

THESE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

Centre de Recherche : Centre de Recherche des Sciences des Médicaments
Structure de Recherche : LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE HETEROCYCLIQUE
Discipline : Chimie
Spécialité : Chimie Organique/Pharmacochimie

Présentée et soutenue le : 08/12/2018 par :

Mohamed ELLOUZ

Nouveaux dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one : Synthèse, Réactivité et Evaluation de leurs propriétés Antibactériennes et Inhibitrice de Corrosion

JURY

| | | |
|----------------------------|---|---|
| El Mokhtar ESSASSI | PES, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat. | Président / Directeur de thèse |
| Nada Kheira SEBBAR | PA, Faculté des Sciences Appliquées Ait Melloul, Université Ibn Zohr, Agadir, Maroc. | Co-encadrante |
| Mostafa EL GHOUL | PES, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat. | Rapporteur/ Examineur |
| Abdelfettah ZERZOUF | PES, Ecole Normale Supérieure Takaddoum, Université Mohammed V, Rabat. | Rapporteur / Examineur |
| Hassan OUDDA | PES, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofaïl, kénitra. | Examineur |
| El Mostapha RAKIB | PES, Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane, Béni Mellal. | Examineur |
| Brahim LAKHRISSI | PES, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofaïl, kénitra. | Examineur |

Année Universitaire : 2018/2019

A ma chère mère ;

A la mémoire de mon père que dieu ait son âme ;

A toute ma famille ;

A mes amis ;

A tous ceux qui me sont chers ;

Pour leur présence de tous les instants

Pour le soutien qu'ils m'ont apporté

Avec toute mon affection et ma

reconnaissance.

AVANT PROPOS

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique (LCOH), centre de Recherche des sciences des médicaments, de la Faculté des Sciences de l'Université Mohammed V de Rabat, sous la direction de Monsieur le Professeur El Mokhtar ESSASSI et le co-encadrement de Mademoiselle Nada Kheira SEBBAR.

Tout d'abord, j'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur El Mokhtar ESSASSI, Directeur de thèse et président des jurys, de m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa rigueur scientifique. Ses compétences et son efficacité ont fortement contribué à la réalisation de ce travail. Qu'il trouve ici toute ma gratitude pour tout ce que je lui dois.

Mes sincères remerciements vont également à Mademoiselle Nada Kheira SEBBAR, PA à la Faculté des Sciences Appliquées Ait Melloul, Université Ibn Zohr, Agadir, Co-encadrante de thèse, pour m'avoir encadré sous la direction de Monsieur le Professeur El Mokhtar ESSASSI, elle a été toujours avec moi au Laboratoire tout au long de mon travail, ses conseils qu'elle a bien voulu me prodiguer, sa sollicitude ainsi que les discussions fructueuses que nous avons eues ensemble, n'ont fait que renforcer mon estime à son égard. Elle a été le catalyseur de tout ce qui s'est passé de positif tant du point de vue scientifique que du point de vue humain, je la remercie d'avoir été présente chaque fois que j'en avais besoin.

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à Monsieur Mostafa EL GHOU, Professeur à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat, pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail et pour avoir pris le temps de juger cette thèse.

Je tiens également à adresser mes plus sincères remerciements à Monsieur Abdelfettah ZERZOUF, Professeur à l'École Normale Supérieure Takaddoum, Université Mohammed V, Rabat, pour avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse et pour avoir pris le temps de juger ce travail.

Je remercie très vivement Monsieur El Mostapha RAKIB, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sultan Moulay Slimane, Béni Mellal, pour avoir accepté de juger ce travail.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur Brahim LAKHRISSI, Professeur à la Faculté des Sciences, Université Ibn Tofaïl, kénitra, d'avoir accepté de juger ce travail. Je le prie de trouver ici ma profonde gratitude.

Je tiens à remercier Monsieur Hassan OUDDA, Professeur à la Faculté des Sciences, Université Ibn Tofaïl, kénitra, d'avoir accepté de faire partie de ce jury et à qui j'adresse mes plus vifs remerciements.

Je tiens à remercier également Monsieur Réda CHAROF et Monsieur Zakaria MENNANE pour m'avoir accepté au sein du laboratoire de bactériologie à L'Institut National d'Hygiène dans le cadre d'une convention de recherche.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Madame Martine URRUTIGOÏTY, Professeur à l'équipe Catalyse et Chimie Fine du Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) de Toulouse France, pour l'aide qu'il m'a apporté pour la réalisation des analyses RMN pour certains composés.

Je tiens à exprimer également mes vifs remerciements à Monsieur Joel T. Mague Professeur de l'Université Tulane, New Orleans, USA, pour l'aide efficace qu'il m'a apporté pour la réalisation des analyses par diffraction aux rayons X pour certains composés.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Younes OUZIDAN, Docteur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, pour toute l'aide qu'il nous a apporté.

J'ai effectué cette thèse dans un environnement formidable. Je n'oublie pas de remercier quelques personnes qui m'ont marqué durant mon parcours scientifique, je cite dans le désordre : Mohammed BOULHAOUA, Jihad SEBHAOUI, Abde Lhanine ESSAGHOUANI, Youness EL BAKRI, Mohamed EL HAFI, Latifa El OUASIF, Nadeem ABAD, khadija EL BOURAKADI, Mohamed mokhtar MOHAMED ABDELAHI, Younos BOUZIAN, Ibtissam RAYNI, Liala EL FOUJJI, Sanae LAHMIDI, Mohammed EL FAL, Abdallah HARMAOUI, Wedad AL-GARADI, Nguema Ongone TERENCE, Fatima OUANZI Cette ambiance ne serait pas possible sans une équipe de permanents dont la bonne humeur et la disponibilité font du LCOH un lieu riche scientifiquement et humainement. Merci Monsieur le Professeur Mohammed BENCHIDMI d'être là pour faire partager votre expérience.

Je remercie vivement pour le

SOMMAIRE

| | |
|----------------------------|---|
| INTRODUCTION GÉNÉRALE..... | 1 |
|----------------------------|---|

CHAPITRE I : MISE AU POINT SUR LA SYNTHÈSE, LA RÉACTIVITÉ ET L'ACTIVITÉ

BIOLOGIQUE DES DÉRIVÉS DE LA 1,4-BENZOTHIAZINE

| | |
|---|----|
| <i>Introduction</i> | 4 |
| I. Synthèse des dérivés de la 1,4-benzothiazine. | 4 |
| I. 1. À partir du 2-aminothiophénol et ses dérivés : | 5 |
| I. 2. A partir de la dithiodianiline..... | 11 |
| I. 3. Par rétrécissement et élargissement de cycle : | 14 |
| I. 3. a. A partir de rétrécissement de cycles : | 14 |
| I. 3. b. À partir d'élargissement de cycle : | 15 |
| II. Réactivités des dérivés de la 1,4-benzothiazine : | 15 |
| III. Intérêt biologique des dérivés de la 1,4-benzothiazine..... | 22 |
| III. 1. Activité antibactérienne : | 22 |
| III. 2. Activité antifongique : | 23 |
| III. 3. Activité anti-inflammatoire : | 24 |
| III. 4. Activité anticancéreuse : | 25 |
| III. 5. Activité anti-tumorale : | 25 |
| III. 6. Activité anti-Alzheimer : | 25 |
| III. 7. Activité β -bloquante adrénergique : | 26 |
| III. 8. Activité Anti-rhumatisme : | 26 |
| III. 9. Activité anti-Virus de l'Hépatite C : | 27 |
| III. 10. Activité antipaludique : | 27 |
| III. 11. Activité des canaux potassiques : | 28 |
| III. 12. Activité antihyperlipidémique : | 28 |
| III. 13. Activité anti- agrégation plaquettaire : | 28 |
| III. 14. Activités antidiabétiques et des antihypertenseurs : | 29 |
| III. 15. Activité antivirale : | 29 |
| III. 16. Activité vermifuge : | 30 |
| III. 17. Activité antiproliférative : | 30 |
| III. 18. Activité stimulante sur le système nerveux central (SNC) : | 30 |
| III. 19. Activité d'Antagoniste du calcium : | 31 |
| III. 20. Autres activités des 1,4-benzothiazines : | 31 |
| <i>Conclusion</i> : | 33 |

CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DES DÉRIVÉS DE LA 2H-1,4-BENZOTHIAZIN-3-ONE.

| | |
|---|----|
| I. Synthèse des dérivés de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one. | 35 |
| II. Synthèse des N-alkylbenzothiazin-3-ones | 36 |
| II. 1. Rappel sur les réactions d'alkylations : | 36 |
| II. 2. Alkylation des dérivés de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 150-153. | 37 |
| II. 3. Alkylation par des chaînes aliphatiques : | 38 |
| II. 4. Alkylation par le chlorure de benzyle : | 45 |
| II. 5. Alkylation par le chloroacétate de méthyle : | 49 |
| II. 6. Hydrolyse basique de l'ester méthylique : | 50 |
| II. 7. Alkylation par le chlorhydrate de bis (2-chloroéthyl)amine. | 51 |
| II. 8. Synthèse des oxazolidinones liés aux dérivés de la 1,4-benzothiazine : | 52 |
| II. 9. Action de 2-(chlorométhyl)oxirane : | 56 |
| Conclusion : | 59 |
| Partie expérimentale | 60 |

CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE NOUVELLES MOLÉCULES POLYHÉTÉROCYCLIQUES DÉRIVÉS DE LA 1,4-BENZOTHIAZINE PAR CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE

| | |
|--|-----|
| Introduction | 71 |
| I. Les principaux dipôles-1,3 | 71 |
| II. La régiosélectivité | 73 |
| III. La stéréosélectivité : | 73 |
| IV. Cycloaddition avec les azides : | 74 |
| IV. 1. Généralités sur les 1,2,3-triazoles : | 74 |
| IV. 2. Propriétés structurale peptido-mimétique des 1,2,3-triazoles : | 75 |
| IV. 3. Cycloaddition via la réaction de la « chimie click » : | 77 |
| IV. 4. Cycloaddition catalysée par le Cu(I) : | 78 |
| IV. 5. Synthèse des azides : | 81 |
| IV. 6. Synthèse des 1,2,3-triazoles liés aux dérivés de la 1,4-benzothiazine. | 82 |
| V. Cycloaddition avec les oxydes de nitrile : préparation des isoxazolines. | 95 |
| V. 1. Synthèse des précurseurs des oxydes de nitrile : | 95 |
| V. 2. Synthèse d'isoxazolines liées aux dérivés de la 1,4-benzothiazine : | 97 |
| Conclusion | 105 |
| Partie expérimentale | 106 |

CHAPITRE IV : SYNTHÈSE DE NOUVEAUX GLYCOBENZOTHIAZIN-3-ONES SUSCEPTIBLE DE PRÉSENTER DES TENSIOACTIFS NON-IONIQUES

| | |
|-----------------------------------|-----|
| Introduction : | 124 |
| I. Rappel bibliographique : | 124 |

| | | |
|--------|--|-----|
| II. | Condensation de la (Z)-2-benzylidène-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one avec le D-glucose activé. | 127 |
| II. 1. | Synthèse des substrats glucidiques activés. | 127 |
| II. 2. | Synthèse des (2Z)-2-benzylidène-4-(6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-alkyl- α -D-glucofuranos-6-yl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one 280a-c..... | 132 |
| II. 3. | Synthèse des (2Z)-2-benzylidène-4-(((3R,4R,5S,6R)-4-(alkyloxy)-3,5,6-trihydroxy-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-ones 281a-c : | 133 |
| | <i>Conclusion</i> : | 141 |
| | <i>Partie expérimentale</i> | 142 |

CHAPITRE I : EVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE DE QUELQUES DÉRIVÉS

DE LA 1,4-BENZOTHIAZINE.

| | |
|---|-----|
| <i>Introduction</i> | 147 |
| I. Matériel | 147 |
| I. 1. Souches bactériennes | 147 |
| I. 2. Produits testés : | 149 |
| II. Méthode d'étude de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques | 150 |
| II. 1. Méthode de dilution en milieu liquide | 150 |
| II. 2. Méthode de diffusion sur gélosé (antibiogramme)..... | 150 |
| III. Milieux de culture et Solvants | 151 |
| III. 1. Milieu de Mueller Hinton Agar : | 151 |
| III. 2. Breat Heart Infusion: | 152 |
| IV. Détermination des diamètres de la zone d'inhibition | 152 |
| IV. 1. Préparation de l'inoculum | 152 |
| IV. 2. Préparation des solutions mères des produits | 152 |
| V. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)..... | 153 |
| • Protocole expérimental | 153 |
| VI. Résultats et interprétation | 154 |
| <i>Conclusion</i> | 157 |

CHAPITRE II : ETUDE DU POUVOIR INHIBITEUR DE CORROSION DE QUELQUES

DÉRIVÉS DE LA 1,4-BENZOTHIAZINE.

| | |
|--|-----|
| <i>Introduction</i> | 159 |
| I. La corrosion sèche ou à haute température..... | 159 |
| II. Corrosion humide ou corrosion électrochimique..... | 159 |
| III. Types de corrosion | 160 |
| III. 1. Corrosion uniforme ou généralisée | 161 |
| III. 2. Corrosion localisée..... | 161 |
| III. 2. a. Corrosion galvanique | 161 |
| III. 2. b. Corrosion par piqûres | 162 |
| III. 2. c. Corrosion caverneuse | 163 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| IV. | Les classes d'inhibiteurs | 163 |
| IV. 1. | Nature des molécules de l'inhibiteur..... | 163 |
| IV. 1. a. | Les inhibiteurs organiques..... | 163 |
| IV. 1. b. | Les inhibiteurs minéraux..... | 164 |
| V. | Les Méthodes d'évaluation de la corrosion :..... | 164 |
| V. 1. | Méthode pondérale "La gravimétrie" : | 164 |
| V. 2. | Méthodes électrochimiques : | 165 |
| VI. | Echantillons et solution utilisés : | 166 |
| VII. | Inhibiteurs : | 167 |
| VIII. | Effet de la concentration sur l'efficacité inhibitrice :..... | 167 |
| VIII. 1. | Etude gravimétrique : | 167 |
| VIII. 2. | Etude électrochimique (Courbes de polarisation): | 168 |
| VIII. 3. | La spectroscopie d'impédance électrochimique : | 170 |
| IX. | Isothermes et paramètres thermodynamiques d'adsorption : | 172 |
| IX. 1. | Isothermes d'adsorption de différents composés étudiés : | 172 |
| | <i>Conclusion générale</i> | 175 |
| | <i>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i> | 177 |

Production scientifique :

Attestation de participation

30 Mars 2015 : Participation à la « Formation pour l'accès à la base de données Science Direct », à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

06 Février 2015 de 09h à 12h : Participation à la formation organisée au « Centre d'Etudes Doctorales en Sciences et Technologies », à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

02, 03 et 04 Décembre 2014 : Participation au « Colloque sur le Système National d'Information d'Eau (NWIS'14) », à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

4 Novembre 2014 : Participation à la journée de présentation **IBM** sous le thème « Big Data » à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

23 Mars 2013 : Attestation de participation à la 18^{ème} Edition de la Semaine Scientifique et Culturelle de l'Etudiant sous le thème «Nanosciences et nanotechnologie : Base et Application », à la *Faculté des Sciences Semlalia – Marrakech*.

10 Février 2015 de 14h à 17h : Participation à la formation organisée au « Centre d'Etudes Doctorales en Sciences et Technologies », à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

19-21 Février 2015 : Participation à la 4^{ème} Edition sous le thème « L'employabilité, la création d'Entreprises et la Formation par la Recherche », à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

9 Avril 2015: Certificate Of Participation « the Workshop introduction to imaging mass spectrometry », à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

28 Mars 2015 : Participation à la 3^{ème} édition 2015 Géo Forum sous le thème « Vulnérabilité de l'infrastructure face aux risques naturels », à l'*Ecole Nationale de l'Industrie Minérale-Rabat*.

Du 15 Mars au 2 Mai 2015 : Certificat du cours d'enseignement à distance « Cours général de propriété intellectuelle », à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

05 Mars 2015 de 09h à 12h : Participation à la formation organisée au « Centre d'Etudes Doctorales en Sciences et Technologies », à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

22-24 April 2015 : Participation à la « Crystallography for the next generation the legacy of IYCR », à l'*Académie Hassan II des Sciences et Techniques-Rabat*.

16 et 17 Février 2015 : Participation au « Séminaire international sur Le comportement des usagers de la route », à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

Du 29 Avril au 12 Juin 2015 : Suivi la formation de « Management des organisations » assurée par la Formatrice EL BOUJNOUNI Soukaine au « Centre d'Etudes Doctorales en Sciences et Technologies », à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

2014-2015 : Participation à la journée sous le thème « the future by airbus », à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

17 Décembre 2015 : Participation au « 3^{ème} Edition de la Journée Internationale de Biotechnologie Médicale », à la *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat*.

19-21 Mai 2016 : Participation à la Congrès : « Biodiversité : Un enjeu pour la COP22 », à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

23 Février au 12 Mai 2016 : Participation à la formation sur « Entrepreneuriat » organisée par la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

31 Mars au 03 Juin 2016 : Participation à la formation sur « Scientific Research Methodology » organisée par la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

16-19 Mars 2016 : Participation aux « 7^{ème} Journées Scientifiques du CEDoc SVS et aux 4^{ème} Journées Scientifiques d'AMADOC SVS », à la *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V Rabat*.

16 & 17 Mai 2017 : Prix du meilleur Poster « Contribution à la synthèse des nouvelles molécules bioactives à partir de la 1,4-benzothiazin-3-one » au *1^{er} Colloque Maghrébin sur la Chimie des Hétérocycles CMCH 1-2017*, **M. Ellouz**, N. K. SEBBAR & E. M. Essassi, à l'*Institut Supérieur de l'Education et de la formation continue à Bardo-Tunis*.

Communications par affiche :

16 & 17 Mai 2017 : Présenté une communication par affiche sous le thème « Contribution à la synthèse des nouvelles molécules bioactives à partir de la 1,4-benzothiazin-3-one », au *1^{er} Colloque Maghrébin sur la Chimie des Hétérocycles CMCH 1-2017*, **M. Ellouz**, N. K. SEBBAR & E. M. Essassi, à l'*Institut Supérieur de l'Education et de la formation continue à Bardo-Tunis*.

22-24 April 2015 : Synthèse de nouveaux systèmes hétérocycles en série 1,4-benzothiazine par la cycloaddition 1,3-dipolaire, à la « Crystallography for the next generation the legacy of IYCR », N. K. Sebbar, A. ZERZOUF, **M. ELLOUZ** & E. M. ESSASSI, à l'*Académie Hassan II des Sciences et Techniques-Rabat*.

16-19 Mars 2016 : « Recherche des nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazine » aux « 7^{ème} Journées Scientifiques du CEDoc SVS et aux 4^{ème} Journées Scientifiques d'AMADOC SVS », **M. ELLOUZ**, N. K. SEBBAR, A. ZERZOUF & E. M. ESSASSI, à la *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V Rabat*.

Communication orale

09-11 Mars 2016 : Présenté une communication orale le 11-03-2016 sous le thème « Recherche en série 1,4-benzothiazin-3-one », **M. Ellouz**, N. K. Sebbar et E. M. Essassi, à la *Faculté des Sciences Mohammed-V Rabat*.

16 & 17 Mai 2017 : Présenté une communication orale sous le thème « 3-oxo-1,4-benzothiazine : Synthèse, Réactivité et évaluation de leurs propriétés antibactériennes », au *1^{er} Colloque Maghrébin sur la Chimie des Hétérocycles CMCH 1-2017*, **M. Ellouz**, N. K. Sebbar, Z. Mennane, R. Charof & E. M. Essassi, à l'*Institut Supérieur de l'Education et de la formation continue à Bardo-Tunis*.

Publications :

- ✓ *Crystal structure of (Z)-ethyl 2-[5-[(2-benzylidene-3-oxo-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazin-4-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl]acetate*, **M. Ellouz**, N. K. Sebbar, E. M. Essassi, Y. Ouzidan and J. T. Mague, *Acta Cryst.* (2015), E71, o1022–o1023.
- ✓ *Crystal structure of 4-Benzyl-2-(4-chlorobenzylidene)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one*, **M. Ellouz**, N. K. Sebbar, E. M. Essassi, Y. Ouzidan and J. T. Mague, *IUCrData.* (2016), 1, x160764.
- ✓ *Crystal structure of (Z)-2-benzylidene-4-methyl-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-one*, **M. Ellouz**, N. K. Sebbar, E. M. Essassi, M. Saadi and L. El Ammari, *Acta Cryst.* (2015), E71, o862–o863.
- ✓ *Anti-corrosive properties of benzothiazine derivatives on mild steel corrosion in 1 M HCl solution: Experimental and theoretical studies*, **M. Ellouz**, H. Elmsellem, N. K. Sebbar, H. Steli, K. Al Mamari, A. Nadeem, Y. Ouzidan, E. M. Essassi, I. Abdel-Rahaman, P. Hristov, *J. Mater. Environ. Sci.* (2016), 7 (7), 2482-2497.
- ✓ *Inhibitive Properties and Quantum Chemical Studies of 1,4-Benzothiazine Derivatives on Mild Steel Corrosion in Acidic Medium*, **M. Ellouz**, N. K. Sebbar, H. Elmsellem, H. Steli, I. Fichtali, M. M. Mohamed Abdelahi, K. Al Mamari, E. M. Essassi, I. Abdel-Rahaman, *J. Mater. Environ. Sci.* (2016), 7 (8), 2806-2819.

- ✓ *Inhibition study of mild steel corrosion in hydrochloric acid by new class synthesized 1,4-benzothiazine derivative*, N. K. Sebbar, H. Elmsellem, **M. Ellouz**, S. Lahmidi, E. M. Essassi, I. Fichtali, M. Ramdani, A. Aouniti, A. Brahim and B. Hammouti, *J. Chem. Pharm. Res.*, (2015), 7 (9), 33-42.
- ✓ *Inhibitive Properties and Quantum Chemical Studies of 1,4-Benzothiazine Derivatives on Mild Steel Corrosion in Acidic Medium*, **M. Ellouz**, N. K. Sebbar, H. Elmsellem, H. Steli, I. Fichtali, M. M. Mohamed Abdelahi, K. Al Mamari, E. M. Essassi, I. Abdel-Rahaman, *J. Mater. Environ. Sci.* (2016), 7 (8), 2806-2819.
- ✓ *Crystal structure of (Z)-2-benzylidene-4-[(3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-methyl]-2H-benzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-one*, N. K. Sebbar, **M. Ellouz**, E. M. Essassi, M. Saadi and L. El Ammari, *Acta Cryst.* (2015), E71, o423–o424.
- ✓ *Crystal structure of 4-benzyl-2H-benzo-[b][1,4]thiazin-3(4H)-one*, N. K. Sebbar, **M. Ellouz**, E. M. Essassi, Y. Ouzidan and J. T. Mague, *Acta Cryst.* (2015), E71, o999.
- ✓ *1-Ethyl-4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-one as a New Corrosion Inhibitor for Mild Steel in hydrochloric acid*, A. L. Essaghouani, H. Elmsellem, **M. Ellouz**, M. El Hafi, M. Boulhaoua, N. K. Sebbar, E. M. Essassi, M. Bouabdellaoui, A. Aouniti and B. Hammouti, *Der Pharma Chemica*, (2016), 8(2), 297-305.
- ✓ *Investigation of corrosion inhibition of mild steel in 1 M HCl by 3-oxo-[1,4]-benzothiazine derivative (T1) using experimental and theoretical approaches*, N. K. Sebbar, H. Elmsellem, **M. Ellouz**, S. Lahmidi, A. L. Essaghouani, E. M. Essassi, M. Ramdani, A. Aouniti, B. E. Mahi and B. Hammouti, *Der Pharma Chemica*, (2015), 7(10), 579-587.
- ✓ *Synthesis of new [1,4]-benzothiazine derivatives*, N. K. Sebbar, **M. Ellouz**, A. Zerzouf and E. M. Essassi, *J. Mar. Chim. Heterocycl.*, (2015), 14(1), 56-62.
- ✓ *Synthèse et réactivité des dérivés de la 1,4-benzothiazine*, N. K. Sebbar, A. Zerzouf, **M. Ellouz** et E. M. Essassi, *J. Mar. Chim. Heterocycl.*, (2015), 14(1), 1-38.
- ✓ *Adsorption proprieties and inhibition of mild steel corrosion in HCl solution by 1-Benzyl-4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-one*, A. L. Essaghouani, H. Elmsellem, M. Boulhaoua, **M. Ellouz**, M. E. Hafi, N. K. Sebbar, E. M. Essassi, M. Bouabdellaoui, A. Aouniti and B. Hammouti, *Der Pharma Chemica*, (2016), 8(2), 347-355.
- ✓ *Electrochemical and theoretical quantum approaches on the inhibition of mild steel corrosion in HCl using synthesized benzothiazine compound*, K. Al Mamari, H. Elmsellem, N. K. Sebbar, A. Elyoussfi, H. Steli, **M. Ellouz**, Y. Ouzidan, A. Nadeem, E. M. Essassi and F. El-Hajjaji, *J. Mater. Environ. Sci.* (2016), 7 (9), 3286-3299.
- ✓ *(2Z)-2-Benzylidene-4-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzo-thiazin-3-one*, N. K. Sebbar, **M. Ellouz**, M. Boulhaoua, Y. Ouzidan, E. M. Essassi and J. T. Mague, *IUCrData*, (2016). 1, x161823.
- ✓ *4-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one*, **M. Ellouz**, N. K. Sebbar, Y. Ouzidan, E. M. Essassi and J. T. Mague, *IUCr Data* (2017). 2, x170097.
- ✓ *(2Z)-2-(4-Chlorobenzylidene)-4-[2-(2-oxooxazoliden-3-yl)ethyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one*, **M. Ellouz**, N. K. Sebbar, M. Boulhaoua, E. M. Essassi and J. T. Mague, *IUCrData* (2017). 2, x170646.
- ✓ *(2Z)-2-Benzylidene-4-octadecyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one*, N. K. Sebbar, **M. Ellouz**, S. Lahmidi, F. Hlimi, E. M. Essassi and J. T. Mague, *IUCr Data* (2017). 2, x170695.
- ✓ *4-[(3-Phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl]-2Hbenzo[b][1,4]thiazin-3(4H)-one*, N. K. Sebbar, **M. Ellouz**, E. M. Essassi, M. S et L. E. Ammari, *IUCrData* (2016). 1, x161012.
- ✓ *2-[(2Z)-2-Benzylidene-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-4-yl]acetic acid*, N. K. Sebbar, **M. Ellouz**, J. T. Mague, Y. Ouzidan, E. M. Essassi et H. Zouihri, *IUCrData* (2016). 1, x160863.

- ✓ (Z)-2-(2-chlorobenzylidene)-4-(prop-2-ynyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one, N. K. Sebbar, **M. Ellouz**, Y. Ouzidan, M. Kaur, E. M. Essassi and J. P. Jasinski, *IUCrData*, (2017). 2, x170889.
- ✓ (Z)-2-(4-chlorobenzylidene)-4-butyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one, **M. Ellouz**, N. K. Sebbar, Y. Ouzidan, M. Kaur, E. M. Essassi and J. P. Jasinski, *IUCrData*, (2017). 2, x170870.
- ✓ (Z)-2-benzylidene-3-butoxy-2H-1,4-benzothiazine, **M. Ellouz**, N. K. Sebbar, Y. Ouzidan, M. Kaur, E. M. E. and J. P. Jasinski. *IUCrData*. (2017). 2, x170870.
- ✓ A Review on Synthesis, Reactivity, and Diverse Biological Properties of 1,4- Benzothiazine Derivatives ; Nada Kheira Sebbar, Zerzouf Abdelfettah, **Mohamed Ellouz** and El Mokhtar Essassi, Editors: James C. Taylor , NOVA Science Publishers, New-York,(2017), ISBN: 978-1-53612-130-8.
- ✓ Synthesis, crystal structure of new heterocyclic systems containing oxazolidinone and 1,4-benzothiazine moieties, N. K. Sebbar, **M. Ellouz**, H. Elmsellem, A. Zerzouf, F. Hlimi, E. M. Essassi *J.Mar.Chim.Heterocycl.* (2018).17(1), 179-183.
- ✓ Synthesis of new 1,2,3-triazolylmethyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one derivatives, **M. Ellouz**, N. K. Sebbar, N. Abad, F. Hlimi, M. M. M. Abdelahi, E. M. Essassi. *J.Mar.Chim.Heterocycl.* (2018).17(1), 184-189.

Liste des abréviations

| | |
|---------------------------|---|
| Δ | Chauffage |
| δ | Déplacement chimique |
| $^{\circ}\text{C}$ | Degré Celsius |
| Acin | Acinetobacter |
| ADP | Adénosin diphosphate |
| ATF | Acide trifluoroacétique |
| Ar | Aromatique |
| AR | Aldose réductase |
| AcOEt | Acétate d'éthyle |
| AcOH | Acide acétique |
| AscNa | ascorbate de sodium |
| ATCC | American Type Culture Collection |
| AVC | Accident vasculaire cérébral |
| BTBA | Bromure de TétraButyle Ammonium |
| CCM | Chromatographie sur Couche Mince |
| β -CD | β -Cyclodextrine |
| CDCl_3 | Chloroforme deutérie |
| CH_{arom} | Carbone (C-H) aromatique |
| C_q | Carbone quaternaire |
| CTP | Catalyse par Transfert de Phase |
| CMI | Concentration minimum inhibitrice |
| DCM | Dichlorométhane |
| dd | Doublet dédoublé |
| DEPT | Augmentation sans déformation par transfert de polarisation |
| DMF | N,N-diméthylformamide |
| DMF-DMA | N,Ndiméthylformamidediméthylacétal |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde |
| DMSO_{d6} | Diméthylsulfoxyde deutérié |
| DL_{50} | Dose létale 50 |
| E.coli | Eschérichia coli |
| Et al. | Et autres |
| EtOH | Ethanol |

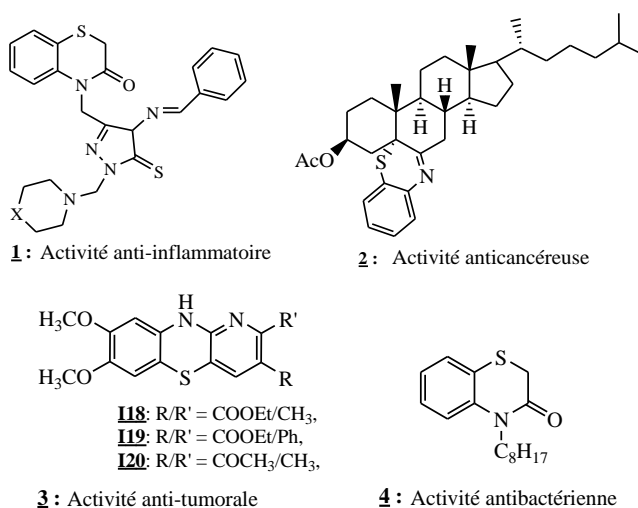
| | |
|---------------------|---|
| éq | équivalent |
| F (°C) | Point de fusion |
| h | Heure |
| H _{arom} | Proton aromatique |
| HMG-CoA rctase | Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase |
| Hz | Hertz |
| IE | Impact électronique |
| J | Constante de couplage |
| KTZ | Kétoconazole |
| KP | Klebsiella pneumonia |
| m | Multiplet |
| MeONa | Méthanolate de sodium |
| min | minute |
| MHA | Milieu Hanton Agar |
| mol | mole |
| MTT | Bromure de [3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl-tétrazoluim |
| NBS | N-Bromosuccinimide |
| <i>o</i> - | Ortho- |
| PA | Pseudomonas aeruginosa |
| ppm | Partie par million |
| q | Quadruplet |
| Rdt | Rendement |
| Rf | Rapport frontal |
| RMN ¹³ C | Résonance magnétique nucléaire du carbone 13. |
| RMN ¹ H | Résonance magnétique nucléaire du proton |
| RX | Rayon X |
| s | Singulet |
| SA | Staphylocoque aureus |
| SNC | Système nerveux central |
| SM | Spectrométrie de masse. |
| t | triplet |
| TA | Température ambiante |
| THF | Tetrahydrofurane |

| | |
|-----|-------------------------------------|
| TMS | Tétraméthylsilane |
| VHC | Virus de l'hépatite C |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |
| VRS | Virus respiratoire syncytial |

Introduction générale

La chimie hétérocyclique occupe une place prédominante en raison de ses nombreuses applications dans des domaines aussi variés que la pharmacologie, l'industrie, la biologie, l'agrochimie, etc. [1-10]. La mise en évidence des activités, très variées, de la majorité de ces molécules, encourage les chercheurs à synthétiser de nouvelles séries de produits hétérocycliques. La synthèse de plusieurs classes d'hétérocycles, y compris celle des molécules biologiquement actives, a eu souvent recours à des réactions d'alkylation, de condensation et de cycloadditions. Parmi ces hétérocycles, les dérivés de la 1,4-benzothiazine, ont fait l'objet de nombreux travaux dans notre laboratoire. Ainsi, ces dérivés benzothiaziniques présentent plusieurs sites réactionnels, leurs conférant une grande réactivité, faisant de ces hétérocycles d'excellents précurseurs dans la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques susceptibles de présenter des propriétés intéressantes. Une étude bibliographique sur la série de la 1,4-benzothiazine, a montré que ce genre de composés occupe une place prédominante dans l'industrie des produits pharmaceutiques. Ainsi, ils sont utilisés comme agents antimicrobiens [1], anti-inflammatoires [2], anti-tumoraux [3], anticancéreux [4], anticonvulsivants [5], antidiabétiques [6], antifongiques [7], anthelminthiques [8], anti-VHC [9], antihypertenseurs [10], antipaludiques [11], antiprolifératifs [12], antipsychotropiques [13], antithyroïdiens [14], antituberculeux [15], antiviraux [16], antioxydants [17], vasorelaxants [18], antagonistes du calcium [19], etc. Certains dérivés sont aussi utilisés dans le traitement des rhumatismes [20].

Les molécules contenant la structure de base, 1,4-benzothiazine ont une vaste gamme d'applications biologiques. Nous proposons quelques exemples de composés présentant une activité anti-inflammatoire (1) [2], une activité anticancéreuse (2) [4], une activité anti-tumorale (3) [3], et une activité antibactérienne (4) [1], (Figure 1).



-Figure 1

Compte tenu de la diversité d'applications du noyau benzothiazine dans plusieurs domaines, nous nous sommes intéressés dans le présent travail à la synthèse de nouveaux systèmes

hétérocycliques polyfonctionnels dérivés de la 1,4-benzothiazine, en faisant appel à des réactions de greffage de la (Z)-2-benzylidène-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one sur les dérivés du D-glucose, aux réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (CTP), réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires. Les structures des systèmes hétérocycliques élaborés établies en faisant appel aux méthodes spectroscopiques suivantes : la résonance magnétique nucléaire (RMN ¹H, ¹³C) et la diffraction des rayons X. L'évaluation de l'efficacité inhibitrice de corrosion et l'activité antimicrobienne, seront effectuées sur quelques molécules synthétisées.

Le présent travail entre dans le cadre de la continuité des axes de recherche de notre laboratoire, afin d'obtenir de nouvelles molécules d'intérêt biologique et physico-chimique. Les résultats que nous présentons dans ce travail, seront décrits en deux parties :

La première partie sera divisée en quatre chapitres :

Le premier chapitre est un rappel bibliographique sous forme d'une mise au point qui rapporte les différentes voies de synthèse, la réactivité, l'étude physico-chimique et l'évaluation des propriétés biologiques des composés hétérocycliques dérivés de la benzothiazine.

Le deuxième chapitre traitera la synthèse et la réactivité des dérivés de la 1,4-benzothiazine, par condensation de la 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one avec des benzaldéhydes substitués, ainsi que des réactions d'alkylation dans les conditions de la CTP.

Le troisième chapitre sera consacré à la synthèse de nouveaux systèmes polyhétérocycliques, par des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires, engageant comme dipôles les oxydes de nitrile et une série d'azides (azides : aliphatiques, liés aux sucres et à un acide aminé) et comme dipolarophiles les dérivés de la 1,4-benzothiazine alkylés par le bromure d'allyle et le bromure de propargyle.

Le dernier chapitre de la première partie, discutera la synthèse de quelques dérivés de la 1,4-benzothiazine, par greffage de (Z)-2-benzylidène-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one sur les dérivés du D-glucoses.

La deuxième partie traitera diverses propriétés biologiques et physico-chimiques de quelques nouveaux dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one et se présentera en deux chapitres.

Le premier chapitre de cette partie sera consacré à l'évaluation de l'activité antibactérienne contre une série des souches bactériennes à gram positif et à gram négatif, préparés dans la première partie. Nous montrerons que ces derniers présentent des propriétés biologiques intéressantes.

Le deuxième chapitre présentera une évaluation de l'efficacité inhibitrice de corrosion de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one synthétisés.

Enfin, nous terminerons par une conclusion générale.

***CHAPITRE I* : MISE AU POINT SUR LA
SYNTHÈSE, LA RÉACTIVITÉ ET L'ACTIVITÉ
BIOLOGIQUE DES DÉRIVÉS DE LA 1,4-**

INTRODUCTION

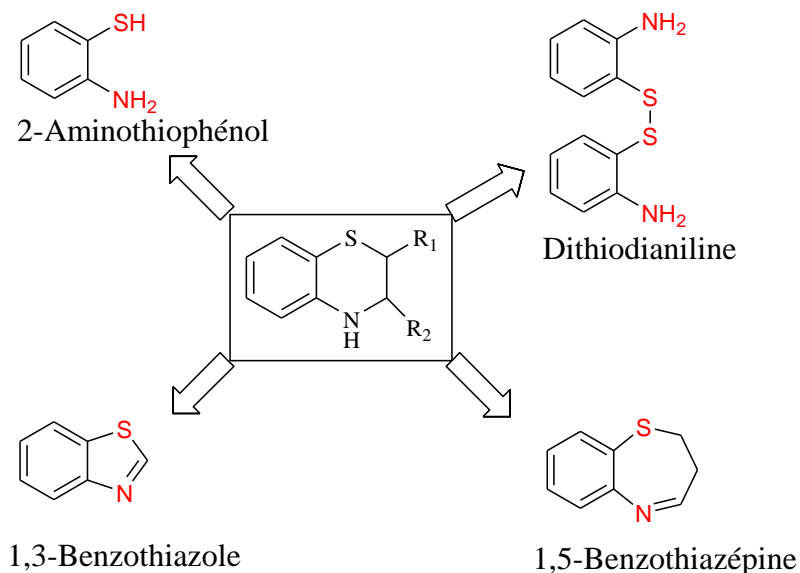
La 1,4-benzothiazin-3-one qui constitue la matière première dans ce travail a été largement étudiée comme précurseur pour la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques présentant diverses applications dans différents domaines.

Les modifications structurales de ces hétérocycles ont permis de mettre au point des produits de plus en plus actifs et dont le spectre d'action thérapeutique ne cesse de s'élargir. En effet, les dérivés de la 1,4-benzothiazine sont bien connus et utilisés dans l'industrie pharmaceutique en tant qu'agents antimicrobiens ^[1], anti-inflammatoires ^[2], anti-tumoraux ^[3], anticancéreux ^[4], anticonvulsivants ^[5], antidiabétiques ^[6], antifongiques ^[7], antihelminthiques ^[8], anti-VHC ^[9], antihypertenseurs ^[10], antipaludiques ^[11], antiprolifératifs ^[12], antipsychotropiques ^[13], antithyroïdiens ^[14], antituberculeux ^[15], antiviraux ^[16], antioxydants ^[17], vasorelaxants ^[18], antagonistes du calcium ^[19], etc. Certains dérivés sont aussi utilisés dans le traitement des rhumatismes ^[20].

Avant d'aborder notre travail, il nous a paru intéressant de rapporter les résultats de la littérature concernant les propriétés biologiques, la synthèse et la réactivité des systèmes hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazine.

I. Synthèse des dérivés de la 1,4-benzothiazine.

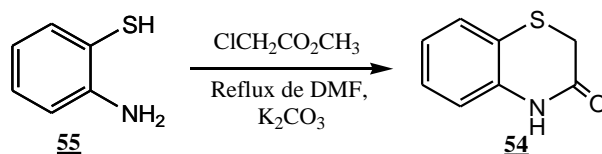
Les 1,4-benzothiazines sont préparés par plusieurs méthodes. En effet, dans la littérature il y a plusieurs voies de synthèse du noyau 1,4-benzothiazine. Parmi ces voies de synthèse on trouve l'élargissement du cycle 1,3-benzothiazole ou bien par la compression du cycle 1,5-benzothiazépine, ainsi, les procédures de synthèse, majoritairement décrites font appel à la condensation du 2-aminothiophénol avec les composés dicarbonylés, les acides α -halogénoacétiques, les α -halogénocarbonylés, les 2-halomalonates d'alkyle, le fumarate de diéthyle, les α,β -dihalogénoalcanes. La structure de la 1,4-benzothiazine peut aussi également obtenue par condensation des β -cétoesters avec la dithiodianiline.



-Schéma 1

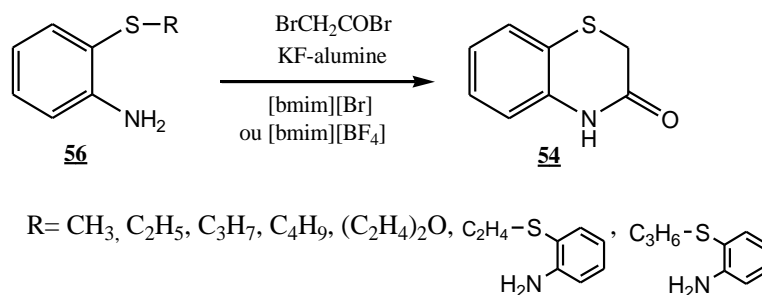
I. 1. À partir du 2-aminothiophénol et ses dérivés :

La synthèse de la 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one **54** a été développée en 2000 par Matsumoto et al. ^[21], en utilisant le 2-aminothiophénol **55** et le chloroacétate de méthyle, en présence du carbonate de potassium et l'éther couronne comme catalyseur; ils ont obtenu exclusivement et quantitativement le composé **54** (Schéma 2).



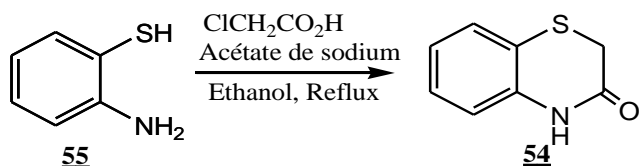
-Schéma 2

D'autre part, Chhikara et al. ^[22] ont étudié la synthèse de la 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one **54** dans un liquide ionique par action du bromure de bromoacétyle sur des alkylsulfanylphénylamines **56** (Schéma 3).



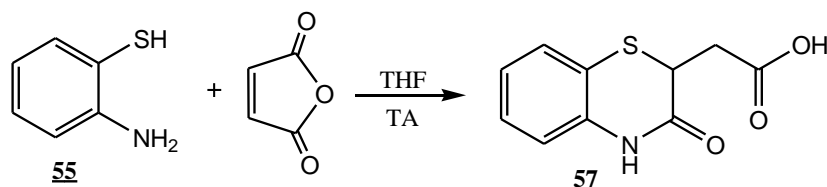
-Schéma 3

Ultérieurement, Gowda et al. ^[2], ont synthétisé la 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one **54** par condensation du 2-aminothiophénol **55** avec l'acide 2-chloroacétique, en présence de l'acétate de sodium comme base, au reflux de l'éthanol (Schéma 4).



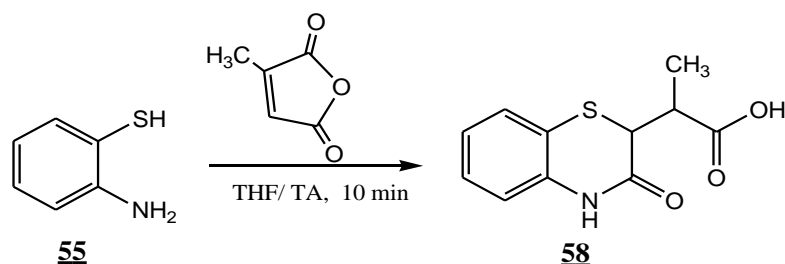
-Schéma 4

Jain et al. ^[23] ont mis au point une synthèse simple de l'acide 2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-2-yl) acétique **57**, en réalisant la condensation du 2-aminothiophénol **55** avec la furane-2,5-dione, dans le THF à température ambiante (Schéma 5).



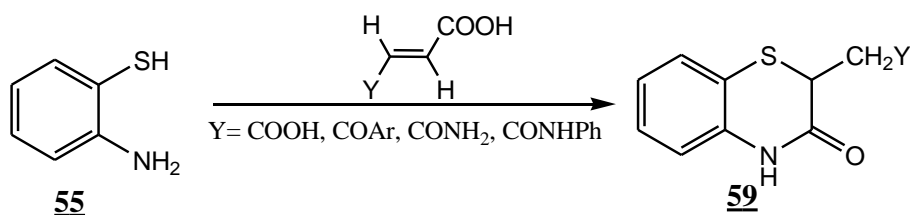
-Schéma 5

De même, Jain et al. ^[24], ont synthétisé l'acide 3-oxo-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-2-yl)propanoïque **58** par condensation du 2-aminothiophénol **55** avec la 3-méthylfurane-2,5-dione, selon le schéma ci-dessous (Schéma 6).



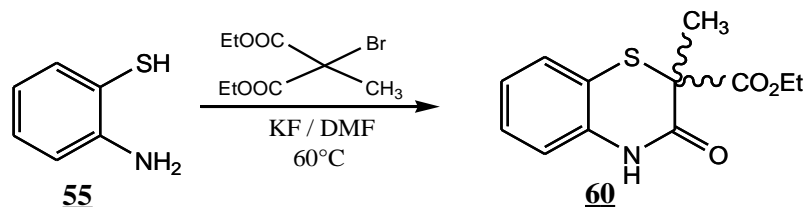
-Schéma 6

Kirchner et al. ^[25] d'une part et Balasubramaniyan et al. ^[26] d'autre part, ont décrit la synthèse de dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one **59** substituée en position 2, par action du 2-aminothiophénol **55** sur des acides maléïques et des acides, cétones ou amides fumaraniliques (Schéma 7).



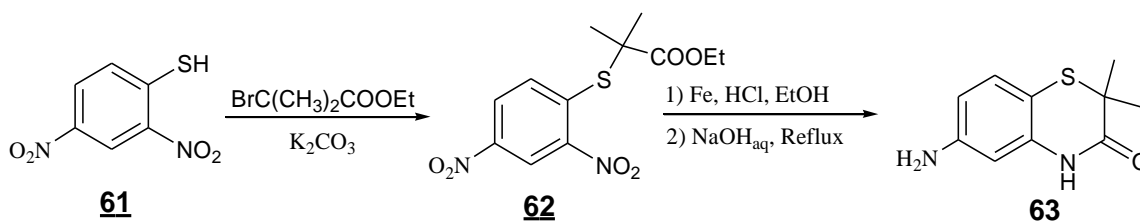
-Schéma 7

Par ailleurs, Cizej et al. ^[27] ont réussi à synthétiser la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one substituée **60**, par la condensation du 2-bromo-2-méthylmalonate de diéthyle avec le 2-aminothiophénol **55** dans le DMF (Schéma 8).



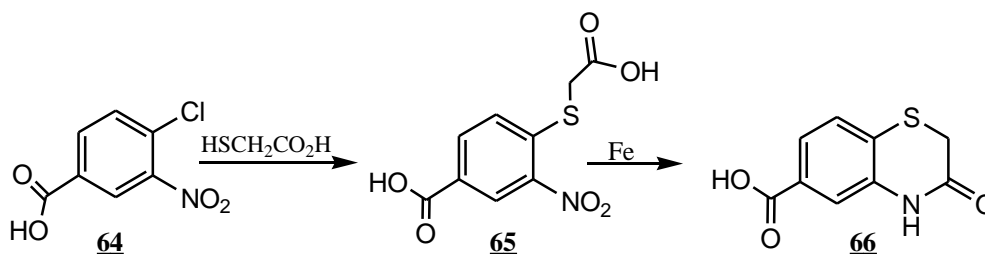
-Schéma 8

Une synthèse similaire est rapportée par Matsumoto et al. ^[21] Il s'agit de l'action du 2-bromo-2-méthylpropanoate d'éthyle sur le 2,4-dinitrobenzénethiol **61**, suivie de la réduction des groupes nitro et d'une cyclisation intramoléculaire, conduisant à la 6-amino-3,4-dihydro-2,2-diméthyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one **63** (Schéma 9).



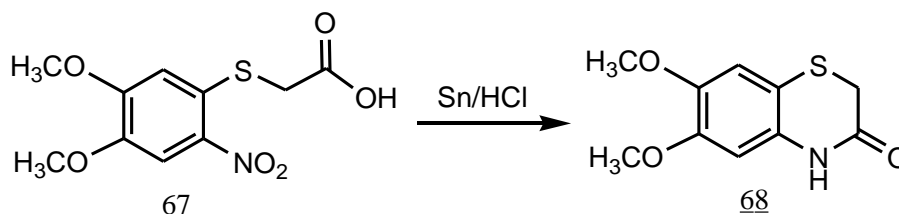
-Schéma 9

Une méthode originale, permettant de synthétiser des dérivés de la 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one **66**, a été développée par Andrey et al. ^[28], en faisant condenser l'acide 4-chloro-3-nitrobenzoïque **64**, avec l'acide thioglycolique, suivie par la réduction du groupe nitro du phénylthioacétique **65** et cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire résultant du dérivé de l'aniline (Schéma 10).



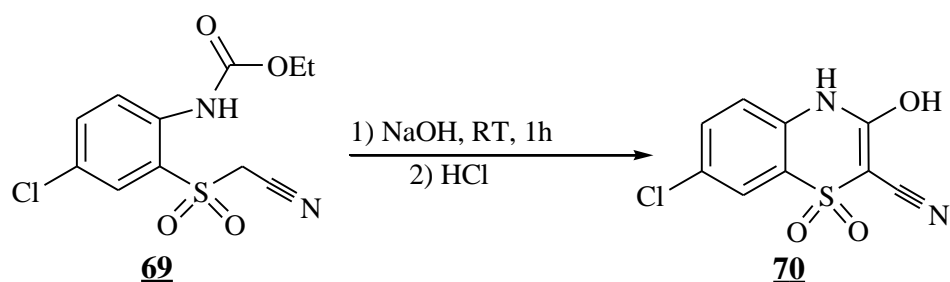
-Schéma 10

Récemment, El-Hamouly et al. ^[29] ont rapporté une nouvelle synthèse des dérivés de la 4*H*-1,4-benzothiazin-3-one **68**, basée sur un processus de réduction de la fonction nitro du composé **67**, en présence de l'étain comme catalyseur (Sn) (Schéma 11).



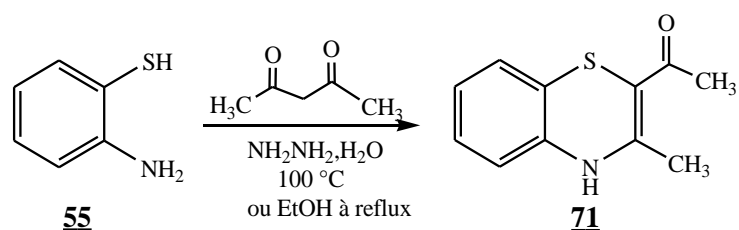
-Schéma 11

Par ailleurs, Søren et al. ^[30] ont développé une nouvelle méthode de synthèse de la 1,4-benzothiazine **70**, en une seule étape par cyclisation intramoléculaire du composé **69** en présence de NaOH comme base à température ambiante (Schéma 12).



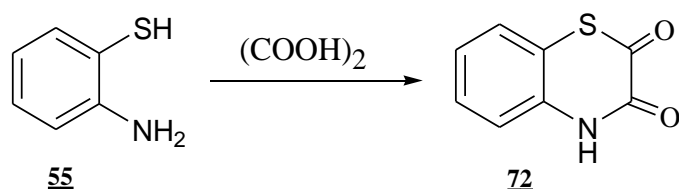
-Schéma 12

Aloui et al. ^[31] et Munde et al. ^[32] ont développé une nouvelle méthode de synthèse de la 1,4-benzothiazine **71** substituée, en une seule étape, par la réaction des 2-aminothiophénol **55** avec la pentane-2,4-dione, au reflux d'éthanol ou dans l'hydrate d'hydrazine à 100°C (Schéma 13).



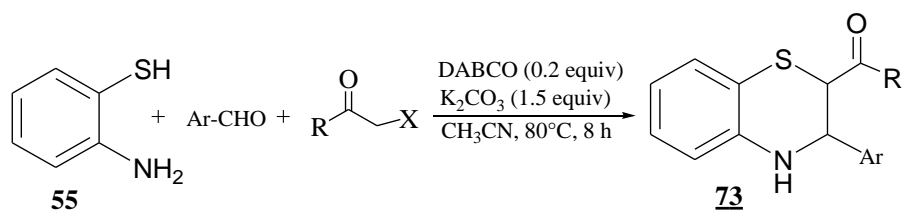
-Schéma 13

La benzothiazine-2,3-dione **72**, a été obtenue par la condensation du 2-aminothiophénol **55** avec l'acide oxalique, au reflux du xylène pendant 2h, selon la méthode de Durre ^[33] (Schéma 14).



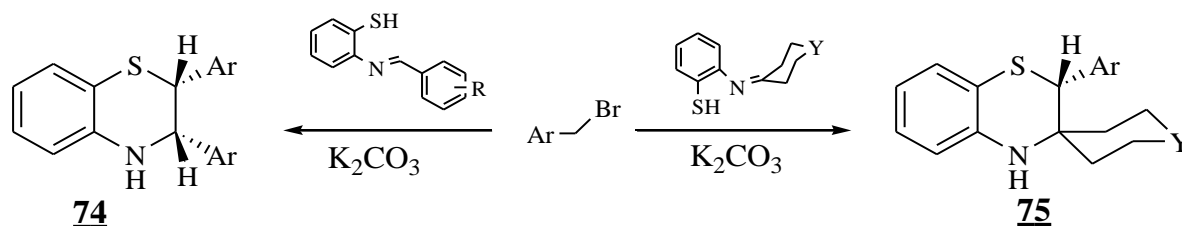
-Schéma 14

Récemment, Jiaping et al. ^[34] ont décrit une méthode pour la synthèse des dérivés de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine **73** avec de bons rendements, par condensation des trois composants : le 2-aminothiophénol **55**, des aldéhydes aromatiques et des cétones α -halogénées, catalysée par le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, en présence de K₂CO₃, au reflux de l'acétonitrile (Schéma 15).



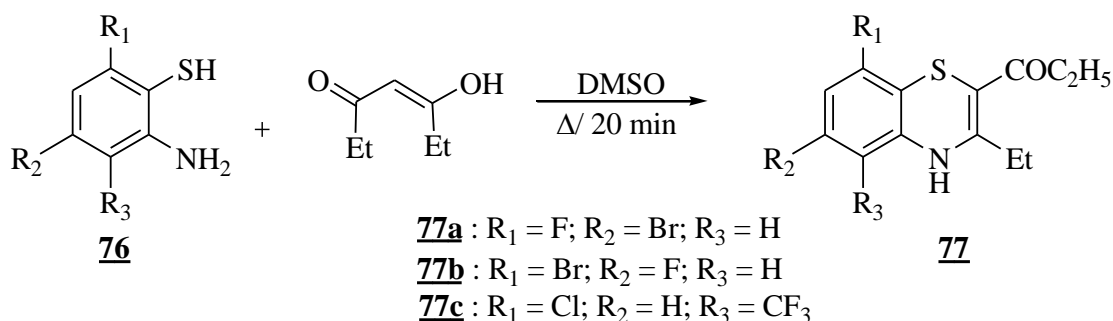
-Schéma 15

Une nouvelle méthode de synthèse très efficace a été développée par Samundeeswari et al.^[35]. Ainsi, ils ont étudié la synthèse de la 1,4-benzothiazine **74** et spiro-1,4-benzothiazines **75**, dans l'éthanol, en présence du carbonate de potassium comme base (Schéma 16).



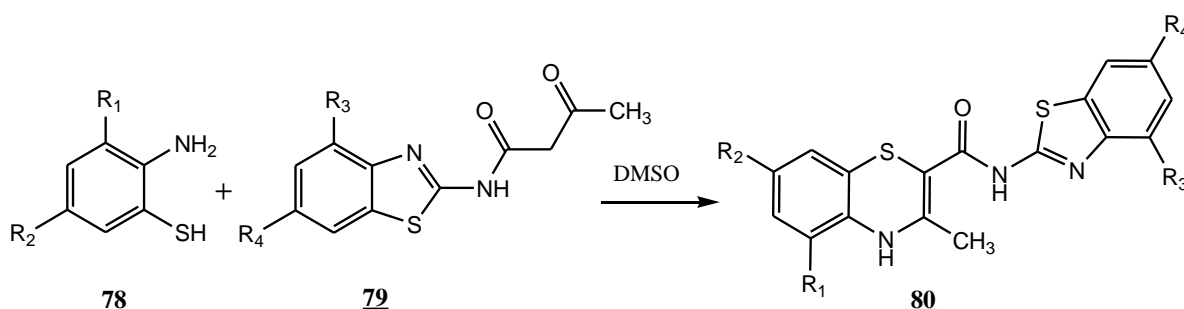
-Schéma 16

Par ailleurs, Naveen et al.^[36] ont isolé les 1,4-benzothiaziniques **77**, par condensation des 2-aminothiophénols substitués **76** avec la heptan-3,5-dione (forme énolique) au reflux du DMSO (Schéma 17).



-Schéma 17

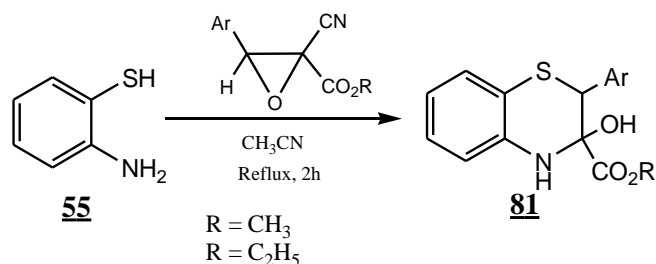
De la même manière, la 4*H*-1,4-benzothiazine **80** a été développée par Rathore et al.^[37] dans la quelle, ils ont synthétisé le composé **80** par la condensation du 2-aminothiophénol substitué **78** avec le benzothiazol-2-yl-butyrames *N*-substitués **79** dans le DMSO comme solvant. (Schéma 18).



-Schéma 18

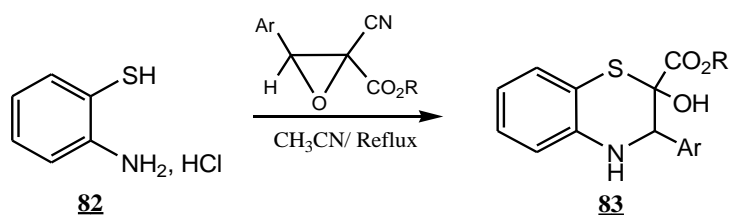
Dans une méthode plus récente, Saadouni et al.^[38] ont développé un procédé général et efficace pour la synthèse des dérivés de la 2-aryl-3-alkoxycarbonyl-3-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazine **81**, par la condensation du 2-aminothiophénol **55** avec des époxydes ; la réaction s'effectue uniquement dans l'acétonitrile à reflux pendant 2h. Les produits sont obtenus avec de bons rendements, la réaction est régiosélective. Ceci est montré par le fait que dans tous les composés obtenus, l'atome de soufre est à côté du groupe aromatique qui montre

également que l'atome de soufre, attaque exclusivement le carbone lié au groupe aryle de l'époxyde, la forte nucléophilie du soufre par rapport à l'azote de la fonction amine explique la sélectivité de l'attaque nucléophile sur l'époxyde (Schéma 19).



-Schéma 19

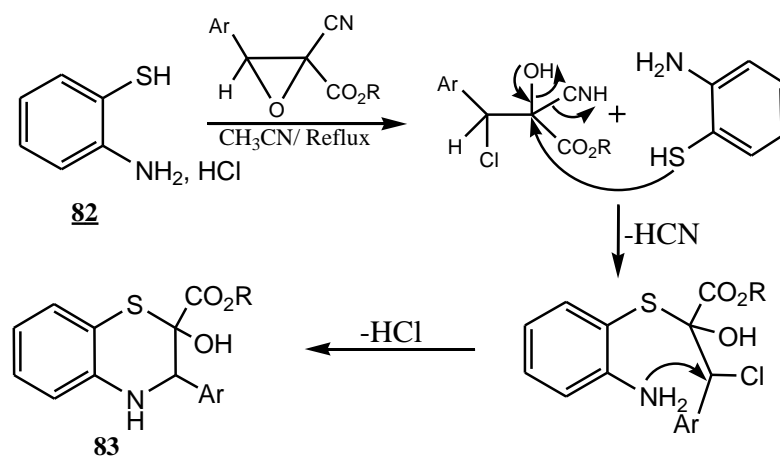
Les mêmes auteurs ^[73] ont repris la même réaction en utilisant le chlorhydrate de 2-aminothiophénol **82** au lieu du 2-aminothiophénol **55**; la présence de protons dans le milieu réactionnel affaiblit la nucléophilie du soufre et l'azote attaque l'anion chlorure. La réaction est aussi régiosélective; ceci est montré par le fait que dans tous les composés obtenus **83**, l'atome d'azote est à côté du groupe aromatique et prendra toujours place sur le site le plus électrophile, à savoir le carbone lié à l'aryle (Schéma 20).



-Schéma 20

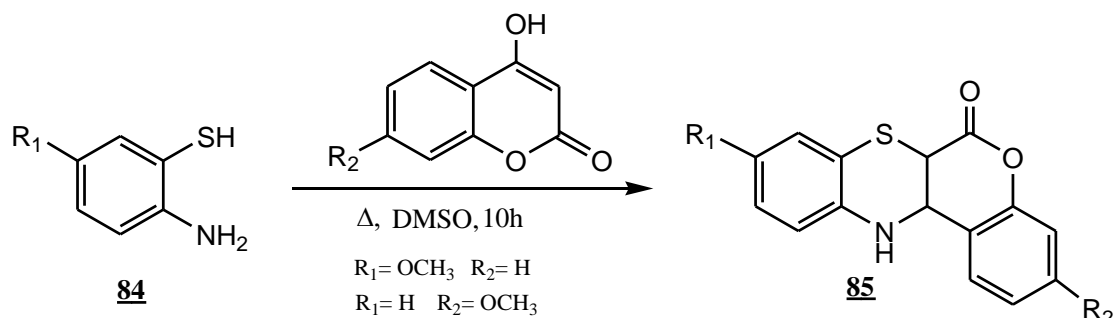
La formation du composé **83** peut être expliquée selon le mécanisme suivant (Schéma 21)

:



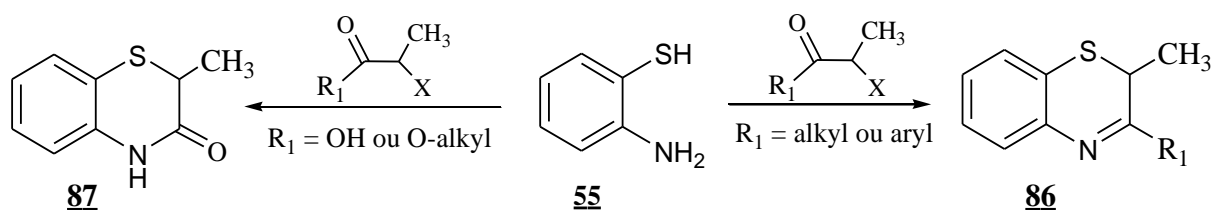
-Schéma 21

Au cours de leurs travaux sur la synthèse des 1,4-benzothiazines, Jacquot et al. ^[39] ont isolé les dérivés de la benzothiazine **85** par condensation du 2-aminothiophénol substitué **84** avec les coumarines, au reflux du DMSO. Ces produits sont utilisés comme des agonistes des récepteurs de l'estrogène humain (Schéma 22) :



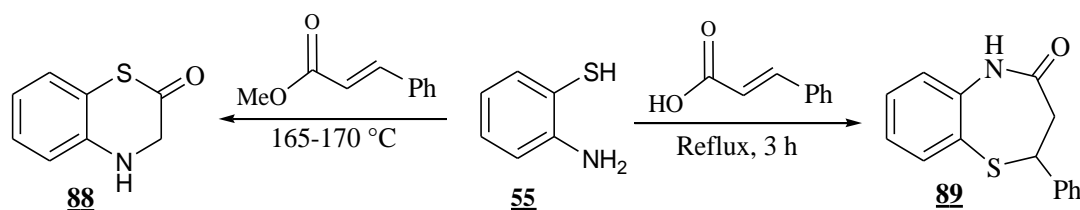
-Schéma 22

Récemment, Barange et al. ^[40] ont rapporté une nouvelle synthèse des dérivés de la 1,4-benzothiazine **86** et **87**, par la condensation du 2-aminothiophénol **55** avec les α -halogéno-carbonyles, suivie par une cyclisation intramoléculaire (Schéma 23).



-Schéma 23

En 2007, Bakavoli et al. ^[41], ont observé que la condensation du 2-aminothiophénol **55** avec l'acide ou l'ester α,β -insaturé donne des résultats différents. Il est généralement observé que la condensation des dérivés d'acide acrylique ayant un fort effet attracteur d'électrons tels que de substituants comme -COAr, -COOH, -CONH₂ ou COO-alkyle avec le 2-aminothiophénol conduit aux dérivés de la 1,4-benzothiazine **88**, tandis que l'acide acrylique avec un groupe alkyle ou l'acide α,β -insaturé forment des benzothiazépines substituées **89** (Schéma 24).



-Schéma 24

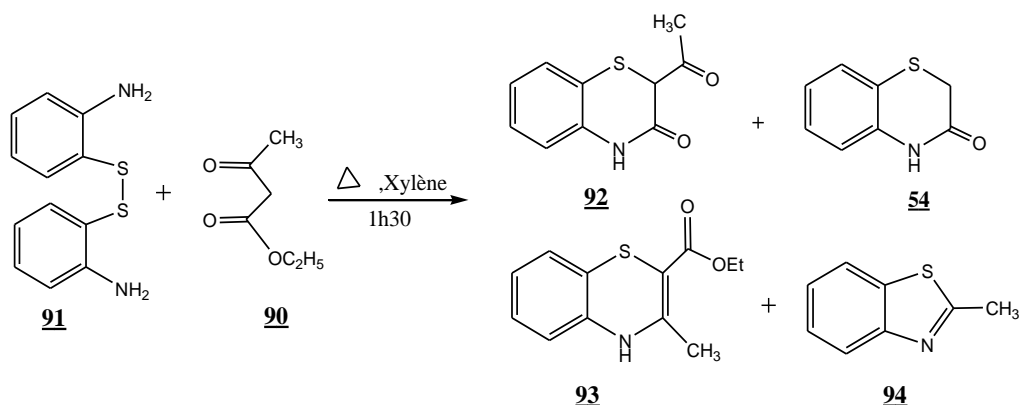
I. 2. A partir de la dithiodianiline

L'action du 2-aminothiophénol **55** sur des systèmes β -dicarbonylés ou carbonylés α,β -insaturés, a l'avantage d'aboutir, dans la plus part des cas, à la synthèse majoritaire de dérivés de la 1,4-benzothiazine.

Quand c'est la dithiodianiline qui est utilisée, ces réactions aboutissent à la synthèse de nouvelles structures 1,4-benzothiaziniques à côté des structures benzothiazoliques. Le nombre élevé de composés obtenus rend leur séparation difficile.

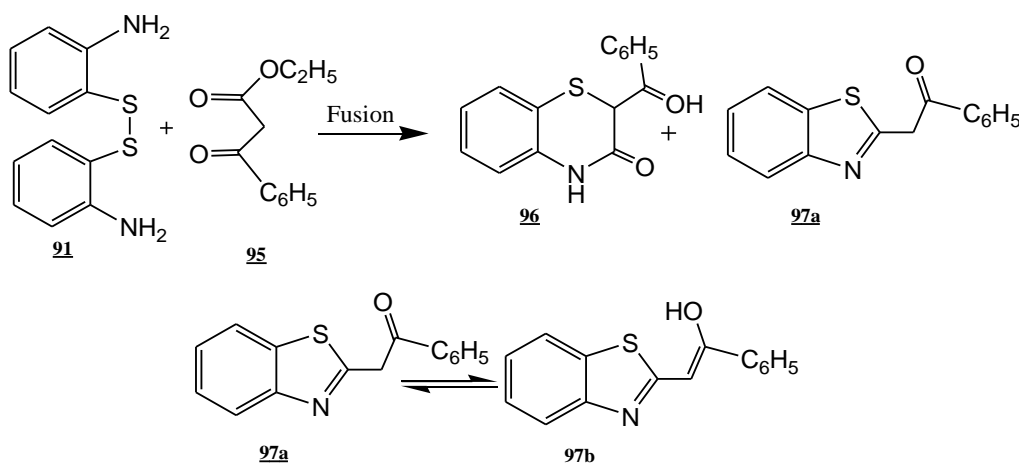
Dans un travail réalisé au sein de notre laboratoire, Keita et al. ^[42] ont étudié la condensation de l'acétylacétate d'éthyle **90** sur la dithiodianiline **91** au reflux du xylène. Ils ont montré que

cette réaction conduit aux 1,4-benzothiazines **92**, **54** et **93**, à côté du 2-méthylbenzothiazole **94** (Schéma 25).



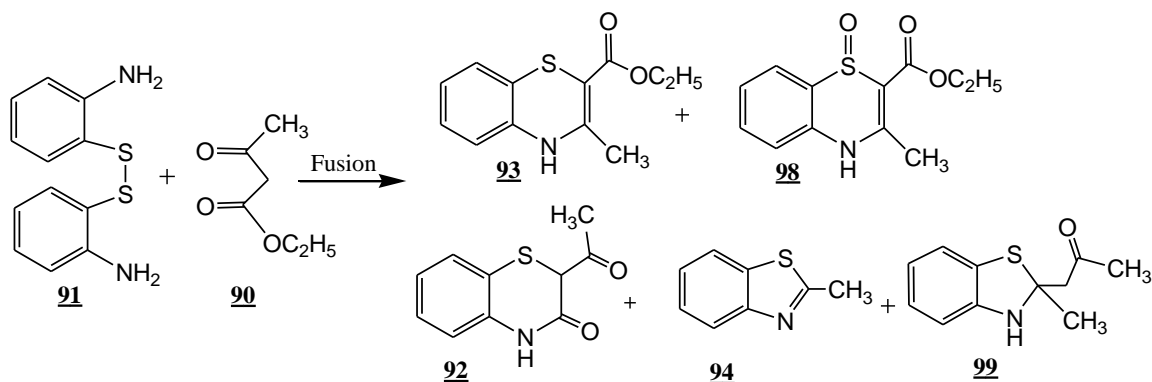
-Schéma 25

Notons que dans notre laboratoire, Baryala et al. ^[43], en utilisant le β -cétoester comme réactif et solvant, ont pu isoler lors de l'action du benzoylacétate d'éthyle **95** sur la dithiodianiline **91**, la 2-benzoyl-1,4-benzothiazin-3-one **96** et le 2-benzoylméthyl-1,3-benzothiazole **97** qui existe, en solution, sous les deux formes tautomères : **97a** et **97b** (Schéma 26).



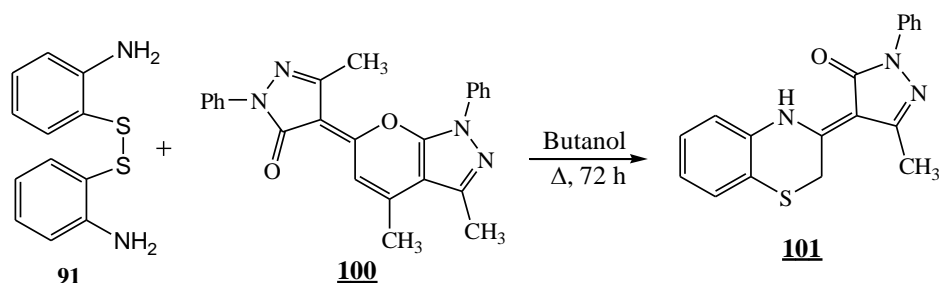
-Schéma 26

Par contre, la condensation de la dithiodianiline **91** avec l'acétylacétate d'éthyle **90**, au reflux le xylène pendant 3h, conduit à l'obtention des benzothiazines **92**, **93** et **98** ^[78], à côté des benzothiazoles **94** et **99** (Schéma 27) :



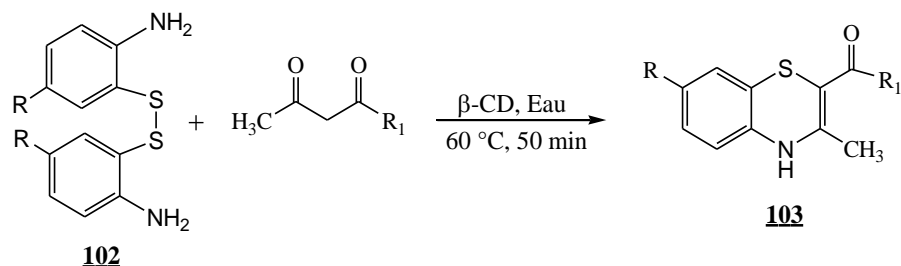
-Schéma 27

Au sein de notre laboratoire, Chakib et al. ^[44], ont réalisé la synthèse d'un nouveau système hétérocyclique dérivé de la 1,4-benzothiazine **101**. Ce composé a été préparé par action de la dithiodianiline sur la 5-méthyl-4-(3,4-diméthyl-1-phényl-3a,7a-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-6(1H)-ylidène)-2-phényl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one. **100**, issue de l'action de la phénylhydrazine sur l'acide déhydroacétique. La réaction a été réalisée dans le butanol pendant 72h (Schéma 28).



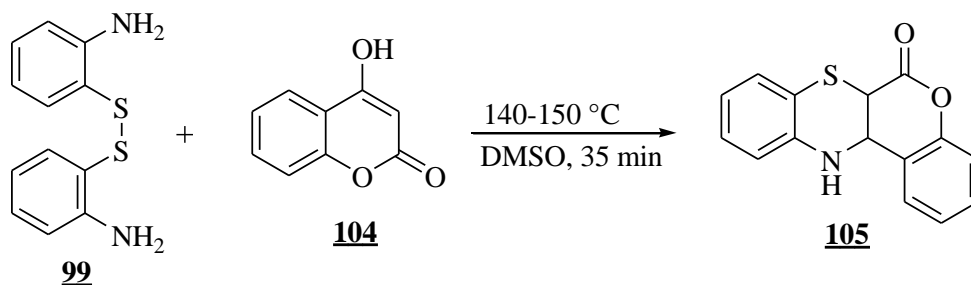
-Schéma 28

Un nouveau protocole de synthèse en une seule étape de nouveaux dérivés 1,4-benzothiaziniques **103**, a été mis au point par Balaji et al. ^[45], par la condensation des dithiodianilines substituées **102** avec les dicétones, sous catalyse supramoléculaire de β -cyclodextrine (β -CD) dans l'eau à pH neutre. Cette méthode catalysée est simple, économique, relativement rapide et sans danger pour l'environnement (Schéma 29).



-Schéma 29

Tabaković et al. ^[46] ont développé une nouvelle méthode de synthèse du composé **105**, en une seule étape, par la réaction de la dithiodianiline **99** avec la coumarine **104**. La réaction est effectuée, au reflux du DMSO (Schéma 30).

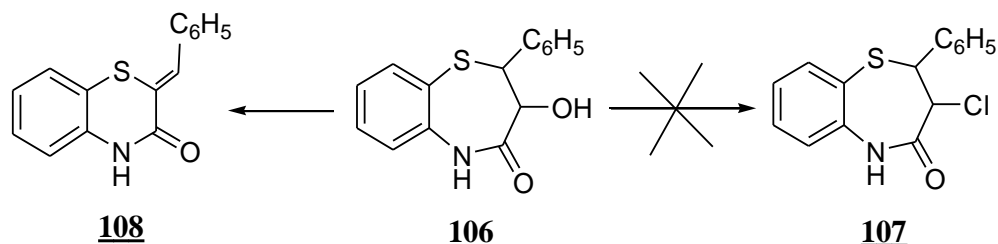


-Schéma 30

I. 3. Par rétrécissement et élargissement de cycle :

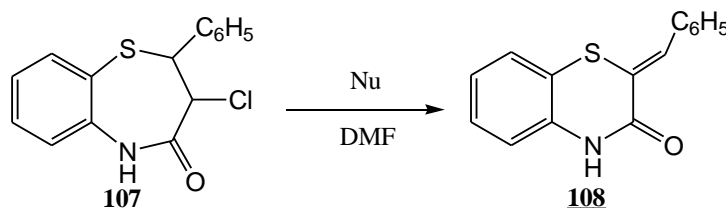
I. 3. a. A partir de rétrécissement de cycles :

Au cours de ses travaux visant la synthèse de la 3-chloro-1,5-benzothiazépinone **107**, Kugita et al. ^[47] ont fait réagir le chlorure de thionyle sur la 3-hydroxy-2,3-dihydro-2-phényl-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one **106** dans la pyridine. Ainsi, ils ont obtenu le produit issu de la déshydratation **108** avec régression du cycle à sept chaînons, les résultats de ce travail ont été repris par Zerzouf et al. ^[48]; ils ont montré que le composé attendu est un intermédiaire instable en milieu basique (Schéma 31).



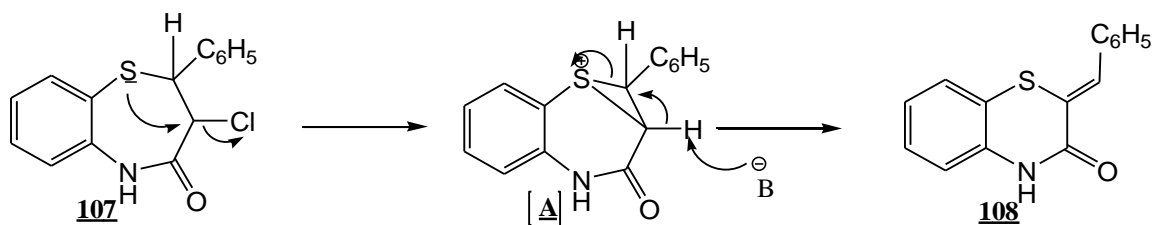
-Schéma 31

Les auteurs ^[48] a montré qu'il était possible de synthétiser le composé chloré **107**, par réaction de chlorure de thionyle dans le THF, toutefois les tentatives de substitution de l'atome du chlore de la benzothiazépinone **107**, par des groupements nucléophile azido ou cyano dans le DMF à 70°C ou à TA conduit au produit **108** (Schéma 32).



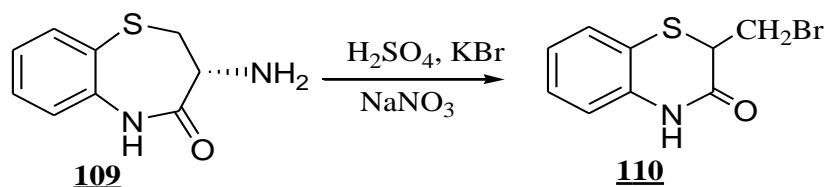
-Schéma 32

Les auteurs ont montré que le stade initial du réarrangement correspond à une réaction transannulaire induite par l'atome de soufre qui attaque le carbone en position 3 du cycle à sept éléments avec élimination de l'atome du chlore. L'intermédiaire **[A]** formé, subit une ouverture du cycle thiirane sous l'effet d'une base pour conduire au composé **108** (Schéma 33).



-Schéma 33

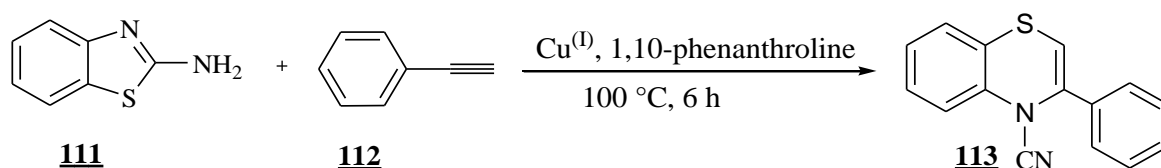
Dans le même contexte, Erker et al. ^[49], ont isolé la 1,4-benzothiazin-3-one **110** par contraction du cycle de la benzothiazépine **109** (Schéma 34).



-Schéma 34

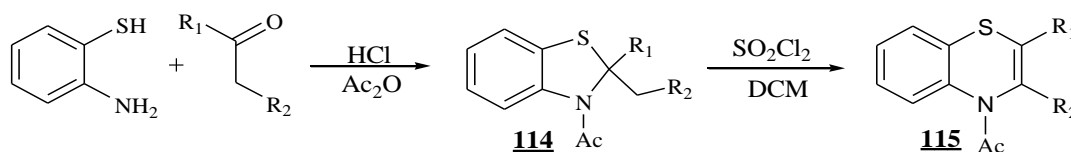
I. 3. b. À partir d'élargissement de cycle :

La 1,4-benzothiazine peut être également préparée par l'élargissement de cycle. Shubhanjan et al. ^[50] ont obtenu récemment la 1,4-benzothiazine **113**, lorsqu'ils ont fait réagir le 2-aminobenzothiazole **111** avec le phénylacétylène **112** en présence de sels de cuivre (I) comme catalyseur et la 1,10-phenanthroline dans 1,2-dichlorobenzène à 100 °C (Schéma 35).



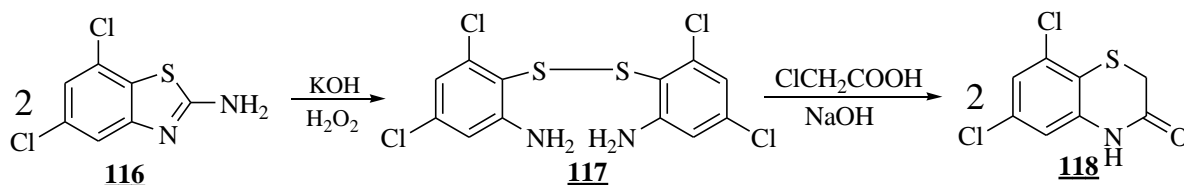
-Schéma 35

Hori et al. ^[51] ont synthétisé les dérivés de la 1,4-benzothiazine **115** par l'élargissement du cycle N-acylé benzothiazoline **114**, par le traitement avec le chlorure de sulfonyle dans le dichlorométhane (Schéma 36).



-Schéma 36

D'une manière similaire, Flavia et al. ^[52] ont obtenu la dithiodianiline substituée **117** par dégradation en milieu potassique du 2-amino-5,7-dichlorobenzothiazole **116**. Ce dernier subit une condensation et une cyclisation oxydante avec l'acide 2-chloroacétique pour donner la 6,8-dichloro-1,4-benzothiazin-3-one **118** (Schéma 37).

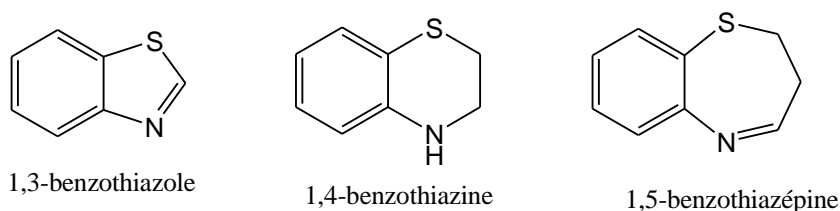


-Schéma 37

II. Réactivités des dérivés de la 1,4-benzothiazine :

La structure 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazine présente quatre centres potentiellement réactifs. Il s'agit de l'atome d'azote N en position quatre, du groupement carbonyle en C3, du méthylène en C2 et de l'atome de soufre en position un. Vu sa stabilité, la 1,4-benzothiazine

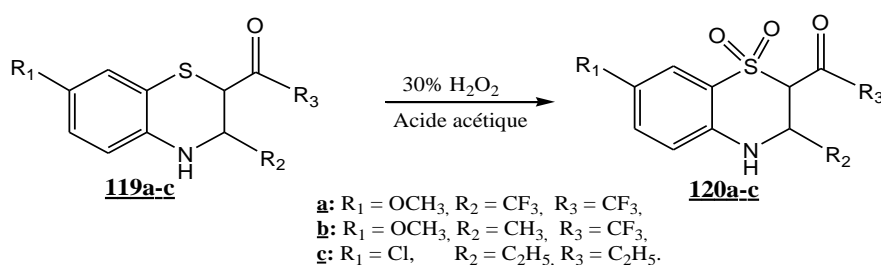
peut être utilisée comme unité structurale de base dans l'élaboration des molécules à visée thérapeutique et complexante (Figure 2).



- Figure 2

III.1. Réactivité de l'atome de soufre en position 1 (Oxydation).

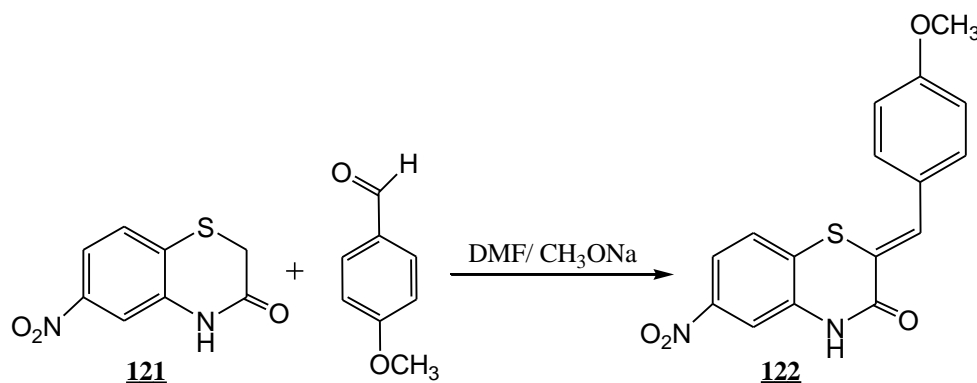
Kshamta et al. ^[53] ont décrit l'oxydation des dérivés benzothiazéniques **119a-c** en présence de peroxyde d'hydrogène à 30% dans l'acide acétique pour obtenir les benzothiazines **120a-c** (Schéma 38).



- Schéma 38

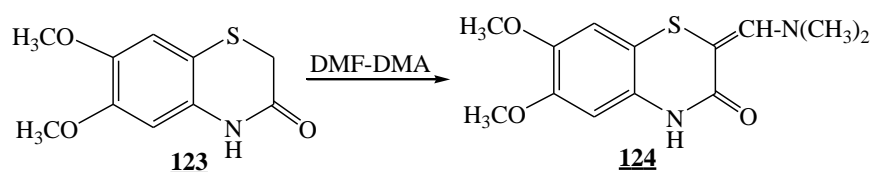
III.2. Réactivité du carbone en position 2.

La réactivité du groupe méthylène en C₂ de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one a été mise en évidence par les travaux réalisés par l'équipe de Souza et al. ^[54]. Ils décrivent la synthèse de la 2-(4-méthoxybenzylidène)-6-nitro-4H-1,4-benzothiazin-3-one **122**, par action du 4-méthoxybenzaldéhyde, en présence du méthanolate de sodium en excès dans le DMF sur la 6-nitro-4H-1,4-benzothiazin-3-one **121** (Schéma 39).



- Schéma 39

Eman et al. [3], ont préparé le composé **124**, en utilisant uniquement le DMF-DMA à fusion. Cette réaction a mis en exergue une grande affinité du DMF-DMA vis-à-vis du groupe méthylène en position 2 de la benzothiazin-3-one **123** (Schéma 40).

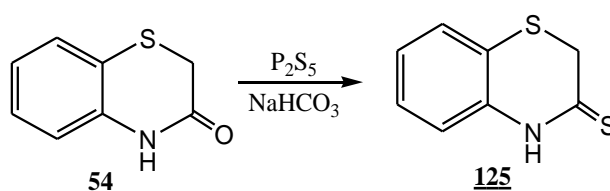


- Schéma 40

D'autres études ont été consacrées aux groupements fonctionnels en C₃ et N₄.

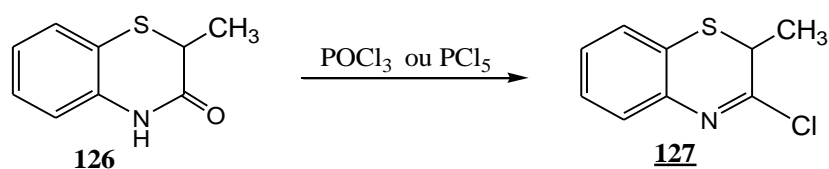
III.3. Attaque nucléophile en position 3.

Peu de travaux se sont intéressés à la réaction de sulfuration du groupe carbonyle en C₃. Citons toutefois le travail réalisé par Kamila et al. [55] qui ont synthétisé une nouvelle 1,4-benzothiazine-3-thione **125** en une seule étape. La sulfuration de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one **54** par P₂S₅ en présence de NaHCO₃ conduit à la formation du composé sulfuré correspondant **125** (Schéma 41).



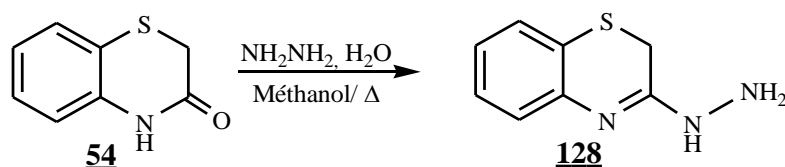
- Schéma 41

La substitution nucléophile en position 3 de la 1,4-benzothiazin-3-one **126** a permis à Deshmukh et al. [56] d'isoler le produit chloré **127**, par action du POCl₃ ou PCl₅ (Schéma 42).



- Schéma 42

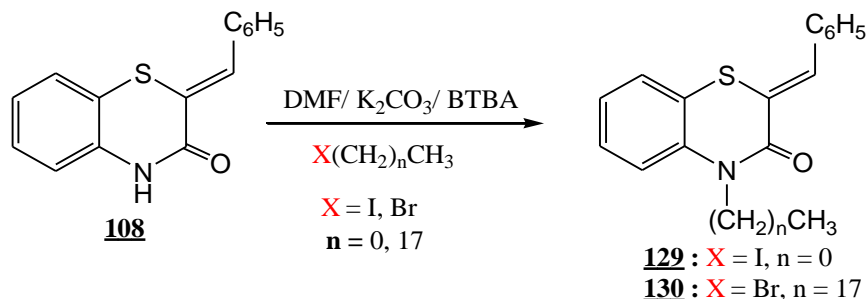
De façon similaire, les mêmes auteurs [91], ont obtenu exclusivement la 1,4-benzothiazine substituée en position 3 par un groupe hydrazine **128**, par l'action de l'hydrate d'hydrazine sur la 1,4-benzothiazin-3-one **54**, au reflux du méthanol (Schéma 43).



- Schéma 43

III.4. Réaction méttant en jeu l'atome d'azote en position 4.

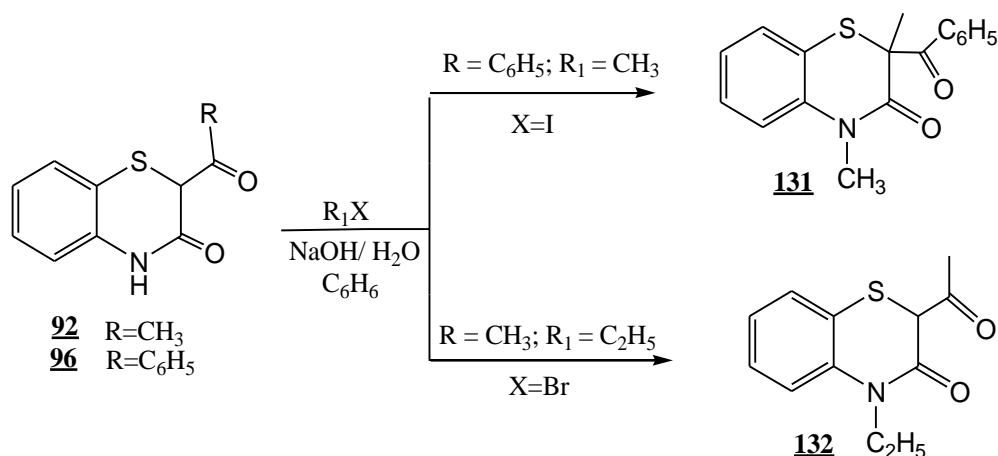
Récemment, Sebbar et al. ^[57,58] ont effectué la réaction d'alkylation de la 2-benzylidène-4H-1,4-benzothiazin-3-one **108** avec l'iodométhane et le 1-bromooctadécane, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide. Ils ont pu isoler les composés N-alkyles **129** et **130** avec de bons rendements (Schéma 44).



-Schéma 44

Dans un travail réalisé dans notre laboratoire, Keita et al. ^[42], ont étudié l'alkylation de la 2-acyl-1,4-benzothiazin-3-one **92** et de la 2-benzoyl-1,4-benzothiazine **96**, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en présence de la soude à 50% comme base.

Ils ont montré lors de cette étude, que l'alkylation de la 2-benzoyl-1,4-benzothiazin-3-one **96**, par l'iodure de méthyle, conduit à un produit **131** résultant de la dialkylation sur les centres C₂ et N₄. Alors que dans le cas de l'alkylation de la 2-acétyl-1,4-benzothiazin-3-one **92** avec le bromure d'éthyle, dans les mêmes conditions, seul le produit N-alkylé **132** a été obtenu (Schéma 45) :



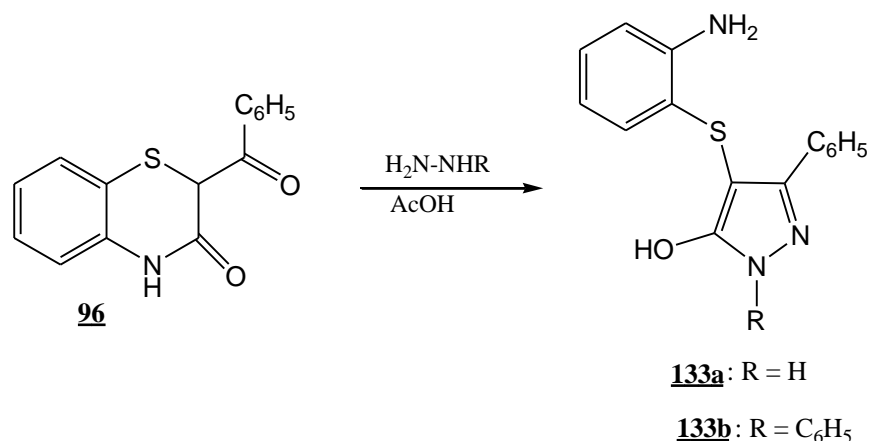
-Schéma 45

III.5. Action des hydrazines.

Dans la série de la 2-benzoyl-1,4-benzothiazine **96**, Baryala et al. ^[59] ont étudié la réactivité vis-à-vis de l'action de l'hydrate d'hydrazine et de la phénylhydrazine. Ils ont opéré selon deux voies :

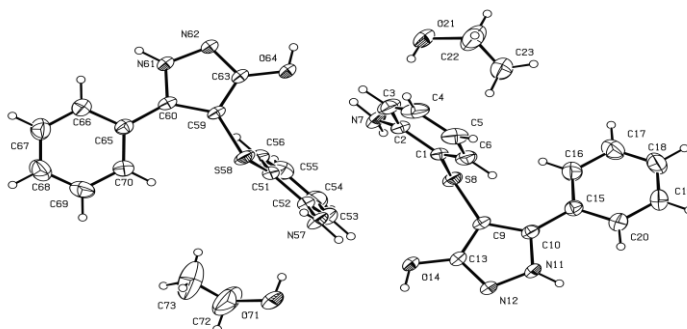
✓ **Voie 1 : Action de l'hydrazine et de la phénylhydrazine sur la 2-benzoyl-1,4-benzothiazin-3-one 96 dans l'acide acétique :**

L'action de l'hydrazine, en quantité stoechiométrique ou en excès, sur la 2-benzoyl-1,4-benzothiazin-3-one 96, au reflux de l'acide acétique, conduit à la 4-[(2-aminophényl)sulfanyl]-5-hydroxy-3-phényl-1*H*-pyrazole 133a avec un rendement de 90%. Lorsque la phénylhydrazine est utilisée comme réactif binucléophile, en quantité stoechiométrique ou en excès, le produit 4-[(2-aminophényl)sulfanyl]-5-hydroxy-1,3-diphényl-1*H*-pyrazole 133b a été isolé avec un rendement satisfaisant (Schéma 46).



-Schéma 46

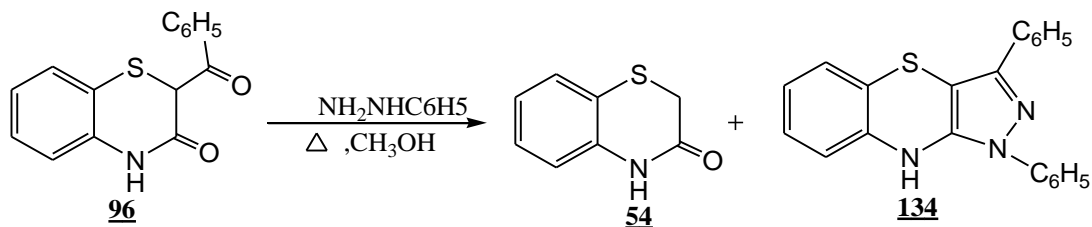
Les structures des composés isolés ont été établies à partir de l'ensemble des données spectrales RMN ¹H, RMN ¹³C et confirmées par spectrométrie de masse et par une étude cristallographique. ^[43] (Figure 27).



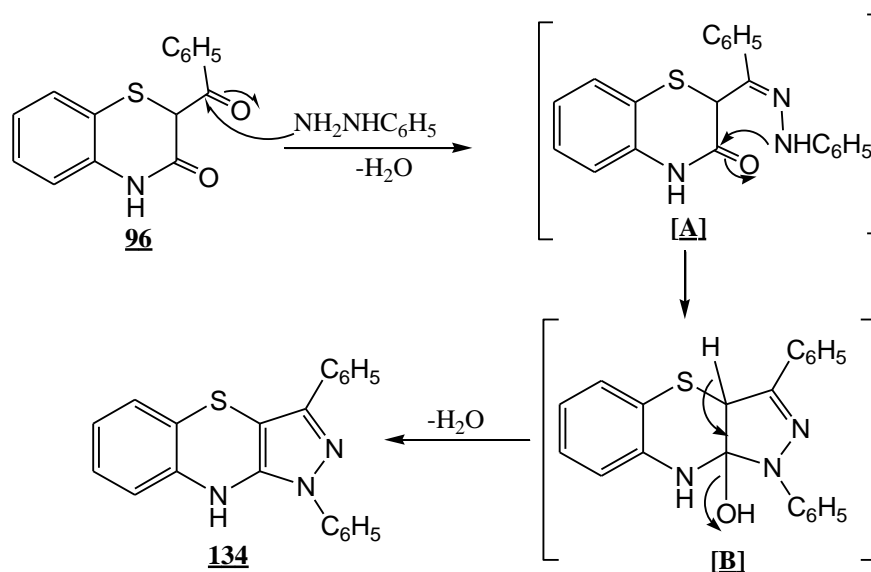
-Figure 3 : Structure cristalline du composé 133.

✓ **Voie 2 : Action de l'hydrazine et de la phénylhydrazine sur la 2-benzoyl-1,4-benzothiazin-3-one 96 au reflux du méthanol en milieu neutre ou en présence de l'acide chlorhydrique :**

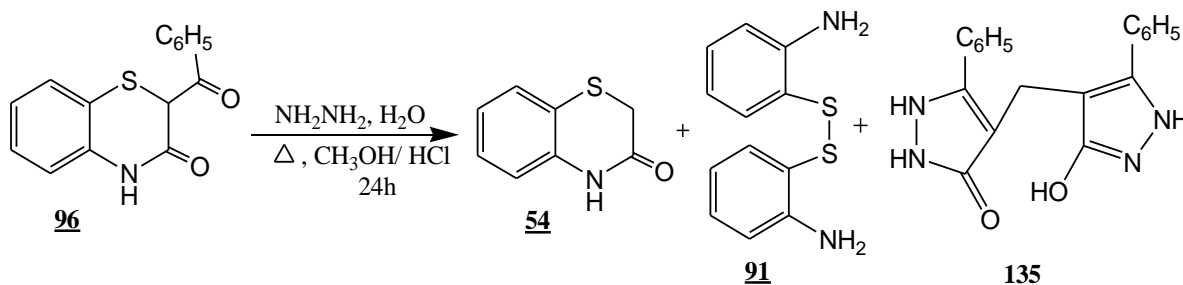
L'action de la phénylhydrazine, au reflux du méthanol, sur la 2-benzoyl-1,4-benzothiazin-3-one 96, conduit exclusivement au produit de débenzoylation; alors que dans le cas de l'action de la phénylhydrazine, en plus du produit de la débenzoylation 54, les auteurs ^[43] obtiennent la 1,3-diphénylpyrazolo[2,3-*a*]-1,4-benzothiazine 134 (Schéma 47).



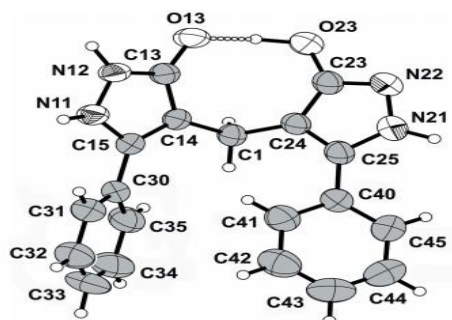
La formation du composé **134** peut s'expliquer par la formation initiale d'une hydrazone **[A]** par attaque du groupe carbonyle du benzoyle portant le phényle suivie de l'attaque du groupe carbonyle de la fonction amide (lactame) par l'atome d'azote pour conduire à l'intermédiaire **[B]** qui, après élimination d'une molécule d'eau, donne la 1,3-diphénylpyrazolo[2,3-*a*]-1,4-benzothiazine **134** (Schéma 48):



Il est à noter que, la condensation de la 2-benzoyl-1,4-benzothiazin-3-one **96** avec un excès d'hydrate d'hydrazine dans du méthanol à chaud, en présence d'acide chlorhydrique, a permis d'isoler la benzothiazin-3-one **54** résultant de la débenzoylation, la dithiodianiline **91** et la 4-[(3-hydroxy-5-phényl-1*H*-pyrazole-4-yl) méthyl]-5-phényl-1*H*-pyrazole-3-one **135** (Schéma 49).

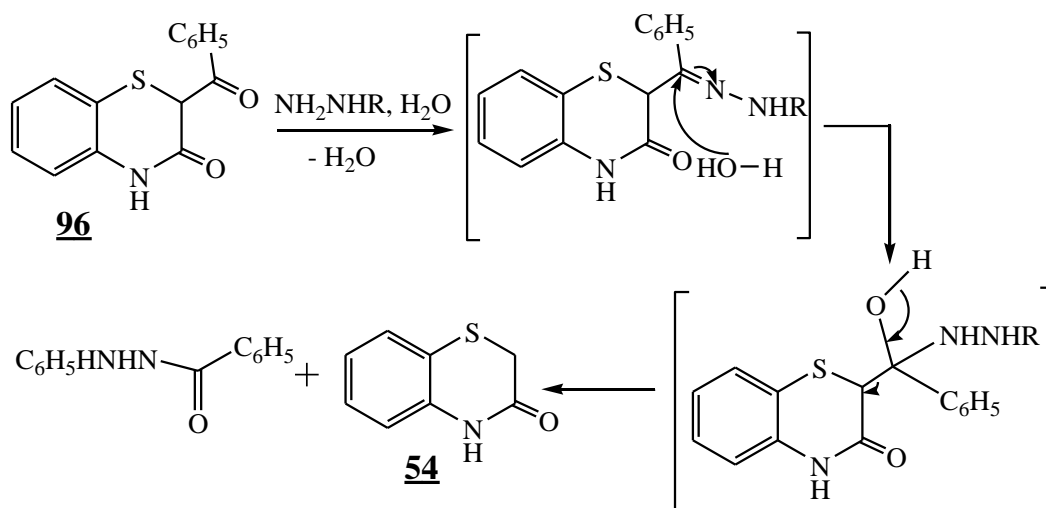


La structure du composé **135** est confirmée grâce à une étude de diffraction des rayons X.



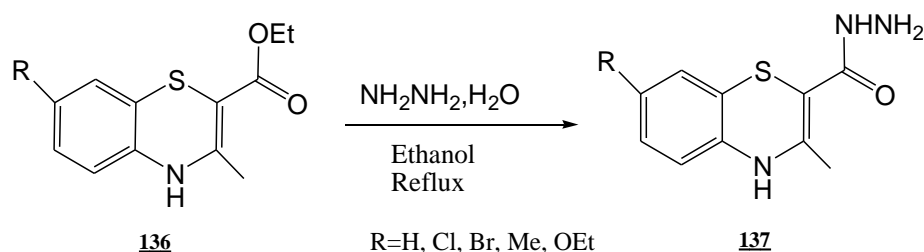
-Figure 4 : Structure cristalline du composé **135** ^[60]

Les résultats de ces travaux montrent que l'action d'hydrazine, dépend des quantités des réactifs binucléophiles, de la durée de la réaction et de pH du milieu réactionnel, le mécanisme de formation du composé **54** est illustré dans le Schéma 50.



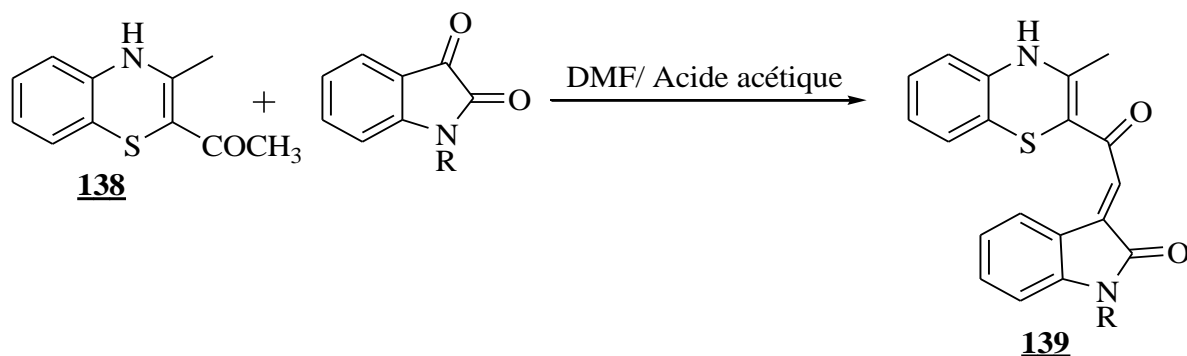
-Schéma 50

De même, Khairnar et al. ^[61] ont isolé de nouvelles 3-méthyl-4*H*-1,4-benzothiazin-2-carbohydrazides **137** par action de l'hydrate d'hydrazine sur le composé **136** au reflux de l'éthanol, (Schéma 51).



-Schéma 51

La condensation équimolaire de l'isatine ou de la N-alkyl-isatine, avec la 2-acétyl-3-méthylbenzothiazine **138**, en présence de l'acide acétique glacial, au reflux de DMF, donne les composés hétérocycliques **139** ^[62], (Schéma 52).



-Schéma 52

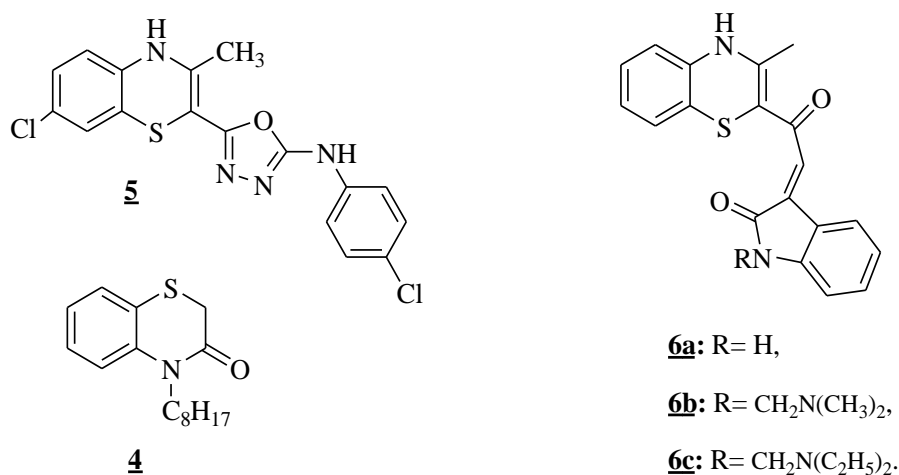
III. Intérêt biologique des dérivés de la 1,4-benzothiazine

Les 1,4-benzothiazines, ont marqué ces dernières années un véritable exploit dans les domaines biologique, pharmacologique et industriel.

Les agents antimicrobiens sont essentiels pour le traitement d'un certain nombre de maladies d'origine bactérienne ou fongique. Les bactéries ont acquis une résistance aux médicaments, et ainsi, le développement de nouveaux agents antimicrobiens est nécessaire.

III. 1. Activité antibactérienne :

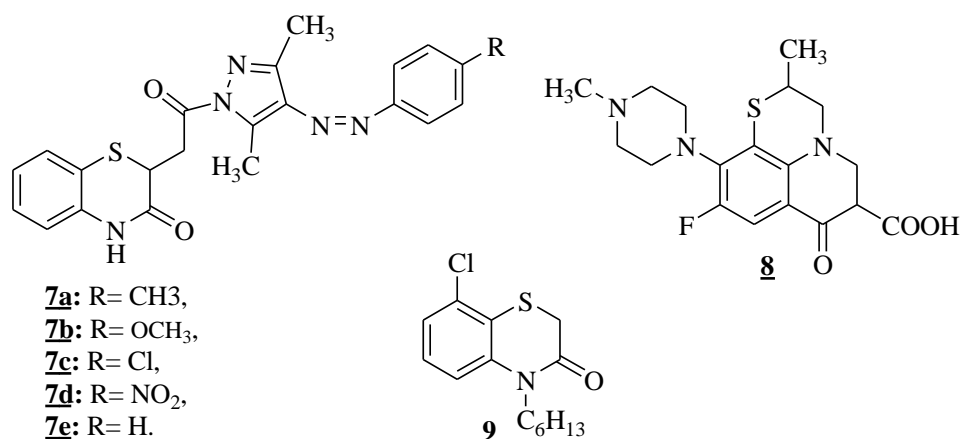
Beaucoup de microorganismes causent des dommages sur la santé humaine. L'utilisation abusive des antibiotiques a entraîné une certaine résistance chez ces microorganismes responsables de toxi-infections alimentaires. Il était donc fort intéressant de chercher des alternatives pour ces produits. Par exemple, les dérivés de la 5-(3-méthyl-7-chloro-4H-1,4-benzothiazin-2-yl)-N-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-amine **5** et la 4-octyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **4**, ont montré une activité antibactérienne très élevée ^[1]. Les dérivés des 1,4-benzothiazines **6a-c** possèdent une activité à la fois antibactérienne contre la bactérie à gram positif *Staphylococcus Aureus* et la bactérie à gram négatif *Escherichia Coli* et antifongique contre les champignons, *Aspergillus* et *Penicillium marneffeii Niger* ^[1].



-Figure 5

Une autre activité marquante des 1,4-benzothiazines, est l'activité antimicrobienne. En effet, Dabholkar et al. [63], Ont démontré que les 1,4-benzothiazines **7a-e**, possèdent une activité à la fois antibactérienne et antifongique.

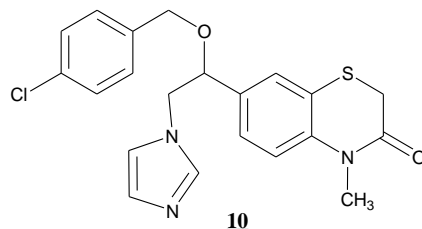
Sur l'ensemble des dérivés de la pyridobenzothiazine substituée en position 2, l'acide 9-fluoro-2-méthyl-10-(4-méthyl-pipérazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3]-1,4-benzothiazine-6-carboxylique **8** a été rapporté comme étant le plus actif avec une CMI de 0,25 µg/ml contre *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* [64]. La 8-chloro-4-hexyl-1,4-benzothiazin-3-one **9**, synthétisée via une réaction de réarrangement, a montré, dans l'ensemble, une puissante activité envers tous les micro-organismes Gram-positifs et Gram-négatifs testés avec des CMI allant de 16 à 64 µg/ml. Cependant, la meilleure activité sur les bactéries à Gram négatif a été signalée avec le composé **9** [65].



-Figure 6

III. 2. Activité antifongique :

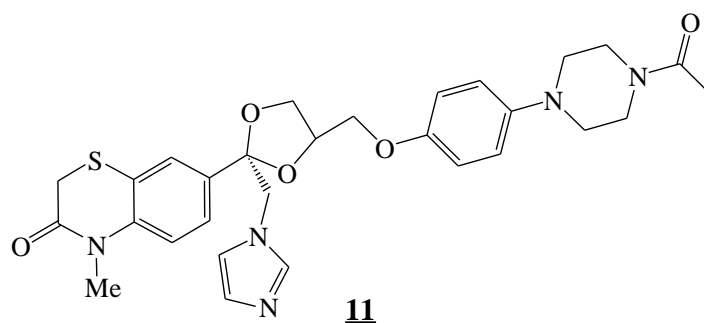
Certains dérivés de la 1,4-benzothiazine ont montré des activités antifongiques très élevées [66]. Toutefois, la 7-[1-[(4-chlorobenzyl)-oxy]-2-(1H-1-imidazolyl)éthyl]-4-méthyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one **10**, prolonge significativement la survie et diminue la charge fongique de rein de souris infectées par voie systémique *C. albicans*. Ce nouvel agent antifongique semble fonctionner *in vivo* comme un agent toxique contre *C. albicans* et en tant que promoteur des mécanismes antifongiques dans les cellules immunitaires naturelles.



-Figure 7

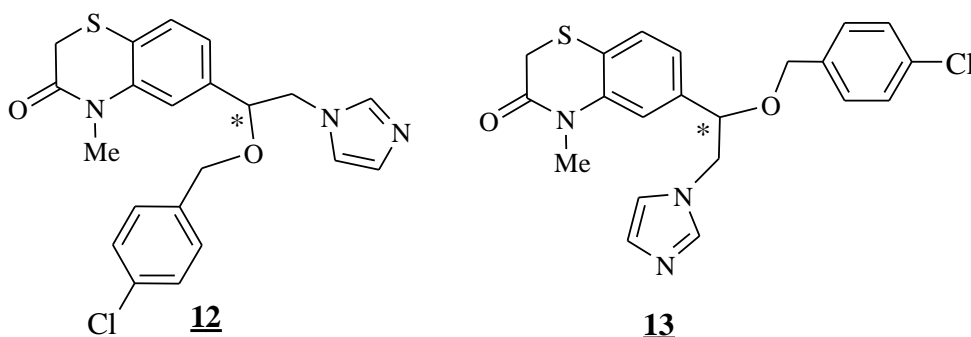
Le nouvel analogue de KTZ basé sur le remplacement du groupe 2,4-dichlorophényle par le fragment 1,4-benzothiazine, était synthétisé par Fausto et al. [67]. Ce composé a été étudié pour déterminer si le fragment 1,4-benzothiazine était un remplacement bioisostérique approprié pour le groupe 2,4-dichlorophényle de KTZ afin d'obtenir une inhibition plus

puissante de l'enzyme CYP 51 de *Candida albicans*. La meilleure activité a été observée pour le composé benzothiazinique analogique **11** [7].



-Figure 8

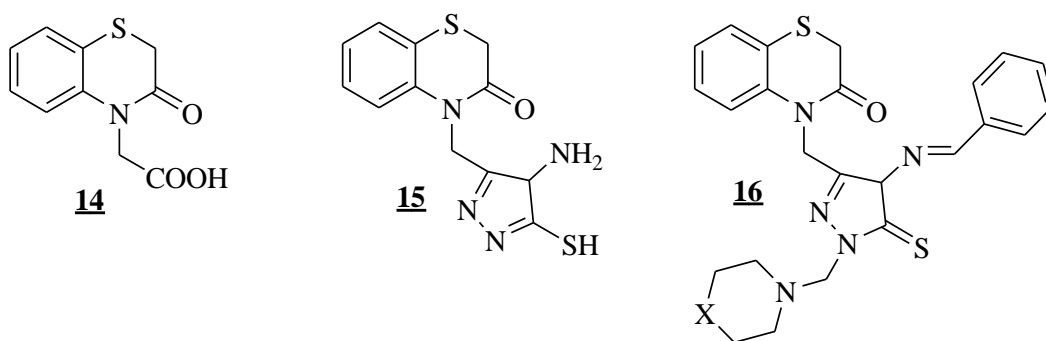
Kaatz et al. [68] Ont montré que les composés **12** et **13**, présentent des propriétés antifongiques très intéressantes (Figure 6).



-Figure 9

III. 3. Activité anti-inflammatoire :

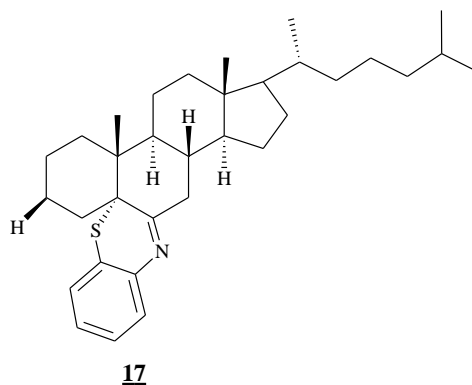
Dans la recherche de nouveaux agents anti-inflammatoires, l'activité anti-inflammatoire de l'acide 3-oxo-2-(3,4-dihydro-2H-benzothiazin-4-yl)acétique **14** augmente par fonctionnalisation de l'acide carboxylique. Ainsi, la 4-[(4-amino-5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **15** est plus active que le composé **14**. Il a été également montré que le produit **16** à une activité anti-inflammatoire très élevée que son précurseur **15** [2].



-Figure 10

III. 4. Activité anticancéreuse :

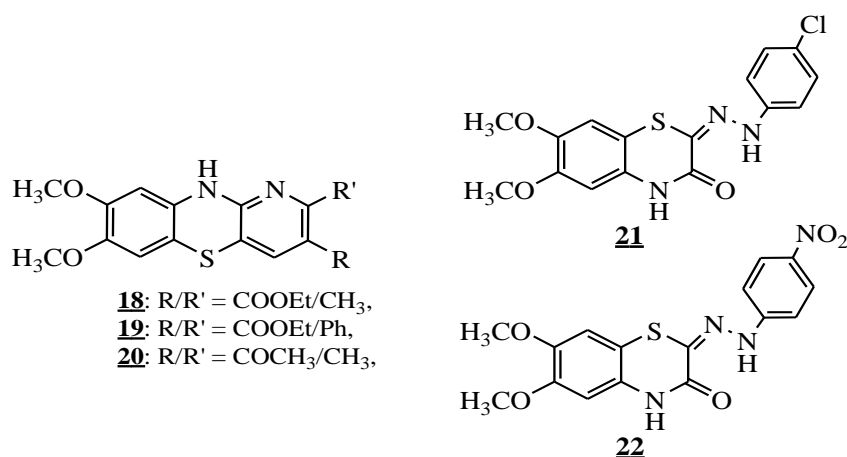
Shamsuzzaman et al. [4], ont préparé le dérivé benzothiazénique **17**, par condensation du 2-aminothiophénol avec les 5 α -cholest-6-ones, en présence du diiode. Le composé **17** a montré une activité anticancéreuse élevée, avec une valeur de concentration inhibitrice médiane CI₅₀ de 13,73 μ mol/l contre les cellules *HéLa*, en étant plus efficace que la doxorubicine contre les mêmes cellules.



-Figure 11

III. 5. Activité anti-tumorale :

Les trois composés **18**, **19** et **20** ont été testés contre la lignée cellulaire de cancer du côlon *HCT-116*, le carcinome hépatique, lignée cellulaire *HEPG2-1* et la lignée cellulaire mammaire humaine *MCF-7*. Ils ont été évalués dans l'Institut National de Cancer, du Caire, (Egypte). Les analyses des données obtenues indiquent que tous les composés testés ont montré une réactivité contre *HCT-116*, lignée cellulaire plus que *HEPG-2* et *MCF* [3]. Par conséquent, les dérivés de la benzothiazine **20-22** ont l'avantage d'ouvrir des voies de synthèse pour la création de nouvelles molécules antitumorales.

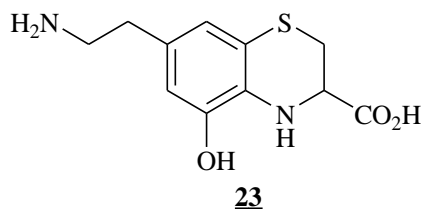


-Figure 12

III. 6. Activité anti-Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer est un trouble neurologique progressif qui provoque un déclin irréversible dans la mémoire. Etant donné que la HMG CoA- réductase est directement liée à la maladie d'Alzheimer, des dérivés de la 1,4-benzothiazine tel que l'acide 7-(2-aminoéthyl)-3-

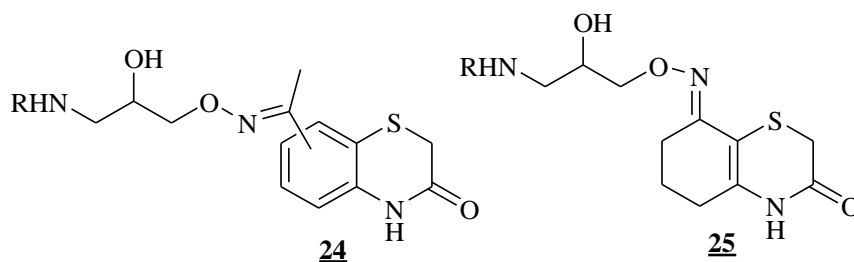
carboxylique-3,4-dihydro-5-hydroxy-2H-1,4-benzothiazine **23**, qui est l'inhibiteur de HMG CoA-réductase, a été rapporté comme agent thérapeutique utile pour traiter, prévenir et retarder l'apparition et/ou réduire le risque de développer la maladie d'Alzheimer ^[69].



-Figure 13

III. 7. Activiti β -bloquante adrénergique :

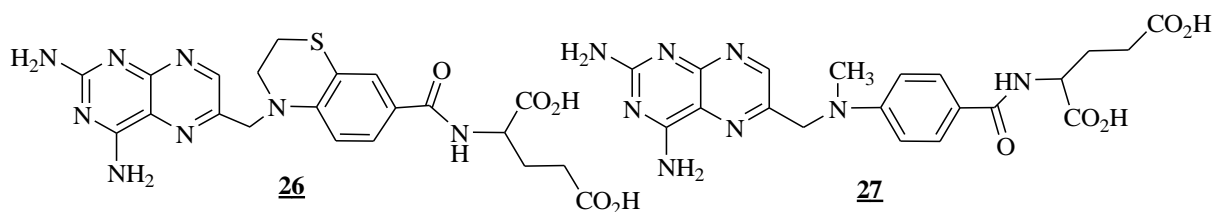
Les auteurs ^[70], décrivent la synthèse de certains éthers d'oximes dérivés de la 1,4-benzothiazine **24** et **25**. Tous les composés synthétisés, ont fait l'objet d'essais *in vitro*, pour étudier leur capacité à déplacer le 3H-dihydroalprenolol des membranes d'érythrocytes de dindon et *in vivo*, pour étudier l'activité β -bloquante, par l'inhibition de la tachycardie induite par l'isoprénaline.



-Figure 14

III. 8. Activité Anti-rhumatisme :

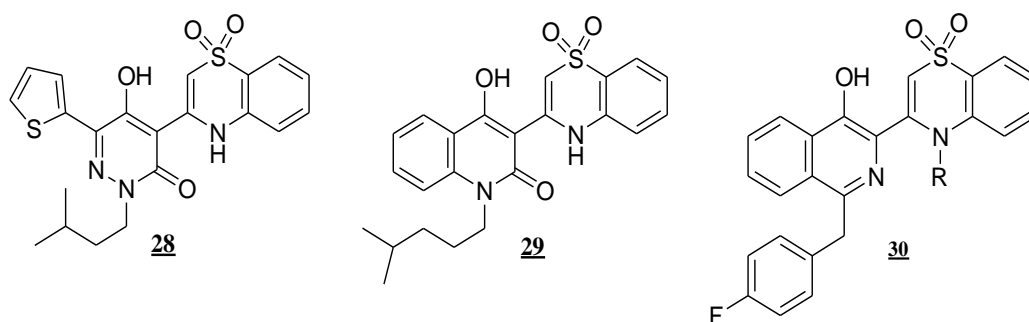
L'activité *in vitro* de dérivé de la 1,4-benzothiazine **26** inhibe la dihydrofolate-réductase au même degré que le Méthotrexate-polyglutamate (MTX-polyglutamate **27**). Le traitement par le composé **26** produit un effet anti-prolifératif similaire à celui du **27**. Cependant, la concentration intracellulaire de **26** était beaucoup inférieure à la somme des niveaux de **27** et son polyglutamate. Les effets de **26** ont disparu lorsqu'il est retiré du milieu de culture. Ces résultats indiquent que la polyglutamation n'est pas essentielle pour l'effet anti-arthritique antifolate ^[71, 72].



-Figure 15

III. 9. Activité anti-Virus de l'Hépatite C :

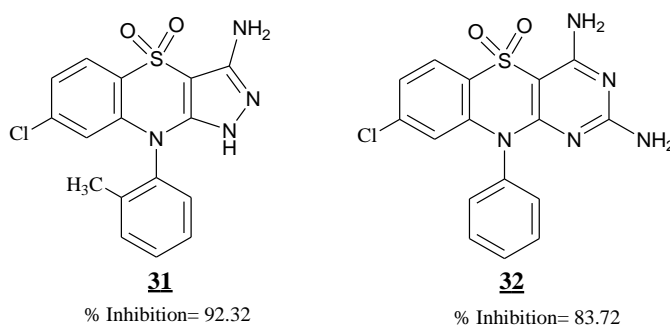
Le VHC est une cause majeure d'hépatite aiguë et des maladies chroniques du foie, y compris la cirrhose et le cancer du foie [73]. Globalement, on estime que 170 millions de personnes, soit 3% de la population mondiale, sont chroniquement infectés par le VHC [74] et 3-4 millions de personnes sont nouvellement infectées chaque année [75]. Récemment, l'analogue 4-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1λ6-1,4-benzothiazin-3-yl)-5-hydroxy-2H-pyridazin-3-one **28**, a montré des activités inhibitrices puissantes dans des dosages biochimiques (1b IC50 < 10 nmol/l ; 1b EC50 = 1.1 nmol/l) ; par conséquent, ce dernier est à l'origine de la découverte d'une nouvelle classe d'inhibiteurs de la polymérase du VHC NS5B [76]. D'autres études, ont montré que des composés de la nouvelle série de la hydroxyquinolyl-1,4-benzothiazine **29** et **30** sont des inhibiteurs de l'enzyme polymérase du VHC NS5B [9], rendant, ainsi, la benzothiazine très pertinente à la recherche de médicaments antiviraux [16].



-Figure 16

III. 10. Activité antipaludique :

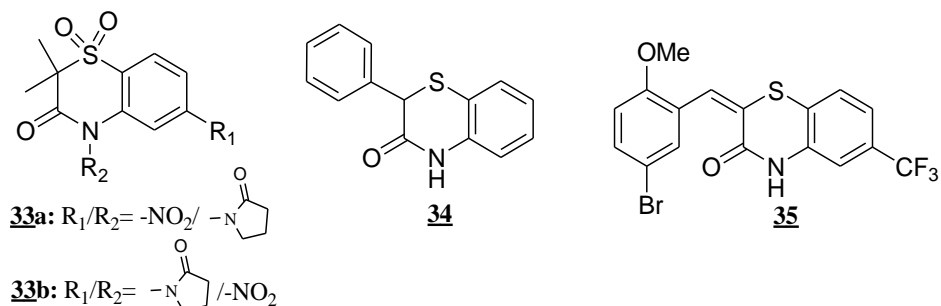
Le paludisme est une maladie infectieuse tropicale qui pose de sérieux problèmes pour la santé de l'homme [77]. Elle est causée principalement par un protozoaire *Plasmodium falciparum*, qui est responsable de la mort de plus de 1 million de personnes chaque année avec un risque de contamination de plus de 40% de la population mondiale [78]. Au cours des dix dernières années, des progrès réels ont été réalisés dans l'élargissement de la lutte antipaludique et les efforts de prévention, en faisant appel aux composés benzothiaziniques. En particulier, les deux types des composés **31** et **32** ont été signalés comme agents antipaludiques très actifs via l'inhibition d'hydrolyse de l'hémoglobine [11].



-Figure 17

III. 11. Activité des canaux potassiques :

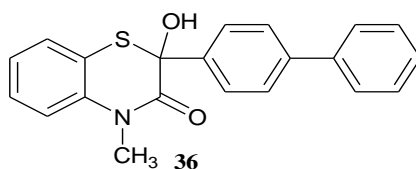
Une série de 1,4-benzothiazines, convenablement fonctionnalisées à l'extrémité en positions N-4 et C-6, **33**, a été synthétisée comme des ouvreurs de canaux potassiques [79]. D'autres chercheurs ont réalisé la synthèse d'une nouvelle classe de dérivés de la 1,4-benzothiazine **34** et **35** qui activent les canaux de potassium [80].



-Figure 18

III. 12. Activité antihyperlipidémique :

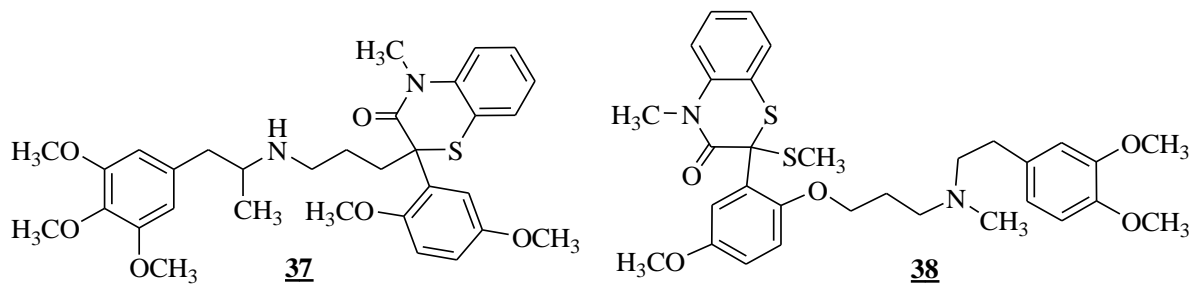
L'hyperlipidémie est le fait d'avoir un taux élevé de cholestérol dans le corps. Le cholestérol est une matière grasse (également appelé lipide) dont le corps humain a besoin pour fonctionner correctement [81]. Cependant, les niveaux de cholestérol qui sont trop élevés peuvent augmenter la probabilité des maladies cardiaques, l'AVC, l'athérosclérose et d'autres problèmes [82]. La 1,4-benzothiazine avec un substituant diphenyle en position C-2 **36**, a été signalée comme un très bon agent antihyperlipidémique avec une DL₅₀ de 12,8 μmol/l [83].



-Figure 19

III. 13. Activité anti- agrégation plaquettaire :

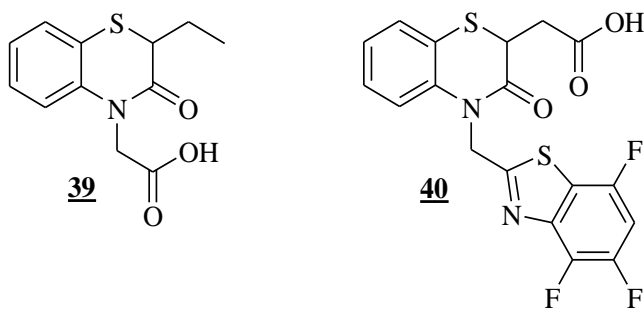
Les plaquettes jouent un rôle vital dans le progrès et le développement des troubles thrombotiques tel que l'AVC. La 2-(2,5-diméthoxyphényl)-4-méthyl-2-(3-(1-(3,4,5-triméthoxyphényl)propan-2-ylamino)propyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **37** [84], et la 2-(2-(3((3,4-diméthoxyphényl)(méthyl)amino)propoxy)-5-méthoxyphényl)-4-méthyl-2-(méthylthio)-2H-1,4-benzothiazine-3(4H)-one **38**, ont été brevetées comme de puissants inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, causée par le collagène, l'ADP et l'épinéphrine [85].



-Figure 20

III. 14. Activités antidiabétiques et des antihypertenseurs :

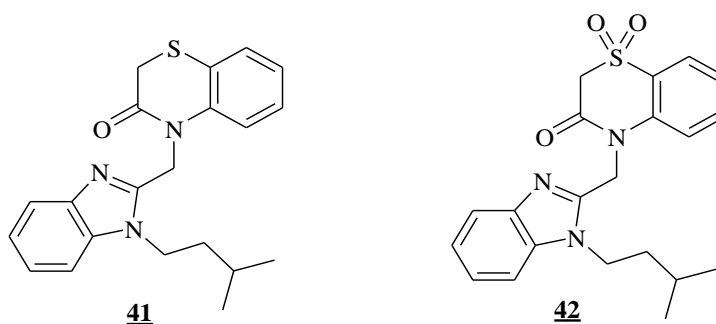
Les inhibiteurs d'aldose réductase (AR) sont bien connus en tant qu'agents utiles dans le traitement des complications associées au diabète [86]. En général, parmi les dérivés de la benzothiazine qui sont antidiabétiques [6], et anti-hypertenseurs, on cite : l'acide 2-[2-éthyl-2*H*-2,3-dihydro-3-oxo-4*H*-1,4-benzothiazin-4-yl] acétique **39** et l'acide 2-[4-(4,5,7-trifluorobenzothiazol-2-yl-méthyl)-3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-1,4-benzothiazin-2-yl] acétique **40** qui ont montré un puissant effet inhibiteur [87].



-Figure 21

III. 15. Activité antivirale :

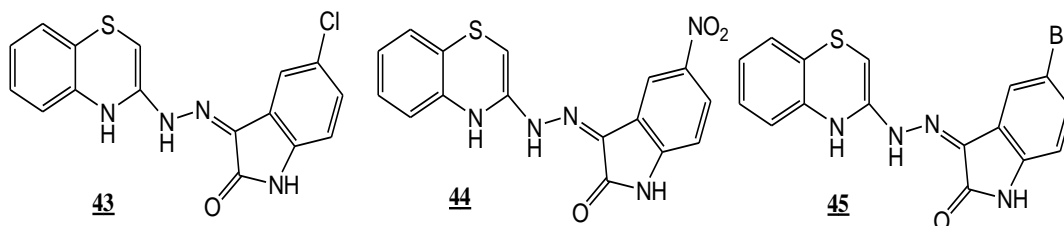
Les foyers d'hiver de virus respiratoire syncytial VRS aux États-Unis continuent d'être une source importante de morbidité et de mortalité avec 17000 décès par an qui sont attribués à ce virus. La classe de composés à base de benzimidazole contenant un noyau 1,4-benzothiazin-3-one **41** et **42**, présente une activité inhibitrice de RSV, en utilisant un dosage de réplique du virus. Toutefois, la puissance intrinsèque de la 1,4-benzothiazin-3-one **41** ($EC_{50} = 0.274 \mu\text{mol/l}$) a été rapportée comme étant inférieure à celle du 1,4-benzothiazin-3-one dioxyde **42** ($EC_{50} = 0.059 \mu\text{M}$) [88].



-Figure 22

III. 16. Activité vermifuge :

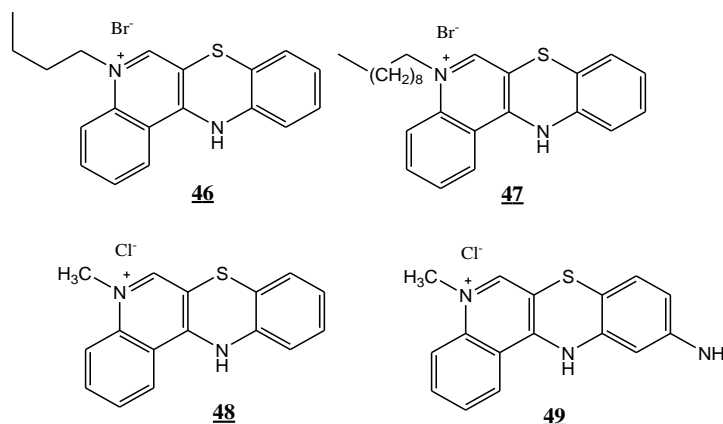
La diversité des vermifuges et leurs divers mécanismes d'action rendent difficile de trouver de nouveaux médicaments ^[8a]. Cela a motivé Suresh et al. ^[8b], à s'engager dans la recherche des composés 1,4-benzothiaziniques avec une activité anthelminthique sélective et une toxicité plus faible en testant le ver adulte indien. Le rapport de l'examen a révélé que la 3-(2-(4*H*-1,4-benzothiazine-3-yl)hydrazono)-5-chloroindolin-2-one **43** et ses dérivés 5-nitro **44** et 5-bromo **45**, montrent des résultats plus efficaces par rapport au médicament de référence, l'albendazole, à 0,1, 0,2 et 0,5% respectivement ^[8b].



-Figure 23

III. 17. Activité antiproliférative :

L'activité des sels de la 5-alkyl-12*H*-quino[3,4-*b*]-1,4-benzothiazine **46** a été étudiée *in vitro* en utilisant les cellules HCT116 et LLC. Le remplacement des fragments butyle et décyle liés à l'azote du noyau quinoléine des composés **46** et **47**, a augmenté leurs paramètres de lipophilie et a diminué, en même temps, leurs activités antiprolifératives par rapport au composé **48** qui comporte un substituant méthyle, et qui a une plus forte activité sur les cellules LLC (IC₅₀ = 2.3±0.6 µg/ml). Le composé **49** a montré une plus haute activité antiproliférative sur les cellules HCT116 à IC₅₀ 2.2± 0.3 µg/ml ^[12].

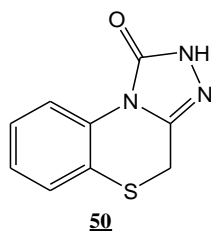


-Figure 24

III. 18. Activité stimulante sur le système nerveux central (SNC) :

Les dérivés de la benzothiazine ont montré des activités à la fois comme stimulant du SNC et relaxant musculaire. Le profil neuro psychopharmacologique d'une nouvelle famille de composés myorelaxants à action centrale de la 2,4-dihydro[1,2,4]triazolo-[3,4-*c*]-1,4-benzothiazine **50**, a été récemment étudié. L'activité de cette 1,4-benzothiazine a été comparée

à celle de la méphénésine connue par son effet myorelaxant à action centrale. Il a été découvert que le composé **50** est plus efficace que la méphénésine avec une longue durée ^[89].

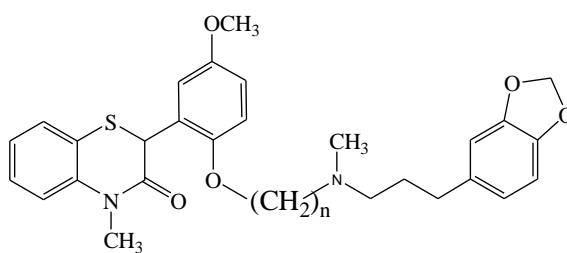


-Figure 25

III. 19. Activité d'Antagoniste du calcium :

L'ion calcium (Ca^{2+}) est un composant cellulaire important impliqué dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires. Dans l'intention de réduire ces effets et pour obtenir la suppression cardiaque inférieure, Fujita et al. ^[90] ont changé le noyau benzothiazépine par le noyau benzothiazine, les composés **51a** et **51b** ont été signalés être des antagonistes du calcium.

Les antagonistes du Ca^{2+} ralentissent la fréquence ventriculaire en bloquant la conduction dans le sens antérograde par la conduction auriculo-ventriculaire ^[19]. Les (+)-2-[2-[(aminoalkyl)oxy]-5-méthoxyphényl]-3,4-dihydro-4-méthyl-2H-1,4-benzothiazin-3-ones **51a** et **51b**, des composés ayant un squelette 1,4-benzothiazine nouvellement développé, ont été signalés être des antagonistes du calcium avec un avantage supplémentaire en raison de leurs effets vasodilatateurs très sélectifs ^[91].



51a si $n=3$, $\text{IC}_{50} = (0.18 \pm 0.01) \times 10^{-6} \text{M}$

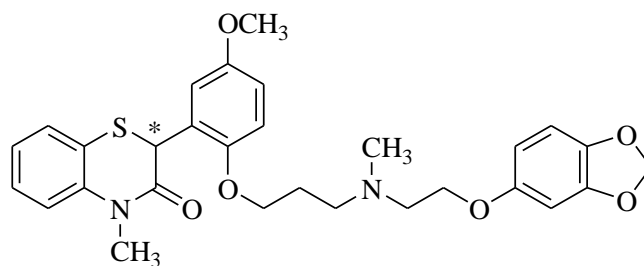
51b si $n=4$, $\text{IC}_{50} = (0.17 \pm 0.03) \times 10^{-6} \text{M}$

-Figure 26

III. 20. Autres activités des 1,4-benzothiazines :

Les dérivés de la 1,4-benzothiazines sont utilisés autant que traitement pour la prévention des dérives mnémocognitifs associés à l'âge, aux syndromes anxieux ou dépressifs aux maladies d'Alzheimer et aux séquelles de l'épilepsie ^[92].

Le Semotiadil **51a** (introduit en 1990), est un antagoniste de sodium (Na^+) ^[93]. Il est aussi anti-hypertensif ^[94], antianginal ^[95] et vasodilatateur ^[96].

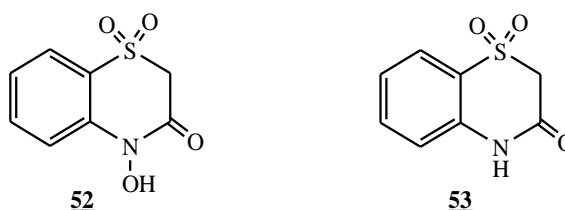


51a : Semotiadil (isomère R)

-Figure 27

En tant que calmants, il est nécessaire d'élargir les études de leur réactivité pour l'inhibition de la cholinestérase essentiellement inhibée par les composés phospho-organiques

Cependant il a été impossible de montrer une quelconque réactivité significative pour les composés **52** ou **53** sur l'acétylcholinestérase (sérum cholinestérase) après inhibition par l'isopropyl phosphorfluoridate (sarin).



-Figure 28

Quoique ces composés, en combinaison avec l'atropine, renforcent la protection des souris contre le poison de sarin mieux que l'atropine toute seule, il est intéressant d'étudier la chimie des dérivés de la benzothiazine ^[97].

CONCLUSION :

Les modifications structurales de la 1,4-benzothiazine, ont permis la mise au point de nouveaux dérivés susceptibles de présenter un large spectre d'activité biologique et physicochimique.

Les dérivés de la 1,4-benzothiazine présentent une richesse très importante due à la présence de différents sites réactifs engagés dans des réactions de condensation, d'alkylation, de sulfuration, de cycloaddition 1,3-dipolaire, etc.

Les études antérieures ont montré que la modification structurale sur les différentes positions de la 1,4-benzothiazine, permet d'améliorer son profil pharmacologique lui conférant des propriétés anti-inflammatoires, anticancéreuses, anti VIH, anti-hypertensives,...

Vu les activités biologiques que présentent ces molécules, l'objectif de notre travail sera consacré à la synthèse et la réactivité de nouveaux composés dérivés de la 1,4-benzothiazine, ainsi qu'à l'étude de leurs propriétés Antibactérienne et Inhibitrice de Corrosion.

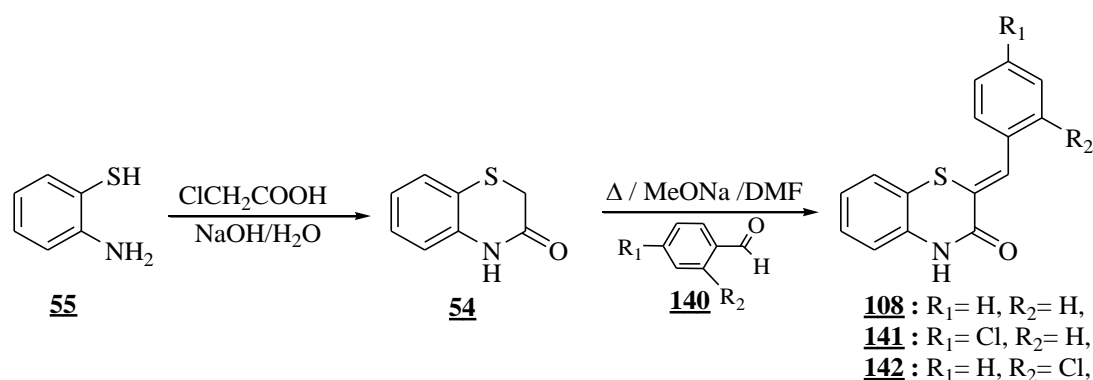
***.CHAPITRE II* : SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ DES
DÉRIVÉS DE LA 2H-1,4-BENZOTHIAZIN-3-ONE.**

D'après la partie de la mise au point, les dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one ont montré des activités biologiques et physicochimiques potentielles, de notre part nous nous sommes intéressés, dans cette première partie à la synthèse, de la 3,4-dihydro-1,4-benzothiazin-3-one **54**, ainsi que de la 2-(substituée)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one **108**, **141** et **142**. Nous nous proposons également d'engager ces deux unités structurales dans des réactions d'alkylation et d'acylation, afin d'obtenir de nouveaux dérivés N-substitués via différents agents monohalogénés.

Comme mentionné dans le premier chapitre, de nombreux travaux réalisés ces dernières années, rapportent les différentes méthodes de synthèse de dérivés benzothiaziniques. Des réactions faisant intervenir le 2-aminothiophénol avec des systèmes carbonylés (acides ou esters) constituent la voie la plus répondeue. Cependant, ces hétérocycles peuvent être également obtenus à partir de la dithiodianiline et ses dérivés ou par contraction des dérivés benzodiazépiniques.

I. Synthèse des dérivés de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one.

Plusieurs méthodes concernant la synthèse de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one, ont été décrites dans la littérature [63-68]. De notre part, nous avons synthétisé le précurseur de départ **54** par condensation du 2-aminothiophénol **55** avec l'acide 2-chloroacétique en présence de l'hydroxyde de sodium comme base et l'eau comme solvant de la réaction à reflux. Pour la synthèse des 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-ones substituées en position 2 par un groupe arylméthylidène **108**, **141** et **142**, nous avons adopté la méthode décrite par Souza et al. [89] qui consiste à réaliser la condensation du benzaldéhyde, du 4-chlorobenzaldéhyde et du 2-chlorobenzaldéhyde **140** avec le précurseur **54**, dans le DMF en présence d'un excès de méthanolate de sodium (Schéma 53).



-Schéma 53

Les structures des produits synthétisés **54** et **108** ont été confirmées par les données spectrales (RMN ¹H, ¹³C) [127].

Nous avons également synthétisé d'autres nouveaux précurseurs benzothiaziniques par condensation du 2-chloro- et du 4-chlorobenzaldéhyde avec la 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one **54**, en présence de méthanolate de sodium. Ces hétérocycles ont été également identifiés par les données spectrales (RMN ¹H, ¹³C et Dept-135).

- Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C du composé **141** :

Le spectre RMN ¹H, pris dans le DMSO, du composé **141** met en évidence, en particulier, la présence d'un signal à 7.84 ppm attribuable au proton du groupement allyle =CH-C₆H₄Cl, d'un multiplet entre 7.06-7.69 ppm représentant les protons aromatiques. On peut noter également la présence d'un singulet attribuable au proton porté par l'atome d'azote à 10.95 ppm.

Le spectre RMN ¹³C également, présente, en particulier, des signaux à 118.32, 121.65, 133.58, 134.24, 136.10 ppm correspondant aux carbones quaternaires du composé **141** et un signal vers 160.95 ppm correspondant au carbone du groupe carbonyle.

- Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C du composé **142** :

Le spectre RMN ¹H, pris dans le DMSO du composé **142**, met en évidence, en particulier, la présence d'un signal à 7.84 ppm attribuable au proton du groupement allyle =CH-C₆H₄Cl, un multiplet entre 7.01 et 7.62 ppm correspondant aux protons des noyaux aromatiques. On peut noter, aussi, la présence d'un singulet à 11.01 ppm, attribuable au proton porté par l'atome d'azote.

Le spectre RMN ¹³C également, présente, en particulier, des signaux à 118.95, 120.82, 134.22, 136.42, 136.71 ppm correspondant aux carbones quaternaires du composé **142** et un signal vers 161.80 ppm correspondant au groupe carbonyle.

II. Synthèse des N-alkylbenzothiazin-3-ones

II. 1. Rappel sur les réactions d'alkylations :

L'alkylation par des techniques classiques présente un certain nombre d'inconvénients [98,99,100,101]

- ❖ Coûteuses.
- ❖ Très lentes.
- ❖ Produits formés difficiles à séparer.

Face à ces problèmes, les chercheurs ont mis au point une autre méthode d'alkylation très efficace: la catalyse par transfert de phase (CTP) [102]. Cette méthode présente plusieurs avantages:

- ❖ Gain d'énergie.
- ❖ Bon rendement.
- ❖ Produits faciles à séparer.

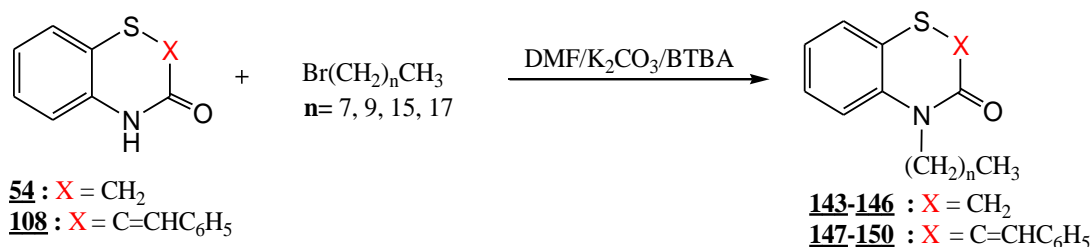
Selon la nature de la phase et de la base utilisée, on distingue deux types de catalyse :

➤ La CTP liquide / liquide : la base utilisée est une solution de soude dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane, le benzène ou le toluène.

➤ La CTP solide / liquide ; fait intervenir une base moins forte comme le carbonate de potassium dans le DMF en présence d'un catalyseur comme le bromure de tétrabutylammonium (BTBA).

II. 2. Alkylation des dérivés de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 150-153.

Dans notre laboratoire, les chercheurs ont rapporté plusieurs alkylations des dérivés de la 1,4-benzothiazines ; citons l'exemple de l'alkylation de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 54 et de la 2-benzylidène-2H-1,4-benzothiazin-3-one 108, réalisée par Sebbar ^[125]. La réaction effectuée dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide, montre que les halogénures d'alkyle réagissent préférentiellement sur l'atome d'azote de la fonction lactame (Schéma 54).



-Schéma 54

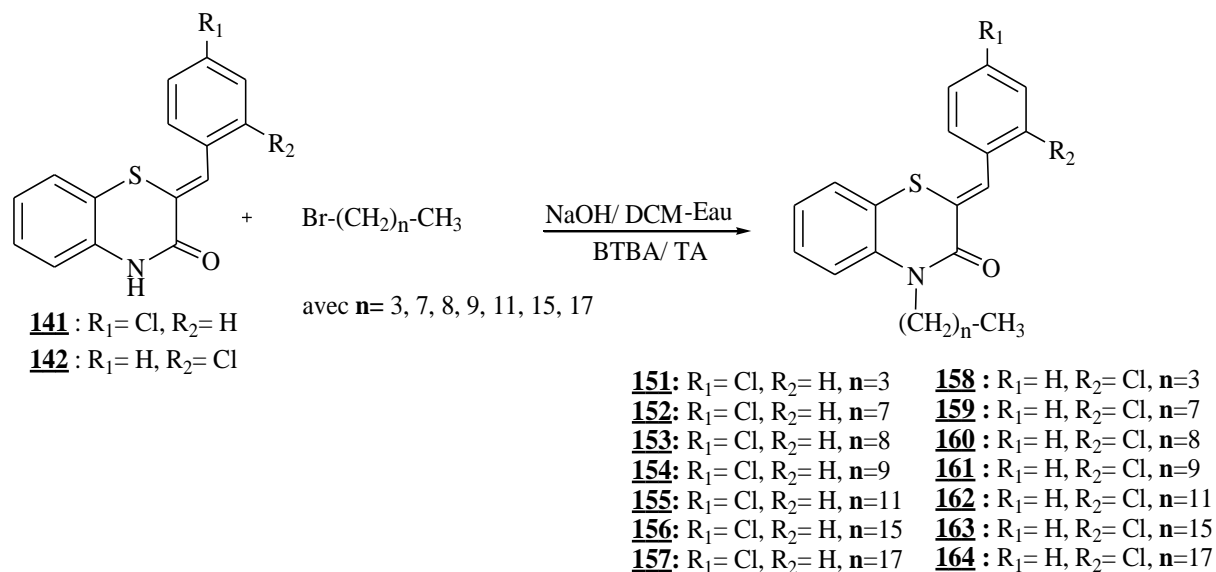
Ainsi, Il nous a donc paru intéressant de poursuivre nos recherches dans ce domaine, en examinant la synthèse de nouveaux dérivés de la 1,4-benzothiazines N-alkylés, qui peuvent être également des substrats pour la synthèse de nouveaux hétérocycles. Les réactions de N-alkylation nous ont paru être la voie la plus efficace de synthèse pour préparer des composés N-alkylés susceptibles de présenter des activités biologiques intéressantes ^[103].

Pour cela, nous avons choisi comme méthode de synthèse, la catalyse par transfert de phase : soit la CTP solide / liquide, le BTBA comme catalyseur et le K₂CO₃ comme base dans le DMF ou THF, soit la CTP liquide / liquide, utilisant le BTBA comme catalyseur et NaOH comme base dans le mélange diphasique dichlorométhane-eau. Dans tous les cas, la réaction conduit au N-alkylbenzothiazin-3-ones correspondantes avec de bons rendements. Les agents d'alkylants utilisés sont l'iodure de méthyle, le bromure d'allyle, le bromure de propargyle, le bromobutane, le 1-bromooctane, le 1-bromononane, le 1-bromodécane, le 1-bromododécane, 1-bromohexadécane, le 1-bromooctadécane, le bromoacétate d'éthyle, le 2-(chlorométhyl)oxirane et le chlorure de benzyle. Les résultats obtenus dépendent de la nature de l'agent alkylant utilisé.

Ainsi, quand nous avons utilisé comme agents alkylants, le chlorure de benzyle, l'iodométhane et le bromure de propargyle seuls les composés N-alkylés sont obtenus. Par

contre, pour les autres agents d'alkylations on obtient également des produits alkylés sur l'atome d'oxygène mais en faible quantité.

II. 3. Alkylation par des chaines aliphatiques :



-Schéma 55

Les structures des composés alkylés ont été déterminées grâce aux données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C et Dept-135).

Les spectres de RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés **151-164**, pris dans le CDCl_3 , montrent, en particulier, un signal relatif au groupe méthylène NCH_2 et l'absence du signal correspondant au groupe NH ; ce qui montre leur engagement dans la réaction.

Les spectres de RMN ^1H et RMN ^{13}C montrent les signaux relatifs aux protons aromatiques et les carbones quaternaires des nouveaux produits synthétisés (Tableau 1).

-Tableau 1 : Données spectrales de RMN ^1H , ^{13}C des composés **151-164**.

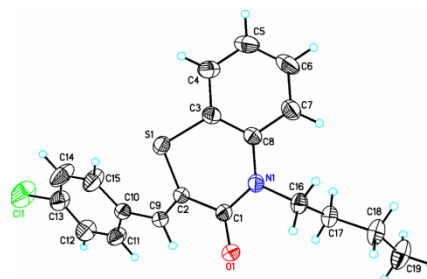
| Composés | RMN ^1H | | RMN ^{13}C | |
|------------|------------------|--------------------------|---------------------|---|
| | NCH_2 | H_{arom} | N-CH_2 | C_q |
| 151 | 4.12(t) | 7.05-7.64(m) | 44.67 | 119.95, 124.11, 130.37, 134.26, 136.38 |
| 152 | 4.06(t) | 7.02-7.63(m) | 44.53 | 118.41, 121.01, 130.33, 134.59, 136.29 |
| 153 | 4.05(t) | 7.01-7.59(m) | 44.61 | 119.86, 124.25, 130.26, 134.64, 136.31 |

| | | | | |
|-------------------|---------|--------------|-------|---|
| <u>154</u> | 4.07(t) | 7.04-7.62(m) | 45.01 | 118.28, 120.83, 130.56, 134.57, 136.26 |
| <u>155</u> | 4.04(t) | 7.01-7.63(m) | 44.57 | 119.68, 124.17, 130.24, 134.54, 136.26 |
| <u>156</u> | 4.10(t) | 7.05-7.61(m) | 45.00 | 118.26, 120.79, 130.54, 134.56, 136.25 |
| <u>157</u> | 4.08(t) | 7.07-7.63(m) | 44.66 | 119.67, 124.06, 130.37, 134.24, 136.43 |
| <u>158</u> | 4.05(t) | 7.04-7.64(m) | 44.66 | 120.09, 124.02, 130.41, 134.25, 136.44 |
| <u>159</u> | 4.08(t) | 7.05-7.61(m) | 44.63 | 120.05, 124.04, 130.42, 134.28, 136.43 |
| <u>160</u> | 4.08(t) | 7.03-7.61(m) | 44.65 | 120.16, 124.02, 130.41, 134.27, 136.48 |
| <u>161</u> | 4.07(t) | 7.03-7.63(m) | 44.63 | 120.11, 124.04, 130.39, 134.28, 136.41 |
| <u>162</u> | 4.07(t) | 7.04-7.65(m) | 44.67 | 120.21, 124.03, 130.42, 134.27, 136.48 |
| <u>163</u> | 4.05(t) | 7.04-7.62(m) | 44.65 | 119.97, 124.03, 130.41, 134.27, 136.42 |
| <u>164</u> | 4.06(t) | 7.03-7.67(m) | 44.68 | 120.12, 123.99, 130.39, 134.26, 136.47 |

Etude cristallographique du composé : (Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-butyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **151**.

La cristallisation du composé **151** dans l'éthanol et l'obtention de monocristaux incolores, nous ont permis d'effectuer une étude cristallographique par diffraction des rayons X, afin de confirmer la structure proposée.

Cette étude cristallographique, a permis de déterminer la structure cristalline de ce dérivé. Il cristallise dans le système triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P^1 .

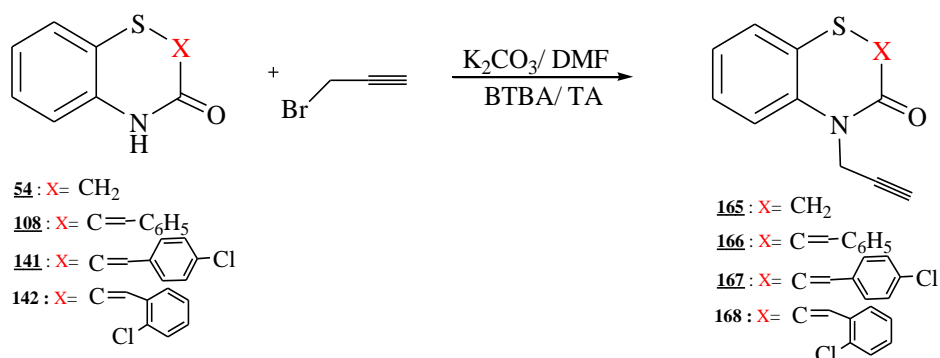


-Figure 29 : ORTEP des composés 151.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont illustrées dans le tableau 2.

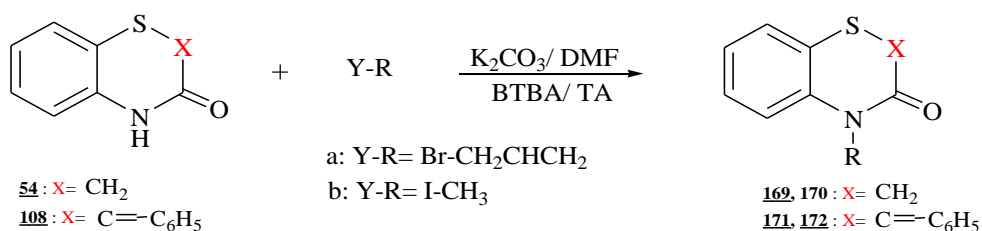
| | | |
|--|------|---------------------------------------|
| Formule empirique | | C ₁₉ H ₁₈ CINOS |
| Masse moléculaire (g/mol) | | 343.85 |
| Système cristallin | | Triclinic |
| Groupe spatial | | <i>P</i> ¹ |
| Dimensions de la cellule unité | a(Å) | 8.8898 (8) |
| | b(Å) | 8.9885 (9) |
| | c(Å) | 12.1973 (10) |
| Volume (Å ³) | | 867.53 (15) |
| Z | | 2 |
| Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹) | | 3.09 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.34 × 0.32 × 0.14 |
| Température (K) | | 293 |
| Réflexions collectées | | 3279 |
| R(int) | | 0.021 |
| R[F ² > 2σ(F ²)] | | 0.049 |
| wR(F ²) | | 0.146 |
| Δρmax (e Å ⁻³) | | 0.30 |
| Δρmin (e Å ⁻³) | | -0.32 |

D'autres réactions d'alkylation des quatre précurseurs de départ **54**, **108**, **141** et **142**, ont été effectuées dans les conditions de la CTP solide/liquide. Dans tous les cas, les halogénures d'alkyle réagissent préférentiellement sur l'atome d'azote de la fonction lactame (Schéma 56):



-Schéma 56-

L'alkylation des composés **54** et **108** par le bromure d'allyle et l'iodométhane conduit à des résultats similaires, affectant l'atome d'azote de la fonction lactame :



-Schéma 57-

Les structures des composés alkylés ont été identifiées grâce aux données spectrales (RMN ¹H, ¹³C et Dept-135).

Les spectres de RMN ¹H et RMN ¹³C des composés **165-172**, pris dans le CDCl₃, montrent, en particulier, un signal relatif au groupe méthylène NCH₂, mettant en évidence la disparition des signaux attribuables aux groupes NH, ce qui montre leur engagement dans la réaction.

Les spectres de RMN ¹H et RMN ¹³C, présentent des signaux relatifs aux protons aromatiques et aux carbones quaternaires des nouveaux produits synthétisés (Tableau 3).

-Tableau 3 : Données spectrales de RMN ¹H, ¹³C des composés **165-172**.

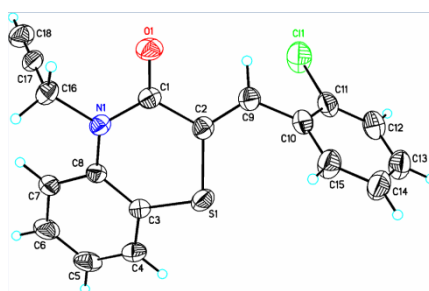
| Composés | X= | RMN ¹ H | | RMN ¹³ C | |
|------------|--|--------------------|-------------------|---------------------|---|
| | | N-CH ₂ | H _{arom} | N-CH ₂ | C _q |
| 165 | CH ₂ | 4.74(t) | 7.04-7.42(m) | 30.6 | 79.8, 123.4, 139.0 |
| 166 | C=C-C ₆ H ₅ | 4.90(t) | 7.09-7.66(m) | 35.0 | 79.6, 118.4, 134.4, 134.4, 135.8 |
| 167 | C=C-C ₆ H ₄ -4Cl | 4.86(t) | 7.11-7.69(m) | 35.02 | 79.45, 118.05, 121.04, 133.25, 134.28, |

| | | | | | |
|-------------------|--|---------|---------------|-------|---|
| <u>168</u> | C=C-C ₆ H ₄ -2Cl | 4.85(t) | 7.09-7.67(m) | 34.96 | 79.49, 118.01, 121.07, 133.12, 134.19, |
| <u>169</u> | CH ₂ | 4.54(t) | 6.98-7.39(m) | 46.7 | 123.4, 139.8 |
| <u>170</u> | C=C-C ₆ H ₅ | - | 7.01-7.39(m) | - | 122.9, 140.4 |
| <u>171</u> | C=C-C ₆ H ₄ -4Cl | 4.55(t) | 7.02- 7.65(m) | 47.1 | 118.2, 120.7, 134.6, 136.5 |
| <u>172</u> | C=C-C ₆ H ₄ -2Cl | - | 7.04-7.61(m) | - | 118.1, 120.8, 134.6, 137.3 |

Etude cristallographique du composé : *(Z)*-2-(2-Chlorobenzylidène)-4-(prop-2-ynyl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one **168**.

La cristallisation du composé **168** dans l'éthanol et l'obtention de monocristaux incolores, nous ont permis d'effectuer une étude cristallographique par diffraction des rayons X afin de confirmer la structure proposée.

Cette étude cristallographique a permis de déterminer la structure cristalline de ce composé. Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P2₁/c.



-Figure 30 : ORTEP des composés 168.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont illustrées dans le tableau 4.

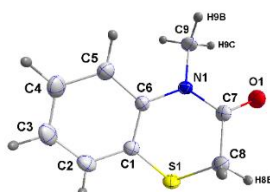
| | | |
|---------------------------|------|---------------------------------------|
| Formule empirique | | C ₁₈ H ₁₂ ClNOS |
| Masse moléculaire (g/mol) | | 325.80 |
| Système cristallin | | Monoclinique |
| Groupe spatial | | P2 ₁ /c |
| Dimensions de la | a(Å) | 13.3937 (8) |
| | b(Å) | 8.9106 (4) |

| | | |
|--|------|--------------------|
| cellule unité | c(Å) | 13.3940 (7) |
| Volume (Å ³) | | 1575.36 (15) |
| Z | | 4 |
| Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹) | | 3.38 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.24 × 0.18 × 0.12 |
| Température (K) | | 293 |
| Réflexions collectées | | 3031 |
| R(int) | | 0.037 |
| R[F ² > 2 σ (F ²)] | | 0.049 |
| wR(F ²) | | 0.138 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}$ (e Å ⁻³) | | 0.32 |
| $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³) | | -0.29 |

Etude cristallographique du composé : 4-méthyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one 170.

La cristallisation du composé 170 dans l'éthanol et l'obtention de monocristaux de couleur marron, nous ont permis d'effectuer une étude cristallographique par diffraction des rayons X afin de confirmer la structure proposée.

Ansı le composé cristallise dans le système orthorhombique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace Pbca.



-Figure 31 : ORTEP des composés 170.

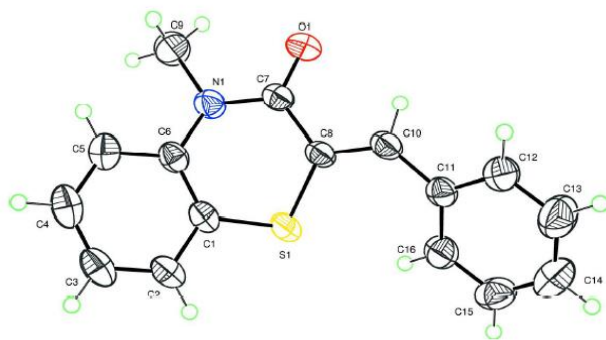
Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont illustrées dans le tableau 5.

| | | |
|---------------------------|------|-----------------------------------|
| Formule empirique | | C ₉ H ₉ NOS |
| Masse moléculaire (g/mol) | | 179.23 |
| Système cristallin | | Orthorhombique |
| Groupe spatial | | Pbca |
| | a(Å) | 7.3148(6) |

| | | |
|--|------|----------------------------------|
| Dimensions de la cellule unité | b( ) | 8.4030(6) |
| | c( ) | 27.670(2) |
| Volume (A ³) | | 1700.8(2) |
| Z | | 8 |
| Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹) | | 2.95 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.33 \times 0.31 \times 0.04 |
| Température (K) | | 150 |
| Refl ctions collectées | | 1674 |
| R(int) | | 0.040 |
| R[F ² > 2 σ (F ²)] | | 0.029 |
| wR(F ²) | | 0.076 |
| $\Delta\rho_{\max}$ (e à ⁻³) | | 0.28 |
| $\Delta\rho_{\min}$ (e à ⁻³) | | -0.24 |

Etude cristallographique du composé : (Z)-2-benzylidène-4-méthyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one 172.

L'étude cristallographique par diffraction des rayons X: a permis de confirmer et déterminer la structure complète de ce dérivé, qui cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P2₁/c.



-Figure 32 : ORTEP des composés 172.

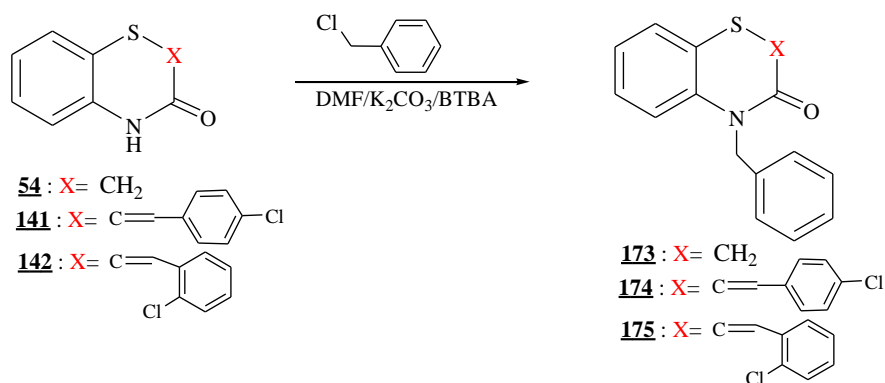
Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont illustrées dans le tableau 6.

| | |
|---------------------------|-------------------------------------|
| Formule empirique | C ₁₆ H ₁₃ NOS |
| Masse moléculaire (g/mol) | 267.33 |

| | | |
|--|---|-------------|
| Forme et Couleur du cristal, | Prism, marron | |
| Système cristallin | Monoclinique | |
| Groupe spatial | P2 ₁ /c | |
| Dimensions de la cellule unité | a(Å) | 9.1497 (3) |
| | b(Å) | 14.7052 (5) |
| | c(Å) | 10.0037 (3) |
| | β(deg) | 97.051 (1) |
| Volume (Å ³) | 1335.80 (7) | |
| Z | 4 | |
| Densité (g/cm ³) | 1.329 | |
| Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹) | 0.23 | |
| F (000) | 560 | |
| Taille du cristal (mm ³) | 0.36 × 0.31 × 0.26 | |
| Température (K) | 296 | |
| détecteur | Bruker X8 APEX | |
| Données collectées de l'angle théta | 2.2 au 30.5 | |
| Refléctions collectées | 4082 | |
| R(int) | 0.031 | |
| Méthode d'affinement | Full-matrix least-squares on F ² | |
| R[F ² > 2σ(F ²)] | 0.048 | |
| wR(F ²) | 0.153 | |
| Δρmax (e Å ⁻³) | 0.37 | |
| Δρmin (e Å ⁻³) | -0.21 | |

II. 4. Alkylation par le chlorure de benzyle :

L'action de 1.2 équivalent du chlorure de benzyle sur les 1,4-benzothiazines **54**, **141** et **142** pendant 24 h, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, conduit à la formation des produits N-alkylés **173-175** avec des rendements de 75%, 80% et 82% respectivement.

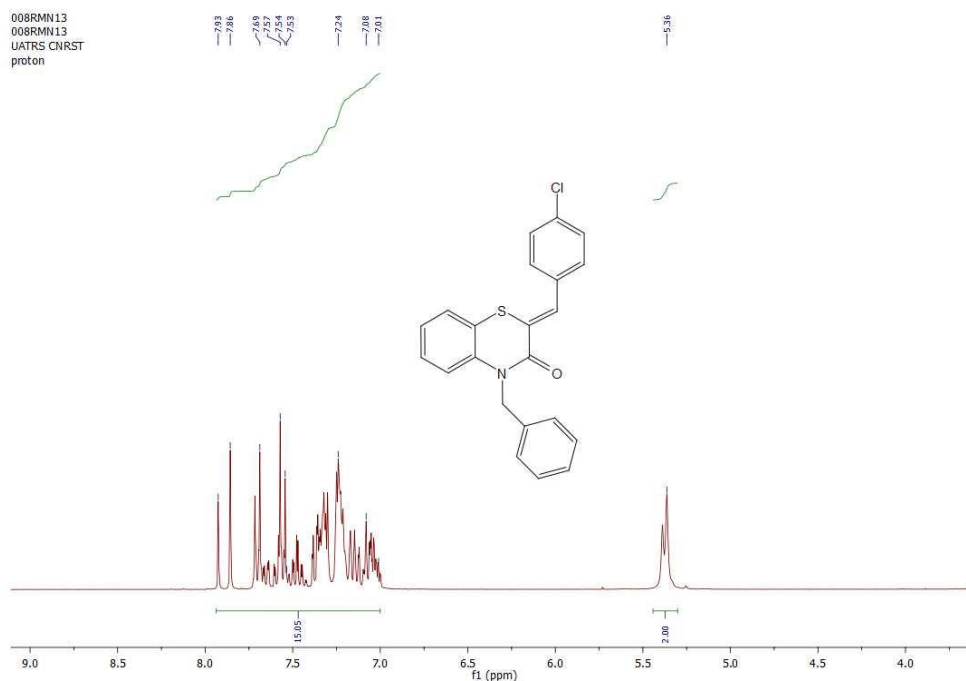


-Schéma 58

Les structures des composés N-alkylés **173-175** ont été identifiées, grâce aux données spectrales (RMN ¹H, ¹³C et Dept-135).

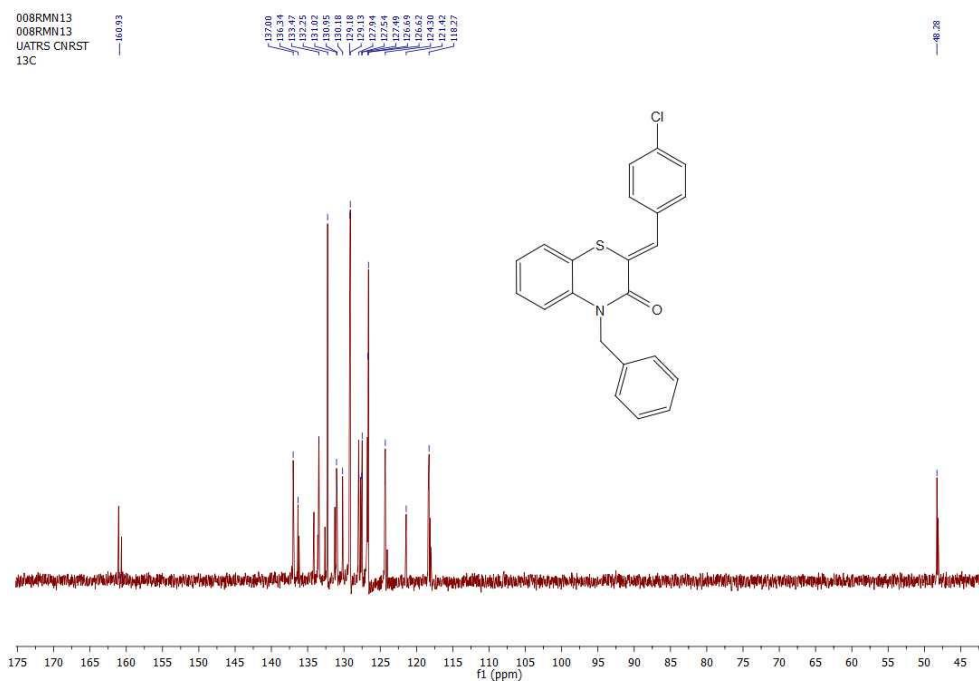
* Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C du Composé **174** :

Le spectre RMN ¹H du composé **174**, pris dans le DMSO, montre la présence de deux doublets vers 5.36 ppm correspondant aux CH₂ des groupements benzyles, un multiplet entre 7.01-7.93 ppm, représentant les protons aromatiques et un singulet à 7.86 correspondant au CH allylique.

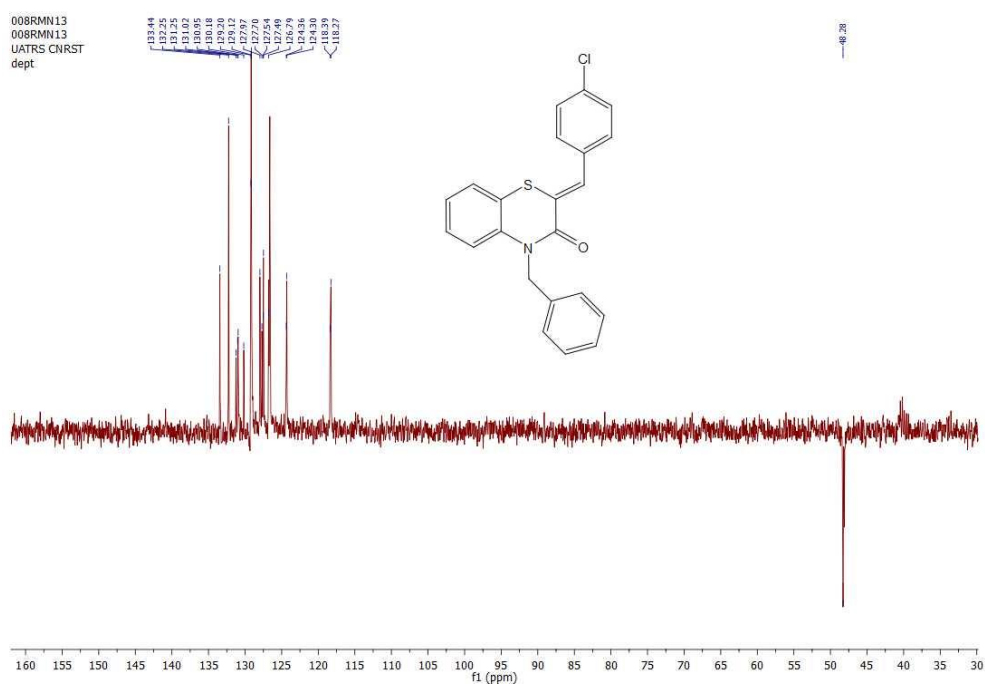


-Figure 33 : Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300MHz) du composé **174.**

Sur le spectre RMN ¹³C des composés **174**, on peut aisément signaler la présence d'un signal à 160.93 ppm, dû au carbone quaternaire de carbonyle (C=O) et six signaux à 118.2, 121.42, 126.62, 134.54, 136.34 et 137.0 ppm relatifs aux carbones quaternaires.



-Figure 34 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.5 MHz) du composé **174**.

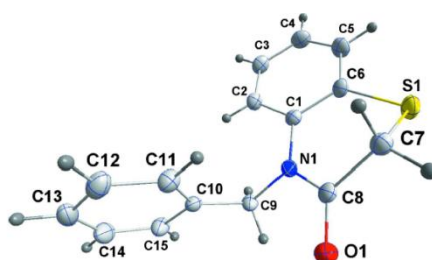


-Figure 35 : Spectre DEPT 135 (DMSO- d_6) du composé **174**.

Etude cristallographique du composé : 4-benzyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **173**.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont décrites par Sebbar, Ellouz et al. [104].

Cette étude cristallographique a, permis de déterminer la structure complète de ce dérivé. Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$.

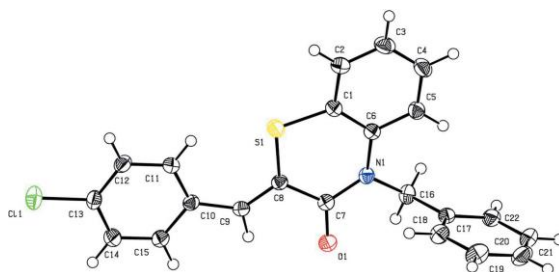


-Figure 36 : ORTEP des composés 173.

Etude cristallographique du composé : 4-Benzyl-2-(4-chlorobenzylidène)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 174.

La cristallisation du composé 174 dans l'éthanol et l'obtention de monocristaux incolores, nous ont permis d'effectuer une étude cristallographique par diffraction des rayons X afin de confirmer la structure proposée.

Cette étude cristallographique a, donc, permis de déterminer la structure complète de ce dérivé. Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/n$.



-Figure 37 : ORTEP des composés 174.

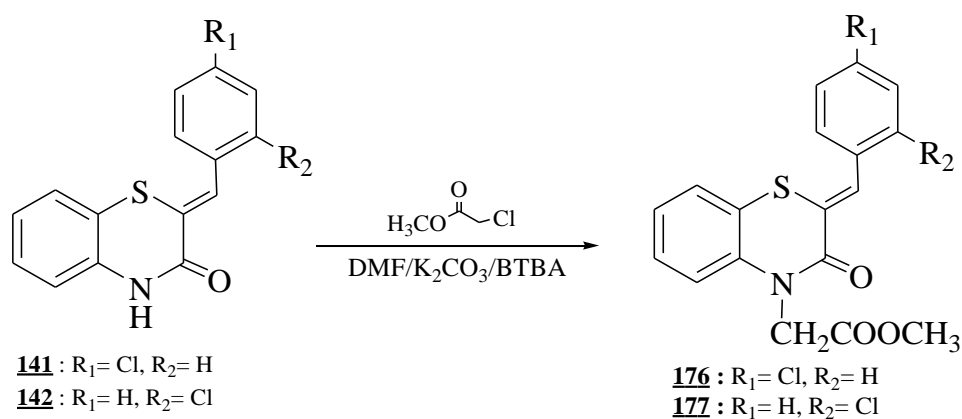
Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont illustrées dans le tableau 7.

| | |
|---------------------------|---------------------|
| Formule empirique | $C_{22}H_{16}ClNOS$ |
| Masse moléculaire (g/mol) | 377.87 |
| Couleur du cristal, forme | Incolores, Colonne |
| Système cristallin | Monoclinique |
| Groupe spatial | $P2_1/n$ |
| | $a(\text{Å})$ |
| | 11.8931 (11) |

| | | |
|--|---------------|---|
| Dimensions de la cellule unité | b(Å) | 6.5358 (6) |
| | c(Å) | 22.817 (2) |
| | β (deg) | 93.239 (1) |
| Volume (Å ³) | | 1770.7 (3) |
| Z | | 4 |
| Densité (g/cm ³) | | 1.417 |
| Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹) | | 0.35 |
| F (000) | | 784 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.33 × 0.18 × 0.13 |
| Température (K) | | 150 |
| détecteur | | Bruker SMART APEX CCD |
| Données collectées de l'angle théta | | 1.8–29.2 |
| Réflexions collectées | | 4771 |
| R(int) | | 0.047 |
| Méthode d'affinement | | Full-matrix least-squares on F ² |
| R[F ² > 2 σ (F ²)] | | 0.044 |
| wR(F ²) | | 0.132 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}$ (e Å ⁻³) | | 1.01 |
| $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³) | | -0.47 |

II. 5. Alkylation par le chloroacétate de méthyle :

Pour la synthèse de dérivé de la 1,4-benzothiazine **176** et **177**, N-substitués par un groupe méthoxycarbonylméthyle nous avons examiné l'action du chloroacétate de méthyle sur les composés **141** et **142**, dans le DMF, pendant 46 h, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase. La réaction conduit à la formation du 2-[(2Z)-2-(chlorobenzylidène)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one-4-yl]acétate de méthyle : **176** et **177** avec de bons rendements (Schéma 59).



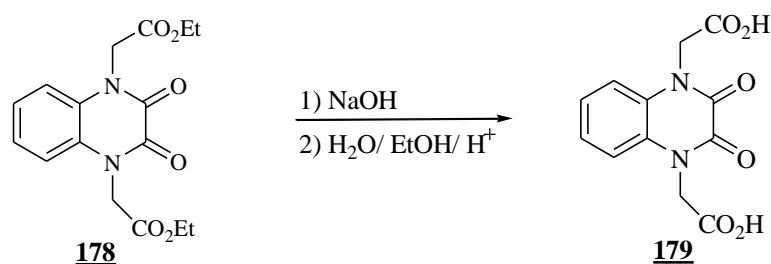
-Schéma 59

Les structures des produits **176** et **177** ont été élucidées grâce à la RMN ^1H , ^{13}C et Dept-135.

Sur la RMN ^1H , on note, en particulier, la présence d'un singulet à 4.82 (4.81) ppm dû au groupement NCH_2 , un singulet à 3.77 (3.81) ppm dû au groupement O-CH_3 correspondant respectivement aux composés **176** (**177**). Sur le spectre de RMN ^{13}C , on note la présence d'un signal à 48.04 (48.07) ppm dû au groupement NCH_2 , un signal à 53.12 (53.16) ppm dû au groupement O-CH_3 , correspondant respectivement aux composés **176** et **177**.

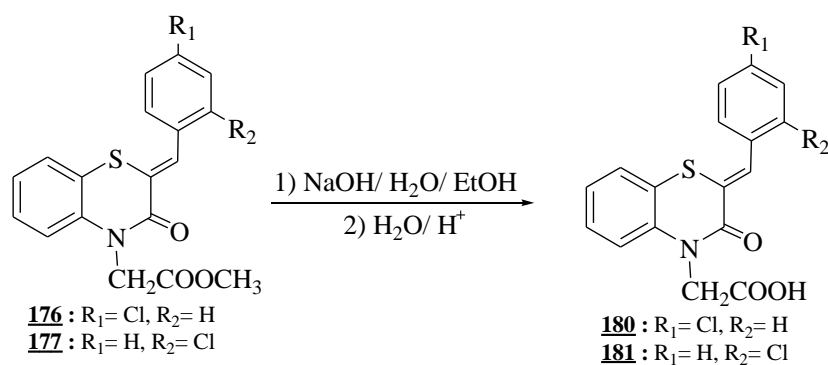
II. 6. Hydrolyse basique de l'ester méthylique :

Les méthodes d'hydrolyse des groupes esters en acides, ont été décrites dans la littérature. Nous avons adopté la méthode décrite par Mustaphi ^[105], qui consiste à réaliser l'hydrolyse du produit **178** en présence de la soude dans un mélange eau-éthanol. Elle a pu isoler le diacide **179** avec un bon rendement, (Schéma 60)



-Schéma 60

Pour notre part, nous avons réalisé la réaction d'hydrolyse des composés **176** et **177** dans les mêmes conditions opératoires décrites précédemment par Mustaphi ^[105]. Cette méthode nous a permis d'isoler les acides correspondants **180** et **181** avec de bons rendements (Schéma 61).



-Schéma 61

Les structures des composés **180** et **181** ont été élucidées grâce aux données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C et Dept-135).

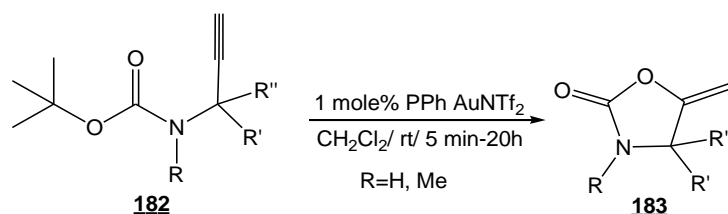
Sur le spectre de RMN ^1H des composés **180** et **181**, pris dans le DMSO, on note en particulier, l'apparition du signal dû au proton de la fonction acide vers 13.32 (13.28) ppm, et la disparition des signaux correspondant aux protons des groupes méthyles des esters.

De même, les spectres de RMN ^{13}C des composés synthétisés présentent, en particulier, les signaux à 161.45 (161.42) ppm associé au groupement carbonyle de la fonction lactame. Les carbones de la fonction acide ont été mis en évidence par les signaux à 170.10 (169.85) ppm correspondant respectivement aux composés **180** (**181**).

II. 7. Alkylation par le chlorhydrate de bis (2-chloroéthyl)amine.

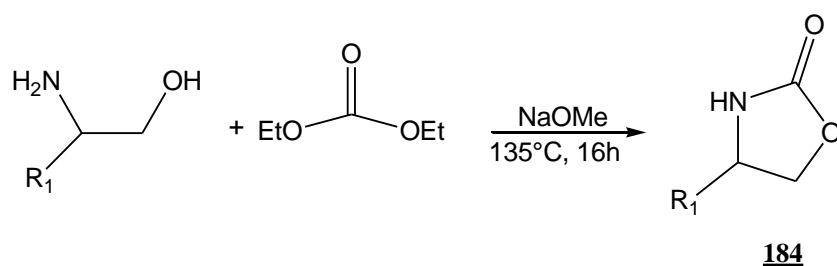
Les hétérocycles contenant dans leurs structures le noyau oxazolidinone, présentent des activités biologiques intéressantes^[106,107]. Il existe de nombreuses méthodes de synthèse de ce système hétérocyclique. Nous présentons quelques travaux relatifs à la synthèse des oxazolidinones, avant de décrire la méthode de synthèse que nous avons mise au point.

Récemment, le complexe d'Or(I) catalyse la cyclisation des butylcarbamates de propargyl **182** en 5-méthylène-1,3-oxazolidin-2-ones substitués **183**; ce qui serait difficilement accessible par d'autres méthodes^[108].



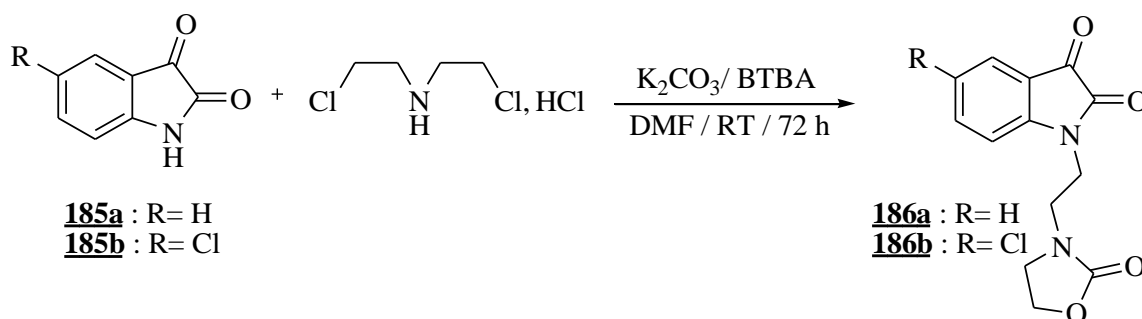
-Schéma 62

En 1986, Evans et al.^[109] ont obtenu les dérivés oxazolidinoniques **184**, par condensation de la 2-alkyl-2-aminoéthanol et du carbonate de diéthyle, en présence du méthylate de sodium comme base à une température de 135°C et sous agitation pendant 16 h. La réaction n'est pas totale (Schéma 63).



-Schéma 63

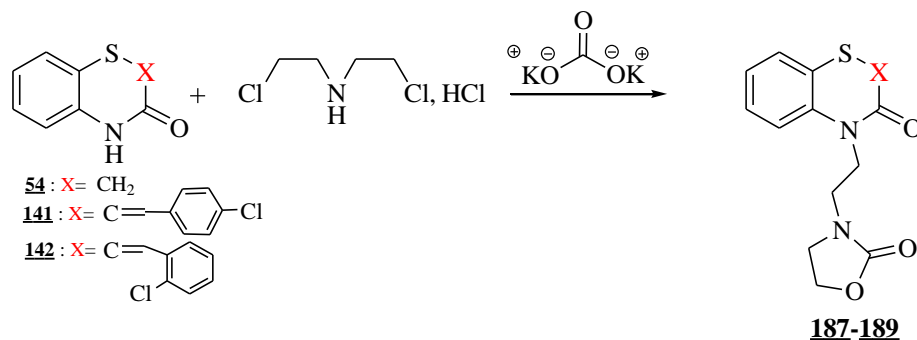
Au sein de notre laboratoire, Alsubari et al. ^[110] ont développé une nouvelle méthode de synthèse des oxazolidinones. Ainsi, l'alkylation des isatines **185a-b** avec le chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine, dans les conditions de catalyse par transfert de phase liquide-solide en présence de K_2CO_3 comme base et réactif dans le DMF, a permis d'isoler deux dérivés de l'isatines liés au motifs oxazolidinones **186a-b** (schéma 64):



-Schéma 64

II. 8. Synthèse des oxazolidinones liés aux dérivés de la 1,4-benzothiazine :

Parmi les méthodes de synthèse des oxazolidinones, nous nous sommes inspirés de la méthode décrite par Alsubari et al. ^[110] Ainsi, l'action de trois équivalent de chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine sur les benzothiazines **54**, **141** et **142** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide dans le DMF comme solvant et en présence du BTBA comme catalyseur à une température d'environ 80°C, a permis d'isoler les dérivés substitués renfermant les noyaux oxazolidin-2-ones **187-189** (Schéma 65).

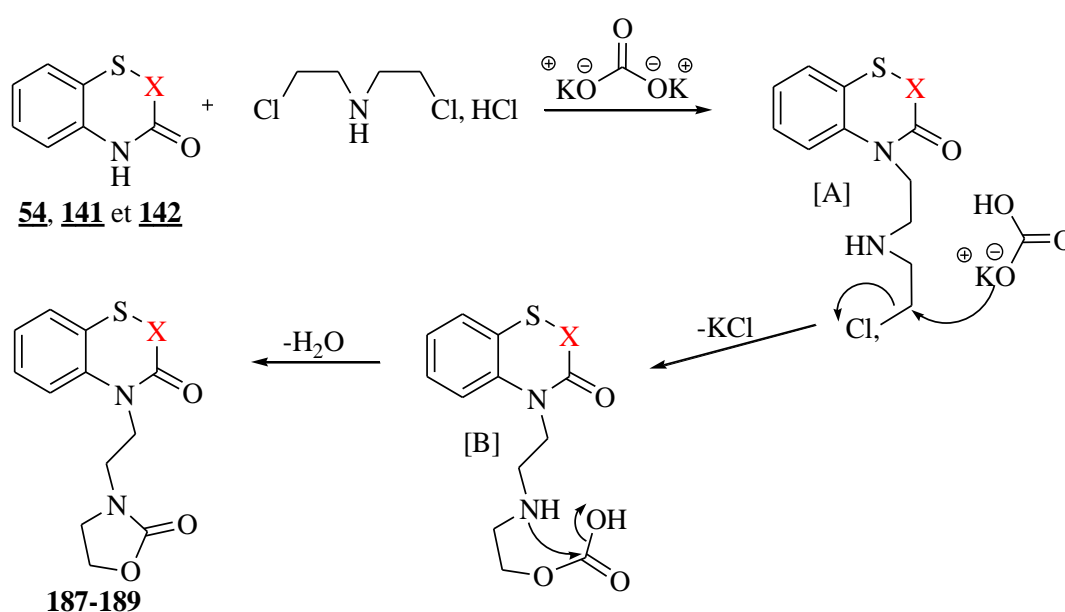


-Schéma 65

❖ Mécanisme réactionnel de la formation des composés **187-189** :

Le stade initial de la réaction correspond à une alkylation de l'atome d'azote de la fonction lactame de dérivés de la 1,4-benzothiazines **54**, **141** et **142**, conduisant à un intermédiaire [A], ce dernier réagit avec le carbonate de potassium pour donner un composé [B] instable, qui subit une cyclisation intramoléculaire, engageant le groupe NH et le carbonyle du groupe carbonate, conduisant, ainsi, à la formation du noyau oxazolidin-2-one (Schéma 66).

Nous constatons que K_2CO_3 , dans cette réaction, joue deux rôles, le rôle de base pour arracher le proton de la fonction lactame et il constitue également une source de groupe oxycarbonyle ($-O-C=O$) entré également dans la réaction pour former le motif oxazolidin-2-one.



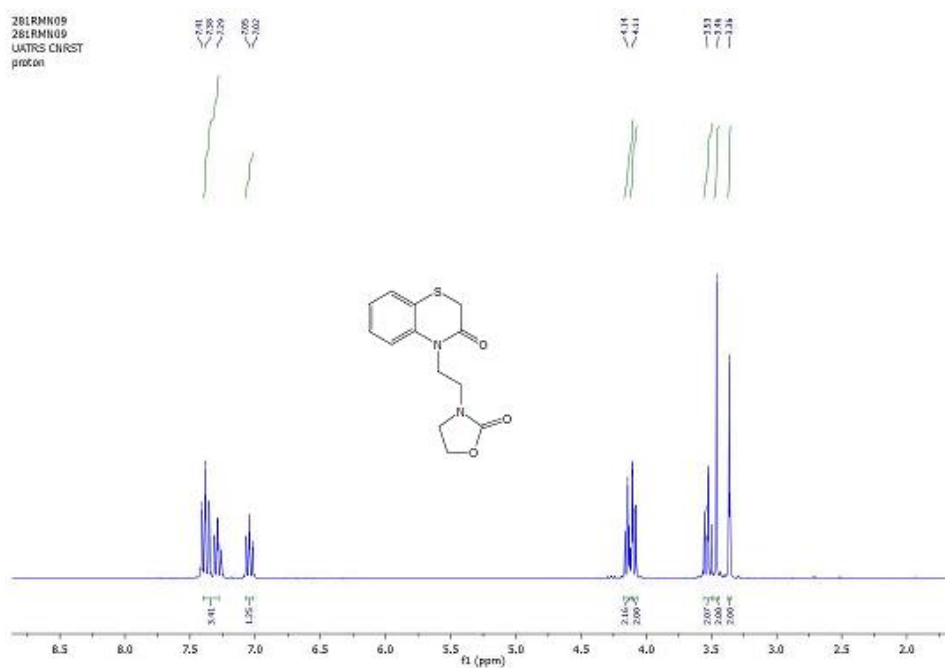
-Schéma 66

La structure des produits obtenus **187-189** liés aux motifs oxazolidinones ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles : RMN 1H , ^{13}C et Dept-135, ainsi que par l'étude structurale par diffraction des rayons X pour le produit **188**.

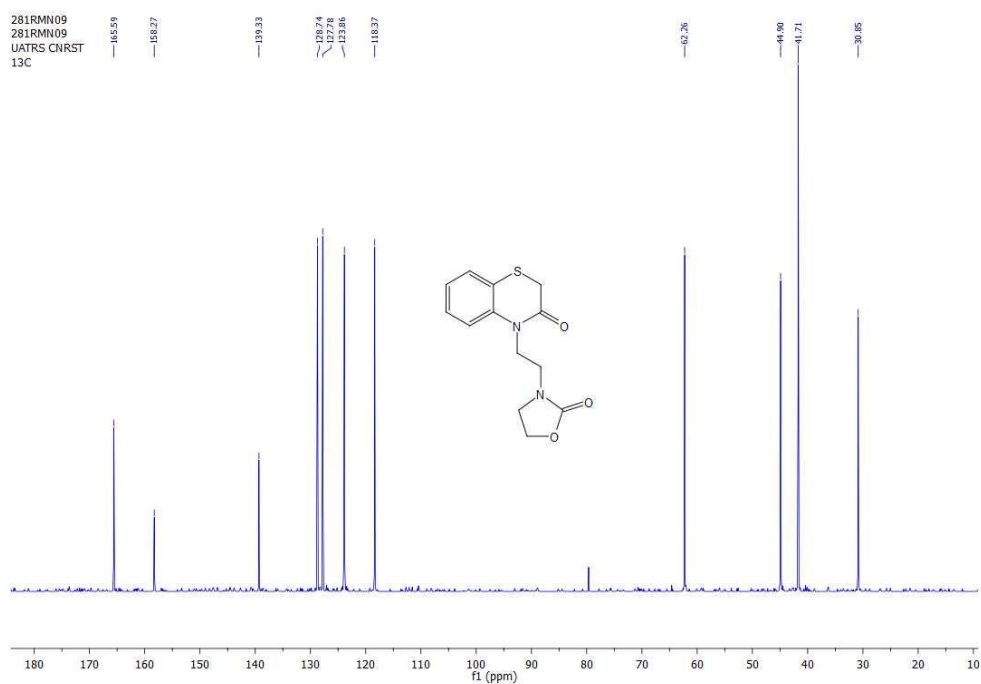
Le spectre RMN 1H , pris dans le DMSO, met en évidence la présence de quatre signaux à 3.36, 3.53, 4.11 et 4.14 (3.37, 3.52, 4.07 et 4.16 (3.35, 3.56, 4.12 et 4.19)) ppm relatifs aux méthylènes des motifs oxazolidinones et les $2CH_2-N$ correspondant respectivement, aux composés **187** (**188** (**189**)).

Sur le spectre RMN ^{13}C , on peut aisément signaler la présence des signaux à 158.27, 165.59 (158.37, 161.05 (158.24, 161.12)) ppm, dû aux deux carbones quaternaires de deux groupements $C=O$, correspondant, respectivement, aux composés **187** (**188** (**189**)).

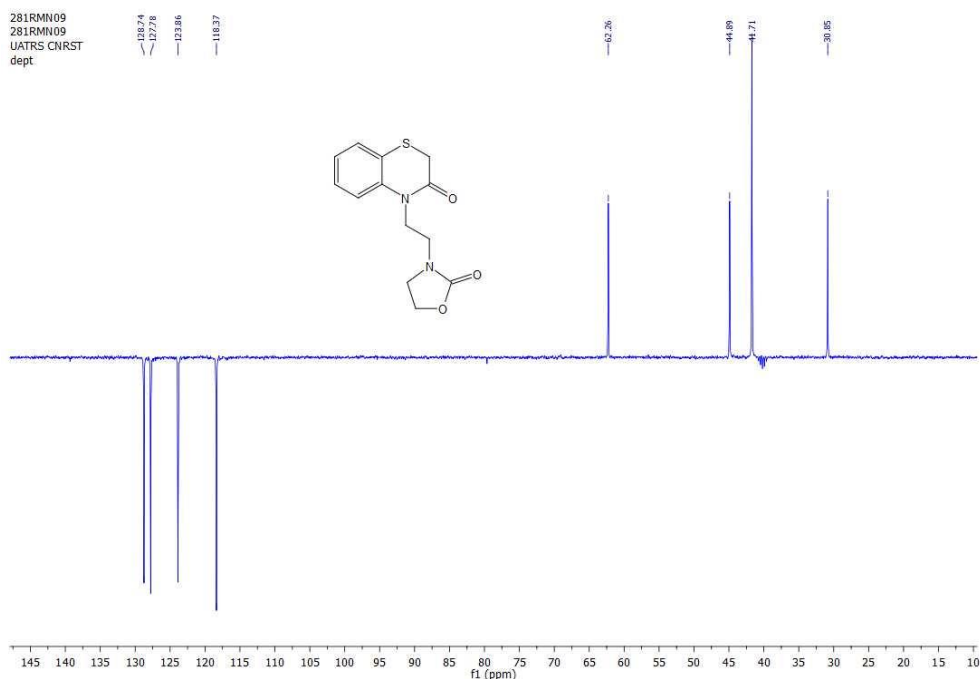
Les figures suivantes, présentent les spectres RMN 1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 du produit **187**.



-Figure 38 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) du composé **187**.



-Figure 39 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.5 MHz) du composé **187**.

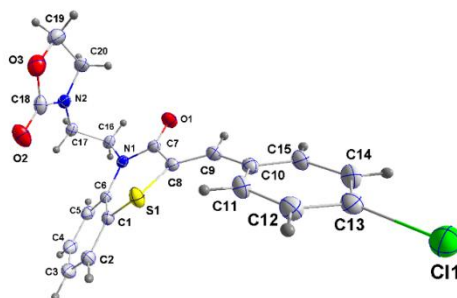


-Figure 40 : Spectre DEPT 135 (DMSO-*d*₆) du composé **187**.

*** Etude cristallographique du composé **188** :**

L'analyse par diffraction des RX d'un monocristal du composé **188** nous a permis de déterminer la structure détaillée de ce composé. C'est un composé qui cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P2₁/n.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont représentées ci-dessous (Figure 41, tableau 8).



-Figure 41 : ORTEP du composé **188** avec numérotation des atomes.

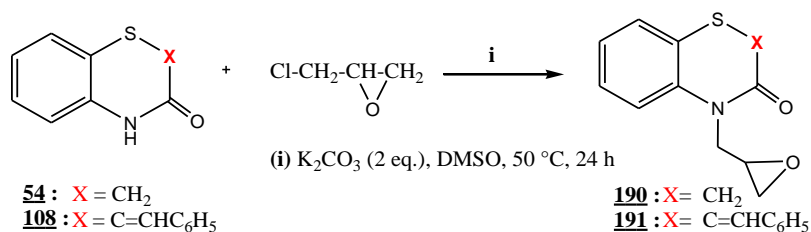
Tableau 8 :

| | |
|---------------------------|---|
| Formule empirique | C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S |
| Masse moléculaire (g/mol) | 400.86 |
| Système cristallin | Monoclinique |

| | | |
|--|--------|-----------------------|
| Groupe spatial | | P2 ₁ /n |
| Dimensions de la cellule unité | a(Å) | 6.2315(3) |
| | b(Å) | 15.5466(8) |
| | c(Å) | 18.9162(10) |
| | β(deg) | 98.845(1) |
| Volume (Å ³) | | 1810.78(16) |
| Z | | 4 |
| Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹) | | 0.35 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.45 × 0.33 × 0.16 |
| Température (K) | | 296 |
| détecteur | | Bruker Smart APEX CCD |
| (sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹) | | 0.678 |
| Réflexions collectées | | 4719 |
| R(int) | | 0.032 |
| R[F ² > 2σ(F ²)] | | 0.041 |
| wR(F ²) | | 0.123 |
| Δρ _{max} (e Å ⁻³) | | 0.33 |
| Δρ _{min} (e Å ⁻³) | | -0.28 |

II. 9. Action de 2-(chlorométhyl)oxirane :

L'action de deux équivalents du 2-(chlorométhyl)oxirane sur les dérivés de la 1,4-benzothiazines **54** et **108**, sous agitation magnétique à 50°C, pendant 24 h, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, conduit à la formation des produits N-alkylés **190** et **191** avec des rendements de 68% et 72% respectivement.



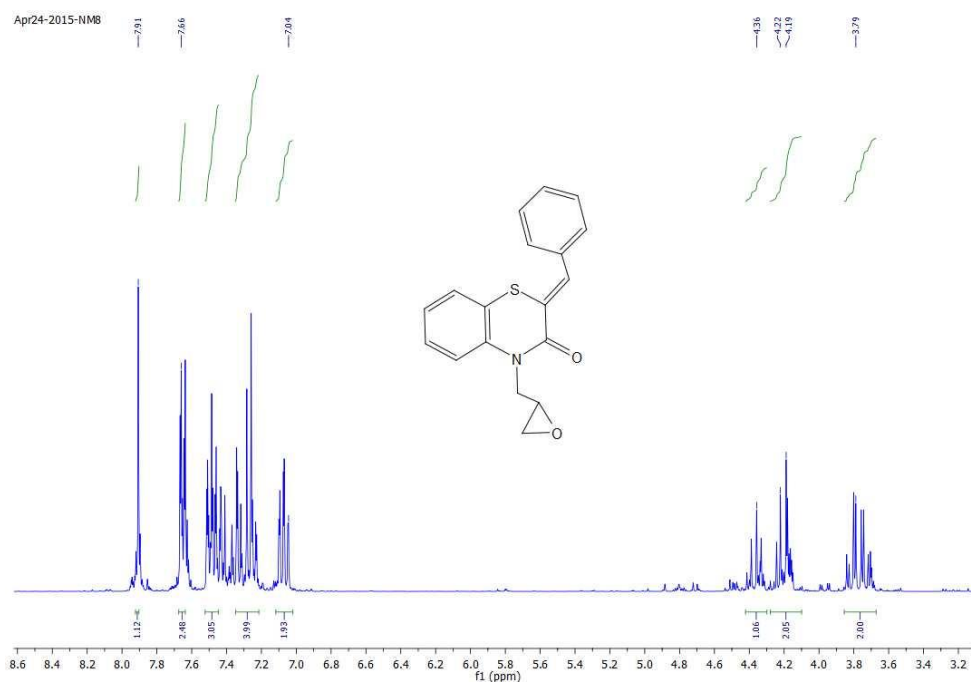
-Schéma 67

Les structures des produits obtenus **190** et **191** ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles : RMN ^1H , ^{13}C et Dept-135.

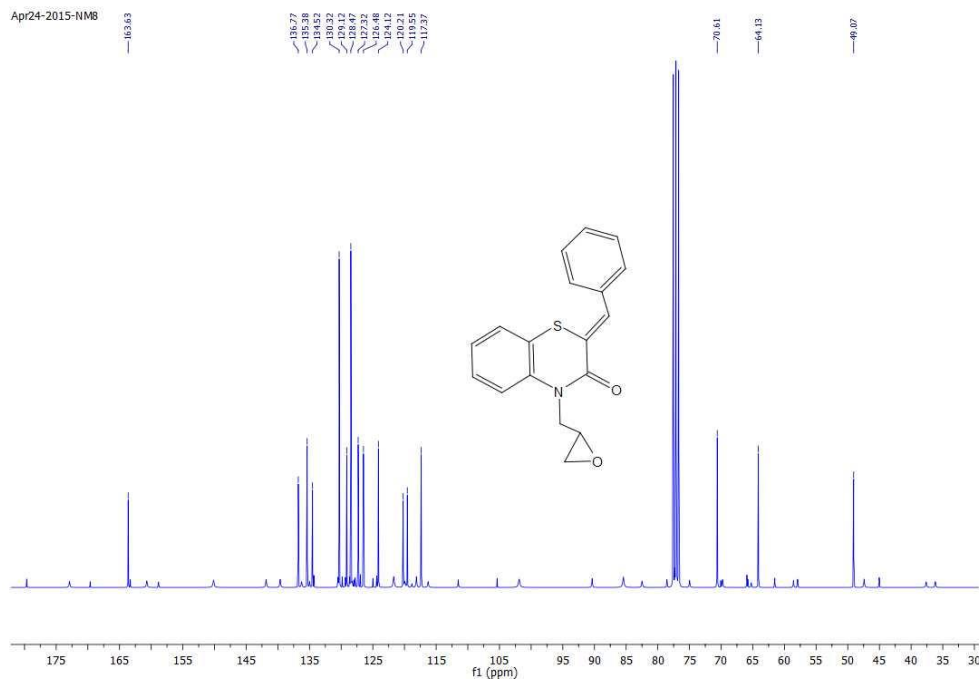
En effet, le spectre de RMN ^1H , révèle la présence d'un multiplet attribuable aux protons CH_2 du groupe oxirane vers 3.60 (3.77) ppm et un autres multiplet vers 4.00 (4.19) ppm attribuable au proton CH du groupe oxirane. On note également la présence d'un multiplet vers 4.05, 4.25 (4.22, 4.34) ppm relatif aux protons du groupe $\text{CH}_2\text{-N}$. Ces signaux correspondent respectivement aux composés benzothiaziniques **190** (**191**). Les deux protons $\text{CH}_2\text{-N}$ ne sont pas équivalents par ce qu'ils sont en positions alpha du carbone asymétrique du noyau oxirane.

Les spectres de RMN ^{13}C des composés **190** (**191**), mettent en évidence un signal à 63.74 (64.13) relatif au carbone $\text{CH}_2\text{-O}$ du cycle oxirane. ainsi qu'un signal à 70.08 (70.61) ppm dû au carbone de CH-O du groupe oxirane.

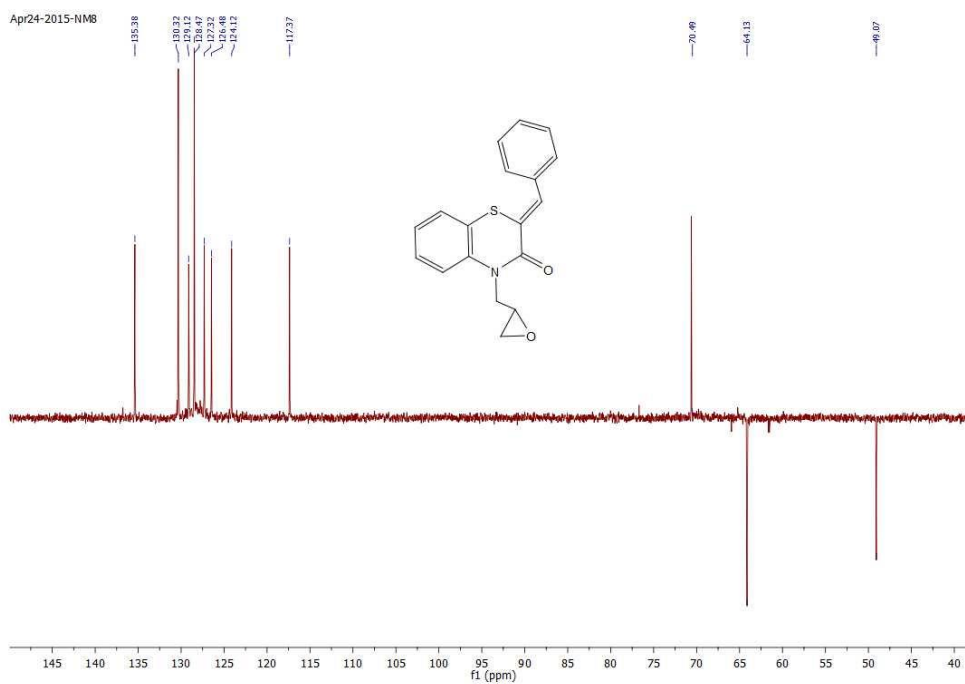
* Sur les figures suivantes, nous présentons les spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 du produit **191**.



-Figure 42 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) du composé **191.**



-Figure 43 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.5 MHz) du composé **191**.



-Figure 44 : Spectre DEPT 135 (DMSO- d_6) du composé **191**.

CONCLUSION :

Lors de ce chapitre, nous avons montré que l'alkylation des dérivés de la 1,4-benzothiazine-3-one par les halogénures d'alkyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, conduit à la formation des composés N-alkylés.

Pour l'alkylation avec le chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine, le carbonate de potassium a joué deux rôles à la fois : d'une part, il assure la déprotonation de l'azote NH et d'autre part, il constitue la source du groupe oxycarbonyle dans le noyau oxazolidinone formé. Nous avons également préparé deux dérivés carboxyliques de la benzothiazine, en mettant en jeu une réaction d'hydrolyse basique des groupes esters obtenus par alkylation.

Les structures des hétérocycles synthétisés ont été établies sur la base des données spectrales de RMN ^1H , ^{13}C et sont confirmées, pour certains produits (**151**, **168**, **170**, **172**, **173**, **174** et **188**), par des études cristallographiques par diffraction des RX.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

METHODES GENERALES :

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2 nm). La révélation est réalisée sous une lampe à ultra-violet à 254 nm.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40-70 μm (230-400 mesh).

Les points de fusion (F) ont été déterminés sur un appareil électrothermal. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ^1H et du carbone ^{13}C sont réalisés sur un appareil Bruker AC 300. Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm). Les constantes de couplages (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de la manière suivante : singulet (s), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), multiplet (m), quadruplet (q).

Synthèse de dérivés de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one

Synthèse de la 3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 54 :

A une solution du 2-aminothiophénol (0,047 mol) dans 50 ml de H_2O , on ajoute l'acide 2-chloroacétique (0,07 mol) et NaOH (0,094 mol), le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 30 min. Le produit précipite dans l'eau, est filtré, puis recristallisé dans l'éthanol pour donner des monocristaux blancs.

Synthèse de la 2-(substitué)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-ones 108, 141 et 142.

A (2,84 mmol) du composé 54 dans 10 ml de DMF on ajoute un excès de méthanolate de sodium, (5,68 mmol) de l'aldéhyde. Sous forte agitation magnétique, le mélange est maintenu à reflux pendant 18 h. Après filtration des sels, le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/ acétate d'éthyle 1/9).

3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 54 :

Poudre blanc, Rdt = 85%, F ($^{\circ}\text{C}$) = 176-178; **RMN ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 3.43 (s, 2H, SCH_2); 6.92-7.30 (m, 4H, H_{arom}); 10.51(s, 1H; NH); **RMN ^{13}C** (62.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 30.2 (SCH_2); 117.7, 123.3, 127.5, 127.8 (CH_{arom}); 119.5, 137.8 (C_q); 165,7 (C=O).

(Z)-2-benzylidène-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 108:

Poudre vert, Rdt = 65%, F ($^{\circ}\text{C}$) = 110-112; **RMN ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm : 6.99-7.66 (m, 9H, H_{arom}); 7.78 (s, 1H, = $\text{CH-C}_6\text{H}_5$); 11.02 (s, 1H, NH); **RMN ^{13}C** (62.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm : 117.2, 123.7, 125.7, 127.5, 129.2, 129.2, 129.4, 130.3, 130.3, 131.2 (CH_{arom}); 115, 4, 120.8, 134.6, 134.7 (C_q); 159.1 (C=O).

(Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one **141**:

Poudre vert, Rdt = 67%, F (°C) = 122-124; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm : 7.06-7.69 (m, 8H, H_{arom}); 7.84 (s, 1H; =CH-C₆H₄Cl); 10.95 (s, 1H; NH); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm : 118.05, 124.41, 127.12, 128.05, 129.15, 132.2 (CH_{arom}); 133.88 (CH_{allyl}); 118.32, 121.65, 133.58, 134.24, 136.1 (C_q); 160.95 (C=O).

(Z)-2-(2-chlorobenzylidène)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one **142**:

Poudre noir, Rdt = 84%, F (°C) = 120-122; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 7.01-7.62 (m, 8H, H_{ar}); 7.84 (s, 1H; =CH-C₆H₄Cl); 11.01 (s, 1H; NH); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm : 117.98, 123.92, 125.93, 128.25, 129.12, 129.82, 130.71 (CH_{arom}); 134.03 (CH_{allyl}); 118.95, 120.82, 134.22, 136.42, 136.71 (C_q); 161.80 (C=O).

Alkylation de 2-(substitué)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one 54, 108, 141 et 142.

- Mode opératoire général :

Méthode 1 : A (2,38 mmole) des composés **54**, **108**, **141** ou **142** dans 15 ml de DMF on ajoute (3,57 mmole) de carbonate de potassium, (0,23 mmol) de bromure de tétra-n-butyle ammonium (BTBA) et 1,2 éq d'halogénure d'alkyle. On maintient le mélange sous agitation magnétique à température ambiante pendant 24-48 h. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane. Le reste des sels est extrait avec de l'eau distillée et le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/ hexane).

Méthode 2 : A (2,00 mmole) des composés **54**, **108**, **141** ou **142** dans 15 ml de DCM on ajoute (4,00 mmole) d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau, (0,20 mmol) de bromure de tétra-n-butyle ammonium (BTBA) et 1,2 éq d'halogénure d'alkyle. On maintient le mélange sous agitation magnétique à température ambiante. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Le mélange réactionnel est extrait deux fois avec 20 ml d'eau distillée et le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle/ hexane 1/9).

Action des chaînes carbonées monohalogénées :

4-méthyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one 170:

Cristaux incolores, Rdt = 81%, F (°C) = 68-70; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 3.36 (s, 2H, CH₂-S); 3.48 (s, 3H, CH₃); 7.01-7.39 (m, 4H, H_{arom}); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 30.6 (CH₂); 31.9 (CH₃); 118.4, 123.6, 127.7, 128.3 (CH_{arom}); 122.9, 140.4 (C_q); 165.7 (C=O).

(Z)-2-benzylidène-4-méthyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **172**:

Cristaux marron, Rdt = 83%, F (°C) = 110-112; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm : 3.57 (s, 3H, CH₃); 7.04-7.61 (m, 9H, H_{arom}); 7.63 (s, 1H; =CH-C₆H₅); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm : 32.9 (CH₃); 117.8, 124.0, 126.5, 127.9, 129.0, 129.5, 130.4 (CH_{arom}); 134.4 (CH_{allyl}); 118.1, 120.8, 134.6, 137.3 (C_q); 161.4 (C=O).

(Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-butyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **151**:

Cristaux incolores, Rdt = 60%, F (°C) = 110-112; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm : 0.89 (t, 3H, -CH₃, J= 6.9Hz); 1.35 (m, 2H, CH₂); 1.59 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.12 (t, 2H, N-CH₂, J= 7.0Hz); 7.05-7.64 (m, 8H, CH_{arom}); 7.84 (s, 1H, =CH-C₆H₄Cl); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 14.35 (CH₃); 22.56 (CH₂), 32.12 (CH₂); 44.67 (NCH₂); 118.91, 124.15, 126.87, 128.40, 129.79, 130.46 (CH_{arom}); 134.67 (CH_{allyl}); 119.95, 124.11, 130.37, 134.26, 136.38 (C_q); 161.07 (C=O).

(Z)-2-(2-chlorobenzylidène)-4-butyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **158**:

Huile, Rdt = 58%; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 0.89 (t, 3H; -CH₃, J=7,1Hz); 1.31 (m, 2H; CH₂); 1.63 (m, 2H; CH₂); 4.06 (t, 2H; NCH₂-, J=7.0Hz); 7.02-7.63 (m, 8H, H_{arom}); 7.83 (s, 1H; =CH-C₆H₅); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 14.43 (-CH₃); 22.91, 29.22 (2CH₂); 44.53 (NCH₂); 117.82, 124.09, 126.91, 128.10, 129.67, 130.42 (CH_{arom}); 134.2 (CH_{allyl}); 118.41, 121.01, 130.33, 134.59, 136.29 (C_q), 160.31 (C=O).

(Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-octyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **152**:

Huile, Rdt = 51%; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 0.82 (t, 3H, -CH₃, J= 6.3 Hz); 1.22-1.30 (m, 10H, 5CH₂); 1.62 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.05 (t, 2H, N-CH₂, J= 7.1 Hz); 7.01-7.59 (m, 8H, CH_{arom}); 7.83 (s, 1H; =CH-C₆H₄Cl); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 14.38 (CH₃); 22.49, 26.94, 27.76, 29.24, 29.68, 31.88 (CH₂); 44.61 (NCH₂); 117.67, 123.97, 126.86, 128.09, 129.67, 130.32 (CH_{arom}); 134.58 (CH_{allyl}); 119.86, 124.25, 130.26, 134.64, 136.31, (C_q); 161.12 (C=O).

(Z)-2-(2-chlorobenzylidène)-4-octyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **159**:

Huile, Rdt = 48%; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 0.79 (t, 3H, -CH₃, J= 6.8 Hz); 1.21-1.29 (m, 10H, 5CH₂); 1.59 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.07 (t, 2H, N-CH₂, J= 7.1 Hz); 7.04-7.62 (m, 8H, CH_{arom}); 7.79 (s, 1H; =CH-C₆H₄Cl); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 14.32 (CH₃); 22.39, 26.87, 27.72, 29.31, 29.58, 31.84 (CH₂); 45.01 (NCH₂); 117.6, 123.35, 127.05,

127.99, 129.41, 132.11 (CH_{arom}); 134.19 (CH_{allyl}); 118.28, 120.83, 130.56, 134.57, 136.26 (C_q); 162.06 (C=O).

(Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-nonyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **153**:

Huile, Rdt = 54%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.79 (t, 3H, -CH₃, J= 6.8 Hz); 1.21-1.29 (m, 12H, 6CH₂); 1.64 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.04 (t, 2H, N-CH₂, J= 7.1 Hz); 7.01-7.63 (m, 8H, CH_{arom}); 7.82 (s, 1H; =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 14.38 (CH₃); 22.48, 26.78, 27.68, 29.15, 29.59, 30.20, 31.79 (CH₂); 44.57 (NCH₂); 117.05, 123.15, 126.68, 127.98, 129.36, 130.67 (CH_{arom}); 134.52 (CH_{allyl}); 119.68, 124.17, 130.24, 134.54, 136.26, (C_q); 161.06 (C=O).

(Z)-2-(2-chlorobenzylidène)-4-nonyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **160**:

Huile, Rdt = 51%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.81 (t, 3H, -CH₃, J= 6.9Hz); 1.20-1.30 (m, 12H, 6CH₂); 1.62 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.10 (t, 2H, N-CH₂, J= 7.0Hz); 7.05-7.61 (m, 8H, CH_{arom}); 7.82 (s, 1H; =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 14.35 (CH₃); 22.40, 26.87, 27.73, 29.29, 29.59, 30.05, 31.83 (CH₂); 45.00 (NCH₂); 117.50, 123.37, 127.07, 128.01, 129.39, 132.07 (CH_{arom}); 134.09 (CH_{allyl}); 118.26, 120.79, 130.54, 134.56, 136.25 (C_q); 161.98 (C=O).

(Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-decyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **154**:

Huile, Rdt = 55%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.84 (t, 3H, -CH₃, J= 6.9 Hz); 1.19-1.35 (m, 14H, 7CH₂); 1.60 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.08 (t, 2H, N-CH₂, J= 7.0 Hz); 7.07-7.63 (m, 8H, CH_{arom}); 7.84 (s, 1H, =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 14.40 (CH₃); 22.53 (CH₂); 28.52-29.59 (6CH₂); 31.98 (CH₂); 44.66 (NCH₂); 117.92, 123.96, 126.93, 128.09, 129.70, 130.36 (CH_{arom}); 134.71 (CH_{allyl}); 119.67, 124.06, 130.37, 134.24, 136.43 (C_q); 160.94 (C=O).

(Z)-2-(2-chlorobenzylidène)-4-decyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **161**:

Huile, Rdt = 57%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.80 (t, 3H, -CH₃, J= 6.7Hz); 1.21-1.35 (m, 14H, 7CH₂); 1.61 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.05 (t, 2H, N-CH₂, J= 7.9 Hz); 7.04-7.64 (m, 8H, CH_{arom}); 7.84 (s, 1H, =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 14.41 (CH₃); 22.55 (CH₂); 29.13-29.52 (6CH₂); 31.76 (CH₂); 44.66 (NCH₂); 117.94, 124.11, 126.92, 128.13, 129.65, 130.38 (CH_{arom}); 134.63 (CH_{allyl}); 120.09, 124.02, 130.41, 134.25, 136.44 (C_q); 160.23 (C=O).

(Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-dodecyl-2H-1,4-benzothiazin-3)-one **155**:

Huile, Rdt = 56%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.80 (t, 3H, -CH₃, J= 6.8Hz); 1.18-1.34 (m, 18H, 9CH₂); 1.61 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.08 (t, 2H, N-CH₂, J= 6.8 Hz); 7.05-7.61 (m, 8H, CH_{arom}); 7.85 (s, 1H, =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 14.40 (CH₃); 22.55 (CH₂), 28.57-29.58 (8CH₂); 31.99 (CH₂); 44.63 (NCH₂); 117.95, 123.97, 126.93, 128.11, 129.69, 130.35 (CH_{arom}); 134.67 (CH_{allyl}); 120.05, 124.04, 130.42, 134.28, 136.43 (C_q); 161.08 (C=O).

(Z)-2-(2-chlorobenzylidène)-4-dodecyl-2H-1,4-benzothiazin-3)-one **162**:

Huile, Rdt = 58%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.84 (t, 3H, -CH₃, J= 6.9Hz); 1.19-1.32 (m, 18H, 9CH₂); 1.59 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.08 (t, 2H, N-CH₂, J= 7.0 Hz); 7.03-7.61 (m, 8H, CH_{arom}); 7.85 (s, 1H, =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 14.43 (CH₃); 22.59 (CH₂), 29.12-29.49 (8CH₂) 31.76 (CH₂); 44.65 (NCH₂); 117.97, 124.11, 126.91, 128.12, 129.69, 130.38 (CH_{arom}); 134.63 (CH_{allyl}); 120.16, 124.02, 130.41, 134.27, 136.48 (C_q); 160.22 (C=O).

(Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-hexadecyl-2H-1,4-benzothiazin-3)-one **156**:

Huile, Rdt = 56%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.83 (t, 3H, -CH₃, J= 6.9Hz); 1.16-1.40 (m, 26H, 13CH₂); 1.61 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.07 (t, 2H, N-CH₂, J= 7.0 Hz); 7.03-7.63 (m, 8H, CH_{arom}); 7.84 (s, 1H, =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 14.40 (CH₃); 22.53 (CH₂), 28.48-29.51 (12CH₂); 32.00 (CH₂); 44.63 (NCH₂); 117.87, 124.04, 126.91, 128.13, 129.69, 130.33 (CH_{arom}); 134.61 (CH_{allyl}); 120.11, 124.04, 130.39, 134.28, 136.41 (C_q); 161.01 (C=O).

(Z)-2-(2-chlorobenzylidène)-4-hexadecyl-2H-1,4-benzothiazin-3)-one **163**:

Huile, Rdt = 54%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.82 (t, 3H, -CH₃, J= 6.8 Hz); 1.19-1.35 (m, 26H, 13CH₂); 1.61 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.07 (t, 2H, N-CH₂, J= 7.1 Hz); 7.04-7.65 (m, 8H, CH_{arom}); 7.83 (s, 1H, =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 14.41 (CH₃); 22.61 (CH₂), 29.11-29.58 (12CH₂) 31.77 (CH₂); 44.67 (NCH₂); 118.01, 124.11, 126.91, 128.09, 129.65, 130.40 (CH_{arom}); 134.62 (CH_{allyl}); 120.21, 124.03, 130.42, 134.27, 136.48 (C_q); 160.26 (C=O).

(Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-octadécyl-2H-1,4-benzothiazin-3)-one **157**:

Huile, Rdt = 53%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.81 (t, 3H, -CH₃, J= 6.9 Hz); 1.14-1.36 (m, 30H, 15CH₂); 1.59 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.05 (t, 2H, N-CH₂, J= 7.0 Hz); 7.04-7.62 (m, 8H, CH_{arom}); 7.83 (s, 1H, =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 14.41 (CH₃); 22.54 (CH₂), 28.5-29.61 (14CH₂); 32.02 (CH₂); 44.65 (NCH₂); 117.91, 123.99, 126.92, 128.10, 129.71, 130.34 (CH_{arom}); 134.63 (CH_{allyl}); 119.97, 124.03, 130.41, 134.27, 136.42 (C_q); 161.06 (C=O).

(Z)-2-(2-chlorobenzylidène)-4-octadécyl-2H-1,4-benzothiazin-3)-one **164**:

Huile, Rdt = 55%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.83 (t, 3H, -CH₃, J= 6.7 Hz); 1.15-1.38 (m, 30H, 15CH₂); 1.62 (m, 2H, N-C-CH₂); 4.06 (t, 2H, N-CH₂, J= 7.2 Hz); 7.03-7.67 (m, 8H, CH_{arom}); 7.84 (s, 1H, =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 14.42 (CH₃); 22.58 (CH₂); 29.07-29.59 (14CH₂); 31.78 (CH₂); 44.68 (NCH₂); 117.95, 124.10, 126.89, 128.11, 129.66, 130.39 (CH_{arom}); 134.64 (CH_{allyl}); 120.12, 123.99, 130.39, 134.26, 136.47 (C_q); 160.18 (C=O).

Action du chlorure de benzyle :

4-benzyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3)-one **173**:

Cristaux incolores, Rdt = 75 %, F (°C) = 92-94; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.63 (s, 2H, SCH₂); 5.21 (dd, 2H, NCH₂); 6.95-7.39 (m, 9H_{arom}); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 30.7 (CH₂); 47.1 (NCH₂); 118.7, 123.8, 126.7, 127.4, 127.6, 128.5, 129.0 (CH_{arom}); 123.7, 137.4, 139.5 (C_q); 165.7 (C=O).

4-benzyl-2-(4-chlorobenzylidène)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3)-one **174**:

Cristaux incolores, Rdt = 80 %, F (°C) = 97-99; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 5.36 (dd, 2H, NCH₂); 7.01-7.69 (m, 13H_{arom}); 7.86 (s, 1H, =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 48.28 (CH₂); 118.27, 124.30, 127.49, 127.94, 129.18, 130.18, 130.95, 131.02, 132.25 (CH_{arom}); 133.47 (CH_{allyl}); 118.2, 121.42, 126.62, 134.54, 136.34, 137.0 (C_q); 160.93 (C=O).

4-benzyl-2-(2-chlorobenzylidène)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3)-one **175**:

Huile, Rdt = 82 %, **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 5.38 (dd, 2H, NCH₂); 7.06-7.67 (m, 13H_{arom}); 7.84 (s, 1H, =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 48.32 (CH₂); 118.26, 124.29, 127.51, 127.99, 129.19, 130.21, 131.01, 131.08, 132.24 (CH_{arom}); 133.47 (CH_{allyl}); 118.22, 121.39, 126.60, 134.53, 136.33, 136.89 (C_q); 160.87 (C=O).

Action du bromure d'allyle et de propargyle :

4-allyl-2H-1,4-benzothiazin-3-one **169** :

Huile, Rdt = 72%; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 3.52 (s, 2H, SCH₂); 4.54 (m, 2H, NCH₂); 5.08 (m, 2H, CH=CH₂); 5.84 (m, 1H, CH=CH₂); 7.39-6.98 (m, 4H, CH_{arom}); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 30.7 (SCH₂); 46.7 (NCH₂); 116.2, 133.4 (CH=CH₂); 118.6, 124.0, 127.7, 128.4 (CH_{arom}); 123.4, 139.8 (C_q); 165.0 (C=O).

(Z)-4-allyl-2-benzylidène-2H-1,4-benzothiazin-3-one **171**:

Huile, Rdt = 75 %; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 4.55 (m, 2H, NCH₂); 5.13 (m, 2H, CH=CH₂); 5.86 (m, 1H, CH=CH₂); 7.02 - 7.65 (m, 9H, CH_{arom}); 7.81 (s, 1H, =CH-C₆H₅); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 47.1 (NCH₂); 116.3, 133.4 (CH=CH₂) 118.5, 123.7, 124.1, 126.6, 127.7, 128.9, 129.8, 130.4, 139.6 (CH_{arom}); 118.2, 120.7, 134.6, 136.5 (C_q), 161.0 (C=O).

4-(prop-2-ynyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **165**:

Cristaux incolores, Rdt = 92 %, F (°C) = 219-221; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 2.20 (t, 1H, -C≡CH, J=1,9 Hz); 3.55 (s, 2H, S-CH₂); 4.74 (d, 2H, NCH₂, J= 1.9 Hz); 7.04-7.42 (m, 4H, CH_{arom}); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 30.6 (N-CH₂); 33.8 (S-CH₂); 75.0 (≡CH); 118.5, 124.1, 128.0, 128.6 (CH_{arom}); 79.8, 123.4, 139.0 (C_q); 165.2 (C=O).

(Z)-2-benzylidène-4-(prop-2-ynyl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one **166**:

Cristaux incolores, Rdt = 90%, F (°C) = 130-132; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 2.21 (t, 1H, -C≡CH, J=1,8 Hz); 4.90 (d, 2H, NCH₂, J=1,8 Hz); 7.09-7.66 (m, 9H, CH_{arom}); 7.84 (s, 1H, =CH-C₆H₅); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 35.0 (NCH₂); 75.5 (≡CH); 117.8, 124.5, 126.8, 128.1, 129.1, 129.8, 130.6 (CH_{arom}); 135.5 (CH_{allyl}); 79.6, 118.4, 134.4, 134.4, 135.8 (C_q), 161.0 (C=O).

(Z)-2-(4-Chlorobenzylidène)-4-(prop-2-ynyl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one **167**:

Poudre jaune, Rdt = 88%, F (°C) = 112-114; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm: 3.31 (t, 1H, -C≡CH, J=1.9 Hz); 4.86 (d, 2H, NCH₂, J=1.9 Hz); 7.11-7.69 (m, 8H, CH_{arom}); 7.83 (s, 1H, H_{allyl}); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-_{d6}) δ ppm : 35.02 (NCH₂); 75.47 (≡CH); 117.85, 124.55, 126.86, 128.14, 129.12, 132.30, 134.08 (CH_{arom}); 135.77 (CH_{allyl}); 79.45, 118.05, 121.04, 133.25, 134.28, 135.77 (C_q), 161.0 (C=O).

(Z)-2-(2-Chlorobenzylidène)-4-(prop-2-ynyl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one **168**:

Cristaux incolores, Rdt = 86%, F (°C) = 118-120; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.27 (t, 1H, -C≡CH, J=1.8 Hz); 4.85 (d, 2H, NCH₂, J=1.8 Hz); 7.09-7.67 (m, 8H, H_{arom}); 7.84 (s, 1H, H_{allyl}); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 34.96 (NCH₂); 75.46 (≡CH); 117.86, 124.54, 126.91, 128.11, 129.12, 132.32, 134.10 (CH_{arom}); 135.62 (CH_{allyl}); 79.49, 118.01, 121.07, 133.12, 134.19, 135.78 (C_q), 160.83 (C=O).

Action du bromométhyle acétate :

(Z)- 2-(2-(4-chlorobenzylidène)-2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-3-on-4-yl)acétate de méthyle **176**:

Poudre vert, Rdt = 75%, F (°C) = 102-104; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.77 (s, 3H ; OCH₃); 4.82 (s, 2H ; NCH₂); 7.08-7.69 (m, 8H, H_{arom}) ; 7.84 (s, 1H; =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 48.04 (NCH₂); 53.12 (OCH₃); 118.35, 124.86, 127.18, 129.58, 130.15, 131.05 (CH_{arom}); 135.88 (CH_{allyl}); 118.66, 120.64, 128.54, 134.85, 137.07 (C_q); 162.11, 169.74 (C=O).

(Z)- 2-(2-(2-chlorobenzylidène)-2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-3-on-4-yl)acétate de méthyle **177**:

Huile, Rdt = 81%, **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.81 (s, 3H ; OCH₃); 4.81 (s, 2H ; NCH₂); 7.06-7.67 (m, 8H, H_{arom}) ; 7.83 (s, 1H; =CH- C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 48.07 (NCH₂); 53.16 (OCH₃); 118.27, 124.76, 127.15, 129.54, 130.14, 131.07 (CH_{arom}); 135.92 (CH_{allyl}); 118.72, 120.67, 128.58, 134.88, 137.11 (C_q); 161.97, 170.03 (C=O).

Hydrolyse basique des esters

Mode opératoire général :

On dissout 5 mmole de l'ester **176** (**177**) dans 10 ml d'éthanol et après on ajoute 10 ml de NaOH à 10% au mélange réactionnel, on laisse la réaction sous agitation magnétique à température ambiante pendant 4 h. Après évaporation de l'éthanol et lavage de la phase aqueuse avec l'acétate d'éthyle, le mélange est acidifié avec une solution de HCl (3N), le précipité formé est filtré et rincé à l'éther.

acide *(Z)*-2-(2-(4-chlorobenzylidène)-2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-3-on-4-yl)acétique **180**:

Poudre blanc, Rdt = 73%, F (°C) = 112-114; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.81 (s, 2H; NCH₂); 7.06-7.68 (m, 8H, H_{arom}); 7.84 (s, 1H, =CH- C₆H₄Cl); 13.32 (s, 1H ; OH); **RMN**

^{13}C (62.5 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 47.95 (NCH_2); 117.72, 124.77, 128.00, 129.47, 129.97, 130.61, 131.12 (CH_{arom}); 118.57, 120.49, 128.59, 135.00, 136.76 (C_q); 161.45, 170.10 (C=O).

acide (Z)-2-(2-(2-chlorobenzylidène)-2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-3-on-4-yl)acétique **181**:

Poudre vert, Rdt = 71%, F ($^{\circ}\text{C}$) = 116-118; **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 4.79 (s, 2H; NCH_2); 7.07-7.69 (m, 8H, H_{arom}); 7.85 (s, 1H, $=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 13.28 (s, 1H; OH); **RMN ^{13}C** (62.5 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 47.91 (NCH_2); 117.67, 124.74, 128.04, 129.51, 130.07, 130.75, 131.27 (CH_{arom}); 118.56, 120.37, 128.43, 135.07, 136.56 (C_q); 161.42, 169.85 (C=O).

Action du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine

A une solution de la 2-(substitué)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one **54**, **141** ou **142** (0,75 mmol), dans le DMF (15 ml), on ajoute le carbonate de potassium (2.25 mmol) et le bromure de tétra-n-butylammonium (0,08 mmol) on ajoute (1.12 mmol) du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine; le mélange est mis sous agitation magnétique à 80°C pendant 6 h. Après élimination des sels par filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est extrait avec l'eau distillée et le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluant d'acétate d'éthyle/hexane (3/7).

4-(2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)éthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one **187**:

Huile, Rdt = 69%; **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 3.46 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{-S}$); 3.36, 3.53, 4.11 (m, 6H; 3N-CH_2); 4.14 (m, 2H, O-CH_2); 7.02-7.41 (m, 4H, CH_{arom}); **RMN ^{13}C** (62.5 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 30.85 ($\text{CH}_2\text{-S}$); 41.70, 41.72, 44.89 (NCH_2); 62.26 (OCH_2); 118.37, 123.86, 127.78, 128.74 (CH_{arom}); 123.7, 139.33 (C_q); 158.27, 165.59 (C=O).

(Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-(2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)éthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one **188**:

Cristaux vert, Rdt = 61%, F ($^{\circ}\text{C}$) = 137-139; **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 3.37, 3.52, 4.07 (m, 6H; NCH_2); 4.16 (m, 2H, OCH_2); 7.03-7.67 (m, 8H, H_{arom}); 7.85 (s, 1H, $=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); **RMN ^{13}C** (62.5 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 41.57, 42.31, 45.02 (3NCH_2); 62.34 (OCH_2); 117.87, 124.63, 126.91, 128.11, 129.02, 130.05, 132.32 (CH_{arom}); 135.62 (CH_{allyl}); 118.23, 120.98, 133.22, 134.25, 135.73 (C_q); 158.37, 161.05 (C=O).

(Z)-2-(2-chlorobenzylidène)-4-(2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)éthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one **189**:

Cristaux incolores, Rdt = 63%, F ($^{\circ}\text{C}$) = 125-127; **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 3.35, 3.56, 4.12 (m, 6H; NCH_2); 4.19 (m, 2H, OCH_2); 7.04-7.68 (m, 8H, H_{arom}); 7.84 (s,

1H, =CH-C₆H₄Cl); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 41.61, 42.33, 44.97 (3NCH₂); 62.36 (OCH₂); 117.92, 124.64, 126.98, 127.95, 128.95, 130.04, 132.34 (CH_{arom}); 135.56 (CH_{allyl}); 118.21, 120.84, 133.19, 134.24, 135.63 (C_q); 158.24, 161.12 (C=O).

Action de 2-(chlorométhyl)oxirane :

A une solution de (1.8 mmol) de la 2-(substitué)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one **54 (108)** dans 15 ml de DMF sont additionnés (3.6 mmol) du carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est agité magnétiquement à 50°C pendant 30min. ensuite (3.6 mmol) d'épichlorhydrine sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité magnétiquement à 50°C pendant 24h. L'avancement de la réaction est suivi par CCM jusqu'à disparition totale du substrat. Après filtration, le milieu réactionnel est neutralisé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrais 2 fois avec 20 ml de toluène. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de gel de silice éluant d'acétate d'éthyle/hexane (3/7) pour donner les produits **190** et **191** dont les structures ont été identifiées par les analyses spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C.

4-(oxiran-2-ylméthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one **190**:

Huile, Rdt = 68 %; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.45 (s, 2H, CH₂-S); 3.60 (dd, 2H, H_{époxy}); 4.00 (m, 1H, H_{époxy}); 4.05, 4.25 (m, 2H, CH₂-N); 7.04-7.42 (m, 4H, H_{arom}), **RMN** ¹³C (62.5 MHz, CDCl₃) δ ppm: 31.60 (CH₂-S); 47.87 (CH₂-N); 63.74 (CH₂époxy); 70.08 (C_{époxy}); 118.66, 124.17, 127.55, 128.5 (CH_{arom}); 124.31, 139.65 (C_q); 166.80 (CO).

(2Z)-2-benzylidène-4-(oxiran-2-ylméthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one **191**:

Huile, Rdt = 72 %; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.77 (dd, 2H, H_{époxy}); 4.19 (m, 1H, H_{époxy}); 4.22, 4.34 (m, 2H, CH₂-N); 7.04-7.67 (m, 9H, H_{arom}); 7.91 (s, 1H, H_{allyle}), **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 49.07 (CH₂-N); 64.13 (CH₂époxy); 70.61 (CH_{époxy}); 117.37, 124.12, 126.48, 127.32, 128.47, 129.12, 130.32 (CH_{arom}); 119.55, 120.21, 134.52 (C_q); 136.77 (CH_{allyle}); 163.63 (C=O).

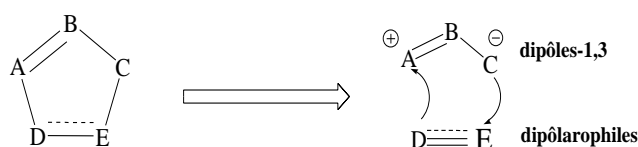
**.CHAPITRE III : SYNTHÈSE DE NOUVELLES MOLÉCULES
POLYHÉTÉROCYCLIQUES DÉRIVÉES DE LA 1,4-
BENZOTHIAZINE PAR CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE**

INTRODUCTION

La cycloaddition 1,3-dipolaire est considérée comme la voie d'accès la plus directe et efficace aux hétérocycles à cinq chaînons. C'est une réaction entre un dipôle-1,3 et un dipolarophile (le plus souvent un alcène ou alcyne). Le premier dipôle : l'ester diazoacétique fût découvert en 1883 par Curtius^[111]. Cinq années plus tard, Buchner^[112] étudie la réaction de ce dipôle avec plusieurs alcènes, des esters α,β -insaturés et décrit les premières cycloadditions 1,3-dipolaires. Depuis de nombreux dipôles ont été identifiés et trouvé une application générale en synthèse notamment grâce aux travaux de Padwa^[113]. La « chimie click » est un concept introduit par Sharpless en 2001, décrivant les réactions chimiques générant des substances simplement et rapidement, en liant deux unités différentes. Parmi ces réactions, la plus populaire est la cycloaddition de Huisgen^[114] qui est une cycloaddition 1,3-dipolaire entre un dipôle-1,3 et un dipolarophile, conduisant à la formation des hétérocycles à cinq chaînons. Il s'agit d'une cycloaddition [3+2] qui procède de manière similaire à la réaction de Diels-Alder.

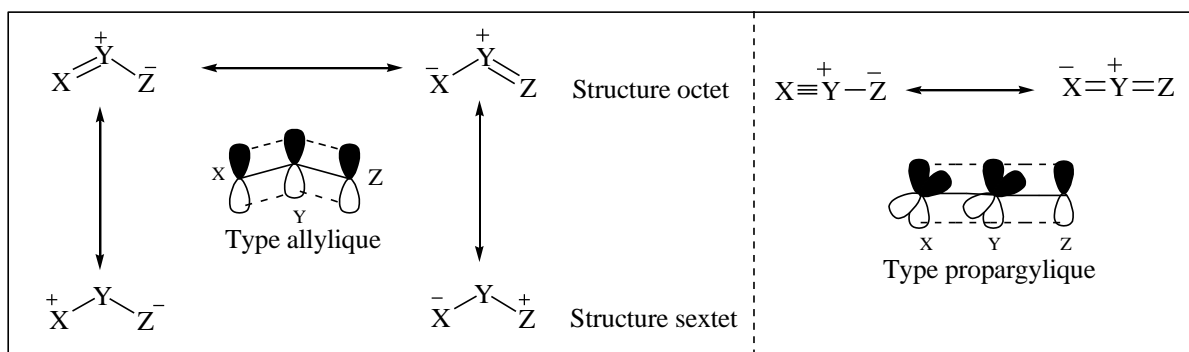
I. Les principaux dipôles-1,3

Les dipôles-1,3 sont définis comme des composés A-B-C, représentés par des structures zwitterioniques (Figure 45), pouvant participer à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (ou cycloaddition [3+2]) sur un partenaire possédant une insaturation appelé dipolarophile. Lors de cette réaction deux liaisons σ sont formées en impliquant quatre électrons du dipôle et deux électrons π du dipolarophile, ce sont des réactions à trois plus deux (3+2) centres conduisant à la formation des cycles pentagonaux non chargés comme indiqué dans le figure 45.



-Figure 45 : Schéma simplifié de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Il existe deux catégories de dipôles-1,3 (Figure 46). Ceux présentant quatre électrons répartis dans trois orbitales π parallèles avec l'atome y hybridé sp^2 , sont appelés dipôles de type allylique. D'autres dipôles possèdent une quatrième orbitale π située dans le plan perpendiculaire à l'orbitale moléculaire de type anion allylique et n'est donc pas impliquée dans la réactivité du dipôle. Ces dipôles sont dits de type propargylique, et dans ce cas, l'atome y est hybridé sp .

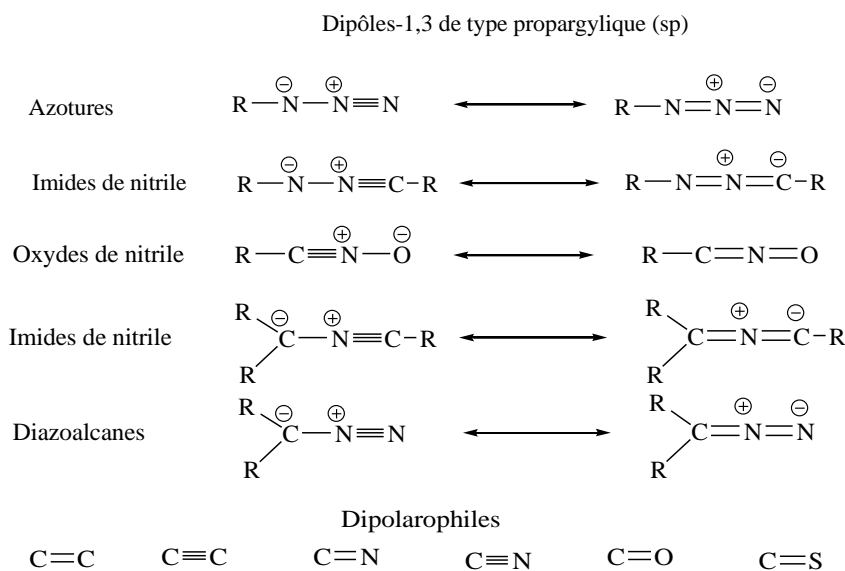


-Figure 46 : Différents types de dipôles-1,3.

La présence d'une orbitale supplémentaire impose une géométrie linéaire aux dipôles de type propargylique et l'atome y ne peut être qu'un atome d'azote. Les dipôles de type allylique eux, ont une structure coudée et l'atome central peut être un azote, un oxygène ou un soufre.

Certains dipôles, comme les azotures, sont stables et peuvent être conservés plusieurs mois. D'autres sont très instables et doivent être synthétisés quelques heures avant leur utilisation, certains sont même formés, in situ, à partir de précurseurs stables.

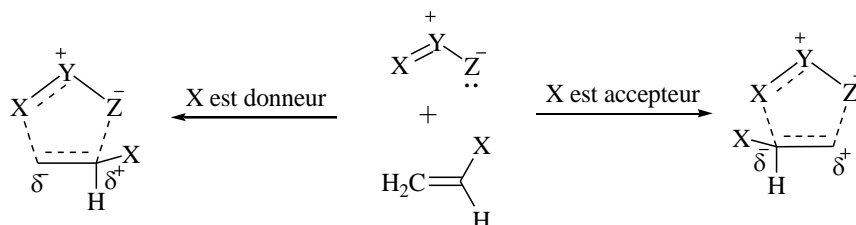
L'utilisation des dipôles-1,3 (Figure 47) en synthèse s'est généralisée grâce notamment aux travaux d'Huisgen dans les années 1963 ^[114], mais aussi avec l'apparition du concept de conservation de la symétrie orbitale proposé par Woodward et Hoffman ^[115] qui leur a valu le prix Nobel de chimie en 1985. Les travaux de Houk, par la suite, ont énormément facilité les capacités de prédiction de la réactivité et de la sélectivité. Ses études ont permis de prédire et d'expliquer la régio-, la diastéréo- et l'énantiosélectivité dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires ^[116,117].



-Figure 47 : Différents dipôles-1,3 et dipolarophiles.

II. La régiosélectivité

Dans le cas où le dipolarophile est dissymétrique, deux présentations du dipôle et du dipolarophile sont possibles pouvant conduire à un mélange d'isomères (Schéma 68). Les facteurs stériques et électroniques influencent la régiosélectivité de l'addition.

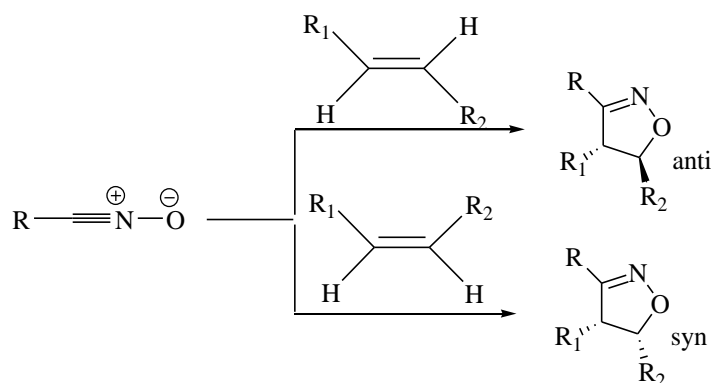


-Schéma 68 : Etats de transition polarisés et addition régiosélective.

La réactivité et la régiosélectivité de la cycloaddition dépendent à la fois des propriétés électroniques du dipôle et du dipolarophile. Les atomes X et Z n'ont pas les mêmes propriétés (électrophilie et nucléophilie), de plus le taux de cycloaddition varie avec l'électrophilie du dipôle, gouvernée par les effets électroniques de ses substituants. Enfin un mélange de régioisomères est prévisible si la nucléophilie aux bornes du dipôle (atomes X et Z) devient équivalente. La prédiction de la régiosélectivité nécessite des données sur l'énergie et les coefficients atomiques des orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile.

III. La stéréospécificité :

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, comme la réaction de Diels-Alder, est une addition concertée, suprafaciale et syn-stéréospécifique. La géométrie de la double liaison du dipolarophile définit la stéréochimie relative du cycloadduit. Ainsi les alcènes (E) conduisent à un produit de stéréochimie anti et les alcènes (Z) à un produit de stéréochimie syn. Cependant des phénomènes d'isomérisation du dipolarophile ou bien de réversibilité de la réaction peuvent mener à une perte partielle de la stéréospécificité.



-Schéma 69 : Stéréospécificité induite par la géométrie de la double liaison.

Vu l'intérêt biologique que peut avoir cette classe de composés, la littérature offre un nombre important d'exemples concernant les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire ^[118,119]. Nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazine, susceptibles de présenter des applications biologiques, pharmacologiques, potentielles et renfermant le 1,2,3-triazole et l'isoxazole, nous nous sommes, donc, limités dans notre étude bibliographique, à ce type de réactions. Les dipôles-1,3 que nous avons retenus pour la réalisation de ce travail, sont des oxydes de nitriles et des azides.

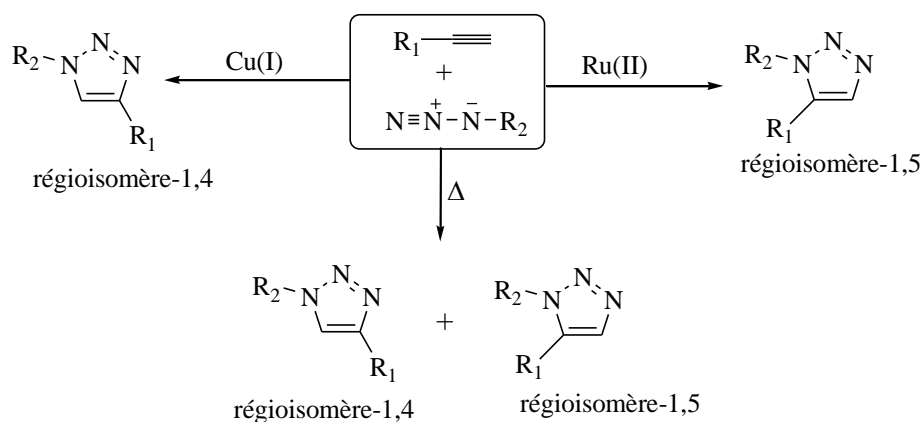
1,4-benzothiazine est parmi les systèmes hétérocycliques les plus actifs de point de vue biologique, c'est pour cette raison que les réactions de synthèse ont connu une extension vers les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire pour améliorer les activités des nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazine et diversifier leurs domaines d'applications.

IV. Cycloaddition avec les azides :

IV. 1. Généralités sur les 1,2,3-triazoles :

Les 1,2,3-triazoles et leurs dérivés constituent une classe de composés hétérocycliques pseudo-aromatiques à cinq atomes, contenant trois atomes d'azote. Les 1,2,3-triazoles possèdent un certain nombre de caractéristiques valorisables dans le contexte de la découverte de principes bio-actifs susceptibles d'interagir avec des poches enzymatiques. Par exemple les triazoles sont stables à l'hydrolyse acide ou basique, ainsi qu'aux conditions de réduction ou d'oxydation.

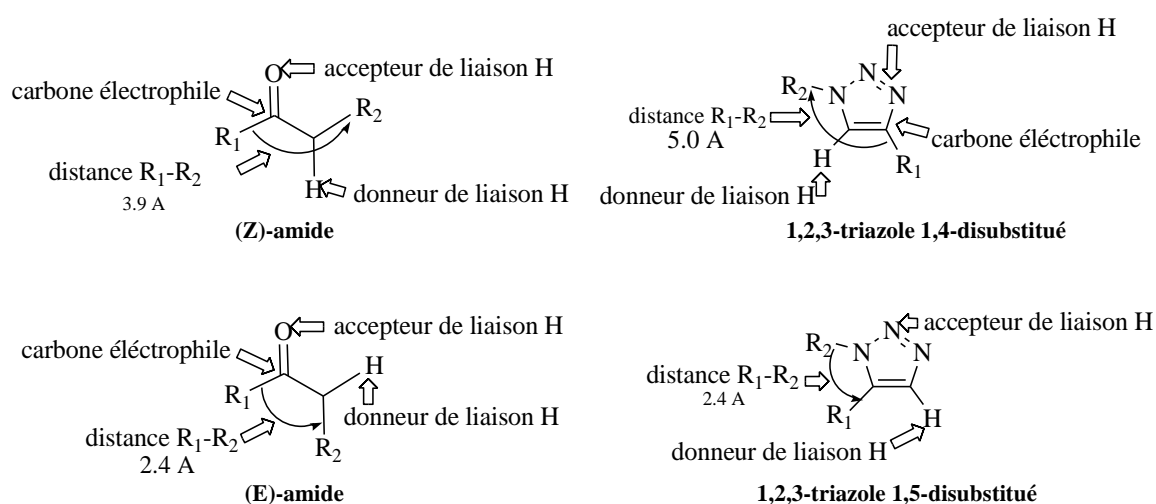
La première publication mentionnant l'usage de la catalyse au cuivre(I) dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne pour la préparation de 1,2,3-triazoles disubstitués en position 1,4, est dûe à l'équipe de Meldal ^[120]. Cette même équipe a plus tard publié, en parallèle avec le groupe de Sharpless, une méthode permettant d'obtenir le 1,2,3-triazole disubstitué en position 1,5 en utilisant un catalyseur au ruthénium(II). Le schéma 70 résume le principe de la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen entre un azoture et un alcyne, dans les conditions thermiques et avec les deux types de catalyseur cuivre(I) et ruthénium(II).



-Schéma 70 : Régio-sélectivités de la cycloaddition de Huisgen entre un azoture et un alcyne.

IV. 2. Propriétés structurale peptido-mimétique des 1,2,3-triazoles :

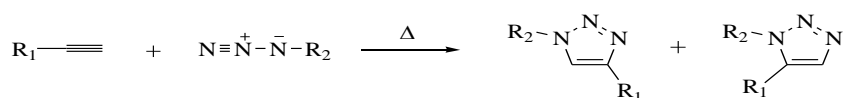
La structure des 1,2,3-triazoles suggère qu'ils peuvent agir comme mimes de la liaison peptidique, et donc de fonctions amides en configuration cis ou trans : le noyau 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué présente, ainsi, une similitude avec l'isomère trans, la paire libre de l'azote imitant l'oxygène du carbonyle de l'amide. La polarité de la liaison C(5)-H est par ailleurs un mime du caractère donneur de liaison hydrogène de la liaison N-H, tandis que l'atome C(4) est électroniquement semblable au carbone du carbonyle de l'amide. Le moment dipolaire du noyau 1,2,3-triazole étant plus élevé que celui de la fonction amide, son pouvoir donneur/accepteur de liaison hydrogène est plus important, et par conséquent permet une exaltation du mimétisme peptidique. Une différence notable entre le noyau 1,2,3-triazole et la liaison trans-peptidique concerne cependant la distance entre les substituants R₁ et R₂. D'autre part, certains 1,2,3-triazoles 1,5-disubstitués peuvent imiter la liaison cis-peptidique, mais avec une polarité différente (Figure 48) [121].



-Figure 48 : Mimétisme topologique et électronique des unités amides par les 1,2,3-triazoles.

➤ CONDITION THERMIQUE :

La version thermique de cette réaction a été décrite en premier en 1893 par Michael [122] et fût par la suite étudiée en détail par Huisgen [114] dans la seconde moitié du 20^{ème} siècle. Elle requiert des températures élevées, nécessite des temps de réaction prolongés et généralement régiosélective. En particulier, la cycloaddition (2+3) entre un azoture et un alcyne conduit à un mélange d'isomères 1,4 et 1,5-disubstitués du cycle 1,2,3-triazole dans le cas d'un alcyne non symétrique (schéma 71) [123,124].



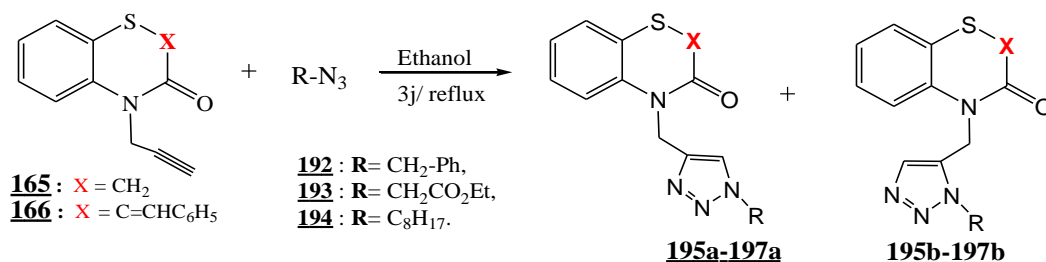
-Schéma 71 : Cycloaddition 1,3-dipolaire thermique entre un azide et un alcyne.

Cette absence de régiosélectivité provient de la valeur élevée de l'enthalpie libre (ΔG) de la réaction associée au faible caractère polaire de l'azoture; ce qui conduit à une barrière énergétique d'activation (E_a) élevée.

Les propriétés physicochimiques favorables des cycles 1,2,3-triazoles en font des pharmacophores de choix en chimie médicinale, l'unité 1,2,3-triazole présente une grande stabilité chimique. En effet, elle n'est ni oxydable ni réductible même à haute température. De plus, elle n'est pas susceptible d'être clivée par hydrolyse.

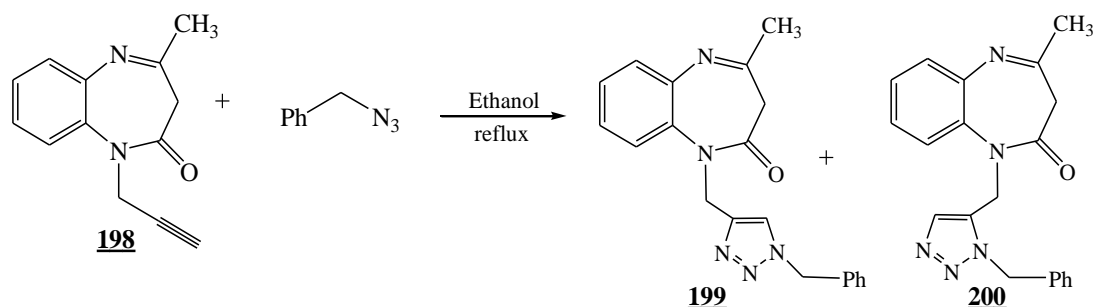
La bibliographie offre beaucoup d'exemples de réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Nous nous intéressons particulièrement, ici, à la réaction de Huisgen, ou cycloaddition d'azotures avec des alcynes conduisant à des 1,2,3-triazoles.

L'ensemble des travaux relatifs à la réactivité des azotures vis-à-vis des composés acétyléniques, a été analysé par plusieurs chercheurs. Au sein de notre laboratoire notamment Sebbar et al. [125], ont réalisé la condensation du benzylazide, de l'azidoacétate d'éthyle et l'octylazide sur la 1,4-benzothiazines **165** et **166**. L'attaque se fait uniquement sur les liaisons propargyloxy (site sélectif) et dans tous les cas, les auteurs isolent deux produits 1,4 et 1,5-disubstitués (Schéma 72).



-Schéma 72

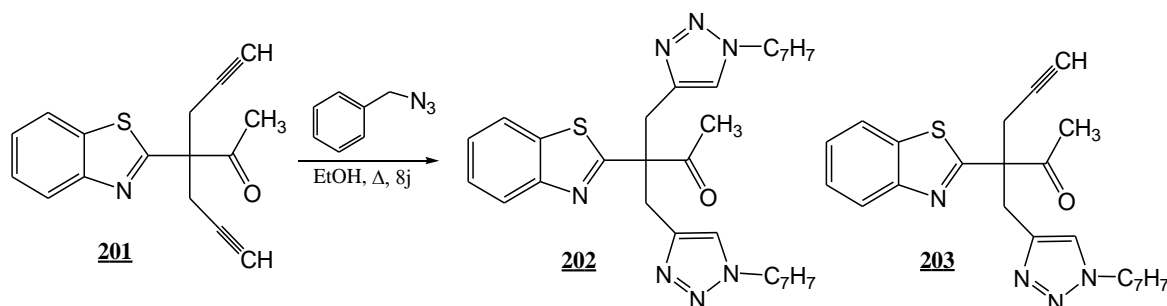
Des résultats similaires ont été obtenus par Ahabchane et al. [126]. Ainsi, la condensation, du benzylazide et de la 4-méthyl-1-propargyl-1,5-benzodiazépin-2-one **198**, conduit à la formation de deux régioisomères **199** et **200** (Schéma 73).



-Schéma 73

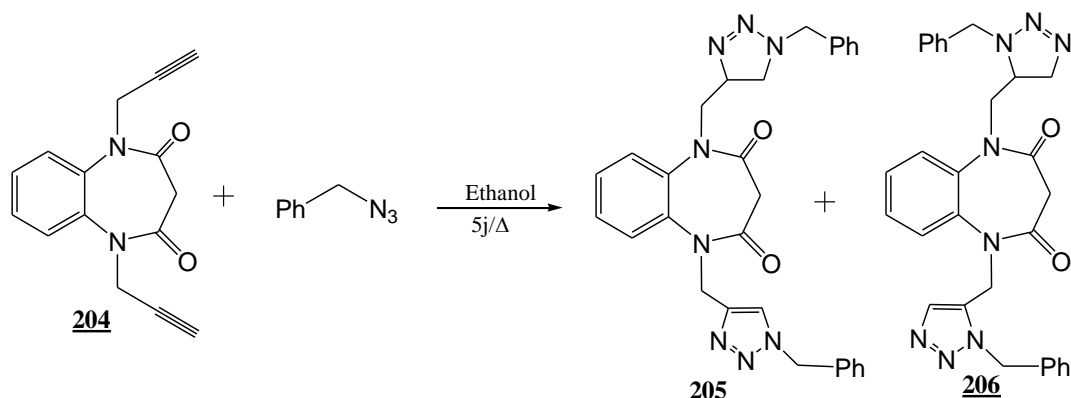
Dans notre laboratoire et dans la série des benzothiazoles, l'action du benzylazide a été étudiée par Baryala et al. [78], sur le composé **201**, conduit à la formation de deux cycloadduits

202 et **203** résultant respectivement d'une mono et d'une double condensation du dipôle **192** avec le dipolarophile **201** (Schéma 74).



-Schéma 74

De façon similaire, Alaoui et al.^[127] ont effectué la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de l'azoture de benzyle **192** sur la 1,5-dipropargyl-1,5-benzodiazépine-2,4-dione **204**. Cette réaction a conduit à la formation de deux régioisomères **205** et **206** (Schéma 75).

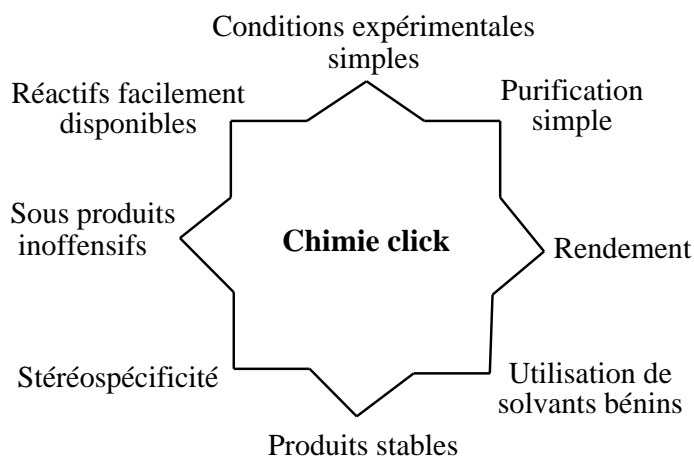


-Schéma 75

IV. 3. Cycloaddition via la réaction de la « chimie click » :

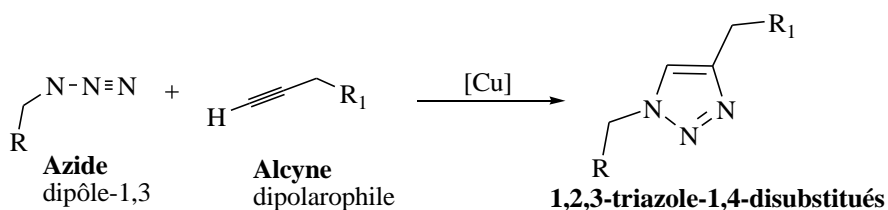
La « chimie click » est un concept introduit par Sharpless en 2001^[128], décrivant les réactions chimiques générant des substances simplement et rapidement en liant deux unités différentes. Parmi ces réactions, la plus populaire est la cycloaddition de Huisgen qui est une cycloaddition 1,3-dipolaire entre la fonction azide et la fonction alcyne conduisant à la formation du cycle 1,2,3-triazole. Une catalyse au cuivre permet, en outre, d'obtenir exclusivement le régioisomère-1,4. Cette réaction présente de très nombreux avantages. En particulier, elle mène à des produits purs, requiert des conditions de réactions très simples, utilise des solvants peu dangereux, conduit à des rendements très importants, ne génère pas de produits secondaires et peut être appliquée à de nombreux domaines.

Selon cette première définition, la « chimie click » englobe les réactions répondant à une série de critères précis rappelés sur la Figure 49.



-Figure 49 : Critères définissant une réaction de « chimie click ».

C'est avec la découverte simultanée en 2001 de Sharpless et al. [128] et de Meldal et al. [120] sur l'utilisation du cuivre au degré d'oxydation (I) comme catalyseur de cette cycloaddition, que le potentiel de cette réaction s'est considérablement développé, permettant la synthèse à température ambiante de composés 1,2,3-triazoles 1,4-disubstitués régiospécifiques.

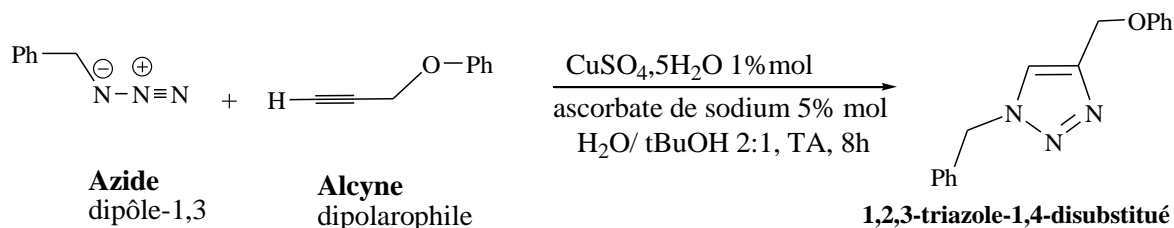


-Schéma 76 : Cycloaddition 1,3-dipolaire azide/alcyne de Huisgen.

L'introduction de la catalyse au cuivre en 2001, indépendamment par les groupes de Meldal [120] et Sharpless, [128] ont conduit à une avancée majeure à la fois dans la vitesse et la régiosélectivité de la réaction, et en a fait une réaction respectant les critères de la «chimie click ».

IV. 4. Cycloaddition catalysée par le Cu(I) :

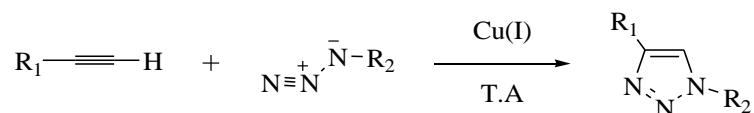
Dans la littérature, plusieurs sources de cuivre (I) sont utilisées. La réduction in situ des sels de cuivre (II), apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ou d'acétate de cuivre $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, est la méthode la plus couramment utilisée. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium (Schéma 77).



-Schéma 77

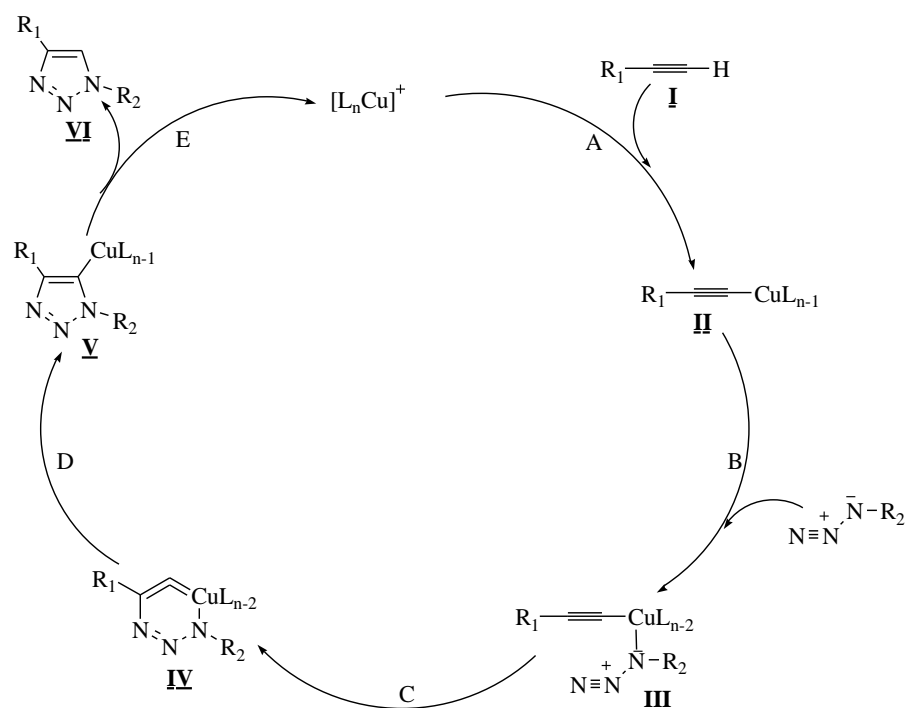
Le cuivre(I) permet d'améliorer les conversions, diminuer les temps de réaction et de réaliser la réaction à température ambiante.

Depuis cette découverte, les principaux avantages de cette cycloaddition sont devenus clairs. Cette réaction tolère une grande variété de groupes fonctionnels, elle est très sélective, permet de former un lien rigide et très stable entre deux molécules, nécessite peu de purification car ne génère pas de sous-produits (100 % économe en atomes). Tous ces avantages rendent cette réaction très pratique, utilisée dans tous les domaines des sciences chimiques et biologiques ^[129], avec de nombreux systèmes catalytiques développés et étudiés ^[130].



-Schéma 78

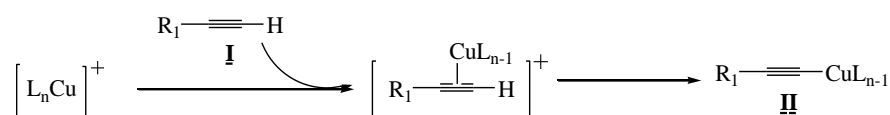
L'avantage de cette transformation est le fait qu'elle est totale et sélective ; ce qui ne nécessite même pas une purification. Cette transformation est particulièrement appropriée pour la découverte de médicaments non seulement à cause de sa fiabilité, mais aussi à cause des propriétés physicochimiques favorables des 1,2,3-triazoles. Le mécanisme proposé en 2002 par Sharpless est présenté sur le schéma 79 ^[128].



-Schéma 79

Le mécanisme comprend cinq étapes :

- *Etape A* : L'alkyne (**I**) forme un complexe avec le cuivre nommé "Cu-acétylure" (**II**) de la manière suivante :



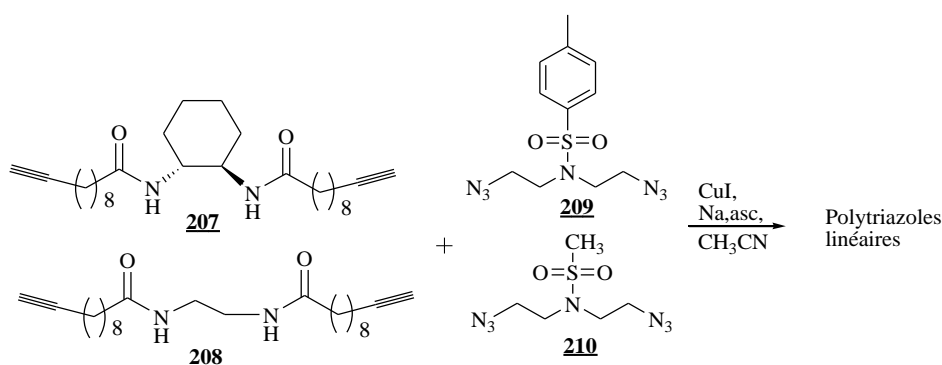
Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre, afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azide.

- Etape B : L'atome de cuivre active la fonction azide, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (**III**).
- Etape C : Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone-2 de l'acétylide sur l'azote-3 de l'azide pour donner le métallacycle à 6 chaînons (**IV**), avec le cuivre au degré d'oxydation III.
- Etape D : La contraction du métallacycle (**IV**) conduit au dérivé cuivre-triazole (**V**).
- Etape E : Enfin, la protonation du dérivé cuivre-triazole permet d'isoler le composé 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué (**VI**) souhaité et de régénérer le catalyseur cuivre.

Les stratégies de synthèse adoptées pour préparer de tels systèmes polyhétérocycliques, engagent les dérivés de la 1,4-benzothiazine comme dipolarophiles dans les réactions de cycloaddition.

Synthèse des 1,2,3-triazoles (avec catalyseur)

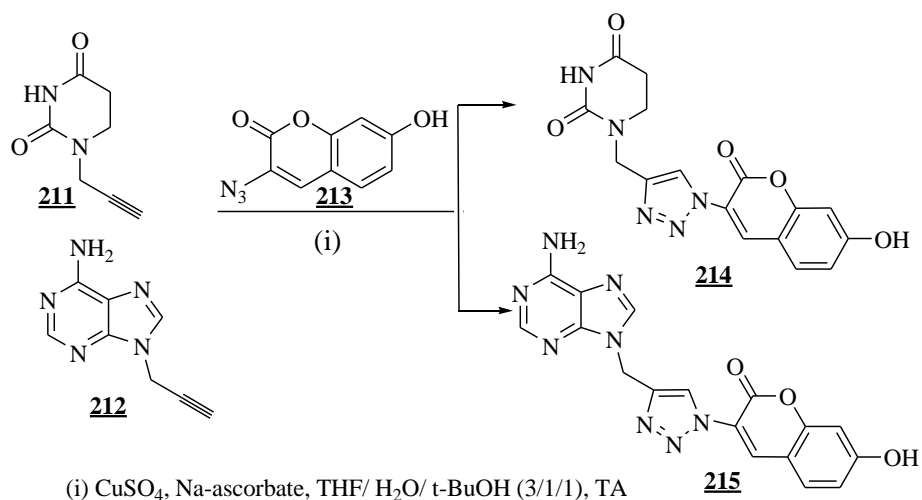
La « chimie click » est une puissante méthode de synthèse qui compte diverses applications dans la synthèse des polymères, des études plus récentes s'intéressent aux propriétés de gélification de polytriazoles aliphatiques. Ainsi, Diaz et al.^[131], ont étudié la synthèse d'organogels formés par interaction de différents polytriazoles aliphatiques avec le DMSO. En effet, il apparait que les polymères, possédant un ou plusieurs groupes sulfonyle, présentent des propriétés organo-gélifiantes dans ce solvant, permettant la formation de gels thermoréversibles d'une grande densité et stabilité (Schéma 80).



-Schéma 80 : Monomères dialcynes et diazotures utilisés pour la formation de polytriazoles aliphatiques.

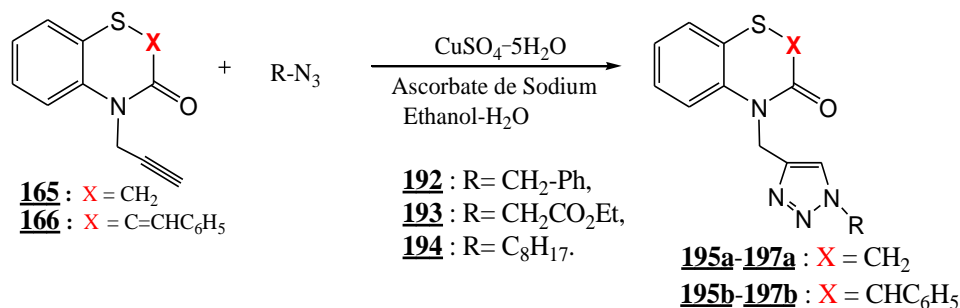
Deux études ont montré que les 1,2,3-triazoles formés à partir des groupements alcynes et les azido-coumarines sont des composés fluorescents^[132,133]. Le nucléobase uracile **211** ou l'adénine **212** réagissent avec le 3-azido-7-hydroxycoumarin **213**, en présence de sulfate de

cuivre (II) et l'ascorbate de sodium dans le THF/ H₂O/ *t*-BuOH, a conduit aux triazoles **214** et **215** fluorescents avec de bons rendements.



-Schéma 81

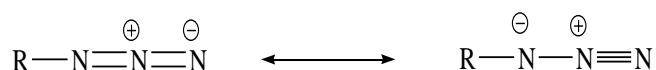
Au sein de notre laboratoire, Sebbar et al. ^[103], ont réalisé des réactions catalytiques « chimie click » en présence de l'ascorbate de sodium entre les composés hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazine propargylés **165**, **166** et différents azides pour conduire finalement aux dérivés de la 1,4-benzothiazine et du 1,2,3-triazoles substitués en position 1 et 4.



-Schéma 82

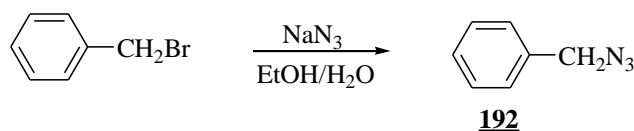
IV. 5. Synthèse des azides :

Les azides sont des composés très réactifs, dont la synthèse remonte à 1863, lorsque Griess met au point la synthèse du phénylazide. Ce dipôle peut exister sous deux formes limites :



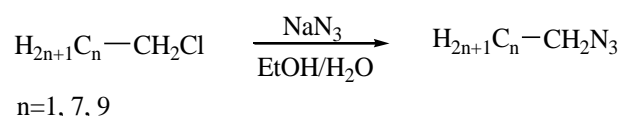
Les azides sont des dipôles-1,3 qui réagissent surtout avec les composés acétyléniques pour former des régioisomères de type 1,2,3-triazole.

Leur préparation a été mise au point par Loubinoux et al. ^[134]. L'azide **192** est obtenu par un simple chauffage du chlorure de benzyle en présence de l'azoture de sodium dans un mélange d'éthanol/eau (1/1), (Schéma 83).



-Schéma 83

De notre part nous avons adopté la méthode de Loubinoux ^[134], afin de préparer des azides aliphatiques. Nous avons mis en jeu l'action d'halogénures d'alkyle, sur l'azidure de sodium en milieu eau/éthanol (schéma 84).



-Schéma 84

IV. 6. Synthèse des 1,2,3-triazoles liés aux dérivés de la 1,4-benzothiazine.

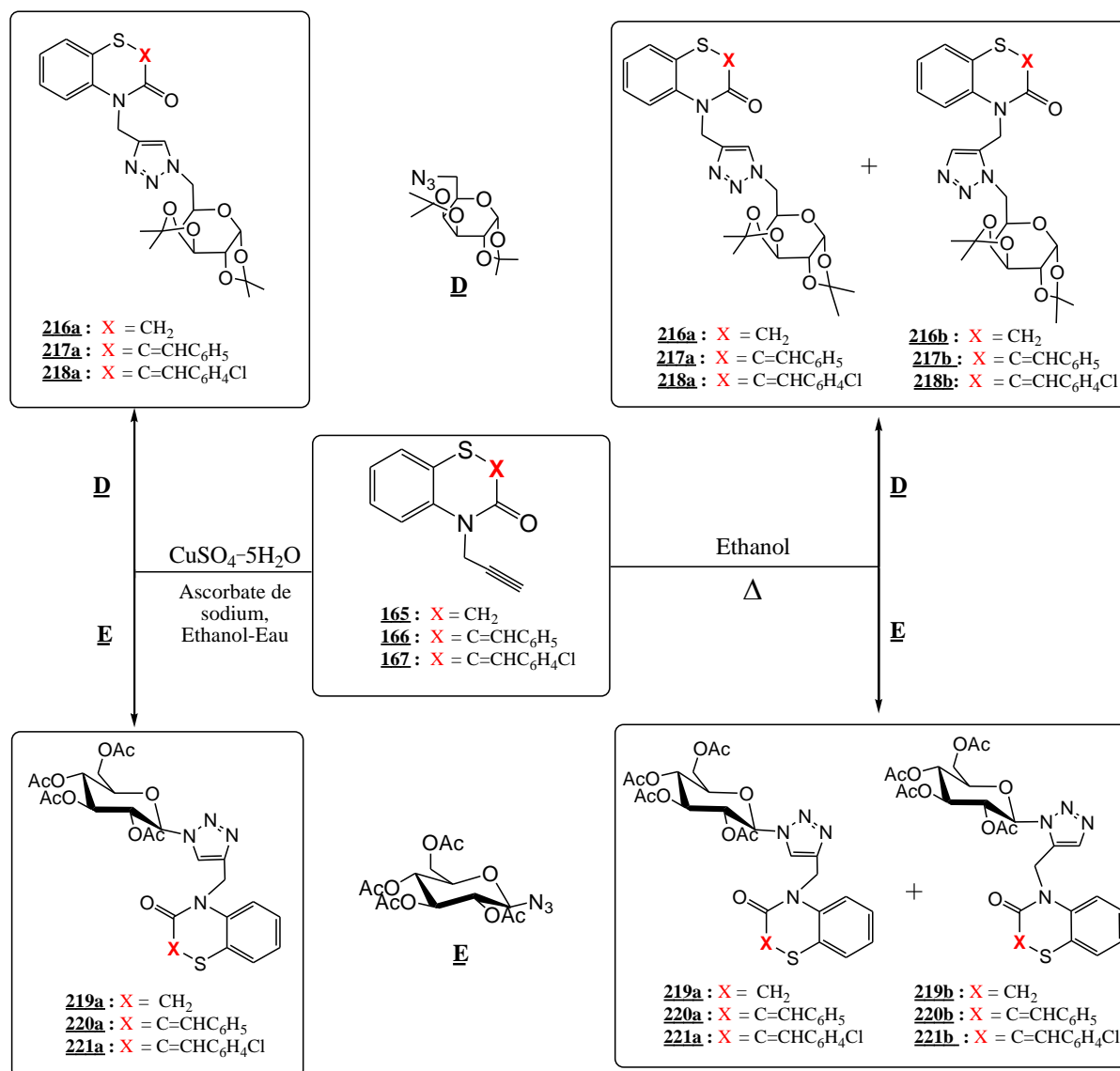
La synthèse d'hétérocycles de type 1,2,3-triazole suscite un grand intérêt de la part des chimistes de synthèse, et afin d'élargir cette classe de composés, il nous a paru intéressant d'incorporer le motif 1,2,3-triazole dans les systèmes 1,4-benzothiaziniques. Ainsi, nous avons examiné l'action des azides sur les composés hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazine : **165**, **166** et **167**.

Dans un premier temps, les réactions ont été réalisées dans les conditions thermiques pendant 3-8 jours dans l'éthanol. La réaction conduit, chaque fois, à la formation de deux régioisomères : (Schéma 85 et 86) avec des rendements allant de 15% à 20% pour les régioisomères triazoliques 1,5-disubstitués et des rendements allant de 55% jusqu'à 66% pour les régioisomères triazoliques 1,4-disubstitués. Les durées de réactions thermiques sont très longues et conduisent toujours à la formation de deux régioisomères et en plus elles ne sont pas totales.

Face à ces problèmes et pour orienter la réaction vers la formation d'un seul régioisomère, nous avons fait appel à la méthode «Chimie Click» ; L'avantage de cette méthode est le fait qu'elle est totale et sélective ; ce qui ne nécessite même pas une purification. En faisant réagir les dipôlarophiles **165**, **166** et **167** avec les différents azides en présence de catalyseur de Cu(I). La méthode la plus couramment rencontrée nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium, en présence d'un sel de cuivre (II) (CuSO₄) dans un milieu composé d'un mélange d'eau et de l'éthanol (1:1). Cette procédure, où l'ascorbate permet une réduction, *in situ*, du cuivre (II) en cuivre (I), a permis l'obtention sélective du régioisomère triazoliques 1,4-disubstitué avec des rendements allant de 85% à 90%.

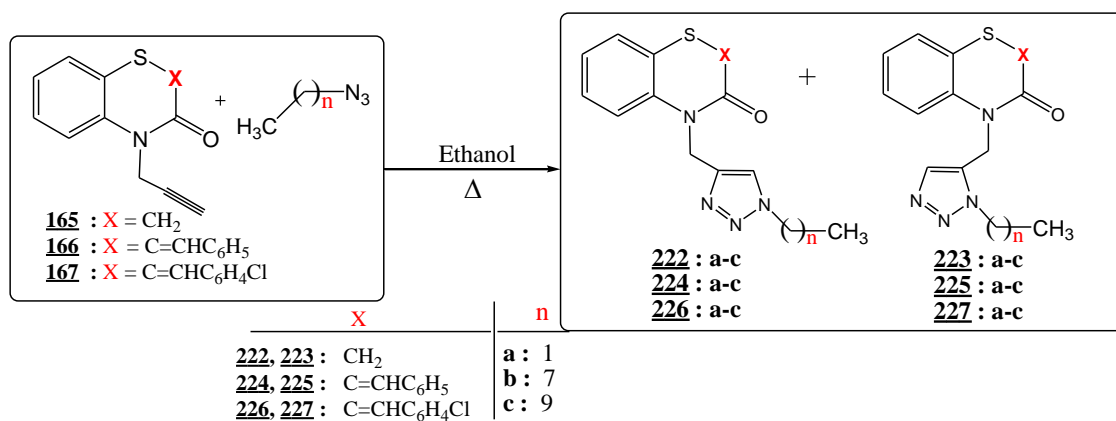
L'évolution des réactions catalytiques a été suivie par CCM. Après une durée de 7 h, la conversion du produit de départ est généralement complète et la purification du produit est réalisée par des lavages successifs à l'aide du dichlorométhane et l'eau, puis d'une chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma 85 et 86).

Les structures des régioisomères ont été établies sur la base des données spectrales RMN ^1H et RMN ^{13}C .



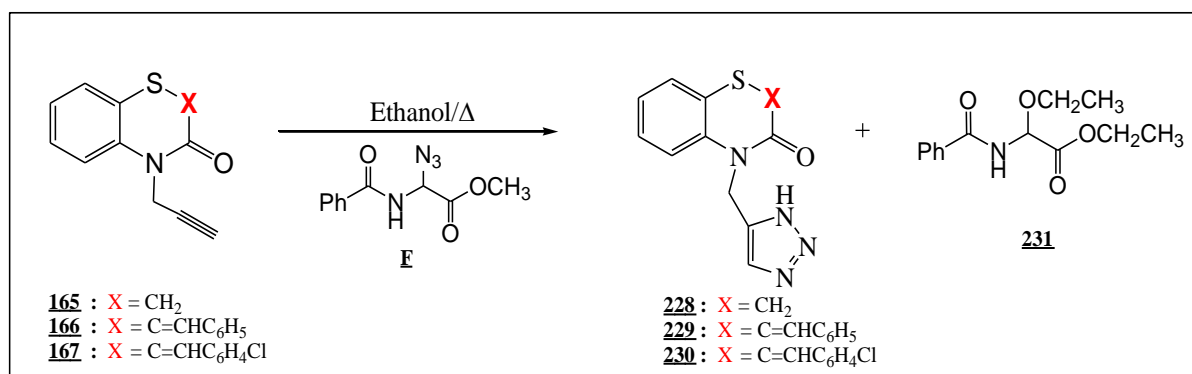
-Schéma 85

L'action des azides aliphatiques sur les dipôlarophiles **165**, **166** et **167** dans les conditions thermiques :



-Schéma 86

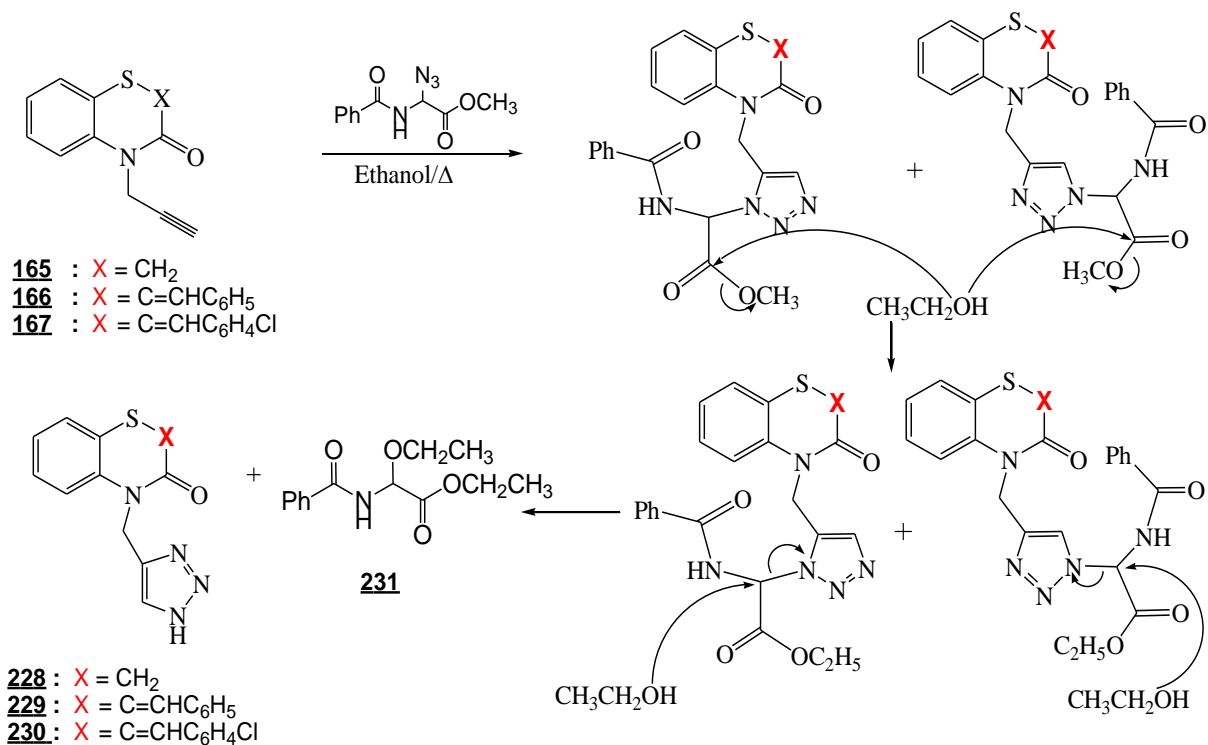
L'action de l'azide **F** sur les dipôlarophiles **165**, **166** et **167** dans les conditions thermiques :



- Schéma 87-

Nous avons effectuée les réactions catalytiques, comme méthode chimique pour confirmer la structure des régioisomères 1,4- et 1,5-disubstitués.

Les dérivés de la 1,4-benzothiazine **228**, **229** et **230** proviennent des réactions de cycloadditions avec l'azide **F** selon le mécanisme décrit dans le schéma 88.



-Schéma 88

➤ Etude spectrale des composés **216a** (**217a** (**218a**)) et **216b** (**217b** (**218b**)) :

Les structures des deux régioisomères ont été établies sur la base des données spectrales de RMN ¹H et ¹³C. Dans les spectres de RMN du proton, pris dans le DMSO. Des composés **216a** (**217a** (**218a**)) (schéma 85), présentent des signaux caractéristiques suivants :

- * Un doublet de doublets à 4.33 (4.49 (4.55)) ppm attribuable aux deux protons des groupes méthylènes liés à l'atome d'azote.
- * Un doublet de doublets à 7.93 (8.01 (7.99)) ppm correspondant au proton triazolique en position 4.
- * quatre singulets à 1.21, 1.28, 1.29, 1.38 (1.17, 1.26, 1.27, 1.37 (1.18, 1.26, 1.30, 1.39)) ppm relatifs aux quatre CH₃ du glucose.

Les autres régioisomères **216b** (**217b** (**218b**)) (schéma 85) issus de la cycloaddition sont identifiés par leurs spectres RMN ¹H, qui présentent, en particulier :

- * Un doublet de doublets à 4.35 (4.39 (4.42)) ppm attribuables aux deux protons des groupes méthylènes liés à l'atome d'azote.
- * Un doublet de doublets à 8.31 (8.29 (8.27)) ppm correspondant au proton triazolique en position 5.
- * quatre singulets à 1.23, 1.30, 1.31, 1.40 (1.25, 1.31, 1.33, 1.41 (1.23, 1.30, 1.31, 1.40)) ppm relatifs aux quatre CH₃ du glucose.

➤ Etude spectrale des composés **219a** (**220a** (**221a**)) et **219b** (**220b** (**221b**)) :

Les structures des deux régioisomères ont été établies également sur la base des données spectrales de RMN ^1H et ^{13}C . Dans le spectre RMN du proton, pris dans le DMSO des composés **219a** (**220a** (**221a**)), on note la présence des signaux caractéristiques suivants :

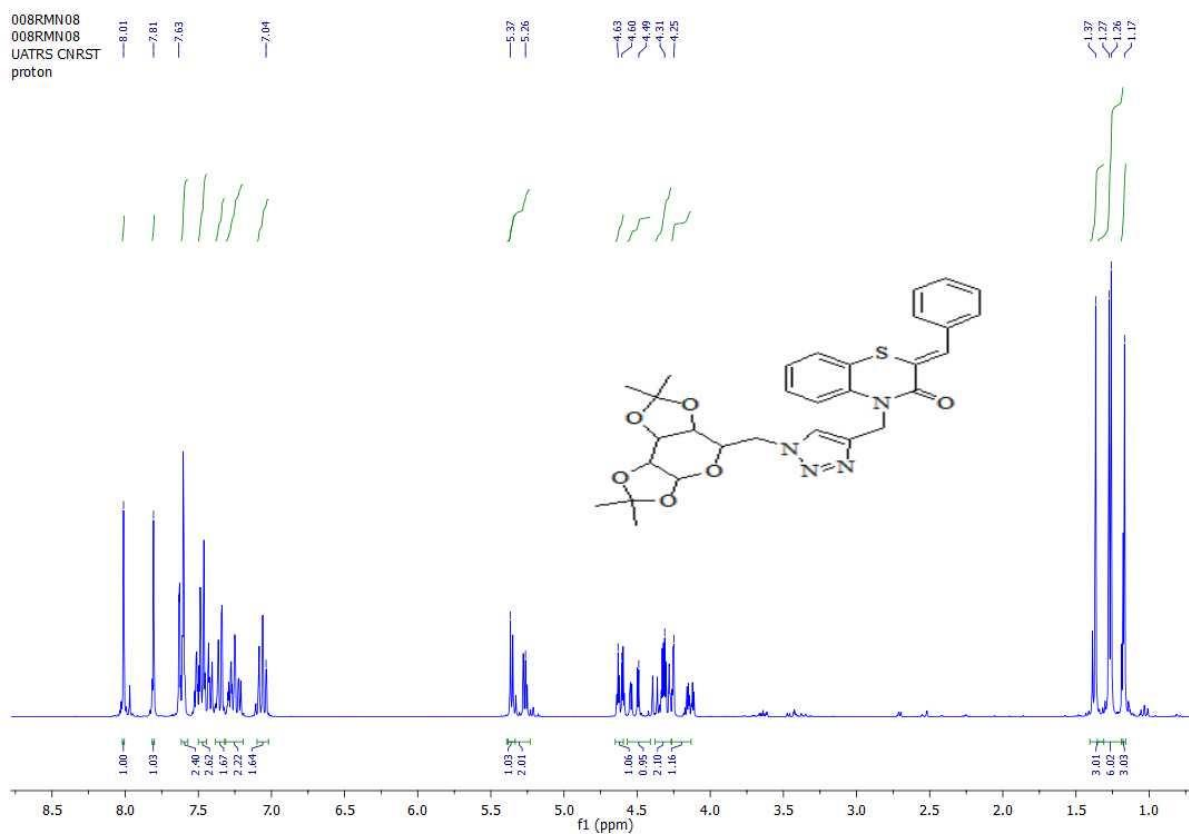
- * Un doublet de doublets à 4.37 (4.34 (4.37)) ppm attribuable aux deux protons des groupes méthylènes liés à l'atome d'azote.
- * Un doublet de doublets à 8.35 (8.37 (8.39)) ppm correspondant au proton triazolique en position 5.
- * Un doublet à 6.31 (6.31 (6.34)) ppm relatif au proton anomère du glucose.

Les autres régioisomères **219b** (**220b** (**221b**)) issus de la cycloaddition sont identifiés par leurs spectres RMN du proton, qui présentent, en particulier :

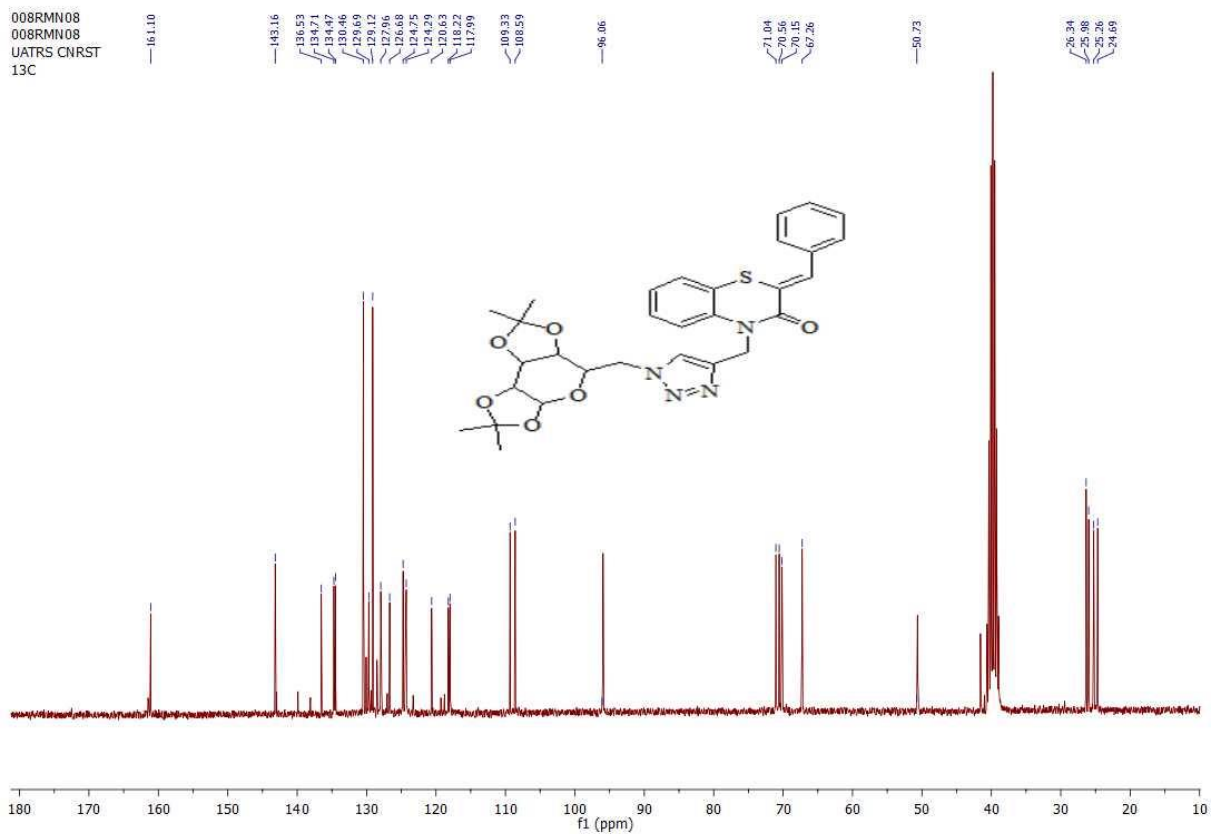
- * Un doublet de doublets à 4.37 (4.34 (4.34)) ppm attribuable aux deux protons des groupes méthylènes liés à l'atome d'azote.
- * Un doublet de doublets à 7.63 (7.62 (7.61)) ppm correspondant au proton triazolique en position 4.
- * Un doublet à 6.37 (6.34 (6.34)) ppm relatif au proton anomère du glucose.

Ces résultats confirment ceux observés dans la littérature^[135], qui montrent que le signal du proton en position 5 du cycle triazole-1,4-disubstitué est plus déblindé que celui relatif au proton en position 4 du triazole-1,5-disubstitué, lié au noyau 1,4-benzothiazine obtenus par action des azides aliphatiques et l'azide **E** sur les dépolarophiles. Par contre nous avons observé des résultats différents pour les dérivés de la 1,4-benzothiazine obtenu par action de l'azide **D** sur les dépolarophiles utilisés. Ceci est dû à la structure de l'azide qui a un effet sur le déplacement chimique du proton triazolique.

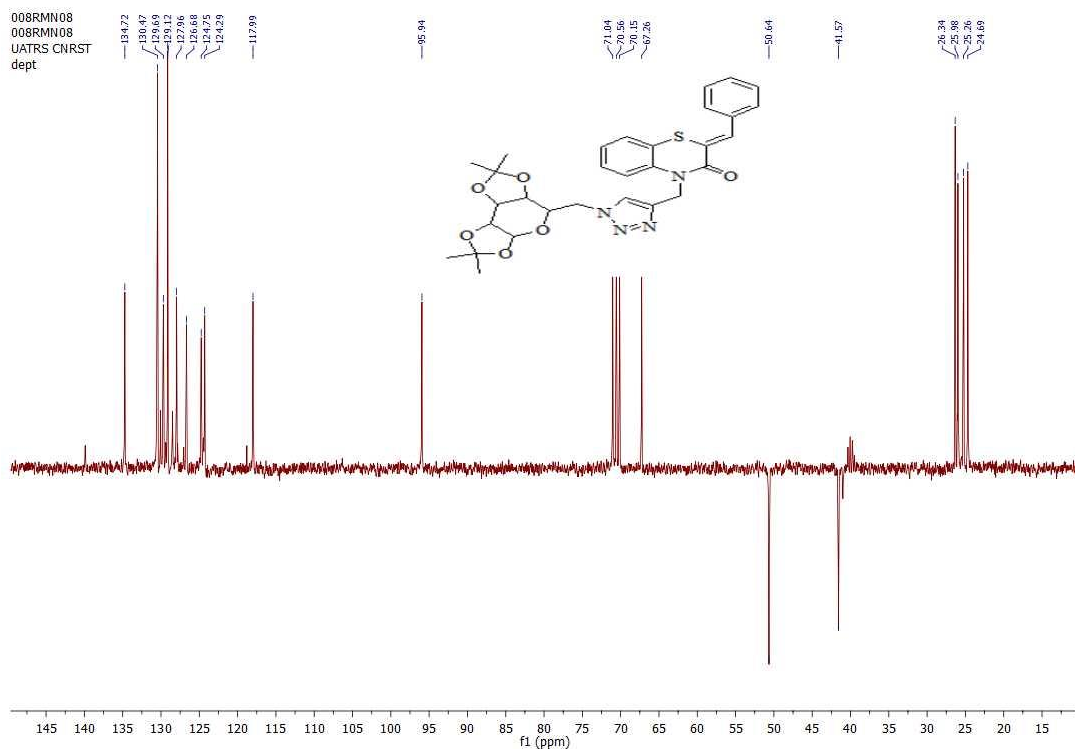
* Sur les figures suivantes, nous présentons les spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 du produit **217a**.



-Figure 50 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) du composé **217a**.

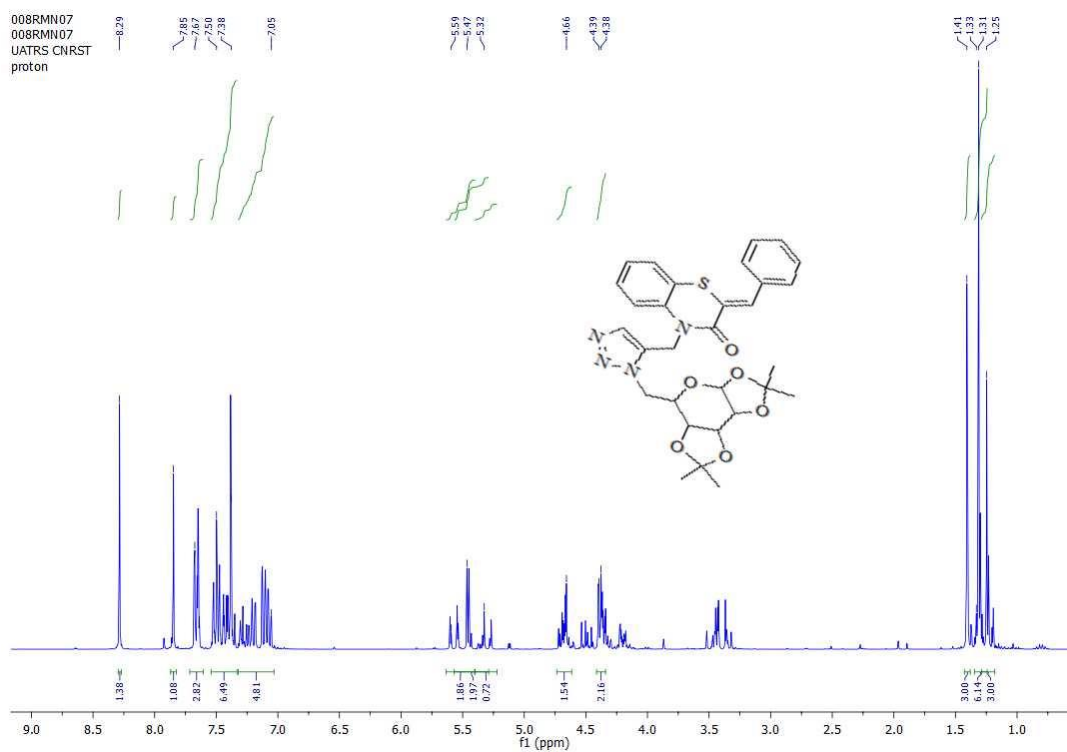


-Figure 51 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.5 MHz) du composé **217a**.

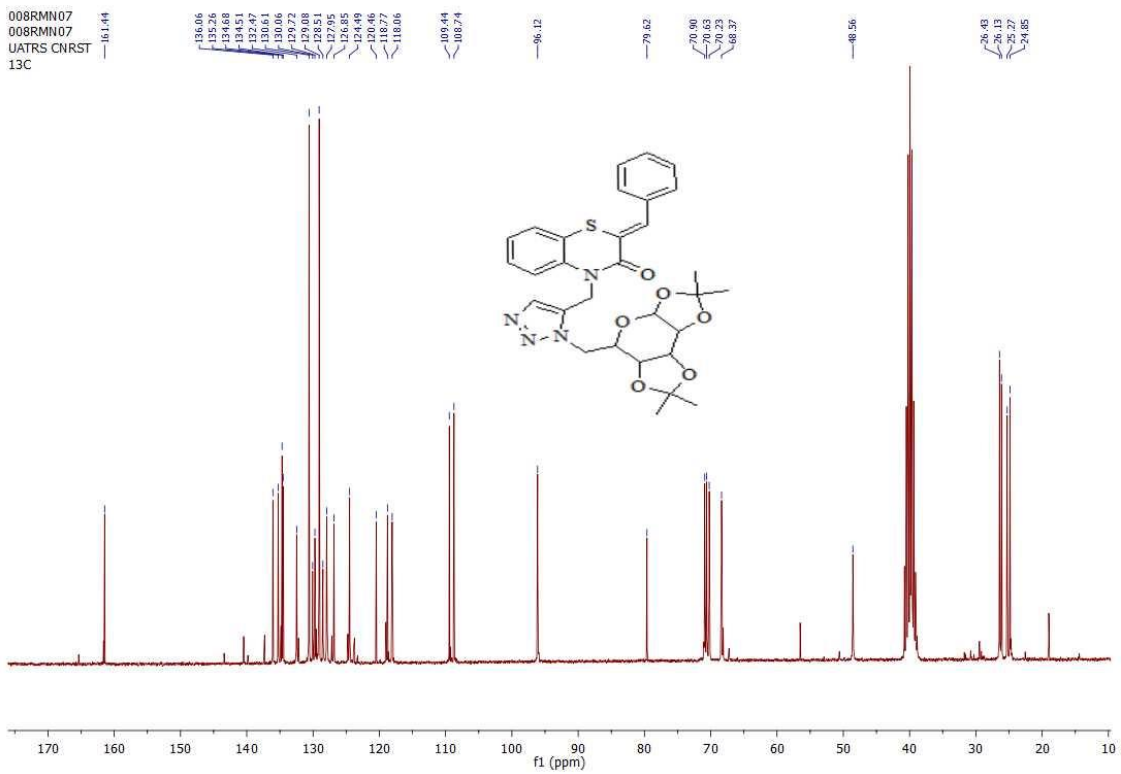


-Figure 52 : Spectre DEPT 135 (DMSO-d6) du composé 217a.

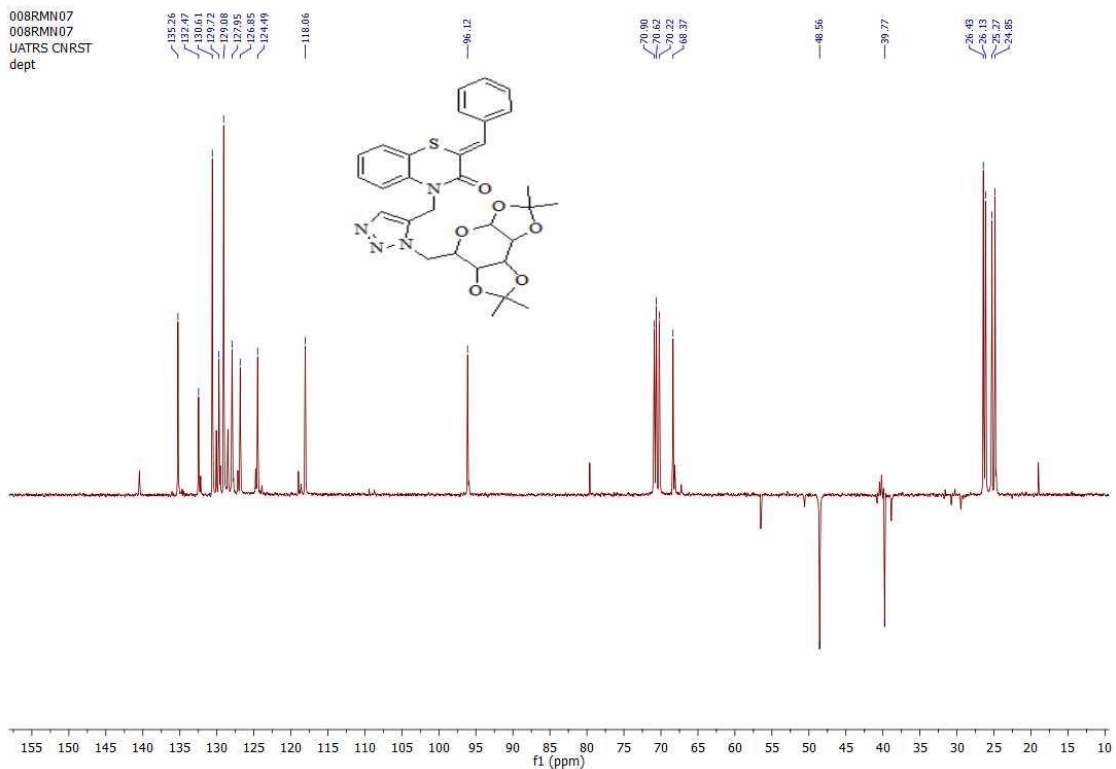
* Sur les figures suivantes, nous présentons les spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 du produit 217b :



-Figure 53 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d6, 300MHz) du composé 217b.

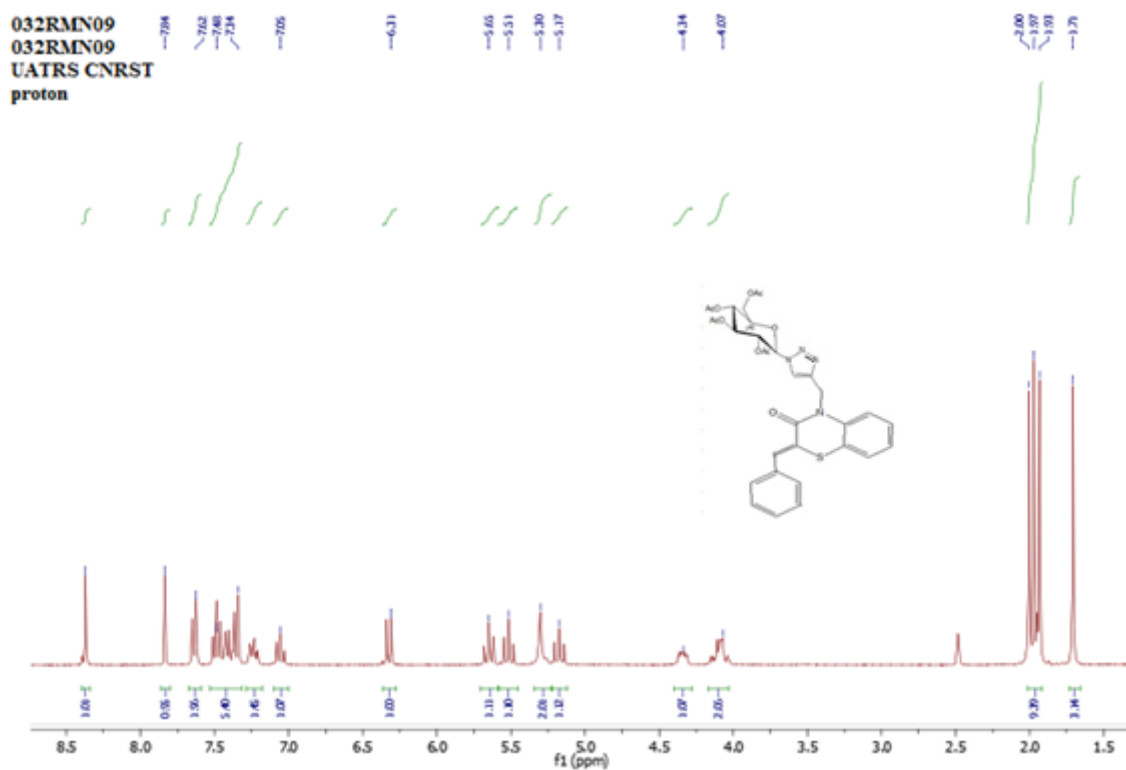


-Figure 54 : *Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆, 62.5 MHz) du composé 217b.*

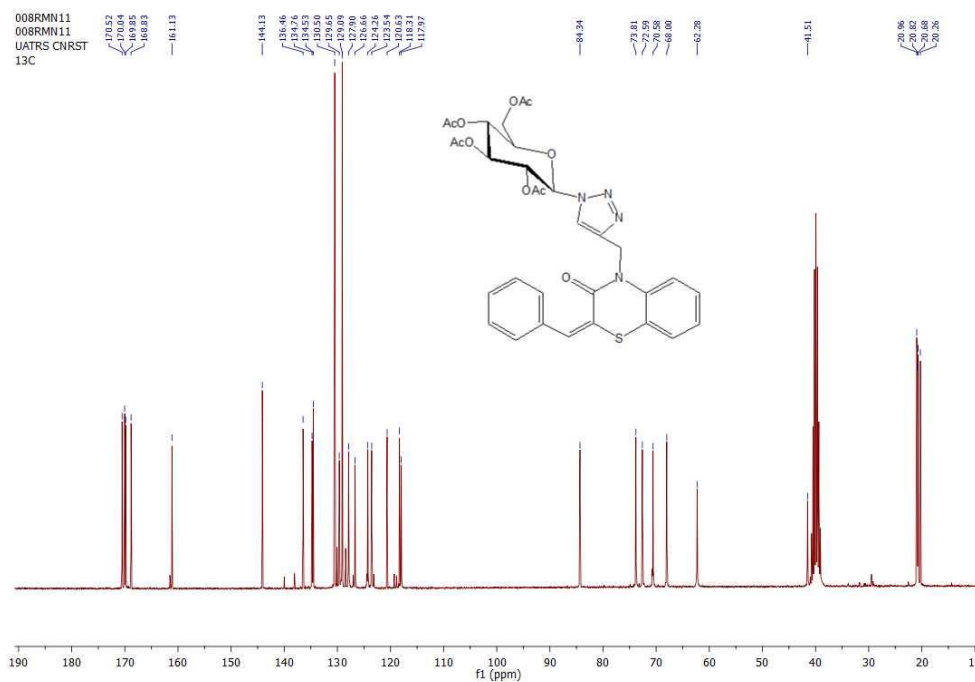


-Figure 55 : *Spectre DEPT-135 (DMSO-d₆) du composé 217b.*

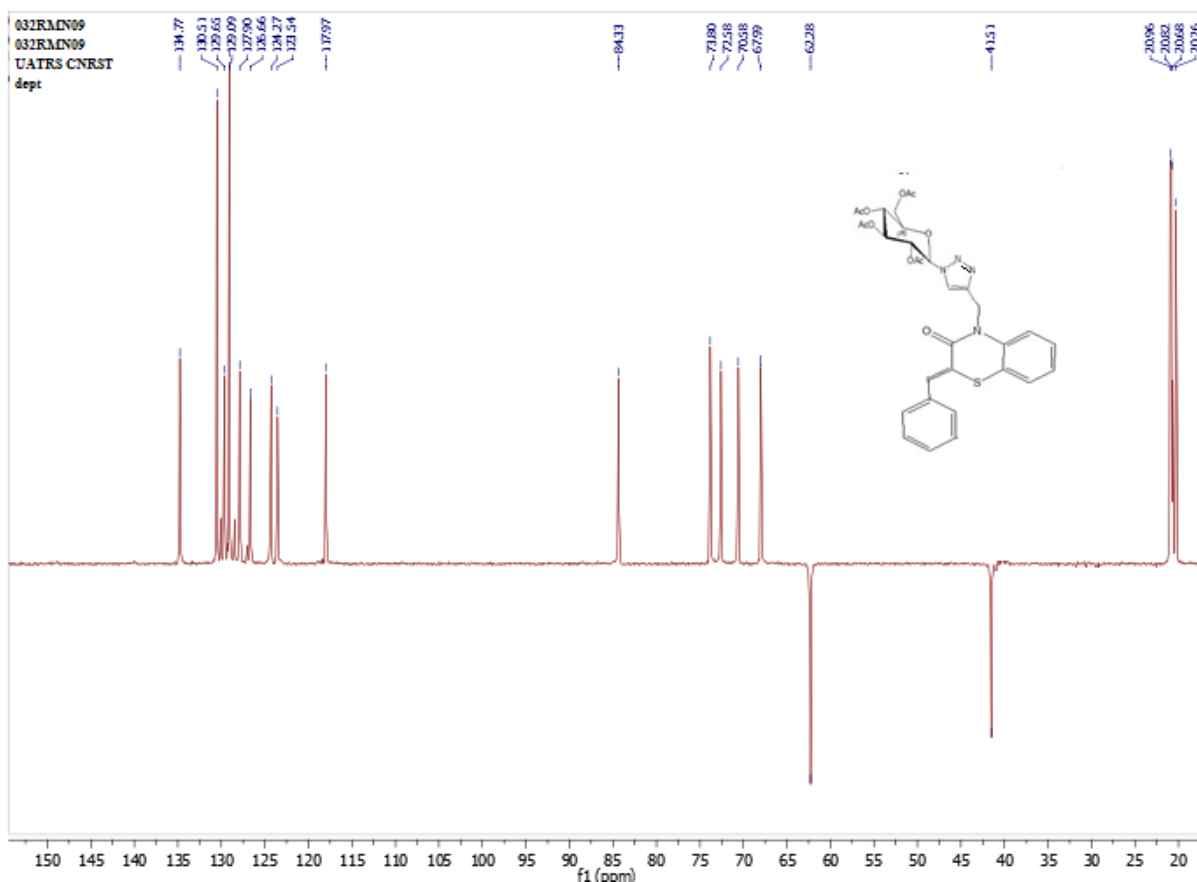
* Sur les figures suivantes, nous présentons les spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 du produit **220a**.



-Figure 56 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) du composé **220a**.



-Figure 57 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.5 MHz) du composé **220a**.



-Figure 58 : Spectre DEPT-135 (DMSO-*d*₆) du composé **220a**.

➤ Etude spectrale des composés **222a-c** à **227a-c**.

Les spectres de RMN ¹H pris dans DMSO des composés **222a-c** à **227a-c** montrent la présence des signaux caractéristiques :

Ainsi les spectres des composés **222a** (**222b** (**222c**)), **224a** (**224b** (**224c**)) et **226a** (**226b** (**226c**)) présentent respectivement des signaux caractéristiques suivants :

* Un doublet à 4.15, 5.30 (4.30, 5.19 (4.33, 5.29)), 4.25, 5.22 (4.23, 5.24 (4.40, 5.39)) et 4.29, 5.27 (4.31, 5.31 (4.31 (5.31))) ppm attribuable aux deux protons des deux groupes méthylènes liés à l'atome d'azote.

* Un singulet à 7.79 (7.77 (7.65)), 7.81 (7.66 (7.64)) et 7.74 (7.72 (7.72)) ppm correspondant au proton triazolique en position 5.

Les autres régioisomères **223a** (**223b** (**223c**)), **225a** (**225b** (**225c**)) et **227a** (**227b** (**227c**)), issus de la cycloaddition, est identifié par son spectre RMN du proton, qui présente, en particulier :

* Un doublet à 4.16, 5.31 (4.31, 5.22 (4.35, 5.31)), 4.39, 5.27 (4.22, 5.26 (4.37, 5.36)) et 4.28, 5.24 (4.27, 5.29 (4.34, 5.33)) ppm attribuable aux deux protons des groupes méthylène liés à l'atome d'azote.

* Un singulet à 7.45 (7.46 (7.43)), 7.38 (7.43 (7.44)) et 7.42 (7.46 (7.43)) ppm correspondant au proton triazolique en position 4.

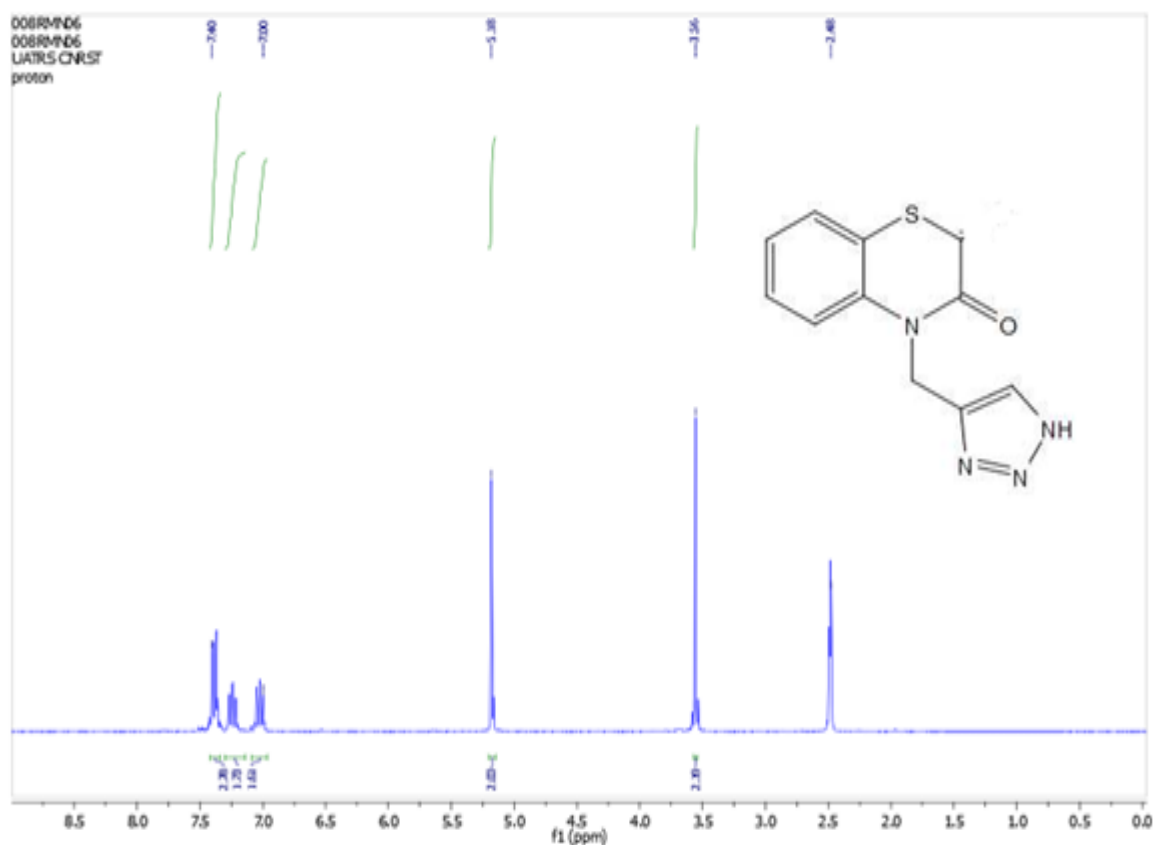
➤ Etude spectrale des composés **228** (**229** (**230**)) :

Les structures des triazoles obtenus, ont été établies sur la base des données spectrales de RMN ^1H et ^{13}C . Les spectres RMN du proton, pris dans le DMSO des composés **228** (**229** (**230**)) (schéma 87), présentent les signaux caractéristiques suivants :

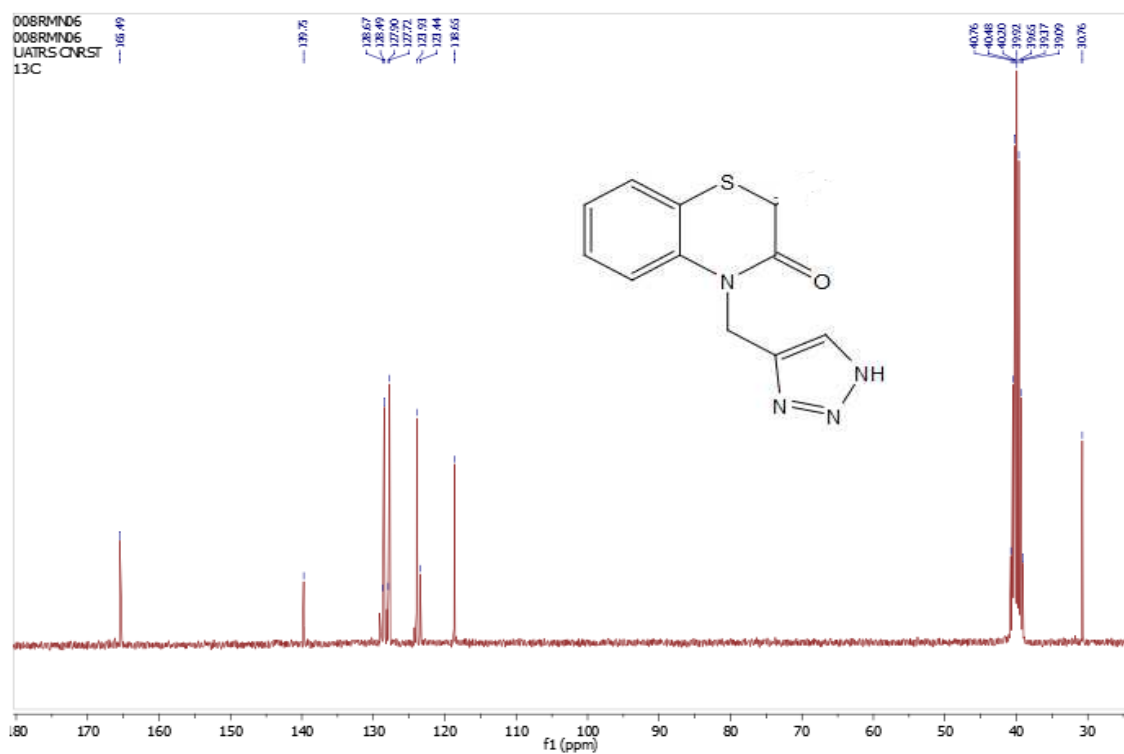
* Un doublet à 5.16 (4.86 (4.85)) ppm attribuable aux deux protons des groupes méthylènes liés à l'atome d'azote.

* Un singulet à 7.40 (7.54 (7.53)) ppm correspondant au proton triazolique.

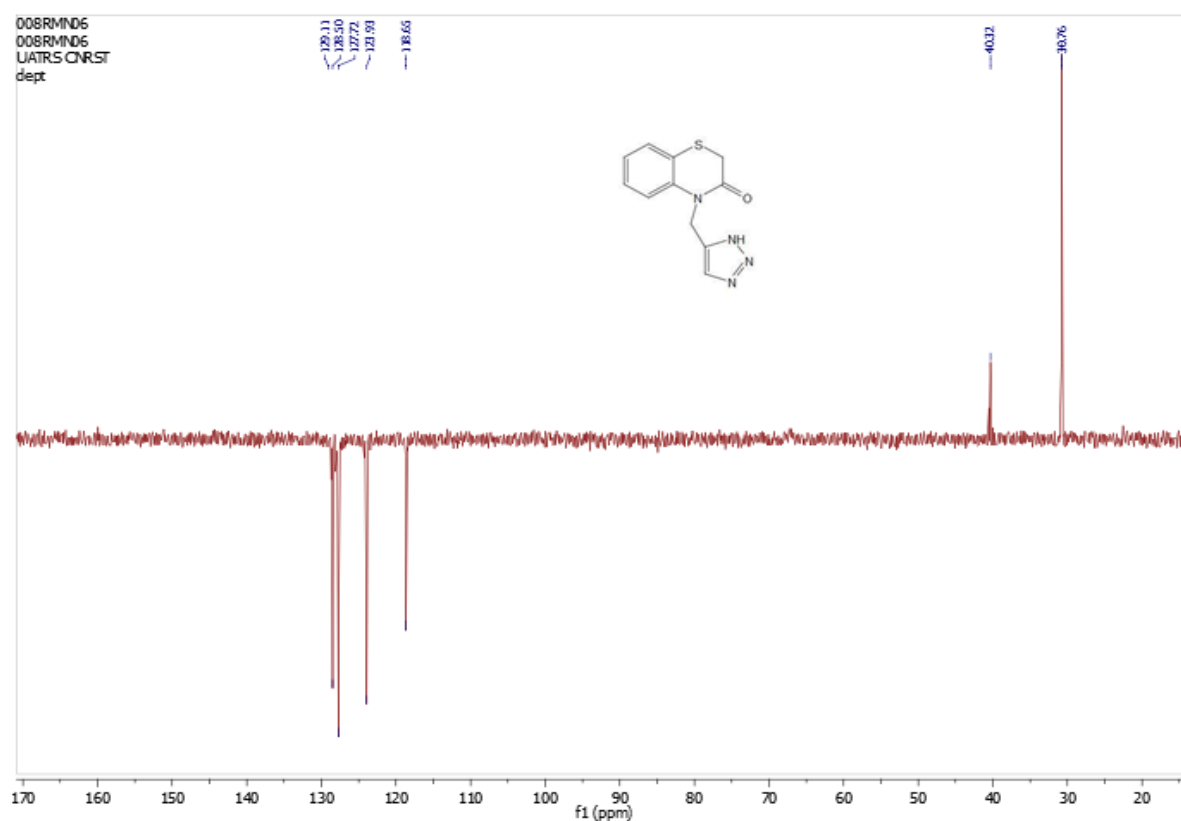
* Sur les figures suivantes, nous présentons les spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 du produit **228**.



-Figure 59 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz) du composé **228**.



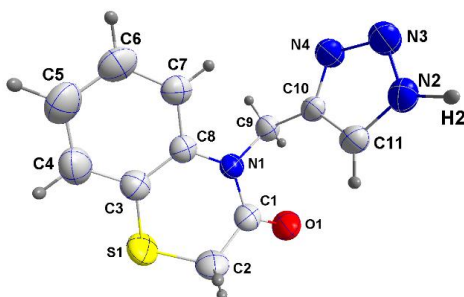
-Figure 60 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.5 MHz) du composé 228.



-Figure 61 : Spectre DEPT-135 (DMSO- d_6) du composé 228.

*** Etude cristallographique du composé 228 :**

L'analyse par diffraction des RX d'un monocristal, nous a permis de déterminer la structure détaillée de ce composé. Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$.



-Figure 62 : ORTEP du composé 228 avec numérotation des atomes.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont illustrées dans le tableau 9.

| | | |
|--|---------------|-----------------------|
| Formule empirique | | $C_{11}H_{10}N_4OS$ |
| Masse moléculaire (g/mol) | | 246.29 |
| Système cristallin | | Monoclinique |
| Groupe spatial | | $P2_1/c$ |
| Dimensions de la cellule unité | a(Å) | 15.7732(9) |
| | b(Å) | 9.4093(5) |
| | c(Å) | 7.5272(4) |
| | β (deg) | 92.559(1) |
| Volume (Å ³) | | 1116.03(11) |
| Z | | 4 |
| Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹) | | 0.28 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.34 × 0.16 × 0.06 |
| Température (K) | | 296 |
| détecteur | | Bruker Smart APEX CCD |
| $(\sin \theta/\lambda)_{\max}$ (Å ⁻¹) | | 0.669 |
| Réflexions collectées | | 2782 |
| R(int) | | 0.042 |

| | |
|---|--------|
| R[F ² > 2σ(F ²)] | 0.046 |
| wR(F ²) | 0.134 |
| Δρ _{max} (e Å ⁻³) | 0.306 |
| Δρ _{min} (e Å ⁻³) | -0.135 |

V. Cycloaddition avec les oxydes de nitrile : préparation des isoxazoles.

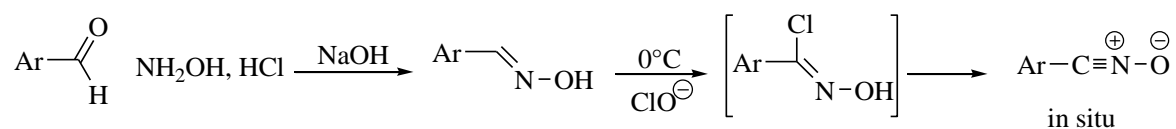
L'isoxazole est un hétérocycle insaturé à cinq chaînons dont l'atome d'azote et l'atome d'oxygène sont adjacents. A partir de cette structure dérive l'isoxazoline et l'isoxazolidine, deux hétérocycles saturés partiellement ou totalement respectivement. L'isoxazole a été découvert depuis longtemps mais n'a été identifié qu'en 1888 par Claisen, qu'il l'a baptisé Monazole puis modifié en isoxazole par Hantzsch. L'isoxazoline est le dérivé partiellement saturé de l'isoxazole, connu en 1898 et qui a été synthétisé après 1960, tandis que l'isoxazolidine (totalement saturé) a été découvert en 1918, et préparé pour la première fois en 1942.

L'isoxazoline et ses dérivés qui sont des hétérocycles à cinq chaînons, constituent une classe de composés très importantes en chimie organique. Qu'ils soient naturels ou synthétiques, certains d'entre eux, ont trouvé des applications dans les domaines thérapeutique et biologique.

V. 1. Synthèse des précurseurs des oxydes de nitrile :

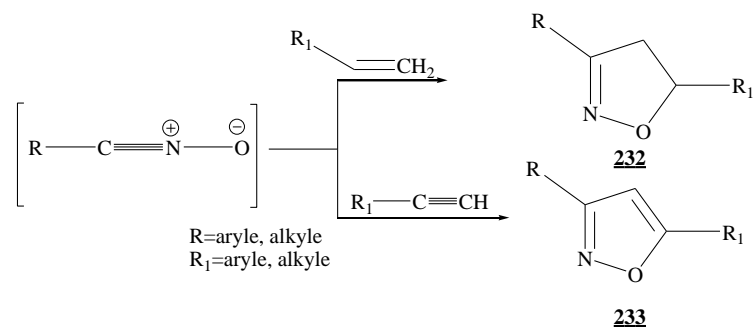
Les oxydes de nitrile sont des dipôles-1,3 très efficaces vis-à-vis des liaisons multiples carbone-carbone ou carbone-hétéroatome (C=C, C=S, C=N, C=O) pour former des hétérocycles^[136,137]. Ils sont préparés, in situ, car ils ont une forte tendance à se dimériser ou à se polymériser en se transformant en isocyanate et en 2-oxyd-1,2,5-oxydiazolefuroxane^[138].

Les oximes sont préparées par action de l'hydroxylamine sur les aldéhydes. En milieu réactionnel basique et biphasique, l'oxime est convertie, in situ, pour réagir avec le dipolarophile dans la phase organique (schéma 89).



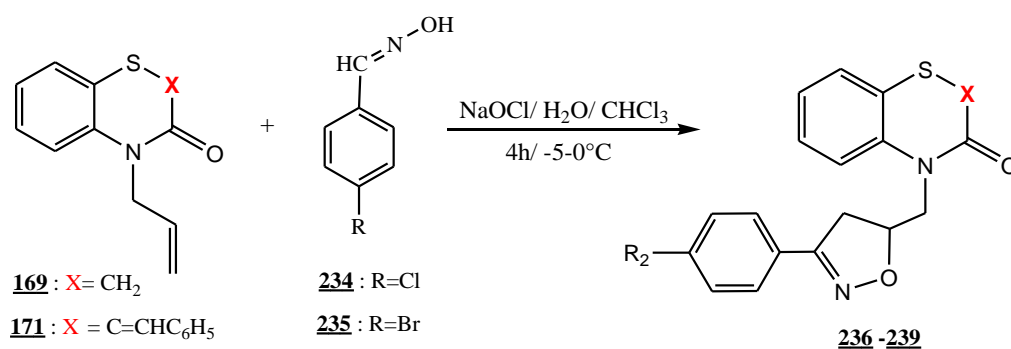
-Schéma 89

Les oxydes de nitrile se condensent très facilement et d'une façon hautement régiosélective sur les dipôlarophiles éthyléniques et acétyléniques monosubstitués, conduisant respectivement aux isoxazolines **232** et aux isoxazoles **233**^[139] avec de bons rendements (schéma 90).



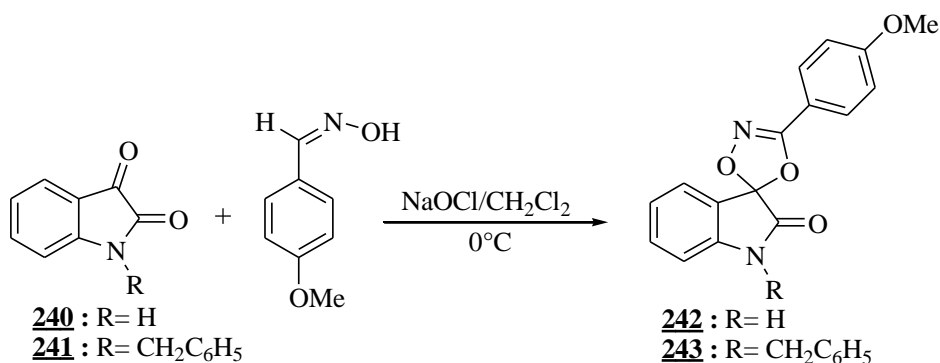
-Schéma 90

Concernant les benzothiazines, Sebbar et al. ^[125], ont réalisé la condensation des oximes d'arylonitrile **234** et **235** avec les dipôlarophiles **169** et **171**. Dans tous les cas, un seul type de cycloadduit **236-239** est obtenu avec de bons rendements. Ces réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sont totalement régiosélectives (Schéma 91).



-Schéma 91

La réaction de condensation de l'oxyde *p*-méthoxyarylnitrile, préparé, in-situ par, action de l'hypochlorite de sodium sur la *p*-méthoxybenzaldehyde oxime, avec l'isatine **240** et la *N*-benzylisatine **241** dans un milieu biphasique (eau/éthanol) à 0°C pendant 5 h. Elle conduit, dans chaque cas, à la formation d'un seul cycloadduit **242** (**243**), issu de la cycloaddition de dipôle sur le groupement dipolarophile C=O en position 3 ^[140].



-Schéma 92

L'action des thiophène-2-carbaldehyd-oxime **245** sur la 1-propargyl-3-méthylquinoxalin-2-one **244** en milieu biphasique chloroforme/eau de javel à basse températures comprises entre 0 et -5°C conduit à la formation sélective du composé **246** (schéma 93) ^[141].

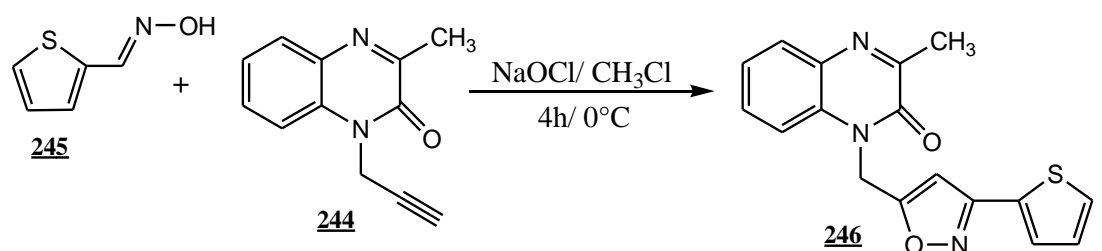
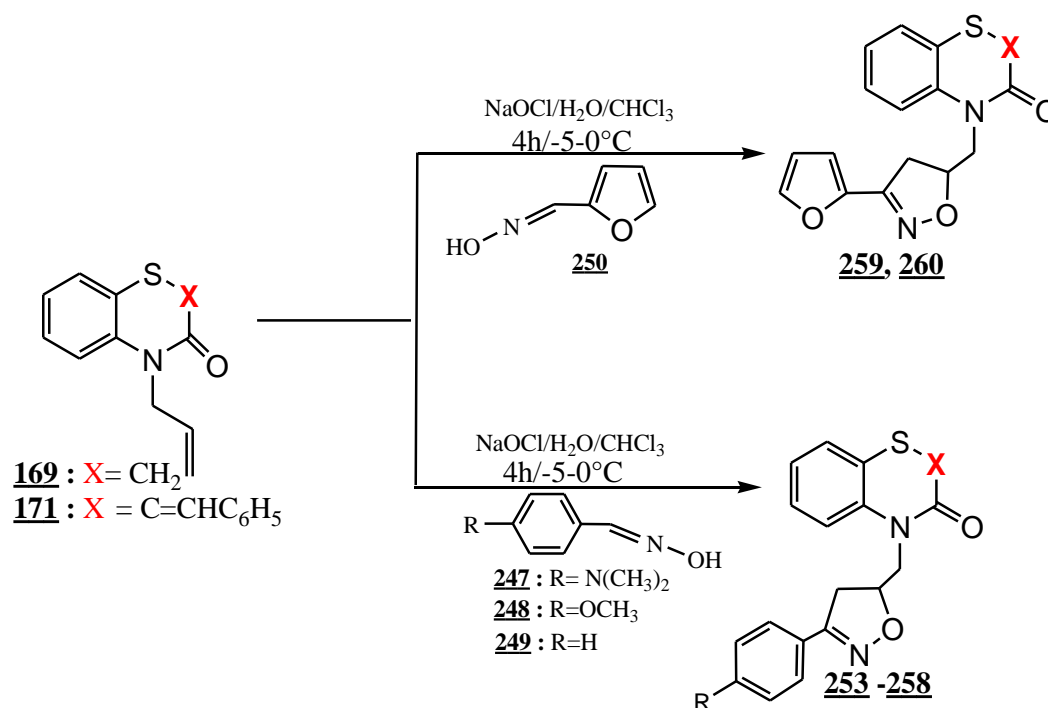


Schéma 93

V. 2. Synthèse d'isoxazolines liées aux dérivés de la 1,4-benzothiazine :

Pour notre cas, nous nous sommes intéressés particulièrement à la réactivité des oxydes de nitrile vis-à-vis des doubles liaisons extracycliques C=C. Ainsi, la déshydrohalogénéation des (*p*-méthoxy, *p*-diméthylamino)benzaldoxime, benzaldoxime et furaldoxime **247-250** par l'eau de Javel 24° chlorométrique, génère les arylnitriloxides. Ces derniers réagissent avec les dipôlarophiles **169** (**171**) dans un milieu biphasique (eau/chloroforme) à une température qui varie entre -5 et 0°C, pendant 4h, pour conduire aux cycloadduits **253-260** avec de bons rendements (schéma 94).



-Schéma 94

Il est à noter que la réaction s'est montrée à la fois, périsélective dans la mesure où seule la chaîne allyle est affectée et régiospécifique puisque l'hétéroatome du dipôle attaque le carbone

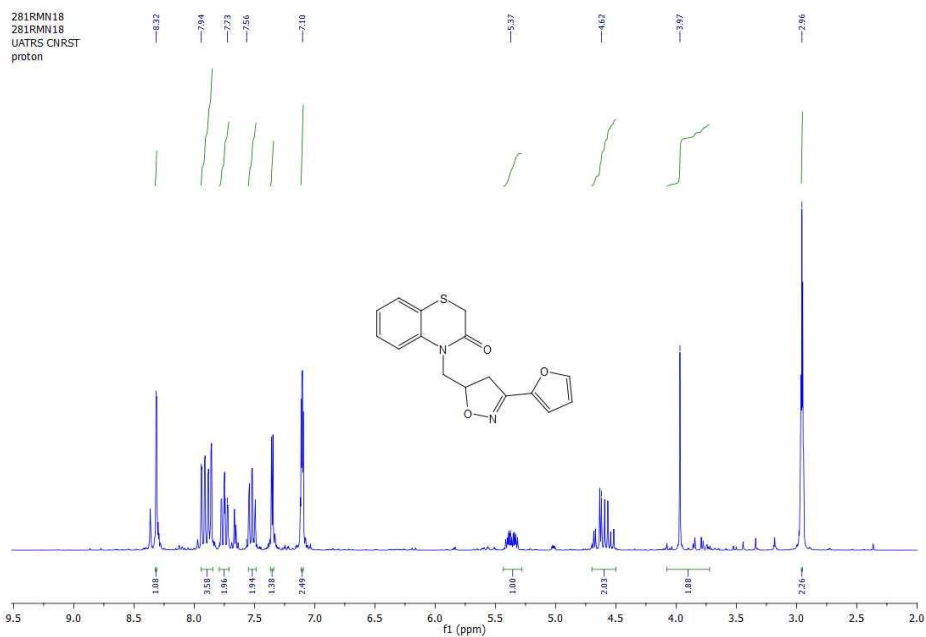
le moins hydrogéné du groupe allyle ; de tels résultats sont en parfait accord avec ceux déjà décrit dans la littérature [76].

Les structures des composés obtenus ont été déterminées sur la base des données spectrales RMN ^1H et RMN ^{13}C .

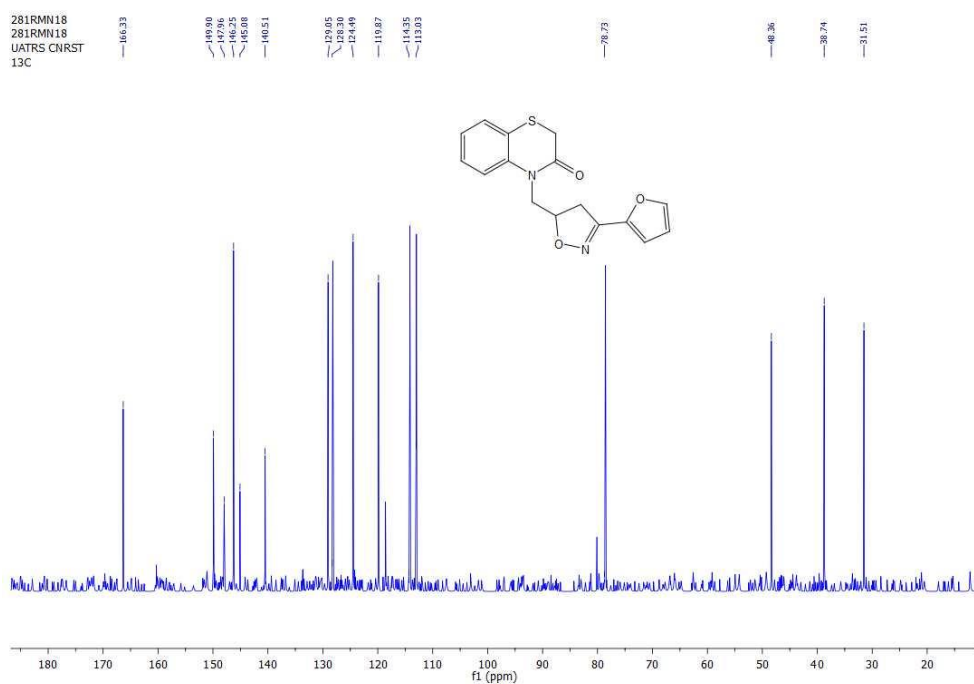
| Composés | RMN ^1H (ppm) | | | RMN ^{13}C (ppm) | |
|-------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | N-CH ₂ | CH _{isoxazol-} | CH _{2isoxazol-} | CH _{isoxazol-} | CH _{2isoxazol-} |
| <u>253</u> | 4.51 | 5.22 | 3.01 | 78.20 | 38.90 |
| <u>254</u> | 4.47 | 5.18 | 3.17 | 77.90 | 38.80 |
| <u>255</u> | 4.54 | 5.23 | 3.09 | 78.20 | 38.89 |
| <u>256</u> | 4.49 | 5.24 | 3.12 | 78.00 | 38.91 |
| <u>257</u> | 4.47 | 5.15 | 3.13 | 78.50 | 38.20 |
| <u>258</u> | 4.36 | 5.19 | 3.15 | 78.40 | 38.50 |
| <u>259</u> | 4.62 | 5.37 | 2.96 | 78.73 | 38.74 |
| <u>260</u> | 4.32 | 5.12 | 3.20 | 78.16 | 38.77 |

Le sens de l'addition du dipôle oxime est tel que le carbone terminal de la double liaison du groupe allyle attaque le carbone du dipôle portant le groupe benzyle et l'oxygène attaque l'autre carbone le plus substitué de la double liaison.

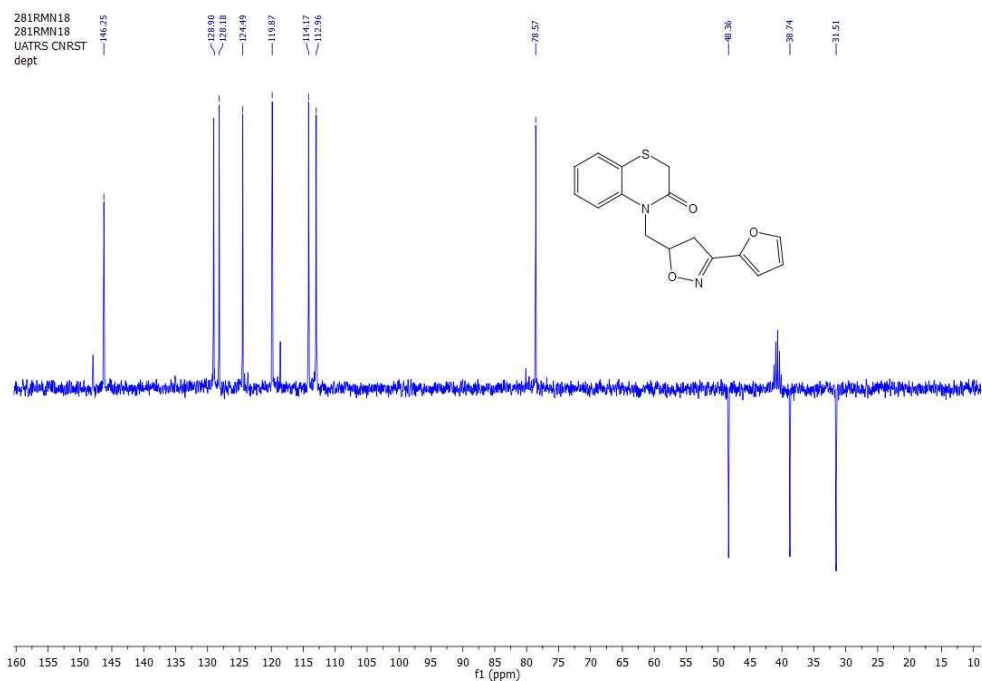
* Sur les figures suivantes, nous présentons les spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 du produit **259** :



-Figure 63 : Spectre RMN 1H (DMSO- d_6 , 300MHz) du composé 259.



-Figure 64 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 62.5 MHz) du composé 259.

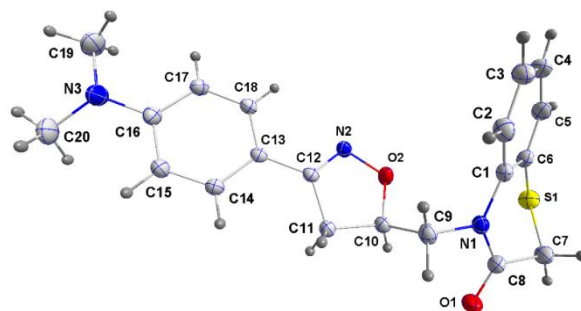


-Figure 65 : Spectre DEPT 135 (DMSO-*d*₆) du composé **259**.

*** Etude cristallographique du composé 253 :**

Les cristaux utilisés pour l'étude cristallographique ont été obtenus par évaporation lente d'une solution du composé **253** dans l'éthanol. Ils se présentent sous forme de blocs incolores.

L'analyse par diffraction des RX d'un monocristal, confirme bien en détail la structure du composé **253**. Il cristallise dans un système monoclinique avec un groupe d'espace P2₁/n.



-Figure 66 : ORTEP du composé **253**.

Les données cristallographiques sont regroupées dans le **tableau 10**.

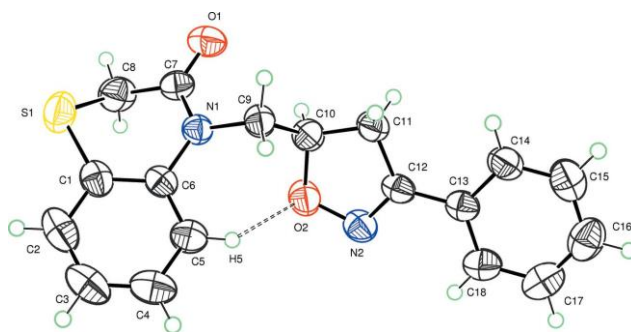
| | |
|---------------------------|---|
| Formule empirique | C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S |
| Masse moléculaire (g/mol) | 367.46 |
| Système cristallin | Monoclinique |

| | | |
|--|--------|-----------------------|
| Groupe spatial | | P2 ₁ /n |
| Dimensions de la cellule unité | a(Å) | 5.5670 (4) |
| | b(Å) | 22.2764 (15) |
| | c(Å) | 14.3054(10) |
| | β(deg) | 91.840(1) |
| Volume (Å ³) | | 1773.1(2) |
| Z | | 4 |
| Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹) | | 0.20 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.29 × 0.26 × 0.15 |
| Température (K) | | 296 |
| détecteur | | Bruker Smart APEX CCD |
| F(000) = <u>776</u> | | 776 |
| Réflexions collectées | | 4409 |
| R(int) | | 0.038 |
| R[F ² > 2σ(F ²)] | | 0.043 |
| wR(F ²) | | 0.126 |
| Δρmax (e Å ⁻³) | | 0.26 |
| Δρmin (e Å ⁻³) | | -0.27 |

Etude cristallographique du composé : 4-[(3-Phényl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one 257:

La cristallisation du composé 257 dans l'éthanol et l'obtention de monocristaux incolores, nous a permis d'effectuer une étude cristallographique par diffraction des rayons X, afin de confirmer la structure proposée.

Cette étude cristallographique a, donc, permis de déterminer la structure complète de ce composé. Il cristallise dans le système orthorhombique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace Pbca.



-Figure 67 : ORTEP des composés 257.

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont illustrées dans le **tableau 11**.

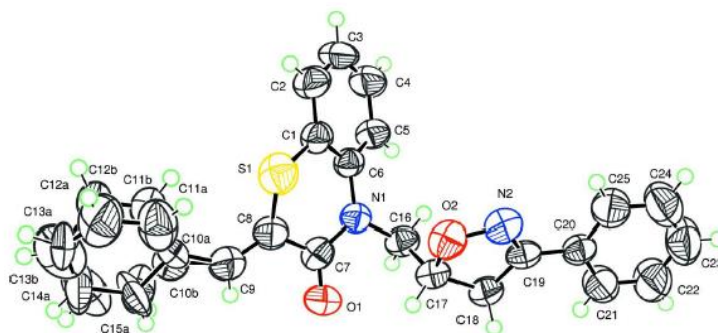
| | | |
|--|------|---|
| Formule empirique | | C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ S |
| Masse moléculaire (g/mol) | | 324,09 |
| Couleur du cristal, forme | | Bloque, incolore |
| Système cristallin | | Orthorhombique |
| Groupe spatial | | Pbca |
| Dimensions de la cellule unité | a(Å) | 11.7526 (3) |
| | b(Å) | 10.4082 (3) |
| | c(Å) | 25.5656 (7) |
| Volume (Å ³) | | 3127.27 (15) |
| Z | | 8 |
| Densité (g/cm ³) | | 1.378 |
| Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹) | | 0.22 |
| F(000) | | 1360 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.35 × 0.31 × 0.22 |
| Température (K) | | 296 |
| détecteur | | Bruker X8 APEX |
| Données collectées de l'angle théta | | 2.7–29.6 |
| Réflexions collectées | | 4391 |
| R(int) | | 0.049 |
| Méthode d'affinement | | Full-matrix least-squares on F ² |
| R[F ² > 2σ(F ²)] | | 0.042 |

| | |
|----------------------------|-------|
| wR(F ²) | 0.116 |
| Δρmax (e Å ⁻³) | 0.18 |
| Δρmin (e Å ⁻³) | -0.23 |

Etude cristallographique du composé : (Z)-2-benzylidène-4-[(3-phényl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)-méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **258** :

La cristallisation du composé **258** dans l'éthanol et l'obtention de monocristaux incolores, nous a permis d'effectuer une étude cristallographique par diffraction des RX afin de confirmer la structure proposée.

Cette étude cristallographique a, donc, permis de confirmer la structure de ce dérivé. Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P2₁/n.



-Figure 68 : ORTEP des composés **258.**

Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de la structure sont illustrées dans le **tableau 12**.

| | | |
|--------------------------------|------|---|
| Formule empirique | | C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S |
| Masse moléculaire (g/mol) | | 412.49 |
| Couleur du cristal, forme | | Bloque, incolore |
| Système cristallin | | Monoclinique |
| Groupe spatial | | P2 ₁ /n |
| Dimensions de la cellule unité | a(Å) | 17.4463 (16) |
| | b(Å) | 5.3024 (4) |
| | c(Å) | 22.778 (2) |

| | | |
|--|---------------|---|
| | β (deg) | 106.370 (5) |
| Volume (Å ³) | | 2021.7 (3) |
| Z | | 4 |
| Densité (g/cm ³) | | 1.355 |
| Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹) | | 0.19 |
| F (000) | | 864 |
| Taille du cristal (mm ³) | | 0.36 × 0.31 × 0.26 |
| Température (K) | | 296 |
| détecteur | | Bruker X8 APEX |
| Données collectées de l'angle théta | | 1.7–26.4 |
| Réflexions collectées | | 4149 |
| R(int) | | 0.095 |
| Méthode d'affinement | | Full-matrix least-squares on F ² |
| R[F ² > 2 σ (F ²)] | | 0.057 |
| wR(F ²) | | 0.145 |
| $\Delta\rho_{\text{max}}$ (e Å ⁻³) | | 0.48 |
| $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³) | | -0.26 |

CONCLUSION

Au cours de ce travail, la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one et renfermant le 1,2,3-triazole et l'isoxazoline, a été réalisée avec des rendements satisfaisants par des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Les sites dipolarophiles mis en jeu, sont la double liaison du groupe allyle et la triple liaison du groupe propargyle extracycliques en position 4 du noyau 1,4-benzothiazine,

Il nous a été, ainsi possible, d'observer une réaction originale de synthèse des 1,2,3-triazoles monosubstitués par l'action de l'azide lié à l'acide aminé (glycine) sur les dérivés de la 1,4-benzothiazine alkylé par le bromure de propargyle, dans des conditions thermiques.

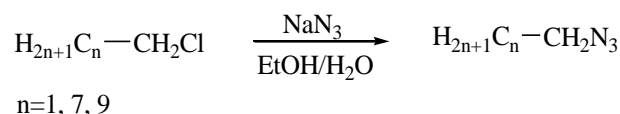
Les structures des composés obtenus ont été élucidées par des analyses spectrales RMN (^1H , ^{13}C) et confirmées par une étude de diffraction des rayons X pour certains composés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Condensation des azides avec les Dipôlarophiles 165-167

Synthèse des azides aliphatiques :

À une solution de 5 mol d'azoture de sodium dans 10 ml d'eau, on ajoute 25 mol d'halogénures d'alkyle dans 10 ml d'éthanol absolu. L'ensemble est porté à reflux pendant 10 h. On ajoute 50 ml d'eau pour solubiliser les sels restants. Après extraction à l'éther diéthylique, la phase organique est séchée sur le sulfate de sodium, puis concentrée sous pression réduite pour donner l'azide aliphatique correspondant.

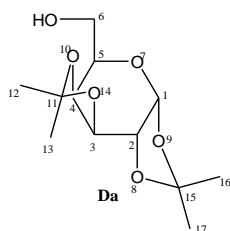


-Schéma 95-

Préparation de l'azoture de α -D-Galactopyranoside D

Synthèse de 1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranoside :

Dans un ballon de 500 ml, on place 7 g (38,88 mmole) de D-galactose, 2 ml d'acide sulfurique concentré, 150 ml d'acétone anhydre, le mélange est porté sous l'agitation magnétique à température ambiante. Après 24 h en élimine les sels par filtration, puis le filtrat est neutralisé par hydrogénocarbonate de sodium. Après la filtration on évapore le solvant et par l'extraction et chromatographique sur le gel de silice avec l'éluant hexane/ acétate d'éthyle (6/1) le galactose protégée est obtenu sous forme huile.

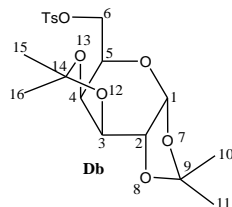


Huile, Rdt = 74 % ; **RMN ^1H** (CDCl_3 ; 300Hz) δ ppm: 1.23, 1.31, 1.43, 1.51 (4s, 12H, 4 CH_3); 2.61 (s, 1H, OH); 3.7-4.3 (m, 5H, $\text{H}_{3,4,5,6}$); 4.6 (dd, 1H, H_2); 5.54 (d, 1H, H_1), **RMN ^{13}C** (CDCl_3 ; 75Hz) δ ppm: 24.27, 24.91, 25.89, 25.98 (4 CH_3); 62.79 (C_6); 68.16 (C_2); 70.51 (C_3); 70.68 (C_4); 71.46 (C_5); 96.25 (C_1); 108.65, 109.4 (C_{11} , C_{15}).

Synthèse de 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-O-p-toluènesulfonyl- α -D-galactopyranoside **Db**

A 22 mmoles de 1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-Galactopyranoside **Da**, on ajoute 7 ml de pyridine à 0°C et agite magnétiquement jusqu'à dissolution complète ; puis on ajoute 22 mmoles de chlorure de tosylo par petite portion. Après 4 h d'agitation magnétique, on ajoute à

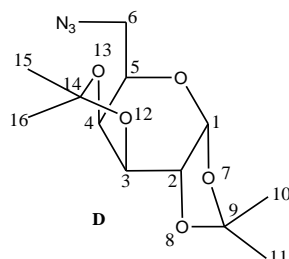
la solution pâteuse formée de l'eau acidifiée (jusqu'à pH acide = 4 à 5) ; le solide formé est solubilisé dans l'acétate d'éthyle puis extrait avec de l'eau acidifiée puis de l'eau. Le solvant est évaporé, pour obtenir un solide blanc recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle /hexane.



Cristaux blancs, Rdt = 75%; **RMN ¹H** (CDCl₃; 300Hz) δ ppm: 1.27, 1.311, 1.34 , 1.45 (4s, 12H, 4CH₃); 2.44 (s, 3H, CH₃_{tosylique}); 4.05 (m, 2H, CH₂ (H₆)); 4.2 (m, 2H, 2CH-O (H₃, H₄)); 4.3 (q, 1H, CH-O (H₅), J₃ = 2.5Hz); 4.56 (dd, 1H, CH-O (H₂), J₃= 2.9Hz); 5.45 (d, 1H, CH-O (H₁), J₃= 5Hz) ; 7.33, 7.81 (2d, 4H, 4CH_{arom}), **RMN ¹³C** (CDCl₃; 75Hz) δ ppm: 21.36 (CH₃_{tosylique}); 24.33, 24.91, 25.8, 25.97 (CH₃ (C_{10,11,15,16})); 65.85 (C₂); 68.2 (C₆); 70.33 (C₃); 70.39 (C₄); 70.49 (C₅); 96.11 (C₁); 108.93, 109.56 (C₉, C₁₄); 128.11-129.76 (4C, 4CH_{aroma}); 132.76 (S-C_{arom}) ; 144.79 (CH₃-C_{arom}).

Substitution du tosylate par l'azoture D

A 5 mmoles du composé **Db**, on ajoute 25 mmoles de l'azoture de sodium et 10 ml de DMF, le mélange est porté à reflux et agité magnétiquement pendant 12 h, puis le mélange est évaporé à sec, le résidu est repris par l'acétate d'éthyle pour solubiliser le produit, puis on filtre la solution afin d'éliminer l'azoture de sodium en excès. Le filtrat est lavé avec de l'eau deux fois, La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, le résidu obtenu après élimination de solvant au rotavapeur sous pression est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant le mélange hexane /acétate d'éthyle (1/4) comme éluant.



Huile, Rdt = 73%; **RMN ¹H** (CDCl₃; 300Hz) δ ppm: 1.32, 1.33, 1.44, 1.53 (4s, 12H, 4CH₃); 3.33 (dd, 2H, 1CH, H₆, J₂= 12.7Hz , J₃= 5.3Hz); 3.49 (dd, 1H, CH, H₆' , J₂ = 12.7 Hz, J₃ = 7,8Hz); 3.9 (m, 1H, CH-O (H₅)); 4.18 (dd, 1H, CH-O (H₄), J₃= 7.8Hz, J₄= 1.9Hz); 4.32 (dd, 1H, CH-O (H₃), J₃= 5Hz, J₄= 2.49Hz); 4.62 (dd, 1H, CH-O (H₂), J₃= 7.8Hz, J₄=2.48Hz); 5.53 (d, 1H, CH-O (H₁), J₃= 5Hz), **RMN ¹³C** (CDCl₃; 75Hz) δ ppm: 24.38, 24.85, 25.91, 25.99

(4CH₃); 50.62 (C6); 66.97 (C5); 70.34 (C4); 70.75 (C3); 71.13 (C2); 96.31 (C1); 108.77, 109.57 (C9, C14).

Synthèse du N-(benzoyle)- α -azido glycinate de méthyle **F**

*Synthèse du chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine **Fa***

On ajoute 16 ml (0,24 mole) de chlorure de thionyle, goutte à goutte, sous agitation magnétique à 200 ml de méthanol anhydre refroidi à 0°C, 0,12 mole de glycine est ajouté lentement. L'agitation est maintenue 2 h à température ambiante, puis le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2 h. Le solvant est évaporé, les cristaux obtenus du chlorhydrate d'ester méthylique de la glycine sont dissous dans un minimum de méthanol à chaud, puis recristallisés dans l'éther anhydre.

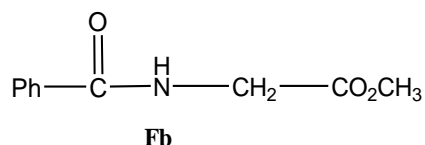
Après filtration et séchage à l'étuve, le chlorhydrate de l'ester méthylique de la glycine est obtenu pur avec un rendement de 92%.

| | | |
|--|-------------------|---|
| $\text{HCl, NH}_2\text{---CH}_2\text{---CO}_2\text{CH}_3$ <p style="text-align: center;">Fa</p> | Formule chimique | : C ₃ H ₇ NO ₂ , HCl |
| | Masse moléculaire | : 125 g/mol |
| | Aspect physique | : solide blanc |
| | Point de fusion | : 174°C |
| | Rendement | : 92% |

*Protéction de la fonction amine de l'ester méthylique de la glycine **Fb***

A 10 mmoles d'ester méthylique de la glycine sous forme de chlorhydrate, on ajoute 200 ml de dichlorométhane anhydre. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C, puis on ajoute 22 mmoles de triéthylamine, et 11 mmoles de chlorure de benzoyle. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant une heure, puis pendant une nuit à température ambiante. Le lavage de la solution obtenue est effectué par l'acide citrique (15%), puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (HCO₃Na), et enfin avec de l'eau.

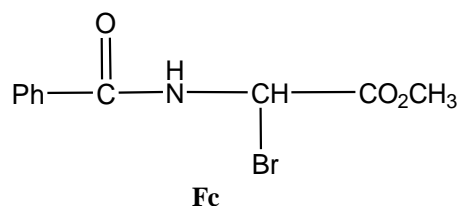
La phase organique est séchée sur le sulfate de sodium, concentrée, et ensuite, le résidu obtenu est recristallisé dans l'hexane. L'ester méthylique de la glycine N-protégé **Fb** est obtenu pur.



Solide blanc, Rdt = 94%; **RMN ¹H** (CDCl₃; 300Hz) δ ppm: 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.26 (d, 2H, CH₂, J₃= 6Hz); 7.02-7.79 (m, 5H, CH_{arom}); 7.85 (d, 1H, NH, J₃=3,1Hz).

*Bromation au niveau d'atome du carbone α de l'aminooester de la glycine N-protégé **Fc***

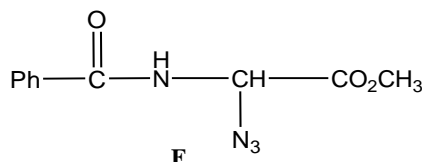
Dans un bicol de 100 ml, on met 10 mmoles (2g) d'aminooester N-protégé et 1,2 éq de NBS (2,25g) et un volume de 50 ml de tétrachlorure de carbone anhydre. Le tout est agité magnétiquement sous l'irradiation lumineuse (lampe de 300 W) durant 4 h. L'avancement de la réaction est contrôlé par plaque CCM. Après filtration, le solvant est évaporé à sec sous pression réduite à une température de 40 °C. Le N-(benzoyl) α -bromoglycinate de méthyle **Fc** est obtenu sous forme d'un précipité blanc.



Solide blanc, Rdt = 94%; **RMN ^1H** (CDCl_3 ; 300Hz) δ ppm: 3.85 (s, 3H, OCH_3); 6.63 (d, 1H, CH_α , $J_3=11\text{Hz}$); 7.2-8 (m, 5H, CH_{arom}); 8.80 (d, 1H, NH, $J_3= 3.1\text{Hz}$).

*Préparation de N-(benzoyl)- α -azidoglycinate de méthyle **F***

On ajoute 5 éq d'azoture de sodium (NaN_3) au N-(benzoyl)- α -bromoglycinate de méthyle **Fc** dans 50 ml d'acétone. Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Après filtration, le solvant est évaporé à sec. La purification du produit brut est réalisée par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant le mélange hexane/éther (3/1).

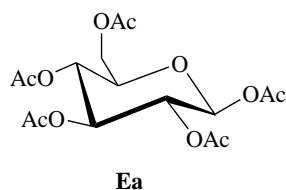


Solide blanc, Rdt = 85%; **RMN ^1H** (CDCl_3 ; 300Hz) δ ppm: 3.92 (s, 3H, OCH_3); 5.96 (d, 1H, CH_α , $J_3= 8\text{Hz}$); 7.27-7.62 (m, H, CH arom); 7.86 (d, 1H, NH, $J_3=2.4\text{Hz}$), **RMN ^{13}C** (CDCl_3 ; 75Hz) δ ppm: 53.00 ($\text{CH}_3\text{-O}$); 64.75 ($-\text{CH-N}_3$); 127.70-132.85 (5CH_{arom}); 166.85, 170.75 (2CO).

*Synthèse de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-glucopyranose **Ea***

Dans un ballon de 250 ml on introduit sous azote (10 g, 55.6 mmol) de (D)-glucose, puis 30 mL d'anhydride acétique (AC_2O) et 50 mL d'acide acétique glaciale (CH_3COOH). Le mélange réactionnel est porté sous agitation magnétique à température ambiante, puis on ajoute goutte à goutte un mélange d'acide perchlorique/ anhydride acétique (1:3, 1 ml). Après une nuit d'agitation on ajoute à la solution pâteuse formée de l'eau froide et on filtre et lave avec de

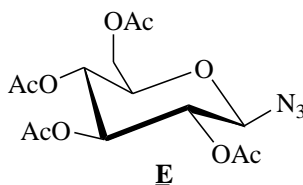
l'eau froide. Le solide formé après séchage est recristallisé dans l'éthanol. Le (D)-glucose peracétylé **Ea** est obtenu avec un rendement de 60%.



Solide blanc, Rdt = 60%; **RMN ¹H** (CDCl₃; 300Hz) δ ppm: 2.18-2.01 (5s, 15H, 5CH₃, OAc), 4.06-4.14 (m, 2H, CH, CH₂-OAc et CH-O, H₆ + H₅), 4.29 (dd, 1 H, J = 12.6 Hz, J = 4.5 Hz, CH₂-OAc, H₆), 5.05-5.17 (m, 2H, 2CH-O, H₃ + H₄), 5.47 (t, 1 H, J = 9.4 Hz, CH-O, H₂), 6.33 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, CH-O, H₁), **RMN ¹³C** (CDCl₃, 300Hz) δ ppm: 21.22, 21.23, 21.24, 21.26, 20.65 (5CH₃, OAc), 62.83 (CH₂-OAc, C₆), 67.89 (CH-O, C₄), 70.07 (CH-O, C₃), 70.75 (CH-O, C₂), 71.10 (CH-O, C₅), 88.90 (CH-O, C₁), 170.41, 171.13, 171.14, 171.15, 171.70 (5 C=O, OAc).

1-Azido-2,3,4,6-tétra-O-acétyl-D-glucopyranosyle E

A 3g (7.68 mmol) de 1,2,3,4,6-penta-O-acétyl-(D)-glucopyranose, on ajoute 10 mL de dichlorométhane sous atmosphère de l'azote à température ambiante, et on agite magnétiquement jusqu'à dissolution totale, puis on ajoute 2.54 mL (19.2 mmol) de triméthylsilyl azide (C₃H₉N₃Si) et 0.45 mL (43.85 mmol) de chlorure d'étain (Cl₄Sn). Le mélange réactionnel est porté sous agitation pendant 18 h à température ambiante. Après le mélange réactionnel est solubilisé dans le CH₂Cl₂ et extrait avec l'eau saturée de NaHCO₃ deux fois, et une fois par une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée par Na₂SO₄ et filtrée puis le solvant est évaporé pour obtenir un produit visqueux qui se solidifie. On obtient un solide blanc qu'on recristallise dans un mélange éthanol/dichlorométhane (2/1) avec un rendement de 80 %.



Cristaux blancs, Rdt = 80%; **RMN ¹H** (CDCl₃; 300Hz) δ ppm: 1.99, 2.02, 2.09, 2.14 (4s, 12H, 4CH₃, OAc), 3.81 (ddd, 1H, CH-O, H₅), 4.19 (dd, 1H, CH₂-N₃, H₆), 4.3 (dd, 1 H, CH₂-OAc, H₆), 4.67 (d, J = 8.83 Hz, 1H, CH-O, H₁), 4.98 (t, J = 9.21 Hz, 1H, CH-O, H₂), 5.13 (t, J = 9.06 Hz, 1 H, CH-O, H₄), 5.24 (t, J = 9.39 Hz, 1 H, CHO, H₃). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 300Hz) δ ppm: 20.6-20.8 (4CH₃, OAc), 61.6 (CH₂-OAc, C₆), 67.8 (CH-O, C₄), 70.6 (CH-O, C₂), 72.6 (CH-O, C₃), 74.0 (CH-O, C₅), 87.9 (CH-O, C₁), 169.3-170.7 (4C=O).

- Procédure Générale de la cycloaddition thermique :

A (2 mmol) de **165**, **166** ou **167**, on ajoute 1,2 éq, d'azide, dans 15 ml de éthanol. On laisse agiter à reflux et on suit la réaction par CCM. Cette réaction conduit à un mélange des régioisomères 1,4 et 1,5-disubstitués. Les produits de réaction sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle (9:1)).

- Procédure Générale de la cycloaddition avec catalyseur « Chimie Click » :

Dans un ballon, on dissout ($8,2 \cdot 10^{-4}$ mol) de **165**, **166** ou **167** et 1,2 éq d'azide dans 15 ml d'éthanol à température ambiante. On rajoute 0,5 éq de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($4,1 \cdot 10^{-4}$ mol) et 1 éq d'Ascorbate de sodium ($8,2 \cdot 10^{-4}$ mol) dissous dans 7 ml d'eau distillée. On laisse agiter pendant 24 h ; la réaction est suivie par CCM ; on purifie le brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice.

*4-[(1'-1'',2'':3'',4''-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranosid-6''-yl)-1',2',3'-triazol-4'-yl)methyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-one **216a**:*

Huile, Rdt = (the/cat 63/89)% ; **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.21, 1.28, 1.29, 1.38 (s, 12H, 4 CH_3), 3.52 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$), 4.15, 4.33, 4.50, 4.62, (m, 4H, 4CH, H_2 , H_3 , H_4 , H_5), 4.33 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.12 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, H_6), 5.38 (d, 1H, CH, H_1), 7.50-7.00 (m, 4H, H_{arom}), 7.93 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$) ; **RMN ^{13}C** (62.5 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 165.24 (CO), 108.60, 109.31, 123.27, 139.84, 143.56, (Cq), 128.46 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 118.63, 123.91, 124.49, 127.76 (CH_{arom}), 67.26, 70.16, 70.59, 71.04, 95.96 (5CH, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5), 40.78, 50.58 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 30.79 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 24.70, 25.27, 26.05, 26.34 (4 CH_3);

*4-[(1'-1'',2'':3'',4''-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranosid-6''-yl)-1',2',3'-triazol-5'-yl)methyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-one **216b**:*

Huile, Rdt = 19% ; **RMN ^1H** (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23, 1.30, 1.31, 1.40 (s, 12H, 4 CH_3), 3.52 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-S}$), 4.22, 4.39, 4.53, 4.69 (m, 4H, 4CH, H_2 , H_3 , H_4 , H_5), 4.35 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.32 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$, H_6), 5.47 (d, 1H, CH, H_1), 7.55-7.03 (m, 4H, H_{arom}), 8.31 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$) ; **RMN ^{13}C** (62.5 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 164.04 (CO), 108.29, 109.62, 123.50, 140.17, 142.78 (Cq), 128.89 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 127.39, 124.69, 124.23, 119.00 (CH_{arom}), 66.97, 69.96, 70.75, 71.74, 97.01 (5CH, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5), 41.00, 50.26 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 31.23 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 26.34, 25.81, 25.27, 24.95 (4 CH_3);

(2Z)-2-benzylidene-4-[(1'-1'',2'':3'',4''-di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galactopyranosid-6''-yl)-1',2',3'-triazol-4'-yl)methyl]-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one **217a** :

Huile, Rdt = (the/cat 65/90)%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.17, 1.26, 1.27, 1.37 (s, 12H, 4CH₃), 4.31, 4.49, 4.60, 4.63 (m, 4H, 4CH, H₂, H₃, H₄, H₅), 4.49 (d, 2H, CH₂-N), 5.26 (d, 2H, CH₂-N, H₆), 5.37 (d, 1H, CH, H₁), 7.49-7.06 (m, 4H, H_{arom}), 7.81 (s, 1H, CH_{vinyl}), 8.01 (s, 1H, CH_{triazole}); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 161.10 (CO), 108.59, 109.33, 118.22, 120.63, 134.47, 136.53, 143.16 (Cq), 134.72 (CH_{vinyl}), 130.47 (CH_{triazole}), 117.99, 124.29, 124.75, 126.68, 127.96, 129.12, 129.69 (CH_{arom}), 67.26, 70.15, 70.56, 71.04, 95.94 (5CH, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅), 50.64, 41.57 (CH₂-N), 24.69, 25.26, 25.98, 26.34 (4CH₃).

(2Z)-2-benzylidene-4-[(1'-1'',2'':3'',4''-di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galactopyranosid-6''-yl)-1',2',3'-triazol-5'-yl)methyl]-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one **217b** :

Poudre, Rdt = 20%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.25, 1.31, 1.33, 1.41 (s, 12H, 4CH₃), 4.36, 4.38, 4.39, 4.67 (m, 4H, 4CH, H₂, H₃, H₄, H₅), 4.39 (d, 2H, CH₂-N), 5.47 (d, 2H, CH₂-N, H₆), 5.32 (d, 1H, CH, H₁), 7.67-7.06 (m, 4H, H_{arom}), 7.85 (s, 1H, CH_{vinyl}), 8.29 (s, 1H, CH_{triazole}); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 161.44 (CO), 108.74, 109.44, 130.06, 132.47, 134.51, 134.68, 136.06 (Cq), 135.26 (CH_{vinyl}), 132.47 (CH_{triazole}), 118.06, 124.49, 126.85, 127.95, 129.08, 129.72, 130.61 (CH_{arom}), 68.37, 70.22, 70.62, 70.90, 96.12 (5CH, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅), 48.56, 39.77 (CH₂-N), 24.85, 25.27, 26.13, 26.43 (4CH₃).

(2Z)-2-(4-chlorobenzylidene)-4-[(1'-1'',2'':3'',4''-di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galactopyranosid-6''-yl)-1',2',3'-triazol-4'-yl)methyl]-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one **218a** :

Huile, Rdt = (the/cat 61/87)%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.18, 1.26, 1.30, 1.39 (s, 12H, 4CH₃), 4.15, 4.28, 4.39, 4.62 (m, 4H, 4CH, H₂, H₃, H₄, H₅), 4.55 (d, 2H, CH₂-N), 5.37 (d, 2H, CH₂-N, H₆), 5.30 (d, 1H, CH, H₁), 7.63-7.04 (m, 4H, H_{arom}), 7.82 (s, 1H, CH_{vinyl}), 7.99 (s, 1H, CH_{triazole}); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 160.82 (CO), 108.09, 109.90, 117.99, 120.81, 125.30, 134.58, 136.80, 143.06 (Cq), 135.03 (CH_{vinyl}), 130.06 (CH_{triazole}), 118.22, 124.43, 126.68, 128.50, 129.38, 129.91 (CH_{arom}), 67.62, 70.15, 70.90, 71.42, 96.50 (5CH, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅), 50.93, 41.42 (CH₂-N), 24.98, 25.45, 26.05, 26.71, (4CH₃).

(2Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-[(1'-1'',2'':3'',4''-di-*O*-isopropylidène- α -*D*-galactopyranosid-6''-yl)-1',2',3'-triazol-5'-yl)methyl]-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one **218b** :

Huile, Rdt = 17%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.23, 1.30, 1.31, 1.40 (s, 12H, 4CH₃), 4.24, 4.34, 4.40, 4.69 (m, 4H, 4CH, H₂, H₃, H₄, H₅), 4.42 (d, 2H, CH₂-N), 5.55 (d, 2H,

CH₂-N, H₆), 5.45 (d, 1H, CH, H₁), 7.65-7.03 (m, 4H, H_{arom}), 7.85 (s, 1H, CH_{vinyl}), 8.27 (s, 1H, CH_{triazole}); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 161.61 (CO), 108.61, 109.29, 119.93, 129.51, 130.06, 134.54, 134.83, 135.80 (Cq), 135.04 (CH_{vinyl}), 132.19 (CH_{triazole}), 117.83, 124.48, 126.45, 127.85, 128.81, 129.53, 130.31 (CH_{arom}), 68.12, 69.73, 70.57, 70.91, 95.85 (5CH, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅), 39.23, 48.49 (CH₂-N), 24.72, 25.27, 25.95, 26.29 (4CH₃).

4-[(1'-2'',3'',4'',6''-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranos-1''-yl)-1',2',3'-triazol-4'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-one **219a**:

Huile, Rdt = (the/cat 64/88)%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.72, 1.92, 1.95, 2.01 (s, 12H, 4CH₃), 3.42 (s, 2H, CH₂-S); 4.08, 5.21, 5.55, 5.68 (m, 5H, 4CH, H₂, H₃, H₄, H₅), 4.37 (d, 2H, CH₂-N), 5.32 (d, 2H, CH₂-O, H₆), 6.31 (d, 1H, CH, H₁), 7.61-7.02 (m, 4H, H_{arom}), 8.35 (s, 1H, CH_{triazole}); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 161.52, 168.88, 169.88, 170.24, 170.52 (5C=O), 120.16, 134.50, 136.89, 144.03 (Cq), 130.50 (CH_{triazole}), 118.13, 123.41, 124.10, 127.75 (CH_{arom}), 68.21, 70.70, 72.26, 73.81, 84.64 (5CH, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅), 62.45(CH₂-O), 41.84 (CH₂-N), 30.50 (CH₂-S), 20.15, 20.46, 20.82, 21.07 (4CH₃).

4-[(1'-2'',3'',4'',6''-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranos-1''-yl)-1',2',3'-triazol-5'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-one **219b**:

Huile, Rdt = 21%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.72, 1.95, 1.97, 2.01 (s, 12H, 4CH₃), 3.42 (s, 2H, CH₂-S); 4.09, 5.21, 5.55, 5.68 (m, 5H, 4CH, H₂, H₃, H₄, H₅), 4.37 (d, 2H, CH₂-N), 5.32 (d, 2H, CH₂-O, H₆), 6.37(d, 1H, CH, H₁), 7.51-7.03 (m, 4H, H_{arom}), 7.63 (s, 1H, CH_{triazole}); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 161.13, 168.55, 169.75, 170.03, 170.24 (5C=O), 120.78, 133.48, 136.66, 144.23 (Cq), 130.61 (CH_{triazole}), 118.13, 124.43, 128.07, 129.29 (CH_{arom}), 68.21, 70.70, 72.59, 73.81, 84.64 (5CH, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅), 62.45 (CH₂-O), 41.84 (CH₂-N), 30.51 (CH₂-S); 20.29, 20.68, 20.82, 20.96 (4CH₃).

(2Z)-2-benzylidène-4-[(1'-2'',3'',4'',6''-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranos-1''-yl)-1',2',3'-triazol-4'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-one **220a**:

Huile, Rdt = (the/cat 66/89)%; **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.71, 1.93, 1.97, 2.00 (s, 12H, 4CH₃), 4.07, 5.17, 5.51, 5.65 (m, 5H, 4CH, H₂, H₃, H₄, H₅), 4.34 (d, 2H, CH₂-N), 5.30 (d, 2H, CH₂-O, H₆), 6.31 (d, 1H, CH, H₁), 7.84 (s, 1H, CH_{vinyl}), 7.62-7.06 (m, 4H, H_{arom}), 8.37 (s, 1H, CH_{triazole}); **RMN** ¹³C (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 161.13, 168.83, 169.85, 170.04, 170.52 (5C=O), 118.31, 120.63, 134.53, 136.46, 144.13 (Cq), 130.51 (CH_{triazole}), 134.77 (CH_{vinyl}), 123.54, 124.27, 126.66, 127.90, 129.09, 117.97, 129.51 (CH_{arom}), 67.99,

70.58, 72.58, 73.80, 84.33 (5CH, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅), 62.28 (CH₂-O), 41.51 (CH₂-N), 20.26, 20.68, 20.82, 20.96 (4CH₃).

(2Z)-2-benzylidène-4-[(1'-2'',3'',4'',6''-tétra-O-acetyl-(D)-glucopyranos-1''-yl)-1',2',3'-triazol-5'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-one 220b:

Huile, Rdt = 20%; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.72, 1.92, 1.97, 2.01 (s, 12H, 4CH₃), 4.09, 5.21, 5.54, 5.64 (m, 5H, 4CH, H₂, H₃, H₄, H₅), 4.34 (d, 2H, CH₂-N), 5.30 (d, 2H, CH₂-O, H₆), 6.34 (d, 1H, CH, H₁), 7.84 (s, 1H, CH_{vinyl}), 7.65-7.03 (m, 4H, H_{arom}), 7.62 (s, 1H, CH_{triazole}); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 161.39, 168.88, 169.88, 170.24, 170.52 (5C=O), 118.44, 120.78, 136.66, 134.56, 144.03 (Cq), 130.17 (CH_{triazole}), 134.73 (CH_{vinyl}), 118.12, 123.67, 124.43, 126.66, 127.80, 129.29, 129.65 (CH_{arom}), 68.21, 70.70, 72.59, 73.89, 84.40 (5CH, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅), 62.45 (CH₂-O), 41.84 (CH₂-N), 20.40, 20.68, 20.82, 21.07 (4CH₃).

(2Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-[(1'-2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl-(D)-glucopyranos-1''-yl)-1',2',3'-triazol-4'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-one 221a:

Huile, (the/cat 63/86)%; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.72, 1.95, 1.97, 2.01 (s, 12H, 4CH₃), 4.135.14., 5.55, 5.68 (m, 5H, 4CH, H₂, H₃, H₄, H₅), 4.37 (d, 2H, CH₂-N), 5.35 (d, 2H, CH₂-O, H₆), 6.34 (d, 1H, CH, H₁), 7.84 (s, 1H, CH_{vinyl}), 7.68-7.06 (m, 4H, H_{arom}), 8.39 (s, 1H, CH_{triazole}); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 161.39, 169.22, 169.85, 170.24, 170.52 (5C=O), 118.44, 120.78, 130.45, 134.76, 136.66, 144.03 (Cq), 130.51 (CH_{triazole}), 134.53 (CH_{vinyl}), 118.12, 124.10, 126.66, 127.80, 129.09, 129.99 (CH_{arom}), 68.21, 70.70, 72.59, 73.1, 84.40 (5CH, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅), 62.12 (CH₂-O), 40.99 (CH₂-N), 20.06, 20.46, 20.82, 21.07 (4CH₃).

(2Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-[(1'-2'',3'',4'',6''-tetra-O-acetyl-(D)-glucopyranos-1''-yl)-1',2',3'-triazol-5'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-one 221b:

Huile, Rdt = 19%; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.73, 1.92, 1.95, 2.00 (s, 12H, 4CH₃), 4.08, 5.14, 5.48, 5.62 (m, 5H, 4CH, H₂, H₃, H₄, H₅), 4.34 (d, 2H, CH₂-N), 5.27 (d, 2H, CH₂-O, H₆), 6.34 (d, 1H, CH, H₁), 7.84 (s, 1H, CH_{vinyl}), 7.65-7.05 (m, 4H, H_{arom}), 7.61 (s, 1H, CH_{triazole}); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 161.13, 168.55, 169.46, 170.03, 170.24 (5C=O), 118.57, 120.16, 130.57, 134.56, 136.46, 144.55 (Cq), 130.50 (CH_{triazole}), 134.17 (CH_{vinyl}), 118.12, 124.10, 126.66, 127.80, 129.09, 129.47 (CH_{arom}), 68.00, 70.24, 72.54, 73.23,

84.06 (5CH, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅), 62.12 (CH₂-O), 41.74 (CH₂-N), 20.29, 20.74, 20.82, 20.96 (4CH₃).

4-[1'-éthyl-1',2',3'-triazol-4'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **222a**:

Huile, Rdt = 60%; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.48 (t, 3H, CH₃); 3.52 (s, 2H, CH₂-S); 4.15 (t, 2H, CH₂-N); 5.30 (d, 2H, CH₂-N); 6.99-7.50 (m, 4H, H_{arom}); 7.79 (t, 1H, CH_{triazole}); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 26.11 (CH₃); 30.79 (CH₂-S); 41.54 (CH₂-N); 50.62 (CH₂-N); 118.91, 123.95, 125.08, 127.71 (CH_{arom}); 128.87 (CH_{triazole}); 123.15, 140.14, 143.78 (Cq); 165.36 (CO).

4-[1'-éthyl-1',2',3'-triazol-5'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **223a**:

Huile, Rdt = 18%; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (t, 3H, CH₃); 3.51 (s, 2H, CH₂-S); 4.16 (t, 2H, CH₂-N); 5.31 (d, 2H, CH₂-N); 7.00-7.54 (m, 4H, H_{arom}); 7.45 (t, 1H, CH_{triazole}); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 26.13 (CH₃); 30.80 (CH₂-S); 41.55 (CH₂-N); 50.60 (CH₂-N); 118.89, 123.96, 125.10, 127.73 (CH_{arom}); 128.85 (CH_{triazole}); 123.15, 140.16, 143.76 (Cq); 165.27 (CO).

(2Z)-2-benzylidène-4-[1'-éthyl-1',2',3'-triazol-4'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **224a**:

Huile, Rdt = 61%; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H, CH₃); 4.25 (t, 2H, CH₂-N); 5.22 (d, 2H, CH₂-N); 6.97-7.70 (m, 9H, H_{arom}); 7.81 (t, 1H, CH_{triazole}); 7.83 (s, 1H, CH_{allyl}); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 26.30 (CH₃); 42.18 (CH₂-N); 50.16 (CH₂-N); 117.99, 123.75, 126.16, 127.53, 128.40, 128.64, 129.71 (CH_{arom}); 130.37 (CH_{triazole}); 134.81 (CH_{allyl}); 119.11, 119.54, 134.73, 137.11, 143.70 (Cq); 162.30 (CO).

(2Z)-2-benzylidène-4-[1'-éthyl-1',2',3'-triazol-5'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **225a**:

Huile, Rdt = 17%; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.44 (t, 3H, CH₃); 4.39 (t, 2H, CH₂-N); 5.27 (d, 2H, CH₂-N); 7.06-7.69 (m, 9H, H_{arom}); 7.38 (t, 1H, CH_{triazole}); 7.86 (s, 1H, CH_{allyl}); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 26.12 (CH₃); 40.36 (CH₂-N); 48.81 (CH₂-N); 117.41, 124.02, 124.25, 126.56, 127.42, 128.42, 129.57 (CH_{arom}); 130.41 (CH_{triazole}); 135.93 (CH_{allyl}); 118.85, 119.54, 134.34, 136.17, 140.93 (Cq); 162.42 (CO).

(2Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-[1'-decyl-1',2',3'-triazol-4'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **226a**:

Poudre, Rdt = 59%; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.22 (t, 3H, CH₃); 4.29 (t, 2H, CH₂-N); 5.27 (d, 2H, CH₂-N); 7.02-7.70 (m, 8H, H_{arom}); 7.74 (t, 1H, CH_{triazole}); 7.83 (s, 1H, CH_{allyl}); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 26.22 (CH₃); 42.22 (CH₂-N); 50.15 (CH₂-N); 118.00, 123.74, 126.14, 127.52, 128.64, 129.69 (CH_{arom}); 130.75 (CH_{triazole}); 134.80 (CH_{allyl}); 119.07, 119.54, 133.11, 134.71, 137.09, 143.69 (Cq); 162.29 (CO).

(2Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-[1'-éthyl-1',2',3'-triazol-5'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **227a**:

Huile, Rdt = 18 %; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.21 (t, 3H, CH₃); 4.28 (t, 2H, CH₂-N); 5.24 (d, 2H, CH₂-N); 7.03-7.68 (m, 8H, H_{arom}); 7.42 (t, 1H, CH_{triazole}); 7.84 (s, 1H, CH_{allyl}); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 26.21 (CH₃); 42.23 (CH₂-N); 50.14 (CH₂-N); 117.96, 123.77, 126.16, 127.51, 128.63, 129.70 (CH_{arom}); 130.35 (CH_{triazole}); 134.79 (CH_{allyl}); 119.08, 119.55, 133.10, 134.70, 137.08, 143.70 (Cq); 162.27 (CO).

4-[1'-octyl-1',2',3'-triazol-4'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **222b**:

Huile, Rdt = 62%; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (CH₃); 1.20-1.30, 1.87 (m, 12H, 6CH₂); 3.40 (CH₂-S); 4.30 (t, 2H, CH₂-N); 5.19 (d, 2H, CH₂-N); 7.00-7.50 (m, 4H, H_{arom}); 7.77 (t, 1H, CH_{triazole}); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.06 (CH₃); 22.62, 26.51, 28.95, 29.05, 30.05, 31.72 (CH₂); 30.25 (CH₂-S); 41.75 (CH₂-N); 50.47 (CH₂-N); 118.95, 123.87, 127.73, 128.09 (CH_{arom}); 128.36 (CH_{triazole}); 123.34, 123.58, 139.97 (Cq); 165.85 (CO).

4-[1'-octyl-1',2',3'-triazol-5'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **223b**:

Huile, Rdt = 17%; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.88 (CH₃); 1.19-1.32, 1.88 (m, 12H, 6CH₂); 3.41 (CH₂-S); 4.31 (t, 2H, CH₂-N); 5.22 (d, 2H, CH₂-N); 7.01-7.54 (m, 4H, H_{arom}); 7.46 (t, 1H, CH_{triazole}); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.08 (CH₃); 22.63, 26.50, 28.97, 29.04, 30.04, 31.71 (CH₂), 30.26 (CH₂-S), 41.76 (CH₂-N), 50.48 (CH₂-N), 118.93, 123.86, 127.75, 128.11 (CH_{arom}), 128.35 (CH_{triazole}), 123.36, 123.55, 139.94 (Cq), 165.77 (CO).

(2Z)-2-benzylidène-4-[1'-octyl-1',2',3'-triazol-4'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **224b** :

Huile, Rdt = 61%; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.79 (CH₃); 1.15-1.25, 1.82 (m, 12H, 6CH₂); 4.23 (t, 2H, CH₂-N); 5.24 (d, 2H, CH₂-N); 6.93-7.65 (m, 9H, H_{arom}); 7.66 (t, 1H,

CH_{triazole}); 7.82 (s, 1H, CH_{allyl}); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.09 (CH₃); 22.63, 26.56, 28.97, 29.11, 30.27, 31.72 (6CH₂); 42.53 (CH₂-N); 50.51 (CH₂-N); 117.87, 123.86, 124.10, 126.16, 127.49, 128.47, 129.01 (CH_{arom}); 130.36 (CH_{triazole}); 135.03 (CH_{allyl}); 119.05, 120.82, 134.64, 137.09, 143.97 (Cq); 162.40 (CO).

(2Z)-2-benzylidène-4-[1'-octyl-1',2',3'-triazol-5'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **225b**:

Huile, Rdt = 19%; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.81 (CH₃); 1.13-1.26 (m, 10H, 5CH₂); 1.79 (m, 2H, CH₂); 4.22 (t, 2H, CH₂-N); 5.26 (d, 2H, CH₂-N); 6.97-7.64 (m, 9H, H_{arom}); 7.43 (t, 1H, CH_{triazole}); 7.83 (s, 1H, CH_{allyl}), **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.11 (CH₃); 22.62, 26.55, 28.96, 29.13, 30.29, 31.74 (CH₂); 42.54 (CH₂-N); 50.49 (CH₂-N); 117.93, 123.92, 124.11, 126.15, 127.50, 128.51, 129.04 (CH_{arom}); 130.34 (CH_{triazole}); 135.02 (CH_{allyl}); 119.07, 120.83, 134.63, 137.10, 143.94 (Cq); 162.41 (CO).

(2Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-[1'-octyl-1',2',3'-triazol-4'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **226b**:

Huile, Rdt = 61%; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.86 (CH₃); 1.25-1.31, 1.90 (m, 12H, 6CH₂); 4.31 (t, 2H, CH₂-N); 5.31 (d, 2H, CH₂-N); 7.00-7.59 (m, 8H, H_{arom}); 7.72 (t, 1H, CH_{triazole}); 7.82 (s, 1H, CH_{allyl}); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.08 (CH₃); 22.62, 26.39, 28.97, 29.14, 30.26, 31.72 (CH₂); 42.53 (CH₂-N); 50.52 (CH₂-N); 117.97, 123.90, 124.07, 126.18, 127.66, 128.30, 128.75 (CH_{arom}); 131.47 (CH_{triazole}); 133.45 (CH_{allyl}); 118.62, 121.51, 133.12, 134.85, 136.93, 143.79 (Cq); 162.15 (CO).

(2Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-[1'-octyl-1',2',3'-triazol-5'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **227b**:

Huile, Rdt = 18%; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (CH₃); 1.26-1.32 (m, 10H, 5CH₂); 1.89 (m, 2H, CH₂); 4.27 (t, 2H, CH₂-N); 5.29 (d, 2H, CH₂-N); 7.00-7.57 (m, 8H, H_{arom}); 7.46 (t, 1H, CH_{triazole}); 7.82 (s, 1H, CH_{allyl}); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.09 (CH₃); 22.61, 26.40, 28.98, 29.15, 30.25, 31.71 (CH₂); 42.52 (CH₂-N); 50.50 (CH₂-N); 117.96, 123.89, 124.08, 126.19, 127.67, 128.31, 128.76, (CH_{arom}); 131.48 (CH_{triazole}); 133.44 (CH_{allyl}); 118.59, 121.49, 133.11, 134.84, 136.92, 143.81 (Cq); 162.21 (CO).

4-[1'-decyl-1',2',3'-triazol-4'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **222c**:

Huile, Rdt = 61%; **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.88 (CH₃); 1.26-1.33 (m, 14H, 7CH₂); 1.89 (m, 2H, CH₂); 3.45 (CH₂-S); 4.33 (t, 2H, CH₂-N); 5.29 (d, 2H, CH₂-N); 7.01-7.40 (m, 4H, H_{arom}); 7.65 (t, 1H, CH_{triazole}); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.14 (CH₃); 22.52,

26.51, 29.10, 29.29, 29.45, 29.50, 31.77 (CH₂); 30.24 (CH₂-S); 37.14, 48.53 (2CH₂-N); 117.79, 124.36, 127.45, 133.68 (CH_{arom}); 129.06 (CH_{triazole}); 124.57, 132.04, 138.07 (Cq); 165.53 (CO).

4-[1'-decyl-1',2',3'-triazol-5'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **223c**:

Huile, Rdt = 20%; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (CH₃); 1.27-1.34 (m, 14H, 7CH₂); 1.89 (m, 2H, CH₂); 3.44 (CH₂-S); 4.35 (t, 2H, CH₂-N); 5.31 (d, 2H, CH₂-N); 7.00-7.48 (m, 4H, H_{arom}); 7.43 (t, 1H, CH_{triazole}); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.15 (CH₃); 22.51, 26.50, 29.09, 29.30, 29.46, 29.51, 31.78 (CH₂); 30.25 (CH₂-S); 37.12, 48.52 (2CH₂-N); 117.81, 124.38, 127.44, 133.69 (CH_{arom}); 129.05 (CH_{triazole}); 124.56, 132.03, 138.05 (Cq); 165.52 (CO).

(2Z)-2-benzylidène-4-[1'-decyl-1',2',3'-triazol-4'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **224c**:

Huile, Rdt = 63%; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.87 (CH₃); 1.24-1.38 (m, 14H, 7CH₂); 1.92 (m, 2H, CH₂); 4.40 (t, 2H, CH₂-N); 5.39 (d, 2H, CH₂-N); 7.01-7.62 (m, 9H, H_{arom}); 7.64 (t, 1H, CH_{triazole}); 7.89 (s, 1H, CH_{allyl}); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.37 (CH₃); 22.70, 26.74, 29.14, 29.30, 29.53, 30.30, 31.89, (CH₂), 38.25, 48.67 (2CH₂-N), 116.51, 124.30, 127.06, 127.32, 128.52, 129.34, 133.68 (CH_{arom}), 130.43 (CH_{triazole}) 136.47 (CH_{allyl}), 119.82, 120.13, 132.19, 134.36, 135.65 (Cq), 162.51 (CO).

(2Z)-2-benzylidène-4-[1'-decyl-1',2',3'-triazol-5'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **225c**:

Poudre, Rdt = 18%; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.86 (CH₃); 1.24-1.39 (m, 14H, 7CH₂); 1.89 (m, 2H, CH₂); 4.37 (t, 2H, CH₂-N); 5.36 (d, 2H, CH₂-N); 7.02-7.64 (m, 9H, H_{arom}); 7.44 (t, 1H, CH_{triazole}); 7.85 (s, 1H, CH_{allyl}); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.36 (CH₃); 22.71, 26.77, 29.16, 29.29, 29.55, 30.31, 31.90 (CH₂); 38.24, 48.68 (2CH₂-N); 116.53, 124.29, 127.08, 127.34, 128.54, 129.32, 133.71 (CH_{arom}); 130.33 (CH_{triazole}); 136.53 (CH_{allyl}); 119.97, 120.27, 132.39, 134.77, 136.04 (Cq); 162.49 (CO).

(2Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-[1'-decyl-1',2',3'-triazol-4'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **226c**:

Poudre, Rdt = 63%; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.88 (CH₃); 1.25-1.32 (m, 10H, 5CH₂); 1.60 (m, 4H, 2CH₂); 1.89 (m, 2H, CH₂); 4.31 (t, 2H, CH₂-N); 5.31 (d, 2H, CH₂-N); 7.03-7.60 (m, 8H, H_{arom}); 7.72 (t, 1H, CH_{triazole}); 7.83 (s, 1H, CH_{allyl}); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.13 (CH₃); 22.69, 26.56, 26.76, 28.89, 29.01, 29.74, 30.27, 31.78 (CH₂); 42.54, 50.52 (2CH₂-N); 117.97, 123.76, 124.07, 126.17, 127.73, 128.65 (CH_{arom}); 131.47 (CH_{triazole}); 133.70 (CH_{allyl}); 118.57, 121.49, 133.13, 134.83, 137.00, 143.69 (Cq); 162.29 (CO).

(2Z)-2-(4-chlorobenzylidène)-4-[1'-decyl-1',2',3'-triazol-5'-yl)méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **227c**:

Huile, Rdt = 19%; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.89 (CH₃); 1.24-1.33 (m, 10H, 5CH₂); 1.62 (m, 4H, 2CH₂); 1.91 (m, 2H, CH₂); 4.34 (t, 2H, CH₂-N); 5.33 (d, 2H, CH₂-N); 7.02-7.61 (m, 8H, H_{arom}); 7.43 (t, 1H, CH_{triazole}); 7.84 (s, 1H, CH_{allyl}); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 14.12 (CH₃); 22.71, 26.55, 26.74, 28.92, 29.00, 29.75, 30.25, 32.77 (CH₂); 42.53 (CH₂-N); 50.51 (CH₂-N); 117.98, 123.77, 124.08, 126.16, 127.72, 128.64 (CH_{arom}); 131.46 (CH_{triazole}); 133.69 (CH_{allyl}); 118.56, 121.51, 133.15, 134.78, 137.02, 143.68 (Cq); 162.31 (CO).

4-[1,2,3-triazolylmethyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-one **228**:

Cristaux incolores, Rdt = 79%, F (°C) = 79-81; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.40 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.37-7.00 (m, 4H, H_{arom}), 5.16 (d, 2H, CH₂-N), 3.56 (s, 2H, CH₂-S); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 165.49 (CO), 143.56, 139.75, 123.44 (Cq), 128.50 (CH_{triazole}), 129.11, 127.72, 123.93, 118.65 (CH_{arom}), 40.32 (C-N), 30.76 (C-S).

(2Z)-2-benzylidène-4-[1,2,3-triazolylméthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-one **229**:

Huile, Rdt = 81%; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.84 (s, 1H, CH_{vinyl}), 7.84 (s, 1H, CH_{vinyl}), 7.70-7.10 (m, 9H, H_{arom}), 7.54 (s, 1H, CH_{triazole}), 4.86 (d, 2H, CH₂-N); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 160.79 (CO), 136.01, 134.48, 133.51, 121.18, 118.42 (Cq), 134.28 (CH_{vinyl}), 128.40 (CH_{triazole}), 134.28, 132.55, 129.12, 128.40, 126.95, 124.73, 118.05 (CH_{arom}), 35.47 (C-N).

(2Z)-2-(4-Chlorobenzylidène)-4-[1,2,3-triazolyl-méthyl]-2H-1,4-benzothiazin-3-one **230**:

Huile, Rdt = 77%; **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.83 (s, 1H, CH_{vinyl}), 7.67-7.10 (m, 8H, H_{arom}), 7.53 (s, 1H, CH_{triazole}), 4.85 (d, 2H, CH₂-N); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 160.68 (CO), 135.77, 134.28, 133.31, 132.29, 121.05, 118.05 (Cq), 134.15 (CH_{vinyl}), 128.14 (CH_{triazole}) 132.30, 129.12, 128.17, 126.86, 124.73, 117.85 (CH_{arom}), 35.01 (C-N).

Ethyl-N-(benzoyl)-α-ethoxyglycinate **231**: Rdt = 78%; F (°C) = 96-98. **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.42 (d, 1H, N-H, J= 9,41), 7.92-7.44 (m, 5H, H_{arom}), 5.62 (d, 1H, CH, J= 5,61), 4.13 (q, 2H, CH₂-O), 3.57 (q, 2H, CH₂-O), 1.19, 1.13 (t, 6H, 2CH₃); **RMN ¹³C** (62.5 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 168.47, 167.12 (2 CO), 133.54, 132.48, 128.87, 128.27 (CH_{arom}), 77.94 (CH), 63.70, 61.62 (2CH₂), 15.38, 14.46 (2CH₃).

Condensation des arylnitriloydes avec les dipôlarophiles 169, 171.

- Mode opératoire général :

Dans un ballon bicol muni d'une ampoule à brome, on place 1 mmole de la dipôlarophile 169, 171 avec 3 mmoles du nitrile oxime dans 60 ml de chloroforme puis on ajoute goutte à goutte à une température comprise entre 0°C et -5°C, 10 ml d'eau de Javel à 24° sous une forte agitation ; celle-ci est maintenue pendant 5 h. La phase organique obtenue est séchée sur le sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite et le résidu est cristallisé dans l'éthanol absolu.

4-((3-(4-(diméthylamino)phenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one 253:

Cristaux incolores, F(°C)= 131-133, Rdt = 45%; **RMN** ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3.01 (m, 2H, CH₂_{isoxazoline}); 3.11 (s, 6H, 2N-CH₃); 3.51 (s, 2H, S-CH₂); 4.51 (m, 2H, NCH₂); 5.22 (m, 1H, CH_{isoxazoline}); 7.07-7.76 (m, 8H, CH_{arom});); **RMN** ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm: 31.4 (S-CH₂); 38.9 (CH₂_{isoxazoline}); 43.5 (2NCH₃); 49.2 (NCH₂); 78.2 (CH_{isoxazoline}); 133.1, 131.9, 128.1, 127.1, 123.8, 118.7 (CH_{arom}); 148.3, 144.6, 139.8, 135.8 (Cq); 150.0 (C=N); 165.7 (C=O).

(Z)-2-benzylidène-4-((3-(4-(diméthylamino)phenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one 254:

Huile, Rdt = 43 %; **RMN** ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3.09 (s, 6H, 2N-CH₃); 3.17 (m, 2H, CH₂_{isoxazoline}); 4.47 (m, 2H, NCH₂); 5.18 (m, 1H, CH_{isoxazoline}); 7.09-7.79 (m, 13H, CH_{arom}); 7.87 (s, 1H; =CH_{allyl}); **RMN** ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm: 38.8 (CH₂_{isoxazoline}); 44.0 (2NCH₃); 48.2 (NCH₂); 77.9 (CH_{isoxazoline}); 118.6 (=CH_{allylique}); 117.9, 124.3, 126.8, 127.9, 128.9, 129.7, 130.7, 131.7, 134.7 (CH_{arom}); 129.3, 131.0, 136.8, 139.9, 144.4, 147.9 (Cq); 149.9 (C=N); 161.6 (C=O).

4-((3-(4-méthoxyphényl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one 255:

Huile, Rdt = 44 %; **RMN** ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3.09 (m, 2H, CH₂_{isoxazoline}); 3.49 (s, 2H, S-CH₂); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 4.54 (m, 2H, NCH₂); 5.23 (m, 1H, CH_{isoxazoline}); 7.03-7.72 (m, 8H, CH_{arom});); **RMN** ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm: 31.3 (S-CH₂); 38.9 (CH₂_{isoxazoline}); 49.3 (NCH₂); 55.5 (OCH₃); 78.2 (CH_{isoxazoline}); 118.9, 123.7, 127.2, 128.2, 132.0, 133.2 (CH_{arom}); 135.6, 139.7, 144.5, 148.4 (Cq); 150.2 (C=N); 165.4 (C=O).

(Z)-2-benzylidène-4-((3-(4-méthoxyphényl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **256**:

Huile, Rdt = 45 %; **RMN** ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3.12 (m, 2H, CH₂ isoxazoline); 3.74 (s, 3H, O-CH₃); 4.49 (m, 2H, NCH₂); 5.24 (m, 1H, CH isoxazoline); 7.05-7.76 (m, 13H, CH_{arom}); 7.84 (s, 1H; =CH_{allyl}); **RMN** ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm: 38.9 (CH₂isoxazoline); 48.4 (NCH₂); 55.3 (OCH₃); 78.0 (CH_{isoxazoline}); 117.8, 118.7, 124.4, 126.7, 128.0, 129.1, 130.0, 130.8, 131.6 (CH_{arom}); 134.7 (CH_{allylique}); 129.2, 131.1, 136.9, 140.1, 144.3, 147.8 (Cq); 149.8 (C=N); 161.7 (C=O).

4-((3-phényl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **257**:

Cristaux incolores, F(°C)= 134-136, Rdt = 38%; **RMN** ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3.13 (m, 2H, CH₂isoxazoline); 3.38 (s, 2H, SCH₂); 4.47 (m, 2H, NCH₂); 5.15 (m, 1H, CH_{isoxazoline}); 7.02-7.65 (m, 9H, H_{arom}); **RMN** ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm: 31.1 (SCH₂); 38.2 (CH₂isoxazoline); 48.1 (NCH₂); 78.5 (CH_{isoxazoline}); 119.4, 124.0, 127.1, 127.7, 128.6, 129.3, 130.7 (CH_{arom}); 129.6, 129.6, 140.1, 157.5 (Cq); 165.9 (C=O);

(Z)-2-benzylidène-4-((3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **258**:

Cristaux incolores, F(°C)= 162-164, Rdt = 46%; **RMN** ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3.15 (m, 2H, CH₂isoxazoline); 4.36 (m, 2H, NCH₂); 5.19 (m, 1H, CH_{isoxazoline}); 7.06-7.68 (m, 14H, H_{arom}); 7.69 (s, 1H, =CH-C₆H₅); **RMN** ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm: 38.5 (CH₂isoxazoline); 48.4 (NCH₂); 78.4 (CH_{isoxazoline}); 118.7, 124.4, 126.9, 127.9, 127.2, 129.1, 129.3, 129.6, 130.7, 134.8 (CH_{arom}); 118.8, 120.9, 134.6, 134.6, 136.7, 157.6 (Cq); 161.8 (C=O).

4-((3-furanyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl) méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one **259**:

Huile, Rdt = 42 %; **RMN** ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 2.96 (s, 2H, SCH₂); 3.97 (m, 2H, CH₂ isoxazoline); 4.62 (m, 2H, NCH₂); 5.37 (m, 1H, CH isoxazoline); 7.10-8.32 (m, 7H, CH_{arom}), **RMN** ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm: 31.51 (S-CH₂); 38.74 (CH₂isoxazoline); 48.36 (NCH₂); 78.73 (CH_{isoxazoline}); 113.03, 114.35, 119.87, 124.49, 128.30, 129.3, 146.25 (CH_{arom}); 140.51, 145.08, 147.96 (Cq), 149.90 (C=N); 165.9 (C=O).

(Z)-2-benzylidène-4-((3-furanyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one **260**:

Huile, Rdt = 45 %; **RMN** ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3.20 (m, 2H, CH₂ isoxazoline); 4.32 (m, 2H, NCH₂); 5.12 (m, 1H, CH isoxazoline); 7.09-8.09 (m, 12H, CH_{arom}); 7.86 (s, 1H; =CH_{allylique}); **RMN** ¹³C (DMSO-d₆) δ ppm: 38.77 (CH₂isoxazoline); 48.20 (NCH₂); 78.16 (CH_{isoxazoline}); 118.76

(=CH_{allylique}); 112.51, 113.95, 124.34, 126.86, 127.80, 128.81, 129.63, 130.62, 134.81, 145.68
(CH_{arom}); 120.83, 129.25, 130.16, 136.72, 139.74 (C_q), 149.06 (C=N); 161.60 (C=O).

***CHAPITRE IV* : SYNTHÈSE DE NOUVEAUX
GLYCOBENZOTHIAZIN-3-ONES SUSCEPTIBLE DE
PRÉSENTER DES TENSIOACTIFS NON-IONIQUES.**

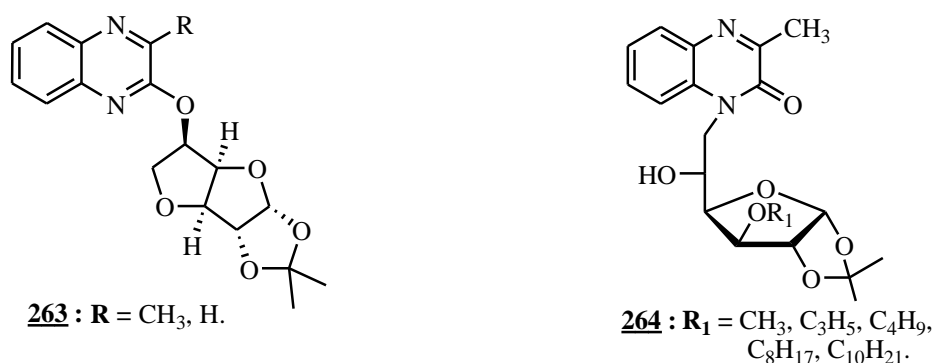
INTRODUCTION :

L'objectif de cette partie de notre travail est de synthétiser de nouveaux composés hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one susceptibles d'être actifs biologiquement. La stratégie de synthèse de ces molécules, repose sur le greffage d'unité (Z)-2-benzylidène-1,4-benzothiazin-3-one sur des motifs monosaccharidiques.

Après un rappel bibliographique sur les principales méthodes de greffage des hétérocycles sur les dérivés de D-glucose, ce chapitre détaillera dans un premier temps, les méthodes d'activation des monosaccharides à base de D-glucose-alkylés, et enfin objectif de notre travail est de décrire la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques benzothiaziniques associant des motifs monosaccharidiques. La présence de motifs saccharidiques qui sont des têtes polaires dans les composés synthétisés a pour but d'augmenter son facteur hydrosolubilité très important.

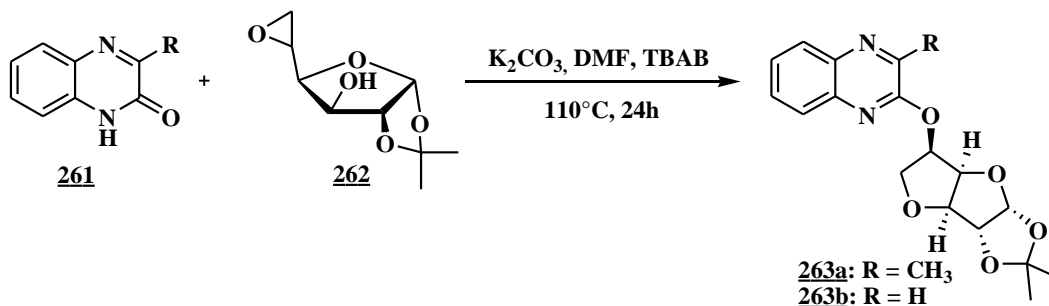
I. Rappel bibliographique :

Dans un travail récent, Jarmoumi et al. ^[142] ont pu greffer des sucres sur la 3-méthylquinoxaline, et obtenir deux produits : le *N*- **263** et le *O*-alkylé **264** (schéma 96).



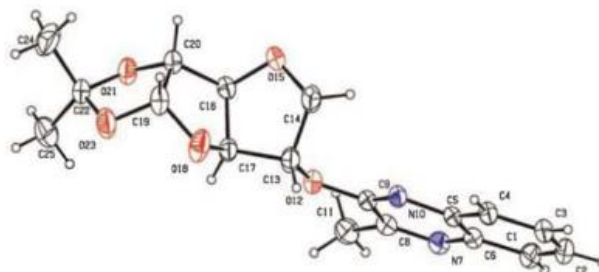
-Schéma 96

La condensation des quinoxalines **261** avec le 5,6-anhydro-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose **262**, conduit aux *O*-glucoquinoxalines **263**, selon une réaction mettant en jeu le réarrangement du 5,6-anhydro-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose en 3,6-anhydro correspondant, qui réagit préférentiellement avec l'atome d'oxygène de la fonction lactame de la quinoxaline ^[143], (Schéma 97).



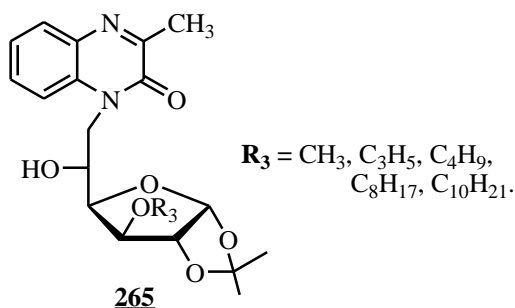
-Schéma 97

Les *O*-glucoquinoxalines **263a** et **263b** obtenues ont été identifiées par les données spectroscopiques RMN ^1H , RMN ^{13}C . Le composé **263a** a été identifié également par l'étude cristallographique par diffraction aux RX pour confirmer la structure du composé obtenu (figure 69).



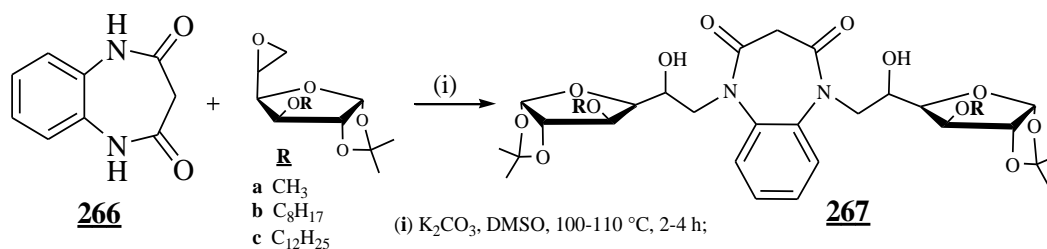
-Figure 69 : Structure cristalline du composé 263a.

Il est à noter, que lorsque le groupe hydroxyle du 5,6-anhydro-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose, est protégé par un groupe alkyle, la même réaction permet d'isoler le composé de *N*-alkylation **265**, à côté du composé de l'*O*-alkylation (Schéma 98).



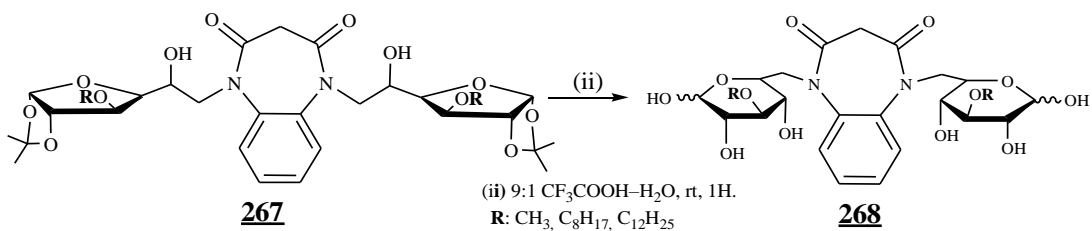
-Schéma 98

En 2004 Lakhrissi et al. ^[144] ont réalisé le greffage de la 1,5-benzodiazépine-2,4-dione **266** sur une série des 5,6-anhydro-3-*O*-alkyl-monoacétoneglucoses, en présence de K_2CO_3 dans le DMSO comme solvant (Schéma 99).



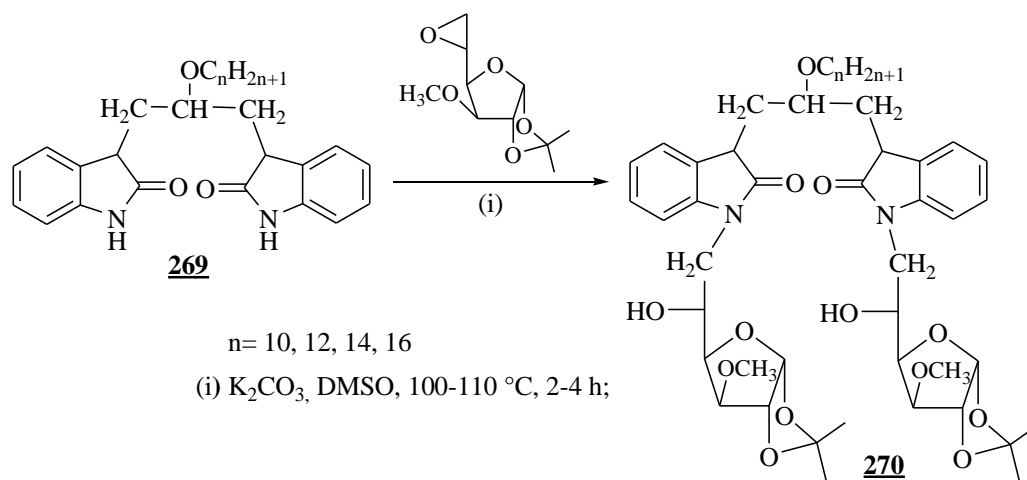
-Schéma 99

Les mêmes auteurs ^[144] ont procédé ensuite à la déprotection des sites hydroxyles protégés du motif glucofuranose dans le mélange acide trifluoroacétique-eau (Schéma 100).



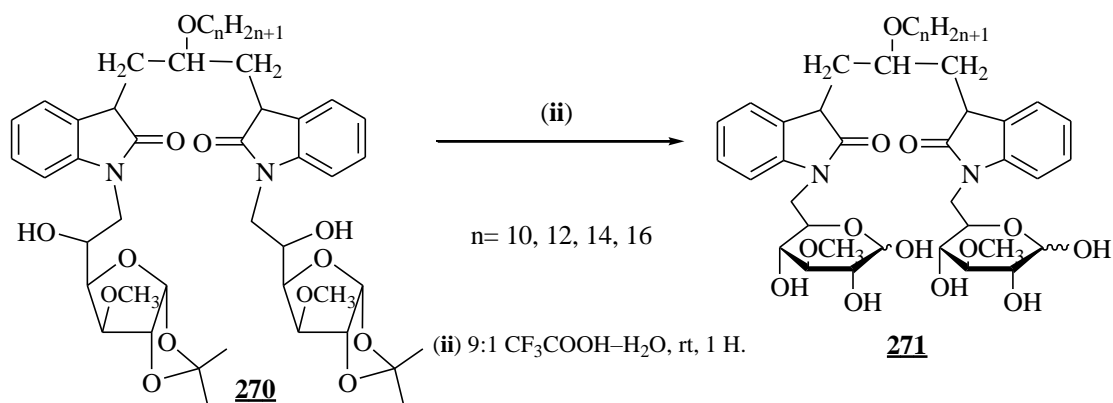
-Schéma 100

Au sein de notre laboratoire Lakhrissi et al. ^[145] ont réalisé de la même manière, le greffage d'une série de composés bis-benzimidazolones **269** sur le 5,6-anhydro-3-O-méthyl-monoacétoneglucose en présence de K_2CO_3 dans le DMSO comme solvant.



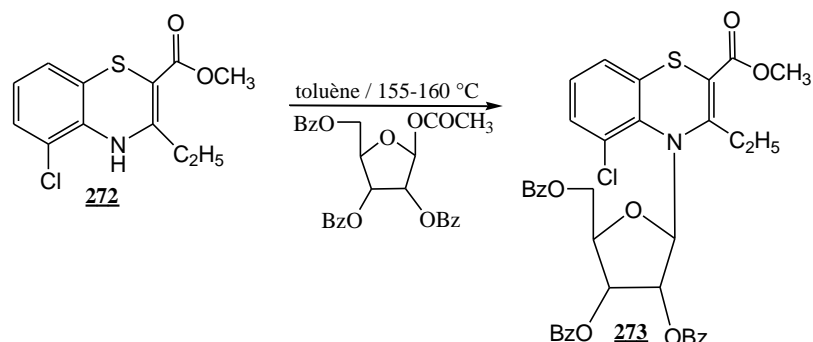
-Schéma 101

Afin de rétablir les têtes hydrophiles de molécules synthétisées, les mêmes auteurs ^[145], ont également procédé à la déprotection des sites hydroxyles protégés du motif glucofuranose dans le mélange acide trifluoroacétique-eau (Schéma 102).



-Schéma 102

Dans une étude très récente, Khandelwal et al. ^[146], ont soumis la 4*H*-1,4-benzothiazine **272** à l'action du β-D-ribofuranos-1-acétate de 2,3,5-tribenzoate dans le toluène à une température de 155-160 °C, pendant 10 h pour conduire au produit **273**.

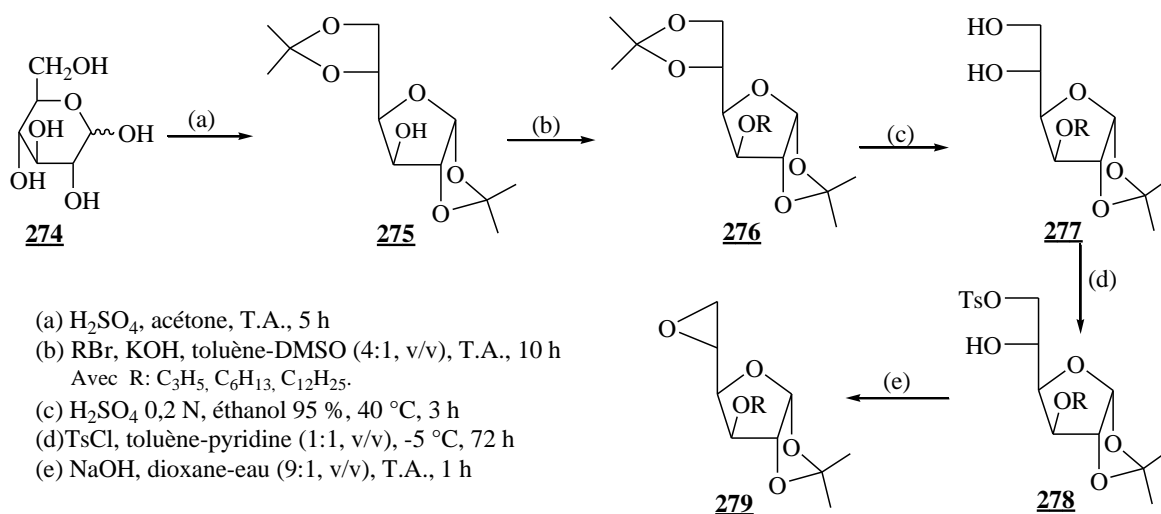


-Schéma 103

II. Condensation de la (Z)-2-benzylidène-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one avec le D-glucose activé.

II. 1. Synthèse des substrats glucidiques activés.

L'activation préalable du D-glucose est réalisée selon la méthode décrite par Goueth et al. ^[147], et reprise par Lakhrissi et al. ^[144]. Elle est illustrée par le schéma réactionnel suivant :



-Schéma 104 : Synthèse du 5,6-anhydro-3-O-alkyl-1,2-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose.

Dans l'étape (a), la protection par acétalisation confère au D-glucose **274** une structure furanique et induit la régiospécificité de la greffe d'une chaîne alkyle sur l'atome du carbone C-3. Nous avons adopté la méthode décrite par Régnauld ^[148]. Celle-ci consiste en le traitement du D-glucose (10 g) avec de l'acétone (200 ml) comme solvant et réactif en présence de 8 g d'acide sulfurique comme catalyseur. Après 5 h de réaction à température ambiante, le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution de lessive de soude à froid, filtré et le filtrat est

élevé sous pression réduite jusqu'à élimination totale de l'acétone, la solution aqueuse, ainsi obtenue, est laissée refroidir, le diacétoneglucose **275** est précipité sous forme de cristaux blancs.

Dans l'étape (b), il s'agit d'une fonctionnalisation du site hydroxyle libre en C-3 du diacétoneglucose **275**, sous forme d'un éther méthylé. Dans cette étape nous avons adopté la méthode décrite par Chellé et al. ^[149]. L'utilisation d'un léger excès d'iodure de méthyle, le diacétoneglucose et la potasse dans le mélange toluène-DMSO (4:1, v/v) à température ambiante, conduit au produit méthylé. L'avancement de la réaction est suivi par CCM jusqu'à disparition totale du diacétoneglucose. Nous avons obtenu le diacétonide méthylé **276** avec un bon rendement en produit purifié sur colonne de gel de silice (gradient d'éluants : hexane-acétone).

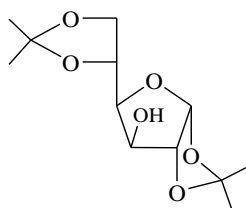
Dans l'étape (c), la déprotection, partielle et sélective à température contrôlée, permettant de libérer les groupements hydroxyle en C5 et C6 du substrat **276**, peut être effectuée soit en phase hétérogène (sur résine acide en solution dans le mélange dioxane-eau (4:1, v/v) ou en phase homogène. Nous avons opté pour les conditions standards en phase homogène : solvant : éthanol-eau (95:5, v/v), [H₂SO₄] = 0,2 N à 40 °C. L'avancement de la réaction est suivi par CCM jusqu'à disparition totale du diacétonide de départ. Le produit monodébloqué **277** a été obtenu avec un bon rendement en produit purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (gradient d'éluants : hexane-acétone).

Dans l'étape (d), nous avons procédé à la tosylation sélective de l'alcool primaire en C6 du résidu saccharidique **277**. Les études de Martin et al. ^[150], sur l'influence du couple base-solvant dans la réaction de tosylation sélective du site primaire de saccharides partiellement protégés, ont montré que l'utilisation de la triéthylamine dans l'acétone, conduisait à une forte proportion de dérivés ditosylés. Il est en revanche possible de minimiser la formation de disulfonates en utilisant le mélange toluène-pyridine (1:1, v/v). Ainsi nous avons procédé à la tosylation sélective du site primaire C₆-OH par action de chlorure de tosyloxy (1,1 éq.) dans le mélange toluène-pyridine (1:1, v/v) pendant 72 h à -5 °C. Le produit monotosylé **278** a été obtenu avec un bon rendement en produit purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (gradient d'éluants : hexane-acétone).

Dans l'étape (e), le composé tosylé **278** subit une époxydation en milieu basique (KOH) dans le mélange dioxane-eau (9:1, v/v) à température ambiante, selon la méthode de Goueth et al. ^[149] la réaction étant rapide. Le produit anhydro **279** a été obtenu après chromatographie sur colonne de gel de silice (gradient d'éluants : hexane-acétone).

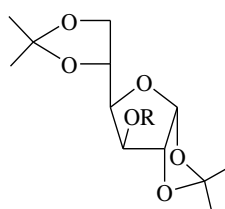
Mode opératoire :

Synthèse de 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose ou (Diacétone glucose) 275



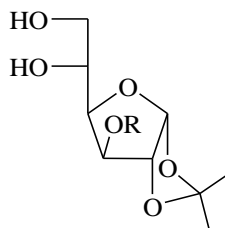
A (10 g; 0.055 mol) de D-glucose 274 en suspension dans 200 ml d'acétone technique, sont additionnés goutte à goutte (8 g; 0.085 mol) d'acide sulfurique concentré à froid (0 °C) sous agitation magnétique. Après addition totale de H₂SO₄, le mélange réactionnel est laissé agiter pendant 5 h à température ambiante et filtré. Le filtrat est neutralisé par l'addition de lessive de soude à -5 °C. Le sulfate de sodium ainsi formé et l'excès de glucose sont éliminés par filtration sur verre fritté. Le filtrat est évaporé sous pression réduite à 40 °C jusqu'à élimination totale de l'acétone, la solution aqueuse ainsi obtenue est laissée refroidir. Le diacétoneglucose 275 qui précipite sous forme de cristaux blancs est isolé par filtration sur verre fritté avec un bon rendement.

Synthèse de 3-O-alkyl-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose 276



Dans un ballon tricol, sont placés (7,68 g; 0,029 mol) de 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose 275, (3,27 g; 0.058 mol) de potasse finement broyée, (4 g; 0,029 mol) de sulfate de sodium anhydre et 50 ml du mélange toluène-DMSO (4:1, v/v). Le ballon, placé sous agitation magnétique, est muni d'une ampoule à addition isobare contenant (0.058 mol) d'halogénure d'alkyle. Le contenu de l'ampoule est additionné à température ambiante en 30 min, ensuite le milieu réactionnel est agité pendant 90 min à température ambiante. Toujours sous agitation, le contenu du ballon est neutralisé par addition de 16,5 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et transvasé dans une ampoule à décanter de 250 ml. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est ré-extraite par deux fois 20 ml de toluène. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Le brute réactionnel obtenu est chromatographie sur colonne de gel de silice (gradient d'éluants : hexane-acétone) pour donner le 3-O-méthylldiacétoneglucose 276 avec un bon rendement.

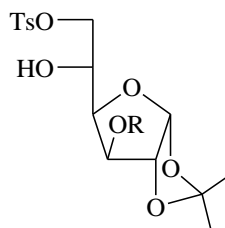
Synthèse du 3-O-alkyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose 277:



La désacétalisation sélective du diacétonide 276 est réalisée par catalyse acide en phase homogène selon la méthode décrite par Goueth ^[147].

Dans un ballon de 100 ml, sont placés (7 g, 0.025 mol) du substrat protégé 276 en solution dans le mélange éthanol-eau (95:5, v/v) (70 ml), en présence d'acide sulfurique 0.2 N. Le milieu réactionnel est agité magnétiquement pendant 3 h. En fin de réaction, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, neutralisé par la quantité correspondante de lessive de soude, filtré sur verre fritté et le filtrat est évaporé sous pression réduite à 40 °C. Le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de gel de silice (gradient d'éluants : hexane-acétone) pour conduire au produit monoacétalisé 277 avec un bon rendement.

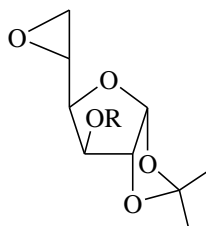
Synthèse du 3-O-alkyl-6-O-tosyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose 278:



La tosylation sélective du 3-O-alkyl-6-O-tosylmonocétoneglucose a été réalisée selon le mode opératoire suivant :

A une solution froide (-5°C) de 3-O-alkyl-6-O-tosylmonocétoneglucose 277 (5 g, 0,021 mol) dans la pyridine (20 ml) et additionné au goutte à goutte, 1,2 éq. De chlorure de tosyloxy en solution dans toluène (20 ml). Après 72 heures de réaction à 5 °C (réfrigérateur), le mélange réactionnel est dilué dans l'eau glacée. Les phases organiques sont décantées et lavées avec une solution aqueuse froide d'acide chlorhydrique à 10%. Les phases aqueuses sont extraites 2 fois avec 20 ml de toluène et les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées sous pression réduite le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (gradient d'éluants : hexane-acétone) pour conduire au produit tosylé 278 dont la structure et la pureté ont été confirmées par les analyses spectroscopiques RMN ¹H et ¹³C.

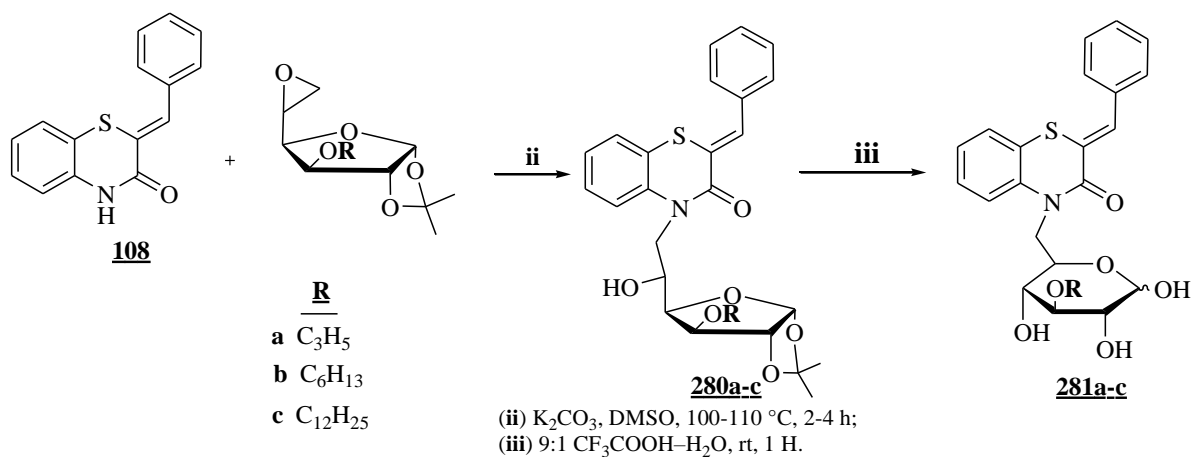
Synthèse du 3-O-alkyl-5,6-anhydro-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucufuranose **279**:



A une solution du substrat tosylé **278** (7 g, 0.018 mol) dans le mélange dioxane-eau (9:1, v/v) (32 ml), sont additionnés 2,4 éq de soude finement broyée. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à température ambiante. Après filtration, le milieu réactionnel est neutralisé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrais 2 fois avec 20 ml de toluène. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de gel de silice (gradient d'éluants : hexane-acétone) pour donner le 5,6-anhydro-3-O-alkylmono-acétoneglucose **279** avec un bon rendement.

Condensation de la (Z)-2-benzylidène-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one avec le D-glucose activé Synthèse des (2Z)-2-benzylidène-4-(((3R,4R,5S,6R)-4-(alkyloxy)-3,5,6-trihydroxy-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-ones **281Sa-c:**

Nous avons synthétisé cette série de composés glucobenzothiazin-3-ones à jonction alkyloxy en adoptant la méthode mise au point au laboratoire ^[151] (Schéma 105).

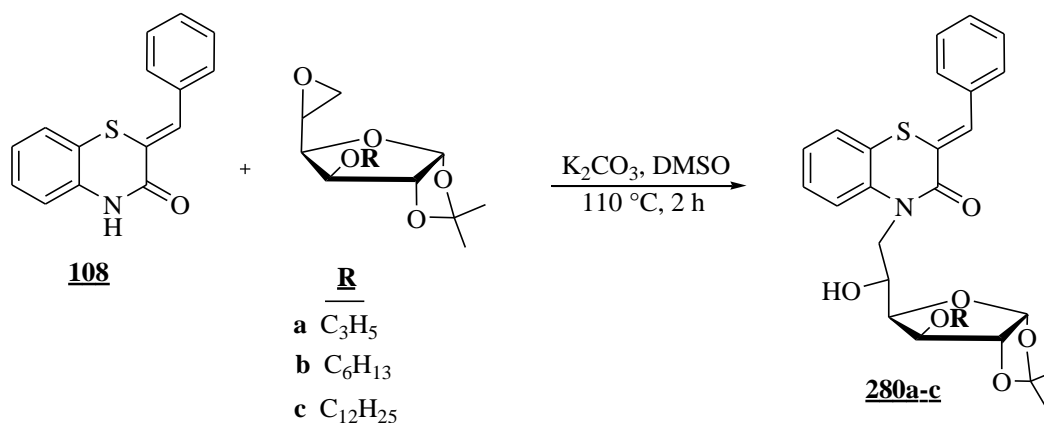


-Schéma 105 : Synthèse de glucobenzothiazin-3-ones **281a-c.**

Le greffage de la (Z)-2-benzylidène-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one avec le D-glucose activé se fait régiosélectivement sur l'atome d'azote de la fonction lactame. Ces résultats ont été confirmés également par Lakhrissi, ^[144] et Bouhlal ^[152].

II. 2. Synthèse des (2Z)-2-benzylidène-4-(6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-alkyl- α -D-glucofuranos-6-yl)-2H-1,4-benzothiazin-3-one **280a-c**.

Pour synthétiser des nouveaux composés hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one associée au dérivés du D-glucose, nous avons adopté la méthode de condensation mise au point par Lakhrissi ^[153], qui consiste en l'action de la (2Z)-2-benzylidène-2H-1,4-benzothiazin-3-one **108** sur les 5,6-anhydro-3-O-alkyl-monoacétoneglucoses, en présence de K₂CO₃ dans le DMSO comme solvant (Schéma 106).



-Schéma 106 : synthèse de la (2Z)-2-benzylidène-4-(6-désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-alkyl- α -D-glucofuranos-6-yl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-ones **280a-c**.

La condensation de la (Z)-2-benzylidène-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one **108** (1 éq) sur le 5,6-anhydro-3-O-alkyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose (2 éq), est réalisée dans le DMSO seul en présence de K₂CO₃ (2 éq) à 110°C. L'avancement de la réaction est suivi par CCM, éluant : hexane/acétate d'éthyle (9/1 : v/v). Les bruts réactionnels obtenus ont été chromatographiés sur colonne de gel de silice éluant : hexane-acétate d'éthyle (9/1 : v/v). Les produits attendus **280a-c** ont été isolés sous forme huileux dont les structures ont été identifiées sur la base des données spectrales RMN ¹H et ¹³C.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C pris dans le CDCl₃ des composés **280a-c** montrent la présence des signaux caractéristiques :

Pour le composé **280a** :

- * Deux singulets à 1.41 et 1.58 ppm correspondant aux deux CH₃ isopropylque de la moitié sucre.
- * un doublet à 3.74 ppm correspondant aux deux protons méthylène liés à l'atome d'oxygène.
- * Un doublet à 4.43 et 4.58 ppm attribuables aux deux protons méthylène liés à l'atome d'azote.
- * deux signaux à 26.33 et 26.88 correspondant aux deux carbones CH₃ isopropylque.
- * deux autres signaux à 52.35 et 71.83 relatifs respectivement aux carbones méthylènes (CH₂) liés à l'atome d'azote et d'oxygène.

Pour le composé 280b :

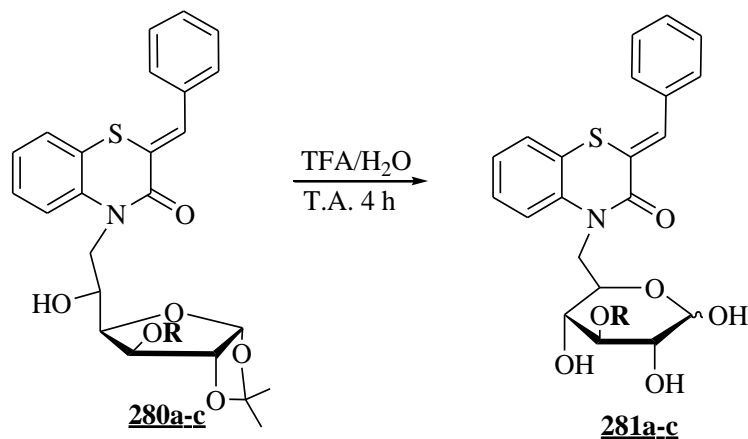
- * Deux singulets à 1.41 et 1.58 ppm correspondant aux deux CH₃ isopropylique du motif sucre.
- * un doublet à 3.68 ppm correspondant aux deux protons méthylènes liés à l'atome d'oxygène.
- * Un doublet à 4.42 et 4.53 ppm attribuable aux deux protons méthylène liés à l'atome d'azote.
- * deux signaux à 26.34 et 26.89 correspondant aux deux carbones CH₃ isopropyliques.
- * deux autres signaux à 51.99 et 71.24 ppm relatifs respectivement aux carbones méthylènes (CH₂) liés aux atomes d'azote et d'oxygène.

Pour le composé 280c :

- * Deux singulets à 1.41 et 1.58 ppm correspondant aux deux CH₃ isopropylique du motif sucre.
- * un doublet à 3.70 ppm correspondant aux deux protons méthylènes liés à l'atome d'oxygène.
- * Un doublet à 4.43 et 4.53 ppm attribuable aux deux protons méthylène liés à l'atome d'azote.
- * deux signaux à 26.34 et 26.89 correspondant aux deux carbones CH₃ isopropyliques.
- * deux autres signaux à 52.00 et 71.25 relatifs respectivement aux carbones méthylènes (CH₂) liés aux atomes d'azote et d'oxygène.

II. 3. Synthèse des (2Z)-2-benzylidène-4-(((3R,4R,5S,6R)-4-(alkyloxy)-3,5,6-trihydroxy-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-ones 281a-c :

Afin d'obtenir des molécules amphiphiles, nous avons rétabli les têtes hydrophiles des molécules 281a-c par la libération des groupements hydroxyles protégés en C-1, C-2 et C-4 du motif glucofuranose (Schéma 107).



-Schéma 107 : (2Z)-2-benzylidène-4-(((3R,4R,5S,6R)-4-(alkyloxy)-3,5,6-trihydroxy-tétrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one 281a-c.

La déprotection des substrats **280a-c** a été réalisée dans le mélange CF₃COOH-H₂O (9/1 : v/v). les réactions sont suivies par CCM. Les bruts réactionnels obtenus sont chromatographiés sur colonne de gel de silice éluant : hexane-acétate d'éthyle (9/1 : v/v), on isole les produits attendus **281a-c** sous formes huileux dont les structures ont été identifiées sur la base des données spectrales RMN ¹H, ¹³C et Dept-135. Les rendements en produits purs et les caractéristiques physico-chimiques sont rassemblées ci-dessous.

Le spectre RMN ¹H et ¹³C pris dans le CDCl₃ des composés **281a-c** montre la présence des signaux caractéristiques :

Pour le composé 281a :

- * un doublet à 3.51 ppm correspondant aux deux protons méthylènes liés à l'atome d'oxygène.
- * Deux doublets à 4.61 et 5.34 ppm correspondant au proton lié aux carbones anomères α et β.
- * Un doublet à 4.43 et 4.58 ppm attribuable aux deux protons méthylènes liés à l'atome d'azote.
- * deux signaux à 47.93 et 72.75 ppm relatifs respectivement aux carbones méthylènes (CH₂) lié aux atome d'azote et d'oxygène.
- * deux autres signaux à 92.43, 96.89 correspondant respectivement au carbone anomère α, β.

Pour le composé 281b :

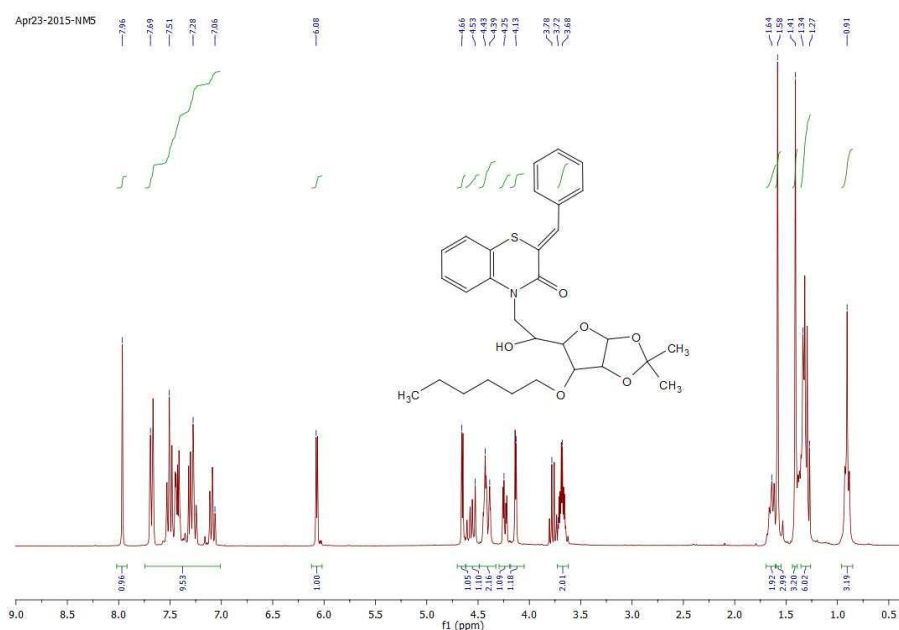
- * un doublet à 3.59 ppm correspondant aux deux protons méthylènes liés à l'atome d'oxygène.
- * Deux doublets à 4.64 et 5.34 ppm correspondant au proton lié aux carbones anomères α et β.
- * Un doublet à 4.43 et 4.47 ppm attribuable aux deux protons méthylènes liés à l'atome d'azote.
- * deux signaux à 47.93 et 73.61 ppm relatifs respectivement aux carbones méthylènes (CH₂) liés aux atomes d'azote et d'oxygène.
- * deux autres signaux à 92.40, 96.94 correspondant respectivement aux carbones anomères α, β.

Pour le composé 281c :

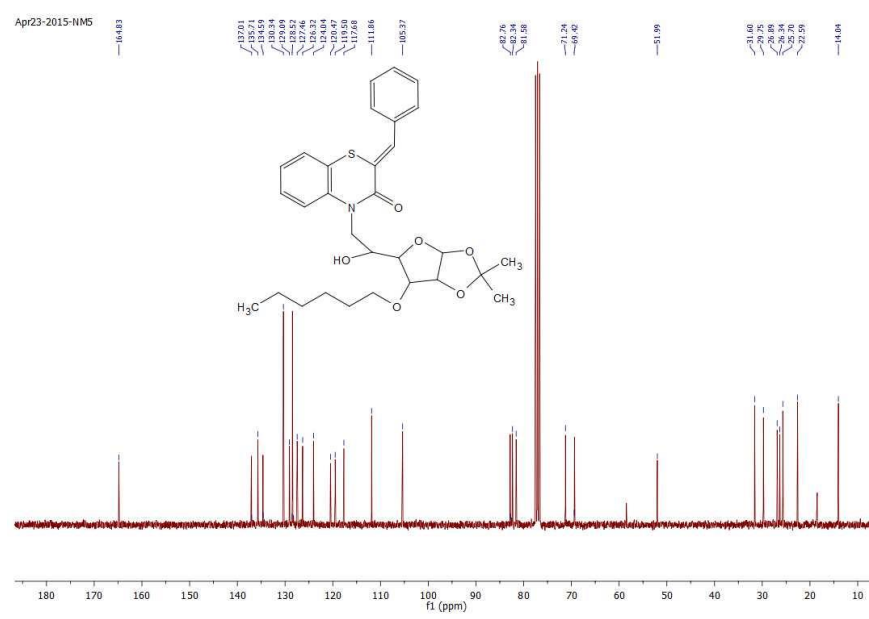
- * un doublet à 3.60 ppm correspondant aux deux protons méthylènes liés à l'atome d'oxygène.
- * Deux doublets à 4.64 et 5.33 ppm correspondant au proton lié aux carbones anomères α et β.
- * Un doublet à 4.41 et 4.52 ppm attribuable aux deux protons méthylènes liés à l'atome d'azote.
- * deux signaux à 47.97 et 73.61 ppm relatifs respectivement aux carbones méthylènes (CH₂) liés aux atomes d'azote et d'oxygène.
- * deux autres signaux à 92.45, 96.97 correspondant respectivement aux carbones anomères α, β.

Les spectres RMN des composés **281a-c**, pris dans le CDCl_3 , montre que la partie glucidique des produits issus de la déprotection est de structure pyranique, sous forme d'un mélange d'anomères α et β . Il ne nous a pas été possible de séparer les deux formes anomériques α et β par chromatographie sur colonne de gel de silice, car elles ont des vitesses de migration très proches.

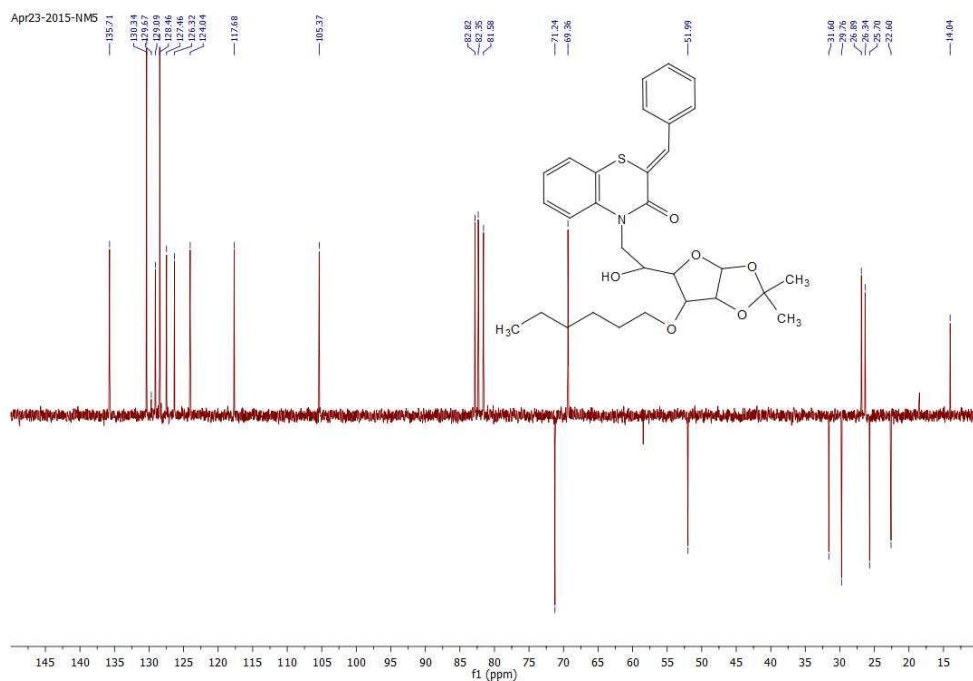
Sur les figures suivantes, nous présentons les spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 du produit **280b** :



-Figure 70 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) du composé **280b.**

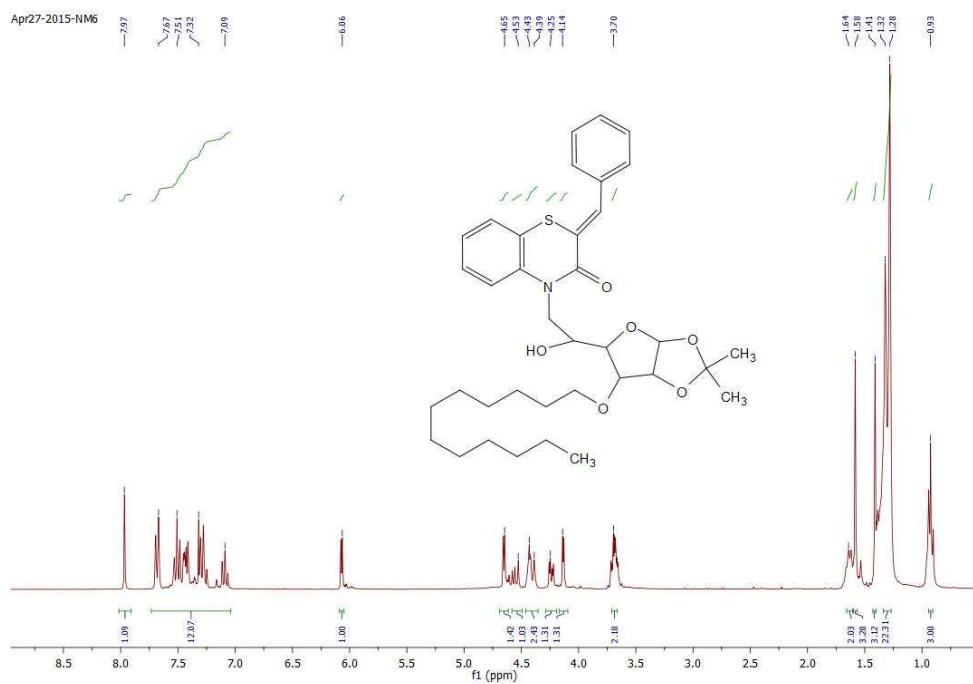


-Figure 71 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3) du composé **280b.**

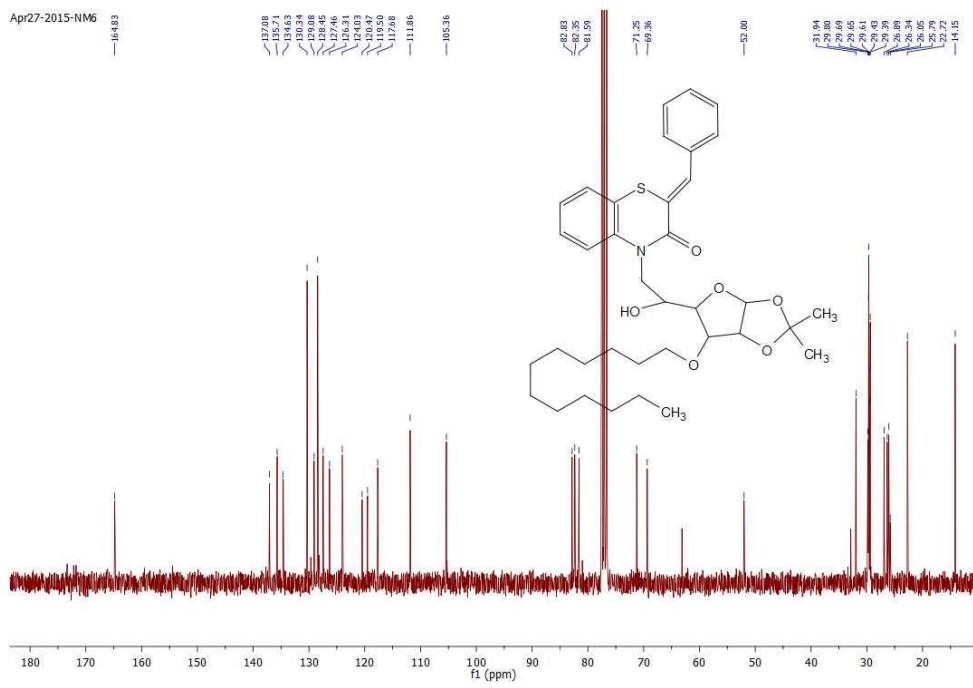


-Figure 72 : Spectre DEPT-135 (CDCl_3) du composé **280b**.

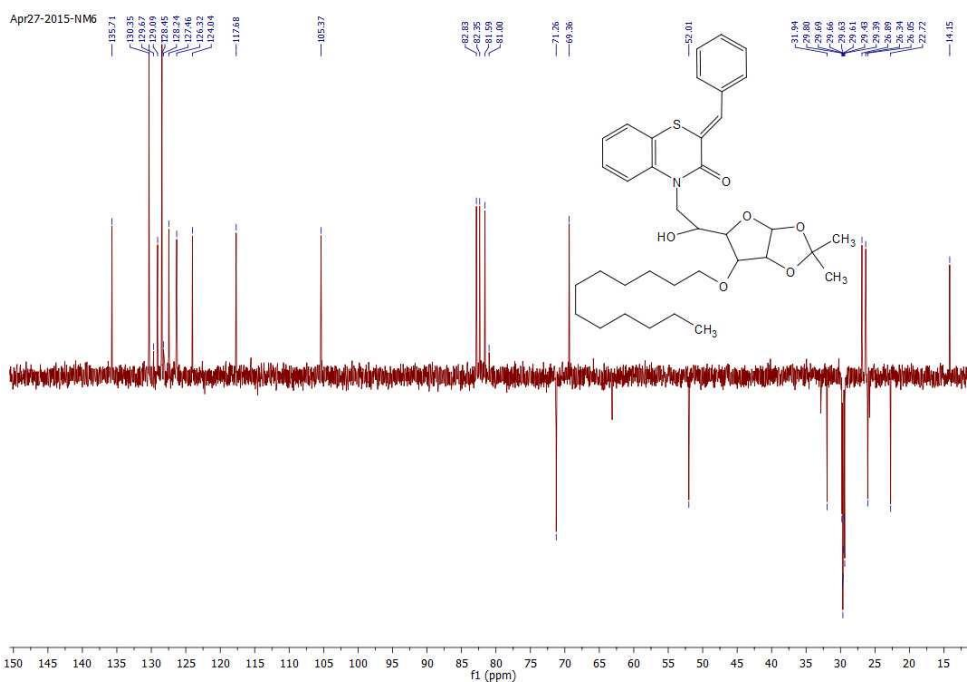
* Sur les figures suivantes, nous présentons les spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 du produit **280c** :



-Figure 73 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) du composé **280c**.

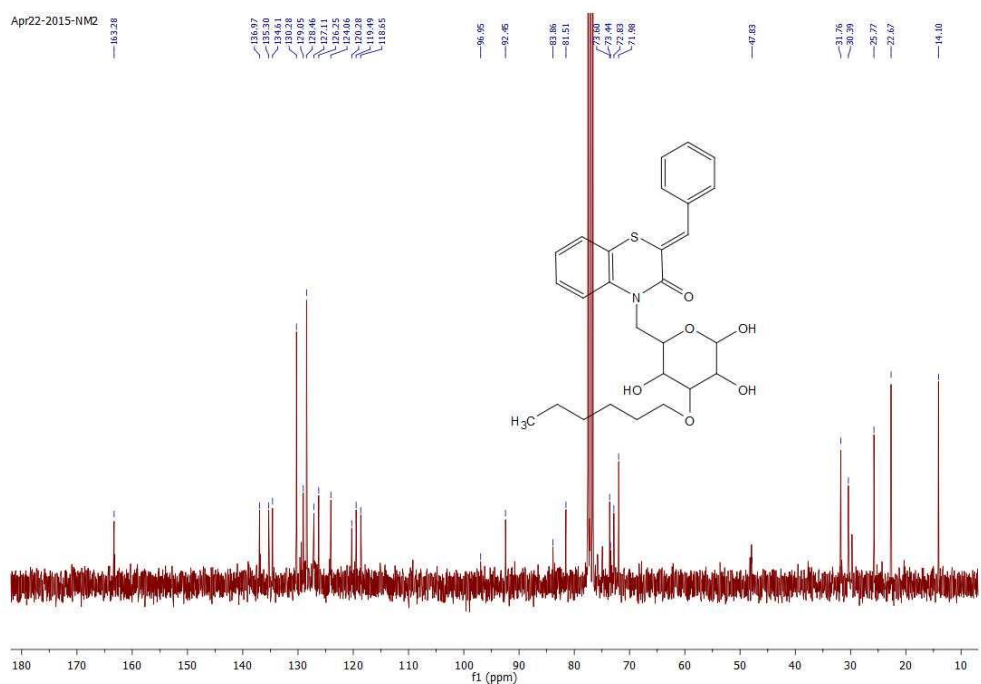
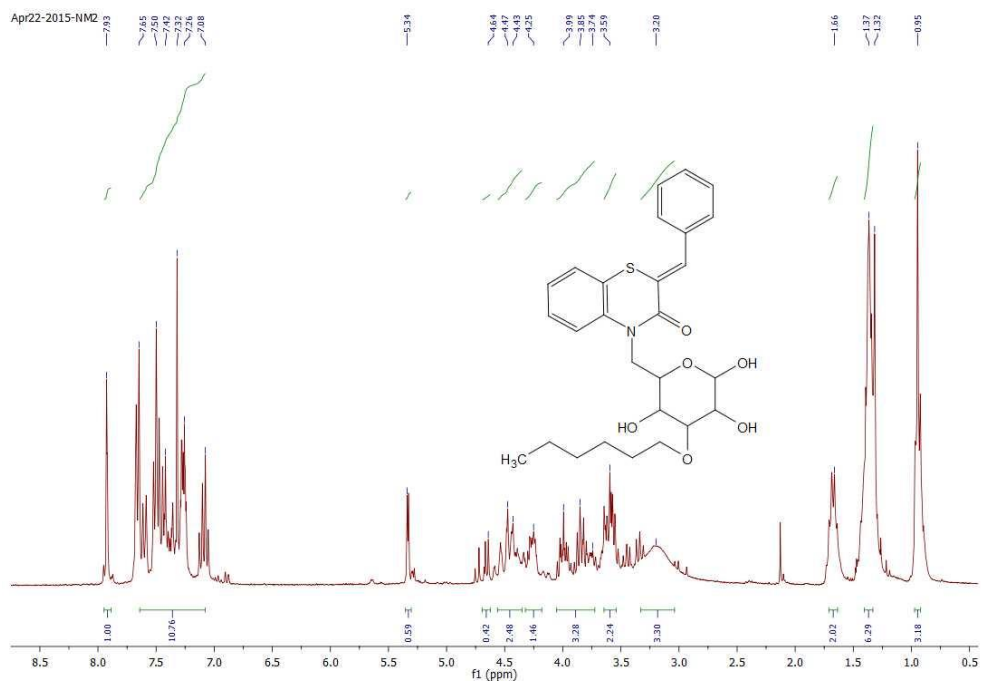


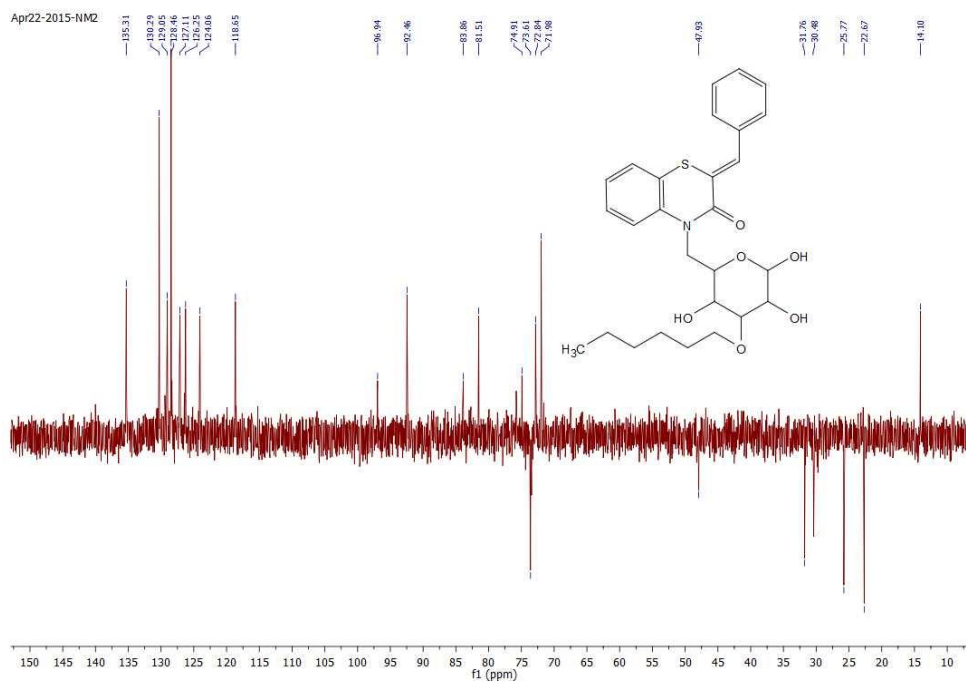
-Figure 74 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$) du composé 280c.



-Figure 75 : Spectre DEPT-135 ($CDCl_3$) du composé 280c.

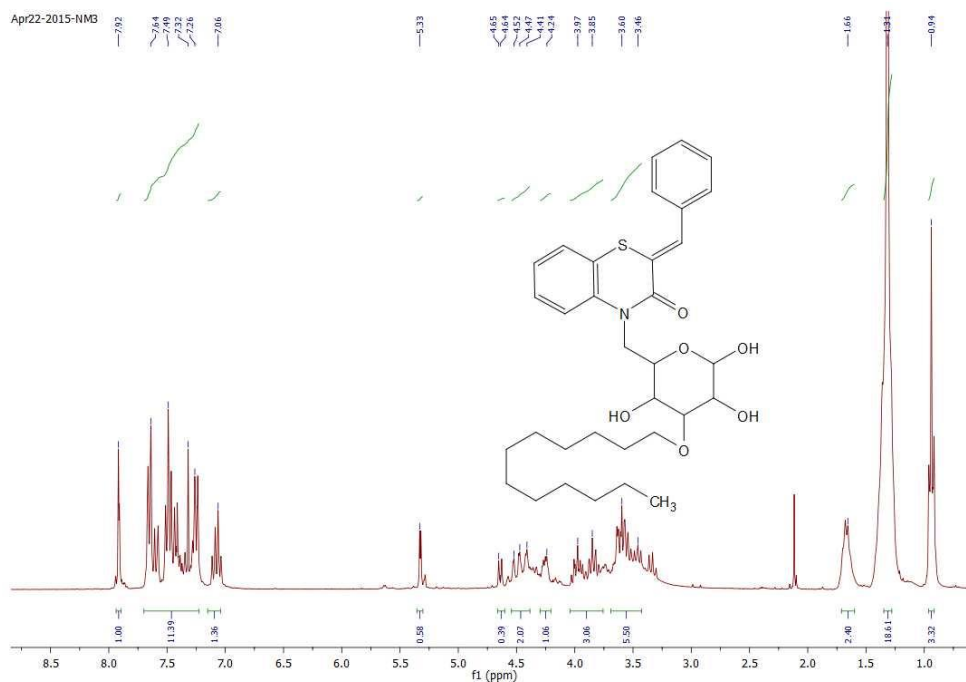
* Sur les figures suivantes, nous présentons les spectres RMN 1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 du produit 281b :



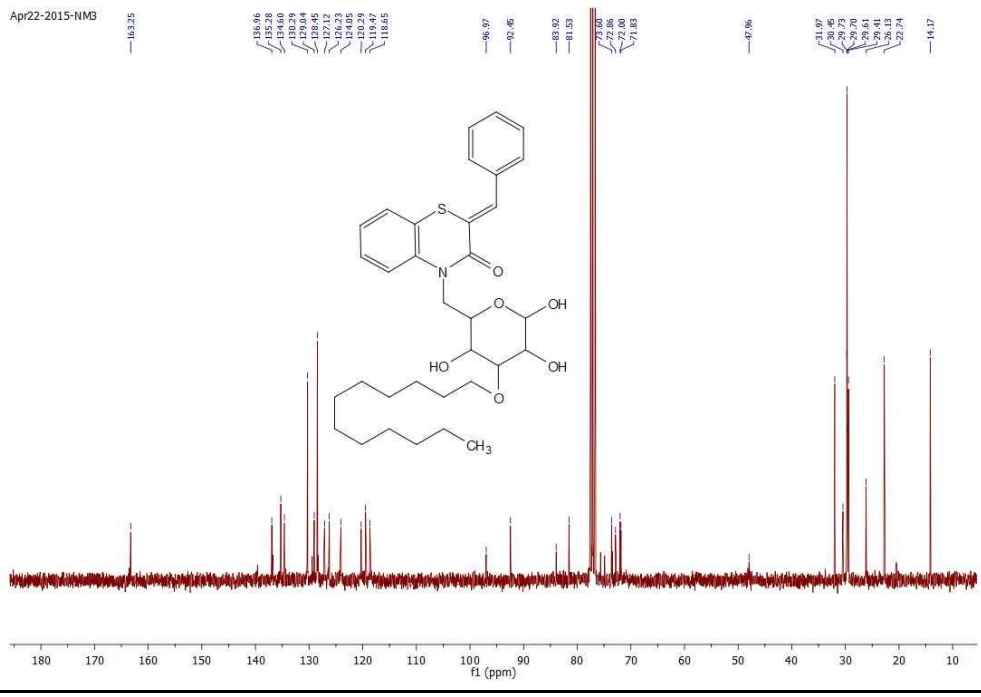


-Figure 78 : Spectre DEPT-135 ($CDCl_3$) du composé **281b**.

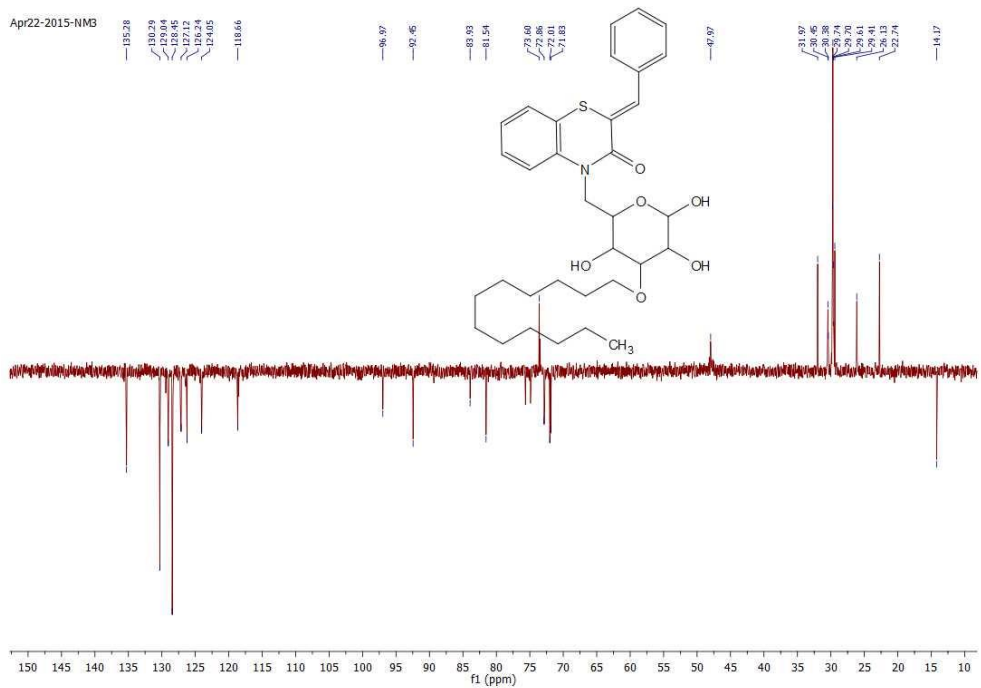
* Sur les figures suivantes, nous présentons les spectres RMN 1H , RMN ^{13}C et DEPT-135 du produit **281c** :



-Figure 79 : Spectre RMN 1H ($CDCl_3$) du composé **281c**.



-Figure 80 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$) du composé 281c.



-Figure 81 : Spectre DEPT-135 ($CDCl_3$) du composé 281c.

CONCLUSION :

Dans ce travail, nous avons essayé de mettre au point de nouveaux dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one par réaction de greffage de la (Z)-2-benzylidène-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one **108** sur les 5,6-anhydro-3-O-alkyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranoses, en présence de K₂CO₃ dans le solvant DMSO, la déprotection des substrats **280a-c** a été réalisée dans le mélange CF₃COOH-H₂O (9/1 : v/v). Les produits désirés ont été obtenus avec de bons rendements. Le greffage de la (Z)-2-benzylidène-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one avec D-glucose activé se fait régiosélectivement sur l'atome d'azote de la fonction lactame. Il est connu que les composés hétérocycliques greffés aux dérivés du D-glucose présentent des activités biologiques importantes. Les structures des composés synthétisés ont été identifiées sur la base des données spectrales de RMN ¹H, ¹³C et DEPT-135. L'étude de la RMN ¹H et ¹³C a montré que la condensation a lieu sur l'atome d'azote. Les spectres RMN des composés **281a-c**, pris dans le CDCl₃, montre que la partie glucidique des produits issus de la déprotection est de structure pyranique, sous forme d'un mélange d'anomères α et β .

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Mode opératoire :

Synthèse des (2Z)-2-benzylidène-4-(6-deoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-alkyl- α -D-glucofuranos-6-yl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one 280a-c :

A une solution de (Z)-2-benzylidène-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one **108**, dans le DMSO seul, en présence de K_2CO_3 (2 éq), on ajoute le 5,6-anhydro-3-O-alkyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose (2 éq), les mélanges réactionnels ont été chauffés à 100-110°C pendant 4 h, sous agitation magnétique. Les réactions sont suivies par CCM, éluant : hexane/acétate d'éthyle (9/1 : v/v). Après refroidissement des milieux réactionnels et filtration, les filtrats sont neutralisés par une solution aqueuse saturée en NH_4Cl et extraits au toluène. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur $NaSO_4$ anhydre et évaporées sous pression réduite. Les résidus solides obtenus sont chromatographiés sur gel de silice éluant : hexane-acétate d'éthyle (9/1 : v/v), on isole les produits attendus 280a-c sous forme d'une huile dont les structures ont été identifiées sur la base des données spectrales RMN 1H et ^{13}C .

(2Z)-2-benzylidène-4-(6-deoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-allyl- α -D-glucofuranos-6-yl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one 280a:

Huile, Rdt = 93%; **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: $\delta_{glucose}$ 1.41, 1.58 (2s, 6H, CH_{3iso}); 3.74 (m, 2H, O- CH_2); 4.15 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.9$ Hz, H-3); 4.21 (dd, H, $J_{4,5} = 8.6$ Hz, H-4); 4.42 (m, H, $J_{5,6a} = 2.7$ Hz, $J_{5,6b} = 5.7$ Hz, H-5); 4.43, 4.58 (dd, 2H, $J_{6a,6b} = 14.6$ Hz, H-6); 4.65 (d, H, H-2); 5.52 (m, 2H, H_{allyl}); 6.00 (m, 1H, H_{allyl}); 6.08 (d, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1), $\delta_{benzothiazine}$ 7.06-7.69 (m, 9H, CH_{arom}); 7.97 (s, 1H, CH_{allyl}), **RMN ^{13}C** (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: $\delta_{glucose}$ 26.33, 26.88 (CH_{3iso}); 52.35 (C-6); 69.42 (C-5); 71.83 (O- CH_2); 81.37 (C-3); 81.74 (C-4); 82.93 (C-2); 105.38 (C-1); 117.66 (CH_{allyl}); 117.95 (CH_{2allyl}); 137.11 (Cq), $\delta_{benzothiazine}$ 111.93, 124.08, 126.30, 127.50, 128.46, 129.11, 130.35 (CH_{arom}); 134.26 (CH_{allyl}); 119.50, 120.47, 134.60, 135.81 (Cq); 165.04 (CO).

(2Z)-2-benzylidène-4-(6-deoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-hexyl- α -D-glucofuranos-6-yl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one 280b:

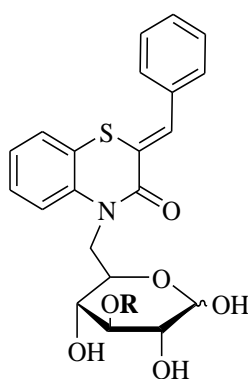
Huile, Rdt = 91%; **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: $\delta_{glucose}$ 0.91 (t, 3H, CH_3); 1.27-1.34 (m, 6H, CH_2); 1.41, 1.58 (2s, 6H, CH_{3iso}); 1.64 (m, 2H, CH_2); 3.68 (t, 3H, O- CH_2); 4.13 (d, H, $J_{3,4} = 3.9$ Hz, H-3); 4.25 (dd, H, $J_{4,5} = 8.6$ Hz, H-4); 4.39 (m, H, $J_{5,6a} = 2.7$ Hz, $J_{5,6b} = 5.7$ Hz, H-5); 4.42, 4.53 (dd, 2H, $J_{6a,6b} = 14.6$ Hz, H-6); 4.66 (d, H, H-2); 6.07 (d, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1),

$\delta_{\text{benzothiazine}}$ 7.06-7.69 (m, 9H, H_{arom}); 7.96 (s, 1H, CH_{allyl}), **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) δ ppm: δ_{glucose} 14.04 (CH_3); 22.59, 25.70, 29.75, 31.60, (CH_2); 26.34, 26.89 ($\text{CH}_{3\text{iso}}$); 51.99 (C-6); 69.42 (C-5); 71.24 (O- CH_2); 81.58 (C-3); 82.34 (C-4); 82.76 (C-2); 105.37 (C-1); 137.01 (Cq), $\delta_{\text{benzothiazine}}$ 117.68, 124.04, 126.32, 127.46, 128.52, 129.09, 130.34 (CH_{arom}); 111.86, 119.50, 120.47, 134.59 (Cq); 135.71(CH_{allyl}); 164.83 (CO).

(2Z)-2-benzylidène-4-(6-deoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-dodecyl- α -D-glucofuranos-6-yl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **280c**:

Huile, Rdt = 91%; **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: δ_{glucose} 0.93 (t, 3H, CH_3); 1.28-1.32 (m, 18H, CH_2); 1.41, 1.58 (2s, 6H, $\text{CH}_{3\text{iso}}$); 1.64 (m, 2H, CH_2); 3.70 (t, 2H, O- CH_2); 4.14 (d, H, $J_{3,4} = 3.9$ Hz, H-3); 4.25 (dd, H, $J_{4,5} = 8.6$ Hz, H-4); 4.39 (m, H, $J_{5,6a} = 2.7$ Hz, $J_{5,6b} = 5.7$ Hz, H-5); 4.43, 4.53 (dd, 2H, $J_{6a,6b} = 14.6$ Hz, H-6); 4.65 (d, H, $J_{2,3} = 0$ Hz, H-2); 6.06 (d, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1), $\delta_{\text{benzothiazine}}$ 7.09-7.67 (m, 9H, H_{arom}); 7.97 (s, 1H, CH_{allyl}), **RMN** ^{13}C (62.5 MHz, CDCl_3) δ ppm: δ_{glucose} 14.15 (CH_3); 22.72, 26.05 (CH_2); 29.39, 29.43, 29.63, 29.66, 29.69, 29.80, 31.94 (CH_2); 26.34, 26.89 (2 $\text{CH}_{3\text{iso}}$); 52.00 (C-6); 69.36 (C-5); 71.25 (O- CH_2); 81.59 (C-3); 82.35 (C-4); 82.83 (C-2); 105.36 (C-1); 137.08 (Cq), $\delta_{\text{benzothiazine}}$ 117.68, 124.03, 126.31, 127.46, 128.45, 129.08, 130.34 (CH_{arom}); 111.86, 119.50, 120.47, 134.63 (Cq); 135.71 (CH_{allyl}); 164.83 (CO).

Synthèse des (2Z)-2-benzylidène-4-(((3R,4R,5S,6R)-4-(alkyloxy)-3,5,6-trihydroxy-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-ones **281a-c**:



281a-c

Une solution des diacétonides **280a-c** dans le mélange $\text{CF}_3\text{COOH-H}_2\text{O}$ (9/1 : v/v) est agitée à température ambiante, les réaction sont suivies par CCM (mélange d'éluants : hexane/acétate d'éthyle (9/1 : v/v). Lorsque la totalité des produits de départ a disparu, les milieux réactionnels

sont concentrés sous pression réduite à 40 °C ; les résidus obtenus sont repris dans le toluène et re-évaporés (3fois) (élimination azéotropique de l'eau). Les solides, généralement brunâtres obtenus, sont purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange d'éluents hexane/acétate d'éthyle (9/1 : v/v) pour conduire aux produits **281a-c** sous forme d'une huile, leurs structures ont été identifiées sur la base des données spectrales RMN ¹H et ¹³C.

(2Z)-2-benzylidène-4-(((3R,4R,5S,6R)-3,5,6-trihydroxy-4-(prop-1-ényloxy)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **281a**:

Huile, Rdt = 80%; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: δ_{glucose} 3.51 (d, 2H, CH₂-O); 3.81, 3.87, 3.94, -4.23 (m, 4H, H-2,3,4,5); 4.43, 4.58 (dd, 2H, J_{6a,6b} = 14.6 Hz, H-6); 4.61, 5.34 (d, H, H-1); 5.35 (m, 2H, CH_{allyl}); 6.06 (m, H, CH_{allyl}), δ_{benzothiazine} 7.03-7.66 (m, 9H, H_{arom}); 7.91 (s, 1H, CH_{allyl}), **RMN ¹³C** (62.5 MHz, CDCl₃) δ ppm: δ_{glucose} 47.93 (C-6); 71.75-73.60 (C-2,4,5); 72.75 (CH₂-O); 81.12 (C-3a); 83.35 (C-3b); 92.43 (C-1a); 96.89 (C-1b); 117.42 (CH_{allyl}); 118.55 (CH_{2allyl}), δ_{benzothiazine} 118.70, 124.16, 126.42, 127.13, 127.24, 128.46, 129.07, 130.30, 135.24 (CH_{arom}); 119.48, 120.26, 134.57, 136.94 (Cq); 135.33 (CH_{allyl}); 163.33 (CO).

(2Z)-2-benzylidène-4-(((3R,4R,5S,6R)-4-(hexyloxy)-3,5,6-trihydroxy-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **281b**:

Huile, Rdt = 82%; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: δ_{glucose} 0.95 (t, 3H, CH₃); 1.32-1.37 (m, 6H, CH₂); 1.66 (m, 2H, CH₂); 3.20 (s, 3H, OH), 3.59 (d, 2H, CH₂-O); 3.74, 3.85, 3.99, 4.25 (m, 4H, H-2,3,4,5); 4.43, 4.47 (dd, 2H, J_{6a,6b} = 14.6 Hz, H-6); 4.64, 5.34 (d, H, H-1), δ_{benzothiazine} 7.08-7.65 (m, 9H, H_{arom}); 7.93 (s, 1H, CH_{allyl}), **RMN ¹³C** (62.5 MHz, CDCl₃) δ ppm: δ_{glucose} 14.10 (CH₃); 22.67, 25.77, 30.38, 31.76 (CH₂); 47.93 (C-6), 71.98, 72.84, 73.91 (C-2, C-4, C-5), 73.61 (CH₂-O), 81.51 (C-3a), 83.86 (C-3b), 92.46 (C-1a), 96.94 (C-1b), δ_{benzothiazine} 118.65, 124.06, 126.25, 127.11, 128.46, 129.06, 130.29 (CH_{arom}); 119.49, 127.11, 134.61, 136.97 (Cq); 135.31 (CH_{allyl}); 163.28 (CO).

(2Z)-2-benzylidène-4-(((3R,4R,5S,6R)-4-(dodecyloxy)-3,5,6-trihydroxy-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)méthyl)-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one **281c**:

Huile, Rdt = 79%; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: δ_{glucose} 0.94 (t, 3H, CH₃); 1.28-1.36 (m, 18H, CH₂); 1.66 (m, 2H, CH₂); 3.60 (d, 2H, CH₂-O); 3.85, 3.91, 3.97, 4.24 (m, 4H, H-2,3,4,5); 4.41, 4.52 (dd, 2H, J_{6a,6b} = 14.6 Hz, H-6); 4.64, 5.33 (d, H, H-1), δ_{benzothiazine} 7.06-7.64 (m, 9H, H_{arom}); 7.92 (s, 1H, CH_{allyl}), **RMN ¹³C** (62.5 MHz, CDCl₃) δ ppm: δ_{glucose} 14.17 (CH₃); 22.74, 26.13, 29.41, 29.61, 29.65, 29.70, 29.74, 30.38, 30.45, 31.97 (CH₂); 47.97 (C-6); 71.83,

72,01, 72,86 (C-2,4,5); 73.61 (CH₂-O); 81.54 (C-3a); 83.93 (C-3b); 92.45 (C-1a); 96.97 (C-1b),
δbenzothiazine 118.66, 124.05, 126.23, 127.12, 128.45, 129.04, 130.29 (CH_{arom}); 119.47, 124.50,
134.60, 136.96 (C_q); 135.28 (CH_{allyl}); 163.25 (CO).

***CHAPITRE I* : EVALUATION DE L'ACTIVITÉ
ANTIBACTÉRIENNE DE QUELQUES DÉRIVÉS DE LA
1,4-BENZOTHIAZINE.**

INTRODUCTION

Bien que la majorité des micro-organismes soient très bénéfiques et inoffensifs pour les êtres vivants, certains sont néfastes et restent toujours une cause majeure de mortalité dans le monde en provoquant plusieurs maladies qui peuvent être très graves. Pour combattre les agents pathogènes, il est important de posséder des moyens efficaces. La découverte des antibiotiques était à l'origine d'une des plus grandes révolutions du monde médical. Un antibiotique est une substance synthétique, naturelle ou semi-synthétique qui a le pouvoir d'inhiber ou de détruire des bactéries sans perturber le fonctionnement des cellules de l'hôte.

En effet, l'utilisation massive et souvent intempestive des antibiotiques peut développer des mécanismes de résistance par les bactéries pathogènes contre plusieurs familles d'antibiotiques disponibles actuellement. Pour cela, la synthèse chimique de nouvelles molécules continue à ce jour à produire de nouveaux agents antibactériens qui peuvent contribuer à la lutte contre la crise des antibiotiques. Ci-après et afin de valoriser les dérivés de la 1,4-benzothiazines, que nous avons décrit dans les chapitres précédents, l'évaluation antibactérienne de quelques dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-ones synthétisées vis-à-vis différentes souches bactériennes sera développée.

L'évaluation antibactérienne *in vitro* de quelques composés hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-ones a été réalisée au sein du département de bactériologie médicale, Institut national d'hygiène, Rabat, Maroc.

Un bref aperçu sur les souches bactériennes, les antibiotiques et les techniques de la sensibilité bactérienne, sera donné, avant de présenter les résultats de cette étude.

I. Matériel

I. 1. Souches bactériennes

Les bactéries sont des organismes microscopiques de différents types. Elles présentent une paroi cellulaire, chimiquement distincte, qui lui confère une forme particulière : sphérique, en bâtonnet ou en spirale. Les bactéries se multiplient par division cellulaire, processus qui peut se produire toutes les 20-30 minutes. Ainsi, une seule bactérie qui pénètre dans l'organisme et qui s'y multiplie à ce rythme, peut engendrer jusqu' à 30 milliards et plus, de nouvelles cellules, en 12 h. Heureusement, la plupart des bactéries sont inoffensives et certaines sont essentielles, comme celles qui sont présentes dans l'intestin et qui facilitent la digestion. Mais une minorité d'entre elles, dites pathogènes, engendrent des maladies. Les maladies infectieuses causées par les bactéries pathogènes représentent un problème de santé publique reposant principalement sur l'usage des antibiotiques, en espérant que leurs effets antibactériens seraient capables de lutter contre ces agents pathogènes. Mais ces dernières années on assiste à l'émergence de souches multi-résistants dans plusieurs régions du monde.

Les souches bactériennes utilisées dans cette étude sont fréquentes en pathologie humaine, elles sont les suivantes :

4 souches de référence :

- *Escherichia coli* ATCC

- Famille : Enterobacteriaceae
- Bacille gram \ominus
- Caractères biochimiques : Pas de désaminase
Fermentation de glucose
Fermentation de lactose, mannitol
Production de l'indole à partir de tryptophane
Pas d'uréase
Pas de H₂S.

- *Staphylocoque aureus* ATCC

- Famille : Staphylococcaceae
- Coques gram \oplus
- Caractères biochimiques : Présence d'une catalase
Absence d'oxydase
Fermentation de glucose
Possède une coagulase
Récepteur de fibrinogène.

- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC

- Famille : Pseudomonaceae
- Bacilles gram \ominus
- Caractères biochimiques : Aérobie strict
Oxydase positive
Production du pigment bleu ou pyocyanique soluble dans l'eau
Fructose positif (rouge de méthyl)
Lactose et H₂S négatif.

- *Acinetobacter* ATCC

- Famille : Moraxellaceae

- Bacilles gram \ominus
- Caractères biochimiques : *Acinetobacter* appartient au groupe des non fermentants. Bactéries aérobie stricte, immobile.
Réduction des nitrates en nitrites négatif
Oxydase négatif
Catalase positif.

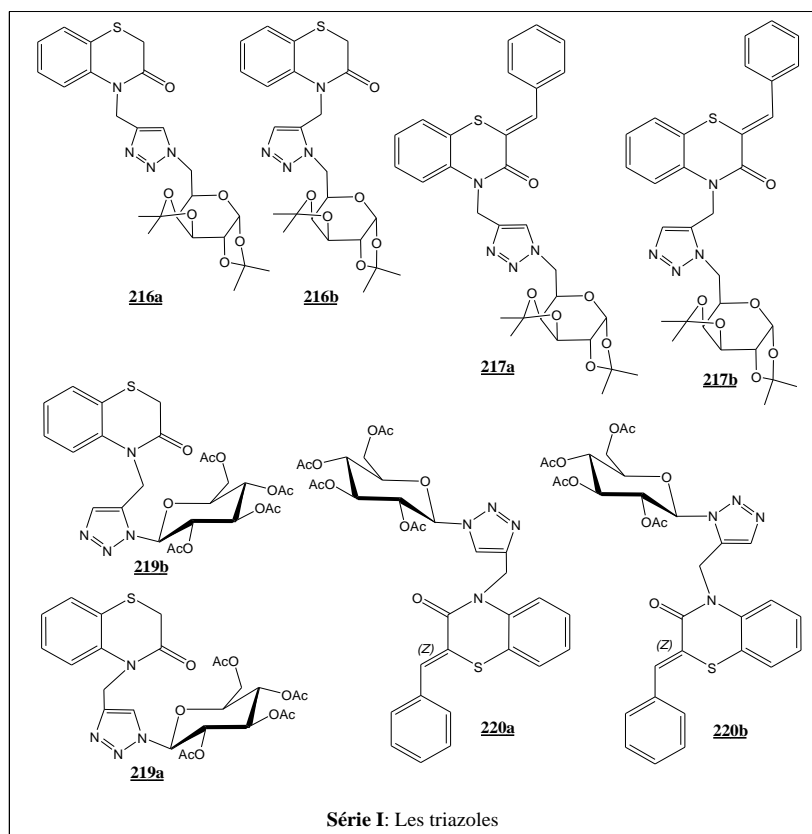
4 souches cliniques isolées à partir des urines de patients atteints d'infections urinaires

- Escherichia coli BLSE,
- Staphylococcus aureus MLSB,
- Acinetobacter BLSE,
- Klebsiella pneumonia BLSE.

I. 2. Produits testés :

Les produits testés sont des dérivés de la 1,4-benzothiazine qui ont été synthétisés au laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique de la Faculté des Sciences-Rabat, (voir les chapitres III et IV de la première partie).

Deux séries de produits ont été évaluées.



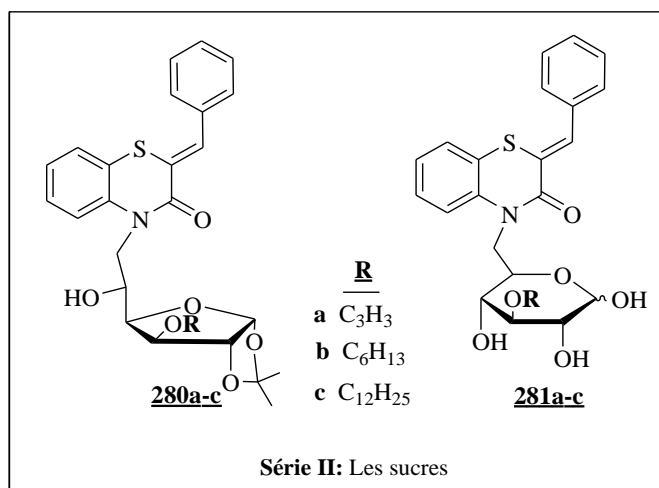


Schéma 108. Structure des molécules testées

II. Méthode d'étude de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques

L'étude de la sensibilité d'une souche bactérienne aux antibiotiques consiste à mettre la bactérie en présence des antibiotiques et à observer les conséquences sur le développement et la survie de la culture bactérienne.

Les deux méthodes couramment utilisées pour déterminer la sensibilité de la souche bactérienne aux antibiotiques sont^[154, 155] :

- La méthode de dilution en milieu liquide.
- La méthode de la diffusion sur gélose (antibiogramme).

II. 1. Méthode de dilution en milieu liquide

Elle consiste en la préparation d'une série de tubes à hémolyse dans lesquels on répartit une même quantité de bouillon nutritifensemencé du germe à étudier.

On distribue ensuite dans chaque tube, à l'exception du premier qui servira de témoin, une quantité croissante de la molécule à tester réalisant une gamme de concentration en progression géométrique de raison 2.

Les tubes sont placés à l'étuve à 37°C. Après 24 h d'incubation, ils sont observés macroscopiquement. Le premier tube dans lequel il n'y a pas de culture visible indique la concentration minimale inhibitrice (CMI).

II. 2. Méthode de diffusion sur gélosé (antibiogramme)

Elle consiste à ensemencer en surface d'un milieu solide par inondation de la souche à tester, puis à déposer des disques de papier buvard comprenant un antibiotique à une certaine concentration.

Il s'établit dans la gélose un gradient de concentration d'antibiotique autour de chaque disque. Après 24 heures d'incubation à 37°C, les disques apparaissent entourés d'une zone d'inhibition dont le diamètre est mesuré en mm ; il sera possible de calculer la CMI de l'antibiotique pour la souche examinée en reportant ce diamètre sur la courbe de concordance préétablie avec des souches de sensibilités différentes.

Le test de la sensibilité peut être recommandé dans les situations suivantes :

- l'étude épidémiologique dans les laboratoires de référence pour obtenir des données sur la sensibilité de germes et pour surveiller les tendances de la pharmacorésistance.
- les laboratoires spécialisés dans les IST ayant un grand nombre de tests à réaliser dans le cadre de la surveillance de l'efficacité clinique du protocole thérapeutique.
- l'étude de nouveaux agents antimicrobiens.
- l'information du clinicien en cas d'échec de traitement.

Dans notre travail, nous avons eu recours, pour la détermination de la CMI, à la méthode de dilution en milieu solide ; la souche a été ensemencée par spot.

La présente partie du travail est consacrée à l'évaluation de la sensibilité des bactéries aux dérivés de la 1,4-benzothiazine. Cette famille de composés compte parmi les hétérocycles qui ont reçu le plus d'attention, du fait de leurs applications multiples dans des domaines très variés, Parmi lesquels la médecine ^[1-10].

III. Milieux de culture et Solvants

Les milieux utilisés pour l'entretien des souches et l'étude de la sensibilité bactérienne aux produits testés sont le milieu Breat Heart Infusion (BHI) et le milieu Mueller Hinton Agar (MHA) qui sont standardisés par l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

Composition des milieux de culture

III. 1. Milieu de Mueller Hinton Agar :

Infusion de 300 g de viande de bœuf (déshydratée)

Hydrolysate de caséine 17,5 g

Amidon 1,5 g

Agar 10 g

Eau distillée 1000 ml

pH final 7,4

III. 2. Breat Heart Infusion:

| | |
|------------------------------|---------|
| Protéose peptone | 10 g |
| Infusion de cervelle de veau | 125 g |
| Infusion de cœur de bœuf | 5 g |
| Chlorure de sodium | 5 g |
| Phosphate dissodique | 2,5 g |
| Glucose | 2 g |
| Eau distillée | 1000 ml |
| pH final | 7,4 |

Les solvants utilisés pour la reconstitution des produits utilisés sont

- Diméthyl sulfoxyde (DMSO)
- Eau physiologique 9 g/1000 ml
- Eau distillée

IV. Détermination des diamètres de la zone d'inhibition

La sensibilité aux dérivés de la 1,4-benzothiazine a été étudiée par la méthode de diffusion en milieu solide (méthode des disques) qui permet de déterminer la sensibilité des bactéries à croissance rapide vis-à-vis d'une gamme d'antibiotiques. Elle est basée sur la diffusion des substances à tester selon un gradient de concentration, différentes dilutions des molécules à tester ont été préparées dans l'DMSO à 1% : 500, 250, 125, 62.5, 31.2, 15.6 µg/ml.

IV. 1. Préparation de l'inoculum

A partir d'une culture pure de 24 h sur milieu d'isolement, une suspension bactérienne dans l'eau physiologique stérile (0,9 %) a été préparée, et son opacité doit être équivalente à une densité optique de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm. Pour les méthodes de diffusion en milieu solide la suspension bactérienne est diluée au 1/100^{ème}.

IV. 2. Préparation des solutions mères des produits

Les solutions mères sont préparées en dissolvant l'équivalent en poids de 22 mg de matière active dans le volume minimal du solvant approprié (0.44 ml), le volume final est ajusté à 44 ml avec de l'eau distillée.

Ces solutions mères contiennent l'agent à tester à la concentration de 500 µg/ml, ce qui permet de préparer les solutions de travail.

• Ensemencement

L'ensemencement se fait par la méthode de Kirby-Baur, par écouvillonnage.

-Plonger un écouvillon stérile dans une suspension bactérienne et laisser s'imbiber.

-Le sortir du tube en l'essorant doucement sur la paroi.

-Ensemencer la boîte de Muller-Hinton dont l'épaisseur de la gélose est de 4 mm, en frottant l'écouvillon sur sa surface et en tournant la boîte 3 fois de 60° afin d'assurer une bonne distribution de l'inoculum.

-Laisser sécher les boîtes pendant 15 à 20 min.

• Incubation

Incuber les boîtes à l'étuve à 37°C pendant 24 h.

Lecture

Pour chaque souche, et pour chaque antibiotique : -Mesurer avec précision en millimètre le diamètre de la zone d'inhibition, les résultats de l'antibiogramme indiquent alors si la bactérie est Sensible (S), Intermédiaire (I) ou Résistante (R) à l'antibiotique.

L'activité antibactérienne est considérée comme positive à partir d'un diamètre supérieur à 6 mm. Elle est évaluée généralement comme suit : **Très Forte activité** : diamètre ≥ 20 mm ; **bonne activité** : diamètre entre 16-19 mm ; **moyenne activité** : diamètre entre 11-15 mm ; **faible activité** : diamètre ≤ 10 mm.

V. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

• Protocole expérimental

Les essais antibactériens de nos produits ont été réalisés par la méthode de diffusion sur gel.

-Mettre une série des tubes stériles pour chaque souche contenant chacun 9 ml de bouillon nutritif.

-Préparer une suspension bactérienne d'une densité optique de 0.08 à 0.01 lue à 625 nm.

-Répartir 9 ml de ce milieu ensemencé dans les différents tubes.

-Ajouter 1 ml de chaque dilution de l'antibiotique dans les différents tubes, le tube numéro « 1 » ne reçoit pas d'antibiotiques et sert de témoin.

-Après 24 h d'incubation à 37°C, la présence de trouble dans le tube témoin valide le test.
-La lecture se fait à l'œil nu et la concentration minimale inhibitrice (CMI) étant la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 24 h d'incubation à 37°C. La CMI est indiquée par le tube qui contient la plus faible concentration d'antibiotique où aucune croissance n'est visible.

VI. Résultats et interprétation

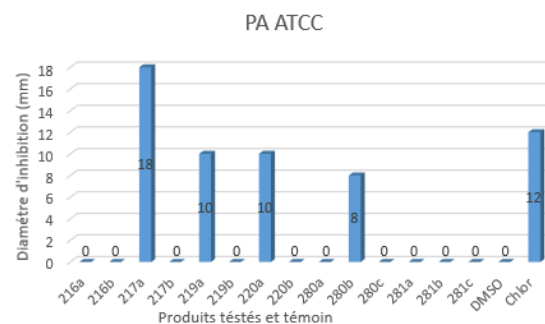
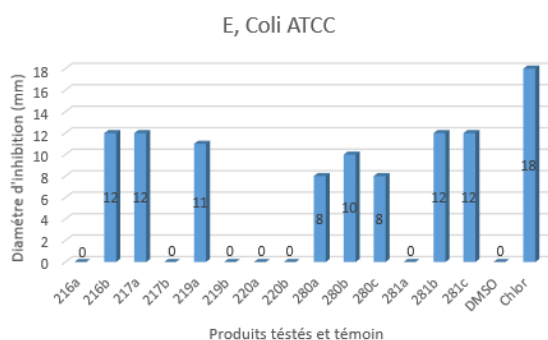
Le tableau 13 et la figure 82 présentent les diamètres des zones d'inhibition des produits de synthèse testés vis-à-vis de différentes bactéries à Gram négatif et à Gram positif.

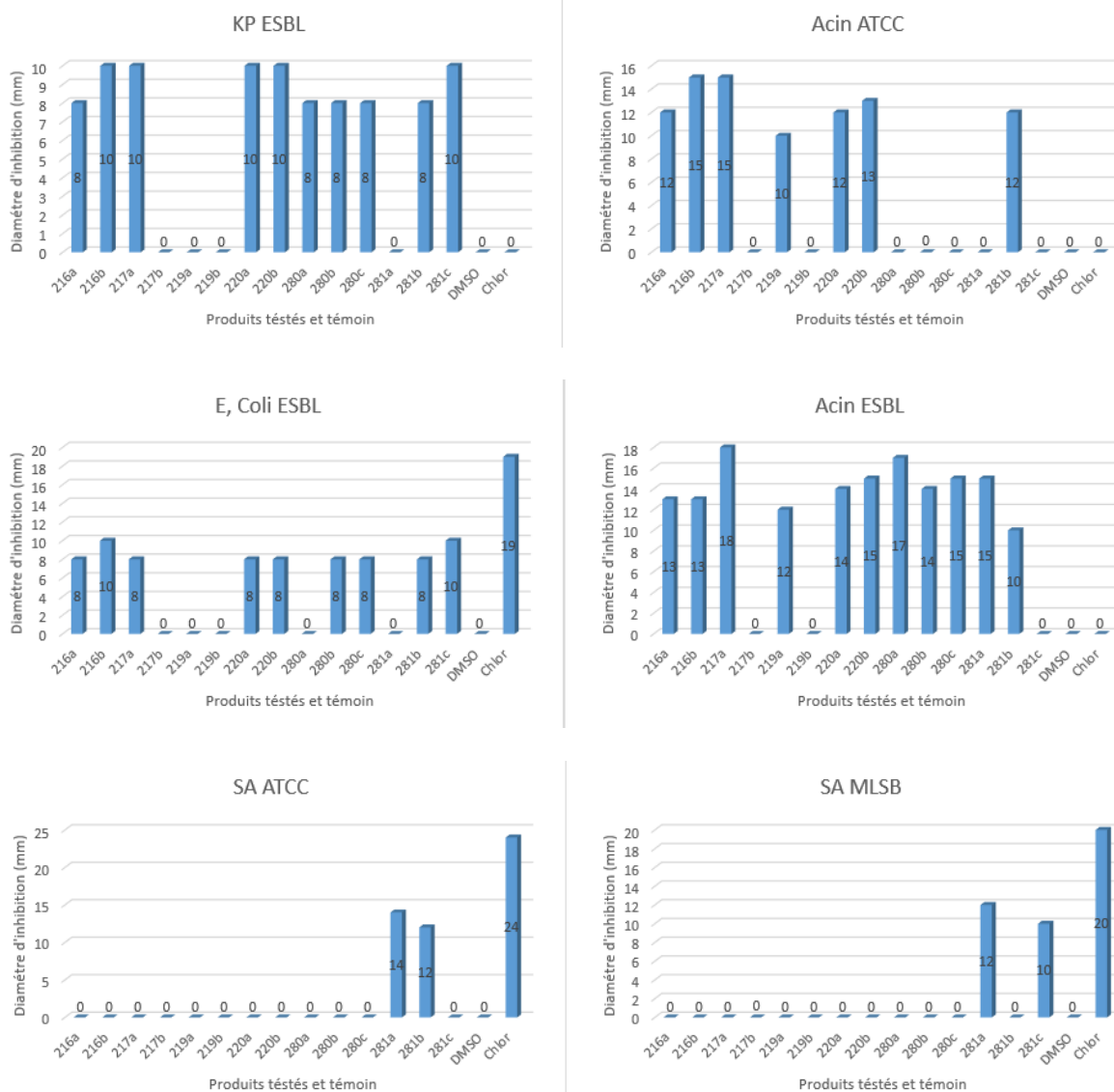
-Tableau 13 : Diamètre des zones d'inhibition ($\mu\text{g/ml}$) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes

| Compounds | Gram Negative | | | | | | Gram Positive | |
|-------------|------------------------|-------------------|----------------|---------------------|------------------------|------------------|----------------|----------------|
| | <i>E. Coli</i> ATCC | <i>PA</i> ATCC | <i>KP ESBL</i> | <i>Acin</i> ATCC | <i>E. Coli</i> ESBL | <i>Acin ESBL</i> | <i>SA ATCC</i> | <i>SA MLSB</i> |
| 216a | 0 | 0 | 8 | 12 | 8 | 13 | 0 | 0 |
| 216b | 12 | 0 | 10 | 15 | 10 | 13 | 0 | 0 |
| 217a | 12 | 18 | 10 | 15 | 8 | 18 | 0 | 0 |
| 217b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 219a | 11 | 10 | 0 | 10 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| 219b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 220a | 0 | 10 | 10 | 12 | 8 | 14 | 0 | 0 |
| 220b | 0 | 0 | 10 | 13 | 8 | 15 | 0 | 0 |
| 280a | 8 | 0 | 8 | 0 | 0 | 17 | 0 | 0 |
| 280b | 10 | 8 | 8 | 0 | 8 | 14 | 0 | 0 |
| 280c | 8 | 0 | 8 | 0 | 8 | 15 | 0 | 0 |
| 281a | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 | 14 | 12 |
| 281b | 12 | 0 | 8 | 12 | 8 | 10 | 12 | 0 |
| 281c | 12 | 0 | 10 | 0 | 10 | 0 | 0 | 10 |
| DMSO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chlor | 18 | 12 | 0 | 0 | 19 | 0 | 24 | 20 |

Chlor= Chloramphenicol (30 $\mu\text{g/ml}$), DMSO= Diméthylsulfoxyde (1%)

Les résultats sont présentés sous forme d'antibiogrammes ci-dessous :





-Figure 82 : Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

D'après les résultats obtenus, les deux séries de produits testés semblent être douées d'une activité inhibitrice sur certaines classes de micro-organismes testées. La molécule **217a** montre une très forte activité vis-à-vis de souches bactériennes à Gram négatif *PA ATCC* et *Acin ESBL* avec un diamètre de zone d'inhibition de 18 mm, le diamètre d'inhibition est compris entre 0 et 18 mm (Tableau 13).

L'étude de la CMI a été réalisée ensuite par la méthode des dilutions en milieu solide vis-à-vis de différentes souches bactériennes. Les résultats des deux séries testées sont représentés dans le tableau 14.

-Tableau 14 : Concentration minimale d'inhibition ($\mu\text{g/ml}$) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes

| Compounds | Gram Negative | | | | | | Gram Positive | |
|--------------------|---------------|-------------|---------|-----------|--------------|-------------|---------------|---------|
| | E, Coli ATCC | PA ATCC | KP ESBL | Acin ATCC | E, Coli ESBL | Acin ESBL | SA ATCC | SA MLSB |
| <u>216a</u> | 0 | 0 | 62.5 | 250 | 125 | 62.5 | 0 | 0 |
| <u>216b</u> | 125 | 0 | 62.5 | 125 | 62.5 | 62.5 | 0 | 0 |
| <u>217a</u> | 62.5 | 31.2 | 125 | 125 | 125 | 31.2 | 0 | 0 |
| <u>217b</u> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <u>219a</u> | 125 | 125 | 0 | 125 | 0 | 62.5 | 0 | 0 |
| <u>219b</u> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <u>220a</u> | 0 | 125 | 62.5 | 125 | 62.5 | 125 | 0 | 0 |
| <u>220b</u> | 0 | 0 | 62.5 | 250 | 62.5 | 125 | 0 | 0 |
| <u>280a</u> | 250 | 0 | 250 | 0 | 0 | 125 | 0 | 0 |
| <u>280b</u> | 250 | 250 | 250 | 0 | 125 | 62,5 | 0 | 0 |
| <u>280c</u> | 125 | 0 | 0 | 0 | 62,5 | 125 | 0 | 0 |
| <u>281a</u> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 62,5 | 125 | 125 |
| <u>281b</u> | 250 | 0 | 250 | 62,5 | 125 | 250 | 250 | 0 |
| <u>281c</u> | 125 | 0 | 125 | 0 | 250 | 0 | 0 | 62,5 |
| DMSO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chlor | 4 | 7.5 | 0 | 0 | 5 | 0 | 2.5 | 3 |

Les résultats obtenus montrent que les deux produits **217b** et **219b** n'ont aucune activité sur toutes les souches bactériennes testées. Cependant, les deux souches bactériennes à gramme positif : *S. aureus ATCC* et *S. aureus MLSB* ont montré une résistance, vis-à-vis de tous produits testés. Les autres composés ont une activité moyenne vis-à-vis des souches bactériennes de référence et de clinique. La meilleure activité est attribuée au composé **217a** contre les souches bactériennes à gramme négatif *PA ATCC* et *Acin ESBL* avec une CMI de l'ordre de 31.2 µg/ml.

La faible activité des certains composés lors de nos essais est peut être due au fait que la diffusion dans la gélose est nettement lente, ou à cause de la faible solubilité, ou à la résistance de certaines souches bactériennes.

CONCLUSION

Ce chapitre a porté sur l'évaluation de l'activité antibactérienne de deux séries de produits dérivés de la 1,4-benzothiazine.

L'activité antibactérienne a été évaluée *in vitro* vis-à-vis de différentes souches à Gram positif et à Gram négatif. Ces bactéries sont connues pour être à l'origine de plusieurs maladies infectieuses urinaires.

La meilleure activité a été enregistrée par la molécule **217a** vis-à-vis des bactéries à Gram négatif *PA ATCC* et *Acin ESBL* où la plus faible concentration d'inhibition est de 31.2 µg/ml et le plus grand diamètre de la zone d'inhibition exhibée est de 18 mm. Ceci nous permet de montrer que la présence d'un motif triazole permet d'améliorer l'activité antibactérienne particulièrement vis-à-vis des bactéries à Gram négatif.

Il est, également, à noter qu'aucune inhibition n'a été observée par les molécules **217b** et **219b** contre toutes les souches bactériennes utilisées.

En conclusion, l'étude de ces dérivés a montré que la modification structurale peut améliorer son profil pharmacologique conférant un potentiel antibactérien. Cette différence peut être liée à la structure de la paroi de ces deux familles de bactéries.

***.CHAPITRE II* : ETUDE DU POUVOIR
INHIBITEUR DE CORROSION DE QUELQUES DÉRIVÉS DE
LA 1,4-BENZOTHIAZINE.**

INTRODUCTION

La corrosion peut être simplement définie comme une dégradation chimique ou électrochimique d'un matériau et l'altération de ses propriétés physiques (notamment mécanique) sous l'influence de son milieu environnant. L'importance de la corrosion n'est plus à démontrer ; elle peut affecter de nombreuses structures, particulièrement celles qui sont constituées de matériaux métalliques. En effet, les matériaux métalliques, et plus particulièrement les laitons qui constituent les matériaux de base dans la construction de nombreuses structures, sont fortement exposés à la corrosion lorsqu'ils sont au contact d'atmosphères humides, immergés en eau douce ou saline, implantés dans les sols ou en présence de solutions plus ou moins agressives.

Les processus de corrosion dans ces milieux dépendent d'un grand nombre de facteurs (la nature et la composition du matériau, l'environnement et ses caractéristiques chimiques, sa température, ...) qui interviennent non pas individuellement, mais en relation plus ou moins complexe les uns avec les autres. De ce fait, la corrosion a donné et donne toujours lieu à de nombreuses études car les phénomènes de corrosion rencontrés quotidiennement sont complexes et souvent spécifiques.

La corrosion c'est un phénomène naturel qui tend à faire retourner les métaux et alliages vers leur état originel d'oxyde, de sulfure, de carbonate ou de tout autre sel plus stables dans le milieu ambiant ^[156].

Les phénomènes de corrosion sont généralement classés en deux grandes catégories ^[157] :

- La corrosion à haute température (ou corrosion sèche).
- La corrosion électrochimique (ou corrosion humide).

I. La corrosion sèche ou à haute température

A température ambiante, la plupart des métaux présentent une couche très mince d'oxyde, résultat de la réaction du métal avec l'oxygène atmosphérique. Dans certain cas les métaux soumis à un réchauffement, présentent une couche plus épaisse et qui se détache facilement. En effet, le laiton laminé à chaud présente une couche d'oxyde complexe instable physiquement mais qui garde une valeur protectrice, pourvu que le laiton reste à l'air et aussi longtemps que la couche reste une couche continue ^[158].

II. Corrosion humide ou corrosion électrochimique

La corrosion humide est l'ensemble des réactions qui ont lieu lors du contact d'un métal avec un milieu conducteur contenant des agents oxydants. Les procédés de corrosion électrochimique se caractérisent par le fait que le métal qui se corrode se comporte comme une polyélectrode ; c'est-à-dire que sur différents points de la surface métallique sont observées simultanément et à la même vitesse les deux demi-réactions du processus redox global. Il en

résulte qu'un ensemble de micro-piles, constituées par les micro anodes et les micro cathodes locales, coexistent sur la surface métallique en circuits fermés par le mouvement des anions et des cations dans l'électrolyte ^[159].

III. Types de corrosion

Selon la nature du système étudié (matériau/milieu) se définit le type de corrosion qui se développe lors de l'attaque du matériau par le milieu hostile. Sur le plan thermodynamique, la corrosion est traduite par un décroissement d'énergie libre, de ce fait, elle s'effectue spontanément. Ainsi, nous distinguons plusieurs types de corrosion :

- * Corrosion chimique,
- * Corrosion électrochimique,
- * Corrosion bactérienne (biologique),
- ✓ **Corrosion chimique** : ce type de corrosion ne fait pas intervenir le passage d'un courant électrique. Elle se produit en absence d'électrolytes et le plus souvent, à température élevée, sans échange d'électrons entre un métal et un oxydant.
- ✓ **Corrosion électrochimique** : Elle se produit en présence d'un électrolyte par transfert d'électrons entre deux sites du métal, anodiques et cathodiques. Ce type de corrosion est responsable des plus grandes pertes de métaux.

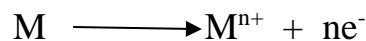
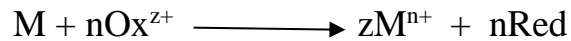
La corrosion électrochimique est donc un phénomène d'oxydo-réduction qui se produit lorsque le métal est en contact de l'électrolyte. A l'anode, il y a oxydation des atomes métalliques avec formation de cations (dissolution). A la cathode, il y a réduction de l'oxydant dissous dans la solution. En milieu acide, la réaction cathodique est une réaction de réduction des ions hydrogène et de l'oxygène dissous dans l'électrolyte.

- ✓ **Corrosion bactérienne (biologique)** : C'est l'attaque bactérienne des métaux en particulier dans les canalisations enterrées. Le mécanisme du monde de corrosion peut être de type chimique par production de substances corrosives telles que CO₂, H₂S, H₂SO₄, NH₃ ou d'un acide organique.

Les formes de corrosion localisées sont nombreuses mais il est possible d'en distinguer quelques-unes, qui sont les plus souvent rencontrées.

III. 1. Corrosion uniforme ou généralisée

La corrosion uniforme est la conséquence de l'oxydation de tous les atomes de la surface d'un matériau avec une même vitesse par le milieu corrosif. Ceci se traduit, à l'échelle macroscopique, par une diminution régulière de l'épaisseur de métal, par opposition à la corrosion localisée.



-Figure 83 : Corrosion uniforme

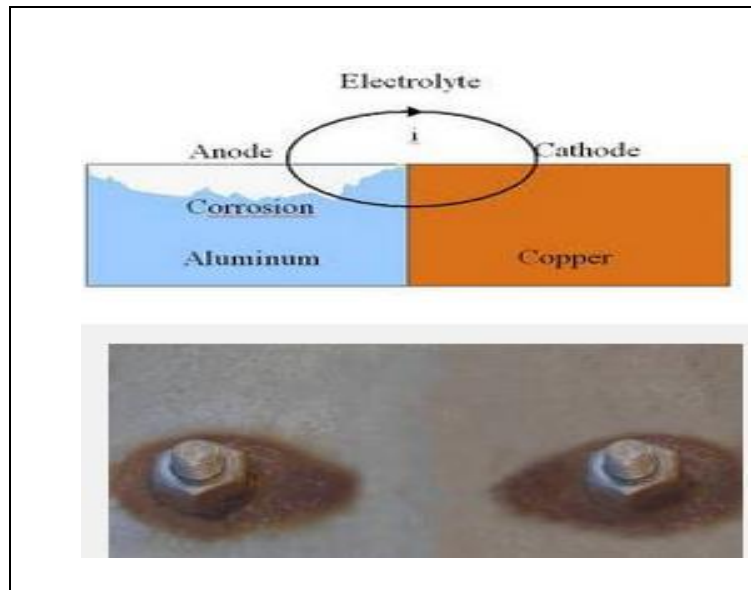
III. 2. Corrosion localisée

Ce phénomène survient au contraire lorsque le matériau est mis en contact d'un environnement présentant vis à vis l'alliage un comportement sélectif. Cette sélectivité peut avoir des origines multiples tant au niveau du matériau (alliage hétéro phase, présence d'inclusions, protection de surface localement déficiente, matériau bimétallique...) qu'au niveau de l'environnement (variation locale de composition, de pH ou de température) [160].

III. 2. a. Corrosion galvanique

La corrosion galvanique est le résultat d'une réaction chimique provoquée par le contact de deux métaux de nature différente en présence d'un électrolyte. La force de la réaction et l'étendue de la surface corrodée dépend de plusieurs facteurs, dont la conductivité de l'électrolyte et la différence d'énergie électrique entre les métaux en présence. Le métal le

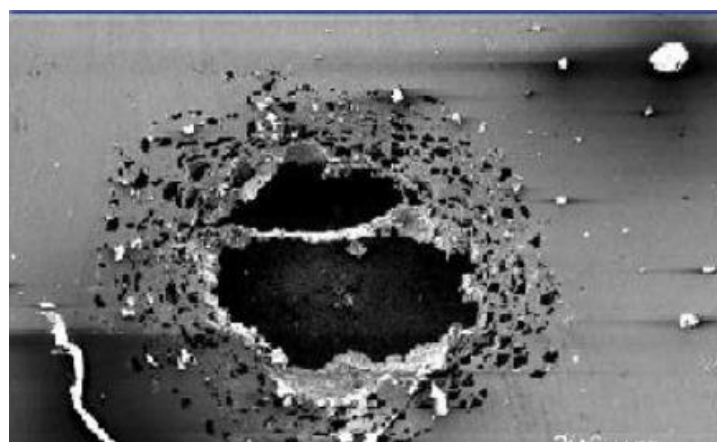
moins résistant devient alors anode et plus vulnérable la corrosion, alors que le plus résistant devient cathode ^[161].



-Figure 84 : La corrosion galvanique

III. 2. b. Corrosion par piqûres

La corrosion par piqûres est une attaque très localisée du matériau résultant des conditions de corrosion locales spécifiques. À cet endroit se crée ainsi une anode et le reste de la surface dans le rôle de cathode. La petite surface de l'anode et la grande surface de la cathode provoque un courant anodique de forte intensité et ainsi une vitesse de corrosion élevée. L'appellation corrosion par piqûres fait référence au fait que la corrosion se manifeste surtout en profondeur dans le matériau et que sa profondeur est bien plus grande que son diamètre. Cette profondeur ainsi que le nombre de piqûres est très variable mais cette attaque est une des formes les plus graves de corrosion. En outre, la corrosion par piqûres peut-être difficile à détecter car ces petits trous peuvent être masqués par des dépôts de corrosion ^[162].



-Figure 85 : La corrosion par piqûres

III. 2. c. Corrosion caverneuse

La corrosion caverneuse s'apparente à la corrosion par piqûres, elle apparaît dans les crevasses. Avec les vannes, la corrosion caverneuse démarre habituellement entre les écrous et les rondelles. Il est plus difficile pour l'Oxygène de diffuser dans ces fentes. Ce déficit en Oxygène entraîne une acidification suite à quoi le métal le moins noble devient anodique et est dissous. L'élément d'alliage Titane réduit la sensibilité à la corrosion par piqûre et caverneuse [163]



-Figure 86 : La corrosion caverneuse

Il y a les autres types de corrosion par exemple : La Corrosion Inter-granulaire ou inter-cristalline, la corrosion par fissure, la corrosion contient, la corrosion abrasion, ...

IV. Les classes d'inhibiteurs

Il existe plusieurs possibilités de classement des inhibiteurs, celles-ci se distinguant les unes des autres de diverses manières [164]:

- Soit à partir de la nature des produits (inhibiteurs organiques ou minéraux) ;
- Soit à partir de leur mécanisme d'action électrochimique (inhibiteurs cathodiques, anodiques ou mixtes) ;
- Soit à partir de leurs mécanismes d'interface et principes d'action (adsorption à la surface du métal et/ou formation d'un film protecteur).
- Soit à partir du domaine d'application.

IV. 1. Nature des molécules de l'inhibiteur

IV. 1. a. Les inhibiteurs organiques

L'action inhibitrice de ces composés organiques, qui est généralement indépendante des processus anodiques et cathodiques de corrosion, est liée à la formation (par adsorption) d'une barrière plus ou moins continue, mais d'épaisseur finie, qui empêche l'accès de la solution au métal. Ce mécanisme d'action sera développé plus en détail par la suite.

Il existe de très nombreux composés organiques susceptibles d'être utilisés comme inhibiteurs. À partir d'une molécule "mère" possédant une certaine efficacité, il est toujours possible de synthétiser des composés de plus en plus complexes dans le but par exemple d'améliorer l'efficacité inhibitrice ou encore certaines propriétés physiques (solubilité en milieu aqueux ou non aqueux, pouvoir mouillant, température d'ébullition, ...). Par ailleurs, la commercialisation d'un produit dépend en grande partie de son prix de revient.

La préférence est souvent donnée à des sous-produits de l'industrie pétrolière [165]. Ils possèdent au moins un hétéroatome servant de centre actif pour leur fixation sur le métal tel que l'azote (amines, amides, imidazolines, thiazoles...), l'oxygène (alcools acétyléniques, carboxylates, oxadiazoles...), le soufre (dérivé de la thio-urée, mercaptans, sulfoxydes, thiazoles...) ou le phosphore (phosphonates). L'une des limitations dans l'utilisation de ces produits peut être l'élévation de la température, les molécules organiques étant souvent instables à haute température.

IV. 1. b. Les inhibiteurs minéraux

Les molécules minérales sont utilisées le plus souvent en milieu proche de la neutralité, voire en milieu alcalin et plus rarement en milieu acide. Les produits se dissocient en solution et ce sont souvent leurs produits de dissociation qui assurent les phénomènes d'inhibition (anions et cations). Les cations inhibiteurs sont essentiellement Ca^{2+} et Zn^{2+} et ceux qui forment des sels insolubles avec certains anions tels que l'hydroxyle (OH^-).

V. Les Méthodes d'évaluation de la corrosion :

L'utilisation des méthodes électrochimiques est indispensable pour approcher le phénomène de corrosion et reconnaître ses mécanismes. Toutefois, la méthode gravimétrique qui est d'une mise en œuvre facile et qui garde l'avantage de permettre une mesure directe reste une méthode de base. En effet, il est indispensable de compléter les essais gravimétriques par des mesures électrochimiques, afin d'assurer la validité des résultats obtenus.

V. 1. Méthode pondérale "La gravimétrie" :

C'est une méthode ancienne, qui constitue une mesure directe de la vitesse moyenne de corrosion. Cependant, sa reproductibilité n'est pas toujours appréciable ; car son emploi impose les conditions d'une dissolution générale et l'absence de la formation d'une couche épaisse au cours de la corrosion ou de son inhibition ; ce qui peut en limiter l'emploi. Sa mise en œuvre est relativement simple et ne nécessite pas un appareillage compliqué.

Toutefois, cette méthode ne permet pas l'approche des mécanismes mis en jeu lors de la corrosion. Elle consiste à mesurer la perte de masse Δm des échantillons de surface S pendant le temps t d'immersion de l'échantillon dans une solution corrosive. La vitesse de corrosion est donnée par la relation :

$$W = \Delta m / S \cdot t$$

Δm : la perte de masse exprimée en mg ;

t : le temps de l'immersion en heure ;

S : surface de l'échantillon en cm^2 ;

L'efficacité inhibitrice d'un composé organique est déterminée par la relation suivante :

$$E(\%) = ((W - W_{\text{inh}}) / W) \times 100$$

Où W et W_{inh} sont les vitesses de corrosion respectivement en absence et en présence de l'inhibiteur.

Les échantillons d'acier doux utilisés, et sous forme carrée, de dimensions 1,5cm x 1,5cm x 0,05cm, sont immergés verticalement pendant 6 heures dans la solution corrosive, en absence d'agitation, maintenue à température constante (35°C). A la fin de l'expérience, les produits de corrosion sont éliminés et les échantillons sont à nouveau pesés.

L'inconvénient principal de cette méthode réside dans la difficulté devant laquelle on se trouve souvent pour éliminer complètement les produits de corrosion sans enlever le métal non attaqué.

V. 2. Méthodes électrochimiques :

Les méthodes électrochimiques permettent la caractérisation de l'interface métal/électrolyte. On peut classer ces méthodes selon deux principales catégories : Méthodes stationnaires et transitoires.

✓ Méthodes stationnaires (courbes de polarisation) :

Cette méthode permettant l'accès à la cinétique régissant le processus interfacial métal-solution. Le tracé des courbes de polarisation de l'interface métal-solution est une caractéristique fondamentale de la cinétique électrochimique et ne rend compte que de l'étape la plus lente de processus global à l'interface métal-solution.

Ces courbes permettent de déterminer d'une façon précise les paramètres électrochimiques du métal-solution ; parmi les caractéristiques de ces courbes, nous citons :

- La vitesse instantanée de corrosion (I_{corr}) ;
- Le potentiel de corrosion (E_{corr}) ;
- Les pentes de Tafel (cathodique et anodique)(β) ;
- Les courants limites de diffusion.

Cette méthode donne des mesures rapides et sa mise en œuvre est relativement simple.

La détermination de la vitesse de corrosion à partir des courbes de polarisation permet de remonter à la cinétique régissant le processus électrochimique inter-facial.

On distingue trois principaux types de cinétique :

- * Cinétique d'activation pure,
- * Cinétique de diffusion pure,
- * Cinétique mixte (activation-diffusion).

✓ **Technique de la spectroscopie d'impédance électrochimique (EIS)**

L'EIS permet en particulier de déterminer le mode d'action du produit. L'analyse des spectres d'impédance dans le plan de Nyquist Z pour différentes concentrations en inhibiteurs met bien en évidence la formation d'une couche protectrice. Il existe plusieurs façons d'exprimer l'efficacité inhibitrice, l'expression la plus courante est donnée par l'équation suivante :

$$\varepsilon (\%) = \frac{R_{tc} - R_{tc0}}{R_{tc}} \times 100$$

ε : Efficacité inhibitrice ; R_{tc0} : Résistance de transfert de charge en absence d'inhibiteur;
 R_{tc} : Résistance de transfert de charge en présence d'inhibiteur.

Pour notre part, nous avons utilisé des méthodes électrochimiques associées aux mesures gravimétriques pour l'étude de la corrosion de l'acier doux. Nous nous sommes intéressés à l'étude de l'effet inhibiteur de quatre composés hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazine.

VI. Echantillons et solution utilisés :

La composition en élément de l'acier doux utilisé, lors de cette étude, est précisée dans le tableau 15.

Tableau 15 : teneur en masse des impuretés présentes dans l'acier doux.

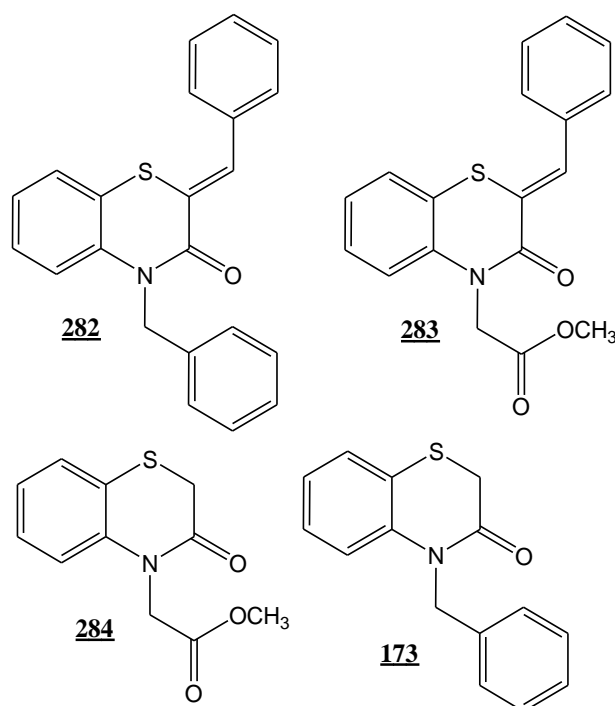
| Eléments | Fe | C | Si | P | Mn | Al | S |
|------------|--------|------|------|------|------|------|------|
| % en masse | 99.222 | 0.21 | 0.38 | 0.08 | 0.05 | 0.01 | 0.05 |

Les échantillons d'acier doux sont préparés avant immersion dans les solutions, par un polissage au papier abrasif jusqu'aux 1200 grains, puis ils sont rincés à l'eau distillée et séchés à l'air chaud.

La concentration en acide chlorhydrique est tenue à 1 mol/l, obtenue par dilution de l'acide concentré ; d= 1,19 et 37% en poids de marque Riedel de Haen avec l'eau distillée. La température est fixée à 35°C. L'addition des composés à des concentrations entre 10⁻³ et 10⁻⁶M.

VII. Inhibiteurs :

La figure 87 présente les quatre composés organiques testés (inhibiteurs) contre la corrosion de l'alliage d'acier doux dans un milieu HCl 1M.



-Figure 87 : Structures moléculaires des inhibiteurs testés.

VIII. Effet de la concentration sur l'efficacité inhibitrice :

VIII. 1. Etude gravimétrique :

Le **tableau 16** rassemble les valeurs de la vitesse de corrosion (**W**) et de l'efficacité inhibitrice (**E_w**) pour différentes concentrations des composés **284**, **283**, **173** et **282** dérivés de la 1,4-benzothiazine testés dans HCl 1M à 35°C.

| Inhibiteur | Concentrations (mol/l) | W (mg.cm ⁻² .h ⁻¹) | E _w (%) |
|------------|------------------------|---|--------------------|
| 1M HCl | -- | 0.82 | -- |
| 284 | 10 ⁻⁶ | 0.43 | 48 |
| | 10 ⁻⁵ | 0.34 | 59 |
| | 10 ⁻⁴ | 0.21 | 74 |
| | 10 ⁻³ | 0.16 | 80 |
| | 10 ⁻⁶ | 0.31 | 62 |

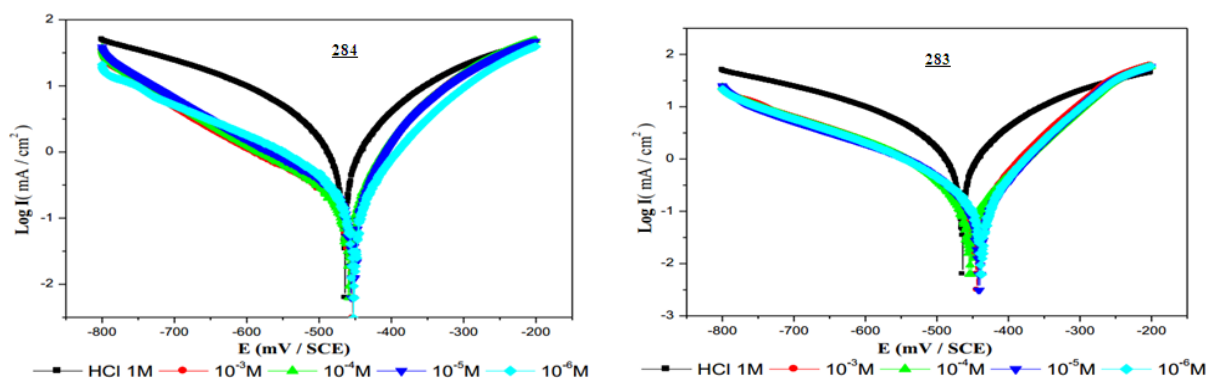
| | | | |
|-------------------|-----------|------|------------------|
| <u>283</u> | 10^{-5} | 0.22 | 74 |
| | 10^{-4} | 0.19 | 77 |
| | 10^{-3} | 0.11 | <u>87</u> |
| <u>173</u> | 10^{-6} | 0.33 | 60 |
| | 10^{-5} | 0.21 | 74 |
| | 10^{-4} | 0.09 | 89 |
| | 10^{-3} | 0.06 | <u>93</u> |
| <u>282</u> | 10^{-6} | 0.21 | 74 |
| | 10^{-5} | 0.13 | 84 |
| | 10^{-4} | 0.08 | 90 |
| | 10^{-3} | 0.03 | <u>96</u> |

L'examen du tableau 16, nous permet de remarquer qu'en présence des inhibiteurs **284**, **283**, **173** et **282** l'efficacité inhibitrice augmente, et la vitesse de corrosion diminue avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteurs.

Ces résultats montrent que ces composés présentent une bonne efficacité inhibitrice dans le milieu étudié et que les valeurs de l'efficacité sont de l'ordre de 80% pour **284**, 87% pour **283**, 93% pour **173** et 96% pour **282** dans HCl (1M), tous les produits testés sont à la concentration de 10^{-3} M.

VIII. 2. Etude électrochimique (Courbes de polarisation):

La figure 88 illustre les courbes de polarisation d'acier doux dans HCl (1M) à 35°C sans et avec addition des composés à des concentrations entre 10^{-3} et 10^{-6} M. Les paramètres électrochimiques déduits de ces courbes sont reportés dans le tableau 17.



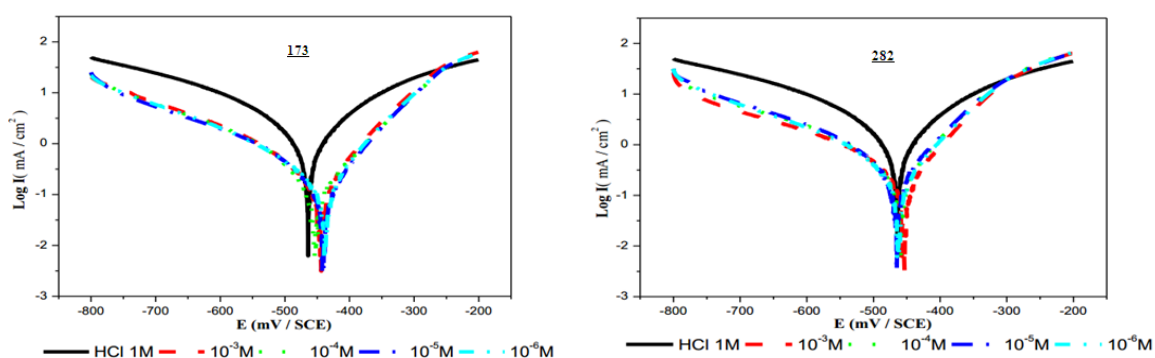


Figure 88 : Courbe de polarisation de HCl (1M) sans et avec addition de différents inhibiteurs à différentes concentrations vis-à-vis de la corrosion de l'acier doux à 35°C.

Tableau 17 : Paramètres électrochimiques des différents composés 1,4-benzothiaziniques à différentes concentrations vis-à-vis de la corrosion d'acier doux dans HCl 1M.

| Inhibiteur | Concentrations (g/l) | $-E_{corr}$ (mV) | I_{corr} ($\mu A.cm^{-2}$) | $-\beta_c$ (V/dec) | E_P (%) |
|-------------------|----------------------|------------------|--------------------------------|--------------------|------------------|
| 1M HCl | -- | 464 | 1386 | 184 | -- |
| <u>284</u> | 10^{-6} | 452 | 419 | 159 | 70 |
| | 10^{-5} | 454 | 256 | 163 | 82 |
| | 10^{-4} | 459 | 168 | 164 | 88 |
| | 10^{-3} | 453 | 107 | 174 | <u>92</u> |
| <u>283</u> | 10^{-6} | 462 | 391 | 160 | 72 |
| | 10^{-5} | 453 | 225 | 168 | 84 |
| | 10^{-4} | 456 | 128 | 165 | 91 |
| | 10^{-3} | 457 | 81 | 175 | <u>94</u> |
| <u>173</u> | 10^{-6} | 457 | 475 | 154 | 66 |
| | 10^{-5} | 442 | 380 | 147 | 73 |
| | 10^{-4} | 444 | 250 | 153 | 82 |
| | 10^{-3} | 455 | 127 | 125 | <u>91</u> |
| <u>282</u> | 10^{-6} | 460 | 409 | 161 | 70 |
| | 10^{-5} | 461 | 348 | 139 | 75 |
| | 10^{-4} | 463 | 246 | 153 | 82 |

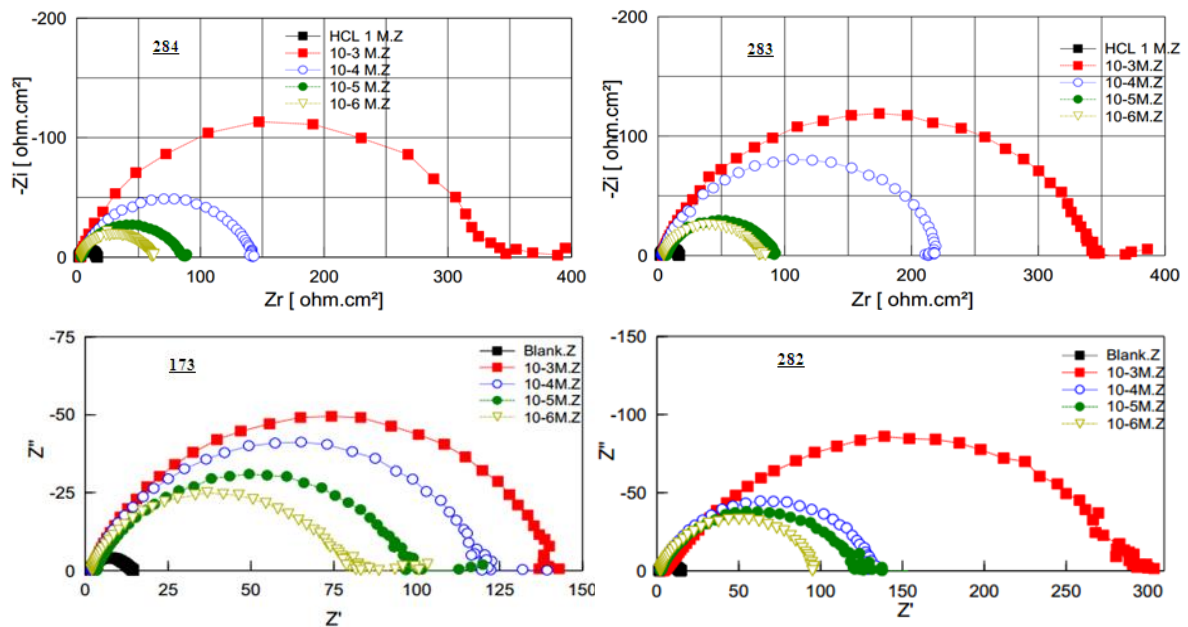
| | | | | | |
|--|-----------|-----|-----|-----|-----------|
| | 10^{-3} | 459 | 109 | 165 | 92 |
|--|-----------|-----|-----|-----|-----------|

L'examen de la figure 88 montre que l'addition des inhibiteurs 1,4-benzothiazines testés au milieu corrosif, diminue les courants cathodiques. Cette diminution est d'autant plus marquée que la concentration en inhibiteur est élevée. Les courbes cathodiques font apparaître une étendue où le $\log I$ varie linéairement avec E , impliquant que la loi de Tafel est vérifiée dans le domaine cathodique. Ainsi, la décharge du proton H^+ à la surface de l'acier se fait suivant un mécanisme d'activation pure. En outre les densités du courant de corrosion diminuent avec l'augmentation de concentration des inhibiteurs.

Ces résultats indiquent, clairement, que ces quatre composés **284**, **283**, **173** et **282** inhibent plus le processus cathodique qu'anodique. Donc, ces composés peuvent être classés comme des inhibiteurs cathodiques en milieu HCl 1M.

VIII. 3. La spectroscopie d'impédance électrochimique :

Concernant les mesures d'impédance électrochimique, la figures 89 représentent les diagrammes de Nyquist de l'acier doux dans une solution HCl 1M, sans et avec addition de l'inhibiteur à différentes concentrations. Ces diagrammes sont obtenus après 30min d'immersion au potentiel de corrosion naturel.



-Figure 89 : Courbes de l'impédance de l'acier doux en présence et absence des inhibiteurs à différentes concentrations dans le milieu HCl (1M) à 35°C.

Nous remarquons que pour toutes les concentrations entre 10^{-3} et 10^{-6} M. Les diagrammes d'impédances obtenus ne sont pas des demi-boucles capacitives.

Les valeurs des paramètres électrochimiques et de l'efficacité inhibitrice (**E%**) pour différentes concentrations en inhibiteur, obtenues par la spectroscopie d'impédance électrochimique et en utilisant le circuit équivalent sont réunies dans le **tableau 18**.

| Inhibiteur | Concentrations (M) | Z ($\Omega.cm^2$) | C _{dl} ($\mu f.cm^{-2}$) | E (%) |
|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------|------------------|
| 1M HCl | - | 14.50 | 200 | -- |
| <u>284</u> | 10 ⁻⁶ | 56 | 64 | 81 |
| | 10 ⁻⁵ | 81 | 61 | 85 |
| | 10 ⁻⁴ | 136 | 55 | 88 |
| | 10 ⁻³ | 340 | 51 | <u>89</u> |
| <u>283</u> | 10 ⁻⁶ | 78 | 61 | 84 |
| | 10 ⁻⁵ | 97 | 51 | 88 |
| | 10 ⁻⁴ | 117 | 46 | 88 |
| | 10 ⁻³ | 133 | 35 | <u>95</u> |
| <u>173</u> | 10 ⁻⁶ | 78 | 64 | 81 |
| | 10 ⁻⁵ | 97 | 61 | 85 |
| | 10 ⁻⁴ | 117 | 55 | 88 |
| | 10 ⁻³ | 133 | 51 | <u>89</u> |
| <u>282</u> | 10 ⁻⁶ | 90 | 61 | 84 |
| | 10 ⁻⁵ | 124 | 51 | 88 |
| | 10 ⁻⁴ | 126 | 46 | 88 |
| | 10 ⁻³ | 295 | 35 | <u>95</u> |

A partir du tableau 18 nous pouvons faire les remarques suivantes :

La résistance de transfert de charge augmente avec la concentration de l'inhibiteur tandis que la capacité de la double couche diminue au fur et à mesure que la quantité de l'inhibiteur croît. La diminution de la valeur de C_{dl} peut être attribuée à l'adsorption des molécules de l'inhibiteur à la surface de l'acier formant une couche protectrice.

La double couche formée à l'interface électrode-solution est considérée comme un condensateur électrique, dont la capacité diminue en raison du déplacement des molécules

d'eau présentes dans l'électrolyte en faveur des molécules inhibitrices adsorbées à la surface de l'acier, formant une couche protectrice qui diminue le nombre de sites actifs de corrosion.

Les efficacités inhibitrices augmentent avec la concentration de l'inhibiteur pour atteindre une valeur maximale à $10^{-3}M$ de 89% pour **284**, 95% pour **283**, 89% pour **173** et 95% pour **282**. Ces résultats sont en bon accord avec ceux déterminés à partir des courbes de polarisation.

IX. Isothermes et paramètres thermodynamiques d'adsorption :

IX. 1. Isothermes d'adsorption de différents composés étudiés :

La vitesse de corrosion apparente est proportionnelle à la surface de métal non recouverte par l'inhibiteur, et le taux de recouvrement ' θ ' de la surface par les molécules de l'inhibiteur, peut, donc, être exprimé par le rapport $E(\%) / 100$.

Si nous supposons que l'adsorption de ces inhibiteurs suit l'isotherme d'adsorption de Langmuir, le taux de recouvrement de surface ' θ ' pour différentes concentrations, en milieu acide, est évalué par la méthode de perte de poids selon l'équation suivante :

$$\theta / (1 - \theta) = A.C.\exp(-\Delta G_{ads}/RT)$$

Avec : ΔG_{ads} est l'énergie libre d'adsorption, C'est la concentration de l'inhibiteur et A est une constante.

Les valeurs du taux de recouvrement de surface ' θ ' sont représentées graphiquement selon l'isotherme d'adsorption.

Les courbes C/θ en fonction de la concentration C (C : concentrations des inhibiteurs) sont sous forme de droite (figure 94), indiquant que l'adsorption de ces inhibiteurs en milieu HCl 1M se fait selon le modèle d'isotherme de Langmuir d'équation générale :

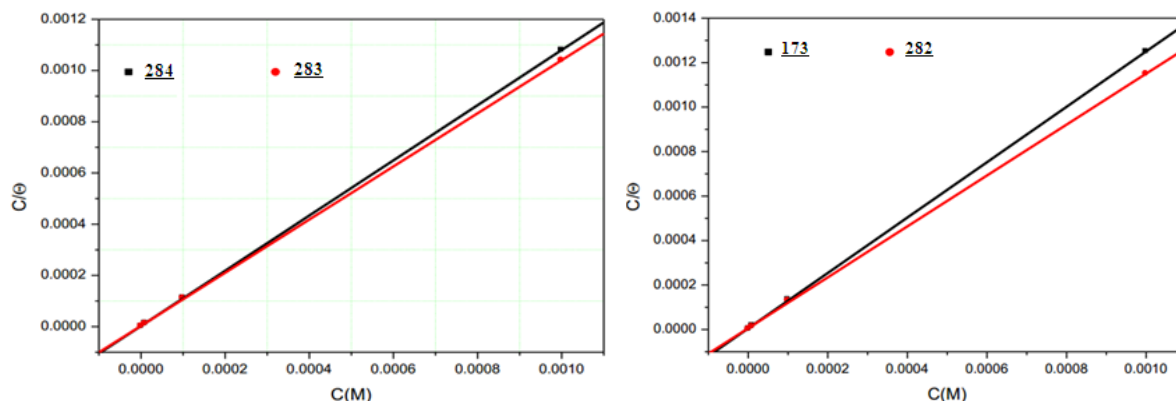
$$C/\theta = 1/k + C$$

Avec : K une constante **$K = 1/55.5 \exp(-\Delta G^\circ/RT)$** .

L'isotherme de Langmuir trouvé, donne une relation linéaire entre C/θ et C avec des pentes inférieures à l'unité pour tous les composés étudiés, (théoriquement la pente devrait être égale à 1). Cette déviation de l'unité peut être expliquée sur la base des interactions entre les espèces adsorbées sur la surface du métal, contrairement aux hypothèses de Langmuir (la pente qui devrait être égale à 1, est dû à l'adsorption idéale ; les sites d'adsorption sont équiprobables et il n'y a pas d'interaction entre les molécules de l'inhibiteur). Cela est compréhensible dans le cas des molécules organiques ayant des groupements ou des atomes polaires qui sont adsorbés

sur les sites anodiques ou cathodiques de la surface métallique. De telles espèces adsorbées peuvent interagir par des répulsions ou des attractions mutuelles.

Les valeurs de l'énergie d'adsorption ΔG_{ads} calculées à partir de l'isotherme de Langmuir sont rassemblées dans le **Tableau 19**.



-Figure 90 : Isotherme d'adsorption de Langmuir des composés **284**, **283**, **173** et **282** étudiés sur la surface de l'acier à 35°C.

Tableau 19 : Les valeurs de ΔG°_{ads} des produits testés

| Inhibiteur | 284 | 283 | 173 | 282 |
|---------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| $\Delta G_{ads}(\text{kJ/mol})$ | -43.38 | -42.93 | -41.45 | -41.17 |

La valeur négative de l'énergie libre d'adsorption (ΔG_{ads}) indique la spontanéité du processus d'adsorption de nos molécules à la surface de l'acier ^[166,167], et la stabilité de la couche formée qui est dû à la forte interaction entre les molécules inhibitrices et la surface métallique.

En règle générale ; les valeurs standard d'énergie libre de $-20 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ou moins négatifs sont associés à une interaction électrostatique entre les molécules chargées et la surface métallique chargée (adsorption physique), ceux de $-40 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ou plus négatif implique un partage de charge ou le transfert des molécules inhibitrices à la surface métallique pour former une liaison covalente douée de grande énergie de liaison (adsorption chimique).

Les valeurs de ΔG°_{ads} calculées dans le cas de ces composés organiques étudiés sont toutes proches de -40 kJ/mol . Cela indique que l'adsorption de ces inhibiteurs à la surface de l'acier doux peut impliquer la physisorption.

Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons enchainé avec des rappels sur les méthodes d'évaluation de la corrosion à savoir : la méthode gravimétrique et électrochimiques afin d'assurer la validité des résultats obtenus. En effet notre travail consiste en étude de l'inhibition de la corrosion d'acier doux par les benzothiazines dans le milieu HCl 1M. Il est à noter que cette étude de l'effet inhibiteur des benzothiazines, a été effectuée au Laboratoire de Chimie Appliquée et Environnement (LCAE-URAC18), Faculté des Sciences, Université Mohammed Premier-Oujda.

Sur la base des résultats obtenus et de la discussion, les conclusions suivantes peuvent être faites :

- ✓ Tous les produits étudiés sont de bons inhibiteurs et leurs efficacités atteignent des valeurs maximales à $10^{-3}M$.
- ✓ La comparaison entre les résultats obtenus à travers les méthodes gravimétrique, électrochimiques stationnaires et transitoires montre une cohérence satisfaisante. Une légère différence est notée en comparant les efficacités déterminées.
- ✓ Les courbes de polarisation cathodiques se présentent sous forme de droites de Tafel, dans un large domaine de potentiel, indiquant que la réaction de réduction de l'hydrogène à la surface de l'acier se fait selon un mécanisme d'activation pure.
- ✓ les courbes d'impédances obtenues se caractérisent par une seule boucle capacitive attribuée au processus de transfert de charge.
- ✓ Les valeurs très négatives de ΔG°_{ads} indiquent que l'adsorption de ces inhibiteurs se fait spontanément sur la surface de l'acier selon une physisorption.
- ✓ L'adsorption de l'inhibiteur à la surface de l'acier se fait selon le modèle de Langmuir.
- ✓ Les inhibiteurs ne modifient pas le mécanisme de réduction du proton.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le présent travail avait pour but, la synthèse et la réactivité de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one. Les propriétés antibactériennes et l'efficacité inhibitrice de corrosion de quelques produits synthétisés ont été également évaluées.

Les résultats obtenus ont été exposés en deux parties :

Dans la première partie nous avons présenté une étude bibliographique concernant la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazine. La deuxième partie concerne l'activité antibactérienne et l'étude de l'inhibition de la corrosion de certains composés hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazine synthétisés.

Ainsi, la première partie est subdivisée en quatre chapitres :

Le premier chapitre de cette partie, est un aperçu bibliographique sur la synthèse, la réactivité, ainsi que sur l'aspect biologique de quelques dérivés de la 1,4-benzothiazine. Les modifications structurelles de la molécule de base, ont permis de préparer de nouveaux dérivés susceptibles de présenter un large spectre d'activité biologique.

Dans le deuxième chapitre nous avons mis au point la synthèse de nouveaux dérivés de la 1,4-benzothiazine, via des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide et liquide-liquide avec différents agents alkylants. Dans tous les cas, il nous a été possible d'isoler un seul type de composés N-alkylés avec de bons rendements. Nous avons associé le motif oxazolidin-2-one aux noyaux 1,4-benzothiazines, en faisant la condensation du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine avec les 1,4-benzothiazines préparées précédemment, en présence d'un excès de carbonate de potassium. Les dérivés d'esters sont hydrolysés en milieu basique.

Dans le troisième chapitre, il nous a été possible grâce à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, de préparer des nouveaux hétérocycles pentagonaux de type isoxazoline et 1,2,3-triazole. La méthode utilisée est celle introduite et décrite par Huisgen ; elle consiste à faire réagir les oxydes de nitriles et les azides avec des dipôlarophiles à base de dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-one, alkylés par le bromure d'allyle et le bromure de propargyle. Ces réactions ont permis de générer des isoxazolines et des 1,2,3-triazoles avec de très bons rendements.

Nous avons décrit la synthèse de nouveaux dérivés de la 1,2,3-triazolylméthyl-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one, obtenus à partir d'une série d'azides 1,3-dipolaire nouvellement préparés: le α -D-galactopyranoside, le 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-(D)-glucopyranosyle les azides aliphatiques et le méthyl-N-benzoyl- α -azidoglycinate. Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sont réalisées dans les conditions thermiques et dans les conditions catalytiques en présence de Cu(I) «Chimie Click ». Les résultats de ces réactions montrent une pré-sélectivité et une régio-sélectivité dépendant des conditions de la réaction et du dipôle utilisé. Nous avons également pu isoler de nouveaux 1,2,3-triazoles monosubstitués à partir du N-benzoyl- α -azidoglycinate de méthyle dans les conditions thermiques et proposé un mécanisme pour cette réaction.

Dans le quatrième chapitre, nous nous sommes intéressés à la mise au point de nouveaux dérivés de la 1,4-benzothiazin-3-ones par greffage de la (Z)-2-benzylidène-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazin-3-one **108** sur les 5,6-anhydro-3-O-alkyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranoses, en présence de K₂CO₃ dans le DMSO. Ensuite la déprotection des substrats

280a-c a été réalisée dans le mélange CF₃COOH-H₂O (9/1 : v/v). Les produits désirés susceptibles de présenter des activités biologiques très intéressantes, ont été obtenus avec de bons rendements.

Il est à noter que les structure des hétérocycles synthétisés ont été identifiées sur la base des données spectrales de RMN, et confirmées, pour certains produits, par une étude cristallographique par diffraction des rayons X.

La deuxième partie de ce travail est divisée en deux chapitres :

Dans le premier chapitre, nous avons étudié l'activité antibactérienne de quelques dérivés de la 1,4-benzothiazine préparés dans la première partie.

Deux séries des produits (dérivés de la 1,4-benzothiazine liés aux sucres et aux triazoles) ont été soumis à une évaluation de tests bactériologiques et un composé d'entre eux a donné des concentrations inhibitrices significatives sur les souches utilisées. Les différents tests réalisés montrent que ces produits possèdent une activité antibactérienne modérée par rapport à la référence, le chloramphénicol.

Enfin, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'efficacité inhibitrice de quatre dérivés de la 1,4-benzothiazine, Les résultats obtenus montrent que les dérivés benzothiaziniques testés dans HCl 1M à 35°C : **173**, **282**, **283**, **284** sont de bons inhibiteurs de corrosion.

Références bibliographiques

- ¹ (a) Olayinka, O. A., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2012, **00**, 1–11. (b) Bhikan, J. K., Rahul, S. S., Premchand, B. P., Sanjay, A. P., Rajeshwar, J. K., Pravin, S. G., Bhata, R. C., *E-Journal of Chemistry.*, 2012, **9**(1), 318–322. (c) Yogesh, P., Atul, S., Pramod, N., Pramod, M., Dhananjay, M., *Chinese Journal of Chemistry.*, 2009, **27**, 2049–2054. (d) Praveen, K., Sharma, A. F., *Res Chem Intermed.*, 2011, **37**, 1103–1111.
- ² (a) Gowda, J., Khader, A. M. A., Kalluraya, B., Shree, P., Shabaraya, A. R., *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 4100. (b) Asif, H., Priyanka, A., *Acta Poloniae Pharm.*, 2008, **65**, 527. (c) Park, M. S., Chang, E. S., Lee, M. S., Kwon, S. K., *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2002, **23**(12), 1836–1838.
- ³ Eman, M., Abbas, H., Thoraya A. F., *Monatsh Chem.*, 2010, **141**, 661–667.
- ⁴ (a) Jacquot, Y., Bermont, L., Giorgi, H., Refouvelet, B., Adessi, G. L., Daubrosse, E., Xicluna, A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2001, **36**, 127. (b) Shamsuzzaman, A. M., Dar, H., Khanam, M., Gatoo, A., *Arabian Journal of Chemistry.*, 2014, **7**, 461–468.
- ⁵ Kalluraya, B., Chimbalkar, R. M., Hegde, J. C., *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 2005, **15**, 15.
- ⁶ Tawada, H., Sugiyama, Y., Ikeda, H., Yamamoto, Y., Meguro, K., *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, **38**, 1238.
- ⁷ Schiaffella, F., Macchiarulo, A., Milanese, L., Vecchiarelli, A., Fringuelli, R., *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 5196.
- ⁸ (a) Munirajasekar, D., Himaja, M., Sunil, M., *Int. Res. J. Pharm.*, 2011, **2**, 114. (b) Suresh, C. H., Rao, V. J., Jayaveera, K. N., Subudhi, S. K., *Int. Res. J. Pharm.*, 2011, **2**, 257.
- ⁹ Hendricks, R. T., Fell, J. B., Blake, J. F., Fischer, J. P., Robinson, J. E., Spencer, S. R., Stengel, P. J., Bernacki, A. L., Leveque, V. J. P., Pogam, S. L., Rajyaguru, S., Najera, I., Josey, J. A., Harris, J. R., Swallow, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 3637.
- ¹⁰ Kanda, A., Hashimoto, H., *Jpn. J. Pharmacol.*, 1993, **63**, 121.
- ¹¹ Barazarte, A., Lobo, G., Gamboa, N., Rodrigues, J. R., Capparelli, M. V., Alvarez-Larena, A., Lopez, S. E., Charris, J., *E. Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 1303.
- ¹² Zieba, A., Sochanik, A., Szurko, A., Rams, M., Mrozek, A., Cmoch, P., *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 4733.
- ¹³ Motohashi, N., Kawase, M., Saito, S., Sakagami, H., *Curr. Drug Targets* 2000, **1**, 237. (b) Inoue, S., Hasegawa, K., Wakamatsu, K., Ito, S., *Melanoma Res.*, 1998, **8**, 105.
- ¹⁴ Hasegawa, K., Ito, S., Inoue, S., Wakamatsu, K., Ozeki, H., Ishiguro, I., *Biochem. Pharmacol.*, 1997, **53**, 1435.
- ¹⁵ Coughlin, S. A., Danz, D. W., Robinson, R. G., Klingbeil, K. M., Wentland, M. P., Corbett, T. H., Waud, W. R., Zwelling, L. A., Altschuler, E., Bales, E., Rake, J. B., *Biochem. Pharmacol.*, 1995, **50**, 111.
- ¹⁶ Malagu, K., Boustie, J., David, M., Sauleau, J., Amoros, M., Girre, R. L., Sauleau, A., *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 1998, **4**, 57.
- ¹⁷ Goveas, J., Khader, A. M. A., Kalluraya, B., Sheik, S. et Chandrashekar, K. R., *Der Pharma Chemica.*, 2015, **7**(3), 248–255.
- ¹⁸ Cecchetti, V., Calderone, V., Tabarrini, O., Sabatini, S., Filippini, E., Testai, L., Spogli, R., Martinotti, E., Fravolini, A., *J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 3670.
- ¹⁹ Schwarzl, I., Stark, U., Brodmann, M., Haiden, U., Tritthart, H. A., Stark, G., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2000, **35**, 309.
- ²⁰ Pitzurra, L., Fringuelli, R., Perito, S., Schiaffella, F., Bouluzzi, R., Bistoni F. et Vecchiarelli, A., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*, 1999, **43**(9), 2170.

-
- ²¹ Matsumoto, Y., Tsuzuki, R., Matsuhisa, A., Yoden, T., Yamagiwa, Y., Yanagisawa, I., Shibamura, T., Nohira, H., *Med. Chem.*, 2000, **8**, 393.
- ²² Chhikara, B. C., Mishra, A. K., Tandon, V., *Heterocycles.*, 2004, **63**, 1057.
- ²³ Jain, N. P., Upasani, C. D., Jain, U. N., *Am. J. PharmTech Res.*, 2013, **3(5)**, 2249–3387.
- ²⁴ Jain, N. P., Upasani, C. D., *Innovational Journal of Chemistry*, 2015, **1**, 1.
- ²⁵ Kirchner, F. K., Alexander, E. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81**, 1721.
- ²⁶ Balasubramaniyan, V., Balasubramaniyan, P., Shaikh, A. S., *Tetrahedron*, 1986, **42**, 2731.
- ²⁷ Cizej, V. L et Uraleb, U., *J. Heterocyclic Chem.*, 1996, **33**, 97.
- ²⁸ Andrey, S. T., Vladimir, V. K., Marina, A. S., Julya, A. K., Alexey, P. I., Alexander, V. K., Sergey, E. T., Alexandre, V., *Ivachtchenko, J. Comb. Chem.*, 2006, **8**, 469–479.
- ²⁹ El-Hamouly, W., Amin, K., Abbas, E., Abd El-Meguid, E., *Egypt Pharm. J.*, 2008, **7**, 127.
- ³⁰ Søren, C. S., Holger, C. H., Tina, M. T., Harrie, C. M. B., Anne, W., Michael, D., Philip, W., Per, O. G., Arkhammar, T. B., Marie-Hélène, A., Philippe, L., John, B. H., *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, **13**, 141–155.
- ³¹ Aloui, S., Forsal, I., Sfaira, M., Touhami, M. E., Taleb, M., Baba, M. F., Daoudi, M., *Portugaliae Electrochim Acta.*, 2009, **27**, 599.
- ³² Munde, S. B., Bondge, S. P., Bhingolikar, V. E., Mane, R. A., *Green Chem.*, 2003, **5**, 278.
- ³³ Durre, S., Uzma, S., Naeem, A., *Turk. J. Chem.*, 2013, **37**, 262–270.
- ³⁴ Jiaping, W., Yongjia, S., Cuie, W., Xinwei, H., Zhenglei, Yan., Manman, H. et Fuyin, Z., *RSC Adv.*, 2013, **3**, 4643–4651.
- ³⁵ Samundeeswari, L. S., Bahubali, M. C., Manohar, V. K., Lokesh, A. S., *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 2013, **43(18)**, 2464–2474.
- ³⁶ Naveen, G., Ankita, G., Dinesh, C. G., *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, Taylor and Francis Group.*, 2015, **34**, 40–55.
- ³⁷ Rathore, B. S., Kumar, M., *Res. Chem. Intermediates.*, 2006, **32**, 647.
- ³⁸ Saadouni, M., Ghailane, T., Boukhris, S., Hassikou, A., Habbadi, N., Ghailane, R., Harcharras, M., Souizi, A. et Amri, H., *Org. Commun.*, 2014, **7**, 77–84.
- ³⁹ Jacquot, Y., Cleeren, A., Laios, I., Ma, Y., Boulahdour, A., Bermont, L., Befouvelet, B., Adessi, G., Leclercq, G., Xicluna, A., *Bull. Biol. Pharm.*, 2002, **25**, 335.
- ⁴⁰ Barange, D., Batchu, V., Gorja, D., Pattabiraman, V., Tatini, L., Babu, J., *Tetrahedron*, 2007, **63**, 1775–89.
- ⁴¹ Bakavoli, M., Nikpour, M., Rahimizadeh, M., Saberi, M. R., Sadeghian, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**, 2120.
- ⁴² Keita, A., Essassi, E. M., Salem, M., *J. Soc. Chim. Tunisie.*, 2000, **4(8)**, 747.
- ⁴³ Baryala, Y., *Thèse de doctorat, Rabat.*, 2007.
- ⁴⁴ Chakib, I., Djerrari, B., Zerzouf, A., El Mzibiri, M., Benbacer, L., Essassi, E. M., *J. Mar. Chim. Hétérocycl.*, 2016, **1(1)**, 99–108.
- ⁴⁵ Balaji, S. L., Sudhakar, L. P., Manisha, R. B., Ramrao, A. M., *J. Iran Chem. Soc.*, 2015, **13**, 443.
- ⁴⁶ Tabakovie, K., Tabakovie, I., Trkovnik, M., Jurie, A., Trinajstie, N., *J. Heterocyclic. Chem.*, 1980, **17**, 801.
- ⁴⁷ Kugita, H., Inoue, H., Ikezaki, M. et Takeo, S., *Chem. Pharm. Bull.*, 1970, **18**, 2028.
- ⁴⁸ Zerzouf, A., *Thèse de doctorat d'Etat, Rabat.*, 2002.
- ⁴⁹ Erker, T., Bartsch, H., *Liebigs Ann. Chem.*, 1992, 403.

-
- ⁵⁰ Shubhanjan, M., Amrita, C., Subhajat, M., Adinath, M. et Alakananda, H., *Organic Letters September.*, 2014, 16.
- ⁵¹ Hori, M., Kataoka, T., Shmizu, H., Imai, Y., *Chem Pharm Bull.*, 1973, **5**, 27.
- ⁵² Flavia, V., Daniela, C., Vittoria, C., Guido, F., Lucia, C., Alessandro, G., Chiara, C., *Il Farmaco.*, 1998, **53**, 752–757.
- ⁵³ Kshamta, G., Naveen, G., Nishidha, K., Gautam, D. C., *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.*, 2013, **32**, 81–97.
- ⁵⁴ Souza, A. M. A., Walfrido, S. T. P., Leite, L. F. C., Lima, M. C., Pitta, I. R., *Quim. Nova.*, 2010, **33**, 562.
- ⁵⁵ Kamila, S., Koh, B., Zhang, H. et Biehl, E. R. *ARKIVOC.*, 2006, **2**, 1.
- ⁵⁶ Deshmukh, M. B., Deshmukh, S. A., Jagtap, S. S., Mulik, A. R., *Indian Journal of Chemistry.*, 2007, **46**, 852–859.
- ⁵⁷ Sebbar, N. K., Ellouz, M., Lahmidi, S., Hlimi, F., Essassi, E. M., Mague, J. T., *IUCrData*, 2017. **2**, x170695.
- ⁵⁸ Ellouz, M., Sebbar, N. K., Essassi, E. M., Saadi, M., El Ammari, L., *Acta Cryst.*, 2015. **E71**, o862–o863.
- ⁵⁹ Baryala, Y., Zerzouf, A., Salem, M., Essassi, E. M., Lazar, S., Leger, J. M., Jarry, C., Guillaumet, G., *Phosphorus, Sulfur Silicon*, 2008, **183**, 1862–1869.
- ⁶⁰ Baryala, Y., Zerzouf, A., Essassi, E. M., Reuter, H., Eickmeier, H., *Acta Cryst.*, 2007, **E63**, o2554–o2556.
- ⁶¹ Khairnar, B. J., Salunke, R. S., Patil, P. B., Patil, S. A., Kapade, R. J., Girase, P. S., Bhata, R., Chaudhari, B. R., *E-Journal of Chemistry*, 2012, **9**, 318.
- ⁶² Yogesh, P., Atul, S., Pramod, N., Pramod, M., Dhananjay, M., *International Journal of Current Pharmaceutical Research.*, 2011, **3(3)**, 47–51.
- ⁶³ Dabholkar, V. V., Gavande, R. P., *Arabian Journal of Chemistry.*, 2011, doi:10.1016/j.arabjc.2011.03.009.
- ⁶⁴ Cecchetti, V., Fravolini, A., Pagella, P. G., Savino, A., Tabarrini, O., *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 3449.
- ⁶⁵ Yang, H., Fang, L., Li, Z. B., Ren, F. K., Wang, L. Y., Tian, X., Shin, D. S., Zuo, H., *Med. Chem. Res.*, 2011, **20**, 93.
- ⁶⁶ Armenise, D., Laurentis, N. D., Rosato, A., Morlacchi, F., *J. Heterocycl. Chem.*, 2006, **43**, 1371.
- ⁶⁷ Fausto, S., Antonio, M., Lara, M., Anna, V., Renata, F., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006, **14**, 5196–5203.
- ⁶⁸ Kaatz, G. W., McAleese, F., Seo, S. M., *Antimicrob., Agent Chemother.*, 2005, **49**, 1857.
- ⁶⁹ Shen, X. M., Dryhurst, G., *Tetrahedron*, 2001, **57**, 393.
- ⁷⁰ Violetta, C., Renata, F., Fausto, S., Arnaldo, F., Giancarlo, B., Anna, I. F., Giorgio, S., *Eur. J. Med. Chem.*, 1989, **24**, 479–484.
- ⁷¹ Urakawa, K., Mihara, M., Takagi, N., Kawamura, A., Akamatsu, K., Takeda, Y., *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, **435**, 237.
- ⁷² Urakawa, K., Mihara, M., Suzuki, T., Kawamura, A., *Immunopharmacology*, 2000, **48**, 137.
- ⁷³ Gruner, N. H., Gerlach, T. J., Jung, M. C., Diepolder, H. M., Schirren, C. A., Schraut, W. W., Hoffman, R., Zachoval, R., Santantonio, T., Cucchiari, M., Cerny, A., Rape, G. R., *J. Infect. Dis.*, 2000, **181**, 1528.
- ⁷⁴ Nair, L. G., Bogen, S., Bennett, F., Chen, K., Vibulbhan, B., Huang, Y., Yang, W., Doll, R. J., Shih, N. Y., Njoroge, F. G., *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 3057.
- ⁷⁵ Alberti, A., Benvegnu, L., *J. Hepatol.*, 2003, **38**, 104.

-
- ⁷⁶ Ellis, D. A., Blazel, J. K., Webber, S. E., Tran, C. V., Dragovich, P. S., Sun, Z., Ruebsam, F., McGuire, H. M., Xiang, A. X., Zhao, J., Li, L. S., Zhou, Y., Han, Q., Kissinger, C. R., Showalter, R. E., Lardy, M., Shah, A. M., Tsan, M., Patel, R., LeBrun, L. A., Kamran, R., Bartkowski, D. M., Nolan, T. G., Norris, D. A., Sergeeva, M. V., Kirkovsky, L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 4628.
- ⁷⁷ Lee, P. W., Liu, C. T., Rampao, H. S., Rosario, V. E., Shaio, M. F., *Malar. J.*, 2010, **9**, 26.
- ⁷⁸ World, F. H. O. (WHO)., World Malaria Report., 2005. Available online at: <http://rbm.who.int/wmr>.
- ⁷⁹ Cecchetti, V., Calderone, V., Tabarrini, O., Sabatini, S., Filipponi, E., Testai, L., Spogli, R., Martinotti, E., Fravolini, A., *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 6766.
- ⁸⁰ Calderone, V., Spogli, R., Martelli, A., Manfroni, G., Testai, L., Sabatini, S., Tabarrini, O., Cecchetti, V., *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 5085.
- ⁸¹ Gennest, J., Lippy, P., in Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th edition (Eds.: R. O. Bonow, D. L. Mann, D. P. Zipes, P. Libby), Philadelphia, PA, Saunders Elsevier., 2011, Chapter 47.
- ⁸² Daniels, S. R., Greer, F. R., *Pediatrics.*, 2008, **122**, 198.
- ⁸³ Matralis, A. N., Katselou, M. G., Nikitakis, A., Kourounakis, A. P., *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 5583.
- ⁸⁴ Iwao, J. I., Oya, M., Iso, T., *US Patent.*, 1988, **4**, 739.
- ⁸⁵ Iwao, J. I., Iso, T., Oya, M., *US Patent.*, 1986, 4584300.
- ⁸⁶ Obrosova, I. G., Kador, P. F., *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2011, **12**, 373.
- ⁸⁷ Aotsuka, T., Hosono, H., Kurihara, T., Nakamura, Y., Matsui, T., Kobayshi, F., *Chem. Pharm. Bull. Tokyo.*, 1994, **42**, 1264.
- ⁸⁸ Combrink, K. D., Gulgeze, H. B., Thuring, J. W., Yu, K.-L., Civiello, R. L., Zhang, Y., Pearce, C. B., Yin, Z., Langley, D. R., Kadow, K. F., Cianci, C. W., Clarke, Z. Li, J., Genovesi, E. V., I. Medina, Lamb, L., Yang, Z., Zadjura, L., Krystalc, M., Meanwell, N. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 4784.
- ⁸⁹ Junnakar, A. Y., Singh, P. P., Patnaik, G. K., Shrotri, D. S., *Pharmacol. Res.*, 1992, **26**, 131.
- ⁹⁰ Fujita, M., Ito, S., Ota, A., Kato, N., Yamamoto, K., Kawashima, Y., Yamauchi, H., Iwao, J., *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 1898.
- ⁹¹ Wolfram, R. M., Kritz, H., Oguogho, A., Sinzinger, H., *Thromb. Res.*, 2002, **106**, 187.
- ⁹² Viale, G. B., *Morgagni*, 65, 50134 Florence, Italie., 1999, **30**, 752-757.
- ⁹³ Miyawaki, N., Furuta, T., Shigei, T., Yamauchi, H. et Iso, T., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1990, **16**, 769.
- ⁹⁴ Kageyama, M., Nishimura, K., Takada, T., Miyawaki, N. et Yamauchi, Y., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1991, **17**, 102.
- ⁹⁵ Kuyama, K. O., Kiuchi, S., Okamoto, M., Narita, H. et Kudo, Y. *J. Eur. Pharmacol.*, 2000, **398**, 209.
- ⁹⁶ Napolitano, A., Donato, P. D. et Prota, G. *J. Org. Chem.*, 2001, **66(21)**, 6958.
- ⁹⁷ Bard, J., *Anal. Chim.*, 1963, **35**, 1125.
- ⁹⁸ Padwa, A., *Wiley-Interscience: New York.*, 1984, **1**.
- ⁹⁹ Padwa, A., Trost, B., Fleming, I. M., Eds.; Pergamon: Oxford., 1991, **4**, 1069.
- ¹⁰⁰ Shong, P. D., Leginus, J. M., Lander, S. W., *J Org Chem.*, 1986, **51**, 574.
- ¹⁰¹ Kametani, T., Chu, S. D., Honda, T., *J Chem Soc Perkin Trans.*, 1988, **1**, 1598.
- ¹⁰² Annuziata, R., Chinquini, M., Cozzi, F., Raimondi, L., *Tetrahedron.*, 1987, **43**, 4051.
- ¹⁰³ Sebbar, N. K., Mekhzoum, M. E. M., Essassi, E. M., Zerzouf, A., Talbaoui, A. Bakri, Y., Saadi, M., Ammari, L. E., *Res Chem Intermed.*, 2016, **42**, 6845–6862.
- ¹⁰⁴ Sebbar, N. K., Ellouz, M., Essassi, E. M., Ouzidan, Y. et Mague, J. T. *Acta Cryst.*, 2015. **E71**, o999.

-
- ¹⁰⁵ Mustaphi, N. H., *thèse de doctorat national. Rabat.*, 2004.
- ¹⁰⁶ Grabley, S., Kluge, H., Hoppe, H-U., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1987, **99**, 692.
- ¹⁰⁷ Kakeya, H., Morishita, M., Kobinata, K., Osono, M., Ishizuka, M., Osada, H. J., *Antibiot.*, 1998, **51**, 1126.
- ¹⁰⁸ Buzas, A. et Gagosz, F., *Synlett.*, 2006, **17**, 2727–2730.
- ¹⁰⁹ Evans, D. A. et Weber, E. J., *Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 6757.
- ¹¹⁰ Alsubari, A., Bouhfid, R. et Essassi, E. M., *ARKIVOC.*, 2009, **12**, 337–346.
- ¹¹¹ Curtius, T., *Chem. Ber.*, 1883, **16**, 2230–2231.
- ¹¹² Buchner, E., *Chem. Ber.*, 1888, **21**, 2637–2647.
- ¹¹³ Padwa, A., Stull, P. D., *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 5407.
- ¹¹⁴ Huisgen, R., *Angew. Chem.*, 1963, **75**, 604–637.
- ¹¹⁵ Woodward, R. B., Hoffmann, R. *Verlag Chemie: Weinheim/Bergstr.*, 1970.
- ¹¹⁶ Houk, K. N., Sims, J., Watts, C. R., Luskus, L. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 7301–7315.
- ¹¹⁷ Houk, K. N., Sims, J., Duke, R. E., Jr., Strozier, R. W., George, J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 7287-7301.
- ¹¹⁸ Genin, M. J., *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 953.
- ¹¹⁹ Scriven, E. F. V., *Academic Press: Orlando, Fla.*, 1984.
- ¹²⁰ Tornøe, C. W., Christensen, C., Meldal, M., *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3057-3064.
- ¹²¹ Brik, A., Alexandratos, J., Lin, Y. C., Elder, J. H., Olson, A. J., Wlodawer, A., Goodsell, D. S., Wong, C. H., *Chem. Bio.Chem.*, 2005, **6**, 1167–1169.
- ¹²² Michael, A., *J. Pr.Chem.*, 1893, **48**, 94–95.
- ¹²³ Huisgen, R., *New York.*, 1984, **2**, 83–168.
- ¹²⁴ Wang, Z., Qin, H., 2003, **19**, 2450–2451.
- ¹²⁵ Sebbar, N. K., *Thèse de doctorat.*, Rabat., 2015.
- ¹²⁶ Ahabchane, N. H., Keita, A. et Essassi, E. M., *R, Acad. Sci, Paris.série IIc.*, 2000, **3**.
- ¹²⁷ Alaoui, C. I., Kandri, R. Y., Keita, A., Sabir, S., Skalli, M. K., El Hadrami, E. M., Essassi, E. M., *Phys.News.*, 2008, **39**, 98.
- ¹²⁸ Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B., *Angew. Chem.Int. Ed.* 2002, **41**, 2596-2599.
- ¹²⁹ (a) Finn, M. G., Fokin, V. V., *Chem. Soc. Rev.* 2010, **39**, 1231. (b) Struthers, H., Mindt, T. L., Schibli, R., *Dalton trans.* 2010, **39**, 675. (c) Lutz, J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 1018.
- ¹³⁰ (a) Meldal, M., Tornøe, C. W., *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 2952. (b) Liang, L.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2933.
- ¹³¹ Diaz, D. D., Marrero, Tellado, J.J., Velazquez, D. G., Ravelo, A. G., *Tetraherron Letters.*, 2008, **49**, 1340–1343.
- ¹³² Nagamatsu, T., Hantani, Y., Yamada, M., Sasak, K., Ohtomo, H., Nakyama, T., Hinota, T. J., *Heterocyclic Chem.*, 1993, **30**, 193.
- ¹³³ Krechl, J., Perez, M. A., Cuadrado, F. J., Soto, J. L. *Synthesis* 1988, **2**, 122–126.
- ¹³⁴ Loubinoux, B., Colin, J. -L., Tabbache, S., *J. Heterocyclic. Chem.*, 1984, **21**, 1669.
- ¹³⁵ Ferfra, S., *Thèse de Doctorat d'État.*, Rabat, 2001.
- ¹³⁶ Galifano, S., Moccia, R., Scarpati, R., Speroni, G., *J. Chem. Phy.*, 1957, **26**, 1777.
- ¹³⁷ Wiley, R. H., Wakefield, B. J., *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 546.
- ¹³⁸ Liu, K. C., Shelton, B. R., Howe, R. K., *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 3916.

-
- ¹³⁹ Lang, J. S. A., Lin, Y. E., Katritzky, A. R. et Rees, C. W., *Pergamon.*, 1984, **6**, 1.
- ¹⁴⁰ Bouhfid, R., *Thèse de doctorat.*, Rabat., 2007.
- ¹⁴¹ Ramli, Y., *Thèse de doctorat.*, Rabat., 2011.
- ¹⁴² Jarmoumi, C., *Thèse de doctorat*, Faculté des Sciences de Kénitra, 2007.
- ¹⁴³ Jarmoumi, C., Lakhrissi, B., Mondieig, D., Négrier, P., Léger, J. M., Massip, S., Lazar, Z., Benali, B., Massoui, M., Essassi, E. M., *J. Phy. Org. Chem.*, 2009, **22**, 585.
- ¹⁴⁴ Lakhrissi, B., Essassi, E. M., Massoui, M., Goethals, G., Lequart, V., Monflier, E., Cecchelli, R., et Martin, P., *J. C. Chem.*, 2004, **23(6)**, 389–401.
- ¹⁴⁵ Lakhrissi, L., Lakhrissi, B., Touir, R., Touhami, M. E., Massoui, M., Essassi, E. M. *A. J. Chemistry.*, 2014, **xx**, xxx–xxx
- ¹⁴⁶ Khandelwal, N., Abhilasha, S., Gautam, N. et Gautam, D.C., *J. Chem. Sci.*, 2013, **125**, 85.
- ¹⁴⁷ Goueth, P. Y., Ronco, G., Villa P., *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 1994, **13(5)**, 679–696.
- ¹⁴⁸ a) Régnault, J., Ronco, G., Villa, P., Brevet, Fr. n° 8915995, Générale sucrière, 1989. Publié brevet français n° 2655347, le 1996. b) Einhorn, C., Luche, J.-L., *Carbohydr. Res.*, 1986, **155**, 258–261, c) Hanessian S., CRC Press, Boca Raton, FL, 1997.
- ¹⁴⁹ a) Chellé, F., *thèse de doctorat*, Université de Picardie Jules Verne – UFR Sciences, Amiens, France, 1993. b) Osborn, H. M. I., Academic Press, New York, 2002. c) Pana, A. M., Rusnac, L., Bandur, G., Deleanu C., Balan, M., *E-Polymers*, 2011, **4**, 1–14.
- ¹⁵⁰ Martin, P., *Thèse de doctorat*, Université de Picardie Jules Verne-UFR Siences, Amiens, France, 1993.
- ¹⁵¹ Lakhrissi, B., Benksim, A., Massaoui, M., Essassi, E. M., Lequart, V., Joly, N., Beaupère, D., Wadouachi, A., Martin, P., *Carbohydr. Res.*, 2008, **343**, 421–433.
- ¹⁵² Bouhlal, D., Godé, P., Goethals, G., Massoui, M., Villa, P., Martin, P., *Carbohydr. Res.*, 2000, **329(1)**, 207–214.
- ¹⁵³ Lakhrissi, B., *Thèse de doctorat d'état*, Kénitra, 2003.
- ¹⁵⁴ Metzner, J., Lippmann, E., Weber, F. G. et Westphal, G., *Pharmazie.*, 1981, **36**, 388
- ¹⁵⁵ Seitz, L. E., Suling, W. J. et Reynolds, R. C., *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 5604.
- ¹⁵⁶ Benard J., Michel A., Philibert J., Talbot J., *Métallurgie générale*, Masson Editeurs 1969.
- ¹⁵⁷ Chakib, I., *Thèse de doctorat.*, Rabat., 2016.
- ¹⁵⁸ Chakib I., Elmsellem H., Sebbar N. K., Lahmidi S., Nadeem A., Essassi E. M., Ouzidan Y., Abdel-Rahman I., Bentiss F. and Hammouti B.; *J. Mater. Environ. Sci*, 2016, **7(6)**, 1866.
- ¹⁵⁹ Allachi Hakim, Thèse « Contribution à l'étude de mécanisme de l'inhibition de la corrosion de l'alliage d'aluminium 6060 par les terres rares en milieu NaCl, 2012.
- ¹⁶⁰ Thomas & Betts, renseignements techniques des types communs de corrosion, 2013. http://www.tnb-canada.com/fr/fichier/SS_Corrosion_FR_web.pdf.
- ¹⁶¹ Cefracor, Matériaux métalliques : phénomènes de corrosion, quatrième partie : les différentes formes de corrosion aqueuse. Cefracor, 2003, 75-86, disponible sur : [http:// www.cefracor.org/doc/cours-04/pdf](http://www.cefracor.org/doc/cours-04/pdf);
- ¹⁶² Nancollas. G.H, *Corrosion.*, 1983, **39(3)**, 77.
- ¹⁶³ Pumps & process magazine, Affabulations et malentendus concernant : la Corrosion par piqûres et la corrosion caverneuse, 2010, 65.
- ¹⁶⁴ Landolt D., *Corrosion et Chimie de Surface des Métaux*, 1st Edition, Alden Press, Oxford, 1993, 489.

-
- ¹⁶⁵ Fiaud C., Lemaitre C., Pébère N.. Inhibiteurs de corrosion. In : G. Béranger, H. Mazille, Corrosion et Anticorrosion (pratique industrielle), Hermès Science Publications, Paris, 2002. 245.
- ¹⁶⁶ Cruz J., Martinez R., Genesca J., Ochoa E.G., *J. Electroan. Chem.*, 2004, 566, 111.
- ¹⁶⁷ Abd El-Rehim.S.S, Hassan, H.H, Amin.A.M, *Mater. Chem. Phys.*, 2001, 70, 64.

Résumé

Le présent travail entre dans le cadre des recherches réalisées au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique concernant la synthèse, la réactivité et les études des propriétés biologiques et physico-chimiques de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la 1,4-benzothiazine.

Dans un premier temps, nous avons fonctionnalisé deux positions de la 1,4-benzothiazine (position 2 et 4) en engageant, cette dernière, dans des réactions d'alkylation, de greffage de (Z)-2-benzylidène-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one **108** sur 5,6-anhydro-3-O-alkyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranoses en position 4 et de condensation des aldéhydes en position 2. Les dérivés de la 1,4-benzothiazines alkylés par le bromure d'allyle et le bromure de propargyle (dipôlarophiles) ont été engagés dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire en présence des oxydes de nitriles et des azides.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité antibactérienne de quelques dérivés de la 1,4-benzothiazine, vis-à-vis d'une série des souches bactériennes à Gram positif et négatif. Les résultats observés montrent que nos produits possèdent une activité antibactérienne modérée par rapport à la référence, le chloramphénicol. Enfin, nous avons étudié l'efficacité inhibitrice de corrosion de quelques dérivés de la 1,4-benzothiazine. Les résultats obtenus montrent que tous ces composés 1,4-benzothiaziniques sont de bons inhibiteurs de corrosion.

Mots-clés : 1,4-benzothiazin-3-one/ Catalyse par Transfert de Phase/ cycloaddition 1,3-dipolaire/ 1,2,3-triazole/ isoxazoline/oxazolidin-2-one/ Rayons X/ RMN/ activité antibactérienne/ inhibiteur de corrosion.

Abstract

The present work is a part of the research carried out in the Laboratory of Heterocyclic Organic Chemistry concerning the synthesis, the reactivity and the studies of the physicochemical and antibacterial properties of new heterocyclic systems derived from 1,4-benzothiazin-3-one.

In the first step, we functionalized two positions of 1,4-benzothiazine (position 2 and 4) by engaging the latter in alkylation reactions, grafting of (Z)-2-benzylidene-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin-3-one **108** on 5,6-anhydro-3-O-alkyl-1,2-O-isopropylidene- α -D-glucofuranoses in position 4 and condensation of the aldehydes in position 2. 1,4-Benzothiazine derivatives alkylated with allyl bromide and propargyl bromide (dipolarophiles) were involved in 1,3-dipolar cycloaddition reactions in the presence of nitrile oxides and azides.

In the second step, we were interested in the evaluation of the antibacterial activity of some 1,4-benzothiazine derivatives, with respect to a series of gram positive and negative bacterial strains. The observed results show that our products have moderate antibacterial activity compared to the reference i.e. chloramphenicol. Finally, we studied the inhibitory corrosion efficiency of some 1,4-benzothiazine derivatives. The obtained results elucidate that all the 1,4-benzothiazine compounds tested are good corrosion inhibitors.

Keywords: 1,4-benzothiazin-3-one/ alkylation/ 1,3-dipolar cycloaddition/ 1,2,3-triazole/ isoxazoline/ oxazolidin-2-one/ RX/ RMN/ antibacterial activity/ inhibitory corrosion.