

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Badji Mokhtar Annaba University
Université Badji Mokhtar – Annaba
Faculté des Sciences



جامعة باجي مختار – عنابة

كلية العلوم

قسم الكيمياء

Département de Chimie

Thèse

Présentée pour obtenir le diplôme de

Doctorat

Spécialité : Chimie Organique Appliquée

Par :

BOUCHEBCHEB Yasser

Thème :

« Synthèse et Caractérisation de nouveaux ligands bases de Schiff : Essai de complexation et application à l'élaboration de système polyfonctionnels »

Thèse soutenue devant le jury composé de :

N°	Nom et prénom	Grade	Etablissement	Qualité
01	FERKOUS Foued	Prof.	Université Badji Mokhtar -Annaba	Président
02	FEDAOUI Dalila	MCA	Université Badji Mokhtar -Annaba	Rapporteur
03	LIACHA Messaoud	Prof.	Université Badji Mokhtar -Annaba	Co-Rapporteur
04	CHERAIET Zinelaabidine	MCA	Université Echahid cheikh larbi Tbessi-Tbessa	Examineur
05	BIDJOU-HAIOUR Chahra	Prof.	Université Badji Mokhtar -Annaba	Examineur
06	GUENADIL Faouzi	MCA	Université Chadli Bendjedid – El Tarf	Examineur

"تخليق وتوصيف روابط جديدة من قواعد شيف : محاولة التعقيد والتطبيق في تطوير أنظمة متعددة الوظائف"

الملخص:

تم توليف سلسلة من قواعد شيف التي تحمل وحدة البنزوثيازولينيون 4 (a-f) بإستعمال شروط صديقة للبيئة، باستخدام أسيتات ثلاثي إيثيل الأمونيوم كمذيب ومحفز أخضر تحت الموجات فوق الصوتية. مكّنت هذه الطريقة من الحصول على المركبات النهائية بإنتاجية عالية وفي وقت قصير. تم استخدام تقنيات طيفية مختلفة، مثل ^1H و ^{13}C و IR و D2، لتحديد الخصائص الهيكلية للمركبات المُصنَّعة.

بعد ذلك، تم إجراء تفاعل تعقيد للمركبات المُصنَّعة 4 (b,d) مع فلز انتقالي Cu(II) لتكوين مركبات معقدة عضوية فلزية 5 (h, g). تم تأكيد بنية المعقدات المختلفة بواسطة IR و UV.

تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة للمركبات المركبة 4 (e-a) باستخدام أربع طرق منفصلة (DPPH، ABTS، FRAP، الفينانثرولين) في المختبر، مما يدل على أن جميع الجزيئات لديها نشاط كبير مضاد للأكسدة، وخاصة المركبات الفينولية. 4 (b-c)

تم اختبار النشاط المضاد للميكروبات على خمس سلالات بكتيرية سريرية: اثنتان منها موجبة الغرام (المكورات المعوية البرازية والمكورات العنقودية الذهبية) وثلاث سلالات سالبة الغرام (الكلبسيلا الرئوية والزائفة الزائفة والإشريكية القولونية). بالإضافة إلى ذلك، تم تضمين خمس سلالات فطرية سريرية في الدراسة: المبيضات البيضاء، والمبيضات الكفيرية، والمبيضات الكروسية، والمبيضات اللوسيدوم، والمبيضات الاستوائية. وأظهرت النتائج أن السلالات البكتيرية كان لديها مناطق تثبيط تتراوح بين 12 و 25 ملم، مع تركيزات مثبطة دنيا (MICs) تتراوح بين 31.25 و 500 ميكروغرام/مل. كما أظهرت السلالات الفطرية أيضًا حساسية ملحوظة، حيث تراوحت أقطار منطقة التثبيط من 12 إلى 26 ملم وتركيزات دنيا مماثلة.

أخيرًا، تم إجراء دراسة نظرية في الحاسوب باستخدام DFT والالتحام الجزيئي، مصحوبة بتحليل ADMET، لفهم التفاعل الكيميائي بشكل أفضل وتحديد الأهمية البيولوجية للجزيئات المنتجة. أكدت مقارنة النتائج النظرية والتجريبية لمركبات مختلفة الاتساق بين التنبؤات النظرية والملاحظات التجريبية.

الكلمات الدالة: 2-أوكسو-3-بنزوثيازول، بنزوثيازولينيون، دراسة DFT، قواعد شيف، الإرساء الجزيئي، عوامل مضادة للأكسدة، معقدات.

«Synthèse et Caractérisation de nouveaux ligands bases de Schiff : Essai de complexation et application à l'élaboration de système polyfonctionnels»

Résumé :

Une série de bases de Schiff portant un motif benzothiazolinone 4(a-f) a été synthétisée dans des conditions optimales et respectueuses de l'environnement, utilisant l'acétate de triéthylammonium comme solvant et catalyseur vert sous ultrasons. Cette méthode a permis d'obtenir les composés finaux avec un rendement élevé et en un temps réduit. Des diverses techniques spectroscopiques a été utilisé, telles que la RMN ^1H , ^{13}C et 2D et IR, pour déterminer les caractéristiques structurales des composés synthétisés.

Par la suite, une réaction de complexation des composés synthétisés 4(b,d) avec le métal de transition Cu(II) a été réalisée pour former des complexes métalliques 5(g,h). Les structures des différents complexes ont été confirmées par UV et IR.

L'activité antioxydante des composés synthétisés 4(a-e) a été évaluée à l'aide de quatre méthodes distinctes (DPPH, ABTS, FRAP, phénanthroline) in vitro, révélant que toutes les molécules possédaient une activité antioxydante significatif, en particulier les composés phénoliques 4(b-d).

L'activité antimicrobienne a été testée sur cinq souches bactériennes cliniques : deux gram-positives (*Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus aureus*) et trois gram-négatives (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas fluorescens* et *Escherichia coli*). De plus, cinq souches fongiques cliniques ont été incluses dans l'étude : *Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lucidum* et *Candida tropicalis*. Les résultats ont montré que les souches bactériennes présentaient des zones d'inhibition variant de 12 à 25 mm, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) entre 31,25 et 500 $\mu\text{g/ml}$. Les souches fongiques ont également montré une sensibilité notable, avec des diamètres de zones d'inhibition allant de 12 à 26 mm et des CMI similaires.

Enfin, une étude théorique in silico a été menée en utilisant la DFT et le docking moléculaire, accompagnée d'une analyse ADMET, afin de mieux comprendre la réaction chimique ainsi de déterminer la signification biologique des molécules produites. La comparaison des résultats théoriques et expérimentaux pour les différents composés a confirmé la cohérence entre les prédictions théoriques et les observations expérimentales.

Mots clés : 2-oxo-3H-benzothiazole, benzothiazolinone, étude DFT, bases de Schiff, docking moléculaire, agents antioxydants, complexes.

« Synthesis and characterization of new Schiff base ligands : An essay on complexation and application to the development of multifunctional systems »

Abstract :

A series of Schiff bases bearing a benzothiazolinone 4(a-f) was synthesized under optimal, environmentally friendly conditions, using triethylammonium acetate as solvent and green catalyst under ultrasound. This method enabled the final compounds to be obtained in high yield and reduced time. Various spectroscopic techniques were used, such as ^1H , ^{13}C , 2D NMR, and IR, to determine the structural characteristics of the synthesized compounds.

Subsequently, a complexation reaction of the synthesized compounds 4(b,d) with the transition metal Cu(II) was carried out to form organometallic complexes 5(g,h). The structures of the various molecules and complexes were confirmed by various spectroscopic methods.

The antioxidant activity of the synthesized compounds 4(a-e) was evaluated using four separate methods (DPPH, ABTS, FRAP, phenanthroline) in vitro, revealing that all molecules possessed significant antioxidant activity, particularly the phenolic compounds 4(b-d).

Antimicrobial activity was tested on five clinical bacterial strains: two gram-positive (*Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*) and three gram-negative (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas fluorescens* and *Escherichia coli*). In addition, five clinical fungal strains were included in the study: *Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lucidum* and *Candida tropicalis*. The results showed that the bacterial strains had zones of inhibition ranging from 12 to 25 mm, with minimum inhibitory concentrations (MICs) of between 31.25 and 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Fungal strains also showed notable sensitivity, with inhibition zone diameters ranging from 12 to 26 mm and similar MICs.

Finally, an in silico theoretical study was carried out using DFT and molecular docking, accompanied by ADMET analysis, to better understand the chemical reaction and determine the biological significance of the molecules produced. The comparison of theoretical and experimental results for the different compounds confirmed the consistency between theoretical predictions and experimental observations.

Key words: 2-oxo-3H-benzothiazole, benzothiazolinone, DFT study, Schiff bases, docking molecular, antioxidant agents, complexes.

Dédicaces

Je dédie cette thèse à :

Mes parents :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, sa tendresse tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, Que Dieu te bénisse et t'accorde longue vie pour que tu jouisses des fruits de tes efforts.

Mon père, qui n'a jamais cessé de m'encourager et de me soutenir et qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.

Mon frère et mes sœurs

Et à tous ceux qui me sont chers

mes amis et collègues.

Remerciements

En premier lieu, je remercie **DIEU** le tout puissant pour m'avoir éclairé les chemins du savoir et de la sagesse et m'avoir permis de mener à bout ce travail.

Je tiens à remercier **Dr. FEDAOUI Dalila**, ma directrice de thèse, pour la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de ces années, pour sa gentillesse, ainsi que pour son soutien dans les moments cruciaux.

Je souhaite remercier **le Pr. LIACHA Messaoud**, le co-directeur de thèse, pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail, et pour m'avoir permis de mener à bien ce projet au sein de l'équipe de Synthèse organique et chimie médicinale.

J'adresse mes sincères remerciements au **Pr. DJILANI Salah Eddine**, directeur du laboratoire LSBO de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et pour ses conseils précieux, et ses encouragements.

Je remercie également **le Pr. DJOUROUROU Abdelhafid** ancien directeur du laboratoire LSBO, qui a contribué à poser les bases solides de l'environnement scientifique dans lequel cette thèse a été menée. Son engagement envers l'excellence et son souci de transmettre un savoir de qualité qui est une source d'inspiration.

J'adresse mes sincères remerciements au **Pr. AOUF Nour Eddine**, pour avoir cru en moi dès le début, de m'avoir encouragé avec bienveillance, et de m'avoir accompagné avec une confiance et une lumière rares. Sa rigueur scientifique et son bienveillance ont été une source d'inspiration permanente. Son soutien indéfectible a été une boussole précieuse dans les moments difficiles, et je lui en serai éternellement reconnaissant.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au **Pr. FERKOUS Fouad**, pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail en me faisant l'honneur de présider ce jury. Sa présence témoigne de l'intérêt qu'il apporte à ce travail.

Je suis très honoré de la présence de **Mme BIDJOU-HAIOUR Chahra**, professeur à l'université Badji Mokhtar-Annaba, d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail ses remarques et ses fructueux commentaires sur ce travail seront autant de pistes à creuser et à explorer dans l'avenir.

Remerciements

Je remercie tout particulièrement **le Dr. CHERAIET Zinelaabidine**, de l'Université Echahid Cheikh Larbi Tebessi-Tebessa-, d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse et d'avoir consacré son temps à l'examen et à l'évaluation de ce travail. Je voudrais également le remercier pour sa sympathie, sa gentillesse et ses encouragements tout au long de mon cursus universitaire.

J'exprime mes vifs remerciements à **Dr. GUENADIL Faouzi**, de l'université Chadli Bendjedid – El Tarf, pour avoir accepté de corriger et d'examiner cette thèse d'un œil critique.

Je remercie infiniment **Dr Hacene Bendjeffal**, Maître de conférences –A– à l'École Normale Supérieure d'Enseignement Technologique (ENSET) de Skikda, pour sa disponibilité et son aide précieuse.

Je remercie également **Mme AYAIRA Nadia** pour sa gentillesse et son aide précieuse.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à **Mme. DALI Mounira**, Docteur à l'Université Badji Mokhtar – Annaba, pour son soutien constant et ses encouragements continus tout au long de ma thèse de doctorat.

Je remercie également **Mes collègues**, pour leur aide précieuse et leurs échanges constructifs, leur patience, leur soutien et leurs remarques durant mon travail de thèse.

J'adresse mes sincères remerciements à ma chère mère, mon père, mon frère et mes sœurs qui m'ont encouragé.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail. Un remerciement tout particulier va à **LABIOD Kotbia**, **DJENDI Manel Lina** et **ALEM Aya**, **DRICI Rafik** pour leurs soutiens indéfectibles, leurs conseils avisés et leurs précieuses contributions tout au long de ce projet. Leur aide a été inestimable et a largement contribué à la réussite de ce travail.

Table des matières

Table des Matières

ملخص	I
Résumé	II
Abstract	III
Remerciements	IV
Dédicace	V
Table des matières	VII
Liste des Figures	XII
Liste des Schémas	XVI
Liste des Tableaux	XIX
Liste des Abréviations	XXII
Introduction Générale	01

Partie 01 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES BENZOTHIAZOLINONES

I.1 INTRODUCTION	08
I.2 L'EXISTENCE DE LA STRUCTURE THIAZOLINONIQUE DANS LA NATURE ...	08
I.3 VOIES DE SYNTHÈSE DES BENZOTHIAZOLINONES	09
I.4 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA BENZOTHIAZOLINONE	15
I.5 REACTIVITÉ DES BENZOTHIAZOLINONES	16
I.6 INTÉRÊT PHARMACOLOGIQUE DES BENZOTHIAZOLINONES	19
I.6.1 Activité anticonvulsive	20
I.6.2 Activités analgésiques et anti-inflammatoires	20
I.6.3 Activités antivirales, antibactériennes et antifongiques	24
I.6.4 Activité anti-tumorale	26
I.6.5 Activité Antioxydante et anti Alzheimer	27
I.6.6 Activité antidiabétique type 2	28
Conclusion	28

Chapitre II : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES BASES DE SCHIFF

II.1 INTRODUCTION	36
II.2 MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES BASES DE SCHIFF	36
II.3 REACTIVITÉS ET APPLICATION DES BASES DE SCHIFF	43
II.4 PRINCIPALES ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES BASES DE SCHIFF	46
II.4.1 Activité antimicrobienne	46

Table des Matières

II.4.2	Activité anticancéreuse	48
II.4.3	Activité antioxydante	49
II.4.4	Activité anti-inflammatoire	52
II.4.5	Trouble neurodégénératif (maladie d'Alzheimer)	53
II.4.6	Activité antimalarique	53
II.5	COMPLEXES DE BASE DE SCHIFF	54
II.5.1	Exemple des synthèses des complexes de base de Schiff	55
	Conclusion	59

Partie 02 : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Chapitre I : SYNTHÈSE DE BASES DE SCHIFF DÉRIVÉES DE LA BENZOTHIAZOLINONE ET DE LEURS COMPLEXES MÉTALLIQUES

I.1	Synthèses des précurseurs	71
I.1.1	Préparation de benzo[d]thiazol-2(3H)-one	71
I.1.2	Préparation de 3-methylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one	71
I.1.3	Préparation de 3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldehyde	72
I.1.3.1	Mécanisme de formation de 3-methyl-2-oxo- 2,3- dihydrobenzo[d]thiazole-6- carbaldehyde	72
I.1.3.2	Étude spectrale	73
I.1.4	Préparation du liquide ionique [TEAA]	74
I.2	SYNTHÈSE DES BASES DE SCHIFF DERIVES DE 3-METHYL-6-IMINO-BENZOTHIAZOLINONE 4(a-f)	74
I.2.1	Méthode classique (Méthode (A))	75
I.2.2	Méthode sous irradiation ultrason (Méthode (B))	75
I.2.3	Méthode sous irradiation ultrason catalysée par le liquide ionique verte [TEAA] (Méthode (C))	75
I.2.4	Mécanisme de formation des imino-benzothiazolinones	77
I.2.5	Étude spectrale	78
I.3	SYNTHÈSE DES COMPLEXES BASE DE SCHIFF 5(g-h)	80
I.3.1	Étude spectrale	80
I.4	Partie expérimentale	83
I.4.1	Préparation de benzo[d]thiazol-2(3H)-one (1)	83
I.4.2	Préparation de 3-methylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one (2)	84

Table des Matières

I.4.3	Préparation de 3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldehyde (3)	85
I.4.4	Préparation de l'acétate de triéthylammonium [TEAA]:	85
I.4.5	Synthèse des bases de schiff dérivés de 3-méthyl- 6-imino-benzothiazolinone 4(a-f)	86
I.4.6	Synthèse des complexes bases de Schiff 5(g-h)	92
	Conclusion	94

Chapitre II : ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

II.1	INTRODUCTION	97
II.2	ÉVALUATION ANTIOXYDANTE DES MOLÉCULES SYNTHÉTISÉES 4(a-e)	99
II.2.1	Évaluation du pouvoir antiradicalaire à l'aide du radical DPPH	99
II.2.2	Évaluation du pouvoir antiradicalaire à l'aide du radical ABTS ⁺	100
II.2.3	Évaluation du pouvoir réducteur à l'aide du ferricyanure de potassium (FRAP)	102
II.2.4	Évaluation du pouvoir antioxydant de la phénanthroline	102
II.3	RESULTAT ET DISCUSSION	103
II.3.1	Test DPPH	103
II.3.2	Test ABTS	105
II.3.3	Pouvoir réducteur (méthode FRAP)	107
II.3.4	Test à base de phénanthroline	108
	Conclusion	110

Chapitre III : ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE

III.1	INTRODUCTION	115
III.2	MATÉRIEL BIOLOGIQUE	115
III.2.1	Antibiogramme	116
III.2.2	Antifongogramme	116

Table des Matières

III.3	ÉVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE DES COMPOSES ^{4(a-f)}	117
III.3.1	Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)	117
III.3.2	L'inhibition de la formation du biofilm	118
III.4	RESULTATS ET DISCUSSION	118
III.4.1	Antibiogramme	118
III.4.2	Antifongigramme	120
III.4.3	Activité antimicrobienne des composés	121
III.4.4	Activité antibiofilm des composés 4(a-f)	123
	Conclusion	125
Chapitre IV : ÉTUDE THÉORIQUE		
IV.1	INTRODUCTION	130
IV.2	LA THEORIE DE LA FONCTIONNELLE DE LA DENSITE (DFT)	130
IV.3	RESULTATS ET DISCUSSION	132
IV.3.1	Etude DFT	132
IV.3.1.1	Optimisation des structures	132
IV.3.1.2	Etude scan	133
IV.3.1.3	Comparaison de la stabilité des composés dans différents milieux	136
IV.3.1.4	Analyse des orbitales frontières HOMO/LUMO	137
IV.3.1.5	Analyse des indices de Descripteurs de réactivité globale	139
IV.3.1.6	Surface de potentiel électrostatique moléculaire (MESP)	140
IV.3.1.7	Analyse des Orbitales de Liaison Naturelles (NBO)	141
IV.3.1.8	Descripteurs de réactivité locale	147
IV.3.2	Evaluation de l'activité antioxydante par la DFT	150
IV.3.2.1.1	Investigation de mécanisme de HAT	152
IV.3.2.1.2	Investigation de mécanisme de SPLET	152
IV.3.2.1.3	Investigation de mécanisme de SET-PT	153

Table des Matières

IV.3.3 Etude de docking moléculaire	154
IV.3.4 Etude ADMET In silico	160
IV.3.4.1 La prédiction des propriétés pharmacocinétiques	160
IV.3.4.2 Les propriétés de ressemblance médicamenteuse (Drug-likeness)	161
IV.3.4.3 Biodisponibilité	162
IV.3.4.4 Prévion de la toxicité	162
Conclusion	164
Conclusion Générale	171
Perspectives	173

Liste des figures

Liste des Figures

Introduction Générale

Figure 1. Composés biologiquement actifs représentatifs contenant la structure benzothiazolinone.....	2
--	---

Partie 01 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES BENZOTHIAZOLINONES

Figure I.1. Structure numérotée du 2-oxo-3H-benzothiazole et fusion du benzène avec le cycle carbamate.....	8
Figure I.2. Mevashuntin.....	9
Figure I.3. Composés biologiquement actifs représentatifs contenant la structure benzothiazolinone.....	20
Figure I.4. Structure de dérivés de 2(3H)benzothiazolone présentent une activité anticonvulsive.....	20
Figure I.5. Certains dérivés de l'acide (2-benzoxazolone-3-yl et 2-benzothiazolone-3-yl) acétique présentent une activité anti-inflammatoire et antinociceptive.....	21
Figure I.6. Dérivés de benzothiazolone substitués en position 3 avec une activité analgésique.....	21
Figure I.7. Dérivés de 6-acyl-2-benzothiazolinone à activité anti-inflammatoire et analgésique.....	22
Figure I.8. Dérivés alkylés à chaîne droite et amides du benzothiazolinone présentant une activité anti-inflammatoire et analgésique invivo.....	22
Figure I.9. Quelques dérivés de l'acide [6-acyl-2-benzothiazolinon-3-yl]acétique ont une activité anti-inflammatoire et anti-nociceptive.....	23
Figure I.10. Dérivés dimériques de benzothiazolone/benzoxazolone à activité anti-inflammatoire et analgésique.....	24
Figure I.11. Le 6-(Adamantane-1-carbonyl)-3-pentyl-benzo[d]thiazol2(3H)-one agent anti-inflammatoire.....	24

Liste des Figures

Figure I.12. Composés dérivés de l'hydrazone (5-chloro-2(3H)-benzothiazolinone-3-yl)acéto/propanohydrazide ayant une activité antivirale et antimicrobienne.....	25
Figure I.13. Composés imidazoles dérivés de 2(3H)-Benzothiazolones ayant une activité antivirale et antimicrobienne.....	26
Figure I.14. Dérivés de 3-[(5-Aryl,1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl]benzo[d]thiazol-2(3H)-ones utilisés comme des agents antifongiques.....	26
Figure I.15. Dérivés de l'hydrazone 3-méthyl-2-benzothiazolinone présentent une activité anti-tumorale.....	27
Figure I.16. Dérivés de 3-méthyl-2-benzothiazolinone présentent une activité antioxydante et anti- Alzheimer.	27
Figure I.17. Le 6-Benzoyl-benzothiazol-2-one efficacité présente une activité contre le diabète.....	28

Chapitre II : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES BASES DE SCHIFF

Figure II.1. N,N'-bis-(4-hydroxysalicylidene)-ethylenedimine, ligand de base de Schiff N ₂ O ₂	38
Figure II.2. Application des bases de Schiff à la synthèse organique.....	44
Figure II.3. La réaction de transamination par les bases de Schiff de l'acide-amino vers le cétoacide et vice versa.....	44
Figure II.4. Glycation des protéines par le glucose.....	45
Figure II.5. Quelques exemples de bases de Schiff biologiquement actives.....	45
Figure II.6. Composés possédant une activité anti-inflammatoire.....	53
Figure II.7. Composés possédant une activité anticholinestérasique.....	53
Figure II.8. Composés possédant une activité antipaludique.....	54
Figure II.9. Structures des bases de Schiff synthétisées.....	56
Figure II.10. Base de Schiff et son complexe de vanadium (V).....	56

Liste des Figures

Partie 02 : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Chapitre II : ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

Figure II.1. Structures moléculaires de certains antioxydants naturels.....	98
Figure II.2. Structures moléculaires de quelques antioxydants d'origine synthétique.....	98
Figure II.3. Structure chimique de l'acide 2,2'-azinobis (3-éthylbenzothiazoline-6 sulfonique) (ABTS).....	101
Figure II.4. Courbe de taux d'inhibition en fonction de la concentration des BHT et BHA.....	104
Figure II. 5. Les valeurs des IC ₅₀ de l'activité anti-oxydante des composés testés par le procédé du piégeage du radical DPPH.....	105
Figure II. 6. Courbe de taux d'inhibition en fonction de la concentration des BHT et BHA.....	105
Figure II. 7. Les valeurs des IC ₅₀ de l'activité anti-oxydante des composés testés par le procédé du piégeage du radical ABTS.....	106
Figure II. 8. Courbe de taux d'inhibition en fonction de l'absorbance des BHT, BHA et l'acide ascorbique.....	107
Figure II. 9. Les valeurs des A _{0.5} calculées pour les composés 3, 4(a-e) et les standards.....	108
Figure II. 10. Courbe de taux d'inhibition en fonction de l'absorbance des étalons du test phenanthroline.....	108
Figure II. 11. Les valeurs des A _{0.5} calculées pour les imines 4(a-e), composé (3) et les standards.....	109

Chapitre III : ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE

Figure III.1. Résultats de l'inhibition de la formation de biofilm.....	124
--	-----

Liste des Figures

Chapitre IV : ÉTUDE THÉORIQUE

Figure IV.1. Structure optimisée des dérivés moléculaires de la benzothiazolinone-imine avec numérotation des atomes obtenue au niveau B3LYP/6-311G (d,p) à l'état gazeux.....	132
Figure IV.2. Balayage de la surface d'énergie potentielle du composé (4a) à l'angle diédral (C18-N20-C21-C23) en phase gazeuse.....	133
Figure IV.3. Balayage de la surface d'énergie potentielle du composé (4b) à l'angle diédral (C18-N20-C21-C23) en phase gazeuse.....	133
Figure IV.4. Balayage de la surface d'énergie potentielle du composé (4c) à l'angle diédral (C18-N20-C21-C23) en phase gazeuse.....	134
Figure IV.5. Balayage de la surface d'énergie potentielle du composé (4d) à l'angle diédral (C18-N20-C21-C23) en phase gazeuse.....	134
Figure IV.6. Balayage de la surface d'énergie potentielle du composé (4e) à l'angle diédral (C18-N20-C21-C23) en phase gazeuse.....	135
Figure IV.7. HOMO -LUMO, énergie d'écart pour les dérivés 4(a-e), obtenus en utilisant la méthode DFT/B3LYP/6-311G (d,p).....	139
Figure IV.8. Carte du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) des dérivés de la benzothiazolinone imine.....	140
Figure IV.9. Étude des valeurs les plus élevées du descripteur de Fukui (f^-) et (f^+) des composés base de Schiff dérivés de la benzothiazolinone 4(a-e)	150
Figure IV.10. Structure du site de liaison de la poche de l'enzyme (CCP) avec les composés 4(a-c).....	158
Figure IV.11. Présentation des interactions du composé 4(d,e) et du composé 3 dans la poche de l'enzyme (CCP).....	159
Figure IV.12. Site d'interactions entre l'acide ascorbique et le site actif de la protéine CCP.....	160
Figure IV.13. Radar de Biodisponibilité orale des composés 4(a-e) et 3.....	162

Liste des schémas

Liste des Schémas

Partie 01 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES BENZOTHIAZOLINONES

Schéma I.1. Réaction de Diels-Alder et achèvement de la synthèse de la (\pm)-Mevashuntin	9
Schéma I.2. Synthèse de la benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et du phosgène.....	10
Schéma I.3. Synthèse de la benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et l'urée.....	10
Schéma I.4. Synthèse de la benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et le monoxyde de carbone.....	11
Schéma I.5. Synthèse de la benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et de (DSC)....	11
Schéma I.6. Synthèse de la benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et de (COS).....	11
Schéma I.7. Synthèse de la benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et le chloroformate d'éthyle.....	12
Schéma I.8. Synthèse en cascade de 2-benzothiazolones à partir d'o-bromophényle.....	12
Schéma I.9. Synthèse de la diénophile benzothiazolone.....	13
Schéma I.10. Synthèse de composés 5-bromo-1,3-benzothiazol-2(3H)-one.....	13
Schéma I.11. Synthèse inattendue de benzothiazolinones à partir de précurseurs non conventionnels.....	14
Schéma I.12. Synthèse du N-(2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)carbamate de méthyle et de la 1,3-benzothiazol-2(3H)-one à partir de dérivés de la diimine de benzoquinone.....	15
Schéma I.13. Synthèse de la méthoxycarbonyl-1,3-benzothiazol-2-one.....	15
Schéma I.14. Réaction d'alkylation sur l'atome d'azote de la benzothiazol-2(3H)-one.....	16
Schéma I.15. Réaction d'acylation sur l'atome d'azote de la benzothiazol-2(3H)-one.....	16
Schéma I.16. Accès aux dérivés 6-acyl-benzothiazolinones. Méthodes : (a) RCOOH, PPA, Δ ; (b) RCOCl, AlCl ₃ -DMF.....	17
Schéma I. 17. Accès aux dérivés 6-acyl-benzothiazol-2(3H)-one. Méthodes : (a) AlCl ₃ , 165 °C, 3 h (b) ZnCl ₂ , 165 °C, 3 h	17
Schéma I. 18. Réaction de chlorosulfonation de la benzothiazol-2(3H)-one.....	18
Schéma I. 19. Réaction de nitration de la benzothiazol-2(3H)-one.....	18
Schéma I. 20. Réaction d'ouverture de l'hétérocycle benzothiazolinone.....	19

Liste des Schémas

Chapitre II : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES BASES DE SCHIFF

Schéma II.1. Synthèse d'un ligand de base de Schiff par la réaction de la 4-nitro-o-phénylènediamine et du 5 méthoxysalicylaldéhyde dans l'éthanol absolu.....	37
Schéma II.2. Synthèse de lignad de base de Schiff.....	38
Schéma II.3. Synthétisé une base de Schiff à partir de l'acide 2-aminoéthanesulfonique et du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde, le jus de citron servant de catalyseur.....	39
Schéma II.4. Synthèse de bases de Schiff par broyage de vanilline et de p-aminoacétophénone avec du jus de chaux comme catalyseur acide naturel.....	39
Schéma II.5. Synthèse de composés de base de Schiff halogénés chiraux.....	40
Schéma II.6. Synthèse de bases de Schiff à l'aide d'une réaction de condensation multicomposant en un seul point de la chimie verte.....	40
Schéma II.7. Synthèse d'une série de bases de Schiff.....	41
Schéma II.8. Synthèse de diverses bases de schiff par irradiation aux micro-ondes.....	41
Schéma II.9. Voie de synthèse des bases de Schiff de l'isatine.....	42
Schéma II.10. Synthèse d'une nouvelle base de Schiff à N-alkylation.....	42
Schéma II.11. Synthèse d'une série de quatre complexes de base de Schiff mononuclées de cuivre (II).....	57

Partie 02 : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Chapitre I : SYNTHÈSE DE BASES DE SCHIFF DÉRIVÉES DE LA BENZOTHIAZOLINONE ET DE LEURS COMPLEXES MÉTALLIQUES

Schéma I.1. Synthèse de benzo[d]thiazol-2(3H)-one.....	71
Schéma I.2. Synthèse de 3-méthylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one.....	72
Schéma I.3. Synthèse de 3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldéhyde.....	72
Schéma I.4. Mécanisme réactionnel de la formation de 3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldehyde.....	73
Schéma I.5. Réaction de formation de l'acétate de triéthylammonium [TEAA].....	74
Schéma I.6. Synthèse des dérivés de 3-methyl-6-((arylimino)methyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-one 4(a-f).....	76
Schéma I.7. Mécanisme réactionnel de la formation de 3-methyl-6-((arylimino)methyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-one.....	78
Schéma I.8. Synthèse des complexes base de Schiff 5(g-h).....	80

Liste des Schémas

Chapitre II : ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

Schéma II.1. Transformation du radical DPPH [•] en DPPHH.....	99
Schéma II.2. Formation du radical ABTS ^{•+} et son piégeage par un antioxydant.....	101
Schéma II.3. Réaction de réduction du complexe [Fe(CN) ₆] ³⁻ par un antioxydant.....	102
Schéma II.4. La chélation de Fe ²⁺ avec la phénantroline.....	103

Liste des tableaux

Liste des Tableaux

Partie 01 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES BASES DE SCHIFF

Tableau II.1. Bases de Schiff possédant une activité antimicrobienne et leurs micro-organismes efficaces.....	46
Tableau II.2. Bases de Schiff possédant une activité anticancéreuse et leurs lignées cellulaires efficaces.....	48
Tableau II.3. Bases de Schiff possédant une activité antioxydante.....	50
Tableau II.4. Les différents types de base de Schiff.....	55

Partie 02 : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Chapitre I : SYNTHÈSE DE BASES DE SCHIFF DÉRIVÉES DE LA BENZOTHIAZOLINONE ET DE LEURS COMPLEXES MÉTALLIQUES

Tableau I.1. Synthèse de la nouvelle série des bases de schiff par trois méthodes	76
--	----

Chapitre II : ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE

Tableau II. 1. Valeurs des IC50 des imines synthétisées 4(a-e) et les standards pour le test DPPH.....	104
Tableau II. 2. Valeurs des IC50 des imines synthétisées 4(a-e) et les standards pour le test ABTS.....	105
Tableau II. 3. Valeurs des A0.50 des composés synthétisées 4(a-e), 3 et les standards pour le test de FRAP.....	107
Tableau II.4. Valeurs des A0.50 des composés synthétisées 4(a-e) et les standards pour le test de phenanthroline.....	109

Chapitre III : ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTIMICROBIENNE

Tableau III.1. Microorganismes testés.....	116
Tableau III.2. Résultats de l'antibiogramme.....	118
Tableau III.3. Résultats de l'antifongigramme.....	120
Tableau III.4. Résultats de l'activité antimicrobienne.....	121

Liste des Tableaux

Chapitre IV : ÉTUDE THÉORIQUE

Tableau IV.1. Énergie totale minimale et maximale calculée en KCal/Mol pour les dérivés de l'imine benzothiazolinone dans différents états.....	136
Tableau IV.2. Valeurs des énergies totales en (eV) des imines synthétisées 4(a-e) étudiées par le niveau B3LYP / 6-311G (d, p) en phase gazeuse et divers solvants.....	136
Tableau IV.3. Valeurs HUMO-LUMO et Egap calculées en (eV) des imines synthétisées 4(a-e) étudiées par le niveau B3LYP / 6-311G (d, p) en phase gazeuse et divers solvants.....	138
Tableau IV.4. Valeurs calculées des descripteurs de réactivité globale pour les imines synthétisées 4(a-e) étudiées par le niveau B3LYP / 6-311G (d, p) en phase gazeuse.....	139
Tableau IV.5. Analyse par la théorie des perturbations du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO pour le composé (4a).....	142
Tableau IV.6. Analyse par la théorie des perturbations du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO pour le composé (4b).....	143
Tableau IV.7. Analyse par la théorie des perturbations du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO pour le composé (4c).....	144
Tableau IV.8. Analyse par la théorie des perturbations du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO pour le composé (4d).....	145
Tableau IV.9. Analyse par la théorie des perturbations du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO pour le composé (4e).....	146
Tableau IV.10. Fonctions de Fukui calculées pour le composé (4a).....	147
Tableau IV.11. Fonctions de Fukui calculées pour le composé (4b).....	148
Tableau IV.12. Fonctions de Fukui calculées pour le composé (4c).....	148
Tableau IV.13. Fonctions de Fukui calculées pour le composé (4d).....	149
Tableau IV.14. Fonctions de Fukui calculées pour le composé (4e).....	149
Tableau IV.15. Les valeurs des énergies BDE (kcal/mol) des composés 4(b-d), BHT et BHA.....	152
Tableau IV.16. Les valeurs des énergies PA et ETE (kcal/mol) des composés 4(b-d), BHT et BHA.....	153
Tableau IV.17. Valeurs énergétiques IP et PDE (kcal/mol) des composés 4(b-d), BHT et BHA.....	153
Tableau IV.18. Interactions des résidus de la protéine Cytochrome C peroxydase et les dérivés 4(a-e).....	156

Liste des Tableaux

Tableau IV.19. Propriétés pharmacocinétique des composés 4(a-e) obtenue par le programme SWISS ADME.....	160
Tableau IV.20. Propriétés de ressemblance avec les médicaments des composés étudiés.....	161
Tableau IV.21. Paramètres de risque de toxicité prédits pour les composés synthétisés.....	163

Liste des abréviations

Liste des abréviations

Solvants et réactifs

- **ABTS** – 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)
- **BHA** – Hydroxyanisole
- **BHT** – Hydroxytoluène butylé
- **COS** – Sulfure de carbonyle
- **CO** – Monoxyde de carbone
- **DMF** – Diméthylformamide
- **DMSO** – Diméthylsulfoxyde
- **DOX** – Doxorubicine
- **DPPH** – 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl
- **MeCN** – Acétonitrile
- **PPA** – Acide polyphosphorique
- **TBAB** – Bromure de tétran-butylammonium
- **TEA** – Triéthylamine
- **TEAA** – Acétate de triéthylammonium
- **TFA** – Acide trifluoroacétique
- **THC** – Tiaramide hydrochloride
- **THF** – Tétrahydrofurane
- **DSC** – Carbonate de disuccinimidyle
- **DSS** – Sulfate de dextran sodique
- **HMTA** – Hexaméthylènetétramine

Techniques Spectroscopiques et chromatographiques

- **IR-TF** – Infrarouge à Transformée de Fourier
- **RMN** – Résonance Magnétique Nucléaire
- **UV-visible** – Ultraviolet-visible
- **HSQC** – Heteronuclear Single Quantum Coherence (Coherence de quantum unique hétéro-nucléaire)
- **HMBC** – Heteronuclear Multiple Bond Correlation (Corrélation de liaisons multiples hétéro-nucléaires)
- **CCM** – Chromatographie sur couche mince

Liste des abréviations

Autres abréviations

- °C – Degré Celsius
- °F – Degré Fahrenheit
- **A549** – Cancer du poumon
- **AChE** – Acétylcholinestérase
- **ADME** – Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination
- **ADN** – Acide désoxyribonucléique
- **AGE** – Produits de glycation avancée
- **AK10** – Amikacine
- **AM-B** – Amphotéricine B
- **AMC30** – Amoxicilline + acide clavulanique
- **AMP** – Adénosine monophosphate
- **AMP30** – Ampicilline
- **ATM30** – Aztréonam
- **B3LYP** – Becke 3-parameter Lee-Yang-Parr
- **BChE** – Butyrylcholinestérase
- **CMI** – Concentration minimale inhibitrice
- **CO** – Monoxyde de carbone
- **COX-1** – Cyclooxygénase-1
- **COX-2** – Cyclooxygénase-2
- **CTX30** – Ceftriaxone
- **CV** – Cristal Violet
- **CYP** – Cytochrome P450 (avec des sous-types : CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9)
- **DFT** – Théorie de la fonctionnelle de la densité
- **E15** – Érythromycine
- **FCZ** – Fluconazole
- **FRAP** - Ferric Reducing Antioxidant Power
- **GM10** – Gentamicine
- **GPX** – Glutathion peroxydase
- **H** – dureté
- **HAT** – Hydrogen Atom Transfer
- **H-460** – Lignée cellulaire de cancer du poumon humain

Liste des abréviations

- **HCT116** – Cancer du côlon
- **HepG2** – Cancer du foie
- **hERG** – Human Ether-à-go-go Related Gene
- **HMG-CoA** – L'hydroxyméthylglutaryl-CoA
- **HSV-1** – Herpes simplex type 1
- **IEFPCM** – Implicitly Extended Finite Polarizable Continuum Model
- **IE** – potentiel d'ionisation
- **INSATU** – Insaturation
- **IP** – potentiel d'ionisation
- **iNOS** – Synthase d'oxyde nitrique inductible
- **IPM10** – Imipénème
- **Ki** – Constante d'inhibition
- **LD50** – Dose Létale Médiane (Lethal Dose 50)
- **Log P** – Coefficient de partage (logarithme du coefficient de partage)
- **LPS** – Lipopolysaccharides
- **MCF-7** – Cancer du sein
- **MEP** - Potentiel électrostatique moléculaire
- **MESP** – Surface de potentiel électrostatique moléculaire
- **MH** – Muller Hinton
- **MICA** – Micafungine
- **MOs** – Orbitales moléculaires
- **NBO** – Orbitales de Liaison Naturelles
- **NF- κ B** – Facteur nucléaire kappa-light-chain-enhancer des cellules B
- **ORAC-FL** – Oxygen Radicals Absorbance Capacity by Fluorescence
- **OX1** – Oxacilline
- **P10** – Pénicilline
- **PI-3** – Parainfluenza-3
- **PPAR** - Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes
- **R** – Résistante
- **RMSD** – Root Mean Square Deviation
- **ROS** – Espèces réactives de l'oxygène
- **S** – Sabouraud
- **SEP** – surface d'énergie potentielle

Liste des abréviations

- **SET-P** – Transfert d'électron unique suivi d'un transfert de proton
- **SNC** – Système Nerveux Central
- **SPLET** – Sequential Proton Loss Electron Transfer
- **SkBr-3** – Lignée cellulaire de cancer du sein
- **Sod2** – Superoxyde dismutase 2
- **SXT25** – Sulfaméthoxazole/triméthoprim
- **SXT25** – Sulfaméthoxazole/triméthoprim
- **TPSA** – Surface Polaire Moléculaire (Topological Polar Surface Area)
- **TS** – État de transition
- **UBMA** – Université Badji Mokhtar - Annaba
- **UFF** – Universal Force Field
- **VCZ** – Voriconazole
- **α_{Tot}** – Capacité de polarisation linéaire
- **η** – Dureté
- **μ** – Potentiel chimique
- **χ** – Électronégativité
- **ω** – Électrophiles
- **σ** – douceur

Introduction Générale

Introduction Générale

La chimie hétérocyclique a connu une expansion remarquable au cours des dernières décennies, marquée par la découverte d'un grand nombre de composés et l'étendue de leurs applications. Ces composés jouent un rôle crucial dans les domaines biologique, médical et pharmaceutique, ainsi que dans les industries technologiques et manufacturières. Leur polyvalence et leur importance stratégique continuent de stimuler la recherche et l'innovation dans ces secteurs clés [1]. Les chercheurs se sont concentrés sur la découverte de nouvelles méthodologies pour synthétiser ces composés hétérocycliques, tout en voulant s'éloigner des méthodes de synthèse traditionnelles parce qu'elles sont nocives [1,2]. L'intérêt s'est porté non pas sur la possibilité d'obtenir des molécules hétérocycliques, mais sur le projet d'obtenir des molécules hétérocycliques par des moyens écologiques idéaux [3] et en très peu de temps, comme l'utilisation de solvants verts [3-5] et d'ondes ultrasoniques et micro-ondes [6-7]. Toutes ces recherches et synthèses moléculaires visent avant tout à trouver des molécules hétérocycliques multifonctionnelles.

Parmi les différentes classes d'hétérocycles, les benzothiazolinones se caractérisent par la présence d'un anneau benzénique attaché à un hétérocycle à cinq chaînons en plus des atomes d'azote et de soufre. La **figure 1** montre sa structure générale et la numérotation des atomes, en commençant par l'atome de soufre. De plus, ces structures sont également au cœur de nombreux produits synthétiques aux applications éprouvées, notamment dans les domaines pharmaceutiques et agrochimiques. Leur polyvalence et leur efficacité en font des composés essentiels dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments et produits agrochimiques [9].

Les dérivés hétérocycliques des benzothiazolinones couramment utilisés en agriculture comprennent **la benazoline**, un herbicide sélectif utile [10], **la chlobenthiazone**, un puissant pesticide agrochimique [10,11] et, en chimie médicinale, **le tiaramide** [13], un médicament antiallergique utile, **6-benzoylbenzothiazolinone (S-14080)** [14], un anti-nociceptif, et d'autres composés commerciaux bien connus à base de benzthiazolinone.

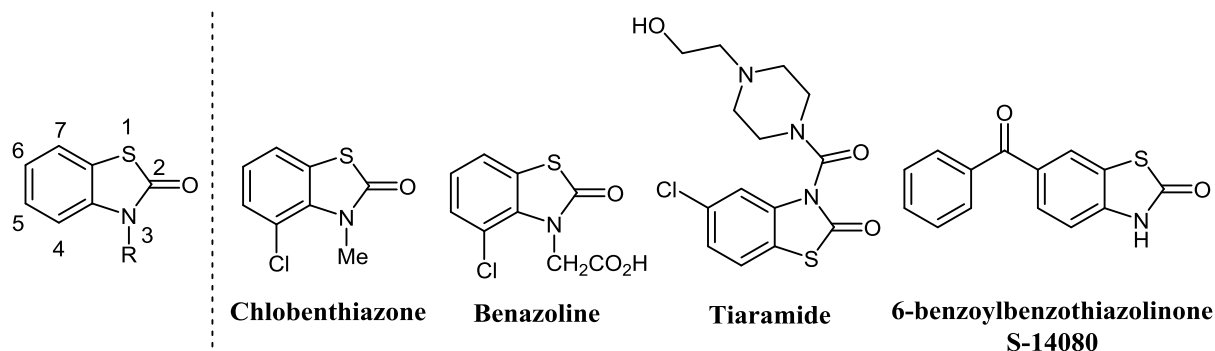


Figure 1. Composés biologiquement actifs représentatifs contenant la structure benzothiazolinone.

Après avoir confirmé l'efficacité de cet échafaudage, en particulier dans le domaine médical, les équipes de recherche ont commencé à combiner divers composants avec l'échafaudage central, ce qui a conduit à des modifications structurelles et à la création de nouveaux composés finaux afin d'obtenir différentes propriétés pharmacologiques [10-12]. En outre, dans le contexte des structures moléculaires de nature biologiquement active, on parle également de composés de base de Schiff, également connus sous le nom d'imines ou d'azométhines, caractérisés par la présence d'un atome d'azote doublement lié à l'anneau de carbone. Ces composés se caractérisent par leurs diverses activités biologiques en tant qu'agents antimicrobiens, anticancéreux et antioxydant [13-15], de sorte que la communauté des chercheurs scientifiques a cherché à développer de nouveaux composés imines pour obtenir des activités pharmacologiques dans divers domaines.

Notre laboratoire s'est intéressé au développement de la synthèse d'hétérocycles de benzothiazolinones biologiquement et pharmaceutiquement actives [21]. Notre contribution a été de compléter cette approche en développant des structures hétérocycliques de benzothiazolinones comme structure de base et de développer des méthodes de haute performance utilisant un certain nombre de principes de la chimie verte pour synthétiser de nouvelles molécules biologiquement actives.

Le thème proposé pour ce travail est : **Synthèse et caractérisation de nouveaux ligands base de Schiff : Essai de complexation et application à l'élaboration de système polyfonctionnels.**

Selon le manuscrit de la thèse, les résultats obtenus seront détaillés dans deux parties principales :

La première partie est divisée en deux chapitres principaux, qui sont brièvement décrits ci-dessous.

Le chapitre 1 passe en revue la littérature sur l'intérêt biologique et chimique du 2-oxo-3H-benzothiazole et de ses dérivés, ainsi que les différentes méthodes de synthèse de ces molécules. Notre recherche sera donc basée sur ces molécules comme structures cibles de base.

Le chapitre 2 résume une revue bibliographique des imines, couvrant leurs méthodes de synthèse et leurs réactions chimiques, ainsi que leurs activités biologiques, leurs domaines d'application et leurs propriétés physicochimiques et pharmacologiques.

La deuxième partie présente l'ensemble des résultats obtenus et leur discussion. Cette partie se compose de quatre chapitres :

Le chapitre 1 présente les principales méthodes utilisées pour synthétiser et caractériser les nouveaux composés à base de benzothiazolinone, ainsi que les protocoles expérimentaux associés. Il résume également les résultats expérimentaux et discute la synthèse chimique et la caractérisation physico-chimique des molécules et des complexes obtenues.

Le chapitre 2 présente une vue d'ensemble des antioxydants, détaillant leurs modes d'action et leurs diverses activités. Il présente également les résultats d'une étude biologique évaluant la capacité antioxydante de certains composés imine-benzothiazolone à l'aide de plusieurs méthodes.

Le chapitre 3 présente les résultats de l'évaluation *in vitro* de l'activité antimicrobienne de toutes les nouvelles imines-benzothiazolones synthétisées au cours de cette thèse.

Le chapitre 4 décrit l'étude théorique réalisée par DFT pour optimiser les molécules synthétisées, évaluer leur stabilité et confirmer leur activité antioxydante. Il détaille également la validation de cette activité antioxydante *in silico* à l'aide de l'étude de Docking. De plus les propriétés pharmacologiques ont été prédites *in silico* par l'étude ADME.

Références bibliographiques

- [1] A. G. Montalban, *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2011**, p. 299.
- [2] B. L. Dare, V. Lagente, and T. Gicquel, "Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects".
- [3] S. L. Y. Tang, R. L. Smith, and M. Poliakoff, "Principles of green chemistry: PRODUCTIVELY," *Green Chem.*, vol. 7, no. 11, p. 761, **2005**, doi: 10.1039/b513020b.
- [4] R. Verma et al., "Synthesis of N-Benzylideneaniline by Schiff base reaction using Kinnow peel powder as Green catalyst and comparative study of derivatives through ANOVA techniques," *Sci Rep*, vol. 12, no. 1, p. 9636, Jun. **2022**, doi: 10.1038/s41598-022-13360-5.
- [5] S. Hazra, P. Pilania, M. Deb, A. K. Kushawaha, and A. J. Elias, "Aerobic Oxidation of Primary Amines to Imines in Water using a Cobalt Complex as Recyclable Catalyst under Mild Conditions," *Chemistry A European J*, vol. 24, no. 59, pp. 15766–15771, Oct. **2018**, doi: 10.1002/chem.201803251.
- [6] G. Yadav and J. V. Mani, "Green synthesis of Schiff bases by using natural acid catalysts," *Int. J. Sci. Res.*, vol. 4, no. 2, Feb. **2015**, doi: 10.13140/RG.2.2.19810.73926.
- [7] M. Yadav, N. Mishra, N. Sharma, S. Chandra, and D. Kumar, "Microwave assisted synthesis, characterization and biocidal activities of some new chelates of carbazole derived Schiff bases of cadmium and tin metals," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 132, pp. 733–742, Nov. **2014**, doi: 10.1016/j.saa.2014.04.185.
- [8] J. P. Bazureau and M. Draye, "Ultrasound and Microwaves: Recent Advances in Organic Chemistry".
- [9] R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, New York, NY, USA: John Wiley & Sons, **1957**, p. 484.
- [10] D. H. Godson, E. L. Leafe, G. B. Lush, and H. A. Stevenson, "Herbicide 2-benzothiazolinone derivatives," *GB Patent* 862226, Mar. 8, **1961**.
- [11] T. Uematsu, S. Inoue, and N. Yamashita, "Benzazole derivatives," *Jpn. Patent* 54,041,870, Apr. 3, **1979**.
- [12] S. Inoue, T. Uematsu, T. Kato, and K. Ueda, "New melanin biosynthesis inhibitors and their structural similarities," *Pestic. Sci.*, vol. 16, no. 6, pp. 589–598, Dec. **1985**, doi: 10.1002/ps.2780160604.
- [13] G. C. Folco, T. Viganò, L. Sautebin, S. Malandrino, C. Omini, and F. Berti, "The mode of action of tiaramide hydrochloride: A new antiasthmatic drug," *Pharmacological*
-

Références bibliographiques

- Research Communications*, vol. 11, no. 8, pp. 703–718, Sep. **1979**, doi: 10.1016/S0031-6989(79)80060-0.
- [14] S. H. Ferreira, B. B. Lorenzetti, M. Devissaguet, D. Lesieur, and Y. Tsouderos, “S14080, a peripheral analgesic acting by release of an endogenous circulating opioid-like substance,” *British J Pharmacology*, vol. 114, no. 2, pp. 303–308, Jan. **1995**, doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13227.x.
- [15] N. Leleu-Chavain et al., “Benzo[d]thiazol-2(3H)-ones as new potent selective CB2 agonists with anti-inflammatory properties,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 165, pp. 347–362, Mar. **2019**, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.12.008.
- [16] N. M. Ibrahim, H. A. A. Yosef, E. F. Ewies, M. R. H. Mahran, M. M. Ali, and A. E. Mahmoud, “Synthesis and Antitumor Evaluation of New Heterocycles Derived from 3-Methyl-2-benzothiazolinone Hydrazone,” *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2015**, doi: 10.5935/0103-5053.20150071.
- [17] A. Hurtevent et al., “Effect of 6-Benzoyl-benzothiazol-2-one scaffold on the pharmacological profile of α -alkoxyphenylpropionic acid derived PPAR agonists,” *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, vol. 35, no. 1, pp. 524–538, Jan. **2020**, doi: 10.1080/14756366.2020.1713771.
- [18] H. Kizilkaya, B. Dag, T. Aral, N. Genc, and R. Erenler, “Synthesis, characterization, and antioxidant activity of heterocyclic Schiff bases,” *J Chinese Chemical Soc*, vol. 67, no. 9, pp. 1696–1701, Sep. **2020**, doi: 10.1002/jccs.202000161.
- [19] O. A. El-Gammal, F. Sh. Mohamed, G. N. Rezk, and A. A. El-Bindary, “Synthesis, characterization, catalytic, DNA binding and antibacterial activities of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with new Schiff base ligand,” *Journal of Molecular Liquids*, vol. 326, p. 115223, Mar. **2021**, doi: 10.1016/j.molliq.2020.115223.
- [20] H. F. Abd El- Halim, G. G. Mohamed, and M. N. Anwar, “Antimicrobial and anticancer activities of Schiff base ligand and its transition metal mixed ligand complexes with heterocyclic base,” *Applied Organom Chemis*, vol. 32, no. 1, p. e3899, Jan. **2018**, doi: 10.1002/aoc.3899.
- [21] H. Chabane, Y. Adjeroūd, and M. Liacha, “Convenient synthesis and characterization of some novel benzothiazolone-based Schiff bases as potential pharmaceutically active agents,” *Org. Commun.*, vol. 10, no. 1, pp. 24–31, Jan. **2017**, doi: 10.25135/acg.oc.5.16.05.420.
-

PARTIE 01 :
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE 01 : CHAPITRE I
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE
DES BENZOTHIAZOLINONES

I.1 INTRODUCTION

Les 2(3H)-Benzothiazol-2-ones sont d'importants hétérocycles benzologiques contenant du soufre et de l'azote, constitués d'un anneau benzénique combiné à un hétérocycle à cinq chaînons (**Figure I.1**).

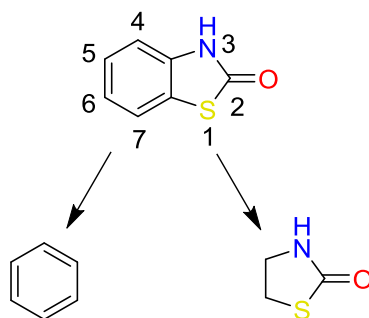


Figure I.1. Structure numérotée du 2-oxo-3H-benzothiazole et fusion du benzène avec le cycle carbamate.

Ils sont incorporés dans divers produits pharmaceutiques et agrochimiques [1], à cause de leur potentiel thérapeutique tel que analgésiques et anti-inflammatoires [2-4], antimicrobiennes [5-7], antivirales [8], anticonvulsivantes [9] et antioxydantes [10]

Plusieurs dérivés à base de ce pharmacophores ont été commercialisés. Par exemple, le **Tiaramide** hydrochloride (THC) [11], le **6-benzoylbenzothiazolinone** [12].

Dans le secteur agricole, les dérivés de la benzothiazolinone sont utilisés dans la fabrication de nombreux pesticides agricoles, tels que **la bénazoline** [13], **la chlobenthiazone** [14,15].

Effectivement, avec l'abondance de ces molécules dans la nature, différentes techniques de synthèse ont été créées afin d'accéder aux différents dérivés de la 2(3H)-Benzothiazol-2-one et, ainsi que l'obtention des produits de transformation avec des rendements élevés tout en garantissant une qualité et une pureté souhaitées.

I.2 L'EXISTENCE DE LA STRUCTURE THIAZOLINONIQUE DANS LA NATURE

La nature a toujours fourni une riche variété de produits naturels dotés de propriétés médicinales, tels que le Mevacontin naturel, dont la structure combine des groupes thiazolone et pyranonaphtoquinone, ce qui présente un métabolite unique des inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA (HMG-CoA). La biosynthèse suivie pour obtenir la Mevashuntin naturelle par inhibition de la voie du mévalonate utilisant un inhibiteur de la HMG-CoA réductase, chez *Streptomyces prunicolor* 1884-SVT2, a été signalé en 2005 par *K. Shin-ya et al.* [16], où ils ont apporté la souche cultivée de *Streptomyces prunicolor* et l'ont inoculée avec

un milieu de production contenant divers composants, suivi de l'ajout de mévalotine au milieu de culture et d'une incubation de 4 jours supplémentaires. Le milieu de culture a été centrifugé pour obtenir un gâteau mycélien, qui a ensuite été extrait avec de l'acétone. L'extrait a été concentré. Une fraction orange a été obtenue, purifiée par chromatographie sur colonne. Le composé isolé a été caractérisé comme étant de la Mevashuntin.

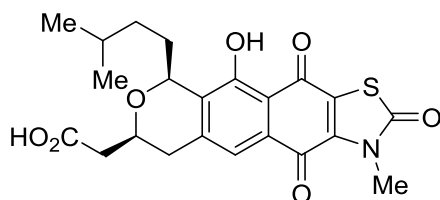


Figure I.2. Mevashuntin.

Il existe également une autre façon d'obtenir de la *Mevashuntin* naturelle, via la synthèse réalisée efficacement par **C. Christopher** et al. [17], [18] en 2012 (**Schéma I.1**). Lorsque l'on considère les déconnexions rétrosynthétiques pour décomposer la mevashuntine, la combinaison de quinone et de diène apparaît comme une sélection, en particulier grâce à l'application réussie d'une stratégie Diels-Alder régiosélective à la fin de la synthèse pour unir les deux groupements hautement fonctionnalisés, ce qui conduit à la formation de mevashuntine avec un rendement élevé.

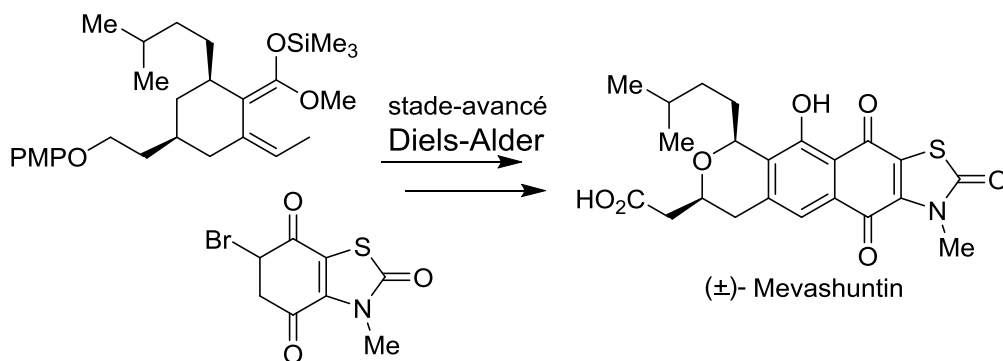


Schéma I.1. Réaction de Diels-Alder et achèvement de la synthèse de la (±)-Mevashuntin.

I.3 VOIX DE SYNTHÈSE DES BENZOTHIAZOLINONES

Les propriétés pharmaceutiques du benzothiazolone sont reconnues depuis les années 1940, alors qu'il a suscité peu d'intérêt jusqu'aux années 1970, lorsque la synthèse du Tiaramide a mis en évidence son potentiel. Depuis, de nombreuses équipes de recherche se sont tournées vers le développement des méthodes de synthèse pour obtenir du benzothiazolone et ses dérivés

et étudier leurs propriétés biologiques. Initialement, il était préparé à partir d'une réaction de carbonylation de 2-aminothiophénols l'aide d'un agent de carbonylation.

La première synthèse de la 2-benzothiazolinone a été réalisée en 1930 [19] par *R. F. Hunter et al.* En présence de la triéthylamine (TEA) comme base, Ils ont exploité la réactivité du phosgène comme source de carbonyle et du 2-aminothiophénol en solution dans du chloroforme (**Schéma I.2**).

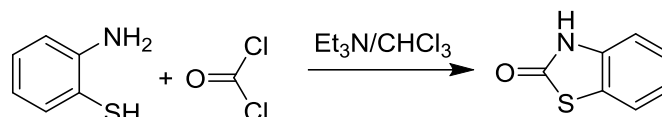


Schéma I.2. Synthèse de la benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et du phosgène.

Des études ultérieures ont prouvé la toxicité du phosgène [20], alors il a été inscrit sur la liste des substances toxiques, alors il était raisonnable d'éviter son utilisation dans l'intérêt de la santé. Alors, les chercheurs ont dû le remplacer par d'autres réactifs moins toxiques.

Par exemple, l'utilisation de l'urée pour la formation de liaisons carbonyles à la place du phosgène avec le 2-aminothiophénol, méthode innovante introduite par **T. H. Fife et al.** [21] en 1975 (**Schéma I.3**), la réaction est effectuée à une température de 155-165°C pendant une heure. De suite, la benzothiazole-2-one est récupérée après deux recristallisations dans l'eau chaude.

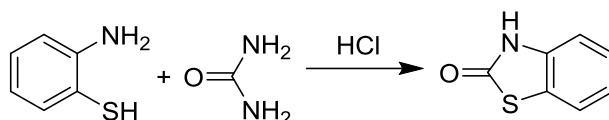


Schéma I.3. Synthèse de la benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et l'urée.

L'urée est peu coûteuse et facilement disponible, et la condensation qui l'utilise est simple et se déroule dans des conditions relativement douces, ce qui minimise les risques associés à des conditions de réaction extrêmes. De plus, elle est moins toxique que le phosgène.

Les chercheurs ont également étudié l'utilisation du monoxyde de carbone comme source de carbonyle. Durant le même an, **N. Sonoda et al.** [22] ont fait réagir du monoxyde de carbone au lieu du phosgène aussi avec de l'aminothiols en présence d'un catalyseur au sélénium. La réaction s'est déroulée à température ambiante sous pression atmosphérique produisant de la benzothiazolinone avec un rendement de 64% (**Schéma I.4**).

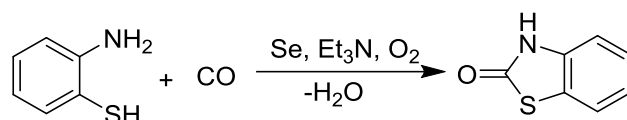


Schéma I.4. Synthèse de la benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et le monoxyde de carbone.

L'efficacité du monoxyde de carbone permet de former des benzothiazolinones rapidement et efficacement, avec des rendements élevés, et le catalyseur utilisé (le sélénium) peut être récupéré et réutilisé, ce qui minimise les coûts et les déchets.

Ces deux méthodes représentent une avancée significative dans la synthèse des benzothiazolinones, offrant un choix potentiellement plus mieux et efficace par rapport à l'utilisation du phosgène.

Sept ans plus tard, toujours en utilisant le 2-aminothiophénol, la synthèse de benzothiazole-2-one a été réalisée, cette fois avec le carbonate de disuccinimidyle (DSC), par **K. Takeda** et **H. Ogura** [23], en 1982, qui l'ont obtenue avec un rendement de 98% (**Schéma I.5**).

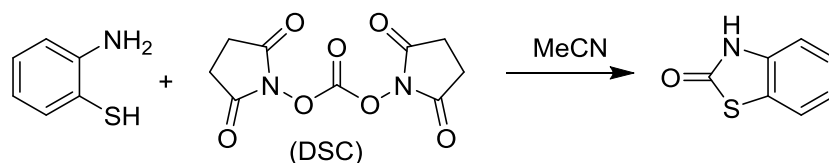


Schéma I.5. Synthèse de la benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et de (DSC).

Le carbonate de disuccinimidyle (DSC) agit comme un réactif d'insertion de carbonyle pour former le composé hétérocyclique benzothiazolinone, avec une pureté et un rendement élevés.

En 1988, six ans plus tard, **J.J. D'Amico** *et al.* [24] ont à nouveau synthétisé la benzothiazolinone, cette fois en utilisant du sulfure de carbone avec de l'aminothiols en présence d'une base de triéthylamine (**Schéma I.6**). Le rendement de cette réaction était de 98%.



Schéma I.6. Synthèse de la benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et de (COS).

Outre ces méthodes, des équipes scientifiques développent encore d'autres moyens de synthétiser les benzothiazolinones. Nous en rappelons quelques-unes les plus remarquables :

En 2007, **M.S. Singh** et al. [25] ont fait réagir le 2-aminothiophénol avec le chloroformate d'éthyle qui ce réagit avec le groupe -SH du thiophénol pour former un composé protégé réactif. Ensuite, l'addition nucléophile du groupe amine au composé protégé est suivie d'une élimination pour former le benzothiazole-2-one (**Schéma I.7**).

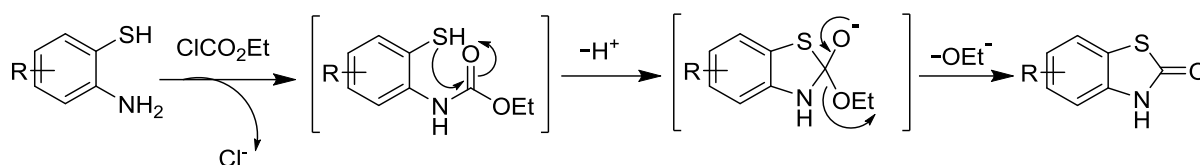


Schéma I.7. Synthèse de la benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et le chloroformate d'éthyle.

Plus tard, en 2009, **S. Murru** et al. [26] ont imaginé une méthode d'O-déalkylation qui leur permettrait d'accéder à ces précieux hétérocycles (**Schéma I.8**). Le 2-éthoxy-1,3-benzothiazole (**Z**) serait obtenu par addition nucléophile de l'éthanol à l'isothiocyanate d'O-bromophényle pour donner un ester de thiocarbamate, suivie d'une S-arylation intramoléculaire à l'aide d'un système CuI-L. Dans cette réaction, l'éthanol joue le double rôle de nucléophile et de solvant. L'utilisation de l'acide trifluoroacétique (TFA) a permis l'O-désalkylation de **Z** pour donner la 1,3-benzothiazol-2-one avec un rendement de 65%. En outre, selon une stratégie similaire, des 1,3-benzothiazolones ont été préparées en utilisant de l'acide benzoïque à 170°C pendant 24 heures.

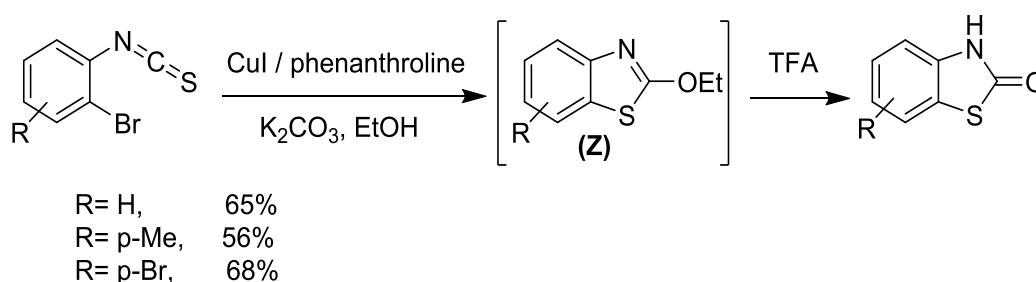


Schéma I.8. Synthèse en cascade de 2-benzothiazolones à partir d'o-bromophényle.

Cette méthode a également été utilisée en 2012 par **C. Christopher** et al. [17] pour préparer la benzothiazolone impliquée dans la synthèse de *la Mevashuntin naturelle*. La voie de synthèse (**Schéma I.9**) commence par la bromation de la 2,5-diméthoxyaniline, suivie de la

conversion en isothiocyanate par chauffage avec du thiocarbonyldiimidazole (TCDI). Après la cyclisation en 2-éthoxybenzothiazole, de l'acide trifluoroacétique a été ajouté au mélange de réaction pour effectuer l'hydrolyse jusqu'à la benzothiazolone souhaitée, avec un rendement de 56-68%. Pour optimiser cette étape, après consommation totale de l'isothiocyanate de départ, le mélange réactionnel est concentré, suivi de l'addition d'acide chlorhydrique à 6 M au résidu et du chauffage, pour donner le produit désiré avec un rendement presque quantitatif. La N-méthylation et l'oxydation de la quinone ont ensuite été effectuées pour donner le diénophile benzothiazolone requis avec un excellent rendement.

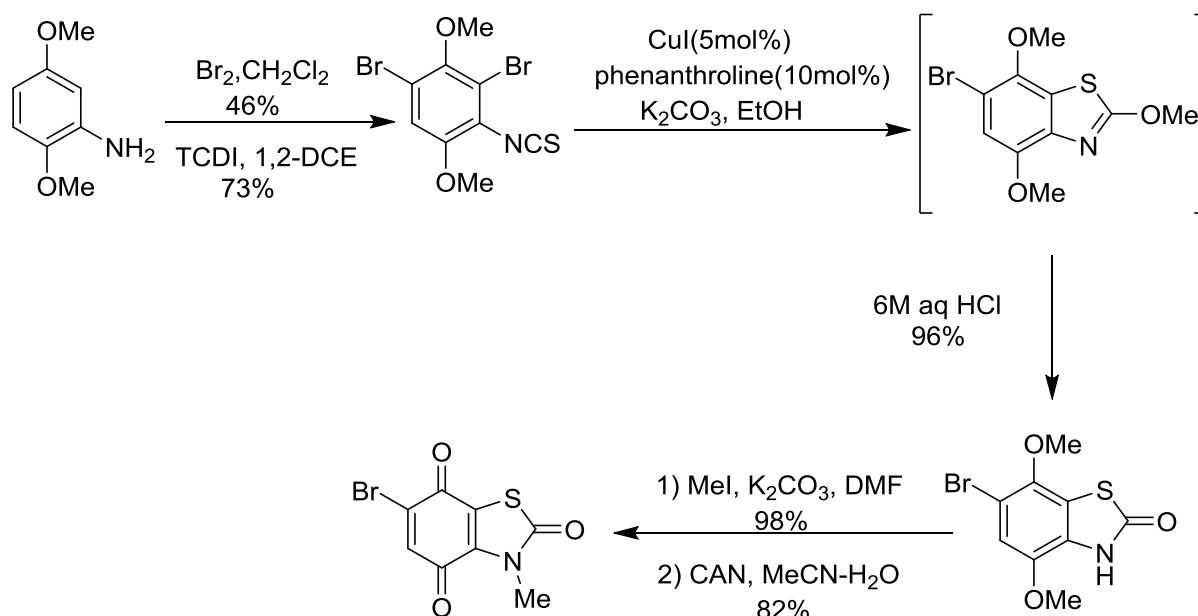


Schéma I.9. Synthèse de la diénophile benzothiazolone.

Une autre méthode, par carbonylation réductrice du groupe nitro, a été développée en 2010, par **C. Pirat *et al.*** [27]. Ils ont synthétisé la 5-bromo-1,3-benzothiazol-2-one en faisant réagir le thiol avec le zinc et le triphosgène (**Schéma I.10**).

Tout d'abord, le composé thiol a été préparé à partir de 1,4-dibromo-2-nitrobenzène commercial avec du sulfure de sodium dans de l'éthanol [28]. Le composé thiol a ensuite été traité avec du zinc dans l'acide acétique pour former un intermédiaire, puis avec du triphosgène [$\text{CO}(\text{OCCl}_3)_2$] [29] pour obtenir la 5-bromo-1,3-benzothiazol-2(3H)-one.

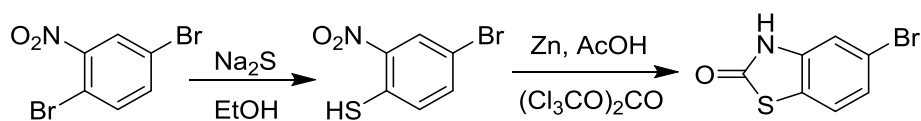


Schéma I.10. Synthèse de composés 5-bromo-1,3-benzothiazol-2(3H)-one.

On peut aussi citer, la synthèse **A. V. Velikorodov** *et al.* [30] en 2011 (**Schéma I.11**), qui a donné des résultats inattendus, où la synthèse d'acylation du 2-aminobenzénethiol avec le chloroformate de méthyle dans la pyridine a produit du 2,2'-disulfanediylbis(2,1-phénylène)dicarbamate de diméthyle avec un rendement de 79 % au lieu du 2-sulfanylphénylcarbamate de méthyle attendu.

La méthode de synthèse du 2-sulfanylphénylcarbamate d'éthyle par réduction du disulfure correspondant avec Zn-HCl dans le méthanol a été décrite dans la littérature [31].

Cependant, ils ont étudié la réduction du disulfure avec de la poussière de zinc dans de l'acide acétique glacial. Seulement, au lieu du méthyl 2-sulfanylphénylcarbamate attendu, la synthèse a abouti à la formation de 1,3-benzothiazol-2(3H)-one avec un rendement de 94 %.

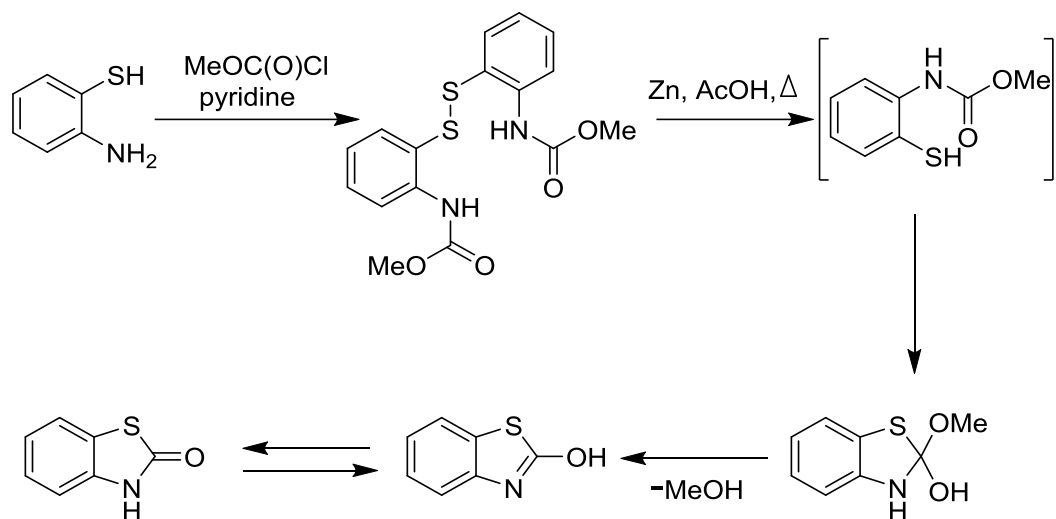


Schéma I.11. Synthèse inattendue de benzothiazolinones à partir de précurseurs non conventionnels.

En 2012, **A. V. Velikorodov** *et al.* [32] ont synthétisé des dérivés de 1,3-benzothiazol-2(3H)-one. Ils ont étudié pour la première fois la réaction de la N,N'-diméthoxycarbonyl 1,4-benzoquinone diimine avec l'acide thioacétique dans le chlorure de méthylène à température ambiante (**Schéma I.12**). L'addition 1,4 au système de liaisons conjuguées N=C-C=N de la quinone diimine conduit à la formation du produit aromatique des dicarbamates substitués. Le reflux de ce composé dans l'éthanol en présence d'acide chlorhydrique concentré pendant 5 heures favorise la réaction de cyclisation pour former les deux dérivés de N-(4-R-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)carbamate de méthyle avec un rendement de 87% et 90%.

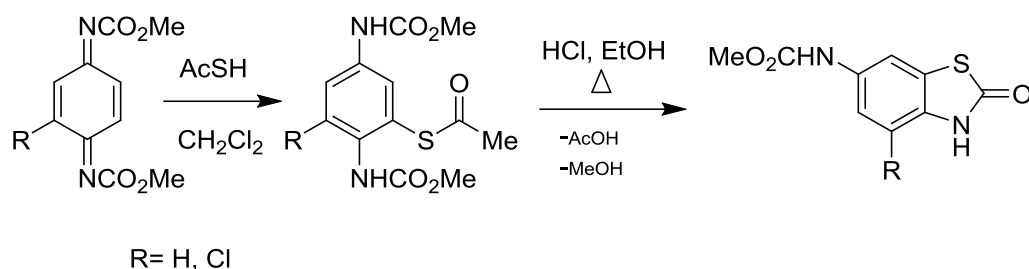


Schéma I.12. Synthèse du N-(2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)carbamate de méthyle et de la 1,3-benzothiazol-2(3H)-one à partir de dérivés de la diimine de benzoquinone.

une autre méthode a été décrite récemment, où le composé bicyclique 2-benzoyl-1,4-benzothiazine-3-one contenant trois sites nucléophiles a subi une réaction d'alkylation **Y. Baryala** et al.[33] en 2022. En utilisant le chloracétate de méthyle comme réactif d'alkylation, en présence de conditions de catalyse par transfert de phase liquide-solide (CTP), avec du bromure de tétran-butylammonium (TBAB) comme catalyseur et du carbonate de potassium comme base, dans du DMF. Le processus de synthèse a été réalisé à température ambiante pendant 24 heures, pour former le produit final, 2-(2-oxo benzothiazolin-3-yl) éthanoate avec un rendement de 60 % (**Schéma I.13**).

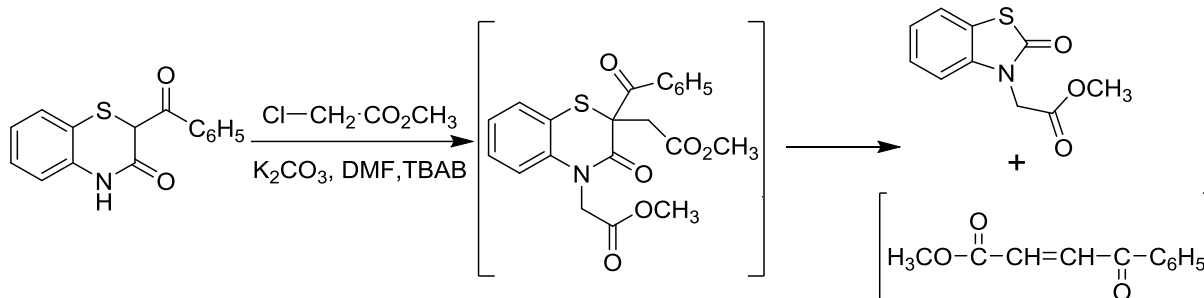


Schéma I.13. Synthèse de la méthoxycarbonyl-1,3-benzothiazol-2-one.

I.4 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA BENZOTHIAZOLINONE

Le 2-Hydrazinobenzothiazole, aussi appelé 2(3H)-Benzothiazolone, 2-Benzothiazolinone et 2-Benzothiazolyllhydrazone, est une poudre solide de teinte blanc. Il est composé de C_7H_5NOS et possède un poids moléculaire de 151,01 g/mol. Ce composé a un point de fusion compris entre 197 et 201 °C (386,6-393,8 °F). Le 2-Hydrazinobenzothiazole est considéré comme stable en termes de stabilité chimique dans des conditions normales.

I.5 REACTIVITE DES BENZOTHAZOLINONES

D'après la structure du noyau de la benzothiazol-2(3H)-one, on constate que les propriétés chimiques de cette molécule sont basées sur deux réactions de substitution, l'une au niveau de l'atome d'azote, soit l'alkylation, soit l'acylation et l'autre électrophile au niveau du noyau aromatique.

Tout d'abord, on commence par la réaction d'alkylation [34] (**Schéma I.14**), qui nécessite l'échange d'un atome d'hydrogène par un ion sodium pour donner un sel sous l'influence de la soude, en milieu aqueux. En présence d'un agent alkylant comme le diméthylsulfate (un électrophile), l'intermédiaire sodique ionique (fortement nucléophile) réagit ensuite avec l'agent pour former un 3-alkylbenzothiazolinones dans une réaction de substitution nucléophile aromatique. La méthylation constitue un exemple spécifique de cette réaction, entraînant la formation de 3-méthylbenzothiazolinone.

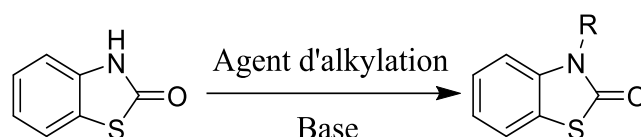


Schéma I.14. Réaction d'alkylation sur l'atome d'azote de la benzothiazol-2(3H)-one.

Nous mentionnons également la réaction d'acylation, qui implique un agent acylant tel que des anhydrides d'acide ou des halogénures d'acyle et une catalyse acide-base généralisée pour donner des 3-acylbenzothiazolinones. Un exemple typique est la réaction **H. Ucar et al.** [35] en 1998, dans laquelle ils ont acylé l'atome d'azote du composé hétérocyclique benzothiazol-2(3H)-one en utilisant des anhydrides d'acide ou des halogénures d'acyle dans le THF, en présence de triéthylamine agissant comme base pour faciliter la réaction d'acylation sur l'atome d'azote du benzothiazol-2(3H)-one. Cette réaction a donné un rendement de 94-99% (**Schéma I.15**).

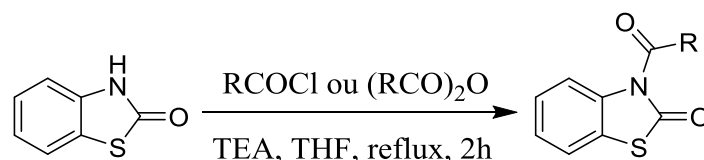


Schéma I.15. Réaction d'acylation sur l'atome d'azote de la benzothiazol-2(3H)-one.

En ce qui concerne la réaction d'addition au niveau du cycle aromatique, les recherches menées par **S. Yous et al.**[36] en 1998 sur l'acylation des 2(3H)-benzothiazolones (**Schéma**

I.16) ont révélé que l'utilisation du réactif AlCl_3 -DMF comme catalyseur dans la réaction d'acylation de Friedel-Crafts est notamment efficace, réagit également avec des acides carboxyliques ou des anhydrides sous l'action de l'acide polyphosphorique ce qui entraîne la formation des 6-acyl-2(3H)-benzothiazolones. Cette réaction présente une régiosélectivité élevée, menant principalement à la formation du produit d'acylation en position 6. Cette régiosélectivité peut être influencée par plusieurs facteurs, tels que la stéréochimie de la molécule, les interactions intermoléculaires, et les effets électroniques des groupes fonctionnels présents sur le substrat.

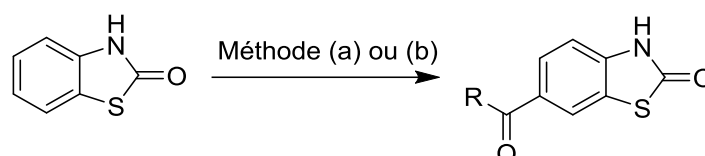


Schéma I.16. Accès aux dérivés 6-acyl-benzothiazolinones. Méthodes : (a) RCOOH , PPA, Δ ; (b) RCOCl , AlCl_3 -DMF.

Une autre méthode d'acylation où les 6-acyl-2(3H)-benzothiazolones sont formées après un réarrangement de type "Fries-like" pour déplacer l'acyle de la position N à la position 6 de l'anneau hétérocyclique. En 1998, deux études sont réalisées par **H. Ucar** et al.[35] et **H. Ucar** et al.[37] en appliquant cette méthode à des dérivés de N-acylbenzothiazolinone précédemment obtenus en présence d' AlCl_3 à 165°C .

En 2003, la méthode de réarrangement de type "Fries-like" a été réalisée de nouveau, par **F. Guenadil** and **H. Aichaoui** [38], mais cette fois en utilisant le catalyseur ZnCl_2 au lieu d' AlCl_3 pour optimiser le rendement, qui est passé de 82% à 94% (**Schéma I.17**).

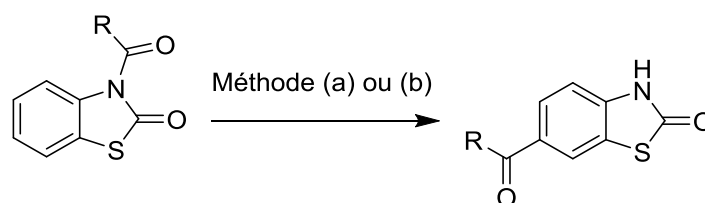


Schéma I. 17. Accès aux dérivés 6-acyl-benzothiazol-2(3H)-one. Méthodes : (a) AlCl_3 , 165°C , 3 h (b) ZnCl_2 , 165°C , 3 h.

Nous restons toujours dans le cadre de l'addition sur le cycle aromatique, où nous trouvons également la réaction de chlorosulfonation, qui nécessite généralement de l'acide chlorosulfonique. Par exemple, le travail effectué par **D. A. Dushamova** et al. [39] en 2020, a porté sur l'addition sur la benzothiazolinone (**Schéma I.18**). Cette addition a été localisée,

comme d'habitude, en position 6 de la molécule en utilisant de l'acide chlorosulfonique froid, ce qui a abouti à la formation du 6-sulfonyl-chloride benzothiazole final avec un rendement variant de 96% à 98%.

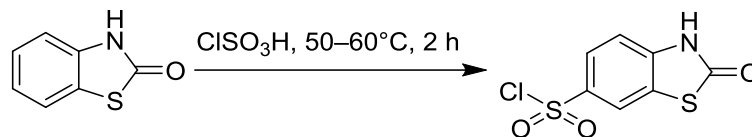


Schéma I. 18. Réaction de chlorosulfonation de la benzothiazol-2(3H)-one.

La réaction de nitration de la benzothiazolinone au niveau de son cycle aromatique nécessite de l'acide nitrique concentré avec l'ajout d'un autre acide agissant comme un catalyseur pour créer des conditions acides favorables à la réaction. Rappelons la synthèse de nitration réalisée par *H. Chabane et al.*[40] en 2017, où ils ont utilisé de l'acide nitrique concentré (68%) en présence d'anhydride acétique comme réactif. La réaction est effectuée à -5–0°C pendant 3 heures (**Schéma I.19**), produisant les composés 6-nitrobenzothiazolone correspondants avec des rendements de 56% et 68%.

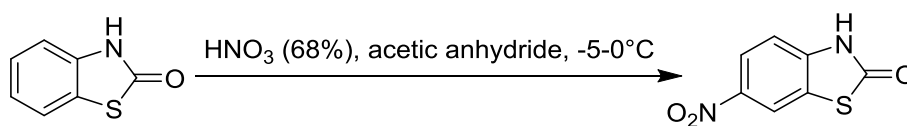


Schéma I. 19. Réaction de nitration de la benzothiazol-2(3H)-one.

La benzothiazolinone et ses dérivés sont connus pour être très stables en milieu acide, mais instables en milieu basique où ils conduisent à l'hydrolyse. L'ajout d'une base forte à haute concentration telle que l'hydroxyde de potassium, conduit à l'ouverture du cycle. Par exemple, l'ouverture du cycle réalisée par *M. Kakuno et al.* [41] en 2018. Cette manipulation chimique (**Schéma I.20**) est effectuée sous atmosphère d'argon en utilisant d'abord KOH à 6M, qui agit comme catalyseur pour promouvoir la réaction de carbamylation dans MeOH / H₂O, suivie de la neutralisation par HCl à 1M pour aider à stabiliser le produit. L'isolation du produit résultant se réalise par extraction ultérieure avec un rendement de 93%.

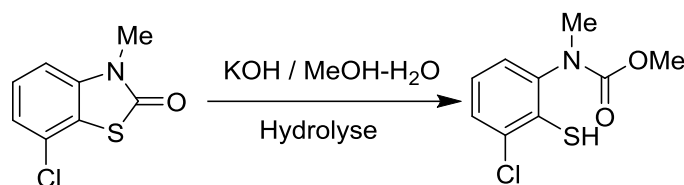


Schéma I. 2021. Réaction d'ouverture de l'hétérocycle benzothiazolinone.

I.6 INTERET PHARMACOLOGIQUE DES BENZOTHIAZOLINONES

Les chercheurs se sont intéressés par la fabrication des composés benzothiazolinone et de leurs dérivés, en raison des capacités biologiques vécues par les composés naturels ayant la fonction benzothiazolinone.

Nombreux dérivés à base de ce hétérocycle ont été exploités dans le domaine pharmacologique, on mentionne, le **Tiaramide** hydrochloride (THC) [11], un médicament antiallergique dérivé de benzothiazolinone. Les études sur le THC et ses propriétés ont débuté dans les années 1970. Il a une activité bronchodilatatrice directe associée à des propriétés anti-anaphylactiques. Ce composé a la capacité de détendre les muscles lisses sans augmenter les niveaux d'AMP cyclique. En outre, le THC empêche la libération d'histamine et de TXA2 dans les poumons lors de l'exposition à l'antigène. Les résultats de l'étude suggèrent que le THC peut contrôler la réaction anaphylactique par au moins deux mécanismes différents : l'inhibition de la libération des médiateurs et l'antagonisme direct de leur activité spasmodique.

On peut mentionner aussi le composé de **6-benzoylbenzothiazolinone (S-14080)** qui a de fortes propriétés analgésiques et anti-inflammatoires [12].

Dans le domaine agricole, les dérivés de la benzothiazolinone sont utilisés dans la fabrication de nombreux pesticides agricoles, tels que **la bénazoline** [13], un herbicide sélectif utile, doté d'une bioactivité semblable à celle de l'auxine, largement utilisé pour lutter contre les mauvaises herbes dans les cultures de crucifères. Son efficacité réside dans sa capacité à cibler spécifiquement certaines espèces de plantes, tout en préservant les cultures souhaitées. **La chlobenthiazone** [14,15], est un inhibiteur de la biosynthèse de la mélanine qui a montré des effets prometteurs dans la lutte contre la pyriculariose du riz. Cette substance antifongique agit en interférant avec la production de mélanine chez le champignon *Pyricularia oryzae*, ce qui peut inhiber la mélanisation des hyphes fongiques et des appressoria. Les similitudes structurelles entre la chlobenthiazone et d'autres inhibiteurs de la biosynthèse de la mélanine soulignent son potentiel en tant que nouvel agent antifongique.

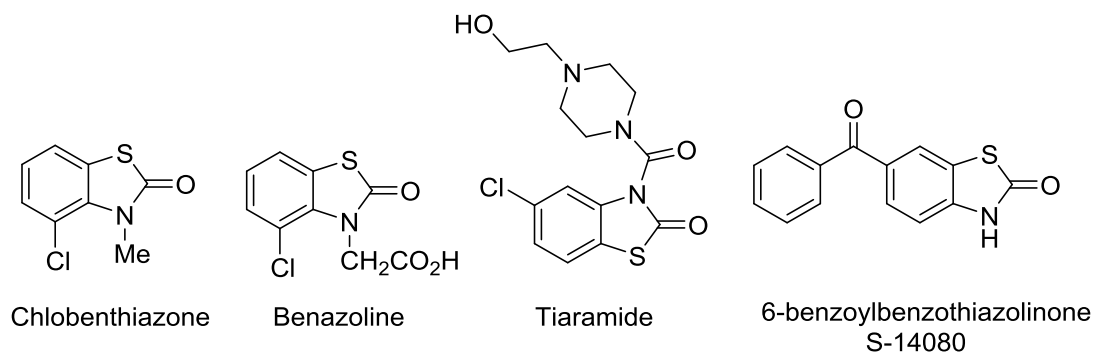
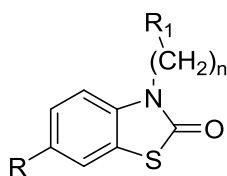


Figure I.3. Composés biologiquement actifs représentatifs contenant la structure benzothiazolinone.

Dans ce contexte, différentes structures avec des activités pharmacologiques variées ont été identifiées, on les présentant comme suit :

I.6.1 Activité anticonvulsivant

Une série des dérivés 2(3H)-benzothiazolone a été synthétisé et évaluée pour leur activité pharmacologique comme des anticonvulsivants par **H. Ucar et al.** [37] en 1997. L'efficacité de la plupart des dérivés 2(3H)benzothiazolone a été approuvée avec un effet anticonvulsivant significatif.



$$\begin{aligned}
 n=2, R=C_3H_7, R_1=C_5H_{10}N \\
 n=2, R=C_2H_5CO, R_1=C_5H_{10}N
 \end{aligned}$$

Figure I.4. Structure de dérivés de 2(3H)benzothiazolone présentent une activité anticonvulsive.

I.6.2 Activités analgésiques et anti-inflammatoires

En 1997, **D.S. Dotruer et al.** [42] ont synthétisé des dérivés de l'acide (2-benzoxazolone-3-yl et 2-benzothiazolone-3-yl) acétique (**Figure I.5**). Des tests anti-inflammatoires ont été effectués sur ces dérivés. Les résultats suggèrent qu'ils pourraient avoir des effets comparables ou supérieurs à ceux de l'aspirine.

De suite, l'essai de koster modifié pour déterminer leur activité antinociceptive a été appliqué. Selon les résultats de l'étude, les composés testés ont montré une activité intéressante,

dont le dérivé benzothiazolone-3-yl a eu la plus puissante activité qui a atteint la valeur de $75.3 \pm 2.9\%$ par rapport à la valeur $68.6 \pm 9.1\%$ de l'aspirine et aux autres composés analogues testés.

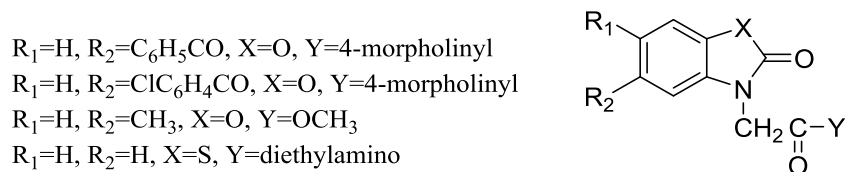


Figure I.5. Certains dérivés de l'acide (2-benzoxazolone-3-yl et 2-benzothiazolone-3-yl) acétique présentent une activité anti-inflammatoire et antinociceptive.

Les chercheurs **B. C. akir** et al. [43] en 1999, ont également étudié l'activité antinociceptive de leurs composés synthétisés dérivés de benzothiazolones 3-substituées (**Figure I.6**). Après avoir examiné les résultats des tests, ils ont constaté que la plupart des dérivés présentaient une activité analgésique significative qui se rapprochait à 97,17 % de la valeur de l'aspirine (médicament de référence) à 100 %.

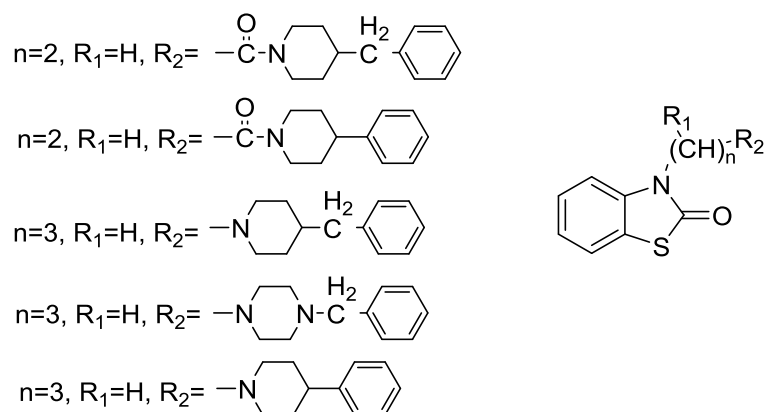
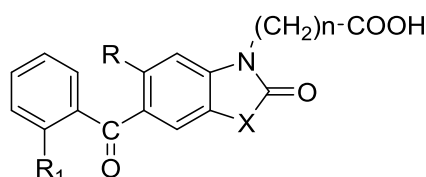


Figure I.6. Dérivés de benzothiazolone substitués en position 3 avec une activité analgésique.

Une série des dérivés (**Figure I.7**) de la 6-acyl-2-benzothiazolinone et de l'analogue 6-acyl-2-benzoxazolinone ont été synthétisés par **S. Ünlü** et al.[44] en 2003. Ils ont étudié leur activité anti-inflammatoire *in vivo*. En particulier les dérivés de 6-acyl-2-benzothiazolinone, présentaient des activités anti-inflammatoires significativement plus élevées que les autres composés analogues testés atteignant 78.2% d'inhibition des contractions abdominales. Cependant, dans l'ensemble, les effets anti-inflammatoires observés pour les composés de benzothiazolinone étaient inférieurs à ceux de l'indométhacine (agent de contrôle) utilisée (38.8%).

De plus, des tests *analgsiques* ont été éventuellement examinés. Les résultats montrent que tous les composés testés ont une activité analgsique à des niveaux variables, mais dans l'ensemble inférieurs à ceux de l'indométhacine utilisée comme agent de contrôle.



X=S, R=H, R1=H, n=2

Figure I.7. Dérivés de 6-acyl-2-benzothiazolinone à activité anti-inflammatoire et analgsique.

Des dérivés alkylés à chaîne droite de la benzothiazolinone et des dérivés amides a été synthétisés par l'équipe de recherche d'**Y. Dünder**, et al. [45] en 2006. Des tests *anti-inflammatoires* ont été effectués sur ces dérivés, les résultats ont montré que les dérivés amides n'ont pas montré d'inhibition significative de l'œdème par rapport au contrôle, avec des pourcentages d'inhibition allant de 0,0 % à 11,6 %, sur les différents intervalles de temps mesurés, alors que les dérivés alkylés à chaîne droite ont montré les meilleurs résultats en termes d'activité anti-inflammatoire, avec des pourcentages d'inhibition allant jusqu'à 41,8 % sur les différents molécules présenté dans la **figure (I.8)**.

D'autre part, ces dérivés ont été examinés pour leurs activités *analgsiques in vivo*. Après avoir appliqué les tests de contorsion induits par la p-benzoquinone à des souris, il a été démontré que les dérivés alkylés à chaîne droite sont plus actifs que les dérivés amides.

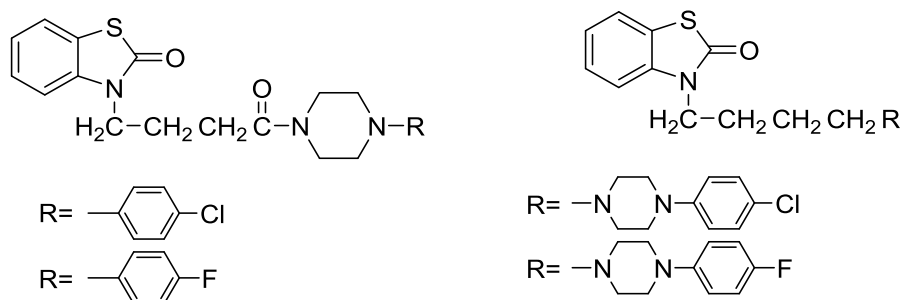
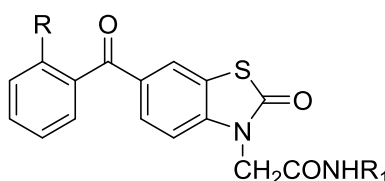


Figure I.8. Dérivés alkylés à chaîne droite et amides du benzothiazolinone présentant une activité anti-inflammatoire et analgsique *in vivo*.

L'efficacité analgsique des dérivés de l'acide [6-acyl-2-benzothiazolinon-3-yl]acétique a été étudiée par **T. Önkol** et al [46] en 2009. Ils ont été obtenus par dérivation de la partie

carboxylate en amides. Les composés synthétisés ont été testés *in vivo* en utilisant le test de torsion induit par la p-benzoquinone. La plupart des dérivés (**Figure I.9**) ont montré une activité *analgésique* sans lésions gastriques chez les animaux testés avec des valeurs très puissantes en les comparants avec la référence.

De plus, ses dérivés d'amides de l'acide [6-acyl-2-benzothiazolinon-3-yl]acétique ont été testé pour leurs activités anti-inflammatoires. Les mêmes composés que celle de l'activité *antinociceptive* ont montré des activités anti-inflammatoires prometteuses, comparables à celle de l'indométhacine, sans provoquer aussi, de lésions gastriques chez les animaux testés.



R= F, R₁=Ph(4-Cl)

R= F, R₁=Ph(3-Cl)

R= Cl, R₁=Ph(4-Cl)

R= Cl, R₁=Ph(3-Cl)

Figure I.9. Quelques dérivés de l'acide [6-acyl-2-benzothiazolinon-3-yl]acétique ont une activité anti-inflammatoire et antinociceptive.

En 2015, **Abdelazeem** et al [47] ont présenté la synthèse des composés dérivés de dimères de benzothiazolone/benzoxazolone et les ont testés *in vivo* pour déterminer leur activité *anti-inflammatoire*. Les résultats montrent que tous les composés ont une activité anti-inflammatoire significative comparable à celle du kétoprofène (médicament de référence).

Des essais analgésiques sur les mêmes dérivés, ont été réalisés de suite, en utilisant le test de contorsion induit par l'acide acétique chez la souris. Le test a d'abord été réalisé *in vitro* contre les cibles NF- κ B et iNOS, suivi d'un test *in vivo*. Les résultats ont montré que tous les composés avaient une activité analgésique significative, comparable à celle de l'agent de contrôle, l'indométhacine où les meilleurs effets étaient présentés par les molécules de la **figure (I.10)**.

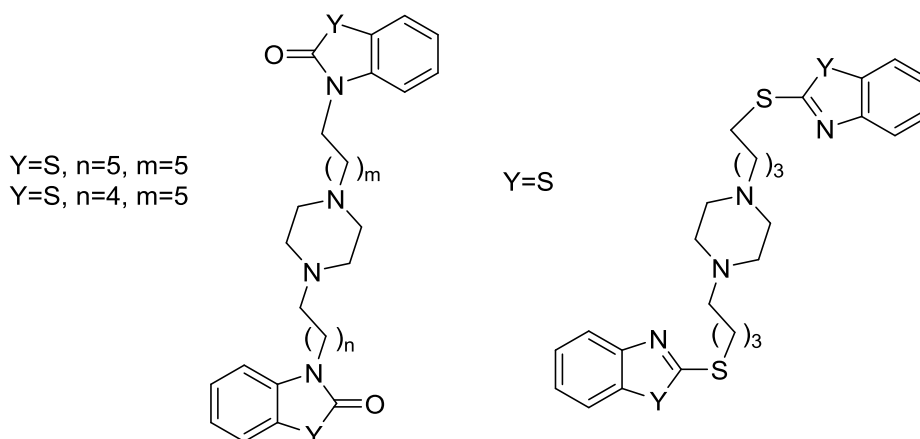


Figure I.10. Dérivés dimériques de benzothiazolone/benzoxazolone à activité anti-inflammatoire et analgésique.

En 2018, **N. Leleu-Chavain** et al.[48] ont effectué un test pour évaluer les effets anti-inflammatoires du composé dans un modèle murin de colite aiguë *in vivo*. Pour ce faire, du sulfate de dextran sodique (DSS) a été administré dans l'eau de boisson des souris afin d'induire des lésions inflammatoires dans le côlon des souris. Les résultats ont dévoilé qu'un traitement quotidien avec le composé 6-(Adamantane-1-carbonyl)-3-pentyl-benzo[d]thiazol2(3H)-one à une dose de 10 mg/kg par voie intrapéritonéale, résulte une diminution du rapport poids/volume du côlon, indiquant une atténuation de la colite, ainsi qu'une diminution des niveaux d'expression des gènes *iNos* et *Sod₂* dans le côlon, indiquant une modification de la réponse inflammatoire. Ces résultats démontrent l'efficacité du composé en tant qu'agent anti-inflammatoire.

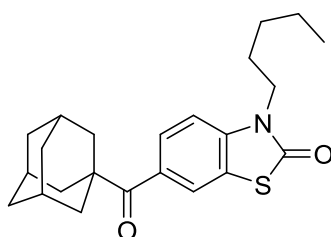


Figure I.11. Le 6-(Adamantane-1-carbonyl)-3-pentyl-benzo[d]thiazol2(3H)-one agent anti-inflammatoire.

I.6.3 Activités antivirale, antibactérienne et antifongique

T. Önkol et al en 2009,[49] ont synthétisé onze dérivés d'hydrazone de (5-chloro-2(3H)-benzothiazolinone-3-yl) aceto/propanohydrazide et étudié leur activité antiviral, antibactérienne et antifongique (**Figure I.12**).

Pour l'effet *antiviral*, il a été déterminé en utilisant les virus *HSV-1* (*Herpes simplex type 1*) et *PI-3* (*Parainfluenza-3*) comme virus test pour être appliqués aux cellules *Vero* (*African green monkey kidney*) et *MDBK* (*Madin-Darby cattle kidney*). Les résultats ont montré que certains des composés testés ont une activité antivirale contre *HSV-1* et *PI-3*, à des concentrations efficaces et à des niveaux acceptables.

D'autre part, les composés ont été testés contre trois bactéries gram-positives (*S. aureus*, *B. subtilis* et *E. faecalis*) et trois bactéries gram-négatives (*P. aeruginosa*, *E. coli* et *K. pneumoniae*). Les résultats ont montré que les composés présentaient une activité contre différentes souches bactériennes, avec des valeurs de CMI allant de 64 à 128 µg/ml et comparables à celles du contrôle positif ampicilline (CMI de 2 µg/ml) et de l'ofloxacine (CMI = 0,12 µg/ml) contre certaines souches bactériennes.

En ce qui concerne leur activité *antifongique*, les composés ont été évalués *in vitro* contre un champignon de type levure, *C. albicans*. Les résultats des composés ont montré des valeurs CMI allant de 64 à >512 µg/ml. Ces valeurs étaient similaires ou légèrement différentes par rapport à l'antifongique de référence *kétoconazole* (CMI de 2 µg/ml).

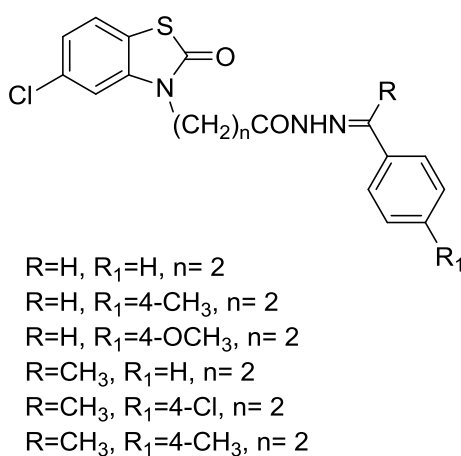


Figure I.12. Composés dérivés de l'hydrazone (5-chloro-2(3H)-benzothiazolinone-3-yl)acéto/propanohydrazide ayant une activité antivirale et antimicrobienne.

En 2010, huit nouvelles bases de Mannich de dérivés de 6-benzoyl-2(3H)-benzothiazolone ont été synthétisées sous irradiation micro-ondes par **M. Ciba** et al.[50]. Ils ont ensuite cherché à déterminer l'effet *antimicrobien* de ces composés contre les souches bactériennes : *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Bacillus subtilis*, donnant des résultats de CMI allant de 128 à 256 µg/ml et comparables à l'ampicilline (CMI de 2 µg/mL) et à la gentamicine (CMI de 2 µg/mL). Les tests

ont également montré une activité antifongique *in vitro* respectable contre *C. albicans* (CMI = 256 µg/mL), mais ils étaient moins actifs que l'*amphotéricine B* (CMI = 0,5 µg/mL). Cependant, l'effet de ces composés contre *Mycobacterium tuberculosis* a atteint la valeur CMI de 64 µg/mL comparable à l'*Etambutol* (CMI = 4 µg/mL).

En 2009, **O. Petrov** et al. [51] ont synthétisé de nouveaux dérivés imidazoles de 2(3H)-Benzothiazolones (**Figure I.13**), suivis de test pour évaluer leur effet antifongique contre *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* et *Candida krusli*. Les résultats ont montré que les composés testés présentaient une faible activité antifongique contre ces souches, avec des valeurs MIC allant de 100 à 400 µM.

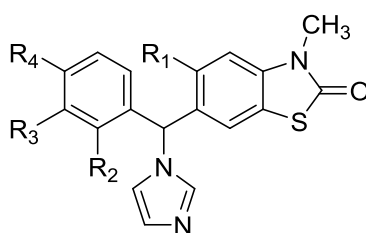


Figure I.13. Composés imidazoles dérivés de 2(3H)-Benzothiazolones ayant une activité antivirale et antimicrobienne.

Une nouvelle série de 3-[(5-Aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl]benzo[d]thiazol-2(3H)-ones a été synthétisée par **J.Q. Weng** et al. [52] en 2012. Ils ont ensuite les testés pour leur effet antifongique contre *Colletotrichum orbiculare*, *Botrytis cinerea* et *Rhizoctonia solani*. Les résultats des tests ont montré que certains des composés synthétisés (**Figure I.14**) avaient des activités antifongiques comparables ou même supérieures à celles du propiconazole.

R=H, Ar=3-ClC₆H₄-
 R=H, Ar=4-FC₆H₄-
 R=H, Ar=2-OCH₃C₆H₄-
 R=H, Ar=4-OCH₃C₆H₄-
 R=H, Ar=3-NO₂C₆H₄-
 R=Cl, Ar=4-OCH₃C₆H₄-

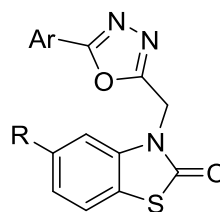


Figure I.14. Dérivés de 3-[(5-Aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl]benzo[d]thiazol-2(3H)-ones utilisés comme des agents antifongique.

I.6.4 Activité anti-tumorale

En 2015, **N. M. Ibrahim** et al. [53] ont synthétisé de nouveaux composés hétérocycliques dérivés de l'hydrazone 3-méthyl-2-benzothiazolinone (**Figure I.15**) dans le but de déterminer leur activité anti-tumorale. Ces composés ont été testés sur quatre lignées cellulaires

cancéreuses humaines : *HepG2* (cancer du foie), *MCF-7* (cancer du sein), *A549* (cancer du poumon) et *HCT116* (cancer du côlon). Après traitement avec différentes concentrations des composés testés, les résultats ont montré que l'activité anti-tumorale était proche de celle du médicament de référence (DOX) sur les lignées cellulaires de cancer du foie et du sein.

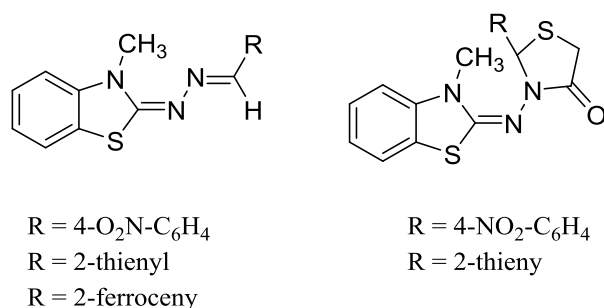


Figure I. 15. Dérivés de l'hydrazone 3-méthyl-2-benzothiazolinone présentent une activité anti-tumorale.

I.6.5 Activité Antioxydante et anti Alzheimer

Récemment, **M.Erdogan** et al, [54] ont synthétisé quatre chaînes contenant un noyau de benzothiazolinone et de benzoxazolinone. Ils ont ensuite réalisé des expériences pour déterminer leur activité *antioxydante*. Les composés ont été testés à l'aide de la méthode *ORAC-FL* (*Oxygen Radicals Absorbance Capacity by Fluorescence*). Le trolox, un analogue de la vitamine E, a été utilisé comme étalon. Tous les composés ont montré de bonnes valeurs *ORAC-FL* comprises entre 2,61 et 4,55 équivalents Trolox à une concentration de 10 mM.

En parallèle, l'évaluation du pouvoir inhibitrice des composés benzothiazolinone sur le cholinestérase (*AChE* et *BChE*) a montré des effets prometteurs sur la maladie d'Alzheimer, les résultats des tests montrent que le dérivé pentanamide et celui de cétone ont des valeurs d'inhibition très intéressantes (*AChE* : IC50 = 2,98 mM, *BChE* : IC50 = 2,56 mM) et (*AChE* : IC50 = 0,34 mM, *BChE* : IC50 = 0,46 mM), respectivement.

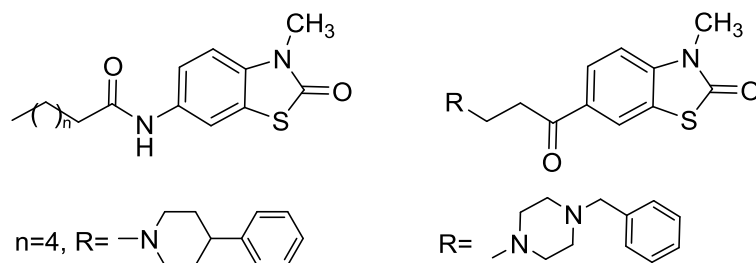


Figure I.16. Dérivés de 3-méthyl-2-benzothiazolinone présentent une activité antioxydante et anti- Alzheimer.

I.6.6 Activité antidiabétiques type 2

En 2020, A. Hurtevent et al. [55] ont expérimenté des dérivés du 6-Benzoyl-benzothiazol-2-one pour déterminer leur efficacité contre le diabète de type 2. Ils ont utilisé des tests *in vivo* sur des souris. Les résultats des tests ont montré que les composés étaient très efficaces pour réduire les taux de triglycérides, de glucose et d'insuline dans le sang des souris traitées. Ces résultats suggèrent que ces composés pourraient avoir des effets spécifiques sur les récepteurs PPAR, avec de fortes propriétés antidiabétiques (**Figure I.17**).

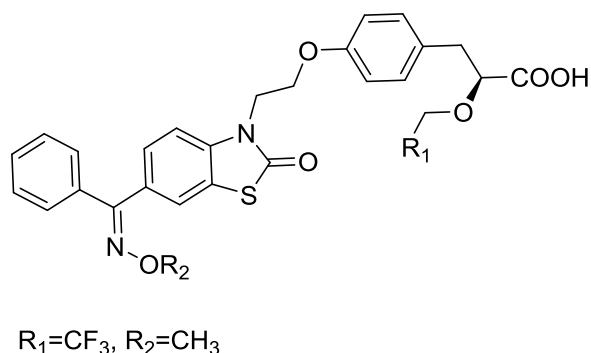


Figure I.17. Le 6-Benzoyl-benzothiazol-2-one efficace présente une activité contre le diabète.

Conclusion

Cette revue de la littérature a mis en évidence l'importance biologique des dérivés de la benzothiazolinone, en particulier dans le domaine pharmaceutique. En modifiant la structure de base de ces composés, de nouveaux dérivés aux activités biologiques variées ont été synthétisés. Compte tenu de l'importance de leurs propriétés biologiques, de nombreuses méthodes de synthèse des dérivés de la benzothiazolinone ont été rapportées dans la littérature.

La chimie des dérivés de la benzothiazolinone est très riche, en raison de la présence dans leur structure de nombreux sites réactifs sur l'atome d'azote ou sur le cycle aromatique, qui peuvent participer aux réactions d'alkylation, d'acylation, de chlorosulfonation et de nitration.

Les études sur cette famille de composés ont montré l'importance de modifier leur structure pour améliorer leurs propriétés dans divers domaines, notamment pharmaceutiques.

Références bibliographiques

- [1] R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, New York, NY, USA: John Wiley & Sons, p. 484, **1957**.
- [2] D. S. Dogruer, S. Ünlü, M. F. Şahin, and E. Yqilada, "Anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of some (2-benzoxazolone-3-yl and 2-benzothiazolone-3-yl) acetic acid derivatives," *Il Farmaco*, vol. 53, no. 1, pp. 80–84, Jan. **1998**, doi: 10.1016/S0014-827X(97)00017-7.
- [3] T. Önkol, E. Banoglu, Y. Dündar, E. Küpeli, and M. F. Şahin, "Amide derivatives of [6-acyl-2-benzothiazolinon-3-yl] acetic acids as potential analgesic and anti-inflammatory compounds," *Med Chem Res*, vol. 19, no. 1, pp. 11–24, Feb. **2010**, doi: 10.1007/s00044-009-9168-x.
- [4] Y. Dündar, B. Çakir, E. Küpeli, and M. F. Şahin, "SYNTHESIS OF 2(3H)-BENZOTHAZOLINONE DERIVATIVES AS ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY AGENTS," **2006**.
- [5] M. Ciba, F. Kaynak, S. Ozgen, M. F. Sahin, and T. Onkol, "Microwave Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Mannich Bases of 6-Benzoyl-2(3H)-benzothiazolone," *Asian J. Chem.*.
- [6] J.-Q. Weng, X.-H. Liu, H. Huang, C.-X. Tan, and J. Chen, "Synthesis, Structure and Antifungal Activity of New 3-[(5-Aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]benzo[d]thiazol-2(3H)-ones," *Molecules*, vol. 17, no. 1, pp. 989–1001, Jan. **2012**, doi: 10.3390/molecules17010989.
- [7] O. Petrov, M. Gerova, K. Petrova, and Y. Ivanova, "New imidazole derivatives of 2(3 H)- benzazolones as potential antifungal agents," *Journal of Heterocyclic Chem*, vol. 46, no. 1, pp. 44–48, Jan. **2009**, doi: 10.1002/jhet.11.
- [8] T. Önkol, B. Çakir, S. Ito, B. ÖzçeliK, and M. F. Şahin, "SYNTHESIS OF SOME (5-CHLORO-2(3H)-BENZOTHAZOLINONE-3-YL)-ACETO/PROPANOHYDRAZIDES TOWARDS ANTIMICROBIAL AND ANTIVIRAL ACTIVITY," no. 5, **2009**.
- [9] H. Ucar, P. Depovere, M. Isa, B. Masereel, J. Delarge, and J. H. Poupaert, "Synthesis and Anticonvulsant Activity of 2(3H)-Benzoxazolone and 2(3H)-Benzothiazolone Derivatives".
- [10] M. Erdogan *et al.*, "Design, synthesis and biological evaluation of new benzoxazolone/benzothiazolone derivatives as multi-target agents against Alzheimer's disease," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 212, p. 113124, Feb. **2021**, doi: 10.1016/j.ejmech.2020.113124.
-

Références bibliographiques

- [11] G. C. Folco, T. Viganò, L. Sautebin, S. Malandrino, C. Omini, and F. Berti, "The mode of action of tiaramide hydrochloride: A new antiasthmatic drug," *Pharmacological Research Communications*, vol. 11, no. 8, pp. 703–718, Sep. **1979**, doi: 10.1016/S0031-6989(79)80060-0.
- [12] S. H. Ferreira, B. B. Lorenzetti, M. Devissaguet, D. Lesieur, and Y. Tsouderos, "S14080, a peripheral analgesic acting by release of an endogenous circulating opioid- like substance," *British J Pharmacology*, vol. 114, no. 2, pp. 303–308, Jan. **1995**, doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13227.x.
- [13] M. A. Salam and R. K. Downey, "SELECTIVITY OF BENAZOLIN IN CRUCIFERAE," *Can. J. Plant Sci.*, vol. 53, no. 4, pp. 891–896, Oct. **1973**, doi: 10.4141/cjps73-171.
- [14] S. Inoue, T. Uematsu, T. Kato, and K. Ueda, "New melanin biosynthesis inhibitors and their structural similarities," *Pestic. Sci.*, vol. 16, no. 6, pp. 589–598, Dec. **1985**, doi: 10.1002/ps.2780160604.
- [15] T. Uematsu, S. Inoue, and N. Yamashita, "Benzazole derivatives," *Jpn. Patent* 54,041,870, Apr. 3, **1979**.
- [16] K. Shin-ya *et al.*, "Mevashuntin, a novel metabolite produced by inhibition of the mevalonate pathway in *Streptomyces prunicolor*," *Tetrahedron Letters*, vol. 46, no. 8, pp. 1273–1276, Feb. **2005**, doi: 10.1016/j.tetlet.2004.12.134.
- [17] C. C. Nawrat and C. J. Moody, "Total Synthesis of Mevashuntin," *Org. Lett.*, vol. 14, no. 6, pp. 1484–1487, Mar. **2012**, doi: 10.1021/ol300221e.
- [18] H. S. Korkmaz, "Brønsted acid-catalyzed inverse electron-demand diels-alder reactions of 1,2-diazines".
- [19] R. F. Hunter and J. W. T. Jones, *J. Chem. Soc.*, vol. 941, pp. 2190, **1930**.
- [20] M. H. Gibbon, H. D. Bruner, R. D. Boche, and J. S. Lockwood, "STUDIES ON EXPERIMENTAL PHOSGENE POISONING," *Journal of Thoracic Surgery*, vol. 17, no. 2, pp. 264–273, Apr. **1948**, doi: 10.1016/S0096-5588(20)31337-4.
- [21] T. H. Fife and J. E. C. Hutchins, "Highly Efficient Intramolecular Nucleophilic Reactions. The Cyclization of p-Nitrophenyl N - (2-Mercaptophenyl)-N-methylcarbamate and Phenyl N-(2-Aminophenyl)-N-methylcarbamate," *Journal of the American Chemical Society*, **1975**.
- [22] N. Sonoda, G. Yamamoto, K. Natsukawa, K. Kondo, and S. Murai, "A new synthesis of heterocycles by the reaction of amino alcohols or amino thiols with carbon monoxide in the presence of selenium," *Tetrahedron Letters*, vol. 16, no. 24, pp. 1969–1972, Jan. **1975**, doi: 10.1016/S0040-4039(00)72336-7.
-

Références bibliographiques

- [23] K. Takeda and H. Ogura, "Studies on Heterocyclic Compounds. XLIII. Insertion Reaction of Carbonyl Group Using Disuccinimido Carbonate (DSC)," *Synthetic Communications*, vol. 12, no. 3, pp. 213–217, Jan. **1982**, doi: 10.1080/00397918208063680.
- [24] J. J. D'Amico and Bollinger Frederick G, "synthesis of 2-Oxo-3-benzothiazolineacetyl Chloride (7), 5-Chloro-2-oxo-3-benzothiazolineacetyl Chloride (8) and Derivatives.," *J. Heterocyclic Chem.*, p. 1183, **1998**.
- [25] M. S. Singh, P. Singh, and S. Singh, "Synthesis of benzoxazole-2-ones, benzothiazole-2-ones and their 2-thione derivatives: Efficient conversion of 2-thione to 2-oxo derivatives," *INDIAN J CHEM*, **2007**.
- [26] S. Murru, P. Mondal, R. Yella, and B. K. Patel, "Copper(I)- Catalyzed Cascade Synthesis of 2- Substituted 1,3- Benzothiazoles: Direct Access to Benzothiazolones," *Eur J Org Chem*, vol. 2009, no. 31, pp. 5406–5413, Nov. **2009**, doi: 10.1002/ejoc.200900711.
- [27] C. Pirat, V. Ultré, N. Lebegue, P. Berthelot, S. Yous, and P. Carato, "New Access to 5-Substituted 1,3-Benzothiazol-2(3H)-ones and Their N-Methyl Analogues by a Palladium Coupling Reaction," *Synthesis*, vol. 2011, no. 03, pp. 480–484, Feb. **2011**, doi: 10.1055/s-0030-1258377.
- [28] W. Hodgson, *J. Chem. Soc.*, vol. 127, pp. 442, **1925**.
- [29] Z. Li and Y. Zhang, "Novel cyclization of dimeric dianions of anils or aldehydes with triphosgene: A safe and efficient synthesis of substituted imidazolidin- 2- ones and 4,5-diaryl- 1,3- dioxolan- 2- ones," *Heteroatom Chemistry*, vol. 14, no. 1, pp. 46–49, Jan. **2003**, doi: 10.1002/hc.10065.
- [30] A. V. Velikorodov, A. K. Kuanchalieva, E. A. Melent'eva, and O. L. Titova, "Synthesis of 1,3-benzothiazol-2(3H)-one and some its derivatives," *Russ J Org Chem*, vol. 47, no. 9, pp. 1375–1379, Sep. **2011**, doi: 10.1134/S107042801109020X.
- [31] U.S. Patent 2787621, 1953; *Chem. Abstr.*, vol. 51, p. 12531h, **1957**.
- [32] A. Velikorodov et al., "Synthesis of 1,3-benzothiazol-2(3H)-ones with a ca.," **2013**.
- [33] Y. Baryala and E. M. Essassi, "A RING TRANSFORMATION OF 2-BENZOYL-1,4-BENZOTHIAZIN-3- ONE INTO 1,3-BENZOTHIAZOLE AND PYRAZOLE DERIVATIVES.," vol. 21, no. 2, **2022**.
- [34] Davies W.H. et Sexton W.A., Organic sulphur compounds. *Biochem J.*, 1948; 43(3):461–467.
- [35] H. Ucar *et al.*, "Fries like' rearrangement: A novel and efficient method for the synthesis of 6-acyl-2(3H)-benzoxazolones and 6-acyl-2(3H)-benzothiazolones," *Tetrahedron*, vol. 54, no. 9, pp. 1763–1772, Feb. **1998**, doi: 10.1016/S0040-4020(97)10400-8.
-

Références bibliographiques

- [36] S. Yous, J. H. Poupaert, I. Lesieur, P. Depreux, and D. Lesieur, "AlCl₃-DMF Reagent in the Friedel-Crafts Reaction. Application to the Acylation Reaction of 2(3H)-Benzothiazolones," *J. Org. Chem.*, vol. 59, no. 6, pp. 1574–1576, Mar. **1994**, doi: 10.1021/jo00085a052.
- [37] H. Ucar, P. Depovere, M. Isa, B. Masereel, J. Delarge, and J. H. Poupaert, "Synthesis and Anticonvulsant Activity of 2(3H)-Benzoxazolone and 2(3H)-Benzothiazolone Derivatives".
- [38] F. Guenadil and H. Aichaoui, "Application of the 'Fries Like' Rearrangement Using ZnCl₂ for the Synthesis of 6-Acyl-2(3H)-benzothiazolones," *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, vol. 178, no. 8, pp. 1703–1708, Aug. **2003**, doi: 10.1080/10426500307842.
- [39] D. A. Dushamov, Yu. R. Takhirov, R. Sh. Kuryazov, and N. S. Mukhamedov, "Benzazoles: III. Synthesis and Transformations of 6-(Chlorosulfonyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-ones," *Russ J Org Chem*, vol. 56, no. 9, pp. 1519–1524, Sep. **2020**, doi: 10.1134/S1070428020090031.
- [40] H. Chabane, Y. Adjeroud, and M. Liacha, "Convenient synthesis and characterization of some novel benzothiazolone-based Schiff bases as potential pharmaceutically active agents," *Org. Commun.*, vol. 10, no. 1, pp. 24–31, Jan. **2017**, doi: 10.25135/acg.oc.5.16.05.420.
- [41] Y. Tanabe, M. Kakuno, S. Izawa, and T. Takemoto, "Utilization of Chlobenthiazone and Benazolin-ethyl as 4-Substituted 2(3H)-Benzothiazol-2-one Scaffolds," *HETEROCYCLES*, vol. 96, no. 11, p. 1925, **2018**, doi: 10.3987/COM-18-13984.
- [42] D. S. Dogruer, S. Ünlü, M. F. Şahin, and E. Yqilada, "Anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of some (2-benzoxazolone-3-yl and 2-benzothiazolone-3-yl) acetic acid derivatives," *Il Farmaco*, vol. 53, no. 1, pp. 80–84, Jan. **1998**, doi: 10.1016/S0014-827X(97)00017-7.
- [43] B. Çakir, A. Ulucay, D. S. Dogruer, A. Isimer, and M. F. Sahin, "Synthesis and antinociceptive activity of some 3-substituted benzothiazolone derivatives," *Il Farmaco*, vol. 54, no. 11–12, pp. 846–851, Nov. **1999**, doi: 10.1016/S0014-827X(99)00111-1.
- [44] S. Ünlü *et al.*, "Synthesis and Analgesic and Anti-inflammatory Activity of Some New (6-Acyl-2-benzoxazolinone and 6-Acyl-2-benzothiazolinone Derivatives with Acetic Acid and Propanoic Acid Residues," *Archiv der Pharmazie*, vol. 336, no. 8, pp. 353–361, Aug. **2003**, doi: 10.1002/ardp.200300746.
-

Références bibliographiques

- [45] Y. Dündar, B. Çakir, E. Küpeli, and M. F. ŞahiN, “SYNTHESIS OF 2(3H)-BENZOTHAZOLINONE DERIVATIVES AS ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY AGENTS,” **2006**.
- [46] T. Önkol, E. Banoglu, Y. Dündar, E. Küpeli, and M. F. Şahin, “Amide derivatives of [6-acyl-2-benzothiazolinon-3-yl] acetic acids as potential analgesic and anti-inflammatory compounds,” *Med Chem Res*, vol. 19, no. 1, pp. 11–24, Feb. **2010**, doi: 10.1007/s00044-009-9168-x.
- [47] A. H. Abdelazeem, S. I. Khan, S. W. White, K. J. Sufka, and C. R. McCurdy, “Design, synthesis and biological evaluation of bivalent benzoxazolone and benzothiazolone ligands as potential anti-inflammatory/analgesic agents,” *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 23, no. 13, pp. 3248–3259, Jul. **2015**, doi: 10.1016/j.bmc.2015.04.057.
- [48] N. Leleu-Chavain *et al.*, “Benzo[d]thiazol-2(3H)-ones as new potent selective CB2 agonists with anti-inflammatory properties,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 165, pp. 347–362, Mar. **2019**, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.12.008.
- [49] T. Önkol, B. Çakir, S. Ito, B. ÖzçeliK, and M. F. ŞahiN, “synthesis of some (5-chloro-2(3H)- benzothiazolinone-3-YL) Aceto/Propanohydrazides Towards Antimicrobial and Antiviral Activity,” no. 5, **2009**.
- [50] M. Ciba, F. Kaynak, S. Ozgen, M. F. Sahin, and T. Onkol, “Microwave Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Mannich Bases of 6-Benzoyl-2(3H)-benzothiazolone,” *Asian J. Chem.*
- [51] O. Petrov, M. Gerova, K. Petrova, and Y. Ivanova, “New imidazole derivatives of 2(3 H)- benzazolones as potential antifungal agents,” *Journal of Heterocyclic Chem*, vol. 46, no. 1, pp. 44–48, Jan. **2009**, doi: 10.1002/jhet.11.
- [52] J.-Q. Weng, X.-H. Liu, H. Huang, C.-X. Tan, and J. Chen, “Synthesis, Structure and Antifungal Activity of New 3-[(5-Aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]benzo[d]thiazol-2(3H)-ones,” *Molecules*, vol. 17, no. 1, pp. 989–1001, Jan. **2012**, doi: 10.3390/molecules17010989.
- [53] N. M. Ibrahim, H. A. A. Yosef, E. F. Ewies, M. R. H. Mahran, M. M. Ali, and A. E. Mahmoud, “Synthesis and Antitumor Evaluation of New Heterocycles Derived from 3-Methyl-2-benzothiazolinone Hydrazone,” *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2015**, doi: 10.5935/0103-5053.20150071.
- [54] M. Erdogan *et al.*, “Design, synthesis and biological evaluation of new benzoxazolone/benzothiazolone derivatives as multi-target agents against Alzheimer’s
-

Références bibliographiques

disease,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 212, p. 113124, Feb. **2021**, doi: 10.1016/j.ejmech.2020.113124.

- [55] A. Hurtevent *et al.*, “Effect of 6-Benzoyl-benzothiazol-2-one scaffold on the pharmacological profile of α -alkoxyphenylpropionic acid derived PPAR agonists,” *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, vol. 35, no. 1, pp. 524–538, Jan. **2020**, doi: 10.1080/14756366.2020.1713771.
-

PARTIE 01 : CHAPITRE II
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE
DES BASES DE SCHIFF

II.1 INTRODUCTION :

Une Base de Schiff également appelée imine ou azométhine ($-RC=N-$) est un composé avec un groupe fonctionnel dont la formule générale est $R'R''C=NR$, où R, R', R'' sont des groupes aryles, cycloalkyles ou hétérocycliques. L'oxime est le nom donné aux imines dont le substituant R est un groupe hydroxyle OH, et l'hydrazine est donné dont le substituant R est un groupe hydroxyle NH_3 . On note que l'atome d'azote à double liaison n'est jamais lié à un atome d'hydrogène. Il a été découvert pour la première fois par le chimiste allemand Hugo Schiff, qui a commencé à le caractériser il y a environ 160 ans, depuis 1864 [1-4].

Ces composés sont des produits qui impliquent généralement une réaction de condensation entre une amine primaire et un carbonyle aldéhyde ou cétone. Au cours de la réaction, le carbone du groupement carbonyle est converti en une imine, accompagnée par l'élimination d'une molécule d'eau.

L'utilisation d'aldéhydes aliphatiques conduit à la formation des imine instables parce qu'ils se polymérisent spontanément. Par contre, l'utilisation d'aldéhydes aromatiques a mené de former des base de Schiff plus stables, en raison de leur structure conjuguée qui empêche la polymérisation [5]. Les bases de Schiff sont généralement formées sous l'effet de catalyse d'acides, de bases ou de la chaleur.

L'emploi des ligands base de Schiff dans la complexation des métaux de transition a révolutionné le domaine de la chimie des complexes par le fait qu'elles peuvent être attachées à différents centres métalliques avec différents sites de coordination spécifiquement l'atome d'azote, ce qui permet de préparer avec succès des complexes métalliques avec différentes géométries. Ils ont suscité l'intérêt d'une grande partie de la communauté scientifique en raison de la simplicité de leur synthèse et de leur pouvoir à complexer des métaux de transition.

En outre, selon des études bibliographiques, les groupes azométhine présent dans les imine ou leurs complexes jouent un rôle important dans la présentation d'excellentes activités biologiques ce qui les rend biologiquement actifs. Ils ont des propriétés antifongiques [6-9], antibactérienne [10-12], antituberculeuse [13], antitumorale [14], anticancéreuse [15, 16], antivirale [17], anti-inflammatoire [18], antioxydante [19, 20], cytotoxique [21, 22], liaison à l'ADN et clivage de l'ADN [23, 24] et, antidiabétique [25, 26].

II.2 METHODES DE SYNTHÈSE DES BASES DE SCHIFF

Depuis la découverte des bases de Schiff par Hugo Schiff [2], les chercheurs ont développé de nombreuses méthodes de synthèse pour optimiser la production de ces composés

dans des conditions optimales. Nous pouvons diviser ces méthodes en méthodes traditionnelles basées sur le mélange des réactifs, la chaleur, l'ajout de solvants et, de catalyseurs [27]. Les autres méthodes sont modernes centrées sur l'idée de la chimie verte respectant l'environnement, décrite antérieurement dans la littérature. Une variété de stratégies de synthèse verte pour la formation des base de Schiff, y compris l'utilisation d'acides naturels comme catalyseurs [28, 29], l'eau comme solvant vert [30], l'irradiation par micro-ondes [31]. le broyage et le blanc d'œuf [32].

Dans le passé, l'objectif était uniquement l'obtention des substances cibles de quelque manière que ce soit et sans tenir compte du danger des méthodes utilisées pour l'environnement. La méthode traditionnelle de chauffage et d'agitation était la méthode adoptée, qui consiste généralement à mélanger des réactifs, tels que l'amine primaire et l'aldéhyde, dans un solvant organique approprié, souvent alcoolique. Ce mélange est ensuite chauffé à une température spécifique pour favoriser une réaction de condensation qui aboutit à la formation d'une base de Schiff avec élimination de l'eau. L'agitation est souvent utilisée pour assurer un mélange homogène des réactifs et améliorer le rendement de la réaction.

Parmi les exemples dans ce contexte, on peut citer la synthèse de la base de Schiff par **Venkatesh Rangaswamy et al.** en 2021 (**Schéma II.1**), en faisant réagir la 4-nitro-o-phénylènediamine avec le 5-méthoxysalicylaldehyde dans un milieu alcoolique éthanolique absolu avec un chauffage et une agitation continus [33].

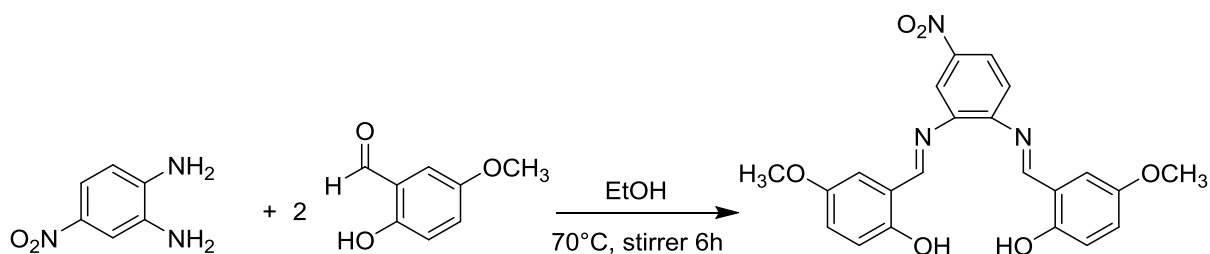


Schéma II.1. Synthèse d'un ligand de base de Schiff par la réaction de la 4-nitro-o-phénylènediamine et du 5-méthoxysalicylaldehyde dans l'éthanol absolu.

Un autre exemple est celui de **Tahereh Hosseinzadeh Sanatkar** et al. en 2020, qui ont synthétisé un ligand tétradentate de base de Schiff N_2O_2 (**Figure II.1**) en faisant réagir de l'éthylènediamine avec du 2,4-dihydroxybenzaldéhyde, mais cette fois dans un milieu alcoolique méthanolique, toujours avec un chauffage et une agitation continus [34].

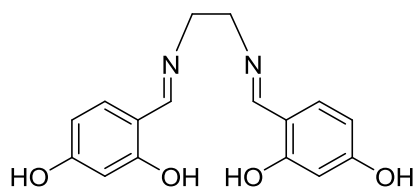


Figure II.1. N,N'-bis-(4-hydroxysalicylidene)-ethylenedimine, ligand de base de Schiff N_2O_2 .

Ensuite, l'obtention du composé cible n'est plus le seul objectif. Le respect de l'environnement est également devenu l'un des objectifs, connu sous le nom de chimie verte. Ce concept a donné lieu à de nouvelles méthodologies de synthèse et à des préoccupations environnementales, et les chercheurs ont adapté les procédés de synthèse des bases de Schiff à cette nouvelle perspective en utilisant des conditions de synthèse basées sur la méthode de la chimie verte, par exemple en utilisant des composés dérivés de la nature, comme l'utilisation d'un catalyseur acide naturel.

De nombreuses études dans la littérature ont démontré l'efficacité de l'utilisation de catalyseurs acides naturels, comme l'utilisation du jus de citron naturel comme catalyseur dans la synthèse des bases de Schiff, avec quelques brefs exemples de son rôle essentiel dans ces transformations organiques. Nous commençons par mentionner l'utilisation du jus de citron doux (*Citrus limetta*) par **Punitha** et al. en 2015 pour catalyser la synthèse d'une base de Schiff dérivée du céfotaxime et du salicylaldéhyde sous irradiation micro-ondes [28].

Durant la même année, **A. Bakht** a synthétisé une base de Schiff à partir d'acide ortho-aminobenzoïque et de 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde (**Schéma II.2**), utilisant des techniques traditionnelles et ultrasoniques, avec du jus de citron comme catalyseur. Les résultats ont montré que la méthode ultrasonique est beaucoup plus rapide (10 minutes contre 1 heure par méthode conventionnelle), produisant une base de Schiff plus stable et cristalline [35].

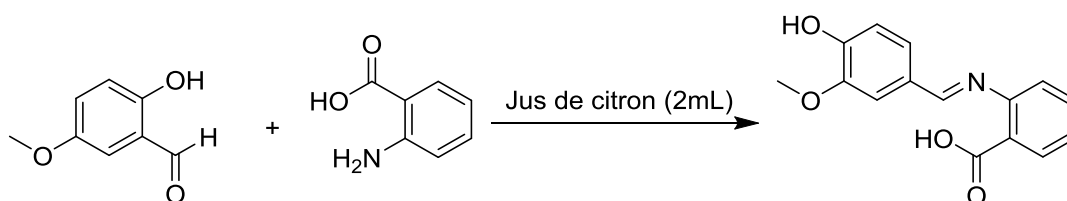


Schéma II.2. Synthèse du ligand base de Schiff.

En 2016, **E. E. Elemike** et al. ont synthétisé une imine à partir de l'acide 2-aminoéthanesulfonique et du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde (**Schéma II.3**), en utilisant du jus de citron comme catalyseur aussi. Cette présence a accéléré le processus de cristallisation,

normalement lent, et permis la production de nanoparticules en mélangeant 1 mM de AgNO_3 avec de la sève de canne à sucre à température ambiante [36].

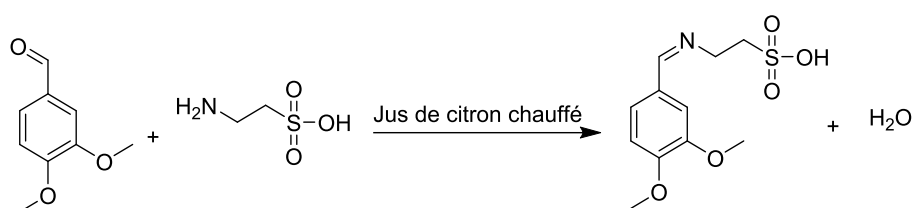


Schéma II.3. Synthétisé une base de Schiff à partir de l'acide 2-aminoéthanesulfonique et du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde, le jus de citron servant de catalyseur.

En 2018, **Alikhani** a synthétisé une base de Schiff par la réaction d'un aldéhyde et la pyrimidine 4,6-diamino-2-thiol, avec du jus de citron comme catalyseur. Cette étude a souligné les avantages économiques et écologiques du jus de citron [29].

En 2021, **L. Ma'rufah** et al. ont utilisé un processus de broyage pour synthétiser des bases de Schiff en combinant de la vanilline et de la p-aminoacétophénone (**Schéma II.4**), avec du jus de citron vert (*Citrus aurantifolia*) comme catalyseur [37].

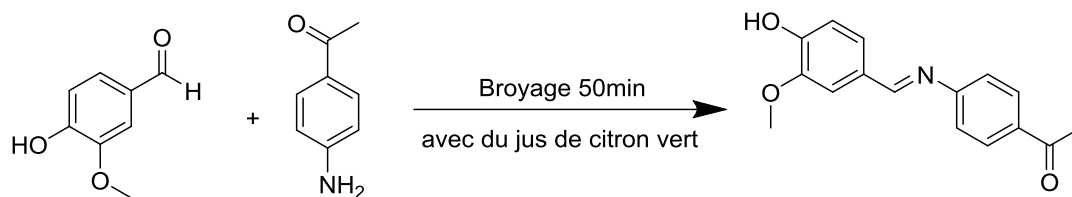


Schéma II.4. Synthèse de bases de Schiff par broyage de vanilline et de p-aminoacétophénone avec du jus de chaux comme catalyseur acide naturel.

En 2022, **H. Bentoumi** et al. ont utilisé du jus de citron comme catalyseur acide naturel dans des conditions sans solvant pour synthétiser une nouvelle base de Schiff avec une structure de 2-oxo-3H-benzoxazole [38].

Nous nous limiterons à ce nombre d'exemples pour les travaux mentionnés dans la littérature.

En conclusion, on peut dire que l'utilisation d'acides naturels comme catalyseurs est une méthode efficace pour accélérer les réactions et augmenter significativement le rendement des produits obtenus.

Nous passons ensuite des catalyseurs naturels à l'utilisation de solvants naturels disponibles, peu coûteux et respectueux de l'environnement dans une approche de chimie verte, comme l'utilisation de l'eau en tant que solvant vert et environnemental dans la synthèse de

bases de Schiff, comme la synthèse réalisée par **M. Ariyaefar** et al. en 2018, pour obtenir huit composés imines halogénés énantiomériquement purs en faisant réagir des salicylaldehydes halogénés avec du 3-amino-1,2-propanediol (R ou S) dans l'eau (**Schéma II.5**), ce qui démontre l'efficacité de l'eau en tant que solvant vert [39].

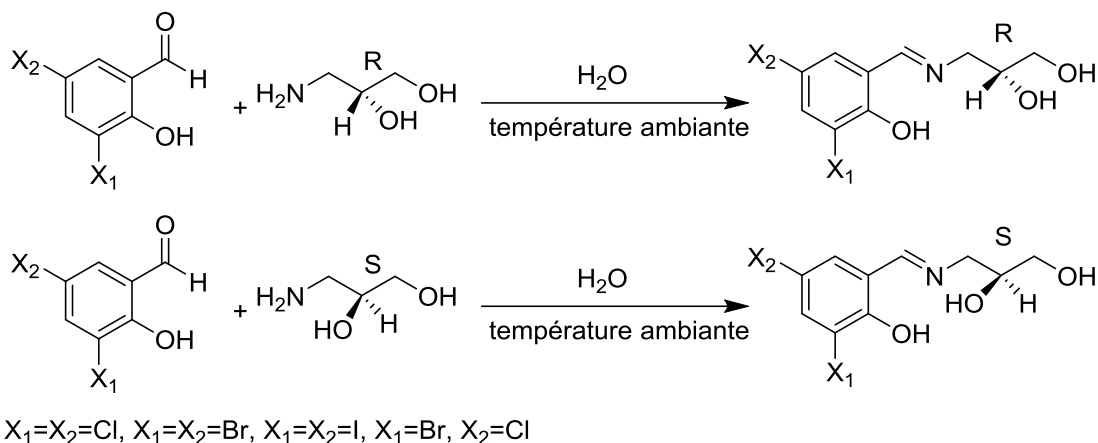


Schéma II.5. Synthèse de composés de base de Schiff halogénés chiraux.

En 2014, **Sachdeva** et al. ont utilisé une réaction de condensation multicomposant one-pot pour synthétiser des bases de Schiff à partir de 1H-indole-2,3-diones substitués, d'acides aminés et de thiosémicarbazide (**Schéma II.6**). Cette réaction, respectueuse de la chimie verte, a utilisé du jus de citron comme acide naturel et de l'eau comme solvant écologique [40].

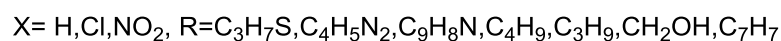
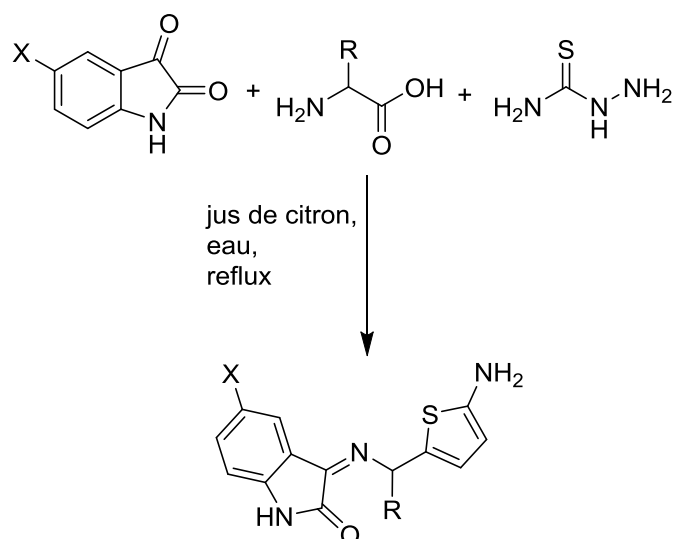
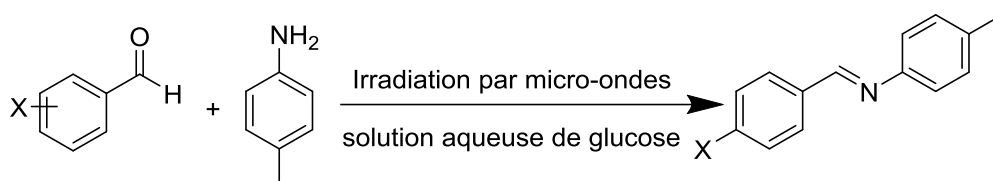


Schéma II.6. Synthèse de bases de Schiff à l'aide d'une réaction de condensation multicomposant en un seul point de la chimie verte.

En 2019, **Pooja Bedi** et **Pramanik Tanay** ont développé une méthode innovante et respectueuse de l'environnement pour synthétiser une série de bases de Schiff (**Schéma II.7**). Ils ont fait réagir la toluidine avec divers aldéhydes aromatiques en utilisant le glucose comme catalyseur vert et l'eau comme solvant, sous irradiation micro-ondes. Sans le catalyseur à base de glucose, le temps de réaction dans l'eau était de 5.5 minutes, montrant ainsi l'importance du catalyseur dans l'efficacité du processus [41].



X= 4-Cl, 4-Br, 4-NO₂, 3-NO₂, 2-NO₂, 4-OCH₃, 4-CH₃, 2-OH

Schéma II.7. Synthèse d'une série de bases de Schiff.

De plus, l'irradiation par micro-ondes est l'une des méthodes de chimie verte les plus utilisées par les chercheurs pour synthétiser les bases de Schiff. En consultant la littérature, on trouve cette méthode dans de nombreuses études et publications scientifiques.

En 2014, **M. Abirami** et **V. Nadaraj** ont mis au point une méthode écologique pour la synthèse des bases de Schiff en irradiant du salicylaldéhyde avec des amines aryles substituées, sans l'utilisation de solvant ou catalyseur (**Schéma II.8**). Cette méthode innovante d'irradiation par micro-ondes permet d'obtenir des rendements élevés pour la synthèse des bases de Schiff [42].

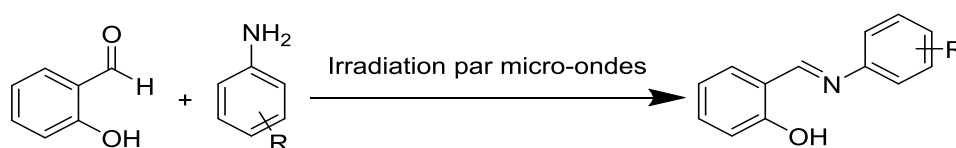


Schéma II.8. Synthèse de diverses bases de Schiff par irradiation aux micro-ondes.

En 2020, **M. Chemchem** et al. ont synthétisé douze bases de Schiff dérivées de l'isatine en utilisant des méthodes de chimie verte l'irradiation par micro-ondes et les ultrasons. En faisant réagir l'isatine et la 5-bromoisatine avec diverses anilines (**Schéma II.9**), ils ont réussi à produire ces composés de manière efficace et écologique [43].

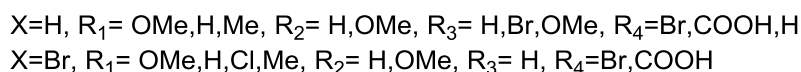
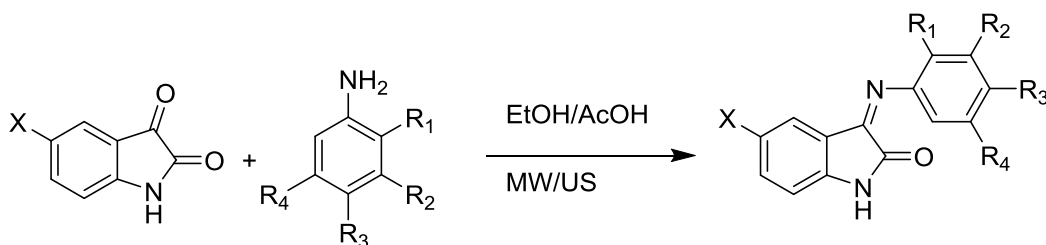


Schéma II.9. Voie de synthèse des bases de Schiff de l'isatine.

S. Eftekhari et al. ont développé une méthode rapide et efficace pour synthétiser des bases de Schiff pendant la même année, en utilisant la condensation de carbonyles actifs et d'amines sous irradiation micro-ondes. Cette technique a permis d'obtenir des rendements élevés, allant de 90 à 98 %, en seulement 2 à 4 minutes [44].

Une nouvelle base de Schiff, [N2,N6-bis(2-hydroxy-3-méthoxybenzyl)pyridine-2,6-dicarboxamide], a été obtenue à partir de l'o-vanilline et de la pyridine-2,6-dicarboxamide, par **X. Li** et al. (**Schéma II.10**) en 2022, où ils ont introduit une méthode verte par micro-ondes en phase solide pour créer sans utiliser de catalyseur ni de solvant [45].

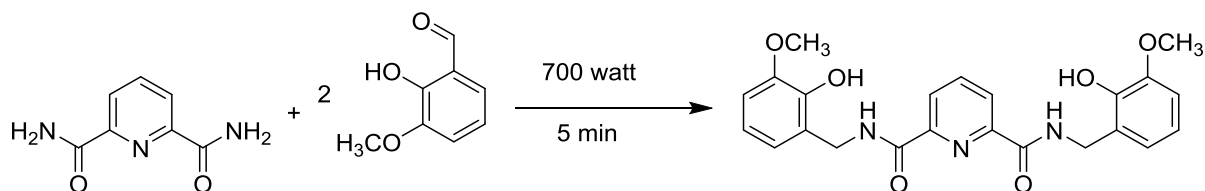


Schéma II.10. Synthèse d'une nouvelle base de Schiff à N-alkylation.

Cette méthode s'est avérée plus efficace, car elle minimise l'utilisation de solvants organiques, réduit les temps de réaction, fournit des rendements chimiques suffisants et produit moins de déchets toxiques, ce qui rend le processus plus efficace et plus respectueux de l'environnement.

Nous souhaitons également mettre en avant l'utilisation de la méthode de broyage comme une méthode écologique pour la production de ces molécules, réduisant ainsi la dépendance aux solvants et limitant les impacts environnementaux. Cette méthode a démontré son efficacité dans la synthèse des bases de Schiff. À cet effet, nous mentionnons quelques études réalisées dans ce cadre, illustrant les avantages environnementaux et l'efficacité de cette approche.

En 2020, **P.Bedi** et al. ont adopté une méthode écologique pour synthétiser des bases de Schiff en utilisant la p-toluidine et divers aldéhydes aromatiques comme réactifs. En combinant simplement les réactifs dans un mortier avec un pilon et en les broyant en présence d'une petite quantité d'ail, sans recours à aucun solvant, ils ont obtenu les produits avec un rendement élevé [46].

La même année, **Tunde L. Yusuf** a utilisé une méthode sans solvant pour synthétiser trois bases de Schiff : *(E)*-1-(2-nitrophényl)-*N*-(*o*-tolyl)méthanimine, *(E)*-2-isopropyl-*N*-(2-nitrobenzylidène)aniline, et *(E)*-2-((2-nitrobenzylidène)amino)phénol [47].

II.3 REACTIVITES ET APPLICATION DES BASES DE SCHIFF

Les chercheurs ont privilégié la synthèse des bases de Schiff en raison de leur importance et de leur diversité d'applications dans divers domaines, notamment la synthèse organique, le bio-processus et la chimie pharmaceutique.

En synthèse organique, ces composés, en tant que précurseurs polyvalents, servent de points de départ pour la création d'une vaste gamme d'intermédiaires et de produits finis. Elles jouent un rôle crucial dans le développement et l'obtention de nouvelles molécules. Quatre types de réactions distinctes peuvent être identifiés où les bases de Schiff ont trouvé des applications essentielles (**Figure II.2**) :

➤ l'addition de réactifs organométalliques ou hydrides à la liaison C=N entraîne la réduction de cette liaison, ce qui conduit à la formation asymétrique de la liaison carbone-carbone [48].

➤ Les réactions hétéro-Diels-Alder sont employées pour obtenir des composés hétérocycliques à six chaînons contenant de l'azote [49].

➤ L'utilisation des squelettes d'échafaudages tels que le salen en tant que ligands privilégiés permet la formation de complexes métalliques chiraux dans la synthèse asymétrique [50-53].

➤ Les réactions de Staudinger, notamment avec un cétène, sont utilisées pour la préparation de cycles β -lactames [54, 55].

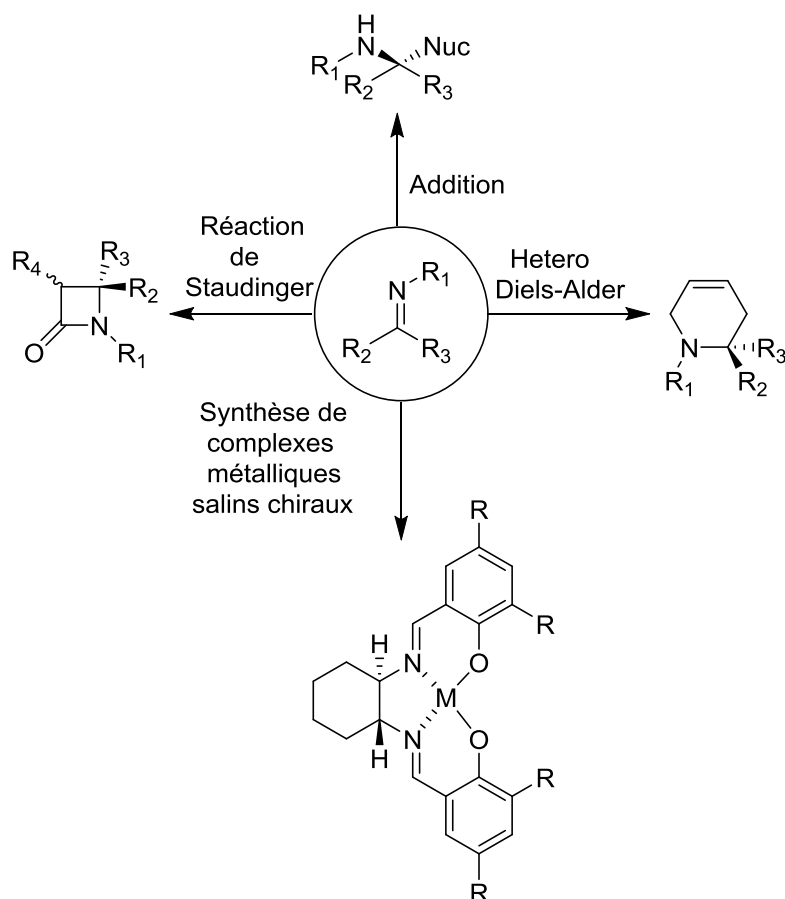


Figure II.2. Application des bases de Schiff à la synthèse organique.

En bio-processus, leurs importance en tant qu'intermédiaires n'est plus à démontrer. Un exemple fondamental est la réaction de transamination (**Figure II.3**), essentielle à la vie [56].

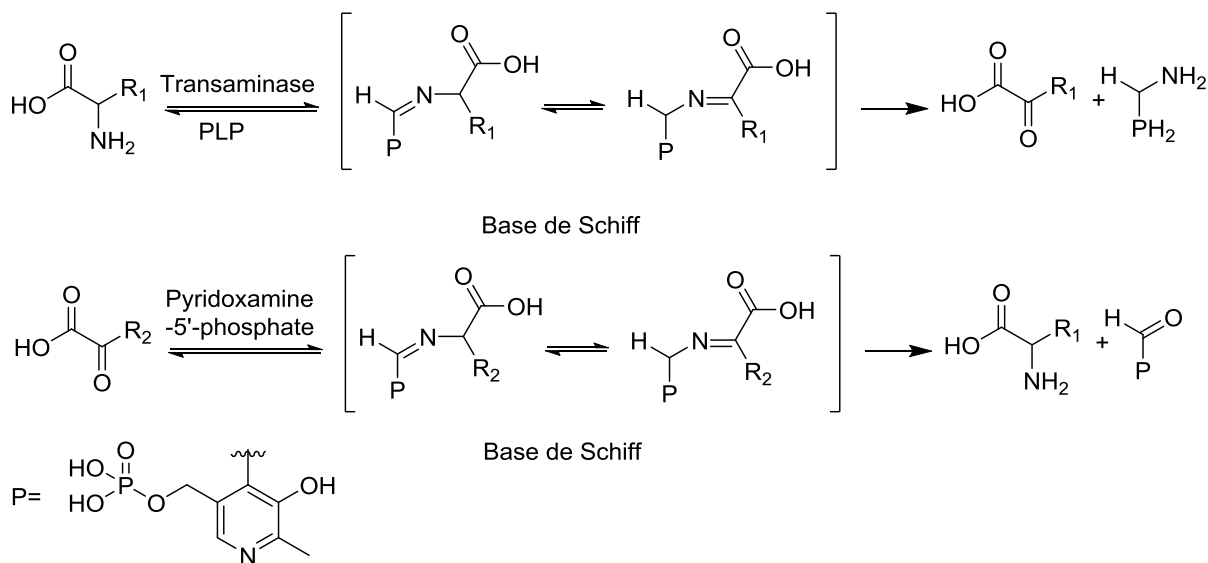


Figure II.3. La réaction de transamination par les bases de Schiff de l'acide-amino vers le cétoacide et vice versa.

D'autres processus biologiques critiques ont récemment suscité l'intérêt des chimistes et des biologistes, incluent la glycation de l'albumine. Ce phénomène entraîne la formation de biomarqueurs prédictifs du diabète de type II [57], ainsi que la réaction entre les sucres et les amines biologiquement pertinentes, qui aboutissent à la formation de bases de Schiff (**Figure II.4**). Ces intermédiaires sont ensuite transformés en produits finaux de glycation avancée (AGE) via les composés d'Amadori, qui jouent un rôle crucial dans divers processus biologiques [58].

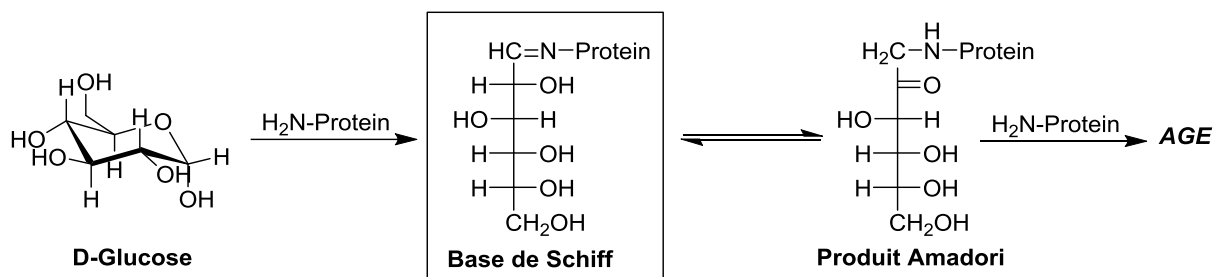


Figure II.4. Glycation des protéines par le glucose.

En chimie pharmaceutique, ils sont largement étudiés pour leurs applications thérapeutiques et biologiques, notamment en tant que candidats médicaments et outils de diagnostic. Leur activité en tant que composés anticancéreux [59, 60], y compris dans les complexes de nucléides radioactifs, les agents antibactériens [61, 62], antifongiques [63, 64] et antiviraux [65], est bien documentée. En outre, ils sont présents dans une variété de composés naturels, semi-synthétiques et synthétiques, et leur rôle essentiel dans les activités biologiques a été démontré [66, 67]. Quelques exemples des bases de Schiff biologiquement actives sont exposés dans la **Figure II.5**.

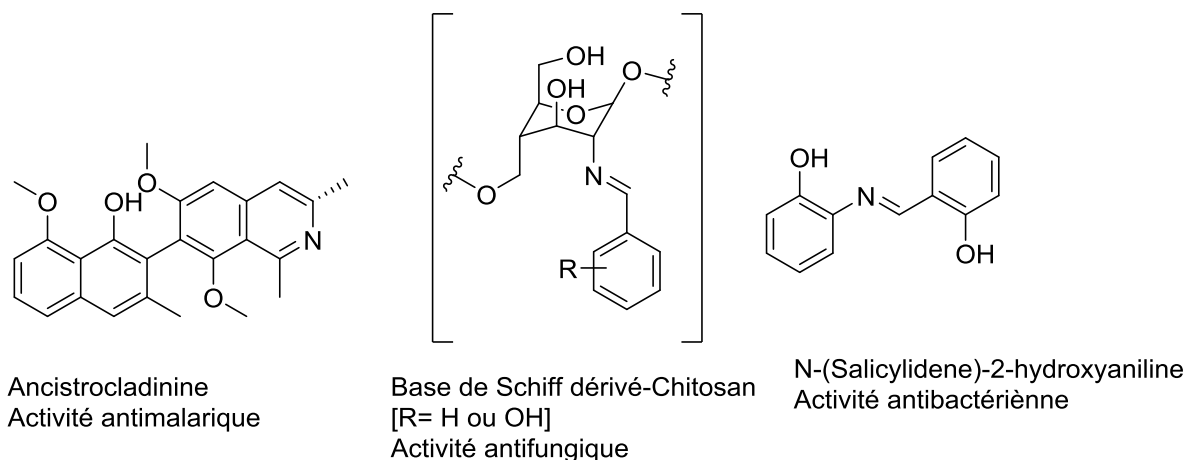


Figure II.5. Quelques exemples de bases de Schiff biologiquement actives.

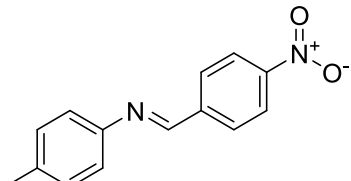
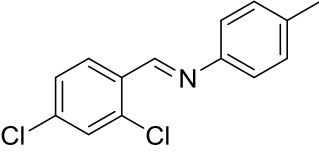
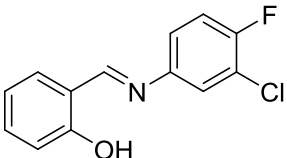
II.4 PRINCIPALES ACTIVITES BIOLOGIQUES DES BASES DE SCHIFF

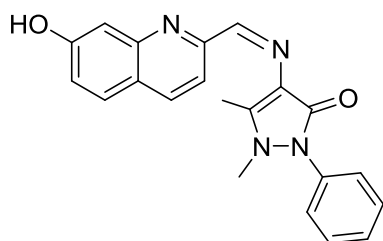
Les bases de Schiff ont suscité un intérêt considérable chez les chercheurs en raison de leurs nombreuses applications biologiques. L'abondance de références bibliographiques témoigne de cette fascination croissante. Nous avons présenté divers travaux des dérivés de bases de Schiff, illustrant ainsi leur efficacité biologique démontrée.

II.4.1 Activité antimicrobienne

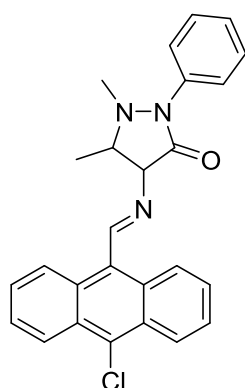
Nous présentons un bref aperçu des différents dérivés de la base de Schiff et de leur activité antibactérienne, détaillée dans le **tableau II.1**, ainsi que leurs structures.

Tableau II.1. Bases de Schiff possédant une activité antimicrobienne et leurs micro-organismes efficaces.

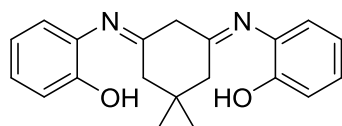
Structure des composés	Micro-organismes efficaces	Référence
 <p>(E)-4-methyl-N-(4-nitrobenzylidene)aniline</p>	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>	[68]
 <p>(E)-N-(2,4-dichlorobenzylidene)-4-methyl aniline</p>	<i>S. aureus</i>	[68]
 <p>(E)-2-(((3-chloro-4-fluorophenyl)imino)methyl)phenol</p>	<i>S. aureus</i>	[68]

*A. niger* [69]

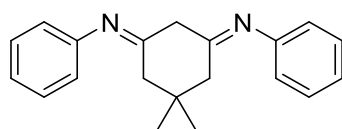
(Z)-4-(((7-hydroxyquinolin-2-yl)methylene)amino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one

*M. luteus et S. aureus* [69]

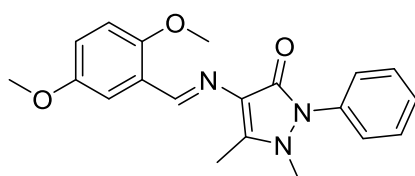
(E)-4-(((10-chloroanthracen-9-yl)methylene)amino)-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazolidin-3-one

*S. aureus* [70]

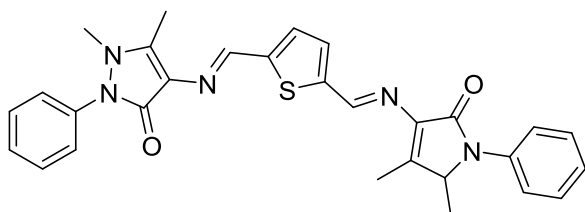
2,2'-(((1E,3E)-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-diylidene)bis(azaneylylidene))diphenol

*S. aureus* [70]

(1E,3E)-5,5-dimethyl-N¹,N³-diphenylcyclohexane-1,3-diimine

*Mycobacterium tuberculosis* [71]

(E)-4-((2,5-dimethoxybenzylidene)amino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



A. niger [71]

4-((E)-((5-((E)-((4,5-dimethyl-2-oxo-1-phenyl-2,5-dihydro1H-pyrrol-3-yl)imino)methyl)thiophen-2-yl)methylene)amino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1H-pyrazol3(2H)-one

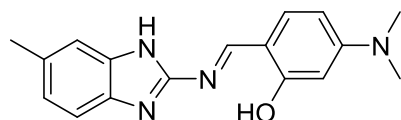
II.4.2 Activité anticancéreuse

Les bases de Schiff substituées par des groupements nitro, halogène et diméthoxy ont démontré des activités anticancéreuses significatives à des concentrations micromolaires. D'autres composés d'imine ont également révélé une efficacité contre des lignées cellulaires de cancer du sein (*MCF-7* et *SkBr-3*) et du poumon (*H-460*), soulignant leur potentiel antiprolifératif dans le traitement de ces cancers [72-74].

D'autres composés de base de Schiff efficaces contre le cancer sont énumérés dans le **tableau II.2** :

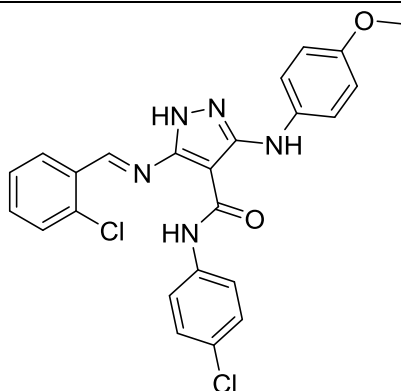
Tableau II.2. Bases de Schiff possédant une activité anticancéreuse et leurs lignées cellulaires efficaces.

Composés	Lignes efficaces contre le cancer	Références
<p>2-[6-methylbenzothiazole-2-ylimino] methyl phenol</p>	<i>MCF-7</i>	[75]
<p>3-bromo-2-[6-methylbenzothiazole-2-ylimino] methyl phenol</p>	<i>MCF-7</i>	[75]



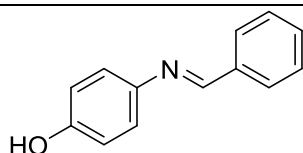
5-(dimethylamino)-2-((E)-[(6-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)imino]methyl)phenol

HeLa et MCF-7 [76]



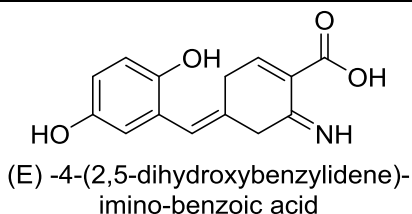
(E)-5-((2-chlorobenzylidene)amino)-N-(4-chlorophenyl)-3-((4-methoxyphenyl)amino)-1H-pyrazole-4-carboxamide

HCT-116 [76]



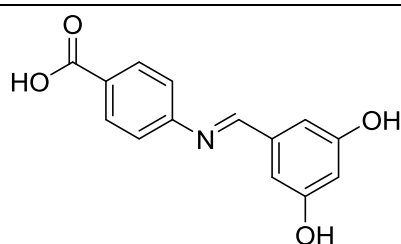
4-((E)-benzylideneamino)phenol

PC-3 et HT-29 [76]



(E)-4-(2,5-dihydroxybenzylidene)imino-benzoic acid

MCF-7 et SkBr-3 [77]



4-((E)-[(3,5-dihydroxyphenyl)methylidene]amino)benzoic acid

Topoisomérases humaines I et II [77]

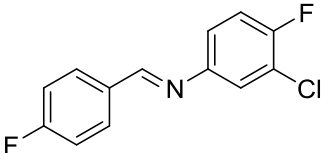
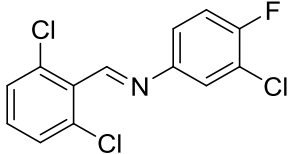
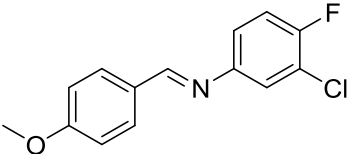
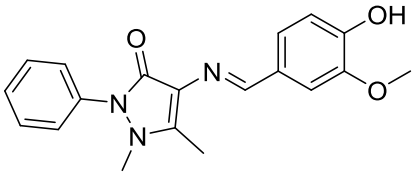
II.4.3 Activité antioxydante

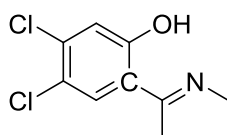
En ce qui concerne les bases de Schiff en tant qu'antioxydants, plusieurs études ont montré que les composés avec des groupements hydroxyles en position para sur l'anneau aromatique ont une meilleure capacité à piéger les radicaux libres que ceux avec des groupes hydroxyles à

d'autres positions, ce qui souligne leur forte activité antioxydante. En outre, divers composés de base de Schiff contenant une fraction pyrazole ont également démontré une activité antioxydante élevée [78-80].

Nous avons répertorié les bases de Schiff présentant une activité antioxydante dans le tableau ci-joint, accompagnées de leurs structures moléculaires.

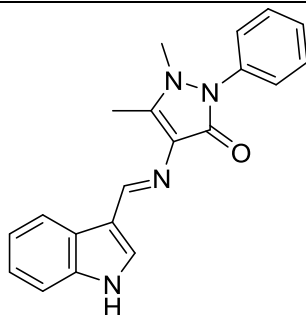
Tableau II.3. Bases de Schiff possédant une activité antioxydante.

Composés	Références
 <p>(E)-3-chloro-4-fluoro-N-(4-fluorobenzylidene)aniline</p>	[68]
 <p>(E)-3-chloro-N-(2,6-dichlorobenzylidene)-4-fluoroaniline</p>	[68]
 <p>(E)-3-chloro-4-fluoro-N-(4-methoxybenzylidene)aniline</p>	[68]
 <p>4-(4-hydroxy-3-methoxybenzylideneamino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1H-pyrazole-3(2H)-one</p>	[80]



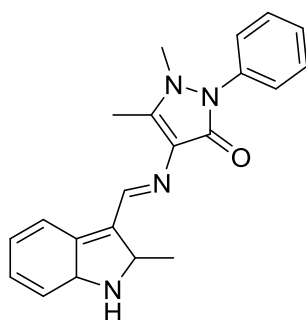
[81]

(E)-4,5-dichloro-2-(1-(methylimino)ethyl)phenol



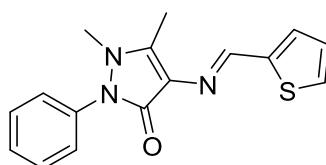
[82]

4-(1H-Indol-3-ylmethyleneamino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1H-pyrazol-3(2H)-one



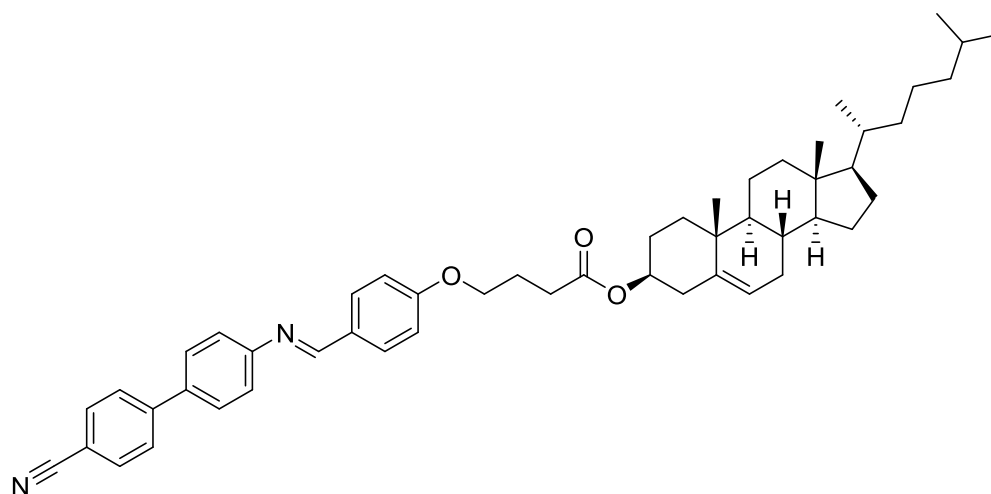
[82]

(E)-1,5-dimethyl-4-(((2-methyl-2,7a-dihydro-1H-indol-3-yl)methylene)amino)-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one



[82]

1,5-dimethyl-2-phenyl-4-(thiophen-2-ylmethyleneamino)-1H-pyrazol-3(2H)-one



[73]

Cholesteryl-4-(4-((E)-(4'-cyanobiphenyl-4-ylimino)methyl)phenoxy)butanoate

II.4.4 Activité anti-inflammatoire

Les composés à base de Schiff étudiés, formés par la condensation d'un dérivé de pyrazole avec un aldéhyde aromatique, présentent une bonne activité anti-inflammatoire contre les enzymes COX-1 et COX-2. Par exemple, le 2-(2-anilinophényl)-N'-[(Z)-phénylméthylidène]acétohydrazide présente une forte activité contre la COX-2, tandis que le 4-((Z)-5-((Z)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(imino)méthyl)-3-(phénylamino)allylidène-4-oxo-2thioxothiazolidin-3-yl)benzènesulfonamide présente une grande sélectivité pour l'inhibition de COX-1/COX-2. En outre, le 2-benzyl-4-((E)-[(3,4-dihydroxyphényl)méthylidène]amino)-1,5-diméthyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one agit sur les taux d'ARNm de COX-2 stimulés par le LPS [83, 84].

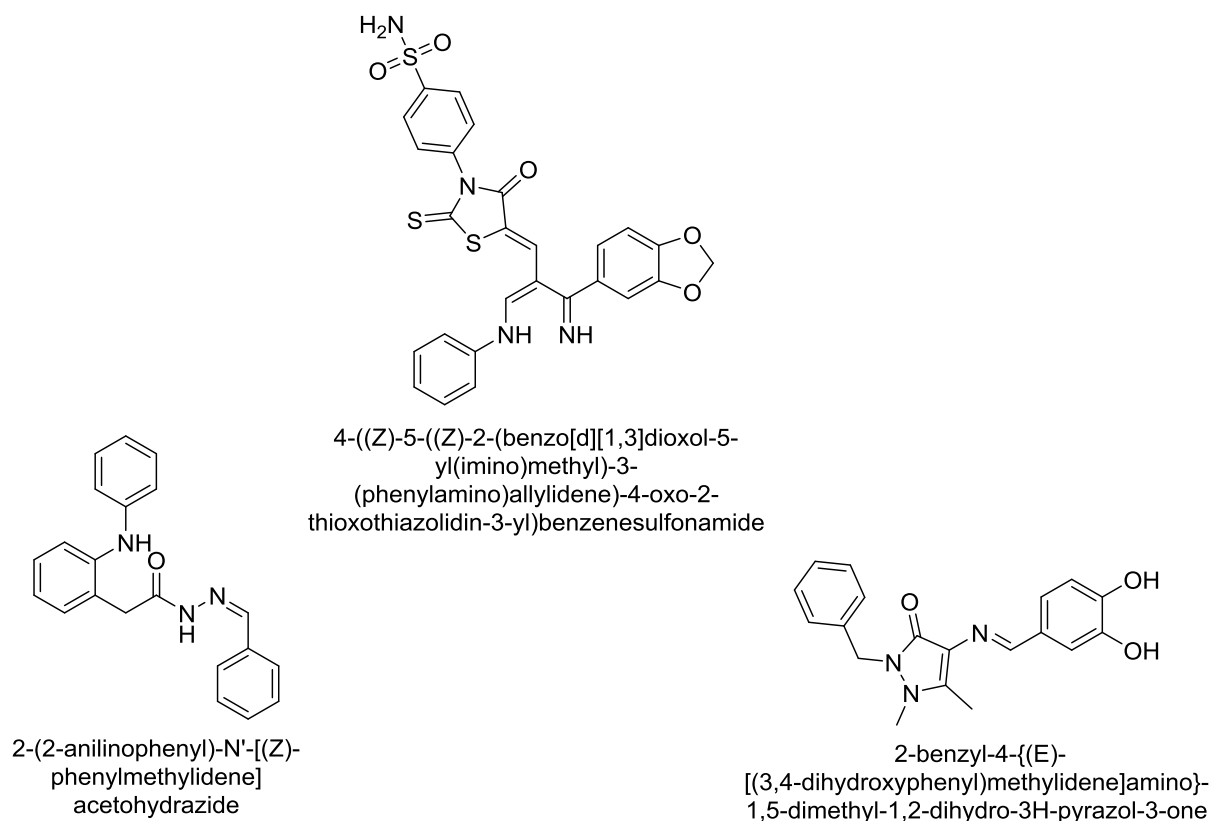


Figure II.6. Composés possédant une activité anti-inflammatoire.

II.4.5 Trouble neurodégénératif (maladie d'Alzheimer)

Certains composés à base de Schiff, ont une forte action inhibitrice sur cette maladie. Par exemple, le N'-[(1E)-1-(5-bromo-2-hydroxyphényl)éthylidène]-3,4,5-trihydroxybenzohydrazide inhibe l'acétylcholinestérase humaine, tandis que le N'-(2,6-diméthoxybenzylidène)-2-hydroxybenzohydrazide inhibe à la fois l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase (**Figure II.7**) [84, 85].

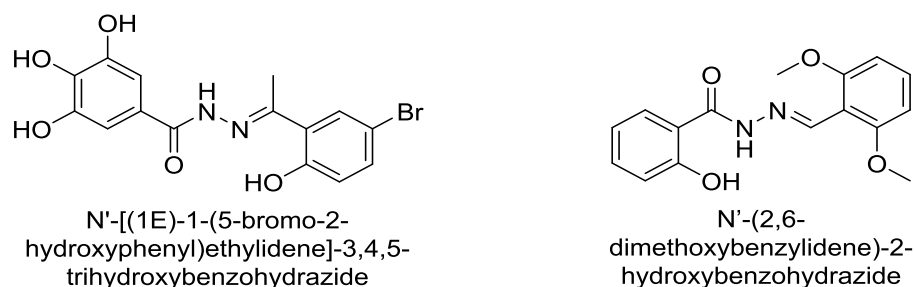


Figure II.7. Composés possédant une activité anticholinestérasique.

II.4.6 Activité antimalarique

Certains composés à base de Schiff, en raison de la présence d'un anneau quinoléine, présentent une bonne activité contre le Plasmodium, en particulier *Plasmodium falciparum*. Par

exemple (**Figure II.8**), le 2-(6,8-diméthoxy-1,3-diméthylisoquinoline-7-yl)-8-méthoxy-3-méthyl-naphtalène-1-ol et le 2-((2E)-2-[(4-bromophényl)méthylidène]hydrazinyl)-N-{4-[(7-chloroquinoline-4-yl)amino]phényl}-2-oxoacétamide ont été utilisés avec succès contre la souche *P. falciparum* 3D-7 [84, 86, 87].

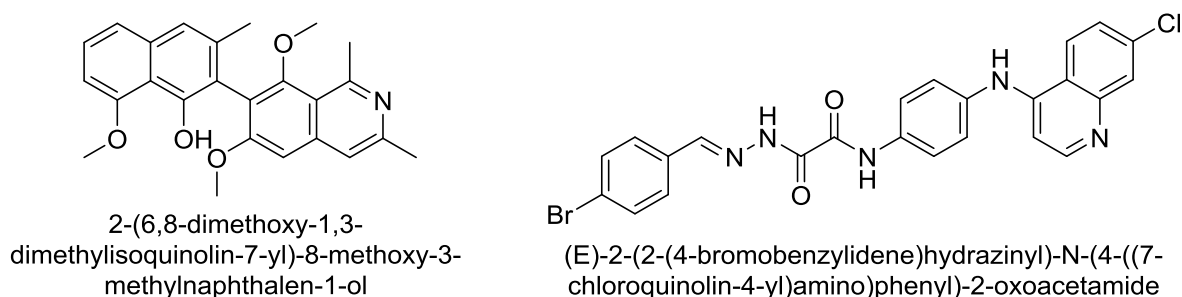


Figure II.8. Composés possédant une activité antipaludique.

II.5 COMPLEXES DE BASE DE SCHIFF

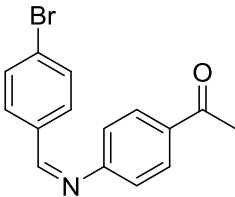
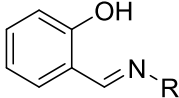
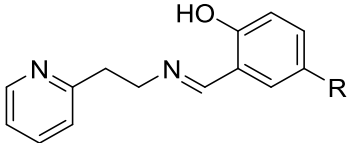
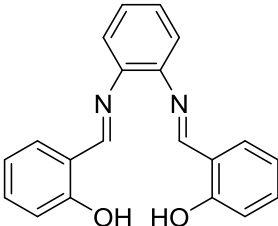
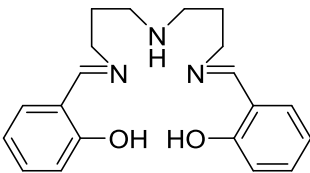
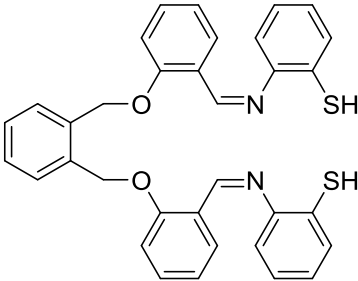
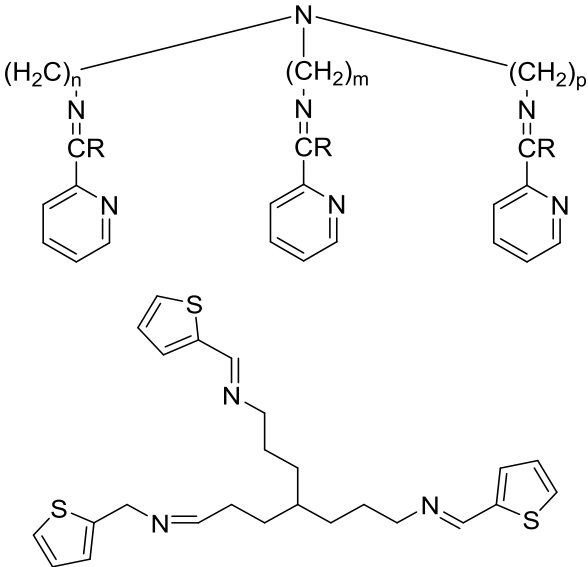
Les complexes sont des structures polyatomiques composées d'un atome central ou d'un cation lié à des ligands. La géométrie de ces complexes est déterminée par leur nombre de coordination. Ils sont classés en fonction du nombre d'ions centraux : monométalliques pour ceux qui contiennent un seul ion et polymétalliques pour ceux qui en contiennent plusieurs [88]. Ces composés présentent souvent des couleurs distinctes en raison de la perturbation de leur structure électronique par les ligands. En tant que ligands plus puissants, les anions interagissent fortement avec les ions métalliques positifs, affectant les propriétés électroniques et optiques du complexe. Les chélates, qui contiennent souvent des ligands polydentés tels que les bases de Schiff, sont particulièrement stables grâce à leurs liaisons multiples avec l'ion métallique. Cette stabilité accrue améliore les propriétés physico-chimiques des ligands et des métaux de transition impliqués [89].

Ils sont largement utilisés en médecine et dans l'industrie. Ils fournissent des informations précieuses sur les modèles biologiques et facilitent l'étude des structures biomoléculaires et des processus biologiques [90].

Les bases de Schiff, en particulier, peuvent agir en tant que ligands mono-, bi-, tri-, tétra-, penta- ou polydentés, selon le nombre de sites de coordination qu'elles possèdent pour se lier à un ion métallique. Cette polyvalence dans la coordination renforce leur utilité et leur efficacité dans une variété d'applications chimiques et biologiques.

Les principaux types de composés de base de Schiff comme ligand de coordination sont énumérés dans le tableau suivant :

Tableau II.4. Les différents types de base de Schiff.

Base de Schiff monodentée [91]	Base de Schiff bidentée [92]
	
Base de Schiff tridentée [93]	Base de Schiff tétradentée [92]
	
Base de Schiff pentadentée [94]	Base de Schiff hexadentée [95]
	
Bases de Schiff heptadentées [96, 97]	
	

II.5.1 Exemple des synthèses des complexes de base de Schiff

En 2014, **K.P. Srivastava** et al. ont développé une méthode efficace pour synthétiser des bases de Schiff et leurs complexes avec Cu(II) (**Figure II.9**) par condensation de

salicyldaldéhyde et d'antibiotiques tels que l'amoxicilline, la céphalexine, le sulfaméthoxazole et le triméthoprime. En utilisant un catalyseur alcalin en milieu de suspension sans alcool et l'irradiation par micro-ondes, cette méthode a permis d'obtenir d'excellents rendements [98].

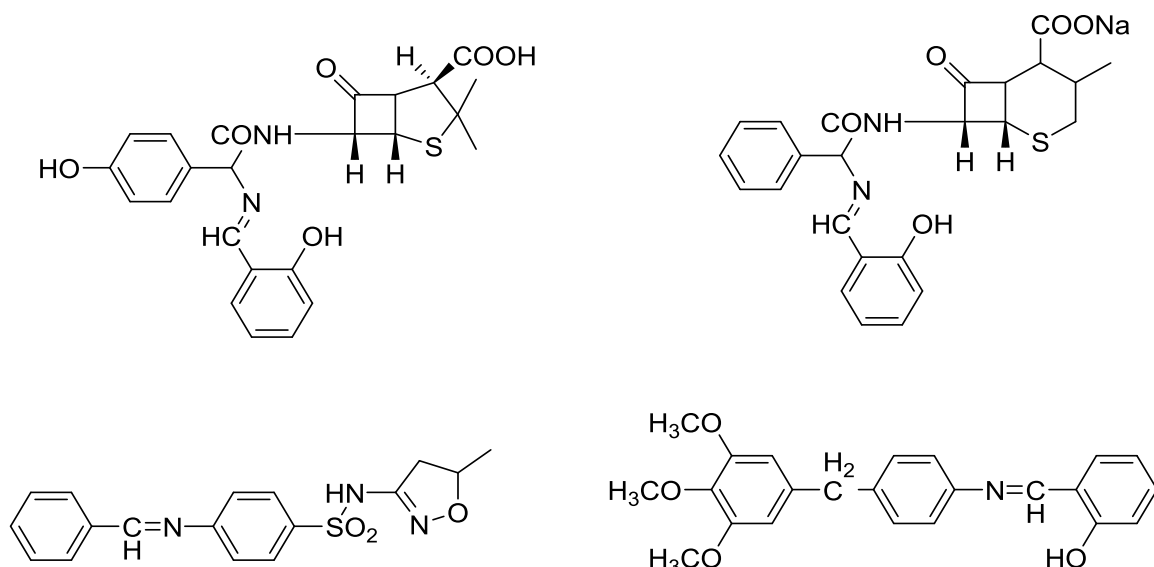


Figure II.9. Structures des bases de Schiff synthétisées.

En 2021, **J. J. Boruah** et al. ont synthétisé une imine et son complexe de vanadium en utilisant une méthode de broyage (**Figure II.10**). Pour minimiser les impacts environnementaux associés aux solvants, ils ont employé ce procédé pour combiner le salicyldaldéhyde, la diéthylènetriamine et le sulfate de vanadyle. Le complexe de vanadium ainsi obtenu a démontré une efficacité et une sélectivité remarquables en tant que catalyseur pour l'oxydation des sulfures organiques et des alcools [99].

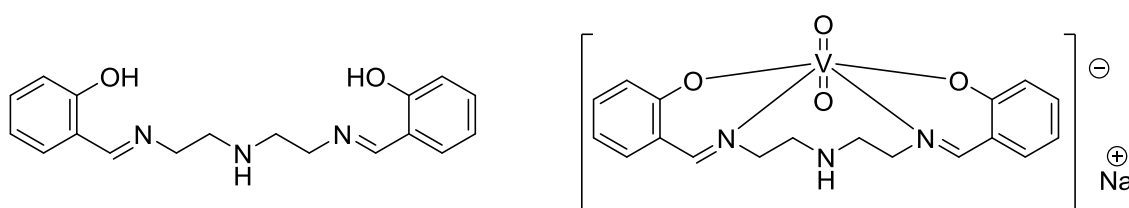
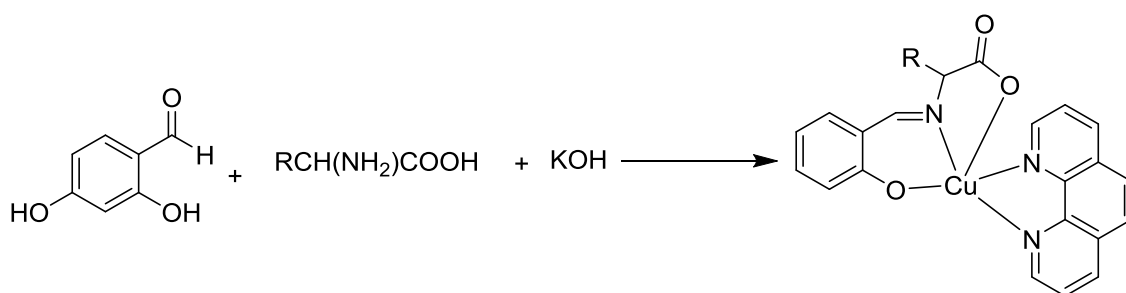


Figure II.10. Base de Schiff et son complexe de vanadium (V).

Toujours en 2021, **D. Karthik** et al. ont décrit la synthèse écologique d'une série unique de quatre complexes mononucléaires de cuivre (II) utilisant des bases de Schiff (**Schéma II.11**). En combinant la tyrosine, l'isoleucine et le 2,4-dihydroxybenzaldéhyde, ils ont préparé des complexes ternaires de cuivre (II) à base de Schiff [100].



Complex¹: R= C₆H₄CH₂(p-OH)

Complex²: R= C₂H₅(CH₃)CH-

Schéma II.11. Synthèse d'une série de quatre complexes de base de Schiff mononucléés de cuivre (II).

Conclusion

Ce chapitre présente une revue bibliographique des bases de Schiff, soulignant leur importance chimique et biologique ainsi que leurs propriétés pharmacologiques essentielles. L'insertion de la fonction imine dans des structures cycliques et linéaires joue un rôle crucial dans ces propriétés. Nous avons examiné en détail les méthodes de synthèse des bases de Schiff et leurs réactivités, tout en explorant les diverses applications des imines dans différents domaines et en soulignant que leur activité biologique constitue un sujet de recherche prometteur, offrant sans cesse de nouvelles perspectives.

Références bibliographiques

- [1] *International Journal of Advanced Research*, vol. 3, no. 8, pp. 315-324, **2015**.
- [2] H. Schiff, "Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen," *Justus Liebigs Ann. Chem.*, vol. 131, no. 1, pp. 118–119, Jan. **1864**, doi: 10.1002/jlac.18641310113.
- [3] I. Kostova and L. Saso, "Advances in Research of Schiff-Base Metal Complexes as Potent Antioxidants," *CMC*, vol. 20, no. 36, pp. 4609–4632, Nov. **2013**, doi: 10.2174/09298673113209990149.
- [4] P. G. Cozzi, "Metal–Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 33, no. 7, pp. 410–421, **2004**, doi: 10.1039/B307853C.
- [5] M. Sadia *et al.*, "Schiff base ligand L synthesis and its evaluation as anticancer and antidepressant agent," *Journal of King Saud University - Science*, vol. 33, no. 2, p. 101331, Mar. **2021**, doi: 10.1016/j.jksus.2020.101331.
- [6] N. Dharmaraj, P. Viswanathamurthi, and K. Natarajan, "Ruthenium(II) complexes containing bidentate Schiff bases and their antifungal activity".
- [7] R. S. Joseyphus and M. S. Nair, "Antibacterial and Antifungal Studies on Some Schiff Base Complexes of Zinc(II)," *Mycobiology*, vol. 36, no. 2, pp. 93–98, Jun. **2008**, doi: 10.4489/MYCO.2008.36.2.093.
- [8] M. Shakir, Y. Azim, H.-T.-N. Chishti, and S. Parveen, "Synthesis, characterization of complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with 12-membered Schiff base tetraazamacrocyclic ligand and the study of their antimicrobial and reducing power," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 65, no. 2, pp. 490–496, Oct. **2006**, doi: 10.1016/j.saa.2005.11.029.
- [9] N. Raman, J. Joseph, A. S. K. Velan, and C. Pothiraj, "Antifungal Activities of Biorelevant Complexes of Copper(II) with Biosensitive Macrocyclic Ligands," *Mycobiology*, vol. 34, no. 4, pp. 214–218, Dec. **2006**, doi: 10.4489/MYCO.2006.34.4.214.
- [10] E. Hh, "Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Macrocyclic Schiff Bases Based on 1,3-Docarbonyl Phenyl Dihydrazide, 1,4-Docarbonyl Phenyl Dihydrazide," *Organic Chem Current Res*, vol. 2, no. 3, **2013**, doi: 10.4172/2161-0401.1000122.
- [11] O. A. El-Gammal, F. Sh. Mohamed, G. N. Rezk, and A. A. El-Bindary, "Synthesis, characterization, catalytic, DNA binding and antibacterial activities of Co(II), Ni(II) and
-

Références bibliographiques

- Cu(II) complexes with new Schiff base ligand,” *Journal of Molecular Liquids*, vol. 326, p. 115223, Mar. **2021**, doi: 10.1016/j.molliq.2020.115223.
- [12] J. R. Anacona, N. Noriega, and J. Camus, “Synthesis, characterization and antibacterial activity of a tridentate Schiff base derived from cephalothin and sulfadiazine, and its transition metal complexes,” *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 137, pp. 16–22, Feb. **2015**, doi: 10.1016/j.saa.2014.07.091.
- [13] S. S. Tajudeen and G. Kannappan, “Schiff Base–Copper(II) Complexes: Synthesis, Spectral Studies and Anti-tubercular and Antimicrobial Activity,” *Indian Journal of Advances in Chemical Science*, **2016**.
- [14] K. Venkateswarlu, N. Ganji, S. Daravath, K. Kanneboina, K. Rangan, and Shivaraj, “Crystal structure, DNA interactions, antioxidant and antitumor activity of thermally stable Cu(II), Ni(II) and Co(III) complexes of an N,O donor Schiff base ligand,” *Polyhedron*, vol. 171, pp. 86–97, Oct. **2019**, doi: 10.1016/j.poly.2019.06.048.
- [15] H. F. Abd El- Halim, G. G. Mohamed, and M. N. Anwar, “Antimicrobial and anticancer activities of Schiff base ligand and its transition metal mixed ligand complexes with heterocyclic base,” *Applied Organom Chemis*, vol. 32, no. 1, p. e3899, Jan. **2018**, doi: 10.1002/aoc.3899.
- [16] T. A. Alorini, A. N. Al-Hakimi, S. El-Sayed Saeed, E. H. L. Alhamzi, and A. E. A. E. Albadri, “Synthesis, characterization, and anticancer activity of some metal complexes with a new Schiff base ligand,” *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 15, no. 2, p. 103559, Feb. **2022**, doi: 10.1016/j.arabjc.2021.103559.
- [17] A. Jarrahpour, D. Khalili, E. De Clercq, C. Salmi, and J. M. Brunel, “Synthesis, Antibacterial, Antifungal and Antiviral Activity Evaluation of Some New bis-Schiff Bases of Isatin and Their Derivatives,” *Molecules*, vol. 12, no. 8, pp. 1720–1730, Aug. **2007**, doi: 10.3390/12081720.
- [18] J. Devi, J. Yadav, and N. Singh, “Synthesis, characterisation, in vitro antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory activities of diorganotin(IV) complexes derived from salicylaldehyde Schiff bases,” *Res Chem Intermed*, vol. 45, no. 7, pp. 3943–3968, Jul. **2019**, doi: 10.1007/s11164-019-03830-3.
- [19] H. Kizilkaya, B. Dag, T. Aral, N. Genc, and R. Erenler, “Synthesis, characterization, and antioxidant activity of heterocyclic Schiff bases,” *J Chinese Chemical Soc*, vol. 67, no. 9, pp. 1696–1701, Sep. **2020**, doi: 10.1002/jccs.202000161.
-

Références bibliographiques

- [20] F. Sonmez, Z. Gunesli, B. Z. Kurt, I. Gazioglu, D. Avci, and M. Kucukislamoglu, "Synthesis, antioxidant activity and SAR study of novel spiro-isatin-based Schiff bases," *Mol Divers*, vol. 23, no. 4, pp. 829–844, Nov. **2019**, doi: 10.1007/s11030-018-09910-7.
- [21] K. Andiappan, A. Sanmugam, E. Deivanayagam, K. Karuppasamy, H.-S. Kim, and D. Vikraman, "In vitro cytotoxicity activity of novel Schiff base ligand–lanthanide complexes," *Sci Rep*, vol. 8, no. 1, p. 3054, Feb. **2018**, doi: 10.1038/s41598-018-21366-1.
- [22] B. Wang, Z.-Y. Yang, Q. Wang, T. Cai, and P. Crewdson, "Synthesis, characterization, cytotoxic activities, and DNA-binding properties of the La(III) complex with Naringenin Schiff-base," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 14, no. 6, pp. 1880–1888, Mar. **2006**, doi: 10.1016/j.bmc.2005.10.031.
- [23] M. Samuel and N. Raman, "Comprehensive biological evaluation (DNA-binding, cleavage, and antimicrobial activity) of β -diketimine Schiff base ligands and their Cu(II) and Zn(II) complexes," *Journal of Coordination Chemistry*, vol. 74, no. 12, pp. 2069–2091, Jun. **2021**, doi: 10.1080/00958972.2021.1931848.
- [24] P. Ghorai *et al.*, "Syntheses of Zn(II) and Cu(II) Schiff base complexes using N,O donor Schiff base ligand: Crystal structure, DNA binding, DNA cleavage, docking and DFT study," *Polyhedron*, vol. 141, pp. 153–163, Feb. **2018**, doi: 10.1016/j.poly.2017.11.041.
- [25] J. Szklarzewicz *et al.*, "Characterization and antidiabetic activity of salicylhydrazone Schiff base vanadium(IV) and (V) complexes," *Transit Met Chem*, vol. 46, no. 3, pp. 201–217, Mar. **2021**, doi: 10.1007/s11243-020-00437-1.
- [26] H. R. Afzal *et al.*, "Schiff Bases of Pioglitazone Provide Better Antidiabetic and Potent Antioxidant Effect in a Streptozotocin–Nicotinamide-Induced Diabetic Rodent Model," *ACS Omega*, vol. 6, no. 6, pp. 4470–4479, Feb. 2021, doi: 10.1021/acsomega.0c06064.
- [27] R. Shah, H. Katouah, A. A. Sedayo, M. Abualnaja, M. M. Aljohani, F. Saad, R. Zaky, and N. M. El-Metwaly, "Practical and computational studies on novel Schiff base complexes derived from green synthesis approach: conductometry as well as in vitro screening supported by in-silico study," *J. Mol. Liq.*, vol. 319, p. 114116, **2020**.
- [28] N. Punitha, M. Mangalam, K. Vijayalakshmi, and C. S. A. Selvan, "Microwave Promoted Synthesis of Schiff Base Ligand Using Natural Acid Catalyst and its Nickel(II) and Copper(II) Complexes," **2015**.
-

Références bibliographiques

- [29] A. Alikhani, N. Foroughifar, and H. Pasdar, "Lemon Juice as a Natural Catalyse for Synthesis of Schiff's base: A Green Chemistry Approach," *IJAERS*, vol. 5, no. 2, pp. 61–65, **2018**, doi: 10.22161/ijaers.5.2.7.
- [30] M. Gharagozlou, Z. Baradaran, and R. Bayati, "A green chemical method for synthesis of ZnO nanoparticles from solid-state decomposition of Schiff-bases derived from amino acid alanine complexes," *Ceramics International*, vol. 41, no. 7, pp. 8382–8387, Aug. **2015**, doi: 10.1016/j.ceramint.2015.03.029.
- [31] B. Pooja and P. Tanay, "Exploring the utility of glucose as ecofriendly catalyst for microwave-assisted green synthesis of Schiff base," *Res. J. Chem. Environ.*, vol. 23, no. 2, **2019**.
- [32] S. Kannaiyan, Easwaramoorthy, K. Kannan, and V. Andal, "Green synthesis of Phenothiazinium Schiff base and its nano silver complex using egg white as a catalyst under solvent free condition," *Materials Today: Proceedings*, vol. 55, pp. 267–273, **2022**, doi: 10.1016/j.matpr.2021.07.121.
- [33] V. Rangaswamy, S. Renuka, and I. Venda, "Synthesis, spectral characterization and antibacterial activity of transition metal (II) complexes of tetradentate Schiff base ligand," *Mater. Today: Proc.*, vol. 51, pp. 1810–1816, **2022**.
- [34] T. Hosseinzadeh Sanatkar, A. Khorshidi, E. Sohoul, and J. Janczak, "Synthesis, crystal structure, and characterization of two Cu(II) and Ni(II) complexes of a tetradentate N₂O₂ Schiff base ligand and their application in fabrication of a hydrazine electrochemical sensor," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 506, p. 119537, Jun. **2020**, doi: 10.1016/j.ica.2020.119537.
- [35] M. A. Bakht, "Lemon Juice Catalyzed Ultrasound Assisted Synthesis of Schiff's Base: a Total Green Approach," vol. 4, **2015**.
- [36] E. E. Elemike, E. O. Dare, I. D. Samuel, and J. C. Onwuka, "2-Imino-(3,4-dimethoxybenzyl) ethanesulfonic acid Schiff base anchored silver nanocomplex mediated by sugarcane juice and their antibacterial activities," *Journal of Applied Research and Technology*, **2016**.
- [37] L. Ma'rufah, A. Hanapi, R. Ningsih, and A. G. Fasya, "Synthesis of Schiff base compounds from vanillin and p-aminoacetophenone using lime juice as a natural acid catalyst and their utilization as corrosion inhibitors," in *Proc. Int. Conf. Eng. Technol. Soc. Sci. (ICONETOS 2020)*, Apr. **2021**, Atlantis Press, pp. 297-301.
-

Références bibliographiques

- [38] H. Bentoumi *et al.*, "Experimental synthesis, biological evaluation, theoretical investigations of some novel benzoxazolinone based Schiff under eco-environmental conditions as potential antioxidant agents," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1270, p. 133986, Dec. **2022**, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.133986.
- [39] M. Ariyaeifar *et al.*, "Chiral halogenated Schiff base compounds: green synthesis, anticancer activity and DNA-binding study," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1161, pp. 497–511, Jun. **2018**, doi: 10.1016/j.molstruc.2018.02.042.
- [40] H. Sachdeva, R. Saroj, S. Khaturia, D. Dwivedi, and O. Prakash Chauhan, "Green Route for Efficient Synthesis of Novel Amino Acid Schiff Bases as Potent Antibacterial and Antifungal Agents and Evaluation of Cytotoxic Effects," *Journal of Chemistry*, vol. **2014**, pp. 1–12, 2014, doi: 10.1155/2014/848543.
- [41] B. Pooja and P. Tanay, "Exploring the utility of glucose as ecofriendly catalyst for microwave assisted green synthesis of Schiff base," *Research Journal of Chemistry and Environment*, **2019**.
- [42] M. Abirami and V. Nadaraj, "Synthesis of Schiff Base under Solvent-free Condition: As a Green Approach".
- [43] M. Chemchem *et al.*, "Green synthesis, antibacterial evaluation and QSAR analysis of some isatin Schiff bases," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1208, p. 127853, May **2020**, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.127853.
- [44] S. Eftekhari, N. Foroughifar, S. Hallajian, and A. Khajeh-Amiri, "Green synthesis of some novel imidazole Schiff base derivatives under microwave irradiation/reflux conditions and evaluations of the antibacterial activity," *Curr. Microwave Chem.*, vol. 7, no. 3, pp. 207–215, **2020**. doi: 10.2174/2213335607999200520124245.
- [45] X. Li *et al.*, "Green synthesis and microcalorimetric study of a novel N-alkylation Schiff base and its bismuth(III) complex," *J Therm Anal Calorim*, vol. 147, no. 5, pp. 3869–3878, Mar. **2022**, doi: 10.1007/s10973-021-10805-3.
- [46] P. Bedi, G. Pramanik, and T. Pramanik, "Garlic catalyzed and grindstone assisted solvent-free green synthesis of pharmaceutically important Schiff bases," *Res. J. Pharm. Technol.*, vol. 13, no. 1, pp. 152–156, **2020**. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00030.X.
- [47] T. L. Yusuf, S. D. Oladipo, S. A. Olagboye, S. J. Zamisa, and G. F. Tolufashe, "Solvent-free synthesis of nitrobenzyl Schiff bases: Characterization, antibacterial studies, density functional theory and molecular docking studies," *J. Mol. Struct.*, vol. 1222, p. 128857, **2020**.
-

Références bibliographiques

- [48] Catalytic enantioselective formation of C–C bonds by addition to imines and hydrazones: A ten-year update," *Chemical Reviews*, **2011**.
- [49] G. Masson, C. Lalli, M. Benohoud, and G. Dagousset, "Catalytic enantioselective [4 + 2]-cycloaddition: a strategy to access aza-hexacycles," *Chem Soc Rev*, **2013**.
- [50] C. J. Whiteoak, G. Salassa, and A. W. Kleij, "Recent advances with π -conjugated salen systems," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 41, pp. 622–631, **2012**.
- [51] R. M. Haak, S. J. Wezenberg, and A. W. Kleij, "Cooperative multimetallic catalysis using metallosalens," *Chemical Communications*, vol. 46, pp. 2713–2723, **2010**.
- [52] R. M. Haak, S. J. Wezenberg, and A. W. Kleij, "Cooperative multimetallic catalysis using metallosalens," *Chemical Communications*, vol. 46, pp. 2713–2723, **2010**.
- [53] S. Matsunaga and M. Shibasaki, "Multimetallic Schiff base complexes as cooperative asymmetric catalysts," *Synthesis*, vol. 45, pp. 421–437, **2013**.
- [54] T. T. Tidwell, "Hugo (Ugo) Schiff, Schiff Bases, and a Century of β -Lactam Synthesis," *Angew Chem Int Ed*, vol. 47, no. 6, pp. 1016–1020, Jan. **2008**, doi: 10.1002/anie.200702965.
- [55] A. D. Allen and T. T. Tidwell, "New Directions in Ketene Chemistry: The Land of Opportunity," *Eur J Org Chem*, vol. 2012, no. 6, pp. 1081–1096, Feb. **2012**, doi: 10.1002/ejoc.201101230.
- [56] T. Jenkins, "The mechanism of the transamination reaction".
- [57] M. P. Cohen, "Clinical, pathophysiological and structure/function consequences of modification of albumin by Amadori-glucose adducts," **2013**.
- [58] S. Yamagishi, "Role of advanced glycation end products (AGEs) and receptor for AGEs (RAGE) in vascular damage in diabetes," *Experimental Gerontology*, vol. 46, no. 4, pp. 217–224, Apr. **2011**, doi: 10.1016/j.exger.2010.11.007.
- [59] P. Przybylski, A. Huczynski, K. Pyta, B. Brzezinski, and F. Bartl, "Biological Properties of Schiff Bases and Azo Derivatives of Phenols," *COC*, vol. 13, no. 2, pp. 124–148, Jan. **2009**, doi: 10.2174/138527209787193774.
- [60] S. B. Desai, P. B. Desai, and K. R. Desai, "Synthesis of Some Schiff Bases, Thiazolidinones and Azetidines Derived From 2,6-Diaminobenzo[1,2-d:4,5-d'] Bisthiazole and Their Anticancer Activities," *Heterocyclic Communications*, vol. 7, no. 1, **2001**.
-

Références bibliographiques

- [61] G. Saravanan, P. Pannerselvam, and C. Prakash, "Synthesis and anti-microbial screening of novel schiff bases of 3-amino-2-methyl quinazolin 4-(3H)-one," *J Adv Pharm Technol Res*, vol. 1, no. 3, p. 320, **2010**, doi: 10.4103/0110-5558.72426.
- [62] A. A. Abdel Aziz, A. N. M. Salem, M. A. Sayed, and M. M. Aboaly, "Synthesis, structural characterization, thermal studies, catalytic efficiency and antimicrobial activity of some M(II) complexes with ONO tridentate Schiff base N-salicylidene-o-aminophenol (saphH₂)," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1010, pp. 130–138, Feb. **2012**, doi: 10.1016/j.molstruc.2011.11.043.
- [63] P. Panneerselvam, R. R. Nair, G. Vijayalakshmi, E. H. Subramanian, and S. K. Sridhar, "Synthesis of Schiff bases of 4-(4-aminophenyl)-morpholine as potential antimicrobial agents," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 40, no. 2, pp. 225–229, Feb. **2005**, doi: 10.1016/j.ejmech.2004.09.003.
- [64] P. Rathelotl *et al.*, "Synthesis of novel functionalized 5nitroisoquinolines and evaluation of in vitro antimalarial activity".
- [65] A. Jarrahpour, "Synthesis, Antibacterial, Antifungal and Antiviral Activity Evaluation of Some New bis-Schiff Bases of Isatin and Their Derivatives," **2007**.
- [66] G. Bringmann *et al.*, "Ancistrotanzanine C and Related 5,1'- and 7,3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus tanzaniensis*," *J. Nat. Prod.*, vol. 67, no. 5, pp. 743–748, May **2004**, doi: 10.1021/np0340549.
- [67] Z. Guo *et al.*, "Antifungal properties of Schiff bases of chitosan, N-substituted chitosan and quaternized chitosan," *Carbohydrate Research*, vol. 342, no. 10, pp. 1329–1332, Jul. **2007**, doi: 10.1016/j.carres.2007.04.006.
- [68] A. Mermer, N. Demirbas, H. Uslu, A. Demirbas, S. Ceylan, and Y. Sirin, "Synthesis of novel Schiff bases using green chemistry techniques; antimicrobial, antioxidant, antiurease activity screening and molecular docking studies," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1181, pp. 412–422, Apr. **2019**, doi: 10.1016/j.molstruc.2018.12.114.
- [69] A. G. Erturk, "Synthesis, structural identifications of bioactive two novel Schiff bases," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1202, p. 127299, Feb. **2020**, doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127299.
- [70] R. K. J. T. Kakkassery, V. P. Raphael, R. Johnson, and V. T. K., "In vitro antibacterial and in silico docking studies of two Schiff bases on Staphylococcus aureus and its target proteins," *Futur J Pharm Sci*, vol. 7, no. 1, p. 78, Dec. **2021**, doi: 10.1186/s43094-021-00225-3.
-

Références bibliographiques

- [71] A. Sakthivel, K. Jeyasubramanian, B. Thangagiri, and J. D. Raja, "Recent advances in schiff base metal complexes derived from 4-aminoantipyrine derivatives and their potential applications," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1222, p. 128885, Dec. **2020**, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128885.
- [72] M. Sadia *et al.*, "Schiff base ligand L synthesis and its evaluation as anticancer and antidepressant agent," *Journal of King Saud University - Science*, vol. 33, no. 2, p. 101331, Mar. **2021**, doi: 10.1016/j.jksus.2020.101331.
- [73] M. Kumar, T. Padmini, and K. Ponnuvel, "Synthesis, characterization and antioxidant activities of Schiff bases are of cholesterol," *Journal of Saudi Chemical Society*, vol. 21, pp. S322–S328, Jan. **2017**, doi: 10.1016/j.jscs.2014.03.006.
- [74] D. Iacopetta *et al.*, "Newly Synthesized Imino-Derivatives Analogues of Resveratrol Exert Inhibitory Effects in Breast Tumor Cells," *IJMS*, vol. 21, no. 20, p. 7797, Oct. **2020**, doi: 10.3390/ijms21207797.
- [75] J. K. Suyambulingam *et al.*, "Synthesis, structure, biological/chemosensor evaluation and molecular docking studies of aminobenzothiazole Schiff bases," *Journal of Adhesion Science and Technology*, vol. 34, no. 23, pp. 2590–2612, Dec. **2020**, doi: 10.1080/01694243.2020.1775032.
- [76] A. S. Hassan, G. O. Moustafa, A. A. Askar, A. M. Naglah, and M. A. Al-Omar, "Synthesis and antibacterial evaluation of fused pyrazoles and Schiff bases," *Synthetic Communications*, vol. 48, no. 21, pp. 2761–2772, Nov. **2018**, doi: 10.1080/00397911.2018.1524492.
- [76] A. S. Hassan, G. O. Moustafa, A. A. Askar, A. M. Naglah, and M. A. Al-Omar, "Synthesis and antibacterial evaluation of fused pyrazoles and Schiff bases," *Synthetic Communications*, vol. 48, no. 21, pp. 2761–2772, Nov. **2018**, doi: 10.1080/00397911.2018.1524492.
- [77] D. Iacopetta *et al.*, "Newly Synthesized Imino-Derivatives Analogues of Resveratrol Exert Inhibitory Effects in Breast Tumor Cells," *IJMS*, vol. 21, no. 20, p. 7797, Oct. **2020**, doi: 10.3390/ijms21207797.
- [78] C. R. Amorim, "Schiff bases of 4-Phenyl-2-Aminothiazoles as hits to new antischistosomes_ Synthesis, in vitro, in vivo and in silico studies," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2020**.
-

Références bibliographiques

- [79] H. Kizilkaya, B. Dag, T. Aral, N. Genc, and R. Erenler, "Synthesis, characterization, and antioxidant activity of heterocyclic Schiff bases," *J Chinese Chemical Soc*, vol. 67, no. 9, pp. 1696–1701, Sep. **2020**, doi: 10.1002/jccs.202000161.
- [80] R. Teran *et al.*, "Characterization of Antimicrobial, Antioxidant, and Leishmanicidal Activities of Schiff Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine," **2019**.
- [81] B. B. Singh, N. A. Shakil, J. Kumar, V. S. Rana, and A. Mishra, "Microwave synthesis, characterization, and bio-efficacy of novel halogenated Schiff bases," *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, vol. 51, no. 8, pp. 558–570, Aug. **2016**, doi: 10.1080/03601234.2016.1170558.
- [82] H. Kizilkaya, B. Dag, T. Aral, N. Genc, and R. Erenler, "Synthesis, characterization, and antioxidant activity of heterocyclic Schiff bases," *J Chinese Chemical Soc*, vol. 67, no. 9, pp. 1696–1701, Sep. **2020**, doi: 10.1002/jccs.202000161.
- [83] N. S. Asfandiyarova and E. V. Philippov, "The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in polymorbid pathology," *Terapevticheskii Arkhiv*, vol. 92, no. 1, pp. 82-88, 2020, doi: 10.26442/00403660.2020.01.000480.
- [84] A. S. Hassan, H. M. Awad, A. A. Magd-El-Din, and T. S. Hafez, "Synthesis and in vitro antitumor evaluation of novel Schiff bases," *Med Chem Res*, vol. 27, no. 3, pp. 915–927, Mar. **2018**, doi: 10.1007/s00044-017-2113-5.
- [85] R. Raza *et al.*, "Synthesis and Biological Evaluation of 3- thiazolocoumarinyl Schiff-base Derivatives as Cholinesterase Inhibitors," *Chem Biol Drug Des*, vol. 80, no. 4, pp. 605–615, Oct. **2012**, doi: 10.1111/j.1747-0285.2012.01435.x.
- [86] Z. Hussain, Z. Fadhil, H. Adil, M. Khalaf, B. Abdulah, and E. Yousif, "Schiff bases containing sulfamethoxazole nucleus," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol. 7, no. 3, pp. 1500-1510, **2016**.
- [87] J. O. Adebayo, H. Tijjani, A. P. Adegunloye, A. A. Ishola, E. A. Balogun, and S. O. Malomo, "Enhancing the antimalarial activity of artesunate," *Parasitol Res*, vol. 119, no. 9, pp. 2749–2764, Sep. **2020**, doi: 10.1007/s00436-020-06786-1.
- [88] F. A. Cotton and R. A. Walton, *Multiple Bonds Between Metal Atoms*, New York: Wiley, 1982.
- [89] W. Al-Zoubi, "Biological activities of Schiff bases and their complexes: A review of recent works," *International Journal of Organic Chemistry*, vol. 3, pp. 73-95, 2013.
-

Références bibliographiques

- [90] T. M. Fasina, O. Ogundele, F. N. Ejia, and C. U. Dueke-Eze, "Biological activity of copper (II), cobalt (II), and nickel (II) complexes of Schiff base derived from o-phenylenediamine and 5-bromosalicylaldehyde," *International Journal of Biological Chemistry*, vol. 6, pp. 24-30, **2012**.
- [91] R. M. Ramadan, A. K. Abu Al-Nasr, and A. F. H. Noureldeen, "Synthesis, spectroscopic studies, antimicrobial activities and antitumor of a new monodentate V-shaped Schiff base and its transition metal complexes," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 132, pp. 417-422, Nov. **2014**, doi: 10.1016/j.saa.2014.04.151.
- [92] F. Wu, C.-J. Wang, H. Lin, A.-Q. Jia, and Q.-F. Zhang, "Syntheses, structures and catalytic properties of ruthenium(II) nitrosyl complexes with bidentate and tetradentate Schiff base ligands," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 471, pp. 718-723, Feb. **2018**, doi: 10.1016/j.ica.2017.12.004.
- [93] R. N. Egekenze, Y. Gultneh, and R. Butcher, "Mn(III) and Mn(II) complexes of tridentate Schiff base ligands; Synthesis, characterization, structure, electrochemistry, and catalytic activity," *Inorganica Chimica Acta*, **2018**. doi:10.1016/j.ica.2018.01.027.
- [94] A. Baghiani *et al.*, "Antioxidant and radical scavenging properties of Carthamus caeruleus L extracts grow wild in Algeria flora," *Food Technology*, **2010**.
- [95] P. Ekmekcioglu, N. Karabocek, S. Karabocek, and M. Emirik, "Synthesis, structural and biochemical activity studies of a new hexadentate Schiff base ligand and its Cu(II), Ni(II), and Co(II) complexes," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1099, pp. 189-196, Nov. **2015**, doi: 10.1016/j.molstruc.2015.06.051.
- [96] S. Salehzadeh, M. D. Ward, and H. Adams, "A novel chelate-assisted C-C bond formation on a Cd(II) complex of an asymmetric heptadentate(N7) tripodal Schiff base ligand," *Inorganic Chemistry Communications*, vol. 12, no. 5, pp. 433-435, May **2009**, doi: 10.1016/j.inoche.2009.03.006.
- [97] H. A. Zamani, M. R. Ganjali, F. Faridbod, and M. Salavati-Niasari, "Heptadentate Schiff-base based PVC membrane sensor for Fe(III) ion determination in water samples," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 32, no. 3, pp. 564-568, Apr. **2012**, doi: 10.1016/j.msec.2011.12.009.
- [98] K. P. Srivastava, A. Singh, and S. K. Singh, "Green and Efficient Synthesis, Characterization and Anti- Bacterial Activity of Copper (II) Complexes with Unsymmetrical Bidentate Schiff Base Ligands".
-

Références bibliographiques

- [99] J. J. Boruah, Z. S. Bhatt, C. R. Nathani, A. K. Guha, and S. P. Das, "Green synthesis of a vanadium(V) Schiff base complex by grinding method: study on its catalytic and".
- [100] T. L. Yusuf, "Solvent-free synthesis of nitrobenzyl Schiff bases: Characterization, antibacterial studies, density functional theory and molecular docking studies," *Journal of Molecular Structure*.
-

PARTIE 02 :
RÉSULTATS ET DISCUSSION

PARTIE 02 : CHAPITRE I
SYNTHÈSE DE BASES DE
SCHIFF DÉRIVÉES DE LA
BENZOTHIAZOLINONE ET DE
LEURS COMPLEXES
MÉTALLIQUES

Présentation de notre étude

Après une brève description des dérivés de la benzothiazolinone, de leurs propriétés biologiques et des différentes méthodes de synthèse décrites dans la littérature, notre objectif sera de synthétiser une nouvelle série d'imino-benzothiazolinone dans des conditions de chimie classique et verte et d'évaluer leurs activités biologiques.

Dans ce contexte, nous avons synthétisé des dérivés 3-méthyl-6-imino-benzothiazolinone **4(a-f)** en utilisant des réactifs préparés selon des méthodes décrites dans la littérature. Le dérivé formyle de la benzothiazolinone est le précurseur central de toutes les recherches effectuées dans cette thèse.

Initialement, le composé a été choisi comme modèle pour la préparation de composés précurseurs hautement fonctionnalisés nécessaires à la conception d'une série originale de composés dérivés du benzothiazolinone. La réaction a ensuite été étendue pour inclure de nouveaux produits 3-méthyl-6-imino-benzothiazolinone **4(a-f)**.

Nous avons ensuite choisi d'utiliser le cuivre(II) comme métal de transition pour former des complexes avec les deux ligands de base de Schiff synthétisés **4(b,d)**, car ces complexes sont faciles à former du fait que les ligands utilisés ont une fonction OH proche de celle de l'azométhine. [1]

I.1 SYNTHÈSES DES PRECURSEURS

I.1.1 Préparation de benzo[d]thiazol-2(3H)-one

La synthèse du **benzo[d]thiazol-2(3H)-one (1)** est réalisée par une méthode simple et quantitative. Pour obtenir ce composé, l'urée (3 équiv) est combinée avec le 2-aminothiophénol (1 équiv) à 160°C en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré pendant 3 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau froide sous agitation magnétique. Le précipité formé est ensuite filtré à travers un entonnoir de Büchner et lavé soigneusement à l'eau.[2]

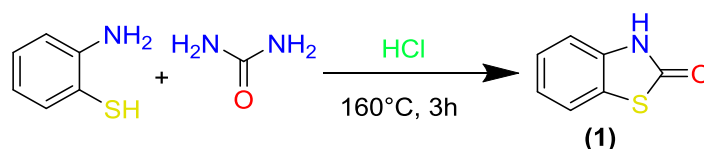


Schéma I.1. Synthèse de benzo[d]thiazol-2(3H)-one.

I.1.2 Préparation de 3-méthylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one

Pour obtenir la **3-méthylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one (2)**, nous méthylons le benzo[d]thiazol-2(3H)-one synthétisé précédemment. Ce composé (1 équiv) est dissous dans une solution d'hydroxyde de sodium, puis soumis à l'addition de sulfate de diméthyle (1 équiv).

La réaction a été effectuée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 3 h. Un précipité se forme au cours de la réaction ; il est alors filtré, rincé à l'eau et laissé à sécher. [2]

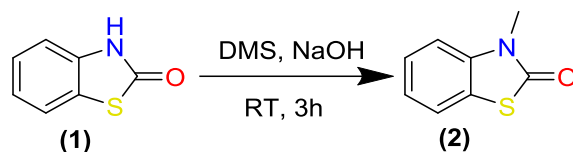


Schéma I.2. Synthèse de 3-méthylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one.

I.1.3 Préparation de 3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldéhyde

Pour synthétiser le **3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldéhyde (3)**, un mélange de 3-méthylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one (1 équiv) et d'hexaméthylènetétramine (HMTA) (1.5 équiv) est ajouté à l'acide polyphosphorique (PPA), on laisse réagir le mélange à 130°C sous agitation mécanique pendant 15 min, ensuite le mélange est versé dans de l'eau froide et soumis à une agitation magnétique pendant une heure. Une extraction liquide-liquide est ensuite réalisée avec du chloroforme. La phase organique est isolée, puis évaporée pour récupérer le produit jaune pur. [2]

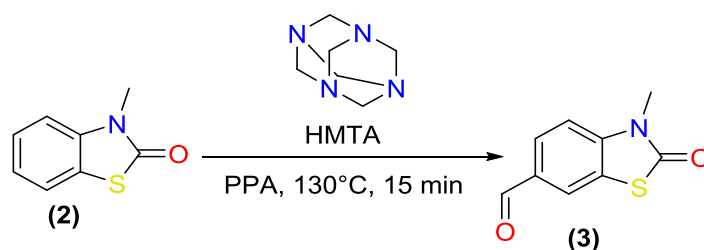


Schéma I.3. Synthèse de 3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldéhyde.

I.1.3.1 Mécanisme de formation de 3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldéhyde

La formation d'un aldéhyde sur le cycle benzothiazolinone à partir de l'hexaméthylène tétramine (HMTA) et de l'acide polyphosphorique (PPA) (**réaction de Duff**) peut être décrite par un mécanisme général d'introduction de groupes formyle sur ce cycle aromatique. Voici le mécanisme détaillé.

1- Activation de l'HMTA : L'HMTA est décomposée par l'acide polyphosphorique (PPA) pour former un ion iminium ($\text{CH}_2=\text{NH}_2^+$).

2- Attaque électrophile : le cycle aromatique de la molécule 3-Me-benzothiazolinone subit une substitution électrophile aromatique avec l'ion iminium, conduisant à la formation d'un intermédiaire iminium-benzothiazolinone.

3- Réarrangement et hydrolyse : L'intermédiaire iminium subit un réarrangement et une hydrolyse acide, formant un aldéhyde sur le cycle benzothiazolinone.

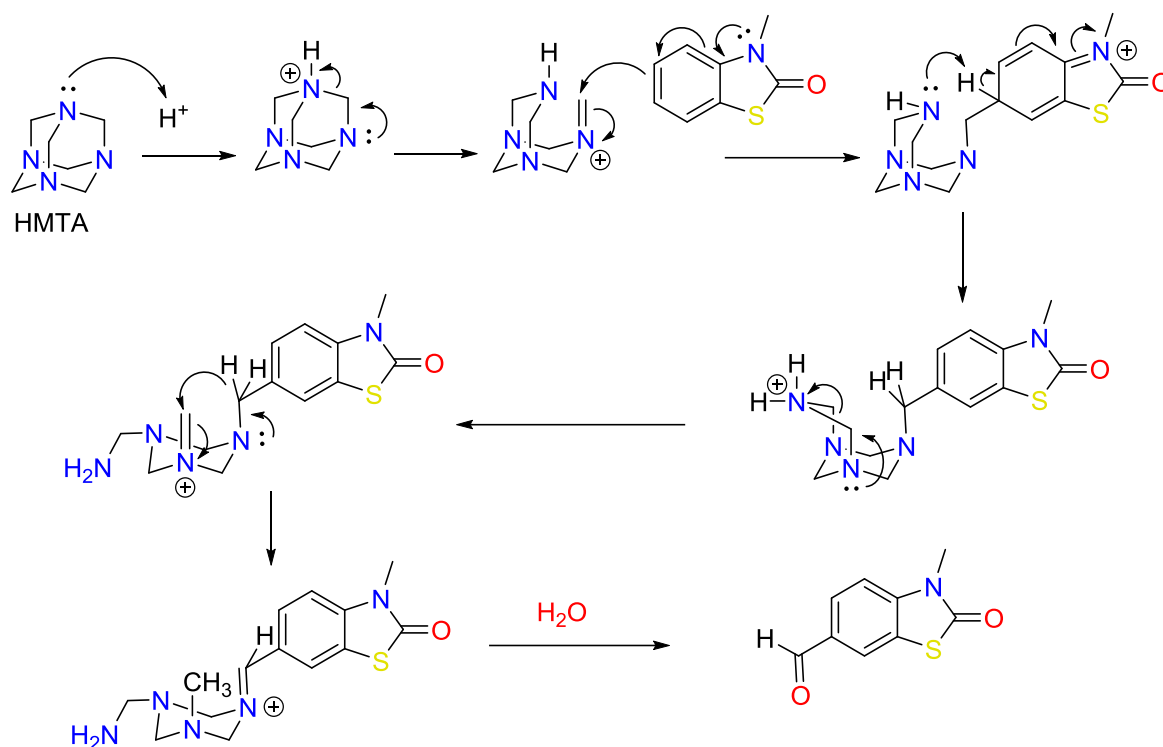


Schéma I. 4. Mécanisme réactionnel de la formation de 3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldehyde.

I.1.3.2 Étude spectrale

Les résultats spectroscopiques et les propriétés physiques du composé 3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldehyde préparé sont en bon accord avec la structure proposée et correspondent également à ceux décrits dans la littérature [2]. La structure de ce produit a été facilement confirmée par les méthodes spectroscopiques suivantes :

Spectroscopie RMN ^1H :

Le composé synthétisé a été caractérisé par RMN du proton, où un signal singulet à 9,93 ppm, typique des champs faibles, indique la présence du proton de la fonction aldéhyde. Les trois protons aromatiques du cycle benzothiazolinone résonnent entre 7.47 et 8.18 ppm, en raison de leur environnement chimique déblindé. Enfin, le groupe méthyle lié à l'atome d'azote apparaît comme un singulet dans les champs forts, à 3.45 ppm.

Spectroscopie RMN ^{13}C :

L'examen des spectres RMN ^{13}C a révélé un pic à 191.70 ppm, caractéristique du groupe formyle, qui apparaît généralement dans cette région à faible champ. Les signaux des carbones aromatiques vont de 111.94 ppm à 142.78 ppm, tandis que le carbone carbonyle est observé à 169.74 ppm. Enfin, Le carbone méthyle hybridé sp^3 apparaît dans un champ fort à 29.80 ppm.

Spectroscopie RMN 2D HSQC :

La structure des composés est confirmée par l'analyse du spectre HSQC. Cette méthode permet d'établir des corrélations proton-carbone (corrélation 1-2), associant chaque atome de carbone à l'hydrogène qui lui est lié.

Spectroscopie RMN 2D HMBC :

Le spectre obtenu lors de l'expérience HMBC révèle clairement les corrélations entre les protons et les carbones voisins (corrélations 1-3).

I.1.4 Préparation du liquide ionique [TEAA]

Pour préparer le triéthylammonium acétate [TEAA], un mélange de triéthylamine (1 équiv) et d'acide acétique (1 équiv) est chauffé à 80 °C sous agitation magnétique pendant 2 h. À la fin de la réaction, le liquide ionique formé est récupéré sous forme d'un liquide jaune clair avec un rendement de 97 %.[3]

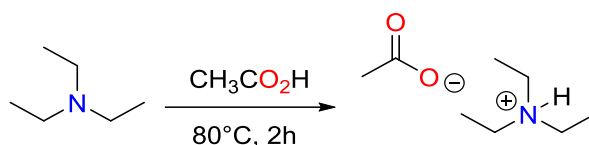


Schéma I. 5. Réaction de formation de l'acétate de triéthylammonium [TEAA].

I.2 SYNTHÈSE DES BASES DE SCHIFF DERIVES DE 3-METHYL-6-IMINO-BENZOTHIAZOLINONE 4 (a-f)

Dans cette étape, nous décrivons la méthode de synthèse choisie pour obtenir diverses 6-imino-benzothiazolinones. Cette approche est basée sur une réaction de condensation entre le dérivé 3-méthyl-6-carbaldéhyde-2-oxo-3H-benzothiazole et des amines aromatiques convenablement substituées. Nous émettons l'hypothèse que l'introduction d'un groupe imino en position 6 de l'anneau aromatique de l'hétérocycle benzothiazolinone pourrait potentiellement améliorer les propriétés biologiques souhaitées, favorisant ainsi le développement de nouveaux agents bioactifs.

Ainsi, nous avons opté pour des méthodes simples, rapides et efficaces pour synthétiser les différentes imino-benzothiazolones.

Afin d'optimiser les conditions réactionnelles pour la synthèse des imino-benzothiazolinones, nous avons d'abord utilisé une méthode conventionnelle. Dans cette première étape, un équivalent d'aldéhyde de benzothiazolinone a été condensé avec un équivalent de dérivés d'amines aromatiques dans l'éthanol à reflux, sans catalyseur. Le suivi par CCM n'a pas révélé d'avancement de la réaction. Pour surmonter cet obstacle, nous avons ajouté quelques gouttes d'acide acétique comme catalyseur, ce qui a permis à la réaction de progresser, conduisant à des rendements allant de 45% à 69% avec des temps de réaction allant de 3 à 5 h.

Dans une deuxième tentative, nous avons cherché à réduire le temps de réaction tout en augmentant le rendement. Nous avons donc utilisé des ultrasons à température ambiante, tout en conservant le même milieu réactionnel. Bien que nous ayons réussi à réduire le temps de réaction à 23-39 min. Les rendements n'ont malheureusement pas montré d'amélioration significative, allant de 48% à 71%.

Enfin, nous avons effectué une troisième tentative en combinant l'utilisation des ultrasons avec le liquide ionique d'acétate de triéthylammonium [TEAA] comme catalyseur et solvant vert. Cette méthode a permis d'améliorer les rendements, allant de 60% à 88%, tout en réduisant le temps de réaction à seulement 7 à 13 min.

Les méthodes de synthèse suivies lors de l'étude sont présentées comme suit :

I.2.1 Méthode classique (Méthode (A))

Pour synthétiser les **3-méthyl-6-imino-benzothiazolinone 4(a-f)** par cette méthode, un mélange d'amine aromatique (1 équiv) et de **3-méthyl-benzothiazolinone-6-carbaldéhyde** (1 équiv) est dissous dans l'éthanol en présence de quelques gouttes d'acide acétique. La réaction de condensation est initiée sous agitation magnétique et le mélange est laissé à réagir pendant 3 à 5 h à reflux. Une fois la réaction terminée, vérifiée par CCM, le mélange est refroidi, ce qui entraîne la formation d'un précipité. Ce précipité est ensuite filtré pour isoler le produit pur, sans qu'il soit nécessaire de procéder à une purification chromatographique supplémentaire.

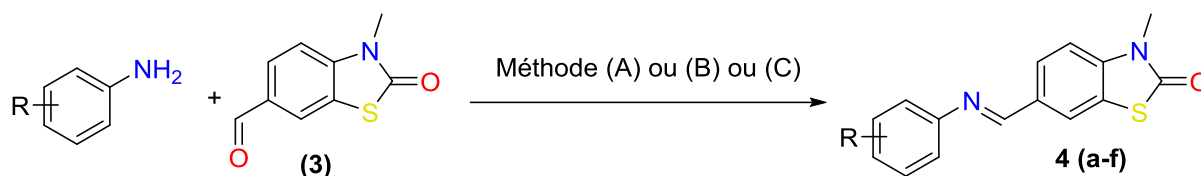
I.2.2 Méthode sous irradiation ultrason (Méthode (B)) :

Pour synthétiser les **3-méthyl-6-imino-benzothiazolinones 4(a-f)**, on fait réagir l'amine (1 équiv) avec le **6-carbaldéhyde** (1 équiv), dissous dans l'éthanol, en ajoutant quelques gouttes d'acide acétique. La réaction a été effectuée à température ambiante sous irradiation ultrasonique pendant 23 à 39 min. L'évolution de la réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), la formation d'un précipité étant observée. Le solide est alors récupéré par filtration sur papier filtre et lavé à l'éthanol.

I.2.3 Méthode sous irradiation ultrason catalysée par le liquide ionique verte [TEAA] (Méthode (C))

Pour synthétiser les **3-méthyl-6-imino-benzothiazolinone 4(a-e)** par cette méthode, on fait réagir l'amine (1 équiv) et le **6-carbaldéhyde** (1 équiv) en utilisant le liquide ionique vert [TEAA] comme solvant et catalyseur. La réaction a lieu à 80°C sous irradiation ultrasonique pendant 7 à 13 min. Après avoir contrôlé la progression de la réaction par CCM, le mélange est laissé refroidir, ce qui entraîne la formation d'un précipité. Le solide est ensuite filtré sur papier filtre et lavé avec un peu d'eau. Cette méthode présente de nombreux avantages : elle est facile

à mettre en œuvre, permet de récupérer directement le produit pur, nécessite un temps de réaction court et, surtout, offre des rendements élevés.



Méthode (A): EtOH, H⁺, Reflux, 3-5h

Méthode (B): EtOH, H⁺,))) 40 KHz, TA(25°C), 23-39 min

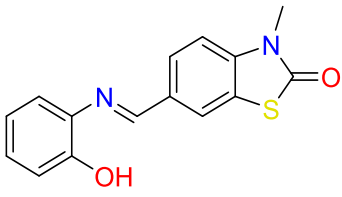
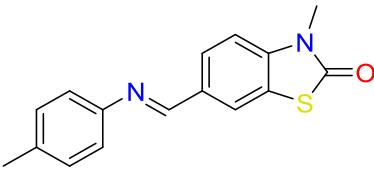
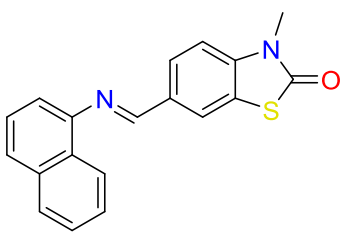
Méthode (C): [TEAA],))) 40 KHz, 80°C, 7-13 min

Schéma I.6. Synthèse des dérivés de 3-méthyl-6-((arylimino)méthyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-one **4(a-f)**.

Les résultats (temps et rendement) des trois méthodes sont présentés dans le **tableau (I.1)** :

Tableau I.1. Synthèse de la nouvelle série des bases de schiff par trois méthodes.

Composés	Méthode (A)		Méthode (B)		Méthode (C)	
	Temps (min)	Rdt (%)	Temps (min)	Rdt (%)	Temps (min)	Rdt (%)
<p style="text-align: center;">4a</p>	180	69	23	71	7	87
<p style="text-align: center;">4b</p>	210	45	27	48	9	62
<p style="text-align: center;">4c</p>	210	56	33	57	10	75

4d		270	68	29	69	10	88
4e		300	54	39	57	13	60
4f		240	57	35	60	11	73

Après avoir analysé les résultats du **tableau (I.1)**, il s'est avéré que la troisième méthode était la plus efficace. Cette méthode utilise les ultrasons et le liquide ionique [TEAA] pour obtenir directement un produit pur, sans nécessiter de purification chromatographique. Elle est également respectueuse de l'environnement, l'acétate de triéthylammonium [TEAA] permettant de réduire les risques liés aux solvants organiques. Les ultrasons, en transmettant des ondes sonores à haute fréquence de manière homogène dans le milieu réactionnel, pénètrent profondément dans les molécules et accélèrent la réaction. Ce procédé permet d'obtenir des résultats plus rapides et des rendements plus élevés que les méthodes conventionnelles.

I.2.4 Mécanisme de formation des imino-benzothiazolinones

La formation d'une imine à partir d'aldéhyde benzothiazolinone et d'amine aromatique peut être décrite par le mécanisme général de la condensation des imines. Voici le mécanisme détaillé :

1- Activation de l'aldéhyde benzothiazolinone : L'aldéhyde benzothiazolinone subit une protonation initiale, ce qui accroît l'électrophilicité du carbone carbonyle.

2- Attaque nucléophile de l'amine aromatique : L'amine aromatique attaque le carbone électrophile du carbonyle, formant un intermédiaire carbinolamine, qui subit ensuite un

transfert de proton intramoléculaire. Cela conduit à la formation d'une carbinolamine protonée instable.

3- L'élimination de l'eau de la carbinolamine protonée génère un ion iminium, où l'azote porte une charge positive.

4- La déprotonation de l'ion iminium conduit à la formation de l'imine, le produit final de la réaction.

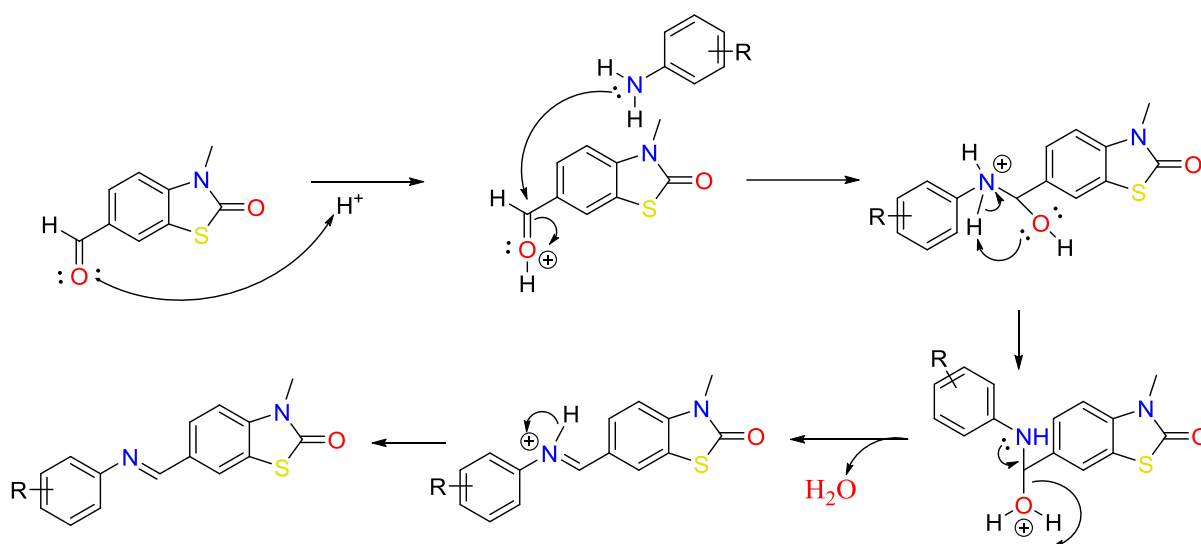


Schéma I.7. Mécanisme réactionnel de la formation de 3-méthyl-6-((arylimino)méthyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-one.

I.2.5 Étude spectrale

Les structures des nouveaux composés 3-méthyl-6-imino-benzothiazolinone **4(a-f)** ont été identifiées à l'aide de plusieurs techniques d'analyse spectroscopique standard : infrarouge IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN 2D HSQC, HMBC et analyse élémentaire.

Spectroscopie RMN ^1H

La disparition du signal du proton CHO caractéristique de la fonction aldéhyde du 3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldéhyde (**3**) autour de 9,93 ppm par rapport aux composés synthétisés **4(a-f)**, et l'apparition des signaux du proton HC=N dans la région 8.58-8.77 ppm confirment la formation de la fonction imine pour tous les dérivés.

L'existence des protons du cycle aromatique benzothiazolinone a été confirmée pour les composés **4a-e** par l'apparition de signaux en doublet avec une constante de couplage J (1,6-1,8 Hz) dans la région 8.19-8.45 ppm pour le proton H-7 caractéristique, des signaux en doublet à 7,40-7,48 ppm avec une constante de couplage J (8.5-8.4 Hz) pour le proton H-4 caractéristique, des signaux en doublet pour le proton H-5 à 7.91-8.05 ppm, avec une constante de couplage J (4.8-1.7 Hz) pour les composés **4(a,c,d,e)** et J (4.8-1.8 Hz) pour le composé **4b**. Le groupe

méthyle lié à l'atome d'azote apparaît comme un singulet dans les champs forts, à 3.44-3.51 ppm. Pour les composés **4(b-d)**, des signaux singuliers de protons OH caractéristiques dans la région 8.98-8.54 ppm. Pour le composé **4a**, un signal singulier de trois protons O-CH_3 caractéristiques autour de 3.83 ppm. Pour le composé **4e**, un signal singulier des trois protons Ar-CH_3 caractéristiques autour de 2.34 ppm.

Spectroscopie RMN ^{13}C

La disparition du signal du signal caractéristique du carbone CHO du 3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldéhyde autour de 191.70 ppm par rapport aux composés synthétisés **4(a-e)** et l'apparition des signaux caractéristiques du carbone HC=N dans la région 156.69-159.89 ppm confirment la formation de la fonction imine pour tous les dérivés.

En outre, les signaux caractéristiques des atomes de carbone de l'anneau aromatique benzothiazolinone varient dans la plage $\delta = 111.77\text{-}140.58$ ppm, et la fonction carbonyle (C=O) des composés apparaît à 169.41-169.50 ppm. Les signaux des carbones méthyliques liés à l'atome d'azote apparaissent dans un champ fort à 29.66-29.86 ppm.

Spectroscopie RMN 2D HSQC et HMBC

L'attribution des corrélations proton-carbone a été établie à l'aide d'une série d'expériences RMN 2D, notamment HSQC et HMBC (400 MHz). Le spectre 2D HSQC confirme les corrélations vicinales (C-H 1-2), tandis que le spectre HMBC révèle des corrélations à longue portée (C-H 1-3).

En outre, les analyses élémentaires valident la structure de tous les composés synthétisés. Dans l'ensemble, ces analyses spectroscopiques confirment la synthèse réussie des dérivés de 3-méthyl-6-imino-benzothiazolinone **4(a-e)** ciblés dans cette étude.

Spectroscopie infrarouge IR:

Parmi les bandes d'absorption présentes dans les spectres IR des dérivés imino-benzothiazolinone **4(a-f)**, une bande de fréquence $\delta(\text{C=O}) = [1663\text{-}1682] \text{ cm}^{-1}$ est observée, caractéristique du groupement carbonyle porté par le noyau benzothiazolinone.

Une autre bande, de fréquence $\delta(\text{C=N}) = [1570\text{-}1622] \text{ cm}^{-1}$, confirme la formation de la fonction imine pour tous les dérivés.

Des bandes d'absorption situées dans la région $[2927\text{-}3052] \text{ cm}^{-1}$ sont attribuées aux vibrations $\nu(\text{C-H})$ des liaisons aliphatiques et aromatiques selon la nature des substituants.

Enfin, pour les composés portant un groupe hydroxyle **4(b-d)**, une bande de fréquence $\delta(\text{O-H}) = [3238\text{-}3382] \text{ cm}^{-1}$ est observée, traduisant la présence de la fonction phénol.

I.3 SYNTHÈSE DES COMPLEXES BASE DE SCHIFF 5(g-h)

Afin d'étudier les propriétés chimiques des bases de Schiff synthétisées **4(b,d)**, nous avons réalisé la complexation de ces ligands avec un métal de la première série des métaux de transition le Cuivre (II).

Les complexes obtenus sont formés grâce à la liaison entre le doublets électronique (n) non liants de l'atome d'azote du groupe azométhine et les électrons de l'orbitale (p) du groupe phénol avec l'orbital d vide des ions de cuivre (Cu^{+2}) [4].

Les complexes ont été synthétisés en adoptant un protocole bien défini :

Dans un ballon de 25 ml on dissout 1 équiv de bases de Schiff **4(b,d)** dans 10 ml d'éthanol, cette solution a été mélangée avec 0,5 équiv du chlorure de cuivre (II), dissous dans 5 ml d'éthanol afin d'assurer un rapport ligand/métal de 2/1. Le mélange obtenu a été maintenu à reflux sous agitation magnétique à température fixe pendant 8 heures. L'avancement de la réaction de complexation a été suivi par la chromatographie sur couche mince (CCM). L'évaporation du solvant a permis d'obtenir un solide résiduel représentant le complexe, ce dernier a été lavé avec de l'eau distillée et l'acétone, puis séché à l'aire libre.

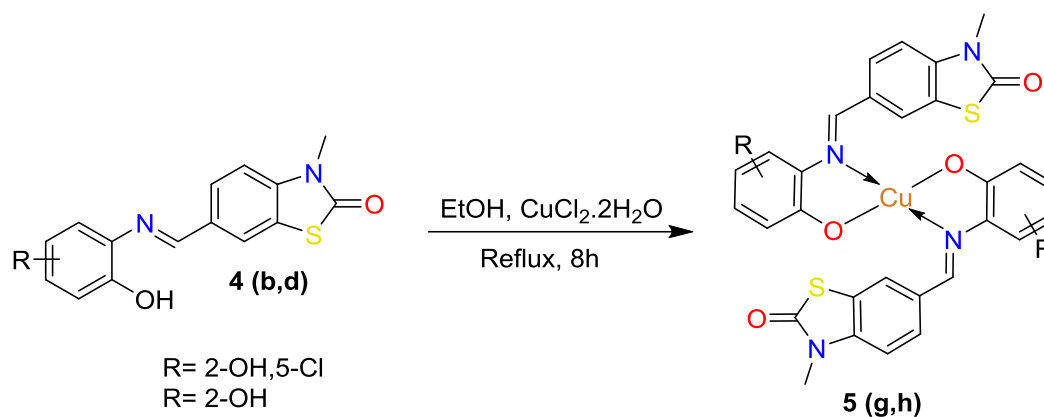


Schéma I.8. Synthèse des complexes base de Schiff **5(g-h)**.

I.3.1 Étude spectrale

Les complexes **5(g,h)** nouvellement synthétisés, ont été caractérisés par la spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (IR-TF) à l'aide d'un spectromètre FT-IR Shimadzu FTIR-8700, le spectre étant mesuré dans la gamme de 400 cm^{-1} à 4000 cm^{-1} . D'autre part, l'analyse par spectrophotométrie UV-visible a été fait dans la gamme spectrale de 200 nm à 800 nm en utilisant un spectrophotomètre Edinburgh UV-Vis spectrophotometer (DS5 Dual Beam UV-Vis).

Spectroscopie IR-FT

Les spectres infrarouges des complexes de cuivre (II) synthétisés **5(g,h)**, présentés dans les **figures (33,35) (voir annexe)**, révèlent l'apparition de plusieurs bandes d'absorption de vibration relative aux principaux groupement fonctionnelles dans ces composés :

Tout d'abord, on observe la disparition de la bande de l'hydroxyle phénolique (OH) caractéristique des ligands isolés entre 3400 et 3600 cm^{-1} , indiquant clairement la formation de la liaison de coordination entre l'atome d'oxygène du groupement phénolique et l'atome métallique (Cu-O).

En outre, une bande intense apparaît autour de 875,80 et 860,83 cm^{-1} , correspondant aux vibrations du groupe (Cu-N) des composés **5(g)** et **5(h)** respectivement confirmant la formation de la liaison de coordination entre l'atome d'azote de la fonction imine et l'atome métallique (Cu-N).

De plus, une autre bande intense est observée autour de 732,28 et 733,10 cm^{-1} , attribuée aux vibrations du groupe (Cu-O) des mêmes composés. Tout ceci confirme la formation des deux complexes de cuivre ciblés [5,6].

Spectrophotométrie UV-visible

L'analyse spectrophotométrique des complexes synthétisés a été faite sur des solutions des composés **4(b,d)** et de leurs complexes avec le cuivre bivalent **5(g,h)** respectivement à température ambiante par spectrophotométrie UV-Visible dans la gamme spectrale 200-800 nm. L'analyse a été effectuée en comparant le spectre UV-Visible du ligand libre et celui des complexes dissous dans le chloroforme.

Les spectres obtenus sont présentés dans les **figures (34,36) (voir annexe)**

Les spectres UV-Vis des composés présentés révèlent des informations essentielles sur les transitions électroniques des deux systèmes étudiés, les ligands organiques (base de Schiff, **4(b,d)**) et leurs complexes avec le cuivre **5(g,h)**.

Le spectre du ligand montre la présence de plusieurs bandes d'absorption caractéristiques dans le domaine de 200 à 400 nm, typiquement associés aux principales transitions électroniques des groupes fonctionnels du ligand, notamment les liaisons doubles et les fonctions imine et carbonyle existant dans chaque système :

Dans le cas du ligand **4(b) (Figure 34)** on observe l'apparition de bandes d'absorption intenses à 243, 250, 320, 300 et 375 nm due principalement aux transitions électroniques dans le système $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$, et $n \rightarrow \pi^*$ ces transitions sont liées à la présence des principaux groupements fonctionnels, à savoir les fonctions Imine (N=C), (C=O), (-S-) et autres. Cependant, dans le cas de son complexe (**5g**) on observe l'apparition de nouvelles

bandes d'absorption à 480 nm et 510 nm due principalement aux transitions électroniques d-d, d- π^* , π -d, de même une disparition des bandes à 250 nm et 350 nm, qui peut être expliqué par la formation de liaisons de coordination entre les atome d'oxygène phénolique et l'azote de la fonction imine avec l'atome de cuivre [7-9].

Dans le cas du ligand (**4d**), le spectre UV-Vis présente des bandes d'absorption intenses à 250 nm, 300 nm et 350 nm, respectivement attribuées aux transitions électroniques $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ et $n \rightarrow \pi^*$, caractéristiques des groupements fonctionnels de ce composé, tels que les fonctions imine, carbonyle et le groupe (-S-). Le complexe (**5h**), présente de nouvelles bandes d'absorption apparaissant à 475 nm et 505 nm, attribués aux transitions électroniques d \rightarrow d, d $\rightarrow\pi^*$ et $\pi \rightarrow d$, indiquant l'interaction du métal avec le ligand. Par ailleurs, on observe une disparition des bandes à 300 nm et 350 nm, ce qui peut être expliqué par la formation de liaisons de coordination entre l'atome de cuivre et les atomes d'oxygène phénolique et d'azote de la fonction imine, modifiant ainsi les propriétés électroniques du système.

La coordination des composés **4(b,d)** avec un atome métallique central provoque l'éclatement des orbitales « d », ce qui entraîne une transition électronique « d-d ». Dans le cas des transitions électroniques « d- π^* » et « π^* -d », leur origine est attribuée au transfert de charge entre l'atome métallique central et le ligand. Dans le cas des transitions électroniques « π - π^* » et « n- π^* », elles sont observées entre les orbitales du système ligand [7-9]. D'autre part, les complexes étudiés **5(g,h)** présentent des absorbances maximales respectives à (525 nm, 500 nm, 400 et 350 nm), correspondant aux transitions électroniques d-d, d- π^* , π^* -d et/ou n- π^* entre l'orbitale moléculaire (HOMO) et l'orbitale (LUMO) [7-9].

Ces transitions sont responsables de l'absorption dans cette région et donnent un aperçu des propriétés électroniques du ligand avant la coordination avec le métal. Lors de la formation du complexe cuivre-ligand, représenté par le spectre en rouge, des changements notables se produisent. Les bandes d'absorption dans la plage de 300 à 500 nm, qui étaient moins prononcés dans le spectre du ligand, deviennent plus intenses. Ces bandes sont caractéristiques des transitions de transfert de charge métal-ligand (LMCT) et des transitions d \rightarrow d propres au cuivre(II). Ces transitions indiquent l'interaction entre les orbitales du métal et celles du ligand, modifiant ainsi les propriétés électroniques du système global. De plus, le complexe montre un décalage des bandes vers des longueurs d'onde plus grande (absorption à des énergies plus faibles), ce qui est typique pour les complexes métalliques et résulte de la distorsion des niveaux d'énergie induite par la coordination. Ce phénomène est particulièrement visible dans la région autour de 400-500 nm, où l'absorption intense est directement liée aux interactions cuivre-

ligand. En somme, l'analyse de ces spectres UV-Vis montre l'impact significatif de la coordination du cuivre sur les propriétés optiques et électroniques du ligand, révélant ainsi les transitions spécifiques associées à la présence du métal [7-9].

I.4 PARTIE EXPERIMENTALE

Appareillage et réactifs

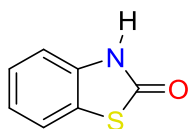
- La sonication a été effectuée dans un bain à ultrasons FUNGILAB avec une fréquence de 40 kHz et une puissance de sortie de 250 W.
- Les spectres IR ont été enregistrés à partir de disques KBr sur un spectromètre Perkin Elmer 781 et un spectromètre Impact 400 Nicolet FT-IR.
- Les spectres RMN ¹H et ¹³C, ainsi que les spectres bidimensionnels ¹H-¹³C HSQC et ¹H-¹³C HMBC, ont été enregistrés à 25°C sur un spectromètre Bruker (400 MHz pour ¹H et 101 MHz pour ¹³C) en utilisant le tétraméthylsilane comme étalon interne et le DMSO-d₆ comme solvant.
- L'analyse élémentaire (C, H, N) a été réalisée sur un analyseur élémentaire Perkin Elmer 2400 CHN.
- Les points de fusion ont été mesurés dans des tubes capillaires ouverts sur un appareil électrothermique Buchi Melting Point B-545 et ne sont pas corrigés.
- Toutes les réactions ont été contrôlées par CCM sur des plaques d'aluminium recouvertes de silice de 0,25 mm (60F-254, Merck) en utilisant la lumière ultraviolette (λ 254 nm) ou de la vapeur d'iode pour la visualisation.
- Les produits chimiques de départ et les réactifs ont été obtenus commercialement auprès de Sigma-Aldrich et Acros Organics et ont été utilisés sans purification

I.4.1 Préparation de benzo[d]thiazol-2(3H)-one (1)

Mode opératoire général

Dans un ballon de 250 ml, 18 g (0,3 mol) d'urée et 18,5 g (0,1 mol) de 2-aminothiophénol sont introduits. Le mélange a été chauffé à 160°C et agité pendant 3 heures avec l'ajout de 9 mL d'acide chlorhydrique concentré. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été hydrolysé et agité dans de l'eau froide sous agitation magnétique. Le précipité obtenu a été filtré à travers un entonnoir de Büchner, lavé soigneusement à l'eau et séché, et obtenir la **benzo[d]thiazol-2(3H)-one (1)**

benzo[d]thiazol-2(3H)-one (1)

StructureFB : C₇H₅NOSPM : 151,18 g.mol⁻¹R_f: 0.51 (ethyl acetate /hexane (4:6, v/v))P_f: 136–137°C

Aspect : poudre bleue

Temps de la réaction : 3h

Température : 160°C

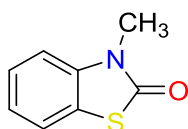
Rendement : 93%

Solvant de recristallisation : Toluène

I.4.2 Préparation de 3-méthylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one (2)
Mode opératoire général

La **3-Méthylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one (2)** a été synthétisée par méthylation du **benzo[d]thiazol-2(3H)-one (1)**. Pour ce faire, 15.1 g (0.1 mol) de **benzo[d]thiazol-2(3H)-one** ont été dissous dans une solution de NaOH dans un ballon à fond rond de 250 mL, sous agitation magnétique. Ensuite, 9.47 ml (12.6 g, 0.1 mol) de sulfate de diméthyle (DMS) ont été lentement ajoutés à la solution à température ambiante. Le mélange a été agité pendant 3 h, ce qui a permis la formation du précipité de **3-méthylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one (2)**. Le précipité formé a été filtré à travers un entonnoir de Büchner, rincé soigneusement avec de l'eau distillée et laissé sécher à l'air.

3-méthylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one (2)

StructureFB : C₈H₇NOSPM : 165,21 g.mol⁻¹R_f: 0.62 (ethyl acetate /hexane (4:6, v/v))P_f: 73–74 °C

Aspect : Poudre argentée

Temps de la réaction : 3 h

Température : température ambiante

Rendement : 69%

Solvant de recristallisation : Propan-2-ol

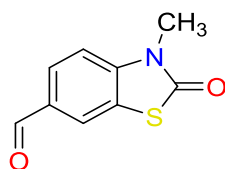
I.4.3 Préparation de 3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldehyde (3)

Mode opératoire général

Dans un ballon à fond rond de 100 ml, 1,65 g (0,01 mol) de **3-méthylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one (2)** et 2,1 g (0,015 mol) d'hexaméthylènetétramine (HMTA) ont été mélangés à 20 g d'acide polyphosphorique (PPA). Le mélange a été chauffé à 130°C sous agitation mécanique pendant 15 minutes. Après réaction, le mélange a été transféré dans de l'eau froide et agité magnétiquement pendant 1 heure. Le produit formé a ensuite été isolé par extraction liquide-liquide avec du chloroforme. La phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre (MgSO₄), puis filtrée et évaporée pour donner un solide jaune pur.

3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldehyde (3)

Structure



FB : C₉H₇NO₂S

PM : 193,22 g.mol⁻¹

R_f : 0.40 (ethyl acetate /hexane (4:6, v/v))

P_f : 179–181°C

Aspect : poudre jaune

Temps de la réaction : 15 min

Température : 130 °C

Rendement : 55 %

Solvant de recristallisation : eau / éthanol (90/10)

RMN ¹H(400 MHz, DMSO): δ, ppm (J, Hz): 9.93 (s, 1H, CHO); 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-7); 7.91 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H, H-5); 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-4); 3.45 (s, 3H, N-CH₃).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO): δ, ppm: 191.70 (CHO); 169.74 (CO); 142.78; 132.10; 129.46; 124.33; 122.80; 111.94 (carbones aromatiques); 29.80 (N-CH₃).

I.4.4 Préparation de l'acétate de triéthylammonium [TEAA]:

Dans un ballon à fond rond de 250 mL muni d'un réfrigérant à reflux, 0.57 mL (0.6 g, 0.01 mol) d'acide acétique ont été ajoutés goutte à goutte à 1.39 mL (1.01 g, 0.01 mol) de triéthylamine sous agitation. Le mélange a d'abord été chauffé à 70 °C pendant 1 heure, puis porté à reflux à 80 °C pendant 2 heures. Le triéthylammonium acétate (TEAA) a été obtenu avec un rendement de 98 %.

I.4.5 Synthèse des bases de schiff dérivés de 3-méthyl-6-imino-benzothiazolinone 4(a-f)

Trois méthodes générales sont décrites ci-dessous pour convertir le 3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldehyde (3) en divers dérivés substitués de la 3-méthyl-6-imino-benzothiazol-2(3H)-one

- **Méthode conventionnelle (méthode A)**

Dans un ballon à fond rond de 25 ml, on place 0,05 g (0,026 mmol) de **3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldéhyde (3)** et une quantité équivalente d'amine aromatique (0,026 mmol), accompagnés de quelques gouttes d'acide acétique comme catalyseur. Le mélange est dissous dans 2 ml d'éthanol et chauffé à reflux à 80°C sous agitation magnétique pendant le temps nécessaire pour achever la réaction, comme l'indique la chromatographie sur couche mince (CCM). Une fois la réaction terminée, le produit solide formé est récupéré par filtration sur papier filtre, puis séché. Les rendements des produits varient de 45 % à 69 %.

- **Méthode sous ultrasons (méthode B)**

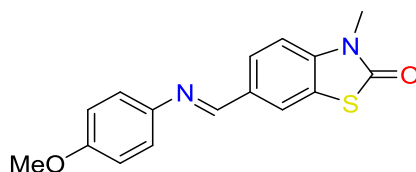
Dans un ballon à fond rond de 25 ml, 0,05 g (0,026 mmol) de **3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldéhyde (3)** et 0,026 mmol d'amine aromatique sont dissous dans l'éthanol, avec l'ajout de quelques gouttes d'acide acétique pour catalyser la réaction en activant le carbonyle de l'aldéhyde. Le mélange réactionnel est ensuite soumis à une irradiation ultrasonique à température ambiante pendant le temps nécessaire pour achever la réaction, comme vérifié par chromatographie sur couche mince (CCM). Une fois la réaction terminée, le produit solide formé est récupéré par filtration sur papier filtre, puis séché. Les rendements sont compris entre 48 % et 71 %.

- **Méthode sous ultrasons catalysée par le liquide ionique [TEAA] (méthode C)**

Dans un ballon à fond rond de 25 mL, on introduit 0,05 g (0,026 mmol) de **3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldéhyde (3)**, 0,026 mmol d'amine aromatique et 2 mL d'acétate de triéthylammonium [TEAA]. Le mélange est ensuite chauffé à 80°C sous ultrasons pendant le temps nécessaire pour compléter la réaction, comme vérifié par chromatographie sur couche mince (CCM). Une fois la réaction terminée, une petite quantité d'eau est ajoutée au milieu réactionnel, ce qui entraîne la formation d'un précipité. Le produit solide est ensuite filtré sous vide, lavé à l'eau et séché. Les rendements des produits varient de 60 % à 88 %

(E)-6-(((4-methoxyphenyl)imino)methyl)-3-methylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one (4a)

Structure

FB: C₁₆H₁₄N₂O₂SPM: 298,08 g.mol⁻¹R_f: 0.47 (ethyl acetate /hexane (4:6, v/v))P_f: 157–158°C

Aspect : cristal jaune

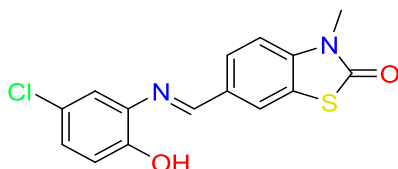
Temps de la réaction: 180 min *méthode A*23 min *méthode B*7 min *méthode C*Rendement : 69 % *méthode A*71 % *méthode B*87 % *méthode C*

Solvant de recristallisation : Ethanol

FT-IR(KBr, ν_{cm⁻¹}): 2933.06 (C-H), 1670.51 (C=O), 1571.36 (C=N).**RMN ¹H(400 MHz, DMSO):** δ, ppm (J, Hz): 8.66 (1H, s, HC=N); 8.24 (1H, d, J = 1.7 Hz, **H-7**); 7.95 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz, **H-5**); 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz, **H-4**); 7.37 – 7.29 (2H, m, **H-Ar**); 7.07 – 6.99 (2H, m, **H-Ar**); 3.83 (3H, s, O-CH₃); 3.49 (3H, s, N-CH₃).**RMN ¹³C (101 MHz, DMSO):** δ, ppm: 169.50 (C=O); 158.37; 157.64 (N=C); 144.48; 140.21; 132.27; 128.05; 122.83 (2C); 122.72; 122.54; 114.91 (2C); 111.90 (carbones aromatiques); 55.78 (CH₃-O); 29.70 (CH₃-N).

(E)-6-(((5-chloro-2-hydroxyphenyl)imino)methyl)-3-methylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one
(4b)

Structure

FB : C₁₅H₁₁ClN₂O₂SPM : 318,78 g.mol⁻¹R_f : 0.62 (ethyl acetate /hexane (4:6, v/v))P_f : 202–204°C

Aspect : poudre rouge orange

Temps de la réaction : 210 min *méthode A*27 min *méthode B*9 min *méthode C*Rendement : 45 % *méthode A*48 % *méthode B*62 % *méthode C*

Solvant de recristallisation : Ethanol

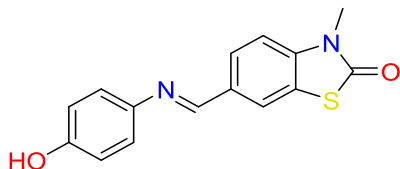
FT-IR(KBr, vcm⁻¹): 3382.36 (O-H), 2932.37 (C-H), 1671.97 (C=O), 1600.09 (C=N).

RMN ¹H(400 MHz, DMSO): δ, ppm (J, Hz): 9.22 (1H, s, OH); 8.72 (1H, d, J = 1.5 Hz, HC=N); 8.38 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-7); 7.99 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz, H-5); 7.42 (1H, dd, J = 8.5, 2.6 Hz, H-4); 7.11 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz, H-Ar); 6.91 (1H, d, J = 8.6 Hz, H-Ar); 3.46 (3H, s, N-CH₃).

RMN ¹³C (101 MHz, DMSO): δ, ppm: 169.41 (C=O); 159.89 (N=C); 150.82; 140.58; 139.19; 132.03; 128.99; 127.08; 123.43; 123.23; 122.42; 119.08; 117.77; 111.77 (carbones aromatiques); 29.83 (CH₃-N).

(E)-6-(((4-hydroxyphenyl)imino)methyl)-3-methylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one (4c)

Structure

FB : C₁₅H₁₂N₂O₂SPM : 284,33 g.mol⁻¹R_f : 0.73 (ethyl acetate /hexane (4:6, v/v))P_f : 222–224°C

Aspect : poudre crème

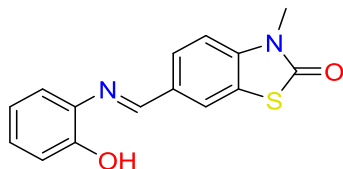
Temps de la réaction : 210 min *méthode A*33 min *méthode B*10 min *méthode C*Rendement : 56 % *méthode A*57 % *méthode B*75 % *méthode C*

Solvant de recristallisation : Ethanol

FT-IR(KBr, ν_{cm⁻¹}): 3238.74 (O-H), 2940.10 (C-H), 1676.08 (C=O), 1592.07 (C=N).**RMN ¹H(400 MHz, DMSO)**: δ, ppm (J, Hz): 9.54 (1H, s, OH); 8.64 (1H, s, HC=N); 8.23 (1H, d, J = 1.6 Hz, **H-7**); 7.94 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz, **H-5**); 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz, **H-4**); 7.28 – 7.20 (2H, m, **H-Ar**); 6.90 – 6.81 (2H, m, **H-Ar**); 3.49 (3H, s, N-CH₃).**RMN ¹³C (101 MHz, DMSO)**: δ, ppm: 169.50 (C=O); 156.69 (N=C); 156.50; 142.97; 140.06; 132.44; 127.89; 122.91(2C); 122.58; 122.51; 116.20(2C); 111.90 (carbones aromatiques); 29.69 (CH₃-N).

(E)-6-(((2-hydroxyphenyl)imino)methyl)-3-methylbenzo[d]thiazol-2(3H)-one (4d)

Structure

FB : C₁₅H₁₂N₂O₂SPM : 284,33 g.mol⁻¹R_f : 0.59 (ethyl acetate /hexane (4:6, v/v))P_f : 183–184°C

Aspect : poudre jaune

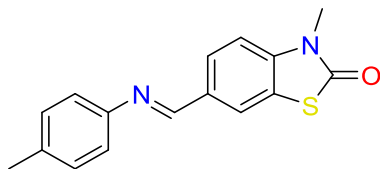
Temps de la réaction : 270 min *méthode A*29 min *méthode B*10 min *méthode C*Rendement : 68 % *méthode A*69 % *méthode B*88 % *méthode C*

Solvant de recristallisation : Ethanol

FT-IR(KBr, ν_{cm⁻¹}): 3363.30 (O-H), 2927.30 (C-H), 1663.20 (C=O), 1570.40 (C=N).**RMN ¹H(400 MHz, DMSO):** δ, ppm (J, Hz): 8.98 (1H, s, OH); 8.77 (1H, s, HC=N); 8.45 (1H, d, J = 1.6 Hz, **H-7**); 8.05 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz, **H-5**); 7.48 (1H, d, J = 8.4 Hz, **H-4**); 7.29 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz, **H-Ar**); 7.14 (1H, td, J = 7.7, 1.6 Hz, **H-Ar**); 6.95 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz, **H-Ar**); 6.89 (1H, td, J = 7.6, 1.4 Hz, **H-Ar**), 3.51 (3H, s, N-CH₃).**RMN ¹³C (101 MHz, DMSO):** δ, ppm: 169.43 (C=O); 158.20 (N=C); 151.87; 140.34; 137.86; 132.3; 128.74; 127.90; 123.07; 122.41; 119.94; 119.21; 116.42; 111.80 (carbones aromatiques); 29.76 (CH₃-N).

(E)-3-methyl-6-((p-tolylimino)methyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (4e)

Structure

FB : C₁₆H₁₄N₂OSPM : 282,36 g.mol⁻¹R_f : 0.67 (ethyl acetate /hexane (4:6, v/v))P_f : 133–135°C

Aspect : cristal beige

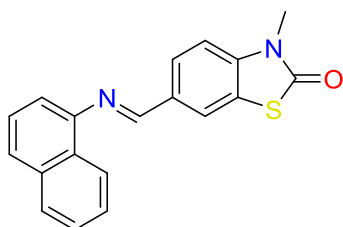
Temps de la réaction: 300 min *méthode A*39 min *méthode B*13 min *méthode C*Rendement : 54 % *méthode A*57 % *méthode B*60% *méthode C*

Solvant de recristallisation : Ethanol

FT-IR(KBr, $\nu_{cm^{-1}}$): 2940.20 (C-H), 1674.65 (C=O), 1586.69 (C=N).**RMN ¹H(400 MHz, DMSO):** δ , ppm (J, Hz): 5.8 (1H, s, HC=N); 8.19 (1H, d, J = 1.7 Hz, H-7); 7.91 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz, **H**-5); 7.40 (1H, d, J = 8.4 Hz, **H**-4); 7.20 (4H, q, J = 8.3 Hz, **H**-Ar); 3.44 (3H, s, N-CH₃); 2.34 (3H, s, CH₃-Ar).**RMN ¹³C (101 MHz, DMSO):** δ , ppm: 169.49 (C=O); 158.89 (N=C); 149.12; 140.33; 135.74; 132.06; 130.15(2C); 128.17; 122.87; 122.53; 121.40(2C); 111.83 (carbones aromatiques); 29.66 (CH₃-N); 21.04 (CH₃-Ar).

(E)-3-methyl-6-((naphthalen-1-ylimino)methyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-one (4f)

Structure

FB : C₁₉H₁₄N₂OSPM : 318,39 g.mol⁻¹R_f : 0,66 (ethyl acetate /hexane (4:6, v/v))P_f : 132-134°C

Aspect : poudre jaune

Temps de la réaction: 240 min *méthode A*35 min *méthode B*11 min *méthode C*Rendement : 57% *méthode A*60% *méthode B*73% *méthode C*

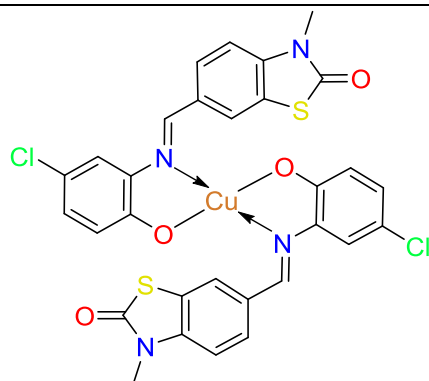
Solvant de recristallisation : Ethanol

FT-IR(KBr, $\nu_{cm^{-1}}$): 3052.43 (C-H), 1681.58 (C=O), 1622.14 (C=N).**RMN ¹H(400 MHz, Chloroform-d):** δ , ppm (J, Hz): 8.52 (1H, s, HC=N), 8.39 – 8.29 (1H, m, **H**-Ar), 8.18 (1H, d, J = 1.6 Hz, **H**-7), 7.92 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz, **H**-5), 7.92 – 7.82 (1H, m, **H**-Ar), 7.77 – 7.69 (1H, m, **H**-Ar), 7.58 – 7.40 (3H, m, **H**-Ar), 7.15 (1H, d, J = 8.3 Hz, **H**-4), 7.06 (1H, dd, J = 7.3, 1.1 Hz, **H**-Ar), 3.52 (3H, s, N-CH₃)**I.4.6 Synthèse des complexes bases de Schiff 5(g-h)****Mode opératoire général**

Dans un ballon de 25 ml, 1 mmol (2 équiv) de base de Schiff (0,318 g de **4b**, 0,284g de **4d**) est dissous dans 10 ml d'éthanol absolu chaud. Ensuite, 0,085 g (0,5 mmol) (1 équiv) de chlorure de cuivre (II) dihydraté, préalablement dissous dans 5 ml d'éthanol absolu, est ajouté goutte à goutte. Le mélange est ensuite porté à reflux sous agitation magnétique pendant 8 h. Après, l'éthanol est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le solide résiduel est lavé avec de grandes quantités d'eau distillée, puis d'acétone. Enfin, la poudre noire est séchée et récupérée.

Bis(ligand 4b)cuivre(II) (5g)

Structure

FB : $[\text{Cu}(\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S})_2]$ PM : $699,08 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ P_f : $>300^\circ\text{C}$

Aspect : poudre noire

Temps de la réaction: 480 min

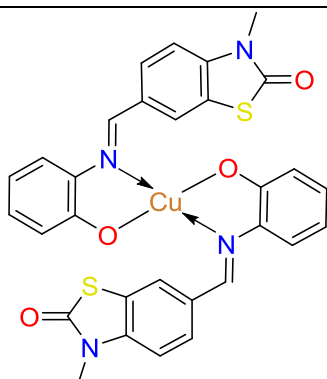
Rendement : 36 %

FT-IR(KBr, vcm^{-1}): 2922.27 (C-H), 1694.40 (C=O), 1604.97 (C=N), 875.80 (Cu-N), 732.28 (Cu-O)

$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$: 480nm

Bis(ligand 4d)cuivre(II) (5h)

Structure

FB : $[\text{Cu}(\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S})_2, 2\text{H}_2\text{O}]$ PM : $629,04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ P_f : $>300^\circ\text{C}$

Aspect : poudre noire

Temps de la réaction: 480 min

Rendement : 40%

FT-IR(KBr, vcm^{-1}): 2922.70 (C-H), 1676.34 (C=O), 1600.13 (C=N), 860,83 (Cu-N), 733.10 (Cu-O)

$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$: 475 nm

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté la synthèse du 3-méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-6-carbaldéhyde utilisé comme produits de départ pour la suite de notre travail, donc nous avons préparé une série de composés imino-benzothiazolinones par plusieurs méthodes afin d'obtenir les conditions optimales en utilisant l'irradiation ultrasonique en présence de liquide ionique, qui offre plusieurs avantages tels que des transformations rapides, la simplicité et le rendement élevé, et surtout le respect des concepts de la chimie verte.

De plus, nous avons préparé deux complexes à base de cuivre avec deux ligands imines.

Nous avons également validé les structures des produits obtenus à l'aide de différentes techniques de caractérisation, notamment l'UV, IR pour les complexes, et RMN ^1H , la RMN ^{13}C , IR ainsi que les analyses RMN 2D HSQC et HMBC pour les composés base de Schiff.

Références bibliographiques

- [1] M. A. Ashraf, K. Mahmood, A. Wajid, M. J. Maah, et I. Yusoff, "Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases," 2011 *International Conference on Chemistry and Chemical Process*, IPCBEE, vol. 10, pp. 1-6, **2011**.
- [2] M. R. Kanyonyo et al., "Solvent effect in the Wollgerodt-Kindler reaction," *Bulletin des Société Chimique*, vol. 105, no. 1, pp. 17–22, Jan. **1996**, doi: 10.1002/bscb.19961050105.
- [3] P. Attri, R. Bhatia, J. Gaur, B. Arora, A. Gupta, N. Kumar, and E. H. Choi, "Triethylammonium acetate ionic liquid assisted one-pot synthesis of dihydropyrimidinones and evaluation of their antioxidant and antibacterial activities," *Arab. J. Chem.*, vol. 10, no. 2, pp. 206–214, **2017**, doi: 10.1016/j.arabjc.2014.05.007.
- [4] Y. Harinath, D. Harikishore Kumar Reddy, B. Naresh Kumar, Ch. Apparao, et K. Sessaiah, "Synthesis, spectral characterization and antioxidant activity studies of a bidentate Schiff base, 5-methyl thiophene-2-carboxaldehyde-carbohydrazone and its Cd(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 101, pp. 264–272, Jan. **2013**, doi: 10.1016/j.saa.2012.09.085.
- [5] T. H. Al-Noor, I. A. J. Ibrahim, and M. M. Jawad, "Studies on the interaction and effect of Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) mixed-ligand complexes of cephalixin monohydrate and furan-2-carboxylic acid with different DNA sources," *J. Chem. Pharm. Res.*, vol. 7, no. 4, pp. 815–823, **2015**.
- [6] F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, and M. Bochmann, *Advanced Inorganic Chemistry*, 6th ed. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, **1999**.
- [7] R.C. Evans, P. Douglas, C.J. Winscom, "Coordination complexes exhibiting room-temperature phosphorescence: Evaluation of their suitability as triplet emitters in organic light emitting diodes," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 250, pp. 2093-2126, **2006**.
- [8] M.E. Mahmoud, S.S. Haggag, "Nano-sized Co(II)-8-hydroxyquinolate complex thin film via surface layer-by-layer chemical deposition method: Optimized factors and optical properties," *Polyhedron*, vol. 28, pp. 3407-3414, **2009**.
- [9] M.A.A. Hussien, H.N. Nawar, "Spectral characterization, optical band gap calculations and DNA binding of some binuclear Schiff-base metal complexes derived from 2-amino-ethanoic acid and acetylacetone," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1080, pp. 162-168, **2015**.
-

PARTIE 02 : CHAPITRE II
ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ
ANTIOXYDANTE

II.1 INTRODUCTION :

Depuis l'hypothèse de Harman de 1956 [1], qui montre la relation entre les radicaux libres dans l'organisme et la dégradation des différentes substances cellulaires tels que les acides nucléiques, les protéines et les lipides, la recherche sur l'activité antioxydante a pris de plus en plus d'importance. Cette théorie a ouvert la voie à des études approfondies, car les radicaux libres, connus sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène [2], sont responsables d'une série de maladies telles que les maladies cardiovasculaires [3], certains cancers [4] et certaines affections d'allure inflammatoires [5].

Le corps humain dispose d'un système de défense pour limiter la production de ces radicaux nocifs, mais leur production excessive entraîne un stress oxydatif, d'où la nécessité de compléter l'alimentation par des antioxydants pour favoriser la détoxification.

Ces dernières années, les propriétés des antioxydants présents dans les aliments et les plantes, ainsi que dans l'industrie pharmaceutique, ont suscité un intérêt croissant, et leur activité antioxydante a été évaluée à l'aide de diverses méthodes.

Les antioxydants sont des substances qui, à de faibles concentrations, peuvent inhiber l'oxydation des substrats en fournissant des électrons pour inhiber l'activité des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène [6] afin de maintenir un équilibre entre leur production, leur inhibition et leur élimination [7].

Les antioxydants sont divisés en deux catégories :

Les antioxydants endogènes

Ils sont produits par l'organisme pour éliminer les toxines cellulaires et se divisent à leur tour en antioxydants enzymatiques tels que la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPX) et la catalase (SOD) [8], et en antioxydants non enzymatiques tels que l'acide urique, la coenzyme Q [9] et le glutathion [5].

Les antioxydants externes

Il s'agit d'antioxydants naturels que l'on trouve principalement dans les aliments, en particulier dans les légumes et les fruits, tels que la vitamine E et A [10], la vitamine C [11], les caroténoïdes [12], les polyphénols [13] et les flavonoïdes.

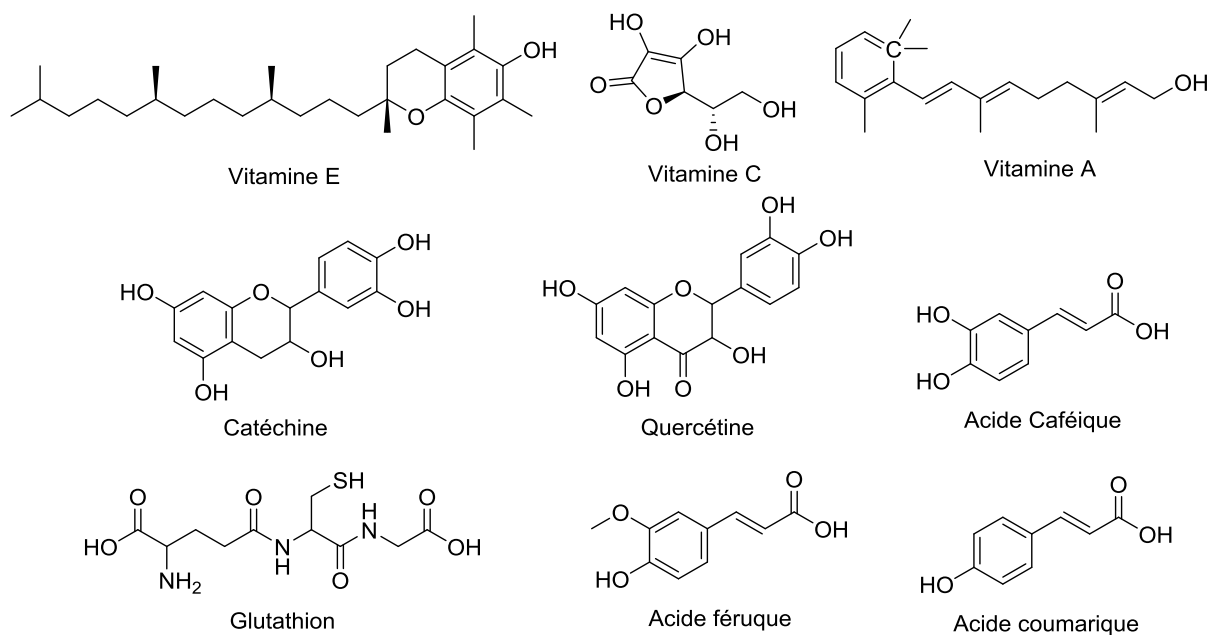


Figure II.1. Structures moléculaires de certains antioxydants naturels.

Ils comprennent également des antioxydants synthétiques tels que les dérivés phénoliques [14], qui ont de fortes propriétés antioxydantes et de piégeage des radicaux libres, qui jouent sur l'efficacité et le faible coût, ce qui les rend plus populaires. L'hydroxyanisole (BHA), l'hydroxytoluène butylé (BHT), l'hydroquinone de tert-butyle (TBHQ), le gallate de propyle (PG), l'acide nordihydrogarique (NDGA) et les esters d'acide gallique [15] sont également utilisés dans les cosmétiques pour protéger les graisses de la solidification.

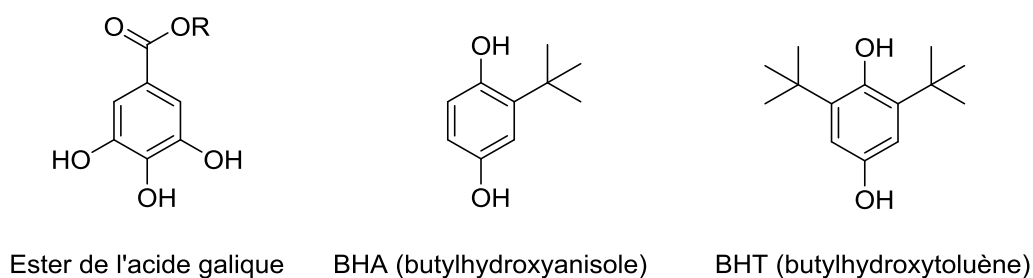


Figure II.2. Structures moléculaires de quelques antioxydants d'origine synthétique.

L'efficacité de cette activité particulière de ces composés phénoliques est due à la mobilité de l'hydrogène phénolique. Cette propriété leur permet de piéger les radicaux libres, protégeant ainsi l'organisme de l'agression de l'oxygène responsable des maladies précitées.

L'activité de ces composés phénoliques aromatiques peut être classée en trois catégories principales :

- Les composés phénoliques à transfert d'hydrogène peuvent piéger ou réduire la quantité de radicaux libres tels que l'anion superoxyde $O^{\bullet-2}$, le radical alkoyle RO^{\bullet} , le radical peroxy ROO^{\bullet} et le radical hydroxyle $^{\bullet}OH$ par transfert d'hydrogène.
 $Ar-OH + X^{\bullet} \longrightarrow Ar-O^{\bullet} + XH$
- Les composés phénoliques peuvent chélater les ions métalliques tels que le cuivre et le fer, formant des complexes qui inhibent les espèces réactives de l'oxygène (ROS). [16-17]
- Les composés phénoliques peuvent réduire le stress oxydatif en inhibant les enzymes responsables de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Dans ce chapitre, nous présentons une évaluation de l'activité antioxydante des composés **4(a-e)** en utilisant quatre tests distincts : DPPH, ABTS, phénanthroline et FRAP.

II.2 ÉVALUATION ANTIOXYDANTE DES MOLÉCULES SYNTHÉTISÉES 4(a-e)

Ce travail a été réalisé au Laboratoire d'Analyse de la Qualité du Centre de Recherche en Biotechnologie de Constantine (CRBt), où l'activité antioxydante des molécules **4(a-e)** a été testée en utilisant les quatre méthodes : DPPH, ABTS, phénanthroline et FRAP.

II.2.1 Évaluation du pouvoir antiradicalaire à l'aide du radical DPPH.

Principe :

L'activité antioxydante des composés a été évaluée à l'aide du test de piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl), un radical stable et coloré. Ce test est particulièrement adapté à l'évaluation de composés possédant des groupes fonctionnels SH, OH ou NH [18]. Les réactions ont été réalisées à température ambiante afin d'éviter toute dégradation des molécules [19]. L'absorbance a été mesurée à 517 nm par spectroscopie visible. L'activité antioxydante est déterminée une fois la réaction stabilisée, en quantifiant la quantité de radicaux libres neutralisés par les composés testés.

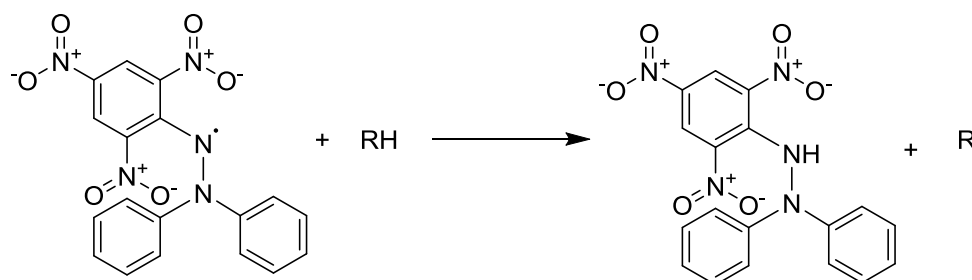


Schéma II.1. Transformation du radical DPPH[•] en DPPHH.

Les facteurs influençant l'activité antioxydante sont le temps, la concentration en antioxydant, le pH et le type de solvant utilisé [20].

Cette méthode d'évaluation est simple, rapide, pratique et bien connue. Cependant, certains composés phénoliques réagissent lentement avec les radicaux DPPH [21] et plusieurs conditions ont été définies pour ce test [20] :

- Des solvants alcooliques tels que le méthanol doivent être utilisés.
- Des concentrations de DPPH comprises entre 50 et 200 μM , généralement autour de 180 μM , devraient être utilisées pour obtenir une absorbance inférieure à 1.
- La mesure est effectuée à 517 nm et le temps nécessaire pour compléter le processus est généralement de 60 minutes.

Protocole :

L'activité antioxydante des composés a été caractérisée à l'aide du radical 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl (DPPH) selon la méthode de Blois [22]. 40 μL de différentes concentrations de l'échantillon ont été ajoutés à 160 μL de solution de DPPH préparée dans le méthanol (0,4 mM). Après incubation du mélange pendant 30 minutes à température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 517 nm.

L'activité de piégeage du radical DPPH de chaque solution a ensuite été calculée selon l'équation suivante :

$$Inhibition(\%) = \frac{A_{\text{contrôle}} - A_{\text{produit}}}{A_{\text{contrôle}}} * 100 \dots\dots (VI.1)$$

Où A_{produit} est la valeur d'absorbance de la réaction contenant les réactifs et l'échantillon, et $A_{\text{contrôle}}$ présente la valeur d'absorbance de la solution DPPH avant l'ajout du composé antioxydant.

Les activités antioxydantes des composés ont été exprimées par la valeur IC_{50} , définie comme la quantité d'extrait permettant une inhibition de 50 % de DPPH.

II.2.2 Évaluation du pouvoir antiradicalaire à l'aide du radical ABTS^{•+}

Principe :

Le radical cationique ABTS^{•+} (sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazolin-6-sulfonique) est stable sous sa forme libre.

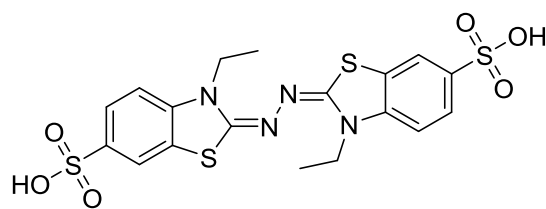


Figure II.3. Structure chimique de l'acide 2,2'-azinobis (3-éthylbenzothiazoline-6 sulfonique) (ABTS).

Ce test est utilisé pour évaluer la capacité des composés à piéger le radical $ABTS^+$ résultant de l'oxydation de l'ABTS [23] par des agents tels que le dioxyde de manganèse [24], la myoglobine[25], le peroxyde d'oxygène [26] ou le persulfate de potassium [27]. Elle est initialement d'une couleur bleu-vert intense [28]. La couleur disparaît ensuite en raison de la conversion du radical $ABTS^{*+}$ en sa forme non radicalaire en présence d'un donneur H^* .

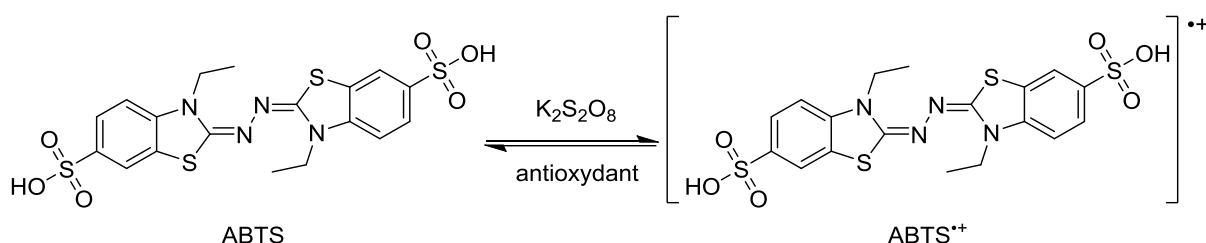


Schéma II.2. Formation du radical $ABTS^{*+}$ et son piégeage par un antioxydant.

Ce simple test d'évaluation de la capacité antioxydante des composés est mesuré à 734 nm.

Protocole :

L'activité antioxydante des composés a été évaluée en utilisant les racines ABTS⁺ selon la méthode de Re et al [27]. La réaction de 7 mmol d'ABTS dans l'eau avec 2,45 mmol de persulfate de potassium conduit à la génération de radicaux ABTS⁺. La racine est ensuite incubée dans l'obscurité pendant 12 heures et le processus d'oxydation commence pour atteindre son absorbance maximale après 6 heures. La racine reste stable pendant 2 jours avant d'être utilisée dans l'obscurité, après quoi la solution est diluée avec de l'éthanol jusqu'à une absorbance de $0,708 \pm 0,025$ à 734 nm. 160 μ l de cette solution sont ajoutés à 40 μ l de solutions méthanoliques des composés à différentes concentrations. Après 30 minutes, l'absorbance est mesurée à 734 nm

La capacité de piégeage des radicaux $ABTS^{*+}$ a été déterminée à l'aide de l'équation suivante :

$$Inhibition(\%) = \frac{A_{contrôle} - A_{produit}}{A_{contrôle}} * 100 \dots\dots (VI.2)$$

Où A_{produit} est la valeur d'absorbance de la solution contenant le radical $\text{ABTS}^{\bullet+}$ avec l'échantillon testé, et $A_{\text{contrôle}}$ est celle d'absorbance de la solution contenant uniquement le radical $\text{ABTS}^{\bullet+}$ sans l'échantillon.

II.2.3 Évaluation du pouvoir réducteur à l'aide du ferricyanure de potassium (FRAP)

Principe :

Ce test est basé sur la conversion du fer (III) en fer (II) par réduction du ferricyanure de potassium, et nous pouvons observer cette réduction par un changement de couleur du jaune au bleu-vert. L'absorbance est mesurée à 700 nm [29], plus l'absorbance est élevée, plus la force de réduction des composés testés est importante [30], et la réduction du Fe^{3+} est couramment utilisée comme indicateur de la présence de donneurs d'électrons [31].

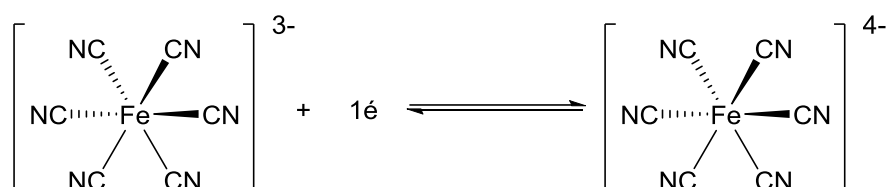


Schéma II.3. Réaction de réduction du complexe $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ par un antioxydant.

Protocole :

Le pouvoir réducteur des échantillons a été évalué à l'aide de la méthode Oyaizu modifiée [29]. À 10 μL de chaque échantillon dilué, 40 μL de tampon phosphate (0,2 mM, pH 6,6) ont été ajoutés, suivis de 50 μL de ferricyanure de potassium ($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, 1 %). Après incubation des mélanges à 50°C pendant 20 minutes, 50 μL d'acide trichloracétique (TCA, 10%) ont été ajoutés après l'ajout de 40 μL d'eau distillée et 10 μL de solution de chlorure ferrique (FeCl_3 , 0,1%), la microplaque a été incubée dans l'obscurité à température ambiante pendant 10 minutes. L'absorbance a ensuite été mesurée à 700 nm. Les résultats sont exprimés en fonction de l'absorbance de 0,50 et sont notés $\mathbf{A}_{0.50}$.

II.2.4 Évaluation du pouvoir antioxydant de la phénanthroline

Principe :

L'ion ferreux forme un complexe rouge avec la 1,10-phénanthroline et peut donc être identifié [32], car la 1,10-phénanthroline est largement utilisée comme ligand en chimie analytique et de coordination [33]. On peut considérer qu'elle se comporte comme une base de Lewis, car elle peut partager ses électrons libres avec le fer (II) pour former un complexe rouge stable [34].

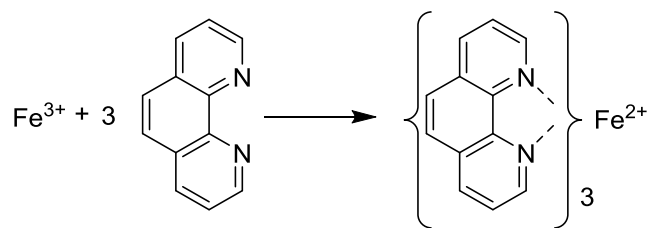


Schéma II.4. La chélation de Fe^{2+} avec la phénantroline.

Protocole :

L'activité antioxydante a été évaluée par la méthode Szydlowska-Czerniaka [35]. Dans une microplaque, 10 μl d'échantillon à différentes concentrations ont été mélangés à 50 μl de FeCl_3 (0,2%), 30 μl de phénanthroline (0,5%) et 110 μl de méthanol. Après incubation à 30°C pendant 20 min dans l'obscurité, l'absorbance a été mesurée à 510 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques. Les résultats sont exprimés en $\mathbf{A}_{0.50}$, correspondant à la concentration donnant une absorbance de 0.50.

II.3 RESULTATS ET DISCUSIONS

Nous avons utilisé les quatre méthodes mentionnées précédemment pour évaluer l'activité antioxydante de nos composés synthétisés. On a également utilisé le BHA, le BHT et l'acide ascorbique comme références pour comparer leur activité antioxydante à celle de nos composés.

Nous avons étudié le composé **3** avant sa condensation avec différentes amines aromatiques, ainsi que les composés **4(a-e)** résultant après cette condensation.

À l'aide du logiciel GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, CA, États-Unis), les résultats sont présentés comme la moyenne de trois mesures distinctes \pm l'écart-type (ET) tous les traitements ont été réalisés en triplicata.

IC_{50} est la concentration nécessaire pour inhiber 50 % des radicaux libres, tandis que l' $\mathbf{A}_{0.5}$ est la concentration nécessaire pour une absorption de 0.5.

Pour minimiser les erreurs, toutes les expériences sont répétées trois fois pour chaque composé.

II.3.1 Test DPPH

Dans ce test, nous avons utilisé le BHT et le BHA comme agents de contrôle. Le pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations ($\mu\text{g/mL}$) des agents de contrôle BHA et BHT sont présentés dans la **figure (II.4)**, et les valeurs IC_{50} , calculées graphiquement pour les composés testés et les résultats obtenus, sont résumées dans le **tableau (II.1)**.

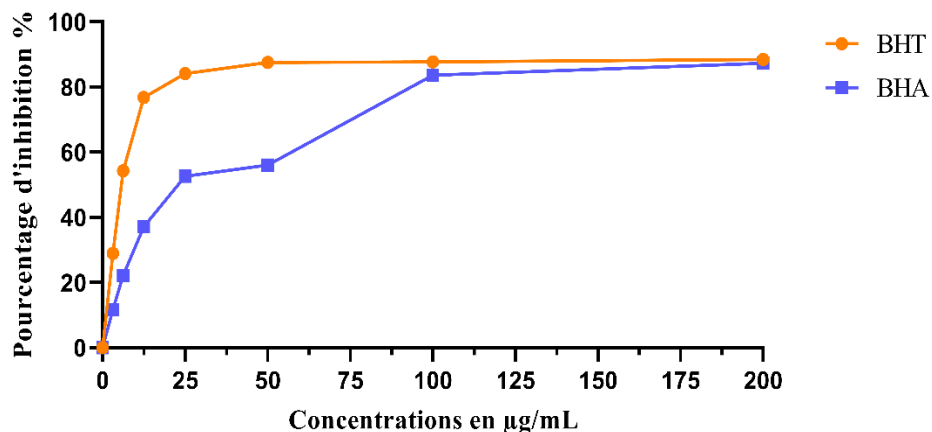


Figure II.4. Courbe de taux d'inhibition en fonction de la concentration des BHT et BHA.

Tableau II. 1. Valeurs des IC_{50} des imines synthétisées **4(a-e)** et les standards pour le test DPPH.

Composés	IC_{50} µg/mL
4a	>200
4b	8.64±0,07
4c	15.24±0.31
4d	8.15±0,25
4e	>200
3	>200
BHA	22.32±1.19
BHT	5.73±0.41

Selon les résultats obtenus (**Tableau II.1**), tous les composés testés ont montré une activité antioxydante intéressante sauf les composés **4a**, **4e**, et **3** ($IC_{50} > 200$ µg/mL). Les dérivés **4b** ($IC_{50} = 8.64 \pm 0,07$), **4c** ($IC_{50} = 15.24 \pm 0.31$), et **4d** ($IC_{50} = 8.15 \pm 0,25$) présentent une capacité antioxydante supérieur à celle du standard BHT ($IC_{50} = 22.32 \pm 1.19$ µg/mL) et plus faible que celle du standard BHA ($IC_{50} = 5.73 \pm 0.41$ µg/mL). Le produit **4d** a présenté une activité plus élevé ce qui rendra le radical DPPH^{*} plus stable (environ trois fois supérieure que le BHT).

Les résultats des IC_{50} des dérivés imines et des standards sont présentés sous forme d'histogramme (**Figure II.5**) pour faciliter plus la comparaison entre eux :

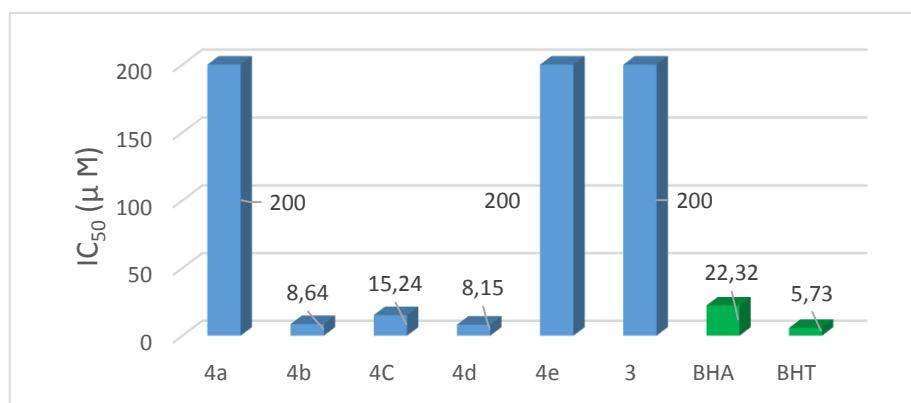


Figure II. 5. Les valeurs des IC₅₀ de l'activité anti-oxydante des composés testés par le procédé du piégeage du radical DPPH.

Les molécules sont classées selon leurs capacités antioxydant dans l'ordre suivant :

BHT > 4d > 4b > 4c > BHA > 4a, 4e, 3.

II.3.2 Test ABTS

Nous avons généré le radical l'ABTS^{•+} à partir de l'ABTS par réaction avec le persulfate de potassium, puis évalué l'activité antioxydante des composés 4(a-e) en les ajoutant au radical l'ABTS^{•+} précédemment généré.

Pour les étalons nous avons utilisé le BHA et le BHT comme standards. La **figure (II.6)**, montre le pourcentage d'inhibition en fonction de leurs concentrations, et le **tableau (II.2)**, montre les valeurs IC₅₀ variant d'un composé à l'autre.

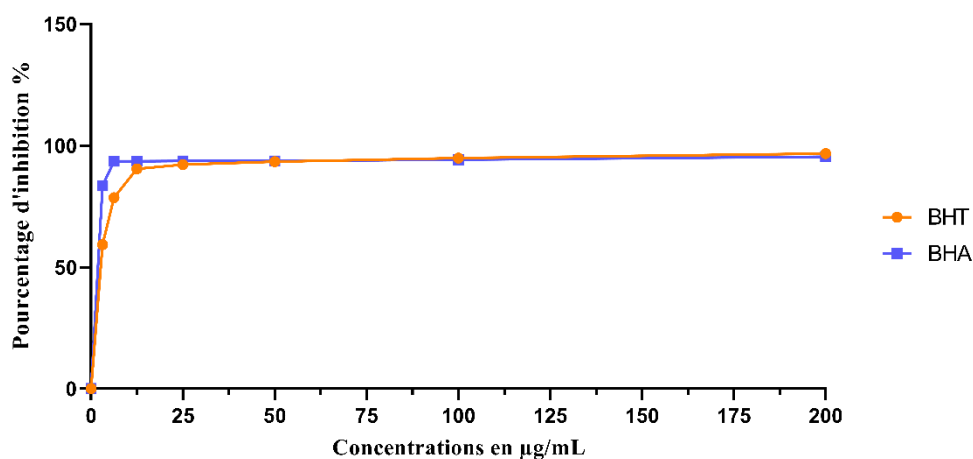


Figure II. 6. Courbe de taux d'inhibition en fonction de la concentration des BHT et BHA.

Tableau II. 2. Valeurs des IC_{50} des imines synthétisées **4(a-e)** et les standards pour le test ABTS.

Composés	IC_{50} $\mu\text{g/mL}$
4a	13.74 \pm 0.70
4b	7.56 \pm 0.44
4c	6.89 \pm 0.01
4d	7.51 \pm 0.12
4e	22.79 \pm 0.47
3	>200
BHA	1.29\pm0.30
BHT	1.81\pm0.10

Les résultats présentés dans le **tableau (II.2)**, montre que la plupart des composés à l'exception de la molécule **3** (IC_{50} >200 $\mu\text{g/mL}$), ont montré une activité antioxydante modérée par rapport au standards BHT (IC_{50} = 1.29 \pm 0.30 $\mu\text{g/mL}$) et BHA (IC_{50} = 1.81 \pm 0.10 $\mu\text{g/mL}$), où les valeurs de IC_{50} varient entre 6.89 et 22.79 $\mu\text{g/mL}$. La molécule **4c** possède la plus grande valeur d' IC_{50} égale à 6.89 \pm 0.01 $\mu\text{g/mL}$ avec le radical ABTS.

L'histogramme suivant présente les résultats des IC_{50} des dérivés et des standards utilisés pour mieux illustrer et faciliter la comparaison entre eux :

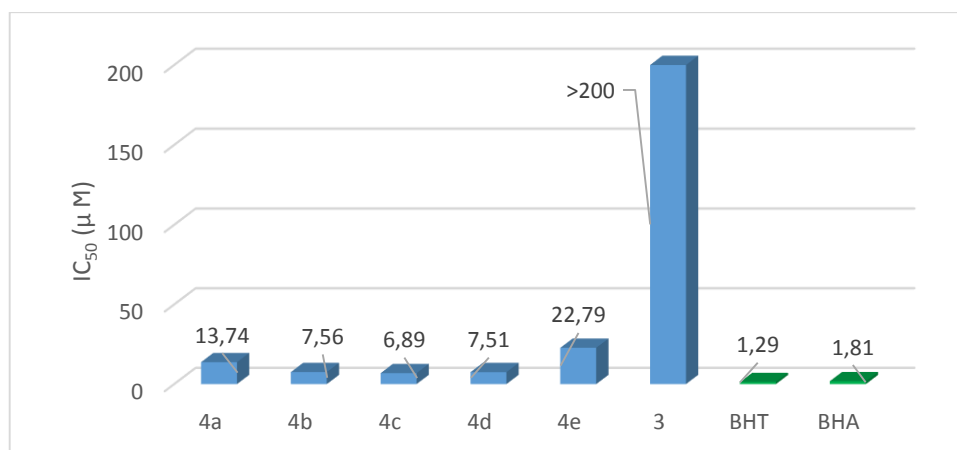


Figure II. 7. Les valeurs des IC_{50} de l'activité anti-oxydante des composés testés par le procédé du piégeage du radical ABTS.

Selon la puissance d'inhibition décroissante les composés sont classés comme suit : BHT > BHA > **4c** > **4d** > **4b** > **4a** > **4e** > **3**.

II.3.3 Pouvoir réducteur (méthode FRAP)

Cette expérience nous permet de déterminer la capacité de nos composés **4(a-e)** à réduire l'oxydant en cédant un électron. Cette fois-ci, le BHA, le BHT et l'acide ascorbique ont également été utilisés comme étalons.

Le graphique (**Figure II.8**) montre les valeurs d'inhibitions en fonction de de l'absorbance des standards, et le **tableau (II.3)**, illustre les valeurs de concentration efficaces (**A_{0.50}**) pour les différents composés testés.

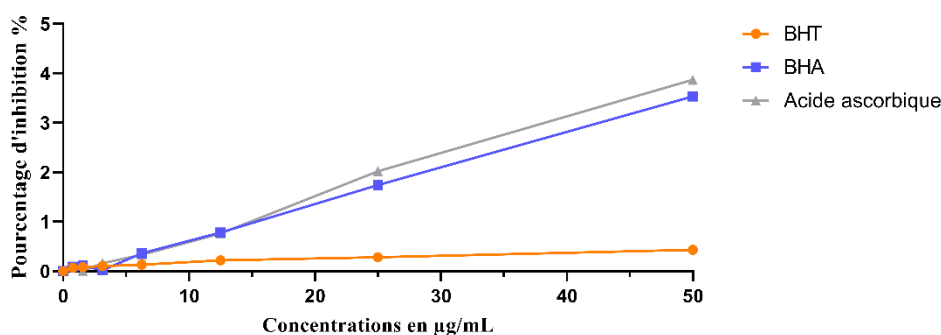


Figure II. 8. Courbe de taux d'inhibition en fonction de l'absorbance des BHT, BHA et l'acide ascorbique.

Tableau II. 3. Valeurs des **A_{0.50}** des composés synthétisés **4(a-e)**, **3** et les standards pour le test de FRAP.

Composés	A_{0.50} µg/mL
4a	15.80± 0.70
4b	8.56± 0.33
4c	4.74± 0.13
4d	5.38± 0.25
4e	>50
3	>50
BHT	>50
BHA	8.41±0.67
Asc Acid	9.01±1.46

Les résultats prouvent que les composés **4b**, **4c**, **4d** et **4a** ont des capacités réductrices considérables. Alors que les composés **4e**, **3** et le standard BHT ont une activité réductrice très faible avec des valeurs de **A_{0.50}** >50 µg/mL. Les composés **4c** (**A_{0.50}** = 4.74± 0.13 µg/mL) et **4d** (**A_{0.50}** = 5.38± 0.25 µg/mL), respectivement, présentent les molécules les plus actives que l'acide ascorbique (**A_{0.50}** = 12.73 ± 0.03 µg/mL) et le BHA (**A_{0.50}** = 8.41±0.67 µg/mL). De plus

le composé **4b** ($A_{0.5} = 8.56 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$) a une valeur similaire à celle du BHA. Entre-temps, le composé **4a** possède la plus faible activité avec $A_{0.5}$ égale à $15.80 \pm 0.70 \mu\text{g/mL}$.

Les valeurs du screening du pouvoir antioxydant ($A_{0.5}$) des molécules synthétisés et des standards sont exhibées sous forme de l'histogramme suivant :

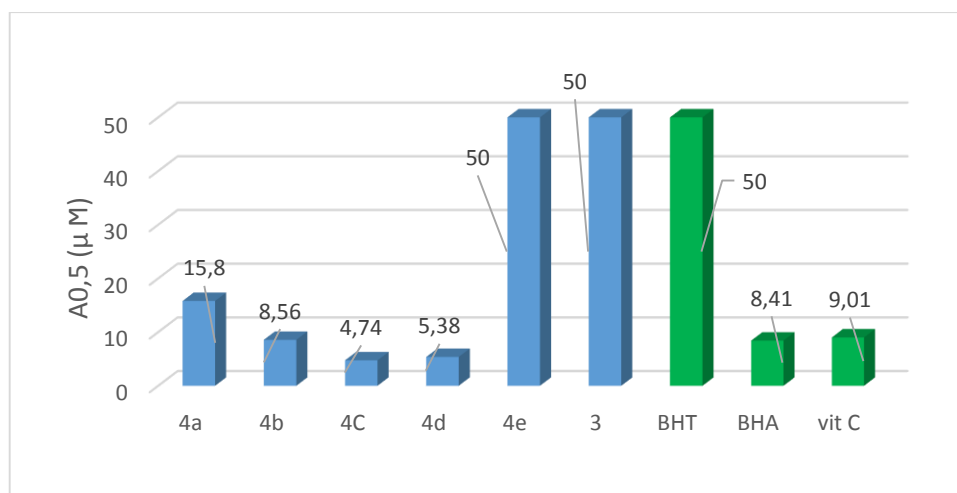


Figure II. 9. Les valeurs des $A_{0.5}$ calculées pour les composés **3**, **4(a-e)** et les standards.

Nous pouvons classer les composés selon le pouvoir réducteur suivant l'ordre : **4c** > **4d** > BHA \approx **4b** > acide ascorbique > **4a** > **4e**, **3**, BHT.

II.3.4 Test à base de phénanthroline

Les valeurs d' $A_{0.5}$ ont été calculées à partir des lignes de régression de nos courbes. La **figure (II.10)**, montre la courbe d'absorbance en fonction des concentrations des étalons BHT et BHA. Les résultats des tests obtenus pour les valeurs $A_{0.5}$ sont résumés dans le **tableau (II.4)**.

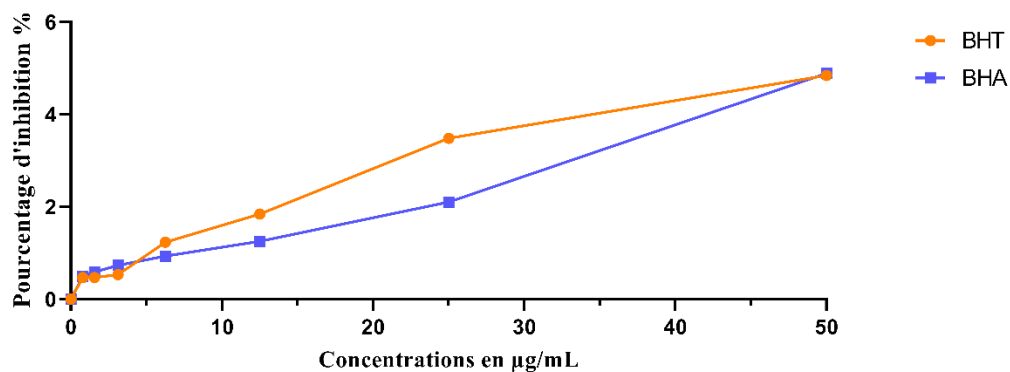


Figure IV. 10. Courbe de taux d'inhibition en fonction de l'absorbance des étalons du test phénanthroline.

Tableau II.4. Valeurs des $A_{0.5}$ des composés synthétisés **4(a-e)** et les standards pour le test de phenanthroline.

Composés	$A_{0.5} \mu\text{g/mL}$
4a	6.88 ± 0.07
4b	9.67 ± 0.03
4c	6.08 ± 0.57
4d	4.50 ± 0.43
4e	10.84 ± 0.81
3	>50
BHA	$0,93 \pm 0,07$
BHT	$2,24 \pm 0,17$

Nous avons présenté les valeurs de $A_{0.5}$ sous forme d'histogramme suivant (**Figure II.11**) pour mieux illustrer les résultats et faciliter la comparaison entre les dérivés et les standards utilisés :

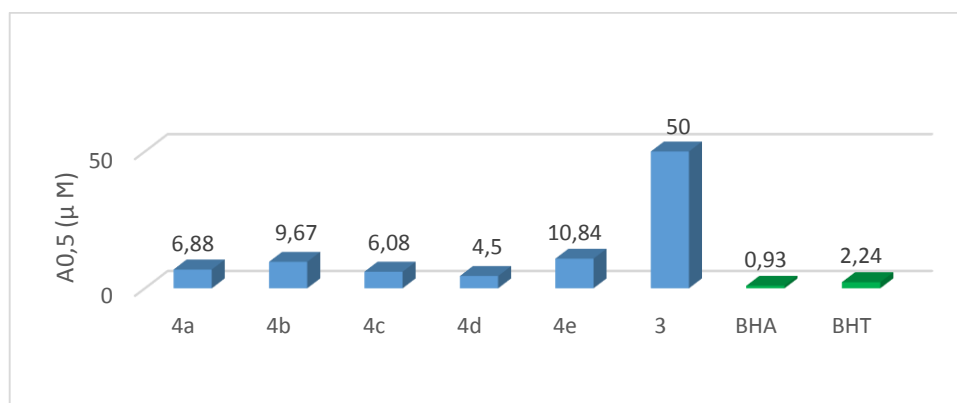


Figure II. 11. Les valeurs des $A_{0.5}$ calculées pour les imines **4(a-e)**, composé **(3)** et les standards.

Tous les dérivés ont montré des effets plus faible que les standards BHT et BHA, nous pouvons les classer dans l'ordre suivant :

BHA > BHT > 4d > 4c > 4a > 4b > 4e > 3.

Ceci est traduit par leur valeur de $A_{0.5}$ qui sont égale à $0,93 \pm 0,07 \mu\text{g/mL}$; $2,24 \pm 0,17 \mu\text{g/mL}$, $4.50 \pm 0.43 \mu\text{g/mL}$; $6.08 \pm 0.57 \mu\text{g/mL}$; $6.88 \pm 0.07 \mu\text{g/mL}$; $9.67 \pm 0.03 \mu\text{g/mL}$; $10.84 \pm 0.81 \mu\text{g/mL}$) respectivement.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu, en premier lieu, présenter quelques concepts des différents systèmes antioxydants et une vue d'ensemble de certains tests antioxydants. Ensuite, nous avons évalué l'activité antioxydante de la série de composés imino-benzothiazolinone synthétisés avec quatre méthodes : **DPPH**, **ABTS**, **phénanthroline** et **FRAP**, afin de caractériser la capacité antioxydante de chaque dérivé.

Les résultats obtenus révèlent que l'ensemble des molécules examinées présentent une activité antioxydante significativement supérieure par rapport au composé de départ, l'aldéhyde (**3**). Cette constatation soutient que la modification structurale de l'aldéhyde a permis d'améliorer son potentiel antioxydant. Parmi les dérivés synthétisés, les composés phénoliques se sont révélés être les antioxydants les plus efficaces, mettant en lumière l'importance de cette fonctionnalité dans l'optimisation de l'activité antioxydante.

Références bibliographiques

- [1] M. D. Denham Harman, *J. Gerontol.*, vol. 11, no. 3, pp. 1, **1956**.
 - [2] K. Bobrowski, “Free radicals in chemistry, biology and medicine: contribution of radiation chemistry”.
 - [3] J.-F. Lesgards et al., “Assessment of lifestyle effects on the overall antioxidant capacity of healthy subjects.,” *Environ Health Perspect*, vol. 110, no. 5, pp. 479–486, May **2002**, doi: 10.1289/ehp.02110479.
 - [4] H. Sies, *Am. J. Med.*, vol. 91, no. 3, pp. S31-S38, **1991**.
 - [5] B. Halliwell, J. M. Gutteridge, *Free radicals in biology and medicine*; Oxford University Press, USA, **2015**.
 - [6] J. M. C. Gutteridge and O. I. Aruoma, “The Deoxyribose Method: A Simple ‘Test-Tube’ Assay for Determination of Rate Constants for Reactions of Hydroxyl Radicals”.
 - [7] P. Zafrilla, F. Ferreres, and F. A. Tomás-Barberán, “Effect of Processing and Storage on the Antioxidant Ellagic Acid Derivatives and Flavonoids of Red Raspberry (*Rubus idaeus*) Jams,” *J. Agric. Food Chem.*, vol. 49, no. 8, pp. 3651–3655, Aug. **2001**, doi: 10.1021/jf010192x.
 - [8] T. F. Slater, K. H. Cheeseman, M. J. Davies, K. Proudfoot, and W. Xin, “Free radical mechanisms in relation to tissue injury,” *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 46, no. 1, pp. 1–12, Feb. **1987**, doi: 10.1079/PNS19870003.
 - [9] T. Persson, B. O. Popescu, and A. Cedazo-Minguez, “Oxidative Stress in Alzheimer’s Disease: Why Did Antioxidant Therapy Fail?,” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. **2014**, pp. 1–11, 2014, doi: 10.1155/2014/427318.
 - [10] W. S. Blaner, I. O. Shmarakov, and M. G. Traber, “Vitamin A and Vitamin E: Will the Real Antioxidant Please Stand Up?,” *Annu. Rev. Nutr.*, vol. 41, no. 1, pp. 105–131, Oct. **2021**, doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124228.
 - [11] B. P. Bandgar, S. S. Gawande, R. G. Bodade, N. M. Gawande, and C. N. Khobragade, “Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents,” *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 17, no. 24, pp. 8168–8173, Dec. **2009**, doi: 10.1016/j.bmc.2009.10.035.
 - [12] N. Kinsky, *Free Rad. Biol. Med.*, vol.7, pp. 617, **1989**.
 - [13] A. Favier, “Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique,” *actualité chimique*, **2003**.
-

Références bibliographiques

- [14] J. Kanner, E. Frankel, R. Granit, B. German, and J. E. Kinsella, "Natural antioxidants in grapes and wines," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 42, no. 1, pp. 64–69, Jan. **1994**, doi: 10.1021/jf00037a010.
- [15] A. M. Pisoschi and A. Pop, "The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 97, pp. 55–74, Jun. **2015**, doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
- [16] S. A. B. E. Van Acker et al., "Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 20, no. 3, pp. 331–342, Jan. **1996**, doi: 10.1016/0891-5849(95)02047-0.
- [17] C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, and G. Paganga, "Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 20, no. 7, pp. 933–956, Jan. **1996**, doi: 10.1016/0891-5849(95)02227-9.
- [18] N. Salah, N. J. Miller, G. Paganga, L. Tijburg, G. P. Bolwell, C. A. Rice-Evans, *Arch. Biochem. Biophys.*, pp.339-346, **1995**.
- [19] Y.-Z. Cai, Mei Sun, Jie Xing, Q. Luo, and H. Corke, "Structure–radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants," *Life Sciences*, vol. 78, no. 25, pp. 2872–2888, May **2006**, doi: 10.1016/j.lfs.2005.11.004.
- [20] P. Molyneux, "The use of the stable free radical diphenylpicryl- hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity," vol. 26, no. 2, **2004**.
- [21] V. Bondet, W. Brand-Williams, and C. Berset, "Kinetics and Mechanisms of Antioxidant Activity using the DPPH.Free Radical Method," *LWT - Food Science and Technology*, vol. 30, no. 6, pp. 609–615, Sep. **1997**, doi: 10.1006/fstl.1997.0240.
- [22] M. S. Blois, *Nature*, vol 181,pp.1199-1200, **1958**.
- [23] M. B. Arnao, A. Cano, and M. Acosta, "The hydrophilic and lipophilic contribution to total antioxidant activity," *Food Chemistry*, vol. 73, no. 2, pp. 239–244, May **2001**, doi: 10.1016/S0308-8146(00)00324-1.
- [24] N. J. Miller and C. A. Rice-Evans, "Factors Influencing the Antioxidant Activity Determined by the ABTS^{•+} Radical Cation Assay," *Free Radical Research*, vol. 26, no. 3, pp. 195–199, Jan. **1997**, doi: 10.3109/10715769709097799.
- [25] N. J. Miller and C. A. Rice-Evans, "Spectrophotometric determination of antioxidant activity," *Redox Report*, vol. 2, no. 3, pp. 161–171, Jun. **1996**, doi: 10.1080/13510002.1996.11747044.
-

Références bibliographiques

- [26] A. Cano, M. Acosta, and M. B. Arnao, “Hydrophilic and lipophilic antioxidant activity changes during on-vine ripening of tomatoes (*Lycopersicon esculentum* Mill.),” *Postharvest Biology and Technology*, vol. 28, no. 1, pp. 59–65, Apr. **2003**, doi: 10.1016/S0925-5214(02)00141-2.
- [27] R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, and C. Rice-Evans, “Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 26, no. 9–10, pp. 1231–1237, May **1999**, doi: 10.1016/S0891-5849(98)00315-3.
- [28] E. J. Lien, S. Ren, H.-H. Bui, and R. Wang, “Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic antioxidants,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 26, no. 3–4, pp. 285–294, Feb. **1999**, doi: 10.1016/S0891-5849(98)00190-7.
- [29] M. Oyaizu, *Japan. J. Nutri*, vol. 44, pp. 307-315, **1986**.
- [30] M. J. Hubert, “Caractérisation biochimique et propriétés biologiques des micronutriments du germe de soja – Etude des voies de sa valorisation en nutrition et santé humaines”.
- [31] I. C. F. R. Ferreira, P. Baptista, M. Vilas-Boas, and L. Barros, “Free-radical scavenging capacity and reducing power of wild edible mushrooms from northeast Portugal: Individual cap and stipe activity,” *Food Chemistry*, vol. 100, no. 4, pp. 1511–1516, Jan. **2007**, doi: 10.1016/j.foodchem.2005.11.043.
- [32] N. Debbache, thèse de doctorat, “Université de Mentouri Constantine”, **2005**.
- [33] S. Shabaan, L. Bahram, N. Esmati, A. Shafiee, A. Foroumadi, *Asian. J. Chem*, 24, 6, pp. 2819-2820, **2012**.
- [34] M. A. Aboulenein, D. R. El-wasseef, D. T. El-sherbiny, S. M. El-ashry, *Int. J. Biomed. Sci*, vol. 5, no. 3, pp, 261- 266, **2009**.
- [35] A. Szydłowskaczerniak, C. Dianoczki, K. Recseg, G. Karlovits, and E. Szlyk, “Determination of antioxidant capacities of vegetable oils by ferric-ion spectrophotometric methods,” *Talanta*, vol. 76, no. 4, pp. 899–905, Aug. **2008**, doi: 10.1016/j.talanta.2008.04.055.
-

PARTIE 02 : CHAPITRE III

ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ

ANTIMICROBIENNE

III.1 INTRODUCTION

Pendant une longue période, les antibiotiques et les agents antifongiques ont été utilisés dans le domaine médical pour traiter et gérer les infections provoquées par des bactéries, des champignons et d'autres microorganismes pathogènes [1-2]. Ces interventions pharmacologiques ont fondamentalement transformé la médecine contemporaine, préservant des millions de vies en éliminant des infections qui étaient auparavant considérées comme mortelles [3-4]. Néanmoins, l'application étendue et parfois injustifiée de ces produits pharmaceutiques a suscité une préoccupation majeure : la résistance aux antimicrobiens [5-6]. De plus en plus de micro-organismes acquièrent des mécanismes de défense qui les rendent insensibles à ces modalités thérapeutiques, ce qui nuit à leur efficacité et augmente le risque de complications graves pour les patients, tout en augmentant les taux de mortalité [7-10].

L'un des éléments clés qui contribuent à cette résistance est la création de biofilms par des microorganismes spécifiques. Ces biofilms sont constitués d'agrégats de cellules microbiennes qui se fixent à des surfaces biologiques ou abiotiques, en utilisant une matrice extracellulaire comme protection. Cette caractéristique architecturale confère une résistance accrue aux interventions antimicrobiennes, car elle limite l'infiltration des agents thérapeutiques et protège les microorganismes des attaques du système immunitaire [11-12]. Les infections liées aux biofilms, en particulier celles associées aux appareils médicaux (tels que les cathéters ou les prothèses), posent des défis thérapeutiques importants et représentent un obstacle considérable pour les professionnels de santé [13-14].

À la lumière de l'augmentation inquiétante de la prévalence des infections présentant une résistance aux modalités thérapeutiques existantes, il est devenu impératif de formuler de nouvelles approches thérapeutiques. Les chercheurs s'efforcent de concevoir des entités moléculaires plus puissantes et d'améliorer la compréhension des mécanismes de résistance afin de prédire et de contourner les stratégies défensives employées par les microorganismes [15].

Les composés synthétisés à partir de la benzothiazolinone ont suscité un intérêt considérable en tant qu'agents antimicrobiens et ont démontré une efficacité substantielle contre divers agents pathogènes bactériens et fongiques [16-18]. Cela nous a amené à synthétiser de nouvelles molécules Base de Schiff dérivées de la benzothiazolinone et à évaluer leur activité antimicrobienne contre dix bactéries et champignons.

III.2 MATERIEL BIOLOGIQUE :

L'activité antimicrobienne de tous les composés synthétisés a été testée pour *in vitro* contre dix souches pathogènes :

Tableau III.1. Microorganismes testés.

Microorganismes	Gram
<i>Enterococcus faecium</i>	Gram +
<i>Escherichia coli</i>	Gram -
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gram -
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Gram -
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gram +
<i>Candida albicans</i>	/
<i>Candida kefyr</i>	/
<i>Candida Krusei</i>	/
<i>Candida lusitaniae</i>	/
<i>Candida tropicalis</i>	/

Ces souches appartiennent au Laboratoire de microbiologie et biologie moléculaire du Département de biochimie de la Faculté des sciences-UBMA, et ont été isolées à partir de sondes urinaires de patients hébergés à l'hôpital Ibn Roched dans le service de réanimation de la ville d'Annaba Algérie.

Un antibiogramme et un antifongogramme standards ont été utilisé afin d'évaluer la sensibilité des souches aux traitements conventionnels.

III.2.1 Antibiogramme.

La méthodologie implique le placement stratégique de disques d'antibiotiques à la surface de la gélose Muller Hinton dans des boîtes de Pétri, qui ont été préalablement inoculées avec la souche désignée destinée à l'examen. Ces disques sont saturés d'une quantité spécifique d'antibiotique, garantissant ainsi que les niveaux de diffusion dans la gélose reproduisent les concentrations thérapeutiques atteintes par les protocoles posologiques classiques. Après la durée d'incubation, les boîtes de Pétri feront l'objet d'une évaluation systématique [19].

III.2.2 Antifongogramme.

La sensibilité aux antifongiques a été réévaluée à l'aide de la méthodologie disponible dans le commerce connu sous le nom de test électronique, qui utilise quatre agents antifongiques fréquemment administrés dans le traitement de la candidémie, à savoir l'amphotéricine B (AM-B), le fluconazole (FCZ), le voriconazole (VCZ) et la micafungine (MICA). Cette méthodologie combine les principes des techniques de diffusion et de dilution

de la gélose pour déterminer la concentration inhibitrice minimale des composés antifongiques, telle qu'approuvée par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [20, 21].

III.3 ÉVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE DES COMPOSES 4(a-f).

Les capacités antimicrobiennes de ces molécules **4(a-f)** ont été testées contre un panel de bactéries et de champignons pathogènes, comprenant trois bactéries Gram négatif : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas fluorescens*, deux à Gram positif à savoir *Enterococcus faecium* et *Staphylococcus aureus*, et cinq levures du genre *Candida* : *Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Candida Krusei*, *Candida lusitaniae*, *Candida tropicalis*.

La technique de diffusion sur puits d'agar a été utilisée [22]. Pour résumer, des puits de huit millimètres de diamètre ont été créés de manière aseptique dans les géloses Muller Hinton (MH) et Sabouraud (S) à l'aide de petits cylindres (moule en verre) stériles. Ensuite, ces puits ont été remplis avec 100 μ L des solutions testées dissoutes dans du diméthylsulfoxyde (DMSO), à une concentration de 4 mg/ml chacune.

À partir d'une culture pure jeune de 18 à 24 heures, une suspension microbienne a été préparée et ajustée à une densité optique de 0,08 à 0,1 à 600 nm, correspondant à une concentration de (1×10^8 UFC/ml) selon l'échelle de McFarland [23]. Le DMSO a servi de témoin négatif, tandis que l'antibiogramme, ainsi que l'antifongigramme, ont été utilisés comme témoins positifs dans cette étude.

Les cultures ont été incubées à 37 °C pendant 24 heures pour les bactéries et 48 heures pour les levures, et l'activité antimicrobienne a été évaluée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition (DZI), caractérisée par un halo translucide formé autour des puits après incubation. On peut classer cette activité antibactérienne en trois niveaux distincts [22] :

- Faible activité, caractérisée par une zone d'inhibition de 12 mm.
- Activité moyenne, observée lorsque la zone d'inhibition se situe entre 12 mm et 20 mm.
- Forte activité, définie par une zone d'inhibition égale ou supérieure à 20 mm.

III.3.1 Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de ce produit ont été établies en utilisant la technique de micro-dilution dans des microplaques à fond incurvé contenant 96 micro cupules [24].

Pour ce faire, une série de dilutions décimales des molécules a été préparée dans du diméthylsulfoxyde (DMSO). Dans chaque puits, 100 μ L d'un inoculum microbien

préalablement préparé dans du Muller Hinton liquide pour les bactéries et du Sabouraud liquide pour les souches fongiques, standardisé à une concentration de 10^8 UFC/ml selon l'échelle de McFarland, ont été introduits, suivis de l'ajout de 100 μ l du composé à évaluer à différentes concentrations.

Le témoin positif consistait en une suspension microbienne sans aucune addition. Les antibiotiques et antifongiques auxquels les souches ont été sensibles ont été utilisés comme références antimicrobiennes. À l'issue de l'incubation, la CMI a été identifiée comme étant la concentration du premier puits où aucune altération n'était perceptible à l'œil nu.

III.3.2 L'inhibition de la formation du biofilm.

Pour démontrer l'aptitude de la molécule testée à prévenir la formation du biofilm de nos isolats, la méthode standard de coloration au Cristal Violet (CV) sur microplaque à 96 puits a été mise en œuvre en utilisant le composé aux concentrations CMI [25-26]. L'inhibition de la formation du biofilm a été ensuite évaluée en se référant à la formule suivante :

$$\% = [(DO \text{ du témoin négatif} - DO \text{ du test}) / DO \text{ du témoin négatif}] \times 100 \dots (\text{III.1})$$

III.4 RESULTATS ET DISCUSSION

III.4.1 Antibiogramme

Les résultats de la sensibilité des souches bactériennes testées sont consignés dans le **tableau (III.2)** :

Tableau III.2. Résultats de l'antibiogramme.

Souches	Antibiotiques	Résultats
<i>Enterococcus faecium</i>	AK10	S
	AMC30	R
	AMP30	R
	E15	R
	GM10	R
	IPM10	R
	P10	R
	SXT25	R
<i>Escherichia coli</i>	AK10	R
	AMC30	R
	ATM30	R
	CTX30	R
	GM10	R
	IPM10	R
	SXT25	R

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	AK10	R
	AMC30	R
	ATM30	R
	CTX30	R
	GM10	R
	IPM10	R
	SXT25	R
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	AK10	R
	AMC30	R
	ATM30	R
	CTX30	R
	GM10	R
	IPM10	R
	SXT25	R
<i>Staphylococcus aureus</i>	AK10	S
	AMC30	R
	AMP10	R
	E15	R
	GM10	R
	OX1	R
	P10	R
SXT25	R	

AK10 : Amikacine, AMC30 : Amoxicilline + acide clavulanique, AMP30 : Ampicilline, E15 : Érythromycine, GM10 : Gentamicine, IPM10 : Imipénème, P10 : Pénicilline, SXT25 : Sulfaméthoxazole/triméthoprim, ATM30 : Aztréonam, CTX30 : Ceftriaxone, OX1 : Oxacilline
R: Résistante, S: Sensible

En se basant sur les résultats des tests d'antibiogramme effectués par la méthode de diffusion sur milieu gélosé de type MH, il a été possible d'analyser la sensibilité des souches bactériennes aux principaux antibiotiques testés à l'encontre des bactéries à Gram négatif et à Gram positif.

Les données du **tableau (III.2)** indiquent que toutes les souches ont manifesté une résistance aux antibiotiques testés, à l'exception d'*Enterococcus faecium* et *Staphylococcus aureus* qui se sont révélés sensibles à l'amikacine. Ces résultats ne sont pas en concordance avec des études précédentes, par exemple, un examen antérieur de Gade Neeta and Qazi Mohiuddin [27] et Moussa [28] concernant la résistance aux aminosides dans les isolats de *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecium* est remarquable, révélant que ces isolats présentaient une résistance à au moins un aminoglycoside.

De plus, les profils de résistance observés chez ces souches bactériennes sont significatifs, Faria, et al. [29] et Chattopadhyay [30] ont souligné qu'elles sont couramment associées à des

infections nosocomiales et sont reconnues pour leur résistance aux antibiotiques. Ce qui est en accord avec nos résultats.

III.4.2 Antifongigramme.

Les résultats concernant la sensibilité des souches de *Candida* aux antifongiques sont représentés par le **tableau (III.3)**.

Tableau III.3. Résultats de l'antifongigramme.

Souches	Antifongiques	Résultats
<i>Candida albicans</i>	AM-B	R
	FCZ	R
	MICA	R
	VCZ	R
<i>Candida kefyr</i>	AM-B	R
	FCZ	R
	MICA	R
	VCZ	R
<i>Candida Krusei</i>	AM-B	S
	FCZ	R
	MICA	R
	VCZ	R
<i>Candida lusitaniae</i>	AM-B	R
	FCZ	R
	MICA	R
	VCZ	R
<i>Candida tropicalis</i>	AM-B	R
	FCZ	R
	MICA	R
	VCZ	R

AM-B : Amphotéricine B, FCZ : Fluconazole, MICA : Micafungine, VCZ : Voriconazole, R: Résistante, S: Sensible

En se référant aux résultats du **tableau (III.3)**, toutes les souches ont démontré une résistance à la plupart des antifongiques testés. Il y a toutefois eu une exception notable de *Candida kerusei* présentait une sensibilité à l'amphotéricine B.

Des études récentes menées par Madar, et al. [31] et Sharafuddin, et al. [32] ont mis en évidence les préoccupations croissantes liées à la résistance aux antifongiques chez les espèces de *Candida*, en particulier *C. albicans* et *Candida non-albicans*. Les résultats indiquent que les taux de résistance à divers agents antifongiques sont importants et varient considérablement.

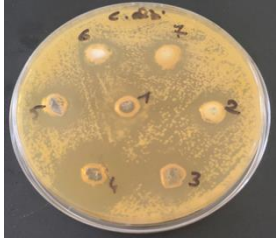
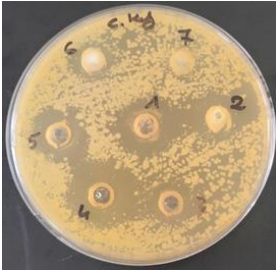

Plus précisément, la résistance au fluconazole varie de 25 % à 35,8 %, à l'itraconazole de 20,7 % à 27 %, au kétoconazole de 16,2 % à 37,7 %, au voriconazole de 13,2 % à 15,5 % et au posaconazole de 10,08 % à 20,7 %. Ces informations soulignent la nécessité d'une surveillance continue et de la mise au point de stratégies antifongiques efficaces.






Dans leur globalité, ces résultats confirment nos observations concernant les diverses espèces de *Candida* analysées.



III.4.3 Activité antimicrobienne des composés.

Les résultats de la sensibilité des souches microbiennes aux différentes molécules testées sont résumés dans le **tableau (III.4)** :

Tableau III.4. Résultats de l'activité antimicrobienne.

Souches	codes	Diamètres des zones d'inhibitions en mm	La concentration minimale inhibitrice en µg/ml	Photos
<i>Candida albicans</i>	4a	R	R	
	4b	15	62.5	
	4c	12	500	
	4d	21	125	
	4e	15	125	
	4f	R	R	
<i>Candida kefyr</i>	4a	20	31.25	
	4b	15	125	
	4c	12	250	
	4d	21	125	
	4e	15	62.5	
	4f	R	R	
<i>Candida krusei</i>	4a	22	62.5	
	4b	15	62.5	
	4c	15	250	
	4d	22	31.25	
	4e	17	125	
	4f	15	250	

<i>Candida lusitanae</i>	4a	15	125	
	4b	12	500	
	4c	13	250	
	4d	26	125	
	4e	12	250	
	4f	13	250	
<i>Candida tropicalis</i>	4a	23	31.25	
	4b	15	125	
	4c	15	62.5	
	4d	13	250	
	4e	17	125	
	4f	R	R	
<i>Escherichia coli</i>	4a	12	125	
	4b	R	R	
	4c	14	250	
	4d	22	62.5	
	4e	R	R	
	4f	R	R	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4a	R	R	
	4b	R	R	
	4c	12	500	
	4d	12	500	
	4e	R	R	
	4f	R	R	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	4a	12	250	
	4b	R	R	
	4c	15	125	
	4d	25	31.25	
	4e	12	500	
	4f	R	R	

<i>Enterococcus faecium</i>	4a	R	R	
	4b	R	R	
	4c	R	R	
	4d	12	500	
	4e	R	R	
	4f	R	R	
<i>Staphylococcus aureus</i>	4a	R	R	
	4b	R	R	
	4c	R	R	
	4d	15	125	
	4e	R	R	
	4f	R	R	

R : Résistante

Les résultats du **tableau (III.4)** indiquent que toutes les souches présentaient une sensibilité variable par rapport aux molécules testées. Les souches bactériennes présentaient une sensibilité variable, comme en témoignent les diamètres des zones d'inhibition compris entre 12 et 25 mm, avec des CMI variant de 31,25 à 500 µg/ml. Il convient à noter qu'*Enterococcus faecium* et *Staphylococcus aureus* ont présenté une sensibilité qu'à avec la molécule **4(d)**.

En terme de sensibilité des souches fongiques, toutes ont montré une sensibilité élevée à l'égard des molécules testées par des diamètres de zones d'inhibition allant de 12 à 26 mm et des CMI de 31.25 à 500 µm/ml. Cependant, la molécule **4(f)** s'est révélée inactive contre ces souches à l'exception de *Candida lusitaniae*. De plus, *Candida albicans* a montré une résistance à la molécule **4(a)**.

III.4.4 Activité antibiofilm des composés 4(a-f)

Les résultats de l'analyse quantitative de la capacité des molécules à inhiber la formation de biofilm par les microorganismes inclus dans notre étude, sont représentés dans la **Figure (III.1)**.

ta

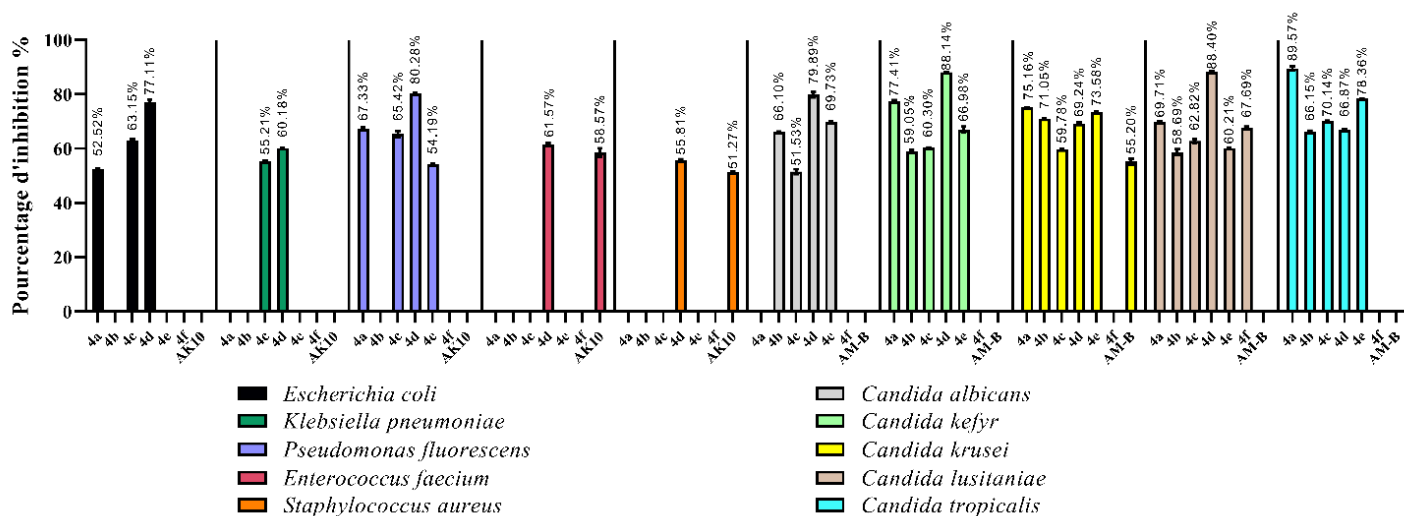


Figure V.1. Résultats de l'inhibition de la formation de biofilm.

Selon les résultats de la **figure (III.1)**, une diminution notable de la formation de biofilm a été observée chez les souches bactériennes et fongiques étudiées. Pour les souches bactériennes, les taux d'inhibition variaient de 52,52 % à 80,28 %. Plus précisément, les souches *Pseudomonas fluorescens* et *Escherichia coli* présentaient les taux d'inhibition les plus élevés avec la molécule **4(d)**, atteignant respectivement 80,28 % et 77,11 %. En comparaison, les niveaux d'inhibition observés avec l'antibiotique de référence étaient inférieurs à ceux enregistrés avec les molécules testées.

En ce qui concerne les souches fongiques, une inhibition significative de la formation de biofilms a été notée, avec des pourcentages allant de 51,53 % à 79,89 % pour *Candida albicans*, de 59,05 % à 88,14 % pour *Candida kefyr* et de 59,78 % à 75,16 % pour *Candida krusei*, de 58,69 % à 88,40% pour *Candida lusitaniae* et de 66,15% à 89,57% pour *Candida tropicalis*. Les résultats ont mis en évidence la supériorité remarquable des molécules testées par rapport à l'amphotéricine B, qui n'affichait des taux d'inhibition que de 36,18 % pour *Candida krusei* et de 55,20 % pour les autres souches.

Ensemble, ces résultats soulignent le potentiel de ces molécules pour lutter contre les défis liés au biofilm dans les infections microbiennes. Ce qui explique nos résultats.

Conclusion

Ce chapitre est consacré à l'évaluation *in vitro* de l'activité antibactérienne et antifongique des nouveaux composés imine-benzothiazolinone **4(a-f)** que nous avons synthétisés. Les résultats ont révélé une grande sensibilité des souches bactériennes et fongiques aux molécules testées, surpassant les effets des antibiotiques et antifongiques de référence.

Pour les bactéries, les zones d'inhibition varient de 12 à 25 mm, et les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de 31,25 à 500 µg/ml, avec une efficacité notable de la molécule (**4d**) pour certaines souches spécifiques. Pour les champignons, les zones d'inhibition étaient comprises entre 12 et 26 mm. La molécule (**4f**) était inactive, sauf contre *Candida lusitaniae*, tandis que *Candida albicans* a montré une résistance à la molécule (**4a**).

Les nouvelles molécules ont montré une inhibition significative de la formation de biofilms, surpassant l'efficacité de l'amphotéricine B pour les champignons et offrant des performances supérieures contre les biofilms bactériens.

En conclusion, tous les composés synthétisés ont démontré une puissante activité antimicrobienne contre les souches pathogènes testées, ouvrant la voie à de futures recherches pour développer de nouveaux agents antimicrobiens pour des applications thérapeutiques.

Références bibliographiques

- [1] D. A. De Lacerda *et al.*, "Pharmacology and pharmacotherapy of antimicrobials," *Revista Sistemática*, vol. 14, no. 2, pp. 306-310, **2024**.
 - [2] J. Avorn, J. Barrett, P. Davey, S. McEwen, T. O'Brien, and S. Levy, "Organisation mondiale de la santé (OMS). Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups: alliance for the prudent use of antibiotics, 2001," ed, **2001**.
 - [3] M. A. Cook and G. D. Wright, "The past, present, and future of antibiotics," *Sci Inter Med*, vol. 14, no. 657, p. eabo7793, **2022**.
 - [4] R. J. Hay, "Antifungal drugs," in *European handbook of dermatological treatments*: Springer, **2023**, pp. 1543-1554.
 - [5] A. K. Gupta, A. Mann, and T. Wang, "Navigating fungal infections and antifungal stewardship: drug resistance, susceptibility testing, therapeutic drug monitoring and future directions," *Ital J Dermatol Venerol*, **2023**.
 - [6] S. Hosseini, N. Morovati Moez, and M. Arabestani, "Antibacterial and Antifungal Materials," in *R Soc Chim*, **2023**.
 - [7] D. Mandal, "Evaluating the Impact of Antifungal Drugs on Human Health and Exploring Alternative Treatments," *Orient J Chem*, vol. 40, no. 3, **2024**.
 - [8] E. Butassi, A. R. Blanc, and L. A. Svetaz, "*Phytolacca tetramera* berries extracts and its main constituents as potentiators of antifungal drugs against *Candida spp.*," *Phytomedicine*, vol. 130, pp. 155-569, **2024**.
 - [9] J. Conly, "Antimicrobial resistance in Canada," *Can Med Assoc*, vol. 167, no. 8, pp. 885-891, **2002**.
 - [10] T. H. Dellit *et al.*, "Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship," *Clin Infect Dis*, vol. 44, no. 2, pp. 159-177, **2006**.
 - [11] H.-C. Flemming, J. Wingender, U. Szewzyk, P. Steinberg, S. A. Rice, and S. Kjelleberg, "Biofilms: an emergent form of bacterial life," *Nat Rev Microbiol*, vol. 14, no. 9, pp. 563-575, **2016**.
 - [12] S. Joshi, D. Lahiri, R. R. Ray, and M. Davoodbasha, *Microbial Biofilms: Challenges and Advances in Metabolomic Study*. **2023**, pp. 1-17.
 - [13] S. Datta, S. Nag, and D. N. Roy, "Biofilm-producing antibiotic-resistant bacteria in Indian patients: a comprehensive review," *Curr Med Res Opin*, vol. 40, no. 3, pp. 403-422, **2024**.
-

Références bibliographiques

- [14] J.-Y. Maillard and I. Centeleghe, "How biofilm changes our understanding of cleaning and disinfection," *Antimicrob Resist Infect Control*, vol. 12, no. 1, p. 95, **2023**.
- [15] E. K. Sher *et al.*, "Current state and novel outlook on prevention and treatment of rising antibiotic resistance in urinary tract infections," *Pharmacol Ther*, p. 108688, **2024**.
- [16] P. Kashyap, S. Verma, P. Gupta, R. Narang, S. Lal, and M. Devgun, "Recent insights into antibacterial potential of benzothiazole derivatives," *Med Chem Res*, vol. 32, no. 8, pp. 1543-1573, **2023**.
- [17] M. Haroun, "Review on the developments of benzothiazole-containing antimicrobial agents," *Curr Top Med Chem*, vol. 22, no. 32, pp. 2630-2659, **2022**.
- [18] C. Tratratt, "Benzothiazole as a promising scaffold for the development of antifungal agents," *Curr Top Med Chem*, vol. 23, no. 7, pp. 491-519, **2023**.
- [19] F. Jehl, A. Chabaud, and A. Grillon, "L'antibiogramme: diamètres ou CMI?," *J Anti-Infect*, vol. 17, no. 4, pp. 125-139, **2015**.
- [20] K. Maurya *et al.*, "A Road Less Traveled: E-test Method for Antifungal Susceptibility Testing in Trichophyton mentagrophyte Isolates Among Patients Presenting With Dermatophytosis at a Tertiary Healthcare Center in North India," *Cureus*, vol. 16, no. 6, **2024**.
- [21] S. Lakhmawar, D. Thamke, and S. Jain, "Evaluation of E Test Strips EASYMIC of Fluconazole & HICOMB MIC of Ketoconazole for Antifungal Susceptibility Testing of Trichophyton Species," *Int J Health Sci Res*, **2015**.
- [22] A. Bouyahya, J. Abrini, Y. Bakri, and N. Dakka, "Screening phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits d'*Origanum compactum*," *Phytothérapie*, vol. 15, no. 6, pp. 379-383, **2017**.
- [23] H. Boughendjioua, "Composition chimique et activité antibactérienne de l'huile essentielle de *Lavandula officinalis* cultivées dans la région de Skikda-Algérie. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Lavandula officinalis* grown in the region of Skikda-Algeria," *Taureau Soc R Sci Liège*, **2017**.
- [24] M. Rahmoun *et al.*, "Antimicrobial screening of the Algerian Lawsonia inermis (henna)," *Der Pharma Chemica*, vol. 2, no. 6, pp. 320-326, **2010**.
- [25] D. J. Musk, D. A. Banko, and P. J. Hergenrother, "Iron salts perturb biofilm formation and disrupt existing biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*," *J Chem Biol*, vol. 12, no. 7, pp. 789-796, **2005**.
-

Références bibliographiques

- [26] G. D. Christensen *et al.*, "Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices," *J Clin Microbiol*, vol. 22, no. 6, pp. 996-1006, **1985**.
- [27] D. Gade Neeta and S. Qazi Mohiuddin, "Recent trend of aminoglycoside resistance among *Staphylococcus aureus* isolates in tertiary care hospital," *JMA*, vol. 6, no. 6, pp. 94-96, **2014**.
- [28] A. A. Moussa, "Characterization of Antibiotic Susceptibility and High Level Aminoglycoside Resistant Genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Clinical Isolates," *Master of Science, Putra Malaysia*, **2018**.
- [29] T. M. R. Faria, A. B. M. F. da Silva, A. L. F. Morais, and J. R. de Oliveira, "Bacterial resistance: A narrative review on *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*," *Res Soc Dev*, vol. 12, no. 11, pp. e25121143640-e25121143640, **2023**.
- [30] I. Chattopadhyay, "Microbial Pathogenesis and Antimicrobial Drug Resistance," in *Model Organisms for Microbial Pathogenesis, Biofilm Formation and Antimicrobial Drug Discovery*, **2020**, pp. 79-97.
- [31] E. M. Madar, A. M. Al-Ankoshy, H. A. Al-Shamahy, and A.-K. M. A. Abbas, "In vitro sensitivity of *Candida albicans* isolates to antifungal agents and the effect of biofilms on the drug resistance rate," *Sana'a Univ J Med Health Sci*, vol. 18, no. 2, pp. 29-38, **2024**.
- [32] A. H. Sharafuddin, E. M. Madar, K. A. AL-Haddad, M. M. A. Al-Najhi, T. A. M. Al-Kibsi, and H. A. Al-Shamahy, "Antifungal susceptibility and biofilm production of *Candida spp.* isolated from the oral mucosa of denture patients and orthodontic patients compared to healthy controls," *Univers J Pharm Res*, **2024**.
-

PARTIE 02 : CHAPITRE IV

ÉTUDE THÉORIQUE

IV.1 INTRODUCTION :

Le terme de modélisation moléculaire est devenu courant dans de nombreux travaux sur la synthèse de nouvelles molécules. La chimie théorique doit être liée à l'utilisation des lois chimiques, physiques et biologiques par des programmes informatiques spécifiques pour évaluer les différentes propriétés de ces molécules. Alors, il est devenu nécessaire de lier les études des nouvelles molécules aux techniques de modélisation [1].

La modélisation moléculaire repose sur l'utilisation de théories telles que la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et la mécanique quantique [2]. Cette dernière, utilise un certain nombre de théories qui sont souvent appliquées pour les études. La plus importante étant la théorie de la fonctionnelle de la densité des électrons (DFT).

IV.2 LA THEORIE DE LA FONCTIONNELLE DE LA DENSITE (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est utilisée pour décrire avec précision la structure électronique d'un système quantique à travers la densité de ses électrons, plutôt qu'à travers la fonction d'onde du système. Cette théorie est devenue prédominante dans l'élucidation de la structure et des propriétés électroniques. Ajoutons que *Walter Kohn* a reçu le prix Nobel en 1998 pour son développement de cette théorie. [3]

La DFT, permet d'étudier la structure électronique d'une molécule, de prédire sa géométrie et de mieux comprendre sa réactivité chimique en analysant ses orbitales moléculaires (MOs). Elle offre ainsi une vision claire de la capacité de la molécule à se transformer ou à interagir avec d'autres molécules.

D'après l'étude de *K. Fukui* (1950) [4], qui a formulé la théorie des orbitales frontières et a remporté le prix Nobel de chimie en 1981 pour ses contributions [5], seules deux orbitales moléculaires frontières jouent un rôle crucial dans l'analyse de la réactivité chimique :

- L'orbitale occupée la plus élevée **HOMO**.
- L'orbitale vacante la plus basse **LUMO**.

L'écart énergétique (E_{gap}), qui correspond à la différence d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO, est un indicateur clé de la stabilité d'une molécule. Plus cet écart est réduit, plus la molécule est réactive, tandis qu'un écart plus grand indique une moindre réactivité [6].

$$\Delta G = E_{LUMO} - E_{HOMO} \dots\dots\dots (\text{VI.1})$$

Nous restons toujours dans le cadre de la réactivité et des comportements chimiques des molécules et nous parlons cette fois des descripteurs de réactivité globale. Ces grandeurs sont obtenus de calculs de mécanique quantique par la théorie de la fonctionnelle de la densité. Ils sont devenus un outil puissant pour l'étude de la réactivité organique.

Un grand nombre d'indices ont été proposés dans la littérature :

➤ **Le potentiel d'ionisation (E_I)** d'une molécule correspond à l'énergie requise pour arracher un électron d'un atome ou d'une molécule isolée. Dans le contexte du théorème de Koopmans, l'énergie HOMO est également utilisée pour estimer le potentiel d'ionisation, selon la formule suivante [7] :

$$E_I = -E_{HOMO} \dots\dots\dots (\text{IV.2})$$

➤ **L'affinité électronique (E_A)** d'une molécule ou d'un atome représente le changement d'énergie lorsqu'un électron est ajouté à un atome neutre pour former un ion négatif. Dans le cadre du théorème de Koopmans, l'énergie LUMO est également utilisée pour estimer l' E_A selon la formule suivante [6] :

$$E_A = -E_{LUMO} \dots\dots\dots (\text{IV.3})$$

➤ **Le potentiel chimique (μ)** évalue la propension d'un nuage d'électrons à s'échapper. Il est lié à deux grandeurs bien connues, E_I et E_A , comme suit [8] :

$$\mu \approx -\frac{1}{2}(E_{HOMO} + E_{LUMO}) \approx -\frac{1}{2}(E_I - E_A) \dots\dots\dots (\text{IV.4})$$

➤ **La dureté (η)** quantifie la résistance des molécules à la modification ou à la déformation et se définit comme suit. En termes d' E_I et d' E_A , la dureté correspond à la moitié de la différence d'énergie entre deux orbitales frontières, par la formule [9] :

$$\eta = \frac{(E_I - E_A)}{2} \dots\dots\dots (\text{IV.5})$$

➤ **La douceur chimique (σ)** est l'inverse de la dureté, comme l'illustre l'équation suivante [6] :

$$\sigma = \frac{1}{2\eta} \dots\dots\dots (\text{IV.6})$$

➤ **Les électrophiles (ω)** sont des espèces qui se stabilisent en acceptant une charge électronique supplémentaire de leur environnement, comme le décrit l'équation [10] :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \dots\dots\dots \text{(IV.7)}$$

➤ **L'électronégativité (χ)** quantifie la tendance d'un atome à attirer les électrons dans une liaison chimique. Dans la DFT, elle est exprimée par l'équation [11] :

$$\chi = \frac{1}{2}(E_I + E_A) \dots\dots\dots \text{(IV.8)}$$

IV.3 RESULTATS ET DISCUSSION

IV.3.1 Etude DFT

Tous nos calculs ont été réalisés à l'aide de la méthode B3LYP/DFT avec l'ensemble de base 6-311G (d, p), en utilisant le programme Gaussian 09W [12]. La visualisation moléculaire et l'analyse des résultats ont été effectuées avec GaussView 5.0 [13].

Nous avons choisi d'étudier les points suivants :

- Optimisation des structures ;
- Etude par scan et comparaison de la stabilité des composés dans différents milieux ;
- Analyse des orbitales frontières HOMO/LUMO ;
- Analyse des indices de descripteurs de réactivité globale.

IV.3.1.1 Optimisation des structures

La géométrie optimisée des molécules étudiées, obtenue via la méthode B3LYP/6-311G (d, p), met en évidence les structures les plus stables et précise la numérotation des atomes après optimisation en phase gazeuse, qui nous permettent de suite de faire les études des calculs souhaités. L'énergie minimale en (eV) pour chaque molécule a été déterminée en explorant la surface d'énergie potentielle dans l'état gazeux, comme illustré dans la **figure (IV.1)** :

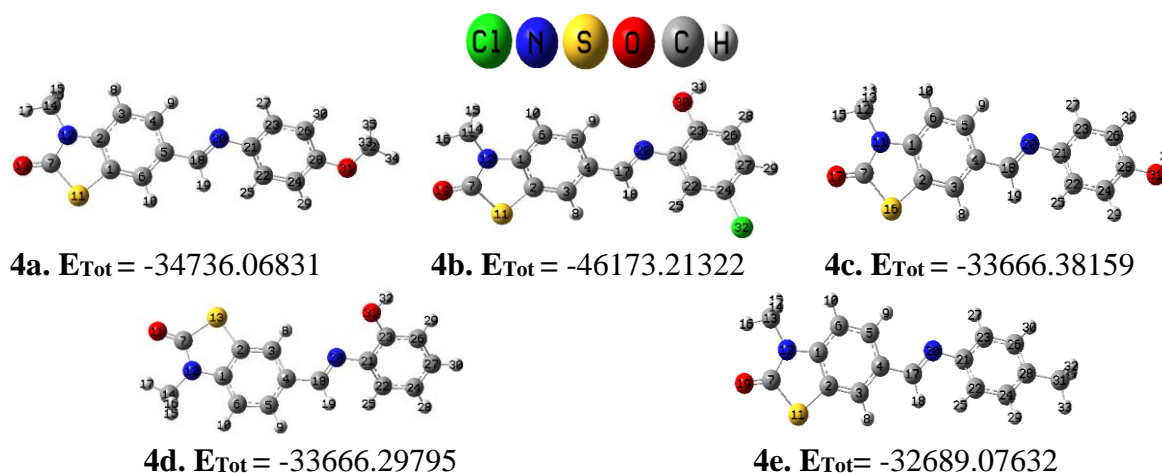


Figure IV.1. Structure optimisée des dérivés moléculaires de la benzothiazolinone-imine avec numérotation des atomes obtenue au niveau B3LYP/6-311G (d,p) à l'état gazeux.

IV.3.1.2 Etude scan

À partir des géométries optimisées par DFT des molécules étudiées, une analyse conformationnelle a été réalisée en balayant la surface d'énergie potentielle (SEP) afin d'identifier tous les conformères possibles de ces molécules, en utilisant la méthode B3LYP avec la base de 6-311G (d, p).

L'étude vise à identifier les conformères les plus stables et les moins stables, en évaluant la stabilité des différents conformères. Dans ce contexte un balayage de la surface (PES) a été effectué en réalisant une variation l'angle diédral C18-N20-C21-C23 par incréments de 10 degrés sur une plage de 0 à 360 degrés, afin d'obtenir les courbes d'énergie potentielle en fonction de l'angle diédral.

Par l'analyse des courbes obtenues illustré dans les **figures (IV.2, IV.3, IV.4, IV.5, IV.6)**, il est possible d'identifier précisément des conformères possibles des molécules étudiées, notamment la configuration optimale avec le minimum d'énergie potentielle indiquant les conformères les plus stables, de plus les conformères les moins stables.

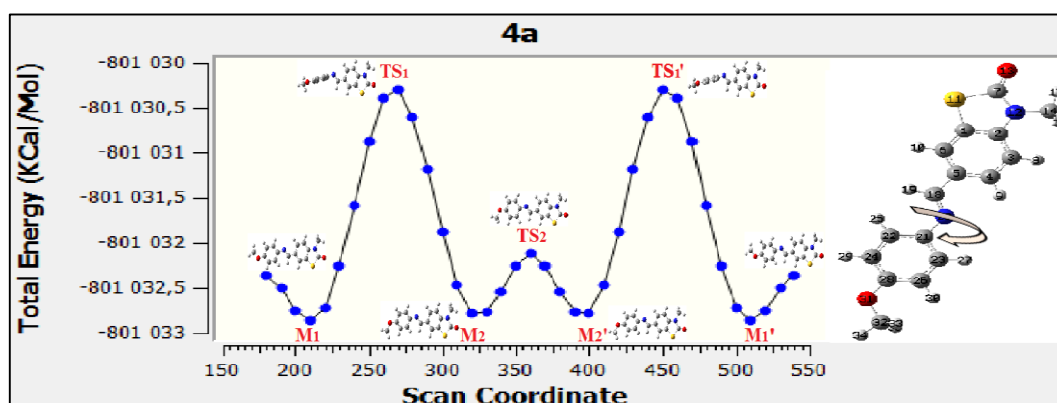


Figure IV.2. Balayage de la surface d'énergie potentielle du composé (**4a**) à l'angle diédral (C18-N20-C21-C23) en phase gazeuse.

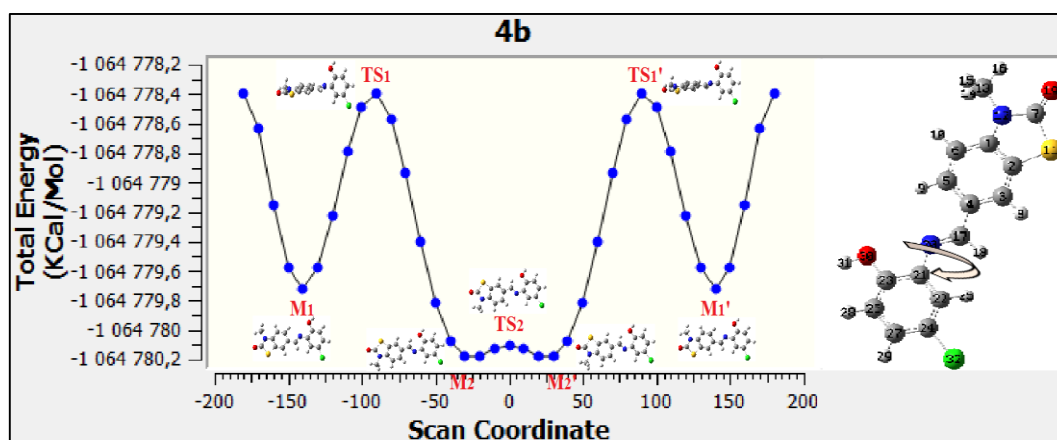


Figure IV.3. Balayage de la surface d'énergie potentielle du composé (**4b**) à l'angle diédral (C18-N20-C21-C23) en phase gazeuse.

L'étude des dérivés des molécules **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, et **4e** révèle des caractéristiques communes en termes de stabilité conformationnelle et d'énergie potentielle. Chaque dérivé présente plusieurs conformères stables, identifiables par des énergies minimales et des angles diédraux spécifiques.

On peut identifier les conformères les plus stables comme suit :

- M_1/M_1' pour les dérivés **4a** et **4c** (Figures IV.2 et IV.4) :
 - Avec une énergie de -801033,00 KCal/Mol, et à des angles diédraux de 210° et 510° pour **4a**,
 - Une énergie de -776365,43 KCal/Mol à des angles diédraux de 210° et 510° pour **4c**.

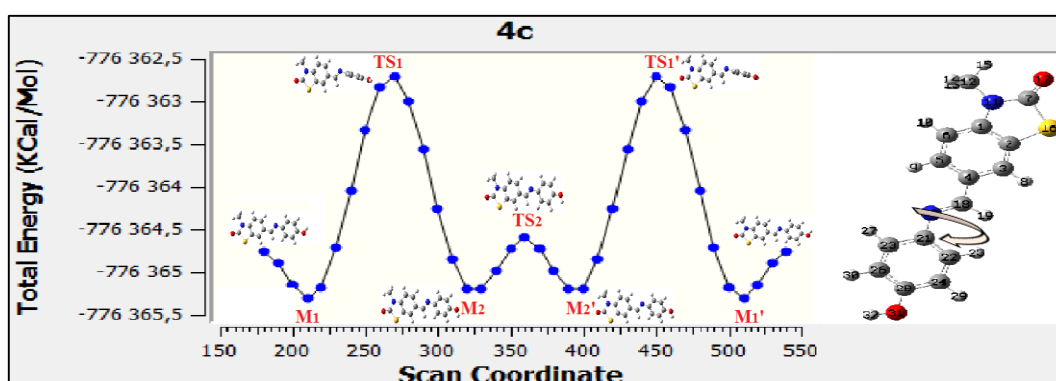


Figure IV.4. Balayage de la surface d'énergie potentielle du composé (**4c**) à l'angle diédral (C18-N20-C21-C23) en phase gazeuse.

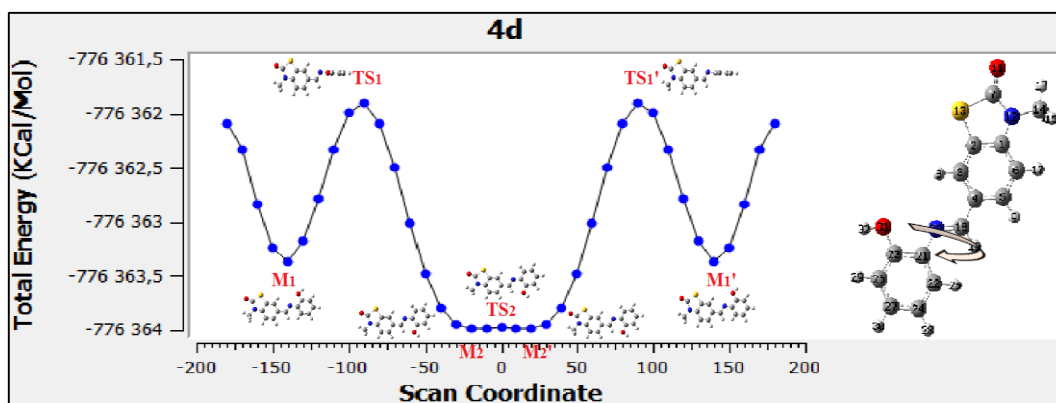


Figure IV.5. Balayage de la surface d'énergie potentielle du composé (**4d**) à l'angle diédral (C18-N20-C21-C23) en phase gazeuse.

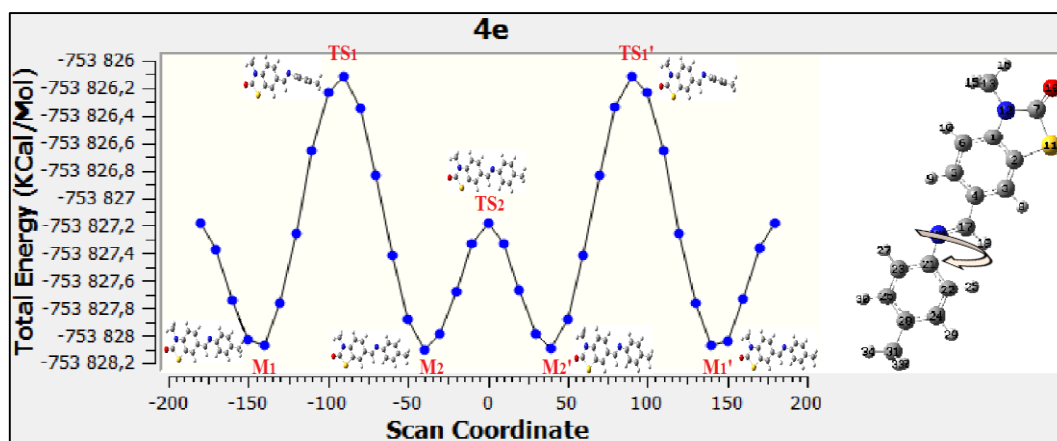


Figure IV.6. Balayage de la surface d'énergie potentielle du composé (**4e**) à l'angle diédral (C18-N20-C21-C23) en phase gazeuse.

- M_2/M_2' pour les dérivés **4b**, **4d** et **4e** (IV.2, IV.5, IV.6) avec des énergies :
- De -1064780.36 KCal/Mol à des angles diédraux de -30° et 30° pour **4b**,
 - De -776364.13 KCal/Mol à des angles diédraux de -20° et 20° pour **4d**,
 - De -753828.23 KCal/Mol à des angles diédraux de -40° et 40° pour **4e**.

Se distinguent par leur faible énergie, indiquant une plus grande stabilité. Les transitions entre ces conformères stables sont marquées par des états de transition (TS) qui représentent des barrières énergétiques.

Ces barrières varient d'un dérivé à l'autre, mais montrent une tendance générale : le passage d'une géométrie non plane à une autre à travers une barrière énergétique élevée, correspondant à une géométrie orthogonale dans **TS₁** et **TS_{1'}**, est plus difficile et nécessite davantage d'énergie. Par exemple, dans le dérivé **4a**, ce passage nécessite une énergie de -801030.44 KCal/Mol, tandis que dans **4b**, cette transition à -668158786.32 KCal/Mol est particulièrement notable. En revanche, les transitions entre conformères adjacents, passant par la géométrie plane dans **TS₂**, sont plus faciles et énergétiquement favorables.

Toutes les valeurs énergétiques des états de transitions et les conformères minimales et maximales sont présentées dans le **tableau (IV.1)**.

Cette dynamique, observée à travers tous les dérivés, souligne l'importance de comprendre la transition entre les conformères dans la prédiction et détermination de la stabilité et de la réactivité de ces molécules.

Tableau IV.1. Énergie totale minimale et maximale calculée en KCal/Mol pour les dérivés de l'imine benzothiazolinone dans différents états.

Composés	Energie TS ₁ , TS ₁ '	Energie TS ₂	Energie M ₁ , M ₁ '	Energie M ₂ , M ₂ '
4a	-801030.44215	-801032.25777	-801033.00281	-801032.92772
4b	-668158786.32002	-1064780.28676	-1064779.90820	-1064780.36123
4c	-776362.84637	-776364.72384	-776365.43143	-776365.33037
4d	-776362.03855	-776364.11300	-776363.50284	-776364.12560
4e	-753826.24512	-753827.31235	-753828.19833	-753828.22978

IV.3.1.3 Comparaison de la stabilité des composés dans différents milieux

L'énergie totale d'une molécule est un facteur clé en chimie moléculaire qui permet de comprendre et de prévoir son activité chimique. Cette énergie englobe toutes les interactions qui se créent au sein de la molécule, telles que les énergies cinétiques des électrons, les répulsions et interactions entre électron-noyau. Elle est calculée à l'aide de la DFT.

L'analyse de l'énergie totale permet de déterminer la stabilité relative des conformations ou états d'une molécule, ainsi que l'impact de son environnement, en particulier des solvants, sur ces caractéristiques.

Pour cela, dans ce travail, l'énergie totale des molécules synthétisée **4(a-e)** ont été examinée à l'aide de la méthode B3LYP/6-311G (d, p) dans l'état gazeux et divers solvants, en intégrant les effets de solvation via le modèle IEFPCM [14]. Les résultats sont présentés dans le **tableau (IV.2)**.

Tableau IV.2. Valeurs des énergies totales en (eV) des imines synthétisées **4(a-e)** étudiées par le niveau B3LYP / 6-311G (d, p) en phase gazeuse et divers solvants.

Composés	Eau	Méthanol	Ethanol	Gaz
4a	-34736.42840	-34736.41676	-34736.41068	-34736.06831
4b	-46173.66636	-46173.65165	-46173.64398	-46173.21322
4c	-33666.79257	-33666.77938	-33666.77248	-33666.38159
4d	-33666.73854	-33666.72359	-33666.71580	-33666.29795
4e	-32689.38864	-32689.37840	-32689.37306	-32689.07632

Selon les données des calculs effectués, présentés dans le **tableau (IV.2)**, l'énergie totale des molécules est plus élevée en phase gazeuse, ce qui en fait l'état le moins stable. Cependant,

dans les solvants, cette énergie diminue progressivement, ce qui indique une stabilisation accrue des molécules.

Parmi les solvants étudiés, l'eau offre la plus grande stabilité aux molécules, suivie de près par le méthanol, puis l'éthanol. Alors que, l'état gazeux reste le milieu où elles sont les moins stables.

Les résultats indiquent que le dérivé **4b** est le plus stable parmi les composés examinés. Il présente une énergie totale de - 46173.2132 eV en phase gazeuse. En présence de différents solvants, les énergies totales observées sont des valeurs de : - 46173.6440 eV dans l'éthanol, - 46173.6517 eV dans le méthanol, et - 46173.6664 eV dans l'eau. Alors que les autres molécules **4a**, **4c**, **4d**, **4e** sont considérées d'être moins stable respectivement par rapport au composé **4b**.

Ces résultats mettent en évidence le rôle crucial du choix du solvant dans la stabilisation des molécules.

IV.3.1.4 Analyse des orbitales frontières HOMO/LUMO

L'analyse des orbitales moléculaires de la frontière (HOMO et LUMO), ainsi que les calculs des écarts énergétiques réalisés avec le logiciel Gaussian 09W dans le milieu gazeux et les différents solvants, fournissent des indications sur la stabilité et la réactivité des molécules.

Comme les résultats indiquent dans le **tableau (IV.3)**, tous les composés présentent une énergie LUMO plus faible dans l'eau que dans l'éthanol, le méthanol et dans l'état gazeux respectivement, indiquant ainsi une meilleure aptitude à accepter des électrons. En particulier, le composé **4b**, dans l'eau, indique une énergie LUMO de -2.035683 eV, et HOMO de - 6.00555244 eV. On peut classer les composés selon leur pouvoir d'accepter les électrons en ordre décroissant : **4b** < **4d** < **4e** < **4a** < **4c**.

En outre, la valeur calculée de l'écart énergétique HOMO - LUMO (ΔE_{gap}) sert comme indicateur de la réactivité moléculaire. Les écarts d'énergies des molécules synthétisées varient de 3.852859 eV à 4.06919 eV en fonction des différents milieux étudiés. En général, des écarts d'énergie $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ plus faibles suggèrent des interactions de frontière plus réactives, indiquant une plus grande réactivité et une moindre stabilité de la molécule. Ainsi, les résultats montrent que le composé **4a**, avec le plus petit écart énergétique de 3.852859 eV en phase gazeuse, est le plus réactif et le moins stable des molécules étudiées. À l'inverse, le composé **4e** dans l'éthanol présente l'écart énergétique le plus élevé, soit 4.06919 eV, ce qui en fait, le composé le plus stable dans ce milieu.

Tableau IV.3. Valeurs HUMO-LUMO et E_{gap} calculées en (eV) des imines synthétisées **4(a-e)** étudiées par le niveau B3LYP / 6-311G (d, p) en phase gazeuse et divers solvants.

Composés	Paramètres	Eau	méthanol	éthanol	gaz
4a	HOMO	-5.762554784	-5.75792885	-5.755751938	-5.663233232
	LUMO	-1.89717769	-1.893095983	-1.890919072	-1.810373376
	E_{GAP}	3.865377094	3.864832867	3.86483287	3.852859856
4b	HOMO	-6.00555244	-6.0028313	-6.001198621	-5.968817074
	LUMO	-2.035683635	-2.032146155	-2.030241358	-2.017996235
	E_{GAP}	3.969868805	3.970685145	3.97095726	3.950820839
4c	HOMO	-5.794119989	-5.79058251	-5.788949826	-5.728812667
	LUMO	-1.894184438	-1.890919072	-1.889286389	-1.838401101
	E_{GAP}	3.899935551	3.899663438	3.89966344	3.890411566
4d	HOMO	-5.925006746	-5.919292355	-5.916299103	-5.806092998
	LUMO	-1.93255249	-1.926838099	-1.92384485	-1.81499931
	E_{GAP}	3.992454256	3.992454256	3.99245425	3.991093688
4e	HOMO	-5.999293824	-5.996028458	-5.994395775	-5.929904795
	LUMO	-1.930647693	-1.927110213	-1.925205416	-1.874048014
	E_{GAP}	4.068646131	4.068918245	4.06919036	4.055856781

Pour évaluer l'influence des orbitales moléculaires sur les structures des dérivés, nous avons généré des représentations visuelles en phase gazeuse des surfaces des orbitales les plus occupées (HOMO) et les moins occupées (LUMO). Comme le montre la **figure (IV.7)**, les orbitales HOMO et LUMO sont principalement localisées sur presque toute la molécule. Dans ces représentations, la couleur verte représente la phase positive et la couleur rouge la phase négative. Cette visualisation fournit des informations cruciales sur la répartition spatiale de la densité électronique et les schémas de réactivité, offrant ainsi une compréhension plus approfondie du comportement chimique des composés en phase gazeuse.

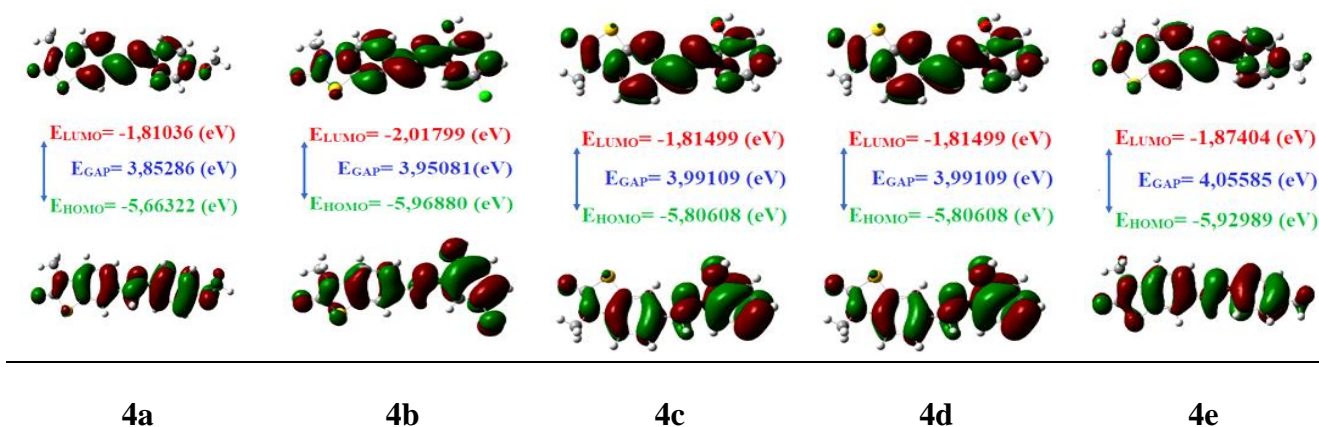


Figure IV.7. HOMO -LUMO, énergie d'écart pour les dérivés **4(a-e)**, obtenus en utilisant la méthode DFT/B3LYP/6-311G (d,p).

IV.3.1.5 Analyse des indices de Descripteurs de réactivité globale.

Pour évaluer les caractéristiques électrophiles et nucléophiles, et analyser la réactivité des imines étudiées, nous avons utilisé la méthode DFT/B3LYP avec la de base 6-311G (d,p). Cette approche a été utilisée pour calculer les principales propriétés statiques, notamment potentiel d'ionisation (I), affinité électronique (A), la douceur globale (σ), la dureté (η), l'électronégativité (χ), l'indice d'électrophilie global (ω) et le moment dipolaire (μ) et la capacité de polarisation linéaire (α_{Tot}). Les résultats sont résumés dans le **tableau (IV.4)** :

Tableau IV.4. Valeurs calculées des descripteurs de réactivité globale pour les imines synthétisées **4(a-e)** étudiées par le niveau B3LYP / 6-311G (d, p) en phase gazeuse.

Composés	(I)	(A)	(χ)	(η)	(σ)	(ω)	(μ)	(α_{Tot})
4a	5.66322	1.81036	3.73679	1.92643	0,2595	3.62422	3.9392	258.263
4b	5,96880	2.01799	3.99340	1.97541	0,2531	4.03644	4.1869	247.603
4c	5.72880	1.83840	3.78360	1.94520	0,2570	3.67973	3.5906	240.205
4d	5.80608	1.81499	3.81054	1.99555	0,2505	3.63815	4.2510	232.698
4e	5.92989	1.87404	3.90197	2.02793	0,2465	3.75392	2.5560	246.947

D'après les résultats présentés dans le **tableau (IV.4)**, les cinq dérivés ont des valeurs très proches, ce qui signifie qu'ils peuvent avoir une réactivité similaire. Le composé **4e** est le plus dur ($\eta = 2,02793$ eV), dont la dureté chimique (η) exprime la résistance à la polarisation des nuages d'électrons moléculaires au cours des réactions chimiques, ce qui confirme sa stabilité et sa faible réactivité.

Le composé **4a** est chimiquement plus doux que les autres dérivés avec une valeur de ($\sigma = 0,2595$ eV), alors que la douceur (σ) est l'inverse de la dureté chimique. De plus, il est noté que le dérivé **4b** a les valeurs les plus élevées de potentiel d'ionisation (I), d'affinité électronique

(A) et d'électronégativité (χ) par rapport aux autres composés, ce qui indique qu'il est le plus réactif. Selon l'indice électrophile (ω), il présente également la valeur la plus élevée ($\omega=4,03644$ eV), ce qui indique qu'il s'agit du composé le plus électrophile susceptible de subir des attaques nucléophiles.

Le composé **4a** a la valeur la plus faible dureté et la plus élevée de la polarisabilité, qui représente la capacité des électrons d'une molécule à se déplacer facilement sous l'action d'un milieu. Ce qui lui rend le composé le plus réactifs par rapport aux autres dérivés.

IV.3.1.6 Surface de potentiel électrostatique moléculaire (MESP)

L'analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) a été déterminée pour les géométries optimisées des molécules **4(a-e)** à l'aide de la méthode de DFT en utilisant le même niveau de calcul B3LYP/6-311G (d, p). Ce paramètre est utilisé pour évaluer la réactivité des molécules en se basant sur la répartition des charges autour de la molécule, où il est illustré par diverses colorées : la zone bleue correspond à la zone positive, tandis que la zone rouge et la celle en jaune représentent respectivement les sites des attaques nucléophiles et électrophile. Les résultats sont illustrés dans la **figure (IV.8)**.

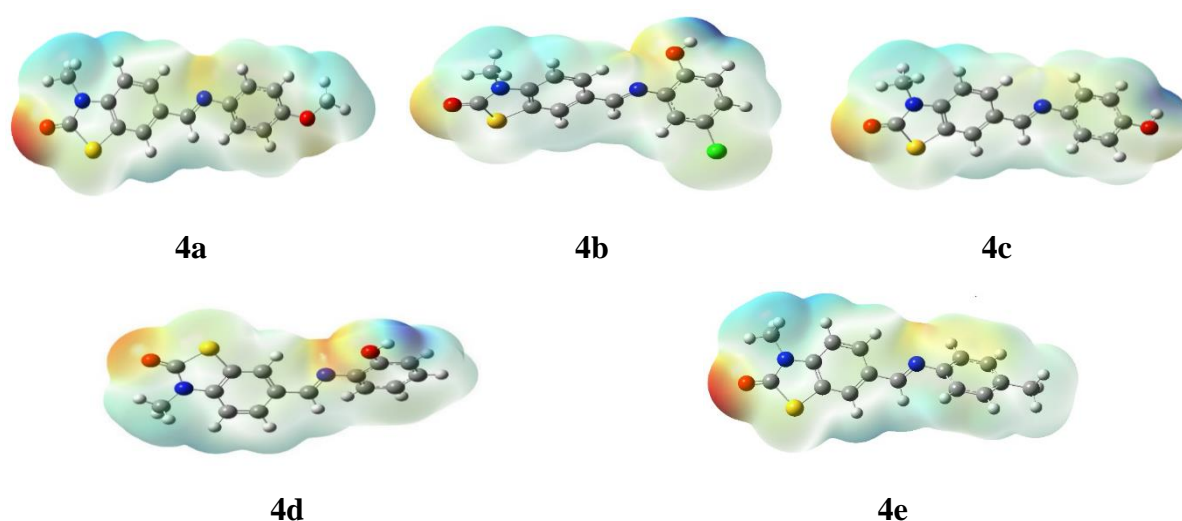


Figure IV.8. Carte du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) des dérivés de la benzothiazolinone imine.

On observe que le potentiel électrostatique minimum est principalement localisé sur l'oxygène de la fonction carbonyle (C = O) (couleur jaune), ainsi que sur l'azote de la fonction imine (C = N) (couleur rouge). En proportion moyenne, il est également localisé sur le soufre et le chlore dans le dérivé **4b**, ainsi que sur les autres atomes d'oxygène. Ainsi, ces régions sont propices aux attaques électrophiles. En ce qui concerne le potentiel électrostatique maximal, il

est observé sur En ce qui concerne le potentiel électrostatique maximal, il est observé chez l'hydrogène, le carbone et l'azote ; ces zones sont donc propices aux attaques nucléophiles (région bleue).

IV.3.1.7 Analyse des Orbitales de Liaison Naturelles (NBO)

L'analyse des orbitales de liaison naturelles (**NBO**) fournit l'image orbitale la plus précise possible pour les structures de Lewis naturelles [15].

Il s'agit d'un moyen efficace d'étudier les interactions orbitales entre les molécules ou au sein d'une seule molécule, afin d'obtenir toutes les interactions possibles entre le donneur et l'accepteur [16], où les interactions de désordre moléculaire de second ordre entre les orbitales remplies du donneur (**i**) et les orbitales vides de l'accepteur (**j**).

Les valeurs de l'énergie de stabilisation **E(2)** sont calculées selon la matrice Fock du second ordre pour évaluer l'interaction entre les ligands donneurs et accepteurs [17] selon l'équation suivante [18, 19] :

$$E(2) = (\Delta F_{ij}) = qi \frac{F_{(ij)}^2}{E_i - E_j} \dots\dots\dots (IV.9)$$

où **qi** est l'occupation de l'orbite du donneur

Ei et **Ej** sont des éléments diagonaux

F(i,j) est l'élément de la matrice **NBO-Fock** entre les orbitales hors diagonale (**i**) et (**j**)

Plus la densité d'interaction entre les donneurs (**i**) et les accepteurs (**j**) est importante, plus la valeur de l'énergie de stabilisation **E(2)** est élevée [20, 21] et donc plus la stabilité du système est grande.

Les valeurs **E(2)** des interactions importantes, supérieures à 10 Kcal/mol pour les composés **4(a-e)** sont indiquées dans les **tableaux (IV.5, IV.6, IV.7, IV.8, IV.9)**

Tableau IV.5. Analyse par la théorie des perturbations du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO pour le composé (4a)

Donneur (i)	ED/e	Accepteur (j)	ED/e	E(2) Kcal/mol	E(j)-E(i) a.u	F (i,j) a.u
LP (1) N ₁₂	1.62595	π^* (C ₇ -O ₁₃)	0.37940	59.44	0.27	0.113
LP (1) N ₁₂	1.62595	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47717	39.99	0.28	0.097
LP (2) O ₁₃	1.79632	σ^* (C ₇ -S ₁₁)	0.12874	35.58	0.41	0.109
LP (2) O ₃₁	1.83865	π^* (C ₂₆ -C ₂₈)	0.39812	30.47	0.34	0.097
LP (2) S ₁₁	1.74027	π^* (C ₇ -O ₁₃)	0.37940	25.96	0.25	0.073
LP (2) O ₁₃	1.79632	σ^* (C ₇ -N ₁₂)	0.09467	24.36	0.67	0.118
π (C ₃ -C ₄)	1.69781	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47717	24.14	0.26	0.075
π (C ₂₆ -C ₂₈)	1.65662	π^* (C ₂₁ -C ₂₃)	0.37834	22.10	0.30	0.073
π (C ₁ -C ₂)	1.63467	π^* (C ₅ -C ₆)	0.39453	21.38	0.31	0.073
π (C ₂₁ -C ₂₃)	1.63704	π^* (C ₂₂ -C ₂₄)	0.31884	20.81	0.28	0.069
π (C ₂₂ -C ₂₄)	1.72287	π^* (C ₂₆ -C ₂₈)	0.39812	20.69	0.28	0.070
π (C ₅ -C ₆)	1.64013	π^* (C ₃ -C ₄)	0.30949	20.62	0.28	0.069
π (C ₅ -C ₆)	1.64013	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47717	19.66	0.26	0.066
π (C ₂₁ -C ₂₃)	1.63704	π^* (C ₂₆ -C ₂₈)	0.39812	18.78	0.27	0.064
π (C ₅ -C ₆)	1.64013	π^* (C ₁₈ -N ₂₀)	0.16328	18.21	0.29	0.068
π (C ₃ -C ₄)	1.69781	π^* (C ₅ -C ₆)	0.39453	17.58	0.29	0.065
LP (2) S ₁₁	1.74027	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47717	17.41	0.25	0.063
π (C ₂₂ -C ₂₄)	1.72287	π^* (C ₂₁ -C ₂₃)	0.37834	17.40	0.29	0.065
π (C ₂₆ -C ₂₈)	1.65662	π^* (C ₂₂ -C ₂₄)	0.31884	17.14	0.29	0.064
π (C ₁ -C ₂)	1.63467	π^* (C ₃ -C ₄)	0.30949	15.08	0.31	0.062
LP (1) N ₂₀	1.89244	σ^* (C ₁₈ -H ₁₉)	0.04145	12.66	0.73	0.087
π (C ₂₁ -C ₂₃)	1.63704	π^* (C ₁₈ -N ₂₀)	0.16328	11.85	0.27	0.054
π (C ₁₈ -N ₂₀)	1.90826	π^* (C ₂₁ -C ₂₃)	0.37834	10.52	0.36	0.060

Tableau IV.6. Analyse par la théorie des perturbations du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO pour le composé (**4b**)

Donneur (i)	ED/e	Accepteur (j)	ED/e	E(2) Kcal/mol	E(j)-E(i) a.u	F (i,j) a.u
LP (1) N ₁₂	1.62467	π^* (C ₇ -O ₁₉)	0.37681	59.07	0.27	0.113
LP (1) N ₁₂	1.62467	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47599	40.61	0.28	0.097
LP (2) O ₁₉	1.79588	σ^* (C ₇ -S ₁₁)	0.12877	35.62	0.41	0.109
LP (2) O ₃₀	1.86715	π^* (C ₂₃ -C ₂₆)	0.37900	29.56	0.34	0.096
LP (2) S ₁₁	1.73892	π^* (C ₇ -O ₁₉)	0.37681	26.02	0.25	0.073
LP (2) O ₁₉	1.79588	σ^* (C ₇ -N ₁₂)	0.09518	24.49	0.67	0.118
π (C ₅ -C ₆)	1.69527	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47599	24.45	0.26	0.075
π (C ₂₃ -C ₂₆)	1.67121	π^* (C ₂₄ -C ₂₇)	0.40865	22.29	0.28	0.073
π (C ₁ -C ₂)	1.63057	π^* (C ₃ -C ₄)	0.39614	21.84	0.30	0.073
π (C ₃ -C ₄)	1.64033	π^* (C ₅ -C ₆)	0.30505	20.64	0.28	0.069
π (C ₂₁ -C ₂₂)	1.66828	π^* (C ₂₃ -C ₂₆)	0.37900	20.25	0.28	0.068
π (C ₂₄ -C ₂₇)	1.69965	π^* (C ₂₁ -C ₂₂)	0.38470	20.02	0.30	0.070
π (C ₂₁ -C ₂₂)	1.66828	π^* (C ₂₄ -C ₂₇)	0.40865	19.84	0.28	0.068
π (C ₃ -C ₄)	1.64033	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47599	19.28	0.26	0.065
π (C ₃ -C ₄)	1.64033	π^* (C ₁₇ -N ₂₀)	0.15251	18.59	0.29	0.069
π (C ₅ -C ₆)	1.69527	π^* (C ₃ -C ₄)	0.39614	17.51	0.29	0.065
LP (2) S ₁₁	1.73892	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47599	17.47	0.25	0.063
π (C ₂₃ -C ₂₆)	1.67121	π^* (C ₂₁ -C ₂₂)	0.38470	17.40	0.29	0.065
π (C ₂₄ -C ₂₇)	1.69965	π^* (C ₂₃ -C ₂₆)	0.37900	16.44	0.29	0.063
π (C ₁ -C ₂)	1.63057	π^* (C ₅ -C ₆)	0.30505	14.79	0.31	0.061
LP (1) N ₂₀	1.87616	σ^* (C ₁₇ -H ₁₈)	0.04099	12.40	0.73	0.087
LP (3) Cl ₃₂	1.93676	σ^* (C ₂₄ -C ₂₇)	0.40865	11.61	0.33	0.061

Tableau IV.7. Analyse par la théorie des perturbations du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO pour le composé (**4c**)

Donneur (i)	ED/e	Accepteur (j)	ED/e	E(2) Kcal/mol	E(j)-E(i) a.u	F (i,j) a.u
LP (1) N ₁₁	1.62583	π^* (C ₇ -O ₁₇)	0.37896	59.38	0.27	0.113
LP (1) N ₁₁	1.62583	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47703	40.06	0.28	0.097
LP (2) O ₃₁	1.87227	π^* (C ₂₆ -C ₂₈)	0.40008	28.44	0.35	0.095
LP (2) S ₁₆	1.74008	π^* (C ₇ -O ₁₇)	0.37896	25.95	0.25	0.073
π (C ₅ -C ₆)	1.69765	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47703	24.16	0.26	0.075
π (C ₂₆ -C ₂₈)	1.64908	π^* (C ₂₁ -C ₂₃)	0.38734	22.48	0.30	0.073
π (C ₂₂ -C ₂₄)	1.71436	π^* (C ₂₆ -C ₂₈)	0.40008	21.67	0.28	0.071
π (C ₂₁ -C ₂₃)	1.62899	π^* (C ₂₂ -C ₂₄)	0.33286	21.47	0.28	0.070
π (C ₁ -C ₂)	1.63409	π^* (C ₃ -C ₄)	0.39475	21.43	0.31	0.073
π (C ₃ -C ₄)	1.64021	π^* (C ₅ -C ₆)	0.30934	20.63	0.28	0.069
π (C ₃ -C ₄)	1.64021	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47703	19.62	0.26	0.066
π (C ₂₁ -C ₂₃)	1.62899	π^* (C ₂₆ -C ₂₈)	0.40008	19.20	0.27	0.065
π (C ₃ -C ₄)	1.64021	π^* (C ₁₈ -N ₂₀)	0.16210	18.27	0.29	0.068
π (C ₅ -C ₆)	1.69765	π^* (C ₃ -C ₄)	0.39475	17.58	0.29	0.065
π (C ₂₂ -C ₂₄)	1.71436	π^* (C ₂₁ -C ₂₃)	0.38734	17.51	0.29	0.065
LP (2) S ₁₆	1.74008	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47703	17.42	0.25	0.063
π (C ₂₆ -C ₂₈)	1.64908	π^* (C ₂₂ -C ₂₄)	0.33286	17.29	0.29	0.064
π (C ₁ -C ₂)	1.63409	π^* (C ₅ -C ₆)	0.30934	15.06	0.31	0.062
π (C ₂₁ -C ₂₃)	1.62899	π^* (C ₁₈ -N ₂₀)	0.16210	11.45	0.27	0.053
π (C ₁₈ -N ₂₀)	1.90935	π^* (C ₂₁ -C ₂₃)	0.38734	10.23	0.36	0.059

Tableau IV.8. Analyse par la théorie des perturbations du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO pour le composé (**4d**)

Donneur (i)	ED/e	Accepteur (j)	ED/e	E(2) Kcal/mol	E(j)-E(i) a.u	F (i,j) a.u
LP (1) N ₁₂	1.62673	π^* (C ₇ -O ₁₁)	0.37755	59.14	0.27	0.113
LP (1) N ₁₂	1.62673	π^* (C ₁ -C ₆)	0.40444	41.66	0.29	0.099
LP (2) O ₁₁	1.79808	σ^* (C ₇ -S ₁₃)	0.12636	35.05	0.41	0.109
LP (2) O ₃₁	1.87482	π^* (C ₂₂ -C ₂₄)	0.38734	26.84	0.35	0.093
LP (2) S ₁₃	1.73961	π^* (C ₇ -O ₁₁)	0.37755	26.35	0.24	0.074
LP (2) O ₁₁	1.79808	σ^* (C ₇ -N ₁₂)	0.09514	24.49	0.67	0.118
π (C ₂₁ -C ₂₃)	1.63152	π^* (C ₂₂ -C ₂₄)	0.38734	23.67	0.27	0.071
π (C ₂₅ -C ₂₆)	1.66629	π^* (C ₂₁ -C ₂₃)	0.38349	22.76	0.28	0.072
π (C ₄ -C ₅)	1.63661	π^* (C ₂ -C ₃)	0.35819	22.27	0.27	0.070
π (C ₂ -C ₃)	1.70484	π^* (C ₁ -C ₆)	0.40444	21.34	0.29	0.072
π (C ₁ -C ₆)	1.65648	π^* (C ₄ -C ₅)	0.39056	21.01	0.30	0.072
LP (2) S ₁₃	1.73961	π^* (C ₂ -C ₃)	0.35819	19.78	0.27	0.067
π (C ₂₁ -C ₂₃)	1.63152	π^* (C ₂₅ -C ₂₆)	0.35810	19.37	0.28	0.066
π (C ₄ -C ₅)	1.63661	π^* (C ₁ -C ₆)	0.40444	19.04	0.27	0.064
π (C ₂₅ -C ₂₆)	1.66629	π^* (C ₂₂ -C ₂₄)	0.38734	18.88	0.27	0.065
π (C ₄ -C ₅)	1.63661	π^* (C ₁₈ - N ₂₀)	0.17068	18.54	0.28	0.068
π (C ₁ -C ₆)	1.65648	π^* (C ₂ -C ₃)	0.35819	16.36	0.29	0.062
π (C ₂₂ -C ₂₄)	1.67620	π^* (C ₂₁ -C ₂₃)	0.38349	15.90	0.30	0.063
π (C ₂ -C ₃)	1.70484	π^* (C ₄ -C ₅)	0.39056	15.98	0.30	0.064
π (C ₂₁ -C ₂₃)	1.63152	π^* (C ₁₈ -N ₂₀)	0.17068	14.52	0.28	0.059
π (C ₁₈ -N ₂₀)	1.89566	π^* (C ₂₁ -C ₂₃)	0.38349	12.68	0.35	0.064
LP (1) N ₂₀	1.90192	σ^* (C ₁₈ -H ₁₉)	0.03707	12.36	0.75	0.087

Tableau IV.9. Analyse par la théorie des perturbations du second ordre de la matrice de Fock dans la base NBO pour le composé (**4e**)

Donneur (i)	ED/e	Accepteur (j)	ED/e	E(2) Kcal/mol	E(j)-E(i) a.u	F (i,j) a.u
LP (1) N ₁₂	1.62548	π^* (C ₇ -O ₁₉)	0.37829	59.29	0.27	0.113
LP (1) N ₁₂	1.62548	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47646	40.25	0.28	0.097
LP (2) O ₁₉	1.79611	σ^* (C ₇ -S ₁₁)	0.12879	35.61	0.41	0.109
LP (2) S ₁₁	1.73973	π^* (C ₇ -O ₁₉)	0.37829	25.98	0.25	0.073
LP (2) O ₁₉	1.79611	σ^* (C ₇ -N ₁₂)	0.09488	24.41	0.67	0.118
π (C ₅ -C ₆)	1.69670	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47646	24.26	0.26	0.075
π (C ₁ -C ₂)	1.63313	π^* (C ₃ -C ₄)	0.39424	21.56	0.31	0.073
π (C ₂₄ -C ₂₈)	1.64764	π^* (C ₂₁ -C ₂₂)	0.38887	20.94	0.28	0.069
π (C ₃ -C ₄)	1.64068	π^* (C ₅ -C ₆)	0.30822	20.67	0.28	0.069
π (C ₂₁ -C ₂₂)	1.63885	π^* (C ₂₄ -C ₂₈)	0.35125	20.47	0.29	0.069
π (C ₂₃ -C ₂₆)	1.63885	π^* (C ₂₄ -C ₂₈)	0.35125	20.47	0.29	0.069
π (C ₂₃ -C ₂₆)	1.63885	π^* (C ₂₁ -C ₂₂)	0.38887	20.04	0.28	0.068
π (C ₂₄ -C ₂₈)	1.64764	π^* (C ₂₃ -C ₂₆)	0.31328	19.56	0.28	0.067
π (C ₃ -C ₄)	1.64068	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47646	19.50	0.26	0.065
π (C ₂₁ -C ₂₂)	1.63885	π^* (C ₂₃ -C ₂₆)	0.31328	18.68	0.29	0.066
π (C ₃ -C ₄)	1.64068	π^* (C ₁₇ -N ₂₀)	0.15284	18.16	0.29	0.068
π (C ₅ -C ₆)	1.69670	π^* (C ₃ -C ₄)	0.39424	17.57	0.29	0.065
LP (2) S ₁₁	1.73973	π^* (C ₁ -C ₂)	0.47646	17.43	0.25	0.063
π (C ₁ -C ₂)	1.63313	π^* (C ₅ -C ₆)	0.30822	14.98	0.31	0.061
LP (1) N ₂₀	1.88600	σ^* (C ₁₇ -H ₁₈)	0.04118	12.52	0.73	0.087

L'interaction intramoléculaire des composés du titre est médiée par des orbitales de liaison (BD) et de anti-liaison (BD*) qui se chevauchent. Les interactions importantes sont les suivantes : π (C₃-C₄) \rightarrow π^* (C₁-C₂) pour le composé **4a**, π (C₅-C₆) \rightarrow π^* (C₁-C₂) pour le composé **4b**, π (C₅-C₆) \rightarrow π^* (C₁-C₂) pour le composé **4c**, π (C₂₁-C₂₃) \rightarrow π^* (C₂₂-C₂₄) pour le composé **4d**, π (C₅-C₆) \rightarrow π^* (C₁-C₂) pour le composé **4e** avec énergie, 24.14, 24.45, 24.16, 23.67 et 24.26 kcal/mol respectivement. Et Par le chevauchement d'orbitales de paires solitaires (LP) avec des orbitales anti-liaison (BD*). Les interactions importantes sont les suivantes : LP (1) N₁₂ \rightarrow π^* (C₇-O₁₃) pour le composé **4a**, LP (1) N₁₂ \rightarrow π^* (C₇-O₁₉) pour le composé **4b**,

LP (1) $N_{11} \rightarrow \pi^*$ (C₇-O₁₇) pour le composé **4c**, LP (1) $N_{12} \rightarrow \pi^*$ (C₇-O₁₁) pour le composé **4d**, LP (1) $N_{12} \rightarrow \pi^*$ (C₇-O₁₉) pour le composé **4e** avec énergie, 59.44, 59.07, 59.38, 59.14 et 59.29 kcal/mol respectivement.

IV.3.1.8 Descripteurs de réactivité locale

La fonction de Fukui permet une étude détaillée de la réactivité sélective d'une molécule [22], en fournissant des informations sur les centres électrophiles et nucléophiles de la molécule. Elle est basée sur l'analyse de la densité électronique d'une molécule lorsque le nombre d'électrons sur un site particulier est ajusté, ce qui permet de prédire la réactivité locale de la molécule.

Les indices de Fukui (f_k^-), (f_k^+) et (f_k^0), correspondent respectivement aux sites d'attaque électrophile, nucléophile et radicalaire. Ces indices ont été calculés à partir des charges atomiques individuelles obtenues par l'analyse des orbitales de liaison naturelles (NBO) dans le méthanol, comme suit :

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1) \quad \text{pour l'attaque électrophile} \quad \dots\dots\dots \text{(IV.10)}$$

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N) \quad \text{pour l'attaque nucléophile} \quad \dots\dots\dots \text{(IV.11)}$$

$$f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)] / 2 \quad \text{Pour l'attaque radicalaire} \quad \dots\dots\dots \text{(IV.12)}$$

Dans ces équations, $q_k(N)$, $q_k(N+1)$ et $q_k(N-1)$ représentent la population électronique de l'atome k dans les systèmes neutre, anionique et cationique, respectivement [23].

Tableau IV.10. Fonctions de Fukui calculées pour le composé (**4a**)

atome	f_k^-	f_k^+	f_k^0	atome	f_k^-	f_k^+	f_k^0
C 1	-0,06993	0,0952	0,012635	H 19	0,09736	-0,06373	0,016815
C 2	0,04305	-0,02263	0,01021	N 20	-0,26718	0,33646	0,03464
C 3	-0,07938	0,11143	0,016025	C 21	0,0545	0,06186	0,05818
C 4	-0,117	0,1234	0,0032	C 22	-0,13105	0,14397	0,00646
C 5	-0,05526	0,07236	0,00855	C 23	-0,10384	0,16236	0,02926
C 6	-0,12215	0,11705	-0,00255	C 24	-0,09743	0,16258	0,032575
C 7	0,27585	-0,27939	-0,00177	H 25	0,11654	-0,0988	0,00887
H 8	0,12068	-0,10827	0,006205	C 26	-0,12383	0,16529	0,02073
H 9	0,12324	-0,10778	0,00773	H 27	0,11711	-0,09815	0,00948
H 10	0,12406	-0,10727	0,008395	C 28	0,14542	-0,02986	0,05778
S 11	0,16412	-0,11621	0,023955	H 29	0,11561	-0,09962	0,007995
N 12	-0,22017	0,24885	0,01434	H 30	0,11591	-0,10125	0,00733
O 13	-0,30539	0,34758	0,021095	O 31	-0,26487	0,36908	0,052105
14 C	-0,18079	0,17771	-0,00154	32 C	-0,10199	0,0956	-0,003195
15 H	0,10597	-0,09848	0,003745	33 H	0,08938	-0,07297	0,008205
16 H	0,10583	-0,0984	0,003715	34 H	0,09859	-0,08788	0,005355
17 H	0,11511	-0,10964	0,002735	35 H	0,08937	-0,07307	0,00815
18 C	0,02258	-0,01736	0,00261				

Tableau IV.11. Fonctions de Fukui calculées pour le composé (4b)

atome	f_k^-	f_k^+	f_k^0	atome	f_k^-	f_k^+	f_k^0
C 1	0,0498	-0,02	0,0149	C 17	0,00782	-0,05457	-0,023375
C 2	-0,06984	0,10485	0,017505	H 18	0,10217	-0,06641	0,01788
C 3	-0,12125	0,10381	-0,00872	O 19	-0,30517	0,35588	0,025355
C 4	-0,0511	0,09657	0,022735	N 20	-0,23658	0,3477	0,05556
C 5	-0,11467	0,11961	0,00247	C 21	0,04774	0,02223	0,034985
C 6	-0,08058	0,11477	0,017095	C 22	-0,15323	0,12945	-0,01189
C 7	0,27719	-0,2802	-0,001505	C 23	0,16016	-0,02962	0,06527
H 8	0,12386	-0,10713	0,008365	C 24	-0,00428	0,06648	0,0311
H 9	0,12248	-0,10806	0,00721	H 25	0,1263	-0,10796	0,00917
H 10	0,12048	-0,10834	0,00607	C 26	-0,11587	0,1098	-0,003035
S 11	0,16303	-0,11187	0,02558	C 27	-0,13641	0,23376	0,048675
N 12	-0,22092	0,25714	0,01811	H 28	0,11857	-0,09995	0,00931
C 13	-0,18065	0,17745	-0,0016	H 29	0,12184	-0,10867	0,006585
H 14	0,10589	-0,09775	0,00407	O 30	-0,33068	0,42634	0,04783
H 15	0,1058	-0,09759	0,004105	H 31	0,24831	-0,23132	0,008495
H 16	0,11494	-0,10942	0,00276	Cl 32	0,00486	0,07304	0,03895

Tableau IV.12. Fonctions de Fukui calculées pour le composé (4c)

atome	f_k^-	f_k^+	f_k^0	atome	f_k^-	f_k^+	f_k^0
C 1	0,04378	-0,01825	0,012765	O 17	-0,30524	0,35127	0,023015
C 2	-0,07014	0,09758	0,01372	C 18	0,02416	-0,0229	0,00063
C 3	-0,12132	0,11555	-0,002885	H 19	0,09773	-0,06355	0,01709
C 4	-0,05601	0,07911	0,01155	N 20	-0,2671	0,34403	0,038465
C 5	-0,11636	0,12531	0,004475	C 21	0,05561	0,05495	0,05528
C 6	-0,07954	0,11199	0,016225	C 22	-0,13316	0,1576	0,01222
C 7	0,27595	-0,27947	-0,00176	C 23	-0,10438	0,16132	0,02847
H 8	0,12412	-0,1069	0,00861	C 24	-0,10399	0,15942	0,027715
H 9	0,12323	-0,10741	0,00791	H 25	0,11706	-0,09928	0,00889
H 10	0,12076	-0,10798	0,00639	C 26	-0,11668	0,15561	0,019465
N 11	-0,22012	0,25226	0,01607	H 27	0,11756	-0,09871	0,009425
C 12	-0,18079	0,17752	-0,001635	C 28	0,14625	-0,02808	0,059085
H 13	0,10585	-0,09795	0,00395	H 29	0,11603	-0,09926	0,008385
H 14	0,10599	-0,09805	0,00397	H 30	0,11374	-0,09728	0,00823
H 15	0,11512	-0,10944	0,00284	O 31	-0,33773	0,43554	0,048905
S 16	0,16423	-0,11424	0,024995	H 32	0,2454	-0,23035	0,007525

Tableau IV.13. Fonctions de Fukui calculées pour le composé (4d)

atome	f_k^-	f_k^+	f_k^0	atome	f_k^-	f_k^+	f_k^0
C 1	0,04823	-0,02731	0,01046	H 17	0,11497	-0,10956	0,002705
C 2	-0,064	0,09173	0,013865	C 18	0,01788	-0,03678	-0,00945
C 3	-0,13319	0,11027	-0,01146	H 19	0,10064	-0,06026	0,02019
C 4	-0,05476	0,07852	0,01188	N 20	-0,2486	0,37295	0,062175
C 5	-0,10333	0,12125	0,00896	C 21	0,04328	0,05757	0,050425
C 6	-0,08799	0,12021	0,01611	C 22	-0,13844	0,12783	-0,005305
C 7	0,27622	-0,28033	-0,002055	C 23	0,15634	-0,03337	0,061485
H 8	0,12747	-0,11246	0,007505	C 24	-0,09159	0,17843	0,04342
H 9	0,11943	-0,10344	0,007995	H 25	0,11803	-0,09815	0,00994
H 10	0,12115	-0,10883	0,00616	C 26	-0,12332	0,11271	-0,005305
O 11	-0,3054	0,3463	0,02045	C 27	-0,12156	0,23129	0,054865
N 12	-0,22012	0,25041	0,015145	H 28	0,11248	-0,09684	0,00782
S 13	0,16449	-0,11586	0,024315	H 29	0,1143	-0,09484	0,00973
C 14	-0,18069	0,17766	-0,001515	H 30	0,11333	-0,09903	0,00715
H 15	0,10592	-0,09826	0,00383	O 31	-0,33384	0,42579	0,045975
H 16	0,10601	-0,09828	0,003865	H 32	0,24664	-0,22928	0,00868

Tableau IV.14. Fonctions de Fukui calculées pour le composé (4e)

atome	f_k^-	f_k^+	f_k^0	atome	f_k^-	f_k^+	f_k^0
C 1	0,04482	-0,00286	0,02098	H 18	0,09924	-0,06468	0,01728
C 2	-0,0696	0,11206	0,02123	O 19	-0,30522	0,36871	0,031745
C 3	-0,12215	0,1028	-0,009675	N 20	-0,25675	0,37149	0,05737
C 4	-0,05416	0,11428	0,03006	C 21	0,06398	-0,00416	0,02991
C 5	-0,11657	0,12921	0,00632	C 22	-0,13794	0,18986	0,02596
C 6	-0,07935	0,11609	0,01837	C 23	-0,11181	0,19938	0,043785
C 7	0,27619	-0,28001	-0,00191	C 24	-0,07699	0,0951	0,009055
H 8	0,12419	-0,10554	0,009325	H 25	0,11663	-0,10077	0,00793
H 9	0,1232	-0,10617	0,008515	C 26	-0,08068	0,0795	-0,00059
H 10	0,12072	-0,107	0,00686	H 27	0,1164	-0,09942	0,00849
S 11	0,16425	-0,10453	0,02986	C 28	-0,03253	0,18386	0,075665
N 12	-0,22034	0,26851	0,024085	H 29	0,11058	-0,09403	0,008275
C 13	-0,18073	0,17681	-0,00196	H 30	0,11009	-0,09376	0,008165
H 14	0,10584	-0,09607	0,004885	C 31	-0,29306	0,28215	-0,005455
H 15	0,10599	-0,09616	0,004915	H 32	0,10905	-0,08521	0,01192
16 H	0,1151	-0,1087	0,0032	33 H	0,10703	-0,08539	0,01082
17 C	0,01855	-0,05709	-0,01927	34 H	0,10602	-0,09826	0,00388

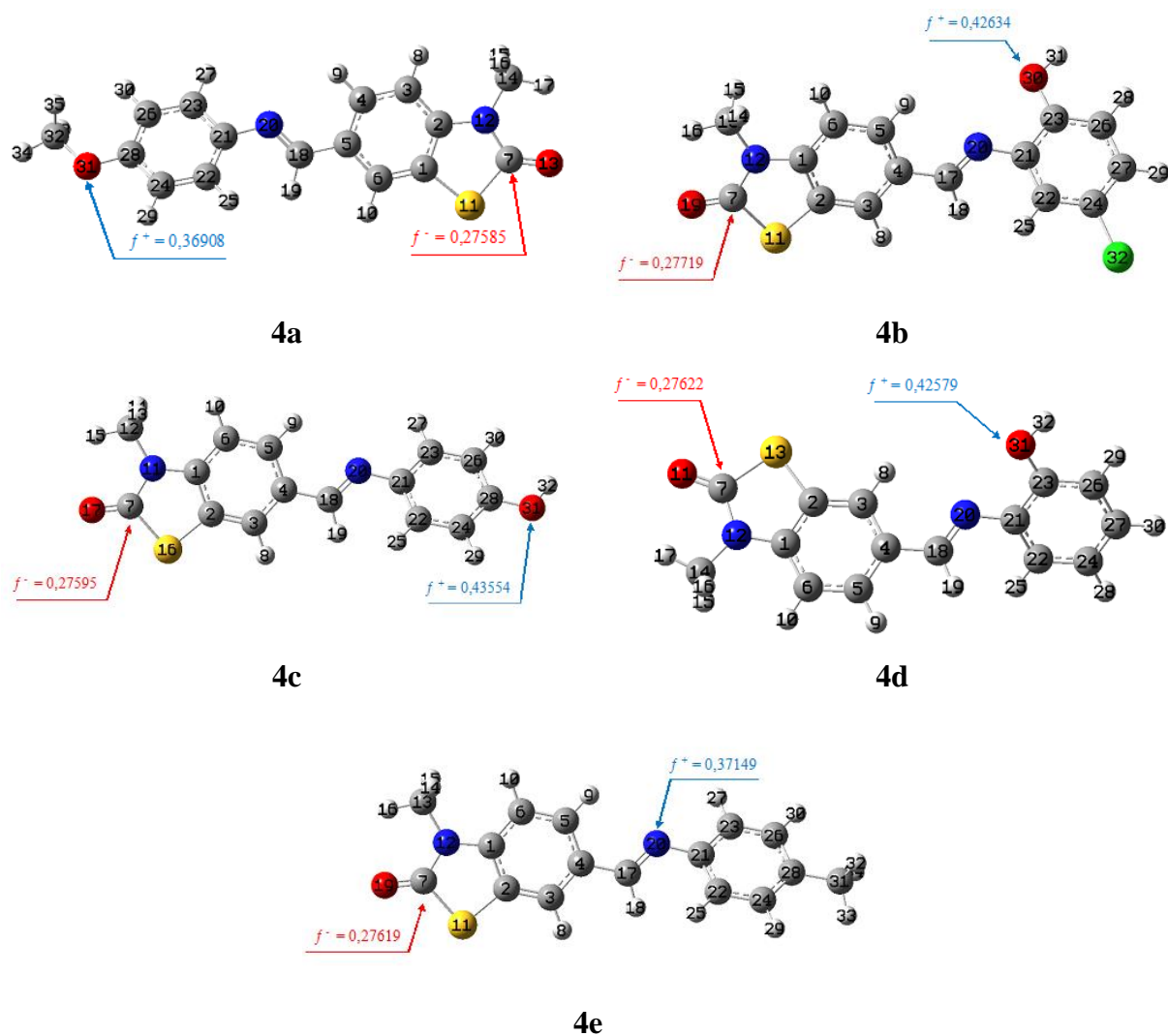


Figure IV.9. Étude des valeurs les plus élevées du descripteur de Fukui (f^-) et (f^+) des composés base de Schiff dérivés de la benzothiazolinone **4(a-e)**.

L'analyse des résultats de l'indice de Fukui montre que les valeurs les plus élevées des coefficients descripteurs (f_k^-) indiquent que le site **O31** pour les composés **4(a-d)** et le site **N20** pour le composé **4e** sont les plus susceptibles d'être attaqués par des électrophiles, tandis que le site du carbone **C7** a la valeur la plus élevée du coefficient descripteur (f_k^+) pour tous les composés **4(a-e)**, ce qui indique que ce site est le plus susceptible d'être attaqué par un nucléophile.

IV.3.2 Evaluation de l'activité antioxydante par la DFT

Pour évaluer l'activité de neutralisation des radicaux des composés phénoliques, nous avons calculé des descripteurs moléculaires clés pour les dérivés **4b**, **4c** et **4d**, tels que l'enthalpie de dissociation des liaisons (BDE), le potentiel d'ionisation (IP), l'enthalpie de

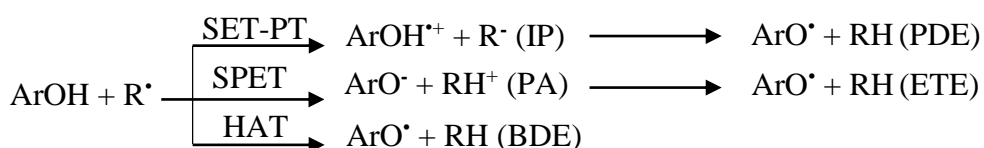
dissociation des protons (PDE), l'affinité protonique de l'anion (PA) et l'enthalpie de transfert d'électrons (ETE) dans le méthanol, où l'activité antioxydante a été réalisée *in vitro*. Ces calculs ont été effectués en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec la fonctionnelle B3LYP et l'ensemble de base 6-311(d,p). Les effets de solvatation ont été pris en compte à l'aide du modèle IEFPCM [14], et comme indiqué dans la littérature [15-16], ces descripteurs des composés phénoliques permettent de relier les propriétés des composés à trois mécanismes potentiels de piégeage des radicaux :

Le mécanisme SET-P : (transfert d'électron unique suivi d'un transfert de proton) se déroule en deux étapes : D'abord, le transfert d'électron de l'antioxydant au radical libre, formant un radical cation, suivi d'un transfert de proton, aboutissant à un radical phénoxy et à la protonation du radical libre. Dans ce processus, le potentiel d'ionisation (IP) et l'enthalpie de dissociation des protons (PDE) sont des paramètres énergétiques importants. Cependant, le IP est généralement considéré comme le facteur le plus décisif dans l'évaluation de l'activité de piégeage des radicaux libres, alors que l'enthalpie de dissociation des protons joue également un rôle important.

Le mécanisme SPLET : (Perte séquentielle de protons Transfert d'électrons) se déroule en deux étapes : Tout d'abord, la perte d'un proton forme un anion phénoxyde, puis cet anion transfère un électron à des radicaux libres, créant ainsi un radical phénoxy. Dans ce contexte, l'affinité protonique (PA) et l'enthalpie de transfert d'électrons (ETE) sont des paramètres énergétiques clés, le PA influençant la première étape et l'ETE jouant un rôle crucial dans la seconde.

Le mécanisme HAT : (Transfert d'atomes d'hydrogène) implique le transfert direct d'un atome d'hydrogène, en une seule étape, du groupe hydroxyle à un radical libre. Les propriétés de piégeage des radicaux libres des composés phénoliques sont liées à leur capacité à effectuer ce transfert. L'enthalpie de dissociation de la liaison O-H (BDE-OH) est un descripteur clé de cette activité ; une BDE-OH faible indique une plus grande facilité à libérer un atome d'hydrogène et donc à piéger les radicaux libres.

Ces mécanismes, qui jouent un rôle crucial dans l'activité des composés phénoliques antioxydants, sont décrits par des équations, comme indiqué dans la littérature [17, 18].



Les descripteurs moléculaires sont calculés à 298,15 K et 1 atm à l'aide des équations suivantes [5] :

- $BDE = H(ArO^{\bullet}) + H(H^{\bullet}) - H(ArOH) \dots\dots\dots (IV.13)$
- $IP = H(ArOH^{\bullet+}) + H(e^{-}) - H(ArOH) \dots\dots\dots (IV.14)$
- $PDE = H(ArO^{\bullet}) + H(H^{+}) - H(ArOH^{\bullet+}) \dots\dots\dots (IV.15)$
- $PA = H(ArO^{-}) + H(H^{+}) - H(ArOH) \dots\dots\dots (IV.16)$
- $ETE = H(ArO^{\bullet}) + H(e^{-}) - H(ArO^{-}) \dots\dots\dots (IV.17)$

Les valeurs d'enthalpie pour l'atome d'hydrogène (H^{\bullet}), le proton (H^{+}) et l'électron (e^{-}) dans le méthanol sont respectivement de 1.2 , -248.088 et -20.554 kCal/mol [19, 20].

IV.3.2.1.1 Investigation de mécanisme de HAT :

Selon les résultats de **BDE** afficher dans le **tableau (IV.5)**, on observe la plus basse énergie **BDE** est celle du référence **BHA** avec 344.405713 kcal/mol suivie par le **BHT** après le composé **4c** avec 392.639866 kcal/mol suivant par **4b** et **4d**, indiquant qu'il a le plus fort pouvoir de libérer un H donc un pouvoir antioxydant le plus signifiant.

Tableau IV.15. Les valeurs des énergies BDE (kcal/mol) des composés **4(b-d)**, BHT et BHA.

Composés	BDE
4b	393.279926
4c	392.639866
4d	393.3834648
BHT	387.709523
BHA	344.405713

IV.3.2.1.2 Investigation de mécanisme de SPLET :

Pour le mécanisme de **SPLET**, basé sur la combinaison entre **PA** et **ETE** , on observe dans le **tableau (IV.6)** pour sa première étape basé sur la réaction de **PA**, que les composés sont ordonnés comme suit : **BHA** < **4b** < **4c** < **4d** < **BHT**, en ordre croissant de l'affinité de proton **PA** indiquant que le **BHA**, est le composé ayant le plus haut pouvoir d'affinité du proton, par rapport aux autre composés étudiés, alors que le **4b** est le plus puissant des composés synthétisés et le **BHT**.

D'autre part, pour la 2^{ème} étape du mécanisme, introduisant la réaction **ETE**, où son faible valeur rend la réaction plus facile. Les composés sont classés comme suit : **BHA** < **BHT** < **4d** < **4c** < **4b**.

Tableau IV.16. Les valeurs des énergies PA et ETE (kcal/mol) des composés **4(b-d)**, **BHT** et **BHA**.

Composés	PA	ETE
4b	46.533409	76.904517
4c	48.1222629	74.675603
4d	49.8234414	73.718023
BHT	49.841639	68.025884
BHA	10.098946	64.478767

IV.3.2.1.3 Investigation de mécanisme de SET-PT :

Selon les résultats du **tableau (IV.7)**, la molécule **4c** a la plus faible valeur du **IP** indiquant la facilité de donner l'électron (IP), ce qui signifie qu'il peut avoir une activité antioxydante plus forte par rapport aux autres molécules imines synthétisés **4d** et **4b**, respectivement. En revanche en les comparant avec les références **BHA** et **BHT**, les composés sont classés comme suit : **BHA** < **4c** < **4d** < **4b** < **BHT**. On observe aussi que les valeurs **IP** de **4b** (111.476532 kcal/mol) et de **BHT** (111.220507 kcal/mol) sont très proches.

De plus, les valeurs de **PDE** qui font partie de la 2^{ème} réaction du **SET-PT** sont aussi présentées dans le **tableau (IV.8)**, la plus basse valeur du **PDE** montre une réaction plus facile pour perdre un proton. L'ordre des molécules basant sur la plus faible valeur du **PDE** est comme suit : **BHT** < **4b** < **4d** < **BHA** < **4c**, montrant que la **4b** peut avoir une activité antioxydante plus forte que celle du **4d** (14.3001225 kcal/mol), **BHA** (15.204992 kcal/mol) qui a une valeur très voisine de **4c** (15.6969589 kcal/mol). Alors que le **BHT** est plus fort que tous les composés.

Tableau IV.17. Valeurs énergétiques IP et PDE (kcal/mol) des composés **4(b-d)**, **BHT** et **BHA**.

Composés	IP	PDE
4b	111.476532	11.961394
4c	107.1009071	15.6969589
4d	109.2413423	14.3001225
BHT	111.220507	6.647016
BHA	59.372721	15.204992

- En comparant les valeurs des descripteurs moléculaires des molécules (**Tableau IV.6**) on remarque une prédominance d'un mécanisme antioxydant de type **SPLET** favorisé par une faible valeur de PA et $ETE > PA$ pour tous les composés.
- Les valeurs très proches des paramètres énergétiques (BDE, IP, ETE, PA, PDE) pour chaque composé, indique un profil antioxydant, relativement similaires pour ces trois, ce qui est en bonne cohérence avec les résultats de l'activité observées *in vitro*.

IV.3.3 Etude de docking moléculaire

La création de médicaments basée sur la structure utilise notamment le docking moléculaire, une méthode ordinaire depuis les années 1980 [30]. Basé sur différentes algorithmes, elle est devenue essentielle en recherche pharmaceutique grâce à divers programmes. L'ancrage moléculaire est une technique basé sur la simulation d'interaction au niveau atomique entre une petite molécule et une protéine, nous aidant à clarifier les processus biochimiques et à analyser le comportement des particules dans les sites de liaison des protéines cible [31].

Une catégorie d'enzymes appelées peroxydases catalyse la transformation de H_2O_2 en eau en oxydant diverses molécules de substrat. Les peroxydases jouent un rôle important dans la réponse au stress oxydatif et sont indispensables pour maintenir l'équilibre redox des cellules [32]. Le cytochrome c peroxydase (CcP) est l'un de ces enzyme, utilisé dans plusieurs recherches pour explorer le potentiel antioxydant, des différentes molécules à visé thérapeutique par l'étude docking [23-26].

Le docking moléculaire a été réalisé par le programme Autodock 4.2 [37] par l'interface PyRX 0.8 [38], pour le mode d'interaction des composés avec la protéine d'enzyme Cytochrome C peroxydase.

La structure de la protéine a été obtenue en ligne (www.rcsb.org) du Protein Data Bank (ID : 2XO8) [39], avec une résolution de 2.01 Å. Avant de commencer le processus docking, les géométries des ligands ont été optimisées par Open Babel Programme [40] en utilisant le UFF force field intégré sur PyRX. De plus, la structure des protéines a été préparé par l'élimination des molécules d'eau et l'ajout des atomes d'hydrogène par le programme Discovery Studio 2021 [41], où ce dernier a été utilisé pour l'illustration de l'interaction 2D et 3D entre les ligands et le site actif de la protéine. Le processus docking a été validé par le re-docking du ligand de référence l'acide ascorbique avec un écart quadratique moyen, ou RMSD : 1.53 Å indiquant la fiabilité du processus docking ($RMSD < 2 \text{ \AA}$) avec un grid de box : X =21, Y = 21, Z =23.

Tous les types d'interactions et complexes Ccp-ligands sont illustrés dans le **tableau (IV.8)** et les **figures (IV.9, IV.10 et IV.11)** exposant les présentations 2D/3D des interactions des ligands dans la poche du récepteur.

Selon les résultats présentés dans le **tableau (IV.8)**, on trouve que tous les composés possèdent une intéressante énergie de liaison comprise entre -6.56 et -8.65 kcal/mol en comparant avec l'acide ascorbique, qui a eu la plus faible énergie de liaison, égale à -5.25 kcal/mol. Les composés **4b**, **4c** et **4d** ont présenté les plus grandes énergies de liaisons de -8.65, -8.56 et -8.31 kcal/mol respectivement, par rapport aux autres composés, indiquant leur forte aptitude inhibitrice. La force d'attachement des molécules est expliquée par le type et le nombre des liaisons formées lors de formation du complexe. On observe que le récepteur CCp se lie aux différentes molécules à travers divers interactions y compris des interactions hydrophobes (π -sigma, alkyle et π -alkyle), des interactions hydrogènes, van der waals et des interactions électrostatiques. Nous avons constaté que tous les ligands, notamment celui de référence, partagent une liaison hydrogène avec le résidu LYS179.

La molécule **4b** se relie à la protéine par cinq liaisons hydrogènes influe sur la fidélité et la stabilité des composés avec les résidus LYS179, PRO44, GLY41, et deux autres par ARG184 (une est formé avec l'atome de soufre de ligand). Selon les positions de docking du composé **4c**, deux liaisons hydrogènes sont formées avec LYS179 et ALA83. Alors que le composé **4d** forme 2 H-liaisons avec le même résidu LYS179. En revanche le ligand **4a** avec une docking score de -7.63 kcal/mol a formé 6 liaisons hydrogènes avec ALA83, GLY41, LYS179, ARG184 qui forme la liaison avec l'atome d'azote de ligand. Les deux autres liaisons hydrogènes sont formées par ARG48 avec le site actif à travers l'atome d'oxygène du composé.

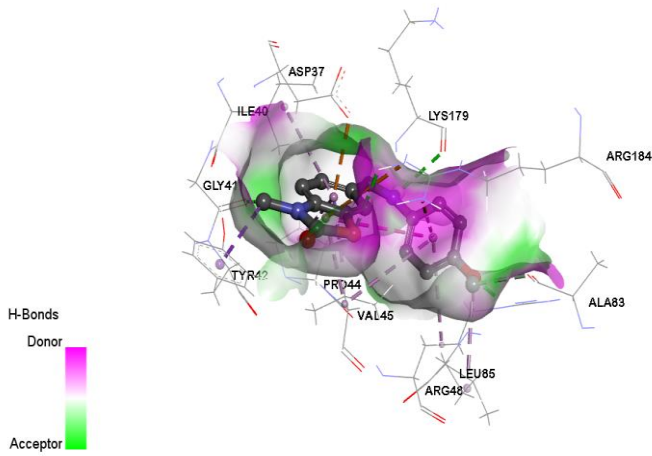
De plus, les valeurs estimées des constantes d'inhibitions des composés complexés **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e** et **3** sont respectivement comme suit : $K_i = 2.57$; 0.45872 ; 0.81578 ; 0.52752 ; 1.20 et, $15.67 \mu\text{M}$, inférieur à celui du ligand de référence ($K_i = 142.64 \mu\text{M}$), ce qui signifie que tous les molécules synthétisés ont un bon indicateur d'avoir la puissance inhibitrice contre la protéine récepteur que l'ASC.

La forte affinité prédite par le docking entre les composés et le cytochrome c peroxydase est en accord avec les faibles valeurs d' IC_{50} obtenues des tests d'activité antioxydante réaliser *in vitro*, renforçant l'idée que ces composés pourraient offrir des capacités inhibitrices particulièrement efficaces contre le cytochrome c peroxydase par rapport à l'acide ascorbique. Notamment un pouvoir antioxydant.

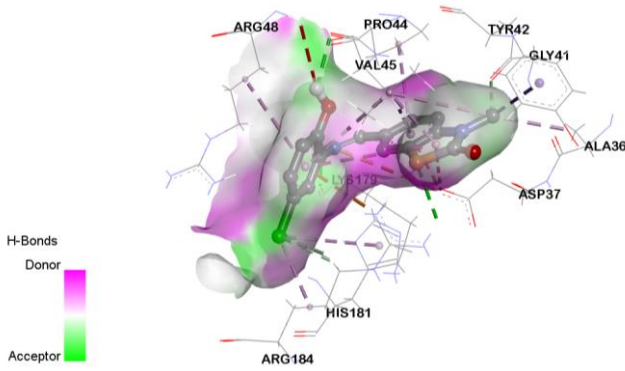
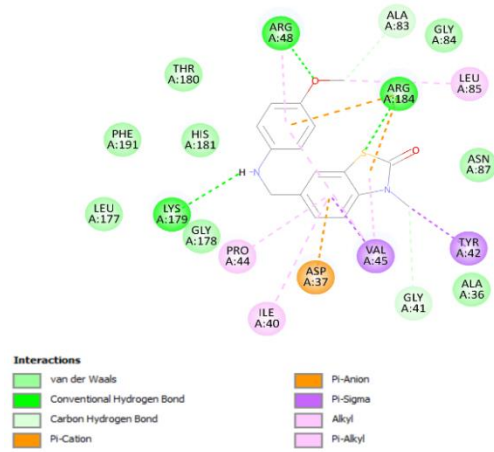
Tableau IV.18. Interactions des résidus de la protéine Cytochrome C peroxydase et les dérivés **4(a-e)**.

Ligands	Docking score (kcal/mol)	H-bonds	Electrostatic interaction	Hydrophobic Interactions
4a	-7.63	ALA83; GLY41; LYS179; ARG184; ARG48.	Pi-cation: ARG184. Pi-anion: ASP37.	Pi-Sigma : VAL45 ; TYR42. Alkyl : LEU85 ; ARG48. Pi-Alkyl : VAL45 ; ILE40; PRO44; VAL45; ARG48.
4b	-8.65	ARG184 ; LYS179 ; PRO44; ARG184; GLY41.	Pi-Cation: ARG184; Pi-Anion: ASP37.	Pi-sigma : VAL45 ; TYR42. Alkyl : ALA36 ; VAL45 ; ARG184. Pi-Alkyl: HIS181; PRO44; VAL45; ARG48.
4c	-8.31	LYS179; ALA83.	Pi-anion: ASP37 Pi-cation: ARG184; ARG48. Attractive charge: ASP37.	Alkyl : ALA36 ; ILE40. Pi-Alkyl : PRO44; ILE40; VAL45; ARG48. Pi-Pi Shaped: HIS181
4d	-8.56	LYS179.	Attractive charge : ASP37 ; ARG148 ; Pi-Cation : ASP37.	Alkyl : ALA36 ; ILE40 ; Pi-Alkyl : ILE40 ; PRO44 ; VAL45 ; ARG48; Pi- Pi T-Shaped: HIS181.
4e	-8.08	LYS179	Pi-Cation : ARG48; ARG184. Pi-Cation : ASP37; Attractive charge: ASP37.	Alkyl : ILE40 ; VAL45 ; LEU85 ; VAL45 ; Pi-Pi T-Shaped: HIS181 Pi-Alkyl: VAL45 ; ARG48; PRO44; ILE40.

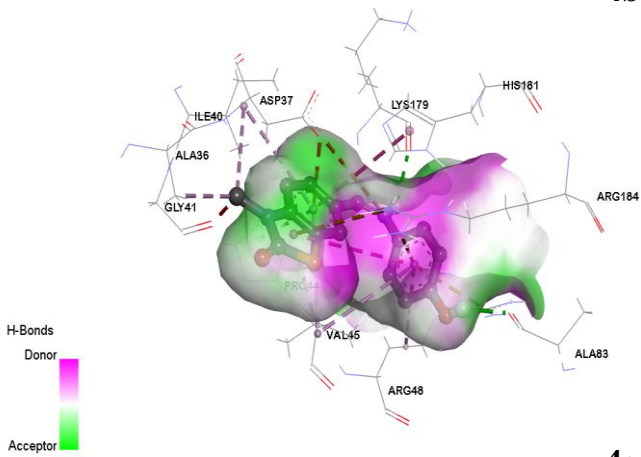
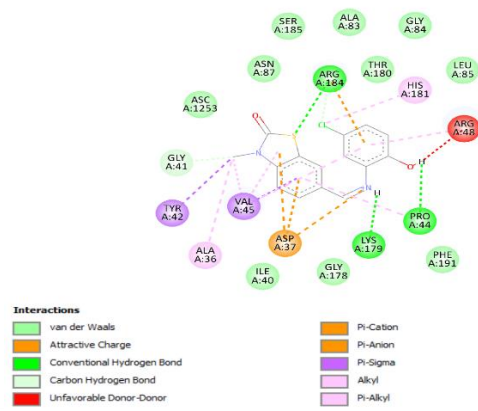
3	-6.56	LYS179	Pi-Anion: ASP37	Pi-Sigma : VAL45; Pi-Pi T-Shaped : HIS181; Pi-Alkyl : ILE40 ; PRO44 ; VAL45; LYS179 ; OTHER: Pi-Sulfur: HIS181.
ASC	-5.25	VAL45; ASN87; ARG184; LYS179; PRO44; GLY178.	/	/



4a



4b



4c

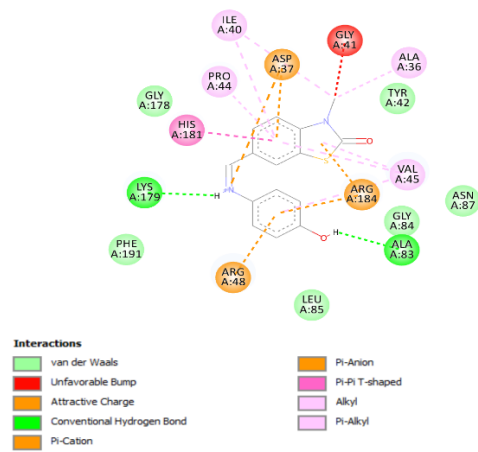


Figure IV.10. Structure du site de liaison de la poche de l'enzyme (CCP) avec les composés 4(a-c).

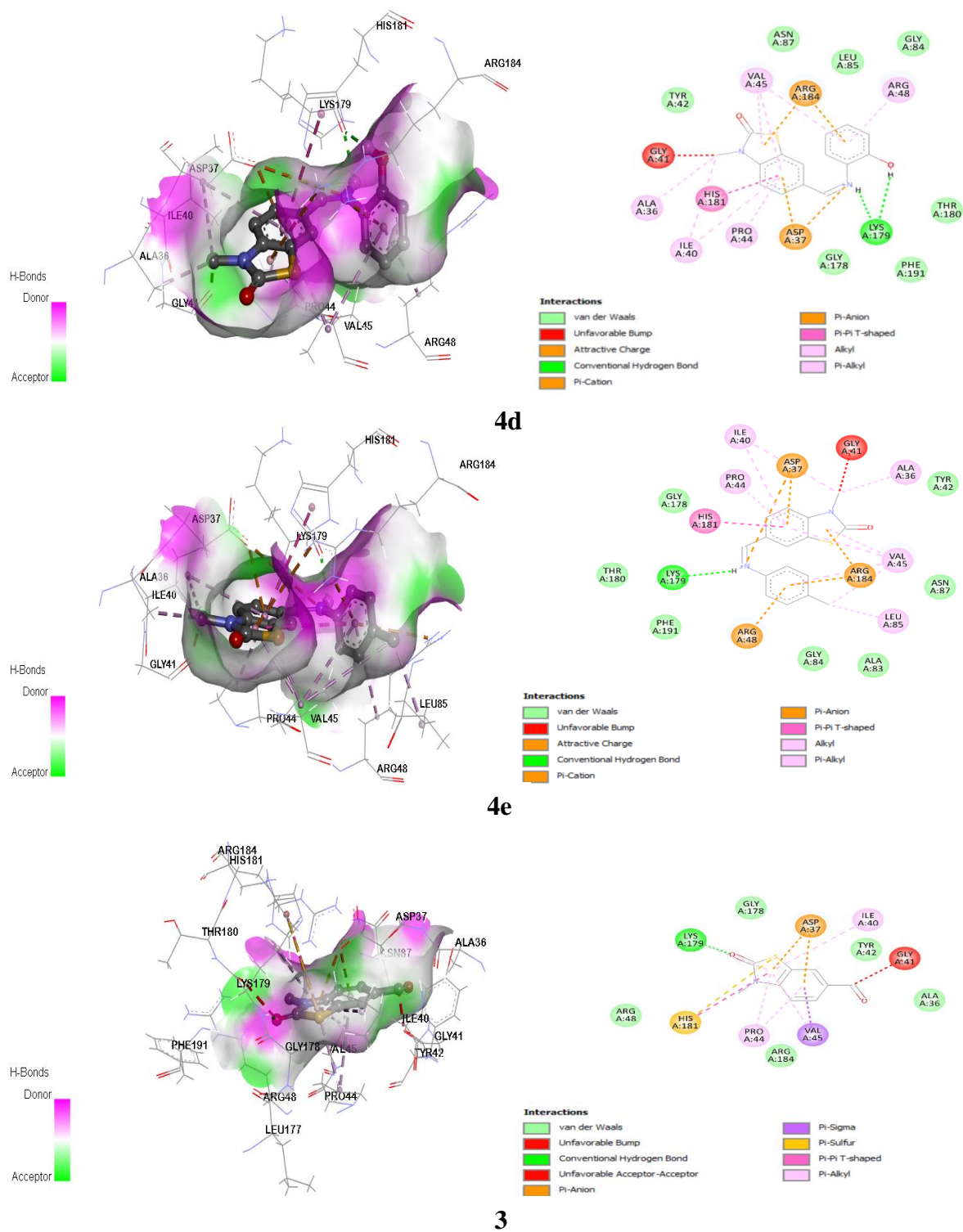


Figure IV.11. Présentation des interactions du composé **4(d,e)** et du composé **3** dans la poche de l'enzyme (CCP).

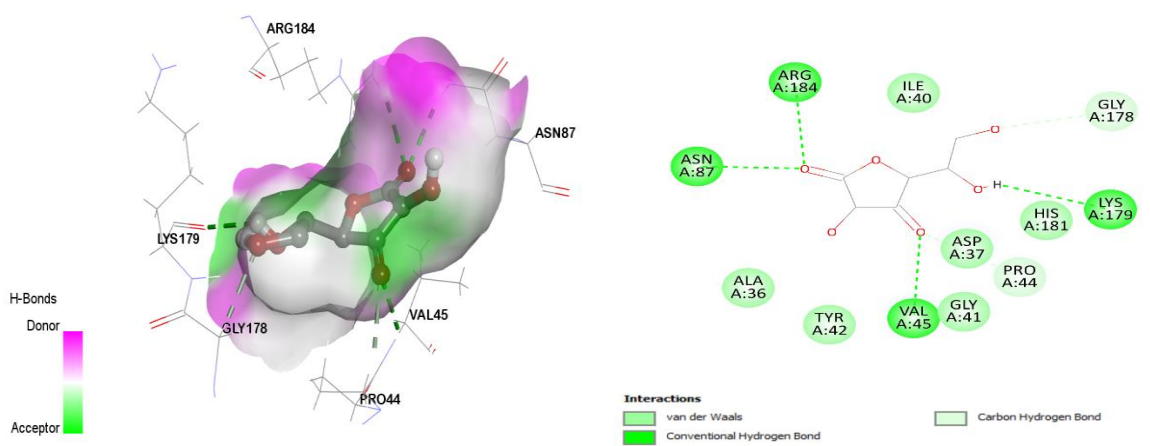


Figure IV.12. Site d'interactions entre l'acide ascorbique et le site actif de la protéine CCP.

IV.3.4 Etude ADMET In silico

IV.3.4.1 La prédiction des propriétés pharmacocinétiques

Les caractéristiques pharmacocinétiques jouent un rôle essentiel dans l'évaluation de la probabilité d'efficacité thérapeutique d'un médicament. Afin d'évaluer le potentiel de nos composés en tant que sources de médicaments selon ces caractéristiques, nous avons réalisé une approche in silico en utilisant le programme (SWISS/ADME) [42]. Les résultats sont résumés dans le **tableau (IV.9)** :

Tableau IV.19. Propriétés pharmacocinétique des composés **4(a-e)** obtenue par le programme SWISS ADME.

Composés	GI absorption	Perméabilité de la peau (cm/s)	Permeabilité BBB	P-gp substrat	Inhibiteur de CYP1A2	Inhibiteur de CYP2C19	Inhibiteur de CYP2C9	Inhibiteur de CYP2D6	Inhibiteur de CYP3A4
4a	Élevée	-5.81	oui	non	oui	oui	oui	non	non
4b	Élevée	-5.81	non	non	oui	oui	oui	non	non
4c	Élevée	-5.96	non	non	oui	oui	oui	non	non
4d	Élevée	-6.04	non	non	oui	oui	oui	non	non
4e	Élevée	-5.44	oui	non	oui	oui	oui	non	non
3	Élevée	-6.46	oui	non	oui	non	non	non	Non

Les résultats des propriétés pharmacocinétiques (**Tableau IV.9**) obtenus avec ce programme ont montré une absorption gastro-intestinale GI élevée pour tous les composés, ce qui est une propriété importante des médicaments administrés par voie orale. On observe aussi la présence d'une perméabilité de la barrière hémato-encéphalique **BBB** seulement pour les composés **4a**, **4e** et **3**, ce qui pourrait être un avantage pour le développement de médicaments pour le système nerveux central (SNC) pour certains traitements du cerveau ; alors que son absence est observée pour les composés **4(b-d)**.

Les analyses ont révélé qu'aucun des composés testés n'est un substrat de la glycoprotéine P, ce qui est favorable à l'augmentation de la biodisponibilité. Les mêmes résultats sont présentés pour le CYP2D6 et le CYP3A4, où aucun des composés ne présente de propriété inhibitrice, ce qui pourrait être bénéfique pour éviter les interactions médicamenteuses. Le contraire est observé pour les CYP2C19 et CYP2C9 pour tous les composés, à l'exception du composé **3**. Les valeurs de perméabilité cutanée de tous les composés testés se situent entre -5.44 et -6.46 cm/s. Plus la valeur du log Kp est faible, moins la molécule est perméable à la peau, ce qui suggère que ces composés pourraient potentiellement être étudiés pour traiter les allergies cutanées [43].

IV.3.4.2 Les propriétés de ressemblance médicamenteuse (Drug - likeness)

Dans ce travail, nous essayons de prévoir leurs utilisations possibles en tant que médicaments administrés par voie orale prédits par SwissADME web service.

Tableau IV.20. Propriétés de ressemblance avec les médicaments des composés étudiés.

Composés	MW	NHB A	NHBD	NH A	NAHA	Liaisons rotative	MR	Log P	TPSA	Nviol I
4a	298.36	3	0	21	15	3	87.54	3.32	71.83	0
4b	318.78	3	1	21	15	2	88.08	3.49	82.83	0
4c	284.33	3	1	20	15	2	83.07	2.89	82.83	0
4d	284.33	3	1	20	15	2	83.07	2.92	82.83	0
4e	282.36	2	0	20	15	2	86.01	3.63	62.60	0
3	193.22	2	0	13	9	1	52.73	1.64	67.31	0

MW = Poids moléculaire ; NHA = Nombre d'atomes lourds ; MR = Réfractivité molaire ; TPSA = Surface polaire topologique, Nroth = Nombre de liaisons rotatives ; Log P = Lipophilie ; Nviol.= Nombre de violations de la « règle des cinq ».

Sur la base des valeurs prédites des propriétés de drug-likeness des composés étudiés, présenté sur le **tableau (IV.10)**. Nous constatons que toutes les molécules présentent un poids moléculaire relativement faible avec un nombre d'H-liaisons et liaisons rotatives modéré, ce qui leur permet de respecter la règle des cinq de Lipinski [44], couramment utilisée comme filtre de propriétés de ressemblance avec les médicaments :

Log P (P est le coefficient de partage de la molécule dans le système eau/octanol) < 5, poids moléculaire ≤ 500 , pour un transport facile entre les cellules, nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène ≤ 10 , nombre de donneurs de liaisons hydrogène ≤ 5 , et surface polaire moléculaire (TPSA) $\leq 140 \text{ \AA}^2$.

Ces propriétés indiquent que les composés peuvent être des candidats prometteurs pour le développement de médicaments et qu'ils ont une bonne biodisponibilité orale.

IV.3.4.3 Biodisponibilité

Le radar de biodisponibilité a été également évalué à l'aide de l'outil en ligne SwissADME (**Figure. IV.12**). Ils ont révélé que les Composés imines **4(a-e)** et **3** présentaient de bonnes caractéristiques physicochimiques, occupant la région rose qui présente les facteurs les plus importants : lipophilie, taille, polarité, flexibilité, solubilité et saturation, ce qui les rend appropriés pour l'administration orale. Bien qu'ils aient tous quelque peu enfreint le facteur de saturation (INSATU).

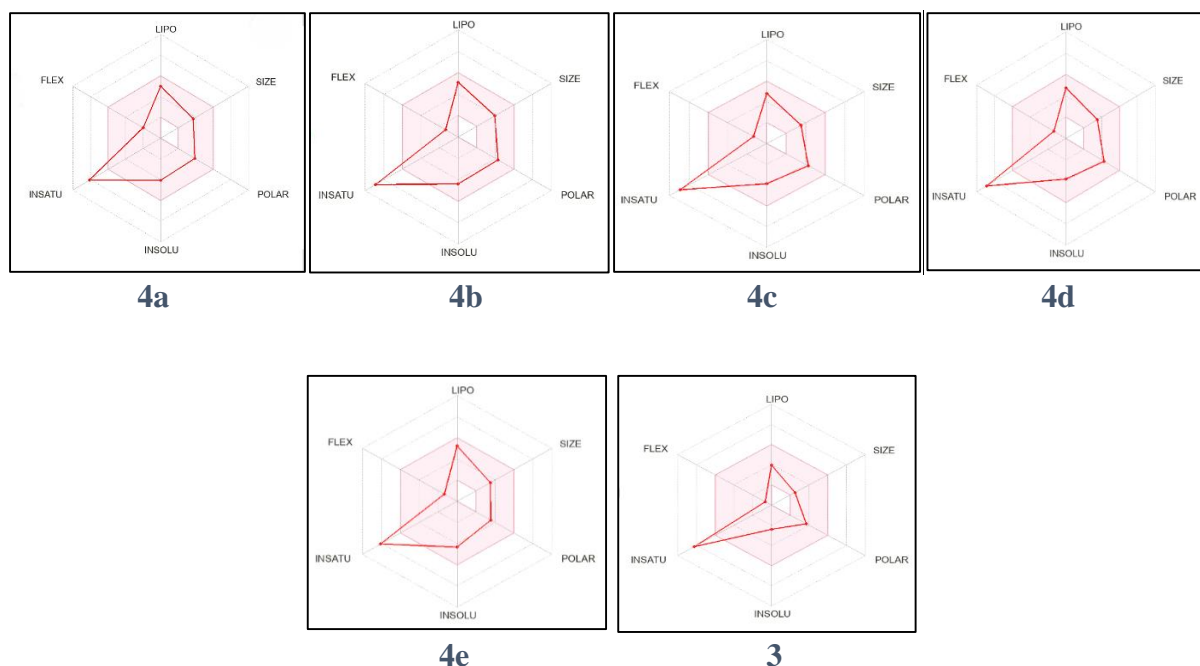


Figure IV.13. Radar de Biodisponibilité orale des composés **4(a-e)** et **3**.

IV.3.4.4 Prédiction de la toxicité

Les paramètres de risque de toxicité des composés synthétisés ont également été prédits à l'aide d'une application en ligne appelée « pre-ADMET » (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>).

Tableau IV.21. Paramètres de risque de toxicité prédits pour les composés synthétisés.

Composés	Mutagénicité de Ames	Cancérogénicité souris	Cancérogénicité rat	hERG inhibiteur	LD ₅₀ (mg/Kg)
4a	Mutagène	négative	négative	Risque moyen	1600
4b	Mutagène	psitive	négative	Risque moyen	3000
4c	Mutagène	psitive	négative	Risque moyen	1250
4d	Mutagène	psitive	négative	Risque moyen	1250
4e	Mutagène	négative	négative	Risque moyen	1250
3	Mutagène	négative	négative	Risque moyen	1250

Les résultats ont été évalués par le test d'Ames (mutagénicité), le taux de cancérogénicité chez la souris et le rat, et l'inhibition du hERG (Gène humain Ether-à-go-go).

Les résultats figurant dans le **tableau (IV.11)** révèlent que les composés entiers agissent comme des mutagènes, ce qui pourrait constituer un problème de sécurité.

Les seuls composés présentant une cancérogénicité positive pour la souris sont : **4(b-d)**, alors que tous les composés ont montré une cancérogénicité négative pour les souris. Tous les composés testés présentaient un risque moyen d'inhibition du gène hERG.

Les doses toxiques, généralement exprimées par la **LD₅₀** en mg/kg de poids corporel, ont été prédites à l'aide du laboratoire virtuel *ProTox-II* [45].

La dose létale médiane (LD₅₀) [46] est la dose à laquelle 50 % des créatures testées meurent lorsqu'elles sont exposées à un composé. Les résultats ont montré que les composés **4a**, **4c**, **4d**, **5e** et **3** se situent dans les limites ($300 < LD_{50} \leq 2000$), ce qui correspond à la **classe IV** de toxicité, qui est nocive en cas d'ingestion. Le composé **4b** se situe dans les limites ($2000 < LD_{50} \leq 5000$), ce qui correspond à la classe V de toxicité qui peut être nuisible aussi en cas d'ingestion.

Dans l'ensemble, bien que les données précliniques suggèrent que ces composés présentent certaines propriétés physico-chimiques favorables au développement de médicaments, les prévisions positives concernant la cancérogénicité chez la souris et la

mutagénicité sont très préoccupantes, rendant les composés pourraient présenter un profil toxicologique complexe, nécessitent des études supplémentaires plus approfondies, particulièrement des tests *in vitro* et *in vivo*, pour évaluer leur profil toxicologique et leur potentiel thérapeutique.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons complété l'étude des propriétés réactives et biologiques des différents composés synthétisés dans cette thèse par la modélisation moléculaire. Cette approche nous a permis d'examiner la stabilité de ces composés et de prédire leurs propriétés biologiques à partir de leurs structures chimiques, en utilisant les calculs DFT, le docking moléculaire et l'étude ADMET dans le cadre de notre recherche.

Références bibliographiques

- [1] A.R. Leach, *Molecular modelling: principles and application*, 2nd Edition, Prentice Hall, New Jersey, **2001**.
 - [2] J. Debord, *Introduction à la modélisation moléculaire*, pp.37–41,**2004**.
 - [3] W. Kohn, “Nobel Lecture: Electronic structure of matter—wave functions and density functionals,” *Rev. Mod. Phys.*, vol. 71, no. 5, pp. 1253–1266, Oct. **1999**, doi: 10.1103/RevModPhys.71.1253.
 - [4] K. Fukui, T. Yonezawa, and H. Shingu, “A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons”.
 - [5] B. M. Schwarzschild, “Chemistry Prize to Fukui and Hoffmann,” *Physics Today*, vol. 34, no. 12, pp. 20–22, Dec. **1981**, doi: 10.1063/1.2914371.
 - [6] V. Nagarajan, V. Ganesan, and R. Chandiramouli, “Quantum chemical studies on structural stability and electronic properties of GaS nanostructures”.
 - [7] Y. Karzazi, M. E. Belghiti, F. El-Hajjaji, and B. Hammouti, “Density Functional Theory modeling and Monte Carlo simulation assessment of N-Substituted Quinoxaline Derivatives as Mild Steel Corrosion Inhibitors in acidic medium,” **2016**.
 - [8] O. A. Kolawole and S. Banjo, “Theoretical Studies of Anti-corrosion Properties of Triphenylimidazole Derivatives in Corrosion Inhibition of Carbon Steel in Acidic Media via DFT Approach,” vol. 10, no. 1, **2018**.
 - [9] R. G. Pearson, “Chemical hardness and density functional theory,” *J Chem Sci*, vol. 117, no. 5, pp. 369–377, Sep. **2005**, doi: 10.1007/BF02708340.
 - [10] L. Toukal, S. Keraghel, F. Benghanem, and A. Ourari, “Electrochemical, Thermodynamic and Quantum Chemical Studies of Synthesized Benzimidazole Derivative as an Eco-Friendly Corrosion Inhibitor for XC52 Steel in Hydrochloric Acid,” *International Journal of Electrochemical Science*, vol. 13, no. 1, pp. 951–974, Jan. **2018**, doi: 10.20964/2018.01.43.
 - [11] Md. A. Hossain, J. Jewaratnam, A. Ramalingam, J. N. Sahu, and P. Ganesan, “A DFT method analysis for formation of hydrogen rich gas from acetic acid by steam reforming process,” *Fuel*, vol. 212, pp. 49–60, Jan. **2018**, doi: 10.1016/j.fuel.2017.09.098.
 - [12] M. J. Frisch; et al., GAUSSIAN 09, Rev. D.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2009**.
 - [13] R. Dennington, T. Keith, J. Millam, GaussView, Version 5.0. 9, Shawnee Mission Semichem. Inc., Shawnee, KS, **2009**.
 - [14] E. Cancès, B. Mennucci, and J. Tomasi, “A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and
-

Références bibliographiques

- anisotropic dielectrics,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 107, no. 8, pp. 3032–3041, Aug. **1997**, doi: 10.1063/1.474659.
- [15] H. Tabbi, T. Abbaz, A. Bendjeddou, and D. Villemin, “Theoretical investigations on the molecular structure, HOMO–LUMO, Fukui function, NBO analysis and NLO of amino methyl tetrathiafulvalenes compounds by DFT method,” *International Journal of Chemical Studies*.
- [16] A. E. Reed and P. V. R. Schleyer, “The anomeric effect with central atoms other than carbon. 2. Strong interactions between nonbonded substituents in mono- and polyfluorinated first- and second-row amines, FnAHmNH_2 ,” *Inorg. Chem.*, vol. 27, no. 22, pp. 3969–3987, Nov. **1988**, doi: 10.1021/ic00295a018.
- [17] S. A. Siddiqui, A. Dwivedi, N. Misra, and N. Sundaraganesan, “Computational note on vibrational spectra of Tyramine hydrochloride: DFT study,” *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 847, no. 1–3, pp. 101–102, Dec. **2007**, doi: 10.1016/j.theochem.2007.09.003.
- [18] F. Weinhold and C. R. Landis, “Natural Bond Orbitals and Extensions Of Localized Bonding Concepts,” *Chem. Educ. Res. Pract.*, vol. 2, no. 2, pp. 91–104, **2001**, doi: 10.1039/B1RP90011K.
- [19] N. K. Nobel, K. Bamba, O. W. Patrice, and N. Ziao, “NBO Population Analysis and Electronic Calculation of Four Azopyridine Ruthenium Complexes by DFT Method,” *CC*, vol. 05, no. 01, pp. 51–64, **2017**, doi: 10.4236/cc.2017.51005.
- [20] Y. Erdogdu, O. Unsalan, M. Amalanathan, and I. Hubert Joe, “Infrared and Raman spectra, vibrational assignment, NBO analysis and DFT calculations of 6-aminoflavone,” *Journal of Molecular Structure*, vol. 980, no. 1–3, pp. 24–30, Sep. **2010**, doi: 10.1016/j.molstruc.2010.06.032.
- [21] S. Sebastian and N. Sundaraganesan, “The spectroscopic (FT-IR, FT-IR gas phase, FT-Raman and UV) and NBO analysis of 4-Hydroxypiperidine by density functional method,” *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, vol. 75, no. 3, pp. 941–952, Mar. **2010**, doi: 10.1016/j.saa.2009.11.030.
- [22] R. G. Parr and W. Yang, “Density functional theory of atoms and molecules,” Oxford University Press, New York, **1989**.
- [23] K. F. Khaled, “Studies of iron corrosion inhibition using chemical, electrochemical and computer simulation techniques,” *Electrochimica Acta*, vol. 55, no. 22, pp. 6523–6532, Sep. **2010**, doi: 10.1016/j.electacta.2010.06.027.
-

Références bibliographiques

- [24] M. Leopoldini, T. Marino, N. Russo, and M. Toscano, "Antioxidant Properties of Phenolic Compounds: H-Atom versus Electron Transfer Mechanism".
- [25] D. O. Isn, "Theoretical study on the investigation of antioxidant properties of some hydroxyanthraquinones".
- [26] E. Koç, "Antioxidant properties of methanolic extract of 'Veronica multifida' and DFT and HF analyses of its the major flavonoid component," *Journal of Molecular Structure*.
- [27] J. J. Fifen, "Solvent effects on the antioxidant activity of 3,4-dihydroxyphenylpyruvic acid : DFT and TD-DFT studies," *Computational and Theoretical Chemistry*, **2011**.
- [28] J. Rimarčík, V. Lukeš, E. Klein, and M. Ilčin, "Study of the solvent effect on the enthalpies of homolytic and heterolytic N–H bond cleavage in p-phenylenediamine and tetracyano-p-phenylenediamine," *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol. 952, no. 1–3, pp. 25–30, Jul. **2010**, doi: 10.1016/j.theochem.2010.04.002.
- [29] J. J. Fifen, M. Nsangou, Z. Dhaouadi, O. Motapon, and N. Jaidane, "Solvent effects on the antioxidant activity of 3,4-dihydroxyphenylpyruvic acid : DFT and TD-DFT studies," *Computational and Theoretical Chemistry*, vol. 966, no. 1–3, pp. 232–243, Jun. **2011**, doi: 10.1016/j.comptc.2011.03.006.
- [30] Kuntz ID, Blaney JM, Oatley SJ, Langridge R, and Ferrin TE, "A geometric approach to macromolecule-ligand interactions," *J Mol Biol*, vol. 161, no. 2, pp. 269–288, **1982**.
- [31] X.-Y. Meng, H.-X. Zhang, M. Mezei, and M. Cui, "Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery," *CAD*, vol. 7, no. 2, pp. 146–157, Jun. **2011**, doi: 10.2174/157340911795677602.
- [32] C. Zapata, B. Paillavil, R. Chávez, P. Álamos, and G. Levicán, "Cytochrome *c* Peroxidase (CcP) is a Molecular Determinant of the Oxidative Stress Response in the Extreme Acidophilic *Leptospirillum* sp. CF-1," *FEMS Microbiology Ecology*, p. fix001, Jan. **2017**, doi: 10.1093/femsec/fix001.
- [33] I. E. Otuokere, "Electrostatic Potential Mapped onto Electron Density Surface, ADME, Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations of Some Indolin-2-one Analogues as Cytochrome C Peroxidase Inhibitors," Apr. 05, **2024**. doi: 10.21203/rs.3.rs-4200649/v1.
- [34] S. M. Mohammed *et al.*, "Eco-Friendly Synthesis of 1H-benzo[d]imidazole Derivatives by ZnO NPs Characterization, DFT Studies, Antioxidant and Insilico Studies," *Pharmaceuticals*, vol. 16, no. 7, p. 969, Jul. **2023**, doi: 10.3390/ph16070969.
-

Références bibliographiques

- [35] M. A. Aziz, W. S. Shehab, A. A. Al-Karmalawy, A. F. EL-Farargy, and M. H. Abdellattif, "Design, Synthesis, Biological Evaluation, 2D-QSAR Modeling, and Molecular Docking Studies of Novel 1H-3-Indolyl Derivatives as Significant Antioxidants," *IJMS*, vol. 22, no. 19, p. 10396, Sep. **2021**, doi: 10.3390/ijms221910396.
- [36] Department of Chemistry, College of Science, University of Al-Qadisiyha, N. A. Abdul-Reda, I. H. Tarrad, and Department of Chemistry, College of Science, University of Al-Qadisiyha, "Synthesis, Characterization In Silico and In Vitro Study Of New 1,2,3-Triazole Derivatives As Antioxidant Agents," *Chemical Problems*, vol. 21, no. 4, pp. 343–352, **2023**, doi: 10.32737/2221-8688-2023-4-343-352.
- [37] G. M. Morris *et al.*, "AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility," *J Comput Chem*, vol. 30, no. 16, pp. 2785–2791, Dec. **2009**, doi: 10.1002/jcc.21256.
- [38] P. F. Ayodele *et al.*, "Illustrated Procedure to Perform Molecular Docking Using PyRx and Biovia Discovery Studio Visualizer: A Case Study of 10kt With Atropine," *Prog Drug Discov Biomed Sci*, vol. 6, no. 1, Dec. **2023**, doi: 10.36877/pddbs.a0000424.
- [39] E. J. Murphy, C. L. Metcalfe, J. Basran, P. C. E. Moody, and E. L. Raven, "Engineering the Substrate Specificity and Reactivity of a Heme Protein: Creation of an Ascorbate Binding Site in Cytochrome *c* Peroxidase," *Biochemistry*, vol. 47, no. 52, pp. 13933–13941, Dec. **2008**, doi: 10.1021/bi801480r.
- [40] N. M. O'Boyle, M. Banck, C. A. James, C. Morley, T. Vandermeersch, and G. R. Hutchison, "Open Babel: An open chemical toolbox," *J Cheminform*, vol. 3, no. 1, p. 33, Dec. **2011**, doi: 10.1186/1758-2946-3-33.
- [41] BIOVIA Discovery Studio-Dassault Systèmes. Available online: <https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-discovery-studio/> (accessed: Oct. 10, 2023).
- [42] A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete, "SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules," *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 42717, Mar. **2017**, doi: 10.1038/srep42717.
- [43] D. A. Abdelrheem, A. A. Rahman, K. N. Elsayed, H. R. Abd El-Mageed, H. S. Mohamed, and S. A. Ahmed, "Synthesis and characterization of some novel compounds," *J. Mol. Struct.*, vol. 1225, p. 129245, 2021. (b) N. Kavitha and M. Alivelu, "Theoretical studies on molecular structures," *Comput. Theor. Chem.*, vol. 1201, p. 113287, **2021**.
-

Références bibliographiques

- [44] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, “Advanced Drug Delivery Reviews,” vol. 23, pp. 3–25, **1997**.
- [45] P. Banerjee, A. O. Eckert, A. K. Schrey, and R. Preissner, “ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals,” *Nucleic Acids Research*, vol. 46, no. W1, pp. W257–W263, Jul. **2018**, doi: 10.1093/nar/gky318.
- [46] Vereinte Nationen, Ed., *Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals: GHS*, 6th rev. ed. New York: United Nations, **2015**.
-

Conclusion Générale et
Perspectives

Conclusion Générale

Cette recherche complète les travaux présentés par le Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique -LSBO- de l'Université Badji Mokhtar d'Annaba sur la synthèse et le développement de composés hétérocycliques à base de benzothiazolinone, ainsi que leur évaluation de différentes activités biologiques.

La série d'imines de benzothiazolinone synthétisée a été réalisée en appliquant l'expertise de notre laboratoire dans la synthèse de composés hétérocycliques de cette famille, tels que le 6-carbaldéhyde benzothiazolinone, que nous avons utilisés comme produit de départ pour la synthèse des composés imines que nous souhaitons obtenir.

Nous avons également suivi une approche de chimie verte respectueuse de l'environnement en utilisant le liquide ionique acétate de triéthylammonium [TEAA] comme solvant vert et catalyseur sous ultrasons pour les ligands base de Schiff. Cette approche est non seulement respectueuse de l'environnement, mais aussi simple à mettre en œuvre, ce qui a permis d'obtenir les dérivés finaux avec un rendement élevé et dans des délais réduits. De suite nous avons synthétisé deux complexes métalliques.

Nous avons évalué l'activité antioxydante des composés synthétisés en utilisant quatre méthodes : **DPPH** et **ABTS** pour mesurer la capacité de piégeage des radicaux libres, ainsi que **FRAP** et **Phenanthroline** pour évaluer le pouvoir réducteur. Les résultats ont montré que les composés phénoliques **4b**, **4c** et **4d** présentaient une activité antioxydante significative, surpassant la norme **BHT** dans le test **DPPH**, avec des **IC₅₀** de 8,64 μM , 15,24 μM et 8,15 μM respectivement. Le composé **4c** s'est également avéré le plus efficace pour piéger le radical **ABTS**, avec une **CI₅₀** de 6,89 μM . Les capacités réductrices des composés **4b**, **4c** et **4d** rivalisaient avec celles de l'acide ascorbique et du **BHA**. En revanche, les composés **4a**, **4e** et **3** présentent une faible activité. Ces résultats soulignent le potentiel prometteur des composés phénoliques en tant qu'antioxydants.

Nous avons de plus, évalué l'activité antibactérienne et antifongique des composés synthétisés en utilisant des souches bactériennes cliniques (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas fluorescens* et *Escherichia coli*), ainsi que des souches fongiques (*Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lucidum* et *Candida tropicalis*). Les résultats montrent que les produits synthétisés exercent un effet antimicrobien significatif sur toutes les souches bactériennes, qu'elles soient gram-positives ou gram-négatives, avec des zones d'inhibition allant de 12 à 25 mm et des **CMI** allant de 31,25 à 500 $\mu\text{g/ml}$. En particulier, *Enterococcus faecium* et *Staphylococcus aureus* ne sont

sensibles qu'à la molécule **4(d)**. En ce qui concerne les souches fongiques, bien que la plupart d'entre elles aient montré une sensibilité élevée, la molécule **4(f)** était inactive contre la plupart d'entre elles, à l'exception de *Candida lusitaniae*, tandis que *Candida albicans* a montré une résistance à la molécule **4(a)**. Ces résultats soulignent le potentiel des composés synthétisés en tant qu'agents antimicrobiens, tout en mettant en évidence les variations de sensibilité entre les souches.

Enfin, nous avons réalisé une étude théorique pour examiner les propriétés moléculaires (les énergies totales, les valeurs HUMO-LUMO et leur écart type, les indices de réactivités et le MEP) des composés synthétisés en utilisant la DFT (B3LYP, 6-311G(d,p)) dans différents solvants. L'étude théorique, nous a aidé à anticiper et comprendre les propriétés des produits et leur comportement en solution, de plus, déterminer si les solvants modifient sensiblement la réactivité ou favorisent une plus grande stabilité, ce qui est crucial pour concevoir de nouvelles réactions chimiques, rationaliser les processus chimiques et créer de nouveaux médicaments. Nos résultats montrent que l'énergie totale des molécules varie en fonction du solvant, ce qui indique que les interactions avec ce dernier jouent un rôle crucial dans la stabilisation des molécules.

L'analyse des niveaux d'énergie HOMO et LUMO révèle que les variations de solvant n'affectent pas de manière significative les propriétés d'ionisation et d'affinité électronique, bien que des variations notables soient notées. L'énergie de gap a montré que le dérivé **4e** est le plus stable des composés. Selon certains descripteurs globaux de réactivité calculés révélant que le composé **4a** est le plus chimiquement réactif.

Nous avons également étudié l'activité antioxydante *in silico* par DFT et Docking, et nous avons constaté que nos résultats réels *in vitro* sont similaires à nos résultats théoriques. De plus, l'étude ADMET suggérant des caractéristiques physico-chimiques bénéfiques pour le développement de médicaments, en revanche, les prévisions positives concernant la cancérogénicité des souris et la mutagénicité sont incertaines et nécessitent des études supplémentaires, y compris des tests *in vitro* et *in vivo*.

En résumé, malgré des données préliminaires, notre recherche a pu mettre en évidence le potentiel innovant des composés synthétisés, en termes de propriétés antioxydantes, antimicrobiennes, tout en soulignant l'importance des interactions solvant-soluté dans la stabilisation de leurs propriétés.

Perspectives

D'après les résultats exposés, diverses voies peuvent être explorées pour perfectionner et élargir les futures recherches qui se complètent au travail mené dans le contexte de cette thèse. Voici quelques perspectives suggérées :

- L'évaluation des activités enzymatiques (COX-1, COX-2) et anti cancérigènes pour les molécules synthétisées.
- Synthèse d'une nouvelle série des complexes métalliques à base des molécules base de schiff synthétisés.
- Caractérisations approfondies des complexes métalliques synthétisés (DRX, RPE..).
- L'évaluation biologique *in vivo* et *in vitro* de ces complexes métalliques.
- L'étude théorique des composés.

ANNEXE

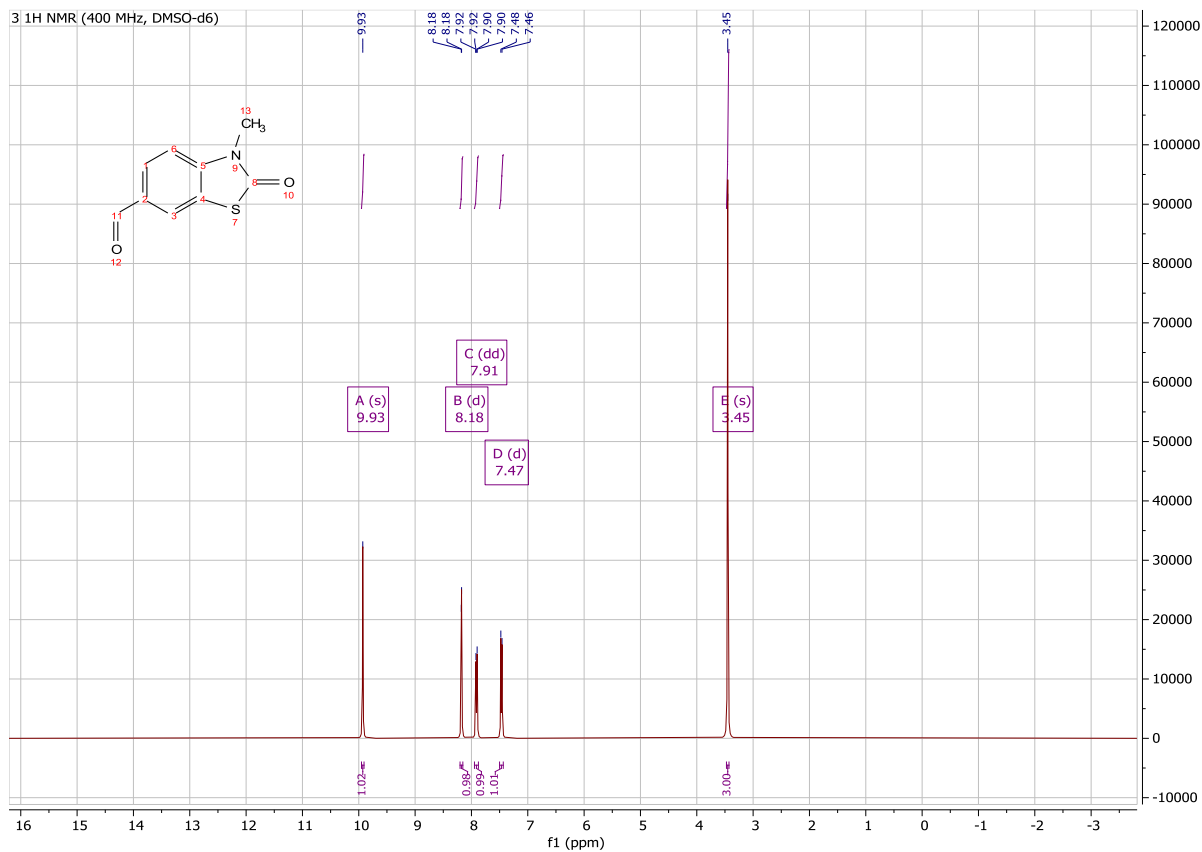


Figure 1: Spectre RMN ¹H du composé 3.

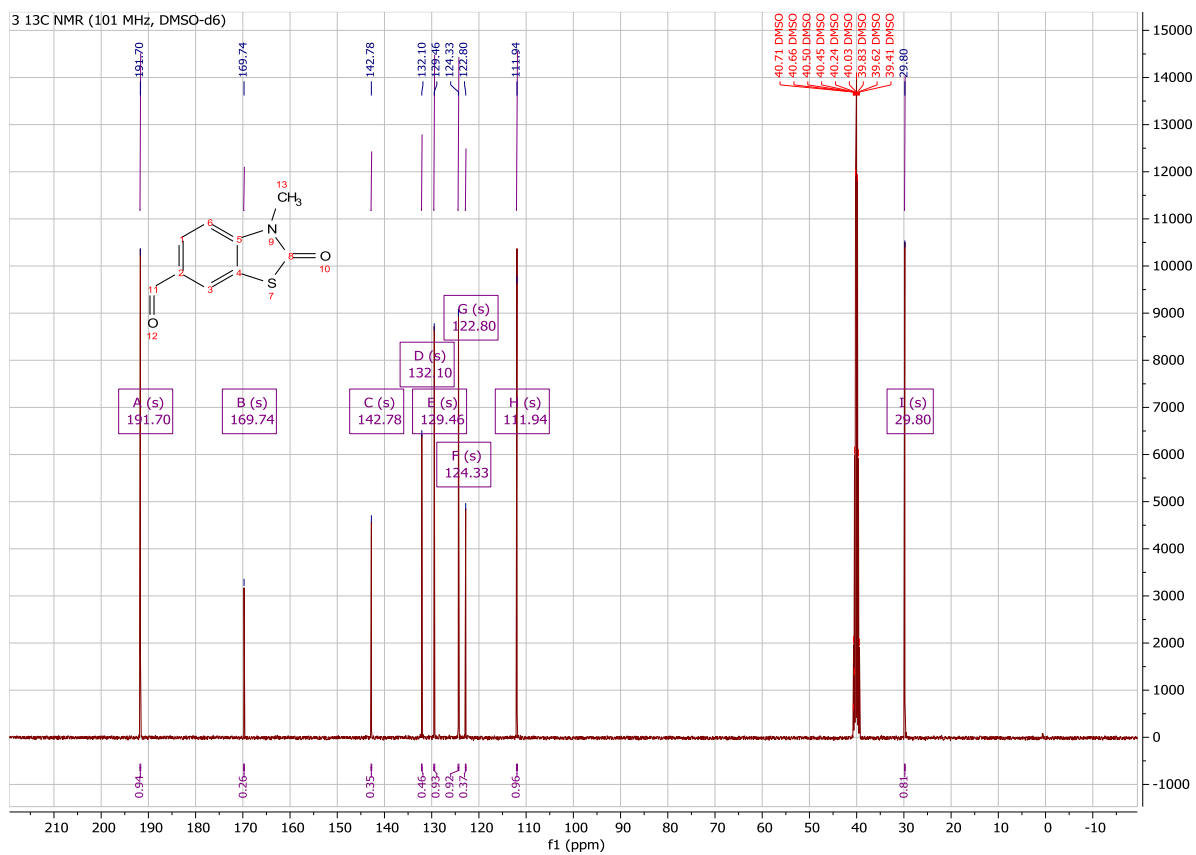


Figure 3: Spectre RMN ¹³C du composé 3.

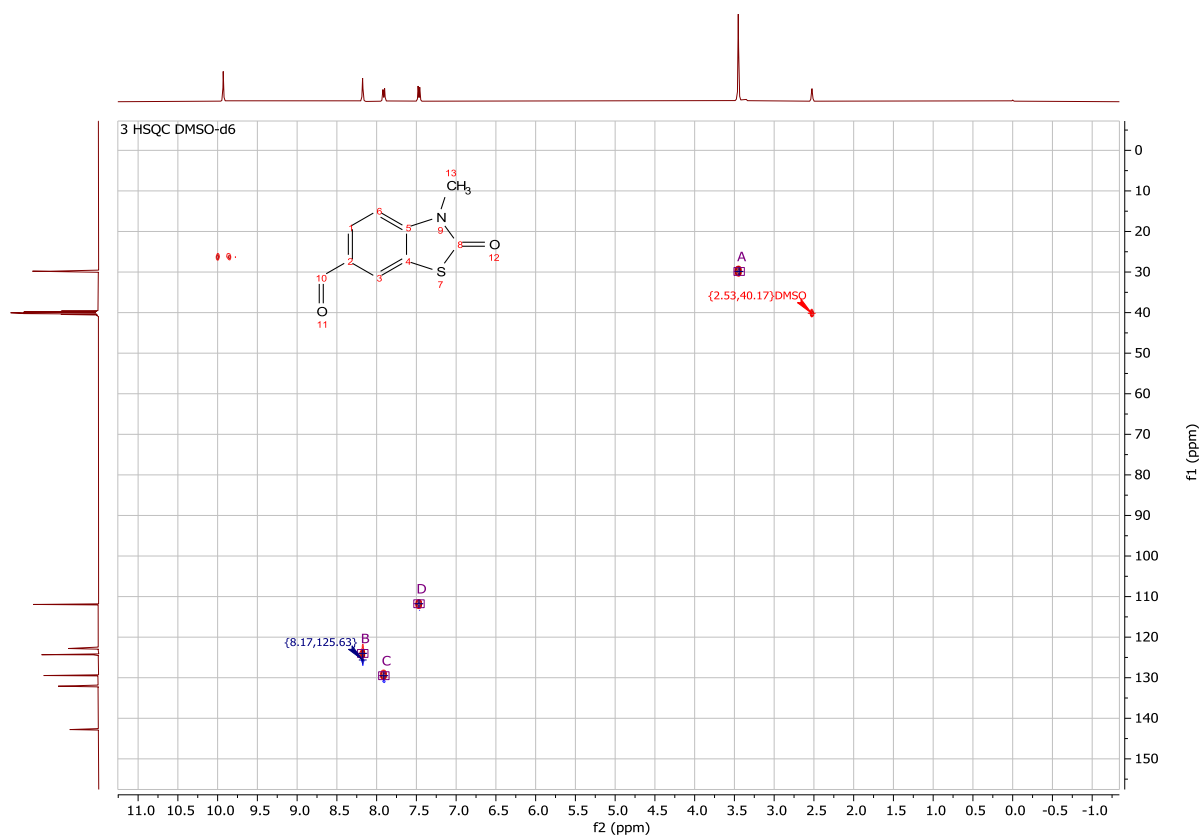


Figure 4: Spectre RMN 2D HSQC du composé 3.

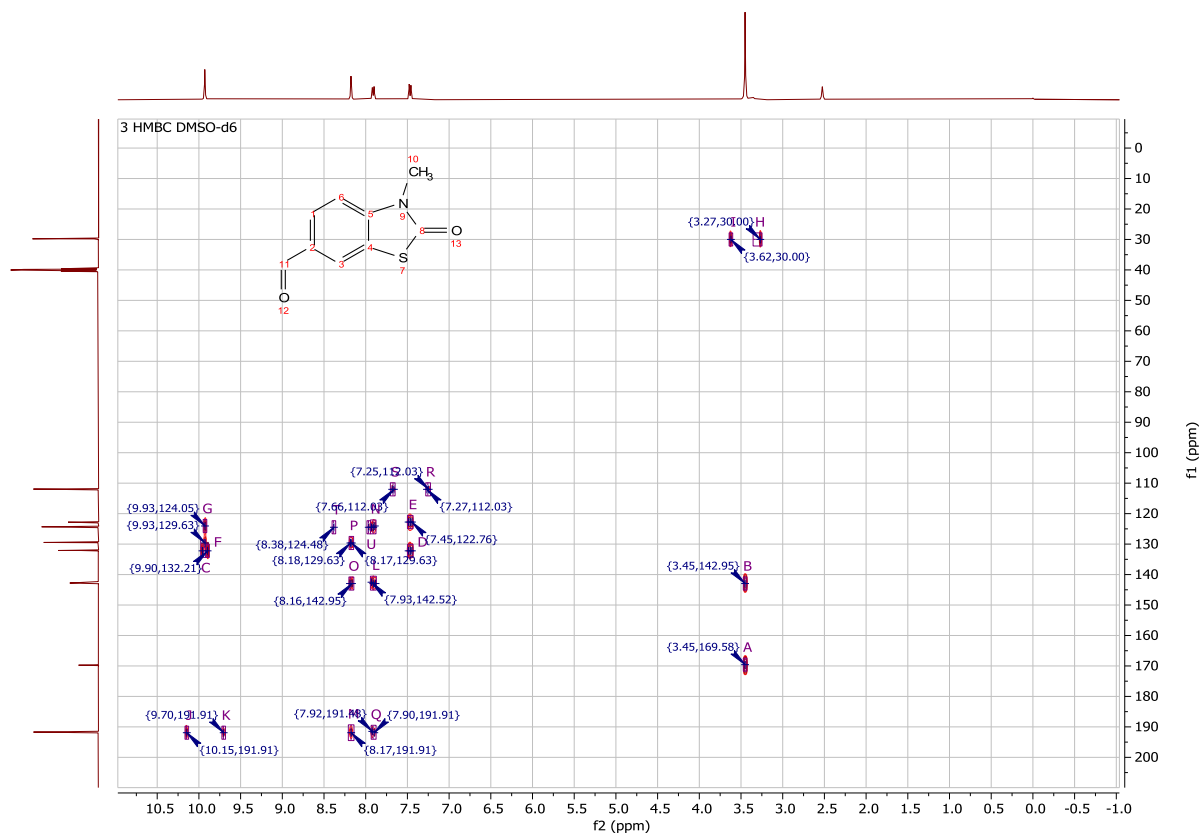


Figure 5: Spectre RMN 2D HMBC du composé 3.

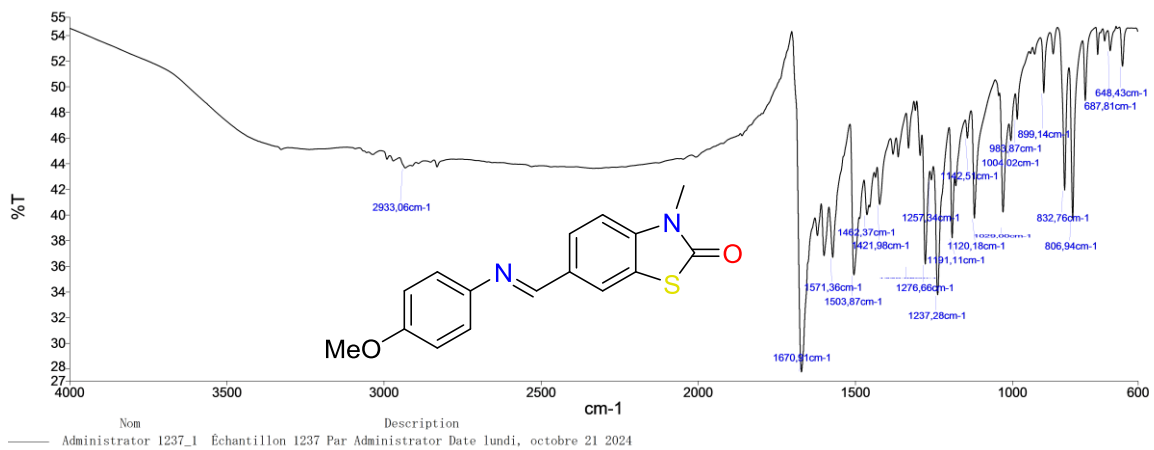


Figure 6: Spectre IR du composé 4a.

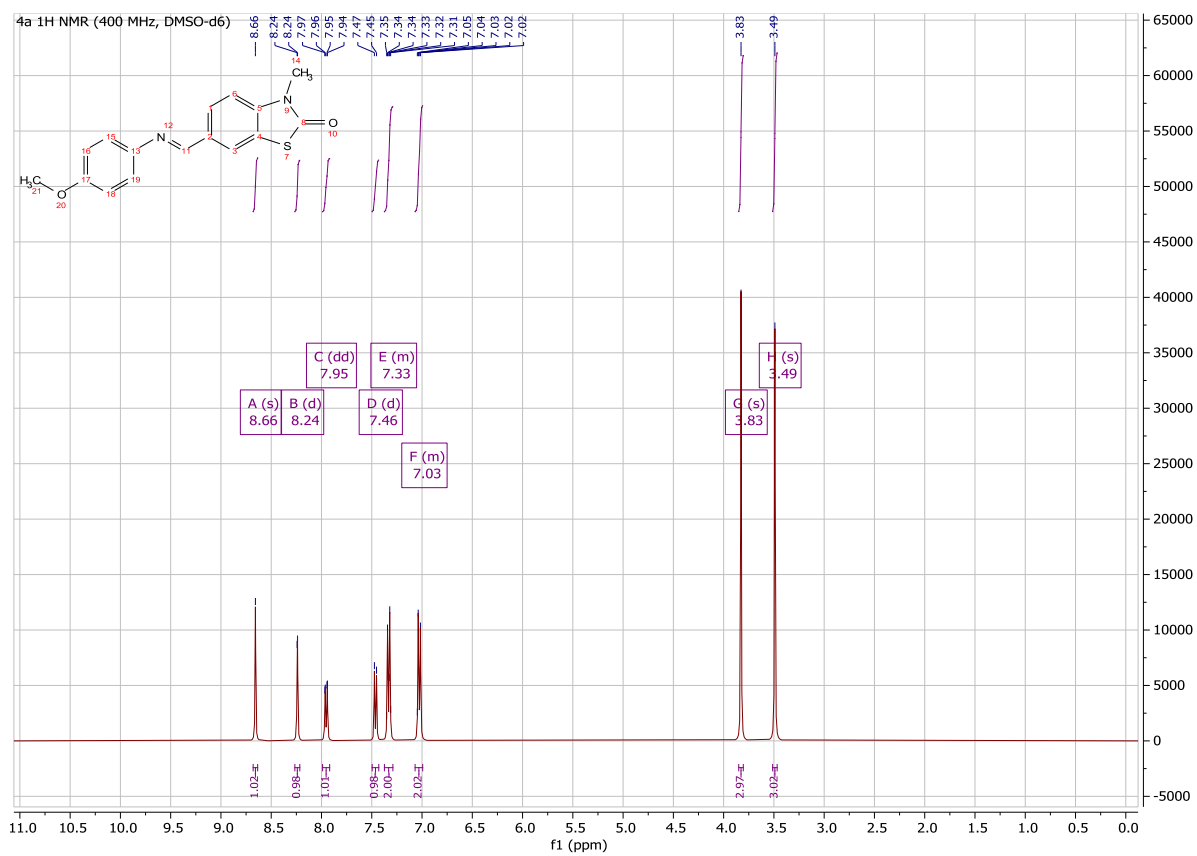


Figure 7: Spectre RMN ^1H du composé 4a.

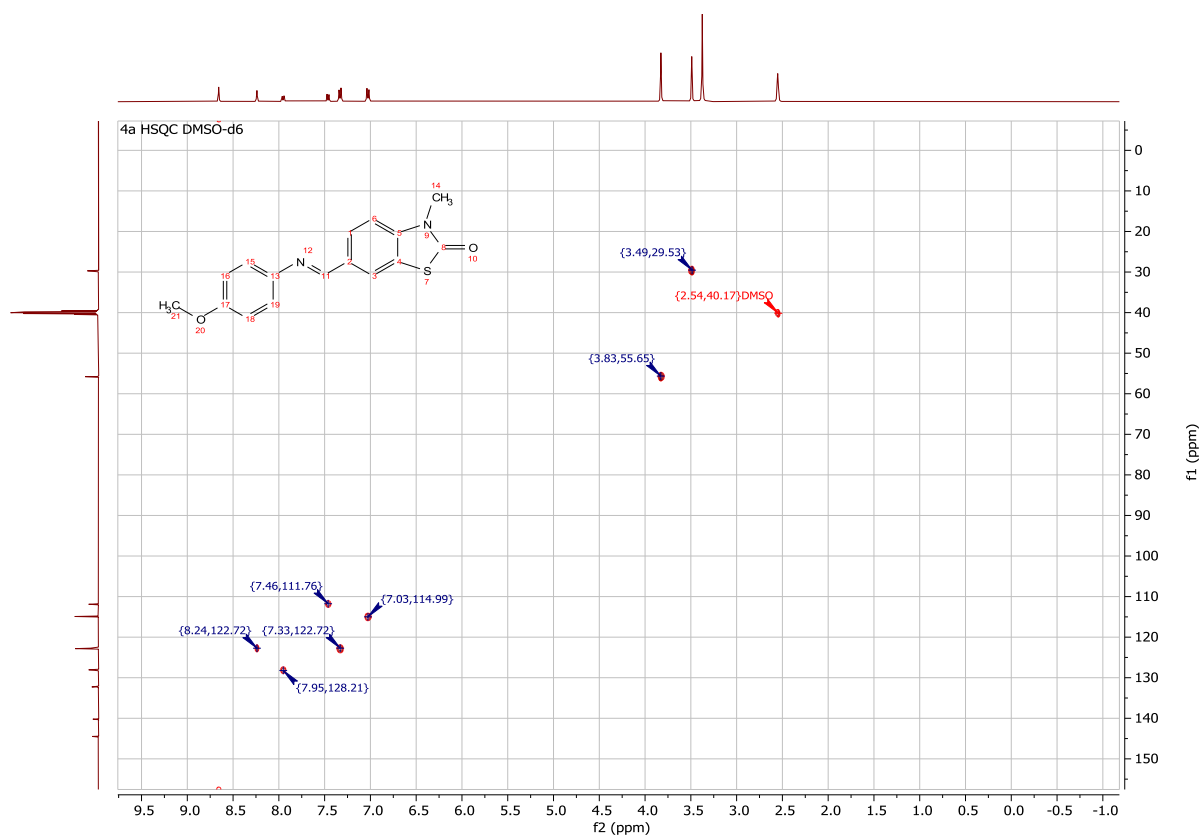


Figure 10: Spectre RMN 2D HSQC du composé 4a.

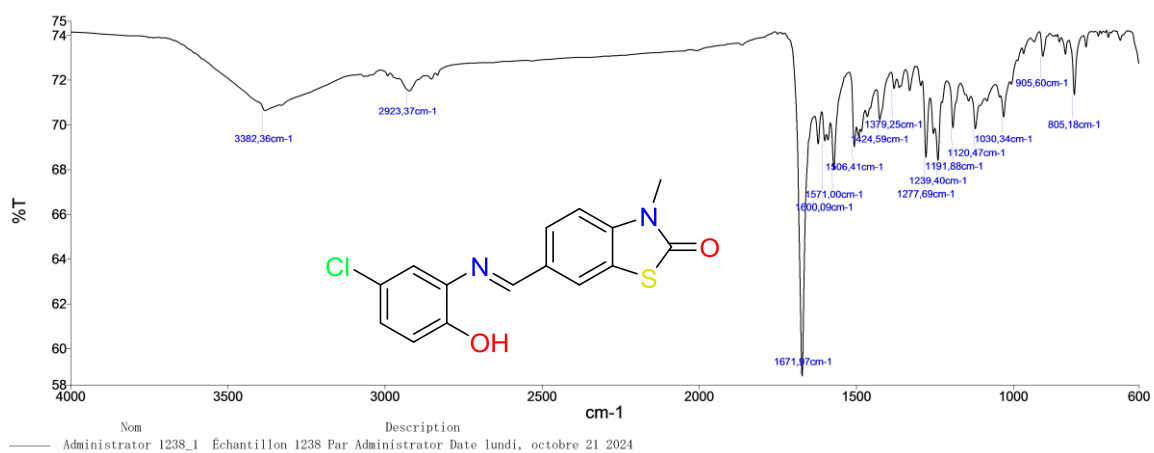


Figure 11: Spectre IR du composé 4b.



Figure 12: Spectre RMN ¹H du composé 4b.

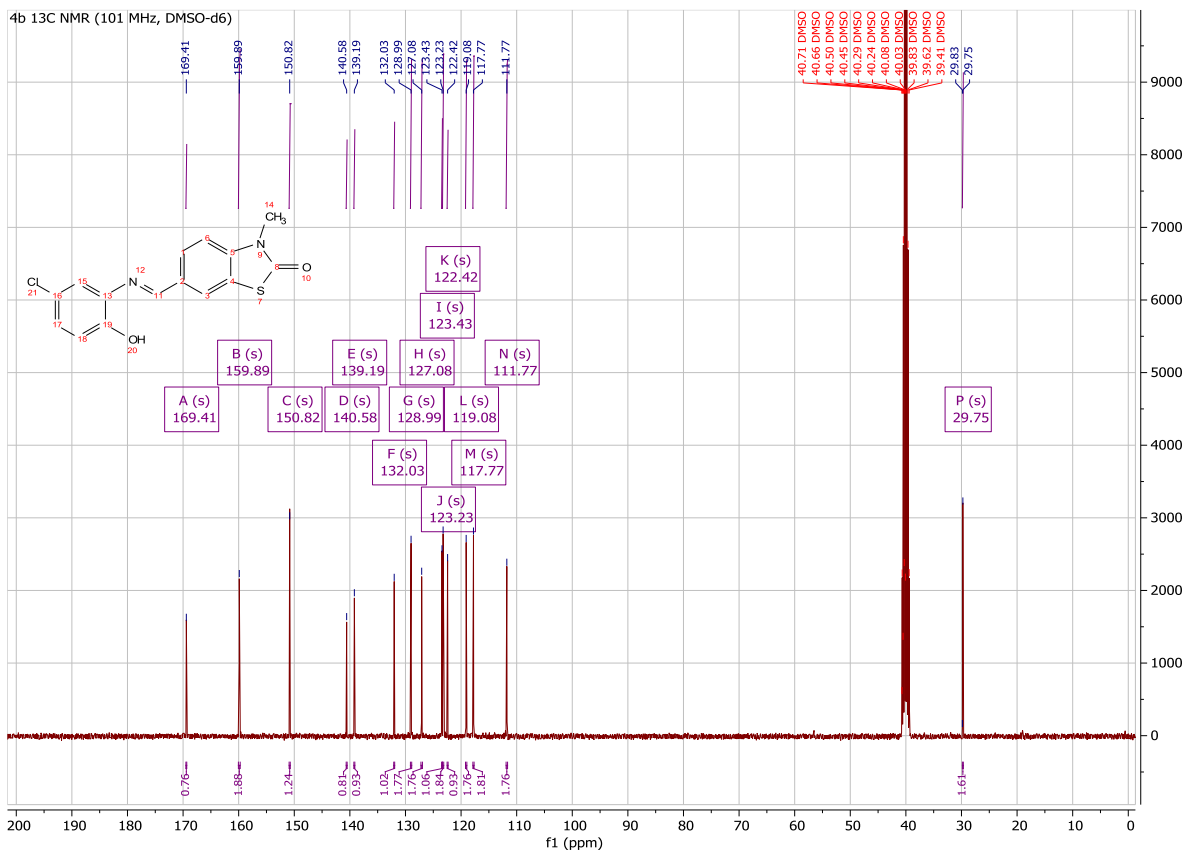


Figure 13: Spectre RMN ¹³C du composé 4b.

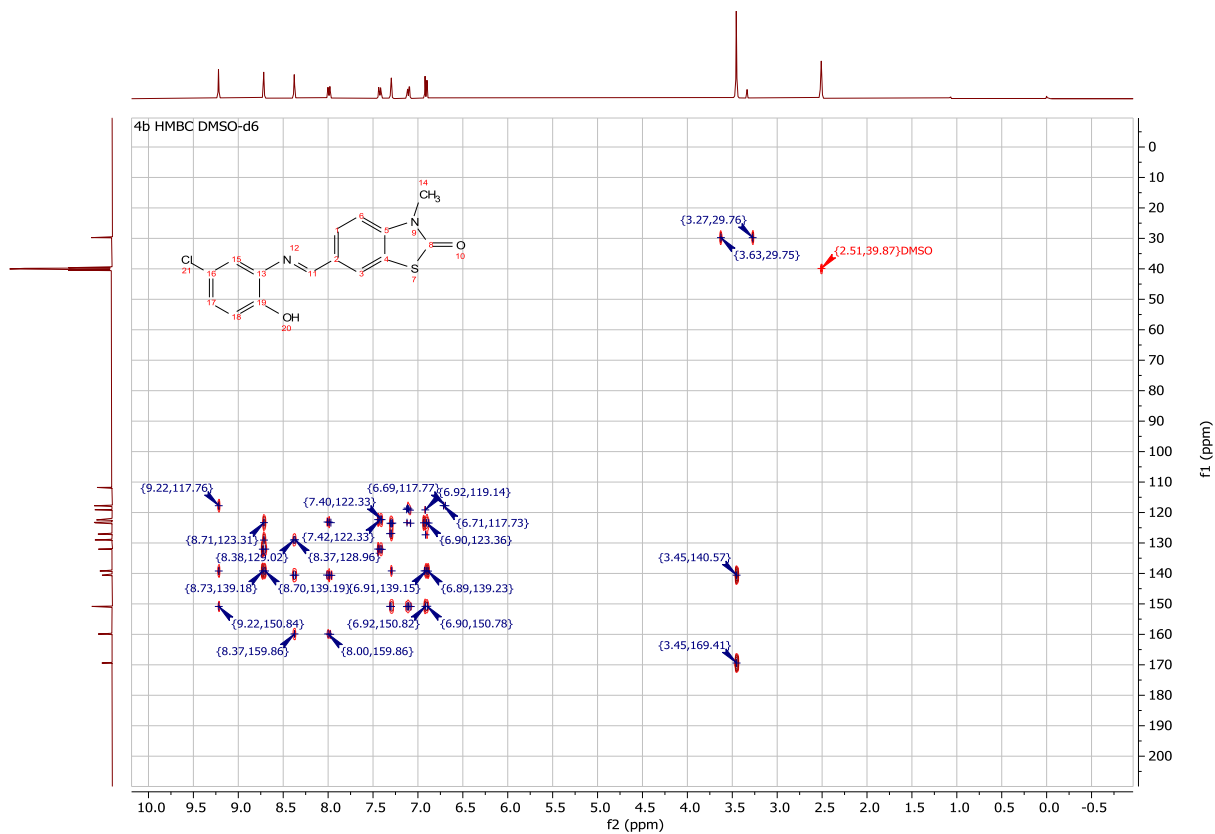


Figure 14: Spectre RMN 2D HMBC du composé 4b.

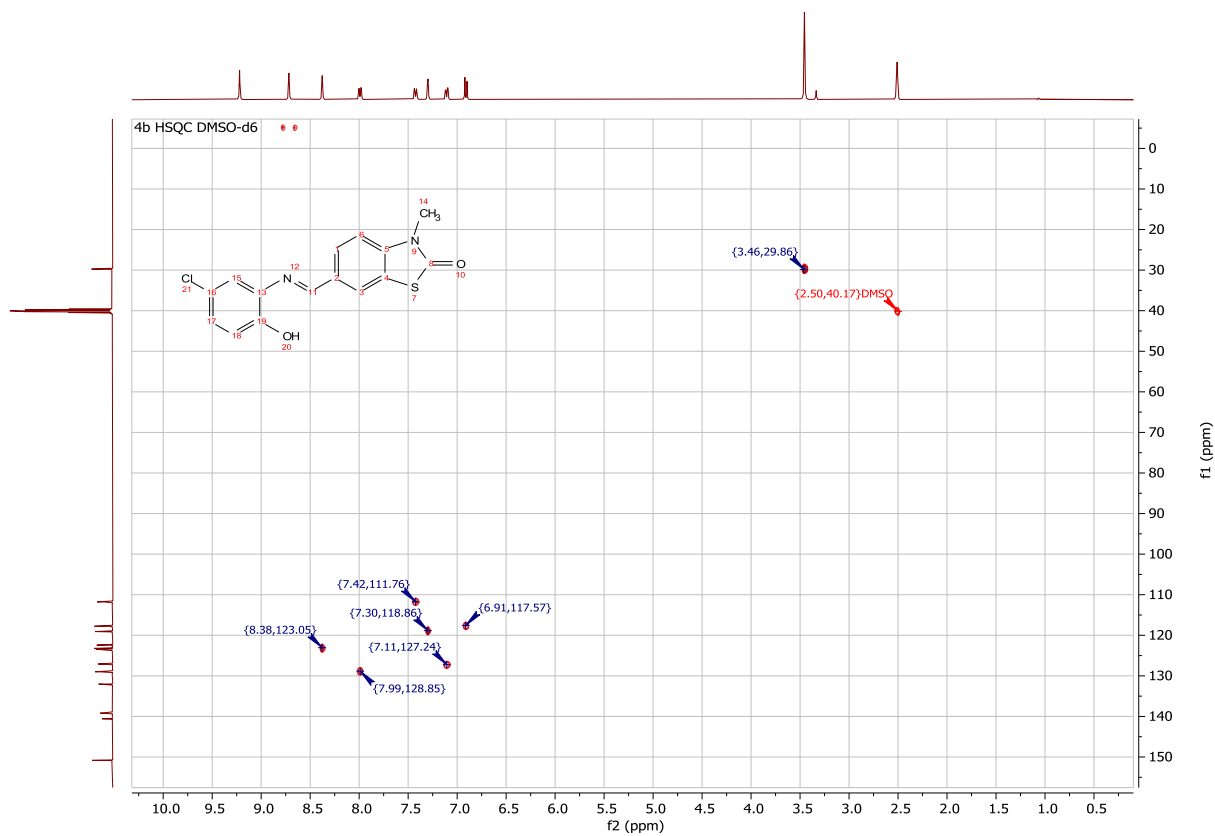


Figure 15: Spectre RMN 2D HSQC du composé 4b.

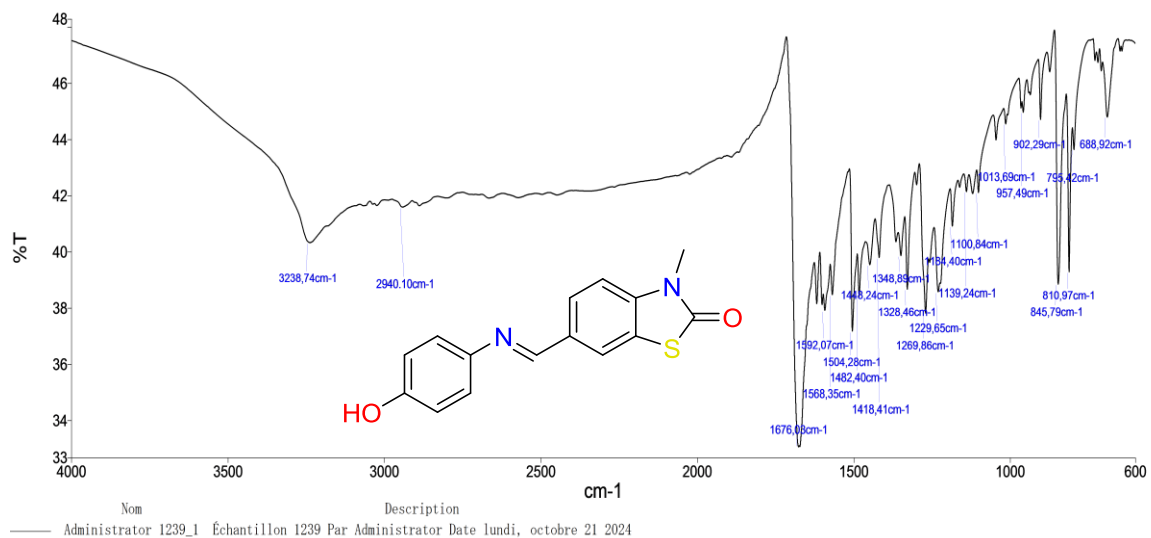


Figure 16: Spectre IR du composé 4c.

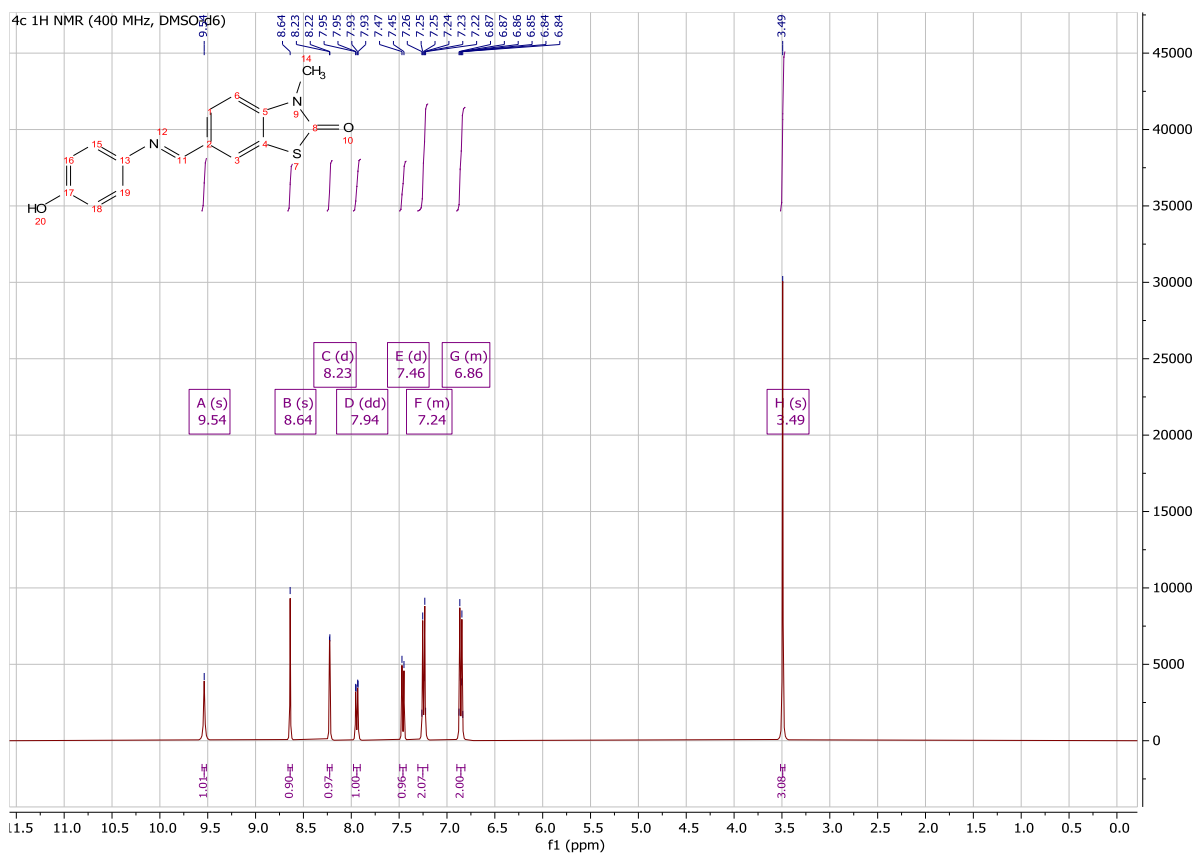


Figure 17: Spectre RMN ^1H du composé 4c.

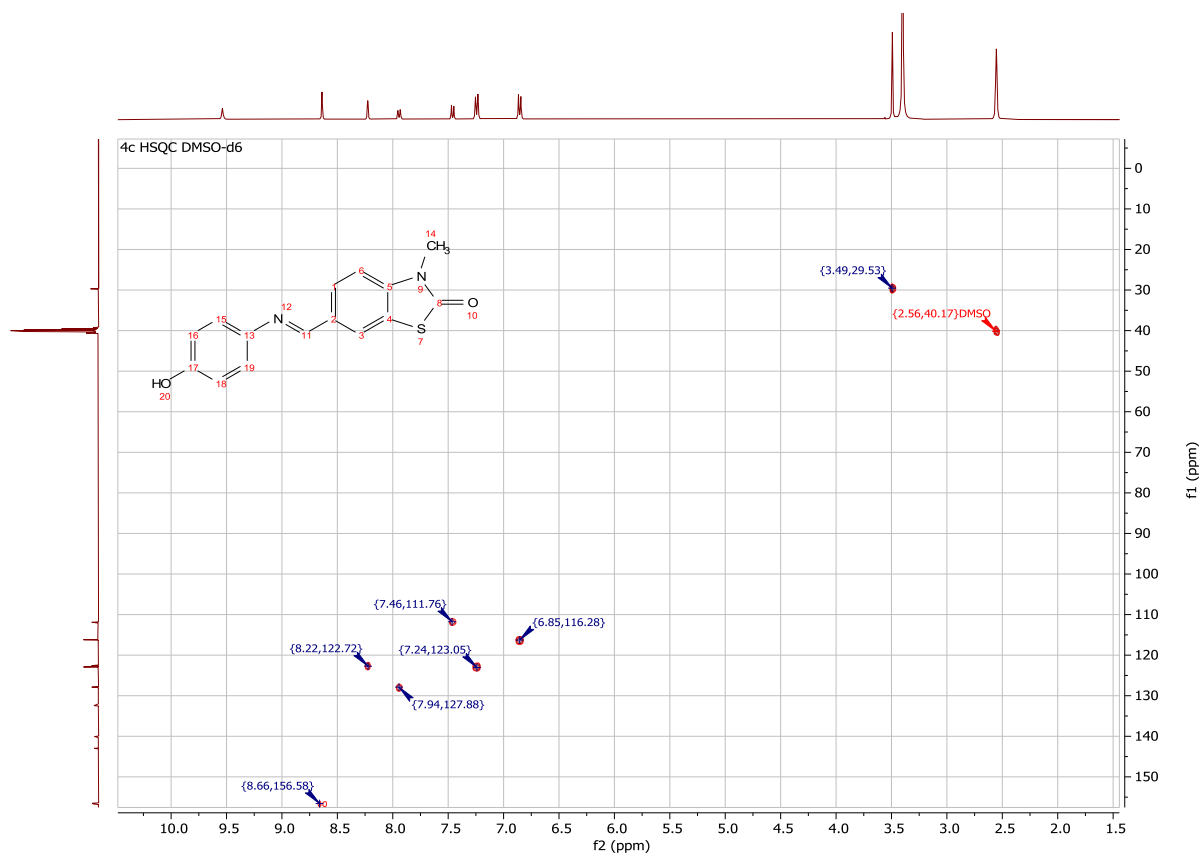


Figure 20: Spectre RMN 2D HSQC du composé 4c.

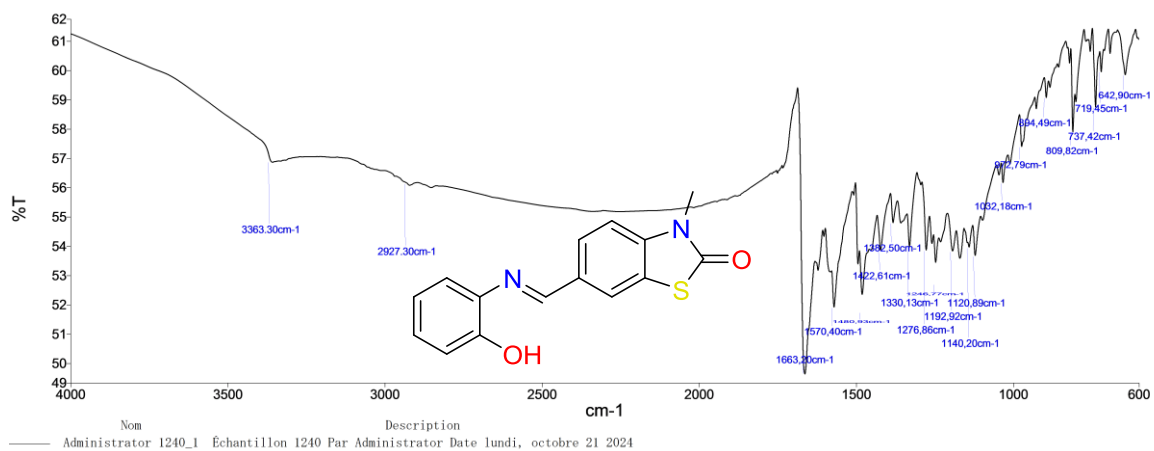


Figure 21: Spectre IR du composé 4d.

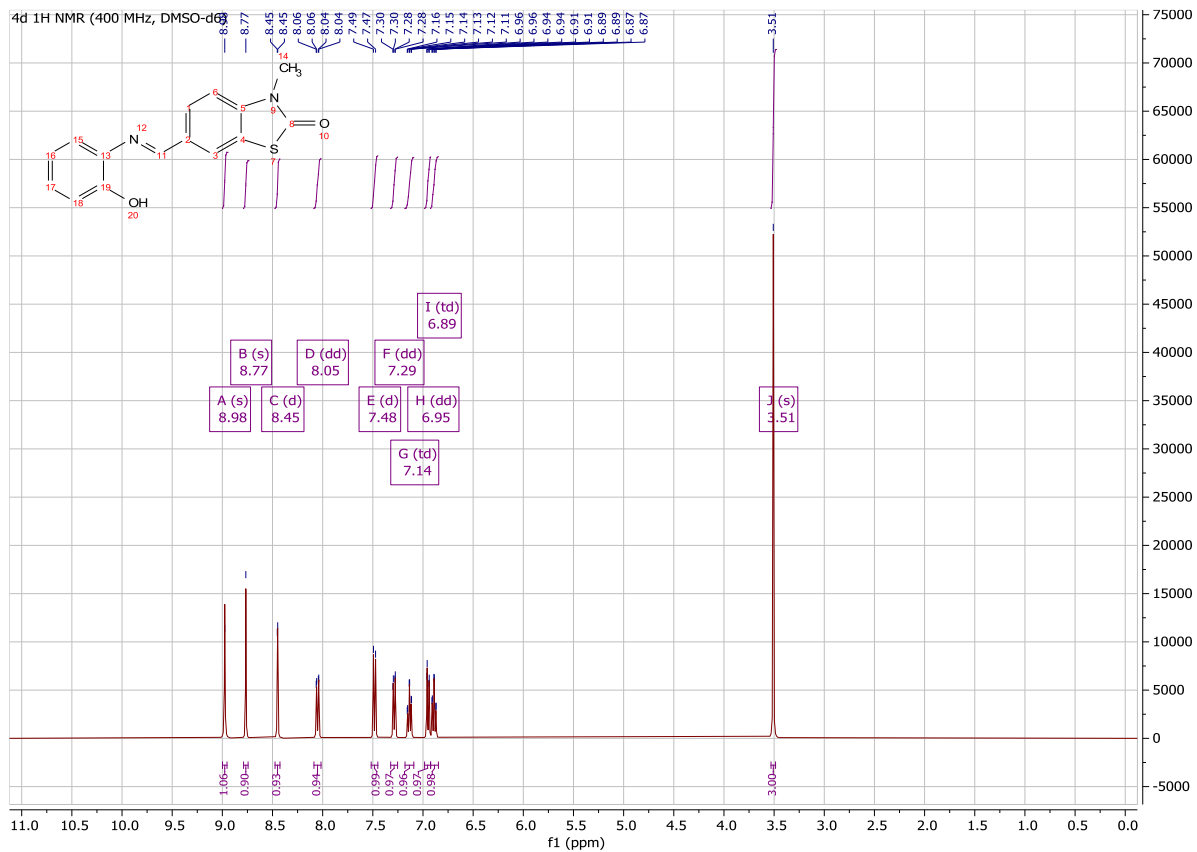


Figure 22: Spectre RMN ¹H du composé 4d.

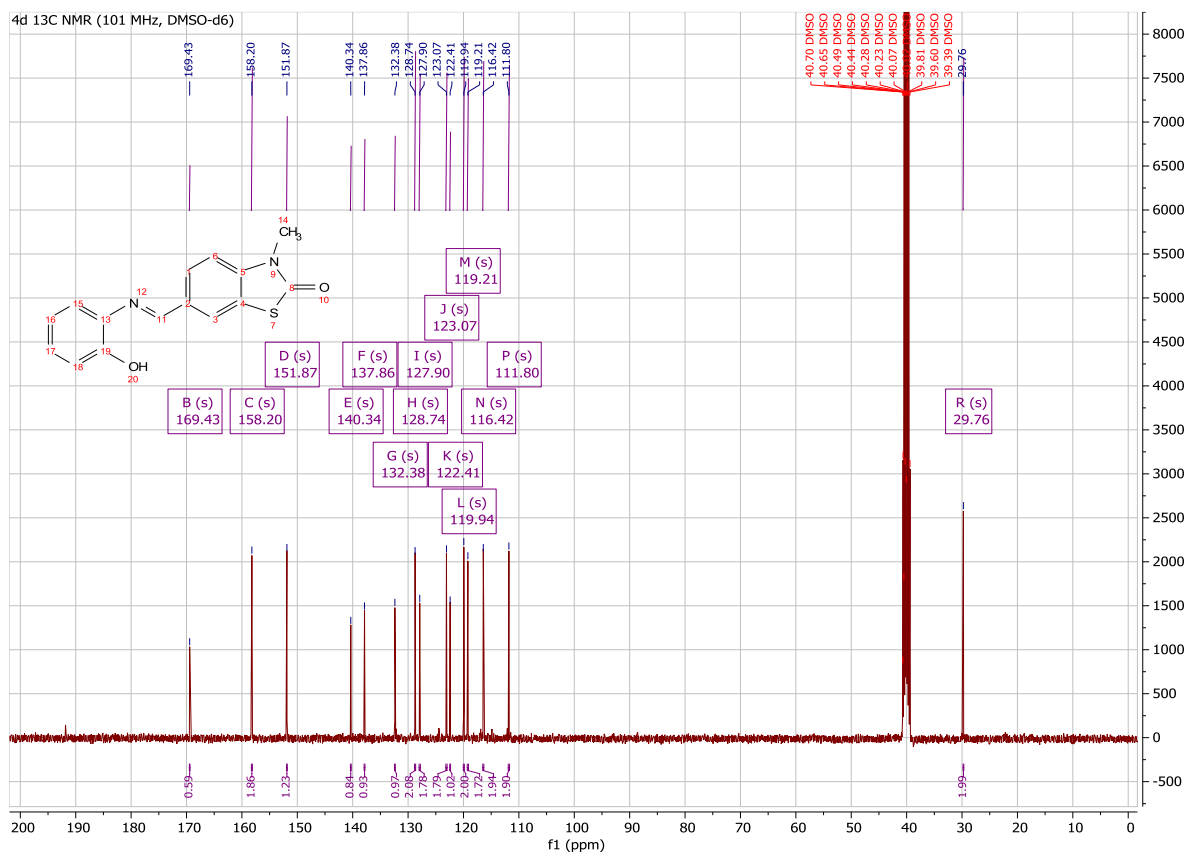


Figure 23: Spectre RMN ¹³C du composé 4d.

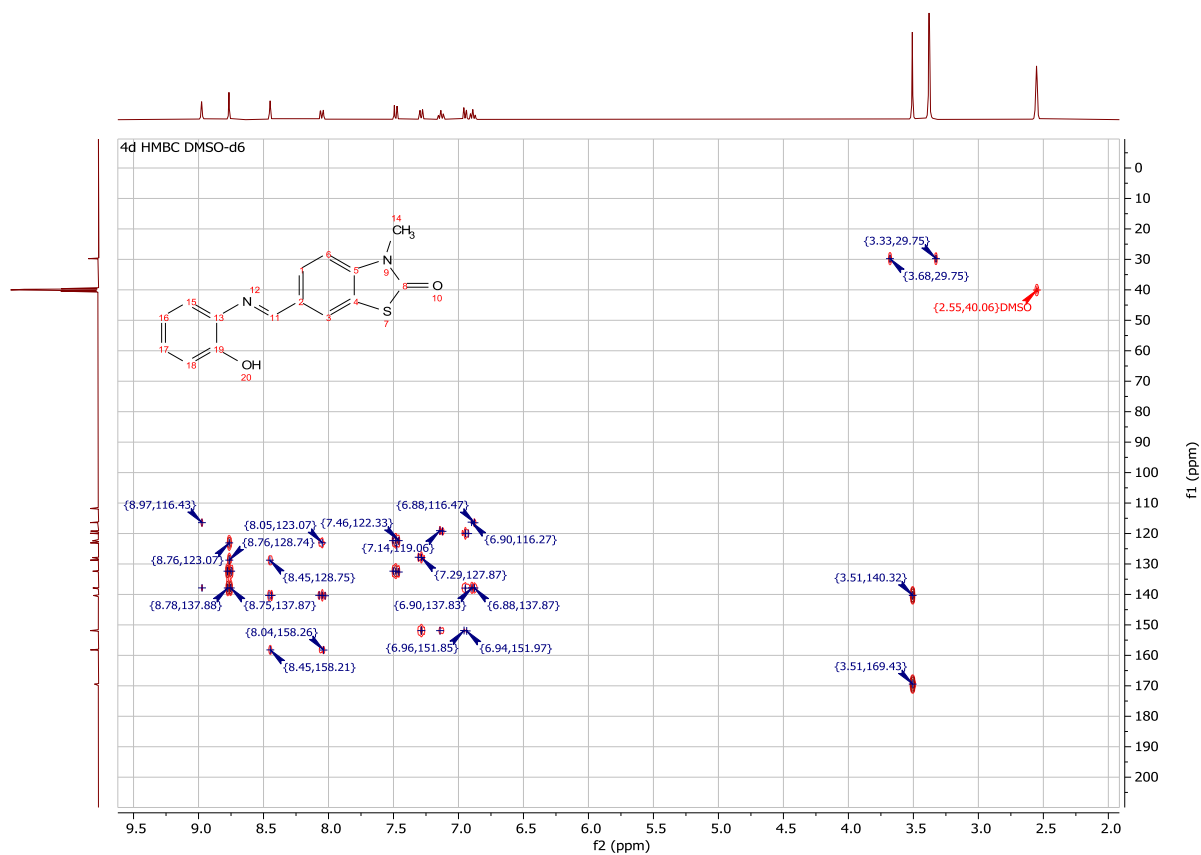


Figure 24: Spectre RMN 2D HMBC du composé 4d.

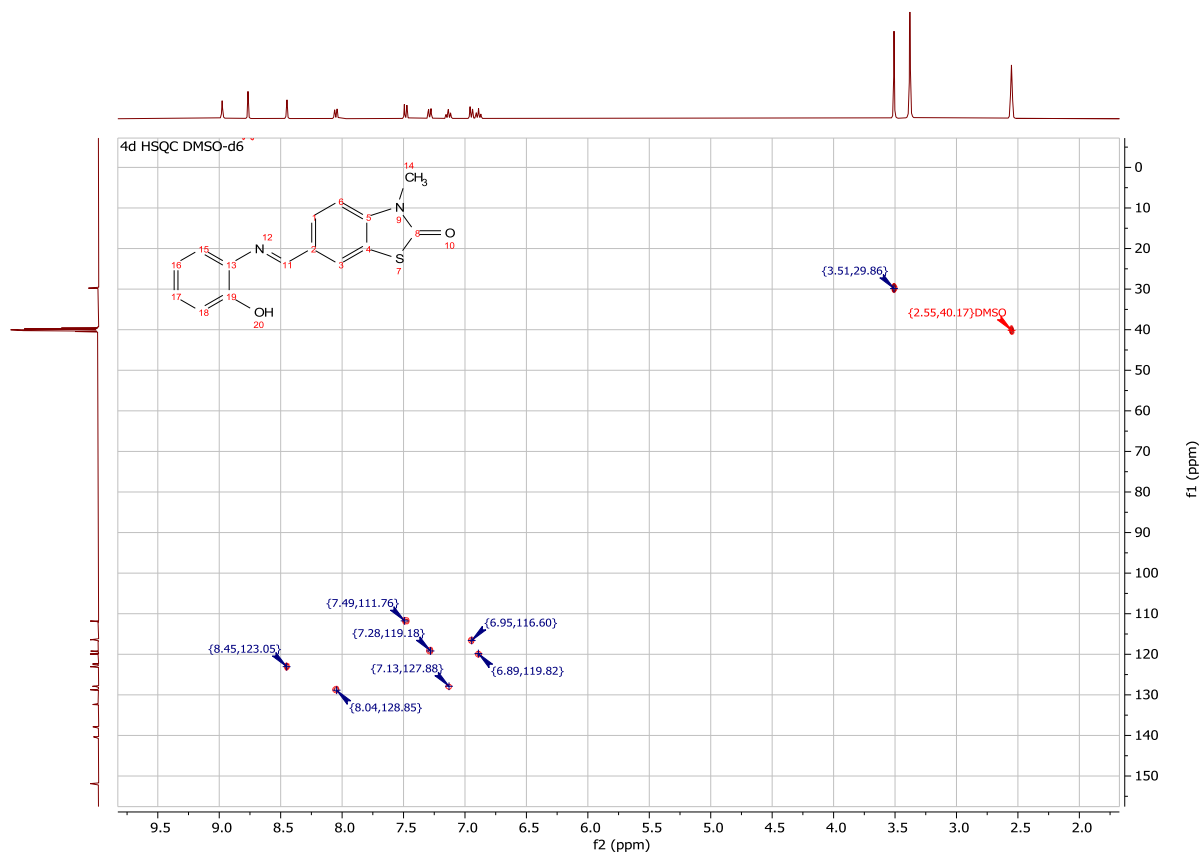


Figure 25: Spectre RMN 2D HSQC du composé 4d.

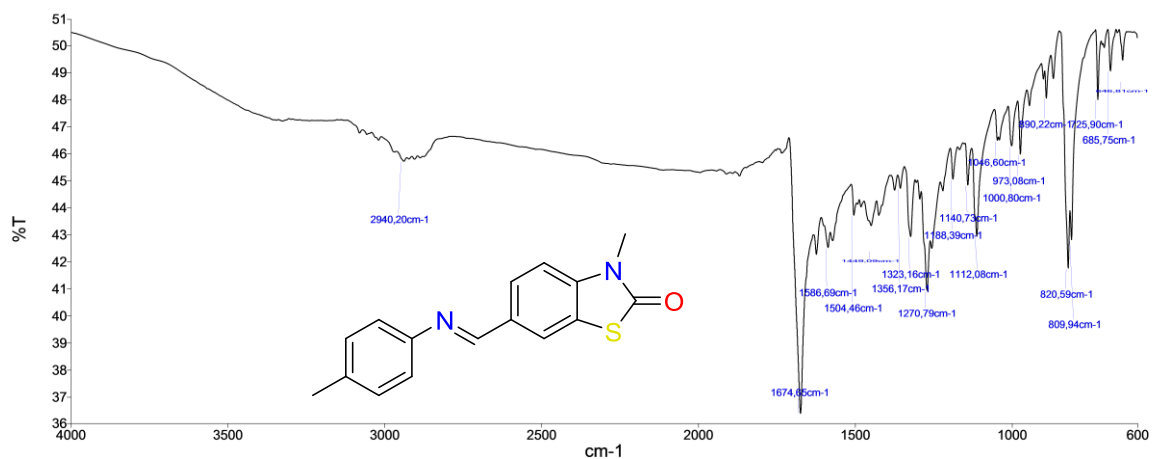


Figure 26: Spectre IR du composé 4e.

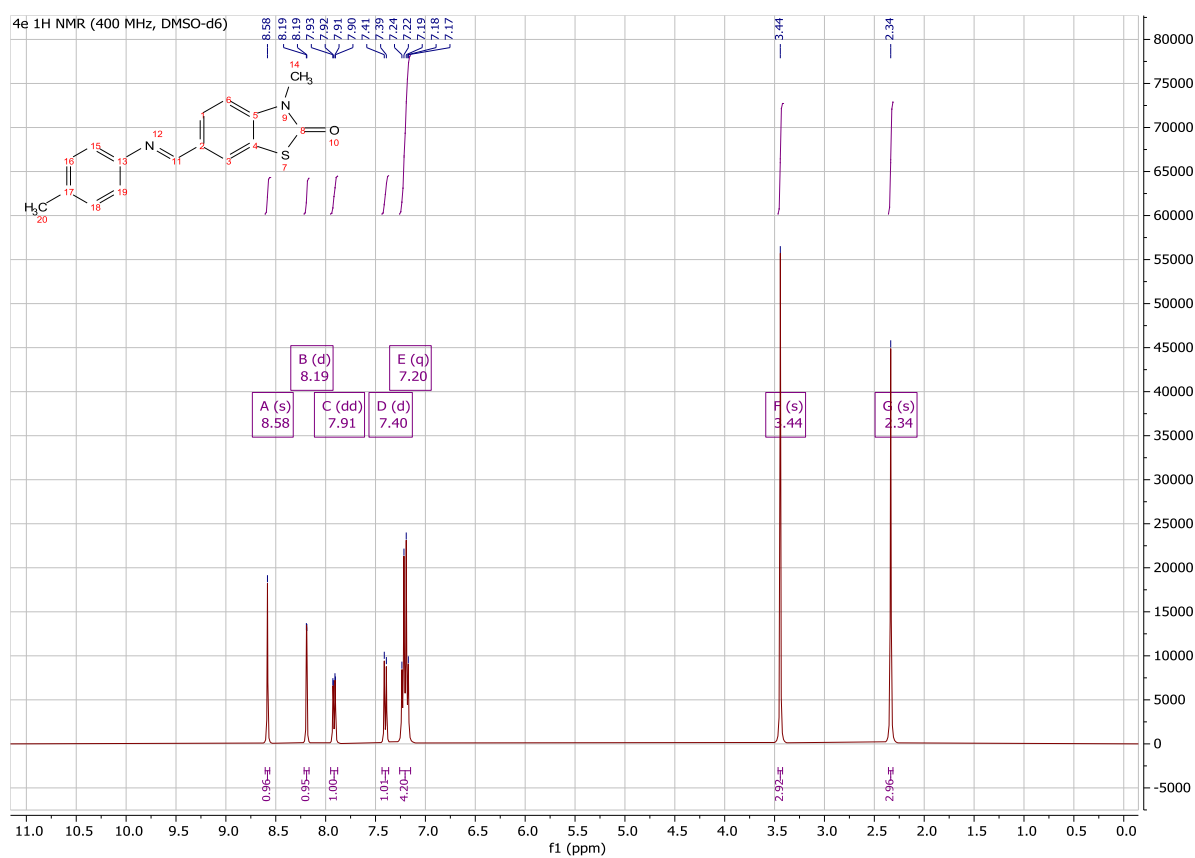


Figure 27: Spectre RMN ¹H du composé 4e.

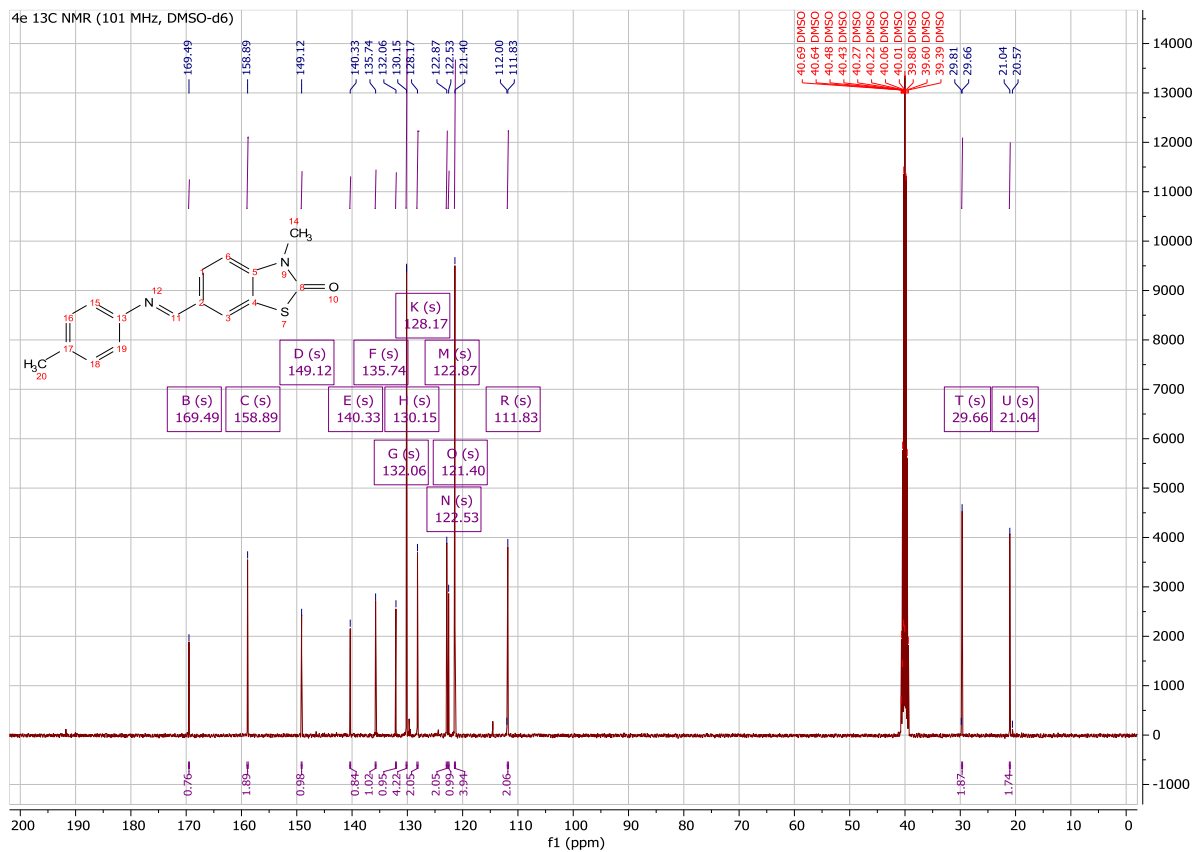


Figure 28: Spectre RMN ¹³C du composé 4e.

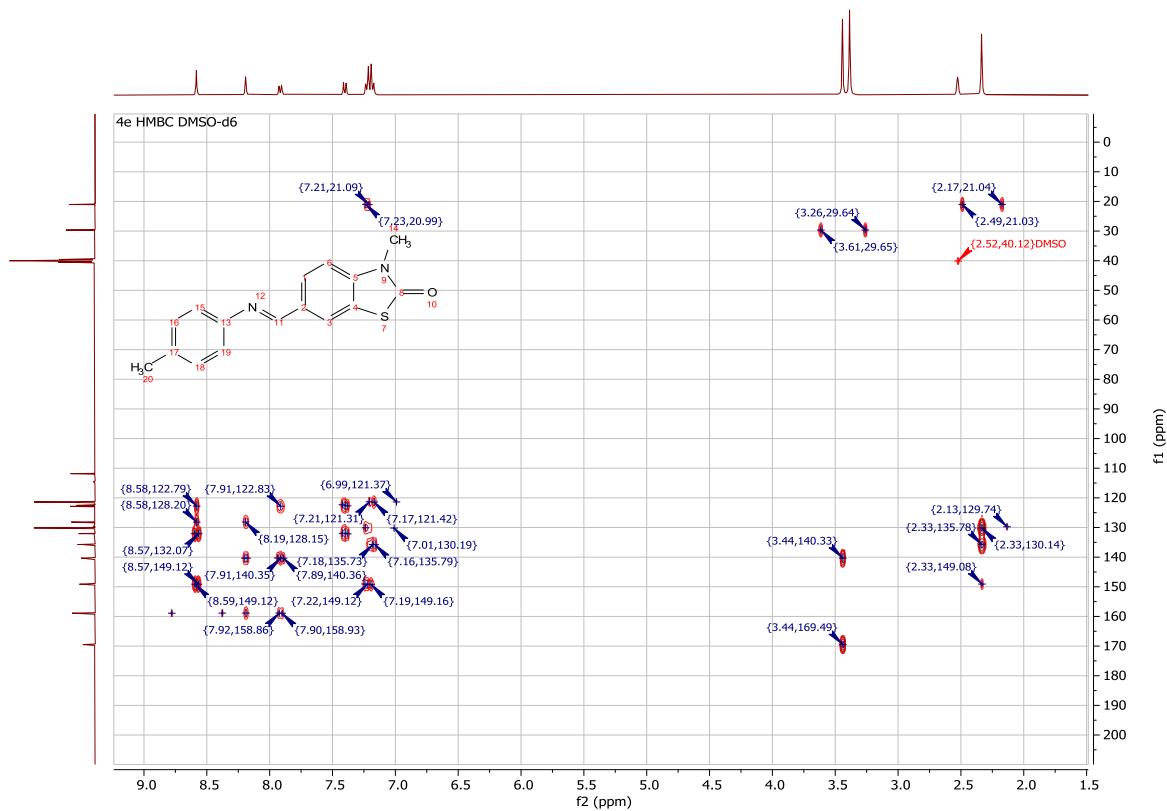


Figure 29: Spectre RMN 2D HMBC du composé 4e.

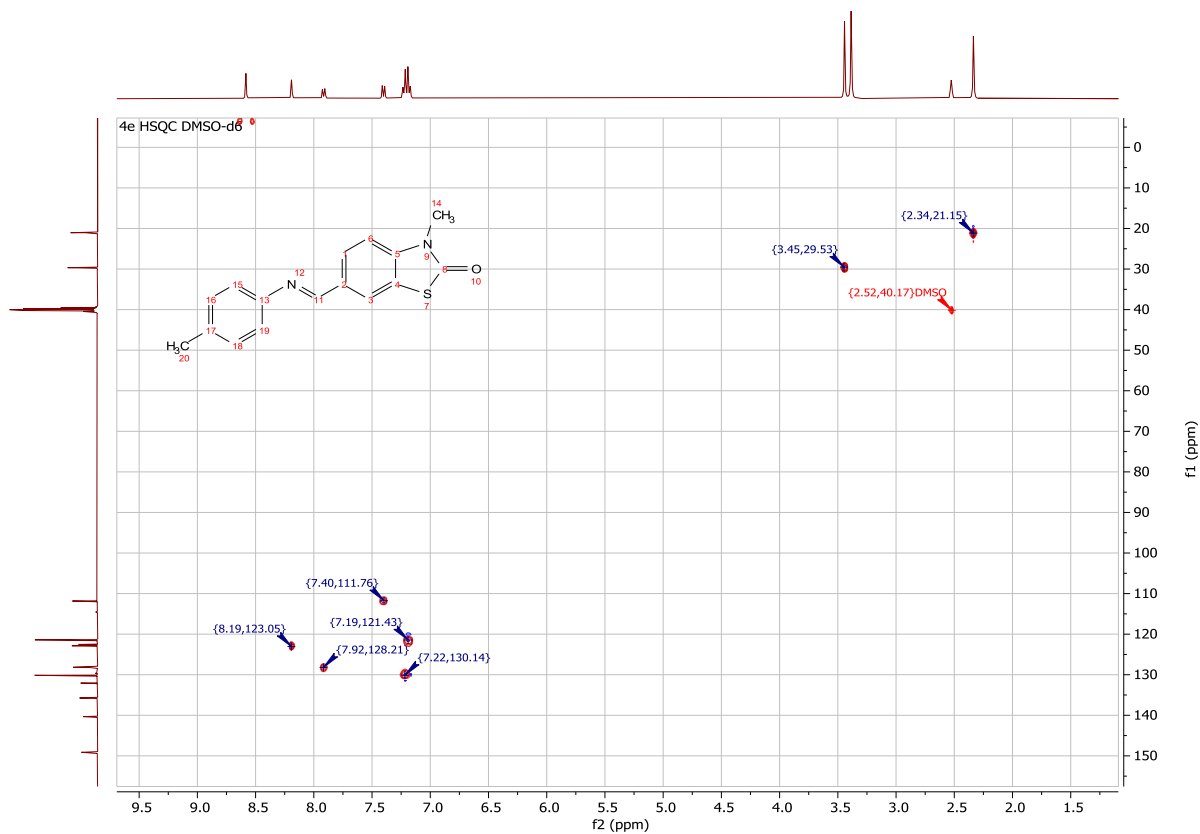


Figure 30: Spectre RMN 2D HSQC du composé 4e.

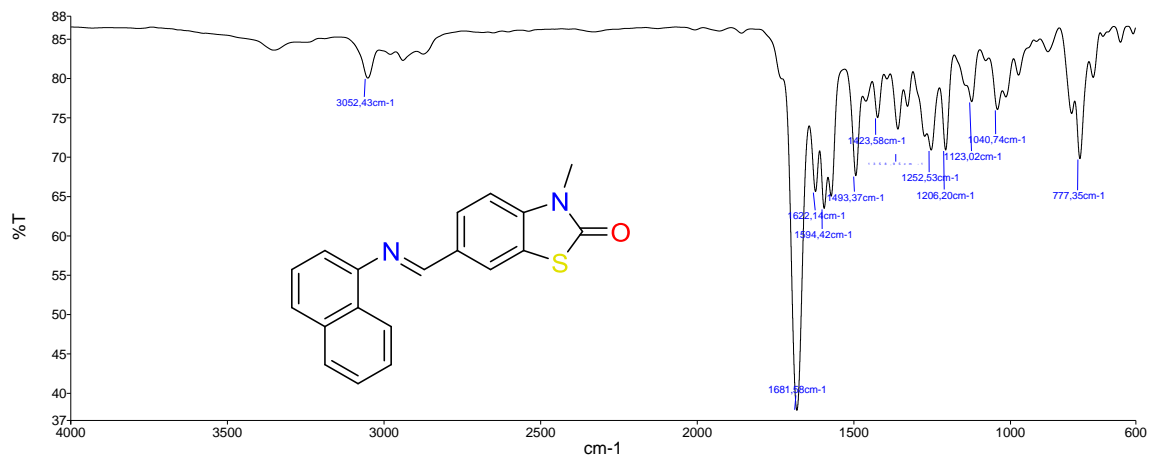


Figure 31: Spectre IR du composé 4f.

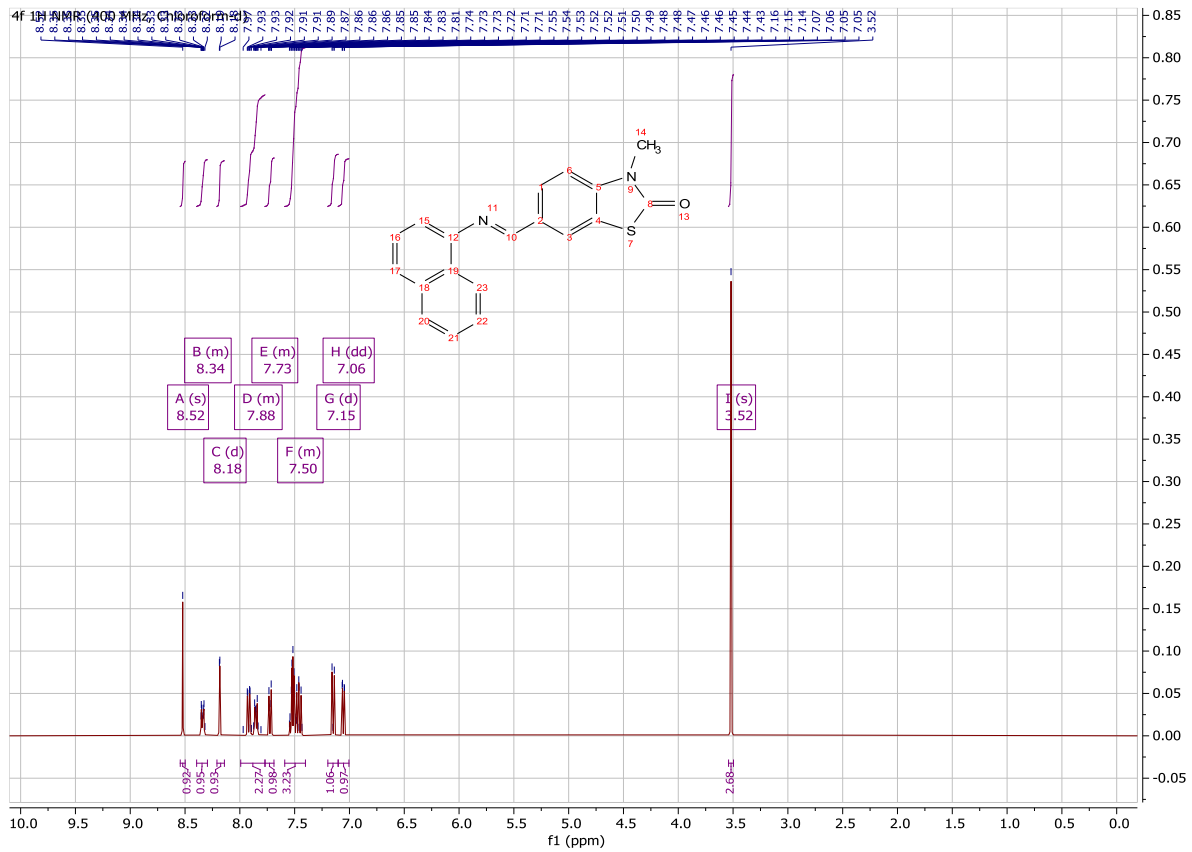


Figure 32: Spectre RMN ^1H du composé 4f.

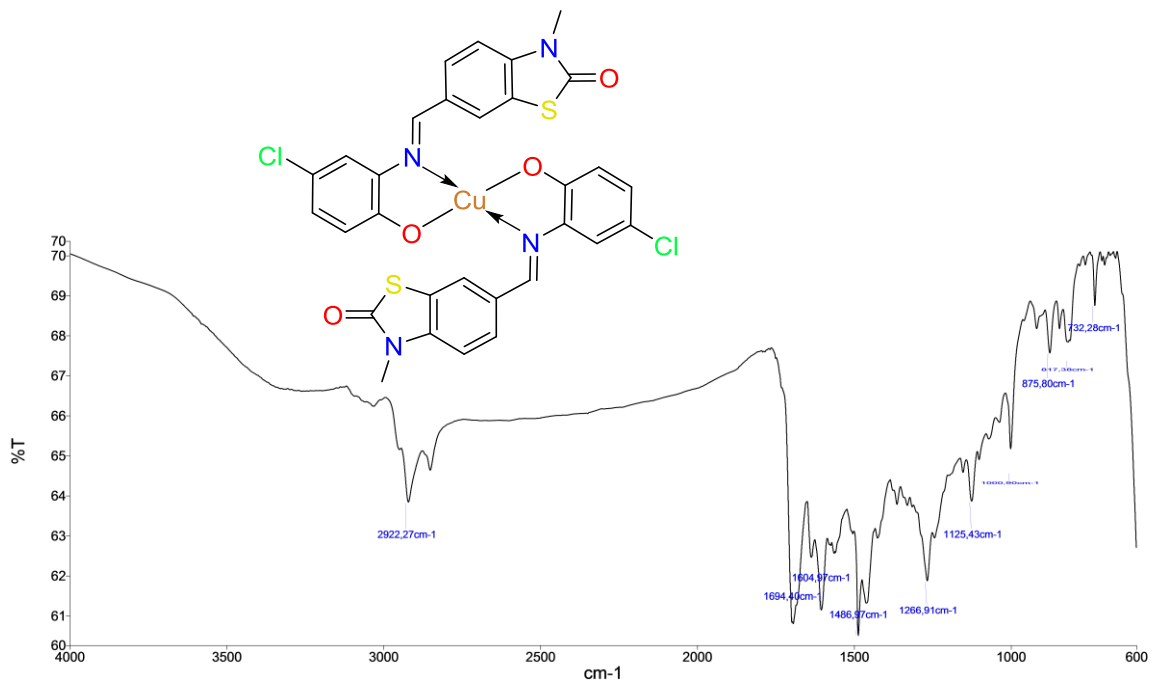


Figure 33: Spectre IR du composé 5g.

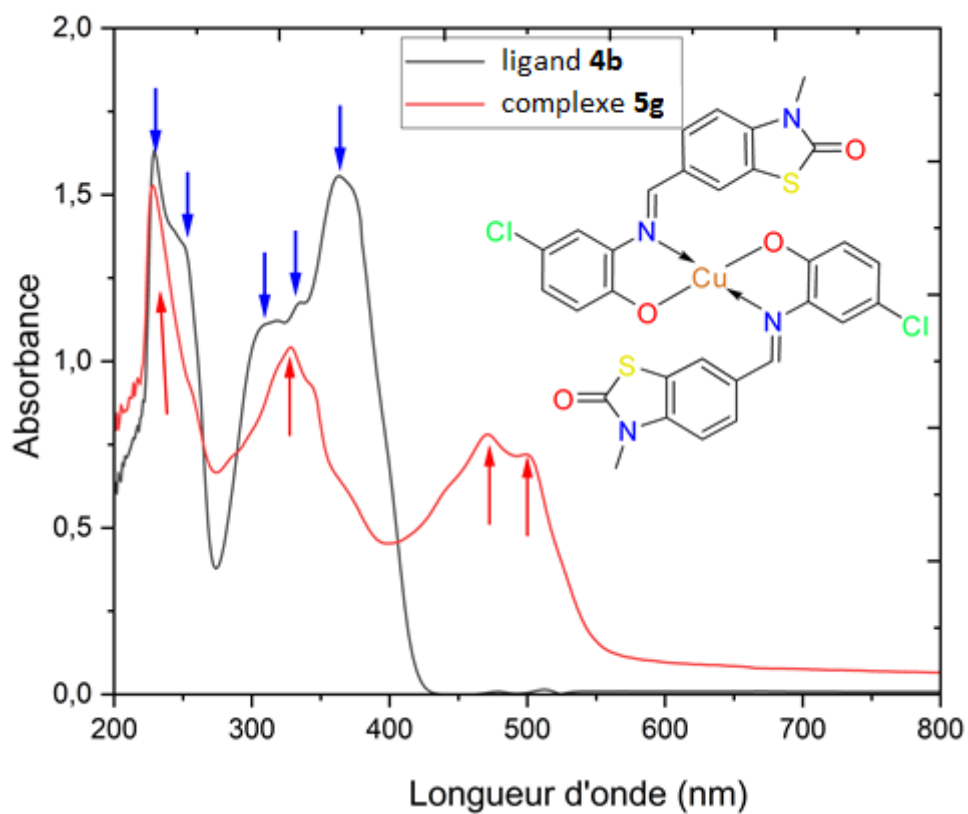


Figure 34: spectre UV-Vis du produit 4b et leur complexe avec le cuivre bivalent 5g solubilisé dans le chloroforme.

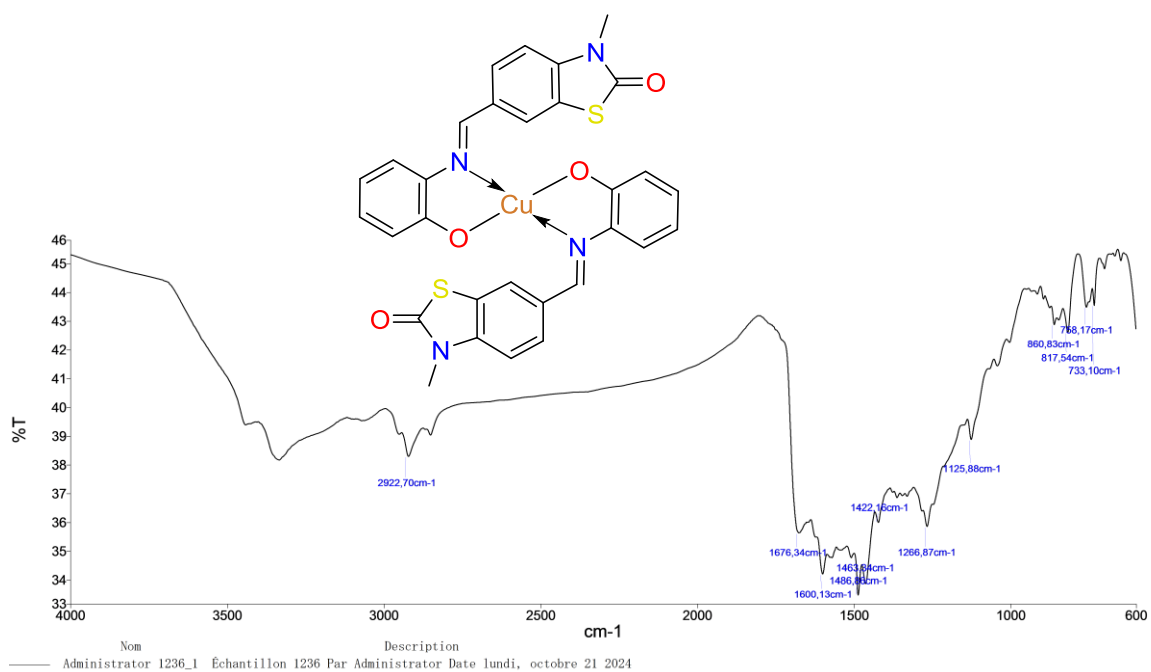


Figure 35: Spectre IR du composé 5h.

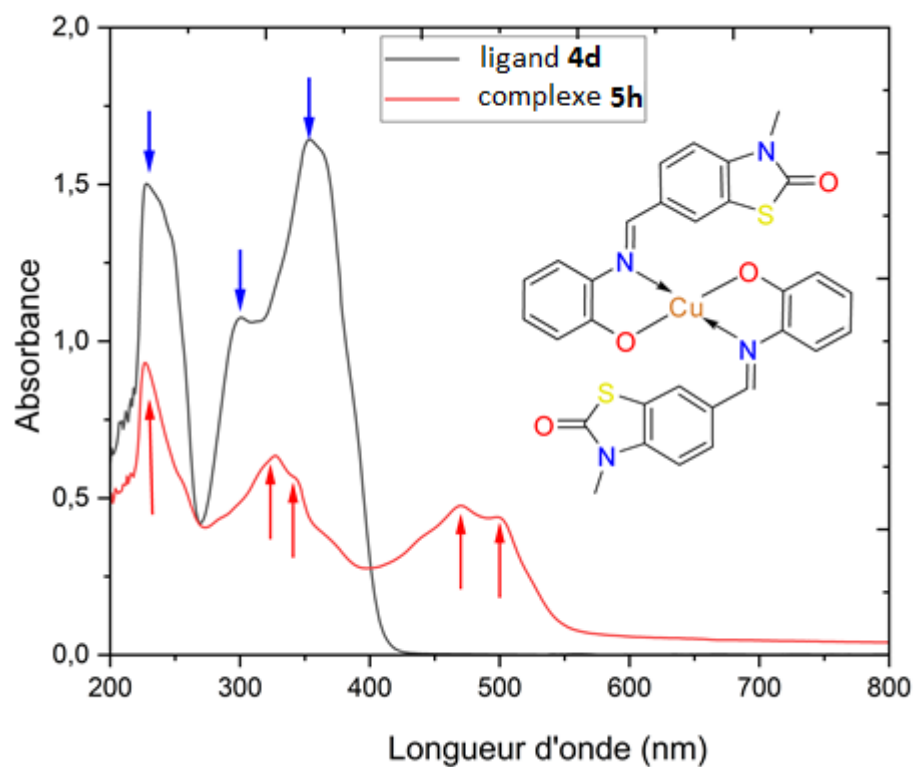
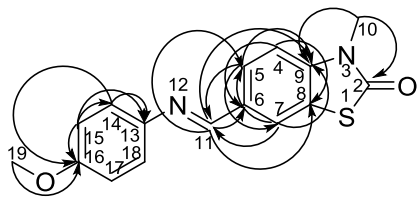


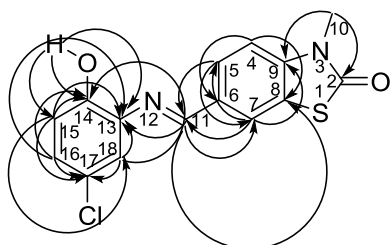
Figure 36: spectre UV-Vis du produit **4d** et leur complexe avec le cuivre bivalent **5h** solubilisé dans le chloroforme.

Les corrélations HSQC et HMBC du composé 4a



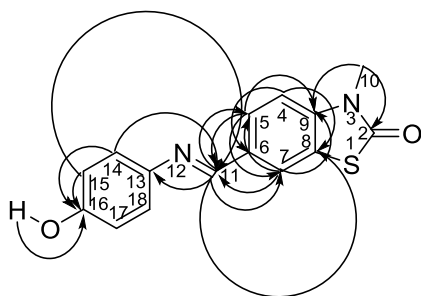
#	δC , ppm	HSQC	HMBC
2	169.50 ppm	–	H-10
4	111.90 ppm	H-4	–
5	128.05 ppm	H-5	H-7; H-11
6	122.54 ppm	–	H-4 H-11
7	122.72 ppm	H-7	H-5
8	132.27 ppm	–	H-4; H-11
9	140.21 ppm	–	H-5; H-7; H-10; H-11
10	29.70 ppm	H-10	–
11	157.64 ppm	–	H-5; H-7
13	144.48 ppm	–	H-14; H-15; H-17; H-18
14	122.83 ppm	H-14	H-15
15	114.91 ppm	H-15	–
16	158.37 ppm	–	H-14; H-15; H-17; H-18; H-19
17	114.91 ppm	H-17	–
18	122.83 ppm	H-18	H-17
19	55.78 ppm	H-19	–

Les corrélations HSQC et HMBC du composé 4b



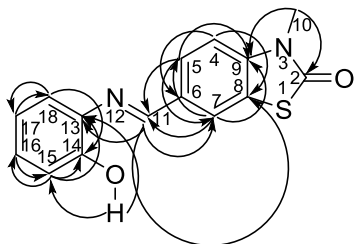
#	δC , ppm	HSQC	HMBC
2	169.41 ppm	–	H-10
4	111.77 ppm	H-4	–
5	128.99 ppm	H-5	H-7
6	122.42 ppm	–	H-4
7	123.23 ppm	H-7	H-11; H-5
8	132.03 ppm	–	H-4; H-11
9	140.58 ppm	–	H-7; H-10
10	29.83 ppm	H-10	–
11	159.89 ppm	–	H-7; H-5
13	139.19 ppm	–	<u>OH</u> ; H-11; H-15; H-16; H-18;
14	150.82 ppm	–	<u>OH</u> ; H-15; H-16; H-18
15	117.77 ppm	H-3	<u>OH</u>
16	127.08 ppm	H-16	–
17	123.23 ppm	–	H-15; H-16; H-18
18	119.08 ppm	H-19	H-15

Les corrélations HSQC et HMBC du composé 4c



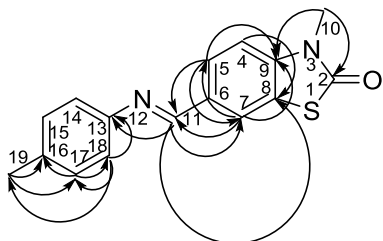
#	δC , ppm	HSQC	HMBC
2	169.50 ppm	–	H-10
4	111.90 ppm	H-4	–
5	127.89 ppm	H-5	H-7; H-11
6	122.51 ppm	–	H-4
7	122.58 ppm	H-7	H-5; H-11
8	132.44 ppm	–	H-4; H-11
9	140.06 ppm	–	H-5; H-7; H-10
10	29.69 ppm	H-10	–
11	156.69 ppm	H-11	H-5; H-7; H-14; H-15; H-17; H-18
13	142.97 ppm	–	H-11
14	122.91 ppm	H-14	–
15	116.20 ppm	H-15	–
16	156.50 ppm	–	<u>OH</u> ; H-14; H-15; H-17; H-18
17	116.20 ppm	H-17	–
18	122.91 ppm	H-18	–

Les corrélations HSQC et HMBC du composé 4d



#	δC , ppm	HSQC	HMBC
2	169.43 ppm	–	H-10
4	111.80 ppm	H-4	–
5	128.73 ppm	H-5	H-7
6	122.41 ppm	–	H-4
7	123.07 ppm	H-7	H-5; H-11
8	132.38 ppm	–	H-4; H-11
9	140.34 ppm	–	H-5; H-7; H-10
10	29.86 ppm	H-10	–
11	158.20 ppm	–	H-5; H-7
13	137.86 ppm	–	<u>OH</u> ; H-11; H-15
14	151.87 ppm	–	H-15; H-18
15	116.42 ppm	H-15	<u>OH</u> ; H-16
16	119.94 ppm	H-16	H-15
17	127.90 ppm	H-17	H-18
18	119.21 ppm	H-18	H-17

Les corrélations HSQC et HMBC du composé 4e



#	δC , ppm	HSQC	HMBC
2	196.49 ppm	–	H-10
4	111.83 ppm	H-4	–
5	128.17 ppm	H-5	H-7
6	122.53 ppm	–	–
7	122.87 ppm	H-7	H-5; H-11
8	132.06 ppm	–	H-4 H-11
9	140.33 ppm	–	H-5; H-7; H-10
10	29.66 ppm	H-10	–
11	158.89 ppm	–	H-5; H-7
13	149.12 ppm	–	H-11; H-18; H-14
14	121.40 ppm	H-14	H-15
15	130.15 ppm	H-15	H-14; H-19
16	135.74 ppm	–	H-15; H-17; H-19
17	130.15 ppm	H-17	H-18; H-19
18	121.40 ppm	H-18	H-17
19	21.04 ppm	H-19	H-14; H-18