

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de
La Recherche Scientifique
Université Mohamed Seddik Ben Yahia-Jijel



Faculté des Sciences Exactes et Informatique

Département de Chimie

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master

Option : Chimie Organique

Thème

**Synthèse et étude de quelques dérivés de 1,3-
benzothiazole**

Réalisé par :

Imene Chelgham et Zina Djeha

Soutenu le 03/07/2022

Devant le jury :

Dr. K. Harrouche	Pr	Président	U. M. Seddik. Ben Yahia - Jijel
Dr. S. Khelili	MCA	Encadreur	
M^{elle}. A. Chibani	MAA	Examinatrice	

Promotion: 2021/2022

Remerciements

Avant tout, nous remercions "Allah" le tout puissant de nous avoir donné La santé, la force, le courage, et la patience, qui nous ont permis de mener à terme ce modeste travail.

*Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadreur, le **Pr.Smail Khelili** qui a guidé et suivi le déroulement et l'exécution de ce travail de recherche, en nous prodiguant tout aide possible, et en nous consacrant son temps précieux. Merci pour votre compréhension, votre disponibilité et pour votre gentillesse.*

*Nous adressons nos sincères remerciements aux membres du jury, **Dr. Kamel Harrouche**, maitre de conférences, et **Melle. Akila Chibani**, maitre- assistant A, à l'université de Jijel, pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce travail.*

*Sans oublier de remercier **Mr. Idris Layoul**, doctorant au laboratoire de pharmacologie et de phytochimie, pour son aide précieuse et ses encouragements, qui nous ont permis d'effectuer notre mémoire.*

Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements vont à toute personne ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicace

Louange à Dieu par qui les bénédictions viennent. Merci mon Dieu de m'avoir donné la capacité d'écrire et de penser, la force de croire, et la patience et la foi d'aller en avant.

Je dédie ce travail à :

*A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque instant de mon existence de son inépuisable tendresse, à qui je dois tout dans ma vie... ma très chère **maman**.*

*C'est l'incarnation du courage, du dévouement, de l'honnêteté, de la persévérance et du sacrifice...
mon cher père.*

*A ma chère sœur, **Houda** ;*

Merci beaucoup pour le soutien que tu m'a apportée tout au long de mes années d'études, je te souhaite tout le bonheur du monde et le succès dans ta vie personnelle et professionnelle.

A toute ma famille, et à ceux qui me soutiennent de près ou de loin.

*A mes chères amies, **Fatima, Sara et Salma** ;*

Merci beaucoup à vous toutes pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mes années d'études, et je vous souhaite tout le bonheur du monde et le succès dans vos vies personnelle et professionnelle.

*A mon binôme, **Zina** ;*

A tous mes amis de la promotion de 2^{ème} année

Master en chimie organique

Imene



Dédicace

Je dédie ce modeste travail,

- *A mes très chers parents pour leurs sacrifices, leur soutien et leurs encouragements.*
- *A mes sœurs Selma et Asma.*
- *A mes frères Nabil et Khalil.*
- *A toute ma famille, mes amies et à tous les étudiants de la promotion de 2^{ème} année Master en chimie organique*



Zina



Table des matières

Introduction générale.....	1
Chapitre I : Synthèse bibliographique sur les benzothiazoles	
I.1. Introductions	2
I.2. Généralités sur les benzothiazoles	2
I.3. Propriétés physiques et chimiques	3
I.4. Activités pharmacologiques des 1,3-Benzothiazoles	3
I.4.1. Activité antidiabétique	3
I.4.2. Activité anticancéreuse	5
I.4.3. Activité antimicrobienne	6
I.4.4. Activité anti-inflammatoire et analgésique	7
I.4.5. Activité antituberculeuse.....	8
I.4.6. Activité antipaludique.....	9
I.4.7. Activité anticonvulsive	10
I.4.8. Activité antioxydante.....	11
I.5. Méthodes de synthèses des 1,3-benzothiazoles	16
I.5.1. A partir de l'acide 4-aminobenzoïque, 3-fluoraniline	16
I.5.2. A partir de thioacétanilide et d'arylthioamide	16
I.5.3. A partir du noyau thiazole	16
I.5.4. A partir d'isothiocyanates aromatiques ortho-halogénés	17
I.5.5. A partir 2-Aminothiophénol	18
A. Condensation avec des aldéhydes	18
B. Condensation avec des cétones	18
C. Condensation avec des acides carboxyliques	18
D. Condensation avec les thioamides	19
E. Condensation avec les chlorures d'acyle	19
F. Cyclisation	18
F.1. Cyclisation de Jacobsen	18
F.2. Le benzène comme solvant	19

F.3. Brome comme catalyseur.....	19
F.4. L'acide Sulfurique comme catalyseur	24
F.5. Cyclisation catalysée par le cuivre (et le carbonate de césium), le palladium ou le nickel.....	20
I.6. Réactivité chimiques	23
I.6.2. Aromaticité et Basicité.....	23
I.6.3. Formation de benzothiazoles métallisés	23
I.6.4. Cycloaddition.....	23
I.6.5. Réaction radicalaire	23
I.6.6. Réaction d'alkylation et d'acylation.....	27
I.6.7. Réaction de Nitration.....	24
I.6.8. Réactions d'oxydation et de réduction	23
I.7. Conclusion	29

Chapitre II : Travaux réalisés

II.1. Objectif de travail	32
II.2. Stratégies de synthèse des molécules cibles	30
II.2.1. Stratégie de synthèse des molécules A.....	32
II.2.2. Stratégie de synthèse des molécules B	33
II.2.3. Stratégie de synthèse de la molécule C.....	34
II.3. Schémas de synthèse	32
II.3.1. Synthèse des molécules A.....	34
II.3.2. Synthèse des molécules B	35
II.3.3. Synthèse du composé C	35
II.3.3.1. Synthèse de 2-amino-4, 5, 6,7-tetrahydrobenzothiazole.....	35
II.4. Résultat et discussion	36

Chapitre III : Partie expérimentale

III.1. Partie expérimentale	40
III.1.1. Produits et solvants utilisés	40
III.1.2. Matériel et méthodes	40
III.2. Modes opératoires.....	41

III.2.1.Synthèse des composés A	41
III.2.1.1.Préparation de 2-amino-6-nitro-1,3-benzo[d]thiazole (A1)	41
III.2.1.2.Préparation de 2-amino-6-bromo-1,3-benzo[d]thiazole (A2)	42
III.2.1.3.Préparation de 2-Amino-6-méthyl-1,3-benzo[d]thiazole (A3).....	42
III.2.1.4.Préparation de 2-amino-6-bromo-5-méthyl -1,3-benzo[d]thiazole (A4)	43
III.2.2.Synthèse des composés B	43
III.2.2.1.Préparation deN-(6-bromobenzo[d]thiazol-2-yl)-2-chloroacétamide (B1)	43
III.2.2.2.Préparation de 2-chloro-N-(6-méthylbenzo[d]thiazol-2-yl)acétamide(B2).....	44
III.2.3.Synthèse de composés C.....	44
III.2.3.1. Préparation de 2-amino-4, 5, 6,7-tetrahydrobenzothiazole	44
Conclusion générale	46
Référence bibliographiques	
Annexes	

Liste des abréviations

BK : bacille de koch

PABA : Acide 4-aminobenzoïque

DCM : Dichlorométhane

AcOH : Acide acétique

NaOH : Hydroxyde de sodium

EtOH : Ethanol

HMPA : Hexaméthylphosphoramide

DME : 1,2-diméthoxyéthane

DMF : N, N-diméthylformamide

Pd/C : palladium activé sur charbon

SH : Thiols

^1H RMN : Résonance magnétique nucléaire du proton

^{13}C RMN : Résonance magnétique nucléaire du carbone

pKa : Constante d'acidité

δ : Déplacement chimique

ppm : Partie par million

THF: Tetrahydrofurane

h : Heure

g : Gramme

min : Minute

mmol : Millimolaire

Rdt: Rendement

T_f : Température de fusion

°C : Degré Celsius

CCM : Chromatographie sur couche mince

R_f : Rapport frontale

éq : Equivalent

Liste des Tableaux

Tableaux	Titre	page
01	Propriétés physico-chimiques du benzothiazole.	3
02	Médicaments commercialisés comportant un noyau 1,3-benzothiazole	12
03	Valeurs des pKa de thiazole, benzothiazole et 2-aminobenzothiazole	25
04	Alkylation de benzothiazoles par l'iodure de méthyle.	25
05	Structure des molécules cibles où $R_1 = \text{CH}_3, \text{Br}, \text{NO}_2$ et $R_2 = \text{CH}_3$	31
06	Structures de composés de la série A et rendements obtenus	35
07	Produits et solvants organiques utilisés	41

Liste des figures

figures	Titre	Page
01	Structure chimique du 1,3-diazole, du 1,3-thiazole et du 1,3-benzothiazole	2
02	Numérotation dans le 1, 3-benzothiazole.	2
03	Structure de 2-((benzo[d]thiazol-2-ylméthyl)thio)-6-éthoxybenzo[d]thiazole.	4
04	Structures des dérivés de benzothiazole antidiabétique	4
05	Structure de deux 1, 3-benzothiazoles antidiabétiques.	5
06	Structures de deux dérivés de 1,3-benzothiazole anticancéreux.	5
07	Structures de dérivés de 1,3-benzothiazole-pyrrole anticancéreux.	6
08	Structure de N-(3-bromopropyl)-6-méthoxybenzo[d]thiazol-2-amine.	6
09	Structure de 4, 5,6-triméthylbenzo[d]thiazole-2-thiol.	7
10	Structures des dérivés de 1,3-benzothiazole antimicrobiens.	7
11	Structure de dérivés de 2-aminobenzothiazole à activité anti-inflammatoire.	7
12	Structures des dérivés de benzothiazole anti-inflammatoire et analgésique.	8
13	Structure d'un azatidin-2-one substitué.	8
14	Quelques bases de Mannich à partir de sulfamides et dérivés de 1,3-benzothiazole à activité antituberculeuse.	9
15	Structure d'un benzothiazole antituberculeux.	9
16	Structure de (E)-4-((2-(benzo[d]thiazol-2-yl) hydrazono) méthyl) benzène-1, 2-diol à activité antipaludique.	9
17	Structure d'un 1,3-benzothiazole antipaludéen.	10
18	Structure d'un 1,3-benzothiazole anticonvulsivant.	10
19	Structure chimique de 1,3-benzothiazol-2-yl-semicarbazones anticonvulsivants	11
20	Structure d'un benzothiazole antioxydant	11
21	Structure de 6-(4,5-dihydro-1H-imidazole-3-ium-2-yl)-2-(2,3,4-trihydroxyphenyl) benzothiazole chloride possédant un effet antioxydant très puissant	11
22	Sites nucléophiles et électrophiles du benzothiazole (BT) donnés selon les indices de Fukui.	23
23	Les formes mésomères du benzothiazole.	24
24	Spectre IR du composé A1.	37
25	Spectre de RMN du proton du composé A1 réalisé dans le DMSO-d ₆ à 500 MHz.	37
26	Spectre de RMN ¹³ C du composé A1 réalisé dans le DMSO-d ₆ à 125 MHz.	38
27	Spectre de RMN du proton du composé A3 réalisé dans le DMSO-d ₆ à 500 MHz	38
28	Spectre de RMN ¹³ C du composé A3 réalisé dans le DMSO-d ₆ à 125 MHz.	39
29	Plaques de CCM du suivi d'avancement des réactions d'obtention de A2 et de A3.	39
30	Structure des composés B1 et B2 avec numérotation de l'hétérocycle.	40
31	Plaque CCM du suivi de l'avancement du composé C	40

Liste des Schémas

Schémas	Titre	page
01	Schéma réactionnel pour obtenir le produit 2.	13
02	Mécanisme de la réaction d'Hugerschoff.	13
03	Synthèse du 2-amino-5-fluorobenzothiazole.	13
04	Synthèse de 1,3-benzothiazoles à partir de thioacétanilide et d'arylthioamide.	14
05	Synthèse des noyaux 1,3-benzothiazoles par la réaction de Diels-Alder.	15
06	Synthèse de 1,3-benzothiazoles à partir d'isothiocyanate aromatiques ortho-halogénés	15
07	Condensation de 2-aminothiophénol avec des aldéhydes.	16
08	Condensation d'o-aminobenzènethiol avec des cétones.	16
09	Voie mécanistique de la condensation de l'ortho-thiophénol avec les acides carboxyliques.	17
10	Condensation d'o-aminobenzènethiols avec des thioamides.	17
11	Condensation d'o-aminobenzènethiol avec les chlorures d'acyle.	18
12	Synthèse de 1,3-benzothiazoles fluorés par cyclisation de Jacobsen.	18
13	Condensation de l'o-aminobenzènethiol avec des isothiocyanates donnant des 2-anilido-1,3-benzothiazole dans le benzène comme solvant.	19
14	Synthèse selon Hugerschoff des 2-aminobenzothiazoles à partir de la 1,3-diarylthiourée catalysée par le brome dans le chloroforme.	19
15	Synthèse du benzothiazole 2-amino-6-substitué.	20
16	Synthèse de 2-amino-5, 6-dichloro et de 2-amino-6,7-dichlorobenzothiazole.	20
17	Synthèse du 2-aminobenzothiazole 6-substitué par condensation d'anilines p-substituées avec le thiocyanate de sodium, catalysée par l'acide sulfurique.	20
18	Synthèse de dérivés du 2-aminobenzothiazole par de liaison C-S catalysée par les sels de cuivre (I).	21
19	Le cycle catalytique de cyclisation du benzothiazole dans lequel sont impliqués le cuivre et le carbonate de césium.	21
20	Synthèse de benzothiazoles 2-substitués par de Pd/C comme catalyseur.	21
21	Synthèse de 2-aminobenzothiazoles catalysée par Ni (II) à partir de N-arylthiourées.	22
22	Réactivité du 1,3-benzothiazoles.	22
23	Déplacements chimiques (δ) des 1,3-benzothiazoles en ^1H RMN et en ^{13}C RMN.	23
24	Formes tautomères des amidines dans le 2-aminobenzothiazole.	24
25	Méthylation du 1,3-benzothiazole.	25
26	Formation de benzothiazole métallés et piégeage électrophile.	26

27	Réaction de cycloaddition entre le benzothiazole N-oxyde et l'isocyanate de phényle.	26
28	Réaction d'aminocarbonylation radicalaire du 1,3-benzothiazole.	27
29	Mécanisme de l'aminocarbonylation radicalaire du 1,3-benzothiazole.	27
30	Réaction d'alkylation du 2-méthyl-6-nitrobenzo[d]thiazole.	28
31	Réaction d'acylation et d'alkylation de benzothiazoles.	28
32	Réaction de nitration du 2-méthyl-1,3-benzothiazole 20.	29
33	Couplage oxydant du benzothiazole par Cu(OAc) ₂ .	29
34	Réaction de réduction du N-(2-méthylbenzo[d]thiazol-6-yl)acetamide avec LiAlH ₄ .	29
35	Schéma rétro-synthétique relatif aux molécules A.	32
36	Schéma rétro-synthétique des molécules des molécules B.	32
37	Schéma rétro-synthétique des molécules de la réaction C.	33
38	Schéma de synthèse des molécules A	33
39	Schéma de synthèse des réactions B.	34
40	Voie de synthèse du 2-amino-4, 5, 6,7-tetrahydrobenzothiazole (C).	34
41	Mécanisme de synthèse du 2-amino-6-méthyl-1,3-benzo[d]thiazole.	36

Introduction Générale

Introduction générale

Les benzothiazoles appartiennent à la famille des composés benzazoles ¹. Les benzothiazoles sont une classe représentative soufrés ² de composés hétérocycliques ³, qui sont structurellement fusionnés par deux cycles aromatiques : le benzène et le thiazole ⁴. Les composés hétérocycliques fusionnés sont des composés très importants, en partie à cause de leurs propriétés pharmacologiques, en particulier leur utilisation répandue en chimie médicinale ⁵. Les propriétés pharmacologiques de ces ligands vont des agonistes anxiolytiques/anticonvulsivants aux agonistes inverses Des agents antigéniques/convulsivants ont été utilisés pour traiter l'épilepsie patients ⁶.

Les benzothiazoles sont des constituants structuraux importants couramment présents dans les produits naturels ⁷ (tels que les bisabolanes sesquiterpénoïdes issus des racines de *S. serrata* (complexe) et les diterpénoïdes érythrazoles A et B issus des sédiments de mangrove) ⁸ et les médicaments qui jouent un rôle important dans le domaine de la chimie médicinale ^{9,10}. Ces types de composés présentent d'importantes activités biologiques ¹¹ et pharmacologiques ¹², notamment anticonvulsivantes ¹³, antitumorales ¹⁴, anti-inflammatoires ¹⁵, anticoagulants très puissants, antifongiques, anti-herbicides pour la chimiothérapie chez les patients carcinoïdes ¹⁶ et antituberculeux ¹⁷. D'autre part, les composés phénoliques sont la classe la plus réactive et la plus importante de composés naturels en raison de leurs propriétés biologiques et pharmacologiques ¹⁸. Le benzothiazole et le phénol ont une variété de propriétés pharmacologiques, dont des effets antioxydants et des propriétés dermatologiques protection UV, leurs molécules ¹⁹.

En raison des activités biologiques étendues des benzothiazoles, beaucoup d'efforts ont été consacrés au développement de méthodes de synthèse des benzothiazoles ²⁰⁻²⁵.

Notre travail s'articule autour de trois chapitres :

- ✓ Le premier chapitre comporte des aperçus bibliographiques sur les Activités pharmacologiques de quelques dérivés de 1,3-benzothiazole, ainsi que sur les différentes méthodes de synthèse et réactivité chimiques de cette classe.
- ✓ Le deuxième chapitre est consacré à l'étude du travail effectué au laboratoire, où nous avons mis en œuvre la stratégie de synthèse sur trois réactions A, B et C.
- ✓ Le troisième chapitre concerne la partie expérimentale, qui est liée à l'étude Chimie physique de quelques dérivés de Synthèse du 2-aminobenzothiazole (A), du N-(benzo[d]thiazole-2-yl)-2-chloroacétamide (B) et du tétrahydrobenzothiazole (C).

En fin, nous terminerons par une conclusion générale.

Chapitre I

Synthèse bibliographique sur les benzothiazoles

I.1. Introduction

Les noyaux hétérocycliques, contenant de l'azote et/le soufre, constituent la pierre angulaire dans la conception de nouvelles substances bioactives, notamment les médicaments ²⁶. Le benzothiazole est l'un des hétérocycles parmi les plus importants. En effet, il est considéré comme un composé de départ pour la synthèse des nouveaux composés bioactifs, et est présent dans de nombreux médicaments actuellement commercialisés.

I.2. Généralités sur les benzothiazoles

Les benzothiazoles appartiennent à la famille des 1,3-azoles. Ils comportent plus spécifiquement un noyau phényle auquel est accolé un motif thiazole, un hétérocycle à cinq chaînons contenant un atome d'azote et un atome de soufre, tous deux séparés par un atome de carbone. Le 1,3-thiazole est un isostère du 1,3-diazole qui comporte deux atomes d'azote (Figure 1) ²⁷.

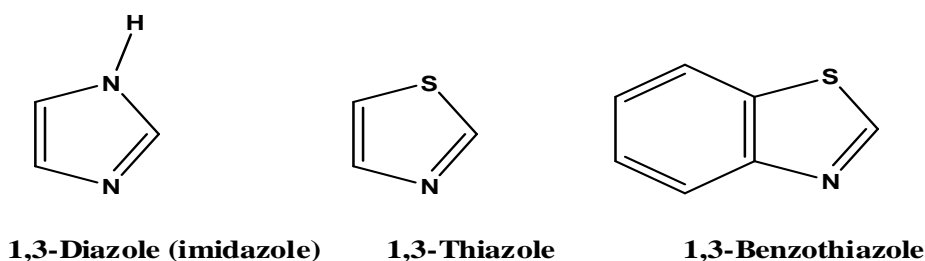


Figure 1. Structure chimique du 1,3-diazole, du 1,3-thiazole et du 1,3-benzothiazole.

Le thiazole a été décrit pour la première fois par Hantzsch et Waber en 1887. La numérotation dans le thiazole commence à partir de l'atome de soufre, en direction de l'atome d'azote ²⁸. La structure de base du 1,3-benzothiazole consiste en un cycle benzénique, fusionné avec les positions 4 et 5 du thiazole, les deux constituent le noyau de base du 1,3 benzothiazole ²⁹.

Les benzothiazoles comportent 4 électrons π délocalisés sur l'ensemble du système cyclique ; celui-ci est donc plan et les 1,3-benzothiazoles sont aromatiques. Et comme pour tous les 1,3 azoles, la présence des deux hétéroatomes (un impliqué dans une double liaison et l'autre non) confère aux benzothiazoles une réactivité particulièrement riche ²⁷.

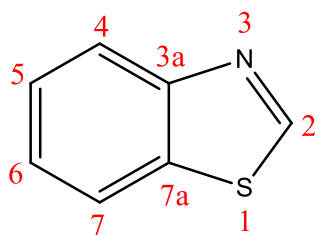
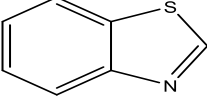


Figure 2. Numérotation dans le 1, 3-benzothiazole.

I.3. Propriétés physiques et chimiques

Quelques propriétés physiques et chimiques du 1,3-benzothiazole sont mentionnées dans le (tableau 1)^{30,31}.

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques du benzothiazole.

Nom systématique	1,3-benzothiazole
Formule brute	C ₇ H ₅ NS
Structure développée	
Masse moléculaire	135.187 g/mol
Densité	1,246 g/ml (20 °C)
Point d'ébullition	227 – 228 °C
Point de fusion	2 °C
Description	Liquide jaune et légèrement visqueux avec une odeur désagréable
Solubilité	Peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, et très soluble dans l'éthanol, l'éther diéthylique et le disulfure de carbone
Sécurité chimique	Irritant et toxique
Utilisation	Dans les domaines de l'industrie et la recherche

I.4. Activités pharmacologiques des 1,3-Benzothiazoles

Le 1,3-benzothiazole et ses dérivés sont des composés chimiques essentiels qui ont de nombreuses applications dans le domaine de la recherche, notamment en chimie organique synthétique ainsi qu'en chimie pharmaceutique, en raison de leurs activités pharmacologiques potentiellement très intéressantes³².

Parmi les activités pharmacologiques du 1,3-benzothiazole, on peut citer : l'activité antidiabétique, anticancéreuse, antimicrobienne, anti-inflammatoire et analgésique, antituberculeuse, antipaludique, anticonvulsive et antioxydante.

I.4.1. Activité antidiabétique

Le diabète sucré se caractérise par une hyperglycémie chronique. Appartient à un groupe de troubles métaboliques aux étiologies multiples. Le diabète sucré non dépendant de l'insuline est très commune peut résulter d'une résistance à l'insuline, d'une sécrétion inadéquate d'insuline, d'une surproduction hépatique de glucose ou d'une intolérance au glucose ³³.

Le diabète peut éventuellement provoquer des lésions micro vasculaires dans des tissus clés, entraînant des affections comme la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. Il est associé à une réduction de l'espérance de vie, à une morbidité significative due à des complications micro vasculaires spécifiques liées au diabète, un risque accru de complications macrovasculaires ³⁴.

Afin de trouver des agents antidiabétiques puissants, plusieurs approches ont été réalisées. Certaines de ces approches ont également conduit à la synthèse de certains agents antidiabétiques à base de 1,3-benzothiazole ³⁵. En effet, Sasson S et al. ont synthétisé des dérivés du 1,3-benzothiazole et ont évalué leur activité antidiabétique. Dans leur étude, ils ont trouvé que le composé 2-((benzo[d]thiazol-2-ylméthyl)thio)-6-éthoxybenzo[d]thiazole possède une bonne activité antidiabétique (Figure 3) ³⁶.

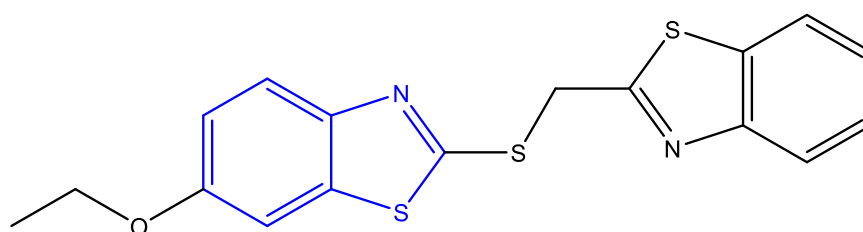


Figure 3. Structure de 2-((benzo[d]thiazol-2-ylméthyl)thio)-6-éthoxybenzo[d]thiazole.

Paoli et ses collaborateurs ont préparé des 2-arylesulfonaminobenzothiazoles et les ont testés comme inhibiteurs de la protéine tyrosine phosphatase 1B. Les composés N-(5-méthylbenzo[d]thiazol-2-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (**a**) et le N-(5-méthoxybenzo[d]thiazol-2-yl)-4-nitrobenzenesulfonamide (**b**) les plus actifs abaissent significativement la concentration de glucose dans le plasma (Figure 4) ³⁷.

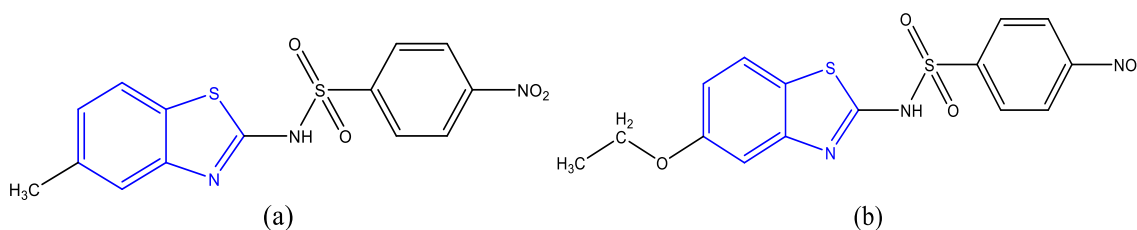


Figure 4. Structures des dérivés de benzothiazole antidiabétique.

Les nouveaux dérivés de 2-(5-nitrothiazol-2-ylthio)benzo[d]thiazole ont été découverts et criblés pour leur habilité à inhiber la c-Jun-N-terminal kinase. Les composés (**1**) et (**2**) ont démontré une bonne activité in-vivo dans un modèle diabétique de résistance à l'insuline (Figure 5) ³⁸.

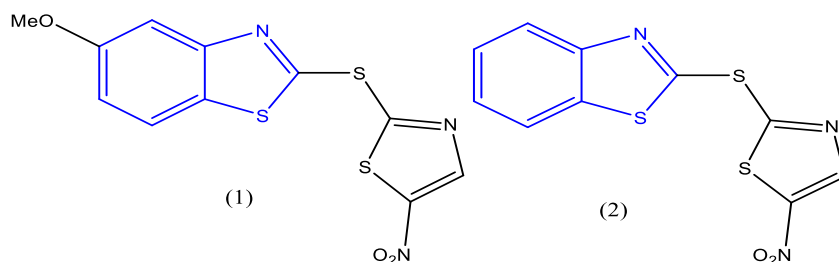


Figure 5. Structure de deux 1,3-benzothiazoles antidiabétiques.

I.4.2. Activité anticancéreuse

Le cancer reste l'une des causes de décès les plus importantes dans le monde. Malgré l'ampleur de la recherche et l'évolution rapide de la thérapie du cancer, le besoin de nouveaux traitements ne cesse de croître³⁹. La découverte de nouvelles chimiothérapies est d'une importance capitale en raison de la capacité essentielle des cellules tumorales à développer une résistance aux agents actuels⁴⁰.

Les 1,3-benzothiazoles présentent une activité anticancéreuse en agissant sur diverses cibles biologiques au niveau cellulaire. Ainsi, Uremic N et al. ont synthétisé deux dérivés substitués du 1,3-benzothiazole et ont évalué leur activité anticancéreuse contre le cancer du pancréas. Ils ont trouvé que les deux composés (A) et (B) possèdent une bonne activité anticancéreuse (Figure 6)⁴¹.

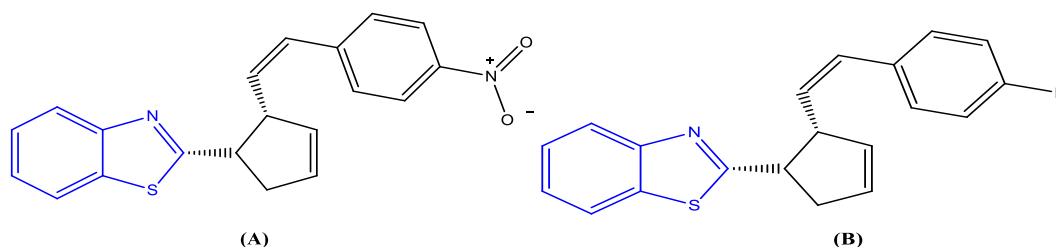


Figure 6. Structures de deux dérivés de 1,3-benzothiazole anticancéreux.

Une série de nouveaux 1,3-benzothiazoles comportant le noyau pyrrole dont les deux composés A1 et A2, a été signalée pour son activité cytotoxique contre la lignée cellulaire MCF-7 (cellules tumorales mammaires). En effet, ces deux composés se sont avérés efficaces pour induire l'apoptose des cellules MCF-7 (Figure 7)⁴².

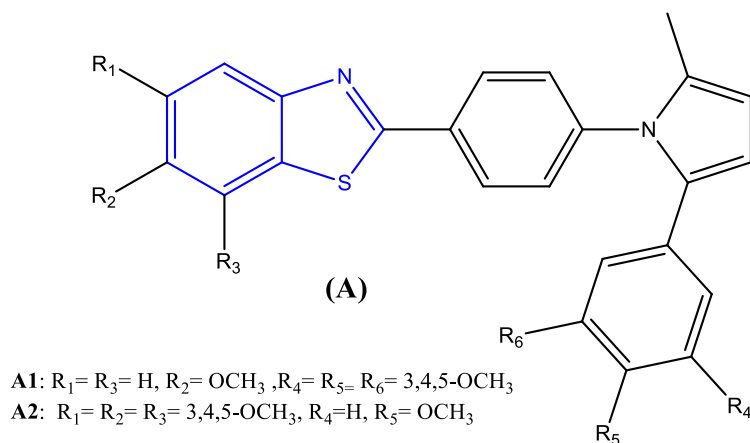


Figure 7. Structures de dérivés de 1,3-benzothiazole-pyrrole anticancéreux.

De nouveaux dérivés de N-alkylbromo-benzothiazoles ont été évalués pour leurs propriétés anticancéreuses. Le composé N-(3-bromopropyl)-6-méthoxybenzo[d]thiazol-2-amine s'est avéré être l'agent anticancéreux le plus prometteur contre le cancer de la prostate, la leucémie et l'adénocarcinome colorectal (Figure 8) ⁴³.

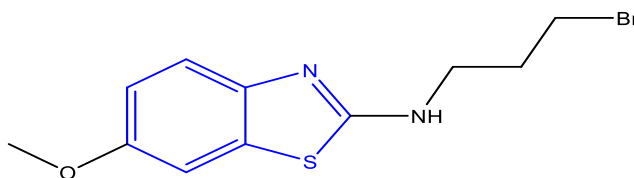


Figure 8. Structure de N-(3-bromopropyl)-6-méthoxybenzo[d]thiazol-2-amine.

I.4.3. Activité antimicrobienne

Les microbes sont des agents responsables de divers types de maladies graves et d'infections telles que la typhoïde, la malaria, le rhume, la tuberculose, la grippe, la syphilis, le SIDA, etc.

Pour vérifier le rôle des benzothiazoles comme agents antimicrobiens, plusieurs approches ont été faites ⁴⁴. Murthi et al. ont préparé de nouveaux 2-mercapto-1,3-benzothiazoles et ont modulé l'effet sur la puissance antimicrobienne, en faisant varier les substituants dans la partie benzénique du système cyclique du benzothiazole. Parmi les composés synthétisés, le composé 4,5,6-triméthylbenzo[d]thiazole-2-thiol était le plus actif pour l'activité antimicrobienne contre *E. coli*, *S. aureus* et *C. albicans* (Figure 9)

⁴⁵.

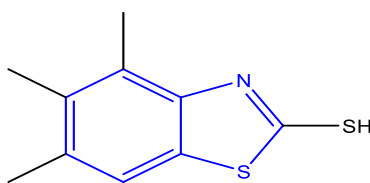


Figure 9. Structure de 4, 5,6-triméthylbenzo[d]thiazole-2-thiol.

Des dérivés de 1,3-benzothiazole combinés à un système de pyridine-oxadiazole ont été synthétisés et évalués pour leurs activités antimicrobiennes et antimycobactériennes. Les composés (a) et (b) ont montré une activité prometteuse contre *E. coli* par rapport à l'ampicilline (Figure10) ⁴⁶.

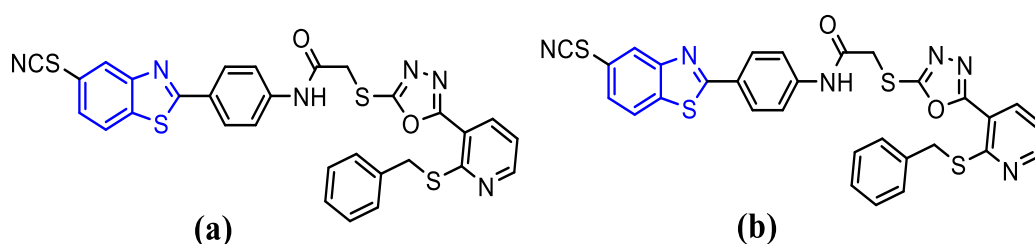


Figure 10. Structures des dérivés de 1,3-benzothiazole antimicrobiens.

I.4.4. Activité anti-inflammatoire et analgésique

Ces dernières années, un grand nombre d'agents anti-inflammatoires à base de 1,3-benzothiazole ont été synthétisés. Ainsi, quelques nouveaux dérivés de 2-amino benzothiazole ont été évalués pour leur activité anti-inflammatoire. Les composés testés ont montré une activité anti-inflammatoire significative. Cette activité est nettement favorisée par des substituants attracteurs d'électrons en positions 4 ou 5, tels que Cl, NO₂ (Figure 11) ⁴⁷.

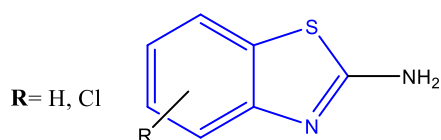


Figure 11. Structure de dérivés de 2-aminobenzothiazole à activité anti-inflammatoire.

Certaines bases de Mannich de dérivés de 1,3-benzothiazole ont été synthétisées et évaluées pour leur activité analgésique et anti-inflammatoire. Les deux composés (1) et (2) ont présenté une activité analgésique et anti-inflammatoire remarquable par comparaison à celle de médicaments standards (Aspirine et Na proxène) (Figure12) ⁴⁸.

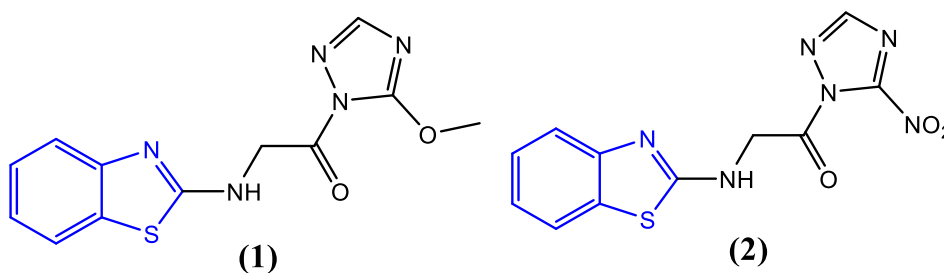


Figure 12. Structures des dérivés de benzothiazole anti-inflammatoire et analgésique.

Gurupadaya B et al. Ont synthétisé des 1,3-benzothiazoles substitués par reste azatidin-2-ones et ont évalués leur activité anti-inflammatoire en utilisant la méthode de l'œdème de la patte arrière de rat induit par la carraghénane en comparaison avec le diclofénac sodé utilisé comme médicament de référence(Figure13) 49.

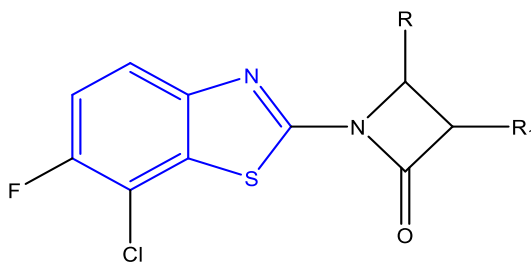


Figure 13. Structure d'un azatidin-2-one substitué.

I.4.5. Activité antituberculeuse

La tuberculose est une maladie infectieuse à transmission interhumaine liée au bacille de koch (BK). Il s'agit encore d'un problème de santé publique majeur dans le monde malgré les nombreuses stratégies de lutte antituberculeuse 50.

Les composés à base de benzothiazole ont été mentionnés pour la première fois comme composés antituberculeux potentiels dans les années 1960 51. Ainsi, Certaines bases de Mannich ont été synthétisées à partir de sulfonamides et de dérivés du 1,3-benzothiazole (Figure 14). Les composés synthétisés ont été criblés pour leur activité antituberculeuse en utilisant le milieu Lowenstein-Jensen (L.J) contre les souches de *Mycobacterium tuberculosis H37 RV* 52.

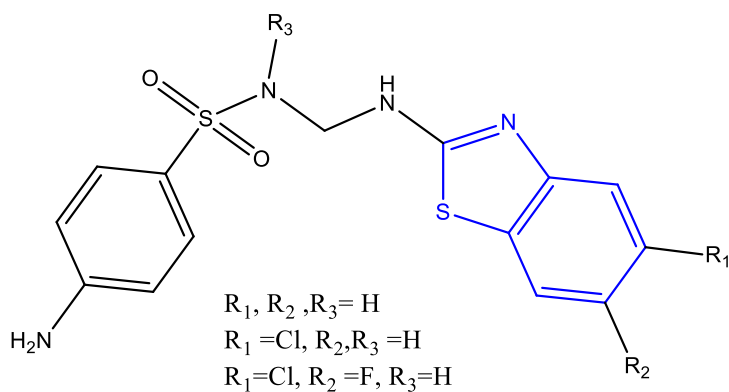


Figure 14. Quelques bases de Mannich à partir de sulfamides et dérivés de 1,3-benzothiazole à activité antituberculeuse.

Shaik et al. ont étudié la nouvelle synthèse des 3-(4-(6-méthylbenzo[d]thiazol-2-yl) phényl) quinazolin-4(3H)-ones (Figure 15). L'activité antituberculeuse in vitro a été réalisée contre la souche H37RV de *Mycobacterium tuberculosis* à l'aide de milieu de Lowenstein-Jensen (L.J) 53.

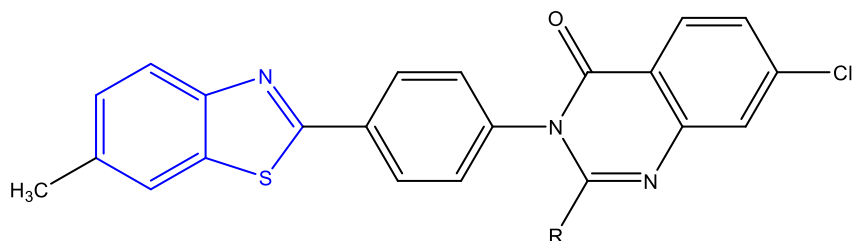


Figure 15. Structure d'un benzothiazole antituberculeux.

I.4.6. Activité antipaludique

Le paludisme est la plus importante infection parasitaire et la cause de nombreux décès dans le monde. Il est encore nécessaire de développer de nouveaux antipaludéens efficaces. En effet, Sarkar S et al. ont synthétisé quelques dérivés de 1,3-benzothiazole et ont évalué leur activité antipaludique. Ils ont trouvé que le composé (E)-4-((2-(benzo[d]thiazol-2-yl) hydrazono) méthyl) benzène-1, 2-diol possède l'activité la plus puissante (Figure 16) 54.

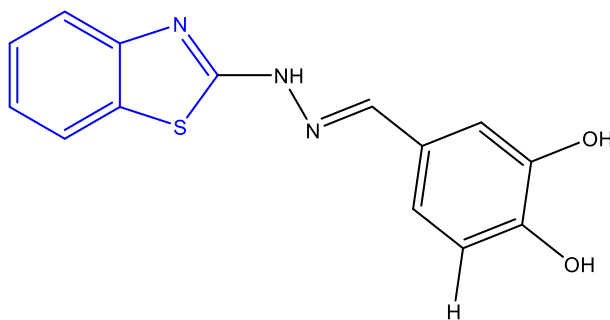


Figure 16. Structure de (E)-4-((2-(benzo[d]thiazol-2-yl) hydrazono) méthyl) benzène-1, 2-diol à activité antipaludique.

L'activité antipaludique des 6-nitro et 6-amino-benzothiazoles substitués en position 2 et de leurs dérivés avec l'acide anthranilique a été investiguée sur les souches W2 et 3D7 de *P.falciparum*. Les résultats ont révélé l'efficacité remarquable de ces composés en tant qu'agents antipaludiques (Figure 17)

55.

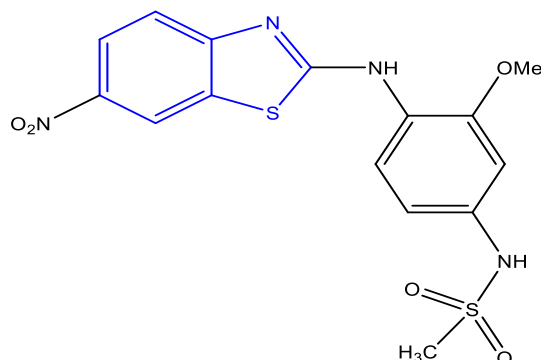


Figure 17. Structure d'un 1,3-benzothiazole antipaludéen.

I.4.7. Activité anticonvulsive

Un grand nombre de dérivés du 1,3-benzothiazole ont été évalués pour leur activité anticonvulsive et se sont révélés posséder une activité significative contre divers types de crises. A la recherche de puissants anticonvulsifs contenant une partie benzothiazole, le composé N-(6-substitué-1,3-benzothiazol-2-yl)-4-[(substituéamino) carbonothioyl] amino} benzène sulfonamides est un anticonvulsivant actif dans les crises induites par le MES (Test de l'électrochoc maximal) et les crises induites par le PTZ (Test de seuil de crise au pentylène tétra zole sous-cutané) (Figure 18) 56.

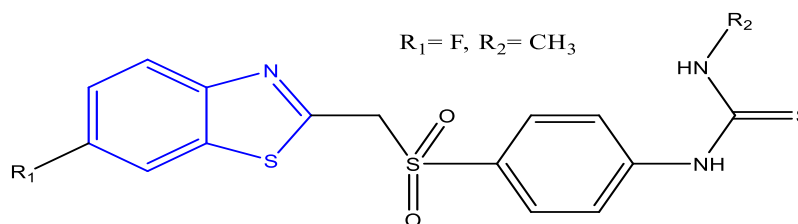


Figure 18. Structure d'un 1,3-benzothiazole anticonvulsivant.

La propriété anticonvulsivante des 1,3-benzothiazol-2-ylsemicarbazones a été évaluée par Siddiqui et al. Les résultats ont montré que les composés A-D possédaient une bonne activité protectrice (Figure19) 57.

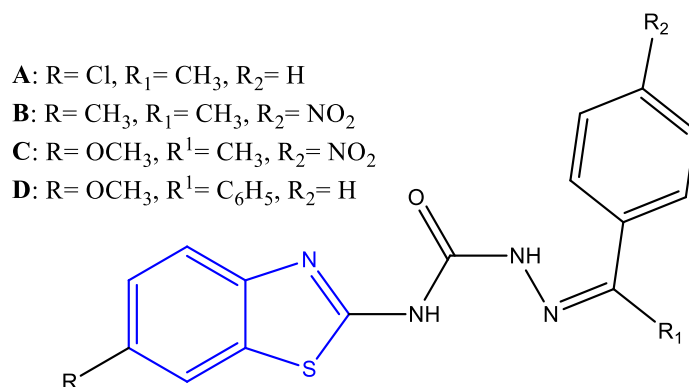


Figure 19. Structure chimique de 1,3-benzothiazol-2-yl-semicarbazones anticonvulsivants.

I.4.8. Activité antioxydante

Les antioxydants sont importants en raison de leur prophylaxie et agents thérapeutiques dans des nombreuses maladies ⁵⁸. Ainsi, Rosales-Hernandez MC et al. Ont synthétisé quelques dérivés de 1,3-benzothiazole et ont évalué leur activité antioxydante. Ils ont trouvé que le composé dans la Figure 20 possède une bonne activité antioxydante ⁵⁹.

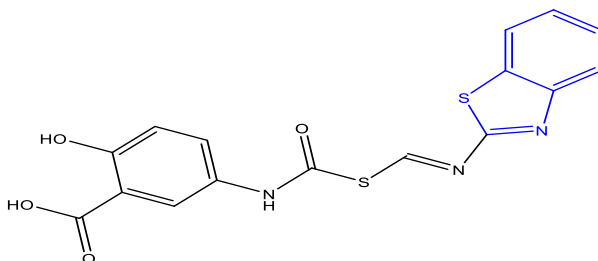


Figure 20. Structure d'un benzothiazole antioxydant

Starcevic K et al. Ont synthétisé de nouveaux dérivés de 1,3-benzothiazole portant un reste amidine cyclique en position 6, et ont évalué leur pouvoir antioxydant. Ils ont trouvé que le composé 6-(4,5-dihydro-1H-imidazole-3-ium-2-yl)-2-(2,3,4-trihydroxyphenyl) benzothiazole chloride possède l'effet antioxydant le plus puissant (Figure 21) ⁶⁰.

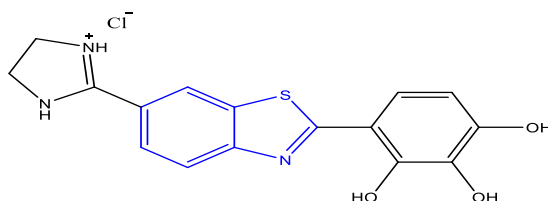
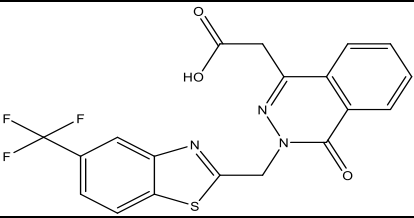
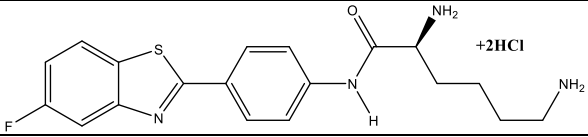
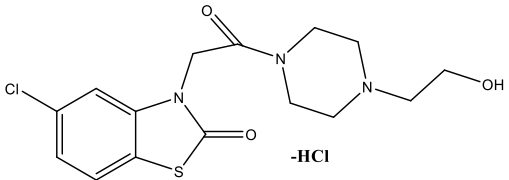
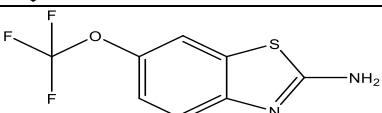
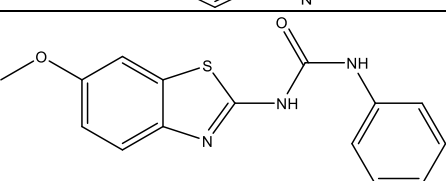
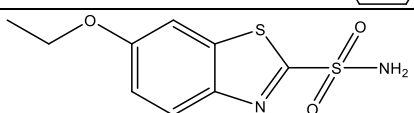
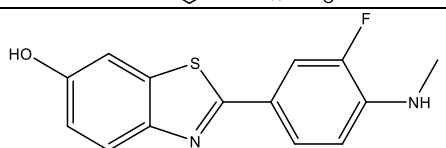


Figure 21. Structure de 6-(4,5-dihydro-1H-imidazole-3-ium-2-yl)-2-(2,3,4-trihydroxyphenyl)benzothiazole chloride possédant un effet antioxydant très puissant.

Pour clore cette partie, le tableau 2 présente quelques médicaments commercialisés comportant un noyau 1,3-benzothiazole ⁶¹

Tableau 2 : Médicaments commercialisés comportant un noyau 1,3-benzothiazole.

Médicament	Structure chimique	Usage
Zopolrestat		Antidiabétique
Phortress		Anti tumoral
Tiaramide		Anti-inflammatoire
Riluzole		Antagoniste du glutamate
Frentizole		Antiviral et immunosuppresseur
Ethoxzolamide		Diurétique
Vizamyl FLUTEMETAMOL (18F) ®		Radiopharmaceutique

I.5.Méthodes de synthèses des 1,3-benzothiazoles

1.5.1. A partir de l'acide 4-aminobenzoïque, 3-fluoraniline

La formation de l'acide 2-amino-1,3-benzothiazole-6-carboxylique s'effectue à partir du l'acide *p*-aminobenzoïque (PABA) par réaction avec le thiocyanate d'ammonium (NH₄SCN) et de dibrome (Br₂) dans l'acide acétique (AcOH). Cette réaction décrite par Hegershoff en 1901 et 1903 ⁶², est encore utilisée de nos jours (Schéma 1) ⁶³.

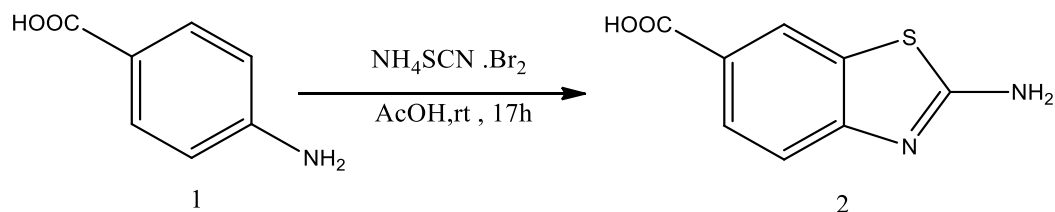


Schéma 1. Schéma réactionnel pour obtenir le produit 2.

Le mécanisme de la réaction se décompose en deux étapes :

- i) addition de la fonction aniline sur le carbone du thiocyanate pour former le dérivé thiourée.
- ii) substitution électrophile aromatique par le dérivé thiourée. Une prototropie conduit à l'aromaticité du cycle thiazole (Schéma 2) ⁶⁴.

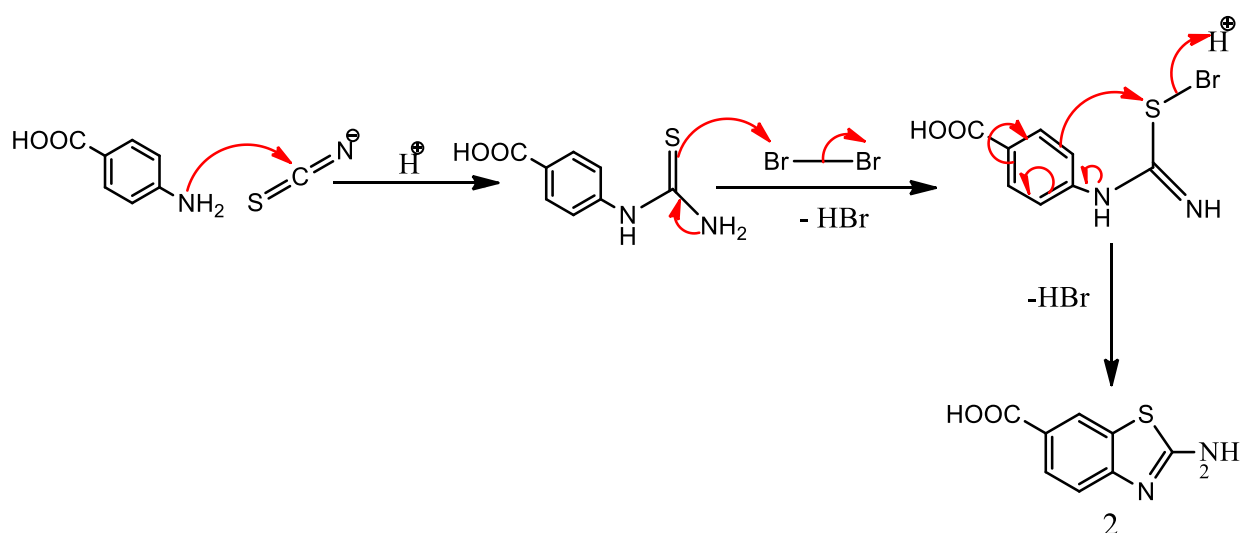


Schéma 2. Mécanisme de la réaction d'Hugeschoff

Certains 1,3-benzothiazoles 5-fluoro-substitués ont des propriétés biologiques remarquables. On a procédé pour obtenir le 2-amino-5-fluorobenzothiazole en faisant réagir le chlorure de benzoyle avec le thiocyanate d'ammonium pour donner l'isothiocyanate de benzoyle, qui subit ensuite une addition avec la 3-fluoroaniline **3** pour donner la 3-fluorophénylthiurie **4**. Ce dernier réagit ensuite avec le brome pour améliorer le cycle du 2-amino-5-fluorobenzothiazole **5**, (Schéma 3) ⁶⁵.

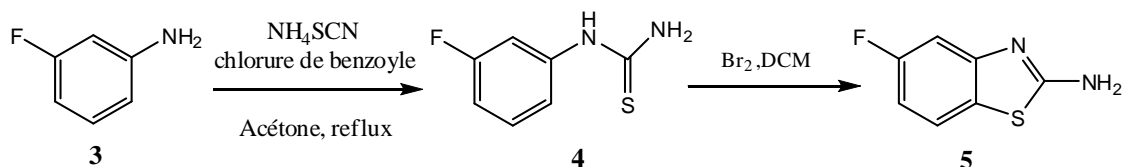


Schéma 3. Synthèse du 2-amino-5-fluorobenzothiazole.

I.5.2. A partir de thioacétanilide et d'arylthioamide

Le noyau 1,3-benzothiazole peut également être obtenu à partir d'anilide, converti, grâce au réactif de Lawesson, en thioacétanilide. Ce dernier, en présence de $K_3Fe_2(CN)_6$ subit une cyclisation pour former le noyau 1,3-benzothiazole (Schéma 4A) ⁶⁶.

Synthèse de Jacobson de benzothiazoles, par cyclisation oxydative d'un arylthioamide sur une position ortho non substituée en utilisant le fericyanure de potassium en milieu basique est l'un des méthodes établies utilisées pour la synthèse de substitués du benzothiazole. Ont attribué le succès de la préparation de leurs benzothiazoles à la formation des arylthioanilides intermédiaires (schéma 4 B) ⁶⁷.

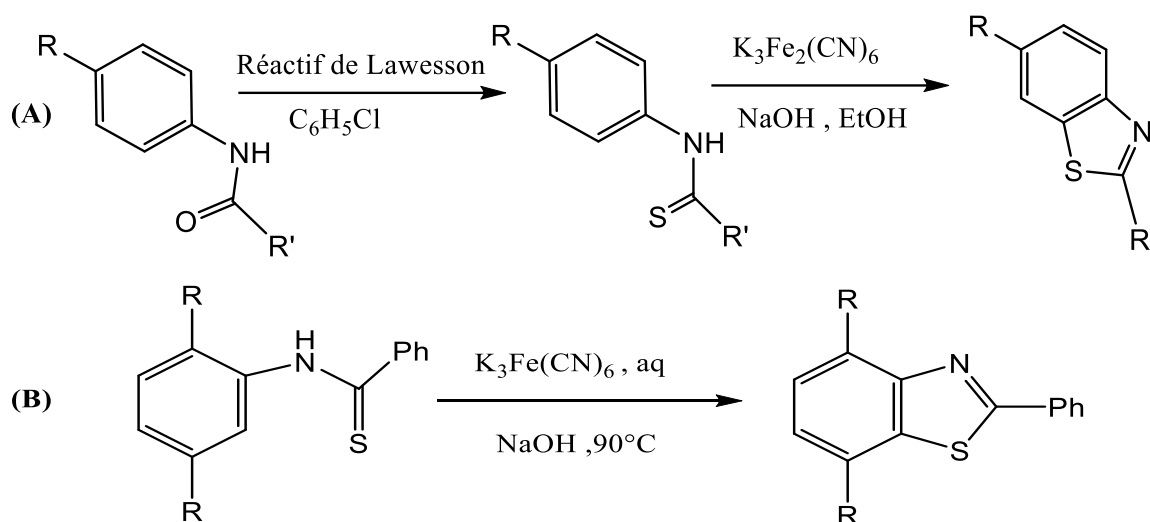


Schéma 4. Synthèse de 1,3-benzothiazoles à partir de thioacétanilide et d'arylthioamide

I.5.3. A partir du noyau thiazole

De manière moins conventionnelle, il est possible d'accéder au motif 1,3-benzothiazole, non pas en formant le cycle thiazole à partir d'un dérivé benzyle, mais en formant le groupe phényle à partir du motif thiazole lors de réaction de Diels-Alder (Schéma 5) ⁶⁸.

Seulement, cette voie d'accès aux benzothiazoles reste difficile en raison de la moindre disponibilité des thiazoles comparés à l'aniline par exemple, ce qui limite la diversité moléculaire qu'on peut obtenir par ce type de réaction ⁶⁹.

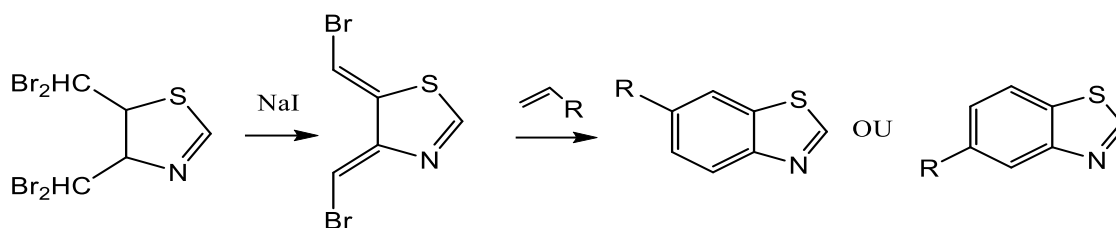


Schéma 5. Synthèse des noyaux 1,3-benzothiazoles par la réaction de Diels-Alder.

I.5.4. A partir d'isothiocyanates aromatiques ortho-halogénés

Des réactions catalysées au cuivre ont également permis l'obtention de 1,3-benzothiazoles substitués en position 2. En 2009, l'équipe de B.K. Patel a développé une réaction domino impliquant l'addition d'un nucléophile sur le carbone d'un isothiocyanate **6** pour donner un thiolate, qui réagit selon un couplage intramoléculaire de type Ullmann, induisant une cyclisation. Ce processus permet la synthèse de 1,3-benzothiazoles poly fonctionnalisés **7** avec de bons rendements (Schéma 6, équation 1) ⁷⁰. De plus, divers nucléophiles soufrés ou oxygénés ont été utilisés pour fonctionnaliser la position 2. Cette méthode a été étendue à la synthèse d'une benzothiazolone **8**. L'éthanol employé à la fois en tant que nucléophile et que solvant, a permis, après un traitement acide, une déalkylation de l'oxygène pour former le groupement carbonyle en position 2 (schéma 6, équation 2) ⁷¹.

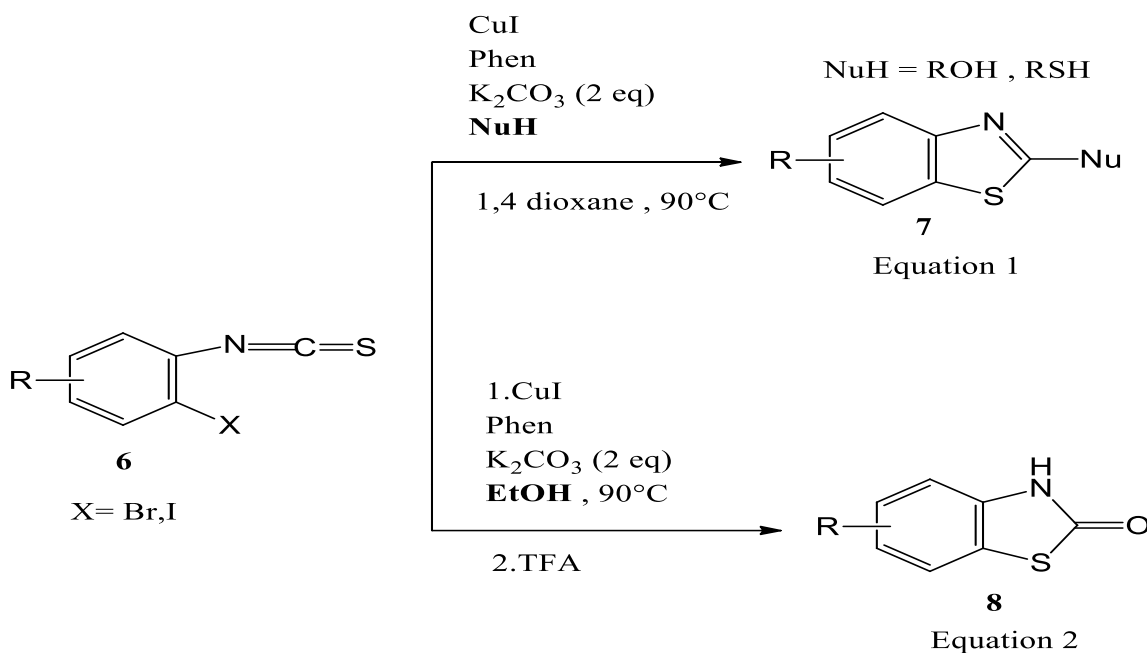


Schéma 6. Synthèse de 1,3-benzothiazoles à partir d'isothiocyanate aromatiques ortho-halogénés.

I.5.5. A partir 2-Aminothiophénol

A. Condensation avec des aldéhydes

La voie de synthèse conduisant aux alkylbenzothiazoles par réaction de condensation entre les aldéhydes aliphatiques et le 2-Aminothiophénol, en utilisant des nano cristaux d' $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-Fe}_2\text{O}_3$, est représentée dans le Schéma 7 ⁷².

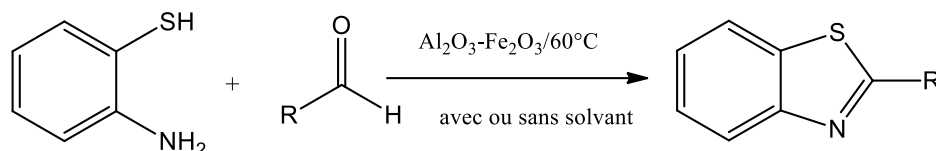


Schéma 7. Condensation de 2-aminothiophénol avec des aldéhydes.

B. Condensation avec des cétones

La condensation de l'ortho-aminobenzénethiol et de ses dérivés avec des cétones représentatives pour donner de la benzothiazoline 2,2-disubstituée a été étudiée par Elderfield et ses collaborateurs (Schéma 8). La pyrolyse de la benzothiazoline pourrait donner un benzothiazole 2-substitué et éliminer les hydrocarbures dans des conditions de reflux ⁷³.

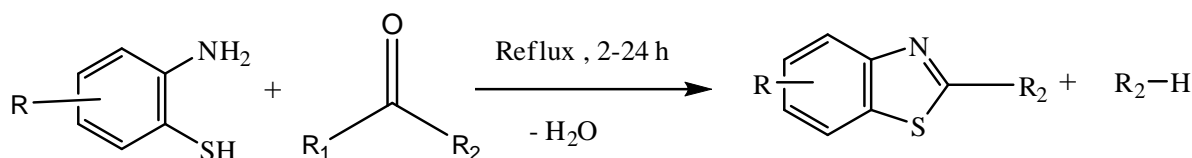


Schéma 8. Condensation d'ortho-aminobenzénethiol avec des cétones.

C. Condensation avec des acides carboxyliques

D'un point de vue rétro-synthétique, une liaison carbone-soufre (C2-S) de 1,3-benzothiazoles **13** substitués peuvent être clivés pour représenter un o-amidethiophénol **11**, qui peut être obtenu à partir de la condensation de l'orthothiophénol **9** et d'un acide carboxylique **10** (Schéma 9). Cette approche procède à la cyclisation intramoléculaire de l'o-amidethiophénol **11** via le groupe SH par un protocole de couplage croisé o-aryle-S au cycle hydroxybenzothiazolidine **12** qui, avec le chauffage ou avec la déshydratation catalytique, produit le 1,3-benzothiazole correspondant **13** (Schéma 9) ⁷⁴.

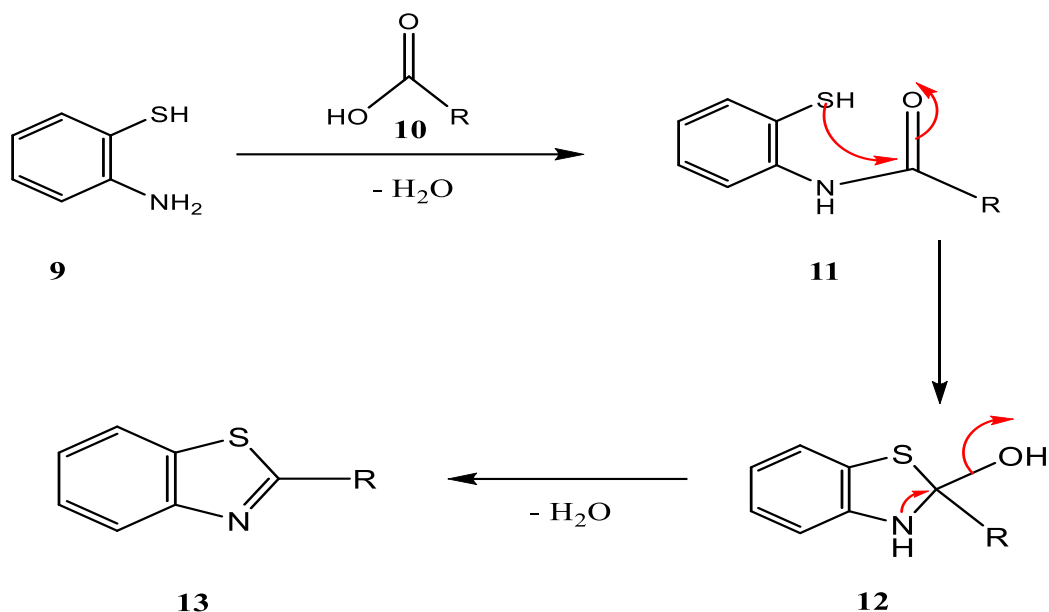


Schéma 9. Voie synthétique de la condensation de l'ortho-thiophénol avec les acides carboxylique

D. Condensation avec les thioamides

Kishore et al. ont rapporté la condensation de thioamides avec le 2-aminothiophénol substitué dans de l'éthylène glycol contenant 1 ml de HCl concentré pour donner des 1,3-benzothiazoles substitués avec de bons rendements (Schéma 10) ⁷⁵.

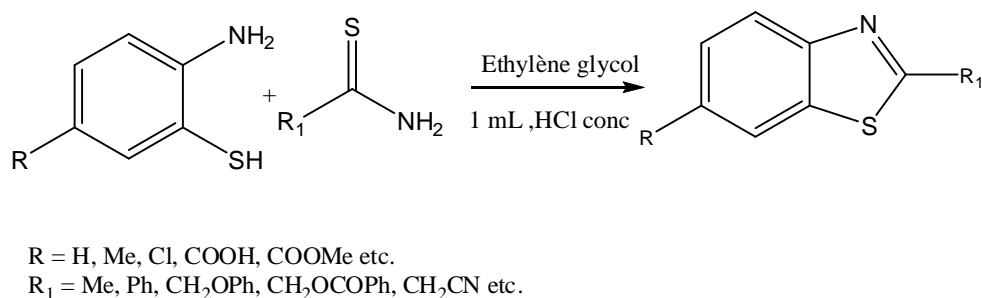


Schéma 10. Condensation d'o-aminobenzènethiols avec des thioamides.

E. Condensation avec les chlorures d'acyle

Kumar et al. ont développé une synthèse de 1,3-benzothiazoles fonctionnalisés en C2, catalysée par NaHSO₄/SiO₂, par condensation entre les o-aminothiophénols et chlorures d'acyles aromatiques dans des conditions sans solvant (Schéma 11).

Les principaux avantages de ce protocole sont l'utilisation de matières premières disponibles peu coûteuses, une procédure de préparation facile, de bons rendements et un catalyseur bénin réutilisable ⁷⁶.

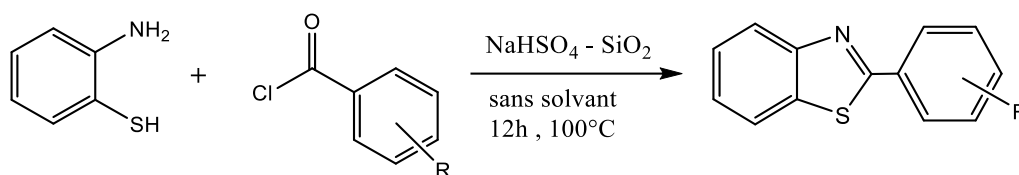


Schéma 11. Condensation d'o-aminobenzène-thiol avec les chlorures d'acyle.

F. Cyclisation

F.1. Cyclisation de Jacobsen

La synthèse de 1,3-benzothiazoles (4-fluoré, 6-fluoré, 4,5-difluoré-, 4,6-difluoré et 5,7-difluoré) substitués en position 2, selon la cyclisation de Jacobsen comme étape clé, est décrite dans le schéma 12. Ainsi, la réaction de l'aniline fluorée appropriée avec le chlorure de méthyl-3 nitrobenzoyl-4 donne un benzanilide fluoré, qui est converti en thiobenzanilide correspondant à l'aide du réactif de Lawesson.

La cyclisation de Jacobsen du thiobenzanilide en 2-(4-nitrophényl) benzothiazole suivie d'une réduction du groupe nitro donne le 2-(4-aminophényl) benzothiazole fluoré requis avec un bon rendement global (schéma 12) ⁷⁷.

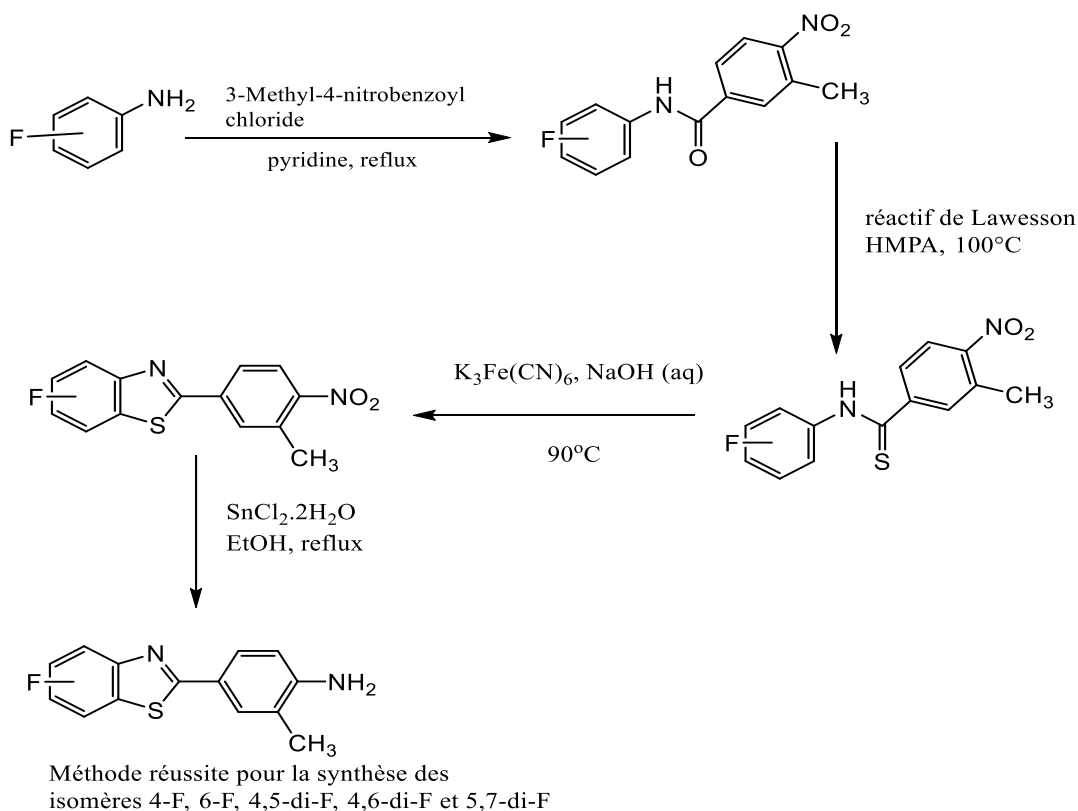


Schéma 12. Synthèse de 1,3-benzothiazoles fluorés par cyclisation de Jacobsen.

F.2. Le benzène comme solvant

La formation de 1,3-benzothiazoles s'effectue également par condensation d'*o*-aminobenzène-thiol avec des isothiocyanates (RSCN) qui a été rapportée par Tweit en 1970 (Schéma 13)⁷⁸. Il avait constaté que la réaction se fait avec succès dans le benzène comme solvant, donnant directement les 2-anilido-1,3-benzothiazoles, alors que dans un alcool, comme le méthanol ou l'éthanol, c'est un dithiocarbamate (**I**) qui est formé. Ce dernier donne par chauffage un mélange de 2-anilido-1,3-benzothiazole (**II**), de la thiourée symétrique (**III**) et de 2-mercapto-1,3-benzothiazoles (**IV**) qui formé⁷⁹.

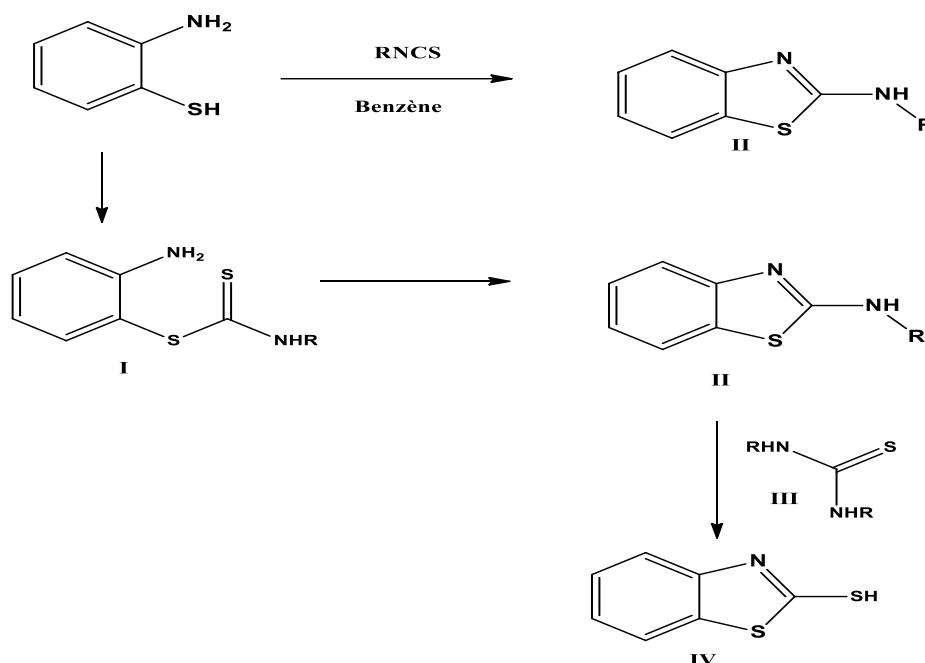


Schéma 13. Condensation de l'*o*-aminobenzène-thiol avec des isothiocyanates donnant des 2-anilido-1,3-benzothiazole dans le benzène comme solvant.

F.3. Brome comme catalyseur

Hugerschoff synthétisa au début des années 1900, le 2-aminobenzothiazole et découvrit que la 1,3-diarylthiourée peut être cyclisée avec le brome dans le chloroforme pour former des 2-aminobenzothiazoles (schéma 14)⁸⁰.

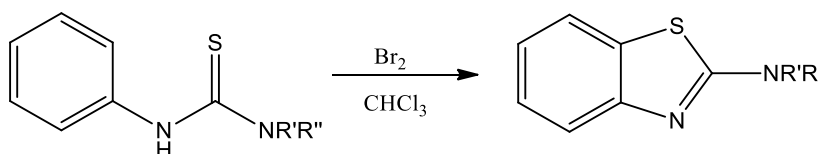


Schéma 14. Synthèse selon Hugerschoff des 2-aminobenzothiazoles à partir de la 1,3-diarylthiourée catalysée par le brome dans le chloroforme.

Stuckwisch a utilisé du thiocyanate de potassium pour cycliser l'aniline *p*-substituée en 2-aminobenzothiazole 6-substitué en présence de brome comme catalyseur (Schéma 15) 81.

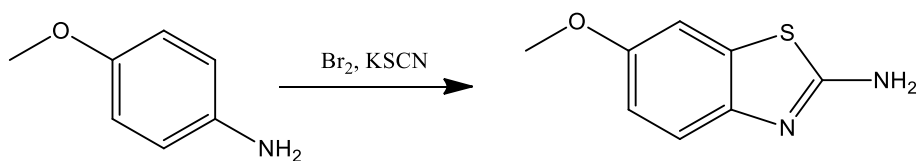


Schéma 15. Synthèse du benzothiazole 2-amino-6-substitué.

Alaimo al. Ont préparé les 2-amino-5,6-dichloro et 2-amino-6,7-dichlorobenzothiazole par condensation d'anilines substituées appropriées avec le thiocyanogène (Schéma 16) 82.

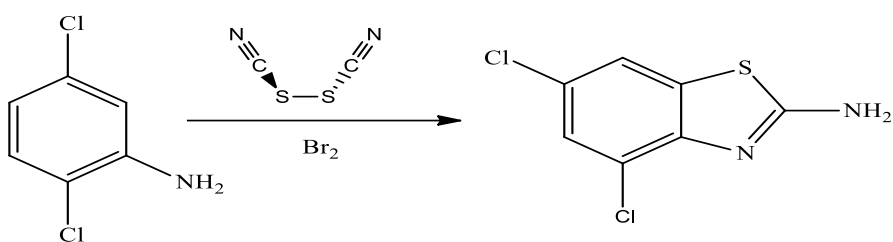


Schéma 16. Synthèse de 2-amino-5, 6-dichloro et de 2-amino-6,7-dichlorobenzothiazole.

F.4. L'acide Sulfurique comme catalyseur

Allena a condensé du thiocyanate de sodium avec l'aniline *p*-substituée en 2-amino-benzothiazole 6-substitué en présence d'acide sulfurique, en tant que catalyseur (Schéma 17) 83.

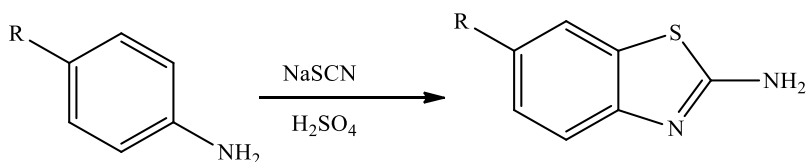


Schéma 17. Synthèse du 2-aminobenzothiazole 6-substitué par condensation d'anilines *p*-substituées avec le thiocyanate de sodium, catalysée par l'acide sulfurique.

F.5. Cyclisation catalysée par le cuivre (et le carbonate de césium), le palladium ou le nickel

Evindar et al. Ont synthétisé des dérivés du 2-aminobenzothiazole par formation intramoléculaire de liaison C-S catalysée par les sels de cuivre (I) en utilisant des anilines substituées par un halogène en position ortho (Schéma 18). Cette réaction permet d'engager des anilines substituées aussi bien par des groupements électro donneurs ou électro attracteur

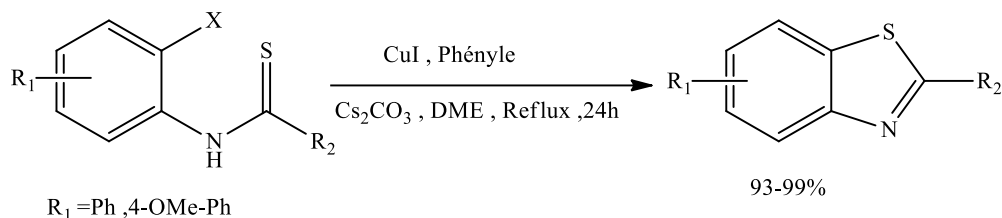


Schéma 18. Synthèse de dérivés du 2-aminobenzothiazole par de liaison C-S catalysée par les sels de cuivre (I).

Le cycle catalytique proposé pour cette réaction comporte les étapes suivantes :

- Coordination du cuivre par le soufre (**a**).
- Addition oxydante intramoléculaire conduisant à la formation de l'intermédiaire cuivre (III) (**b**).
- Elimination réductrice conduisant à la formation du produit (**c**) (Schéma 19) 84.

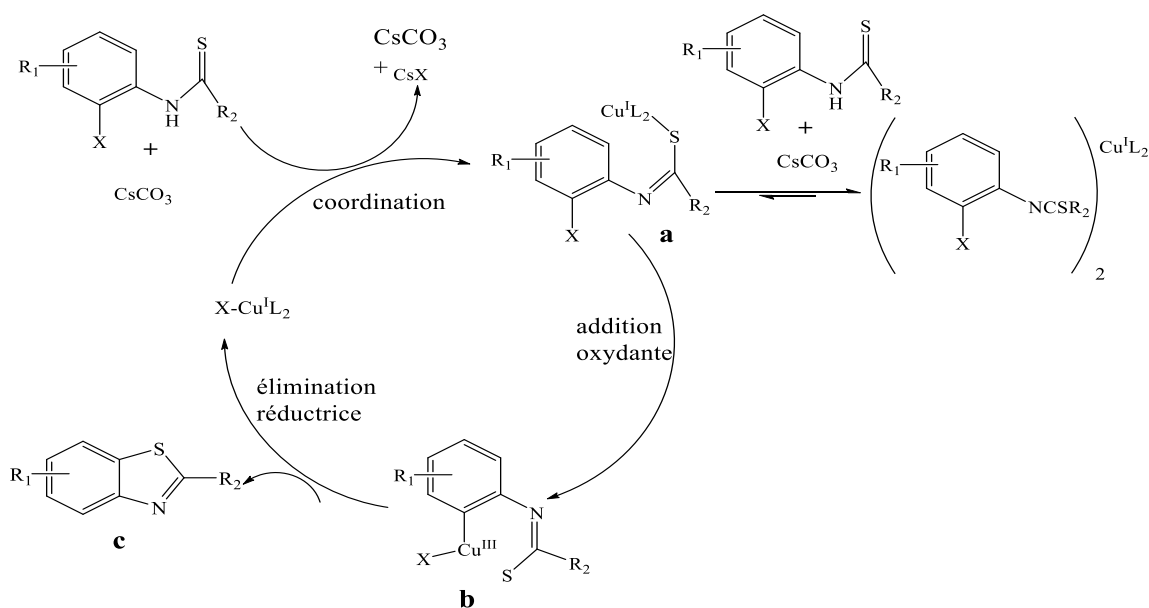


Schéma 19 : Le cycle catalytique de cyclisation du benzothiazole dans lequel sont impliqués le cuivre et le carbonate de césium.

L'utilisation de Pd/C comme catalyseur permet la synthèse de benzothiazoles 2-substitués sans l'utilisation de ligand ni d'additif, par une cyclisation de dérivés d'o-iodothiobenzanilide à température ambiante. Le protocole permet l'obtention de bon rendement et implique des conditions très douces (Schéma 20) 85.

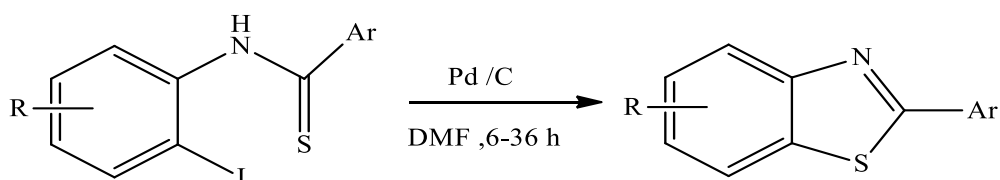


Schéma 20. Synthèse de benzothiazoles 2-substitués par de Pd/C comme catalyseur

Très récemment, les sels de Ni(II) se sont révélés être de très bons catalyseurs pour la même réaction. La méthode est plus avantageuse car elle utilise un catalyseur moins cher et moins toxique à des concentrations beaucoup plus faibles, dans des conditions douces en un temps court, avec d'excellents rendements (95%) (Schéma 21). La méthode peut être appliquée à des N-arylthiourées contenant à la fois des substituants donneurs ou attracteurs d'électrons dans le cycle benzénique avec de très bons rendements, ce qui la rend prometteuse industrie ⁸⁶.

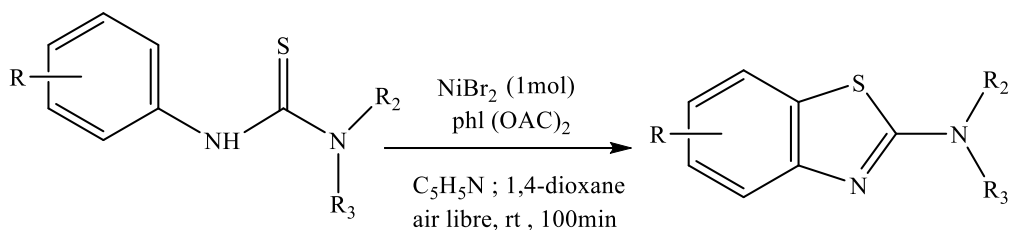


Schéma 21. Synthèse de 2-aminobenzothiazoles catalysée par Ni (II) à partir de N-arylthiourées.

I.6. Réactivité chimiques

I.6.1. Généralités

On observe sur les noyaux benzothiazoles une large gamme de réactivités centrée soit sur le noyau benzénique soit sur l'hétérocycle comme schématisé ci-dessous (Schéma 22) ⁸⁷.

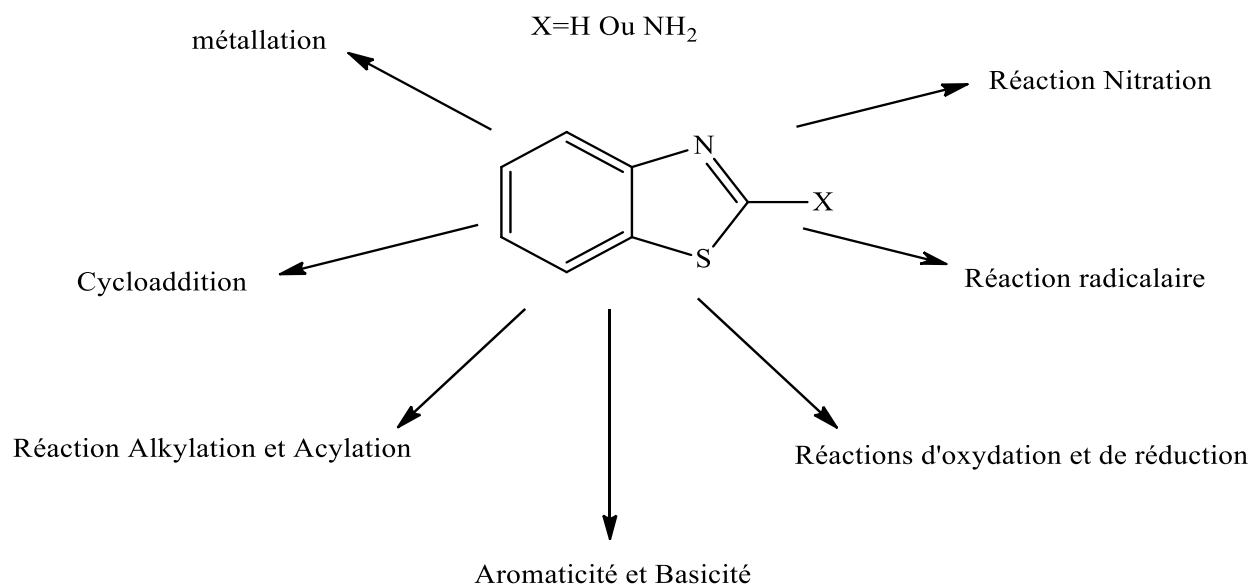


Schéma 22. Réactivité du 1,3-benzothiazole

I.6.2. Aromaticité et Basicité

Les déplacements chimiques (δ) en ^1H RMN et ^{13}C RMN des 1,3-benzothiazoles montrent que leurs structures sont aromatiques (Schéma 23) 88.

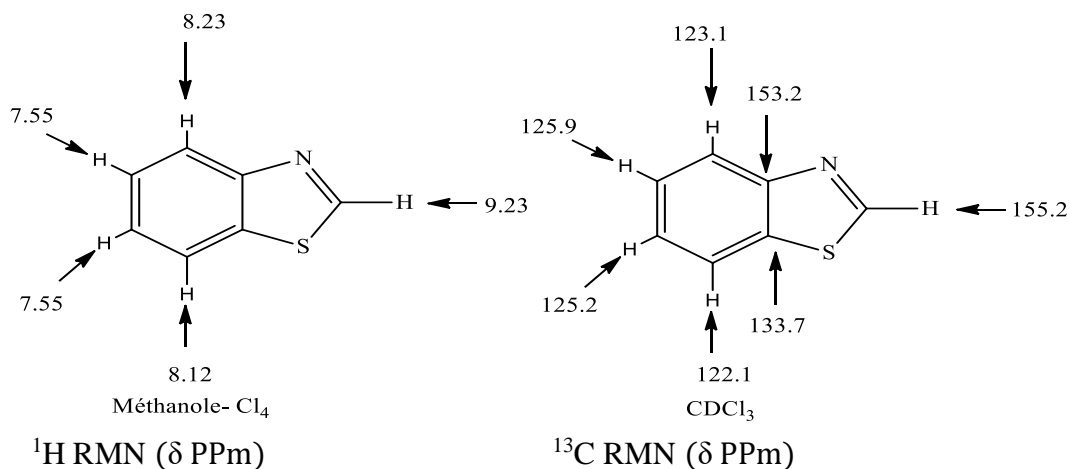
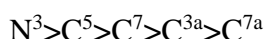


Schéma 23. Déplacements chimiques (δ) des 1,3-benzothiazoles en ^1H RMN et en ^{13}C RMN.

- **La forme limite de 1, 3- benzothiazoles :**

L'ordre décroissant de priorité d'une attaque électrophile est le suivant :



Une attaque électrophile se fera préférentiellement sur l'atome N3. Les sites nucléophiles et électrophiles de BT sont présentés dans figure 22, les signes négatifs (rouge) représentent les sites nucléophiles, les signes positifs (bleu) représentent les sites électrophiles.

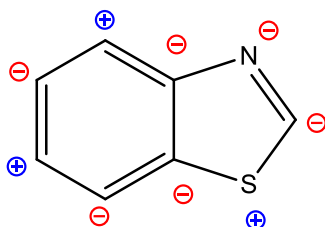


Figure 22. Sites nucléophiles et électrophiles du benzothiazole (BT) donnés selon les indices de Fukui.

Comme mentionné dans des travaux antérieurs 89, la rétention de ces composés sur l'adsorbant via les interactions ioniques est plus importante que les interactions hydrophobes. Ce fait peut s'expliquer par la capacité de ces molécules à se présenter sous plusieurs formes mésomères. La mésomerie est utilisée pour décrire le déplacement de certains électrons dans une molécule. L'effet mésomère est un effet électronique important dans la réactivité des molécules avec des doubles liaisons

et des électrons p (doublets non liants). Il caractérise la propriété d'un atome ou d'un groupe fonctionnel de céder ou d'accepter un doublet d'électrons.

Les sites riches en électron du composé BT sont les atomes N3, C5, C7, C8 et C9 et les pauvres sont les atomes S1, C2, C4 et C6. En considérant ces différents sites, la délocalisation des électrons dans le benzothiazole conduit à cinq (5) mésomères (Figure 23). Ces mésomères sont le fait de la délocalisation du doublet libre (électrons libres de la structure électronique) de l'atome de soufre 90.

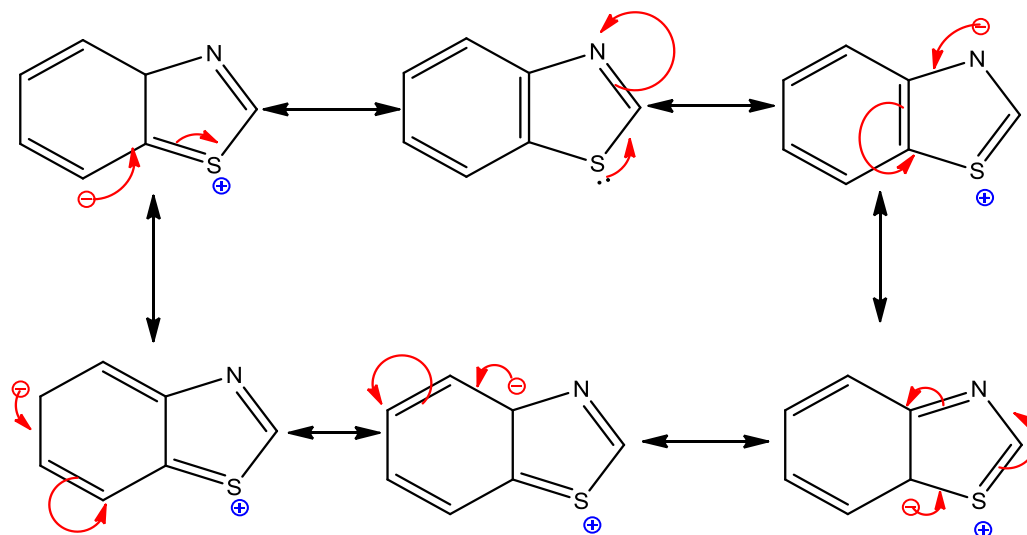


Figure 23. Les formes mésomères du benzothiazole.

Les benzothiazoles présentent un caractère basique plus faible par rapport aux thiazoles correspondants. Par exemple, le thiazole possède un pK_a ($R-H^+/R$) de 2.52 alors que le benzothiazole a un pK_a ($R1-H^+/R1$) de 1.2 91.

Les benzothiazoles qui portent en position 2 un atome d'azote présentent un cas particulièrement intéressant à étudier. En fait ces composés comportent le groupe fonctionnel, amidine, de réactivité très spécifique. Ces amidines peuvent exister sous deux formes tautomères, la forme amino A (largement prédominante) et la forme imino B (Schéma 24) 92 .

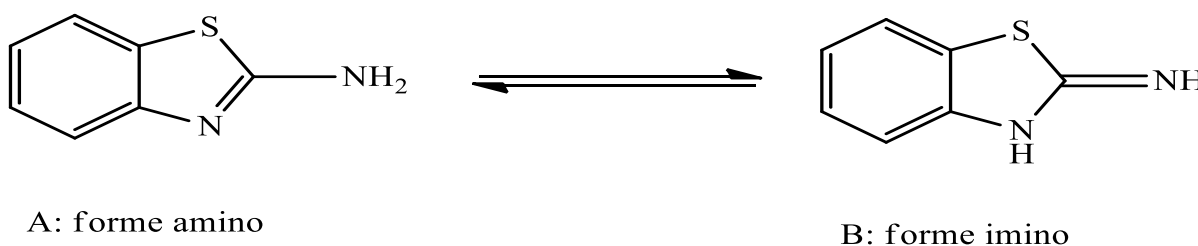


Schéma 24. Formes tautomères des amidines dans le 2-aminobenzothiazole.

La structure d'amidine hétérocyclique confère aux 2-aminobenzothiazoles une basicité nettement supérieure à celle du benzothiazole et de thiazole ; les valeurs de pKa sont données dans le (tableau 3) 93.

Tableau 3. Valeurs des pKa de thiazole, benzothiazole et 2-aminobenzothiazole

Composé	pKa
2-aminobenzothiazole	4,51
Thiazole	2,52
Benzothiazole	1,2

La réactivité des amidines hétérocycliques a été largement étudiée. Il a été montré qu'en présence d'halogénures d'alkyles, l'alkylation a exclusivement lieu sur l'azote endo-cyclique, du fait du doublet non conjugué contrairement à celui de l'azote exo-cyclique. La réactivité de ces amidines s'explique en termes de dureté et de mollesse au sens de Pearson. En effet, l'azote endo-cyclique hybridé sp^2 donc va se comporter comme un centre dur et réagir avec un autre centre dur, par exemple l'iodure de méthyle. Cette règle va être modulée par la nature plus molle de l'électrophile (carbocation favorisé) et par l'encombrement stérique qui généralement en résulte. Dans ce cas on observe l'alkylation plus ou moins préférentielle de l'azote exo-cyclique. Dans une réaction $SN1$ (avec le bromure de triphénylméthyle), le carbocation stabilisé Ph_3C^+ va réagir avec l'azote exo-cyclique considéré comme le centre mou du système amidine. Cette exo-alkylation est favorisée dans les solvants protiques comme l'éthanol, qui favorise les mécanismes de type $SN1$ (Schéma 25).

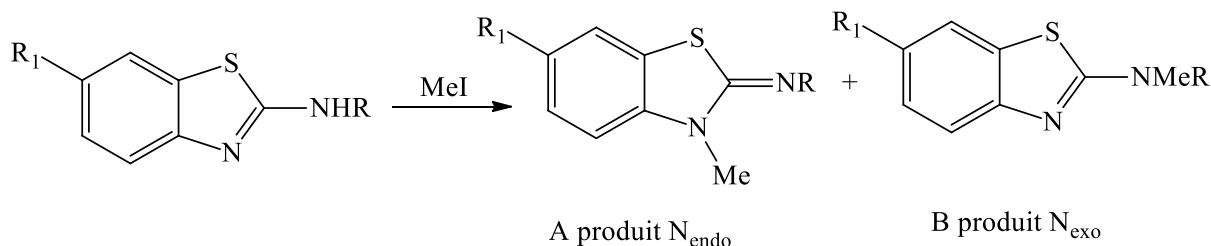


Schéma 25. Méthylation du 1,3-benzothiazole.

Suivant les conditions opératoires, l'alkylation des benzothiazoles conduit ainsi à des résultats différents (Tableau 4) 87.

Tableau 4 : Alkylation de benzothiazoles par l'iodure de méthyle.

R_1	R	Conditions opératoires	N endocyclique	N exocyclique
R	H	Neutres	100	0
Me	H	Basiques	60	40
Cl	H	Basiques	70	30
Br	H	Basiques	80	20
H	Ph	Neutres	88	12
H	Ph	Basiques	30	70

I.6.3. Formation de benzothiazoles métallisés

Le proton en position 2 du noyau benzothiazole a un caractère acide et peut facilement être arraché par des bases fortes. Ceci peut s'expliquer par le caractère inductif attracteur des deux hétéroéléments voisins.

La déprotonation du benzothiazole peut se faire avec les réactifs organométalliques tels que les alkyllithiums ou les magnésiens (réactifs de Grignard). Les benzothiazoles lithinés ou les magnésiens qui en résultent peuvent réagir avec une large gamme d'électrophiles (Schéma 26)⁹⁴.

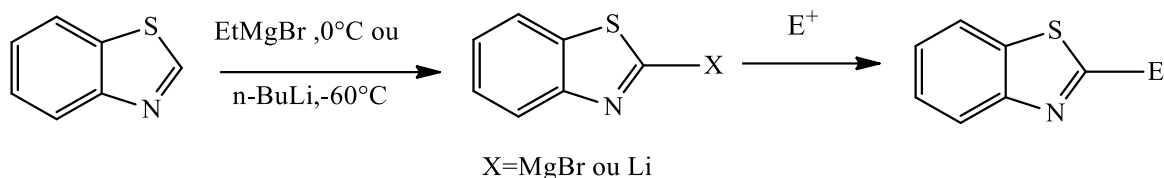


Schéma 26. Formation de benzothiazole métallés et piégeage électrophile.

I.6.4. Cycloaddition

Le benzothiazole N-oxyde obtenu par action de l'acide trifluoroperacétique sur le benzothiazole. Ce benzothiazole N-oxyde est un dipôle 1,3, et peut donc être impliqué dans des cycloaddition [4 + 2], en particulier sa réaction avec une molécule d'isocyanate de phényle conduit à la formation de 2-phenylaminobenzothiazole après la décarboxylation de composé tricyclique **14** (Schéma 27).

Cette approche est une voie d'accès tout à fait originale au 2-phenylaminobenzothiazole ⁹⁵.

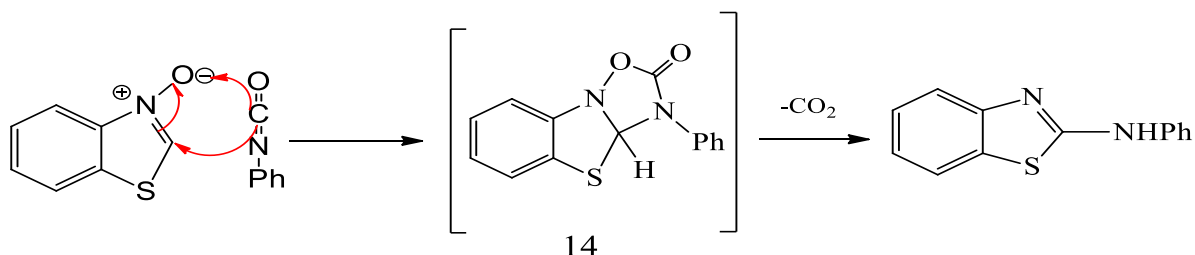


Schéma 27. Réaction de cycloaddition entre le benzothiazole N-oxyde et l'isocyanate de phényle

I.6.5. Réaction radicalaire

Les benzothiazoles sont des accepteurs de radicaux nucléophiles, les additions radicalaires se font sélectivement sur les positions 2 et 3a. On peut plus spécifiquement citer la réaction d'aminocarbonylation qui se déroule en milieu acide (Schéma 28).

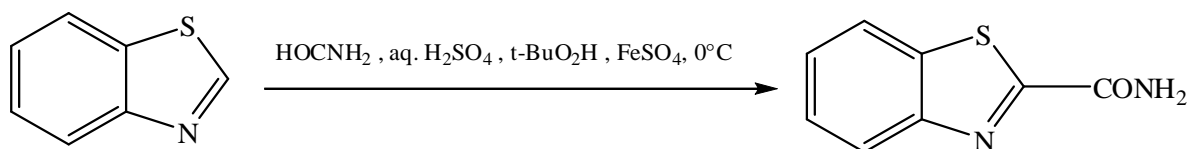


Schéma 28. Réaction d'aminocarbonylation radicalaire du 1,3-benzothiazole.

En effet, la protonation de l'azote rend l'hétérocycle plus électrophile et favorise la régiosélectivité vis-à-vis du radical nucléophile (Schéma 29) 95.

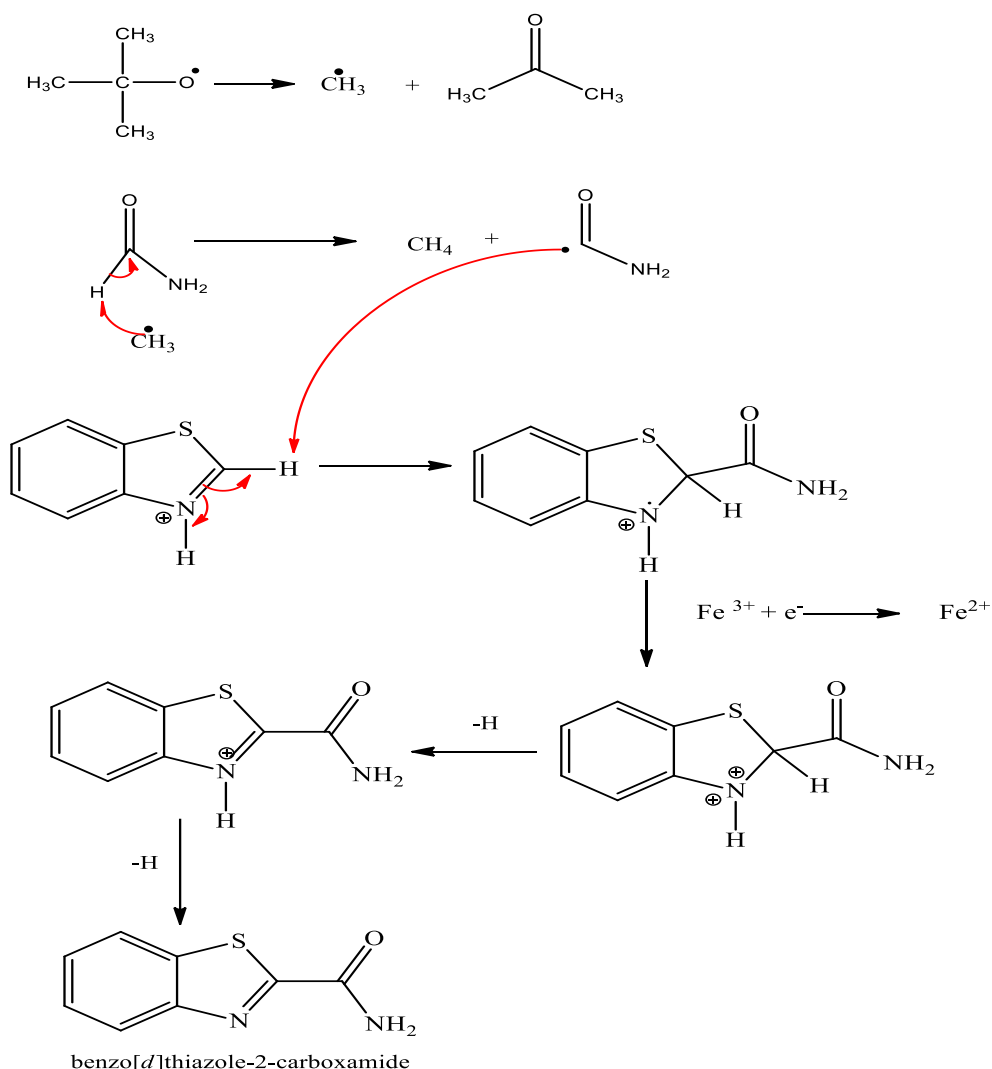


Schéma 29. Mécanisme de l'aminocarbonylation radicalaire du 1,3-benzothiazole.

I.6.6. Réaction d'alkylation et d'acylation

L'alkylation de **15** avec l'iodure d'éthyle ou la 1,3-propanesultone ont donné les composés **16**, **17** avec des rendements allant de moyens à bons (Schéma 30) 96.

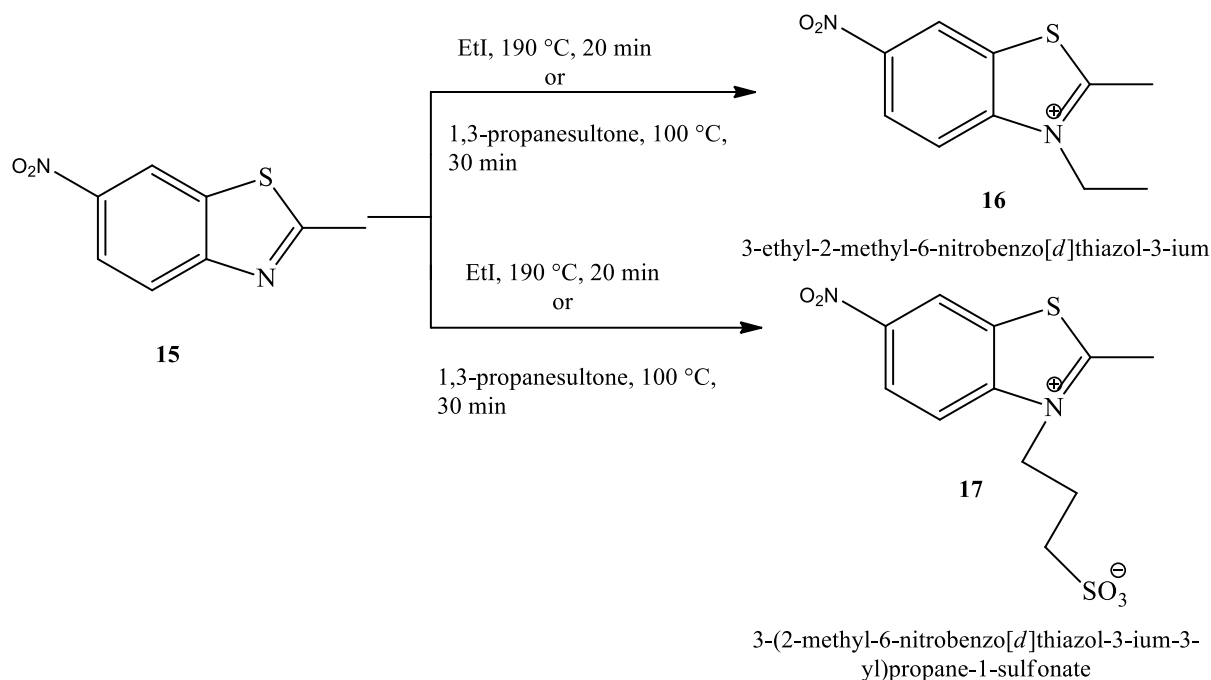


Schéma 30. Réaction d'alkylation du 2-méthyl-6-nitrobenzo[d]thiazole.

L'acylation du 2-aminobenzothiazole avec diverses halogénocétone, après réaction avec le disulfure de carbone ($\text{S}=\text{C}=\text{S}$), ou les arylisothiocyanates, ont respectivement conduit à des dérivés bis-thiazolo fonctionnalisés **18** et **19** avec de hauts rendements (Schéma 31) 97.

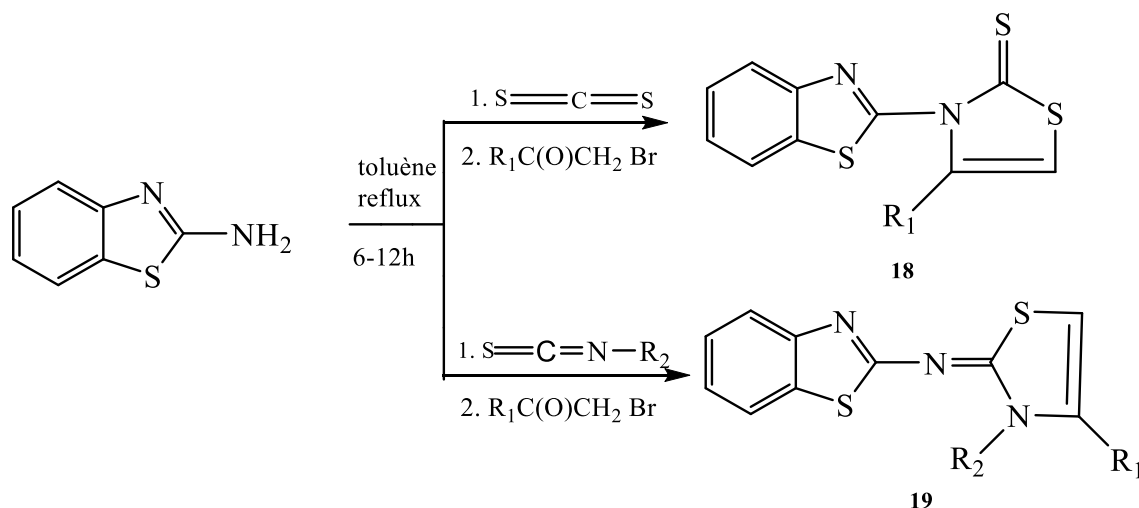


Schéma 31. Réaction d'acylation et d'alkylation de benzothiazoles.

I.6.7. Réaction de Nitration

La nitration du 2-méthyl-1,3-benzothiazole **20** se fait à 0°C dans un mélange d'acide sulfurique et de nitrate de sodium ($\text{NaNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$) pour donner le 2-méthyl-6-nitro-1,3-benzothiazole **21** avec un bon rendement (74%), qui est réduit ensuite en 6-amino-2-méthyl-1,3-benzothiazole **22** (Schéma 32) 98.

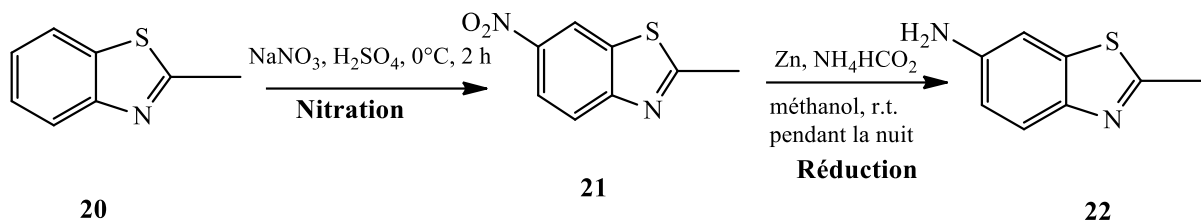


Schéma 32. Réaction de nitration du 2-méthyl-1,3-benzothiazole **20**.

I.6.8. Réactions d'oxydation et de réduction

Le couplage oxydant du benzothiazole a été fait dans le nitrobenzène en présence d'acétate de cuivre ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) par chauffage à 215°C pendant 15 minutes avec un rendement de 75 % (Schéma 33) 99.

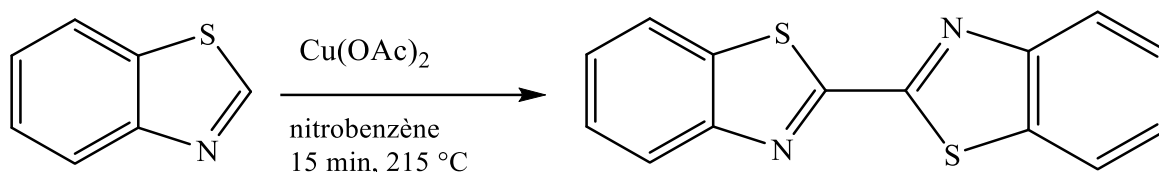


Schéma 33. Couplage oxydant du benzothiazole par $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

Par ailleurs, la réduction du N-(2-méthylbenzo[d]thiazol-6-yl)acetamide **23** par l'alluminohydrure de lithium (LiAlH_4) dans le THF anhydre, à température ambiante, donne la 6-éthylamino-2-méthyl-1,3-benzothiazole **24** avec un rendement élevé (87%) (Schéma 34) 100.

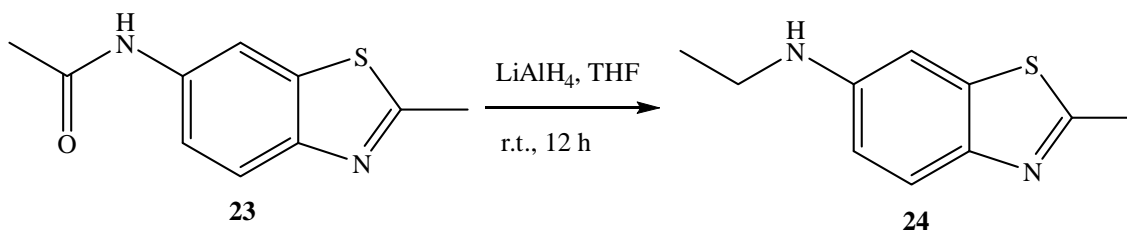


Schéma 34. Réaction de réduction du N-(2-méthylbenzo[d]thiazol-6-yl)acetamide avec LiAlH_4 .

I.7. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons fait un rappel bibliographique sur les benzothiazoles : Généralités, méthode de synthèse et réactivité chimique. Nous avons également mentionné quelques exemples d'activités pharmacologiques des dérivés du 1,3-benzothiazole. Tout ceci met en évidence l'importance des 1,3-benzothiazoles dans la recherche en synthèse organique, en pharmacologie et en pharmacochimie.



Chapitre II

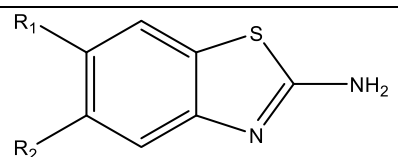
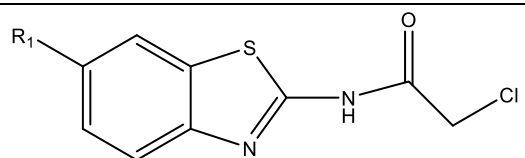
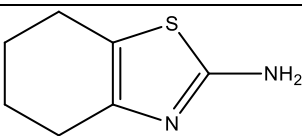
Travaux réalisés

II.1. Objectif de travail

L'objectif de ce travail est la synthèse de quelques dérivés du 1,3-benzothiazole (Tableau 5):

- Synthèse de 2-amino-1,3-benzothiazoles substitués par NO₂, Br, CH₃ en position 6, et par le Br et CH₃ en position 5 et 6 respectivement.
- Synthèse de N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-chloroacétamide substitué par Br, CH₃ en position 6.
- Synthèse de 2-amino-4, 5, 6,7-tetrahydrobenzothiazole.

Tableau 5 : Structure des molécules cibles où R₁ = CH₃, Br, NO₂ et R₂= CH₃.

Série	Formule générale
A	
B	
C	

II.2. Stratégies de synthèse des molécules cibles

II.2.1. Stratégie de synthèse des molécules A

Le schéma 35 présente la stratégie de synthèse des molécules A. Il montre après déconnexions que le produit de départ est une aniline disubstituée 91.

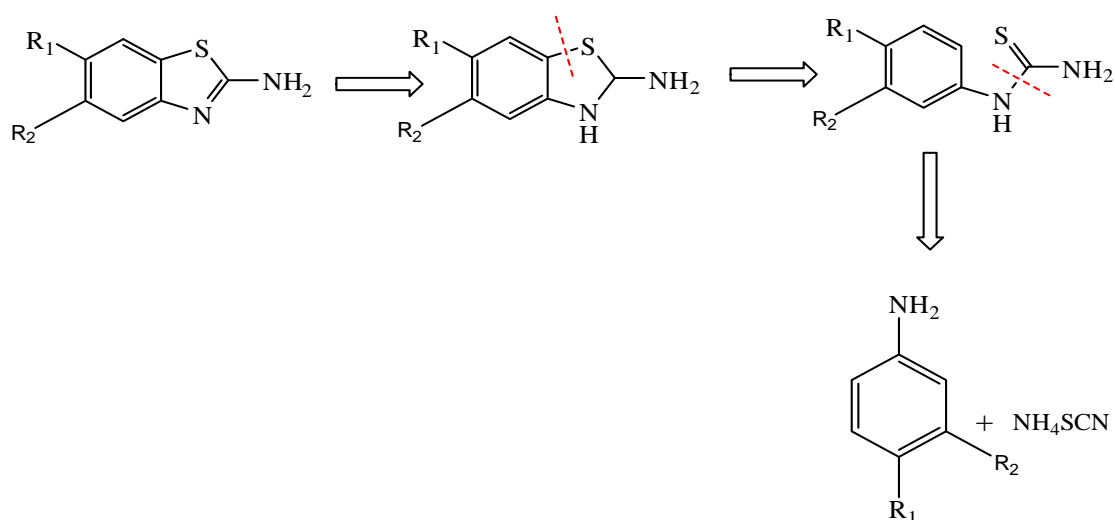


Schéma 35. Schéma rétro-synthétique relatif aux molécules A.

II.2.2. Stratégie de synthèse des molécules B

Le schéma 36 présente la stratégie de synthèse des molécules des molécules B. Il montre que l'on peut démarrer aussi à partir d'une aniline substituée.

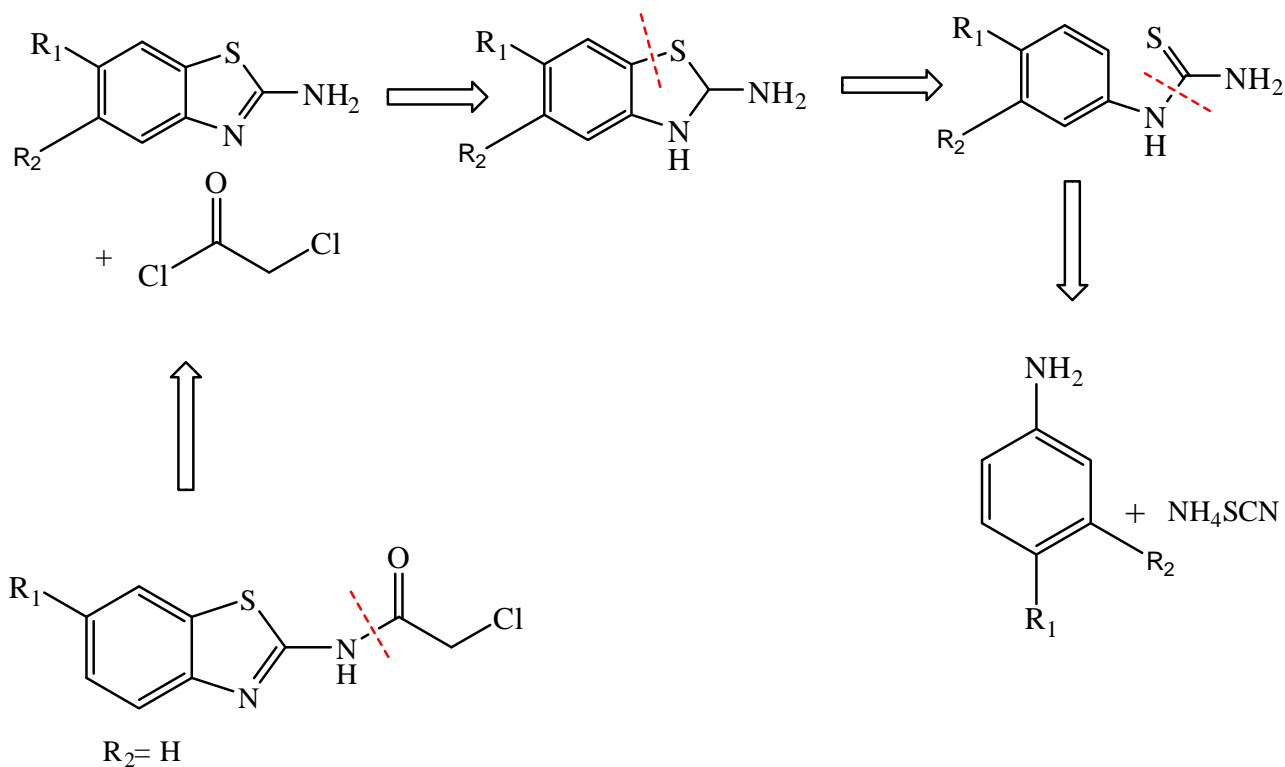


Schéma 36. Schéma rétro-synthétique des molécules des molécules B.

II.2.3. Stratégie de synthèse de la molécule C

Le schéma 37 présente la stratégie de synthèse des molécules de la réaction C. Il montre clairement qu'on peut partir initialement du cyclohexanone et de la thiourée 91.

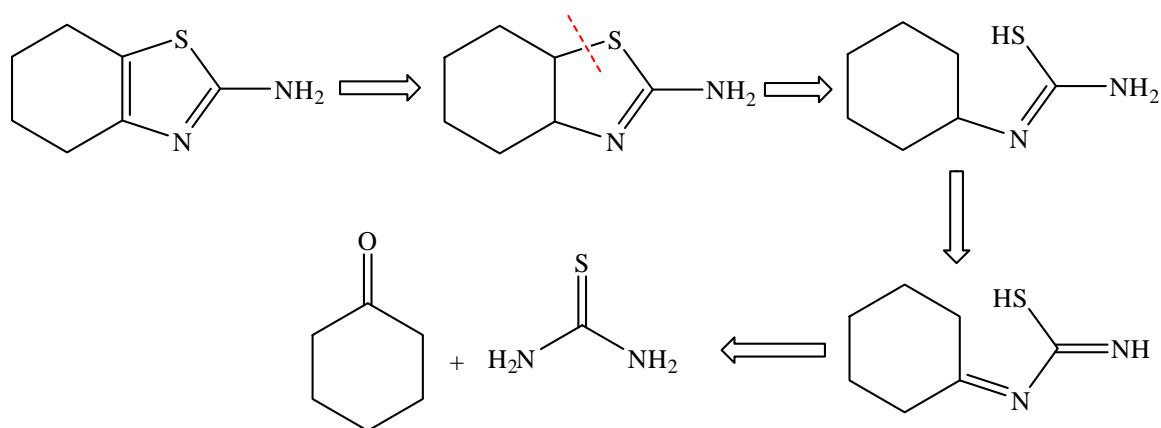


Schéma 37. Schéma rétro-synthétique des molécules de la réaction C.

II.3. Schémas de synthèse

II.3.1. Synthèse des molécules A

En suivant la stratégie de synthèse présentée dans le schéma 35, il s'avère qu'on peut adopter le schéma de synthèse ci-dessous (Schéma 38), qui consiste à partir d'une aniline substituée, le thiocyanate d'ammonium en présence de brome comme catalyseur, dans l'acide acétique. Autrement dit, c'est une thiocyanation d'anilines substituées suivie d'une cyclisation de Hugerscorff, comme nous l'avons décrit dans la partie bibliographique, notamment les travaux du Dr. Harrouche, réalisés à l'université de Jijel 91.

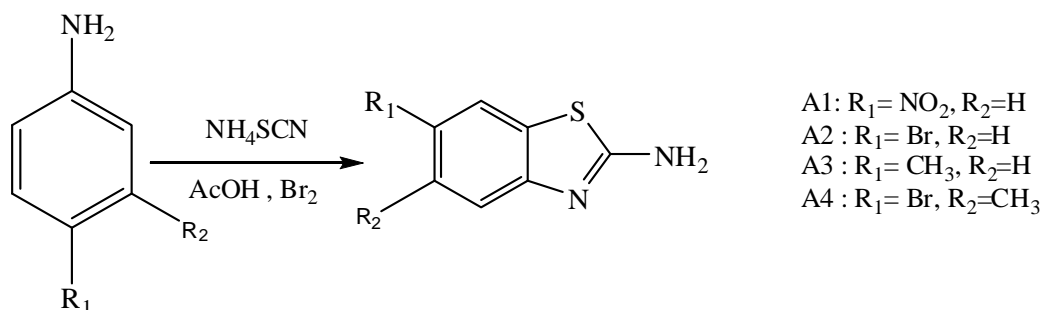


Schéma 38. Schéma de synthèse des molécules A.

II.3.2. Synthèse des molécules B

En suivant la stratégie de synthèse présentée dans le schéma 36, la voie de synthèse qui s'est imposée est celle présentée dans le schéma 39. On part de 2-aminobenzothiazoles synthétisés en suivant le schéma 38, que l'on fait réagir avec le chlorure de chloroacétyle par agitation à température ambiante dans le THF en présence de triéthylamine. Le produit de la réaction filtré et séché.

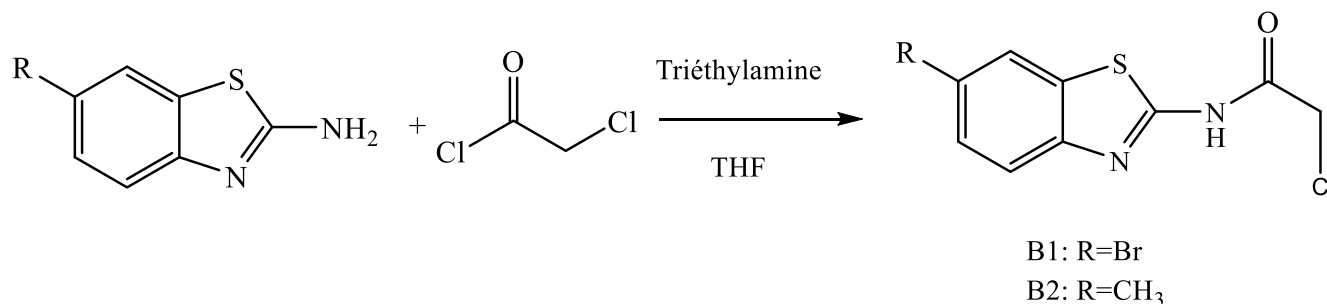


Schéma 39. Schéma de synthèse des réactions B.

II.3.3. Synthèse du composé C

II.3.3.1. Synthèse de 2-amino-4, 5, 6,7-tetrahydrobenzothiazole

En suivant le schéma rétro-synthétique présenté ci-dessus (Schéma 37), nous avons suivi le schéma réactionnel 40 pour accéder à la seule molécule de cette série. La réaction consiste à faire réagir une cétone cyclique (cyclohexanone) avec la thiourée en présence d'iode en l'absence de solvant à 110°C pendant 12 heures. En fin de réaction, l'hétérocycle est régénéré à partir de son iodhydrate par traitement avec une solution saturée de carbonate de sodium.

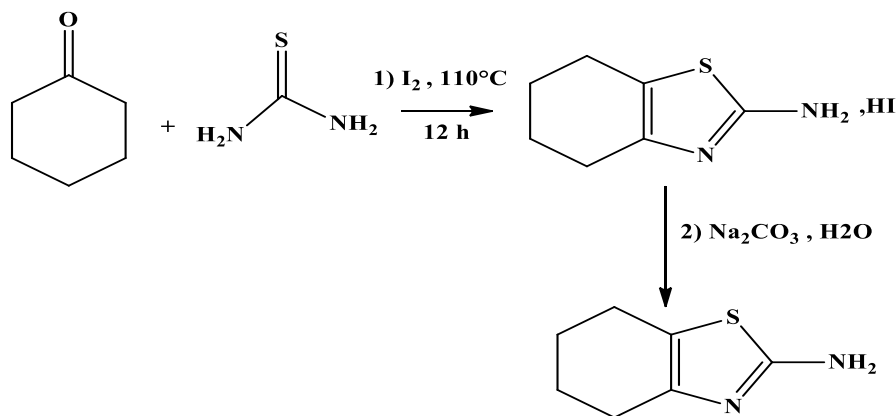


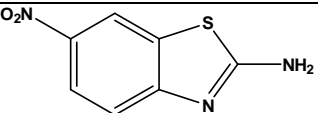
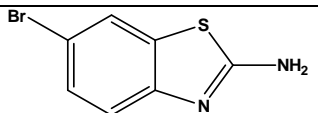
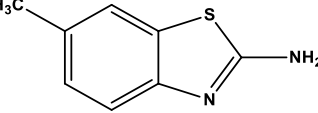
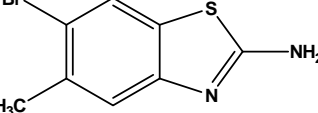
Schéma 40. Voie de synthèse du 2-amino-4, 5, 6,7-tetrahydrobenzothiazole (C)

II.4. Résultat et discussion

II.4.1. Les molécules de la série

Les dérivés de série de 2-aminobenzothiazoles synthétisés par agitation, pendant plus de 48 h, d'un mélange d'anilines substituées et de thiocyanate d'ammonium, en présence de quantités catalytiques de Br₂ dans l'acide acétique comme solvant de réaction, à température ambiante. Dans le cas A1 et A2 nous avons obtenu des bons rendements, mais dans le cas A3 et A4, de faibles rendements ont été obtenus (Tableau 6). L'avancement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant une phase mobile composée de cyclohexane/acétate d'éthyle. Le produit final a été recristallisé dans un mélange méthanol/eau, puis filtré et séché. Les structures des dérivés 2-aminobenzothiazole préparés ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles, IR, RMN¹H et RMN¹³C.

Tableau 6. Structures de composés de la série A et rendements obtenus.

	Composé	Structure	Rendement (%)
Série A	A1		62,57
	A2		97,81
	A3		37,10
	A4		44.46

Le mécanisme proposé de la réaction de formation des composés de la série A est présenté dans le schéma 38 pour le composé A3. La réaction commence par une attaque nucléophile de la part du NH₂ de l'aniline pour donner l'espèce I1. Cette dernière est protonée par l'acide acétique ou l'ion ammonium pour donner l'espèce I2. Ensuite le brome va activer l'atome de soufre ce qui permet une attaque nucléophile de la part de l'atome aromatique en ortho de la fonction amine ce qui donne l'espèce I3. Cette dernière subit une ré-aromatisation et une déprotonation pour donner le produit final A3 (schéma 41) 91.

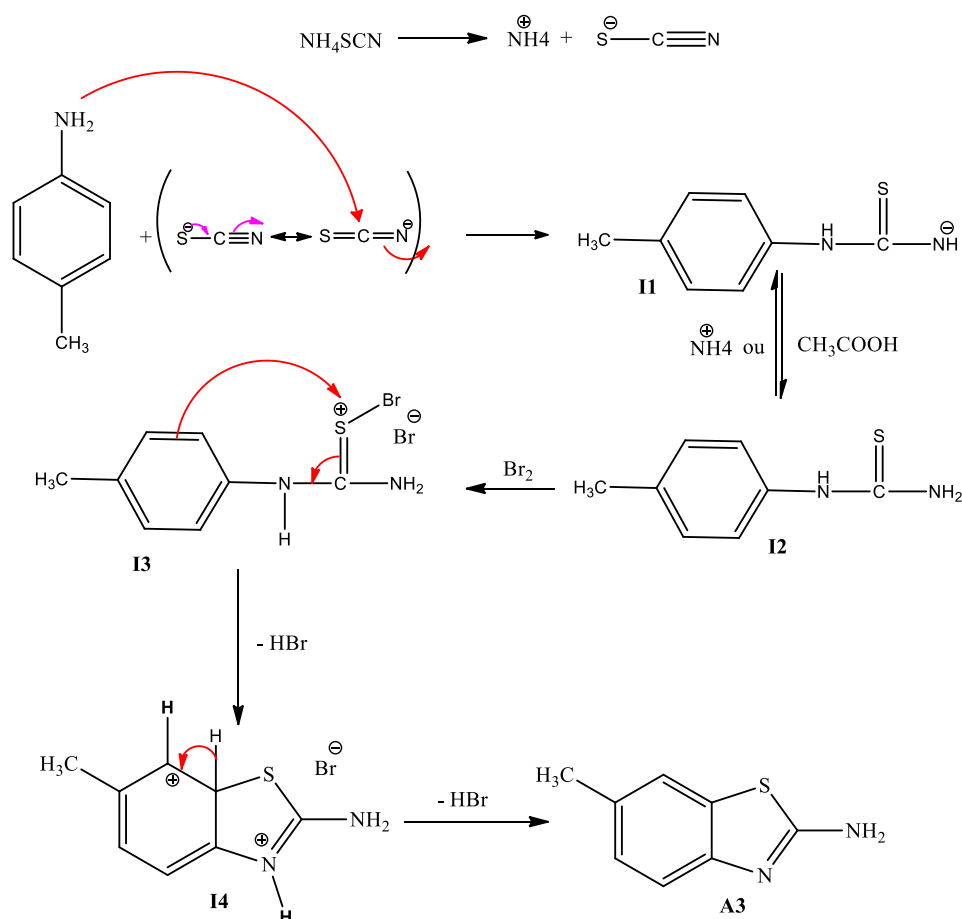


Schéma 41. Mécanisme de synthèse du 2-amino-6-méthyl-1,3-benzo[d]thiazole.

Comme exemple de la caractérisation spectroscopique des composés de la série A nous présentons ci-dessous les spectres IR, et de RMN des composés A1 et A3. Le spectre IR du composé A1 (Figure 24) montre une bande intense à 3460 cm^{-1} relative à l'élongation de valence de la liaison N-H. Une autre bande intense sort à 3035 cm^{-1} qu'on attribue à l'élongation de valence de la liaison C-H aromatique. Une bande intense sortant à 1650 cm^{-1} est attribuée à l'élongation de la liaison C=N endo cyclique. Deux bandes apparaissent, l'une vers 1600 cm^{-1} et l'autre à 1500 cm^{-1} sont attribuables aux liaisons C=C aromatiques. On remarque également deux bandes intenses, l'une à 1320 et l'autre vers 1542 cm^{-1} , qui sont attribuables au groupe NO_2 .

La liaison C-S apparaît à 1120 cm^{-1} .

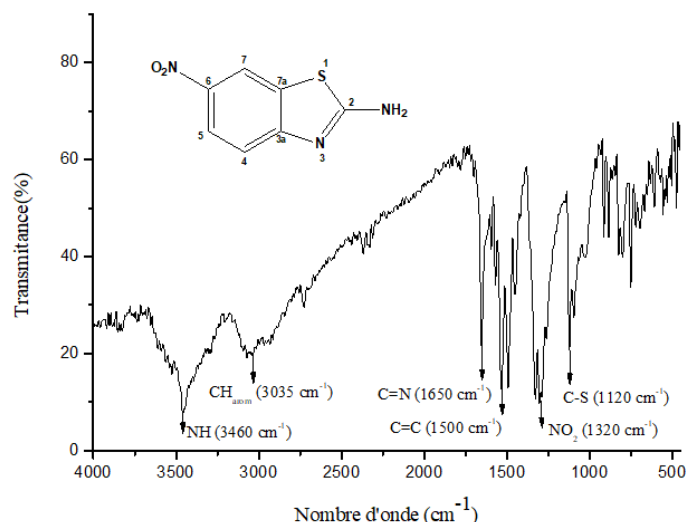


Figure 24. Spectre IR du composé A1.

Le spectre de RMN du proton du composé A1 montre trois signaux de protons aromatiques qui apparaissent à 7,42, 8,10 et 8,68 ppm, d'intégrations 1H chacun, sous forme de doublet, de doublet de doublets et de doublet respectivement. Les protons du groupe amino (NH_2) en position 2 sortent sous forme de singlet et à 8,23 ppm (Figure 25).

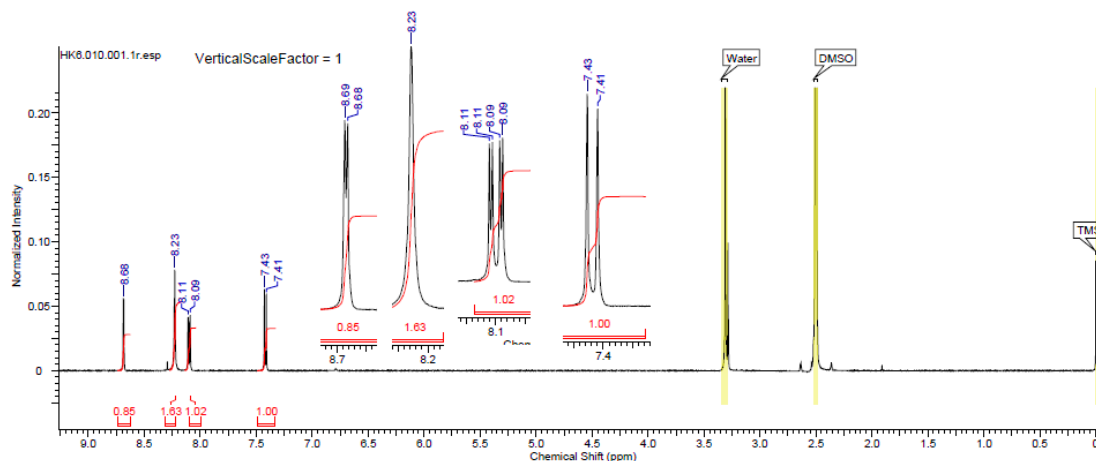


Figure 25. Spectre de RMN du proton du composé A1 réalisé dans le DMSO-d_6 à 500 MHz.

Le spectre de RMN ^{13}C du composé A1 est présenté par la figure 26. Ils montrent 7 signaux correspondant exactement au nombre total de carbone de la molécule A1. En effet, on remarque la présence de 3 signaux de CH aromatiques qui sortent à 116,83, 117,69 et 121,97 ppm correspondant aux carbones C4, C7 et C5 respectivement. Par ailleurs, 4 carbones quaternaires apparaissent à 131,56, 140,66, 158,58 et 171,75 ppm, correspondant aux carbones C7a, C6, 3a et 2 respectivement. Ce dernier est très déblindé car il, d'un part hybridé sp^2 , et d'autre part il est lié à deux atomes d'azote et à un atome de soufre. En plus l'est impliqué dans la délocalisation des électrons p sur tout doublet l'hétérocycle.

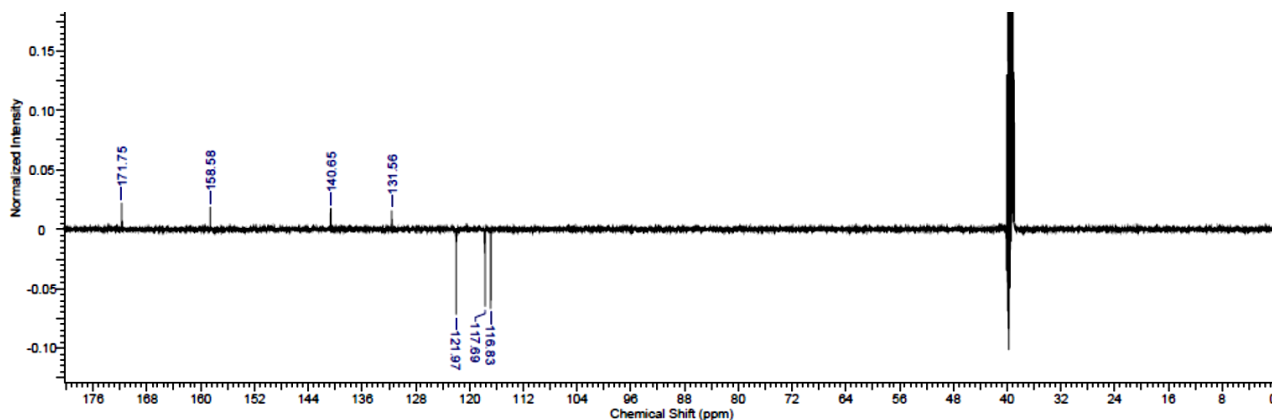


Figure 26. Spectre de RMN ^{13}C du composé A1 réalisé dans le DMSO- d_6 à 125 MHz.

Le spectre de RMN ^1H du composé A3 est présenté par la figure 27. On y voit 3 signaux relatifs aux trois protons aromatiques, qui sortent à 7,01, 7,21 et 7,44 ppm, d'intégration 1H chacun, sous forme d'un doublet chacun pour les deux premiers, et d'un singulet pour le dernier. Les deux protons du groupe NH_2 sortent sous d'un singlet et à 7,30 ppm.

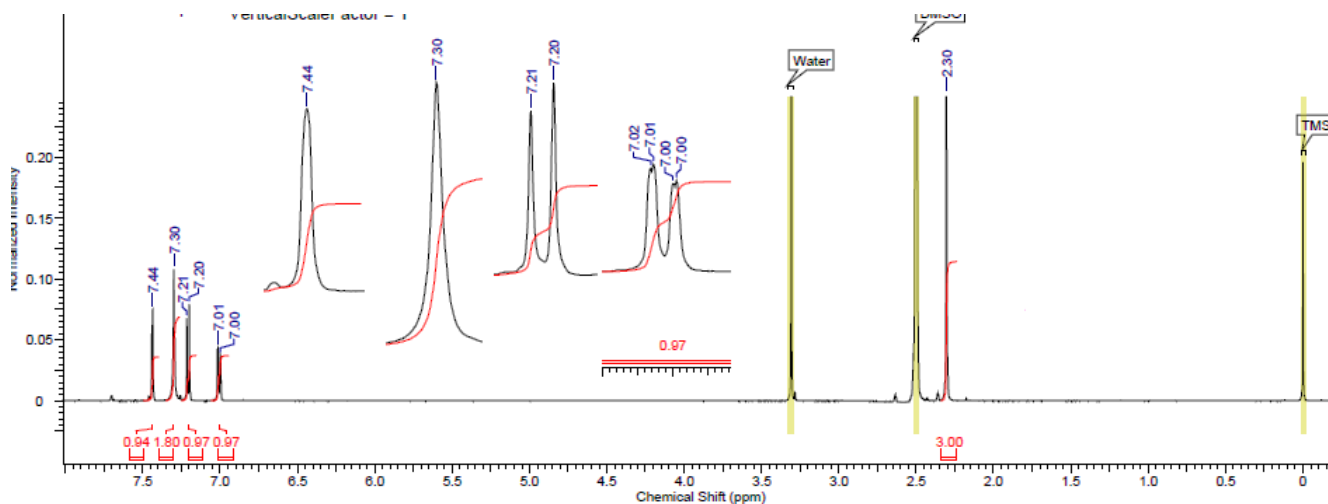


Figure 27. Spectre de RMN du proton du composé A3 réalisé dans le DMSO- d_6 à 500 MHz.

Le spectre de RMN ^{13}C du composé A3 est présenté par la figure 28. On y voit les signaux des CH aromatiques qui sortent à 117,38, 120,78 et 126,38 ppm relatifs aux carbones C4, C7 et C5 respectivement. Les carbones quaternaires sortent à 129,83, 130,78 150,64 et 165,60 ppm, relatifs aux carbones C6, C7a, C3a, et C2 respectivement. Le méthyle sort sous forme d'un singlet à 20,71 ppm.

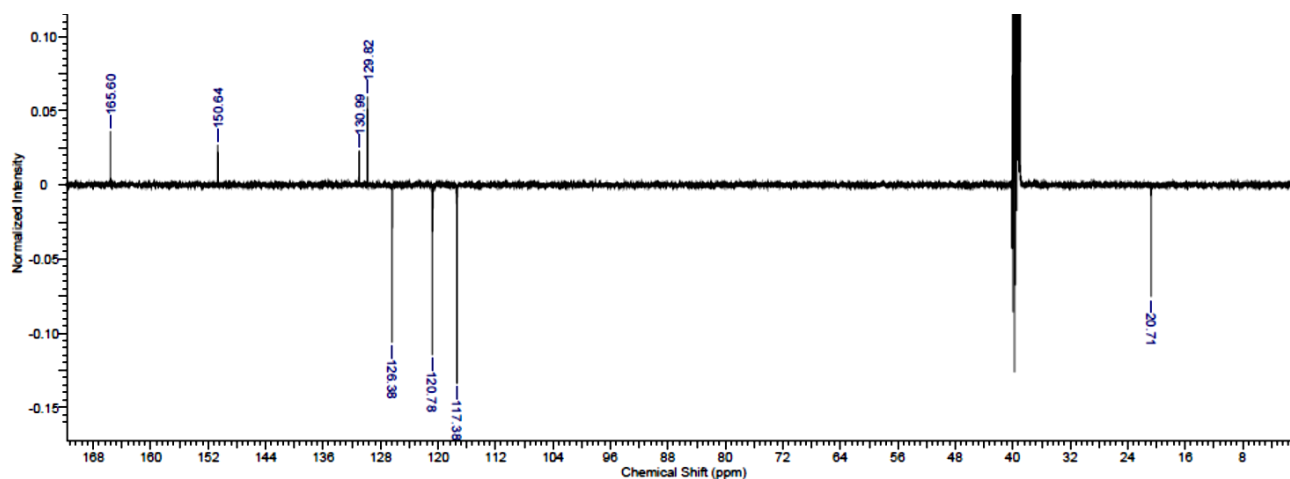
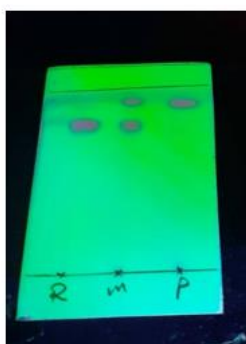


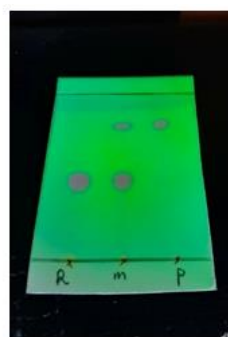
Figure 28. Spectre de RMN ^{13}C du composé A3 réalisé dans le DMSO- d_6 à 125 MHz.

II.4.2. Les molécules de la série B

Les deux composés de cette série, B1 et B2, ont été obtenus par agitation dans le THF des 2-aminobenzothiazoles A2 et A3 (respectivement) pendant plus de 24 h, avec le chlorure de chloroacétyle, en présence de triéthylamine à température ambiante. Le produit fini a été filtré et séché. Les produits souhaités B1 et N2 ont été obtenus avec de faibles rendements, 15,56 et 33,75% respectivement. L'avancement des réactions (B1-B2) a été contrôlé par la CCM en utilisant le système d'élution cyclohexane/acétate d'éthyle comme phase mobile. La figure 29 présente les plaques de CCM de ces deux composés.



R : A2.
m : mélange de A2 et du milieu réactionnel
p : produit final B1



R : A3.
m : mélange de A3 et du milieu réactionnel.
p : produit final B2

Figure 29. Plaques de CCM du suivi d'avancement des réactions d'obtention de A2 et de A3.

Cette figure montre clairement que les produits finaux B1 et B2 sont moins polaires que les produits de départ A2 et A3, à cause de la disparition de la fonction amine NH_2 très polaire par le groupe NHCOCH_2Cl qui est moins polaire, notamment la présence du chlore qui augmente la lipophile de ces deux molécules (Figure 30).

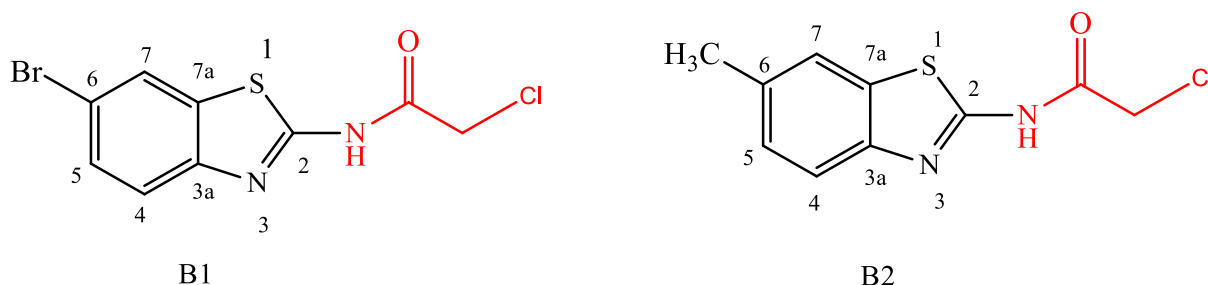
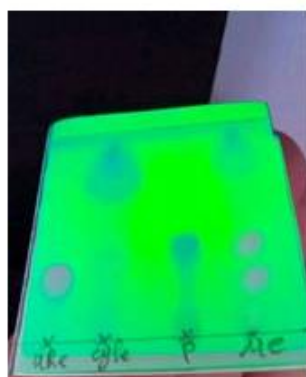


Figure 30. Structure des composés B1 et B2 avec numérotation de l'hétérocycle.

II.4.2. Le composé C

Le composé C a été obtenu par chauffage 110°C pendant plus de 12 heures d'un mélange composé du cyclohexanone de la thiourée en présence d'iode moléculaire, en absence de tout solvant. L'avancement de la réaction a été suivi par la CCM en utilisant le système d'élution éther de pétrole/acétate d'éthyle comme phase mobile. Le produit final a été extrait deux fois dans un mélange d'éther diéthylique/ dichlorométhane, puis filtré et séché. Le produit souhaité est obtenu avec un rendement très faible (4.09 %). L'avancement de la réaction a été suivi par la CCM en utilisant le système d'élution éther de pétrole/acétate d'éthyle comme phase mobile (Figure 31).



TRe : Thiourée
 Cycl : cyclohexanone
 P : produit final C
 Me : mélange de thiourée, cyclohexanone et du milieu réactionnel

Figure 31. Plaque CCM du suivi de l'avancement du composé C.



Chapitre III

Partie expérimentale

III.1. Partie expérimentale

III.1.1. Produits et solvants utilisés

Les produits et les solvants utilisés dans notre travail sont présentés dans le tableau 7 :

Tableau 7. Produits et solvants organiques utilisés.

Produits utilisés	Solvants utilisés		
	Solvant de réaction	Solvant d'extraction	Phase mobile
4-nitroaniline.	Acide acétique THF	Ether diéthylique Dichloromethane	Acétate d'éthyle Ether de pétrole Cyclohexane
4-bromoaniline.			
4-méthylaniline.			
4-Bromo-3-méthylaniline.			
Thiocyanate d'ammonium.			
Dibrome.			
Chlorure de chloroacétyle			
Triéthylamine			
Cyclohexanone			
Thiourée			
Diode			

III.1.2. Matériel et méthodes

Les composés synthétisés ont été identifiés et caractérisés par les méthodes suivantes :

- Chromatographie sur couche mince (CCM).
- Détermination du point de fusion.
- Spectroscopie infrarouge (IR) pour certains.
- Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN¹H et RMN¹³C) pour certains.

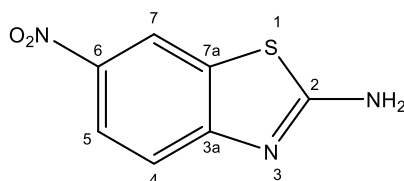
Chromatographie sur couche mince (CCM) : les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) réalisée sur des plaques de silices Merck 60F254. Les phases mobiles utilisées sont parfois un mélange entre le cyclohexane et l'acétate d'éthyle ou entre l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole. Les plaques ont été révélées à l'aide des rayons ultraviolets à 254 nm ou à 356 nm. La CCM a été utilisée pour suivre l'état d'avancement des réactions, contrôler la pureté des composés synthétisés et déterminer les rapports frontaux R_f .

- **Détermination du point de fusion** : Les points de fusion des molécules synthétisées ont été déterminés avec un appareil à capillaires de marque Büchi B-540.
- **Spectroscopie infrarouge (IR)** : La spectroscopie infrarouge est l'outil le plus important pour déterminer les différents groupes fonctionnels et la structure chimique. Cette technique est basée sur la vibration moléculaire du composé de telle sorte que chaque liaison vibre à la fréquence qui lui est propre. Les spectres Infrarouge sont réalisés à l'aide du spectrophotomètre à transformée de Fourier de type FTIR-8400 S, CE (SHIMADSU).
- **Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN¹H et RMN¹³C)** : Cette technique est utile pour identifier la structure de la molécule. Les spectres de certaines molécules synthétisés ont été enregistrés avec un spectromètre Bruker avance (500 MHz pour ¹H NMR et 125 MHz pour ¹³C) dans du DMSO deutéré. Les déplacements chimiques sont donnés en unités δ (ppm) par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne. Les multiplicités des différents signaux sont indiquées comme suite par : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, dd = doublet de doublet, m = multiplet et br = broad (large).

III.2. Modes opératoires

III.2.1. Synthèse des composés A

III.2.1.1. Préparation de 2-amino-6-nitro-1,3-benzo[d]thiazole (A1)



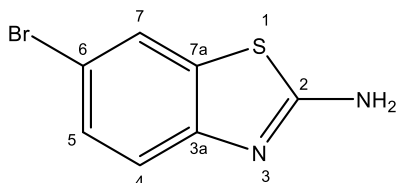
Procédure : 2,76g (20 mmol, 1 éq) de 4-nitroaniline et 3,04 g (40 mmol, 2 éq) de thiocyanate d'ammonium sont dissous dans 20 ml d'acide acétique. Ensuite, 1,03 ml (20 mmol, 1 éq) de Br₂ est dissous dans 7 ml d'acide acétique et ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel et agité pendant 48 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sous vide et lavé avec un peu d'acide acétique. Le produit est séché puis recristallisé dans le méthanol. Pour obtenir de solide sous forme de poudre jaune.

✓ **Phase mobile** : cyclohexane : Acétate d'éthyl 40 / 60.

✓ **R_f** : 0.33

Formule Brute	Masse Molaire	T _f	Rdt
C ₇ H ₅ N ₃ O ₂ S	195.20g/mol	245 °C	62.57%

III.2.1.2. Préparation de 2-amino-6-bromo-1,3-benzo[d]thiazole (A2)



Procédure : 3,44 g (20 mmol, 1 éq) de 4-bromoaniline et 3,04 g (40 mmol, 2 éq) de thiocyanate d'ammonium sont dissous dans 20 ml d'acide acétique. Ensuite 1,03 ml (20 mmol, 1 éq) de Br₂ est dissous dans 7 ml d'acide acétique et ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel, et agité pendant 48 h à la température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sous vide et lavé avec un peu d'acide acétique.

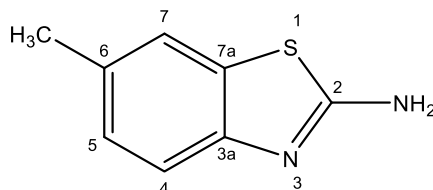
Le filtrat obtenu est versé dans 100 ml d'eau et neutralisé avec de l'ammoniaque concentré. Le précipité formé est filtré, séché, puis recristallisé dans le méthanol.

✓ **Phase mobile :** cyclohexane : Acétate d'éthyl 50 / 50

✓ **R_f :** 0.58

Formule Brute	Masse Molaire	T _f	Rdt
C ₇ H ₅ BrN ₂ S	229.10g/mol	188°C	97.81 %

III.2.1.3. Préparation de 2-Amino-6-méthyl-1,3-benzo[d]thiazole (A3)



Procédure : 2,14g (20 mmol, 1 éq) de 4-méthylaniline et 3,04 g (40 mmol, 2 éq) de thiocyanate d'ammonium sont dissous dans 20 ml d'acide acétique. Ensuite 1,03 ml (20 mmol, 1 éq) de Br₂ est dissous dans 7 ml d'acide acétique et ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel et agité pendant 48 h à la température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sous vide et lavé avec un peu d'acide acétique. Le filtrat obtenu est versé dans 100 ml d'eau et neutralisé avec de l'ammoniaque concentré. Le précipité formé est filtré, séché, puis recristallisé dans le méthanol.

✓ **Phase mobile :** cyclohexane : Acétate d'éthyl 50 / 50

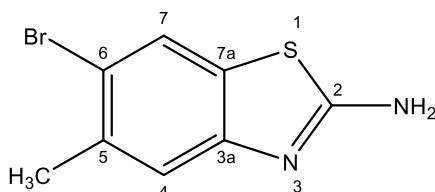
✓ **R_f =** 0.56

Formule Brute	Masse Molaire	T _f	Rdt
C ₈ H ₈ N ₂ S	164.23g/mol	132-134 °C	37.10%

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 2.31 (s, 3H, CH_3), 7.01 (d, 1H, CH_{ar}), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{ar}), 7.30 (s, 2H, NH_2), 7.44 (s, 1H, CH_{ar})

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): CH_3 : 20.71; (CH_{ar}) : 117.38(C4), 120.78 (C7), 126.38 (C5), 129.83(C6), 130.78(C7a), 150.64(C3a), 165.60 (C2 : C = N).

III.2.1.4. Préparation de 2-amino-6-bromo-5-méthyl -1,3-benzo[d]thiazole (A4)



Procédure : 3,71 g (20 mmol, 1 éq) de 4-bromo-3-méthylaniline et 3,04 g (40 mmol, 2 éq) de thiocyanate d'ammonium sont dissous dans 20 ml d'acide acétique. Ensuite 1,03 ml (20 mmol, 1 éq) de Br_2 est dissous dans 7 ml d'acide acétique et ajoutée goutte à goutte au milieu réactionnel et agité pendant 48 h à la température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sous vide et lavé avec un peu d'acide acétique. Le filtrat obtenu est versé dans 100 ml d'eau et neutralisé avec de l'ammoniaque concentré. Le précipité formé est filtré, séché, puis recristallisé dans le méthanol

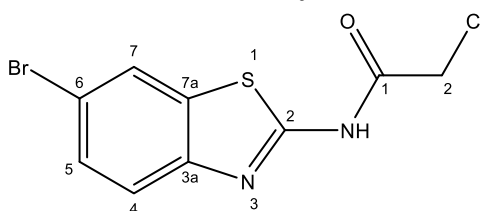
✓ **Phase mobile :** cyclohexane : Acétate d'éthyl 50 / 50

✓ **R_f** = 0.75

Formule Brute	Masse Molaire	T _f	Rdt
$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{SBr}$	242.9g/mol	138 °C	44.46 %

III.2.2. Synthèse des composés B

III.2.2.1. Préparation de N-(6-bromobenzo[d]thiazol-2-yl)-2-chloroacétamide (B1)



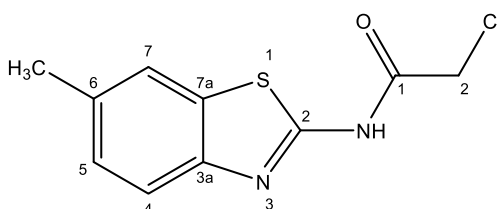
Procédure : Dans un ballon de 100 ml, on dissout 0.5 g (20 mmol, 1 éq) de 2-amino-6-bromobenzothiazole dans le THF, puis on introduit 2 ml (20 mmol, 1 éq) de triéthylamine et 0.2 ml (20 mmol, 1 éq) de chloroacéthylchloride. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 h. Le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. Le produit obtenu se solidifie dans l'éther diéthylique donnant un solide jaune.

✓ **Phase mobile :** cyclohexane : Acétate d'éthyl 50 / 50

✓ **R_f** : 0.5

Formule Brute	Masse Molaire	T _f	Rdt
C ₉ H ₆ N ₂ SOCIBr	286.9 g/mol	197 °C	15.56 %

III.2.2.2. Préparation de 2-chloro-N-(6-méthylbenzo[d]thiazol-2-yl) acétamide (B2)



Procédure : Dans un ballon de 100 ml, on dissout 0.5 g (20 mmol, 1éq) de 2-amino-6-méthylbenzothiazole dans le THF, puis on introduit 2 ml (20 mmol, 1éq) de triéthylamine et 0.24 ml (20 mmol, 1éq) de chloroacétylchlorure. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 h à température ambiante, ensuite le précipité formé est filtré et séché.

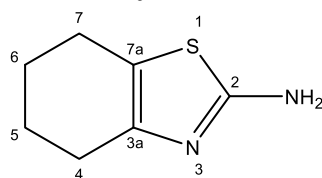
✓ **Phase mobile** : cyclohexane : Acétate d'éthyl 70 / 30

✓ **R_f** : 0.53

Formule Brute	Masse Molaire	T _f	Rdt
C ₁₀ H ₉ N ₂ SOCl	222 g/mol	173 °C	33.75 %

III.2.3. Synthèse de composés C

III.2.3.1. Préparation de 2-amino-4, 5, 6,7-tetrahydrobenzothiazole



Procédure :

Etape 1 : dans un ballon de 100 ml, on introduit 2,072 ml (20 mmol) de cyclohexanone, 3,044 g (40 mmol) de thiourée et 5.076 g (20 mmol) d'iode. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux à 110°C pendant 12 heures. Après refroidissement, 20 ml d'eau chaude sont ajoutés au mélange réactionnel qui est agité pendant 30 min. La solution obtenue est extraite par le diéthylique. La phase étherée est ensuite lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium NaHCO₃, le précipité qui se forme est filtré, puis lavé avec

l'eau distillée pour éliminer le reste de la thiourée. Le solide jaune qui se forme est séché dans le dessiccateur. Ce produit de réaction est iodhydrate.

Etape 2 : On dissout 3.20 g (20 mmol) l'iodhydrate de 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazole dans 20 ml d'une solution saturée de carbonate de sodium Na_2CO_3 à chaud. La solution aqueuse est extraite par le dichlorométhane qui est ensuite séchée avec le sulfate de magnésium, et évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu se solidifie dans le diéthyléther donnant un solide jaune.

✓ **Phase mobile :** Acétate d'éthyl : éther de pétrole 80/20

✓ **R_f :** 0.53

Formule Brute	Masse Molaire	T _f	Rdt
$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$	167,732 g/mol	153 °C	4.09 %

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion générale

Le but de ce travail est la synthèse de quelques dérivés de 1,3-benzothiazole vu l'importance de cet hétérocycle en synthèse organique et en chimie des médicaments. Notre modeste contribution a donné 7 composés, quatre de la série A, deux de la série B et un seul de la série C. Nous avons pu caractériser certains d'entre eux par IR et RMN du proton et du carbone 13, mais pour d'autres nous avons juste contrôlé la pureté relative par CCM, et pour lesquels la confirmation des structures correspondantes se faire ultérieurement. Ce sont en fait des intermédiaires qui peuvent donner accès à de nombreux autres composés plus complexes appartenant à des familles diverses de substances qui possèdent potentiellement des propriétés pharmacologiques très intéressantes. En perspectives, le travail se poursuivra pour avoir de nouveaux dérivés en partant de ceux que nous avons fait durant ce travail.

Références bibliographiques

1. Hu, Y., & MacMillan, JB (2011). Les érythrazoles A–B, les benzothiazoles cytotoxiques d'un *Erythrobacter* sp. *Lettres organiques*, 13 (24), 6580-6583.
2. Carroll, AR, & Scheuer, PJ (1990). Kuanoniamines A, B, C et D : alcaloïdes pentacycliques d'un tunicier et de son prédateur mollusque prosobranche *Chelynotus semperi*. *Le tourillon de la chimie organique*, 55 (14), 4426-4431.
3. Ali, R., & Siddiqui, N. (2013). Aspects biologiques des benzothiazoles émergents : une brève revue. *Journal de chimie* , 2013 .
4. Patel, N. B., Khan, I. H., Pannecouque, C., & De Clercq, E. (2013). Anti-HIV, antimycobacterial and antimicrobial studies of newly synthesized 1, 2, 4-triazole clubbed benzothiazoles. *Medicinal Chemistry Research*, 22(3), 1320-1329.
5. Fatemeh, C., Fatemeh, D., & Saeed, B. (2012). A New and Efficient Method for the Synthesis of Pyrimido [2, 1-b] benzothiazole Derivatives. *International Journal of Organic Chemistry*, 2012
6. Parmar, SS, Pandey, BR, Dwivedi, C., & Harbison, RD (1974). Activité anticonvulsivante et propriétés inhibitrices de la monoamine oxydase des pyrazolines 1, 3, 5 trisubstituées. *Journal des sciences pharmaceutiques*, 63 (7), 1152-1155.
7. Liu, XY, Zhao, YW, Jiang, T., Rao, W. et Wang, SY (2021). Réaction d'insertion de 2-halo-N-allylanilines avec K₂S impliquant un anion radical trisoufre : synthèse de dérivés de benzothiazole dans des conditions sans métal de transition. *Synthèse*, 53 (05), 971-977.
8. García-Báez, EV, Padilla-Martínez, II, Tamay-Cach, F., & Cruz, A. (2021). Benzothiazoles issus de la condensation des o-aminothiophénols avec des acides carboxyliques et leurs dérivés : une revue. *Molécules* , 26 (21), 6518 .
9. Singh, M., Paul, A. K., & Singh, V. (2020). Isatin as a 2-aminobenzaldehyde surrogate: transition metal-free efficient synthesis of 2-(2'-aminophenyl) benzothiazole derivatives. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 18(23), 4459-4469.
10. Sharma, P. C., Sinhmar, A., Sharma, A., Rajak, H., & Pathak, D. P. (2013). Medicinal significance of benzothiazole scaffold: an insight view. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 28(2), 240-266.
11. Henary, M., Paranjpe, S. et Owens, EA (2013). Les benzothiazoles substitués : synthèse et caractéristiques médicinales. *Communications hétérocycliques*, 19 (2), 89-99.

12. Yu, M., Wang, B., Zhou, P., Jia, X., & Yuan, Y. (2016). Copper-Promoted Direct C-H Amination of Benzothiazoles Using Formamides as Nitrogen Sources: An Efficient Approach for Synthesis of 2-Aminothiazoles. *ChemistrySelect*, 1(19), 6217-6220.
13. Singh, S. P., Misra, R. S., Parmar, S. S., & Brumleve, S. J. (1975). Synthesis of 2-(4-arylthiosemicarbazidocarbonylthio) benzthiazoles and their monamine oxidase inhibitory and anticonvulsant properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64(7), 1245-1247.
14. Hutchinson, I., Chua, M. S., Browne, H. L., Trapani, V., Bradshaw, T. D., Westwell, A. D., & Stevens, M. F. (2001). Antitumor benzothiazoles. 14. Synthesis and in vitro biological properties of fluorinated 2-(4-aminophenyl) benzothiazoles. *Journal of medicinal chemistry*, 44(9), 1446-1455.
15. Singh, S. P., & Vaid, P. K. (1986). Some new 2-(4-butyl-3, 5-dimethylpyrazol-1-yl)-6-substituted benzothiazoles, were assessed for their anti-inflammatory activity. *Indian J Chem*, 25, 288-291.
16. Landreau, C., Deniaud, D., Evain, M., Reliquet, A., & Meslin, JC (2002). Synthèse régiosélective efficace de composés trihétérocycliques : imidazo [2, 1-b] benzothiazoles, pyrimido [2, 1-b] benzothiazolones et pyrimido [2, 1-b] benzothiazoles. *Journal de la Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (6), 741-745.
17. Raju, GN, Karumudi, BS, & Rao, NR (2015). Noyau hétérocyclique benzothiazole-versatile en chimie médicinale: une revue. *Int. J.Pharm. Chem* ., 5 (4), 104-114.
18. Chedekel, MR, Agin, PP et Sayre, RM (1980). Photochimie de la phéomélanine : spectre d'action pour la production de superoxyde. *Photochimie et photobiologie*, 31 (6), 553-555.
19. Bino, A., Baldisserotto, A., Scalambra, E., Dissette, V., Vedaldi, DE, Salvador, A., ... & Vertuani, S. (2017). Conception, synthèse et évaluation biologique de nouveaux hydroxy-phényl-1H-benzimidazoles en tant que capteurs de radicaux et agents de protection UV. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* , 32 (1), 527-537.
20. Chakraborti, AK, Rudrawar, S., Jadhav, KB, Kaur, G. et Chankeshwara, SV (2007). Synthèse organique « sur l'eau » : une synthèse très efficace et propre de 2-aryl/hétéroaryl/styryl benzothiazoles et de 2-alkyl/aryl alkyl benzothiazolines. *Chimie verte*, 9 (12), 1335-1340
21. Wen, X., El Bakali, J., Deprez-Poulain, R., & Deprez, B. (2012). Efficient propylphosphonic anhydride (® T3P) mediated synthesis of benzothiazoles, benzoxazoles and benzimidazoles. *Tetrahedron Letters*, 53(19), 2440-2443.
22. Cheng, Y., Yang, J., Qu, Y. et Li, P. (2012). Fonctionnalisation radicalaire C – H photorédox en lumière visible aérobie: synthèse catalytique de benzothiazoles 2-substitués. *Lettres organiques* , 14 (1), 98-101.

23. Saha, P., Ramana, T., Purkait, N., Ali, M. A., Paul, R., & Punniyamurthy, T. (2009). Ligand-free copper-catalyzed synthesis of substituted benzimidazoles, 2-aminobenzimidazoles, 2-aminobenzothiazoles, and benzoxazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(22), 8719-8725.
24. Deng, H., Li, Z., Ke, F., & Zhou, X. (2012). Cu-Catalyzed Three-Component Synthesis of Substituted Benzothiazoles in Water. *Chemistry—A European Journal*, 18(16), 4840-4843.
25. Wada, S., & Suzuki, H. (2003). Calcite et fluorite comme catalyseur pour la condensation Knövenagel du malononitrile et du cyanoacétate de méthyle dans des conditions sans solvant. *Lettres tétraédriques*, 44 (2), 399-401.
26. Patel, N.-B., et Shaikh, FM (2010). Nouvelles 4-thiazolidinones de l'acide nicotinique avec le 2-amino-6-méthylbenzothiazole et leur activité biologique. *Scientia pharmaceutique*, 78 (4), 753-766.
27. Leuma Yona, R. (2009). *Etude des interactions des dérivés de la Thioflavine T avec les agrégats amyloïdes* (Doctoral dissertation, Toulouse 3).
28. Hantzsch, A., & Weber, J. H. (1887). Ueber Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe). *Ber Dtsch Chem Ges* 20 (2): 3118–3132.
29. Hisamoddin, S. Z. K., Priyanka, S., & Yogesh, S. P. (2014). BENZOTHAZOLE THE MOLECULE OF DIVERSE BIOLOGICAL ACTIVITIES. *Pharma Science Monitor*, 5(1), 207-225 .
30. Lewis, RA (2016). *Dictionnaire chimique condensé de Hawley* . John Wiley et fils.
31. Srivastava, A., Mishra, A. P., Chandra, S., & Bajpai, A. (2019). Benzothiazole derivative: A review on its pharmacological importance towards synthesis of lead. *Int. J. Pharm. Sci. Res*, 10(4), 1553-66.
32. Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. et King, H. (2004). Prévalence mondiale du diabète : estimations pour l'an 2000 et projections pour 2030. *Soins du diabète*, 27 (5), 1047-1053.
33. Dall, T., Nikolov, P. et Hogan, PF (2003). Coûts économiques du diabète aux États-Unis en 2002. *Soins du diabète*, 26, 917-932.
34. Dall, T., Nikolov, P., & Hogan, P. F. (2003). Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes care*, 26, 917-932.
35. Pattan, S. R., Suresh, C. H., Pujar, V. D., Reddy, V. V. K., Rasal, V. P., & Koti, B. C. (2005). Synthesis and antidiabetic activity of 2-amino [5'(4-sulphonylbenzylidene)-2, 4-thiazolidinedione]-7-chloro-6-fluorobenzothiazole.
36. Meltzer-Mats, E., Babai-Shani, G., Pasternak, L., Uritsky, N., Getter, T., Viskind, O., ... & Gruzman, A. (2013). Synthesis and mechanism of hypoglycemic activity of benzothiazole derivatives. *Journal of medicinal chemistry*, 56(13), 5335-5350.

37. Navarrete-Vazquez, G., Paoli, P., León-Rivera, I., Villalobos-Molina, R., Medina-Franco, J. L., Ortiz-Andrade, R., ... & Moreno-Díaz, H. (2009). Synthesis, in vitro and computational studies of protein tyrosine phosphatase 1B inhibition of a small library of 2-arylsulfonylaminobenzothiazoles with antihyperglycemic activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(9), 3332-3341.
38. De, S. K., Chen, L. H., Stebbins, J. L., Machleidt, T., Riel-Mehan, M., Dahl, R., ... & Pellecchia, M. (2009). Discovery of 2-(5-nitrothiazol-2-ylthio) benzo [d] thiazoles as novel c-Jun N-terminal kinase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(7), 2712-2717.
39. Gabr, M. T., El-Gohary, N. S., El-Bendary, E. R., & El-Kerdawy, M. M. (2014). Synthesis and in vitro antitumor activity of new series of benzothiazole and pyrimido [2, 1-b] benzothiazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 85, 576-592.
40. Farkona, S., Diamandis, E. P., & Blasutig, I. M. (2016). Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?. *BMC medicine*, 14(1), 1-18.
41. Uremis, N., Uremis, M. M., Tolun, F. I., Ceylan, M., Doganer, A., & Kurt, A. H. (2017). Synthesis of 2-substituted benzothiazole derivatives and their in vitro anticancer effects and antioxidant activities against pancreatic cancer cells. *Anticancer research*, 37(11), 6381-6389.
42. Kamal, A., Faazil, S., Ramaiah, M. J., Ashraf, M., Balakrishna, M., Pushpavalli, S. N. C. V. L., ... & Pal-Bhadra, M. (2013). Synthesis and study of benzothiazole conjugates in the control of cell proliferation by modulating Ras/MEK/ERK-dependent pathway in MCF-7 cells. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(20), 5733-5739.
43. Gill, R. K., Singh, G., Sharma, A., Bedi, P. M. S., & Saxena, A. K. (2013). Synthesis, cytotoxic evaluation, and in silico studies of substituted N-alkylbromo-benzothiazoles. *Medicinal Chemistry Research*, 22(9), 4211-4222.
44. Khokra, S. L., Arora, K., Mehta, H., Aggarwal, A., & Yadav, M. (2011). Common methods to synthesize benzothiazole derivatives and their medicinal significance. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(6), 1356-1378.
45. Murthi, Y., & Pathak, D. (2008). Synthesis and antimicrobial screening of substituted 2-mercaptobenzothiazoles. *J. Pharm. Res*, 7(3), 153-155.
46. Patel, N. B., Purohit, A. C., Rajani, D. P., Moo-Puc, R., & Rivera, G. (2013). New 2-benzylsulfanyl-nicotinic acid based 1, 3, 4-oxadiazoles: Their synthesis and biological evaluation. *European journal of medicinal chemistry*, 62, 677-687.
47. Venkatesh, P., & Pandeya, S. N. (2009). Synthesis, characterisation and anti-inflammatory activity of some 2-amino benzothiazole derivatives.

48. Bele, D. S., & Singhvi, I. (2011). Synthesis, analgesic and antiinflammatory activity of some Mannich bases of 6-substituted-2-aminobenzothiazole. *Pharm. Globale*, 2(4).
49. Gurupadayya, B. M., Gopal, M., Padmashali, B., & Manohara, Y. N. (2008). Synthesis and pharmacological evaluation of azetidin-2-ones and thiazolidin-4-ones encompassing benzothiazole. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 70(5), 572.
50. Jabri, H., Lakhdar, N., El Khattabi, W., & Afif, H. (2016). Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Revue de pneumologie clinique*, 72(5), 320-325.
51. Katz, L. (1953). Antituberculous compounds. III. Benzothiazole and benzoxazole derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 75(3), 712-714.
52. Nayeem, N., & Denny, G. (2012). Synthesis of some Mannich bases from sulphonamides and benzothiazole derivatives and evaluation of their anti tubercular activity and anti microbial activity. *Der Pharma Chemica*, 4(3), 1277-1282.
53. Shaikh, A. R., Patel, N. B., & Rajani, D. (2014). Antimycobacterial and antimicrobial studies of newly synthesized 3-(4-(6-methylbenzo [d] thiazol-2-yl) phenyl) quinazolin-4 (3H)-ones. *Indian J. Res. Pharm. Biotechnol*, 2, 935-942.
54. Sarkar, S., Siddiqui, A. A., Saha, S. J., De, R., Mazumder, S., Banerjee, C., ... & Bandyopadhyay, U. (2016). Antimalarial activity of small-molecule benzothiazole hydrazones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(7), 4217-4228.
55. Hout, S., Azas, N., Darque, A., Robin, M., Di Giorgio, C., Gasquet, M., ... & Timon-David, P. (2004). Activity of benzothiazoles and chemical derivatives on Plasmodium falciparum. *Parasitology*, 129(5), 525-542.
56. Siddiqui, N., Pandeya, S. N., Khan, S. A., Stables, J., Rana, A., Alam, M., ... & Bhat, M. A. (2007). Synthesis and anticonvulsant activity of sulfonamide derivatives-hydrophobic domain. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(1), 255-259.
57. Siddiqui, N., Rana, A., Khan, S. A., Bhat, M. A., & Haque, S. E. (2007). Synthesis of benzothiazole semicarbazones as novel anticonvulsants—The role of hydrophobic domain. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(15), 4178-4182.
58. Valko, M., Rhodes, C. J. B., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40.
59. Cabrera-Pérez, L. C., Padilla-Martínez, I. I., Cruz, A., Mendieta-Wejebe, J. E., Tamay-Cach, F., & Rosales-Hernández, M. C. (2019). Evaluation of a new benzothiazole derivative with antioxidant activity in the initial phase of acetaminophen toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 3871-3882.

60. Racané, L., Cindric, M., Perin, N., Roskaric, P., Starcevic, K., Masek, T., ... & Karminski-Zamola, G. (2017). Synthesis and antioxidative potency of novel amidino substituted benzimidazole and benzothiazole derivatives. *Croatica Chemica Acta*, 90(2), H1-H1.
61. Younes, M. (2019). *Charging Steeds or Maidens Performing Good Deeds: In Search of the Original Qur'an*. Routledge.
62. Hugerhoff, A. (1903). Einwirkung von Brom auf aromatische Thioharnstoffe. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 36(3), 3121-3134.
63. Naeimi, H., & Heidarneshad, A. (2016). Efficient and facile protocol for one-pot synthesis of 2-amino-substituted benzothiazoles catalyzed by nano-BF₃/SiO₂ under mild conditions. *Research on Chemical Intermediates*, 42(12), 7855-7868.
64. Fischer, E. and A. Speier, Darstellung der Ester. (1895). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 28(3): p. 3252-3258.
65. Zheng, M. Q., Yin, D. Z., Qiao, J. P., Zhang, L., & Wang, Y. X. (2008). Syntheses and evaluation of fluorinated benzothiazole anilines as potential tracers for β -amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Journal of Fluorine Chemistry*, 129(3), 210-216.
66. Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Bacsikai, B. J., Wang, Y., Price, J. C., ... & Mathis, C. A. (2003). Imaging the pathology of Alzheimer's disease: amyloid-imaging with positron emission tomography. *Neuroimaging Clinics*, 13(4), 781-789.
67. Diepreye, E., & Allen, T. E. (2011). Synthesis of benzothiazoyl salicylate moieties. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, 5(12), 417-421.
68. Jouve, K., Pautet, F., Domard, M., & Fillion, H. (1998). Generation and Diels-Alder Trapping of 4, 5-Bis (bromomethylene)-4, 5-dihydrothiazole. *European journal of organic chemistry*, 1998(9), 2047-2050.
69. Milstein, D., & Stille, J. K. (1978). A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *Journal of the American Chemical Society*, 100(11), 3636-3638.
70. Murru, S., Mondal, P., Yella, R., & Patel, B. K. (2009). Copper (I)-Catalyzed Cascade Synthesis of 2-Substituted 1, 3-Benzothiazoles: Direct Access to Benzothiazolones.
71. Castanheiro, T. (2016). *Synthèse d'hétérocycles soufrés par réactions domino métallo-induites* (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg) ; P42.
72. Bandyopadhyay, P., Sathe, M., Ponmariappan, S., Sharma, A., Sharma, P., Srivastava, A. K., & Kaushik, M. P. (2011). Exploration of in vitro time point quantitative evaluation of newly synthesized benzimidazole and benzothiazole derivatives as potential antibacterial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 21(24), 7306-7309.

73. Gao, X., Liu, J., Zuo, X., Feng, X., & Gao, Y. (2020). Recent advances in synthesis of benzothiazole compounds related to green chemistry. *Molecules*, 25(7), 1675.
74. García-Báez, E. V., Padilla-Martínez, I. I., Tamay-Cach, F., & Cruz, A. (2021). Benzothiazoles from condensation of o-aminothiophenoles with carboxylic acids and their derivatives: A review. *Molecules*, 26(21), 6518.
75. YARLAGADDA, B. (2017). Novel Synthetic and Biological Studies on Benzothiazoles_ Benzimidazoles Oxazolidinones and Pyrazolopyrimidine; P58.
76. Liu, X., & Dong, Z. B. (2020). A Review on Domino Condensation/Cyclization Reactions for the Synthesis of 2-Substituted 1, 3-Benzothiazole Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020(4), 408-419.
77. Bradshaw, T. D., & Westwell, A. D. (2004). The development of the antitumour benzothiazole prodrug, Phortress, as a clinical candidate. *Current medicinal chemistry*, 11(8), 1009-1021.
78. Abdillahi, I. (2011). *Synthèse des pyrimidinones, des 1, 3-thiazolidin-4-ones et des thiéno [3, 2-d][1, 3] thiazoles à partir d'analogues thiophéniques d'acide anthranilique* (Doctoral dissertation, Université Paul Verlaine-Metz).
79. Tweit, R. C. (1970). Cyclizations of isothiocyanates to 2-aminobenzothiazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 7(3), 687-688.
80. Laitonjam, W. S., & Nahakpam, L. (2018). Mechanistic Study on the Formation of Compounds from Thioureas. In *Density Functional Calculations-Recent Progresses of Theory and Application*. Intech Open.
81. Singh, P., Srivastava, A., Mishra, A. P., & Mehtab, R. (2017). Cyclization Reactions for Synthesis of Benzthiazole-A Review. *Journal of Drug Discovery and Development (ISSN: 2581-6861)*, 1(1), 4-12.
82. Gupta, A., & Rawat, S. (2010). Synthesis and cyclization of benzothiazole. *J Curr Pharm Res*, 3, 13-23.
83. Hisamoddin, S. Z. K., Priyanka, S., & Yogesh, S. P. (2014). BENZOTHIAZOLE THE MOLECULE OF DIVERSE BIOLOGICAL ACTIVITIES. *Pharma Science Monitor*, 5(1).
84. Bahlaouan, Z. (2011). *Réactivité cupro-catalysée des systèmes mono, di et triiodés porteurs d'une fonction acide carboxylique ou dérivée: applications à la synthèse de nouveaux hétérocycles* (Doctoral dissertation, Tours).
85. Sahki ép Hammoudi, F. A., & Bouacida, S. (2019). *Conception, caractérisation et application des complexes à base de ligands hétérocycliques* (Doctoral dissertation, جامعة الإخوة منتوري قسنطينة).
86. Zhilitskaya, L. V., Shainyan, B. A., & Yarosh, N. O. (2021). Modern approaches to the synthesis and transformations of practically valuable benzothiazole derivatives. *Molecules*, 26(8), 2190.

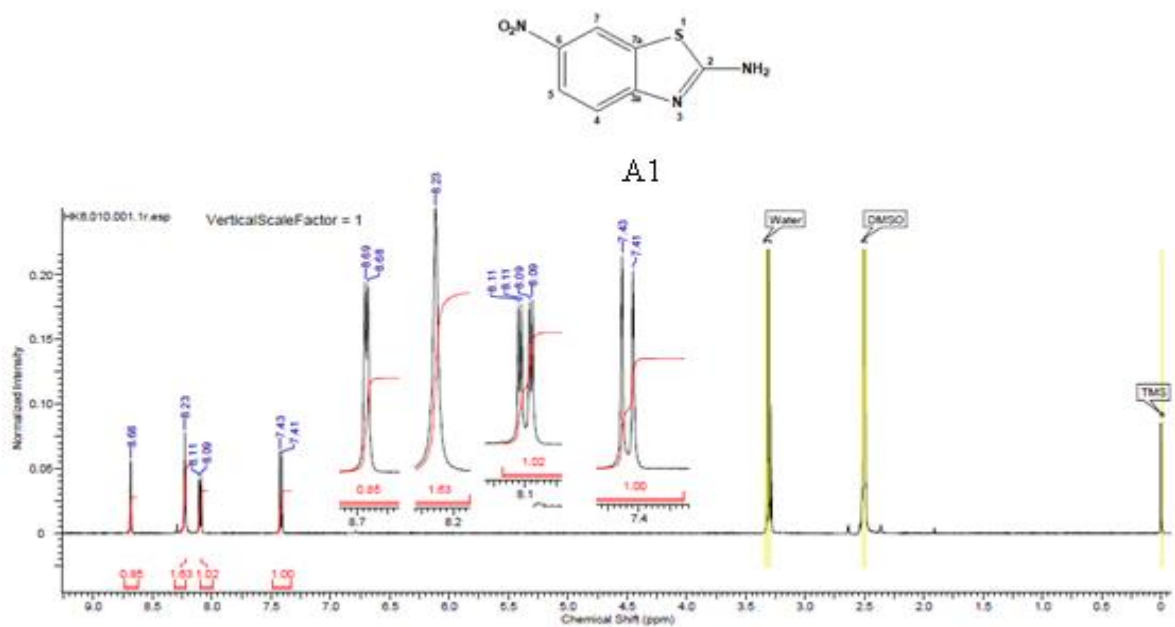
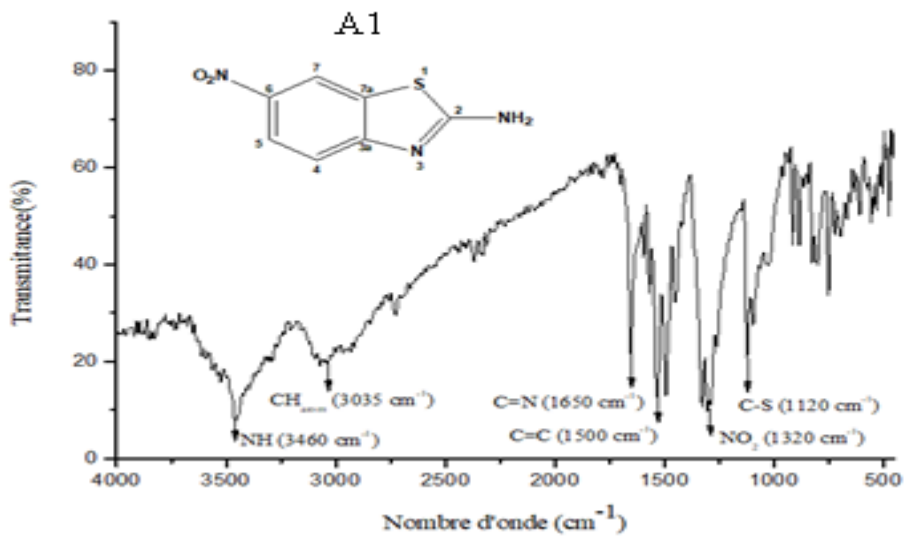
87. Hunter, R. F., Parken, E. R., & Short, E. M. (1959). 157. The unsaturation and tautomeric mobility of hetero cyclic compounds. Part XIII. The methylation of some amino-thiazole derivatives. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 784-788.
88. Milcent, R., & Chau, F. (2003). Chimie organique hétérocyclique. *EDP sciences*, 354.
89. Salas, D., Borrull, F., Marcé, RM et Fontanals, N. (2016). Etude de la rétention des benzotriazoles, benzothiazoles et benzènesulfonamides en extraction en phase solide en mode mixte dans des échantillons environnementaux. *Journal of Chromatography A* , 1444 , 21-31.
90. Bédé, LA, Koné, M., Koné, GR, Ouattara, S., Ouattara, L., & Bamba, EHS (2019). Modélisation de l'équilibre tautomérique : stabilité et réactivité du benzothiazole et de ses dérivés. *Journal international de chimie* , 11 (1), 84-95.
91. Harrouche, K., & Pirotte, B. (2016). *Conception, synthèse, caractérisation et évaluation pharmacologique de Benzothiadiazines, de benzothiazoles et de tetrahydrobenzothiazoles portant des groupements urée, thiourée ou sulfonylurée comme vasorelaxants et comme inhibiteurs de la sécrétion de l'insuline chez le rat* (Doctoral dissertation).
92. Afect. (2011). *Traité de chimie thérapeutique Volume 7: Médicaments actifs sur le Système nerveux central*. Lavoisier
93. Forlani, L., & De Maria, P. (1982). Tautomerism of aminothiazoles. p K BH⁺ values of 2-aminothiazoles and of some model imines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (5), 535-537.
94. Bradshaw, T. D., Bibby, M. C., Double, J. A., Fichtner, I., Cooper, P. A., Alley, M. C., ... & Stevens, M. F. (2002). Preclinical evaluation of amino acid prodrugs of novel antitumor 2-(4-amino-3-methylphenyl) benzothiazoles. *Molecular Cancer Therapeutics*, 1(4), 239-246.
95. Joule, A. J., Mills, K. (2000). *Heterocyclic Chemistry*. fourth Ed. ed.; Blackwell publishing ; p 589
96. Eördögh, A., Steinmeyer, J., Peewasan, K., Schepers, U., Wagenknecht, H. A., & Kele, P. (2016). Polarity sensitive bioorthogonally applicable far-red emitting labels for postsynthetic nucleic acid labeling by copper-catalyzed and copper-free cycloaddition. *Bioconjugate Chemistry*, 27(2), 457-464.
97. Zhilitskaya, L. V., Shainyan, B. A., & Yarosh, N. O. (2021). Modern approaches to the synthesis and transformations of practically valuable benzothiazole derivatives. *Molecules*, 26(8), 2190.
98. Herner, A., Nikić, I., Kállay, M., Lemke, E. A., & Kele, P. (2013). A new family of bioorthogonally applicable fluorogenic labels. *Organic & biomolecular chemistry*, 11(20), 3297-3306.
99. Osuský, P., Nociarová, J., Smolicek, M., Gyepes, R., Georgiou, D., Polyzos, I., ... & Hrobárik, P. (2021). Oxidative C–H Homocoupling of Push–Pull Benzothiazoles: An Atom-Economical Route

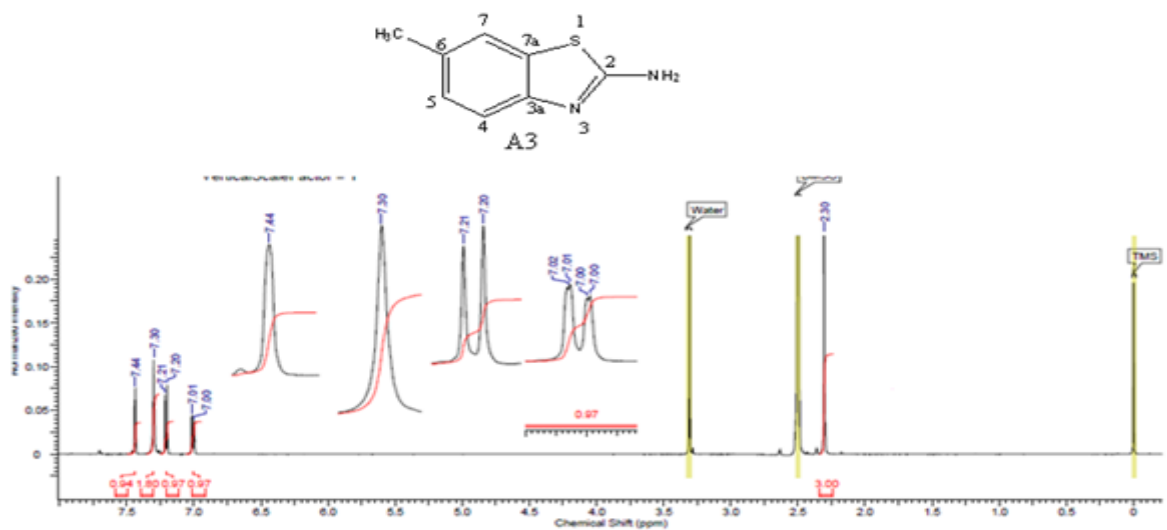
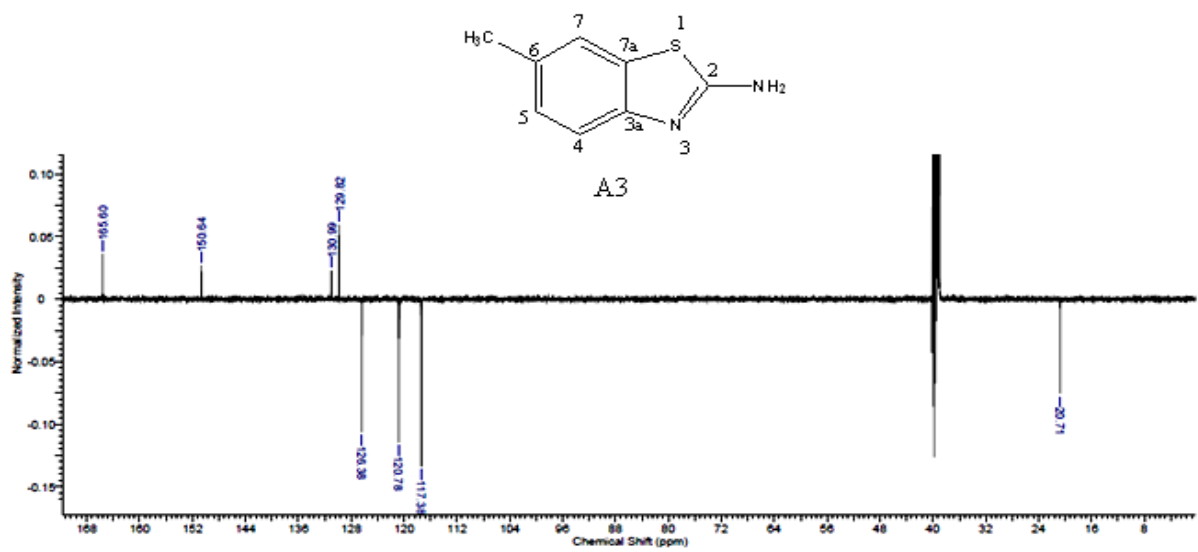
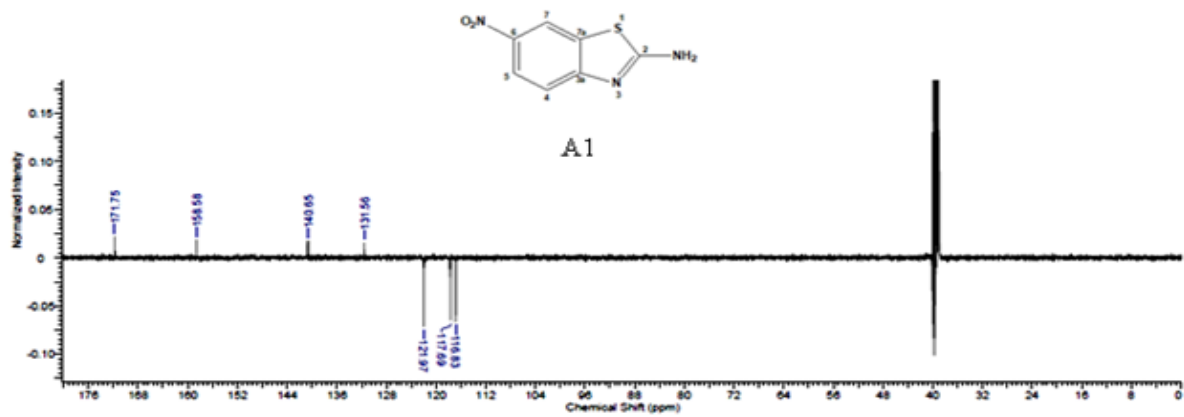
to Highly Emissive Quadrupolar Arylamine-Functionalized 2, 2'-Bibenzothiazoles with Enhanced Two-Photon Absorption. *Organic Letters*, 23(14), 5512-5517.

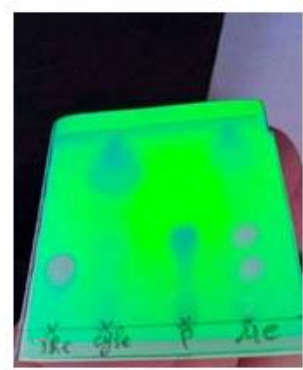
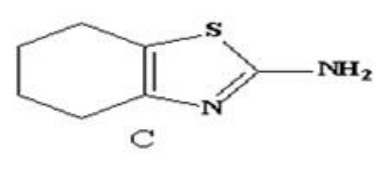
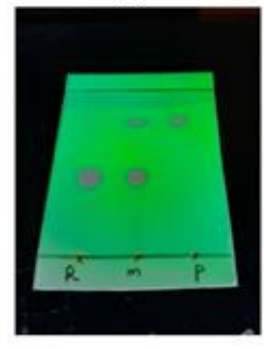
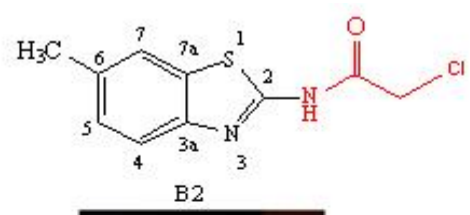
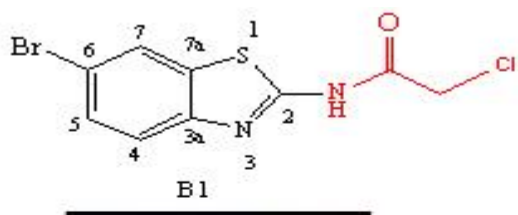
100. Safir Filho, M. (2018). *Nucleic acid ligands and benzothiazole-based fluorophores: synthesis and biological applications* (Doctoral dissertation, COMUE Université Côte d'Azur (2015-2019)).



Annexes







ملخص

الهدف من هذا العمل هو تحضير بعض مشتقات البنزوثيازول. قمنا بتحضير 7 مركبات؛أربعة مركبات انطلاقا من الأنيلين المستبدلة في الموقع بارا ،مركبين انطلاقا من 2-أمينوبنزوثيازول المستبدلة في الموقع 6، و المركب 2-أمينو-4 ، 5 ، 6 ، 7- ثيراهيدروبنزوثيازول. تمت دراسة التوصيف الهيكلي لهذه المركبات عن طريق تفسير الأطياف تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي. لقد تبين من خلال الدراسة أن البنزوثيازول يحتل مكانة كبيرة في مجال البحث ، لا سيما في الكيمياء التركيبية وكذلك في الكيمياء الصيدلانية بسبب أنشطتها الدوائية القوية و المهمة.

الكلمات المفتاحية: أمينوبنزوتيازول , تيوريا , دراسة بالمطيافية تحت الحمراء و الرنين النووي المغناطيسي .

Résumé

Le but de ce travail, est la synthèse dedérivés de 1,3-benzothiazole. Nous avons réussi la synthèse de sept composés ; quatre composés à partir de l'aniline para substituée, deux composés à partir de 2-aminobenzothiazole substitué en position 6 et le 2-amino-4, 5, 6,7- tetrahydrobenzothiazole. La caractérisation structurale de ces composés a été étudiée par l'interprétation des spectres (IR, RMN¹H). L'approche bibliographique nous apprend que les benzothiazoles occupent une place considérable dans le domaine de la recherche, notamment en chimie de synthèse et en pharmacochimie, en raison de leurs activités pharmacologiques puissantes et importantes.

Mot clés: 2-Aminobenzothiazole, thiourée, étude par RMN et IR.

Abstract

The aim of this work is the synthesis of some 1, 3-benzothiazole derivatives. We synthesized seven compounds; four compounds from para-substituted aniline, two compounds from 6-substituted 2-aminobenzothiazole, and 2-amino-4, 5, 6, 7- tetrahydrobenzothiazole. The structural characterization of these compounds was studied by the interpretation of spectra (IR, NMR¹H). The bibliographic approach tells us that benzothiazoles occupy a considerable place in the field of research, especially in synthetic andpharmaco-chemistry, because of their powerful and important pharmacological activities.

Key words: 2-aminobenzothiazole, thiourea, NMR and IR study.