



UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR (ANNABA)
FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE
LABORATOIRE DE SYNTHÈSE ET BIOCATALYSE ORGANIQUE

Thèse

Pour l'obtention du diplôme de
DOCTORAT

Option
Chimie Organique Pharmaceutique
Par

WASSILA YAHIA

Etude expérimentale et théorique de dérivés benzoxazolinoniques potentiellement actifs

Soutenue le 05/05/2015

JURY

Mr. Yacine BOUHEDJA	Président	Professeur	Université de Annaba
Mr. Messaoud LIACHA	Directeur de thèse	Professeur	Université de Annaba
Mr. Abdelhafid DJEROUROU	Examinateur	Professeur	Université de Annaba
Mr. Mohamed ABDAOUI	Examinateur	Professeur	Université de Guelma
Mr. Rachid MERDES	Examinateur	Professeur	Université de Guelma
Mme. Chafia BOUCHELTA	Examinateur	Maître de Conférences	Université de Skikda

Etude expérimentale et théorique de dérivés
benzoxazolinoniques potentiellement actifs

Wassila YAHIA

© *date d'édition 31 mai 2015*

31 mai 2015

Dédicaces

A :

La mémoire de mon père

Ma très chère mère

Mes frères et soeurs

Mon mari et ma très chère petite fille Rihab

Tous mes amies

Mes collègues de laboratoire

Tous ceux qui m'ont soutenue pendant ces années

Je dédie ce travail

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique du Département de Chimie, Faculté des Sciences à l'Université d'Annaba.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma plus sincère reconnaissance à monsieur LIA-CHA Messaoud Professeur à l'Université Badji Mokhtar d'Annaba, pour la qualité de son encadrement, ses compétences, ses conseils fructueux, sa disponibilité et ses qualités humaines, ainsi je le remercie chaleureusement pour ses constants encouragements qui ont grandement contribué au bon déroulement de ce travail.

J'adresse mes très vifs remerciements à monsieur Yacine BOUHEDJA Professeur à l'Université d'Annaba, qui me fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements et l'expression de mon profond respect à monsieur Abdelhafid DJEROUROU Professeur à l'Université d'Annaba, qui a accepté de juger ce travail.

Je remercie vivement monsieur Mohamed ABDAOUI Professeur à l'Université de Guelma, pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes remerciements vont également à monsieur Rachid MERDES Professeur à l'Université de Guelma pour avoir accepté de faire partie du jury.

J'adresse également mes vifs remerciements à madame Chafia BOUCHELTA Maître de conférences à l'Université de Skikda, pour avoir accepté d'être membres du jury de cette thèse.

Je remercie ma très chère mère, mes frères et soeurs. Leur soutien et leur confiance en moi m'ont permis d'atteindre un de mes buts.

Enfin, je voudrais dire un grand merci à mon mari pour son soutien, sa compréhension durant toutes ces années.

Abréviations

AA	Acide arachidonique
Ac	Chlorure d'acétyle
ADMs	Alkenyldiarylmethanes
AF	Fluorure d'acétyle
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
AM1	Austin Model 1
BOA	2(3H)benzoxazolinone
BV	Basse vacante
CLOA	Combinaison linéaire des orbitales atomiques
CMV	Cytomégalo virus
DCM	Dichlorométhane
DFT	Density functional theory
DMF	Diméthylformamide
DMS	Diméthylsulfate
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DZ	Double zeta
EA	Affinité électronique
ED	Degrè d'efficacité
EDC	Chlorhydrate du 1-(3-Diméthyl-aminopropyl)3-éthylCarbodiimide
EI	Energie d'ionisation
FC	Friedel-Crafts
GTO	Gaussienne type orbitale
HF	Hartree-Fock
HO	Haut occupée
HOBT	1-hydroxyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazole
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
5-HT1A,2A,2C	Récepteurs
IC	Interaction de configuration
Int	Intermédiaire
IR	Infra rouge
LDA	Local density approximation
LPS	Lipopolysaccharides
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MA	Acide maléamique
MP	Moller-Plesset
NPA	Natural population analysis
OA	Orbitale atomique
OM	Orbitale moléculaire

OMF	Orbitales moléculaires frontières
PAEKs	Polyaryléthercétones
PCM	Polarizable continuum model
PES	Potentiel energy surface
PGG2	Prostaglandine
PG12	Prostacycline
PPA	Acide polyphosphorique
RHF	Restreint Hartree-Fock
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SCF	Self consistent Field
SEA	Substitution électrophile aromatique
SE	Substitution électrophile
SN₂	Substitution nucléophile d'ordre 2
STO	Slater type orbitale
Ta	Température ambiante
TEA	Triéthylamine
TET	Théorie de L'état de transition
TMS	Tétraméthylsilane
TNFα	Facteur de nécrose tumorale-alpha
TS	Etat de transition
TX	Thromboxane
TZ	Triple zeta
VIH	Virus d'immunodéficience humaine

ملخص

في الجزء الأول من هذه الأطروحة قمنا بتحقيق نظري لدور المحفز BF_3 في تحديد الانتقالية لتفاعل الأستلة للبنزوكرازولينون مع كلوريد الأستيل و ذلك باستخدام الطريقة DFT في المستوى النظري $B3LYP/6-31G^{**}$. الانتقالية (6/5) درست باستخدام التحليل FMO و مؤشرات الفعالية المشتقة من DFT. هذه الانتقالية فسرت بالتأثيرات الثانوية المحفزة. النتائج المتحصل عليها على توافق مع النتائج التجريبية.

بالموازاة مع هذه الدراسة قمنا بتطوير طريقة جديدة لتحضير مشتقات جديدة لـ بنزوكرازولينونيل كربوكساميد باستخدام ثلاثة طرق تكثيف لأحماض البنزوكرازولينون-6-يل كربوكسيليك مع 2-أمينو-4,6-ثنائي متيل بييريدين باستخدام محفزات مختلفة.

في الجزء الأخير لهذا العمل قمنا بتحضير مشتقات بنزوكرازولينونية جديدة مستبدلة على الحلقة العطرية للحلقة البنزوكرازولينونية الغير متجانسة بسلسلة من صنف إيميد (ماليمييد). قمنا كذلك بتحقيق نظري للانتقالية المنطقية لتفاعل الحوالة للأحماض N-(بنزوكرازولينون)-6-يل ماليمييك الذي ينتج المشتقات الماليمييدية الموافقة و ذلك باستخدام الطريقة DFT في المستوى النظري $B3LYP/6-31G^{**}$. المقارنة بين طاقة الحالات الانتقالية للمركبين استخدمت لتأكيد البنيات المقترحة لمختلف الإيميدات المركبة.

Résumé

Dans la première partie de cette thèse, nous avons entrepris des investigations théoriques en utilisant la méthode DFT au niveau $B3LYP/6-31G^{**}$ du rôle du catalyseur BH_3 sur la régiosélectivité de la réaction d'acylation de la benzoxazolinone (BOA) avec le fluorure d'acétyle (AF). La régiosélectivité (chemin 5/6) est prédite correctement par les analyses OMF et les indices dérivants de la DFT. La régiosélectivité est contrôlée par l'interaction secondaire favorable. Ces résultats sont en bon accord avec les observations expérimentales. Dans la deuxième partie, nous avons développé une nouvelle stratégie de synthèse pour de nouveaux dérivés benzoxazolinonylcarboxamides, utilisant trois différentes conditions de condensation des synthons acides (benzoxazolinon-6-yl) carboxyliques avec la 2-amino-4,6-diméthylpyridine, en présence de différents catalyseurs. Dans un dernier volet de ce travail, nous avons réalisé la synthèse de nouveaux dérivés benzoxazolinoniques, substitués sur le noyau aromatique de l'hétérocycle benzoxazolinonique par une chaîne de type imide (maléimides). De plus, nous avons entrepris des investigations computationnelles, à l'aide de la méthode DFT au niveau $B3LYP/6-31G$ (d,p), de la régiosélectivité de la cyclisation des acides N-(benzoxazolinon-6-yl)maléamiques menant à leurs dérivés maléimides correspondants. La comparaison entre les énergies des états de transition des deux acides N-(benzoxazolinon-6-yl)maléamiques a été exploitée pour confirmer les structures proposées des différents maléimides synthétisés.

Abstract

In the first part of this work of thesis, we have undertaken a theoretical investigation using DFT method at the B3LYP/6-31G** level of theory on the role of the BH3 catalyst in the regioselectivity of the acylation reaction of benzoxazolinone (BOA) with acetyl fluoride (AF). The regioselectivity (5/6 channel) is predicted correctly by both FMO analysis and DFT-based reactivity indices. The regioselectivity is controlled by the favorable secondary interaction. These results corroborate very well with the experimental observations. In the second part, we have developed a new strategy for the synthesis of new benzoxazolinonylcarboxamide derivatives using three different condensation conditions of the fragments (benzoxazolinon-6-yl) carboxylic acids with 2-amino-4,6-dimethylpyridin in the presence of different catalysts. At the last section of this work, we have synthesized a new benzoxazolinonic derivatives substituted at the aromatic rings of the heterocyclic benzoxazolinone, by a chain of imide (maleimide) type. In addition, we have performed a computational investigation, using DFT method at the B3LYP/6-31G (d,p) level of the regioselectivity in the cyclisation step of the N-(benzoxazolinon-6-yl)maleamic acids, leading to the formation of the corresponding benzoxazolinonic maleimide derivatives . The comparison between the transition state energies of the two N-(benzoxazolinon-6-yl)maleamic acids, has been used to confirm the proposed structures of different synthesized imides .

Table des figures

1.1	2-(3H)-benzoxazolone	4
1.2	2(3H)-Benzoxazolones dans la nature	5
1.3	Médicaments à base de 2(3H)-Benzoxazolone	6
1.4	Dérivés de la 2(3H)-Benzoxazolone associées à des propriétés biologiques	9
1.5	Dérivés 6-acyl-2-benzoxazolinones	10
1.6	Dérivés benzoxazolinoniques à activité analgésique et anti-inflammatoires	11
1.7	Dérivés 6-acyl-2-benzoxazolinone à activité antimicrobienne	12
1.8	Dérivés benzoxazolin-2-ones	13
1.9	Bases de Mannich de structure chalconique	14
1.10	Dérivés de type ω -[2-oxo-3H-benzoxazol-3-yl]-N-phenylacetamide et propionamide	14
1.11	Dérivés benzoxazolinoniques à activité antioxydante	14
1.12	Alkenyldiarylmethanes (ADAMs) contenant le noyau benzoxazolone	15
1.13	3-dicarbonylés ayant des hétérocycles 2(3H)-benzazolone et 2(3H)-benzathiazolone	15
1.14	Analogues de l'antipaludique contenant un noyau benzoxazolone	15
1.15	Dérivés 2(3H)-benzoxazolone à activité anticonvulsivante	16
1.16	(a) bioisostères de la 2(3H)-Benzoxazolone	17
1.17	(b) bioisostères de la 2(3H)-Benzoxazolone	17
1.18	Transformations possibles sur la position N-3 de 2(3H)-Benzoxazolone	18
1.19	La benzoxazolinone sodée	18
1.20	Procédé d'acylation de la benzoxazolinone	20
1.21	l'ouverture du cycle oxazolinonique par hydrolyse alcaline	21
1.22	l'ouverture du cycle oxazolinonique par action des amines	21
1.23	Produits d'ouverture du noyau benzoxazolinonique	21
1.24	Analogie structurelle de la benzoxazolinone	22
1.25	Dérivés N-(4,6-diméthylpyridin-2yl)benzamides benzoxazolinoniques	24
1.26	N-arylmaléimides	25
1.27	Dérivés maléimides benzoxazolinoniques	25
1.28	Produits de la cyclisation des acides maléamiques benzoxazolinoniques	25
2.1	Surface d'énergie potentielle	38
2.2	Interaction possibles entre les centres atomiques	41
3.1	Acylation de Friedel-Crafts des composés phényliques catalysés par Al_2Cl_6	49
3.2	Acylation de Friedel-Crafts utilisant les amides	49

3.3	Réaction d'acylation de Friedel-Crafts intermoléculaire	50
3.4	Réaction d'acylation de Friedel-Crafts intramoléculaire	51
3.5	Le mécanisme proposé de l'acylation de Friedel-Crafts catalysé par $AlCl_3$ de l'ester	51
3.6	Réaction tandem d'acylation et d'alkylation de Friedel-Crafts de 2-chlorure d'alkenyle avec le benzène	52
3.7	Les σ -complexes pour la monoacétylation	53
3.8	Etape de la déprotonation des intermédiaires de Wheland	53
3.9	Les interactions possibles entre les orbitales moléculaires frontières des réactifs	55
3.10	Structures des états de transition avec les longueurs des nouvelles liaisons	56
3.11	Les profils énergétiques du chemin réactionnel	59
3.12	Structures des états de transition et des complexes moléculaires CM2-5 et CM2-6	60
3.13	Les interactions secondaires favorables de la seconde étape	60
3.14	L'interaction favorable dans l'Int-6	61
4.1	Dérivés de benzamide	67
4.2	Dérivés benzamides benzoxazoliniques	68
4.3	Schéma général de synthèse des 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamides	69
4.4	Synthèse des 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamides	70
4.5	Réarrangement du chlorhydrate du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) sous forme de chlorhydrate	71
4.6	Réarrangement du groupement acide carboxylique activé en une N-acylurée	72
4.7	Formation d'un ester activé par l'ajout d'HOBt	72
4.8	Mécanisme réactionnel proposé de la formation de l'ester activé	72
5.1	Structure of N-(benzoxazolinon-6-yl)maléimides	77
5.2	Mécanisme d'imidation chimique	80
5.3	Réarrangement de l'isoimide en imide	81
5.4	Schéma de synthèse des maléimides	82
5.5	mécanisme de formation de dérivés maléimide et isomaleimide	86
5.6	Structures de transition de la cyclisation des deux dérivés acides maléamiques 5a et 5b	86
5.7	Profils d'énergie en kcal/mol pour la cyclisations des deux dérivés acides maléamiques benzoxazoliniques	87
6.1	6-Acétylbenzoxazolinones	92
6.2	6-Acétylbenzoxazolinone	92
6.3	3-Methyl-6-Acétylbenzoxazolinone	92
6.4	Acide 2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxylique	93
6.5	Acide 3-Methyl-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxylique	95
6.6	N-(4,6-Dimethylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxamide	97
6.7	3-Méthyl-N-(4,6-Dimethylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxamide	99
6.8	La benzoxazolinone	103
6.9	3-Methylbenzoxazolinone	103
6.10	les 6-Nitrobenzoxazolinones	104
6.11	6-Nitrobenzoxazolinone	104

6.12 3-Méthyl-6-Nitrobenzoxazolinone	104
6.13 Les 6-Aminobenzoxazolinones	105
6.14 6-Aminobenzoxazolinone	105
6.15 3-Méthyl-6-Aminobenzoxazolinone	106
6.16 Acide(Benzoxazolinon-6-yl)maléamique	107
6.17 Acide 3-méthyl(Benzoxazolinon-6-yl)maléamique	109
6.18 Les N-(Benzoxazolinon-6yl)Maléimides	109
6.19 N-(Benzoxazolinon-6yl)Maléimide	110
6.20 N-(3-Methylbenzoxazolinon-6yl)Maléimide	111
6.21 procédure de calcul	113
6.22 Article page 1	132
6.23 Article page 2	133
6.24 Article page 3	134
6.25 Article page 1	135
6.26 Article page 2	136
6.27 Article page 3	137
6.28 Article page 4	138
6.29 Article page 5	139
6.30 Article page 6	140
6.31 Article page 7	141
6.32 Article page 8	142
6.33 Article page 9	143
6.34 Article page 10	144

Liste des tableaux

3.1	Coefficients atomiques de C5 et C6 dans l'HOMO de BOA (1)	56
3.2	Les énergies et les énergies relatives (ΔE) des réactants, complexes, états de transition, intermédiaires et produits pour le chemin régioisomérique 5	57
3.3	Les énergies et les énergies relatives (ΔE) des réactants, complexes, états de transition, intermédiaires et produits pour le chemin régioisomérique 6	58
3.4	Propriétés globales, en u.a., de la benzoxazolinone BOA (1) et le fluorure d'acétyle AF (2)	61
3.5	Les indices électrophiliques et nucléophiliques locaux de Fukui et électrophilicité locale pour les atomes réactives de BOA (1)	62
4.1	Synthèse des acides benzoxazolinoniques (3a-b) et carboxamides (4a-b)	73
5.1	Etude comparative des rendements	83
5.2	Energies E (u.a) et les énergies relatives ΔE (kcal/mol) de la cyclisation des acides maléamiques benzoxazolinoniques	85

Table des matières

I Etude bibliographique	xiv
1 Introduction générale et revues bibliographiques	1
1.1 Introduction générale	2
1.2 Découverte de la benzoxazolinone	4
1.3 Les 2(3H)-Benzoxazolones dans la nature (produits naturels)	4
1.4 Médicaments à base de 2(3H)-Benzoxazolone	5
1.5 Importance biologique des 2(3H)-benzoxazolones	7
1.6 Propriétés physiques de la 2(3H)-Benzoxazolone et ses bioisostères	16
1.7 Propriétés chimiques de la benzoxazolinone	17
1.7.1 Substitutions sur l'atome d'azote (Figure 1.18)	17
1.7.2 Substitution sur le noyau benzénique	18
1.7.3 Ouverture du cycle oxazolinonique	20
1.8 Travaux personnels	22
2 Méthodes et modèles théoriques	28
2.1 Méthodes quantiques	29
2.1.1 Introduction	29
2.1.2 Les méthodes <i>ab-initio</i>	29
2.1.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	33
2.1.4 Les Bases d'orbitales atomiques	35
2.2 Modèles et indices de réactivité chimique	37
2.2.1 Introduction	37
2.3 La théorie de l'état de transition	37
2.3.1 Surface d'énergie potentielle	37
2.3.2 Caractérisation des points stationnaires	39
2.3.3 Recherche de l'état de transition	39
2.4 Théorie des orbitales moléculaires frontières	40
2.4.1 L'énergie des orbitales frontières	40
2.4.2 Les coefficients des orbitales atomiques	40
2.5 Les indices de réactivité dérivant de la DFT	40
2.5.1 Les indices globaux	41
2.5.2 Les indices locaux	43

II	Etude chimique	45
3	Réaction d'acétylation de la benzoxazolinone (Une étude DFT)	46
3.1	Les réactions de Friedel-Crafts	47
3.1.1	Introduction	47
3.1.2	Etude théorique du mécanisme de la réaction d'acylation de Friedel-Crafts	47
3.2	Données expérimentales	54
3.3	Choix du modèle	54
3.4	la régiosélectivité	55
3.4.1	Analyse FMO	55
3.4.2	La théorie de l'état de transition	57
3.4.3	Les indices dérivant de la DFT	58
3.5	Conclusion	63
4	Benzamides benzoxazolinoniques	64
4.1	Introduction	65
4.2	Résultats et Discussion	68
4.2.1	Optimisation des conditions d'obtention des benzamides 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamides	68
4.2.2	Synthèse des acides 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxyliques	68
4.2.3	Synthèse des 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamides	69
4.3	Conclusion	73
5	Maléimides benzoxazolinoniques	75
5.1	Introduction	76
5.2	Synthèse des maléimides	78
5.2.1	Rappel sur la synthèse des maléimides	78
5.2.2	Synthèse en deux étapes	78
5.2.3	Synthèse en une étape	79
5.2.4	Synthèse des dérivés N-(benzoxazolinon-6-yl)maléimides	81
5.2.5	Caractérisation des maléimides obtenus	83
5.3	Étude théorique	84
5.3.1	Énergies	84
5.3.2	Cyclisation de l'acide maléamique 5a :	85
5.3.3	Cyclisation de l'acide maléamique 5b :	85
5.4	Conclusion	88
6	Partie expérimentale	89
6.1	Benzamides benzoxazolinoniques	91
6.1.1	6-Acetylbenzoxazolinones (Figure 6.1)	91
6.1.2	LM80A Acide 2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxylique (Figure 6.4)	93
6.1.3	LM81B Acide 3-Méthyl-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxylique (Figure 6.5)	95
6.1.4	N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxamides (Figure 6.6)	97
6.1.5	LM82A 3-Méthyl-N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxamide (Figure 6.7)	98

6.1.6	LM82B 3-Méthyl-N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl) carboxamide	99
6.1.7	LM70B N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamide	100
6.2	Maléimides benzoxazolinoniques	102
6.2.1	Synthèse de la benzoxazolinone	102
6.2.2	3-Méthylbenzoxazolinone	102
6.2.3	6-Nitrobenzoxazolinones	103
6.2.4	6-Aminobenzoxazolinones	105
6.2.5	Acides(Benzoxazolinon-6-yl)maléamiques	107
6.2.6	Imides N-(Benzoxazolinon-6yl)Maléimides	109
6.3	Méthodes de calcul	112
6.3.1	Choix de la méthode à utiliser pour la modélisation	112
6.3.2	Procédure de calcul	112
	Conclusion générale	114
	Bibliographie	117
	Annexe	130

Première PARTIE

Etude bibliographique

Chapitre 1

Introduction générale et revues bibliographiques

Sommaire

1.1	Introduction générale	2
1.2	Découverte de la benzoxazolinone	4
1.3	Les 2(3H)-Benzoxazolones dans la nature (produits naturels)	4
1.4	Médicaments à base de 2(3H)-Benzoxazolone	5
1.5	Importance biologique des 2(3H)-benzoxazolones	7
1.6	Propriétés physiques de la 2(3H)-Benzoxazolone et ses bioisostères . . .	16
1.7	Propriétés chimiques de la benzoxazolinone	17
1.7.1	Substitutions sur l'atome d'azote (Figure 1.18)	17
1.7.2	Substitution sur le noyau benzénique	18
1.7.3	Ouverture du cycle oxazolinonique	20
1.8	Travaux personnels	22

1.1 Introduction générale

Au cours de cette introduction, nous situons le contexte général des recherches présentées dans ce travail. Tout d'abord, nous présentons brièvement les implications du point de vue biologique et chimique du composé de départ de ces travaux : **la benzoxazolinone**. Nous décrivons ensuite les travaux antérieurs effectués au laboratoire sur cette thématique de recherche, ainsi que les propriétés biologiques des adduits précédemment synthétisés.

La santé humaine est affectée par une grande variété de substances chimiques, y compris ceux qui sont indispensables à la vie humaine, tels que les vitamines, les nutriments et les médicaments. La remarquable capacité des noyaux hétérocycliques à servir à la fois comme biomimétiques et pharmacophores réactives, a largement contribué à leur valeur unique comme éléments clés traditionnels de nombreux médicaments. Le développement des hétérocycles comme *scaffolds*, contenant un haut degré de diversité est devenu des principales mises au point dans la découverte de médicaments modernes. Les hétérocycles azotés, oxygénés et soufrés sont une source attractive de composés pour l'identification de nouvelles sondes biologiques.

Les composés hétérocycliques sont très largement répandus dans la nature, et sont très essentiels pour les organismes vivants. Ils jouent un rôle essentiel dans le métabolisme de toutes les cellules vivantes. Parmi le grand nombre d'hétérocycles trouvés dans la nature, les hétérocycles azotés sont les plus abondants, spécialement ceux contenant de l'oxygène ou du soufre [1] en raison de leur large diffusion dans l'illustration de l'acide nucléique, et de leur implication dans presque tous les processus physiologiques des plantes et des animaux. Les composés hétérocycliques possèdent une grande applicabilité dans l'industrie ainsi que dans notre vie de diverses façons. Par exemple, la plupart des sucres et leurs dérivés, y compris la vitamine C [2], existent en grande partie sous la forme de cinq chaînons (structure de la Furanoside) ou six chaînons (structure Pyranoside) contenant un atome d'oxygène. En outre, la plupart des membres du groupe de la vitamine B possèdent des hétérocycles azotés, par exemple, la vitamine B6 (Pyridoxine) [3], qui est un dérivé de la pyridine essentiel dans le métabolisme des acides aminés.

Les composés hétérocycliques occupent également une position clé dans le domaine des médicaments et produits pharmaceutiques. Près de 80 % des médicaments à usage clinique reposent sur la constitution hétérocyclique parce qu'ils ont une réactivité chimique spécifique.

La majorité des nombreux médicaments introduits dans les pharmacopées durant les récentes années sont des composés hétérocycliques. Une grande variété de médicaments modernes sont à base d'hétérocycles tels que la chlordiazépoxyde (tranquillisant) [4, 5], indapamide (diurétique et antihypertenseur) [6, 7], guanéthidine (antihypertenseur) [8], imipramine (antidépresseur) [9]. De nombreux médicaments non stéroïdiens tels que le kétoprofène [10], le fénoprofène et le flurbiprofène sont des agents anti-inflammatoires bien connus; ces dérivés se sont avérés plus puissants avec moins d'effets secondaires. De nombreux antibiotiques dont la pénicilline [11], céphalosporine [12], norfloxacine [13], streptomycine [14, 15]...etc, contiennent également un noyau hétérocyclique.

Beaucoup de produits vétérinaires comme le pyrantel et le morantel sont des médicaments de choix comme antihelminthiques à large spectre [16]. Les herbicides, atrazine et la Simazine sont un exemple bien connu de l'agrochimie hétérocyclique [17, 18]. Les pigments végétaux tels que l'indigo [19], l'hémoglobine [20], l'anthiocyanins [21], et la chlorophylle [22] ont beaucoup contribué à la chimie de la couleur et tous ces derniers contiennent un noyau hétérocyclique. En outre, plusieurs autres matières colorantes hétérocycliques sont utilisées depuis la préhistoire. De plus, le composé hétérocyclique tétra sélénure était le premier cristal moléculaire ionique à démontrer une supraconductivité [23].

Les molécules hétérocycliques jouent un rôle très important dans les processus de la vie, et présentent un intérêt majeur dans le développement industriel dans le domaine des produits pharmaceutiques, des produits naturels, des pesticides et des colorants, etc [24, 25, 26, 27]. C'est pourquoi les chercheurs ont consacré énormément d'efforts pour trouver des méthodes de synthèse efficaces pour une grande variété de dérivés hétérocycliques.

Les travaux que nous présentons ont été réalisés dans le cadre de la préparation d'un doctorat en science au sein du Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique-LSBO, département de chimie, faculté de sciences de l'Université Badji-Mokhtar de Annaba.

Le sujet qui nous a été confié entre dans le cadre d'une série de travaux relatifs à l'un des thèmes spécifiques du groupe de recherche de Pharmacochimie du Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique-LSBO : l'utilisation des structures 2-amino-4,6-diméthylpyridine, maléimide et acyle, comme éléments de pharmacomodulation de structures biologiquement actives. L'introduction de ces groupements dans des structures *Lead* constitue un exemple de pharmacomodulation utilisable dans diverses séries de composés

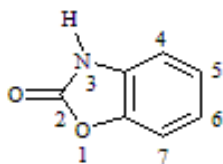


FIG. 1.1 – 2-(3H)-benzoxazolone

biologiquement actifs [28]. Nous les avons associés à une structure biologiquement active, dont l'étude constitue un autre thème classique de recherche du laboratoire : la benzoxazolinone, dont on connaît depuis longtemps les propriétés analgésiques et sédatives. L'étude pharmacologique de certains de ses dérivés a permis de mettre en évidence des propriétés particulièrement intéressantes dans plusieurs domaines.

1.2 Découverte de la benzoxazolinone

La benzoxazolinone (BOA) (Figure 1.1) est un composé formé de l'accolement d'un noyau benzénique, et d'un ensemble oxazolinonique. Cette particularité structurale a plusieurs conséquences importantes pour la chimie médicinale.

La benzoxazolinone a été obtenue par synthèse pour la première fois en 1876 par Grownwick, à partir de l'*o*-hydroxyphenyluréthane [29]. Depuis le premier rapport sur ses propriétés hypnotiques [30, 31], le noyau 2(3H)-benzoxazolone est devenu une composante importante en chimie médicinale et a conduit à la découverte d'un nombre important de dérivés doués de divers effets. De nombreux travaux consacrés aux dérivés de cet hétérocycle ont permis de mettre en évidence une large gamme de propriétés pharmacologiques, parmi lesquelles on peut citer les activités sédatives du système nerveux central, analgésiques, antipyrétiques, antibactériennes, antifongiques, insecticides et fongicides [32, 33, 34, 35, 36, 37, 38].

1.3 Les 2(3H)-Benzoxazolones dans la nature (produits naturels)

L'existence des benzoxazolinones dans la nature, est une découverte en relation avec leurs propriétés biologiques et en particulier, pesticides. En effet Beck, en 1951, signala l'activité des solutions extractives de jeunes plants de maïs contre un insecte, "la pyrale du maïs" activité due à une substance qui fut, par la suite, isolée et identifiée comme la 6-méthoxybenzoxazolinone par Virtanen et Marco Hietala [39, 40, 41] puis par Smisssman [42]. Cette substance a été également trouvée dans les jeunes plants de blé.

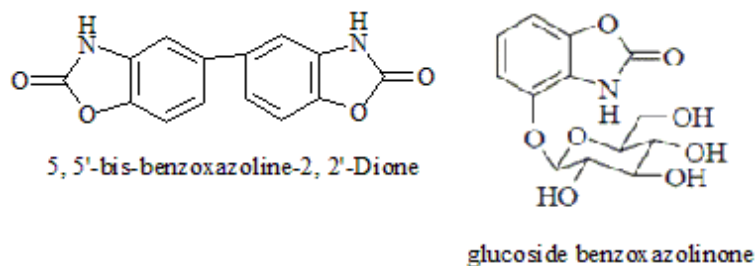


FIG. 1.2 – 2(3H)-Benzoxazolones dans la nature

Deuxièmement, la 2(3H)-benzoxazolone a été aussi obtenue par Murty et ses collègues à partir des feuilles de la plante indienne *A. ilicifolius* en 1984 [43]. C'est la première fois que la 2(3H)-benzoxazolone (Figure 1.1) a été signalé dans des substances de genre *Acanthus*. Plus tard, elle a été obtenu de nouveau à partir des graines de la *A. mollis* [44] et de la plante entière *A. ilicifolius* Thaïlandaise, indienne [45, 46] et Chinoise [47]. Un dimère oxazolinonique, 5, 5'-bis-benzoxazoline-2, 2'-Dione (Figure 1.2), a été décrit dans la littérature par D'Souza et ses collègues dans les feuilles de la plante indienne *A. ilicifolius* [48]. Un glucoside benzoxazolinone (Figure 1.2) a été récemment signalé dans la plante chinoise *A. Ilicifolius* [49].

L'existence ou la formation de benzoxazolinones dans le règne végétal est un des éléments qui justifient à posteriori la recherche de l'activité de dérivés de la benzoxazolinone sur la germination et la croissance des plantes, travaux qui avaient été entrepris auparavant, sur la base de l'analogie benzoxazolinone, coumarine, identique à celle que l'on retrouve entre le benzène et le pyrrole (remplacement du groupe -NH- par -CH=CH-).

1.4 Médicaments à base de 2(3H)-Benzoxazolone

La 2(3H)-Benzoxazolone et ses bioisostères sont considérés comme *privileged scaffold* dans la conception de sondes pharmacologiques [50]. Le terme *privileged scaffold* signifie une sous-structure ou modèle (parfois aussi appelé *motif*) qu'une fois incorporés dans un pharmacophore biologiquement actif a un degré élevé de médicament probable, en raison de la présence des propriétés des atomes ou des groupes fonctionnels qui s'appliquent à la liaison des ligands tels que le volume, l'hybridation, les charges atomiques partielles, électronégativité, polarisabilité, hydrophobie, liaison hydrogène potentielle, des propriétés locales qui sont souvent paramétrables grâce à l'utilisation des propriétés physicochimiques globales, telles que le poids moléculaire, log P, réfractivité molaire,

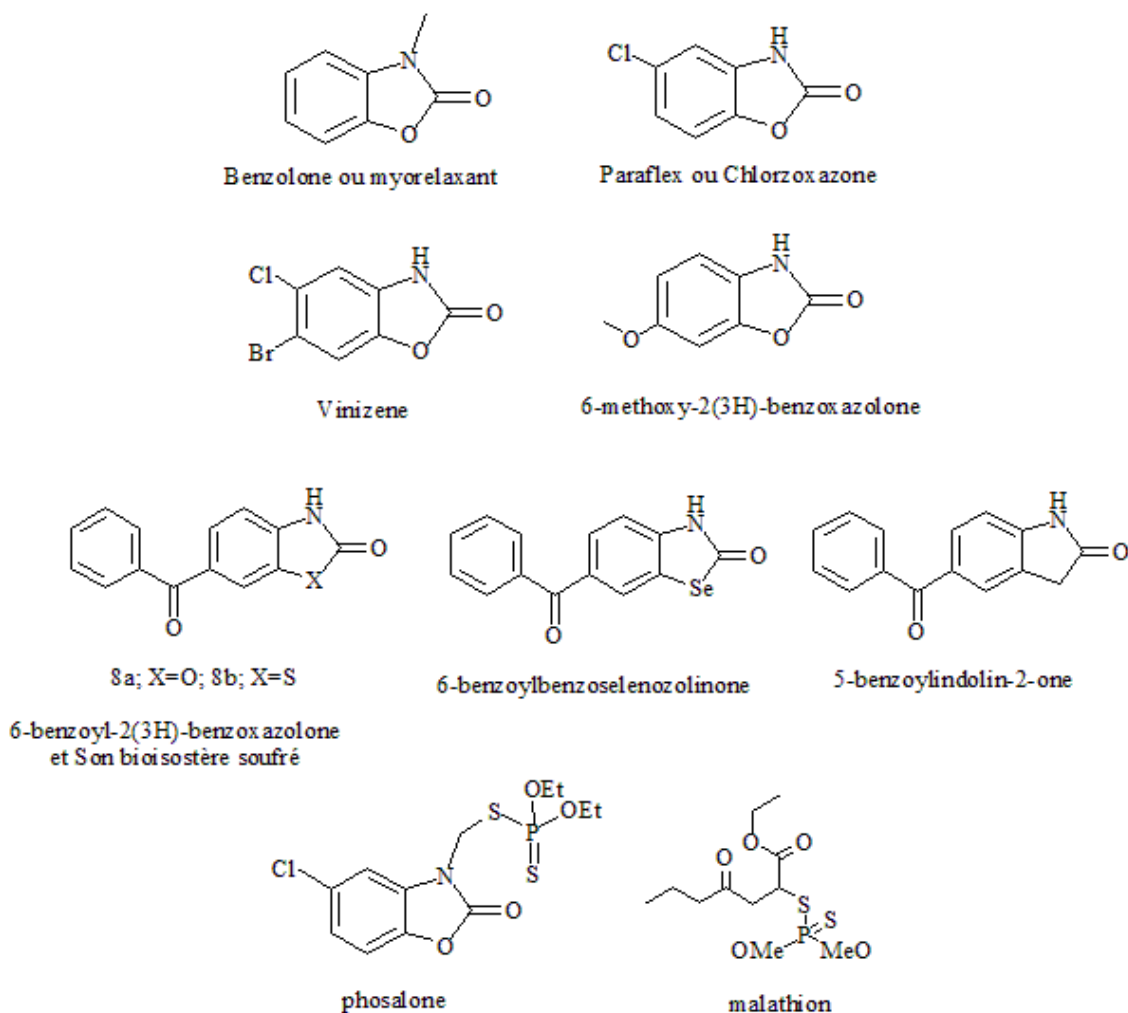


FIG. 1.3 – Médicaments à base de 2(3H)-Benzoxazolone

et ainsi de suite. Ces plates-formes privilégiées ont été largement étudiées pour leur potentiel thérapeutique et biodisponibilité. Divers dérivés plutôt simples de la 2(3H)-benzoxazolone ont été commercialisés, par exemple : Benzolone, myorelaxant [30], Paraflex ou Chlorzoxazone, analgésique sédatif [51] et Vinizene, antiseptique topique. Le 6-méthoxy-2(3H)-benzoxazolone [52] est un produit d'origine naturelle trouvé dans le maïs, et doué de propriétés antimicrobienne, antifongique et insecticide (Figure 1.3).

Les études pharmacologiques réalisées sur les 6-acylbenzoxazolinones ont permis de montrer que ces dérivés possèdent des propriétés antalgiques de caractère non morphinique tout en manifestant une activité anti-inflammatoire relativement faible [53]. Outre leur intérêt pharmacologique propre, les 6-acylbenzoxazolinones constituent des matières

premières ouvrant l'accès à de nombreuses structures à potentialité médicamenteuses. Elles ont donné lieu à toute une série de travaux intéressants, particulièrement dans le domaine analgésique, où certains dérivés ont révélé une activité supérieure à celle de la morphine [54].

La 6-benzoyl-2(3H)-benzoxazolone (8a, CERM 10194) (Figure 1.3) présente des propriétés analgésiques remarquables [ED50 = 7,55mg/kg], et son profil pharmacologique s'apparente à celui de la glafénine (GLIFANAN) [ED50 = 22,5mg/kg] [55], avec l'avantage d'une toxicité nettement inférieure et d'un indice d'agressivité sur le tractus gastro-intestinal également plus faible. Développé jusqu'au stade des essais cliniques, ce composé se montre dépourvu d'activité anti-inflammatoire. Son bioisostère soufré (8b, S-14080) (Figure 1.3) a aussi été développé jusqu'au stade des essais cliniques (phase II) comme analgésique [56, 57]. Les composés 8a et 8b (Figure 1.3) ont servi également comme des structures *Lead* dans la conception des composés antiviraux, particulièrement contre les espèces VIH et les CMV comme cibles [58]. La 6-benzoylbenzoselenozolinone (Figure 1.3), initialement conçu comme un glutathion peroxydase mimétique s'est avéré un puissant inhibiteur des voies de la cyclo-oxygénase et la lipoxygénase in vitro, et il a montré des propriétés anti-inflammatoires intéressantes in vivo [59]. La 5-benzoylindolin-2-one (Figure 1.3), qui est structurellement apparenté aux composés 8a, 8b et 9 a aussi montré des propriétés anti-inflammatoires [60]. Cette convergence des propriétés antinociceptives/anti-inflammatoires pour les composés 8a, 8b, 9 et 10 illustrent clairement la validité de la notion de la bioisostérie dans laquelle les atomes O, S, Se et le groupement méthylène (CH₂) sont interchangeable. Dans le domaine des composés antinociceptives/anti-inflammatoires, il est aussi à noter que le phosalone (Figure 1.3), un insecticide à base de dithiophosphate et acaricide [61] contenant une portion de 5-chlorobenzoxazolinone dans sa structure est un inhibiteur de la cholinestérase [62]. Le phosalone est apparenté structurellement au malathion (Figure 1.3), un insecticide organothiophosphates prototypique bien connu, et est utilisé dans l'agriculture pour contrôler une variété d'insectes et d'acariens nuisibles [63].

1.5 Importance biologique des 2(3H)-benzoxazolones

Les propriétés analgésiques de la benzoxazolinone et de son dérivé N-méthylé sont connues depuis longtemps [30] et ont évidemment été recherchées systématiquement sur leurs dérivés de substitution.

Les dérivés de la 2(3H)-Benzoxazolone ont été associées à différents types de propriétés biologiques. L'espagnol et collaborateurs ont préparés et testés un certain nombre

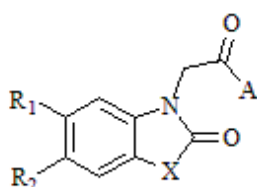
de dérivés de 2(3H)-benzoxazolone pour leur propriétés anticonvulsif, hypnotique, anti-pyrétique et analgésique [51]. L'activité biologique marquée de nombreux dérivés de la 2(3H)-benzoxazolone, et la valeur médicinale du 5-chloro-2(3H)-benzoxazolone a incité l'investigation sur les 3-substitués-2(3H)-benzoxazolones. Les dérivés 2(3H)-benzoxazolinoniques ont émergés au cours des deux dernières décennies comme agents analgésiques et anti-inflammatoires potentiels. Après le rapport établi par Close et ses collègues sur l'activité analgésique des 2(3H)-benzoxazolones, ils ont été structurellement modifiés aux positions 3, 5 et 6 afin de dépister leurs propriétés antinociceptives [64]. Renard [57] et Lespagnol [65] ont synthétisé les dérivés acides 3-alkanoïques de la 2(3H)-benzoxazolone avec une activité analgésique supérieure à celle de l'aspirine. Les dérivés acides 6-acyl-2(3H)-(benzoxazolone-3-yl)alkanoïques et esters éthyliques correspondants présentaient également une activité analgésique [53]. Différents acides 2(3H)-(benzoxazolone-3-yl)acétiques [66] et 2(3H)-(benzoxazolone-3-yl) propanamide (Figure 1.4) et acide propanoïque (Figure 1.4) ont été signalés comme agents antinociceptive et anti-inflammatoire potentiels [67].

Gulcan et Coll, dirigés par les travaux précédemment décrits ont réalisé la synthèse l'acide 4-(5-chloro-2(3H)-benzoxazolone-3-yl)butanoïque, son ester éthylique et ses dérivés amides (Figure 1.4). Les résultats obtenus montrent que le dérivé acide 4-(5-chloro-2(3H)-benzoxazolone-3-yl)butanoïque est l'agent le plus puissant comme anti-nociceptive et anti-inflammatoire [68]. Juste après, Onkol et Coll. ont synthétisés des dérivés de type 5-chloro-2(3H)-(benzoxazolone-3-yl) propanamides comme agents antinociceptives puissants [69] (Figure 1.4).

Gijkhan et coll. ont synthétisé divers produits 6-acyl-3-piperazinométhyl-2-benzoxazolinones (Figure 1.5) et l'activité analgésique et anti-inflammatoire a été réalisée [70]. Certains composés ont montrés une activité analgésique plus élevée que celle de l'aspirine, et certains autres composés ont montré une activité anti-inflammatoire similaire ou plus élevée que celle de l'indométacine.

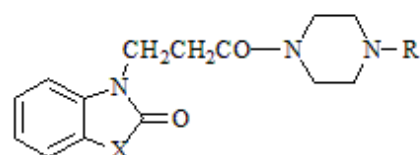
Unlu et coll. ont synthétisés les dérivés 6-acyl-2-benzoxazolinones avec une chaîne latérale d'acide acétique et propanoïque (Figure 1.5), et aussi un screening concernant les activités analgésique et anti-inflammatoire a été réalisé [33].

Plus tard, Koksall et coll. ont synthétisé les dérivés 5-acyl-3-(4-substitué-1-piperazinylméthyl)-2-benzoxazolinone (Figure 1.5) et 6-acyl-3-(4-substitué-1-piperazinylméthyl)-2-benzoxazolinone (Figure 1.5), avec une étude sur les activités analgésique et anti-inflammatoire [71]. Les dérivés 6-acylés ont été trouvés plus actifs que leurs régioisomères 5-acylés en termes de



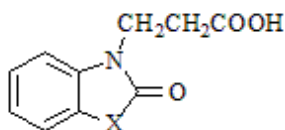
X = O, S; R₁ = H, Cl;
 R₂ = H, CH₃, C₆H₅-CO, 2-Cl-C₆H₄-CO
 A = 1-morpholinyl, 1-pyrrolidinyl, diethylamino,
 OCH₃, OC₂H₅, OH

acides 2(3H)-(benzoxazolone-3-yl) acétiques



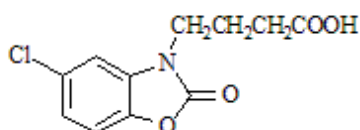
X = O, S;
 R = CH₃, C₆H₅, 2-OCH₃-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 3-CF₃-C₆H₄,
 4-F-C₆H₄, CH₂-C₆H₅, 2-Pyridyl

2(3H)-(benzoxazolone-3-yl) propanamide

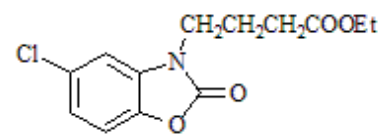


X = O, S

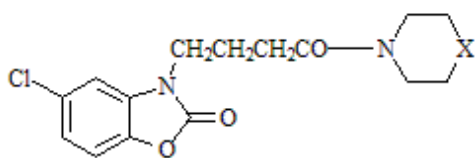
Acides 2(3H)-(benzoxazolone-3-yl) propanoïques



Acide 4-(5-chloro-2(3H)-benzoxazolone-3-yl) butanoïque

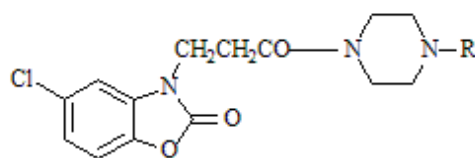


Ester éthylique de l'acide 4-(5-chloro-2(3H)-benzoxazolone-3-yl) butanoïque



X = O, CH₂, N-C₆H₅, N-2-OCH₃, N-4-F-C₆H₄,
 N-2-F-C₆H₄, N-CH₂-C₆H₅, CH₂-C₆H₅, N-2-pyridyl

Dérivés amides de l'acide 4-(5-chloro-2(3H)-benzoxazolone-3-yl) butanoïque



R = C₆H₅, 2-OCH₃-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄,
 4-Cl-C₆H₄, 3-CF₃-C₆H₄, 2-F-C₆H₄,
 4-F-C₆H₄, CH₃-C₆H₄, 2-Pyridyl

Dérivés (5-chloro-2(3H)-benzoxazolone-3-yl) propanamides

FIG. 1.4 – Dérivés de la 2(3H)-Benzoxazolone associées à des propriétés biologiques

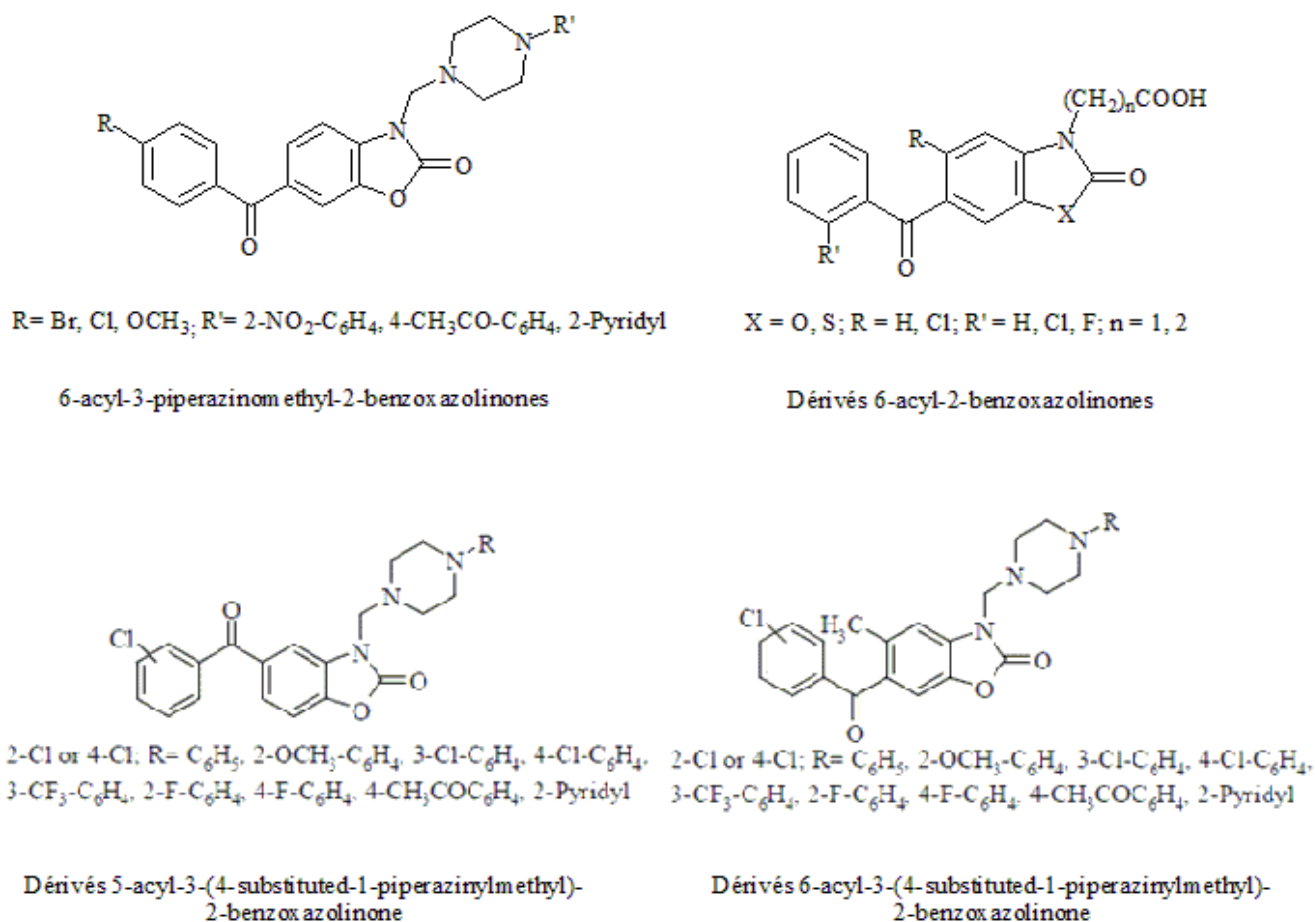


FIG. 1.5 – Dérivés 6-acyl-2-benzoxazolinones

l'activité analgésique et anti-inflammatoire (Figure 1.5).

Récemment, divers 5-méthyl-3-benzoylmethyl-2(3H)-benzoxazolone (Figure 1.6), 5-méthyl-3-(2-hydroxyle-2-phényl)-2(3H)-benzoxazolone (Figure 1.6) et (6-difluorobenzoyl)-3-benzoylmethyl-2(3H)-benzoxazolone (Figure 1.6) ont été préparés et testés pour leurs activités analgésiques et anti-inflammatoires [72]. Parmi les composés synthétisés, le dérivé de la série 6-acylé a montré une activité analgésique plus prometteuse, tandis que le composé de réduction, présente une activité anti-inflammatoire considérable par rapport aux autres dérivés.

Erol et ses collaborateurs ont signalé l'activité antimicrobienne de divers composés 6-acyl-3-cyanométhyl-2(3H)-benzoxazolone (Figure 1.7) et 6-acyl-3-thiazolinométhyl-2(3H)-benzoxazolone (Figure 1.7) [73]. La plupart de ces composés avaient montré une bonne

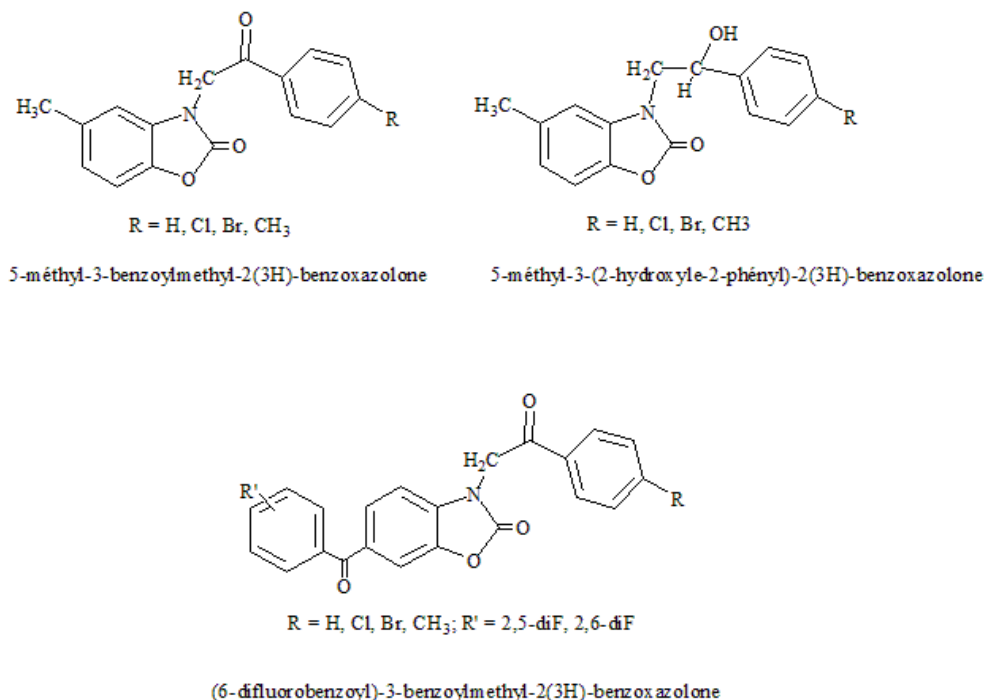


FIG. 1.6 – Dérivés benzoxazolinoniques à activité analgésique et anti-inflammatoires

activité antifongique, tandis que les composés avec un groupement chloro en positions 2 et 3 du cycle aromatique, avaient montré une activité antimicrobienne à large spectre. Une année plus tard, le même groupe avait signalé l'activité antimicrobienne pour les dérivés 6-acyl-3-cyanoéthyle-2(3H)-benzoxazolone (Figure 1.7) et 6-acyl-3-thiazolinoethyl-2(3H)-benzoxazolone (Figure 1.7) [74].

Une nouvelle famille de nouveaux dérivés benzoxazolin-2-ones (Figure 1.8) ont été synthétisés par Diouf et ses collaborateurs, et leur profil de fixation envers les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2c} ainsi que les récepteurs D₂ et α_1 a été déterminé [75]. Tous les composés étudiés montrent une bonne à modérée affinité pour les deux sous-types de récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A}. Parmi ces derniers, le composé (Dérivé benzoxazolin-2-ones), pour lequel X=S, n=4, Z=2-OCH₃ a été développé jusqu'au stade des essais précliniques.

Mokrosz et coll. avaient synthétisé divers dérivés de type arylpiperazine benzoxazolinoniques (Figure 1.8) et leur profil de fixation aux récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{2A} a aussi été déterminé [76]. Les ligands dont la chaîne latérale est de quatre atomes de carbone, montrent une affinité plus importante pour les récepteurs 5-HT_{1A} que leurs analogues à

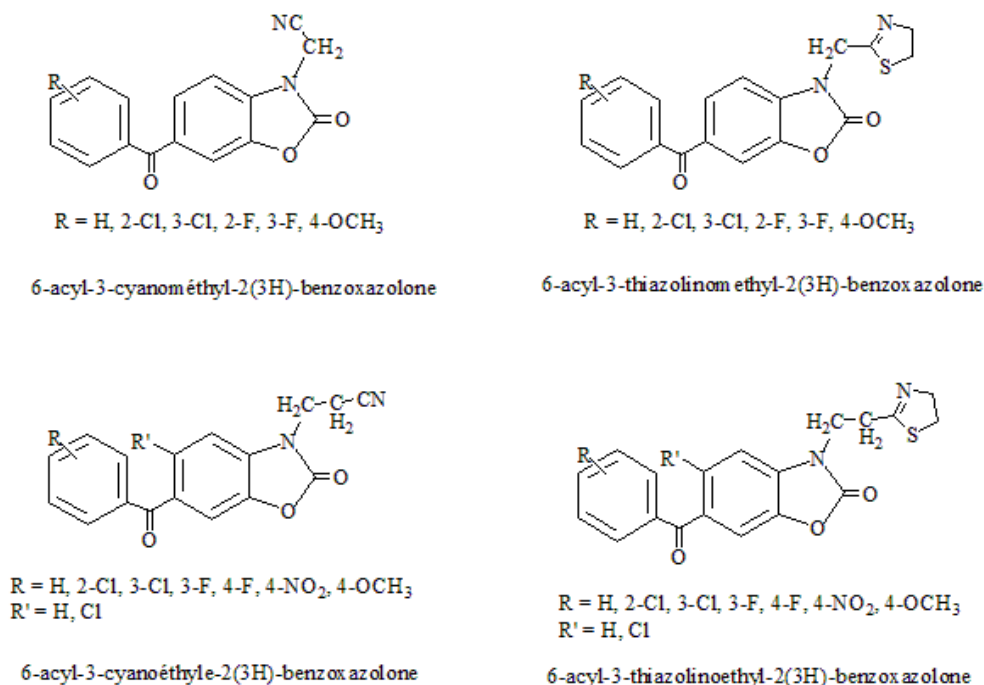


FIG. 1.7 – Dérivés 6-acyl-2-benzoxazolinone à activité antimicrobienne

trois atomes de carbone.

Ivanova et coll. avaient synthétisés une série de nouvelles bases de Mannich de structure chalconique (Figure 1.9) comme agents anticancéreux potentiels [77].

Soyer et ses collaborateurs ont préparés plusieurs dérivés de type ω -[2-oxo-3H-benzoxazol-3-yl]-N-phénylacétamide et propionamide (Figure 1.10) à activité myéloperoxydase (MPO) de leucocytes potentielle in vitro [78].

Récemment Yekini et ses collaborateurs ont étudié l'activité antioxydante des dérivés benzoxazolinoniques (Figure 1.11) dans le modèle d'oxydation [79], et les résultats de cette étude montrent une activité antioxydante pour ces composés.

Une autre étude réalisée par Deng et coll., concernant la synthèse d'une série d'alkényldiarylmethanes (ADAMs) contenant le noyau benzoxazolinone (Figure 1.12). Les produits synthétisés ont été testés pour leur activité anti-VIH [80]. L'incorporation du noyau benzoxazolinone dans le système alkenyldiarylmethane (ADAMs) a généré plusieurs composés actifs, dont le plus puissant est celui où (R1 = CH₃; R2 = OCH₃; R3 = COOCH₃), présentait des potentialités ou puissances voisines à celles du standard *névirapine* et *efa-*

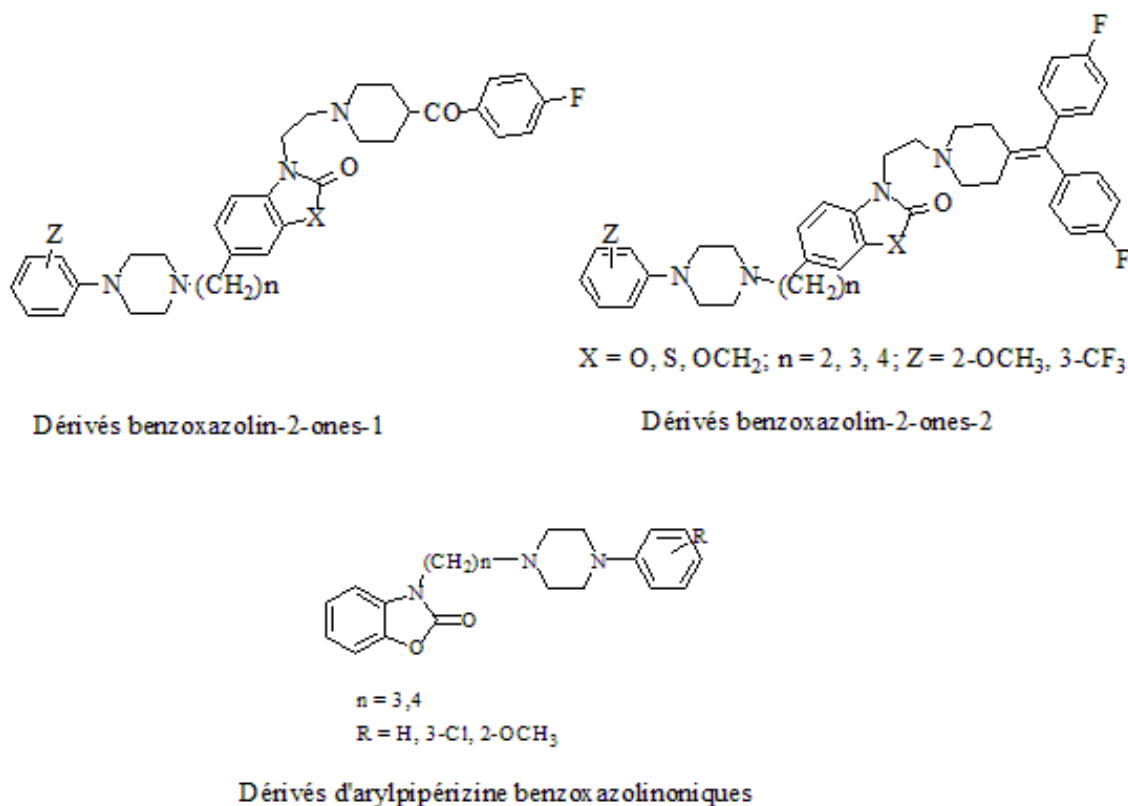


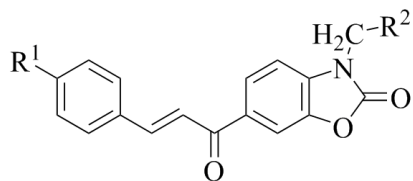
FIG. 1.8 – Dérivés benzoxazolin-2-ones

virenz.

Blanc-Delmas et coll. avaient synthétisé une série de 1,3-dicarbonylés ayant des hétérocycles 2(3H)-benzazolone et 2(3H)-benzathiazolone (Figure 1.13) avec une activité de prolifération peroxisome activé par le récepteur gamma (PPAR γ) agoniste potentielle [81].

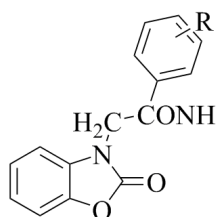
Courtois et coll. avaient synthétisé des analogues de l'antipaludique potentiel Fosmidomycine (Figure 1.14), contenant un noyau benzoxazolone ou oxazolopyridinone [82].

L'activité anticonvulsivante a été effectuée par Ucar et coll., et une série de dérivés 2(3H)-benzoxazolone (Figure 1.15) a été synthétisée, plusieurs de ces composés avaient montrés une activité anticonvulsivante significative [83].



$R^1 = \text{H, OCH}_3$; $R^2 = \text{Piperidine, Morpholine, Thiomorpholine, N(CH}_3)_2, \text{N-benzylpiperazine, N-2-methoxyphenyl}$

FIG. 1.9 – Bases de Mannich de structure chalconique



$n = 1, 2$; $R = \text{H, 2-CH}_3, 3\text{-CH}_3, 4\text{-CH}_3, 2\text{-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-NO}_2, 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2$

FIG. 1.10 – Dérivés de type ω -[2-oxo-3H-benzoxazol-3-yl]-N-phénylacétamide et propionamide

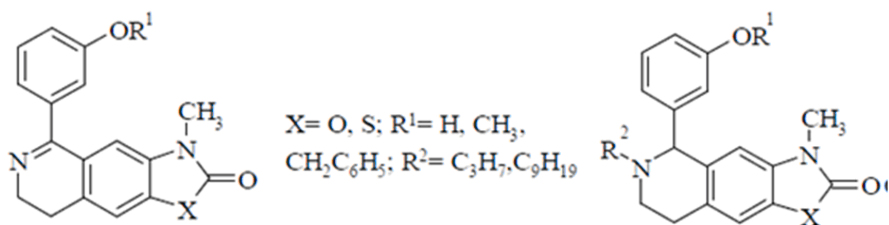
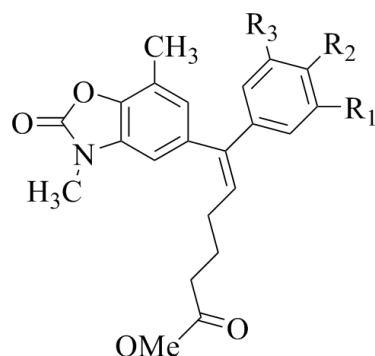


FIG. 1.11 – Dérivés benzoxazolinoniques à activité antioxydante

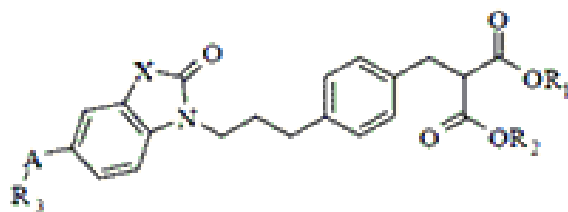


$R_1 = H, CH_3, F, Cl;$

$R_2 = H, OCH_3;$

$R_3 = COOCH_3, CF_3$

FIG. 1.12 – Alkenyldiarylmethanes (ADAMs) contenant le noyau benzoxazolone



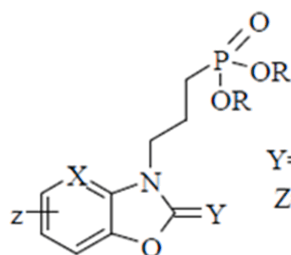
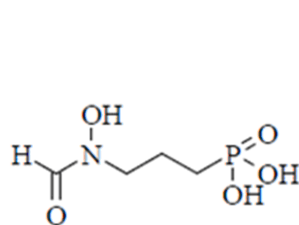
$X = O, S; A = CO, CHOH, CH_2; R_1 = H, CH_3; R_2 = H, CH_3$

$R_3 = \text{phenyl, n-propyl, n-pentyl, 2-tolyl, 3-tolyl, 4-tolyl,}$

$2\text{-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl,}$

$3\text{-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 3,5-dichlorophenyl}$

FIG. 1.13 – 3-dicarbonylés ayant des hétérocycles 2(3H)-benzazolone et 2(3H)-benzathiazolone



$Y = O, S; X = CH, N; R = H, C_2H_5$

$Z = 5\text{-Cl, 6-Cl, 5,6-diCl, 5-Cl \& 6-Br,}$
 6-Br, 5-CH_3

FIG. 1.14 – Analogues de l'antipaludique contenant un noyau benzoxazolone



X=O, S; R' = H, CH₃, CH₃CO, C₂H₅CO, CH₂C₆H₅

R = H, C₂H₅CO, C₄H₉CO, C₆H₅CO, C₃H₇, C₅H₁₁, CH₂C₆H₅

X=O, S; R'' = (CH₃)₂N, C₄H₈NO, C₅H₁₀N

R = H, C₂H₅CO, C₄H₉CO, C₆H₅CO, C₃H₇, C₅H₁₁, CH₂C₆H₅

FIG. 1.15 – Dérivés 2(3H)-benzoxazolone à activité anticonvulsivante

1.6 Propriétés physiques de la 2(3H)-Benzoxazolone et ses bioisostères

Etant donné que l'hétérocycle 2(3H)-benzoxazolone est une structure bicyclique composé d'un groupement phényle fusionné à un carbamate. Cette particularité structurale a plusieurs conséquences importantes pour le pharmacochimiste : (i) une partie est lipophile, tandis que l'autre est hydrophile avec deux sites accepteurs de la liaison hydrogène, et un site faisant donneur d'une seule liaison hydrogène ; (ii) cette dichotomie se traduit par un moment dipolaire plutôt élevé (4,47 Debye) et un discret coefficient de partage ($\log P=0,97$) ; (iii) La 2(3H)-benzoxazolone est un acide faible en solution aqueuse ($pK_a=8,7$), un peu comparable à la pyrocatéchine (Figure 1.16) ($pK_a=9,2$), raison pour laquelle la 2(3H)-benzoxazolone est souvent dénommé comme un bioisostère de la pyrocatéchine ; (iv) la 2(3H)-benzoxazolone constitue un *scaffold* de grande versatilité en synthèse organique, ce qui permet une grande variété de modifications chimiques, ce qui implique une bonne directivité dans la mise en œuvre des chaînes latérales sur une plateforme structurale rigide ; (v) Certaines relations entre structure chimique et activités pharmacodynamiques ont servis d'hypothèse dans la recherche des propriétés biologiques de la benzoxazolinone. La particularité structurale qui a attiré initialement l'attention sur la benzoxazolinone, est la présence dans la molécule d'un fragment qui l'apparente aux uréthannes (Figure 1.16). Cette analogie de structure a orienté les premiers travaux pharmacodynamiques vers la recherche de propriétés rencontrées dans la série des uréthannes : propriétés hypnotiques, antipyrétiques, analgésiques et antihelminthiques. D'autre part, le groupement -NH-CO-O-, qui existe dans la benzoxazolinone, et l'ensemble -NH-CO-NH-, qui se retrouve fréquemment dans les hypnotiques et antiépileptiques (barbituriques, hydantoïnes). Il existe enfin une similitude structurale entre la benzoxazolinone et la coumarine (Figure 1.16), identique à celle que l'on retrouve entre le benzène et pyrrole (remplacement du groupe -NH- par -HC=CH-). En effet, la 3-méthylbenzoxazolinone présente une odeur comparable à celle de la coumarine, et de plus, certaines propriétés physiques sont communes à ces composés. Il semblait donc

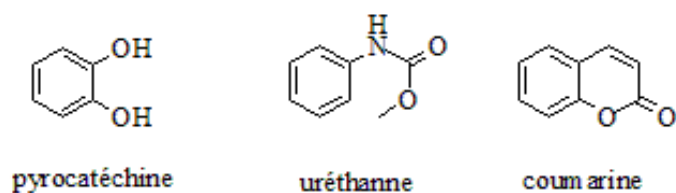


FIG. 1.16 – (a) bioisostères de la 2(3H)-Benzoxazolone

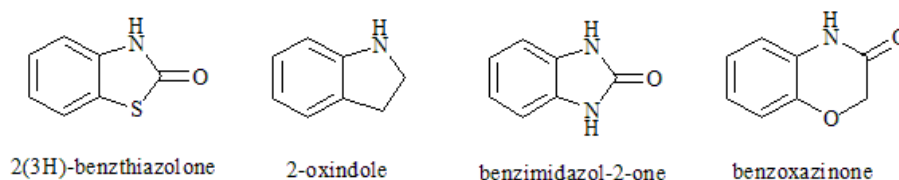


FIG. 1.17 – (b) bioisostères de la 2(3H)-Benzoxazolone

logique de rechercher chez les dérivés benzoxazolinoniques les propriétés pharmacodynamiques des coumarines (propriétés analgésiques, hypothermisantes, etc).

La 2(3H)-Benzoxazolone (1) sert aussi comme un substitut de phénol dans de nombreux designs. Dans une certaine mesure, le bioisostère soufré, c'est-à-dire 2(3H)-benzthiazolone (Figure 1.17), le bioisostère de méthylène, 2-oxindole (Figure 1.17) et l'hétérocycle bioisostère azoté, c'est-à-dire benzimidazol-2-one (Figure 1.17) ont été utilisés avec succès, dans des situations où un phénol ou catéchol a dû être remplacé par un résidu plus adéquat. L'extension cyclique d'un méthylène de la 2(3H)-benzoxazolone, c'est-à-dire benzoxazinone (Figure 1.17), suit la même stratégie de bioisostérie.

1.7 Propriétés chimiques de la benzoxazolinone

Parmi, les propriétés chimiques de la benzoxazolinone, on distingue essentiellement, les réactions de substitution au niveau de l'atome d'azote, les réactions de substitution sur le noyau aromatique, et les réactions d'ouverture du cycle oxazolinonique.

1.7.1 Substitutions sur l'atome d'azote (Figure 1.18)

L'atome d'hydrogène porté par l'azote de la benzoxazolinone est facilement remplacé par un métal. La benzoxazolinone sodée s'obtient, par action de la soude ou d'alcoolate de sodium.

La benzoxazolinone, en milieu alcalin, ou son dérivé sodé réagissent sur les dérivés halogénés aliphatiques en donnant naissance à des dérivés substitués à l'azote par divers

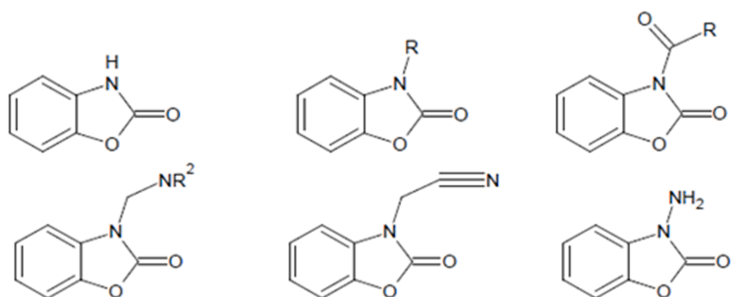


FIG. 1.18 – Transformations possibles sur la position N-3 de 2(3H)-Benzoxazolone

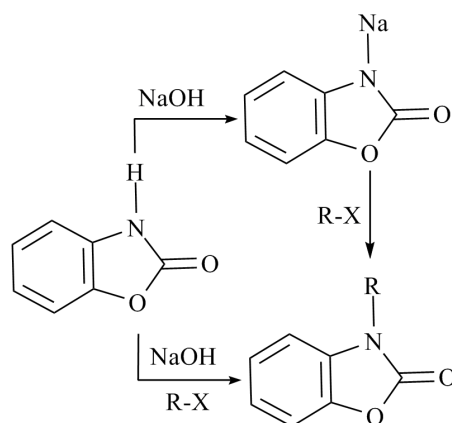


FIG. 1.19 – La benzoxazolinone sodée

groupement alkylés [31] ou osidiques [84] (Figure 1.19).

L'acylation de la benzoxazolinone au niveau de l'atome d'azote, conduit avec des rendements quantitatifs aux différents 3-acylbenzoxazolinones souhaités [85].

La mobilité de l'hydrogène lié à l'azote permet également à la benzoxazolinone de réagir avec le formol et les amines secondaires pour former des bases de Mannich [86].

L'action de l'acide o-hydroxylamine-sulfonique conduit 3-amino-benzoxazolinone [50].

Enfin, la cyanoéthylolation a été réalisée par l'action du nitrile acrylique sur la benzoxazolinone et a permis l'accès aux dérivés N-propanoïques [31].

1.7.2 Substitution sur le noyau benzénique

Dans les réactions de substitution sur le noyau aromatique de la benzoxazolinone, la position 6 est privilégiée, l'action ortho-para directrice du groupement azoté -NH-CO-, domine celle du substituant oxygéné -O-CO- [87].

Les réactions d'halogénéation, nitration, sulfonation, et de chlorosulfonation de la benzoxazolinone conduisent toutes à des dérivés monosubstitués en position 6 ; c'est-à-dire en para de l'atome d'azote. Il en est de même, lorsque cet atome porte des substituant alkylés [88]. On signale dans ce cas, que la modification des conditions de réaction, permet dans certains cas, d'obtenir des dérivés disubstitués et même des dérivés trisubstitués [89].

La réaction d'alkylation du noyau benzénique par un alcool en présence d'acide sulfurique concentré a été appliquée à la benzoxazolinone. L'alcool isobutylique conduit à un dérivé monosubstitué en position 6 et à un dérivé disubstitué en position 4, et 6. Avec l'alcool isopropylique, il se forme un dérivé monosubstitué en position 6 à coté de deux dérivés disubstitués l'un en position 4, et 6, l'autre en position 5, et 6. Enfin, l'alcool isoamylique conduit à un dérivé monosubstitué, la position du substituant n'a pas été déterminée.

La réaction d'acylation du noyau aromatique de la benzoxazolinone mise au point dans le laboratoire par Bonte [90], conduit avec de bons rendements à des dérivés monoacylés en position 6, qui possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Outre leur intérêt pharmacologique, les 6-acybenzoxazolinones constituent des matières premières ouvrant l'accès à de nombreuses structures à potentialités médicamenteuses.

Comme nous l'avons signalé précédemment, la réaction d'acylation n'a été décrite qu'en 1973. Elle se réalise par action d'un acide organique, en présence de l'acide polyphosphorique (P.P.A), qui joue le rôle du solvant et catalyseur. Ce protocole s'applique aux acides aliphatiques et aromatiques, et conduits au seul dérivé monoacylé en position 6 [91].

Cependant, ce procédé s'est révélé limité par le fait qu'il n'est pas applicable aux halogéno-acides, aux diacides ni à de nombreux acides hétérocycliques.

Les limites de ce procédé d'acylation de la benzoxazolinone ont été remédiées par la mise au point de nouvelles conditions expérimentales en 1991 [92], permettant de préparer les dérivés acylés inaccessible dans le cas du P.P.A.

Cette nouvelle méthode est générale, elle consiste à utiliser le complexe, chlorure d'aluminium anhydre-diméthylformamide ($\text{AlCl}_3\text{-DMF}$) comme catalyseur et solvant, et les

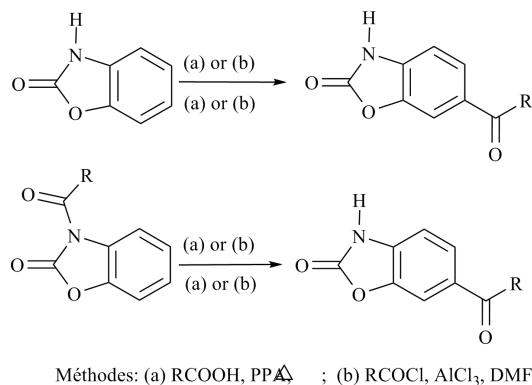


FIG. 1.20 – Procédé d'acylation de la benzoxazolinone

halogénures d'acide organiques, ou leurs anhydrides comme agents acylants, elle exige l'utilisation d'un large excès du catalyseur (jusqu'à 11 équivalents), elle a permis non seulement d'obtenir les 6-acylbenzoxazolinones non accessibles dans le cas du P.P.A, mais également d'améliorer sensiblement les rendements (Figure 1.20). Une autre méthode décrite dans la littérature, utilise le catalyseur AlCl₃ dans le DMF pour préparer les différents acylbenzoxazolinones en deux étapes, dans le but d'optimiser leurs conditions de préparation, et l'étude de la réaction de transposition des N-acylbenzoxazolinones (N-acyl-BOA) selon la réaction de transposition de Fries a été exploitée pour la préparation des 6-acylbenzoxazolinones. Donc Les dérivés N-acyl-BOA peuvent être réarrangés à haute température (160°C) dans les conditions de la réaction de transposition de Fries en présence de AlCl₃, pour conduire aux dérivés 6-acyl-BOA souhaités (Figure 1.20). Il semble, cependant, que cette réaction se déroule par un processus électrophile probablement intermoléculaire [93]. Dans un premier stade, il s'établit un complexe de coordination entre l'acide aprotique et le dérivé N-acylé. Par chauffage, ce dernier se scinde en un reste benzoxazolinonique anionique et un carbocation. Le carbocation ainsi formé se dirige vers la position para du groupement -N-CO-. Ce protocole expérimental conduit au seul dérivé monoacylé en position 6.

1.7.3 Ouverture du cycle oxazolinonique

1.7.3.1 Hydrolyse alcaline et Hydrolyse acide [91]

Concernant l'ouverture du cycle oxazolinonique, l'hydrolyse alcaline [94] ou acide [95] des benzoxazolinones, conduit à des aminophenols diversement substitués (Figure 1.21).

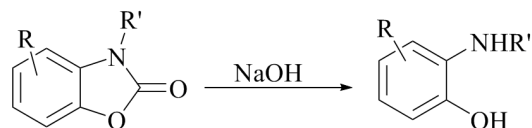


FIG. 1.21 – l'ouverture du cycle oxazolinonique par hydrolyse alcaline

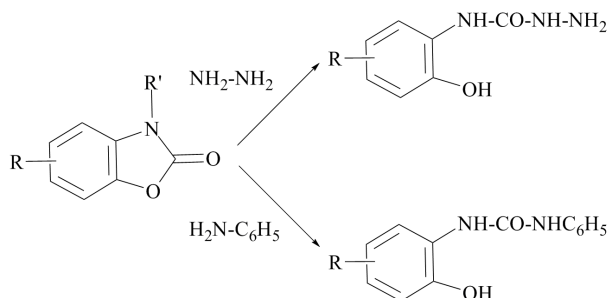


FIG. 1.22 – l'ouverture du cycle oxazolinonique par action des amines

1.7.3.2 Action des amines

L'action de l'hydrazine [96] ou de l'aniline [97] ouvre le cycle oxazolinonique (Figure 1.22).

Les dérivés BOA étant assez stables en milieu acide, ils sont par contre rapidement hydrolysés en milieu alcalin, conduisant aux produits d'ouverture du noyau hétérocyclique benzoxazolinonique, tel que les 2-aminophénols [96, 98]. Ces 2-aminophénols peuvent être acylés en position 4. La cyclisation ultérieure de ces 2-aminophénols hétérocycliques donne les dérivés 5-acyl-BOA [99], inaccessibles autrement. L'extension des dérivés BOA en benzoxazinones peut être effectuée via les mêmes 2-aminophénols (Figure 1.23).

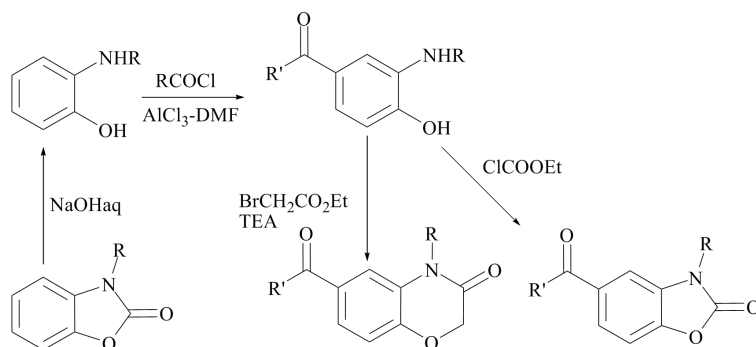


FIG. 1.23 – Produits d'ouverture du noyau benzoxazolinonique

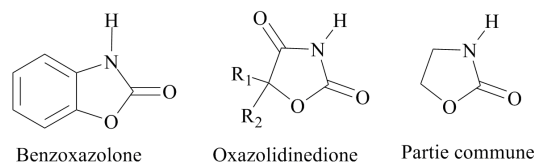


FIG. 1.24 – Analogie structurelle de la benzoxazolinone

1.8 Travaux personnels

Les travaux présentés dans la suite de ce manuscrit s'inscrivent dans le cadre du développement d'un programme de recherche centré sur la synthèse de molécules à base de Benzoxazolinone à visée thérapeutique dans divers domaines.

Dans le cadre de la réalisation de ce programme de recherche, il m'a été proposé d'effectuer un travail de recherche, en appliquant le concept de pharmacomodulation et dont l'intitulé est : **Etude expérimentale et théorique de dérivés benzoxazolinoniques potentiellement actifs.**

En effet, la benzoxazolinone est structurellement liée au 2,4-oxazolidindione (Figure 1.24), qui forme le noyau d'un certain nombre de composés présentant des activités biologiques dans de nombreux domaines conduisant à leur large exploitation depuis le 20^{ème} siècle [100]. Selon ces études, la benzoxazolinone présente un pharmacophore prometteur pour le développement de la recherche en chimie médicinale.

Le but que nous nous étions fixé dans un premier temps, concerne la réaction d'acylation de la benzoxazolinone, qui ouvre l'accès aux dérivés 6-acylbenzoxazolinones. Outre leur intérêt pharmacologique propre, ces composés constituent des matières premières essentielles pour la synthèse médicamenteuse, ce qui justifiait des études d'investigation théorique, afin d'optimiser leurs conditions d'obtention, et aussi confirmer leurs structures.

L'une des deux méthodes décrites jusqu'à présent utilise le complexe $AlCl_3$ -DMF. Il nous a paru donc important, de poursuivre les investigations sur le rôle de l'acide de Lewis dans la régiosélectivité, et le mécanisme de la réaction d'acétylation de la benzoxazolinone (Une étude DFT).

En effet, les études théoriques sont désormais au cœur de cet effort. Elles apportent aux données expérimentales, le cadre d'une description atomique et moléculaire des structures

et propriétés des molécules et matériaux. Elles guident même les expériences dans de nouvelles directions. En effet, les théories précises pour décrire le comportement de molécules ont considérablement évoluées ces 20 dernières années, ouvrant la porte à la description de processus de plus en plus complexes comme peut l'être la chimie atmosphérique ou les réactions enzymatiques. C'est cette évolution considérable qui a permis aux études théoriques d'être maintenant incontournables. Nous nous sommes intéressés tout particulièrement aux méthodes permettant de comprendre plus finement la transformation d'un système chimique c'est à dire de comprendre les principes sous-jacents à la formation et la rupture de liaisons au sein d'un tel système.

Les théories quantiques [101, 102, 103, 104] de réactivité permettent, actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes réactionnels et les profils énergétiques mais, également de justifier et prédire les chimiosélectivités, les stéréosélectivités et les régiosélectivités expérimentales.

La notion de stéréosélectivité intervient lorsqu'un substrat organique réagit en donnant deux produits stéréoisomères. Une réaction est dite stéréosélective si elle conduit majoritairement à l'un des stéréoisomères. Une réaction est régiosélective, si elle affecte majoritairement une position donnée du substrat parmi plusieurs positions possibles [24, 25].

Dans cette partie de notre travail de thèse, on se propose de rechercher une traduction de cette régiosélectivité de la réaction d'acylation de la benzoxazolinone en position 6 dans le cadre de la DFT. Notre travail s'appuiera sur les résultats expérimentaux [105, 92, 99], ces réactions conduisant d'une manière régiosélective à la formation des dérivés 6-acylbenzoxazolinones.

Le second volet de nos recherches appartient au domaine de la pharmacochimie. Il concerne principalement la synthèse de dérivés N-(4,6-diméthylpyridin-2yl)benzamides benzoxazolinoniques susceptible de posséder des propriétés anti-inflammatoires et dépourvu des inconvénients des AINS classiques, en mettant en œuvre différents paramètres. D'une part, la nature du substituant R en position 3 de l'hétérocycle benzoxazolinonique, et d'autre part, la position du substituant amide sur cet hétérocycle, en étudiant l'isomère 6 de la série benzamide, dans le but de préciser les relations structure-activité propre à cette famille (Figure 1.25).

Enfin, des études complémentaires ont été réalisées, et le dernier volet de notre tra-

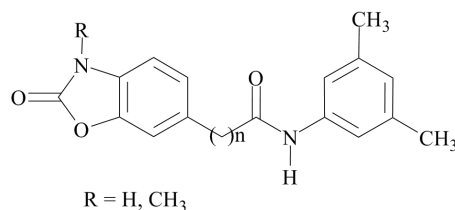


FIG. 1.25 – Dérivés N-(4,6-diméthylpyridin-2yl)benzamides benzoxazolinoniques

vail est constitué par un ensemble de travaux chimiques, ayant pour objectif de dégager les voies d'accès à diverses structures de type maléimide benzoxazolinoniques, susceptible de présenter un intérêt pharmacologique. Nous avons mis en œuvre, un dernier élément de pharmacomodulation avec le remplacement de l'hétérocycle connecteur amide 2-amino-4,6-diméthylpyridine par un ensemble maléimide. Les tentatives de pharmacomodulation développées dans ce sens, étaient justifiées par des travaux récents consacrés à ce type de maléimides pour lesquels ont été décrites de remarquables propriétés antibactériennes. L'analogie structurale entre ces composés et les dérivés synthétisés de la série de nos maléimides benzoxazolinoniques est particulièrement évidente. L'introduction d'un pharmacophore maléimide sur le noyau aromatique de la benzoxazolinone étant, en effet, susceptible de renforcer le pouvoir antibactérien de la molécule fondamentale, et constitue un exemple très caractéristique de pharmacomodulation utilisable dans certaines séries de composés biologiquement actifs [106]. Pour ce qui nous concerne, nous avons plus particulièrement choisi les maléimides en raison de l'intérêt qui s'attache dans le domaine analgésique, anti-spasmodique, anti-fongique [107, 108, 109] et surtout antibactérien [110].

Les principaux représentants de cette famille sont de type N-arylmaléimides et répondant à la structure générale suivante (Figure 1.26).

Etant donné l'intérêt présenté par ces dérivés maléimides, et compte tenu de cet ensemble de résultat, il nous a semblé intéressant d'étendre les investigations en réalisant la synthèse de nouveaux agents antibactériens potentiels. Nous avons donc préparé dans un premier temps, une série de dérivés répondants à la formule générale suivante (Figure 1.27).

Nous avons synthétisé nos différents dérivés maléimides, en utilisant la méthode de synthèse en deux étapes par la préparation d'un amide-acide, puis la cyclisation intramoléculaire par voie chimique pour obtenir les fonctions imides. La cyclisation peut

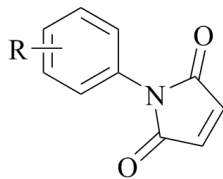
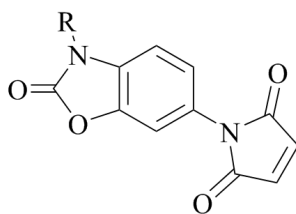


FIG. 1.26 – N-arylmaléimides



R = H, CH₃

FIG. 1.27 – Dérivés maléimides benzoxazolinoniques

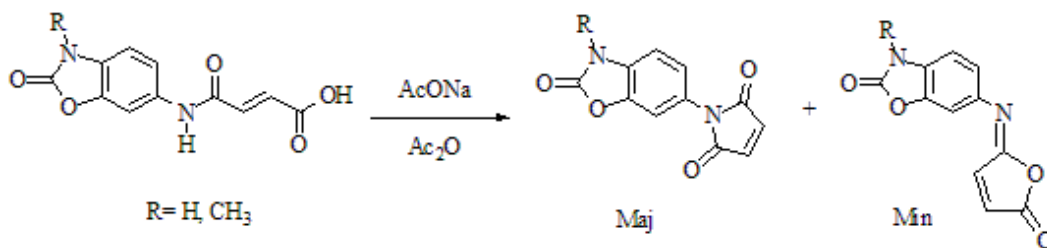


FIG. 1.28 – Produits de la cyclisation des acides maléamiques benzoxazolinoniques

s'effectuer de deux façons. Si l'atome d'azote du groupement amide attaque le carbone du carbonyle de l'anhydride mixte, l'imide se forme directement. Dans le cas où l'atome d'oxygène du groupement amide assure la cyclisation, l'isoimide se forme (Figure 1.28). Donc la dernière étape de cette synthèse donne deux produits de compétition, le dérivé imide désiré et l'isoimide, ce résultat nous a inspiré l'étude théorique de la régiosélectivité de la cyclisation intramoléculaire de ces acides maléamiques benzoxazolinoniques en utilisant la méthode de la DFT.

Ces travaux permettront d'élargir le panel de développement des composés benzoxazolinoniques existantes, et susceptibles de présenter des propriétés biologiques potentielles.

L'utilisation de ces composés chimiques dans la synthèse de nouveaux produits biologiquement actifs contribuerait par ailleurs au développement de la recherche en chimie pharmaceutique, et ainsi la découverte de nouveaux médicaments.

Dans ce *premier chapitre* nous avons présenté une introduction générale avec une étude bibliographique détaillée sur la benzoxazolinone et ses dérivés.

Le *deuxième chapitre* est consacré à la présentation des méthodes de calcul de la chimie quantique à savoir : méthodes ab-initio (HF, MP d'ordre n, IC. . . etc) et méthodes DFT, ainsi que la description des bases d'orbitales atomiques. Après on décrit les différentes théories utilisées pour l'étude de la réactivité et la sélectivité, à savoir : la théorie des orbitales frontière OMF, la théorie de l'état de transition TET et la théorie de la DFT conceptuelle.

Le *troisième chapitre* concerne l'étude théorique de la réaction d'acylation de la benzoxazolinone et de son dérivé N-méthylé, afin d'éclaircir le rôle de l'acide de Lewis dans la régiosélectivité et le mécanisme de la réaction d'acétylation de la benzoxazolinone (Une étude DFT).

Le *chapitre 4*, traitera quant à lui de la synthèse de dérivés N-(4,6-diméthylpyridin-2yl)benzamides benzoxazolinoniques, susceptible de posséder des propriétés anti-inflammatoires et dépourvu des inconvénients des AINS classiques. En mettant en œuvre différents paramètres, d'une part la nature du substituant R en position 3 de l'hétérocycle benzoxazolinonique, et d'autre part, la position du substituant amide sur cet hétérocycle en préparant l'isomère 6 de la série benzamide, dans le but de préciser les relations structure-activité propre à cette famille.

Des études complémentaires ont été réalisées, et le dernier volet de notre travail est constitué par un ensemble de travaux chimiques, ayant pour objectif de dégager les voies d'accès à diverses structures de type maléimide benzoxazolinoniques susceptible de présenter un intérêt pharmacologique, et nous avons mis en œuvre un dernier élément de pharmacomodulation avec le remplacement de l'hétérocycle connecteur amide 2-amino-4,6-diméthylpyridine par un ensemble maléimide. Une étude théorique de la régiosélectivité de la cyclisation intramoléculaire des acides maléamiques benzoxazolinoniques en utilisant la méthode de la DFT a été également réalisée. Ces travaux seront présentés dans le *chapitre 5*.

Le *dernier chapitre* expose, la méthodologie utilisée pour réaliser ce travail (partie expérimentale).

En *conclusion* de ce travail, nous présenterons un récapitulatif de l'ensemble des travaux réalisés, et nous dégagerons les différentes perspectives de recherches, tant au niveau de l'investigation théorique que sur de nouveaux travaux de pharmacomodulation.

Chapitre 2

Méthodes et modèles théoriques

Sommaire

2.1 Méthodes quantiques	29
2.1.1 Introduction	29
2.1.2 Les méthodes <i>ab-initio</i>	29
2.1.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	33
2.1.4 Les Bases d'orbitales atomiques	35
2.2 Modèles et indices de réactivité chimique	37
2.2.1 Introduction	37
2.3 La théorie de l'état de transition	37
2.3.1 Surface d'énergie potentielle	37
2.3.2 Caractérisation des points stationnaires	39
2.3.3 Recherche de l'état de transition	39
2.4 Théorie des orbitales moléculaires frontières	40
2.4.1 L'énergie des orbitales frontières	40
2.4.2 Les coefficients des orbitales atomiques	40
2.5 Les indices de réactivité dérivant de la DFT	40
2.5.1 Les indices globaux	41
2.5.2 Les indices locaux	43

2.1 Méthodes quantiques

2.1.1 Introduction

Les propriétés électroniques d'un système moléculaire sont maintenant calculables avec une très grande précision. Il est possible d'avoir accès avec une très grande précision à l'ensemble des propriétés électronique des systèmes chimiques, et de calculer leurs variations le long des chemins de réaction. Il est également possible de calculer les énergies des différentes formes moléculaires qui composent les chemins de réaction, et ceci même dans le cas des état électroniques excités. Par conséquent, les surfaces d'énergie potentielle sont visualisables, et les énergies des états de transition sont comparables, ce qui permet de calculer les différentes constantes de vitesse. Toutes les phases physico-chimiques sont accessibles aux études [111].

Ce chapitre a donc pour but de présenter les méthodes quantiques qui permettent d'extraire les propriétés électroniques du système.

2.1.2 Les méthodes *ab-initio*

La mécanique quantique stipule qu'un système peut être complètement décrit par sa fonction d'onde multiparticulaire, solution de l'équation de Schrödinger [112]. L'équation de Schrödinger, non relativiste et indépendante du temps décrivant la structure électronique d'une molécule peut s'écrire comme suit :

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (2.1)$$

où :

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^{N_a} -\frac{1}{2M_a} \nabla_a^2 + \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{a=1}^{N_a-1} \sum_{b>a}^{N_a} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{N_a} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.2)$$

Où les deux premiers termes correspondent aux opérateurs énergies cinétiques associées respectivement aux noyaux et aux électrons, le terme suivant est associé à l'interaction entre noyaux et les deux derniers termes sont, dans l'ordre, les interactions noyaux-électrons et entre électrons.

2.1.2.1 Approximation de Born-Oppenheimer

La masse d'un électron étant près de deux mille fois inférieure à celle du noyau, les mouvements des noyaux sont très lents par rapport aux mouvements des électrons, donc les noyaux sont supposés fixes. L'hamiltonien du système dans le cadre de l'approximation

de Born-Oppenheimer [113] peut se réduire à la forme suivante :

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{a=1}^{N_a-1} \sum_{b>a}^{N_a} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{N_a} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.3)$$

La valeur propre E de l'équation (2.3) correspond à l'énergie totale du système et contient l'énergie cinétique (T) des électrons, l'énergie d'interaction (U_{Ne}) entre les noyaux et les électrons, les énergies de répulsion électronique et nucléaire (U_{ee}) et (U_{NN}).

2.1.2.2 Méthode de Hartree-Fock

Une solution exacte de l'équation (2.3) est impossible pour des systèmes polyélectroniques, il est donc nécessaire de mettre en oeuvre des procédures simplificatrices afin de rendre possible l'obtention d'une solution approchée. Une première approximation consiste à ramener le problème à une seule particule se mouvant au sien d'un potentiel moyen créé par la présence de ses partenaires supposés fixes, cette première simplification appelée principe du champ auto-cohérent, la méthode dite de Hartree [114]. Par conséquent nous pouvons écrire la fonction d'onde totale ψ comme le produit de fonctions d'onde monoélectroniques.

$$\psi = \psi_1(1)\psi_2(2) \dots \psi_n(n) \quad (2.4)$$

La fonction d'onde polyélectronique de Hartree (Equation 2.4) ne vérifie ni le principe d'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de Pauli [115]. Pour tenir compte de ces deux principes, Fock [116] a proposé d'écrire la fonction d'onde totale sous forme d'un déterminant, appelée déterminant de Slater [117]. Ce déterminant est constitué de fonctions monoélectroniques appelés spin-orbitale et s'applique aux systèmes à couches fermés (comportant un nombre pair d'électron). Chaque spin orbitale est le produit d'une fonction spatiale ϕ (orbitale) dépendant des coordonnées spatiales de l'électron et d'une fonction de spin pouvant prendre exclusivement deux valeurs opposées notées α et β . La densité de spin étant nulle pour un système à couches fermées. De ce fait le système est symétrique par rapport à ces deux valeurs et il devient possible de décrire une paire d'électrons en fonction d'une même orbitale ϕ_i . De ce manière le déterminant polyélectroniques associé au système est constitué de $N/2$ orbitales $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n$ et le principe d'exclusion de Pauli est vérifié car deux spin orbitales du déterminant comportant la même fonction spatiale possèdent des fonctions de spin différentes. La fonction d'onde polyélectronique s'écrit sous la forme résumée comme suit :

$$\psi(1, 2, \dots, n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} |\phi_1(1)\alpha\phi_1(2)\beta \dots \phi_{n/2}(n/2-1)\alpha\phi_{n/2}(n/2)\beta| \quad (2.5)$$

Avec : ϕ orbitale moléculaire monoélectronique et α et β sont les fonctions de spin. Le formalisme permettant l'obtention d'une telle fonction d'onde ψ appelée Hartree-Fock restreint (RHF). La théorie de Hartree-Fock se base sur le principe variationnel [118] dont l'énoncé peut prendre la forme suivante : pour toute fonction d'onde normalisée, antisymétrique ψ la valeur de l'énergie attendue sera toujours supérieure à l'énergie de la fonction exacte ψ_0 . Où E_0 est la plus basse valeur propre associée à la fonction propre exacte ψ_0 . De ce manière, le déterminant de Slater optimal ψ_{HF} est obtenu en minimisant le terme $\langle \psi | H | \psi \rangle$. A partir de la fonction d'onde définie en (2.5), on aboutit, pour les orbitales ϕ_i , à des équations monoélectroniques de la forme :

$$\widehat{H}^{eff}(1)\phi_i(1) = \varepsilon_i\phi_i(1) \quad (2.6)$$

$$\widehat{H}^{eff}(1) = h(1) + V_{eff}(1) = h(1) + \sum_a^{n/2} [2J_a(1) - K_a(1)] \quad (2.7)$$

$$h(1) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{N_a=1}^{N_a} \frac{Z_a}{r_{ia}} \quad (2.8)$$

L'indice 1 représente la position d'un électron et le terme V_{eff} représente le potentiel moyen dans lequel se déplace chaque électron, il est constitué d'une somme d'opérateurs de coulomb \widehat{J}_a , et d'échange \widehat{K}_a , définies de la manière suivante :

$$\widehat{J}_j(1) = \int \frac{1}{r_{12}} \phi_j(2)\phi_j(2)d\tau_2 \quad (2.9)$$

$$\widehat{K}_j(1) = \int \frac{1}{r_{12}} \phi_j^*(2)\phi_i(2)d\tau_2 \quad (2.10)$$

Le facteur 2 signifie qu'il y a deux électrons dans chaque orbitale spatiale.

Ainsi, il est possible d'écrire l'expression de l'énergie de la molécule par la méthode Hartree-Fock E^{RHF} comme suit :

$$E^{RHF} = \langle \psi_{HF} | H | \psi_{HF} \rangle = 2 \sum_i^{n/2} \varepsilon_i - \sum_i^{n/2} \sum_j^{n/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.11)$$

Le premier terme est la somme des énergies des orbitales moléculaires occupées, les termes \widehat{J}_{ij} et \widehat{K}_{ij} sont déterminés par opération de l'opérateur de coulomb et d'échange sur $\phi_i(1)$ et multiplions le résultat par $\phi_i^*(1)$ et intégrons sur toute l'espace.

2.1.2.3 Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

Les équations de Hartree-Fock sont trop complexes pour permettre une résolution directe par des techniques d'analyse numérique, il est nécessaire d'effectuer une transformation supplémentaire plus adaptée à un traitement numérique, pour ce faire une nouvelle

approximation consiste à exprimer les orbitales moléculaires (OM) comme des combinaisons linéaires de fonctions monoélectroniques φ_k (appelée approximation CLOA). Ces fonctions de base sont en générale centrées sur le noyau des différents atomes de la molécule. Ainsi les orbitales peuvent s'écrire sous la forme :

$$\phi_i = \sum_{k=1}^{N'} C_{ik} \varphi_{ik} \quad (2.12)$$

L'indice k réfère la fonction d'onde d'une orbitale atomique, et l'indice i réfère une orbitale moléculaire. Le calcul d'OM se ramène donc à la détermination des coefficients C_{ik} , L'énergie d'un électron ε_i dans une orbitale moléculaire de la molécule, est calculée en fonction des coefficients C_{ik} pour chaque orbitale moléculaire. On aboutit aux équations de Roothaan et Hall [119, 120] qui s'écrivent comme suit :

$$\sum_{k=1}^{N'} C_{ik} \hat{H}^{eff} \varphi_k = \varepsilon_i \sum_{k=1}^{N'} C_{ik} \varphi_k \quad (2.13)$$

Pour calculer \hat{H}^{eff} , une estimation des coefficients de l'autre orbitale moléculaire ϕ_j doit être faire. Multiplions l'équation (2.13) par φ_j^* (Où $j=1,2,3 \dots, N'$) et intégrons, on obtient l'expression suivante :

$$\sum_{k=1}^{N'} C_{ik} (H_{jk}^{eff} - \varepsilon_i S_{jk}) = 0 \quad (2.14)$$

Les termes H_{jk}^{eff} sont nommés matrice de Fock.

$$H_{jk}^{eff} = \langle \varphi_j | \hat{H}^{eff} | \varphi_i \rangle \quad (2.15)$$

Les termes S_{jk} sont nommés matrice de recouvrement.

$$S_{jk} = \langle \varphi_j | \varphi_k \rangle \quad (2.16)$$

Utilisant la théorie de variation, les coefficients sont optimisés en prenant la dérivée de ε_i de chaque coefficient égale zéro.

2.1.2.4 Méthode d'interaction de configuration (IC)

Dans les méthodes IC [121, 122], la corrélation électronique est considérée par utilisation d'une combinaison linéaire de la fonction d'onde HF de l'état fondamental avec un grand nombre des configurations excitées.

Dans les méthodes IC pratiques, seuls les transitions des électrons de l'orbitale moléculaire haute occupée (HO) vers l'orbitale moléculaire basse vacante (BV) sont considérées.

- (CIS) : Configuration Interaction Single excitation.
- (CID) : Configuration Interaction Double excitation.

2.1.2.5 Méthode de perturbation de Møller-Plesset

La méthode de Møller-Plesset [123], utilise la théorie de perturbation pour corriger la corrélation électronique d'une système poly-électronique. Cette méthode est rapide par rapport aux méthodes IC. Cependant leur inconvénient est que cette méthode n'est pas variationnelle.

Dans la méthode de Møller-Plesset, l'Hamiltonien d'ordre zéro est défini comme une somme des Hamiltoniens mono-électronique \hat{H}_i^{HF} .

$$\hat{H}^{(0)} = \sum_{i=1}^N \hat{H}_i^{HF} \quad (2.17)$$

La perturbation d'ordre 1 est la différence entre l'Hamiltonien d'ordre zéro et l'Hamiltonien électronique (Équation 2.3).

$$\hat{H}^{(1)} = \hat{H}^{électronique} - \hat{H}^{(0)} \quad (2.18)$$

La fonction d'onde HF de l'état fondamental (Équation 2.4), ψ^{HF} , est une fonction propre de $\hat{H}^{(0)}$, avec une valeur propre $E^{(0)}$ (La somme des énergies de tous les spin-orbitales occupées). L'énergie HF associée avec la fonction d'onde HF de l'état fondamental normalisée est donnée par la relation suivante :

$$E_{HF} = \langle \psi^{HF} | \hat{H}^{électronique} | \psi^{HF} \rangle = \langle \psi^{HF} | \hat{H}^{(0)} | \psi^{HF} \rangle + \langle \psi^{HF} | \hat{H}^{(1)} | \psi^{HF} \rangle = E^{(0)} + E^{(1)} \quad (2.19)$$

d'où, l'énergie HF est la somme des énergies de l'ordre zéro et de l'ordre 1. La première correction de l'énergie de l'état fondamental du système est un résultat de la corrélation électronique est donnée par la théorie de perturbation d'ordre 2.

$$E_0^{(2)} = \sum_{j \neq 0} \frac{\langle \psi_j^{HF} | \hat{H}^{(1)} | \psi_0^{HF} \rangle \langle \psi_0^{HF} | \hat{H}^{(1)} | \psi_j^{HF} \rangle}{E_0^{(0)} - E_j} \quad (2.20)$$

La correction de l'énergie de l'ordre 2 est nommée calcul MP2, et les corrections par ordre élevé sont nommées MP3, MP4, ..., etc.

2.1.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

L'étude des propriétés d'un système moléculaire nécessite souvent la prise en compte des effets de corrélation électronique. Au cours des dernières années, la théorie de fonctionnelle de la densité (DFT), avait un important potentiel pour l'étude des systèmes moléculaires et des problèmes chimiques [124]. Il existe plusieurs raisons majeurs qui font de la DFT, une méthode théorique intéressante pour la chimie :

1. Cette théorie inclut dans son formalisme la majeure partie de la corrélation électronique.

2. La méthode peut être appliquée à des systèmes covalents, ioniques ou métalliques.
3. Les études des systèmes moléculaires de plus grande taille deviennent accessibles.

Dans les modèles HF, l'énergie du système E^{HF} (voir équation 2.11) est écrit comme suit :

$$E^{HF} = E^{core} + E^{nucléaire} + E^{coulomb} + E^{échange} \quad (2.21)$$

E^{core} est l'énergie d'un seul électron avec les noyaux. $E^{nucléaire}$ est l'énergie de répulsion entre les noyaux pour une configuration nucléaire donnée. Le terme $E^{coulomb}$ est l'énergie de répulsion entre les électrons. Le dernier terme, $E^{échange}$ prend la corrélation spin-spin en quantité. Dans la méthode DFT, l'énergie du système comporte les parties core, nucléaire, et coulomb, mais l'énergie d'échange avec l'énergie de corrélation $E_{XC}(\rho)$ est calculé en fonction de la matrice de la densité électronique $\rho(r)$

$$E^{DFT} = E^{core} + E^{nucléaire} + E^{coulomb} + E_{XC}[\rho] \quad (2.22)$$

Dans l'approche le plus simple, nommé **théorie de la densité locale** [125, 126] les énergies d'échange et de corrélation sont déterminées comme un intégrale d'une certaine fonction de la densité électronique totale.

$$E_{XC} = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho(r)] dr \quad (2.23)$$

La matrice de la densité électronique $\rho(r)$ est déterminé à partir des orbitales de Kohn-Sham [125] ψ_i donnée dans l'expression suivante pour un système à N électrons.

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\psi_i|^2 \quad (2.24)$$

Le terme ε_{XC} représente l'énergie d'échange-corrélation. Les fonctions d'onde de Kohn-Sham sont déterminées à partir des équations de Kohn-Sham.

$$\left\{ -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_A \frac{Z_A}{r_{A1}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + V_{XC}(r_1) \right\} \psi_1(r_1) = \varepsilon_i \psi_i(r_1) \quad (2.25)$$

Les termes ε_i sont les énergies des orbitales de Kohn-Sham. Le potentiel de corrélation et d'échange V_{XC} est le dérivé de l'énergie de corrélation et d'échange.

$$V_{XC}[\rho] = \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho} \quad (2.26)$$

Si E_{XC} est connue, V_{XC} peut être calculé.

2.1.3.1 Fonctionnelle hybride B3LYP

Plusieurs fonctionnelles incluant une partie Hartree-Fock et une partie DFT pour décrire le terme d'échange ont été développées. La fonctionnelle B3LYP a été utilisée au cours de nos études, elle peut s'écrire de la manière suivante :

$$E_{B3LYP}^{XC} = a_0 E_{LDA}^X + (1 - a_0) E_{HF}^{XC} + a_1 \Delta E_{Becke}^X + E_{LDA}^C + a_2 (E_{LYP}^C - E_{LDA}^C) \quad (2.27)$$

avec : $a_0=0,80$, $a_1=0,72$ et $a_2=0,81$.

2.1.4 Les Bases d'orbitales atomiques

La méthode CLOA exprime les orbitales moléculaires sous la forme d'une combinaison linéaire des orbitales atomiques (OA), appelées fonctions de base. Les OA de l'hydrogène et des hydrogénoides sont définies par la relation suivante :

$$\psi_{n,l,m} = N Y_{lm}(\theta, \varphi) P(r)^{n-1} \exp\left(-\frac{2r}{n_{a0}}\right) \quad (2.28)$$

où P est un polynôme en r et Y_{lm} la fonction angulaire classique. Slater [127] proposa des fonctions (STO) qui sont les meilleurs OA analytique définies de la forme :

$$\psi_{n,l,m} = N r^{n-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (2.29)$$

Où N_n est le facteur de normalisation et ζ est l'exponentiel orbitale (exposant de Slater, déterminant la taille de l'orbitale), $Y_{lm}(\theta, \phi)$ sont les harmoniques sphériques. Dans ce type de fonction, l'exponentielle pose de grandes difficultés dans le calcul des intégrales dans les systèmes polyatomiques.

Boys [124] a remplacé cette exponentielle par gaussienne (αr^2).

$$g(\alpha, r) = C X^n Y^l Z^m \exp(-\alpha r^2) \quad (2.30)$$

α est une constante déterminant la taille de la fonction.

La dépendance en r^2 du terme exponentiel rend les fonctions gaussiennes moins performantes que les orbitales de type Slater (STO) sur deux points. Si cette base donne une assez bonne description de la densité électronique aux distances éloignées du noyau, la description du comportement de la fonction d'onde exacte au voisinage du noyau est assez mauvaise.

Donc elle est remplacée par une combinaison linéaire de plusieurs gaussiennes. Pour comprendre la stratégie d'amélioration des bases, on découpe l'espace en trois zones.

Les orbitales internes

Les électrons sont proches au noyau ; le potentiel nucléaire est de symétrie sphérique, et les orbitales atomiques sont bien adaptées, mais l'énergie étant très sensible à la position de l'électron au voisinage du noyau, il sera préférable de prendre un nombre élevé de gaussiennes.

La zone de valence

C'est la région sensible de la molécule, où la densité électronique est délocalisée entre plusieurs atomes, loin de la symétrie sphérique. On utilisera pour la décrire au mieux :

- La décomposition de la couche de valence, ou multiple zeta de valence (split valence)
Par exemple, pour le carbone une base DZ utilisera deux orbitales s de valence $2s$ (intérieur) et $2s'$ (extérieur) et six orbitales p ; $2p_x, 2p_y, 2p_z$ (intérieurs) et $2p'_x, 2p'_y, 2p'_z$ (extérieurs). Les bases usuelles de bonne qualité sont DZ et TZ.
- L'ajout d'orbitales de polarisation ; il faut tenir compte du fait que dans la molécule, les atomes subissent une déformation du nuage électronique, due à l'environnement. Ce phénomène peut être pris en compte par l'introduction de fonctions supplémentaires dans la base atomique, dites de polarisation. L'ajout de ces fonctions est très utile dans le but d'avoir une bonne description des grandeurs telles que l'énergie de dissociation, les moments dipolaires, . . . etc. Ces fonctions nous permettent d'augmenter la flexibilité de la base en tenant compte de la déformation des orbitales de valence lors de la déformation de la molécule. Ces orbitales sont de type p, d pour l'hydrogène, d, f et g pour les atomes de la 2^{ème} et 3^{ème} période, . . . , etc.

La zone de diffuse

Au-delà de la couche de valence, loin des noyaux, on peut ajouter des orbitales diffuses. Ces OA ne sont pas indispensables dans les systèmes usuels, mais le deviennent quand on s'intéresse à des interactions à longue distance (complexe de Van der Waals), espèces ayant des doublets libres et des espèces chargées (anions). On note par le signe (+).

Nomenclature de bases usuelles

Outre la base minimale STO-3G, un jeu de bases très utilisé est symbolisé par $n-n'' \dots (++) (**)$.

- n désigne le nombre de gaussienne de la couche interne.
- n'' . . . indiquent le nombre de gaussiennes utilisées dans chaque couche de valence.
- $++$ désigne ensembles de diffuses.

- ** désigne des fonctions d sur les atomes de la deuxième période, et des fonctions p sur l'hydrogène. Une notation équivalente est (d,p).

Par exemple, la base très utilisée 6-31G** désigne une base DZ ; comporte pour le carbone six gaussiennes pour l'orbitale 1s, un double ensemble de valence 2s2p décrit par 3 gaussiennes, et 2s'2p' décrit par une gaussienne, avec des orbitales de polarisation d sur le carbone et p sur les hydrogènes.

Une autre famille de bases de bonne qualité ont été proposées par Huzinaga et Dunning [128, 129].

2.2 Modèles et indices de réactivité chimique

2.2.1 Introduction

L'étude de la stabilité de certaines molécules et la sélectivité des réactions chimiques est toujours sujet à débat en chimie organique. La chimie quantique offre la possibilité d'étudier la sélectivité et la réactivité chimique. Différentes théories ont été découvertes pour étudier ces phénomènes chimiques. Donc nous allons présenter les théories quantiques les plus utilisées pour étudier la sélectivité et la réactivité chimique à savoir : la théorie de l'état de transition, la théorie des orbitales moléculaires frontières, et les indices de réactivité dérivant de la DFT.

2.3 La théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition (TET) développée en 1935 par Eyring [101, 102] est la théorie la plus largement utilisée pour le calcul des vitesses des réactions. La popularité de TET est due à leur simplicité et utilité pour la tendance de corrélérer les vitesses des réactions en termes d'interpréter les quantités. Cette théorie affirme que les réactifs (état initial) doivent passer par un état de transition en forme de complexe active avant de former les produits (état final), et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe active. La barrière d'activation calculée par :

$$E_a = E_{ET} - E_{réactifs} \quad (2.31)$$

2.3.1 Surface d'énergie potentielle

La surface d'énergie potentielle est souvent représentée par l'illustration, donnée dans la figure 2.1. Ces surfaces précisent les chemins dans lesquels l'énergie du système moléculaire varie avec un changement dans leur structure. Dans ces chemins la surface d'énergie

potentielle est une relation mathématique entre la structure moléculaire et l'énergie résultante.

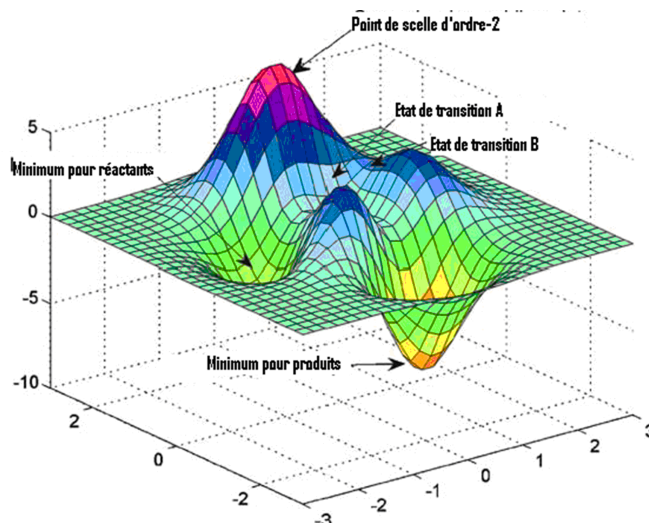


FIG. 2.1 – Surface d'énergie potentielle

Par exemple pour une molécule diatomique, la surface d'énergie potentielle peut être représentée par un tracé bidimensionnel avec la distance internucléaire sur l'axe des x et l'énergie de chaque longueur de liaison sur l'axe des y , dans ce cas la surface d'énergie potentielle est une courbe. Pour les systèmes à taille élevée la surface possède plusieurs dimensions égales aux degrés de liberté dans la molécule.

La surface d'énergie potentielle illustrée dans la figure 2.1 considère seulement deux degrés de liberté et trace l'énergie sur le plan déterminé par eux formant une surface. Chaque point représente une structure moléculaire particulière, la hauteur de la surface à ce point correspond à l'énergie de cette structure.

Notre exemple contenant trois minimums : un minimum est un point au dessous de la surface, où chaque mouvement dans n'importe quelle direction conduit à une énergie élevée. Deux sont des minimums locaux, correspondant au point plus faible dans une région limitée, et un des trois est un minimum global ; le point d'énergie plus faible dans n'importe où dans la surface. Différents minimums correspondents aux différents conformations ou isomères de la molécule. La figure représente aussi deux maximums (états de transition) et point de selle d'ordre-2 [130].

Dans les deux minimums et le point de selle, la première dérivée de l'énergie (connue comme gradient) est égal à zéro. Le gradient est le négative des forces¹ sont aussi égales à zéro dans ces points. Les points dans la surface où les forces égales à zéro sont nommés

¹Les forces : les dérivées de l'énergie.

points stationnaires.

2.3.2 Caractérisation des points stationnaires

L'optimisation de la géométrie ne peut pas déterminer le point stationnaire qui a été obtenu. Pour caractériser les points stationnaires, il est nécessaire d'exécuter un calcul des fréquences. Ici, nous pouvons distinguer entre un minimum et un point de selle.

- Pour un minimum local, toutes les fréquences vibrationnelles sont des nombres réels.
- Pour un point de selle d'ordre n , il existe n fréquences imaginaires de vibration.

2.3.3 Recherche de l'état de transition

Un état de transition est un point de selle d'ordre 1 dans la surface d'énergie potentielle, c'est un état de transition d'une réaction chimique, au contraire d'un minimum, un de ses dérivées secondes est négative (possède une seule fréquence imaginaire de vibration). Un point de selle d'ordre n ($n \geq 2$) possède 2 ou plusieurs fréquences imaginaires n'est pas un état de transition.

Remarques

- Pour les réactions à contrôle cinétique, le calcul des énergies d'activation permet de favoriser la formation d'un produit par rapport à un autre et par conséquent conclure le mécanisme le plus favorisé cinétiquement.
- Pour des systèmes en équilibre, la probabilité de trouver une molécule dans un état dépend de son énergie au moyen de la distribution de Boltzman.
- Le système a le choix entre plusieurs chemins réactionnels. La proportion des produits formés selon chacun des processus montre que le système choisit de préférence le chemin le plus facile, c'est-à-dire correspondant à l'énergie d'activation la plus faible.

La constante de vitesse est écrit selon l'équation d'Arrhenius [131] :

$$K = \frac{K_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad (2.32)$$

K_B : La constante de Boltzman.

T : température absolue 298.15 K.

h : La constante de Planck

R : constante des gaz parfaits $1.9872 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$

ΔG^\ddagger : La différence d'énergie libre de Gibbs entre l'état de transition et les réactifs.

2.4 Théorie des orbitales moléculaires frontières

La théorie des orbitales frontières a été développée dans les années 1950 par K. Fukui [132, 133] pour expliquer la régiosélectivité observée lors de réactions mettant en jeu des composés aromatiques. L'idée originale de Fukui consiste à postuler qu'au cours d'une réaction entre un nucléophile et un électrophile, le transfert de charge qui a lieu au voisinage de l'état de transition met en jeu principalement les électrons de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HO) du nucléophile. Il doit en résulter que la densité électronique associée à ces électrons qu'il les a qualifié de frontaliers doit permettre d'expliquer la réactivité et la sélectivité.

2.4.1 L'énergie des orbitales frontières

D'après la classification de Pearson [134] des acides et des bases de Lewis en espèces dures et molles, il ressort que les espèces dures sont fortement chargées, et ont des orbitales très contractées, à l'inverse des espèces molles qui sont faiblement chargées et ont des orbitales peu contractées. De plus les acides durs ont une BV très haute en énergie et les bases dures une HO très basse.

2.4.2 Les coefficients des orbitales atomiques

Si la réaction est sous contrôle électrostatique, l'approche la plus favorable est celle qui rapproche des charges élevées de signes opposés, et éloigne des charges élevées de même signe. On retrouve la règle bien connue selon laquelle au cours d'une réaction sous contrôle électrostatique, parmi toutes les interactions possibles entre l'électrophile et le nucléophile, la plus favorable est celle qui met en jeu le site le plus positivement chargé de l'électrophile et le site le plus négativement chargé du nucléophile.

Si la réaction est sous contrôle transfert de charge, selon la règle de Houk [135] ce sont les coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales frontières qui vont être déterminants. On retrouve bien la règle selon laquelle l'interaction la plus favorable pour une réaction sous contrôle de transfert de charge est celle qui met en jeu l'atome du nucléophile avec le plus gros coefficient dans la HO et l'atome de l'électrophile avec le plus gros coefficient dans la BV (Figure 2.2) [136].

2.5 Les indices de réactivité dérivant de la DFT

Dans les années récentes différentes approches d'une grande importance en chimie quantique basées sur les théorèmes de Kohn et Hohenberg ont vu le jour. Ainsi, le premier théorème de Kohn et Hohenberg [137] montre que la densité électronique $\rho(r)$

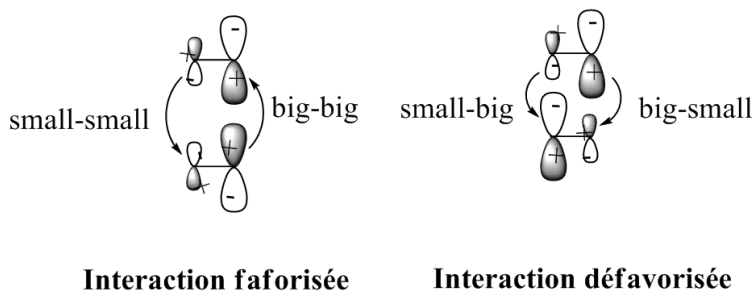


FIG. 2.2 – Interaction possibles entre les centres atomiques

détermine le nombre d'électrons N du système grâce à la relation :

$$N = \int \rho(r) dr \quad (2.33)$$

$\rho(r)$ détermine v et l'hamiltonien du système à N électrons, et l'énergie E ; ainsi E est un fonctionnel de $\rho(r)$ ou de N et $v(r)$.

$$E = E[\rho(r)] \quad (2.34)$$

$$E = E[N, V(r)] \quad (2.35)$$

La variation de l'énergie du système est due à la perturbation du nombre des électrons ou potentiel extérieur exercé lors de l'approche d'un autre réactif. L'énergie de la molécule peut donc être exprimée sous forme d'un développement de Taylor :

$$\left(\frac{\partial^m E}{\partial n \partial n'} \right), \text{ avec } : m = n + n' \quad (2.36)$$

2.5.1 Les indices globaux

2.5.1.1 L'électronégativité χ

Selon la définition d'Iczkowski et Margrave [138], l'électronégativité est définie comme la dérivée de l'énergie par rapport à N (N est le nombre d'électrons), c'est une propriété globale qui ne change pas d'un point à l'autre de l'espace.

$$\chi = -\left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad (2.37)$$

L'électronégativité χ peut être réexprimée selon l'approximation de différences finies par :

$$\chi = \frac{1}{2}(EI + EA) \quad (2.38)$$

Où EI et EA sont respectivement l'énergie d'ionisation et l'affinité électronique, qui sont données par :

$$EI = E(N_0 - 1) - E(N_0) \quad (2.39)$$

$$EA = E(N_0) - E(N_0 + 1) \quad (2.40)$$

L'électronégativité représente la tendance d'un atome ou d'une molécule à ne pas laisser ses électrons s'échapper.

2.5.1.2 Le potentiel chimique μ

Par analogie avec le potentiel chimique $\mu_i = (\frac{\partial G}{\partial n_i})_{P,T,n_j}$ en thermodynamique, la dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électron a été appelée potentiel chimique électronique μ [139].

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_V \quad (2.41)$$

2.5.1.3 La dureté η

Parr et Pearson [140] ont identifié la dureté comme la dérivé seconde de l'énergie par rapport au nombre d'électron selon la relation suivante :

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_V = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_V \quad (2.42)$$

L'expression approximative de la dureté est donnée par :

$$\eta = \frac{1}{EI - EA} \quad (2.43)$$

La dureté chimique η est une mesure de la stabilité du système : le système qui a la dureté maximum est le plus stable.

2.5.1.4 La mollesse S

La mollesse [141] est définie comme l'inverse de la dureté, c'est la capacité d'un atome ou d'une molécule de conserver une charge acquise, cette propriété est donnée par la relation suivante :

$$S = \frac{1}{2\eta} = \frac{1}{2}(EI - EA) \quad (2.44)$$

2.5.1.5 L'électrophilicité ω

L'électrophilicité ω [142] est définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge quant le système acquiert une charge électronique ΔN . l'expression approximative de ω à l'état fondamental est :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2.45)$$

La quantité maximale de la charge électronique que le système électrophilique peut accepter est donnée par :

$$\Delta N = -\frac{\mu}{\eta} \quad (2.46)$$

2.5.2 Les indices locaux

L'étude de la réactivité des molécules s'appuie sur les indices globaux, tandis que l'étude de la sélectivité doit s'appuyer sur les indices locaux.

2.5.2.1 Les fonctions de Fukui

La fonction de Fukui [143] est définie comme la variation de la densité électronique lorsque le nombre d'électrons change :

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N}\right)_V \quad (2.47)$$

Il est important de différencier la variation de la densité électronique lors de l'ajout ou du retrait d'électrons, c'est-à-dire différencier les attaques électrophiles des attaques nucléophiles [144].

Attaque nucléophile :

$$f^+(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N}\right)_V^+ \quad (2.48)$$

Attaque électrophile :

$$f^-(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N}\right)_V^- \quad (2.49)$$

Dans la plupart des études de la sélectivité chimique, les fonctions de Fukui sont calculées à l'aide des approximations des différences finies :

$$f^+(r) = \rho_{N_0+1}(r) - \rho_{N_0} \quad (2.50)$$

$$f^-(r) = \rho_{N_0}(r) - \rho_{N_0-1} \quad (2.51)$$

Pour obtenir des résultats comparables il est nécessaire de condenser ces fonctions sur des sites atomiques :

$$f_k^+ = q_k^{N_0+1} - q_k^{N_0} \quad (2.52)$$

$$f_k^- = q_k^{N_0} - q_k^{N_0-1} \quad (2.53)$$

Où $q_k^{N_0}$ représente la population électronique atomique de l'atome k avec N électrons (neutre).

$q_k^{N_0+1}$ représente la population électronique atomique de l'atome k avec $(N+1)$ électrons (anion). $q_k^{N_0-1}$ représente la population électronique atomique de l'atome k avec $(N-1)$ électrons (cation).

2.5.2.2 Dureté et mollesse locales

Les fonctions $S^+(r)$ et $S^-(r)$ sont obtenus par la multiplication des fonctions de Fukui avec la mollesse totale S [145] :

$$S(r) = f(r) \times S \quad (2.54)$$

$$S_k^\pm = f_k^\pm \times S \quad (2.55)$$

2.5.2.3 Electrophilicité locale

L'électrophilicité locale définie par :

$$\omega_k^\pm = \omega \times f_k^\pm \quad (2.56)$$

Deuxième PARTIE

Etude chimique

Chapitre 3

Réaction d'acétylation de la benzoxazolinone (Une étude DFT)

Sommaire

3.1 Les réactions de Friedel-Crafts	47
3.1.1 Introduction	47
3.1.2 Etude théorique du mécanisme de la réaction d'acylation de Friedel-Crafts . .	47
3.2 Données expérimentales	54
3.3 Choix du modèle	54
3.4 la régiosélectivité	55
3.4.1 Analyse FMO	55
3.4.2 La théorie de l'état de transition	57
3.4.3 Les indices dérivant de la DFT	58
3.5 Conclusion	63

3.1 Les réactions de Friedel-Crafts

3.1.1 Introduction

Parmi les réactions de substitutions électrophiles aromatiques (SEA) qui sont décrits dans la littérature, les réactions d'acylation et d'alkylation de Friedel-Crafts (FC) ont été parmi les plus importantes depuis leur première description [146] en 1877 par Charles Friedel et James Crafts qui décria la synthèse d'une cétone d'aryle en utilisant un chlorure d'acide carboxylique, le chlorure d'aluminium et le benzène [147]. L'acylation de Friedel-Craft peut maintenant être accomplie avec des acides carboxyliques, ou aussi avec des dérivés d'acide carboxylique, esters et anhydrides [148]. Une grande variété d'acides de Lewis et de Brønsted sont aussi connus d'approuver ces réactions de substitution électrophiles aromatiques [149].

Généralement, les réactions de FC entraînent la substitution d'un atome d'hydrogène sur le noyau aromatique par un atome de carbone électrophile. Dans le cas d'une alkylation FC, l'espèce électrophile est généralement un halogénure d'alkyle. L'halogène de ce dernier est arraché par un acide de Lewis puissant (souvent FeCl_3 ou AlCl_3), formant le carbocation actif qui facilite la formation de la liaison C-C avec le cycle aromatique. Dans une acylation FC, l'électrophile est un chlorure d'acyle ; le Cl^- de ce chlorure est arraché par un acide de Lewis puissant. Généralement des quantités stœchiométriques supérieures de l'acide de Lewis sont ajoutées à cause de la forte liaison métal-oxygène qui conduit à la formation d'un complexe inactif.

Parmi les puissants acides de Lewis, le AlCl_3 est le plus connu [150], il est d'habitude choisi pour être en mesure de la réactivité du nucléophile. Pour les hétérocycles aromatiques plus réactifs, comme le furanne, des acides de Lewis plus doux peuvent être utilisés comme le ZnCl_2 . Des études spectroscopiques du mécanisme de la réaction d'acylation de Friedel-Crafts ont confirmés la formation de Cl-LA [151] et l'existence de l'intermédiaire acylium durant l'acétylation du benzène [152, 153] ; des études cinétiques ont aussi confirmés l'existence des intermédiaires de Wheland [154, 155]. Plusieurs intermédiaires ont été isolés [156, 157], fournissant des preuves supplémentaires pour le mécanisme établi.

3.1.2 Etude théorique du mécanisme de la réaction d'acylation de Friedel-Crafts

A partir des perspectives théoriques, de nombreux études de l'acylation de FC ont été réalisés [153, 158, 159, 160, 161, 162], en élucidant un nombre de chemins réactionnels absolus [163, 164, 165]. Il a été prouvé que l'interaction de AlCl_3 est d'augmenter la nucléophilicité du benzène [158, 159]. La stabilité du dimère Al_2Cl_3 en ce qui concerne

le monomère AlCl_3 et ses effets sur le chemin réactionnel ont été évoqués [160, 161, 162], confirmant que ce dernier conduit au chemin réactionnel le plus favorable, et évidemment aux espèces les plus stables. L'existence et les propriétés RMN de plusieurs ions acylium ont été confirmées.

Des tentatives pour élucider le chemin réactionnel pour plusieurs réactions de SEA renferment celles de la chloration du benzène [163], une alkylation FC [164] catalysé par AlCl_3 , une carboxylation [165], et une acylation et alkylation catalysée par Al_2Cl_6 [166]. Déterminant la nature aromatique des espèces nucléophiles, la sélectivité de cette réaction a été toujours une caractéristique proéminente de sa description [167, 168, 169, 170], et apparue dépendante non seulement de la barrière d'activation de la formation de la liaison C-C, mais aussi de la géométrie spécifique de l'intermédiaire de Wheland [170, 171, 172], qui sollicite une étude complète du profil énergétique de ces réactions.

3.1.2.1 Acylation de Friedel-Crafts des composés aromatiques catalysés par Al_2Cl_6

L'acylation de Friedel-Crafts catalysée par Al_2Cl_6 pour différents composés phényliques aromatiques impliqués dans la synthèse des polyaryléthercétones (PAEKs) : une famille de polymère connue par leur grand champ d'application [173] a été étudié théoriquement par Sigismund T. A. G. Melissen et ses collaborateurs [174] en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-311+G**. Les auteurs ont réalisé leur étude en utilisant la réaction du benzène avec le chlorure de benzoyle comme un point de départ pour les calculs. Le chlorure de l'iso et terphthaloyle sont utilisés comme électrophiles, et les trois différentes positions réactives du diphenyléther sont examinées comme nucléophiles (Figure 3.1), les calculs sont effectués principalement dans le nitrobenzène.

Les calculs réalisés par les auteurs en utilisant la méthode DFT indiquent que l'étape déterminante de la vitesse de la réaction tout au long de cette étude est l'isolement du chlore pour former l'ion acylium, de plus pour l'acylation du diphenyléther la position méta est la plus désactivée. La deuxième étape importante est la formation de l'intermédiaire de Wheland ou bien l'isolement de l'hydrogène, dépendant de la réactivité du nucléophile. Le produit para est bien connu d'être le majoritaire, suivi par le produit ortho, bien qu'il n'y a pas de quantité détectable du produit méta dans le mélange de produit final. Un excellent accord qualitatif avec les résultats expérimentaux a été obtenu.

3.1.2.2 Acylation de Friedel-Crafts utilisant les amides

D'habitude, l'acylation de Friedel-Crafts est effectuée avec des chlorures d'acide carboxylique ou des anhydrides, bien que les amides ne soient pas généralement des réactifs utiles pour cette réaction. Erum K. Raja et ses collaborateurs [175] ont démontrés une

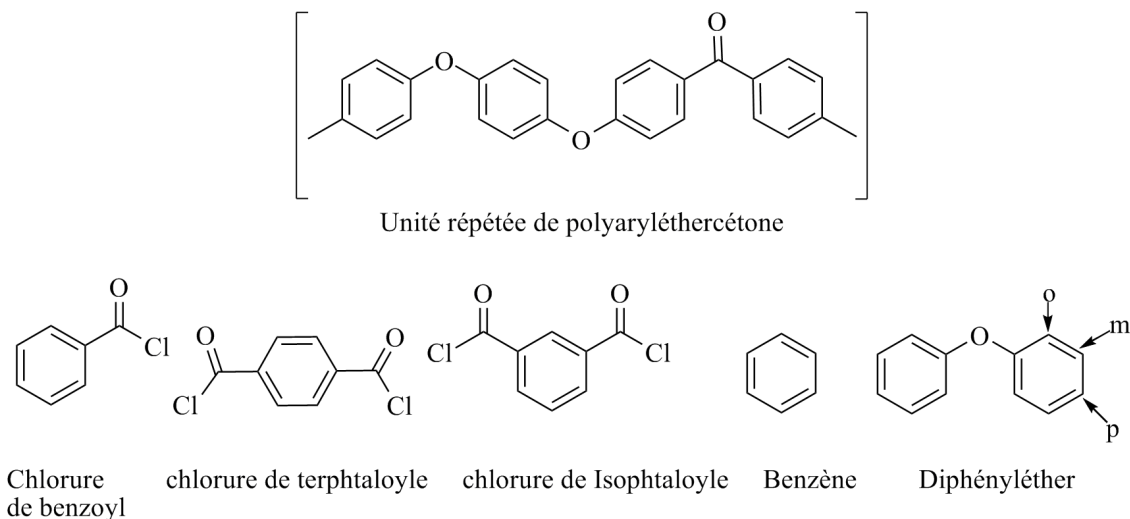
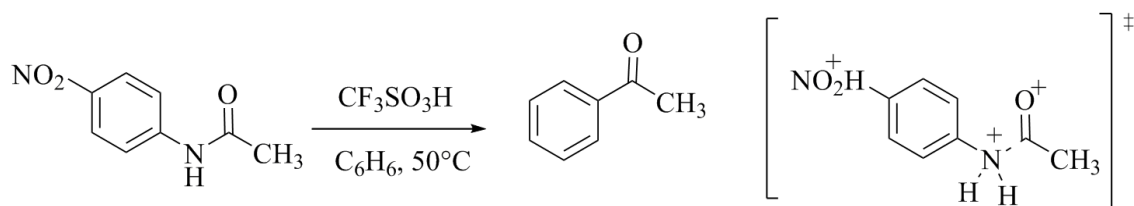


FIG. 3.1 – Acylation de Friedel-Crafts des composés phényles catalysés par Al_2Cl_6



fiable méthodologie de synthèse pour l'utilisation des amides dans l'acylation de Friedel-Crafts. La réaction a fournis des cétones aromatiques avec un bon rendement (Figure 3.2). Souvent les réactions de Friedel-Crafts classiques, avec des chlorures d'acides ou des anhydrides exigent des quantités excessives des acides de Lewis (exp., $AlCl_3$), et peuvent produire des quantités considérables de vapeurs corrosives et des déchets aqueux d'aluminium. Cette méthode de synthèse est accomplie avec un acide de Bronsted, qui peut être recyclé quantitativement, tandis que les constituants de l'amine peuvent aussi être récupérés et recyclés. Ainsi, cette méthode minimise le potentiel d'impact de l'acylation de FC sur l'environnement. Les auteurs ont proposés un mécanisme qui implique la diminution de la résonance de la liaison C-N, par l'isolement de cette dernière du système conjugué par l'activation d'électrophile et formation du cation acyle ultérieurement.

3.1.2.3 Acylation de Friedel-Crafts utilisant des esters

Il y'a peu de rapports des réactions d'acylations inter et intramoléculaire de Friedel-Crafts des esters qui implique l'utilisation de rigoureux réactifs comme l'acide polyphos-

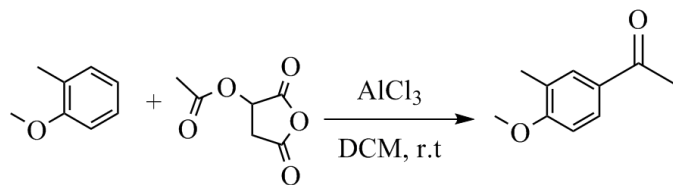


FIG. 3.3 – Réaction d'acylation de Friedel-Crafts intermoléculaire

phorique et l'acide trifluoromethanesulfonique (acide triflic) [176, 177, 178, 179]. S. P. Chavan et ses collaborateurs [180] ont développé une simple et efficace réaction d'acylation de F.C intermoléculaire du 2-méthylanisol par l'acétate de 2,5-dioxotetrahydrofuran-3-yle, en utilisant divers esters aliphatiques et aromatiques (Figure 3.3). Cette méthodologie a été également étendue aux réactions d'acylation de F.C intramoléculaires pour synthétiser des dérivés du 1-indanone, 1-tetralone, et des cycles à sept chaînons avec de bon rendement (Figure 3.4).

Le chemin réactionnel admissible proposé par les auteurs pour la réaction d'acylation inter- et intramoléculaire de F.C des esters est illustré dans la (Figure 3.5). L'activation du groupe carbonyle de l'ester par chélation de l'acide de Lewis au groupe carbonyle adjacent de l'anhydride (intermédiaire A), pour former un cycle à sept chaînons. Comme résultat de la chélation, un intermédiaire ionique B se forme, le carbone de ce carbonyle porte une charge positive dans cet intermédiaire, et il est ainsi activé pour participer dans la réaction d'acylation.

Pour rationaliser ces observations inhabituelles et imprévus, et les présomptions concernant la formation de l'adduit actif B, les auteurs ont effectués des calculs théoriques détaillés, en optimisant en premier lieu l'intermédiaire proposé B, avec la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G*++ et le model PCM pour établir les effets du solvant, précédé par des calculs des fonctions de Fukui [181]. D'après les valeurs des indices de Fukui (fa+), la position C-5 a l'indice le plus grand, ce qui suggère que le carbone du carbonyle de l'ester est plus incité à agir comme un centre électrophile que le carbone du carbonyle de l'anhydride. Ainsi, la présence d'un carbonyle fonctionnel en α peut activer l'ester par complexation avec AlCl₃.

3.1.2.4 Réactions tandem acylation-alkylation de Friedel-Crafts

Zhou et ses collaborateurs ont étudié les réactions parallèles acylation-alkylation de Friedel-Crafts, du 2-chlorure d'alkenyle avec les arènes en présence d'acide de Lewis [182]. Les arènes et le 2-chlorure d'alkenyle subissent une acylation et alkylation de



FIG. 3.4 – Réaction d'acylation de Friedel-Crafts intramoléculaire

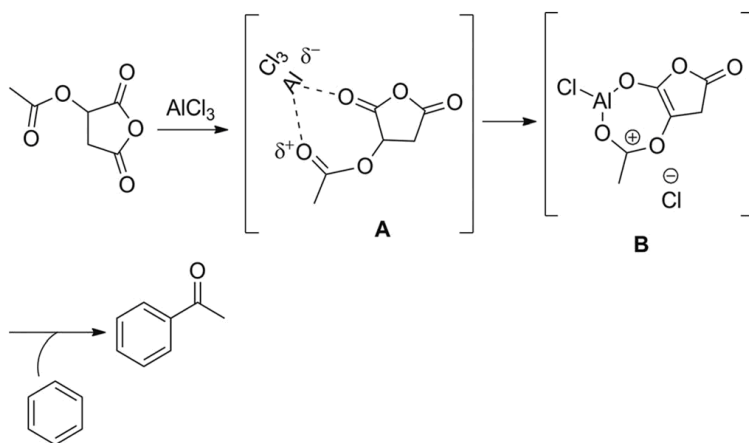


FIG. 3.5 – Le mécanisme proposé de l'acylation de Friedel-Crafts catalysé par AlCl_3 de l'ester

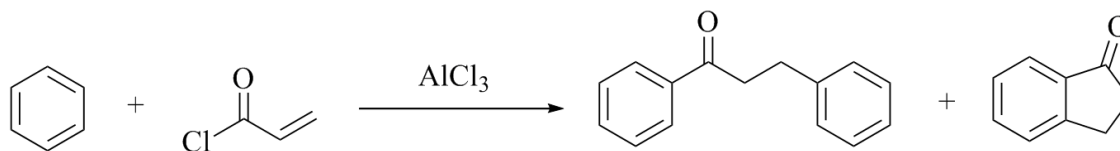


FIG. 3.6 – Réaction tandem d'acylation et d'alkylation de Friedel-Crafts de 2-chlorure d'alkenoyl avec le benzène

FC parallèlement pour conduire aux dérivés dihydrochalcones avec un bon rendement accompagnés dans certains cas de dérivés 1-indanone en présence du chlorure d'aluminium anhydre. La capacité, les limitations et le mécanisme de cette réaction ont été évoqué par les auteurs en s'appuyant sur les résultats de l'étude théorique par la méthode DFT au niveau M06-2X/6-31G(d). L'alkylation intermoléculaire de FC aboutissant à la formation des dihydrochalcones est plus favorable que l'alkylation intramoléculaire générant les 1-indanones, due à la stabilisation de l'état de transition par la formation du cycle à six chaînons (Figure 3.6).

3.1.2.5 Effet du solvant et la température sur la sélectivité de l'acétylation

Les dérivés 3,3'-diméthylbiphényle acylés possédants des applications dans le champ des liquides cristaux [183] et les polymères [184, 185], pouvant être convertis par une oxydation par l'hypochlorite de sodium en acides dicarboxyliques et leurs dérivés qui sont d'un grand intérêt dans le traitement du cancer. L'effet du solvant et la température sur la sélectivité de l'acétylation du 3,3'-diméthylbiphényle par la procédure d'addition de Perrier a été étudié par Titinchi et ses collaborateurs [186] qui ont utilisés des quantités Stœchiométriques de réactifs (substrat :AcCl :AlCl₃ équivalent à 1 :4 :4 ou 1 :6 :6) et à des températures de 25, 45°C et à reflux. L'acétylation fourni les produits exclusifs 4,4'-et 4,6'-diacétyl-3,3'-diméthylbiphényle, la stabilité des produits isomères et leurs correspondants σ -complexes ont été étudié par les calculs DFT au niveau B3LYP 6-31G(d,p). Les résultats indiquent que la mono et la di-acétylation suive des mécanismes différents. Avec la considération de l'orientation du groupe acétyle relative au voisinage des substituants méthyles, les auteurs ont conclus que la conformation où l'atome d'oxygène du carbonyle est dirigée vers le groupe méthyle est privilégiée ce qui est en accord avec les résultats obtenus par d'autres [187], de plus les produits d'acétylation sont sous contrôle cinétique (Figure 3.7).

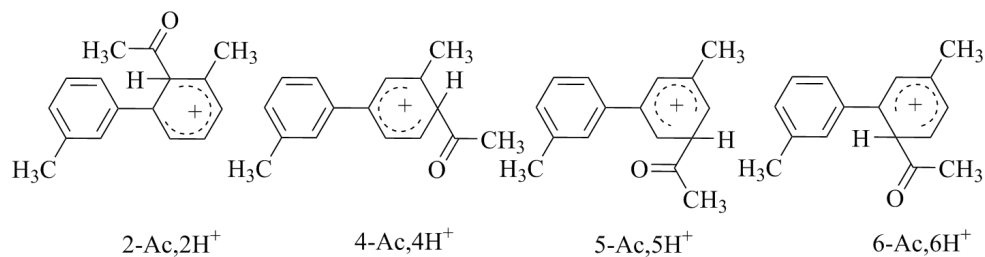
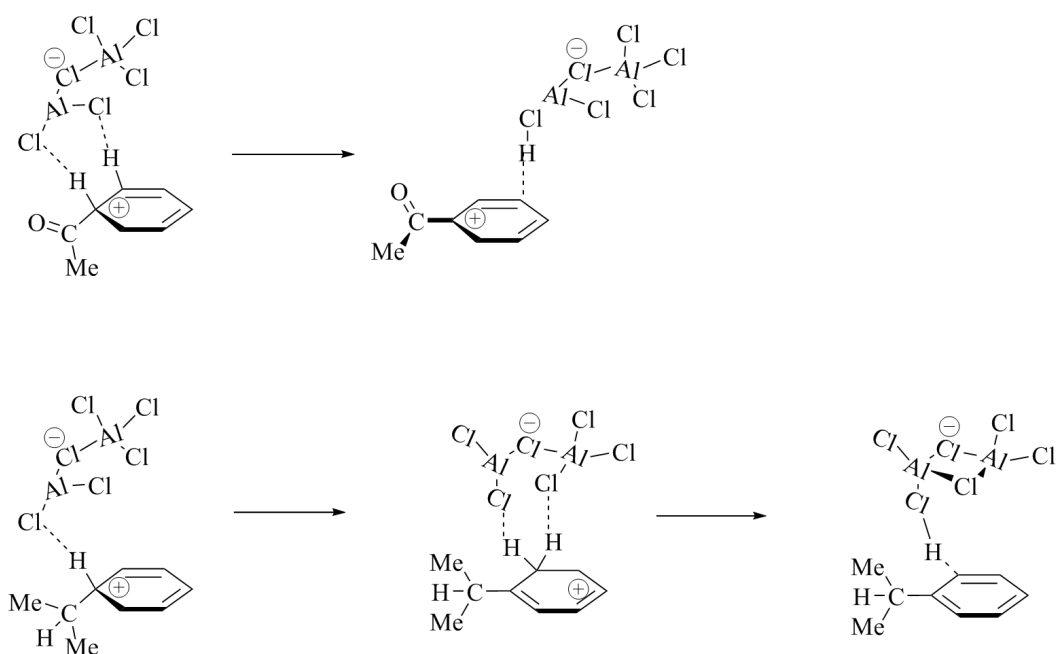

 FIG. 3.7 – Les σ -complexes pour la monoacétylation


FIG. 3.8 – Etape de la déprotonation des intermédiaires de Wheland

3.1.2.6 Différence dans l'étape de la déprotonation entre les réactions d'acylation et d'alkylation de Friedel-Crafts

Deux réactions caractéristiques de Friedel-Crafts ont été examinées par Yamabe et Yamazaki en utilisant les calculs computationnels [166]. Le mécanisme élémentaire de l'acylation et l'alkylation a été déterminé. En particulier, l'étape de la déprotonation des intermédiaires de Wheland a été aussi élucidée. Les auteurs ont employés les bases B3LYP et BPW91/ 6-311G(d,p) pour l'optimisation de la géométrie. La fonction catalytique de Al_2Cl_6 était révélé comme étant similaire à des réactions $\text{S}_{\text{N}}2$. L'éloignement du proton de l'intermédiaire de Wheland conduit à un complexe entre l'acétophénone et $\text{H-Cl-Al}_2\text{Cl}_6$ où Al_2Cl_6 est sous sa forme ouverte (Figure 3.8).

3.2 Données expérimentales

La réaction d'acylation du noyau aromatique de la benzoxazolinone mise au point dans le laboratoire par Bonte [91], conduit avec de bons rendements à des dérivés monoacylés en position 6, qui possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Outre leur intérêt pharmacologique, les 6-acylbenzoxazolinones constituent des matières premières ouvrant l'accès à de nombreuses structures à potentialités médicamenteuses.

Comme nous l'avons signalé précédemment, la réaction d'acylation n'a été décrite qu'en 1973. Il semble, cependant, que cette réaction se déroule par un processus électrophile probablement intermoléculaire [83]. Dans un premier stade, il s'établit un complexe de coordination entre l'acide aprotique et le dérivé N-acylé. Par chauffage, ce dernier se scinde en un reste benzoxazolinonique anionique et un carbocation. Le carbocation ainsi formé se dirige vers la position para du groupement -N-CO-. Ce protocole expérimental conduit au seul dérivé monoacylé en position 6.

Dans les réactions de substitution sur le noyau aromatique de la benzoxazolinone, la position 6 est privilégiée, l'action ortho-para directrice du groupement azoté -NH-CO-, domine celle du substituant oxygéné -O-CO- [87], par conséquent, nous pouvons obtenir les produits P-5 et P-6. Des expériences ont démontré que le BOA subit une acylation exclusivement à l'atome C₆.

Nous avons entrepris la recherche des conditions. Nous étudions ici, théoriquement, à l'aide de méthodes DFT le rôle du catalyseur BF₃ sur la régiosélectivité de la réaction d'acylation de la benzoxazolinone (BOA) avec le chlorure d'acétyle (Ac) et comparer les résultats avec les données expérimentales disponibles.

3.3 Choix du modèle

En général, les études théoriques se limitent souvent à des systèmes basés sur des modèles. L'étude de cette réaction a été abordée en utilisant le BH₃ comme acide de Lewis, et le chlorure d'acétyle a été remplacé par le fluorure d'acétyle (AF).

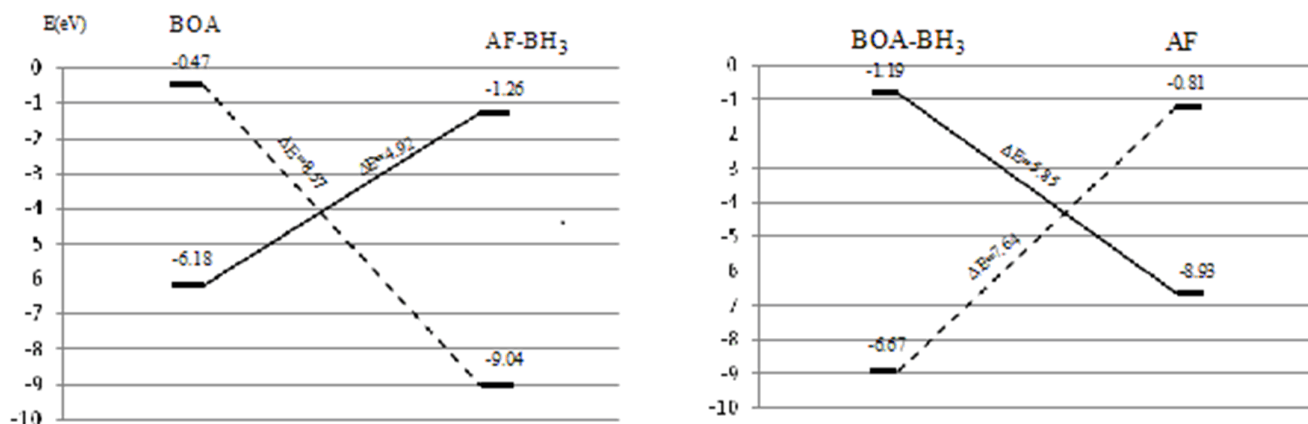


FIG. 3.9 – Les interactions possibles entre les orbitales moléculaires frontières des réactifs

3.4 la régiosélectivité

3.4.1 Analyse FMO

Analyse des orbitales moléculaires frontières

Selon la règle de Houk [135], en général la régiosélectivité de ces réactions peut être interprétée par l'interaction la plus favorable entre les orbitales moléculaires frontières : celles des centres des réactifs qui possèdent un grand coefficient. Les interactions de type grand-grand et petit-petit sont plus favorisées par rapport aux interactions grand-petit et petit-grand. La figure 3.9 présente les interactions possibles entre les orbitales moléculaires frontières des réactifs. Pour déterminer l'interaction dominante et la coordination possible de BH₃. Nous avons étudié les deux coordinations possibles (BOA-BH₃ et AF-BH₃). D'après la figure 3.12 on peut noter que l'interaction principale aura lieu entre HO de la BOA et BV de AF en coordination avec BH₃ ($\Delta E = 4.92$ eV).

Le tableau 3.1 rassemble les valeurs des coefficients atomiques des orbitales HOMO pour les centres réactifs (C5 et C6) de la BOA. D'après ces valeurs on constate que l'interaction dominante grand-grand aura lieu entre C6 de BOA, et l'atome de carbone de la fonction carbonyle de AF conduisant à la formation du régioisomère 6 (P-6). Ces résultats sont en accord avec les observations expérimentales.

TAB. 3.1 – Coefficients atomiques de C5 et C6 dans l'HOMO de BOA (1)

Atome	C5	C6
Coefficient atomique	0.00200	0.01086

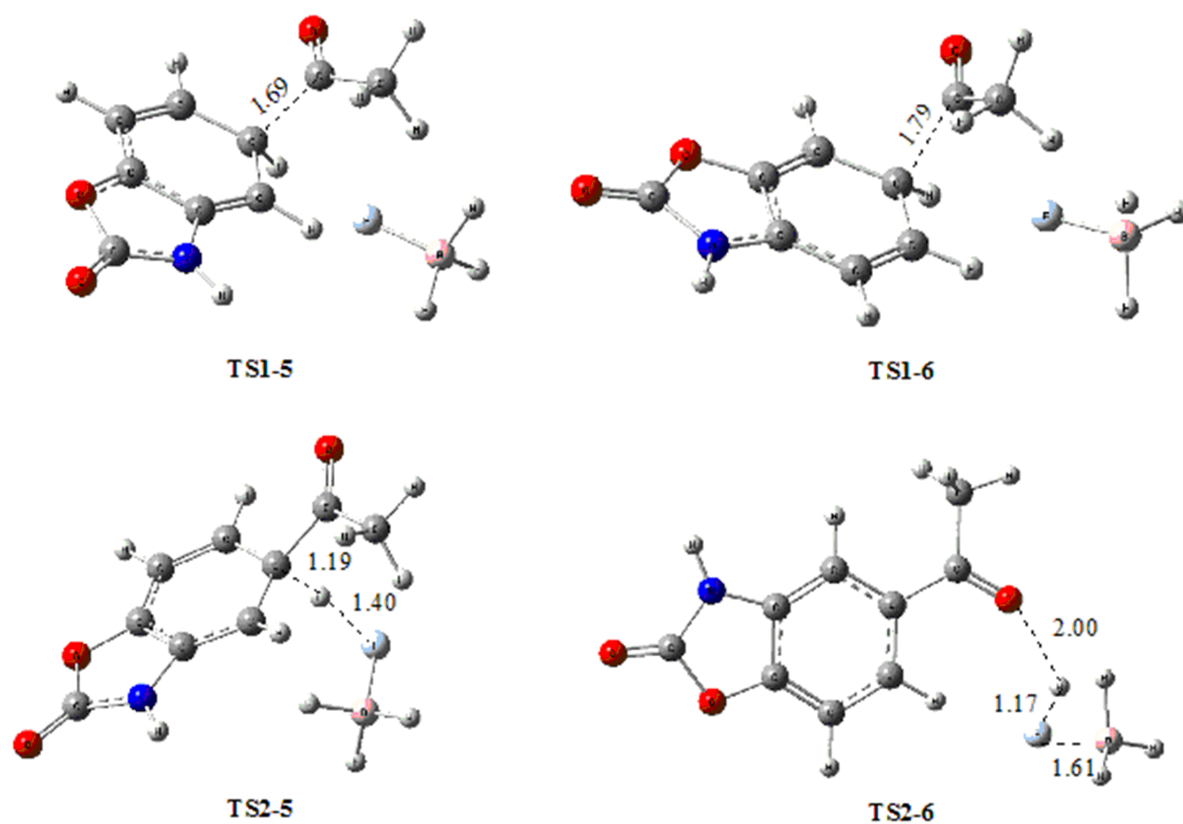


FIG. 3.10 – Structures des états de transition avec les longueurs des nouvelles liaisons

TAB. 3.2 – Les énergies et les énergies relatives (ΔE) des réactants, complexes, états de transition, intermédiaires et produits pour le chemin régioisomérique 5

Systeme	E (u.a)	ΔE
BOA	-474.98357	-
AF	-253.09651	-
BH ₃	-26.61532	-
CM1-5	-754.70505	-6.05585 ¹
TS1-5	-754.64382	32.36902 ¹
Int-5	-754.69919	-2.37841 ¹
TS2-5	-754.66473	19.24695 ¹
CM2-5	-754.69519	0.131785 ¹
Pts-5	-754.67689	11.61595 ¹

3.4.2 La théorie de l'état de transition

L'étude de la régiosélectivité en C_6 a été réalisée par comparaison entre les énergies d'activation des états de transition possibles ; pour déterminer le produit formé rapidement (produit cinétique), et d'autre part la comparaison entre les énergies des produits ; pour déterminer le produit le plus stable (produit thermodynamique).

L'analyse de la surface d'énergie potentielle indique que cette réaction d'acylation peut avoir lieu le long de deux vois régioisomériques, le chemin 5 et 6. Les énergies E (u. a) et les énergies relatives ΔE (kcal/mole) pour les points stationnaires impliqués dans les chemins régioisomériques de la réaction d'acylation sont regroupés dans le tableau 3.2 et 3.3 respectivement. Pour chaque voie régioisomérique, nous étudierons deux complexes moléculaires, deux états de transition, un intermédiaire et un produit. Les structures des états de transition sont illustrées dans la figure 3.10 avec les longueurs des nouvelles liaisons.

Les profils énergétiques du chemin réactionnel conduisant à la formation des deux produits sont illustrés dans la figure 3.11.

D'après les tableaux 3.2 et 3.3¹ nous pouvons noter que TS1-6 est plus favorisé que TS1-5 par 1,22 kcal/mol. Cette petite différence peut être due aux longueurs de liaisons d'hydrogène proches dans TS1-6 et TS1-5 ; ces liaisons sont formés entre l'atome du fluor et un des atomes d'hydrogène du groupement méthyle qui devient plus labile due à l'effet attracteur du carbone du groupement carbonyle chargée positivement (Figure 3.12). De plus, l'intermédiaire généré de TS1-6 (Int-6) est plus stable que celui de TS1-5 (Int-5) par 18,95 kcal/mol. Par conséquent, Int-6 est l'intermédiaire favorisé thermodynamiquement, cela peut être dû l'interaction favorable dans Int-6 (Figure 3.14). On

¹les energies des TSs , CMs, Int et produits sont référées à la somme de [E(BOA)+E(AF)+ E(BH₃)]

TAB. 3.3 – Les énergies et les énergies relatives (ΔE) des réactants, complexes, états de transition, intermédiaires et produits pour le chemin régioisomérique 6

Systeme	E (u.a)	ΔE
BOA	-474.98357	-
AF	-253.09651	-
BH ₃	-26.61532	-
CM1-6	-754.70505	-6.0558575 ¹
TS1-6	-754.64577	31.1453065 ¹
Int-6	-754.72940	-21.33670 ¹
TS2-6	-754.68579	6.0307555 ¹
CM2-6	-754.7252	-18.70099 ¹
Pts-6	-754.6765	11.860695 ¹

peut noter que la première étape de cette acylation est l'étape déterminante de la vitesse, Par conséquent, on peut conclure que le chemin régioisomérique 6 est plus prononcé que le régioisomérique 5. Le complexe moléculaire CM2-6 est plus stable que CM2-5, cela peut être dû à l'interaction entre l'atome d'hydrogène de l'hydrure du fluore généré et l'atome d'oxygène du carbonyle en position 6, cette interaction n'est pas importante dans CM2-5 (figure 3.16). De plus, la comparaison entre l'énergie d'activation de la seconde étape indique que l'énergie d'activation faible (6,03 kcal/mol) de TS2-6 favorise la formation du produit P-6 comme un produit cinétique ; cette préférence est expliquée par les interactions secondaires favorables (Figure 3.13).

D'autre part, le produit P2-6 est plus stable que le produit P1-5. En conséquence, il ya toujours une régiosélectivité en C6 prononcé pour la réaction d'acylation dans sa deuxième étape. Les résultats obtenus justifient bien la régiosélectivité observée expérimentalement.

3.4.3 Les indices dérivant de la DFT

La régiosélectivité de cette réaction a été étudiée en utilisant les indices globaux et locaux définies au contexte de la DFT [104]. Ces indices sont des outils importants pour comprendre la réactivité des molécules à l'état fondamentale, et pour prédire la sélectivité.

3.4.3.1 Les indices globaux

La différence entre les indices d'électrophilicité globale $\Delta\omega$ des réactifs, peut être utilisée pour prédire le caractère polaire du processus [188]. Les propriétés globaux statiques : potentiel chimique électronique (μ), la dureté chimique (η) et les indices

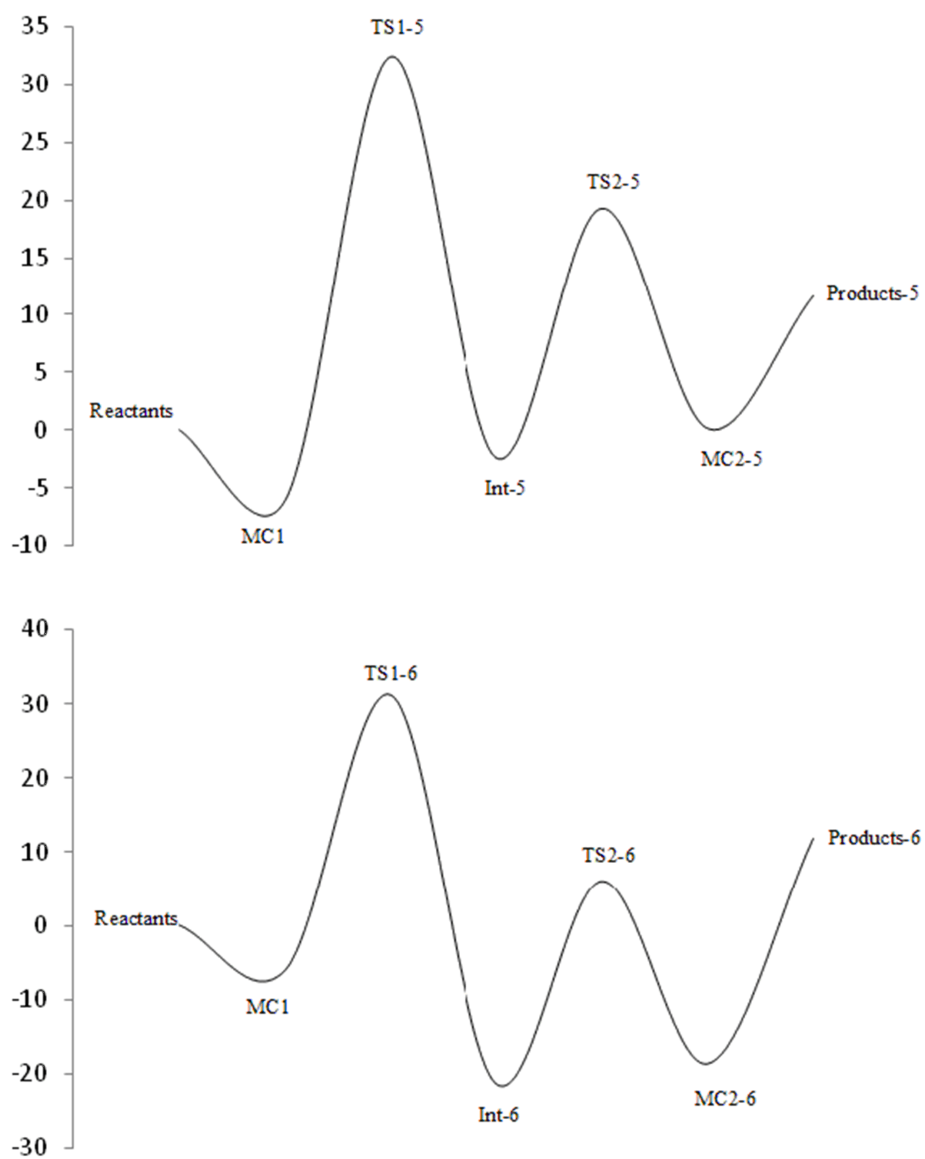


FIG. 3.11 – Les profils énergétiques du chemin réactionnel

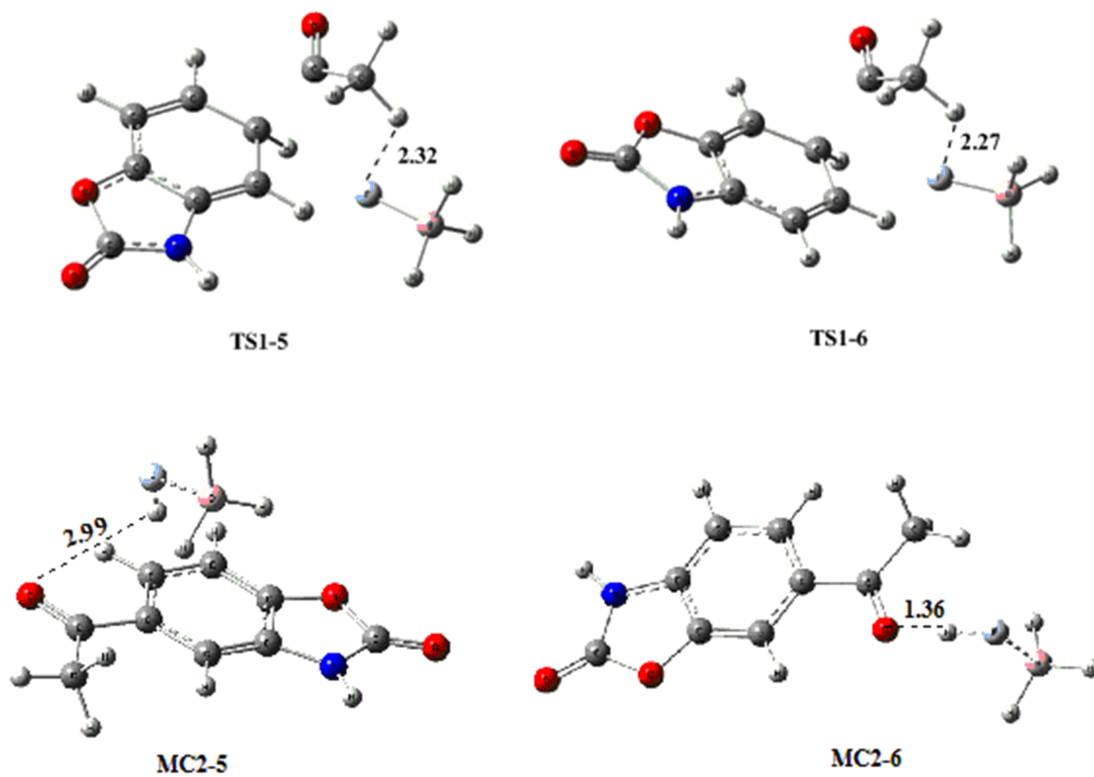


FIG. 3.12 – Structures des états de transition et des complexes moléculaires CM2-5 et CM2-6

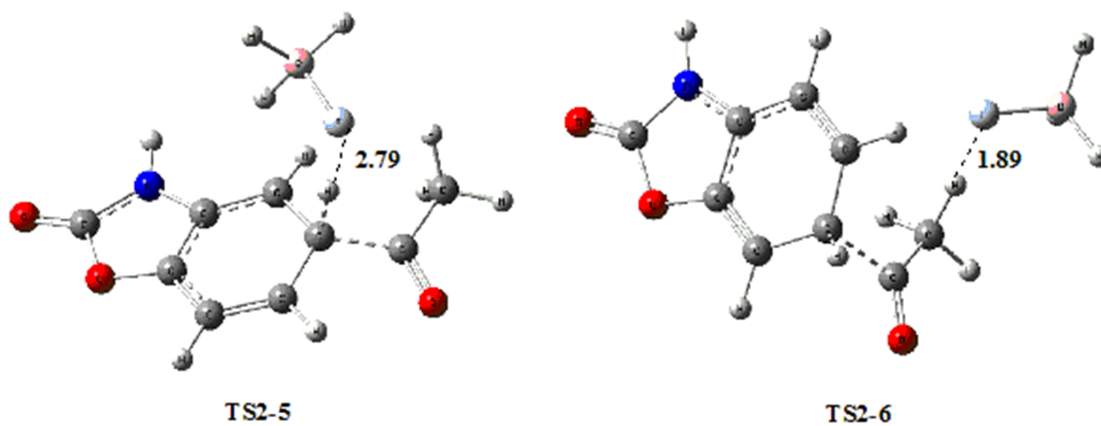


FIG. 3.13 – Les interactions secondaires favorables de la seconde étape

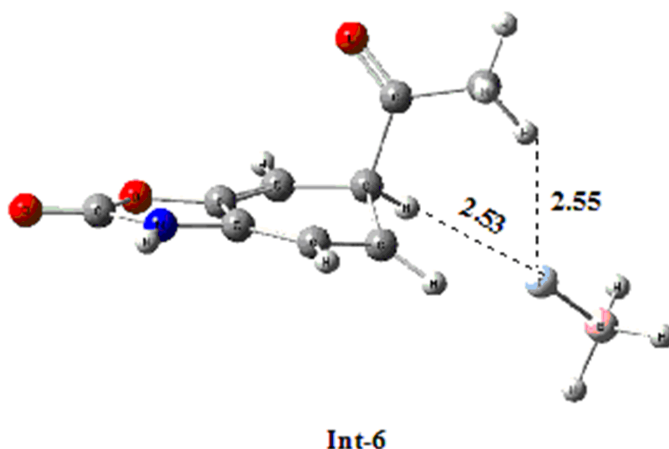


FIG. 3.14 – L'interaction favorable dans l'Int-6

TAB. 3.4 – Propriétés globales, en u.a, de la benzoxazolinone BOA (1) et le fluorure d'acétyle AF (2)

Systeme	HOMO	LUMO	μ	η	ω
1	-0.22654	-0.01655	-0.12154	0.20999	0.03517
2	-0.32481	-0.03010	-0.17745	0.29471	0.05342
2-LA	-0.32815	-0.06024	-0.19419	0.26791	0.07038

d'électrophilicité globaux (ω) de BOA (1), AF (2) et les coordinations des complexes de l'acide de Lewis de 2+LA sont rassemblées au Tableau 3.4.

Le potentiel chimique électronique de BOA (1) (μ -0.12154 u.a) est supérieur à celui de AF (2) et BH₃-coordination AF (-0.17745 et -0,19419 u.a) respectivement. En outre l'indice d'électrophilicité de AF (2) est supérieur à celui de BOA (1), ainsi cela indique que le transfert de charge aura lieu de BOA (1) vers AF (2) et de BOA (1) vers le complexe 2-LA.

La coordination de BH₃ à AF (2) augmente considérablement son électrophilicité à atteindre 0.07038 u.a. la différence d'électrophilicité des couples : (1):(2) et (1):(2-LA) est 0,01825 et 0,01692 u.a respectivement. En conséquence LA augmente le caractère polaire de cette réaction d'acylation.

TAB. 3.5 – Les indices électrophiliques et nucléophiliques locaux de Fukui et électrophilicité locale pour les atomes réactives de BOA (1)

Atome	C5	C6
f^+	0.144	0.092
f^-	0.057	0.039
ω_+	0.00506	0.00137
ω_-	0.00200	0.00323

3.4.3.2 Les indices locaux

Les indices d'électrophilicité locale ω_k sont facilement obtenus par projection de la quantité globale sur n'importe quel centre atomique k dans la molécule, utilisant l'indice de Fukui f . La fonction de Fukui est définie de la manière suivante :

Pour une attaque nucléophile :

$$\omega_k = \omega f_k^+ = \omega[\rho_k(N+1) - \rho_k(N)] \quad (3.1)$$

Pour une attaque électrophile :

$$\omega_k = \omega f_k^- = \omega[\rho_k(N) - \rho_k(N-1)] \quad (3.2)$$

$\rho_k(N)$, $\rho_k(N+1)$, $\rho_k(N-1)$ représentent la population électronique atomique de l'atome k dans un système neutre, anionique et cationique respectivement [189].

Les valeurs des indices de Fukui f_k et les indices d'électrophilicité locale ω_k sont regroupées au tableau 3.5.

L'analyse des indices électrophiliques et nucléophiliques de Fukui et l'électrophilicité local de BOA (1), en même temps avec l'analyse des fonctions nucléophiles de Fukui, nous permette de caractériser le centre d'interaction le plus favorable le long d'un processus polaire et comme conséquence, le chemin réactionnel régioisomérique le plus favorable. A partir du tableau 3.4, nous pouvons noter que la BOA (1) possède un indice nucléophile plus grand à C6 (0,00323) que celui à C5 (0,00200). En conséquence, Les indices de réactivité dérivant de la DFT prédisent que C6 correspond au centre de BOA (1) le plus favorable pour une attaque électrophile. Ces résultats sont en bon accord avec celles obtenus par les analyses FMO et la surface d'énergie potentielle.

3.5 Conclusion

La régiosélectivité élevée de la réaction d'acylation de la benzoxazolinone avec le fluorure d'acétyle a été étudié utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G**. Ces calculs ont pu expliquer avec succès les résultats expérimentaux. La régiosélectivité (chemin 5/6) est prédite correctement par les analyses FMO et les indices dérivants de la DFT. La comparaison entre les énergies des points critiques, indique une grande régiosélectivité en C6 pour cette réaction d'acétylation tendancieuse à la formation du régioisomère 6, comme étant le produit cinétique et thermodynamique, dans la première et la seconde étape de chaque mécanisme. La première étape est l'étape déterminante de la vitesse, dans tout le mécanisme de la réaction, la régiosélectivité est contrôlée par l'interaction secondaire favorable. Ces résultats sont en bon accord avec les observations expérimentales.

Ces constatations constituent une plate-forme pour nos future recherches, dans lesquelles nous essayerons de trouver quelques groupes alkyle/aryle capables d'orienter la réaction vers d'autre dérivés benzoxazolinoniques à activités biologiques améliorées.

Chapitre 4

Benzamides benzoxazolinoniques

Sommaire

4.1 Introduction	65
4.2 Résultats et Discussion	68
4.2.1 Optimisation des conditions d'obtention des benzamides 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamides	68
4.2.2 Synthèse des acides 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxyliques	68
4.2.3 Synthèse des 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamides	69
4.3 Conclusion	73

4.1 Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent une des classes d'agents pharmaceutiques les plus largement utilisés dans le monde, et ont été utilisés dans le traitement de la douleur, nociception, fièvre et maladies inflammatoires, notamment d'arthrite. Cependant, l'intolérance gastrique, causée par la plupart des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisés aujourd'hui restreint leur utilisation [190]. En outre, la dose commune limitant la toxicité des AINS représente un risque majeur d'ulcération gastro-intestinale, perforation et hémorragie [191].

L'enzyme cyclo-oxygénase (COX) catalyse la biooxygénation de l'acide arachidonique (AA) à la prostaglandine G₂ (PGG₂), un intermédiaire instable qui est rapidement converti en PGH₂. Par la suite, la PGH₂ est métabolisé en différents autres PGs structurellement liées, qui sont des médiateurs de la douleur, l'inflammation et la fièvre, et sont gastroprotectrices, les prostacyclines (PGI₂) qui jouent un rôle important dans les processus physiologiques normaux et le thromboxane A₂ (TX) (provoque l'agrégation plaquettaire) [192], qui sont collectivement désignées comme des prostanoides [193]. Par l'inhibition des enzymes COX, les AINS inhibent la synthèse, et donc les effets des prostaglandines, prostacyclines et des thromboxanes A₂. Cette inhibition rend impossible la transformation de PGH₂ en prostanoides par les isomérases spécifiques à la cellule (thromboxane B₂ dans la plaquette sanguine, PGE₂ dans les monocytes, prostacycline dans l'endothélium en particulier).

Depuis 1988, de nombreuses études ont permis de démontrer qu'il n'existe pas une, mais bien deux isoformes distinctes de COX [194] et dénommées COX-1 et COX-2. COX-1 et COX-2 présentent une grande similitude structurale, ce qui permet de comprendre leur inhibition conjointe par les AINS classiques. L'isoforme de la COX-1 est exprimée constitutivement dans de nombreux tissus normaux, et est la principale forme présente dans le tractus gastro-intestinal, les reins, les plaquettes, et joue un rôle clé dans les processus physiologiques [195], tandis que l'enzyme COX-2 est induite par les médiateurs de l'inflammation tels que les lipopolysaccharides (LPS), interleukin-1 (Il-1), le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- α) dans une grande variété de cellules et de tissus [196, 197].

Depuis la découverte d'un isoforme inductible de l'enzyme COX plus tard identifié comme COX-2, dans les années 1990 par l'équipe de Needleman, Simmons et Herschman [198, 199, 200], de nombreux inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont été proposés, et nombreuses études montrent que l'inhibition des cyclooxygénases-2 peut retarder ou

empêcher certaines formes de cancer. Les effets cliniques des AINS dépendent en grande partie de leur sélectivité pour ces enzymes, et les agents qui inhibent la COX-2 tout en épargnant la COX-1 représentent un nouveau développement thérapeutique plus attractif, et offrent de nouvelles perspectives pour une utilisation ultérieure des inhibiteurs de la COX-2. Les premières études cliniques ont montré que les inhibiteurs sélectifs de COX-2 ont une efficacité comparable aux AINS classique et une meilleure tolérance digestive, confirmant l'intérêt de cette nouvelle classification.

En plus des programmes intensifs de découverte des médicaments ciblant les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, de nombreuses autres pistes sont en cours d'exploitation parmi lesquels nous avons plus particulièrement retenu celle des amides de la 2-amino-4,6-diméthylpyridine. De nombreux travaux ont été consacrés, durant ces dix dernières années à ces dérivés dont le mode d'action original semble faire intervenir d'une part une diminution de la biosynthèse des icosanoïdes selon un processus inhibiteur de l'une des voies de contrôle de la phospholipase A2 et d'autre part une inhibition de la formation des espèces réactives de l'oxygène et de diverses cytokines (IL-1, TNF-alpha) dont on connaît le rôle comme médiateurs du processus inflammatoire [201].

Les principaux représentants de cette famille sont des dérivés de type benzamide et phenylacetamide (structure générale A sur la Figure 4.1) [202, 203, 28, 204, 205, 206, 207, 208]. Outre l'intérêt d'un mode d'action original, et d'une structure dépourvue de caractère acide, ces dérivés présentent l'avantage d'une très faible toxicité, et par conséquent, d'un index thérapeutique élevé [203].

En application du concept de pharmacomodulation, nos propres travaux ont tout d'abord été orientés vers l'étude d'analogues amides benzoxazolinoniques dans lesquels la fonction acide des AINS classiques est remplacée par une fonction amides pyridinique. Dans cet optique, de nombreux travaux ont été consacrés durant ces dernières années à la synthèse de ce type de composés potentiellement anti-inflammatoire de structure générale A dans laquelle la portion aryle a été remplacée par un noyau 2(3H)-benzoxazolone et avec n égal à 1 (structure B sur la Figure 4.1) [209].

Il était logique d'espérer que l'association de ces deux pharmacophores se traduirait par une véritable potentialisation des propriétés anti-inflammatoires. En effet l'additivité possible des propriétés de chacun d'entre eux, était susceptible d'être renforcée par celle de leurs caractéristiques structurales : le groupement amide connecteur relie en effet dans ce cas, un hétérocycle riche en électrons, à un hétérocycle pauvre en électrons ce

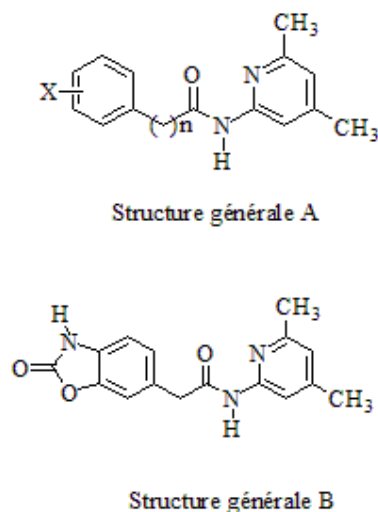


FIG. 4.1 – Dérivés de benzamide

qui pourrait promouvoir le caractère radical par une stabilisation captodative. D'autre part, les propriétés analgésiques et anti-inflammatoires liées à l'hétérocycle benzoxazolinonique [105, 210] constituent indubitablement un apport supplémentaire de premier intérêt pour un anti-inflammatoire potentiel.

Dans le but d'explorer et/ou de préciser les relations structure-activité propre à cette famille, nous avons jugé opportun d'étudier comme éléments de pharmacomodulation, d'une part la nature du substituant R en position 3 de l'hétérocycle benzoxazolinonique et d'autre part la position du substituant amide sur cet hétérocycle en préparant les régioisomères 6 de la série benzamide.

Afin de poursuivre les études de relations structure-activité des molécules (structure générale B), nous avons tout d'abord envisagé l'importance de la longueur de la chaîne alkyle benzamidique entre le noyau aromatique benzoxazolinonique et la partie amide et, par conséquent, nous avons synthétisé les analogues benzamides ($n = 0$) au lieu des composés acétamides ($n=1$) [209]. Dans cette étude, nous présentons la synthèse et la caractérisation de quelques dérivés benzamides benzoxzolinoniques (structure générale C, Figure 4.2).

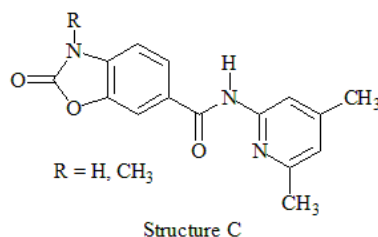


FIG. 4.2 – Dérivés benzamides benzoxzolinoniques

4.2 Résultats et Discussion

4.2.1 Optimisation des conditions d'obtention des benzamides 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamides

Les divers benzamides benzoxazolinoniques (**4a-b**) ont été obtenus par condensation entre l'acide (benzoxazolinon-6-yl)carboxylique ou de son dérivé N-méthylé, avec la 2-amino-4,6-diméthylpyridine dans différentes conditions opératoires.

Dans un premier temps, nous avons repris les mêmes conditions décrites dans la littérature pour préparer les différents amides souhaités.

Donc, la première étape de cette synthèse résidait dans l'obtention des deux synthons acides (benzoxazolinon-6-yl)carboxyliques. Par la suite, le traitement de ces acides avec du chlorure de thionyle conduit au chlorure d'acide intermédiaire souhaité, qui par condensation avec la 2-amino-4,6-diméthylpyridine a fourni l'amide souhaité (**4a**) (Figure 4.3).

4.2.2 Synthèse des acides 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxyliques

4.2.2.1 A partir des 6-acétylbenzoxazolinones

Des travaux antérieurs [211] avaient montré que ce produit pourrait être obtenu par la réaction de l'haloforme à partir de la 6-acétyl-2(3H)-benzoxazolone (méthode A). Nous avons, dans un premier temps, repris les conditions décrites dans la littérature [211] pour la 6-acétylbenzoxazolinone, à savoir l'action de l'hypochlorite de sodium en milieu alcalin (méthode A). Donc, le dérivé 6-acétyl-2(3H)-benzoxazolone obtenu comme indiqué précédemment selon la réaction de Friedel-Crafts, en utilisant le complexe $\text{AlCl}_3\text{-DMF}$ comme catalyseur et solvant [212, 213, 214], a été hydrolysé en milieu basique pour donner l'acide carboxylique correspondant (**3a**). En réalité, si dans ce cas, nous avons obtenu l'acide (benzoxazolinon-6-yl) carboxylique avec un bon rendement (90%), l'appli-

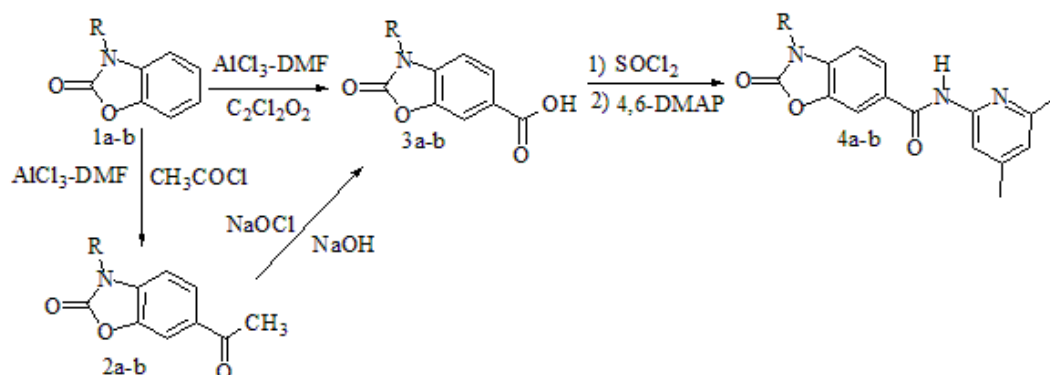


FIG. 4.3 – Schéma général de synthèse des 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamides

cation de ces mêmes conditions sur son homologue supérieur N-méthylé s'est traduite par un échec, lié d'une part à l'insolubilité de ce dérivé en milieu aqueux alcalin, et d'autre part, à son instabilité dans ce même milieu. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes tournés vers d'autres voies de synthèse. Par conséquent, nous avons développé une nouvelle méthode générale de synthèse, basé sur l'application des conditions de la réaction de Friedel-Crafts sur les 2(3H)-benzoxazolones, en utilisant le chlorure d'oxalyle comme agent acylant et le complexe AlCl₃-DMF comme catalyseur et solvant (méthode B) [215, 216].

4.2.2.2 A partir des benzoxazolinones

Dans cette voie de synthèse originale, le noyau aromatique benzoxazolinonique est acylé par le chlorure d'oxalyle en présence du complexe AlCl₃-DMF. Dans ces conditions les deux acides 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxylique et 3-méthyl-2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxylique ont été obtenus avec des rendements de 30% et 35% respectivement (33% et 37%) [217].

Tous les essais réalisés pour améliorer le rendement se sont soldés par des échecs et confirment les travaux antérieurs réalisés dans notre laboratoire.

Remarque :

Le faible rendement de cette réaction s'explique par la formation vraisemblable d'un produit secondaire (dimère) qu'il n'a pas été isolé [217].

4.2.3 Synthèse des 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamides

Afin de préparer les différentes amides benzoxazolinoniques (4a-b), plusieurs essais ont été réalisés, afin d'effectuer la condensation entre les acides (benzoxazolinon-6-

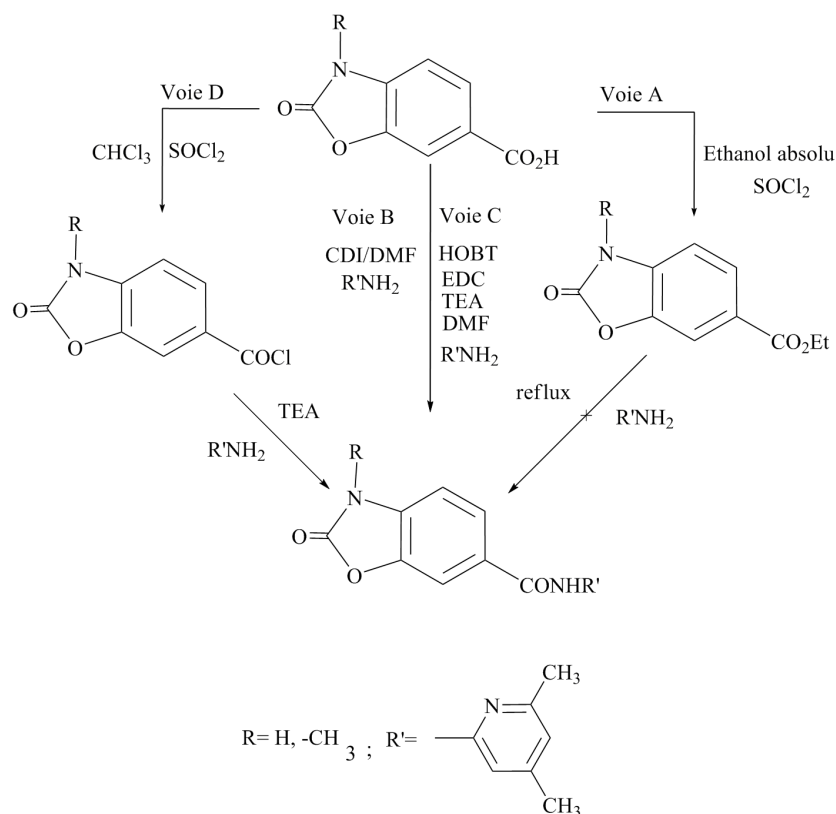


FIG. 4.4 – Synthèse des 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamides

yl)carboxyliques (**3a-b**) d'une part, et la 2-amino-4,6-diméthylpyridine d'autre part. Les différentes modalités envisagées sont résumées dans la figure 4.4.

Nous avons repris les conditions décrites précédemment [217], pour préparer les différents amides désirés avec des changements mineurs dans les conditions opératoires, dans le but d'améliorer les rendements de ces derniers.

Dans la **Voie A**, nous avons tenté la condensation (amidification) à partir de l'éthoxycarbonyl-benzoxazolinone obtenu par estérification de l'acide 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxylique précédemment décrit, dans l'éthanol absolu en présence du chlorure de thionyle anhydride.

L'utilisation de ces conditions opératoires décrites dans la littérature n'a pas permis l'obtention de l'amide attendue, malgré les différents essais effectués, ce qui justifiait l'échec signalé par l'auteur.

La **Voie B** consiste à solubiliser l'acide (benzoxazolinon-6-yl)carboxylique dans le

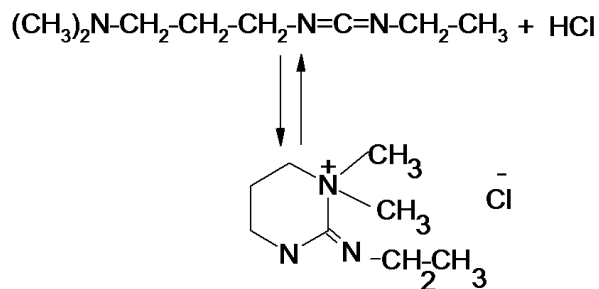


FIG. 4.5 – Réarrangement du chlorhydrate du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) sous forme de chlorhydrate

DMF anhydre en présence du carbonyldiimidazole (CDI), et le traiter avec l'amine pyridinique correspondante, à température ambiante pendant 24 heures. Malheureusement, tous les essais effectués dans ces conditions, se sont aussi soldés par des échecs, et n'ont pas permis la réalisation de la condensation entre l'acide et l'amine malgré les différentes tentatives essayées.

Tous ces essais ont été suivis par chromatographie sur couche mince, et aucun nouveau produit ne s'est formé à part la formation d'un mélange complexe de produits de dégradation intermédiaires en trace qui n'ont pas été isolés, résultats en parfait accord avec les résultats trouvés auparavant [217].

Finalement, et en raison de cette série d'échecs nous avons mis en œuvre la **Voie C**, qui utilise les conditions du couplage peptidique, dans un mélange d'EDC, HOBT, TEA et de DMF en présence de l'amine 4,6-diméthylpyridinique correspondante à température ambiante pendant 24 heures [217].

En effet, l'acide carboxylique de départ est activé par le chlorhydrate du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) en présence de la triéthylamine (TEA) et du HOBT dans le DMF comme solvant. L'utilisation de 1,2 équivalents de TEA et de HOBT peut s'expliquer par les raisons suivantes :

D'une part, l'EDC, sous forme de chlorhydrate se réarrange en partie, comme le montre le schéma ci-dessous (Figure 4.5) :

Concernant l'ajout de la TEA piègeur de HCl, il permet aussi d'empêcher ce réarrangement et facilite l'activation du groupement acide carboxylique par l'EDC, d'autre part, si l'acide activé par l'EDC reste trop longtemps sous cette forme ; un autre réarrangement

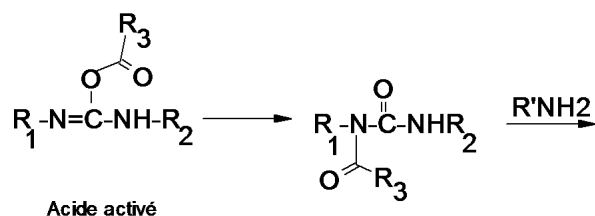


FIG. 4.6 – Réarrangement du groupement acide carboxylique activé en une N-acylurée

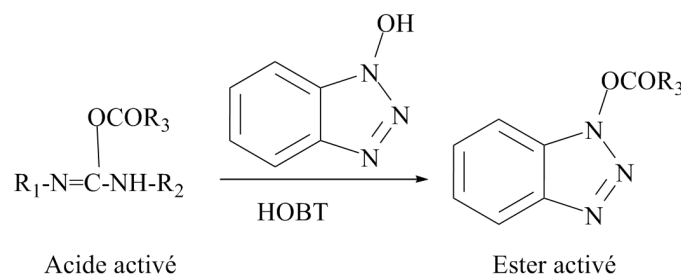


FIG. 4.7 – Formation d'un ester activé par l'ajout d'HOBT

se produit donnant naissance à une N-acylurée empêchant la réaction avec l'amine (Figure 4.6).

Aussi, l'ajout d'HOBT permet la formation d'un ester activé qui ne peut plus se réarranger permettant ainsi à l'amine d'agir facilement (Figure 4.7). Le mécanisme réactionnel proposé est le suivant (Figure 4.8).

L'utilisation des conditions de la **Voie C**, nous a permis aussi d'obtenir les dérivés amides avec des rendements relativement médiocres pour le dérivé (R=H) (20-40%).

Tous les essais effectués dans le cadre de la réalisation de cette réaction de condensation (amidification), afin d'obtenir les composés de la série benzoxazolinonique (R=H)

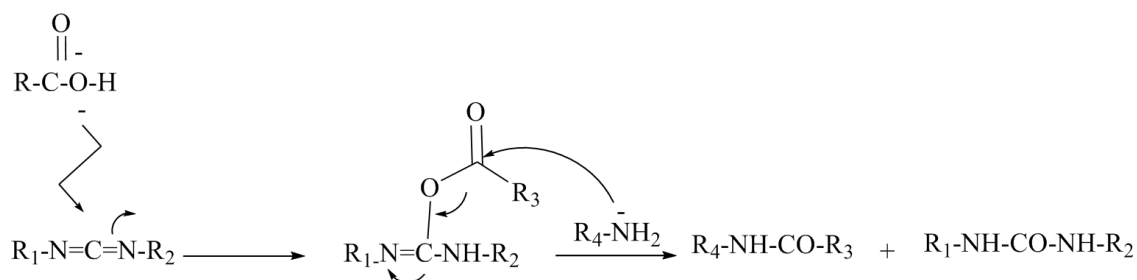


FIG. 4.8 – Mécanisme réactionnel proposé de la formation de l'ester activé

TAB. 4.1 – Synthèse des acides benzoxazolinoniques (3a-b) et carboxamides (4a-b)

Composés	R	Pf.(°C)	Rdt (%) ^f	^e For.Mol
3a (méthode A,B)	H	330°C	90 ^a , 30 ^b	C ₈ H ₅ NO ₄
3b (méthode A,B)	CH ₃	>250°C dec	— ^a , 35 ^b	C ₉ H ₇ NO ₄
4a (méthode C,D)	H	>260°C	20 ^c , 60 ^d	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃
4b (méthode C,D)	CH ₃	176-178	40 ^c , 63 ^d	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃

se sont jusqu'à présent tous soldés par des échecs.

Suite à cette série d'échec, nous nous sommes dès lors tourné vers une autre stratégie de synthèse (*Voie D*), qui consiste cette fois à utiliser le chlorure de l'acide (benzoxazolinon-6-yl)carboxylique, obtenu par chauffage de l'acide correspondant en présence d'un large excès de chlorure de thionyle (20 équivalent). Après évaporation de l'excès du chlorure de thionyle, le chlorure d'acide est directement condensé avec les amines en présence de la triéthylamine.

Enfin, pour effectuer la condensation entre les dérivés acides 2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl) carboxyliques (**3a-b**) d'une part et la 2-amino-4,6-diméthylpyridine d'autre part, afin d'obtenir leurs amides correspondants. Ces deux dérivés acides (benzoxazolinon-6-yl) carboxyliques (**3a-b**) ont été soumis à deux conditions différentes de condensation (méthodes C-D). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau (4.1)¹.

Les structures proposées des composés décrits sont en bon accord avec les donnés spectrales IR, ¹H-RMN et analyse élémentaire.

4.3 Conclusion

Dans cette étude, nous avons réalisé la synthèse de synthons acides (benzoxazolinon-6-yl)carboxyliques; matières premières nécessaires pour la suite de nos travaux, utilisant le complexe AlCl₃-DMF comme catalyseur et solvant, ainsi que les conditions de condensation de ces derniers avec la 2-amino-4,6-diméthylpyridine, afin de synthétiser de nouveaux composés benzoxazolinonylcarboxamides, dans le but de développer de nouvelles molécules associant ces deux pharmacophores (benzoxazolone et 2-amino-4,6-diméthylpyridine) comme agents anti-inflammatoires potentiels.

^{1a}NaOH (20%), NaOCl, 1h; ^bChlorure d'oxalyle AlCl₃-DMF, 80°C, 5 h, voir partie expérimentale; ^cHOBt, EDC, DMF anhydre et TEA, Température ambiante, 18 h, voir partie expérimentale; ^dChlorure de thionyl, CHCl₃, reflux, 5 h, voir partie expérimentale; ^eformule moléculaire; ^f produits isolés purs.

L'optimisation des conditions de synthèse pour de nouveaux dérivés benzoxazolino-nylcarboxamides, par l'utilisation de trois différentes conditions de condensation, en essayant différents catalyseurs a été réalisé. Les résultats obtenus par la présente étude de recherche, peuvent constituer des ajouts utiles, aux autres études, nécessaires pour la conception et la découverte de nouveaux médicaments, pour le traitement des maladies inflammatoires.

Chapitre 5

Maléimides benzoxazolinoniques

Sommaire

5.1	Introduction	76
5.2	Synthèse des maléimides	78
5.2.1	Rappel sur la synthèse des maléimides	78
5.2.2	Synthèse en deux étapes	78
5.2.3	Synthèse en une étape	79
5.2.4	Synthèse des dérivés N-(benzoxazolinon-6-yl)maléimides	81
5.2.5	Caractérisation des maléimides obtenus	83
5.3	Étude théorique	84
5.3.1	Énergies	84
5.3.2	Cyclisation de l'acide maléamique 5a :	85
5.3.3	Cyclisation de l'acide maléamique 5b :	85
5.4	Conclusion	88

5.1 Introduction

Au cours des dernières années, l'étude des benzoxazolinones a connu un grand développement, dû à la mise en évidence de leurs activités pharmacologiques. plusieurs composés structurellement liés au benzoxazolinone (BOA) ont gagné une grande importance, en raison de leurs applications en chimie pharmaceutique [218, 219, 220]. En outre, les dérivés benzoxazolinoniques sont largement distribués dans les plantes, et sont d'un intérêt croissant à cause d'une variété de propriétés pharmacologiques, telles que détoxification, antimicrobienne, antifongique, antibactérienne, anti-VIH, anti-inflammatoire, et tranquillisant [77, 221, 222, 73, 32]. Néanmoins, la plupart des efforts ont porté sur les composés substitués en 6 et 5 sur le noyau aromatique ou en position 3 de l'hétérocycle benzoxazolinonique [223]. D'autre part, les imides N-substituées, comme les dérivés maléimides ont fait l'objet de nombreux efforts synthétiques, en raison de leurs applications potentielles en synthèse organique [224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231]. Ils représentent une classe importante de molécules connues pour une variété de propriétés pharmacologiques, incluant les propriétés antivirales, antibactériennes, anti-inflammatoires et antitumorale [232, 233, 234, 235]. Une multitude de produits naturels bioactifs ont également été établis par le développement de nouveaux N-arylmaleimides [236, 237, 238]. Récemment, il a également été démontré que l'hémoglobine humaine modifiée chimiquement avec le maléimide-polyéthylène glycol est un substitut du sang, et peut être utilisé sur n'importe quel type de sang [239]. D'autre part, il a été démontré que les dérivés maléimides ont diverses applications en chimie des polymères [240]. En effet, il s'est avéré que l'incorporation de la portion maléimide dans divers systèmes hétérocycliques a augmentée sensiblement leurs activités biologiques.

Dans la continuation de nos travaux de recherche sur la synthèse des hétérocycles benzoxazolinoniques biologiquement actifs [241], nous présentons dans ce chapitre la synthèse de certains nouveaux dérivés acides maléamiques et maléimides benzoxazolinoniques et l'étude théorique de la réaction de cyclisation intramoléculaire des acides N-(benzoxazolinon-6-yl)maléamiques menant à leurs dérivés maléimides correspondants.

De nombreux travaux expérimentaux et théoriques consacrée à l'étude de la relation structure-activité des benzoxazolinones substitués ont été reportés dans la littérature. Dogruer et coworkers [66] a étudié la synthèse de certains dérivés d'acide acétique (2-benzoxazolone-3-yl et 2-benzothiazolone-3-yl) acétiques. Diverses propriétés anticancéreuses et antimicrobiennes des dérivés benzoxazolinoniques ont été décrits également par Krawiecka et al. [242] et Murty et al. [243, 244]. Dans d'autres études, Koksals et co-auteurs [245] ont synthétisés différents composés de 3-(4-substitué benzoylmethyl)-2-

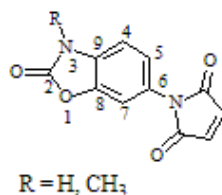


FIG. 5.1 – Structure of N-(benzoxazolinon-6-yl)maléimides

benzoxazolinones, et l'étude de leur activité antimicrobienne. On notera aussi que Ilieva et coll. [246] ont étudiés par le biais des calculs théorique, et l'utilisation de la fonctionnelle B3LYP/6-31G*, le mécanisme d'ouverture de la réaction d'aminolyse de la benzoxazolinone par la méthylamine.

Dans ce chapitre nous rapportons la synthèse de nouveaux composés (6a-b) contenant le groupement imide en position 6 du noyau aromatique benzoxazolinonique (Figure 5.1). Nous estimons que l'effet du groupement imide en position 6 du noyau aromatique de la benzoxazolinone pourrait être en mesure d'améliorer la capacité pharmacologique de ces composés. Cela nous a poussés à concevoir et synthétiser certains nouveaux analogues dérivés de la benzoxazolinone, dans le but d'améliorer la puissance de l'activité biologique et en particulier antibactérienne, et la découverte de nouveaux agents antibactériens potentiels. Une méthode standard pour la synthèse des maléimides est la cyclisation intramoléculaire par déshydratation des acides maléamiques N-substitués correspondants [247, 248], par simple chauffage ou fusion directe des substrats 6-aminobenzoxazolinoniques et de l'anhydride maléique en présence de l'anhydride acétique et d'acétate de sodium anhydre, utilisée comme agent déshydratant pour la cyclisation des acides maléamiques [249, 250, 251, 252]. Sous certaines conditions, le mélange réactionnel a également été trouvé pour contenir à côté de l'isomère maléimide, l'isomaléimide N-substitué en différentes quantités [253]. On constate, l'importance de l'étude du mécanisme de cyclodéshydratation, afin de prévoir les meilleures conditions pour la réaction d'obtention des maléimides ou isomaléimides. Donc, nous avons entrepris des investigations computationnelles, à l'aide de la méthode DFT de la régiosélectivité de la cyclisation de ces acides maléamiques. Les structures des nouveaux composés ont été identifiées par les différentes méthodes spectroscopiques IR,¹H-RMN et analyse élémentaire.

Résultat et discussion

5.2 Synthèse des maléimides

Nous allons présenter les travaux concernant la synthèse de deux amines benzoxazolinoniques. Ensuite Nous discutons de la condensation de ces amines avec l'anhydride maléique. Avant la présentation des résultats obtenus, nous allons faire un rapide rappel sur la méthode de synthèse utilisée.

5.2.1 Rappel sur la synthèse des maléimides

La première synthèse d'un maléimide a été réalisée en 1973 par Cava [252]. Plusieurs voies de synthèse sont connues et impliquent généralement une réaction de condensation entre :

1. Un anhydride et une amine
2. Un ester acide et une amine
3. Un anhydride et une isocyanate

Compte tenu de notre choix de la voie de synthèse pour préparer les imides, nous nous intéresserons par la suite uniquement au premier cas, à savoir la condensation entre un anhydride et une amine. Pour effectuer cette condensation, il est possible de faire la réaction en deux étapes ou en une seule.

5.2.2 Synthèse en deux étapes

Cette méthode consiste à réaliser dans un premier temps, la synthèse d'une amide-acide (acide maléamique) **MA**, puis de le transformer dans la seconde étape en imide, selon un processus de cyclisation intramoléculaire. Cette réaction peut être réalisée selon deux voies :

par voie thermique :

Chauffage à température de 100°C lorsque la réaction est réalisée en solution, ou au-delà de cette température dans le cas où la transformation en imide est réalisée pendant la mise en oeuvre.

par voie chimique :

Traitement avec des agents chimiques permettant la cyclisation. Le système le plus utilisé est l'anhydride acétique avec l'acétate de sodium ou la triéthylamine. Cette réaction est rapide et réversible. Elle a lieu à température ambiante, et elle est exothermique. Elle

est favorisée d'un point de vue thermodynamique, puisque l'ouverture du cycle à cinq accolé à un système conjugué stabilise le système.

5.2.2.1 Conversion de l'amide-acide en imide

Imidation thermique :

Un traitement thermique de l'amide-acide à des températures élevées, entre 250 et 400°C est utilisé pour assurer la cyclisation en imide.

Imidation chimique :

Les amides acides peuvent également être convertis en imides à température ambiante, en utilisant un anhydride aliphatique (souvent l'anhydride acétique), dont le rôle est d'accroître la réactivité de la fonction acide par la formation d'un anhydride mixte, et un catalyseur basique (souvent la triéthylamine). Le mécanisme de l'imidation chimique généralement proposé est présenté par la figure 5.2.

S'agissant de l'amine tertiaire, celle-ci semble jouer plusieurs rôles dans le processus réactionnel. Elle activerait l'anhydride acétique favorisant ainsi l'attaque nucléophile de la fonction acide carboxylique, et par ailleurs transformerait le groupe acide carboxylique de l'amide acide en carbonate d'ammonium, qui est un meilleur agent nucléophile.

La cyclisation peut s'effectuer de deux façons. Si l'atome d'azote du groupement amide attaque le carbone du carbonyle de l'anhydride mixte, l'imide se forme directement. Si l'atome d'oxygène du groupement amide assure la cyclisation, l'isoimide se forme. Cependant, l'isoimide se réarrange facilement en imide en présence de l'ion acétate qui semble jouer le rôle de catalyseur (Figure 5.3) : Ce réarrangement peut s'effectuer également par un traitement thermique.

5.2.3 Synthèse en une étape

Dans la procédure en une étape, l'anhydride et l'amine aromatique sont mis en présence dans un solvant à haute température entre 180°C et 220°C. Dans ce cas, l'intermédiaire amide acide a une durée de vie extrêmement courte. Par cette méthode, l'imidation est quasi totale. Les solvants les plus largement utilisés sont le *m*-crésol, le nitrobenzène. Cette méthode est très intéressante pour les anhydrides et les amines peu réactifs.

Dans notre cas, ces derniers sont suffisamment réactifs pour utiliser la méthode en deux étapes. Nous utiliserons la cyclisation chimique en présence de triéthylamine ou

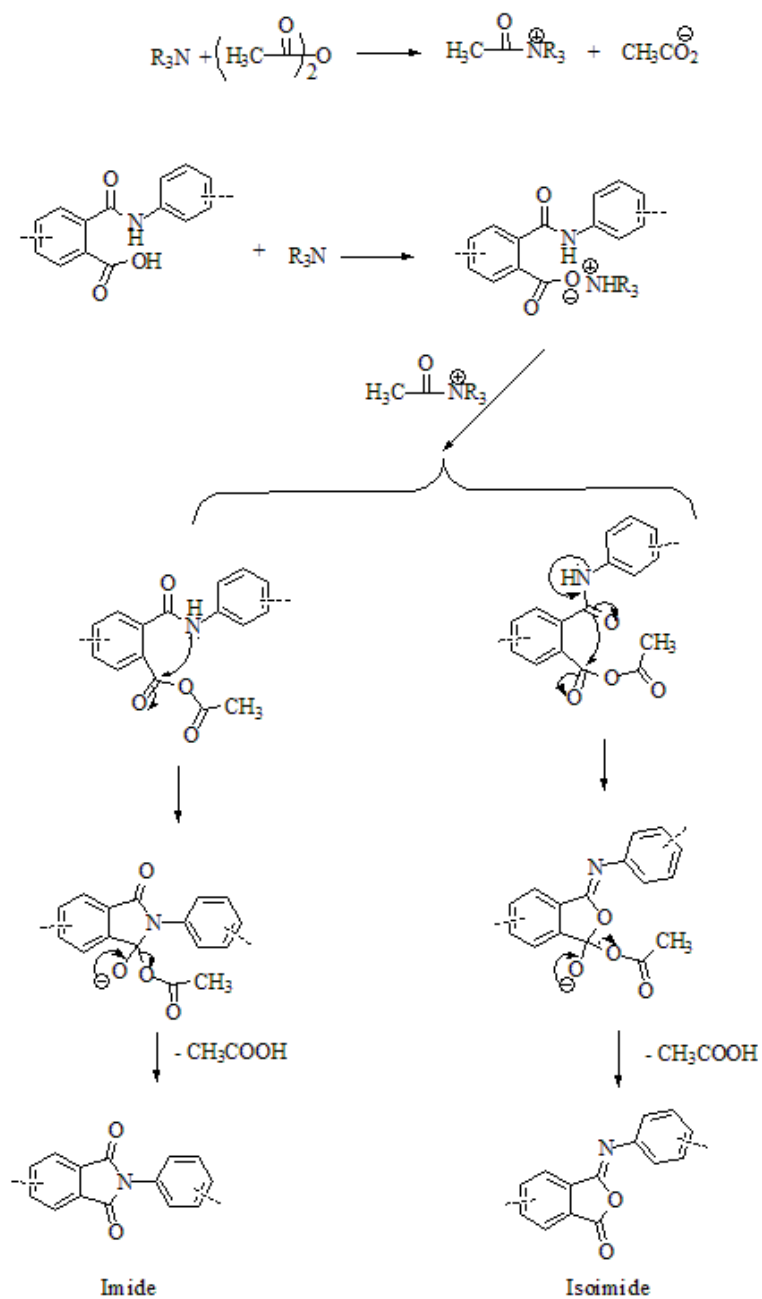


FIG. 5.2 – Mécanisme d'imidation chimique

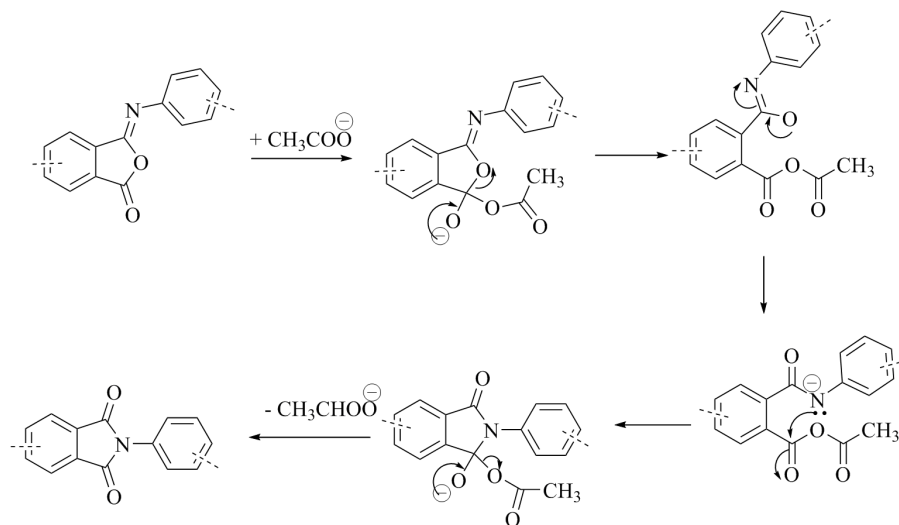


FIG. 5.3 – Réarrangement de l'isoimide en imide

acétate d'éthyle anhydre et d'anhydride acétique, afin d'éviter le problème de cyclisation incomplète observée dans les autres cas.

5.2.4 Synthèse des dérivés N-(benzoxazolinon-6-yl)maléimides

Nous avons effectué la synthèse des dérivés maleimides benzoxazolinoniques en utilisant la méthode de la condensation entre un anhydride et une amine, afin d'obtenir les maléimides souhaités, selon la stratégie de synthèse développée ci-dessous (Figure 5.4). Nous avons synthétisé nos différents maléimides en utilisant la méthode de synthèse en deux étapes par la préparation d'un amide-acide, puis la cyclisation par voie chimique pour obtenir les fonctions imides en présence de triéthylamine et d'anhydride acétique. Les détails du protocole expérimental sont indiqués dans la partie expérimentale.

5.2.4.1 Synthèse de la benzoxazolinone

Les composés **1**, **2a-b**, **3a-b**, **4a-b**, **5a-b** et **6a-b** (Figure 5.4) ont été préparé selon les protocoles indiqués dans la littérature [254, 255, 87, 256, 257]. La 2(3H)-benzoxazolone (**1**) a été obtenu par simple réaction entre l'O-aminophénol qui constitue la matière première de départ de cette voie de synthèse, qui par chauffage en présence de l'urée et du DMF, conduit à la benzoxazolinone.

5.2.4.2 Synthèse de la 3-méthylbenzoxazolinone

La méthylation est une substitution de l'atome d'azote en position 3 du noyau hétérocyclique benzoxazolinonique. Elle est réalisée dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium

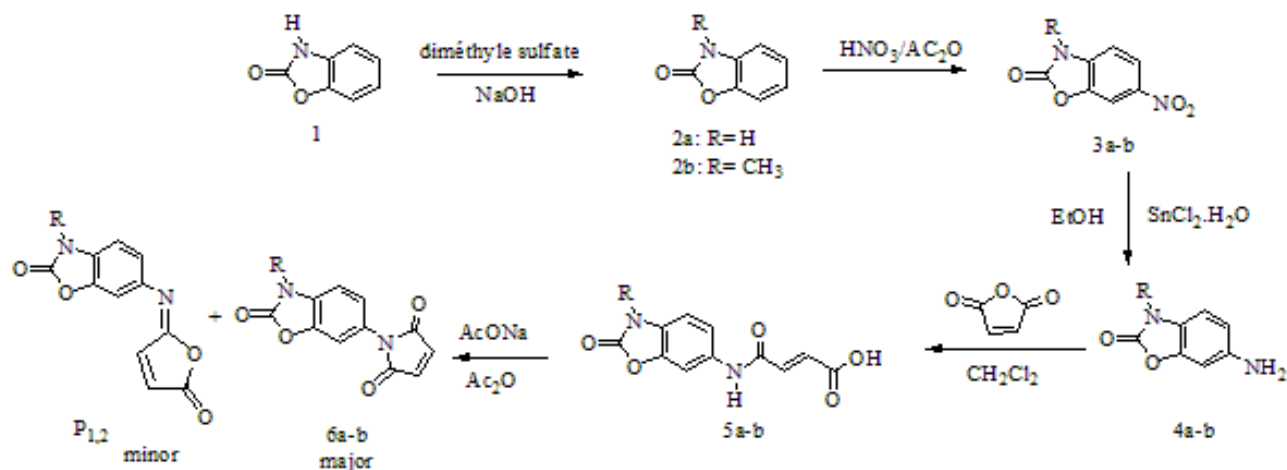


FIG. 5.4 – Schéma de synthèse des maléimides

à 2%, en présence de diméthylsulfate (Bonte, 1973), pour conduire au dérivé N-méthylé correspondant 3-méthylbenzoxazolinone (**2b**) avec un rendement quantitatif.

5.2.4.3 Synthèse des 6-nitrobenzoxazolinones

Cette étape, consiste à traiter les composés **2a-b** en solution dans l'anhydride acétique, par une addition lente de l'acide nitrique fumant et à une température entre -5 et 0°C, pour conduire aux composés nitrés correspondants, 6-nitro-2(3H)-benzoxazolones et 6-nitro-3-méthyl-2(3H)-benzoxazolones (**3a-b**).

5.2.4.4 Synthèse des 6-aminobenzoxazolinones

La réduction du groupement nitro conduit aux substrats amines intermédiaires (**4a-b**) respectivement. Ces produits ont été obtenus selon deux voies de synthèse différentes. Différentes modalités décrites dans la littérature ont été mise en œuvre, et la première voie, consistant à utiliser le palladium sur charbon à 10% (Pd/C 10%).

Méthode 1 : utilisation du palladium sur charbon à 10% (Pd/C 10%)

Cette méthode consiste à faire réagir les dérivés 6-nitrobenzoxazolinones précédemment décrits avec le charbon palladié à 10%, par chauffage dans le méthanol et en présence du formiate d'ammonium.

Méthode 2 : utilisation du chlorure d'étain dihydraté (SnCl₂·2H₂O)

La réaction de réduction du groupe nitro se déroule à reflux dans l'éthanol, et en présence du chlorure d'étain dihydraté [258], conduit aux substrats amines intermédiaires

TAB. 5.1 – Etude comparative des rendements

benzoxazolinone (Rdt)	R=H	R=CH ₃
Réduction par le Pd/C 10%	17% + produit secondaire	20% + produit secondaire
Réduction par le SnCl ₂ .2H ₂ O	55%	75%

(**4a-b**) respectivement. Nous avons utilisés ces intermédiaires amines dans la prochaine étape de condensation sans purifications supplémentaires. Les résultats obtenus, par les différentes méthodes concernant l'étude comparative des rendements sont représentés dans le tableau 5.1.

5.2.4.5 Synthèse des acides N-(benzoxazolinon-6-yl)maléamiques

Cette réaction est le résultat de l'attaque nucléophile de l'azote de l'amine sur le carbonyle de l'anhydride. Ceci entraîne l'ouverture du cycle, et la formation de l'amide acide après le transfert d'un proton de l'azote vers l'oxygène de l'acide. Enfin, la condensation des 6-amino-2(3H)-benzoxazolones (**4a-b**) avec l'anhydride maléique dans le dichlorométhane pendant 3 heures à température ambiante, donne les dérivés acides maléamiques correspondants (**5a-b**) avec de bons rendements.

5.2.4.6 Synthèse des dérivés N-(benzoxazolinon-6-yl)maléimides

La dernière étape représente une déshydratation cyclique des acides maléamiques benzoxazolinoniques correspondants (**5a-b**) par un traitement chimique, à l'aide de l'acétate de sodium et de l'anhydride acétique comme catalyseurs pour obtenir les maléimides benzoxazolinoniques désirés (**6a-b**) avec des rendements modérés. Enfin, nos maléimides ont été synthétisés en utilisant la méthode de synthèse en deux étapes par la préparation d'une amide-acide **MA**, puis la cyclisation par voie chimique pour obtenir les fonctions imides en présence de l'acétate de sodium anhydre et d'anhydride acétique. Les détails du protocole expérimental sont indiqués dans la partie expérimentale.

5.2.5 Caractérisation des maléimides obtenus

5.2.5.1 Analyse infrarouge

La plupart des fréquences de FT-IR pour les acides maléamiques (**5a-b**) et maléimides (**6a-b**) sont donnés dans la partie expérimentale. Le spectre FT-IR confirme la déshydratation cyclique totale et la formation des composés maléimides. Il indique la formation des produits acides maléamiques et maléimides, par la présence de la bande caractéristique pour la fonction carbonyle de l'imide (1760 cm⁻¹ et 1729 cm⁻¹), sans avoir observé celle

du groupement acide carboxylique à 1690 cm^{-1} . En outre, les bandes d'absorption autour de 1600 cm^{-1} correspondantes aux vibrations des cycles aromatiques. En outre, les bandes d'absorption observées autour de 723 et 1380 cm^{-1} dans l'ensemble des composés maléimides sont assignés aux modes vibrationnels $\nu\text{C-N-Cimide}$.

L'infrarouge nous montre que la cyclisation est totale. En effet, la comparaison des données spectrales IR pour les composés maléimides avec celles des substrats amines primaires benzoxazolinoniques $\nu(\text{NH})$ a montré la disparition de $\nu(\text{NH}_2)$, confirmant la formation des dérivés maléimides désirés.

5.2.5.2 Analyse RMN 1H

L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire 1H-RMN, nous a permis d'identifier clairement la structure des composés maléimides obtenus. Après analyse, nous pouvons attribuer les différents pics observés.

Les spectres 1H-RMN indiquent la formation des produits maléimides 6a-b par la présence d'un signal singulet dans l'intervalle de 6,12 ppm à 7,9 ppm assigné aux protons $-\text{CH}=\text{CH}$ -imide, tandis que les protons aromatiques des composés maléimides apparaissent dans la zone des aromatiques entre δ 8.00-9.20 ppm. Le signal apparaissant comme un singulet à δ 11.55-11,86 ppm dans les spectres RMN 1H de ces imides est affecté au groupe NH benzoxazolinonique non substitué en position 3. Le signal des protons aliphatiques des substituants méthyles des dérivés N(3)-benzoxazolone substitués apparaissent dans la région δ 3,40-3.70 ppm. La présence du pic imide à δ 7,5-7,9 ppm dans le spectre des dérivés maléimide, montre clairement la formation des composés maléimide désirée.

5.3 Étude théorique

5.3.1 Énergies

Le tableau 5.2 rapporte les énergies (a.u) et les énergies relatives (kcal/mol) des points stationnaires (réactifs, structures de transition et les produits) des deux voies possibles de la réaction de cyclisation, conduisant à la formation du N-(benzoxazolinon-6-yl) maléimides et N-(benzoxazolinon-6-yl) isomaléimides. Le mécanisme de formation proposée des deux produits est illustré dans la figure 5.5. Les géométries des TSs sont données par la figure 5.6, ainsi que les longueurs de nouvelles liaisons formées. Les profils énergétiques du chemin réactionnel conduisant à la formation des deux produits sont illustrés dans la figure 5.7. La cyclisation de l'acide maléamique peut avoir lieu le long de

TAB. 5.2 – Energies E (u.a) et les énergies relatives ΔE (kcal/mol) de la cyclisation des acides maléamiques benzoxazolinoniques

Reactant	E(u.a)	ΔE (Kcal/mol)
5a	-909,65622	-
TS1	-909,46980	116,98
TS2	-909,48550	107,13
6a	-909,63871	10,98
P1	-909,59158	40,56
5b	-948,96967	-
TS3	-948,78618	115,14
TS4	-948,76276	129,84
6b	-948,95546	08,91
P2	-948,93049	24,60

deux chemins réactionnels correspondant à la formation des dérivé N-(benzoxazolinon-6-yl) maléimides et N-(benzoxazolinon-6-yl) isomaléimides. Pour chaque voie réactionnelle, nous avons étudié deux états de transition et deux produits.

5.3.2 Cyclisation de l'acide maléamique 5a :

A partir des énergies relatives calculées, l'état de transition TS2 est favorisé cinétiquement par rapport à l'autre état de transition TS1, cela révèle la formation de l'isomaléimide P1 comme produit de la réaction du point de vue cinétique (produit favorisé cinétiquement). En revanche, le produit **6a** est celui favorisé thermodynamiquement. Par conséquent, nous pouvons obtenir un mélange de dérivés maléimide et isomaleimide. Expérimentalement, le dérivé maléimide est le seul produit obtenu.

5.3.3 Cyclisation de l'acide maléamique 5b :

L'analyse des énergies relatives indique que la voie correspondante à la formation de l'isomère maléimide (TS3) possède une faible énergie d'activation (115.14 kcal/mol) en comparaison avec le TS4 (129,84 kcal/mol), cela suggère sa formation comme le produit favorisé cinétiquement. De plus, le produit **6b** est plus stable (08.91kcal/mol) que l'isomaleimide P2 (24.60kcal/mol). Par conséquent, le produit **6b** est favorisé tant de point de vue cinétique que thermodynamique.

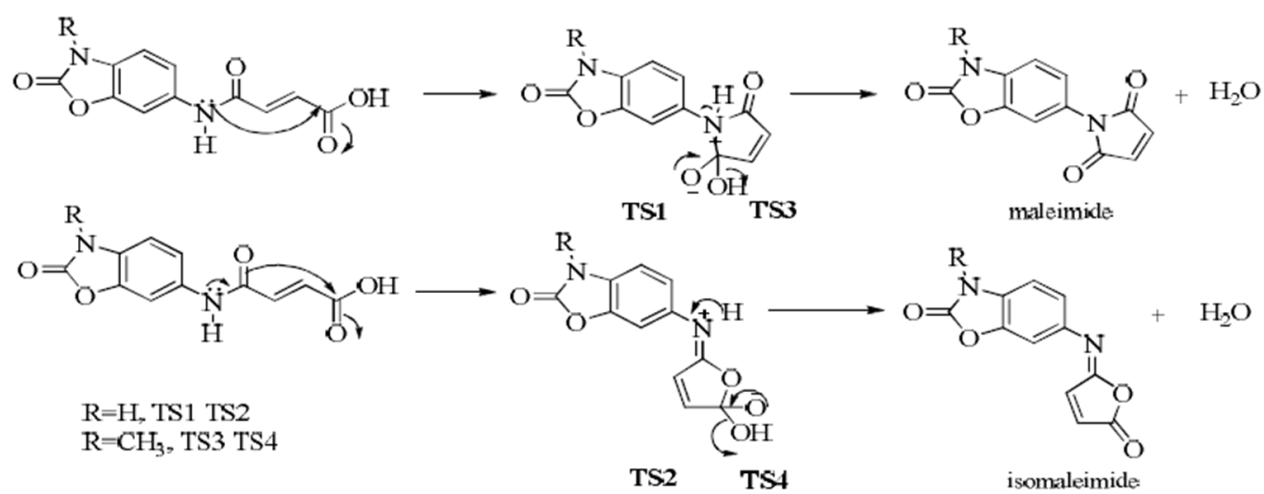


FIG. 5.5 – mécanisme de formation de dérivés maléimide et isomaleimide

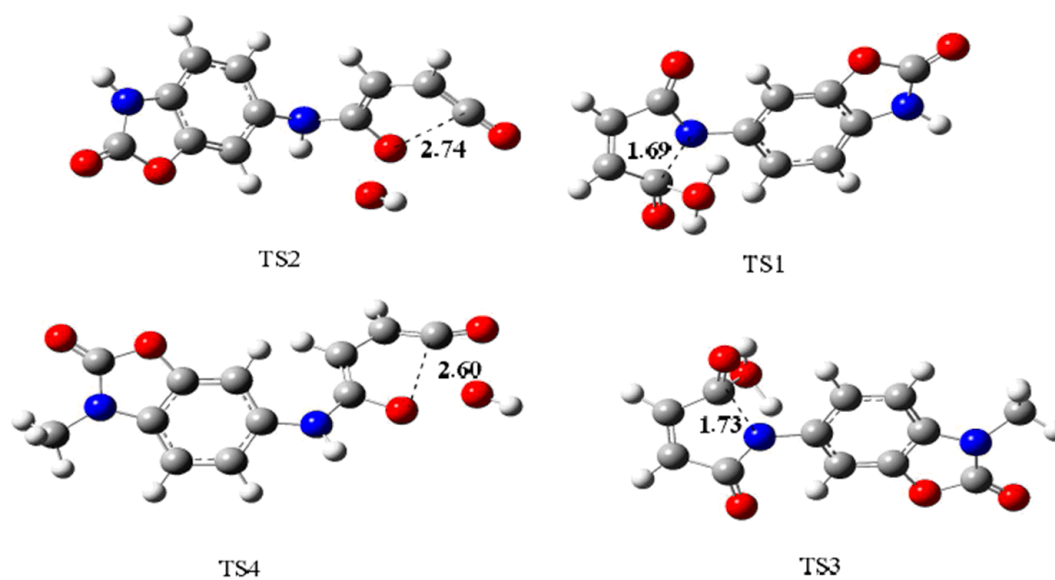


FIG. 5.6 – Structures de transition de la cyclisation des deux dérivés acides maléamiques 5a et 5b

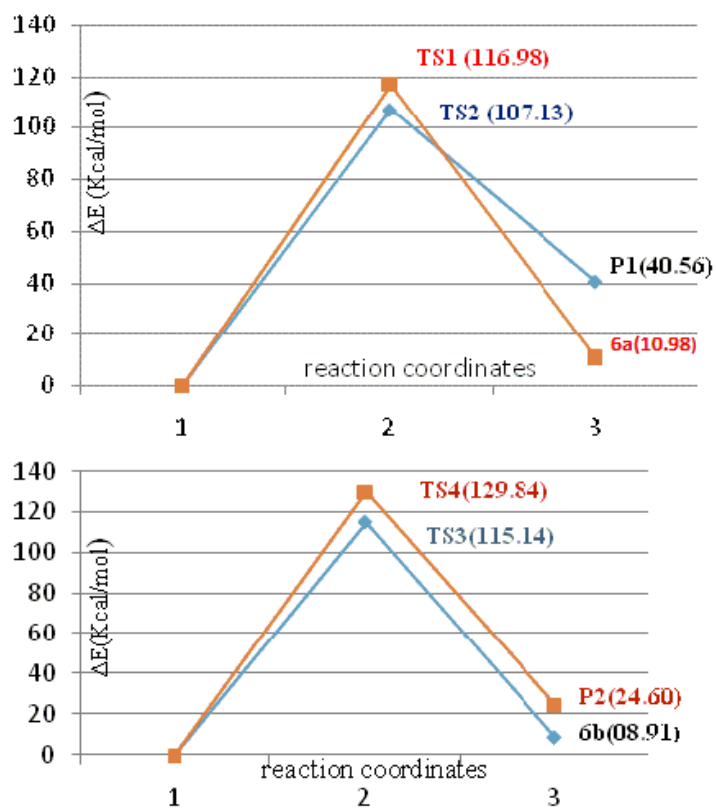


FIG. 5.7 – Profils d'énergie en kcal/mol pour la cyclisations des deux dérivés acides maléamiques benzoazolinoniques

5.4 Conclusion

Dans le présent chapitre nous avons décrit la synthèse de nouveaux dérivés benzoxazolinoniques substituée sur le noyau aromatique de l'hétérocycle benzoxazolinonique, par une chaîne de type (maléimide), en variant la nature du substituant R en position 3 de l'hétérocycle benzoxazolinone.

Nous avons synthétisé nos différents maléimides, en utilisant la méthode de synthèse en deux étapes par la préparation d'une amide-acide (acide maléamique **5a** et **5b**), puis la cyclisation par voie chimique, pour obtenir les fonctions imides en présence de l'acétate de sodium anhydre et d'anhydride acétique. Les données spectrales de FT-IR et RMN des composés nouvellement synthétisés **5 a-b** et **6 a-b** étaient en accord avec les structures proposées.

Vue l'importance de l'étude du mécanisme de cyclodéshydratation afin de prévoir les meilleures conditions, pour la réaction d'obtention des maléimides ou isomaleimides. Donc, nous avons entrepris des investigations computationnelles, à l'aide de la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p) de la régiosélectivité de la cyclisation des acides N-(benzoxazolinon-6-yl)maléamiques, menant à leurs dérivés maléimides correspondants. La comparaison entre les énergies des états de transition des deux acides N-(benzoxazolinon-6-yl)maléamiques, indique que le produit **6a** est celui favorisé thermodynamiquement, tandis que le produit **6b** est favorisé de point de vue cinétique que thermodynamique. Les résultats des calculs théoriques sont en accord avec les résultats expérimentaux.

Chapitre 6

Partie expérimentale

Sommaire

6.1 Benzamides benzoxazolinoniques	91
6.1.1 6-Acetylbenzoxazolinones (Figure 6.1)	91
6.1.2 LM80A Acide 2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxylique (Figure 6.4)	93
6.1.3 LM81B Acide 3-Méthyl-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxylique (Figure 6.5)	95
6.1.4 N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxamides (Figure 6.6)	97
6.1.5 LM82A 3-Méthyl-N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxamide (Figure 6.7)	98
6.1.6 LM82B 3-Méthyl-N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl) carboxamide	99
6.1.7 LM70B N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamide	100
6.2 Maléimides benzoxazolinoniques	102
6.2.1 Synthèse de la benzoxazolinone	102
6.2.2 3-Méthylbenzoxazolinone	102
6.2.3 6-Nitrobenzoxazolinones	103
6.2.4 6-Aminobenzoxazolinones	105
6.2.5 Acides(Benzoxazolinon-6-yl)maléamiques	107
6.2.6 Imides N-(Benzoxazolinon-6yl)Maléimides	109
6.3 Méthodes de calcul	112
6.3.1 Choix de la méthode à utiliser pour la modélisation	112
6.3.2 Procédure de calcul	112

Remarques Générales

Les rendements expérimentaux sont exprimés en pourcentage de produit pur isolé par apport à la quantité de matière première mise en œuvre.

La pureté des produits est systématiquement vérifiée par chromatographie sur couche mince dans les conditions suivantes : Support : gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0,2 mm, référence 5735 MERCK. Solvant de migration : acétone / toluène / cyclohexane (5 :2 :3, v /v/v). Révélation : lampe UV ($\lambda = 254nm$).

Les séparations par chromatographie sur colonne sont réalisées avec le gel de silice 60,230-400 mesh (Merck).

Les points de fusion inférieurs à 260°C sont déterminés à l'aide d'un appareil BÜCHI 530.

Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un spectromètre PERKIN-ELMER 297, avec des pastilles de bromure de potassium.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire 1H sont réalisés dans le laboratoire d'application R.M.N., service commun de physico-chimie de l'université de Lille 2, sur un spectromètre BRÜKER AC 300 P.

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (T.M.S) comme référence interne.

Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de la manière suivante :

singulet (s), doublet (d), doublet de doublet (dd), triplet (t), quadruplet, massif (m).

Les analyses élémentaires des produits purs ont été effectuées par le centre d'analyse du C.N.R.S. de VERNAISON, les résultats correspondent aux valeurs théoriques +/-0,4.

6.1 Benzamides benzoxazoliniques

6.1.1 6-Acetylbenzoxazolinones (Figure 6.1)

6.1.1.1 Utilisation du complexe AlCl_3 -DMF comme catalyseur et solvant

6.1.1.2 Mode opératoire général

Dans une fiole rodée de 250 ml contenant 0,4 mole de chlorure d'aluminium anhydre, introduire goutte à goutte et sous agitation magnétique 0,115 mole de l'amide (diméthylformamide ou autres amides).

Munir la fiole d'un réfrigérant à reflux, et porter dans un bain d'huile à une température voisine de 45°C . Introduire 0,04 mole de benzoxazolinone ou de son dérivé N-méthylé et 0,06 mole de chlorure d'acide. Chauffer à la température, et pendant le temps indiqués ci-après pour chaque préparation.

Verser le mélange réactionnel dans une quantité suffisante de glace pilée, agiter pendant une heure. Essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant convenable.

6-Acétylbenzoxazolinone (Figure 6.2)

Solvant de recristallisation	Ethanol 95°
Rendement	56%
Point de fusion	$226-228^\circ\text{C}$
Poids moléculaire	177,160 g/mole pour $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3$

Spectrométrie dans l'infrarouge

3180 cm^{-1}	$\nu_{\text{N-H}}$	
1775 cm^{-1}	$\nu_{\text{C=O}}$	N-CO-O
1665 cm^{-1}	ν_{CO}	cétonique

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/ d_6)

2,54 s	3H (CH_3)
7,17 d	1H(H_4) ; $J_O = 8,6\text{Hz}$
7,77 s	1H(H_7) ; $J_m = 1,6\text{Hz}$
7,84 dd	1H(H_5) ; $J_O = 8,6\text{Hz}, J_m = 1,6\text{Hz}$

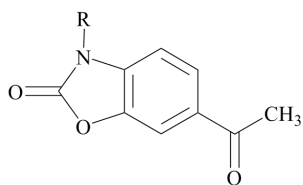


FIG. 6.1 – 6-Acétylbenzoxazolinones

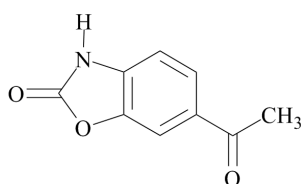


FIG. 6.2 – 6-Acétylbenzoxazolinone

Analyse élémentaire

	C%	H%	N%
Calculé	61,02	3,98	7,91
Trouvé	60,92	3,82	8,00

3-Methyl-6-Acetylbenzoxazolinone (Figure 6.3)

Solvant de recristallisation	Ethanol 95°
Rendement	68%
Point de fusion	167-168°C
Poids moléculaire	191,187 g/mole pour C ₁₀ H ₉ NO ₃

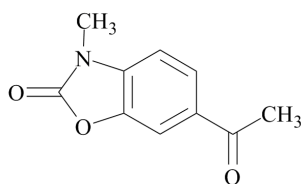


FIG. 6.3 – 3-Methyl-6-Acétylbenzoxazolinone

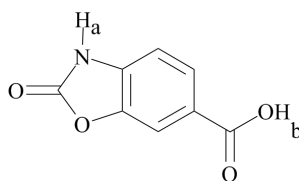


FIG. 6.4 – Acide 2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxylique

Spectrométrie dans l'infrarouge

2900-2800 cm^{-1}	ν_{CH_3}	
1765 cm^{-1}	$\nu_{\text{C=O}}$	N-CO-O
1675 cm^{-1}	ν_{CO}	cétonique

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d6)

2,52 s	3H (CH ₃)
3,30 s	3H (-N-CH ₃)
7,31 d	1H(H ₄); $J_O = 9\text{Hz}$
7,80 d	1H(H ₇); $J_m = 1,8\text{Hz}$
7,85 dd	1H(H ₅); $J_O = 9\text{Hz}, J_m = 1,8\text{Hz}$

Analyse élémentaire

	C%	H%	N%
Calculé	62,82	4,74	7,33
Trouvé	62,90	4,67	7,24

6.1.2 LM80A Acide 2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxylique (Figure 6.4)

6.1.2.1 Méthode (A) : Mode opératoire général (Utilisation de l'hypochlorite de sodium)

Dissoudre **a** mole de la 6-acyllbenzoxazolinone dans **b** mL d'une solution aqueuse de soude à 20%. Ajouter lentement, en refroidissant **c** mL d'une solution commerciale d'hypochlorite de sodium (48° chlorométrique) et laisser agiter pendant 1heure. Il se dégage une forte odeur de chloroforme, acidifier la solution par de l'acide chlorhydrique dilué au demi. Essorer le précipité obtenu, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant approprié.

6.1.2.2 Méthode (B) : Mode opératoire général (Utilisation du chlorure d'oxallyle)

Dans une fiole rodée de 250 ml contenant **a** mole de chlorure d'aluminium anhydre, introduire goutte à goutte et sous agitation magnétique **b** mole de diméthylformamide (DMF).

Munir la fiole d'un réfrigérant à reflux et porter dans un bain d'huile à une température voisine de 45°C. Introduire **c** mole de benzoxazolinone ou de son dérivé N-méthylé et **d** mole de chlorure d'oxallyle. Chauffer à la température, et pendant le temps indiqués ci-après pour chaque préparation.

Verser le mélange réactionnel dans une quantité suffisante de glace pilée, agiter pendant une heure. Essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant convenable.

Mode opératoire (Méthode A)

Dissoudre 0,02 mole de la 6-acétylbenzoxazolinone dans 50 ml d'une solution aqueuse de soude à 20%. Ajouter lentement, en refroidissant 40 ml d'une solution commerciale d'hypochlorite de sodium (48° chlorométrique) et laisser agiter pendant 1heure. Il se dégage, une forte odeur de chloroforme, acidifier la solution par de l'acide chlorhydrique dilué au demi. Essorer le précipité obtenu, laver à l'eau, sécher, et recristalliser dans le mélange eau-éthanol (2/3-1/3).

6-acétylbenzoxazolinone	0,02 mole (3,54g)
Hydroxyde de sodium (20%)	50 ml
Hypochlorite de sodium (48°)	40 ml
Temps de la réaction	1 heure
Solvant de recristallisation	Eau/éthanol 95°
Rendement	90% (Méthode A) ; 30% (Méthode B)
Point de fusion	330°C
Poids moléculaire	179,111 g/mole pour C ₈ H ₅ NO ₄

Spectrométrie dans l'infrarouge

3000 cm ⁻¹	ν_{NH}	
1775 cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$	-N-CO-O
1680 cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$	acide
1608 cm ⁻¹	$\nu_{C=C}$	aromatique

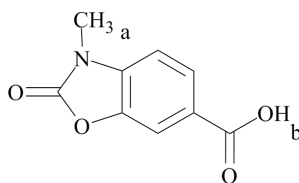


FIG. 6.5 – Acide 3-Methyl-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxylique

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d6)

7,17 d	1H (H ₄); $J_O = 9,0 Hz$
7,75 d	1H (H ₇); $J_m = 1,80 Hz$
7,83 m	1H (H ₅); $J_O = 9,0 Hz$, $J_m = 1,80 Hz$
11,97 s	1Ha (-NH), échangeable avec D ₂ O
12,98 s	1Hb (-OH), échangeable avec D ₂ O

Analyse élémentaire

	C%	H%	N%
Calculé	53,64	2,81	7,82
Trouvé	53,42	2,96	7,91

6.1.3 LM81B Acide 3-Methyl-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxylique (Figure 6.5)

Mode opératoire (Méthode B)

Dans une fiole rodée de 250 ml contenant 0,4 mole de chlorure d'aluminium anhydre, introduire goutte à goutte et sous agitation magnétique 0,115 mole de diméthylformamide (DMF). Munir la fiole d'un réfrigérant à reflux et porter dans un bain d'huile à une température voisine de 45°C. Introduire 0,04 mole de 3-méthylbenzoxazolinone et 0,06 mole de chlorure d'oxalyle. Chauffer à la température de 80°C pendant 5 heures. Verser le mélange réactionnel dans une quantité suffisante de glace pilée, agiter pendant une heure. Essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant convenable. Il est identique à celui décrit précédemment.

3-Methylbenzoxazolinone	0,04 mole (8,9g)
Chlorure d'oxalyle	0,06 mole (7,85 ml)
Chlorure d'aluminium anhydre	0,4 mole (79,95g)
Diméthylformamide	0,115 mole (12,9 ml)
Temps de la réaction	5 heure
Solvant de recristallisation	Méthanol
Rendement	35% (Méthode B)
Point de fusion	>250°C
Poids moléculaire	193,049 g/mole pour C ₉ H ₇ NO ₄

Spectrométrie dans l'infrarouge

3100-2400 cm ⁻¹	ν_{OH}	
2952 cm ⁻¹	ν_{CH_3}	
1782 cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$	-N-CO-O
1678 cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$	acide
1610 cm ⁻¹	$\nu_{C=C}$	aromatique

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d6)

3,37 s	3Ha (-CH ₃)
7,35 d	1H (H ₄); $J_O = 7,89Hz$
7,78 s	1H (H ₇); $J_m = 1,5Hz$
7,88 d	1H (H ₅); $J_O = 7,89Hz, J_m = 1,5Hz$
13,00 s	1Hb (-OH), échangeable avec D ₂ O

Analyse élémentaire

	C%	H%	N%
Calculé	55,99	3,65	7,25
Trouvé	56,03	3,76	7,34

Remarque :

Méthode (A) : A partir de la 6-acétylbenzoxazolinone (Utilisation de l'hypochlorite de sodium).

Méthode (B) : A partir de la benzoxazolinone (Utilisation du chlorure d'oxalyle).

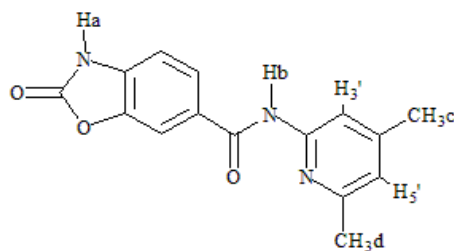


FIG. 6.6 – N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxamide

Le composé **LM80B** est un produit dont les caractéristiques physico-chimiques et spectrales, sont en tous points identiques à celles décrites pour le composé **LM80A**.

6.1.4 N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxamides (Figure 6.6)

6.1.4.1 Mode opératoire général (Méthode A)

Dans un ballon rodé de 100 ml, dissoudre **a** mole de l'acide benzoxazolinonique dans **b** mL de diméthylformamide anhydre, laisser sous agitation pendant 30 minutes, puis ajouter dans l'ordre l'EDC (**c** mole), l'HOBT (**d** mole), la triéthylamine (**e** mole), et l'amine correspondante (**f** mole) à froid. Laisser sous agitation pendant 18 heures à température ambiante, évaporer le solvant sous vide. Dissoudre le résidu obtenu dans l'eau et laisser sous agitation pendant 1heure, essorer, sécher et recristalliser dans un solvant approprié.

6.1.4.2 Mode opératoire général (Méthode B)

Dissoudre **a** mole de la 2-amino-4,6-diméthylpyridine dans **b** mL de dichlorométhane, sous agitation magnétique, ajouter **c** mole de triéthylamine. Refroidir dans un bain de glace, ajouter goutte à goutte **d** mole du chlorure de l'acide benzoxazolinonique, préalablement dissout dans un minimum de dichlorométhane. Laisser sous agitation pendant 24 heures, évaporer le solvant sous vide, triturer le résidu obtenu dans l'eau, laisser sous agitation pendant une heure, essorer, sécher et recristalliser le résidu obtenu dans un solvant approprié.

6.1.5 LM82A 3-Méthyl-N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxamide (Figure 6.7)

Mode opératoire

Dans un ballon rodé de 100 ml, dissoudre 0,0030 mole de l'acide 3-méthyl benzoxazolinonique dans 10 mL de diméthylformamide anhydre, laisser sous agitation pendant 30 minutes, puis ajouter dans l'ordre l'EDC (0,0038 mole), l'HOBT (0,0038 mole), la triéthylamine (0,0068 mole), et l'amine correspondante (0,0036 mole) à froid. Laisser, sous agitation pendant 18 heures à température ambiante, et évaporer le solvant sous vide. Dissoudre, le résidu obtenu dans l'eau et laisser sous agitation pendant 1heure, essorer, sécher et recristalliser dans l'éthanol 95°.

Acide 3-méthyl(benzoxazolinon-6-yl)carboxylique	0,0030 mole (0,59g)
2-amino-4,6-diméthylpyridine	0,0036 mole (0,43g)
Triéthylamine	0,0068 mole (0,95ml)
EDC	0,0038 mole (0,72g)
HOBT	0,0038 mole (0,51g)
Diméthylformamide anhydre	10 ml
Temps de la réaction	18 heures
Solvant de recristallisation	Ethanol 95°
Rendement	40%
Point de fusion	176-178°C
Poids moléculaire	297,399 g/mole pour C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃

Spectrométrie dans l'infrarouge

3363 cm ⁻¹	ν_{NH}	
2923 cm ⁻¹	ν_{CH_3}	
1778 cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$	-N-CO-O
1660 cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$	amide
1612 cm ⁻¹	$\nu_{C=C}$	aromatique

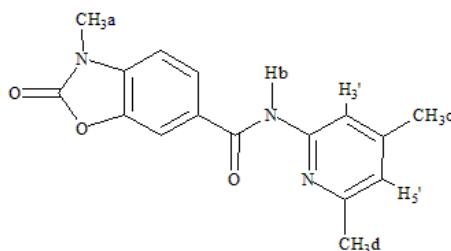


FIG. 6.7 – 3-Méthyl-N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl)carboxamide

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d6)

2,31 s	3Hd (-CH ₃)
2,41 s	3Hc (-CH ₃)
3,38 s	3Ha (-N-CH ₃)
6,89 s	1H (H' ₃)
7,36 d	1H (H ₄); $J_o = 7,85 Hz$
7,43-7,86 m	2H (H' ₅ , H ₇)
7,99 d	1H (H ₅); $J_o = 7,85 Hz$
10,60 s	1Hb (-NH), échangeable avec D ₂ O

Analyse élémentaire

	C%	H%	N%
Calculé	64,61	5,08	14,12
Trouvé	64,67	5,05	14,20

6.1.6 LM82B 3-Méthyl-N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(Benzoxazolinon-6-yl) carboxamide

Mode opératoire

Dissoudre 0,0051 mole de la 2-amino-4,6-diméthylpyridine dans 20 mL de dichlorométhane sous agitation magnétique, ajouter 0,0062 mole de triéthylamine. Refroidir dans un bain de glace, ajouter goutte à goutte 0,0051 mole du chlorure d'acide préalablement dissout dans un minimum de dichlorométhane (5 mL), laisser sous agitation pendant 24 heures, évaporer le solvant sous vide, triturer le résidu obtenu dans l'eau, laisser sous agitation pendant une heure, essorer, sécher et recristalliser dans l'éthanol 95°.

Chlorure d'acide 3-méthyl(benzoxazolinon-6-yl)carboxylique	0,0051 mole (1,09g)
2-amino-4,6-diméthylpyridine	0,0051 mole (0,66ml)
Triéthylamine	0,0062 mole (0,86ml)
Dichlorométhane	20 mL
Temps de la réaction	24 heures
Solvant de recristallisation	Ethanol 95°
Rendement	63%
Point de fusion	176-178°C
Poids moléculaire	297,399 g/mole pour C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃

Remarque :

Le composé **LM82B** est un produit dont les caractéristiques physico-chimiques et spectrales sont en tous points identiques à celles décrites pour le **LM82A**

6.1.7 LM70B N-(4,6-Diméthylpyridin-2-yl)-2(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxamide**Mode opératoire**

Dans un ballon rodé de 100 ml, dissoudre le chlorure d'acide (0,0030 mole) dans 10 mL de DMF anhydre, ajouter la TEA (0,0068 mole), l'amine (0,0036) dans 5 mL de DMF anhydre, goutte à goutte à température ambiante. Laisser sous agitation pendant une heure, chauffer le mélange réactionnel à reflux pendant 18 heures. Après refroidissement, hydrolyser le milieu réactionnel dans 250 mL d'eau distillée. Filtrer le précipité obtenu, laver avec 3 fois 20 ml d'eau distillée, sécher et recristalliser dans l'éthanol 95°.

Chlorure d'acide 2-(3H)-(benzoxazolinon-6-yl)carboxylique	0,0030 mole (0,59g)
2-amino-4,6-diméthylpyridine	0,0036 mole (0,43g)
Triéthylamine	0,0068 mole (0,95ml)
Diméthylformamide anhydre	10 ml
Temps de la réaction	18 heures
Solvant de recristallisation	Ethanol 95°
Rendement	60%
Point de fusion	>260°C
Poids moléculaire	283,271 g/mole pour C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃

Spectrométrie dans l'infrarouge

3363 cm^{-1}	ν_{NH}	
3392 cm^{-1}	ν_{NH}	amide
3000-2850 cm^{-1}	ν_{CH_3}	
1772 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$	-N-CO-O
1662 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$	amide
1618 cm^{-1}	$\nu_{C=C}$	aromatique

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d6)

2,30 s	3Hc (-CH ₃)
2,40 s	3Hd (-CH ₃)
6,87 s	1H (H5')
7,18 d	1H (H4) ; J _o =8,07Hz
7,86 s	1H (H7) ; J _m =0,75Hz
7,90 dd	2H (H5) ; J _o =8,07Hz, J _m =0,75Hz
7,99 s	1H (H3')
10,60 s	1Ha (-NH), échangeable avec D ₂ O
11,00 s	1Hb (-NH), échangeable avec D ₂ O

Analyse élémentaire

	C%	H%	N%
Calculé	63,60	4,62	14,83
Trouvé	63,80	4,30	14,00

Remarque :

Méthode (A) : Utilisation des conditions du couplage peptidique.

Méthode (B) : Utilisation du chlorure d'acide, la TEA et le DMF ou le dichlorométhane comme solvants.

6.2 Maléimides benzoxazolinoniques

6.2.1 Synthèse de la benzoxazolinone

6.2.1.1 Mode opératoire

Dans un ballon rodé de 250 ml, introduire **a** mole de l'orthoaminophénol et **b** mole d'urée, ajouter sous agitation **c** mole de l'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est chauffé à 160°C durant 3 heures. Après refroidissement, le produit est hydrolysé dans l'eau acidifié puis, essorer, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant approprié (Figure 6.8).

Orthoaminophénol	17,24 ml (0,0798 mole)
Urée	47,92 g (0,339 mole)
HCl	Quelques gouttes
Temps de la réaction	3 heures
Température de chauffage	160-165°C
Solvant de recristallisation	Ethanol
Rendement	70%
Point de fusion	136°C
Poids moléculaire	135,12 g/mole pour C ₇ H ₅ NO ₂

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃-d₆)

7,10-7,24 m	4H, (CH _{Ar})
9,44 s	H, (NH)

6.2.2 3-Méthylbenzoxazolinone

6.2.2.1 Mode opératoire

Dans un minimum d'eau, dissoudre 0,1 mole d'hydroxyde de sodium, ajouter 0,1 mole de benzoxazolinone, puis, goutte à goutte 1,2 mole de sulfate de diméthyle. Agiter pendant 3 heures sous agitation magnétique à température ambiante. Essorer, laver à l'eau, sécher et recristalliser le produit dans un solvant approprié (Figure 6.9).

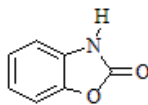


FIG. 6.8 – La benzoxazolinone

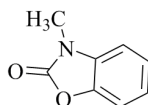


FIG. 6.9 – 3-Methylbenzoxazolinone

Benzoxazolinone	0,1 mole (13,5g)
Hydroxyde de sodium	0,1 mole (4g)
DMS	0,12 mole (5,4 ml)
Temps de la réaction	3 heures
Température de chauffage	Tamb
Solvant de recristallisation	cyclohexane
Rendement	80%
Point de fusion	86°C
Poids moléculaire	149,171 g/mole pour C ₈ H ₇ NO ₂

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃-d₆)

3,39 s	3H, (N-CH ₃)
6,93-6,98 m	1H, (H _{Ar})
7,09-7,23 m	3H, (H _{Ar})

6.2.3 6-Nitrobenzoxazolinones

6.2.3.1 Mode opératoire général

L'acide nitrique fumant **a** mole est ajouté goutte à goutte en maintenant la température entre 0°C-5°C, à l'anhydride acétique **b** mole ; introduire **c** mole de benzoxazolinone ou de son dérivé N-méthylé, préalablement dissoutes dans un minimum d'anhydride acétique **d** mL. Après deux heures d'agitation à froid, diluer par de l'eau distillée, essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant approprié (Figure 6.10).

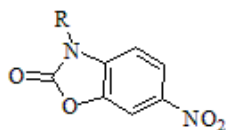


FIG. 6.10 – les 6-Nitrobenzoxazolinones

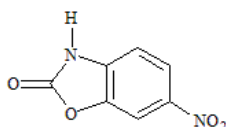


FIG. 6.11 – 6-Nitrobenzoxazolinone

6-Nitrobenzoxazolinone (Figure 6.11)

Benzoxazolinone	0,045 mole (6,075 g)
Acide nitrique 60%	0,196 mole (14,91 ml)
Anhydride acétique	0,35 mole (30 ml)
Temps de la réaction	3 heures
Température de chauffage	T _{amb}
Solvant de recristallisation	Eau
Rendement	67,77%
Point de fusion	190-192°C
Poids moléculaire	180,119 g/mole pour C ₇ H ₄ N ₂ O ₄

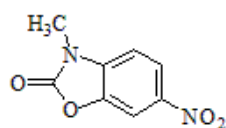
3-Méthyl-6-nitrobenzoxazolinone (Figure 6.12)

FIG. 6.12 – 3-Méthyl-6-Nitrobenzoxazolinone

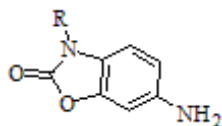


FIG. 6.13 – Les 6-Aminobenzoxazolinones

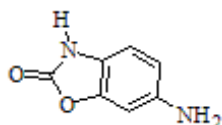


FIG. 6.14 – 6-Aminobenzoxazolinone

3-méthylBenzoxazolinone	0,0167 mole (2,5g)
Acide nitrique 60%	5,53 ml
Anhydride acétique	11,13 ml
Temps de la réaction	2 heures
Température de chauffage	Tamb
Solvant de recristallisation	Eau
Rendement	80,80%
Point de fusion	179 -180°C
Poids moléculaire	194,140 g/mole pour C ₈ H ₆ N ₂ O ₄

6.2.4 6-Aminobenzoxazolinones

6.2.4.1 Mode opératoire général

A une solution de **a** mole de 6-Nitrobenzoxazolinone dans un minimum d'éthanol (96%), on ajoute lentement et sous agitation **b** mole de SnCl₂.2H₂O, dissous à son tour dans un minimum d'éthanol, porter à reflux pendant 3-5 heures, puis filtrer à chaud, et évaporer à sec. L'extraction du milieu réactionnel par l'acétate d'éthyle, permis d'obtenir le dérivé amine souhaité. Ces substrats amines sont utilisés dans les réactions suivantes sans purifications supplémentaires (Figure 6.13).

6-Aminobenzoxazolinone(Figure 6.14)

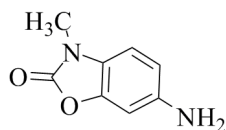


FIG. 6.15 – 3-Méthyl-6-Aminobenzoxazolinone

6-Nitrobenzoxazolinone	0,0055 mole (1g)
Chlorure d'étain dihydraté	0,0165 mole (3,72g)
Temps de la réaction	3 heures
Température de chauffage	80°C
Solvant de recristallisation	Ethanol
Rendement	55,39%
Point de fusion	176-179°C
Poids moléculaire	150,132 g/mole pour C ₇ H ₆ N ₂ O ₂

Spectrométrie dans l'infrarouge

3487 cm ⁻¹	ν_{NH_2}	amine primaire
1750 cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$	-N-CO-O-
1627 cm ⁻¹	$\nu_{C=C}$	aromatique
1165 cm ⁻¹	ν_{N-C-N}	
1342-1272 cm ⁻¹	ν_{C-N}	amine primaire

3-Méthyl-6-Aminobenzoxazolinone (Figure 6.15)

3-méthyl-6-nitrobenzoxazolinone	0,0056 mole (1,1g)
Chlorure d'étain dihydraté	0,0056 mole (3,81g)
Temps de la réaction	3 heures
Température de chauffage	80°C
Solvant de recristallisation	Ethanol
Rendement	73,36%
Point de fusion	157-160°C
Poids moléculaire	165,167 g/mole pour C ₈ H ₈ N ₂ O ₂

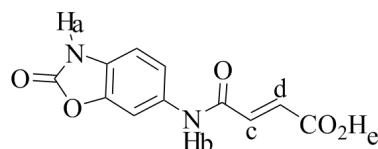


FIG. 6.16 – Acide(Benzoxazolinon-6-yl)maléamique

Spectrométrie dans l'infrarouge

3409 cm^{-1}	ν_{NH_2}	amine primaire
2808 cm^{-1}	ν_{N-CH_3}	
1740 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$	-N-CO-O-
1635 cm^{-1}	$\nu_{C=C}$	aromatique
1165 cm^{-1}	ν_{C-N}	
1303 cm^{-1}	ν_{C-N}	amine primaire

6.2.5 Acides(Benzoxazolinon-6-yl)maléamiques

6.2.5.1 Mode opératoire général

Dissoudre **a** mole des 6-aminobenzoxazolinones dans **b** mL de dichlorométhane (CH_2Cl_2), ajouter lentement, à l'aide d'une ampoule à brome, **c** mole d'anhydride maléique, dissous à son tour dans le dichlorométhane ; laisser agiter à une température ambiante pendant deux heures, évaporer sous vide, sécher et recristalliser dans un solvant approprié.

YW1 Acide(Benzoxazolinon-6-yl)maléamique (Figure 6.16)

6-aminobenzoxazolinone	0,0020 mole (0,31g)
Anhydride maléique	0,0020 mole (0,196g)
Temps de la réaction	2 heures
Solvant de recristallisation	Ethanol
Rendement	71,42%
Point de fusion	190°C
Poids moléculaire	248,190 g/mole pour $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$

Spectrométrie dans l'infrarouge

3500-3150 cm^{-1}	$\nu_{NH,OH}$	
1765 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$	-N-CO-O-
1720 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$	acide
1630 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$	amide
1620 cm^{-1}	$\nu_{C=C}$	aromatique

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d6)

6.08-6.32 d	1H (Hc)
6.08-6.32 d	1H (Hd)
7.07-7.09 d	1H (H ₄)
7.29-7.32 dd	2H (H ₅)
7.73-7.74 d	1H, (H ₇)
11,6 s	1H (He)

YW2 Acide 3-méthyl(Benzoxazolinon-6-yl)maléamique (Figure 6.17)

3-méthyl-6-aminobenzoxazolinone	0,0091 mole (1,5g)
Anhydride maléique	0,0091 mole (0,89g)
Temps de la réaction	2 heures
Solvant de recristallisation	Ethanol
Rendement	77,60%
Point de fusion	227°C
Poids moléculaire	262,215 g/mole pour C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₅

Spectrométrie dans l'infrarouge

3433-3088 cm^{-1}	$\nu_{NH,OH}$	
1782 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$	-N-CO-O-
1712 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$	acide
1629 cm^{-1}	$\nu_{C=O}$	amide
1620 cm^{-1}	$\nu_{C=C}$	aromatique

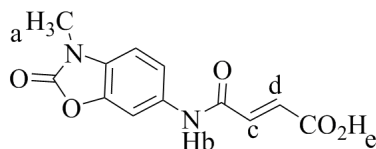


FIG. 6.17 – Acide 3-méthyl(Benzoxazolinon-6-yl)maléamique

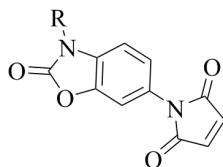


FIG. 6.18 – Les N-(Benzoxazolinon-6yl)Maléimides

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d6)

3.32 s	3H (CH _{3a} -N-)
6.32 d	1H (Hc)
6.45 d	1H (Hd)
7.20 d	1H (H ₄)
7.35 dd	1H (H ₅)
7.74 s	1H (H ₇)
10.50 s	1H (Hb)
11,59 s	1H (He)

6.2.6 Imides N-(Benzoxazolinon-6yl)Maléimides

6.2.6.1 Mode opératoire général

La déshydratation de l'acide maléamique décrit précédemment s'effectue par action de l'acétate de sodium anhydre en présence de l'anhydride acétique.

Mettre **a** mole d'acétate de sodium anhydre dans **b** mole d'anhydride acétique, ajouter progressivement et sous agitation magnétique **c** mole de l'acide maléamique benzoxazolinonique en suspension, porter à reflux pendant une heure. A la fin de la réaction, hydrolyser par l'ajout de l'eau glacée. Essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant approprié (Figure 6.18).

YW3 N-(Benzoxazolinon-6yl)Maléimide (Figure 6.19)

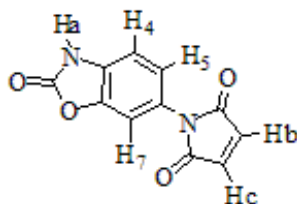


FIG. 6.19 – N-(Benzoxazolinon-6-yl)Maléimide

Acide(benzoxazolinon-6-yl)maléamique	0,0020 mole (0,5g)
Acétate de sodium anhydre	0,00125 mole (0,1g)
Anhydride acétique	1,88 ml
Temps de la réaction	1 heure
Température de chauffage	90°C
Solvant de recristallisation	Eau/éthanol (1/1)
Rendement	89,13%
Point de fusion	120-199°C
Poids moléculaire	230,173 g/mole pour C ₁₁ H ₆ N ₂ O ₄

Spectrométrie dans l'infrarouge

3300-3150 cm ⁻¹	ν_{NH}	amide
1800 cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$	-N-CO-O-
1735-1700 cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$	imide cyclique
1630 cm ⁻¹	$\nu_{C=C}$	aromatique
1165 cm ⁻¹	ν_{N-C-N}	
740 cm ⁻¹	$\nu_{HC=CH}$	cis

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d6)

6,87 s	2H (Hb,Hc)
7,25-7,29 m	2H (H ₅ , H ₇)
8,13 d	1H (H ₄)

YW4 N-(3-méthylbenzoxazolinon-6-yl)Maléimide (Figure 6.20)

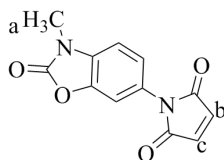


FIG. 6.20 – N-(3-Methylbenzoxazolinon-6-yl)Maléimide

Acide 3-méthyl(benzoxazolinon-6-yl)maléamique	0,0019 mole (0,5g)
Acétate de sodium anhydre	0,0057 mole (0,46g)
Anhydride acétique	1,88 ml
Temps de la réaction	1 heure
Température de chauffage	90°C
Solvant de recristallisation	Ethanol
Rendement	78,26%
Point de fusion	218-219°C
Poids moléculaire	244,200 g/mole pour C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₄

Spectrométrie dans l'infrarouge

2820 cm ⁻¹	ν_{N-CH_3}	
1790-1660 cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$	imide cyclique
1750 cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$	N-CO-O
1620 cm ⁻¹	$\nu_{C=C}$	aromatique
1235 -1165 cm ⁻¹	ν_{N-C-N}	
740 cm ⁻¹	$\nu_{HC=CH}$	cis

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/d6)

3,42 s	3H (Ha, N-CH ₃)
6,86 s	2H (Hb,Hc)
7,01-7,03 d	1H (H ₄)
7,17-7,19 dd	1H (H ₅)
7,22-7,23 d	1H (H ₇)

6.3 Méthodes de calcul

6.3.1 Choix de la méthode à utiliser pour la modélisation

L'évolution du système moléculaire a été étudiée en utilisant la méthode DFT avec la fonctionnelle hybride (B3LYP) et la base double ζ 6-31G(d,p) [259, 260, 261] à l'aide du logiciel de modélisation GAUSSIAN 03 [262]. Des fonctions de polarisation ont été incluses dans la base du fait de la nécessité de décrire correctement des liaisons hydrogènes et les interactions de Van der Waals.

Tous les systèmes réactionnels ont été étudiés par optimisation de l'état de transition à travers l'option QST3 dans le programme GAUSSIAN. L'existence de l'état de transition a été confirmée par la présence d'une seule fréquence imaginaire. Les géométries des molécules neutres ont été maintenues constantes pour les systèmes cationiques et anioniques utilisés pour le calcul des fonctions de Fukui condensées f_k^\pm . Les populations électroniques atomiques ont été calculées en utilisant l'analyse de population naturelle (APN) [263].

6.3.2 Procédure de calcul

La procédure de calcul a été effectuée selon la Figure 6.21

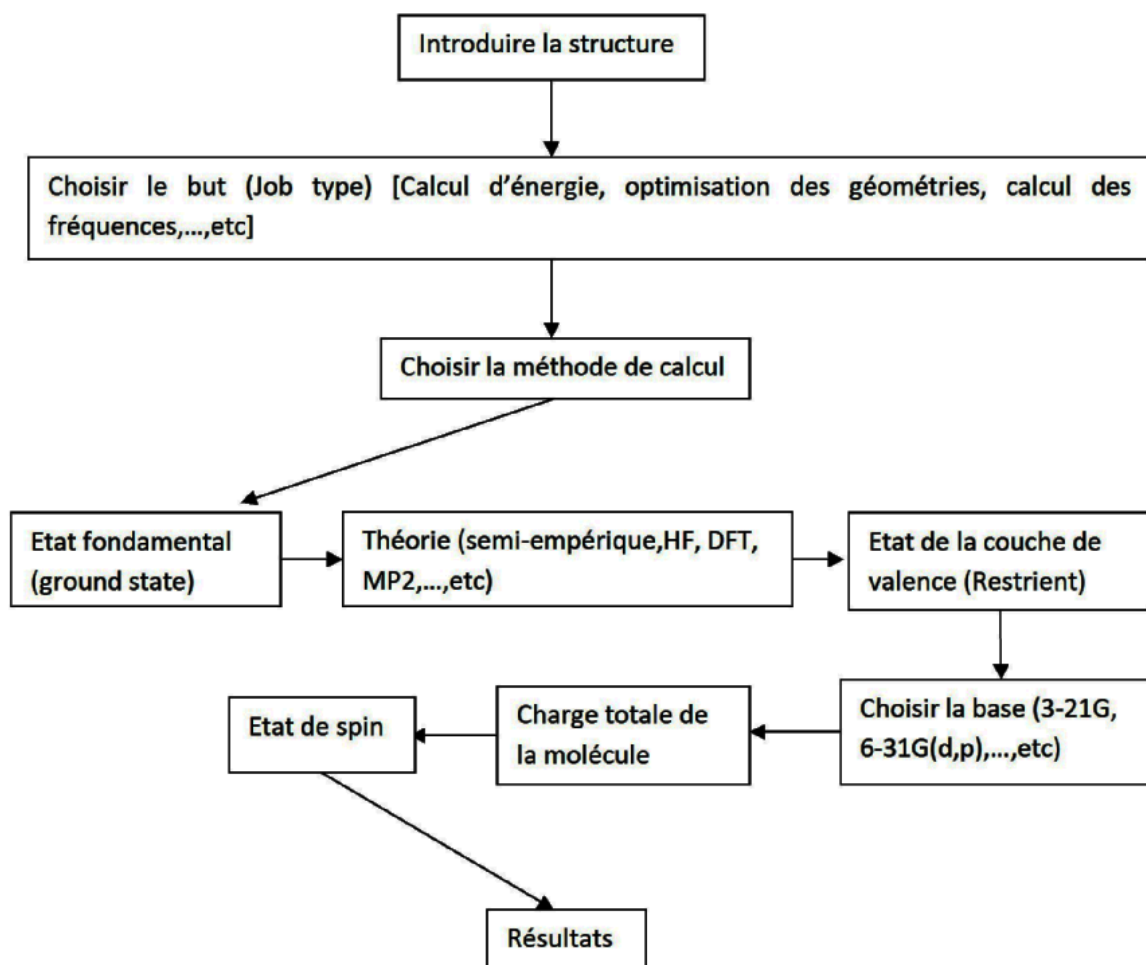


FIG. 6.21 – procédure de calcul

Conclusion générale

Conclusion générale

Les travaux que nous avons réalisés s'inscrivent dans un thème général dont l'intérêt est poursuivi depuis longtemps dans les laboratoires de chimie pharmaceutique.

Le but que nous nous étions fixé dans un premier temps concerne la réaction d'acylation de la benzoxazolinone, qui ouvre l'accès aux dérivés 6-acylbenzoxazolinones. Outre leur intérêt pharmacologique propre, ces composés constituent des matières premières essentielles pour la synthèse médicamenteuse, ce qui justifiait des études d'investigation théorique afin d'optimiser leurs conditions d'obtention, et aussi confirmer leurs structures.

L'une des deux méthodes décrites jusqu'à présent utilise le complexe $\text{AlCl}_3\text{-DMF}$. Il nous a paru donc important, de poursuivre les investigations sur le rôle de l'acide de Lewis dans la régiosélectivité, et le mécanisme de la réaction d'acétylation de la benzoxazolinone (Une étude DFT).

Tout d'abord guidés par les résultats expérimentaux, nous avons étudié théoriquement à l'aide de la méthode DFT, le rôle d'un catalyseur acide de Lewis (BH_3) dans la régiosélectivité de la réaction d'acylation de la benzoxazolinone (BOA) avec le fluorure d'acétyle (AF) comme agent acylant, et comparer les résultats avec les données expérimentales disponibles.

La régiosélectivité (chemin 5/6) est prédite correctement par les analyses FMO et les indices dérivants de la DFT. La comparaison entre les énergies des points critiques indique une grande régiosélectivité en C_6 pour cette réaction d'acétylation tendancieuse à la formation du régioisomère **6** comme étant le produit cinétique et thermodynamique dans la première et la seconde étape de chaque mécanisme. La première étape est l'étape déterminante de la vitesse, dans tout le mécanisme de la réaction, la régiosélectivité est contrôlée par l'interaction secondaire favorable. Les résultats obtenus sont en bon accord avec les observations expérimentales.

Le second volet de ce travail de recherche appartient au domaine de la pharmacochimie. Il concerne principalement la synthèse de dérivés N-(4,6-diméthylpyridin-2yl)benzamides benzoxazolinoniques susceptible de posséder des propriétés anti-inflammatoires et dépourvu des inconvénients des AINS classiques, en mettant en œuvre différents paramètres, d'une part la nature du substituant R en position **3** de l'hétérocycle benzoxazolinonique et

d'autre part la position du substituant amide sur cet hétérocycle en préparant l'isomère **6** de la série benzamide dans le but de préciser les relations structure-activité propre à cette famille.

Enfin, des études complémentaires ont été réalisées, et le dernier volet de notre travail est constitué par un ensemble de travaux chimiques ayant pour objectif de dégager les voies d'accès à diverses structures de type maléimide benzoxazolinoniques susceptible de présenter un intérêt pharmacologique, et nous avons mis en œuvre, un dernier élément de pharmacomodulation avec le remplacement de l'hétérocycle connecteur amide 2-amino-4,6-diméthylpyridine par un ensemble **maléimide**. Les tentatives de pharmacomodulation développées dans ce sens, étaient justifiées par des travaux récents consacrés à ce type de maléimides pour lesquels ont été décrites de remarquables propriétés antibactériennes.

Vu l'importance de l'étude du mécanisme de la cyclodéshydratation, afin de prévoir les meilleures conditions pour la réaction d'obtention des dérivés imides (maléimides ou isomaleimides), l'étude a été étendue à des investigations computationnelles, à l'aide de la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p) de la régiosélectivité de la cyclisation des acides N-(benzoxazolinon-6-yl)maléamiques, conduisant à leurs dérivés maléimides correspondants.

La comparaison entre les énergies des états de transition des deux acides N-(benzoxazolinon-6-yl)maléamiques indique que le produit maléimide **5a** est celui favorisé thermodynamiquement, tandis que le produit **5b** est favorisé du point de vue cinétique que thermodynamique. Les résultats des calculs théoriques sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

Les résultats obtenus par la présente étude de recherche sont promoteurs, et peuvent constituer des ajouts utiles, aux autres études nécessaires pour la conception et la découverte de nouveaux médicaments, pour le traitement des maladies inflammatoires et infectieuses.

Bibliographie

Bibliographie

- [1] Eicher.T. ; Hauptmann.S. *The Chemistry of Heterocycles : Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*. Wiley-VCH, 2nd ed edition, 2003.
- [2] Vitamin c-risk assessment. Technical Report 20-19, UK Food Standards Agency, Retrieved on 2007.
- [3] Combs.G.F. *The-Vitamins : Fundamental Aspect in Nutrition and Health*. Elsevier, 2008.
- [4] Cooper.J.R. ; Floyd.E.B. ; Robert.H.R. *The Complete Story of the Benzodiazepines*. Oxford University Press, 7th ed edition, 2007.
- [5] Skerritt.J.H. ; Johnston.G.A. *Eur. J. Pharmacol*, 89(3-4) :193–98, 1983.
- [6] Mutschler.E. *Drug action : Basic Principles and Therapeutic aspects*. Med Pharma Scientific Pub, 1995.
- [7] Guyton and Hall. *Text book of Medical Physiology*. Elsevier-Saunders, 7th ed edition, 2005.
- [8] Joyce.P.I. ; Rizzi.D. ; Calo.G. ; Rowbotham.D.J. ; Lambert.D.G. *Anesth.Analg*, 95(5) :1339–43, 2002.
- [9] Mayo.C.P. *Pharmacology of Antidepressants*, volume 76. 2001.
- [10] Kantor.T.G. *Pharmacotherapy*, 6(3) :93–103, 1986.
- [11] Fleming.A. *Br. J. Exp. Pathol*, 10(31) :226–36, 1929.
- [12] Dash.C.H. *J. Antimicrob. Chemother*, 1(3) :107–18, 1975.
- [13] Goldstein.E. *Am. J. Med*, 82(6B) :3–17, 1987.
- [14] Kingston.W. *J. History Med. Allied Sci*, 59(3) :441–62, 2004.
- [15] Mistiean.V. *The history behind the discovery of streptomycin*. 2002.
- [16] Plumb.D.C. *Plumb's veterinary drug handbook*. Pharma Vet Inc, Stockholm, Wisconsin, 2005.
- [17] Wackett.L.P. ; Sadowsky.M.J. ; Martinez.B. ; Shapir.N. *Appl. Microbial. Biotechnol*, 58(1) :39–45, 2002.

- [18] Ralebitso.T.K. ; Senior.E. ; Verseveld.H.W. *Biodegradation*, 13 :11–19, 2002.
- [19] Hunt.J.W.G. *Measuring Color*. Ellis Horwood Ltd, 1980).
- [20] Maton.A. ; Jean.H. ; Charles.C.W. ; Susan.J. ; Maryanna.Q.W. ; David.L.H. ; Wright.J.D. *Human Biology and Health*. Englewood Cliffs, New Jersey, USA, 1993.
- [21] Wu.X. ; Gu.L. ; Prior.R.L. ; McKay.S. *J. Agric. Food Chem*, 52(26) :7846–56, 2004.
- [22] Speer.B.R. *Photosynthetic Pigments*. 1997.
- [23] Iwasawa.N. ; Saito.G. ; Imaeda.K. ; Mori.T. ; Inokuchi.H. *Chem. Lett*, :2399, 1987.
- [24] Carey.F.A. ; Sundberg.R.J. *Advanced Organic Chemistry ; PART A : Structure and Mechanisms*. Springer, University of Virginia Charlottesville, Virginia, 2007.
- [25] Bruckner.R. *Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms*. Elsevier, 2002.
- [26] Southon.I.W. ; Buckingham.J. *Dictionary of Alkaloids*. Chapman Hall, New York, 1989.
- [27] Gothelf.K.V. ; Jørgensen.K.A. *Chem. Rev*, 98 :863, 1998.
- [28] Dufflos.M. ; Couran.J. ; Le Baut.G. ; Grimaud.N. ; Renard.P. ; Manchez.D. ; Caignard.D.H. *J. Med. Chem*, 33 :635, 1998.
- [29] Groenwick. *Bull. Soc. Chim*, 25(2) :178, 1876.
- [30] Lespagnol.A. ; Durbet.M. ; Mongy.G. *C.R. Soc. Biol*, 135 :1255, 1941.
- [31] Lesieur.D. Thèse de doctorat d'état en pharmacie, Lille, 1967.
- [32] Kalcheva.V. ; Mincheva.Z. ; Andreeva.P. *Arzneim Forsch*, 9 :1030–1034, 1990.
- [33] Unlu.S. ; Onkol.T. ; Dundar.Y. ; Okcelik.B. ; Kupeli.E. ; Yesilada.E. ; Noyanalpaa.N. ; Sahin.M.F. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*, 336 :353, 2003.
- [34] Erol.D.D. ; Demirdamar.R. *Farmaco*, 49((10)) :663, 1994.
- [35] Palaska.E. ; Unlu.S. ; Ozkanli.F. ; Pilli.G. ; Erdogan.H. ; Safak.C. ; Demirdamar.R. ; Gumus.B. *Arzneim. Forsch. Drug Res*, 45((I)) :693, 1995.
- [36] Varma.R.S. ; Kapoor.A. *Indian. Chem. Sect*, B 18(2) :200, 1979.
- [37] Erdogan.H. ; Yulug.N. *Ecz.Fak.Der*, 9(1) :35, 1989.
- [38] Erol.D.D. ; Erdogan.H. ; Yulug.N. *Turk. J. Pharm. Sci*, 14 :211, 1989.
- [39] Virtanen. ; Hietala et Wahrloos. *Suomen Kemistil*, 29B :143, 1956.
- [40] Virtanen.A.I. ; Hietala.P.K. *Acta. Chem. Scand*, 9 :1543, 1955.
- [41] Wahrloos. ; Virtanen. *Acta.Cem.Scand*, 12 :124, 1958.
- [42] Smissman. ; Lapidus. ; beck. *Am.Chem.Soc*, 79 :4697, 1957.

- [43] Murty.M.S.R. ; Wahidulla.S. ; Kamat.S.Y. *Indian J. Pharm. Sci*, 46 :218, 1984.
- [44] Wolf.R.B. ; Spencer.G.F. ; Plattner.R.D. *J. Nat. Prod*, 48 :59, 1985.
- [45] Kokpol.U. ; Chittawong.V. *J. Nat. Prod*, 49 :355, 1986.
- [46] Kapil.A. ; Sharma.S. ; Wahidulla.S. *Planta Med*, 60 :187, 1994.
- [47] Hou.C.H. ; Wang.B. ; Lin.W.H. ; Zhao.Y.Y. *Biochem. Sys. Ecol*, , 2006.
- [48] D'Souza.L. ; Wahidulla.S. ; Mishra.P.D. *Indian J. Chem*, 36B :1079, 1997.
- [49] Hou.C.H. ; An.D.G. ; Wang.B. ; Zhao.Y.Y. ; Lin.W.H. *Magn. Reson. Chem*, 43 :343, 2005.
- [50] Poupaert.J. ; Carato.P. ; Colacino.E. *Curr. Med. Chem*, 12 :877, 2005.
- [51] Lespagnol.A. ; Mercier.I. ; Lespagnol.C. *Arch. Int. Pharm. Ther*, 94 :211, 1953.
- [52] Safak.C. ; Erdogan.H. ; Palaska.E. ; Sunal.R. ; Duru.S. *J. Med. Chem*, 35 :1296, 1992.
- [53] Bonte.M. ; Lesieur.D. ; Lespagnol.C. ; Plat.M. ; Cazin.J.C. ; Cazin.M. *Eur. J. Med. Chem*, 9 :491, 1974.
- [54] Renard.P. *Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie*. PhD thesis, Lille, 1977.
- [55] Abdellatifi.N. *Thèse de Doctorat*. PhD thesis, Lille 2, 1988.
- [56] Lespagnol.A. ; Lefebvre.M. *Bull. Soc. Chim*, 12 :386, 1945.
- [57] Renard.P. ; Lesieur.D. ; Lespagnol.C. ; Cazin.M. ; Brunet.C. ; Cazin.J.C. *Eur. J. Med. Chem*, 15 :453, 1980.
- [58] Wang.H.X. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*, pages 261–268, 2002.
- [59] Galet.V. ; Bernier.J.L. ; Henichart.J.P. ; Lesieur.D. ; Abadie.C. ; Rochette.L. ; Lindenbaum.A. *J. Med. Chem*, 37 :2903, 1994.
- [60] McNutt.R.W. ; Jung.D.K. ; Harris.P.A. ; Hunter.R.N. *PCT Int. Appl*, page 144 pp, 1999.
- [61] Venugopal.V. ; Naidu.V.G. ; Prasad.P.R. *Pestology*, 27 :29, 2003.
- [62] Lee.M.G. *J.Sc.Biotec*, 11 :690, 2002.
- [63] Banasik.M. ; Stedeford.T. ; Persad.A.S. ; Ueda.K. ; Tanaka.S. ; Muro-Cacho.C. ; Harbison.R.D. *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem*, 18 :551, 2003.
- [64] Pilli.G. ; Ozkanli.F. ; Safak.C. *Pharmazie*, 49 :63, 1994.
- [65] Lespagnol.C. ; Cazin.M. ; Cazin.J.C. ; Lesieur.D. ; Dupont.C. *Chim. Ther*, 2 :347, 1967.
- [66] Dogruer.D.S. ; Ünlü.S. ; Sahin.M.F. ; Yesilada.E. *Il Farmaco*, 53 :80–84, 1998.

- [67] Onkol.T. ; Ito.S. ; Yildirim.E. ; Sahin.M.F. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*, 334 :17, 2001.
- [68] Gulcan.H.O. ; Kupeli.E. ; Unlu.S. ; Yesilada.E. ; Sahin.M.F. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*, 336 :477, 2003.
- [69] Onkol.T. ; Sahin.M.F. ; Yildirim.E. ; Erol.K. ; Ito.S. *Arch. Pharm. Res*, 27 :1086, 2004.
- [70] Gij Khan.N. ; Erdogan.H. ; Tel.B. ; Demirdamar.R. *Eur. J. Med. Chem*, 31 :625, 1996.
- [71] Koksals.M. ; Gokhan.N. ; Kupeli.E. ; Yesilada.E. ; Erdogan.H. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*, 338 :117, 2005.
- [72] Gokhan-Kelekci.N. ; Koksals.M. ; Unuvar.S. ; Aktay.G. ; Erdogan.H. *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, 24 :29, 2009.
- [73] Erol.D.D. ; Aytemir.M.D. ; Yulug.N. *Eur.J.Med.Chem*, 30 :521–524, 1995.
- [74] Erol.D.D. ; Aytemir.M.D. ; Yulug.N. *Eur. J. Med. Chem*, 31 :731, 1995.
- [75] Diouf.O. ; Carato.P. ; Depreux.P. ; Bonte.J.P. ; Caignard.D.H. ; Guardiola-Lemaitre.B. ; Rettori.M.C. ; Belzung.C. ; Lesieur.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 7 :2579, 1997.
- [76] Mokrosz.M.J. ; Kowalski.P. ; Kowalska.T. ; Majka.Z. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*, 332 :373, 1999.
- [77] Ivanova.Y. ; Momekov.G. ; Petrov.O. ; Karaivanova.M. ; Kalcheva.V. *Eur. J. Med. Chem*, 42 :1382–1387, 2007.
- [78] Soyer.Z. ; Bas.M. ; Pabuccuoglu.A. ; Pabuccuoglu.V. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*, 338 :405, 2005.
- [79] Yekini.I. ; Hammoudi.F. ; Martin-Nizard.F. ; Yous.S. ; Lebegue.N. *Bioorg. Med. Chem.*, 17 :7823, 2009.
- [80] Deng.B.L. ; Cullen.M.D. ; Zhou.Z. ; Hartman.T.L. ; Buckheit.Jr.R.W. ; Pannecouque.C. *Bioorg. Med. Chem*, 14 :2366, 2006.
- [81] Blanc-Delmas.E. ; Lebegue.N. ; Wallez.V. ; Leclerc.V. ; Yous.S. ; Carato.P. *Bioorg. Med. Chem*, 14 :7377, 2006.
- [82] Courtois.M. ; Mincheva.Z. ; Andreu.F. ; Rideau.M. ; Viaud-Massuard.M-C. *J. Enz. Inhib. Med. Chem*, 19 :559, 2004.
- [83] Ucar.H. ; Van.derpoorten.K. ; Cacciaguerra.S. ; Spampinato.S. *Arch. Pharm. Med. Chem*, 36 :353–356, 1998.
- [84] Advani.S.B. ; Sam.J. *Heterocycl. Cem*, 5(1) :119, 1968.

- [85] Huseyin.U. ; Kim.V. ; Silvia.C. *Med. Chem*, 41 :1138–1145, 1998.
- [86] Atkinson.R.S. ; Rees.C.W. *Chem. Commun*, pages 1230–1231, 1967.
- [87] Lespagnol.C. *Bull.Soc.Pharma*, 1 :7, 1955.
- [88] Jacoby.R. ; *Prakt. Chem*, pages 37–39, 1888.
- [89] Zinner.H. ; Herbig.H. ; Wistup.I. ; Wigert.H. *Chem. Ber*, 92(1) :407, 1959.
- [90] Bonte.J.P. ; Lesieur.D. ; Lespagnol.C. ; Cazin.J.C. *Eur.Med.Chem.Chim.Ther*, 9 :491, 1974.
- [91] Bonte.J.P. *Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie*. PhD thesis, Lille, 1973.
- [92] Aichaoui.H. ; Poupaert.J.H. ; Lesieur.D. ; Hénichart.J.P. *Tetrahedron*, 47 :6649–6654, 1991.
- [93] Ucar.H. ; Van derpoorten.K. ; Cacciaguerra.S. ; Spampinato.S. ; Stables.J.P. *J. Med. Chem.*, 41 :1138, 1998.
- [94] Beech.W.F. *Chem.Soc*, page 212, 1948.
- [95] Lespagnol.C. ; Bar.D. ; Marcincal-Lefebvre.A. ; Marcincal.P. ; Masse.L. ;Garot.N. *Bull. Soc. Chim*, 2 :552, 1971.
- [96] Bower.J.D. ; Stephens.F.F. *J. Chem. Soc*, pages 325–328, 1951.
- [97] Young.G. ; Dunstan.A.E. *J. Chem. Soc., Trans*, 93 :1052–1059, 1908.
- [98] Mustafa.A. ; Asker.W. ; Hishmat.O.H. *J. Amer. Chem. Soc.*, 77 :5127, 1955.
- [99] Lesieur.D. ; Aichaoui.H. ; Lespagnol.C. ; Bonte.J. *Brevet francais*, (n°89-04129), 1989.
- [100] Close.W.J. ; Tiffany.B.D. ; Spielman.M.A. *Am.Chem.Soc*, 71 :1265, 1949.
- [101] Eyring.H. ; Polanyi.M. *Phys,Chem*, 12 :279, 1931.
- [102] Eyring.H. *J.Chem.Phys*, 3 :107, 1935.
- [103] Fleming.I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. J. Wiley Sons,New York, 1975.
- [104] Pearson.R.G. *Inorg.Chem*, 27 :734, 1988.
- [105] Bonte.J.P. ; Lesieur.D. ; Lespagnol.C. ; Plat.M. ; Cazin.J.C. ; Cazin.M. *Eur. J. Med. Chem*, 7 :491, 1974.
- [106] Aquino.P.L.P. ; Lima.E.O. ; Farias.M.P. ; Freire.K.R.L. ; Souza.E.L. ; Cechinel filho.V. ; Corrêa.R. ; Andricopulo.A. *Rev.Bras.Anal.Clin*, 35 :191–194, 2003.
- [107] Santos.S.A.R.S. ; Cechinel filho.V. ; Niero.R. ; Vianna.A.M. ; Moreno.I.N. ; Campos.M.M. ; Yunes.R.A. ; Calixto.J.B. *J.Pharm.Pharmacol*, 46 :755–759, 1994.

- [108] Lima.E.O. ; Queiroz.E.F. ; Andricopulo.A.D. ; Yunes.R.A. *Bol. Soc. Chil. Quim*, 44 :185–189, 1999.
- [109] Corrêa.R. ; Cechinel filho.V. ; Rosa.P.W. ; Pereira.C.I. ; Schlemper.V. ; Nune.R.J. *Pharmac.Scienc*, 3 :67–71, 1997.
- [110] Cruz.A.B. ; Cruz.R.C.B. ; Cechinel filho.V. ; Júnior.D.A. ; Nunes.R.J. ; Yunes.R.A. *Rev.Latinoamer quim*, 25 :10–13, 1996.
- [111] Jensen.F. *Introduction to Computational Chemistry*. Wiley-VCH, New York, 2001.
- [112] Schrödinger.E. *Ann Physik*, 79 :361, 1926.
- [113] Born.M. ; Oppenheimer.J.R. *Ann Physik*, 74 :457, 1927.
- [114] Hartree.D.R. *Proc. Cambridge Phil. Soc*, 24 :98, 1928.
- [115] Pauli.W.Z. *Ann. Physik*, 31 :765, 1925.
- [116] Fock.V. *Physik*, 61 :126, 1930.
- [117] Slater.J.C. *Phys. Rev*, 36 :57, 1929.
- [118] Szabo.A. ; Ostlund.N.S. *Modern Quantum Chemistry*. Mc Graw-Hill, 1982.
- [119] Roothaan.C.C. *Rev. Mod. Phys*, 21 :69, 1951.
- [120] Hall.G.G. *Proc. R. Soc*, 205(A), 1951.
- [121] Shavitt.I. *In Methods of Electronic Structure Theory*. H. F. Shaefer, Ed Plenum Press, New York, 1977.
- [122] Julg.A. *Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique*. 1978.
- [123] Møller.C. ; Plesset.M.S. *Phys. Rev*, 46 :618, 1934.
- [124] Boys.S.F. *Proc. Roy. Soc*, 200(A), 1950.
- [125] Kohn.W. ; Sham.L.J. *Phys. Rev*, 140(A) :1133, 1965.
- [126] Slater.J.C. *The Self-consistent field for Molecules and Solids : Quantum Theory of Molecules and Solids*. Mc Graw Hill New York, 1974.
- [127] Slater.J.C. *J. Chem. Phys*, 36 :57, 1930.
- [128] Huzinaga.S. *J. Chem. Phys*, 42 :1293, 1965.
- [129] Dunning.T.H. *J. Chem. Phys*, 55 :716, 1971.
- [130] Pople.J.A. ; Head-Gordon.M. ; Fox.D.J. ; Raghavachari.K. ; Curtiss.L.A. *J Chem Phys*, 90 :5622, 1989.
- [131] Arrhenius.S. *Z. Physik*, 4 :228, 1889.
- [132] Fukui.K. ; Yonezawa.T. ; Shingu.H. *J. Chem. Phys*, 22 :722, 1952.

- [133] Fukui.K. ; Yonezawa.T. ; Nagata.C. ; Shingu.H. *J. Chem. Phys*, 22 :1433, 1954.
- [134] Pearson.R.G. *Hard and Soft acid and Bases*. Dowden, Hutchinson and Ross : Stroudenburg, PA, 1973.
- [135] Houk.K.N. *Acc. Chem. Res*, 8 :361, 1975.
- [136] Epiotis.N.D. *J. Am. Chem. Soc.*, 95 :5624, 1973.
- [137] Hohenberg.P. ; Kohn.W. *Phys. Rev*, 136(B) :864, 1960.
- [138] Iczkowski.R.P. ; Margave.J.L. *J. Am. Chem. Soc*, 83 :3457, 1961.
- [139] Parr.R.G. ; Wang.W. *Density Theory for atoms and Molecules*. University Press : Oxford, 1989.
- [140] Parr.R.G. ; Pearson.R.G. *J. Am. Chem. Soc*, 105 :1503, 1993.
- [141] Pearson.R.G. *J. Am. Chem. Soc*, 105 :7512, 1983.
- [142] Parr.R.G. ; Szentpaly.L.V. ; Liu.S. *J. Am.Chem. Soc*, 21 :1922, 1999.
- [143] Parr.R.G. ; Yang.W. *J. Am. Chem. Soc*, 106 :4049, 1984.
- [144] Yang.W. ; Mortier.W.J. *J. Am. Chem. Soc*, 108 :5708, 1986.
- [145] Yang.W. ; Parr.R.G. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 82 :6723, 1985.
- [146] Friedel.C. ; Crafts.J.M. *Compt Rend*, 84 :1450–1454, 1877.
- [147] Friedel.C. ; Crafts.J.M. *Compt.Rend*, 84 :1450, 1877.
- [148] Gore.P.H. ; Olah.G.A. *In Friedel-Crafts and Related Reactions*, volume III of 1. John Wiley Sons Inc. : London, 1964.
- [149] Sartori.J.M. ; Maggi.R. *Chem.Rev*, 111 :PR181–PR214, 2011.
- [150] Heaney.H. *Comp.Org.Synth*, 2 :733–752, 1991.
- [151] Cassimatis.D. ; Bonnin.JP. *Can J Chem*, 48 :3860–3871, 1970.
- [152] Csihony.S. ; Mehdi.H. ; Homonnay.Z. ; Vértes.A. ; Farkas.Ö. ; Horváth.IT. *J.Chem.Soc.Dalton Trans*, pages 680–685, 2002.
- [153] Xu.T. ; Barich.DH. ; Torres.PD. ; Nicholas.JB. ; Haw.JF. *J.Am.Chem.Soc*, 119 :396–405, 1997.
- [154] Olah.GA. *Acc.Chem.Res*, 4 :240–248, 1971.
- [155] Olah.GA. ; Kobayashi.S. ; Tashiro.M. *J.Am.Chem.Soc*, 94 :7448–7461, 1972.
- [156] Boer.FP. *J.Am.Chem.Soc*, 94 :6706–6717, 1968.
- [157] Chevrier.B. ; Weiss.R. *Angew.Chem*, 86 :12–21, 1974.
- [158] Tarakeshwar.P. ; Lee.JY. ; Kim.KS. *J.Phys.Chem.A*, 102 :2253–2255, 1998.
- [159] Tarakeshwar.P. ; Kim.KS. *J.Phys.Chem.A*, 103 :9116–9124, 1999.

- [160] Jasien.PG. *J.Phys.Chem*, 99 :6502–6508, 1995.
- [161] Volkov.AN.; Timoshkin.AY.; Suvorov.A. *Int.J.Quantum.Chem*, 100 :412–418, 2004.
- [162] Volkov.AN.; Timoshkin.AY.; Suvorov.A. *Int.J.Quantum.Chem*, 104 :256–260, 2005.
- [163] Osamura.Y.; Terada.K.; Kobayashi.Y.; Okazaki.R.; Ishiyama.Y. *J.Mol.Struct*, 461-462 :399–416, 1999.
- [164] Gothelf.AS.; Hansen.T.; Jørgensen.K. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans*, 1 :854–860, 2001.
- [165] Olah.GA.; Török.B.; Joschek.JP.; Bucsi.I.; Esteves.PM.; Rasul.G.; Prakash.GKS. *J.Am.Chem.Soc*, 124 :11379–11391, 2002.
- [166] Yamabe.S.; Yamazaki.S. *J.Phys.Org.Chem*, 22 :1094–1103, 2009.
- [167] Olah.GA.; Moffatt.ME.; Kuhn.SJ.; Hardie.BA. *J.Am.Chem.Soc*, 86 :2198–2202, 1964.
- [168] Olah.GA.; Lukas.J.; Lukas.E. *J.Am.Chem.Soc*, 91 :5319–5323, 1969.
- [169] Olah.GA.; Kobayashi.S. *J.Am.Chem.Soc*, 93 :6964–6967, 1971.
- [170] Effenberger.F.; Maier.AH. *J.Am.Chem.Soc*, 123 :3429–3433, 2001.
- [171] Olah.GA.; Kuhn.SJ.; Flood.SH.; Hardie.BA. *J.Am.Chem.Soc*, 86 :2203–2209, 1964.
- [172] Dowdy.D.; Gore.PH.; Waters.DN. *J.Chem.Soc.Perkin.Trans*, 2 :1149–1159, 1991.
- [173] Rosato.Dominick.V.; Rosato.Donald.V.; Rosato.MV. *Plastic product material and process. selection handbook*. Oxford, 2004.
- [174] Sigismund.T.A.G.Melissen.; V.Tognetti.; Dupas.G.; Jouanneau.J.; Lê.G.; Joubert.L. *J.Mol.Model*, 19 :4947–4958, 2013.
- [175] Raja.Erum.K.; DeSchepper.Daniel.J.; Nilsson.Lill; Sten.O.; Klumpp.Douglas.A. *J.Org.Chem*, 77 :5788–5793, 2012.
- [176] Hwang.J.P.; Surya Prakash.G.K.; Olah.G.A. *Tetrahedron*, 56 :7199–7203, 2000.
- [177] Poondra.R.R.; Fischer.P.M.; Turner.N.J. *J.Org.Chem*, 69 :6920–6922, 2004.
- [178] Gewald.K.; Calderon.O.; Schaefer.H.; Hain.U. *Liebigs Ann. Chem*, pages 1390–1394, 1984.
- [179] Pinnick.H.W.; Brown.S.P.; McLean.E.A.; Zoller.L.W. *J.Org.Chem*, 46 :3758–3760, 1981.
- [180] Chavan.S.P.; Garai.S.; Kumar Dutta.A.; Pal.S. *Eur.J.Org.Chem*, :6841–6845, 2012.

- [181] Bachrach.S.M. *Computational Organic Chemistry*. John Wiley Sons, New York, 2007.
- [182] Yang.Zhou. ; Xinyao.Li. ; Shili.Hou. ; Jiaxi.Xu. *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical*, 365 :203– 211, 2012.
- [183] Tobolsky.AV. ; Samulski.EJ. *Adv.Chem.Phys*, 21 :529–535, 1971.
- [184] Shiotani.A. ; Washio.K. *J.Appl.Polym.Sci*, 68 :847–853, 1998.
- [185] Kim.J-H. ; Kimura.M. ; Higashi.F. *J.Polym.Sci.A.Polym.Chem*, 37 :363–368, 1999.
- [186] Titinchi.Salam.JJ. ; Kamounah.Fadhil.S. ; Abbo.Hanna.S. ; Hammerich.Ole. *Chemistry Central Journal*, 6 :52, 2012.
- [187] Boehm.S. ; Gal.J-F. ; Maria.P-C. ; Kulhánek.J. ; Exner.O. *Eur J Org Chem*, :2580–2588, 2005.
- [188] Domingo.L.R. ; Aurell.M.J. ; Perez.P. ; Contrearras.R. *J.Phys.Chem A*, 106 :6871, 2002.
- [189] Domingo.L.R. ; Aurell.M. ; Contreras.M. ; Pérez.P. *Tetrahedron*, 58 :4417, 2002.
- [190] Tamblyn.R. ; Berkson.L. ; Dauphinee.W.D. ; Gayton.D. ; Grad.R. ; Huang.A. ; Isaac.L. ; McLeod.P. ; Snell.L. *Ann. Intern. Med*, 15 :429, 1997.
- [191] Allison.M.C. ; Howatson.A.G. ; Torrance.C.J. ; Lee.F.D. ; Russel.R.I. *N. Eng. J. Med*, 327 :749, 1992.
- [192] Simon L.S. *Curr. Opin. Rheumatol*, 7 :159–66, 1995.
- [193] Smith.W.L. ; Gravito.R.M. ; Dewitt.D.L. *J. Biol. Chem*, 271 :33157, 1996.
- [194] Turini.M.E. ; DuBois.R.N. *Annual Review of Medicine*, 53 :35, 2002.
- [195] Smith.W.L. ; DeWitt.D.L. *Adv. Immunol*, 62 :167, 1996.
- [196] Vane.J.R. ; Bakhle.Y.S. ; Botting.R.M. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*, 38 :97, 1998.
- [197] Stolfi.C. ; De Simone.V. ; Pallone.F. ; Monteleone.G. *Int. J. Mol. Sci*, 14 :17972, 2013.
- [198] Masferrer.J.L. ; Zweifel.B.S. ; Seibert.K. ; Needleman.P. *J. Clin. Invest*, 86 :1375, 1990.
- [199] Xie.W.L. ; Chipman.J.G. ; Robertson.D.L. ; Erikson.R.L. ; Simmons.D.L. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 88 :2692, 1991.
- [200] Kujubu.D.A. ; Herschman.H.R. *J. Biol. Chem*, 267 :7991, 1988.
- [201] Lang.F. ; Robert.J.M.H. ; Boucrot.P. ; Welin.L. ; Petit.J.Y. *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 275 :171, 1995.

- [202] Robert-Piessard.S. ; Le Baut.G. ; Courant.J. ; Brian.J.D. ; Sparfel.L. ; Bouhayat.S. ; Petit.J.Y. *Eur. J. Med. Chem*, 25 :9, 1997.
- [203] Robert.J.M.H. ; Sabourin.C. ; Alvarez.N. ; Piessard.S.R. ; Le Baut.G. ; Le Pape.P. *Eur. J. Med. Chem*, 38 :711, 2003.
- [204] Fikri.K. ; Debord.J. ; Bollinger.J.C. ; Cledat.D. ; Penicaut.B. ; Robert.J.M.H. *Journal of Liquid Chromatography Related Technologies*, 34 :1356, 2011.
- [205] Robert.J.M.H. ; Robert-Piessard.S. ; Duflos.M. ; Le Baut.G. ; Khettab.E. ; Grimaud.N. ; Petit.J.Y. ; Welin.L. *Eur. J. Med. Chem*, 29 :841, 1994.
- [206] Robert.J.M.H. ; Robert-Piessard.S. ; Courant.J. ; Le Baut.G. ; Robert.B. ; Lang.F. ; Petit.J.Y. ; Grimaud.N. ; Welin.L. *Eur. J. Med. Chem*, 30 :915, 1995.
- [207] Robert.J.M.H. ; Rideau.O. ; Robert-Piessard.S. ; Duflos.M. ; Le Baut.G. ; Grimaud.N. ; Juge.M. ; Petit.J.Y. *Drug. Res*, 47 :635, 1997.
- [208] Debord.J. ; N'Diaye.P. ; Bollinger.J.C. ; Fikri.K. ; Penicaut.B. ; Robert.J.M. ; Robert-Piessard.S. ; Le Baut.G. *J. Enzym. Inhib*, 12 :13, 1997.
- [209] Liacha.M. ; Yous.S. ; Depreux.P. ; Poupaert.J.H. ; Lesieur.D. *Heterocycles*, 51 :1929, 1999.
- [210] Yous.S. ; Poupaert.J.H. ; Lesieur.I. ; Depreux.P. ; Lesieur.D. *J. Org. Chem*, 59 :1574, 1994.
- [211] Carato.P. ; Yous.S. ; Depreux.P. *Org. Prep. Proced. Int*, 32 :69, 2000.
- [212] Aichaoui.H. ; Lesieur.I. ; Henichart.J.P. *Synthesis*, 8 :679, 1990.
- [213] Aichaoui.H. ; Lesieur.D. ; Henichart.J.P. *J. Heterocycl. Chem*, 29 :171, 1992.
- [214] Liacha.M. ; Yous.S. ; Poupaert.J.H. ; Depreux.P. ; Aichaoui.H. *Monatshefte für Chemie*, 130 :1393, 99.
- [215] Sokol.P.E. *Org Syntheses*, 44 :69, 1955.
- [216] Liacha.M. ; Yahia.W. ; Seddiki.K. ; Adjeroud.Y. ; Chabane.H. *Journal of chemical research*, 38 :331–333, 2014.
- [217] Liacha Messaoud. thèse de doctorat d'état en chimie organique appliquée, Université de Annaba, 2001.
- [218] Lin.J. ; Fan.H. *Lishizhen Med. Materia. Medica. Res*, 10 :2371–2372, 2011.
- [219] Wang.Z.Y. ; Chen.Y.H. ; Zheng.G.J. ; Yang.C.M. ; Long.S.J. *Chin. Hosp. Pharm. J*, 31 :807–810, 2011.
- [220] Tang.L. ; Ma.W.H. ; Ma.Y.L. ; Ban.S.R. ; Feng.X.E. ; Li.Q.S.

- [221] Shankaran.K.; Donnelly.K.L.; Shah.S.K.; Humes.J.L.; Pacholok.S.G.; Grant.S.K.; Green.B.G.; Mac Coss.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 7 :2887–2892, 1997.
- [222] Eroll.D.D.; Aytemirl.M.D.; Yulug.N. *Eur. J. Med. Chem*, 31 :731–734, 1996.
- [223] Ceccarelli.S.M.; Jaeschke.G.; Buettelmann.B.; Huwyler.J.; Kolczewski.S.; Peters.J-U.; Prinssen.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 17 :1302–1306, 2007.
- [224] Sambhaji.V.P.; Keshao.A.M.; Kirankumar.S.G.; Ganesh.B.D.; Nilesh.S.P. *Organic Preparations and Procedures International (OPP)*, 45 :314–320, 2013.
- [225] Bouissane.L.; Sestelo.J.P.; Sarandeses.L.A. *Org. Lett*, 11 :1285–1288, 2009.
- [226] Easwar.S.; Argade.N.P. *Synthesis*, 5 :831–838, 2006.
- [227] Lakatosh.S.A.; Luzikov.Y.N.; Preobrazhenskaya.M.N. *Org. Biomol. Chem*, 1 :826–833, 2003.
- [228] Mangaleswaran.S.; Argade.N.P. *Synthesis*, 3 :343–345, 2003.
- [229] Mangaleswaran.S.; Argade.N.P. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans*, 1 :3290–3291, 2000.
- [230] Ohkubo.M.; Nishimura.T.; Jona.H.; Honma.T.; Morishima.H. *Tetrahedron*, 24 :8099–8112, 1996.
- [231] Baldwin.S.W.; Greenspan.P.; Alaimo.C.; McPhail.A.T. *Tetrahedron. Lett*, 32 :5877–5880, 1991.
- [232] Sami.S.M.; Dorr.R.T.; Alberts.D.S.; Solyom.A.M.; Remers.W.A. *J. Med. Chem*, 43 :3067–3073, 2000.
- [233] Wang.J.J.; Liu.T.Y.; Yin.P.H.; Wu.C.W.; Chern.Y.T.; Chi.C.W. *Anticancer Res*, 20 :3067–3074, 2000.
- [234] Kratz.F.; Beyer.U.;Schumacher.P.; Kruge.M.r.; Zahn.H.; Roth.T.; Fiebig.H.H.; Unger.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 7 :617–622, 1997.
- [235] Veronese.f.; Harris.J.M. *Eds. Adv. Drug. Deliv. Rev*, 54 :453–456, 2002.
- [236] Haval.K.P.; Argade.N.P. *J. Org. Chem*, 73 :6936–6938, 2008.
- [237] Stewart.S.G.; Polomaska.M.E.; Lim.R.W. *Tetrahedron. Lett*, 48 :2241–2244, 2007.
- [238] Mangaleswaran.S.; Argade.N.P. *Synthesis*, 10 :1560–1562, 2004.
- [239] Lowe.K.C. *J. Mater. Chem*, 16 :4189–4196, 2006.
- [240] Major.J.S.; Blanchard.G.J. *Chem. Mater*, 14 :2567–2573, 2002.
- [241] Nadji-Boukrouche.A.R.; Khoumeri.O.; Terme.T.; Liacha.M.; Vanelle.P. *ARKI-VOC*, x :358–370, 2010.

- [242] Krawiecka.M. ; Kuran.B. ; Kossakowski.J. ; Kierzkowska.M. ; Mlynarczyk.G. ; Cieslak.M. ; Kazmierczak-Baranska.J. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 70 :245–253, 2013.
- [243] Murty.M.S.R. ; Ram.K.R. ; Venkateswara.R.R. ; Yadav.J.S. ; Murty.U.S.N. ; Kumar.K.P. *Med. Chem. Res*, 20 :626–636, 2011.
- [244] Murty.M.S.R. ; Ram.K.R. ; Venkateswara.R.R. ; Yadav. ; Venkateswara.R.J. ; Cheriyan.V.T. ; Anto.R.J. *Med. Chem. Res*, 20 :576–586, 2011.
- [245] Köksal.M. ; Gökhan.N. ; Erdogan.H. ; Özalp.M. ; Ekizoglu.M. *Il Farmaco*, 57 :535–538, 2002.
- [246] Ilieva.S. ; Galabov.B. ; Musaev.D.G. ; Morokuma.K. *J. Org. Chem*, 68 :3406–3412, 2003.
- [247] Sauers.C.K. *J. Org. Chem*, 34 :2275–2279, 1969.
- [248] Searels.N. *Patent U.S., Patent 2*, 36 :536, 1948.
- [249] Cotter.R.J. ; Sauers.C.K. ; Whelan.J.M. *J. Org. Chem*, 26 :10–15, 1961.
- [250] Cava.M.P. ; Dean.A.A. ; Muth.K. ; Mitchell.M.J. *Organic. Synth*, 41 :93–95, 1961.
- [251] Pyriadi.T.M. ; Hardwood.H.J. *J. Org. Chem*, 36 :821–823, 1971.
- [252] Cava.M.P. ; Dean.A.A. ; Muth.K. ; Mitchell.M.J. *J. Organic. Synth*, 5 :944–945, 1973.
- [253] Ivanov.D. ; Maftai.D. ; Constantinescu.M.A. *Rev. Roum. Chim*, 56 :89–95, 2011.
- [254] Maleski.R.J. ; Edward Osborne.C.E. ; Cline.S.M. *J. Heterocycl. Chem*, 28 :1937–1939, 1991.
- [255] D’Amico.J.J. ; Bollinger.F.G. ; Freeman.J.J. *J. Heterocyclic. Chem*, 25 :1503–1509, 1988.
- [256] Güllök.Y. ; Biçer.T. ; Onurdag.F.K. ; Özgen.S. ; Sahin.M.F. ; Dogruer.D.S. *Turk. J. Chem*, 36 :279–291, 2012.
- [257] Nachman.R.J. *J. Heterocyclic. Chem*, 19 :1545–1547, 1982.
- [258] Cheng.L.L. ; Kok.P.C. ; Yulin.L. ; Soo.Y.L. *J. Tetrahedron. Lett*, 42 :1167–1169, 2001.
- [259] Lee.C. ; Yang.W. ; Parr. R.G. *Phys. Rev B*, 37 :785–789, 1988.
- [260] Becke.A.D. *Phys. Rev*, 38(B) :3098, 1988.
- [261] Becke.A.D. *J. Chem. Phys*, 98 :5648–5652, 1993.
- [262] Frisch. M. J et al. *Gaussian 03, Revision D.01*. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [263] Reed. A.E. ; Weinhold. F. *J. Chem. Phys*, 78 :4066–4073, 1983.

Annexe

Articles

Synthesis of some novel benzoxazolonylcarboxamides as potential anti-inflammatory agents

Liacha Measoud*, Yahia Wasella, Seddiki Khemissi, Adjeroud Yasmina and Chabane Hanane

Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique, Faculté des Sciences, Université Badji-Mokhtar-Annaba, PB 12, 23000 Annaba, Algeria

The synthesis of new 2(3*H*)-benzoxazolonylcarboxamides starting from 2-amino-4,6-dimethylpyridine and 2(3*H*)-benzoxazolone which were designed as anti-inflammatory agents is described. These derivatives were synthesised from 2(3*H*)-(benzoxazolone-6-yl)carboxylic acids, which were obtained by Friedel-Crafts acylation of 2(3*H*)-benzoxazolone derivatives with oxalyl chloride and acetylchloride in the presence of the $AlCl_3$ -DMF complex. The constitution of the products was supported by elemental analysis IR and 1H NMR spectral data.

Keywords: carboxamides, 2(3*H*)-benzoxazolone, Friedel-Crafts, acylation, anti-inflammatory drugs

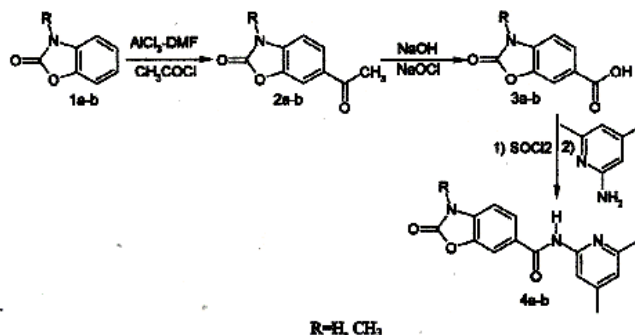
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) represent one of the most extensively utilised classes of pharmaceutical agents worldwide, and have been used in the treatment of pain, nociception, fever and inflammatory diseases, especially arthritis.^{1,2} Since the discovery of an inducible isoform of the enzyme COX later identified as COX-2, in the early 1990s by Needleman, Simmons and Herschman's group,³⁻⁵ numerous COX-2 selective inhibitors have been proposed. Several studies show that the inhibition of cyclooxygenase-2 can delay or prevent certain forms of cancer. In addition to intensive drug discovery programs targeting COX-2 inhibitors, another and perhaps more original approach has been concerned with the exploration of the pharmacological potentials of 2-amino-4,6-dimethylpyridine amide derivatives as mixed inhibitors of both eicosanoid biosynthesis and IL-1/TNF- α production.⁶ The major compounds in this family are benzamide or phenylacetamide derivatives of 2-amino-4,6-dimethylpyridine.⁷⁻¹²

In this connection, we recently reported the synthesis of potentially anti-inflammatory compounds in which the aryl moiety comprised a 2(3*H*)-benzoxazolone ring and *n* equal to 1.¹⁴ That work was an extension of previous work which our group devoted to anti-inflammatory 6-benzoyl-2(3*H*)-benzoxazolone and 6-benzoyl-2(3*H*)-benzothiazolone derivatives.^{15,16} Another merit of this design relies on the creation of a radical sensitive centre stabilised by the dipolar arrangement of electron-rich (2(3*H*)-benzoxazolone) and electron-deficient (pyridine) heterocycles placed on either side of the central amide function

of the molecule. In an effort to pursue the study of the structure-activity relationships of 2(3*H*)-benzoxazolone analogues, we first considered the importance of the length of alkyl side chain of the benzamides between the aromatic and the amidic portion, and consequently we synthesised carboxamide (*n*=0) instead of acetamide (*n*=1) compounds.¹⁴ In this study, we report the synthesis and characterisation of some novel benzoxazolonyl carboxamide derivatives.

Results and discussion

We now report the preparations of the benzoxazolonyl-carboxamide derivatives (4a, 4b). The synthesis of the benzoxazolonylcarboxamides derived from 2-amino-4,6-dimethylpyridine was achieved from 2(3*H*)-benzoxazolone or 3-methyl-2(3*H*)-benzoxazolone as shown in Scheme 1. It was necessary, however, to develop a good synthesis of the benzoic acid unit. Previous works⁷ have shown that this material could be obtained by haloform reaction of the readily available 6-acetyl-2(3*H*)-benzoxazolone (Method A). However, the scaling up of this reaction was troublesome. 6-Acetyl-2(3*H*)-benzoxazolone derivatives were obtained as previously reported by taking advantage of the $AlCl_3$ -DMF complex used as a Friedel-Crafts catalyst.¹⁴⁻²⁰ The product of the haloform reaction was hydrolysed in basic medium to give the corresponding acid (3a). Treatment of these acids with thionyl chloride gave the intermediate acid chloride which was coupled with 2-amino-4,6-dimethylpyridine to provide the target amide (4a).



Scheme 1 Preparation of benzoxazolonylcarboxamides from (benzoxazolone-6-yl)carboxylic acids.

* Correspondent. E-mail: m_liacha@yahoo.fr; measoud.liacha@univ-annaba.dz

332 JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH 2014

To access to the *N*-methyl derivative acid (R=CH₃, 4b), we initially planned to use on 3-methyl-2(3*H*)-benzoxazolone in the same procedure described above for the *N*-unsubstituted derivative (4a). However, alkaline hydrolysis of the resulting 3-methyl-6-acetyl-2(3*H*)-benzoxazolone (2b) resulted in degradation (ring opening) of the heterocycle rather than oxidation of acetyl group. Consequently, we developed a new route based on Friedel–Crafts reaction of 2(3*H*)-benzoxazolone with acetyl chloride using the AlCl₃–DMF complex as catalyst (Method B). Indeed, in recent years, our group has developed expertise in the Friedel–Crafts acylation of highly activated substrates using the AlCl₃–DMF reagent (Thyges' reagent). We therefore looked for a suitable route for converting an aromatic substrate directly to an aromatic carboxylic acid.²¹

Initial attempts to run the reaction with 2(3*H*)-benzoxazolone as an electron-rich substrate and AlCl₃–DMF as catalyst indeed gave the target compound albeit in relatively low yield (33%). Additional trials using 3-methyl-2(3*H*)-benzoxazolone resulted in recoveries of the same order (37%).

In order to achieve the condensation between 2(3*H*)-(benzoxazolone-6-yl)carboxylic acid or its *N*-methyl derivative with the 2-amino-4,6-dimethylpyridine to obtain the corresponding amides, these two carboxylic acid derivatives (2(3*H*)-(benzoxazolone-6-yl)carboxylic acids (4a–b) were subjected to three different condensation conditions and tested using different catalysts (Methods C–E). The results are reported in Table 1. The proposed structures of the described compounds accord with their IR and ¹H NMR spectra.

Table 1 Synthesis of benzoxazolonic acids (3a, 3b) and carbonylamides (4a, 4b)

Compounds	R	M.p./°C	Yield/% ^a	Formula ^b
3a (Method A,B)	H	330	90 ^c , 53 ^d	C ₇ H ₅ NO ₂
3b (Method B)	CH ₃	>250 dec	–, 37 ^e	C ₈ H ₇ NO ₂
4a (Method D,E)	H	>260	26 ^f , 83 ^g	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂
4b (Method D,E)	CH ₃	178–178	47 ^f , 85 ^g	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂

^aPure isolated products; ^b20% NaOH, NaOCl, 1 h; ^coxalyl chloride/AlCl₃–DMF, 80 °C, 6 h, see Experimental; ^ddicyclohexylcarbodiimide, anhydrous DMF, room temperature, 24 h; ^eHOBt, EDC, anhydrous DMF and TEA, room temperature, 18 h, see Experimental; ^fthionyl chloride, CHCl₃, reflux, 6 h, see Experimental.

Conclusions

This paper describes the successful synthesis of two derivatives, 2(3*H*)-(benzoxazolone-6-yl)carboxylic acids, and *N*-(4,6-dimethylpyridin-2-yl)-2(3*H*)-(benzoxazolone-6-yl)carbonylamide derivatives. Optimisations of the synthesis under three different condensation conditions, using different catalysts were achieved. In conclusion, these results provide useful additions to the design of drugs for the treatment of inflammatory disease.

Experimental

Melting points were determined in open capillary tubes using a Büchi 530 melting point apparatus and are uncorrected. The IR spectra were recorded using potassium bromide disks with a PerkinElmer 297 spectrometer, and wavenumbers are expressed in cm⁻¹. The ¹H NMR spectra were recorded using a Bruker AC 300 spectrometer. Chemical shifts (δ) are reported in ppm with tetramethylsilane as internal standard. Elemental analysis was performed by the "Service central d'analyse", CNRS at Solaise Vermon, France and is within ±0.4% of the calculated values. TLC analyses were performed on Merck TLC plates (silica gel, 60 F 254, E. Merck, Darmstadt, ref. 5735). All the compounds reported here were found chromatographically

homogeneous in two standard solvents, i.e. ethylacetate/cyclohexane (6:4, v/v) and methanol/chloroform equilibrated with ammonia (1:3, v/v).

FC acylation of 2(3*H*)-benzoxazolone and 3-methyl-2(3*H*)-benzoxazolone; general procedure

6-Acetylbenzoxazolones (2a, 2b) and acid (3a, Method A) were prepared according to the reported method and the physical properties (m.p., IR, ¹H NMR) are in accordance with published data.^{17,22}

Synthesis of the 2(3*H*)-(benzoxazolone-6-yl) carboxylic acid derivatives (3a, 3b); general procedure

Method B: Anhydrous AlCl₃ (13.334 g, 0.10 mol), and under stirring, over 15 min dropwise anhydrous DMF (1.3 mL, 0.02 mol) were added to a 250 mL three-necked flask. When HCl evolution had subsided 2(3*H*)-benzoxazolone (1.351 g, 0.01 mol) was added in one portion. Over a 1 h period oxalyl chloride (1.90 g, 0.015 mol) was added. The temperature of the oil bath was then raised to 80 °C for 3 h, after which time the reaction was poured onto 0.1 kg of ice containing concentrated HCl (3.0 mL). The mixture was allowed to melt under stirring and after 1 h; the precipitate was collected and rinsed with cold distilled water (30.0 mL). The powder so obtained was filtered and recrystallised from suitable solvents to give the desired acids (3a) (33%) and (3b) (37%).

2(3*H*)-(Benzoxazolone-6-yl)carboxylic acid [3a, Method A (90%) and Method B (33%)], m.p. 330 °C. IR (KBr, cm⁻¹): νNH 3140 cm⁻¹, νCO 1775 and 1680 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.17 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H6); 7.75 (d, *J* = 1.80 Hz, 1H, H7); 7.83 (m, *J* = 9.0, 1.80 Hz, 1H, H5); 11.97 (br s, 1H, exchanged with D₂O); 12.96 (br s, 1H, exchanged with D₂O). Anal. calcd for C₇H₅NO₂: C, 53.64; H, 2.81; N, 7.82; found: C, 53.42; H, 2.96; N, 7.91%.

3-Methyl-2(3*H*)-(benzoxazolone-6-yl) carboxylic acid [3b, Method B (37%)], in the same way as above for 2(3*H*)-(benzoxazolone-6-yl)carboxylic acid, this material was obtained from methanol, m.p. >250 °C dec. IR: νOH 2400–3100 cm⁻¹, νCH₃ 2950 cm⁻¹, νCO 1780 and 1680 cm⁻¹, νC=O 1620 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 3.37 (s, 3H, N–CH₃), 7.35 (d, *J* = 7.89 Hz, 1H, H6), 7.78 (s, 1H, H7), 7.88 (d, *J* = 7.89 Hz, 1H, H5), 13.00 (br s, 1H, exchanged with D₂O). Anal. calcd for C₈H₇NO₂: C, 53.99; H, 3.65; N, 7.25; found: C, 56.03; H, 3.76; N, 7.34%.

Syntheses of the *N*-(4,6-dimethylpyridin-2-yl)-2(3*H*)-(benzoxazolone-6-yl)carbonylamides (4a, 4b)

Method D: A solution of 3-methyl-2(3*H*)-(benzoxazolone-6-yl)carboxylic acid 3b (0.39 g, 3 mmol), 2-amino-4,6-dimethylpyridine (0.43 g, 3.6 mmol), HOBt (0.51 g, 3.8 mmol), EDC (0.72 g, 3.8 mmol) in anhydrous DMF (10 mL) and TEA (0.95 mL, 6.8 mmol) was stirred initially at 0 °C for 1 h; it was then allowed to come to room temperature and stirred for additional 18 h after which time the reaction mixture was poured into water (50 mL). The resulting precipitate was recrystallised from 95% ethanol.

Method E: A solution of the appropriate acid 3a (0.91 g, 3.1 mmol) in chloroform (20 mL) was cooled to 0 °C with stirring. Thionyl chloride (1.75 mL, 24 mmol) was added dropwise, and the reaction mixture was heated at reflux for 5 h. After evaporation, the resulting crude acid chloride was dissolved in dichloromethane (50 mL) to 4 °C, and added dropwise to a cooled mixture of 2-amino-4,6-dimethylpyridine (0.51 g, 4.8 mmol) and triethylamine (0.95 mL, 6.8 mmol) in dichloromethane (50 mL). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 18 h. After evaporation of dichloromethane under vacuum, the residue was treated with water and the resulting precipitate filtered, washed with water, dried and recrystallised from 95% ethanol. Compound (4b) was synthesised in an identical fashion to (4a).

***N*-(4,6-Dimethylpyridin-2-yl)-2(3*H*)-(benzoxazolone-6-yl) carbonylamide [4a, Method D (25%) and Method E (63%)],** m.p. >260 °C. IR: νNH 3400 and 3392 cm⁻¹, νCO 1772 and 1662 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.30 (s, 3H, –CH₃), 2.40 (s, 3H, –CH₃), 6.87 (s, 1H, H5), 7.18 (d, *J* = 8.07 Hz, 1H, H4), 7.86 (s, *J* = 0.75 Hz, 1H, H7), 7.90 (dd, *J* = 8.07; *J* = 0.75 Hz, 1H, H5), 7.99 (s, 1H, H3), 10.60 (br s, 1H, exchanged with

D₂O), 11.00 (br s, 1H, exchanged with D₂O). Anal. calcd for C₁₇H₁₃N₃O₂; C, 63.60; H, 4.59; N, 14.84; found: C, 63.80; H, 4.30; N, 14.54%.

3-Methyl-N-(4,6-dimethylpyridin-2-yl)-2(3H)-(benzoxazolono-6-yl)carboxamide (4b, Method D (46%) and Method E (65%)), m.p. 176–178 °C. IR: ν_{NH} 3363, ν_{CO} 1778 and 1660 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H, -CH₃), 2.41 (s, 3H, -CH₃), 3.38 (s, 3H, N-CH₃), 6.89 (s, 1H, H^{3'}), 7.36 (d, J = 7.85 Hz, 1H, H⁶), 7.64 (m, 2H, H⁷, H^{5'}), 7.99 (d, J = 7.85 Hz, 1H, H⁵), 10.60 (br s, 1H, exchanged with D₂O). Anal. calcd for C₁₇H₁₃N₃O₂; C, 64.61; H, 5.08; N, 14.12; found: C, 64.67; H, 5.05; N, 14.20%.

This work was financially supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research (MESRS). We thank Prof. D. Lesieur, Institut de Chimie Pharmaceutique, Lille, France, and Prof. Jacques H. Poupaert, Ecole de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium for helpful discussions during the preparation of this manuscript.

Received 19 February 2014; accepted 27 March 2014

Paper 1402476 doi: 10.3184/174751914X1398187697248

Published: 10 June 2014

References

- J.R. Vane, *Nat. New Biol.*, 1971, 231, 252.
- I.A. Mardini and G.A. FitzGerald, *Mol. Interv.*, 2001, 1, 30.
- J.L. Masferrer, B.S. Zweifel, K. Seibert and P. Needleman, *J. Clin. Invest.*, 1990, 86, 1375.

JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH 2014 333

- W.L. Xie, J.G. Chipman, D.L. Robertson, R.L. Erikson and D.L. Simmons, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 2692.
- D.A. Kuparu and H.K. Horshanna, *J. Biol. Chem.*, 1988, 267, 7991.
- F. Lang, J.M.H. Robert, P. Bouerol, L. Weilin and J.Y. Petit, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 278, 171.
- S. Robert-Plessard, G. Le Baut, J. Courant, J.D. Brian, L. Sparfel, S. Bouinayot, J.Y. Petit, N. Grimeud and L. Weilin, *Eur. J. Med. Chem.*, 1997, 25, 9.
- M. Duflos, J. Courant, G. Le Baut, N. Grimand, P. Renard, D. Manchez and D.H. Caignard, *J. Med. Chem.*, 1998, 33, 635.
- K. Filiri, J. Debord, J.C. Bollinger, D. Clodet, B. Penicaut and J.M.H. Robert, *J. Liquid Chromat. Relat. Technol.*, 2011, 34, 1396.
- J.M.H. Robert, S. Robert-Plessard, M. Duflos, G. Le Baut, E. Khettsab, N. Grimand, J.Y. Petit and L. Weilin, *Eur. J. Med. Chem.*, 1994, 29, 841.
- J.M.H. Robert, S. Robert-Plessard, J. Courant, G. Le Baut, B. Robert, F. Lang, J.Y. Petit, N. Grimeud and L. Weilin, *Eur. J. Med. Chem.*, 1995, 30, 915.
- J.M.H. Robert, O. Rideau, S. Robert-Plessard, M. Duflos, G. Le Baut, N. Grimand, M. Juge and J.Y. Petit, *Drug. Res.*, 1997, 47, 635.
- J. Debord, P. N'Diaye, J.C. Bollinger, K. Filiri, B. Penicaut, J.M. Robert, S. Robert-Plessard and G. Le Baut, *J. Heterocycl. Chem.*, 1997, 13, 13.
- M. Lincsa, S. You, P. Depreux, J.H. Poupaert and D. Lesieur, *Heterocycles*, 1999, 51, 1929.
- J.P. Bonte, D. Lesieur, C. Lespagnol, M. Plat, J.C. Cazin and M. Cazin, *Eur. J. Med. Chem.*, 1974, 7, 491.
- S. You, J.H. Poupaert, I. Lesieur, P. Depreux and D. Lesieur, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 1574.
- F. Carato, S. You and P. Depreux, *Org. Prep. Proc. Int.*, 2000, 32, 69.
- H. Aichaoui, I. Lesieur and J.P. Henichart, *Synthesis*, 1990, 9, 679.
- H. Aichaoui, D. Lesieur and J.P. Henichart, *J. Heterocycl. Chem.*, 1992, 29, 171.
- M. Lincsa, S. You, J.H. Poupaert, P. Depreux and H. Aichaoui, (1999) *Monatsh. Chem.*, 1999, 130, 1393.
- F.E. Sokol, *Org. Synth.*, 1955, 44, 69.

RESEARCH PAPER

Towards understanding the role of Lewis acid on the regioselectivity and mechanism for the acetylation reaction of 2-benzoxazolinone with acetyl chloride: a DFT study

Wassila Yahia^{a,b}, Abdelmalek Khorief Nacereddine^{a,c}
and Messaoud Liacha^a

^a*Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Badji-Mokhtar Annaba, BP 12, 23000 Annaba, Algeria*

^b*Département des Sciences de la Matière, Faculté des Sciences, Université du 20 Aout 1955 Skikda, BP 26 Skikda, Algeria*

^c*Département de Physique et chimie, Ecole Normale Supérieure d'Enseignement Technologique de Skikda, Azzaba, Skikda, Algeria*

E-mail: khorief.abdelmalek@univ-annaba.org

ABSTRACT

A theoretical study of the role of the Lewis acid on the regioselectivity in the acylation reaction of 2-benzoxazolinone with acetyl chloride has been carried out through DFT calculations at the B3LYP/6-31G** level of theory. FMO analysis and DFT-based reactivity indices predicted favourable of the 6-regioisomer product. Analysis of the potential energy surfaces indicates that this acylation reaction proceeds with high 6-regioselectivity due to the favourable interactions in this pathway. The results obtained corroborate very well with the experimental data.

KEYWORDS: benzoxazolinone, acylation, regioselectivity, fragment molecular orbital method analysis, density functional theory

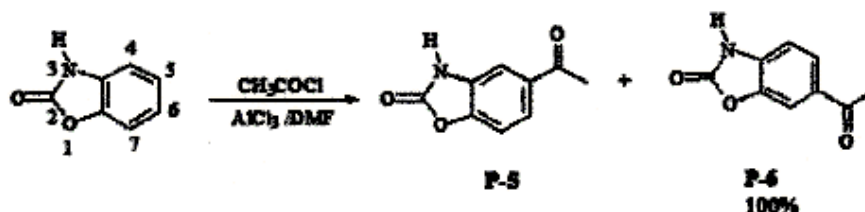
1. INTRODUCTION

Friedel–Crafts reactions were developed in 1877 [1]. Acylation and alkylation are powerful and convenient methods for the preparation of acyl- and alkyl-substituted arenes, respectively [2]. 2-Benzoxazolinone (BOA) is known as an analgesic [3,4] and is reported to show a variety of pharmacological

366 *Wassila Yahia, Abdelmalek Khorief Nacereddine and Messaoud Liacha*

effects including cardiotoxic [5,6], antiulcer [7], antibacterial, antimicrobial and antifungal activities [8,9]. Moreover, the 6-acylbenzoxazolinones exhibit analgesic properties much greater than those of the parent heterocycle and are indeed the latest development in the field of central nervous system drugs. The acylation of BOA is one of the fundamental reactions in carbonyl functional group generation in biomolecules. This acetylation was accomplished experimentally, in which AlCl_3 and acetyl chloride were used [10]. Because of the importance of Friedel–Crafts reactions, there have been numerous experimental as well as theoretical studies mainly to establish the effects of structure, medium, and catalyst on the rate and selectivity. Yamabe and Yamazaki [11] studied through DFT calculations at the B3LYP and BPW91/6-311G(d,p) levels the role of the Al_2Cl_6 catalyst in terms of hydrogen bonding as well as its role as a Lewis acid in the acylation reaction of benzene with acetyl chloride; they have found that proton removal from the Wheland intermediate leads to a complex between acetophenone and $\text{H}-\text{Cl}-\text{Al}_2\text{Cl}_6$, where Al_2Cl_6 is in its open form. Xu and co-workers [12] studied at the M06-2X/6-31G(d) level of theory the tandem Friedel–Crafts acylation and alkylation of arenes with 2-alkenoyl chlorides under catalysis by Lewis acids; they found that the intermolecular Friedel–Crafts alkylation for the formation of dihydrochalcones is more favourable than the intramolecular one for the generation of 1-indanones in the tandem reaction due to a stable six-membered cyclic transition state. Recently, DFT with B3LYP functional has become a useful method for explaining the reactivity and selectivity of various types of organic reaction [13–18].

As both the 3-nitrogen and 1-oxygen atoms of BOA are electron-donating, both the 5- and 6-position are activated and, therefore, we can obtain both products P-5 and P-6. Experiments demonstrated that BOA undergoes acylation exclusively at the C6 atom [19] (Scheme 1). Here, we investigate theoretically, using DFT methods, the role of BF_3 catalyst on the regioselectivity of the acylation of benzoxazolinone (BOA) with acetyl fluoride (AF) and compare the results with the available experimental data.



Scheme 1 Acylation reaction of benzoxazolinone with acetyl chloride.

www.prkm.co.uk

2. COMPUTATIONAL METHODS AND MODELS

Geometric optimisations of the critical points (reactants, transition states, molecular complexes, intermediates and products) were carried out using DFT methods at the B3LYP/6-31G** level of theory [20–22]. Frequency calculations were used to confirm the nature of the stationary points. Transition states were found to have only one negative eigenvalue. The electronic populations were computed using NPA (natural population analysis). The electronic structures of the stationary points were analysed by the natural bond orbital (NBO) method [23,24]. All calculations were performed using the GAUSSIAN 09 program [25].

As a computational model, we have used the BH_3 as the Lewis acid, *i.e.* the acetyl chloride has been replaced by acetyl fluoride.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1 FMO analysis

Figure 1 presents the possible interactions between the FMOs of the reactants. In order to determine the main interaction and the possible coordination of the BH_3 , we have studied both possible coordination ($\text{BOA}-\text{BH}_3$ and $\text{AF}-\text{BH}_3$). From Figure 1, we can note that the main interactions will be occur between the HOMO of BOA (1) and the LUMO of AF (2) coordinating- BH_3 ($\Delta E=4.92$ eV). According to Houk's rule [26], in general, the regioselectivity of the reactions can be rationalised in terms of more favourable FMO interactions between the largest coefficient centres of the reactants. Table 1 collects the values of the atomic coefficients of the HOMO orbital for the reactive centres (C5 and C6) of BOA (1). From Table 1, we see that the most favoured large-large interaction takes place between C6 of BOA (1) and the C of the carbonyl function of AF (2) leading to the formation of the 6-regioisomer (P-6). These results are in agreement with the experimental observations.

Table 1 Molecular coefficients of the HOMO for C5 and C6 of BOA (1)

	C5	C6
BOA	0.00200	0.01086

3.2 Energies

Potential energy surface analysis shows that this acylation reaction can be preceded *via* two regioisomeric channels, the 6- and 5-channels (see Figure 2). The total energies (in a.u.) and relative energies (in kcal mol⁻¹) for the stationary points (reactants, MCs, TSs, Intermediates and products) involved in the 5 and 6 regioisomeric pathways of the acylation reactions are collected

www.prkm.co.uk

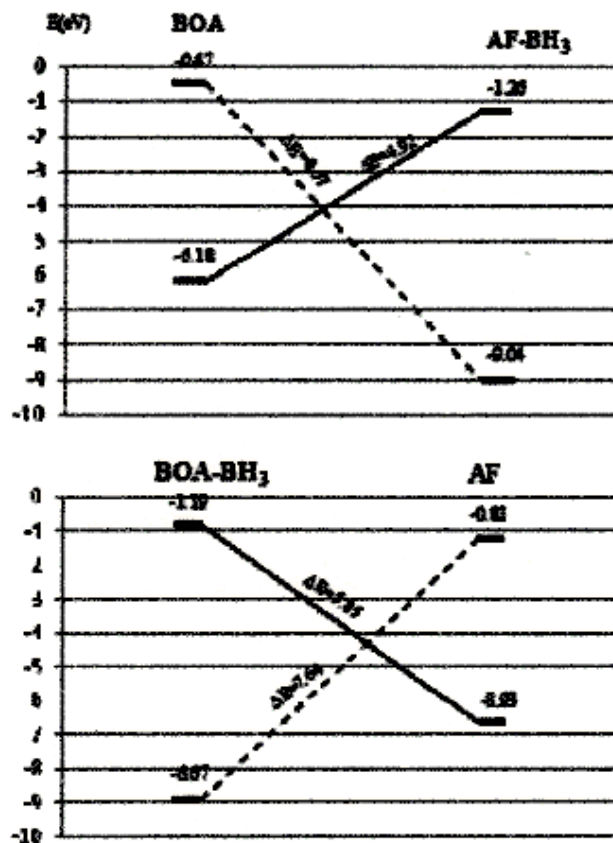


Figure 1 The possible FMO interactions of BOA (1) and AF (2) in the presence of BH_3 .

in Tables 2 and 3, respectively. For each regioisomeric mode, we studied two molecular complexes, two transition structures, one intermediate and one product. The structures of the transition states are given in Figure 3 together with the newly-formed bond lengths.

Tables 2 and 3 show that TSI-6 is favoured over TSI-5 by $1.22 \text{ kcal mol}^{-1}$. This small difference may be due to the near equal lengths of the favourable interaction (hydrogen bond) in TSI-6 and TSI-5; these bonds are between the fluorine atom and one of the hydrogen atoms of the methyl group that becomes more labile due to the electron-withdrawing effect of the positively charged carbon of the carbonyl group (see Figure 4). In addition, the intermediates generated from TSI-6 (Int-6) is more stable than that of TSI-5 (Int-5) by $3.67 \text{ kcal mol}^{-1}$. Consequently, Int-6 is the intermediate favoured thermodynamically, this may be due to the favourable interaction in Int-6 (Figure 5). We can note that the first

www.prkm.co.uk

Role of Lewis acid in the acylation reaction of 2-benzoxazolinone

369

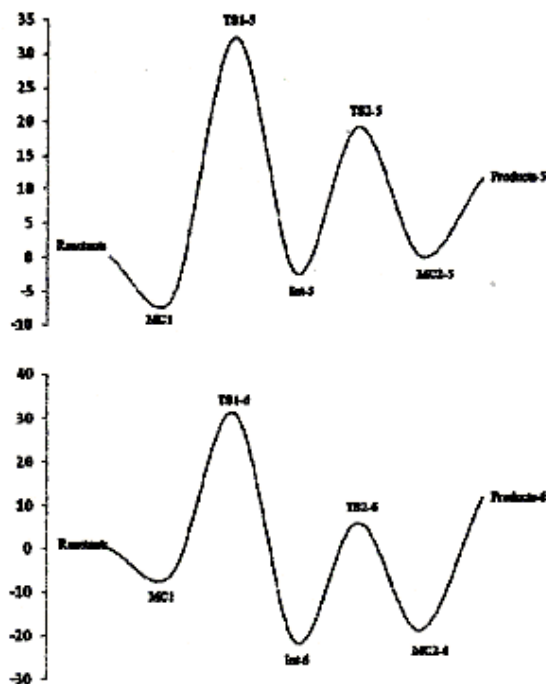


Figure 2 Energetic profile for the acylation reaction of the 5- and 6-regioisomeric channels.

step of this acylation is the rate determining step for the reaction mechanism (high activation energy in both channels). Consequently, we can conclude that the 6-regioisomeric channel is more pronounced than the 5-regioisomeric one. MC2-6 is more stable than MC2-5; this may be due to the interaction between the hydrogen atom of the generated hydrofluoride and the oxygen atom of the carbonyl in position 6; this interaction is not important in MC2-5 (Figure 4).

Table 2 Energies and relative energies (ΔE) of the reagents, complexes, transition states, intermediate and products for the 5-regioisomeric channel

System	E (a.u.)	ΔE (kcal mol ⁻¹)
BOA	-474.98357	
AF	-253.09651	
BH ₃	-26.61532	
MC1-5	-754.70505	-6.05585 ^a
TS1-5	-754.64382	32.36902 ^a
Int-5	-754.69919	-2.37841 ^a
TS2-5	-754.66473	19.24695 ^a
MC2-5	-754.69519	0.131785 ^a
Pro-5	-754.67689	11.61595 ^a

^aThe energies of the TSs, MCs, Int and products are referred to the sum [$E_{BOA} + E_{AF} + E_{BH_3}$].

www.prkm.co.uk

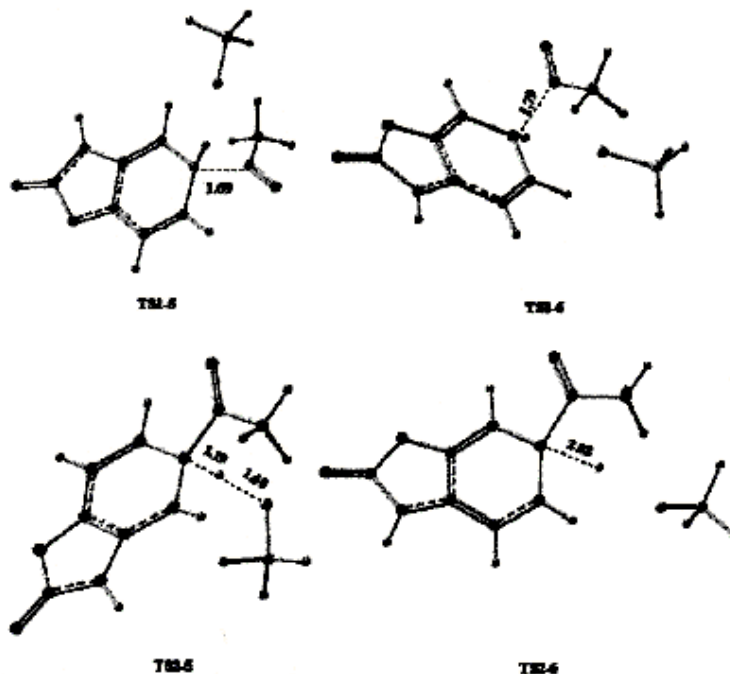
370 *Wassila Yahia, Abdelmalek Khorief Nacereddine and Messaoud Liaoha***Table 3** Energies and relative energies (ΔE) of the reagents, complexes, transition states, intermediates and products for the 6-regioisomer channel

System	E (a.u.)	ΔE (kcal mol ⁻¹)
BOA	-474.98357	
AF	-253.09651	
BH ₃	-26.61532	
MC1-6	-754.70505	-6.0558575*
TS1-6	-754.64577	31.1453065*
Int-6	-754.72940	-21.33670*
TS2-6	-754.68579	6.0307555*
MC2-6	-754.7252	-18.70099*
Pts-6	-754.6765	11.860695*

*The energies of the TSs, MCs, Int and products are referred to the sum [$E_{BOA} + E_{AF} + E_{BH_3}$].

Moreover, comparison between the activation energy of the second step reveals that the low activation energy (6.03 kcal mol⁻¹) for the TS2-6 favours the formation of P-6 as the kinetic product; this preference is explained by the secondary favourable interactions (Figure 6).

In the other hand, product P2-6 is more stable than product P1-5. Therefore, there is always a pronounced 6-regioselectivity for the acylation reaction in this second step. The results obtained are justified very well by the regioselectivity observed experimentally.

**Figure 3** Structures of the transition states (TSs) for the acylation reaction.www.prkm.co.uk

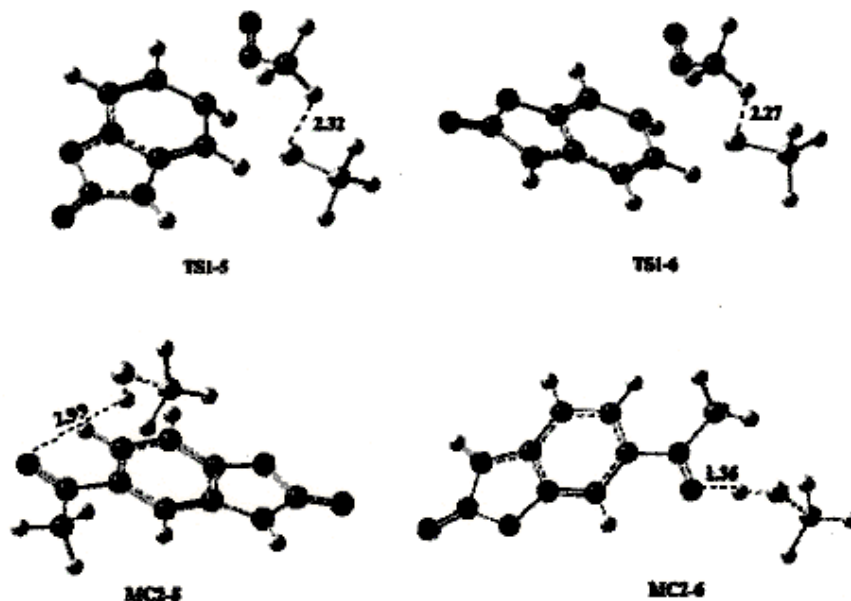


Figure 4 Favourable interaction in the TSIs and complexes.

4. DFT-BASED REACTIVITY INDICES

4.1 Global properties

The difference between the global electrophilicity indices of the reagents $\Delta\omega$, may be used to predict the polar character of the process [27]. The static global properties: electronic chemical potential (μ), chemical hardness (η) and global electrophilicity (ω) indices of BOA (1), AF (2) and the corresponding Lewis acid coordinated complexes of 2+LA are listed in Table 4.

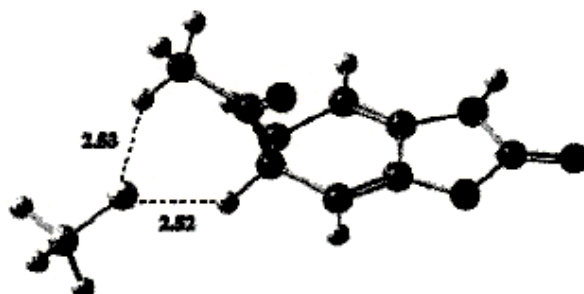


Figure 5 Favourable interactions in Int-6.

www.pikm.co.uk

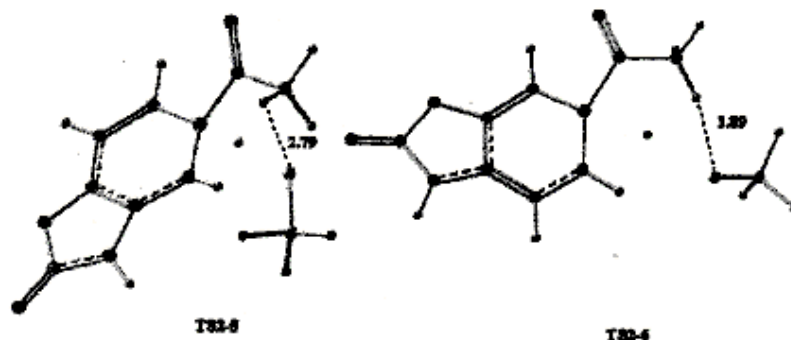
372 *Wassila Yahia, Abdelmalek Khorief Nacereddine and Messaoud Liacha*

Figure 6 Transition structures of the two acetylation reactions pathways of BOA (1) with AF (2).

The electronic chemical potential of the BOA (1), ($\mu = -0.12154$ a.u.) is higher than that of AF (2) and the BH_3 -coordinated AF (-0.17745 and -0.19419 a.u. respectively). In addition, the electrophilicity index of the AF (2) is higher than that of BOA (1), thus indicating that the charge transfer will take place from BOA (1) to AF (2), and from BOA (1) to complex 2-LA. Coordination of BH_3 to AF (2) increases considerably its electrophilicity to reach 0.07038 a.u. The electrophilicity difference for the couples: (1):(2) and (1):(2-LA) are 0.01825 and 0.01692 a.u., respectively. Therefore, the LA increases the polar character of this acylation reaction.

Table 4 Global properties, in a.u., of 2-benzoxazolinsone (1) and acetyl fluocide (2)

	HOMO	LUMO	μ	η	ω
1	-0.22654	-0.01655	-0.12154	0.20999	0.03517
2	-0.32481	-0.03010	-0.17745	0.29471	0.05342
2-LA	-0.32815	-0.06024	-0.19419	0.26791	0.07038

4.2 Local properties

The local electrophilicity indices ω_k of atom k are easily obtained by projecting the global quantity into any atomic centre k in the molecule by using the electrophilic Fukui index f .

The Fukui function is:

$$\omega_k = \omega f_k^+ = \omega[\rho_k(N+1) - \rho_k(N)]$$

for nucleophilic attack, and

$$\omega_k = \omega f_k^- = \omega[\rho_k(N) - \rho_k(N-1)]$$

for electrophilic attack.

$\rho_k(N)$, $\rho_k(N+1)$, $\rho_k(N-1)$ are the gross electronic population of site k in neutral, anionic, and cationic systems, respectively [28,29].

www.pikm.co.uk

Role of Lewis acid in the acetylation reaction of 2-benzoxazolinone 373

Analysis of the electrophilic and nucleophilic Fukui indices and local electrophilicities at the BOA (1), together with analysis of the nucleophilic Fukui functions allows us to characterise the more favourable centre interaction along a polar process, and, as a consequence, the more favourable regioisomeric reactive channel. From Table 5, we can note that BOA (1) has a larger nucleophilic index at C6 (0.00323) than at C5 (0.00200). Therefore, DFT-based reactivity indices predict that C6 corresponds to the more favourable centre of the BOA (1) for an electrophilic attack. These results are in agreement with these obtained in both FMO and potential energy surface analysis.

Table 5 Electrophilic and nucleophilic Fukui indices and local electrophilicities for the reactive atoms of BOA (1)

	C5	C6
f^+	0.144	0.092
f^-	0.057	0.039
ω^+	0.00506	0.00137
ω^-	0.00200	0.00323

5. CONCLUSION

The high regioselectivity of the acetylation reaction of benzoxazolinone with the acetyl fluoride has been studied using DFT methods at the B3LYP/6-31G** level of theory. These calculations successfully explain the experimental results. The regioselectivity (5/6 channel) is predicted correctly by both FMO analysis and DFT-based reactivity indices. Comparison of the critical point energies indicates high 6-regioselectivity for this acetylation reaction, leading to the formation of the 6-regioisomer, as the kinetic and thermodynamic product in both the first and the second steps of each mechanism. The first step is the rate-determining step, and in all the reaction mechanism, the regioselectivity is controlled by the favourable secondary interaction. These results corroborate very well with the experimental observations. These findings are the platform of our future researches, in which we try to find some alkyl/aryl group able to orient the reaction toward other benzoxazolinone derivatives with improved biological activities.

6. REFERENCES

- [1] Friedel, C. and Crafts, J.M. (1877) *Compt. Rend.*, **84**, 1392, 1450.
- [2] Olah, G.A. (ed.) (1963–1965) *Friedel–Crafts and related reactions*, vols 1–4. Wiley-Interscience, New York.
- [3] Erdoğan, H., Ünlü, S. and Sunal, R. (1989) *Arch. Pharm.*, **322**, 75–77.

www.pkrn.co.uk

- 374 *Wassila Yahia, Abdelmalek Khorief Nacoreddine and Messaoud Liacha*
- [4] Pili, G., Erdoğan, H. and Sunal, R. (1993) *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, **43**, 1351.
- [5] Vaccher, M.P., Lesieur, D., Lespagnol, C., Bonte, J.P., Lamar, J., Beaughard, M. and Dureng, G. (1986) *Farmaco Ed. Sci.*, **41**, 257.
- [6] Bonte, J.P., Piancastelli, M.C., Lesieur, I., Lamar, J.C., Beaughard, M. and Dureng, G. (1990) *Eur. J. Med. Chem.*, **25**, 361.
- [7] Katsura, Y., Nishino, S. and Takasugi, H. (1991) *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2937–2943.
- [8] Varma, R.S. and Kapoor, A. (1979) *Indian J. Chem.*, **18B**, 200–204.
- [9] Erol, D.D., Erdoğan, H. and Yulug, N. (1989) *J. Pharm. Belg.*, **44**, 334–336.
- [10] Yous, S., Poupaert, J.H., Lesieur, I., Depreux, P. and Lesieur, D. (1994) *J. Org. Chem.*, **59**, 1574.
- [11] Yamabe, S. and Yamazaki, S. (2009) *J. Phys. Org. Chem.*, **22**, 1094–1103.
- [12] Zhou, Y., Li, X., Hou, S. and Xu, J. (2012) *J. Mol. Catal. A Chem.*, **365**, 203–211.
- [13] Alves, C.N., Carneiro, A.S., Andrés, J. and Domingo, L.R. (2006) *Tetrahedron*, **62**, 5502.
- [14] Jursic, B.S. (1998) *J. Mol. Struct.*, **452**, 145.
- [15] Roy, R.K., Krishnamurti, S., Geerlings, P. and Pal, S. (1998) *J. Phys. Chem. A*, **102**, 3746.
- [16] Mendez, F., Tamariz, J. and Geerlings, P. (1998) *J. Phys. Chem. A*, **102**, 6292.
- [17] Yang, W. and Mortier, W.J. (1986) *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5708.
- [18] Parr, R.G. and Yang, W. (1984) *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4049.
- [19] Aichaoui, H., Poupaert, J.H., Lesieur, D. and Hénichart, J.P. (1991) *Tetrahedron*, **47**, 6649–6654.
- [20] Becke, A.D. (1993) *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648.
- [21] Becke, A.D. (1988) *Phys. Rev. A*, **38**, 3098.
- [22] Lee, C., Yang, W. and Parr, R.G. (1988) *Phys. Rev. B*, **37**, 785.
- [23] Reed, A.E., Weinstock, R.B. and Weinhold, F. (1985) *J. Chem. Phys.*, **83**, 735.
- [24] Reed, A.E., Curtiss, L.A. and Weinhold, F. (1988) *Chem. Rev.*, **88**, 899.
- [25] Frisch, M.J. (2009) Gaussian 09, Revision A.02. Gaussian, Wallingford, CT.
- [26] Houk, K.N. (1975) *Acc. Chem. Res.*, **8**, 361.
- [27] Domingo, L.R., Aurell, M.J., Perez, P. and Contreras, R. (2002) *J. Phys. Chem. A*, **106**, 6871.
- [28] Domingo, L.R., Aurell, M., Contreras, M. and Pérez, P. (2002) *Tetrahedron*, **58**, 4417.
- [29] Domingo, L.R., Aurell, M.J., Pérez, P. and Contreras, R. (2002) *J. Phys. Chem. A*, **106**, 6871.

Nom : YAHIA

Prénom : Wassila

Titre de thèse : Etude expérimentale et théorique de dérivés benzoxazolinoniques potentiellement actifs.

Mots clés : Benzoxazolinone, Acylation, Régiosélectivité, Calculs DFT, Analyse OMF.

Résumé

Dans la première partie de cette thèse, nous avons entrepris des investigations théoriques en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G** du rôle du catalyseur BH₃ sur la régiosélectivité de la réaction d'acylation de la benzoxazolinone (BOA) avec le fluorure d'acétyle (AF). La régiosélectivité (chemin 5/6) est prédite correctement par les analyses OMF et les indices dérivants de la DFT. La régiosélectivité est contrôlée par l'interaction secondaire favorable. Ces résultats sont en bon accord avec les observations expérimentales. Dans la deuxième partie, nous avons développé une nouvelle stratégie de synthèse de nouveaux dérivés benzoxazolinonylcarboxamides utilisant trois différentes conditions de condensation des synthons acides (benzoxazolinon-6-yl) carboxyliques avec la 2-amino-4,6-diméthylpyridine, en présence des différents catalyseurs. Dans un dernier volet de ce travail, nous avons réalisé la synthèse de nouveaux dérivés benzoxazolinoniques substituée sur le noyau aromatique de l'hétérocycle benzoxazolinonique, par une chaîne de type imide (maléimides). De plus, nous avons entrepris des investigations computationnelles, à l'aide de la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p), de la régiosélectivité de la cyclisation des acides N-(benzoxazolinon-6-yl)maléamiques menant à leurs dérivés maléimides correspondants. La comparaison entre les énergies des états de transition des deux acides N-(benzoxazolinon-6-yl)maléamiques a été exploitée pour confirmer les structures proposées des différents imides synthétisées.