparation des *N*-Silyl-bases de Schiff

2.2.2.2.2.1. Via la réaction de l'héxalkyldisilylamide des métaux du groupe I (Li, Na, K) avec un aldéhyde ou une cétone non énolisable [154,155]

Parmi les différents métallo-bases de Schiff, les bases de Schiff *N*-trialkylsilyl doivent être considérées comme les plus populaires et les plus utilisées comme intermédiaires dans la préparation des composés organiques contenant l'azote, avec un accent particulier à ceux potentiellement bioactifs [154]. Les bases de Schiff silylées ont été préparées, pour la première fois, par Rochow [155] à partir d'aldéhydes aromatiques et cétones non énolisables par le traitement de composés carbonylés avec un équivalent d'héxaméthylidisilylamide de lithium dans le tétrahydrofurane [154]. La réaction procède par une séquence d'addition-élimination impliquant probablement un état de transition cyclique de quatre centres (**Schéma 42**).

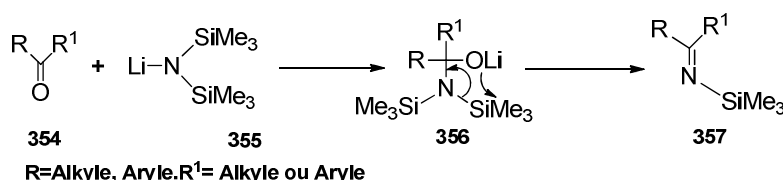


Schéma 42: Préparation de *N*-silyl-bases de Schiff par réaction d'héxalkyldisilylamide de lithium.

Les cétones, portant un atome d'hydrogène en position α du groupe carbonyle, ont échoué de produire le silyl-bases de Schiff puisque, dans ce cas, le réactif organométallique fortement basique attaque un α -hydrogène offrant l'énolate de lithium correspondante. Les aldéhydes énolisables étaient censés de se comporter de la même manière [156]. Ceci malgré la préparation de ces silyl-bases de Schiff est plus facile qu'on pourrait s'attendre [157]. Quelques méthodes compétitives, en plus de ceux cité plus haut, ont été signalées au cours des dernières années sur la préparation du *N*-alkylsilyl-bases de Schiff. Nikonov et ses collaborateurs ont rapporté une préparation élégante de *N*-silyl-aldimines **358** via une hydrosilylation chimiosélective de nitriles **330** catalysée par le complexe de ruthénium (**Schéma 43**) [158].

[154] M. Panunzio and P. Zarantonello, *Org. Process Res. Dev.*, **1998**, 2, 49–59.

[155] C. Kruger, G. Rochow, and U. Wannagat, *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 2132–2137.

[156] D.J. Hart, K. Kanai, D.G. Thomas, and T.K. Yang, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 289–294.

[157] G. Cainelli, D. Giacomini, M. Panunzio, G. Martelli and G. Spunta, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5369–5372.

[158] D.V. Gutsulyak and G.I. Nikonov, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 7553–7556.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

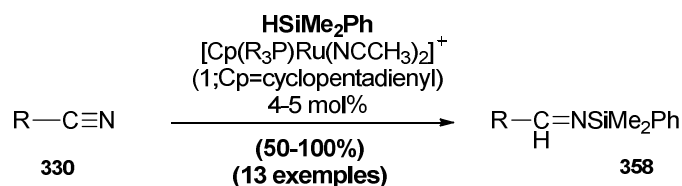


Schéma 43: *N*-alkylsilyles-bases de Schiff par hydrosilylation de nitrile.

2.2.2.2.2. Préparation des *N*-Silylimines via une réaction basée sur une élimination induite du substituant vicinal des *N*-Silyl-amines [159]

Par analogie à la préparation classique des bases de Schiff, les silyle-bases de Schiff **361** peuvent être préparées par élimination des substituants vicinaux (Schéma 44).

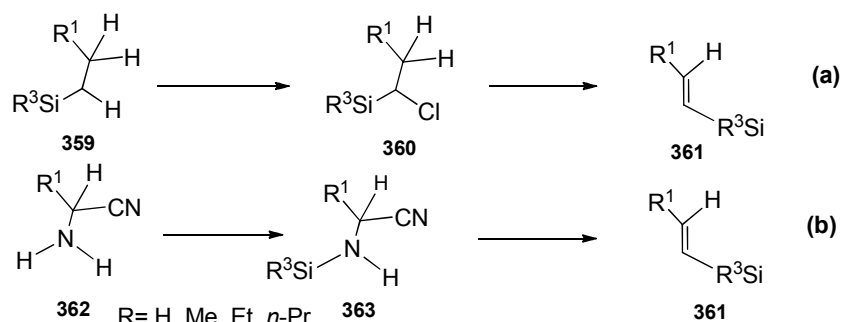


Schéma 44: Formation de silyl-bases de Schiff par élimination des groupes vicinaux. (a) du *N*-chlorosilylamines; (b) à partir de α -cyanosilylamines.

2.2.2.2.3. Préparation des *N*-étain-bases de Schiff par réaction de composés carbonylés avec le Tris(triméthylstannyl)amine [160]

Cette méthode permet la préparation des imines d'étain à partir d'aldéhydes et de cétones énolisables et non énolisables, avec un bon rendement et dans des conditions très douces (Schéma 45) [160]. La méthode implique une réaction d'addition-élimination selon une procédure de type Rochow.

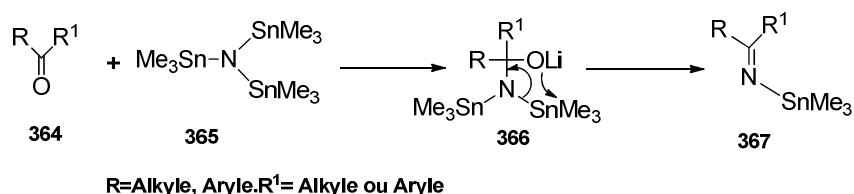


Schéma 45: Synthèse des bases de Schiff *N*-étain.

[159] E.W.Colvin, D. McGarry and M.J. Nugent, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 4157–4172.

[160] S. Busato, G. Cainelli, M. Panunzio, E. Bandini, G. Martelli and G. Spunta, *Synlett*, **1991**, 4, 243–244.

2.2.3. Applications des bases de Schiff

Le nombre considérable de publications et les différentes applications concernant les bases de Schiff en synthèse organique, chimie bio-organique et médicinale, implique que ces dernières représentent une famille de composés organiques parmi les plus largement étudiés et utilisés.

Les bases de Schiff fonctionnent comme précurseurs polyvalents en synthèses organiques. En raison du caractère électrophile de l'imine, elle réagit facilement avec les nucléophiles carbonés conduisant à la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone. Elles peuvent aussi agir comme électrophiles ou nous pouvons identifier, quatre types différents de réactions dans lesquels les bases de Schiff ont trouvées des applications extrêmement importantes:

(a) addition de réactifs organométalliques ou d'hydruure sur la double liaison C=N, et réduction de la double liaison C=N, axé sur la formation asymétrique de la liaison carbone-carbone pour donner des composés de structure **368** [161];

(b) réaction d'hétéro-Diels-Alder conduisent aux composés hétérocycliques à six chaînons contenant un atome d'azote de formule générale **369** [162];

(c) squelettes pour les échafaudages mise en place, comme échafaudage salen très célèbre, à utiliser comme «*ligand privilégié*» [163] pour la formation de complexes métalliques chiraux (Salen) correspondant **370** [164]

(d) réaction de Staudinger avec cétène pour fournir les dérivés biologiquement importants de type β -lactame **371** [165] (**Figure 40**).

[161] A. Noble and J.C. Anderson, *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 2887–2939.

[162] G. Masson, C. Lalli, M. Benohou and, G. Dagousset, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 902–923.

[163] T.P. Yoon and E.N. Jacobsen, *Science*, **2003**, 299, 1691–1693.

[164] R.M. Haak, S.J. Wezenberg and A.W. Kleij, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 2713–2723.

[165] A.D. Allen and T.T. Tidwell, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2012, 1081–1096.

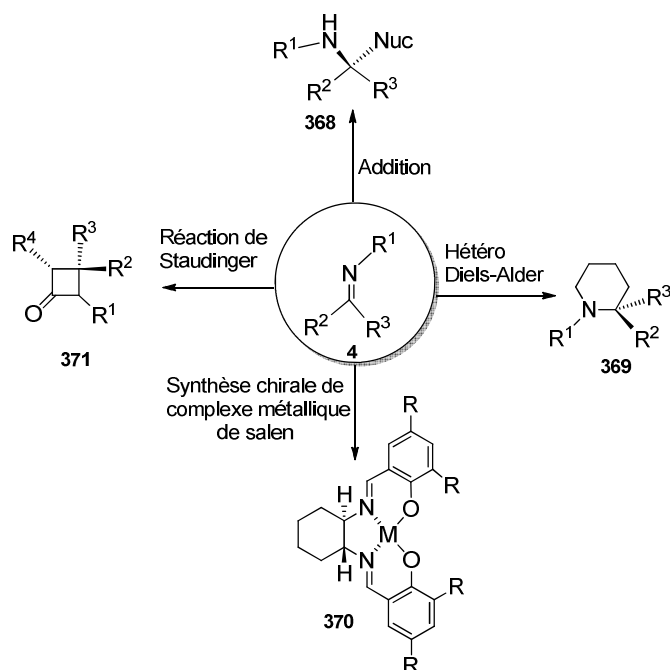


Figure 40: Applications des bases de Schiff en synthèse organique.

On doit signaler que l'un des moyens les plus importants pour la production des amines chirales, est la réaction d'addition aux C=N-systèmes. Un exemple de cette réaction a été réalisé par Yang et *al.*, [166] en 2008, où un excès d'acétaldéhyde **373** (5–10 équiv.) a été traité avec des alkyle et aryle *N*-tert-butoxycarbonyles (*N*-Boc)-imines **372** dans la réaction de Mannich catalysée par la proline (**Schéma 46**).

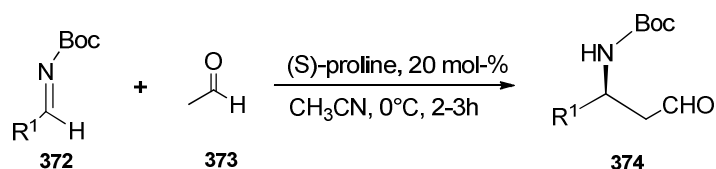


Schéma 46: Réaction de Mannich hautement énantiosélective catalysée par la proline de *N*-Boc-imine et aldéhyde par Yang et *al.* [166]

Quand les diamines sont couplées avec deux équivalents de salicylaldéhyde, pour former un type spécial de ligands bases de Schiff de type ligands salen, avec formation de tétradentate site de liaison. Quelques exemples de ligands et de complexes métalliques de type Salen sont donnés dans la figure **41**. Les métaux les plus communs (M) utilisés dans ces composés incluent le Ti, Zr, Al, Ga, In, Mn et Cu [167].

[166] J.W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D.Kampen, and B. List, *Nature*, **2008**, 452, 453–455.

[167] P.G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 410–421.

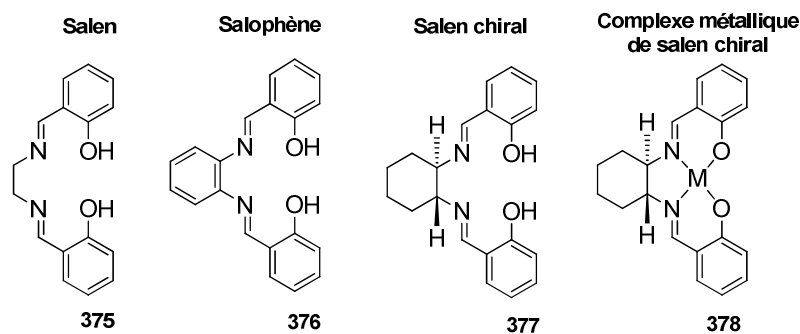


Figure 41: Exemples de différents ligands **375-377** et complexes métalliques de type Salen **378** [167].

En 1998, Sigman et Jacobsen [168] ont signalé la première réaction énantiosélective de Strecker catalysée par un complexe chirale (Salen) Al(III) **381** (Schéma 47). Dans leur étude, l'ajout de HCN à diverses bases de Schiff *N*-allyl **379** a permis la formation des trifluoroacétamides correspondants **380** avec de bons rendements variant de 69–99%, et avec une énantiosélectivité de modérée à excellente (37–95% *ee.*). Les auteurs ont remarqué que les meilleurs résultats ont été obtenus avec les bases de Schiff substituées par un groupement aryle.

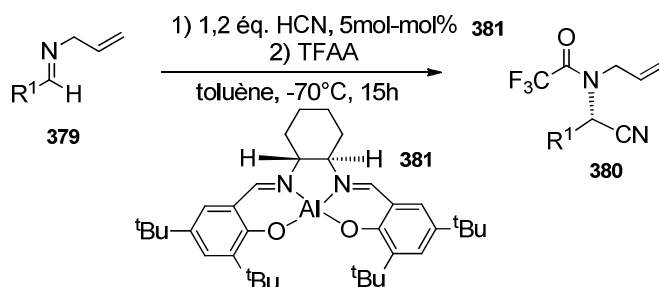


Schéma 47: Énantiosélective, réaction de Strecker catalysée par le complexe d'aluminium-Al (III) (Salen) par Sigman et Jacobsen [167].

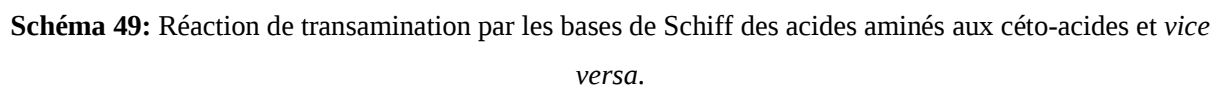
Selon des études plus récentes réalisées en 2015, Wu et *al.*, [169] ont mis au point une nouvelle classe de catalyseurs de transfert de phase chirale, pour les réactions des bases de Schiff **384** avec des aldéhydes électrophiles α,β -insaturés **383** (Schéma 48), qui fournit une voie directe aux amines chirales. Même si la réaction prévue initialement conduise à la formation de produits différents que les auteurs ont prévu, il a été constaté qu'en manipulant le catalyseur de transfert de phase dérivé de cinchonine en changeant les groupes liés à l'atome d'azote quaternaire, la réaction pourrait conduire à la formation du produit désiré.

[168] M.S. Sigman, and E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 5315–5316.

[169] Y. Wu, L. Hu, Z. Li, and L. Deng, *Nature*, **2015**, 523, 445–450.



L'importance des bases de Schiff comme intermédiaires dans les processus biologiques est très bien établie: il suffit de mentionner, le rôle des bases de Schiff dans un des processus de base de la vie: le rôle des bases de Schiff dans la catalyse enzymatique de la réaction de transamination (**Schéma 49**) [171].



[170] U.K. Sharma, S. Sood, N. Sharma, P. Rahi, R. Kumar, A.K. Sinha and A.Gulati, *Med. Chem.Res.*, **2013**, 22, 5129-5140.

[171] E.E. Snell and W.T. Jenkins, *J. Cell. Comp. Phys.*, **1959**, 54, 161–177.

[172] M.P. Cohen, *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Gen. Subj.* **2013**, 1830, 5480-5485.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

Schiff. Ces bases de Schiff intermédiaires **395**, à leur tour, évoluent en Advanced Glycation Endproducts (**AGE**) par l'intermédiaire de composé Amadori (**Schéma 50**).

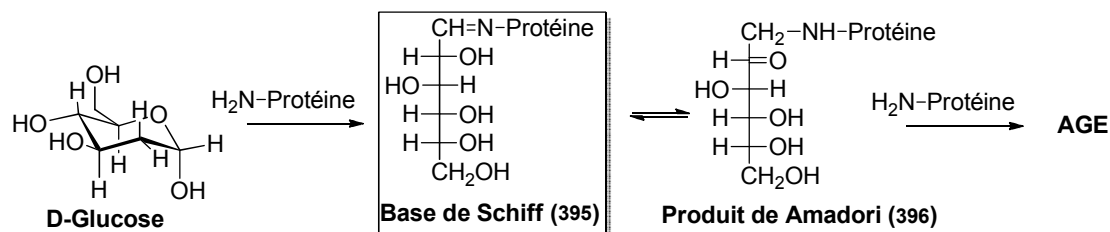


Schéma 50: Glycation des protéines par le glucose.

Les **AGEs** sont impliqués dans nombreuses pathologies tels que les maladies cardiovasculaires [173], Alzheimer [174] et d'autres.

2.2.3.2. Applications des bases de Schiff en chimie pharmaceutique

Dans ce qui suit, nous mettrons l'accent sur l'importance de la découverte de nouvelles bases de Schiff, en soulignant l'importance des bases de Schiff et leurs applications dans un large éventail de domaines de la chimie pharmaceutique.

Même si les bases de Schiff sont avant tout reconnues comme précurseurs dans diverses synthèses, elles sont également présentes dans nombreux composés bioactifs naturels et synthétiques (**Figure 42**) et se sont avérées pour être essentielle (indispensable) pour leurs activités biologiques [175]. Les bases de Schiff ont été démontrées d'être d'importants ingrédients pharmaceutiques actifs, en raison de la variété des différentes activités biologiques qu'elles possèdent dans plusieurs domaines.

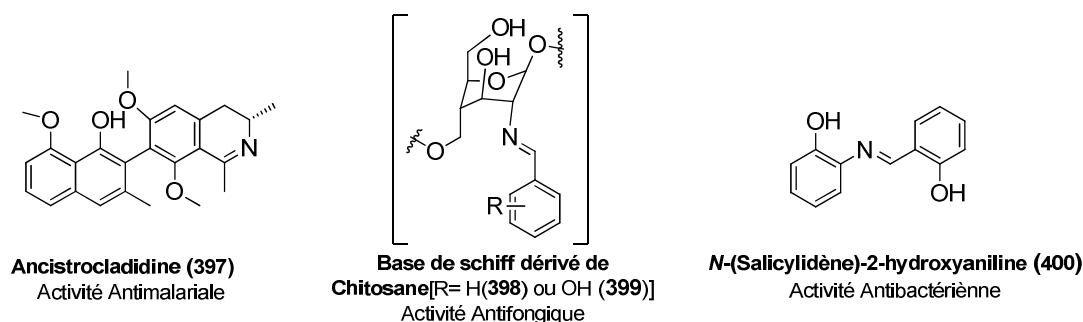


Figure 42: Quelques exemples de bases de Schiff biologiquement actives

[173] S.-I. Yamagishi, *Exp. Geront.*, **2011**, 46, 217–224.

[174] M.A. Grillo and S. Colombatto, *Amino Acids*, **2008**, 35, 29–36.

[175] Z. Guo, R. Xing, S. Liu, Z. Zhong, X. Ji and L. Wang, *Res.*, **2007**, 342, 1329–1332.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

Les activités pharmacologiques attribuées par les bases de Schiff sont principalement dues à la présence de la fonction imine caractéristique C=N (**Figure 43**).

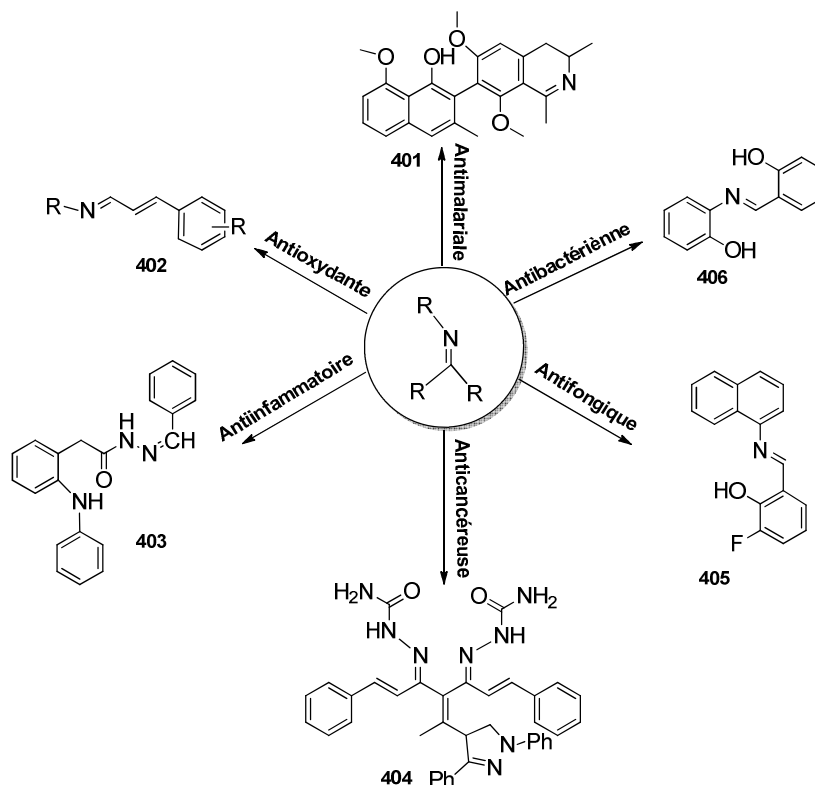


Figure 43: Quelques exemples de bases de Schiff biologiquement actives [176,177]

2.2.3.2.1. Activité antipaludique (Activité anti-plasmodium)

Le Paludisme, est une maladie causée par *genus Plasmodium*, revendique environ 1 million de mort chaque année dans le monde, et constitue une grave menace au développement des pays. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a signalé plus de 500 millions de personnes touchées, avec environ 90 % sont des enfants en Sub-Sahara, Afrique. Un moustique femelle *Anopheles* est responsable de la cause du paludisme, largement propagées dans plus de 100 pays [178].

La souche *Falciparum de Plasmodium* (*P. falciparum*) devient résistante contre les médicaments disponibles sur le marché; par conséquent, il y a un besoin constant pour

[176] M. Shanmugam, K. Narayanan, M. Mahalakshmi, S. Kabilan, V. Chidambaranathan, *Spectrochim. Acta A*, **2013**, 116, 394-400.

[177] I. Ali, A. Haque, K. Saleem and M.F. Hsieh, *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 3808-3820.

[178] V.A. Alegana, P.M. Atkinson, J.A. Wright, R. Kamwi, P. Uusiku, S. Kakotele, R.W. Snow and A.M. Noor, *Spat. Spatiotemporal Epidemiol.*, **2013**, 7, 25-36.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

l'introduction de nouveaux agents thérapeutiques pour agir contre la maladie. Les bases de Schiff sont des molécules potentielles, qui peuvent être efficaces face au problème de la résistance aux médicaments. Outre les dérivés synthétiques, l'ancistrocladidine contenant la portion iminium, le groupe est un produit naturel produit par les plantes appartenant à la famille *Dioncophyllaceae* et *Ancistrocladiceae* et il est connu comme agent contre le paludisme avec une activité contre les souches de type *P. falciparum* 3D7 et K1 [179].

En outre, les bases de Schiff obtenues par condensation entre les pipéridin-4-ones 2,6-diarylesubstituées et la 7-chloro-4-hydrazinoquinoline, ont également été testées pour les activités antipaludéennes, et ont été signalées comme produits qui ont montrés une forte activité antipaludéenne contre les souches *P. falciparum* [180].

2.2.3.2.2. Activité antibactérienne

La résistance aux médicaments contre les médicaments antibiotiques disponibles est aussi une croissance rapide et que le monde moderne doit faire face est à faire face à envisager dans les années à venir.

Cela peut entraîner une augmentation spectaculaire de la mortalité et des maladies infectieuses, surtout après les cas accidentels et chirurgicaux [181]. Par conséquent, afin de faire face avec ces problèmes, il y a un besoin immédiat et constant pour la découverte de nouvelles portions synthétiques présentant un meilleur et acceptable indice thérapeutique [182]. Les bases de Schiff ont été considérées comme des agents, qui ont le plus d'efficacité contre les bactéries infectieuses, les bases de Schiff, synthétisées à partir de 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde et les acides α -aminés (L-tyrosine, L-arginine, et L-lysine) et leurs complexes de manganèse ont été censés pour montrer une excellente activité contre les souches de bactéries a Gram positif et Gram négatifs [183].

De plus, les bases de Schiff dérivées du salicylaldéhyde montrent de puissantes activités antibactériennes, par exemple, la *N*-(salicylidène)-2-hydroxyaniline a été sensée pour montrer

[179] C.M. da Silva, D.L. da Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M.A. de Resende, V.B. Cleide, C.V.B. Martins and A. de Fatima, *J. Adv. Res.*, **2012**, 2, 1-8.

[180] T.T. Le, X.T. Hoang, D.H. Vu and K.V. Tran, *Lett. Drug Des. Discov.*, **2012**, 9, 163.

[181] U. Theuretzbacher, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2012**, 39, 295-299.

[182] F. Baquero, *J. Antimicrob. Chemother.*, **1997**, 39, (Suppl. A), 1-6.

[183] İ. Şakıyan, R. Özdemir and H. Ögütçü, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.*, **2014**, 44, 417-423.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

une activité importante et prometteuse contre la *Tuberculose Mycobacterium* [179], tandis que les bases de Schiff du 5-chlorosalicylaldéhyde montre une activité antibactérienne améliorée contre des souches de bactéries *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, et *Micrococcus luteus* [184].

Toutefois, les dérivés bases de Schiff ont également été signalées à agir comme des agents bactériostatiques, par exemple, les bases de Schiff de 2,4-dichloro-5-fluoro sont utiles pour arrêter la croissance des bactéries croissance [185]. En outre, les bases de Schiff contenant le motif nitro-imidazoles montrent une bonne activité antibactérienne contre différentes souches bactériennes [186]. Dans outre, les bases de Schiff, dérivées de l'isatine, ont été censées pour montrer une activité antimicrobienne comparables avec celle du médicament standard sulfaméthoxazole [187]. Les bases de Schiff synthétisées à partir d'autres substrats, y compris, les morpholines, coumarines, *o*-phthaldéhyde, aminothiazolylbromocoumarins, sulfamides, acétophénonnes, éthers, acides aminés, 2-aminophénol et 1,2,4-triazoles, ont été signalées à afficher des activités antibactériennes très faibles [188].

2.2.3.2.3. Activité antifongiques

Les infections fongiques ne se limitent pas aux zones tropicales, mais peuvent aussi conduire à un risque accru d'infections systémique, qui peuvent être mortelles ou la vie en danger [189].

Les facteurs d'augmentation des infections fongiques systémiques sont patients gériatriques, chirurgies, sida, traitement de diverses tumeurs, transplantation d'organes durs, les cellules souches hématopoïétiques et immunosuppresseurs traitement [190,191]. Par conséquent, il est important de développer et formuler des médicaments antifongiques plus efficaces et avec plus de sécurité, qui peuvent être utilisées efficacement dans divers conditions médicales [192].

[184] Z. Wang, J. Gao, J. Wang, X. Jin, M. Zou, K. Li and P. Kang, *Spectrochim. Acta A*, **2011**, 83, 511-517.

[185] M.S. Karthikeyan, D.J. Prasad, B. Poojary, K.S. Bhat, B.S. Holla and N.S. Kumari, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 7482-7489.

[186] J.A. Makawana and J. Sun, H.-L. Zhu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 6264-6268.

[187] T. Aboul-Fadl, F.A.S. Bin-Jubair and O. Aboul-Wafa, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 4578-4586.

[188] Z.H. Chohan, H.A. Shad and C.T. Supuran, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2012**, 27, 58-68.

[189] L.B. Rice, *Biochem. Pharmacol.*, **2006**, 71, 991-995.

[190] O. Pawar, A. Patekar, A. Khan, L. Kathawate, S. Haram, G. Markad, V. Puranik and S. Salunke-Gawali, *J. Mol. Struct.*, **2014**, 1059, 68-74.

[191] X. Liu, Z. Ling, L. Li and B. Ruan, *Int. J. Infect. Dis.*, **2011**, 15, e298-304.

[192] F.A. Khan, A. Maalik, Z. Iqbal and I. Malik, *Eur. J. Pharmacol.*, **2013**, 721, 391-394.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

En outre, les bases de Schiff ont été signalées pour arrêter la croissance de nombreuses souches fongiques dont *Colletotrichum lagenarium* et *Botrytis cinerea* [193]. En outre, les bases de Schiff à base de l'isatine ont été signalées pour montrer de remarquable activité antifongique contre divers souches de champignons comme *Microsporum gypseum* et *Microsporum audouinii*. En outre, les bases de Schiff dérivées de l'isatine montrent également une activité antifongique contre le *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*), *Epidermophyton floccosum* (*E. floccosum*) et *Candida albicans* (*C. albicans*) [194].

2.2.3.2.4. Activité antivirale

Actuellement, un grand nombre de maladies virales sont traités soit par vaccination ou en utilisant des médicaments antiviraux. La résistance aux médicaments signalés dans les maladies virales est un problème grave pour l'humanité ; par conséquent, nouvelles molécules thérapeutiques sont constamment requis [195].

Certaines maladies virales courantes, comme la grippe, rubéole, varicelle, la varicelle et la polio peuvent être contrôlés par l'administration de vaccins, alors que les maladies virales comme l'hépatite (C) est toujours sous le processus de découverte du vaccin [196]. Par conséquent, les bases de Schiff peuvent jouer un rôle vital en raison de leur nature médicamenteuse antivirale signalée. Les bases de Schiff dérivés de l'isatine et du bis-isatine ont été rapportées pour montrer des activités contre différentes souches de virus [197]. En outre, les bases de Schiff dérivées de prodrogue abacavir (Ziagen) sont signalées pour leurs bonne activité antivirale, et les essais ont révélé qu'elles sont des molécules *Lead* puissant pour les autres molécules utilisées en thérapie clinique anti-VIH [198]. De plus, les bases de Schiff du 2-phenylquinazoline-4-(3*H*)-one sont censées pour montrer une activité antivirale contre certaines souches de virus comme le *coronavirus félin*, grippe virus et virus de l'herpès simplex de type 1 et 2 [199].

2.2.3.2.5. Activité anticancéreuse

[193] X. Jin, J. Wang and J. Bai, *Carbohydrate Res.*, **2009**, 344,825-829.

[194] C.R. Prakash, S. Raja, *J. Saudi Chem. Soc.*, **2013**, 17, 337-344.

[195] M. Marschall, I. Niemann, K. Kosulin, A. Bootz, S. Wagner, T. Dobner, T. Herz, B. Kramer, J. Leban, D. Vitt, T. Stamminger, C. Hutterer, S. Strobl, *Antiviral Res.*, **2013**, 100, 640-648.

[196] S.Y. Abbas, A.A. Farag, Y.A. Ammar, A.A. Atrees, A.F. Mohamed and A.A. El-Henawy, *Monatsh. Chem.*, **2013**, 144, 1725-1733.

[197] J. Aliasghar, S. Javed, E.M. Ibrahim, J. Harjeet, B.H. Taibi, *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22, 1203.

[198] E. De Clercq, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, 1, 13-25.

[199] K.S. Kumar, S. Ganguly, R. Veerasamy and E. De Clercq, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 5474-5479.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

Le cancer est une maladie qui conduit à la mort. Plus de 200 types de cancer ont été signalés dans le corps humain. Les bases de Schiff provenant de coumarine et pyrazole aldéhyde ont été testées contre des lignes cellulaires cancéreuses, et elles ont montré une activité anticancéreuse moyenne [177]. Par ailleurs, dans une autre étude, mono et bis bases de Schiff ont été déclarées efficaces contre cinq lignées de cellules cancéreuses [200]. En outre, les bases de Schiff forment efficacement des complexes métaux de transition et ces complexes métalliques sont censées pour montrer de bonnes activités anticancéreuses; les complexes de cuivre formés à partir des bases de Schiff de la vaniline [201] et 5-diméthyl-2-phényl-4-[(pyridin-2-ylméthylène-amino)-1,2-dihydro-pyrazol-3-one bases de Schiff [202] ont été rapportées pour leurs activités anticancéreuses.

Une documentation abondante est disponible sur l'efficacité des bases de Schiff contre des lignes de cellules cancéreuses, par conséquent, un plus systématique et une large recherche, aussi bien *in vitro* que *in vivo*, est susceptible d'étendre leurs thérapeutiques et permet d'atténuer la maladie.

2.2.3.2.6. Activité antioxydante

Le vieillissement est un phénomène évident qu'un être humain à faire face. La production d'espèces oxygénées réactives (ROS) augmente avec le temps, dans le corps humain et mène à de nombreux désordres physiologiques y compris les maladies cardiovasculaires. Bases de Schiff et leurs complexes métalliques jouent un rôle important la production de ROS [203] et par conséquent, peut montrer propriétés antioxydantes. Récemment, les bases de Schiff des dérivés naturels cinnamaldéhydes [170], et des complexes de métaux d'étain ont été rapportés pour les activités antioxydantes [204]. Dans une étude récente sur l'activité antioxydante des base de Schiff dérivées du thymol et du carvacrol de 5 concentration $\mu\text{g/mL}$ ont montrées 60-90% d'inhibition [205].

[200] S.M Sondhi, S. Ayra, R. Rani, N. Kumar and P. Roy, *Med. Chem. Res.*, **2012**, 21, 3620-3628.

[201] S. Tabassum, S. Amir, F. Armand, C. Pettinari, F. Marchetti, N. Masciocchi, G. Lupidi and R. Pettinari, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 60, 216.

[202] S. Sathiyaraj, K. Sampach, R.J. Butcher, R. Pallepogu and C. Jayabalakrishna, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 64, 81.

[203] G. Li, H.F. Zhang, R.M. Wang, Y.F. He, Y.B. Xiong, *Chin. Sci. Bull.*, **2013**, 58, 2956-2963.

[204] A. Ramirez-Jiménez, R. Luna-García, A. Cortés-Lozada, S. Hernandez, T. Ramirez-Apan, A. Nieto-Camacho, and E. Gúmez, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 738, 10-19.

[205] D.K. Beena and D.S. Rawat, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 641-645.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

En outre, les bases de Schiff du 2-oxoquinoline-3-carbaldéhyde On signale que l'excellent anti-oxydant agents et leur activité est comparable à l'acide ascorbique est utilisé comme étalon [206]. Littérature révèle leur efficacité dans le comportement de l'antioxydant; par conséquent, plus ciblés recherche peut éventuellement conduire à leur utilisation dans le traitement de divers maux.

2.2.3.2.7. Activité anti-inflammatoire

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**) demeurent une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, et sont utilisés pour le traitement de la douleur et exercer leur fonction en inhibant la production des prostaglandines (**PG**), qui sont impliqués dans nombreuses activités physiologiques [207,208]. Les AINS bloquent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines par la cyclo-oxygénase (COX), qui est présente dans toutes les cellules. Il existe au moins 2 isoformes de COX: COX-1, présente à l'état constitutif ayant un rôle physiologique, et la COX-2, inductible, en particulier par les cytokines produites au cours de la réaction inflammatoire.

Les différents AINS ont une action variable sur l'une ou l'autre de ces isoformes. La sélection de composés plus spécifiquement inhibiteurs de la COX-2 est recherchée; elle pourrait permettre d'améliorer le rapport "action anti-inflammatoire/effets indésirables digestifs" en préservant le rôle protecteur des prostaglandines sur l'épithélium de la muqueuse digestive. Le défi est donc de trouver des composés qui inhibent la COX-2 et la 5-lipoxygénase mais qui n'inhibent pas la COX-1, afin d'avoir les effets anti-inflammatoires souhaités et non les effets secondaires. La découverte récente des deux isoenzymes COX-1 et COX-2 constitue une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes d'action des AINS. Les premières études cliniques ont montré que les inhibiteurs sélectifs de COX-2 ont une efficacité comparable aux AINS classique et une meilleure tolérance digestive, confirmant l'intérêt de cette nouvelle classification. Par conséquent, les bases de Schiff dérivées de 2-(2,6-dichloroanilino) [209] et 4-

[206] Y. Zhang, Y. Fang, H. Liang, H. Wang, K. Hu, X. Liu, X. Yi and Y. Peng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 107-111.

[207] C.J. Smith, Zhang Y., C.M. Koboldt, J. Muhammad, B.S. Zweifel, A. Shaffer, J.J. Talley, J.L. Masferrer, K. Seibert and P.C. Isakson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1998**, 95, 13313-13318.

[208] T.D. Warner, F. Giuliano, I. Vaynovie, A. Bukasa, J.A. Mitchell, J.R. Vane, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, 96, 7563-7568.

[209] S.V. Bhandari, K.G. Bothara, M.K. Raut, A.A. Patil, A.P. Sarkate, J. Vinod and V.J. Mokale, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16, 1822-1831.

Chapitre 2: Synthèse bibliographique sur les bases de Schiff

amino-1,5-diméthyl-2-phénylpyrazol-3-one ont été rapportées pour leurs activités anti-inflammatoires excellentes [210].

Dans ce chapitre, nous avons présenté un aperçu sur les diverses voies synthétiques utilisés pour la préparation des bases de Schiff, ainsi que les principales applications les plus significatives dans divers domaines de la chimie pharmaceutique. Cette revue bibliographique s'avère utile, pour la poursuite des travaux de recherche sur les bases de Schiff, comme un outil important pour le développement de meilleurs agents bioactifs, qui pourraient présenter de meilleur profil d'efficacité et de sécurité.

[210] M.S. Alam, J.-H. Choi, D.-U Dong-Ung Lee., *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 4103-4108.

2^{ème} Partie

Chapitre 3

**Synthèse des bases de Schiff 6-
(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-
2(3*H*)-ones**

3. SYNTHESE DES BASES DE SCHIFF 6-(ARYLIDENEAMINO) BENZO[d]THIAZOL-2(3H)-ONES

3.1. Introduction

Dans ce chapitre nous développerons l'ensemble des résultats obtenus, ainsi que la discussion qui en découlent. Nous allons donc présenter et décrire d'une part, une étude d'investigation sur la synthèse de la série 6-imino-2(3H)-benzothiazolinonique et d'autre part, les résultats biologiques obtenus pour un ensemble de ces imino-2(3H)-benzothiazolinonique. Comme nous l'avons vu précédemment, nous avons eu recours à des composés de type amine 2(3H)-benzothiazolinonique en tant qu'intermédiaires pour accéder aux différents composés imines hétérocycliques soufrés-azotés sujets de cette étude.

Dans ce sens, et dans un premier temps, nous évoquerons la synthèse de 6-amino-2(3H)-benzothiazolone et 6-amino-3-méthyl-2(3H)-benzothiazolone. Une méthode de préparation pour accéder à ces composés est couramment utilisée au sein du laboratoire, en partant de la benzothiazolone (**Schéma 51**)[211,212]. La transformation de la fonction amine en imine nous permettra l'accès aux dérivés 6-imino-2(3H)-benzothiazolones souhaités.

Nous avons donc réalisé la synthèse d'une série de dérivés hétérocycliques 2(3H)-benzothiazolinoniques. Ces derniers composés, vont nous servir de produits de départ à la fois dans le développement des imino-2(3H)-benzothiazolinoniques que nous verrons plus loin, mais aussi dans la synthèse d'autres composés hétérocycliques de départ.

3.2. Synthèse des hétérocycles de départ

Plusieurs méthodes permettant la fusion d'un cycle thiazolinonique et d'un noyau benzénique ont déjà été décrites, principalement basées sur celles utilisées dans la synthèse des 2(3H)-benzothiazolones comme décrit précédemment dans le premier chapitre. Ces méthodes diffèrent notablement en fonction des substituants initialement présents sur le noyau aromatique [53].

[211] P.-E. Larchanche, V. Ultre, D. Le Broc, C. Ballandone, C. Furman, P. Dallemagne, P. Melnyk and P. Carato, *European J. Med. Chem.*, **2015**, 92, 807-881.

[212] T. H. Fife, J. E. C. Hutchins and M. S. Wangla, *J. American Chem. Soc.*, **1975**, 97, 5878-5882.

3.2.1. Synthèse de la 2(3H)-benzothiazolone

La 2(3H)-benzothiazolone a été préparé par fusion entre l'urée et l'*o*-aminothiophénol en milieu acide pendant 3 heures par chauffage à une température entre 160-165°C. Nous avons obtenus la 2(3H)-benzothiazolone avec un rendement de 90% (**schéma 51**).

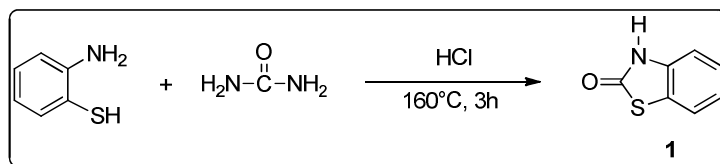


Schéma 51

3.2.2. Synthèse de la 3-méthyl-2(3H)-benzothiazolone

La méthylation de 1'atome d'azote benzothialinonique a été réalisée en milieu basique aqueux: en présence d'hydroxyde de sodium 0.5 M, la 2(3H)-benzothiazolone (**1**) forme un sel de sodium, hydrosoluble, plus réactif vis à vis des agents alkylants électrophiles tels que le sulfate de diméthyle. La pureté de la 3-méthyl-2(3H)-benzothiazolinone (**2**) obtenue après plusieurs lavages à l'eau distillée a été jugée suffisante pour être utilisée dans les étapes suivantes sans purification supplémentaires (**Schéma 52**) [213].

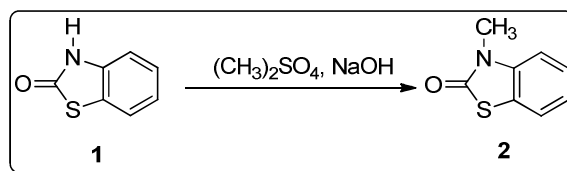


Schéma 52

3.2.3. Synthèse des 6-nitro-2(3H)-benzothiazolones

Les 6-nitro-2(3H)-benzothiazolones ont été préparés par nitration directe de la 2(3H)-benzothiazolone (**1**) et de son analogue *N*-méthylé (**2**), précédemment décrites, en utilisant des méthodes de synthèse couramment utilisée au laboratoire. La réaction est hautement régiosélective et permet la synthèse exclusive du dérivé monosubstitué en position 6 [111].

Afin de réaliser la synthèse de ces composés, nous allons donc appliquer une méthode de nitration du cycle aromatique des composés 2(3H)-benzothiazolone (**1**) et 3-méthyl-2(3H)-benzothiazolinone (**2**) respectivement, par utilisation de l'acide nitrique fumant dans différentes conditions (**Schéma 53**).

[213] R. Riemschneider and S. Georgi, *Monat Chem*, 91, **1960**, 623; *Chem Abstr*, 54, **1960**, 24666d.

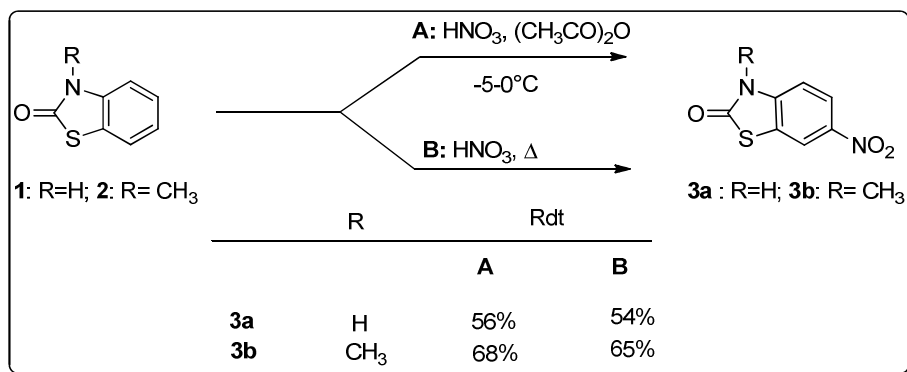


Schéma 53

3.2.4. Synthèse des 6-amino-2(3H)-benzothiazolones

Le second volet de notre travail concerne la réaction de réduction du groupe nitro en position 6 du noyau aromatique benzothiazolinonique. Nous allons évoquer les conditions de cette réaction qui ouvre l'accès aux substrats 6-aminés. 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.

En effet, la réduction des nitroarènes en aminoarènes est une réaction très utile en synthèse organique. De multiples agents sont utilisés pour effectuer cette réduction, parmi lesquels on trouve dans la littérature le Ti(II), H₂NNH₂/Raney-Ni, HCOONa/potassium phosphate, NH₂NH₂/FeCl₃, NaHPO₂/FeSO₄, et bien d'autres. L'utilisation du chlorure d'étain dihydraté (SnCl₂.2H₂O) reste la méthode couramment utilisée [214].

Nous avons essayé d'optimiser leurs conditions d'obtention en variant le nombre d'équivalent pour le catalyseur utilisé (SnCl₂.2H₂O) dans cette réaction, et en mettant en œuvre des méthodes de préparation *eco-friendly*, qui constituent souvent une alternative intéressante pour les réactions sous chauffage conventionnel, nécessitant un chauffage de longue durée à température élevée.

De récentes améliorations ont été apportées à cette méthode, parmi laquelle l'utilisation des irradiations ultrasons [215]. Cette dernière est en effet de plus en plus utilisée dans le domaine de la synthèse organique, car elle permet de réduire notablement le temps de réaction tout en améliorant significativement les rendements.

[214] P. De, *Synlett.*, **2004**, 10, 1835-1837.

[215] B. Banerjee, *Ultrason Sonochem.*, **2017**, 35, 1-14.

3.2.4.1. Optimisation des conditions de la réaction de réduction du groupe nitro

Afin d'optimiser les conditions de la réaction de réduction chimio-sélective, une série d'essais ont été tentés pour l'obtention des 6-amino-2(3H)-benzothiazolones, dans l'objectif de mettre au point, et de trouver la stratégie de synthèse la plus pertinente et les conditions opératoires les plus efficaces. Dans tous les cas, les différents rapports catalyseur/substrat ont été gardés constants, 3, 5 et 10 respectivement. Les deux substrats (**3a**, **3b**) ont été réduits avec le chlorure d'étain dihydraté ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) comme réducteur métallique, dans l'éthanol comme solvant, et en utilisant différentes conditions expérimentales pour donner respectivement les substrats 6-amino-2(3H)-benzothiazolones (**4a**, **4b**) avec des rendements acceptables (schéma 54).

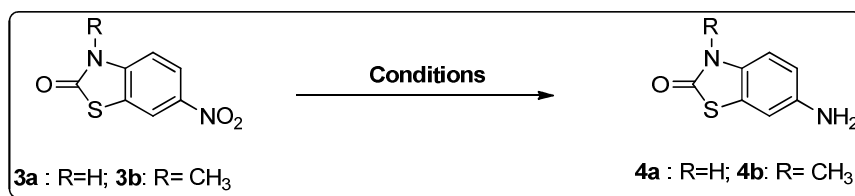


Schéma 54: Synthèse des dérivés 6-amino-2(3H)-benzothiazolones

Ulérieurement, les conditions réactionnelles pour l'obtention des composés aminés **4a** et **4b** ont été décrites. En particulier, l'utilisation du charbon palladié à 10% et l'utilisation de quantités de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ont permis d'obtenir les dérivés aminés benzothiazolinoniques correspondantes.

Cependant, ces méthodes exigent une température de chauffage relativement élevée et nécessitent des conditions dures de traitement (un traitement laborieux du milieu réactionnel), à cause de la formation de quantités considérables de produits secondaires et des rendements modérés en produits désirés. Ces conditions sont rassemblées ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1: Comparaison des méthodes de réduction des 6-nitro-2(3H)-benzothiazolones.

Conditions	Rendements	
	4a	4b
Pd/C (10%), HCO_2NH_4 méthanol, 80°C, 3h	17%	20%
$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3éq.), éthanol absolu, 80°C, 3h-3,5h	55%	75%
$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, HCl, éthanol absolu, 80°C, 3h-3,5h	20%	25%

Chapitre 3: Synthèse des bases de Schiff 6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones

Dans notre cas, nous rapportons la réduction chimiosélective induite des groupes nitro aromatiques des 6-nitro-2(3H)-benzothiazolones pour l'obtention de la 6-amino-2(3H)-benzothiazolone ou 3-méthyle-6-amino-2(3H)-benzothiazolone respectivement, en utilisant le $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ comme catalyseur dans différentes conditions opératoires (quantité de catalyseur, solvant, temps de réaction) dans les conditions de chauffage classique et sous irradiation ultrason (Tableau 2). On a aussi examinée l'application des composés sélectionnés de la série pour la préparation de nombreux composés bases de Schiff potentiellement bioactifs. Dans un premier temps, l'augmentation du nombre d'équivalents du $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5 et 10 équivalents) sous chauffage classique nous a permis d'améliorer sensiblement les rendements des produits amines **4a** et **4b** (Tableau 2).

Nous avons ensuite étudiés l'influence du solvant en réalisant la réaction dans un premier temps dans l'éthanol absolu, puis dans l'éthanol à 96%, avec 5 et 10 équivalents de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ à 80°C. L'utilisation de l'éthanol absolu comme solvant a permis d'améliorer relativement le rendement de la réaction. Il est à noter que les produits de départ sont partiellement soluble dans ces conditions expérimentales (Tableau 2).

Alors que le chauffage sous irradiation ultrason des dérivés nitrés **3a** et **3b** en présence d'une quantité catalytique de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ permet d'accéder, après 60-120 minutes de réaction, aux produits souhaités avec de bons rendements (Tableau 2).

Lorsque la réaction se déroule sous irradiation ultrason, les produits sont isolés avec de bons rendements et une grande pureté, et avec un temps de réaction considérablement réduit, puisque il est seulement de quelques minutes seulement au lieu de quelques heures.

Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 2. Ils montrent que le meilleur rendement est obtenu avec l'utilisation d'un nombre d'équivalent égale à 10 pour le catalyseur et dans l'éthanol absolu comme solvant.

Tableau 2: Optimisation de la réduction chimiosélective des 6-nitro-2(3H)-benzothiazolones (**3a-3b**).

Entrée	R	Solvant	Catalyseur	Temps (min)	Méthode	Rendement (%)
4a	H	EtOH _{Abs}	SnCl ₂ .2H ₂ O (5 équiv.)	120	Conventionnelle	74
4b	CH ₃	EtOH _{Abs}	SnCl ₂ .2H ₂ O (5 équiv.)	120	Conventionnelle	83
4a	H	EtOH 96%	SnCl ₂ .2H ₂ O (10 équiv.)	60	Conventionnelle	69
4b	CH ₃	EtOH 96%	SnCl ₂ .2H ₂ O (10 équiv.)	90	Conventionnelle	67
4a	H	EtOH 96%	SnCl ₂ .2H ₂ O (5 équiv.)	180	Ultrasonique	64
4b	CH ₃	EtOH 96%	SnCl ₂ .2H ₂ O (5 équiv.)	180	Ultrasonique	66
4a	H	EtOH 96%	SnCl ₂ .2H ₂ O (10 équiv.)	60	Ultrasonique	79
4b	CH ₃	EtOH 96%	SnCl ₂ .2H ₂ O (10 équiv.)	90	Ultrasonique	71

Enfin, le dernier volet de nos recherches a pour justifications essentielles des considérations d'ordre pharmacologique, qui concerne principalement la préparation et l'optimisation des conditions de la réaction, dans le but de trouver les meilleurs conditions opératoire et d'améliorer les rendements, pour une famille de nouveaux composés bases de Schiff dérivés du pharmacophore 2(3H)-benzothiazolone de type 6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones, susceptibles de présenter des propriétés biologiques potentielles en particulier dans le domaine des antibactériens et antioxydants.

3.3. Synthèse des bases de Schiff benzothiazoliniques

Dans cette partie, nous allons aborder la synthèse et l'évaluation biologique d'une série de bases de Schiff dérivés de la 2(3H)-benzothiazolone. Ce sera également l'occasion d'aborder la méthodologie de synthèse que nous avons adoptée pour accéder aux diverses séries, à partir des différents hétérocycles de départ contenant la 2(3H)-benzothiazolone comme pharmacophore de base.

3.3.1. Investigation concernant la réaction de condensation et formation du groupe imine

Comme les atomes de carbone électrophiles des aldéhydes peuvent être des cibles d'attaque nucléophile par des amines. Le résultat final de cette réaction est la formation d'un composé dans lequel la double liaison C=O est remplacée par une double liaison C=N. La structure générale des aldéhydes utilisés dans les travaux actuels est présentée dans la **Figure 44** ci-dessous; et tous sont disponibles dans le commerce.

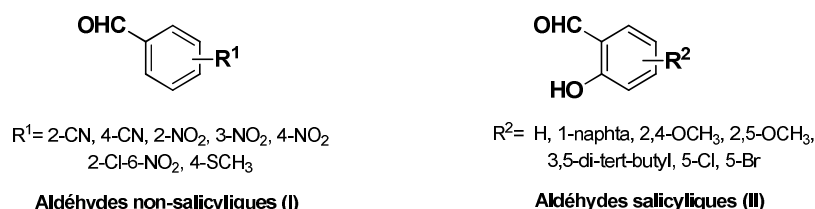


Figure 44: Aldéhydes utilisés pour la synthèse des bases de Schiff **5a-5r** (I) et **6a-6n** (II)

3.3.1.1. Etude comparative pour la synthèse des bases de Schiff de 6-amino-2-benzothiazolone

Comme précisé précédemment, nous avons décidé de synthétiser les dérivés du *N*-benzothiazolonebenzylidène et *N*-benzothiazolonesalicylidène, à partir d'une condensation équimolaire des divers aldéhydes avec la 6-amino-2(3H)-benzothiazolone et son analogue substitué en position 3 par un groupement méthyle selon le mécanisme réactionnel présenté sur la figure **45**.

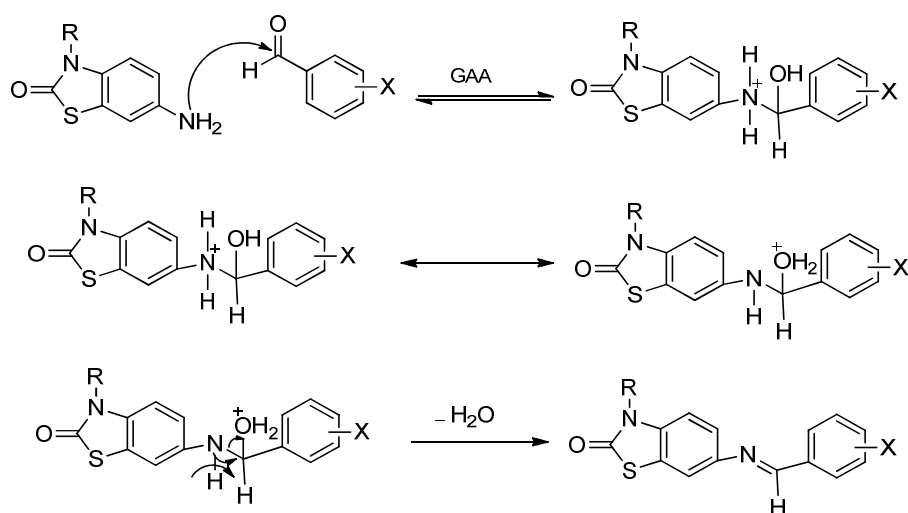


Figure 45: Mécanisme proposé pour la formation d'imines par condensation des aldéhydes et des amines en présence d'acide acétique.

Chapitre 3: Synthèse des bases de Schiff 6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones

Les études réalisées et publiées dans la littérature, concernant la synthèse des bases de Schiff, montrent bien l'utilisation de plusieurs techniques différentes [216,217]. Jusqu'à présent, ces méthodes ont un certain nombre de d'inconvénients liés à la pollution de l'environnement, la rentabilité, le faible rendement en produits désirés. Par contre, il existe de nombreuses réactions favorables à l'environnement, sans solvant et dans un milieu aqueux, qui ont été rapportées. Récemment, certaines méthodes de synthèse assistées par micro-onde et sous irradiations ultrasons ont été mentionnées pour la synthèse des dérivés bases de Schiff [218].

Dans la poursuite des travaux de recherche dans cette optique, nous rapportons des procédés de nouvelle réaction de condensation écologiques «*synthèse verte*» permettant la préparation de diverses nouvelles bases de Schiff, en utilisant les irradiations micro-ondes, et ultrasons ainsi que sous agitation dans l'eau comme solvant. Ces méthodes sont expérimentalement simples, propres, à rendement élevé, et avec des temps de réaction très réduits.

La synthèse des dérivés désirés a été réalisée par l'intermédiaire d'une condensation entre les deux 6-amino-2(3H)-benzothiazolinones précédemment décrites, et les différents aldéhydes aromatiques convenablement substitués sur le noyau aromatique, pour conduire aux composés bases de Schiff correspondantes (**Schéma 55**).

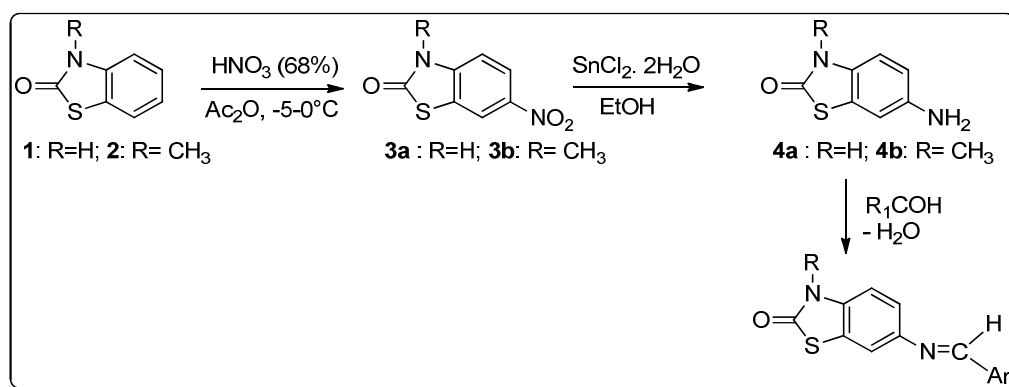


Schéma 55

Dans la dernière 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

[216] A.A. Abdel Aziz; A.N.M.Salem; M.A. Sayed and M.M.Aboaly; *J. Mol. Struct.***2012**, 1010, 130–138.

[217] P.M.Ronad; M.N. Noolvi; S. Sapkal; S. Dharbhamulla and V.S. Maddi, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**,45, 85–89.

[218] (a) A. Sherdi and G. M. Nazeruddin, *Der Pharma Chemica*, **2016**, 8, 288-293, (b) O. G. Bhusnure, Y. B. Vibhute, P. S. Giram, A.Y. Vibhute and S.B. Gholve, *Inter. J.Pharm.Pharm. Sci.*, **2015**, 7, 124-128

Chapitre 3: Synthèse des bases de Schiff 6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones

carbone-azote ($-C=N-$), et la formation du groupe imine après élimination d'une molécule d'eau.

3.3.1.1.a. Synthèse des bases de Schiff (5a-5l) sous chauffage classique

Traditionnellement, les bases de Schiff peuvent être préparées par une réaction entre des amines primaires et des aldéhydes aromatiques comme agents carbonylés de condensation, dans un solvant organique, généralement l'éthanol ou le méthanol, en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial. Toutefois, ce procédé présente de nombreux inconvénients tels que l'élimination de l'eau formé lors de la réaction et le rendement modeste dans certains cas.

Nous avons, donc entrepris une étude systématique de la synthèse des composés bases de Schiff dérivés de la 2(3H)-benzothiazolone, en utilisant dans un premier temps les conditions opératoires classique, par chauffage à reflux d'un mélange équimolaire des aldéhydes aromatiques substitués et des 6-amino-2(3H)-benzothiazolones **4a** et **4b** dans un minimum d'éthanol, et en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial. Après achèvement de la réaction (contrôlée par CCM). Le résidu obtenu est filtré sous vide, lavé avec l'éthanol à froid et avec de l'eau, séché, et purifié pour obtenir les produits désirés **5a-5l** **Schéma 56**. Les propriétés physicochimiques et les données spectroscopiques sont présentées dans la partie expérimentale. Enfin, les composés bases de Schiff préparées ont toutes été obtenus sous la forme d'un seul **stéréoisomère** de configuration *E*, confirmant les résultats des travaux de la littérature et avec des rendements de **82-95%**.

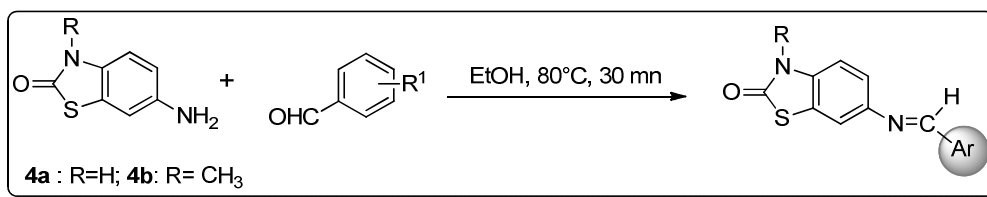


Schéma 56: Synthèse des ligands base de Schiff **5a-5l** par la méthode classique

L'utilisation des conditions expérimentales que nous avons ainsi déterminés, nous a permis de reproduire avec de bons rendements, toute une série de dérivés bases de Schiff benzothiazolinoniques qui se sont révélés, dans tous les cas identiques aux produits obtenus dans le cas de l'utilisation du chauffage classique.

Nous rapportons dans le tableau **3** ci-dessous les résultats de synthèse des 6-imino-2-(3H)-benzothiazolones par la méthode thermique conventionnelle.

Chapitre 3: Synthèse des bases de Schiff 6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones

Tableau 3: résultats de synthèse des 6-imino-2(3H)-benzothiazolones par la méthode thermique conventionnelle, les rendements (%).

Entrée	R	Ar	Temps	Rdt	Entrée	R	Ar	Temps	Rdt
5a	H		1h	75	5g	H		1h	72
5b	CH ₃		1h	69	5h	CH ₃		1h	83
5c	H		2h	90	5i	H		2h	65
5d	CH ₃		1h	81	5j	CH ₃		1h	75
5e	H		1h	66	5k	H		1h	64
5f	CH ₃		1h	73	5l	CH ₃		1h	75

La mise en évidence de la condensation entre les 6-amino-2(3H)-benzothiazolones (**4a-4b**) et les différents benzaldéhydes convenablement substitués, passe par l'absence d'éléments caractérisant ces deux types de matières premières. Pour les 6-amino-2(3H)-benzothiazolones, les données de l'analyse spectrométrique RMN du proton indiquent effectivement l'absence totale de déplacements chimiques entre 3 et 6 ppm. Ces valeurs correspondent aux déplacements chimiques des fonctions amine aromatiques (NH₂) correspondantes aux substrats 6-amino-2(3H)-benzothiazolone (**4a**) et à la 3-méthyl-6-amino-2(3H)-benzothiazolone (**4b**). D'autre part, on observe l'absence du pic caractéristique du proton aldéhydique à environ **9.00** ppm. L'absence de déplacements chimiques caractéristiques des fonctions amines nucléophiles aromatiques et du proton des aldéhydes aromatiques, confirment l'effectivité de la condensation et la formation des bases de Schiff.

La formation et la présence de la fonction imine (H-C=N-) pour les bases de Schiff est mise en évidence aussi en ¹H-RMN, par l'apparition d'un nouveau **singulet** qui intègre pour

un proton vers **8.50-8.90** ppm, et en spectrométrie **FT-IR** par l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption caractéristique de cette fonction vers $\nu 1660\text{ cm}^{-1}$ (**Figure 46**). Aussi, la disparition de la bande d'absorption à 3165 cm^{-1} relative à la fonction NH_2 terminale des 6-amino-2(3H)-benzothiazolones.

L'indentification du cycle benzothiazolinonique est caractérisée par la présence de deux bandes d'absorption caractéristiques d'une vibration d'élongation 1670 et 1654 cm^{-1} . De plus, les données de l'analyse élémentaire pour chaque produit synthétisé, sont en accord avec les valeurs théoriques calculées pour chacun des composés (**5a-5l**) synthétisés.

Nous avons ainsi pu accéder à divers dérivés substitués, différemment substitués, avec des substituants électro-donneurs et électro-attracteurs, les groupements pauvres ou riches en électrons. Dans la plupart des cas, des rendements acceptables sont obtenus (64-90%).

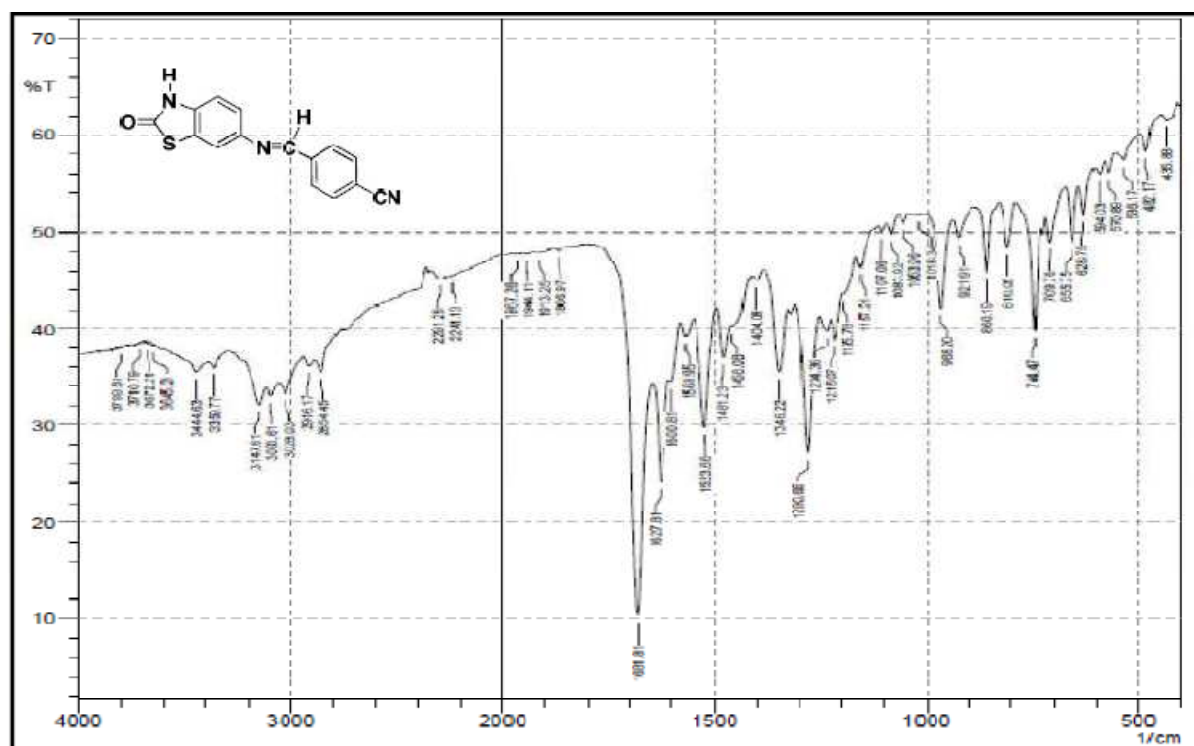


Figure 46: Spectre IR (KBr) de la base de Schiff 6-(4-cyanobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (**5c**)

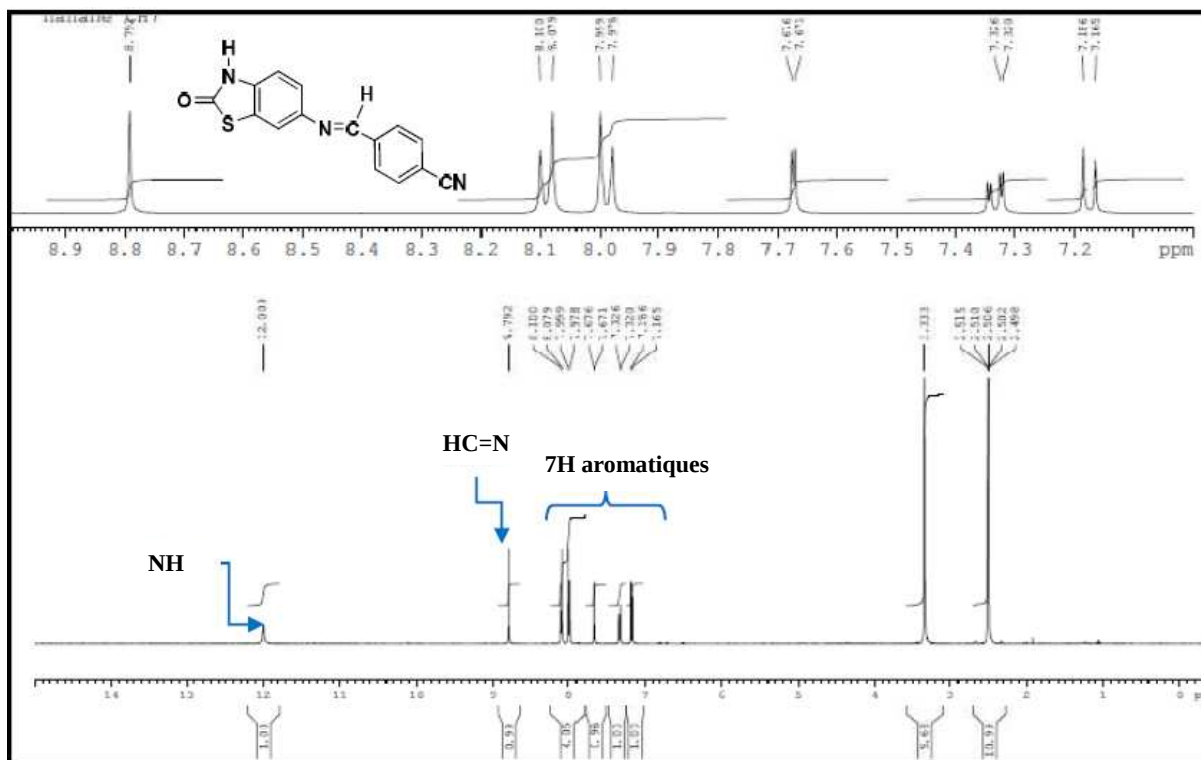


Figure 47: Spectre ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400MHz) de la base de Schiff 6-(4-cyanobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5c)

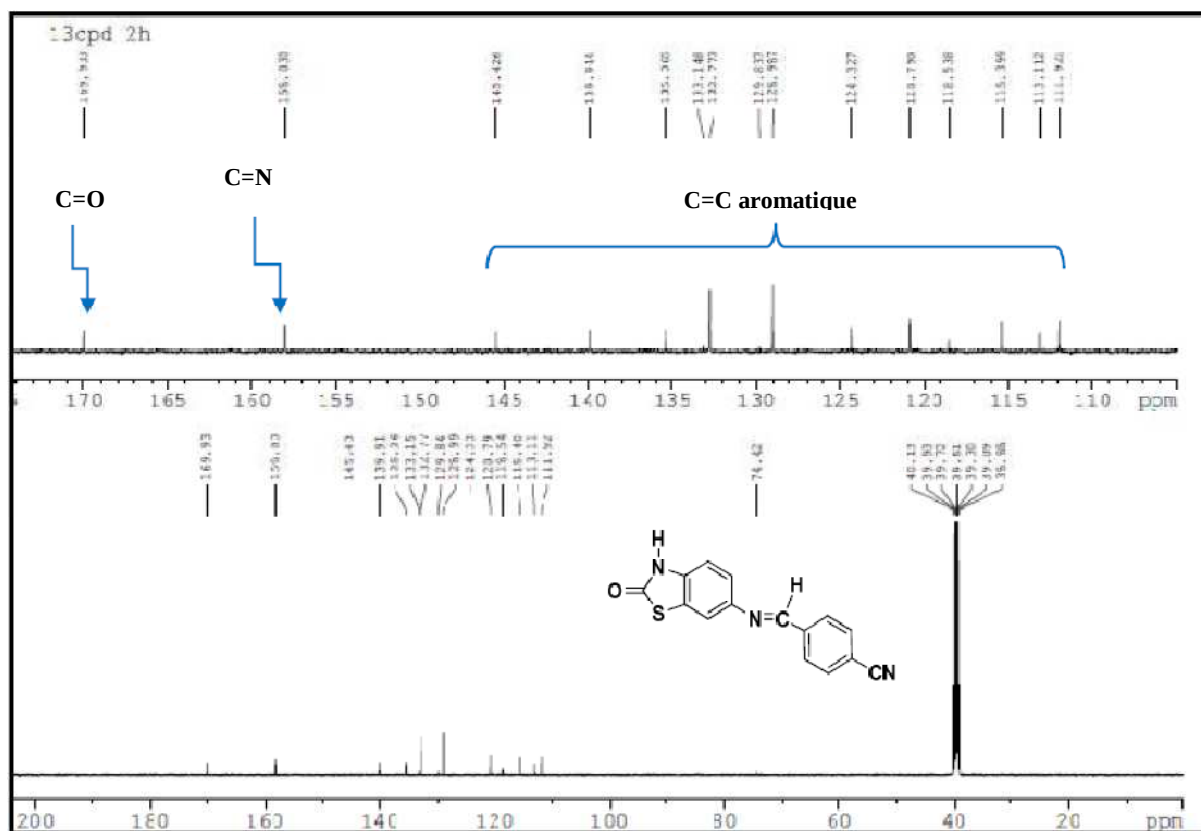


Figure 48: Spectre ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100MHz) de la base de schiff 6-(4-cyanobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5c).

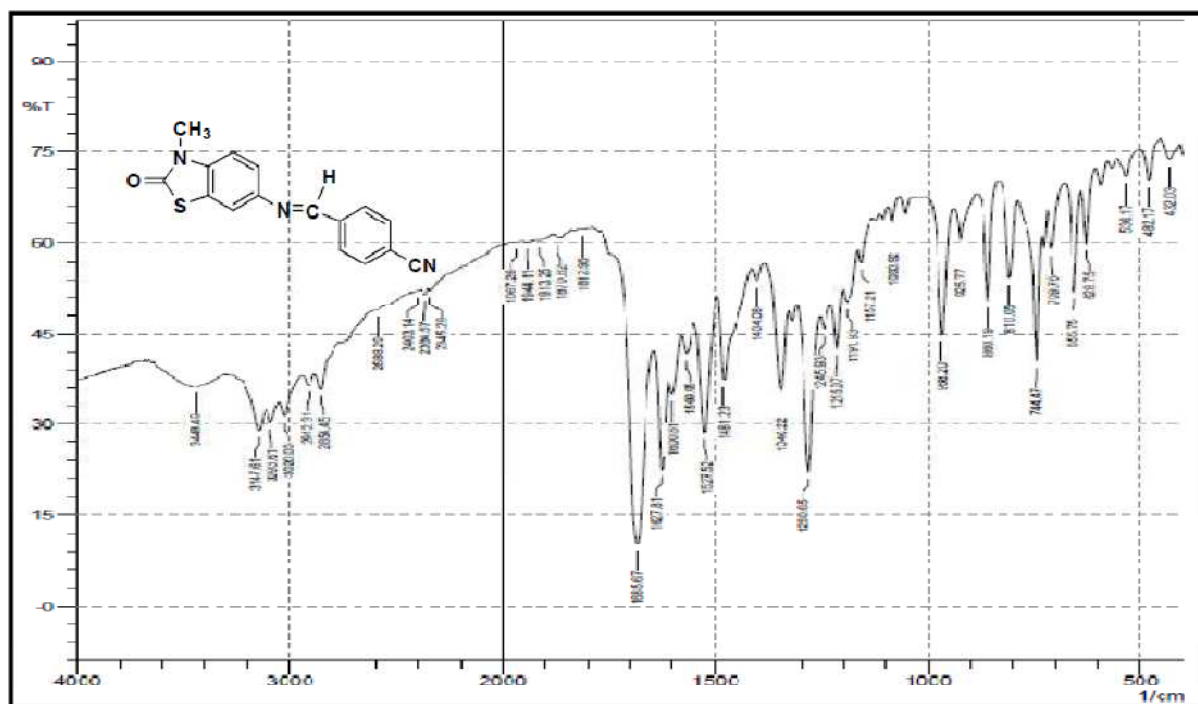


Figure 49: Spectre IR (KBr) de la base de Schiff 3-méthyl-6-(4-cyanobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (**5d**).

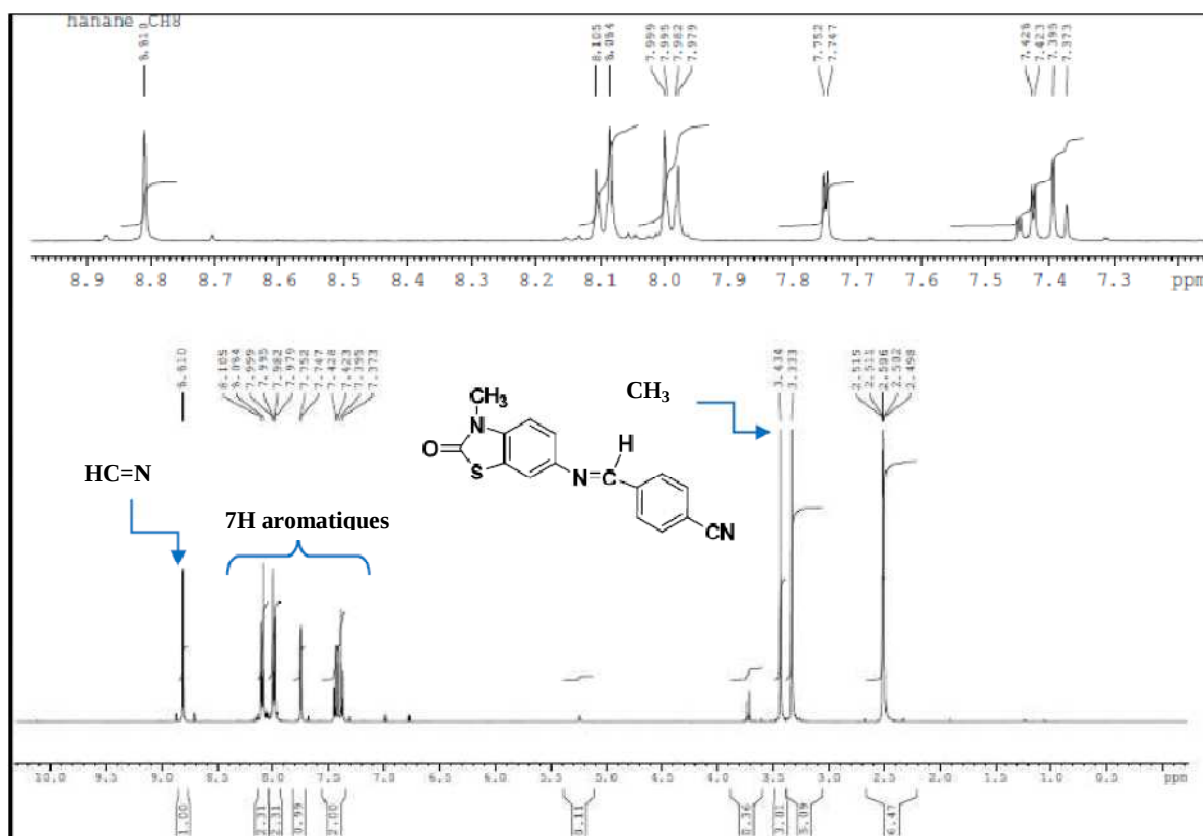


Figure 50: Spectre ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400MHz) de la base de Schiff 3-méthyl-6-(4-cyanobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (**5d**).

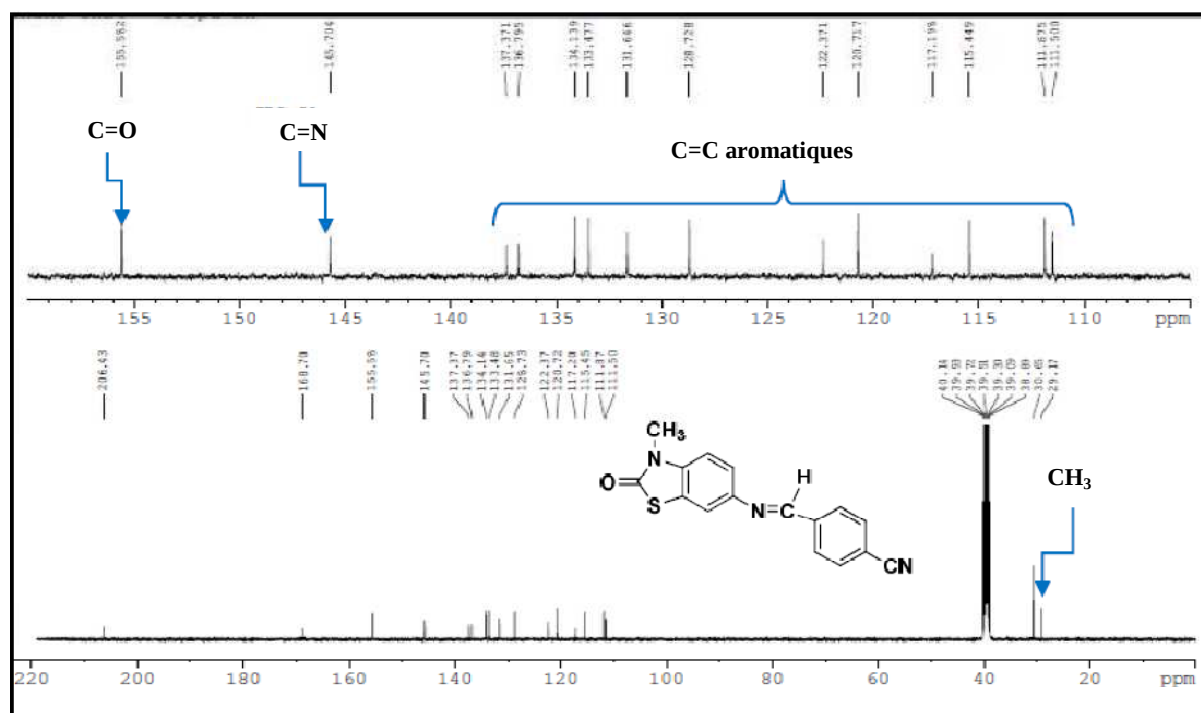


Figure 51: Spectre ^{13}C -RMN (DMSO- d_6 ; 100MHz) de la base de Schiff 3-méthyl-6-(4-cyanobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (**5d**).

3.3.1.1.b. Synthèse des 6-imino-2(3H)-benzothiazolones dérivés des nitro-benzaldéhydes

Comme une extension de nos études sur la stratégie de synthèse vers la préparation de composés hétérocycliques. La présente investigation révèle un aspect comparatif de la condensation de certains nitro aldéhydes aromatiques régioisomères avec les dérivés 6-aminobenzothiazolones sous irradiations micro-ondes et chauffage classique. Nous avons synthétisé une nouvelle classe d'analogues nitrosubstitués 6-(benzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones (**5m-5r**; **Tableau 4**), dans le but d'étudier le rôle éventuel de la position du groupe nitro sur le rendement et le temps nécessaire à l'achèvement de la réaction pour les composés base de Schiff nitrés désirées.

Comme indiqué précédemment, beaucoup de procédures mises en œuvre pour la réaction de condensation pour accéder aux dérivés base de Schiff nécessitent dans la plupart des cas un excès de réactifs, des temps de réaction relativement longs, ainsi que l'utilisation de catalyseurs coûteux, avec en plus, l'obligation d'utiliser des conditions de réaction drastiques.

Nous rapportons dans ce travail une approche rapide permettant d'obtenir des imines substituées avec d'excellents rendements, en utilisant une quantité catalytique de l'acide comme catalyseur sous irradiation micro-ondes ou sous chauffage classique (**Schéma 57**).

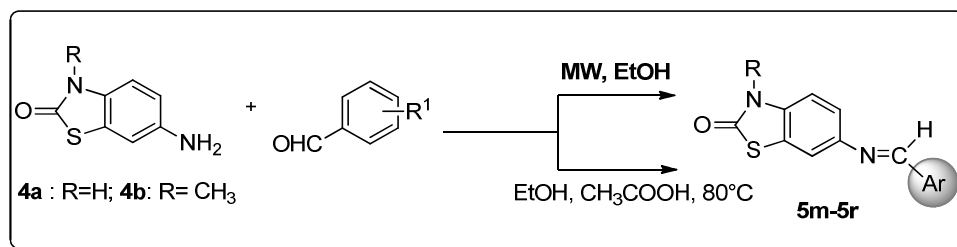
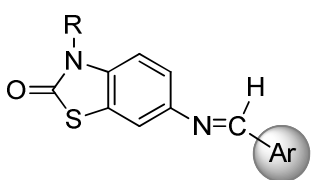
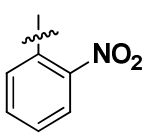
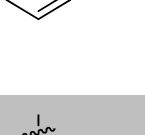
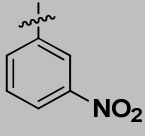
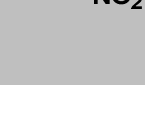
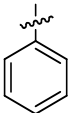


Schéma 57: Synthèse des composés **5m-5r** sous irradiations micro-ondes.

Dans ces conditions, de nouvelles bases de Schiff dérivées de 2(3H)-benzothiazolone et des benzaldéhydes nitro-substituées ont été préparées avec succès, par la réaction des 6-amino-2(3H)-benzothiazolones avec les benzaldéhydes (*o*, *m* et *p*) substitué. Dans les différents cas, les résultats obtenus montrent que les rendements sous micro-ondes sont plus élevés que ceux des conditions du chauffage classique. Toutes les synthèses des dérivés finaux ont été effectuées dans un temps de 1-2 heures, et avec des rendements allant de 67 à 91%, quand à l'utilisation du procédé classique, et en seulement 2-6 minutes et avec un rendement en produit de 83 à 93% dans le cas de l'utilisation des irradiations micro-ondes. Les données de rendement des composés base de Schiff de synthétisées sont regroupées dans le tableau 4.

Tableau 4: Comparaison des méthodes par irradiation micro-ondes (MW) et thermique conventionnelle (Conv.).

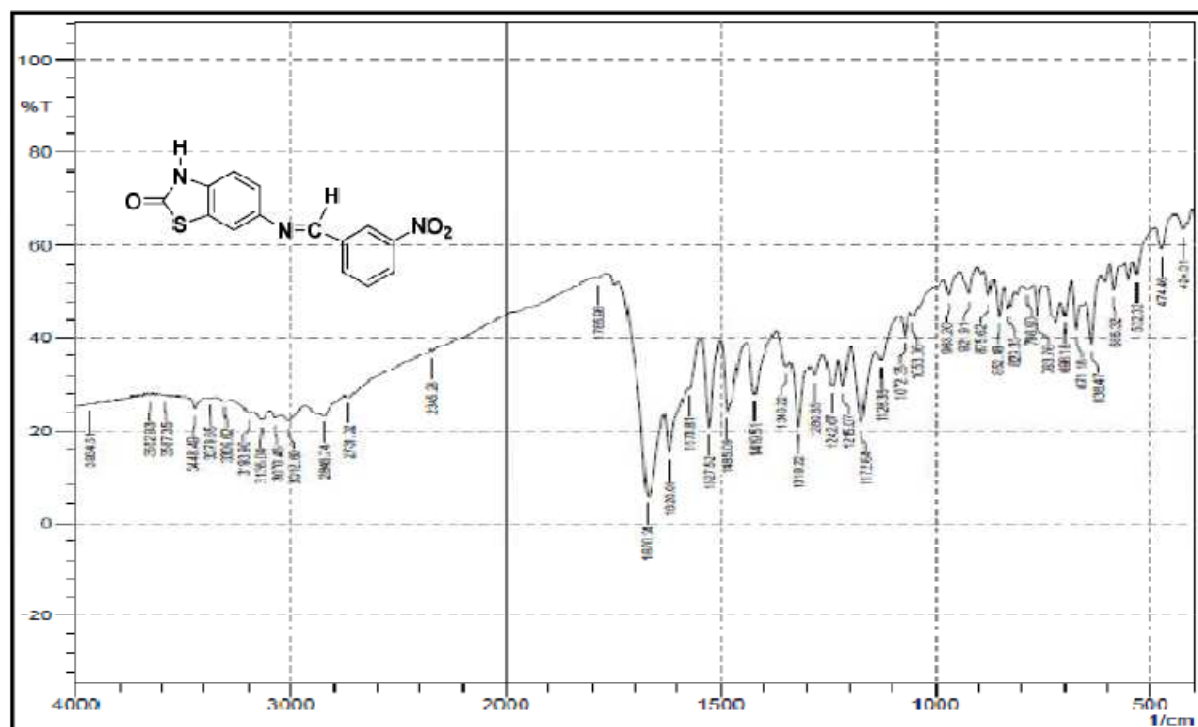
						
Entrée	R	Ar	Temps de réaction		Rendement	
			Conv.	MW	Conv.	MW
5m	H		1h	2 min	83	88
5n	CH ₃		1h	2 min	91	93
5o	H		2h	3 min	75	80
5p	CH ₃		1h	3 min	67	93

5q	H		1h	3 min	83	87
5r	CH ₃		2h	6 min	81	93

L'activation sous champ microonde apparaît donc comme un excellent outil pour la synthèse de ces composés.

L'infrarouge nous montre bien que la formation de la fonction imine est totale, car nous observons la bande caractéristique du groupement fonctionnel *imine* à 1610-1640 cm⁻¹. De plus, nous pouvons également attribuer les bandes caractéristiques des cycles aromatiques (1600 cm⁻¹), du groupement -CH₃ à 2920-3000 cm⁻¹, et 3200-3350 cm⁻¹ pour le -NH thiazolinonique.

Les spectres RMN ¹H des composés bases de Schiff (5m-5r), dans le (CD₃)₂SO, montrent clairement un singulet à 11.99-12.01 ppm correspondant au proton du groupement N-H pour les produits 5m, 5o et 5q, un singulet à 8,97 ppm dû au groupement (CH=N) et un multiplet se situe entre 7.75-6.95 ppm correspond aux phényles intégrants 7 protons, un singulet qui intègre pour 3 protons (CH₃) à 3.42-3.45 ppm pour les produits 5n, 5p et 5r.



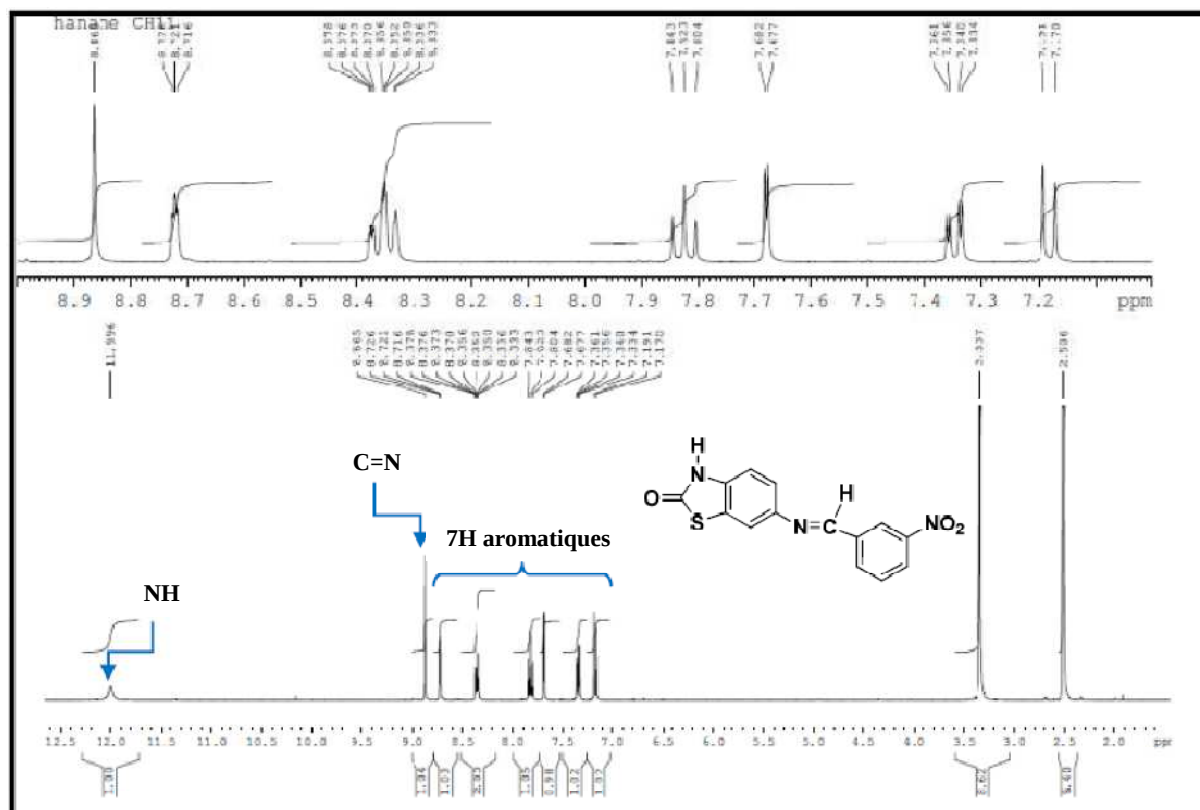


Figure 53: Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 400MHz) de la base de Schiff 6-(3-Nitrobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (**50**)

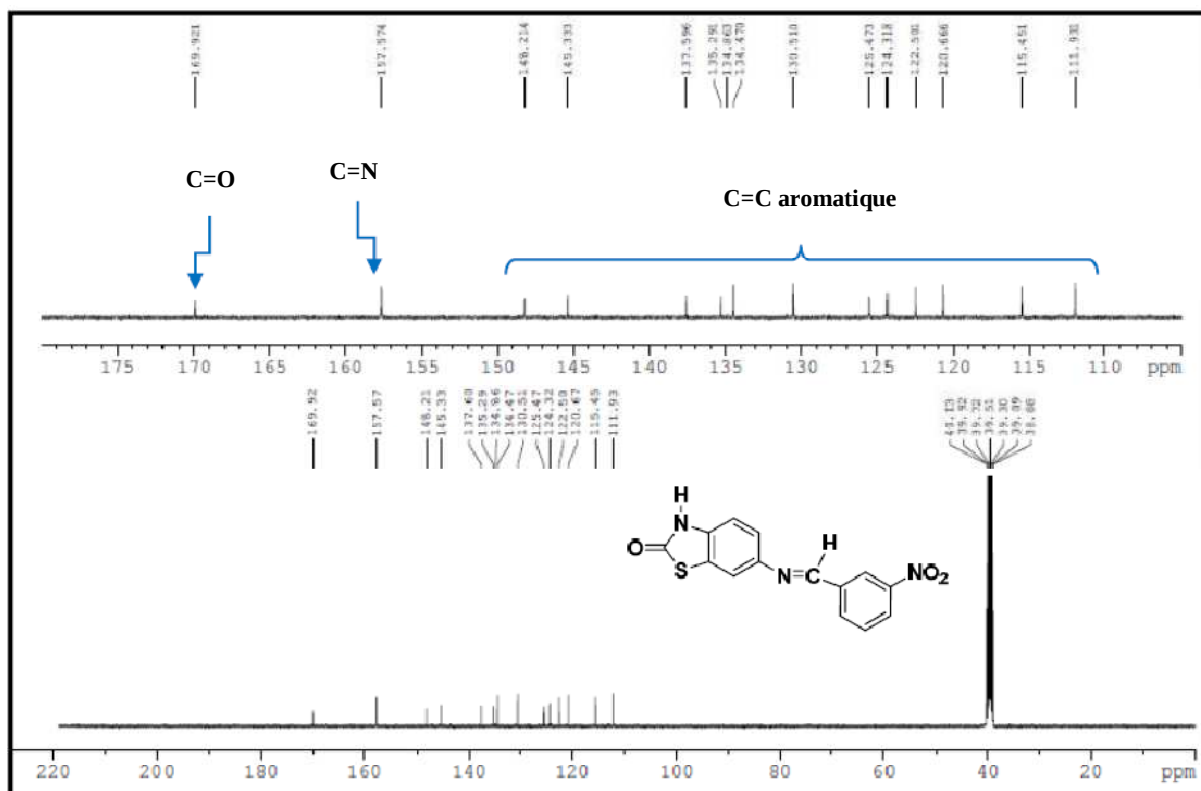


Figure 54: Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 ; 100MHz) de la base de Schiff 6-(3-Nitrobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (**50**).

Selon les résultats obtenus et présentés dans le tableau 4, il a été constaté que les dérivés ortho substitués par le groupe nitro (**Tableau 4**, entrée 5a et 5b), s'est avéré être plus réactif et offre de meilleurs rendements, en raison de la présence de la liaison hydrogène. Cet effet est plus prononcé, parce que cette position de substituants ortho nitro, a fait du groupe carbonyle plus électrophile en raison de la forte délocalisation du nuage électronique du carbone sp^2 .

Dans cette partie de notre travail, nous avons développé un protocole de synthèse simple et efficace pour la préparation de diverses bases de Schiff potentiellement pharmaceutiquement utiles. La méthode de synthèse assistée par micro-ondes a été comparée à la méthode de chauffage conventionnelle. Cette étude comparative a montré que la technique du four à micro-ondes est une excellente méthode, qui peut être utilisée pour préparer les composés hétérocycliques de type bases de Schiff et avec de bons rendements, avec un temps de réaction court, respectueuse pour l'environnement et produits isolés très purs. Ainsi, ce travail ouvre de nouvelles perspectives et sera très utile pour plus d'étude sur la relation *structure-activité* des dérivés à base de benzothiazolone biologiquement actifs.

3.3.1.1.c. Synthèse des bases de Schiff dérivées des 2-hydroxy-benzaldéhydes sous chauffage classique et irradiations ultrasons

Ces dernières années, l'intérêt des effets préventifs des agents antioxydants, en ce qui concerne leurs propriétés pharmacologiques a considérablement augmenté. Les composés phénoliques antioxydants sont un des plus importants agents antioxydant, qui peuvent inhiber le stress oxydatif dans le système biologique et éviter tout dommage oxydatif des structures biologiques [219,220]. Ils sont aussi connus pour leurs propriétés antibactériennes contre des souches bactériennes, à savoir *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* [221].

Nous avons par la suite envisagé la condensation entre les 6-amino-2(3H)-benzothiazolones et toute une série d'aldéhydes salicyliques convenablement substituées, en vue de préparer des composés 6-imino-2(3H)-benzothiazolones et ce, en utilisant la technique des irradiations ultrason, ainsi que la méthode conventionnelle (**Schéma 58**). Les réactions sous irradiations ultrason ont été réalisées en absence de catalyseurs et à une température ambiante.

[219] M. Antolovich, P. D. Prenzler, E. Patsalides, S. McDonald and K. Robards, *Analyst*, **2002**, 127, 183.

[220] G. Bartosz, *Comments on Toxicology*, **2003**, 9, 5.

[221] Z.H. Chohan and S. Mushtaq, *Pakistan J. Pharm. Sci.* **2000**, 13, 21.

Chapitre 3: Synthèse des bases de Schiff 6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones

Les nouveaux composés cibles **6a-6n** ont été obtenus avec des rendements allant de 67% à 87%, quand ils sont synthétisés par un procédé classique dans de l'éthanol au reflux en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique. La réaction a été achevée dans 3-8 minutes et avec des rendements de (91-98%) quant à l'utilisation des irradiations ultrasons pour la synthèse de ces composés souhaités dans des conditions sans catalyseur, par condensation de l'aldéhyde salicylique approprié avec les substrats 6-aminobenzothiazolones **4a** et **4b** correspondants, comme cela est illustré dans le tableau 5 (Schéma 58).

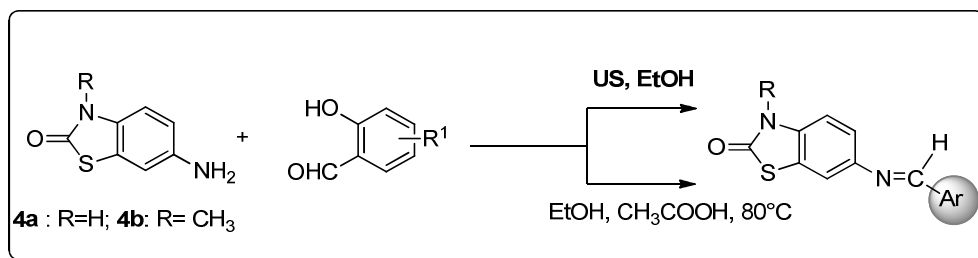
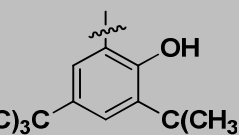
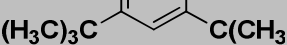
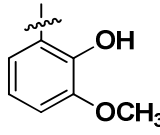
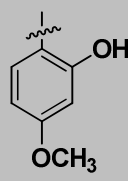
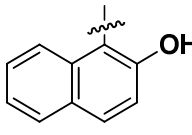


Schéma 58: Synthèse des ligands **6a-6n** sous irradiations ultrasonores.

Tableau 5: Comparaison des rendements et du temps entre la méthode sous irradiations ultrasoniques (US) et thermique conventionnelle (Conv.).

Composé	R	Ar	Temps de réaction		Rendement	
			Conv.	US	Conv.	US
6a	H		1h	8 min	87	97
6b	CH ₃		1.5h	6 min	74	95
6c	H		2h	3 min	70	96
6d	CH ₃		1h	4min	81	98
6e	H		1h	3min	78	95
6f	CH ₃		1h	4 min	80	96

Chapitre 3: Synthèse des bases de Schiff 6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones

6g	H		2h	5min	65	85
6h	CH ₃		1h	3min	76	87
6i	H		1h	5 min	68	93
6j	CH ₃		1h	8 min	86	94
6k	H		2h	5 min	67	89
6l	CH ₃		1h	7min	81	91
6m	H		1h	8min	70	89
6n	CH ₃		1.5h	7min	78	91

Les plus importantes fonctions, communes, pour les 6-amino-2(3H)-benzothiazolones et leurs bases de Schiff correspondantes, sont O-H, N-H et C=O. Le spectre infrarouge dans le KBr pour les bases de Schiff dérivées de 6-amino-2-benzothiazolones présente une bande d'absorption intense à 1617 cm^{-1} attribuée à la vibration de valence du groupement C=N, une bande d'intensité moyenne à 3450 cm^{-1} est attribuée a la vibration de valence du groupement O-H phénolique associe par des liaisons hydrogène [222]. On relève aussi à 3250 cm^{-1} une bande caractéristique à la vibration N-H (**Figure 55**). L'apparition de ces bandes à des nombre d'ondes plus basses suggère la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire de type O-H $\cdots$ N (**Figure 54**) entre l'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle et l'atome de l'azote-imine [223].

L'analyse des spectres RMN ^1H des produits **6a-6n** montre la présence d'un nouveau signal sous forme d'un singulet qui intègre pour un proton du groupement **OH** en position 2 de la partie aldéhydique vers 11.90-13.55 ppm (**Figure 56**). Le proton de la fonction azométhine (-HC=N) apparait vers 8.50-8.90 ppm.

[222] C. Sousa, C. Freire et B.de Castro, Molecules. 2003, 8, 894-900.

[223] Bullock and H.A. Tajmir-Riahi, J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1978, 36.

Chapitre 3: Synthèse des bases de Schiff 6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones

L'analyse des spectres de RMN ^1H des produits **6a-6n** montre aussi la présence d'une seule famille de protons aromatiques entre 6.90-7.90 ppm (**Figures 56 et 58**). Pour les composés **6b**, **6d**, **6f**, **6h**, **6j**, **6l**, et **6n**, leurs spectres RMN présentent un signal sous forme d'un singulet qui intègre pour trois protons du groupement CH_3 entre 3.40-3.45 ppm.

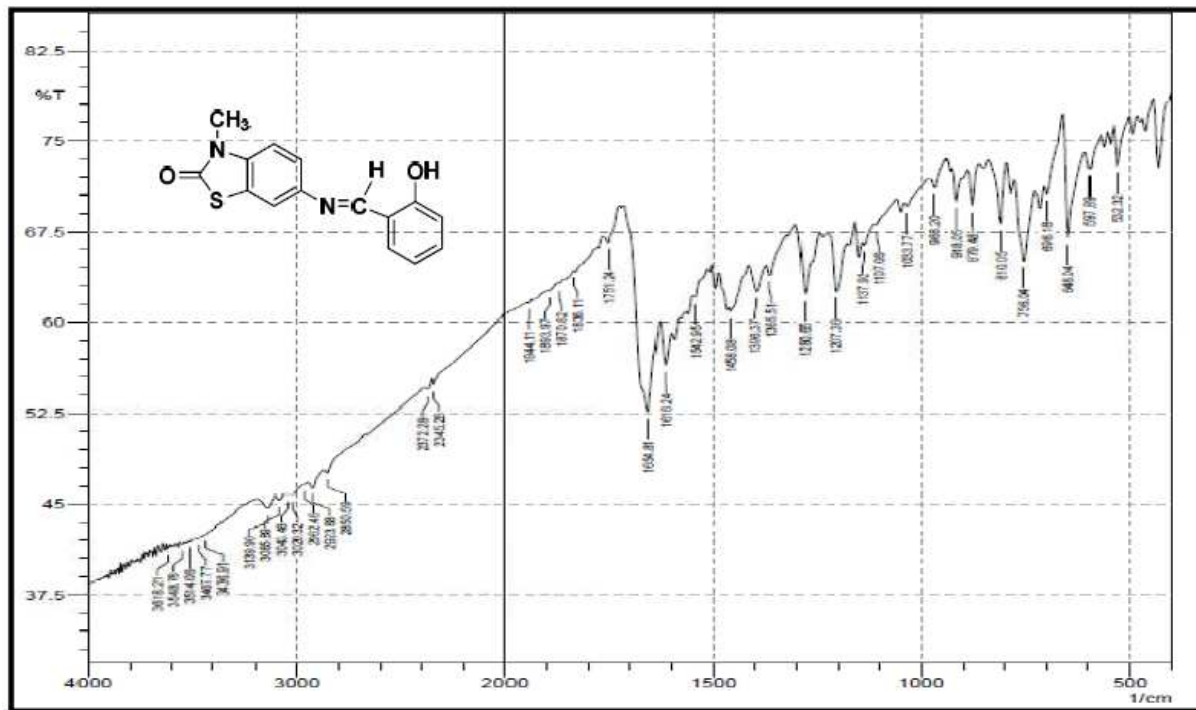


Figure 55: Spectre IR(KBr) de la base de Schiff 3-méthyl-6-(2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (**6b**)

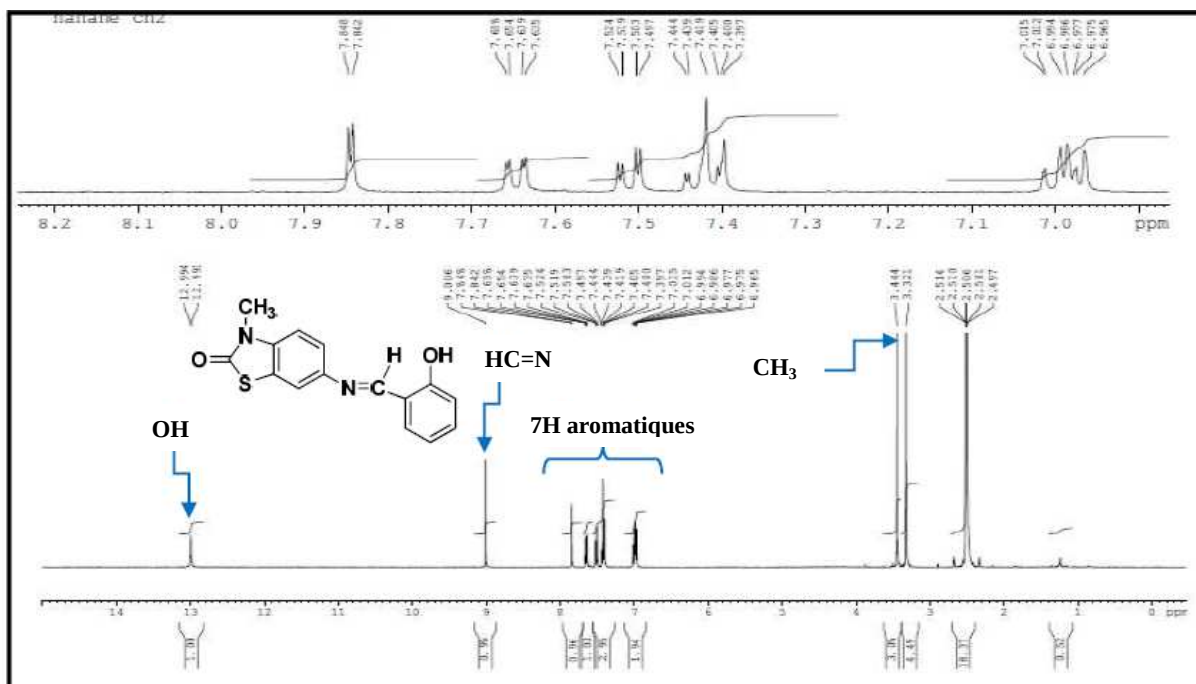


Figure 56: Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 400MHz) de la base de Schiff 3-méthyl-6-(2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (**6b**)

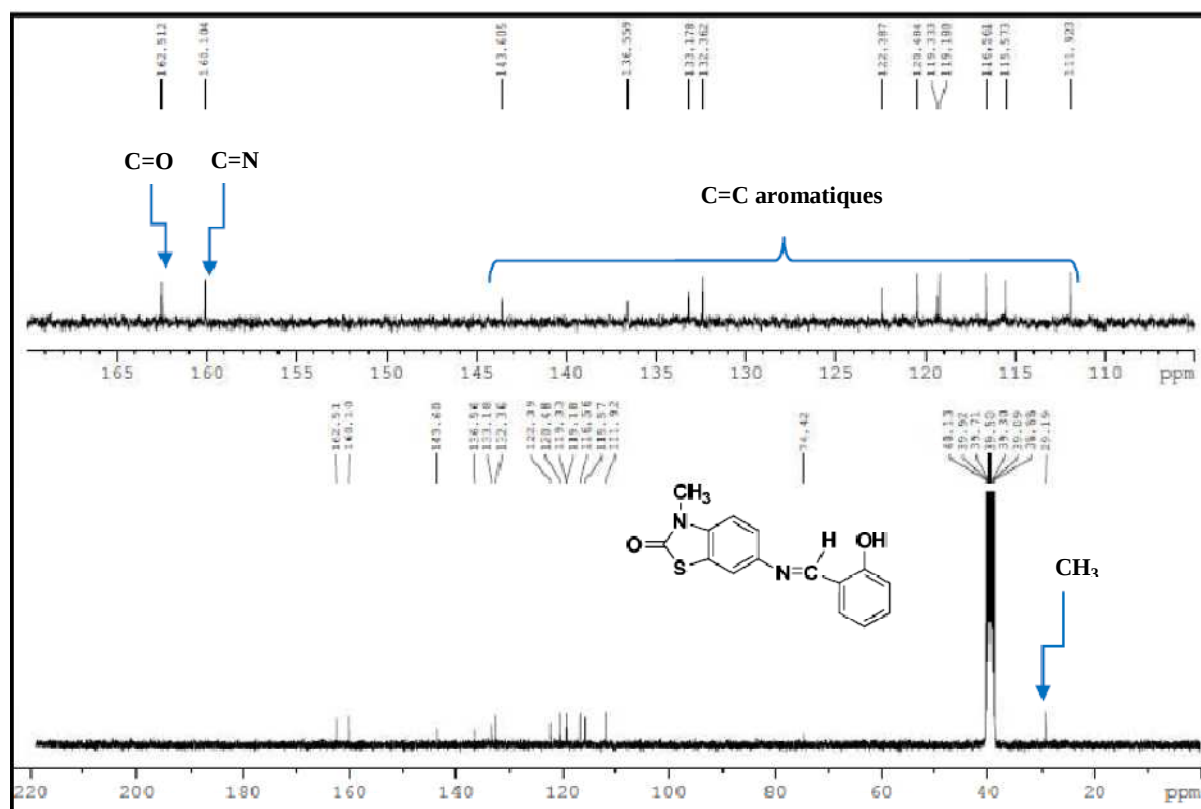


Figure 57: Spectre RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$; 100MHz) de la base de Schiff 3-méthyl-6-(2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (**6b**).

3.3.1.1.d. Synthèse des bases de Schiff dérivés 2(3H)-benzothiazolone en milieu aqueux

Les procédés de synthèse organique utilisent des solvants organiques comme le benzène et les hydrocarbures chlorés, qui ont créé des ravages pour l'environnement en raison de leur nature toxique et volatile [224]. Pour réduire de telles catastrophes il est nécessaire d'utiliser un milieu réactionnel plus sûr comme l'eau. L'utilisation de l'eau en tant que solvant est sans doute la meilleure alternative puisqu'il n'y a généralement pas de conditions de réaction sévères et pas besoin d'un séchage vigoureux des solvants [225].

Nous rapportons nos résultats pour la préparation de bases de Schiff en milieu aqueux sous l'aspect de procédés respectueux de l'environnement avec des rendements élevés, qui sont supérieurs aux procédés classiques. Notre nouvelle méthode présente l'avantage de ne nécessiter ni catalyseurs acides ni solvants aromatiques pour la séparation de l'eau azéotropique. Le produit peut être isolé simplement par filtration, et il est intéressant de mentionner que les réactions de condensation se produisent très efficacement en présence d'eau.

[224] M. Poliakoff, J.M. Fitzpatrick, T.R. Farren and P.T. Anastas, *Science*, **2002**, 297, 807-810.

[225] D. Dallinger, C.O. Kappe, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2563-2591.

Chapitre 3: Synthèse des bases de Schiff 6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones

En utilisant cette méthodologie, ces réactions ont été achevées en des temps de réaction plus courts (3-10 min) avec d'excellents rendements (79 à 94%). Il est intéressant de mentionner que la méthode de la voie verte nécessite des procédures de traitement simples, c'est-à-dire une simple filtration pour isoler les produits car ils sont insolubles dans l'eau et les produits souhaités ont été obtenus avec des rendements satisfaisants sans autre purification. En considérant le temps de réaction avec de l'eau comme solvant et le rendement en produits, qui seront présenté ci-dessous dans le tableau **6**.

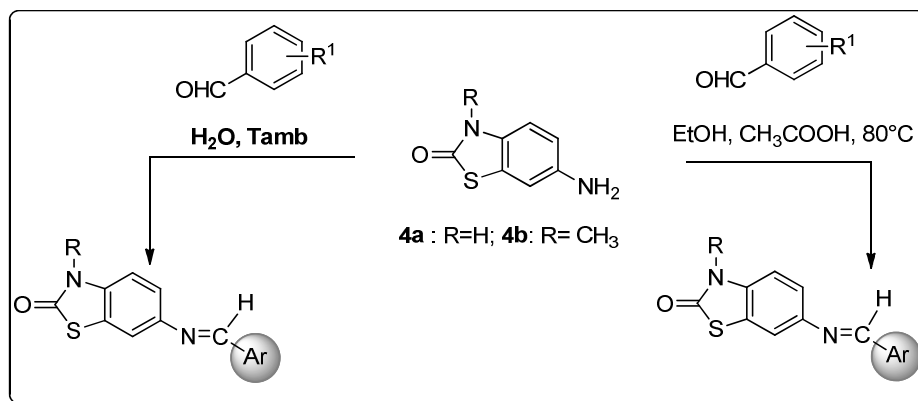
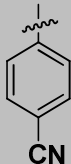
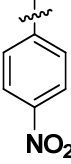
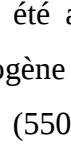
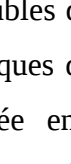


Schéma 59: Synthèse des bases de Schiff **6a-6c**, **6g**, **6h**, **5c**, **5d**, **5q** et **5r** dans l'eau comme solvant.

Tableau 6: Rendements et temps de la synthèse des bases de Schiff par la méthode conventionnelle et dans l'eau comme solvant

Entrée	R	Ar	Temps de la réaction		Rendement	
			Conv.	Eau	Conv.	Eau
6a	H		1h	10 min	87	89
6b	CH ₃		1.5h	9 min	74	93
6c	H		2h	8 min	70	86
6d	CH ₃		1h	7 min	81	90
6g	H		2h	10 min	65	79
6h	CH ₃		1h	8 min	76	85

Chapitre 3: Synthèse des bases de Schiff 6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones

5c	H		2h	7 min	90	94
5d	CH ₃		1h	6 min	81	87
5q	H		1h	4 min	83	92
5r	CH ₃		2h	3 min	81	87

Cette accélération a été attribuée à de nombreux facteurs, dont l'effet hydrophobe [226,227], la liaison hydrogène renforcée à l'état de transition [228] et la forte densité d'énergie cohésive de l'eau (550.2 cal.ml⁻¹ à 25°C) [229]. Comme indiqué ci-dessus, non seulement l'utilisation de l'eau comme solvant permet des réactions rapides, mais aussi les produits sont souvent insolubles dans l'eau, ce qui facilite leur isolement. Ce procédé permet une synthèse rapide de banques de composés. L'utilité des réactions de base de Schiff a été considérablement augmentée en les conduisant dans l'eau. Ils peuvent présenter des accélérations de vitesse comparativement à celles des solvants organiques, et l'insolubilité des produits dans l'eau rend l'isolement trivial. Les produits de réaction bruts présentent une pureté suffisante pour une investigation biologique initiale.

Tous ces avantages font de cette méthodologie une plate-forme alternative à la méthode conventionnelle et la rendent également significative sous l'égide de processus éco-compatible plus sûrs.

[226] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159-164.

[227] S. Otto and J.B.F.N. Engberts, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2809-2820.

[228] J.Chandrasekhar, S. Shariffskul and W.L. Jorgensen, *J. Phys. Chem. B.* **2002**, 106, 8078-8085.

[229] A. Lubineau and J. Auge, *Top. Curr. Chem.* **1999**, 206, 2-39.

Chapitre 4

Approche théorique

4. APPROCHE THEORIQUE

4.1. Introduction

Les bases de Schiff de salicylaldéhyde ont suscité de l'intérêt depuis longtemps, à cause des phénomènes photochromiques et thermochromiques qui accompagnent le transfert du proton intramoléculaire (TP) dans ces molécules [1,2]. La surface d'énergie potentielle, qui comprend le *phénol-imine* (forme OH) et *céto-énamine* (forme NH), détermine la probabilité de transfert du proton intramoléculaire. Le développement des systèmes chromiques en contrôlant les énergies relatives des tautomères en diverses phases constituent un domaine de recherche actif [3,4,5].

La structure moléculaire de la forme OH de ces bases de Schiff peut être décrite comme une résonance hybride d'une forme *phénol-imine* canonique (covalente) et d'une forme *quinone-énaminée* protonée (ionique). En conséquence de cette résonance, la liaison hydrogène intramoléculaire (HB) entre les groupes phénol et imine est stabilisée par délocalisation d'électrons sur un cycle à quasi six chaînons ponté par protons. Cette liaison hydrogène stabilisée est appelée liaison hydrogène à résonance assistée (RAHB) [6]

Nous nous sommes attachés à la modélisation des composés bases de Schiff dérivés de 3,5-di-tert-butylsalicylaldéhyde et de 2(3*H*)-benzothiazolone présentant deux formes tautomères possibles, les formes phénol-imine et céto-amine (**Figure 58**). Pour cela, nous avons fait appel la théorie de l'état de transition, appelée aussi la théorie du complexe active, et la Théorie de la

-
- [1] (a) M. D. Cohen and G. M. J. Schmidt, *J. Phys. Chem.* **1962**, 66, 2442; (b) E. Hadjoudis, M. Vittorakis, and I. Moustakali-Mavridis, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 1345.
- [2] (a) E. Hadjoudis, *Mol. Eng.* **1995**, 5, 301; (b) E. Hadjoudis and I. M. Mavridis, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 579; (c) V. I. Minkin, A. V. Tsukanov, A. D. Dubonosov, and V. A. Bren, *J. Mol. Struct.* **2011**, 998, 179.
- [3] C. V. Yelamaggad, A. S. Achalkumar, D. S. S. Rao, and S. K. Prasad, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 3168.
- [4] P. Chen, R. Lu, P. Xue, T. Xu, G. Chen, and Y. Zhao, *Langmuir*, **2009**, 25, 8395.
- [5] (a) F. Robert, A. D. Naik, B. Tinant, R. Robiette, and Y. Garcia, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 4327.; (b) F. Robert, A. D. Naik, F. Hidara, B. Tinant, R. Robiette, J. Wouters, and Y. Garcia, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 621.
- [6] (a) A. Martyniak, I. Majerz, and A. Filarowski, *RSC Advances*, **2012**, 2, 8135; (b) A. Filarowski, A. Koll, L. Sobczyk, *Curr. Org. Chem.*, **2009**, 13, 172; (c) A. Filarowski, A. Kochel, M. Kulba, and F. S. Kamounah, *J. Phys. Org. Chem.*, **2008**, 21, 939.

Chapitre 4: Approche théorique

Fonctionnelle de la Densité (DFT, Density Functional Theory), qui constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté (*hardness*), la mollesse (*softness*), l'électrophile,...etc, et qui est fondée sur le principe variationnel [7].

Dans ce chapitre, on se propose d'étudier la géométrie, la tautomérie, et l'effet du solvant de deux bases de Schiff pour lesquelles les données expérimentales sont disponibles.

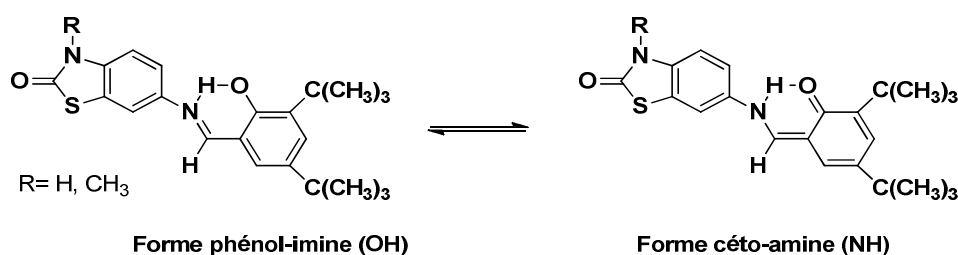


Figure 58: La tautomérie céto-phénolique des composés **6g** et **6h**.

4.2. Méthodes de calculs et choix de la base d'orbitales atomiques

L'ensemble des calculs est réalisé avec le logiciel Gauss-09 en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP et la base 6-31G (d,p) [8,9] et le programme de visualisation moléculaire Gauss-View [10]. Les calculs de fréquence vibrationnelle sont réalisés systématiquement pour chaque

[7] S. Špirtović-Halilović, M. Salihović, H. Džudžević-Čančar, S. Trifunović, S., Roca, Dž. Softić and D. Završnik, *J. Serb. Chem. Soc.*, **2014**, 79, 435–443.

[8] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648.

[9] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, **2009**, Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford CT.

[10] R. Dennington, T. Keith and J. Millam, **2009**, Gauss View Version 5, Semichem Inc., Shawnee Mission KS.

géométrie atteinte lors d'une optimisation de cette géométrie afin de caractériser la nature du point stationnaire.

Les énergies libres de Gibbs sont calculées avec Gaussian 09 en appliquant les équations données dans les manuels standards de thermodynamique statistique [11].

4.3. Résultats et discussion

4.3.1. Géométrie optimisée

Comme mentionné ci-dessus, tous les calculs ont été effectués en appliquant la méthode DFT en B3LYP et la base 6-31G (d, p). Les résultats sont discutés pour les composés **6g** et **6h** comme une étude de cas. La structure optimisée de **6g** et **6h** ainsi que la numérotation des atomes est représenté dans la figure **59**. La figure montre les molécules dans le modèle de boule et bâton.

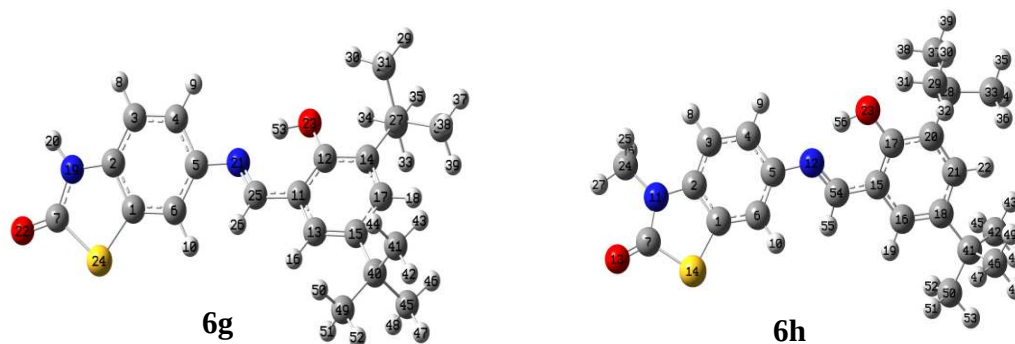


Figure 59: Les structures optimisées des ligands base de Schiff **6g** et **6h** à B3LYP/6-31G (d, p).

4.3.2. Tautomérie phénol-imine/céto-amine

Comme cela est représenté dans la figure **58**, les deux formes tautomères peuvent exister pour les molécules de titre, les formes phénol-imine (OH) et céto-amine (NH); la première avec une double liaison C=N et le second avec une double liaison C=O exocyclique. Le mécanisme de tautomérisation des composés du titre a été théoriquement étudié.

Les tautomères céto et phénol peuvent être convertis les uns aux autres par l'intermédiaire d'une réaction de transfert intramoléculaire de proton. En raison de la migration d'un atome d'hydrogène d'un atome O₂₃ à l'atome N₂₁ (**6g**) et de l'atome O₂₃ à l'atome N₁₂ (**6h**), certains

[11] D.A. McQuarrie, J.D. Simon, *Physical Chemistry: a Molecular Approach*, University Science Book, Sausalito, 1997.

Chapitre 4: Approche théorique

changements sont observés dans la structure. La distance entre les atomes N₂₁ et H₅₃ et entre N₁₂ et H₅₆ diminue sur le transfert de proton *phénol-imine* → *ET* → *céto-amine*. On peut en conclure que la liaison O-H est rompue, et une liaison N-H est formée pendant le processus de transfert de proton intramoléculaire dans les composés (**Tableau 7**).

Tableau 7: Les liaisons des tautomères phénol-imine, cétone-amine et de *ET* des composés **6h** et **6g** optimisés en phase gazeuse

Paramètres	B3LYP/6-31G(d,p)		
	<i>phénol-imine</i>	<i>ET</i>	<i>céto-amine</i>
Longueurs de liaison (Å)			
Composé 6h			
C ₁₂ -O ₂₃	1.429	1.299	1.256
O ₂₃ -H ₅₃	1.010	1.295	-
N ₂₁ -H ₅₃	-	1.187	1.001
Composé 6g			
C ₁₇ -O ₂₃	1.344	1.297	1.271
O ₂₃ -H ₅₆	1.001	1.294	-
N ₁₂ -H ₅₆	-	1.188	1.051

4.3.3. Calcul de l'énergie de stabilité des ligands

Nous avons procédé au calcul de l'énergie de stabilité de la base de Schiff substituée et non substituée en position 3 en phase gazeuse et en présence d'éthanol en utilisant l'approximation: la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT). Les principales données énergétiques de modèle étudié sont reportées dans le tableau **8**.

D'un point de vue structurel, tous les résultats indiquent que l'état de transition ressemble plus à la céto-amine que le tautomère phénol-imine, avec le proton transféré plus proche de celle observée pour la forme cétonique que pour la forme phénolique. Le profil énergétique du procédé de transfert unique du proton (la tautomérisation phénol-imine/céto-amine) est représenté sur les

Chapitre 4: Approche théorique

figures **60** et **61**, respectivement. L'énergie de tautométrie, comme représentée sur la figure **60** et la figure **61**, est le calcul des différences d'énergie entre les tautomères et l'état de transition. Les différences d'énergie entre les deux tautomères ont été calculées comme ($\Delta E_{\text{PCM}} = -2.52$ kcal/mol et $\Delta E_{\text{Gaz}} = -4.09$ kcal/mol) pour le composé **6g** et ($\Delta E_{\text{PCM}} = -2.61$ kcal/mol et $\Delta E_{\text{Gaz}} = -4.04$ kcal/mol) pour **6h**. En conséquence, cette réaction est beaucoup plus facile que le transfert de protons vers l'avant. On peut dire que la forme phénolique est plus stable que la forme cétonique tant dans la phase gazeuse et en présence de l'éthanol. Les énergies relatives des états de transition *ET* par rapport au tautomère *phénol-imine* ont été obtenues comme 5.16, 4.01 kcal/mol pour **6g** et 5.10, 4.11 kcal/mol pour **6h** en phase gazeuse et dans l'éthanol, respectivement. Ces valeurs montrent qu'une énergie considérable est nécessaire pour qu'un transfert de protons vers l'avant se produise. Cependant, il existe une différence dans la réaction inverse. La réaction inverse a une barrière d'énergie très faible avec des valeurs de 1.06, 1.49 kcal/mol pour **6g** et 1.06, 1.50 kcal/mol pour **6h**, dans la phase gazeuse et en présence de l'éthanol, respectivement. Les enthalpies et les énergies libres standards échangées pour le transfert de proton unique sont également répertoriées dans le tableau **8**.

Tableau 8: Les énergies des tautomères phénol-imine et cétone-amine en a.u, les énergies relatives, les énergies d'activation et les paramètres thermodynamiques (ΔH , ΔG) en kcal.mol⁻¹ et ΔS en kcal.mol⁻¹.K⁻¹

Comp.	Méthode	Phénol-imine	céto-amine	ΔE	E_a (f)	E_a (r)	$\Delta H_{353}(r)$	$\Delta G_{353}(r)$	$\Delta S_{353}(r)$
6g	B3LYP	-1512.23140486	-1512.22487572	-4.09	5.16	1.06			
	PCM	-1512.24267211	-1512.23865298	-2.52	4.01	1.49	-0.77	-3.09	0.0065
6h	B3LYP	-1551.54637310	-1551.53993172	-4.04	5.10	1.06			
	PCM	-1551.55604395	-1551.55188316	-2.61	4.11	1.50	-0.70	-2.41	0.0048

Remarque: ΔE = phénol-imine – céto-amine, E_a (f) = énergie d'activation en avant, E_a (r) = énergie d'activation reverse

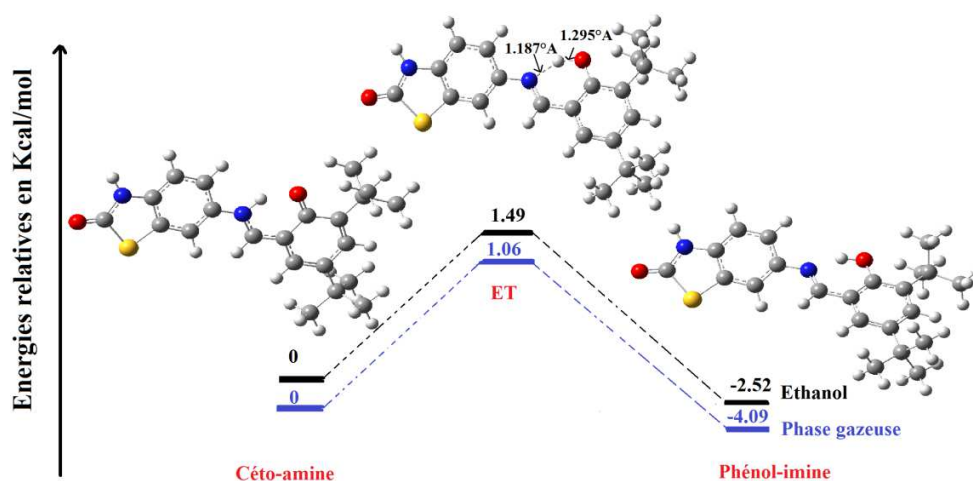


Figure 60: Le profil énergétique relative de tautomérie phénol-imine et cétone-amine en phase gazeuse et dans l'éthanol du composé **6g**.

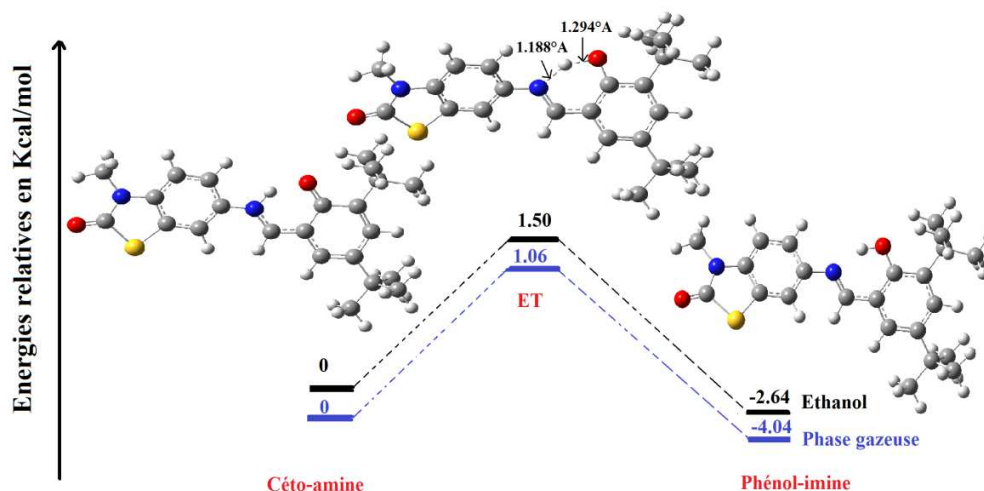


Figure 61: Le profil énergétique relative de tautomérie phénol-imine et cétone-amine en phase gazeuse et dans l'éthanol du composé **6h**.

4.3.4. Spectroscopie IR

Dans cette section, les fréquences vibratoires harmoniques des composés **6g** et **6h** étudiés ont été calculées en utilisant la méthode DFT (B3LYP/6-31G (d, p)). Les affectations des bandes sélectionnées d'une importance considérable qui fournissent une indication significative sur la formation du dérivé de base de Schiff. Les affectations de bande vibratoires ont été faites en utilisant le programme Gauss-View de visualisation moléculaire. Pour faciliter l'attribution des

Chapitre 4: Approche théorique

pics observés, nous avons analysé et comparé les fréquences de vibration des résultats du calcul avec celles expérimentales. Les fréquences IR importantes des ligands (**6g**, **6h**) sont énumérées dans le tableau **9**, ainsi que leurs affectations proposées. Comme on peut le voir d'après ces résultats, il existe un accord acceptable entre les fréquences de vibration expérimentales et théoriques.

Les spectres FT-IR de ligands base de Schiff de la benzothiazolone (**6g**, **6h**) présentent des bandes d'intensité moyenne à 3099 cm^{-1} pour le composé **6g** et à 3085 cm^{-1} pour le composé **6h** expérimentalement et ont été calculées à 3112 , 3092 cm^{-1} pour le composé **6g** et à 3116 , 3056 cm^{-1} pour le composé **6h**, respectivement à des vibrations asymétriques et symétriques l'étirement des groupes C-H aromatiques. En outre, le groupe C-H imine mode de composés **6g** et **6h**, l'étirage a été observée à 2934 et 2958 cm^{-1} , alors que cette bande est apparu à 3054 et 2943 cm^{-1} dans les spectres théoriques, respectivement. L'absence de bande d'absorption à $1700\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ affecté au groupe (CH=O), et la présence d'un nouveau pic expérimentalement à 1616 cm^{-1} et 1654 cm^{-1} due à la formation d'un groupe (HC=N-), confirme également la conversion du groupe aldéhyde en azométhine confirmant la formation des bases de Schiff désirées, alors que ceux-ci ont été calculés à 1627 et 1660 cm^{-1} pour B3LYP. En outre, la bande à 1577 cm^{-1} pour composé **6g** et celui de 1546 cm^{-1} pour **6h**, qui peut être attribué aux vibrations d'élongation du cycle aromatique -C=C-, ont été calculées à 1549 et 1608 cm^{-1} pour B3LYP, respectivement. La vibration d'extension $C_{ar}\text{-O}$ des composés **6g** et **6h** a été observée à 1438 et 1593 cm^{-1} qui a été paru à 1426 et 1532 cm^{-1} en théorie, ce qui confirme également la présence du groupe phénol dans les composés **6g** et **6h**.

Les composés **6g** et **6h** montrent une bande intense à 1670 et 1654 cm^{-1} correspondante à N-CO-S du noyau de benzothiazolone et ont été calculées à 1679 pour composé **6g** et 1660 cm^{-1} pour le composé **6h**, pour B3LYP, respectivement.

Selon les données de la littérature, un hydrogène non-lié ou un groupe hydroxyle libre absorbe fortement dans la région $3700\text{-}3550\text{ cm}^{-1}$ [12]. La liaison hydrogène intramoléculaire réduirait la bande d'étirement O-H aux régions $3550\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ [13]. Cependant, cette bande est

[12] A. Teimouri, A.N. Chermahini, K. Taban, and H.A. Dabbagh, *Spectrochim. Acta A.*, **2009**, 72, 369.

[13] H.A. Dabbagh, A. Teimouri, A.N. Chermahini and M. Shahraki, *Spectrochim. Acta A.*, **2008**, 69, 449.

Chapitre 4: Approche théorique

calculée à 3131 et 3132 cm^{-1} dans le spectre théorique des composés **6g** et **6h**, respectivement. La flexion O-H dans le plan se produit entre 1395 et 1440 cm^{-1} et hors du plan de flexion se produit entre 875 et 960 cm^{-1} [14]. Les vibrations hors du plan et dans le plan du groupe O-H comme un mode pur sont observées à 1438, 879 cm^{-1} et 1496, 810 cm^{-1} qui ont été calculées à 1426, 836 cm^{-1} et à 1532, 877 cm^{-1} des composés **6g** et **6h**, respectivement.

Les conclusions ci-dessus sont en accord avec les composés de base de Schiff similaire [15]. Par conséquent, les bandes de vibration caractéristiques, telles que le phénol O-H, azométhine -C=N- et C_{ar}-O, appartenant à la seule forme tautomère phénol/imine, des composés **6g** et **6h**, comme illustré dans la figure **58** sont observés dans les spectres FT-IR et ceux-ci indiquent clairement que les composés **6g** et **6h** présentent la forme phénol-imine à l'état solide.

Tableau 9: Les fréquences de vibration (cm^{-1}) expérimentales et calculées des composés **6g** et **6h**.

Assignments	6g		6h	
	Expérimentale	Calculée	Expérimentale	Calculée
$\nu_{\text{N-H}}$	3618	3641	-	-
$\nu_{\text{O-H}}$	3147	3116	3139	3127
$\nu_{\text{S}_{\text{C-H}}}$	3099	3113	3085	3086
$\nu_{\text{as}_{\text{C-H}}}$	2958	3084	3020	3063
$\nu_{\text{C-H}}$	2934	3055	2923	3059
$\nu_{\text{C=O}}$	1670	1676	1674	1679
$\nu_{\text{C=N}}$	1616	1623	1654	1671
$\nu_{\text{C=C}}$	1577	1524	1616	1632
$\gamma_{\text{C-H+O-H}}$	1491	1519	1546	1621

[14] R.M. Silverstein, G.C. Basseler and T.C. Morill, Spectrometric Identification of Organic Compounds, **1991**, Wiley, New York.

[15] C. Albayrak, G. Kastas, M. Odabasoglu and R. Frank, *Spectrochim. Acta A.*, **2011**, 81, 72.

Chapitre 4: Approche théorique

$\nu_{\text{C-OH}}$	1438	1485	1593	1528
$\gamma_{\text{C-H}}$	1361	1332	1396	1391
$\nu_{\text{C-N}}$	1276	1282	1280	1273
$\nu_{\text{C-O}}$	1199	1206	1207	1210
$\nu_{\text{C-S}}$	1172	1179	1137	1148
$\delta_{\text{C-H}}$	966	949	918	949
$\omega_{\text{C-H}}$	925	882	968	871
$\omega_{\text{O-H}}$	879	874	810	829
$\nu_{\text{C-O}}$	802	858	756	816

Remarque: les modes vibratoires (de ν : étirement; γ : oscillation; ω : secouement; δ : torsion). Abréviations: (comme: as: asymétrique; s: symétrique).

4.3.5. Propriétés électroniques

Dans l'objectif d'explorer la cohérence théorique-expérimentale, les calculs de chimie quantique ont été réalisés avec des optimisations de la géométrie complète en utilisant l'optimisation gaussien 09. La géométrie a été réalisée par le niveau B3LYP/6-31G de la théorie. Les descripteurs de réactivité chimique calculés en utilisant DFT sont: l'énergie totale (E), la dureté chimique (*hardness*) (η), le potentiel chimique électronique (μ), électrophile (ω), l'électronégativité (χ) et la mollesse (*softness*) (σ).

La dureté (*Hardness*) absolue mesure la résistance au changement dans la distribution des électrons ou de transfert de charge et l'associe à la stabilité et la réactivité d'un système chimique. Sur la base des orbitales moléculaires frontières, la dureté chimique correspond à l'écart entre HOMO et LUMO. La dureté chimique est évaluée en utilisant l'équation 1

$$\eta = -\frac{(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})}{2} = \frac{EA - IP}{2} \quad (1)$$

Où, IP et EA sont le potentiel d'ionisation et de l'affinité électronique, respectivement.

$$EA = -E_{\text{HOMO}}, IP = -E_{\text{LUMO}} \quad (2)$$

Chapitre 4: Approche théorique

Le potentiel chimique électronique (μ), est défini comme le négatif de l'électronégativité d'une molécule et calculé selon l'équation 3.

$$\mu = \frac{E_{LUMO} + E_{HOMO}}{2} \quad (3)$$

Physiquement, μ décrit la tendance des électrons à échapper à partir d'un système à l'équilibre.

Le pouvoir électrophile sera définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge on le note ω , est calculé en utilisant le potentiel chimique électronique et la dureté chimique comme indiqué dans l'équation 4. Une valeur élevée du pouvoir électrophile décrit un bon électrophile tandis qu'une petite valeur du pouvoir électrophile décrit un bon nucléophile [16].

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} = \frac{\chi^2}{2\eta} \quad (4)$$

Cet indice mesure la propension ou la capacité d'une espèce d'accepter les électrons. Elle constitue une mesure de la stabilisation de l'énergie après que le système accepte une quantité supplémentaire de charge électronique de l'environnement.

L'électronégativité est le négatif de potentiel chimique, définie et approximée comme suit, pour un système électronique avec le N-E totale d'énergie et de potentiel externe $v(\vec{r})$ [17].

$$\chi = -\mu = \frac{-(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2} \quad (5)$$

La mollesse (*softness*) absolue (σ) d'un système est définie comme l'inverse de la dureté (*hardness*) [18], il est estimé en utilisant l'équation:

$$\sigma = \frac{1}{2\eta} \quad (6)$$

[16] (a) J. W. Peters, W. N. B. Lanzilotta, J. Lemon and L.C. Seefeldt, *Science*, **1998**, 282, 1853-1858. (b) R. G. Pearson, *Inorg. Chem.*, **1988**, 27, 734-740.

[17] R.S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, **1934**, 2, 782.

[18] P. Senet, *Chem. Phys. Lett.*, **1997**, 275, 527.

Chapitre 4: Approche théorique

Tableau 10: Propriétés des valeurs électroniques des composés **6g** et **6h** calculées au niveau B3LYP/6-31G (d, p) en phase gazeuse.

	6g	6h
E_{HOMO} (eV)	-5.65	-5.60
E_{LUMO} (eV)	-1.82	-1.79
Energie gap (Δ) (eV)	3.83	3.81
Moment dipolaire (debye)	2.66	2.40
η (eV)	1.91	1.90
μ (eV)	-3.73	-3.69
ω (eV)	1.82	1.78
χ (eV)	3.73	3.69
σ (eV ⁻¹)	0.26	0.26

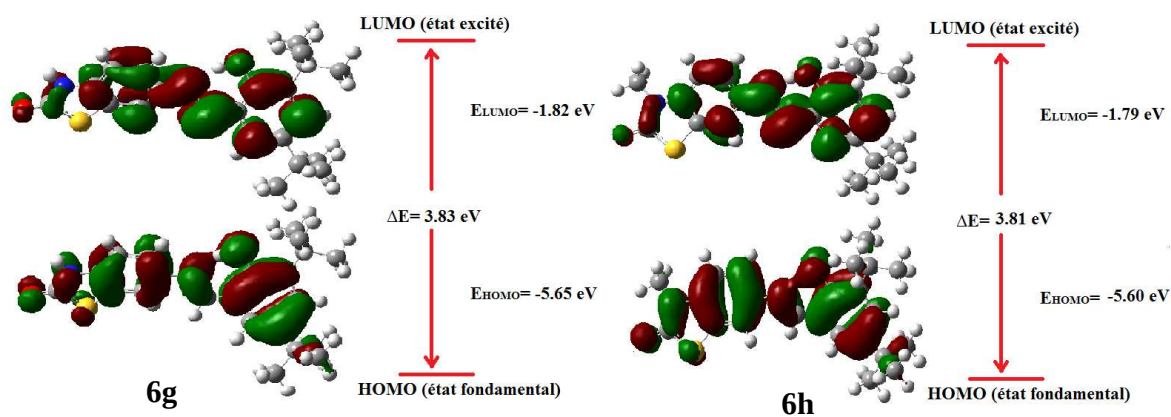


Figure 62: Les compositions des orbitales moléculaires frontières des composés **6g** et **6h**.

4.3.6. Analyse de population de Mulliken (MPA)

L'analyse Mulliken est la méthode d'analyse de la population la plus commune. Le calcul de Mulliken de la charge atomique a un rôle important dans l'application des calculs de chimie quantique aux systèmes moléculaires en raison que les charges atomiques peuvent affecter certaines propriétés des systèmes moléculaires, y compris le moment dipolaire et la polarisabilité moléculaire. Il a également été utilisé pour décrire les surfaces de potentiel électrostatique [19,20]. Les valeurs de charge atomiques totales de composés (**6g**) et (**6h**), obtenues par la méthode d'analyse de la population de Mulliken sont représentées sur la figure **63**.

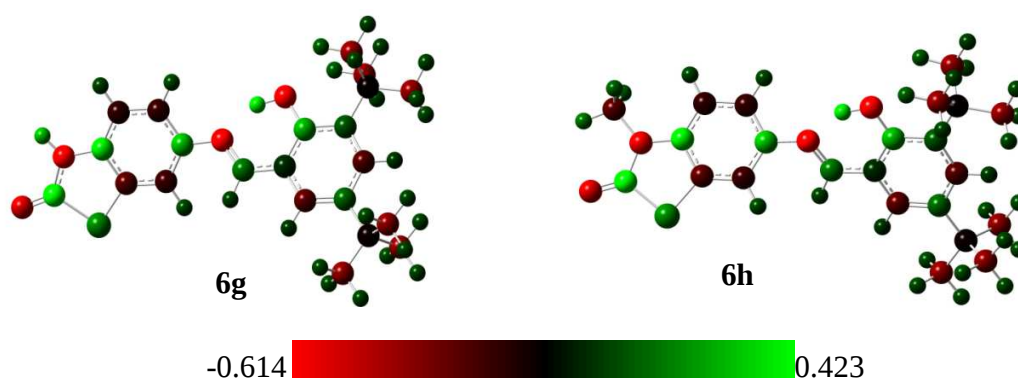


Figure 63: Les charges Mulliken des composés optimisés (**6g**, **6h**) avec la représentation des couleurs (GaussView 5.0.8)

Les valeurs des charges Mulliken ont été utilisées pour déterminer la densité électronique dans les atomes des molécules par le biais du logiciel GaussView. Sur la figure **68**, on peut voir clairement que les atomes d'azote N₁₂, N₂₁ présentent des densités électronique plus élevées que celles des atomes d'oxygène O₂₃ ce qui correspond au comportement électro-négatif observé expérimentalement.

De ce fait, la distance de liaison entre les atomes de carbone C₁₂, C₁₇ et les atomes O₂₃ est la distance typique pour une liaison sigma qui nous permet de conclure à nouveau que le tautomère phénol-imine est plus favorable que le céto-imine.

[19] V. Balachandran and K. Parimala, *Spectrochim. Acta A.*, **2012**, 96, 340–351.

[20] A. Lakshmi and V. Balachandran, *J. Mol. Struct.*, **2013**, 1033, 40–50.

Chapitre 5

Evaluation biologique

5. EVALUATION BIOLOGIQUE

5.1. Introduction

L'exploration des structures privilégiées dans la découverte de médicaments a gagné une popularité importante en chimie médicinale au cours des dernières années. Les hétérocycles jouent un rôle important dans la conception et la découverte de nouveaux composés pharmacologiquement actifs [250]. Les hétérocycles portant les fragments de l'azote, le soufre et le thiazole constituent la structure de base d'un certain nombre de composés biologiquement intéressants [251].

A cet égard, nous nous sommes proposés la synthèse d'une nouvelle série dérivée de 2(3*H*)-benzothiazolone différemment fonctionnalisés, originaux dans leurs mises au points. Nous avons par ailleurs mis en évidence des propriétés antibactériennes et antioxydantes très remarquables inhérentes à certains de ces dérivés.

5.2. Activité antibactérienne

Récemment, les taux de menaces microbiennes associés à l'apparition croissante de la résistance aux antimicrobiens dans les hôpitaux sont des préoccupations majeures pour la santé publique et les communautés scientifiques du monde entier. En particulier, de nombreux agents pathogènes à Gram positif résistants à plusieurs médicaments, qui sont résistants à la méthicilline comme le *Staphylococcus aureus* (MRSA), sont une menace croissante pour la santé humaine [252,253].

La recherche avancée en chimie synthétique a mis en évidence plusieurs composés organiques à potentiel antimicrobien. Les bases de Schiff sont un de ces composés. Cette recherche vise à la synthèse des nouvelles bases de Schiff à partir de la 2(3*H*)-benzothiazolone assez courant et des ortho-hydroxy-benzaldéhydes convenablement substituées. Les composés synthétisés ont été caractérisés par différentes techniques

[250] U. Natarajan, I. Kaliappan and N.S. Kumar, *Der Pharma Chemica*, **2010**, 2, 159-167.

[251] V. Sharma and K.V. Sharma, *E-Journal of Chemistry*, **2009**, 6, 348-356.

[252] X.-L. Wang, K. Wan and C.-H. Zhou, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 4631-4639.

[253] A. Kamal, S.M.A. Hussaini, S. Faazil, Y. Poornachandra, G. Narender Reddy, C.G. Kumar, V.S. Rajput, C. Rani, R. Sharma, I. Ali Khan, N.J. Babu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 6842-6846.

spectroscopiques. Les bases de Schiff dérivés des aldehydes salicyliques ont été criblées pour des activités antibactériennes *in vitro* par la méthode de diffusion sur disque.

5.2.1. Micro-organismes utilisés dans les tests antibactériens

Nous avons choisi de travailler sur une large gamme de micro-organisme afin de donner une idée sur l'étendu du champ d'activité antibactérienne de nos produits.

Le tableau **11** regroupe les différents germes employés dans notre étude. Ils ont été isolés et identifiés à partir de produits biologiques contaminé.

Tableau 11: Micro-organismes utilisés pour l'étude de l'activité antibactérienne

Famille	Genre et espèce	Gram
Enterobacteriacées	<i>Escherichia coli</i>	Négatif
Staphylococcacées	<i>Staphylococcus aureus</i>	Positif
Pseudomonadacées	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Négatif
Enterobacteriacées	<i>Proteus vulgaris</i>	Négatif
Enterobacteriacées	<i>Citrobacter freundii</i>	Négatif

Ces micro-organismes sont entretenus par repiquage régulier sur milieu nutritif gélosé (TCBS).

5.2.2. Technique de l'étude utilisée

Les essais sur l'activité antibactérienne seront réalisés en utilisant la méthode de diffusion sur gel comme décrite, pour le criblage du pouvoir antimicrobien de nos produits [254]. Le milieu Müller-Hinton Agar (MHA) a été entrepris comme milieu de culture pour cette étude.

5. 2.3. Préparation des suspensions de micro-organismes

Les suspensions de micro-organismes sont préparées à partir des bouillons d'enrichissement (TCBS) des différentes souches incubées pendant 24h à 37 °C.

[254] S. M. Tharib, S. O. Gnan and G. B. A. Veitch, *J. Food. Prot.*, **1988**, 48, 681.

5.2.4. Technique de diffusion sur gel

Un mélange de 19 mL de MHA et 1 mL de la suspension bactérienne sont coulés dans des boîtes pétris, ensuite mises à sécher pendant 15 min.

A l'aide d'un tube stérile de 6 mm de diamètre, on aménage des cavités (puits) dans la gélose, puis à l'intérieur de chaque puits on verse 50 μ L du produit à tester, à une concentration déterminée.

Les boîtes de pétri sont mises au réfrigérateur pendant 30 min pour assurer une bonne diffusion, ensuite incubées à 37 °C pendant 12 à 18h.

A la sortie de l'étuve, l'absence de la croissance microbienne se traduit par un halo translucide autour du puits, identique à de la gélose stérile, dont le diamètre est mesuré et exprimé en mm.

Un produit est considéré actif, s'il donne un diamètre d'inhibition supérieur à 6 mm.

5.2.5. Structures des antibiotiques de référence

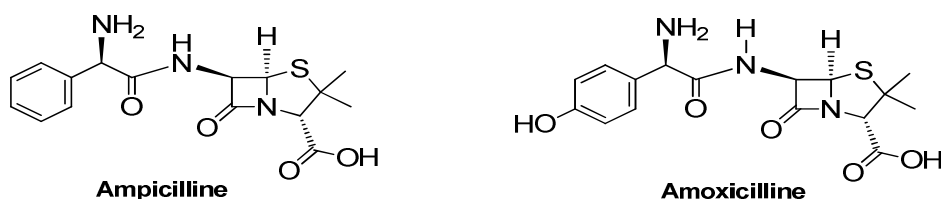


Figure 64: Structures des antibiotiques de référence.

Dans ce contexte, nous avons procédé à l'évaluation préliminaire de l'activité antibactérienne de quelques composés originaux que nous avons préparés, et sélectionnés pour leurs spécificités structurales (**Figure 65**), vis-à-vis d'une variété de micro-organismes.

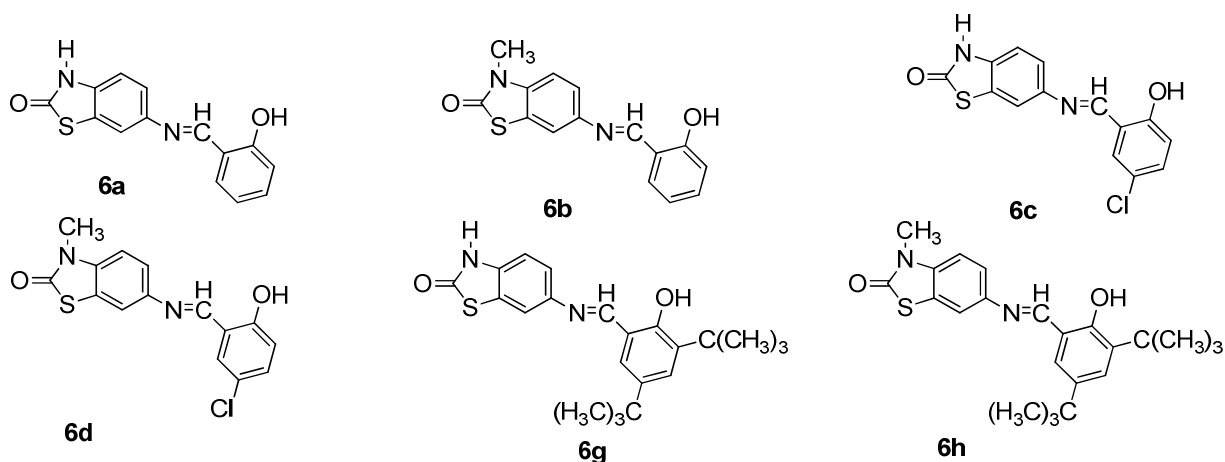


Figure 65: Molécules sélectionnées pour l'évaluation antibactérienne.

5.3. Résultats et discussion

D'après les résultats obtenus, la série de produits testés semble être douée d'une activité inhibitrice sur certaines classes de micro-organismes testées. Le diamètre d'inhibition est compris entre 7 et 22 mm (**Figure 66**) et (**Tableau 12**).

Tableau 12: Résultats des tests biologiques: activité antibactérienne des composés **6a-d** et **6g-h**.

Composé	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
6a	7	9	-	-	-
6b	7	-	-	-	-
6c	-	9	-	-	8
6d	-	-	-	-	12
6g	-	-	22	15	-
6h	-	8	21	13	-
Les antibiotiques de référence					
Ampicilline	-	-	10	-	-
Amoxicilline	-	-	20	-	13

Les résultats obtenus sont représentés par l'histogramme suivant (**Figure 66**)

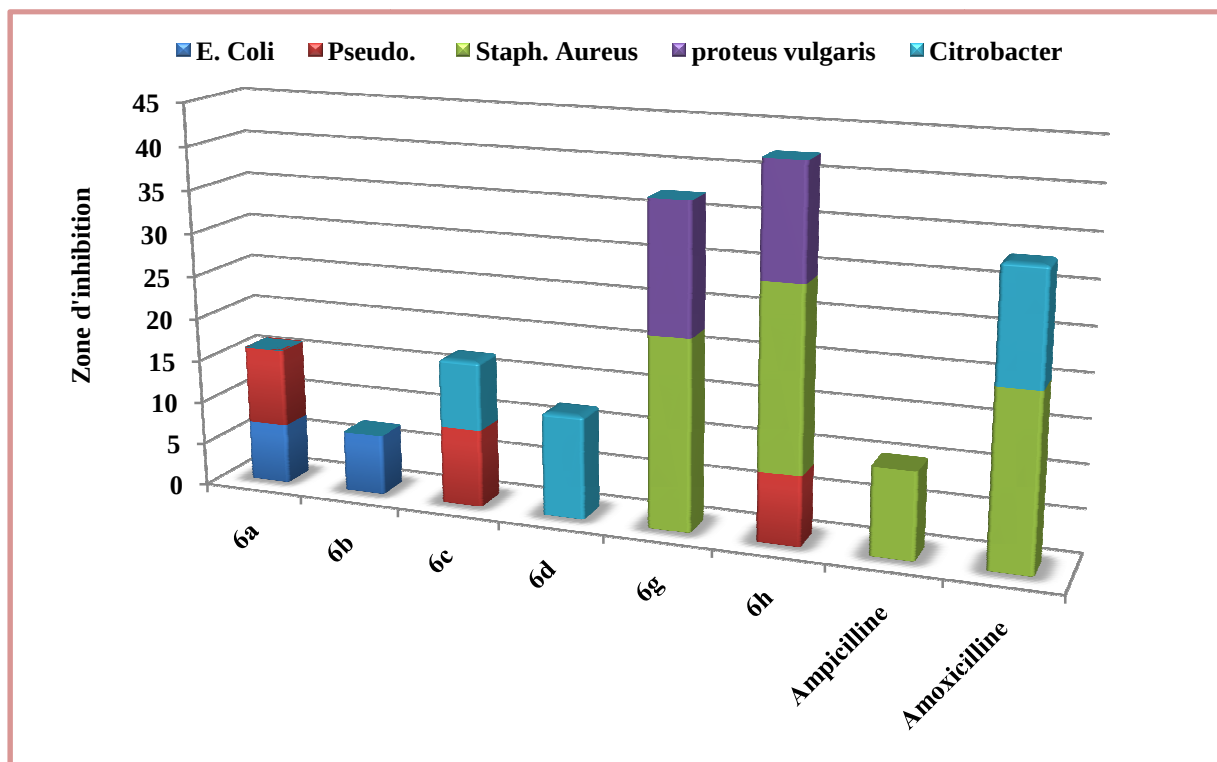


Figure 66: Activité antimicrobienne des composés 6a-6d, 6g et 6h

Le solvant utilisé pour dissoudre les produits testés (DMSO) n'a pas montré d'effet sur la croissance des bactéries, dans la dilution utilisée (DMSO à 10%).

Les composés chimiques nouvellement synthétisés (**6a-d** et **6g-h**) sont testés pour leurs activités antibactériennes contre cinq exemplaires des souches bactéries *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii* et *Proteus vulgaris* à concentrations mère de 1 mg/mL. Des médicaments standards comme la l'ampicilline et l'amoxicilline ont été utilisés à des fins de comparaison.

L'ensemble de nos composés présentent une activité antibactérienne intéressante telle que cela est révélée par les zones d'inhibition. D'après les résultats indiqués dans le tableau ci-dessus, on conclue que:

Le composé (**6a**) a montré une activité antibactérienne contre deux des bactéries utilisées *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, tandis que le composé (**6b**) a montré une activité antibactérienne modérée contre une seule souche de bactéries *Escherichia coli* et inactivité contre les autres bactéries.

Le composé (**6c**) a présenté une bonne activité contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Citrobacter freundii*, tandis que le composé (**6d**) a montré une bonne activité contre *Pseudomonas aeruginosa* et inactivité contre les autres bactéries.

Une activité très intéressante a été remarquée pour les deux composés base de Schiff dérivés du 3,5-di-*tert*-butylsalicylaldehyde **6g** et **6h** (21-22 mm) vis-à-vis *Pseudomonas aeruginosa*, cela est probablement due à la présence dans ces mêmes composés de fonctions thiol et amine sur un même noyau benzothiazolinonique et les fonctions *hydroxyl* et *tert-butyl* sur le cycle aldéhydique et ont montré une activité modérée contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus vulgaris*.

La comparaison quantitative des résultats des composés testés et des antibiotiques est difficile, car la nature de l'activité et la composition des molécules ne sont pas tout à fait comparables, et aussi diffusent dans la gélose à des vitesses différentes. On peut tout de même faire une comparaison globale de l'activité des antibiotiques et des composés testés par l'expression du rapport d'inhibition.

Par comparaison avec l'ampicilline et l'amoxicilline utilisés comme témoins positifs, les composés de cette série ont montré une inhibition relative de l'ordre 8-22 mm pour les composés, les meilleures inhibitions relatives ont été observées sur *Staphylococcus aureus* dont les diamètres d'inhibition compris entre 21 et 22 mm pour les deux composés avec deux groupements *tert-butyl* en position 3 et en position 5, **6h** et **6g**.

La faible activité des certains composés lors de nos essais est peut être due au fait que la diffusion dans la gélose est nettement lente, ou à cause de la faible solubilité, ou à la résistance de certaines souches bactériennes.

Ce ne sont là que quelques exemples de travaux ayant porté sur l'étude de l'activité antibactérienne et qui démontrent que nos composés aussi bien ceux dérivés du 2(3*H*)-benzothiazolone.

5.2. Activité antioxydante

L'inflammation et l'augmentation du stress oxydatif contribuent activement à l'augmentation de la pathogenèse de nombreuses maladies humaines en raison de processus

indésirables, tels que le vieillissement [255], l'inflammation [256,257] et bien d'autres [258,259].

Les stratégies pharmacologiques devraient viser à compléter les systèmes de défense antioxydants tout en s'opposant à la transduction du signal rédox sensible, ce qui conduira par la suite à une meilleure gestion clinique du processus inflammatoire [260]. Les antioxydants représentent également une large classe d'additifs utilisés dans l'alimentation [261], les lubrifiants [262], les polymères [263] et les peintures [264], etc.

L'activité antioxydante d'un composé correspond à sa capacité à résister à l'oxydation. Les antioxydants les plus connus sont le β -carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E) ainsi que les composés phénoliques.

Les antioxydants phénoliques forment une classe significative de composés d'importance commerciale et biologique, qui servent à inhiber l'oxydation pour neutraliser la réaction d'auto-oxydation des hydrocarbures, des acides gras insaturés ou des esters et d'autres substances [265]. Les antioxydants synthétiques, en particulier les phénols utilisés comme additifs alimentaires, polymères, pharmaceutiques et des huiles, comprennent, l'hydroxyanisole butylé (BHA) et le tert-butylhydroquinone (BHT) [266].

[255] C. Schöneich, *Exp. Gerontol.*, **1999**, 34, 19–34.

[256] T. Sahinoglu, C.R. Stevens, B. Bhatt and D.R. Blake, *Methods*, **1996**, 9, 628–634.

[257] W. Petrone, D. English, K. Wong and J. McCord, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1980**, 77, 1159–1163.

[258] C. Schöneich, *Biochim. Biophys. Acta Proteins Proteom.* **2005**, 1703, 111–119.

[259] M. Oka, M. Tachibana, K. Noda, N. Inoue, M. Tanaka and K. Kuwabara, *Phytomedicine*, **2007**, 14, 465–472

[260] V. Victor, K. McCreath and M. Rocha, *Recent Pat. Anti-Infect. Drug Discov.*, **2006**, 1, 17–31.

[261] M.G.L. Hertog, E.J.M. Feskens, D. Kromhout, P.C.H. Hollman and M.B. Katan, *Lancet*, **1993**, 342, 1007–1011

[262] M. Braid, United States Patent 4198303, 4 April **1980**.

[263] B.J. Lyons, Patent US3986981A, 19 October **1976**.

[264] D. Chang, Patent US4208465A, 17 June **1980**.

[265] K. Yamada, P. Hung, K. Yoshimura, S. Taniguchi, B. Ou Lim and M. Sugano, *J. Biochem.* **1996**, 120, 138–143.

[266] J. Hilton, *Can. Vet. J.*, **1989**, 30, 682–684.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer, *in vitro* et *in vivo*, l'activité antioxydante par piégeage de radicaux différents, comme les peroxydes ROO• par les méthodes ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) et TRAP (Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter) [267]; les ions ferriques par la méthode FRAP (Ferric ion Reducing Antioxidant Parameter) [268]; ou les radicaux ABTS• (sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonique) [269], ainsi que la méthode utilisant le radical libre DPPH• (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyle) [270].

Dans ce cadre, l'étude s'est intéressée à l'évaluation des activités antioxydantes des nouveaux dérivés o-hydroxy-bases de Schiff benzothiazolinoniques par le DPPH en vue de leur valorisation en tant qu'antioxydants.

5.2.1. Principe de la méthode

5.2.1.1. Réaction entre le radical libre DPPH• et l'antioxydant

Le composé chimique 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyle (α,α -diphenyl- β -picrylhydrazyle) fut l'un des premiers radicaux libres utilisé pour étudier la relation structure-activité antioxydante des composés phénoliques [271,272]. Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote (**Figure 67**). Du fait de cette délocalisation, les molécules du radical ne forment pas des dimères, DPPH• reste dans sa forme monomère relativement stable à température ordinaire. La délocalisation provoque aussi la couleur violette bien caractéristique de la solution de DPPH•.

La mesure de l'efficacité d'un antioxydant se fait en mesurant la diminution de la coloration violette, due à une recombinaison des radicaux DPPH•, mesurable par spectrophotométrie à 515-518 nm.

[267] J.M. Ricardo da Silva, N. Darmon, Y. Fernandez and S. Mitjavila, *J. Agric. Food Chem.*, **1991**, 39, 549-1552.

[268] I. F. Benzie and J. Strain, *Anal. Biochem.*, **1996**, 239, 70-76.

[269] R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang and C. Rice- Evans, *Free Radical Biology and Medicine*, **1999**, 26, 1231-1237.

[270] P. Sharma Om and T.K. Bhat, *Food chem.*, **2009**, 113, 1202.

[271] M.S. Blois, *Nature*, **1958**, 181, 1199-1200.

[272] W. Brand-Williams, M.E. Cuvelier and C. Berset, *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie*, **1995**, 28, 25-30

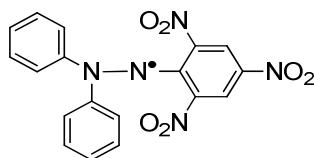


Figure 67: Structure chimique du radical libre DPPH• (2,2-DiPhenyle-1-Picryl-Hydrazyle)

5.2.2. Evaluation du potentiel anti-radicalaire

Pour l'évaluation de l'activité antioxydante, deux approches sont appliquées : d'une part, la détermination de la réduction relative du radical DPPH• à un temps de référence ou la détermination de la quantité d'antioxydant nécessaire pour réduire 50 % de DPPH• et d'autre part, le suivi de la cinétique de la réduction [273,274].

Dans la première approche, l'activité est définie par l'indice de la réduction de l'activité anti-radicalaire en pourcentage %RSA (Radical Scavenger Activity), ou l'absorbance du mélange réactionnel qui contient le radical libre et l'échantillon de l'antioxydant est reliée avec l'absorbance du mélange sans aucun antioxydant (solution témoin ou contrôle) à un temps t :

$$[\%RSA = (ABS_{\text{contrôle}} - Abst) / ABS_{\text{contrôle}} \times 100\%].$$

Comme il n'existe pas de mesure absolue de la capacité antioxydante d'un composé, les résultats sont souvent portés par rapport à un antioxydant de référence, comme l'acide ascorbique (vitamine C), les antioxydants synthétiques BHT (butyl-hydroxy-toluène) ou le Trolox® (acide-6-hydroxy-2,5,7,8-tetraméthylchroman-2-carboxylique), dont la structure moléculaire cyclique est similaire à celle de la vitamine E [275].

5.2.2.1. Evaluation du potentiel anti-radicalaire par le calcul de l'CI₅₀

L'CI₅₀ (Concentration inhibitrice 50), appelée également CE₅₀ (*Concentration efficace 50*), est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% du radical DPPH. Les CI₅₀ sont calculés graphiquement par des pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations des produits testés [276].

[273] C. Sanchez-Moreno, A. Larrauri Jose and F. Saura-Calixto, *J. Sci. Food Agric.*, **1998**, 76, 270-276.

[274] R. Scherer and H. T. Godoy, *Food Chem.*, **2009**, 112, 654-658

[275] P. Molyneux and J. Songklanakarin, *Sci. Technol.*, **2004**, 26, 211-219.

[276] R. Torres, F. Faini, B. Modak, F. Urbina, C. Labbe and J. Guerrero, *Phytochemistry*, **2006**, 67, 984-987.

Pour toute l'expérimentation, chaque test est réalisé en triplicate et les résultats ont été calculés par la moyenne des trois essais.

A une solution dans le méthanol du radical DPPH• (100 μ M) est ajoutée une solution du composé à tester à différentes concentrations pour un volume final de 3 ml.

L'absorbance est mesurée à 516 nm à 30 minutes. Chaque concentration est réalisée en triplicate.

Pour chaque test nous avons réalisé une courbe d'étalonnage du DPPH•. En effet pour chaque essai une nouvelle solution de DPPH• est préparée car ce radical évolue en solution et il y a une perte d'activité d'environ 4 à 5 % en une semaine.

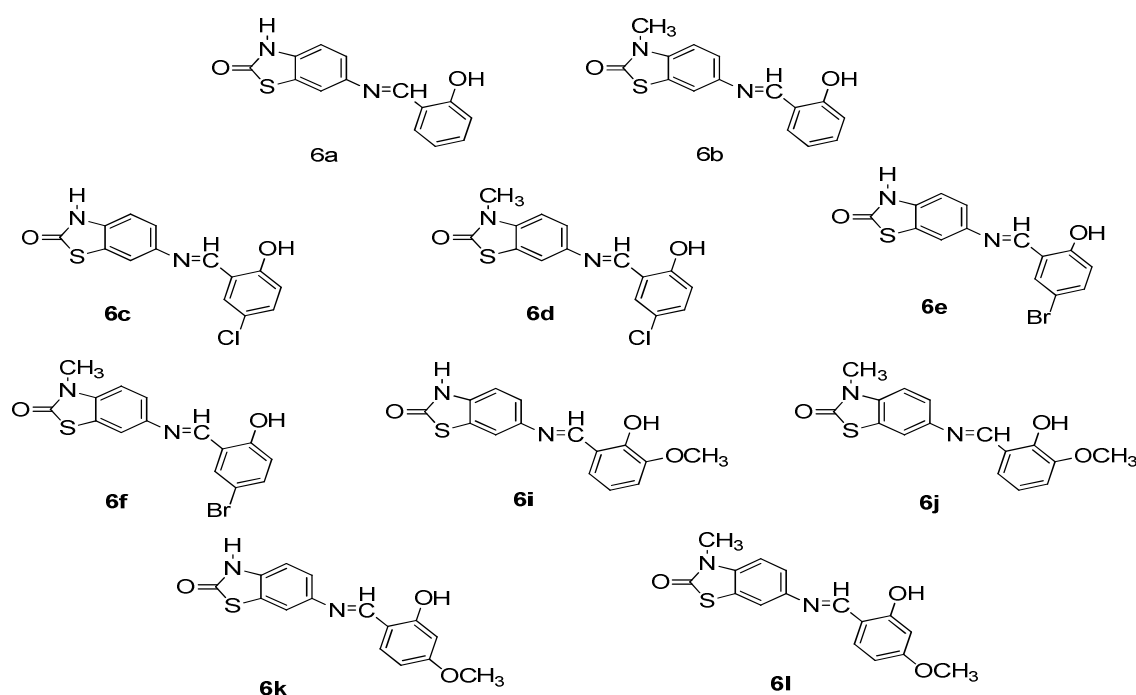


Figure 68: Molécules sélectionnées pour l'évaluation du pouvoir antioxydant

5.2.3. Résultats et discussion

Le test au DPPH• est réalisé en présence des différents ligands bases de Schiff, pour différentes concentrations.

Tableau 13 : Activité antioxydante des composés **6c-6f** et **6i-6l**

Entrée	%RSC				
	5 μ M	10 μ M	30 μ M	50 μ M	100 μ M
6a	3.97	18.53	31.44	49.33	60.96
6b	2.34	11.38	27.88	34.16	49.07
6c	2.23	20.16	27.84	38.59	53.72
6d	2.80	10.36	20.12	26.93	42.56
6e	33.71	41.04	57.54	62.92	74.65
6f	10.48	20.35	42.37	56.29	62.54
6i	5.94	15.58	24.02	46.15	65.64
6j	6.20	8,4	24.29	37.49	54.37
6k	12.67	27.16	47.14	55.39	69.65
6l	4.69	17.70	28.33	42.56	57.62
Vitamine C	20.72	51.83	68.36	79.87	95.61
BHT	22.22	31.85	40.05	72.72	82.66

L'ensemble des résultats obtenus est rassemblé dans la figure **69**.

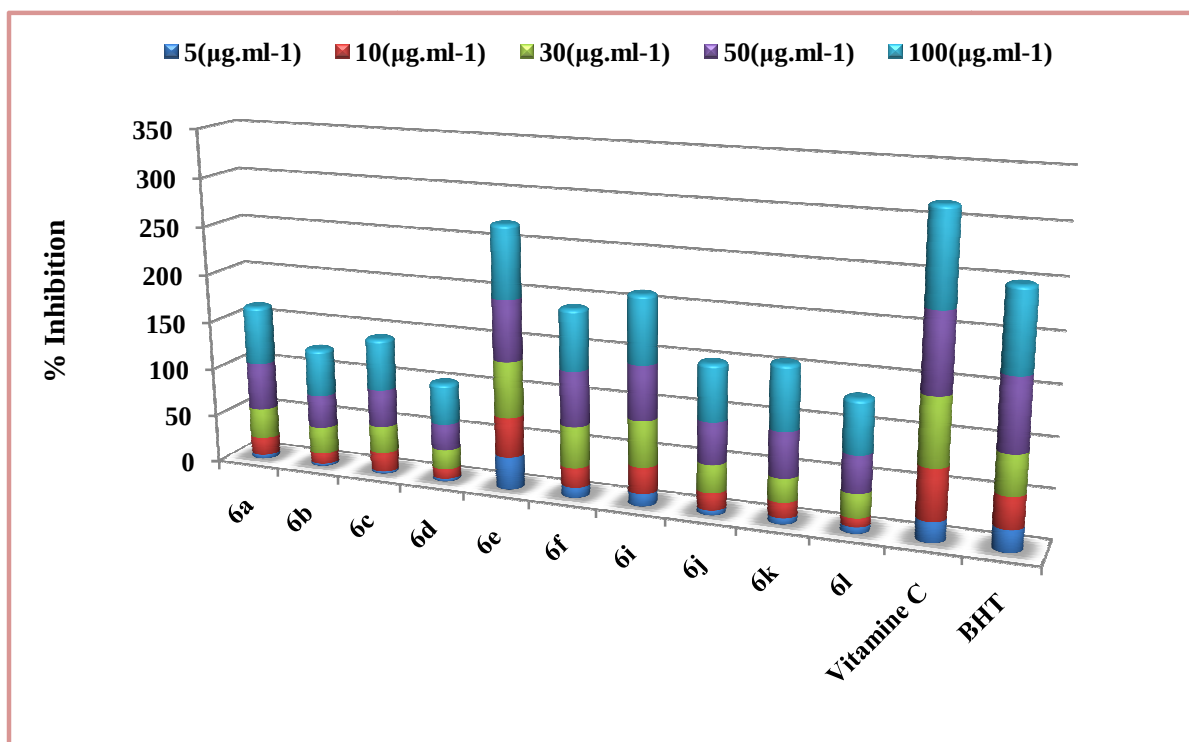


Figure 69: Piégeage radicalaire par DPPH des bases de Schiff **6a-6l** et des composés de référence l'acide ascorbique (Vitamine C) et le BHT.

Tableau 14: 50% de concentration de piégeage ($\mu\text{g} / \text{ml}$) sur DPPH des bases de Schiff **6a-6l** et des composés de référence l'acide ascorbique et le BHT.

Composé	CI ₅₀ ($\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$)
6a	36.78
6b	94.37
6c	87.70
6d	118.10
6e	32.55
6f	65.15
6i	69.18
6j	84.92
6k	54.35

6l	81.23
Vitamine C	13.12
BHT	36.81

Les résultats obtenus sont représentés par l'histogramme suivant (**Figure 70**)

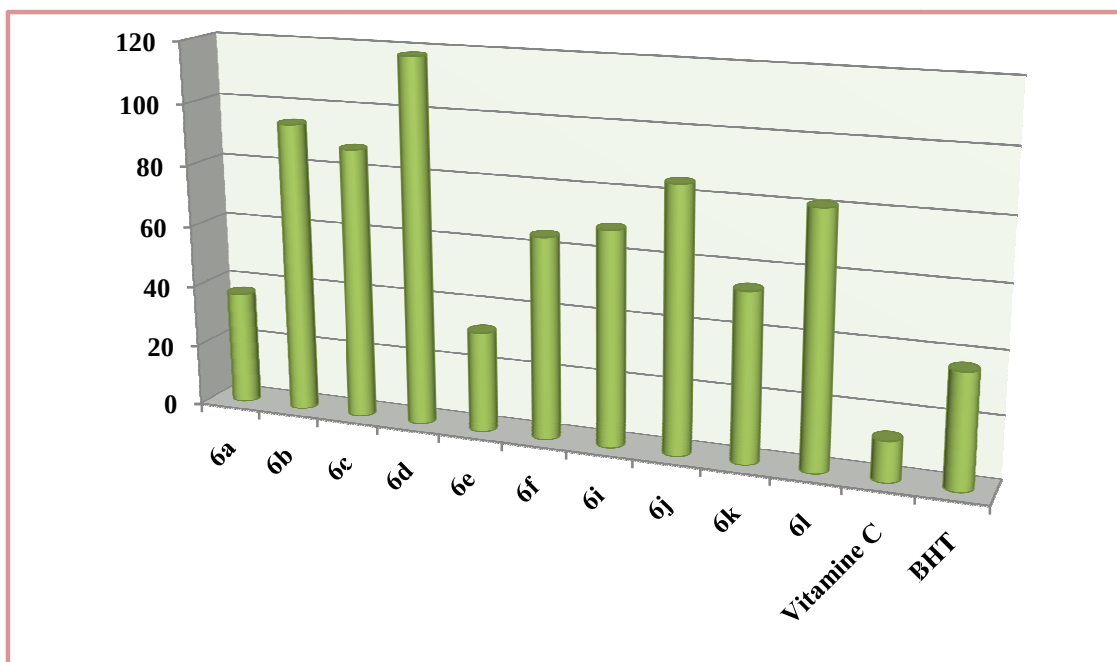


Figure 70: CI₅₀ des composés **6a-6f** et **6i-6l**, du BHT et de la vitamine C.

L'activité antioxydante des ligands **6c-6f** et **6i-6l** nouvellement synthétisé a été examiné et évalué pour leur activité de piégeage des radicaux libres stables en utilisant le radical DPPH (2,2-diphényl-2-picrylhydrazylhydrate). La CI₅₀ a été calculée pour chaque composé avec l'acide ascorbique et le BHT en tant que composés standard et sont résumées dans le tableau **14**

L'analyse des résultats montre que :

Les composés **6c-6f** et **6i-6l** synthétisés ont montré une activité dans la gamme de 32.55-118.10 μM (Figure 60).

Le dérivé du (**6e**) porteur d'un atome brome en position 5 possède le pouvoir antioxydant le plus élevé des bases de Schiff (CI₅₀ = 32.55 μM) plus actif que le BHT standard (CI₅₀ = 36.81μM).

Les composés **6k**, **6i** et **6f** ont une activité antioxydante similaire (69.65 %, 65.64% et 62.54 %) à une concentration de 100 µg/ml, comparable à celle de l'acide ascorbique (95.61%).

Les composés porteurs de groupement méthyle sur l'atome d'azote du cycle benzothiazolinonique (**6b**, **6d**, et **6f**) montrent une activité inférieure à celle de leurs analogues non substitués (**6a**, **6c**, **6e** et **6i**).

La base de Schiff avec le composé **6d** montre le plus faible pourcentage d'inhibition (de l'ordre de 42.56% environ).

L'acide ascorbique, un antioxydant phénolique utilisé comme composé de référence a montré une activité anti-oxydante plus forte (valeur CI_{50} de 13.12 µM) que celle de tous les autres composés synthétisés.

5.3. Conclusion

Il est intéressant de remarquer qu'il y a davantage de molécules actives sur les souches de la famille des staphylocoques que sur les entérobactéries. Cette différence peut être liée à la structure de la paroi de ces deux familles de bactéries: l'enveloppe cellulaire des entérobactéries, (bactérie à Gram négatif) est plus complexe que celle de staphylocoques, (bactérie à Gram positif) qui ne possède pas de membrane externe. C'est en particulier cette dernière qui confère aux bactéries à Gram négatif leur relative imperméabilité par rapport aux bactéries à Gram positif ; les molécules trop encombrées ou trop hydrophobes ne pourront passer à travers les porines de la membrane externe.

On voit donc que le criblage réalisé est une première étape et que de nombreux autres tests seront ensuite nécessaires avant d'espérer aboutir à un candidat antibactérien. La cytotoxicité en particulier, devra être évaluée.

Tous les composés testés sont des inhibiteurs du radical DPPH. Le composé le plus performant est le composé (**6e**) porteur de groupement brome (74.65%). La présence de groupement méthoxyle supplémentaire sur le phényle du motif benzaldéhyde affecte positivement l'activité antioxydante. En résumé les composés **6a** et **6e** sont les plus intéressants, et pour les base de Schiff dérivés de 2(3*H*)-benzothiazolones NH, la présence de fonctions méthyles affectent négativement l'inhibition du radical DDPH. Des investigations supplémentaires sont à envisager, ce qui nous permettrait d'établir sans ambiguïté une éventuelle relation structure-activité.

3^{ème} Partie

Chapitre 6

Partie expérimentale

Remarques générales

Les rendements expérimentaux sont exprimés en pourcentage de produit pur isolé par apport 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: hexane: acétate d'éthyle (6:4).
- ▢ Révélation: lampe UV ($\lambda=254\text{nm}$).

Les points de fusion (P_f), exprimés en degré Celsius ($^{\circ}\text{C}$), sont mesurés sur un appareil SMP3 Stuart Scientific et ne sont pas corrigés.

Les spectres infrarouge, notés FT-IR, ont été enregistrés sur un spectromètre de type SCHIMADZU-FTIR 830S, avec des pastilles de bromure de potassium. Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} .

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ^1H et ^{13}C pour les composés synthétisés sont réalisés dans le laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, Université de Lorraine, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz, 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 dédoublé (dd), triplet (t), quadruplet (q), massif (m).

Les spectres de Masse sont réalisés dans le laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique de l'Université BADJI Mokhtar de Annaba.

Les analyses élémentaires (C, H, N) ont été réalisées au Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, Université de Lorraine, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz, France sur un appareil de type ThermoScientific Flash 2000. Les résultats obtenus (trouvés) sont comparés aux résultats théoriques (calculés) présentant un bon accord avec les pourcentages trouvés.

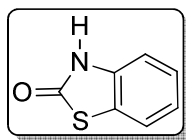
Conditions des réactions

▫ Les expériences de micro-ondes ont été effectuées en utilisant un réacteur à micro-ondes de type SUMSUNG M1610N à une puissance de 100W à une température de 50°C.

▫ Les expériences par irradiations ultrasonores ont été effectuées en utilisant un réacteur à FUNGILAB.

6.2. Préparation des matières premières: Les composés 2(3*H*)-benzothiazolone (**1**), 3-methyl-2(3*H*)-benzothiazolone (**2**), 6-nitro-2(3*H*)-benzothiazolone (**3a**), 3-methyl-6-nitro-2(3*H*)-benzothiazolone (**3b**), 6-amino-2(3*H*)-benzothiazolone (**4a**) et 3-methyl-6-amino-2(3*H*)-benzothiazolone (**4b**) ont été précédemment rapportés et préparés tel que décrits et cités dans la littérature avec quelques modifications mineures. Leurs propriétés physicochimiques et analytiques sont en bon accord avec les données de la littérature [277,278,279,280,281].

2(3*H*)-Benzothiazolone



Mode opératoire 1

Dans un ballon de 250 ml, introduire 0.036 mole de l'orthoaminthiophénol et 0.18 mole d'urée, ajouter sous agitation un minimum de DMF. Le mélange réactionnel est chauffé à 160°C durant 3 heures. Après refroidissement, le produit est hydrolysé dans l'eau glacée puis, essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher, et recristalliser dans l'éthanol.

Mode opératoire 2

Dans un ballon rodé de 250 ml, introduire (**a** mole, 1 équivalent) de de l'ortho-aminothiophénol et (**b** mole, 3 équivalent) d'urée, ajouter sous agitation magnétique quelques gouttes de l'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est chauffé à 160°C-

[277] J. J. D'Amico, R. W. Fuhrhop, F. G. Bollinger and W. E. Dahl, *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, 23, 641-645.

[278] Y. Li, C. Li, K. Jin, S. Sun and X. Zhou, *Acta. Chim. Sinica.*, **2012**, 70, 151-160.

[279] O. Diouf, P. Depreux, D. Lesieur, J. Poupaert and D. Caignard, *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, 30, 715-719.

[280] H. Zinner, W. Nimmich, *J. Pract. Chem.* **1961**, 14, 139-149.

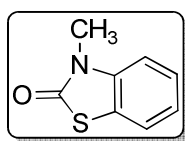
[281] N. Suzuki, S. Kodoya, R. Donmori, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 1050-1058.

Chapitre 6: Partie expérimentale

165°C durant 3 heures. Après refroidissement, le produit est hydrolysé dans l'eau glacée, puis essorer le précipité formé, laver à l'eau jusqu'à neutralisation des eaux de lavage, sécher et recristalliser dans l'éthanol 95.

Ortho-aminothiophénol	: 10g (0.0798 mol)
Urée	: 23.96g (0.3990 mol)
Acide chlorhydrique concentré	: 5 ml
Solvant de recristallisation	: Toluène
Rendement	: 75%
Point de fusion	: 135-137°C
Rf	: 0.29
Poids moléculaire 151.18 g/mole pour C ₇ H ₅ ONS	

3-Méthylbenzothiazolinone



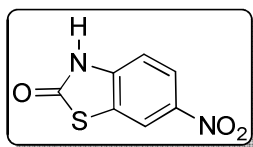
Mode opératoire général

Dans 20 ml d'eau, dissoudre 0.01 mole d'hydroxyde de sodium, ajouter 0.01 mole de benzothiazolinone puis, ajouter goutte à goutte 0.01 mole de sulfate de méthyle. Agiter pendant 3 heures sous agitation magnétique à température ambiante. Essorer, laver à l'eau, sécher et recristalliser le produit dans un solvant approprié.

Benzothiazolinone	: 0.01 mole (1,51g)
Hydroxyde de sodium	: 0.01 mole (0.4g)
Sulfate de méthyle	: 0.01 mole (0.954 ml)
Temps de la réaction	: 3 heures
Température de chauffage	: T _{amb}
Solvant de recristallisation	: Cyclohexane
Rendement	: 75%
Point de fusion	: 73-74°C

Poids moléculaire 165,21 g/mole pour C₈H₇NOS

6-Nitrobenzothiazolinones



Mode opératoire général (méthode A)

L'acide nitrique fumant (68%) (**a** mL) est ajouté goutte à goutte en maintenant la température entre -5°C-0°C à l'anhydride acétique (20 ml); introduire (**b** mole, 0.010 mol) de la 2(3*H*)-benzothiazolone ou de son dérivé N-méthylé, préalablement dissoute dans un minimum d'anhydride acétique (**c** mL). Après 3 heures d'agitation à froid, diluer le milieu réactionnel par l'eau distillée, essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant convenable pour accéder aux composés 6-nitrobenzothiazolones correspondants **3a** (56%) et **3b** (68%).

Mode opératoire général (méthode B)

Dans un ballon de 100 ml, introduire la 2(3*H*)-benzothiazolone ou de son dérivé N-méthylé (**a** mol) par portion à une solution d'acide nitrique fumant (**b** mL), sous agitation magnétique et à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé graduellement sous agitation jusqu'à 50°C pendant 2 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans une solution d'eau glacée sous agitation pendant une heure. La filtration du précipité obtenu et la recristallisation dans l'éthanol, a permis l'obtention des composés nitrés souhaités (**3a-3b**) avec un bon rendement.

N.B: Le produit obtenu est en tout point identique avec le produit préparé par la première méthode (**méthode A**).

Méthode A:

2(3 <i>H</i>)-Benzothiazolone	: 3 g (0.0198 mol)
Acide nitrique 60%	: 3.92 ml (0.0858 mol)
Anhydride acétique	: 14.54 ml
Temps de la réaction	: 3h
Solvant de recristallisation	: Cyclohexane
Rendement	: 56%

Point de fusion : 255-257°C

Poids moléculaire 196.18 g/mol pour $C_7H_4SN_2O_3$

Méthode B

2(3*H*)-benzothiazolone : 0.02 mole (3g)

Acide nitrique (68%) : 13 mL

Temps de la réaction: 3 heures

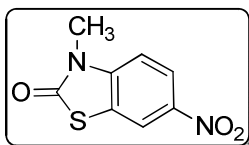
Solvant de recristallisation: Acétone-Ethanol

Rendement: 58%

Point de fusion : 255-257°C

Poids moléculaire 196.18 g/mol pour $C_7H_4SN_2O_3$

3-Méthyl-6-Nitrobenzothiazolinone



Méthode A

3-Méthyl-2-benzothiazolone : 3g (0,0181 mol)

Anhydride acétique : 13.29 ml

Acide nitrique 68% : 3.58 ml (0,078 mol)

Temps de la réaction : 4h

Solvant de recristallisation : Acétone-Ethanol

Rendement : 56%

Point de fusion : 163-165°C

Poids moléculaire 210.18g/mol pour $C_8H_6SN_2O_3$

Méthode B

3-Méthyl-2-benzothiazolone : 0.018 mole (3g)

Acide nitrique (68%) : 13 mL

Temps de la réaction: 3 heures

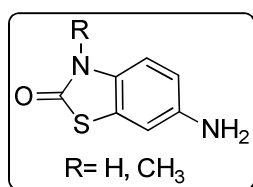
Solvant de recristallisation: Acétone-Ethanol

Rendement: 79%

Point de fusion: 163-165°C

Poids moléculaire 210.18g/mol pour $C_8H_6SN_2O_3$

6-Aminobenzothiazolinones



Mode opératoire général A: Utilisation du chauffage classique

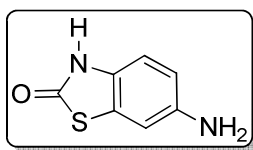
Catalyseur utilisé: $SnCl_2 \cdot 2H_2O$

A une solution de **a** mole de 6-Nitro-2(3*H*)-benzothiazolone ou de son dérivé 3-méthylé dans une quantité suffisante d'éthanol (96%), on ajoute lentement et sous agitation magnétique **b** mole de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ dissous à son tour dans le même solvant, porter à reflux pendant 3 heures, filtrer à chaud et évaporer le solvant sous vide. Le résidu obtenu est ensuite solubilisé dans l'eau distillée, puis neutraliser le mélange obtenu avec une solution aqueuse de NaOH (5N) jusqu'à pH=10. Extraire avec l'acétate d'éthyle, sécher le filtrat sur $MgSO_4$, évaporer le solvant sous vide, sécher, et recristalliser dans un solvant convenable. Le dérivé amine souhaité est utilisé dans l'étape suivante sans purification particulière.

Mode opératoire général B

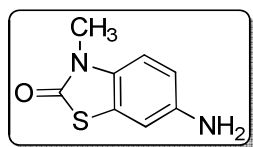
A une solution de (**a** mole) de 6-Nitro-2(3*H*)-benzothiazolone (**3a**) ou de son dérivé 3-méthyl-6-nitro-2(3*H*)-benzothiazolone (**3b**) dans une quantité suffisante d'éthanol, on ajoute lentement et sous agitation magnétique (**b** mole) de chlorure d'étain dihydraté ($SnCl_2 \cdot 2H_2O$, 5 équiv.). Porter à reflux pendant trois heures, filtrer à chaud, et évaporer le solvant sous vide. Le pH est rendu légèrement basique (pH 7–8) par l'addition d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (5 %) avant l'extraction par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau plusieurs fois, séchée sur du sulfate de magnésium ($MgSO_4$), et le solvant évaporé sous vide. Les dérivés intermédiaires 6-aminobenzothiazolones ont été obtenus avec des rendements pour **3a** (68 %) et **3b** (67 %), et sont utilisés dans l'étape suivante sans purification particulière.

6-Aminobenzothiazolinone



6-Nitro-2-benzothiazolone	: 0.5 g (0.0025 mole)
SnCl ₂ . 2H ₂ O	: 2.81 g (0.012 mole)
Ethanol	: 28 ml
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96
Temps de la réaction	: 3h
Rendement	: 65%
Point de fusion	: 189-191°C
R _f	: 0.28
Poids moléculaire 166.18g/mol pour C ₇ H ₆ SN ₂ O	

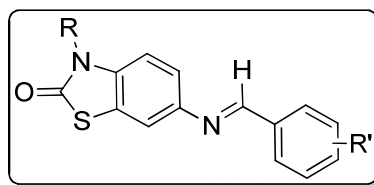
3-Méthyl-6-Aminobenzothiazolinone



3-Méthyl-6-nitrobenzothiazolinone	: 1.6 g (0.0076 mol)
SnCl ₂ . 2H ₂ O	: 8.37 g (0.0371 mol)
Ethanol	: 15 ml
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96
Rendement	: 83 %
Point de fusion	: 150-154°C
Temps de la réaction	: 2h
Poids moléculaire 180.18 g/mol pour C ₈ H ₆ SN ₂ O	

BASES DE SCHIFF BENZOTHAZOLINONIQUES

(E)-6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones



Procédure générale pour la préparation des composés base de Schiff (5a-5j)

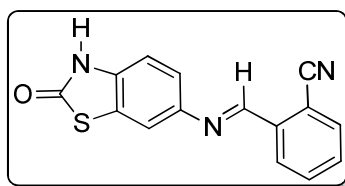
Méthode conventionnelle (méthode A): Les composés bases de Schiff ont été préparés par la condensation d'un mélange équimolaire d'aldéhyde aromatique convenablement substitué sur le noyau aromatique et des 6-amino-2(3H)-benzothiazolones (**4a-4b**) dans un minimum d'éthanol, en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial (2-3 gouttes). Ensuite, le mélange résultant est chauffé à reflux pendant 0.5h. Après achèvement de la réaction (contrôlée par CCM), le précipité formé est filtré, lavé à l'éthanol et à l'eau, sécher sous vide pour obtenir les produits désirés (**5a-r**) and (**6a-n**). La pureté des produits a été vérifiée par leurs points de fusion, CCM et analyse élémentaire. Tous les produits préparés ont été obtenu sous forme de produits solides avec de bons rendements (82-95%) (67-87%).

Méthode Micro-onde (méthode B): Les composés (**5a-r**) ont été synthétisés de la même manière que pour le chauffage conventionnel, en traitant un mélange équimolaire de 6-aminobenzothiazolones (**4a-4b**) et d'aldéhyde aromatique convenablement substitué sur le noyau aromatique dans l'éthanol en tube micro-ondes. Le contenu a été soumis à l'irradiation micro-onde à 100 W pour environ 3-6 min. la progression de la réaction a été suivie par TLC. À la fin de la réaction, le produit solide obtenu dans le mélange réactionnel a été filtré, lavé avec de l'éthanol, séché et purifié pour donner des composés sous forme de poudre coloré.

Méthode Ultrason (méthode C): Dans un ballon de 50 mL, une suspension du dérivé 6-amino-2(3H)-benzothiazolone (**a** mol) dans une quantité suffisante d'éthanol (**b** mL) est laissée dans un bain d'Ultrasons, jusqu'à l'obtention d'une solution claire. Après 15 min d'agitation, (**c** mol) de l'aldéhyde est ajouté par petite portion. La résultante suspension est par la suite exposée aux radiations ultrason, pendant le temps indiqué ci-après pour chaque préparation. La réaction est suivie par CCM, afin de déterminer le temps et la fin de la réaction. Le précipité formé est filtré sous vide, séché, et purifié de la même manière que dans le cas du chauffage classique pour obtenir les dérivés bases de Schiff souhaités. Tous les produits synthétisés (**6a-n**) ont été obtenus comme produits solides colorés.

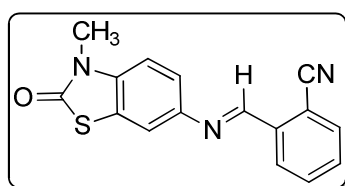
Dans l'eau comme solvant (méthode D): Dans un ballon de 50 mL, une suspension du dérivé 6-amino-2(3*H*)-benzothiazolone (**a** mol) dans une quantité suffisante d'eau (**b** mL) est laissée agiter, jusqu'à l'obtention d'une solution claire. Après 15 min d'agitation, (**c** mol) de l'aldéhyde est ajouté par petite portion. La réaction est suivie par CCM, afin de déterminer le temps et la fin de la réaction. Le précipité formé est filtré sous vide, séché, et purifié de la même manière que dans le cas du chauffage classique pour obtenir les dérivés bases de Schiff souhaités.

6-(2-cyanobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3*H*)-one (5a)



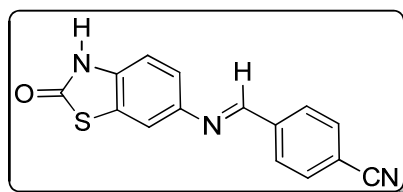
Solide jaune; Rdt: méthode A (75%); Pf: 226-227°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.85 (t, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.82 (s, N=CH, azométhine, 1H), 12.00 (s, N-H, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 170.0 (C=O), 155.1 (N=C), 145.1, 137.4, 135.6, 134.1, 133.4, 131.5, 128.6, 124.4; 120.7, 117.2, 115.34, 112.0, 111.4 (carbons aromatiques). Anal. Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$: C, 64.50; H, 3.25; N, 15.04; S, 11.48; trouvée: C, 64.44; H, 3.23; N, 15.90; S, 11.39.

3-méthyl-6-(2-cyanobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3*H*)-one (5b)



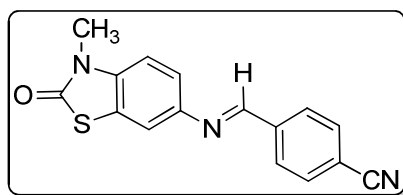
Solide jaune; Rdt: méthode A (69%); Pf: 189-190°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.44 (s, N- CH_3 , 3H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.71-7.88 (m, 3H), 7.98-8.01 (m, 1H), 8.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.84 (s, N=CH, azométhine, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168.70 (C=O), 155.5 (N=C), 145.7, 137.3, 136.7, 134.1, 133.4, 131.6, 128.7, 122.3, 120.7, 117.2, 115.4, 111.8, 111.5, 111.8, 29.17 (CH_3). Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$: C, 65.51; H, 3.78; N, 14.34; S, 10.93; trouvée: C, 64.65; H, 3.23; N, 14.30; S, 10.94.

6-(4-cyanobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5c)



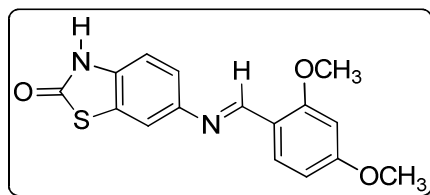
Solide jaune; Rdt: méthode A (90%) et méthode D (%94); Pf: 311-312°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.79 (s, N=CH, azométhine, 1H), 12.00 (s, N-H, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169.9 (C=O), 158.0 (N=C), 145.4, 139.9, 135.3, 133.1, 132.7, 129.8, 128.9, 124.3, 120.7, 118.5, 115.3, 111.9, 113.1. Anal. Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$: C, 64.50; H, 3.25; N, 15.04; S, 11.48; trouvée: C, 64.22; H, 3.23; N, 15.02; S, 11.35.

3-méthyl-6-(4-cyanobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5d)



Solide jaune; Rdt: méthode A (81%) et méthode D (87%); Pf: 205-206°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.43 (s, N- CH_3 , 3H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.81 (s, N=CH, azométhine, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 163.8 (C=O), 157.3 (N=C), 144.6, 140.1, 135.7, 132.7, 131.9, 129.8, 127.4, 122.2; 120.6, 118.6, 115.5, 111.8, 112.0, 29.2 (CH_3). Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$: C, 65.51; H, 3.78; N, 14.34; S, 10.93; trouvée: C, 65.62; H, 3.71; N, 14.72; S, 10.18.

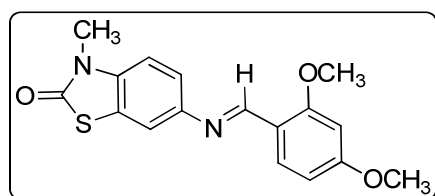
6-(2,4-diméthoxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5e)



Solide jaune; Rdt: méthode A (66%); Pf: 227-228°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.85 (s, 3H, O- CH_3), 3.89 (s, 3H, O- CH_3), 6.65 (t, 1H), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J =$

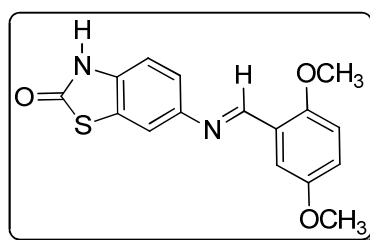
8.4 Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H, N=CH, azométhine), 11.86 (s, 1H, N-H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 170.0 (C=O); 163.6 (N=C); 160.7, 153.9, 147.3, 134.1, 128.1, 124.2, 120.1, 117.1, 114.7, 111.8, 106.5, 98.0, 55.8 (OCH₃), 55.5 (OCH₃). Anal. Calculée pour C₁₆H₁₄N₂O₃S: C, 61.13; H, 4.49; N, 8.91; S, 10.20; trouvée: C, 59.60; H, 4.40; N, 8.76; S, 9.76.

3-méthyl-6-(2,4-diméthoxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5f)



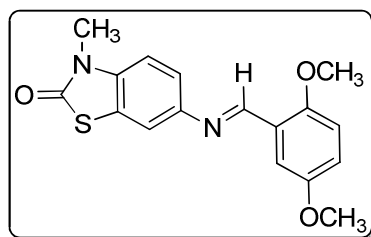
Solide jaune; Rdt: méthode A (73%); Pf: 177-178°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.41 (s, N-CH₃, 3H), 3.87 (s, 3H, O-CH₃), 3.89 (s, 3H, O-CH₃), 6.64-6.68 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.779 (s, N=CH, azométhine, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168.6 (C=O), 163.6 (N=C), 160.7, 154.3, 147.9, 135.4, 128.1, 122.1, 120.2, 117.0, 114.7, 111.6, 106.5, 98.0, 55.8 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 29.0 (CH₃). Anal. Calculée pour C₁₇H₁₆N₂O₃S: C, 62.18; H, 4.91; N, 8.53; S, 9.76; trouvée: C, 62.18; H, 4.91; N, 8.23; S, 9.38.

6-(2,5-diméthoxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5g)



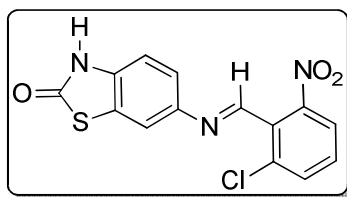
Solide jaune; Rdt: méthode A (72%); Pf: 196-197°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.77 (s, 3H, O-CH₃), 3.85 (s, 3H, O-CH₃), 7.11 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.84 (s, N=CH, azomethine, 1H), 11.92 (s, N-H, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 170.0 (C=O), 154.2 (N=C), 153.7, 153.1, 146.7, 134.6, 124.4, 124.3, 120.3, 119.4, 114.9, 113.6, 111.8, 110.0, 56.2 (OCH₃), 55.4 (OCH₃). Anal. Calculée pour C₁₆H₁₄N₂O₃S: C, 61.13; H, 4.49; N, 8.91; S, 10.20; trouvée: C, 59.60; H, 4.40; N, 8.76; S, 9.76.

3-méthyl-6-(2,5-dimethoxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5h)



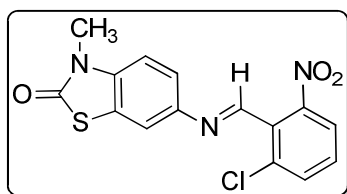
Solide jaune; Rdt: méthode A (83%); Pf: 165-166°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.42 (s, N-CH $_3$, 3H), 3.78 (s, O-CH $_3$, 3H), 3.85 (s, O-CH $_3$, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 1.6$, 1H), 7.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.86 (s, N=CH, azométhine, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168.6 (C=O), 154.6 (N=C), 153.8, 153.1, 147.2, 135.9, 124.3, 122.2, 120.4, 119.5, 114.9, 113.6, 111.7, 110.0, 56.2 (OCH $_3$), 55.4 (OCH $_3$), 29.0 (CH $_3$). Anal. Calculée pour C $_{17}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_3$ S: C, 62.18; H, 4.91; N, 8.53; S, 9.76; trouvée: C, 62.36; H, 5.01; N, 8.26; S, 9.44.

6-(2-chloro-6-nitrobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5i)



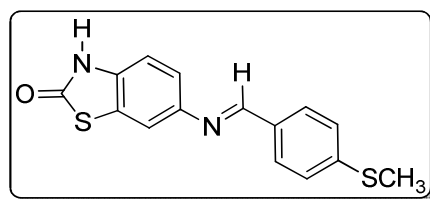
Solide jaune; Rdt: méthode A (65%); Pf: 232-233°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.88 (s, N=CH, azométhine, 1H), 12.01 (s, N-H, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 170.2 (C=O), 153.2 (N=C), 149.7, 144.8, 135.2, 133.0, 132.3, 124.4, 120.5, 119.3, 119.1, 116.5, 115.3, 112.1. Anal. Calculée pour C $_{14}$ H $_8$ ClN $_3$ O $_3$ S: C, 50.38; H, 2.42; N, 12.59; S, 9.61; trouvée: C, 50.40; H, 2.40; N, 12.54; S, 9.47.

6-(2-chloro-6-nitrobenzylideneamino)-3-méthylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one (5j)



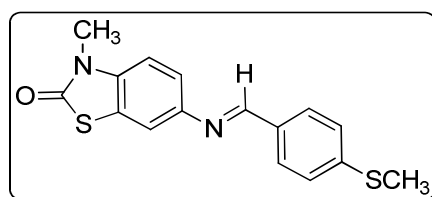
Solide jaune; Rdt: méthode A (75%); Pf: 202-203°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.43 (s, 3H, N-CH $_3$), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.92 (s, N=CH, azomethine, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168.7 (C=O), 153.5 (N=C), 152.7, 149.5, 145.1, 137.0, 134.5, 133.9, 133.7, 132.1, 127.7, 123.2, 120.4, 115.3, 111.8, 29.1 (CH $_3$). Anal. Calculée pour C $_{15}$ H $_{10}$ ClN $_3$ O $_3$ S: C, 51.80; H, 2.90; N, 12.08; S, 9.22; trouvée: C, 51.55; H, 2.88; N, 12.44; S, 9.03.

6-(4-(méthylthio)benzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5k)



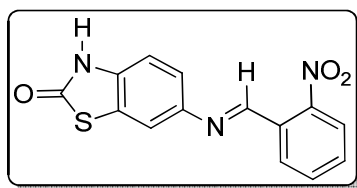
Solide jaune; Rdt: méthode A (64%); Pf: 220-221°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.32 (s, 3H, S-CH $_3$), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.61 (s, N=CH, azométhine, 1H), 11.92 (s, N-H, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169.9 (C=O), 158.9 (N=C), 146.3, 142.7, 134.5, 132.5, 128.9 (2C), 125.3 (2C), 124.2, 120.4, 114.9, 111.8, 14.1 (S-CH $_3$). Anal. Calculée pour C $_{15}$ H $_{12}$ N $_2$ OS $_2$: C, 59.97; H, 4.03; N, 9.33; S, 21.35; trouvée: C, 59.31; H, 3.99; N, 8.94; S, 21.02.

3-méthyl-6-(4-(méthylthio)benzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5l)



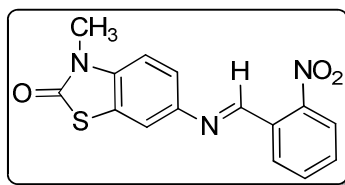
Solide jaune; Rdt: méthode A (75%) et méthode B (93%). Pf: 157-158°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.32 (s, 3H, N-CH $_3$), 5.32 (s, 3H, S-CH $_3$), 7.13 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J =2 Hz, 1H), 7.37 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.83 (d, J =8.8 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H, N=CH, azométhine). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168.57 (C=O), 159.30 (N=C), 146.88, 142.85, 135.84, 132.46, 128.96, 125.37, 122.13, 120.34, 115.15; 111.73 (carbons aromatiques), 29.12 (N-CH $_3$), 14.12(S-CH $_3$). Anal. Calculée pour C $_{16}$ H $_{14}$ N $_2$ OS $_2$: C, 61.12; H, 4.49; N, 8.91; S, 20.40; trouvée: C, 61.01; H, 4.46; N, 9.25; S, 20.36.

6-(2-Nitrobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5m)



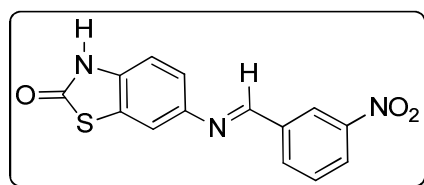
Solide Beige; Rdt: méthode A (83%) et méthode B (88%). Pf: 234-235°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 7.18 (d, 1H), 7.27 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.09 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H, N=CH, azométhine), 12.02 (s, 1H, N-H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 169.99 (C=O), 155.34 (N=C), 149.23, 145.44, 13.46, 133.65, 131.75, 129.93, 129.38, 124.47, 124.41, 120.56, 115.47, 112.01 (carbons aromatiques). Anal. Calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (299.30): C, 56.18; H, 3.03; N, 14.04; S, 10.78; trouvée: C, 55.69; H, 3.00; N, 13.31; S, 10.02.

3-méthyl-6-(2-nitrobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5n)



Solide marron; Rdt: méthode A (91%) et méthode B (93%). Pf: 157-158°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 3.44 (s, 3H, CH_3), 7.39 (d, $J=2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H, N=CH, azométhine). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 155.76 (C=O), 149.25 (N=C), 145.98, 142.87, 136.66, 133.67, 131.82, 129.89, 129.41, 124.49, 122.32, 120.52, 115.61, 111.87 (carbons aromatiques) 28.17 (CH_3). Anal. Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 57.50; H, 3.54; N, 13.41; S, 10.23; trouvée: C, 56.66; H, 3.35; N, 13.17; S 9.62.

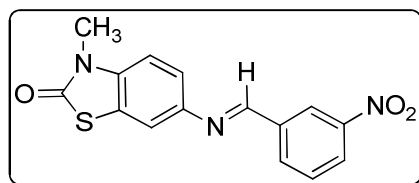
6-(3-Nitrobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5o)



Solide jaune; Rdt: méthode A (75%) et méthode B (80%). Pf: 275-276°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 7.39 (2H, s), 7.72 (3H, m), 8.10 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H, N=CH, azométhine), 11.99 (s, 1H, N-H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6):

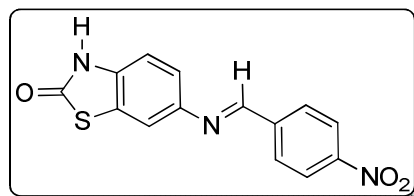
169.92 (C=O), 157.57 (N=C), 148.21, 145.33, 137.59, 135.29 134.47, 130.51, 125.47, 124.31, 122.50, 120.66, 115.45, 111.93 (carbons aromatiques). Anal. Calculée pour $C_{14}H_9N_3O_3S$ (299.30): C, 56.18; H, 3.03; N, 14.04; S, 10.71; trouvée: C, 56.15; H, 3.01; N, 14.00; S, 10.60.

3-méthyl-6-(3-nitrobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5p)



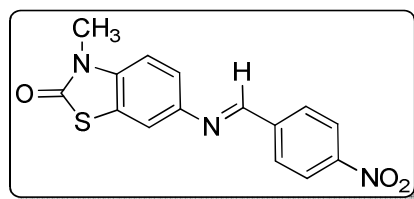
Solide jaune; Rdt: méthode A (81%) et méthode B (83%). Pf: 271-272°C. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.86 (s, 1H, N=CH, azométhine), 11.99 (s, 1H, N-H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 169.92 (C=O), 157.57 (N=C), 148.21, 145.33, 137.59, 135.29, 134.47, 130.51, 125.47, 124.31, 122.50, 120.66, 115.45, 111.93 (carbons aromatiques), 29,17 (CH₃). Anal. Calculée pour $C_{15}H_{11}N_3O_3S$ (313.3): C, 56.18; H, 3.03; N, 14.04; S, 10.71; trouvée: C, 56.15; H, 3.01; N, 14.00; S, 10.60.

6-(4-Nitrobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5q)



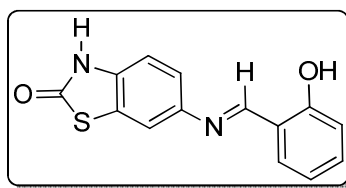
Solide jaune; Rdt: méthode A (67%), méthode B (76%) et méthode D (92%). Pf: 277-278°C. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.15 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.85 (s, 1H, N=CH, azométhine), 12.00 (s, 1H, N-H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 169.96 (C=O), 157.49 (N=C), 148.70, 145.28, 141.58, 135.62, 129.44, 124.41, 124.02, 120.89, 115.47, 111.95 (carbons aromatiques). Anal. Calculée pour $C_{14}H_9N_3O_3S$ (299.30): C, 56.18; H, 3.30; N, 14.04; S, 10.71; trouvée: C, 56.02; H, 3.10; N, 14.72; S, 10.48.

3-méthyl-6-(4-nitrobenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (5r)



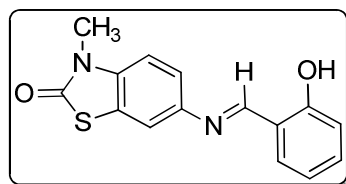
Solide rouge; Rdt: méthode A (71%), méthode B (80%) et méthode D (87%). Pf: 211-212°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 3.43 (s, 3H, N-CH $_3$), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 8.88 (s, 1H, N=CH, azométhine). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 168.61 (C=O), 157.88 (N=C), 148.74, 145.80, 141.53, 136.74, 129.93, 129.49, 124.01, 122.27, 120.78, 115.68, 111.82 (carbons aromatiques), 29.18 (CH $_3$). Anal. Calculée pour C $_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (313.3): C, 57.50; H, 3.54; N, 13.41; S, 10.23; trouvée: C, 57.11; H, 2.02; N, 13.43; S, 9.83.

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



Solide jaune; Rdt: méthode A (87%), méthode C (93%) et méthode D (89%); Pf: 239-240°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 6.95 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.75 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H, N=CH, azométhine), 12.01 (s, 1H, N-H), 13.01 (s, 1H, O-H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169.22 (C=O), 162.23 (N=C), 160.09, 143.08, 135.29, 133.09, 132.34, 124.49, 120.54, 119.32, 119.15, 116.53, 115.36, 112.01 (carbons aromatiques). Anal. Calculée pour C $_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 62.21; H, 3.73; N, 10.36; S, 11.86; trouvée: C, 62.48; H, 3.58; N, 10.27; S, 11.85.

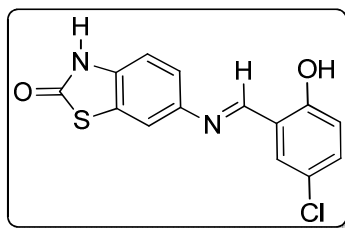
3-méthyl-6-(2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (6b)



Solide jaune; Rdt: méthode A (74%), méthode C (93%) et méthode D (93%); Pf: 181-182°C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.44 (s, 3H, N-CH $_3$), 6.96 (m, 2H), 7.39 (m, 2H),

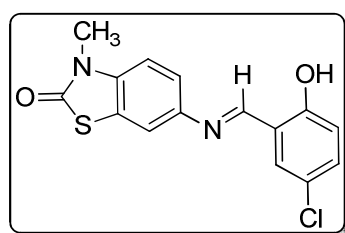
7.49 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.84 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 9.00 (s, 1H, N=CH, azométhine), 12.99 (s, 1H, O-H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 162.51 (C=O), 160.10 (N=C), 143.60, 136.55, 133.17, 132.36, 122.38, 120.48, 119.33, 119.18, 116.56, 115.57, 111.92 (carbons aromatiques), 29.19 (N-CH₃). Anal. Calculée pour C₁₅H₁₂N₂O₂S: C, 63.36; H, 4.25; N, 9.85; S, 11.28; trouvée: C, 63.35; H, 3.38; N, 9.55; S, 11.17.

6-(5-chloro-2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (6c)



Solide jaune; Rdt: méthode A (70%), méthode C (96%) et méthode D (86%); Pf: 278-279°C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.71 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H, N=CH, azométhine), 12.00 (s, 1H, N-H), 12.93 (s, 1H, O-H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169.91 (C=O), 160.55 (N=C), 158.69, 142.87, 135.60, 132.52, 130.72, 124.53, 122.55, 120.68, 120.49, 118.57, 115.59, 112.05 (carbons aromatiques). Anal. Calculée pour C₁₄H₉N₂O₂SCl: C, 55.17; H, 2.98; N, 9.19; S, 10.52; trouvée: C, 54.81; H, 2.83; N, 8.82; S, 10.24.

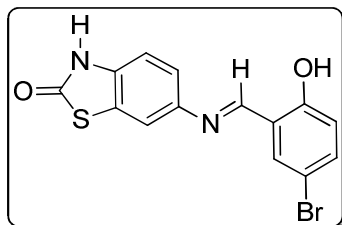
3-méthyl-6-(5-chloro-2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (6d)



Solide jaune; Rdt: méthode A (81%), méthode C (98%) et méthode D (90%); Pf: 218-219°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.44 (s, 3H, N-CH₃), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.72 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H, N=CH, azométhine), 12.89 (s, 1H, O-H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168.59 (C=O), 160.80 (N=C), 158.70, 143.41, 136.80, 132.58, 130.71, 122.58, 122.41, 120.69, 120.42, 118.58, 115.76, 111.94 (carbons aromatiques), 28.19 (N-CH₃). Anal. Calculée pour

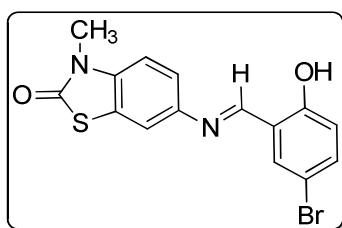
C₁₅H₁₁N₂O₂SCl: C, 56.52; H, 3.48; N, 8.79; S, 10.06; trouvée: C, 56.39; H, 3.38; N, 8.32; S, 9.96.

6-(5-bromo-2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (6e)



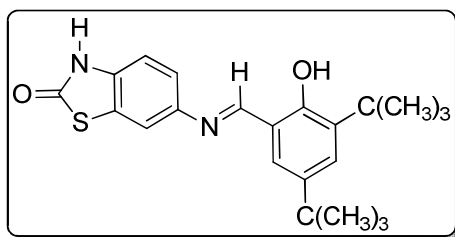
Solide jaune; Rdt: méthode A (78%) et méthode C (95%); Pf: 282-283°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H, N=CH, azométhine), 8.94 (s, 1H, N-H), 12.00 (s, 1H, N-H), 12.96 (s, 1H, O-H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 169.65 (C=O), 160.43 (N=C), 159.10, 142.80, 135.76, 135.27, 133.68, 124.60, 121.30, 120.47, 119.00, 115.58, 112.07, 109.91 (carbons aromatiques). Anal. Calculée pour C₁₄H₉N₂O₂SBr: C, 48.15; H, 2.60; N, 8.02; S, 9.18; trouvée: C, 47.94; H, 2.52; N, 7.51; S, 8.90.

3-méthyl-6-(5-bromo-2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (6f)



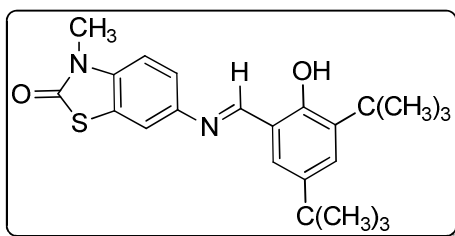
Solide Beige; Rdt: méthode A (80%) et méthode C (96%); Pf: 218-219°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.43 (s, 3H, N-CH₃), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H, N=CH, azométhine), 12.91 (s, 1H, O-H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 168.59 (C=O), 159.10 (N=C), 143.40, 145.80, 136.79, 135.34, 133.68, 122.41, 121.30, 120.41, 119.01, 115.78, 111.94, 109.93 (carbons aromatiques), 29.20 (N-CH₃). Anal. Calculée pour C₁₅H₁₁N₂O₂SBr: C, 49.60; H, 3.05; N, 7.71; S, 8.83; trouvée: C, 49.33; H, 2.94; N, 7.44; S, 8.43.

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



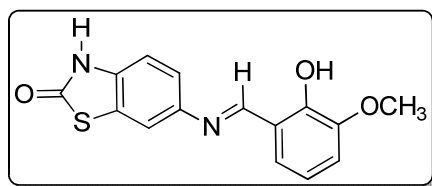
Solide jaune; Rdt: méthode A (67%), méthode C (91%) et méthode D (79%); Pf: 281-282°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3200-3350 ($\nu_{\text{N-H}}$), 1670 $\nu_{\text{C=O}}$ (-N-CO-S-) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1620 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1580-1600 ($\nu_{\text{C=Caromatique}}$), 3120 $\nu_{\text{C-H}}$ (aromatique), 2950 $\nu_{\text{C-H}}$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 1.30 (s, 9H, C-(CH_3) $_3$), 1.42 (s, 9H, C-(CH_3) $_3$), 7.16-7.77 (m, 5H, Ar-H), 8.99 (s, 1H, N=CH, azométhine), 12.00 (s, 1H, N-H), 13.86 (s, 1H, O-H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 164.19 (C=O), 157.33 (N=C), 143.24, 140.19, 136.47, 135.79, 127.48, 127.25, 122.38, 120.42, 118.27, 115.53, 111.96, 105.47 (carbons aromatiques), 34.59 (C(CH_3) $_3$), 33.89 (C(CH_3) $_3$), 31.23 (-(CH_3) $_3$), 29.24 (-(CH_3) $_3$). Anal. Calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 69.08; H, 6.85; N, 7.32; S, 8.38; trouvée: C, 68.93; H, 6.96; N, 6.92; S, 7.93.

3-méthyl-6-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (6h)



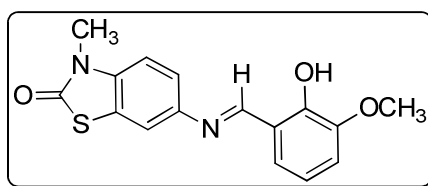
Solide jaune; Rdt: méthode A (68%), méthode C (93%) et méthode D (85%); Pf: 222-223°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3139 ($\nu_{\text{N-H}}$), 3085 $\nu_{\text{C-H}}$ (aromatique), 2923 $\nu_{\text{C-H}}$ (aléphasique), 1654 $\nu_{\text{C=O}}$ (-N-CO-S-) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1616 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1593 ($\nu_{\text{C=Caromatique}}$). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 1.30 (s, 9H, C-(CH_3) $_3$), 1.43 (s, 9H, C-(CH_3) $_3$), 3.44 (s, 3H, N- CH_3), 7.40-7.87 (m, 5H, Ar-H), 9.03 (s, 1H, N=CH, azométhine), 13.85 (s, 1H, O-H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169.88 (C=O), 163.88 (N=C), 157.31, 142.76, 140.16, 135.76, 135.19, 127.42, 127.16, 124.49, 120.50, 118.28, 115.30, 112.01 (carbons aromatiques), 34.58 (C(CH_3) $_3$), 33.88 (C(CH_3) $_3$), 31.22 (-(CH_3) $_3$), 30.64 (N- CH_3), 29.23 (-(CH_3) $_3$). Anal. Calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 69.66; H, 7.12; N, 7.06; S, 8.09; trouvée: C, 69.67; H, 7.25; N, 6.88; S, 7.80.

6-(2-hydroxy-3-méthoxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (6i)



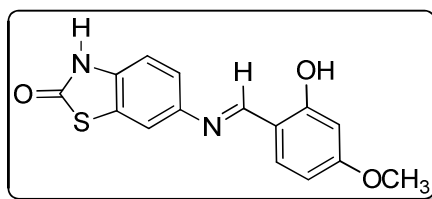
Solide orange; Rdt: méthode A (87%) et méthode C (97%); Pf: 244-245°C; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.82 (s, 3H, O- CH_3), 6.89 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.16(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.36 (dd, $J=10.8$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.75(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.96 (s, 1H, N=CH, azomethine), 12.01 (s, 1H, N-H), 13.14 (s, 1H, O-H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169.95 (C=O), 162.35 (N=C), 150.30, 147.86, 142.87, 135.43, 124.56, 123.73, 120.54, 119.26, 118.63, 115.50, 115.31, 112.03 (carbons aromatiques), 55.87 (OCH $_3$). Anal. Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 59.98; H, 4.02; N, 9.32; S, 10.67, trouvée: C, 59.82; H, 2.94; N, 7.61; S, 8.43.

3-méthyl-6-(2-hydroxy-3-méthoxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (6j)



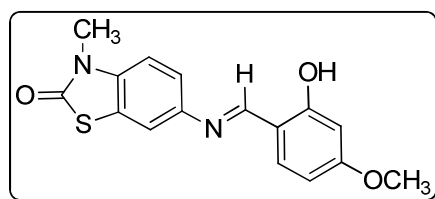
Solide jaune; Rdt: méthode A (74%) et méthode C (95%); Pf: 200-201°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.43 (s, 3H, N- CH_3), 3.83 (s, 3H, O- CH_3), 6.92 (t, 1H), 7.12 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H, N=CH, azomethine), 13.10 (s, 1H, O- H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 168.61(C=O), 162.64 (N=C), 150.31, 147.88, 147.88, 143.42, 136.57, 123.74, 122.41, 120.46, 119.27, 118.66, 115.55, 111.91 (carbons aromatiques), 55.89 (O- CH_3), 29.18 (CH_3). Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 61.13; H, 4.49; N, 8.91; S, 10.20, trouvée: C, 61.05; H, 4.52; N, 9.17; S, 9.90.

6-(2-hydroxy-4-méthoxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (6k)



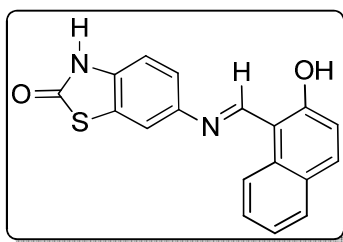
Solide vert; Rdt: méthode A (67%) et méthode C (89%); Pf: 253-254°C. RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.81(s, 3H, O-CH₃), 6.49 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J =11.6 Hz, H), 7.14 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J =2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H, N=CH, azomethine), 11.99 (s, 1H, N-H), 13.55 (s, 1H, O-H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 169.90 (C=O), 163.48 (N=C), 162.72, 161.57, 143.05, 134.87, 133.90, 124.47, 120.24, 115.05, 113.01, 112.00, 106.78, 100.80 (carbons aromatiques). Anal. Calculée pour C₁₅H₁₂N₂O₃S: C, 59.98; H, 4.02; N, 9.32; S, 10.60, trouvée : C, 60.31; H, 4.42; N, 9.29; S, 10.54.

3-méthyl-6-(2-hydroxy-4-méthoxybenzylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (6l)



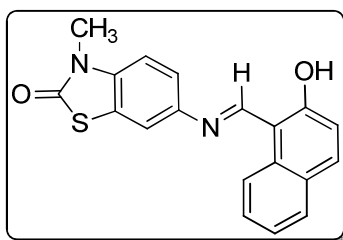
Solide jaune; Rdt: méthode A (81%) et méthode C (91%); Pf: 219-220°C. (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.42 (s, 3H, N-CH₃), 3.81(s, 3H, O-CH₃), 6.49 (d, J =2 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.35 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.50 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J =2 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H, N=CH, azomethine), 13.52 (s, 1H, O-H). RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 168.56 (C=O), 163.54 (N=C), 162.74, 161.63, 145.28, 143.57, 136.12, 135.90, 133.94, 122.120, 120.17, 115.25, 113.01, 111.88, 106.82, 100.80 (carbons aromatiques), 55.45 (O-CH₃) 29,15 (CH₃). Anal. Calculée pour C₁₆H₁₄N₂O₃S: C, 61.13; H, 4.49; N, 8.91; S, 10.20, trouvée: C, 61.23; H, 4.48; N, 9.14; S, 10.14.

6-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)méthylèneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (6m)



Solide jaune; Rdt: méthode A (70%) et méthode C (93%); Pf : 297-298°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.06 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.37 (m, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.51 (m, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 9.70 (s, 1H, N=CH, azomethine), 12.03 (s, 1H, N-H), 15.72 (s, 1H, O-H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 169.85 (C=O), 167.23 (N=C), 155.88, 140.06, 136.10, 135.00, 132.88, 128.95, 127.94, 126.85, 124.70, 123.46, 120.40, 114.47, 112.06, 108.80 (carbons aromatiques). Anal. Calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 67.48; H, 3.78; N, 8.74; S, 10.01, trouvée : C, 67.40; H, 3.68; N, 8.43; S, 9.85.

3-méthyl-6-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)méthylèneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (6n)



Solide orange; Rdt: méthode A (78%) et méthode C (93%); Pf: 276-277°C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.45 (s, 3H, N- CH_3), 7.07 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.82 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 9.73 (s, 1H, N=CH, azomethine), 15.74 (s, 1H, O-H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 170.00 (C=O), 162.50 (N=C), 156.09, 140.50, 136.27, 131.42, 128.47, 127.96, 126.87, 123.51, 121.22, 120.47, 120.31, 114.67, 111.98 (carbons aromatiques), 28.19 (CH_3). Anal. Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 68.24; H, 4.22; N, 8.38; S, 9.59; trouvée: C, 67.80; H, 4.14; N, 8.34; S, 9.32.

Conclusion générale **et perspectives**

Conclusion générale et perspectives

Le présent travail est effectué au sein du laboratoire de Synthèse et de Biocatalyse Organique (LSBO). Il avait pour objectif de synthétiser de nouveaux hétérocycles de types bases de Schiff dans la série des 2(3*H*)-benzothiazolones fonctionnalisées en position 6. Un ensemble de 32 ligands (bases de Schiff) à base de benzothiazolone a été préparé avec des rendements satisfaisants. Les propriétés antibactériennes et antioxydantes ont été évaluées pour certains produits.

Dans le premier chapitre de cette partie, un aperçu bibliographique sur la synthèse, la réactivité ainsi que sur l'aspect biologique de la benzothiazolone a été développé. Les modifications structurales réalisées sur la structure de base de la benzothiazolone, ont permis la préparation de nouveaux dérivés susceptibles de présenter un large spectre d'activité biologique.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude qui est relative à une stratégie efficace, et une synthèse réussie d'une nouvelle famille de composés bases de Schiff contenant le motif structural 2(3*H*)-benzothiazolone avec de bons rendements, et dans les conditions du chauffage conventionnel, par réaction entre les substrats intermédiaires 6-amino-2(3*H*)-benzothiazolones avec divers aldéhydes aromatiques, et en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial à reflux dans l'éthanol.

Les méthodes d'analyses utilisées confirment les structures proposées pour les produits finaux originaux. Enfin, il pourrait être conclu que la nature ainsi que la position des différents substituants sur le noyau aromatique de l'aldéhyde influe sur l'activité, et les produits synthétisés pourraient représenter une famille d'agents potentiels pour le développement de nouveaux composés bioactifs.

Dans le prolongement de nos études rapportées sur la stratégie de synthèse de composés hétérocycliques à visée pharmaceutique, et étant donnée que le groupement nitro joue un rôle important en influant sur la réactivité et l'énantiosélectivité dans les réactions de cyclopropanation asymétrique et d'alkylation allylique. Nous avons synthétisé une nouvelle classe d'analogues nitrosubstitués 6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3*H*)-ones dans le but d'étudier le rôle éventuel de la position du groupe nitro sur les rendements et le temps nécessaire à l'achèvement de la réaction pour les composés base de Schiff désirées. Cette étude comparative a montré que la technique du four micro-ondes est une excellente méthode pour leurs

Conclusion générale et perspectives

préparations avec de bons rendements, avec un temps de réaction court, respectueuse de l'environnement et produits isolés très purs.

Dans le cadre de recherche de nouveaux composés hétérocycliques biologiquement actifs, nous avons aussi synthétisé et caractérisé avec succès un certain nombre de bases de Schiff convenablement substituées sur le noyau benzénique (**6a-6n**) dérivées des 6-amino-2(3*H*)-benzothiazolones et différents 2-hydroxybenzaldéhydes.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous avons utilisé des outils de chimie théorique dans le but de mieux comprendre les propriétés électroniques, dans le but de faire une étude d'investigation sur leurs deux formes tautomères, propriétés spectroscopiques et leurs structures moléculaires. Dans l'objectif de montrer et d'explorer des informations utiles concernant les corrélations entre la DFT et les données expérimentales des deux ligands bases Schiff utilisés dans la présente étude, nous avons montré des calculs, utilisant des niveaux DFT/B3LYP de la base de 6-31G (d,p) permettant d'analyser les structures électroniques et l'étude des géométries.

Les paramètres thermodynamiques et énergétiques calculés à l'aide de la méthode DFT du processus de transfert *phénol-imine* et *céto-amine* montrent que l'échange du proton seul est thermodynamiquement non favorable tant en phase gazeuse et en solution. Par conséquent, les données IR, RMN et l'étude de chimie quantique pour les composés sujet de l'étude, montrent que ces derniers composés existent sous la forme *phénol-imine*, qui sont principalement stabilisés par la liaison hydrogène N...H–O intramoléculaire. Par conséquent, la bonne compatibilité qui a été observée entre les résultats obtenus expérimentalement et les calculs de chimie quantique confirme leurs structures moléculaires.

Les hétérocycles synthétisés ont enfin subi des tests biologiques afin de mettre en exergue leurs propriétés antibactériennes et antioxydantes.

En effet, différentes souches pathogènes à **Gram+** et à **Gram-** ont été utilisées lors des tests biologiques, en utilisant la méthode d'antibiogramme et les résultats obtenus ont révélés une activité significative pour les composés testés notamment les composés de bases de Schiff benzothiazolinoniques dérivées de l'aldéhyde 3,5-ditert-butylsalicylaldéhyde; ce qui est en bon accord avec les données de la littérature. Nous avons également évalué leur activité antioxydante *in vitro* par la méthode **DPPH**. La valeur de la concentration inhibitrice (**CI₅₀**) a été déterminée pour chaque composé.

Conclusion générale et perspectives

D'après les résultats du test au **DPPH**, il a été constaté que les composés **6a** et **6e** avec les groupes pos-**OH** et pos-**Br** sur le noyau benzénique des 2-hydroxybenzaldéhydes ont montré un effet antioxydant prometteur par rapport à l'antioxydant synthétique **BHT**. Ces résultats suggèrent que la conception rationnelle de dérivés base de Schiff à base de 2(3*H*)-benzothiazolone pourrait avoir une grande importance en tant qu'antioxydants potentiels, et contribuant ainsi au développement en vigueur de nouveaux composés comme agents protecteurs contre diverses maladies causées par des dommages oxydatifs.

D'autres études sur les mécanismes d'action correspondants de ces composés sont en cours d'investigation.

Cependant, nous espérons que ces résultats pourraient faire une contribution supplémentaire et une plate-forme solide pour des études futures dans le développement de composés bioactifs dérivé du pharmacophore 2(3*H*)-benzothiazolone. De plus, cette étude nous a permis d'apporter certains éléments complémentaires: en effet, il nous a été possible de relier l'activité à des paramètres moléculaires électroniques et topologiques qui ont été développés par notre étude.

L'objectif de notre travail au départ était de concevoir et de synthétiser plusieurs familles de composés hétérocycliques azotés et soufrés à bases du pharmacophore 2(3*H*)-benzothiazolone. Les différentes évaluations biologiques réalisées sur ces composés et les résultats prometteurs obtenus ouvrent de nombreuses perspectives tant sur le plan de la synthèse et propriétés chimiques que sur les propriétés biologiques.

L'ensemble des résultats obtenus suggère de nombreuses perspectives. Nous envisageons de poursuivre ce travail d'une part par l'étude de la toxicité des composés synthétisés sur cultures cellulaires de même leurs tolérances biologiques. Ces molécules pourront servir de base à la production de médicaments traditionnels améliorés qui serviront de base au développement de nouveaux antibiotiques.

D'autre part, nous envisageons la synthèse et l'étude de dérivés organométalliques, obtenus à partir des motifs organiques issus de ce travail. En effet, des travaux précédents montrent que la présence d'un métal modifie les propriétés biologiques des composés organiques parents. Ces composés organométalliques pourront être testés *in vitro* et *in vivo*.