

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

Département de Chimie



جامعة باجي مختار –  
عناينة  
كلية العلوم  
قسم الكيمياء

## Thèse

Présentée pour obtenir le diplôme de

## Doctorat Troisième Cycle

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Par :

**TLIBA Sourour**

Thème :

**Préparation de nouveaux dérivés hétérocycliques benzazoliniques et benzazoliniques a propriétés biologiques potentielles**

Devant le jury composé de :

N°	Nom et prénom	Grade	Etablissement	Qualité
01	Berredjem Malika	Prof.	Université Badji Mokhtar -Annaba	Président
02	Liacha Messaoud	Prof.	Université Badji Mokhtar -Annaba	Rapporteur
03	Boukachabia Mourad	MCA	Université Badji Mokhtar -Annaba	Examineur
04	Oumeddour Rabah	Prof.	Université 8 Mai 1945 Guelma	Examineur

## **Dédicace**

*Avant tout je remercie « Dieu » le tout puissant qui m'a procuré de la volonté, de la santé et  
du courage pour mener à terme ce travail*

*Je dédie ce travail,*

*A la mémoire de mon père,*

*A ma très chère mère,*

*A toi qui m'avais suivi et aidé tout au long de mes études avec ton amour et ta généreuse  
tendresse qui m'illuminent la vie. Que dieu te protège et te garde pour nous.*

*A ma très chère sœur,*

*Tu seras et resteras pour moi symbole de courage, de sincérité et d'amour*

*A tous mes cousins et cousines*

*A tous mes amis*

*Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin a la réalisation de ce travail de thèse*

*SOUVOIR*



# **Remerciements**

**A Notre Maitre et Directeur de Thèse**

**Monsieur le Professeur Messaoud LIACHA**

Professeur à l'Université BADJI Mokhtar de Annaba

*Mes premiers remerciements s'adressent au **Professeur Messaoud LIACHA**, mon directeur de thèse, pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire. Merci de m'avoir confié ce sujet soutenu tout au long de ces cinq années, de m'avoir encadrée et conseillé dans les moments difficiles. J'ai particulièrement apprécié les discussions scientifiques que nous avons eues et qui m'ont permis d'avancer dans mon travail. Je le remercie aussi grandement pour ses encouragements et ses nombreux conseils ainsi que pour les enseignements du Mastère en Chimie Organique Pharmaceutique, et pour le temps qu'il m'a consacré et l'investissement qu'il a apporté à la correction de ce manuscrit de thèse. Je le remercie enfin pour m'avoir fait découvrir et explorer le monde de la recherche et ainsi découvrir de nombreux domaines.*

## **A Nos Juges**

### **Madame le Professeur Malika BERREDJEM**

Professeur à l'Université BADJI Mokhtar de Annaba

*Il nous est agréable de vous exprimer ici mes sincères remerciements pour l'honneur que vous nous faites en présidant notre Jury de Thèse. Nous vous sommes obligés pour l'intérêt que vous avez pris à notre travail et pour la sollicitude que vous nous avez manifestée.*

### **Monsieur le Professeur Rabah OUMEDDOUR**

Professeur à l'Université 08 Mai 45 de Guelma

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi nos Juges. Nous tenons à vous exprimer ici notre sincère gratitude pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.*

### **Monsieur le Docteur Mourad BOUKACHABIA**

**Maître de conférences A à l'Université BADJI Mokhtar de Annaba**

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en siégeant parmi nos Juges. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et notre profond respect.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers **M. Artur Silva, professeur à l'université d'Aveiro (Portugal)**, qui m'a offert l'opportunité de travailler dans son laboratoire de recherche. Je tiens également à exprimer ma gratitude envers **madame Joana Lia Sousa, docteure de l'université d'Aveiro**, qui m'a guidé, supporté et assisté durant toute la durée de mon stage.*

## Résumé

Les systèmes hybrides hétérocycliques possèdent souvent des propriétés entièrement différentes et améliorées par rapport à leurs molécules mères d'origine. L'étude de la littérature a révélée que la synthèse des *N*-acylhydrazones dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one; pharmacophore observé dans de nombreuses substances bioactives et ayant des propriétés pharmacologiques très variées n'a pas été étudiée.

Dans cette optique, l'objectif principal de ce travail de thèse était de développer une méthodologie synthétique permettant l'accès en particulier à de systèmes hétérocycliques benzothiaziniques. Cependant, il a été jugé intéressant de tenter la synthèse de composés contenant le noyau 1,4-benzothiazine-3-one. Pour cela, nous avons associé deux pharmacophores importants en une seule molécule, représentée par un fragment benzothiazine et une autre structure de type *N*-acylhydrazone, conduisant à la formation exclusive des isomères *E* des *N*-acylhydrazones souhaités: (*E*)-*N'*-(benzylidène substitué)-2(3-oxo-2H-benzo[b][1,4]thiazin-4(3*H*)-yl)acétohydrazides *via* des procédures simples et générales. Les principaux points qui ont été pris en compte sont les suivants: Le comportement stéréochimique des composés *N*-acylhydrazones nouvellement synthétisés, les résultats des méthodes de chauffage conventionnel par comparaison à celle des irradiations aux ultrasons (US), ainsi que les informations mécanistiques qui sont également présentées et discutées pour la réaction ciblée. En effet, d'après l'analyse spectrale <sup>1</sup>H-RMN et <sup>13</sup>C-RMN effectuée sur les structures de tous les nouveaux *N*-acylhydrazones synthétisées dans le DMSO-*d*<sub>6</sub>, il a été conclu que ces composés existent sous forme de deux stéréoisomères (*syn-E* et *anti-E*) avec des pourcentages différents des rapports isomériques. Certains composés préparés ont été testés pour leur activité antioxydante *in vitro* (test au DPPH), et la majorité des composés ont montrés une activité antioxydante modérée.

De plus, nous avons étudié théoriquement la diastéréosélectivité la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (1,3-DC) d'une nitrone *N*-methyl-trichloromethylnitronne avec des *N*-maléimides en phase gazeuse en utilisant la méthode DFT. Les indices de réactivité, l'analyse de différents profils énergétiques et l'effet du solvant ont été évalués. L'analyse des différents profils énergétiques montre que ces réactions compétitives favorisent la formation des cycloadduits-*exo*, dans toutes les réactions. L'atome d'azote du nitronne est un nucléophile modéré tandis que les maléimides utilisés sont aussi des électrophiles modérés. L'effet solvant a montré que l'eau était le meilleur solvant pour cette réaction, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.

**Mots clés:** benzothiazine, *N*-Acyldhydrazone, activité antioxydante, DFT, *N*-maléimide, nitronne, hétérocycle.

**Abstract:**

Heterocyclic hybrid systems often possess entirely different and improved properties compared to their original parent molecules. The literature review revealed that the synthesis of the *N*-acylhydrazones derived from the 1,4-benzothiazin-3-one; a pharmacophore observed in many bioactive substances with various types of biological activities has not been studied. In this perspective, the objective of our thesis work was to develop a synthetic methodology allowing access in particular to benzothiazinone systems. However, it was considered interesting to attempt the synthesis of compounds containing the 1,4-benzothiazin-3-one nucleus. To do this, we combined two important pharmacophores in a single molecule, represented by a benzothiazine fragment and another *N*-acylhydrazone-like structure, leading to the exclusive formation of the *E* isomers of desired *N*-acylhydrazones: (*E*)-*N'*-(substituted benzylidene)-2(3-oxo-2H-benzo[*b*] [1,4] thiazin-4(3*H*) yl) aceto hydrazides *via* a simple and general procedure. Stereochemical behaviour of the newly synthesized *N*-acylhydrazone compounds, the results of thermal heating method compared to that of ultrasonic irradiations (US), as well as the mechanistic information that is also presented and discussed for the targeted reaction. Based on the NMR spectral analysis (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C-NMR) performed on the structures of all the new synthesized *N*-acylhydrazones in DMSO-*d*<sub>6</sub>, it was concluded that these compounds exist in two stereoisomers (*syn-E* and *anti-E*) with different percentages of isomeric ratios. The antioxidant activities were examined *in vitro* (DPPH assay) of some prepared compounds and the results showed moderate antioxidant activity.

In addition, we theoretically studied the diastereoselectivity of the 1,3-dipole cycloaddition (1,3-DC) of some nitrones with *N*-maleimides in the gas phase using the DFT method. Reactivity indices, analysis of different energy profiles and solvent effect were evaluated. The conclusion of this part is that nitrogen-nitron is a moderate nucleophile while the maleimides used are also moderate electrophiles; the *exo*-cycloadducts formation in all reactions. The solvent effect showed that water was the best solvent for this reaction, which is in agreement with the experimental results.

**Key words:** benzothiazine, *N*-Acylhydrazone, antioxidant activity, DFT, *N*-maleimides, nitron, heterocycle.

## ملخص:

غالبا ما تمتلك الأنظمة الهجينة الحلقية الغير متجانسة خصائص مختلفة تماما ومحسنة مقارنة بجزيئاتها الأصلية. كشفت المراجعة البيولوجرافية أنه لم يتم دراسة المركبات *N*-أسيلهيدرازون (*N*-acylhydrazones) المشتقة من الفارمكوفور 4،1- بنزو ثيازين-3(4*H*)-أون (1,4-benzothiazin-3-one) الذي لوحظ في العديد من المواد النشطة بيولوجيا ومع مجموعة واسعة من الخصائص الدوائية.

من هذا المنظور، كان الهدف من عمل أطروحتنا هو تطوير منهجية تصنيعية تسمح بالوصول على وجه الخصوص إلى أنظمة بنزو ثيازينونيكية. وبالتالي، فقد اعتبر من المثير للاهتمام محاولة تخليق المركبات التي تحتوي على نواة 1،4-بنزو ثيازين-3-أون (1,4-benzothiazin-3-one). للقيام بذلك، قمنا بدمج اثنين من الفارمكوفورات المهمة في جزيء واحد، ممثلا في جزيء البنزو ثيازين وبنية أخرى ممثلة في نواة *N*-أسيلهيدرازون (*N*-acylhydrazone)، مما أدى إلى التكوين الحصري لأيزومرات *E* الموافقة من *N*'-(مستبدل البنزليدين)-(3-أوكسو-*H*2-بنزو[4،1][*b*]ثيازين-4(*H*3)-يل) أسيتوهيدرازيد من خلال طريقة بسيطة وعامة: السلوك الكيميائي التجسيمي لمركبات *N*-أسيل هيدرازون الجديدة المحضرة، ونتائج طريقة التسخين الحراري مقارنة بتلك الخاصة باستخدام تقنية الموجات فوق الصوتية (US)، بالإضافة إلى المعلومات الخاصة بآلية التفاعل و التي يتم تقديمها ومناقشتها أيضا للتفاعل المستهدف. كما تم دراسة فعاليتها البيولوجية المضادة للأكسدة (فحص DPPH) لبعض المركبات المحضرة وأظهرت النتائج نشاطا معتدلا كمضادات للأكسدة.

بالإضافة إلى ذلك، درسنا نظريا الانتقائية الفراغية للإضافة الحلقية 1،3-ثنائية القطب (1,3-DC) لبعض النيتروونات مع *N*-مالميميدات في الطور الغازي باستخدام طريقة DFT. تم تقييم مؤشرات التفاعل وتحليل ملامح الطاقة المختلفة وكذلك تأثير المذبيبات. استنتاج هذا الجزء هو أن نيترجين النيترون هو نيوكليوفيل معتدل في حين أن المالميميدات المستخدمة هي أيضا إلكتروفيلات معتدلة. تشكيل النواتج الحلقية *exo*- (*exo*-cycloadducts) في جميع التفاعلات. أظهر تأثير المذيب، أن الماء هو أفضل مذيب لهذا التفاعل، وهو ما يتفق مع النتائج التجريبية.

**كلمات مفتاحية:** بنزو ثيازين، *N*-أسيل هيدرازونات، نشاط مضاد للأكسدة، DFT، مالميميدات، نيتروين، مركب حلقي غير متجانس.

## SOMMAIRE

Dédicace .....	1
Remerciement .....	2
Résumé .....	4
Abstract .....	5
المخلص .....	6
Liste des abréviations .....	10
Liste des figures .....	13
Liste des schémas .....	16
Liste des tableaux .....	17
Introduction Générale .....	19

### Première partie : Revue bibliographique

#### Chapitre 1 : Revue bibliographiques sur les 1,4-Benzothiazine-3-ones

<b>1.1. Introduction</b> .....	<b>28</b>
1.1.1. Les 1,4-Benzothiazines et produits naturels .....	29
<b>1.2. Stratégies synthétiques des 1,4-Benzothiazines</b> .....	<b>32</b>
1.2.1. A partir de la condensation avec des cétones, des acides et $\alpha$ -halo esters .....	32
1.2.2. A partir d'une réaction avec l'anhydride maléique .....	33
1.2.3. A partir de la S-alkylation avec des $\alpha$ -azido glycinates de méthyle .....	34
1.2.4. A Partir de furan-2,3-dione .....	35
1.2.5. Réaction avec les acides arylacryliques .....	36
<b>1.3. Structure cristalline des benzothiazines</b> .....	<b>37</b>
<b>1.4. Activités biologiques des 1,4-Benzothiazines</b> .....	<b>38</b>
1.4.1. Activité antimicrobienne .....	39
1.4.2. Activité anti-inflammatoire et analgésique .....	41
1.4.3. Activité anticonvulsivante et relaxante musculaire .....	42
1.4.4. Activité antioxydante .....	43
<b>1.5. Relation structure activité des 1,4-Benzothiazines</b> .....	<b>43</b>
<b>1.6. Conclusion</b> .....	<b>45</b>

#### Chapitre 2 : Généralités sur les N-Acylhydrazones

<b>2.1. Introduction</b> .....	<b>47</b>
<b>2.2. Chimie des N-Acylhydrazones</b> .....	<b>47</b>

<b>2.3. Méthodes de synthèse</b> .....	<b>49</b>
2.3.1. Réaction de synthèse générale .....	49
2.3.2. Réaction avec les chalcones .....	49
2.3.3. Réaction dans l'eau .....	50
2.3.4. Réaction en présence d'un catalyseur acide .....	50
2.3.5. Réaction avec les dérivés carbonylés .....	51
<b>2.4. Isoméries des N-Acylhydrazones</b> .....	<b>51</b>
<b>2.5. Propriétés pharmacologiques des N-Acylhydrazones</b> .....	<b>53</b>
2.5.1. Activité antimicrobienne .....	53
2.5.2. Activité antioxydante .....	55
2.5.3. Activité photoprotectrice .....	57
2.5.4. Activité anti cancéreuse .....	58
<b>2.6. Conclusion</b> .....	<b>59</b>

## Deuxième partie : Résultats et Discussion- Partie A-B

### Chapitre 3: Résultats et Discussion

#### **Partie A: Synthèse des N-acylhydrazones N'-(benzylidène substitués) -2-(3-oxo-2H-benzo[b][1,4] thiazin-4(3H)-yl)acétohydrazides**

<b>3.A.1. Introduction</b> .....	<b>62</b>
<b>3.A.2. Travaux personnels</b> .....	<b>63</b>
3.A.2.1. Synthèse des N-acylhydrazones benzothiazinoniques .....	63
3.A.2.1.1. Synthèse des substrats intermédiaires .....	63
3.A.2.1.1.a. Synthèse de l'ester 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2-yl)acétate de méthyle (1) .....	64
3.A.2.1.1.b. Synthèse de 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2 yl)acétohydrazide .....	64
3.A.2.1.1.c. Synthèse des N'-(benzylidène substitués) -2-(3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)acétohydrazides (3a-3j) .....	64
<b>3.A.3. Évaluation de l'activité antioxydante</b> .....	<b>70</b>
<b>3.A.4. Conclusion</b> .....	<b>74</b>
<b>Partie B: Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les dérivés de N-méthyl-trichlorométhylnitroène et de maléimides: Une étude théorique DFT</b>	
<b>3.B.1. Introduction</b> .....	<b>75</b>
<b>3.B.2. Discussion des résultats</b> .....	<b>79</b>

3.B.2.1. Analyse des indices DFT conceptuels à l'état fondamental des réactifs.....	79
3.B.2.2. Stéréosélectivité .....	82
3.B.2.3. Effets solvants .....	84
<b>3.B.3. Conclusion .....</b>	<b>86</b>

### Troisième partie

#### Chapitre 4 : Protocoles expérimentaux

<b>4.1. Conditions expérimentales générales .....</b>	<b>90</b>
<b>4.2. Méthodologies synthétiques .....</b>	<b>90</b>
4.2.1. Synthèse des dérivés intermédiaires 2H-benzo[b] [1,4] thiazine 3(4H)-one 1et 2.....	90
4.2.2. Procédé globale de synthèse des composés N'-benzylidene-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b] [1,4] thiazin-2-yl) acétohydrazide ( <b>3a-3j</b> ) .....	91
<b>4.3. Méthode d'évaluation de l'activité antioxydante.....</b>	<b>98</b>
4.3.1. Essai d'activité de piégeage radicalaire DPPH.....	98
<b>4.4. Partie B: Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les derives de N-methyl-trichloromethylnitronne et de maleimides: une étude théorique DFT .....</b>	<b>99</b>
<b>Conclusion Générale.....</b>	<b>101</b>

## Liste des abréviations

### Réactifs et solvants

<b>AAPH</b>	2,2-azobis (2-amidinopropane dihydrochloride)
<b>ABTS</b>	2,2-azinobis (3-ethylbenzolin-6-sulfonic acid)
<b>CAT</b>	Chloramine-T
<b>DCM</b>	Dichlorométhane
<b>DMAD</b>	Diméthyle acétylène di carboxylate
<b>DMF</b>	N, N-Diméthylformamide
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>DMSO-d6</b>	Diméthylsulfoxyde deutéré
<b>DPPH</b>	2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl
<b>Pip</b>	Pipéridine
<b>TEA</b>	Triéthylamine
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane

### Autres Abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ALS</b>	Sclérose latérale amyotrophique
<b>CA</b>	Cycloaddition
<b>CAT</b>	Catalase
<b>CMB</b>	Concentration minimale bactéricide
<b>CMI</b>	Concentration minimale inhibitrice
<b>DFT</b>	Théorie de la fonctionnel de la densité
<b>EC<sub>50</sub></b>	Concentration efficace médiane
<b>FMO</b>	Orbitale moléculaire frontière
<b>FRAP</b>	Pouvoir antioxydant réducteur des ions ferriques
<b>FT-IR</b>	Spectroscopie infra-rouge a transformée de fourier
<b>FZD</b>	Furazolidone
<b>GSHPx</b>	Glutathion peroxydase
<b>HOMO</b>	Orbitale moléculaire la plus haute occupée
<b>LUMO</b>	Orbital moléculaire non occupé le plus bas
<b>MA</b>	Maladie d'Alzheimer
<b>MEDT</b>	Théorie de la densité électronique moléculaire

<b>MRSA</b>	Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
<b>NFZ</b>	Nitrofurazone
<b>ORAC</b>	Capacité d'Absorption des Radicaux Oxygénés
<b>PCM</b>	Modèle de continuum polarisable
<b>PH</b>	Potentiel de l'hydrogène
<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>RNS</b>	Reactive nitrogen species
<b>ROS</b>	Reactive oxygen species
<b>RPE</b>	Résonance paramagnétique électronique
<b>SOD</b>	Manganèse superoxyde dismutase
<b>SPF</b>	Facteur de protection solaire
<b>Ta</b>	Température ambiante
<b>TAC</b>	Capacité antioxydante totale
<b>TEAC</b>	Capacité antioxydante équivalente au Trolox
<b>Tf</b>	Température de fusion
<b>TMS</b>	<b>Tétraméthylsilane</b>
<b>TRAP</b>	Paramètre de piégeage des antioxydants
<b>UE</b>	Union Européenne
<b>UV</b>	Ultraviolet
<b><u>Unités</u></b>	
<b>Cm<sup>-1</sup></b>	Centimètre a la puissance moins un
<b>eV</b>	Electronvolt
<b>g</b>	Gramme
<b>h</b>	heure
<b>mg</b>	Milligramme
<b>min</b>	Minute
<b>ml</b>	Millilitre
<b>mmol</b>	Millimole
<b>mol</b>	Mole
<b>nm</b>	Nanomètre
<b>ppm</b>	Partie par million

<b>Å</b>	Angström
<b>µg/ml</b>	Microgramme par millilitre
<b>µM</b>	Micro molaire
<b>µmol</b>	Micromole
<b>°C</b>	Degré Celsius

## Liste des figures

**Figure 1.1**-Quelques exemples de benzothiazines (A) et 1,4-benzothiazines (B).

**Figure 1.2**-Exemples de quelques composés alcaloïdes 1,4-thiaziniques.

**Figure 1.3**-Cycloalline

**Figure 1.4**-Chlorpromazine

**Figure 1.5**-Structure de la 1,4-benzothiazin-3-one

**Figure 1.6**-Structure cristalline en rayons X du dérivé de la 1,4-benzothiazin-3-one.

**Figure 1.7**-Structure de 6FS5

**Figure 1.8**-Structures de quelques 1,4-benzothiazinones antibactérienne potentielles

**Figure 1.9**-Structure de l'analogue racémique trans-7 du kétoconazole couplé au 1,4-B.

**Figure 1.10**-Structure de la 6-alkylacylamino-4-octyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one.

**Figure 1.11**-Structure des composés dérivés de 1,4-benzothiazine ayant une activité antibactérienne puissante.

**Figure 1.12**-Structures des (3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazine-4-yl) acétique (22), 4-[(4-amino-5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl) méthyl] -2H-1,4-benzothiazine-3(4H) -one (23), et de leurs bases de Mannich et de Schiff.

**Figure 1.13**-Structure du dérivé azidophénoxy du 1,4-Bs

**Figure 1.14**-Structure of 2,4-dihydro [1,2,4] triazolo[3,4-c] [1,4] benzothiazine-1-one (IDPH-791).

**Figure 1.15**-Structure de la 1,4-B couplée à la chaîne latérale d'oxyalkyl-(2-méthoxyphényl) pipérazine.

**Figure 1.16**-Composé dérivés de 2H-Benzo[b][1,4] thiazin-3(4H)-one a activité antioxydante puissante.

**Figure 1.17**-Structure de 10H-phenothiazine

**Figure 1.18**-Structure des 2,2-diméthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazines fonctionnalisées aux positions N-4 et C-6.

**Figure 1.19**-Structures des 1,4-Bs fonctionnalisés en positions N-4 et C-7.

**Figure 2.1**-Structures de certaines molécules bioactives représentatives portant le motif N-acylhydrazone.

**Figure 2.2**-Structure générale des N-acylhydrazones

**Figure 2.2**-Stéréoisomères des N-acylhydrazones.

**Figure 2.3-**Structure des AINS avec le fragment N-Acylhydrazone.

**Figure 2.4-**Stéréoisomères des N-acylhydrazones.

**Figure 2.5-**Configuration de E(C=N) (N-N) synperiplanar des N-Acylhydrazones.

**Figure 2.6-**Structure de (E)-2-(4-chlorophenoxy) -N'-(1-(p-tolyl) ethylidene) acétohydrazide.

**Figure 2.7-**Structure des N-Acylhydrazone dérivé de benzoxazinones ayant une activité antifongique puissante.

**Figure 2.8-**Composés benzoxazinonylacétohydrazide avec un groupement nitro a activité antimicrobienne potentielle.

**Figure 2.9-**Structure de (E)-N'-(1-(3,5-dichlorophenyl) propylidene)-2-(3-ethylphenoxy) acétohydrazide présente une activité antimicrobienne potentielle.

**Figure 2.10-**Structure de certains dérivés de l'acide aryloxyacétique contenant un fragment aryl-sulfonate présentant une activité anti bactérienne

**Figure 2.11-**N-pyrrolylhydrazidehydrazone ayant une capacité de piégeage significative contre les radicaux DPPH et ABTS.

**Figure 2.12-**Les dérivés de N-benzylidene-2(3-oxo-2,3-dihydro-4H-benzo[b][1,4]-oxazin-4-yl)acétohydrazide présentent une activité antioxydante.

**Figure 2.13-**Structure des dérivés indoles qui possèdent une activité antioxydante.

**Figure 2.14-**Structure des N-Acylhydrazone dérivés de l'indole ayant une activité photo protectrice.

**Figure 2.15-**N-Acylhydrazones dérivés de méthyl  $\delta$ -oxo pentanoate possédant une activité antiproliférative puissante.

**Figure 3.A.1-**Mécanisme réactionnel proposé de formation des N-acylhydrazones synthétisés (3a-3j), sous conditions catalytique acide.

**Figure 3.A.2-**Spectre IR du composé 3a-2-OH.

**Figure 3.A.3-**isomères (E/Z) et conformères syn/anti des N-acylhydrazones préparés (3a-3j).

**Figure 3.A.4-**Spectre 1H-RMN du composé 3a-2-OH.

**Figure 3.A.5-**Spectre 13C-RMN du composé 3a-2-OH.

**Figure 3.B.1-**Stéréochimie des états de transition et géométries optimisées des cycloadduits obtenus lors de la réaction 1,3-DC de la nitrone 1 avec les N-maléimides (2, 3 et 4).

**Figure 3.B.2-**Profil énergétique des réactions 1,3-DC entre la nitrone 1 et les N-maléimides 2, 3 et 4.

**Figure 3.B.3-**Géométries des TS associées aux réactions 1,3-DC entre le nitrone 1 et les maléimides 2-4, ainsi que les nouvelles longueurs de liaisons (Å), et les valeurs de GEDT ( $\epsilon$ ) et leurs directions en rouge.

**Figure 4.1**-Mécanisme réactionnel de la DPPH avec un antioxydant

## Liste des schémas

**Schéma 1.1**-Schéma de biosynthèse de la cycloalliine.

**Schéma 1.2**-Synthèse de l'antibiotique BMY 40662.

**Schéma 1.3**-Synthèse de la 1,4-Bs à partir de la condensation avec du chloroacétate de méthyle.

**Schéma 1.4**-Synthèse des 1,4-Bs à partir d'une condensation avec les 2-bromoalcanoates.

**Schéma 1.5**-Synthèse de 1,4-Bs à partir de la condensation avec des dérivés acides acétyliniques  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés.

**Schéma 1.6**-Synthèse d'une 1,4-B à partir d'une condensation avec l'anhydride maléique.

**Schéma 1.7**-Synthèse de la 1,4-Bs à partir de la S-alkylation avec des  $\alpha$ -azido glycinate de méthyle.

**Schéma 1.8**-Synthèse des 1,4-Bs à partir de la condensation de 2,2'-dithiodianiline avec des dialkylacétylènedicarboxylates.

**Schéma 1.9**-Synthèse de la 2-cyano-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one

**Schéma 1.10**-Synthèse des 2,2-disubstitués-2H-benzo [1,4] thiazin-3(4H) -one.

**Schéma 1.11**-1,4-benzothioline-3-one à partir du 2-chloroacétaldéhyde

**Schéma 1.12**-Synthèse sélective de 2-hydroxy-2H-1,4-benzothiazine-3(4H)-one

**Schéma 1.13**-Synthèse des composés dérivés de la benzothiazinone à partir des acides arylacryliques.

**Schéma 1.14**-La  $\alpha$ -alkylation des ylides de carbonylsulfoxonium : études, et applications dans la synthèse de nouveaux hétérocycles soufrés.

**Schéma 1.15**-Approche synthétique des 1,4-benzothiazines basée sur l'utilisation de 2-bromothiophénol et d' $\alpha$ -halo-hydroxamates

**Schéma 2.1**-Réaction de synthèse générale des N-acylhydrazones.

**Schéma 2.2**-Synthèse des N-Acyhydrazones dérivé de la 5-pyrrolidin-2-one.

**Schéma 2.3**-Préparation des N-Acyhydrazones dérivés de certains médicaments AINS.

**Schéma 2.4**-Réactions entre le 2-(benzo[d]thiazol-2'-ylthio) acétohydrazide et des composés carbonylés.

**Schéma 3.A.1**-Synthèse des N-acyhydrazones ciblés.

**Schéma 3.A.2**-Synthèse de l'ester (benzothiazinon-2-yl) acétate de méthyle (1).

**Schéma 3.A.3**-Synthèse de l'acétohydrazide benzothiazinonique (2).

**Schéma 3.A.4**-Synthèse des N-acylhydrazones (3a-3j).

**Schéma 3.B.1**-Synthèse des isoxazolidines par réactions 1,3-DC de nitrones avec des N-maléimides.

## Liste des tableaux

**Tableau 3.A.1**-Étude comparative des composés N-acylhydrazones synthétisés (3a–3j).

**Tableau 3.A.2**-Activité de piégeage des radicaux libres DPPH $\square$  (%) des composés dérivés N-Acylbenzothiazine(3b–3g, 3i).

**Tableau 3.B.1**-Indices globaux de réactivité de la nitrone 1 et des N-maléimide 2, 3 et 4.

**Tableau 3.B.2**-Énergie relative  $\Delta E$  (par rapport aux réactifs), en phase gazeuse des TSs et des produits impliqués dans les réactions 1,3-DC du nitrone 1 avec les maléimides 2, 3 et 4.

**Tableau 3.B.3**-Énergie d'activation  $\Delta E_r$  (kcal mol<sup>-1</sup>), l'enthalpie d'activation  $\Delta H_r$  (kcal mol<sup>-1</sup>) et l'énergie libre d'activation  $\Delta G_r$  (kcal mol<sup>-1</sup>) calculés en phase gazeuse au niveau B3LYP/6-31g (d).

**Tableau 3.B.4**-Énergie relative en kcal mol<sup>-1</sup> au niveau B3LYP/6-31g(d) en phase gazeuse et dans différents solvants, pour les TSs et les cycloadduits impliqués dans la réaction 1,3-DC entre la Nitrone 1 et les maléimides 2, 3 et 4.

**Tableau 3.B.5**-B3LYP/6-311++g(d,p) Énergies relatives, en phase gazeuse et dans différents solvants (eau, dichlorométhane, toluène et tétrahydrofurane) des points stationnaires impliqués dans la réaction 1,3-DC du nitrone 1 avec le maléimide 2.



# INTRODUCTION GÉNÉRALE

## Introduction Générale

Le travail de recherche que nous présentons dans ce manuscrit de thèse de doctorat a été mené au sein du groupe de Synthèse Organique et Chimie Médicinale au Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique (LSBO), sous la supervision de M<sup>r</sup> le Prof. LIACHA Messaoud. Il s'inscrit dans le thème général de recherche de molécules à visée médicinale. Il a comme but principal, la synthèse, l'étude structurale et l'évaluation pharmacologique de molécules hétérocycliques.

Les composés hétérocycliques sont des noyaux cycliques d'atomes qui contiennent au moins un hétéroatome.<sup>[1],[2]</sup> La structure générale des hétérocycles est similaire à celle des composés organiques cycliques, qui n'ont que des atomes de carbone dans leurs structures, mais la substitution d'un ou plusieurs atomes de carbone par des hétéroatomes donnent des hétérocycles à propriétés physico-chimiques distinctes de celles de tous les analogues à noyaux carbonés.<sup>[3],[4],[5]</sup> Les hétéroatomes les plus fréquents sont l'azote, l'oxygène et le soufre, mais les noyaux hétérocycliques comprenant des hétéroatomes supplémentaires, tels que le phosphore, le fer, le magnésium, le sélénium, etc., sont également fréquents.<sup>[6],[7]</sup> Ils constituent la majorité des médicaments pharmaceutiques. Les acides aminés comme l'histidine, le tryptophane, la proline ainsi que les vitamines et les précurseurs de la synthèse comme la pyridoxine, la riboflavine, la thiamine, la biotine, l'acide folique, la B12 sont parmi les hétérocycles les plus répandus.<sup>[8],[9],[10]</sup>

Parmi les différents composés hétérocycliques synthétiques ayant des applications notables, on trouve les fongicides, les produits chimiques de protection contre la corrosion, les photostabilisants, les agrochimiques, les colorants, les copolymères, les révélateur kodac, les fluorescents, les arômes, etc.<sup>[11],[12]</sup>

La chaîne hétérocyclique apporte une contribution importante à la formation de nombreuses molécules naturelles dont l'ADN, l'ARN, la chlorophylle, l'hémoglobine, les vitamines et autres.<sup>[13]</sup> Plusieurs composés, pour la plupart d'origine naturelle, tels que les

---

<sup>1</sup> J.A. Builla, J. Barluenga, *Mod. Heterocycl. Chem.*, **2011**, 1, 1–9.

<sup>2</sup> D. Barton, W.D. Ollis, *Comprehensive Organic Chemistry*, V 1, 1979, pargamon, 357.

<sup>3</sup> P.K. Sharma, M. Kumar, *Synth. Commun.*, **2010**, 40, 2347–2352.

<sup>4</sup> A.A. Al-Mulla, Review, *Der Pharma Chem*, **2017**, 9, 141–147.

<sup>5</sup> P.K. Sharma, M. Kumar, N. Bridged, *Res. Chem. Intermed.*, **2009**, 35, 35–42.

<sup>6</sup> P.V.G. Reddy, Y.B.R. Kiran, C. S. Reddy, *Chem Pharm Bull.*, **2004**, 52, 307–10

<sup>7</sup> S.H. Abdel-Hafez, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 1971–1977.

<sup>8</sup> M.S. Saini, A. Kumar, J. Dwivedi, R. Singh, *Int. J. Pharma Sci. Res.*, **2013**, 4, 66–77.

<sup>9</sup> A. Husain, M. Ajmal, *Acta Pharm.*, **2009**, 59, 223–233.

<sup>10</sup> Q. Chen, X. Zhu, L. Jiang, Z. Liu, G. Yang, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 595–603.

<sup>11</sup> A. Ahmad, A. Husain, S.A. Khan, M. Mujeeb, A. Bhandari, *J. Saudi Chem. Soc.*, **2016**, 20, 577–584.

<sup>12</sup> S. Ziajahlromi, P.A. Neale, F.D.L. Leusch, *Water Sci. Technol.*, **2016**, 74, 2253–2269.

<sup>13</sup> P. Fürst, P. Stehle, *J. Nutr.*, **2004**, 134, 1558–1565.

alcaloïdes, la morphine, la vinblastine et de la réserpine, ainsi qu'une variété d'antibiotiques, tels que la céphalosporine, la pénicilline et autres, comprennent des composants hétérocycliques.<sup>[14]</sup> Selon les données, les hétérocycles sont présents dans plus de 85% de tous les composés chimiques physiologiquement actifs. Ceci souligne l'importance des hétérocycles dans la conception des médicaments moderne.<sup>[15],[16],[17]</sup>

Les fragments hétéroatomiques et les échafaudages hétérocycliques sont très fréquents dans les molécules ayant des propriétés thérapeutiques car ils aident à modifier les propriétés physicochimiques et à obtenir les meilleurs résultats ADME/Tox pour les candidats médicaments. En fait, les hétérocycles sont généralement utilisés pour optimiser la puissance et la sélectivité par substitution bioisostérique d'une variété de groupes fonctionnels.<sup>[18],[19]</sup> De plus, plus de 75% des dérivés actuellement utilisés en clinique contiennent au moins deux hétéroatomes.<sup>[20]</sup> Selon une récente analyse réalisée par de la Torre et Albericio,<sup>[21]</sup> en 2021, parmi les 36 nouvelles entités chimiques (NCEs) approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, près de 50% sont des hétérocycles aromatiques azotés; et, diverses molécules hétérocycliques étaient les blocs de construction moléculaires les plus fréquemment utilisés dans les programmes de chimie médicinale.<sup>[22]</sup> De plus, les données statistiques révèlent que plus de 85% des composés bioactifs contiennent au moins un atome d'azote dans leur structure.<sup>[23],[24]</sup> Dans un thème de recherche "Émergents composés bioactifs hétérocycliques" qui englobe des sujets de recherche axés sur la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux composés bioactifs; les résultats obtenus démontrent l'importance des hétérocycles d'origine naturelle ou synthétique des molécules aux propriétés thérapeutiques et aux avancées récentes dans le domaine de la préparation des systèmes hétérocycliques.

En raison de leurs nombreuses utilisations, la production de composés hétérocycliques est devenue un point fondamental dans la synthèse organique.<sup>[25],[26]</sup> De nombreuses méthodes systématiques de production des composés hétérocycliques ont été conçues et développées

---

<sup>14</sup> P.K. Sharma, T. Qadir, A. Amin, D. Sarkar, *Open Med. Chem. J.*, **2021**, *15*, 1–16.

<sup>15</sup> R.M.U. Mahmood, N.M. Aljamali, *Eur. J. Mol. Clin. Med.*, **2020**, *7*, 4444–4453.

<sup>16</sup> J.A. Builla, J. Barluenga, *Heterocycl. Chem.*, **2011**, *1*, 1–9.

<sup>17</sup> P. Chaucer, P.K. Sharma, *Plant Arch.*, **2020**, *20*, 3199–3202.

<sup>18</sup> M. Barreca, V. Spanò, M.V. Raimondi, C. Tarantelli, F. Spriano, F. Bertoni, *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, *1*, 100004.

<sup>19</sup> N. Cruz, *J. Med. Org. Chem.*, **2022**, *5*, 113–117.

<sup>20</sup> B. Maggio, D. Raffa, M.V. Raimondi, F. Plescia, M.L. Trincavelli, C. Martini, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *54*, 709–720.

<sup>21</sup> B. G. de la Torre, F. Albericio, *Molecules.*, **2022**, *27*, 1075.

<sup>22</sup> O. Ebenezer, M.A. Jordaan, G. Carena, T. Bono, M. Shapi, J.A. Tuszynski, *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, *23*, 8117.

<sup>23</sup> M.M. Heravi, V. Zadsirjan, *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 44247–44311.

<sup>24</sup> M. Barreca, V. Spanò, R. Rocca, R. Bivacqua, A. C. Abel, A. Maruca, *Eur. J. Med. Chem.*, **2022**, *243*, 1–25.

<sup>25</sup> M. Campanati, A. Vaccari, O. Piccolo, *Catal. Today.*, **2000**, *60*, 289–295.

<sup>26</sup> R.H. Vekariya, K.D. Patel, N.P. Prajapati, H.D. Patel, *Synth. Commun.*, **2018**, *48*, 1505–1533.

durant les décennies antérieures.<sup>[27]</sup> En plus de la recherche à grande échelle sur les hétérocycles, en particulier les hétérocycles à base de l'hétéroatome d'azote, les scientifiques ont démontré un grand intérêt pour d'autres hétérocycles, les molécules hétérocycliques contenant du soufre.<sup>[28]</sup> Les composés hétérocycliques contenant du soufre constituent une grande partie des médicaments approuvés par la FDA. Il a été prouvé que ces produits chimiques exercent des effets antidiabétique, antibactérien, anticancéreux, antiviral, antimicrobien, anti-inflammatoire, anti-hypertension, antipaludéen, anti-Alzheimer, antifongiques et de nombreuses autres activités biologiques. Les composés hétérocycliques contenant du soufre sont largement utilisés dans la recherche chimique et se trouvent dans une variété de produits naturels et des médicaments. De plus, de nombreux composés hétérocycliques sont utilisés pour aromatiser les produits alimentaires, tels que la viande, les légumes, les cacahuètes, le café et le cacao<sup>[29],[30]</sup> Plusieurs médicaments approuvés par la FDA comprennent les hétérocycles de soufre, tels que le clopidogrel, le raloxifène et la rosiglitazone, qui sont utilisés pour traiter les maladies artérielles périphériques, le cancer du sein et le diabète, respectivement.<sup>[31]</sup> De même, le ritonavir est un agent antiviral.<sup>[32]</sup> Le thiabendazole peut également être utilisé comme agent antifongique. En dehors de cela, plusieurs médicaments contenant des hétérocycles soufrés sont approuvés par la FDA et sont utilisés pour un large éventail de troubles médicaux.<sup>[33],[34],[35]</sup>

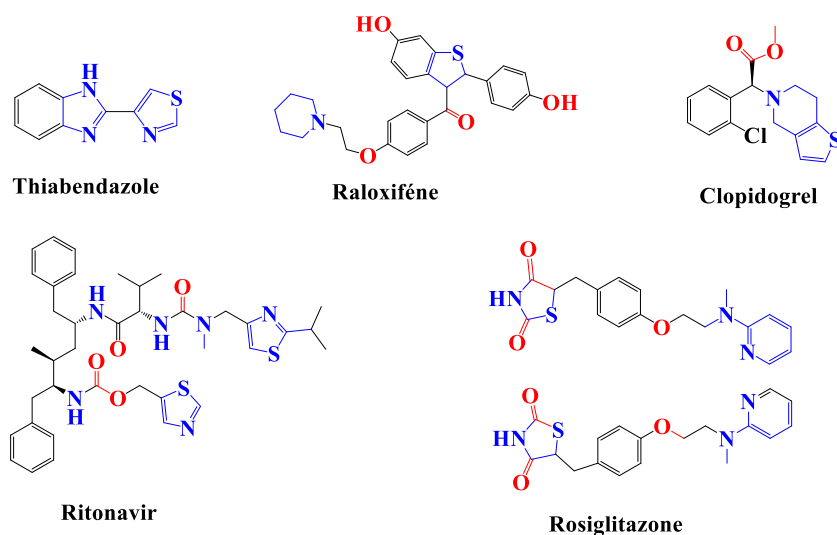


Figure 0–1. Exemples de médicaments hétérocycliques.

<sup>27</sup> Z. Ye, F. Zhang, *Chin. J. Chem.*, **2019**, *37*, 513–528.

<sup>28</sup> N.M. Aljamali, I.O. Alfatlawi, *Res. J. Pharm. Technol.*, **2015**, *8*, 1225.

<sup>29</sup> M. Feng, B. Tang, S.H. Liang, X. Jiang, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2016**, *16*, 1200–1216.

<sup>30</sup> S. Schutte, R. Teranishi, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **1974**, *4*, 457–505.

<sup>31</sup> M.T. Herdeiro, S. Soares, T. Silva, F. Roque, A. Figueiras, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **2016**, *30*, 440–449.

<sup>32</sup> P.T. Kaye, M.A. Musa, A.T. Nchinda, X.W. Nocanda, *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 2575–2589.

<sup>33</sup> S. Sharma, K. Sharma, S. Pathak, M. Kumar, P.K. Sharma, *Open Med. Chem. J.*, **2020**, *14*, 108–121.

<sup>34</sup> P.K. Sharma, G. Kumar, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2015**, *7*, 462–473.

<sup>35</sup> P.K. Sharma, A. Amin, M. Kumar, A. Andleeb, M. Kumar, *J. Open Med. Chem.*, **2020**, *14*, 49–64.

Les composés hétérocycliques représentent une pierre angulaire du développement de médicaments modernes, leur importance étant fondée dans leurs diverses structures chimiques et activités pharmacologiques. Ces composés, caractérisés par la présence d'au moins une structure cyclique composée d'atomes d'au moins deux éléments différents, jouent un rôle essentiel en chimie médicinale en raison de leur polyvalence et de leur potentiel d'applications thérapeutiques. En incorporant des éléments tels que l'azote, l'oxygène, le soufre et le carbone dans leurs systèmes cycliques, les composés hétérocycliques offrent une vaste gamme de cadres moléculaires qui peuvent être affinés pour interagir avec des cibles biologiques spécifiques, optimiser les propriétés pharmacocinétiques et surmonter la résistance aux médicaments. Ils visent à explorer le rôle multidimensionnel des composés hétérocycliques dans le développement de médicaments, englobant leur diversité structurale, leurs activités biologiques, leurs mécanismes d'action et leurs contributions à l'optimisation des pistes, à la conception de médicaments basés sur des fragments et à la découverte de nouveaux agents thérapeutiques. La présence d'hétéroatomes dans la structure du cycle introduit des propriétés électroniques et stériques uniques, influençant la réactivité, la solubilité et les interactions des composés avec des cibles biologiques. Les hétérocycles contenant de l'azote, en particulier, sont répandus dans les produits pharmaceutiques en raison de leur capacité à former des liaisons hydrogène et à s'engager dans des interactions avec les protéines, les enzymes et les acides nucléiques cibles. La diversité structurale des échafaudages hétérocycliques permet aux chimistes médicaux d'adapter des molécules ayant différents degrés de puissance, de sélectivité et de propriétés pharmacocinétiques, facilitant ainsi le développement de médicaments avec des profils d'efficacité et de sécurité améliorés. Dans le contexte du développement de médicaments, les composés hétérocycliques jouent un rôle crucial dans l'optimisation des leads, dans laquelle les composés initiaux sont systématiquement modifiés pour améliorer leurs propriétés pharmacologiques et minimiser les effets secondaires potentiels. Les chimistes médicaux utilisent des études de relation structure-activité (SAR) pour élucider les effets des modifications structurales sur les activités biologiques des composés, guidant la conception rationnelle d'analogues avec une puissance, une sélectivité et une stabilité métabolique améliorées. Grâce à des modifications stratégiques de l'échafaudage hétérocyclique, telles que des modèles de substitution, la fusion cyclique ou l'introduction de groupes fonctionnels, les chercheurs peuvent affiner les paramètres physicochimiques et pharmacocinétiques des composés principaux, améliorant ainsi leur potentiel thérapeutique et minimisant les effets secondaires. En synthétisant des analogues ou des dérivés structurellement distincts, les chercheurs peuvent explorer d'autres mécanismes

d'action et identifier des composés ayant une activité puissante. La versatilité de la chimie hétérocyclique permet de concevoir des molécules multi-cibles qui engagent simultanément plusieurs voies impliquées dans la progression de la maladie, offrant de nouvelles voies pour développer et découvrir de nouveaux médicaments.

Ce travail de recherche s'articule autour de deux volets principaux dans le domaine de la chimie hétérocyclique. Dans ce contexte, et à la lumière de ces observations, nous avons effectués une étude sur de nouveaux systèmes hétérocycliques de type 1,4-benzothiazin-3-ones. En effet, le pharmacophore 1,4-benzothiazin-3-one constitue une classe importante d'hétérocycles qui continuent de présenter une activité de recherche importante en sciences médicales.<sup>[36]</sup> Ils représentent une riche source de composés bioactifs, suscitant un intérêt considérable ces dernières années.<sup>[37]</sup> Notre groupe a pu développer des travaux dans le domaine des hétérocycles pour accéder à plusieurs types de molécules analogues bioactifs. Par ailleurs, plusieurs études ont été réalisées sur la synthèse de dérivés hétérocyclique comportant un noyau benzothiazine ou de son analogue oxygéné benzoxazine.<sup>[38],[39],[40]</sup> Récemment, N. Chettibi,<sup>[41]</sup> s'est-elle intéressée à la synthèse d'analogues *N*-acylhydrazones en série 1,4-benzoxazin-3-one et leur évaluation antimicrobienne. Effectivement, les *N*-acylhydrazones sont des composés bioactifs ayant un groupe azométhine -NHN=CH-, et sont largement étudiés en raison de leur facilité de préparation et de leurs divers avantages pharmacologiques.

Ainsi, la mise au point des conditions d'accès, ainsi que l'étude de la bio-activité potentielle d'une nouvelle série de molécules à base du pharmacophore 1,4-benzothiazin-3-one, dont les potentialités dans le domaine de la chimie médicinale a été largement exploitées, et que nous l'avons associé à une autre structure biologiquement active très importante de type *N*-acylhydrazone, dans une seule molécule, obtenant ainsi une série de nouveaux dérivés de (*E*)-*N'*-(benzylidène substitué)-2(3-oxo-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-4(3*H*)-yl)acétohydrazides (**3a-3j**) (Figure 0-2).

---

<sup>36</sup> (a) A. Rai, A. K. Singh, V. Raj, S. Saha, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2017**, *18*, 42–57. (b) O.O. Ajani, *Arch. Pharm.*, **2012**, *345*, 841–851.

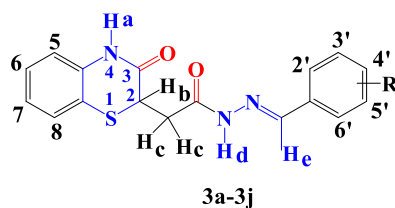
<sup>37</sup> F. Ramzan, S.A. Nabi, M.S. Lone, K. Imtiyaz, L. Urooj, V. Vishakha, K. Sharma, M.M.A. Rizvi, S. Shafi, *ACS Omega*, **2023**, *8*, 6650–6662.

<sup>38</sup> H.B. Borate, S.R. Maujan, S.P. Sawargave, M.A. Chandavarkar, S.R. Vaiude, V.A. Joshi, R.D. Wakharkar, R. Iyer, R.G. Kelkar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 722–725.

<sup>39</sup> E. E. Stepanova, M. V. Dmitriev, A.N. Maslivets, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, *16*, 2322–2331.

<sup>40</sup> N. Chettibi, H. Bentoumi, M. Liacha, *U.P.B. Sci. Bull.*, **2018**, *80*, 148–158.

<sup>41</sup> N. Chettibi, H. Bentoumi, M. Liacha, *Rev. Roum. Chim.*, **2020**, *65*, 885–891.



**Figure 0-2.** Formule générale des *N*-acylhydrazones synthétisés (**3a-3j**).

D'autre part, et compte tenu des considérations citées précédemment sur les composés hétérocycliques, nous rapportons dans un second volet une étude DFT du mécanisme, de la diastéréosélectivité et des effets du solvant sur la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les dérivés de *N*-méthyl-trichlorométhylnitronne et de certain type de maléimides, permettant d'accéder à des plateformes hétérocycliques de type isoxazolidines fonctionnalisés.

Le thème de recherche qui nous a été confié dans le cadre de la préparation d'une thèse de doctorat en chimie organique pharmaceutique et intitulé: "*Préparation de Nouveaux Dérivés Hétérocycliques Benzazolinoniques et Benzazinoniques à Propriétés Biologiques Potentielles*".

Le plan de rédaction de notre manuscrit de thèse est structuré selon le modèle suivant: Dans une première partie, nous exposons particulièrement les données bibliographiques antérieures des recherches développées jusqu'à présent dans le domaine de la chimie des hétérocycles azotés, oxygénés et soufrés, sur lesquelles s'est basé notre projet de thèse ; elle se constitue de **trois** chapitres qui sont présentés ci-dessous :

Dans le chapitre **un**, nous exposons une revue bibliographique sur les 1,4-benzothiazin-3-one, leurs méthodes de préparation ainsi que leurs principales bio-activités. Le chapitre **deux** de ce travail fera principalement un état des lieux sur les *N*-acylhydrazones: méthodes de synthèse les plus importantes et propriétés biologiques et pharmacologiques. La **deuxième** partie de ce manuscrit représentée par le chapitre **trois** portera dans un **premier** temps sur la synthèse et l'évaluation de l'activité antioxydante de nos *N*-acylhydrazones préparés, et dans un **second** temps, une étude DFT du mécanisme, de la diastéréosélectivité et des effets du solvant sur la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre le *N*-méthyl-trichlorométhylnitronne et certains dérivés maléimides, permettant d'accéder à des plateformes hétérocycliques de type isoxazolidines fonctionnalisés. Dans la **troisième** et dernière partie de ce travail; seront abordés les modes opératoires utilisés et permettant la préparation de nos différents nouveaux *N*-acylhydrazones, ainsi que l'élucidation des structures moléculaires de ces derniers par les diverses méthodes d'analyse spectroscopiques usuelles: FT-IR, RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) et Mass-MS (ESI), ainsi que les calculs computationnels liés à l'étude DFT de la

réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'une nitroène avec certains maléimides donnant des isoxazolidines.

Enfin, la discussion des résultats obtenus par la présente étude est clairement exposée par rapport aux travaux antérieurs, et de plusieurs perspectives restent envisageables au niveau de synthétique que pharmacologique.

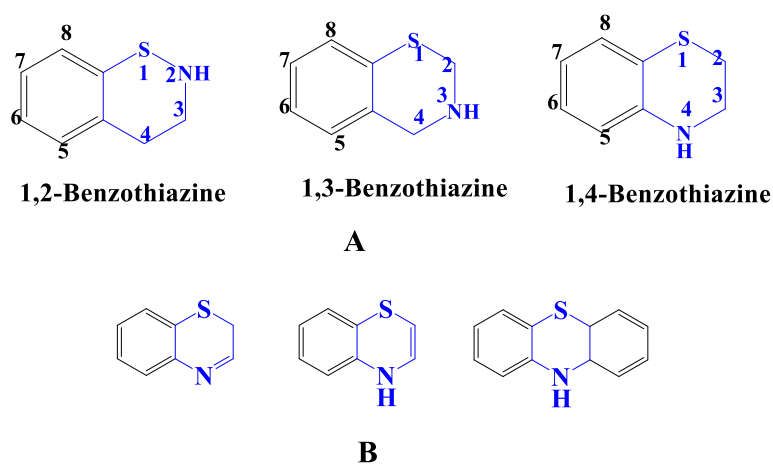


*Première Partie*  
*Revue Bibliographiques*

*Chapitre 1- Revue Bibliographiques sur les 1,4-  
Benzothiazines-3-one*

## 1.1. INTRODUCTION

Les benzothiazines représentent une classe de composés hétérocycliques dans lesquels le benzène est fusionné avec un cycle thiazine à six chaînons contenant des atomes d'azote et de soufre. Selon la position de ces atomes dans le cycle, les différents benzothiazines existent sous forme de 1,2-benzothiazines, 1,3-benzothiazines, 1,4-benzothiazines, 2,3-benzothiazines, 2,4-benzothiazines, 3,4-benzothiazines, etc. (Figure 1.1.A). Ils ont fait l'objet de nombreuses études pendant des décennies.<sup>[1]</sup> Parmi ces derniers, les 1,4-benzothiazines (Figure 1.1.B) ont suscité beaucoup d'intérêt dans le domaine de la recherche en chimie médicamenteuse en raison de leurs nombreux effets pharmacologiques, tels que antidépresseurs,<sup>[2]</sup> antituberculeux,<sup>[3]</sup> antipaludéens,<sup>[4]</sup> anti-VIH,<sup>[5]</sup> antirhumatismaux,<sup>[6]</sup> antihypertenseurs,<sup>[7]</sup> anti-inflammatoires,<sup>[8]</sup> antidiabétiques,<sup>[9]</sup> anticancéreux,<sup>[10]</sup> antagonistes,<sup>[11]</sup> et plusieurs autres.<sup>[12]</sup>



**Figure 1.1-**Quelques exemples de benzothiazines (A) et 1,4-benzothiazines (B).

De plus, le squelette de la 1,4-benzothiazine présente des activités biologiques et des spécificités structurales similaires à celles des phénothiazines.<sup>[13]</sup>

<sup>1</sup> P. Li, Q. Zhang, A. J. Robichaud, T. Lee, J. Tomesch, W. Yaoand, J. P. Hendrick, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 2670–2682.

<sup>2</sup> A. Guleria, D.K. Jangid, N. Gautam, R. Lakhotia, A. Chowdhary, D.C. Gautam, *Comb. Chem. High Throughput Screening.*, **2015**, 18, 48–52.

<sup>3</sup> A. Barazarte, G. Lobo, N. Gamboa, J.R. Rodrigues, M. V. Capparelli, A.A. Larena, J. E. Charris, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 1303–1310.

<sup>4</sup> G. Grandolini, L. Perioli, V. Ambrogio, *Eur. J. Med. Chem.*, **1999**, 34, 701–709.

<sup>5</sup> H. Matsuoka, N. Ohi, M. Mihara, H. Suzuki, K. Miyamoto, N. Maruyama, K. Yano, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 105–111.

<sup>6</sup> M. Jeleń, K. Pluta, M. Zimecki, B.M. Młodawska, J. Artym, M. Kocieba, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 89, 411–420.

<sup>7</sup> J. Gowda, A.M.A. Khader, B. Kalluraya, P. Shree, A.R. Shabaraya, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 4100–4106.

<sup>8</sup> H. Tawada, Y. Sugiyama, H. Ikeda, Y. Yamamoto, K. Meguro, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38, 1238–1245.

<sup>9</sup> J. Zhang, C. Ming, W. Zhang, P.N. Okechukwu, B.M. Młodawska, K. Pluta, K.K. Ooi, *Drug Des. Devel. Ther.*, **2017**, 11, 3045–3063.

<sup>10</sup> M. Fujita, S. Ito, A. Ota, N. Kato, K. Yamamoto, Y. Kawashima, J. Iwao, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1898–1905.

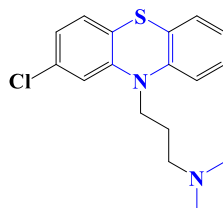
<sup>11</sup> S. Mor, S. Nagoria, S. Sindhu, V. Singh, *Chem. Biol. Interface*, **2017**, 7, 1–18.

<sup>12</sup> a) K. Naithani, A. Das, M. Ushare, S. Nath, R. Biswas, A. Kundu, K.T. Ahmed, U. Mohan, S. Bhowmik, *Front. Chem.*, **2024**, 12, 1420593. b) S.L. Badshah, A. Naeem, *Molecules*, **2016**, 21, 1054.

<sup>13</sup> S. Mor, P. Pahal, B. Narasimhan, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 53, 176–189.



chlorpromazine (Largactil®); la 2-chloro-10-(3-diméthylaminopropyl) phénothiazine, mis au point au début des années 1950, a été l'un des premiers médicaments antipsychotiques sur le marché, et bien qu'il soit prétendu être un produit naturel.



**Figure 1.4**-Chlorpromazine

Le 1,4-benzothiazine est présent naturellement sous forme de phéomélanine dans les poils rouges et les plumes,<sup>[14]</sup> comme cela a été démontré récemment grâce à l'utilisation de modèles synthétiques biomimétiques.<sup>[15]</sup> Il est aussi un composant principal des trichochromes (dimères de benzothiazines).<sup>[16]</sup>

Vu l'importance de ce type de systèmes hétérocycliques, les 1,4-benzothiazines ont fait l'objet de nombreuses études synthétiques. Ils ont fait l'objet de nombreux articles de recherche et de revues bibliographiques, principalement dans le domaine de la synthèse de nouveaux composés pour des applications potentielles, notamment dans le domaine médical, en raison de leurs propriétés pharmacologiques et biologiques innovantes et variées. Ces composés suscitent un intérêt considérable en raison de leur synthèse simple, de la disponibilité des matières premières et de la possibilité de les synthétiser sous conditions douces dans le cadre de la chimie verte. Plusieurs stratégies de synthèse ont été développées pour leur préparation ces dernières années, principalement celle impliquant le couplage de 2-aminothiophénols avec des composés carbonylés.

En effet, la synthèse des 1,4-benzothiazines a attiré l'attention de divers chimistes médicaux et organiciens pendant des décennies. Au 19<sup>ème</sup> siècle, la synthèse de plusieurs 1,4-benzothiazines a été réalisée par Unger.<sup>[17]</sup> Plus tard, diverses méthodes de synthèse des 1,4-benzothiazines ont été développées, notamment la condensation de la 2-aminobenzène-thiol avec du 2,5-dihydro-2,5-diméthoxyfurane,<sup>[18]</sup> des composés 1,3-dicarbonyle,<sup>[19]</sup> des époxydes de  $\alpha$ -cyano- $\beta$ -alcoxy carbonyle,<sup>[20]</sup> du 1,2-diaroylacétylène avec

<sup>14</sup> X. Huang, N. Rong, P. Li, G. Shen, Q. Li, N. Xin, C. Zhao, *Org. Lett.*, **2018**, 20, 3332–3336.

<sup>15</sup> O. Unger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1897**, 30, 607–610.

<sup>16</sup> A. Napolitano, L. Panzella, L. Leone, M. d'Ischia, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, 46, 519–528.

<sup>17</sup> O. Unger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1897**, 30, 607–610.

<sup>18</sup> A. Jaafar, A. Khalaf, F. Fares, D. Gree, H. Abdallah, T. Roisne, A. Hachem, *Mediterr. J. Chem.*, **2014**, 3, 831–837.

<sup>19</sup> N. Gautam, A. Garg, D. C. Gautam, T. Lal, D.C. Gutam, J. Joshi, *Heterocycl. Commun.*, **2014**, 20, 343–349.

<sup>20</sup> M. Saadouni, T. Ghailane, S. Boukhris, A. Hassikou, N. Habbadi, R. Ghailane, H. Amri, *Org. Commun.*, **2014**, 7, 77–84.

de l'acide perchlorique soutenu par de la silice,<sup>[21]</sup> et bien d'autres. De plus, les 1,4-benzothiazine-4-carbonitriles ont été synthétisés par un couplage oxydatif catalysé par le cuivre (I) du 2-aminobenzothiazole avec des alcynes, suivi d'une cyclisation intramoléculaire.<sup>[22]</sup> Récemment, la synthèse de 1,4-benzothiazines a été signalée par l'application d'une méthode efficace et respectueuse de l'environnement utilisant un catalyseur à base de fer, axée sur l'adéquation du fer par rapport à d'autres métaux comme le palladium pour les réactions impliquant la préparation d'agents thérapeutiques pour la consommation humaine.<sup>[23]</sup>

Dans un autre exemple, au cours d'une fermentation à grande échelle de l'agent anticancéreux espéramicine **A1**, un nouvel antibiotique désigné BMY 40662 a été découvert. Après des investigations spectroscopiques RMN détaillées, l'antibiotique a été attribué comme étant la 6-hydroxy-5,7-diméthoxybenzothiazine-3-one **13**. Ce composé a été synthétisé environ 3 ans plus tard par Kelly *et al.*<sup>[24]</sup> à partir du 2,6-diméthoxyphénol (Schéma 1.2). Ainsi, la thiocyanation électrophile, suivie de l'acétylation et de la nitration, a donné le benzène penta-substitué **11**. La réduction avec le dithiothréitol a donné le thiol correspondant qui a été directement alkylé avec la bromoacétate pour donner **12**. Enfin, la réaction avec le chlorure d'étain (II) dans l'acide chlorhydrique a entraîné une réduction du groupe nitro, suivie d'une cyclisation spontanée et une désacétylation pour donner la benzothiazinone **13** (Schéma 1.2).

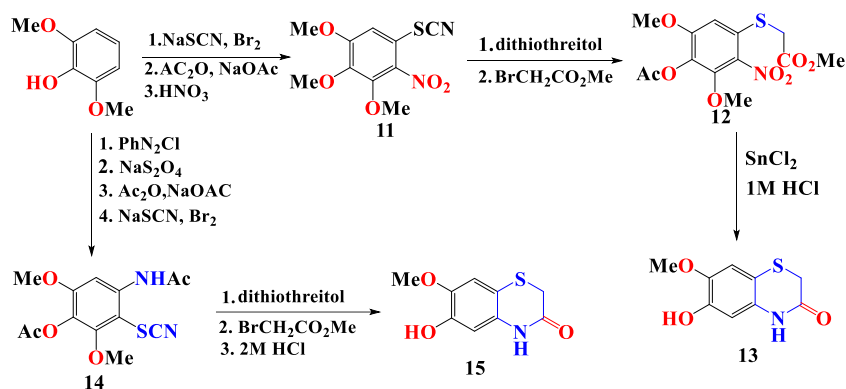


Schéma 1.2-Synthèse de l'antibiotique BMY 40662.

D'autre part, la 1,4-benzothiazine-3-one et ses dérivés font partie d'une catégorie de composés hétérocycliques soufrés dotés de diverses applications thérapeutiques. Ils possèdent d'importantes propriétés pharmacologiques et jouent un rôle vital dans le domaine de la chimie médicinale et de la synthèse organique. Il est important de noter que ces hétérocycles

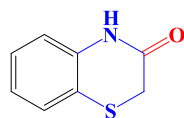
<sup>21</sup> O. Ponomarov, Z. Padělková, J. Hanusek, *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, 48, 1225–1228.

<sup>22</sup> S. Mitra, A. Chakraborty, S. Mishra, A. Majee, A. Hajra, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 5652–5655.

<sup>23</sup> W. Hu, S. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 6128–6132.

<sup>24</sup> T.R. Kelly, M.H. Kim, A. Curtis, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5855–5857.

sont des intermédiaires efficaces et polyvalents dans la construction de divers nouveaux composés actifs. Certains travaux de recherche ont également signalés l'utilisation du motif structural spécifique 1,4-benzothiazin-3-one (Figure 1.5) pour la synthèse de composés comme colorants, révélateurs photographiques couleur, inhibiteurs de corrosion et antioxydants pour les caoutchoucs et les élastomères.<sup>[25]</sup>



**Figure 1.5**-Structure de la 1,4-benzothiazin-3-one.

Dans ce contexte, nous exposerons dans ce chapitre une mise au point bibliographique sur les dérivés hétérocycliques soufrés, en particulier les 1,4-benzothiazin-3-ones, a été examinée. De plus, les applications très récentes des 1,4-benzothiazin-3-ones en présentant brièvement les approches synthétiques récemment développées pour ce squelette hétérocyclique à base de soufre, dans le but de mettre en lumière les multiples applications de cette classe de composés ont été présentés.

## 1.2. STRATÉGIES SYNTHÉTIQUES DES 1,4-BENZOTHIAZINES (1,4-Bs)

Pour des raisons de commodité et pour améliorer la faisabilité de la réaction, divers types d'approches synthétiques ont été adoptés dans différentes littératures, notamment: (a) l'hétérocyclisation à l'aide d'une réaction de 2-aminothiophénol et de ses dérivés avec les systèmes tels que haloacyle,  $\alpha$ -halocétone,  $\alpha$ -haloacides, chlorure de  $\alpha$ -haloacyle,  $\alpha$ -haloesters, acides et esters  $\alpha,\beta$ -insaturés, anhydride maléique,  $\alpha$ -cyno  $\alpha$ -alkoxy carbonylépoxydes et alcynes et (b) l'expansion du cycle des benzothiazolines. Les principales stratégies sont abordées dans la suite du manuscrit comme suit :

### 1.2.1. À partir de la condensation avec des cétones, des acides et des $\alpha$ -halo esters

À la suite de la mise au point d'entités relativement petites en tant que molécules pharmacologiquement actives, de nouveaux dérivés du 1,4-Bs associés au triazole et à l'oxazolidinone ont récemment été préparés. Dans cette réaction, Sebbar *et al.*<sup>[26]</sup> ont d'abord synthétisés la 1,4-benzothiazin-3-one par condensation de la 2-aminothiophénol avec du chloroacétate de méthyle ( $\alpha$ -haloester) en présence d'un excès de carbonate de potassium dans le diméthylformamide (schéma-1.3).

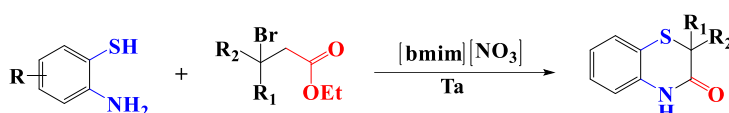
<sup>25</sup> P.K. Sharma, A. Amin, M.A. Kumar, *Open Med. Chem. J.*, **2020**, 14, 49–64.

<sup>26</sup> N.K. Sebbar, M.E.M. Mekhzoum, E.M. Essassi, A. Zerzouf, A. Talbaoui, Y. Bakri, M. Saadi, L.E. Ammari, *Res. Chem. Intermed.*, **2016**, 42, 6845-6862.



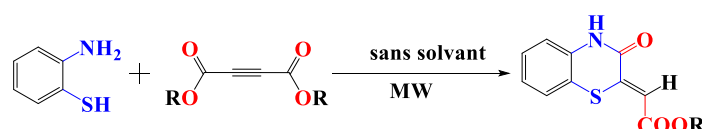
**Schéma 1.3**-Synthèse de la 1,4-benzothiazin-3-one à partir d'une condensation entre la 2-aminothiophénol avec la chloroacétate de méthyle.

Conformément à l' $\alpha$ -haloester, un procédé vert à température ambiante pour une synthèse efficace des 1,4-benzothiazin-3-ones dans des conditions en absence de bases et sans additifs a été développé par Sharifi *et al.*<sup>[27]</sup> La synthèse implique une réaction des 2-aminothiophénols avec des 2-bromoalcanoates dans un liquide ionique [bmim][NO<sub>3</sub>] pour donner des 1,4-benzothiazin-3-ones avec de bon rendement. Les produits obtenus sont facilement séparables des mélanges réactionnels par extraction avec l'éther diéthylique. Le liquide ionique est également recyclable avec succès dans les réactions ultérieures (schéma-1.4).



**Schéma 1.4**-Synthèse des 1,4-Bs à partir d'une condensation avec les 2-bromoalcanoates.

Heravi *et al.*<sup>[28]</sup> ont rapporté la synthèse des 1,4-Bs par un protocole pratique, rapide et respectueux de l'environnement avec un rendement élevé. La synthèse implique l'ajout d'acétylènedicarboxylate de di-alkyle avec du 2-aminothiophénol sous irradiation micro-ondes dans des conditions sans solvant (schéma-1.5).



**Schéma 1.5**-Synthèse des 1,4-Bs à partir d'une condensation avec des dérivés acétyliniques  $\alpha,\beta$ -insaturés.

### 1.2.2. À partir d'une réaction avec l'anhydride maléique

L'acide 1,4-benzothiazine-2-acétique a été préparé par une réaction entre la 2-aminothiophénol et l'anhydride maléique dans un milieu d'éther diéthylique. Il s'agit d'une réaction exothermique dont on pense qu'elle se déroule à température ambiante par la formation d'un intermédiaire, à savoir l'acide *o*-mercaptomaleanilique, formé à partir de

<sup>27</sup> A. Sharifi, M.S. Abaee, M.Rouzgard, M. Mirzaei, *Sci. Iran.*, **2013**, 20, 555-560.

<sup>28</sup> M.M. Heravi, N. Nami, H.A. Oskooie, R. Hekmatshoar, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2005**, 180, 1873-1878.

l'ouverture initiale du cycle anhydride nucléophile, qui se cyclise davantage *in situ* pour donner l'acide 1,4-benzothiazine-2-acétique correspondant (schéma 1.6).<sup>[29]</sup>

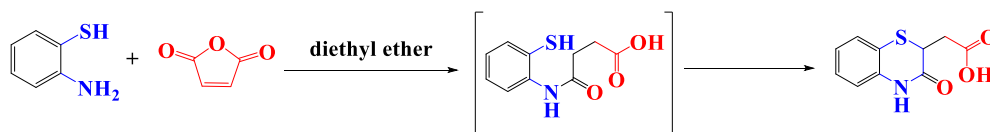


Schéma 1.6-Synthèse d'une 1,4-B à partir d'une condensation avec l'anhydride maléique.

### 1.2.3. À partir de la s-alkylation avec des $\alpha$ -azido glycinate de méthyle

Mabrouk *et al.*<sup>[30]</sup> ont mis au point une synthèse régiosélective efficace en une seule étape de N-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b]-[1,4]thiazin-2-yl)benzamide à partir du 2-aminothiophénol et des dérivés azotés appropriés. La réaction implique la S-alkylation régiosélective dans un milieu basique avec d'une  $\alpha$ -azidoglycinate de méthyle pour donner un intermédiaire acyclique, qui permet d'obtenir le produit final avec de bons rendements par une réaction d'amidation intramoléculaire spontanée (schéma 1.7).

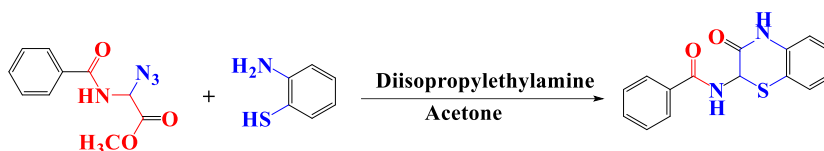


Schéma 1.7-Synthèse d'une 1,4-Bs à partir de la S-alkylation avec des  $\alpha$ -azido glycinate de méthyle.

Islami *et al.*<sup>[31]</sup> ont signalés la synthèse en une seule étape d'acétate d'alkyl-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2-ylidène) d'alkyle par condensation de 2-[(2-aminophényl)disulfanyl]aniline avec des acétylène dicarboxylates de di-alkyle dans du dioxane bouillant avec d'excellents rendements (schéma 1.8).

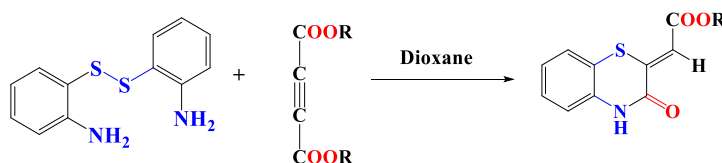


Schéma 1.8-Synthèse des 1,4-Bs à partir de la condensation de 2,2'-dithiodianiline avec des dialkylacétylènedicarboxylates.

<sup>29</sup> V.V. Dabholkar, R.P. Gavande, *Heterocycl. Lett.*, **2011**, 1, 255-261.

<sup>30</sup> E. Mabrouk, A. Elachqar, A. Alami, A.E. Hallaoui, S.E. Hajji, *Orient. J. Chem.*, **2010**, 26, 1249-1255.

<sup>31</sup> M.R. Islami, F. Mollazehi, A. Badiei, H. Sheibani, *Arkivoc.*, **2005**, xv, 25-29.

Une méthode facile a été développée pour la synthèse de la 2-cyano-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **3** via une cyclisation intramoléculaire du méthyl(2-cyanométhylsulfanyl) phényl)carbamate (Schéma 1.9).<sup>[32]</sup>

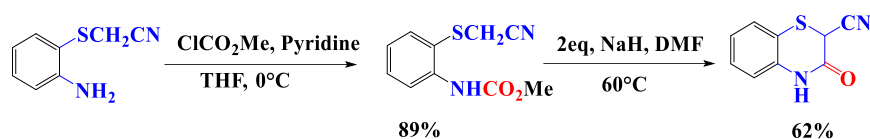


Schéma 1.9-Synthèse de la 2-cyano-1,4-benzothiazin-3-one.

Il en va de même pour les protocoles mécano-chimiques impliquant la réaction des 2-aminothiophénols avec les 2-bromoalcanoates, bien que, dans ce cas, des benzothiazinones aient été obtenus (schéma 1.10). Le mélange KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> a été utilisé comme catalyseur, ce qui a conduit à des benzothiazinones différemment substituées avec des rendements >75%.<sup>[33]</sup> De plus, le catalyseur a été facilement récupéré à la fin de la réaction et réactivé efficacement par chauffage par micro-ondes sans perte d'activité pendant quatre cycles.<sup>[34]</sup>

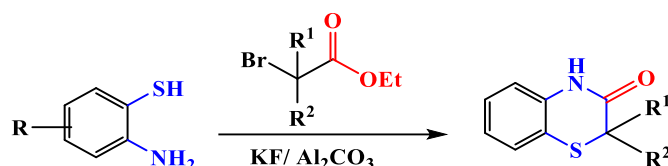


Schéma 1.10-Synthèse des 2,2-disubstitués-benzo-1,4-thiazin-3-ones.

La 1,4-benzothiazin-3-one a également été préparée par la réaction du 2-aminothiophénol avec le 2-chloroacétaldéhyde. La réaction a été réalisée en présence de TiCl<sub>4</sub> en tant qu'acide de Lewis et de carbonate de potassium comme catalyseur dans le DMF à reflux pendant 40 min, ce qui a permis l'obtention du composé 1,4-B avec un rendement de 99%. La benzothiazinone obtenue a ensuite réagi avec l'halogénure d'aryle/alkyle en présence de carbonate de potassium et de bromure de tétraéthylammonium pour donner des dérivés ayant une activité anticonvulsivante potentielle (schéma 1.11).<sup>[35]</sup>

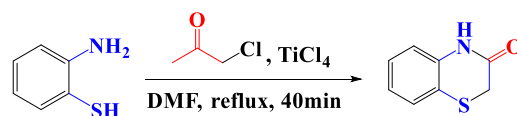


Schéma 1.11-Synthèse de la 1,4-benzothiazin-3-one à partir du 2-chloroacétaldéhyde.

#### 1.2.4. A Partir de furan-2,3-dione

<sup>32</sup> K. Kobayashi, K. Kawano, D. Fujiwara, *Heterocycles.*, **2018**, 96, 1771.

<sup>33</sup> T. Chatterjee, B.C. Ranu. *J. Org. Chem.*, **2021**, 86, 13895–13910.

<sup>34</sup> P. Li, Q. Zhang, A.J. Robichaud, T. Lee, J. Tomesch, W. Yaoand, J. P. Hendrick, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 2670–2682.

<sup>35</sup> E. Ataollahi, A. Solhjoo, Z. Rezaei, M. Behrouz, R. Heidari, R. Foroozanad, L. Zamani, S. Khabnadideh, L. Emami, *Comput Biol Chem.*, **2023**, 104, 107870.

De même, une approche sélective a été mise au point pour la synthèse des 2-hydroxy-1,4-benzothiazine-3-ones, qui sont dotés de propriétés pharmaceutiques intéressantes basées sur la réaction du furan-2,3-dione avec la 2-aminothiophenol dans le 1,4-dioxane à température ambiante (schéma 1.12).<sup>[36]</sup>

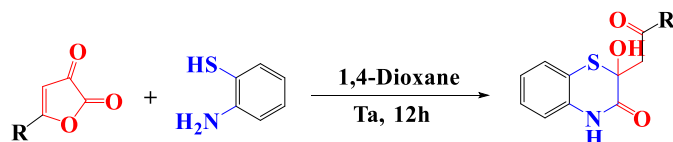


Schéma 1.12-Synthèse sélective de 2-hydroxy-1,4-benzothiazine-3-ones.

### 1.2.5. Réaction avec les acides arylacryliques

Les benzothiazinones ont également été obtenus par une réaction équimolaire entre la 2-aminothiophénol et les acides arylacryliques en présence d'acide acétique glacial à reflux dans l'éthanol pendant 2-4 heures (schéma 1.13). Les produits ont été obtenus sous forme pure avec des rendements de plus de 95% par simple cristallisation du précipité.<sup>[37]</sup>

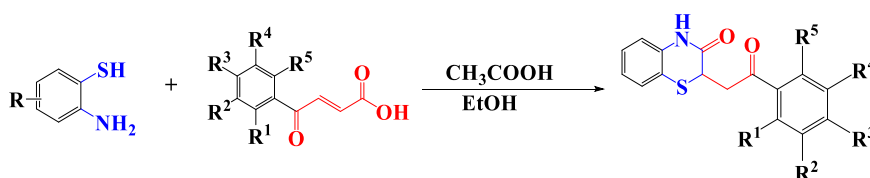


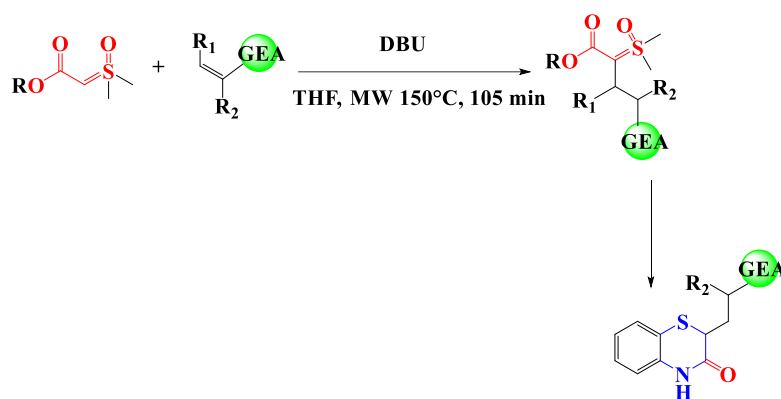
Schéma 1.13-Synthèse des dérivés benzothiazinoniques à partir des acides arylacryliques.

La  $\alpha$ -alkylation directe difficile des ylides de sulfoxonium est démontrée après une étude approfondie avec plusieurs électrophiles. Plusieurs esters alkylés d'ylides de sulfoxonium ont pu être préparés à des rendements isolés de 12-67%, en utilisant des accepteurs de Michael comme électrophiles. Il est intéressant de noter qu'aucun produit issu de la réaction classique de cyclopropanation, couramment observée pour la réaction entre les ylures de soufre et les accepteurs de Michael, n'a été observé. Pour démontrer l'applicabilité de ces ylides de sulfoxonium, de nouveaux hétérocycles soufrés importants en chimie médicinale, tels que les 1,4-benzothiazine-3-ones ont été préparés.<sup>[38]</sup>

<sup>36</sup> E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets, *Beilstein. J. Org. Chem.*, **2020**, 16, 2322-2331.

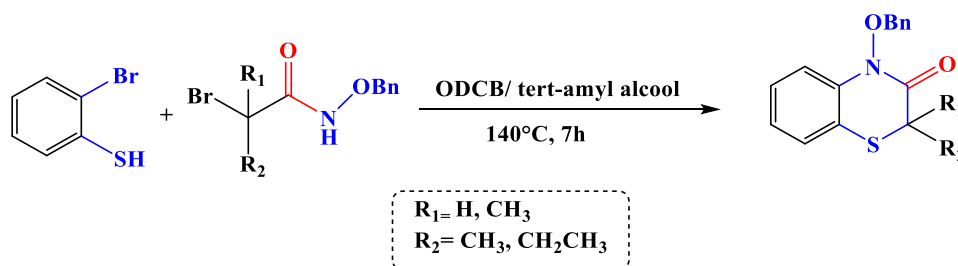
<sup>37</sup> F. Ramzan, S.A. Nabi, M.S. Lone, K. Imtiyaz, L. Urooj, V. Vishakha, K. Sharma, M.M.A. Rizvi, S. Shafi, M. Samim, *ACS Omega.*, **2023**, 8, 6650-6662.

<sup>38</sup> M.P. de Jesus, R. Echemendía, A.C.B. Burtoloso, *Org. Chem. Front.*, **2023**, 10, 3577-3584.



**Schéma 1.14**—La  $\alpha$ -alkylation des ylides de carbonylsulfoxonium: études, et applications dans la synthèse de nouveaux hétérocycles soufrés.

Très récemment, une voie synthétique alternative de certains 1,4-benzothiazines a été proposée, impliquant la réaction de 2-bromothiophénol avec des  $\alpha$ -halo-hydroxamates dans un rapport 9:1 (v/v) de l'*o*-dichlorobenzène/alcool tert-amylique, à 140°C, pendant 7 heures. La réaction conduit initialement à un  $\alpha$ -thioamide, qui peut ensuite subir une cyclisation sous catalyse Pd/Cu, menant aux composés désirés avec un rendement de 48-55% après purification par chromatographie sur colonne (schéma 1.15).<sup>[39]</sup>



**Schéma 1.15**—Approche synthétique des 1,4-benzothiazines basée sur l'utilisation de 2-bromothiophénol et des  $\alpha$ -halo-hydroxamates.

### 1.3. STRUCTURE CRISTALLINE DES BENZOTHIAZINES

Plusieurs dérivés de la 2H-1,4-B présentent également une variété d'activités pharmacologiques, notamment antimicrobiennes, anticancéreuses, immunomodulatrices et inhibitrices de l'aldose réductase. Une alkylation ultérieure en position 4-N des 1,4-Bs conduit à des activités bactéricides et antifongiques. Dans le cadre de la connaissance de sa stéréochimie pour aider à la compréhension de son comportement pharmacologique, Simone *et al.*<sup>40</sup> ont effectués une détermination de la structure cristalline aux rayons X et des paramètres de raffinement de la structure des composés contenant des noyaux 1,4-B. Les

<sup>39</sup> N. Deeksha, E. Sathish, N. Kiran, R. Singh., *J. Org. Chem.*, **2023**, 88, 901–908.

<sup>40</sup> C.A.D. Simone, V.L. Guarda, S.L. Galdino, I.R. Pitta, *Z. Kristallogr. NCS.*, **2006**, 221, 357-358.

cristaux pour les études de diffraction des rayons X ont été cultivés par évaporation modérée à partir d'une solution à 95% EtOH/H<sub>2</sub>O. Les longueurs et les angles des liaisons, en particulier dans la molécule 4-butyl-6-nitro-2H-1,4-benzothiazin-3-one, se sont avérés en bon accord avec les données expérimentales (Figure 1.6).

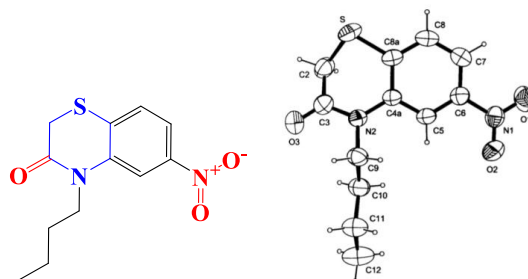
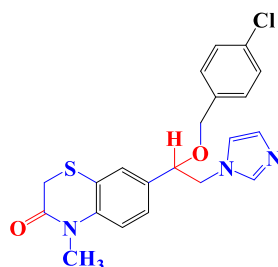


Figure 1.6-Structure cristalline en rayons X d'un dérivé de la 1,4-benzothiazin-3-one.

#### 1.4. ACTIVITES BIOLOGIQUES DES 1,4-BENZOTHAZINES

Les composés dérivés du cycle hétérocyclique 1,4-Bs constituent un élément clé de la chimie médicinale en raison de leurs valeurs médicinales efficace prospère. Les composés hétérocycliques largement inexplorés dérivés du noyau 1,4-Bs possèdent une variété d'activités pharmacologiques, allant des activités antitumorales, antipsychotiques et cardiovasculaires d'une part, tandis que du côté pathogène, ils sont tout aussi importants en raison de leurs activités antibactériennes, antifongiques, antivirales, antituberculeuses et antiprotozoaires. Ainsi, les composés 1,4-Bs présentent une vaste et large gamme d'activités avantageuses, qui seront discutées dans les paragraphes suivants.

Marchetti *et al.*<sup>[41]</sup> ont étudiés les effets neurotoxiques et cytotoxiques *in vivo* et *in vitro* des dérivés 1,4-Bs. Afin d'établir les mécanismes à l'origine de la cytotoxicité induite par le noyau 1,4-B, les composés ont été examinés pour déterminer leurs effets apoptotiques probables. À cette fin, une population cellulaire bien sensible de thymocytes de souris a été utilisée afin d'induire l'apoptose. Un certain nombre d'analogues 1,4-Bs activent à la fois l'apoptose des thymocytes *in vitro* et la perte de cellules thymiques *in vivo*. Le résultat montre que le composé 6FS5 (Figure 1.7) est l'un des analogues les plus actifs de la série.

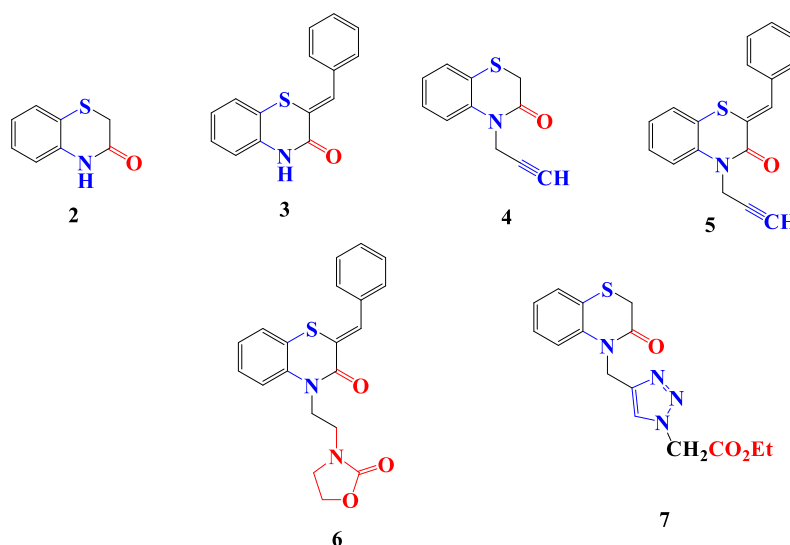


<sup>41</sup> C. Marchetti, S. Ullisse, S. Bruscoli, F.P. Russo, G. Migliorati, F. Schiaffella, M.G. Cifone, C. Riccardi, R. Fringuelli, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2002**, 300, 1053-1062.

**Figure 1.7**-Structure de 6FS5.

### 1.4.1. Activité antimicrobienne

Sebbar *et al.*<sup>[42]</sup> ont examinés l'évaluation biologique *in vitro* des 1,4-benzothiazinones associées au triazole et à l'oxazolidinone et ont indiqués leurs activités antibactériennes convaincantes contre différents micro-organismes. Les résultats de l'activité antibactérienne des produits testés ont montrés qu'il n'y avait aucune inhibition de la croissance pour le composé **2** chez toutes les souches bactériennes testées, *S. fasciens*, *S. aureus*, *E. coli* et *P. aeruginosa*. En revanche, la substitution par le groupe benzylidène en position **2** du composé **2** a conduit au composé **3** avec une augmentation des valeurs de la CMI pour toutes les souches bactériennes. L'alkylation des composés **2** et **3** avec les agents alkylants, à savoir le chlorure de propargyle et le chlorhydrate de bis(2-chloroéthyl) amine, augmente également l'activité inhibitrice. De plus, la présence d'un groupe prop-1-yn dans les composés **4** et **5** a donnée une activité presque similaire contre toutes les souches bactériennes, mais le composé **4** n'a montré aucune activité contre *P. aeruginosa*. Il convient de noter que le composé **7** avec un groupement azidoacetate de 2-éthyle exerce une forte activité inhibitrice contre toutes les souches bactériennes testées (Figure **1.8**).

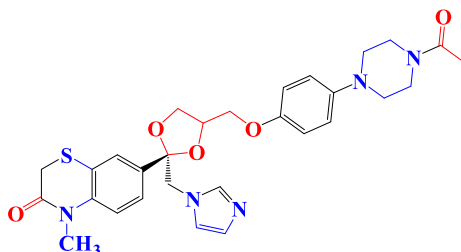
**Figure 1.8**-Structures de quelques 1,4-benzothiazinones antibactérienne potentielles.

Afin de développer un agent antifongique plus puissant en tant qu'inhibiteur de l'enzyme CYP51 de *Candida albicans*, une nouvelle série de 1,4-Bs couplée à la fraction kétoconazole (KTZ) a été étudiée computationnellement par Schiaffella *et al.*<sup>[43]</sup> pour évaluer

<sup>42</sup> N.K. Sebbar, M.E.M. Mekhzoum, E.M. Essassi, A. Zerzouf, A. Talbaoui, Y. Bakri, M. Saadi, L.E. Ammari, *Res. Chem. Intermed.*, **2016**, 42, 6845-6862.

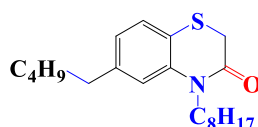
<sup>43</sup> F. Schiaffella, A. Macchiarulo, L. Milanese, A. Vecchiarelli, R. Fringuelli, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 5196-203.

si le 1,4-B est un remplacement bioisostérique approprié pour le groupe 2,4-dichlorophényle de KTZ. Les résultats obtenus montrent que l'analogue racémique *cis*-7 a une bonne activité *in vivo*, comparable à celle de KTZ, mais une excellente activité est observée dans le cas de l'analogue racémique *trans*-7 (Figure 1.9)



**Figure 1.9**-Structure de l'analogue racémique *trans*-7 du kétoconazole couplé au 1,4-Bs.

Plus tard, Guarda *et al.*<sup>[44]</sup> ont identifiés une efficacité antibactérienne remarquable pour le composé **20** (Figure 1.10) portant un échafaudage de type 6-alkylacylamino-4-octyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one.



**Figure 1.10**-Structure de la 6-alkylacylamino-4-octyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one.

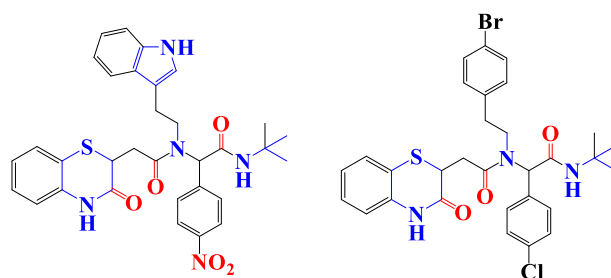
La bactérie à Gram positif *Staphylococcus aureus*, principalement présente dans les voies respiratoires supérieures est la principale cause d'infections nosocomiales et est liée à une mortalité significative chez les patients hospitalisés.<sup>[45]</sup>

Des dérivés de bisamide à base de 1,4-benzothiazine, une nouvelle catégorie d'antibactériens ont été développés afin de lutter contre l'infection à la *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Toutes les nouvelles molécules ont été testées *in vitro* pour leur activité antibactérienne contre les bactéries Gram positif et Gram négatif. Les composés étudiés ont montré une activité antibactérienne remarquables contre la souche *S. aureus* et ont été plus efficaces que les références gentamicine et actinonine.<sup>[46]</sup> Il a été observé dans ces composés que la substitution des noyaux aromatiques en position para entraîne une efficacité optimale. L'activité est également augmentée par la présence du groupement tryptamine (Figure 1.11).

<sup>44</sup> V.L. Guarda, M. Perrissin, F. Thomasson, E.A. Ximenes, S.L. Galdino, I.R. Pitta, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, 38, 769-773.

<sup>45</sup> R. Willekens, M.P. Asensio, P. Suanzes, N.F. Hidalgo, M.N. Larrosa, J.G. López., *J. Infect.*, **2021**, 83, 656–663.

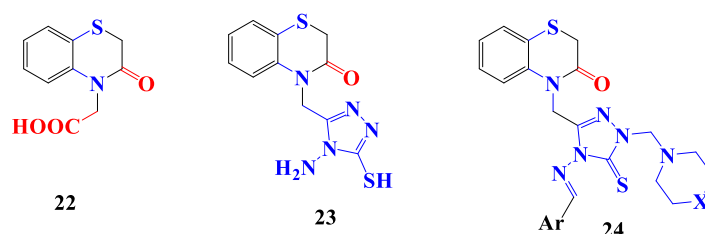
<sup>46</sup> K. Naithani, A. Das, M. Ushare, S. Nath, R. Biswas, A. Kundu, K.T. Ahmed, U. Mohan, S. Bhowmik, *J. Front. Chem.*, **2024**, 12, 1420593.



**Figure 1.11**-Structure de composés dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one ayant une activité antibactérienne puissante.

### 1.4.3. Activité anti-inflammatoire et analgésique

En prévision d'une puissante activité anti-inflammatoire et analgésique, Gowda *et al.* [47] ont préparés une nouvelle classe composés de bases de Mannich et de Schiff **24** de 4-[(4-amino-5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazine-3(4H)-one **23**, résultant de l'acide acétique (3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazin-4-yl) acétique **22** (Figure 1.12). Parmi ces composés, l'acide (3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazin-4-yl) acétique **22** présente une activité analgésique comparable à celle de la pentazocine qui diminue lors de la dérivatisation du groupe acide carboxylique. Cependant, l'activité anti-inflammatoire de **22** sur la dérivatisation du groupe acide carboxylique montre une activité anti-inflammatoire comparable à celle de l'indométacine.



**Figure 1.12**-Structures des (3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazine-4-yl) acétique (**22**), 4-[(4-amino-5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl) méthyl] -2H-1,4-benzothiazine-3(4H) -one (**23**), et de leurs Bases de Mannich-Schiff.

Pour développer des sondes de photoaffinité du canal calcique de type L, les dérivés azido aliphatiques et aromatiques du semotiadil liés au squelette 1,4-B ont été préparés par Watanabe *et al.* [48] Le dérivé azidophénoxy du 1,4-Bs (Figure 1.13) présente une action antagoniste des canaux calciques plus puissante.

<sup>47</sup> J. Gowda, A.M.A. Khader, B. Kalluraya, P. Shree, A.R. Shabaraya, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 4100-4106.

<sup>48</sup> Y. Watanabe, K. Osanai, T. Nishi, N. Miyawaki, D. Shii, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 1923-1926.

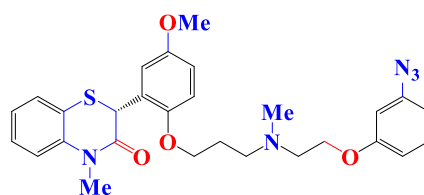


Figure 1.13-Structure du dérivé azidophénoxy à base de la 1,4-Bs.

#### 1.4.4. Activité anticonvulsivante et relaxante musculaire

Junnarkar *et al.*<sup>[49]</sup> ont décrit l'action neuropsychopharmacologique d'un nouveau relaxant musculaire squelettique à action centrale, le 2,4-dihydro [1,2,4] triazolo[3,4-c] [1,4] benzothiazine-1-one (IDPH-791) (Figure 1.14) et ont comparés ses effets à ceux de la méphénésine, un relaxant musculaire à action centrale bien connu. Le résultat montre que l'IDPH-791 est plus sûr et a une durée d'action plus longue que celle de la méphénésine. De plus, l'IDPH-791 est presque deux fois plus puissant en termes d'activité anticonvulsivante que celui de la méphénésine. Comme la méphénésine, l'IDPH-791 est dépourvu d'activité sédatrice alors que contrairement à la méphénésine, l'IDPH-791 ne présente pas d'activité hémolytique. Dans l'ensemble, l'IDPH-791 est sûr et présente une activité anticonvulsivante efficace et relaxante musculaire à action centrale avec une durée d'action plus longue que celle de la méphénésine.

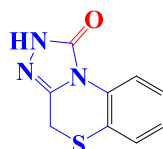
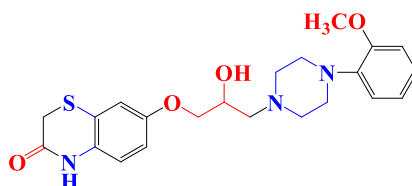


Figure 1.14-Structure of 2,4-dihydro [1,2,4] triazolo[3,4-c] [1,4] benzothiazine-1-one (IDPH-791).

Cecchetti *et al.*<sup>[50]</sup> ont passés au crible une série de composés ayant une fraction benzothiazine convenablement liée au noyau de la pipérazine pour l'affinité *in vitro*  $\alpha_1$ -adrénergique ( $\alpha_1$ -AR) à l'aide des essais de liaison aux récepteurs du radio ligand. Ils ont constatés que le composé portant une chaîne latérale oxyalkyl-2-méthoxyphényl) pipérazine (Figure 1.15) a une bonne affinité sélective  $\alpha_1$ -AR.



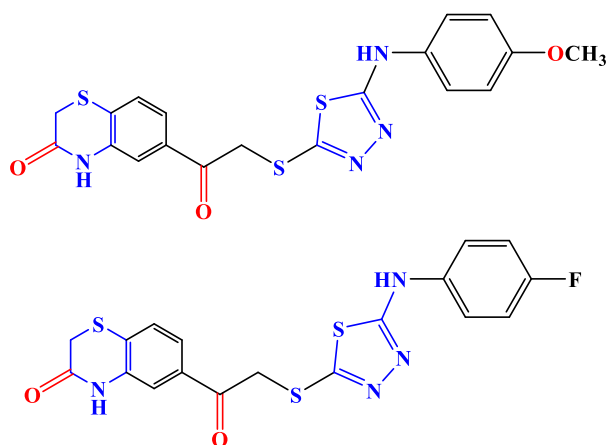
<sup>49</sup> A.Y. Junnarkar, P.P. Singh, G.K. Patnaik, D.S. Shrotri, *Pharmacol. Res.*, **1992**, 26, 131-141.

<sup>50</sup> V. Cecchetti, F. Schiaffella, O. Tabarrini, A. Fravolini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 465-468.

**Figure 1.15**-Structure de la 1,4-B couplée à une chaîne latérale de type oxyalkyl-2-méthoxyphényl) pipérazine.

#### 1.4.5. Activité antioxydante

La démence est causée par la maladie d'Alzheimer (MA), une maladie neurodégénérative à progression lente qui affecte les individus âgés de 65 ans et plus. Deux molécules bioactives, le thiadiazole et le benzothiazine, ont été combinées pour former une seule entité biologiquement active. Les nouvelles molécules ont été étudiées en termes de capacité biologique, en particulier en ce qui concerne leur activité antioxydante selon le test de piégeage du radical DPPH. L'activité de piégeage du radical DPPH a été mesurée pour les composés synthétisés et les références utilisées (acide ascorbique et acide citrique). Tous les composés testés ont démontré une activité antioxydante supérieure à 50% à une concentration de 10  $\mu$ M. Les composés **3i** et **3j** ont démontré une inhibition de 90% et 92%, respectivement, à cette concentration. D'après les résultats de cette étude, les composés comportant des groupements méthoxy et chlore en position 4 du noyau phényle ont démontré de très bonnes performances en tant qu'antioxydants par rapport à l'acide citrique et à l'acide ascorbique. Suite à ces résultats, il a été découvert que ces composés pourraient avoir des effets potentiels sur les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.<sup>[51]</sup>



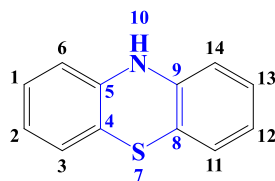
**Figure 1.16**-Composé dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one a activité antioxydante puissante (**3i**, **3j**).

### 1.5. RELATION STRUCTURE-ACTIVITE (RSA) DES 1,4-BENZOTHAZINES

La pharmacologie des analogues de la 1,4-B est particulièrement due à leur structure similaire avec les médicaments à base de phénothiazine (Figure 1.17) qui sont largement utilisés dans de nombreux domaines médicaux. L'étude de la littérature a révélée que ce

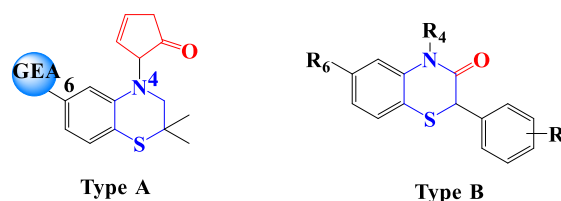
<sup>51</sup> S.H. Ali, D. Osmaniye, B.N. Saglik, S. Levent, Y. Ozkay, Z.A. Kaplancikli., *molecules*, **2022**, 27, 2121.

cycle hétérocyclique a été largement exploré en modifiant sa structure de nombreuses façons, soit en couplant le cycle 1,4-B avec d'autres noyaux hétérocycliques, soit en substituant différents groupes fonctionnels à différentes positions, afin d'observer les effets pharmacologiques souhaités.



**Figure 1.17**-Structure de la 10H-phenothiazine.

Calderone *et al.*<sup>[52]</sup> ont présentés une nouvelle classe de dérivée de la 1,4-B comme cadre polyvalent pour l'activateur des canaux potassiques activés par le calcium (BK: Big potassium) à grande conductance. La caractérisation fonctionnelle *in vitro* de l'activité d'ouverture du canal BK a été évaluée en mesurant la relaxation d'anneaux aortiques isolés chez le rat. En fait, peu de ces 1,4-Bs ont une puissance vasorelaxante supérieure à celle de l'activateur BK standard NS-1619. En conclusion, les dérivés de la 2,2-diméthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine, convenablement fonctionnalisés aux positions N-4 et C-6 comme dans le cas du type A (Figure 1.18), sont identifiés comme des activateurs de canaux potassiques sensibles à l'ATP (KATP) très puissants présentant une puissance vasodilatatrice. D'autre part, des fonctionnalités presque similaires aux positions N-4 et C-6 se sont avérées essentielles dans les composés de type B. En particulier, le groupe méthyle en position N-4 et le groupe trifluorométhyle en position C-6 jouent un rôle déterminant dans l'augmentation de l'activité biologique en tant qu'activateur BK par rapport à celle du NS-1619.



**Figure 1.18**-Structure des 2,2-diméthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazines fonctionnalisées aux positions N-4 et C-6.

Ajani<sup>[53]</sup> a décrit la relation structure activité (RSA) des analogues 1,4-Bs de la manière dont une modification mineure du modèle de substitution, en particulier en position N-4 et C-7 du noyau 1,4-B, provoque une variation notable des activités biologiques. En

<sup>52</sup> V. Calderone, R. Spogli, A. Martelli, G. Manfroni, L. Testai, S. Sabatini, O. Tabarrini, V. Cecchetti, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 5085-5092.

<sup>53</sup> O.O. Ajani, *Arch. Pharm.*, **2012**, 345, 841-851.

effet, il a été observé que la chaîne alkyle latérale N-4 contenant de l'azétidinone **40** et celles contenant de la thiazolidinone **41** à cinq chaînons présentaient des activités antimicrobiennes améliorées que les fractions éthoxycarbonyle **42**. Dans une étude similaire, il a également été conclu que l'augmentation de l'état d'oxydation du soufre augmente l'activité apoptotique dans les thymocytes de souris. Par exemple, l'oxydation du soufre en sulfoxyde **44** conduit à l'augmentation de l'activité qui, à son tour, l'oxydation en sulfone **45** entraîne une augmentation supplémentaire de l'activité (Figure 1.19).

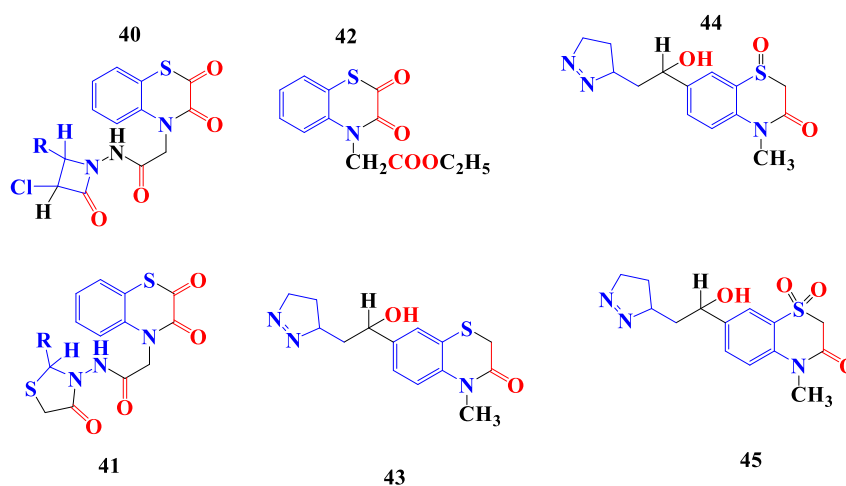


Figure 1.19-Structures des 1,4-Bs fonctionnalisés en positions N-4 et C-7.

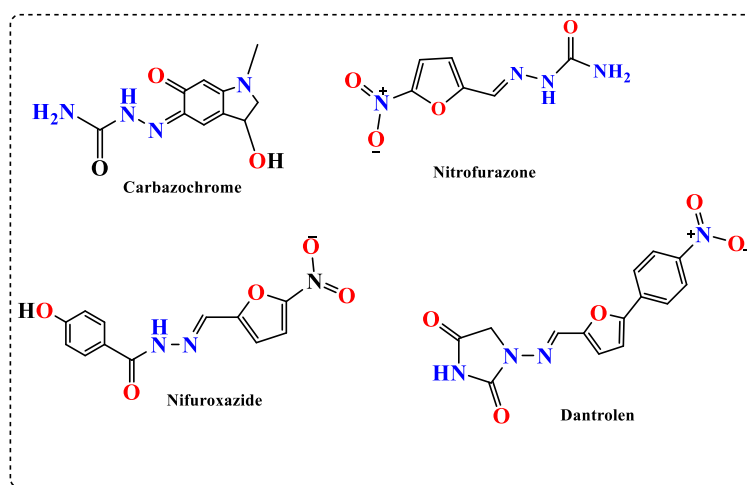
## 1.6. CONCLUSION

La présente revue bibliographique donne une idée claire et détaillée sur les 1,4-benzothiazines qui constituent une classe importante de molécules hétérocycliques soufrés structurellement diversifiées et d'importance médicinale. Elle souligne l'existence de différentes méthodes disponibles pour la formation de la 1,4-benzothiazine et de ses dérivés, et présentent diverses activités biologiques dans plusieurs domaines. Ils peuvent être utilisés par les chercheurs pour le développement de nouveaux médicaments en tant qu'agents bioactifs potentiels. Cette brève revue de synthèse fournit une plateforme idéale pour la découverte des entités chimiques ayant des propriétés importantes pour le développement de la recherche en chimie pharmaceutique par de nouvelles méthodes supérieures à celles existantes. Elle montre également que beaucoup de ces composés hétérocycliques intéressants n'ont pas encore été étudiés et synthétisés, et nous espérons que cette étude stimulera d'autres travaux dans ce domaine.

*Chapitre 2- Généralités sur les N-Acylhydrazones*

## 2.1. INTRODUCTION

Les *N*-Acylhydrazones (NAH) représentent une classe importante de composés organiques considérées comme étant des bases de Schiff. Leurs caractéristiques avantageuses, telles que leur facilité de préparation, leur stabilité hydrolytique améliorée et leur tendance à la cristallinité, les rendent très importants par rapport aux imines. La structure des *N*-acylhydrazones leur confère une grande flexibilité chimique et pharmaceutique. Un certain nombre de dérivés contenant le groupe *N*-acylhydrazone sont utilisés en thérapie (Figure 2.1), tels que la nitrofurazone (antimicrobien), le carbazochrome (anti-hémorragique), le nifuroxazide (antibactérien intestinal), le dantrolène (relaxant musculaire). <sup>[1],[2],[3]</sup>



**Figure 2.1**-Structures de certaines molécules bioactives représentatives portant le motif *N*-acylhydrazone.

Dans ce rappel bibliographique, nous présentons les détails généraux sur le fragment *N*-acylhydrazone, incluant sa structure, ses propriétés physicochimiques, les différentes méthodes de préparation et son profil pharmacologique.

## 2.2. CHIMIE DES *N*-ACYL HYDRAZONES

### 2.2.1. Structure et propriétés

Le groupe fonctionnel **-CO-NH-N=CH-** est présent dans la structure des *N*-acylhydrazones. Ils diffèrent des autres classes de type bases de Schiff (imines et oximes) par la présence de deux atomes d'azote liés imino et amino, qui ont un caractère nucléophile, tandis que l'atome de carbone du groupe azométhine a un caractère électrophile en raison de la polarisation autour de la double liaison **C=N** et un caractère nucléophile en raison de la

<sup>1</sup> S. Thota, D.A. Rodrigues, P. S. M. Pinheiro, L.M. Lima, C.A.M. Fraga, E.J. Barreiro., *Med. Chem. Lett.*, **2018**, 28, 2797–2806.

<sup>2</sup> Y. Demir, F.S. Tokalı, E. Kalay, C. Türkeş, P. Tokalı, O.N. Aslan, K. Şendil, Ş. Beydemir., *Mol. Divers.*, **2022**, 27, 1713–1733.

<sup>3</sup> P. Cui, M. Cai, Y. Meng, Y. Yang, H. Song, Y. Liu, Q. Wang., *Sci. Rep.*, **2022**, 12, 2935.

conjugaison de la paire d'électrons de l'atome d'azote adjacente avec la double liaison (C=N) (Figure 2.2).<sup>[4]</sup>

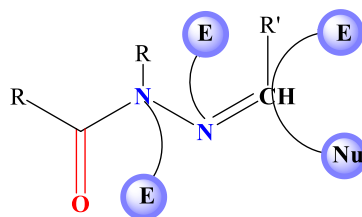


Figure 2.2-Structure générale des *N*-acylhydrazones.

Les *N*-acylhydrazones ont la capacité de réagir avec des réactifs électrophiles par protonation, alkylation, arylation et halogénéation, ainsi qu'avec des réactifs nucléophiles par substitution et addition.<sup>[5]</sup> Leur application dans le domaine de la chimie organique est élargie grâce à cette propriété chimique, en particulier pour la préparation de composés hétérocycliques.

Dans cet optique, Wani *et al.*<sup>[6]</sup> ont décrit la synthèse d'une série de *N*-acylhydrazones et leurs analogues cycliques (1,3,4-oxadiazolines). Ces derniers ont été préparés par réaction des intermédiaires *N*-Acylhydrazone (HZ1-HZ12) appropriés avec l'anhydride acétique pendant une période de 1-5 heures (Schéma 2.1).



Schéma 2.1-Synthèse des analogues cycliques des *N*-acylhydrazones.

La synthèse d'indolyl acéto-1,3,4-oxadiazole **3** a été rapportée par Tantak et Coll.<sup>[7]</sup> en cyclisant la *N*-acylhydrazone **2** en présence de carbonate de potassium dans le diméthylformamide (DMF) à une température de 80°C (Schéma 2.2).

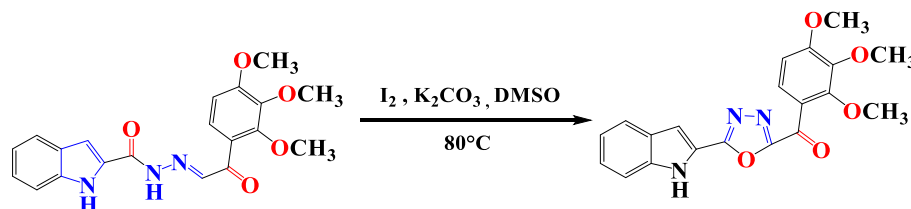


Schéma 2.2-Synthèse de l'indolyl  $\alpha$ -Keto-1,3,4-Oxadiazoles.

<sup>4</sup> N.P. Belskaya, W. Dehaem, V.A. Bakulev, *Arkivoc*, **2010**, 275–332.

<sup>5</sup> Y.P. Kitaev, B.I. Buzykin., *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, 6, 41.

<sup>6</sup> M.Y. Wani, A.R. Bhat, A. Azam, F. Athar, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 64, 190–199.

<sup>7</sup> M.P. Tantak, M. Malik, L. Klinger, Z. Olson, R. Sadana, D. Kumar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2021**, 37, 127842.

Tripathi et coll.<sup>[8]</sup> ont procédé à la synthèse de quinze dérivés en cyclisant oxydativement les semicarbazones avec la chloramine-T dans de l'éthanol absolu pendant une durée de 2 heures (Schéma 2.3).

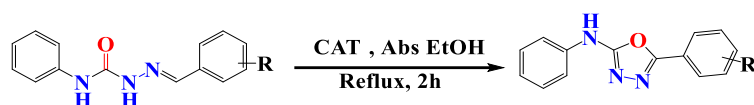


Schéma 2.3-Cyclisation oxydative du semicarbazone.

## 2.3. METHODES DE SYNTHÈSE

### 2.3.1. Réaction de synthèse générale

La *N*-acyldiazone est produite par condensation d'une hydrazide avec un aldéhyde ou une cétone dans des solvants tels que l'éthanol, le méthanol, le tétrahydrofurane, le butanol, l'acide acétique glacial, l'éthanol-acide acétique glacial, généralement à reflux (Schéma 2.4).

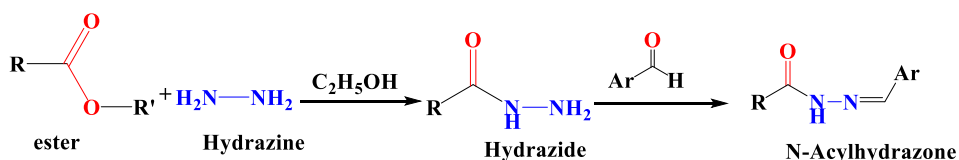


Schéma 2.4-Réaction de synthèse générale des *N*-acyldiazones.

### Méthodes de préparation des *N*-acyldiazones

Différentes méthodes de synthèse ont été mentionnées auparavant pour la transformation d'une hydrazide en un dérivé *N*-acyldiazone correspondant :

#### 2.3.2. Réaction avec les chalcones

Goksen *et al.*<sup>[9]</sup> ont présentés une nouvelle méthode de synthèse des *N*-hydrazones. Il s'agit de faire réagir l'acétohydrazide benzoxazolinone **2** avec le 1,3-diphényl-2-propène-1-one **1** (chalcone) dissous dans un mélange DMF/*n*-propanol par chauffage à reflux pendant 120 heures (Schéma 2.5).

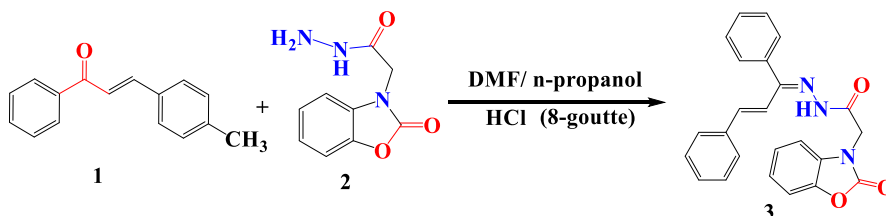


Schéma 2.5-Synthèse des *N*-Acyldiazones dérivés de la benzoxazolinone à partir de la 1,3-diphényl-2-propène-1-one.

<sup>8</sup> A. Tripathi, P.K. Choubey, P. Sharma, A. Seth, P.N. Tripathi, M.K. Tripathi, S.K. Prajapati, S. Krishnamurthy, S.K. Shrivastava, *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 183, 111679.

<sup>9</sup> U.S. Goksen, G. Telli, A. Erikci, E. Dedecengiz, B.C. Tel, F.B. Kaynak, K. Yelekci, G. Ucar, N.G. Kelekci., *J. Med. Chem.*, **2021**, 64, 1989–2009.

### 2.3.3. Réaction dans l'eau

Dascalu et coll.<sup>[10]</sup> ont rapportés la synthèse d'une série d'hydrazones dérivées du 5-pyrrolidin-2-one, en convertissant d'abord le composé **2** (méthylpyroglutamate) en hydrazide **3** (pyroglutamyle) connu. Par la suite, l'hydrazide **3** a réagi avec les aldéhydes correspondants dans l'eau à température ambiante pour produire les dérivés hydrazones **4** (Schéma 2.6).

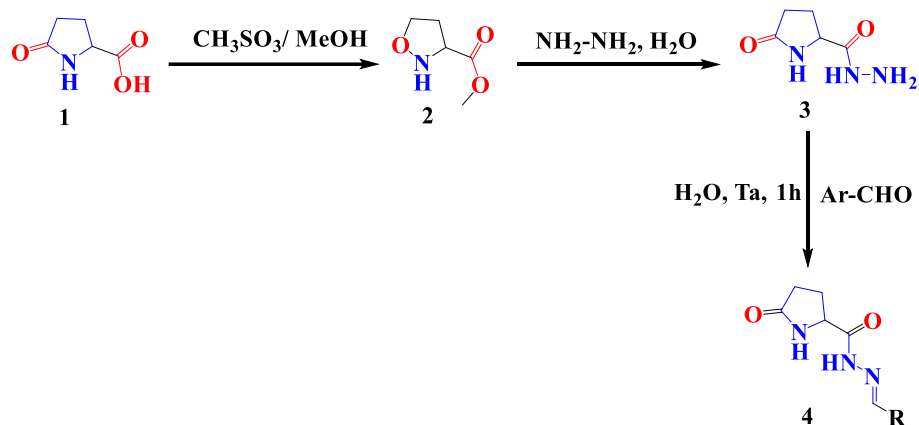


Schéma 2.6-Synthèse des *N*-Acyldhydrazones dérivées de la 5-pyrrolidin-2-one.

### 2.3.4. Réaction en présence d'un catalyseur acide

La synthèse d'une série d'anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS (**4a-4d**) avec le fragment acyldhydrazone (Figure-2.3) a été décrite.<sup>[11]</sup> Différents hydrazides réagissent avec l'aldéhyde salicylique dans l'éthanol en présence de quelques gouttes d'HCl. Les voies de synthèse utilisées pour préparer les dérivés anti-inflammatoires (**4a-4d**) sont résumées dans le schéma 2.7.

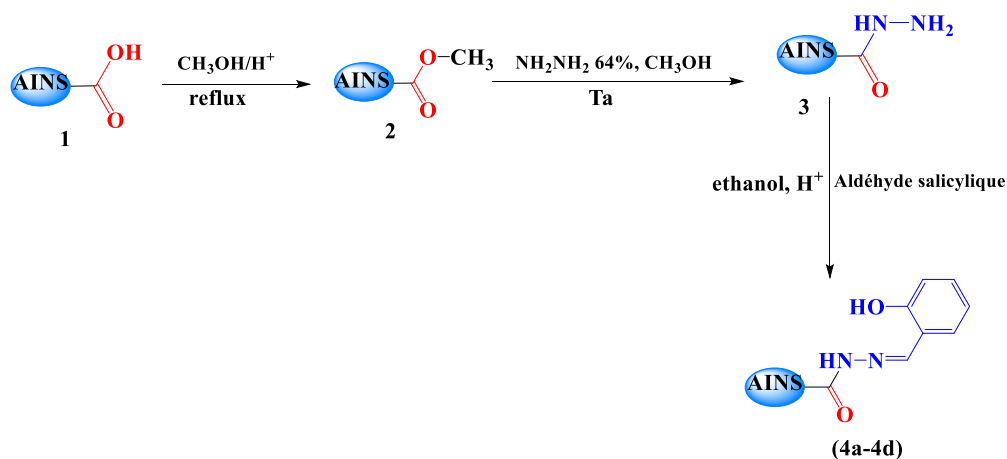
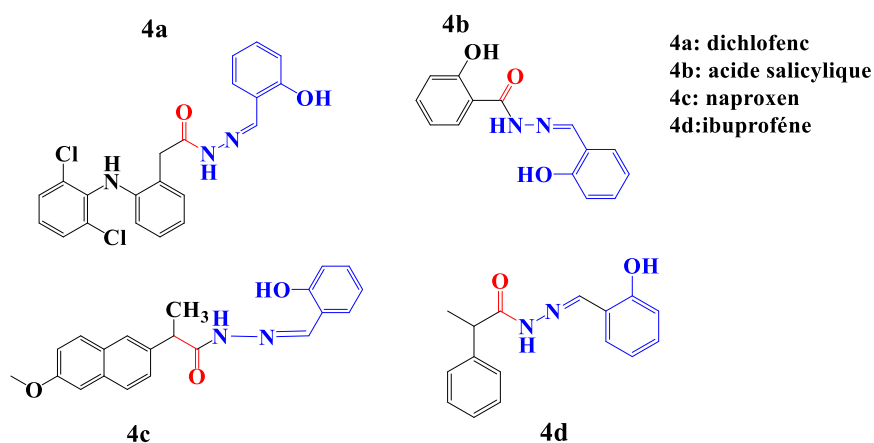


Schéma 2.7-Préparation des *N*-Acyldhydrazones dérivées de certains médicaments AINS.

<sup>10</sup> A.E. Dascalu, A. Ghinet, E. Lipka, C. Furman, B. Rigo, A. Fayeulle, M. Billamboz. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2020**, 30, 127220.

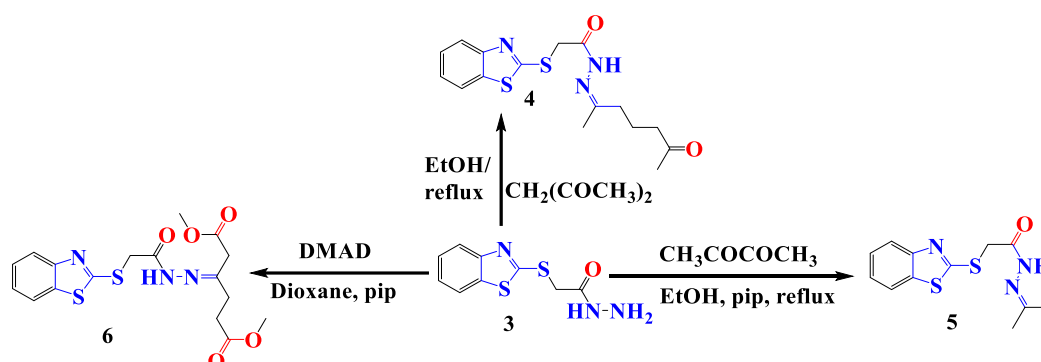
<sup>11</sup> T.R.F. De Melo, R.C. Chelucci, M.E.L. Pires, L.A. Dutra, K.P. Barbieri, P.L. Bosquesi, G.H.G. Trossini, M.C. Chung, J.L. Dos Santos, *Int. J. Mol. Sci.*, **2014**, 15, 5821–5837.



**Figure-2.3-** Structure des AINS avec le fragment *N*-Acyldhydrazone.

### 2.3.5. Réaction avec les dérivés carbonylés

La synthèse d'une série de dérivés *N*-Acyldhydrazones a été étudiée par Fatima et coll. en réagissant avec le 2-benzo[d]thiazol-2-ylthio) acétohydrazide **3** et divers dérivés carbonylés tels que le 2,4-pentane dione, le 2,3-butanedione et le diméthyle acétylène carboxylate di-carboxylate.<sup>[12]</sup> Les résultats obtenus ont donné des rendements de 75 %, 86 % et 90% pour les dérivés **4**, **5** et **6** respectivement.



**Schéma 2.8-** Réactions entre le 2-(benzo[d]thiazol-2'-ylthio) acétohydrazide et des composés carbonylés.

### 2.4. ISOMÉRIES DES HYDRAZONES

Le fragment *N*-acyldhydrazone se compose de deux fonctions amide et azométhine qui peuvent entraîner des stéréoisométries géométriques et conformationnelles. La rotation autour de la double liaison  $C=N$  peut donner lieu à la formation de deux isomères géométriques *E/Z*, où la configuration *E* est majoritaire étant donné que sa stabilité est supérieure à celle de

<sup>12</sup>F. Al-Omran, A.A. El-Khair, *IJOC*. 2016, 6, 31-43.

l'isomère *Z*.<sup>[13]</sup> En outre, la rotation autour de la liaison amide **CO-NH** peut entraîner des stéréo-isomères conformationnelles *syn* et *anti* conformément au figure 2.4 ci-dessous.

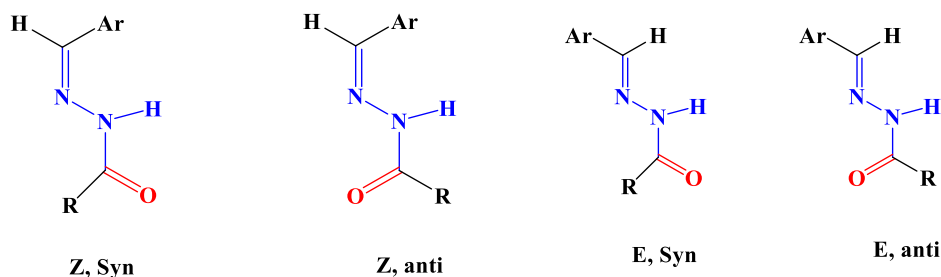


Figure 2.4-Stéréoisomères des *N*-acyldiazones.

La spectroscopie RMN est une méthode efficace pour différencier les stéréoisomères des *N*-acyldiazones. Il démontre que les *N*-acyldiazones se présentent habituellement sous la forme d'un mélange de deux conformères, à savoir *E* (C=N) (N-N) *synperiplanar* et *E* (C=N) (N-N) *antiperiplanar*, à température ambiante dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> en proportion différente. Par ailleurs, il a été signalé que les *N*-acyldiazones des aldéhydes aromatiques sont présentes sous des formes dimériques, à la suite d'une liaison H intermoléculaire.<sup>[14]</sup> Dans le cas de ce type de liaison H, la configuration la plus équitable de la molécule est la conformation *synperiplanaire* avec la configuration *E* (C=N) (N-N). En effet, cette configuration présente des groupes C=O et N-N en *E* l'un par rapport à l'autre, ce qui permet non seulement de développer des interactions électrostatiques pour former des dimères, mais aussi d'interagir avec des solvants polaires (Figure 2.5).<sup>[15]</sup>

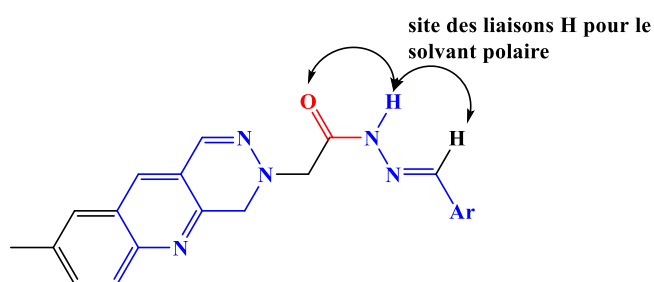


Figure 2.5-Configuration de *E*<sub>(C=N)</sub> (N-N) *synperiplanar* des *N*-Acyldiazones.

Beaucoup de recherches se sont focalisées sur les stéréoisomères causées par la rotation entre les liaisons C=N et CONH. La synthèse d'un dérivé *N*-Acyldiazone a été rapportée par Pyrandara et coll.<sup>[16]</sup> Il a été observé deux ensembles de signaux de protons de

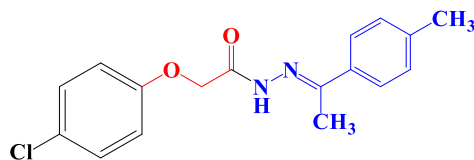
<sup>13</sup> G. Palla, C. Pelizzi, G. Predieri, C. Vignali, *Gazz. Chim. Ital.*, **1982**, 112, 339–341.

<sup>14</sup> I.A. Litvinov, O.N. Kataeva, L.V. Ermolaeva, G.A. Vargina, T.V. Skaya, V.A. Naumov, *Russ. Chem. Bull.*, **1991**, 40, 62–67.

<sup>15</sup> R. Munir, N. Javid, M.Z. Ur-Rehman, M. Zaheer, R. Huma, A. Roohi, M.M. Athar, *Molecules*, **2021**, 26, 4908.

<sup>16</sup> H. Purandara, S. Raghavendra, S. Foro, P. Patil, B.T. Gowda, S.M. Dharmaprakash, P. Vishwanatha, *J. Mol. Struc.* **2019**, 1185, 205–211.

méthylène et d'amide correspondant aux conformères *Z/E* -amide. Les protons du groupement amide CO-NH présentent deux singuliers à 9.32 et 9.74 ppm, ainsi que les protons méthyléniques, qui sont observés aussi sous forme de deux singuliers à 4.67 et 5.15 ppm respectivement (Figure 2.6).



**Figure 2.6**—Structure de (*E*)-2-(4-chlorophenoxy) -*N'*-(1-(*p*-tolyl)ethylidene)acetohydrazide.

## 2.5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES *N*-ACYLHYDRAZONES

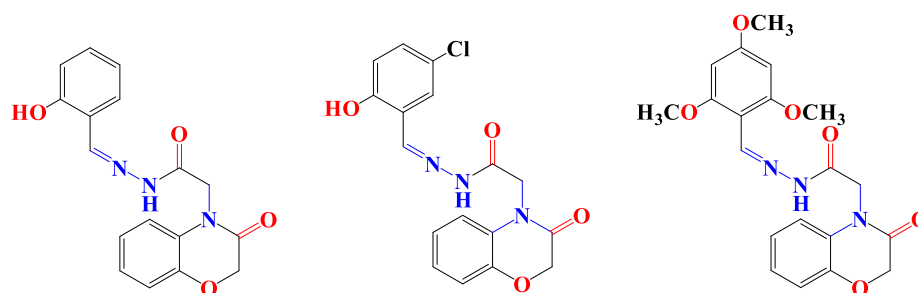
Les *N*-acylhydrazones ont une importance significative dans le domaine pharmaceutique grâce à leurs nombreuses propriétés biologiques et à leurs multiples indications thérapeutiques. Un potentiel d'activité important associé aux dérivés de cette structure privilégiée, et qui a permis la découverte de nombreux dérivés utilisés comme agents thérapeutiques.

### 2.5.1. Activité antimicrobienne

Les *N*-Acylhydrazones forment une grande catégorie de composés utilisés dans la création de nouveaux médicaments et jouent un rôle essentiel dans le traitement de diverses infections bactériennes. Par exemple, la nitrofurazone (NFZ) et la furazolidone (FZD), qui renferment le fragment *N*-acylhydrazone, ont été largement et fréquemment employées comme des antibiotiques à large spectre. Des études se sont concentrées sur la création et la synthèse de nouvelles molécules de type *N*-acylhydrazones possédant une activité antimicrobienne potentielle.

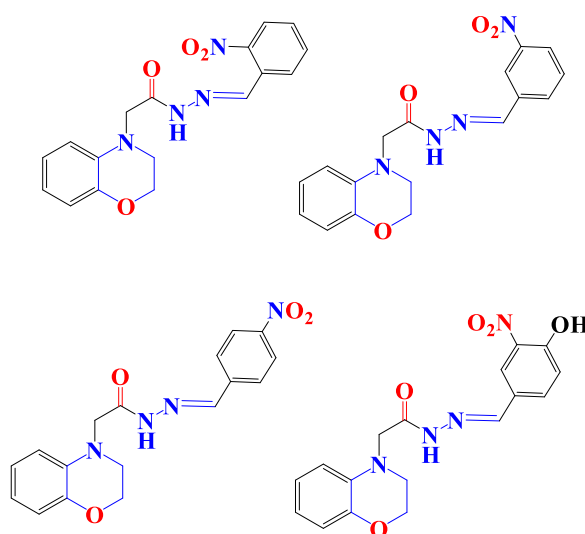
N. Chettibi et coll.<sup>[17]</sup> ont synthétisés des dérivés *N*-Acylhydrazones à base du pharmacophore benzoxazinones afin de développer de nouveaux agents antimicrobiens puissants. L'activité antimicrobienne des composés a été évaluée contre des bactéries gram positives et négatives et certaines souches fongiques. Il a été révélé que la plupart des composés nouvellement synthétisés ont montré des activités antifongiques prometteuses, tandis que de faibles activités antibactériennes ont été observées. Dans le cas de l'étude antifongique les composés substitués sur le noyau benzéniques avec des groupements OH en ortho et des groupements méthoxyle ont prouvé leur efficacité contre la souche *C. albicans*.

<sup>17</sup> N. Chettibi, H. Bentoumi, M. Liacha, *Rev. Roum. Chim.*, **2020**, 65, 885-891.



**Figure 2.7**-Structure des N-Acylhydrazone dérivé de benzoxazinones ayant une activité antifongique puissante.

Dans le même contexte, une étude de l'activité antimicrobienne sur des composés benzoxazinonylacétohydrazide substitué sur le noyau aromatique par des groupement nitro a été rapporté par N.Chettibi et coll. <sup>[18]</sup> D'après les résultats, il a été observé que le composé 3-Nitro s'est révélé être le composé le plus actif contre les bactéries gram positive et négative ainsi que ce composé a montré une activité antifongique la plus puissante parmi tous les acétohydrazides testé.



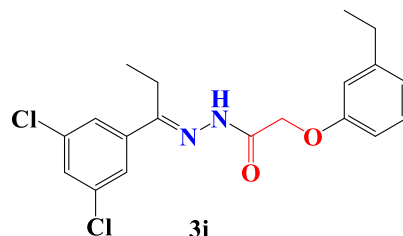
**Figure-2.8** : Composés benzoxazinonylacétohydrazide avec un groupement nitro a activité antimicrobienne potentielles

Dans une autre étude,<sup>[19]</sup> une série de dérivés N-acylhydrazone a été synthétisée à partir de *m*-crésol (Figure 2.9). La technique de micro dilution a été utilisée pour évaluer l'activité antimicrobienne contre des bactéries à gram positif (*S. aureus*, *E. faecalis*) et à gram négatif (*E. coli*, *P. aeruginosa*) ainsi que trois souches fongiques (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. kruse*). Ces dérivés du *m*-crésol ont été montrés particulièrement efficaces

<sup>18</sup> N. Chettibi, H. Bentoumi, M. Liacha, UPB. Sci. Bull. B., **2018**, 147-158.

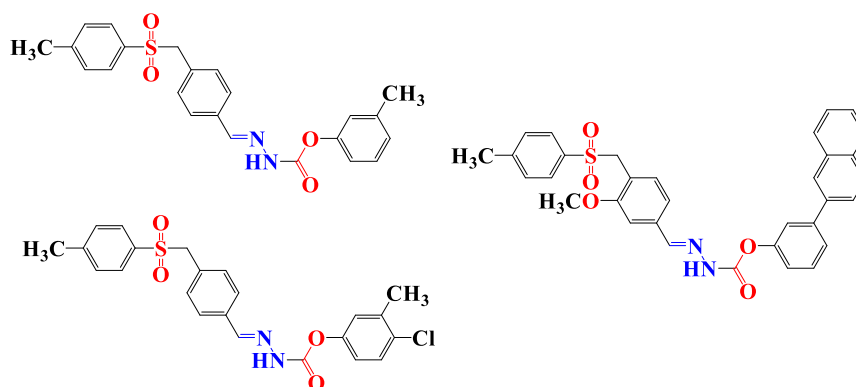
<sup>19</sup> S. Şenkardeş, D. Kart, B. Bebek, M.G. Gündüz, Ş.G. Küçükgülzel, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **2022**, 41, 7421–7432.

contre la souche *E. coli*, selon cette étude. Par ailleurs, on a également constaté que le composé **3i** avec le substituant 3,5-dichlorophényle a le plus fort effet contre *S. aureus*, bactérie à gram positif, et qu'il est particulièrement efficace contre les souches fongiques pathogènes. L'activité antimicrobienne de ces dérivés est clairement influencée par le substituant 3,5-dichlorophényle, comme l'ont montré ces données (Figure-2.9).



**Figure 2.9**-Structure de (*E*)-*N'*-(1-(3,5-dichlorophenyl) propylidene) -2-(3-ethylphenoxy) acetohydrazide présente une activité antimicrobienne potentielle.

L'équipe de recherche de Senkardes,<sup>[20]</sup> a visée la découverte de nouveaux composés avec une forte activité antibactérienne en combinant des groupes sulfonate et hydrazone (Figure-2.10), chacun ayant un effet antimicrobien. Ces dérivés ont été évalués *in vitro* pour leur activité contre *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* résistant à la méthicilline résistant (MRSA) et *E. faecalis*. Toutes les substances examinées ont montré une activité moyenne à bonne par rapport au médicament de référence (Ciprofloxacine) (Figure-2.10).



**Figure-2.10**-Structure de certains dérivés de l'acide aryloxyacétique contenant un fragment aryl-sulfonate présentant une activité anti bactérienne.

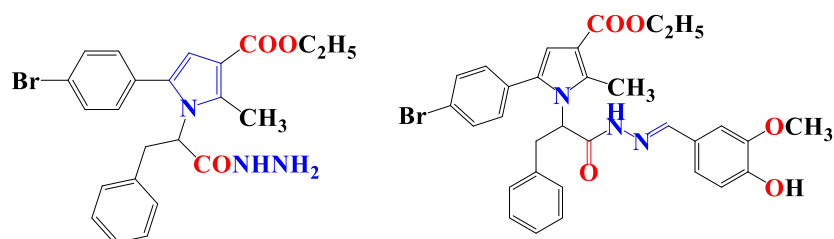
### 2.5.2. Activité anti oxydante

Dans une série de pyrrolylhydrazide-hydrazone, Tzankova et Coll.<sup>[21]</sup> ont étudiés l'activité antioxydante d'une molécule contenant deux pharmacophores ; *N*-acyldhydrazone et pyrrole en ce qui concerne leur capacité à piéger les radicaux (test DPPH) et leur capacité de

<sup>20</sup> S. Senkardes, T. Koyuncu, H.B. Erol, B. Kaşkatepe, *OTJHS*, **2023**, 8, 260–265.

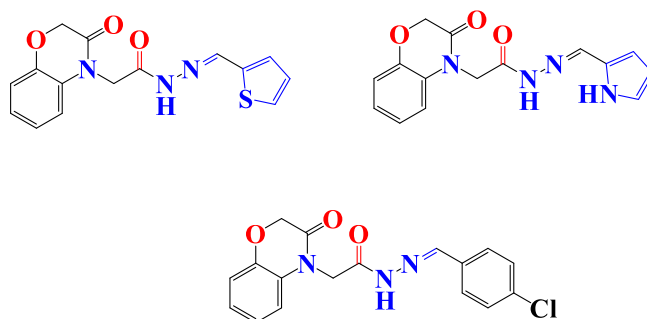
<sup>21</sup> D. Tzankova, S. Viladimirova, D. Aluani, Y. Yordanov, L. Peikova, M. Georgieva, *Acta Pharm.*, **2020**, 70, 303–324.

réduction (ABTS). Les résultats sont comparés à ceux du Trolox aux concentrations (31-250  $\mu\text{mol}^{-1}$ ). Les résultats ont démontré que les composé **3** et **4d** ont montré une activité antioxydante potentielle pour piéger les radicaux DPPH et ABTS, et cela très probablement est due à leur capacité réductrice, en raison de leur structure chimique en tant qu'hydrazonohydrazides à base de pyrrole (Figure-2.11).



**Figure-2.11**-*N*-pyrrolylhydrazone ayant une capacité de piégeage significative contre les radicaux DPPH et ABTS.

Abdelhassan *et al.*<sup>[22]</sup> ont synthétisés une série de *N*-benzylidene-2(3-oxo-2,3-dihydro-4H-benzo[b][1,4]-oxazin-4yl)acetohydrazide. L'interaction des composés examinés avec le radical libre stable 1,1-diphényl-2-picryl-hydrazine (DPPH) à quatre concentrations différentes (12.5, 25, 50, 100)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  pendant 30 minutes a permis de mesurer leurs capacités de réduction par rapport au standard l'acide ascorbique (Figure 2.12).

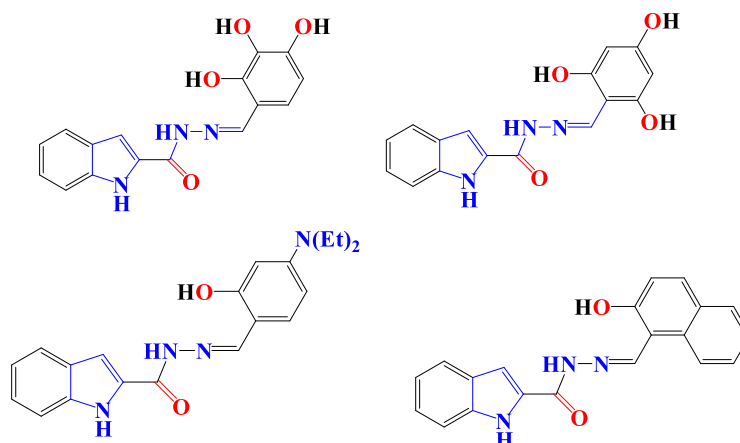


**Figure 2.12**-Les dérivés de *N*-benzylidene-2(3-oxo-2,3-dihydro-4H-benzo[b][1,4]-oxazin-4-yl)acetohydrazide présentent une activité antioxydante.

Les dérivés 1H-indole-2-carbohydrazones ont été aisément préparés et analysés pour leurs activités antioxydantes en se basant sur les tests DPPH, FRAP et ORAC.<sup>[23]</sup> L'activité antioxydante est influencée par le nombre et la position des groupes hydroxyles sur la partie arylidène, en particulier les dérivés avec 2,3,4-trihydroxyarylidène, qui est pratiquement trois fois plus actif que son analogue 2,4,6-trihydroxyarylidène. L'ajout d'un groupe de 4-diéthylamine ou d'un groupe naphthyle a entraîné une augmentation de l'activité (Figure 2.13).

<sup>22</sup> H. Abdalhasan, S. Jabbar, A.J. Khalf, R. Ibrahim, A. Mutanabbi, *Egypt. J. Chem.*, **2020**, 63, 225–238.

<sup>23</sup> M. Demurtas, A. Baldisserotto, I. Lampronti, D. Moi, G. Balboni, S. Pacifico, S. Vertuani, S. Manfredini, V. Onnis, *J. Bioorg. Chem.*, **2019**, 85, 568–576.



**Figure 2.13**-Structure des dérivés indoles qui possèdent une activité antioxydante.

### 2.5.3. Activité photoprotectrice

On sait que l'exposition inappropriée ou excessive aux rayons UV peut entraîner un stress oxydatif. S'il est bien connu que certaines crèmes solaires sont efficaces pour prévenir au moins certaines formes de cancer de la peau, aucune de celles qui sont actuellement disponibles ne semble efficace contre les effets secondaires de l'exposition aux UV, en particulier contre la production de radicaux libres induite par les UVA. La recherche de nouveaux filtres UV de protection solaire reste un défi, car ils pourraient à la fois protéger contre les rayons UVA et UVB tout en agissant comme un éteignant contre la formation potentielle de ROS et d'autres radicaux libres.<sup>[24]</sup> Selon des études publiées auparavant, les polyphénols pourraient constituer une source efficace de protection de la peau contre les effets du rayonnement UV (UVA et UVB).<sup>[25]</sup>

La synthèse d'une série de composés d'indoles a été rapportée par Reccardo et coll. en intégrant le fragment *N*-Acyldhydrazone. Leur activité photo protectrice a été testée *in vitro*. Les tests *in vitro* ont été réalisés afin de définir les paramètres fondamentaux pour évaluer la puissance de filtration relative : la longueur d'onde critique ( $\lambda_c$ ) le facteur de protection solaire (SPF), le rapport UVA/UVB et facteur de protection UVA (UVA-PF(0)).<sup>[26]</sup> Selon la recommandation de l'UE mentionnée précédemment, le rapport UVA/UVB devrait être d'au moins 1/3. D'après les recommandations de la Food and Drug Administration.<sup>[27]</sup> Un écran solaire à large spectre qui peut protéger la peau en même temps des rayons UVA et UVB devrait avoir une valeur  $\lambda_c$  supérieure à 370 nm. D'après ce critère, deux composés de la

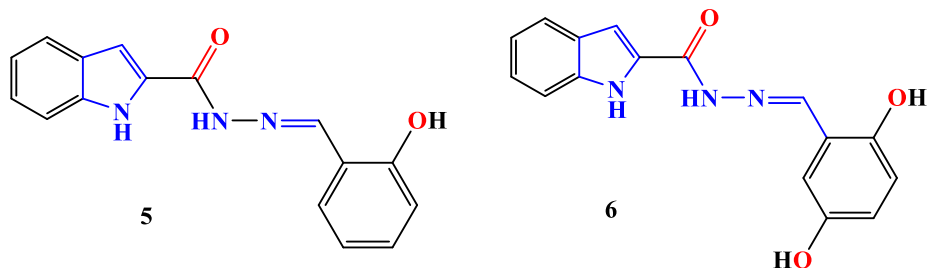
<sup>24</sup> R. Barbari, C. Tupini, E. Durini, E. Gallerani, F. Nicoli, I. Lampronti, A. Baldisserotto, S. Manfredini, *Molecules*, **2023**, 28 287.

<sup>25</sup> H. Sies, W. Stahl, *Annu. Rev. Nutr.*, **2004**, 24, 173–200.

<sup>26</sup> M. Demurtas, A. Baldisserotto, I. Lampronti, D. Moi, G. Balboni, S. Pacifico, S. Vertuani, S. Manfredini, V. Onnis., *J. Bioorg. Chem.*, **2019**, 85, 568-576.

<sup>27</sup> US Food and Drug Administration: Silver Spring, MD, USA, 2007.

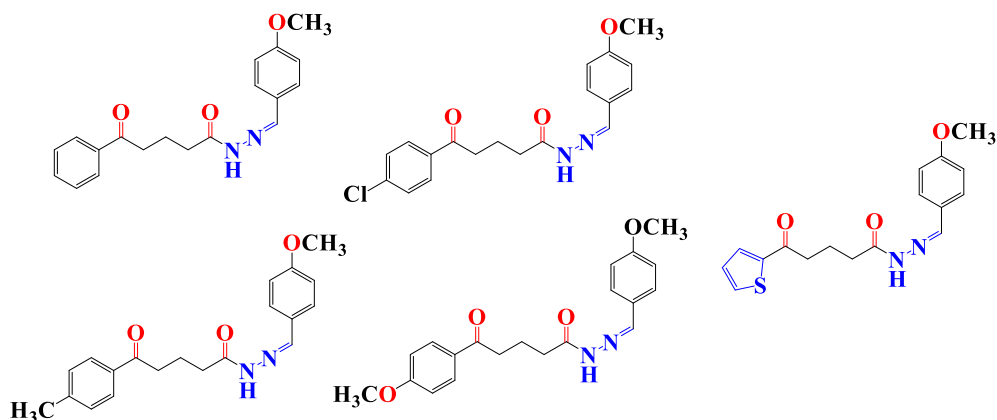
série (indole **16** et **17**) satisfait à cette exigence. Il n'y a eu de valeur significative du SPF que pour l'indole **5** (SPF10.42), qui présente un hydroxyle en position ortho, et indole **6** (SPF10.05), qui présente un hydroxyle en para. De plus, ces dérivés ont montré les valeurs les plus élevées de l'UVA-PF(0) (09.55 et 8.55, respectivement) (Figure **2.14**).



**Figure 2.14**—Structure des *N*-Acyldiazones dérivés de l'indole ayant une activité photo protectrice.

### 2.5.4-Activité anti cancéreuse

En 2023, Biliz et coll. <sup>[28]</sup> ont examiné *in vitro* l'activité anti cancéreuse d'un certains dérivés hydrazones préparés à partir du méthyl  $\delta$ -oxopentanoate avec différents groupes substitués sur les lignées cellulaires cancéreuses du sein (MCF 7) et de la prostate (PC-3) au moyen d'un test MTT. Les résultats indiquent que parmi les dérivés *N*-acyldiazones préparés, cinq composés ont donné une activité anti cancéreuse potentielle avec des valeurs d'IC<sub>50</sub> de  $7.52 \pm 0.32$  à  $57.33 \pm 0.92$  contre les cellules MCF-7 et PC-3. Il a été supposé que la présence du groupe méthoxy sur le noyau aromatique attaché au groupe azométhine active le noyau en raison de son effet donneur d'électrons, c'est la raison pour laquelle ces dérivés ont une activité antiproliférative plus élevée par rapport aux autres composés (Figure **2.15**).



**Figure 2.15**—*N*-Acyldiazones dérivés de méthyl  $\delta$ -oxo pentanoate possédant une activité antiproliférative puissante.

<sup>28</sup> Y. Biliz, B. Hasdemir, H.B. Küçük, M. Zaim, A.M. Sentürk, A.M. Kırmızıbekmez, I. Kara, *ACS Omega*, **2023**, *8*, 20073–20084.

## 2.6. Conclusion

En résumé, nous avons décrit dans ce chapitre des données littéraires concernant les propriétés structurales et biologiques du motif N-Acylhydrazone qui en fait une structure essentielle en chimie médicinale, en mettant en évidence sa polyvalence et son approche similaire à celle des médicaments. Ce fragment se trouve dans la structure de plusieurs médicaments utilisés dans le traitement de certaines maladies qui figurent parmi les principaux problèmes de santé publique, comme les infections microbiennes et les maladies cardiovasculaires. De plus, le groupe N-Acylhydrazone est présent dans la structure de certains composés ayant des applications possibles dans le traitement d'autres pathologies différentes, telles que la schizophrénie, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Huntington. Ainsi, la sous-unité N-Acylhydrazone est d'une importance centrale dans le processus de reconnaissance moléculaire par la cible ainsi que lors des études de relation structure-activité (SAR).

*Deuxième Partie*  
*Résultats et Discussion*

*Chapitre 3- Résultats et Discussions (Partie A-B)*

### 3. RESULTATS ET DISCUSSION – CHAPITRE 3

#### **PARTIE A: SYNTHÈSE DES *N*-ACYLHYDRAZONES *N'*-(BENZYLIDÈNE SUBSTITUÉS) -2-(3-OXO-2*H*-BENZO[B] [1,4] THIAZIN-4(3*H*) YL) ACETOHYDRAZIDES**

Le projet de recherche qui nous a été proposé entre dans le cadre de la réalisation d'une thèse de Doctorat-LMD en chimie organique pharmaceutique dans le domaine de la chimie des composés hétérocycliques potentiellement bioactifs, et qui s'étend au développement de nouvelles méthodes innovantes et plus efficaces.

##### **3.A.1. INTRODUCTION**

Dans cette partie du manuscrit, nous exposons nos résultats concernant l'étude que nous avons entreprise, relative à la synthèse de composés à effets pharmacologiques potentiels. Dans ce contexte, nos investigations vont viser une étude sur la conception et la synthèse de nouveaux hétérocycles contenant le soufre, l'azote et l'oxygène basés sélectivement sur le pharmacophore à six chaînons la 1,4-benzothiazin-3-one comme produit sélectionné spécifiquement pour produire les composés finaux désirés.

Le travail de recherche personnel que nous avons réalisé ferait l'objet de ce chapitre. Les détails des procédés synthétiques, l'investigation structurale et la caractérisation des différents produits originaux synthétisés, et dans un second temps l'étude théorique par la méthode quantique DFT de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre le *N*-méthyl-trichlorométhylnitroène et certains maléimides, permettant de donner des hétérocycles isoxazolidines seront présentés et discutés.

Dans ce contexte ; dans un premier temps, nous avons commencé notre étude sur les *N*-acylhydrazones benzothiazinoniques choisis par la synthèse des analogues substitués en position **4** de la 1,4-benzothiazin-3-one, en s'inspirant des données de la littérature.<sup>[1]</sup> Malheureusement, les résultats contradictoires qu'on a trouvés nous ont amenés à abandonner cette série de composés.

Dans la poursuite de nos études de recherche sur la pharmacomodulation du modèle 1,4-benzothiazin-3-one, nous avons concentré nos efforts sur la mise au point des conditions d'obtention des analogues *N*-acylhydrazones dérivés de notre hétérocycle de choix substitué en position **2**. L'évaluation de l'activité antioxydante *in vitro* de certains composés *N*-acylhydrazones préparés a été investie.

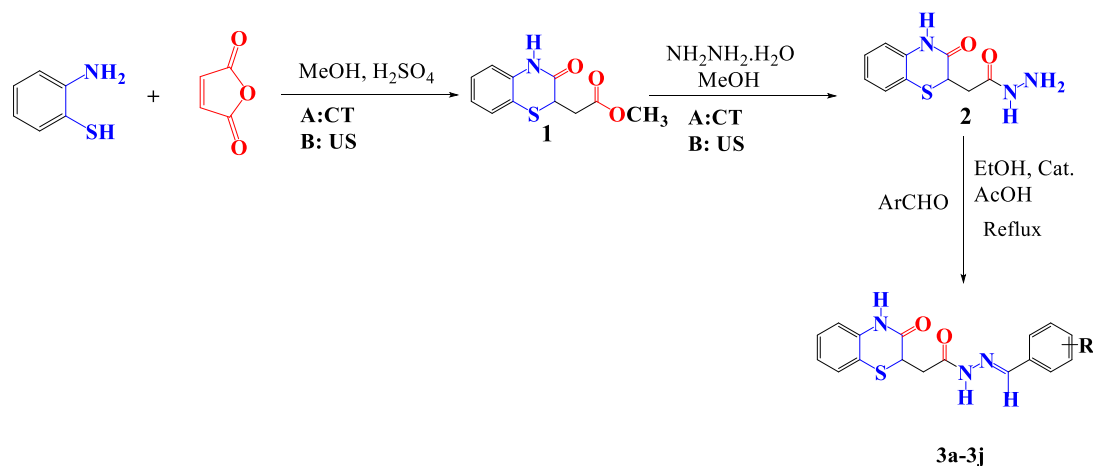
<sup>1</sup> S. Rastogi, V. Bhalla, V. Arora, *Indian. J. Drugs.*, **2014**, 2, 127-131.

### 3.A.2. TRAVAUX PERSONNELS

Une étude détaillée de la littérature a révélé que différents dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one présentaient divers types d'activités pharmacologiques. Cependant, aucun travail n'a été publié sur la synthèse de composés 1,4-benzothiazin-2-yl-N-acylhydrazones. Donc, il a été jugé souhaitable d'étudier la synthèse de ce type de dérivés N-acylhydrazones. Il est possible que ces composés puissent être synthétisés à partir de 2-aminothiophénol par cyclisation, en appliquant plusieurs méthodes décrites dans la littérature. Ces benzothiazines peuvent être utilisées comme éléments constitutifs pour la synthèse de plusieurs entités chimiques diversement fonctionnalisées et potentiellement bioactives.

#### 3.A.2.1. Synthèse des N-acylhydrazones benzothiazinoniques

**3.A.2.1.1. Stratégie de synthèse chimique:** les composés N-acylhydrazones souhaités ont été synthétisés avec succès *via* une méthode simple et générale dans deux conditions différentes : par chauffage thermique et sous ultrasons, comme illustré dans le schéma 4.A.1 ci-après.



**Schéma 3.A.1**–Synthèse des N-acyhydrazones ciblés. Réactifs et conditions ; méthode **A** (Chauffage thermique–CT) : reflux, éthanol absolu, AcOH; méthode **B** (Ultrasons–US), éthanol absolu, 80°C.

##### 3.A.2.1.1.1. Synthèse des substrats intermédiaires

Comme signalé précédemment dans le chapitre un de la première partie, différentes méthodes de préparation pour les 1,4-benzothiazin-3-ones sont décrites.<sup>[2],[3],[4]</sup> Ces dernières diffèrent notamment en fonction de la nature des réactifs de départ utilisés. Les substrats de départ, l'ester (**1**) a été préparé selon des procédés mentionnés par d'autres auteurs, à partir

<sup>2</sup> E.G. Feng, H. Huang, Y. Zhou, D.J. Ye, H.L. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2846–2849

<sup>3</sup> D.B. Chen, G.D. Shen, W.L. Bao, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 4067–4073.

<sup>4</sup> L. He, J. Yu, J. Zhang, X.-Q. Yu, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2277–2280.

de l'*o*-aminothiophénol, suivie d'une hydrazinolyse conduisant à l'hydrazide acide correspondant (2).

### 3.A.2.1.1.1.a. Synthèse de l'ester 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b] [1,4] thiazin-2-yl) acétate de méthyle (1)

Comme signalé dans l'introduction, ce produit nécessaire pour les étapes de production de nos *N*-acylhydrazones finaux a été préparé selon une méthode décrite de la littérature à partir de l'*o*-aminothiophénol et de l'anhydride maléique. L'ester souhaité a été formé avec un rendement presque quantitatif (Figure 3.A.2).

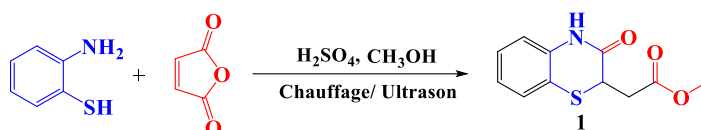


Schéma 3.A.2-Synthèse de l'ester (benzothiazinon-2-yl) acétate de méthyle (1).

### 3.A.2.1.1.1.b. Synthèse de 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b] [1,4] thiazin-2-yl) acétohydrazide (2)

La réaction de condensation entre l'ester 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b] [1,4] thiazin-2-yl) acétate de méthyle (1) et l'hydrazine monohydrate dans le méthanol sec par chauffage à reflux ou sous ultrasons nous a permis d'accéder à l'acétohydrazide (2) à l'état pur et avec un bon rendement (Schéma 3.A.3), et qui a été utilisé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

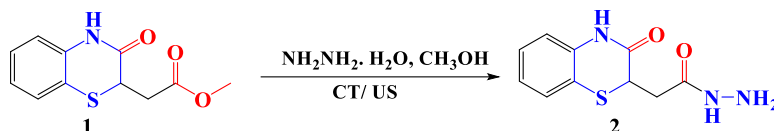


Schéma 3.A.3-Synthèse de l'acétohydrazide benzothiazinonique (2).

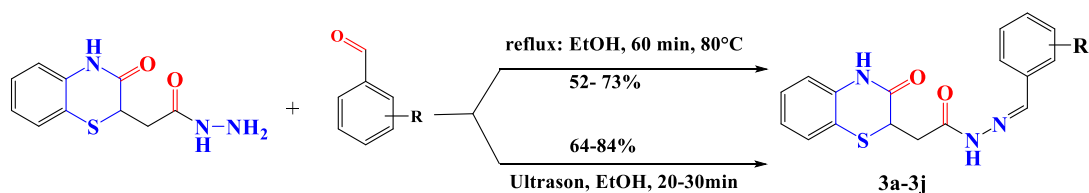
Les données physiques et spectroscopiques des produits intermédiaires (1,2) obtenus sont en bon accord avec celles publiées par d'autres auteurs.<sup>5</sup>

### 3.A.2.2.1.1.c. Synthèse des N'-(benzylidène substitués) -2-(3-oxo-2H-benzo[b] [1,4] thiazin-4(3H) -yl) acétohydrazides (3a–3j)

Dans l'étape finale pour notre stratégie de synthèse pour l'obtention des composés *N*-acylhydrazones (3a–3j) ; la condensation de l'hydrazide acide (2) synthétisé dans l'étape précédente avec les benzaldéhydes substitués correspondants (Schéma 3.A.4), par chauffage thermique dans l'éthanol à reflux pendant 1-2 heures, a permis de les préparer avec des

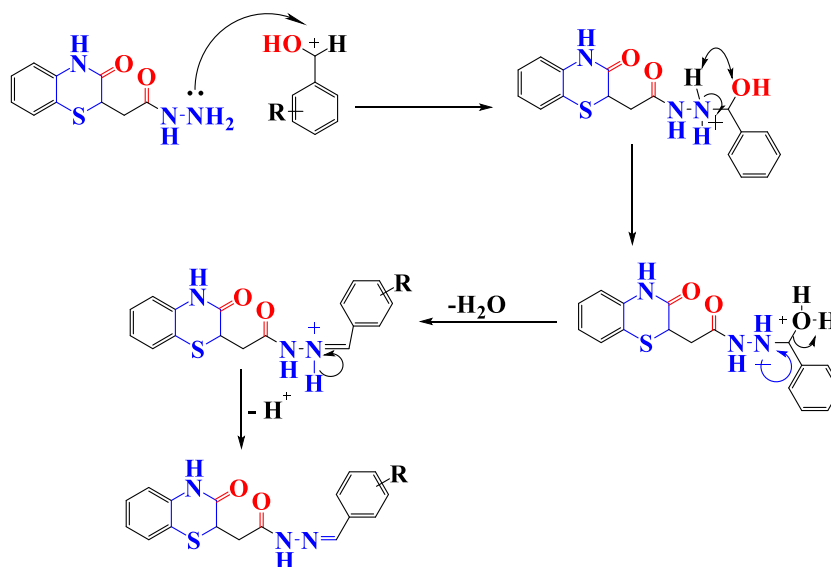
<sup>5</sup> V.V. Dabholkar, R.P. Gavande, *Arab. J. Chem.*, **2016**, 9, 225–229.

rendements allant de **52–73%**. Pour essayer d'optimiser certains inconvénients de la méthode de chauffage conventionnel, tels que chauffage thermique, temps comparativement long avec la possibilité de formation de produit secondaires influençant sur la pureté des produits finaux formés. Donc, et dans une tentative d'améliorer le rendement et le diminuer le temps des réactions, nous avons essayé l'utilisation des ultrasons comme conditions réactionnelles alternatives et respectueuses pour l'environnement, ce qui a permis de préparer ces mêmes produits comme prévu, avec une réduction relative du temps de la réaction et augmentation globale des rendements avec un taux de conversion variant entre **65–84%**. La structure des composés synthétisés a été démontrée par les méthodes spectroscopiques usuelles, telles que l'infrarouge (TF-IR), la résonance magnétique nucléaire du proton ( $^1\text{H}$ ) et carbone ( $^{13}\text{C}$ ), RMN-2D et spectroscopie de masse (voir plus de détails dans le chapitre 4 de la partie expérimentale).



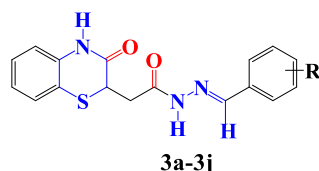
**Schéma 3.A.4**-Synthèse des *N*-acylhydrazones (**3a-3j**) ; **A** : méthode **A** (CT : Chauffage thermique) ;  
**B** : méthode **B** (US : Ultrasons).

La formation des *N*-acylhydrazones dans la troisième et dernière étape, est le bilan d'une attaque nucléophile du nitrogène hydrazidique sur le carbonyle aldéhydique sélectionné, suite à l'élimination d'une molécule d'eau selon le mécanisme réactionnel proposé ci-dessous (Figure 3.A.1):



**Figure 3.A.1**–Mécanisme réactionnel proposé de formation des *N*-acylhydrazones synthétisés (**3a–3j**).

Les résultats de l'étude comparative pour les deux méthodes (méthode **A** et **B**), ainsi que les données des propriétés physicochimiques des molécules synthétisés sont présentées dans le tableau **3.A.1** ci-dessous.

**Tableau 3.A.1**–Étude comparative des composés *N*-acylhydrazones synthétisés (**3a–3j**).

Produit	R	<sup>a</sup> P <sub>f</sub> (°C)	<sup>b,c</sup> Temps (min)	<sup>b,c</sup> Rdt (%)	Formule Mol.
<b>3a</b>	2-OH	266–268	<sup>b</sup> 60, <sup>c</sup> 30	<sup>b</sup> 73, <sup>c</sup> 78	<b>C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S</b>
<b>3b</b>	5-Cl,2-OH	263–264	<sup>b</sup> 60, <sup>c</sup> 25	<sup>b</sup> 66, <sup>c</sup> 79	<b>C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S</b>
<b>3c</b>	5-Br,2-OH	284–285	<sup>b</sup> 60, <sup>c</sup> 25	<sup>b</sup> 58, <sup>c</sup> 71	<b>C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S</b>
<b>3d</b>	2-OH,3-OCH <sub>3</sub>	253–254	<sup>b</sup> 60, <sup>c</sup> 30	<sup>b</sup> 67, <sup>c</sup> 83	<b>C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S</b>
<b>3e</b>	3,4,5-OCH <sub>3</sub>	240–242	<sup>b</sup> 60, <sup>c</sup> 20	<sup>b</sup> 60, <sup>c</sup> 72	<b>C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S</b>
<b>3f</b>	3,5-Di-tert-but,2-OH	264–266	<sup>b</sup> 120, <sup>c</sup> 45	<sup>b</sup> 52, <sup>c</sup> 65	<b>C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S</b>
<b>3g</b>	4-OCH <sub>3</sub>	259–261	<sup>b</sup> 60, <sup>c</sup> 20	<sup>b</sup> 70, <sup>c</sup> 76	<b>C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S</b>
<b>3h</b>	4-OH,3-NO <sub>2</sub>	283–284	<sup>b</sup> 60, <sup>c</sup> 20	<sup>b</sup> 64, <sup>c</sup> 82	<b>C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S</b>
<b>3i</b>	3,5-Di-tert-but,4-OH	271–273	<sup>b</sup> 60, <sup>c</sup> 20	<sup>b</sup> 54, <sup>c</sup> 68	<b>C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S</b>
<b>3j</b>	4-CN	<b>282–284</b>	<b><sup>b</sup>60, <sup>c</sup>20</b>	<b><sup>b</sup>71, <sup>c</sup>84</b>	<b>C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S</b>

<sup>a</sup>Point de fusion, <sup>b,c</sup>(Rendement, Temps): <sup>b</sup>méthode A (Chauffage thermique–CT); <sup>c</sup>méthode B (Ultrasons–US).

En utilisant les conditions opératoires signalées ci-dessus concernant les *N*-acylhydrazones (**3a–3j**) que nous avons synthétisé, il a été constaté que le temps de réaction, le rendement global, ainsi que la pureté sont sensiblement améliorés, en utilisant les ultrasons comparés aux conditions du chauffage thermique. Dès lors l'éthanol absolu a été utilisé comme solvant dans les deux cas (chauffage thermique, ultrasons). La progression de la réaction et la caractérisation de la pureté des produits synthétisés ont été suivies par chromatographie sur couche mince.

D'une manière générale, les résultats obtenus dans le cas de notre présente étude et ceux des études antérieures développées par notre groupe et par d'autres chercheurs, confirment les avantages de la voie des ultrasons comparée à celle du chauffage thermique.

**-Analyse spectrale:** La méthode spectroscopique RMN a été utilisée pour répondre aux questions relatives du phénomène de la stéréoisomérisation *E-Z* dans les *N*-acylhydrazones.<sup>[6]</sup> Sur la base de la littérature rapportée par plusieurs chercheurs,<sup>[7]</sup> il est potentiellement possible pour ce type de composés, de présenter un mélange de stéréoisomères géométriques (*E-Z*) sur les doubles liaisons C=N et de stéréoisomères conformationnels (*syn-anti*) pour le groupe amide (CO-NH), à cause de la présence de propriétés stéréochimiques spécifiques pour ce type de molécules. Les isomères géométriques *E*(C=N) et *Z*(C=N) ont des valeurs du facteur de rétention significativement différentes en raison de la différence dans la polarité et du moment dipolaire de ces molécules.<sup>[8]</sup>

Pour soutenir la formation de nos dérivés *N*-acylhydrazones, les structures des composés synthétisés (**3a–3j**) ont été déduites sur la base de leur analyse spectroscopique. Ainsi, les spectres TF-IR ont montrés dans tous les cas l'absence de la bande d'absorption de la fonction amino NH<sub>2</sub>, mais ont révélé des bandes d'absorption NH à 3195–3310 cm<sup>-1</sup> du groupement hydrazide. La présence de vibrations d'élongation C=O et C=N à 1645–1675 et 1600–1670 cm<sup>-1</sup> respectivement (Composé **3a** comme exemple, Figure **3.A.2.**), justifiant la formation de la fraction *N*-acylhydrazone dans tous les composés. De plus, la masse molaire des molécules a également été déterminée, et elle est en bon accord avec la structure proposée ce qui confirme leurs poids moléculaires, validant ainsi la formation des *N*-acylhydrazones désirés. D'autre part, l'interprétation des spectres <sup>1</sup>H-RMN effectués dans le diméthylsulfoxyde (DMSO-*d*<sub>6</sub>) a révélé que ces hydrazones n'existent que dans la configuration *E* de la liaison C=N en raison d'un encombrement stérique sur la liaison imine, en accord avec les données rapportées dans différents rapports de littérature.<sup>[9]</sup> De plus, comme décrit dans la littérature dans les solvants aprotiques polaires (DMSO-*d*<sub>6</sub>),<sup>[10]</sup> les signaux observés à plus bas champ sont attribués au conformère *anti* tandis que les signaux à haut champ correspondent au conformère *syn*. À l'inverse, pour les protons méthyléniques, le signal de champ ascendant est présenté comme un conformère *anti* tandis que le signal de champ descendant est attribué à l'isomère *syn*, comme le montre l'intégration des signaux par rapport à ceux des pics de l'imine et de l'amide.

<sup>6</sup> A.B. Lopes, E. Miguez, A.E. Kümmerle, V.M. Rumjanek, C.A.M. Fraga, E.J. Barreiro, *Molecules.*, **2013**, 18, 11683-11704.

<sup>7</sup> G. Palla, G. Predieri, P. Domiano, C. Vignali, W. Turner, *Tetrahedron.*, **1986**, 42, 3649-3654.

<sup>8</sup> P. Turnpenny, A. Dickie, J. Malec, J. McClements, *J. Chromatogr. B.*, **2021**, 1164, 122514.

<sup>9</sup> V.V. Syakaev, S.N. Podyachev, B.I. Buzykin, S.K. Latypov, W.D. Habicher, A.I. Konovalov, *J. Mol. Struct.*, **2006**, 788, 55-62.

<sup>10</sup> A.E. Kümmerle, M. Schmitt, S.V.S. Cardozo, C. Lugnier, P. Villa, A.B. Lopes, N.C. Romeiro, H. Justiniano, M.A. Martins, C.A.M. Fraga, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 7525-7545.

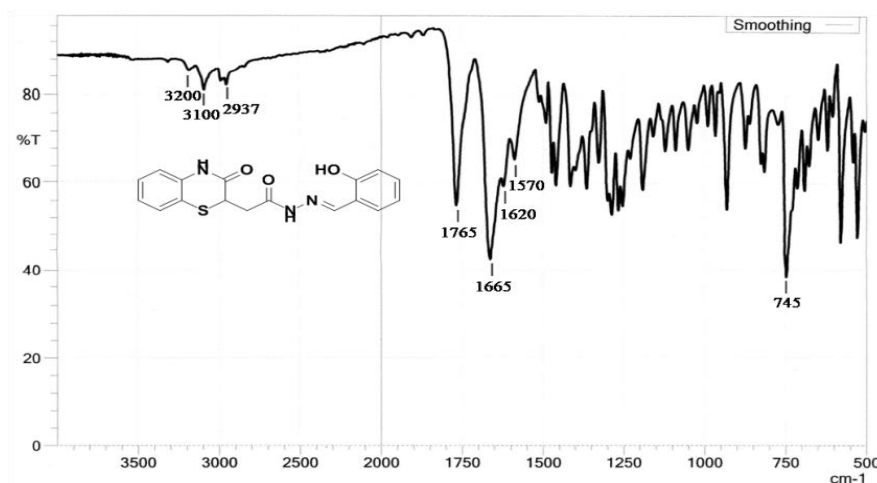


Figure 3.A.2-Spectre IR du composé **3a**, R: 2-OH.

Par conséquent, et sur la base de la représentation de la géométrie moléculaire des groupes fonctionnels amide et imine, les *N*-acyldhydrazones **3a–3j** pourraient former 4 isomères, en fonction de l'orientation des deux groupes amidiques (C=O et N–H) (Figure 3.A.3) : *anti-Z* (**I**), *anti-E* (**II**), *syn-Z* (**III**) et *syn-E* (**IV**).

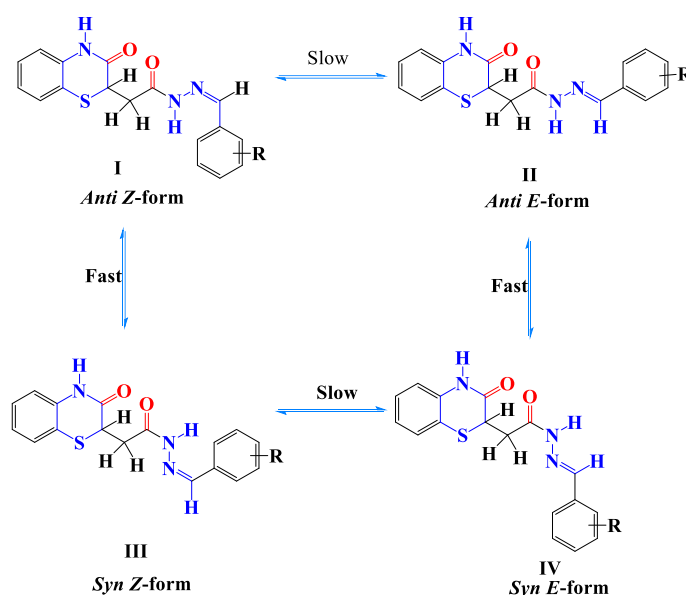


Figure 3.A.3-isomères (*E/Z*) et conformères *syn/anti* des *N*-acyldhydrazones préparés (**3a–3j**).

Dans notre cas, nous avons réalisé notre analyse spectrale dans le DMSO-*d*<sub>6</sub>, et deux stéréo-isomères (*syn-E* et *anti-E*) ont été observés pour chaque fraction imino-amide. Ainsi, l'analyse <sup>1</sup>H-RMN (Composé **3a** comme exemple, Figure 3.A.4a) des composés de *N*-acyldhydrazones finaux (**3a–3j**), a révélée l'absence du signal attribué aux protons hydrazides –NH<sub>2</sub> et la présence de deux singulets autour de δ<sub>H</sub> 7,87–8,05 ppm intégrés pour un proton, avec des proportions différentes correspondant aux protons imine (–HC=N–). Alors que les protons aliphatiques –CH<sub>2</sub>CO– sont apparus comme un signal sous forme d'un

multiplet à des plus basses fréquences dans le champ ascendant avec une variété de pourcentages. La même observation a été remarquée pour les protons ( $-\text{CO}-\text{NH}-$ ), qui résonnaient également comme deux singlets.

Le pourcentage des deux conformères a été calculé en prenant le rapport des intensités d'intégrations des pics appariés. Par conséquent, on pourrait conclure que les multiplets pour le méthylène ( $\text{CH}_2$ ) et les singlets pour l'imine ( $\text{N}=\text{CH}$ ) ainsi que les protons amides ( $\text{CON}-\text{H}$ ) observés à  $\delta_H$  2.82–3.00 ; 3.22–3.27, 7.87–8.36 et 11.43–11.84 ppm, respectivement, pour les composés sont liés aux protons des isomères *syn-E* et *anti-E*. Des pics de résonance attribués aux protons aromatiques dans les deux cycles benzéniques de chaque molécule ont été observés dans leurs déplacements chimiques respectives à  $\delta_H$  6,83–7,95 ppm. Cependant, aucun signal aux alentours de 14 ppm ; <sup>[11]</sup> liés aux déplacements chimiques pour les signaux  $\text{NH}$  des isomères  $Z(\text{C}=\text{N})$  de nos *N*-acylhydrazones n'a été observé.

La présence d'un mélange de diastéréoisomères *syn-E* et *anti-E* pour ces dérivés a également été confirmée par l'étude de leurs spectres <sup>13</sup>C-RMN (Composé **3a** comme exemple, Figure 3.A.5), et qui ont montré eux aussi la présence de deux ensembles de signaux entre  $\delta_c$  156,1 et 168,3 ppm attribués respectivement aux carbones imine ( $\text{C}=\text{N}$ ) et carbonyle amidique ( $\text{C}=\text{O}$ ). Sur la base des intensités relatives de ces signaux, nous avons conclu que dans la solution DMSO-*d*<sub>6</sub>, les *N*-acylhydrazones **3a–3j** existent sous la forme d'un mélange d'isomères *syn-E* et *anti-E* en équilibre dans différents pourcentages.

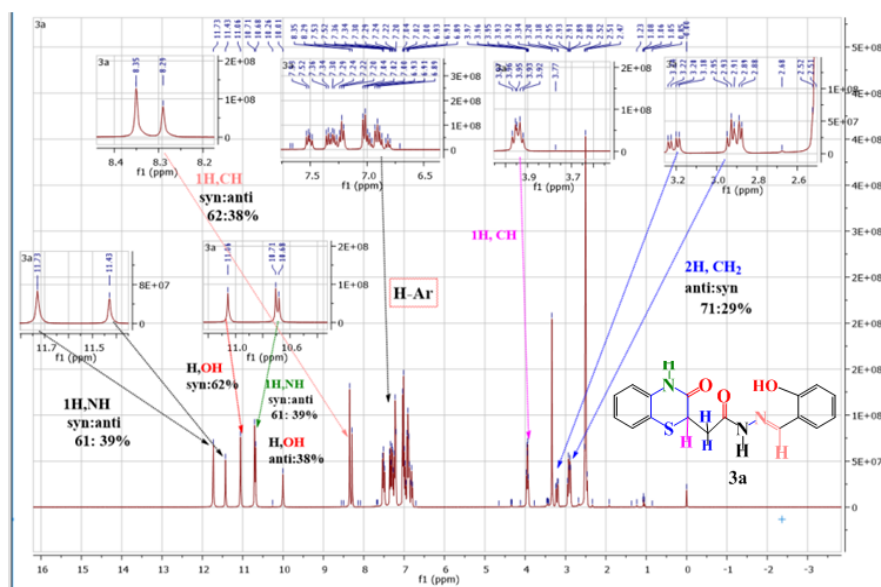


Figure 3.A.4-Spectre <sup>1</sup>H-RMN du composé **3a**, R: 2-OH.

<sup>11</sup> D.C. Reis, A.A.R. Despaigne, J.G.D. Silva, N.F. Silva, C.F. Vilela, I.C. Mendes, J.A. Takahashi, H. Beraldo, *Molecules.*, **2013**, 18, 12645-12662.

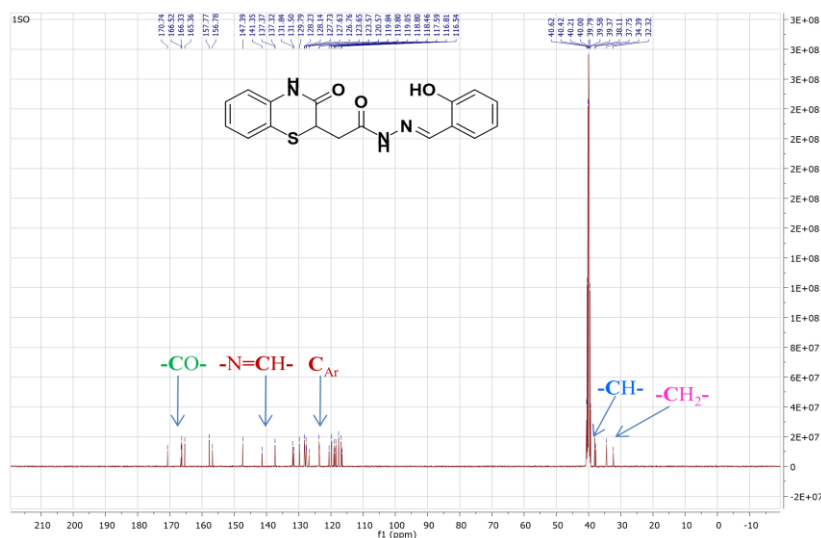


Figure 3.A.5-Spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN du composé **3a**, R: 2-OH.

### 3.A.3. ÉVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

#### 3.A.3.1. Introduction

Les réactions biochimiques normales dans notre corps, l'exposition accrue à l'environnement et les niveaux plus élevés de xénobiotiques alimentaires entraînent la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'espèces réactives de l'azote (RNS). Les ROS et les RNS créent un stress oxydatif dans différentes conditions physiopathologiques. Les preuves chimiques rapportées suggèrent que les antioxydants alimentaires aident à la prévention des maladies. Les composés antioxydants réagissent dans des réactions d'un électron avec les radicaux libres *in vivo/in vitro* et préviennent les dommages oxydatifs.

Le stress oxydatif peut être défini comme un déséquilibre oxydatif résultant de l'incapacité à détoxifier les produits réactifs, qui sont formés par la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) au cours du métabolisme cellulaire.<sup>[12]</sup> L'augmentation des radicaux libres formés suite à l'oxydation biologique, affectent la structure de certains protéines, parmi lesquelles les protéines intracellulaires.<sup>[13]</sup> Le stress oxydatif induit par les ROS est associé à des maladies chroniques telles que le cancer, les maladies coronariennes (CHD) et l'ostéoporose.<sup>[14]</sup> Les radicaux libres attaquent toutes les principales classes de biomolécules, principalement les acides gras polyinsaturés (AGPI) des membranes cellulaires. Les dommages oxydatifs des AGPI, connus sous le nom de peroxydation lipidique, sont particulièrement destructeurs, car ils se produisent sous la forme d'une réaction en chaîne qui

<sup>12</sup> G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta, G. Pallio, F. Mannino, V. Arcoraci, *Oxid Med Cell Longev.*, **2017**, 2017, 8416763.

<sup>13</sup> C.A. Juan, J.M. Pérez de la Lastra, F.J. Plou, E. Pérez-Lebeña, *Int J Mol Sci.*, **2021**, 22, 4642.

<sup>14</sup> A.V. Rao, S. Agarwal, *Nutr. Res.*, **1999**, 19, 305–326.

s'auto-entretient.<sup>[15],[16]</sup> Diverses méthodes *in vitro* sont disponibles pour l'évaluation de l'activité antioxydante de différents composés.<sup>[17],[18]</sup> L'évaluation de l'activité antioxydante de n'importe quel composé peut être effectuée soit par des modèles *in vitro*, soit par des modèles *in vivo*.<sup>[19],[20]</sup>

- Dosage de l'activité de piégeage des radicaux anioniques superoxydes : La SOD est une enzyme antioxydante impliquée dans le piégeage des ROS.<sup>[21]</sup> La SOD convertit le  $O_2^{\cdot-}$  en  $H_2O_2$ . Le  $H_2O_2$  est ensuite converti en  $O_2$  et  $H_2O$  dans la réaction catalysée par GSHPx et CAT.<sup>[22]</sup> Il existe plusieurs classes de SOD, qui comprennent le cuivre intracellulaire, le zinc SOD (Cu, Zn SOD/SOD<sub>1</sub>), le manganèse mitochondrial SOD (Mn SOD/SOD<sub>2</sub>) et le Cu, Zn SOD (EC SOD/SOD<sub>3</sub>) extracellulaire.

- Dosage de l'activité de piégeage des radicaux libres 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH). Le DPPH est un radical libre stable qui peut accepter un électron ou un radical hydrogène pour devenir une molécule diamagnétique stable. En raison de son électron impair, la solution méthanolique de DPPH présente une forte bande d'absorption à 517 nm. Le radical DPPH réagit avec un agent réducteur approprié en produisant une nouvelle liaison, changeant ainsi la couleur de la solution. La solution perd de sa couleur avec l'augmentation de la concentration d'antioxydant car les électrons absorbés par le radical DPPH de l'antioxydant.<sup>[23]</sup> Une telle réactivité a été utilisée pour tester la capacité des composés/extraits de plantes à agir comme des piègeurs de radicaux libres.<sup>[24]</sup> La réduction des radicaux DPPH peut être surveillée spectrophotométriquement par la diminution de l'absorbance à 517 nm.

- Dosage du potentiel réactif total de l'oxygène (TRAP) et de la réactivité antioxydante totale (TAR): La chimiluminescence améliorée par le luminol est utilisée pour mesurer TRAP et TAR.<sup>[25],[26]</sup> Lorsque le luminol est autorisé à réagir avec la source de radicaux libres, une chimiluminescence constante est observée qui peut être directement corrélée au taux d'oxydation du luminol.<sup>[27]</sup> L'ajout de piègeurs de radicaux libres réduit l'intensité de la

<sup>15</sup> A.M. Jenkinson, A.R. Collins, S.J. Duthie, K.W.J. Wahle, G.G. Duthie, *FASEB J.*, **1999**, 13, 2138–2142.

<sup>16</sup> Y. Park, S. Nam, H. J. Yi, H. J. Hong, M. Lee, *Nutr. Res.*, **2009**, 29, 812–818.

<sup>17</sup> H. Zhang, R. Tsao, *Curr. Opin. Food Sci.*, **2016**, 8, 33–42.

<sup>18</sup> B.A. Aslani, S. Ghobadi, *Life Sciences.*, **2016**, 146, 163–173.

<sup>19</sup> S.Q.E. Lee, T.S. Tan, M. Kawamukai, E.S. Chen, *Microb Cell Fact.*, **2017**, 16, 39–16.

<sup>20</sup> J. Kocot, D. Luchowska-Kocot, M. Kiełczykowska, I. Musik, J. Kurzepa, *Nutrients.*, **2017**, 9, 659–729.

<sup>21</sup> C. Gaucher, A. Boudier, J. Bonetti, I. Clarot, P. Leroy, M. Parent, *Antioxidants.*, **2018**, 7, 62.

<sup>22</sup> K. Aquilano, S. Baldelli, M. R. Ciriolo, *Front. Pharmacol.*, **2014**, 5, 196–212.

<sup>23</sup> M. Yaman, J. Catak, H. Ugur, *Trends Food Sci. Technol.*, **2021**, 109, 552–563.

<sup>24</sup> A. Ivanova, E. Gerasimova, E. Gazizullina, *Molecules.*, **2020**, 25, 4251–4327.

<sup>25</sup> P. Evelson, M. Travacio, M. Repetto, J. Escobar, S. Llesuy, E.A. Lissi, *Arch. Biochem. Biophys.*, **2001**, 388, 261–266.

<sup>26</sup> H. Leontowicz, S. Gorinstein, A. Lojek, M. Leontowicz, M. Ciz, R. Soliva-Fortuny, Y. Park, S. Jung, *J. Nutr. Biochem.*, **2002**, 13, 603–610.

<sup>27</sup> M.G. Repetto, S.F. Llesuy, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **2002**, 35, 523–534.

chimiluminescence.<sup>[28]</sup> L'effet des antioxydants sur l'intensité de la chimiluminescence induite du luminol par les radicaux dérivés de la thermolyse, le chlorhydrate de 20-azobis-2-amidinopropanedihydrochlorure (AAPH) peut être utilisé pour surveiller les concentrations de TRAP et de TAR.<sup>[29]</sup>

• Évaluation *in vitro* des antioxydants par peroxydation des phospholipides : La peroxydation des lipides est une dégradation oxydative des lipides.<sup>[30]</sup> Dans ce processus, le radical libre absorbe les électrons des lipides dans les membranes cellulaires, ce qui entraîne des dommages cellulaires.<sup>[31],[32]</sup>

Les antioxydants sont le système qui protège l'organisme contre les effets nocifs des radicaux libres, réduit ou répare les dégâts. Il est connu que les mécanismes causés par l'augmentation des ROS résultant du stress oxydatif sont positivement liés à la pathologie de nombreuses maladies telles que le cancer, le syndrome métabolique, l'athérosclérose, le paludisme, la maladie d'Alzheimer, la polyarthrite rhumatoïde, les maladies neurodégénératives et la pré-éclampsie.<sup>[33],[34],[35]</sup>

De nombreux chercheurs ont découvert que l'augmentation du niveau des mécanismes de défense contre le stress oxydatif pouvait prolonger la durée de vie en bonne santé d'un organisme. Par conséquent, quelques revers dans la recherche sur les antioxydants avec les molécules montrant une forte activité antioxydante *in vitro* et des effets non antioxydants dans les cellules et les tissus ne devraient pas décourager la recherche importante dans ce domaine. Enfin, un effort collectif doit être entrepris pour comprendre les mécanismes dans les activités de piégeage des radicaux libres des antioxydants connus afin d'obtenir les antioxydants puissants.

Les ROS, les dérivés radicaux de l'oxygène, sont les radicaux libres les plus importants dans les systèmes biologiques. Les ROS sont les sous-produits nocifs générés au cours des fonctions cellulaires normales. L'augmentation de l'apport en antioxydants naturels peut aider à maintenir un statut antioxydant tolérable, peut-être le fonctionnement physiologique normal. Les preuves chimiques rapportées suggèrent que les antioxydants alimentaires aident à la prévention de la maladie. Les composés antioxydants réagissent dans

<sup>28</sup> P. Miciński, K. Pawlicki, E. Wielgus, M. Bochenek, P. Gogol, B. Ficek, *Reprod Biol.*, **2011**, 11, 135–144.

<sup>29</sup> R. He, Y. Li, X. Li, R. Yi, X. Wang, B. Tsoi, K.K.H. Lee, K. Abe, X. Yang, H. Kurihara, *PLoS One.*, **2013**, 8, e57732.

<sup>30</sup> H. Esterbauer, J.H. Gebicki, G. Jürgens, *Free Radical Biol. Med.*, **1992**, 13, 341–390.

<sup>31</sup> E. Niki, Y. Yoshida, Y. Saito, N. Noguchi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2005**, 338, 668–676.

<sup>32</sup> T.A. Dix, J. Aikens, *Chem. Res. Toxicol.*, **1993**, 6, 2–18.

<sup>33</sup> S. Arfin, N.K. Jha, S.K. Jha, K.K. Kesari, J. Ruokolainen, S. Roychoudhury, B. Rathi, D. Kumar, *Antioxidants.*, **2021**, 10, 642.

<sup>34</sup> M. Allegra, *Antioxidants.*, **2021**, 10, 1955.

<sup>35</sup> S. Taysi, A.S. Tascan, M.G. Ugur, M. Demir, *Mini Rev Med Chem.*, **2019**, 19, 178–93.

des réactions d'un électron avec les radicaux libres *in vitro* et préviennent les dommages oxydatifs. Par conséquent, il est très important de comprendre le mécanisme de réaction des antioxydants avec les radicaux libres. Les mécanismes de réaction peuvent être utilisés pour évaluer l'activité antioxydante de divers composés antioxydants, et préciser le rôle du stress oxydatif dans la formation des maladies et de l'importance des antioxydants dans une vie saine.

Afin de découvrir de nouveaux composés antioxydants potentiels, nous avons décidé de synthétiser de nouveaux dérivés de type *N*-acylhydrazones à base d'un noyau hétérocyclique couramment utilisé comme structure privilégiée dans plusieurs domaines de recherche en chimie médicinale : la 1,4-benzothiazin-3-one. Dans ce volet du travail que nous présentons, nous avons orienté notre étude vers l'évaluation du pouvoir d'inhibition pour certains composés que nous avons synthétisés. Applications pratiques : la compréhension de l'activité antioxydante peut aider au développement de nouveaux antioxydants.

Dans une étude préliminaire, nous avons essayé d'examiner et comparer la capacité antioxydante *in vitro* de certains composés synthétisés à un antioxydant naturel (acide ascorbique ou vitamine C) dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Prof. Artur M.S. Silva de l'université d'Aveiro-Portugal.

Les composés synthétisés ont d'abord été testés à une concentration de 31.25–1000  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , afin d'évaluer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH. Ainsi, les composés **3d** : R = 2-OH-3-OCH<sub>3</sub> et **3f** : R = 2-OH-3,5-di-tert-but, étaient les dérivés les **moins** actifs avec une inhibition de **28%** et **29%** respectivement. Les composés **3b** : R = 2-OH et **3g** : R = 4-OCH<sub>3</sub>, respectivement, présentent une inhibition significative par rapport aux composés **3d** et **3f** avec **35%** et **39%** d'inhibition, respectivement. D'autre part, le composé **3i** : R = 3,5-di-tert-but, 4-OH, a montré une activité antioxydante significative avec une inhibition de **69%**. Par la suite, seuls les dérivés présentant un pourcentage d'inhibition supérieur à **50%** ont été sélectionnés et étudiés plus en détail en termes de CE<sub>50</sub> ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ).

Les résultats obtenus confirment les observations précédentes, car une fois de plus, le composé **3i** était le composé le plus actif, montrant une valeur CE<sub>50</sub> de 6.02±0,69  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ . À partir des résultats obtenus, il est clair que la plupart des composés testés présentaient une activité antioxydante modérée par rapport à la vitamine C comme standard de référence.

**Tableau 3.A.2**-Activité de piégeage des radicaux libres DPPH• (%) des composés dérivés *N*-acylhydrazone benzothiazinoniques (**3b–3g**, **3i**).

Composé	Activité de piégeage du radical	EC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g.mL}^{-1} \pm \text{SEM}$ ) <sup>a</sup>
---------	---------------------------------	--

	DPPH• à 1 000 µg.mL <sup>-1</sup> (%)	
<b>3b</b>	37	Inactive <sup>b</sup>
<b>3c</b>	34	Inactive <sup>b</sup>
<b>3d</b>	28	Inactive <sup>b</sup>
<b>3e</b>	35	Inactive <sup>b</sup>
<b>3f</b>	29	Inactive <sup>b</sup>
<b>3g</b>	39	Inactive <sup>b</sup>
<b>3i</b>	69	6.02±0.69
<b>Acide ascorbique</b>	–	3.45±0.04

<sup>a</sup>La concentration requise du composé pour réduire la concentration du radical DPPH• à 50%.

<sup>b</sup>Inactif signifie que 1000 µg.mL<sup>-1</sup> du composé n'est pas suffisante pour éliminer 50% de DPPH•.

### 3.A.4. CONCLUSION

En résumé, nous avons pu mettre au point les conditions de synthèse sous conditions de chauffage conventionnel ainsi que sous ultrasons, et aussi une étude structurale d'une nouvelle famille de composés hétérocycliques de type *N*-acylhydrazones à base d'un noyau hétérocyclique 1,4-benzothiazin-3-one comme structure privilégié, et l'évaluation de leur activité antioxydante. Nous avons donc développé *via* un protocole simple et général, permettant l'accès aux analogues 1,4-benzothiazinon-2-yl-*N*-acylhydrazones résultants d'une réaction entre des benzaldéhydes substitués sur le noyau benzénique et le substrat (benzothiazinon-2-yl) acetohydrazide correspondant, conduisant ainsi à la formation exclusive aux seuls isomères géométriques *E* de ces *N*-acylhydrazones souhaités. De plus, le comportement stéréochimique de ces *N*-acylhydrazones a été étudié en se basant sur les données de l'analyse spectrale RMN (<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C-RMN) effectués dans le DMSO-*d*<sub>6</sub>, comme solvant polaire aprotique ; il a été remarqué que ces derniers existent sous la forme de deux stéréoisomères (*syn-E* et *anti-E*) dans des proportions isomériques différentes. Dans un second temps, une étude préliminaire de l'activité antioxydante *in vitro* de certains composés synthétisés a été réalisée. D'autre part, la plupart des composés ont montré une activité modeste. Le composé **3i**: R = 3,5-di-tert-but, 4-OH, a montré la meilleure activité antioxydante avec une inhibition de **69%**.

Enfin, ce travail a proposé une étude préliminaire pour l'évaluation des composés *N*-acylhydrazones en tant qu'agents antioxydants, et que de futures études de

pharmacomodulation du modèle avec la série étudiée et évaluée pour leur activité antioxydante doivent être menées afin de potentialiser l'activité de ces composés. De plus, les résultats de ce travail peuvent être utiles dans l'étude des relations structure-activité (RSA) des *N*-acylhydrazones en et de l'activité antioxydante, afin de guider la synthèse de nouveaux composés souhaitables qui peuvent agir comme de puissants antiradicaux.

Les études d'évaluation microbiologique (antibactérienne et antifongique) des *N*-acylhydrazones synthétisés (**3a-3j**) sont en cours de réalisation, et les résultats seront communiqués en temps voulu.

## **PARTIE B: REACTION DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE ENTRE LES DERIVES DE *N*-METHYL-TRICHLOROMETHYLNITRONE ET DE MALEIMIDES :UNE ETUDE THEORIQUE DFT**

### **3.B.1. INTRODUCTION**

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (1,3-DC) entre les nitrones et les substrats oléfiniques contenant une double liaison active telle que le maléimide, est une méthodologie très utile et peut être considérée comme une procédure courante pour le développement de nouvelles méthodes efficaces pour accéder aux isoxazolidines fonctionnalisées.<sup>[36],[37],[38]</sup> Ils sont considérés comme un squelette essentiel dans les produits naturels tels que les alcaloïdes,<sup>[39],[40]</sup> ainsi que des intermédiaires synthétiques importants pour la synthèse de nombreux composés hétérocycliques biologiquement actifs.<sup>[41]</sup> En effet, la présence simultanée d'un atome d'oxygène chargé négativement et d'une liaison C=N polarisée donne un caractère à la fois nucléophile et électrophile aux intermédiaires azotés. Ainsi, ils peuvent être engagés dans une réaction 1,3-DC. De plus, l'isoxazolidine et les composés apparentés se sont révélés prometteurs en tant que candidats médicaments.<sup>[42]</sup> En particulier, les spiro-isoxazolidines sont d'un grand intérêt et sont connues pour posséder diverses applications telles que l'activité antivirale pour diverses maladies humaines et d'autres activités biologiques diverses.<sup>[43],[44],[45]</sup>

<sup>36</sup> L. Maiuolo, P. Merino, V. Algieri, M. Nardi, M.L. Di Gioia, B. Russo, I. Delso, M.A. Tallarida, A.D. Nino, *RSC Adv.*, **2017**, 7, 48980-48988.

<sup>37</sup> D.S. Rakesh, R.B. Lee, R.P. Tangallapally, R.E. Lee, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 460-472.

<sup>38</sup> J. Zhu, B.M. Lines, M.D. Ganton, M.A. Kerr, M.S. Workentin, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1099-1105.

<sup>39</sup> M. Berthet, M. Cheviet, G. Dujardin, I. Parrot, J. Martinez, *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 15235-15283.

<sup>40</sup> N. Ma, Y. Yao, B.X. Zhao, Y. Wang, W.C. Ye, S. Jiang, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 9284-9287.

<sup>41</sup> D.G. Piotrowska, J. Balzarini, I.E. Glowacka, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 47, 501-509.

<sup>42</sup> U. Chiacchio, E. Balestrieri, B. Macchi, D. Iannazzo, A. Piperino, A. Rescifina, R. Romeo, M. Saglimbeni, M.T. Sciortino, V. Valveri, A. Mastino, G. Romeo, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 1389-1394.

<sup>43</sup> D.J.P. Pinto, J.M. Smallheer, D.L. Cheney, R.M. Knabb, R.R. Wexler, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 6243-6274.

<sup>44</sup> M. Damodiran, P.M. Sivakumar, S.R. Kumar, D. Muralidharan, B.V.N.P. Kumar, M. Doble, P.T. Perumal, *Chem. Biol. Drug Des.*, **2009**, 74, 494-506.

Cependant, diverses approches synthétiques pour la synthèse des isoxazolidines à partir d'aldonitrones ont été signalées par plusieurs groupes,<sup>[43],[46]</sup> et beaucoup d'entre elles sont associées à plusieurs inconvénients préoccupants concernant les problèmes écologiques, environnementaux et de santé publique éventuellement associés aux procédés de synthèse organique, en raison de la toxicité et de la nature volatile des solvants organiques utilisés, qui sont la principale cause des problèmes de pollution lors de la synthèse des composés organiques.<sup>[47],[48]</sup> Ensuite, le choix des solvants et des catalyseurs est un critère déterminant pour trouver des solutions alternatives plus vertes et plus durables, *via* l'utilisation de réactions en milieu aqueux sous l'aspect de procédés respectueux de l'environnement, qui réduisent les déchets chimiques toxiques pour la santé humaine et les impacts environnementaux néfastes. Le remplacement des solvants toxiques par une alternative sans danger pour l'environnement, y compris l'utilisation d'eau ou de solvants organiques verts, est apparu comme une option économiquement viable et respectueuse de l'environnement.<sup>[49],[50],[51]</sup>

En conséquence, la mise au point d'une méthode simple et pratique pour la synthèse des isoxazolidines réalisées à partir de nitrones et d'oléfines dans des conditions douces pourrait être hautement souhaitable. Au cours de la dernière décennie, et dans ce domaine, d'autres études ont été menées dans le but de synthétiser ces dérivés de l'isoxazolidine.<sup>[52],[53]</sup> Dans cette optique, Chakraborty<sup>[54]</sup> a rapporté une synthèse diastéréo de certains nouveaux dérivés d'isoxazolidine avec un rendement élevé à température ambiante dans un temps de réaction court par des réactions de cycloaddition en *one pot* entre la nitrone et différents maléimides en phase aqueuse. Les résultats obtenus ont montré que l'approche *exo* de la nitrone **1** avec une configuration (*Z*) vers les maléimides, conduisant à la formation de cycloadduits majoritaires **5b-7b**. Les cycloadduits minoritaires **5a-7a** sont formés *via* une approche *endo* de la nitrone **1** (*E*) (Figure 3.B.1).

<sup>45</sup> F. Alhawday, F. Alminderej, S. Ghannay, B. Hammami, A.E.A.E. Albadri, A. Kadri, K. Aouadi, *Molecules.*, **2024**, 29, 305.

<sup>46</sup> C. Chavarría, D.I. Perez, C. Perez, J.A. Morales-Garcia, S. Alonso-Gil, A.P. Castillo, C. Gil, J.M. Souza, W. Porcal, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 58, 44-49.

<sup>47</sup> M. Poliakoff, J.M. Fitzpatrick, T.R. Farren, P.T. Anastas, *Science.*, **2002**, 297, 807-810.

<sup>48</sup> J.M. DeSimone, *Science.*, **2002**, 297, 799-803.

<sup>49</sup> G. Leonardi, A. Truscillo, G.G. Mondrone, R. Sebastiano, *Results Phys.*, **2022**, 4, 100280-100284.

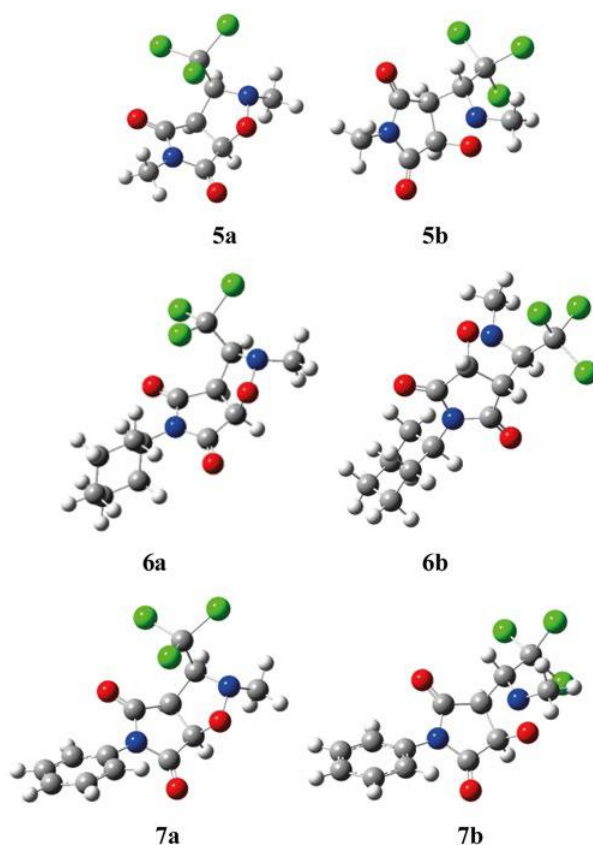
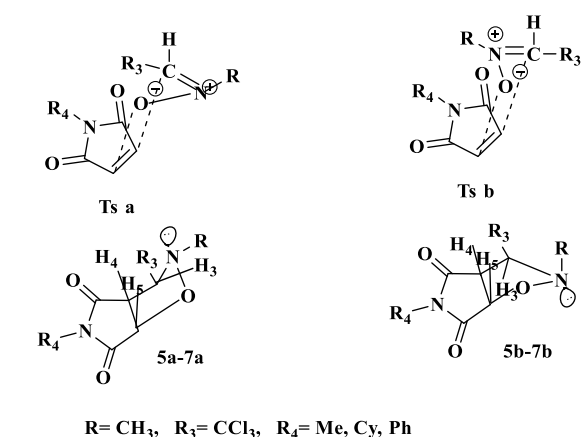
<sup>50</sup> D. Dallinger, O. Kappe, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2563-2591.

<sup>51</sup> J. Goh, M. Maraswami, T.P. Loh, *Org. Lett.*, **2021**, 23, 1060-1065.

<sup>52</sup> R.N. Butler, A.G. Coyne, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 9945-9960.

<sup>53</sup> R.N. Butler, A.G. Coyne, W.J. Cunningham, L.A. Burke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2002**, 2, 1807-1815.

<sup>54</sup> B. Chakraborty, *J. Heterocyclic Chem.*, **2020**, 57, 477-485.



**Figure 3.B.1**–Stéréochimie des états de transition et géométries optimisées des cycloadduits obtenus lors de la réaction 1,3-DC de la nitron **1** avec les *N*-maléimides (**2**, **3** et **4**).

Dans la littérature, il existe quelques recherches théoriques et expérimentales consacrées à l'étude des mécanismes, des sélectivités et des effets de solvants pour les réactions de cycloaddition des dérivés maléimide.<sup>[55],[56],[57]</sup> La majorité de ces réactions conduisent à la formation d'un seul isomère ou, dans d'autres cas, d'un mélange de deux

<sup>55</sup> A.R. Umar, R. Tia, E. Adei, *Comput. Theor. Chem.*, **2021**, 1195, 113099.

<sup>56</sup> R. Boutiddar, K. Abbiche, M.D. Mellaoui, A. Imjjad, M. Alahiane, Y. Ait Albrimi, K. Marakchi, M.M. Al-Mogren, *J. Comput. Chem.*, **2024**, 45, 284-299.

<sup>57</sup> M.D. Mellaoui, N. Acharjee, A. Imjjad, J. Koubachi, A. El Hammadi, H. Bourzi, S. El Issami, H. Zejli, M. Hochlaf, *Theor. Chem. Acc.*, **2023**, 142, 33.

isomères, dans lesquels on obtient l'un d'entre eux en grande quantité. Umar *et al.*<sup>[58]</sup> ont étudiés par calcul au niveau DFT M06-2X/6-311++G(d,p) la stéréosélectivité et l'énantio-sélectivité des réactions des nitrones dérivés de l'adamantine (aldonitrones et cétonitrones) avec les maléimides. Les résultats de ces études indiquent que la réaction thermique (1,3-DC) du cétonitrone avec le maléimide conduit à la formation des isomères *endo* et stéréoisomères *exo*, dans lesquels l'isomère *endo* est le produit cinétiquement préféré, tandis que la réaction de l'aldonitrone avec le maléimide conduit à des stéréoisomères *trans* et *cis* qui sont thermodynamiquement similaires. Par conséquent, les substituants ont un effet sur l'énergie d'activation et la stabilité des produits de réaction de la nitrone avec le maléimide. Les substituants donneurs d'électrons diminuent l'énergie d'activation des isomères *cis*, tandis que les substituants accepteurs d'électrons diminuent l'énergie d'activation des isomères *trans*. De plus, Boutiddar *et al.*<sup>[59]</sup> ont utilisé le MEDT au niveau MPWB1K/6-311G(d) pour étudier le mécanisme, la sélectivité et les effets de solvants des réactions de cycloaddition [3+2] de *N*-benzylfluoronitrone avec les maléimides, et ont montrés que ces réactions présentent une *exo* stéréosélectivité *exo*, cohérente avec la sélectivité observée expérimentalement. L'analyse des effets des solvants polaires tels que l'acétonitrile et l'éthanol a révélé qu'il n'y avait pas de changements significatifs dans la vitesse et la sélectivité des [3+2] cycloaddition. Très récemment, Mellaoui *et al.*<sup>[60]</sup> ont étudiés les réactions de cycloaddition [3+2] de *N*-méthyl-C-(2-furyl) nitrone avec des dérivés maléimides au niveau théorique B3LYP-D3/6-31G(d). Les auteurs ont constatés que cette réaction [3+2]CA est caractérisée par une sélectivité *exo* complète en parfait accord avec les résultats expérimentaux. Par rapport à la phase gazeuse, les énergies d'activation augmentent dans l'éthanol et dans l'acétonitrile également. Les énergies libres d'activation des TSs *endo* sont plus influencées par les solvants que celles des TS *exo*.

Dans ce contexte, nous rapportons une étude computationnelle sur la diastéréosélectivité du 1,3-DC des nitrones avec des maléimides observée expérimentalement,<sup>[61]</sup> qui stipule que les isomères *exo* sont des produits majoritaires de la réaction (Schéma 3.B.1), et comprenons les facteurs qui influencent la sélectivité en utilisant la théorie de l'état de transition par le calcul de l'énergie d'activation, et pour prédire le produit favorisé *endo/exo*. Des indices de réactivité globaux ont également été utilisés pour étudier la

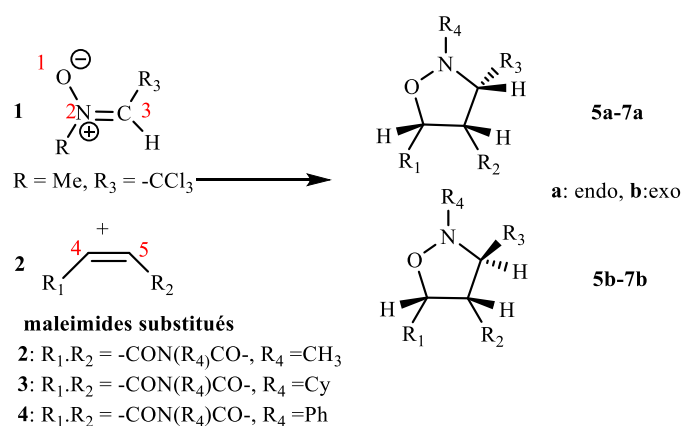
<sup>58</sup> A.R. Umar, R. Tia, E. Adei, *Comput. Theor. Chem.*, **2021**, 1195, 113099

<sup>59</sup> R. Boutiddar, K. Abbiche, M.D. Mellaoui, A. Imjjad, M. Alahiane, Y.A. Albrimi, K. Marakchi, *J. Comput. Chem.*, **2024**, 45, 284-299.

<sup>60</sup> M.D. Mellaoui, N. Acharjee, A. Imjjad, J. Kouba chi, A. El Hammadi, H. Bourzi, S. El Issami, H. Ze jli, *Theor. Chem. Acc.*, **2023**, 142, 33.

<sup>61</sup> B. Chakraborty, *J. Heterocyclic Chem.*, **2020**, 57, 477-485.

réactivité. En plus de cela, une étude de calcul théorique avec des méthodes DFT sur la corrélation électronique et l'effet de solvant a également été rapportée et discutée dans ce travail.



**Schéma 3.B.1**-Synthèse des isoxazolidines par réactions 1,3-DC de nitrones avec des *N*-maléimides.

### 3.B.2. DISCUSSION DES RESULTATS

Cette étude est structurée en trois volets ; le premier est consacré à l'analyse des indices de réactivité DFT des réactifs intervenant dans les réactions de nitronne avec différents *N*-maléimides, afin de définir le caractère électronique et la réactivité de la réaction. Le deuxième volet a été réservé à l'exploration et à la caractérisation des profils énergétiques de cette réaction, et dans le dernier volet, nous avons étudié l'influence des solvants sur la nature des produits de la réaction.

#### 3.B.2.1. Analyse des indices DFT conceptuels à l'état fondamental des réactifs

Afin de mettre en évidence la nature électrophile/nucléophile des réactifs (Nitronne **1** et dérivés *N*-maléimides **2**, **3** et **4**), nous avons calculé le potentiel chimique électronique  $\mu$ , la dureté chimique  $\eta$ , les indices électrophiles globaux  $\omega$  et les indices nucléophiles globaux  $N$  qui sont rassemblés dans le tableau **3.B.1**.

**Tableau 3.B.1.** Indices globaux de réactivité de la nitronne **1** et des *N*-maléimide **2**, **3** et **4**.

	<i>HOMO</i>	<i>LUMO</i>	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$\Delta N_{max}$	<i>N</i>
Nitronne <b>1</b>	-0.2519	-0.0682	-0.1600	0.1837	1.90	0.871	2.27
N-Me maleimide <b>2</b>	-0.2713	-0.0965	-0.1839	0.1748	2.63	1.052	1.74
N-Cyc maleimide <b>3</b>	-0.2602	-0.0924	-0.1763	0.1678	2.52	1.051	2.04
N-Phe maleimide <b>4</b>	-0.2572	-0.0953	-0.1763	0.1619	2.61	1.089	2.12

Le potentiel chimique électronique  $\mu$  du nitrone **1** ( $-0,1600$ ) est supérieur à celui des différents maléimides **2–4** ( $-0,1839$  et  $-0,1763$ ), ce qui implique que le transfert d'électrons se déroule de la nitrone vers les différentes maléimides. Les indices d'électrophilie et de nucléophilie du nitrone **1** sont  $\omega = 1.90$  eV et  $N = 2.27$  eV, permet de le classer en tant qu'électrophile modéré et aussi comme nucléophile modéré, en se basant sur les échelles d'électrophilie.<sup>[62]</sup> et de nucléophilie<sup>[63]</sup> De plus, les indices des maléimides sont respectivement  $\omega = 2.63, 2.52, 2.61$  eV et  $N = 1.74, 2.04, 2.12$  eV, classé comme électrophiles modérés et comme nucléophiles modérés ou marginaux. Donc, la nitrone **1** réagira en tant que nucléophile et les maléimides **2–4** comme électrophiles. Par conséquent, ces réactions 1,3-DC présenteront une énergie d'activation relativement modérée et procède *via* un mécanisme polaire très faible.

La réaction 1,3-DC entre la nitrone **1** et les maléimides **2, 3** et **4** (Schéma **3.B.1**) peuvent procéder *via* deux approches stéréo-isomériques (*endo* et *exo*). Par conséquent, deux cycloadduits et deux états de transition correspondants pour chaque réaction ont été localisés et caractérisés. La figure **3.B.1** montre les voies stéréosélectives possibles. Les énergies relatives des états de transition (TSs) et cycloadduits impliqués dans ces réactions 1,3-DC, en phase gazeuse et dans un milieu de solvant aqueux sont rassemblées dans le tableau **4.B.2**.

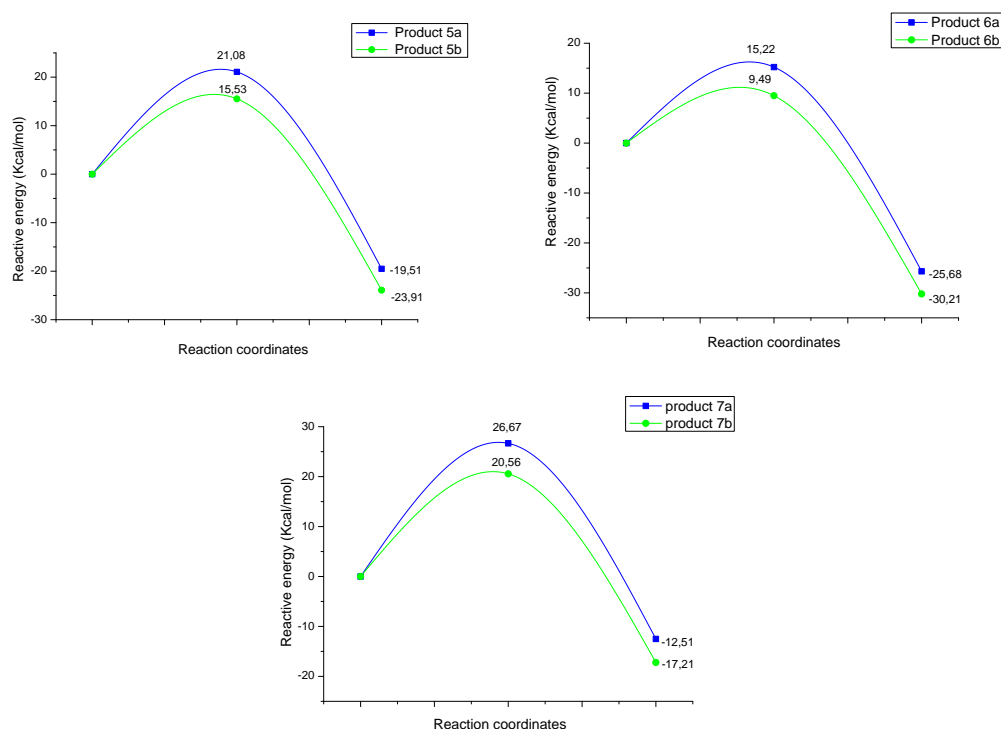
**Tableau-3.B.2.** Énergie relative  $\Delta E$  (par rapport aux réactifs), en phase gazeuse des TSs et des produits impliqués dans les réactions 1,3-DC du nitrone **1** avec les maléimides **2, 3** et **4**.

Système	$\Delta E$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	
	Phase gazeuse	Phase solvant
TS 5a	21.0	22.2
TS 5b	15.5	18.4
TS 6a	15.2	15.9
TS 6b	9.4	12.1
TS 7a	26.6	21.9
TS 7b	20.5	18.4
Produit 5a	-19.5	-17.6
Produit 5b	-23.9	-19.6
Produit 6a	-25.6	-24.0
Produit 6b	-30.2	-26.1

<sup>62</sup> L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron.*, **2002**, 58, 4417-4423.

<sup>63</sup> P. Jaramillo, L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez, *J. Mol. Struct. THEOCHEM.*, **2008**, 68-72.

Produit 7a	-12.5		-21.9
Produit 7b	-17.2		-18.6



**Figure 3.B.2.** Profil énergétique des réactions 1,3-DC entre la nitrone **1** et les *N*-maléimides **2**, **3** et **4**.

L'analyse des résultats obtenus a révélé que la réaction 1,3-DC entre la nitrone **1** et les maléimides **2–4** se déroule selon un mécanisme concerté soit en phase gazeuse ou en solution aqueuse. Ainsi, les TSs, et les cycloadduits (CAs) correspondants, **5a**, **6a**, **7a**, **5b**, **6b** et **7b** ont été localisés et caractérisés. La barrière d'activation calculée avec la méthode B3LYP/6-31G(d) associés à ces TSs varient entre 9.4–26.6 kcal/mol en phase gazeuse, et de 12.1–22.2 kcal/mol dans un milieu de solvant aqueux. De plus, on peut remarquer que cette cycloaddition est fortement exothermique, par des valeurs comprises entre -12.5– -30.2 kcal/mol pour la phase gazeuse et entre -17.6– -26.1 kcal/mol phase solvant (voir tableau **3.B.2**).

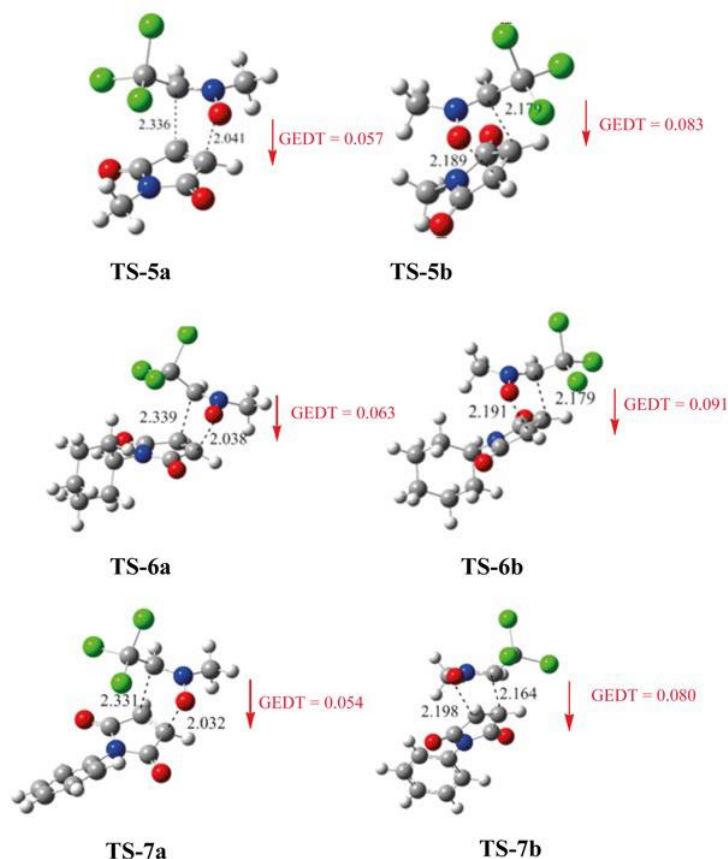
### 3.B.2.2. Stéréosélectivité

Afin de démontrer qu'elle approche est préférée, *exo* ou *endo*, nous avons calculé l'énergie électronique des réactifs, des états de transition et des produits, ainsi que les énergies relatives, pour les approches possibles, et celles-ci sont résumées dans le Tableau-**3.B.3**.

**Tableau-3.B.3.** Énergie d'activation  $\Delta E_r$  (kcal mol<sup>-1</sup>), l'enthalpie d'activation  $\Delta H_r$  (kcal mol<sup>-1</sup>) et l'énergie libre d'activation  $\Delta G_r$  (kcal mol<sup>-1</sup>) calculés en phase gazeuse au niveau B3LYP/6-31g (d).

	Energie de réaction						Energie d'activation					
	Endo			Exo			Endo			Exo		
	$\Delta E_r$	$\Delta H_r$	$\Delta G_r$	$\Delta E_r$	$\Delta H_r$	$\Delta G_r$	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$
<b>TS-5a-b</b>	-17.63	-14.38	-1.08	-19.60	-16.33	-2.62	22.20	23.28	35.80	18.44	19.49	32.03
<b>TS-6a-b</b>	-24.04	-20.63	-7.52	-26.11	-22.74	-9.38	15.96	17.16	29.55	12.16	13.31	25.11
<b>TS-7a-b</b>	-21.92	-13.81	1.87	-18.64	-15.35	-1.98	21.92	23.06	35.66	18.43	19.51	32.03

À partir du tableau **3.B.3**, nous remarquons que ces réactions sont stéréosélectives, et qu'elles favorisent la formation des isomères *exo* dans tous les cas, où l'énergie d'activation de l'approche-*exo*  $\Delta E^\ddagger$  (TS-*exo*) est inférieure à celle de l'*endo*  $\Delta E^\ddagger$  (TS-*endo*) et que l'approche *exo* est cinétiquement plus favorisée par rapport à l'*endo*. D'autre part,  $\Delta E_r$  (*exo*) est inférieure à  $\Delta E_r$  (*endo*) et  $\Delta H_r$  (*exo*) <  $\Delta H_r$  (*endo*), ce qui indique que le produit *exo* est plus stable que le produit *endo*. Par conséquent, le cycloadduit *exo* est celui privilégié thermodynamiquement et est considéré comme le plus prédominant.



**Figure 3.B.3**—Géométries des TS associées aux réactions 1,3-DC entre le nitroène **1** et les maléimides **2-4**, ainsi que les nouvelles longueurs de liaisons (Å), et les valeurs de GEDT (e) et leurs directions en rouge.

La confirmation d'un état de transition peut être effectuée par l'analyse IRC (Intrinsic Reaction Coordinate)<sup>[64]</sup> afin de déterminer le chemin de réaction et de connecter le TS aux deux minimums (réactif et produit).

Les structures des TSs implantés dans les réactions 1,3-DC de la nitroène **1** avec les maléimides **2-4** sont présentées par la figure **4.B.3**. Pour les TSs-*exo*, les longueurs des nouvelles liaisons formées O-C et C-C sont de 2.189 et 2.179 Å pour le TS-**5b**, 2.191 et 2.179 Å pour TS-**6b**, 2.198 et 2.164 Å pour TS-**7b**. Ainsi, ces valeurs indiquent que la progression de la formation des liaisons O-C et C-C a été effectuée de façon synchrone. Alors que dans les autres TSs *endo*, les longueurs des nouvelles liaisons formées O-C et C-C sont de l'ordre de 2.041 et 2.336 Å dans le TS-**5a**, 2.038 et 2.339 Å dans le TS-**6a**, 2.032 et 2.331 Å dans le TS-**7a**. ces paramètres géométriques expliquent une progression asynchrone des nouvelles liaisons formées, dans laquelle la nouvelle liaison C-C formée est plus avancée que celle de la liaison O-C. On remarque également que lorsque le groupe CCl<sub>3</sub> est en avant du cycle, la durée de la liaison C-C est plus élevée que la liaison O-C. Ce phénomène est traduit par la valeur des angles entre les deux cycles adjacents qui se formeront. D'autre part, afin de confirmer la nature de ce mécanisme, une analyse plus poussée, les indices de liaison de Wiberg<sup>[65]</sup> au niveau B3LYP/6-31G(d) ont été calculés à l'aide de la méthode NBO.

Les valeurs BO pour les liaisons C-C et O-C formées à TS associés à cette réaction 1,3-DC sont de 0.36 et 0.29 aux TSs-**a**, 0.33 et 0.36 aux TSs-**b**. Ces valeurs suggèrent que le processus de formation des liaisons est asynchrone aux approches *endo*, dans lesquelles la formation de la liaison C-C est légèrement plus avancée que celle de la liaison O-C. Cependant, aux TSs associés aux approches *exo*, les valeurs BO pour les liaisons formées C-C et O-C sont de 0.33 et 0.36. Ces valeurs indiquent que le processus de formation des liaisons est synchrone dans cette voie.

De nombreuses études ont montré une relation solide entre le caractère polaire et la faisabilité de la réaction.<sup>[66]</sup> Dans les réactions polaires, l'augmentation de la GEDT au niveau des TSs provoque une diminution des énergies d'activation, augmentant les vitesses de réaction. Plus la valeur GEDT à l'état de transition est élevée, plus la réaction de cycloaddition est polaire. La nature polaire de ces réactions 1,3-DC a été analysée par calcul de la GEDT aux TSs.<sup>[67]</sup>

<sup>64</sup> K. Fukui, *J. Phys. Chem.*, **1970**, 74, 4161-4163.

<sup>65</sup> K.B. Wiberg, *Tetrahedron.*, **1968**, 24, 1083.

<sup>66</sup> C. Sobhi, A.K. Nacereddine, A. Djerourou, M.R. Gutiérrez, L.R. Domingo, *J Phys Org Chem.*, **2017**, 30, e3637.

<sup>67</sup> L.R. Domingo, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 32415-32428.

Le signe négatif de la GEDT calculé aux états de transition du système nitronne **1** indique que la direction du flux de la densité électronique s'effectue à partir de nitronne **1** vers les maléimides **2–4**. Les valeurs de la GEDT sont de 0.057e (TS-**5a**), 0.083e (TS-**5b**), 0.063e (TS-**6a**), 0.091e (TS-**6b**) et 0.054e (TS-**7a**), 0,080e (TS-**7b**). Ces valeurs très faibles indiquent que cette réaction 1,3-DC a un caractère non polaire, et explique l'obtention des hautes énergies libres d'activation de Gibbs (voir tableau **3.B.3**).

### 3.B.2.3. Effets de solvant

Les effets cinétiques des solvants sur la réaction 1,3-DC de la nitronne **1** avec les maléimides **2–4** ont été étudiés pour obtenir une certaine compréhension et en déduire l'influence de divers solvants à l'aide de méthodes DFT au niveau B3LYP/6-31G(d). Ces effets ont été évalués au moyen du modèle de continuum polarisable (PCM).

**Tableau 3.B.4-** Énergie relative en kcal mol<sup>-1</sup> au niveau B3LYP/6-31g(d) en phase gazeuse et dans différents solvants, pour les TSs et les cycloadduits impliqués dans la réaction 1,3-DC entre la Nitronne **1** et les maléimides **2, 3** et **4**.

Système	$\Delta E$ (kcal mol <sup>-1</sup> )				
	Gaz phase gazeuse	Eau	DCM	THF	Toluène
<b>TS 5a</b>	21.0	22.0	22,0	21.3	21.73
<b>TS 5b</b>	15.5	18.1	17.8	17.7	21.72
<b>TS 6a</b>	15.2	15.7	15.8	15.8	15.6
<b>TS 6b</b>	9.4	12.0	11.1	11.5	10.7
<b>TS 7a</b>	26.6	21.4	21.4	21.3	20.7
<b>TS 7b</b>	20.5	17.9	17.3	17.1	15.6
<b>P-5a</b>	-19.5	-17.6	-17.7	-17.7	-18.2
<b>P-5b</b>	-23.9	-19.6	-20.2	-20.3	-21.8
<b>P-6a</b>	-25.6	-24.0	-24.0	-24.1	-24.5
<b>P-6b</b>	-30.2	-26.1	-26.7	-26.8	-28.2
<b>P-7a</b>	-12.5	-21.4	-16.7	-16.7	-17.7
<b>P-7b</b>	-17.2	-18.6	-19.5	-19.6	-21.5

D'après le tableau **3.B.4** et par une comparaison entre les valeurs énergétiques relatives dans la phase gazeuse et dans différents solvants étudiés (eau, dichlorométhane, toluène et tétrahydrofurane) des points stationnaires, à savoir les états de transition et cycloadduits, on remarque qu'il y'avait une augmentation significative des énergies d'activation dans les états de transition *exo* (TS-**5b**, TS-**6b**), mais une légère augmentation de l'énergie d'activation a été observée dans les états de transition *endo* (TS-**5a**, TS-**6a**). Cela suggère que l'impact de solvants sur les états d'exo-transition est plus prononcée que sur les états endo-transitionnels. En fait, une diminution significative dans l'énergie d'activation dans les états de transition *exo* et *endo* (TS-**7a** et TS-**7b**) a été observée, respectivement.

De plus, il y a des diminutions dans les énergies relatives des cycloadduits par rapport à la phase gazeuse, ce qui explique une diminution du caractère exothermique de cette réaction 1,3-DC, sauf dans le cas de 7a et 7b, où l'effet solvant augmente leurs énergies relatives par des valeurs allant de 1,4 à 8,9 kcal/mol, conduisant à une augmentation du caractère exothermique de cette approche.

Ces changements sont dus à une meilleure solvation des réactifs que les TS et les CA. Par conséquent, les différents solvants étudiés n'apportent aucun changement sur la stéréosélectivité *exo* observée dans l'étude en phase gazeuse de cette réaction 1,3-DC.

Parmi les quatre solvants utilisés (eau, toluène, tétrahydrofurane et dichlorométhane), de l'eau a été trouvée être le solvant moyen le plus pratique pour la formation de l'isomère *exo* privilégié de cette réaction.

Ainsi, l'eau active probablement le maléimide, par formation de liaisons hydrogène avec son atome d'oxygène du carbonyle des composés carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés et augmentant ainsi le caractère électrophile au carbone qui est attaqué par l'atome d'oxygène nucléophile de l'azote **1**, et facilite ainsi grandement la réaction, parce que la fonction carbonyle est conjuguée avec le C=C double liaison, qui sont classées comme un super dipolarophile.

Autres calculs, y compris les fonctions diffuses, peuvent être plus appropriés et plus fiables pour l'étude de ces systèmes moléculaires. Ainsi, nous avons effectué un seul calcul de points au niveau B3LYP/6-311++g(d,p) de théorie. Les résultats énergétiques sont donnés dans le tableau **3.B.5**.

**Tableau 3.B.5-** B3LYP/6-311++g(d,p) Énergies relatives, en phase gazeuse et dans différents solvants (eau, dichlorométhane, toluène et tétrahydrofurane) des points stationnaires impliqués dans la réaction 1,3-DC du nitrone **1** avec le maléimide **2**.

Système	$\Delta E$ (kcal mol <sup>-1</sup> )				
	Phase gazeuse	eau	DCM	THF	Toluène
<b>TS 5a</b>	24.0	17.1	16.9	16.9	16.4
<b>TS 5b</b>	18.4	16.1	15.9	15.9	15.6
<b>Produit 5a</b>	-13.3	-11.7	-11.8	-11.8	-12.3
<b>Produit 5b</b>	-18.2	-18.9	-19.3	-19.3	-20.1

D'après le tableau **3.B.5**, le mode de l'approche *exo* est privilégié cinétiquement par rapport au mode de l'approche *endo* d'environ 6 kcal/mol et favorisé thermodynamiquement par environ 5 kcal/mol. Cette valeur est presque la même que celle obtenue en utilisant l'ensemble de base standard 6-31G(d), dans lequel le  $\Delta E$  (TS-**5a** et TS-**5b**) est d'environ 6 kcal/mol et le  $\Delta E$  (**5a** et **5b**) est d'environ 5 kcal/mol (voir le tableau **3.B.5**). Donc, l'inclusion de fonctions diffuses dans les calculs ne fait pas apporter de changement notable à la stéréosélectivité observée expérimentalement lors de ces réactions 1,3-DC.

### 3.B.3. CONCLUSION

Dans le présent travail, les réactions 1,3-DC entre la nitroène **1** et les maléimides **2**, **3**, **4** substitués en N sont étudiées théoriquement à l'aide de la méthode DFT au niveau de la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G(d) définie dans le gaz de phase et dans différents solvants. Le calcul de l'énergie de réaction et d'activation, a démontré que l'approche *exo* est favorisée à la fois cinétiquement et thermodynamiquement, conformément à l'observation expérimentale. Les effets de quatre solvants (eau, dichlorométhane, toluène et tétrahydrofurane) ont été évalués, indiquant que l'eau est le solvant du milieu le plus approprié pour ces réactions 1,3-DC.

*Troisième Partie*

## *Chapitre 4- Protocoles Expérimentaux*

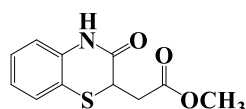
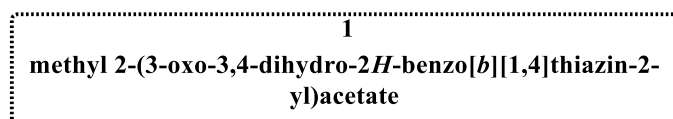
## 4.1. CONDITIONS EXPÉRIMENTALES GÉNÉRALES

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil BUCHI B-540 et ne sont pas corrigés. Les spectres IR (pastilles KBr) ont été réalisés sur un spectrophotomètre IR SHIMADZU-FTIR 8400S. Les structures des composés synthétisés ont été caractérisées par les différentes méthodes spectrales FT-IR,  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ -RMN et par spectrométrie de masse. Les spectres RMN ont été enregistrés en solution par un spectromètre Brüker Avance 400 ( $^1\text{H}$  à 400 MHz,  $^{13}\text{C}$  à 101 MHz) utilisant le diméthylsulfoxyde- $d_6$  comme solvant avec le TMS comme étalon interne, les décalages chimiques étant signalés sous forme de ( $\delta$  ppm). Les spectres de masse par ionisation par électrobulbation (Electrospray-ESI) ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre de masse Waters Micromass/Q-Tof-2. La chromatographie analytique sur couche mince a été réalisée avec des plaques de gel de silice commerciales 60 F254 (Merck) et visualisée avec de la lumière UV, en utilisant un système de solvant acétate d'éthyle/cyclohexane (8:2, v/v) comme éluant. Les composés intermédiaires 3,4-dihydro-2-méthoxycarbonylméthyl-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine (**1**) et la 2-hydrazinocarbonylméthyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine (**2**) ont déjà été rapportés. Les points de fusion ainsi que les données spectroscopiques de ces composés sont conformes aux données publiées dans la littérature.<sup>[1]</sup> Tous les produits chimiques et solvants ont été obtenus auprès de sources commerciales et utilisés tels quels ou séchés selon des procédures standard.

## 4.2. PARTIE A : MÉTHODOLOGIES SYNTHÉTIQUES

### 4.2.1. Synthèse des dérivés intermédiaires 2H-benzo[b][1,4]thiazine 3(4H)-one **1** et **2**

On a procédé à la synthèse des dérivés intermédiaires benzothiazinoniques **1** et **2** en suivant la méthode décrite par Dabholkar *et al.*<sup>[1]</sup> La caractérisation spectroscopique des composés synthétisés a été décrite dans la littérature comme signalée précédemment.



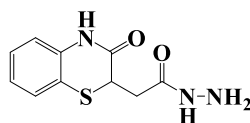
**C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S**

**M:** 237.05 g. mol<sup>-1</sup>

**Rendement:** 80% ; **R<sub>f</sub>** : 0.37.

<sup>1</sup> V.V. Dabholkar, R.P. Gavande. *Arab. J. Chem.*, **2016**, 9, 225-229.

**2**  
2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2-yl)acétohydrazide



**C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S**

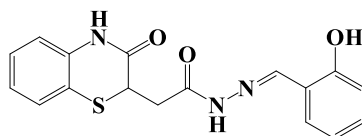
**M** : 237.06 g. mol<sup>-1</sup>

**Rendement** : 60% ; **R<sub>f</sub>** : 0.20

#### 4.2.2. Procédé globale de synthèse des composés N'-benzylidene-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2-yl)acétohydrazide (3a-3j)

Le benzaldéhyde convenablement substitué (1.0 équiv., 0.21 mmol) dissous dans l'éthanol absolu est rajouté à une solution d'acétohydrazide **2** (50 mg, 0.21 mmol) dans le même solvant. Le mélange réactionnel est porté à reflux en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique glacial (2-3 gouttes). Le suivi de la réaction est contrôlé par CCM en utilisant le mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (8:2, v/v) comme éluant, le précipité formé est filtré, lavé avec à l'eau puis à l'éthanol, séché et ensuite purifié.

**3a**  
N'-(2-hydroxybenzylidene)-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2-yl)acétohydrazide



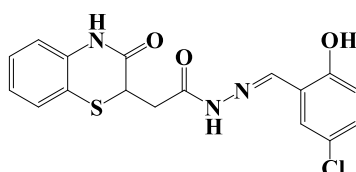
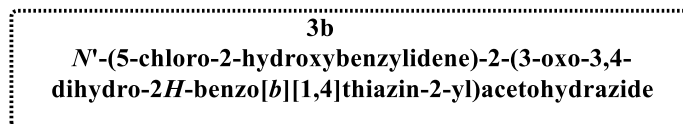
**C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

**M** : 341.08 g. mol<sup>-1</sup>

**Rendement** : 73% ; **P<sub>f</sub>** : 266-268°C ; **R<sub>f</sub>** : 0.34 (hexane/acétate d'éthyle : 6/4).

À partir du 2-hydroxybenzaldehyde et la benzothiazinonyl acétohydrazide (**2**), le composé souhaité **3a** a été obtenu après lavage à l'éthanol 95° sous forme de poudre blanche. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1605 (ν C=C Aromatique), 1620 (ν C=N), 1665 (ν C=O), 2975 (ν<sub>Ar-H</sub>), 3200 (ν NH). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ<sub>H</sub> 2.88–2.95 (~71%) (m, 1H, CH<sub>2</sub>CON), 3.18–3.24 (~29%) (dd, 0.5H, *J* = 16.0, 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>CON); 3.92–3.97 (dd, 1H, *J* = 9.9, 4.2 Hz, CHCO); 6.89–7.53 (m, 8H, Ar-**H**); 8.29 (~38%), 8.35 (~62%) (2s, 1H, N=CH); 10.01 (~38%), 11.06 (~62%) (2s, 1H, 2'-OH); 10.68 (~39%), 10.71 (~61%) (2s, 1H, NH<sub>cycl</sub>); 11.43 (~39%), 11.73 (~61%) (2s, 1H, CONH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ<sub>C</sub> = 170.7, 166.5, 166.3, 165.3,

157.7, 156.6, 147.1, 141.2 (C=O, N=C), 137.3, 131.7, 131.4, 129.7, 128.2, 127.6, 126.5, 123.5, 120.5, 119.8, 119.8, 119.0, 118.8, 118.4, 117.5, 116.8, 116.5 (Ar-C); 38.1 (~61%), 37.7 (~39%) (CH); 34.3 (~62%), 32.3 (~38%) (CH<sub>2</sub>). MS (ESI)  $m/z$  341 ([M+H]<sup>+</sup>).



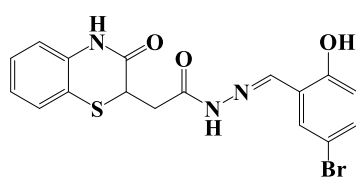
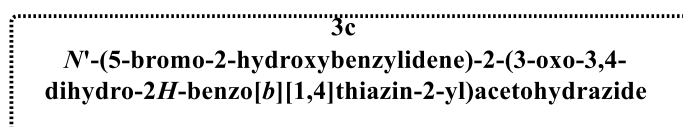
**C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

**M** : 375,04 g. mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : poudre blanche

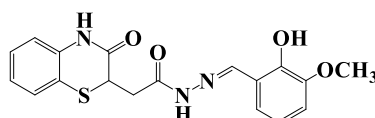
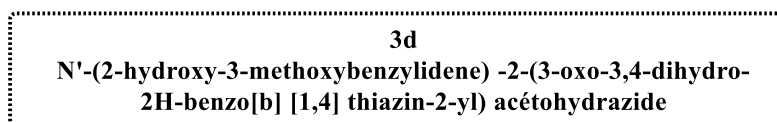
**Rendement** : 66% ; **P<sub>f</sub>** : 263–264°C ; **R<sub>f</sub>** : 0.38.

À partir du 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde et la benzothiazinonylacétohydrazide (**2**), le composé souhaité **3b** a été obtenu après lavage à l'éthanol 95° sous forme de poudre blanche. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 750( $\nu_{C-Cl}$ ), 1560 ( $\nu_{C=C}$  Aromatique), 1610 ( $\nu_{C=N}$ ), 1670 ( $\nu_{C=O}$ ), 2985, 2995 ( $\nu_{Ar-H}$ ), 3185 ( $\nu_{NH}$ ). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):  $\delta_H$  2.87–2.97 (~68%) (m, 1H, CH<sub>2</sub>CON); 3.17–3.22 (~32%) (dd, 0.5H,  $J = 15.8, 6.0$  Hz, CHCON); 3.90–3.96 (m, 1H, CH-2); 6.88–7.63 (m, 7H, Ar-**H**); 8.23 (~46%), 8.32 (~54%) (s, 1H, N=CH); 10.29 (~45%), 11.09 (~55%) (2s, 1H, 2'-OH); 10.68 (~54%), 10.70 (~46%) (2s, 1H, NH<sub>cycl</sub>); 11.50 (~47%), 11.80 (~53%) (2s, 1H, CONH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_C = 171.0, 166.5, 166.3, 165.5, 156.3, 155.5, 145.1$  (C=O, N=C); 139.3, 137.3, 137.3, 131.2, 130.9, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 125.1, 123.7, 123.6, 123.4, 122.5, 121.0, 118.6, 118.4, 118.3, 117.6, 117.5 (Ar-C); 38.1 (~47%), 38.0 (~53%) (CH), 34.4 (~45%), 32.2 (~55%) (CH<sub>2</sub>). MS (ESI)  $m/z$  375 ([M+H]<sup>+</sup>).



**C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S****M** : 418.99 g. mol<sup>-1</sup>**Aspect** : poudre blanche**Rendement** : 58% ; **P<sub>f</sub>** : 284–285°C ; **R<sub>f</sub>** : 0.32.

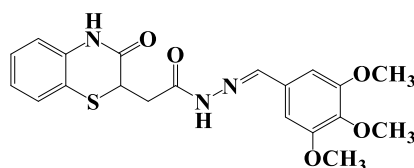
À partir du 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde et la benzothiazinonylacétohydrazide (**2**), le composé souhaité **3c** a été obtenu après lavage à l'éthanol 95° sous forme de poudre blanche. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 745 (ν c-Br), 1570 (ν<sub>C=C</sub> Aromatique), 1620 (ν<sub>C=N</sub>), 1665 (ν<sub>C=O</sub>), 2980, 3095 (ν<sub>Ar-H</sub>), 3185 (ν<sub>NH</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm): δ<sub>H</sub> 2.86–2.96 (~69%) (m, 1H, CH<sub>2</sub>CON), 3.16–3.22 (~31%) (dd, 0.5H, *J* = 15.8, 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>CON); 3.89–3.96 (m, 1H, H-2); 6.83–7.76 (m, 7H, Ar-H); 8.22 (~45%), 8.31 (~55%) (2s, 1H, N=CH); 10.32 (~44%), 11.10 (~56%) (2s, 1H, 2'-OH); 10.68 (~45%), 10.70 (~55%) (2s, 1H, NH<sub>cycl</sub>); 11.49 (~45%), 11.80 (~55%) (2s, 1H, CONH). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> = 171.0, 166.5, 166.3, 156.8, 156.0, 144.9 (C=O, N=C); 139.2, 137.3, 137.3, 134.0, 133.7, 130.8, 128.2, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 123.65, 123.6, 123.0, 121.6, 119.0, 118.8, 118.6, 118.4, 117.6, 117.5, 111.2, 110.9 (Ar-C); 38.1 (~56%), 37.9 (~44%) (CH); 34.4 (~52%), 32.2 (~48%) (CH<sub>2</sub>). MS (ESI) *m/z* 419 ([M+H]<sup>+</sup>).

**C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S****M** : 371.09 g. mol<sup>-1</sup>**Aspect** : poudre blanche**Rendement** : 67% ; **P<sub>f</sub>** : 253–254°C ; **R<sub>f</sub>** : 0.35.

À partir du 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde et la benzothiazinonyl acétohydrazide (**2**), le composé souhaité **3d** a été obtenu après lavage à l'éthanol 95° sous forme de poudre blanche. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1250 (ν<sub>C-O-C</sub>), 1575 (ν<sub>C=N</sub>), 1665 (ν<sub>C=O</sub>), 1675 (ν<sub>C=O</sub>), 2900 (ν<sub>Ar-H</sub>), 3000, 3220 (ν<sub>NH</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm) : δ<sub>H</sub> 2.87–2.94 (~87%) (m, 1H, CH<sub>2</sub>CON), 3.19–3.24 (~13%) (dd, 0.5H, *J* = 16.0, 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>CON); 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.92–3.97 (m, 1H, CH-2); 6.75–7.36 (m, 7H, Ar-H); 8.32 (~47%), 8.36 (~53%) (2s, 1H, N=CH); 9.33 (~46%), 10.72 (~54%) (2s, 1H, 2'-OH); 10.68 (~47%), 10.70 (~53%) (2s, 1H NH<sub>cycl</sub>); 11.44

(~42%), 10.70 (~58%) (2s, 1H, CONH<sub>cycl</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> = 170.8, 166.3, 165.3, 148.4, 148.4, 147.5, 147.2, 146.3, 141.2 (C=O, N=C); 137.4, 137.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 123.6, 123.6, 121.1, 121.0, 119.601, 119.5, 119.3, 118.8, 118.5, 118.1, 117.6, 114.3, 113.3 (Ar-C); 56.3 (~42%), 56.30 (~58%) (CH<sub>3</sub>); 38.1 (~60%), 37.7 (~40%) (CH); 34.4 (~56%), 32.3 (~44%) (CH<sub>2</sub>). MS (ESI) *m/z* 371 ([M+H]<sup>+</sup>).

**3e**  
2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2-yl)-N'-(3,4,5-trimethoxybenzylidene)acetohydrazide



**C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S**

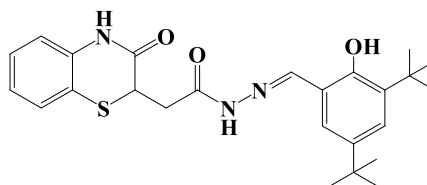
**M** : 415.12 g. mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : poudre blanche

**Rendement** : 60% ; **P<sub>f</sub>** : 240–242°C ; **R<sub>f</sub>** : 0.31.

À partir du 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde et la benzothiazinonylacétohydrazide (**2**), le composé souhaité **3e** a été obtenu après lavage à l'éthanol 95° sous forme de poudre blanche. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1500, 1570, 1580 (ν<sub>C=C</sub> Aromatique), 1645 (ν<sub>C=N</sub>), 1670 (ν<sub>C=O</sub>), 2860, 2920, 3095 (ν<sub>Ar-H</sub>), 3200 (ν<sub>NH</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm) : δ<sub>H</sub> 2.84–2.95 (~61%) (m, 1H, CH<sub>2</sub>CON), 3.18–3.23 (~39%) (dd, 0.5H, *J* = 15.8, 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>CON); 3.68–3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.91–3.98 (m, 1H, CH); 6.88–7.35 (m, 6H, Ar-H); 7.89 (~57%), 8.06 (~43%) (2s, 1H, N=CH); 10.67 (~61%), 10.69 (~39%) (2s, 1H, CONH<sub>cycl</sub>); 11.46 (~45%), 11.50 (~55%) (2s, 1H, CONH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ<sub>C</sub> = 171.0, 166.5, 166.4, 165.4, 153.6, 153.6, 147.0, 143.6 (C=O, N=C); 139.7, 139.5, 137.4, 137.3, 130.13, 130.0, 128.2, 127.6, 123.7, 123.5, 118.4, 118.6, 117.6, 117.4, 104.8, 104.5 (Ar-C); 60.6 (OCH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 56.4 (OCH<sub>3</sub>); 38.2 (~45%), 37.97 (~55%) (CH); 34.6 (~44%), 32.6 (~56%) (CH<sub>2</sub>). MS (ESI) *m/z* 415 ([M+H]<sup>+</sup>).

**3f**  
N'-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylidene)-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2-yl)acetohydrazide



**C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

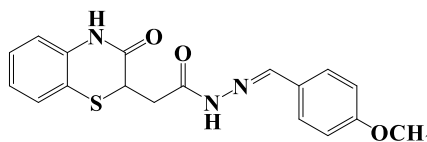
**M** : 453.21 g. mol<sup>-1</sup>

**Aspect** : poudre blanche

**Rendement** : 52% ; **P<sub>f</sub>** : 264–266°C ; **R<sub>f</sub>** : 0.36.

À partir du 4-3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy benzaldéhyde et la benzothiazinonyl acétohydrazide (**2**), le composé souhaité **3f** a été obtenu après lavage à l'éthanol 95° sous forme de poudre blanche. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1550 ( $\nu_{\text{C=C Aromatique}}$ ), 1600, 1645 ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1670 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 2980, 3100 ( $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 3250 ( $\nu_{\text{NH}}$ ). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):  $\delta_{\text{H}}$  1.27 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.89–2.95 (~81%) (m, 1H, *J* = 16.3, 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>CON), 3.17–3.23 (~19%) (m, 0.5H, CH<sub>2</sub>CON); 3.93–3.97 (dd, 1H, *J* = 8.5, 5.8 Hz, H-2); 6.95–7.35 (m, 6H, Ar-H); 8.17 (~12%), 8.28 (~88%) (2s, 1H, N=CH); 10.58 (~11%), 10.71 (~89%) (2s, 1H, CONH<sub>cycl</sub>); 11.62 (~11%), 11.84 (~89%) (2s, 1H, CONH); 12.05 (s, 1H, 2'-OH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{C}}$  = 166.3, 165.4, 155.0, 150.6, 140.9 (C=O, N=C); 137.3, 136.0, 128.2, 127.7, 126.33, 126.0, 123.7, 118.4, 117.6, 117.3 (Ar-C); 38.1 (–CH), 35.1 (–CH<sub>2</sub>), 34.4 (–C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.3 (–C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.8 (–C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.8 (–C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS (ESI) *m/z* 453 ([M+H]<sup>+</sup>).

**3g**  
**N'-(4-methoxybenzylidene)-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2-yl)acetohydrazide**



**C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S**

**M** : 355.10 g. mol<sup>-1</sup>

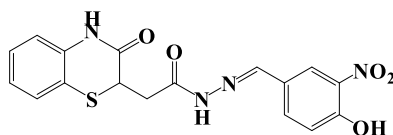
**Aspect** : poudre blanche

**Rendement** : 70% ; **P<sub>f</sub>** : 259–261°C ; **R<sub>f</sub>** : 0.39.

À partir du 4-methoxybenzaldehyde et la benzothiazinonylacétohydrazide (**2**), le composé souhaité **3g** a été obtenu après lavage à l'éthanol 95° sous forme de poudre blanche.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1530, 1560, 1580 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  Aromatique), 1600 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ), 1650 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 2820, 2915, 3095 ( $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 3200, 3210 ( $\nu_{\text{NH}}$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta_{\text{H}}$  2.82–2.95 (~58%) (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 3.17–3.22 (~42%) (dd, 0.5H,  $J = 15.9, 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ); 3.79–3.80 (2s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.90–3.94 (dd, 1H,  $J = 8.1, 6.1$  Hz, **H-2**); 6.94–7.64 (m, 8H, Ar-**H**); 7.92 (~60%), 8.08 (~40%) (2s, 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ); 10.67 (~55%), 10.68 (~45%) (2s, 1H,  $\text{CONH}_{\text{cycl}}$ ); 11.35 (s, 1H,  $\text{CONH}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{C}} = 170.8, 166.5, 166.4, 165.2, 161.3, 161.0, 146.9, 143.6$  ( $\text{C}=\text{O}, \text{N}=\text{C}$ ); 137.4, 137.3, 129.1, 128.8, 128.2, 128.2, 127.1, 123.6, 118.8, 117.6, 114.8, 114.7 (Ar-**C**); 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ); 38.2 (~46%), 37.9 (~54%) (**CH**); 34.6 (~43%), 32.3 (~57%) ( $\text{CH}_2$ ). MS (ESI)  $m/z$  355 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**3h**  
Synthèse de N'-(4-hydroxy-3-nitrobenzylidene)-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazin-2-yl) acetohydrazide



**C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S**

**M** : 386.07 g. mol<sup>-1</sup>

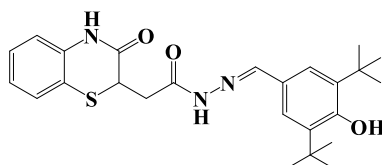
**Aspect** : poudre blanche

**Rendement** : 64% ; **P<sub>f</sub>** : 283–284°C ; **R<sub>f</sub>** : 0.33.

À partir du 4-hydroxy-3-nitrobenzaldehyde et la benzothiazinonylacétohydrazide (**2**), le composé souhaité **3h** a été obtenu après lavage à l'éthanol 95° sous forme de poudre blanche. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1370 ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ), 1520, 1580 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  Aromatique), 1630 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ), 1670 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 2900, 2995, 3090 ( $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 3190 ( $\nu_{\text{NH}}$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm) :  $\delta_{\text{H}}$  2.84–2.98 (~58%) (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 3.15–3.24 (~42%) (dd, 0.5H,  $J = 15.9, 6.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ); 3.90–3.94 (dd, 1H,  $J = 7.5, 6.8$  Hz, **H-2**); 6.94–7.95 (m, 7H, Ar-**H**); 8.11 (~51%), 8.18 (~49%) (2s, 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ); 10.68 (~61%), 10.69 (~39%) (2s, 1H,  $\text{NH}_{\text{cycl}}$ ); 11.33 (brs, 1H, **OH**); 11.51 (~58%), 11.53 (~42%) (2s, 1H,  $\text{CONH}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta_{\text{C}} = 171.0, 166.5, 166.4, 165.5, 153.8, 153.4, 145.0, 141.8$  ( $\text{C}=\text{O}, \text{N}=\text{C}$ ); 137.6, 137.5, 137.4, 137.3, 133.2, 132.9, 128.2, 128.2, 127.7, 127.6, 126.2, 126.0, 124.6, 124.1, 123.6, 123.5, 120.1, 120.0, 118.8, 118.4, 117.6, 117.5 (Ar-**C**); 38.2 (~42%), 37.86 (58%) (**CH**); 34.6 (~35%), 32.2 (~65%) ( $\text{CH}_2$ ). MS (ESI)  $m/z$  400 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**3i**

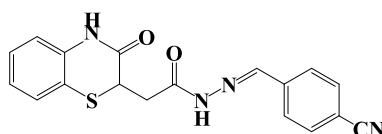
*N'*-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene)-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-2-yl)acetohydrazide

**C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S****M** : 453.21 g. mol<sup>-1</sup>**Aspect** : poudre blanche**Rendement** : 54% ; **P<sub>f</sub>** : 271–273°C ; **R<sub>f</sub>** : 0.35.

À partir du 3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxy benzaldéhyde et la benzothiazinonyl acétohydrazide (**2**), le composé souhaité **3i** a été obtenu après lavage à l'éthanol 95° sous forme de poudre blanche. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1550 ( $\nu_{C=C}$  Aromatic), 1600, 1645 ( $\nu_{C=N}$ ), 1670 ( $\nu_{C=O}$ ), 2980, 3100( $\nu_{Ar-H}$ ), 3250 ( $\nu_{NH}$ ), 3650 ( $\nu_{OH}$ ). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm):  $\delta_H$  1.36 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.82–2.95 (~63%) (m, 1H, CH<sub>2</sub>CON), 3.12–3.17 (~37%) (dd, 0.5H, *J* = 15.8, 5.7 Hz, CH<sub>2</sub>CON); 3.89–3.97 (m, 1H, **H-2**); 6.94–7.37 (m, 6H, Ar-**H**); 7.43 (s, 1H, OH); 7.87 (~57%), 8.05(~43%) (2s, 1H, N=CH); 10.66 (~57%), 10.68 (~43%) (2s, 1H, NH<sub>cycl</sub>); 11.25 (~45%), 11.29 (~55%) (d, 1H, *J* = 12.8 Hz, CONH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_C$  = 170.6, 166.5, 166.4, 165.0, 156.3, 148.2, 144.8 (C=O, N=C); 139.6, 137.3, 128.2, 128.2, 128.0, 127.7, 125.9, 124.3, 123.9, 123.6, 123.5, 118.5, 117.6, 117.4 (Ar-C); 38.3 (51%), 37.9 (49%) (CH); 35.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 35.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 34.6 (~40%), 33.0 (~60%) (CH<sub>2</sub>); 30.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 30.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). MS (ESI) *m/z* 453 ([M+H]<sup>+</sup>).

**3j**

*N'*-(4-cyanobenzylidene)-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]thiazin-2-yl)acetohydrazide

**C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S****M** : 350.08 g. mol<sup>-1</sup>**Aspect** : poudre blanche**Rendement** : 71% ; **P<sub>f</sub>** : 282–284°C ; **R<sub>f</sub>** : 0.47.

À partir du 4-cyanobenzaldéhyde et la benzothiazinonylacétohydrazide (**2**), le composé souhaité **3j** a été obtenu après lavage à l'éthanol 95° sous forme de poudre blanche. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1575 ( $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  Aromatique), 1600 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ), 1650, 1675 ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ), 2200, 2950 ( $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 3250 ( $\nu_{\text{NH}}$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , ppm) :  $\delta_{\text{H}}$  2.88–3.00 (~61%) (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ), 3.22–3.27 (~39%) (dd, 0.5H,  $J = 15.9, 6.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CON}$ ); 3.92–3.96 (dd, 1H,  $J = 4.7, 2.5$  Hz, **H-2**); 6.95–7.91 (m, 8H, Ar-**H**); 8.03 (~65%), 8.20 (~35%) (2s, 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ); 10.69 (~71%), 10.70 (~29%) (2s, 1H,  $\text{NH}_{\text{cycl}}$ ); 11.72 (~45%), 11.74 (~55%) (2s, 1H,  $\text{CONH}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta_{\text{C}}$  = 171.5, 166.4, 166.3, 165.9, 145.0, 141.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{N}=\text{C}$ ); 139.2, 139.0, 137.4, 137.3, 133.2, 133.1, 128.2, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 123.6, 123.6, 119.1, 118.7, 118.5, 117.6, 112.4, 112.1 (Ar-**C**); 38.1 (~37%), 37.84 (~63%) ( $\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 34.6 (~32%), 32.2 (~68%) ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ). MS (ESI)  $m/z$  350 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 4.3. METHODE DEVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

Une partie de cette étude a été effectuée au laboratoire de à l'université d'Aveiro au Portugal.

#### 4.3.1 Essai d'activité de piégeage radicalaire DPPH

La méthode permettant d'évaluer le pouvoir antioxydant *in vitro* basée sur l'activité de piégeage du radical DPPH• a été utilisée (Figure 4.1). Ainsi, on a également étudié l'activité de piégeage des composés *N*-Acyldhydrazones contre le radical DPPH en suivant le protocole décrit par Aree.<sup>[2]</sup>

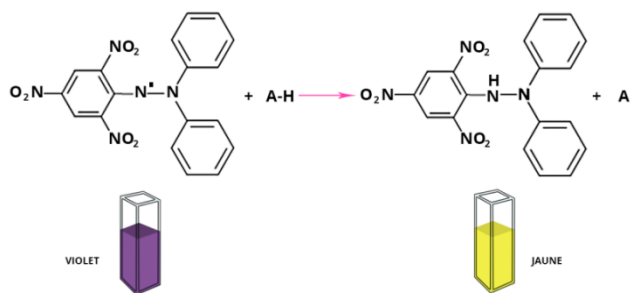


Figure 4.1-Mécanisme réactionnel de la DPPH avec un antioxydant.<sup>[3]</sup>

Un volume de 100  $\mu\text{L}$  d'échantions testés (préalablement dissous dans le DMSO) à différentes concentrations (31.25 à 1000  $\mu\text{g. mL}^{-1}$ ) a été ajouté à 2 mL d'une solution de DPPH (2.4 mg dans 100 mL de méthanol). Un contrôle négatif a été préparé en mélangeant 100 mL de méthanol avec 2 mL de la solution méthanoïque de DPPH. L'absorbance a été mesurée à 517 nm après 30 minutes d'incubation à l'obscurité et à température ambiante. Le

<sup>2</sup> T. Aree, S. Jongrungruangchok, *Carbohydr. Polym.* **2016**, *140*, 362–373.

test est répété 3 fois pour chaque concentration. L'acide ascorbique a été utilisé comme contrôle positif en raison de ses propriétés antioxydantes reconnues.

Le pourcentage d'inhibition a été calculé en utilisant la formule : Inhibition (%) =  $(A_1 - A_2) / A_1 \times 100$  où  $A_1$  est l'absorbance du contrôle et  $A_2$  est l'absorbance de l'échantillon testé. Enfin, les valeurs de  $EC_{50}$ , représentant la concentration à laquelle 50% d'inhibition a eu lieu, ont été déterminées en fonction des pourcentages d'inhibition calculés.

#### 4.4. PARTIE B : REACTION DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE ENTRE LES DERIVES DE N-METHYL-TRICHLOROMETHYLNITRONE ET DE MALEIMIDES : UNE ETUDE THEORIQUE DFT

Toutes les structures de géométrie moléculaire impliquées dans cette étude ont été introduites par GaussView 05,<sup>[4]</sup> puis entièrement optimisées à l'aide du programme Gaussian 09.<sup>[5]</sup> Le calcul a été effectué en utilisant des méthodes DFT de chimie quantique au niveau de théorie B3LYP/6-31G(d).<sup>[6],[7],[8],[9]</sup> Les propriétés thermodynamiques telles que les enthalpies, les entropies et les énergies libres de Gibbs ont été calculées dans des conditions standard, 298 K et 1 atm.<sup>[10]</sup> Le potentiel chimique électronique  $\mu$  et la dureté globale  $\eta$  ont été calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières  $E_{HOMO}$  et  $E_{LUMO}$  comme suit:

$$\mu = \frac{E_{LUMO} + E_{HOMO}}{2}; \eta = -\frac{(E_{HOMO} - E_{LUMO})}{2}$$

La charge maximale qu'un électrophile peut acquérir,  $\Delta N_{max}$ , a également été calculée selon l'équation :

$$\Delta N_{max} = -\mu/\eta$$

L'indice de nucléophilicité global  $N$  a été calculé selon l'équation suivante :

$$N = E_{HOMO} (Nu) - E_{HOMO} (TCE)$$

Où, (Nu) indique le nucléophile et le TCE est le tétracyanoéthylène utilisé comme référence.

<sup>4</sup> R. Dennington, T. Keith, J. Millam, *GaussView, version 5; Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS, 2009.*

<sup>5</sup> M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, *Gaussian 09, Revision A.02; Gaussian: Wallingford, CT, USA, 2009.*

<sup>6</sup> C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev.*, **1988**, 37, 785–789.

<sup>7</sup> A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648–5652.

<sup>8</sup> W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, New York: Wiley, **1986.**

<sup>9</sup> J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2027–2094.

<sup>10</sup> A.D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648–5652.



CONCLUSION  
GÉNÉRALE

## Conclusion Générale

Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre d'un thème générale développé depuis plusieurs années au sein du groupe de synthèse organique et chimie médicinale du laboratoire de synthèse et biocatalyse organique-LSBO à l'Université BADJI Mokhtar de Annaba sous la supervision scientifique de Monsieur le Prof. Messouad LIACHA. Les principales conclusions qui peuvent être tirées à partir de nos résultats seront exposées comme suit:

Le développement des recherches relatives à la synthèse et la conception de molécules à visée médicinale représente le thème général de recherche pour ce groupe. Donc, l'initiation de la synthèse de nouveaux systèmes d'hétérocycles en particulier benzazininiques et benzazoliniques et l'étude de leur potentiel thérapeutique, était parmi les principaux objectifs de recherche de notre étude. Ainsi, la mise au point de méthodologies synthétiques adaptées et adéquates, est un but principal qui vise à trouver les meilleures conditions de leur préparation.

Pour cela, nous avons développé un travail basé sur l'utilisation du noyau hétérocyclique 1,4-benzothiazin-3-one comme motif structural privilégié (*privileged scaffold*) dans la préparation d'une nouvelle famille d'hétérocycles soufrés, ainsi que l'évaluation de leur potentiel antioxydant. Donc, il nous a semblé intéressant de mettre au point les conditions de synthèse des *N*-acylhydrazones dérivés du pharmacophore précédemment cité, et d'étudier l'influence de la nature de la partie benzénique convenablement sélectionné en fonction des substituants portés par le noyau et de leurs positions sur la nature des interactions moléculaires, et par conséquent sur les caractéristiques physico-chimiques qui jouent un rôle primordial dans les propriétés biologiques. Puis, nous avons présenté un protocole simple et général, valorisant la formation des analogues 1,4-benzothiazin-3-ones résultants d'une condensation entre les divers benzaldéhydes convenablement substitués sur le noyau benzénique et le substrat (1,4-benzothiazinon-2-yl)acétohydrazide, obtenant ainsi exclusivement les isomères *E* des *N*-acylhydrazones souhaités: (*E*)-*N'*-(benzylidène substitué)-2(3-oxo-2H-benzo[b][1,4]thiazin-4(3*H*)-yl)acétohydrazides.

Pour la préparation de squelettes moléculaires hétérocycliques de type *N*-acylhydrazones benzothiazininiques précédemment mentionnés; nous avons donc adopté une stratégie de synthèse portant essentiellement sur la mise en profit les compétences expérimentales de notre groupe dans ce domaine. Dans un premier temps, nous avons procédé à la préparation des substrats intermédiaires de départ dans une synthèse en trois étapes: l'ester 3,4-dihydro-2-méthoxycarbonylméthyl-3-oxo-2H-1,4-benzothiazine a d'abord été préparé à

partir de 2-aminothiophénol, suivi d'une réaction avec de l'hydrate d'hydrazine, pour donner l'hydrazide d'acide correspondant avec un rendement presque quantitatif. La dernière étape consiste à une réaction de condensation par chauffage thermique de ce dernier avec les différents benzaldéhydes substitués, et conduisant à la formation exclusive des isomères *E* des *N*-acylhydrazones benzothiazinoniques désirés et avec des rendements allant de **52–73%** pendant **1–2 heures**. Dans un second temps, et dans une tentative d'améliorer le rendement et le diminuer le temps des réactions, nous avons essayé l'utilisation des ultrasons comme conditions réactionnelles alternatives et respectueuses pour l'environnement, ce qui a permis de préparer ces mêmes produits, avec une réduction relative du temps variant de **20–30 minutes** de la réaction et augmentation globale des rendements avec un taux de conversion variant entre **65–84%**. De plus, le comportement stéréochimique des composés *N*-acylhydrazones ciblés a été étudié. D'après l'analyse spectrale RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ -RMN) dans le DMSO- $d_6$ , comme solvant, effectuée sur les structures des *N*-acylhydrazones sujet de notre étude, il a été conclu que ces composés existent sous forme de deux stéréoisomères (*syn-E* et *anti-E*) avec un rapport de pourcentage isomérique différent. La cohérence des résultats obtenus dans les données RMN par rapport à ceux rapportés dans la littérature a révélé que les diastéréoisomères *E*(C=N) de ces composés développent rapidement un équilibre *syn/anti* sur le groupe amide. Il s'avère que le stéréoisomère de conformation *syn* est l'isomère le plus stable, prédominant le conformère *anti* en raison de sa possibilité d'établir des interactions intermoléculaires avec le diméthylsulfoxyde en tant que solvant aprotique polaire.

En outre, dans une étude préliminaire, la capacité antioxydante *in vitro* de certains composés synthétisés a été examinée et comparée à un antioxydant naturel (acide ascorbique ou vitamine C) dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Prof. Artur M.S. Silva de l'université d'Aveiro-Portugal. Les composés synthétisés ont d'abord été testés à la concentration de  $1 \text{ mg.mL}^{-1}$ , afin d'évaluer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH. Ainsi, les composés **3d**: R = 2-OH-3-OCH<sub>3</sub> et **3f**: R = 2-OH-3,5-di-tert-but étaient les dérivés les **moins** actifs avec une inhibition de **28%** et **29%** respectivement. Les composés **3b**: R = 2-OH et **3g**: R = 4-OCH<sub>3</sub>, respectivement, présentent une inhibition significative par rapport aux composés **3d** et **3f** avec 35% et 39% d'inhibition, respectivement. D'autre part, le composé **3i**: R = 3,5-di-tert-but, 4-OH, a montré une activité antioxydante significative avec une inhibition de **69%**. Les composés **3b-3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3i** ont également été testés pour leur activité de piégeage contre la DPPH. Les résultats obtenus confirment les observations précédentes, car

une fois de plus, le composé **3i** était le composé le plus actif, montrant une valeur  $CE_{50}$  de  $6.02 \pm 0,69 \mu\text{g.mL}^{-1}$ .

Le deuxième volet de la **deuxième** partie de ce manuscrit représentée par le chapitre **quatre** portera sur une étude théorique par la méthode quantique DFT au niveau de la fonctionnelle B3LYP avec la base 6-31G(d) définie dans une phase gaz et dans différents solvants, dont le but de comprendre les détails mécanistiques, de la diastéréosélectivité et des effets du solvant sur la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre le N-méthyl-trichlorométhylnitroène et certains dérivés maléimides, permettant d'accéder à des plateformes hétérocycliques de type isoxazolidines différemment substituées. Le calcul de l'énergie de réaction et d'activation, a démontré que l'approche *exo* est favorisée à la fois cinétiquement et thermodynamiquement, conformément à l'observation expérimentale. Les effets de quatre solvants (eau, dichlorométhane, toluène et tétrahydrofurane) ont été évalués, indiquant que l'eau est le solvant du milieu le plus approprié pour ces réactions 13DC.

Ces résultats indiquent que des études plus détaillées sur les *N*-acylhydrazones dérivés du pharmacophore 1,4-benzothiazin-3-one pourrait représenter un défi primordial très important pour la recherche de composés potentiellement antioxydants, contribuant ainsi à la découverte de nouvelle piste pour la prévention et le traitement de divers problèmes de santé liés à tout déséquilibre entraînant la production d'une quantité trop importante de radicaux libres.

## Perspectives

L'objectif principal de notre travail de recherche était de synthétiser de nouvelles familles de systèmes hétérocycliques à base d'un motif structural spécifique 1,4-benzothiazin-3-one. Nous avons mentionné qu'il était possible de préparer de molécules hybrides *N*-acylhydrazones benzothiazinoniques selon un procédé simple et général. Bien que ce travail de thèse a donné d'intéressants résultats, il n'est pas complètement finalisé: le projet qui m'a été proposé semble très prometteur car la procédure de synthèse que nous avons utilisé a permis d'accéder à des motifs hétérocycliques non décrits dans la littérature et potentiellement intéressants pour la recherche en chimie pharmaceutique.

Les perspectives de développement pour cette catégorie de molécules demeurent nombreuses, avec l'apparition prévue d'une grande variété de méthodes synthétiques innovantes pour les systèmes hybrides hétérocycliques. Plusieurs points méritent d'être développés et approfondis. De plus, de nombreuses fonctionnalisations pour ce type d'hétérocycles sont à envisager. L'amélioration de la synthèse de ces noyaux hétérocycliques

de ces ligands *N*-acylhydrazones est envisagée. L'utilisation d'autres méthodes de synthèse peut constituer une alternative intéressante pour leur synthèse. Il est donc possible d'envisager une nouvelle approche pour la synthèse des *N*-acylhydrazones ciblés, en utilisant des méthodes respectueuses de l'environnement et sous conditions dans le cadre de la chimie verte.

De plus, les ligands *N*-acylhydrazones présentant une grande affinité pour les métaux, à cause de la présence des groupements amide, imine, ainsi qu'un substituant hydroxy en position *ortho* dans la partie aldéhydrique dans ce type de ligands qui peuvent jouer le rôle de fonctions complexantes dans ces molécules; la formation de complexes pourrait être envisagée. Ces nouvelles molécules bioactives potentielles pourront servir de base pour le développement de stratégies portant sur la conception et la découverte de nouveaux médicaments, susceptibles de contribuer aux espoirs pour de nouveaux traitements.