

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR- ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار – عنابة

Année 2017

Faculté des Sciences

Département de Chimie

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT en Sciences

Option : Chimie Organique Appliquée

THEME

**Synthèse et étude structurale d'une nouvelle famille de molécules
hétérocycliques à visée médicinale**

Par:

M^{me} ADJEROUD Yasmina

Devant le jury:

Président: M. DJEROUROU Abdelhafid Professeur Université BADJI Mokhtar-Annaba

Directeur de thèse: M. LIACHA Messaoud Professeur Université BADJI Mokhtar-Annaba

Examineurs:

M. AOUF Nouredine Professeur Université BADJI Mokhtar-Annaba

M. MERDES Rachid Professeur Université 08 mai 45 de Guelma

M. KHORIEF Nacereddine Abdelmalek Maitre de conférences (A) ENSET de Skikda

Dédicaces

A mes parents

Mes sœurs et mon frère

A mon mari

A ma très chère petite fille Allaà

A toute ma famille

*A tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé pendant
mes études*

Je dédie ce modeste travail

Remerciements

*Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique (LSBO) au sein de l'équipe de Pharmaco-Chimie, sous la direction de Monsieur le professeur **LIACHA Messaoud**, Département de Chimie, Faculté des Sciences de l'Université BADJI Mokhtar de Annaba.*

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

*Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude au professeur **LIACHA Messaoud** pour m'avoir accepté dans son équipe et d'avoir dirigé cette thèse. Qu'il me soit permis de remercier pour son encadrement scientifique, ses conseils précieux, pour m'avoir indiqué les bienfaits du travail en équipe. Toute ma reconnaissance pour l'excellent directeur pour son engagement et encouragement.*

*Je tiens à adresser mes vifs remerciements à, Monsieur **DJEROUROU Abdelhafid**, Professeur à l'Université BADJI Mokhtar de Annaba et Directeur du Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique (LSBO), qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, ainsi que pour l'aide qu'il nous a apporté dans ce projet de thèse, et pour avoir réalisé les spectres de masse de certains de nos produits.*

*Je suis honorée que Monsieur **AOUF Nour Eddine** Professeur à l'Université BADJI Mokhtar de Annaba, a accepté d'examiner cette thèse et ainsi juger ce travail. Je le remercie pour les facilités accordées lors de l'utilisation du four microonde. Qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.*

*Je remercie sincèrement Monsieur **MERDES Rachid** Professeur à l'Université 08 Mai 1945 de Guelma, et Monsieur **KHORIEF Nacereddine Abdelmalek** Maître de conférences (A) à l'ENSET de Skikda, pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à ce travail, et pour l'honneur qu'ils m'ont donné en acceptant de juger ce travail.*

*Je tiens à adresser mes vifs remerciements à Monsieur **Yacine BOUHEDJA**, Professeur à l'université BADJI Mokhtar-Annaba, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et pour les facilités accordées au début de la préparation de ma thèse de Doctorat.*

Remerciements

*Mes remerciements vont aussi à Monsieur le professeur **Patrice VANELLE** et Monsieur le professeur **Thierry TERME** de l'université de la Aix-Marseille pour la réalisation des spectres RMN.*

Enfin, je tiens aussi à exprimer ma profonde reconnaissance à CHABANE Hanane, BENJDEFFAL Hacene, YAHIA Wassila, SEDDIKI Khemissi, BOUDJEDIR Atidel, HALLEL Naima et BOUZITOUNA Amel pour leur disponibilité sans limite, leur enthousiasme permanent, leurs conseils, leurs soutiens et leurs encouragements qui m'ont permis de surmonter les difficultés.

J'adresse mes remerciements à tous mes collègues de l'équipe de «Pharmaco-Chimie» du laboratoire de recherche LSBO, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Abréviations et Symboles

AA	Acide acétique
Ac	Acétyle
AC ₂ O	Anhydride acétique
ADAMs	Alkenyldiarylmethanes
ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
Ar	Aromatique
APO	2-aminophénoxazine-3-one
BOA	2(3 <i>H</i>)benzoxazolinone
BS	Base de Schiff
C°	Degré Celsius
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
Cm	Centimètre
CO ₂	dioxyde de carbone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène(C ₉ H ₁₆ N ₂)
DFT	Density functional theory
DIBOA	2,4-dihydroxy-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one
DMF	Diméthylformamide
DMS	Diméthylsulfate
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPH	2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl
E	Entgegen (opposé)
E. Coli	Escherichia coli
EtOH	Ethanol
Et ₃ N	Triéthylamine
h	Heure
HBOA	4-Hydroxy-2-benzoxazolone
HO	Haut occupée
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
Hz	Hertz
IR	Infra rouge
J	Constante de couplage en RMN
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital

ABREVIATIONS

M	Masse molaire
MBOA	6-méthoxy-2-benzoxazolinone
Me	Méthyle
mg	Milligramme
MHz	Méga Hertz
MIC	Concentration d'inhibition minimale
min	Minute
ml	Millilitre
OA	Orbitale atomique
OM	Orbitale moléculaire
OMF	Orbitales moléculaires frontières
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
P _f	Point de fusion
Ph	Phényle
PPA	Acide polyphosphorique
ppm	Parties par million
Rt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SAR	Relation Structure-activité
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Ta	Température ambiante
TCE	Tetracyanoéthylène
TEA	Triéthylamine
TET	Théorie de L'état de transition
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilane
TS	Transition state
UV	Ultra violet
Z	Zusammen (ensemble)
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
δ	Déplacement chimique
Δ	Chauffage
v	Nombres d'ondes

الملخص

يدخل هذا العمل في إطار تحضير و دراسة الخصائص الفيزيوكيميائية و البيولوجية لمجموعة جديدة من المركبات الحلقية غير المتجانسة من مشتقات البنزوكسازولينون، حيث تم انجاز هذه الدراسة العلمية في مخبر التحضير العضوي البيو-تحفيزي بجامعة عنابة.

في الجزء الاول من هذا العمل قمنا باستخدام العديد من طرق التحضير المذكورة في العديد من الأعمال المنشورة سابقا لتحضير البنزوكسازولينون كمادة أولية، بالإضافة إلى بعض مشتقاتها المستبدلة في الموضع 6 الموافقة: 6- نيتروبنزوكسازولينون ومشتقات 6-أمينوبنزوكسازولينون. المركبات البنزوكسازولينونية المتحصل عليها تم استعمالها لتحضير مجموعة جديدة من مركبات قواعد شيف التي تحتوي على الوظيفة الإيمينية في الموضع 6 للنواة العطرية البنزوكسازولينونية. فيما يخص الخصائص البيولوجية للبعض من قواعد شيف المتحصل عليها، تم دراستها و تقييم فعاليتها كمضادات للبكتيريا. أما الجزء الأخير من هذا العمل فقد تم تخصيصه لإنجاز دراسة نظرية حول مركبات الإيمين البنزوكسازولينونية التي تحتوي على مجموعة الهيدروكسيل، مستعملين في ذلك طريقة (B3LYP/6-31G (d, p) DFT من أجل حساب الخصائص البنوية و الالكترونية لشكلين توتوميريين كيتو-إنول.

الكلمات المفتاحية : البنزوكسازولينون ، قواعد شيف ، مضاد للجراثيم

Résumé

Le présent travail entre dans le cadre des recherches réalisées au sein du Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique concernant la synthèse, la réactivité et les études des propriétés physico-chimiques et biologiques de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la benzoxazolinone.

Dans le premier volet de ce travail, nous avons entrepris des investigations expérimentales, en utilisant différentes méthodes décrites dans la littérature pour préparer la 2(3*H*)-benzoxazolone (matière première), et leurs dérivés de substitution en position 6 correspondants: 6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolone et 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolone (intermédiaires), qui sont nécessaires pour la poursuite de notre travail de thèse.

Dans le second volet, nous avons développé une stratégie de synthèse pour préparer de nouveaux composés bases de Schiff à base du pharmacophore 2(3*H*)-benzoxazolone, caractérisés par la présence d'un groupement imine en position 6 du noyau aromatique benzoxazolinonique.

Le dernier volet du travail réalisé a été réservé à l'évaluation de l'activité antibactérienne de certaines bases de Schiff benzoxazolinoniques synthétisées contre trois souches bactériennes à gram positif et une souche à gram négatif. Les résultats obtenus pour certains dérivés sont prometteurs.

Enfin, une étude d'investigations computationnelles à l'aide de la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p) a été entreprise, sur le groupe imine benzoxazolinonique pour calculer les propriétés structurales et électroniques pour deux formes tautomères céto-énoliques.

Mots clés : benzoxazolinone, bases de Schiff, antibactériens.

Summary

This work is part of the research conducted within the Synthesis and Organic Biocatalysis Laboratory, for the synthesis, the reactivity and studies of the physicochemical and biological properties of new heterocyclic systems derived from benzoxazolone pharmacophore.

In the first part of this work, we undertook experimental investigations, using various methods described in the literature for preparing the 2(3*H*)-benzoxazolone (raw material), and their corresponding substituted derivatives in 6 position: 6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolone and 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolone (intermediate), which are necessary for the continuation of our work.

In the second part, we have developed a synthetic strategy to prepare new compounds Schiff bases benzoxazolinonics compounds containing the imine group in the 6 position of the benzoxazolinic aromatic ring.

The last part of the work done has been reserved for the evaluation of antibacterial activity of some benzoxazolinonics Schiff bases synthesized, against three gram-negative bacterial strains and a gram-positive strain. The results obtained for some derivatives are promising.

Finally, we have undertaken computational investigations, using DFT method at the B3LYP/6-31G (d, p) level on the imine benzoxazolinonic group to calculate the structural and electronic properties of two tautomeric keto-enol forms.

Keywords: benzoxazolinone, Schiff bases, antibacterial.

Liste des Figures

CHAPITRE 1

N°	Titre	Page
1	Structure de la benzoxazolinone	7
2	2-aminophénoxazine-3-one (APO)	13
3	Benzoxazolones et substances naturelles	14
4	l'analogie structurale (remplacement du groupe -NH- par-CH=CH-)	15
5	2(3H)-Benzoxazolone et médicaments	16
6	dérivés de la BOA ayant des activités analgésiques/anti-inflammatoires	17
7	3-((4-(4-fluoro/3-chlorophenyl)piperazin-1-yl)methyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one	18
8	Structure de 3-[2-(2and 4-pyridylethyl)] benzoxazolones	18
9	Dimères benzoxazolinoniques à activités anti-inflammatoires et analgésiques	19
10	Dérivés de type ω -[2-oxo-3H-benzoxazol-3-yl]-N-phenylacetamide et propionamide	19
11	Dérivés 5-methyl-3-benzoylmethyl (a), 5-methyl-3-(2-hydroxyl-2-phenylethyl) (b), et (6-difluorobenzoyl)-3-benzoylmethyl-2(3H)-benzoxazolone (c) qu'ils ont montré des activités analgésiques et anti-inflammatoires	20
12	Dérivés de la benzoxazolinone ayant des activités antibactériennes et antifongiques	20
13	Dérivés bases de Mannich 3-[4-arylideneamino-5-thioxo-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2(3H)-benzoxazolone	21
14	Dérivés bases de Schiff du 3-[(4-amino-5-thioxo-1,2,4-triazole-3-yl)méthyl]-2(3 H)-benzoxazolone	21
15	Dérivés de la benzoxazolinone ayant des activités antimicrobiennes et anticancéreuses	22
16	Structure de benzal 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted) hydrazone et acetophenon 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted) dérivés de l'hydrazone	23
17	Dérivés de la benzoxazolinone ayant des activités antifongiques	24
18	Bases de Mannich benzoxazolinoniques	24
19	Dérivés de type ω -[2-oxo-3H-benzoxazol-3-yl]-N-phenylacetamide et propionamide	25
20	Structure des dérivés N-substituted-5-chloro-2(3H)-benzoxaxolone	25
21	Structure de bis-5-chloro-2(3H)-benzoxaxolone	25
22	Dérivés benzoxazolinoniques à activité antioxydante	26
23	Alkenyldiarylmethanes (ADAMs) contenant le noyau benzoxazolone	26

LISTE DES FIGURES

24	Analogues de l'antipaludique contenant un noyau benzoxazolone	27
25	Dérivés de 2(3H)-benzoxazolone montrés l'activité anticonvulsivante	27
26	Dérivés 2(3H)-benzoxazolone à activité anticonvulsivante	27

CHAPITRE 2

N°	Titre	Page
27	Groupes imines ou azométhines sont présents dans différents produits naturels, composés dérivés d'un produit naturel, et composé non-naturel	32
28	Structure générale d'une base de Schiff	32
29	Synthèse d'une base de Schiff	33
30	Mécanisme réactionnelle de formation d'imine	34
31	Isomérisation des bases de Schiff	34
32	Quelques exemples de bases de Schiff décrits dans la littérature.	35
33	Bases de Schiff de type N ₂ O ₂	36
34	Exemples de bases de Schiff monodentées	36
35	Complexe de palladium à base de Schiff monodentée	37
36	Exemples de bases de Schiff bidentées	37
37	Exemples de bases de Schiff polydentées	37
38	Exemples de base de Schiff à structures complexes. (a) heptadentée (N ₄ O ₃ donneurs), (b) nonadentée (N ₄ O ₅ donneur)	38
39	Quelques exemples de bases de Schiff hétérocycliques	38
40	Quelques exemples de bases de Schiff à groupement azo	39
41	Réduction de la liaison C=N	41
42	Réactions de Diels-Alder	41
43	Complexes métalliques	41
44	Réactions de Staudinger pour la préparation du β – lactames	41
45	3,3'-(1E,1'E)-(ethane-1,2-diylbis(azan-1-yl-1-ylidene))bis(methan-1-yl-1-ylidene)diquinolin-2-ol	42
46	Base de Schiff 8-Hydroxyquinoléine-5-carbaldehyde	42
47	(E)-1-((quinolin-8-ylimino)methyl)naphthalen-2-ol	42
48	8-OH-quinoléine dérivé de base de schiff	43
49	Détecteur de fluorescence pour les ions de Zinc	43
50	Détecteur de fluorescence pour les ions de Mg ²⁺	43
51	Complexes bases de schiff ont des propriétés photo- et électroluminescentes	44
52	Bases de Schiff dérivés de 2-hydroxyquinoline-3-carbaldehyde	44
53	Bases de Schiff dérivés de la 2-hydroxyquinoline-3-carbaldehyde	44
54	Bases de Schiff dérivés du noyau de la quinoléine	45
55	Ligands bases de Schiff tétradentatés	45
56	Structure chimique d'une base de schiff antipaludique	49

LISTE DES FIGURES

57	Structures chimiques des bases de schiff ayant l'activité antibactérienne	50
58	Molécules sélectionnées pour l'évaluation antibactérienne	50
59	Structures chimiques des bases de schiff ayant l'activité antivirale	51
60	Structures chimiques des bases de schiff ayant l'activité anti-oxydante	52
61	Structures chimiques des dérivés o-hydroxy-bases de Schiff benzothiazolinoniques ayant une activité anti-oxydante	52
62	Bases de Schiff antifongiques dérivées de 2, 4-dichloro-5-fluorophenyl	53
63	Structures chimiques des bases de schiff ayant l'activité anticancéreuse	55

CHAPITRE 3

N°	Titre	Page
64	Structure générale de base de schiff benzoxazolone	57
65	6-amino-2(3H)-benzoxazolones	61
66	Spectres IR du composé 6	72
67	Spectres RMN ¹ H et RMN ¹³ C du composé 6	73
68	Spectres IR du composé 7	74
69	Spectres RMN ¹ H et RMN ¹³ C du composé 7	75
70	Spectres RMN ¹ H et RMN ¹³ C du composé 12	76

CHAPITRE 4

N°	Titre	Page
71	Bleu de méthylène	80
72	Salvarsan ou arsphénamine est un mélange de trimère et pentamère contrairement à <i>l'idée de Paul Ehrlich</i>	80
73	Prontosil	80
74	Coupe longitudinale d'une bactérie	81
75	Composés étudiés en biologie	84
76	Représentation graphique des zones d'inhibitions	85

CHAPITRE 5

N°	Titre	Page
77	Equilibre tautomérique énol-imine et céto-amine des bases de Schiff étudiées	91
78	Structures des formes tautomères pour les bases de Schiff benzoxazolinoniques a et b	92
79	Profils énergétiques, en kcal/mole de l'équilibre tautomérique du composé a	93
80	Profils énergétiques, en kcal/mole de l'équilibre tautomérique du composé b	94
81	Structures des états de transition des composés a et b avec les longueurs de la liaison formée et rompue	94
82	Profil énergétique de la tautométrie énol-cétone du composé a	95
83	Spectre IR théorique du composé a	98
84	Spectre IR théorique du composé b	98
85	Spectre UV-visible expérimental du composé a	99
86	Spectre UV-visible expérimental du composé b	100
87	Spectre théorique UV-visible de la structure optimisée du composé a	100
88	Spectre théorique UV-visible de la structure optimisée du composé b	100
89	Représentation 3D des HOMO and LUMO des molécules étudiées a et b	103
90	Présentation schématique 3D des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO avec les valeurs d'énergie du gap des bases de Schiff a et b	103

LISTE DES SCHEMAS

Liste des schémas

CHAPITRE 1

N ^o	Titre	Page
1	Synthèse de la benzoxazolinone à partir de l'ortho-nitrophénol	8
2	Synthèse de 6-méthoxy-2-benzoxazolinone (MBOA)	8
3	Synthèse de la 4-acétylbenzoxazolinone- 2(3H)-one	8
4	Synthèse de la benzoxazolinone par l' <i>o</i> -aminophénol	8
5	Synthèse de la benzoxazolinone par l'action de 1,1-carbonyldiimidazole	9
6	Synthèse de la 6-méthoxy-2-benzoxazolinone par chlorure de 2-hydroxy-4-méthoxyphénylammonium	9
7	Fonctionnalisation du 2-aminophénol avec le CO ₂	9
8	Méthodologie pour la synthèse de HBOA	10
9	Synthèse des dérivés 2(3H)-benzoxazolone	10
10	Synthèse générale des dérivés 5-acyl-2(3H)-benzoxazolones et benzoxazinones. Methods: (a) NaOH aq., (b) RCOCl, AlCl ₃ -DMF; (c) ClCOOEt, TEA; (d) BrCH ₂ COOEt, TEA	10
11	Synthèse des dérivés 2(3H)-benzoxazolone	10
12a	Hydrolyse alcaline et ouverture du cycle oxazolinonique	12
12b	Ouverture du cycle oxazolinonique [Methods: (a) NaOH aq; (b) BrCH ₂ COOEt, TEA]	12
12c	Action de l'hydrazine et de l'aniline	12

CHAPITRE 3

N ^o	Titre	Page
13	Synthèse de 2(3H)-benzoxazolone et de 3-méthylbenzoxazolone	58
14	Synthèse de 6-nitro-2(3H)-benzoxazolones et de 6-nitro-3-méthyl-2(3H)-benzoxazolone	59
15	Synthèse de 6-amino-2(3H)-benzoxazolones	60
16	Synthèse des bases de schiff benzoxazolinoniques 66	63
17	Mécanisme de formation de base de Schiff dans un milieu acide	63
18	Synthèse des bases de schiff benzoxazolinoniques sous chauffage conventionnel	64
19	Synthèse des bases de schiff benzoxazolinoniques par ultrasons	66
20	Synthèse des bases de schiff benzoxazolinoniques par micro-onde	67
21	Synthèse des bases de schiff benzoxazolinoniques sous agitation dans l'eau	68

Liste des Tableaux

CHAPITRE 3

N°	Titre	Page
1	Résultats d'étude comparative des rendements par les deux méthodes (A et B)	59
2	Résultats d'étude comparative des rendements par les différentes méthodes	61
3	Résultats obtenus sous chauffage conventionnel	65
4	Résultats obtenus par la synthèse par ultrason	66
5	Résultats obtenus par la synthèse sous irradiation micro-onde	67
6	Résultats obtenus par la synthèse dans l'eau	69
7	Etude comparative des rendements fournis par les quatre méthodes	70

CHAPITRE 4

N°	Titre	Page
8	Résultats de l'activité antibactérienne pour les produits (3-8)	85

CHAPITRE 5

N°	Titre	Page
9	Energies et les énergies d'activation directe et inverse des formes céto-énol de la tautomérie du composé a	92
10	Energies et les énergies d'activation directe et inverse des formes céto-énol de la tautomérie du composé b	93
11	Energie et énergie relative de la forme énol et cétone et l'état de transition du composé a	95
12	Energie des OMF et valeurs des indices de réactivité globaux de différentes formes énol et cétone	96
13	Fréquences de vibration expérimentales et calculées (cm^{-1}) des composés a et b	97
14	Energies des OMF, HOMO et LUMO (en u.a) et énergie du gap (LUMO-HOMO) en eV de la forme énol des composés a et b	102

TABLE DES MATIERES

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE.....	1
----------------------------	---

CHAPITRE 1: Introduction aux benzoxazolinones

1. INTRODUCTION.....	6
2. 2(3 <i>H</i>)-BENZOXAZOLONE.....	7
2.A. APPROCHE CHIMIQUE.....	7
2.A.1. Principales méthodes de préparation du noyau 2-benzoxazolinone.....	8
2.A.2. Propriétés chimiques de la benzoxazolinone.....	11
2.B. APPROCHE BIOLOGIQUE.....	12
2.B.1. 2(3 <i>H</i>)-BENZOXAZOLONES ET SUBSTANCES NATURELLES.....	12
2.B.2. 2(3 <i>H</i>)-BENZOXAZOLONE ET MEDICAMENTS.....	15
2.B.3. INTERET DU NOYAU 2-BENZOXAZOLINONE.....	16
2.B.4. Principales activités biologique des 2(3 <i>H</i>)-Benzoxazolones.....	17
2.B.4.1. Propriétés analgésiques et anti-inflammatoires.....	17
2.B.4.2. Activité antibactérienne et antifongique.....	20
2.B.4.3. Activité Antimicrobienne et anticancéreuses.....	22
2.B.5. Autres activités.....	24
2.B.5.1. Inhibiteurs potentiels de la cholinestérase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.....	24
2.B.5.2. Activité antioxydante.....	26
2.B.5.3. Activité anti-VIH.....	26
2.B.5.4. Activité antipaludique.....	26
2.B.5.5. Activité anticonvulsivante.....	27
3. Conclusion du chapitre.....	28

CHAPITRE 2: Revue bibliographique sur les bases de Schiff

1. INTRODUCTION.....	29
2. IMPORTANCE DES BASES DE SCHIFF.....	31
3. CHIMIE DES BASES DE SCHIFF.....	32
3.1. Structure générale d'une base de Schiff.....	32
3.2. Synthèse et propriétés des bases de schiff.....	32

TABLE DES MATIERES

3.3. Protocole générale de synthèse d'une base de Schiff.....	33
3.4. Mécanisme réactionnel de synthèse des bases de Schiff.....	33
4. QUELQUES EXEMPLES DE BASES DE SCHIFF DECRITES DANS LA LITTERATURE.....	35
5. CLASSIFICATION DES BASES DE SCHIFF.....	36
5. 1. Bases de Schiff monodentées.....	36
5. 2. Bases de Schiff bidentées.....	37
5. 3. Bases de Schiff polydentées.....	37
6. APPLICATIONS DES BASES DE SCHIFF.....	39
6. 1. Applications des bases de Schiff en synthèse organique.....	40
6. 2. Dispositifs de fluorescence.....	42
6. 3. Applications biologiques: Interaction ADN, Antioxydant, Cytotoxicité.....	44
6. 4. Application dans les technologies modernes.....	45
6. 5. Application dans la synthèse et l'analyse chimique.....	46
7. PROPRIETES BIOLOGIQUES, PHARMACOLOGIQUES ET MEDICINALES DES BASES DE SCHIFF ET DE LEURS COMPLEXES METALLIQUES.....	47
8. PRINCIPALES ACTIVITES BIOLOGIQUES DES BASES DE SCHIFF.....	48
8. 1. Activité antipaludique.....	49
8. 2. Activité antibactérienne.....	49
8. 3. Activité antivirale.....	51
8. 4. Activité anti-oxydante.....	51
8. 5. Activité antifongique.....	53
8. 6. Activité anti-tumorale.....	54
8. 7. Activité anticancéreuse.....	54
11. CONCLUSION.....	55

CHAPITRE 3: Synthèse des bases de Schiff benzoxazolinoniques

1. INTRODUCTION.....	57
2. SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES DE DÉPART.....	58
2. 1. Synthèse de la 2(3 <i>H</i>)-benzoxazolone et 3-méthyl-2(3 <i>H</i>)-benzoxazolone.....	58
2. 2. Synthèse des 6-nitro-2(3 <i>H</i>)-benzoxazolones (3a-3b).....	59
2. 3. Synthèse des 6-amino-2(3 <i>H</i>)-benzoxazolones (4a-4b).....	60
3. SYNTHÈSE DES BASES DE SCHIFF BENZOAZOLONONES.....	62

TABLE DES MATIERES

3.1. Synthèse des bases de Schiff 6-arylideneaminobenzo[d]oxazol-2(3 <i>H</i>)-ones (1-16).....	62
3. 2. Mécanisme de formation des bases de Schiff benzoxazolinoniques.....	63
3. 3. Synthèse de bases de Schiff benzoxazolinoniques par différentes méthodes.....	64
3. 3.1. Synthèse de bases de Schiff sous chauffage conventionnel.....	64
3. 3. 2. Synthèse sous ultrason.....	66
3. 3. 3. Synthèse sous irradiation micro-ondes.....	67
3. 3. 4. Synthèse sous agitation dans l'eau.....	68
3. 4. Les caractérisations spectrales.....	71
3. 4. 1. Analyse IR.....	71
3. 4. 2. Analyse ¹ H-RMN.....	71
3. 4. 3. Analyse ¹³ C-RMN.....	71
4. CONCLUSION.....	77

CHAPITRE 4: Approche biologique

1. INTRODUCTION.....	78
2. PROPRIETES BIOLOGIQUES, PHARMACOLOGIQUES ET MEDICINALES DES BASES DE SCHIFF ET DE LEURS COMPLEXES METALLIQUES.....	79
3. ACTIVITE ANTIMICROBIENNE.....	79
3. 1. Quelques généralités sur les bactéries.....	81
4. SOLVANTS, REACTIFS ET MATERIELS UTILISES POUR LA DETERMINATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES BASES DE SCHIFF BENZOAZOLINONIQUES ETUDIEES.....	82
4. 1. Evaluation biologique: des bases de Schiff 6-arylideneaminobenzo[d]oxazol-2(3 <i>H</i>)-ones (3-8).....	83
4.2. Protocoles d'évaluation biologique des dérivés de base de Schiff benzoxazolinoniques.....	83
4. 3. Evaluation biologique: détermination de composés de référence et comparaisons.....	84
5. RESULTATS ET DISCUSSION.....	85
6. CONCLUSION.....	86

CHAPITRE 5: Approche théorique

1. INTRODUCTION.....	88
2. THEORIE DE LA FONCTIONNELLE DE LA DENSITE (DFT).....	88

TABLE DES MATIERES

2. 1. Propriétés électroniques calculé par la méthode DFT.....	89
2. 1. 1. Analyse Orbitales Moléculaires Frontières (FMO).....	89
2. 1. 2. Indices de réactivité dérivant de la DFT.....	89
3. CHOIX DE LA METHODE A UTILISER POUR LA MODELISATION.....	90
4. RESULTATS ET DISCUSSION.....	91
4. 1. Analyse des énergies des points stationnaires.....	91
4. 1. 1. Méthodes de calculs.....	91
4. 1. 2. Profils énergétiques.....	91
4. 1. 3. Effet du solvant.....	94
4. 2. Analyse des indices globaux de réactivité.....	95
4. 3. Analyse Spectroscopique.....	96
4. 3. 1. Spectroscopie Infra-Rouge.....	96
4. 3. 2. Spectres d'absorption UV-Vis et analyse des orbitales frontières.....	99
4. 4. Etude des propriétés électroniques.....	101
5. CONCLUSION DU CHAPITRE.....	103

CHAPITRE 6: Partie Expérimentale

Partie Expérimentale.....	105
CONCLUSION GENERALE.....	120
ANNEXE	

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Depuis plus d'un siècle, les hétérocycles ont constitué l'un des plus grands domaines de la recherche en chimie organique. Ils ont contribué au développement de la société d'un point de vue biologique et industrielle, aussi bien quant à la compréhension des processus de la vie et des efforts visant à améliorer la qualité de vie.^[1] Les hétérocycles jouent un rôle important dans les processus biochimiques, parce que les groupes latéraux des constituants les plus typiques et les plus essentiels des cellules vivantes, ADN et ARN, sont à base d'hétérocycles aromatique.^[2] Approximativement, parmi les 20 millions de composés chimiques identifiés à la fin de deuxième millénaire, plus de deux-tiers sont entièrement ou partiellement aromatiques, et environ la moitié est hétérocyclique. La présence d'hétérocycles dans toutes sortes de composés organiques d'intérêt en biologie, pharmacologie, optique, électronique, sciences des matériaux et autres est très bien connue et documentée. Entre eux, l'oxygène, le soufre, et les composés hétérocycliques contenant de l'azote ont maintenu l'intérêt des chercheurs par le biais de plusieurs décennies de développement historique de la synthèse organique. Les motifs de cet intérêt étaient leurs activités biologiques et des structures uniques qui ont mené à plusieurs applications dans différents domaines de l'industrie pharmaceutique et recherche agrochimiques ou, plus récemment, en sciences des matériaux.^[3] La famille des hétérocycles azoté et soufré comprend des composés aromatiques très stables qui affichent des propriétés physicochimiques importantes dans la conception de nouveaux matériaux, en particulier celles relatives aux aimants et conducteurs moléculaires. Au cours des dernières décennies, l'intérêt a progressé rapidement pour obtenir un aperçu des propriétés et des transformations de ces hétérocycles. Les caractéristiques intéressantes trouvées dans beaucoup d'entre eux ont conduit à l'élaboration de méthodes synthétiques modernes qui font l'objet de ce travail de thèse. Les hétérocycles organiques aromatiques contenant l'azote et le soufre proviennent formellement le cycle du carbone aromatique avec un hétéroatome prenant la place d'un atome de carbone du cycle ou un groupe complet -CH=CH-. La présence d'hétéroatomes entraîne des changements importants dans la structure moléculaire cyclique en raison de la disponibilité des paires non partagées d'électrons et la différence d'électronégativité entre le carbone et des hétéroatomes. Par conséquent, les composés hétérocycliques d'azote et de soufre affichent des caractéristiques physico-

[1] M. García-Valverde and T. Torroba, *Molecules*, **2005**, *10*, 318-320.

[2] A. T. Balaban, D. C. Oniciu and A. R. Katritzky, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2777-2812.

[3] (a) T. Torroba, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 99-113. (b) D. Castagnolo, F. Manetti, M. Radi, B. Bechi, M. Pagano, A. De Logu, R. Meleddu and M. Sadi, M. Botta, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 5716-5721.

chimiques et une réactivité très différente des hydrocarbures aromatiques parent. En revanche, la présence de nombreux atomes d'azote et de soufre dans un noyau est normalement associée à l'instabilité et des difficultés dans la synthèse mais, en fait, les hétérocycles stables avec des propriétés inhabituelles peuvent provenir souvent de simples substrats organiques, et réactif inorganique approprié. Les atomes de carbone confèrent une stabilité élevée de ces noyaux, selon les règles d'aromaticité et d'antiaromaticité, et le noyau d'azote-oxygène donne des propriétés inhabituelles pour les composés, conformément à leur nature de riche en électrons π -excès. Les propriétés physico-chimiques de cette famille de composés ont la pertinence dans la conception de nouveaux matériaux, spécialement concernant les conducteurs organiques. Contrairement à la quantité et la variété de ces hétérocycles, le nombre de méthodes de leur synthèse est pratiquement, limité à la disponibilité du réactif oxygène ou azote approprié. Parfois, l'élaboration de nouveaux systèmes hétérocycliques par les moyens conventionnels, est un dur et laborieux travail qui implique plusieurs étapes synthétiques et matières premières coûteuses. En outre, de nombreux systèmes hétérocycliques, prévus pour être stable, sont impossibles à préparer parce que l'approche synthétique requis n'existe tout simplement pas. Pour cette raison, les nouvelles approches à l'obtention de systèmes hétérocycliques complexes à l'aide de simples matières premières organiques et réactifs qui génèrent des intermédiaires réactifs, qui peuvent être piégés par des nucléophiles sélectionnés en tandem ou processus séquentiels, ont été développés. Une bonne combinaison des réactifs et des séquences de réaction permet la préparation des hétérocycles qui implique plusieurs étapes réactionnelles de conception rationnelle. Un exemple de cette chimie est la réaction de la benzoxazolinone avec les différents composés organiques, qui est en mesure de donner plusieurs structures hétérocycliques différentes, en fonction des conditions de la réaction.^[4] De plus, les réactions multi-composantes constituent un autre outil synthétique important qui croît rapidement maintenant dans son développement pour de nouveaux procédés hétérocycliques.^[5]

Le travail que nous présentons dans ce manuscrit a été réalisé dans le cadre de la préparation d'un Doctorat en Chimie Organique Appliquée sous la direction de Monsieur le Professeur LIACHA Messaoud, au sein du Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique-LSBO, département de Chimie, Faculté des Sciences de l'Université BADJI Mokhtar de Annaba.

[4] J. Poupaert, P. Carato, E. Colacino, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, *12*, 877.

[5] S. Marcaccini, T. Torroba, J. Zhu and H. Bienaymé, Post-condensation modifications of the Passerini and Ugi reactions, in *Multicomponent Reactions*; (Eds.); Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, **2005**; Chapt. 2, pp. 33-7.

Le sujet qui nous a été proposé et que nous avons développé entre dans le cadre d'une série de travaux relatifs à l'un des thèmes spécifiques du groupe de recherche de Pharmacochimie: l'utilisation de la 2(3*H*)-benzoxazolone dont on connaît depuis longtemps les propriétés pharmacologiques comme pharmacophore de base de structures biologiquement actives.^[6]

En effet, l'étude pharmacologique de certains de ses dérivés a permis de mettre en évidence des propriétés pharmacologique, particulièrement intéressantes dans plusieurs domaines.^[7,8,9] Nous l'avons associé à une structure biologiquement active, dont l'étude constitue un autre thème de recherche du Groupe de Recherche en Pharmacochimie; le groupement **Imine** (bases de Schiff). En outre, les activités médicinales intéressantes des composés hétérocycliques de type bases de Schiff, ont fait l'objet de considérables travaux de recherche ces dernières années.^[10,11,12] Tenant compte de l'applicabilité de ces composés hétérocycliques bases de Schiff, nous avons entrepris la synthèse d'un certains nombre d'hétérocycles portant le motif structural **Imino-Benzoxazolinone**. Ainsi, l'incorporation d'une variété de substituant pour ces noyaux hétérocycliques a été réalisée, afin d'évaluer les produits synthétisés pour leur profil pharmacologique.

Le présent travail s'inscrit dans la continuité de ces recherches menées au laboratoire sur la chimie des benzoxazolinones. Il contribue à la recherche des voies de modification de ces produits en vue d'améliorer leur activité biologique. Donc, c'est à partir de ces considérations, et en raison de l'immense activité biologique des composés hétérocycliques contenant l'azote spécifiquement et l'oxygène, que nous nous sommes intéressés à la synthèse de diverses bases de Schiff bezoxazolinoniques, convenablement substitués sur le noyau aromatique aldéhydique. Dans la suite de ce manuscrit, nous allons présenter une revue bibliographique sur les hétérocycles que nous avons pris comme produits de référence pour notre travail. Certains des composés que nous avons synthétisés, ont été soumis à une étude

[6] (a)D. Pizzirani, A. Bach, N. Realini, A. Armirotti, L. Mengatto, I. Bauer, S. Giroto, C. Pagliuca, M. De Vivo, M. Summa, A. Ribeiro and D. Piomelli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 485-489. (b) P.R. Modiya and C.N. Patel, *Org. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *2*, 29-39.

[7] M. S. R. Murty, K.R. Ram, R.V. Rao, J.S. Yadav, J.V. Rao, V.T. Cheriyan and R.J. Anto, *Med. Chem. Res.*, **2011**, *20*, 576-586.

[8] S. Lei, G. Hui-Ming, T. Shu-Hua, L. Huan-Qiu, S. Yong-Chun, Z. Hai-Liang and T. Ren-Xiang, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 558-564.

[9] Y. Shibuya, K. Nabari, M. Kondo, S. Yasue, K. Maeda, F. Uchida and H. Kawaguchi, *Chem. Lett.*, **2008**, *37*, 78-79.

[10] I. Karakaya, S. Karabuga, Z. Ulukanli and S. Ulukanli, *Org. Commun.*, **2013**, *6*, 139-147.

[11] A. Goszczynska, H. Kwiecien and K. Fijałkowski, *Med. Chem. Res.*, **2015**, *24*, 3561-3577.

[12] Roya. Ranjineh Khojasteh, *J. Appl. Chem. Res.*, **2017**, *11*, *1*, 63-70.

biologique et évalués pour leurs propriétés antibactérienne pour des souches de bactéries à **Gram⁺** et **Gram⁻**.

Dans le cadre de ce travail de recherche, il nous a été proposé de réaliser un double travail de synthèse chimique et de pharmacomodulation intitulé: **Synthèse et étude structurale d'une nouvelle famille de molécules hétérocycliques à visé médicinale.**

Les résultats que nous avons obtenus lors de cette étude seront exposés en trois parties principales:

La **première partie** (partie théorique) se subdivise en **deux principaux chapitres** qui sont brièvement décrits ci-après:

Le **premier chapitre** résume une revue bibliographique détaillée sur les principales méthodes de synthèse, les propriétés chimiques et les activités biologiques de la 2(3H)-benzoxazolone et de ses dérivés, et qui sont à la base de notre étude au cours de ce travail.

Dans le **deuxième chapitre**, un rappel bibliographique sur les bases de Schiff, et leurs principaux et différents domaines scientifiques d'exploitation, a été présenté.

La **deuxième partie** a été réservée à l'ensemble des résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en découlent. Elle est composée de **trois (03) chapitres**; dont le **troisième chapitre** a été consacré à la présentation des résultats et discussion, concernant la synthèse et la caractérisation des produits bases de Schiff synthétisés répondants aux objectifs de ce travail. Une étude préliminaire des propriétés antibactériennes de quelques composés synthétisés a révélé une activité encourageante pour certains d'entre eux a été abordée dans le **chapitre 4**. Et enfin, dans le **chapitre 5**, une étude d'investigation théorique a été développée pour deux composés bases de Schiff benzoxazolinonique, dérivés d'un aldéhyde spécifique le 3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy-benzaldéhyde, présentant deux formes tautomères possibles, les formes énol-imine et céto-amine dans le but d'explorer la cohérence théorique-expérimentale pour ce type de composés.

Enfin, la dernière et **troisième partie** (Partie expérimentale) avec le **chapitre 6**, expose la méthodologie utilisée pour réaliser ce travail. Les résultats expérimentaux où sont décrites les méthodes de synthèses des composés préparés sont présentés dans cette partie. Les données spectroscopiques des produits synthétisés seront également détaillées.

En **conclusion** de ce travail, nous dresserons le bilan des résultats obtenus pour les travaux effectués, et nous dégagerons les diverses perspectives de recherches en fin de manuscrit.

CHAPITRE 1

1. INTRODUCTION

La benzoxazolinone et ses dérivés constituent une classe de composés hétérocycliques biologiquement actifs, présentant diverses applications dans différents domaines, où plusieurs rapports scientifiques ont été publiés et des brevets d'invention ont été déposés. Ainsi, plusieurs nouvelles méthodes ont été décrites dans la littérature pour leurs préparations.

Les 2(3*H*)-benzoxazolones constituent une grande versatilité en synthèse organique, ce qui permet une grande variété de modifications chimiques à différentes positions de la molécule. Elle a été le point de départ de nombreux travaux, tant sur le plan chimique que sur ses propriétés pharmacodynamiques, qui dénotent son intérêt croissant en chimie médicinale.

De nombreux dérivés de la 2(3*H*)-benzoxazolone ont été décrits en thérapeutique comme possédant une grande variété d'actions pharmacologiques. Depuis le premier rapport sur les travaux de recherche publiés sur ses propriétés hypnotiques par LESPAGNOL *et al.*,^[1,2,3] Plusieurs travaux d'investigation consacrés aux dérivés de cet hétérocycle par les chercheurs dans ce domaine ont été réalisés durant les dernières années, et leurs résultats ont révélé que les composés contenant cette structure ont permis de mettre en évidence une large gamme de propriétés pharmacologiques, parmi lesquelles on peut citer les activités sédatives du système nerveux central,^[4,5,6] analgésiques et anti-inflammatoire,^[7,8,9,10] antimicrobiennes et anticancéreuses.^[11,12,13]

Nous présentons dans cette mise au point, la synthèse, la réactivité et les principales propriétés pharmacologiques des systèmes hétérocycliques contenant le pharmacophore 2(3*H*)-benzoxazolone.

[1] A. Lespagnol, M. Durbet and G. C.R. Mongy, *Soc. Biol.*, **1941**, 135 -1255.

[2] A. Lespagnol and M. Lefebvre, *Bull. Soc. Chim.*, **1945**, 12, 386.

[3] A. Lespagnol, I. Mercier and C. Lespagnol, *Arch. Int. Pharm. Ther.*, **1953**, 94, 211.

[4] U. Huseyin, V. D. Kim, C. Silvia, S. Santi, P. James, D. Paul, I. Majed, M. Bernard, D. Jacques and J. H. Poupaert. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1138-1145.

[5] F. Hadizadeh, M. A.Ebrahimzadeh, H. Hosseinzadeh, V. Motamed-Shariaty, S. Salami and A. R. Bekhradnia, *Pharmacologyonline*, **2009**, 1, 331-335.

[6] M. Gökçe, A. E. Geciken, E. Yıldırım and A. Ulvi Tosun, *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)*, **2008**, 58(11), 537–542.

[7] N. Gokhan-Kelekci, M. Koksall, S. Unuvar, G. Aktay and H. Erdogan, *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **2009**, 24-29.

[8] S. Haider, M. S. Alam, H. Hamid, S. Shafi, A. Nargotra, P. Mahajan, S. Nazreen, A. M. Kalle, C. Kharbanda, Y. Ali, A. Alam and A. K. Panda, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 70, 579-588.

[9] G. Zheng, T. Chen, X. Peng and Shengjing Long, *Journal of Chemistry*, **2015**, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/534156>.

[10] A. H. Abdelazeem, S. I. Khan, S. W. White, K. J. Sufka and C. R. McCurdy, *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, 23(13), 3248-59.

[11] Z. Soyer and B. Eraç, *J. Pharm. Sci.*, **2007**, 32, 167-171.

[12] T. Onkol, Ah. Mehtap Gokce, U. Tosun, S. Polat, S. Mehmet and ST. Serin. *Turk J. Pharm. Sci.*, **2008**, 5(3), 155–166.

[13] Y. Ivanova, G. Momekov, O. Petrov, M. Karaivanova and V. Kalcheva, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, 42, 1382–1387.

2. 2(3H)-BENZOXAZOLONE

2.A. APPROCHE CHIMIQUE

Découverte en 1876 par GROENWICK, à partir de l'o-hydroxyphenyluréthane,^[14] la benzoxazolinone (BOA) est un uréthane cyclique qui répond à la formule générale suivante (Figure 1):

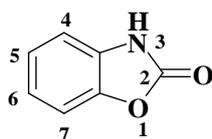


Figure 1: Structure de la benzoxazolinone

C'est un composé formé de l'accolement d'un noyau benzénique, et d'un ensemble oxazolinonique. Cette particularité structurale à plusieurs importantes conséquences dans le domaine de la chimie **m**édicinale, et elle est assumée comme «échafaudage privilégié» dans la conception des sondes pharmacologiques.^[15]

La synthèse de cette molécule hétérocyclique est réalisée selon différentes voies.^[16,17,18] La plupart des dérivés de la benzoxazolinone ont été préparée à partir des 2-aminophénols convenablement substitués sur le noyau aromatique.^[19] Industriellement, sa préparation se réalise par fusion de l'urée et de l'ortho-aminophénol dans différentes conditions.^[20]

2.A.1. PRINCIPALES METHODES DE PREPARATION DU NOYAU 2-BENZOXAZOLINONE

La réaction de l'o-nitro-phénol avec le monoxyde de carbone catalysé par le sélénium en présence de DBU et de triéthylamine génère la synthèse de la benzoxazolinone en une seule étape (*one pot*) (Schéma 1).^[21]

[14] Groenwick, *Bull. Soc. Chim.*, **1876**, 25(2), 178.

[15] J. Poupaert, P. Carato and E. Colacino, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 877.

[16] J. Sam, J. N. Plamplin and J. I. Poos, *Org. Chem.*, **1958**, 23, 1500.

[17] J. Sam and J. N. Plamplin, *Pharm. Sci.*, **1964**.

[18] O. Prakash, H. Batra, H. Kaur, P. K. Sharma, V. Sharma, S. P. Singh and R. M. Moriarty, *Synthesis*, **2001**, 541.

[19] S. T. Von Chelmicki, *Chem. Ber.*, **1887**, 20, 177.

[20] (a) M. Liacha, S. Yous, P. Depreux, J.H. Poupaert and D. Lesieur, *Heterocycles*, **1999**, 51, 1929-1943; (b) R. J. Nachman, *J. Hetero. Chem.*, **1982**, 19, 1545-1547; (c) R. J. Maleski, C. Edward Osborne and S. M. Cline, *J. Hetero. Chem.*, **1991**, 28, 1937-1939.

[21] G. Ling, C. Jinzhu and Lu. Shiwei, *Chin. J. Catalys.*, **2003**, 24, 5-7.

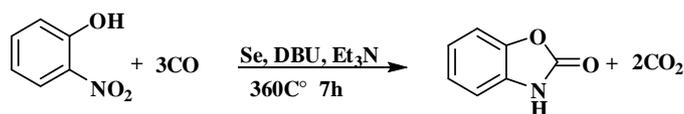


Schéma 1: Synthèse de la benzoxazolinone à partir de l'ortho-nitrophénol

L'ester méthylique (1) de l'acide 4-méthoxysalicylique après traitement avec l'hydrate d'hydrazine produit l'hydrazide (2), qui est transformé en un céto-azide (3) par diazotation avec du nitrite de sodium. La pyrolyse de cet céto-azide dans le xylène donne l'intermédiaire isocyanate par réarrangement de Curtius, qui est enfin converti en 6-méthoxy-2-benzoxazolinone (MBOA) (Schéma 2).^[22]

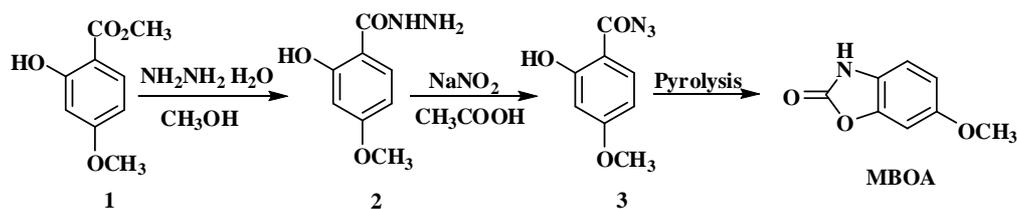


Schéma 2: Synthèse de 6-méthoxy-2-benzoxazolinone (MBOA)

La nitration de la 3-hydroxyacétophénone (1) suivie d'une réduction avec de l'hydrogène a donné lieu à la 2-amino-3-hydroxyacétophénone (2) qui, par traitement avec du bis (trichlorométhyl)carbonate et de la triéthylamine dans le THF anhydre a permis de préparer la 4-acétylbenzoxazoline-2(3H)-one (Schéma 3).^[23]

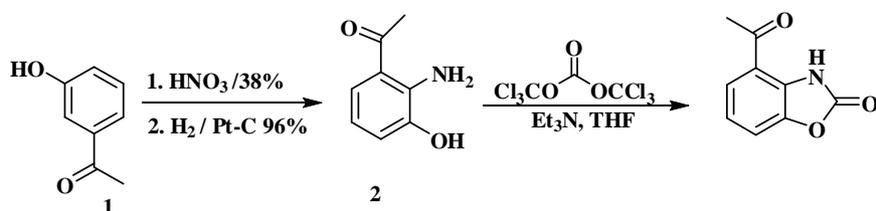


Schéma 3: Synthèse de la 4-acétylbenzoxazoline-2(3H)-one

Généralement, et comme signalé précédemment, les benzoxazolinones peuvent être synthétisées par la fusion des *o*-aminophénols convenablement substitués sur le noyau aromatique avec l'urée^[24] ou par réaction avec le phosgène (Schéma 4).^[25]

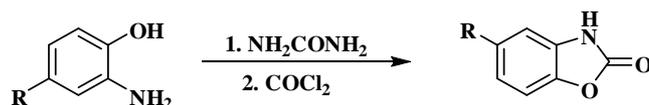


Schéma 4: Synthèse de la benzoxazolinone par l'*o*-aminophénol

[22] Kubo and T. Kamikawa, *Experientia*, **1983**, 39, 35.

[23] K. Michael and S. Dieter, *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 821-822.

[24] W.G. Bywater, W.R. Coleman, O. Kamm and H.H. Merrit, *J. Amer. Chem. soci.*, **1945**, 67, 905-907.

[25] W.J. Close, B.D. Tiffany and M.A. Spielman, *J. Amer. Chem. soci.*, **1949**, 71, 1265-1268.

On peut aussi noter que le chauffage à reflux pendant 4 heures d'une solution d'un ortho-aminophénol approprié et de 1,1-carbonyldiimidazole dans le THF anhydre a conduit à la synthèse des produits finaux benzoxazolinoniques souhaités avec un rendement élevé (Schéma 5).^[26]

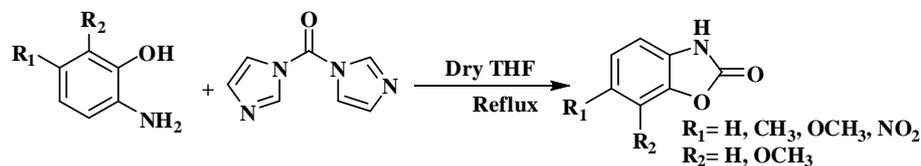


Schéma 5: Synthèse de la benzoxazolinone par l'action de 1,1-carbonyldiimidazole

La condensation du chlorure 2-hydroxy-4-méthoxyphénylammonium en excès avec l'urée dans le 1,3-butanediol comme solvant, a donné le composé 6-méthoxy-2-benzoxazolinone (MBOA) en quantité significative (Schéma 6).^[27]

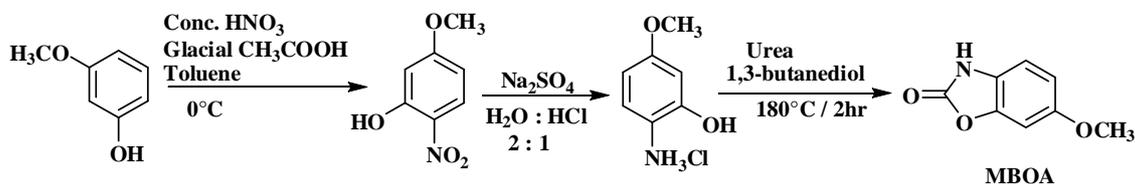


Schéma 6: Synthèse de la 6-méthoxy-2-benzoxazolinone par le chlorure de 2-hydroxy-4-méthoxyphénylammonium

La synthèse de la benzoxazolinone a été aussi entreprise avec un rendement modéré de 47% à partir du 2-aminophénol et du dioxyde de carbone CO₂, et en présence d'une base de Verkade, une superbasse de type proazaphosphatane comme catalyseur, mais un autre produit secondaire est formé lors de la réaction avec un rendement de 5%, correspondant à la benzoxazole (Schéma 7).^[28]

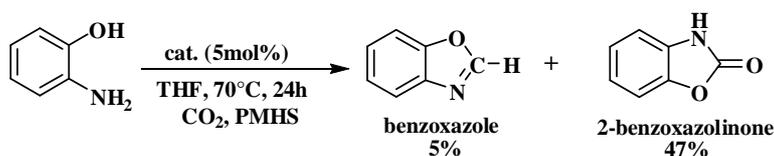


Schéma 7: Fonctionnalisation du 2-aminophénol avec le CO₂

Le dérivé de la benzoxazolinone HBOA (4-Hydroxy-2-benzoxazolinone) a été obtenu par l'utilisation d'un réactif électrophile intermédiaire le 2-nitrorésorcinol, comme matière de départ, pour sa préparation avec une nouvelle méthode «one-pot» (Schéma 8).^[29]

[26] R.J. Nachman, *J. Hetero Chem.*, **1982**, *19*, 1545-1547.

[27] D.R. John, L.C. Albert and J.N. Bemiller, *Agr. Biol. Chem.*, **1976**, *40*, 2413-2416, 1976.

[28] Enguerrand Blondiaux, *Thèse de doctorat en Chimie, université paris-sud*, **2015**.

[29] G. Zheng, T. Chen, X. Peng and S. Long, *Journal of Chemistry*, **2015**, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/534156>.

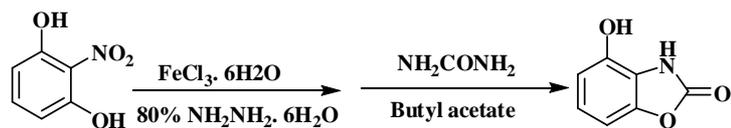


Schéma 8: Méthodologie pour la synthèse de HBOA

Les 2-benzoxazolinones, substitués en position 5, sont préparés à partir des 2-aminophénols convenablement substitués en position 4 correspondants par fusion avec de l'urée ou par réaction avec phosgène (Schéma 9).^[30]

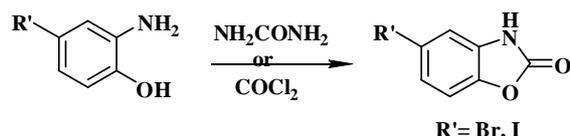


Schéma 9: Synthèse des dérivés 2(3H)-benzoxazolones 5-substitués

La réaction de Sandmeyer^[31] avec utilisation de la 5-amino-2-benzoxazolinone a fourni une route alternative et préférée pour accéder à des rendements plus élevés.

La cyclisation des 2-aminophénols acylés en position 4 (voie b) donne les dérivés 5-acyl-2(3H)-benzoxazolones (voie c)^[32] inaccessibles autrement (Schéma 10).

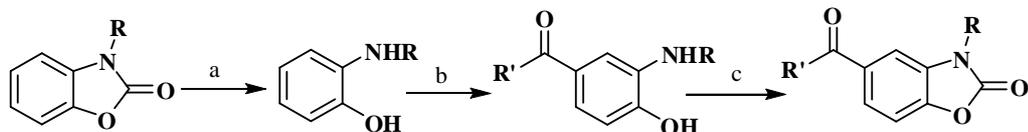


Schéma 10: Synthèse générale des dérivés 5-acyl-2(3H)-benzoxazolones. Méthodes: (a) NaOH aq., (b) RCOCl, AlCl₃-DMF; (c) ClCOOEt, TEA

Perumal *et al.*^[33] ont synthétisés des dérivés de 2(3H)-benzoxazolones par la réaction entre l'acide salicylique, l'azide d'ammonium et le complexe de Vilsmeier (Schéma 11) où R₁, R₂, R₃ = H.

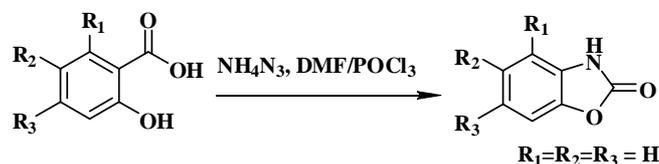


Schéma 11: Synthèse des dérivés 2(3H)-benzoxazolone à partir de l'acide salicylique

[30] J. Sam, C. W. Richmond and J. L. Valentine, *J. Med. Chem.*, **1967**, *10*, 408.

[31] Z. Eckstein and E. Zukowski, *Przemyst Chem.*, **1958**, *37*, 418.

[32] D. Lesieur, H. Aichaoui, C. Lespagnol and J. Bonte, *Brevet francais*, (n°89-04129), **1989**.

[33] P. T. Perumal, and R. Sridhar, *Synth. Commun.*, **2004**, *34*(4), 735.

2.A.2. PROPRIETES CHIMIQUES DE LA BENZOXAZOLINONE

Les propriétés chimiques de la benzoxazolinone peuvent être décrites sous trois rubriques, parmi, lesquelles on peut distinguer essentiellement, les réactions de substitution au niveau de l'atome d'azote hétérocyclique, les réactions de substitution sur le noyau aromatique, et les réactions d'ouverture du cycle oxazolinonique.

•**Substitution de l'atome d'hydrogène porté par d'azote:** il est remplacé par un ion sodium sous l'action de l'éthylate de sodium, en milieu alcoolique ou même de soude en solution aqueuse; le dérivé sodé ainsi obtenu constitue l'intermédiaire de synthèse des 3-alkylbenzoxazolinones.^[34,35,36] L'acylation et l'aminoalkylation à l'azote ont également été décrites.

•**Substitution sur le noyau aromatique:** elle conduit, selon les conditions expérimentales et la nature des réactions, à des dérivés monosubstitués en position 6, et souvent accompagnés de dérivés disubstitués en position 4 et 6 ou 5 et 6,^[37] et parfois trisubstitués.^[38, 39]

L'halogénéation, la nitration, la sulfonation ou la chlorosulfonation conduisent, dans un premier temps, à des dérivés monosubstitués en position 6.

•**Ouverture du cycle oxazolinonique:** l'ouverture du cycle oxazolinonique par hydrolyse alcaline,^[40] des benzoxazolinones conduit à des aminophénols diversement substitués (Schéma 12a). Ces 2-aminophénols peuvent être acylés en position 4. La cyclisation ultérieure de ces 2-aminophénols hétérocycliques donne les dérivés 5-acyl-BOA précédemment décrits,^[41] et l'extension des dérivés BOA en benzoxazinones peut être effectuée *via* les mêmes 2-aminophénols substitués (Schéma 12b). L'hydrazine et l'aniline ont tout deux une influence sur l'ouverture du cycle oxazolinonique (Schéma 12c).^[42]

[34] S. B. Advani and J. Sam, *Hetero. Chem.*, **1968**, 5(1), 119.

[35] D. Lesieur, *Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie*, Lille, **1967**.

[36] M. Liacha, W. Yahia, K. Seddiki, Y. Adjeroud and H. Chabane, *J. Chem. res.*, **2014**, 38, 331-333.

[37] C. Lespagnol, *Bull.Soc.Pharma.*, **1955**, 1, 7.

[38] H. Zinner, H. Herbig, I. Wistup and H. Wigert, *Chem. Ber.*, **1959**, 92(1), 407.

[39] (a) A. R. Nadji-Boukrouche, O. Khoumeri, T. Terme, M. Liacha and P. Vanelle, *Molecules*, **2015**, 20, 1262-1276. (b) A. R. Nadji-Boukrouche, O. Khoumeri, T. Terme, M. Liacha and P. Vanelle, *Arkivoc*, **2010**, x, 358-370.

[40] C. Lespagnol, D. Bar, A. Marcincal-Lefebvre, P. Marcincal, L. Masse and N. Garot, *Bull. Soc. Chim.*, **1971**, 2,552.

[41] D. Lesieur, H. Aichaoui, C. Lespagnol and J. Bonnet, *French patent 89-04129*, **1989**.

[42] J. D. Bower and F. F. Stephens, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 0, 326.

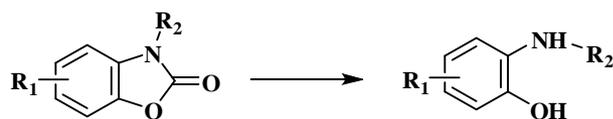


Schéma 12a: Hydrolyse alcaline et ouverture du cycle oxazolinonique

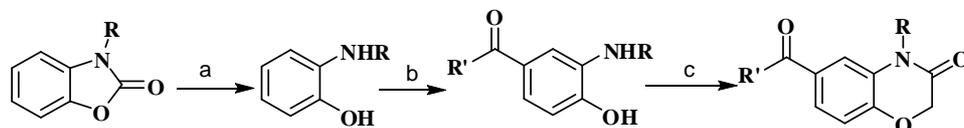
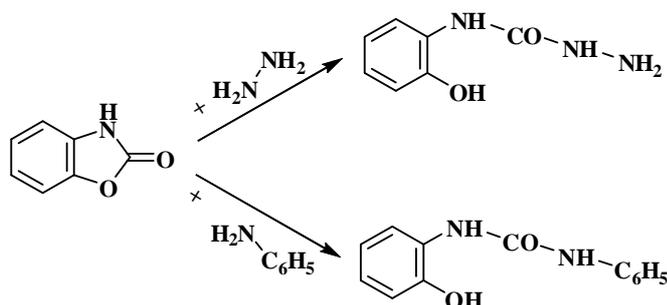
Schéma 12b: Ouverture du cycle oxazolinonique; méthodes: (a) NaOH aq., (b) RCOCl, AlCl₃-DMF; (c) BrCH₂COOEt, TEA]

Schéma 12c: Action de l'hydrazine et de l'aniline

2.B. APPROCHE BIOLOGIQUE

2.B.1. 2(3H)-BENZOXAZOLONES ET SUBSTANCES NATURELLES

La présence des dérivés benzoxazolinoniques dans les substances naturelles, est une découverte en relation avec leurs propriétés biologiques et en particulier, pesticides. En effet Beck, en 1951, signala l'activité des solutions extractives de jeunes plants de maïs contre un insecte, "la pyrale du maïs" activité due à une substance qui fut, par la suite, isolée et identifiée comme la 6-méthoxybenzoxazolinone par Virtanen et Marco Hietala^[43,44,45] puis par Smismann,^[46] comme un métabolite secondaire *anti-Fusarium* produit par certaines graminées. Cette substance a été également trouvée dans les jeunes plants de blé. De plus, elle inhibe la croissance d'un certain nombre de plantes comme l'*Avena sativa*,^[47] *Cucumis sativus*,^[48] *Lactuca sativa*,^[49,50] *Lepidium sativum*,^[51] *Phaseolus aureus*^[52,53] et *Raphanus*

[43] A. I. Virtanen, P.K. Hietala, Wahrloos and S. Kemistil, **1956**, 29B,143.

[44] A. I. Virtanen and P.K. Hietala, *Acta. Chem. Scand.*, **1955**, 9, 1543.

[45] Wahrloos and A. I. Virtanen, *Acta. Chem. Scand.*, **1958**, 12, 124.

[46] Smismann and Lapidus, *beck. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4697.

[47] A. Friebe, U. Roth, P. Kuck, H. Schnabl and M. Schulz, *Phytochemistry*, **1997**, 44, 979-983.

[48] W.R. Chase, M.G. Nair and A.R. Putnam, *J. Chem. Ecol.*, **1991**, 17, 9-19.

[49] H. Kato-Noguchi and F.A. Macias, *J. Plant Physiol.*, 2005, 162, 1304-1307.

[50] A.M. Sánchez-Moreiras, T.C. De La Peña and M.J. Reigosa, *Phytochemistry*, **2008**, 69, 2172-2179.

sativus.^[54] La BOA est naturellement présente dans les espèces de graminées^[55] et a été associée à une inhibition dose-dépendante de germination et réduction de la croissance dans les espèces de culture et de mauvaises herbes.^[56]

Récemment, Sánchez-Moreiras *et al.*^[57] ont fait remarquer que la BOA a plusieurs modes d'actions, et provoque des altérations dans le cycle cellulaire et l'activité des ATPases et changements de l'état de l'eau. La dégradation de la BOA a été récemment étudiée d'une manière très détaillée.^[58] L'un des produits de décomposition de la BOA est le 2-aminophénoxazine-3-one (APO) (Figure 2), qui est très stable et encore plus phytotoxique que la BOA elle-même.

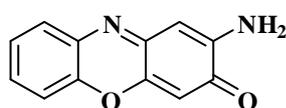


Figure 2: 2-aminophénoxazine-3-one (APO)

Une autre étude menée par M. Iftikhar Hussain *et al.*^[59] sur la BOA, nous aident à mieux comprendre son mode d'action sur de nouveaux sites cibles, et permet d'ouvrir de nouvelles perspectives quant à l'utilisation des allélochimiques comme herbicides naturels.

De plus, la 2(3*H*)-benzoxazolone a été aussi isolée et identifiée par M.S.R. MURTY *et al.*, en 1984 à partir des feuilles d'une plante indienne *A. ilicifolius*.^[60] C'est la première fois que la 2(3*H*)-benzoxazolone (Figure 1) a été signalé dans des substances de genre *Acanthus*. Plus tard, elle a été isolée de nouveau à partir des graines de la plante *Acanthus molis* (*A. mollis*)^[61] et de la plante entière *Acanthus ilicifolius* (*Acanthaceae*) Thaïlandaise, Indienne^[62,63] et Chinoise,^[64] une plante populairement reconnu comme "*Holy leaved acanthus*", et qui a reçue une attention considérable en raison de sa large gamme de

[51] J.P. Barnes, A.R. Putnam, B.A. Burke and A.J. Aasen, *Phytochemistry*, **1987**, 26, 1385-1390.

[52] D.R. Batish, H.P. Singh, N. Setia, S. Kaur and R.K. Kohli, *Plant Physiol. Biochem.*, **2006**, 44, 819-827.

[53] H.P. Singh, D.R. Batish, S. Kaur, N. Setia and R.K. Kohli, *Ann. Appl. Biol.*, **2005**, 147, 267-274.

[54] G. Chiapusio, F. Pellissier and C. Gallet, *J. Exp. Bot.*, **2004**, 55, 1587-1592.

[55] A.M. Sánchez-Moreiras, O. Weiss and M.J. Reigosa, *Bot. Rev.*, **2004**, 69, 300-319.

[56] M.I. Hussain, L. González and M.J. Reigosa, *Allelop. J.*, **2008**, 22, 101-110.

[57] A.M. Sánchez-Moreiras, N. Pedrol, L. González and M.J. Reigosa, *Plant Biol.*, **2008**, 11, 582-590.

[58] F.A. Macías, A. Oliveros-Bastidas, D. Marin, D. Castellano, A.M. Simonet and J.M. Molinillo, *J. Agri. Food Chem.*, **2005**, 53, 554-561.

[59] M. Iftikhar Hussain, L. González, G. Chiapusio and M.J. Reigosa, *Plant Physiology and Biochemistry*, **2011**, 49, 8, 825-834.

[60] M. S. R. Murty, S. Wahidulla and S.Y. Kamat, *Indian J. Pharm. Sci.*, **1984**, 46, 218.

[61] R. B. Wolf, G. F. Spencer and R. D. Plattner, *J. Nat. Prod.*, **1985**, 48-59.

[62] U. Kokpol and V. Chittawong, *J. Nat. Prod.*, **1986**, 49, 355.

[63] A. Kapil, S. Sharma and S. Wahidulla, *Planta Med.*, **1994**, 60, 187.

[64] C. H. Hou, B. Wang, W. H. Lin and Y. Y. Zhao, *Biochem. Sys. Ecol.*, **2006**, 33, 643.

métabolites secondaires et son utilisation traditionnelle dans le système médicamenteux indien et chinois. Historiquement, la plante est employée dans les systèmes traditionnels de médecine, y compris la médecine traditionnelle Indienne,^[65,66] et la médecine traditionnelle Chinoise^[67] pour le traitement de diverses maladies. Un dimère oxazolinonique, 5,5'-bis-benzoxazolinone-2,2'-Dione (Figure 3), a été décrit dans la littérature par D'Souza *et al.* dans les feuilles de la plante indienne *A. ilicifolius*.^[68] Un glucoside benzoxazolinone (Figure 3) a été récemment signalé dans la plante chinoise *A. ilicifolius*.^[69]

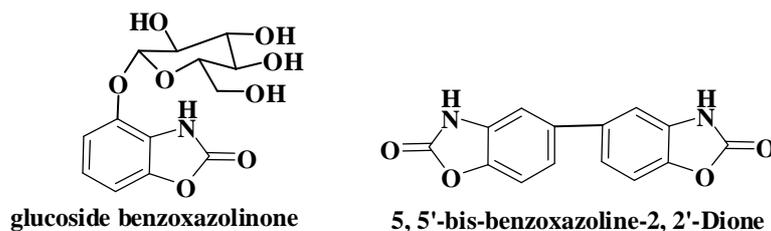


Figure 3: Benzoxazolones et substances naturelles

Les benzoxazolinones sont des métabolites secondaires trouvés principalement dans les *Poaceae* et dans une moindre mesure, dans des *Acanthaceae*, *Ranunculaceae* et *Scrophulariacées*.^[70,71] Ils peuvent agir comme des «armes chimiques» dans la défense contre les micro-organismes et les herbivores, tant en attaque, contre les concurrents de plantes sensibles.^[72] En raison de cette dernière action,^[72] leur utilisation dans l'agriculture comme herbicide naturel a été proposé (bioherbicides).^[73,74,75]

Afin de comprendre quand et comment les appliquer de façon optimale, une compréhension de leurs modes d'action spécifiques est souhaitable. La benzoxazolinone (BOA) est formé par la dégradation, en deux étapes, de l'O-glucoside de 2,4-dihydroxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one (DIBOA). C'est l'un des produits allélochimiques les plus intensivement étudié, en raison de sa synthèse par certain genre de cultures importantes comme le blé, le maïs et le seigle. Dans la plante en bonne santé, les deux composés DIBOA

[65] R. N. Chopra, S. L. Nayar and I. C. Chopra, *Glossary of Indian Medicinal Plants*, CSIR, New Delhi, **1956**.

[66] M. S. R. Murthy, S. Wahidulla and S.Y. Kamat, *Ind. J. Pharm. Sci.*, **1984**, 46, 218-219.

[67] C. H. Hou, B. Wang, W.H. Lin and Y.Y. Zhao, *Biochem. Syst. Ecol.*, **2006**, 33, 643.

[68] L. D'Souza, S. Wahidulla and P.D. Mishra, *Indian J. Chem.*, **1997**, 36B, 1079.

[69] C. H. Hou, D. G. An, B. Wang, Y.Y. Zhao and W. H. Lin, *Magn. Reson. Chem.*, **2005**, 43, 343.

[70] H. M. Niemeyer, *Phytochemistry*, **1988**, 27,3349-58.

[71] K. Pratt, P. Kumar and W. S. Chilton, *Biochem. Syst. Ecol.*, **1995**, 23, 781-5.

[72] H. R. Bravo and S. V. Copaja, *Ann. Appl. Biol.*, **2002**, 140, 129-32.

[73] S. O. Duke, *In: Abstracts of Papers, 230th ACS National Meeting, Washington, DC, United States*, **2005**.

[74] F. A. Macías, D. Marín, A. Oliveros-Bastidas and J. M. G. Molinillo, *J. Agric. Food. Chem.*, **2006**, 54, 9357-65.

[75] F. A. Macías, D. Marín, A. Oliveros-Bastidas and J. M. G. Molinillo, *Nat. Prod. Rep.*, **2009**, 26, 478-89.

et BOA sont stockés dans les vacuoles des cellules, d'où ils sortent par une transformation en glucanes toxiques en réponse à certaines des conditions défavorables.^[76,77]

De plus, la 2-benzoxazolinone (Figure 1) est également un isostère cyclique de la coumarine dont les activités antimicrobiennes ont été intensivement effectuées et étudiées.^[78,79] En effet, la présence ou la formation de composés à base de benzoxazolinone dans le règne végétal est un des éléments qui justifient largement la recherche de l'activité de ces dérivés sur la germination et la croissance des plantes, travaux qui avaient été entrepris auparavant, sur la base de l'analogie structurale benzoxazolinone, coumarine (Figure 4), identique à celle que l'on retrouve entre le benzène et le pyrrole (remplacement du groupe -NH- par -CH=CH-) (Figure 4). Tout cela, nous a fait penser que les 2-benzoxazolinones sont des composés prometteurs pour la découverte de nouveaux composés susceptibles de présenter une activité pharmacologique potentielle, en particulier antimicrobienne.

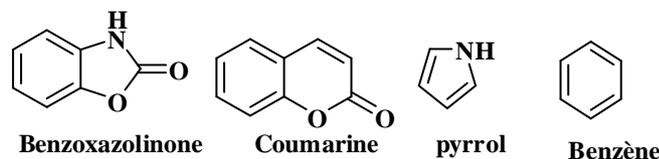


Figure 4: Analogie structurale (remplacement du groupe -NH- par -CH=CH-)

2.B.2. 2(3H)-BENZOAZOLONE ET MEDICAMENTS

Etant donné que la 2(3H)-benzoxazolone et ses bioisostères sont considérés comme des «*Privileged Scaffolds*» dans la conception de sondes pharmacologiques.^[80] Ces derniers ont été largement étudiés pour leur potentiel thérapeutique et biodisponibilité. Divers dérivés, plutôt simples de la 2(3H)-benzoxazolone ont été commercialisés, par exemple: Benzolone, myorelaxant, Paraflex ou Chlorzoxazone, analgésique sédatif^[81] et Vinizene, antiseptique topique. Le composé 6-methoxy-2(3H)-benzoxazolone^[82] est un produit d'origine naturelle trouvé dans le maïs, et doué de propriétés antimicrobienne, antifongique et insecticide (Figure 5).

[76] J. Hofman and O. Hofmanova, *Eur. J. Biochem.*, **1969**, 8, 109–12.

[77] M. D. Woodward, L. J. Corcuera, J. P. Helgeson and C. D. Upper, *Plant Physiol.*, **1978**, 61, 796–802.

[78] M.S. R. Murty, K.R. Ram, R. Venkateswara Rao, J.S. Yadav, J. Venkateswara Rao, V.T. Cheriyan and R.J. Anto, *Med. Chem. Res.*, **2011**, 20, 576.

[79] M.S. R. Murty, K.R. Ram, R. Venkateswara Rao, J.S. Yadav, U.S.N. Murty and K.P. Kumar, *Med. Chem. Res.*, **2011**, 20, 626.

[80] J. Poupaert, P. Carato and E. Colacino, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 877.

[81] A. Lespagnol, I. Mercier and C. Lespagnol, *Arch. Int. Pharm. Ther.*, **1953**, 94, 211.

[82] C. Safak, H. Erdogan, E. Palaska, R. Sunal and S. Duru, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1296.

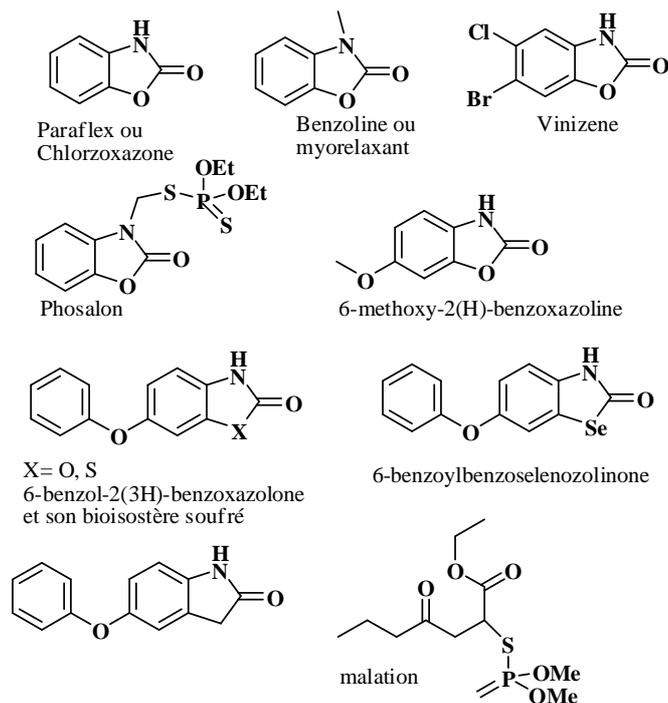


Figure 5: 2(3H)-Benzoxazolone et médicaments

2.B.3. INTERET DU NOYAU 2-BENZOAZOLINONE

La bioactivité et la valeur médicinale remarquable de nombreux dérivés de la 2(3H)-benzoxazolone, a incité l'investigation sur leurs dérivés de substitution. Après les résultats publiés par Close *et al.* sur l'activité analgésique des 2(3H)-benzoxazolones, ils ont été structurellement modifiés, particulièrement aux positions 3, 5 et 6 afin de dépister leurs propriétés thérapeutiques.^[83] Les dérivés 2(3H)-benzoxazolinoniques ont émergés au cours des deux dernières décennies comme agents analgésiques et anti-inflammatoires potentiels.

Dans cette optique, plusieurs études relatives à la synthèse et l'évaluation biologique des analogues comportant un noyau hétérocyclique benzoxazolinonique, ont été réalisées et publiées durant les dernières années.^[84, 85] D'après les résultats de ces dernières, il a été constaté que le noyau 2(3H)-benzoxazolinone est l'une des structures sur laquelle plusieurs études ont été concentrées.

2.B.4. PRINCIPALES ACTIVITES BIOLOGIQUE DES 2(3H)-BENZOAZOLONES

[83] G. Pilli, F. Ozkanli and C. Safak, *Pharmazie*, **1994**, 49-63.

[84] G. Zheng, T. Chen, X. Peng, and S. Long, *J. Chem.*, **2015**, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/534156>

[85] S. Haider, M. S. Alam, H. Hamid, S. Shafi, A. Nargotra, P. Mahajan, S. Nazreen, A. M. Kalle, C. Kharbanda, Y. Ali, A. Alam, A. K. Panda, *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *70*, 579-588.

2.B.4.1. Propriétés analgésiques et anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont parmi les médicaments les plus prescrits pour le traitement de la douleur, la fièvre et les maladies inflammatoires et rhumatismales. Les études dans ce domaine, visant à découvrir de mieux AINS tolérés et puissants avec moins d'effets secondaires caractéristiques des AINS actuels, ont suscité beaucoup d'intérêt pendant de nombreuses années. Par exemple, plusieurs dérivés de la 2-oxo-3H-benzoxazole ont été rapportés en tant qu'agents analgésiques et anti-inflammatoires.^[86,87]

Dans ce contexte Salgin-Goksen *et al.*^[88] ont synthétisé, caractérisé et étudié une série de dérivés de la benzoxazolinone (Figure 6) pour tenter de trouver de nouveaux produits dérivés ayant des activités analgésiques/anti-inflammatoires et antimicrobiennes, et également pour les différencier des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) classiques acides.

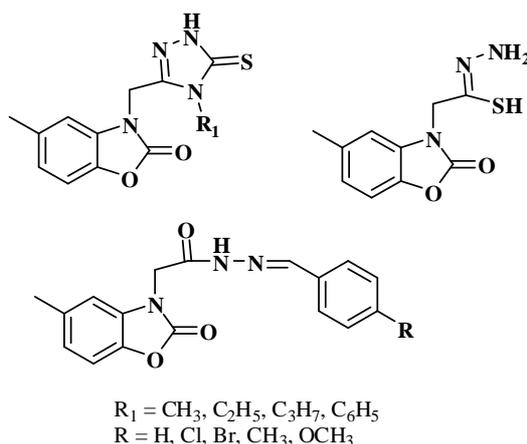


Figure 6: Dérivés de la BOA ayant des activités analgésiques/anti-inflammatoires

Les dérivés benzoxazolinones^[89] ci-dessous (Figure 7) ont été synthétisés, caractérisée et examinés pour leurs activités anti-inflammatoires et analgésiques *in vivo* dans différent bio-essais vis-à-vis de l'œdème induit par la carragénine sur la patte et test de constriction abdominale induite par la p-benzoquinone et leur relation Structure-activité (SAR) a été discutée.

[86] P. Renard, D. Lesieur, C. Lespagnol, M. Cazin, C. Brunet, and J. C. Cazin, *Eur. J. Med. Chem.*, **1980**, *15*, 453–456.

[87] A. Z. Abdel-Azeem, A. A. Abdel-Hafez, G. S. El-Karamany and H. H. Farag, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 3665–3670.

[88] G. U. Salgin, K. N. Gokhan and Y. Koysal, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 5738.

[89] N. Gökhan, M. Köksal, E. Küpeli, E. Yeşilada and H. Erdoğan, *Turk. J. Chem.*, **2005**, *29*, 445 – 454.

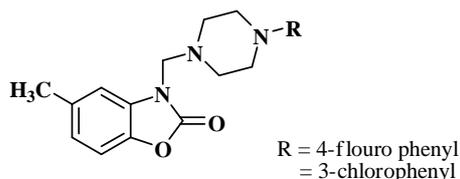


Figure 7: 3-((4-(4-fluoro/3-chloro phenyl)piperazin-1-yl)methyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one

Safak *et al.*^[90] ont synthétisé et caractérisé des dérivés 3-(2-pyridylethyl)benzoxazolone (Figure 8), et ont décrit ces derniers comme puissants analgésiques et anti-inflammatoires inhibiteurs des prostaglandines E2. Tous les composés synthétisés ont montré une activité analgésique et anti-inflammatoire comparable ou supérieure à celle de l'indométacine. Ceux non substitués en position 6 du noyau aromatique de la benzoxazolinone sont significativement plus actifs.

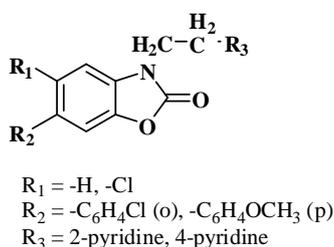


Figure 8: Structure de 3-[2-(2 and 4-pyridylethyl)] benzoxazolones

A. H. Abdelazeem *et al.*, ont de leur part, synthétisé une nouvelle série de dérivés analgésiques et anti-inflammatoires, qui appartiennent à la classe des 2(3H)-Benzoxazolones.^[91] La benzoxazolone et son bioisostère soufré ont été utilisées pour développer deux séries de dimères en tant qu'agents anti-inflammatoires et analgésiques, basés sur le concept de ligands bivalents. Cette série de produits consiste à faire varier la longueur de la chaîne carbonée s'étendant du noyau pipérazine à l'atome d'azote du dibenzo[d]oxazol-2(3H)-one ou dibenzo[d]thiazol-2(3H)-one respectivement (Figure 9).

[90] C. Safak, H. Erdogan, E. Palaska, R. Sunal and S. Duru, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1296.

[91] A. H. Abdelazeem, S. I. Khan, S. W. White, K. J. Sufka and C. R. McCurdy, *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, 23(13), 3248-59.

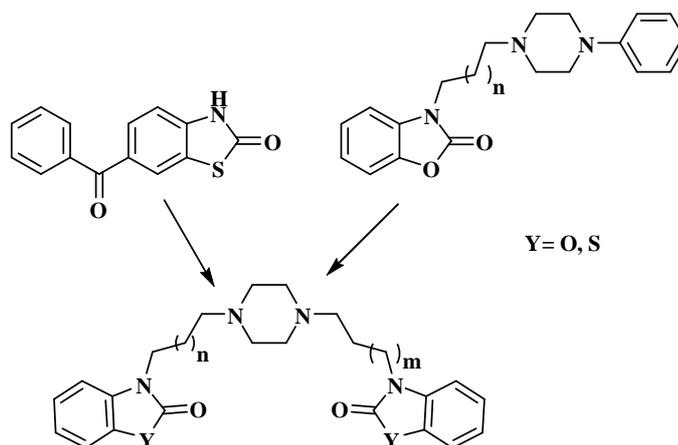
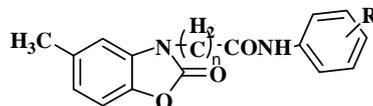


Figure 9: dimères benzoxazolinoniques à activités anti-inflammatoires et analgésiques

La synthèse d'une nouvelle série de bases de Mannich de pipérazinométhyl-2-benzoxazolinones 5-méthyl-3-substituées a été décrite. Effectivement, Nesrin Gökhan *et al.*, ont trouvé que les résultats les plus prometteurs pour les composés portant des substituants électro-attracteurs (F, Cl, COCH₃), en position para du noyau phényle sur le noyau pipérazine en position 3 du fragment benzoxazolinone. Les activités analgésiques de ces composés sont plus élevées que leurs activités anti-inflammatoires, et donc ces activités analgésiques élevées ont indiqué que les composés pouvaient avoir un effet thérapeutique central (Figure 10).^[84]



n = 1, 2; R = H, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃,
2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂

Figure 10: Dérivés de type ω-[2-oxo-3H-benzoxazol-3-yl]-N-phenylacetamide et propionamide

Récemment, divers 5-méthyl-3-benzoylméthyl-2(3H)-benzoxazolone, 5-méthyl-3-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-2(3H)-benzoxazolone et (6-difluorobenzoyl)-3-benzoylméthyl-2(3H)-benzoxazolone (Figure 11) ont été préparés et testés pour leurs activités analgésiques et anti-inflammatoires.^[92] Parmi les composés synthétisés, les composés de la série 6-acylés se trouvent plus prometteurs pour une activité analgésique, tandis que les composés de réduction présentent une activité anti-inflammatoire considérable par rapport aux autres dérivés.

[92] (a) P. Szymanski, A. Janik, E. Zurek and E. Mikiciuk-Olasik, *Pharmazie*, **2006**, *66*, 399–403. (b) U. Calis, N. Gökhan and H. Erdoğlan, *Farmaco.*, **2001**, *56*, 719–724.

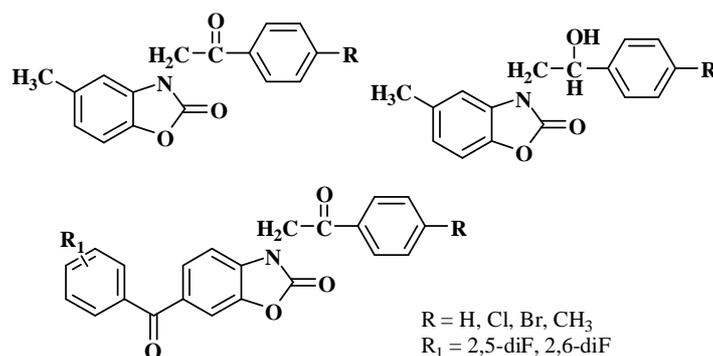


Figure 11: Dérivés 5-méthyl-3-benzoylméthyl, 5-méthyl-3-(2-hydroxy-2-phényléthyl), et (6-difluorobenzoyl)-3-benzoylméthyl-2(3*H*)-benzoxazolone qu'ils ont montré des activités analgésiques et anti-inflammatoires.

2.B.4.2. Activité antibactérienne et antifongique

Un antibactérien est une substance qui tue les bactéries ou ralentit leur croissance. Les antifongiques ou fongicides sont des médicaments possédant la capacité de traiter les mycoses, c'est à dire des infections causés par des champignons.

Priya R Modiya *et al.* ont réalisé la synthèse de six dérivés de la benzoxazolinone substitué par les dérivés acide para-aminobenzoïque et du sulfanilamide (Figure 12). L'activité antibactérienne de tous les composés est mesurée contre diverses bactéries Gram-positives et Gram-négatives et champignons. Certaines composés synthétisés ont montré une bonne activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* et antifongique contre *Candida albicans*.^[93]

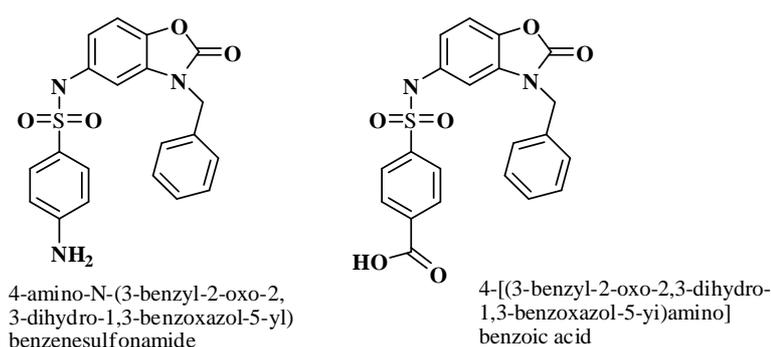


Figure 12: Dérivés de la benzoxazolinone ayant des activités antibactériennes et antifongiques

Dans une autre étude, de nouveaux dérivés bases de Mannich 3-[4-arylideneamino-5-thioxo-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl]-2(3*H*)-benzoxazolone ont été synthétisés sous irradiation

[93] R. Priya Modiya and N. Patel Chhaganbhai, *Org. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 2, 29.

micro-ondes par Yasemin Dündar *et al.*, (Figure 13). L'activité antimicrobienne *in vitro* des composés synthétisés a été déterminée contre certaines bactéries gram positive et bactéries gram négatif, et de champignons, et de leurs souches résistantes aux médicaments par rapport aux médicaments de référence à l'aide de la méthode de micro-dilution. Le composé avec un substituant $-C(CH_3)_3$ a montré une activité antifongique significative.^[94]

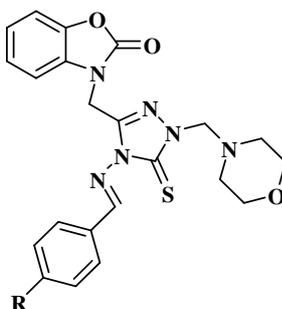


Figure 13: Dérivés bases de Mannich 3-[4-arylideneamino-5-thioxo-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl]-2(3*H*)-benzoxazolone

Şölen Urlu Çiçekli *et al.* ont de leur part, réalisé la synthèse sous microonde de nouveaux dérivés bases de Schiff 3-[(4-amino-5-thioxo-1,2,4-triazole-3-yl) méthyl]-2(3 *H*)-benzoxazolone avec les aldéhydes aromatiques (Figure 14). Une modeste activité antimicrobienne et antituberculeuse contre les souches de bactéries et de champignons étudiées a été observée. Parmi les dérivés obtenus, le composé 3-[(4-[(2-bromophenyl)méthylidène]amino)-5-thioxo-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl]-2(3*H*)-benzoxazolone a révélé une activité antibactérienne significative contre *P. Aeruginosa*.^[95]

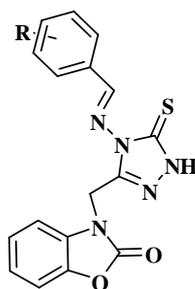


Figure 14: Dérivés bases de Schiff du 3-[(4-amino-5-thioxo-1,2,4-triazole-3-yl) méthyl]-2(3 *H*)-benzoxazolone

[94] Y. Dündar, F. Kaynak Onurdag and T. Onkol, *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharma. Sci.*, **2015**, 2(2), 1–7.

[95] Solen Urlu Cicekli, Tijen Onkol, Selda Ozgen and M. Fethi Sahin, *Rev. Roum. Chim.*, **2012**, 57(3), 187–195.

2.B.4.3. Activité Antimicrobienne et anticancéreuses

P. Rohilla *et al.*^[96] ont décrit la synthèse et étudié l'évaluation biologique d'une nouvelle série de dérivés N'-(substituted benzylidene)-2-(benzoacetohydrazide[d]oxazol-3(2H)-yl). L'évaluation des activités antimicrobiennes et anticancéreuses *in vitro* a été réalisée (Figure 15).

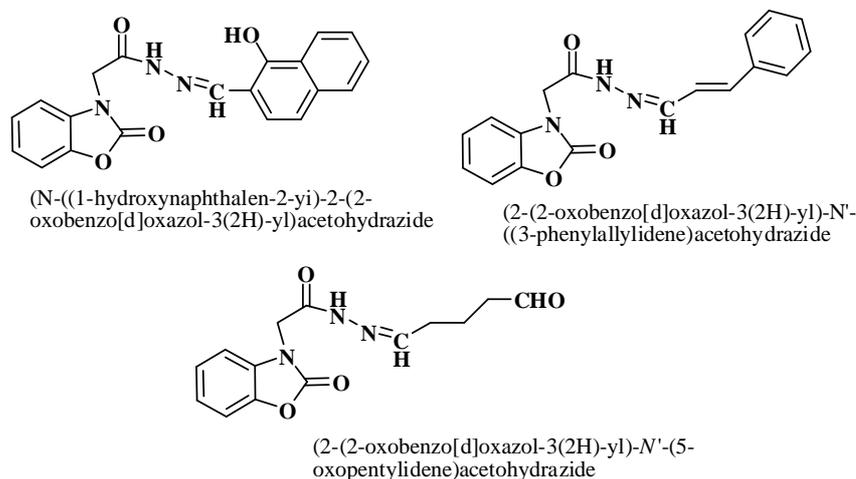


Figure 15: Dérivés de la benzoxazolinone ayant des activités antimicrobiennes et anticancéreuses

Les résultats de l'activité antimicrobienne ont révélé que le composé avec un groupement (R=CHO) en para du groupe aldéhyde, s'est avéré pour être le plus puissant agent antimicrobien. Les résultats de l'étude anticancéreuse, indiquent que les composés synthétisés exposent un moyen potentiel anticancéreux. Le composé avec un groupement (R=-OCH₃) (IC₅₀=3.12μM) et le composé avec un groupement (R=-CH₃) (IC₅₀=2,88μM) ont été trouvés plus puissant contre les lignées cellulaires de cancer du sein (MCF7). En conclusion, les composés avec un groupement (R=CHO) et (R=-CH₃) sont susceptibles de pouvoir être choisis comme chef de file, pour le développement de nouveaux agents antimicrobiens et anticancéreux respectivement.

Tijen ÖNKOL *et al.*^[97] ont synthétisé une série de sept dérivés bases de Schiff 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted benzal-hydrazone), et quatre dérivés 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(p-substituted acetophenone) hydrazone (Figure 16) et les avaient examinés pour leur activité antimicrobienne pour la première fois.

[96] P. Rohilla, A. Deep, M. Kamra, B. Narasimhan, K. Ramasamy, V. Mani, R. K. Mishra and S. M. Lim, *Drug. Res. (Stuttg)*, **2014**, 64,505-9.

[97] T. Onkol, M.F. Sahin, E. Yildirim, K. Erol and S. Ito, *Arch. Pharm. Res.*, **2004**, 27, 1086.

Dans cette étude, la méthode de synthèse par micro-ondes et l'évaluation antimicrobienne de tous les composés ont également été signalés pour la première fois. Les valeurs de la concentration d'inhibition minimale (CMI) des composés sujets de l'étude, ont été déterminées par la méthode de micro-dilution en utilisant deux bactéries Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), deux bactéries Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) et deux champignons levures (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*).

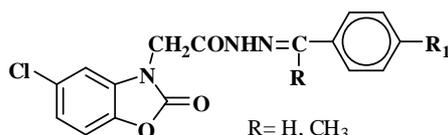


Figure 16: Structure de benzal 5-chloro-2(3*H*)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(*p*-substituted) hydrazone et acetophenon 5-chloro-2(3*H*)-benzoxazolinone-3-acetyl-2-(*p*-substituted) dérivés de l'hydrazone.

Les résultats obtenus par cette étude, montrent que la présence d'un substituant électronégatif sur le noyau aromatique de l'aldéhyde dans les dérivés préparés, augmente les activités antibactériennes et antifongiques.

Erol *et al.* ont signalé l'activité antimicrobienne de divers composés 6-acyl-3-cyanométhyl-2(3*H*)-benzoxazolone et 6-acyl-3-thiazolinométhyl-2(3*H*)-benzoxazolone (Figure 17).^[98] La plupart de ces composés avaient montré une bonne activité antifongique, tandis que les composés avec un groupement chloro en positions 2 et 3 du cycle aromatique, avaient montré une activité antimicrobienne à large spectre. Une année plus tard, le même groupe avait montré dans une étude, l'activité antimicrobienne pour les dérivés 6-acyl-3-cyanoéthyl-2(3*H*)-benzoxazolone et 6-acyl-3-thiazolinoéthyl-2(3*H*)-benzoxazolone (Figure 17).^[99]

[98] D.D. Eroll, M.D. Aytemirl and N. Yulug, *Eur.J.Med.Chem.*, **1995**, 30, 521–524.

[99] D.D. Erol, M.D. Aytemir and N. Yulug, *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, 31,731.

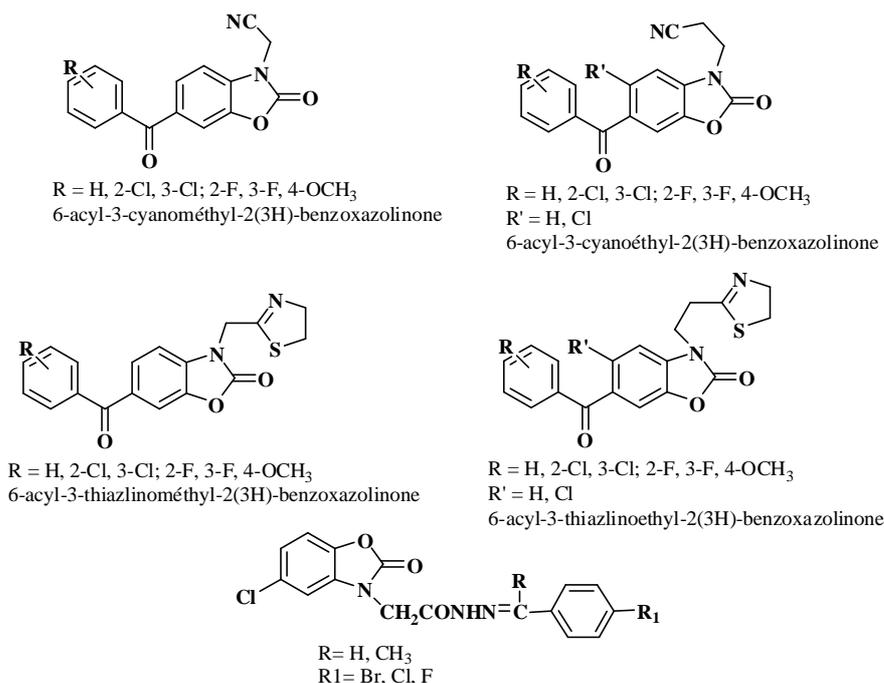


Figure 17: Dérivés de la benzoxazolinone ayant des activités antifongiques

Une nouvelle série de bases de Mannich benzoxazolinoniques de structure chalconique (Figure 18), en tant qu'agents anticancéreux potentiels avait été synthétisés par Ivanova *et al.*^[100]

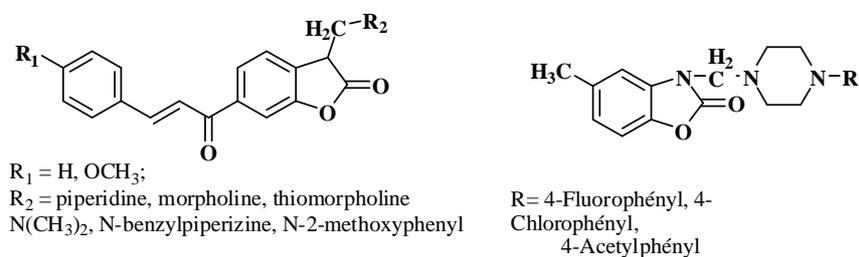


Figure 18: Bases de Mannich benzoxazolinoniques

2.B.5. AUTRES ACTIVITES

2.B.5.1. Inhibiteurs potentiels de la cholinestérase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer

P. Szymanski *et al.*^[101] ont décrit et évalué une série de composés condensés en réagissant un système hétérocyclique comme la 2-benzoxazolinone couplé avec les pipérazines N-substituées et les amines aryl-aliphatiques primaires. Tous les composés

[100] Y. Ivanova, G. Momekov, O. Petrov, M. Karaivanova and V. Kalcheva, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 1382–1387.

[101] P. Szymanski, A. Janik, E. Zurek and E. Mikiciuk-Olasik, *Pharmazie*, **2011**, *66*, 399–403.

obtenus ont été testés pour leur sélectivité et activité envers l'inhibition de l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase par la méthode colorimétrique de Ellman.^[102,103] La synthèse et l'évaluation biologique de la série des analogues 6-acétyl-2-benzoxazolinone a conduit à la conception du nouveaux inhibiteurs potentiels de la cholinestérase (Figure 19).

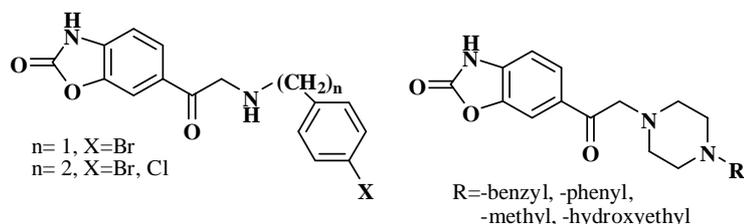


Figure 19: Dérivés de type ω -[2-oxo-3H-benzoxazol-3-yl]-N-phenylacetamide et propionamide

Soyer *et al.* Ont synthétisés les dérivés N-substitués-5-chloro-2(3H)-benzoxaxolone^[104] et testé leur activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase comme illustré par la figure 20.

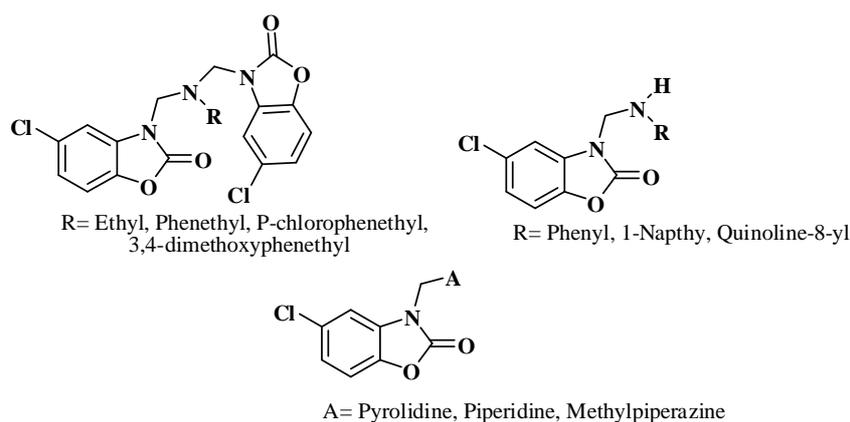
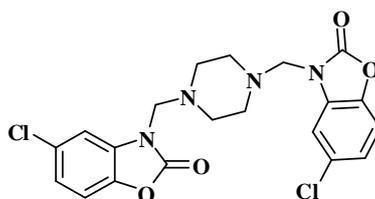


Figure 20: Structure des dérivés N-substituted-5-chloro-2(3H)-benzoxaxolone

Dans l'étude ci-dessous, le composé bis-5-chloro-2(3H)-benzoxaxolone (Figure 21) montre l'activité la plus élevée et représente le composé le plus actif de cette famille sujet de l'étude.^[99]



[102] P. Szymanski, A. Janik, E. Zurek and E. Mikiciuk-Olasik, *Pharmazie*, **2006**, 61, 269–273.

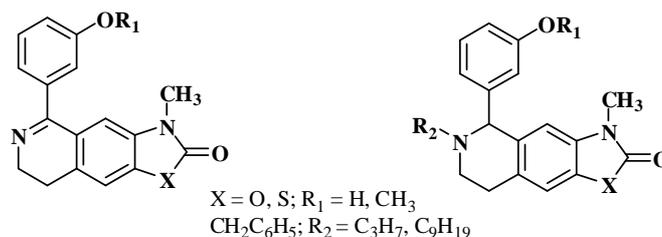
[103] U.Calis, , N. Gokhan and H. Erdogan, *Farmaco.*, **2001**, 56, 719.

[104] Z. Soyer, M. BafI, A. Pabuçcuolu and V. Pabuçcuolu, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2005**, 338, 405-410.

Figure 21: Structure de bis-5-chloro-2(3H)-benzoxaxolone

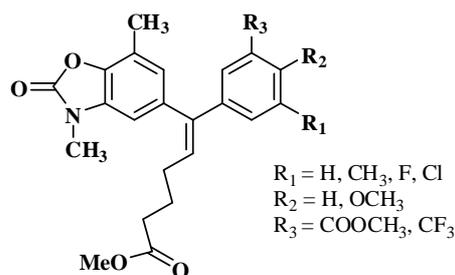
2.B.5.2. Activité antioxydante

Récemment Yekini *et al.* ont étudié l'activité antioxydante des dérivés benzoxazolinoniques (Figure 22),^[105] et les résultats de cette étude montrent la présence d'une activité antioxydante pour ces composés.

**Figure 22:** Dérivés benzoxazolinoniques à activité antioxydante

2.B.5.3. Activité anti-VIH

Dans une autre étude réalisée par Deng *et al.* concernant la synthèse d'une série d'alkenyldiarylmethanes (ADAMs) contenant le noyau benzoxazolone (Figure 23). Les produits synthétisés ont été testés pour leur activité anti-VIH.^[106] L'incorporation du noyau benzoxazolone dans le système alkenyldiarylmethane (ADAMs), a généré plusieurs composés actifs, dont le plus puissant est celui où (R₁ = -CH₃ ; R₂ = -OCH₃ ; R₃ = -COOCH₃), présentait des potentialités ou puissances voisines à celles du standard *névirapine* et *efavirenz*.

**Figure 23:** Alkenyldiarylmethanes (ADAMs) contenant le noyau benzoxazolone

2.B.5.4. Activité antipaludique

[105] I. Yekini, F. Hammoudi, F. Martin-Nizard, S. Yous and N. Lebegue, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 7823.

[106] B.L. Deng, M.D. Cullen, Z. Zhou, T.L. Hartman, Jr.R.W. Buckheit and C. Pannecouque, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 2366.

Courtois *et al.* avaient synthétisé des analogues de l'antipaludique potentiel *Fosmidomycin* (Figure 24), contenant un noyau benzoxazolone ou oxazolopyridinone.^[107]

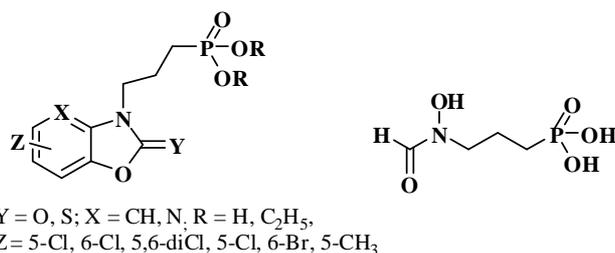


Figure 24: Analogues de l'antipaludique contenant un noyau benzoxazolone

2.B.5.5. Activité anticonvulsivante

Une série de dérivés de 2(3*H*)-benzoxazolone et 2(3*H*)-benzothiazolone ont été synthétisés et évalué pour leur activité anticonvulsivante, et qui ont montré une activité significative.^[108] Les dérivés 2-benzoxazolinone ont été synthétisés dans le but de la recherche de nouveaux agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, et ont aussi montré une activité analgésique-anti-inflammatoire comparable ou supérieure à celle de l'indométhacine (Figure 25).

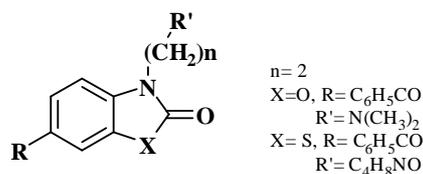


Figure 25: Exemples de dérivés 2(3*H*)-benzoxazolones à activité anticonvulsivante

Le même groupe avait signalé l'activité anticonvulsivante pour une série de dérivés 2(3*H*)-benzoxazolone (Figure 26). Les résultats de l'étude a montré que plusieurs de ces composés avaient montrés une activité anticonvulsivante significative.^[109]

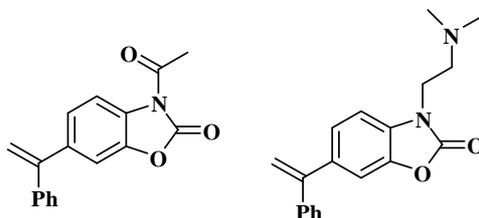


Figure 26: Dérivés 2(3*H*)-benzoxazolone à activité anticonvulsivante

[107] M. Courtois, Z. Mincheva, F. Andreu, M. Rideau and M-C. Viaud-Massuard, *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **2004**, *19*, 559.

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

[109] H. Ucar, K. Van.derpoorten, S. Cacciaguerra and S. Spampinato, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **1998**, *36*, 353-356.

3. Conclusion du chapitre

Dans ce chapitre nous avons donc vu que les dérivés de la benzoxazolinone occupent une place appréciable dans plusieurs domaines, notamment dans le domaine de chimie pharmaceutique et présentaient un très grand nombre de propriétés pharmacologiques, parmi lesquelles, on peut citer les propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antimicrobiennes.

Donc, c'est cette capacité manifeste du noyau benzoxazolinonique à induire une activité biologique des composés à base de ce pharmacophore, qui nous a conduits à envisager la synthèse et l'évaluation biologique de dérivés base de Schiff et analogues.

En effet, les modifications structurales de base de la 2(3*H*)-benzoxazolone, ont permis l'apparition de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activités biologiques. La chimie des dérivés de la 2(3*H*)-benzoxazolone présente une richesse très importante en raison de la présence de plusieurs sites réactifs engagés dans des réactions de substitutions en différentes position de l'hétérocycle benzoxazolinonique, et ainsi d'étudier leurs influences sur l'activité biologique.

CHAPITRE 2

1. INTRODUCTION

Les dérivés base de Schiff ont été largement étudiés en raison de leurs nombreuses applications dans divers domaines de la chimie et de l'industrie.^[1] En outre, il est rapporté qu'ils possèdent diverses activités pharmacologiques.^[2,3]

En général, cette classe de composés peut être facilement préparée par une réaction de condensation d'amines primaires avec des composés carbonylés. Le premier rapport sur ce genre de réaction a été publié par Hugo Schiff dans les années 1860.^[4]

La caractéristique structurale commune de ces composés est la présence du groupement azométhine dont la formule générale $R-CH=N-R_1$, où R et R_1 sont des groupes alkyle, aryle, cycloalkyle ou des groupes hétérocycliques qui peuvent être diversement substitués.^[5]

Plusieurs études^[6,7] ont montrés que la présence d'un doublet d'électrons libre dans une orbitale hybridé sp^2 d'un atome d'azote du groupe azométhine, ont une importance biologique et chimique notable. En raison de la relative facilité de préparation, de la flexibilité synthétique et de la propriété spécifique du groupe $C=N$, les bases de Schiff sont généralement d'excellents agents chélateurs, surtout quand un groupe fonctionnel comme le OH ou SH est présent à proximité du groupe azométhine de manière à former un cycle à cinq ou six avec l'ion métallique.^[8,9]

[1] C. Çelik, M. Tumer and S. Serin, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **2002**, 32(10), 1839.

[2] (a) P. Przybylski, A. Huczynski, K. Pyta, B. Brzezinski and F. Bart, *Curr. Org. Chem.*, **2009**, 13(2), 124-48. (b) P. Anand, V. M. Patil, V. K. Sharma, R. L. Khosa and N. Masand, *Int. J. Drug Design and Dis.*, **2012**, 3, 851. (c) C. M. Da Silva, D.L. Da Silva, L. V. Modolo, R. B. Alves, M. A. de Resende, C. V. Martins and B. A. de Fatima, *J. Adv. Research*, **2011**, 2, 1.

[3] (a) M. S. Alam, J. H. Choi and D. U. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 4103. (b) K. Sztanke, A. Maziarka, A. Osinka and M. Sztanke, *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 3648-3666. (c) Y. Mohini, R.B.N. Prasad and M.S.L. Karuna, *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22, 4360-4366.

[4] (a) A. M. Abu-Dief and L. A. E. Nassr, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2015**, 12, 943. (b) H. Schiff, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1864**, 131, 118-119. (c) T. T. Tidwell and Hugo (Ugo) Schiff, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 1016-1020.

[5] S. Arulmurugan, P. H.Kavitha and R. P.Venkatraman, *Rasayan J. Chem.*, **2010**, 3(3), 385-410.

[6] (a) P. Singh, R. L. Goel and B. P. Singh, *J. Indian Chem. Soc.* **1975**, 52, 958. (b) B. F. Perry, A. E. Beezer, R. J. Miles and B. W. Smith, *J. Miller and M. G. Nascimento, Microbois.*, **1988**, 45, 181. (c) A. Elmali, M. Kabak and Y. Elerman, *J. Mol. Struct.*, **2000**, 477, 151.

[7] (a) P. R. Patel, B. T. Thaker and S. Zele, *Indian J. Chem.*, **1999**, 38 A, 563. (b) M. Valcarcel and M. D. Laque de Castro, *Elsevier*, **1994**, Amsterdam. (c) U. Spichiger-Keller, *Wiley VCH*, **1998**, Weinheim.

[8] (a) S. Patai, Ed., *"The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond"*, J. Wiley & Sons, **1970**, London. (b) E. Jungreis and S. Thabet S, *"Analytical Applications of Schiff bases"*, Marcell Dekker, **1969**, New York.

[9] (a) C. M. Metzler, A. Cahill and D. E. Metzler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6075. (b) G. O. Dudek and E. P. Dudek, *Chem. Commun.*, **1965**, 464.

La polyvalence des ligands bases de Schiff et les applications biologiques, analytiques et industriels de leurs complexes rendent d'autres recherches dans ce domaine fortement souhaitable.

Les bases de Schiff préparées à partir d'aldéhydes aromatiques ortho-substitué par un groupe hydroxyle ont d'abord suscité l'intérêt des chercheurs en raison de leur capacité à agir en tant que ligands bidentés pour les ions métalliques de transition.^[10,11,12] Par la suite, des études concernant les relations structure-activité quantitatives de l'activité antitumorale pour une série de bases de Schiff dérivés d'amines et d'aldéhydes aromatiques diversement substitués, ont montré que les azométhines dérivés des salicylaldehydes a donné la meilleure corrélation.^[13,14]

Aussi, les bases de Schiff à base de salicylaldehydes ont été également signalées comme agents régulateurs de croissance des plantes,^[15] antimicrobiens^[16] ou à activité antimycosique.^[17]

Les bases de Schiff montrent également certaines applications analytiques.^[18] Car, les bases de Schiff sont caractérisés par le groupe -N=CH- (imine), dont l'importance dans l'élucidation du mécanisme des réactions de transamination et racémisation dans un système biologique.^[19,20]

L'ensemble des propriétés réelles ou potentielles que présentent les systèmes benzoxazolinoniques et iminiques nous a incité à entreprendre, et à développer nos recherches dans ce domaine afin de préparer de nouvelles molécules susceptibles de présenter des propriétés similaires à celles décrites dans la littérature.

C'est donc à partir de ces considérations qu'il nous a donc paru important et intéressant de poursuivre les recherches dans ce domaine, en examinant la possibilité de

[10] (a) P. Pfeiffer, E. Breith, E. Llibbe and T. Tsumaki, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1933**, 503, 84. (b) L. Hunter and J.A. Marriott, *J. Chem. Soc.*, **1937**, 2000. (c) L. Sacconi, M. Ciampolini, F. Maggio and F.P. Cavasini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 3246.

[11] R.H. Holm and K. Swaminathan, *Inorg. Chem.*, **1962**, 1, 599.

[12] G.C. Perry and D.A. Thornton, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1972**, 34, 3357.

[13] E.M. Hodnett and W.J. Dunn, *J. Med. Chem.*, **1970**, 13, 768.

[14] E.M. Hodnett and P.D. Mooney, *J. Med. Chem.*, **1970**, 13, 786.

[15] G.H. Alt (Monsanto Co.), *US. 4.226.615* (1980), *Chem. Abstr.*, **1981**, 94, 26155.

[16] Y. Hamada, I. Takeuchi, Y. Ita, S. Matsui and T. Ita, *Chem. Abstr.*, **1981**, 95, 181559.

[17] M. Ismail, *Indian J. Pharm. Sci.*, 1986, 45, 121, *Chem. Abstr.*, **1987**, 107, 175589.

[18] P.R. Palet, B.T. Thaker and S. Zele, *Indian, J. Chem.*, **1999**, A38, 563.

[19] K.Y. Lau, A. Mayr and K.K. Cheung, *Inorg. Chem. Acta.*, **1999**, 285, 223.

[20] A.S. Shawali, N.M.S. Harb and K.O. Badahdah, *J. Hetero. Chem.*, **1985**, 22, 1397.

synthèser de nouvelles séries de composés bases de Schiff, contenant le pharmacophore Benzoxazolinone différemment fonctionnalisés sur l'azote en position 3 ou sur le carbone en position 6, et susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques potentielles intéressantes dans différents domaines.

2. IMPORTANCE DES BASES DE SCHIFF

Un intérêt considérable a été attaché à la chimie des bases de Schiff,^[21] obtenues à partir des aldéhydes. Aussi, diverses bases de Schiff hétérocycliques ayant des atomes donneurs d'électrons (O, N et S), ont été rapportées par plusieurs chercheurs scientifiques.^[22,23,24]

Les bases de Schiff sont des composés importants en raison de leur large éventail d'activités biologiques et leur application industrielle. C'est ainsi que la chimie des bases de Schiff a connue une attention particulière, fondamentalement grâce à la mise en évidence des différentes applications de plusieurs de leurs dérivés dans divers domaines. En effet, les bases de Schiff ont des propriétés anti-tumorales, antimicrobiennes, antituberculeuses, antimalariales, et antibactériennes.^[25] Ils ont aussi des activités anti-VIH et antagonistes calciques.^[26,27]

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

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

En effet, les groupes imines ou azométhines sont présents dans différents produits naturels, composés dérivés d'un produit naturel (semi-synthétiques) et composé non-naturel

[21] R.J. Angellei, *Coord. Chem.Rev.*, **1990**, 61, 105.

[22] M.J.M. Campbell, *J Inorg Nucl Chem.*, **1974**, 55, 36.

[23] H. M. Dawas, T. M. Waters, *Inorg Chim Acta.*, **1987**, 29, 66.

[24] A.I. Nuria, H. U. Francisco and N.M.C. Miguel, *J. Inorg. Biochem*, **2008**, 102, 647.

[25] N. Sari, S. Arslan, E. Logoglu and I. Sariyan, *G. U. Sci.*, **2003**, 16, 283–287.

[26] D. N. Dhar and C. L. Taploo, *Sci. Ind. Res.*, **1982**, 41, 6-501.

[27] P. Przybylski, A. Huczyński, K. Pyta, B. Brzezinski and F. Bartl, *Curr. Org. Chem.*, **2009**, 13, 124-148.

(synthétiques) (Figure 27). Il a été démontré que le groupe imine présent dans ces composés est indispensable à leurs activités biologiques.^[28,29]

Dans cette revue bibliographique, nous présentons les approches générales de la synthèse des bases de Schiff. Nous soulignons également les exemples les plus importants des dérivés appartenant à cette classe de composés, et qui présentent des activités pharmacologiques très importantes.

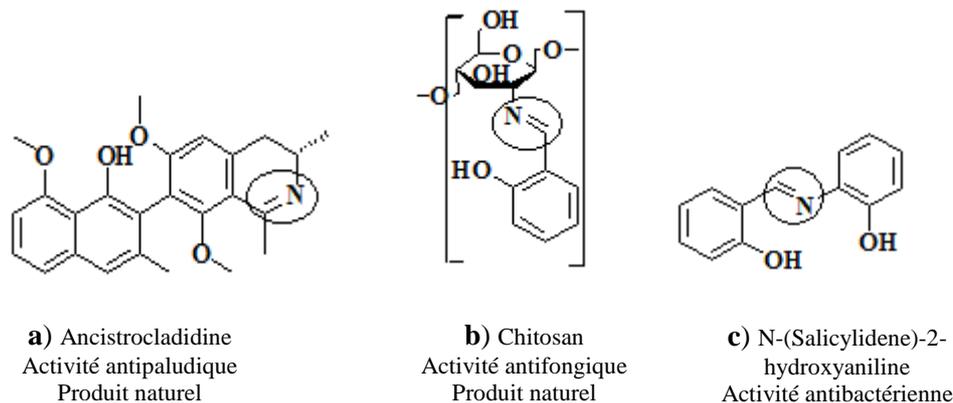


Figure 27: les groupes imines ou azométhines sont présents dans différents produits naturels, composés dérivés d'un produit naturel, et composé non-naturel

3. CHIMIE DES BASES DE SCHIFF

3.1. Structure générale d'une base de Schiff

La formule générale d'une base de Schiff est donnée par la structure représentée par la figure 28 ci-dessous.

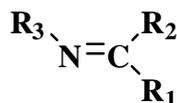


Figure 28: Structure générale d'une base de Schiff
 R_1 , R_2 et/ou R_3 sont des groupements alkyles, ou aryles.

3.2. Synthèse et propriétés des bases de schiff

Comme nous l'avons signalé précédemment, la première préparation des bases de Schiff a été signalée dès la fin du 19^{ème} siècle par Hugo Schiff, depuis lors une variété de méthodes de synthèse a été décrite. La synthèse classique déclarée par Schiff implique la

[28] G. Bringmann, M. Dreyer, J. H. Faber, P. W. Dalsgaard, D. Staerk and J. W. Jaroszewski, *Nat Prod.*, **2004**, 67(5), 8-743.

[29] A. O. Souza, F. C. S. Galetti, C. L. Silva, B. Bicalho, M. M. Parma and S. F. Fonseca, *Quim. Nova.*, **2007**, 30(7), 6-1563.

condensation d'un composé carbonylé avec une amine sous une distillation azéotropique.^[30] Les tamis moléculaires sont utilisés pour éliminer complètement l'eau qui s'est formé dans le système.^[31]

Les bases de Schiff au sens large ont une formule générale de type $R_1R_2C=NR_3$, où R est une chaîne organique. Dans cette définition la base de Schiff est synonyme d'azométhine. Certains limitent la définition aux aldimines secondaires (azométhines où le carbone n'est lié qu'à un seul hydrogène), et ont donc pour formule générale $R-CH=N-R'$. La chaîne carbonée portée par l'atome d'azote fait des bases de Schiff (imine) stable. Particulièrement, les bases de Schiff dérivées de l'aniline, où R_3 est donc un phényle ou un phényle substitué sont appelées aniles.

3.3. Protocole générale de synthèse d'une base de Schiff

Une base de Schiff est le produit de la réaction entre une amine primaire et un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) accompagnée de l'élimination d'une molécule d'eau (Figure 29).^[32]

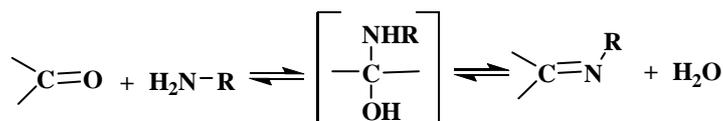


Figure 29: Synthèse d'une base de Schiff.

Les bases de Schiff contenant des substituants aromatiques sont généralement plus stables que celles ne contenant que des substituants aliphatiques (alkyles ou cycloalkyles), et cela pour des raisons de la délocalisation du système π .^[33,34] Cependant la basicité des bases de Schiff aliphatiques est largement supérieures à celle des bases de Schiff aromatiques, mais elles se prêtent facilement au phénomène d'hydrolyse et se dégradent donc rapidement en milieu aqueux par l'effet de la réaction inverse donnant les réactifs de départ.

3.4. Mécanisme réactionnel de la synthèse des bases de Schiff

La synthèse des bases de Schiff est réalisée généralement dans un milieu alcoolique et souvent au reflux. Dans le cas des bases de Schiff aliphatiques, la réaction se produit en

[30] R.B. Moffett ; In : Rabjohn N, editor. Organique synthesis, vol. 4. New York (USA): John Wiley & Sons, Inc., 1963. P. 605-8.

[31] K. Taguchi and F. H. Westheimer, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 1570-2.

[32] F. Z. Chibouh Fellah, Thèse de Doctorat en chimie, Universités de Toulouse et de Tlemcen, **2008**.

[33] H. Tazoki and K. Miyano, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 22, 9769.

[34] C. Munir, S. M. Yousaf and N. Ahmad, *J. Chem. Soc. Pak.*, **1985**, 7, 301.

milieu acide comme catalyseur. Dans les années 1990, une méthode *in situ* a été développée pour l'élimination de l'eau, en utilisant des solvants déshydratants, tels que l'orthosilicate de tétraméthyle ou l'orthoformiate de triméthyle.^[35,36]

En 2004, Chakraborti *et al.*^[37] ont montré que l'efficacité de ces méthodes, dépend de l'utilisation des composés carbonylés hautement électrophiles et des amines fortement nucléophiles. Ils ont proposé des substances agissant comme acides de Bronsted Lowry et de Lewis pour activer le groupe carbonyle et catalyser l'attaque nucléophile par les amines et la déshydratation du système comme étape finale.

Les exemples d'acide de Bronsted Lowry et Lewis utilisés pour la synthèse des imines sont: ZnCl₂, TiCl₄, MgSO₄, Mg(ClO₄)₂, CH₃CO₂H, P₂O₅/AlO₃, HCl.^[37,38]

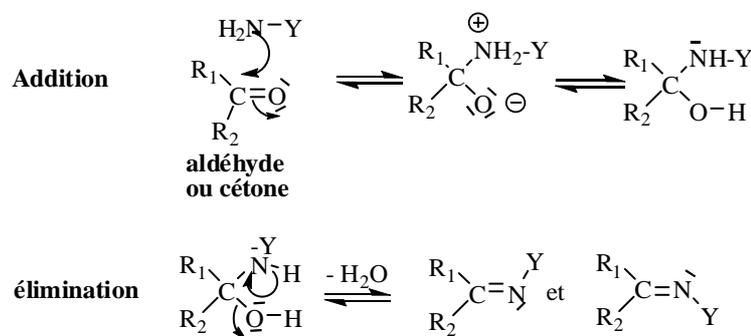


Figure 30: Mécanisme réactionnelle de formation d'imine

L'élimination de l'eau est relativement facile dans ce cas, cela montre l'importance du pH du milieu pour ces réactions, les bases de Schiff présente une isomérisation **Z/E** (Figure 31).^[39]

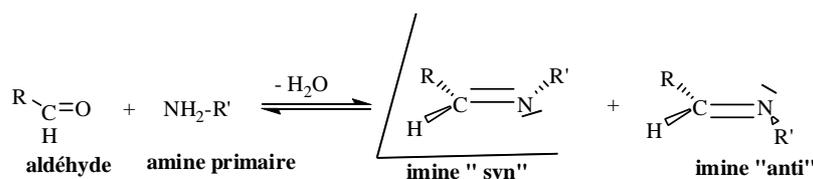


Figure 31: Isomérisation des bases de Schiff

La figure 30 précédente illustre à titre d'exemple le mécanisme de la réaction de synthèse d'une base de Schiff. En effet, la première étape consiste en une addition nucléophile d'une amine primaire sur la fonction carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone, suivie d'un transfert de proton entre l'azote et l'oxygène conduisant à une carbinolamine. La protonation

[35] B. E. Love and J. Ren, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5556-7.

[36] G. C. Look, M. M. Murphy, D. A. Campbell and M. A. Gallop, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2937-40.

[37] A. K. Chakraborti, S. Bhagat and S. Rudrawar, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 7641-4.

[38] A. Kulkarni, S. A. Patil and P. S. Badami, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 2904-12.

[39] René Milecent, chimie organique edit, **2007**.

de l'atome d'oxygène de cette dernière transforme l'hydroxyle (-OH) en un bon groupement partant (-OH₂⁺), qui peut être éliminé par le basculement du doublet électronique libre de l'azote. L'ion iminium ainsi formé conduit à l'imine par simple déprotonation (Figure 30).^[40]

4. QUELQUES EXEMPLES DE BASES DE SCHIFF DECRITES DANS LA LITTERATURE

Différents types de bases de Schiff sont décrits dans la littérature. Selon la nature des substituant portés par ces composés, ces derniers s'avèrent adopter des comportements différents tant sur le plan de leur structure que de leur pouvoir basique ou de leur mode de coordination. La figure 32 illustre quelques exemples cités dans la littérature.^[40]

Les bases de Schiff comportant des radicaux alkyles (Figure 32, Structure (a)) s'avèrent les plus basiques et ont tendance à subir facilement les réactions d'hydrolyse. La présence d'un ou plusieurs noyaux aromatiques affecte la basicité de ces systèmes, et leur confère d'avantage de stabilité dans différents milieux organiques et hydro-organiques, aussi bien acides que basiques (Figure 32, Structure (b)). La présence d'un groupement hydroxyle en ortho par rapport à l'imine établit dans la molécule des liaisons hydrogène intramoléculaires leur conférant une stabilité et un pouvoir de complexation plus élevés (Figure 32, structure (c) et (d)).

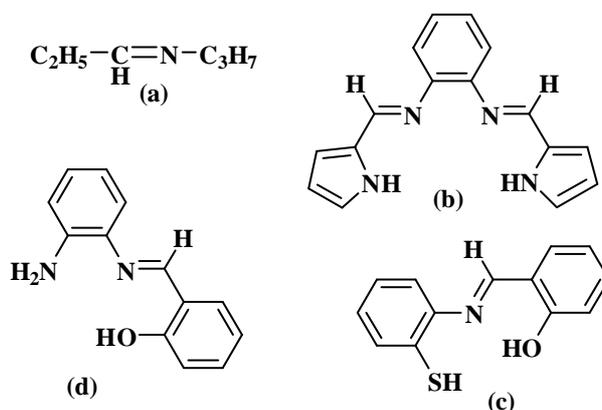


Figure 32: Quelques exemples de bases de Schiff décrites dans la littérature.

Lorsque la base de Schiff est dérivée de diamine et de l'aldéhyde salicylique ou l'un de ses analogues, les systèmes obtenus sont appelés N₂O₂ (Figure 33). Ces ligands sont appelés *salen* et sont très semblables aux systèmes naturels de type porphyrines.^[41]

[40] I. A. Savich, A. K. Pikaev, I. A. Lebedev and V. I. Spitsyn, *Vestnik. Moskov. Univ.*, **1956**, 11, 225.

[41] H. Tazoki and K. Miyano, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 22, 9769.

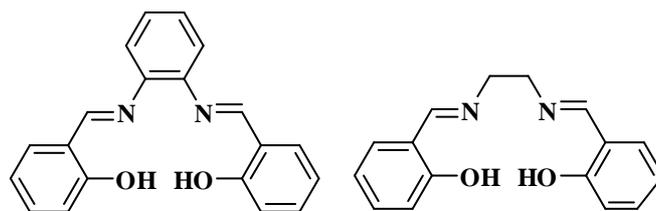


Figure 33: Bases de Schiff de type N_2O_2 (Ligands Salen)

5. CLASSIFICATION DES BASES DE SCHIFF

Qu'elles soient aromatiques ou aliphatiques, les bases de Schiff peuvent être classées selon le nombre de sites de coordination contenus dans leurs structures. Ces derniers sont appelés en chimie de coordination les coordinats, et ce sont eux qui contribuent à la complexation du métal central, conduisant à des complexes de géométries et de stœchiométries différentes.

5.1. Bases de Schiff monodentées

Ce sont des bases de Schiff qui contiennent un seul site de coordination constitué par le groupement imine lui-même (Figure 34).^[42,43]

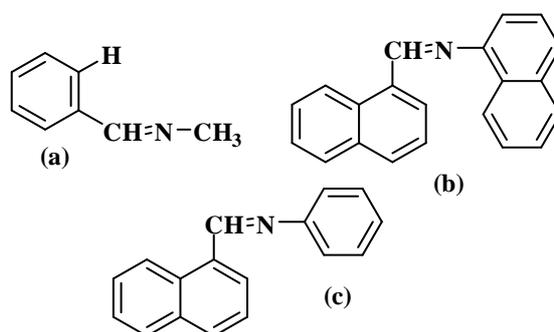


Figure 34: Exemples de bases de Schiff monodentées.

Signalons toutefois que dans ce type de ligands, la présence d'un seul atome d'azote (N) comme donneur d'électrons ne peut stabiliser le complexe, bien que Kuzmina *et al.* aient pu former avec la base de Schiff (a) (Figure 34) un complexe de palladium stabilisé par l'interaction intramoléculaire entre l'hydrogène en ortho par rapport à l'imine et l'ion métallique central dans une stœchiométrie L_2M (Figure 35).

[42] S. Dutta and A. Chakravorty; *Polyhedron*, **1994**, 13, 1811.

[43] M. A. Elbayoumi, M. El-Asser and F. A. Halin, *J. Ann. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 586.

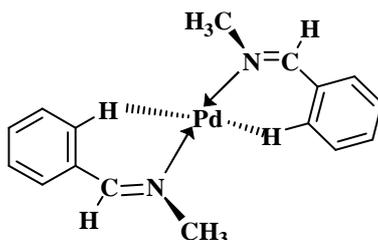


Figure 35: Complexe de palladium à base de Schiff monodentée.

5. 2. Bases de Schiff bidentées

Les bases de Schiff bidentées contiennent deux sites de coordination dans leurs structures. Ces dernières peuvent être de type, NN, ON, etc...(Figure 36).^[41, 42, 43]

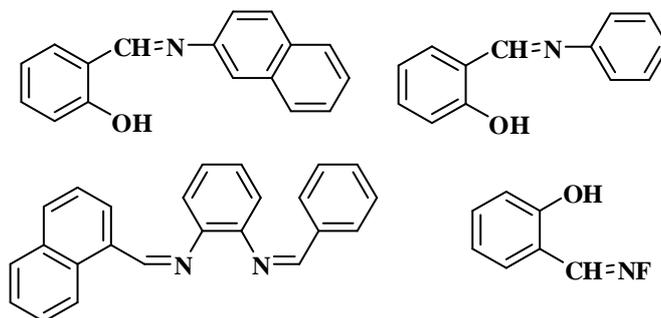


Figure 36: Exemples de bases de Schiff bidentées.

5.3. Bases de Schiff polydentées

Les bases de Schiff polydentées contiennent trois sites de coordination ou plus dans leurs structures, ainsi on rencontre le plus souvent les tri-, tetra-, penta- et hexadentées. La figure 37 illustre quelques exemples de ces systèmes les plus employés dans la synthèse des complexes organométalliques.^[44, 45, 46]

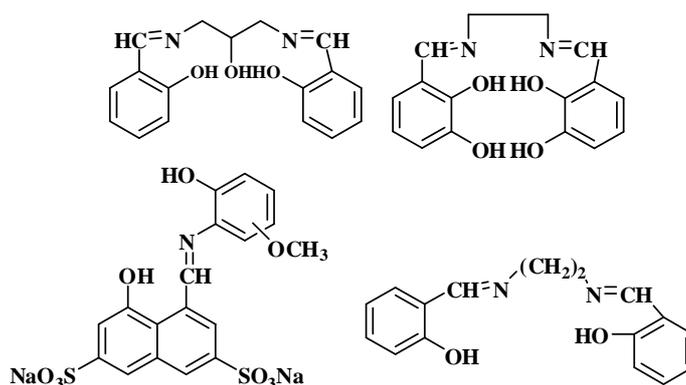


Figure 37: Exemples de bases de Schiff polydentées.

[44] M. Amirasr, K. J. Schenk, S. Meghdani and M. Morshedi, *Polyhedron*, **2005**, *44*, 555.

[45] L. Salmon, *Chem. Com.*, **2003**, *16*, 762.

[46] S. Salehzadeh, S. M. Nouri, H. Keypour and M. Bagherzadeh, *Polyhedron*, **2005**, *24*, 1478.

Des structures plus complexes de bases de Schiff peuvent exister, contenant plusieurs types et sites de coordination (Figure 38). Ces systèmes peuvent donner lieu à des propriétés physico-chimiques très intéressantes telles les propriétés acido-basiques comme ils peuvent présenter plusieurs modes de coordination aussi bien en solution et qu'à l'état solide.^[47,48] Il existe également les bases de Schiff hétérocycliques dont la structure contient au moins un hétéroatome dans le cycle aromatique (O, N ou S). Ces systèmes trouvent généralement des applications intéressantes aussi bien en biologie, comme antibactériens et antifongiques et en corrosion, comme inhibiteurs de corrosion (Figure 39).^[49,50,51]

Les bases de Schiff azoïques ou azo-bases de Schiff sont caractérisées par la présence du groupement azo ($N=N$) dans leurs structures. Ces systèmes s'avèrent très importants de point de vue structural en raison de leurs applications dans le domaine des colorants, des pigments et les matériaux fonctionnels (Figure 40).^[52,53]

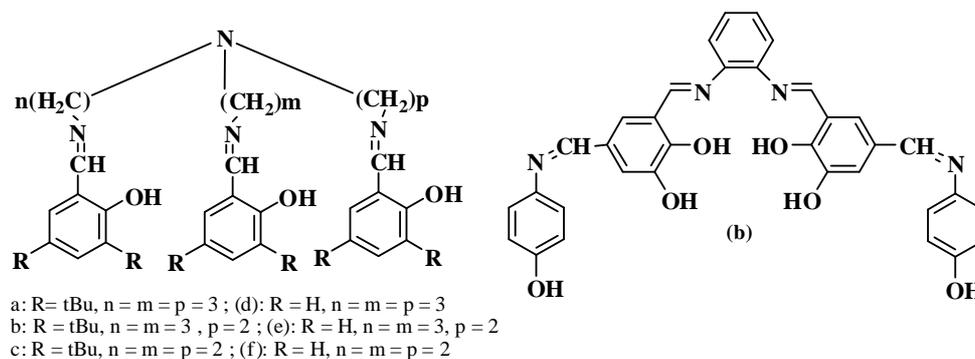


Figure 38: Exemples de base de Schiff à structures complexes. (a) heptadentée (N_4O_3 donneurs), (b) nonadentée (N_4O_5 donneur).

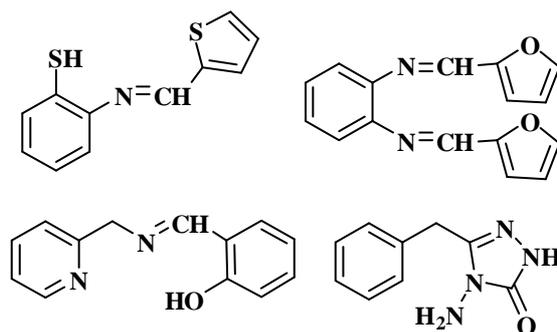


Figure 39: Quelques exemples de bases de Schiff hétérocycliques.

[47] B. Sarah and R. Nadia, mémoire de master (ICP), Université de science et de la Technologie d'Oran Med Boudiaf, STOMB, 2013.

[48] M. Geindy, O. M. Mohamed and H. A. Mohamed, *Turk. J. Chem*, 2006, 30, 361.

[49] B. Olcay and B. Hakan, *Molecules*, 2008, 13, 2126.

[50] M. Zarei and A. Jarrahpour, *Iranian Journal of Science and Technology*, 2011, A3, 235.

[51] V. Padmini, *Arch. Appl. Sci. Res.*, 2010, 2(2), 356.

[52] S. R. Selman, S. H. Shawkat and G. M. Al-Obeidi, *Spectrosc. Lett.*, 1989, 22, 1265.

[53] A. Werner and S. M. Gorgensen, *Coordination Chemistry*, 3ème édition, 501, 1999.

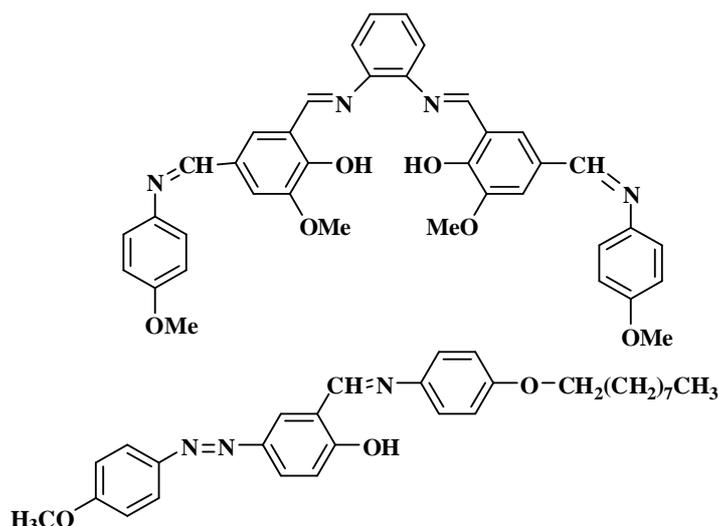


Figure 40: Quelques exemples de bases de Schiff à groupement azo.

6. APPLICATIONS DES BASES DE SCHIFF

Au cours de ces dernières décennies, les chercheurs ont prêté une grande importance à la synthèse et caractérisation des bases de Schiff. Les bases de Schiff dérivés des amines et des aldéhydes aromatiques ayant une grande variété d'applications dans plusieurs domaines, par exemple: biologique, inorganique et analytique.^[54,55] Ils sont également employés dans des sondes optiques et électrochimiques, aussi bien que dans diverses méthodes chromatographiques, pour permettre la détection due à l'augmentation de sélectivité.^[56,57,58]

Les bases de Schiff sont certainement des composés organiques les plus largement utilisés. Elles sont utilisées comme colorants et pigments, catalyseurs, produits intermédiaires en synthèse organique, et comme stabilisateurs de polymères. Ces applications ne se sont pas limitées à l'échelle de laboratoire seulement, mais elles ont été extrapolées à l'échelle industrielle, faisant partie des systèmes innovants les plus exploités dans le domaine de la recherche.

Dans le domaine de la synthèse chimique, les bases de Schiff sont souvent employées comme intermédiaires réactionnels et leurs complexes métalliques comme catalyseurs dans

[54] A. Elmali, M. Kabak and Y. Elerman, *Mol. Struct.*, **2000**, 477, 151.

[55] B. F. Perry, A. E. Beezer, R. G. Miles, B. W. Smith and J. G. M. Miller, *Nascimento, Microbois*, **1988**, 45, 181.

[56] M. Valcarcel and M. D. Castro, *Flow-Through Biochemical Sensors*, Elsevier, Amsterdam **1994**.

[57] U. Wiley-VCH, Weinheim, *Spichiger-Keller*. **1998**.

[58] J. F. Lawrence and R. W. Frei, *Elsevier*, **1976**.

plusieurs types de réactions telles les réactions d'oxydation, de réduction, d'époxydation, d'hydrolyse et certaines réactions de décomposition ou de dégradation.^[59,60]

En chimie analytique, les bases de Schiff servent à travers les titrages et précipitations, à séparer certains ions métalliques présents dans un mélange. Cette technique trouve également des applications en métallurgie. On peut par exemple solubiliser l'or contenu dans un minerai sous forme d'un complexe à base de cyanures, puis traiter la solution par des réactions de décomplexation pour récupérer enfin l'or solide par précipitation.^[61,62]

En biologie, les bases de Schiff montrent d'excellentes caractéristiques et similitudes structurales avec des substances biologiques naturelles; procédures de préparation relativement simples et une flexibilité synthétique qui permettent la conception de *scaffolds* structuraux appropriés.

Ces systèmes biomimétiques ont fait l'objet de nombreux travaux durant ces dernières années, et acquièrent actuellement une importance primordiale, tant sur le plan de la recherche académique que sur le plan industriel.

En outre, leur utilisation potentielle comme agents biologiquement actifs, les bases de Schiff et leurs complexes métalliques ont été souvent utilisés comme chélateurs dans la chimie de coordination des métaux de transition, comme des produits radiopharmaceutiques pour le ciblage du cancer et de produits agrochimiques. Ils constituent une classe intéressante de chélateurs capables de former des liaisons de coordination avec les ions métalliques qui servent de modèles pour les systèmes biologiques, et certains dérivés bases de Schiff sont aussi utilisés comme inhibiteurs de corrosion.^[63,64,65]

6.1. Applications des bases de Schiff en synthèse organique

Les bases de Schiff sont des précurseurs polyvalents pour la synthèse organique.

Quatre types de réactions dans lesquelles les bases de Schiff ont des applications très importantes:

[59] M. Mikuria, T. Sasaki, A. Anjiki, S. Ikenoue and T. Tokii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, 65, 334.

[60] R. Robson, *Aust. J. Chem.*, **1970**, 23, 2217.

[61] I. E. Dickson and R. R. Robson, *Ibid.*, **1974**, 13, 1301.

[62] Y. Nishida and S. Kida, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans*, **1986**, 2633.

[63] Y. Nishida and S. Kida, *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 447.

[64] S. Kumar, D. N. Dath and P. V. Saxena, *J. Sci. Ind. Res.*, **2009**, 68,187.

[65] Z. Yang, X. Shenying, G. Lei, Z. Shengtao, L. Hao, G. Yulong and G. Fang, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 14804

a) Réduction de la liaison C=N, axé sur la formation asymétrique de liaison carbone-carbone (Figure 41).^[66]

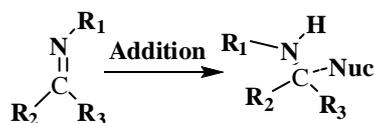


Figure 41: Réduction de la liaison C=N

b) Les réactions de Diels-Alder hétéro avec la formation de composés hétérocycliques (Figure 42).^[67]

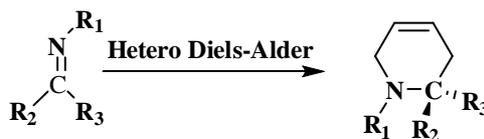


Figure 42: Les réactions de Diels-Alder

c) Utilisation des complexes métalliques salen chiraux dans la synthèse asymétrique^[68,69] et les complexes métalliques salophen comme catalyseurs (Figure 43).^[70,71,72,73]

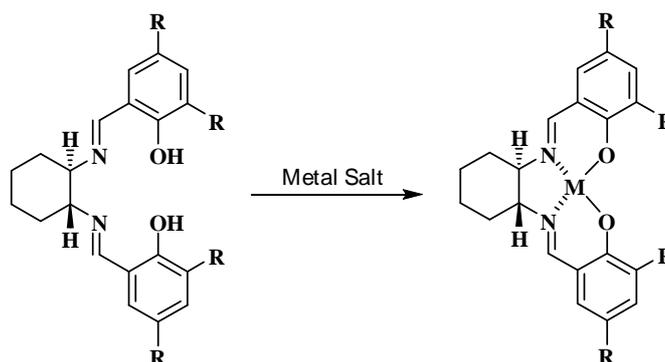


Figure 43: complexes métalliques

d) Réactions de Staudinger pour la préparation du β -lactames (Figure 44).^[74,75]



Figure 44: Réactions de Staudinger pour la préparation du β -lactames

[66] S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey and M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626–2704.

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

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

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

[70] A. Dalla Cort, P. de Bernardin, G. Forte and F.Y. Mihan, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3863–3874.

[71] A. Szumna, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 4274–4285.

[72] M.C. Das, S.C. Xiang, Z.J. Zhang and B.L. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10510–10520.

[73] C.J. Dhanaraj, J. Johnson, J. Joseph and R.S. Joseyphus, *J. Coord. Chem.* **2013**, *66*, 1416–1450.

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

[75] M. D'hooghe, W. van Brabant, S. Dekeukeleire, Y. Dejaegher and N. de Kimpe, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 6336–6340.

6.2. Dispositifs de fluorescence

a) Un nouvel capteur chimique fluorescent pour Zn(II) base de Schiff 3,3'-{ethane-1,2 diylbis [nitrilo (E) methylylidene]}diquinolin-2-ol introduit par Zeng-chen Liu *et al.* en 2010 (Figure 45).^[76]

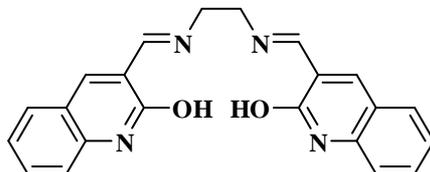


Figure 45: 3,3'-{ethane-1,2 diylbis [nitrilo (E) methylylidene]}diquinolin-2-ol

b) en 2011 Xin-hui Jiang *et al.*, ont réalisé des travaux sur une base de Schiff à base de 8-hydroxyquinoléine-5-carbaldehyde comme capteur sensible hautement sélectif de Al³⁺ en milieu aqueux acide faible (Figure 46).^[77]

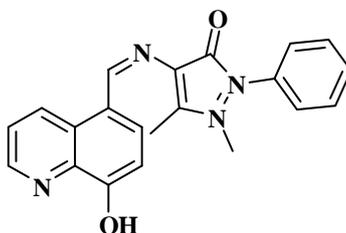


Figure 46: Base de Schiff 8-Hydroxyquinoléine-5-carbaldehyde

c) Dans une autre étude, Hyun Min Park *et al.* ont mis au point une méthode pour détecter le Al³⁺ en utilisant une quinoléine-naphtol de sensibilité chimique à haute sélectivité (Figure 47).^[78]

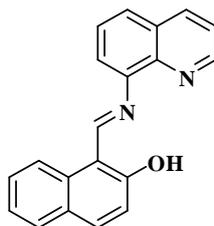


Figure 47: (E)-1-((quinolin-8-ylimino)methyl)naphthalen-2-ol

d) Javier Fernández-Lodeiro *et al.* ont de leur part, pu mettre au point la synthèse de matériaux de fluorescence basée sur la 8-OH-quinoléine (Figure 48).^[79]

[76] Z.-c. Liu, B.-d. Wang, Z.-y. Yang, T.-r. Li and Y. Li, *Inorg. Chem. Commun.*, **2010**, 13, 606–608.

[77] X.-h. Jiang, B.-d. Wang, Z.-y. Yang, Y.-c. Liu, T.-r. Li and Z.-c. Liu, *Inorg. Chem. Commun.*, **2011**, 14, 1224–1227.

[78] H. M. Park, B. N. Oh, J. H. Kim and Wu Qiong, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 5581–5584.

[79] J. Fernández-Lodeiro, C. Núñez, O. N. Faza, J. L. Capelo, C. Lodeiro, J. S. S. de Melo and C. S. López, *Inorganica Chimica Acta*, **2012**, 381, 218–228.

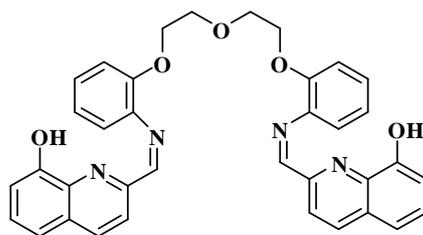


Figure 48: 8-OH-quinoléine dérivé de base de schiff

e) Wei Hsun Hsieh *et al.* en 2012 ont aussi développé une base de Schiff détecteur de fluorescence pour les ions de Zinc (Figure 49).^[80]

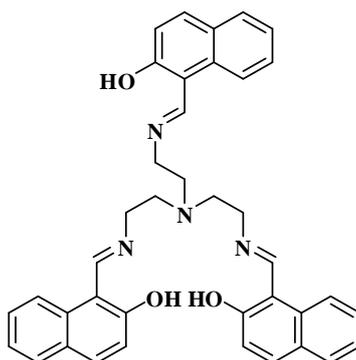


Figure 49: Base de Schiff détecteur de fluorescence pour les ions de Zinc

f) Le β -Hydroxy- α -naphthalaldéhyde[2-(quinolin-8'-yloxy)acétyl]hydrazone a été signalé comme un senseur de fluorescence efficace pour l'ion Mg^{2+} par Can-Jing Qin *et al.* en 2015 (Figure 50).^[81]

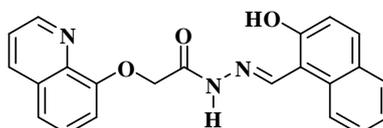


Figure 50: Détecteur de fluorescence pour les ions de Mg^{2+}

g) Les propriétés photo- et électroluminescentes du complexes de zinc (II) avec des dérivés aminométhylène de 1-phényl-3-méthyl-4-formylpyrazol-5-one en plus de 3 et 6-aminoquinolines ont été étudiées par Anatolii S. *et al.* (Figure 51).^[82]

[80] W. H. Hsieh, C.-F. Wan, D.-J. Liao and A.-T. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 5848–5851.

[81] J.-c. Qin, Z.-y. Yang, L. Fan and B.-d. Wang, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2015**, 140, 21–26.

[82] A. S. Burlov, V. G. Vlasenko, A. V. Dmitriev, V. V. Chesnokov, A. I. Uraev, D. A. Garnovskii, Y. V. Zubavichus, A. L. Trigub, I. S. Vasilchenko, D. A. Lypenko, E. I. Maltsev, T. V. Lifintseva and G. S. Borodkin, *Synthetic Metals*, **2015**, 203, 156–163.

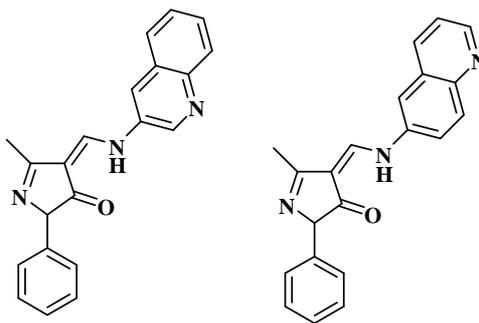


Figure 41: Complexes des bases de Schiff ayant des propriétés photo- et électroluminescentes

6.3. Applications biologiques: Interaction avec l'ADN, Antioxydant, Cytotoxicité

a) La synthèse, la structure cristalline, l'interaction avec l'ADN et les activités antioxydantes de deux nouveaux complexes de Cu(II) hydrosolubles, dérivés des bases de Schiff 2-hydroxyquinoline-3-carbaldéhyde ont été signalés par Zeng-Chen Liu *et al.* (Figure 52).^[83]

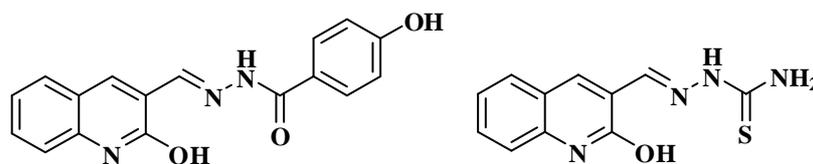


Figure 52: bases de Schiff dérivés de 2-hydroxyquinoline-3-carbaldéhyde

b) Plus tard, le même groupe a rapporté des études sur les structures cristallines, interaction avec l'ADN et de l'activité cytotoxique des complexes de Cu(II) pour les bases de Schiff dérivés de la 2-hydroxyquinoline-3-carbaldéhyde (Figure 53).^[84]

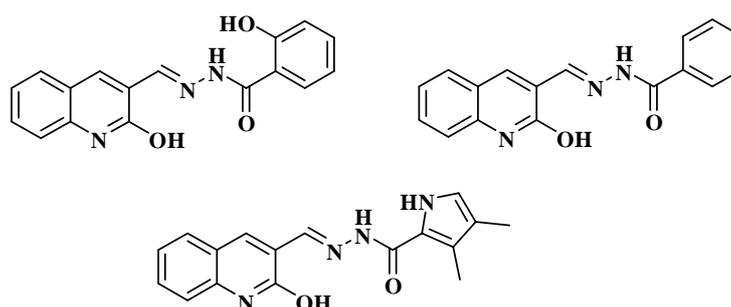


Figure 53: bases de Schiff dérivés de la 2-hydroxyquinoline-3-carbaldéhyde

c) Justin S. Kurdekar *et al.* en 2011 a expliqué la synthèse, la caractérisation, l'antibiogramme et la fixation à l'ADN de nouveaux complexes de Co(II), Ni(II), Cu et Zn(II) de ligands bases de Schiff dérivés du noyau de la quinoléine (Figure 54).^[85]

[83] Z.-C. Liu, B.-D. Wang, Z.-Y. Yang, Y. Li, D.-D. Qin and T.-R. Li, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 4477–4484.

[84] Z.-C. Liu, B.-D. Wang, B. Li, Q. Wang, Z.-Y. Yang, T.-R. Li and Yong, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 5353-5361.

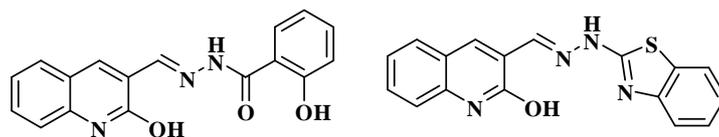


Figure 54: bases de Schiff dérivés du noyau de la quinoléine

d) Aussi, Senthil Kumaran *et al.* ont préparé des complexes de Cu(II) et Co(II), Ni(II) et Zn(II) biologiquement importants pour des ligands bases de Schiff tétradentatés (Figure 55).^[86]

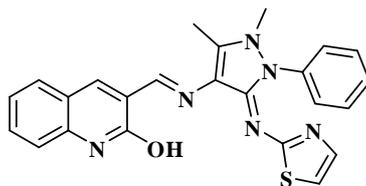


Figure 55: Ligands bases de Schiff tétradentatés

6.4. Application dans les technologies modernes

Les propriétés photo et thermochromique des bases de Schiff ainsi que leur activité biologique les rendent applicables dans la technologie moderne. Parmi d'autres, ils sont utilisés dans les ordinateurs optiques, pour mesurer et contrôler l'intensité du rayonnement, dans les systèmes d'imagerie, ainsi que dans le stockage de la mémoire moléculaire, comme des matières organiques dans les mémoires optiques réversibles et photo détecteurs dans les systèmes biologique.^[87,88]

En raison de propriétés photochromiques, les composés bases de Schiff pourraient se comporter comme photo stabilisateurs, colorants (teintures) pour les capteurs solaires, filtres solaires. Elles sont également utilisées dans la technologie d'enregistrement du son optique.^[91]

Entre autres, des propriétés digne d'intérêt associées aux bases de Schiff incluant: propriétés des cristaux liquides,^[89] capacité de chélation,^[90] la stabilité thermique,^[91] la non-

[85] G. S. Kurdekar, S. M. Puttanagouda, N. V. Kulkarni, S. Budagumpi and V. K. Revankar, *Med. Chem. Res.*, **2011**, 20, 421–429.

[86] S. Kumaran, S. Priyaa, J. Muthukumaran, N. Jayachandramani and S. Mahalakshmi, *J. Che. Pharma. Res.*, **2013**, 5, 56-69.

[87] K. Tanaka, R. Shimoura and M. R. Caira, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 2, 449–452.

[88] G. Pistolis, D. Gegiou and E. Hadjoudis, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **1996**, 93, 2–3, 179–184.

[89] A. S. Mocanu, M. Ilis, F. Dumitrascu, M. Ilie and V. Circu, *Inorg. Chim. Acta.*, **2010**, 363, 4, 729–736.

[90] Y. M. Issa, O. E. Sherif and S. M. Abbas, *Monatshefte fur Chemie*, **1998**, 129, 985–998.

[91] A. M. Atta, N. O. Shaker and N. E. Maysour, *Prog. Org. Coat.*, **2006**, 56, 100–110.

linéarité optique,^[92] et la possibilité de créer la structure d'un nouveau type de conducteurs moléculaires à l'aide des propriétés électriques au transfert de proton.^[93] En raison de leurs stabilités thermiques, les bases de Schiff peuvent être utilisées comme phase stationnaire dans la chromatographie gazeuse.^[95] La non-linéarité optique de ces composés nous permet de les utiliser comme matériaux électroniques, photo-électronique (dans les commutateurs optiques) et composants photoniques.^[96] Les dérivés imines peuvent être utilisés pour obtenir des polymères conducteurs.

Les bases de Schiff comme conducteurs électriques, possèdent une série de variété d'utilisations: comme catalyseurs dans les processus de photo électrochimiques, matériaux électrodes, et équipements micro-électroniques, batteries organiques ou dispositif d'affichage électrochromique (dispositifs de sortie graphique).^[94]

En raison de la présence du groupe imine, des nuages électroniques du noyau aromatique et de l'électronégativité des atomes d'azote, d'oxygène et de soufre dans les molécules bases de Schiff, ces composés empêchent efficacement la corrosion de l'acier doux, cuivre, aluminium et zinc en milieu acide.^[95]

6.5. Application dans la synthèse et l'analyse chimique

Les bases de Schiff forment un groupe d'intermédiaires organiques, qui sont très souvent utilisées dans la synthèse et l'analyse chimique. Elles sont utilisées dans la production de l'industrie pharmaceutique et agrochimique. Dans la réaction avec l'acide cyanhydrique, elles peuvent former des précurseurs d' α -amino-acides (synthèse de Strecker). De plus, les bases de Schiff chirales sont utilisées comme substrats de départ pour la synthèse asymétrique des acides α -aminoacides, et en tant que catalyseurs dans la synthèse asymétrique. En outre, les imines obtenues par la réaction de condensation des arylamines et les composés carbonylés ont permis de déterminer un groupe d'intermédiaires utilisé dans la préparation de composés importants (arènediazonium nitrates, des N-arylarene carboxamides, des amines appropriées et cyanamides, β -lactames).^[96]

7. PROPRIETES BIOLOGIQUES, PHARMACOLOGIQUES ET MEDICINALES DES BASES DE SCHIFF ET DE LEURS COMPLEXES METALLIQUES

[92] J. H. Jia, X. M. Tao, Y. J. Li and W. J. Sheng, *Chem. Phys. Lett.*, **2011**, 514, 1–3, 114–118.

[93] M. Amany and A. Ibrahim, *Thermochim. Acta.*, **1992**, 197, 1, 211–217.

[94] S. Kumar, D. N. Dhar and P. N. Saxena, *J. Sci. Ind. Res.*, **2009**, 68, 181–187.

[95] K. Emregül, E. Düzgün and O. Atakol, *Corr. Sci.*, **2006**, 48, 3243–3260.

[96] M. Ashraf, A. Wajid, K. Mahmood and M. Maah, *Orient. J. Chem.*, **2011**, 27, 363–372.

De part leur diversité structurale, les bases de Schiff sont appliquées dans différents domaines de technologie, à savoir la pharmacologie, la médecine et la biologie, en agissant comme agents antibactériens, antifongiques, anti tumeurs, etc....^[97]

En effet, les bases de Schiff dérivées d'acide aminés et de leurs complexes de cobalt et de fer ont montré une activité antibactérienne vis-à-vis de *B. Sublitis*, *E. Coli* et *S. Aureus*. Cependant, certains complexes de Zn(II), Cd(II), Ni(II) et Cu(II) issus des bases de Schiff dérivées de furfural et semicarbazide ont montré une activité antibactérienne vis-à-vis de plusieurs bactéries pathogènes.^[98,99]

L'utilisation des bases de Schiff comme transporteurs de principes actifs a fait l'objet de nombreux travaux dans le domaine de fabrication des médicaments. Les bases de Schiff à propriétés pharmacologiques peuvent être classées en deux grandes familles:

- Systèmes ayant un effet pharmacologique global, du aux propriétés chimiques et physicochimiques de l'ensemble de la molécule.
- Systèmes biologiquement inertes et utilisés donc comme support de médicaments libérables d'une manière contrôlée.^[100]

Des études récentes ont montré que les structures de ces systèmes sont analogues à certains composés présents dans les systèmes vivants, notamment dans le foie qui consiste le siège de nombreuses réactions d'oxydation, au moyen des cytochromes.^[101] Les bases de Schiff sont aussi exploitées dans le traitement de certaines maladies. Certains systèmes ont été utilisés par exemple comme agents anti-inflammatoires, anticancéreux, antiviraux, anti-tumeurs et cytotoxiques. Certains complexes de platine issus de certaines bases de Schiff ont été utilisés dans le traitement de certains cancers.^[102]

Les propriétés biologiques des bases de Schiff peuvent être attribuées à différents groupements présents dans leurs structures, à savoir l'azométhine (C=N), l'hydroxyle (OH),

[97] A. Nishinaga, T. Yamada, H. Fujisawa and K. Ishizaki, *J. Mol Catal*, **1988**, 48, 249-64.

[98] M. Orlandi, B. Rindone, G. Molteni, P. Rumnakkoc and G. Brunaw, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 371-378.

[99] A. A. Isse, M. G. Ferlin and A. Gennaro, *J. Electroanalytical Chem.*, **2003**, 541, 93-101.

[100] R. H. Holm and M. J. O'connor, *Prog. Inorg. Chem.*, **1971**, 14-241.

[101] P. Singleton, *Bactériologie, DUNOD, 4e édition*, **1999**.

[102] Yu-Ye Yu, H.-D. Xian, Ji.-F. Liu and G.-L. Zhao, *Molecules*, **2009**, 14, 1747-1754.

méthoxy, les halogènes ainsi qu'à certains hétéroatomes constituant les parties cycliques de la molécule, tels que l'azote, l'oxygène et le soufre.^[103]

L'activité antibactérienne de ces systèmes a été étudiée vis-à-vis de plusieurs souches bactériennes, telles que *Escherichia coli*, *Staphylococcus Aureus*, *Bacillus Subtilise* et *Candida Albicans*. Leur activité antifongique vis-à-vis de plusieurs champignons a été également étudiée.^[104]

8. PRINCIPALES ACTIVITES BIOLOGIQUES DES BASES DE SCHIFF

On a également montré que les bases de Schiff présentaient un large éventail d'activités biologiques, y compris des propriétés antifongiques, antibactériennes, antipaludiques, antiprolifératives, anti-inflammatoires, antivirales et antipyrétiques.^[105] Les groupes imine ou azométhine sont présents dans divers composés naturels, dérivés naturels et non naturels. Le groupe imine présent dans ces composés s'est avéré critique pour leurs activités biologiques.^[106]

8.1. Activité antipaludique

Le paludisme est une maladie négligée qui provoque encore de sérieux problèmes de santé publique. La recherche de nouveaux médicaments, des vaccins et des insecticides pour prévenir ou de traiter cette maladie est clairement une priorité. On a montré que les bases de Schiff étaient des fragments intéressants pour la conception d'agents antipaludiques. La base de Schiff était l'agent antipaludique le plus efficace parmi les dérivés de 5-nitroisoquinoléine synthétisés. L'ancistrocladidine est un métabolite secondaire produit par des plantes des familles *Ancistrocladaceae* et *Dioncophyllaceae* qui présentent un groupe imine dans son échafaudage moléculaire. Rathelot *et al.*^[107] ont décrit la synthèse de 5-nitroisoquinoléines fonctionnalisées à base de schiff et ont étudié l'activité *in vitro* de ces composés (Figure 56).

[103] R. Sreekala and K. K. Yussuff, *Chem. Abstr.*, **1999**, 130, 115551.

[104] D. Sinha, A. K. Tiwari, S. Singh, G. Shikla, P. Mishra, H. Chandra and A. K. Mishra, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 160-165.

[105] P. Anand, V. M. Patil, V. K. Sharma, R. L. Khosa and N. Masand, *Int. J. Drug Design and Dis.*, **2012**, 3, 851.

[106] C. M. Da Silva, D.L. Da Silva, L. V. Modolo, R. B. Alves, M. A. de Resende, C. V. Martins and B. A. de Fatima, *J. Adv. Research*, **2011**, 2, 1.

[107] P. Rathelot, P. Vanelle, M. Gasquet, F. Delmas, M. P. Crozet and P. Timon-David, *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, 30, 503.

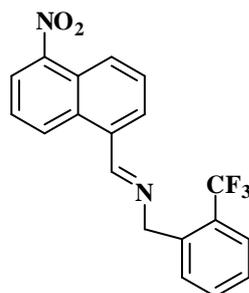


Figure 56: Structure chimique d'une base de schiff antipaludique

8.2. Activité antibactérienne

Le développement de nouveaux agents antibactériens avec des mécanismes d'action spécifiques et plus efficaces, est sans aucun doute un besoin médical urgent.^[108] Les bases de Schiff ont été présentées comme agents antibactériens prometteurs. Par exemple, les bases de Schiff dérivées de l'isatine ont également été rapportées comme possédant une activité antibactérienne.

D'autres bases de schiff dérivés d'isatine ont également des activités antibactériennes (Figure 57).^[109,110] Agata Goszczyńska *et al.*, ont synthétisés une nouvelle série de bases de Schiff dérivées de 2-(2-formyl-4-nitrophénoxy) alcanates d'alkyle possédant une activité antibactérienne (Figure 57).^[111] L'origine naturelle ou non naturelle qui sont des plateformes pour la synthèse de bases de Schiff pour des activités antibactériennes comprennent les acides aminés, les coumarines, les sulfonamides, les aminothiazolylbromocoumarines, les éthers couronnes, l'o-phtaldéhyde ou le 2-aminophénol et le 1,2,4-triazoles.^[112]

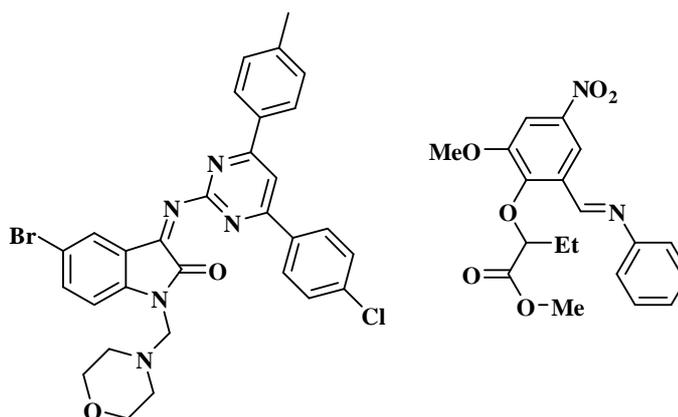


Figure 57: Structures chimiques des bases de schiff ayant une activité antibactérienne

[108] L. B. Rice, *Biochem. Pharmacol.*, **2006**, 71, 5-991.

[109] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath and E. de Clercq, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **1999**, 9, 2.

[110] A. Jarrahpour, D. Khalili, E. De Clercq, C. Salmi and J. M. Brunel, *Molecules*, **2007**, 12, 1720.

[111] A. Goszczyńska, H. Kwiecien and K. Fijałkowski, *Med. Chem. Res.*, **2015**, 24, 3561–3577.

[112] H. Bayrak, A. Demirbas, S. A. Karaoglu and N. Demirbas, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44(3), 1057.

Une série de bases de Schiff 6-(Arylideneamino)benzo[d]thiazol-2(3H)-ones a été synthétisée par l'un de notre groupe Chabane *et al.*^[113] Les composés nouvellement synthétisés **6a-b** et **6g-h** sont testés pour leurs activités antibactériennes contre cinq souches de bactéries (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii* et *Proteus vulgaris*) (Figure 58). Des médicaments standards comme l'ampicilline et l'amoxicilline ont été utilisés à des fins de comparaison.

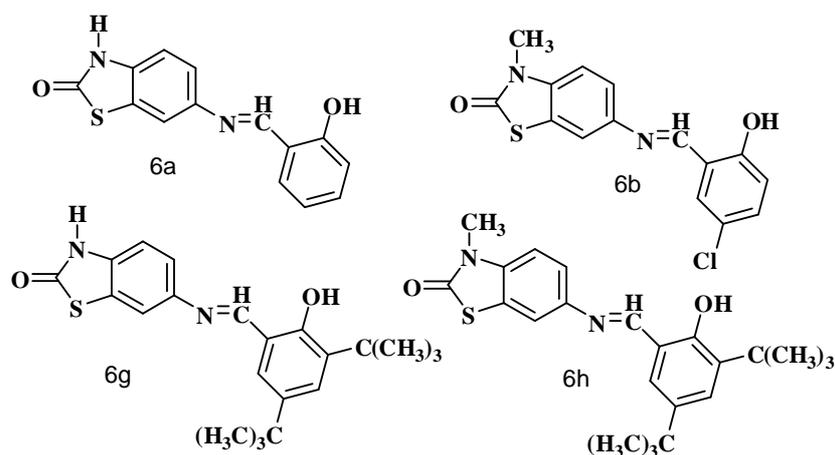


Figure 58: Molécules sélectionnées pour l'évaluation antibactérienne.

Globalement, l'ensemble des composés testés présentent une activité antibactérienne. D'après les résultats obtenus par cette étude, une activité très intéressante a été remarquée pour les deux composés base de Schiff dérivés de l'aldéhyde 3,5-di-tert-butylsalicylaldehyde **6g** et **6h** vis-à-vis *Pseudomonas aeruginosa*, cela est probablement due à la présence dans ces mêmes composés de l'atome du soufre et de l'azote sur un même noyau benzothiazolinonique et les fonctions hydroxy et tert-butyl sur le cycle aldéhydique, et ont montré une activité modérée contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus vulgaris*.

8.3. Activité antivirale

Kumar *et al.*^[114] ont rapporté une série de 3-(benzylideneamino)-2-phénylquinazoline-4(3H)-ones, et ont évalué leur cytotoxicité et leur activité antivirale. Les composés ayant une substitution hydroxyle en position 2 ont montré une meilleure activité anti-virale (Figure 59).

De plus, certaines bases de Schiff dérivées de l'isatine, de benzyl-isatine et de 5-fluoroisatine ont été rapportées par Jarrahpour *et al.*^[127] comme agents antiviraux (Figure 59).

[113] H. Chabane, Préparation rationnelle de nouvelles substances hétérocycliques biologiquement actives, thèse de doctorat, université Annaba, Algérie, 2017.

[114] K.S. Kumar, S. Ganguly, R. Veerasamy and E. D. Clercq, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 5474.

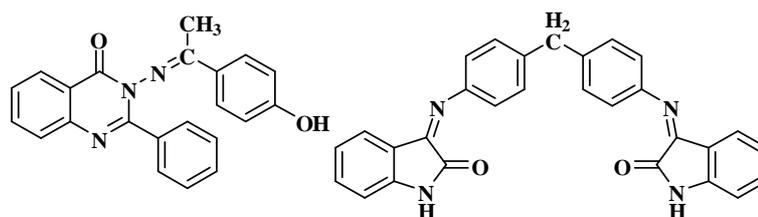


Figure 59: Structures chimiques des bases de schiff ayant l'activité antivirale

8.4. Activité anti-oxydante

Sashidhara *et al.*^[115] ont préparé et évaluées *in vitro* pour leur activité antioxydante une série de bases de schiff à base de la benzocoumarine, et *in vivo* pour leur activité antidyslipidémique. Au cours du dépistage antioxydant, le composé a présenté une activité antioxydante et une activité abaissant des lipides significative (Figure 60).

Li *et al.*^[116] ont rapporté des capacités antioxydantes des bases de Schiff de ferrocényle comprenant l'*o*-(1-ferrocényl éthylidèneamino)phénol (OFP), le *m*-(1-ferrocényl éthylidèneamino)phénol (MFP) et le *p*-(1-ferrocényl éthylidèneamino)phénol (PFP). L'OFP, le MFP et le PFP possédaient des activités similaires pour piéger le DPPH et l'ABTS+. L'introduction du groupe ferrocényle sur la base de Schiff a augmenté l'efficacité antioxydante plus remarquablement que les bases de Schiff du benzène.

De plus, Roya Ranjineh Khojasteh a étudié les effets de l'activité antioxydante des trois bases de Schiff tétradentées, contenant de l'éthane-1,2-diamine, la propane-1,3-diamine et la butane-1,4-diamine comme partie amine et le salicylaldéhyde, et leurs complexes Cd(II) correspondants (Figure 60).^[117]

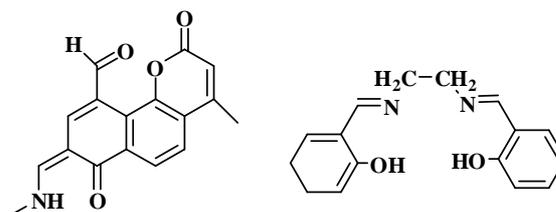


Figure 60: Structures chimiques des bases de Schiff ayant une activité anti-oxydante

Très récemment, notre groupe de recherche a publié un travail sur l'activité antioxydante, pour une nouvelle famille de dérivés 2-hydroxy bases de Schiff

[115] K. V. Sashidhara, J. N. Rosaiah, G. Bhatia and J. K. Saxena, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 2592.

[116] J.Y.F. Li and L. Zai-Qun., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2011**, *44*, 158.

[117] R. R. Khojasteh, *Journal of Applied Chemical Research*, **2017**, *11*, 63-70.

benzothiazolinoniques par le DPPH en vue de leur valorisation en tant qu'antioxydants (Figure 61).^[118]

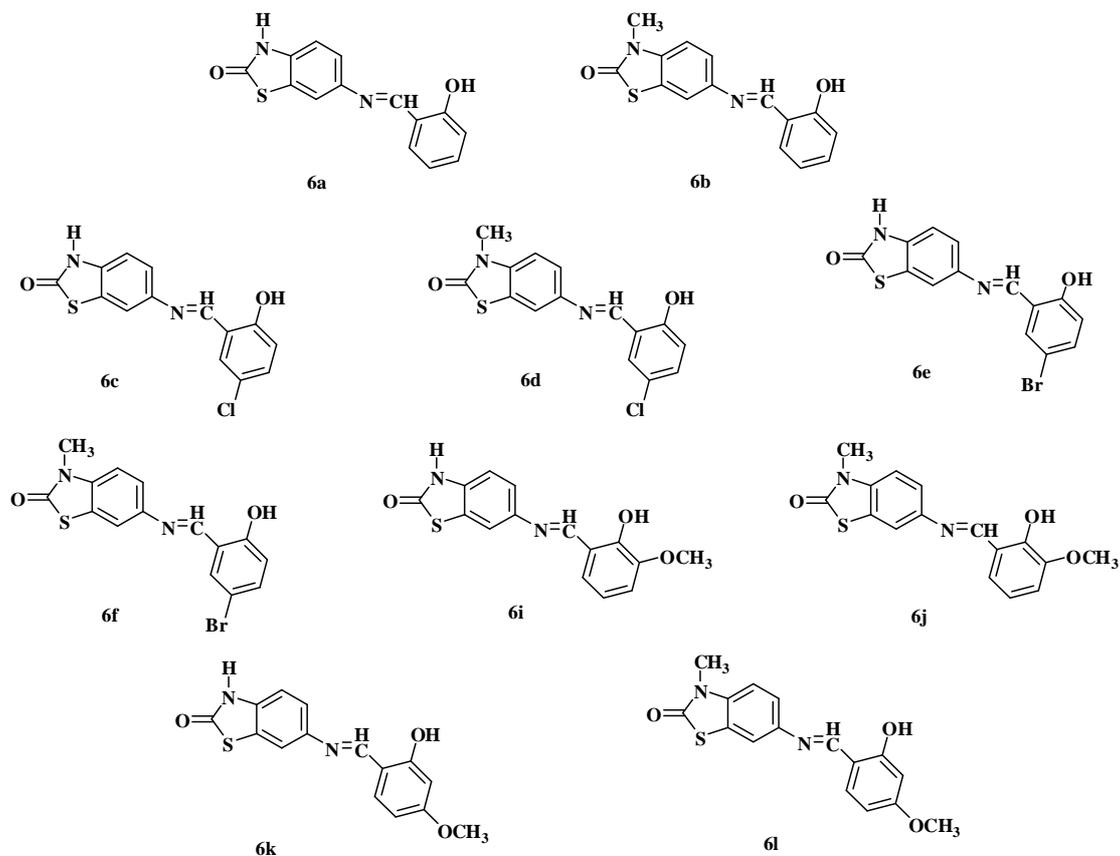


Figure 61: Structures chimiques des dérivés 2-hydroxy-bases de Schiff benzothiazolinoniques ayant une activité anti-oxydante

Tous les composés testés peuvent être considérés comme inhibiteurs potentiels du radical DPPH. Le composé le plus performant est le composé (**6i**) porteur de groupement brome en position 5 du noyau aromatique. La présence de groupement méthoxy supplémentaire sur le phényle du motif benzaldéhyde, affecte positivement l'activité antioxydante. En résumé les composés **6i** et **6c** sont les plus intéressants.

Des investigations supplémentaires sont à envisager, ce qui permettrait d'établir sans ambiguïté une éventuelle relation structure-activité (Figure 61).

8.5. Activité antifongique

Les infections fongiques ne sont généralement pas limitées aux tissus superficiels. En effet, une augmentation significative de la vie en danger par les infections fongiques

[118] H. Chabane, M. Messarah and M. Liacha, *Der Pharma Chemica*, **2016**, 8, 20-26.

systemiques a été rapportée.^[119] La raison fondamentale, car c'est le nombre croissant des patients à risque, y compris ceux qui ont l'âge avancé, une intervention chirurgicale majeure, et le traitement du cancer.^[120] La recherche et le développement des traitements les plus efficaces des agents antifongiques sont nécessaires,^[121] et certaines des bases de Schiff individuels sont considérées comme de prometteur médicaments antifongiques.

Les dérivés bases de Schiff ayant une portion de 2,4-dichloro-5-fluoro inhibent la croissance des différents champignons comme *Aspergillus flavus*, *Penicillium marneffeii*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton mentagrophytes*. Les composés présentaient des valeurs de CMI dans la gamme de 6.3–12.5 µg/mL, ce qui est comparable à celle du fluconazole. Les bases de Schiff dérivé de l'isatine ont montré une activité intéressante contre *Microsporium audouinii* (CMI: 2.4–9.7 µg/mL) et *Microsporium gypseum* (CMI: 1.2–9.7 µg/mL) (Figure 62).^[122]

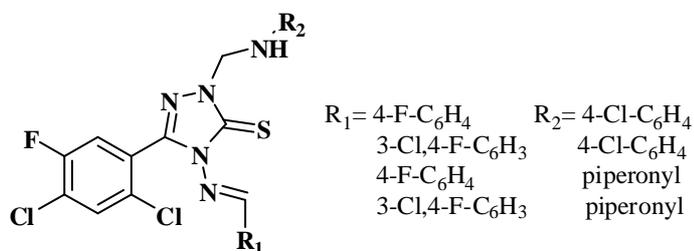


Figure 62: Bases de Schiff antifongiques derives de 2, 4-dichloro-5-fluorophenyl

8.6. Activité anti-tumorale

Certains dérivés bases de schiff sont étudiés depuis quelque temps en clinique, comme agents à activité anti-tumorale, mais de façon assez limitée à cause de la crainte d'une certaine génotoxicité et de leurs effets secondaires comme l'hypokaliémie. Les recherches, dirigées vers une plus grande activité anti-tumorale et/ou une moindre toxicité ont données le jour à une nouvelle génération de dérivés en vue d'études cliniques, et afin de mieux comprendre le mécanisme d'action. Liang et *al.*, ont synthétisés plusieurs bases de Schiff et étudié comparativement l'inhibition par ces dérivés de trois lignées cancéreuses: MCF7, MCF7/Adr (résistante à la doxorubicine, également appelée *adriamycine* ou hydroxydaunorubicine, est un médicament anticancéreux utilisé dans la chimiothérapie du cancer) et HBL-100.^[123] Les

[119] S. Sundriyal, R. K. Sharma and R. Jain, *Curr. Med. Chem.*, **2006**, *13*, 35-1321.

[120] M. Nucci and K. A. Marr, *Clin Infect Dis.*, **2005**, *41*, 6-521.

[121] C. V.B. Martins, D. L. Silva, A. T. M. Neres, T. F. F. Magalhaes, G. A. Watanabe and L. V. Modolo, *Antimicrob Chemother*, **2009**, *63*, 9-337.

[122] G. Bringmann, M. Dreyer, J. H. Faber, P. W. Dalsgaard, D. Staerk, J. W. Jaroszewski, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 743-748.

[123] X. S. Liang, A. J. Rogers, C. Webber, T. J. Ormsby, M. E. Tritan, S. A. Matlin and C. C. Banz, *Invest. New drugs*, **1995**, *13*, 181-186.

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

8.7. Activité anticancéreuse

Popp et Pajouhesh ont préparé la 3-*o*-nitrophénylhydrazone isatine, par condensation de l'isatine avec l'*o*-nitrophénylhydrazine. Ce composé a été trouvé, pour être actifs contre *Walker carcinoma-256* et inactifs contre la lignée cellulaire (leucémie).^[124]

Pandeya et *al.* ont synthétisé des dérivés base de Schiff avec la triméthoprim. Tous les composés préparés ont montré une bonne activité contre le *vibro-cholerae*, *shigella boydii*, *enterbacter faecalis et edward siella tardis* avec une CMI de l'ordre de 10-25µg/ml. D'autres composés ont été trouvés pour être actifs contre la *salmonelle typhi* et *vibrio cholerae*. Deux produits ont inhibé le VIH IIB avec EC₅₀ de 7.6 à 12.3µg/ml (Figure 63).^[125,126]

Les dérivés de la sulfodoxine, ciprofloxacine et lomefloxacine ont été synthétisées par Pandeya et *al.* Tous les composés ont montré une activité notable par rapport à la sulfoxacine, la ciprofloxacine et la lomefloxacine. Les composés renfermant le groupement méthylpiperidino se sont avérés les plus actifs dans la série.

De nouveaux dérivés de la 5-(2-oxo-3-indolinoliny) thiazolidine-2,4-dione, ayant en position 1 et 3, l'isatine et le thiazolidine respectivement, et substitué par diverses bases de Mannich, ont été préparés par Eshba et Salama.^[127] Cinq composés ont été évalués pour leur activité anti-leucémique (Figure 63).

Les dérivés possédant un groupement diméthylamino ont montré une activité plus importante. L'introduction du brome en position 5 de l'isatine a augmenté l'activité.

[124] F. D. Popp and H. Pajouhesh, *Pharm. Sci.*, **1983**, 72, 318.

[125] S. N. Pandeya and D. Sriram, *Acta. Pharm. Turc.*, **1998**, 40, 33.

[126] S. N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath and E. De Clercq, *Arzneim. Forsch.*, **2000**, 50, 55.

[127] N. H. Eshbha and H. M. Salama, *Pharmazie*, **1985**, 40, 320.

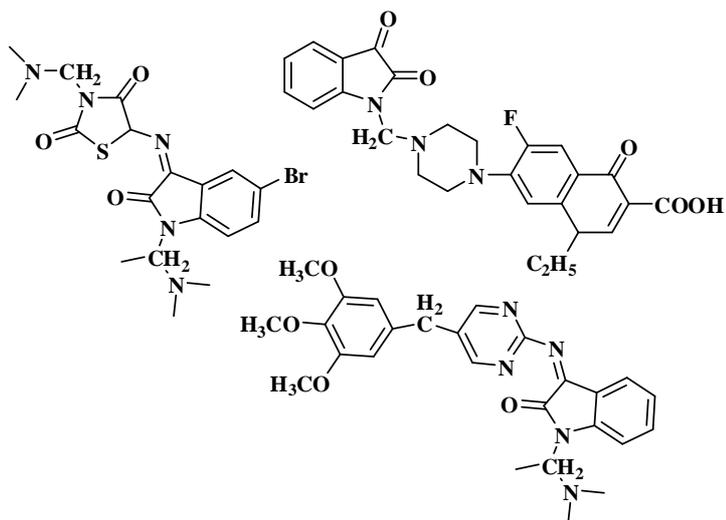


Figure 63: Structures chimiques des bases de schiff ayant l'activité anticancéreuse

9. CONCLUSION

Les dérivés bases de Schiff ont été largement explorés pour des applications industrielles et dans diverses transformations organiques. Cependant, l'activité biologique de cette classe de composés mérite d'être approfondie. Cela devient évident lorsque l'on considère les pathogènes végétaux. Bien que la recherche sur ce sujet soit naissante, un certain nombre de rapports révélant les effets des bases de schiff sur les pathogènes d'intérêt clinique ont récemment augmenté. Les composés de base de Schiff se sont avérés prometteurs pour la conception d'agents antimicrobiens plus efficaces. Des progrès dans ce domaine nécessiteront des analyses des relations structure-activité des bases de schiff, ainsi que du mécanisme d'action de ces composés.

Ainsi que dans ce chapitre, nous avons vu l'utilisation et le développement d'un certain nombre de méthodes qui nous ont permis d'accéder à différents types d'hétérocycles, comportant tous une fonction imine disponible. Ces hétérocycles vont à présent nous servir de précurseurs pour la synthèse de plusieurs séries de 6-iminobenzoxazolinones, différemment substituées, qui seront ensuite évalués pour leur potentiel pharmacologique.

CHAPITRE 3

1. INTRODUCTION

Dans ce chapitre, nous allons aborder la synthèse des différents composés hétérocycliques substitués en position **6** du noyau aromatique de l'hétérocycle 2(3*H*)-benzoxazolone, en particulier une fonction amine primaire sur laquelle nous pourrions construire par la suite notre structure imino-benzoxazolinonique. Ce sera également l'occasion de développer la stratégie de synthèse que nous avons utilisée pour l'obtention des différents composés, à partir de nos précurseurs hétérocycliques de départ. Ainsi, nous rapportons les divers travaux réalisés sur la synthèse et la réactivité de la benzoxazolinone, en se focalisant sur quelques dérivés de cette dernière, substitués en position **6** correspondants, et qui sont nécessaires pour la poursuite de notre travail: 6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolone et 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolone (intermédiaires).

Nous allons dans un premier temps nous intéresser à la synthèse des 6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolone et 3-méthyl-6-amino-2(3*H*)-benzoxazolone, et qui sont obtenus à partir de précurseurs communs, en utilisant une voie de synthèse couramment utilisée au laboratoire.

Dans un second temps, nous développons une étude, qui concerne les conditions d'obtention des 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones. Dans cette optique, nous verrons la synthèse des 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones à partir de leurs 6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolones correspondants *via* une réaction de réduction du groupement nitro en position **6** du noyau aromatique. Compte tenu de l'importance de ces derniers dérivés, qui possèdent un grand intérêt en synthèse organique et en pharmacochimie (matières premières en synthèse médicamenteuse); ce qui justifiait des études d'optimisation de leurs conditions d'obtention.

Le deuxième et dernier volet de notre travail se rapporte à la préparation de dérivés dont la structure générale est mentionnée dans la figure 64 ci dessous. Donc, nous avons greffé le groupement aldéhyde au niveau de la position **6** de la 2-benzoxazolinone et de son dérivé N-méthylé par le biais d'une fonction imine, ce qui nous a permis de préparer les différents produits finaux (bases de Schiff) dont la structure est rapportée ci-après (Figure 64).

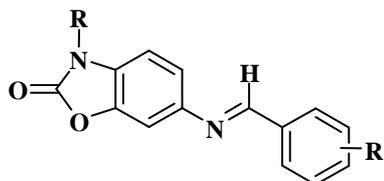


Figure 64: Structure générale de base de schiff benzoxazolone

Pour accéder à ces produits (bases de Schiff), nous avons finalement adopté la même stratégie générale de synthèse, dont les différentes étapes seront exposées dans les schémas réactionnels ci après. Le point de départ de ce travail réside par conséquent dans la synthèse de la 2(3*H*)-benzoxazolone ainsi que les différentes 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones à partir de l'orthoaminophénol.

Dans tous les cas, la dernière étape de notre stratégie, réside dans la condensation entre les différents aldéhydes et les 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones, dans différentes conditions expérimentales, dans l'objectifs de trouver les conditions opératoires optimales qui nous permettent de synthétiser nos composés finaux bases de Schiff souhaités.

2. SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES DE DÉPART

2.1. Synthèse de la 2(3*H*)-benzoxazolone et 3-méthyl-2(3*H*)-benzoxazolone

La 2(3*H*)-benzoxazolone (**1**) a été préparé par fusion entre l'urée et l'*o*-aminophénol en milieu acide pendant 3 heures, par chauffage à une température entre 160-165°C. Nous avons obtenus la 2(3*H*)-benzoxazolone avec un rendement de 69% (Schéma 13). La N-méthylation de cette dernière s'effectue par action du sulfate de diméthyle dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 2%,^[1,2] pour conduire à la 3-méthyl-2(3*H*)-benzoxazolone (**2**) correspondante (Schéma 13).

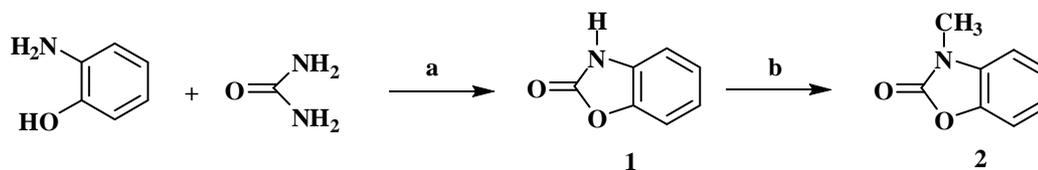


Schéma 13: Synthèse de la benzoxazolone et 3-méthylbenzoxazolone; Réactifs et conditions:

(a) Δ, 160°C, 3h; (b) Sulfate de diméthyle, NaOH, 2h.

Les composés 6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolone (**3a**) et 3-méthyl-6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolone (**3b**) sont obtenus à partir de leurs dérivés benzoxazolones correspondants précédemment décrits (**1** et **2**) respectivement, en utilisant des méthodes de synthèse couramment utilisées au laboratoire et décrites dans la littérature avec de mineurs changements.

[1] N. A. Aliev, R.G. Aflyatunova and K. Giyasov, *Fungitsidy*, **1980**, 20, 46-65.

[2] G. Eren, S. Unlü, M. T Nuñez, L. Labeaga, F. Ledo, A. Entrena, E. Banoğlu, G. Costantino and M. F. Sahin, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 6367-6376.

2.2. Synthèse des 6-nitro-2(3H)-benzoxazolones (3a-3b)

Donc, les composés 2(3H)-benzoxazolone (1) et 3-méthyl-2(3H)-benzoxazolone (2) ont été ensuite convertis en leurs analogues nitrés correspondants, par une réaction de nitration du cycle aromatique de ces mêmes composés, par utilisation de l'acide nitrique fumant sous différentes conditions expérimentales, dans le but d'optimiser leurs rendements (Schéma 14).^[3,4]

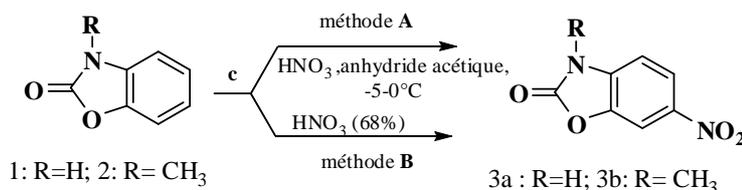


Schéma 14: Synthèse des 6-nitro-2(3H)-benzoxazolone et 6-nitro-3-méthyl-2(3H)-benzoxazolone

Dans ce sens, deux méthodes ont été essayées, et qui nous ont permis enfin d'accéder aux 6-nitro-2(3H)-benzoxazolones souhaités.

La première méthode décrite (méthode A) fait intervenir une réaction de nitration entre l'acide nitrique fumant et l'anhydride acétique à une température entre de -5 et 0°C. Elle a permis d'obtenir la 2(3H)-benzoxazolone et 3-méthyl-2(3H)-benzoxazolone correspondantes avec un rendement de 60 et 85% respectivement. Afin d'améliorer le rendement et diminuer le nombre de réactif utilisé, une autre méthode a été utilisée (méthode B); elle consiste à ajouter la 2(3H)-benzoxazolone ou son dérivé N-méthylé par portion à une solution d'acide nitrique fumant, et puis le mélange réactionnel est chauffé graduellement sous agitation jusqu'à 50°C pendant 2 heures. Cette méthode nous a permis l'obtention des composés nitrés désirés (3a-3b) avec un rendement de 70 et 75% respectivement. Les produits obtenus est en tout point identique avec ceux préparés par la première méthode (méthode A). Les résultats de ces synthèses sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1: Les résultats d'étude comparative des rendements par les deux méthodes (A et B).

Composés	R	Méthode A (%)	Méthode B (%)
3a	H	60	70
3b	CH ₃	85	75

[3] W. Yahia, A. Khorief Nacereddine, K. Seddiki and M. Liacha, *Rev.Roum. Chim.*, **2015**, *60*, 853-859.

[4] Y. Güllök, T. Biçer, F. K. Onurdağ, S. Özgen, M. F. Şahin and D. S. Doğruer, *Turk J Chem*, **2012**, *36*, 279-291.

2.3. Synthèse des 6-amino-2(3H)-benzoxazolones (4a-4b)

Le groupement nitro des composés **3a** et **3b** a été réduit en présence du chlorure d'étain dihydraté ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) dans l'éthanol à reflux, pour donner les substrats 6-amino-2(3H)-benzoxazolones **4a** et **4b** respectivement (Schéma 15).

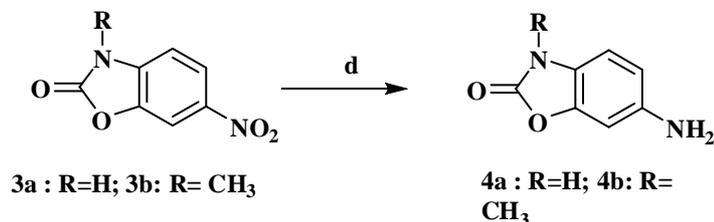


Schéma 15: Synthèse de 6-amino-2(3H)-benzoxazolones; Réactifs et conditions : (d)
 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ethanol, reflux, 3h.

Dans ce cadre, on peut noter que, si cette stratégie de synthèse que nous venons d'exposer présente l'avantage d'être commune pour les deux substrats amines synthétisés, on peut néanmoins lui reprocher un rendement relativement moyen, concernant le procédé décrit pour la réduction du groupement nitro des dérivés benzoxazolinoniques, qui utilise le chlorure d'étain dihydraté ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) et l'éthanol comme solvant.

En effet, la réduction sélective des composés nitrés aromatiques à l'aide du chlorure d'étain a été signalée comme une méthode efficace, pour la synthèse d'amines aromatiques correspondantes avec des rendements acceptables. Toutefois, des inconvénients notables à cette méthode comprennent des températures de réaction très élevée, temps de réaction relativement long dans certains cas, réactions d'halogénéation potentielle, et traitement laborieux du milieu réactionnel. La capacité du chlorure d'étain à réduire de façon sélective un substituant nitro en une amine aromatique dans l'éthanol comme solvant, a aussi été examinée. Les résultats de l'étude montre que pour la bonne conversion en arylamine, 10 équivalents molaires de chlorure d'étain sont nécessaires. En présence de 1-5 équivalent de chlorure d'étain, les rendements en amine étaient significativement plus faibles à cause de la formation de produits secondaires.

D'autre part, on signale l'utilisation des irradiations ultrasons (US) comme méthode de réduction du groupe nitro des dérivés aromatiques. Elle est utilisée dans le domaine de la synthèse organique pour activer les réactions chimiques dans diverse applications respectueuses pour l'environnement.

Ainsi, et dans l'objectif de trouver la stratégie de synthèse la plus pertinente et les conditions expérimentales les plus efficaces, une série d'essais pour l'obtention des 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones ont été tentés. Cependant, on doit signaler que pour l'obtention des 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones, diverses conditions opératoires de synthèse ont été décrites dans la littérature.^[5,6]

Nous avons donc entrepris une étude systématique de la synthèse de ces composés en essayant de tirer avantage des potentialités offertes par l'utilisation des irradiations ultrasons. Cette technologie d'introduction récente constitue en effet une bonne alternative au chauffage conventionnel pour les réactions chimiques. C'est la raison pour laquelle nous avons parallèlement envisagé d'autres voies d'accès pour préparer les 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones (Figure 65).

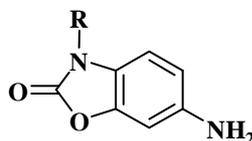


Figure 65: 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones

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

Tableau 2: Les résultats de l'étude comparative des rendements par les différentes méthodes.

Composés	R	^a Méthode A (%) ^a	^a Méthode B (%) ^a	^a Méthode C (%) ^a
4a	H	15	58	51 ^b , 82 ^c
4b	CH ₃	20	62	63 ^b , 78 ^c

^aProduit pur; méthode **A**: SnCl₂.2H₂O, HCl, Ethanol 96, chauffage conventionnel, méthode **B**: SnCl₂.2H₂O, Ethanol 96, chauffage conventionnel, méthode **C**: SnCl₂.2H₂O (5 équivalent^b, 10 équivalent^c), Ethanol 96, Ultrason.

D'après les résultats obtenus, nous avons constaté que l'utilisation des ultrasons a permis de réduire le temps et d'améliorer sensiblement le rendement de la réaction. De plus, la méthode est peut être considérée moins polluante pour l'environnement par rapport au chauffage classique.

[5] J. M. Hwang, W. S. Shin and K. Y. Jung, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2004**, 25, 1326-1330;

[6] A. Lespagnol, *Bull. Soc. Pharm. Lille*, **1955**, 1, 71-81.

Nous avons donc présenté dans cette partie l'utilisation et le développement d'un certain nombre de méthodes, qui nous ont permis d'accéder à différents types d'hétérocycles à base de benzoxazolone, comportant une fonction amine primaire en position 6 du noyau benzénique (Figure 65). Ces hétérocycles vont à présent nous servir de substrats précurseurs pour la synthèse de plusieurs composés de type 6-*iminobenzoxazolin-2-ones*, différemment substituées et polyfonctionnalisés, qui ont ensuite été évaluées pour leur activité antibactérienne potentielle.

3. SYNTHÈSE DES BASES DE SCHIFF BENZOXAZOLINONIQUES

Nous rapportons dans cette partie du travail que nous avons réalisé, la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques, contenant le groupement imine en position 6 du noyau aromatique du pharmacophore benzoxazolinonique. Nous estimons que l'effet de l'introduction d'un groupement imine pourrait être en mesure d'améliorer la puissance de l'activité pharmacologique, et ainsi la découverte de nouveaux agents antibactériens potentiels. Dans cette partie, nous allons aborder la synthèse d'une série de 6-*imino-benzoxazolinoniques*. Ce sera également l'occasion d'aborder la méthodologie et la stratégie de synthèse que nous avons employée pour obtenir chacun des différents composés cibles, à partir de nos hétérocycles oxygénés-azotés de départ.

3.1. Synthèse des bases de Schiff 6-arylideneaminobenzo[d]oxazol-2(3*H*)-ones (1-16)

La voie de synthèse permettant la formation d'une fonction imine à partir d'une amine primaire a déjà été décrite et utilisée dans plusieurs travaux de littérature.^[7,8,9]

C'est ainsi que la synthèse des dérivés bases de Schiff désirés a été réalisée à l'aide d'une condensation entre les substrats 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones (**4a-4b**), précédemment décrites et les différents aldéhydes aromatique convenablement substitués sur le noyau aromatique. Elle nous a permis l'obtention des composés bases de Schiff correspondants souhaités (**5a-c**) (Schéma 16).

[7] H. Schiff, Communications from the University laboratory in Pisa: a new range of organic bases. *Annal Chem.*, **1864**, *131*, 118-119.

[8] Z. Cimerman, S. Miljanić and N. Galić, *Croatica Chemica Acta.*, **2000**, *73*, 81-95.

[9] D. N. Dhar and C. L. Taploo, *J Sci Ind Res.*, **1982**, *41*, 501-506.

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

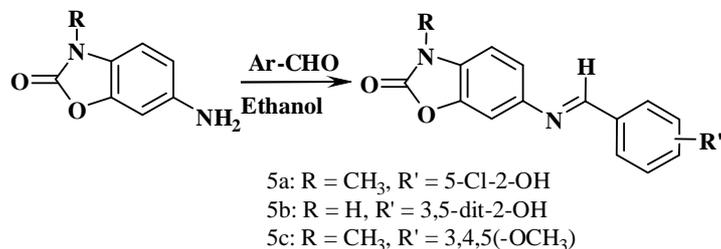


Schéma 16: Synthèse des bases de Schiff benzoxazolinoniques

3.2. Mécanisme de formation des bases de Schiff benzoxazolinoniques

Les bases de Schiff benzoxazolinoniques sont obtenus par condensation entre les 6-amino-benzoxazolinones avec les différents aldéhydes aromatiques en présence de l'acide acétique comme catalyseur, et on note dans cette réaction que l'élimination de l'eau est nécessaire pour déplacer l'équilibre vers la formation de la fonction imine, utilisant comme solvant l'éthanol absolu, selon un mécanisme présenté par le schéma réactionnel suivant (Schéma 17):

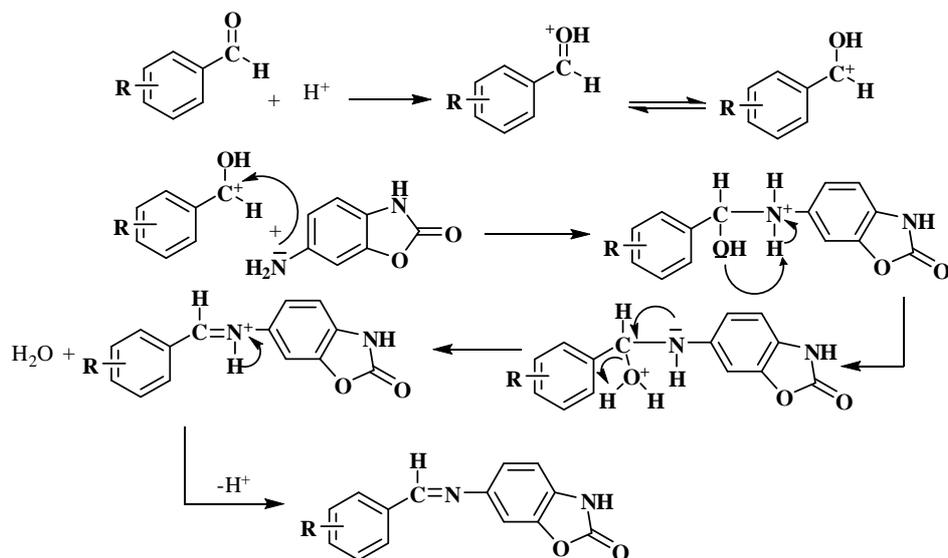


Schéma 17: Mécanisme de formation de base de Schiff dans un milieu acide

Comme, la dernière étape de notre protocole d'obtention des bases de Schiff (Imines) est la condensation des dérivés d'amines benzoxazolinoniques. Là encore, plusieurs méthodes étaient disponibles pour effectuer cette réaction de condensation.

Comme précisé précédemment, l'objectif de nos travaux est la synthèse de dérivés hétérocycliques de type base de Schiff benzoxazolinoniques, ainsi que l'évaluation de leur activité biologique. Après avoir décrit la synthèse de nos précurseurs hétérocycliques, nous allons à présent nous intéresser à celle des différentes séries de bases de schiff benzoxazolinoniques, en nous basant sur les points de variations que nous avons envisagés en appliquant le concept de la pharmacomodulation; un concept couramment utilisé dans le domaine de la recherche en chimie pharmaceutique.

Le premier procédé décrit dans la littérature et appliqué pour la condensation des 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones, utilise l'éthanol comme solvant, l'acide acétique comme catalyseur et les aldéhydes aromatiques comme agents carbonylés de condensation.

Toutefois, ce procédé présente certains inconvénients tels que, un temps de réaction élevé, l'élimination de l'eau formée lors de la réaction et le rendement faible dans certains cas.

Nous avons donc entrepris une étude systématique sur la synthèse des composés bases de Schiff dérivés de la 2(3*H*)-benzoxazolone, en utilisant l'éthanol absolu comme solvant, et en essayant de tirer avantage des potentialités offertes par l'utilisation de nouvelles méthodes prenant en compte les critères d'un développement durable.

Nous avons présenté les principaux travaux réalisés pendant cette thèse sur la réaction de condensations pour l'obtention des groupes **6-imino-benzoxazolinones**, effectuées sous quatre modes de synthèse (sous chauffage conventionnel, sous micro-ondes, sous ultrasons et sous agitation dans l'eau).

3.3. Synthèse des bases de Schiff benzoxazolinoniques par différentes méthodes

3.3.1. Synthèse des bases de Schiff sous chauffage conventionnel

La synthèse des 6-imino-benzoxazolinones est effectuée par condensation d'un dérivé carbonyle, de type aldéhyde avec les 6-amino-benzoxazolinone et 3-méthyl-6-amino-

benzoxazolinones dans un milieu alcoolique à reflux avec des quantités catalytiques de l'acide acétique (Schéma 18). Les résultats sont regroupés dans le tableau 3.

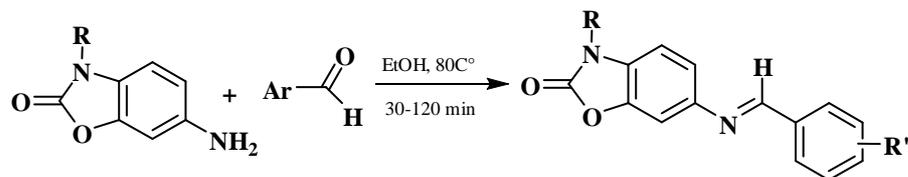


Schéma 18: Synthèse des bases de schiff benzoxazolinoniques sous chauffage conventionnel

Tableau 3: Les résultats obtenus sous chauffage conventionnel

Entrée	R	R'	Méthode (A)	
			Temps (min)	Rdt (%) ^b
1	H	H	150	71
2	CH ₃	H	60	82
3	H	2-OH	60	94
4	CH ₃	2-OH	60	82
5	H	2-OH, 5-Cl	30	95
6	CH ₃	2-OH, 5-Cl	30	84
7	H	2-OH, 3,5-Di-Tert-but	30	89
8	CH ₃	2-OH, 3,5-Di-Tert-but	30	91
9	CH ₃	2-OH, 4-(OCH ₃)	30	79
10	H	4-CN	30	66
11	H	3,4,5-(OCH ₃)	90	88
12	CH ₃	3,4,5-(OCH ₃)	90	84
13	H	3-NO ₂	120	72
14	H	4-NO ₂	60	61
15	H	4-N(CH ₃) ₂	120	83
16	CH ₃	4-N(CH ₃) ₂	120	65

^bProduit isolé pure; Méthode (A): Chauffage conventionnel.

3.3.2. Synthèse sous Ultrason

Dans cet objectif, la synthèse sous irradiations ultrasons est un phénomène intéressant, connu pour accélérer efficacement différents types de réactions communes utilisées dans la synthèse organique.^[10]

Par conséquent, l'irradiation par ultrasons a été établie comme une technique importante dans la synthèse organique, qui a intrigué beaucoup de laboratoires de recherche au cours de ces dernières années.^[11,12]

Dans ce travail, nous avons synthétisé, sous irradiations ultrasons de nouvelles bases de Schiff à partir de 6-amino-benzoxazolinones et aldéhydes aromatiques convenablement substitués avec de bons rendements (Schéma 19). Les résultats obtenus de l'étude sont regroupés dans le tableau 4.

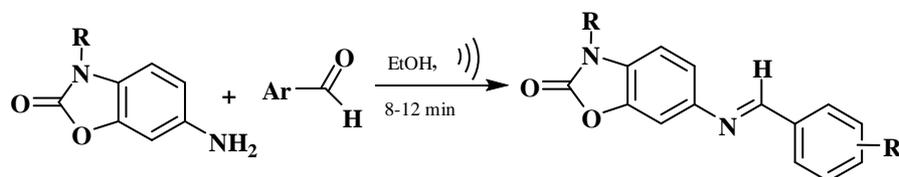


Schéma 19: Synthèse des bases de schiff benzoxazolinoniques par ultrasons

Tableau 4: Les résultats obtenus par la synthèse sous ultrasons.

Entrée	R	R'	Méthode (B)	
			Temps (min)	Rdt (%) ^b
5	H	2-OH, 5-Cl	8	65
6	CH ₃	2-OH, 5-Cl	8	85
7	H	2-OH, 3,5-Di-tert-but	10	77
8	CH ₃	2-OH, 3,5-Di-tert-but	10	65
9	CH ₃	2-OH, 4-OCH ₃	10	80
10	H	4-CN	10	42
11	H	3,4,5-(OCH ₃)	8	80
12	CH ₃	3,4,5-(OCH ₃)	8	81
14	H	4-NO ₂	10	42

^bProduit isolé pure; méthode (B): Ultrason.

[10] J. Safari and L. Javadian, *Ultrason. Sonochem.*, **2015**, 22, 341.

[11] B. Banerjee, *Ultrasonics Sonochemistry*, **2016**, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.09.023>

[12] A. M. Malekzadeh, S. Shokrollahi, A. Ramazani, S. J. Tabatabaei Rezaei, P. A. Asiabi, S. W. Joo, *Cent. Eur. J. Energ. Mater.*, **2017**, 14, 1-15.

3.3.3. Synthèse sous irradiation Micro-ondes

Les micro-ondes sont décrites et présentées, au cours de ces dernières années, comme représentant d'une très grande application dans la synthèse organique du fait qu'ils améliorent le temps et le rendement des réactions chimiques. Les exigences de la chimie moderne, y compris le développement de nombreuses et nouvelles synthèses avec des procédures de réaction chimiques respectueuses de l'environnement nous ont guidés vers le domaine de la chimie verte. En effet, les micro-ondes font partie de plusieurs méthodes vertes qui ont été appliquées dans ce domaine.^[13,14]

Puisque, dans ce travail, nous nous sommes attachés à la réaction de condensation entre la 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolone et de son dérivé N-méthylé avec les différents aldéhydes aromatiques substitués sur le noyau aromatique, dont la synthèse pourrait être optimisée en utilisant la technique des micro-ondes. La réaction consiste à faire dissoudre l'aldéhyde et l'amine primaire dans l'éthanol. La réaction est ensuite conduite à 200 W sous irradiation micro-ondes pendant 3-5 min en fonction de la nature de l'aldéhyde et l'amine utilisé (Schéma 20). Les résultats obtenus par la synthèse sous irradiation micro-onde sont présentés dans le tableau 5.

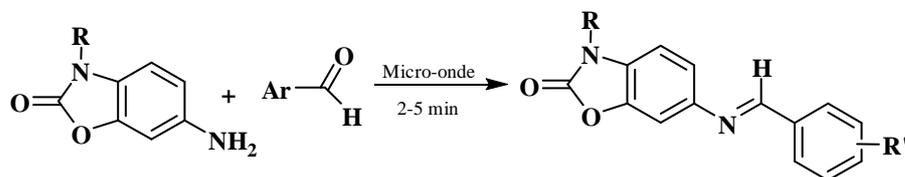


Schéma 20: Synthèse des bases de Schiff benzoxazolinoniques par micro-onde

Tableau 5: Les résultats obtenus par la synthèse sous irradiations micro-ondes.

Entrée	R	R'	Méthode (C)	
			Temps (min)	Rdt (%) ^d
1	H	H	2	80
2	CH ₃	H	5	85
3	H	2-OH	2	95
4	CH ₃	2-OH	5	85
5	H	2-OH,5-Cl	3	81
6	CH ₃	2-OH,5-Cl	3	88
7	H	2-OH,3,5-Di-tert-but	3	83

[13] Sharma, P. Appukkuttan and E. van der Eycken, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 1623-1637.

[14] S. Ravichandran, E. Karthikeyan. *Int. J. Chem. Tech. Res.*, **2011**, 3, 466-470.

8	CH ₃	2-OH,3,5-Di-tert-but	5	86
9	CH ₃	2-OH,4-OCH ₃	5	82
10	H	4-CN	5	89
11	H	3,4,5-(OCH ₃)	5	90
12	CH ₃	3,4,5-(OCH ₃)	5	85
14	H	4-NO ₂	5	71
15	H	4-N(CH ₃) ₂	3	98
16	CH ₃	4-N(CH ₃) ₂	5	95

^bProduit isolé pure; Méthode (C): Micro-ondes.

3.3.4. Synthèse Sous Agitation dans l'Eau

Le développement de méthodologies plus écologiques et respectueuses de l'environnement dans la synthèse organique est très recherché.^[15,16] La plupart des solvants utilisés et particulièrement en synthèse organique sont des composés organiques volatils, toxiques et inflammables. C'est pour cela que la conception de solvants verts respectueux de l'environnement est l'un des domaines les plus actifs de la chimie verte.^[17] Les chimistes ont mis au point des solutions plus sûres tels que l'utilisation de l'eau.^[18]

Nous avons choisi d'utiliser l'eau comme solvant dans la synthèse de nos bases de Schiff benzoxazolinoniques de la même manière que dans les cas précédents, par réaction des 6-amino-benzoxazolinones avec divers aldéhydes aromatiques, afin d'éviter les problèmes de solubilité des substrats ou les problèmes de récupération des produits finaux. Donc, on peut dire que dans cette méthode, on a pu récupérer les produits bases de Schiff souhaités beaucoup plus facilement (Schéma 21) par simple filtration et sans purifications complémentaires.

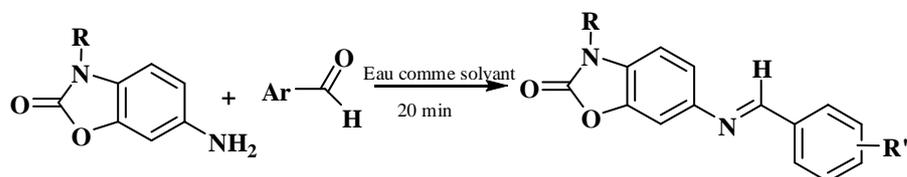


Schéma 21: Synthèse des bases de schiff benzoxazolinoniques sous agitation dans l'eau

Les résultats obtenus par la synthèse dans l'eau sont présentés dans le tableau 6.

[15] M. Bararjanian, S. Balalaie, B. Movassagh and B. Amani, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2009**, 6, 436-442.

[16] R. Menegatti, E. Ramesh, R. Raghunathan, *Syn. Comm.*, **2009**, 39, 613-625.

[17] R. A. Sheldon, *Green Chem.*, **2005**, 7, 267.

[18] C. J. Li and L. Chen, *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 68.

Tableau 6: Les résultats obtenus par la synthèse dans l'eau.

Entrée	R	R'	Méthode (D)	
			Temps (min)	Rdt (%)
3	H	2-OH	20	55
4	CH ₃	2-OH	20	63
5	H	2-OH,5-Cl	20	83
6	CH ₃	2-OH,5-Cl	20	70
7	H	2-OH,3,5-Di-tert-but	20	41
8	CH ₃	2-OH,3,5-Di-tert-but	20	50
9	H	4-CN	20	62

^bProduit isolé pure; Méthode (D): Agitation dans l'eau.

La mise en œuvre de réactions sans solvant (synthèse dans l'eau) et avec un solvant (synthèse par micro-ondes et ultrasons), permet de développer une voie propre, efficace et économique avec des traitements simplifiés, et des couts réduits.

La synthèse par la méthode classique (chauffage classique) a permis de préparer une nouvelle série de bases de schiff benzoxazolinoniques avec de bons rendements (61-95%) en un temps moyennement longs (30-120 min). Les inconvénients de cette méthode sont l'utilisation d'un solvant organique, un chauffage, et un temps relativement long, par rapport aux autres méthodes. Les résultats obtenus lors de l'utilisation des différentes méthodes utilisées lors de cette étude comparative sont exposés dans le tableau 7.

A travers la synthèse des produits bases de Schiff benzoxazolinoniques, nous avons aussi mis en évidence une méthode propre, qui est relative à la synthèse sous ultrasons, cette méthode est efficace puisque nous obtenons nos produits en un temps très court (8-10 min) contrairement aux deux autres méthodes (chauffage classique et sous agitation dans l'eau), où des études d'investigation complémentaires sont nécessaires, pour essayer de mettre au point les conditions optimales pour la réalisation de cette synthèse, et la préparation des dérivés désirés avec de bon rendements. On peut signaler que nous avons obtenus des rendements acceptables (42-81%) lors de l'utilisation de ces dernières.

D'un autre coté, la synthèse de ces mêmes produits réalisés sous irradiation micro-ondes, a aussi donné de meilleurs résultats concernant les rendements (69-98%), comme dans le cas des irradiations ultrasons avec l'avantage pour ce protocole réactionnel d'un temps de la réaction très réduit (2-5min).

Aussi nous avons montré qu'il est possible d'effectuer la synthèse dans l'eau par une condensation entre les dérivés 6-amino-2-(3*H*)-benzoxazolones et les différents aldéhydes aromatiques substitués, pour obtenir de nouvelles bases de Schiff hétérocycliques. Le seul inconvénient, est relatif aux rendements moyennement faibles (41-83%), mais, l'avantage de d'un temps de réaction très réduit, et surtout que la réaction s'effectue sans solvant, d'où l'intérêt de ce protocole pour la chimie verte.

L'utilisation des conditions expérimentales que nous avons ainsi déterminés, en utilisant différentes méthodes de synthèse (Méthode **A**, Méthode **B**, Méthode **C** et Méthode **D**), nous a permis de reproduire avec des rendements acceptables et qui peuvent être améliorés en jouant sur les conditions expérimentales, toute une série de dérivés bases de Schiff benzazolinoniques qui se sont révélés, dans tous les cas identiques aux produits obtenus dans le cas de l'utilisation du chauffage classique.

Nous rapportons dans le tableau 7 ci-dessous, l'étude comparative des rendements fournis par les quatre méthodes, pour les composés bases de Schiff benzoxazolinoniques synthétisés (**1-16**).

Tableau 7: Etude comparative des rendements fournis par les quatre méthodes.

Entrée	R	R'	Méthode (A)		Méthode (B)		Méthode (C)		Méthode (D)	
			Temps (min)	Rdt (%) ^b	Temps (min)	Rdt (%) ^b	Temps (min)	Rdt (%)	Temps (min)	Rdt (%) ^b
1	H	H	150	71	-	-	-	-	2	80
2	CH ₃	H	60	82	-	-	-	-	5	85
3	H	2-OH	60	94	-	-	20	55	2	95
4	CH ₃	2-OH	60	82	-	-	20	63	5	85
5	H	2-OH, 5-Cl	30	95	8	65	20	83	3	81
6	CH ₃	2-OH, 5-Cl	30	84	8	85	20	70	3	88
7	H	2-OH,3,5-Di-tert-but	30	89	10	77	20	41	3	83
8	CH ₃	2-OH,3,5-Di-tert-but	30	91	10	65	20	50	5	86
9	CH ₃	2-OH, 4-OCH ₃	30	79	10	80	-	-	5	82
10	H	4-CN	30	66	10	42	20	62	5	89
11	H	3,4,5-(OCH ₃)	90	88	8	80	-	-	5	90
12	CH ₃	3,4,5-(OCH ₃)	90	84	8	81	-	-	5	85
13	H	3-NO ₂	120	72	-	-	-	-	-	-
14	H	4-NO ₂	60	61	8	42	-	-	5	71
15	H	4-N(CH ₃) ₂	120	83	-	-	-	-	3	98
16	CH ₃	4-N(CH ₃) ₂	120	65	-	-	-	-	5	95

Méthode (A): Chauffage conventionnel ; Méthode (B): Ultrasons ; Méthode (C): Micro-onde ; Méthode (D): Agitation dans l'eau.

Les structures de tous les composés bases de Schiff benzoxazolinoniques synthétisés ont été identifiées grâce aux données spectrales (IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN et spectrométrie de masse pour certains d'entre eux).

3.4. Caractérisations spectrales

3.4.1. Analyse IR

Les spectres infrarouges de tous les composés nous montrent bien que la formation de la fonction imine est totale, car nous observons la bande caractéristique de la fonction imine vers ($1602\text{-}1640\text{cm}^{-1}$). De plus, nous pouvons également attribuer les bandes caractéristiques des cycles aromatiques $\nu\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$ vers ($1520\text{-}1604\text{ cm}^{-1}$), et de l'ensemble $\nu\text{C}=\text{O}$ oxazolinonique ($1758\text{-}1785\text{ cm}^{-1}$). La comparaison des données spectrales IR des dérivés bases de Schiff avec de l'aldéhyde $\nu(\text{CO})$ et de l'amine primaire $\nu(\text{NH})$ a montré la disparition de $\nu(\text{NH}_2)$ de l'amine et $\nu(\text{CO})$ des aldéhydes, confirmant la formation des bases de Schiff benzoxazolinoniques.

3.4.2. Analyse ^1H -RMN

L'analyse ^1H -RMN nous a permis d'identifier clairement la structure des composés bases de schiff obtenus, après analyse nous pouvons attribuer les différents pics observés. Dans la zone des aromatiques, nous distinguons assez bien les protons du cycle aromatique oxazolinonique et aldéhydique dans l'intervalle 6.76-8.34 ppm. Ensuite, la zone entre 8.60-8.82 ppm regroupe les protons $-\text{N}=\text{C}-\text{H}$ de l'imine. Le signal singulet $\delta 11.55\text{-}11.86$ ppm dans l'analyse ^1H -RMN confirme la présence du groupe NH de la benzoxazolinone non substituée en position 3 sur l'atome d'azote hétérocyclique N(3).

Les signaux dus aux protons aliphatiques du substituant méthyle sur les dérivés N(3)-substitués par un groupe méthyle du noyau de la benzoxazolone apparaissent dans la gamme $\delta 3.36\text{-}3.43$ ppm.

3.4.3. Analyse ^{13}C -RMN

Afin d'obtenir de plus amples informations, les spectres de ^{13}C -RMN ont été étudiés. Le spectre ^{13}C -RMN des signaux exposés entre $\delta 159.30$ et 163.80 ppm correspondant au carbone du groupe ($-\text{C}=\text{N}-$). Les signaux observés à $\delta 154.37\text{-}160.59$ ppm sont attribués à ($\text{C}=\text{O}_{\text{lactame}}$) oxazolinonique. Les groupes méthyle ont été observés entre $\delta 28.19$ et 28.34 ppm. En outre, le spectre a montré des pics à $105.83\text{-}147.33$ ppm correspondant aux carbones

du cycle phényle. Les détails des protocoles expérimentaux utilisés sont présentés dans la section expérimentale.

Le spectre FT-IR du composé 3-méthyl-6-(5-chloro-2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3*H*)-one **6** (Figure 66), nous montre que la condensation est totale, car nous observons la bande caractéristique de la fonction imine -N=C- (1608 cm^{-1}), sans observer celle des fonctions aldéhydes. De plus, nous pouvons également attribuer les bandes caractéristiques des cycles aromatiques C=C_{ar} (1566 cm^{-1}), de la liaison carbone-chlore (798 cm^{-1}) et du groupe méthyle ($2900\text{-}2970\text{ cm}^{-1}$), et une large bande à 3228 cm^{-1} correspondante à la liaison OH intramoléculaire.

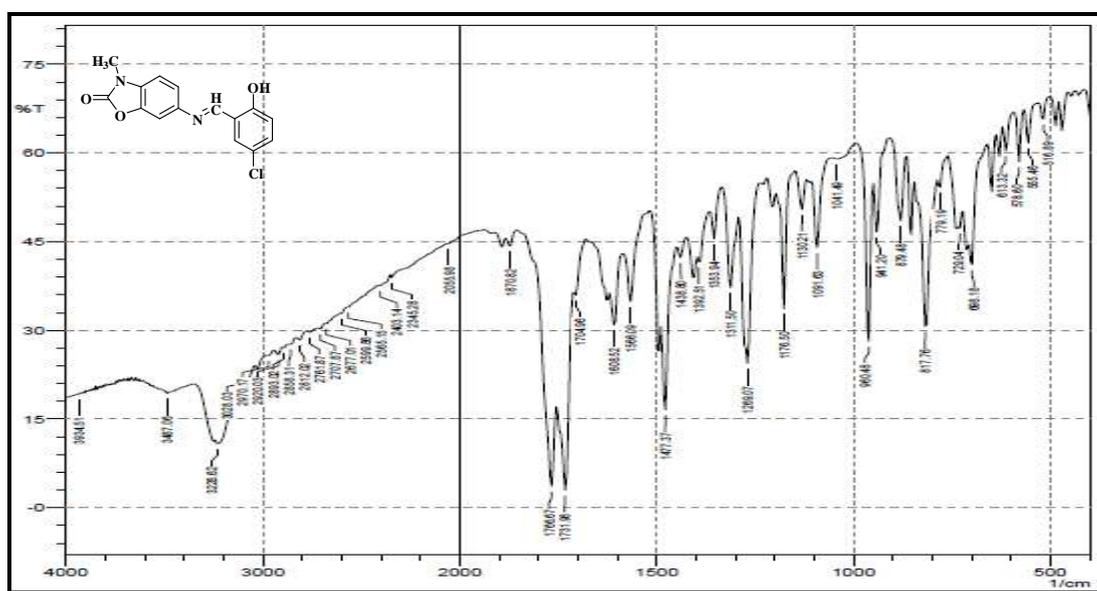


Figure 66: Spectres IR du composé **6**

L'analyse du spectre ^1H -RMN du composé **6** (Figure 67), mettent en évidence, en particulier, un singulet à 8.97 ppm intégrant un proton assigné au proton -N=C-H de l'imine. En effet, sur la ^1H -RMN (Figure 67), on note pour le produit (**6**) l'apparition d'un signal singulet à 3.37 ppm attribuable au groupe N-méthyle, un deuxième à 12.92 ppm correspondant au groupement hydroxyle, et l'apparition de signaux à 6.69-7.71 ppm correspond aux protons aromatiques.

En ^{13}C -RMN (Figure 67), on note la présence d'un signal à 160.72 ppm attribuable au groupement caractéristique (N=C), un signal à 158.68 ppm dû au groupement C=O_{oxa}, et un signal à 28.18 ppm correspondant au groupe méthyle CH₃.

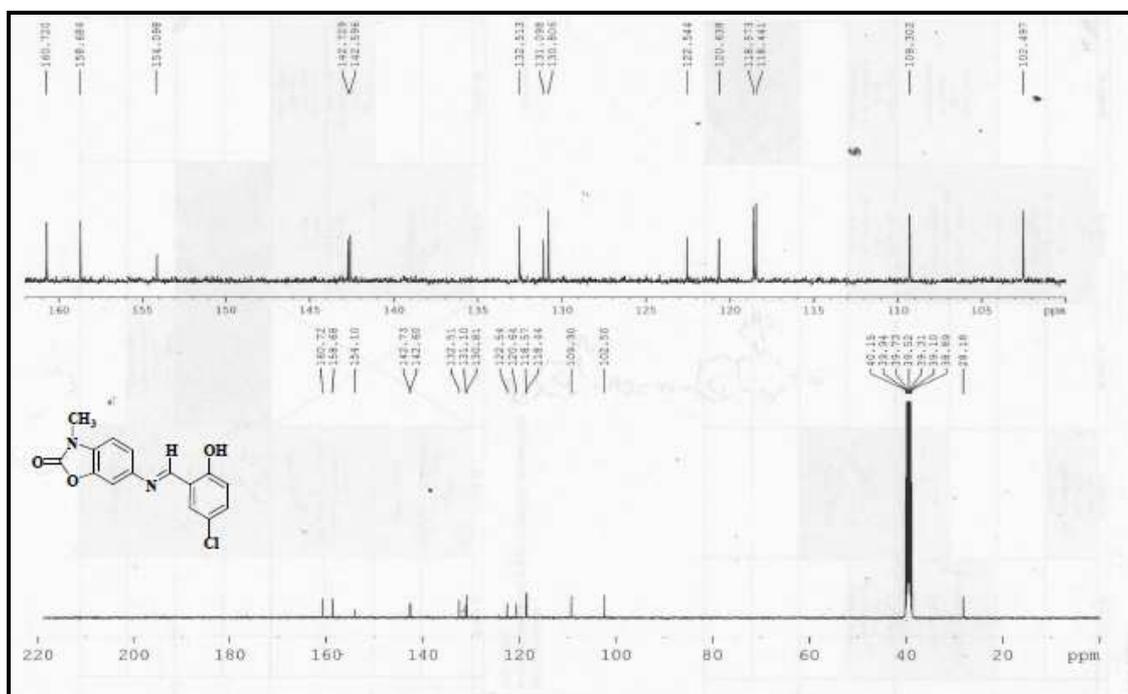
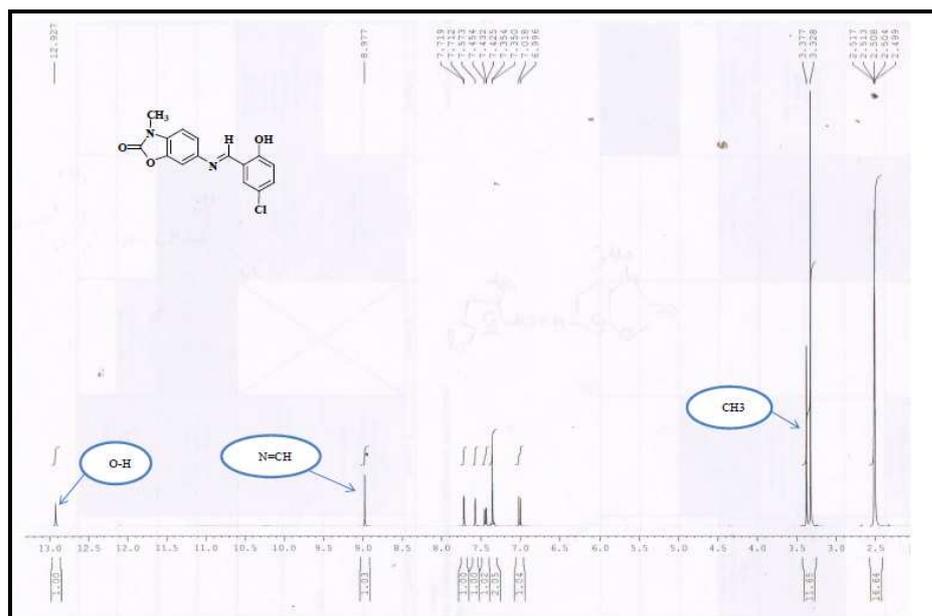


Figure 67: Spectres RMN¹H et RMN¹³C du composé 6

Le spectre IR (Figure 68) du composé 6-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one **7**, montre, en particulier la présence d'une bande vers 2958 cm⁻¹, correspondante à l'absorption de déformation des ν C-H aliphatiques du groupement Di-tert-but, une bande vers 1608 cm⁻¹ due à la vibration ν C=N_{azométhine}, ainsi qu'une bande à 3182 cm⁻¹ correspondant à ν N-H et une autre bande large à 3494 cm⁻¹ correspondante à la vibration ν O-H.

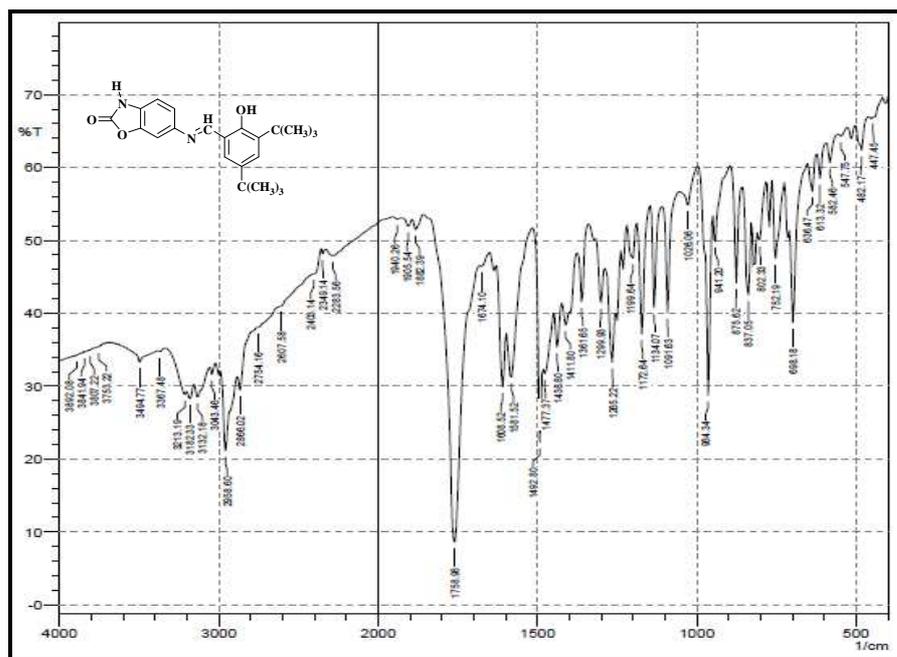


Figure 68: Spectres IR du composé 7

Le spectre ^1H -RMN du composé 6-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one **7** (Figure 69), pris dans le $\text{DMSO-}d_6$, se manifeste par la présence de deux pics sous forme de singulet à 1.30 et 1.42 ppm attribuable aux deux groupements 3,5-tert-butyl, un singulet à 9.01 ppm assigné au groupement azométhine, un singulet à 13.86 ppm dû au groupement hydroxyle, et un singulet à 11.75 ppm associé au proton de (N-H), ainsi que des pics à 7.13-7.56 ppm correspondants aux protons aromatiques. De même, le spectre de ^{13}C -RMN, présente en particulier, l'apparition des signaux à 154.54-102.22 ppm relatifs aux carbones aromatiques, un signal à 163.79 ppm correspondant au groupe azométhine (N=C), et un signal à 157.28 ppm attribuable au carbonyle $\text{C}=\text{O}_{\text{oxa}}$ (Figure 69).



Figure 69: Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C du composé 7

6-(3,4,5-trimethoxybenzylideneamino)-3-methylbenzo-[d]oxazol-2(3H)-one (12)

L'analyse ^1H -RMN nous permet d'identifier clairement la structure des composés comme dans le cas figure 70 du produit imine **12** obtenu. Après analyse, nous pouvons attribuer les différents pics observés.

Dans la zone des aromatiques, nous distinguons assez bien les protons aromatiques entre 6.94 ppm et 7.15 ppm. Ensuite, la présence de deux pics singulet à 3.92-3.95 ppm dû

aux groupements (OCH_3) et 3.42 ppm attribuable au groupement méthyle, un singulet à 8.37 ppm dû au groupement azométhine.

Comme l'analyse ^{13}C -RMN est également un outil performant pour la caractérisation de la structure chimique de nos composés. La figure 70 illustre l'attribution des pics pour chaque carbone correspondant.

Effectivement, l'analyse du spectre RMN du carbone pour le produit **12**, nous confirme la formation complète de l'imine par la présence d'un pic caractéristique du carbone iminique à 159.30 ppm. On remarque aussi, l'apparition d'un signal à 28.20 ppm correspondant au groupe méthyle, un autre signal du groupement (OCH_3) à 56.25 ppm et 60.97 ppm, et la présence d'un pic au environ de 154.86 ppm caractéristique du carbonyle du lactame oxazolinonique $\text{C}=\text{O}$ (Figure 70).

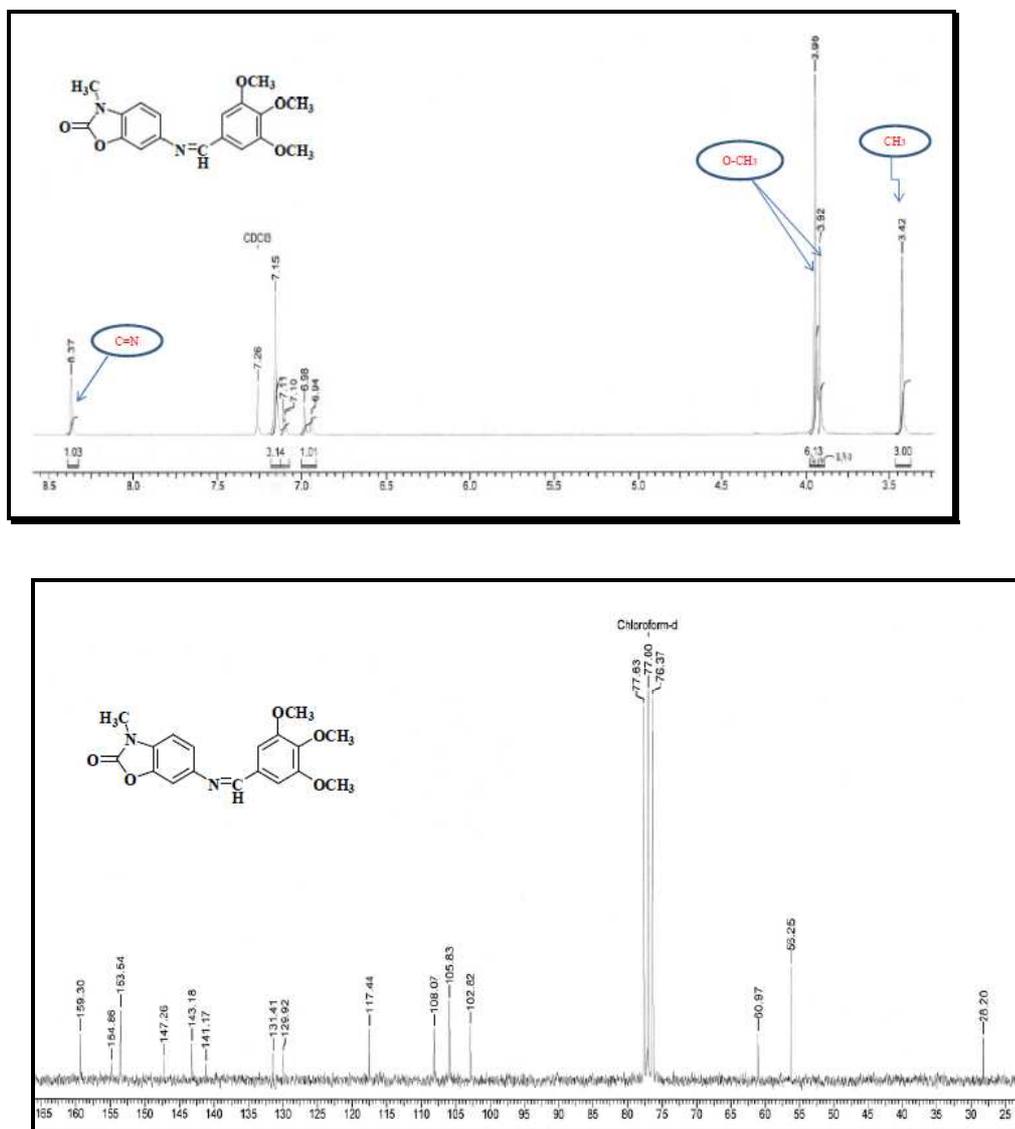


Figure 70: Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C du composé **12**

4. CONCLUSION

La synthèse organique par la techniques micro-onde et ultrason offre des avantages certains par rapport aux synthèses par chauffage classique. C'est pourquoi ces techniques non conventionnelles sont de plus en plus présentes en chimie organique. Dans notre étude, nous constatons que la méthode de synthèse dans l'eau est beaucoup plus efficace, vu le rendement et le temps de la réaction.

En plus de leurs caractéristiques consistantes en la réduction du temps de synthèse, les intérêts sont multiples:

- Amélioration des rendements de réaction
- Obtention de produits de haute pureté (réduction de produits secondaires)
- Respect de l'environnement
- Un chauffage homogène

CHAPITRE 4

1. INTRODUCTION

La découverte et le développement d'antibiotiques sont parmi les réalisations les plus puissantes et réussies de la science et de la technologie moderne pour le contrôle des maladies infectieuses. Cependant, la résistance microbienne croissante aux antibiotiques utilisés, nécessite aujourd'hui la recherche de nouveaux composés ayant des effets potentiels contre les bactéries pathogènes. Les progrès les plus spectaculaires de la chimie médicinale ont été faits lorsque des composés hétérocycliques ont joué un rôle important dans la régulation des activités biologiques.

Des recherches approfondies dans le domaine des bases de Schiff ont été rapportés.^[1,2] Leur préparation, propriétés chimiques et physiques ont été décrites par de divers chercheurs.^[3,4] Plusieurs chercheurs ont rapporté que les bases de Schiff formées à partir d'aldéhydes aromatiques ou de cétones aromatiques et leurs dérivés sont relativement stables. En raison de la grande flexibilité et divers aspects structuraux des bases de Schiff, un grand nombre de ces composés ont été synthétisés et leur comportement de complexation étudiés.^[5,6] Les dérivés nitrés et halogénés des bases de Schiff sont déclarés comme activités antimicrobiennes et antitumorales.^[7]

Les activités antimicrobiennes et antifongiques des différentes bases de Schiff ont également été signalées.^[8,9,10] Sahu et al.^[11] ont rapporté la toxicité des champignons de certaines bases de Schiff. Gawad et al.^[12] synthétisé certaines bases de Schiff et a observé des activités antimicrobiennes élevées. De nombreuses bases de Schiff sont connues pour être médicalement importantes et sont utilisées pour concevoir des composés pharmaceutiques.^[13,14,15]

[1] A. I. Krylov and B. V. Stolyarov, *Zh. org. khim.*, **1978**, *14*, 2224.

[2] Y. M. Issa, M.M. Omar, H. M. Abdel-Fattah and A. A. Soliman, *J. Indian Chem. Soc.* **73** **1996**, *55*.

[3] S. S. Shetye (late), M. S. Mayadeo and N. B. Hexameshwar, *Asian J. Chem.* **1999**, *11*, 1379.

[4] R. Miao, L. Shuoling, Y. Rudong, Y. Lau and Y. Wenbing, *Indian J. Chem., Sec.* **2003**, *A 42*, 318.

[5] B. H. Mehta and V. P. Vengarlekar, *Asian J. Chem.*, **1999**, *11*, 397.

[6] N. Raman, V. Muthuraj, S. Ravichandran and A. Kulandaisamy, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **2003**, *115*, 161.

[7] T. D. Chaudhari and S. S. Subnis, *Bull. Haskine Inst.*, **1986**, *4*, 85.

[8] S. Shah, R. Vyas and R. H. Mehta, *J. Indian Chem. Soc.*, **1992**, *69*, 590.

[9] N. Raman, A. Kulandaisamy, A. Shunmugasundaram and K. Jeyasubramaniam, *Transition Met. Chem.*, **2001**, *26*, 131.

[10] N. Sari, S. Arslan, E. Logoglu and I. Sakiyani, *G. U. J. Sci.*, **2003**, *16*, 283.

[11] K. Sahu, R.K. Behera, R. C. Pathaik, A. Nayak and G. B. Behera, *Indian J. Chem.*, **1979**, *18B*, 557.

[12] M. Abdul-Gawad, Y. M. Issa and S. M. Abd-Alhamid, *Egypt J. Pharm. Sci.* **1993**, *34* 219.

[13] S. K. Chakraborti and B. Kumar De, *J. Indian Chem. Soc.*, **1973**, *L P:137*.

[14] S. Rao and A. S. Mitra, *J. Indian Chem. Soc.*, **1978**, *LV 420*.

[15] S. A. Khan, A. A. Siddiqui and S. Bhatt, *Asian J. Chem.*, **2002**, *14*, 1117.

Dans cette partie, nous allons aborder l'évaluation antibactérienne d'une série de bases de Schiff 6-imino-benzoxazolinoniques.

2. PROPRIETES ANTIMICROBIENNE DES BASES DE SCHIFF

Le choix de la fonction azométhine (-C=N-) comme fonction labile, commence à être exploitée aussi bien que les fonctions esters, carbonates ou acétals.^[19]

L'importance médicinale des bases de Schiff consiste en la conception de certains médicaments de type bases de Schiff, ayant un pouvoir chélatant vis-à-vis de certains ions métalliques.^[16] Des études récentes ont montré que les structures de ces systèmes sont analogues à certains composés présents dans les systèmes vivants, notamment dans le foie qui consiste le siège de nombreuses réactions d'oxydation, au moyen des cytochromes.^[17]

Les propriétés biologiques des bases de Schiff peuvent être attribuées à différents groupements présents dans leurs structures, à savoir l'azométhine (C=N), hydroxy, méthoxy, halogènes, ainsi qu'à certains hétéroatomes constituant les parties cycliques de la molécule, tels que l'azote, l'oxygène et le soufre.^[18] La plupart des composés portant un groupe azométhine présentent des propriétés antimicrobiennes.^[19,20,21]

L'activité antibactérienne de ces systèmes a été étudiée vis-à-vis de plusieurs souches bactériennes, telles que, *Escherichia coli*, *Staphylococcus Aureus*, *Bacillus Subtilise* et *Candida Albicans*. Leur activité antifongique vis-à-vis de plusieurs champignons a été également étudiée.^[22]

3. ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

Il ne fait aucun doute que les maladies infectieuses ont existé depuis la préhistoire, mais leur rôle y est le plus souvent méconnu, elles ont de tout temps accompagné l'homme, mais celui-ci ne le sait que depuis plus d'une centaine d'années, vers 1876 avec les

[16] M. Zaoui and A. Abdellaoui, mémoire de master en chimie, Université des Sciences et de la Technologie d'Oran - Med Boudiaf, USTO-MB, **2011**.

[17] P. Singleton, Bactériologie, DUNOD, 4e édition, **1999**.

[18] R. Sreekala and K. K. Yussuff, *Chem. Abstr.*, **1999**, 130, 115551.

[19] C. M. da Silva, D. L. da Silva, L. V. Modolo, R. B. Alves, M. A. de Resende, C. V. B. Martins and A. de Fatima, *J. Adv. Res.* **2011**, 2, 1–8.

[20] L. Shi, H. M. Ge, S.H. Tan, H. Q. Li, Y. C. Song, H. L. Zhu and R.X. Tan, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, 42, 558–564.

[21] Y. Mohini, R. B. N. Prasad and M. S. L. Karuna, *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22, 4360–4366.

[22] D. Sinha, A. K. Tiwari, S. Singh, G. Shikla, P. Mishra, H. Chandra and A. K. Mishra, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 160-165.

découvertes de Pasteur et Koch. La preuve de leur existence en ces âges lointains existe pour certaines d'entre elles, dont les lésions spécifiques ou plus rarement les agents infectieux sont retrouvés sur les ossements ou sur les momies et même dans les anciens écrits.^[23,24]

Les premiers antimicrobiens utilisés étaient des vaccins (Edward Jenner en 1796, Louis Pasteur depuis 1880-1885), des colorants de synthèse chimique comme le bleu de méthylène, le salvarsan ou arsphénamine, le prontosil, etc. (Figure 71, 72 et 73), et enfin les antibiotiques: Pénicilline 1928, Gramicidine S 1942, Streptomycine 1944, etc., qui sont des produits naturels issus de microorganismes. L'ère des antibiotiques a transformé totalement l'univers des maladies infectieuses, au point qu'on a pensé un certain temps à pouvoir les faire disparaître.^[27]

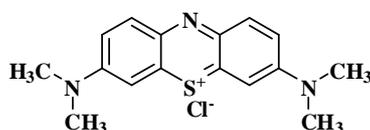


Figure 71: Bleu de méthylène

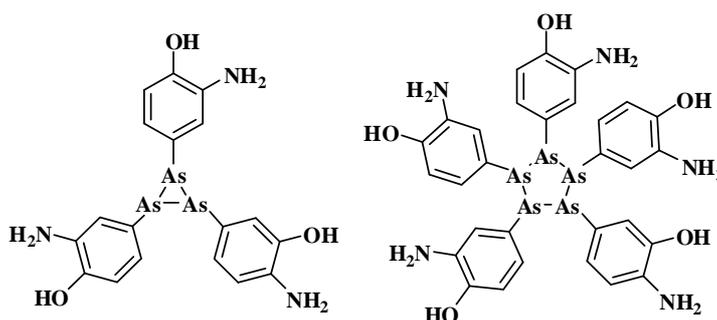


Figure 72: Salvarsan ou arsphénamine est un mélange de trimère et pentamère contrairement à l'idée de Paul Ehrlich

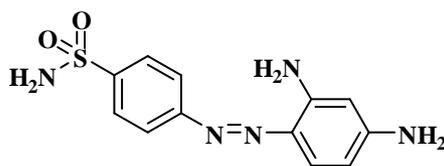


Figure 73: Prontosil

Cependant, ces dernières années, de profonds changements ont marqués les connaissances en microbiologie médicale, spécialement le nombre croissant de

[23] M. Doble and A.K. Kruthiventi, Green Chemistry and Processes. Academic Press, Elsevier, **2007**, p3-5.

[24] S. Panzer, O. Peschel, B. Haas-Gebhard, B.E. Bachmeier, C.M. Pusch and A.G. Nerlich, Reconstructing the Life of an Unknown (ca. 500 Years-Old South American Inca) Mummy- Multidisciplinary Study of a Peruvian Inca Mummy Suggests Severe Chagas Disease and Ritual Homicide, PLoS ONE 9(2): e89528. doi:10.1371/journal.pone.0089528 (in press) **2014**.

microorganismes impliqués dans les processus pathologiques et la résistance aux traitements appliqués.^[25] Il est donc nécessaire de trouver une alternative: de nouveaux remèdes plus efficaces ayant moins d'effets secondaires que les antibiotiques et moins onéreux, comme les plantes médicinales et aromatiques.

3. 1. Quelques généralités sur les bactéries

La bactérie est un microorganisme unicellulaire de petite taille. La cellule bactérienne présente une organisation procaryote et diffère de façon marquée des cellules eucaryotes des animaux et des plantes (figure 74).^[26]

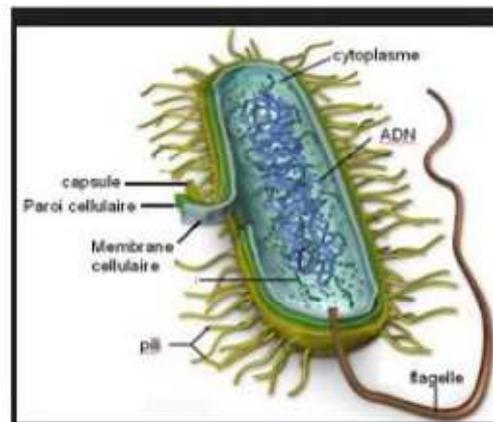


Figure 74 : Coupe longitudinale d'une bactérie.

La composition de la bactérie varie selon le groupe bactérien. Il est possible de distinguer des affinités tinctoriales par coloration, ainsi il existe des bactéries à Gram positif et celles à Gram négatif:

Paroi des bactéries à Gram positif: le peptidoglycane est le constituant majeur. La muréine représente jusqu' à 30% du poids sec d'une cellule. Le peptidoglycane est très solide et les liaisons croisées entre chaînes glucidiques sont nombreuses.

Paroi des bactéries à Gram négatif: beaucoup plus complexe.

Le peptidoglycane est en couche mince peu dense (<15 % du poids sec). L'autre constituant essentiel est un lipide couplé à la glucosamine et à des résidus phosphore qui est amphiphile, possédant une partie hydrophobe et une autre hydrophile.

[25] T. Eberlin, Les Infections Microbiennes, Tome1: Agents Infectieux. Nathan Université, Paris, 1997.

[26] O. Bouchaala, Mémoire de mastère Académique (génie chimie), Département de Génie des Procédés, Université Kasdi Marbah Ouargla, 2013.

Sur les résidus glucosamine, des polysaccharides complexes sont fixes et forment la partie la plus externe de la paroi.^[27]

Dans ce contexte et dans le but de tester l'activité antibactérienne pour six bases de Schiff salicyliques élaborées, 5 bactéries référentielles ont été choisies dont quatre à gram négatif, à savoir, *Escherichia Coli*, *Pseudomonas Aéruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freundii*, et une bactérie à gram positif *Staphylococcus Aureus*. Cette diversité structurale a pour but d'examiner en particulier l'effet des groupements **imine** et hydroxyle, et autres groupements, ainsi que l'influence de la substitution de l'atome d'azote par un groupement méthyle (analogues N-méthylés) sur l'activité antibactérienne.

4. SOLVANTS, REACTIFS ET MATERIELS UTILISES POUR LA DETERMINATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES BASES DE SCHIFF BENZOXAZOLINONIQUES ETUDIEES

Un seul solvant a été utilisé dans la réalisation de l'étude antibactérienne à savoir le diméthyle sulfoxide (DMSO), solvant stérile ne permettant pas la croissance des bactéries.

L'eau physiologique NaCl: 100 ml.

Le milieu de culture de type Muller Hinton.

Des disques d'antibiotiques utilisés comme témoins, à savoir l'ampicilline (AX).

L'ensemble des piluliers, des boites de pétri, des pinces, des tubes à vis ainsi que des disques neutres de papier absorbant utilisés ont été aussi stérilisés.

Une étuve réglable a été utilisée pour la stérilisation du matériel ainsi que pour l'incubation des souches bactériennes.

Un réfrigérateur a été également utilisé pour la conservation de nos différents produits et réactifs.

La mesure des zones d'inhibition a été réalisée à l'aide d'un pied à coulisse.

Les tests antibactériens de l'ensemble de nos composés ont été réalisés en utilisant la méthode de l'antibiogramme, visant à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou de plusieurs antibiotiques supposés ou connus.

Le principe de la méthode consiste à placer la culture de la bactérie en présence du réactif à tester (produit synthétisé dans notre cas) et à observer les conséquences sur le

[27] M. Hadj Youcef, D. Barkat and T. Benabdallah, *J. Saudi. Soc.*, **2006**, *10 (1)*, 15.

développement et la survie de celle-ci. On peut par exemple, déposer plusieurs disques imbibés de produit élaboré, préalablement dissout dans le DMSO, dans une boîte de pétrieensemencée de la souche bactérienne à tester, en présence de témoins appropriés (ampicilline dans notre cas).

Les produits synthétisés (**3-8**), ont été testés in vitro, vis-à-vis de 5 souches bactériennes décrites ci-dessous, à savoir *Escherichia coli*, *Pseudomonas Aeruginosa* et *Proteus vulgaris*, *Citrobacteri* (bactéries à gram négatif) et *Staphylococcus aureus* (bactérie à gram positif).

4.1. Evaluation biologique: des bases de Schiff 6-arylideneaminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ones (3-8)

Après élaboration, purification et caractérisation des bases de Schiff benzoxazolinoniques par les techniques d'analyse usuelles, nous nous sommes intéressés à tester leur activité antibactérienne. Les produits (**3-8**) sélectionnés, ont été testés in vitro, vis-à-vis de 5 souches bactériennes décrites ci-dessous, à savoir *Escherichia coli*, *Pseudomonas Aeruginosa* et *Proteus vulgaris*, *Citrobacteri* (bactéries à gram négatif) et *Staphylococcus aureus* (bactérie à gram positif).

4.2. Protocoles d'évaluation biologique des dérivés de base de schiff benzoxazolinoniques

Le principe de la méthode de l'antibiogramme consiste en les étapes suivantes:

- Des solutions mères du produit à tester sont préparées dans le DMSO avec une concentration initiale égale à 50mg/ml.

- Le milieu de culture Muller Hinton est coulé dans les boîtes de pétrie devant une flamme afin d'assurer la stérilisation.

- Préparation de l'inoculum : on dilue dans de l'eau physiologique une fraction du mélange de germe jusqu'à obtention d'une suspension opalescente, on prélève ensuite une fraction de cet échantillon dilué puis on l'étale sur la plus grande surface possible du milieu nutritif (Muller Hinton), à l'aide d'un instrument d'isolement anse de platine, pipette pasteur.

Le nombre de germes restant sur l'instrument sera de plus en plus faible, ce qui va permettre d'obtenir des colonies distantes les unes des autres.

•Ensemencement des boites de pétrie: on trempe un écouvillon stérile sec dans l'inoculum, puis on ensemence en stries sur toutes la surface de la boite à trois reprises, passe l'écouvillon sur le bord de la gélose puis incubé à 37°C.

•Après avoir imbibé les disques neutres de papier absorbant par nos solutions de bases de schiff, on les dépose sur le milieu, en même temps que les disques d'antibiotiques, tout en respectant la distance entre les disques.

•On laisse incubé les boites de pétries dans une étuve à 37°C, pendant 24h. Après avoir fait sortir les boites, on les examine s'il y a lieu à l'apparition d'une ou plusieurs zones d'inhibition (zone claire autour du disque imbibé de produit à tester). On mesure le diamètre d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse.

4.3. Evaluation biologique: détermination de composés de référence et comparaisons

Le but étant de préparer des molécules biologiquement actives, des tests d'activité biologique ont été réalisés, ils concernent les composés (3-8) (Figure 75).

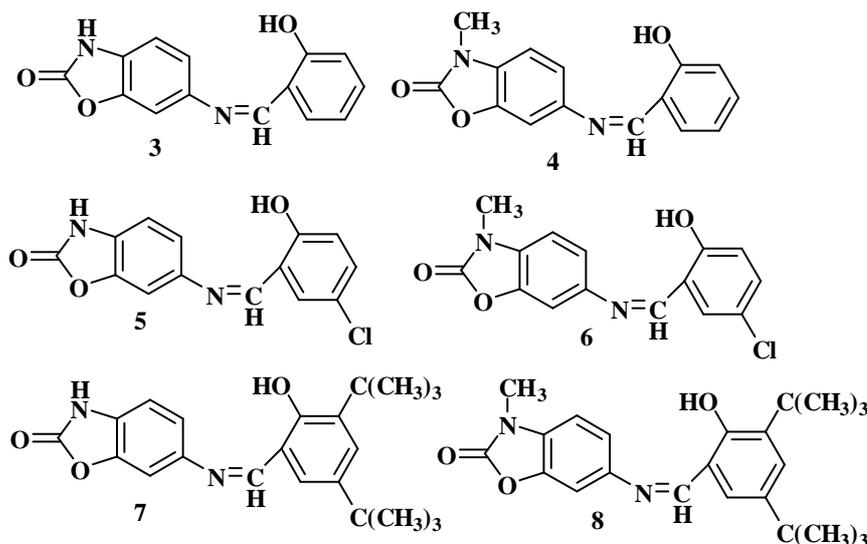
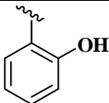
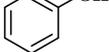
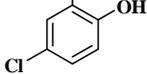
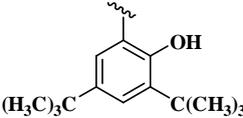
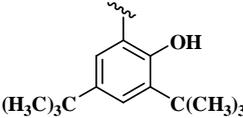


Figure 75: Composés étudiés en biologie

L'étude a été réalisée dans le DMSO qui représente un solvant stérile, ne favorisant pas la croissance des bactéries. Nous avons utilisé la méthode de l'antibiogramme, qui représente le protocole international le plus employé et le plus adéquat. Ce dernier permet de mesurer en mm, le diamètre résultant autour du produit à tester et qui se définit par la zone d'inhibition. Pour ce but, l'antibiotique a été utilisé comme témoin, à savoir l'*Ampicilline*. Le protocole expérimental est décrit en détail dans ce chapitre.

L'activité de nos différentes molécules employées est traduite par l'apparition des zones d'inhibition (zones claires entourant les disques). La concentration pour l'ensemble des systèmes préparés est de 50mg/ml, vis-à-vis des souches bactériennes tels que: *Echerichia Coli*, *Pseudomonas aerogenosae*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter* et *Staphylococcus Aureus*. Le tableau 8 et la figure 76 rassemblent les principaux résultats obtenus après les tests biologiques de l'activité antibactérienne obtenus pour les nouvelles molécules bases de schiff benzoxazolinones synthétisées et étudiées (Figure 76).

Tableau 8: Résultats de l'activité antibactérienne pour les produits (3-8).

Bases de Schiff		Zones d'inhibitions (mm)				
		<i>E.Coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Citrobacter</i>
3		-	7	-	-	-
4		-	6	-	12	-
5		-	-	-	-	12
6		-	-	-	-	14
7		-	10	-	7	-
8		-	12	-	15	-
Standard (Ampicilline)		-	10	-	-	-

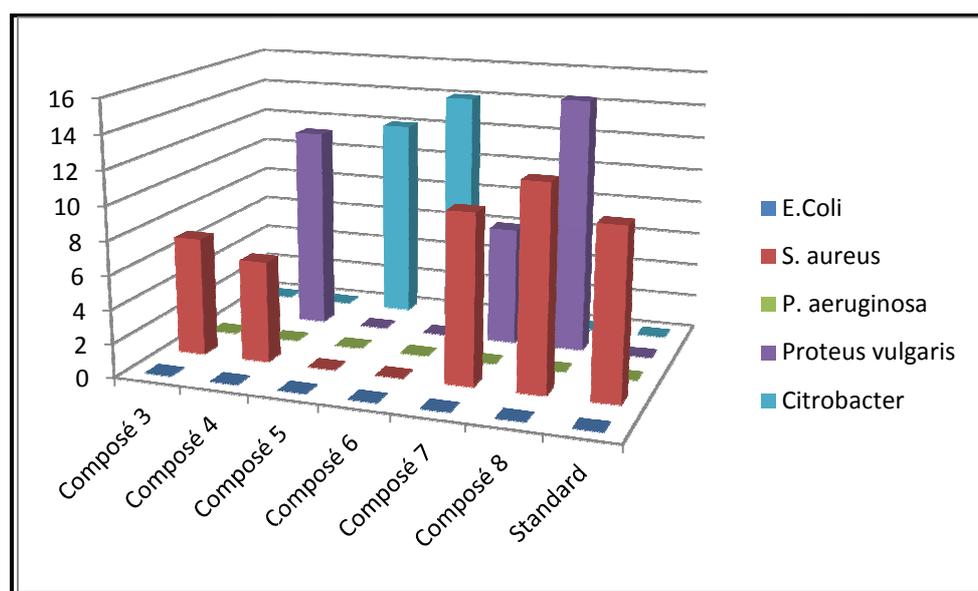


Figure 76: Représentation graphique des zones d'inhibitions

5. RESULTATS ET DISCUSSION

L'activité antibactérienne *in vitro* des composés a été évalué par rapport aux bactéries sélectionnées *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter* et *Escherichia Coli*.

À partir les données de l'activité anti-bactérienne, on a trouvé que les composés synthétisés (**3-8**) sont inactifs contre *E. coli* et *P. aeruginosa* (Gram négatif) à une concentration de 50 mg/ml. Le composé (**8**) a montré une inhibition maximale de la zone (12 mm) contre *S. aureus*, qui représente une activité plus élevé que le médicament standard *Ampicillin*. De même, les deux bases de Schiff (**4** et **8**) ont présentés une activité antibactérienne avec des zones d'inhibition de 12 mm et 15 mm respectivement contre la souche *Proteus vulgaris*, et ont provoqués la plus forte inhibition de la croissance de *Proteus vulgaris* résistante à l'*Ampicilline*. Le médicament standard (*Ampicilline*) a donné 10 mm de zone d'inhibition contre *S. aureus*. Par contre les produits (**3** et **4**) présentent des zones d'inhibition moyennement active (6 mm et 7 mm) contre *S. aureus*. La présence d'un groupe *chloro* sur le noyau aromatique montre une augmentation de l'activité antibactérienne sur les deux composés bases de Schiff **5** et **6** avec les zones d'inhibition respectivement 12 mm et 14 mm contre la souche bactérienne *Citrobacter*.

Les autres composés sont inactifs contre la même souche bactérienne testée. En outre, l'introduction du groupe méthyle sur l'atome d'azote (en position 3) dans les structures de base de Schiff benzoxazolinoniques étudiées a un impact significatif sur l'activité antibactérienne.

La présente étude révèle que certaines bases de Schiff dérivés de la benzoxazolinone pourraient être utilisées comme un modèle, pour le développement futur par application du concept de pharmacomodulation pour la conception d'agents thérapeutiques plus puissants, et que de nombreux autres tests seront ensuite nécessaires avant d'espérer aboutir à un candidat antibactérien potentiel.

6. CONCLUSION

Il est intéressant de mentionner qu'il y a davantage de composés actifs sur les souches de la famille des bactéries à Gram négatif (*entérobactéries*), que sur les bactéries à Gram positif (*staphylocoques*), spécifiquement pour les deux bases de Schiff dérivés de l'aldéhyde 3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldéhyde **7** et **8**. Cette différence est peut être liée à la nature

structurale de la paroi de ces deux familles de bactéries: En effet, l'enveloppe cellulaire des *entérobactéries*, (bactérie à Gram négatif) est plus complexe que celle de *staphylocoques*, (bactérie à Gram positif), qui ne possède pas de membrane externe. On croit que c'est en particulier cette dernière qui confère aux bactéries à Gram négatif leur relative imperméabilité par rapport aux bactéries à Gram positif; les molécules trop hydrophobes ne pourront passer à travers les porines, qui sont des protéines assurant la diffusion non-spécifique des ions et nutriments au sein des bactéries qui se trouvent dans la membrane externe des bactéries à Gram-négatif.

Les résultats obtenus dans ce présent travail s'avèrent très encourageants, et nous permettent d'envisager de nouvelles perspectives dans lesquelles d'autres bases de Schiff analogues à base de benzoxazolinone pourraient être élaborées et caractérisées, et des études plus approfondies de leur activité antibactérienne seront développées.

CHAPITRE 5

1. INTRODUCTION

Les bases de Schiff représentent une contribution importante dans le domaine de la chimie organique et en particulier hétérocycliques. Les bases de Schiff issues de l'aldéhyde salicylique ou de l'un de ses analogues sont susceptibles de subir un équilibre entre deux formes tautomères, une forme énolique et une forme cétonique.^[1] La présence du groupe hydroxy (OH) en ortho (*o*), par rapport au groupement aldéhyde est d'une importance exceptionnelle, car elle est incluse dans la liaison hydrogène intramoléculaire et facilite la tautomérisation phénol-imine (N^{•••}H–O) et de la céto-amine (O^{•••}H–N) par le transfert de protons.^[2,3]

Dans le travail présenté dans ce chapitre on s'est intéressé au tautomérisme des deux formes phénol-imine et céto-amine où deux molécules bases de Schiff benzoxazolinoniques sont impliquées dans le transfert de proton selon la figure 77.

Pour cela, nous nous sommes intéressés à une modélisation de deux molécules de type bases de Schiff benzoxazolinoniques dérivés de l'aldéhyde spécifique 3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde selon le schéma 77 ci-dessous. L'évolution du système moléculaire a été étudiée en utilisant la méthode DFT avec la fonctionnelle hybride (B3LYP) et la base 6-31G(d,p) à l'aide du logiciel de modélisation Gaussian 09.

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

La théorie de la fonctionnelle de la densité ou DFT (**D**ensity **F**unctional **T**heory) constitue actuellement l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique de la matière.

La DFT trouve ses origines dans le modèle développé par Thomas et Fermi à la fin des années 1920, néanmoins il faudra attendre le milieu des années 1960, et les contributions de Hohenberg, Kohn et Sham^[4,5] pour que soit établi le formalisme théorique sur lequel repose la méthode DFT.

[1] S. A. Matlin, S. Roshdy, Q. B. Cass, L. C. G. Freitas and R. L. Longo, *Braz. Chem. Soc.*, **1990**, *1*, 128-133.

[2] S. Bilge, Z. Kiliç and Z. Hayvali, *J. Chem. Sci.*, **2009**, *121*, 989.

[3] R. O. Shaibu, and G. M. Watkins, *Ife Journal of Science*, **2015**, *17*, 1.

[4] J. C. Slater, *Phys. Rev.*, **1929**, *34*.

[5] C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, **1951**, *23*- 69.

2.1. Propriétés électroniques calculés par la méthode DFT

2.1.1. Analyse Orbitales Moléculaires Frontières (FMO)

Dès 1952, Fukui propose que les perturbations des orbitales frontières permettent une description qualitative des propriétés moléculaires et de la réactivité chimique.^[6] Cette méthode a été adoptée rapidement par les chimistes organiciens à cause de sa simplicité. Elle reste très utile et très populaire.^[7]

Les orbitales frontières séparent les orbitales occupées des vacantes elles sont notées HO et BV.

HO = plus Haute Orbitale Moléculaire Occupée = HOMO (**H**ighest **O**ccupied **M**olecular **O**rbital).

BV = plus Basse Orbitale Moléculaire Vacante = LUMO (**L**owest **U**noccupied **M**olecular **O**rbital).

2.1.2. Indices de réactivité dérivant de la DFT

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) permet la détermination du potentiel chimique électronique, de l'électronégativité, de la dureté, de la mollesse, de l'électrophilicité, etc. La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

Potentiel chimique électronique

Le potentiel électronique chimique μ et la dureté globale η peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières ϵ_{HOMO} et ϵ_{LUMO} comme suit^[8]:

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

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

[6] K. Fukui, T. Yonezawa and H. Shingu, *The Journal of Chemical Physics.*, **1952**, 20, 722.

[7] J. A. Pople and J. S. Binkley, *J. Quant. Chem. Sump.*, **1979**, 10, 1.

[8] R. G. Parr and W. Yang, *Density-functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, Oxford, **1989**.

Indice d'électrophilie globale

Le pouvoir électrophile est donc défini comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} = \frac{\chi^2}{2\eta} \quad (3)$$

Indice de nucléophilie globale

Domingo *et al.*^[9] ont proposé que l'hypothèse selon laquelle une molécule faiblement électrophile est systématiquement fortement nucléophile ne soit vraie que pour des molécules simples.

Aux valeurs élevées de nucléophilie correspondent des valeurs faibles de potentiel d'ionisation et inversement. Domingo *et al.* ont utilisés les énergies HOMO obtenus par la méthode de Kohn-Sham. L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit^[10]:

$$N = \varepsilon_{HOMO} (Nu) - \varepsilon_{HOMO} (TCE) \quad (4)$$

3. CHOIX DE LA METHODE A UTILISER POUR LA MODELISATION

Dans notre travail, nous avons utilisé la méthode B3LYP qui est la variante la plus réussie des méthodes DFT (*Density Functional Theory*). Notre choix de cette méthode se trouve justifié par le fait qu'elle tient compte de la corrélation électronique d'une part, et par le fait qu'elle est moins coûteuse en temps de calcul en comparant avec les autres méthodes. Tous les calculs ont été effectués à l'aide du programme GAUSSIAN 09W.^[11]

[9] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras, *Journal of Physical Chemistry*, **2002**, *106*, 6871–6875.

[10] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4417-4423.

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

4. RESULTATS ET DISCUSSION

4.1. Analyse des énergies des points stationnaires

4.1.1. Méthodes de calculs

L'optimisation des géométries a été effectuée en utilisant la méthode de DFT implémentée dans le programme Gaussian 09 ^[11] avec la fonctionnelle hybride B3LYP et la base 6-31G (d,p).^[12,13,14] Les points stationnaires obtenus (réactifs, états de transition et produits) ont été soumis à un calcul de fréquence pour vérifier l'absence ou la présence d'une fréquence imaginaire (fréquence a une valeur négative). Les états de transition ont une seule fréquence imaginaire, par contre, les réactifs et les produits n'ont aucune fréquence imaginaires (ont seulement des fréquences réelles).

4.1.2. Profils énergétiques

Comme nous l'avons signalés précédemment, dans cette partie du travail, nous nous sommes intéressés à l'équilibre tautomérique céto-énol, pour deux molécules bases de Schiff à base de benzoxazolinone porteuses de substituants 2-OH, 3,5-Di-Tert-But et 5-Cl, qui sont soumises à un transfert de proton entre l'atome d'oxygène aromatique et l'atome d'azote du groupe imine. Par conséquent, ces deux formes tautomères peuvent exister pour les bases de Schiff étudiées, les formes énol-imine et céto-amine; la première avec une double liaison C=N et l'autre avec une double liaison exocyclique C=O, comme monté sur la figure 77.

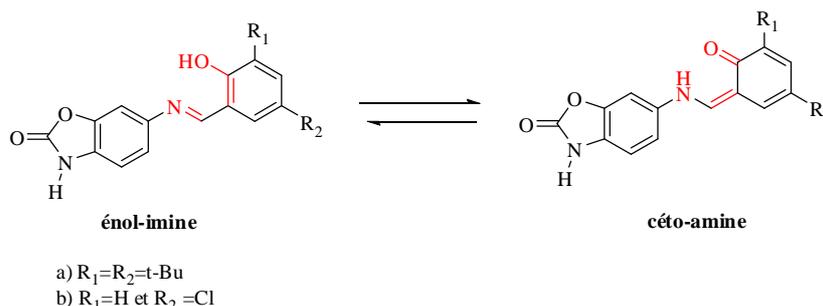


Figure 77: Equilibre tautomérique énol-imine et céto-amine des bases de Schiff étudiées

Une série de travaux expérimentaux utilisant des techniques spectroscopiques ont permis de distinguer les conformations de ces molécules, qui se diffèrent entre elles par l'emplacement des atomes d'hydrogène les plus labiles (les atomes liés aux atomes d'oxygène

[12] C. Lee, W. Yang and R.G. Parr, *Phys. Rev.*, **1988**, B 37, 785–789.

[13] A. D. Becke, *Phys. Rev.*, **1988**, 38, 3098.

[14] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648–5652.

ou à l'azote). Notre but dans ce travail est d'étudier l'influence de la nature électronique du substituant sur l'équilibre tautomérique énol-cétone. Par conséquent, on a seulement considéré les structures des quatre formes tautomériques qui sont optimisées et confirmées par des calculs de fréquences et qui sont illustrées dans la figure 78.

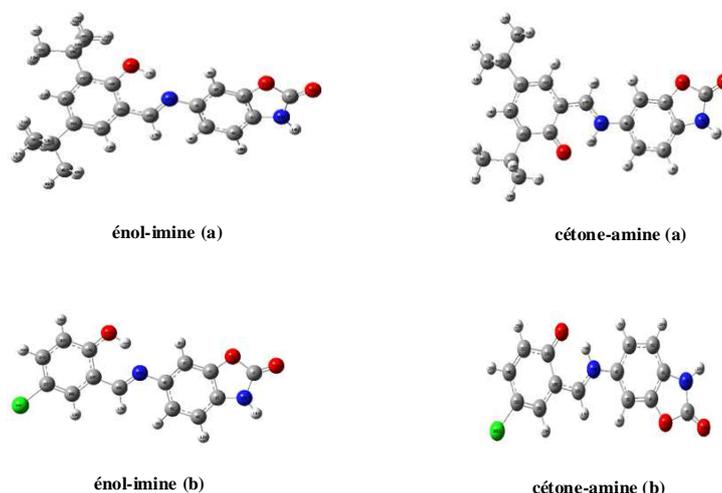


Figure 78: Structures des formes tautomères pour les bases de Schiff benzoxazolinoniques **a** et **b**

Les énergies et les énergies relatives des formes énoliques et cétoniques des différents structures étudiées, sont regroupés dans le tableau 77 et tableau 78 pour les produits **a** et **b**, respectivement. La figure 79 et la figure 80 montrent les diagrammes d'énergie potentielle pour l'équilibre d'isomérisation **énol-imine/céto-amine** des composés **a** et **b**, respectivement.

On définit la réaction directe comme le transfert de proton à partir de l'énol-imine vers la forme céto-amine de ces composés, et la réaction inverse est la réaction du sens inverse.

Les énergies relatives des états de transition et de la forme cétone sont calculées par rapport à l'énergie du tautomère énol-imine pris comme référence.

Tableau 9: Les énergies et les énergies relatives des formes cétone et énol pour le produit **a**.

	énol	cétone
E (a.u)	-1189.25926030	-1189.253278
ΔE_d (kcal/mol)	5,27	1,50
ΔE_i (kcal/mol)		3,75

Tableau 10: énergies et énergies d'activation directe et inverse des formes céto-énol de la tautomérie du composé **b**.

	énol	cétone
E (a.u)	-1334.32078290	-1334.31416633
ΔE_d (kcal/mol)	7.34	3.20
ΔE_i (kcal/mol)		4.15

N.B:

Ed: Correspond à la transformation énol→cétone

Ei: Correspond à la transformation cétone→énol

D'après les tableaux ci-dessus, toutes les formes tautomères énoliques des deux bases de Schiff benzoxazolinoliques étudiées, sont plus stables par rapport aux formes cétoniques correspondantes.

Pour le produit **a**, la forme énol est plus stable par 3.75 kcal/mole. De plus, la forme cétone se transforme à la forme énol par une énergie d'activation faible, de l'ordre de 1.5 kcal/mole. Par contre, la forme énol nécessite une énergie d'activation élevée pour se transformer à la forme cétone ($E_i = 5.27$ kcal/mole). Par conséquent, cet équilibre tautomérique tend vers la formation de la forme la plus favorisée thermodynamiquement et cinétiquement qui est la forme énol (Figure 79).

Pour le produit **b**, on remarque presque la même chose, en effet, la forme énol est plus stable par 4.15 kcal/mole par rapport à la forme cétone, ce qui rend la forme énol le produit thermodynamique. De plus, la forme cétone nécessite seulement 3.20 kcal/mole pour se transformer à la forme énol, par contre, cette dernière nécessite 7.34 kcal/mole (Figure 80).

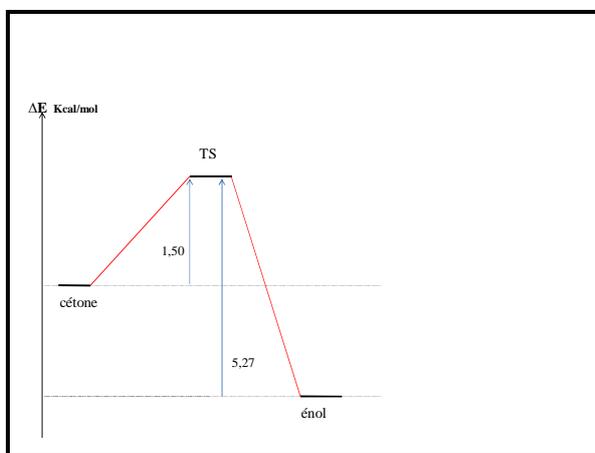


Figure 79: Profils énergétiques, en kcal/mole de l'équilibre tautomérique du composé **a**

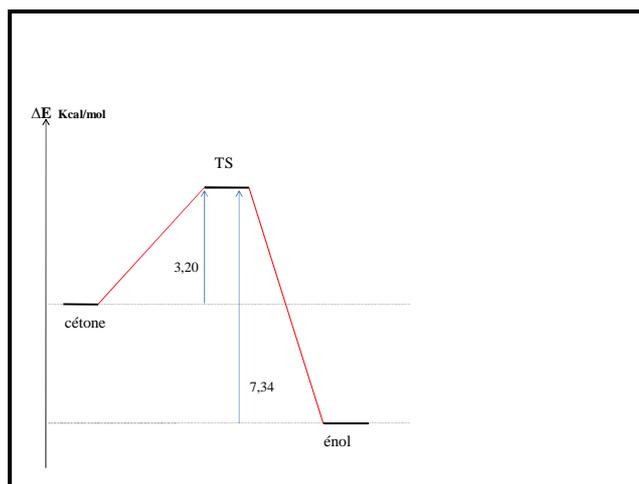


Figure 80: Profils énergétiques, en kcal/mole de l'équilibre tautomérique du composé **b**

L'analyse de la géométrie des états de transition indique que la nature de substituant n'a aucune influence sur les longueurs des nouvelles liaisons. La longueur de la liaison O \cdots H est 1.302Å, et de la liaison N \cdots H est 1.182Å dans toutes les structures des états de transition des composés étudiés (Figure 81).

En conclusion, dans cet équilibre d'isomérisme énol-imine/céto-amine des composés **a** et **b**, la forme **énol** est la forme la plus dominante, qui est en très bon accord avec les résultats expérimentaux obtenus. Ainsi, la nature des groupements Tert-But et Chlore (Cl) n'ont aucune influence sur cet équilibre.

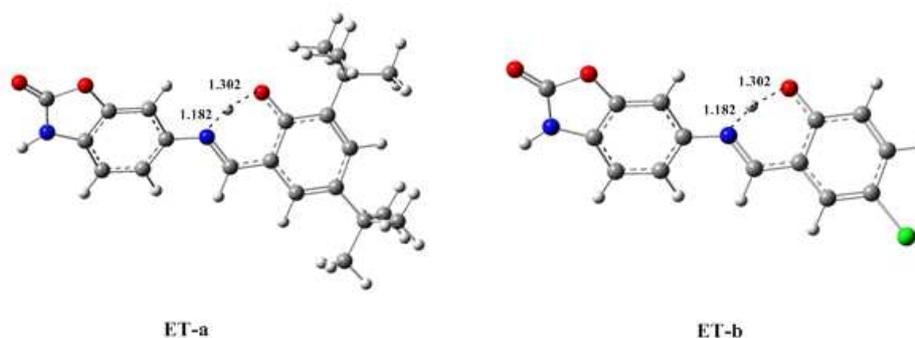


Figure 81: Structures des états de transition des composés **a** et **b** avec les longueurs de la liaison formée et rompue

4.1.3. Effet du solvant

La plus part des réactions chimiques sont réalisées en solution, et comme le solvant peut avoir une certaine influence sur la stabilisation des points stationnaires de ces réactions, on a opté à l'étude de l'effet du solvant sur les chemins réactionnels de cette réaction de tautomérie énol-cétone des formes **a** et **b** pour les composés étudiés. Pour effectuer cette

étude, on a utilisé le modèle PCM^[15]. Les énergies et les énergies relatives des états de transition et des deux formes énol et cétone sont regroupées dans le tableau 11.

Tableau 11: Energie et énergie relative de la forme énol et cétone et l'état de transition du composé **a**.

	E (u.a)	ΔE (kcal/mole)
Enol	-1189,27193	00,00
TS (a)	-1189,2652	04,23
Cétone	-1189,26819	02,35

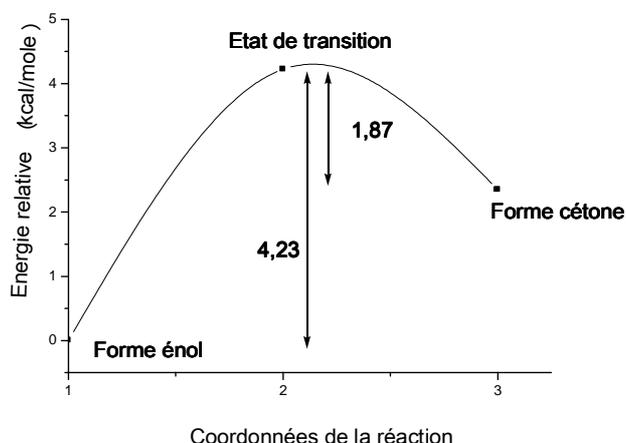


Figure 82: Profil énergétique de la tautomérie énol-cétone du composé **a**

À partir des résultats obtenus et présentés dans le tableau 11, on remarque que l'inclusion de l'effet du solvant (éthanol) stabilise toutes les structures par rapport à celles obtenues en phase gazeuse. De plus, l'énergie d'activation directe a diminué de 5.27 à 4.23 kcal/mole, par contre, l'énergie d'activation inverse a légèrement augmentée à partir de 1.5 à 1.87 kcal/mole. Ceci est dû à la bonne solvation de l'état de transition et de la forme énol par rapport à la forme cétone^[16].

4. 2. Analyse des indices globaux de réactivité

Les valeurs (en eV) des indices de réactivité chimique (potentiel électronique chimique μ , dureté chimique η , électrophilie globale ω , et nucléophilie globale N) calculés au niveau B3LYP/6-31G (d,p) pour les quatre formes des composés expérimentaux **a** et **b** sont regroupés dans le tableau 12. On note qu'au cours d'une réaction intramoléculaire, le transfert

[15] S.Miertuš, E. Scrocco and J. Tomasi, *Chem. Phys.*, **1981**, 55, 117.

[16] W. Benchouk, S.M. Mekelleche, B. Silvi, M.J. Aurell and L.R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.*, **2011**, 24, 611.

de charge s'effectue dans la même molécule, c'est à dire, que la molécule joue le rôle de la nucléophile et électrophile au même temps.

Tableau 12: Energie des OMF et valeurs des indices de réactivité globaux de différentes formes énol et cétone.

Paramètre		HOMO	LUMO	μ	η	ω	N	$\omega+N$
Composé a	énol	-5,66	-1,78	-3,72	3,88	1,78	3,46	5,41
	Cétone	-5,22	-2,07	-3,64	3,15	2,11	3,90	6,01
Composé b	énol	-5,89	-2,21	-4,05	3,685	2,23	3,23	5,45
	Cétone	-5,51	-2,41	-3,96	3,10	2,53	3,61	6,13

Les valeurs des indices d'électrophile ω , et de nucléophilie N sont légèrement influencées par la nature du groupement fonctionnel (cétone ou énol). On note que le caractère polaire de ces réactions du transfert d'hydrogène intramoléculaire, qui peut être approché par la somme des indices ($\omega + N$) qui est presque constant pour chaque forme tautomérique. Ainsi, la forme cétonique a une valeur supérieure (6.01 et 6.13 eV) à celle de la forme énolique (5.42 et 5.45 eV), ce qui indique que cette forme est plus réactive pour se transformer en forme énolique, et explique bien la valeur faible de l'énergie d'activation de cette transformation.

4.3. Analyse Spectroscopique

4.3.1. Spectroscopie Infra-Rouge

Pour déterminer l'évolution de la tautomérie énol-cétone, on a réalisé une comparaison entre les fréquences de vibration IR des composés préparés. On note que les spectres IR expérimentales ont été effectués en phase solide (KBr). Les fréquences de vibration théoriques ont été calculé en utilisant le programme de calcul théorique Gaussian 09 au niveau théorique B3LYP/6-31G (d,p).

Tous les spectres expérimentaux des composés étudiés présentent des bandes caractéristiques pour les liaisons C=O, C=N, O-H et N-H. Les bandes caractéristiques principales (expérimentales et calculées) impliquées dans cette tautomérie cétone-énol des composés étudiés **a** et **b** sont rassemblés dans le tableau 13.

Les fréquences DFT calculées sont habituellement surestimé de manière significative par rapport aux valeurs expérimentales en raison du manque de corrélation électronique, une base insuffisante ensemble et anharmonicité. Ainsi, nous avons utilisé les facteurs de correction disponibles dans la littérature pour améliorer les résultats de calcul. Les fréquences de vibration théoriques obtenues ont été corrigées par un facteur de correction égale 0.962 selon la littérature pour la méthode B3LYP/6-31G (d,p).^[17] Cette correction peut conduire à une conformité entre les fréquences expérimentales et celles calculées.

Pour les spectres théoriques, la détermination des bandes de vibration a été effectuée à l'aide du programme de visualisation moléculaire Gauss-View 05.^[18]

Tableau 13: Fréquences de vibration expérimentales et calculées (cm^{-1}) des composés **a** et **b**.

Attribution de fréquence	Composé a		Composé b	
	Expérimentale	Calculée	Expérimentale	Calculée
$\nu\text{O—H}$	3494.77	3621.24	3467.77	3681.88
$\nu\text{N—H}_{\text{benzoxa}}$	3182.33	3093.62	3205.47	3157.47
$\nu\text{C—H}_{\text{imine}}$	3043.46	3051.58	3089.75	3082.81
$\nu\text{C=O}_{\text{benzoxa}}$	1758.96	1914.56	1770.53	1916.73
$\nu\text{C=C}_{\text{ar}}$	1581.52	1665.87	1566.09	1694.59
$\nu\text{C=N}$	1608.52	1691.19	1608.52	1694.24

Le spectre IR théorique des composés **a** et **b** sont illustrés dans la figure 83 et la figure 84, respectivement.

On remarque d'après le tableau 5 qu'en général, il existe un accord acceptable entre les valeurs des fréquences de vibration théoriques et expérimentales. En effet, la région des fréquences supérieures à 3000 cm^{-1} est la région caractéristique pour l'identification des vibrations d'élongation des liaisons A–H, notamment les deux fonctions O–H et N–H. La vibration d'élongation de la liaison C–H de la fonction imine apparaît à 3043.46 et 3089.75 cm^{-1} dans les spectres IR expérimentales pour les composés **a** et **b**, respectivement, tandis que la bande caractéristique de la fonction imine (C=N) apparaît à 1608.52 et cm^{-1} pour les deux

[17] Vibrational frequency scaling factors. <<http://cccbdb.nist.gov/vibscalejust.asp>>.

[18] R. Dennington, T. Keith, J. Milliam, GaussView, Version 5, Semichem Inc., Shawnee 341 Mission. KS. 2009.

composés étudiés **a** et **b**, respectivement. Ces valeurs sont proches de celles calculées, en effet, la fréquence de vibration calculée pour la liaison C=N apparaît à 1691.19 et à 1694.24 cm^{-1} pour les composés **a** et **b**, respectivement.

Ces valeurs confirment la présence de la fonction N=C qui apparaît généralement dans l'intervalle 1600-1700 cm^{-1} pour les bases de Schiff *o*-hydroxylés (salicyliques) selon la littérature.^[19] Pour la vibration d'élongation de la liaison O—H de la fonction énonol, les spectres théoriques (figure 83 et figure 84) montrent les bandes d'absorption à 3621.24 cm^{-1} et à 3681.88 cm^{-1} pour les composés **a** et **b**, respectivement.

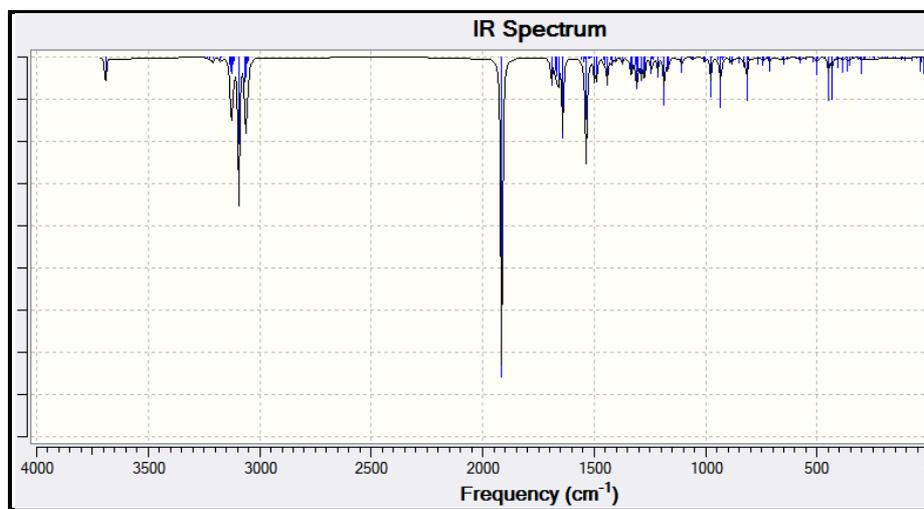


Figure 83: Spectre IR théorique du composé **a**

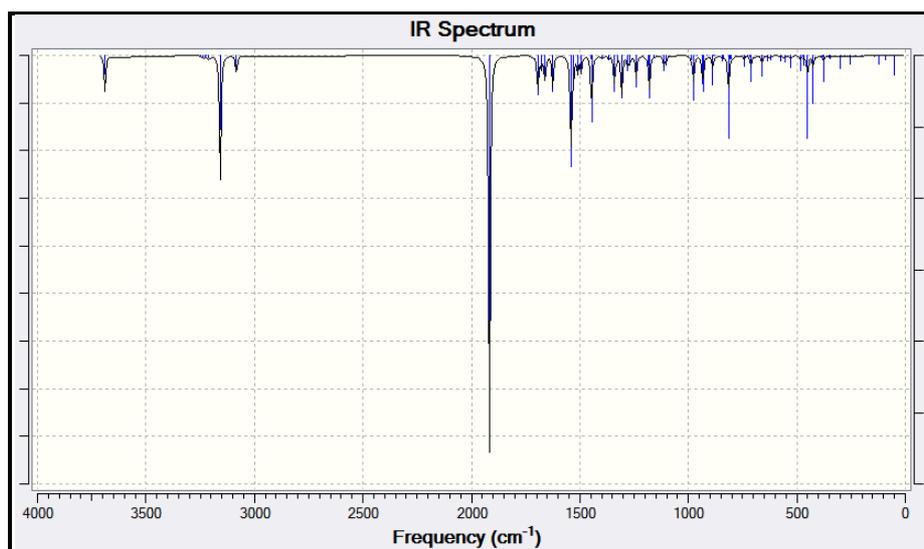


Figure 84: Spectre IR théorique du composé **b**

[19] H. Tanak, A. A. Ađar, O. Bükükgüngör, *Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2014**, *118*, 672-682.

4.3.2. Spectres d'absorption UV-Vis et analyse des orbitales frontières

Les formes tautomériques des composés préparés, et sous investigation peuvent aussi être caractérisées par la spectroscopie UV-Vis. Beaucoup d'études ultérieures ont montré que s'il y a une tautomérie énol-imine, un pic d'absorption correspond à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du groupe $-\text{CH}=\text{N}-$ pourrait apparaître dans la région entre 300 et 400 nm. D'autre part, la présence d'un tautomère de céto-amine, le pic d'absorption correspond à la transition $n \rightarrow \pi^*$ du groupe $\text{C}=\text{O}$ est supérieur à 400 nm.^[20]

Les spectres UV-Vis des composés **a** et **b** dans le solvant éthanol ont été enregistrés dans la gamme de 200-1000 nm, et un spectre représentatif est représenté dans les figures 85 et 86. Dans ces spectres, il existe généralement quatre principales bandes de transition. La première (200-320 nm) est attribué à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ des cycles aromatiques. La deuxième bande dans la plage de 300 nm est attribuée à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du groupe $\text{C}=\text{N}$. La troisième apparue à 340 nm est attribuer à la transition $n \rightarrow \pi^*$. Alors que celle observée à 380 nm appartient à la transition $n \rightarrow \sigma^*$ de ces composés.

Les spectres d'absorption électronique des composés **a** et **b** ont été calculés par la méthode TD-DFT basée sur la structure optimisée B3LYP/6-31G (d,p) dans le même solvant en utilisant le modèle PCM.^[21] Les spectres d'absorption UV-visible théoriques sont donnés dans les figures 87 et 88. Ces derniers montrent les bandes d'absorption théoriques à 180, 220, 280 et 360 nm. Ces bandes sont en accord avec celles des données expérimentales.

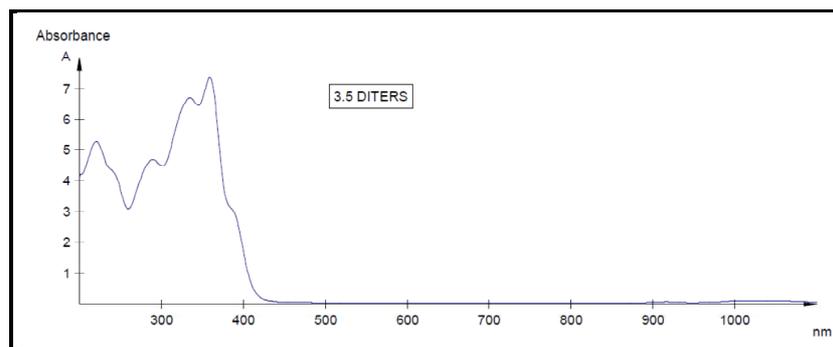


Figure 85: Spectre UV-visible expérimental du composé **a**

[20] a) G.O. Dudek and E.P. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 2407; b) M. Gavranic, B. Kaitner and E.Meštrovic, *J. Chem. Crystallogr.*, **1996**, 26, 23.

[21] a) R. Bauernschmitt and R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, 256, 454; b) R. E. Stratmann, G. E. Scuseria and M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.* **1998**, 109, 8218.

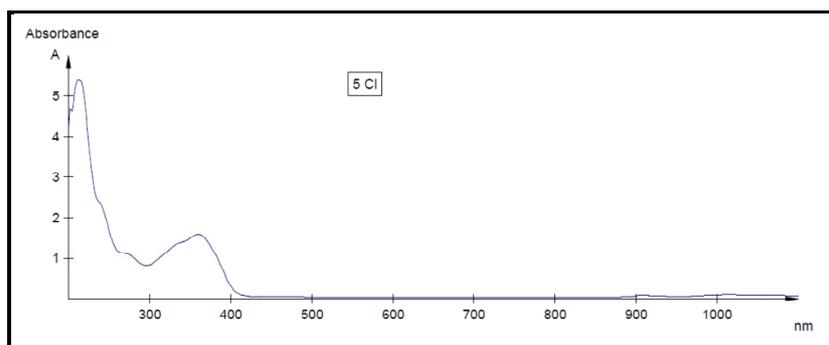


Figure 86: Spectre UV-visible expérimental du composé **b**

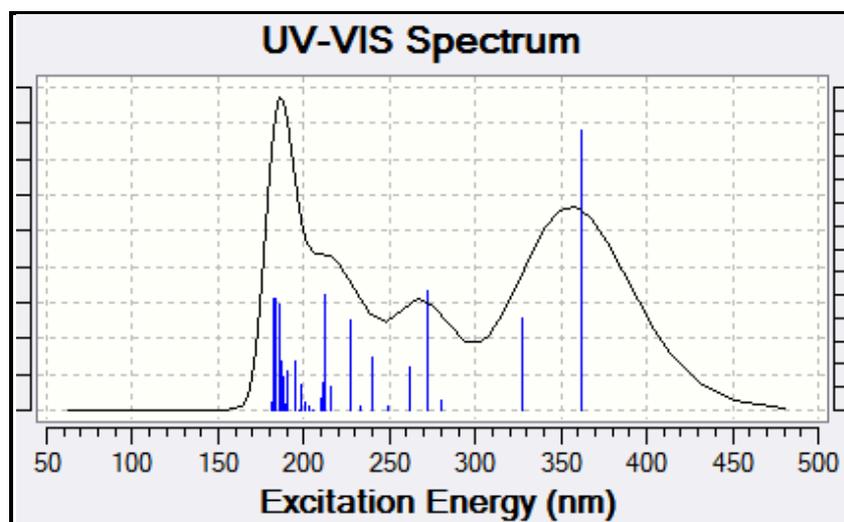


Figure 87: Spectre théorique UV-visible de la structure optimisée du composé **a**

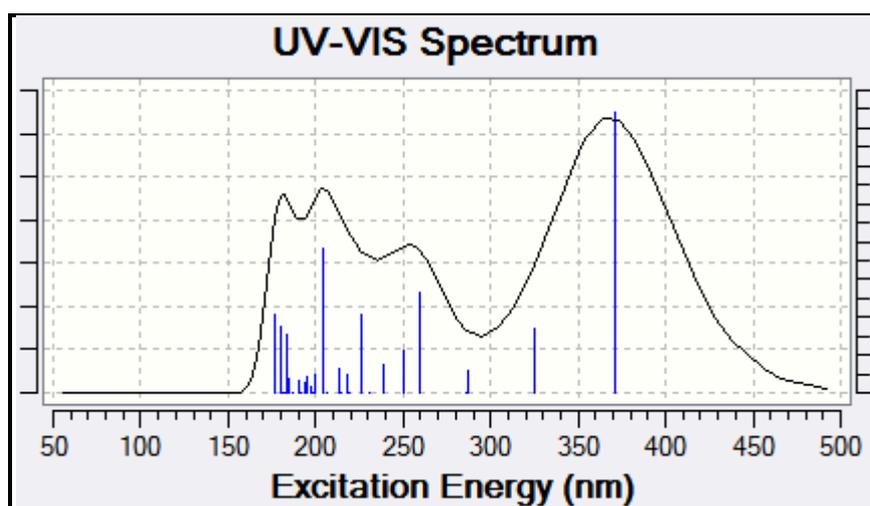


Figure 88: Spectre théorique UV-visible de la structure optimisée du composé **b**

4.4. Etude des propriétés électroniques

Les propriétés intéressantes des bases de Schiff benzoxazolinoniques proviennent essentiellement de la présence des liaisons π et des doublets électroniques non liants (n) conjuguées, ainsi que la délocalisation des électrons π au tour du cycle. Nous avons été motivé d'étudier théoriquement les propriétés électroniques de ce type des bases de Schiff, pour essayer de comprendre l'influence des modifications structurales sur le gap énergétique de ces composés.

Les molécules étudiées sont des hétérocycles conjugués constitués d'une alternance régulière de liaisons simples σ et de doubles liaisons π . Le recouvrement des orbitales π conduisant à la délocalisation électronique, est largement influencé par la géométrie du système. La structure électronique de ces systèmes dépend de différents niveaux de leurs orbitales moléculaires et particulièrement des deux orbitales HOMO et LUMO. Le terme HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital en anglais) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) pour désigner, respectivement, l'ensemble des niveaux électroniques de plus haute énergie occupés (π liants ou n non liant) et l'ensemble des niveaux plus basse énergie inoccupés (π^* anti-liants).^[22,23] En outre, les valeurs propres de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO) et l'orbitale moléculaire occupé le plus élevé (HOMO) et de leur écart énergétique reflètent l'activité chimique de la molécule. Récemment, l'écart d'énergie entre HOMO et LUMO a été utilisé pour étudier le transfert de charge intramoléculaire (TCI).^[24,25]

Nous avons présenté les valeurs et une représentation 3D des orbitales HOMO et LUMO obtenus par la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p) en phase gazeuse dans la figure 89. L'énergie du gap est un outil important pour la détermination des propriétés moléculaires comme la réactivité chimique, la stabilité, la dureté chimique; la molécule qui a un gap élevé se comporte comme une molécule dure, par contre, celle qui a une énergie de gap faible se comporte comme une molécule molle. Une molécule molle est très polarisée par rapport à celle dure.^[26]

[22] A. Albright, K. Burdett and H. Whangbo, *Orbital interactions in chemistry*, John Wiley & Sons, **2013**.

[23] M. Whangbo, J. Burdett and T. Albright, *Orbital Interactions in Chemistry*. Wiley, New York, **1985**.

[24] L. Padmaja, C. Ravikumar, D. Sajan, I. Hubert Joe, V. S. Jayakumar, G. R. Pettit and F.O. Neilsen, *J. Raman Spectrosc.*, **2009**, *40*, 419–428.

[25] C. Ravikumar, I. Hubert Joe and V. S. Jayakumar, *Chem. Phys. Lett.*, **2008**, *460*, 552–558.

[26] R. G. Parr and R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7512–7516.

Les représentations 3D des OMF, HOMO et LUMO des composés **a** et **b** sont données dans la figure 89. On remarque que les orbitales LUMO sont concentrées sur la partie cétone et les orbitales LUMO sont concentrées sur la partie imine de la molécule **a** et **b**. Par conséquent, on peut dire que le flux des électrons s'effectue à partir de l'HOMO (sur la partie énol) vers la LUMO (sur la partie imine). Cette transition correspond à la transition $n \rightarrow \pi^*$ qui a été observée dans le spectre UV. L'énergie du gap est calculée selon l'équation suivante:

$$E_{\text{gap}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$$

Les valeurs des énergies de gap (eV) sont calculées à partir des énergies des OMF (u.a) et rassemblées dans le tableau 14.

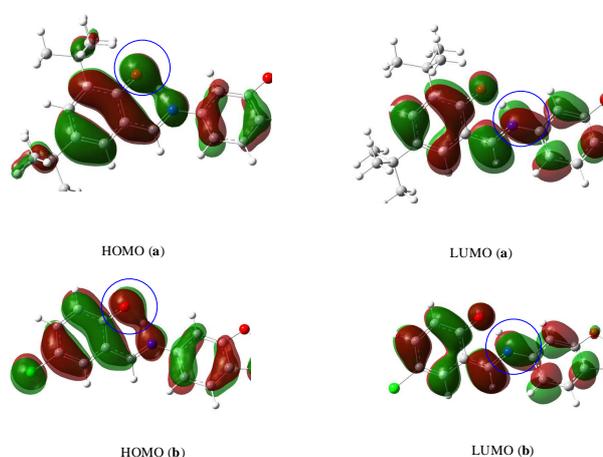


Figure 89: Représentation 3D des HOMO et LUMO des molécules étudiées **a** et **b**

Tableau 14: Energies des OMF, HOMO et LUMO (en u.a) et énergie du gap (LUMO-HOMO) en eV de la forme énol des composés **a** et **b**.

	LUMO	HOMO	Gap (LUMO-HOMO)
Composé a	-0,06547	-0,20800	3,88
Composé b	-0,08121	-0,21663	3,68

On générale, quand l'écart énergétique LUMO-HOMO est élevé, la transition des électrons à partir de l'orbitale HOMO vers l'orbitale LUMO est difficile, ce qui rend la molécule dure et moins réactif. D'autre part, le gap énergétique LUMO-HOMO plus faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle.^[27, 28]

[27] K. Fukui, *Theory of Orientation*. Springer. 1975.

[28] K. Fukui, T. Yonezawa and H. Shingu, *J. Chem. Physics.*, 1952, 20, 722.

La présence des groupements donneurs dans la structure des composés (**a** et **b**) provoque un effet sur les niveaux énergétiques des orbitales moléculaires frontières. Nous notons que le composé **a** possède deux substituants donneur par effet inductif (3,5-di-tert-but) et le composé **b** possède un atome de Cl donneur par effet mésomère donneur. Ces substituant augmentent l'énergie de l'orbitale moléculaire HOMO pour se rapprocher vers la LUMO et par conséquent démunie l'énergie du gap.

Dans le cas de la base de Schiff (**b**), on remarque que le gap énergétique LUMO-HOMO a une valeur inférieure par rapport aux autres précédentes. Cette valeur est de l'ordre de 3.68eV. Ceci est dû à l'effet donneur mésomère fort de l'atome du chlore par rapport à l'effet inductif du groupement Di-tert-but (figure 90).

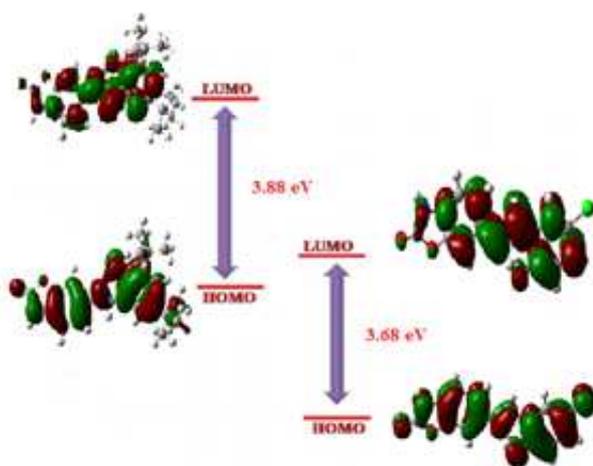


Figure 90: Présentation schématique 3D des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO avec les valeurs d'énergie du gap des bases de Schiff **a** et **b**.

5. CONCLUSION DU CHAPITRE

Lors de ce chapitre, nous avons présenté une étude qui a fournie une analyse de plusieurs propriétés moléculaire des bases de schiff benzoxazolinoniques par la méthode DFT au niveau de B3LYP avec la base 6-31G (d,p). Cette méthode peut être utilisée tout à fait satisfaisant dans la prédiction de la réactivité chimique des molécules.

Au cours de ce travail, nous avons étudié dans le cadre de la théorie DFT, deux composés aromatiques possédant la liaison azométhine $-C=N-$; ces composés, ont été synthétisés, caractérisés et étudiés en particulier par IR, RMN et UV-visible. Après l'optimisation de la géométrie de chacun des composés, nous avons déterminé leur structure électronique pour caractériser les bandes optiques observées et calculées, et pour identifier la

géométrie des états de transition. Les résultats montrent que la nature de substituant n'a aucune influence sur les longueurs des nouvelles liaisons.

Nous nous sommes intéressés aux calculs des gaps qui sont importants dans le cas d'une tautomérisation. Les gaps sont calculés avec la méthode de DFT au niveau de B3LYP avec la base 6-31G (d,p) comme cela est rapporté dans le tableau 14. A partir de ces résultats, nous constatons que la tautomérisation est favorisée par la forme tautomère énolique, résultat révélant que la forme énolique est énergétiquement favorable, justifiant les résultats trouvés expérimentaux.

CHAPITRE 6

REMARQUES GENERALES

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

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

- ☒ Support: gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0.2 mm, référence 5735 MERCK.
- ☒ Solvant de migration: hexane: acétate d'éthyle (6:4).
- ☒ Révélation: lampe UV ($\lambda=254\text{nm}$).

Les points de fusion (P_f), exprimés en degré Celsius ($^{\circ}\text{C}$), sont mesurés sur un appareil BÜCHI A9000 et ne sont pas corrigés.

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

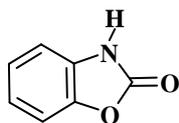
Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ^1H et ^{13}C pour les composés synthétisés sont réalisés dans le laboratoire d'analyse de Constantine, et Université Aix-Marseille, Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire, Marseille 13385, France.

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

Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de la manière suivante: singulet (s), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), quadruplet (q), massif (m).

Les spectres de Masse sont réalisés dans le laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique de l'Université BADJI Mokhtar de Annaba.

Les analyses élémentaires (C, H, N) ont été réalisées au Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, Institut Jean Barriol, Université de Lorraine, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz, France sur un appareil de type ThermoScientific Flash 2000. Les résultats obtenus (trouvés) sont comparés aux résultats théoriques (calculés) présentant un bon accord avec les pourcentages trouvés.

2(3H)-BENZOXAZOLONE

Orthoaminophénol : 0.079 mole (g)

Urée : 0.39 mole (g)

Acide chlorhydrique : 0.1 mole (5 ml)

Temps de la réaction : 3 heures

Température de chauffage : 160°C

Solvant de recristallisation : Ethanol 96°

Rendement : 70.13%

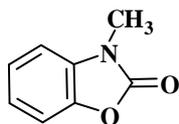
Point de fusion : 136°C (lit.: 135- 137°C)

Poids moléculaire 135 g/mole pour C₇H₅NO₂

Mode opératoire

Dans un ballon rodé de 250 ml, introduire 0.079 mole de l'orthoaminophénol et 0.39 mole d'urée, ajouter sous agitation 5ml de l'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est chauffé à 160°C durant 3 heures. Après refroidissement, le produit est hydrolysé dans l'eau glacée puis, essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans l'éthanol 96%.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ_H 7.10-7.24 (m, 4H, CH_{Ar}), 9.44 (s, H, NH). **¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃):** δ_C 155.9 (CO), 110.1, 110.2, 122.8, 124.2, 129.3, 143.9 (carbones aromatiques).

3-METHYLBENZOXAZOLINONE**Mode opératoire**

Dans un ballon de 50 ml on ajoute a ml d'eau, dissoudre 0.1 mole (1 équivalent) d'hydroxyde de sodium dans une quantité suffisante d'eau, ajouter 0.1 mole de

benzoxazolinone puis, goutte à goutte 0.1 mole (1 équivalent) de sulfate de diméthyle. Agiter pendant 3 heures sous agitation magnétique à température ambiante. Essorer, laver à l'eau, sécher et recristalliser le produit dans un solvant approprié.

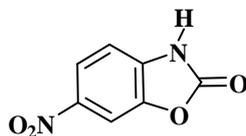
Benzoxazolinone	: 0.1 mole (13.5g)
Hydroxyde de sodium	: 0.1 mole (4g)
Sulfate de diméthyle	: 0.1 mole (9.54 ml)

Temps de la réaction	: 3 heures
Température de chauffage	: T_{amb}
Solvant de recristallisation	: Cyclohexane
Rendement	: 70.13%
Point de fusion	: 85°C

Poids moléculaire 149,171 g/mole pour $C_8H_7NO_2$

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ_H 3.37 (s, 3H, \underline{N} -CH₃), 6.95-6.91 (m, 1H, H₅), 7.19-7.07 (m, 3H, H₄, H₇, H₆).

6-NITROBENZOXAZOLINONES



Mode opératoire général

Méthode A: L'acide nitrique fumant (**a** mole) est ajouté goutte à goutte en maintenant la température entre -5°C-0°C à l'anhydride acétique (**b** mole); introduire (**c** mole) de la 2(3*H*)-benzoxazolone ou de son dérivé 3-méthylé, préalablement dissoute dans un minimum d'anhydride acétique. Après trois heures d'agitation à froid, diluer le milieu réactionnel par l'eau distillée, essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser le résidu dans un solvant approprié.

2(3 <i>H</i>)-Benzoxazolone:	0.01 mole (1.35g)
Acide nitrique (60%):	4.9 ml
Anhydride acétique:	15 ml

Temps de la réaction: 3 heures

Solvant de recristallisation: Ethanol 96

Rendement: 60%

Point de fusion: 190-192°C

Poids moléculaire 180.119 g/mole pour C₇H₄N₂O₄

Méthode B: Dans un ballon de 100 ml, introduire la 2(3*H*)-benzoxazolone ou son dérivé 3-méthylé (**a** mol) par portion à une solution d'acide nitrique fumant (**b** mL), sous agitation magnétique et à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé graduellement sous agitation jusqu'à 50°C pendant 2 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans une solution d'eau glacée sous agitation pendant une heure. La filtration du précipité obtenu et la recristallisation dans l'éthanol, nous a permis l'obtention du composé nitré souhaité avec un bon rendement.

N.B: Le produit obtenu est en tout point identique avec le produit préparé par la première méthode (méthode A).

2(3*H*)-Benzoxazolone: 0.024mole (3.3g)

Acide nitrique (60%): 15 ml

Temps de la réaction: 2 heures

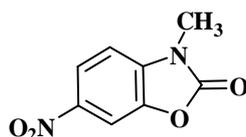
Solvant de recristallisation: Ethanol 96

Rendement: 75%

Point de fusion: 190-192°C

Poids moléculaire 180.119 g/mole pour C₇H₄N₂O₄

3-METHYL-6-NITROBENZOXAZOLINONE



3-méthylbenzoxazolinone : 0.0167 mole (2.5g)

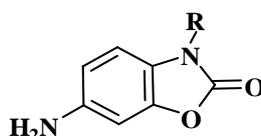
Acide nitrique 60% : 5.53 ml

Anhydride acétique : 11.13 ml

Temps de la réaction	: 2 heures
Température de chauffage	: -5-0°C
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96%
Rendement	: 80,80%
Point de fusion	: 179°C-180°C

Poids moléculaire 194,140 g/mole pour C₈H₆N₂O₄

6-AMINO BENZOXAZOLINONES



Modes opératoire général

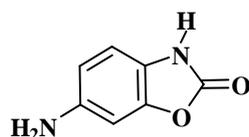
Méthode A: A une solution de **a** mole de benzoxazolinone ou de son dérivé 3-méthylé dans une quantité suffisante d'éthanol 96%, on ajoute lentement et sous agitation magnétique **b** mole de SnCl₂.2H₂O dissous à son tour dans le même solvant, puis on ajoute **c** mL de HCl. Porter le mélange réactionnel à reflux pendant deux heures, filtrer à chaud, et évaporer le solvant sous vide. Neutraliser le milieu par l'ajout d'une base (NaOH) jusqu'à pH neutre. L'extraction du milieu réactionnel par l'acétate d'éthyle permet d'obtenir les dérivés amines souhaités, qui sont utilisés dans l'étape suivante sans purification particulière.

Méthode B: A une solution de **a** mole de benzoxazolinone ou de son dérivé 3-méthylé dans une quantité suffisante d'éthanol 96%, puis, on ajoute lentement et sous agitation magnétique **b** mole de SnCl₂.2H₂O dissous à son tour dans le même solvant, porter à reflux pendant deux heures, filtrer à chaud, et évaporer le solvant sous vide. L'extraction du milieu réactionnel par l'acétate d'éthyle suivie d'un lavage basique nous a permis d'obtenir les dérivés amines souhaités, qui sont utilisés dans l'étape suivante de condensation sans purification particulière.

Méthode C: A une solution de **a** mole de benzoxazolinone ou de son dérivés 3-méthylé dans une quantité suffisante d'éthanol 96%, puis, on ajoute **b** mole de SnCl₂.2H₂O dissous dans le même solvant, le mélange à été porté dans un tube de verre ouvert et soumis à des rayonnements ultrasonores (40 kHz et puissance nominale 250 W) à température ambiante pendant le temps approprié indiqué ci-dessous pour chaque préparation. L'extraction

du milieu réactionnel par l'acétate d'éthyle suivie d'un lavage basique plusieurs fois, a permis d'accéder aux divers dérivés amines attendus, qui sont en tout point identiques aux dérivés préparés par les deux méthodes décrites précédemment, et qui sont de la même manière que précédemment utilisés dans l'étape suivante sans purification particulière.

6-AMINO BENZOXAZOLINONE



6-nitrobenzoxazolinone : 8.5 mmole (1.55g)

Chlorure d'étain dihydraté : 25 mmole (5.76g)

Temps de la réaction : 2 heures

Température de chauffage : 80°C

Solvant de recristallisation : Ethanol 96%

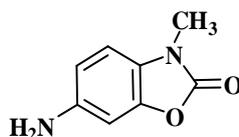
Rendement : 69.76%

Point de fusion : 176°C-179°C

Poids moléculaire : 150.132 g/mole pour C₇H₆N₂O₂

FT-IR (ν , cm⁻¹): 3487 ν -NH₂ (amine primaire), 1750 ν C=O(_(-N-CO-O-)), 1627 ν C=C_{Ar}.

3-METHYL-6-AMINO BENZOXAZOLINONE



3-Méthyl-6-nitrobenzoxazolinone : 0.0056 mole (1.1g)

Chlorure d'étain dihydraté : 0.0196 mole (3.81g)

Temps de la réaction : 3 heures

Température de chauffage : 80°C

Solvant de recristallisation : Ethanol 96%

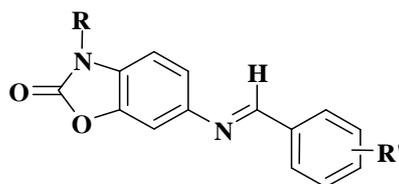
Rendement : 73.36%

Point de fusion : 157°C-160°C

Poids moléculaire: 164.167 g/mole pour $C_8H_8N_2O_2$

FT-IR (ν , cm^{-1}): 3409 $\nu-NH_2$ (amine primaire), 2808 $\nu-N-CH_3$, 1740 $\nu C=O_{(-N-CO-O)}$, 1635 $\nu C=C_{Ar}$.

BASES DE SCHIFF (IMINES) BENZOXAZOLINONIQUES

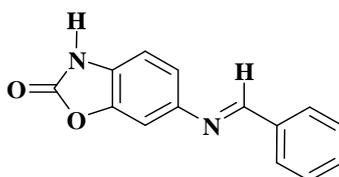


Méthode conventionnelle (A): Les d'aldéhydes aromatiques substitués (1 mmol) dissous dans l'éthanol (10 ml) ont été mélangés avec une solution de 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolone (1 mmol) dans le même solvant (5 ml). Le mélange réactionnel a été porté à reflux pendant 1-2,5 heures en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique. Le précipité formé est filtré sous vide, lavé avec l'éthanol, séché et purifié si nécessaire par recristallisation ou bien sur colonne de gel de silice.

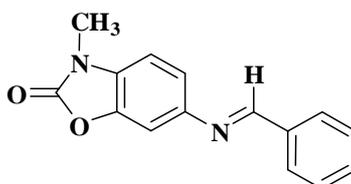
Méthode Ultrason (B): La procédure était similaire à celle décrite dans la méthode classique, sauf que le mélange a été porté dans un tube de verre ouvert, et soumis à des rayonnements ultrasoniques (40 kHz et puissance nominale 250 W) à température ambiante et sans catalyseur pendant le temps approprié à l'achèvement de la réaction (suivie par CCM). Le solide obtenu a été recueilli par filtration et purifié par recristallisation dans un solvant approprié.

Méthode Micro-ondes (C): Les composés imino-benzoxazolinones ont été synthétisés de la même manière, en traitant un mélange équimolaire de 6-amino-benzoxazolone ou 3-méthyl-6-amino-benzoxazolinone (4 mmol, un équiv.) avec les divers aldéhydes aromatiques (4 mmol, 1 équiv.) dans l'éthanol absolu (1 ml) dans un tube à micro-ondes. Le mélange est soumis à des irradiations micro-ondes à 200 W pendant 2 à 5 minutes. Après l'achèvement de la réaction (suivie par CCM), les dérivés bases de Schiff désirées sont obtenus par filtration, lavés à l'éthanol, séchés et purifiés.

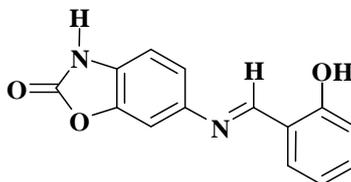
Méthode agitation dans l'eau (D): De la même façon que pour les autres méthodes précédemment décrites, les bases de Schiff benzoxazolinoniques ont été préparées par une condensation équimolaire des aldéhydes aromatiques avec la 6-amino-benzoxazolone ou 3-méthyl-6-amino-benzoxazolinone dans l'eau (comme solvant) et sans catalyseur. Sous agitation magnétique pendant 20 minutes. Le précipité formé est filtré sous vide, séché, et purifié de la même manière que dans le cas du chauffage conventionnel pour obtenir les dérivés bases de Schiff souhaités.

6-(BENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (1)

Poudre blanche; mp: 193-194°C. FT-IR (ν , cm^{-1}): 1765 ($\nu\text{C=O}$), 1640 ($\nu\text{C=N}$), 1485 ($\nu\text{C=C}_{\text{ar}}$). $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): δ_{H} 7.04-7.95 (m, 8H, Ar-H), 8.69 (s, 1H, N=CH), 11.7 (s, 1H, N-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ_{C} 159.83 (N=C), 154.78 (C=O), 146.01, 144.15, 136.20, 131.52, 128.98, 128.75, 118.23, 109.96, 102.43 (carbones aromatiques).

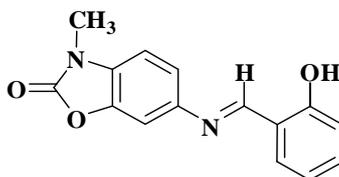
3-MÉTHYL-6-(BENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (2)

Poudre blanche; mp: 180-181°C. FT-IR (KBr, ν cm^{-1}): 1780 ($\nu\text{C=O}$), 1640 ($\nu\text{C=N}$), 1460 ($\nu\text{C=C}_{\text{Ar}}$). $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3 - d_6 , δ ppm): δ_{H} 3.43 (s, 3H, N-CH₃), 6.94-7.93 (m, 8H, Ar-H), 8.48 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ_{C} 159.80 (N=C), 154.86 (C=O), 147.33, 143.14, 135.95, 131.49, 129.97, 128.78, 117.47, 108.06, 102.84 (carbones aromatiques), 28.19 (N-CH₃).

6-(2-HYDROXYBENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (3)

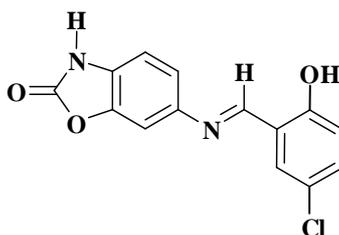
Poudre jaune; mp: 262-263°C. FT-IR (KBr, ν cm^{-1}): 3433 ($\nu\text{O-H}$), 1782 ($\nu\text{C=O}$), 1618 ($\nu\text{C=N}$). $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ_{H} 6.85-7.75 (m, 7H, Ar-H), 8.62 (s, 1H, N=CH). $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): δ_{C} 162.73 (N=C), 160.59 (C=O), 155.07, 144.58, 143.09, 133.55, 132.92, 129.98, 119.81, 119.65, 118.94, 117.03, 110.43, 102.78 (carbones aromatiques).

**3-METHYL-6-(2-HYDROXYBENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-
ONE (4)**



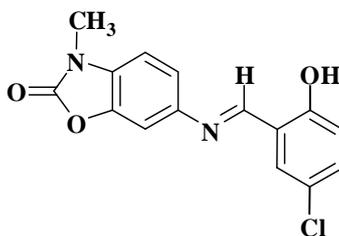
Poudre jaune, mp: 238-239°C. FT-IR (KBr, ν cm^{-1}): 3400-3500 (ν O-H, N-H), 1766 (ν C=O), 1608 (ν C=N), 1566 (ν C=C_{ar}). ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ_{H} 3.36 (s, 3H, N-CH₃), 6.94-7.64 (m, 7H, Ar-H), 8.99 (s, 1H, N=CH). ^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO- d_6 , δ_{C} ppm): 162.53 (N=C), 160.26 (C=O), 154.30, 143.11, 142.80, 133.26, 132.58, 130.99, 119.48, 119.32, 118.57, 116.71, 109.44, 102.55 (carbones aromatiques), 28.34 (N-CH₃).

**6-(5-CHLORO-2-HYDROXYBENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-
ONE (5)**



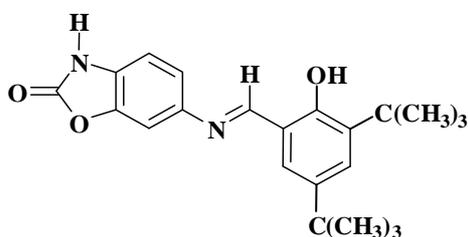
Poudre jaune; mp: 296 297°C; FT-IR (KBr, ν cm^{-1}): 3467 (ν O-H), 3205 (ν N-H), 1770 (ν C=O), 1608 (ν C=N), 1566 (ν C=C_{ar}). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ_{H} 6.99-7.70 (m, 6H), 8.96 (s, 1H, N=CH, azomethine), 11.72 (s, 1H, N-H), 12.95 (s, 1H, O-H). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ_{C} 160.61 (N=C), 158.69 (C=O), 154.49, 144.02, 142.39, 132.47, 130.01, 129.47, 122.55, 120.62, 118.55, 118.44, 109.96, 102.42 (carbones aromatiques). Anal. Calcd for C₁₄H₉N₂O₃Cl: C, 58.25; H, 3.14; N, 9.70. Found: C, 58.09; H, 3.12; N, 9.6.

3-METHYL-6-(5-CHLORO-2-HYDROXYBENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (6)



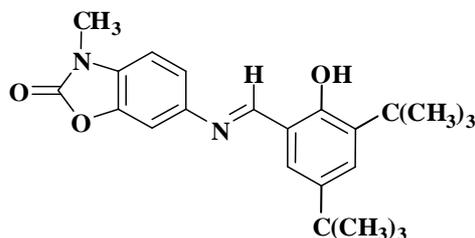
Poudre jaune, mp: 300-301°C; FT-IR (KBr, ν cm⁻¹): 3487 (ν O-H), 1766 (ν C=O), 1608 (ν C=N), 1477 (ν C=C_{Ar}). ¹H- RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ _H 3.37 (s, 3H, N-CH₃), 6.99-7.72 (m, 6H), 8.97 (s, 1H, N=CH, azomethine), 12.92 (s, 1H, O-H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ _C 160.72 (N=C), 158.68 (C=O), 154.09, 142.72, 142.59, 132.51, 131.08, 130.80, 122.54, 120.63, 118.57, 118.44, 109.30, 102.49 (carbones aromatiques), 28.18 (N-CH₃). Anal. Calcd for C₁₅H₁₁N₂O₃Cl: C, 59.52; H, 3.66; N, 9.25. Found: C, 59.08; H, 3.65; N, 9.22.

6-(3,5-DI-TERT-BUTYL-2-HYDROXYBENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (7)



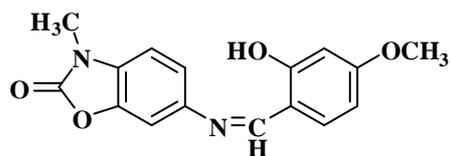
Poudre jaune; mp: 250-251°C. FT-IR (KBr, ν cm⁻¹): 3404 (ν O-H), 3213 (ν N-H), 1758 (ν C=O), 1608 (ν C=N), 1581 (ν C=C_{ar}), 3043 (ν C-H_{ar}), 2607-2866 (ν C-H aliphatique). ¹H- RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ _H 1.30 (s, 9H, C-(CCH₃)₃), 1.42 (s, 9H, C-(CCH₃)₃), 7.13 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 9.01 (s, 1H, N=CH, azomethine), 11.75 (s, 1H, N-H), 13.86 (s, 1H, O-H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ _C 163.79 (C=N), 157.28 (C=O), 154.54, 144.09, 142.31, 140.14, 135.75, 129.33, 127.45, 127.12, 118.35, 118.28, 109.92, 102.22 (carbones aromatiques), 34.58 (-C(CH₃)₃), 33.89 (-C(CH₃)₃), 31.24 (-(CCH₃)₃), 29.24 (-(CCH₃)₃). Anal. Calcd for C₂₂H₂₆N₂O₃: C, 72.11; H, 7.15; N, 7.64. Found: C, 71.89; H, 7.24; N, 7.53.

3-METHYL-6-(3,5-DI-TERT-BUTYL-2-HYDROXYBENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (8)

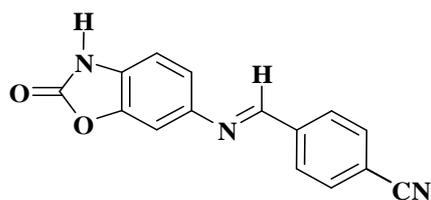


Poudre jaune; mp: 214-215°C. FT-IR (KBr, ν cm^{-1}): 3494 et 3182 (ν O-H), 3132 (ν C-H_{Ar}), 2958 et 2866 (ν C-H aliphatique), 1758 (ν C=O), 1608 (ν C=N), 1581 (ν C=C_{ar}). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ _H 3.37 (s, 3H, N-CH₃), 1.30 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 1.42 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 7.33 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 9.02 (s, 1H, N=CH, azométhine), 13.84 (s, 1H, O-H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ _C 163.80 (C=N), 157.27 (C=O), 154.54, 144.08, 142.30, 140.14, 135.74, 129.32, 127.45, 127.11, 118.36, 118.28, 109.92, 102.23 (carbones aromatiques), 34.59 (C(CH₃)), 33.89 (C(CH₃)), 31.24 (-(CH₃)₃), 29.24 (-(CH₃)₃). Anal. Calcd for C₂₃H₂₈N₂O₃: C, 72.60; H, 7.42; N, 7.36. Found: C, 71.64; H, 7.15; N, 7.52.

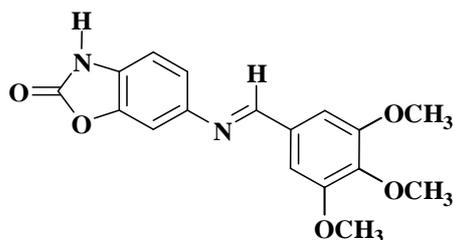
6-(2-HYDROXY-4-METHOXYBENZYLIDENEAMINO)-3-METHYLBENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (9)



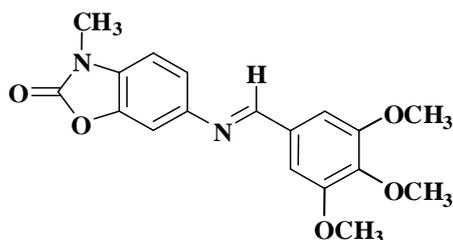
Poudre jaune; mp: 181.1°C, FT-IR (KBr, ν cm^{-1}): 3433 (ν O-H), 3093 (ν C-H_{ar}), 1785 (ν C=O_{oxa}), 1658 (ν C=N). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ _H 3.33 (s, 3H, N-CH₃), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 6.99 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=4 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.70 (d, *J*=4 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H, N=CH, azométhine), 12.92 (s, 1H, O-H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ _C 160.71 (C=N), 158.68 (C=O), 154.10, 142.72, 142.59, 132.51, 131.09, 130.80, 122.54, 120.64, 118.57, 118.44, 109.30, 102.49 (carbones aromatiques), 55.80 (O-CH₃) 28.18 (N-CH₃).

6-(4-CYANOBENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (10)

Poudre beige; mp: 250-251°C. FT-IR (KBr, ν cm^{-1}): 3300 (ν N-H), 1780 (ν C=O_{oxa}), 1640 (ν C=N), 1580-1544 (ν C=C_{ar}), 3050 ν C-H_{ar}. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ _H 7.13 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.20-7.23 (dd, *J*=8 Hz, *J*=4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.08 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.81 (s, 1H, N=CH, azomethine), 11.78 (s, 1H, N-H).

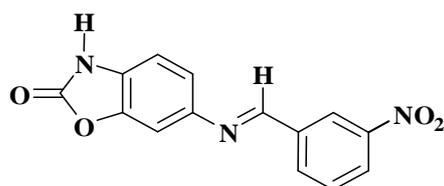
6-(3,4,5-TRIMETHOXYBENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (11)

Poudre beige; mp: 226-227°C. FT-IR (KBr, ν cm^{-1}): 3300-3500 (ν N-H), 1760 (ν C=O), 1618 (ν C=N), 1580 (ν C=C_{ar}). ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ _H 3.85 (s, 6H, O-CH₃), 7.11-7.26 (m, 5H, Ar-H), 8.58 (s, 1H, N=CH), 11.68 (s, 1H, N-H). ¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ _C 159.54 77 (C=N), 154.77 (C=O), 153.31, 146.09, 144.15, 140.43, 131.72, 128.75, 118.03, 109.99, 105.94, 102.43 (carbones aromatiques), 60.35 (O-CH₃), 56.12 (O-CH₃).

3-METHYL-6-(3,4,5-TRIMETHOXYBENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (12)

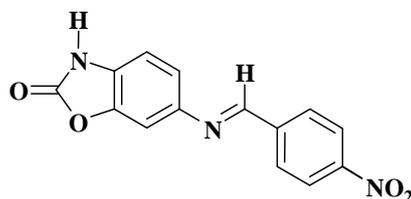
Poudre beige; mp: 235-236°C. FT-IR (KBr, ν cm⁻¹): 1780 (ν C=O), 1614 (ν C=N), 1529 (ν C=C_{ar}). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ _H 3.42 (s, 3H, N-CH₃), 3.92 (s, 3H, O-CH₃), 3.95 (s, 6H, O-CH₃), 6.94-7.26 (m, 5H, Ar-H), 8.37 (s, 1H, N=CH). ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ _C 159.30 (C=N), 154.86 (C=O), 153.54, 147.26, 143.18, 141.17, 131.41, 129.92, 117.44, 108.07, 105.83, 102,82 (carbones aromatiques), 60.97 (O-CH₃), 56.25 (O-CH₃), 28.20 (N-CH₃).

6-(3-NITROBENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (13)



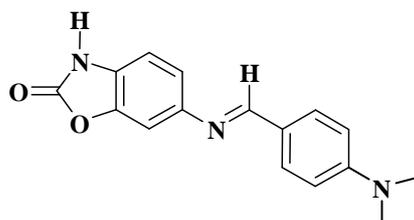
Poudre orange mp: 327°C. FT-IR (KBr, ν cm⁻¹): 3448 (ν N-H), 1770 (ν C=O), 1612 (ν C=N), 1450 (ν C=C_{ar}). ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, δ ppm): δ _H 11.74 (s, 1H, N-H), 7.13 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.71 (t, 1H), 8.87 (s, 1H, N=C-H).

6-(4-NITROBENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (14)

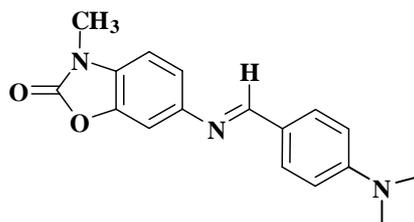


Poudre rouge, mp: 258-260°C. FT-IR (KBr, ν cm⁻¹): 2947 (ν N-CH₃), 1780 (ν C=O), 1632 (ν C=N), 1580 (ν C=C_{ar}), 3050 ν C-H_{ar}, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): δ _H 7.17 (d, 1H), 7.24 (d, 1H); 7.27 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.16 (d, 2H); 8.36 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 11.76 (s, 1H).

6-(4-(DIMETHYLAMINO)BENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (15)



Poudre orange; mp: 247-248°C. FT-IR (KBr, ν cm^{-1}): 3300-3500 (ν N-H), 1760 (ν C=O), 1600 (ν C=N), 1390 (ν C=C_{ar}). ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ_{H} 3.01 (s, 6H, N-CH₃), 6.80-7.70 (m, 7H, Ar-H), 8.44 (s, 1H, N=CH), 11.55 (s, 1H, N-H). ^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ_{C} 159.62 (C=N), 155.12 (C=O), 152.79, 147.49, 144.49, 130.65, 128.15, 124.30, 117.96, 111.94, 118.94, 110.18, 102.52 (carbones aromatiques), 40.00 (-N(CH₃)₂).

3-METHYL-6-(4-**(DIMETHYLAMINO)BENZYLIDENEAMINO)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONE (16)**

Poudre jaune; mp: 285-288°C, FT-IR (KBr, ν cm^{-1}): 1750 (ν C=O), 1616 (ν C=N), 1591 (ν C=C_{ar}). ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ_{H} 3.07 (s, 6H, N-CH₃), 3.40 (s, 3H, N-CH₃), 6.71-7.78 (m, 7H, Ar-H), 8.40 (s, 1H, N=CH). ^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ_{C} 161.21 (N=C), 154.37 (C=O), 154.11, 141.93, 140.67, 131.68, 124.69, 123.43, 122.73, 112.09, 111.22, 109.69 (carbones aromatiques), 40.11 (-N-CH₃), 28.23 (N-CH₃).

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les travaux que nous avons réalisés s'inscrivent dans un thème général, dont l'intérêt est poursuivi depuis longtemps dans les laboratoires de chimie pharmaceutique. Le développement de nouvelles procédures efficaces et respectueuses pour l'environnement des systèmes hétérocycliques élaborés, est actuellement un axe de recherche important en chimie des hétérocycles, et aussi l'un des axes des laboratoires de recherche qui nous ont accueillies.

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés présentant une activité antibactérienne potentielle, qui sont des molécules très intéressantes du fait des nombreuses propriétés biologiques qui leur sont attribuées, et ce, en utilisant d'une part, le chauffage conventionnel et d'autre part, des méthodes respectueuses de l'environnement tels que: activation aux microondes, ultrasons et agitation dans l'eau. Ces nouvelles méthodologies sont particulièrement ciblées, car elles minimisent entre autres, la production de sous-produits indésirables, améliore nettement les rendements et diminue considérablement le temps des réactions, tout en maximisant l'efficacité synthétique et la diversité structurale des produits obtenus.

Le but que nous nous étions fixé dans un premier temps concerne la réaction de substitution électrophile de la 2-benzoxazolinone, qui ouvre l'accès aux dérivés 2-benzoxazolinones substitués en position 6. Outre leur intérêt pharmacologique propre, ces composés constituent des matières premières essentielles pour la synthèse médicamenteuse, ce qui justifiait des études d'investigation et d'optimisation de leurs conditions d'obtention.

Nous avons donc, dans un premier temps, mis à profit l'expérience du laboratoire dans le domaine de la chimie hétérocyclique pour développer de nouvelles méthodes afin de synthétiser de nouveaux précurseurs analogues de type amines dans la série des benzoxazolinones.

Par la suite, ces précurseurs amines hétérocycliques, nous ont permis de réaliser en appliquant le concept de pharmacomodulation de la position 6 du cycle benzoxazolinone que nous avons par la suite fonctionnalisé au niveau de la position 3 et sur le noyau aromatique de la portion aldéhydique afin d'obtenir toute une série de benzoxazolinones différemment fonctionnalisés, présentant plusieurs sites de modifications. Nous avons essentiellement testées certains d'entre eux pour leur potentiel antibactérien sur cinq souches de bactéries gram+ et gram-.

CONCLUSION GENERALE

Les résultats obtenus sont exposés en quatre parties: La première partie de ce travail, concerne l'optimisation des conditions expérimentales permettant la synthèse des différents dérivés intermédiaires de la 2(3*H*)-benzoxazolone utilisés pour la réalisation de ce travail: 6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolones et 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones.

Pour la synthèse de la 6-nitrobenzoxazolinone, deux méthodes ont été essayées. Dans la méthode **A**, l'acide nitrique fumant est ajouté lentement à l'anhydride acétique sous agitation magnétique à une température entre -5 et 0°C, suivie d'une addition lente de la 2(3*H*)-benzoxazolone dissoute à son tour dans un minimum d'anhydride acétique. Elle nous a permis d'isoler le dérivé nitré correspondant avec un rendement de 60 et 85%. Afin d'améliorer le rendement et diminuer le nombre de réactif utilisé; une autre méthode a été utilisée (méthode **B**). Elle consiste à ajouter la 2(3*H*)-benzoxazolone par portion à une solution d'acide nitrique fumant, et puis, le mélange réactionnel est chauffé graduellement sous agitation jusqu'à 50°C pendant 2 heures. La filtration du précipité obtenu, nous a permis l'obtention du composé nitré souhaité avec un rendement de 70 et 75%, et qui est en tout point identique avec le produit préparé par la première méthode (méthode A).

Dans un second temps, et dans l'objectif de trouver la stratégie de synthèse la plus pertinente et les conditions expérimentales les plus efficaces, une série d'essais pour accéder aux substrats 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones ont été tentés.

Donc, dans l'étape suivante, qui consiste à réaliser une réduction sélective du groupement nitro des dérivés 6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolones précédemment décrits, dans différentes conditions. Il nous a donc paru intéressant de poursuivre les investigations sur le rôle du catalyseur, lors de la réaction de réduction du groupement nitro correspondant, et nous avons donc étudié la réduction du groupement nitro benzazolinonique, en utilisant le chlorure d'étain dihydraté ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) comme agent de réduction dans les deux méthodes (chauffage classique, ultrason), et en essayant de tirer avantage des potentialités offertes par l'utilisation des solvants (éthanol et eau) et des méthodes éco-friendly (ultrason).

D'après les résultats obtenus nous avons constaté que l'utilisation de l'ultrason réduit le temps de réduction, améliore, augmente sensiblement le rendement, et aussi la méthode est aussi comme moins polluante pour l'environnement par rapport au chauffage classique.

Le second volet de ce travail est consacré à la synthèse et l'optimisation des conditions d'accès aux divers produits de type base de Schiff à base de benzoxazolinone comme

CONCLUSION GENERALE

pharmacophore de base, dérivés des aldéhydes aromatiques convenablement substitués sur le noyau aromatique, sujet de notre travail de thèse.

Dans le but d'optimiser leurs conditions d'obtention, plusieurs essais ont été réalisés, en essayant de tirer avantage des potentialités offertes par l'utilisation trois méthodes considérées comme méthodes plus respectueuses de l'environnement (*eco-friendly methods*) (ultrason, micro-onde et agitation dans l'eau) en comparaison avec le chauffage classique.

Cette étude comparative nous a permis l'obtention les composés bases de Schiff correspondants souhaités (1-16) et avec des rendements que nous considérons d'acceptable dans l'ensemble. Nous avons pu montrer que les résultats obtenus pour la réaction de condensation, dépendaient des conditions opératoires. En effet, il nous a été possible d'isoler les bases de Schiff attendus (1-16), avec des rendements acceptables. Cependant, cette étude nous a permis d'approfondir nos connaissances sur la réactivité particulière de certains aldéhydes dans la réaction de condensation avec les 6-amino-benzoxazolones.

Dans une autre partie du travail, nous nous sommes intéressés à la valorisation de certains de nos composés préparés par ces différentes méthodes. Ainsi, dans le domaine de l'évaluation biologique, nous avons effectué une étude d'investigation préliminaire de l'activité antibactérienne sur certains des produits bases de Schiff benzoxazolinoniques spécifiquement fonctionnalisés. Nous les avons testés sur cinq souches de bactéries tel que *Echerichia Coli* (*E.coli.*), *Pseudomonas aerogenosae* (*P. aerogenosae*), *P. vulgaris*, et *Citrobacter* à gram négatif, et *Staphylococcus Aureus* (*S.aureus*) à gram positif.

D'après les résultats obtenus, nous avons pu conclure que toutes les bases de Schiff sélectionnées et testées, ne présentent aucune activité antibactérienne *vis-à-vis* de deux souches bactériennes *Echerichia Coli* et *Pseudomonas aerogenosae*. D'autre part, les deux composés bases de Schiff **7** et **8** dérivés de l'aldéhyde spécifique 3,5-di-tert-but-2-hydroxybenzaldéhyde, présentent une activité significative *vis-à-vis* des deux souches bactériennes *Staphylococcus Aureus* et *Proteus vulgaris*, et les composés **5** et **6** présentent une activité *vis-à-vis* de *Citrobacter*. Enfin, les deux composés bases de Schiff **3** et **4** ont révélés une moyenne activité contre la bactérie à gram négatif *Staphylococcus Aureus*.

Le dernier volet de ce travail a fourni une analyse de plusieurs propriétés structurales et électroniques pour deux composés bases de Schiff benzoxazolinoniques étudiées, en utilisant la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec la fonctionnelle

CONCLUSION GENERALE

hybride B3LYP et la base 6-31G (d,p). Cette méthode est satisfaisante pour l'optimisation et la prédiction de la réactivité chimique des molécules organiques étudiées. Les résultats des calculs obtenus montrent que la tautomérisation favorise la forme tautomère énolique pour les deux structures étudiées; résultats révélant que la forme énolique est plus stable par rapport à la forme cétonique, ce qui est en bon accord avec les résultats expérimentaux.

ANNEXES

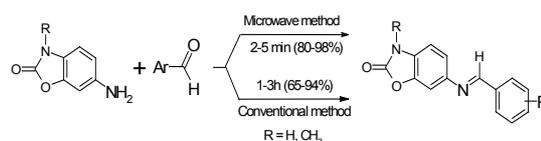
COMPARATIVE STUDY OF CONVENTIONAL AND MICROWAVE-ASSISTED SYNTHESIS OF NOVEL 6-(ARYLIDENEAMINO)BENZO[d]OXAZOL-2(3H)-ONES WITH POTENTIAL ANTIBACTERIAL ACTIVITY

Yasmina ADJEROUD, Hanane CHABANE and Messaoud LIACHA*

Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique (LSBO), Faculté des Sciences, Département de chimie,
Université BADJI Mokhtar-Annaba, B.P. 12, El-Hadjar, 23000 Annaba, Algérie

Received November 13, 2015

The synthesis and characterization of novel class of Schiff bases derivatives 6-(Benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ones (**5a-d** and **6a-d**), derived from the condensation reactions of different aromatic aldehydes with 6-amino-2(3H)-benzoxazolone and 3-methyl-6-amino-2(3H)-benzoxazolone, using conventional and microwave irradiation methods was described. The structure of all newly synthesized compounds has been proven by using various spectral methods such as IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR. The results confirmed that benzoxazolinonic amino group reacted with aromatic aldehydes to form the desired Schiff bases.



INTRODUCTION

Benzoxazolone and its derivatives are an important class of heterocyclic compounds that are known to possess a wide variety of biological properties including antibacterial, anti-HIV, and anti-inflammatory activities among others.¹⁻¹⁰ Thus, development and synthesis of novel compounds derived from this pharmacophore as potential chemotherapeutics, still attracts attention of organic and medicinal chemist,¹¹⁻¹⁴ and led to the discovery of a number of derivatives endowed with anti-inflammatory, analgesic, antitubercular, antibacterial, antimicrobial, antifungal, anti-HIV, anticonvulsant, normolipemic effects, and nitric oxide synthase (NOS) inhibitory activity have been described in recent years.¹⁵⁻¹⁹ They are present in various natural and non-natural compounds. In

industry, they have a wide range of applications such as dyes and pigments with luminescent properties, catalysis, polymer stabilizers,^{20,21} corrosion inhibitors,²² and as ligands in the organometallic compounds.^{23,24} The biological activities of Schiff bases have also attracted considerable and growing attention to organic and medicinal researchers for many years, following the discovery of their importance precursors to compounds that are of such pharmaceutical interest. Schiff bases are now well known for their importance and potential applications in various biological fields, such as anticancer,²⁵ antimicrobial,^{26,27} anti-inflammatory,²⁸⁻²⁹ antiviral,³⁰ analgesic,³¹ pesticidal,³² and antioxidant^{33,34} agents. Both benzoxazolone and Schiff base compounds are important structures in the medicinal and pharmaceutical fields,³⁵ and it has been suggested

* Corresponding author: messaoud.liacha@univ-annaba.dz; m_liacha@yahoo.fr

that the azomethine linkage might be responsible for the biological activities displayed by Schiff bases.³⁶

In view of these observations, and in light of the interesting variety of biological activities seen in compounds containing benzoxazolone moiety and azomethine linkages, we have designed new compounds incorporating the above pharmacophores together in order to prepare compounds, having enhanced antimicrobial activity.

In addition, the development of eco-friendly and economic new processes of organic synthesis, which are efficient and more compatible with the environment demands, has received considerable attention because of growing environmental concerns.³⁷⁻³⁹ A decisive contribution has occurred, when in 1986, Gedye *et al.*,⁴⁰ and Giguère and Majetich⁴¹ have reported the benefits of irradiation microwave for the syntheses in organic chemistry. In this regard, microwave irradiations have been used extensively and successfully for the synthesis of organic compounds. In comparison with conventional thermal heating, the use of microwave irradiation has become an increasingly valuable tool in organic synthesis, since it is a versatile and facile technique applicable to a large variety of chemical reactions.⁴²⁻⁴⁴ Advantage of this methodology such as enhanced rate of reaction, substantial decrease of reaction time, as well as the increased selectivity and in many cases, improved yields and high purity of the compounds, make it an attractive technique frequently used in developing synthetic methodologies, for applications in the field of drug discovery and drug development research.⁴⁵⁻⁴⁷ Furthermore, the application of microwave technology for the synthesis of organic compounds in recent years, has opened new perspectives in organic synthesis, and offers advantages over conventional heating because of its efficiency, simplicity and as ecofriendly technique, and has served to support for the development of many reaction procedures which are environmentally friendly.⁴⁸⁻⁵¹

In continuation of our interest in the field of oxygen and nitrogen heterocycles, and as part of our concern in the field of new benzoxazolone-based bioactive compounds,^{52,53} we report here a comparative study concerning the synthesis of 2(3*H*)-benzoxazolones Schiff bases under microwave irradiation and conventional heating by direct reaction of 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolone with substituted aromatic aldehydes.

Considering all these findings, in this paper we are reporting the synthesis of new benzoxazolinonic Schiff base derivatives differently functionalized on nitrogen in position 3 of the benzoxazolinonic heterocycle and aromatic ring of the aldehyde by conventional and microwave assisted methods, and their characterization through spectral data such as IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR. Therefore, we focused our attention to the synthesis of new compounds containing imine group at position 6 of the 2(3*H*)-benzoxazolone ring (Fig. 1), in order to investigate their chemical and antibacterial activities.

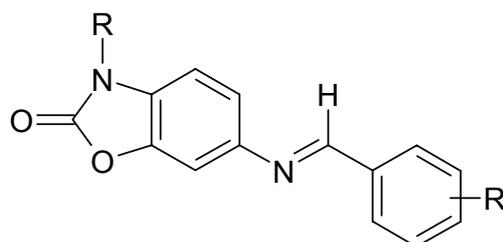


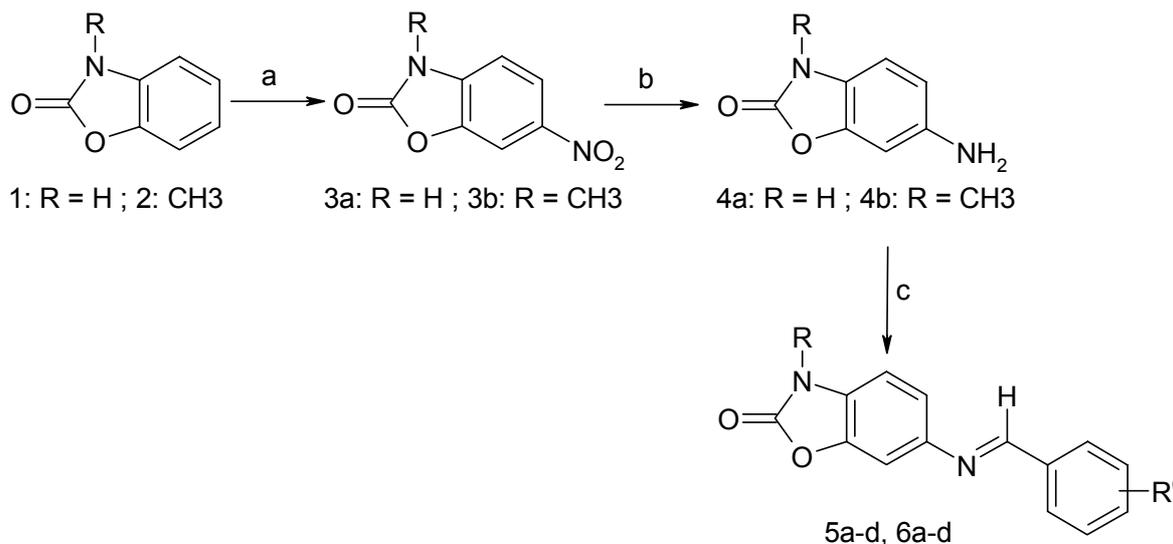
Fig. 1 – Chemical structure of 2(3*H*)-benzoxazolone Schiff base derivatives.

RESULTS AND DISCUSSION

Chemistry

In this study, novel benzoxazolinonic Schiff base derivatives were designed and synthesized via the route outlined in Scheme 1. The key intermediate 2(3*H*)-benzoxazolone (**1**) was obtained by simple reaction between two commercially available compounds 2-aminophenol and urea.⁵⁴ This step was followed by N-methylation of the intermediate (**1**) with dimethylsulfate in order to obtain 3-methyl-2(3*H*)-benzoxazolone (**2**). The described method was used,⁵⁵ and the reaction product was obtained in a quantitative yield.

According to the reported method,⁵⁶ the reaction of compounds **1** and **2** with nitric acid and acetic anhydride produced, 6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolone (**3a**, 67%) and 3-methyl-6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolone (**3b**, 80%), followed by reduction of the nitro function, afforded the benzoxazolinonic amines intermediates substrates (**4a**, 69%) and (**4b**, 73%) used for the next step without further purification. The structures of compounds (**3a-b**) and (**4a-b**) were confirmed by comparing their spectroscopic and physical data with that in the literature.⁵⁷



Scheme 1 – Reagents and conditions: (a) HNO₃ (68%), acetic anhydride, -5-0°C; (b) SnCl₂·2H₂O, C₂H₅OH, 3h, reflux; (c) appropriate aldehyde derivative, acetic acid, ethanol, 1-3h, reflux.

Finally, the new benzoxazolinonic Schiff base compounds (**5a-d**) and (**6a-d**) were synthesized by a series of reactions from 2(3*H*)-benzoxazolone derivatives as shown in Scheme 1. The reactions of 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolone (**4a**) and 3-methyl-6-amino-2(3*H*)-benzoxazolone (**4b**) with the corresponding aromatic aldehyde in absolute ethanol for 1-2.5 h at reflux, in the presence of acetic acid as catalyst to obtain the desired benzoxazolinonic Schiff base derivatives in moderate to good yields. In this step, the reaction is the result of the nucleophilic attack of the nitrogen of the amine on the carbonyl of the aldehyde. This leads to the formation of carbon-

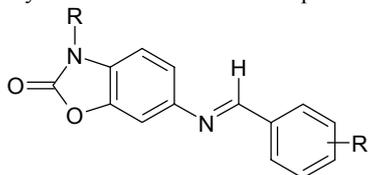
nitrogen double bond (-CH=N-), and the formation of the desired imine after elimination of a water molecule.

All reactions were carried out by using conventional heating and microwave irradiation, and results were compared in Table 1. Therefore, acetic acid was preferred as solvent for all further conventional heating and microwave-assisted reactions.

All these prepared compounds were characterized for purity by thin layer chromatography (TLC), and their structures were ascertained by proton and carbon-13 nuclear magnetic resonance.

Table 1

Analytical data and comparison of time consumed and yield obtained to complete the reaction, by conventional and microwave methods for synthesis of Schiff bases compound (**5a-d**, **6a-d**)



Entry	R	R'	^a Mp (°C)	^b Conventional		^c Microwave		^d Mol. F.
				Time (h)	Yield (%)	Time (min)	Yield (%)	
5a	H	H	193-194	2.5	71	2	80	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₂
5b	H	2-OH	262-263	1.0	94	2	95	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃
5c	H	4-N(CH ₃) ₂	247-248	2.0	83	3	98	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂
5d	H	3,4,5-(OCH ₃)	226-227	1.5	88	5	90	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅
6a	CH ₃	H	180-181	2.0	82	5	85	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂
6b	CH ₃	2-OH	238-239	1.0	91	3	96	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃
6c	CH ₃	4-N(CH ₃) ₂	285-288	2.0	65	5	95	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂
6d	CH ₃	3,4,5-(OCH ₃)	235-236	1.5	84	5	85	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅

^aMelting point; ^bIsolated yield after silica chromatography; ^dMolecular formula.

Spectral characterization

Infrared analysis

The infrared spectra (FT-IR) of all the compounds contain a strong intensity absorption band of the azomethine group (-CH=N-) at 1602-1640 cm^{-1} , the presence of aromatic ring has been identified by their characteristic ring vibrations at 1460-1591 cm^{-1} . The presence of a peak in the range 1680-1782 cm^{-1} in all the Schiff bases was assigned to $\nu\text{C}=\text{O}_{\text{oxazolinonic}}$ absorption. Comparison of the IR spectral data of the Schiff base derivatives with that of the aldehyde $\nu(\text{CO})$ and the primary amine $\nu(\text{NH})$ showed the disappearance of $\nu(\text{NH}_2)$ and $\nu(\text{CO})$, confirming the formation of the desired Schiff base.

NMR analysis

The structure of all synthesized Schiff bases were determined by NMR analysis, based on the analysis of H-H coupling constants as well as chemical shifts. In ^1H -NMR spectra, the presence of protons of -CH=N- group was confirmed by one-proton singlet at δ 8.37-8.99 ppm, while the aromatic protons of the Schiff base appear in the appropriate region at δ 6.76-8.34 ppm. The signal appearing as a singlet at δ 11.55-11.86 ppm in the ^1H NMR spectra of these imines is assigned to the NH group of N(3)-unsubstituted benzoxazolone. The signals due to the aliphatic protons of the methyl substituent on the N(3)-substituted benzoxazolone derivatives appear in the range δ 3.36-3.47 ppm. The absence of the benzoxazolone N-H signal at δ 11.5-12.4 ppm in the spectrum of the N(3)-substituted derivatives clearly demonstrates the formation of the desired Schiff bases in its deprotonated form.

In order to get further information the ^{13}C -NMR spectra were investigated. The ^{13}C -NMR spectrum of the exhibited signals between δ 159.3 and 170.14 ppm corresponding to the carbon of the -C=N- group. The signals observed at δ 154.30-159.34 ppm are assigned to (C=O) of lactam (oxazolinonic) and the (C-O) of oxazolinonic carbons, respectively. Methyl groups were observed between δ 28.19 and 28.34 ppm. Also, the spectrum showed peaks at 105.83-147.33 ppm corresponding to carbons of the phenyl ring. Details of the experimental protocols used are shown in the experimental section.

EXPERIMENTAL

Material and methods

Melting points were determined on an electrothermal 9200 melting point apparatus and are uncorrected. FT-IR spectra were recorded as KBr discs with a FT-IR-8300 Shimadzu spectrometer. Both ^1H and ^{13}C -NMR spectra were determined on a Bruker AC 200 spectrometer using CDCl_3 and d_6 -dimethylsulfoxide (DMSO-d_6) solution using tetramethylsilane (TMS) as internal standard, respectively. The chemical shifts are reported in parts per million (δ scale) and all J values are in hertz. Spin multiplicities are given with the following notations: s (singlet), d (doublet), t (triplet), and m (multiplet) as well as b (broad). Progress of reactions and the purity of the compounds were checked by thin-layer chromatography (TLC) using cyclohexane/ethyl acetate (2:8) as eluent. Column chromatography was performed on silica gel (Kieselgel 60 F-254, 0.20 mm) using cyclohexane and ethyl acetate. The synthesis, physical and analytical properties of compounds: 2(3*H*)-benzoxazolone (**1**) and 3-methyl-2(3*H*)-benzoxazolone (**2**) were previously reported and prepared as cited in the literature, and were in accordance with the literature data.⁴⁷⁻⁵⁰

Synthesis of the 6-nitrobenzoxazolone derivatives (3a-b)

6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolone **3a** (67%) and 3-methyl-6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolone **3b** (80%) were prepared according to the reported method and the physical properties (m.p, IR, ^1H -NMR) are in accordance with published data.⁵⁰

Synthesis of 6-aminobenzoxazolone derivatives (4a-b)

The obtained benzoxazolinonic amines intermediates **4a** (69%) and **4b** (73%) were used for the next step without further purification. The structures of compounds (**4a-b**) were confirmed by comparing their spectroscopic and physical data with the ones in the literature.⁵⁰

General procedure for the synthesis of Schiff bases derivatives obtained from 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolone and 6-amino-3-methyl-2(3*H*)-benzoxazolone (5a-d, 6a-d)

A general method has been used for the preparation of all Schiff base ligands.

Conventional method: Substituted aromatic aldehydes derivatives (1 mmol) dissolved in boiling ethanol (10 mL) was mixed with a boiling solution of 6-amino-2(3*H*)-benzoxazolones (**4a-b**) (1 mmol) in the same solvent (5 mL). The resulting mixture was heated on a water bath for 1-2.5 h in the presence of acetic acid as catalyst, and then left to stand overnight at room temperature. The product which formed was filtered off, washed with ethanol, dried, and purified by flash column chromatography using ethyl acetate-cyclohexane (8:2) as eluent.

Microwave method: Compounds (**5a-d**) and (**6a-d**) were synthesized in the similar manner by treating an equimolar mixture of 6-aminobenzoxazolones (**4a-b**) (4 mmol) with substituted aromatic aldehydes (4 mmol) in absolute ethanol (1 mL) in microwave tube. The contents were subjected to microwave irradiation at 200 W for about 2-5 min. Progress of the reaction was monitored by TLC. After the completion of the reaction, solid product was obtained in reaction mixture which was filtered and washed with ethanol, dried, and purified to provide the title compounds as solid crystals.

Schiff bases derivatives 6-**(Arylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ones (5a-d)****6-(Benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (5a)**

White powder; mp: 193-194°C. IR (KBr pellets, ν , cm^{-1}): 3050($\nu_{\text{N-H}}$), 1765($\nu_{\text{C=O}}$), 1640($\nu_{\text{C=N}}$), 1485($\nu_{\text{C=Caromatic}}$), 1260($\nu_{\text{C-O}}$). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): δ 7.04-7.95 (m, 8H, Ar-H), 8.69 (s, 1H, N=CH), 11.7 (s, 1H, N-H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 159.83(N=C), 154.78(C=O), 146.01, 144.15, 136.20, 131.52, 128.98, 128.75, 118.23, 109.96, 102.43(aromatic carbons).

6-(2-Hydroxybenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (5b)

Yellow powder; mp: 262-263°C. IR (KBr pellets, ν , cm^{-1}): 3433($\nu_{\text{O-H}}$), 3040($\nu_{\text{N-H}}$), 1782($\nu_{\text{C=O}}$), 1618($\nu_{\text{C=N}}$), 1280($\nu_{\text{C-O}}$). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.85-7.75(m, 7H, Ar-H), 8.62(s, 1H, N=CH). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 162.73 (N=C), 160.59 (C=O), 155.07, 144.58, 143.09, 133.55, 132.92, 129.98, 119.81, 119.65, 118.94, 117.03, 110.43, 102.78 (aromatic carbons).

6-(4-(Dimethylamino)benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (5c)

Orange powder; mp: 247-248°C. IR (KBr pellets, ν , cm^{-1}): 3300-3500($\nu_{\text{N-H}}$);1760($\nu_{\text{C=O}}$), 1600($\nu_{\text{C=N}}$), 1390($\nu_{\text{C=Caromatic}}$), 1200($\nu_{\text{C-O}}$). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.01 (s, 6H, - CH_3), 6.80-7.70 (m, 7H, Ar-H), 8.44 (s, 1H, N=CH), 11.55 (s, 1H, N-H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 159.62 (N=C), 155.12 (C=O), 152.79, 147.49, 144.49, 130.65, 128.15, 124.30, 117.96, 111.94, 118.94, 110.18, 102.52 (aromatic carbons);40.00 (N(CH_3) $_2$).

6-(3,4,5-Trimethoxybenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (5d)

Beige powder; mp: 226-227°C. IR (KBr pellets, ν , cm^{-1}): 3300-3500($\nu_{\text{N-H}}$), 1760($\nu_{\text{C=O}}$), 1618,18($\nu_{\text{C=N}}$), 1580($\nu_{\text{C=Caromatic}}$), 1234,36($\nu_{\text{C-O}}$). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.73 (s, 3H, N- CH_3), 3.85 (s, 6H, - CH_3), 7.11-7.26 (m, 5H, Ar-H), 8.58 (s, 1H, N=CH), 11.68 (s, 1H, N-H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 159.54 (N=C), 154.77 (C=O), 153.31, 146.09, 144.15, 140.43, 131.72, 128.75, 118.03, 109.99, 105.94, 102.43 (aromatic carbons), 60.35 (O CH_3), 56.12 (O CH_3).

Methyl-N-substituted Schiff base derivatives 6- (Arylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ones (6a-d)**3-Methyl-6-(benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (6a)**

White powder; mp: 180-181°C. IR (KBr pellets, ν , cm^{-1}): 1780($\nu_{\text{C=O}}$);1640($\nu_{\text{C=N}}$);1460($\nu_{\text{C=Caromatic}}$);1264($\nu_{\text{C-O}}$). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3/d_6 , δ ppm): 3.43 (s, 3H, - CH_3), 6.94-7.93 (m, 8H, Ar-H), 8.48 (s, 1H, N=CH). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 159.80 (N=C), 154.86 (C=O), 147.33, 143.14, 135.95, 131.49, 129.97, 128.78, 117.47, 108.06, 102.84 (aromatic carbons), 28.19 (CH_3).

3-Methyl-6-(2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (6b)

Yellow powder, mp: 238-239°C. IR (KBr pellets, ν , cm^{-1}): 3400-3500($\nu_{\text{O-H,N-H}}$), 1778,28($\nu_{\text{C=O}}$), 1620($\nu_{\text{C=N}}$), 1488($\nu_{\text{C=Caromatic}}$), 1282,57($\nu_{\text{C-O}}$). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.36 (s, 3H, - CH_3), 6.94-7.64 (m, 7H, Ar-H), 8.99 (s, 1H, N=CH). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 162.53 (N=C), 160.26 (C=O), 154.30 (C=O), 143.11, 142.80, 133.26, 132.58, 130.99, 119.48, 119.32, 118.57, 116.71, 109.44, 102.55 (aromatic carbons), 28.34 (CH_3).

3-Methyl-6-(4-(dimethylamino)benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (6c)

Yellow powder; mp: 285-288°C, IR (KBr pellets, cm^{-1}): 1750($\nu_{\text{C=O}}$), 1616.24($\nu_{\text{C=N}}$), 1591.16($\nu_{\text{C=Caromatic}}$), 1260, 1180.35($\nu_{\text{C-O}}$). ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.07 (s, 6H, CH_3), 3.40 (s, 3H, N- CH_3), 6.71-7.78 (m, 7H, Ar-H), 8.40 (s, 1H, N=CH). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 161.21(N=C), 154.37(C=O), 154.11, 141.93, 140.67, 131.68, 124.69, 123.43, 122.73, 112.09, 111.22, 109.69 (aromatic carbons), 40.11 (CH_3), 28.23 (CH_3).

3-Methyl-6-(3,4,5-**trimethoxybenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (6d)**

Beige powder; mp: 235-236°C. IR (KBr pellets, ν , cm^{-1}): 1780.96($\nu_{\text{C=O}}$), 1614.31($\nu_{\text{C=N}}$), 1529.45($\nu_{\text{C=Caromatic}}$), 1240($\nu_{\text{C-O}}$). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.42 (s, 3H, N- CH_3), 3.92 (s, 3H, O- CH_3), 3.95 (s, 6H, O- CH_3), 6.94-7.26 (m, 5H, Ar-H), 8.37 (s, 1H, N=CH). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 159.305(N=C), 154.86(C=O), 153.54, 147.26, 143.18, 141.17, 131.41, 129.92, 117.44, 108.07, 105.83, 102.82 (aromatic carbons), 60.97(CH_3), 56.25(CH_3), 28.20 (CH_3).

CONCLUSIONS

In the present work, we have presented the synthesis and characterization of a new set of Schiff bases derivatives, by coupling the benzoxazolinonic pharmacophore and suitably substituted aromatic aldehydes in order to increase their activities. This approach is based on the condensation of a substituted benzaldehyde on the amine group at position 6 of the benzene ring of benzoxazolinone and its methyl-N(3)-substituted derivatives, to prepare new compounds which are highly functionalized, and we expect these compounds as potential candidates for the preparation of a wide range of pharmaceutically active agents. We have established a simple, efficient and selective general method for access to a variety of novel 6-(Benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ones Schiff bases, starting from readily available substituted 2(3H)-benzoxazolones under conventional and microwave-assisted synthesis. In comparison with conventional heating methods, the desired compounds were obtained in shorter times and with good yields. Thus, this work will be very useful for further studies for the preparation of biologically active benzoxazolone Schiff base compounds with simple and convenient method, which may be useful in the synthesis of other analogues derivatives compounds.

Acknowledgements: This study was supported by Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research (MESRS-CNEPRU), and Directorate-General for Scientific Research and Technological Development (DGRSDT-PNR) (respective project numbers: CNEPRU-E01120140064 and PNR-27/21-2011). The authors also wish to thank Pr. P. Vanelle and T. Terme, Faculté de pharmacie, Université de la

Méditerranée-Marseille, France, for carrying out spectral ^1H -NMR and ^{13}C -NMR analysis for compounds, and Pr. Y. Bouhedja for providing laboratory facilities.

REFERENCES

- D. Pizzirani, A. Bach, N. Realini, A. Armirotti, L. Mengatto, I. Bauer, S. Giroto, C. Pagliuca, M. De Vivo, M. Summa, A. Ribeiro and D. Piomelli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 485-489.
- P.R. Modiya and C.N. Patel, *Org. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *2*, 29-39.
- J. Poupaert, P. Carato, E. Colacino and S. Yous, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, *12*, 877-888.
- D. Bo-liang, M. D. Cullen, Z. Zhou, T. L. Hartman, R. W. Buckheit, Jr. C. Pannecouque, E. De Clercq, P. E. Fanwick and M. Cushman, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 2366-2374.
- Y. Ivanova, G. Momekov, O. Petrov, M. Karaivanova and V. Kalcheva, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 1382-1387.
- M. S. R. Murty, K.R. Ram, R.V. Rao, J.S. Yadav, U.S.N. Murty and K.P. Kumar, *Med. Chem. Res.*, **2011**, *20*, 626-636.
- H. Ucar, K. V. Derpoorten, S. Cacciaguerra, S. Spampinato, J. P. Stables, P. Depovere, M. Isa, B. Masereel, J. Delarge and J. H. Poupaert, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 1138-1145.
- S. Unlu, T. Onkol, Y. Dundar, B. Okcelik, E. Kupeli, E. Yesilada, N. Noyanalpan and M.F. Sahin, *Arch. Pharm.*, **2003**, *336*, 353-361.
- L. Lin, F. Hui, Q. Ping, M. Yan, Z. Lijuan, C. Liping, L. Xing and L. Jun, *Exp. Ther. Med.*, **2013**, *6*, 796-802.
- J.A. Brennan, G. Radka, M.G. Steven, L.N. Rachel, M.P. Claudine, A.H. Zoe, L. Qian, W. Caitlin, L. Sharon, P. Farhana, L. Margaret, S. Deborah and W. Goutier, *J. Pharmacol. Exp.*, **2010**, *332*, 190-201.
- A. R. Nadji-Boukrouche, O. Khoumeri, T. Terme, M. Liacha and P. Vanelle, *Molecules*, **2015**, *20*, 1262-1276.
- A. R. Nadji-Boukrouche, O. Khoumeri, T. Terme, M. Liacha and P. Vanelle, *Arkivoc*, **2010**, *x*, 358-370.
- I. Chiarotto, M. Feroci, M. Orsini, G. Sotgiu and A. Inesi, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3704-3710.
- M. Liacha, W. Yahia, K. Seddiki, Y. Adjeroud and H. Chabane, *J. chem. res.*, **2014**, *38*, 331-333.
- a) M. Koksall, N. Gokhan, E. Kupeli, E. Yesilada and H. Erdogan, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2005**, *338*, 117-125; b) M. Koksall, N. Gokhan, E. Kupeli, E. Yesilada and H. Erdogan, *Arch. Pharm. Res.*, **2007**, *30*, 419-424.
- T. Önkol, E. Banoglu, Y. Dünder, E. Küpeli and M. F. Şahin, *Med. Chem. Res.*, **2010**, *19*, 11-24.
- T.Önkol, S. Ito, E. Yildirim, K. Erol and M.F. Sahin, *Arch. Pharm. Archiv der Pharmazie*, **2001**, *334*, 17-20.
- M. S. R. Murty, K.R. Ram, R.V. Rao, J.S. Yadav, J.V. Rao, V.T. Cheriyan and R.J. Anto, *Med. Chem. Res.*, **2011**, *20*, 576-586.
- M. Courtois, Z. Mincheva, F. Andreu, M. Rideau and M. C. Viaud-Massuard, *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, **2004**, *19*, 559-565.
- S. Lei, G. Hui-Ming, T. Shu-Hua, L. Huan-Qiu, S. Yong-Chun, Z. Hai-Liang and T. Ren-Xiang, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 558-564.
- a) D. N. Dhar and C. L. Taploo, *J. Sci. Ind. Res.*, **1982**, *41*, 501-506; b) E. Tsuchida and K. Oyaizu, *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, *237*, 213-228.
- S. Li, S. Chen, S. Lei, H. Ma, R. Yu and D. Liu, *Corros. Sci.*, **1999**, *41*, 1273-1287.
- Y. Shibuya, K. Nabari, M. Kondo, S. Yasue, K. Maeda, F. Uchida and H. Kawaguchi, *Chem. Lett.*, **2008**, *37*, 78-79.
- A. Roth, J. Becher, C. Herrmann, H. Gols, G. Vaughan, M. Reiher, D. Klemm and W. Plass, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 10066-10076.
- X. Qiao, Z. Y. Ma, C. Z. Xie, F. Xue, Y. W. Zhang, J. Y. Xu, Z. Y. Qiang, J. S. Lou, G. J. Chen and S. P. Yan, *J. Inorg. Biochem.*, **2011**, *105*, 728-737.
- P. Venkatesh, *Asian J. Pharm. Health Sci.*, **2011**, *1*, 8-11.
- M. A. Hussein, R. H. Omar, H. S. Farghaly, *Int. J. Acad. Res.*, **2011**, part-(II), *3*, 454-462.
- B. S. Sathe, E. Jaychandran, V. A. Jagtap and G. M. Sreenivasa, *Int. J. Pharm. Res. Dev.*, **2011**, *3*, 164-169.
- A. Pandey, D. Dewangan, S. Verma, A. Mishra and R. D. Dubey, *Int. J. Chem. Tech. Res.*, **2011**, *3*, 178-184.
- S. Kumar, D. N. Dhar and P. N. Saxena, *J. Sci. Ind. Res.*, **2009**, *68*, 181-187.
- R. P. Chinnasamy, R. Sundararagan and S. Govindaraj, *Soc. Pharm. Educ. Res.*, **2010**, *1*, 342-347.
- M. M. Ali, M. Jesmin, S. M. A. Salam, J. A. Khanam, M. F. Islam and M. N. Islam, *J. Sci. Res.*, **2009**, *1*, 641-646.
- J. Vancoa, O. Svajlenova, E. Racanskac, J. Muselika and J. Valentova, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **2004**, *18*, 155-161.
- Y. Harinath, D.H. K. Reddy, B. N. Kumar, C. Apparao and K. Seshaiiah, *Spectrochim. Acta A Mol Biomol Spectrosc.*, **2013**, *101*, 264-272.
- S.U. Cicekli, T. Onkol, S. Ozgen and M.F. Sahin, *Rev.Roum. Chim.*, **2012**, *57*, 187-195.
- P. Phatak, V.S. Jolly, K.P. Sharma, *Orient. J. Chem.*, **2000**, *16*, 493-494.
- M. Bararjanian, S. Balalaie, B. Movassagh and B. Amani, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2009**, *6*, 436-442.
- R. Menegatti, E. Ramesh, R. Raghunathan, *Syn. Comm.*, **2009**, *39*, 613-625.
- D. Habibi and O. Marvi, *Arkivoc*, **2006**, *xiii*, 8-15.
- R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, and J. Rousell, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 279-282.
- R. Giguere, T. Bray, S. Duncan, and G. Majetich, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4945-4948.
- A. Sharma, P. Appukkuttan and E. van der Eycken, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 1623-1637.
- (a) G. Zbancioc and I.I. Mangalagiu, *Tetrahedron*, **2010**, Part 2, *66*, 278-282. (b) G.N. Zbancioc, T. Huhn, U. Groth, C. Deleanu and I.I. Mangalagiu, *Tetrahedron*, **2010**, Part 3, *66*, 4298-4306. (c) G. Zbancioc, V. Bejan, M. Risca, C. Moldoveanu and I.I. Mangalagiu, *Molecules*, **2009**, *14*, 403-411. (d) G. Zbancioc and I.I. Mangalagiu, *Synlett.*, **2006**, *5*, 804-806.
- (a) T. Torroba, *J. prakt. Chem.*, **1999**, *341*, 99-113; (b) V. Polshettiwar and R.S. Varma, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 629-639; (c) D. Garella, E. Borretto, A. Di Stilo, K. Martina, G. Cravotto and P. Cintas, *Med. Chem. Comm.*, **2013**, *4*, 1323-1343.
- N.M. Nascimento, A.E. Kummerle, E.J. Barreiro and C.A.M. Fraga, *Molecules*, **2011**, *16*, 9274-9297.
- J.A. Seijas, M.P. Vazquez-Tato, M.M. Martinez and J. Rodriguez-Parga, *Green. Chem.*, **2002**, *4*, 390-391.
- F. Mavandadi and A. Pilotti, *Drug. Discovery. Today*, **2006**, *11*, 165-174.
- A. de la Hoz and A. Loupy, 2nd edition, volume 2, published by Wiley-VCH, Weinheim-Germany, 2012.

49. S Ravichandran, E Karthikeyan. *Int. J. Chem. Tech. Res.*, **2011**, *3*, 466-470.
50. (a) C.M. Rayner, *Org. Process Res. Dev.*, 2007, *11*, 121-132. (b) R.S. Oakes, A.A. Clifford, C.M. Rayner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2001**, *1*, 917-941.
51. Antonio de la Hoz, Angel Diaz-Ortiz, Andres Moreno, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 164-178.
52. M. Liacha, S. Yous, J.H. Poupaert, P. Depreux and H. Aichaoui, *Monatsh. Chem.*, **1999**, *130*, 1393-1397.
53. W. Yahia, A. Khorief Nacereddine and M. Liacha, *Prog. React. Kinet. Mec.*, **2014**, *39*, 365-374.
54. (a) M. Liacha, S. Yous, P. Depreux, J.H. Poupaert and D. Lesieur, *Heterocycles*, **1999**, *51*, 1929-1943; (b) R. J. Nachman, *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, *19*, 1545-1547;
- (c) R. J. Maleski, C. Edward Osborne and S. M. Cline, *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, *28*, 1937-1939.
55. (a) N.A. Aliev, R.G. Aflyatunova and K. Giyasov, *Fungitsidy*, **1980**, *20*, 46-65; (b) G. Eren, S. Unlü, M. T. Nuñez, L. Labeaga, F. Ledo, A. Entrena, E. Banoğlu, G. Costantino and M. F. Sahin, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 6367-6376.
56. (a) W. Yahia, A. Khorief Nacereddine, K. Seddiki and M. Liacha, *Rev.Roum. Chim.*, **2015**, *60*, 853-859; (b) Y. Güllök, T. Biçer, F. K. Onurdağ, S. Özgen, M. F. Şahin and D. S. Doğruer, *Turk J Chem*, **2012**, *36*, 279-291.
57. (a) J. M. Hwang, W. S. Shin and K. Y. Jung, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2004**, *25*, 1326-1330; (b) A. Lespagnol, *Bull. Soc. Pharm. Lille*, **1955**, *1*, 71-81.

