

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIERE : CHIMIE

MÉMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THÈME

**Développement d'une nouvelle méthode de synthèse des
aldimines et des hétérocycles benzofusionnés associés et étude
de leurs propriétés**

Présenté par : *M^{elle}* OUMELLAL Yasmine et *M^{elle}* CHABBI Wissam

Soutenu publiquement, le 13 / 07 / 2023, devant le Jury composé de :

<i>Mme BENLOUNES Ouarda</i>	<i>MCA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>PRESIDENTE</i>
<i>Mme IDRIS Imane</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>ENCADRANT</i>
<i>Mr AIDENE mohand</i>	<i>MCA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATEUR</i>

Remerciements

Ce travail a été effectué au sein de laboratoire de chimie organique au département de chimie faculté des sciences UMMTO.

En premier lieu, on tient à remercier le bon dieu le tout puissant qui nous a donné le courage et l'ambition pour réaliser ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre promotrice, Dr. Idris Imane, Maître de Conférences de classe B, pour sa disponibilité infaillible, sa gentillesse et sa patience tout au long de la réalisation de ce mémoire. Sa présence et son soutien constants nous ont grandement encouragés. Nous lui exprimons notre profonde gratitude pour son précieux accompagnement.

Nous tenons également à exprimer nos sincères remerciements aux membres du jury pour avoir accepté de consacrer leur temps à la lecture et à l'évaluation de ce travail, ainsi que pour leur participation à la soutenance.

Nos sincères remerciements s'adressent à l'ensemble des ingénieurs et techniciens des laboratoires de département de chimie.

Nos remerciements vont aussi à tous membres de département de chimie faculté des sciences.

Nous exprimons notre profonde gratitude envers nos parents pour leur précieuse contribution à la réalisation de ce travail. Nous tenons également à remercier chaleureusement nos sœurs et frères pour leur soutien constant et leurs encouragements.

Dédicace

Je dédie ce travail à mes parents

A ma mère qui m'a constamment soutenu avec son amour inconditionnel, ses sacrifices et ses précieux conseils. Grâce à elle, j'ai pu réussir aujourd'hui

A mon père, celui qui m'a enseigné tant de choses dans la vie et dont je porte le nom avec fierté. Il a toujours été là pour me soutenir et a toujours cru en moi

A mes frères Farid et Kamel

A mes sœurs Zedjiga, Lynda et Kenza

A mes neveux et nièces

A la personne qui m'a toujours fourni un soutien indéfectible et qui était toujours présent à mes côtés Aghilas

A tous mes ami(e)s

A tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin et me souhaitent toujours la réussite et le bonheur

A toute la promotion chimie pharmaceutique 2022-2023

Yasmine



Dédicace

Je dédie ce travail à ma famille

*A ma mère, la lumière de ma vie, ma confidente, le sens de l'amour
celle qui était le secret de ma réussite*

*A mon père, celui qui m'a offert une éducation essentielle pour
mon évolution dans la vie, et qui peut être fier aujourd'hui car il
voit les résultats de ses efforts et de longues années de sacrifices*

A mes chers sœurs Moufida, Asma, Fatma et Chaima.

A mes chers neveux et nièces.

A tous mes amis

*A tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin et me souhaitent
toujours la réussite et le bonheur.*

A toute la promotion chimie pharmaceutique 2022-2023

Wissam

Table des matières

Introduction générale.....	1
Chapitre I : Synthèse bibliographique	
1. Benzazoles.....	4
1.1. Généralités	4
1.2. Activités biologiques	4
1.2.1. Activité anti-oxydante.....	6
1.2.2. Activité anti-inflammatoire.....	6
1.2.3. Activité antifongique	7
1.2.4. Activité antibactérienne	7
1.2.5. Activité anticancéreuse	8
1.3. Méthodes de synthèse	8
1.3.1. Synthèses des benzoxazoles.....	9
1.3.2. Synthèse des benzothiazoles.....	11
2. Bases de schiff.....	13
2.1. Généralités	13
2.2. Activités biologiques :.....	13
2.2.1. Activité anti-oxydante.....	13
2.2.2. Activité anti-inflammatoire :	14
2.2.3. Activité antibactérienne :	14
2.2.4. Activité anticancéreuse :.....	15
2.3. Méthodes de synthèse :.....	15
2.3.1. Réaction avec des aldéhydes.....	15
2.3.2. Utilisation de micro-onde	16
2.3.3. Condition de catalyse acide et de transfert de phase	17

Chapitre II : Synthèse des 2-arylbenzothiazoles et bases de Schiff associées

1.	Problématique.....	18
2.	Introduction	19
3.	Réaction préliminaire	19
4.	Optimisation des conditions réactionnelles.....	23
4.1.	Variation de la quantité de catalyseur.....	23
4.2.	Variation du ratio de réactif.....	24
4.3.	Variation du solvant.....	25
4.4.	Variation de la durée de la réaction	26
4.5.	Régénération du catalyseur.....	28
5.	Etude de l'étendu de la réaction	29
5.1.	Réactions avec le 2-aminophénol - Synthèse des bases de schiff	29
5.1.1.	Réactions avec des aldéhydes en position para	29
5.1.2.	Réactions avec des aldéhydes en position ortho et bi-substitués.....	30
5.1.3.	Réaction avec des aldéhydes hétérocycliques	32
5.2	Réactions avec le 2-amino thiophénol	33
5.2.1	Synthèse des bases de Schiff.....	36
5.2.2	Synthèse des benzothiazoles	37
5.2.2.1	Réaction du 2-aminothiophénol avec des paraldéhydes	37
5.2.2.2	Réaction du 2-aminothiophenol avec des aldéhydes en position ortho et bi-substitue	38
5.2.2.3	2-aminophenol avec des aldéhydes hétérocycliques	39
6.	Mécanisme proposé.....	40
7.	Matériel et méthodes	41
7.1	Matériel.....	41
7.1.1	Chromatographie sur couche mince (CCM).....	41

7.1.2. Détermination du point de fusion	41
7.1.3. Spectroscopie infrarouge (IR)	41
7.1.4. Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.....	41
7.2. Mode opératoire	42
7.2.1. réactions avec le 2-aminophénol → Synthèse des bases de schiff.....	42
7.2.2. Réactions avec le 2-amino thiophénol.....	42
7.2.2.1. Synthèse des bases de schiff	42
7.2.2.2. Synthèse de benzothiazole	43

Chapitre III: Synthèse des benzazoles à partir des pyrazolines

1. Synthèse des précurseurs de départ	44
1.1. Synthèses des Pyrazoline-N -Carboxaldehydes	45
1.1.1. Caractérisation des Pyrazoline-N -Caboxaldehydes (2a-d).....	46
2. Réaction de 2-aminophenol avec la pyrazoline.....	48
3. Réaction de 2-aminothiophenol avec pyrazoline	50

Chapitre IV : Activités biologiques

1. Activité antibactérienne.....	53
1.1. Introduction	53
1.2. Les micro-organismes.....	54
1.2.1. Bactéries à Gram négatif.....	55
1.2.2. Bactéries à Gram positif	56
1.3. Méthode de diffusion.....	56
1.4. Réalisation de l'antibiogramme.....	57
1.4.1. Préparation du milieu de culture	57
1.4.2. Préparation de la culture jeune (repiquage)	58
1.4.3. Préparation des suspensions bactériennes.....	58
1.4.4. Préparation des solution des produits	58
1.4.5. Préparation des milieux de culture avec des suspensions bactériennes... 58	

1.4.6. Dépôt des disques	59
1.5. Détermination de la sensibilité bactérienne	59
1.6. Résultats et discussions	60
1.6.1. Résultats du témoin négatif.....	60
1.6.2. Résultats des produits	60
2. Activité antioxydante	63
2.1. Introduction	63
2.2. Etude de l'activité antioxydante	63
2.2.1. Le radical stable DPPH.....	63
2.2.2. Mode opératoire :.....	64
2.3. Résultats et discussions :	65
conclusion générale.....	68

Annexe

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Structure des benzazoles. -----	4
Figure 2. Les benzazoles présents dans la nature. -----	5
Figure 3. Médicaments commercialisés contenant du benzazole. -----	5
Figure 4. Structure des benzazoles avec une activité antioxydantes -----	6
Figure 5. Benzazoles a activité anti-inflammatoire. -----	6
Figure 6. Structure de dérivés des benzazoles à activité antifongique. -----	7
Figure 7. Dérivé de benzoxazole présentant une activité antibactérienne. -----	7
Figure 8. Exemples de benzazoles présentant une activité anticancéreuse -----	8
Figure 9. Structure d'une base de Schiff. -----	13
Figure 10. Base de schiff possédant l'activité anti-oxydante. -----	14
Figure 11. Base de schiff à effet anti-inflammatoire. -----	14
Figure 12. Base de Schiff à activité antibactérienne. -----	15
Figure 13. La base de Schiff de benzothiazole. -----	15
Figure 14. Thiamine hydrochloride. -----	18
Figure 15. Spectre IR du produit A1. -----	21
Figure 16. Spectre RMN1H du (E)-2-(benzylideneamino)phenol (CDCl3) -----	22
Figure 17. Résultats des trois régénérations. -----	Erreur ! Signet non défini.
Figure 18. les spectres infrarouges du composes B1 -----	34
Figure 19. Les spectres infrarouges du composes C1. -----	35
Figure 20 . Spectre IR de la molécule 2a -----	46
Figure 21. Spectre RMN1H du 3,5-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbaldehyde (CDCl3) -----	47
Figure 22. Spectre IR de la molécule 3a -----	49
Figure 23. Spectre IR du produit 4A. -----	51
Figure 24. Structure des produits à tester. -----	53
Figure 25. Morphologie bactérienne. -----	54
Figure 26. La paroi des bactéries Gram négatif. -----	55
Figure 27. La paroi des bactéries Gram positif. -----	56
Figure 28. Illustration de la méthode de diffusion sur boîte Pétri. -----	57
Figure 29. Images des zones d'inhibition des produits (3A-E) avec bactéries testées. -----	61
Figure 30. Images des zones d'inhibition des produits (4A-E) avec bactéries testées. -----	61
Figure 31. Réduction du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl). -----	64
Figure 32. Pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations de 2a-d et du standard AA. -----	65
Figure 33. Pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations de 3a-d et du standard AA. -----	65
Figure 34. Pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations de 4a-d et du standard AA. -----	66
Figure 35. Pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations de (2,3,4) a-d et du standard AA. -----	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractérisation des produits obtenus. _____	20
Tableau 2. Variation du taux de catalyseur VB1 _____	24
Tableau 3. Variation du réactif (benzaldéhyde). _____	25
Tableau 4. Variation du solvant. _____	25
Tableau 5. Variation du temps. _____	27
Tableau 6. Variation de température. _____	27
Tableau 7. Rendement obtenu pour chaque régénération. _____	28
Tableau 8. Caractérisation des produits B et C. _____	34
Tableau 9. Les différentes chalcones et pyrazolines préparées _____	45
Tableau 10. Caractérisations des produits synthétisés. _____	50
Tableau 11. Caractérisations des produits synthétisé. _____	52
Tableau 12. Effet antibactérien en fonction de la zone d'inhibition. _____	62

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1. Synthèse de dériver de benzazole substituée à partir de 2-aminophenol /2-aminothiophenol et acide benzoïque.	9
Schéma 2. Synthèse de benzoxazole substituée à partir du 2-aminophenol et un aldéhyde.	9
Schéma 3. Réaction de 2-aminophenol et chlorure d'acide.	10
Schéma 4. Réaction de 2-aminophenol et différents aldéhydes en utilisant MCM-41 comme catalyseur.	10
Schéma 5. Réaction de 2-aminophenol avec des alcools catalysée par Ru.	11
Schéma 6. Réaction des 2-aminophénols et des orthoesters catalysée par l'acide sulfurique de tungstate.	11
Schéma 7. Réaction des 2-aminothiophenols et des aldéhydes catalysés par des nanoparticules d'oxyde de Cu.	11
Schéma 8. Condensation de 2-aminothiophenol et chlorure d'acide.	12
Schéma 9. Réaction des 2-aminothiophenol et des acides carboxyliques.	12
Schéma 10. Réaction de 2-aminothiophenol et des cétones.	13
Schéma 11. Synthèse des bases de Schiff à partir de 2-aminophenol et des aldéhydes.	16
Schéma 12. Synthèse des bases de Schiff en utilisant le micro-onde.	16

Schéma 13. Synthèse des bases de Schiff en utilisant un acide comme catalyseur ou de transfert de phase.....	17
Schéma 14 . Réaction de 2-aminophenol avec benzaldéhyde.....	19
Schéma 15. Réaction de 2-aminophenol avec des aldéhydes en position para.....	30
Schéma 16. Réaction de 2-aminophenol avec des aldéhydes en position ortho et bi-substitués.	31
Schéma 17. Réaction de 2-aminophenol et des aldéhydes hétérocycliques.....	32
Schéma 18. Réaction de 2-aminothiophenol avec des aldéhydes.....	33
Schéma 19. Réaction de 2-aminothiophenol avec les aldéhydes.....	36
Schéma 20. Réaction de 2-aminophenol avec des aldéhydes en position para.....	37
Schéma 21. Réaction de 2-aminothiophenol avec des aldéhydes en position ortho.....	38
Schéma 22. Réaction de 2-aminothiophenol avec des aldéhydes hétérocycliques.....	39
Schéma 23. Mécanisme proposé.....	41
Schéma 24. Synthèse des Pyrazoline-N -Caboxaldehydes.....	44
Schéma 25. Réaction de 2-aminophenol avec différents pyrazolines.....	48
Schéma 26. Réaction de 2-aminophenol avec différentes pyrazolines.....	51

Abréviations

AA : Acide ascorbique

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ATCC : American type culture collection

BTEAC : Chlorure de Benzyltriéthylammonium

CCM : Chromatographie Couche Mince

CI50 : Concentration Inhibitrice Médiane

cm⁻¹ : Centimètre a la puissance négative

DIPEA : Diethyl Ethylendiamine Peroxide

DMSO : Dimethylsulfoxyde

DPPH : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyle

equiv : Equivalent

h : heure

IR : Spectrométrie Infrarouge

M : molle par litre

MCF-7 : Michigan Cancer Foundation 7

MCM-41 : Mobil Composition of Matter No. 41

mg : Milligramme

min : Minute

ml : millilitre

mm : Millilitre

mmol : Millimole

mol : La mole

mol% : Pourcentage molaire

mol/l : Mole par litre

MW : Micro-Onde

NKT : Azote Total Kjeldahl

nm : Nanomètre

pf : point de fusion

ppm : Partie par million

Rdt% : Rendement

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

RMN¹³C : Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire Carbone 13

RMN¹H : Résonance Magnétique Nucléaire de l'Hydrogène

Ru₂Cl₄(CO)₆ : tétracarbonyle dichloro-2-diruthénium

SH : Thiolo

TSA : Acide Sulfurique de Tungstate

T3P : Propylphosphonicanhydride

UFC/ml : Unité format colonie par millilitre

μL : Microlitre

UV/Vis : Spectroscopie ultraviolet-visible

VB1 : Vitamine B1 (Chlorhydrate de Thiamine)

°C : Degré Celsius

Introduction générale

Introduction générale

Les aldimines et les hétérocycles benzofusionnés associés sont connus pour leur large gamme d'activités biologiques, ce qui suscite un grand intérêt autour de leurs dérivés dans le domaine de la recherche pharmaceutique. Leurs activités peuvent varier en fonction de leurs structures chimiques et de la présence d'autres groupements fonctionnels. Certains de ces composés ont été étudiés pour leurs propriétés antimicrobiennes, anticancéreuses, anti-inflammatoires, antivirales, antifongiques, antiparasitaires et bien d'autres.

La fusion entre les propriétés de ces composés avec d'autre motif moléculaire ayant des propriétés biologiques intéressantes à l'instar de la pyrazoline peut conduire à l'amélioration ou l'apparition des activités biologiques. En effet, il a été démontré que les composés hybrides, molécules qui combinent des parties de structures différentes, permet de concevoir des composés avec des propriétés améliorées, en exploitant les interactions entre différentes parties de la molécule ciblée et les cibles biologiques spécifiques.

Afin d'accéder à ces composés, il est crucial d'utiliser des méthodes respectueuses de l'environnement. Autrement dit, des réactions qui respectent les principes de la chimie verte. La chimie verte est un domaine de recherche qui se concentre sur le développement de méthodes de synthèse durables, minimisant l'utilisation de solvants toxiques, de réactifs dangereux et des conditions de synthèse extrêmes. En Outre, l'utilisation de système catalytique régénérable est préférable. Des approches telles que l'utilisation de solvants verts, des réactions sans solvant, de nano catalyseur, mais aussi des réactions sous micro-onde ont été utilisées pour la synthèse des aldimines et des hétérocycles benzofusionnés associés, réduisant ainsi leur impact environnemental.

C'est dans cette optique que s'inscrit notre travail de fin d'étude. Nous nous sommes fixés comme objectif de développer une méthode novatrice respectant les principes de la chimie verte pour la synthèse des aldimines et des hétérocycles benzofusionnés associés. Une attention particulière sera portée à l'optimisation des conditions réactionnelles, à la sélectivité des réactions et à la facilité de mise en œuvre de la méthode proposée.

L'analyse de leurs propriétés biologiques nous permettra de mieux comprendre le comportement de ces composés et d'explorer leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques.

Pour une meilleure compréhension de notre travail, une brève synthèse bibliographique portant sur les propriétés biologiques et les différentes méthodes de synthèse des bases de Schiff et des benzazoles, est présentée dans le premier chapitre de ce manuscrit.

Le deuxième chapitre, est dédié au développement d'une méthode de synthèse pour les 2-arylbenzothiazole et les bases de Schiff. Les étapes de l'optimisation de la méthode ainsi que l'étude de l'étendue de la réaction y sont détaillées. Les protocoles expérimentaux et les caractérisations relatifs seront présentés à la fin de chaque chapitre.

La synthèse de nouvelles molécules hybrides pyrazoline, benzothiazole ou aldimine a été décrite dans le troisième chapitre, nous y décrivons la méthode de synthèse des précurseurs de départ de type pyrazoline N carboxaldehyde ainsi que leurs réactions de condensation avec l'aminophénol et l'aminothiophénol selon les conditions opératoires développées.

Le dernier chapitre est consacré à l'étude des propriétés antibactériennes et antioxydantes des composés hybrides synthétisés.

Pour conclure ce manuscrit, un bilan des travaux effectués et des résultats obtenus sera présenté, et des perspectives pour la poursuite du projet seront proposées.

Chapitre I

Synthèse bibliographique

Introduction

Les benzoxazoles et les benzothiazoles sont des composés organiques hétérocycliques qui appartiennent à la famille des benzazoles. Ces deux classes de composés présentent des structures similaires, qui diffèrent par l'atome d'oxygène présent dans le benzoxazole et l'atome de soufre présent dans le benzothiazole. Ces composés sont largement étudiés en chimie et en pharmacologie en raison de leurs nombreuses propriétés intéressantes et de leurs applications diverses[1], [2].

Les benzoxazoles et les benzothiazoles peuvent être synthétisés par diverses méthodes, notamment des réactions de cyclisation entre des amines aromatiques et des acides carboxyliques, des aldéhydes ou des cétones[3], [4].

Cette classe de composés offre une vaste gamme d'applications. Ils sont largement utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de produits chimiques et de composés pharmaceutiques, ainsi que dans des domaines tels que la coloration, la lutte contre les micro-organismes, la protection contre la corrosion, la préservation contre l'oxydation et l'amélioration des propriétés des polymères. En pharmacologie, de nombreux dérivés de benzoxazole et de benzothiazole ont démontré des activités biologiques prometteuses, incluant des propriétés anticancéreuses, antivirales, anti-inflammatoires, antifongiques et antibactériennes. En conséquence, ces composés font l'objet de recherches approfondies dans le domaine du développement des médicaments[5].

1 Benzazoles

1.1. Généralités

Les benzazoles sont des composés organiques aromatiques appartenant à la famille des 1,3-azoles[2]. Ils présentent une structure en forme d'anneau où le benzène est fusionné avec un hétérocycle à 5 chaînons incorporant un azote et un deuxième hétéroatome (X). Un cycle oxazole pour le benzoxazole et un motif thiazole dans le cas du benzothiazole[1], [2].

Le 1,3-thiazole et le 1,3-oxazole sont des isostères du 1,3-diazole qui possèdent deux atomes d'azote[6].

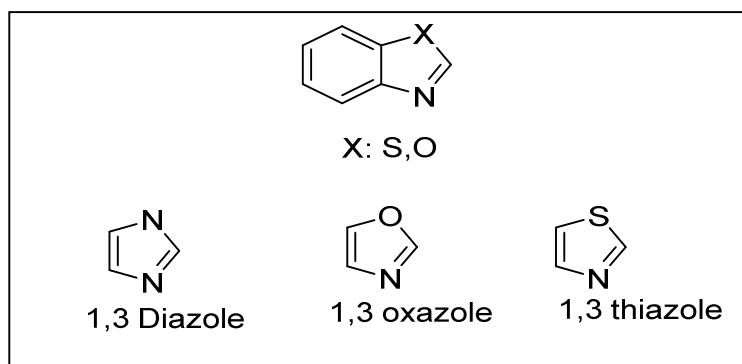


Figure 1. Structure des benzazoles.

1.2. Activités biologiques

Les molécules de type benzazoles possèdent une variété de propriétés biologiques intéressantes. Certains de ces composés, tels que le nataxazole[7], Caboxamycine[8], et la Bisabolane[9](figure 2), sont présents dans la nature et ont été isolés avec succès. Parmi eux, le Nataxazole (figure 2) est connu pour son activité anticancéreuse et a été isolé à partir de la souche Tü 6176 de Streptomyces[7].

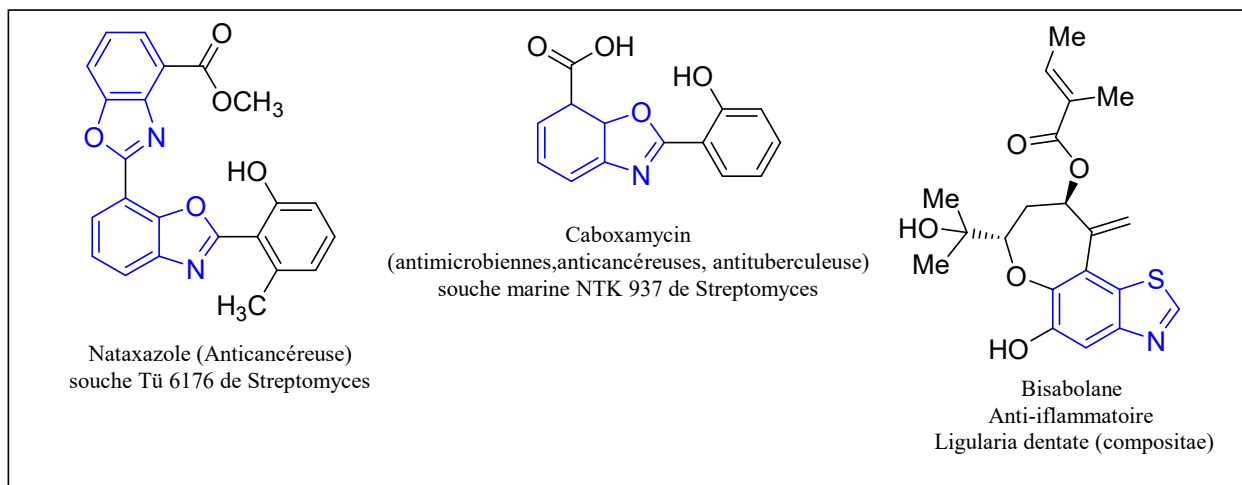


Figure 2. Les benzazoles présents dans la nature.

D'autres molécules contenant des unités benzoxazole et benzothiazole sont des médicaments prescrits comme anticancéreux et anti-inflammatoires (flunoxaprofen et Benoxaprofen) mais aussi comme antidépresseur et anxiolytique (Rilusole) Figure (3) [10], [11]

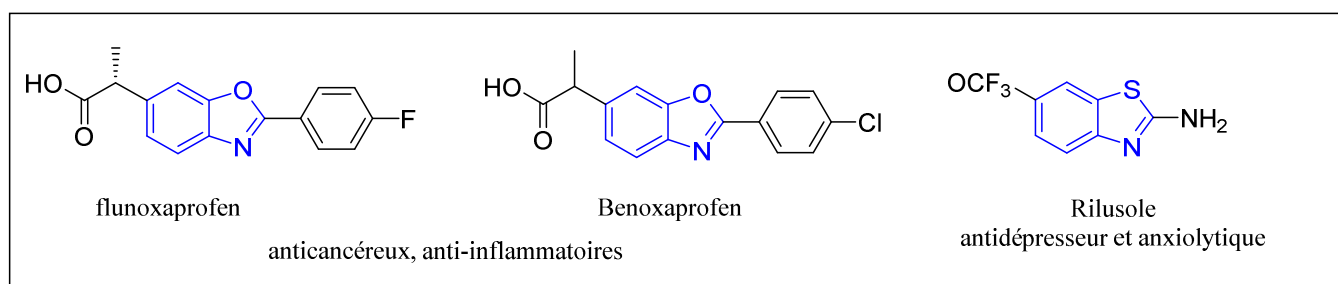


Figure 3. Médicaments commercialisés contenant du benzazole.

De nombreux benzazoles ont été développés avec un large éventail d'applications biologiques, ce qui a conduit à de nombreuses études visant à évaluer leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antifongiques, antibactériennes et anticancéreuses.

1.2.1. Activité anti-oxydante

Plusieurs dérivés du benzoxazole et du benzothiazole présentent des propriétés antioxydantes intéressantes à l'instar des composés 1 et 2 illustrés dans la figure 4.

L'activité antioxydante du composé 1(5,6-dichloro-2-hydrazinylbenzo[d]oxazole) a été démontrée par Vishnumurthy et al en 2015[12].

Les résultats d'une étude menée par Cabrera-Pérez et al. ont montré que le composé 2 illustré dans la figure 4 présente une activité anti-oxydante significative [13].

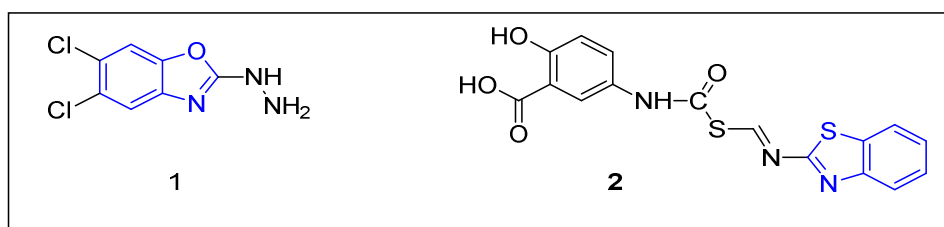


Figure 4. Structure des benzazoles avec une activité antioxydantes

1.2.2. Activité anti-inflammatoire

Shivendra Pratap Singh et al. (2014) ont rapporté la synthèse et l'étude de l'activité anti-inflammatoire de neuf composés dérivés de benzoxazole. Les résultats ont indiqué que le composé (3) présente une activité anti-inflammatoire significative [14].

Vrushali Patil et al, ont démontré que les dérivés du 2-amino-6-méthoxy benzothiazole, dont le composé (4) ont une activité anti-inflammatoire importante[15].

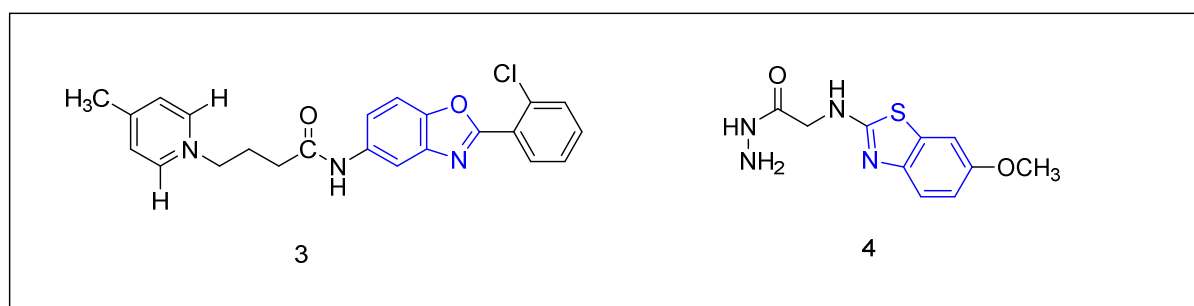


Figure 5. Benzazoles a activité anti-inflammatoire.

1.2.3. Activité antifongique

Jauhari et al. (2008). ont démontré que le composé (5), est particulièrement actif avec une inhibition supérieure à 90% contre les champignons *A. niger* et *A. flavus*[16].

Dans leur étude S. Maddila et al. ont synthétisé plusieurs dérivés de benzothiazole pyrimidine. Le composé (6) a montré une activité antifongique supérieure à celle du climatizole médicament de référence utilisé pour évaluer l'activité antifongique[17].

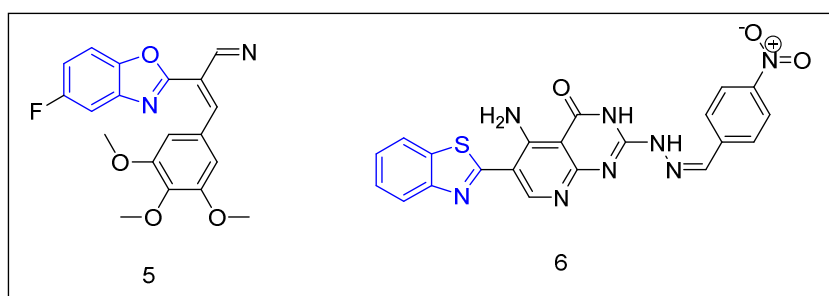


Figure 6. Structure de dérivés des benzazoles à activité antifongique.

1.2.4. Activité antibactérienne

Le 2- [(Aryl hydrazono) cyanomethyl]-5-chlorobenzoxazole (7) a été synthétisé par Jauhari et al. pour évaluer son activité antibactérienne. Les résultats ont montré que ce composé était actif contre *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Klebsiella pneumoniae*[16].

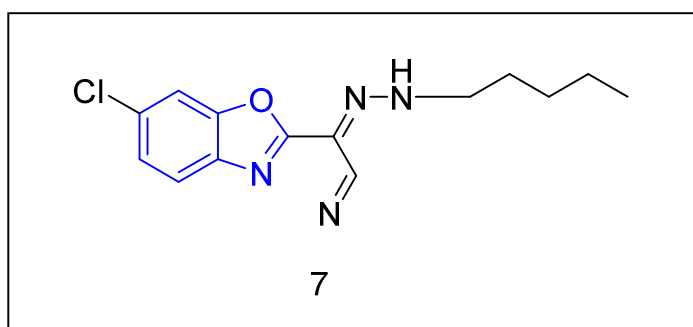


Figure 7. Dérivé de benzoxazole présentant une activité antibactérienne.

1.2.5. Activité anticancéreuse

Omer et al. ont synthétisé des dérivés de benzoxazole substitués en position 2 et ont évalué leur potentiel de prolifération *in vitro* contre les lignées cellulaires MCF-7. Le composé (8) a présenté le potentiel cytotoxique le plus élevé[18].

Une série de benzothiazoles substitués par la coumarine a été évaluée pour leur activité anticancéreuse contre la lignée cellulaire MCF-7 du cancer du sein. La majorité des composés de cette série ont démontré une activité anticancéreuse modérée à significative contre le cancer du sein (9)[19].

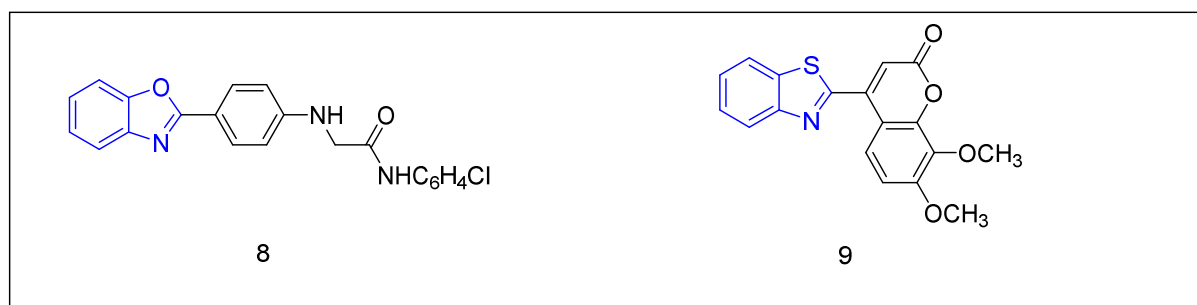


Figure 8. Exemples de benzazoles présentant une activité anticancéreuse

La présence du motif benzazoles dans divers composés biologiquement actifs témoigne de leur importance et de leur polyvalence. C'est pour cela que diverses méthodes de synthèse ont été développées pour synthétiser ce type de molécule.

1.3.Méthodes de synthèse

Différentes méthodes de synthèse ont été décrites pour la préparation des benzazoles arylés en position 2. Une stratégie couramment utilisée consiste à réaliser une réaction de condensation entre le 2-aminophénol/ 2-aminothiophenol et divers substrats tels que des aldéhydes, des acides, des esters, etc. Cette réaction de condensation permet de former la liaison benzazole et donne accès à une large gamme de dérivés en fonction du choix du substrat réactif.

1.3.1. Synthèses des benzoxazoles

1.3.1.1. Réaction avec les acides

En présence d'acides carboxyliques et sous chauffage à des températures élevées en présence d'un agent de déshydratation acide polyphosphorique. Les 2-aminophénols peuvent se cycliser en benzoxazoles. Pour obtenir la formation des 2-alkyl- ou 2-arylbenzoxazoles correspondants, les quantités équimolaires sont chauffées à des températures comprises entre 140 et 220°C[20].

De plus, la même réaction peut être utilisée pour la synthèse des 2-arylbenzothiazoles en remplaçant le 2-aminophénols par le 2-aminothiophénol.

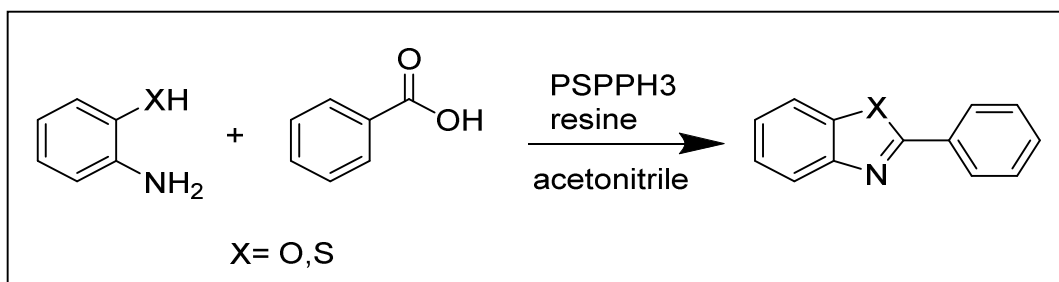


Schéma 1. Synthèse de dérivé de benzazole substitué à partir de 2-aminophénol /2-aminothiophénol et acide benzoïque.

1.3.1.2. Réaction avec les aldéhydes

Le benzoxazole 2-substitué peut être synthétisé en condensant du 2-aminophénol avec différents aldéhydes sous l'influence d'un catalyseur métallique Ni-SiO₂ en présence de l'éthanol pendant 3h[21]. La condensation avec les aldéhydes peut être conduite en utilisant différents catalyseurs [22].

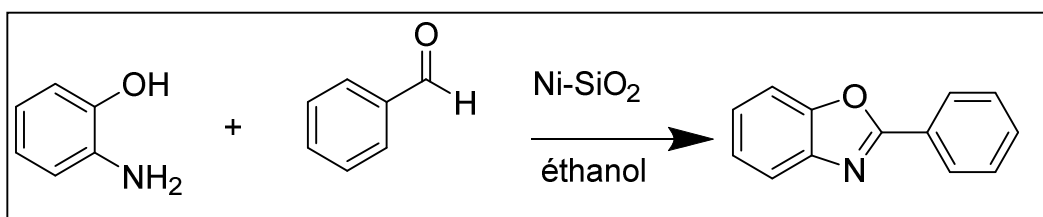


Schéma 2. Synthèse de benzoxazole substitué à partir du 2-aminophénol et un aldéhyde.

1.3.1.3. Réaction avec du chlorure d'acide

Wang et ses collaborateurs ont utilisé du triflate de triméthylindium $\text{In}(\text{OTf})_3$ en tant que catalyseur pour la synthèse de différents benzoxazoles par réaction de condensation entre différents 2-aminophénols et chlorures d'acyle, sans aucun solvant, dans des conditions douces (schéma 3)[22].

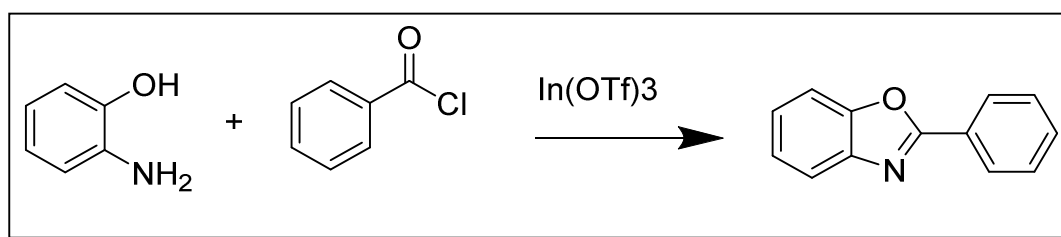


Schéma 3. Réaction de 2-aminophénol et chlorure d'acide.

Shoar et al. ont rapporté une méthode de cyclisation sans solvant, à haut rendement pour la préparation de dérivés de benzoxazole. En utilisant le MCM-41 (Mobil Composition of Matte) comme catalyseur (schéma 4).

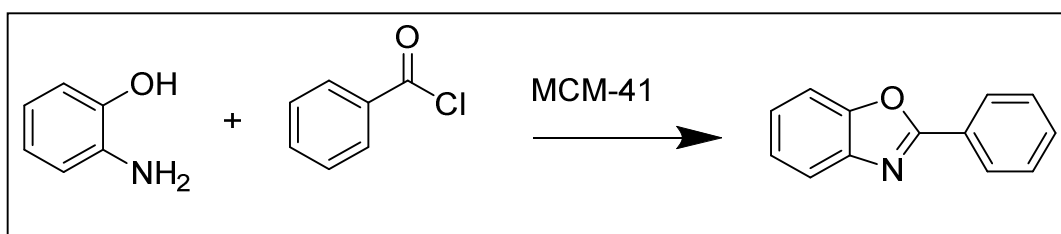


Schéma 4. Réaction de 2-aminophénol et différent aldéhydes en utilisant MCM-41 comme catalyseur.

1.3.1.4. Réaction avec les alcools

Nezhad et ses collègues ont rapporté l'utilisation de nanoparticules magnétiques fonctionnalisées à la phosphine (PFMNPs ; Fe_3O_4 , SiO_2 , PPh_2) comme catalyseur hétérogène magnétique à haut rendement avec du tétracarbonyle dichloro-2-diruthénium $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{CO})_6$ pour la synthèse de dérivés de benzoxazole. Cette synthèse a été réalisée en utilisant la réaction de condensation entre le 2-aminophénol et un alcool dans le toluène, dans une atmosphère d'azote[23].

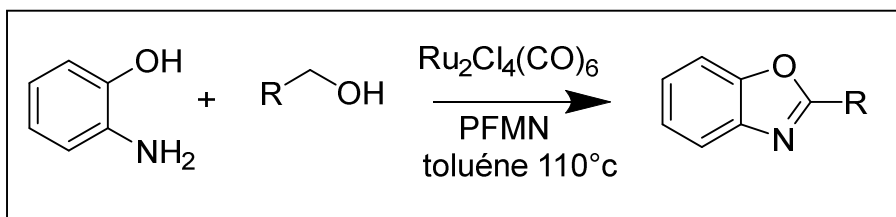


Schéma 5. Réaction de 2-aminophénol avec des alcools catalysée par Ru.

1.3.1.5. Réaction avec un ester

Farahi et ses collaborateurs ont développé une méthode pour la synthèse du 2-méthylbenzo[d]xazole (1). Cette méthode utilise un catalyseur inorganique sans solvant, à savoir l'acide sulfurique de tungstate (TSA). La réaction est réalisée en faisant réagir des 2-aminophénols et des orthoesters[24].

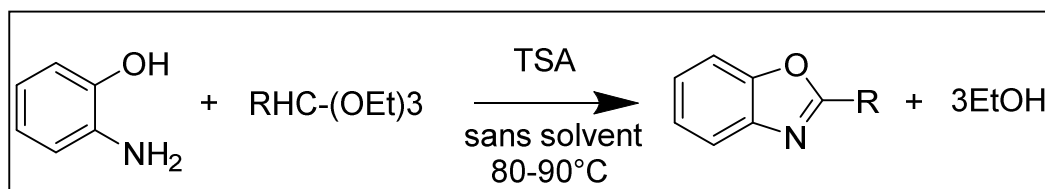


Schéma 6. Réaction des 2-aminophénols et des orthoesters catalysée par l'acide sulfurique de tungstate.

1.3.2. Synthèse des benzothiazoles

1.3.2.1. Réaction avec des aldéhydes

Inamdar et al. ont développé une condensation catalysée par des nanoparticules d'oxyde de cuivre supportées sur de la silice. À partir d'o-aminothiophénols et divers aldéhydes des benzothiazoles substitués en position 2 ont été préparés avec de bon rendement[25].

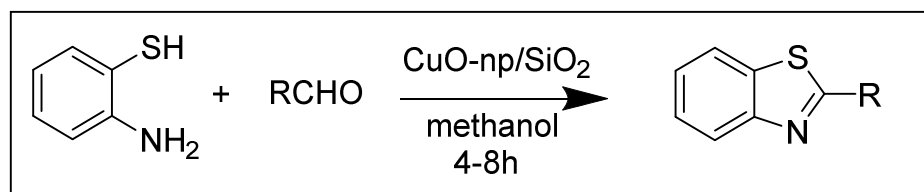


Schéma 7. Réaction des 2-aminothiophénols et des aldéhydes catalysés par des nanoparticules d'oxyde de Cu.

1.3.2.2. Réaction avec du chlorure d'acide

Kumar et ses collaborateurs ont développé une synthèse catalysée par $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ des benzothiazoles fonctionnalisés en position C2 par la condensation entre des o-aminothiophénols et des chlorures d'acyles aromatiques dans des conditions sans solvant[26].

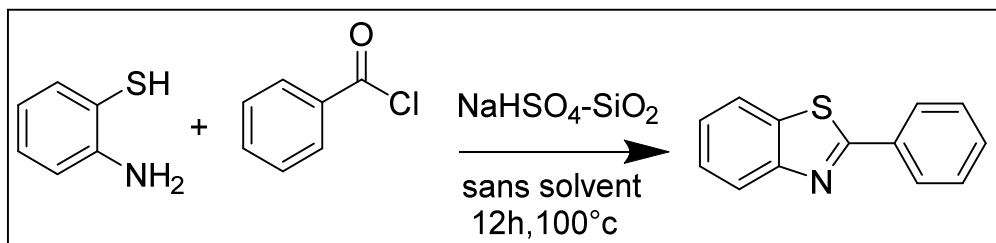


Schéma 8. Condensation de 2-aminothiophénol et chlorure d'acide.

1.3.2.3. Réaction avec les acides

Wen et ses collaborateurs ont utilisé avec succès le propylphosphonicanhydride (T3P) dans la préparation de benzothiazoles substitués en position 2 par cyclisation de l'o-aminobenzène-thiol avec des acides carboxyliques en utilisant le Diethyl Ethylendiamine Peroxide DIEPA comme agent oxydant sous irradiation micro-ondes[27].

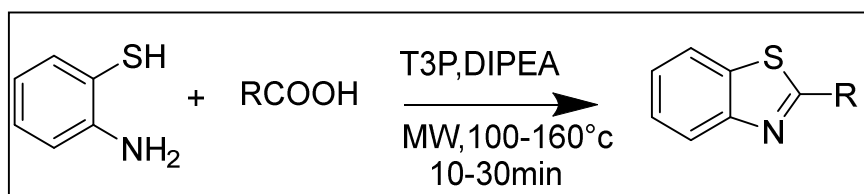


Schéma 9. Réaction des 2-aminothiophénol et des acides carboxyliques.

1.3.2.4. Réaction avec des cétones

Elderfield et ses collaborateurs ont examiné la réaction de condensation de l'ortho-aminobenzène-thiol et de ses dérivés avec différentes cétones. Cette réaction conduit à la formation de benzothiazoline 2,2-disubstituée. Ils ont également étudié la pyrolyse ultérieure de la benzothiazoline, qui pourrait générer un benzothiazole 2-substitué tout en éliminant les hydrocarbures, en utilisant des conditions de reflux[28].

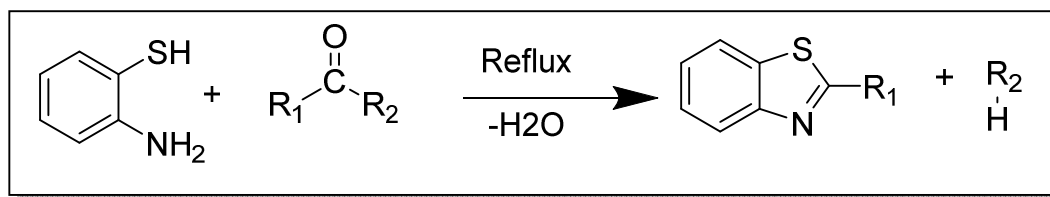


Schéma 10. Réaction de 2-aminothiophenol et des cétones.

2. Bases de schiff

2.1. Généralités

La base de Schiff, qui possède un groupe fonctionnel imine, est le produit de condensation d'un aldéhyde/cétone et d'une amine primaire. Elle a été signalée pour la première fois par Hugo Schiff il y a environ 150 ans (1864), d'où son nom de Schiff. La formule générale de la base de Schiff est $RN = CR'R''$ où R, R' et R'' peuvent représenter des groupes alkyles, aryles, hétéroaryles ou cycloalkyles, etc. La liaison $-C = N-$ imine dans les bases de Schiff joue un rôle unique en conférant des activités biologiques à large spectre à ces composés[29].

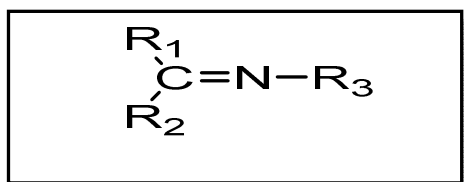


Figure 9. Structure d'une base de Schiff.

2.2. Activités biologiques

2.2.1. Activité antioxydante

Les bases de Schiff synthétisées par la condensation de la 2-aminophénol et de divers chloro- et nitro-benzaldéhydes ont été rapportées par Aslam et al. Tous les composés ont montré une activité antioxydante remarquable, avec des valeurs de CI50 allant de 17,2 à 33,1 M[30].

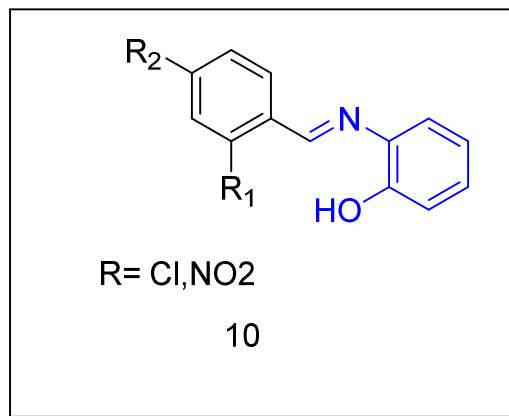


Figure 10. Base de Schiff possédant l'activité antioxydante.

2.2.2. Activités Anti-inflammatoire

La base de Schiff basée sur la quinazolin-4-one liée à un groupe 1,3,4-oxadiazole (11) a montré une activité anti-inflammatoire intéressante[31].

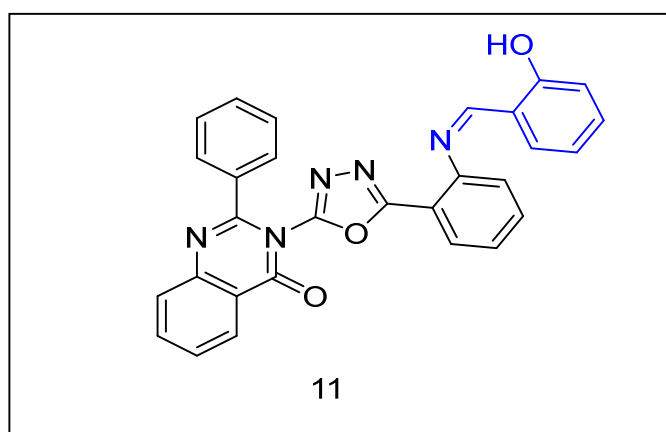


Figure 11. Base de schiff à effet anti-inflammatoire.

2.2.3. Activité antibactérienne

Le 4-(4-Bromophenyl)-6-(4-chlorophenyl) 2-aminopyrimidine (12) synthétisé par Prasad et al. A montré une bonne activité antibactérienne contre les organismes à Gram positif tels que *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis*[32].

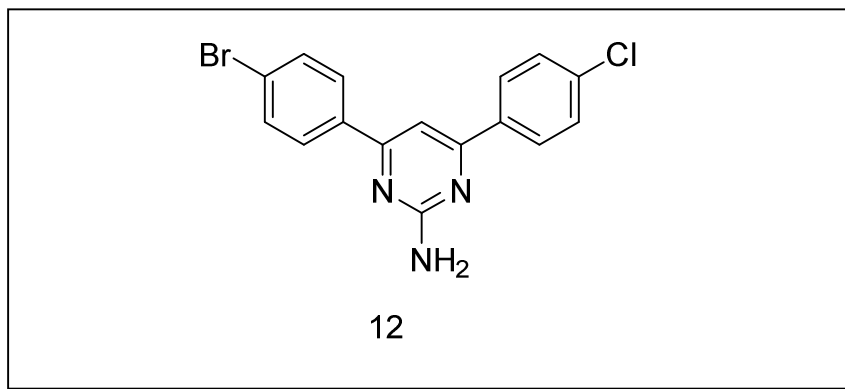


Figure 12. Base de Schiff à activité antibactérienne.

2.2.4. Activité anticancéreuse

La base de Schiff de benzothiazole (13) a montré une activité anticancéreuse contre les cellules cancéreuses du sein (MCF-7) et a également présenté une toxicité moindre envers les cellules normales[33].

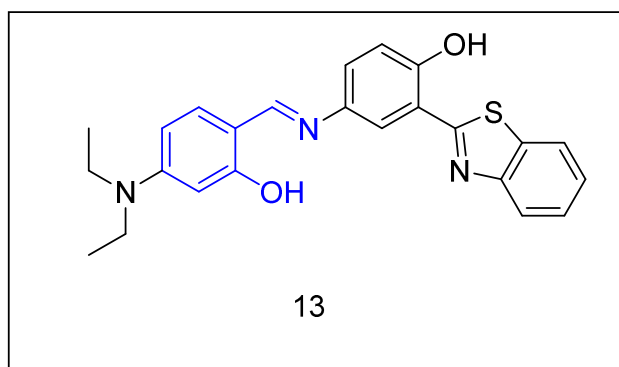


Figure 13. La base de Schiff de benzothiazole.

2.3.Méthodes de synthèse

Les bases de Schiff ont été utilisées dans différents domaines. Par conséquent, il existe diverses méthodes et nouvelles techniques pour la préparation des bases de Schiff.

2.3.1. Réaction avec des aldéhydes

Les bases de Schiff ont été synthétisées par réaction de 2-aminophénol avec des aldéhydes aromatiques en présence du nitrate de cuivre(II) hexahydraté $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en tant que catalyseur, dans de l'éthanol ou de l'acétonitrile à température ambiante[34].

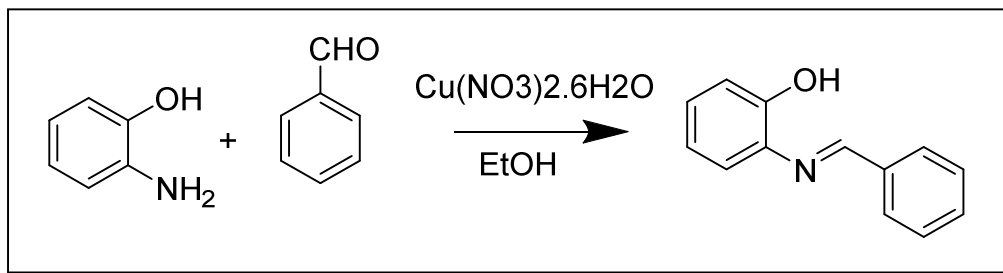


Schéma 11. Synthèse des bases de Schiff à partir de 2-aminophenol et des aldéhydes.

Une autre méthode de préparation des bases de Schiff implique la réaction d'amines aromatiques avec des aldéhydes en présence de chlorure de cérium (III) heptahydraté ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) en tant que catalyseur. Cette réaction a été réalisée dans des conditions sans solvant, ce qui présente l'avantage de minimiser les étapes de purification et de faciliter la manipulation des produits obtenus[35].

2.3.2. Utilisation de micro-onde

Les bases de Schiff ont été synthétisées en faisant réagir le benzaldéhyde di substitué avec la 4-méthylaniline, en utilisant des méthodes d'irradiation par micro-ondes[36].

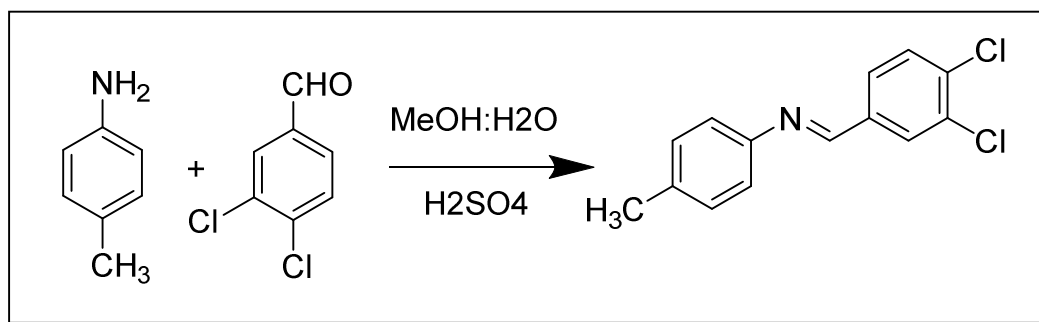


Schéma 12. Synthèse des bases de Schiff en utilisant le micro-onde.

2.3.3. Condition de catalyse acide et de transfert de phase

Les bases de Schiff ont été synthétisées par la réaction de 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole avec des aldéhydes aromatiques dans de l'éthanol en présence d'acide sulfurique H₂SO₄ à reflux.

De plus, la réaction a été réalisée en présence de chlorure de benzyltriéthylammonium (BTEAC) en tant que catalyseur, sans solvant[37].

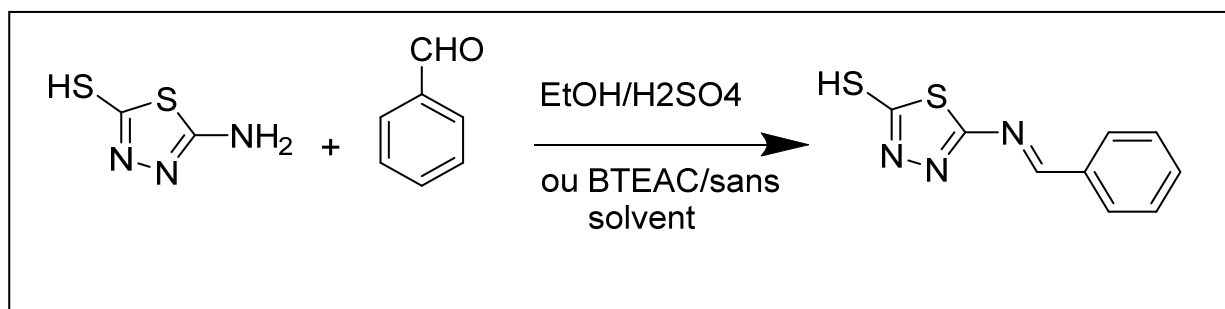


Schéma 13. Synthèse des bases de Schiff en utilisant un acide comme catalyseur ou de transfert de phase.

Chapitre II

Synthèse des 2-arylbenzothiazoles et bases de Schiff associées

1. Problématique

Les méthodes de synthèse des benzoxazole et benzothiazole comprennent la condensation des 2-aminophénol ou le 2-aminothiophénol avec des acides carboxyliques ou aldéhydes en présence d'acides forts tels que l'acide polyphosphorique, et l'utilisation de divers catalyseurs tels que $Zn(OTf)_2$, $Sm(OTf)_3$, SiO_2-FeCl_3 [3].

Cependant, bon nombre des méthodes rapportées présentent un ou plusieurs inconvénients, tels que, l'utilisation d'acide fort ou des sels métalliques comme catalyseur, des temps de réaction long, des températures élevées, de faibles rendements en produits, et des difficultés à récupérer les catalyseurs.

Au début de ce nouveau siècle, la chimie verte est devenue une force motrice majeure pour les chimistes organiciens afin de développer des voies de synthèse respectueuses de l'environnement[38]. Avec une prise de conscience environnementale croissante dans la recherche et l'industrie chimiques, le défi d'un environnement durable nécessite des procédures propres pouvant éviter l'utilisation d'ions métalliques en tant que catalyseurs.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail, où nous nous sommes fixés comme objectif le développement d'une nouvelle méthode de synthèse organocatalysés, respectueuse de l'environnement pour la synthèse des dérivés des benzazoles et des aldimines.

Le choix du catalyseur c'est porté sur le chlorhydrate de thiamine VB1. Celui-ci contient un noyau pyrimidine et un noyau thiazole liés par un pont méthylène. Figure 1.

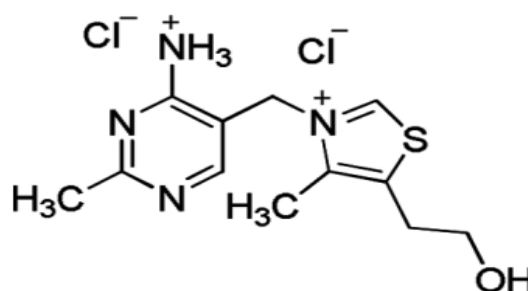


Figure 14. Thiamine hydrochloride.

Plusieurs travaux ont rapporté l'utilisation du VB1 comme catalyseurs puissants pour diverses transformations organiques. Il est entre autres connue pour sa stabilité, sa non-toxicité, et son faible cout. En outre, c'est catalyseur qui peut être facilement récupéré[3].

Nous avons également exploré l'utilisation du broyage assisté par un liquide dans notre approche. Cette méthode présente des avantages tels qu'une réactivité accrue, des réactions spécifiques, une économie de solvant, une simplification des étapes de purification et une approche éco-efficace. En combinant le broyage assisté par un liquide avec l'utilisation du catalyseur VB1, nous espérons obtenir des réactions plus efficaces, des rendements améliorés[39].

2. Introduction

Le but de ce chapitre est de présenter une approche méthodique et détaillée pour optimiser la synthèse des 2-aryl-benzothiazols, 2-aryl-benzoxazoles et des bases de Schiff correspondantes, en mettant en évidence l'influence du VB1 comme catalyseur,

En premier lieu, on s'est focalisé sur l'optimisation des conditions réactionnelles. Pour ce faire, l'effet du taux de catalyseur VB1, du solvant et du temps de réaction, ont été évalués.

Nous avons par la suite étudié l'étendue de la réaction en étudiant l'effet de l'utilisation de différents aldéhydes, permettant ainsi une évaluation plus complète des possibilités de cette réaction.

3. Réaction préliminaire

Avec comme objectif principal la synthèse du 2-aryl-benzoxazole. Une réaction préliminaire a été réalisée en broyant pendant 30 min des quantités équimolaires du 2-aminophénol et de benzaldéhyde en utilisant 3 mol% d'hydrochlorure de thiamine (VB1) et 0.5 ml d'éthanol(Schéma 14).

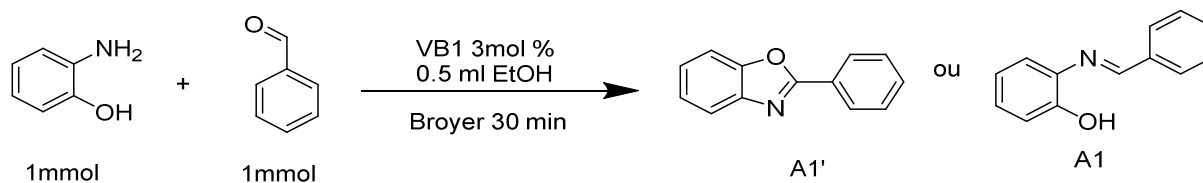
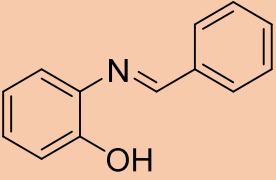
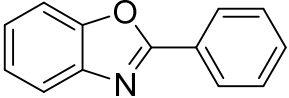


Schéma 14 . Réaction de 2-aminophenol avec benzaldéhyde.

Afin de déterminer la structure du produit obtenu nous avons procédé à une mesure du point de fusion (tableau 1) et analyse infrarouge (figure 15). La structure a été confirmée par RMN¹H (figure 16)

Le produit a été obtenu avec un rendement de 60 %.

Tableau 1. Caractérisation des produits obtenus.

Produits	Nom	Pf °C (Littérature)	Pf °C (Obtenue)
	(E)-2-(benzylideneamino)phenol	89-90 [4]	88
	2-phenylbenzo[d]oxazole	100-102 [5]	

Nous avons comparé le point de fusion obtenue (88°C) avec le point de fusion du produit recherché le 2-aryl benzoxazole. Cependant, le point de fusion de ce dernier, décrit comme allant de 100 à 102 °C est supérieur au Pf du produit obtenue[40].

Nous avons constaté, que le point de fusion de notre produit concorde avec celui du produit non cyclisé, soit l'aldimine, dont le point de fusion est documenté entre 88-90 °C[41].

Le spectre IR du 2-aminophénol est représenté dans la figure suivante

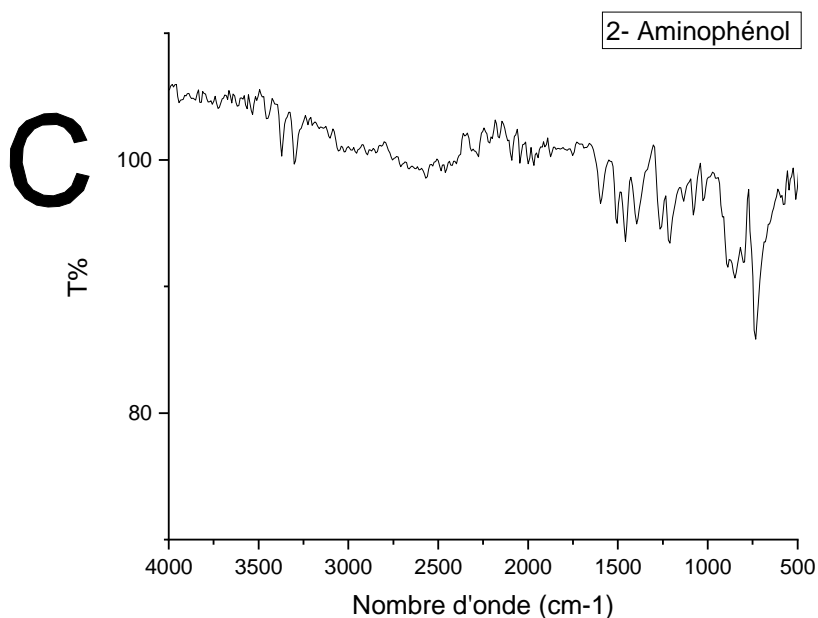


Figure 15 : spectre IR du 2-aminophénol

Les résultats de l'analyse IR, illustré dans la figure ci-dessous, confirme la formation du produit non cyclique.

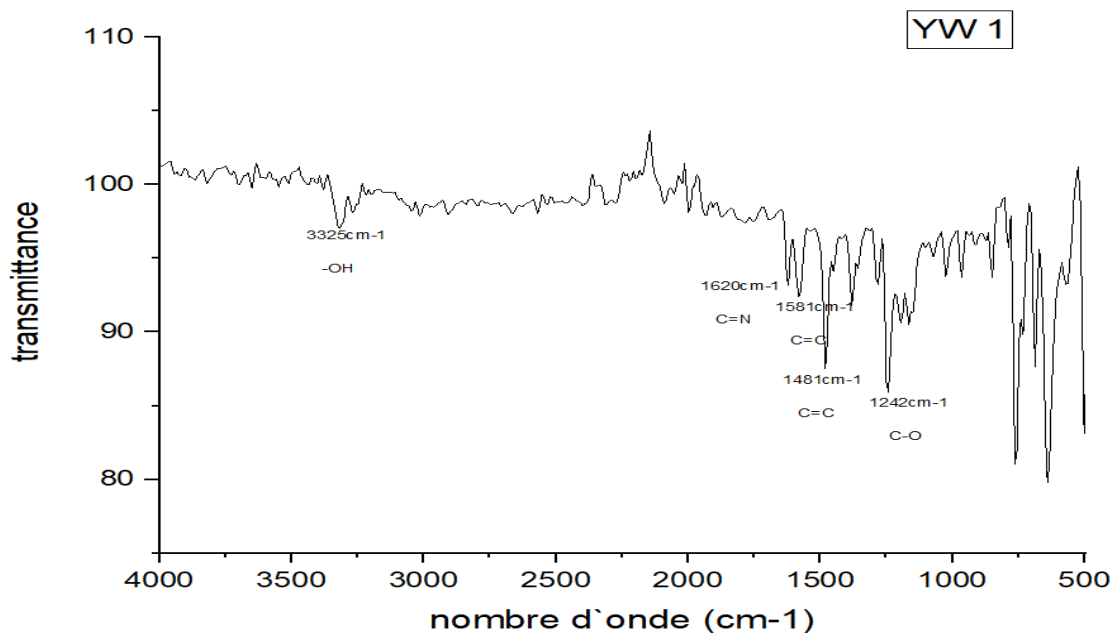


Figure 15. Spectre IR du produit A1.

- La présence d'une bande à 3325 cm⁻¹ indique la vibration des groupes hydroxyle (OH). Cette bande est typique des phénols, suggérant ainsi la présence d'un groupe phénolique dans la molécule. Ce qui confirme la non-cyclisation de notre produit.
- La bande à 1242 cm⁻¹ correspond à la vibration d'une liaison (C-O), indiquant la présence d'un groupe fonctionnel contenant une liaison carbone-oxygène (C-O). Cette observation est cohérente avec la structure du groupe phénolique.
- Les bandes de vibration dans la plage de nombre d'onde de 1481 à 1581 cm⁻¹ sont caractéristiques des liaisons doubles C=N. Ces bandes suggèrent la présence d'une liaison double entre un atome de carbone (C) et un atome d'azote (N), ce qui est typique des bases de Schiff.

Afin de confirmer que nous avons obtenu la base de Schiff **A1** et non la benzoxazole **A1'** nous avons compléter les caractérisations par une analyse RMN¹H.

Le spectre obtenu est présenté dans la figure 16.

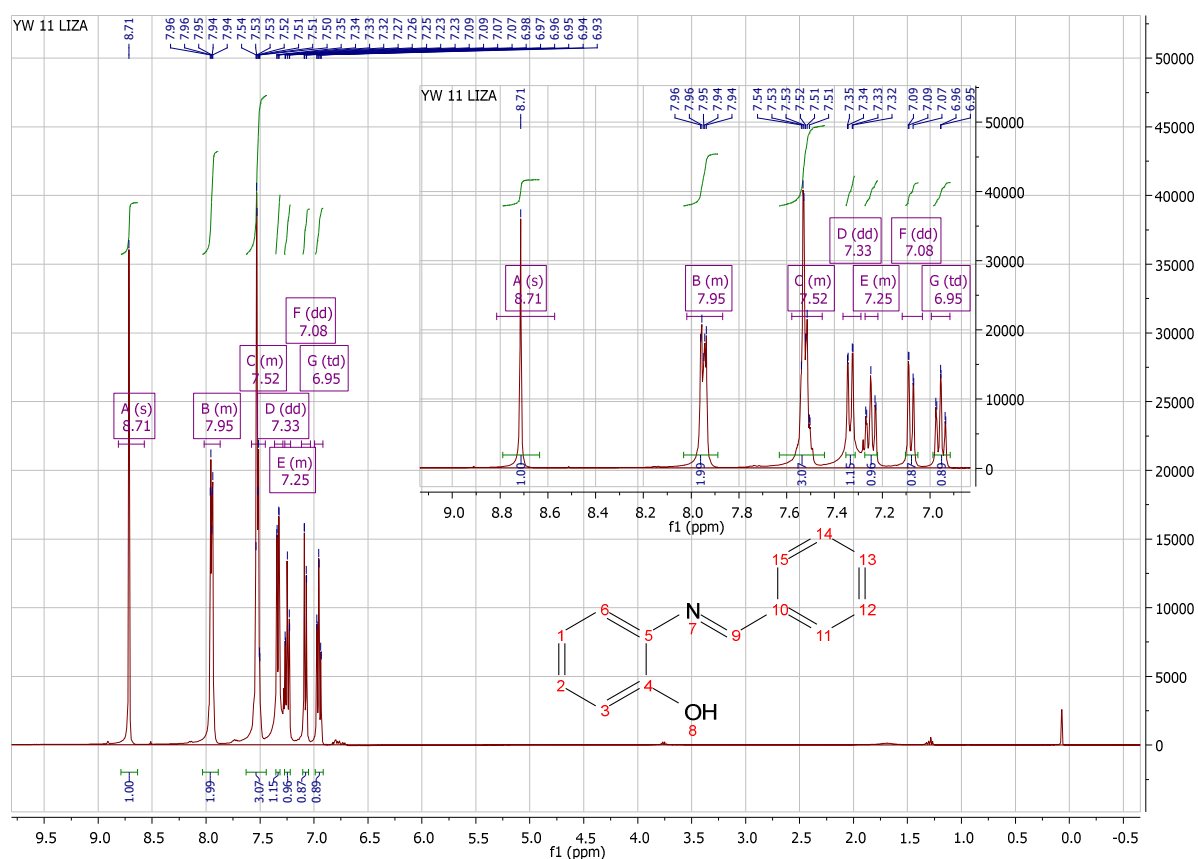
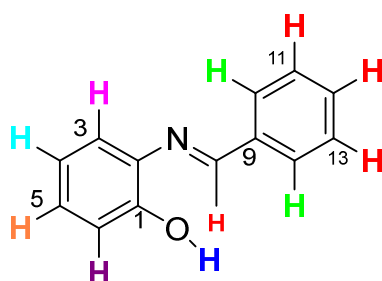


Figure 16. Spectre RMN¹H du *(E)*-2-(benzylideneamino)phenol (CDCl_3)



(E)-2-((1-phenylethylidene)amino)phenol

Le spectre RMN- ^1H du produit 1(*(E)*-2-(benzylideneamino)phenol) enregistré dans le CDCl_3 donne plusieurs signaux qui sont :

- Un singulet à 8.71 ppm correspondant au groupement imine $\text{CH}=\text{N}$, ce qui confirme la formation d'une base de schiff
- Un multiplet entre 8.02 et 7.87 ppm correspondant au deux protons H10 et H14 du cycle aromatique du benzaldéhyde.

- Un autre multiplet entre 7.58 – 7.45 ppm correspondant aux protons **H11**, **H12** et **H13** du cycle aromatique de benzaldéhyde.
- Un doublet à 7.33 ppm correspondant au proton **H3** du groupement benzénique de 2-aminophénol.
- Un multiplet entre 7.27 – 7.22 ppm correspondant au proton **H5** du groupement benzénique de 2-aminophénol.
- Un doublet à 7.08 ppm correspondant au proton **H6** du groupement benzénique de 2-aminophénol.
- Un triplet à 6.95 ppm correspondant au proton **H4** du groupement benzénique de 2-aminophénol.

En combinant ces informations, on peut conclure que la molécule obtenue possède la structure de la base de Schiff « (E)-2-(benzylidèneamino) phénol » produit **A1**.

4. Optimisation des conditions réactionnelles

Afin d'améliorer les rendements, des réactions pour l'optimisation des conditions réactionnelles ont été effectuées.

Pour ce faire, l'effet du taux de catalyseur VB1, du solvant et du temps de réaction, ont été évalués.

4.1. Variation de la quantité de catalyseur

Nous avons entamé notre optimisation par l'étude de l'effet du taux de catalyseur sur la réaction comme présenté dans le tableau 2.

La 2-amino phénol et le benzaldéhyde ont été broyer en quantité équimolaire dans un mortier pendant 30 min en présence de 0.5 ml d'éthanol et différent taux de VB1.

Tableau 2. Variation du taux de catalyseur VB1

Réactions	Ratio	Catalyseur	Solvant	Rendement%
1	1 : 1	3 mol%	Éthanol	59,98
2		5 mol%		64,59
3		10 mol%		87,15
4		20 mol%		79,90

En analysant les résultats présentés dans tableau ci-dessus, on peut observer les variations de rendement en fonction de la quantité de catalyseur utilisée.

- Les réactions 1 et 2 montrent des rendements moyens de (59,98% et 64,59% respectivement) avec une faible quantité de catalyseur (3 mol% et 5 mol%). Cela suggère que ces quantités de catalyseur ne sont pas suffisantes pour favoriser une conversion optimale des réactifs de départ.
- L'utilisation de 10 % de catalyseur permet la conversion totale des réactifs de départ et conduit au produit avec un excellent rendement de 87,15 %.
- Un rendement légèrement inférieur de 79,90% est obtenu lorsque 20 % de VB1 est utilisé. Cela peut indiquer que l'excès de catalyseur peut entraîner une diminution de l'efficacité ou conduire à la formation d'autres réactifs.

4.2. Variation du ratio de réactif

Une fois le meilleur taux de catalyseur à utiliser défini nous avons étudié l'effet de la modification du ratio des réactifs de départ. Tableau 3

Le résultat obtenu suggère que l'utilisation d'un léger excès de benzaldéhyde peut avoir un effet sur l'équilibre de la réaction, entraînant une diminution du rendement. Cela peut être dû à des réactions secondaires.

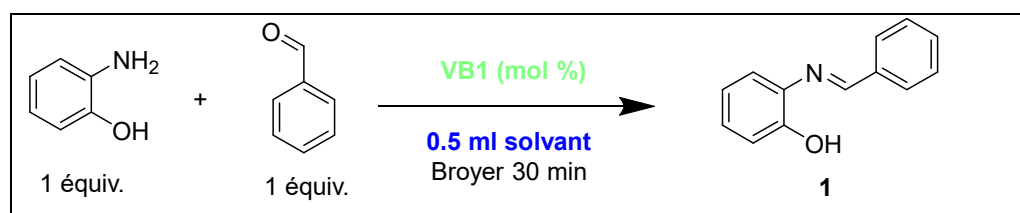
Tableau 3. Variation du réactif (benzaldéhyde).

Réaction	Ratio Amino phénol / benzaldéhyde	Catalyseur	Solvant	Rendement %
3	01 :01	10 mol%	Ethanol	87,15
5	01 :1,2	10 mol%	Ethanol	71,77

L'utilisation de quantités équivalentes de réactifs conduisent à une conversion élevée de la réaction, favorisant la formation du produit souhaité.

4.3. Variation du solvant

Afin de poursuivre nos investigations et améliorer le rendement de la réaction, nous avons étudié l'effet de la variation du solvant sur le rendement du produit **A1**. Les résultats obtenus en faisant réagir des quantités égales de benzaldéhyde avec la 2-amino phénol, en utilisant différents solvants en présence de 10 mol % de VB1 sont présentés dans le tableau 4, ci-dessous.

Tableau 4. Variation du solvant.


Réactions	Ratio	Catalyseur	Solvants	Rendement %
3	01 :01	10 mol%	Ethanol	87,15
6	01 :01	10 mol%	Méthanol	89,71
7	01 :01	10 mol%	Butan-2-ol	64,59
8	01 :01	10 mol%	Propan-2-ol	78,43
9	01 :01	10 mol%	Acétonitrile	28,71
10	01 :01	10 mol%	Chloroforme	57,93
11	01 :01	10 mol%	Eau	50,75
12	01 :01	10 mol%	Dioxane	72,79
13	01 :01	10 mol%	Sans solvant	52,80

Les solvants polaires protiques, tels que l'éthanol, le méthanol, le butan-2-ol et le propan-2-ol, favorisent la réaction et améliorent le rendement du produit A1, ce qui est reflété par leurs rendements élevés. Leur polarité élevée, indiquée par leur moment dipolaire, facilite les interactions entre les réactifs et le catalyseur, favorisant ainsi la formation du produit souhaité.

En revanche, l'acétonitrile solvant aprotique conduit à un rendement plus faible. L'eau, bien qu'il soit un solvant polaire, présente un rendement relativement modéré.

Le dioxane, un solvant à la fois polaire et aprotique, affiche un rendement supérieur à celui des solvants aprotiques purs, mais inférieur à celui des solvants polaires protiques. Cela suggère que la polarité du solvant joue un rôle dans la réaction, mais d'autres facteurs, tels que la possibilité de formation de liaisons hydrogène, peuvent également être importants.

De plus, le chloroforme, un solvant polaire aprotique, a pu faciliter la réaction, avec un rendement moyens de 57 % .

La réaction sans solvant conduit à un rendement inférieur par rapport aux solvants utilisés. Cela indique que la présence d'un solvant est bénéfique pour la réaction, favorisant une meilleure conversion des réactifs en produit A1.

En ce qui concerne l'expérience 3, qui utilise de l'éthanol comme solvant et présente un rendement de 87,15%, ce rendement est comparable à celui de l'expérience avec le méthanol. De plus, l'éthanol est préféré au méthanol en raison de sa moindre toxicité[42].

4.4. Variation de la durée de la réaction

Dans le but de continuer nos investigations et d'améliorer le rendement de la réaction, nous avons étudié l'impact de la variation du temps de réaction sur le rendement du produit 1.

Pour cela, nous avons fait réagir des quantités égales de benzaldéhyde et de 2-amino phénol en utilisant 0,5 ml d'éthanol et 10 mol % de VB1 comme catalyseur. Les résultats obtenus pour différentes durées de réaction sont présentés dans le tableau 5 suivant :

Tableau 5. Variation du temps.

Réaction	Réactifs	Catalyseur	Solvant	Durée	Rendement%
3	01 : 01	10 mol%	Ethanol	30 min	87,15
14	01 :01	10 mol%	Ethanol	20 min	82,02
15	01 :01	10 mol%	Ethanol	10 min	77,41

On observe une relation directe entre la diminution de la durée de broyage et le rendement de la réaction. En effet, des rendements inférieurs de 82 % et 77 % ont été obtenus en broyant le mélange rationnel pendant 20 min et 10 min respectivement.

Les résultats regroupés des réactions d'optimisation nous ont permis de définir les conditions optimales pour notre réaction. En effet, en broyant pendant 30 min des quantités équimolaires des réactifs de départ et en utilisant 10 mol % de catalyseur avec 0.5 ml d'éthanol nous avons obtenu un excellent rendement de 87 % en produit.

Dans notre étude visant à améliorer le rendement de la réaction, nous avons exploré l'utilisation des réactions classiques avec montage à reflux. Nous avons effectué la réaction entre le 2-aminophénol et le benzaldéhyde en utilisant des quantités équimolaires des réactifs en présence de 10 mol % de catalyseur. Nous avons ajouté 2 ml d'éthanol comme solvant. Le mélange réactionnel a été chauffé à 50°C et 75 °C. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Variation de température.

Réaction	Réactifs	Catalyseur	Solvant	Durée	(°C)	Rendement%
16	01 : 01	10 mol%	Ethanol	30 min	50	71 ,77
17	01 : 01	10 mol%	Ethanol	1 h	50	64,08
18	01 : 01	10 mol%	Ethanol	30 min	75	65,62
19	01 : 01	10 mol%	Ethanol	1 h	75	76,90

En interprétant les résultats présentés, il semble que la réaction à 50°C pendant 30 minutes a donné un bon rendement initial. Cependant, la prolongation de la durée de réaction à 1 heure à une température de 75°C a entraîné une amélioration significative du rendement. Cela peut être dû à une meilleure conversion des réactifs à des températures plus élevées et à une durée de réaction plus longue. Ainsi, pour optimiser le rendement de cette réaction, une

température de 75°C et une durée de réaction d'une heure semblent être les conditions les plus favorables.

4.5. Régénération du catalyseur

Lorsqu'un catalyseur est utilisé dans une réaction chimique, il subit des changements et peut perdre certaines de ses propriétés catalytiques. La régénération du catalyseur devient donc essentielle pour restaurer son activité catalytique et permettre sa réutilisation dans de futures réactions. En récupérant le catalyseur utilisé, on évite de devoir utiliser une quantité importante de catalyseur frais à chaque fois, ce qui conduit à une économie de ressources et à une réduction des coûts de production[43].

Une fois la réaction habituelle terminée, nous avons ajouté 5 ml d'acétate de diéthyle afin de récupérer le catalyseur. Ensuite nous avons effectué une filtration pour séparer le catalyseur chlorhydrate de thiamine du reste de la solution réactionnelle.

Le filtrat a été séché dans l'étuve à 70°C pendant 3h. La régénération a été répétée 3 fois.

Les résultats présentés dans le tableau 7 montrent les rendements obtenus après chaque cycle de régénération. Ces résultats sont illustrés sous forme d'histogramme dans la figure 17.

Tableau 7. Rendement obtenu pour chaque régénération.

Réactions	Nbr de répétition	R (%)
R1	1	87
R2	2	70
R3	3	69

Ces résultats indiquent que catalyseur régénéré reste relativement efficace pour les trois cycles successifs. Cependant, on observe une légère diminution du rendement après chaque cycle de régénération, ce qui suggère une éventuelle dégradation ou perte d'activité du catalyseur au fil du temps.

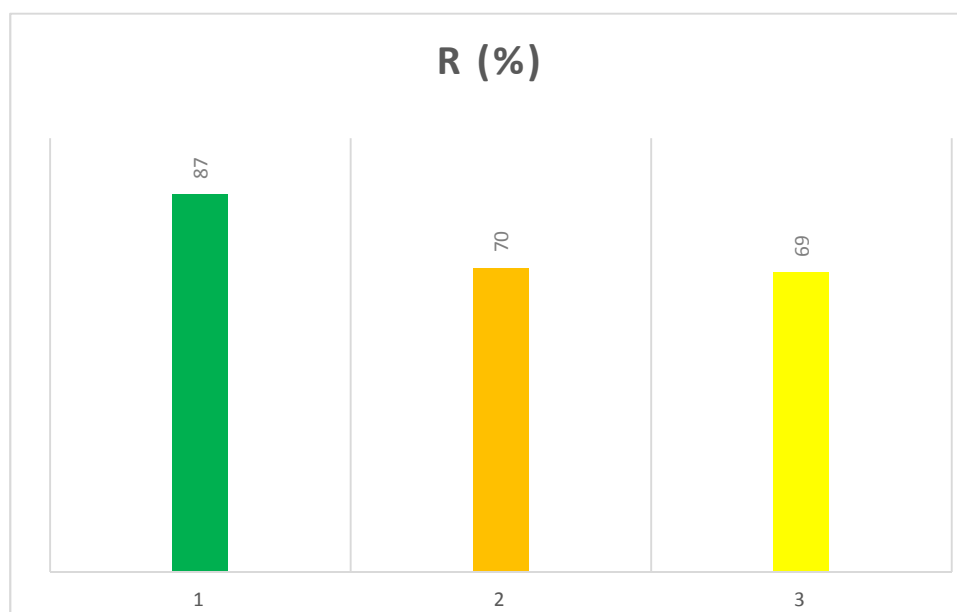


Figure 17. Résultats des trois régénérations

5. Etude de l'étendu de la réaction

5.1. Réactions avec le 2-aminophénol - Synthèse des bases de Schiff

Pour déterminer la portée et les limites du présent travail, la réaction du 2-aminophénol avec plusieurs aldéhydes aromatiques a été réalisée en utilisant les conditions optimales définies.

5.1.1. Réactions avec des aldéhydes *p*-substitués

Nous avons entamé l'étude de l'étendue de la réaction en faisant réagir le 2-aminophénol avec plusieurs aldéhydes substitués spécifiquement en position para. Schéma 15.

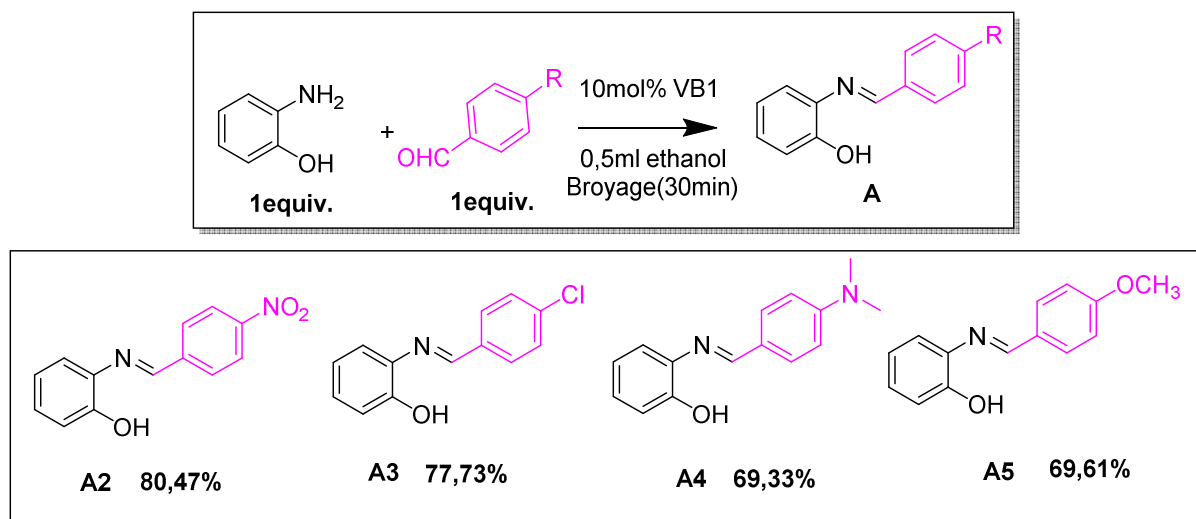


Schéma 15. Réaction de 2-aminophénol avec des aldéhydes en position para.

Les observations expérimentales révèlent que le rendement le plus élevé, atteignant 80,47%, a été obtenu lors de la réaction entre le 2-aminophénol et le 4-nitrobenzaldéhyde. Cette constatation suggère que la réaction entre ces deux composés est hautement efficace, indiquant que la majorité des réactifs se sont convertis en produit. Il est important de noter que le groupe nitro (-NO₂) exerce un effet mésomère attracteur, favorisant ainsi la réactivité de l'aldéhyde pauvre en électrons.

Les rendements obtenus avec le 4-chlorobenzaldéhyde, le 4-(diméthylamino) benzaldéhyde et le 4-méthoxybenzaldéhyde sont relativement similaires et sont inférieurs au rendement obtenu avec le 4-nitro benzaldéhyde, tous se situant autour de 70%. Cela suggère que ces réactions présentent une efficacité raisonnable, indiquant que les aldéhydes correspondants réagissent de manière similaire avec le 2-aminophénol. Les groupes fonctionnels chloro (-Cl), diméthylamino (-N(CH₃)₂) et méthoxy (-OR) possèdent tous un effet mésomère donneur, contribuant ainsi à la réactivité de ces aldéhydes riches en électrons.

5.1.2. Réactions avec des aldéhydes en position ortho et bi-substitués

Nous avons réalisé une série d'expériences visant à examiner la réactivité du 2-aminophénol avec divers aldéhydes substitués en position ortho et bi-substituée, en suivant les conditions expérimentales optimales préalablement définies. Schéma 16

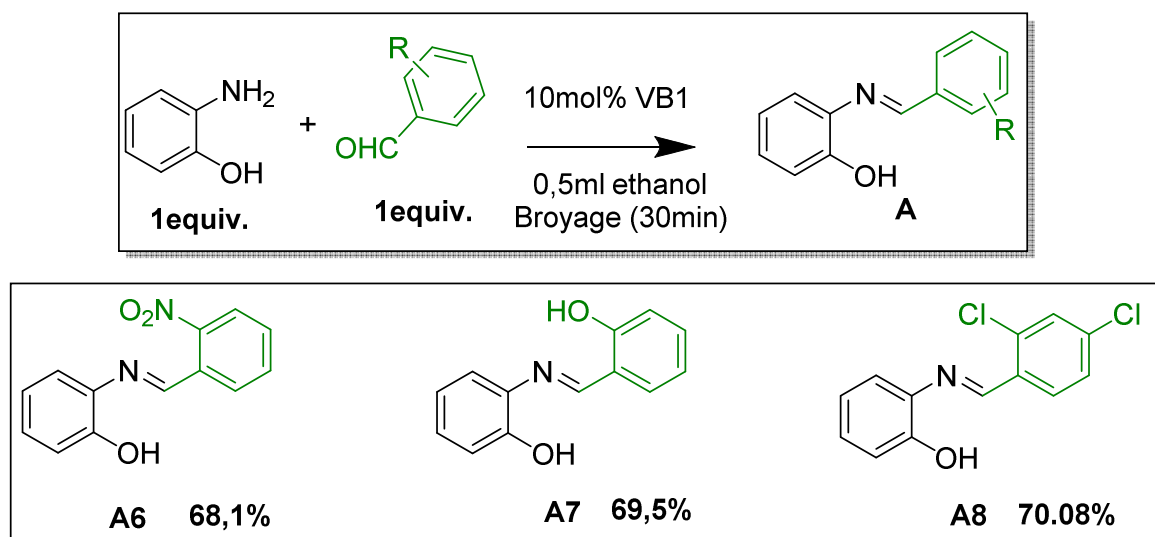


Schéma 16. Réaction de 2-aminophénol avec des aldéhydes en position ortho et bi-substitués.

Les résultats obtenus dans cette étude mettent en évidence la réaction du 2-aminophénol avec différents aldéhydes en position ortho, tels que le 2-nitrobenzaldéhyde, le salicylaldéhyde et le 2,4-dichlorobenzaldéhyde. Cette réaction conduit à la formation de plusieurs composés, notamment (A6) (E)-2-((2-nitrobenzylidène) amino) phénol, (A7) (E)-2-((2-hydroxybenzylidène)amino)phénol et (A8) (E)-2-((2,4-dichlorobenzylidène)amino)phénol, avec des rendements respectifs de 68,1%, 69,5% et un rendement élevé de 70 % pour le produit (A8).

Une interprétation de ces résultats peut être faite en prenant en compte les caractéristiques des aldéhydes réactifs et la réactivité du 2-aminophénol. Le groupe nitro (-NO₂) présent dans le 2-nitrobenzaldéhyde agit comme un accepteur d'électrons, favorisant ainsi la réaction et facilitant la formation du produit (A6). De même, le groupe hydroxyle (-OH) présent dans le salicylaldéhyde agit comme un donneur d'électrons, favorisant la formation du produit (A7). Ces effets mésomères donneurs et attracteurs des groupes fonctionnels combiné avec leur effet inductif attracteur influencent la réactivité des aldéhydes et contribuent aux rendements obtenus.

Dans le cas du 2,4-dichlorobenzaldéhyde, la présence des groupes chloro (-Cl) en position ortho et para favorise la réactivité de l'aldéhyde. Les groupes chloro facilitent la

formation du lien C-N en stabilisant les charges partielles développées lors de la réaction, conduisant ainsi à un rendement élevé pour le produit (A8).

En conclusion, les résultats de l'étude mettent en évidence l'influence des groupes fonctionnels présents dans les aldéhydes sur la réaction du 2-aminophénol en position para et ortho, ainsi que sur les aldéhydes bi-substitués. Les effets mésomères donneurs et attracteurs de ces groupes fonctionnels jouent un rôle crucial dans la réactivité des aldéhydes et la formation des produits correspondants. De plus, la présence de substituants nitro en position para peut entraîner des réactivités différentes par rapport à ceux en position ortho.

5.1.3. Réaction avec des aldéhydes hétérocycliques

Pour évaluer la capacité du 2-aminophénol à réagir avec des aldéhydes hétérocycliques et de déterminer la formation de produits d'intérêt, nous l'avons fait réagir avec le 2-thiophène et 2-pyridine carboxaldéhyde en suivant les conditions optimales définies. Schéma 17

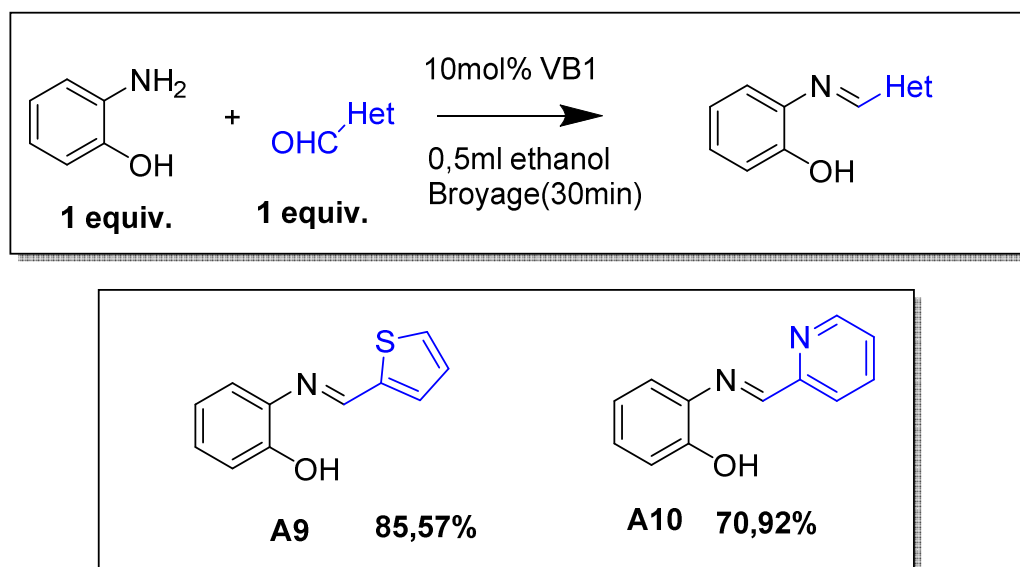


Schéma 17. Réaction de 2-aminophénol et des aldéhydes hétérocycliques.

Les résultats de l'étude révèlent que la réaction du 2-aminophénol avec différents aldéhydes hétérocycliques tels que, le 2-thiophène carboxaldéhyde et le 2-pyridine carboxaldéhyde a conduit à la formation des produits suivants (A9) et (A10). Les rendements obtenus pour ces produits sont respectivement de 85,57 % et 70,92 %.

Ces résultats indiquent que la réaction a réussi à former les produits correspondants, mais avec des rendements variables. Les rendements élevés pour les réactions avec et le 2-thiophène carboxaldéhyde suggèrent une bonne efficacité de la réaction dans ces cas, avec respectivement et 85,57 % de la quantité théorique maximale de chaque produit formé.

Cependant, le rendement légèrement plus bas de 70,92 % pour la réaction avec le 2-pyridine carboxaldéhyde indique une efficacité légèrement moindre dans ce cas.

Cette observation met en évidence la réactivité des composés et leur capacité à réagir efficacement avec le 2-aminophénol pour former le produit désiré. La présence des groupement fonctionnels facilite la formation du lien C-N lors de la réaction, ce qui conduit à de bon rendement.

5.2 Réactions avec le 2-amino thiophénol

Afin d'étendre l'application de la méthode développer nous avons étudié la réaction en utilisant le 2-amino thiophénol dans les mêmes conditions décrites antérieurement.

Nous avons fait réagir en premier lieu le 2-hydroxy benzaldéhyde avec le 2-amino phénol dans un mortier en broyant pendant 30 min.

En raison de la forte odeur de ce dernier nous avons préféré réaliser la réaction dans un ballon surmonter d'un réfrigérant à 50°C pendant 30 min. schéma 18

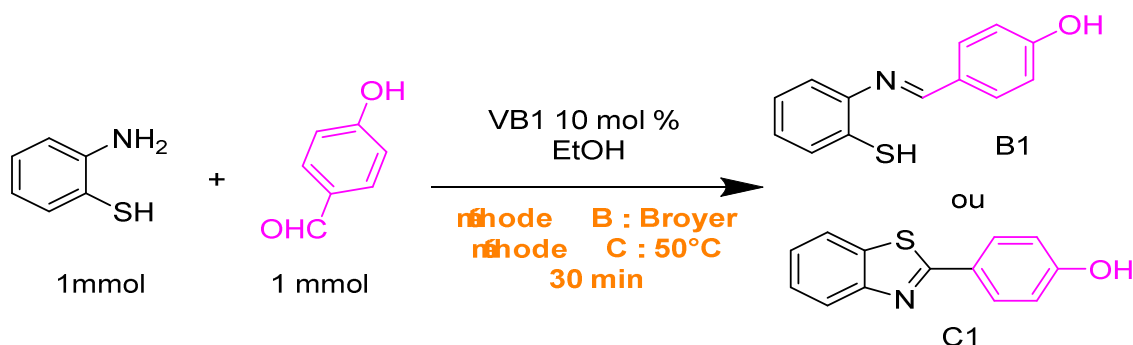
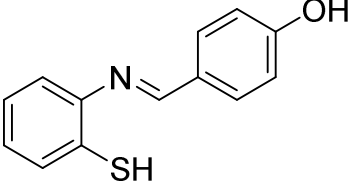
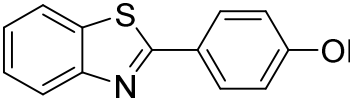


Schéma 18. Réaction de 2-aminothiophénol avec des aldéhydes.

A notre grande surprise les deux produits obtenus sont des produits différents. Nous avons caractérisé les deux produits par IR et mesurer le Pf afin d'identifier les produits formés par chaque mode de réactions.

Les résultats des points de fusion sont donnés dans le tableau 8 ci-dessous

Tableau 8. Caractérisation des produits B et C.

Méthodes	Produits	Rdt %	Pf obtenue (littérature)
B		58 %	197-207
C		59 %	224-227(227-228) ref : i3

Les spectre IR associé sont donner dans les figures 18 et 19.

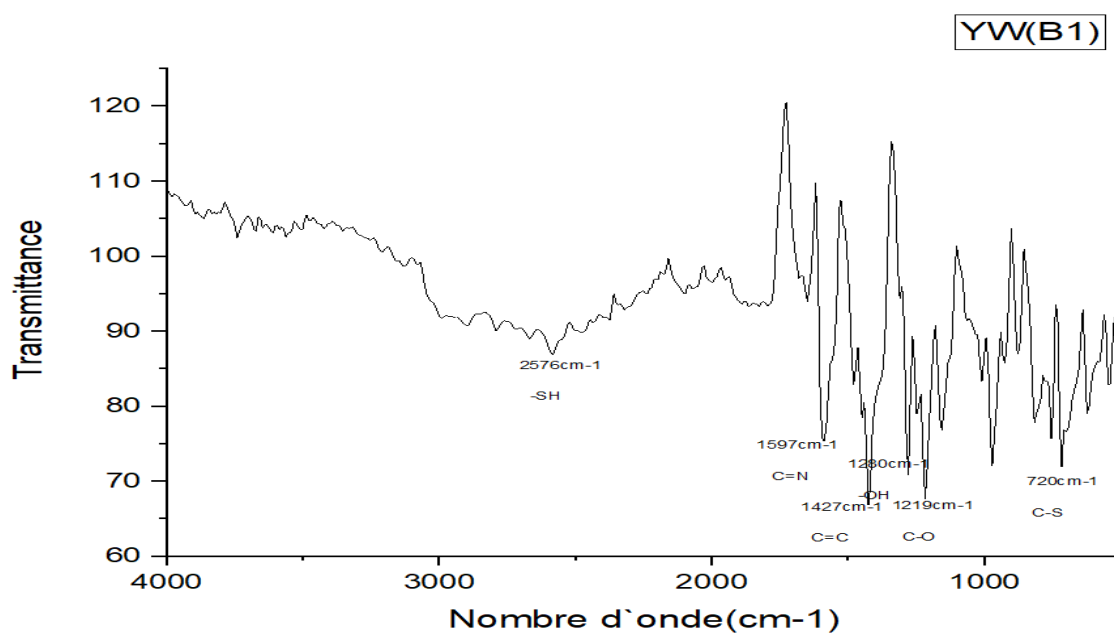


Figure 18. Les spectres infrarouges du composes B1

- Une bande large à 2576 cm^{-1} correspondant à la vibration du groupe thiol (SH), indiquant la présence d'un groupe thiol dans la molécule.
- Une bande de vibration de (C-O) à 1219 cm^{-1} , suggérant la présence d'une liaison carbone-oxygène (C-O) dans un groupe fonctionnel de la molécule.

- Une bande de vibration de liaison double C=N à 1597 cm^{-1} , typique des bases de Schiff, révélant la présence d'une liaison double entre un atome de carbone (C) et un atome d'azote (N).
- Une bande à 1427 cm^{-1} correspondant à la vibration des liaisons doubles C=C, indiquant la présence d'une double liaison carbone-carbone (C=C) dans la molécule.
- Une bande de vibration de (S-C) à 748 cm^{-1} , indiquant la présence d'une liaison soufre-carbone (S-C) dans un groupe thiazole.
- Une bande de vibration de (OH) a 1280 cm^{-1} , indiquant la vibration du groupe (OH).

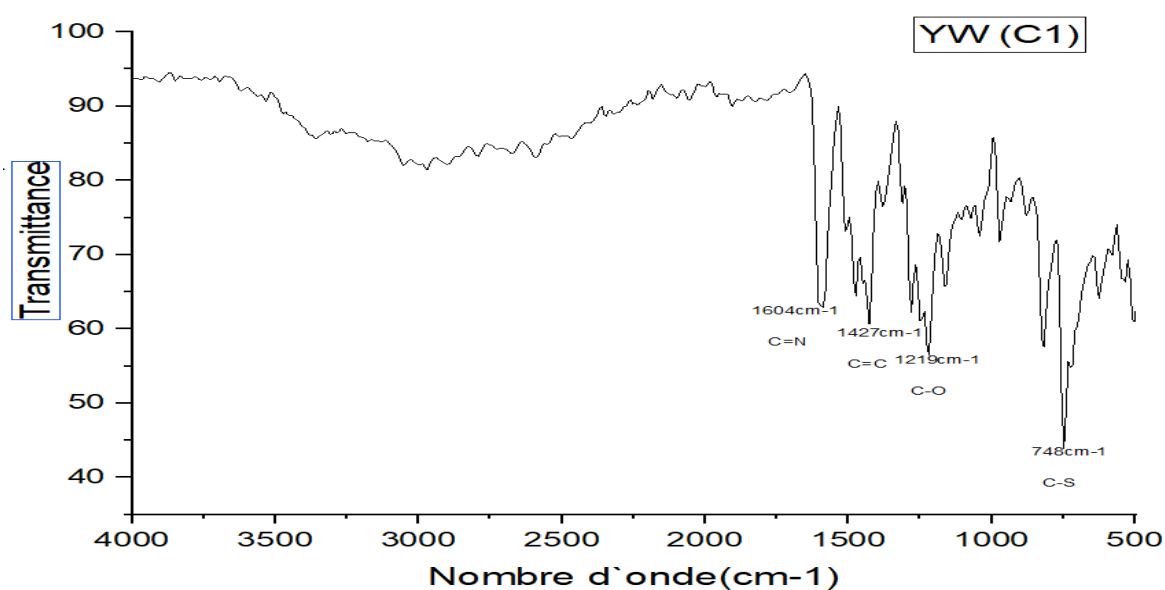


Figure 19. Les spectres infrarouges du composé C1.

- La bande à 1219 cm^{-1} correspond à la vibration d'une liaison (C-O), indiquant la présence d'un groupe fonctionnel contenant une liaison carbone-oxygène (C-O).
- Une bande de vibration de liaison double C=N à 1604 cm^{-1} , suggérant la présence d'une liaison double carbone-azote (C=N) dans la molécule. Cette bande est également caractéristique des dérivés de benzothiazole.
- Une bande à 1427 cm^{-1} correspondant à la vibration des liaisons doubles C=C, indiquant la présence d'une double liaison carbone-carbone (C=C) dans la molécule.
- Une bande de vibration de (S-C) à 748 cm^{-1} , indiquant la présence d'une liaison soufre-carbone (S-C) dans un groupe thiazole.

En résumé, les spectres infrarouges des deux produits confirment la présence des liaisons caractéristiques des bases de Schiff, mais seul le premier produit présente la bande correspondant au groupe thiol (SH). Ainsi, la différence entre les deux produits réside dans la présence ou l'absence du groupe thiol, mettant en évidence la formation d'un dérivé de benzothiazole dans le deuxième produit.

5.2.1 Synthèse des bases de Schiff

Afin d'établir la portée et les limites de notre travail, nous avons effectué la réaction du 2-aminothiophénol avec plusieurs aldéhydes aromatiques, selon la procédure A en respectant systématiquement les conditions optimales préalablement définies. Schéma 19.

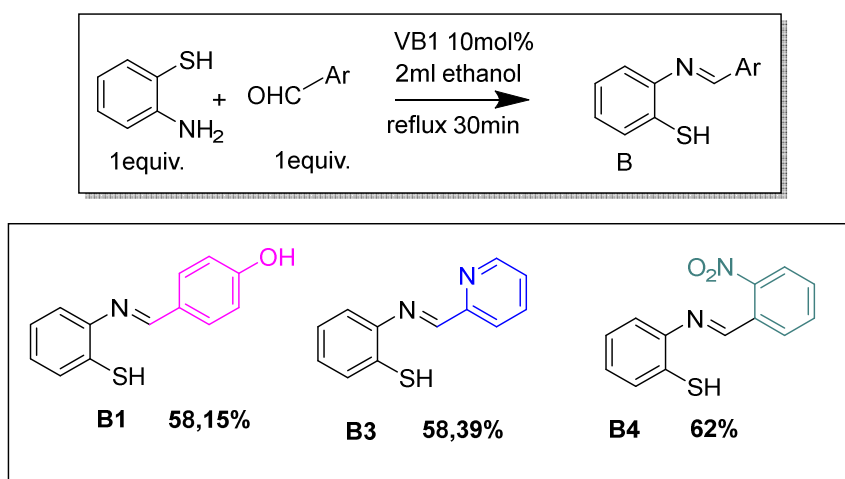


Schéma 19. Réaction de 2-aminothiophénol avec les aldéhydes.

Les rendements obtenus indiquent que la réaction entre le 2-aminothiophénol et ces aldéhydes aromatiques spécifiques a conduit à la formation des produits souhaités, mais avec des rendements modérés.

Les rendements de 58,15 % et 58,39% ont été obtenus pour les réactions avec le 4-hydroxybenzaldéhyde et le 2-pyridine carboxaldéhyde respectivement, indiquent que ces réactions ont donné des quantités significatives de produits souhaités.

En ce qui concerne la réaction avec le 2-nitrobenzaldéhyde, un rendement de 62% a été obtenu, ce qui suggère que cette réaction a donné une quantité légèrement supérieure du produit souhaité par rapport aux autres réactions mentionnées précédemment. Ce rendement pourrait être influencé par l'effet inductif attracteur du groupement nitro.

5.2.2 Synthèse des benzothiazoles

Afin de déterminer l'étendue et les contraintes de cette recherche, nous avons effectué la réaction du 2-aminothiophénol avec divers aldéhydes aromatiques, en utilisant la procédure B et en appliquant les conditions optimales établies.

5.2.2.1 Réaction du 2-aminothiophénol avec des aldéhydes en position para

Nous avons commencé notre analyse en réalisant une série de réactions mettant en jeu le 2-aminothiophénol et différents aldéhydes substitués en position para. Schéma 20

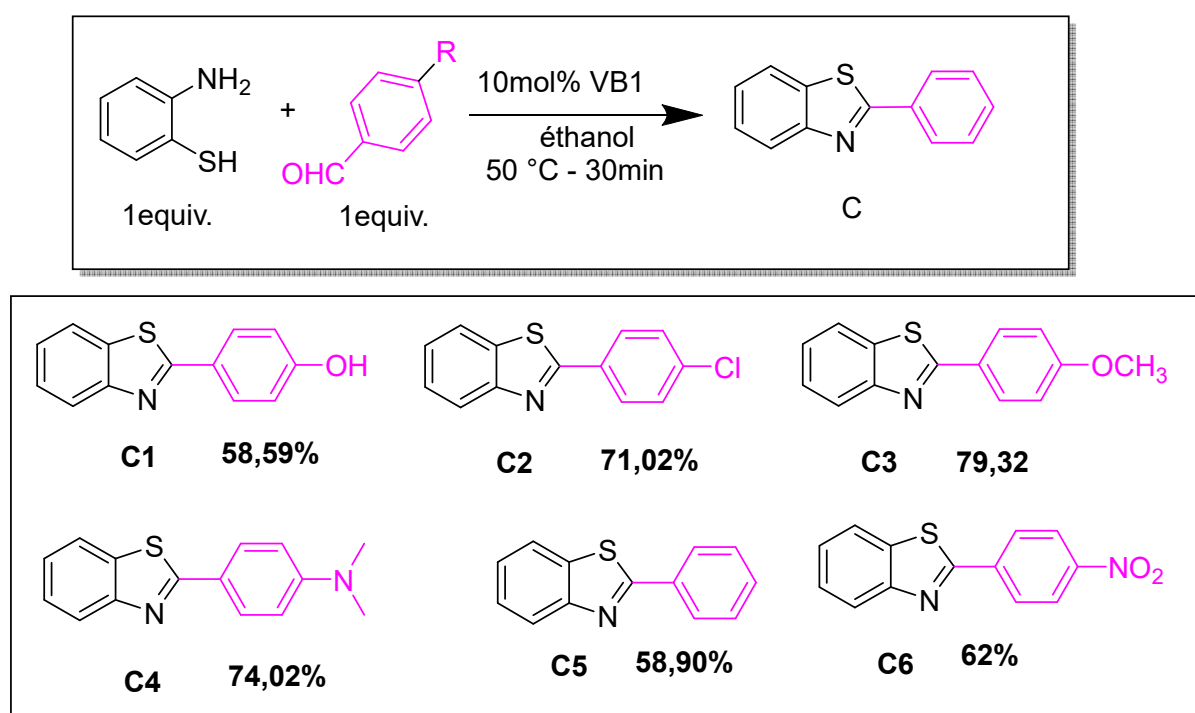


Schéma 20. Réaction de 2-aminothiophénol avec des aldéhydes substituées en position para.

L'étude montre que la réaction du 2-aminothiophénol avec des aldéhydes en position para, tels que le 4-hydroxybenzaldéhyde, le 4-chlorobenzaldéhyde, 4-nitrobenzaldehyde et le 4-méthoxybenzaldéhyde, conduit à la formation de plusieurs composés benzothiazoliques. Ces composés présentent des rendements variables, démontrant ainsi la capacité du 2-aminothiophénol à réagir avec les aldéhydes en position para pour produire une diversité de composés benzothiazoliques.

La différence de rendement entre les produits, peut être attribuée à plusieurs facteurs, notamment la nature des groupes fonctionnels présents sur les aldéhydes réactifs. Les groupes fonctionnels tels que l'hydroxy (-OH), le chloro (-Cl), le nitro(NO₂) et le méthoxy (-OCH₃) peuvent influencer la réactivité de la réaction en raison de leurs effets électroniques.

Le benzaldéhyde, bien qu'il ne possède pas de groupes fonctionnels particulièrement attracteurs ou donateurs d'électrons, peut présenter une réactivité relativement élevée. Cela se traduit par un rendement de 58,90% dans la formation du composé (C5).

5.2.2.2 Réaction du 2-aminothiophenol avec des aldéhydes ortho et bi-substitués

Nous avons entrepris une série d'expériences pour étudier la réactivité du 2-aminothiophénol avec différents aldéhydes substitués en position ortho. Schéma21.

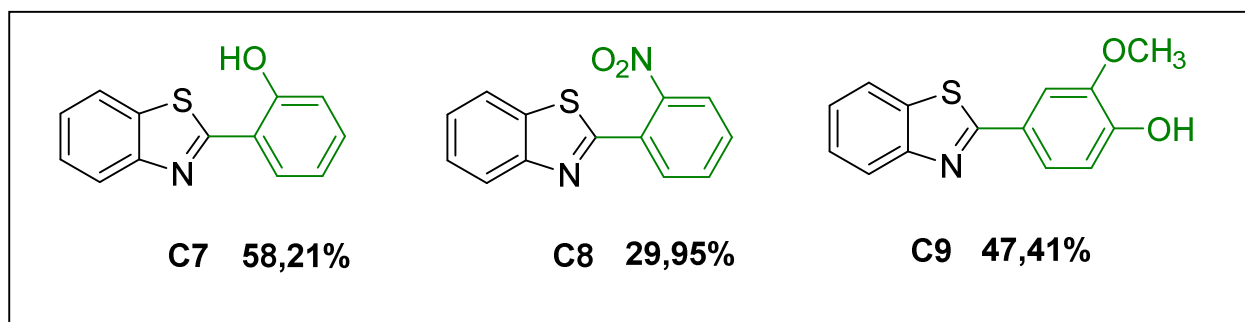
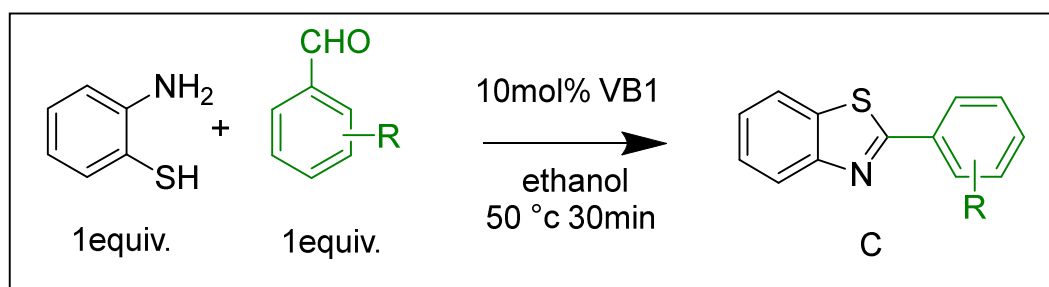


Schéma 21. Réaction de 2-aminothiophenol avec des aldéhydes en position ortho

L'étude a exploré la réaction du 2-aminothiophénol avec divers aldéhydes en position ortho, ce qui a entraîné la formation de composés benzothiazoliques. Le salicylaldéhyde, grâce à son groupe hydroxy (-OH) qui agit comme un donneur d'électrons, a favorisé la réactivité de la réaction, donnant un rendement de 58,21% pour le composé (C6).

D'autre part, le 2-nitrobenzaldéhyde, contenant un groupe nitro (-NO₂) qui agit comme un attracteur d'électrons, a réduit la réactivité de la réaction. Cela a abouti à un rendement plus faible de 29,95% pour le composé (C7).

La vanilline, quant à elle, possède un groupe méthoxy (-OCH₃) qui agit également comme un donneur d'électrons. Bien que cela ait augmenté la réactivité de la réaction, le rendement obtenu pour le composé (C8) s'est élevé à 47,41%, ce qui est inférieur à celui observé avec le salicylaldéhyde. Il convient de noter que d'autres facteurs ont pu également influencer ces résultats.

La présence de différents groupes fonctionnels sur les aldéhydes réactifs a joué un rôle crucial dans la réactivité de la réaction et les rendements obtenus pour la formation des composés benzothiazoliques.

5.2.2.3 Réaction de 2-aminophenol avec des aldéhydes hétérocycliques

Nous avons réalisé une série d'expériences en suivant les conditions expérimentales optimales afin d'étudier la réactivité du 2-aminothiophénol avec différents aldéhydes hétérocycliques. Schéma 22.

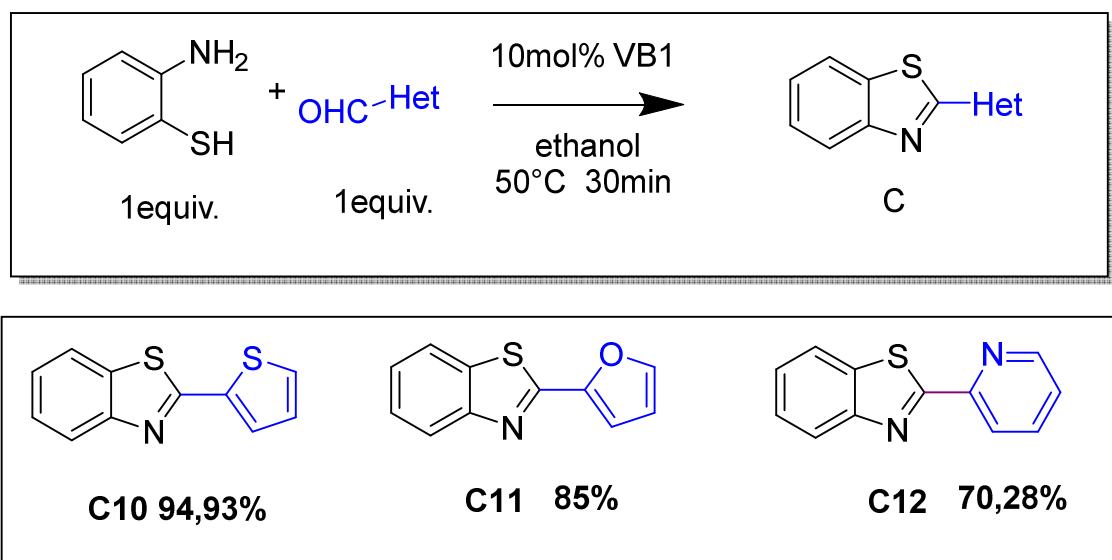


Schéma 22. Réaction de 2-aminothiophenol avec des aldéhydes hétérocycliques.

Les résultats de l'expérimentation montrent que la réaction du 2-aminothiophénol avec le 2-furaldéhyde a donné un rendement de 85%, Cela indique une conversion significative du 2-aminothiophénol en produit souhaité.

Tandis que la réaction avec le 2-thiophène carboxaldéhyde a conduit à un rendement excellent de 94,93% ce qui suggère une réactivité plus favorable entre ces deux composés et une plus grande efficacité de la réaction.

Le rendement de 70,28% indique que la réaction a été couronnée de succès dans la production du produit souhaité, mais qu'il y a eu une perte de rendement par rapport à la quantité théorique maximale attendue.

Ces résultats suggèrent que la réaction du 2-aminothiophénol avec le 2-furaldéhyde, le 2-thiophène carboxaldéhyde et la 2-pyridine carboxaldéhyde présente un bon potentiel d'application dans la synthèse de composés hétérocycliques.

6 Mécanisme proposé

En utilisant des conditions de réaction optimisées, nous avons réussi à synthétiser plusieurs dérivés de benzazole. Cette méthode s'est révélée capable de tolérer différents groupes fonctionnels tels que les groupes méthoxy, hydroxyle, chloro, nitro et diméthylamino. En nous appuyant sur une voie réactionnelle précédemment décrite pour la condensation entre les deux réactifs, nous émettons l'hypothèse que la VB1 a joué un rôle primordial dans deux réactions principales :

1. Accélération de La cyclisation avec le 2-aminothiophénol, impliquant la formation préalable d'un produit intermédiaire sous forme d'imine.
2. La formation de la base de Schiff avec le 2-aminophénol.

Le schéma ci-dessus résume le mécanisme proposé pour la synthèse des benzazoles.

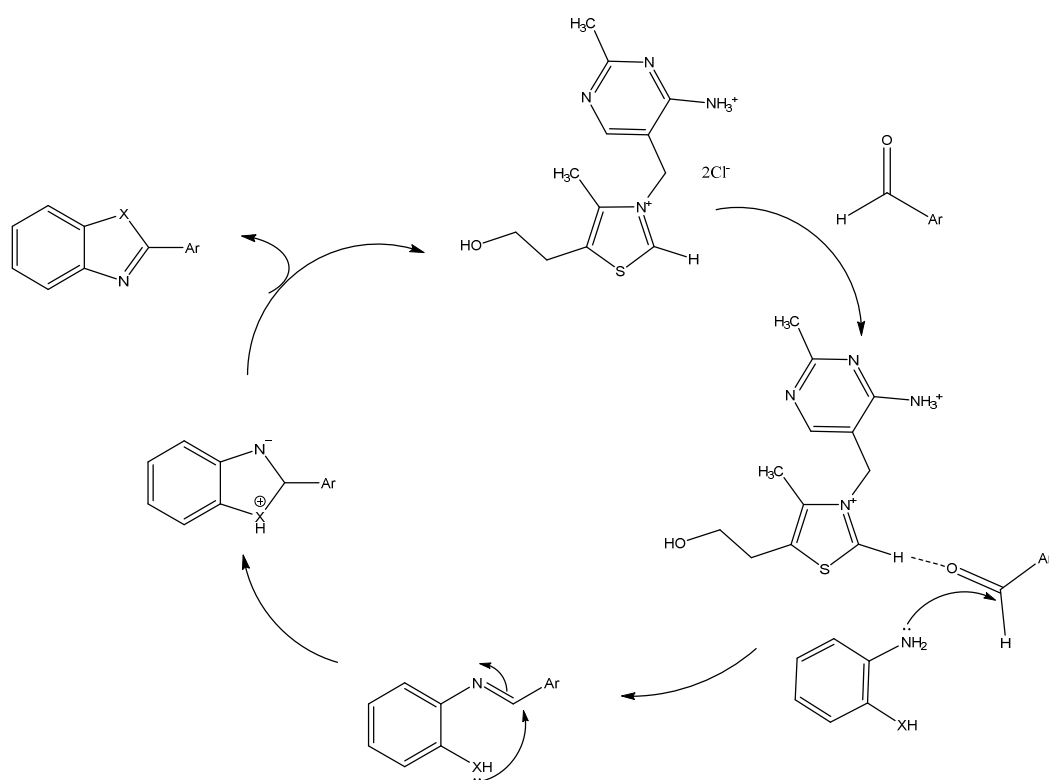


Schéma 23. Mécanisme proposé.

Partie expérimentale

7 Matériel et méthodes

7.1 Matériel

Dans la section des matériaux et méthodes, les composés synthétisés ont été soumis aux méthodes d'identification et de caractérisation suivantes :

- Chromatographie sur couche mince (CCM).
- Détermination du point de fusion.
- Spectroscopie infrarouge (IR)
- Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN¹H) pour certains composés.

7.1.1 Chromatographie sur couche mince (CCM)

La CCM a été utilisée pour suivre l'état d'avancement des réactions, contrôler la pureté des composés synthétisés.

L'élution se fait dans une phase mobile composé d'heptane et diéthyl éther ou acétate d'éthyle avec des proportions 8 :2. Les plaques ont été révélées à l'aide des rayons ultraviolets.

7.1.2 Détermination du point de fusion

Les points de fusion des molécules synthétisées ont été déterminés avec un appareil à capillaires de marque de type SPM30

7.1.3 Spectroscopie infrarouge (IR)

Les spectres IR ont été enregistrés dans le domaine spectral (4000 à 500 cm⁻¹) sur un spectromètre FT-IR Tracer-100 fourni par Shimadzu.

7.1.4 Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire

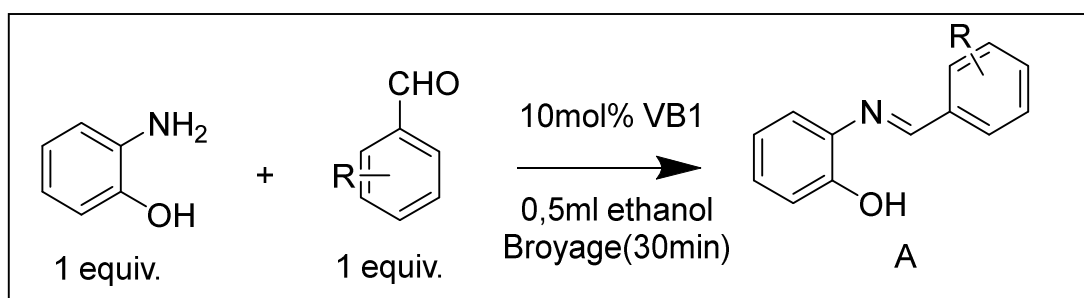
- Les spectres RMN 1 H ont été enregistrés sur des appareils Bruker GPX (400 MHz).
- Les spectres ont été effectués à 20°C et les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm).
- La référence interne prise pour le CDCl₃ est de 7.28 ppm pour le 1 H

- Les constantes de couplage sont notées J et sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux est ainsi notée : s (Singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplets), q (quadruplet), m (multiplet) et br s (singulier large bande).

7.2 Mode opératoire

7.2.1 Réactions avec le 2-aminophénol → Synthèse des bases de Schiff

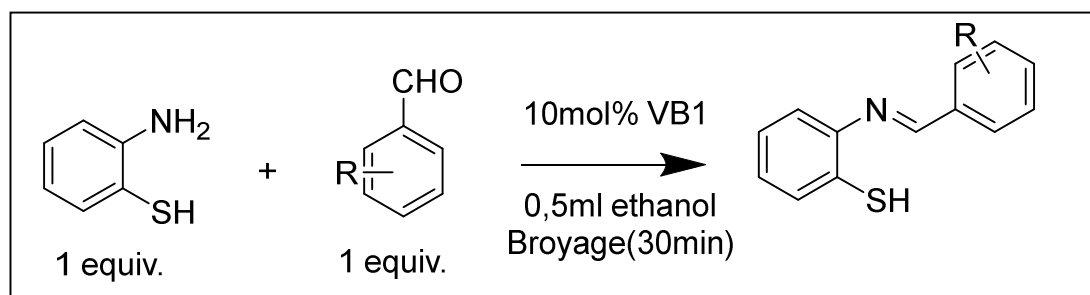
- Procédure A :



On place 1 equiv du 2-amino phénol dans un mortier avec 10 mol % de VB1 on ajoute en triturant 0,5 ml d'éthanol puis 1 équivalent de benzaldéhyde. Au bout de 30 min de broyage continue, on verse 5 ml d'une solution hydro éthanolique v/v afin de récupérer le produit du broyage. Le précipité obtenu est filtré puis recristalliser dans un mélange éthanol/eau.

7.2.2 Réactions avec le 2-amino thiophénol

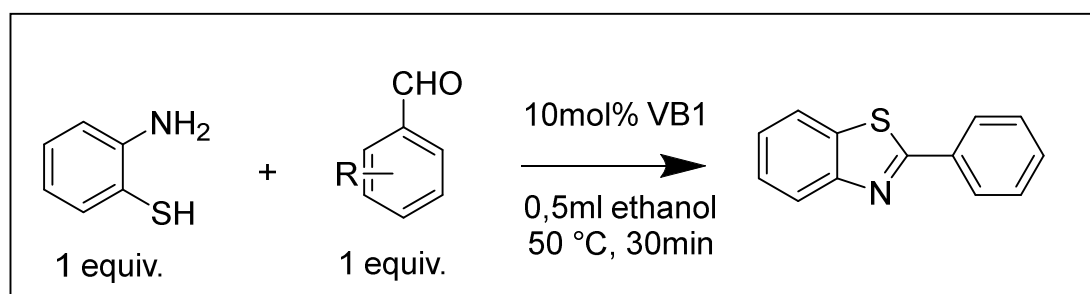
7.2.2.1 Synthèse des bases de Schiff



- **Procédure B :**

On place 1 equiv du 2-amino phénol dans un mortier avec 10 mol % de VB1 on ajoute en triturant 0,5 ml d'éthanol puis 1 équivalent de benzaldéhyde. Au bout de 30 min de broyage continue, on verse 5 ml d'une solution hydro éthanolique v/v afin de récupérer le produit du broyage. Le précipité obtenu est filtré puis recristalliser dans un mélange éthanol/eau.

7.2.2.2 Synthèse de benzothiazole



- **Procédure C :**

On place 0,1 ml (1 mmol) de 2-aminothiophénol, 1 mmol de l'aldéhyde, 30mg (10 mol%) de VB1 dans un ballon de 50 ml, on y ajoute 1ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à 50 °C pendant 30 min. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sous vide et lavé avec un peu d'éthanol Le précipité obtenu est filtré puis recristalliser dans de l'éthanol.

Introduction

Les pyrazolines sont des composés organiques polyvalents utilisés dans de nombreux domaines. Plusieurs de leurs dérivés présentent un large spectre d'activité biologique, y compris l'activité antibactérienne, antifongique, anti-inflammatoire, anti-amibienne et antidépressive.

La fonction pyrazoline est assez stable et a inspiré les chimistes à utiliser le fragment stable mentionné dans des fractions bioactives pour synthétiser de nouveaux composés possédant une activité biologique [44].

L'élaboration de molécules hybrides en combinant des fragments provenant de différentes structures chimiques offre une approche prometteuse pour développer de nouvelles entités moléculaires, en explorant ces réactions, nous cherchons à obtenir de nouvelles substances qui pourraient présenter des propriétés biologiques remarquables et trouver des applications dans le domaine pharmacologique [45].

1. Synthèse des précurseurs de départ

Nous avons synthétisé quatre précurseurs de départ de type pyrazole-carbaldehyde en deux étapes distinctes. Dans la première étape, nous avons réalisé une condensation entre un aldéhyde et l'acétophénone pour former une cétones α,β -insaturées (chalcone). L'ajout de l'hydrazine une cétones α,β -insaturées permet de préparer des dérivés pyrazolique [46].

L'addition de l'acide formique lors de la réaction permet de conduire une N-formylation, ce qui nous permet de préparer les Pyrazoline-N 1 -Carboxaldehydes (2 a-d). Schéma 24 [47].

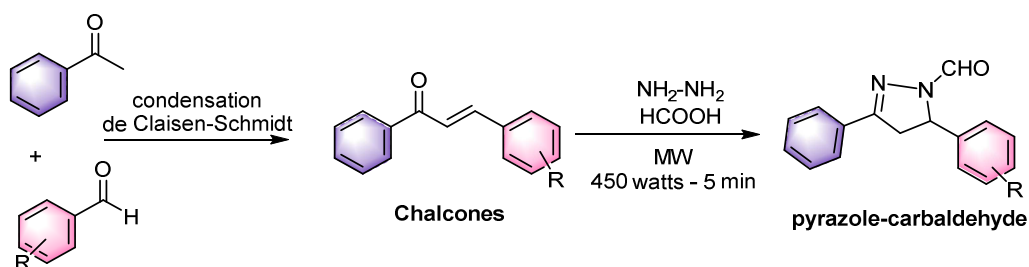


Schéma 24. Synthèse des Pyrazoline-N -Carboxaldehydes

1.1. Synthèses des Pyrazoline-N -Carboxaldehydes

- **Étape 1 : synthèse des chalcones - La condensation de Claisen-Schmidt**

Dans un ballon de 50 mL, nous avons introduit successivement 10 mmol (1,2 mL) d'acétophénone et 10 mmol d'un aldéhyde aromatique et 10 mL d'éthanol.

Le mélange réactionnel est placé sous agitation magnétique à température ambiante avant d'introduire progressivement 2 mL d'une solution aqueuse de NaOH à 30%. La réaction a été maintenue pendant 30 minutes. Le précipité formé a été filtré.[48]

- **Étape 2 : synthèse des Pyrazolines**

Une bouillie de chalcone (1 équiv.), hydrazineHydrate (10 equiv.) et acide formique (20 equiv.) a été irradié sous micro-ondes à 450 watts pendant 5min. Après l'achèvement de la réaction, le mélange réactionnel a été refroidi à température ambiante. Le produit est récupéré puis recristalliser dans du méthanol.

Les différentes chalcones et pyrazolines préparées sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Les différentes chalcones et pyrazolines préparées

Aldéhydes	Cétones	Chalcones	Pyrazolines
Benzaldéhyde	Acetophenone	1 a	2 a
4-Clbenzaldehyde		1 b	2 b
Thiophèncarboxaldehyde		1 c	2 c
2,4 – dichloro benzaldéhyde		1 d	2 d

1.1.1. Caractérisation des Pyrazoline-N -Caboxaldehydes (2a-d)

Afin de confirmer que la pyrazoline 2a s'est bien formé, nous avons effectué des analyses par spectrophotométrie IR et nous avons complété par une analyse RMN¹H.

Les résultats de l'analyse IR, illustré dans la figure ci-dessous, confirme la formation du pyrazoline.

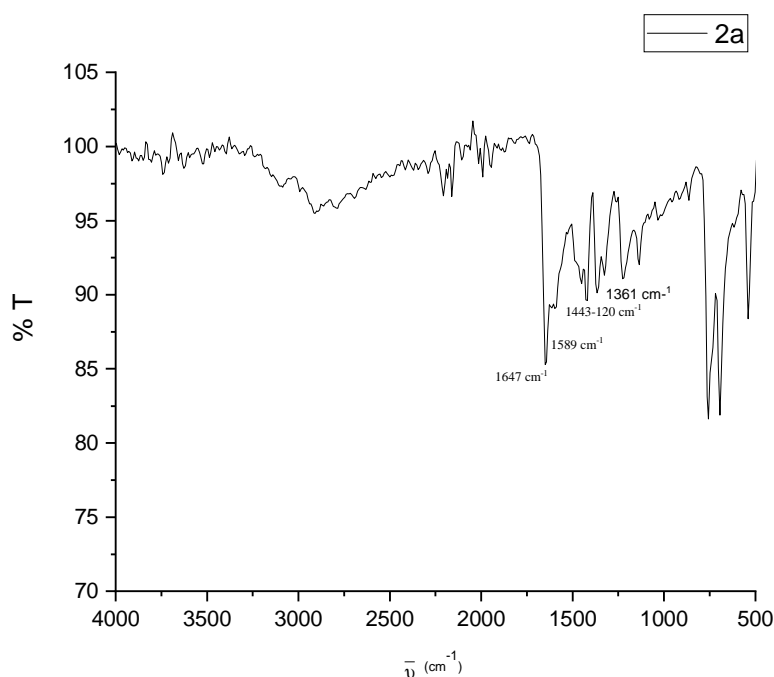


Figure 20 . Spectre IR de la molécule 2a

La bande à 1647 cm^{-1} correspond à la vibration de la liaison C=O, associé au groupement aldéhyde.

- La bande à 1589 cm^{-1} correspond à la vibration de la liaison C=N, ce qui suggère la présence d'une liaison imine formée lors de la réaction.
- Les bande à 1443 et 1420 cm^{-1} correspond à la vibration de la liaison C=C, indiquant la présence de doubles liaisons dans le produit.
- La bande à 1361 cm^{-1} peut être attribué aux vibrations de la liaison CH-N de la pyrazoline

Afin de confirmer la structure de la pyrazoline nous avons complété les caractérisations par une analyse RMN¹H. Le spectre obtenu est présenté dans la figure 21.

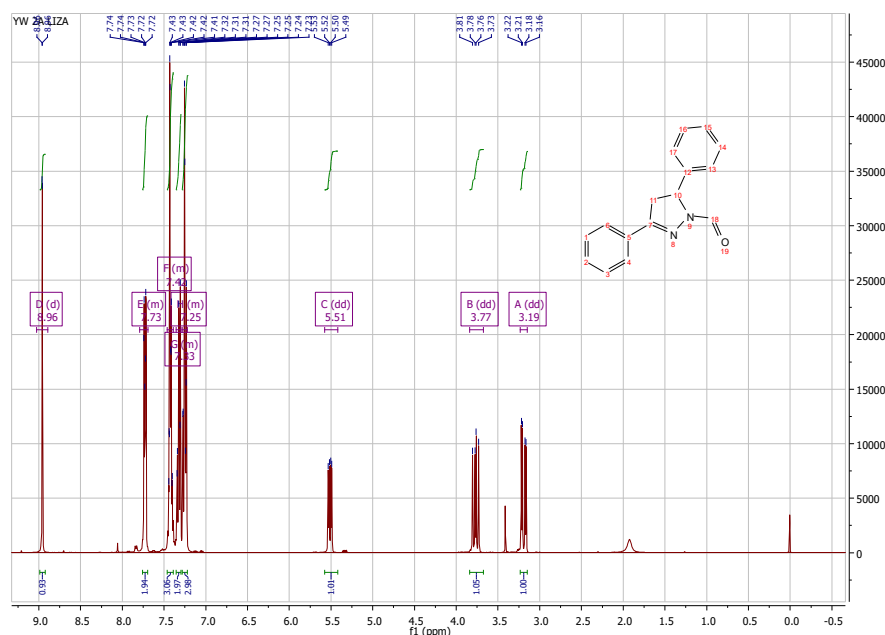
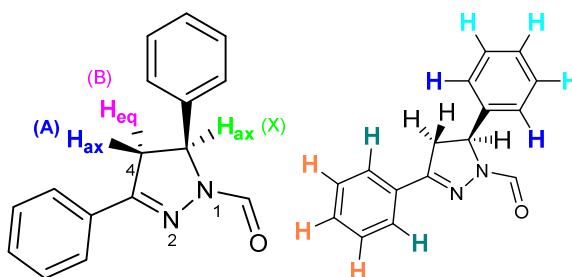


Figure 21. Spectre RMN¹H du 3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbaldehyde (CDCl₃)



Dans spectre RMN-¹H du 3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbaldehyde, un modèle de type ABX a été observé où H ax(A) , H eq(B) et H ax(X) apparaissent comme des doublets doubles à 3.19, 3.77 et 5.51 avec $J_{AB} \approx 17,5$ Hz, $J_{AX} \approx 4,9$ Hz et $J_{BX} \approx 11,8$ Hz, respectivement. Dix protons aromatiques ont été observés entre 7,22 et 7,69 et le proton formyle était un singulet à 8,96 ppm.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 2H, **Ar-2,6**), 7.46 – 7.39 (m, 3H, **Ar-3,4,5**), 7.35 – 7.30 (m, 2H, **Ar'-2, 6**), 7.28 – 7.22 (m, 3H, **Ar'-3,4,5**), 5.51 (dd, $J = 11.8, 4.8$ Hz, 1H, **Hax (X)**), 3.77 (dd, $J = 17.7, 11.8$ Hz, 1H **Heq(B)**), 3.19 (dd, $J = 17.7, 4.9$ Hz, 1H **Hax (A)**)

2. Réaction de 2-aminophenol avec la pyrazoline

Cette réaction a été réalisée suivant la procédure A décrite dans le chapitre 2 pour la condensation des aldéhydes avec le 2-amino phénol. Schéma 25.

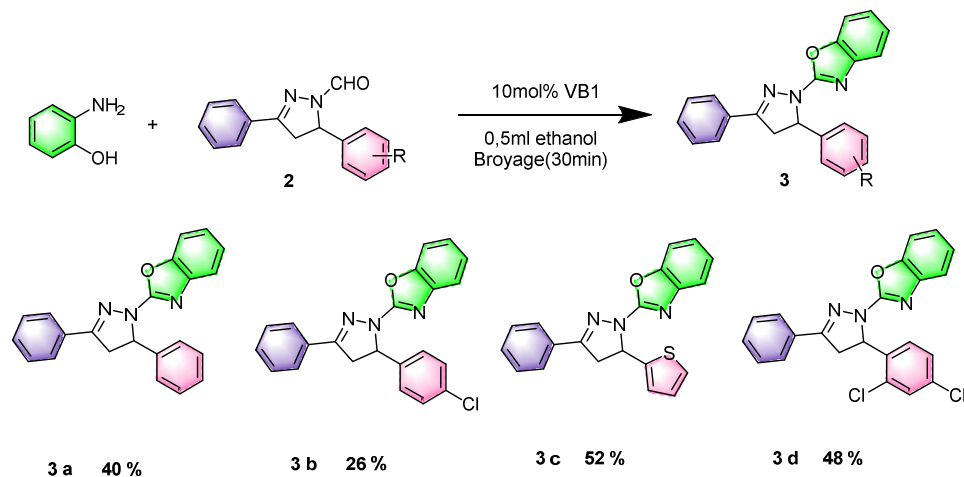


Schéma 25. Réaction de 2-aminophenol avec différentes pyrazolines.

Les rendements obtenus varient entre 26% et 52%,

Le meilleur rendement a été obtenu avec la pyrazoline 2C, Cela suggère que cette pyrazoline est très réactive et efficace dans la réaction en question, ce qui conduit à un rendement élevé.

Le rendement le plus faible a été obtenu avec la pyrazoline 2B, cette pyrazoline est moins réactive ou moins adaptée à la réaction en question, ce qui se traduit par un rendement plus faible.

La réaction avec la pyrazoline 2d, substituée par deux groupements chloro (Cl), a donné un rendement de 48%. Bien que ce rendement soit inférieur à celui obtenu avec la pyrazoline 2C, il reste relativement élevé. Cela peut indiquer que les groupements chloro présents sur la pyrazoline 2d exercent une influence positive sur la réaction, mais pas aussi significative que la pyrazoline 2C.

Enfin, la réaction avec la pyrazoline 2a a donné un rendement moyen de 40%. Cela suggère que cette pyrazoline est moins réactive, Le rendement moyen indique qu'il existe une certaine variabilité dans les résultats obtenus avec cette pyrazoline.

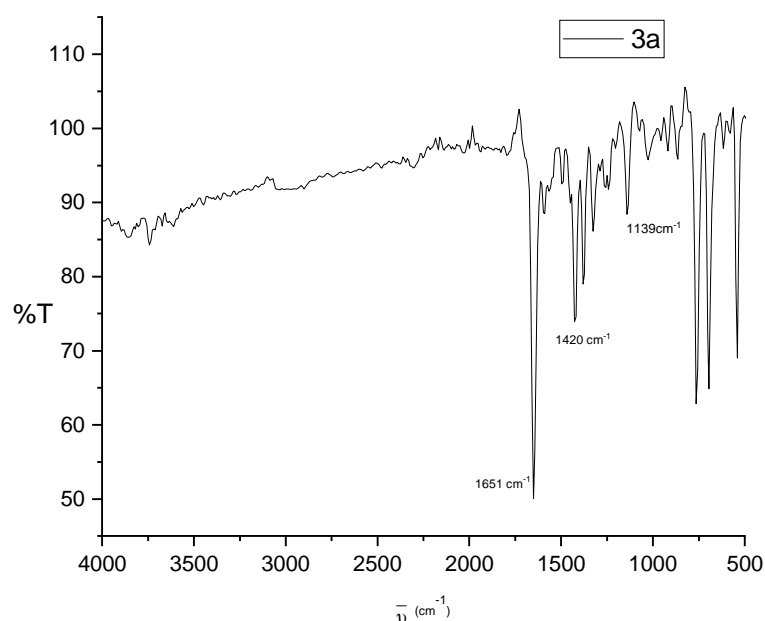
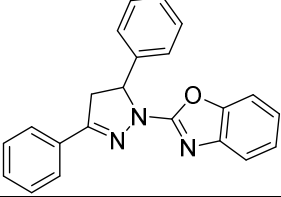
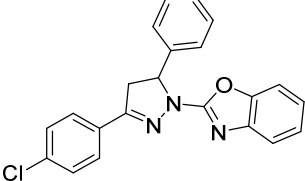
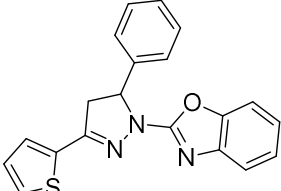
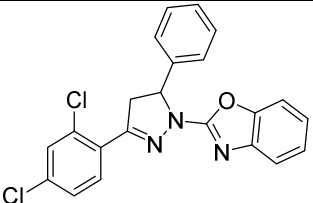


Figure 22. Spectre IR de la molécule 3a

- La bande à 1651 cm^{-1} correspond à la vibration de la liaison C=N, ce qui suggère la présence d'une liaison imine formée lors de la réaction. Cette bande confirme la formation du produit attendu.
- La bande à 1586 cm^{-1} peut être due aux vibrations de la liaison O-C=N dans le cycle oxazole.
- La bande à 1427 cm^{-1} correspond à la vibration de la liaison C=C présent dans le cycle aromatique.
- La bande à 1139 cm^{-1} correspond à la vibration de la liaison C-O, indiquant la présence d'une liaison entre le carbone et l'oxygène. Cela suggère la présence d'un groupe fonctionnel contenant un atome d'oxygène dans le produit formé. Cela peut être lié à la structure du 2-aminophénol.

En combinant ces informations, on peut conclure que les bandes caractéristiques observées dans le produit confirment la formation d'une molécule hybride pyrazoline benzoxazole, avec la présence la formation d'une imine et l'absence du pique caractéristique du groupement OH. L'absence de ce dernier, implique la cyclisation de la base de schiff donnant le benzoxazole substitué en position 2.

Tableau 10. Caractérisations des produits synthétisés.

N	Structures	Couleur	Pf °C	IR
1	(2-(3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzo[d]oxazole			
		Blanc	138-151	1651(-C=N-); 1586 (-O-C=N-); 1427(C=C); 1139(C-O)
2	(2-(3-(4-chlorophenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl) benzo[d]oxazole			
		Marron	112-118	1660(C=N); 1589 (-O-C=N-); 1496(C=C); 1482 (C=C), 1404 (CH-N), 1270(C=O)
3	(2-(5-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl) benzo[d]oxazole			
		Marron	111-116	1667(C=N); 1589 (-O-C=N-); 1518(C=C); 1418(C=C), 1383 (CH-N), 1262(C=O), C-S (751)
4	2-(3-(2,4-dichlorophenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzo[d]oxazole			
		Jaune	157-171	

3. Réaction de 2-aminothiophenol avec pyrazoline

Dans le cadre de notre étude, nous avons engagé une expérience visant à effectuer la réaction entre le 2-aminothiophénol et les diverses pyrazolines obtenues, en suivant le protocole expérimental désigné par la procédure B décrite dans le chapitre II.

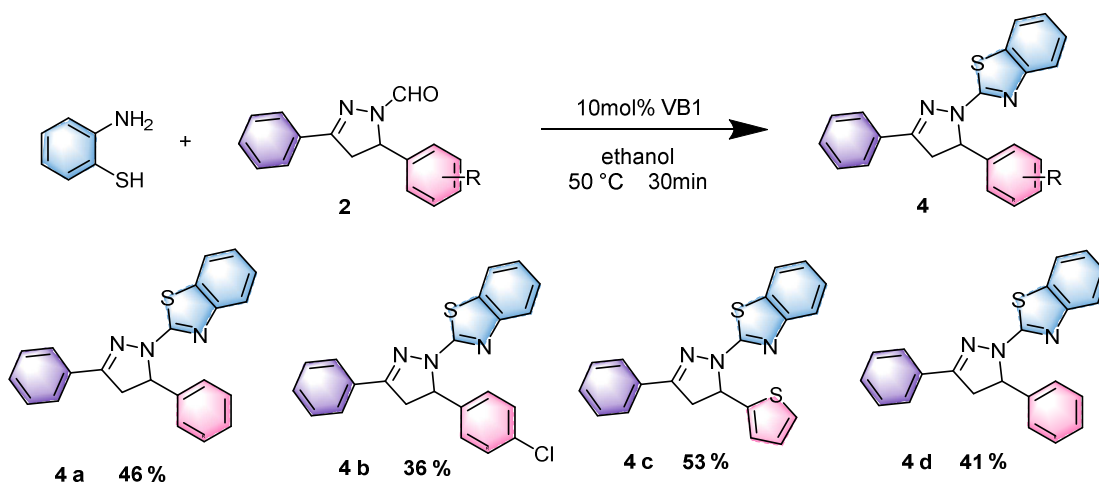


Schéma 26. Réaction de 2-aminophénol avec différentes pyrazolines.

Les rendements obtenus indiquent l'efficacité de la conversion des réactifs en produits souhaités. Les variations des rendements entre les différentes pyrazolines peut être due à plusieurs facteurs. Tout d'abord, la nature du groupement attaché à la pyrazoline peut influencer la réactivité de la molécule et sa capacité à réagir avec le 2-aminothiophénol. Certains groupements peuvent faciliter la réaction, tandis que d'autres peuvent présenter une stéréochimie encombrée ou des effets électroniques qui entravent la réaction.

Afin d'identifier les produits obtenus nous avons procédé à la caractérisation des produits formés à l'aide de la spectroscopie infrarouge (IR) et de la mesure du point de fusion.

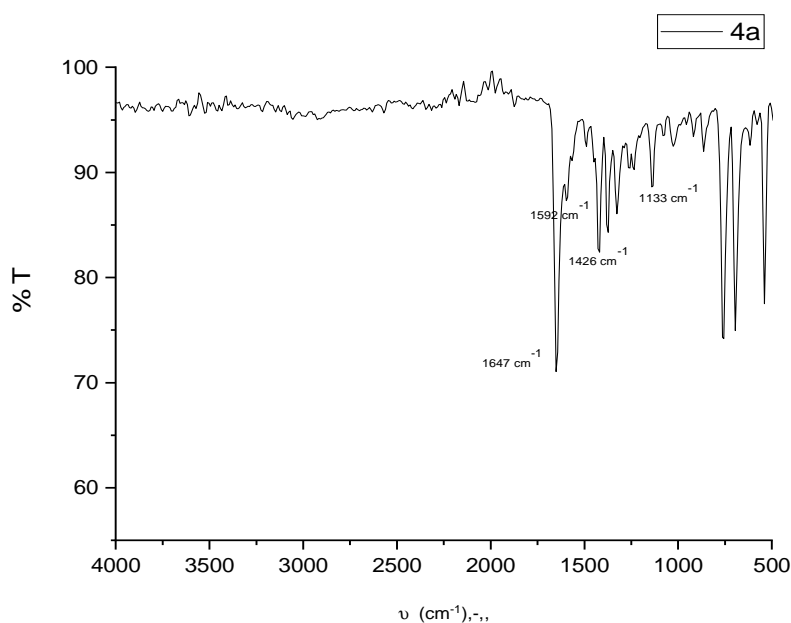


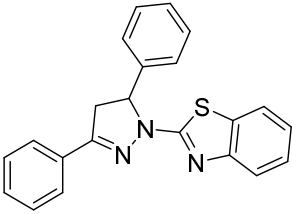
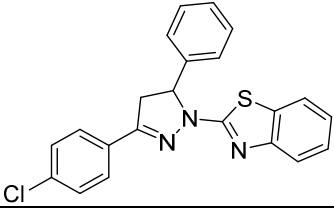
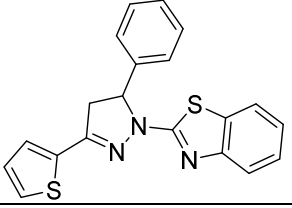
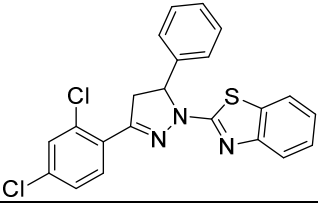
Figure 23. Spectre IR du produit 4A.

L'analyse du spectre infrarouge du produit 4A a révélé plusieurs bandes caractéristiques.

- La bande d'absorption à 1647 cm^{-1} correspond à la vibration de la liaison double C=N,
- La bande d'absorption à 1426 cm^{-1} est attribuée à la vibration de la liaison C=C, indiquant la présence d'une double liaison aromatique.
- La bande d'absorption à 1327 cm^{-1} est associée à la vibration de la liaison C-N, confirmant la présence du groupe pyrazole (C-N) dans la molécule.
- La bande d'absorption à 1141 cm^{-1} est attribuée à la vibration de la liaison C-C, ce qui indique la présence de liaisons carbon-carbone (C-C) aromatiques dans la structure.

En combinant ces informations, on peut conclure que la molécule 4A possède une structure de benzothiazole.

Tableau 11. Caractérisations des produits synthétisés.

N	Structures	Couleur	Pf °C	IR
1	2-(3,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzo[d]thiazole 	Blanc	148-153	1651(C=N) ; 1419 (C=C); 1327(C-N) ; 1141(C-C)
2	2-(3-(4-chlorophenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzo[d]thiazole 	Jaune	158-162	1603(C=N) ; 1475 (C=C); 1340(C-N) ; 1141(C-C), 763(Cl) ;
3	2-(5-phenyl-3-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzo[d]thiazole 	Jaune	126-129	
4	2-(3-(2,4-dichlorophenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzo[d]thiazole 	Jaune	98-122	1625(C=N) ; 1475 (C=C); 1305(C-N) ; 1156(C-C),

Chapitre IV

Activités biologiques

Introduction

Les pyrazolines, les benzothiazoles et les bases de Schiff sont des composés chimiques connus pour leurs propriétés antibactériennes et antioxydantes.

Dans le but d'évaluer le potentiel biologique des nouvelles molécules synthétisées, nous avons étudié l'activité antibactérienne et antioxydantes des composées 3(a-d) et 4(a-d).

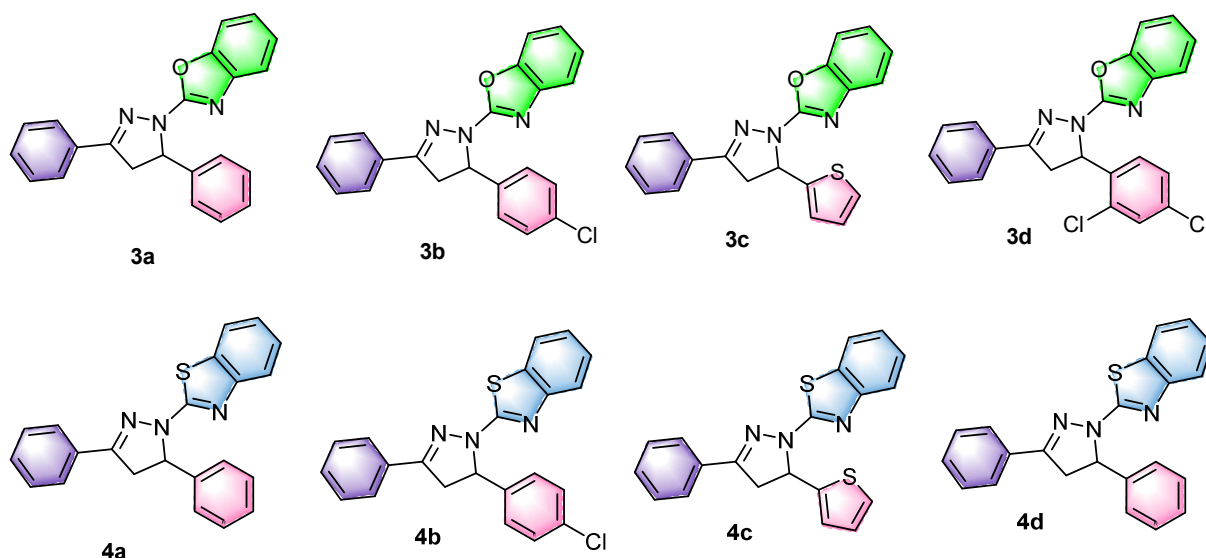


Figure 24. Structure des produits à tester.

1. Activité antibactérienne

1.1. Introduction

La lutte contre les bactéries constitue une nécessité pour protéger l'état de santé de l'humanité. Mais la mutation génétique des bactéries leur permet d'acquérir une résistance aux antibiotiques. Pour ces raisons, la demande pour de nouveaux et de meilleurs composés chimiques ayant une activité antimicrobienne et aujourd'hui un domaine important de la recherche[49].

1.2 Les micro-organismes

Les micro-organismes (germes ou microbes) sont des organismes vivants microscopiques, invisibles à l'œil nu. Ils sont présents dans l'air, dans l'eau ainsi que sur tous les objets qui nous entourent[50].

- **Bactéries**

Une bactérie est un micro-organisme unicellulaire de petite taille et d'une morphologie variable qui présente des caractéristiques propres. La taille d'une bactérie varie entre 1 à 10 μm . Le poids d'une bactérie est d'environ 10-12 mg. Elle contient 70% d'eau. Rapporté au poids sec, une bactérie est constituée de protéines (55%), de lipides (10%), de lipopolysaccharides (3%), de peptidoglycane (3%), de ribosomes (40%), d'ARN (20%) et d'ADN (3%) [51].

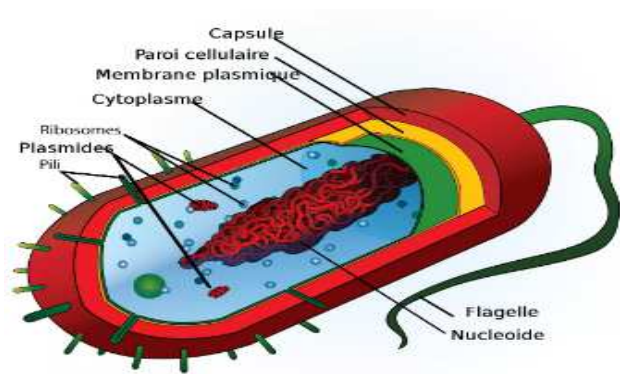


Figure 25. Morphologie bactérienne.

- **Micro-organismes utilisés**

Quatre souches bactériennes ont été mises à notre disposition au niveau du laboratoire de recherche de microbiologie (faculté de biologie) pour réaliser notre étude. Elles sont généralement Gram positif *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) et deux autres bactéries à Gram négatif *Escherichia coli* (ATCC 25922) et *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853).

1.2.1 Bactéries à Gram négatif

Elles possèdent une paroi qui donne à la cellule sa forme. Cette paroi est formée d'une couche très fine de peptidoglycane comprise entre la membrane externe et la membrane cytoplasmique[52].

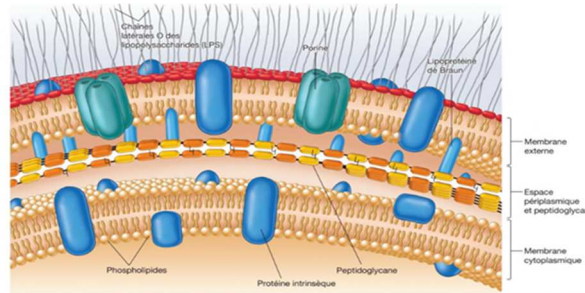


Figure 26. La paroi des bactéries Gram négatif.

- ***Escherichia Coli***

C'est une bactérie intestinale à Gram négatif, appelée également *colibacille*. Elle compose 80% de la flore intestinale chez l'homme. La plupart des souches d'*Escherichia Coli* sont inoffensives, certaines sont pathogènes. La bactérie *Escherichia coli* est souvent responsable d'intoxications alimentaires collectives, ainsi que d'infections urinaires. C'est une bactérie en forme de bâtonnets, elle se réplique très rapidement à 37°C, toutes les 20 minutes, ce qui lui permet de multiplier facilement l'ADN ou de synthétiser des protéines[53].

- ***Pseudomonas aeruginosa***

C'est une bactérie à Gram négatif, connue sous le nom de bacille pyocyannique, que l'on trouve partout dans la nature, et en particulier dans les milieux humides et chauds. Cette bactérie est peu agressive envers l'homme, mais elle peut devenir pathogène (responsable d'une maladie) dans certaines circonstances. Elle est très résistante face aux traitements antibiotiques. Les bacilles sont fins et très mobiles grâce à leur flagelle polaire[54].

1.2.2 Bactéries à Gram positif

Moins nombreuses que les GRAM négatif une structure s'organisant en trois couches, une couche épaisse de peptidoglycane composant la paroi cellulaire, l'espace périplasmique et la membrane plasmique. Elles sont très variées sur le plan morphologique, physiologique et écologique[52].

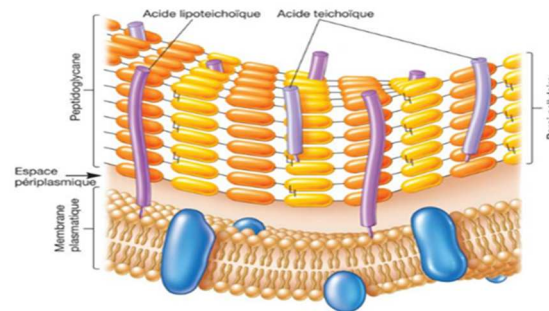


Figure 27. La paroi des bactéries Gram positif.

- *Staphylococcus aureus*

C'est une bactérie dorée à Gram positif, de type Cocci c'est-à-dire sphériques, qui se trouvent fréquemment chez les personnes en bonne santé, habituellement dans la muqueuse du nez. C'est l'espèce la plus pathogène du genre *Staphylococcus*. Il est l'un des principaux responsables des infections nosocomiales[55].

- *Bacillus subtilis*

C'est une bactérie à Gram positif, de forme allongée, qui forme des spores dormantes résistantes à la chaleur. Elle n'est pas pathogène[56].

1.3 Méthode de diffusion

Cette technique utilisée en bactériologie médicale, appelée « antibiogramme » ou encore méthode des disques. Cette méthode a l'avantage d'être d'une grande souplesse dans le choix des antibiotiques testés[57].

Il s'agit d'une méthode en milieu gélosé à l'agar réalisé dans une boîte de pétri.

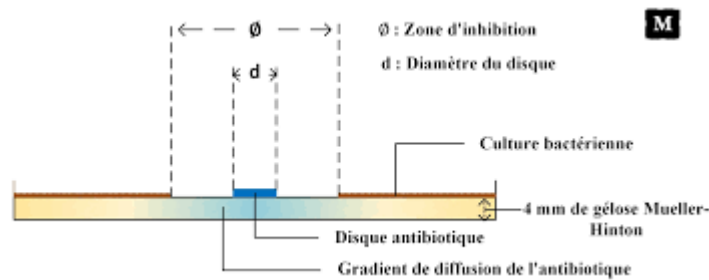


Figure 28. Illustration de la méthode de diffusion sur boîte Pétri.

La technique consiste à utiliser des disques de papiers imprégnés des différents produits à tester. Les disques sont déposés à la surface d'une gélose uniformément ensemencée avec une suspension de la bactérie à étudier. Chaque antibiotique diffuse à partir du disque au sein de la gélose et y détermine un gradient de concentration.

Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotiques suffisante pour inhiber leur croissance. On observe ainsi autour des disques une zone circulaire indemne de colonie, appelée zone d'inhibition. Plus le diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'antibiotique. Plus il est petit plus la bactérie est résistante[57].

Cette technique permet une bonne estimation du pouvoir antibactérien, surtout pour les produits ayant une bonne diffusion dans le milieu solide. Nous l'avons ainsi retenue pour évaluer l'activité antibactérienne de nos molécules.

1.4 Réalisation de l'antibiogramme

La réalisation de l'antibiogramme s'effectue en plusieurs étapes :

1.4.1 Préparation du milieu de culture

11,5 g de produit Mueller Hinton Agar (en poudre) sont dissouts dans 300 ml d'eau distillée, agiter à température ambiante jusqu'à ce que la solution soit homogène et claire.

La solution est auto-clavée à 121°C pendant 15 min.

1.4.2 Préparation de la culture jeune (repiquage)

Dans des conditions stériles, nous avons prélevé une colonie isolée et représentative de chaque souche avec un écouvillon stérile. Puis nous les avons étalés en stries sur les nouvelles boîtes de Pétri contenant la gélose Mueller Hinton. Elles ont ensuite été incubées pendant 18 heures à 37°C.

1.4.3 Préparation des suspensions bactériennes

Après incubation, on prépare les suspensions en prélevant à l'aide d'un écouvillon stérile quelques colonies bien isolées et parfaitement identiques de chacune des souches à tester que l'on dépose dans un tube contenant 10 ml d'eau physiologique stérile à 0,9 % de sel (NaCl).

Les suspensions bactériennes préparées, sont bien homogénéisées et standardisées à l'aide d'un spectrophotomètre, à une absorbance entre 0.08 et 0.1 correspondant à une concentration de 10^8 UFC/ml (unités formant colonie par millilitre)[58].

1.4.4 Préparation des solutions des produits

La dilution de nos produits a été faite dans le DMSO, à des concentrations de 83mg/ml pour le 3E, et 100mg/ml pour le reste des produits.

1.4.5 Préparation des milieux de culture avec des suspensions bactériennes

Cette étape consiste à liquéfier le milieu de culture Mueller-Hinton dans un bain marie, puis, on coule aseptiquement les milieux en surfusion dans des boîtes de Pétri à raison de 20 ml par boîte. On laisse refroidir et solidifier sur la pailleuse puis, on réalise l'ensemencement par écouvillonnage à l'aide d'un écouvillon stérile trempé dans les suspensions bactériennes et déchargé de l'excès sur les parois des tubes.

Ensuite on commence l'étalement sur la gélose en faisant des stries très serrées sur la totalité de la surface de la boîte et en tournant à chaque fois de 60°.

1.4.6 Dépôt des disques

Une fois le milieu de culture qui contient les suspensions bactériennes est solidifié, on procède au dépôt des disques (du papier Whatman stérilisés à 120°C pendant 15 min) de 6mm dans les boîtes, puis on prélève aseptiquement à l'aide d'une micropipette 20 µl de chaque solution des différents produits, que l'on dépose sur les disques préalablement préparés.

Les boîtes sont maintenues à 4 °C pendant 1h, par la suite elles ont été incubées à l'étuve à 37°C pendant 24h.

1.5 Détermination de la sensibilité bactérienne

La lecture est réalisée après 24h d'incubation à 37°C. Les diamètre des zones d'inhibition sont mesurés à l'aide d'une règle et exprimés en millimètre (mm) le diamètre du disque de 6mm est inclus).

Selon ponce et al.[59] la sensibilité des différentes souches vis-à-vis des agents antimicrobiens est classé comme suit :

Non sensible ou résistante, si : $d < 8$ mm ;

Sensible si : $9 \text{ mm} < d < 14$ mm ;

Très sensible si : $15 \text{ mm} < d < 19$ mm ;

Extrêmement sensible si : $d \geq 20$ mm

1.6 Résultats et discussions

1.6.1 Résultats du témoin négatif

Si un produit doit être soumis aux essais biologiques, la toxicité du solvant peut également être critique car même en traces, le solvant ne devrait pas empêcher le procédé biologique. L'attention doit également être prêtée aux interactions possibles entre le solvant et les corps dissous pendant que le solvant peut réagir avec certains composés pour causer la dissociation, la déshydratation ou l'isomérisation de ce produit[60].

Pour cela, le DMSO a été testé comme solvant. Les résultats montrent qu'il est approprié et ne présente aucun effet sur la croissance normale des souches bactériennes.

1.6.2 Résultats des produits

Les résultats de cette étude microbiologique permettent de déterminer l'efficacité des agents antibactériens contre les bactéries testées.

L'évaluation qualitative de l'activité antibactérienne répertoriée dont le tableau 12 consiste à classer le degré d'effet antibactérien en fonction de la zone d'inhibition observée autour des agents antibactériens lorsqu'ils sont appliqués sur une plaque de culture bactérienne illustrés dans la figure 29 et la figure 30.

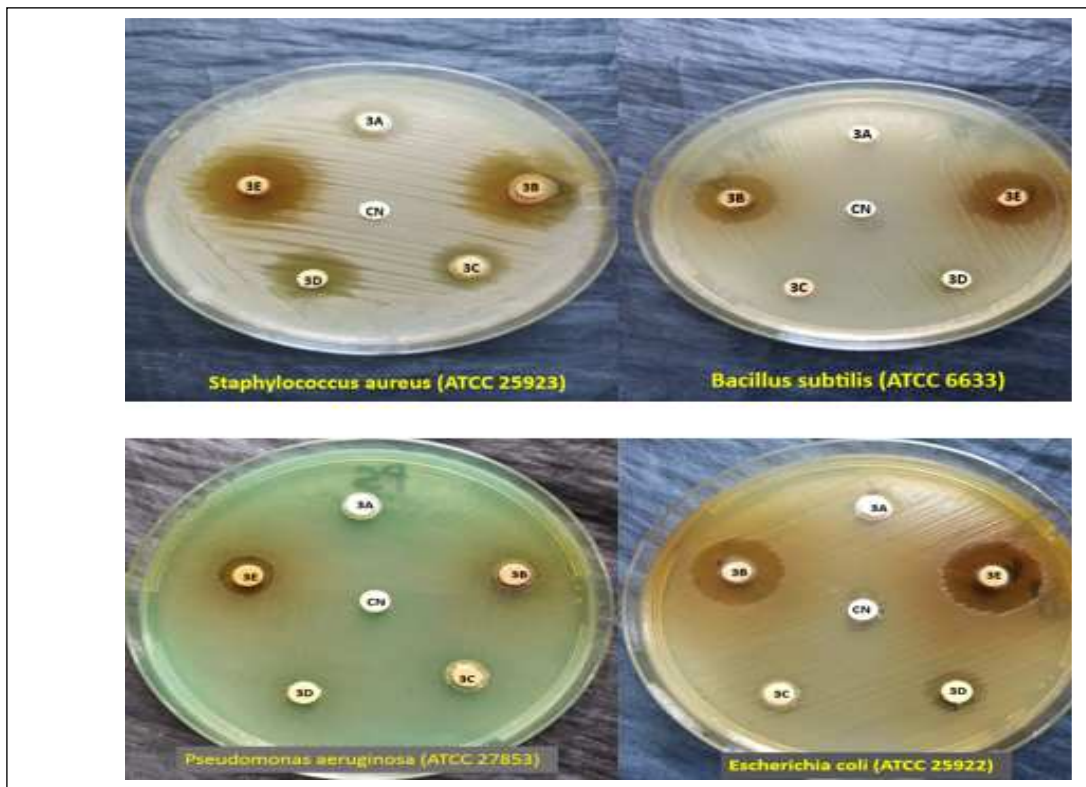


Figure 29. Images des zones d'inhibition des produits (3A-E) avec bactéries testées.

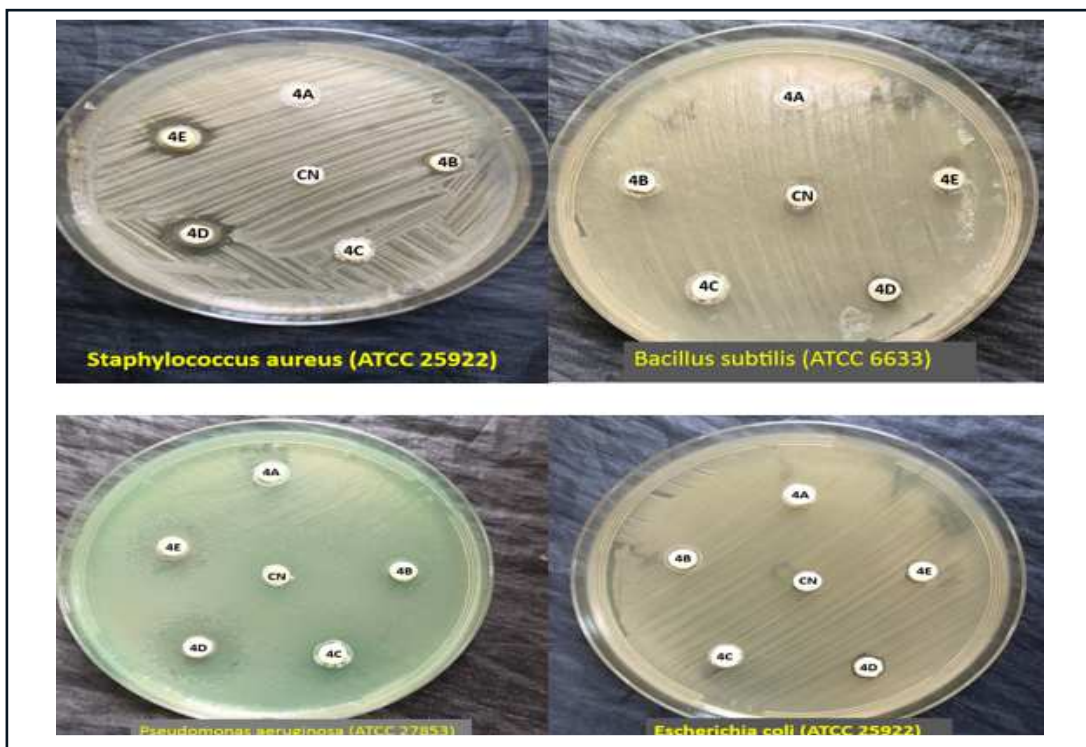


Figure 30. Images des zones d'inhibition des produits (4A-E) avec bactéries testées.

- $d < 8$ mm (-) non sensible.
- $9\text{mm} < d < 14$ mm (+) sensible
- $15\text{ mm} < d < 19$ mm (++) très sensible
- $d \geq 20$ mm (+++) extrêmement sensible.

Tableau 12. Effet antibactérien en fonction de la zone d'inhibition.

Produits	Concentration	GRAM+		GRAM-	
		S.a	B.s	P.a	E.c
3A	100mg/ml	+	-	-	-
3B	100mg/ml	+++	++	-	++
3C	100mg/ml	+	-	-	-
3D	83mg/ml	+++	++	+	+++
4A	100mg/ml	-	-	-	-
4B	100mg/ml	-	-	-	-
4C	100mg/ml	-	-	-	-
4D	100mg/ml	+	-	++	-

- Les produits **3A** et **3C** ont montré une sensibilité (+) contre *Staphylococcus aureus* (S.a).
- Le produit **3B** a indiqué une sensibilité extrême (+++) contre *Staphylococcus aureus* (S.a) et une sensibilité élevée (++) contre *Bacillus subtilis* (B.s) et *Escherichia coli* (E.c).
- Le produit **3D** a révélé une sensibilité extrême (+++) contre *Staphylococcus aureus* (S.a) et *Escherichia coli*, une sensibilité élevée (++) contre *Bacillus subtilis* (B.s) et une sensibilité modérée (+) contre *Pseudomonas aeruginosa* (P.a).

L'ordre décroissant de l'activité antibactérienne en fonction des substituants portés sur le groupe pyrazoline est : 2,4-Cl (**3D**) > 4-Cl (**3B**) > H (**3A**) et (**3C**) dont la pyrazoline contient un cycle thiophène.

Lorsque 2,4-Cl est présent sur le motif pyrazoline le composé présente une meilleure activité.

Les dérivés du benzothiazole, **4A**, **4B**, **4C**, **4D**, ont une activité moindre comparée aux bases de schiff, en effet ils n'ont montré aucune sensibilité (-) contre les bactéries *Bacillus*

subtilis et *Escherichia coli*. Cependant, le composé **4D** a fait preuve d'une activité élevée (++) contre *Pseudomonas aeruginosa* (P.a) et une certaine activité contre *Bacillus subtilis* (B.s).

2. Activité antioxydante

2.1 Introduction

Les antioxydants sont des composés présents de manière naturelle dans divers aliments. Leur rôle principal est de neutraliser les radicaux libres, qui peuvent causer des dommages aux cellules, y compris à l'ADN, et contribuer au processus de vieillissement. Parmi les antioxydants les plus familiers figurent les vitamines A, C et E, ainsi que les polyphénols et les caroténoïdes, qui appartiennent à une vaste famille de composés[61].

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer, *in vitro* et *in vivo*, l'activité antioxydante par piégeage de radicaux. Compte tenu de la complexité des processus d'oxydation et la nature diversifiée des antioxydants, avec des composants à la fois hydrophiles et hydrophobes, il n'y a pas une méthode universelle par laquelle l'activité antioxydante peut être mesurée quantitativement d'une façon bien précise[62].

2.2 Etude de l'activité antioxydante

L'évaluation de l'activité antioxydante a été effectuée en utilisant la méthode de réduction du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH).

2.2.1 Le radical stable DPPH

Le DPPH est un radical libre stable violet en solution qui se transforme en DPPH-H, jaune pâle (figure II.4), avec une absorption UV/Visible maximale à 515-518 nm. Ainsi, le test DPPH° permet de mesurer le pouvoir antiradicalaire de molécules pures ou d'extraits végétaux dans un système modèle (solvant organique, température ambiante). Il mesure la capacité d'un antioxydant (AH) à réduire le radical chimique DPPH° (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) par transfert d'un hydrogène. L'antioxydant aura la capacité de donner un électron au radical synthétique DPPH. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la capacité de l'antioxydant à donner des protons[61].

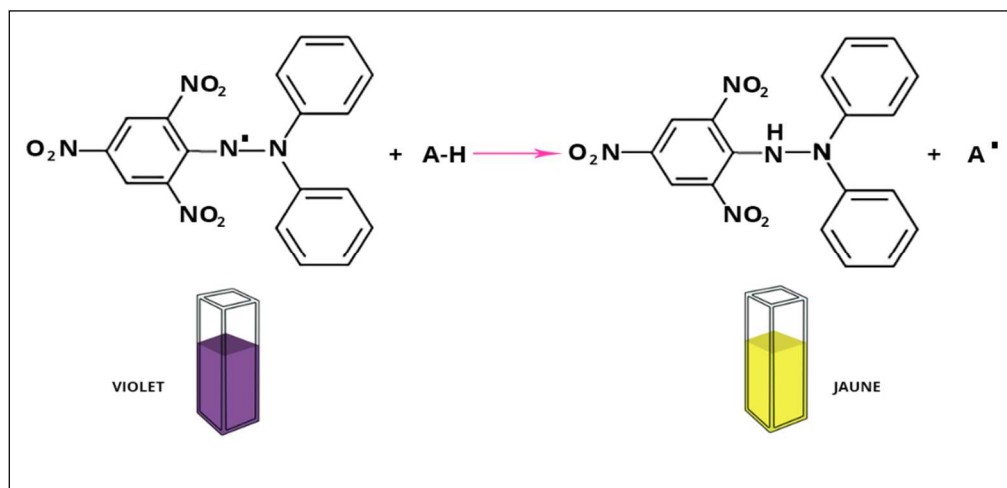


Figure 31. Réduction du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl).

2.2.2 Mode opératoire

Une solution de DPPH a été préparée par solubilisation de 8 mg de DPPH dans 200 ml d'éthanol. La solution a été ensuite placée à l'obscurité pendant 1h.

On prépare une série de dilutions de (0.1 ;0.05 ;0.025 ;0.0125 mol/L) dans le DMSO.

60 µl de chaque solution sont prélevés, auxquels, on ajoute 3 ml de la solution de DPPH. Après agitation, les tubes sont placés dans l'obscurité à une température ambiante pendant 1h.

La lecture est effectuée par mesure de l'absorbance à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV/Vis.

L'activité antioxydante est calculée selon l'équation suivante :

$$\% \text{ d'activité d'inhibition antioxydante} = [(A_0 - A) / A_0] \times 100$$

A₀ : absorbance de contrôle négatif (DPPH + éthanol + DMSO)

A : absorbance de l'échantillon

2.3 Résultats et discussions

La figure 32 représente le pourcentage d'inhibition en fonction de différentes concentrations.

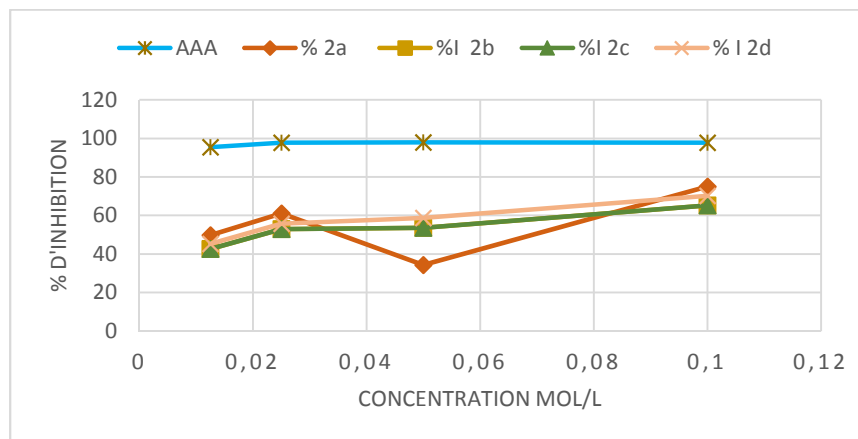


Figure 32. Pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations de 2a-d et du standard AA.

On observe sur la figure ci-dessus des pourcentages d'inhibition presque identiques pour toutes les concentrations des composés **2b**, **2c**, **2d** avec une l'augmentation de pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration.

Le produit **2a** a montré la meilleure activité antioxydante, à la plus petite (0.0125mol/l) et la plus grande concentration (0.1mol/l) avec des pourcentages d'inhibition de 50% à 0,0125mol/l et 75% à 0.1mol/l.

- La figure ci-dessous présente l'activité antioxydante des composés **3a-d**, exprimée en pourcentage d'inhibition, en fonction de leur concentration, en comparaison avec le standard acide ascorbique (AA).

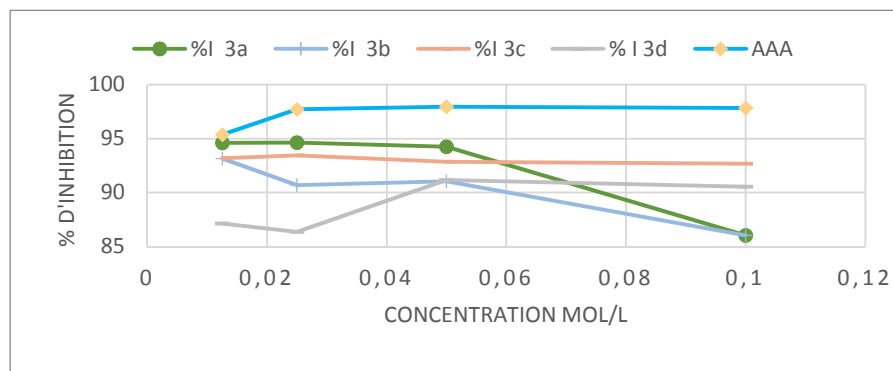


Figure 33. Pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations de 3a-d et du standard AA.

La figure 33 suggère que le composé **3a** a exhibé une activité antioxydante plus prononcée à une concentration plus faible, mais cette activité a diminué à mesure que la concentration augmentait.

Les composés **3b** et **3c** ont montré des pourcentages d'inhibition identiques à la concentration la plus faible. Cependant, le produit **3c** est resté stable à toutes les concentrations testées, tandis que le produit **3b** a présenté une diminution de son activité à mesure que la concentration augmentait.

Le pourcentage d'inhibition du produit **3d** a augmenté proportionnellement à l'augmentation de la concentration.

- L'activité antioxydante des composés 3a-d est exprimée en pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration en comparant avec le standard AA.

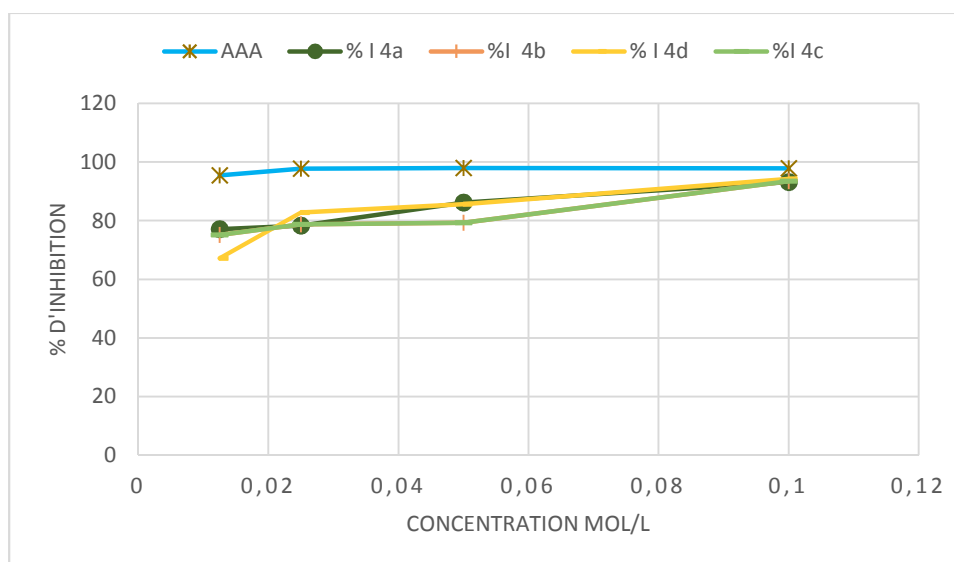


Figure 34. Pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations de 4a-d et du standard AA.

Tous les produits (**2a-d**) ont affiché des pourcentages d'inhibition similaires à toutes les concentrations testées, et ces valeurs étaient proches de celles de l'acide ascorbique (**AA**) (contrôle positif).

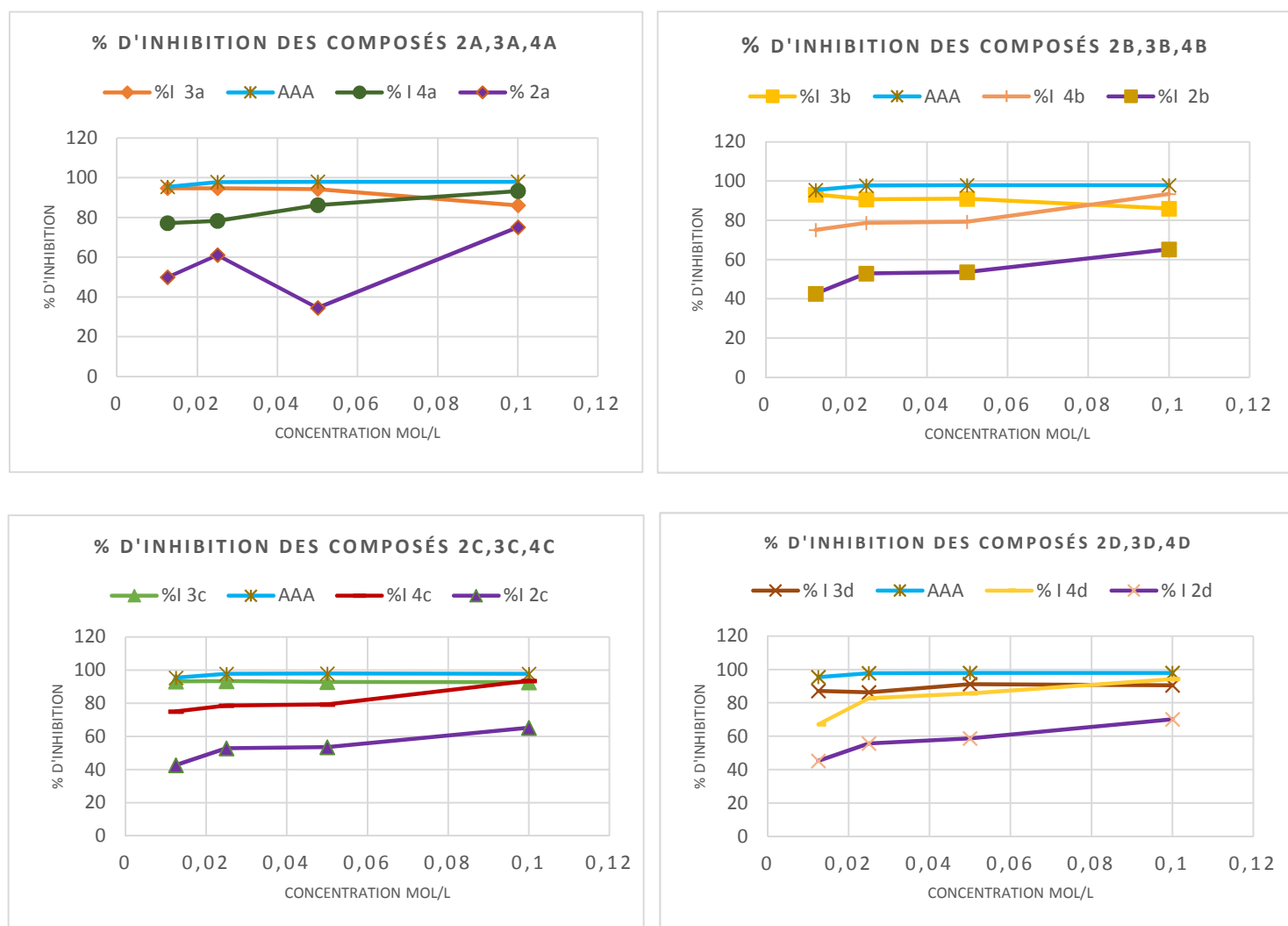


Figure 35. Pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations de (2,3,4) a-d et du standard AA.

Lorsque nous nous concentrons sur la plus faible concentration, nous observons que les pyrazolines **2(a-d)** présentent le pourcentage d'inhibition le plus bas. Les pyrazolines couplées avec le 2-aminothiophénol (benzothiazoles) **4(a-d)** affichent un pourcentage légèrement plus élevé, tandis que les pyrazolines couplées avec le 2-aminophénol (bases de schiff) **3(a-d)** présentent le pourcentage d'inhibition maximal.

En revanche, à la concentration la plus élevée, les pyrazolines **2(a-d)** continuent d'afficher le pourcentage le plus bas, tandis que les pyrazolines couplées avec le 2-aminophénol (bases de schiff) **3(a-d)** présentent un pourcentage supérieur. Finalement, les pyrazolines couplées avec le 2-aminothiophénol (benzothiazoles) **4(a-d)** indiquent le meilleur pourcentage d'inhibition.

Conclusion générale

Conclusion générale

Notre mémoire s'inscrit dans une démarche axée sur le développement d'une méthode novatrice respectant les principes de la chimie verte pour la synthèse des aldimines et des hétérocycles benzofusionnés associés. Notre objectif principal a été d'optimiser les conditions réactionnelles, d'assurer la sélectivité des réactions et de faciliter la mise en œuvre de la méthode proposée. Grâce à notre approche, nous avons pu proposer une solution prometteuse qui offre des avantages significatifs sur le plan environnemental et qui présente un potentiel d'application dans divers domaines de la chimie. En continuant à explorer et à améliorer cette méthode, nous espérons contribuer à l'avancement de la chimie durable et à la recherche de nouvelles voies de synthèse efficaces et respectueuses de l'environnement.

L'optimisation de la synthèse des 2-arylbenzothiazoles et des bases de Schiff a permis de déterminer les conditions réactionnelles les plus efficaces. Les résultats obtenus ont montré que l'utilisation de 10 mol% de VB1, avec 0,5 ml d'éthanol comme solvant, ont conduit aux rendements les plus élevés.

Une différence de réactivité du 2-amino phénol et du 2-amino thiophénol ont été constaté selon le type de réaction employé. En effet, lors des réactions de broyage nous obtenons pour les deux réactifs des bases de schiff. Cependant, si la réaction est conduite sous reflux, on obtient une benzothiazole en faisant réagir le 2-aminothiophénol et une base de schiff avec l'amino phénol.

Diverses molécules ont été synthétisés en variant l'aldéhyde associé et la méthode utilisé afin d'obtenir le benzothiazole cyclique et les aldimines.

Grace à cette méthode de nouvelles molécules hybrides pyrazoline, benzothiazole ou benzoxazole ont été synthétisées avec des rendements moyens

L'étude de l'activité antibactérienne de ces nouvelles molécules a été étudiée sur quatre types de bactéries (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*) a révélé que le produit 3D a donné la meilleure activité par rapport aux autres composés.

Les dérivés du benzothiazole, 4A, 4B, 4C, 4D, ont une activité moindre comparée aux benzoxazole 3A, 3B, 3C, 3D. En effet ils n'ont montré aucune sensibilité (-) contre les bactéries *Bacillus subtilis* et *Escherichia coli*. Cependant, le composé 4D a fait preuve d'une

activité élevée (++) contre *Pseudomonas aeruginosa* (P.a) et une certaine activité contre *Bacillus subtilis* (B.s).

- [1] K. Bhagdev et S. Sarkar, « Benzothiazole Moiety and Its Derivatives as Antiviral Agents », in *The 1st International Electronic Conference on Molecular Sciences: Druggable Targets of Emerging Infectious Diseases*, MDPI, août 2021, p. 9. doi: 10.3390/ECMS2021-10839.
- [2] P. Lokwani, B. P. Nagori, N. Batra, A. Goyal, S. Gupta, et N. Singh, « Benzoxazole: The molecule of diverse biological activities », 2011.
- [3] J. Sharma, P. Mishra, et J. Bhadoria, « 2-aminophenol as a leading reactant for the one pot synthetic strategies towards benzoxazole derivatives: A systematic review », *Results in Chemistry*, vol. 4, p. 100670, janv. 2022, doi: 10.1016/j.rechem.2022.100670.
- [4] M. Banerjee *et al.*, « A simple and efficient mechanochemical route for the synthesis of 2-aryl benzothiazoles and substituted benzimidazoles », *RSC Adv.*, vol. 4, n° 74, p. 39606-39611, 2014, doi: 10.1039/C4RA07058E.
- [5] G. R. Bardajee, M. Mohammadi, H. Yari, et A. Ghaedi, « Simple and efficient protocol for the synthesis of benzoxazole, benzoimidazole and benzothiazole heterocycles using Fe(III)–Schiff base/SBA-15 as a nanocatalyst », *Chinese Chemical Letters*, vol. 27, n° 2, p. 265-270, févr. 2016, doi: 10.1016/j.ccllet.2015.10.011.
- [6] B. K. Banik et B. Banerjee, *Heterocyclic Anticancer Agents*. Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2022.
- [7] P. S. M. Sommer, R. C. Almeida, K. Schneider, W. Beil, R. D. Süßmuth, et H.-P. Fiedler, « Nataxazole, a New Benzoxazole Derivative with Antitumor Activity Produced by *Streptomyces* sp. Tü 6176† », *J Antibiot*, vol. 61, n° 11, p. 683-686, nov. 2008, doi: 10.1038/ja.2008.97.
- [8] U. Kamal, N. M. Javed, et K. Arun, « BIOLOGICAL POTENTIAL OF BENZOAZOLE DERIVATIVES: AN UPDATED REVIEW », *Asian J Pharm Clin Res*, p. 28-41, mai 2020, doi: 10.22159/ajpcr.2020.v13i8.37958.
- [9] H. Baba, Y. Yaoita, et M. Kikuchi, « Sesquiterpenoids and Lactone Derivatives from *Ligularia dentata* », *HCA*, vol. 90, n° 5, p. 1028-1037, mai 2007, doi: 10.1002/hlca.200790086.

[10] S. Tariq, P. Kamboj, et M. Amir, « Therapeutic advancement of benzothiazole derivatives in the last decennial period », *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, p. 1800170, nov. 2018, doi: 10.1002/ardp.201800170.

[11] H. Song, C. Rao, Z. Deng, Y. Yu, et J. H. Naismith, « The Biosynthesis of the Benzoxazole in Nataxazole Proceeds via an Unstable Ester and has Synthetic Utility », *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 59, n° 15, p. 6054-6061, avr. 2020, doi: 10.1002/anie.201915685.

[12] S. Singh, G. Veeraswamy, D. Bhattarai, J.-I. Goo, K. Lee, et Y. Choi, « Recent Advances in the Development of Pharmacologically Active Compounds that Contain a Benzoxazole Scaffold », *Asian J. Org. Chem.*, vol. 4, n° 12, p. 1338-1361, déc. 2015, doi: 10.1002/ajoc.201500235.

[13] L. C. Cabrera-Pérez, I. I. Padilla-Martínez, A. Cruz, J. E. Mendieta-Wejebe, F. Tamay-Cach, et M. C. Rosales-Hernández, « Evaluation of a new benzothiazole derivative with antioxidant activity in the initial phase of acetaminophen toxicity », *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 12, n° 8, p. 3871-3882, déc. 2019, doi: 10.1016/j.arabjc.2016.02.004.

[14] R. Sattar, R. Mukhtar, M. Atif, M. Hasnain, et A. Irfan, « Synthetic transformations and biological screening of benzoxazole derivatives: A review », *Journal of Heterocyclic Chem*, vol. 57, n° 5, p. 2079-2107, mai 2020, doi: 10.1002/jhet.3944.

[15] V. Patil, A. Asrondkar, V. Bhadane, A. S. Bobade, et A. Chowdhary, « Synthesis and Anti-inflammatory activity of 2-amino-6-methoxy benzothiazole derivative ».

[16] P. K. Jauhari, A. Bhavani, S. Varalwar, K. Singhal, et P. Raj, « Synthesis of some novel 2-substituted benzoxazoles as anticancer, antifungal, and antimicrobial agents », *Med Chem Res*, vol. 17, n° 2-7, p. 412-424, juin 2008, doi: 10.1007/s00044-007-9076-x.

[17] S. Maddila, S. Gorle, N. Seshadri, P. Lavanya, et S. B. Jonnalagadda, « Synthesis, antibacterial and antifungal activity of novel benzothiazole pyrimidine derivatives », *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 9, n° 5, p. 681-687, sept. 2016, doi: 10.1016/j.arabjc.2013.04.003.

[18] A.-M. M. E. Omar, O. M. AboulWafa, M. S. El-Shoukrofy, et M. E. Amr, « Benzoxazole derivatives as new generation of anti-breast cancer agents », *Bioorganic Chemistry*, vol. 96, p. 103593, mars 2020, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103593.

[19] S. G. Kini, S. Choudhary, et M. Mubeen, « Synthesis, docking study and anticancer activity of coumarin substituted derivatives of benzothiazole », 2012.

[20] V. S. Patil, V. S. Padalkar, A. B. Tathe, V. D. Gupta, et N. Sekar, « Synthesis, Photo-physical and DFT Studies of ESIPT Inspired Novel 2-(2',4'-Dihydroxyphenyl) Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole », *J Fluoresc*, vol. 23, n° 5, p. 1019-1029, sept. 2013, doi: 10.1007/s10895-013-1228-4.

[21] S. Maddila et S. B. Jonnalagadda, « EFFICIENT ONE-POT SYNTHESIS OF BENZOXAZOLE DERIVATIVES CATALYZED BY NICKEL SUPPORTED SILICA », *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 57, n° 2, p. 1099-1100, 2012, doi: 10.4067/S0717-97072012000200008.

[22] B. Wang, Y. Zhang, P. Li, et L. Wang, « An Efficient and Practical Synthesis of Benzoxazoles from Acyl Chlorides and 2-Aminophenols Catalyzed by Lewis Acid In(OTf)₃ under Solvent-Free Reaction Conditions », *Chin. J. Chem.*, vol. 28, n° 9, p. 1697-1703, sept. 2010, doi: 10.1002/cjoc.201090287.

[23] E. Niknam, F. Panahi, F. Daneshgar, F. Bahrami, et A. Khalafi-Nezhad, « Metal–Organic Framework MIL-101(Cr) as an Efficient Heterogeneous Catalyst for Clean Synthesis of Benzoazoles », *ACS Omega*, vol. 3, n° 12, p. 17135-17144, déc. 2018, doi: 10.1021/acsomega.8b02309.

[24] M. Farahi, B. Karami, et M. Azari, « Tungstate sulfuric acid as an efficient catalyst for the synthesis of benzoxazoles and benzothiazoles under solvent-free conditions », *Comptes Rendus Chimie*, vol. 16, n° 11, p. 1029-1034, nov. 2013, doi: 10.1016/j.crci.2013.03.009.

[25] S. M. Inamdar, V. K. More, et S. K. Mandal, « CuO nano-particles supported on silica, a new catalyst for facile synthesis of benzimidazoles, benzothiazoles and benzoxazoles », *Tetrahedron Letters*, vol. 54, n° 6, p. 579-583, févr. 2013, doi: 10.1016/j.tetlet.2012.11.091.

[26] K. R. Kumar, P. V. V. Satyanarayana, et B. Srinivasa Reddy, « NaHSO₄ - SiO₂ -Promoted Solvent-Free Synthesis of Benzoxazoles, Benzimidazoles, and Benzothiazole Derivatives », *Journal of Chemistry*, vol. 2013, p. 1-10, 2013, doi: 10.1155/2013/151273.

[27] X. Wen, J. E. Bakali, R. Deprez-Poulain, et B. Deprez, « Efficient propylphosphonic anhydride (@T3P) mediated synthesis of benzothiazoles, benzoxazoles and

benzimidazoles », *Tetrahedron Letters*, vol. 53, n° 19, p. 2440-2443, mai 2012, doi: 10.1016/j.tetlet.2012.03.007.

[28] X. Gao, J. Liu, X. Zuo, X. Feng, et Y. Gao, « Recent advances in synthesis of benzothiazole compounds related to green chemistry », *Molecules*, vol. 25, n° 7, p. 1675, 2020.

[29] A. Hameed, « Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015) ».

[30] R. K. Mohapatra, P. K. Das, M. K. Pradhan, A. A. Maihub, et M. M. El-ajaily, « Biological aspects of Schiff base–metal complexes derived from benzaldehydes: an overview », *J IRAN CHEM SOC*, vol. 15, n° 10, p. 2193-2227, oct. 2018, doi: 10.1007/s13738-018-1411-2.

[31] D. Dewangan, K. T. Nakhate, V. S. Verma, K. Nagori, et D. K. Tripathi, « Synthesis, Characterization, and Screening for Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Schiff Bases of 1,3,4-Oxadiazoles Linked With Quinazolin-4-One: Synthesis of Schiff Bases of Oxadiazole-Linked Quinazoline-4-One », *J. Heterocyclic Chem.*, vol. 54, n° 6, p. 3187-3194, nov. 2017, doi: 10.1002/jhet.2934.

[32] S. Prasad, V. Radhakrishna, et T. K. Ravi, « Synthesis, spectroscopic and antibacterial studies of some schiff bases of 4-(4-bromophenyl)-6-(4-chlorophenyl)-2-aminopyrimidine », *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 12, n° 8, p. 3943-3947, déc. 2019, doi: 10.1016/j.arabjc.2016.03.003.

[33] « Schiff base clubbed benzothiazole: synthesis, potent antimicrobial and MCF-7 anticancer activity, DNA cleavage and computational study: Journal of Biomolecular Structure and Dynamics: Vol 38, No 6 ». <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07391102.2019.1621213> (consulté le 24 juin 2023).

[34] A. Mobinikhaledi, Peter. J. Steel, et M. Polson, « Rapid and Efficient Synthesis of Schiff Bases Catalyzed by Copper Nitrate », *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, vol. 39, n° 4, p. 189-192, mai 2009, doi: 10.1080/15533170902858047.

[35] L. Ravishankar, S. A. Patwe, N. Gosarani, et A. Roy, « Cerium(III)-Catalyzed Synthesis of Schiff Bases: A Green Approach », *Synthetic Communications*, vol. 40, n° 21, p. 3177-3180, sept. 2010, doi: 10.1080/00397910903370725.

[36] A. Mermer, N. Demirbas, H. Uslu, A. Demirbas, S. Ceylan, et Y. Sirin, « Synthesis of novel Schiff bases using green chemistry techniques; antimicrobial, antioxidant, antiurease activity screening and molecular docking studies », *Journal of Molecular Structure*, vol. 1181, p. 412-422, avr. 2019, doi: 10.1016/j.molstruc.2018.12.114.

[37] A. Mobinikhaledi, M. Jabbarpour, et A. Hamta, « SYNTHESIS OF SOME NOVEL AND BIOLOGICALLY ACTIVE SCHIFF BASES BEARING A 1,3,4-THIADIAZOLE MOIETY UNDER ACIDIC AND PTC CONDITIONS », *J. Chil. Chem. Soc.*, vol. 56, n° 3, p. 812-814, 2011, doi: 10.4067/S0717-97072011000300020.

[38] S. K. De et R. A. Gibbs, « Ruthenium(III) Chloride-Catalyzed One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydro-pyrimidin-2-(1H)-ones under Solvent-Free Conditions », *Synthesis*, vol. 2005, n° 11, p. 1748-1750, juill. 2005, doi: 10.1055/s-2005-869899.

[39] M. Kumar *et al.*, « Ball milling as a mechanochemical technology for fabrication of novel biochar nanomaterials », *Bioresource Technology*, vol. 312, p. 123613, sept. 2020, doi: 10.1016/j.biortech.2020.123613.

[40] A. Naidu et G. Sekar, « Synthesis of Benzoxazoles by an Efficient Ullmann-Type Intramolecular C(aryl)-O Bond-Forming Coupling Cyclization with a BINAM-Copper(II) Catalyst », *Synthesis*, vol. 2010, n° 04, p. 579-586, févr. 2010, doi: 10.1055/s-0029-1218589.

[41] C. M. Da Silva *et al.*, « Synthesis of Aryl Aldimines and Their Activity against Fungi of Clinical Interest: Antifungal Activity of Aryl Aldimines », *Chemical Biology & Drug Design*, vol. 78, n° 5, p. 810-815, nov. 2011, doi: 10.1111/j.1747-0285.2011.01185.x.

[42] N. Palmade, L. Dantec, et A. Picot, « La prévention du risque : le remplacement des solvants les plus toxiques par des solvants moins toxiques », 2010.

[43] P. J. Patil, G. D. Salunke, M. B. Deshmukh, S. P. Hangirgekar, D. R. Chandam, et S. A. Sankpal, « Thiamine Hydrochloride Catalyzed Synthesis of 1,2,4-Triazolidine-3-thiones in Aqueous Medium », *ChemistrySelect*, vol. 4, n° 45, p. 13071-13078, déc. 2019, doi: 10.1002/slct.201903646.

[44] A. Lévai et J. Jekö, « Synthesis of 1-substituted 3,5-diaryl-2-pyrazolines by the reaction of α,β -unsaturated ketones with hydrazines », *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 43, n° 1, p. 111-115, janv. 2006, doi: 10.1002/jhet.5570430117.

[45] D. Matiadis et M. Sagnou, « Pyrazoline Hybrids as Promising Anticancer Agents: An Up-to-Date Overview », *IJMS*, vol. 21, n° 15, p. 5507, juill. 2020, doi: 10.3390/ijms21155507.

[46] J. Safaei-Ghomi, A. H. Bamoniri, et M. Soltanian-Telkabadi, « A modified and convenient method for the preparation of N-phenylpyrazoline derivatives », *Chem Heterocycl Compd*, vol. 42, n° 7, p. 892-896, juill. 2006, doi: 10.1007/s10593-006-0176-1.

[47] B. Bajia et Y. K. Srivastava, « A Facile Solvent Free Microwave Induced Synthesis and Antibacterial Activity of Some 3-(2'-Hydroxyphenyl)-5-(Substituted Aryl)-2-Pyrazoline-N¹-Carboxaldehydes », *E-Journal of Chemistry*, vol. 4, n° 2, p. 187-191, 2007, doi: 10.1155/2007/618289.

[48] D. Ngo, M. Kalala, V. Hogan, et R. Manchanayakage, « One-pot synthesis of chalcone epoxides—A green chemistry strategy », *Tetrahedron Letters*, vol. 55, n° 32, p. 4496-4500, août 2014, doi: 10.1016/j.tetlet.2014.06.057.

[49] « Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems ». <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/cmr.18.4.638-656.2005> (consulté le 4 juillet 2023).

[50] T. Hart et P. Shears, « Atlas de poche de Microbiologie Flammarion Médecine Sciences », *Paris, p213*, 2002.

[51] A. Meyer, J. Deiana, et A. Bernard, *Cours de microbiologie générale: avec problèmes et exercices corrigés*. Wolters Kluwer France, 2004.

[52] L. M. Prescott, J. M. Willey, L. M. Sherwood, et C. J. Woolverton, *Microbiologie*. De Boeck Supérieur, 2018.

[53] M. S. Erjavec, *The Universe of Escherichia coli*. BoD – Books on Demand, 2019.

[54] A. Filloux et J.-L. Ramos, *Pseudomonas aeruginosa: Biology, Pathogenesis and Control Strategies*. Springer Nature, 2022.

[55] L. L. Yves et G. Michel, *Staphylococcus aureus*. Lavoisier, 2009.

[56] P. J. Piggot, « Bacillus Subtilis », in *Encyclopedia of Microbiology (Third Edition)*, M. Schaechter, Éd., Oxford: Academic Press, 2009, p. 45-56. doi: 10.1016/B978-012373944-5.00036-5.

[57] J.-L. Fauchère et J.-L. avril, *Bactériologie générale et médicale*. Ellipses, 2002.

[58] H. López-Ruiz, H. Briseño-Ortega, S. Rojas-Lima, R. Santillan, et N. Farfán, « Phenylboronic acid catalyzed-cyanide promoted, one-pot synthesis of 2-(2-hydroxyphenyl) benzoxazole derivatives », *Tetrahedron Letters*, vol. 52, n° 33, p. 4308-4312, août 2011, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.06.039.

[59] A. G. Ponce, R. Fritz, C. del Valle, et S. I. Roura, « Antimicrobial activity of essential oils on the native microflora of organic Swiss chard », *LWT - Food Science and Technology*, vol. 36, n° 7, p. 679-684, nov. 2003, doi: 10.1016/S0023-6438(03)00088-4.

[60] T. Yrjönen, « Extraction and Planar Chromatographic Separation Techniques in the Analysis of Natural Products ».

[61] A. S. Al-Ayed, « Synthesis of New Substituted Chromen[4,3-c]pyrazol-4-ones and Their Antioxidant Activities », *Molecules*, vol. 16, n° 12, p. 10292-10302, déc. 2011, doi: 10.3390/molecules161210292.

[62] P. A. Morrissey, P. J. A. Sheehy, K. Galvin, J. P. Kerry, et D. J. Buckley, « Lipid stability in meat and meat products », *Meat Science*, vol. 49, p. S73-S86, janv. 1998, doi: 10.1016/S0309-1740(98)90039-0.

Résumé :

Ce mémoire se concentre sur la synthèse de composés chimiques, notamment les aldimines et les hétérocycles benzofusionnés, reconnus pour leurs diverses activités biologiques. L'objectif principal est de développer une méthode de synthèse respectueuse de l'environnement en appliquant les principes de la chimie verte. Les résultats de cette recherche ont abouti à des avancées notables dans l'optimisation des conditions réactionnelles, ainsi qu'à la création de nouvelles molécules hybrides incluant des pyrazolines, des benzothiazoles et des aldimines. De plus, une étude approfondie des propriétés antibactériennes a mis en lumière des résultats prometteurs, avec le composé 3D se distinguant par son efficacité contre différentes souches bactériennes. Ces découvertes ouvrent des perspectives enthousiasmantes pour le développement de composés chimiques respectueux de l'environnement, avec un potentiel significatif dans le domaine de la recherche pharmaceutique.

Mots clés : aldimine, hétérocycles benzofusionnés, benzoxazole, benzothiazole, optimisation, molécules hybrides.

Abstract:

This thesis focuses on the synthesis of chemical compounds, including aldimines and benzofused heterocycles, known for their diverse biological activities. The main objective is to develop an environmentally friendly synthesis method by applying the principles of green chemistry. The results of this research have led to significant advancements in optimizing reaction conditions and creating new hybrid molecules, including pyrazolines, benzothiazoles, and aldimines. Furthermore, a comprehensive study of antibacterial properties has revealed promising results, with compound 3D standing out for its effectiveness against various bacterial strains. These findings open exciting prospects for the development of environmentally friendly chemical compounds with significant potential in the field of pharmaceutical research.

Keywords: aldimine, fused heterocycles, benzoxazole, benzothiazole, optimization, hybrid molecules.