

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



Université Mohamed Seddik Ben Yahia-JIJEL
Faculté des Sciences Exactes et Informatique
Département de Chimie

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Spécialité : Chimie

Option : Organique

Par

Zohra BOUCHAIR

Thème :

**Méthodes de synthèse des dérivés de
2-aminobenzothiazole et leur intérêt pharmacologique**

Soutenu le: 24/09/2020

Devant les Membres du jury :

Dr. Brahim KOUISSA	Université M. Seddik BenYahia-Jijel	Président
Dr. Kamel HARROUCHE	Université M. Seddik Ben Yahia-Jijel	Encadreur
M ^{elle} . Akila CHIBANI	Université M. Seddik Ben Yahia-Jijel	Examinatrice

The Paradoxical Commandments

Dr. Kent M. Keith (1968)

People are illogical, unreasonable, and self-centered.

Love them anyway.

If you do good, people will accuse you of selfish ulterior motives.

Do good anyway.

If you are successful, you will win false friends and true enemies.

Succeed anyway.

The good you do today will be forgotten tomorrow.

Do good anyway.

Honesty and frankness make you vulnerable.

Be honest and frank anyway.

The biggest men and women with the biggest ideas can be shot down by the smallest men and women with the smallest minds.

Think big anyway.

People favor underdogs but follow only top dogs.

Fight for a few underdogs anyway.

What you spend years building may be destroyed overnight.

Build anyway.

People really need help but may attack you if you do help them.

Help people anyway.

The molecules never behave the way you expect them to.

Do the experiments anyway.*

Give the world the best you have and you'll get kicked in the teeth.

Give the world the best you have anyway.

* Cette ligne était évidemment absente du poème original.

Remerciements

A Mon Encadreur

Mr. Kamel Harrouche

Votre compétence, votre encadrement ont toujours suscité mon profond respect.

Je vous remercie pour votre accueil et vos conseils.

Vos qualités pédagogiques et humaines sont pour moi un modèle.

Votre gentillesse, et votre disponibilité permanente ont toujours suscité mon admiration.

Veillez bien monsieur recevoir mes remerciements pour le grand honneur que vous m'avez fait d'accepter l'encadrement de ce travail.

Aux membres du jury

Président du Jury : Mr. B. KOUISSA

Examinatrice : M^{elle}. A. CHIBANI

Je souhaite remercier les membres de jury pour avoir accepté d'évaluer mon mémoire ainsi que pour la discussion très riche qui suivra la présentation.

Je remercie à tous les enseignants du Département de Chimie pour leurs qualités scientifiques et pédagogiques.

Je tiens à remercier chaleureusement, tous mes proches et tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont apporté leurs sollicitudes pour accomplir ce Travail.

Dédicace

***Au nom de dieu le clément et le miséricordieux louange à ALLAH
le tout puissant.***

*Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance
et de remerciement :*

*A celle qui s'est toujours dévouée et sacrifiée pour moi ; celle
qui m'a aidée du mieux qu'elle pouvait pour réussir ; celle qui m'a
accompagnée tout au long de ce parcours périlleux; celle qui a
toujours été là dans mes moments de détresse, **ma très chère mère.***

*A celui qui m'a toujours encouragée et soutenue moralement,
mon très cher père.*

*A ceux qui m'ont toujours aidée, écoutée, soutenue et
encouragée tout au long de mon parcours ; ceux qui ont
toujours été présentes pour moi, ma sœur **Rokia**, mes frères
Abdellah, Abdessamed.*

*A ma belle-famille pour leur soutien, gentillesse et
sympathie, durant la préparation de cette mémoire par fois
envahissante, que dieu les protège et leurs donne une vie pleine de
réussite et de bonheur.*

A tous ceux qui me sont chers.

الملخص

في هذا العمل ، نحن مهتمون بدراسة التركيب والتوصيف الهيكلي والنشاط الدوائي لمشتقات البنزوثيازول . 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 والمهمة. أظهرت دراسة تركيب المشتقات التي تم استبدالها على نواة البنزين في وسط حمضي لوحدة 2-أمينوبنزوثيازول عن طريق تكثيف مشتقات الأنيلين أن المشتقات التي تحتوي على مجموعة سحب ، تظهر مردود مهم. تمت دراسة التوصيف الهيكلي لهذه المركبات عن طريق تفسير الأطياف (IR, RMN¹H et RMN¹³C).

Résumé

Dans ce travail, on s'est intéressé à l'étude de la synthèse, la caractérisation structurale et l'activité pharmacologique des dérivés de l'hétérocycle 2-aminobenzothiazole. Une approche bibliographique nous a appris que les benzothiazoles ont pris une place considérable dans le domaine de la recherche, particulièrement en chimie de synthèse aussi bien que en pharmacochimie, en raison de ses activités pharmacologiques puissantes et significatives. L'étude de la synthèse des dérivés substitués sur le noyau benzénique du motif 2-aminobenzothiazole par condensation des dérivés d'aniline avec le thiocyanate d'ammonium en présence de Br₂ en milieu acide montre que les dérivés comportaient un groupement attracteur, présentant un rendement important. La caractérisation structurale de ces composés a été étudiée par l'interprétation des spectres (IR, RMN ¹H et ¹³C).

Abstract

In this work, we are interesting in the study of the synthesis, structural characterization and pharmacological activity of 2-aminobenzothiazole heterocycle derivatives. A bibliographical approach has taught us that the benzothiazole take a considerable place in the field of research, particularly in synthetic chemistry as well as in pharmacochemistry, because of their powerful and significant pharmacological activities. The study of the synthesis of the derivatives substituted on the benzene nucleus of the 2-aminobenzothiazole unit by condensation of the aniline derivatives with ammonium thiocyanate in the presence of Br₂ in an acidic medium shows that the derivatives included an withdrawing group, exhibiting an important yield. The structural characterization of these compounds was studied by interpretation of spectra (IR, ¹H and ¹³C NMR).

Liste des abréviations

AcOH	:	Acide acétique
ABT	:	2-aminobenzothiazole
Bi(OTf)₃	:	Triflate de bismuth
br	:	Broad (large)
BT	:	Benzothiazole
¹³C APT	:	Résonance magnétique nucléaire du carbone avec (Attached Proton Test)
CCM	:	Chromatographie sur couche mince
CDC	:	Couplage Déshydrogénatif Croisé
CMI	:	Concentration minimale inhibitrice
d	:	Doublet
DCM	:	Dichlorométhane
Dd	:	Doublet dédoublé
DMAD	:	Diméthylacétylènedicarboxylate
DMF	:	N,N-diméthylformamide
DMSO	:	Diméthyl sulfoxyde
DMSO-d₆	:	Diméthylsulfoxyde deutérié
éq	:	Equivalent
EtOH	:	Ethanol
FT-IR	:	Transformée de fourier infrarouge
g	:	Gramme
h	:	Heure
Hz	:	Hertz
IUPAC	:	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
J	:	Constante de couplage

L . J	:	Lowenstein-Jensen
M	:	Masse molaire
m	:	Multiplet
MES	:	Méthode de l'électrochoc maximal
min	:	Minute
mmol	:	Millimolaire
NaOH	:	Hydroxyde de sodium
NMP	:	N-méthyl-2-pyrrolidone
OATB	:	Ammonium Organique Tribromés
pKa	:	Constante d'acidité
PPA	:	L'acide polyphosphorique
PPE	:	Polyphosphate d'ester
PPSE	:	L'ester de triméthylsilylpolyphosphate
q	:	Quadruplet
Rdt	:	Rendement
RIF	:	Rifampicine
RMN	:	Résonance magnétique nucléaire
s	:	Singulet
SAR	:	Relation structure activité
t	:	Triplet
TB	:	Tuberculose
TBAB	:	Tetra-N-Butylammonium Bromide
TEA	:	Triéthanolamine
T_f	:	Température de fusion
THF	:	Tetrahydrofurane

TMS	:	Tetraméthylsilane
°C	:	Degré Celsius
δ	:	Déplacement chimique
ν	:	Nombre d'onde

Liste des Tableaux

Tableau n° 1 :	Caractéristiques physico-chimiques du benzothiazole	4
Tableau n° 2 :	Valeurs des pKa de thiazole, benzothiazole et 2-aminobenzothiazole	5
Tableau n° 3 :	Propriétés physico-chimiques de l'ABT	28
Tableau n° 4 :	Propriétés physiques du 2-aminobenzothiazole	38
Tableau n° 5 :	Propriétés physiques du 2-amine -6-bromo-1,3-benzothiazole	39
Tableau n° 6 :	Propriétés physiques du 2-amine-6-éthyl-1,3-benzothiazole	41
Tableau n° 7 :	Propriétés physiques du 2-amine-6-nitro-1,3-benzothiazole	43
Tableau n° 8 :	Propriétés physiques du 2-amine-6-cyano-1,3-benzothiazole	45
Tableau n° 9 :	Propriétés physiques du 2-amine-6-méthyl-1,3-benzothiazole	46
Tableau n°10:	Etude de l'effet du solvant sur les déplacements chimiques	53

Liste des figures

Figure 1 :	La numérotation de thiazole (1) et de benzothiazole (2)	3
Figure 2 :	Structure de 2-(4-isothiazolin-3-one-5-thio) benzothiazole	13
Figure 3 :	Structure d'un benzothiazole antibactérien	13
Figure 4 :	Structure de benzothiazole antibactérien	13
Figure 5 :	Dérivés du benzothiazole-2-thiol anti-proliférative	14
Figure 6 :	Structure des benzothiazoles substitués par la coumarine	14
Figure 7 :	Structure d'un benzothiazole anticonvulsivant	15
Figure 8 :	Structure d'un dérivés de 2-aminobenzothiazole anticonvulsivant ...	15
Figure 9 :	Structure de 2-amino- 6-méthoxybenzothiazole anti-inflammatoire..	15
Figure 10 :	Structure de benzothiazole anti-inflammatoire	16
Figure 11 :	Structure de benzothiazole anti-inflammatoires et analgésiques	16
Figure 12 :	Synthèse de quelques bases de Mannich à partir de sulfamides et dérivés de benzothiazole et évaluation de leur activité antituberculeuse	17
Figure 13 :	Structure des 3-(4-(6-méthylbenzo [d] thiazol-2-yl) phényl)quinazolin-4 (3H)-ones	17
Figure 14 :	Structure de benzothiazole antioxydant	18
Figure 15 :	Structures des dérivés de benzothiazole antioxydant	18
Figure 16 :	Structure de benzothiazole antioxydant et antimicrobienne	18
Figure 17 :	Structures du Riluzole et de 2-(4-aminophényl)benzothiazole	19
Figure 18 :	Dérivés de 2-aminobenzothiazole biologiquement actifs	27
Figure 19 :	Spectre RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6) du 2-aminobenzothiazole ..	38
Figure 20 :	Spectre RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d6) du 2-aminobenzothiazole ..	39
Figure 21 :	Spectre RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6) du 2-amino -6-bromo-1,3-benzothiazole	40
Figure 22 :	Spectre RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d6) du 2-amino -6-bromo-1,3-benzothiazole	40

Figure 23 : Spectre RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6) du 2-amino-6-éthyl-1,3-benzothiazole	42
Figure 24 : Spectre RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d6) du 2-amino-6-éthyl-1,3-benzothiazole	42
Figure 25 : Spectre RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6) du 2-amino-6-nitro-1,3-benzothiazole	44
Figure 26 : Spectre RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d6) du 2-amino-6-nitro-1,3-benzothiazole	44
Figure 27 : Spectre IR du 2-amino-6-cyano-1,3-benzothiazole	45
Figure 28 : Spectre RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6) du 2-amino-6-méthyl-1,3-benzothiazole	46
Figure 29 : Spectre RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d6) du 2-amino-6-méthyl-1,3-benzothiazole	47

Liste des Schémas

Schéma 1 :	Réactivité de Benzothiazole	4
Schéma 2 :	Réaction de Benzothiazole avec l'iodure méthylique	5
Schéma 3 :	Les formes tautomères des amidines	5
Schéma 4 :	Formation de benzothiazole métallés et piégeage électrophile	6
Schéma 5 :	Réaction de lithiation de benzothiazole	6
Schéma 6 :	Réaction de métallation avec le triméthylsilyle	6
Schéma 7 :	Réaction de cycloaddition	7
Schéma 8 :	Réaction de cycloaddition avec le DMAD	7
Schéma 9 :	Mécanisme de réaction de DMAD avec le benzothiazole	8
Schéma 10 :	Réaction radicalaire	8
Schéma 11 :	Ouverture de cycle	9
Schéma 12 :	Substitution nucléophile	9
Schéma 13 :	Substitution nucléophile	10
Schéma 14 :	Substitution électrophile	10
Schéma 15 :	Réaction d'oxydation	11
Schéma 16 :	Réaction de réduction	11
Schéma 17 :	Activités biologiques de benzothiazole	12
Schéma 18 :	Formation de 2-mercaptobenzothiazol à partir d'o-aminophénol	20
Schéma 19 :	Réaction de Diels Alder	20
Schéma 20 :	Réaction de de 2-aminothiophénol avec les acides carboxyliques	21
Schéma 21 :	Condensation des esters et des aminothiophénols	22
Schéma 22 :	Condensation des orthoesters et des aminothiophénols	22
Schéma 23 :	Condensation des chlorures d'acides et aminothiophénols	23
Schéma 24 :	Condensation des cétones et aminothiophénols	24
Schéma 25 :	Condensation des aldéhydes et aminothiophénols	24
Schéma 26 :	Synthèse de benzothiazoles à partir des aldéhydes et d'aminothiophénol .	25
Schéma 27 :	Condensation de 2-aminothiophénols avec les nitriles	25
Schéma 28 :	Condensation de 2-aminothiophénol avec les isothiocyanates	26
Schéma 29 :	Synthèse de benzothiazole par réaction d'Aza-Wittig	26
Schéma 30 :	Formation de 2-aminobenzothiazole	29
Schéma 31:	Réaction de Hegerscoff	29

Schéma 32 : Synthèse de 2-aminobenzothiazole à partir d'OATB	30
Schéma 33 : Synthèse de 2-aminobenzothiazole à partir de 2-halogéno-aniline	30
Schéma 34 : Cycle catalytique	30
Schéma 35 : Synthèse de 2-aminobenzothiazole	31
Schéma 36 : Synthèse des 2-aminobenzothiazoles par déshydrogénation oxydative de la cyclohexanone et des thiourées	31
Schéma 37 : Synthèse de 2-aminobenzothiazole à partir d'isothiocyanate de phényle et d'amine	32
Schéma 38 : Mécanisme de la synthèse des 2-aminobenzothiazoles	32
Schéma 39 : Synthèse à partir de 2-aminobenzothiazole et dérivés de salicylaldéhyde ..	32
Schéma 40 : Synthèse à partir de 2-aminobenzothiazole et le formamide N,N-disubstitué	33
Schéma 41 : Synthèse à partir de 2-aminobenzothiazole et le phényle propiolate d'éthylique	33
Schéma 42 : Synthèse à partir de 2-alkyl amino benzothiazole et L'époxyde	33
Schéma 43 : Synthèse à partir de 2-amino benzothiazole et chlorure d'adipoyle	34
Schéma 44 : Synthèse à partir de 2-aminobenzothiazole et le benzaldéhyde	34
Schéma 45 : Schéma synthétique pour la préparation de 2-amino thiophénol	34
Schéma 46 : Schéma synthétique pour la réaction de sulfonation du 2-aminobenzothiazole	35
Schéma 47 : Schéma de synthèse des composés	37
Schéma 48 : Structure de la phénylthiourée intermédiaire	48
Schéma 49 : Réaction de Hegerschoff	48

Sommaire

Remerciements	i
Dédicace	ii
Abstract	iii
Liste des abréviations	iv
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Liste des schémas	x
Introduction générale	1

Chapitre I :

Bibliographie : Synthèse, Réactivité et Activité Biologique des Benzothiazoles

I.1. Introduction	3
I.2. Généralités sur les benzothiazoles	3
I.3. Caractéristiques physico-chimiques	3
I.4. Réactivités	4
I.4.1. Généralités	4
I.4.2. Basicité	4
I.4.3. Formation de benzothiazole métallés	5
I.4.4. Cycloaddition	7
I.4.5. Réaction radicalaire	8
I.4.6. Action des réactifs nucléophiles (ouverture de cycle)	9
I.4.7. Action des réactifs électrophiles	10
I.4.8. Réactions d'oxydation et de réduction	11
I.5. Les activités biologiques des benzothiazole	11
I.5.1. Activité antimicrobienne	12
I.5.2. Activité anti-cancéreuse	14

I.5.3. Activité anticonvulsivante	14
I.5.4. Activité anti-inflammatoire	15
I.5.5. Activité anti-tuberculeuse	16
I.5.6. Activité anti-oxydante	17
I.5.7. Autres activités	19
I.6. Synthèse du benzothiazole et dérivés	19
I.6.1. Généralité	19
I.6.2. A partir d'o-aminophénol	19
I.6.3. A partir de la réaction de Diels Alder	20
I.6.4. A partir d'aminothiophénol	20
I.6.4.1. Condensation avec les acides carboxyliques	21
I.6.4.2. Condensation avec les esters	21
I.6.4.3. Condensation avec les orthoesters	22
I.6.4.4. Condensation avec les chlorures d'acides	22
I.6.4.5. Condensation avec les cétones	23
I.6.4.6. Condensation avec les aldéhydes	24
I.6.4.7. Condensation des 2-aminothiophénols avec les nitriles	25
I.6.4.8. Condensation avec les isothiocyanates	25
I.6.4.9. Condensation des dibromotriphenylphosphoranes (Réaction Aza-Wittig)	26

Chapitre II

Les 2-aminobenzothiazoles

II. Les 2-aminobenzothiazoles	27
II.1. Introduction	27
II.2. Caractéristiques physico-chimiques de 2-aminobenzothiazole	28
II.3. Synthèse de 2-aminobenzothiazole	28
II.3.1. A partir d'aniline	28
II.3.1.1. Voie A	28
II.3.1.2. Voie B : réaction de Hugerscoff	29
II.3.2. A partir de 2-halogéno-aniline	30
II.3.3. A partir de cyclohexanone	31
II.3.4. A partir de l'isothiocyanate de phényle	31
II.4. Quelques réactions de 2-aminobenzothiazole	32
II.4.1. Synthèse des bases de schiff	32

II.4.2. Synthèse des composés cyclisés	33
II.4.3. Dimérisation	34
II.4.4. Hydrolyse	34
II.4.5. Sulfonation	35

Chapitre III

Etude des résultats expérimentaux

III. Etude des résultats expérimentaux.....	36
III.1. Introduction	36
III.2. Matériel et méthodes	36
III.3. Synthèse des dérivés de 2-aminobenzothiazole	37
III.3.1. Synthèse des molécules	37
• Préparation de 2-amine-1,3-benzothiazole (K6)	38
• Préparation de 2-amine-6-bromo-1,3-benzothiazole (K7)	39
• Préparation de 2-amine-6-éthyl-1,3-benzothiazole (K8)	41
• Préparation de 2-amine-6-nitro-1,3-benzothiazole (K9)	43
• Préparation de 2-amine-6-cyano-1,3-benzothiazole (K10)	45
• Préparation de 2-amine-6-méthyl-1,3-benzothiazole (K11)	46
III.3.2. Résultats et discussion	47
III.3.3. Identification spectroscopique des dérivés synthétisés	48
Conclusion générale	54
Références Bibliographiques	55

Introduction générale

Le rôle des composés hétérocycliques est devenu de plus en plus important ces dernières années particulièrement dans la conception de nouvelles classes des composés à activité démontré aussi bien dans le domaine médicinal ou thérapeutique (vitamines, hormones, antibiotiques, anti-tumoraux...), technique ou technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants...). La diversité structurale et le nombre impressionnant de composés hétérocycliques (sur près de 20 millions de produits chimiques répertoriés plus de la moitié contiennent au moins un hétérocycle) et leur utilité avérée dans plusieurs domaines.

Les hétérocycles polyfonctionnels sont des structures importantes sur le plan synthétique, et les multiples applications de ces composés découverts récemment, soulignent l'importance de ces molécules.

Les composés hétérocycliques azotées, se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale et animale ou produites par voie synthétique. Ces structures sont parfois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés. Un certain nombre de composés hybrides comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote, de soufre ou d'oxygène, ont montré des activités pharmacologiques remarquables.

Notre travail de recherche est basé sur les méthodes de synthèse des dérivés de 2-aminobenzothiazole et leur intérêt pharmacologique. Une étude de la bibliographie montre que les composés comportant la sous structure benzothiazole présentent des propriétés et autres activités intéressantes qui ont trouvé une large utilisation aussi bien dans le domaine de la synthèse organique et thérapeutique. Dans la composition de médicaments le noyau benzothiazole comporte un large spectre pharmacologique (antifongiques, antibactériens, anti-inflammatoires, anti oxydant et anticancéreuses,...).

Cette variété d'activités biologiques démontrées a incité les chercheurs à orienter leurs efforts vers le développement de nouvelles méthodologies de synthèse plus efficaces, plus économiques et plus soucieuses de l'environnement dirigées non seulement vers la synthèse de composés bioactifs à activité bien connue, mais aussi vers la conception de composés nouveaux analogues ou apparentés à des composés bioactifs d'origine naturelle ou synthétique susceptibles de présenter une activité biologique.

Par souci de clarté, nous avons repartit notre travail en trois chapitres outre l'introduction et la conclusion générale :

- ✓ Dans le premier chapitre de ce manuscrit on aborde un rappel bibliographique sur les benzothiazoles, commençant par les propriétés physico-chimiques, la réactivité puis nous présenterons brièvement les différentes activités biologiques des divers benzothiazole substitués.
- ✓ Le deuxième chapitre sera ensuite consacré à une partie des travaux de synthèse qui ont permis l'élaboration des principaux dérivés du 2-aminobenzothiazole ainsi que leur applications pharmacologiques.
- ✓ Le troisième chapitre nous avons dans un premier temps élaboré une étude de synthèse de quelques dérivés de 2-aminobenzothiazole dont la fonction chimique en position 6 est variable (Travaux de thèse de Dr. Harrouche 2016). Dans un dernier temps, on présentera la caractérisation structurale de ces composés par l'interprétation des spectres IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C .

Une conclusion générale viendra enfin clore ce mémoire en ses points les plus essentiels en dégageant à la lumière des résultats présentés.

Chapitre I :
Bibliographie : Synthèse, Réactivité et Activité Biologique
des Benzothiazoles

I.1. Introduction

Les hétérocycles portant l'atome d'azote et de soufre constituent le noyau d'un certain nombre de composés biologiquement intéressants à savoir les thiadiazines, les thiazoles et les benzothiazoles. Parmi l'ensemble de ces noyaux hétérocycliques le benzothiazole est considéré comme le matériel de départ le plus utilisé pour la synthèse des grandes structures bioactives. Des modifications sur le noyau benzothiazole ont abouti à un grand nombre des composés ayant diverses activités pharmacologiques. De ce fait la synthèse et l'étude des activités biologiques des dérivés du benzothiazole possèdent depuis longtemps un grand intérêt de recherche dans le domaine de la pharmacochimie¹.

I.2. Généralités sur les benzothiazoles

- Les benzothiazoles sont composés de deux noyaux cycliques. Ils comportent plus spécifiquement un noyau aryle auquel est accolé un motif thiazole en position 4 et 5. Les atomes de soufre et d'azote constituant la structure centrale du thiazole (1) sont situés respectivement aux positions 1 et 3.
- Ainsi, ce système cyclique contient 8 électrons π et un doublet libre délocalisé est désigné comme benzothiazole (2). Les neuf atomes de l'hétérocycle sont hybridés en Sp^2 et les substituants attachés sont coplanaires. Les différentes positions sur le noyau de benzothiazole sont numérotées comme indiqué ci-dessous (figure 1).

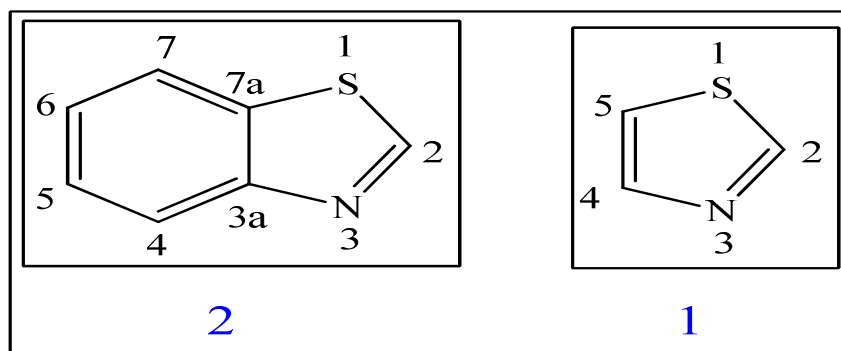
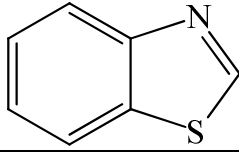


Figure 1 : La numérotation de thiazole (1) et de benzothiazole (2).

I.3. Caractéristiques physico-chimiques

Le benzothiazole se présente sous la forme d'un liquide incolore et légèrement visqueux, très soluble dans l'éther et l'acétone, soluble dans les alcools et le disulfure de carbone, mais peu soluble dans l'eau (tableau 1).

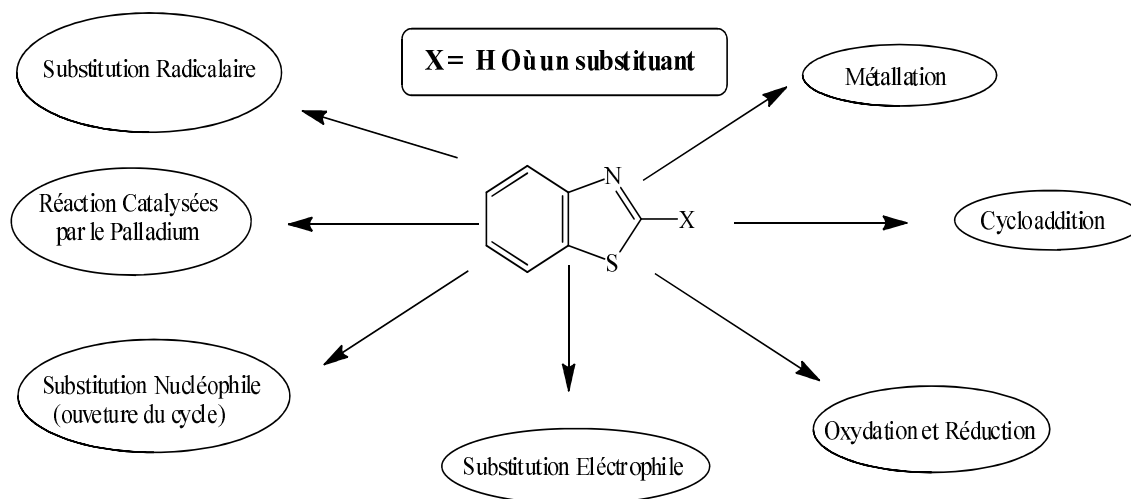
Tableau n°1 : Caractéristiques physico-chimiques du benzothiazole.

STRUCTURE	
Le nom selon IUPAC	1,3-benzothiazole
La formule moléculaire	C ₇ H ₅ NS
La masse moléculaire	135,19 g/mol
Point d'ébullition	227 – 228 °C
Point de fusion	2 °C
La densité	1,246 g/ml (20 °C)
Utilisation	Dans l'industrie et la recherche
Odeur	Similaire à la quinoléine
Toxicité	La plus part des composés de la famille des benzothiazoles, présente des propriétés nocives

I.4. Réactivités

I.4.1. Généralités

La présence des deux hétéro-atomes dans la structure générale des composés 1,3-azoles (l'un impliqué dans une double liaison et l'autre non), explique la réactivité particulière des benzothiazoles. Le schéma ci-dessous (schéma 1) résume les différentes réactions possibles de benzothiazole.

**Schéma 1 : Réactivité de Benzothiazole.**

I.4.2. Basicité

Les benzothiazoles ont un caractère basique plus faible que celui des thiazoles. A cause de leur pKa, le thiazole possède un pKa de 2,52 alors que le benzothiazole a un pKa de 1,2. Mais il forme le sel quaternaire de benzothiazolium sur la réaction avec l'iodure méthylique (schéma 2)².

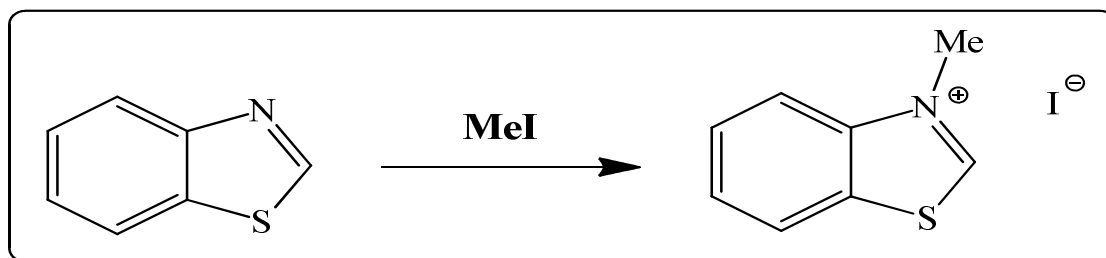


Schéma 2 : Réaction de Benzothiazole avec l'iodure méthylique.

Un cas particulièrement intéressant est celui des benzothiazoles substitués en position 2 par un groupement d'amine. Ces composés nommés comme 2-aminobenzothiazoles qui sont assimilables à des amidines hétérocycliques existant sous deux formes tautomères : l'une, aminée I et l'autre, iminée II. La forme I est largement favorisée (schéma 3)³.

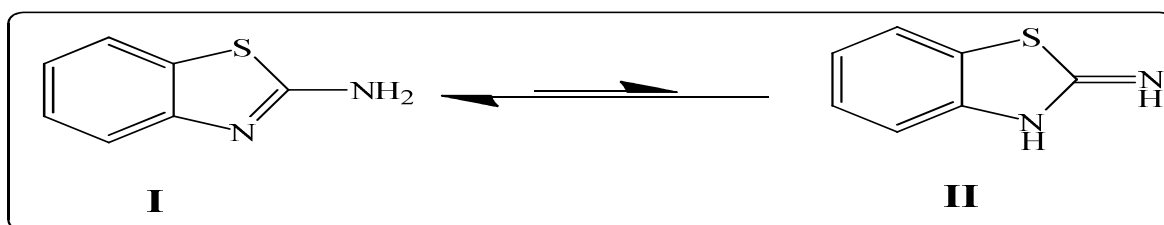


Schéma 3 : Les formes tautomères des amidines.

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

Tableau n°2 : Valeurs des pKa de thiazole, benzothiazole et 2-aminobenzothiazole.

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

I.4.3. Formation de benzothiazole métallés

Le proton sur la position 2 du cycle benzothiazole possède une acidité cinétique et thermodynamique plus élevée⁴. Les organolithiens et les réactifs de Grignard attaquent le benzothiazole, agissant ainsi comme bases fortes par déprotonation. La déprotonation du benzothiazole en position 2 est bien comprise et a été utilisée en combinaison avec divers électrophiles (schéma 4).

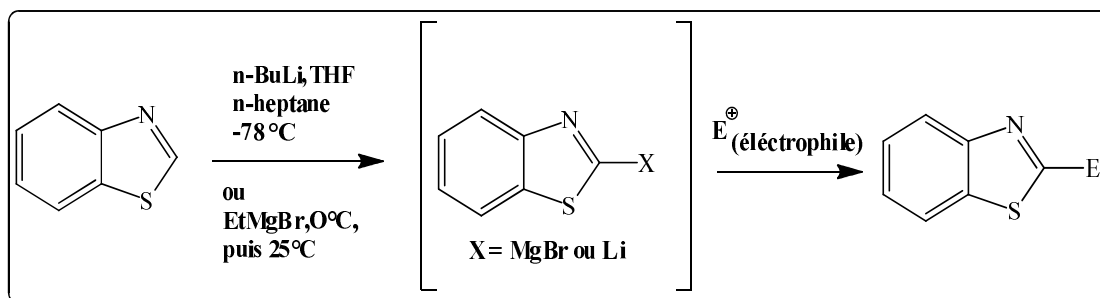


Schéma 4 : Formation des benzothiazole métallés et piégeage électrophile.

Par exemple, le traitement du benzothiazole avec une base de lithium entraîne une déprotonation sélective en C₂. On utilise une solution de n-Butyllithium dans le THF à -78°C . Le benzothiazole lithié est converti avec un aldéhyde ou une cétone en alcools secondaires ou tertiaires respectivement (schéma 5)⁵.

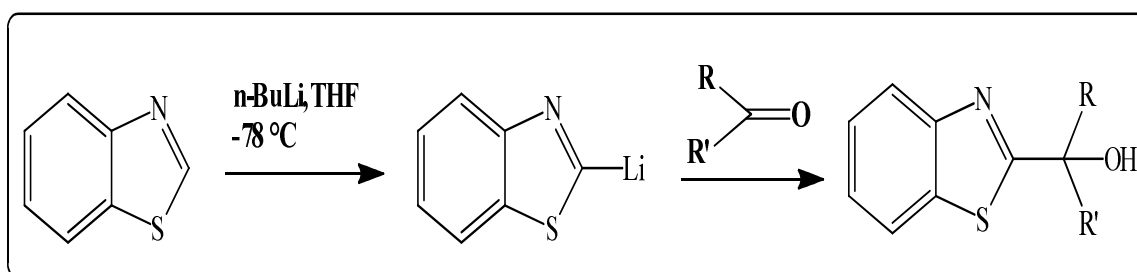


Schéma 5 : Réaction de lithiation de benzothiazole.

D'autres composés métallisés tels que les silanes et les stannanes peuvent être dérivés de la même manière. Par exemple, les stannanes correspondants du lithiobenzothiazole peuvent également être synthétisés avec une relative facilité en traitant les espèces lithiées avec des chlorures organostanniques⁶.

Le 2-triméthylsilylbenzothiazole obtenu à partir de la réaction du benzothiazole lithié avec le chlorure de triméthylsilyle a été utilisé comme précurseur pour des réactions de substitution électrophile. Le benzothiazole silylé en réaction avec le chlorure d'acyle donne le 2-acylbenzothiazole. Cependant, sa réaction avec le 2-cyclohexénone en présence de CSF_2 conduit au 3-(benzo[d]thiazol-2-yl)cyclohexanone (schéma 6)⁵.

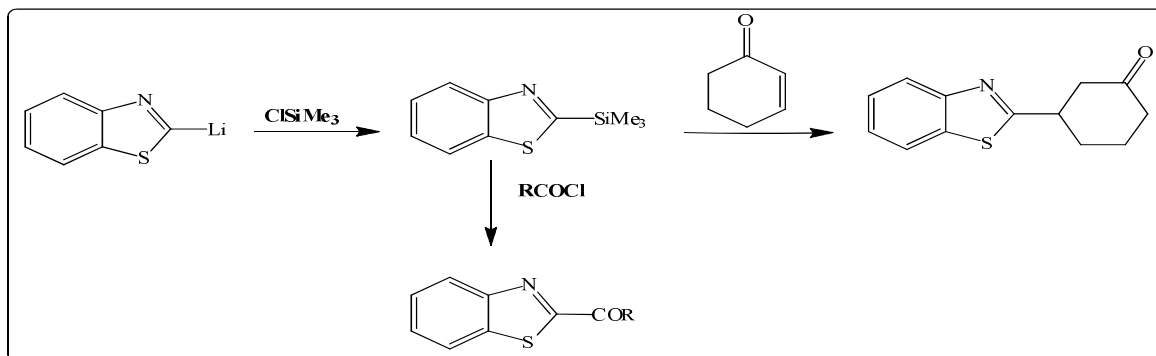


Schéma 6 : Réaction de métallation avec le triméthylsilyle.

I.4.4. Cycloaddition

Les réactions du benzothiazole avec l'acétylènedicarboxylate de diméthyle (DMAD) ont été étudiées au cours des 12 dernières années, mais ce n'est que récemment que les structures des différents produits ont été sans ambiguïté affecté par Ogura et ses collaborateurs. Au moins deux ou trois produits peuvent être obtenus, selon la nature du solvant utilisé. Cependant, les rendements de ces réactions restent inférieurs à 10% (schéma 7)⁷.

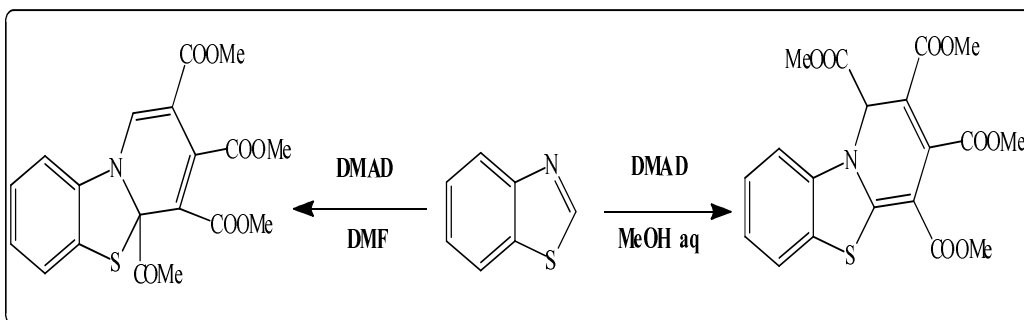


Schéma 7 : Réaction de cycloaddition.

En 1975, Mc Killop et Sayer ont étudié la réaction avec des quantités équimolaires de benzothiazole et de diméthylacétylènedicarboxylate (DMAD) dans du méthanol aqueux à chaud. Le produit de réaction obtenu est un solide cristallin incolore ayant la structure suivante (schéma 8)⁸.

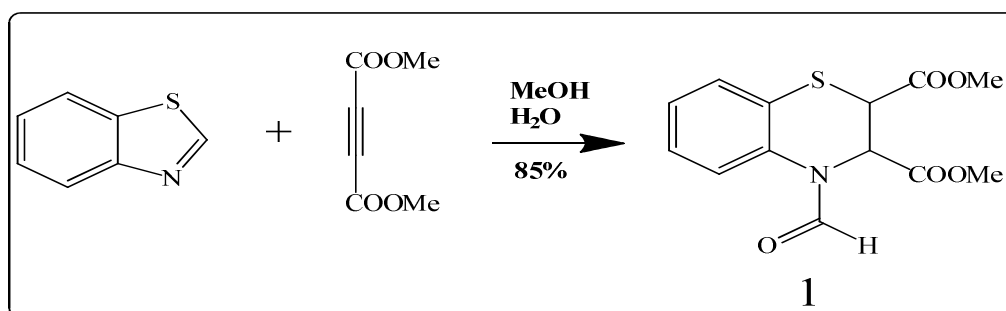
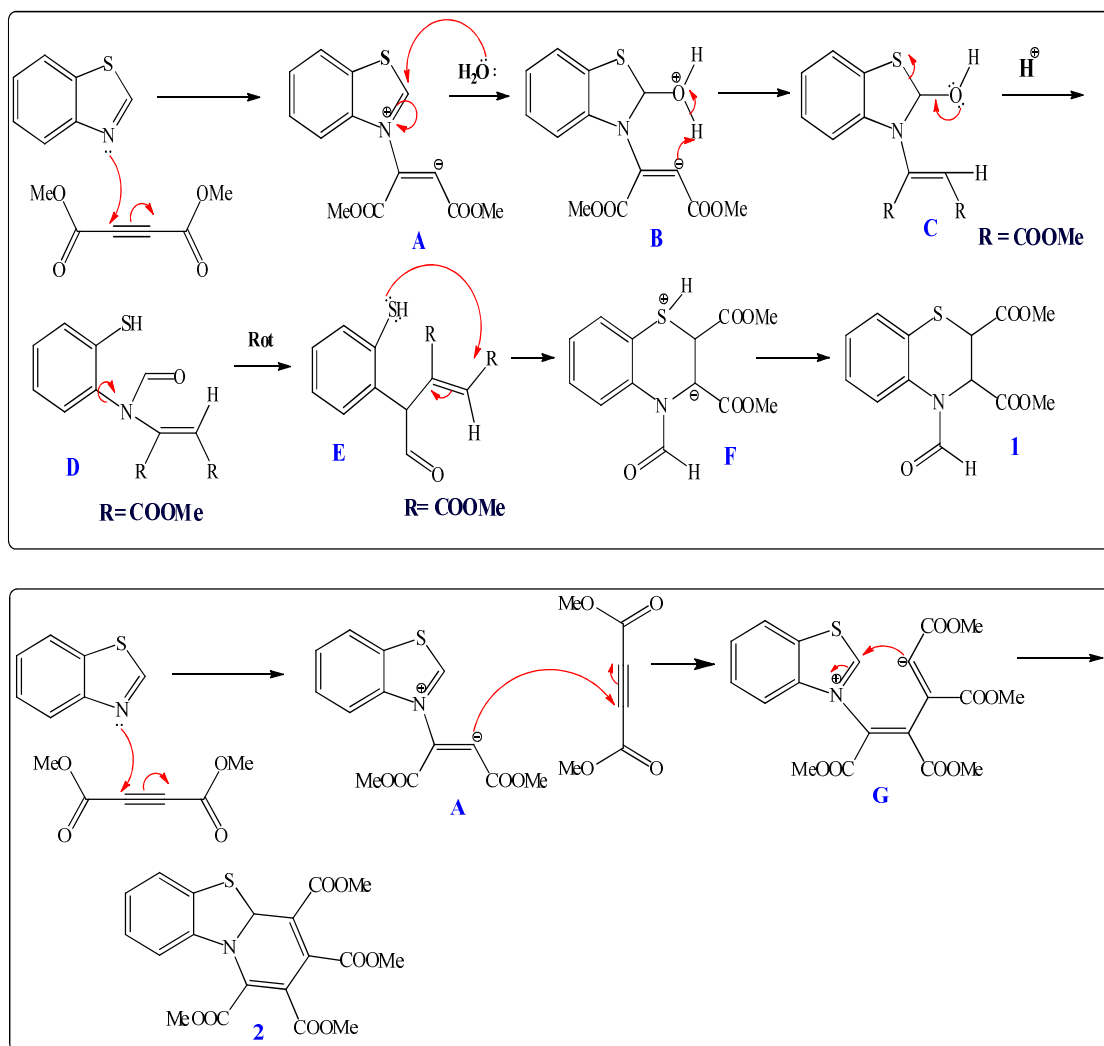
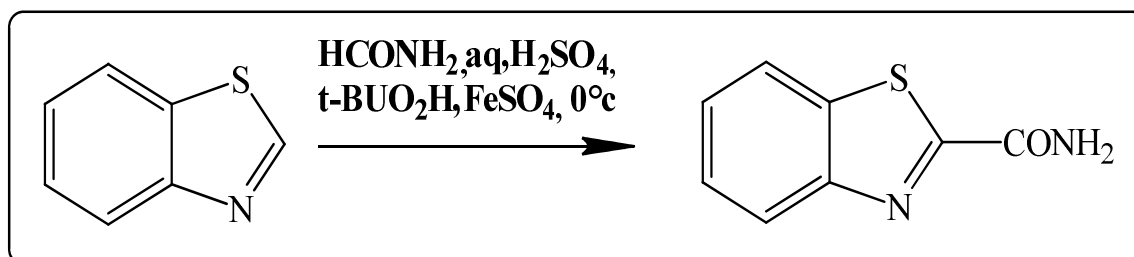


Schéma 8 : Réaction de cycloaddition avec le DMAD.

Mécanisme :*Schéma 9 : Mécanisme de réaction de DMAD avec le benzothiazole.***I.4.5. Réaction radicalaire**

Les benzothiazoles sont des accepteurs des 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 10)⁹.

*Schéma 10 : Réaction radicalaire.*

I.4.6. Action des réactifs nucléophiles (ouverture de cycle)

Le cycle benzothiazole est résistant à l'attaque nucléophile au moins que des substituants électro-attracteurs soient présents dans le cycle pour activer la position 2 du cycle. Le 5- ou le 6- nitrobenzothiazole réagit avec l'alkoxyde pour former un adduit ionique, qui subit l'ouverture de cycle formant le 2-aminothiophénol (schéma 11)⁵.

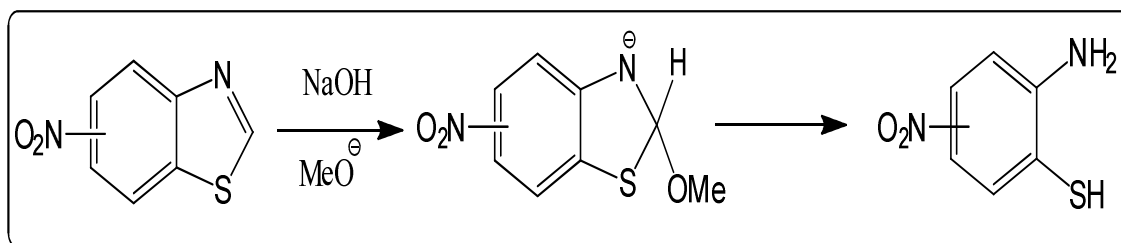


Schéma 11 : Ouverture de cycle.

La réaction du benzothiazole avec les nucléophiles forts tels que le NaNH₂ et le NH₂OH à 150 °C conduit aux 2-aminobenzothiazoles (schéma 12)⁵.

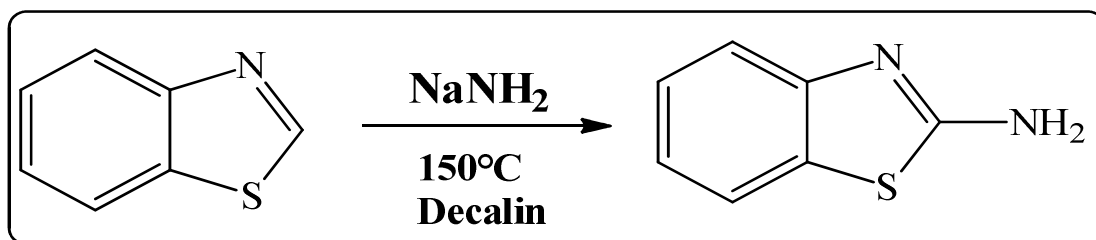


Schéma 12 : Substitution nucléophile.

La réactivité de certains sels de benzothiazolium quaternaire a été étudiée par plusieurs équipes de recherche. Il a été constaté que dans la position 2, il y a une dilution d'électron provoquée par une charge positive sur l'atome d'azote, les réactions de substitution nucléophiles se sont plutôt bien déroulées. L'étude a été portée sur les mécanismes de la réaction et leur utilisation dans les synthèses des colorants. Les amines, les hydrazines, le sulfure d'hydrogène, l'eau, une solution aqueuse d'ammoniaque et les alcools ont été utilisés comme nucléophiles¹⁰.

Les réactions du schéma 13 ont été principalement étudiées. Les résultats se concordent avec l'expérience générale selon laquelle la quaternisation du benzothiazole augmente sa susceptibilité aux réactifs nucléophiles¹¹.

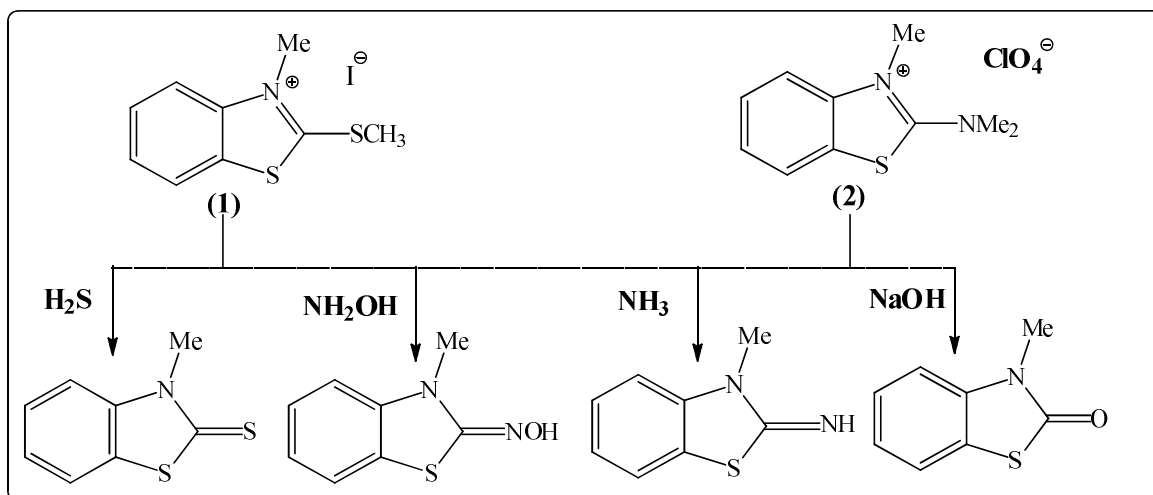


Schéma 13 : Substitution nucléophile.

I.4.7. Action des réactifs électrophiles

Comme le thiazole, les benzothiazoles subissent également des réactions de substitution électrophile avec différents nucléophiles. La nitration du benzothiazole a été réalisée par addition lente d'acide nitrique concentré à la solution de benzothiazole dans de l'acide sulfurique à 10°C. L'analyse habituelle a donné un mélange de 4-, 5-, 6- et 7-nitrobenzothiazole. L'halogénéation avec du chlore en présence de POCl₃ en utilisant une quantité catalytique d'AlCl₃ a conduit au 2-chlorobenzothiazole avec des rendements de 92 %. Une chloration ultérieure en utilisant SbCl₅ comme catalyseur, a donné du 2, 4, 5, 6, 7-penta-chlorobenzothiazole avec un rendement quantitatif.

La bromation de 2-chlorobenzothiazole avec le brome en utilisant SbCl₃ comme catalyseur a produit le 2-chloro-4,5,6,7-tétabromobenzothiazole (92%). Le benzothiazole est lithié en position 2 par le n-butyllithium à -78 °C pour donner du lithium (benzothiazol-2-yl), qui agit comme substrat pour d'autres réactions. Toutes ces réactions sont représentées dans le diagramme suivant (schéma 14)⁵.

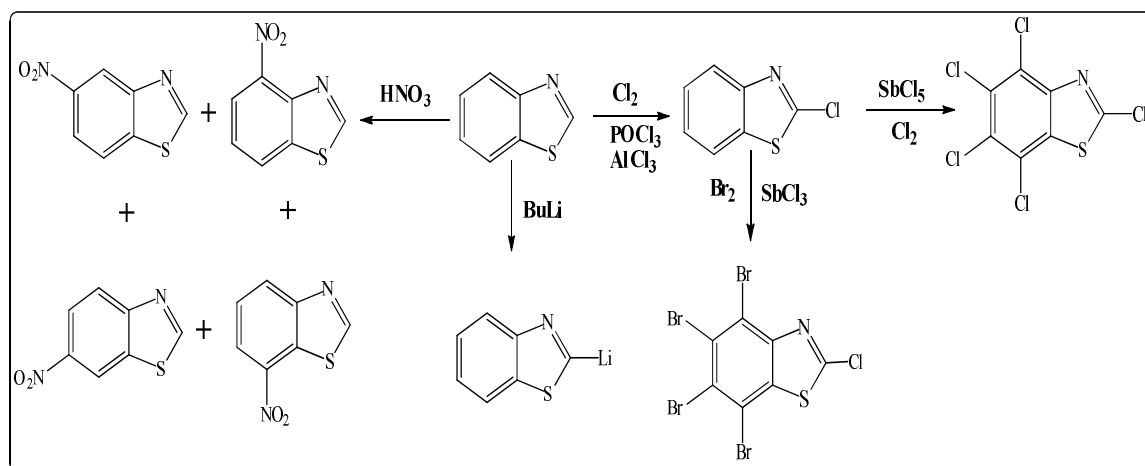


Schéma 14 : Substitution électrophile.

On trouvera ci-dessous un bref compte rendu de diverses activités biologiques des dérivés du benzothiazole (schéma 17).

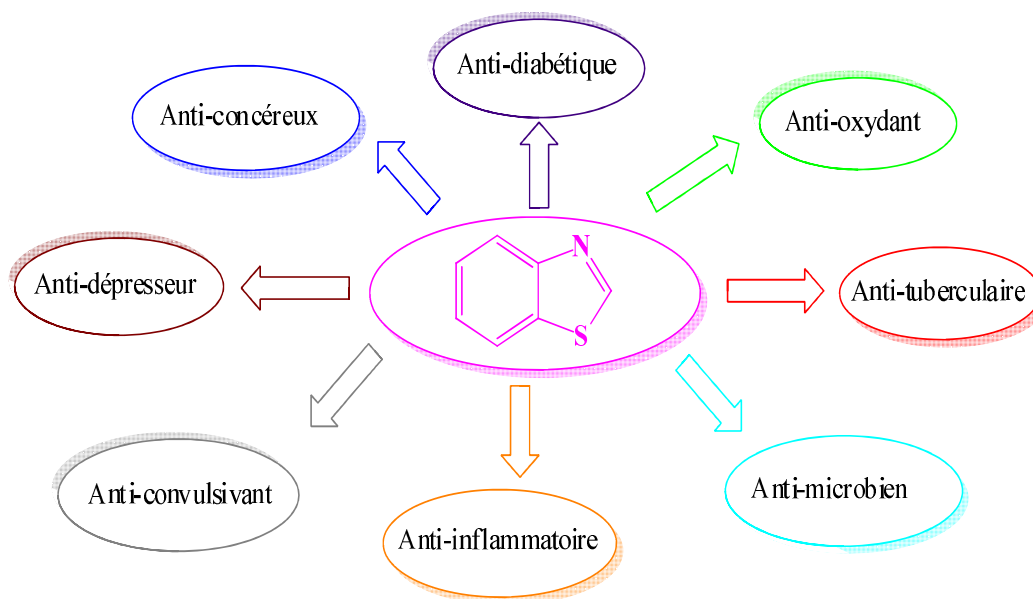


Schéma 17 : Activités biologiques de benzothiazole.

1.5.1. Activité antimicrobienne

Les microbes sont les agents responsables de divers types de maladies comme pneumonie, amibiase, typhoïde, paludisme, rhume et diverses infections et causent des maladies graves comme la tuberculose et syphilis¹⁵.

Un agent antimicrobien réduit / bloque la croissance et la multiplication des bactéries. Ces agents sont parmi les médicaments thérapeutiques les plus courants et souvent utilisés injudicieusement dans le monde entier, et ont par conséquent entraîné l'émergence de pathogènes résistants aux antibiotiques. Malgré des progrès considérables dans le domaine de la thérapie antimicrobienne, les maladies infectieuses causées par des bactéries ou des champignons demeurent un défi majeur. Ainsi, il y a un besoin toujours croissant de développer des nouvelles molécules avec un meilleur profil antimicrobien. Pour cela, différentes approches ont été utilisées en modifiant le benzothiazole ou en synthétisant des molécules hybrides ayant un effet synergique grâce à la combinaison des différents pharmacophores pour améliorer le potentiel antibactérien et antifongique¹⁶.

Quelques exemples des molécules benzothiazoliques antibactériennes ont été résumés ci-dessous :

Osceigyimah Peter, a synthétisé le (4-isothiazolin-3-one-5-thio) benzothiazole comme agents antimicrobiens (figure 2)¹⁷.

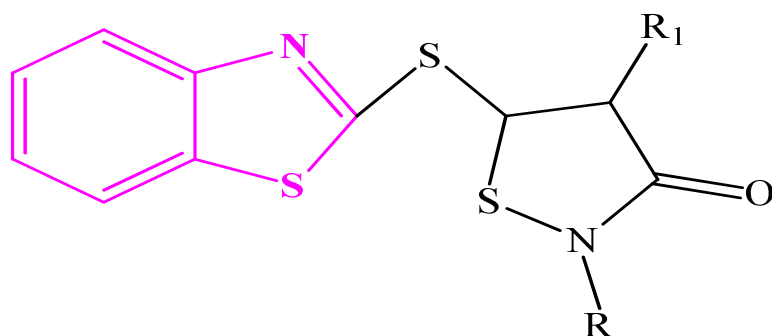


Figure 2: Structure de 2- (4-isothiazolin-3-one-5-thio) benzothiazole.

Une nouvelle série des dérivés du benzothiazole ont été synthétisés et les nouveaux composés examinés pour les effets antibactériens sur différentes souches des bactéries et antifongiques. Les valeurs de concentration minimales inhibitrice (CMI) étaient de élevées à plus faibles (figure 3)¹⁸.

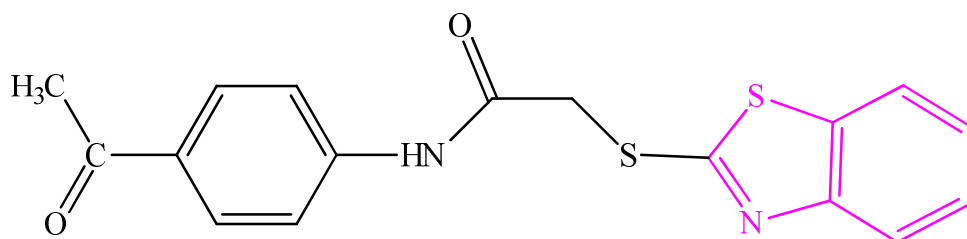


Figure 3 : Structure d'un benzothiazole antibactérien.

Soni et al, ont synthétisé et examiné des nouveaux dérivés du benzothiazole comme agents antimicrobiens potentiels (figure 4)¹⁹.

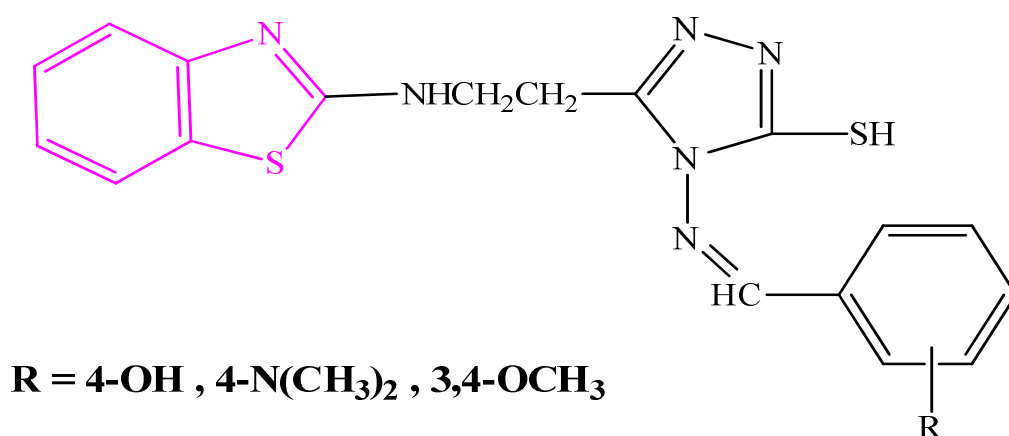


Figure 4 : Structure de benzothiazole antibactérien.

I.5.2. Activité anti-cancéreuse

Le cancer est une grave menace pour la santé mondiale, tuant près de sept millions des personnes par an et pose des grands défis à la science médicale. Les efforts mondiaux de recherche dans ce domaine sont axés à la fois sur le développement des nouveaux agents antinéoplasiques puissants et sur la découverte des nouvelles cibles biologiques²⁰.

Des nouveaux dérivés du benzothiazole-2-thiol ont été développés via la conception de médicaments assistée par ordinateur²¹. Le test MTT a montré qu'il avait une activité anti-proliférative puissante sur diverses cellules cancéreuses humaines (figure 5).

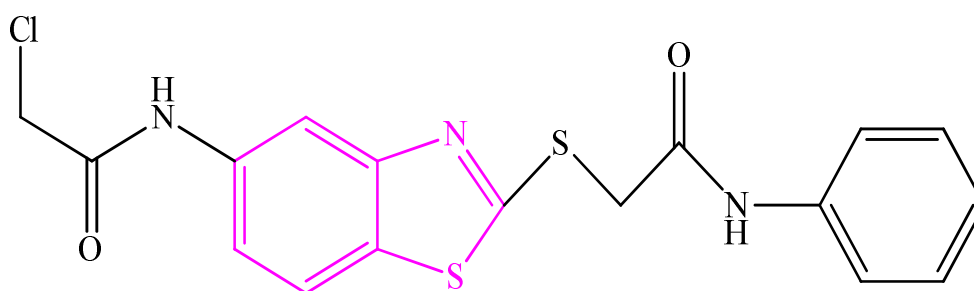


Figure 5 : Dérivés du benzothiazole-2-thiol anti-proliférative.

Une série des benzothiazoles substitués par la coumarine a été testé pour leur activité anticancéreuse contre une lignée cellulaire du cancer du sein MCF-7 avec un test MTT. La plupart des composés de cette série ont montré une activité anti-cancéreuse du sein modérée à bonne (figure 6)²².

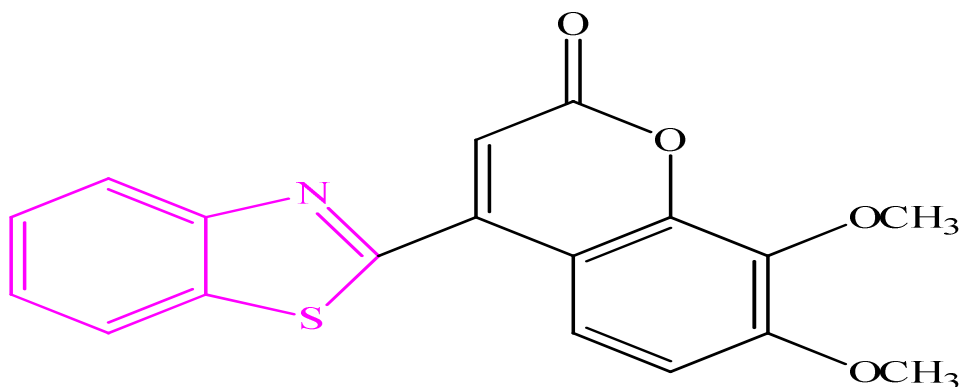


Figure 6 : Structure des benzothiazoles substitués par la coumarine.

I.5.3. Activité anticonvulsivante

Pour l'activité anticonvulsivante un grand nombre des dérivés du benzothiazole évalué étaient montré une activité significative contre divers types des crises²³.

Une série de 3-[2-(4-hydroxy benzylidène) hydrazinyl]-N-(6-méthoxy benzo[d]thiazol-2-yl) propanamides ont été synthétisés et tous les composés ont été testés pour leur activité anticonvulsivante (figure 7)²⁴.



Figure 7 : Structure d'un benzothiazole anticonvulsivant.

Une nouvelle série de benzothiazole 2-amino-6-substitués a été synthétisée et elle a été injectée par voie intrapéritonéale chez les souris. L'évaluation de l'activité anticonvulsivante a été faite par la méthode de l'électrochoc maximal (MES). La phénytoïne a été utilisée comme témoin²⁵. Les résultats de cette étude montrent que la substitution par les groupes fluoro, chloro, bromo et nitro en position 6 au niveau du cycle benzothiazole est bénéfique pour l'activité anticonvulsivante (figure 8).

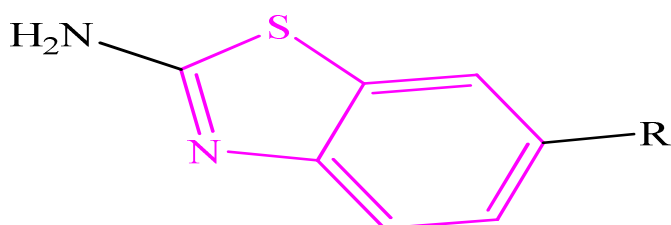


Figure 8 : Structure d'un dérivé de 2-aminobenzothiazole anticonvulsivant.

I.5.4. Activité anti-inflammatoire

Vrushali Patil et al, ont synthétisé des dérivés du 2-amino-6-méthoxy benzothiazole et ces composés ont été examinés pour leur pouvoir anti-inflammatoire. Cette étude montre des résultats satisfaisants par rapport à celui du DFS standard (figure 9)²⁶.

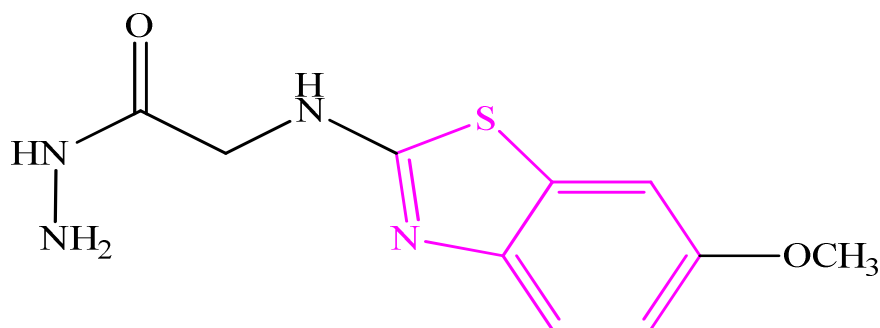


Figure 9 : Structure de 2-amino- 6-méthoxybenzothiazole anti-inflammatoire.

D'autres dérivés du Benzothiazole ont été synthétisés et examinés pour leurs activités anti-inflammatoires²⁷. Les résultats révèlent que les composés inhibent de manière prometteuse la dénaturation de l'albumine par rapport aux médicaments standards, l'ibuprofène présentant 80% et le diclofénac sodique présentant 88% d'inhibition de la dénaturation de l'albumine (figure 10).

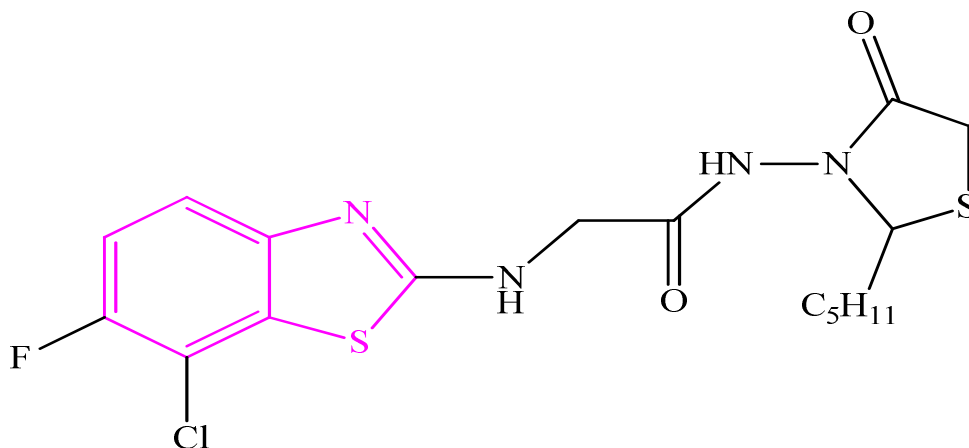


Figure 10 : Structure de benzothiazole anti-inflammatoire.

Verma et al, ont synthétisé des dérivés de l'acide 2-(6-acétamidobenzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl) benzoïque. Certains de ces composés présentaient des activités anti-inflammatoires et analgésiques puissantes par rapport aux médicaments de référence (figure 11)²⁸.

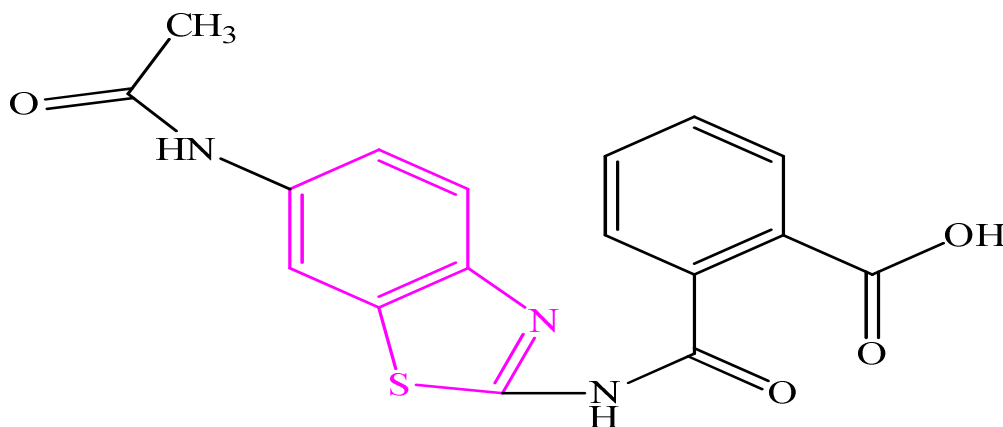


Figure 11 : structure de benzothiazole anti-inflammatoires et analgésiques.

I.5.5. Activité anti-tuberculeuse

La tuberculose (TB) est une maladie contagieuse mortelle causée par une infection par *Mycobacterium tuberculosis* mais aussi par *M. bovis* et *M. africanum*, qui peut toucher presque tous les tissus ou organes du corps, le site d'infection le plus commun de la maladie étant les poumons. Le manque d'efficacité de l'antimycobactériens est dû à la capacité de *M. tuberculosis* à développer d'autres voies métaboliques et perméabilité insuffisante du médicament à travers la paroi cellulaire mycobactérienne²⁹.

Des bases de Mannich de sulphadiazine, de sulphaméthoxazole, de sulphacétamide portant un reste 2-amino- benzothiazole substitué ont été synthétisées³⁰. Les composés synthétisés ont été sélectionnés pour leur activité anti-tuberculeuse en utilisant le milieu Lowenstein-Jensen (L.J) contre les souches de Mycobacterium tuberculosis H37 RV (figure 12).

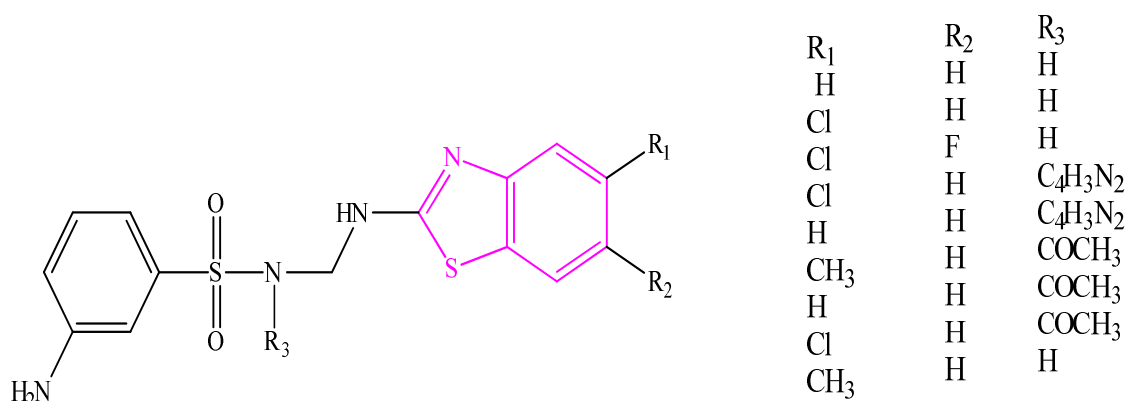


Figure 12 : synthèse de quelques bases de Mannich à partir de sulfamides et dérivés de benzothiazole et évaluation de leur activité antituberculeuse.

Des dérivés de 7-chloro-2- (substitué)-3-(4-(6-méthylbenzo [d] thiazol-2-yl) phényl) quinazolin-4-one ont été préparés et l'activité antituberculeuse carénée in vitro a été réalisée contre la souche H37rv de Mycobacterium tuberculosis en utilisant un milieu Lowenstein-Jensen (figure 13)³¹.

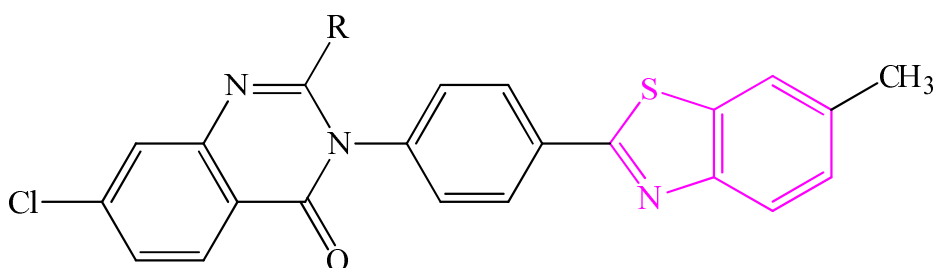


Figure 13 : Structure des 3-(4-(6-méthylbenzo [d] thiazol-2-yl) phényl)quinazolin-4-one.

I.5.6. Activité anti-oxydante

Les antioxydants étaient importants en raison de leur prophylaxie et agents thérapeutiques dans des nombreuses maladies³².

Le 2-(benzothiazol-2-ylthio)-N-butylacétamide, le 2-(benzo-thiazol-2-ylthio)-N-octyl -acétamide et le 2-(benzothiazol-2-ylthio)-N-dodécylacétamide ont été synthétisés et criblés pour l'activité antioxydante³³. Les résultats révèlent que ces composés ont une bonne activité antioxydante (figure 14).

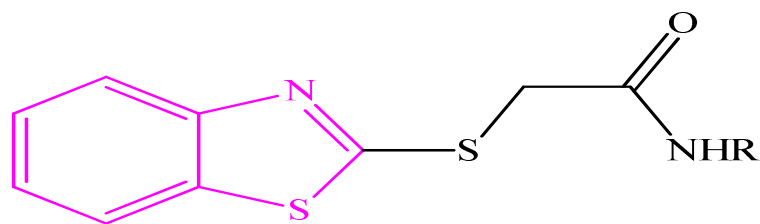
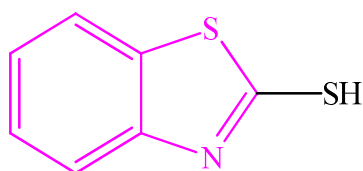
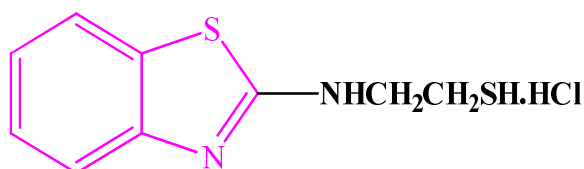


Figure 14 : Structure de benzothiazole antioxydant.

Cressier et al, ont synthétisé des nouvelles molécules dérivées des benzothiazoles et évaluées pour leur activité antioxydante. Parmi tous, les composés (1) et (2) ont montré un bon effet radioprotecteur (figure 15)³⁴.



1



2

Figure 15 : structures des dérivés de benzothiazole antioxydant.

Reddy et al, ont travaillé sur l'évaluation antimicrobienne, antioxydante et anticonvulsivante de certains nouveaux analogues de pyrazole substitués par le 6-fluorobenzothiazole et ont identifié le benzothiazole substitué par l'anisidine, la pyrrolidine, l'o-phénylène diamine sur la position 7 améliore les activités antimicrobiennes et anti-oxydantes (figure 16)³⁵.

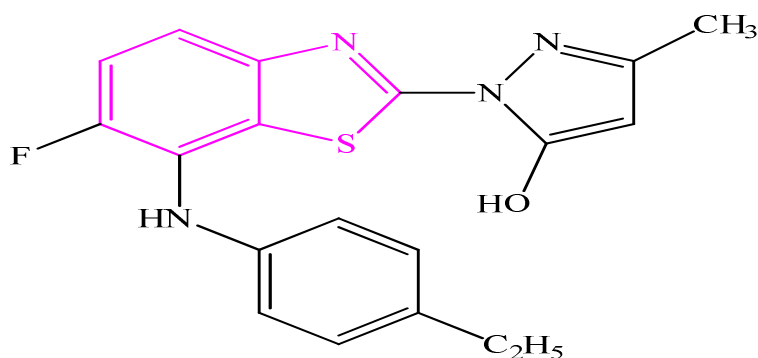


Figure 16 : Structure de benzothiazole antioxydant et antimicrobienne.

I.5.7. Autres activités

Ces composés sont rarement des produits naturels : on peut citer le cas d'un arôme produit par des champignons. Par contre, ils sont synthétisés à grand échelle au niveau industriel, pour des applications variées. On peut citer le cas du Riluzole commercialisé par Rhône-Poulenc (Rilutek®) pour traiter la sclérose amyotrophique latérale, ou le 2-(4-aminophényl) benzothiazole étudié pour ses propriétés antitumorales (figure 17)³⁶. D'autres dérivés ont été testés comme inhibiteurs de topoisomérase II ou agents anti-malaria, certains composés montrant une activité proche de celle des composés références.

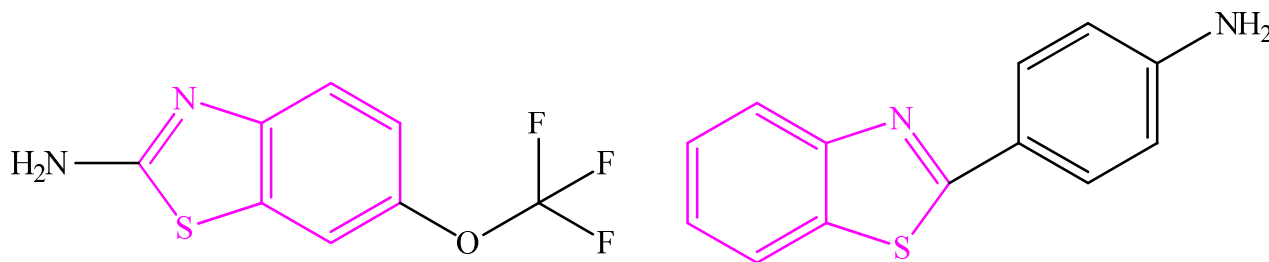


Figure 17 : Structures du Riluzole et de 2-(4-aminophényl)benzothiazole.

I.6. Synthèse du benzothiazole et dérivés

I.6.1. Généralité

En 1887, Hofmann a synthétisé pour la première fois des dérivés de benzothiazole substitués en 2 puis en raison de ses activités diversifiées ainsi que, de son mécanisme de cyclisation simple, des nombreuses routes synthétiques ont été signalées. Les benzothiazoles substitués en 2 sont les plus synthétisés par l'une la méthode directe la plus courante qui implique la condensation d'un ortho-aminothiophénol avec des aldéhydes aromatiques, des acides carboxyliques, des chlorures d'acyles ou des nitriles. Cette méthode, cependant, n'est souvent pas appropriée pour beaucoup de 2-aryl-benzothiazoles substitués dus aux difficultés rencontrées dans la synthèse du 2-aminothiophénols portant des groupes substituants facilement oxydable³⁷.

Il existe un certain nombre des méthodes qui ont été utilisées pour synthétiser le benzothiazole. Ici, dans cette section, nous avons élaboré les méthodes les plus efficaces et pratiquement faciles pour la synthèse du benzothiazole.

I.6.2. A partir d'o-aminophénol

Le 2-mercaptobenzothiazole est l'accélérateur de vulcanisation il peut être préparé à partir d'o-aminophénol dans la manière suivante (schéma 18)³⁸.

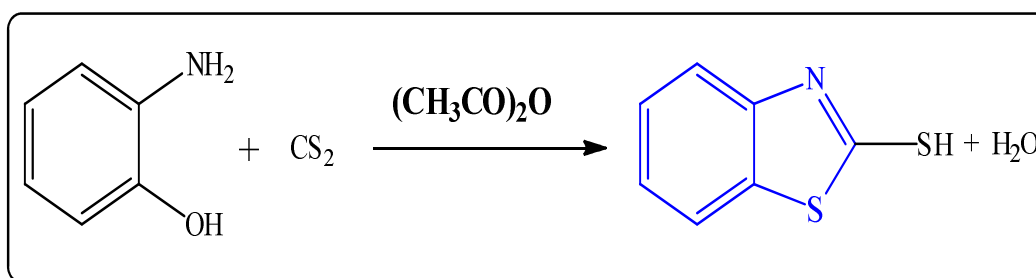


Schéma 18 : Formation de 2-mercaptobenzothiazol à partir d'o-aminophénol.

I.6.3. A partir de la réaction de Diels Alder

De manière concertée, Les benzothiazoles peuvent aussi être obtenus par formation du cycle phényl (Schéma 19). Dans ce cas, il s'agit d'une réaction de Diels Alder entre un diène (riche ou pauvre) et un diénophile. Il peut s'agir soit d'une Diels Alder à demande directe ou à demande inverse³⁹.

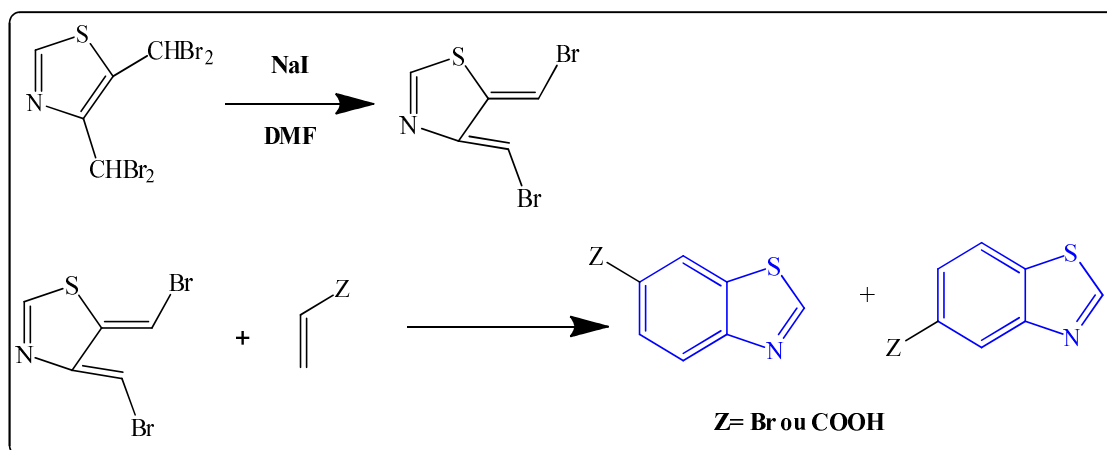


Schéma 19 : Réaction de Diels Alder.

I.6.4. A partir d'aminothiophénol

L'obtention des benzothiazoles à partir d'aminothiophénol reste une méthode de choix qui a fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature. Ces dérivés peuvent être synthétisés par réaction de condensation-déshydratation de l'aminothiophénol avec un acide carboxylique en milieu acide, ou en présence d'acide polyphosphorique (PPA) ou dans le polyphosphate d'ester (PPE), les chlorures d'acide carboxylique, les anhydrides, les chlorures d'acide hydroxamique ou par réarrangement de Beckmann des oximes en présence des Zéolites comme catalyseur. Les benzothiazoles peuvent aussi être obtenus par condensation des aldéhydes dans des conditions oxydantes⁴⁰.

I.6.4.1. Condensation avec les acides carboxylique

- Sharghi et al, ont indiqué un procédé efficace, en one-pot et à haut rendement pour la synthèse des benzothiazoles substitués en 2 à partir du 2-aminothiophénol et de différents acides carboxyliques aliphatiques ou aromatiques. Par exemple, l'acide méthanosulfonique / gel de silice ($\text{MeSO}_3\text{H}/\text{SiO}_2$) a été utilisé à 140 °C pendant 2-12 h (Schéma 20, Méthode 1). Le gel de silice était récupéré et réutilisé plusieurs fois sans perte de son efficacité⁴¹.
- Yildiz et al, ont rapporté la méthodologie viable pour la synthèse de divers benzothiazoles 2-substitués à partir des 2-aminothiophénols par l'utilisation des acides carboxyliques appropriés et un chauffage à reflux dans l'ester de triméthylsilylpolyposphate (PPSE). Se permettre divers dérivés à d'excellent rendements ont été obtenus (schéma 20, Méthode 2)⁴².
- L'iode moléculaire a été utilisé par Gupta et ses collaborateurs dans une réaction de 2-aminothiophénol en one pot, en phase solide, sans solvant et assistée par micro-ondes utilisant divers acides benzoïques pour obtenir des rendements élevés des dérivés de benzothiazole (schéma 20, Méthode 3)⁴³.

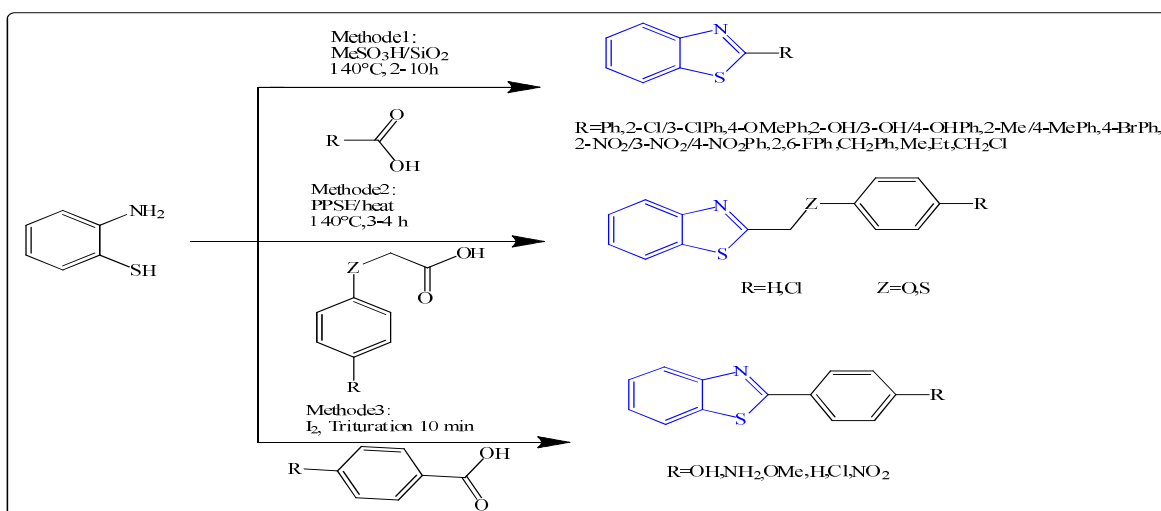


Schéma 20 : Réaction de 2-aminothiophénol avec les acides carboxyliques.

I.6.4.2. Condensation avec les esters

- Khalil et al, ont étudié la condensation d'un ester aminé et les amines aromatiques substituées en 2 telles que, le 2-aminothiophénol en présence d'acide poly phosphorique (PPA) à 160 °C pendant 3 h, suivi d'une neutralisation par l'ammoniaque. Des benzothiazoles 2-substitués correspondant ont été obtenus (schéma 21)⁴⁴.

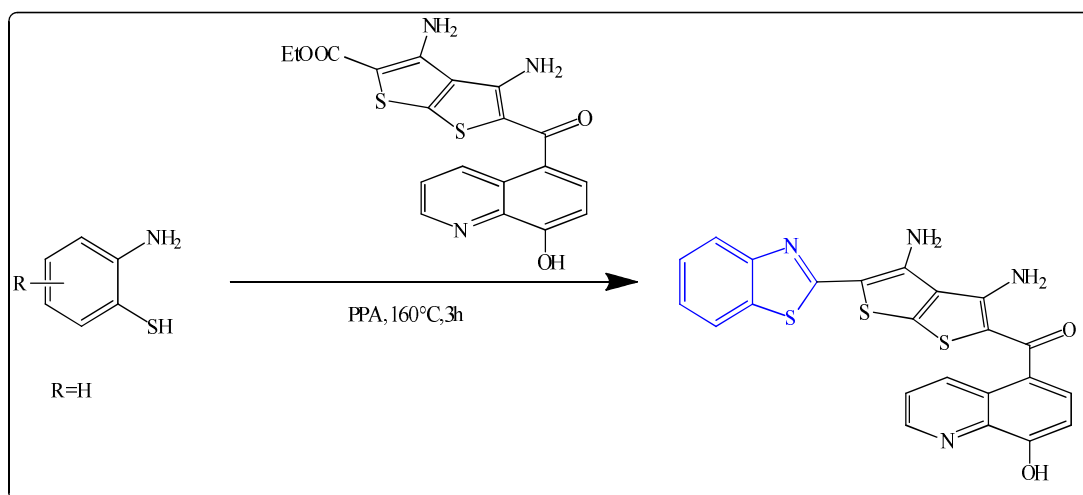


Schéma 21 : Condensation des esters et des aminothiophénols.

I.6.4.3. Condensation avec les orthoesters

L'orthoester peut également être couplé avec l'aminothiophénol en présence de triflate de bismuth ou d'acide fluoroborique pour former le benzothiazole (schéma 22)⁴⁵.

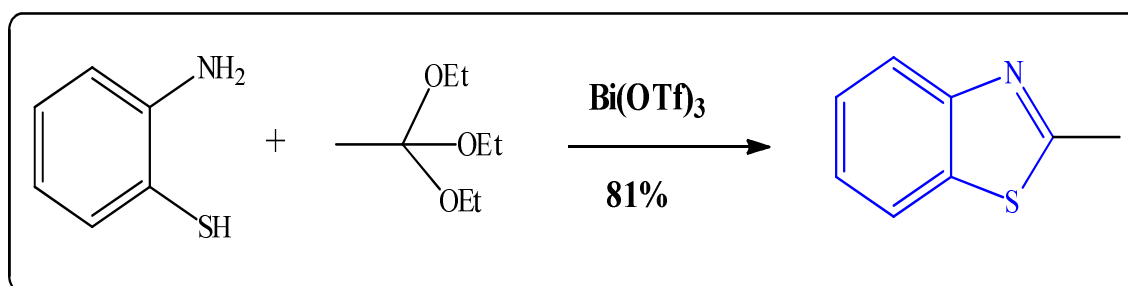


Schéma 22 : Condensation des orthoesters et des aminothiophénols.

Les principaux avantages de ce protocole sont : des conditions de réaction douces, des temps de réaction courts, des rendements élevés, une procédure simple et l'absence de solvant.

I.6.4.4. Condensation avec les chlorures d'acides

La réaction de condensation de divers chlorures d'acyle avec le 2-aminothiophénol a été développée par Kumar et al, (schéma 23, Méthode 1). Cette réaction est de nature hétérogène, le catalyseur utilisé $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$ peut être facilement récupéré par filtration simple, non-toxique et peu coûteux⁴⁶.

Cette étude, a montré que les meilleurs résultats ont été obtenus, lorsque $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$ est utilisé à 100 °C pendant 12 heures, sans solvant.

Karlsson et al, ont réalisé la réaction de condensation du 2-aminothiophénol avec le chlorure de 4-nitrobenzoyle en utilisant de la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) comme oxydant à 100 °C pendant 1 heure pour donner du 2-(4-nitrophényl)benzothiazole (schéma 23, méthode 2)⁴⁷.

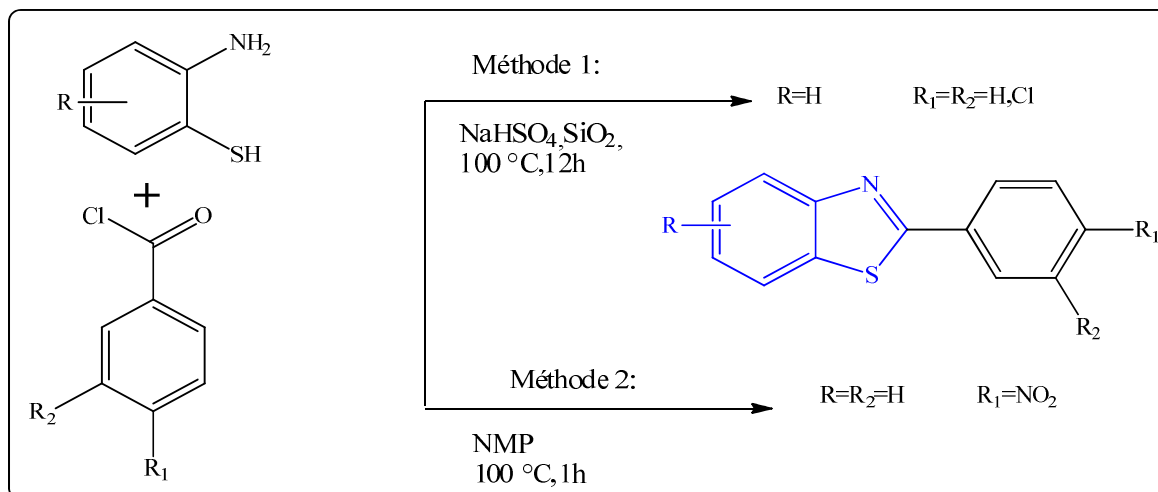


Schéma 23 : Condensation des chlorures d'acides et aminothiophénols.

I.6.4.5. Condensation avec les cétones

Liao et al, ont développé une méthode peu coûteuse et efficace de divers benzothiazoles d'aryle-2-substitués à partir de 2-aminobenzénethiol et de diverses cétones d'aryle utilisant l'oxygène moléculaire comme oxydant sous conditions métal-libre et I_2 -libres dans un mélange de diméthylsulfoxyde (DMSO) / chlorobenzène ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$), pour permettre des rendements élevés des produits (schéma 24, Méthode 1)⁴⁸.

La réaction de divers dérivés du 2-aminobenzénethiol avec diverses cétones pour produire des benzothiazolines disubstituées en 2,2, qui se sont transformées en benzothiazoles substitués en 2 par pyrolyse avec l'élimination d'hydrocarbure concomitant dans des conditions de reflux a été examinée par Elderfield et al, (schéma 24, Méthode 2)⁴⁹.

Kreysa et al, ont étudié un nouveau protocole pour la synthèse du 2-méthylbenzothiazole en utilisant la benzylméthylcétone et le 2-aminobenzénethiol (schéma 24, Méthode 3)⁵⁰.

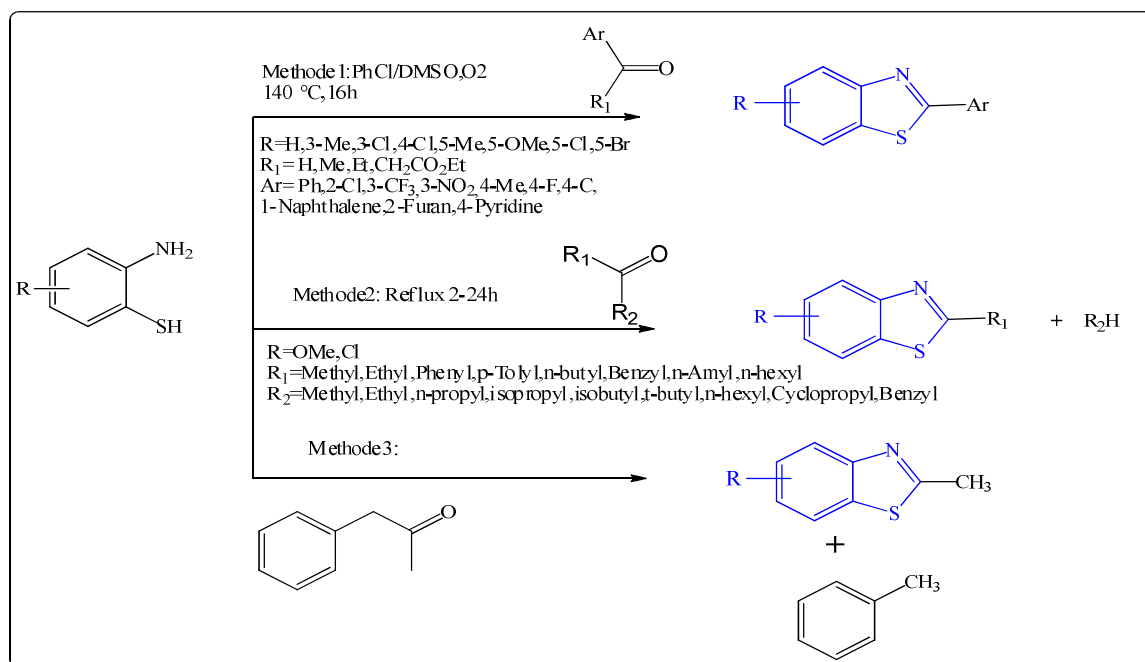


Schéma 24 : Condensation des cétones et aminothiophénols.

I.6.4.6. Condensation avec les aldéhydes

Mortimer et al, ont synthétisé une série des nouveaux 2-phénylbenzothiazoles par la réaction du 2-aminothiophénol et des benzaldéhydes substitués dans l'éthanol (EtOH) (Schéma 25)⁵¹.

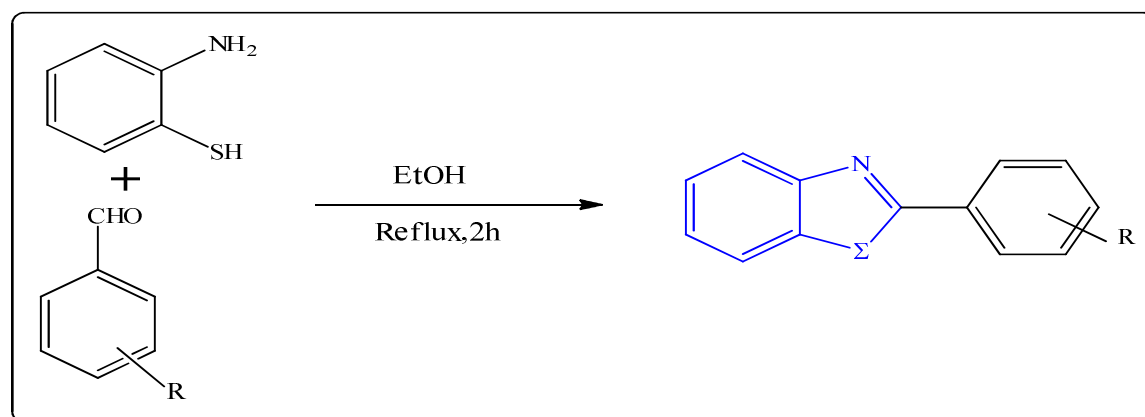


Schéma 25 : Condensation des aldéhydes et aminothiophénols.

Une synthèse efficace des benzothiazoles substitués en 2 a été rapportée avec un rendement élevé par condensation de 2-aminothiophénol et des aldéhydes aromatiques substitués dans le N,N-diméthylformamide (DMF) et le métabisulfite de sodium (Na₂S₂O₅) dans des conditions de reflux de 2 h (schéma 26)⁵².

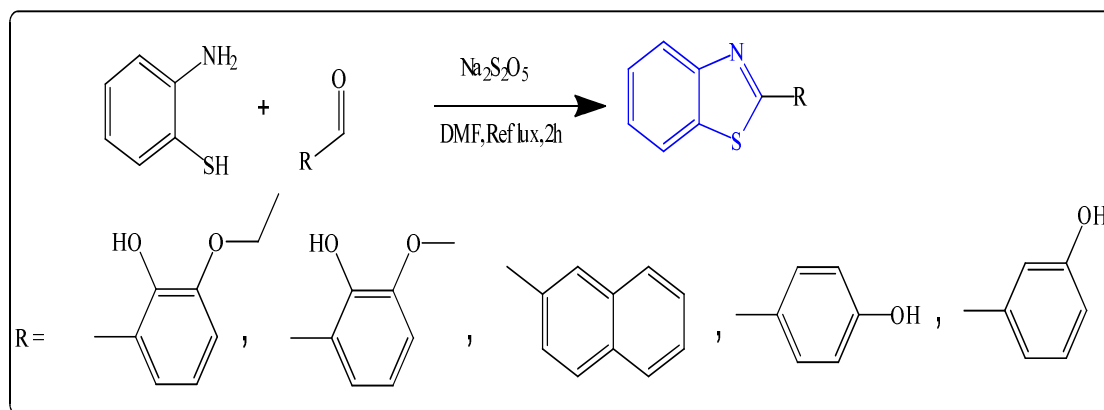


Schéma 26 : Synthèse de benzothiazoles à partir des aldéhydes et d'aminothiophénol.

I.6.4.7. Condensation des 2-aminothiophénols avec les nitriles

Mokhir et al, ont mentionné la synthèse du 2-cyanométhyl benzothiazole à partir de la condensation du 2- aminothiophénol et du malonodinitrile en présence d'acide acétique glacial (schéma 27, Méthode 1)⁵³.

Formation catalysée par l'acétate de cuivre des benzothiazoles substitués en 2 avec des excellents rendements par condensation des 2-aminobenzénethiols avec une large gamme des nitriles contenant différents groupes fonctionnels a été développé par Sun et al, (schéma 27, Méthode 2). L'optimisation des conditions de réaction a exploré que les conditions catalytiques optimales sont constituées de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10mol %) et Et_3N (1.0 equiv.) dans l'éthanol (EtOH) à 70 °C pendant 6 heures donne les meilleurs résultats en termes de rendement⁵⁴.

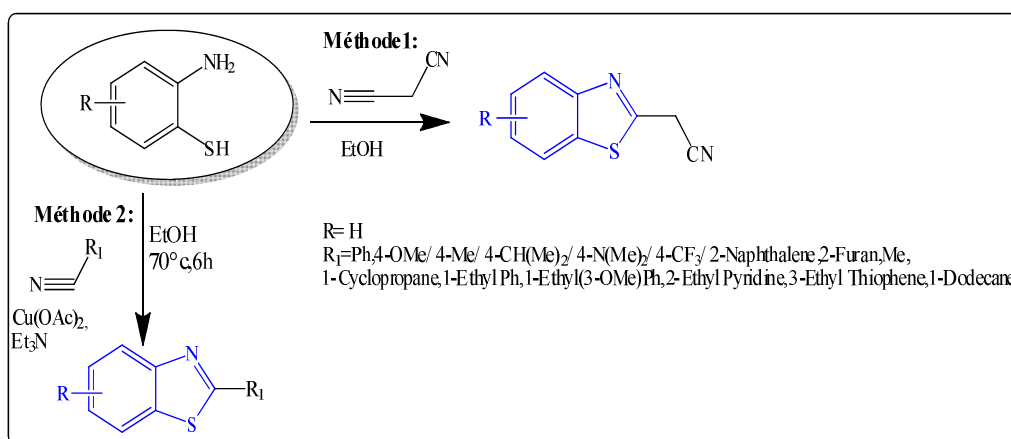


Schéma 27 : Condensation de 2-aminothiophénols avec les nitriles.

I.6.4.8. Condensation avec les isothiocyanates

El-Sharief et al, ont introduit une réaction de condensation exclusive du 1,4-phénylène-diisothiocyanate avec le 2-aminothiophénol pour produire du

N,N-Bis(benzothiazole-2-yl)amine avec l'utilisation de triéthanolamine / N,N-diméthylformamide (TEA / DMF) comme milieu de réaction (schéma 28)⁵⁵.

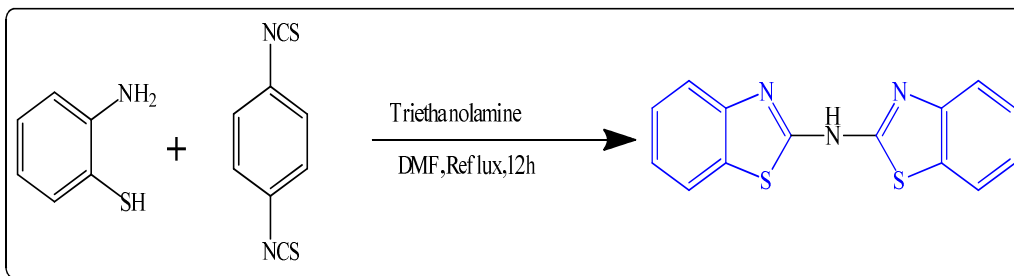


Schéma 28 : Condensation de 2-aminothiophénol avec les isothiocyanates.

I.6.4.9. Condensation des dibromotriphenylphosphoranes (Réaction Aza-Wittig)

La réaction d'Aza-wittig de la 2-(méthylsulfanyl)-N - (triphenylphosphoranylidène) aniline avec le chlorure d'acyl dans le benzène où le toluène donne également des benzothiazoles substitués en 2 avec élimination du chlorométhane (Schéma 29)⁵⁶.

La réaction se déroule en utilisant des chlorures d'acide aliphatique, aromatique ou hétérocyclique et donne des rendements entre modérés et bons des benzothiazoles correspondants.

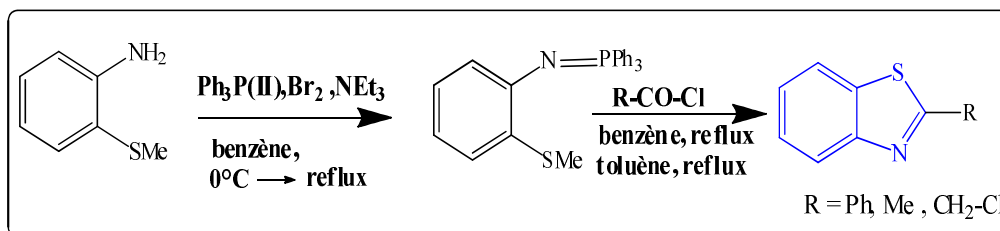


Schéma 29 : synthèse de benzothiazole par réaction d' Aza-Wittig

Chapitre II

Les 2-aminobenzothiazoles

II. Les 2-aminobenzothiazoles

II.1. Introduction

Les 2-aminobenzothiazoles sont l'un des motifs structuraux les plus importants des composés biologiquement actifs. Un grand nombre de ces dérivés montrent des propriétés anticancéreuses intéressantes. Les fractions de 2-aminobenzothiazole agissent en tant que pharmacophores privilégiés aussi bien que réactif intermédiaire précieux. Par exemple, le 2-aminobenzothiazole substitué par N-aryle (A) est un inhibiteur potentiel du métabolisme de l'acide rétinoïque pour le traitement du cancer ; le 2-aminobenzothiazole substitué en 6 (B) présente une activité antifongique. Le Riluzole (C) est un composé utilisé dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique et le 2-aminobenzothiazole N-disubstitué (D) est utilisé comme agent anti-VIH. Les dérivés du 2-(N-acylamino) benzothiazole, tels que le trihydroxybenzoyl-2-aminobenzothiazole (E) présentent une activité inhibitrice significative de la topoisomérase I. De plus, les dérivés des 2-aminobenzothiazoles tels que les analogues conjugués benzothiazole-triazole-pyridine (F) ont montré une meilleure activité antituberculeuse par rapport à la rifampicine (RIF) (figure 18)⁵⁷.

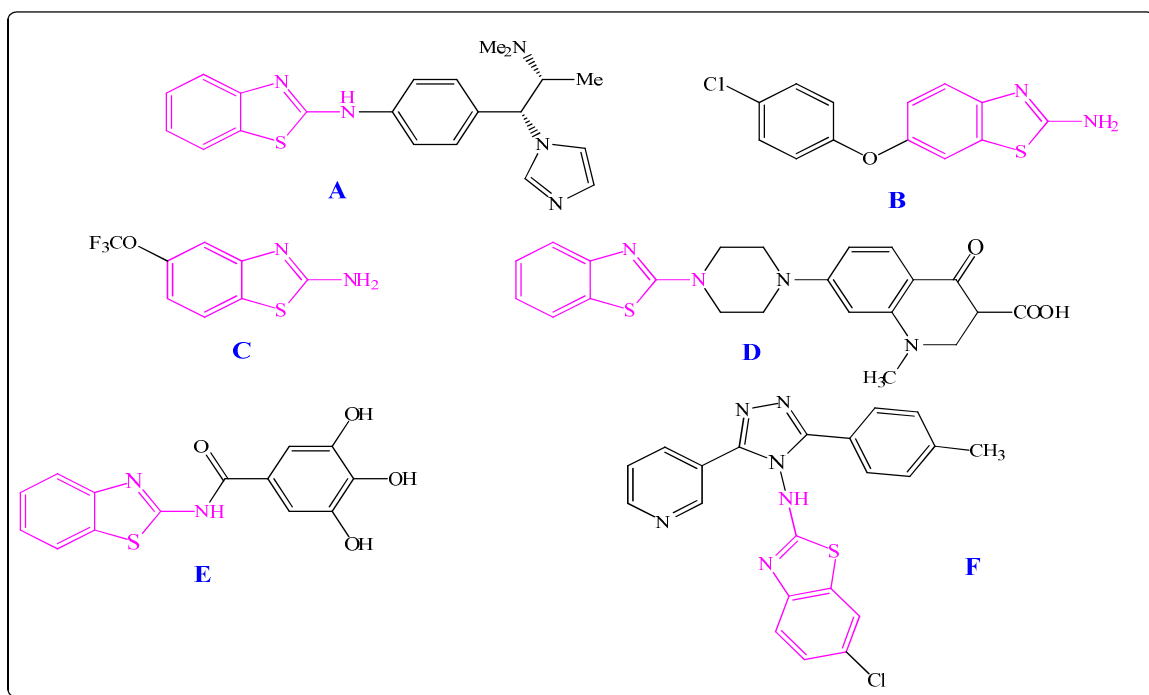
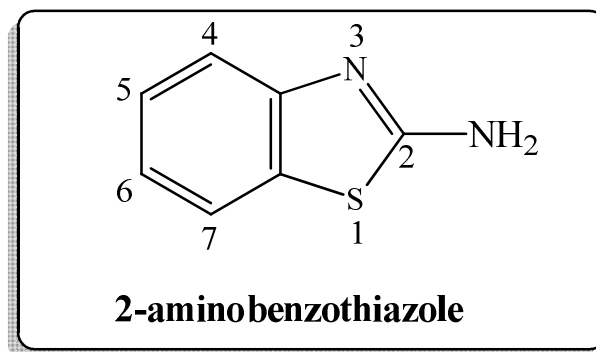


Figure 18 : Dérivés de 2-aminobenzothiazole biologiquement actifs.

II.2. Caractéristiques physico-chimiques de 2-aminobenzothiazole

La structure chimique du 2-aminobenzothiazole (ABT) est présentée ci-dessous :



L'ABT est une poudre blanche, ses principales caractéristiques physico-chimiques sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau n°3 : Propriétés physico-chimiques de l'ABT.

Formule brute	C ₇ H ₆ N ₂ S
Masse molaire	150,20 g mol ⁻¹
Température de fusion	126-129°C
Température d'ébullition	Décomposition
Solubilité dans l'eau	310,3 mg L ⁻¹ à 25°C
pKa	4,51

II.3. Synthèse de 2-aminobenzothiazole

Les principaux objectifs de la synthèse des 2-aminobenzothiazoles ne sont pas seulement pour le développement des composés bioactifs plus divers et complexes pour des études d'activité biologique et de relation structure-activité (SAR), mais aussi pour d'autres applications. Il existe plusieurs méthodes pour la synthèse des 2-aminobenzothiazoles. La méthode la plus polyvalente et la plus économique implique le traitement de divers arylthiourées substituées (qui sont synthétisées par le traitement d'une amine aromatique avec l'isothiocyanate) avec un agent oxydant ou un agent cyclisant en utilisant différentes conditions de réaction pour produire les 2-aminobenzothiazoles⁵⁷.

II.3.1. A partir d'aniline

II.3.1.1. Voie A

Les 2-aminobenzothiazoles sont généralement obtenus à partir d'une aniline. La première étape est une thiocyanation de Brewster applicable aux amines aromatiques poly substituées et possédant au moins une position ortho disponible sur l'amine, suivi d'une cyclisation en milieu acide.

Il faut noter que la position para de l'aniline doit être occupée, pour éviter que le thiocyanate réagisse sur cette position. Le milieu réactionnel est choisi en tenant compte de son inertie vis-à-vis de l'halogène. Le solvant le plus souvent utilisé est l'acide acétique dont le caractère protique semble favoriser la cyclisation. La première étape serait une substitution électrophile d'un noyau aromatique par un groupement thiocyanate après activation par le brome, suivi d'une cyclisation en présence du brome liquide en milieu acide (schéma 30)⁵⁸.

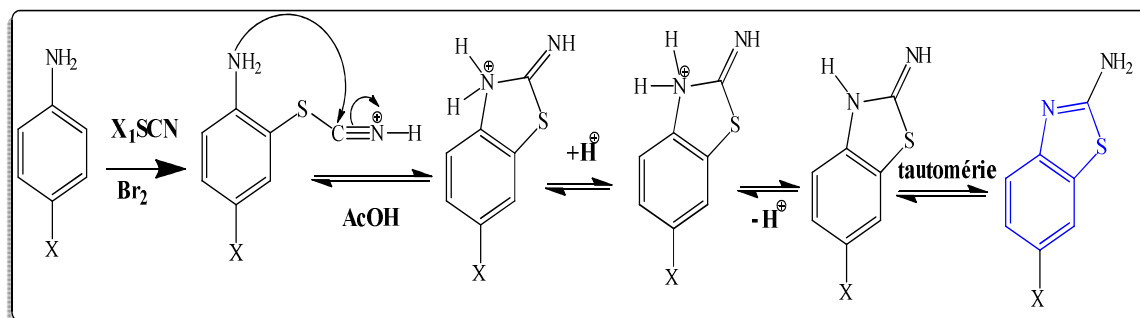


Schéma 30 : formation de 2-aminobenzothiazole.

II.3.1.2. Voie B : réaction de Hegerscoff

Les 2-aminobenzothiazoles peuvent aussi être obtenus par réaction de cyclisation des N-arylthiourées (provenant de l'addition du thiocyanate) avec le brome liquide, dans le chloroforme, cette réaction appelée réaction de Hegerscoff (schéma 31)⁵⁹.

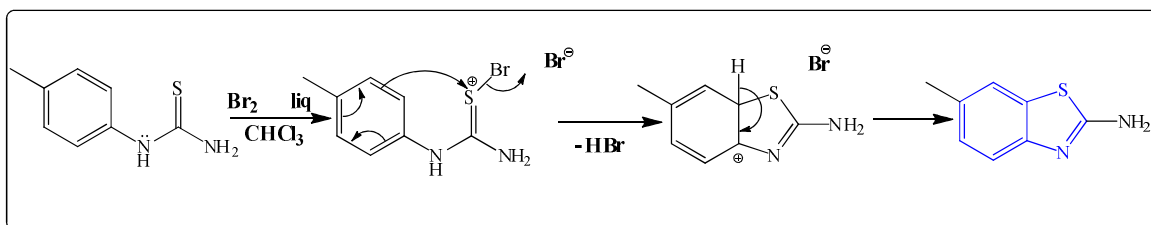


Schéma 31: Réaction de Hegerscoff.

La plupart des méthodes des cyclisations des anilines, sont associés à l'utilisation du brome liquide, l'inconvénient de ce réactif est lié à sa forte toxicité, sa corrosivité et la difficulté de manipulation qui en découle.

En fait une solution alternative et plus simple est l'utilisation des ammoniums organiques tribromés (OATB), solides stables cristallins, tel que : le tribromure de benzyltriméthylammonium ($\text{PhCH}_2\text{NMe}_3\text{Br}_3$) et le tribromure de tetrabutylammonium (Bu_4NBr_3). Ils peuvent être ajoutés au milieu de façon à libérer une quantité stœchiométrique de brome. C'est un procédé direct pour la préparation des 2-aminobenzothiazoles via une réaction one pot avec l'aniline et l'isothiocyanate (schéma 32)⁶⁰.

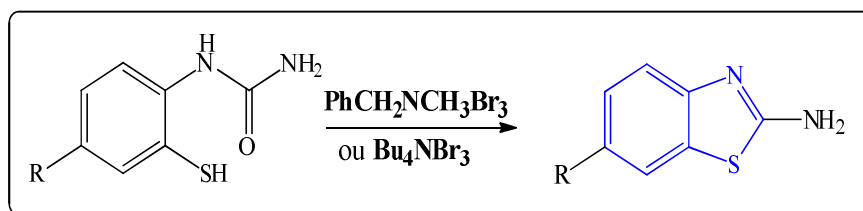


Schéma 32 : Synthèse de 2-aminobenzothiazole à partir d'OATB.

II.3.2. A partir de 2-halogéno-aniline

La synthèse catalysée par le cuivre ou le palladium des 2-aminobenzothiazoles basées sur la formation de la liaison C-S intramoléculaire à partir d'une amine substitué en position ortho par un halogène (schéma 33). Les rendements sont meilleurs pour les réactions catalysées par le cuivre. Cette réaction permet d'engager des anilines substituées aussi bien par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs⁶¹.

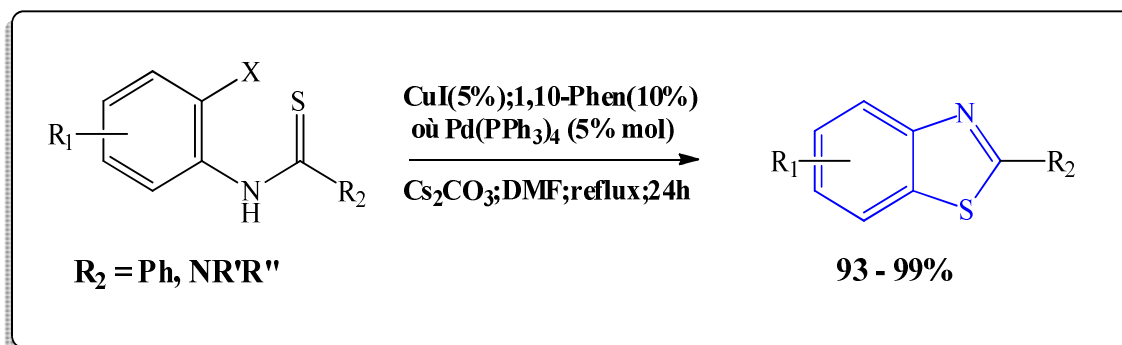


Schéma 33 : Synthèse de 2-aminobenzothiazole à partir de 2-halogéno-aniline.

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 de produit (c) (schéma 34).

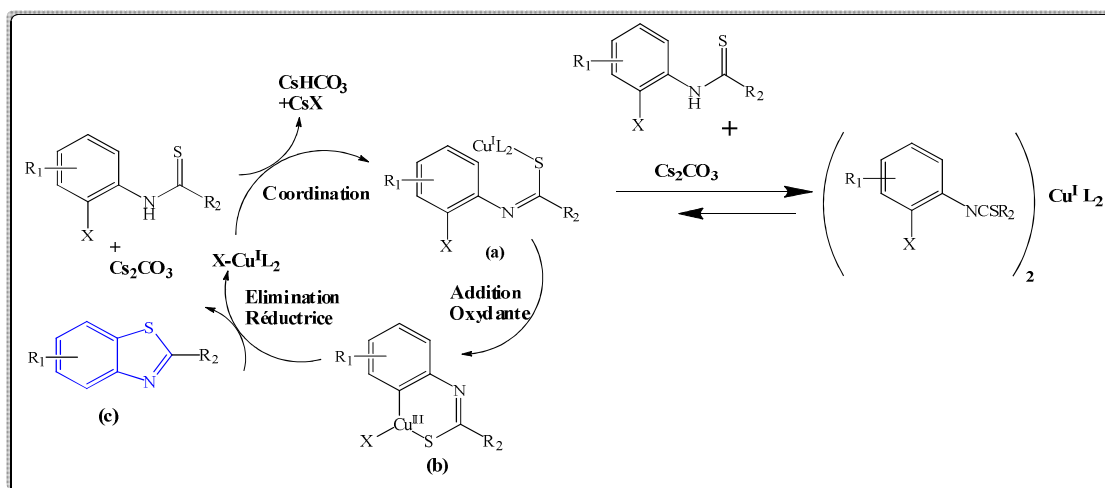


Schéma 34 : Cycle catalytique.

Récemment Guo et al, ont développé une méthode douce et efficace pour la synthèse d'une variété des 2-aminobenzothiazoles à partir des 2-halogéno-anilines et des isothiocyanates (schéma 35)⁶².

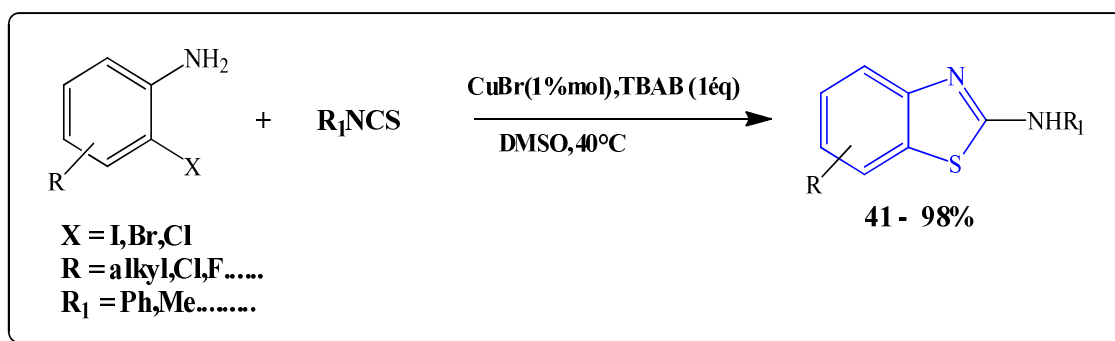


Schéma 35 : Synthèse de 2-aminobenzothiazole.

Les résultats ont montré que la présence de tetra-N-butylammonium bromide (TBAB) est nécessaire pour améliorer le rendement de la réaction.

II.3.3. A partir de cyclohexanone

Jiang et al, ont synthétisé les 2-aminobenzothiazoles en traitant le cyclohexanone avec la thiourée en présence du système catalytique I_2/O_2 pour donner le 2-aminobenzothiazole (schéma 36). Ils ont rapporté une réaction de couplage oxydatif pour synthétiser des dérivés divergents du 2-aminobenzothiazole, en utilisant diverses cyclohexanones avec différents dérivés de thiourée⁶³.

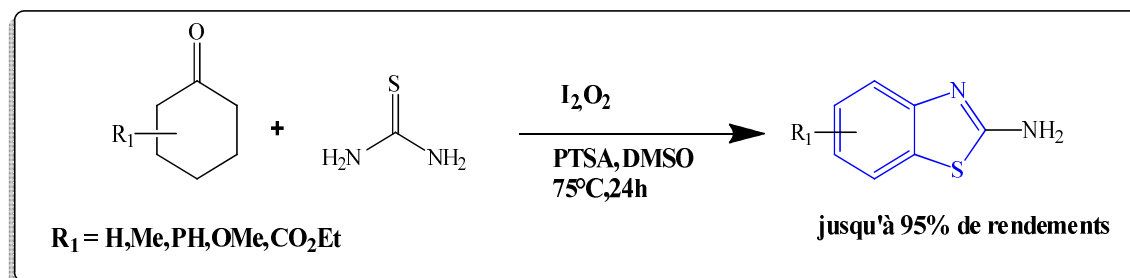


Schéma 36 : Synthèse des 2-aminobenzothiazoles par déshydrogénation oxydative de la cyclohexanone et des thiourées.

II.3.4. A partir de l'isothiocyanate de phényle

Fan et al, ont mis au point un procédé CDC intramoléculaire de la liaison C (sp^2)-H et S-H pour construire une liaison C-S pour synthétiser le 2-aminobenzothiazole. Ils ont traité l'isothiocyanate de phényle avec des amines en présence d'une quantité catalytique d'iode et d'oxygène par réaction en cascade (schéma 37)⁶⁴.

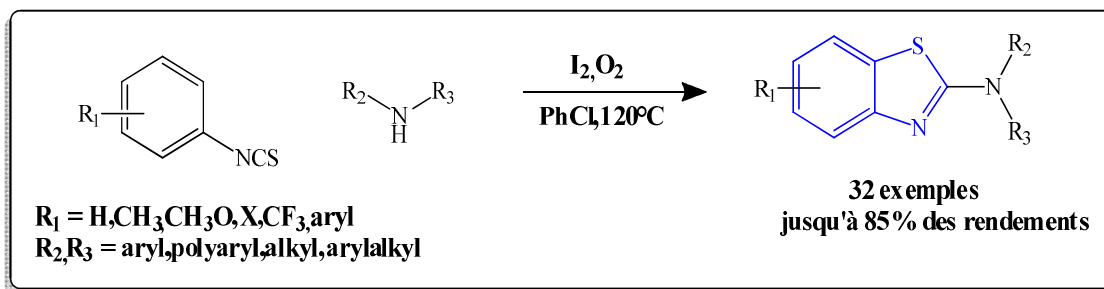


Schéma 37 : Synthèse de 2-aminobenzothiazole à partir d'isothiocyanate de phényle et d'amine.

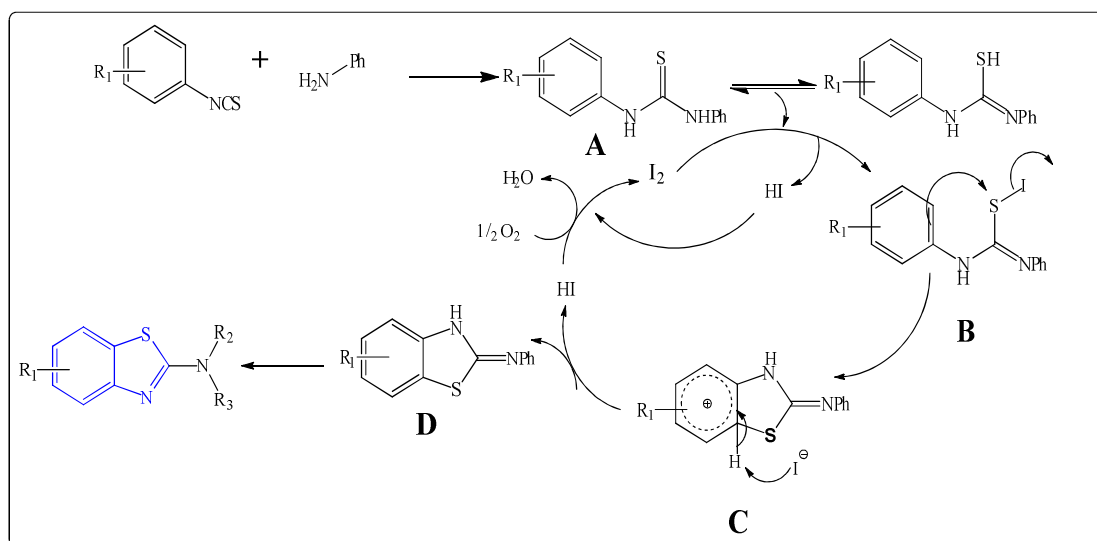


Schéma 38 : Mécanisme de la synthèse des 2-aminobenzothiazoles.

II.4. Quelques réactions de 2-aminobenzothiazole

II.4.1. Synthèse des bases de schiff

Schely et al, ont synthétisé des bases de Schiff en faisant réagir des dérivés de 2-aminobenzothiazole avec des dérivés de salicylaldehyde pour la préparation de salcyldine-N-(2-aminobenzothiazole substitué) disubstituée (schéma 39)⁶⁵.

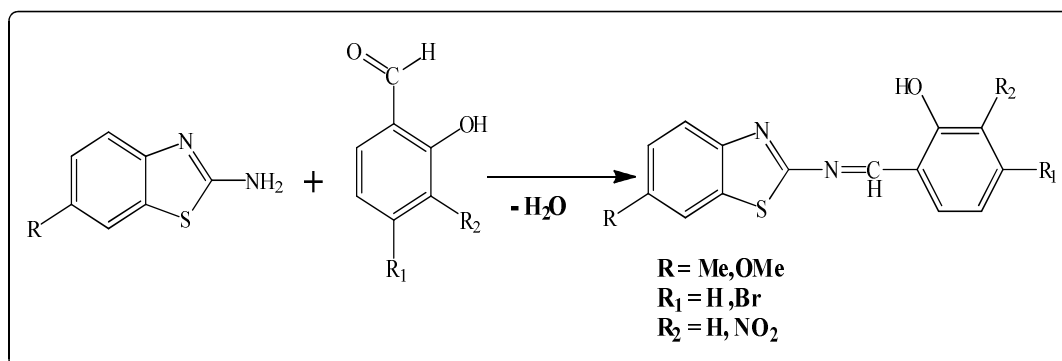


Schéma 39 : Synthèse à partir de 2-aminobenzothiazole et dérivés de salicylaldehyde.

Livshits, a synthétisé une autre base de Schiff par réaction du 2-aminobenzothiazole avec du formamide N, N-disubstitué en présence de trichlorure de phosphore pour former du formamide N, N-disubstitué-N-(2- aminobenzothiazole) (schéma 40)⁶⁶.

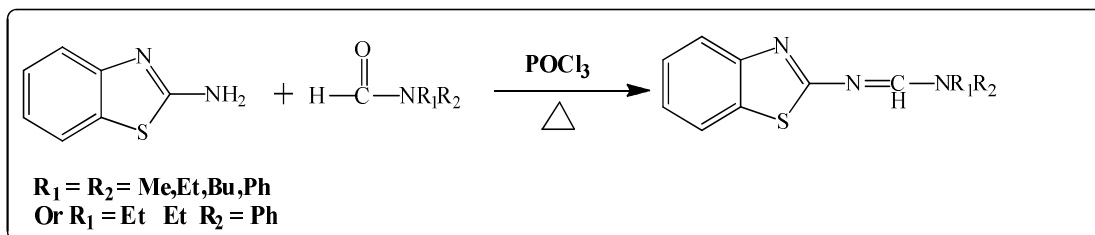


Schéma 40 : Synthèse à partir de 2-aminobenzothiazole et le formamide N, N-disubstitué.

II.4.2. Synthèse des composés cyclisés

Al-Jallo et Muniem, ont également synthétisé le 6-phényl-2-pyrimido [2,1-b] benzothiazol-4-one substitué par la réaction du 2-aminobenzothiazole substitué avec le phényle propiolate d'éthylque (schéma 41)⁶⁷.

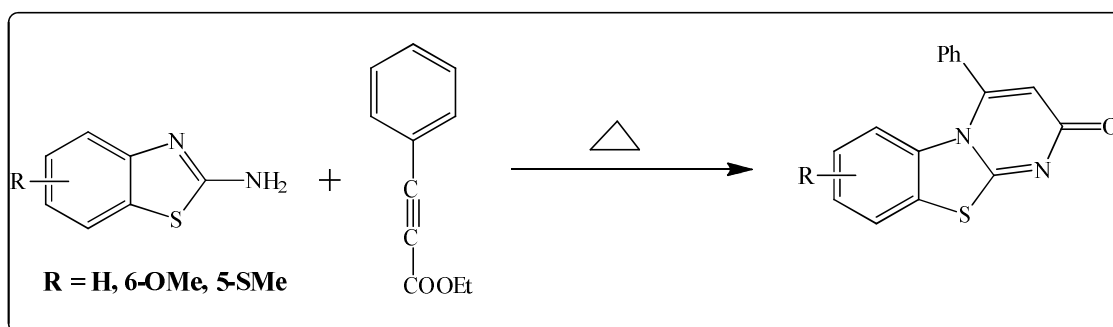


Schéma 41 : Synthèse à partir de 2-aminobenzothiazole et le phényle propiolate d'éthylque.

La réaction du 2-alkyl aminobenzothiazole avec L'époxyde chlorohydrine conduit à la formation des différentes structures (schéma 42)⁶⁸.

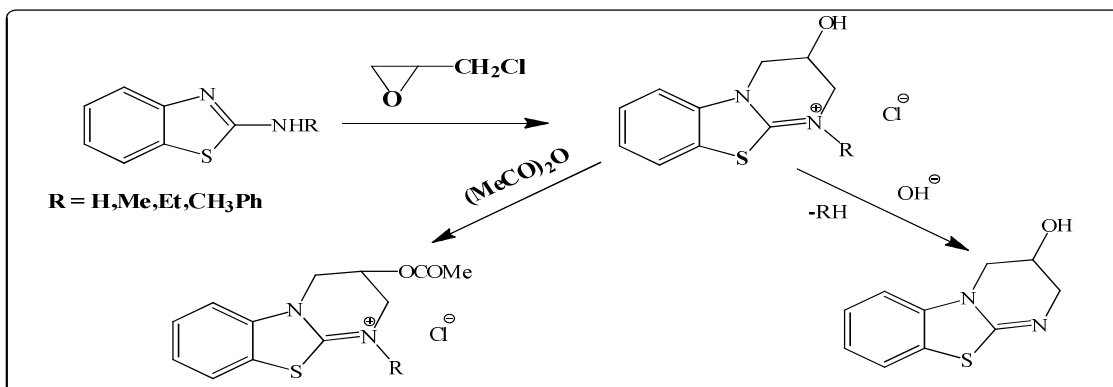


Schéma 42 : Synthèse à partir de 2-alkyl amino benzothiazole et L'époxyde.

II.4.3. Dimérisation

La réaction des dérivés du 2-aminobenzothiazole avec le chlorure d'adipoyl conduit à la formation de composé (I) (schéma 43)⁶⁹.

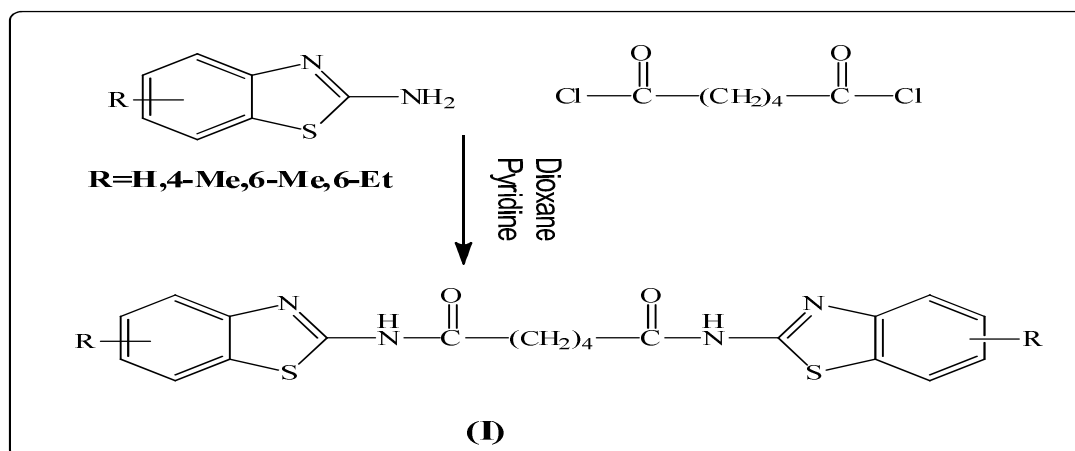


Schéma 43 : Synthèse à partir de 2-amino benzothiazole et chlorure d'adipoyl.

II.4.4. Hydrolyse

Les 2-aminobenzothiazoles substitués ont été ouverts au cycle par oxydation sur les bis (2-aminophényl) disulfures correspondants dans le KOH aqueux puis cyclisés en benzothiazole par condensation avec le benzaldéhyde dans le toluène à reflux contenant de la triphénylphosphine et de l'acide p-toluènesulfonique catalytique (schéma 44)⁷⁰.

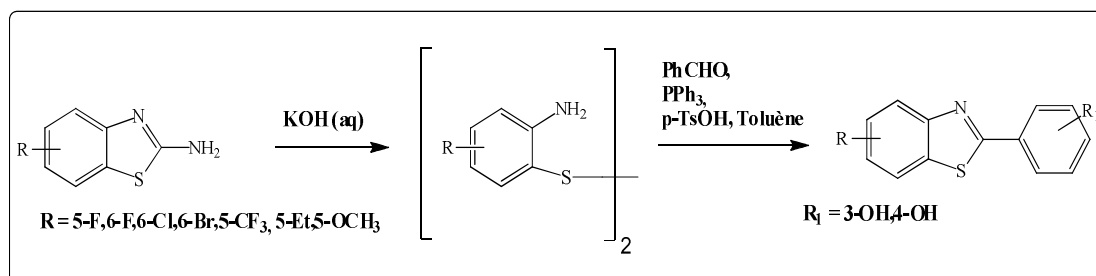


Schéma 44 : Synthèse à partir de 2-aminobenzothiazole et le benzaldéhyde.

Catriona, et al, ont rapporté l'hydrolyse du 2-aminobenzothiazole en utilisant une base aqueuse forte telle que l'hydroxyde de potassium à l'état de reflux pendant 6-8 heures. Le schéma synthétique est donné dans le (schéma 45)⁷¹.

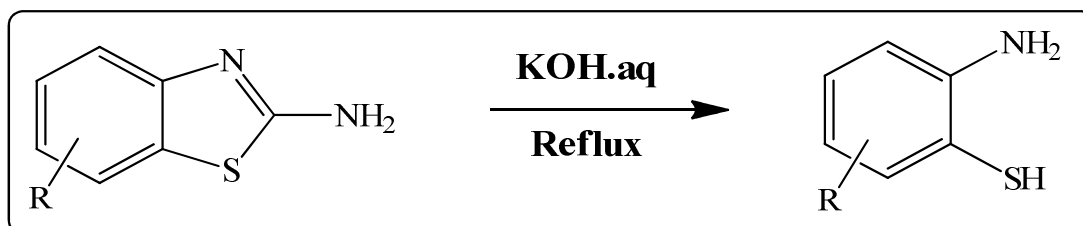


Schéma 45 : Schéma synthétique pour la préparation de 2-amino thiophénol.

II.4.5. Sulfonation

Yaseen et al, ont décrit la réaction de sulfonation du 2-aminobenzthiazole avec le chlorure d'alkylthionyle en présence de base organique et de dichlorométhane (DCM) comme solvant de la réaction à température ambiante (schéma 46)⁷².

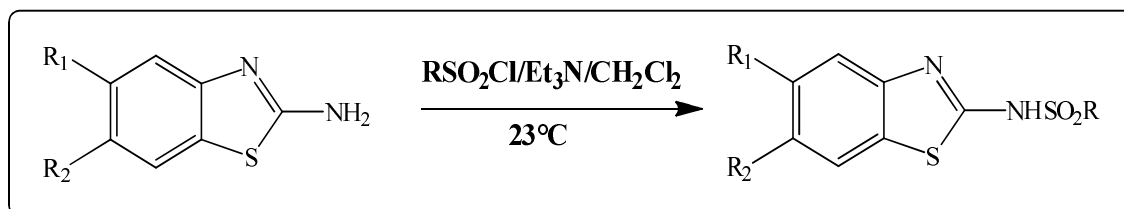


Schéma 46 : schéma synthétique pour la réaction de sulfonation du 2-aminobenzothiazol.

Chapitre III

Etude des résultats expérimentaux

III. Etude des résultats expérimentaux

III.1. Introduction

Suite à la situation actuelle causée par la pandémie du virus coronas (covid-19) et qui implique l'impossibilité de suivre les enseignements de la façon présentiel, la réalisation d'un travail pratique au niveau des laboratoires pédagogiques ou les laboratoires de recherche et de même impossible. Pour ces raisons et afin de ne pas mettre la santé des personnes en danger nous avons opté par la réalisation d'une étude des travaux expérimentaux déjà réalisés qui ont une relation avec le thème de recherche mentionné.

En effet le thème de recherche était la synthèse des dérivés de 2-aminobenzothiazole, une continuité des travaux réalisés par Harrouche et al, après modification du thème on va réaliser une étude globale sur les travaux de thèse de Dr. Harrouche concernant la synthèse et la caractérisation des dérivés des 2-aminobenzothiazoles⁷³.

III.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.
- Transformée de Fourier infrarouge (FT-IR).
- Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN¹H et RMN¹³C APT).
- Analyses élémentaires.
- **Chromatographie sur couche mince (CCM) :** les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) réalisée sur des plaques de silices Merck 60 F₂₅₄. Après élution, les plaques ont été révélées à l'aide des rayons ultraviolets à 254 nm Ou à 356 nm.
- **Détermination du point de fusion :** le point de fusion d'un composé organique est déterminé par la méthode de tube capillaire ou par un Banc Kofler. La détermination du point de fusion est le moyen le plus facile pour différencier cette constante physique d'un composé à l'autre.

Les points de fusion des molécules synthétisées ont été déterminés sur un appareil à capillaires de marque Büchi B-540.

- **Spectroscopie infrarouge (FT-IR) :** La spectroscopie infrarouge est l'outil le plus important pour déterminer les différents groupes fonctionnels et la structure chimique possible. Cette technique est basée sur la vibration moléculaire du composé de telle sorte que chaque liaison vibre à la fréquence lui convient. Les spectres Infrarouge sont réalisés à l'aide du spectrophotomètre à transformée de Fourier de type FTIR-8400 S, CE (SHIMADSU). Les fréquences caractéristiques sont repérées par leur nombre d'onde (ν) exprimé en cm^{-1} . Les échantillons sont préparés sous forme de pastille de KBr 1 %.

- **Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire :** L'interaction entre la matière et les forces électromagnétiques peut être observée en soumettant une substance simultanément à deux forces magnétiques, l'une stationnaire et l'autre variante à une certaine fréquence radio. À une combinaison particulière de champs, l'énergie est observée par l'échantillon et l'absorption peut être observée comme un changement simple développé par un détecteur de radiofréquence et un amplificateur. Cette énergie d'absorption peut être liée à une nature dipolaire magnétique d'un noyau tournant. Cette technique est connue sous le nom de Résonance Magnétique Nucléaire. Cette technique est utile pour identifier la structure de la molécule. Les spectres des molécules synthétisés ont été enregistrés avec un spectromètre Bruker avance (500 MHz pour ^1H NMR et 125 MHz pour ^{13}C APT) dans du DMSO deutéré.

Les déplacements chimiques sont donnés en unités δ (ppm) par rapport au (TMS) tetraméthylsilane 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).

Les constantes de couplage J sont exprimées en hertz.

- **Analyses élémentaires :** Les analyses élémentaires (C, H, N, S) ont été effectuées avec un analyseur Interscience Flash EA 1112 Series de type Thermo Electron Corporation.

III.3. Synthèse des dérivés de 2-aminobenzothiazole

III.3.1. Synthèse des molécules

Les 2-aminobenzothiazoles sont obtenus généralement par une réaction de thiocyanation de l'aniline substitué en position para, suivi d'une cyclisation de Hugerscorff. Diverses anilines substituées par des groupements donneurs ou des groupements attracteurs peuvent être utilisées pour préparer des benzothiazoles substituées (schéma 47).

Nous nous sommes basés sur les travaux de Dr Harrouche en 2016 pour l'étude de la synthèse des dérivés de 2-amino-benzothiazoles à partir des anilines substituées en position para avec des groupements donneurs et attracteurs.

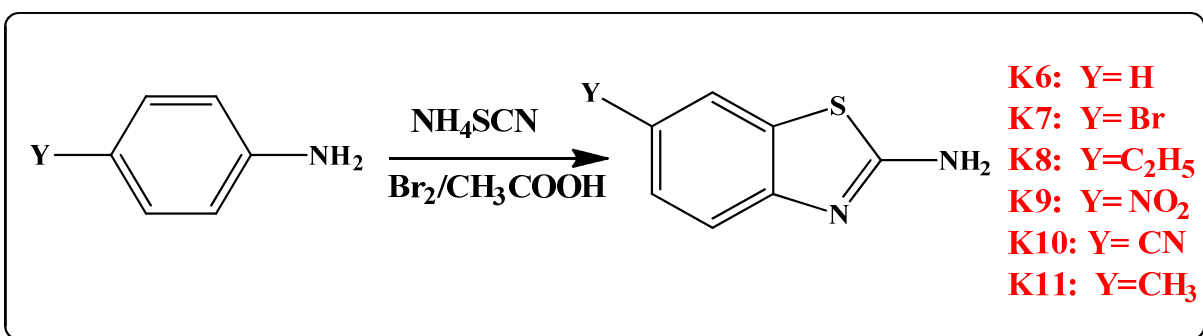
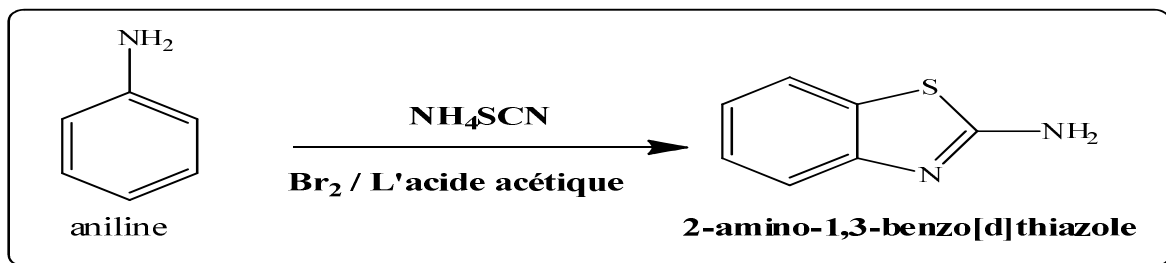


Schéma 47 : Schéma de synthèse des composés.

❖ Modes Opératoires

- Préparation de 2-amine-1,3-benzothiazole (K6)

Réaction :



Procédure : 1,82 ml (20 mmol, 1 éq.) d'aniline 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 est ensuite 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 dissous dans 100 ml d'eau et neutralisé grâce à NH₄OH concentré. La solution est ensuite extraite 4 fois avec le DCM. Les phases organiques sont mélangées avec, séché sur MgSO₄ et évaporé sous pression réduite. Le précipité formé est filtré, séché, puis recristallisé dans le méthanol.

Tableau n°4 : Propriétés physiques du 2-aminobenzothiazole

Formule Brute	Masse Molaire	Point de Fusion	Rendement
C ₇ H ₆ N ₂ S	150,20g/mol	126-129 C°	40%

IR (KBr 1 %, ν cm⁻¹): 3438, 3217 (N-H); 3040 (C-HAr).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 5.78 (s, 2H, NH₂), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CHar), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CHar).

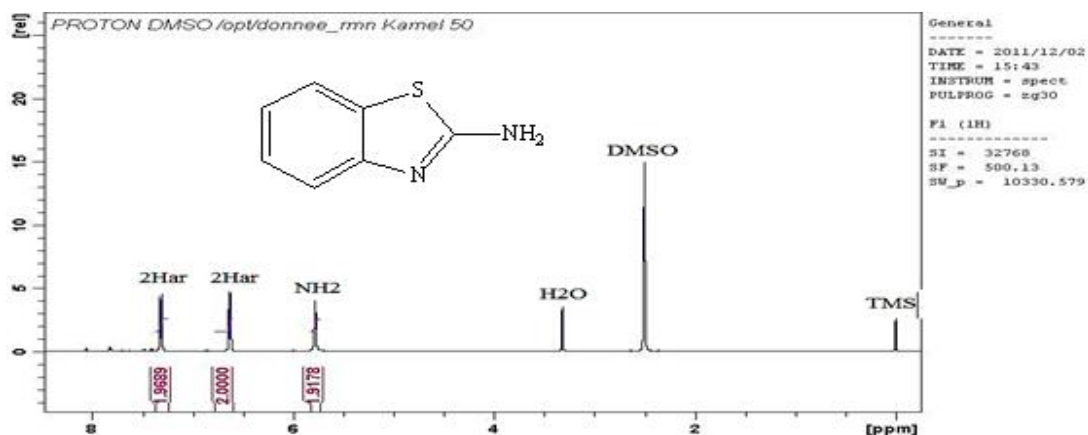


Figure 19: Spectre RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) du 2-aminobenzothiazole.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : (CHar) : 114.96, 134.82 ; (Cqar) : 104.64, 113.11, 151.44 (C=N).

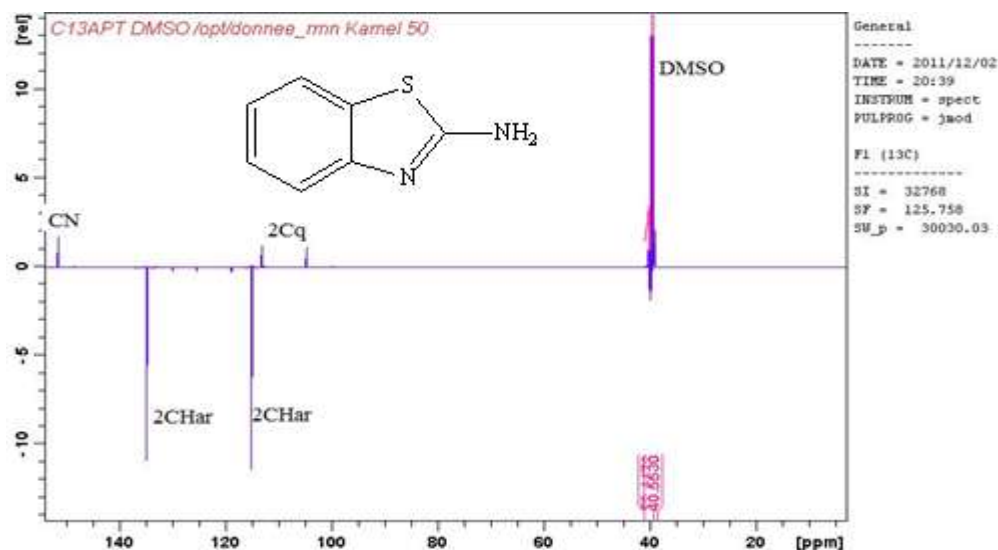
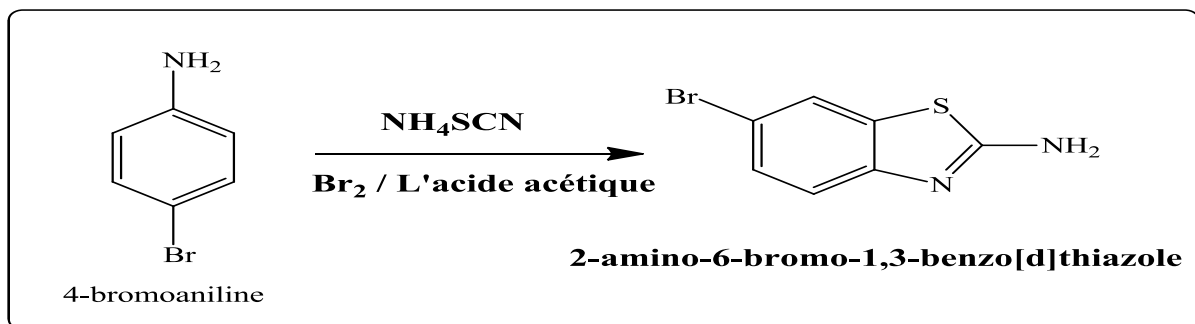


Figure 20 : Spectre RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) du 2-aminobenzothiazole.

- Préparation de 2-amino-6-bromo-1,3-benzothiazole (K7)

Réaction



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 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.

Tableau n° 5 : Propriétés physiques du 2-amino-6-bromo-1,3-benzothiazole

Formule Brute	Masse Molaire	Point de Fusion	Rendement
$\text{C}_7\text{H}_5\text{BrN}_2\text{S}$	229,10g/mol	213-217°C°	65%

IR (KBr 1 %, ν cm⁻¹): 3454, 3281 (N-H); 3088 (C-HAr).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CHar), 7.33 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H, CHar), 7.59 (s, 2H, NH₂), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H, CHar).

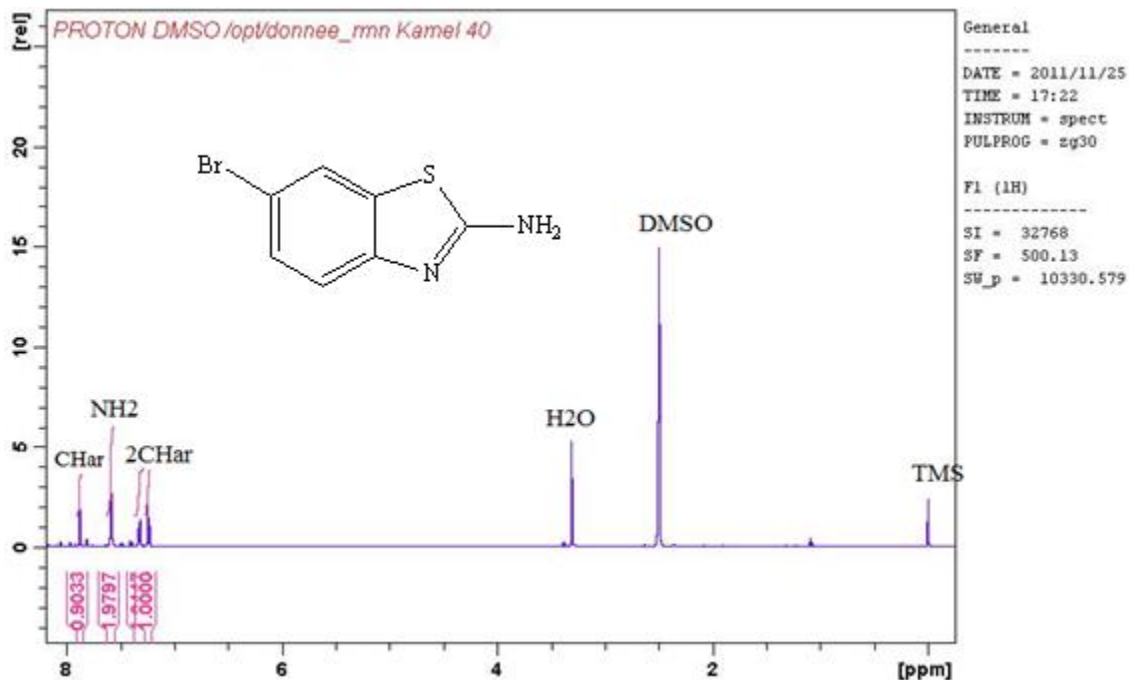


Figure 21 : Spectre RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) du 2-amino -6-bromo-1,3-benzothiazole.

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) : (CHar) : 119.07, 123.24, 128.24 ; (Cqar) : 112.03, 133.08, 152.05, 167.11 (C = N).

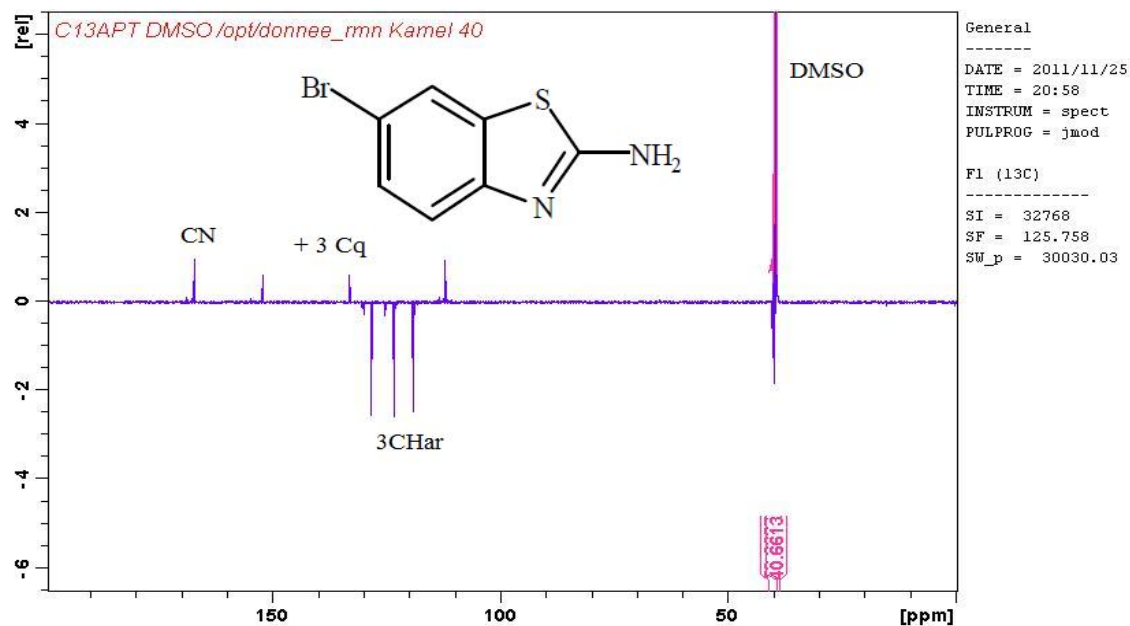
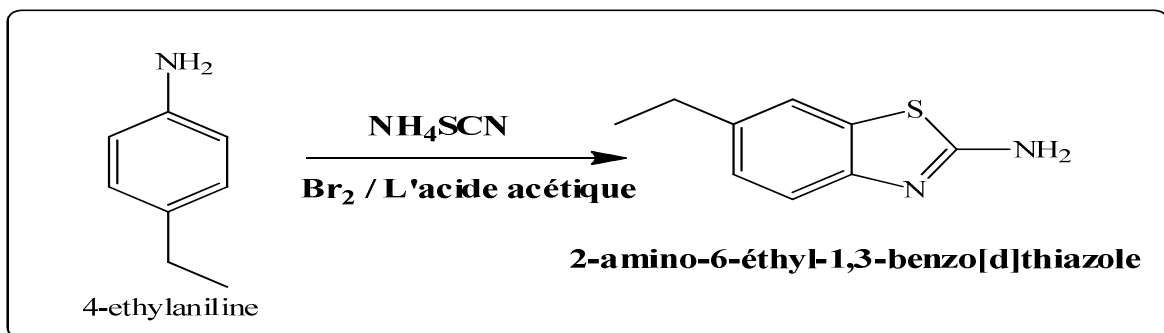


Figure 22 : Spectre RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) du 2-amino -6-bromo-1,3-benzothiazole.

• Préparation de 2-amino-6-éthyl-1,3-benzothiazole (K8)

Réaction :



Réactifs : 2,5 ml (20 mmol, 1 éq.) de 4-éthylaniline, 3,04 g (40 mmol, 2 éq.) de NH_4SCN et 1,03 ml (20 mmol, 1 éq.) de Br_2 .

Solvant de réaction : Acide acétique ; **Solvant de recristallisation :** Méthanol/Eau.

Tableau n°6 : Propriétés physiques du 2-amino-6-éthyl-1,3-benzothiazole

Formule brute		MM		T _F		R(%)	
C ₉ H ₁₀ N ₂ S		178,25 g/mol		--		62%	
Analyse Élémentaire %							
Calculée				Trouvée			
N	C	H	S	N	C	H	S
15.72	60.64	5.64	17.99	15.94	60.35	5.68	17.16

IR (KBr 1 %, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3428, 3274 (N-H) ; 3082 (C-HAr) ; 2954, 2928 (C-HAl).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 2.60 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 7.04 (dd, $J = 8.15, 1.5$ Hz, 1H, CHar), 7.23 (d, $J = 8.15$ Hz, 1H, CHar), 7.31 (s, 2H, NH_2), 7.47 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CHar).

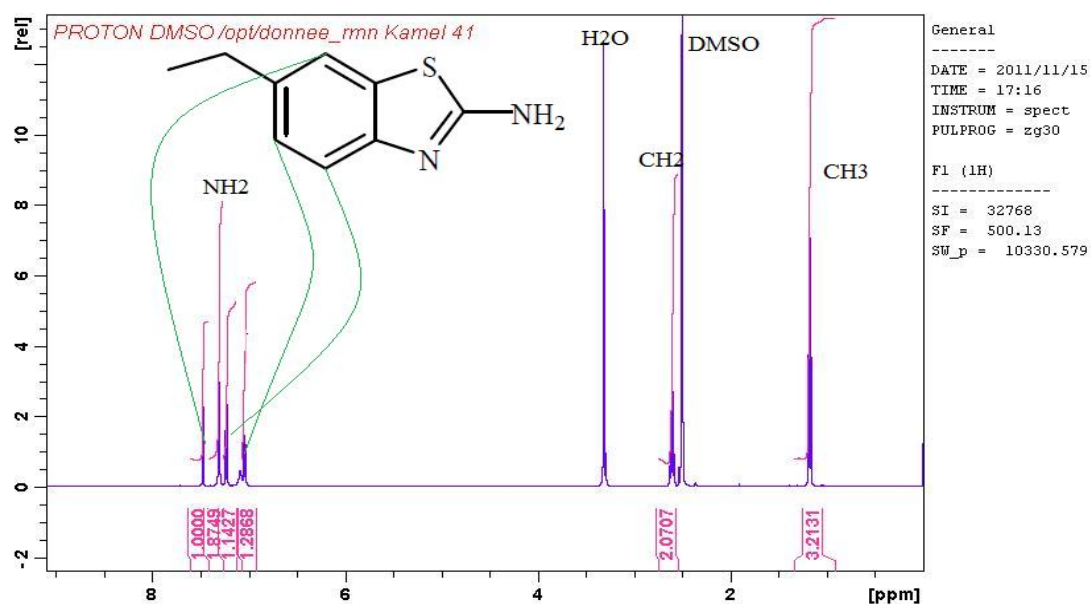


Figure 23 : Spectre RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) du 2-amino-6-éthyl-1,3-benzothiazole.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): (CH_3) : 16.06 ; (CH_2) : 27.92 ; (CHar) : 117.45, 119.67, 125.27 ; (Cqar) : 131.00, 136.49, 150.85, 165.71 ($\text{C} = \text{N}$).

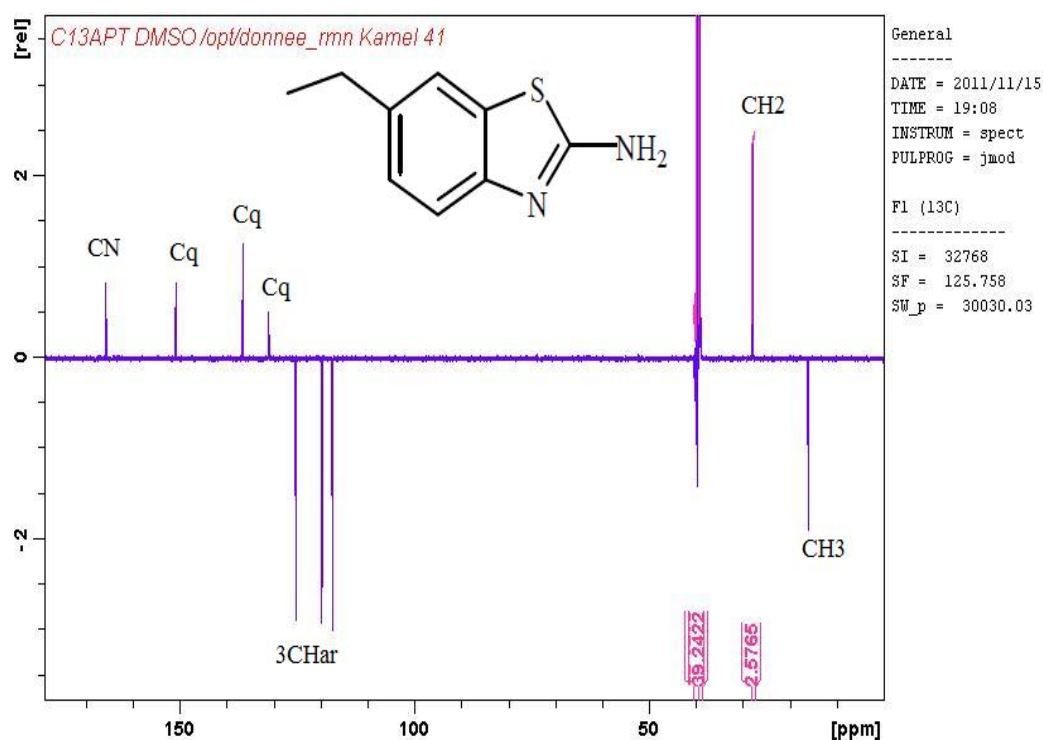
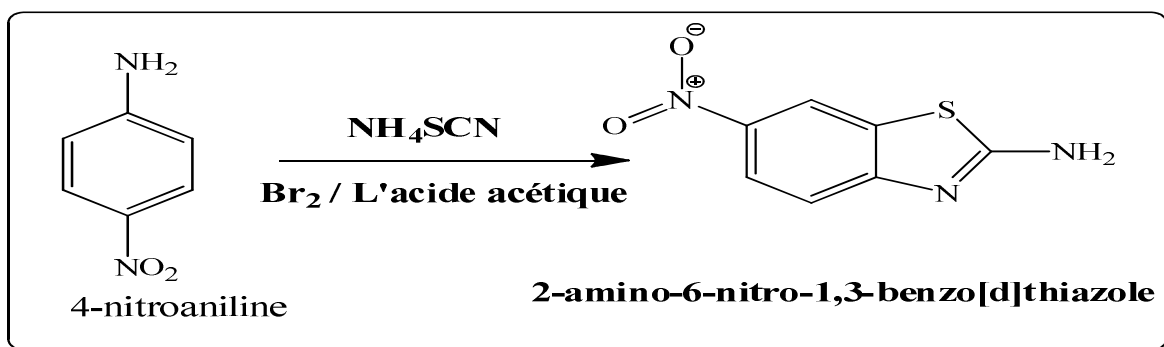


Figure 24 : Spectre RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) du 2-amino-6-éthyl-1,3-benzothiazole.

• Préparation de 2-amino-6-nitro-1,3-benzothiazole (K9)

Réaction :



Réactifs : 2,76 g (20 mmol, 1éq.) de 4-nitroaniline, 3,04 g (40 mmol, 2éq.) de NH_4SCN et 1,03 ml (20 mmol, 1éq.) de Br_2 .

Solvant de réaction : Acide acétique ; **Solvant de recristallisation :** Méthanol/Eau.

Tableau n°7 : Propriétés physiques du 2-amino-6-nitro-1,3-benzothiazole

Formule brute		MM		T _F			R (%)
C ₇ H ₅ N ₃ O ₂ S		195,20g/mol		247-249 °C			70%
Analyse élémentaire %							
Calculée				Trouvée			
N	C	H	S	N	C	H	S
21.53	43.07	2.58	16.43	21.99	42.60	2.70	15.95

IR (KBr 1 %, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3461, 3371 (N-H) ; 3095 (C-H_{Ar}) ; 1542, 1336 (NO_2).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 , δ ppm) : 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CHar), 8.10 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H, CHar), 8.23 (s, 2H, NH_2), 8.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CHar).

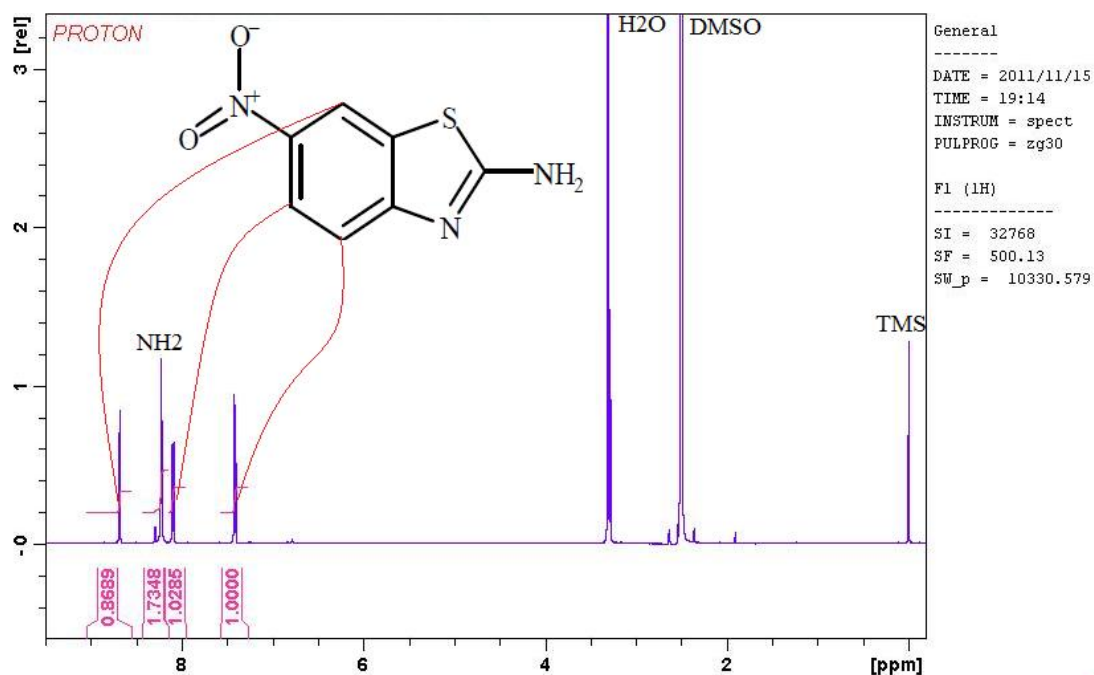


Figure 25 : Spectre RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) du 2-amino-6-nitro-1,3-benzothiazole.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : (CHar) : 116.83, 117.69, 121.97 ; (Cqar) : 131.56, 140.66, 158.58, 171.75 (C = N).

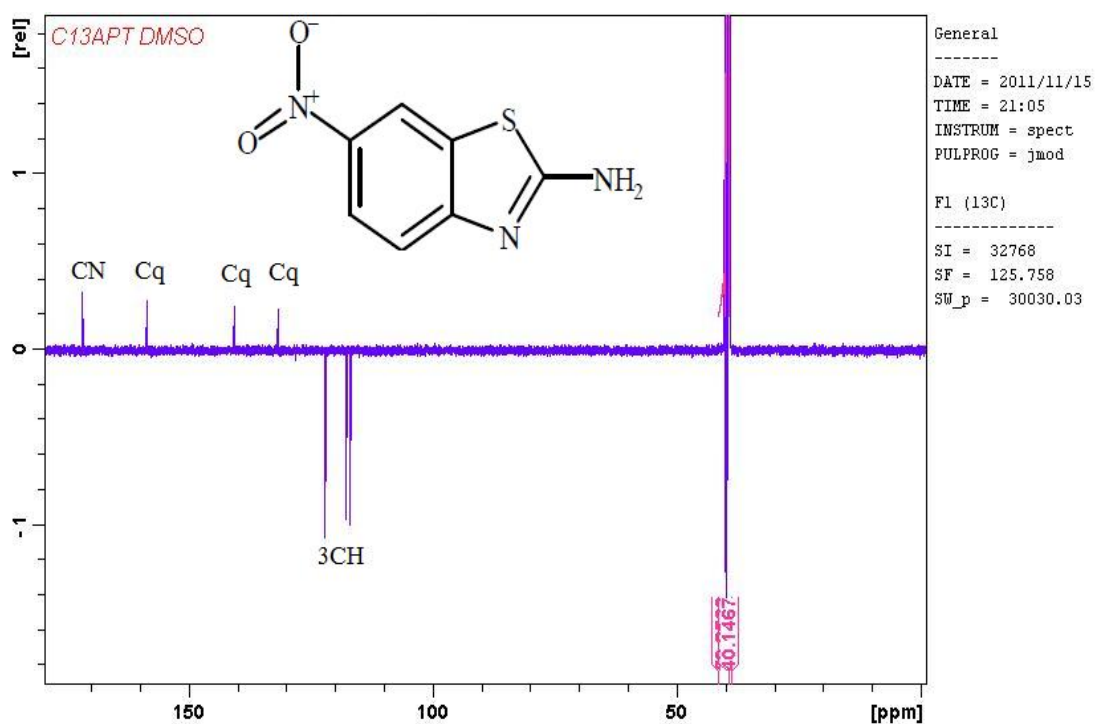
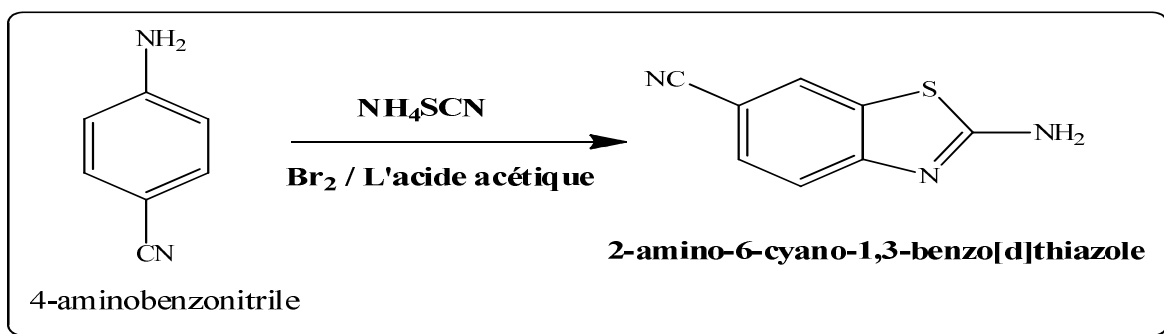


Figure 26 : Spectre RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) du 2-amino-6-nitro-1,3-benzothiazole.

• Préparation de 2-amino-6-cyano-1,3-benzothiazole (K10)

Réaction :



Réactifs : 2, 36g (20 mmol, 1éq.) de 4-cyanoaniline, 3,04 g (40 mmol, 2 éq.) de NH_4SCN et 1,03 ml (20 mmol, 1éq.) de Br_2 .

Solvant de réaction : Acide acétique ; **Solvant de recristallisation :** Méthanol/Eau.

Tableau n° 8 : Propriétés physiques du 2-amino-6-cyano-1,3-benzothiazole

Formule Brute	Masse Molaire	Point de Fusion	Rendement
$\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{S}$	175,210 g/mol	210-212 °C	57 %

IR (KBr 1 %, $\nu \text{ cm}^{-1}$) : 3380, 3270 (N-H) ; 3101 (C-H_{Ar}) ; 2215 ($\text{C}\equiv\text{N}$).

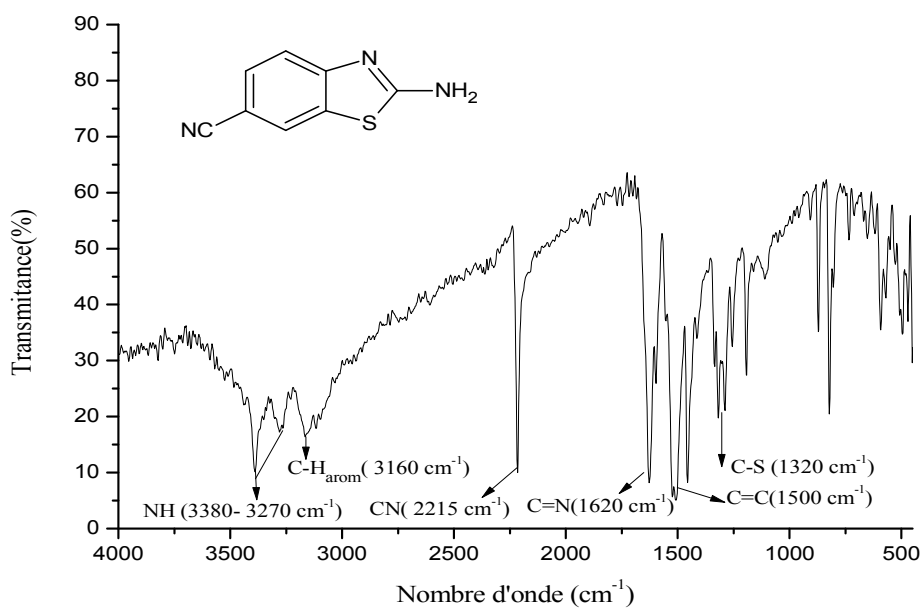
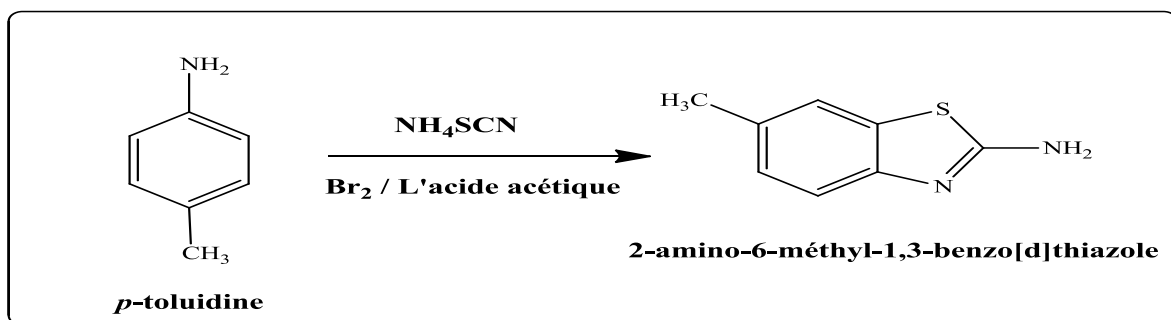


Figure 27 : Spectre IR du 2-amino-6-cyano-1,3-benzothiazole.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm) : 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CHar), 7.87 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H, CHar), 7.90 (s, 2H, NH_2), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H, CHar).

• **Préparation de 2-amino-6-méthyl-1,3-benzothiazole (K11)**

Réaction :



Réactifs : 2,14 g (20 mmol, 1éq.) de 4-méthylaniline, 3,04 g (40 mmol, 2 éq.) de NH_4SCN et 1,03 ml (20 mmol, 1éq.) de Br_2 .

Solvant de réaction : Acide acétique ; **Solvant de recristallisation :** Méthanol/Eau.

Tableau n° 9 : Propriétés physiques du 2-amino-6-méthyl-1,3-benzothiazole

Formule Brute	Masse Molaire	Point de Fusion	Rendement
$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$	164,23g/mol	140-142°C	60%

IR (KBr 1 %, ν cm^{-1}): 3396, 3268 (N-H) ; 3014 (C-HAr) ; 2928 (C-HAl).

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

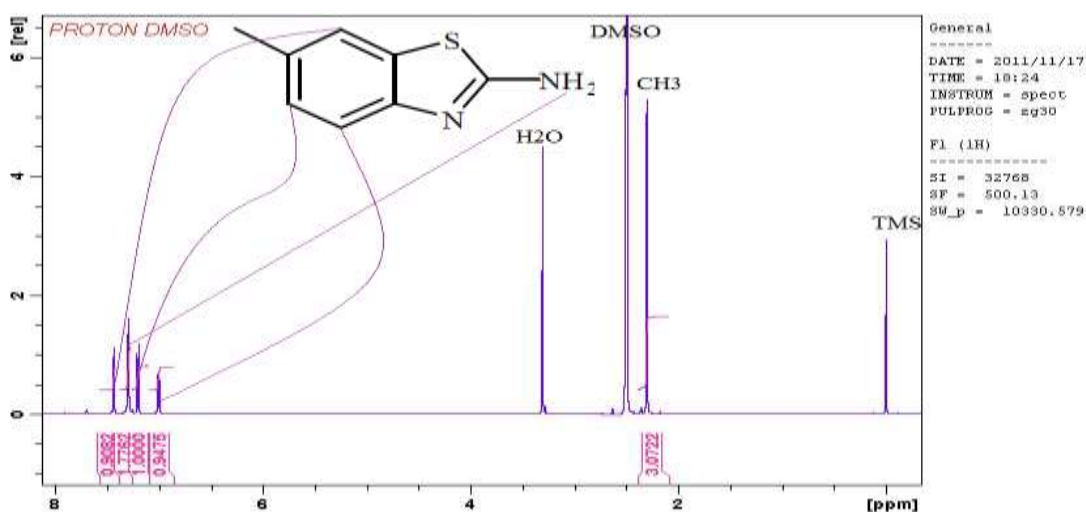


Figure 28 : Spectre RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) du 2-amino-6-méthyl-1,3-benzothiazole.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): (CH_3): 20.71; (CHar): 117.38, 120.78, 126.38; (Cqar): 129.83, 130.78, 150.64, 165.60 ($\text{C} = \text{N}$).

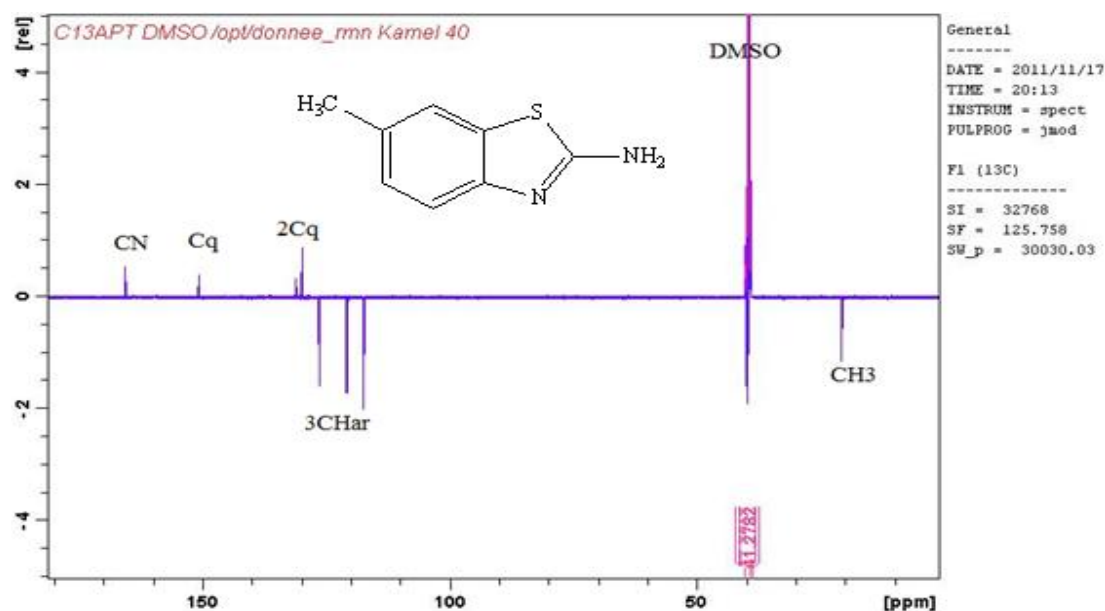


Figure 29 : Spectre RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) du 2-amino-6-méthyl-1,3-benzothiazole.

III.3.2. Résultats et discussion

Pour notre étude expérimentale sur les dérivés des 2-aminobenzothiazoles synthétisés par Harrouche et al, une série de six composés ont été sélectionnés. L'aniline substitué en para ou non a été utilisé comme substrat modèle et une quantité catalytique de Br_2 a été utilisée dans toutes les réactions utilisant l'acide acétique comme solvant de réaction et réalisée par agitation à la température ambiante pendant plus de 24 h. Les rapports précédents sur la synthèse du 2-aminobenzothiazole nous ont guidés vers l'utilisation de l'acide acétique comme milieu de réaction.

De plus, des conditions de réaction optimisées ont été utilisées pour la synthèse du 2-aminobenzothiazole à l'aide des diverses anilines substituées par des groupements donneurs ou des groupements attracteurs. Dans tous les cas, des bons rendements des produits désirés ont été obtenus.

Les composés (K6-K11) qui ont synthétisé et la pureté ainsi que l'avancement des réactions ont été contrôlés par la chromatographie sur couche mince (CCM). Le produit fini 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 : FT-IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN (APT) et l'analyse élémentaire pour le C, H, N et S.

Mécanisme

- Le mécanisme réactionnel proposé met en évidence deux étapes réactionnelles, la première est une substitution nucléophile de l'amine sur le thiocyanate en milieu acide pour donner un intermédiaire, la phénylthiourée (schéma 48).

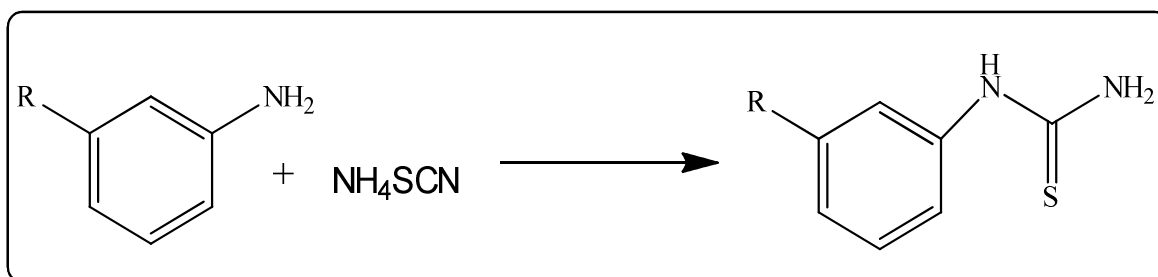


Schéma 48 : structure de la phénylthiourée intermédiaire.

- La deuxième étape est une cyclisation oxydative de la phénylthiourée par le brome liquide soit en milieu acide ou un autre solvant comme le chloroforme. Cette réaction a été démontrée par Hegerschoff (schéma 49), elle porte en fait son nom, et a permis dès lors d'accéder à divers dérivés du 2-aminobenzothiazole substitués en diverses positions sur le noyau benzène.

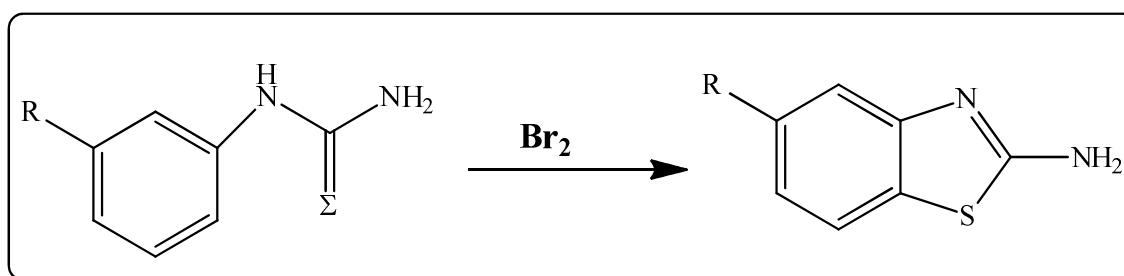


Schéma 49 : Réaction de Hegerschoff.

III.3.3. Identification spectroscopique des dérivés synthétisés

➤ 2-aminobenzothiazole (K6)

Spectre Infrarouge

Le spectre infrarouge de 2-aminobenzothiazole a montré de nombreuses bandes d'absorption de vibration d'élongation et des déformations des différents groupes.

Le spectre IR de ce composé a montré deux bandes à 3438 et 3217 cm^{-1} due à la vibration symétrique et asymétrique de la liaison (N-H) et la vibration de la liaison (N=C) à (1617-1640 cm^{-1}) qui a révélé une bonne indication pour la formation des 2-aminobenzothiazoles. Ainsi, la bande de vibration de valence de la liaison (C-H_{Ar}) située systématiquement dans le domaine 3000 à 3100 cm^{-1} (ici 3040 cm^{-1}).

Spectre (RMN-¹H)

Le spectre ¹H-NMR de 2-aminobenzothiazole a été obtenu dans le DMSO deutéré ($\delta = 2.5$ ppm) comme forme de solvant et avec le TMS comme référence interne ($\delta = 0.0$ ppm). Un pic de l'eau dans le DMSO est obtenu à ($\delta = 3.3$ ppm). Les déplacements chimiques pour le composé préparé ont montré trois types de signaux. En effet, on note un singulet (2H) à 5.78 ppm attribuable aux protons aminiques (NH₂).

Les deux doublets à 6.63 et 7.32 ppm correspondent aux protons benzéniques H₄-H₅ et H₆-H₇ respectivement avec des constantes de couplage J (H₄-H₅) = 8.6 Hz et J (H₆-H₇) = 8.6 Hz.

Spectres RMN ¹³C (APT)

Le spectre RMN ¹³C (APT) donne des pics singulet pour chaque carbone et sont organisés de la façon suivante : les carbones de (CH₂) et les carbones quaternaires (C_q) en haut ; les carbones de (CH) et (CH₃) en bas. Le spectre présente un pic relatif de la fonction imine (C=N) à 151.44 ppm et deux pics à 104.6 à 113.11 ppm attribuable aux carbones aromatiques quaternaires (2 C_{qAr} dans la molécule). Ainsi que deux pics à 114.96 et 134.82 ppm correspondent aux carbones de (CH). Le premier pour le C₄ et C₅ (2 carbones équivalents) le deuxième pour C₆ et C₇ (2 carbones équivalents).

➤ 6-substitué-2-aminobenzothiazole (K7, K8, K9, K10 et K11)

Spectres Infrarouge

Les spectres Infrarouges des dérivés K7, K8, K9, K10 et K11 présentent des bandes caractéristiques de la fréquence de vibration de la liaison C=C benzénique dans la région 1500-1600 cm⁻¹ (2 à 4 bandes dans cette région).

Ainsi que, des bandes de vibration de valence de la liaison (C-H_{Ar}) située systématiquement dans le domaine 3000-3100 cm⁻¹.

La vibration de la liaison C=N du noyau thiazole se situe pour tous les composés entre 1600 et 1633 cm⁻¹.

Il convient de souligner que la fréquence vibrationnelle $\nu_{C=N}$ de la fonction imine apparait vers 1537 cm⁻¹, cette faible valeur nous parait traduire une polarisation très marquée de la fonction imine (C=N). Cette polarisation découle logiquement de la conjugaison du reste (C=N) avec le noyau aromatique.

La vibration de la liaison (N-H) du groupe amine (NH₂) se situe pour tous les composés entre 3268-3461 cm⁻¹ et donne deux bandes l'une asymétrique très intense vers 3400 cm⁻¹ et l'autre symétrique vers 3200 cm⁻¹.

A part ces bandes chaque composé a présenté d'autres bandes caractéristiques :

- Le K7 a présenté une vibration de valence vers 650 cm^{-1} .
- Le K8 et K11 ont présenté des vibrations de valence de la liaison C-H aliphatique entre 3000 et 2850 cm^{-1} . En générale deux bandes pour C-H dans CH_3 (l'une asymétrique et l'autre symétrique) et deux bandes pour C-H dans CH_2 (l'une asymétrique et l'autre symétrique).
- Le K9 a présenté deux bandes correspondantes à la vibration symétrique et asymétrique de la liaison NO_2 respectivement vers 1336 à 1542 cm^{-1} .
- Le K10 a présenté une bande caractéristique de la liaison $\text{C}\equiv\text{N}$ à 2215 cm^{-1} .

Spectres RMN ^1H

2-amino-6-Bromo-1,3-benzothiazole (K7)

On note un singulet vers 7.59 ppm de 2H attribuable aux protons aminiques, ces deux protons sont déblindés par la présence d'un atome de brome à effet inductif attracteur. Comparativement avec les protons aminiques du composé K6 il y a une différence déplacement chimique de 5.78 à 7.59 ppm (soit un $\Delta\delta = 2.01\text{ ppm}$)

Le doublet observé vers 7.25 ppm est celui du proton benzénique H_4 . Ce proton est également couplé au proton H_5 avec une constante de couplage $J(\text{H}_4\text{-H}_5) = 8.5\text{ Hz}$.

Le doublet dédoublé observé vers 7.33 ppm est celui du proton benzénique H_5 . Il est couplé aux protons H_4 et H_7 avec des constantes des couplages $J(\text{H}_5\text{-H}_4) = 8.5\text{ Hz}$, $J(\text{H}_5\text{-H}_7) = 2.2\text{ Hz}$.

Le doublet observé vers 7.88 ppm est celui du proton benzénique H_7 . Ce proton est également couplé au proton H_5 avec une constante de couplage $J(\text{H}_7\text{-H}_5) = 2.2\text{ Hz}$.

2-amino-6-éthyl-1,3-benzothiazole (K8) et 2-amino-6-méthyl-1,3-benzothiazole (K11)

Les deux composés K8 et K11 présentent une morphologie spectrale semblable.

Aussi on retrouve les deux signaux singulets vers 7.31 et 7.30 ppm correspondent aux protons aminiques des composés (K8) et (K11) respectivement. Ces deux déplacements sont inférieurs au déplacement des protons aminiques du composé K7, ce qui montre que l'effet inductif du brome domine par rapport à l'effet mésomère.

On observe, un triplet vers 1.18 ppm attribuable aux des protons de CH_3 (K8) qui sont couplés avec les protons de CH_2 avec une constante de couplage $J(\text{H}_{\text{CH}_3}\text{-H}_{\text{CH}_2}) = 7.6\text{ Hz}$.

Le quadruplet observé vers 2.60 ppm est celui des protons de CH_2 (K8) qui sont couplés aux protons de CH_3 avec une constante de couplage $J(\text{H}_{\text{CH}_2}\text{-H}_{\text{CH}_3}) = 7.6\text{ Hz}$.

Les protons de CH_3 du composé (K11) apparaissent sous forme de singulet à 2.31 ppm.

Les deux doublets à 7.23 et 7.47 ppm (K8) correspondent aux protons benzéniques H_4 et H_7 avec des constantes des couplages $J(\text{H}_4-\text{H}_5) = 8.15\text{Hz}$ et $J(\text{H}_7-\text{H}_5) = 1.5\text{Hz}$.

Le doublet dédoublé observé vers 7.04 ppm est celui du proton benzénique H_5 . Il est couplé aux protons H_4 et H_7 avec des constantes des couplages $J(\text{H}_5-\text{H}_4) = 8.15\text{ Hz}$, $J(\text{H}_5-\text{H}_7) = 1.5\text{ Hz}$.

Dans le cas du 2-amine-6-méthyl-1,3-benzothiazole (K11), les protons H_4 et H_5 apparaissent également sous forme de doublet. Le premier à 7.01 ppm présente une constante de couplage de 8.1 Hz, le second à 7.21 ppm avec une constante de couplage de 8.1 Hz. Cette valeur exprime le couplage entre ces deux protons.

Le singulet à 7.44 ppm correspond au proton benzénique H_7 .

2-amine-6-nitro-1,3-benzothiazole (K9) et 2-amine-6-cyano-1,3-benzothiazole (K10)

Ces deux composés K9 et K10 présentent aussi une morphologie spectrale semblable du fait que les deux substituant en position 6 sont tous deux à effet attracteur.

On retrouve les deux signaux singulets vers 8.23 et 7.90 ppm correspondent aux protons aminiques des composés (K9) et (K10) respectivement. Les deux protons aminiques sont ici très déblindés et sont influencés par les effets mésomères des groupements NO_2 et CN . En revanche cet effet marqué des deux groupements être semble la cause de la faible réactivité de ces deux composés K9 et K10.

Du même les trois protons aromatiques de ces deux composés sont déblindés surtout dans le composé K9.

Le proton le plus déblindé est le H_7 qui se présente sous forme d'un doublet et couple avec le H_5 en méta à 8.68 ppm ($J = 2.4\text{ Hz}$) pour K9 et à 8.22 ppm ($J = 1.6\text{ Hz}$) pour K10.

Le proton H_5 se présente sous forme d'un doublet dédoublé. Il couple avec le H_4 en ortho et H_7 en méta à 8.10 ppm ($J = 9.0, 2.4\text{ Hz}$) dans K9 et à 7.87 ppm ($J = 8.4, 1.6\text{ Hz}$) dans K10.

Le proton H_4 est le moins déblindés des protons aromatiques et sort sous forme d'un doublet. Il couple avec le H_5 à 7.42 ppm ($J = 9.0\text{ Hz}$) pour K9 et à 7.29 ppm ($J = 8.4\text{ Hz}$) pour K10.

Les spectres RMN^{13}C de K8 et K11 révèlent respectivement des pics à 165.71 ppm et à 165.60 ppm, attribuables au carbone de la fonction imine et des pics dans la région 117.38 à 126.38 ppm correspondant aux protons aromatiques. Ils présentent aussi des pics vers 129.83 à 150.85 ppm attribuables aux carbones quaternaires.

On observe sur le spectre RMN^1H de 2-amine-6-nitro-1,3-benzothiazole (K9), un singulet situé à $\delta = 8.23\text{ ppm}$ dû aux protons aminiques.

Le cycle benzénique apparaît sous la forme de deux doublets à 7.42 ppm et 8.68 ppm, et les constantes de couplages [$J(H_4-H_5) = 9.0 \text{ Hz}$ et $J(H_7-H_5) = 2.4 \text{ Hz}$].

Le proton benzénique H_5 couplé avec les protons H_4 et H_7 apparaît sous la forme de doublets dédoublé vers $\delta = 8.10 \text{ ppm}$ [$J(H_5-H_4) = 9.0 \text{ Hz}$, $J(H_5-H_7) = 2.4 \text{ Hz}$].

Spectres RMN ^{13}C (APT)

Les spectres RMN ^{13}C (APT) montrent la présence de CH_3 en bas dans la région (15 -55 ppm). CH_3 dans le composé K8 apparaît à 16.06 ppm et dans le composé K11 à 20.71 ppm.

Du même le carbone de CH_2 observable en haut dans la zone (20 – 60 ppm). Ici il apparaît dans le composé K11 à 27.92 ppm.

Les CH aromatiques apparaissent sous forme de singulets en bas dans la zone 110 – 150 ppm. Tous les composés K7, K8, K9, K10 et K11 présentent trois pics dans cette région. Néanmoins l'effet du blindage est faible dans les carbones de ces composés. Les trois carbones apparaissent entre 116 – 128 ppm.

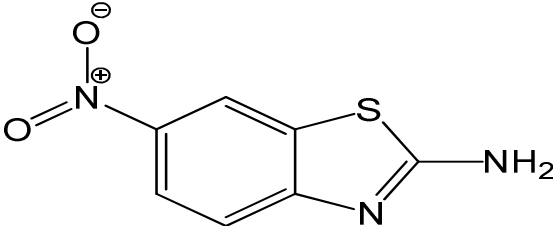
On note la présence des pics relatif aux carbones de la fonction imine dans les composés K7, K8, K9 et K11 dans la zone de 150 – 200 ppm en haut (167.11, 165.71, 171.75 et 165.60 ppm respectivement).

Deux autres carbones quaternaires aromatiques apparaissent dans la zone de 110 – 158 ppm en haut. Le carbone C_7 est plus déblindé.

Remarque :

L'effet du solvant pour l'enregistrement des spectres RMN est remarquable. Les déplacements chimiques subsistent des légers changements en utilisant des solvants polaires ou moyennement polaires. Le tableau suivant montre les différences des déplacements chimiques de composé K9 dans le DMSO- d_6 et CDCl_3 (Tableau 10).

Tableau n°10 : Etude de l'effet du solvant sur les déplacements chimiques.

 Composé K9					
Type de proton	RMN ¹ H DMSO-d ₆ δ (ppm) ⁷³	RMN ¹ H CDCl ₃ δ (ppm) ⁷⁴	Type de carbone	RMN ¹³ C DMSO-d ₆ δ (ppm) ⁷³	RMN ¹³ C CDCl ₃ δ (ppm) ⁷⁴
NH ₂	8.23	7.99	C ₂	171.75	169.2
H ₄	7.42	7.94	C _{3a}	131.56	139.2
H ₅	8.10	7.88	C ₄	116.83	111.5
H ₇	8.68	8.06	C ₅	117.69	115.5
			C ₆	158.58	153.2
			C ₇	121.97	121.6
			C _{7a}	140.66	146.2

Le tableau 10 montre que l'effet du solvant est important pour le spectre RMN¹H surtout pour certain proton :

- Pour C₇ : $\delta = 8.68$ ppm (dans DMSO-d₆) et $\delta = 8.06$ ppm (dans CDCl₃) soit $\Delta\delta = 0.62$ ppm. Pour C₅ : $\delta = 8.10$ ppm (dans DMSO-d₆) et $\delta = 7.88$ ppm (dans CDCl₃) soit $\Delta\delta = 0.22$ ppm. Une différence de 0.24 ppm pour les protons de NH₂.
- Le proton H₄ est plus déblindé dans CDCl₃ que DMSO-d₆ ; soit $\Delta\delta = 0.52$ ppm.
- Par contre l'effet du solvant pour le spectre RMN¹³C est aussi remarquable et montre que certains carbones sont plus déblindés dans DMSO-d₆ : C₂, C₄, C₅, C₆ et C₇. D'autres carbones C_{3a} et C_{7a} sont plus déblindés dans CDCl₃ que dans DMSO-d₆.

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons réalisé l'étude de la synthèse des dérivés de 2-aminobenzothiazole à partir de divers aniline substituées par des groupements donneurs ou attracteurs.

Une première approche a consisté à une recherche bibliographique sur les benzothiazoles et en particulièrement les 2-aminobenzothiazoles. Il a été montré que l'introduction d'un autre cycle, un autre hétérocycle ou un groupe fonctionnel à côté du noyau thiazolique à cinq chaînons, accroît notablement leur activité biologique. Ceci explique les efforts qui ont été consacrés ces dernières années pour la synthèse de tels produits.

Après, nous avons étudié la synthèse des dérivés substitués sur le noyau benzénique du motif 2-aminobenzothiazole par la même réaction de condensation seulement en utilisant des anilines substitués en position para. En effet les 2-aminobenzothiazoles sont obtenus par condensation des dérivés d'aniline avec le thiocyanate d'ammonium en présence de Br₂ en milieu acide. Il a apparu que dans cette série les dérivés présentant le plus grand rendement comportaient un groupement attracteur. Le NO₂ donnant le meilleur résultat.

Au vue de ces résultats expérimentaux, on remarque que la substitution en position 6 du cycle aromatique de benzothiazole serait significative dans la réactivité chimique et l'augmentation de l'activité pharmacologique (thèse Harrouche 2016).

La caractérisation structurale de ces composés a été étudié par l'interprétation des spectres (IR, RMN ¹H et ¹³C), et pour certains d'entre eux leur structure a été confirmée par analyse élémentaire.

Enfin, l'effet de solvant pour l'enregistrement des spectres RMN de composé K9 montre que les déplacements chimiques subsistent de légère changement pour certain proton en utilisent des solvants polaires ou moyennement polaires (DMSO-d₆, CDCl₃). Aussi, pour les spectres RMN¹³C du composé K9 on a remarqué que certains carbones sont plus déblindés dans le DMSO-d₆, par contre d'autres carbones sont déblindés dans le CDCl₃.

Références

Références

1. Carré, Florence. "1. Introduction." *L'archéologie En Haute-Normandie, Bilan Des Connaissances*, 2018, 7–12.
2. Leuma Yona, R. (2009). Etude des interactions des dérivés de la Thioflavine T avec les agrégats amyloïdes (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
3. Afect. (2011). *Traité de chimie thérapeutique Volume 7: Médicaments actifs sur le système nerveux central*. Lavoisier.
4. Forlani, L., De-Maria P., Tautomerism of aminothiazole. pK_{BH^+} values of aminothiazoles and some models imines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. II*, 1982; 5: 535-537.
5. Ram, V. J., Sethi, A., Nath, M., & Pratap, R. (2019). *The Chemistry of Heterocycles: Nomenclature and Chemistry of Three to Five Membered Heterocycles*. Elsevier.
6. Li, J. J. (Ed.). (2013). *Heterocyclic chemistry in drug discovery*. John Wiley & Sons.
7. McKillop, A., Sayer, T. S. B., & Bellinger, G. C. A. (1976). Reaction of Benzothiazole and Substituted Benzothiazoles with Dimethyl Acetylenedicarboxylate. A Novel Heterocyclic Ring Transformation. *Journal of Organic Chemistry*, 41(8), 1328–1331.
8. Hent, A., & Andraos, J. (2019). *Strategies and Solutions to Advanced Organic Reaction Mechanisms: A New Perspective on McKillop's Problems*. Academic Press.
9. Joule, A. J., Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*. fourth Ed. ed.; Blackwell publishing: 2000; p 589.
10. Sutoris, V., A. Malovíková, J. Jakubcová, P. F., & Blöckinger, G. (1979). Nucleophilic substitution reactions on benzothiazolium salts. *Chem. Zvesti.*, 33(1979), 558–568.
11. Hogg, D. R. (Ed.). (2007). *Organic Compounds of Sulphur, Selenium, and Tellurium (Vol. 4)*. Royal Society of Chemistry.
12. Mitsuaki. (2002). NII-Electronic Library Service. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 57(534), 364–370.
13. Metzger, J.V., in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 1984.
14. Shaista, A., & Amrita, P. (2017). Benzothiazole - a magic molecule. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(12), 4909–4929.

15. Chaudhary, P., Sharma, P. K., Sharma, A., & Varshney, J. (2010). Recent advances in pharmacological activity of benzothiazole derivatives. *Int J Curr Pharm Res*, 2(4), 5-11.
16. Antimicrobial—Definition from the Merriam-Webster Online Dictionary (Accessed Nov. 2, 2013).
17. Oseighmah peter, Shesba, Samual F. *Chem Abstr* 1992; 116: 2356229.
18. Jayesh Maru et al, Synthesis and study of some novel benzothiazole derivatives as antimicrobial agents, *J. Curr. Chem. Pharm. Sc*, 2014; 4(4): 164-171.
19. Soni, B., M. S. Ranawat, R. Sharma, A. Bhandari, and S. Sharma, "Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 7, pp. 2938–2942, 2010.
20. Campos J, Núñez C, Díaz JJ, Sánchez RM, Gallo MA, Espinosa A. Anticancer bisquaternary heterocyclic compounds: A ras-ional design. *Farmaco* 2003;58:221–229.
21. X Peng et al, Antitumor activity of a new benzothiazole-2-thiol derivative, *Cell Death and Disease.*, 2014; 5: 1143.
22. Suvarna G. Kini et al. Synthesis,docking study and anticancer activity of coumarin substituted derivatives of benzothiazole, *J. Comp. Met. Mol. Design*, 2012; 2(1): 51-60.
23. Hutchinson I, Chua MS, Browne HL, Trapani V, BradshawTD, Westwell AD et al. *J Med Chem* 2001; 44: 1446 .
24. Ruhi Ali et al, Preliminary Anticonvulsant and Toxicity Screening of Substituted Benzylidenehydrazinyl-N-(6-substituted benzo[d] thiazol-2-yl)propanamides, *The Scientific World Journal*, 2014; Article ID 194652.
25. Bendre R. S. et al. Synthesis, Characterization and Plant Growth Regulator Activity of Some Substituted 2-Amino Benzothiazole Derivatives, *Journal of Applicable Chemistry*, 2013; 2(4): 765-771.
26. Vrushali Patil et al, Synthesis and Anti-inflammatory activity of 2-amino-6-methoxy benzothiazole derivative, *IOSR Journal of Applied Chemistry*, 2015; 8(1): 01-02.
27. Ashok Kumar KV and B Gopalakrishna, Synthesis and Biological, Pharmacolgical Activites of Bioactive Benzothiazole Deravatives, *Research and Reviews: Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Volume 3, Issue 1, January - March, 2014, 50-54.

28. Verma et al, Synthesis, Characterization and evaluation of Anti-inflammatory and Analgesic activity of Benzothiazole derivatives, Indian J. Pharm. Biol. Res., 2014; 2(3):84-89.
29. What Is Tuberculosis? What Causes Tuberculosis? <http://www.medicalnewstoday.com/articles/8856.php> (Accessed Nov. 2, 2013).
30. Naira Nayeem et al, Synthesis of some Mannich bases from sulphonamides and benzothiazole derivatives and evaluation of their anti-tubercular activity and anti-microbial activity, Der Pharma Chemica, 2012; 4(3): 1277-1282.
31. Asif Shaik et al. Antimycobacterial and antimicrobial studies of newly synthesized 3-(4-(6-methylbenzo[d]thiazol-2-yl) phenyl) quinazolin-4(3H)-ones, IJRPB.,2014; 2(1), 935 – 942.
32. C.J. Valko, J. Rhodes, M. Moncol, M. Izakovic and M. Mazur, Chemico-Biol. Int. 160 (2006), pp. 1–40.
33. El-Hashash, M. A., Rizk, S. A., & Nessim, M. I. (2013). Utility of Benzimidazoles in Synthesis of New Bases of Nucleoside Moieties, and as Antioxidant in Lubricant Oils. J Chem Eng Process Technol, 4, 167.
34. Cressier D, Prouillac C, Hernandez P, et al. Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2009 Jul; 17(14):5275-5284.
35. Reddy D. Ravi Sankar et al, Synthesis, analytical characterization, antimicrobial, anti oxidant and anticonvulsant evaluation of some novel 6-fluorobenzothiazole substituted pyrazole analogues, International Journal of Pharmaceutical Chemistry, 2013; 03 (04):72-81.
36. Bunescu, A. (2012). Photo-et biodégradation de dérivés du benzothiazole : étude en système combiné To cite this version : HAL Id : tel-00713567 Par.
37. Gupta, A. & Jangid, M. (2017). Synthesis and Cyclization of Benzothiazole : Review Synthesis and Cyclization of Benzothiazole : Review, 65(February), 500–501.
38. Xiang P, Zhou T, Wang L, Sun CY, Hu J, Zhao YL, Yang L, Novel Benzothiazole, Benzimidazole and Benzoxazole Derivatives as Potential Antitumor Agents: Synthesis and Preliminary in Vitro Biological Evaluation. Molecules, 2012; 17:873-883.
39. Jouve, K., et al., Generation and Diels-Alder trapping of 4,5-bis(bromomethylene)-4,5-dihydrothiazole. European Journal of Organic Chemistry, 1998. 1998(9): p. 2047-2050.
40. Gill, R. K., Rawal, R. K., & Bariwal, J. (2015). Recent advances in the chemistry and biology of benzothiazoles. Archiv Der Pharmazie. Wiley-VCH Verlag.

41. Sharghi H and Asemani O: Methanesulfonic Acid/SiO₂ as an Efficient Combination for the Synthesis of 2-Substituted Aromatic and Aliphatic Benzothiazoles from Carboxylic Acids. *Synthetic Communications* 2009; 39: 860-867.
42. Yildiz-Oren IY, Aki-Sener E and Ucarturk N: Synthesis and structure–activity relationships of new antimicrobial active multisubstituted benzazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2004; 39: 291-298.
43. Gupta SD, Singh HP and Moorthy N: *Synthetic Communications* 2007; 37: 4327-4329.
44. Khalil ZH, Yanni AS, Gaber AM and Abdel-Mohsen SA: Phosphorus, Sulfur Silicon Related Elements 2000; 166: 57-69.
45. Mohammadpoor-Baltork I., Khosropour A. R., Hojati S. F. *Monatsh.Chem.* 2007, 138, 663.
46. Kumar R, Satyanarayana P and Reddy BS: NaHSO₄-SiO₂-Promoted Solvent-Free Synthesis of Benzoxazoles, Benzimidazoles, and Benzothiazole Derivatives. *Journal of Chemistry* 2012; 2013: 1-10.
47. Karlsson HJ, Bergqvist MH, Lincoln P and Westman G: Syntheses and DNA-binding studies of a series of unsymmetrical cyanine dyes- structural influence on the degree of minor groove binding to natural DNA. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2004; 12: 2369-2384.
48. Liao Y, Qi H, Chen S, Jiang P, Zhou W and Deng GJ: *Organic Letters* 2012; 14: 6004-6007.
49. Elderfield RC and McClenachan EC: *Journal of American Chemical Society* 1960; 82: 1982-1988.
50. Kreysa FJ, Maturi VF, Finn JJ, McClarnon JJ and Lombardo F: *Journal of American Chemical Society* 1951; 73: 1155-1156.
51. Mortimer CG, Wells G, Crochard JP, Stone EL, Bradshaw TD, Stevens MF and Westwell AD: Antitumor benzothiazoles. 26(1) 2-(3, 4-dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (GW 610, NSC 721648), a simple fluorinated 2-arylbenzothiazole, shows potent and selective inhibitory activity against lung, colon, and breast cancer cell lines. *Journal of Medicinal Chemistry* 2006; 49: 179-185.
52. Khan K. M., F. Rahim, S. A. Halim, M. Taha, M. Khan, S.Perveen, Zaheer-ul-Haq, M. A. Mesaik, M. I. Choudhary, *Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19, 4286–4294.
53. Domasevich MK, Dalley NK, Kou X, Gerasimchuk N and Gerasimchuk O: Synthesis, crystal structures and coordination compounds of some 2-hetarylcyanoximes. *Inorganica Chimica Acta* 1999; 284: 85-98.

54. Yadong S, Huanfeng J, Wanqing W, Wei Z and Xia W: Copper-Catalyzed Synthesis of Substituted Benzothiazoles via Condensation of 2-Aminobenzenethiols with Nitriles. *Organic Letters* 2013; 15: 1598-1601.
55. El-Sharief S, Ammar Y, Zahran M and Sabet HK: Phosphorus, Sulfur Silicon Related Elements 2004; 179: 267-275.
56. Boyd, G. V. (2002). In *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*. Vol. 11 Schaumann E.
57. Yang, G. (Ed.). (2018). *Density Functional Calculations: Recent Progresses of Theory and Application*. BoD–Books on Demand.
58. Jimonet, P. A., F. Barreau, M. Blanchard, J. C. Boireau, A. Bour, Y. Coleno, M. A. Doble, A., Doerflinger, G., Do-Huu, C. Donat, M. H., Duchesne, J. M., Ganil, P., Gueremy, C., Honore, E., Just, B., Kerphirique, R., Gontier, S., Hubert, P., Laduron, P. M., Le Blevec, J., Meunier, M., Miquet, J. M., Nemecek, C., Pasquet, M., Piot, O., Pratt, J., Rataud, J., Reibaud, M., Stutzmann, J. M. Mignani, S., Riluzole Series. Synthesis and in Vivo "Antiglutamate" Activity of 6-Substituted-2-benzothiazolamines and 3-Substituted-2-iminobenzothiazolines. *J. Med. Chem.* 1999,42, (15), 2828-2843.
59. Hegerschoff, H. *Chem. Ber.* 1901,34, 3130; (b) Hegerschoff, H. *Chem. Ber.* 1903, 36, 3121.
60. Jordan, A. D., Chi Luo and Retiz, A. B, "Efficient Conversion of Substituted Aryl Thioureas to 2- Aminobenzothiazoles Using Benzyltrimethylammonium Tribromide", *J. Org. Chem.* 2003; 68: 8693-8696.
61. Evindar, G. and Batey, R. A, "Copper- and Palladium-Catalyzed Intramolecular Aryl Guanidinylation: An Efficient Method for the Synthesis of 2- Aminobenzimidazoles," *J. Org. Lett.* 2003; 5: 133.
62. Guo, Y. G. ; Tang, R. Y. ; Zhong, P. ; Li, J. H. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 649.
63. Zhao J, Huang H, Wu W, Chen H, Jiang H (2013) Metal-free synthesis of 2-aminobenzothiazoles via aerobic oxidative cyclization/dehydrogenation of cyclohexanones and thioureas. *Org Lett* 15:2604-2607.
64. Xu Y, Li B, Zhang X, Fan X (2017) Metal-free synthesis of 2-aminobenzothiazoles via iodine-catalyzed and oxygen-promoted cascade reaction of isothiocyanatobenzenes with amines. *J Org Chem* 82:9637:9646.
65. Schely A.; C. Ioaua; A. Airine and S. Iasia, *Iasi. Sect. IC*, 18(1), 61-68,(1972), C. A., 78, 29662P, (1973).
66. Livshits N. D.; G. K. Valiev; S. A. Khasanove and C. Sh. Kadyrov, *Khim. Pri. Soedine*, 6, 792; C. A., 14331r, (1983).
67. Al-Jallo H. N., and M. A. Muniem, *J. Heterocyclic Chem.*, 15, 849, (1978).

68. Amharisumova R. F., and L. P. Kosmachera, Chemistry of Heterocyclic compounds, 37, No.7, (2001).
69. Hamad A. S.; K. M. Al-Janabi and H. J. Fawzi, Tikrit Journal for Pure Science, 9,(1), 228, (2003).
70. Aiello S., G. Wells, E. L. Stone, H. Kadri, R. Bazzi, D. R. Bell, M.F. G. Stevens C. S. Matthews, T. D. Bradshaw and A. D. Westwell. J. Med. Chem. 51, 5135 (2008).
71. Catriona, G. M.; Geoffrey W.; Jean-Philippe, C.; Erica, L. S.; Bradshaw, T. D.; Malcolm, F. G. S.; Westwell, A. D. Antitumor Benzothiazoles. 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (GW 610, NSC 721648), a Simple Fluorinated 2-Arylbenzothiazole, Shows Potent and Selective Inhibitory Activity against Lung, Colon, and Breast Cancer Cell Lines; Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49, 179.
72. Al-Soud, Y. A.; Al-Sa'doni, H. H.; Saeed, B.; Jaber I. H.; Beni-Khalid, M. O.; Al-Masoudi, N. A.; Kadir, T. A.; Colla P. L.; Bernardetta, B.; Sanna, T.; Loddo, R. Synthesis and in vitro antiproliferative activity of new benzothiazole derivatives, ARKIVOC, 2008 (xv), 225.
73. Harrouche K., Renard J., Bouider N., De Tullio P., Goffin E., Lebrun Ph., Faury G., Pirote B., Khelili S. European Journal of Medicinal Chemistry, 115(2016), 352-360.
74. Sedlak M., Hanusek J., Holcapek M., Sterba V. Journal of Physical Organic Chemistry. 2001; 14:187-195.