

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار – عنابة

Année 2018

Faculté des Sciences

Département de Chimie

THÈSE

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

Option : Chimie Organique

THÈME

ETUDE EXPERIMENTALE ET THEORIQUE DANS LA SERIE DES BENZAZOLINONES:
CONCEPTION, SYNTHÈSE ET ACTIVITE BIOLOGIQUE

Par:

M^r : Khemissi SEDDIKI

Devant le jury:

Président:

M. BOUHEDJA Yacine

Professeur Université BADJI Mokhtar-Annaba

Directeur de thèse:

M. LIACHA Messaoud

Professeur Université BADJI Mokhtar-Annaba

Examineurs:

M. DJEROUROU Abdelhafid

Professeur Université BADJI Mokhtar-Annaba

M. MERDES Rachid

Professeur Université de 08 mai 45 de Guelma

M. OUMEDDOUR Rabah

Professeur Université de 08 mai 45 de Guelma

M. KHORIEF Nacereddine Abdelmalek MCA ENSET de Skikda

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, Professeur LIACHA Messaoud de l'Université BADJI Mokhtar de Annaba, pour le temps et la pleine confiance que tu m'as accordé tout au long de ces années malgré les conditions difficiles dans notre laboratoire, de ton soutien et tes encouragements, tes conseils et tes commentaires, m'ont été fort utiles et me permettant d'aboutir à la production de ce manuscrit que je qualifie riche dans le domaine de la recherche.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur le Professeur BOUHEDJA Yacine de l'Université BADJI Mokhtar de Annaba de m'avoir fait l'honneur d'être président de jury de cette thèse.

Je remercie aussi Monsieur le Professeur MERDES Rachid de l'Université 08 mai 45 de Guelma de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger parmi nos juges. Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect.

J'exprime mes vifs remerciements au Professeur DJEROUROU Abdelhafid de l'Université BADJI Mokhtar de Annaba d'avoir accepté de consacrer du temps à l'évaluation de ce travail en qualité d'examineur.

Je tiens également à remercier le Professeur OUMEDDOUR Rabah de l'Université 08 mai 45 de Guelma pour avoir participé à mon jury de thèse en tant qu'examineur. Merci pour votre participation et le temps que vous avez consacré.

J'exprime aussi mes chaleureux remerciements au docteur KHORIEF Nacereddine Abdelmalek, Maître de conférences (A) ENSET de Skikda pour avoir accepté d'être membre de jury de ma thèse.

J'adresse mes remerciements et ma reconnaissance à Mme Ines MANCINI chef de "Laboratorio di Chimica Bioorganica, Dipartimento di Fisica, Università di Trento", en Italie, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et m'avoir fourni de bonnes conditions de travail et de collaboration ainsi que pour toutes les analyses spectroscopiques qui ont permis de mener à bien ce travail.

Un tout grand merci à mes proches et en particulier ma famille, mes collègues, Zineelabidine cherait, Mounir nessaib, et Samir bouacha, qui m'ont toujours soutenu et qui m'ont permis de faire ce bout de chemin dans les meilleures conditions.

Listes des Figures :

Figure	Nom des figures	Page N°
Figure 1	Exemple de quelques médicaments a base d'une structure imides cycliques	2
Figure 2	Structure générale des imides cycliques de la 2-benzazolinone	5
Figure 1.1	Structure de 2-benzazolinons est la fusion du benzène avec 1,3-thiazole et 1,3-oxazole	7
Figure 1.2	Quelques exemples de médicaments contenant une structure 2-benzoxazolinone	9
Figure 1.3	Préparation des dérivés 2-benzoxazolinones à partir de divers nitroarènes ou halogénures d'aryles	13
Figure 1.4	Synthèse de la BTH par fixation de CO ₂	17
Figure 1.5	Accès aux dérivés 6-acyl-BOA/BTH. Méthodes: a) RCOOH, PPA, Δ; b) RCOCl, AlCl ₃ /DMF	22
Figure 1.6	Transposition de Fries des BOA/BTH N-acylés	23
Figure 1.7	Structure générale des 6-imido-2-benzazolinones synthétisés	24
Figure 1.8	Structure du 6-méthoxy-2-benzoxazolinone-produit d'origine naturelle	24
Figure 1.9	6-benzoylbenzothiazolinone et son bioisostère oxygéné 6-benzoylbenzoxazolinone	24
Figure 1.10	Analogie structurale (remplacement du groupe -NH- par -CH=CH-)	26
Figure 1.11	Dérivés à base d'un squelette benzoxazolinone contenant un substituant amide ou uréido anti-mycobactériennes	26
Figure 1.12	Dérivés bases de Schiff benzoxazolone 3-substitués à propriétés antimicrobiennes	27
Figure 1.13	Dérivés 6-benzoylbenzoxazolinones-3-substitués	27

Sommaire des Figures, Tableaux et Schémas

Figure 1.14	Dérivés de 5-chloro-2-benzoxazolinone substitués par des noyaux de type sulfonamide, et halogénobenzyle et azole	28
Figure 1.15	Dérivés hydrazones de la benzoxazolinone ayant des activités antimicrobiennes	29
Figure 1.16	Structure de 5-chloro-2(3 <i>H</i>)-benzoxazolinone-3-acétyl-2-(<i>p</i> -substitués benzal et acétophenone)hydrazones	29
Figure 1.17	Dérivés de la benzoxazolinone ayant des activités antimicrobiennes	30
Figure 1.18	Dérivés benzoxazolinoniques 3-substitués impliquant les noyaux 1,3,4-thiadiazole et 1,3,4-oxadiazole	31
Figure 1.19	Dérivés 3-[(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methy])benzothiazolinones antifongiques	31
Figure 1.20	Bases de Mannich benzothiazolinoniques substituées en position 3	31
Figure 1.21	Dérivés de l'imidazole contenant le fragment 2-benzazolone antifongiques potentiels	32
Figure 1.22	Dérivés benzothiazolinoniques contenant les portions thiazolidinone, N-isobutylbenzothiazole, thiazoldiazene, thiazolidinhydrazine et thiosemicarbazide	32
Figure 1.23	Mono/bis-base de Mannich 3-substitué de la 2-benzothiazolinone à activité antivirale	33
Figure 1.24	Dérivés hydrazones de la 5-chloro-2-benzothiazolinone à activité antivirale	34
Figure 1.25	6-benzoyl-2-benzazolinones à activité antivirale potentielle	34
Figure 1.26	Alkenyldiarylmethanes (ADAMs) contenant le noyau benzoxazolone à activité anti-VIH	35
Figure 1.27	Dérivés 2-benzoxazolinoniques avec un noyau thiadiazole agents anti-VIH	35
Figure 1.28	Tiamamide	36
Figure 1.29	6-benzoylbenzothiazolinone (S-14080)	37
Figure 1.30	Dérivés benzoxazolinoniques portant des substituant de type	37

Sommaire des Figures, Tableaux et Schémas

	arylpipérazine	
Figure 1.31	3-[2-(2-/4-pyridyl)éthyl]benzazolinones à activité analgésique potentielle	38
Figure 1.32	6-benzoylbenzothiazolinones 3-substitués acétamides analgésiques et anti-inflammatoires	38
Figure 1.33	[3-(2-oxobenzothiazolin-3-yl)propanoyl]-4-substitué-thiosemicarbazides et analogues cyclisés correspondants [2-(2-oxobenzothiazoline-3-yl)ethyl]-4-substitués-1,2,4-triazol-5-thione	39
Figure 1.34	Structures des dérivés 5-methyl-2-benzoxazolinone-3-substitués contenant les portions acétylhydrazine, 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole et benzylidenehydrazine	40
Figure 1.35	Analogues benzothiazolinoniques récepteur sigma (σ)	40
Figure 1.36	Exemples de dérivés 2-benzoxazolinones 3-substitués montrant des activités antinociceptives et anti-inflammatoires	41
Figure 1.37	6-acylbenzazolinones 3-substitués avec une chaîne latérale d'acide acétique et propanoïque analgésiques et anti-inflammatoires	41
Figure 1.38	Dérivés benzazolinoniques à activité antioxydante	42
Figure 1.39	Benzophénones contenant le groupement 1,3-thiazole antioxydants	42
Figure 1.40	Composés hydrazones à base de benzoxazolone	42
Figure 1.41	Exemples de dérivés benzazolinones à activité anticonvulsivante potentielle	43
Figure 1.42	Dérivés 2-benzoxazolinones à activité anti-convulsivante	43
Figure 1.43	Dérivés 2-benzazolinones à affinité pour les récepteurs 5-HT ₇ et 5-HT _{1A}	44
Figure 1.44	Dérivés benzazolinones de l'imidazole inhibiteurs de l'hème oxygénase	44
Figure 1.45	Dérivés de 2-benzazolinones contenant une structure oxadiazole anticancéreux	45
Figure 1.46	Dérivés benzazolin-2-one profil de liaison à 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} , 5-HT _{2c} ainsi que les récepteurs D ₂ et α 1	45
Figure 1.47	Composés 1,3-dicarbonyle 2-benzazolinones agoniste PPAR γ	45

Sommaire des Figures, Tableaux et Schémas

	potentielle	
Figure 1.48	Dérivés 2-benzalinones anticonvulsivants	46
Figure 1.49	Dérivés de 3-benzisothiazolylpiperazine contenant le noyau de 2-benzazolinone	46
Figure 2A.1	Imides cycliques N-substitués	48
Figure 2A.2	Structure des imides cycliques N-substitués	49
Figure 2A.3	Synthèse des imides cycliques par la réaction de Mitsunobu	61
Figure 2A.4	Synthèse des imides cycliques sous irradiation micro-onde	64
Figure 2A.5	Structure imides cycliques avec un squelette carbazole et une chaîne latérale basique sur l'azote de l'imide	67
Figure 2A.6	Structure chimique des imides cycliques avec un squelette carbazole et une chaîne latérale basique sur l'azote de l'imide substitués par un méthoxy sur l'aromatique	67
Figure 3A.1	Spectre $^1\text{H-NMR}$ du composé 3.5e	87
Figure 3A.2	Spectre $^1\text{H-NMR}$ du composé 3.5f	88
Figure 3A.3	Spectre $^1\text{H-NMR}$ du composé 3.6f	91
Figure 3A.4	Spectre $^{13}\text{C-NMR}$ du composé 3.6f	91
Figure 3A.5	Spectre $^{13}\text{C-NMR}$ du composé 3.6d	92
Figure 3A.6	Formes isomériques des dérivés formamides (3.7a-b)	93
Figure 3A.7	Spectre $^1\text{H-NMR}$ du composé formamide 3.7d (400MHz, CDCl_3)	94
Figure 3A.8	Spectre $^1\text{H-NMR}$ du composé formamide 3.7d (400MHz, CD_3OD)	95
Figure 3A.9	Structures réduites en énergie des formes <i>cis</i> (gauche) et <i>trans</i> (droite) pour le formamide 3.7d , calculées au niveau de la théorie BPW91/6-31+G(d,p) dans la solution de méthanol	97

Schéma	Nom des Schémas	Page N°
Schéma 1.1	Synthèse de la benzoxazolinone à partir de l'ortho-aminophénol et	10

Sommaire des Figures, Tableaux et Schémas

	du phosgène	
Schéma 1.2	Synthèse de la benzoxazolinone à partir de l'ortho-nitrophénol	11
Schéma 1.3	Synthèse de la BOA par carbonylation du 2-aminophénol le carbonate de diméthyle	12
Schéma 1.4	Préparation de 2-benzothiazolinone à partir du 2-aminothiophénol et du phosgène	14
Schéma 1.5	Préparation de la BTH à partir du 2-aminothiophénol et de CO	14
Schéma 1.6	Synthèse de la BTH par carbonylation réductrice des groupes nitro en présence de CO catalysé par le Se et le complexe Fe-Pd	15
Schéma 1.7	Synthèse de la BTH par cyclocabonylation de l'o-aminothiophénol en présence de COS dans le DMF	15
Schéma 1.8	Synthèse de 2-benzothiazolinone par le carbonyl-1,1'-diimidazole à reflux	16
Schéma 1.9	Synthèse de la BTH à partir des iodoanilines	16
Schéma 1.10	Synthèse de la BTH par traitement de l'acide thiosalicylique avec de l'azide d'ammonium et le complexe DMF-POCl ₃	16
Schéma 1.11	Synthèse de la BTH à partir de l'o-aminothiophénol et l'urée sous microondes	17
Schéma 1.12	Synthèse des 2-benzothiazolinones à partir de 2-aminothiophénol 4-substitué et du triphosgène	17
Schéma 1.13	Synthèse de la BTH à partir de 2-iodo phényle carbamate de méthyle	18
Schéma 1.14	Synthèse de la BTH a partir de l'o-aminothiophénol avec le dioxyde de carbone en utilisant le [DBUH][OAc] comme catalyseur	18
Schéma 1.15	Synthèse de la BTH a partir de 2-aminothiophénol avec le CO ₂ en présence d'hydrosaline	18
Schéma 1.16	Synthèse de la BTH à partir de l'o-aminothiophénol avec les isocyanates d'aryle/alkyle catalysée par des lanthanides	19
Schéma 1.17	Synthèse de la 2-benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol	19

Sommaire des Figures, Tableaux et Schémas

	et l'urée dans l'eau	
Schéma 1.18	Substitution sur l'atome d'azote des 2-benzazolinones	20
Schéma 1.19	Acylation des 2-benzazolinones	20
Schéma 1.20	Dérivés N-aminométhyles des 2-benzazolinones	21
Schéma 1.21	Hydrolyse alcaline et ouverture de l'hétérocycle benzazolinonique	23
Schéma 2A.1	Synthèse des maleimides à partir des anhydrides cycliques dans différentes conditions	51
Schéma 2A.2	Préparation des N-aryles imides cycliques à partir d'anhydrides et d'amines en présence des acides de Lewis et de (HMDS) ou acide acétique or pyridine	51
Schéma 2A.3	Synthèse des imides en présence de formamide comme réactif	52
Schéma 2A.4	Synthèse des phtalimides par la réaction de Mathiew's	52
Schéma 2A.5	Préparation des succinimides à partir d'anhydrides et d'amines en présence d'acides de Lewis et de (HMDS) dans le benzène	53
Schéma 2A.6	Synthèse de la thalidomide et de ses analogues. Conditions: micro-ondes: 10 minutes à 150°C	53
Schéma 2A.7	Préparation de succinimides à partir d'anhydrides et d'amines en présence d'anhydride acétique et d'acétate de sodium anhydre à 100°C dans l'acétone	53
Schéma 2A.8	Préparation de succinimides à partir d'anhydrides et d'amines en présence du chlorure d'acétyle comme agent déshydratant	54
Schéma 2A.9	Synthèse de succinimides à partir d'anhydride succinique et d'amines primaires sans solvant dans le TaCl ₅	54
Schéma 2A.10	Synthèse des phtalimides à partir d'anhydrides et d'amines utilisant un liquide ionique	55
Schéma 2A.11	Synthèse des imides utilisant le chlorure de choline.2 ZnCl ₂	55
Schéma 2A.12	Synthèse des N-aryl phtalimides, maleimides et succinimides à partir d'anhydrides cycliques et d'amines aromatiques en présence de l'acide trifluoroacétique	56

Sommaire des Figures, Tableaux et Schémas

Schéma 2A.13	Synthèse des imides en une seule étape utilisant l'acide sulfamique	56
Schéma 2A.14	Synthèse de succinimides à partir de l'acide succinique en utilisant le chlorure de thionyle (SOCl ₂)	57
Schéma 2A.15	Synthèse propre et efficace des succinimides dans l'eau subcritique	58
Schéma 2A.16	Synthèse propre et efficace des succinimides dans l'eau subcritique	58
Schéma 2A.17	Synthèse de succinimides à partir des acides succiniques en utilisant le 1-Ethyl-3-(3-Diméthylaminopropyl)Carbodiimide (EDC)	58
Schéma 2A.18	Synthèse des imides à partir d'acide aromatique dicarboxylique	59
Schéma 2A.19	Imides cycliques à partir des diacides à haute température	59
Schéma 2A.20	Synthèse des imides cycliques N-aryl à l'aide de PPA	59
Schéma 2A.21	Imides cycliques des sels d'argent et de mercure	60
Schéma 2A.22	Préparation des imides cycliques dans des conditions Mitsunobu	60
Schéma 2A.23	Synthèse quantitative à l'aide d'une modification de la réaction de Mitsunobu	60
Schéma 2A.24	Synthèse directe de succinimides N-substitués à partir de succinimides et d'halogénures d'aryles en présence de K ₂ CO ₃ dans l'acétone	61
Schéma 2A.25	Préparation des imides cycliques n-alkyles à partir des imides non substitués	61
Schéma 2A.26	Imides cycliques à partir des esters d'aryle borique	62
Schéma 2A.27	Synthèse des imides par déshydratation thermique	62
Schéma 2A.28	Synthèse de Gabriel des imides	63
Schéma 2A.29	Synthèse des maléimides par adduit de Diels-Alder	63
Schéma 2A.30	Synthèse de succinimides cycliques sous irradiations micro-ondes	64
Schéma 2A.31	Synthèse des imides cycliques non substitués	64
Schéma 2A.32	Synthèse des imides cycliques en présence d'une quantité	65

Sommaire des Figures, Tableaux et Schémas

	catalytique de DMF et en l'absence de solvant sous irradiation micro-ondes	
Schéma 2A.33	Conversion des lactames aux imides cycliques	65
Schéma 2A.34	Synthèse d'imides N-substitués liés à la portion benzothiazole	68
Schéma 2A.35	Synthèse des citraconimides liés à une portion benzothiazole	68
Schéma 2A.36	Synthèse des dérivés sulfamides à base d'imides	69
Schéma 2B.1	Formylation des amines par le chloral	71
Schéma 2B.2	Formylation générale des amines par le formiate d'ammonium	71
Schéma 2B.3	Formylation de de L-proline sans racémisation du centre chiral	71
Schéma 2B.4	Synthèse des formanilide à partir de formiate d'éthyle	72
Schéma 2B.5	Réaction du <i>p</i> -methoxyaniline et isobutyraldehyde sous différentes conditions expérimentales. Conditions: 1a (0.5 mmol), 2a (0.6 mmol), solvant (1.5 mL MeCN), sous air, 21 h, T= 60°C	72
Schéma 2B.6	N-formylation d'amines en utilisant diverses formes d'échange ionique de zéolite-A en présence de zéolite A	72
Schéma 2B.7	N-Formylation par les acides de Lewis	73
Schéma 2B.8	Réaction générale de formylation catalysé par MTSA	73
Schéma 2B.9	Mécanisme de réaction proposé pour la formylation catalysé par MTSA	74
Schéma 2B.10	Réaction des amines primaires avec l'orthoformiate triéthylique dans l'eau	74
Schéma 2B.11	Formylation catalytique des amines avec le mélange (CO ₂ /H ₂)	75
Schéma 2B.12	Synthèse de formanilide catalysée par l'acide borique (Transamidation dans des conditions douces)	77
Schéma 2B.13	Formylation sans solvant catalysée par la thiamine	77
Schéma 2B.14	N-formylation catalysée par acide HClO ₄ -SiO ₂ supporté sur silice	78
Schéma 2B.15	Préparation de formamides en une étape par la méthode A à reflux ou par irradiation micro-ondes (méthode B)	78

Sommaire des Figures, Tableaux et Schémas

Schéma 2B.16	Voie de formation de formamide à partir de l'acide formique et 2.64	79
Schéma 2B.17	Formylation des amines par le formiate de méthyle et la base catalytique	79
Schéma 2B.18	N-Formylation d'amines utilisant l'acide formique en présence de nano oxyde de cérium et sous irradiation aux ultrasons	79
Schéma 2B.19	Mécanisme proposé de la réaction de formylation précédente	80
Schéma 2B.20	Réaction de formylation catalysée par le nano-MgO	80
Schéma 3A.1	Synthèse des précurseurs benzazolinoniques de départ	83
Schéma 3A.2	Synthèse des 2-benzazolinones (3.1a-b)	83
Schéma 3A.3	Méthylation des 2-benzazolinones (3.2a-b)	84
Schéma 3A.4	Nitration des 2-benzothiazolinones (3.3a-d)	84
Schéma 3A.5	Synthèse de dérivé 6-amino-2-benzazolinones (3.4a-d)	87
Schéma 3A.6	Synthèse des imides 3.6a-j ; Réactifs et Conditions: (a) THF, Tamb, 1-2h; (b) CH ₃ COONa, Ac ₂ O, 80°C, 1h; (c) Irradiation micro-onde, TFA, 73°C, 15 min	90
Schéma 3A.7	Synthèse assistée par micro-ondes des dérivés formamide 3.7a-d	92

Liste des tableaux :

Tableau	Nom du tableau	Page N°
Tableau 3.1	¹ H-NMR (400 MHz) signaux pour le proton formyle dans les composés 3.7a-d .	96
Tableau 3.2	Données par calcul DFT au niveau de la théorie BPW91/6-31 g (d, p) pour formamides 3.7a-d	98

Abréviations et Symboles

AAS	Acide acétyle salicylique
Ac	Acétyle
ADAM	Alkenyldiarylmethane
AFA	Anhydride fluoroacétique
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AM	Acide maléamique
Anh ac	Anhydride acétique
Ar	Aromatique
ATFA	Acide trifluoroacétique
BOA	Benzoxazolinone
BTH	Benzothiazolinone
°C	Degré Celsius
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CDMT	2-chloro-4,6-diméthoxy[1.3]triazine
cm	Centimètre
CMI	Concentration minimale d'inhibition
CMV	CytoMégalo Virus
CMVH	CytoMégalo Virus Humain
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DBUH	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undécane
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DES	Diéthylsulfate
DFT	Théorie Fonctionnelle de la Densité
DIAD	Diisopropylazidodicarboxylate
DIBOA	2,4-dihydroxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one
DPPOX	Diphényl-2-oxo-3-oxazolinylphosponate
DMA	Diméthyle amine
DMAP	4-N,N-diméthylaminopyridine
DMC	Carbonate de diméthyle
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMS	Diméthylsulfate

Abréviations et Symboles

DMSO	Diméthylsulfoxyde
DSC	Disuccinimidyl carbonate
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EPM	Effet possible maximum
Et	Ethyle
Eq	Equivalents
g	gramme
h	heure
HBF₄	Acide Fluoroborique
HBOA	4-Hydroxy-2-benzoxazolinone
HMDS	Hexaméthylidisilazane
Hz	Hertz
IM	Isomaleimide
INDO	Indométhacine
IR	Infra Rouge
J	Constante de couplage en RMN
LI	Liquides ioniques
2-MBT	2-mercaptobenzothiazole
Me	Méthyle
mg	milligramme
Mhz	Méga Hertz
min	Minute
MO	micro-onde
ml	millilitre
MTSA(AMTS)	Acide mélamine trisulfonique
NMM	N-méthylmorpholine
OATP	Orthoaminothiophénol
P2B	5-chloro-3-(2,4-dichlorobenzyl)-1,3-benzoxazol-2(3 <i>H</i>)-one
P4A	3-benzyl-5-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl)-1,3-benzoxazol-2(3 <i>H</i>)-one
P4B	5-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl)-1,3-benzoxazol-2(3 <i>H</i>)-one
P6A	Acide 4-[(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]benzoïque
PEG-400	Polyéthylène glycol
P_f	Point de fusion
Ph	Phényle

Abréviations et Symboles

Ph₃P	Triphénylphosphine
PPA	Acide polyphosphorique
ppm	partie par million
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique et Nucléaire
RT	Réaction de Reimer-Tiemann
SIDA	Syndrome de l'immunodéficience acquise
T_{am}	Température Ambiante
TBA	Tetra-n-ButylAmmonium
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]Dec-5-ene
tBHP	Hydroperoxyde de tert-butyle
TEA	Triéthylamine
TFA	Acide TrifluoroAcétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VVZ	Virus Varicelle-Zona
δ	Déplacement chimique
Δ	Chauffage

Abstract

The purpose of this work is the design and synthesis of Heterocyclic compounds in the benzazolinonic series. The development of a number of synthesis methods, and pathways access to new heterocyclic systems differently functionalized 6-imidobenzazolinonics, by treatment of their Precursors 6-aminobenzazolinonics with different anhydrides such as succinic, maleic and phthalic anhydrides, by conventional heating and also by microwave assisted synthesis. The latter provided the desired imide derivatives more efficiently in a single step without passing through their corresponding amic acids.

On the other hand, and because the studies carried out on the formylation of amine group reaction, have attracted particular attention as a reaction with biological relevance, the same nucleophilic reagents (amine precursors) were used in the formylation reaction of 6-amino-2-benzazolinone, also with microwave-assisted synthesis to obtain new formanilide compounds. Observations on the molecular structures of isomeric products from this reaction were taken into account by NMR analysis and calculation of functional density theory (DFT). The found products were detected in a form of a cis/trans mixture by NMR analysis. The ratio (cis/trans) was in favor of the cis isomer and affected by the nature of the solvent, and this result was also confirmed and supported by calculations of functional density theory (DFT).

Résumé

Le travail réalisé a pour but la conception et la synthèse d'hétérocycles en série benzazolinonique. La mise au point d'un certain nombre de méthodes de synthèse, et de voies d'accès à de nouveaux systèmes hétérocycliques différemment fonctionnalisés de type 6-imidobenzazolinoniques, par traitement de leurs précurseurs 6-aminobenzazolinonique avec les anhydrides succinique, maléique et phtalique par chauffage conventionnel et aussi par réaction assistée sous micro-ondes. Cette dernière a fournis plus efficacement les dérivés imides benzazolinoniques souhaités en une seule étape sans passer par leurs acides amiques correspondants.

D'autre part, et comme les études réalisées sur la réaction de formylation du groupe amine ont attiré une attention particulière comme une réaction avec une pertinence biologique. Ces mêmes réactifs nucléophiles (précurseurs amines) ont été utilisés dans la réaction de formylation de la 2-benzoxazolinone et de la 2-benzothiazolinone, aussi pour une synthèse assistée par micro-ondes afin d'obtenir de nouveaux composés formanilide. Les

observations sur les structures moléculaires des produits isomères issus de la réaction de formylation ont été prises en compte par analyse RMN et calcul de la Théorie Fonctionnelle de la Densité (DFT). Les produits trouvés ont été détectés sous forme d'un mélange *cis/trans* par l'analyse RMN. Le rapport (*cis/trans*) était en faveur de l'isomère *cis* et affecté par la nature du solvant, et ce résultat a été également confirmé et soutenu par les calculs de la Théorie Fonctionnelle de la Densité (DFT).

Dans ce dernier cas, les observations sur les structures moléculaires des produits isomères issus d'une réaction de formylation ont été aussi prises en compte par analyse RMN et calcul de (DFT).

ملخص

الغرض من هذا العمل هو تصميم وتصنيع الحلقات غير المتجانسة في سلسلة المركبات البنزازولينية ووضع عدد من طرق التخليق الموافقة، وسبل الوصول إلى النظم الكيميائية الحلقية غير المتجانسة الجديدة والمتعددة الوظائف من النوع 6-إميدوبانزازولينون و بطرق مختلفة، وذلك بمعالجة المركبات 6-أمينوبانزازولينون، مع (بلاماء) أنهيدريد السكسينيك، المالك والفتاليك و هذا باستعمال التسخين التقليدي و كذلك بواسطة تقنية الميكروويف. وقد وفرت هذه الأخيرة المشتقات المرغوب فيها من الإيميدات البنزازولينية بشكل أكثر كفاءة و بخطوة واحدة دون المرور عبر الأحماض المقابلة لها.

ومن ناحية أخرى، ونظرا لأن الدراسات التي أجريت بشأن التفاعل مع حمض الفورميك (حمض النمل) لمجموعه الأمين قد جلبت اهتماما خاصا نظرا لأهميته البيولوجية. وقد استخدمت هذه المتفاعلات النيكلوفيلية (الأمينات الابتدائية) في تفاعل فورميلاسيون (التفاعل مع حمض الفورميك) لمركبات 6-أمينو-2-بنزوكسازولينون و 6-أمينو-2-بنزوئيازولينون، وكذلك بالنسبة لعملية التخليق باستعمال الميكروويف بهدف الحصول على مركبات جديدة. وقد أخذت الملاحظات المتعلقة بالبنية الجزيئية للنواتج الإيزومرية من تفاعل الفورميلاسيون بعين الاعتبار من خلال تحليل الرنين المغناطيسي النووي RMN وحساب نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) وتم الكشف عن المنتجات المتحصل عليها في شكل مزيج من الإيزوميرات. وكانت النسبة (*cis/trans*) لصالح إيزومير *cis* وتأثرت هذه النسبة بطبيعة المذيب وتأكدت هذه النتيجة أيضا ودعمت بحسابات نظرية الكثافة الوظيفية (DFT).

Sommaire

Remerciements	I
Liste des figures, schémas et tableaux.....	II
Abréviations	III
Résumés.....	IV
Sommaire.....	V
INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE 1: GENERALITES ET RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES 2- BENZAZOLINONES	
1.1. INTRODUCTION.....	7
1.2. STRUCTURE ET PROPRIETES CHIMIQUES DES BENZAZOLINONES.....	7
1.3. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES PRINCIPALES VOIES DE SYNTHÈSE DES 2-BENZAZOLINONES	8
1.3.1. Approches synthétiques signalées.....	8
1.A. Dérivés de la 2-benzoxazolinone.....	8
1.B. Dérivés de la 2-benzothiazolinone.....	13
1.4. REACTIVITE DES 2-BENZAZOLINONES.....	19
1.4.1. PROPRIETES CHIMIQUES DES 2-BENZAZOLINONES.....	19
1.4.1.1.Substitution sur d'azote.....	20
1.4.1.2. Substitution électrophile sur le noyau aromatique.....	21
1.4.1.3. Overture du cycle benzazolinonique.....	23
1.5.RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE CHIMIQUE ET LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES: APPLICATION AUX DERIVES 2-BENZAZOLINONES	
1.6. PRINCIPALES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES 2-BENZAZOLINONES	
1.6.1. Propriété antimicrobiennes.....	25
1.6.2. Propriétés anti-mycobactériennes.....	26
1.6.3. Propriétés Antifongiques et antibactériennes.....	27
1.6.4. Propriétés antivirales.....	33
1.6.5. Propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.....	35
1.7. AUTRES PROPRIETES.....	41
CHAPITRE 2: IMIDES CYCLIQUES ET FORMANILIDES	
A. IMIDES CYCLIQUES.....	48

Sommaire

2.A.1. INTRODUCTION.....	48
2.A.2. TRAVAUX ANTERIEURS SUR LA SYNTHÈSE DES IMIDES CYCLIQUES N-SUBSTITUES.....	49
2.A.2.1. Méthodes et voies de synthèse des imides cycliques.....	49
2.A.2.1.1. Méthodes de synthèse en deux étapes.....	49
2.A.2.1.2. Méthodes de synthèse en une seule étape.....	50
2.A.2.2. Synthèse à partir d'anhydrides cycliques dans différentes conditions.....	50
2.A.2.3. Synthèse catalytique des imides.....	52
2.A.2.3.1. Synthèse à partir des nitriles par réaction de Mathews.....	52
2.A.2.3.2. Synthèse à partir d'anhydride cycliques utilisant les acides de Lewis.....	52
2.A.2.3.3. Synthèse à partir d'anhydride dans de l'acétone anhydre	53
2.A.2.3.4. Synthèse à partir d'anhydride cyclique et d'amines en présence de chlorure d'acétyle	
2.A.2.3.5. Synthèse sans solvant dans le TaCl ₅	54
2.A.2.3.6. Synthèse à l'aide de liquid ionique.....	54
2.A.2.3.7. Synthèse utilisant le chlorure de choline. 2 ZnCl ₂	55
2.A.2.3.8. Synthèse facile à l'aide de l'acide trifluoroacétique	55
2.A.2.3.9. Synthèse en une seule étape (<i>one pot</i>) de N-alkyleset N-arylimides utilisant l'acide sulfamique.....	56
2.A.2.4. DESHYDRATATION DES ACIDES AMIQUES EN UTILISANT DES AGENTS DESHYDRATANTS.....	56
2.A.2.4.1. Synthèse à partir de l'acide succinique en utilisant le SOCl ₂	57
2.A.2.4.2. Synthèse propre et efficace dans l'eau Subcritique.....	58
2.A.2.4.3. Synthèse à partir de l'acide succinique en utilisant le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC).....	58
2.A.2.4.4. Synthèse à partir d'acide aromatique dicarboxylique.....	59
2.A.2.4.5. Méthodes de cyclisation à partir d'acide dicarboxylique et d'amines.....	59
2.A.2.5. SYNTHÈSE A PARTIR DES IMIDES CYCLIQUES.....	59
2.A.2.5.1. Synthèse à partir des imides cycliques des sels d'argent et de mercure.....	59
2.A.2.5.2. Synthèse et préparation quantitative à l'aide d'une modification de la réaction de Mitsunobu.....	60
2.A.2.5.3. Synthèse à l'aide d'halogénures aromatiques et de succinimide.....	61
2.A.2.5.4. Synthèse à partir d'imides non substitués.....	61
2.A.2.5.5. Synthèse à partir d'ester d'arylborique.....	62
2.A.2.6. DESHYDRATATION THERMIQUE	62

Sommaire

2.A.2.6.1. Synthèse de type Gabriel.....	63
2.A.2.6.2. Adduits de diels-alder	63
2.A.2.7. SYNTHÈSE ASSISTÉE PAR MICRO-ONDES DES IMIDES CYCLIQUES	
2.A.3. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES IMIDES CYCLIQUES.....	65
B. FORMANILIDES	
2.B.1. INTRODUCTION.....	70
2.B.2. MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES FORMANILIDES.....	70
2.B.2.1. Agents stœchiométriques de formylation.....	70
2.B.2.2. Synthèse des formanilides à partir de formiate d'ammonium.....	71
2.B.2.3. Formylation sans catalyseur	72
2.B.2.4. N-formylation des amines en utilisant diverses formes d'échange ionique de zéolite-A comme catalyseurs.....	72
2.B.2.5. N-Formylation par les acides de Lewis	73
2.B.2.6. Formylation catalytique avec des catalyseurs acides.....	73
2.B.2.7. Formylation de la liaison N-H avec le CO ₂	75
2.B.2.8. Synthèse de formanilides catalysée par l'acide borique; transamidation dans des conditions douces.....	75
2.B.2.9. Formylation sans solvant.....	77
2.B.2.10. Formylation catalytique avec des catalyseurs organiques	78
2.B.2.11. N-Formylation d'amines en utilisant des nanoxydes métalliques comme catalyseurs dans différentes conditions.....	79
CHAPITRE 3: SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS IMIDES CYCLIQUES ET FORMANILIDES DES 2-BENZAZOLINONES	
A: APPROCHE CHIMIQUE.....	
SYNTHÈSE DES IMIDES 1-(2-OXO-2,3-DIHYDROBENZO[d]OXA(THIA)ZOL-6-YL)PYRROLIDINE-2,5-DIONES	
3.A.1. INTRODUCTION.....	81
3.A.2. SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES DE DÉPART.....	82
3.A.2.1. Synthèse des 2-benzazolinones.....	83
3.A.2.2. Synthèse des 3-méthyl-2-benzazolinones.....	83
3.A.2.3. Synthèse des 6-nitro-2-benzazolinones.....	84
3.A.2.4. Synthèse des précurseurs 6-amino-2-benzazolinones	84
3.A.2.5. Synthèse des acides amiques 4-oxo-4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxa(thia)zol-6-yl)aminoalca(cé)noïques/carbamoyl)benzoïque (3.5a-j)	86

Sommaire

Contexte vert.....	88
3.A.3. SYNTHÈSE DES IMIDES CYCLIQUES ET FORMANILIDES.....	88
B: APPROCHE THÉORIQUE.....	95
3.4. CONCLUSIONS.....	98
CHAPITRE 4: PARTIE EXPERIMENTALE	
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....	123

INTRODUCTION GENERALE

Les travaux que nous présentons dans ce manuscrit de thèse ont été réalisés au Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique (LSBO), faculté des Sciences de l'Université BADJI Mokhtar de Annaba sous la direction scientifique de Monsieur le Professeur Messaoud LIACHA. Ils ont pour but la conception et la synthèse d'hétérocycles en série soufrée, oxygénée et azotée. Nous avons ainsi mis au point un certain nombre de méthodes de synthèse, et de voies d'accès à des systèmes hétérocycliques différemment fonctionnalisés, en particulier en série benzazolinonique, permettant d'accéder ensuite à des systèmes hétérocycliques de type 6-imidobenzazolinoniques. Ils s'inscrivent parfaitement dans le cadre général du thème de recherche sur les molécules à visée pharmaceutique, développé au sein du groupe de Pharmacochimie.

Par ailleurs, la pharmacomodulation représente l'un des moyens de la recherche en chimie pharmaceutique. Elle consiste à modifier certains éléments structuraux d'une molécule, dans le but de renforcer une composante de l'activité biologique, de diminuer ou supprimer des effets secondaires indésirables, et d'améliorer ainsi l'indice thérapeutique. Toutefois, il est à souligner que bien qu'il soit possible de prédire l'effet des changements structuraux, il y aura de nombreuses exceptions pour les prédictions, et alors tous les analogues doivent être synthétisés et testés.

L'introduction d'un groupement imido constitue un exemple de pharmacomodulation très caractéristique utilisable dans certaines familles médicamenteuses avec des composés comme le mitonafide **1**, Amonafide **2** et azonafide **3**,^{[1],[2],[3]} Ces dérivés ont également été explorés en tant qu'inhibiteurs potentiels d'antifolate thymidylate synthase.^[4] Un autre dérivé de type imide, l'aminoglutéthimide **4** (Figure 1) est le médicament pionnier de tous les inhibiteurs non stéroïdiens et réversibles de la concurrence de l'enzyme aromatasase,^[5] et est utilisé dans le traitement du carcinome mammaire.

[1] S. M. Sami, R. T. Dorr, D. S. Alberts, W. A. Remers, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 765–770.

[2] S. M. Sami, R. T. Dorr, D. S. Alberts, A. M. Solyom, W.A. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4978–4987.

[3] M. F. Brana, J. M. Castellano, M. Moran, F. Emling, M. Kluge, E. Schlick, G. Klebe, N. Walker, *Arzneim., Forsch.,* **1995**, 45, 1311–1318.

[4] M. P. Costi, D. Tondi, M. Rinaldi, D. Barlocco, G. Cignarella, D. V. Santi, C. Musiu, I. Pudu, G. Vacca, P. La colla, *J. Med. Chem.*, 1996, 31, 1011–1016.

[5] G. Cocconi, *Breast Cancer Res. Treat.* **1994**, 30, 57–80.

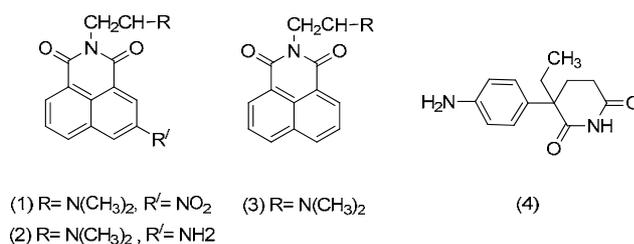


Figure 1: Exemple de quelques médicaments a base d'une structure imides cycliques.

Plusieurs nouvelles techniques ont été introduites au cours de ces dernières années dans le domaine de la chimie pharmaceutique, dans le but d'accélérer le processus de découverte de nouveaux médicaments, tels que la synthèse sous irradiation micro-ondes ainsi que d'autres méthodes de purification.^[6] Les travaux de recherche développés dans les laboratoires de chimie pharmaceutique, visant l'obtention de nouvelles molécules biologiquement actives susceptibles de conduire à la découverte de nouveaux médicaments, globalement se subdivisent en deux catégories. La première catégorie est relative à une étude bibliographique très détaillée, basée sur la disponibilité des produits sur le marché ainsi que ceux décrit dans la littérature et ce, dans le but de définir les composés ayant les propriétés pharmacologiques les plus importantes. La deuxième catégorie quant à elle, consiste, soit en une approche qui s'appuie sur des méthodes de calcul théorique et de modélisation moléculaire pour la conception de médicaments d'avenir, ou sur un concept chimique plus innovant, se basant sur la mise au point de chimiothèques originales.

L'équipe de **Pharmacochimie** est engagées depuis presque une dizaine d'année et ce, en focalisant ses efforts sur l'étude de squelettes dont l'échafaudage est hétérocyclique, principalement oxygéné-azoté ou soufré-azoté. En effet, les composés à base du motif structurale 2-benzoxazolinone ou son bioisostère soufré 2-benzothiazolinone sont considérées comme des structures privilégiées «*Preveligied Scaffolds*» dans la conception médicamenteuse, à cause de leurs différentes propriétés biologiques et physico-chimiques.^[7] Ils ont montré une importante flexibilité pour des changements mineurs de la structure d'un chef de fil pour conduire aux analogues, et l'évaluation de l'effet de ces changements structuraux sur l'activité biologique. L'investigation de nombreux composés *Leads* et leurs analogues a permis de faire des grandes généralisations sur les effets biologiques de certains types spécifiques de changements

[6] J. G. Lombardino, J. A. Lowe, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2004**, 3, 853.

[7] J. Poupaert, P. Carato, E. Colacino, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 877–885.

structuraux, capable de fournir des molécules susceptibles de présenter des applications thérapeutiques très intéressantes. Il est important de signaler que, outre les dérivés 2-benzazolinones N-méthylés, leurs analogues non substitués (N-H) correspondants trouvent un intérêt particulier dans le domaine de la chimie pharmaceutique comme précurseurs d'analogues N-fonctionnels.^[8]

Dans la littérature, on trouve plusieurs dérivés potentiellement bioactifs contenant ces motifs structuraux très utiles qui ont été développés, conduisant à des dérivés à activité pharmacologique très diversifiée tels que antimicrobiens,^[9] analgésiques-antiinflammatoires,^{[10],[11],[12],[13]} anticancéreux,^[14] anti-VIH^[15] et antioxydantes.^[16] ainsi que la cytotoxicité contre diverses lignées de cellules cancéreuses.^{[17],[18]} Particulièrement, les dérivés de substitution dans les différentes positions des noyaux 2-benzazolinones sont signalés dans la littérature, comme des structures de base pour des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), possédant essentiellement une activité analgésique très significative. Dans le but d'établir une relation entre la structure chimique et l'activité biologique (RSA), utile pour la conception de nouveaux agents spécifiquement analgésiques potentiels, plusieurs études de modélisation moléculaire et de chimie quantique ont été réalisées sur des dérivés de type 2-benzazolinones.^{[19],[20]}

-
- [8] P. Carato, S. Yous, D. Sellier, J.H. Poupaert, N. Lebegue, P. Berthelot, *Tetrahedron.*, **2004**, *60*, 10321–10324.
- [9] (a) D. D, Erol, M. D. Aytemir, N. Yuluğ, *Eur J Med Chem.*, **1996**, *31*, 731–734. (b) N. Gökhan, H. Erdoğlan, N. T. Durlu, R. Demirdamar, M. Ozalp, *Arzneim Forsch Drug Res*, **2003**, *53*, 114–120. (c) A. S. Unal, F. K. Onurdag, S. Ozgen, D. Dogruer, T. Onkol, *Indian J.Chem.B.*, **2015**, *54B*, 253–259.
- [10] S. Unlu, T. Onkol, Y. Dundar, B. Okcelik, K. Kupeli, E. Yesilada, N. Noyanalpan, M. F. Sahin, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2003**, *336*, 353–361.
- [11] S. U. Cicekli, T. Onkol, S. Ozgen, M. F. Sahin, *Rev.Roum. Chim.*, **2012**, *57*, 187–195. H. Aichaoui, F. Guenadil, C. N. Kapanda, D. M. Lambert, C. R. McCurdy, J. Poupaert, *Med. Chem. Res.*, **2009**, *18*, 467–476.
- [12] D. Sarigol, A. Uzgoren-Baran, B. T. Cahide, E. I.Somuncuoglu, I. Kazkayasi, K. Ozadali-Sari, O. Unsal-Tan, G. Okay, M. Ertan, B. Tozkoparan, *Bioorg Med Chem.*, **2015**; *23*, 2518–2528.
- [13] Y. Mulazim, C. Berber, H. Erdogan, M. H. Ozkan, B. Kesanli, *The EuroBiotech Journal.*, **2017**, *1*(3), 1-6.
- [14] (a) M. J. Magistretti, M. A. Conti Cristoni, *Arzneim Forsch Drug Res* **1988**, *38*: 686–690. (b) Y. Katsura, S. Nishino, H. Takasugi, *Chem Pharm Bull* **1991**, *39*, 2937–2943.
- [15] B. Deng, M. D. Cullen, Z. Zhou, T. L. Hartman, Jr. R. W. Buckheit, C. Pannecouque, E. D. Clercq, P. E. Fanwick, M. Cushman, *Bioorg Med Chem*, **2006**, *14*, 2366–2374.
- [16] H. Aichaoui, F. Guenadil, C. N. Kapanda, D. M. Lambert, C. R. McCurdy, J. Poupaert, *Med. Chem. Res.*, **2009**, *18*, 467–476.
- [17] Y. Petrov, G. Ivanova, G. Momekov, V. Kalcheva, *Lett. Drug Discov.*, **2008**, *5*, 358–361. (b) Y. Ivanova, G. Momekov, O. Petrov, M. Karaivanova, V. Kalcheva, *Eur. J. Med. Chem.* **42** (2007) 1382–1387.
- [18] Y. B. Ivanova, G. T. Momekov, O. I. Petrov, *Heterocycl. Commun.* **2013**, *19*, 23–28.
- [19] (a) Y. GülsevenSıdır, İ. Sıdır, E. Taşal, C. Öğretir, *Int. J. Quantum Chem.*, **2011**, *111*, 3616–3629. (b) U. S. Gökşen, Y. B. Alpaslan, N. Gökhan Kelekçi, Ş. Işık, M. Ekizoğlu, *Journal of Molecular Structure*, **2013**, *1039*, 71–83.
- [20] Y. Gülseven Sıdır, İ. Sıdır, *J. Mol. Struct.*, **2013**, *1045*, 131–138.

D'autre part, les études réalisées sur la réaction d'imidation et de formylation du groupe amine ont attiré une attention particulière comme une réaction avec une pertinence biologique. Elle se produit sur les acides aminés, et a été identifiée pour être impliqué dans l'initiation de la synthèse de protéine dans la bactérie,^[21] et récemment dans une modification d'histone qui peut moduler l'expression de gène.^[22] L'isomérisation du groupe amide est d'un certain intérêt en raison de son caractère de double liaison partielle, et a été étudiée afin de comprendre la structure des protéines.^[23]

Les procédures où la synthèse par chauffage classique a été remplacée par une synthèse assistée par irradiation sous micro-ondes (MW) ont été largement appliquées dans le domaine de la synthèse organique, en raison de son rendement général élevé en termes de temps de réaction réduit et de rendement considérable en produit, nature respectueuse de l'environnement par de possibles conditions réactionnelles sans solvant, et facilité de manipulation expérimentale.^{[24],[25]} La synthèse assistée par MW est également employée dans les voies moderne de la découverte de médicaments souvent en relation avec une approche multi-composante de molécules, dont une partie remarquable sont des hétérocycles.

Dans ce cadre, le sujet de cette thèse avait pour objectif d'associer un procédé et une technique de synthèse alternative (l'irradiation micro-ondes). Les technologies de micro-ondes sont apparues vers le milieu des années 80 en chimie organique. Elles ont eu un impact considérable sur la chimie en augmentant la vitesse de réaction, en améliorant les rendements et enfin en permettant l'obtention de produits plus propres grâce à une sélectivité améliorée. Par la suite, les travaux associant les techniques d'irradiation micro-ondes aux réactions chimiques deviennent très significatifs.

Dans ce contexte, les travaux que nous présentons se rangent autour de motifs structuraux communs: la molécule de 2-benzothiazolinone ou de son bioisostère oxygéné 2-benzoxazolinone, que l'on peut également dénommer 2-benzazolinones. Aussi, l'introduction d'un groupement imide $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})-\text{CO}-$ constitue un exemple de pharmacomodulation très caractéristique dans

[21] D. Mader, M. Liebeke, V. Winstel, K. Methling, M. Leibig, F. Götz, M. Lalk, A. Peschel, *BMC Microbiol.*, **2013**, *13*, 7.

[22] T. Jiang, X. Zhou, K. Taghizadeh, M. Dong, P. C. Dedon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, *104*, 160–165.

[23] G. Fischer, *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, *29*, 119–127.

[24] H. Chabane, M. Messarah, M. Liacha, *Der Pharma Chemica*, **2016**, *8*(15), 20-26.

[25] Y. Adjeroud, H. Chabane, M. Liacha, *Rev. Roum. Chim.*, **2016**, *61*(2), 111-117.

plusieurs séries de composés biologiquement actifs,^[26] notamment dans celles des antimicrobiens.^{[27],[28]}

Le but principal des travaux réalisés dans le cadre de cette étude était de confirmer notre hypothèse de départ sur la formation des dérivés désirés ainsi que la réponse biologique attendue, et aussi de mettre au point les conditions expérimentales permettant l'obtention de cette famille de composés de type imides cycliques (Figure 2).

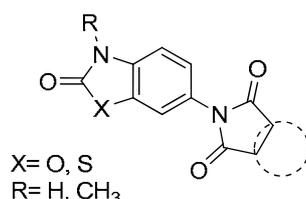


Figure 2: Structure générale des imides cycliques de la 2-benzazolinone.

En effet, dans le cadre de ce travail de recherche, il nous a été proposé de réaliser un travail qui se situe dans le contexte de découvrir des substances pouvant conduire à des médicaments efficaces et avec moins d'effets indésirables. Le travail de recherche qui nous a été confié s'intitule : **Étude expérimentale et théorique dans la série des benzazolinones: Conception, synthèse et activité biologique.**

Nous rapportons dans ce manuscrit de thèse la synthèse assistée par micro-onde (MO) de nouveaux dérivés de type 2-benzoxazolinone et 2-benzothiazolinone, portant un hydrogène ou un groupe méthyle sur l'atome d'azote en position (3) de l'hétérocycle benzazolinonique, et fonctionnalisés sur l'amine en position 6 par un groupe imide ou formamide. Dans ce dernier cas, les observations sur les structures moléculaires des produits isomères, issus d'une réaction de formylation ont été prises en compte par analyse RMN et calcul de la Méthode Fonctionnelle de la Densité (DFT).

[26] (a) J. Kubelka, T.A. Keiderling, *J. Phys. Chem., A*, **2001**, *105*, 10922-10928. (b) M. Pakosińska-Parys, J. Kossakowski, B. Mirosław, A. E. Koziół, J. Stefańska, *Acta Poloniae Pharmaceutica–Drug Research* **2013**, *70*, 505–515.

[27] (a) R. S. Dhivare, S. S. Rajput, *World J Pharm Sci.* **2015**, *4*(6), 1650-1658. (b) S. M. H. Al-Majidi, M. R. Ahmad, A. K. Khan *J Al-Nahrain Uni.*, **2013**, *16*(4), 55-66. (c) M. M., Patil, S. S., Rajput, *Int J Pharm Pharm, Sci.*, **2014**, *6*(11), 8-14.

[28] E. Jafari, N. T. Jarah-Najafabadi, A. Jahanian-Najafabadi, S. Poorirani, F. Hassanzadeh, S. Sadeghian-Rizi, *Res Pharm Sci*, **2017**, *12*(6), 526-534. (b) F. Zentz, A. Valla, R. Le Guillou, R. Labia, A.-G. Mathot, D. Sirot, *Il Farmaco* **2002**, *57*, 421–426.

Les résultats que nous avons obtenus lors de cette étude seront exposés en trois parties principales : la première partie sera consacré aux rappels bibliographiques, et se subdivise en deux chapitres qui sont brièvement décrits ci-après :

Le premier chapitre sera consacré à une revue bibliographique sur les dérivés 2-benzazolinones, structures de base pour les composés hétérocycliques que nous avons synthétisés et étudiés dans le cadre du travail réalisé. Nous aborderons dans le deuxième chapitre le contexte bibliographique des imides cycliques, dans un premier temps. Puis, dans un second temps, nous verrons les potentialités synthétiques et pharmacologiques qu'apporte la présence de ces motifs structuraux sur les benzazolinones. Nous traiterons ensuite de la synthèse de différents hétérocycles à partir de ces derniers, ainsi que la présentation et la discussion des résultats obtenus au cours de cette étude à travers le troisième chapitre. Enfin, la dernière partie est le chapitre 4 concernera le travail réalisé, et fournira les protocoles ainsi que les données expérimentales où sont décrites les synthèses et les caractérisations des composés utilisés dans cette thèse.

En **conclusion**, nous ferons le bilan des résultats les plus significatifs de ce travail à la fin du manuscrit, et nous donnerons les perspectives sur de nouveaux travaux de pharmacomodulation.

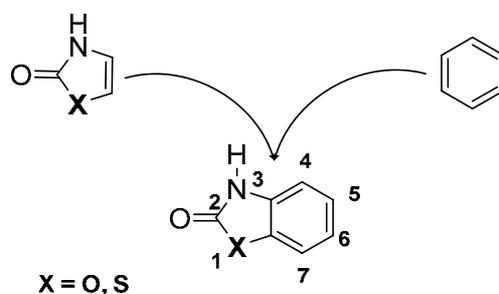
CHAPITRE 1: GENERALITES ET RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES 2-BENZAZOLINONES

1.1. INTRODUCTION

Dans ce chapitre, nous allons présenter une introduction générale sur les **2-benzazolinones**. Leurs effets pharmacologiques intéressants ont amenés les chercheurs dans le domaine de la chimie pharmaceutique à concevoir et synthétiser de nouveaux composés contenant une portion benzazolinone, qui est susceptible de présenter d'importantes et intéressantes activités pharmacologiques. En effet, les dérivés 2-benzazolinones sont des pharmacophores largement utilisés en chimie médicinale, et ils affichent diverses propriétés pharmacologiques.

1.2. STRUCTURE ET PROPRIETES CHIMIQUES DES BENZAZOLINONES

Par fusion des structures hétérocycliques 1,3-pentanone avec le benzène, il se forme une classe de composés hétérocycliques particulièrement intéressante, tels que la 2-benzoxazolinone, et la 2-benzothiazolinone (Figure 1.1), qui sont des systèmes bicycliques privilégiés en raison de leur large spectre d'activité biologique potentielle, ainsi que pour d'autres propriétés physicochimiques et pharmaceutiques utiles très importantes.^{[1],[2],[3],[4],[5],[6],[7]}



[1] a) T. Takashima, Y. Kadoh, S. Kumada, *Arzneimittelforschung.*, **1992**, 22, 711-724; b) K. Taniguchi, S. Shigenaga, T. Ogahara, T. Fujitsu, M. Matsuo, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, 41, 301-309.

[2] a) J. Fishback, C. Mesangeau, J.H. Poupaert, C.R. McCurdy, R. R. Matsumoto, *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, 653, 1-7. b) L., Yingjun, L., C. Jin, K. Sun, S. Zhou, X. Xia, *Acta Chimica Sinica*, **2012**, 70 (2), 151-160.

[3] a) S. Inoue, T. Kato, *J. Pestic. Sci.*, **1983**, 8, 333-338. b) Y. Mulazim, C. Berber, H. Erdogan, M. H. Ozkan, B. Kesanli, *The EuroBiotech Journal*, **2017**, 1 (3), 1-6.

[4] a) T. Taverne, O. Diouf, P. Depreux, J. H. Poupaert, D. Lesieur, B. Guardiola-Lemaitre, P. Renard, M.-C. Rettori, D.-H. Caignard, B. Pfeiffer, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2010-2018. b) S. Inoue, T. Uematsu, T. Kato, *J. Pestic. Sci.*, **1984**, 9, 689-695.

[5] R. P. Austin, P. Barton, R. V. Bonnert, R. C. Brown, P. A. Cage, D. R. Cheshire, A. M. Davis, I. G. Dougall, F. Ince, G. Pairaudeau, A. Young, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3210-3220.

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

[7] J. Fishback, C. Mesangeau, J. H. Poupaert, C. R. McCurdy, R. R. Matsumoto, *Eur. J. Pharmacol.*, **2011**, 653, 1-

Figure 1.1: Structure de 2-benzazolinones est la fusion du benzène avec 1,3-thiazole et 1,3-oxazole.

1.3. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES PRINCIPALES VOIES DE SYNTHÈSE DES 2-BENZAZOLINONES

1.3.1. Approches synthétiques signalées

Les 2-benzazolinones ont attiré beaucoup d'attention des chimistes organiciens depuis de nombreuses années, en raison de leur présence dans une grande variété de produits pharmaceutiques et naturels possédants des activités biologiques très utiles. Pour cette raison, beaucoup d'efforts ont été investis vers le développement de divers procédés pour leur préparation. Par conséquent, il est toujours nécessaire de développer un procédé de synthèse efficace et pratique pour la formation de ces motifs structuraux, à partir de matières premières facilement utilisables. Ainsi, plusieurs méthodes de synthèse des 2-benzazolinones ont été décrites dans la littérature, utilisant différents réactifs et dans diverses conditions. Nous donnons ci-dessous les principaux exemples cités dans la littérature.

A. Dérivés de la benzoxazolinone

La 2-benzoxazolinone est un isostère cyclique de la coumarine, le catéchol, et la phenyluréthane. La 2-benzoxazolinone et ses dérivés sont une classe importante de molécules biologiquement actives, et leur importance est due à leurs applications diversifiées dans la préparation de molécules biologiquement significatives. Les dérivés de la 2-benzoxazolinone sont des produits chimiques utiles, principalement comme des intermédiaires dans la production de produits pharmaceutiques, pesticides et herbicides,^[8] et dans des systèmes chimiques très variés. Les composés possédant cette structure ont un large éventail de propriétés pharmacologiques. Par exemple, le Paraflex analgésique,^[9] l'insecticide et acaricide phosalone,^[10] et l'agoniste OP2 (**3**),^[11] tous possèdent la structure ou le noyau (*Scaffold*) 2-benzoxazolinone (Figure 1.2).

[8] J. Poupaert, P. Carato, E. Colacino, S. Yous, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 877-.

[9] A. H. Conney, J. J. Burns, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1960**, 128, 340-.

[10] a) V. Venugopal, V. G. Naidu, P. R. Prasad, *Pestology*, **2003**, 27, 29. b) R. Ahmad, R. S. Kookana, A. M. Alston, J. O. Skjemstad, *Environ. Sci. Technol.* **2001**, 35, 878. (c) A. M. Sanusi, M. Millet, P. Mirabel, H. Wortham, *Sci. Total Environ.*, **2000**, 263, 263-.

[11] A. Barber, H. M. Bender, R. Gottschlich, H. E. Greiner, J. Harting, F. Mauler, C. A. Seyfried, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **1999**, 21, 105-.

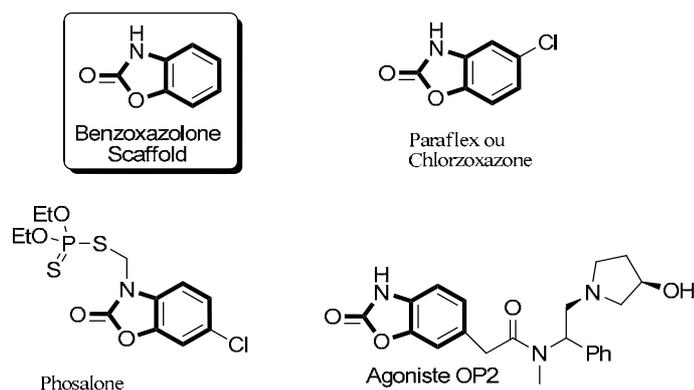


Figure 1.2: Quelques exemples de médicaments contenant une structure 2-benzoxazolinone.

En pratique, ces composés ont été généralement préparés par la réaction du phosgène avec les dérivés de la 2-aminophénol. Parce que le phosgène est une substance très toxique, il est important de développer des méthodologies synthétiques, remplaçant le phosgène par d'autres réactifs moins toxiques.

Le chimiste Australien John Warcup Cornforth^[12] a largement couvert la littérature qui concerne la synthèse de la benzoxazolinone avant 1946. Les méthodes présentées par Cornforth n'ont pas d'intérêt en raison des faibles rendements, et des difficultés extrêmes rencontrées dans les procédures de purification.

Par la suite, d'autres méthodes supplémentaires pratiquement faciles, à travers la réaction du phosgène ou la fusion de l'urée avec les dérivés 2-aminophénols dans des conditions appropriées, étaient les méthodes de choix présentées par Cain et Roszkowski^[13], pour l'obtention de la plupart des 2-benzoxazolinones différemment substitués sur le cycle benzénique.

D'autre part, Von Chelmsickia a montré qu'une solution de 2-aminophénol dans le benzène ou le chloroforme traitée avec le phosgène a donné des rendements faibles.^[14] Jacoby a aussi montré que la 2-benzoxazolinone (Schéma 1.1) pourrait être obtenue avec un rendement de 50%, par réaction de la 2-aminophénol avec du phosgène dans le benzène.^[15]

[12] J. W. Cornforth, "Heterocyclic Compounds," vol. 5, R. C. Elderfield, Ed., Wiley, New York, N. Y., **1957**, p. 439.

[13] C. K. Cain, A. P. Roszkowski, "Psychopharmacological Agents," vol. I, M. Gordon, Ed., Academic, New York, N. Y., **1964**, p. 329.

[14] St. von Chelmsicki, *Chem. Ber.*, **1887**, 20, 177.

[15] R. Jacoby, *J. Prakt. Chem.*, 37, 39, (**1888**); through *Eielstein*, H-27, 179.

En 1915 Von Meyer à son tour obtenu la 2-benzoxazolinone avec un rendement de 82%, en utilisant la 2-aminophénol comme matière première dans la pyridine comme solvant, puis en ajoutant du phosgène également dans la pyridine, par léger chauffage du mélange réactionnel.^[16]

En 1949, Close et Coll. ont utilisés ces protocoles, et ont pu obtenir des rendements de 55-70%.^[17] En appliquant ces mêmes protocoles, des rendements obtenus par l'équipe de Joseph Sam pour cette réaction ont pu être améliorés jusqu'à 90%, en partant également du phosgène et de 2-aminophénol dans l'acétate d'éthyle en présence d'acétate de potassium (Schéma 1.1).^{[18],[19]}

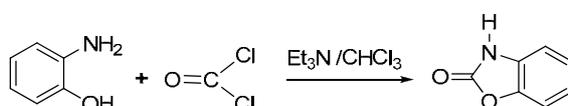


Schéma 1.1: Synthèse de la benzoxazolinone à partir de l'ortho-aminophénol et du phosgène.

De la même manière, la 2-benzoxazolinone elle-même est également synthétisée par la réaction de l'urée avec l'ortho-aminophénol, dans un milieu acide en présence de H₂SO₄ ou HCl.^{[20],[21],[22]} On doit aussi noter que plusieurs dérivés de la benzoxazolinone ont été synthétisés, par réaction des 2-aminophénols convenablement substitués sur le noyau benzéniques par utilisation de 1,1-carbonyldimidazole sous atmosphère d'azote à reflux dans le THF anhydre comme solvant.^{[23],[24]}

Plusieurs autres méthodes et protocoles de synthèse pour la préparation des différents dérivés contenant cette structure privilégiée «*Preveligied Scaffold*», ont également été signalés dans plusieurs sources bibliographiques des revues pharmaceutiques.

Par exemple, la carbonylation catalytique directe du 2-aminophénol avec le monoxyde de carbone catalysée par le sélénium en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) et de la triéthylamine (Et₃N) comme base organique,^{[25],[26]} conduisant à la formation

[16] F. von Meyer, *ibid.*, **1915**, 92, 255. through *Chem. Abstr.* **1916**, 10, 594.

[17] W. J. Close, B. D. Tiffany, M. A. Spielman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 1265.

[18] J. Sam, J. N. Plampin, *J. Pharm. Sci.*, **1964**, 53, 541.

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

[20] W. G. Bywater, W. R. Coleman, O. Kamm, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 905-907.

[21] M. Liacha, S. Yous, P. Depreux, J.H. Poupaert, D. Lesieur, *Heterocycles*, **1999**, 51, 1929-1943.

[22] N. Gokhan, Meri, E. Kupel, E. Y. Ilada, H. Erdogan, *Turk J Chem.*, **2005**, 29, 445-454.

[23] R. J. Nachmann, *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, 19, 1545-1547.

[24] A. Bali, R. Ohri, P.K. Deb, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 49, 397-405.

[25] N. Sonoda, G. Yamamoto, K. Natsukawa, K. Kondo, S. Murai, *Tetrahedron Lett.*, 1969, (**1975**).

[26] T. Yoshida, N. Kanbe, S. Murai, N. Sonoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 1793.

de la 2-benzoxazolinone en une seule étape (*one pot*) (Schéma 1.2). Dans ces conditions, un rendement élevé de 84% a été atteint à une température de 100°C (373 K).

Elle a été aussi préparée avec des rendements élevés, par une carbonylation réductrice de la 2-nitrophénol sous une forte pression de monoxyde de carbone, en utilisant une quantité stœchiométrique de soufre ou de sélénium, dans l'eau en présence de la triéthylamine (Et₃N) (Schéma 1.2). Cette méthode est assez simple, et la réaction se déroule dans des conditions douces avec une sélectivité élevée et une large applicabilité à la synthèse des composés hétérocycliques contenant un groupe carbamoyle.^{[27],[28]}

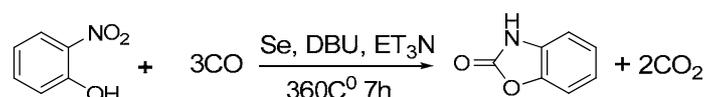


Schéma 1.2: Synthèse de la benzoxazolinone à partir de l'ortho-nitrophénol.

Les 2-benzoxazolinones ont été obtenus par la conversion des 2-aminophenols en utilisant le PdI₂ conjointement avec le KI comme système catalytique dans le 1,2-diméthoxyéthane (DME); dans des conditions optimisées, et la 2-benzoxazolinone est formée avec un rendement assez élevé de 96%.^[29]

De plus, il a été signalé dans littérature que le carbonate de diméthyle (DMC) a été aussi utilisé comme substitut de phosgène pour une variété de réactions de carbonylation.^{[30],[31]} Par exemple, l'aniline subit des méthoxycarbonylation pour donner la phénylcarbamate de méthyle en présence de composés dérivés du plomb.^[32] Puisque le DMC peut être produit industriellement par la réaction du méthanol et du monoxyde de carbone, les réactions de carbonylation avec le DMC deviennent plus attractives dans plusieurs cas.

La carbonylation des 2-aminophénols avec le carbonate de diméthyle (DMC) offre les 2-benzoxazolinones correspondants,^[33] tandis que les dialkylcarbonates sont obtenus à partir de la carbonylation oxydante des alcools avec du monoxyde de carbone.^[34] De toute évidence,

[27] T. Miyata, N. Kanbe, S. Murai, N. Sonoda, *Nihon Kagaku Kaishi.*, **1987**,1332.

[28] V. Macho, M. Kralik, E. Bojsova, , *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1997**,62, 325.

[29] B. Gabriele, R. Mancuso, G. Salerno, M. Costa, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 601–604.

[30] P. Tund, M. Selva, , *Chem. Tech.*, **1995**, 25, 31.

[31] Y. Ono, *Appl. Catal.*, **1997**, 155, 133.

[32] Z. H. Fu, Y. Ono, *J. Mol. Catal.*, **1994**, 91, 399.

[33] F. Yue, B. Toshihide, O. Yoshio, *J. Catal.*, **2001**, 197, 91–97.

[34] U. Romano, R. Tesel, M. M. Mauri, P. Rebor, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1980**, 19, 396–403.

la synthèse des 2-benzoxazolinones directement à partir du monoxyde de carbone plutôt que des carbonates de dialkyles représente un avantage du point de vue de l'économie d'atome.^[35]

Dans une étude réalisée par Yue Fu et al.^[33] en 2001, sur la carbonylation du 2-aminophénol avec le DMC afin de synthétiser le composé 2-benzoxazolinone correspondant, il a été constaté que les composés dérivés du plomb étaient de très bons catalyseurs pour ces réactions de carbonylation. La réaction de la 2-aminophénol avec le DMC a donné sélectivement un produit de carbonylation, le 2-benzoxazolinone, ou un produit de carbonylation/méthylation, 3-méthylbenzoxazolinone, selon les conditions de réaction en présence de l'acétate de plomb $Pb(OAc)_2$. Puisque la 3-méthylbenzoxazolinone est aussi un intermédiaire important pour divers buts synthétiques, ce composé est préparé par méthylation de la 2-benzoxazolinone, avec utilisation de l'iodure de méthyle ou du sulfate de diméthyle comme agent de méthylation. Le composé 3-méthylbenzoxazolinone est facilement obtenu directement à partir de 2-aminophénol, par sa réaction avec le DMC en présence de composés dérivés du plomb. Ici, cette réaction donne de rares exemples dans lesquels le DMC sert comme agent de carbonylation et de méthylation en même temps.

Les résultats de cette étude montrent que la réaction de la 2-aminophénol avec le DMC à un rapport pour le **DMC: BOA** de **15** a donné le composé 2-benzoxazolinone avec un rendement de 89% à 200°C (473 K), alors que son dérivé N-méthylé (la 3-méthyl-2-benzoxazolinone) a été obtenu avec un rendement de 92%, lorsque le rapport **DMC:BOA** était de **5** en présence de $Pb(OAc)_2$. Dans ce dernier cas, le réactif lui-même, la 2-aminophénol sert de catalyseur basique pour la méthylation, alors que sa carbonylation est catalysée par le $Pb(OAc)_2$ (Schéma 1.3).

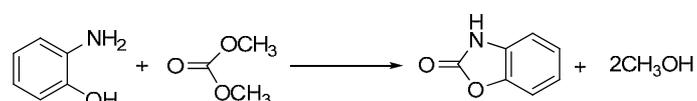


Schéma 1.3: Synthèse de la BOA par carbonylation du 2-aminophénol le carbonate de diméthyle.

Achim Porzelle et al. ont décrit une méthode simple et efficace pour la préparation des 2-benzoxazolinones à partir de divers nitroarènes ou halogénures d'aryles.^[36] La réduction partielle d'un groupe nitro en présence du chloroformiate, pour piéger les intermédiaires hydroxylamines, suivi d'une séquence de réarrangement/cyclisation assistée par micro-ondes, fournit une procédure pratique pour préparer cet important pharmacophore (2-

[35] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 695–705.

[36] A. Porzelle, M. D. Woodrow, N. C. O. Tomkinson, *Organic Letters.*, **2010**, 12, 812-815.

benzoxazolinone) (Figure 1.3). Des précurseurs de réarrangement ont également été accessibles à partir d'halogénures d'aryles par couplage catalysé par le palladium, et qui ont conduit à la formation des hydroxylamines protégées. Le chauffage de ces produits dans le xylène pendant 24h a permis d'accéder aux 2-aminophenols protégé. En utilisant l'irradiation sous micro-ondes, le réarrangement donne plus efficacement les produits souhaités avec de bons rendements (81-84%).

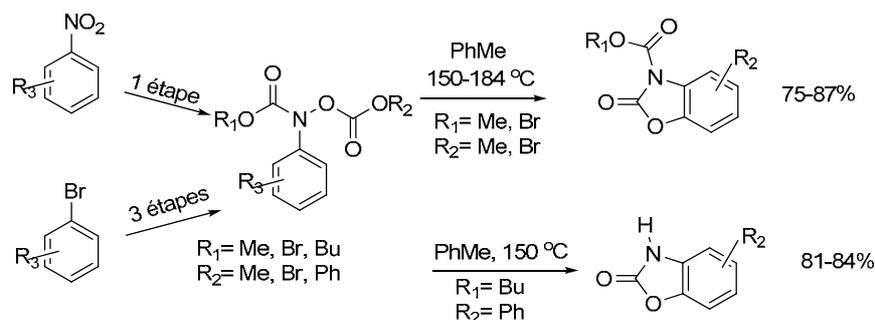


Figure 1.3 : Préparation des dérivés 2-benzoxazolinones à partir de divers nitroarènes ou halogénures d'aryles.

1.B. Dérivés de la 2-benzothiazolinone

La 2-benzoxazolinone décrite précédemment, fut connue depuis 1941 pour ses propriétés pharmacologiques,^[37] il a fallu attendre de façon assez surprenante les années 1980^{[38],[39]} pour relever dans la littérature^[40] le même type d'activités chez certains dérivés de son bioisostère soufré, la 2-benzothiazolinone à l'exemple de la 6-méthylbenzothiazolinone, la 6-méthoxybenzothiazolinone et la 6-éthoxybenzothiazolinone. Le degré d'activité de ces composés reste appréciable et comparable à celui de la 2-benzoxazolinone et de l'aspirine.

Depuis cette date, de très nombreuses équipes ont synthétisé des 2-benzothiazolinones pour les utiliser dans la préparation de divers analogues susceptibles de présenter des propriétés biologiques potentielles. Traditionnellement, les 2-benzothiazolinones comme leurs bioisostères oxygénés 2-benzoxazolinones sont préparés par une réaction de carbonylation des 2-aminothiophénols convenablement substitués, en présence d'agents de carbonylation. De même, l'utilisation de matières de départ préfonctionnalisées dans ce procédé, ajoute des étapes supplémentaires vers la formation du produit désiré qui est une préoccupation majeure

[37] A. Lespagnol, C. Durbet, R. Monget, *Soc. Biol. Lille.*, **1941**, 1255.

[38] D. Lesieur, H. Aichaoui, C. Lespagnol, J. Bonnet, *Brevet Français* **89**-04129.

[39] G. Trummlitz, W. Engel, G. Schmidt, W. Oberlein, *U.S.P.*, **1982**, 4, 328, 235.

[40] W. Engel, G. Trummlitz, W. Oberlein, G. Schmidt, *U. S. P.*, **1982**, 4, 353, 919.

pour les chimistes organiciens à partir de points de vue d'économie d'atomes et environnementales.

Nous décrivons seulement les voies et méthodes de synthèse les plus pertinentes et les plus sélectives.

Hunter et al.^[41] ont décrit une méthode qui consiste à former le noyau 2-benzothiazolinone, à partir du 2-aminothiophénol et du phosgène en présence d'une base forte la triéthylamine (TEA) dans le chloroforme (Schéma 1.4). La réactivité du phosgène vis-à-vis des 1,2-bis-nucléophiles comme le 2-aminothiophénol a été exploitée.

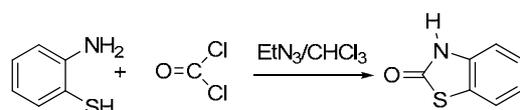


Schéma 1.4: Préparation de 2-benzothiazolinone à partir du 2-aminothiophénol et du phosgène.

Le phosgène toxique et corrosif, a été remplacé par la suite par d'autres réactifs moins toxiques comme la ClCO₂Et^[42], le disuccinimidyl carbonate (DSC),^[43] et l'urée.^[44] De plus, le développement de nouvelles procédures catalytiques, en utilisant du monoxyde de carbone comme source de carbonyle a été appliqué et développé.^[45]

Dans ce contexte, et compte tenu des résultats encourageants obtenus suite au couplage des composés α,β -bifonctionnels avec le monoxyde de carbone catalysé par le sélénium et l'oxygène,^[46] Sonoda et al. ont généralisé cette procédure à une variété d'aminoalcools et d'aminothiols. En fait, une réaction de condensation en présence de sélénium, entre la 2-aminothiophénol et le monoxyde de carbone en présence de la triéthylamine conduit à la formation de la 2-benzothiazolinone avec un rendement de 64% (Schéma 1.5).^[47]

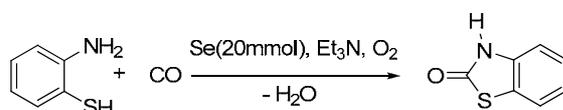


Schéma 1.5: Préparation de la BTH à partir du 2-aminothiophénol et de CO.

La carbonylation réductrice des groupes nitro a été utilisée pour produire des espèces azotées actives, pour la synthèse hétérocyclique avec des quantités catalytiques de complexes

[41] R. F. Hunter, J. W. T. Jones, *J. Chem. Soc.* **1930**, 941, 2190.

[42] M. S. Singh, P. Singh, S. Singh, *Indian J. Chem.* **2007**, *46B*, 1666-1671.

[43] K. Takeda, H. Ogura, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 213-217.

[44] T. Onkol, B. Cakir, M.F. Sahin, E. Yildirim, K. Erol, *Turkish. J. Chem.* **2004**, *28*, 461-468

[45] K. Konishi, I. Nishiguchi, T. Hirashima, N. Sonoda, S. Murai, *Synthesis* **1984**, *3*, 254-255

[46] P. Koch, E. Perrotti, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2899-2900.

[47] N. Sonoda, G. Yamamoto, K. Natsukawa, K. Kondo, S. Murai, *Tetrahedron Letters*, **1975**, *24*, 1969-1972.

de Pd, Pt, Co, Mn, Rh, Se (métal), S, S/V (sels et oxydes), et les complexes carbonylés de métaux de transition du groupe 8.^{[48],[49]} Ces systèmes peuvent parfois être utilisés à des pressions et des températures de CO modérés, et fournissent souvent une réduction très sélective du groupe nitro, tout en laissant d'autres groupes fonctionnels inchangés. Une variété d'hétérocycles a été synthétisée par ce type de réactions y compris la 2-benzothiazolinone. Miyata et al. ont également publié des résultats montrant que la 2-benzothiazolinone puisse être préparée par l'utilisation de sélénium *via* une carbonylation réductrice. Cette réaction a exigé une pression de CO relativement élevée, et elle est indésirable en raison de la forte toxicité du Se (Schéma 1.6).^[50]

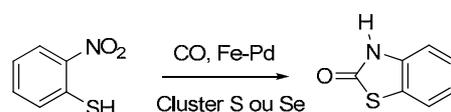


Schéma 1.6: Synthèse de la BTH par carbonylation réductrice des groupes nitro en présence de CO catalysé par le Se et le complexe Fe-Pd.

L'utilisation de la réaction entre la 2-aminothiophénol avec du sulfure de carbonyle en présence de la triéthylamine, a donné une voie alternative pour la synthèse de la 2-benzothiazolinone. On signale que dans ces conditions, D'Amico et al. ont réalisés la réaction de carbonylation souhaitée avec un rendement presque quantitative de 98% (Schéma 1.7).^[51]

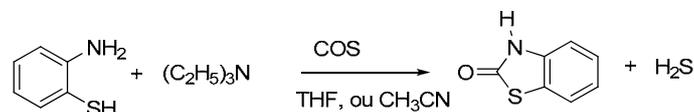


Schéma 1.7: Synthèse de la BTH par cyclocarbonylation de l'o-aminothiophénol en présence de COS dans le DMF.

De leur part, Senthilkumar et al. ont montré que le carbonyl-1,1'-diimidazole est un précurseur très efficace pour l'obtention des 2-benzothiazolinones. En réalisant la synthèse dans le THF comme solvant, la condensation du carbonyl-1,1'-diimidazole sur la 2-aminothiophénol conduit avec un rendement satisfaisant à la 2-benzothiazolinone (Schéma 1.8).^[52]

[48] P. Braunstein, J. Kervennal, J. Richert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 768-770.

[49] Y. Tsuji, R. Takeuchi, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 290, 249-255.

[50] T. Miyata, N. Kanbe, S. Murai, N. Sonoda, I. Nishiguchi, T. Hirashima, N. K. Kaishi, **1987**, 7, 1332; *Chem Abstr.*, 108, 94463.

[51] J. J. D'Amico, F. G. Bollinger, *J. Heterocyclic Chem.*, **1988**, 25, 1183.

[52] U. P. Senthilkumar, N. Arumugam, P. S. Pandian, M. S. Ganesan, *IN2006CH01837*, **2008**.

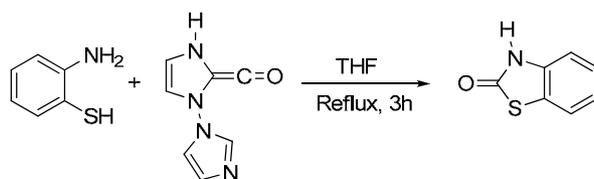


Schéma 1.8: Synthèse de 2-benzothiazolinone par le carbonyl-1,1'-diimidazole à reflux.

Plus tard, la synthèse de cette molécule en une seule étape a été réalisée dans une étude menée par Yang et al., qui développe une réaction à trois composants, simple et efficace à partir de matières premières facilement disponibles, y compris l'iodoaniline, le sulfure de potassium par chauffage dans le DMF.^[53] Dans ce système catalytique, le DMF a fonctionné comme une excellente source de monoxyde de carbone et aussi en tant que solvant (Schéma 1.9).

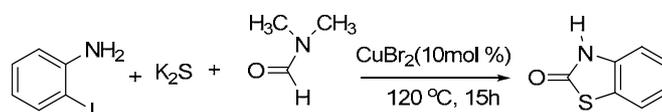


Schéma 1.9: Synthèse de la BTH à partir des iodoanilines.

Sridhar et Perumal ont proposé une synthèse facile et générale pour la préparation de la benzothiazolinone avec de bon rendement (70%), (Schéma 1.10), par traitement de l'acide thiosalicylique par l'azoture d'ammonium, et trois équivalents de complexe DMF-POCl₃ sont nécessaire l'achèvement de la réaction.^[54]

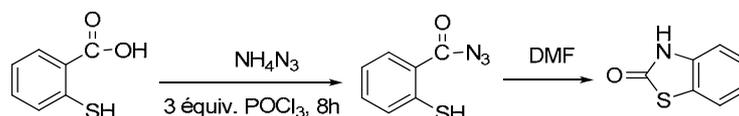


Schéma 1.10: Synthèse de la BTH par traitement de l'acide thiosalicylique avec de l'azide d'ammonium et le complexe DMF-POCl₃.

Dans une autre étude réalisée par Mizuno et al. où ils ont rapporté le premier exemple sur l'utilisation de tungstate monomère, TBA₂[WO₄](TBA=[(n-C₄H₉)₄N⁺: Tetra-n-ButylAmmonium]) comme un catalyseur homogène hautement efficace pour la fixation chimique de CO₂ avec des amines (Figure 1.4), des 2-aminobenzonitriles et des alcools propargyliques pour donner des dérivés de l'urée correspondants.^{[55],[56]}

[53] Y. Yang, X. Zhang, W. Zeng, H. Huang, Y. Liang., *RSC Adv.* **2014**, 4, 6090–6093.

[54] R. Sridhar, Paramasivan T. Perumal; *Synth. Commun.*, **2004**, 34, 735–742.

[55] T. Kimura, K. Kamata, N. Mizuno, *Angew Chem Int Ed.*, **2012**, 51, 6700–6703.

[56] K. Kamata, T. Kimura, H. Sunaba, N. Mizuno, *Catal Today.*, **2014**, 226, 160–166.

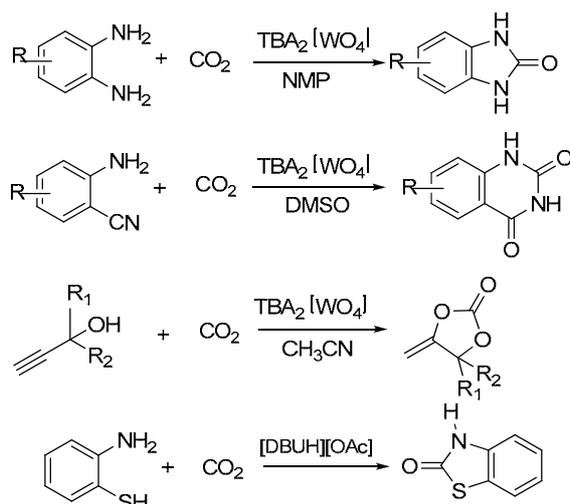


Figure 1.4: Synthèse de la BTH par fixation de CO₂

Uzun L de son coté a décrit la synthèse assistée par microonde de la benzothiazolinone à une température de 140°C et une puissance de 500W (Schéma 1.11).^[57]

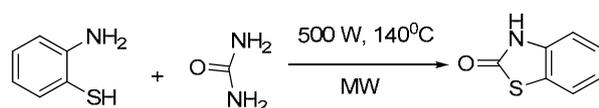


Schéma 1.11: Synthèse de la BTH à partir de l'o-aminothiophénol et l'urée sous microondes.

Weng et al. ont obtenus les 2-benzothiazolinones convenablement substitués sur le noyau aromatique *via* une réaction de cyclisation des différents 2-aminothiophénols substitués en position 4 avec du triphosgène (Schéma 1.12).^[58]

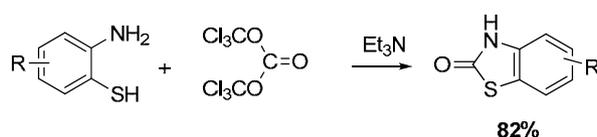


Schéma 1.12: Synthèse des 2-benzothiazolinones à partir de 2-aminothiophénol 4-substitué et du triphosgène.

Li et al. ont développés une procédure catalysée par le cuivre, pour la préparation des benzothiazolinones, à partir de 2-iodophénylcarbamate d'éthyle et de sulfide de sodium Na₂S.9H₂O. Cette réaction s'est déroulée à 80°C dans le DMF pendant 12h. Lors d'un traitement avec de l'acide acétique à une température de 130°C, la benzothiazolinone a été isolé avec un rendement de 89% (Schéma 1.13).^[59] Un certain nombre de groupes fonctionnels, tels que le méthoxy, l'acyle, l'amide, le carboxylate, le trifluorométhyle, le fluoro

[57] L. Uzun, MsD Thesis, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Gazi university, Ankara, Turkey., 2007.

[58] J.-Q. Weng, X.-H. Liu, H. Huang, C.-X. Tan, J. Chen, *Molecules.*, **2012**, *17*, 989-1001; W. J., Liu, X. Zhang, G. Tan, C. Ding, C. Ou, X. ming, *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **2011**, *31*, 374-378.

[59] J. Li, Y. Zhang, Y. Jiang, D. Ma, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 2511–2513.

et le chloro, ont été tolérés dans les conditions de la réaction, fournissant les benzothiazolinones correspondants avec de bons rendements.

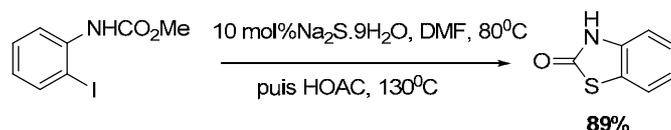


Schéma 1.13: Synthèse de la BTH à partir de 2-iodo phényle carbamate de méthyle.

Yu et al. ont de leur part examiné une nouvelle voie de synthèse pour la benzothiazolinone *via* une carbonylation de l'orthoaminothiophénol avec du CO₂ catalysée par un liquide ionique à base de 1,8-diaza-[5.4.0]-undéc-7-ène (DBU) dans des conditions sans solvant. Il a été démontré que le [DBUH][OAc] pourrait servir de catalyseur bifonctionnel pour ces réactions avec le cation activant le CO₂ et l'anion activant l'orthoaminophénol. En effet, ce protocole fournit une voie alternative efficace et respectueuse de l'environnement pour la production des benzazolinones, et étend aussi bien l'utilisation chimique du CO₂ dans la synthèse organique. Il est intéressant de signaler que dans les conditions de cette réaction, la 2-benzothiazolinone elle-même a été obtenue avec succès en un rendement de 63% (Schéma 1.14).^[60]

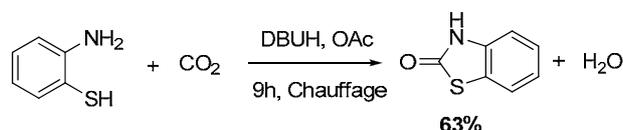


Schéma 1.14: Synthèse de la BTH à partir de l'*o*-aminothiophénol avec le dioxyde de carbone en utilisant le [DBUH][OAc] comme catalyseur.

Dans une autre étude relative à l'utilisation de CO₂ comme source de carbonyle, Gao et al. ont décrit la cyclisation du 2-aminothiophénol avec le CO₂ en présence de l'hydrosilane. Dans une expérience typique pour synthétiser la 2-benzothiazolinone avec de modérés à bons rendements 35-82% (Schéma 1.15).^[61]

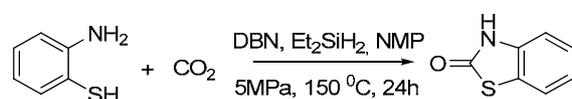


Schéma 1.15: Synthèse de la BTH à partir de 2-aminothiophénol avec le CO₂ en présence d'hydrosilane.

Yufeng et al. ont appliqués une réaction de cyclothiocarbonylation de l'*o*-aminothiophénol avec les isocyanates d'aryle/alkyle catalysée par des lanthanides dans le

[60] B. Yu, H. Zhang, Y. Zhao, S. Chen, J. Xu, L. Hao, Z. Liu, *ACS Catal.*, **2013**, 3, 2076–2082.

[61] X. Gao, B. Yu, Y. Zhao, L. Hao, Z. Liu, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 56957-56960.

toluène à 80°C et pendant 24h. La réaction a permis de préparer la 2-benzothiazolinone souhaité avec un rendement jusqu'à 84% (Schéma 1.16).^[62]

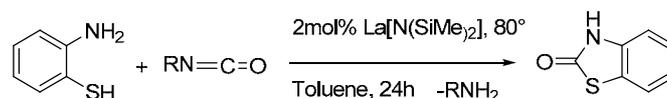


Schéma 1.16: Synthèse de la BTH à partir de l'*o*-aminothiophénol avec les isocyanates d'aryle/alkyle catalysée par des lanthanides.

Une année plus tard, une étude originale menée par Bala et al.a permis de mettre au point la synthèse de la 2-benzothiazolinone, à partir d'une réaction de fusion entre le 2-aminothiophénol et l'urée dans l'eau comme solvant vert. Le protocole exclu l'utilisation des catalyseurs métalliques toxiques, des acides et des bases, et fournissant d'excellents rendements et sélectivité avec une tolérance aux groupement fonctionnels élevée (Schéma 1.17).^[63]

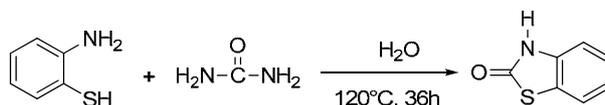


Schéma 1.17: Synthèse de la 2-benzothiazolinone à partir de 2-aminothiophénol et l'urée dans l'eau.

En résumé, il apparaît donc que l'exploration de nouvelles voies et méthodologies d'accès pour la synthèse des 2-benzazolinones mérite d'être développée.

1.4. REACTIVITE DES 2-BENZAZOLINONES

Les 2-benzazolinones, uréthannes cycliques, ont déjà fait l'objet de nombreux travaux chimiques et pharmacodynamiques, qui ont démontré l'intérêt de ces molécules en chimie médicamenteuse; et diverses revues bibliographiques leurs ont été consacrées

1.4.1. PROPRIETES CHIMIQUES DES 2-BENZAZOLINONES

La 2-benzoxazolinone et la 2-benzothiazolinone composés de base qui ont fait l'objet de ce travail de thèse se présente sous la forme de poudres, stables dans des conditions normales.

Les propriétés chimiques des benzazolinones permet de distinguer essentiellement trois principaux types de réactions: Les réactions de substitution au niveau de l'atome d'azote

[62] J. Yufeng, L. Ruiting, L. Yanghui, Z. Xigeng, *Sci China Chem.*, **2014**, 57, 1117–1125.

[63] M. Bala, P. K. Verma, D. Sharma, N. Kumar, B. Singh, *Mol Diver.s.*, **2015**, DOI 10.1007/s11030-015-9572-8.

hétérocyclique (*N*-substitution: alkylation ou acylation); la substitution électrophile du cycle aromatique et les réactions d'ouverture ou d'expansion du noyau hétérocyclique.

1.4.1.1. Substitution sur d'azote

Trois types de réactions de substitution peuvent être réalisés sur l'atome d'azote de l'hétérocycle benzazolinonique, généralement elles s'effectuent dans des conditions catalysées. La *N*-alkylation des 2-benzazolinones se déroule dans un milieu basique où l'atome d'hydrogène porté par l'azote est remplacé par un ion sodium pour donner le sel correspondant, sous l'action de l'éthylate de sodium dans un milieu alcoolique ou même de soude en solution aqueuse; le dérivé sodé ainsi obtenu constitue l'intermédiaire de synthèse des 3-alkylbenzazolinones (Schéma 1.18).^{[64],[65],[66]}

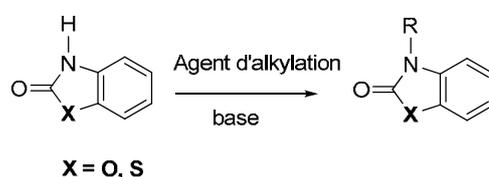


Schéma 1.18: Substitution sur l'atome d'azote des 2-benzazolinones.

Tandis que la *N*-acylation est soumise à une catalyse acido-basique généralisée pour donner des dérivés *N*-acylés correspondants (Schéma 1.19).^[67]

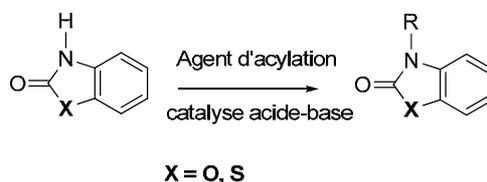


Schéma 1.19: Acylation des 2-benzazolinones.

La mobilité de l'hydrogène lié à l'azote permet également aux 2-benzazolinones de réagir avec le formol et les amines secondaires dans une condensation de Mannich, pour fournir ainsi la *N*-aminoalkylation ou réaction de Mannich avec les 2-benzazolinones, qui présente un accès facile aux dérivés *N*-aminométhyles (Schéma 1.20).^[68]

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

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

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

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

[68] A. Lespagnol, Durbet, C. R. Monget, *Soc. Biol. Lille.*, **1941**, 1255.

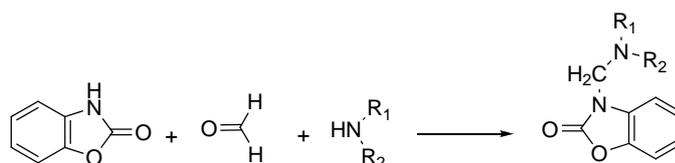


Schéma 1.20: Dérivés N-aminométhyles des 2-benzazolinones.

1.4.1.2. Substitution électrophile sur le noyau aromatique

L'étude des benzazolinones a été largement abordée dans les laboratoires de chimie pharmaceutique,^[69] et il a été montré, que les propriétés de ces molécules de subir en position 6, une acylation sous l'action de l'acide polyphosphorique (PPA) n'était pas limitée à ce seul cas; elle s'étend à l'acylation de manière générale réalisable non seulement par action des acides carboxyliques, mais aussi par celle des chlorures d'acides, en utilisant le complexe AlCl₃-DMF comme solvant et catalyseur. Ils s'acylent dans tous les cas en position 6 et non en position 5.^[70] Cette réaction fournit des produits susceptibles d'être des matières premières utilisables en chimie médicamenteuse, et dont certains représentant ont révélés des propriétés analgésiques nettement supérieures à celles des benzazolinones eux-mêmes.

Les produits les plus actifs les 6-benzoylbenzazolinones, ont fait l'objet d'études pharmacologiques plus approfondies, qui ont mis en évidence une activité analgésique très importante, et elles ont été soumises à des essais cliniques plus approfondis.^[71]

Par ailleurs, l'étude pharmacologique de ces dérivés a permis de mettre en évidence des propriétés particulièrement intéressantes dans les domaines antibactérien et antifongique^[72], Cytotoxicité,^{[73],[74]} Anticancéreux.^[75]

La substitution électrophile sur le noyau aromatique benzazolinonique est influencée par une préférence privilégiant la position-6, observée non seulement pour les simples réactions d'halogénéation, de nitration, de sulfonation et de chlorosulfonation, mais aussi pour l'acylation selon Friedel-Crafts (Figure 1.5). Elle conduit, selon les conditions expérimentales

[69] D. Lesieur, H. Aichaoui, C. Lespagnol, J. Bonnet, *Brevet Français*, **89**-04129.

[70] S. Yous, J. H. Poupert, I. Lesieur, P. Depreux, D. Lesieur, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1574.

[71] S. H. Ferreira, B. B. Lorenzetti, M. Devissaguet, D. Lesieur, Y. Tsouderos, *British Journal of Pharmacology*, **1995**, 114(2), 303-308.

[72] I. Singh, A. Kumar, *IJPSR*, **2015**, 6(2), 850-856.

[73] D. Zhao, L. Xie, L. Yu, N. An, W. Na, F. Chen, Y. Li, Y. Tan, X. Zhang, *Chem. Pharm. Bull.*, **2015**, 63, 1087-1090

[74] M. S. Gerova, E. A. Aleksandrova, Y. B. Ivanova, D. V. Stanisheva, G. Ts. Momekov, O. I. Petrov, *Bulgarian Chemical Communications*, **2017**, 49, Special Edition B (pp. 71-75).

[75] M. S. Gerova, S. R. Stateva, E. M. Radonova, R. B. Kalenderska, R. I. Rusew, R. P. Nikolova, C. D. Chanev, B. L. Shivachev, M. D. Apostolova, O. I. Petrov, *European Journal of Medicinal Chemistry* (**2016**).

et la nature des réactions, à des dérivés monosubstitués en position 6, et souvent accompagnés de dérivés disubstitués en position 4 et 6, [76] et parfois trisubstitués. [77],[78]

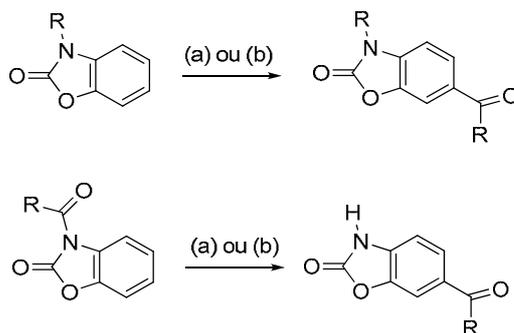


Figure 1.5: Accès aux dérivés 6-acyl-BOA/BTH. Méthodes: **a)** RCOOH, PPA, Δ ; **b)** RCOCl, AlCl_3/DMF .

Cependant, dans le cas particulier de la réaction de Friedel-Crafts des hétérocycles 2-benzazolinones précédemment décrits, caractérisés par une richesse en électrons à cause de la présence d'un oxygène, d'un soufre et d'un azote. L'hétérocycle 2-benzazolinone est de ce fait très complexé par l'acide de Lewis (AlCl_3) présent dans le milieu réactionnel, qui agit comme catalyseur en présence du DMF comme solvant. Comme conséquence paradoxale, lorsque les BOA/BTH se comportent comme des substrats fortement activés dans les conditions normales de substitution électrophile (tel que la bromation par exemple), l'importante complexation rencontrée dans la réaction de Friedel-Crafts, désactive ce genre de substrat vers une attaque électrophile des ions acylium (Entité électrophile). Pour surmonter ce problème, la réaction peut être réalisée soit en utilisant des espèces électrophiles moins réactives (acide polyphosphorique: PPA, par exemple), comme catalyseur et solvant applicable dans certains cas en présence des acides carboxyliques comme agents acylants. [79] ou bien de préférence le complexe AlCl_3/DMF , [81],[82],[83],[84],[85],[86],[87],[88] pour accéder aux dérivés 6-acylés (Figure 1.6). Comme alternative plus fructueuse, les dérivés N-acylés

[76] C. Lespagnol, *Ch. Bull. Soc. Pharm.*, **1955**, 1, 71.

[77] R. Jacoby, *J. Prakt. Chem* **1888**, 37, 39.

[78] A. Marcincal-Lefebvre, *Thèse de Pharmacie, Lille*, **1967**.

[79] J. P. Bonte, D. Lesieur, C. Lespagnol, J. C. Cazin, M. Cazin, *Eur. J. Med. Chem.*, **1974**, 9, 491.

[80] B. D. Merdji, D. Lesieur, C. Lespagnol, D. Barby, D. Couturier, *J. Heterocyclic Chem.*, **1981**, 18, 1223.

[81] H. Aichaoui, J. H. Poupaert, D. Lesieur, J. P. Henichart, *Tetrahedron.*, **1991**, 47, 6649.

[82] H. Aichaoui, D. Lesieur, J. P. Henichart, *J. Heterocyclic Chem.*, **1992**, 29, 171.

[83] H. Aichaoui, J. H. Poupaert, D. Lesieur, J. P. Henichart, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1992**, 101, 1053.

[84] S. Yous, J. H. Poupaert, I. Lesieur, P. Depreux, D. Lesieur, *J. Org. Soc. Chem.*, **1994**, 101, 594.

[85] J. H. Poupaert, M. Kanyonyo, H. Ucar, Mouithys-Mickalad, O. Diouf, D. Lesieur, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1996**, 105, 397.

[86] T. Taverne, P. Depreux, D. Lesieur, J. P. Henichart, J. H. Poupaert, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1997**, 106, 791.

[87] M. Liacha, S. Yous, J. H. Poupaert, P. Depreux, H. Aichaoui, *Monatsh. Chem.*, **1999**, 130, 1393.

[88] C. Mésangeau, J. H. Poupaert, P. Carato, S. Yous, *Heterocycles*. **2003**, 60 (12), 2621.

peuvent être réarrangés à haute température (160°C) dans une réaction de transposition Fries en présence de AlCl_3 , pour conduire aux dérivés 6-acylés correspondants (Figure 1.6).

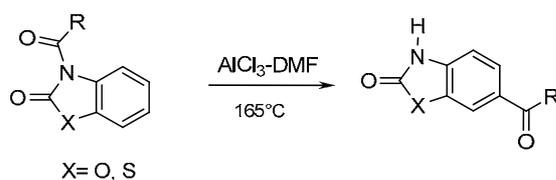


Figure 1.6: Transposition de Fries des BOA/BTH N-acylés.

1.4.1.3. Overture du cycle benzazolinonique

Les 2-benzazolinones et leurs dérivés de substitution sont étant assez stables en milieu acide, ils sont par contre rapidement hydrolysés en milieu alcalin, menant aux produits d'ouverture du noyau hétérocyclique, tel que les 2-aminophénols et 2-aminothiophénols (Schéma 1.21).^{[89],[90],[91],[92],[93]}

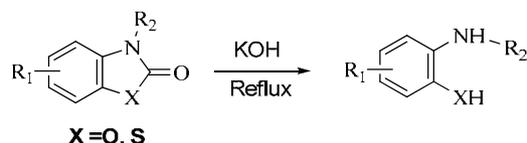


Schéma 1.21: Hydrolyse alcaline et ouverture de l'hétérocycle benzazolinonique.

1.5.RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE CHIMIQUE ET LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES: APPLICATION AUX DERIVES 2-BENZAZOLINONES

Parmi les principaux objectifs de la chimie pharmaceutique, la découverte de structures dites «privilegiées», c'est-à-dire des motifs structuraux conférant aux composés qui les contiennent des activités biologiques significatives. Parmi les motifs structuraux auxquels nous sommes intéressés, les hétérocycles oxygénés et soufrés de type 2-benzoxazolinone et 2-benzothiazolinone respectivement, et plus particulièrement leurs dérivés de substitution sur le noyau aromatique, spécifiquement en position **6** et sur l'atome d'azote en position **3** de l'hétérocycle benzazolinonique (Figure 1.7).

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

[90] W. F. Beech, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 212.

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

[92] R. D. Desai, R. F. Hunter, A. R. K. Khalidi, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 1, 321.

[93] J. O. Branstad, *Acta. Pharm. Succicia.*, **1970**, 7 (3), 303.

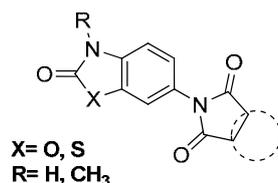


Figure 1.7: Structure générale des 6-imido-2-benzazolinones synthétisés.

En effet, les composés contenant ce type d'hétérocycles sont susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques aussi prometteuses que variées, dont les plus intéressantes seront détaillées dans la partie suivante.

1.6. PRINCIPALES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES 2-BENZAZOLINONES

Etant donné que le motif structurel 2-benzoxazolinone et son bioisostère soufré 2-benzothiazolinone, sont considérés comme structures privilégiées «*Privileged Scaffolds*» idéales pour la conception de sondes pharmacologiques.^[94] Ces dernières occupent une place primordiale dans le domaine de la recherche et la découverte médicamenteuse, à cause de leur disponibilité dans le système bio-naturel et leur potentiel thérapeutique tel que antimicrobiens, myorelaxants, anti-inflammatoires, analgésiques sédatifs, et antiseptique topique, etc.^[95] Plusieurs dérivés à base de ces deux pharmacophores ont été commercialisés. Par exemple, le composé 6-méthoxy-2-benzoxazolinone^[96] est un produit d'origine naturelle trouvé dans le maïs, et doué de propriétés antimicrobienne, antifongique et insecticide (Figure 1.8).

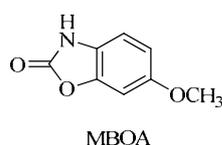


Figure 1.8: Structure du 6-méthoxy-2-benzoxazolinone-produit d'origine naturelle.

Un exemple typique, le Tiamide 1-[2-(5-chloro-2-benzothiazolinone-3-yl)acétyl]-4-hydroxyéthylpipérazine est un médicament dont le mode d'action est d'empêcher la synthèse des prostaglandines, et de ce fait, il présente de puissantes propriétés anti-inflammatoires.^[97]

De plus, plusieurs travaux publiés dans la littérature, élargissant les études sur la relation structure activité de la 6-benzoylbenzothiazolinone (**S-14080**, **1. 1**, Figure 1.9) comme composé à fortes propriétés analgésiques et anti-inflammatoires^[98] et de son

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

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

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

[97] S. H. Ferreira, B. B. Lorenzetti, M. Devissaguet, D. Lesieur, Y. Tsouderos, *Br. J. Pharmacol.*, **1995**, *114*, 303–308.

[98] E. Domagalina, I. Bien, P. Zawisza, *Acta Pol. Pharm.*, **1981**, *38*, 427-431.

bioisostère oxygéné 6-benzoylbenzoxazolinone (**1.2**, Figure 1.9). Ils ont également servi comme structures têtes de série dans la conception et la synthèse rationnelle de nouveaux composés antiviraux potentiels, spécifiquement orientés contre les espèces Virus de l'Immunodéficience Humaine (**VIH**) et CytoMégaloVirus (**CMV**).^[99]



Figure 1.9: 6-benzoylbenzothiazolinone et son bioisostère oxygéné 6-benzoylbenzoxazolinone.

1.6.1. PROPRIETES ANTIMICROBIENNES

Les antimicrobiens forment une famille de composés qui ont la capacité d'éliminer les bactéries (bactéricides) ou de réduire la prolifération de microbes (bactériostatiques) la croissance des microbes tels les bactéries (activité antibactérienne), les mycètes (activité antimycosique), les virus (activité antivirale), ou les parasites (activité antiparasitaire). Les antimicrobiens peuvent potentiellement être utilisés sur l'homme, les produits alimentaires, ou pour assainir un environnement. En outre, il est connu que les infections bactériennes produisent souvent la douleur et l'inflammation. Pratiquement, deux groupes d'agents (chimiothérapeutique, analgésique et anti-inflammatoire) sont prescrits simultanément.

Malheureusement, aucun des médicaments ne possède ces trois activités en une seule composante. Par conséquent, notre but est de trouver un composé ayant un double effet analgésique anti-inflammatoire et avec des activités antimicrobiennes. En recherchant un tel composé, nous avons trouvé que les noyaux 2-benzazolinones sont parmi les portions sur lesquelles les études ont été concentrées. En particulier, et puisque la 2-benzoxazolinone est aussi un isostère cyclique de la coumarine (Figure 1.10) dont les activités antimicrobiennes ont fait l'objet d'une large étude.^{[100],[101]} Tous ces éléments nous ont fait penser que les 2-benzoxazolinones sont des composés prometteurs pour la découverte de médicaments à propriétés analgésique-anti-inflammatoire et antimicrobienne.

[99] A. Geronikaki, E. Satiropoulou, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **1993**, 79, 355–362.

[100] L. Jund, J. Corse, A. S. King, H. Bayne, K. Mihrag, *Phytochemistry*, **1971**, 10, 2971.

[101] S. L. El-Ansary, E. I. Aly, M. A. Halem, *Egypt J. Pharm. Sci.*, **1992**, 33, 379.

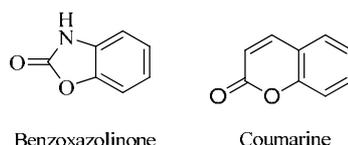


Figure 1.10: Analogie structurale (remplacement du groupe -NH- par -CH=CH-).

1.6.2. Propriétés anti-mycobactériennes

Un anti-mycobactérien est un médicament de type antibiotique utilisé pour lutter contre les infections provoquées par les mycobactéries. On compte parmi ces médicaments les traitements contre la tuberculose.

Très récemment, Reddy et Coll.^[102] publient leurs travaux sur l'étude de relations structure-activité de nouveaux dérivés à base d'un squelette 2-benzoxazolinone. Ils ont montré que la présence d'un substituant amide ou uréido dans la structure du noyau 2-benzoxazolinone serait importante pour l'activité anti-mycobactérienne *in vitro* contre *M. tuberculosis* H37Rv (Mtb). En se basant sur les valeurs des MIC utilisées dans cette étude, le criblage anti-mycobactérien des composés synthétisés révèle que tous les composés testés ont montré une activité anti-mycobactérienne modérée à bonne. Le composé contenant un radical vinyle (Figure 1.11) a montré une excellente activité contre les mycobactéries, similaire à celle de l'**Ethambutol**, un médicament antituberculeux synthétique spécifiquement actif sur les mycobactéries.

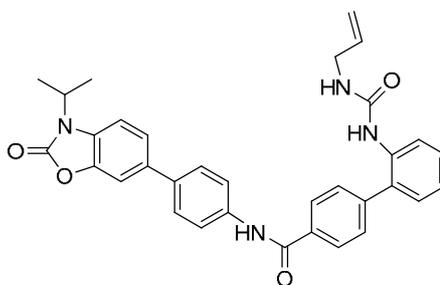


Figure 1.11: Dérivés à base d'un squelette benzoxazolinone contenant un substituant amide ou uréido anti-mycobactériennes.

Solen URLU CICEKLI et Coll.^[103] ont également synthétisés de nouveaux dérivés bases de Schiff 3-[(4-amino-5-thioxo-1,2,4-triazole-3-yl)méthyl]-2(3*H*)-benzoxazolone à propriétés antimicrobiennes potentielles. Les composés synthétisés montrent une activité modérée contre les mycobactéries dont les valeurs de CMI varient de 128 à 512 µg/ml. Le

[102] K. Reddy, C. Aruna, J. P. Sridevi, P. Yogeewari, D. Sriram, Med Chem (Los Angeles)., **2017**, 7 : 904-907.

[103] S. Urlu Cicekli, T. Onkol, S. Ozgen, M. Fethi Sahin, Rev. Roum. Chim.,**2012**, 57(3), 187-195.

composé correspondant à un aldéhyde substitué par un brome en position 2 du noyau aromatique aldéhydique (R=2-Br, figure 1.12) a montré une meilleure activité contre *M. tuberculosis* H37Rv que les autres composés (MIC_S 128 µg/ml). Les résultats obtenus des activités anti-mycobactériennes ont montré que les composés ayant un groupe halogène sur le noyau aromatique montraient une bonne activité anti-mycobactérienne parmi tous les composés synthétisés.

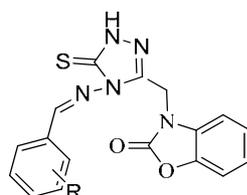


Figure 1.12: Dérivés bases de Schiff benzoxazolone 3-substitués à propriétés antimicrobiennes.

1.6.3. Propriétés Antifongiques et antibactériennes

Un certain nombre de dérivés 3-(4-substitués benzoylmethyl)-2-benzoxazolinones ont été synthétisés, par réaction entre la 2-benzoxazolinone et le bromure de phénacyle substitué en 4 dans l'éthanol par Meriç K. et Coll.^[104] (Figure 1.13). Pour le dépistage de l'activité antimicrobienne, les valeurs de la concentration minimale d'inhibition (CMI) ont été déterminées vis-à-vis deux bactéries à Gram positif, et une bactérie à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) et de trois champignons de type levure (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*). Les résultats des activités antimicrobiennes des composés synthétisés ont été évalués en comparaison avec les médicaments standards Ampicilline et Flucanazole respectivement.

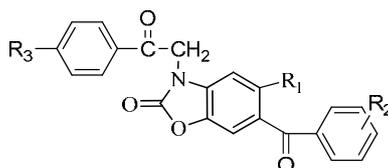


Figure 1.13: Dérivés 6-benzoylbenzoxazolinones-3-substitués.

Dans un autre article publié par Priya R Modiya et Chhaganbhai N Patel,^[105] décrivant la synthèse et l'interprétation biologique pour une famille de six composés finaux et de trois intermédiaires dérivés de 5-chloro-2-benzoxazolinone substitués par des noyaux de type sulfonamide, halogénobenzyle et azole. L'activité antibactérienne de tous les composés est mesurée contre diverses bactéries à Gram positif et Gram négatif, et champignons de type

[104] M. Koksall, N. Gokhan, H. Erdoğan, M. Ozalp, M. Ekizoğlu, *Il Farmaco*, **2002**, 57, 535–538.

[105] R. Priya Modiya, N. P. Chhaganbhai, *Organic and Medicinal Chemistry Letters.*, **2012**, 2:29.

levure. Les composés ci-dessous, **P4A**:3-benzyl-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one et **P4B**:5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one ont montré une bonne activité antibactérienne et antifongique, la moitié de l'ampicilline et du Cephalexine. Le composé **P4A**:3-benzyl-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one, **P4B**:5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one. et **P6A**: Acide 4-[(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)amino]benzoïque ont une bonne activité contre *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. Le composé **P2B**:5-chloro-3-(2,4-dichlorobenzyl)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one a une bonne activité antifongique, représentant la moitié du médicament Miconazole contre *Candida albicans*.

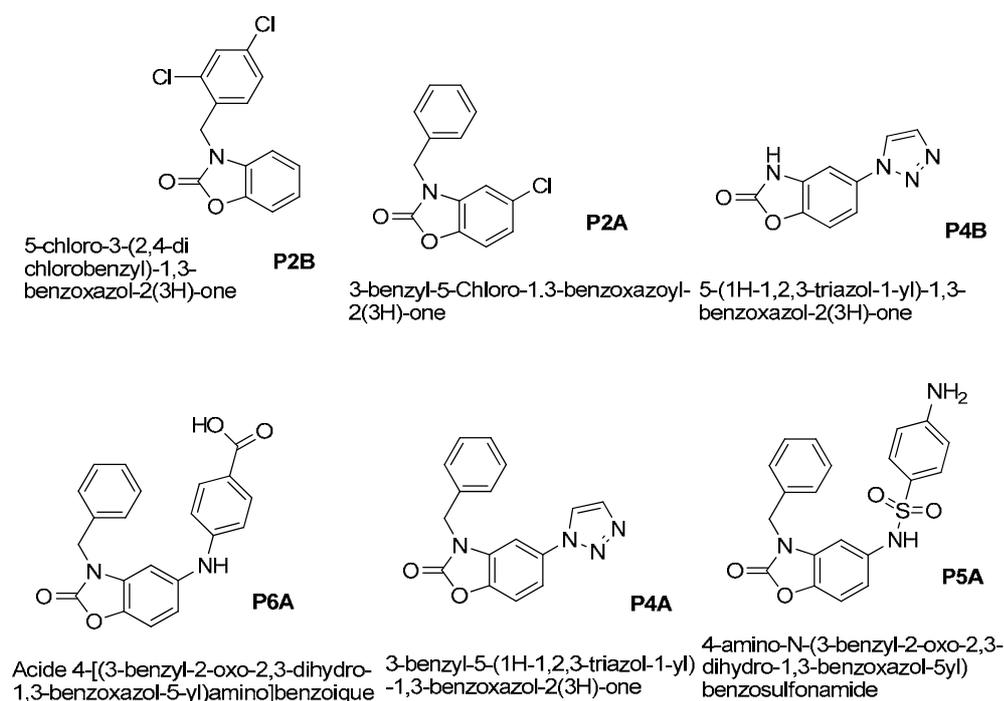


Figure 1.14: Dérivés de 5-chloro-2-benzoxazolinone substitués par des noyaux de type sulfonamide, et halogénobenzyle et azole.

Une série de dérivés acétohydrazide bases de Schiff N'-(substitué benzylidène)-2-(benzo[d]oxazol-3(2*H*)-yl)acétohydrazide ont été évaluées pour leurs activités antimicrobiennes *in vitro* par P. Rohilla et Coll.^[106]. Les résultats de l'activité antimicrobienne ont révélé que le composé avec un groupement (R₃=4-carbaldéhyde) était l'agent antimicrobien le plus puissant vis-à-vis de *B. subtilis*, *S. aureus* et *C. albicans*, (CMI=1.01, 2.02 et 1.01 respectivement).

[106] P. Rohilla, A. Deep, M. Kamra, B. Narasimhan, K. Ramasamy, V. Mani, R. K. Mishra, S. M. Lim, *Drug. Res. (Stuttg.)*, **2014**, *64*,1-5.

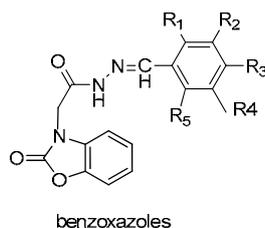


Figure 1.15: Dérivés hydrazones de la benzoxazolinone ayant des activités antimicrobiennes.

Et le composé ayant ($R_2=R_3=R_4=O-CH_3$) s'est avéré être l'agent antibactérien le plus puissant contre *E. coli*. Tandis que le composé avec $R_3=-NO_2$, a montré qu'il est agent antifongique le plus puissant contre *A. niger*

En conclusion, les composés avec un groupement ($R=CHO$) et ($R=O-CH_3$) sont susceptibles de pouvoir être choisis comme chef de file, pour le développement de nouveaux agents antimicrobiens respectivement.

Tijen ÖNKOL et Coll.^[107] ont synthétisé une série de sept dérivés bases de Schiff 5-chloro-2(3*H*)-benzoxazolinone-3-acétyl-2-(*p*-substitués benzal-hydrazone), et quatre dérivés 5-chloro-2(3*H*)-benzoxazolinone-3-acétyl-2-(*p*-substitués acétophénone)hydrazones (Figure 1.16) et les avaient examinés pour leur activité antimicrobienne.

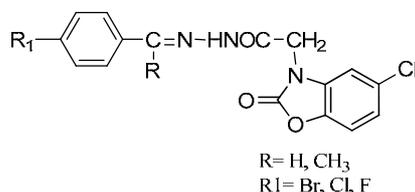


Figure 1.16: Structure de 5-chloro-2(3*H*)-benzoxazolinone-3-acétyl-2-(*p*-substitués benzal et acétophénone)hydrazones.

Dans cette étude, la méthode de synthèse par micro-ondes et l'évaluation antimicrobienne de tous les composés ont également été signalés pour la première fois. Les valeurs de la concentration d'inhibition minimale (CMI) des composés sujets de l'étude, ont été déterminées par la méthode de micro-dilution en utilisant deux bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), deux bactéries à Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) et deux champignons de levures (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*). Les résultats obtenus montrent que la présence d'un substituant électronégatif sur le noyau aromatique de l'aldéhyde des dérivés préparés, augmente les activités antibactériennes et antifongiques.

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

Erol et Coll.^[108] ont signalé l'activité antimicrobienne de divers composés 6-acyl-3-cyanométhyl-2(3*H*)-benzoxazolone et 6-acyl-3-thiazolinométhyl-2(3*H*)-benzoxazolone(Figure 1.15). La plupart de ces composés avaient montré une bonne activité antifongique, tandis que les composés avec un groupement chloro en positions 2 et 3 du cycle aromatique, avaient montré une activité antimicrobienne à large spectre. Une année plus tard, le même groupe avait montré dans une autre étude, l'activité antimicrobienne pour les dérivés 6-acyl-3-cyanoéthyl-2(3*H*)-benzoxazolone et 6-acyl-3-thiazolinoéthyl-2(3*H*)-benzoxazolone (Figure 1.17).^[109]

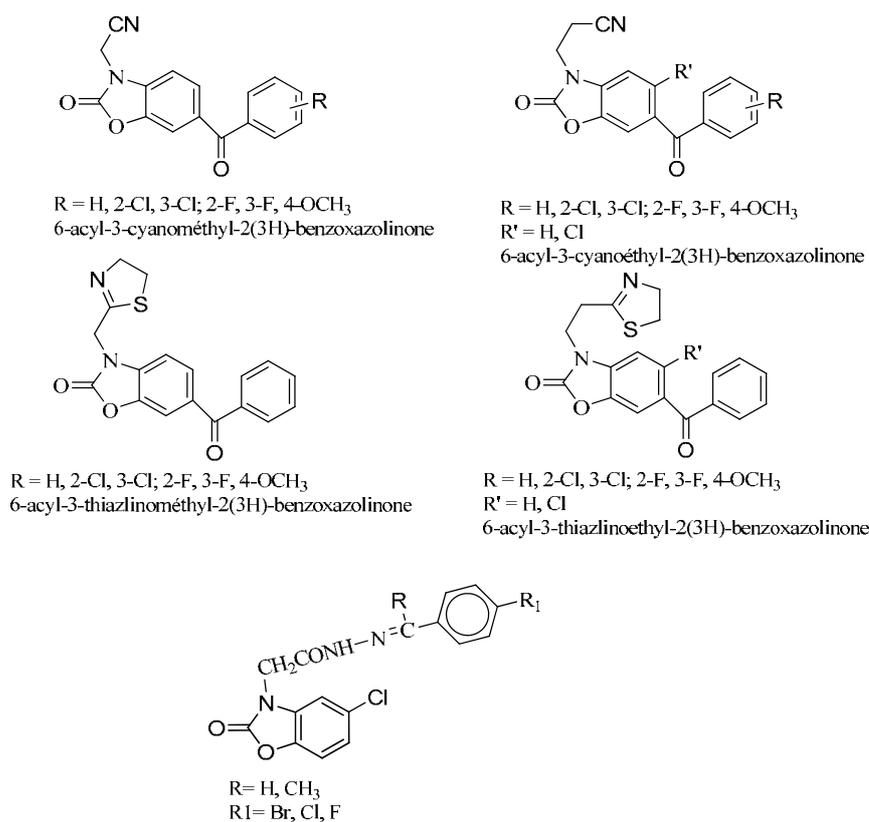


Figure 1.17:Dérivés de la benzoxazolinone ayant des activités antimicrobiennes.

L. Srikanth et Coll.^[110] ont examiné les activités antibactérienne d'une série de dérivés 2-benzoxazolinone impliquant les noyaux 1,3,4-thiadiazole et 1,3,4-oxadiazole (Figure 1.18), et les a évalués pour leur activité antibactérienne. Tous les composés synthétisés ont été criblés pour l'activité antibactérienne. On a trouvé que les composés ont une bonne activité contre les bactéries à Gram positif que pour les bactéries à Gram négatif.

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

[109] D. D. Eroll, M. D. Aytemirl, N. Yulug, *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, 31,731.

[110] L. Srikanth, U. Naik, R. Jadhav, N. Raghunandan, J. V. Rao, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, **2010**,1(4), 260-271.

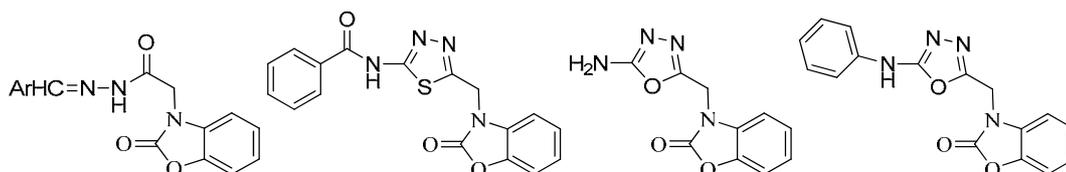


Figure 1.18: Dérivés benzoxazolinoniques 3-substitués impliquant les noyaux 1,3,4-thiadiazole et 1,3,4-oxadiazole.

Jian-Quan Weng et Coll.^[111] ont étudiés l'activité antifongique d'une série de nouveaux dérivés 3-[(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl]benzo[*d*]thiazol-2(3*H*)-ones. Les résultats préliminaires des essais biologiques indiquent que certains d'entre eux montrent une activité d'inhibition modérée contre *Colletotrichum orbiculare*, *Botrytis cinerea* et *Rhizoctonia solani*. Les composés synthétisés pourraient être considérés comme composés *leads* utiles pour le développement de substances fongicides potentielles.

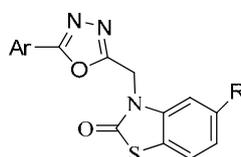


Figure 1.19: Dérivés 3-[(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)méthyl]benzothiazolinones antifongiques.

Holbová et coll. ont aussi synthétisé une nouvelle série de bases de Mannich benzothiazolinoniques substituées en position 3 de type 3-(2-alkylthio-6-benzothiazolyl-aminométhyl)-6-bromo-2-benzothiazolinones (Figure 1.20), à partir de 6-bromo-3-hydroxyméthyl-2-benzothiazolinone et 2-thio-6-aminobenzothiazole (alkyle=méthyle et n-nonyle, un groupe isopropyle, allyle, cyclopentyle et benzyle). La majorité des composés testés possèdent une activité antifongique.^[112]

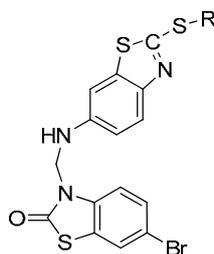


Figure 1.20: Bases de Mannich benzothiazolinoniques substituées en position 3.

Ognyan Petrov et Coll.^[113] ont synthétisés aussi, une série de nouveaux dérivés de l'imidazole contenant le fragment 2(3*H*)-benzoxazolone ou 2(3*H*)-benzothiazolone en tant

[111] J.-Q. Weng, X.-H. Liu, H. Huang, C.-X. Tan, J. Chen, *Molecules* **2012**, *17*, 989-1001.

[112] E. Holbová, E. Sidóová, M. Zemanová, I. Drobnicová, *Chem. Papers*, **1990**, *44*, 363-368.

[113] O. Petrov, M. Gerova, K. Petrova, Y. Ivanova, *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, *46*, 44-48.

qu'agents antifongiques potentiels analogues du médicament antifongique le bifonazole (Figure 1.21). Tous les composés ont été testés *in vitro* contre *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* et *Candida krusli*. Les composés les plus actifs de la série ont montré une faible activité antimicrobienne contre *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* et *Candida krusli* avec des valeurs de CMI de 100 à 400 μM .

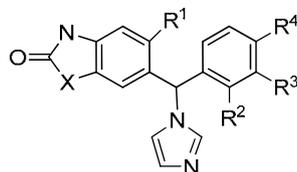
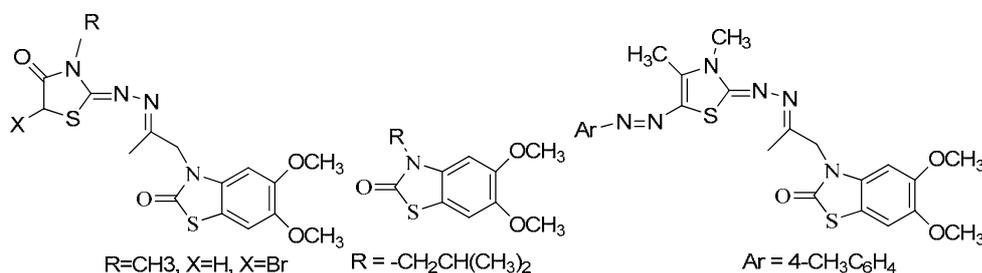


Figure 1.21: Dérivés de l'imidazole contenant le fragment 2-benzazolinone antifongiques potentiels.

Compte tenu de l'intérêt thérapeutique potentiel pour cette classe de composés, El-Kady et Coll.^[114] ont de leur part, synthétisé plusieurs dérivés de la benzothiazolinone contenant la portion 1,3-thiazole. Les nouveaux composés ont été évalués en tant qu'agents antimicrobiens (Figure 1.22). La plupart des composés nouvellement synthétisés ont été testés sur des souches de bactérie à Gram positif et Gram négatif, montrant ainsi une activité antibactérienne prometteuse. Le composé 3-méthyl-1,3-thiazolidine-2,4-dione-2- $\{[2-(5,6\text{-diméthoxy-2-oxo-1,3-benzothiazol-3}(2H)\text{-yl})-1\text{-méthylethylidène}]$ hydrazone $\}$ R=CH₃, X=H ci-dessous a montré qu'il est l'agent antifongique le plus puissant, en comparaison au médicament de référence. D'après les résultats des testes antibactériennes obtenus, il était clair que les dérivés N-isobutylbenzothiazole X=Br, R=-CH₂CH(CH₃)₂, thiazoldiazene Ar=4-CH₃C₆H₄, thiazolidinhydrazone Ar=C₆H₅ et thiosemicarbazide R=Me et Ar=Ph présentaient une large activité antibactérienne vis-à-vis les souches de bactérie à Gram négatif et Gram positif testées.



[114] M. El-Kady, E. M. H. Abbas, M. S. Salem, A. F. M. Kassem, S. I. Abd El-Moez, *Res Chem Intermed*, **2015**,

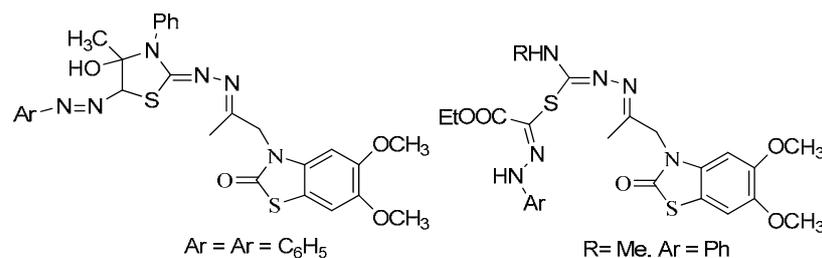


Figure 1.22: Dérivés benzothiazolinoniques contenant les portions thiazolidinone, N-isobutylbenzothiazole, thiazoldiazene, thiazolidinhydrazine et thiosemicarbazide.

1.6.4. Propriétés antivirales

Le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) a été reconnu comme l'agent contribuant à la transmission et le développement du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA). Avec l'augmentation de la résistance du rétrovirus VIH-1 aux médicaments actuels, il existe un besoin pour le développement de nouvelles molécules. La nature unique de la réflectivité, le cycle du VIH-1 fournit de nombreuses cibles potentielles pour des interventions thérapeutiques.^[115]

Dans le cas du développement d'un nouveau remède contre les virus, Sutoris et Coll.^[116] ont également décrit la synthèse de nouveaux dérivés mono/bis-base de Mannich 3-substitué de la 2-benzothiazolinone (Figure 1.23). L'activité antivirale des composés préparés ainsi que celle de la 2-benzothiazolinone elle-même a été étudiée.

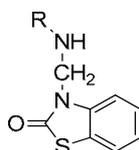


Figure 1.23: Mono/bis-base de Mannich 3-substitué de la 2-benzothiazolinone à activité antivirale.

Les dérivés synthétisés montrent une activité atteignant un degré de sélectivité presque moyen contre le virus *Vakcinia*. Les composés sont inefficaces contre les virus NDV et WEE. La taille de la zone d'inhibition dans le cas du virus *Vakcinia* est à peu près la même pour la 2-benzothiazolinone et le 2-MBT. L'effet inhibiteur de la 2-benzothiazolinone sur la multiplication du virus NDV est négligeable. Une comparaison des activités antivirales du dérivé 2-benzothiazolinone et également du dérivé substitué la 2-benzothiazoline-2-thione, montre que le remplacement du soufre par l'oxygène entraîne une perte de l'activité biologique.

[115] M. L. Barreca, A. Chimirri, L. D. Luca, A. M. Monforte, P. Monforte, A. Rao, M. Zappala, J. Balzarini, E. D. Clercq, C. Pannecouque, M. Witvrouw, *Bioorg Med Chem Lett*, **2001**, 11:1793-1796.

[116] V. Sutoris, M. Šušliaková, E. Holbová, B. Rada, *Chem. zvesti*, **1980**, 34 (5), 700-705.

Onkol et Coll. ont préparé de nouveaux dérivés d'hydrazone en utilisant la molécule 5-chloro-2-benzothiazolone biologiquement active en tant que composé de départ. Les activités antivirales ainsi que la cytotoxicité ont été testés contre le virus de l'ADN d'herpès simplex de type 1 (HSV-1) et le virus de l'ARN Parainfluenza 3 (PI-3). Les résultats obtenus ont montré que les composés préparés étaient efficaces contre le virus de l'ADN de HSV-1 (Figure 1.24).^[117]

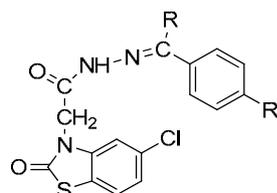


Figure 1.24: Dérivés hydrazones de la 5-chloro-2-benzothiazolinone à activité antivirale.

Van derpoorten et Coll.^[118] quant à eux, ont préparés de nouvelles 6-benzoyl-2-benzazolinones et évalués leur activité contre les virus VZV, CMV, HIV-1 et HIV-2, ainsi que leur cytotoxicité. Plusieurs composés se sont révélés avoir une activité inhibitrice sélective *in vitro* contre le **cytomégalo**virus **humain** (CMVH) et le **virus varicelle-zona** (VVZ) (Figure 1.25). Par conséquent, ces composés peuvent représenter de nouveaux chefs de file pour le développement de médicaments CMV et VZV spécifiques.

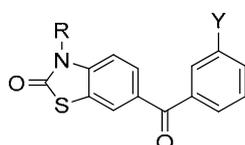


Figure 1.25: 6-benzoyl-2-benzazolinones à activité antivirale potentielle.

Dans une autre étude réalisée par Deng et Coll. concernant la synthèse d'une série d'alkenyldiarylmethanes (ADAMs) contenant le noyau benzoxazolinone (Figure 1.26). Les produits synthétisés ont été testés pour leur activité anti-VIH.^[119] L'incorporation du noyau benzoxazolone dans le système alkenyldiarylmethane (ADAMs), a généré plusieurs composés actifs, dont le plus puissant est celui où ($R_1=-CH_3$; $R_2=-OCH_3$; $R_3=-COOCH_3$), présentait des potentialités ou puissances voisines à celles des médicaments standards Névirapine et Efavirenz.

[117] T. Önkol, B. Çakir, S. Ito, B. Özçelik, M. F. Sahin, *Turk J. Pharm. Sci.*, **2009**, *6*, 195-206.

[118] K. Van derpoorten, H. Ucar, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, E. De Clercq, J. H. Poupaert, *Antivir. Chem. Chemother.*, **1999**, *10*, 87-97.

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

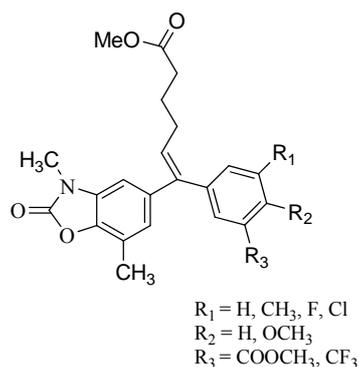


Figure 1.26: Alkenyldiarylmethanes (ADAMs) contenant le noyau benzoxazolone à activité anti-VIH.

Une nouvelle classe de dérivés 2-benzoxazolinoniques a été conçue et synthétisée, dans un objectif d'étudier ses propriétés inhibitrices du virus de l'immunodéficience (anti-immunodéficience) humaine. L'évaluation biologique de tous les composés synthétisés a révélée que tous les composés étaient actifs contre le virus de l'immunodéficience humaine à 100 μM . Il a été également constaté que la plupart des composés n'ont présenté aucune cytotoxicité significative à la concentration de 100 μM . Le composé le plus puissant avec un noyau thiadiazole a inhibé le virus-1 de l'immunodéficience humaine avec un taux de 84%. Les résultats obtenus dans cette étude indiquent que les composés synthétisés peuvent fournir une très intéressante base pour le développement de nouveaux agents anti-VIH.

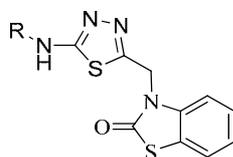


Figure 1.27: Dérivés 2-benzoxazolinoniques avec un noyau thiadiazole agents anti-VIH.

1.6.5. PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANALGESIQUES

Les maladies rhumatismales sont parmi les causes les plus répandues d'invalidité dans les pays occidentaux, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont encore les remèdes les plus couramment utilisés. Les AINS causent plusieurs effets nocifs graves, le plus important est une lésion gastrique qui pourrait causer plus tard une ulcération gastrique et une lésion rénale.^[120] La tentation de développer des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens qui sont dépourvus de toxicité des AINS classiques, particulièrement les blessures gastro-intestinales, suivant plusieurs stratégies. L'une d'entre elles est l'inhibition sélective de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2).^{[121],[122]} Bien que les agents qui inhibent la COX-2 tout en

[120] M. M. Wolfe, D. R. Lichtenstein, G. Singh, *New Engl. J. Med.* **1999**, 340, 1888.

[121] G. Dannhardt, W. Kiefer, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 109.

[122] W. Kiefer, G. Dannhardt, *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2005**, 1, 431.

épargnant la COX-1 représentaient un nouveau développement thérapeutique attractif, ils ont également donné naissance à certains des effets secondaires observés avec la double inhibition des Cox des AINS traditionnelles, nommément effets sur le rein qui pourraient se manifester par une augmentation de l'incidence de l'hypertension, de l'œdème et des états cliniques associés.^{[123],[124],[125]} par conséquent, les inhibiteurs sélectives de la COX-2 ne sont peut-être pas la bonne stratégie pour surmonter les effets néfastes de AINS conventionnels qui sont utilisés pour les maladies inflammatoires chroniques à long terme. L'autre stratégie est l'inhibition de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS), qui contribue à l'inflammation aiguë et chronique.^{[126],[127],[128]} En effet, dans le but de la recherche de nouveaux agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, la conception et la synthèse de quelques dérivés 2-benzoxazolinones a été investie dans notre groupe de recherche (Figure 1.28).^[21] Dans la littérature on trouve un nombre considérable de composés qui ont été préparés, et qu'ils ont montrés des activités analgésique-anti-inflammatoire comparable ou supérieure à celle de l'indométhacine.^{[129],[130],[131],[132],[133],[134],[135],[136],[137],[138]}

Le tiaramide qui a ce système cyclique 1-[(5-yl-chloro-2-benzisothiazole-3-)-2-acétyl]-4-hydroxyéthylpipérazine a été synthétisé en 1972 par Ferreira et Coll.^[139] Cette structure montre une forte activité anti-inflammatoire en empêchant la synthèse des prostaglandines.

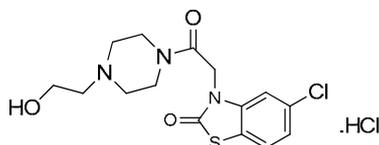


Figure 1.28:Tiaramide.

[123] M. Burnier, *Expert Opin. Drug Saf.* **2005**, *4*, 491.

[124] D. Wong, K. Wang, Y. Cheng, G. A. FitzGerald, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2005**, *5*, 204.

[125] R. D. Rudic, D. Brinster, Y. Cheng, S. Fries, W. L. Song, S. Austin, T. M. Coffman, G. A. FitzGerald, *Circ. Res.* **2005**, *96*, 1240.

[126] A. K. Nussler, T. R. Billiar, *J. Leukocyte Biol.* **1993**, *54*, 171.

[127] H. Ohshima, H. Bartsch, *Mutat. Res.* **1994**, *305*, 253-64.

[128] F. R. Cochran, J. Selph, P. Sherman, *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 547-63.

[129] H. Erdoğan, M. Debaert, J. Cazin, *Arzneimittel-Forsch* **1991**, *41*, 73.

[130] N. Gökhan, H. Erdoğan, B. C. Tel, R. Demirdamar, *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 625.

[131] N. Gökhan, H. Erdoğan, N. T. Durlu, R. Demirdamar, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**, *332*, 43.

[132] N. Gökhan, H. Erdoğan, N. T. Durlu, R. Demirdamar, *Farmaco* **1999**, *54*, 112.

[133] E. Palaska, N. Gökhan, H. Erdoğan, B. C. Tel, R. Demirdamar, *Arzneimittel-Forsch* **1999**, *49*, 9, 75.

[134] Ü. Calıs, N. Gökhan, H. Erdoğan, *Farmaco* **2001**, *56*, 719-724.

[135] N. Gökhan, H. Erdoğan, N. T. Durlu, R. Demirdamar, M. Özalp, *Arzneimittel-Forsch* **2003**, *53*, 114.

[136] N. Gökhan, G. Aktay, H. Erdoğan, *Turk J. Chem.* **2004**, *28*, 123.

[137] N. Gökhan, M. Köksal, E. Küpeli, E. Yesilada, H. Erdoğan, *Turk J. Chem.* **2005**, *29*, 445.

[138] M. Köksal, N. Gökhan, E. Küpeli, E. Yesilada, H. Erdoğan, *Arch. Pharm.* **2005**, *338*, 117.

[139] Fujisavata Pharmaceutical Co. Ltd., FR 2035788 (1971), *Chem. Abstr.* **1971**.

Un autre produit actif, la 6-benzoylbenzothiazolinone (**S-14080**, Figure 1.29) a fait l'objet d'une étude pharmacologique plus approfondie, il a été développé jusqu'au stade de la phase II des essais cliniques comme médicaments analgésiques. Il a mis en évidence une activité analgésique très intéressante, qui est trois fois plus intense que celle de son bioisostère la 6-benzoylbenzoxazolinone (**10194 CERM**).^[140]

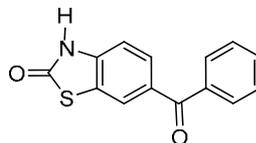


Figure 1.29:6-benzoylbenzothiazolinone (**S-14080**).

Dans une étude très récente, Mulazim et Coll.^[141] ont réalisés une étude sur les activités analgésiques et anti-inflammatoires probables pour de nouveaux dérivés benzoxazolinoniques portant des substituant de type arylpipérazine. L'indométhacine (INDO) et l'acide acétylsalicylique (AAS) ont été utilisés comme médicaments inhibiteurs non sélectifs de référence des cyclooxygnases (COXs). Tous les composés synthétisés ont révélés des propriétés anti-inflammatoires prometteuses. Le composé ci-dessous, avec un groupement pyrimidylpipérazine, a montré une bonne activité analgésique avec environ 35% d'effet possible maximum (EPM).

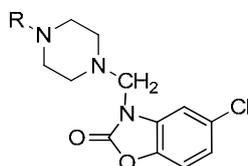


Figure 1.30:Dérivés benzoxazolinoniques portant des substituant de type arylpipérazine.

De nouveaux dérivés 3-[2-(2-/4-pyridyl)éthyl]benzoxazolinone(benzothiazolinone) ont été synthétisé par Gökhan et al par réaction entre la 2-/4-vinylpyridine et des benzazolinones appropriés,^[142]et les activités analgésiques de ces composés ont été étudiées. Les résultats des tests des activités analgésiques de ces composés ont révélés que la plupart des composés à une dose de 100 mg/kg ont des activités analgésiques plus élevées que l'acide acétylsalicylique. Les composés avec des substituants bromés en position 6 sur le noyau phényle, semblaient montrer moins d'activité que ceux avec les dérivés fluorés. Ces résultats suggèrent que les noyaux 2-benzazolinones peuvent jouer un rôle important dans la gestion de la douleur.

[140] S. H. Ferreira, B. B. Lorenzetti, M. Devissaguet, D. Lesieur, Y. Tsouderos, *British J. Pharm.*, **1995**, 114, 303–308.

[141] Y. Mulazim, C. Berber, H. Erdogan, M. H. Ozkan, B. Kesanli, *European Biotechnology Thematic Network Association Volume 1 Issue 3*, **2017**.

[142] N. Gökhan, G. Aktay, H. erdoğan *Turk J Chem*, **2004**,28, 123–132.

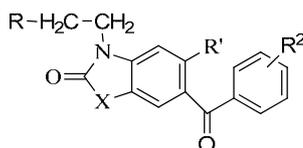


Figure 1.31:3-[2-(2-/4-pyridyl)éthyl]benzazolinones à activité analgésique potentielle.

Onkol et Coll. ont étudié l'activité analgésique et anti-inflammatoire des dérivés de 2-(6-benzoyl-2-benzothiazolinon-3-yl)-acétamides (Figure 1.32).^[143]

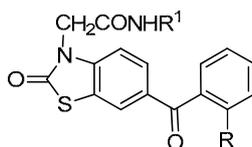


Figure 1.32:6-benzoylbenzothiazolinones 3-substitués acétamides analgésiques et anti-inflammatoires.

Dans cette étude, les tests des activités analgésiques et anti-inflammatoires des composés synthétisés ont été réalisés. Les composés N-(4-chlorophenyl)-2-[6-(2-fluorobenzoyl)-2-benzothiazolinone-3-yl]acetamide, N-(3-chlorophenyl)-2-[6-(2-fluorobenzoyl)-2-benzothiazolinone-3-yl]acetamide, N-(4-chlorophenyl)-2-[6-(2-chlorobenzoyl)-2-benzothiazolinone-3-yl]acetamide, et N-(3-chlorophenyl)-2-[6-(2-chlorobenzoyl)-2-benzothiazolinone-3-yl]acetamide ont montré des activités analgésiques et anti-inflammatoires comparables à celles des médicaments de référence sans lésions gastriques chez les animaux testés. De plus, tous les composés ont également été testés pour leur activité inhibitrice contre la cyclooxygénase (COX-1), la COX-2 et la 5-lipoxygénase (5-LOX), mais aucune inhibition significative n'a été observée dans les conditions des tests. En conclusion de cette étude, les dérivés benzamide avec les substituants 2-chloro ou 2-fluorobenzoyl dans la partie acyle présentaient des activités analgésiques et anti-inflammatoires *in vivo* au deuxième stade de l'inflammation. L'activité biologique la plus élevée des dérivés benzoyl 2-substitués pourrait être attribuée à l'effet du substituant halogène, qui peut forcer le noyau phényle à prendre la conformation la plus adaptée pour le cycle de la benzothiazolinone, provoquant une structure ressemblant aux dérivés de l'indométacine.

La synthèse de nouveaux 1-[3-(2-oxobenzothiazolin-3-yl)propanoyl]-4-substitués-thiosemicarbazides et leurs analogues cyclisés correspondants 3-[2-(2-oxobenzothiazolin-3-yl)éthyl]-4-substitués-1,2,4-triazol-5-thione dans lesquels la position 4 du noyau triazole a été

[143] T. Önkol, E. Banoglu, Y. Dünder, E. Kupeli, M. F. Sahin, *Med. Chem., Res.*, **2010**, *19*, 11-24.

substitué par le cyclohexyl, le méthyle, l'allyle, le phényle, le *p*-méthylphényle, le *p*-méthoxyphényle, le *p*-chlorophényle, le *p*-phényle, le benzyle et le phényléthyle pour le screening de leurs activités analgésiques et anti-inflammatoires ainsi que le potentiel d'ulcération gastrique chez les animaux testés (Figure 1.33).^[144] Aucun des composés, sauf les composés, R=Cyclohexyl: 1-[3-(2-Oxobenzothiazolin-3-yl)propanoyl]-4-cyclohexylthiosemicarbazide, R=*p*-Methylphenyl: 1-[3-(2-Oxobenzothiazolin-3-yl)propanoyl]-4-(4-methylphenyl)thiosemicarbazide et R=*p*-Nitrophenyl: 1-[3-(2-Oxobenzothiazolin-3-yl)propanoyl]-4-(4-nitrophenyl)thiosemicarbazide, n'a causé des lésions gastriques ou des saignements. On a prouvé que le composé R=*p*-Chlorophenyl: 1-[3-(2-Oxobenzothiazolin-3-yl)propanoyl]-4-(4-chlorophenyl)thiosemicarbazide a une activité analgésique et anti-inflammatoire plus élevée parmi les composés synthétisés. En conséquence, nous pouvons conclure que lorsque la distance entre le noyau 1,2,4-triazoline-5-thione et la 2-oxobenzothiazolinone a été augmenté de 2 atomes de carbone, l'activité de ces composés diminue, et la longueur de la chaîne de carbone entre les deux systèmes cycliques a été important pour l'activité analgésique et anti-inflammatoire.

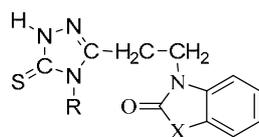


Figure 1.33: [3-(2-oxobenzothiazolin-3-yl)propanoyl]-4-substitué-thiosemicarbazides et analogues cyclisés correspondants [2-(2-oxobenzothiazolin-3-yl)éthyl]-4-substitués-1,2,4-triazol-5-thione.

Divers dérivés substitués de thiosemicarbazide, triazole, thiadiazole et de benzylidènehydrazine (Figure 1.34) ont été synthétisés et criblés pour des activités analgésiques et anti-inflammatoires par Yasemin Dündar et Coll.^[145]. La plupart des composés présentaient une activité analgésique et anti-inflammatoire élevée. Les composés 2-méthylamino-5-[(5-méthyl-2-benzoxazolinone-3-yl)méthyl]-1,3,4-thiadiazole (**C**: R₁=CH₃), 2-[2-(5-méthyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acétyl]-4-chlorobenzylidènehydrazine (**D**: R=Cl), 2-[2-(5-méthyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acétyl]-4-méthylbenzylidènehydrazine (**D**: R=CH₃), possédants une portion thiadiazole et benzylidènehydrazine ont montré une forte analgésie. Parmi les composés synthétisés, les composés 2-(5-méthyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acétylhydrazine (**1.3**) et 3-[(5-méthyl-2-benzoxazolinone-3-yl)méthyl]-4-phényl-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione (**1.4**: R₁=C₆H₅) à une dose de 100 mg/kg, et les composés 2-(5-méthyl-2-benzoxazolinone-3-yl)acétylhydrazine (**1.3**), 2-éthylamino-5-[(5-méthyl-2-

[144] Y. Dündar, B. Cakir, E. Küpeli, M. Fethi Sahin, N. Noyanalpan *Turk J Chem*, **2007**, *31*, 301–313.

[145] U. Salgin-Goksen, N. Gokhan-Kelekçi, O. Goktas, Y. Koysal, E. Kılıç, S. Isık, G. Aktay, M. Ozalp, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, *15*, 5738–5751.

Figure 1.35: Analogues benzothiazolinoniques récepteur sigma (σ).

Plusieurs dérivés 2-benzazolinone-3-substitués par un groupement acide acétique (**1.7**), propanamides (**1.8**) et acide propanoïque (**1.9**) ont été décrits comme antinociceptifs potentiels et agents anti-inflammatoires.^[147] Quelques exemples sont illustrés dans la (Figure 1.36) respectivement.

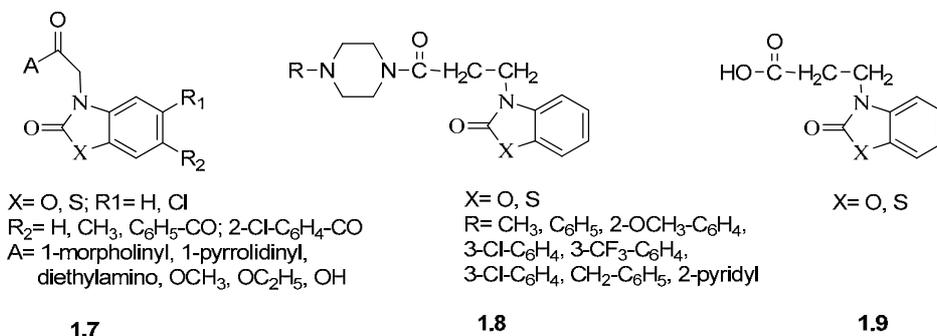


Figure 1.36: Exemples de dérivés 2-benzazolinones 3-substitués montrant des activités antinociceptives et anti-inflammatoires.

Dans le même sens, plusieurs dérivés 6-acyl-2-benzazolinone 3-substitués par une chaîne carbonée latérale acide acétique et propanoïque (**1.10**), ont aussi été synthétisés et criblés pour leurs activités analgésiques et anti-inflammatoires par Unlu et Coll.^[148]

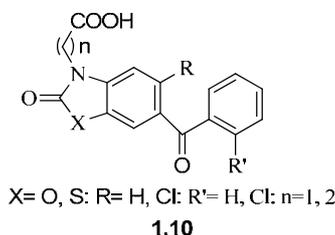


Figure 1.37: 6-acylbenzazolinones 3-substitués avec une chaîne latérale d'acide acétique et propanoïque analgésiques et anti-inflammatoires.

1.7. AUTRES PROPRIETES

Dans la recherche de nouveaux agents antioxydants, Yekini et Coll.^[149] ont étudié l'activité antioxydante des dérivés benzazolinoniques (Figure 1.38), et les résultats de cette étude montrent la présence d'une activité antioxydante pour ces composés.

[147] T. Önkol, S. Ito, E. Yildirim, M. F. Sahin, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2001**, 334, 17.

[148] S. Unlu, T. Önkol, Y. Dundar, B. Okcelik, E. Kupeli, E. Yesilada, N. Noyanalpaa, M. F. Sahin, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2003**, 336, 353.

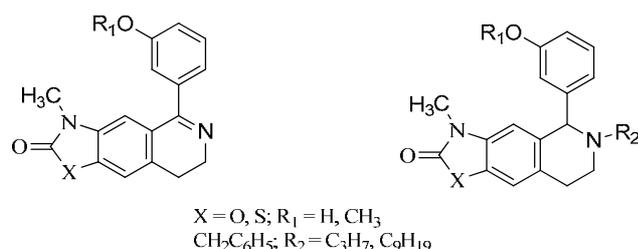


Figure 1.38: Dérivés benzazolinoniques à activité antioxydante.

Tzanova et Coll.^[150] ont décrit une synthèse efficace des trois nouvelles benzophénones contenant le groupement 1,3-thiazole. Leur pouvoir antioxydant a été évalué *in vitro* dans trois lignées de cellules cancéreuses (le MCF7, et les cellules mammaires hTERT-HME1 non cancéreuses, et les cellules cardiomyoblastes H9c2). L'analogue 5-(2,5-dihydroxybenzoyl)-2(3*H*)-benzothiazolone présente une activité antioxydante importante, et une faible cytotoxicité et peut diminuer la production d'espèces d'oxygène réactif générée par l'hydroperoxyde de tert-butyle (tBHP) dans les trois lignées cellulaires (Figure 1.39).

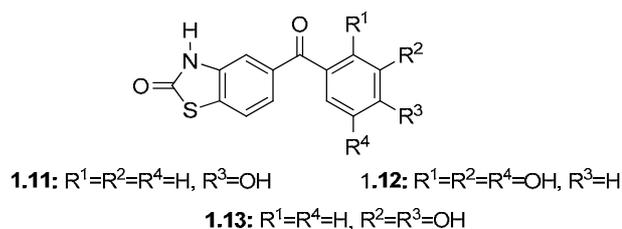


Figure 1.39: Benzophénones contenant le groupement 1,3-thiazole antioxydants.

Yabanoğlu et coll.^[151] ont réalisés une étude, dont l'objectif était la recherche d'une éventuelle propriété anti-oxydante des composés hydrazones à base de benzoxazolone. En conclusion, les données obtenues ont montré que les nouveaux composés portant un substituant hydroxyle sur le cycle aromatique (Figure 1.40), s'est révélé le plus efficace et il présente de remarquables propriétés anti-oxydantes grâce à l'évaluation de la capacité de la réduction et l'activité de balayage DPPH.

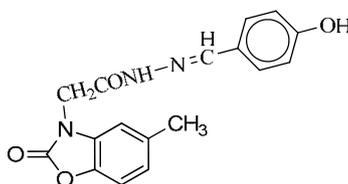


Figure 1.40: Composés hydrazones à base de benzoxazolone.

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

[150] T. Tzanova, M. Gerova, O. Petrov, M. Karaivanova, D. Bagrel, *European J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 2724–2730.

[151] S. Y. Çiftçi, N. G. Kelekçi, U. Salgın, G. Gülberk, U. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, **2011**, *31*(1), 27-50.

Une série de dérivés benzazolinoniques (Figure 1.41) a été synthétisée et évaluée pour leur activité anti-convulsivante. Les produits préparés ont montré une activité anti-convulsivante significative.^[152]

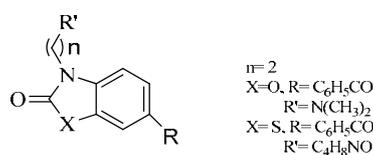


Figure 1.41:Exemples de dérivés benzazolinones à activité anticonvulsivante potentielle.

Le même groupe avait signalé l'activité anti-convulsivante pour une série de dérivés benzazolinones (Figure 1.42). Les résultats de l'étude ont montré que plusieurs de ces composés avaient montrés une activité anti-convulsivante significative.^[153]

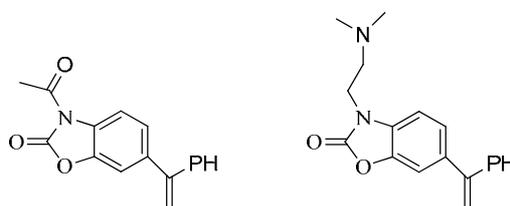


Figure 1.42:Dérivés 2-benzoxazolinones à activité anti-convulsivante.

Une nouvelle série d'arylpipérazinylalkyl 2-benzoxazolinones et de 2-benzothiazolinones a été conçue, synthétisée et testée pour évaluer leur affinité pour les récepteurs 5-HT7 et 5-HT1A.^[154] Les composés avec un noyau 2-benzothiazolone avaient généralement des valeurs d'affinité supérieures aux composés 2-benzoxazolones correspondants. En particulier, les dérivés possédant un alkyle à six ou sept chaînons entre la 2-benzothiazolone et l'arylpipérazine ont des valeurs K_i dans la gamme subnanomolaire pour le récepteur 5-HT1A et dans la gamme nanomolaire basse pour le récepteur 5-HT7, indiquant qu'ils peuvent être des ligands doubles intéressants. Les études de modélisation moléculaire ont révélé différentes poses d'amarrage pour les composés étudiés dans des modèles d'homologie des récepteurs 5-HT1A et 5-HT7, ce qui explique leurs affinités déterminées expérimentalement. De plus, l'analyse structurale des empreintes digitales par interaction a identifié des résidus importants d'acides aminés pour les interactions spécifiques des arylpipérazines à longue chaîne dans les poches de liaison des deux récepteurs de la sérotonine.

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

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

[154] L. Salerno, V. Pittal_a, Maria N. Modica, M. A. Siracusa, S. Intagliata, A. Cagnotto, M. Salmona, R. Kurczab, Andrzej, J. Bojarski, G. Romeo, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, *85*, 716-726.

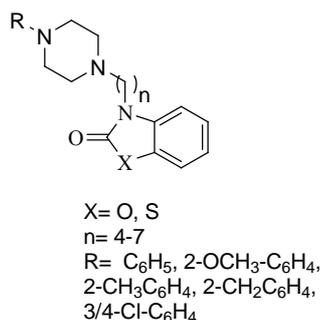


Figure 1.43: Dérivés 2-benzazolinones à affinité pour les récepteurs 5-HT7 et 5-HT1A.

L'hème oxygénase (Ho) est une enzyme cytoprotectrice qui peut être plus exprimée dans certaines conditions pathologiques, y compris certains cancers. Dans ce travail, de nouveaux dérivés de l'imidazole ont été conçus et synthétisés comme inhibiteurs de l'hème oxygénase-1 (Ho-1) et de l'hème oxygénase-2 (Ho-2).^[155] Dans ces composés, le noyau imidazole, crucial pour l'activité, est relié à un groupe hydrophobe, représenté par des portions aryloxy, benzoxa(thia)zolinone, au moyen de chaînes alkyles ou thioalkyles de longueur différente. Plusieurs des composés testés étaient puissants et/ou sélectifs contre l'une des deux isoformes de l'Ho. De plus, la plupart des dérivés pentyl ont montré qu'ils étaient de meilleurs inhibiteurs de Ho-2 par rapport à Ho-1, révélant un rôle critique de la chaîne alkyle dans la discrimination entre les deux isoenzymes. Des composés qui montraient un meilleur profil de l'inhibition de L'hème oxygénase (Ho) ont été sélectionnés et testés pour évaluer leurs propriétés cytotoxiques dans les lignées cellulaires du cancer de la prostate et du sein (DU-145, PC3, LnCap, MDA-MB-231 et MCF-7). Dans ces essais, les dérivés aryloxyalkyles sont plus cytotoxiques que les benzothiazolethioalkyles; en particulier, le composé (**1.14**) était actif contre toutes les lignées cellulaires testées, confirmant les propriétés anti-prolifération des inhibiteurs de Ho et leur utilisation potentielle dans le traitement de cancers spécifiques.

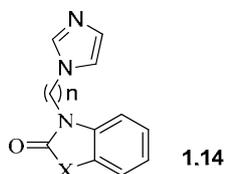


Figure 1.44:Dérivés benzazolinones de l'imidazole inhibiteurs de l'hème oxygénase.

Plusieurs dérivés de benzoxazolinone/benzothiazolone contenant une structure oxadiazole ont été synthétisés à partir de la 2-aminophénol ou 2-aminothiophénol et l'urée

[155] L. Salerno, V. Pittala, G. Romeo, M. N. Modica, A. Marrazzo, M. A. Siracusa, V. Sorrenti, C. Di Giacomo, L. Vanella, Neha, N. Parayath, K. Greish *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, 96, 162-172.

comme matière première de départ *via* une série de réactions.^[156] Les composés cibles synthétisés ont été présélectionnés pour les activités anticancéreuses. Les résultats obtenus indiquent que certains composés présentent de faibles activités anticancéreuses.

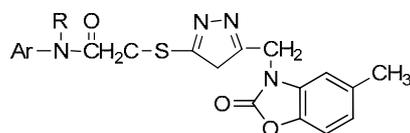


Figure 1.45:Dérivés de 2-benzazolinones contenant une structure oxadiazoleanticancéreux.

Une série de nouveaux dérivés benzothiazolin-2-one et benzoxazolin-2-one ont été synthétisés par Diouf et al. et leur profil de liaison à 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2c ainsi que les récepteurs D2 et $\alpha 1$ ont été déterminés.^[157] (Figure 1.45). Tous les composés étudiés affichaient une affinité élevée à modérée pour les sous-types récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A. Parmi ceux-ci, le composé (X = S, n = 4, Z = 2-OCH₃) était en cours pour les essais précliniques.

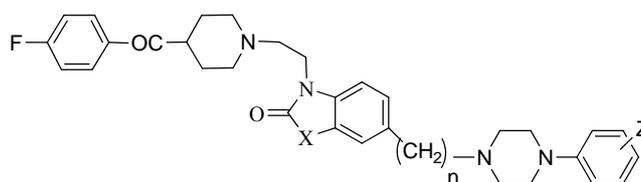


Figure 1.46:Dérivés benzazolin-2-one profil de liaison à 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2c ainsi que les récepteurs D2 et $\alpha 1$.

Blanc-Delmas et coll. ont synthétisé une série de composés dicarbone-1,3 contenant du 2(3*H*)-benzazolone et du 2(3*H*)-benzathiazolone hétérocycles (**1.15**) avec une activité agoniste PPAR γ potentielle.^[158]

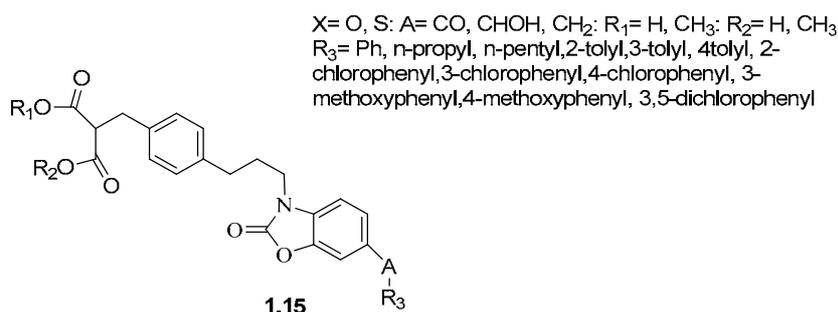


Figure 1.47:Composés 1,3-dicarbonyl 2-benzazolinones agoniste PPAR γ potentielle.

[156] Y. Li, C. Jin, K. Sun, S. Zhou, X. xia, *Acta Chimica Sinica*, **2012**, 70(2), 151-160.

[157] O. Diouf, P. Carato, P. Depreux, J. P. Bonte, D. H. Caignard, B. Guardiola-Lemaitre, M. C. Rettori, C. Belzung, D. Lesieur, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2579.

[158] E. Blanc-Delmas, N. Lebegue, V. Wallez, V. Leclerc, S. Yous, P. Carato, A. Farce, C. Bennejean, P. Renard, D. H. Caignard, V. Audinot-Bouchez, P. Chomarat, J. Boutin, N. Hennuyer, K. Louche, M. C. Carmona, B. Staels, L. Penicaud, L. Casteilla, M. Lonchamp, C. Dacquet, P. Chavatte, P. Berthelota, D. Lesieur, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7377.

Ucar et coll. avaient synthétisé une série de dérivés de 2(3*H*)-benzoxazolone et de 2(3*H*)-benzothiazolone (**1.16** & **1.17**) et évaluées pour l'activité des anticonvulsivants.^[159] plusieurs de ces composés avaient montré une activité anticonvulsivants significative.

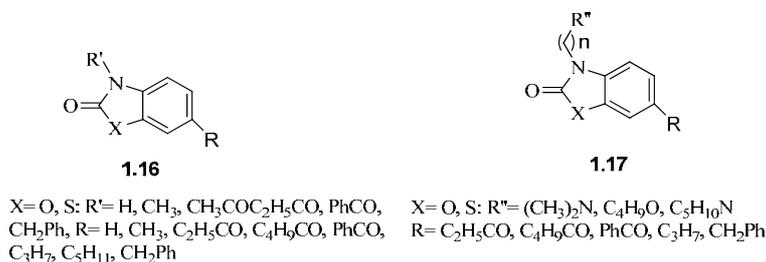


Figure 1.48:Dérivés 2-benzazolinones anticonvulsivants.

Une série de dérivés phénéthyle substitués de la 3-benzisothiazolylpiperazine incorporant une activité antagoniste D2 et 5-HT2A, en tant qu'approche d'un nouvel agent antipsychotique atypique a été investie par Howard et coll. Le profil *in vitro* du composé 8e de cette série est une combinaison de l'affinité du récepteur D2 comparable à l'agent antipsychotique typique **halopéridol** et un rapport 5-HT2A/D2 comparable à l'agent atypique clozapine. *In vivo*, le composé (**1.18**) possède une activité cohérente avec un agent antipsychotique efficace avec moins de tendance à induire des effets secondaires extrapyramidaux chez l'homme.^[160]

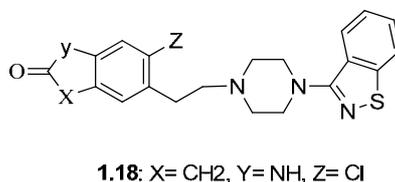


Figure 1.49:Dérivés de 3-benzisothiazolylpiperazine contenant le noyau de 2-benzazolinone.

En résumant notre revue bibliographique, on peut dire qu'au cours des dernières années, les dérivés 2-benzazolinones sont considérés comme des structures prometteuses et qui ont connu un énorme succès dans la conception et le design de molécules biologiquement actives, notamment des composés anti-angiogéniques, en particulier lorsque l'on considère que plusieurs autres études ont également montrés l'utilisation de ces structures dans de multiples applications.

[159] H. Ucar, K. Van derpoorten, S. Cacciaguerra, S. Spampinato, J. Stables, P. P. Depovere, M. Isa, B. Masereel, J. Delarge, J. H. Poupaert, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1138.

[160] H. R. Howard, J. A. Lowe, T. F. Seeger, P. A. Seymour, S. H. Zorn, P. R. Maloney, F. E. Ewing, M. E. Newman, A. W. Schmidt, J. S. Furman, G. L. Robinson, E. Jackson, C. Johnson, J. Morrone, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 143-148.

En conclusion, l'étude de ces dérivés a montré que le concept des modifications structurales peut améliorer leurs profils pharmacologiques, conférant un potentiel thérapeutique très intéressant.

CHAPITRE 2: IMIDES CYCLIQUES ET FORMANILIDES

A. IMIDES CYCLIQUES

2.A.1. INTRODUCTION

Les imides cycliques N-substitués (Figure A2.1) tels que maléimide **2.1**, succinimide **2.2**, phthalimide **2.3** (Figure 2A.2) représentent une classe importante de composés organiques cycliques potentiellement bioactives, et présentant un large éventail d'activités pharmacologiques tels que antifongiques,^{[1],[2],[3]} antibactériennes,^{[4],[5],[6]} propriétés antagoniste des récepteurs des androgènes,^[7] anti-inflammatoires,^[8] anxiolytiques et antidépresseurs,^[9] antidiabétiques,^[10] antiviraux-antitumorales,^[11] antispasmodiques,^[12] et antinéoplasiques.^[13] Outre les activités biologiques, ils ont diverses autres utilisations comme réactifs et intermédiaires dans les réactions organiques, inhibiteurs d'enzymes,^[14] pesticides et herbicides.^[15]

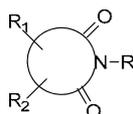


Figure 2A.1: Imides cycliques N-substitués.

- [1] C. W. Gayoso, E. O. Lima, E. L. Souza, V. C. Filho, V. N. Trajano, F. O. Pereira, I. O. Lima. *Brazilian Archives of Bio & Tech.* **2006**, 49(4), 661-664.
- [2] M. Sortino, V. C. Filho, R. Corre, S. Zacchino. *Bioorg Med Chem.*, **2008**, 16, 560-568.
- [3] R. S. Dhivare, S. S. Rajput. *Int J Chem Tech Res.* **2016**, 9(3), 325-331.
- [4] D. Guri, W. QingPeng, Z. HuiZhen, Z. YiYi, L. V. J. Song, ChengHe Z. A. *Sci China Chem.*, **2013**, 56(7), 952-969.
- [5] A. E. G. Khalil, M. A. Berghot, M. A. Gouda. *Chem paper.*, **2010**, 64(5):637-644.
- [6] A. L. Machado, L. M. Lima, Jr. Araujo, M. Fraga, V. L. G. Koatz, E. Barreiro, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, **2005**, 1169-1172.
- [7] M. E. Salvati, A. Balog, W. Shan, D. D. Wei, D. Pickering, R. M. Attar, J. Geng, C. A. Rizzo, M. M. Gottardis, R. Weinmann, S. R. Krystek, J. Sack, Y. An, K. Kish, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 271-276.
- [8] (a) S. M. Sondhi, R. Rani, P. Roy, S. K. Agarwal, A. K. Saxena, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 1534-1538. (b) Campos-Buzzid F, Corread R, Souzaa M. M, Yunes R. A, Nunes R. J, Cechinel-Filho V. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 2002, 52,6:455-461.
- [9] J. Kossakowski, M. Jarocka, *Il Farmaco*, **2001**, 56, 785-789.
- [10] A. Da Settimo, G. Primofiore, F. Da. Settimo, F. Simorini, C. LaMotta, A. Martinelli, E. Boldrini, *Eur. J. Med. Chem.*, **1996**, 31, 49-58.
- [11] H. Miyachi, A. Azuma, A. Ogasawara, E. Uchimura, N. Watanabe, Y. Kobayashi, F. Kato, M. Kato, H. Hashimoto, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 2858-2865.
- [12] J. B. Calixto, R. A. Yunes, A. S. O. Neto, R. M.R. Valle, G. A. Rae., *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **1984**, 17, 313-321.
- [13] D. P. Jindal, V. Bedi, B. Jit, N. Karkra, S. Guleria, R. Bansal, A. Paluszczak, R. W. Hartmann, *Il Farmaco*, **2005**, 60, 283-290.
- [14] S. Chandrasekhar, M. Takhi, G. Uma, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8089-8092.
- [15] M. A. Walker, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 665-668.

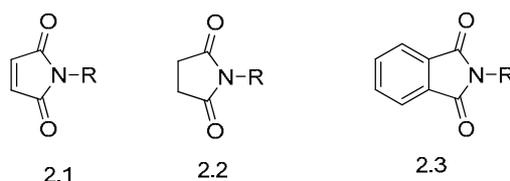


Figure 2A.2: Structure des imides cycliques N-substitués.

2.A.2. TRAVAUX ANTERIEURS SUR LA SYNTHÈSE DES IMIDES CYCLIQUES N-SUBSTITUÉS

Nous présentons dans cette partie bibliographique, les principales voies disponibles dans la littérature pour la synthèse des imides cycliques.

2.A.2.1. Méthodes et voies de synthèse des imides cycliques

Plusieurs voies de synthèse pour les imides cycliques sont connues, impliquant généralement une réaction de condensation entre un anhydride cyclique et une amine.^{[16],[17],[18]} Compte tenu de notre choix pour la voie de synthèse utilisée pour la préparation des imides cycliques souhaités, nous nous intéresserons par la suite aux différentes voies et méthodes utilisées pour leur synthèse. En effet, pour effectuer cette condensation, il est possible de faire la réaction en deux étapes ou en une seule.

2.A.2.1.1. Méthodes de synthèse en deux étapes

Cette méthode consiste à réaliser dans un premier temps la synthèse d'un amide-acide (**acide maléamique**) **AM**, puis de le transformer dans la seconde étape en **imide cyclique** selon un processus de cyclisation intramoléculaire. 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). 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.

[16] N. B. Mehta, A. P. Phillips, F. F. Lui, R. E. Brooks, *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 1012–1015.

[17] M. M. Langade, *Der. Pharma. Chemica.*, **2011**, 3(2), 283.

[18] K. Kankanala, V. R. Reddy, K. Mukkanti, S. Pal, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, 21(6), 1060.

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, c'est l'isoimide (IM) qui se forme préférentiellement. Cependant, l'isoimide se réarrange facilement en imide en présence de l'ion acétate qui semble jouer le rôle de catalyseur. Ce réarrangement peut s'effectuer également par un traitement thermique.

2.A.2.1.2. Méthodes de synthèse en une seule étape

Dans la procédure en une seule 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. Généralement, 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 dans le cas des anhydrides et des amines peu réactifs. On doit signaler que la synthèse des imides cycliques peut être effectuée par de nombreuses voies, parmi lesquelles on peut citer les voies les plus répandues et les plus couramment utilisées.

2.A.2.2. Synthèse à partir d'anhydrides cycliques dans différentes conditions

Les imides cycliques ont été synthétisés à partir d'anhydrides cycliques et d'amines en présence de réactifs acides par plusieurs auteurs dans diverses revues bibliographiques.^{[19],[20],[21]}

Par exemple, les maléimides N-substitués ci-dessous ont été synthétisés par la méthode de deux étapes. La première implique l'utilisation d'une réaction entre une aniline substituée ou une amine aliphatique et l'anhydride maléique comme anhydride cyclique, tandis que la seconde étape nécessite l'utilisation d'un mélange d'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium anhydre (Schéma 2A.1).

Les N-arylmaleimides ont aussi été facilement obtenus en réagissant les anilines substituées avec l'anhydride maléique dans l'éther diéthylique comme solvant, conduisant aux

[19] N. B. Mehta, A. P. Phillips, F. F. Lui, R. E. Brooks, *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 1012–1015.

[20] V. Cechinel Filho, F. de Campose, R. Corrêa, R. A. Yunes, R. J. Nunes, *Quim. Nova*, **2003**, 26(2), 230-241.

[21] S. Sabir, M. I. Alhazza, A. A. Ibrahim, *Catal. Sustain. Energy*, **2015**, 2, 99–115..

acides N-arylmaléamiques correspondants, qui ont été cyclisés par la suite, pour donner les N-arylmaleimides.^[22]

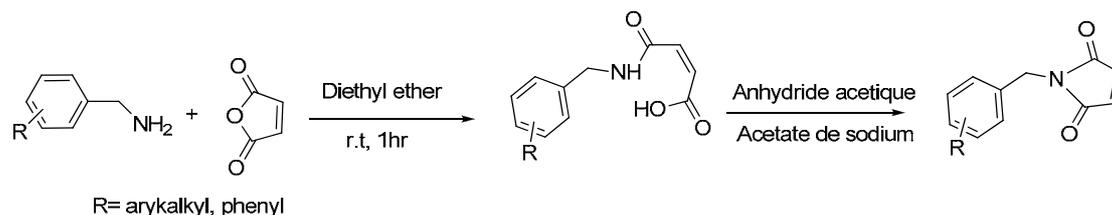


Schéma 2A.1: Synthèse des maleimides à partir des anhydrides cycliques dans différentes conditions.

Abdel-Aziz^[23] a examiné une réaction entre les acides anhydrides avec des amines substituées, utilisant le diphenyl-2-oxo-3-oxazolinyphosphonate (DPPOX) et la triéthylamine (Et₃N); lorsque les N-aryles imides cycliques sont préparés à partir d'anhydrides et d'amines en présence des acides de Lewis^[24] (ZnBr₂/ZnCl₂) et de l'hexaméthylidisilazane (HMDS) ou de l'acide acétique ou de la pyridine.^[25] David et coll.^[26] ont opté pour la fusion pyrolytique à une température de 120-140°C pendant 20h de l'anhydride maléique et de l'acide anthranilique pour synthétiser les imides correspondants (Schéma 2A.2).

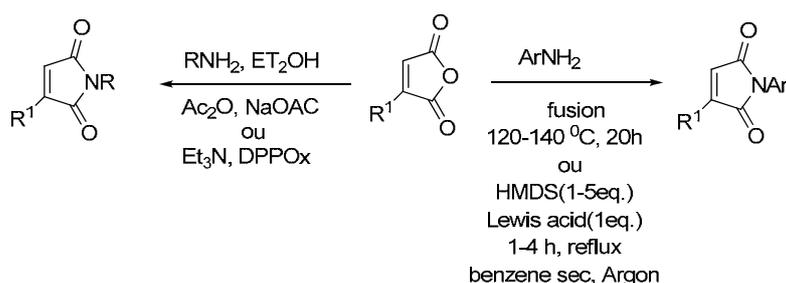


Schéma 2A.2: Préparation des N-aryles imides cycliques à partir d'anhydrides et d'amines en présence des acides de Lewis et de (HMDS) ou acide acétique or pyridine.

Une voie synthétique générale et intéressante impliquant le formamide pour la synthèse d'imides par condensation directe, en utilisant les anhydrides cycliques ou leurs acides dicarboxyliques et le formamide qui est un réactif simple et abordable. Cette approche a l'avantage que ce réactif spécifique peut également servir de solvant, en particulier pour les imides aliphatiques. Pour les imides cycliques aromatiques moins solubles dans le formamide, on peut utiliser un autre solvant approprié pour maintenir un milieu réactionnel homogène et obtenir le produit principal avec des rendements élevés (Schéma 2A.3).

[22] P. Y. Raddy, S. Kondu, T. Toru, Y. Uen, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62(8), 2652-4.

[23] A. A.-M. Abdel-Aziz, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, 42, 614-626.

[24] P. Y. Reddy, S. Kondo, T. Toru, Y. Ueno, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 2652-2654.

[25] D. P. Jindal, V. Bedi, B. Jit, N. Karkra, S. Guleria, R. Bansal, A. Paluszczak, R.W. Hartmann, *Il Farmaco.*, **2005**, 60, 283-290.

[26] B. David, A. B. Margaret, Mc. Leod, *Synthesis*, **2003**, 5, 656-658.

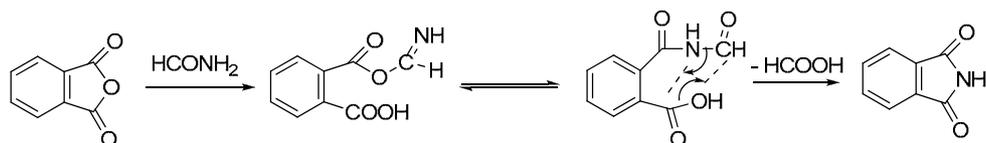


Schéma 2A.3: Synthèse des imides en présence de formamide comme réactif.

2.A.2.3. Synthèse catalytique des imides

La synthèse catalytique d'imides cycliques par condensation des anhydrides cycliques avec les amines est l'une des voies les plus souhaitables. Dans ce contexte, de nouvelles méthodes de synthèse ont été développées à partir de nitriles, d'halogénures, d'alcyne, d'acides arylboroniques, d'amides aromatiques, d'amides aliphatiques et d'amines cycliques, mais ces méthodes de catalyse homogènes présentent des inconvénients comme, l'utilisation de réactifs ou additifs toxiques, les problèmes de séparation et la réutilisation du catalyseur.^{[27],[28]}

2.A.2.3.1. Synthèse à partir des nitriles par réaction de Mathews

La réaction de Mathews, représente une procédure d'hydrolyse des nitriles par l'acide phthalique ou des amides par l'anhydride phthalique pour donner l'acide carboxylique et le phthalimide correspondants. (Schéma 2A.4).^[29]

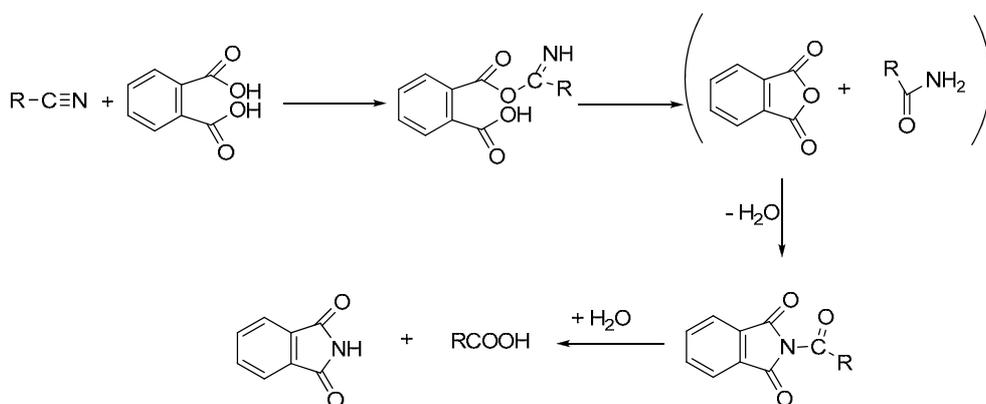


Schéma 2A.4: Synthèse des phthalimides par la réaction de Mathews.

2.A.2.3.2. Synthèse à partir d'anhydride cycliques utilisant les acides de Lewis

Dans une autre étude, une méthode pratique a été signalée pour la synthèse directe de succinimides substitués, dans lesquels l'anhydride succinique **2.4** traité par l'amine **2.5** en

[27] S. Muthainh, S. H. Hong, *Synlett.*, **2011**, 1481–1485.

[28] (a) J. Zhang, M. Senthilkumar, S. Ghosh, S. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 6391–6395; *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 6535–6539; (b) J. Kim, S. H. Hong, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4404–4407.

[29] N. Kushwaha, D. Kaushik, *J. App Pharm. Sci.*, **2016**, 6 (03): 159-171.

utilisant un acide Lewis comme catalyseur en présence de l'hexaméthylidisilazane (HMDS) dans le benzène a permis l'obtention des succinimides substitués **2.6** désirés (Schéma 2A.5).^[30]

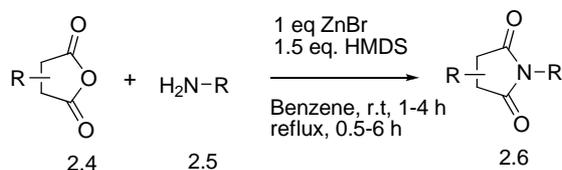


Schéma 2A.5: Préparation des succinimides à partir d'anhydrides et d'amines en présence d'acides de Lewis et de (HMDS) dans le benzène.

Une autre synthèse assistée par micro-ondes de la thalidomide et ses analogues améliorées par rapport à la méthode conventionnelle à travers le haut rendement de la thalidomide et la préparation de ses dérivés se fait en quelques minutes et en une seule étape (*one pot*) en utilisant l'anhydride et le chlorure d'ammonium avec le DMAP comme catalyseur mixte (Schéma 2A.6). Benjamin et al.^[31]

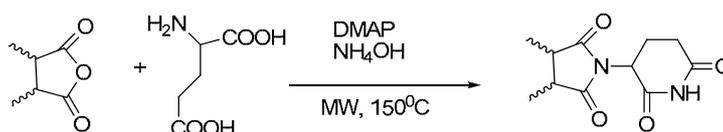


Schéma 2A.6: Synthèse de la thalidomide et de ses analogues. Conditions: micro-ondes: 10 minutes à 150°C.

2.A.2.3.3. Synthèse à partir d'anhydride dans de l'acétone anhydre

Les réactions étudiées ont rapporté la synthèse dans les conditions douces dans lequel par exemple, l'anhydride succinique **2.7** condensé avec des amines aromatiques substituées **2.8** donne les acides amiques intermédiaires **2.9**, qui par cyclisation en présence d'un mélange d'anhydride acétique et d'acétate de sodium anhydre à 100°C donne les N-arylsuccinimides **2.10** correspondants (Schéma 2A.7).^[32]

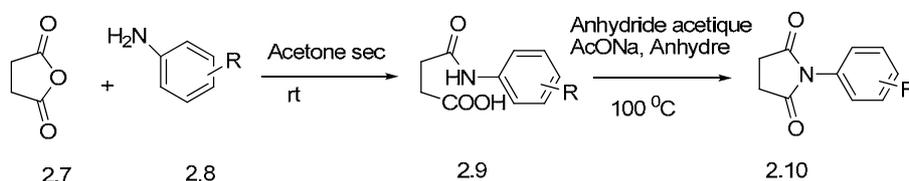


Schéma 2A.7: Préparation de succinimides à partir d'anhydrides et d'amines en présence d'anhydride acétique et d'acétate de sodium anhydre à 100°C dans l'acétone.

[30] P. Y. Raddy, S. Kondu, T. Toru, Y. Ueno, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62(8), 2652-4.

[31] E. Benjamin, Y. M. Hijji, *Hindawi Journal of Chemistry*, Volume **2017**, Article ID 6436185, 6 pages.

[32] N. P. Shetgiri, B. K. Nayak, *Indian J Chem B Org.*, **2005**, 44B:1933-6.

2.A.2.3.4. Synthèse à partir d'anhydride cyclique et d'amines en présence de chlorure d'acétyle

Par exemple, le traitement des dérivés amines **2.12** avec de l'anhydride succinique **2.11** en présence du benzène comme solvant, en utilisant le chlorure d'acétyle comme agent déshydratant a fourni les dérivés succinimides **2.13** (Schéma 2A.8).^[33]

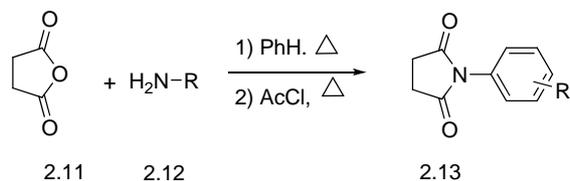


Schéma 2A.8: Préparation de succinimides à partir d'anhydrides et d'amines en présence du chlorure d'acétyle comme agent déshydratant.

2.A.2.3.5. Synthèse sans solvant dans le TaCl₅

Dans un nouveau protocole développé pour la synthèse de succinimide **2.15** par réaction de l'anhydride succinique **2.14** avec une amine dans des conditions sans solvant à l'aide de gel de silice. La réaction est catalysée par l'acide de Lewis-TaCl₅ (Schéma 2A.9).^[34]

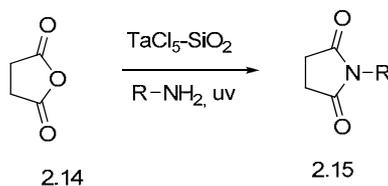


Schéma 2A.9: Synthèse de succinimides à partir d'anhydride succinique et d'amines primaires sans solvant dans le TaCl₅.

2.A.2.3.6. Synthèse à l'aide de liquide ionique

Les N-alkyles et N-aryles imides **2.18** ont été synthétisés efficacement à partir d'anhydrides cycliques **2.16** et d'alkyles ou d'arylamine **2.17**, dans des conditions de réaction respectueuses pour l'environnement en présence de liquides ioniques. L'utilisation de liquides ioniques offre des améliorations pour la synthèse des imides cycliques en ce qui concerne le rendement des produits, la simplicité de fonctionnement, les temps de réaction courts et les aspects verts en évitant les catalyseurs toxiques et les solvants organiques (Schéma 2A.10).^[35]

[33] S. F. Martin, C. Limberakis, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38(15), 2617-20.

[34] S. Chandrasekhar, M. Thakhi, G. Uma, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38(46), 8089-92.

[35] M. Dabiri, P. Salehi, M. Baghbanzadeh, M. Shakouri, S. Otiokhesh, T. Ekrami, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2007**, 4(4), 393-401.

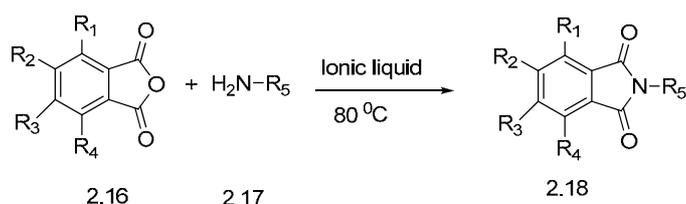


Schéma 2A.10: Synthèse des phthalimides à partir d'anhydrides et d'amines utilisant un liquide ionique.

2.A.2.3.7. Synthèse utilisant le chlorure de choline.2 ZnCl₂

Aussi, la réaction de l'anhydride succinique **2.19** avec les anilines **2.20** à l'aide chlorure de la choline et de l'acide de Lewis ZnCl₂ à 60°C a permis d'accéder aux N-arylsuccinimides **2.21** avec de bon rendement dans des conditions douces (Schéma 2A.11).^[36]

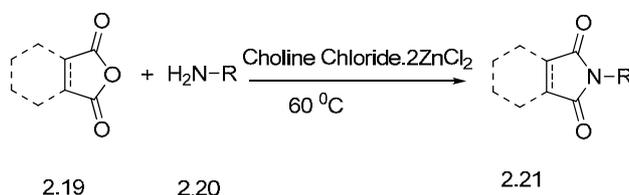


Schéma 2A.11: Synthèse des imides utilisant le chlorure de choline.2 ZnCl₂.

2.A.2.3.8. Synthèse facile à l'aide de l'acide trifluoroacétique

Un protocole de synthèse simple, facile et productif a été développé et utilisé pour la synthèse de N-arylphthalimides, N-arylmaléimides et N-arylsuccinimides par condensation entre les anhydrides cycliques correspondants et les amines aromatiques, en présence de l'acide trifluoroacétique (Schéma 2A.12).^{[37],[38]} Les avantages de cette technique sont le temps court des réactions, l'accessibilité des réactifs et le rendement remarquable.

[36] A. A. El-Saied, A. A. Mohamed, A. E. Atif. *J. Chin. Chem. Soc.*, **2004**, 51(5A), 983-90.

[37] S. B. Shinde, S. U. Tekale, S. S. Kauthale, S. U. Deshamukh, R. P. Marathe, R. B. Nawale, *et al. Int J Ind Chem.* **2011**; 2(2):112-6.

[38] B. S. Sunita, U. T. Sunil, S. K. Sushma, U. D. Satish, P. M. Rajendra, B. N. Rajesh, S. S. Vinayak, V. T. Vinod, P. P. Rajendra, *Int. J. Indian Chem.*, **2011**, 2, 2228–2232.

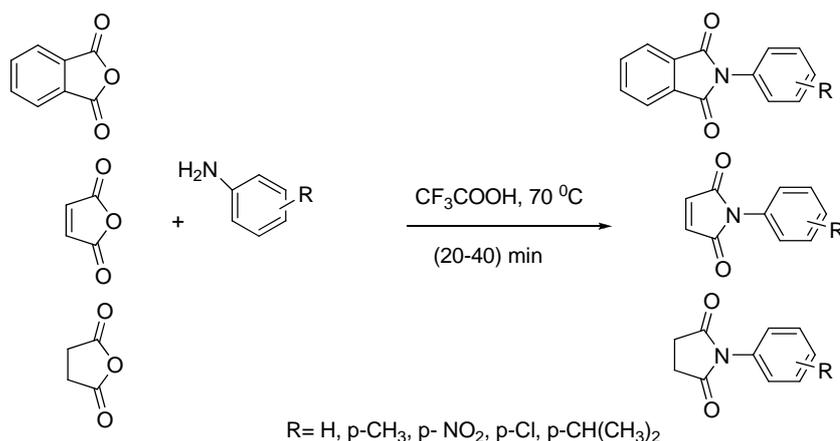


Schéma 2A.12: Synthèse des N-aryl phthalimides, maleimides et succinimides à partir d'anhydrides cycliques et d'amines aromatiques en présence de l'acide trifluoroacétique.

2.A.2.3.9. Synthèse en une seule étape (*one pot*) de N-alkyles et N-arylimides utilisant l'acide sulfamique

Langade M. M. a rapporté une méthode en une seule étape pour la synthèse des succinimides **2.24** en réagissant l'anhydride succinique **2.22** *in situ* avec des amines aromatiques ou aliphatiques **2.23** en utilisant l'acide sulfamique 10% comme catalyseur (Schéma 2A.13).^[39]

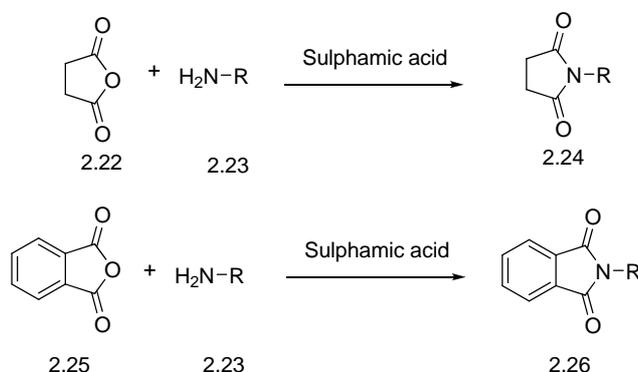


Schéma 2A.13: Synthèse des imides en une seule étape utilisant l'acide sulfamique.

2.A.2.4. DESHYDRATATION DES ACIDES AMIQUES EN UTILISANT DES AGENTS DESHYDRATANTS

La méthode la plus couramment utilisée pour la préparation des imides cycliques a impliqué la déshydratation des acides amiques en employant différents agents déshydratants. Les acides amiques sont des composés organiques contenant à la fois les groupes amides dans leurs structures, et peuvent être préparés facilement avec d'excellents rendements par réaction

[39] M. M. Langade, *Der Pharm Chem*, **2011**; 3(2), 283-6.

des anhydrides cycliques avec différentes amines aliphatiques ou aromatiques.^{[40],[41],[42],[43],[44]}
Le traitement des acides amiques avec des agents déshydratants appropriés en conduisant à la déshydratation et la cyclisation, produisant ainsi les imides cycliques correspondants.

Les agents déshydratants les plus importants utilisés dans la déshydratation des acides amiques pour accéder aux imides cycliques correspondants, comprennent les agents cités ci-dessous:

- Les anhydride acétique avec acétate de sodium anhydre.^{[45],[46],[47],[48]}
- Le chlorure de 2-thionyle.^{[49],[50],[51]}
- Le chlorure d'acétyle avec amine triéthylque.^{[52],[53]}
- Le trichlorure de phosphore.^{[54],[55]}
- Le pentaoxide de phosphore.^[56]

2.A.2.4.1. Synthèse à partir de l'acide succinique en utilisant le SOCl₂

Une voie bien établie pour la synthèse du phényl pyrrolidine-2,5-dione 4-substitué a été signalée, par condensation entre l'acide succinique **2.27** et les amines aromatiques primaires **2.28**, par chauffage à reflux dans le chlorure de thionyle (SOCl₂) (Schéma 2A.14).^[57]

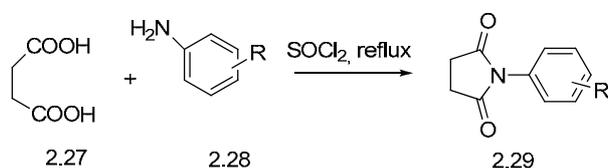


Schéma 2A.14: Synthèse de succinimides à partir de l'acide succinique en utilisant le chlorure de thionyle (SOCl₂).

[40] A. M. Al-Azzawi, *Iraqi J. Chem.*, **2000**, 26(4), 813.

[41] T. M. Pyriadi, A. M. Al-Azzawi and N. Y. Nazhat, *J. IBN Al-Haythampure and appl. Sci.*, **1990**, 2, 1.

[42] T. M. Pyriadi, A. M. Al-Azzawi, *Iraqi J. Chem.*, **1990**, 15(1), 19.

[43] M. Pyriadi, K. S. Hadi, *Arab Gulf. J. Scient. Res. Math. Phys. Sci.*, **1987**, A(3), 34.

[44] A. M. Al-Azzawi, M. S. Ali, *Tikrit. J. Pure. Sci.*, **2009**, 14(3), 192.

[45] N. E. Searl, *U.S. Patent.*, **1948**, 2,444,536. C.A., **1948**, 42, 7340.

[46] M. Cava, A. Deana, K. Mauth, M. Mitchell, *Org. Syn.*, **1961**, 41, 93.

[47] T. M. Pyriadi, M. Fraih, *J. Macromol. Sci. Chem.*, **1982**, A(18), 159.

[48] T. M. Pyriadi, A. Shehab, *J. Poly. Sci.*, **1996**, 34(23), 5283.

[49] T. M. Pyriadi, H. J. Harwood, *J. Org. Chem.*, **1972**, 36, 821.

[50] W. R. Roderick, *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 745.

[51] W. Warren, R. Briggs, *Ber.*, **1931**, 26, 64B., **1931**, C.A.25, 2418.

[52] W. R. Roderick, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1710.

[53] J. Cotter, C. Sauers, J. Whelane, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 14.

[54] L. Kulev, R. Gireva, G. Stepova, *Obshch. Khim.*, **1931**, 32, 2812.

[55] A. E. Kretov, N. E. KulChitskaya, *J. Gen. Chem. U.S.S.R.*, **1956**, 26, 221.

[56] M. Z. Barakat, S. K. Shehat, M. M. Elsadr, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 23, 4133. (b) Mohammed, I.-A.; Mustapha, A. *Molecules*, **2010**, 15, 7498-7508.

[57] P. Y. Raddy, S. Kondu, T. Toru, Y. Ueno, *J Org Chem.*, **1997**, 62(8), 2652-4.

2.A.2.4.2. Synthèse propre et efficace dans l'eau Subcritique

Une méthode alternative, rapide et propre a été signalée en utilisant de l'eau subcritique pour la synthèse des succinimides substituées (**2.32**, **2.35**), par réaction de l'acide succinique (**2.30**, **2.33**) avec les dérivés de l'aniline (**2.31**, **2.34**) dans l'eau à 280°C pendant 30 minutes avec un rendement élevé (Schéma 2A.15 et 2A.16).^[58]

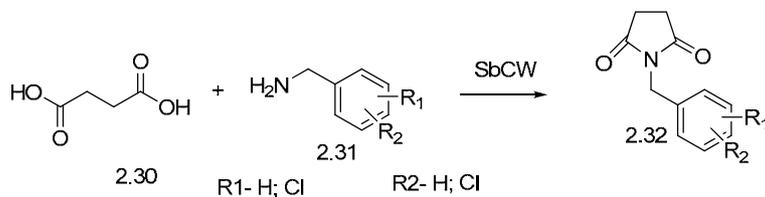


Schéma 2A.15

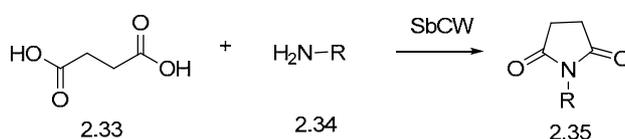


Schéma 2A.16

Schéma 2A.15 et 2A.16: Synthèse propre et efficace des succinimides dans l'eau subcritique.

2.A.2.4.3. Synthèse à partir de l'acide succinique en utilisant le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC)

Une nouvelle approche de la stratégie de déprotonation asymétrique à la synthèse des succinimides chiraux atropoisomérique **2.38** et **2.39** a été rapportée, à partir de l'acide (R)-2-méthylsuccinique **2.36** et de l'orthoisobutylaniline à l'aide de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC) (Schéma 2A.17).^[59]

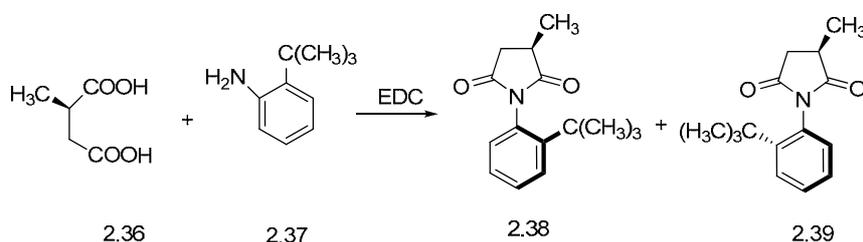


Schéma 2A.17: Synthèse de succinimides à partir des acides succiniques en utilisant le 1-Ethyl-3-(3-Diméthylaminopropyl)Carbodiimide (EDC).

2.A.2.4.4. Synthèse à partir d'acide aromatique dicarboxylique

[58] S. F. Alpman, S. Koldas, E. S. Giray, *Eur J Med Chem.*, **2003**, 60(3), 8099-104.

[59] O. Katigawa, H. Izawa, K. Sato, A. Dobashi, T. Taguchi, *J Org Chem* **1998**, 63(8), 2634-40.

La synthèse d'une chaîne latérale à sept atomes de carbone (C₇) a débutée par la formation de l'anhydride **2.41**, à partir de l'acide pyridine-2,3-dicarboxylique **2.40** et de l'anhydride acétique (Schéma 2A.18).^[60]

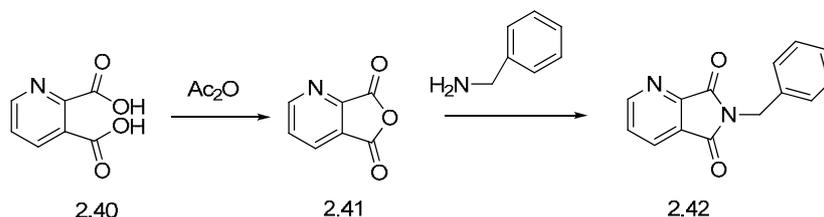


Schéma 2A.18: Synthèse des imides à partir d'acide aromatique dicarboxylique.

2.A.2.4.5. Méthodes de cyclisation à partir d'acide dicarboxylique et d'amines

Settimo et al.^[61] ont synthétisé des N-alkyles imides cycliques par condensation déshydrative d'un diacide et d'une amine à haute température (Schéma 2A.19).

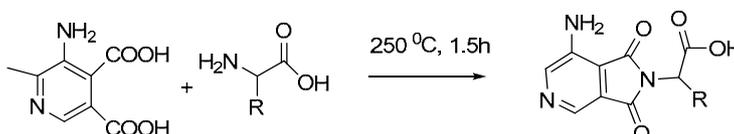


Schéma 2A.19: Imides cycliques à partir des diacides à haute température.

Werner et Coll.^[62] ont rapporté la synthèse des N-arylimide cycliques à partir de diacides en présence de l'acide polyphosphorique (PPA). La cyclisation n'a pas été concluante avec quelques dérivés aryles, et a donnée la formation du composé acide amique à chaîne ouverte (Schéma 2A.20).

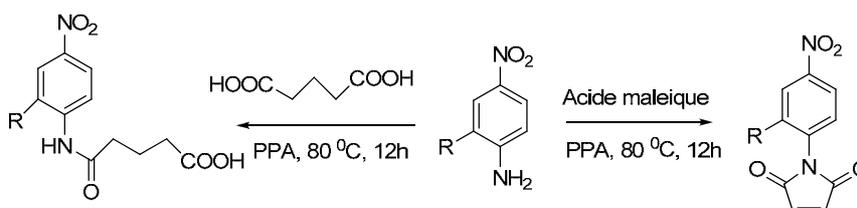


Schéma 2A.20: Synthèse des imides cycliques N-aryl à l'aide de PPA.

2.A.2.5. SYNTHÈSE A PARTIR DES IMIDES CYCLIQUES

2.A.2.5.1. Synthèse à partir des imides cycliques des sels d'argent et de mercure

[60] S. Brahma, J. K. Ray, *Tetrahedron.*, **2008**, 64(13), 2883-96.

[61] A. Da Settimo, G. Primofiore, F. Da Settimo, F. Simorini, C. LaMotta, A. Martinelli, E. Boldrini, *Eur. J. Med. Chem.*, **1996**, 31, 49-58.

[62] W. K. R. Werner, M. Baumgarth, M. Germann, D. Kux, T. Weitzel, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2133-2136.

Schwartz et Lemer ont synthétisés des imides cycliques N-substitués à partir des bromures d'alkyles en présence des sels d'argent et de mercure (Schéma 2A.21).^[63]



Schéma 2A.21: Imides cycliques des sels d'argent et de mercure.

La N-alkylation des maleimides par les alcools dans des conditions de la réaction de Mitsunobu utilisant la triphénylphosphine (Ph_3P), la diéthylazodicarboxylate (DEAD) ou la diisopropylazodicarboxylate (DIAD) a été rapporté par Walker.^[64] (Schéma 2A.22).

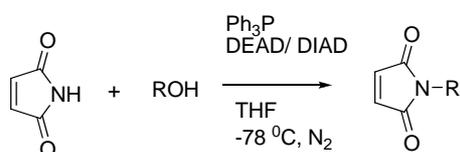


Schéma 2A.22: Préparation des imides cycliques dans des conditions Mitsunobu.

2.A.2.5.2. Synthèse et préparation quantitative à l'aide d'une modification de la réaction de Mitsunobu.

La réaction modifiée de Mitsunobu a été utilisée pour la synthèse de succinimides N-substitués **2.45** par réaction entre le succinimide **2.43** et les alcools **2.44** en présence de la triphénylphosphine et de l'azodicarboxylate (DIAD) en tant que réactif (Schéma 2A.23).^[65]

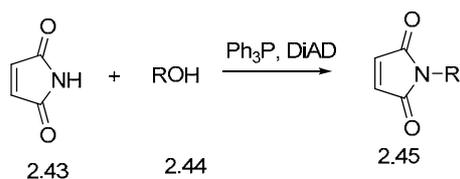


Schéma 2A.23: Synthèse quantitative à l'aide d'une modification de la réaction de Mitsunobu.

Ceci se produit principalement en raison de la transposition de la configuration par les sels oxyphosphonium de transition proposés. La réaction inclut l'activation d'un groupe hydroxyle alcoolique, et le clivage de la liaison carbone-oxygène suivant l'attaque par l'anion pour fournir les produits (esters, éthers, imides, etc.) avec l'inversion complète de la configuration sur l'alcool stéréocentre (Figure 2A.3).

[63] A. L. Schwartz, L. M. Lemer, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 21–23.

[64] M. A. Walker, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 665–668.

[65] M. A. Walker, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60(16), 5352-5.

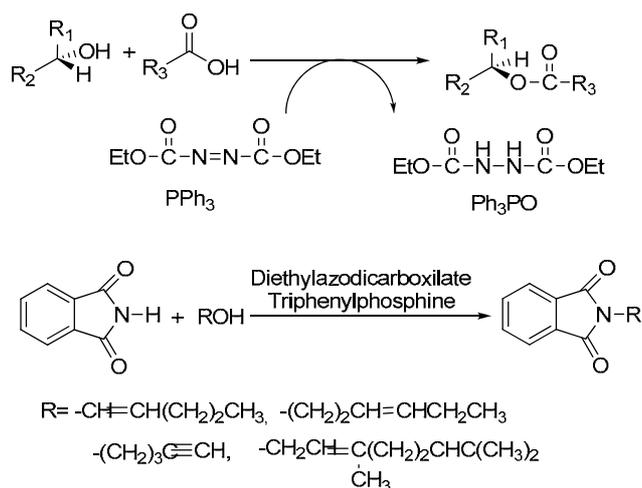


Figure 2A.3: Synthèse des imides cycliques par la réaction de Mitsunobu.

2.A.2.5.3. Synthèse à l'aide d'halogénures aromatiques et de succinimide

Marulashiddaiah et Coll. ont rapporté la synthèse directe de succinimides N-substitués **2.48** à partir de succinimide **2.46** et d'halogénures de coumarines et azocoumarins **2.47** en présence de K_2CO_3 dans l'acétone (Schéma 2A.24).^[66]

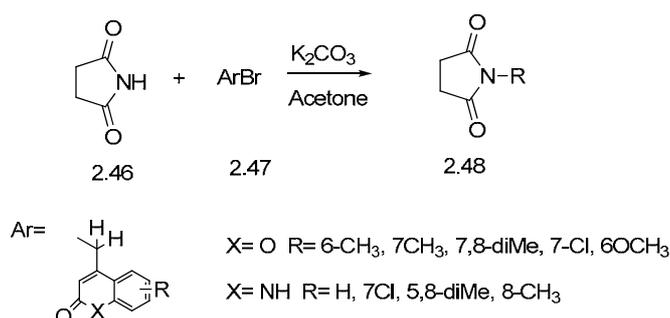


Schéma 2A.24: Synthèse directe de succinimides N-substitués à partir de succinimides et d'halogénures d'aryles en présence de K_2CO_3 dans l'acétone.

2.A.2.5.4. Synthèse à partir d'imides non substitués

La N-alkylation de l'imide cyclique a été réalisée à l'aide d'un excès de 33% des halogénures d'alkyles (Schéma 2A.25) dans la 2-butanone par Kossakowski et al.^[67]

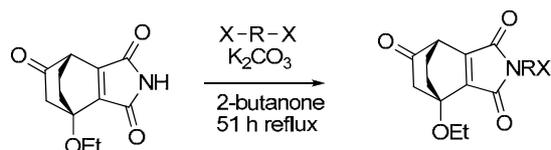


Schéma 2A.25: Préparation des imides cycliques n-alkyles à partir des imides non substitués.

[66] R. Marulashiddaiah, R. G. Kalkhambar, M. V. Kulkarni, *Open. J. Med. Chem.*, **2012**, 2(3), 89-97.

[67] J. Kossakowski, M. Jarocka, *Il Farmaco*, **2001**, 56, 785-789.

2.A.2.5.5. Synthèse à partir d'ester d'aryle borique

La synthèse de N-aryles imides cycliques utilisant les esters d'aryle borique en présence de l'acétate de cuivre (II) a été rapportée par Erin et al.^[68] (Schéma 2A.26).

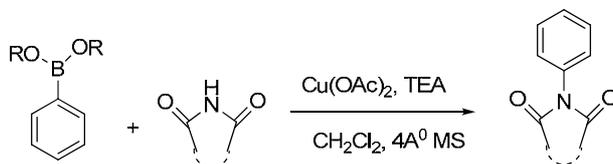


Schéma 2A.26: Imides cycliques à partir des esters d'aryle borique.

Alternativement, une synthèse en trois étapes impliquant une réaction de l'anhydride avec l'aniline, transformant le monoimide intermédiaire en ester activé, suivi de la déshydratation pour donner les imides cycliques.^[69]

2.A.2.6. DESHYDRATATION THERMIQUE

Cette méthode a été utilisée pour la préparation des imides cycliques, chaque fois que les agents de déshydratation n'ont pas réussi à le faire.^[70]

Al-Azzawi a appliqué cette méthode avec succès dans la préparation de plusieurs citraconimides N-substitués avec de bons rendements (85-90%). Aussi, Al-Azzawi et al.^[71] ont effectués la synthèse de plusieurs N-(hydroxyphényl)phthalimides par la méthode de fusion. De plus, cette même équipe a synthétisée une série de dérivés N-(hydroxyphényl)maléimides et N-(hydroxyphényl)citraconimides avec de rendements et une pureté élevés par application de cette méthode (Schéma 2A.27).^{[72],[73],[74],[75]}

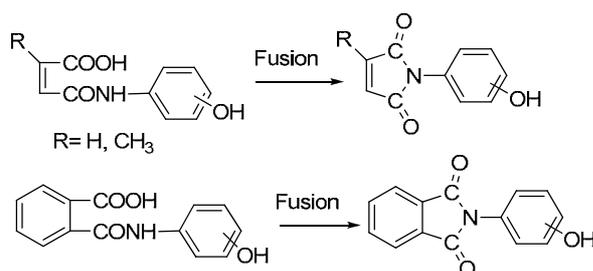


Schéma 2A.27: Synthèse des imides par déshydratation thermique.

[68] T. C. Erin, J. A. Michael, A. S. Karl, R. W. Michael, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1486–1489.

[69] W. K. R. Werner, M. Baumgarth, M. D. Germann, Kux, T. Weitzel, *Tetrahedron Lett.*, 44, **2003**, 2133–2136.

[70] T. M. Pyriadi, A. M. Al-Azzwai, *J. Ploy. Sci., Part A*, **1999**, 37, 427.

[71] A. M. Al-Azzwai, K. K. Al-Obaidi, *Nation. J. Chem.*, **2003**, 12, 576.

[72] A. M. Al-Azzwai, M. S. Ali, *J. Um-Salama for Sci.*, **2007**, 4(1), 110.

[73] A. M. Al-Azzwai, M. S. Ali, *Nation. J. Chem.*, **2007**, 25, 158.

[74] A. M. Al-Azzwai, M. S. Ali, *J. Um-Salama for Sci.*, **2006**, 3(4), 677.

[75] A. M. Al-Azzwai, M. S. Ali, *J. Al-Nahrain Univer.sci.*, **2007**, 10(1), 38.

2.A.2.6.1. SYNTHÈSE DE TYPE GABRIEL

Certains imides cycliques N-substitués formés à partir des imides cycliques non substitués par la synthèse de Gabriel en les transformant en sel de potassium, et puis réaction avec les halogénures d'alkyle (Schéma 2A.28). De cette façon, on a généré des phtalimide avec des groupements N-hydroxyéthyle, N-phénoxyalkyle, N-cyclopentyle ou N-benzyle.

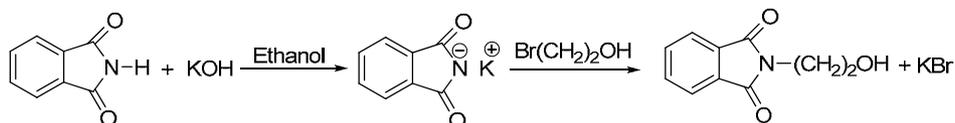


Schéma 2A.28: Synthèse de Gabriel des imides.

Cette méthode consistait à traiter le sel de potassium de succinimide et de phtalimide avec différents halogénures d'alkyle en produisant les imides N-substitués correspondants.^[76]

2.A.2.6.2. ADDUITS DE DIELS-ALDER

Les imides et maléimides N-substitués peuvent être préparés par chauffage de l'anhydride maléique avec le cyclopentadiène pour former un adduit de Diels-Alder (**2.49**), qui sera par la suite converti en imide (**2.50**) par réaction avec les amines (Schéma 2A.29). Le chauffage de l'imide **2.50** produirait des maléimides N-substitués.^[77]

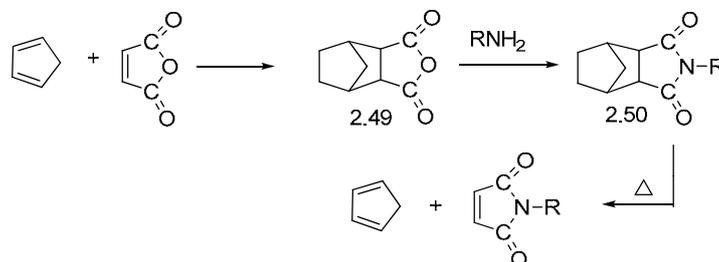


Schéma 2A.29: Synthèse des maléimides par adduit de Diels-Alder.

2.A.2.7. SYNTHÈSE ASSISTÉE PAR MICRO-ONDES DES IMIDES CYCLIQUES

La synthèse des imides cycliques sous irradiation micro-ondes présente des avantages intéressants, notamment un rendement amélioré du produit et un temps de réaction très réduit,

[76] T. M. Pyriadi, N. S. Al-Asli, *J. Poly. Sci. Part A. Poly. Chem.*, **1989**, 27, 2491.

[77] E. J. Prill, *U.S. Patent 2.*, **1950**, 524, 136.

à ce jour, la priorité de la littérature présentée ci-dessous est disponible pour la synthèse des imides cycliques sous irradiation micro-ondes (Figure 2A.4).

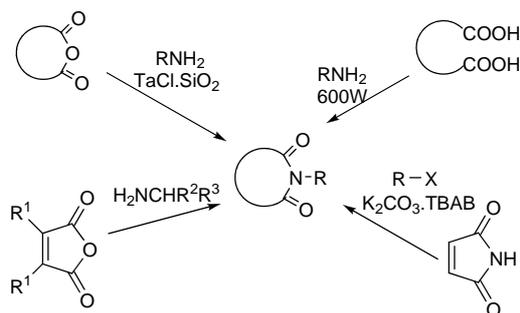


Figure 2A.4: Synthèse des imides cycliques sous irradiation micro-onde.

Par exemple, la synthèse assistée par micro-ondes des succinimides substitués (**2.53**) a été réalisée par réaction de l'anhydride succinique (**2.51**) et les amines (**2.52**). La réaction a été effectuée dans le DMF comme solvant, l'anhydride acétique ou dans l'eau (Schéma 2A.30). Le rendement rapporté par la réaction assistée par micro-ondes était excellent par rapport à la méthode conventionnelle.^[78]

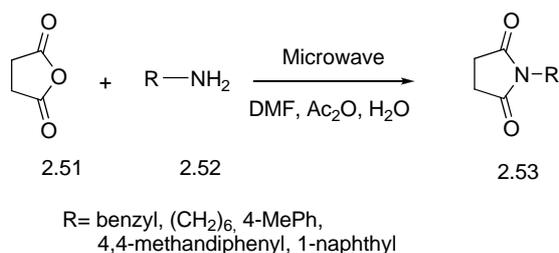


Schéma 2A.30: Synthèse de succinimides cycliques sous irradiations micro-ondes.

Une série d'imides cycliques non substitués a été préparée à partir d'anhydrides cycliques et de chlorhydrate d'hydroxylamine, en présence de la base 4-N,N-diméthylaminopyridine (DMAP) comme catalyseur sous irradiations micro-ondes (Schéma 2A.31).^[79] Cette nouvelle synthèse sous micro-ondes a produit des rendements de bons à excellents (84-97%) en imides cycliques non substitués dans un minimum de temps (1.57-2.68 min).

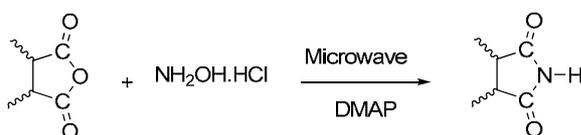


Schéma 2A.31: Synthèse des imides cycliques non substitués.

[78] S. K. Upadhyay, S. R. K. Pingali, B. S. Jursic, *Tetrahedron Let.*, **2010**; 51(17), 2215-7.

[79] Y. Benjamin, Y. M. Hijji, *Molecules.*, **2008**, 13, 157.

Le traitement réalisé par Mogilaiah, et al, du 2-amino-3-aryl-1,8-naphthyridines **2.54a-g** par l'anhydride phtalique en présence d'une quantité catalytique de DMF, et en l'absence de solvant sous irradiation microondes a offert les N-(3-aryl)-(1,8-naphthyridin-2-yl)phthalimides **2.55a-g** (Schéma 2A.32), avec d'excellents rendements (92-98%) et temps de réaction très court (3-4 min). En plus, la réaction est qualifiée de simple, propre, rapide et efficace.^[80]

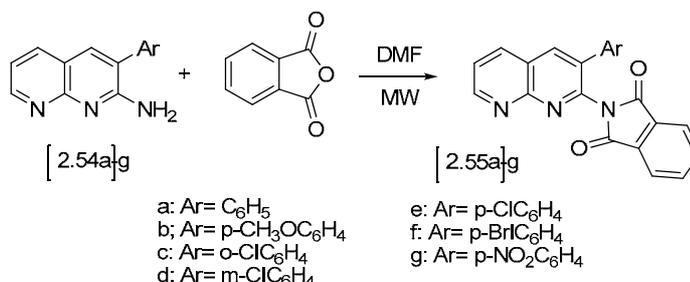


Schéma 2A.32: Synthèse des imides cycliques en présence d'une quantité catalytique de DMF et en l'absence de solvant sous irradiation micro-ondes.

Dans un autre exemple, une transformation rapide des lactames à des imides cycliques sous irradiation micro-ondes a été effectué à l'aide de l'acide peracétique et de chlorure de manganèse dans un mélange d'acide acétique et d'acétate d'éthyle comme solvant (Schéma 2A.33).^{[81],[82],[83],[84]}

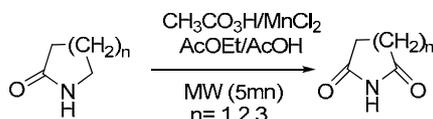


Schéma 2A.33: Conversion des lactames aux imides cycliques.

2.A.3. ACTIVITES BIOLOGIQUES DES IMIDES CYCLIQUES

Comme signalé précédemment, les imides cycliques N-substitués représentent une classe importante de molécules qui montrent un large éventail d'activités pharmacologiques telles que anti-inflammatoires, anxiolytiques, antifongiques, antivirales, antibactériennes, analgésiques et propriétés antitumorales.^{[85],[86],[87],[88],[89],[90],[91],[92],[93]}

[80] K. Mogilaiah, B. Sakram, *Indian Journal of Chemistry.*, **2007**, 46B, pp. 207-209.

[81] C-C. You, F. Wurthner, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2401-2404.

[82] A. A. Taherpour, H. R. Mansuri, *Turk. J. Chem.*, **2005**, 29, 317-320.

[83] Y. L. Lin, J-Y. Cheng, Y-H. Chu, *Tetrahedron.*, **2007**, 63, 10949-10957.

[84] A. M. Abdel-Aziz, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 614-626.

[85] Y. Shibata, K. Sasaki, Y. Hashimoto, S. Iwaski, *Chem. Pharm.Bull.*, **1996**, 44, 156.

[86] A. D. Andricopulo, C. Filho, R. Correa, *Pharmazie.*, **1998**, 53, 49.

[87] D. S. Stiz, M. M. Souza, V. Golim, *Pharmazie.*, **2000**, 55, 12.

[88] A. D. Andricopulo, R. A. Yunes, C. Filho, J. R. Nunes, J. W. Frazer, E. H. Cordes, *Pharmazie.*, **1999**, 54, 698.

[89] E. O. Lima, A. D. Andricopulo, J. R. Nunes, R. A. Yunes, R. Correaand, C.Filho, *Bol. Soc. Chil. Quim.*, **1999**, 44, 185.

En plus de ces effets biologiques, particulièrement, certains dérivés phthalimides constituent une classe importante de composés possédant divers types de propriétés biologiques, y compris antimicrobiens et antipaludique,^[94] activité anti-hypertensifs,^[95] antivirales,^[96] et herbicides.^{[97],[98]} Aussi des dérivés N-phenylphthalimides ont été largement rapporté pour avoir des effets pharmacologiques bénéfiques, ils ont été démontré être anticonvulsivants,^{[99],[100]} anti-inflammatoire et hypolipidémique.^{[101],[102]} En outre, le tetrachlorophthalimide a été rapporté de posséder une puissante activité hypoglycémiant ^{[103],[104],[105]}. En effet, une série de dérivés N-phenylphthalimides a été synthétisée par réaction entre l'anhydride phthalique et différentes amines dans l'acide acétique à reflux.^[106]

L'activité inhibitrice de l' α -glucosidase de ces mêmes composés pour les enzymes microbiennes et mammifères a été évaluée, et les résultats obtenus montrent que les dérivés N-phenylphthalimides substitués à la position 3 du noyau benzénique avec le groupe NO₂ a montré une activité inhibitrice de l' α -glucosidase modérée, tandis que la présence du groupe NO₂ aux positions 2 et 4 a donné lieu aux dérivés N-phenylphthalimides possédants la plus importante activité d'inhibition de l' α -glucosidase.

Aussi, de nouveaux imides cycliques **2.56a** et **2.56b** avec un squelette carbazole et une chaîne latérale basique sur l'azote de l'imide ont été testés *in vitro* comme inhibiteurs de la croissance cellulaire tumorale.^[107]

-
- [90] C. Filho, R. Correa, Z. Var, J. B. Calixto, J. R. Nunes, T. R. Pinheiro, A. D. Andricopulo, R. A. Yunes, *IL Farmaco.*, **1998**, 53, 55.
- [91] S. M. Sondhi, R. Rani, P. Roy, S. K. Agarwal, A. K. Saxena, *Bioorg Med Chem Lett.* **2010**, 20(7):2306-10.
- [92] D. P. Jindal, V. Bedi, B. Jit, N. Karkra, S. Guleria, R. Bansal, A. Palusezak, R.W. Hartmann, *IL Farmaco.*, **2005**, 60, 283
- [93] A. L. Machado, L. M. Lima, A. Jo, J. X. Jr, C. A. Fraga, V. L. G. Koatzand, F. J. Barreiro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 1169.
- [94] S. S. Bhawani, M. Deepika, K. B. Lalith, G. L. Talesara, *Indian J.Chem.*, **2004**, 43B, 1306.
- [95] B. M. Khadikar, S. D. Samant, *Indian J. Chem.*, **1993**, 32B, 1137.
- [96] V. K. Pandey, T. Sarah, T. Zehra, R. Raghubir, M. Dixit, M. Joshi, S. K. Bajpai, *Indian J. Chem.*, **2004**, 43B, 180.
- [97] N. B. Birchfield, J. E. Casida, *Pestic. Biochem. Physiol.*, **1997**, 57, 36.
- [98] P. Boger, K. Wakabayashi, *Z. Natur Forsch.*, **1995**, 50C, 159.
- [99] J. Vamecq, P. Bac, Ch. Herrenknecht, P. Maurois, P. Delcourt, J. P. Stables, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 1311.
- [100] V. Bailleux, L. Vallee, J. P. Nuyts, J. Vamecq, *Chem. Pharm.Bull.*, **1994**, 42, 1817.
- [101] H. Sano, T. Noguchi, A. Tanatani, H. Miyachi, Y. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 1021.
- [102] J. M. Jr. Chapman, P. J. Voorstad, G. H. Cocolas, H. Hall, *J. Med.Chem.*, **1983**, 26, 237.
- [103] Y. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 461.
- [104] S. K. Sahu, S. K. Mishra, S. Mandal, P. Choudhury, S. Sutradhar, P. K. Misro, *J. Indian. Chem. Soc.*, **2006**, 83, 832.
- [105] S. P. Mahapatra, P. Ghode, D. K. Jain, S.C. Chaturvedi, B. C. Maiti, T. K. Maity, *J. Pharm. Sci. and Res.*, **2010**, 2(9), 567.
- [106] W. Pluempanupat, S. Adisakwattana, S. Y. Anun, W. Chavasiri, *Arch. Pharm. Res.*, **2007**, 30(12), 1501.
- [107] N. Haider, R. Jbara, J. Kaferbock, U. Traar, *Arkivoc*, **2009**, (VI), 38.

Les résultats des testes biologiques ont montré que le composé **2.56a** non substitué par groupe méthyle au niveau du noyau aromatique est le plus puissant, en comparaison avec le composé **2.56b** contenant ce groupement méthyle.

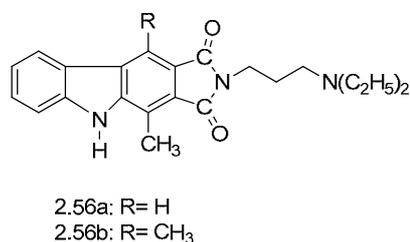


Figure 2A.5: Structure imides cycliques avec un squelette carbazole et une chaîne latérale basique sur l'azote de l'imide.

De même, lorsque le composé **2.57a** est comparé à son dérivé méthoxylé **2.57b**, la dernière modification structurale est clairement bénéfique.

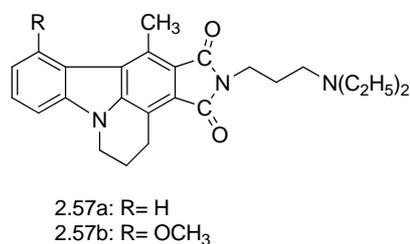


Figure 2A.6: Structure chimique des imides cycliques avec un squelette carbazole et une chaîne latérale basique sur l'azote de l'imide substitués par un méthoxy sur l'aromatique.

D'autre part, une série de maléimides N-substitués liés à la portion benzothiazole **2.58a-j** a été synthétisée par Al-Azzawi et Mehdi, par réaction de l'anhydride maléique avec différents 2-aminobenzothiazoles substitués, en produisant des acides maléamiques benzothiazol-2-yl, suivie par déshydratation en présence d'anhydride acétique et d'acétate de sodium (Schéma 2A.34).^[108]

Une étude sur l'activité antimicrobienne des imides synthétisés (**2.58a-j**) contre *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia* et *Candida albicans* a montré que beaucoup de maléimides préparés ont de bonnes activités antimicrobiennes.

[108] S. A. Mehdi, MSc. Thesis. Chem. Dept. College . Sci. Univ. of Baghdad., 2008.

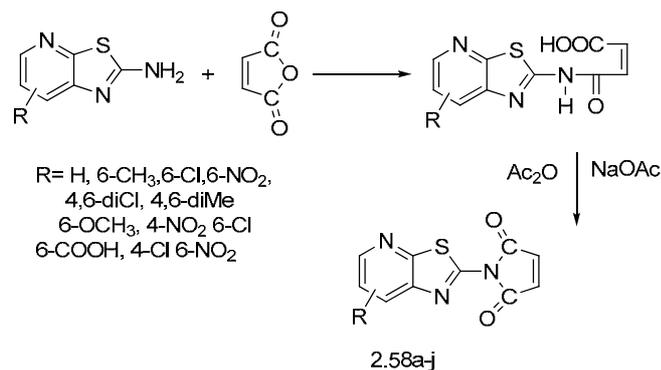


Schéma 2A.34: Synthèse d'imides N-substitués liés à la portion benzothiazole.

Dans ce même contexte, Al-Azzawi et Hassan ont également synthétisé une série de citraconimides lié à la portion benzothiazole **2.59a-k**, (Schéma 2A.35), et ont étudié leur activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*, et la plupart des citraconimides testés ont montré une bonne activité antibactérienne et antifongique.^[109]

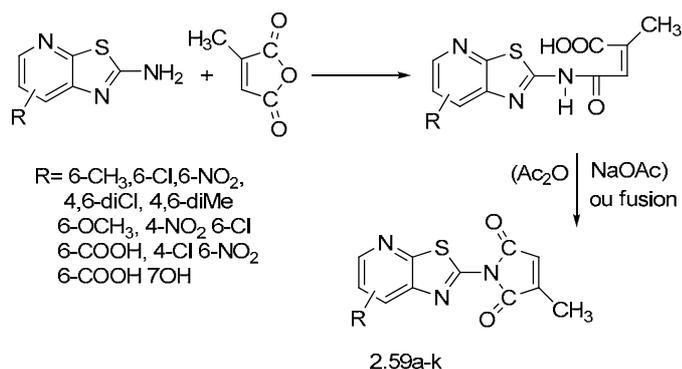


Schéma 2A.35: Synthèse des citraconimides liés à une portion benzothiazole.

En outre, Al-Azzawi et al-amerri ont synthétisé une série de phthalimides et succinimides liés à une structure 1,3,4-oxadiazole,^[110] et les nouveaux imides ont montré une bonne activité antibactérienne contre les bactéries *Staphylococcus aureus* et *E. Coli*.

Un groupe d'imides cycliques a été synthétisé par réaction de benzènesulfonamides substitués par un groupe amino avec une série d'anhydrides d'acides tels que anhydride l'acide succinique, maléique, tétrahydrophthalique, pyrazine-2,3-dicarboxylique et l'anhydrides phthaliques substitué. Les sulfonamides synthétisés ont été évalués en tant qu'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (CA, EC 4.2.1.1) contre les isoformes humains (h) hCA I, II, IV et IX, impliqués dans une variété de maladies parmi lesquelles le glaucome, la rétinite pigmentaire,

[109] A. M. Al-Azzawai, A. S. Hassan, *Diyala J. Pure. Sci.*, **2010**, 6(1), 89.

[110] H. K. Al-Amerri, *MSc. Thesis. Chem. Dept. College. Sci. Univ. of Baghdad.*, **2010**.

etc. ces sulfamides ont montré une action inhibitrice efficace (dans la gamme nanomolaire) contre l'isoforme cytosolique hCA II et la membrane trans, une hCA IX associée à la tumeur, ces propriétés font de ces produits des candidats intéressants pour l'évaluation préclinique dans le glaucome ou diverses tumeurs dans lesquelles les deux enzymes sont impliquées. D'autre part, les hCA I et IV étaient moins inhibés par ces sulfamides, avec des constantes d'inhibition dans la gamme micromolaire.^[111]

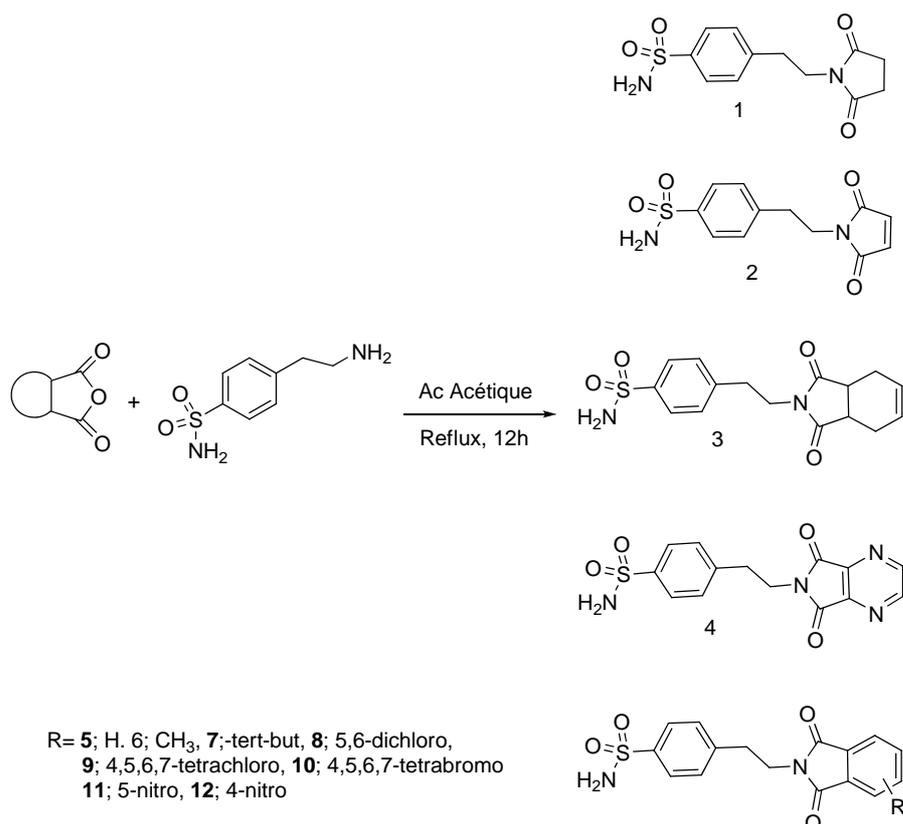


Schéma 2A.36: Synthèse des dérivés sulfamides à base d'imides.

[111] A-A. M. Abdel-Aziz, A. Angeli, A. S. El-Azab, M. A. Abu El-Enin, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**.

B. FORMANILIDES

2.B.1. INTRODUCTION

Les formamides sont une classe importante de composés qui apparaissent comme intermédiaires dans la synthèse des fongicides,^{[112],[113]} produits pharmaceutiques,^{[110],[114],[115],[116]} isocyanate,^[117] formamidine,^[118] et formation de nitrile.^[119] Ils servent également de réactifs dans la conversion des groupes fonctionnels,^[120] la réaction de formylation de Vilsmeier,^[121] allylation,^[122] et hydrosilylation,^[123] des composés carbonylés. En raison de leur large éventail d'applications, de nombreuses approches ont été développées pour les synthétiser. Les méthodes examinées dans cette revue bibliographique comprennent l'utilisation d'agents stoechiométriques de formylation, de catalyseurs acides, de catalyseurs organiques, de catalyseurs de métaux de transition et de carbonyle catalytique.

Les formanilides également représentent un groupe souhaitable de composés modèles comme les molécules aromatiques les plus simples avec une liaison peptidique.^[124] Les formanilides ne sont pas aussi stables que les acétanilides, mais la portion amide peut être facilement modifiée par diverses substitutions afin d'améliorer leur stabilité hydrolytique et d'autres propriétés.

2.B.2. METHODES DE SYNTHÈSE DES FORMANILIDES

2.B.2.1. Agents stoechiométriques de formylation

Les premières méthodes de formylation des amines impliquaient des agents de formylation tels que le chloral, l'acide formique, le formaldéhyde et les formiates. En 1952,

[112] B. C. Chen, M. S. Bednarz, R. Zhao, J. E. Sundeen, P. Chen, Z. Shen, A. P. Skoumbourdis, J. C. Barrish, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5453–5456.

[113] H. G. Grant, L. A. Summers, *Aust. J. Chem.* **1980**, 33, 613–617.

[114] K. Kobayashi, S. Nagato, M. Kawakita, O. Morikawa, H. Konishi, *Chem. Lett.* **1995**, 24, 575–576.

[115] A. Jackson, O. Meth-Cohn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1319–1319.

[116] G. Pettit, M. Kalnins, T. Liu, E. Thomas, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2563–2566.

[117] M. K. Faraj, *U.S. Patent.*, **1997**, 5, 686, 645.

[118] Y. Han, L. Cai, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5423–5426.

[119] D. Arlt, G. Klein, *U.S. Patent.*, **1983**, 4, 419,297.

[120] S. Ding, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 9226–9237.

[121] I. M. Downie, M. J. Earle, H. Heaney, K. F. Shuhaibar, *Tetrahedron.*, **1993**, 49, 4015–4034.

[122] S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6620–6628.

[123] S. Kobayashi, M. Yasuda, I. Hachiya, *Chem. Lett.*, **1996**, 25, 407–408.

[124] I. I. Marochkin, O. V. Dorofeeva, *Structural Chemistry.*, **2013**, 24: 233–242.

Blicke rapporte la formylation des amines avec le chloral **2.60** (Schéma 2B.1).^[125] Cette méthode a produit d'excellents rendements à basse température, produisant que le chloroforme comme sous-produit. Les substrats réussis pour cette méthode comprennent les amines primaires fortement basiques, les diamines, les amines secondaires cycliques et les amines secondaires stériquement encombrées.

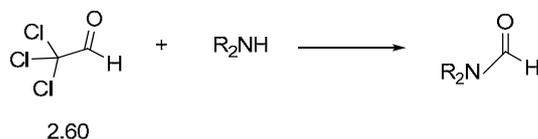


Schéma 2B.1: Formylation des amines par le chloral.

2.B.2.2. Synthèse des formanilides à partir de formiate d'ammonium

Il a été démontré que le formiate d'ammonium est un bon agent de formylation pour l'aniline et les amines secondaires pour préparer les formanilides en bons à excellents rendements à reflux dans l'acétonitrile comme solvant (Schéma 2B.2).^[126] À l'exception des benzylamine, les amines primaires produisent des sels de formiate d'alkyle au lieu des produits formamides attendus.

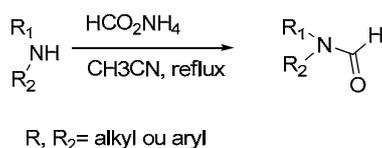


Schéma 2B.2: Formylation générale des amines par le formiate d'ammonium.

Ces conditions sont également applicables en tant que groupes protecteurs pour les molécules chirales. L'ester de benzyle de L-proline **2.61** a été formylé avec succès au produit **2.62** avec un rendement de 75% sans aucune racémisation observée (Schéma 2B.3). Lorsque des groupes hydroxyles étaient présents, le formiate d'ammonium formyle sélectivement l'azote, laissant intact le groupe hydroxyle.

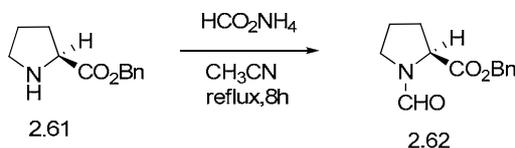


Schéma 2B.3: Formylation de de L-proline sans racémisation du centre chiral.

De plus, la 4-méthoxyphénylamine réagit facilement avec le formiate d'éthyle conduisant à la préparation de 4-méthoxyphénylformamide (Schéma 2B.4).^[127]

[125] F. F. Blicke, C.-J. Lu., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 3933–3934.

[126] P. G. Reddy, G. D. Kishore Kumar, S. Baskaran, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9149–9151.

[127] L. O. Belova, M. V. Pletneva, N. A. Golub, A. A. Korlyukov, A. D. Kirilin, A. V. Petrogradskii., *Russian Journal of General Chemistry*, **2017**, Vol. 87, No. 7, pp. 1531–1535.

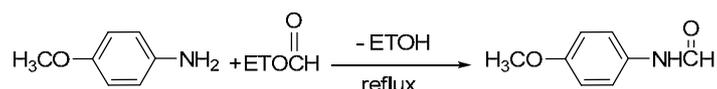


Schéma 2B.4: Synthèse des formanilide à partir de formiate d'éthyle.

2.B.2.3. Formylation sans catalyseur

Nous signalons un processus pratique et sans catalyseur des amines aromatiques primaires et des aldéhydes aliphatiques, pour préparer divers dérivés formanilides sous conditions d'oxydation aérobie douce (Schéma 2B.5). Le processus a indiqué que les cétones étaient des sous-produits, et l'oxygène de l'air a été servi comme oxydant sans aucun catalyseur, ce qui est particulièrement économique. L'utilisation directe de l'oxygène de l'air comme source pour la fonctionnalisation des composés organiques, représente l'une des stratégies les plus idéales pour la synthèse de matières organiques à fonction oxygénée. Qin et al.^[128]

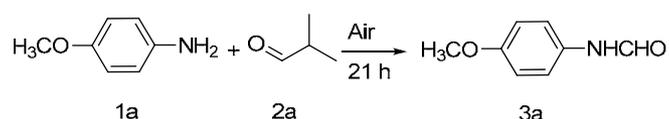


Schéma 2B.5: Réaction du *p*-méthoxyaniline et isobutyraldéhyde sous différentes conditions expérimentales. Conditions: **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.6 mmol), solvant (1.5 mL MeCN), sous air, 21 h, T= 60°C.

2.B.2.4. N-formylation des amines en utilisant diverses formes d'échange ionique de zéolite-A comme catalyseurs.

Une nouvelle procédure simple, pratique et efficace a été utilisée par Bhat et al.^[129] pour la N-formylation d'amines en utilisant la zéolite A comme catalyseur acide hétérogène solide. Le principal avantage de ce protocole est le temps réduit de la réaction, le rendement élevé, et un travail plus propre avec un traitement plus facile (Schéma 2B.6).

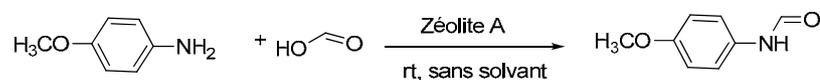


Schéma 2B.6: N-formylation d'amines en utilisant diverses formes d'échange ionique de zéolite-A en présence de zéolite A.

[128] Y. Qin, Y. Cheng, X. Luo, M. Li, Yu Xie, Y. Gao. *Synlett.*, **2015**, 26, 1900–1904.

[129] S. U. Bhat, R. A. Naikoo, R. Tomar, R. A. Bhat, M. A. Malla, *Pharm. Pharmacol. Int. J.*, **2017**, 5(4): 00130.

2.B.2.5. N-Formylation par les acides de Lewis

Dans la continuation pour la recherche de nouveaux produits synthétiques Shekhar et al.^[130] ont publié une approche pratique et novatrice pour l'activation de l'acide formique qui est l'agent de la N-formylation, en utilisant l'acide de Lewis comme catalyseur sans solvant (Schéma 2B.7).

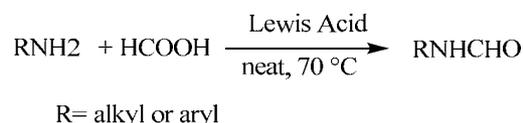


Schéma 2B.7: N-Formylation par les acides de Lewis.

Dans cette étude, aucune réaction n'a été observée lorsqu'un mélange d'aniline et d'acide formique a été chauffé à 100°C pendant 4 heures. Cependant, l'addition d'une quantité catalytique d'acide de Lewis à ce mélange a rapidement induit la N-formylation produisant les formanilides correspondants en bon rendements (>90%), lorsque le ZnCl₂, SnCl₂, LaCl₃ et La(OTf)₃ ont été utilisés comme catalyseurs. Cette réaction s'est bien déroulée avec d'autres acides de Lewis également tels que le FeCl₃, AlCl₃ et NiCl₂ donnant des rendements dans la gamme de 80-90%, mais aucune réaction n'a été observée en présence de ZnF₂ et de AlF₃. Le meilleur résultat a été obtenu par avec le catalyseur ZnCl₂ avec 60-98% de rendement.

2.B.2.6. Formylation catalytique avec des catalyseurs acides

Dans une procédure rapportée par Yang et Coll.,^[131] l'acide mélamine trisulfonique (MTSA, **7**) a catalysé la formylation par l'acide formique dans des conditions sans solvant (Schéma 2.41). L'amine, deux équivalents d'acide formique et 3 mol% de **7** ont été agité à 60°C jusqu'à la fin de la réaction (40–90 min). Des dérivés de l'aniline substitués ont été examinés et tous ont produit d'excellents rendements de formamides, indépendamment de la présence des substituants donneurs ou accepteurs d'électrons. Les amines primaires et secondaires produisent aussi des formanilides avec des rendements élevés. Un mécanisme proposé suggère que l'acide formique est protoné par **7**, suivi d'une attaque nucléophile de l'amine. L'élimination subséquente de l'eau produit le formamide (Schéma 2B.8).

[130] A. C. Shekhar, A. R. Kumar, G. Sathaiah, V. L. Paul, M. Sridhar, P. S. Rao, *Tetrahedron Letters.*, **2009**, 50, 7099–7101.

[131] X. Yang, Y. Zhang, *Res. Chem. Intermed.*, **2012**, 1–6.

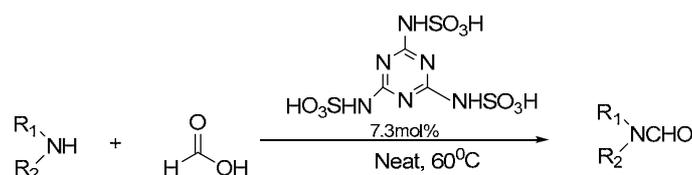


Schéma 2B.8: Réaction générale de formylation catalysée par MTSA.

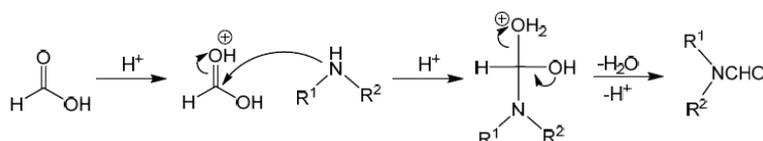


Schéma 2B.9: Mécanisme de réaction proposé pour la formylation catalysée par MTSA.

Roberts a d'abord rapporté que les amines et les orthoformiate de triéthyle produisaient les formanilides correspondants de N-éthyle en présence d'acide sulfurique à haute température.^[132] Swaringen a effectué une transformation similaire à l'aide d'acide p-toluènesulfonique et de triéthyle orthoformiate.^[133] À l'aide d'une méthode similaire, Kaboudin a rapporté une simple N-formylation sans déplacement d'alkyle sur l'azote (Schéma 2B.10).^[134]

Dans cette méthode, les formylation des amines primaires ont eu lieu dans l'eau avec l'orthoformiate de triéthyle en l'absence de base, d'acide, ou de catalyseur avec des rendements modérés à bons. Aucun résultat des amines secondaires n'a été rapporté. L'eau s'est avérée être le solvant optimal après des expériences avec l'éthanol, l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane (DCM), le chloroforme, le diméthylformamide (DMF) et le diméthylsulfoxyde (DMSO).

Le produit peut être obtenu soit à reflux dans l'eau pendant 24–48 h (méthode a), soit par irradiation micro-ondes à 90°C pendant 2–3h (méthode B).

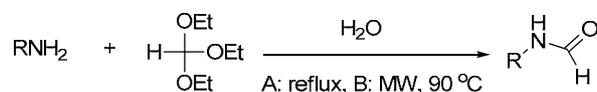


Schéma 2B.10: Réaction des amines primaires avec l'orthoformiate triéthylique dans l'eau.

L'acide formique et une quantité catalytique de formiate de sodium ont été signalés pour produire des formamides à partir d'amines à la température ambiante dans des conditions sans solvants.^[135] Les anilines fonctionnelles, les amines primaires, les amines secondaires

[132] D. Evans, F. Eastwood, *Aust. J. Chem.* **1974**, 27, 537–542.

[133] R. A. Swaringen, J. F. Eaddy, T. R. Henderson, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 3986–3989.

[134] B. Kaboudin, M. Khodamorady, *Synlett.*, **2010**, 2905–2907.

[135] G. Brahmachari, S. A. Laskar, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 2319–2322.

cycliques et les amines secondaires stériquement encombrées tous ont produits de bons rendements de formanilides en moins de 8h. La réaction a été sélective pour la N-formylation sur le O-formylation en présence de groupes hydroxyles non protégés sur les substrats amines. Le formiate de sodium utilisé dans la réaction peut être isolé des mélanges réactionnels et réutilisée jusqu'à quatre fois sans perte d'activité.

La N-formylation des anilines et des amines primaires simples par l'acide formique peut également être réalisée dans des conditions sans solvant avec la résine d'échange d'ions réutilisable Amberlite IR-120[H⁺] comme catalyseur acide.^[136]

2.B.2.7. Formylation de la liaison N–H avec le CO₂

La formylation des amines avec le CO₂ est une transformation importante, puisque les dérivés formamides désirés sont des produits chimiques polyvalents et structures de base, parmi eux, on trouve le N,N-diméthylformamide (DMF) qui est un solvant polaire largement utilisé comme réactif chimique important dans une multitude d'applications en synthèse organique. La réduction successive de CO₂ avec de l'hydrogène peut offrir l'acide formique, le formaldéhyde, le méthanol et le méthane. Bien que la formation du méthanol à partir de (CO₂/H₂) est thermodynamiquement favorable, la première réduction de CO₂ à l'aide de l'acide formique était dur (Schéma 2B.11).

L'utilisation d'une amine secondaire telle que la DMA, comme base pour l'hydrogénation du CO₂ conduit à la formation du formanilide correspondant par condensation de l'amine avec le formiate, et a ouvert la voie à la formylation catalytique des amines avec des mélanges (CO₂/H₂).^[137]

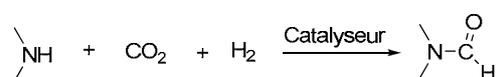


Schéma 2B.11: Formylation catalytique des amines avec le mélange (CO₂/H₂).

2.B.2.8. Synthèse de formanilides catalysée par l'acide borique; transamidation dans des conditions douces

Une transamidation très efficace et légère des amides avec des amines co-catalysées par l'acide borique et l'acide acétique a été signalée dans la littérature. Une large gamme de

[136] M. R. Muthukur Bhojgowd, A. Nizam, M. A. Pasha, *Chin. J. Catal.*, **2010**, *31*, 518–520.

[137] A. Tlili, E. Blondiaux, X. Frogneux, T. Cantat. *Royal Society of Chemistry.*, **2015**, *17* (1), 157-168.

formanilides fonctionnalisés a été synthétisée avec excellent rendement, y compris des dérivés d'acides α -aminés chiraux importants. Alternativement, la transamidation^[138] a été établie par des méthodologies de formylation récentes rapportées par Williams,^{[139],[140]} Gamba-Sanchez^[141] et d'autres groupes de recherche. Malheureusement, malgré les progrès réalisés, la plupart de ces méthodes nécessitent des quantités excessives de réactifs d'activation, des températures élevées ou des temps de réaction prolongés pour atteindre des conversions raisonnables avec un intervalle limité. Dans ce contexte, l'utilisation des catalyseurs à base de bore sont apparus comme une approche attrayante (Schéma 2B.12). Cette approche a été développée par deux groupes Nguyen et al. et Sheppard et al.^[142]

Néanmoins, dans les deux précédents rapports, le réactif au bore devait être utilisé en excès, et la température élevée environ 150°C dans la plupart des cas, limitent le champ d'application à des substrats d'amine achirale stables.

Plus récemment Blanchet et al.^[143] ont rapporté et décrit le dérivé **2.63** bis(2-chlorophenyl)(hydroxy)borane comme un catalyseur efficace dans la transamidation de DMF avec des amines (Schéma 2B.12). Comme une première réaction, une combinaison de 10% en mole de **2.63** avec 20% d'acide acétique a été trouvée pour favoriser la transamidation inhabituelle de DMF avec de la benzylamine à température ambiante avec 73% de rendement du produit isolé.

[138] (a) T. A. Dineen, A. Zajac, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16406–16409; (b) N. A. Stephenson, J. Zhu, S. H. Gellman, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 10003–10008; (c) M. Zhang, S. Imm, S. Bahn, L. Neubert, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 3905–3909; *Angew. Chem.* 2012, 124, 3971–3975; (d) R. M. Lanigan, T. D. Sheppard, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 7453–7465.

[139] (a) C. L. Allen, B. N. Atkinson, J. M. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1383–1386; (b) *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1412–1415.

[140] B. N. Atkinson, A. R. Chhatwal, H. V. Lomax, J. W. Walton, J. M. Williams, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 11626–11628.

[141] L. Becerra-Figueroa, A. Ojeda-Porras, D. Gamba-Sanchez, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4544–4552.

[142] a) T. B. Nguyen, J. Sorres, M. Q. Tran, L. Ermolenko, A. Al-Mourabit, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3202–3205; b) R. M. Lanigan, P. Starkov, T. D. Sheppard, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 4512–4523; c) P. Starkov, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1320–1323.

[143] T. Mohy El Dine, D. Evans, J. Rouden, J. Blanchet, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 5894–5898.

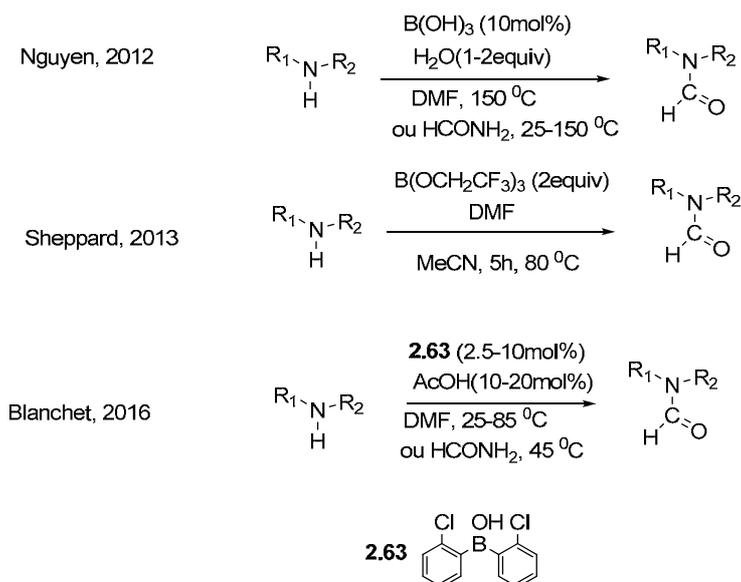


Schéma 2B.12: Synthèse de formanilide catalysée par l'acide borique (Transamidation dans des conditions douces).

2.B.2.9. Formylation sans solvant

Hu et al.^[144] ont rapporté l'utilisation du chlorhydrate de thiamine 9 comme catalyseur pour produire des formamides à partir de l'amine et de l'acide formique dans des conditions sans solvants (Schéma 2B.13). Cette méthode a été appliquée avec succès aux amines aromatiques et aliphatiques, avec des rendements variant de 88% à 96%. Lorsque d'autres acides carboxyliques ont été utilisés à la place de l'acide formique, les amides correspondants ont été produits. Bien que le mécanisme ne soit pas connu, il a été suggéré que le catalyseur activait l'acide formique par liaison hydrogène. Après une attaque nucléophile de l'amine au carbonyle de l'acide formique, les formanilides ont été produits par élimination de l'eau (Schéma 2B.1).

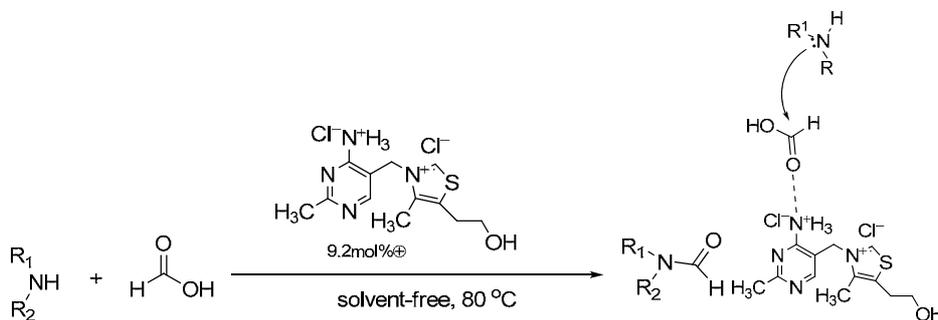


Schéma 2B.13: Formylation sans solvant catalysée par la thiamine.

D'autres méthodes catalysées par l'acide sans solvant ont été signalées. Hajela et al. a rapporté la N-formylation catalysée par l'acide perchlorique supporté par la silice (HClO₄-

[144] M. Lei, L. Ma, L. Hu, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 4186–4188.

SiO₂) des amines secondaires aromatiques et cycliques (Schéma 2B.14).^[145] Lorsque des substrats avec des groupes hydroxyles ont été exposés à cette réaction, la formylation s'est produite sélectivement à la position aminée. D'autres acides supportés par la silice, y compris les acides sulfurique (H₂SO₄), fluoroborique (HBF₄) et trifluoroacétique (ATFA), ont été examinés, mais tous ont produit des rendements inférieurs des produits formylés. Le catalyseur a été facilement récupéré à la fin de la réaction et après lavage et séchage, il pourrait être utilisé jusqu'à trois fois sans perte d'activité.

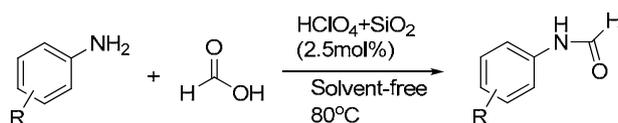
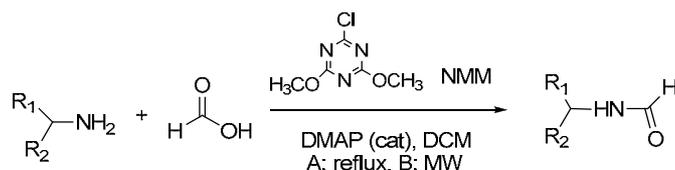


Schéma 2B.14: N-formylation catalysée par l'acide HClO₄-SiO₂ supporté sur silice.

2.B.2.10. Formylation catalytique avec des catalyseurs organiques

Les formylation avec l'acide formique et le 2-chloro-4,6-diméthoxy[1.3]triazine (CDMT, 2.64) ont été rapportés par Giacomelli.^[146] Les amines et les esters d'acides aminés ont été formylés avec des rendements presque quantitatifs, soit dans le DCM à reflux (méthode A), ou sous irradiation micro-ondes (méthode B) (Schéma 2B.15) pour produire les produits formamide dans un processus en une seule étape (*one pot*). Dans la méthode A, l'acide formique sec et l'amine ont été traités avec le composé 2.64 et 4-(diméthylamino)pyridine (DMAP) comme catalyseur. Le N-méthylmorpholine (NMM) et le DCM ont été ajoutés, et la solution est chauffée à reflux pendant 5–20h.

Cependant, l'utilisation des irradiations micro-ondes dans la méthode B, la réaction a produit les dérivés formamides après seulement 3–6 min. Lorsque des esters d'acides aminés chiraux ont été utilisés, la pureté optique a été maintenue, mais l'empêchement stérique dans l'amine a entraîné des rendements légèrement abaissés. La voie du mécanisme proposé impliquait la formation d'un ester formé d'un intermédiaire composé d'acide formique et de 2.64, qui est ensuite attaqué par l'amine pour former le formamide correspondant (Schéma 2B.4).



[145] M. I. Ansari, M. K. Hussain, N. Yadav, P. K. Gupta, K. Hajela, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 2063–2065.

[146] L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, M. Salaris, *Synlett.*, **2004**, 2004, 2570–2572.

Schéma 2B.15: Préparation de formamides en une étape par la méthode A à reflux ou par irradiation micro-ondes (méthode B).

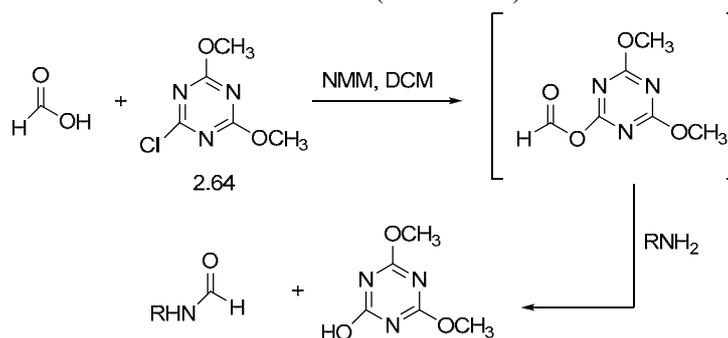


Schéma 2B.16: Voie de formation de formamide à partir de l'acide formique et **2.64**.

Deutsch et al.^[147] a rapporté la formylation catalytique d'amines par le formiate de méthyle et de base (Schéma 2B.17). Des catalyseurs d'amidine et de guanidine ont été examinés dans les formylation de morpholine et de tert-butylamine à la température ambiante. Le meilleur catalyseur pour cette réaction est le 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]Dec-5-ene (TBD).

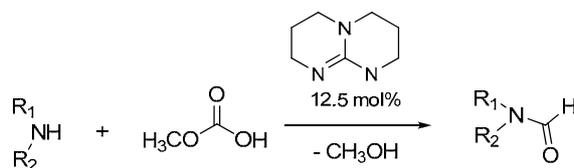
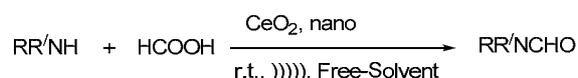


Schéma 2B.17: Formylation des amines par le formiate de méthyle et la base catalytique.

2.B.2.11. N-Formylation d'amines en utilisant des nano oxyde métalliques comme catalyseurs dans différentes conditions

Le nano oxyde de cérium est un catalyseur efficace et recyclable, il a reçu une attention considérable en raison de son activité catalytique plus élevée et largement utilisé en synthèse organique, il montre une réactivité rapide vers les réactifs organiques, et augmente l'énergie d'activation autant que possible en faisant augmenter le rendement des réactions chimiques surtout dans un milieu approprié. La formylation des anilines ayant des groupes attracteurs d'électrons s'est avérée difficile, donc un traitement de chauffage conventionnel peut être plus long et avec un rendement médiocre. La N-formylation d'amines utilisant l'acide formique en présence de nano oxyde de cérium et sous irradiations aux ultrasons a été réalisé par Sajadi et al.^[148], qui ont obtenus de bons résultats (Schéma 2B.18).



[147] J. Deutsch, R. Eckelt, A. Köckritz, A. Martin, *Tetrahedron.*, **2009**, 65, 10365–10369.

[148] S. M. Sajadi, M. Mahamb, A. Rezaeic, *Letters in Organic Chemistry.*, **2014**, 11, 49-54.

Schéma 2B.18: N-Formylation d'amines utilisant l'acide formique en présence de nano oxyde de cérium et sous irradiation aux ultrasons.

Le mécanisme proposé de cette réaction de formylation est le suivant (Schéma 2B.19).

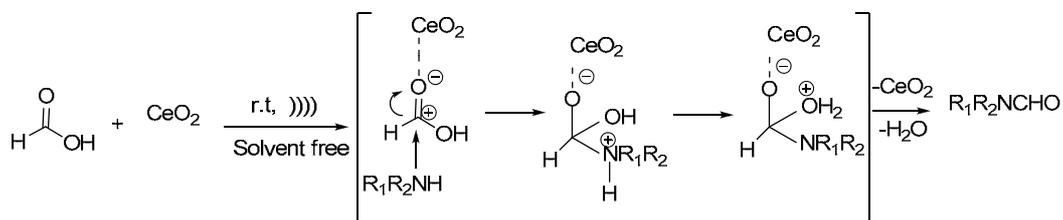


Schéma 2B.19: Mécanisme proposé de la réaction de formylation précédente.

L'irradiation par micro-ondes a été utilisée pour un certain nombre de réactions organiques pour réduire le temps de la réaction et augmenter la sélectivité dans la formation du produit. (Schéma 2B.20).

Dans une étude comparative de l'activité du nano-MgO en tant que nouveau catalyseur hétérogène écologique, pour la N-formylation de diverses amines par action de l'acide formique sans solvant et sous irradiation micro-ondes, par rapport à l'utilisation du même catalyseur en masse-MgO, réalisée par Madhusudana Reddy et al.^[149], les résultats sont nettement différents.

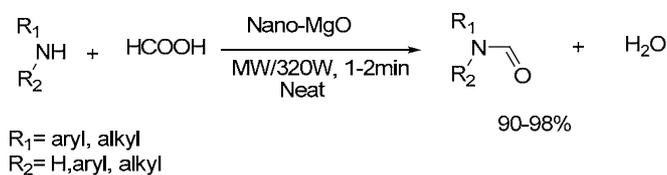


Schéma 2B.20: Réaction de formylation catalysée par le nano-MgO.

[149] M. B. Madhusudana Reddy, S. Ashoka, G. T. Chandrappa, M. A. Pasha, *Catal Lett.*, **2010**, 138:82–87.

CHAPITRE 3: SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS IMIDES CYCLIQUES ET FORMANILIDES DES 2-BENZAZOLINONES

A: APPROCHE CHIMIQUE

SYNTHÈSE DES IMIDES 1-(2-OXO-2,3-DIHYDROBENZO[d]OXA(THIA)ZOL-6-YL)PYRROLIDINE-2,5-DIONES

Le travail que nous allons présenter dans cette partie du manuscrit de thèse, est relatif à la synthèse de composés hétérocyclique à base des structures 2-benzazolinones comme composé azoté-soufré/oxygénés utilisés pour la réalisation du travail développé, s'étend au développement de nouvelles stratégies et méthodologies plus respectueuses de l'environnement dans le cadre de la chimie verte.

3.A.1. INTRODUCTION

L'ensemble des résultats obtenus et la discussion qui en découlent seront présentes dans ce chapitre. Nous allons donc décrire et exposer d'une part, une étude d'investigation sur la synthèse de dérivés imides benzazolinoniques 1-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxa(thia)zol-6-yl)pyrrolidine-2,5-diones. Pour la réalisation de cette partie du travail réalisé, nous avons eu recours à des composés de type 6-amino-2-benzazolinoniques en tant que précurseurs intermédiaires, afin d'accéder aux différents composés imides hétérocycliques sujets de la présente étude.

Dans cet objectif, et dans un premier temps, nous exposons la stratégie de synthèse proposée pour la préparation des 6-amino-2-benzazolinones et de leurs analogues 3-méthyl-6-amino-2-benzazolinones correspondants, comme intermédiaires indispensables pour la réalisation de notre travail, en partant de benzazolinones comme structures pharmacophores de départ (Schéma 3A.1).^{[1],[2]} Dans la dernière étape, la condensation de la fonction amine des précurseurs benzazolinoniques avec les différents anhydrides cycliques, nous a permis de synthétiser les dérivés 6-imido-benzazolinoniques désirés avec des rendements très acceptables.

[1] P. E. Larchanche, V. Ulte, D. Le Broc, C. Ballandone, C. Furman, P. Dallemagne, P. Melnyk, P. Carato, *European J. Med. Chem.*, **2015**, 92, 807-881.

[2] T. H. Fife, J. E. C. Hutchins, M. S. Wangla, *J. American Chem. Soc.*, **1975**, 97, 5878-5882.

Donc, dans un premier volet, nous avons donc synthétisé une série de dérivés hétérocycliques benzazolinoniques. Ces derniers, vont nous servir comme précurseurs pour la préparation et le développement d'une nouvelle famille de composés 6-imido-2-benzazolinoniques à intérêt pharmaceutique, et par la suite en perspectives de leurs produits de transformation.

Cependant, les méthodes de synthèse organique mentionnées dans la littérature pour la préparation de ce type d'hétérocycles, nécessitent l'utilisation de divers types de composés comme catalyseurs. La majorité de ces méthodes et procédés présentent plusieurs inconvénients tels que l'utilisation de réactifs toxiques, des solvants volatils ou de catalyseurs coûteux et polluants de l'environnement.

Par ailleurs, la chimie utilisant des méthodes vertes tel que les techniques d'irradiation micro-ondes est en plein extension et deviennent de plus en plus significatives, à la fois simple à mettre en œuvre, propre et rapide, ainsi que l'augmentation de la sélectivité et du rendement pour un grand nombre de réactions. L'utilisation de ces nouvelles techniques a ouvert de nombreuses portes à la chimie douce, dans le domaine de recherche pour de nouvelles méthodes et voies de synthèse en chimie organique.

Dans cet optique, et dans le cadre des principes de la chimie verte, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux composés contenant les structures 2-benzazolinones différemment fonctionnalisés, en utilisant une technique de synthèse alternative: l'irradiation sous micro-ondes; une technologies apparue vers le milieu des années 80 en chimie organique, elle a eu un impact considérable en chimie en augmentant la vitesse apparente de réaction, en améliorant les rendements, et enfin en permettant l'obtention de produits plus purs avec moins de produits secondaires grâce à une sélectivité améliorée.

3.A.2. SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES DE DÉPART

Pour fusionner un cycle oxa(thia)zolinonique et un noyau benzénique, plusieurs méthodes ont déjà été décrites dans la littérature, principalement basées sur celles utilisées dans la synthèse des 2-benzazolinones comme décrit précédemment dans le premier chapitre. Ces méthodes se

diffèrent notablement en fonction de la nature et de la position des substituants initialement présents sur le noyau aromatique des composés de départ utilisés.^[3]

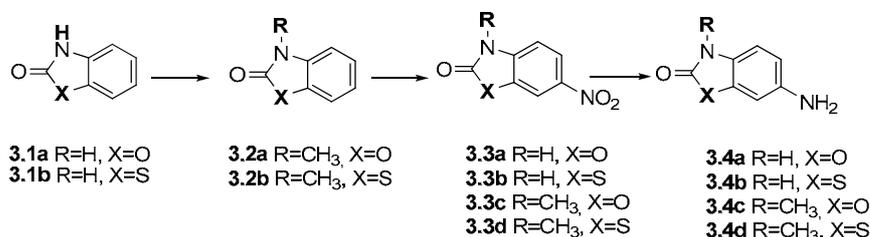


Schéma 3A.1: Synthèse des précurseurs benzazoliniques de départ.

3.A.2.1. SYNTHÈSE DES 2-BENZAZOLINONES

Les 2-benzazolinones (**3.1a-b**) ont été préparés par fusion de l'urée et de la 2-aminophénol pour la 2-benzoxazolinone ou la 2-aminothiophénol pour la 2-benzothiazolone, dans un milieu acide par chauffage pendant 3 heures et à une température entre 160-165°C. Nous avons obtenus les produits désirés avec un rendement de 80% et 86% respectivement (Schéma 3A.2).

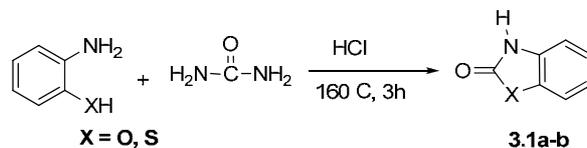


Schéma 3A.2: Synthèse des 2-benzazolinones (**3.1a-b**).

3.A.2.2. SYNTHÈSE DES 3-MÉTHYL-2-BENZAZOLINONES

Pour la synthèse des 3-méthyl-2-benzazolinones (**3.2a-b**), nous avons réalisée la méthylation de l'atome d'azote pour les deux hétérocycles 2-benzazolinones oxygénés et soufrés respectivement, dans un milieu aqueux basique en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium 0.5M. Les 2-benzazolinones (**3.1a-b**) forme un sel de sodium, hydrosoluble en solution aqueuse, plus réactif vis à vis des agents alkylants électrophiles tels que le sulfate de diméthyle ou l'iodure de méthyle. La pureté des dérivés 3-méthyl-2-benzazolinones (**3.2a-b**) obtenues, après plusieurs lavages à l'eau distillée a été jugée suffisante pour être utilisés dans les étapes suivantes sans purification supplémentaires (Schéma 3A.3).^[4]

[3] J. Li, Y. Zhang, Y. Jiang, D. Ma, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 2511–2513.

[4] R. Riemschneider, S. Georgi, *Monat Chem*, 91, **1960**, 623; *Chem Abstr*, 54, **1960**, 24666d.

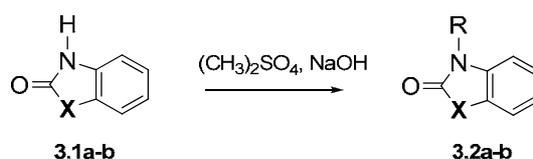


Schéma 3A.3: Méthylation des 2-benzazolinones (3.2a-b).

3.A.2.3. SYNTHÈSE DES 6-NITRO-2-BENZAZOLINONES

Les 6-nitro-2-benzazolinones (3.3a-d) ont été préparés par nitration directe de leurs analogues 2-benzazolinones précédemment décrits, en utilisant des méthodes de synthèse couramment utilisée au laboratoire. On doit signaler que les conditions de la réaction est hautement régiosélective, et permettent la synthèse exclusive des différents dérivés monosubstitués en position 6 sur le noyau aromatique des hétérocycles 2-benzazolinoniques.^[5]

Nous avons donc appliqués une méthode de nitration du noyau aromatique des divers 2-benzazolinones 3.1a-b et 3.2a-b afin de réaliser la synthèse de ces composés nitrés (3.3a-d), par utilisation de l'acide nitrique fumant (68%) dans des conditions douces en présence de l'anhydride acétique (Schéma 3A.4).

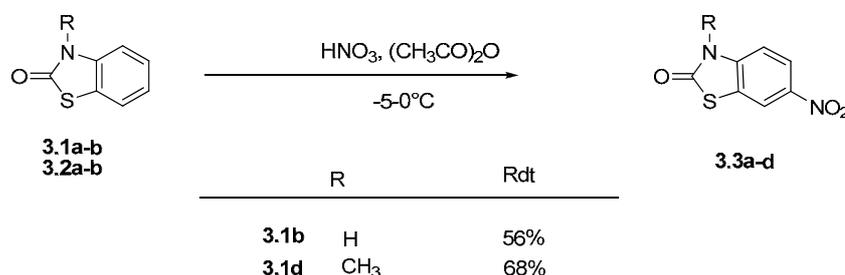


Schéma 3A.4: Nitration des 2-benzothiazolinones (3.3a-d).

3.A.2.4. SYNTHÈSE DES PRECURSEURS 6-AMINO-2-BENZAZOLINONES

Dans un second volet, nous avons tenté la réaction de réduction du groupement nitro en position 6 du noyau aromatique benzazolinoniques. Nous allons évoqués les conditions de cette réaction qui ouvre l'accès au précurseurs 6-amino-2-benzazolinones, possédant, un double intérêt pharmacologique et pharmacochimique, ce qui justifiait des études d'optimisations de leurs conditions d'obtention.

[5] A. S. Unal, F. Kaynak Onurdag, S. Ozgen, D. Dogruer, T. Onkol, *Indian J. Chem.*, **2015**, 54B, 253-259.

Effectivement, la réduction des nitroaromatiques en leurs aminoaromatiques correspondants est une réaction très utile en synthèse organique, et de multiples agents de réduction sont utilisés pour effectuer cette réduction spécifique. D'autre part, l'utilisation du chlorure d'étain dihydraté ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) comme agent de réduction reste la méthode la plus couramment utilisée.^[6] Yugang Liu et al.^[7] ont également rapporté la réduction de composés nitroaromatiques dans le système Fe- NH_4Cl et ont trouvé un rendement satisfaisant. De plus, un certain nombre de méthodes pour la réduction d'un groupe nitro en présence d'autres groupes fonctionnels dans composés nitroarenes ont été signalées avec des niveaux élevés de chimiosélectivité.^{[8],[9]}

Dans le contexte de la bioisostérie, basée sur l'hypothèse que les molécules ayant des structures électroniques similaires ont tendance à exercer des activités biologiques similaires, les 6-amino-benzoxazolinone et 6-amino-2-benzothiazolinone sont des précurseurs prometteurs pour la production de nouveaux isostères O/S avec des bioactivités potentielles améliorées.

Dans notre cas, nous rapportons la réduction chimiosélective induite du groupe nitro aromatique des 6-nitro-2-benzazolinones, pour l'obtention des 6-amino-2-benzazolinones (**3.4a-d**) correspondantes avec des rendements acceptables, en utilisant le $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ comme agent de réduction dans différentes conditions opératoires sous chauffage conventionnel. Dans tous les cas, le rapport agent de réduction:substrat a été gardé constant **5**. Les composés 6-amino-2-benzoxazolinone (**3.4a**) et 6-amino-2-benzothiazolinone (**3.4c**) sont disponibles dans le commerce, tandis que les analogues N-méthylés (**3.4b**) et (**3.4d**) correspondants peuvent être obtenus à partir des 3-méthyl-2-benzoxazolinones ou de leurs analogues isostères soufrés correspondants, par nitration du noyau aromatique en utilisant l'acide nitrique fumant en présence de l'anhydride acétique ($\text{HNO}_3\text{-Ac}_2\text{O}$) à une température de 0-5°C (Schéma 3A.5). Ensuite la réduction du groupement nitro par le chlorure d'étain dihydraté ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) à reflux dans

[6] Y. Adjeroud, thèse Doctorat en Sciences, Université de Annaba, **2017**. (b) H. Chabane, thèse doctorat en Sciences, Université de Annaba, **2017**.

[7] Y. Liu, Y. Lu, M. Prashad, O. Repic, T. J. Blacklock, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 217-219.

[8] K. Kumar, G. Ramakrishna, Arya Ajay, Anindra Sharma, Rama P. Tripathi, *ARKIVOC*, **2013** (ii) 146-165.

[9] (a) G. Rai, J. M. Jeong, Y. S. Lee, H. W. Kim, D. S. Lee, J. K. Chung, M. C. Lee., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3987. (b) D. K. Bates, K. Li, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 8662. (c) F. A. Khan, J. Dash, C. Sudheer, R. K. Gupta, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7783. (d) R. M. Deshpande, A. N. Mahajan, M. M. Diwakar, P. S. Ozarde, R. V. Chaudhari, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4835. (e) A. Saha, B. Ranu, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6867. (f) R. G. Noronha, C. C. Romao, A. C. Fernandes, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6960.

l'éthanol selon une procédure décrite par notre groupe dans la littérature.^[10] Ultérieurement, les conditions réactionnelles pour l'obtention des composés aminés (**3.4a-d**) ont été décrites, et ont permis d'obtenir les dérivés aminés benzazoliniques correspondantes.^[11] Afin d'optimiser les conditions de la réaction de réduction chimio-sélective, une série d'essais ont été tentés pour l'obtention de ces 6-amino-2-benzazolinones, dans l'objectif de mettre au point, et de trouver la stratégie de synthèse la plus pertinente, et les conditions expérimentales les plus efficaces. Malheureusement, tous les essais tentés se sont soldés par un échec, et les rendements n'ont pas pu être améliorés à cause d'un traitement très laborieux du milieu réactionnel, et la formation d'un mélange très complexe dans ce milieu réactionnel.

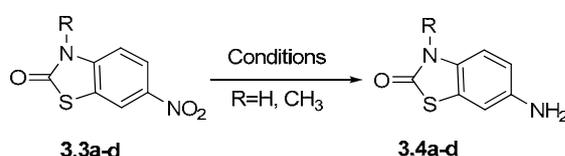


Schéma 3A.5: Synthèse de dérivé 6-amino-2-benzazolinones (**3.4a-d**).

Enfin, le dernier volet de notre travail a pour justifications essentielles des considérations d'ordre pharmacologiques, et concerne principalement la synthèse et l'optimisation des conditions de la réaction de condensation, dans le but de déterminer les meilleures conditions expérimentales (conditions optimales), permettant l'obtention de nouveaux composés imides cycliques souhaités dérivés des pharmacophores 2-benzazolinones, 1-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxa(thia)zol-6-yl)pyrrolidine-2,5-diones, et susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques potentielles dans plusieurs domaines.

3.A.2.5. SYNTHÈSE DES ACIDES AMIQUES 4-OXO-4-(2-OXO-2,3-DIHYDROBENZO[d]OXA(THIA)ZOL-6-YL)AMINOALCA(CE)NOÏQUES/CARBAMOYL)BENZOÏQUE (**3.5a-j**)

Concernant la série des acides amiques **3.5a-j**, ils ont été obtenus en traitant chacune des 6-amino-benzoxazolinones ou 6-amino-benzothiazolinones correspondantes, avec l'anhydride succinique, maléique ou phtalique dans le THF à température ambiante pendant 1-2 heures (Schéma 3A.6). Après une évaporation partielle sous vide du solvant, les produits souhaités ont

[10] Y. Adjeroud, H. Chabane, M. Liacha, , *Rev. Roum. Chim.*, **2016**, 61(2), 111-117.

[11] (a) W. Yahia, A. Khorief Nacereddine, K. Seddiki, M. Liacha, *Rev. Roum. Chim.*, **2015**, 60(9), 853-859. (b) Hanane Chabane, Yasmina Adjeroud, Messaoud Liacha, , *Org. Commun.*, **2017**, 10(1), 24-31.

été isolés par précipitation dans le milieu réactionnel avec de bons rendements, en plus d'une bonne pureté telle qu'établie par les analyses RMN et MS. Dans tous les cas, et pour tous les produits analysés, les expériences ESI-MS/MS sur les ions $[M-H]^-$ ont donné des fragments correspondants à la perte de dioxyde de carbone et de l'eau, alors que les spectres de masse ont montré des signaux intenses correspondants à la perte d'une molécule d'eau du pic moléculaire indétectable correspondant. Cela est peut être due à la production de dérivés imides décrits précédemment sous des conditions de hautes températures appliquées dans la mesure.

La présence d'un groupe carboxyle dans ces molécules offre la possibilité de les rendre plus fonctionnelles. En effet, les 2-benzazolinones **3.1a** et **3.1b** ont été rapporté ultérieurement par d'autres auteurs,^[12] et les deux acides maléamiques **3.5b** et **3.5f** sont maintenant disponibles dans le commerce. En chauffant les acides amiques **3.5a-j** à 80°C pendant une heure en présence de l'anhydride acétique et une d'une quantité équimoléculaire d'acétate de sodium,^[13] nous avons obtenu une série de dérivés N-benzazolinonylimides **3.6a-j**.

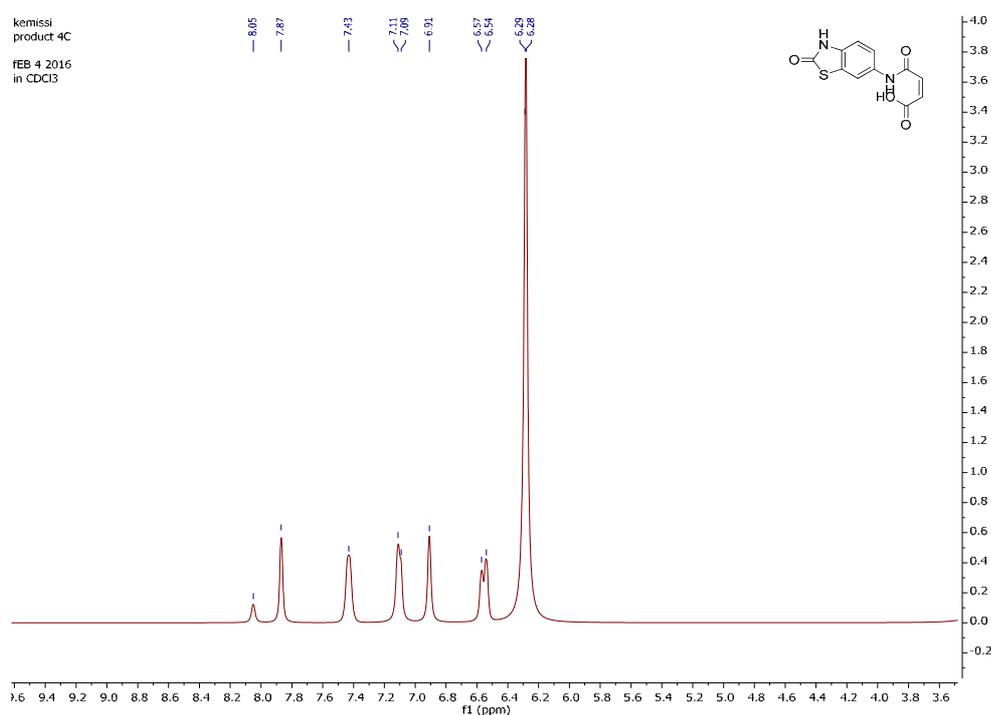


Figure 3A.1: Spectre ^1H NMR du composé **3.5e**.

[12] E. Domagalina, I. Bien, P. Zawisza, *Acta Pol. Pharm.*, **1981**, 38, 427-431.

[13] A. Geronikaki, E. Satiropoulou, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **1993**, 79, 355-362.

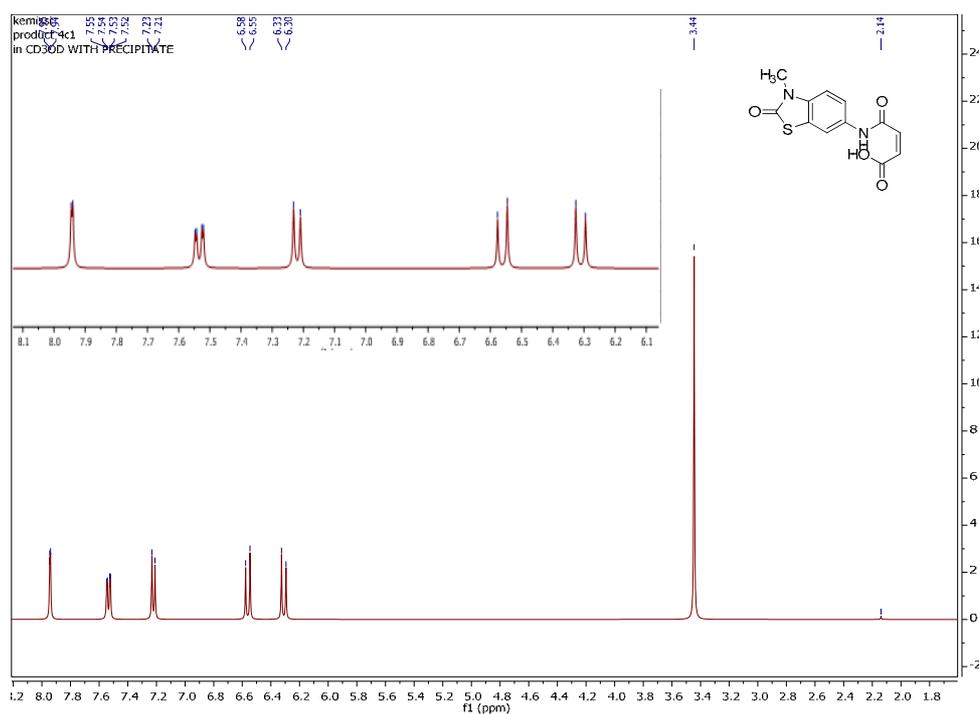


Figure 3A.2: Spectre ^1H NMR du composé **3.5f**.

Contexte vert

Pour des raisons de la santé humaine et des préoccupations environnementales, une attention particulière est accordée à la «chimie verte», qui est une méthode chimique réduisant ou éliminant l'utilisation ou la production de substances dangereuses dans la conception, la préparation et l'application de la production chimique. Effectivement, des améliorations récentes ont été rapportées à cette méthode, parmi lesquelles on trouve l'utilisation de méthodes respectueuses pour l'environnement.^[14] Ces dernières sont en effet de plus en plus utilisées dans le domaine de la synthèse organique, car elle permet de réduire notablement le temps de réaction tout en améliorant significativement et sélectivement les rendements.

3.A.3. SYNTHÈSE DES IMIDES CYCLIQUES ET FORMANILIDES

Comme indiqué précédemment dans l'introduction, l'objectif principal de notre travail est la synthèse de dérivés hétérocycliques de type 6-imido-2-benzazolinones, susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques potentielles. Après avoir décrit la synthèse de nos précurseurs et matières premières, nous allons à présent nous intéresser à celle des différentes

[14] N. Lukasik, E. Wagner-Wysiecka, *Curr. Org. Synthesis.*, **2014**, *11*, 592-604.

méthodes et voies de synthèse utilisées, que nous avons envisagés pour les différentes imides cycliques développées dans notre étude.

La méthode de synthèse permettant la formation d'une imide cyclique à partir d'une réaction de condensation d'amines primaires a déjà été décrite et utilisée dans de nombreux travaux publiés dans la littérature.^{[15],[16],[17],[18]}

C'est ainsi que dans notre cas, le chauffage sous irradiations micro-ondes des substrats réactifs 6-amino-2-benzazolinones (**3.4a-d**) précédemment décrites avec l'anhydride cyclique approprié dans le TFA à 73°C pendant 15 minutes, a permis l'obtention des produits imides correspondants avec des rendements élevés en comparaison avec les rendements trouvés par la méthode conventionnelle (chauffage classique) en deux étapes. En détail, à partir de certains des substrats amines (**3.4a-d**) en une seule étape et en un temps de réaction plus court, les imides **3.6a-j** correspondants ont été obtenus par réaction avec les anhydrides cycliques suivants: anhydride succinique, anhydride maléique et anhydride phtalique respectivement (Schéma 3A.6).

Cette méthode de préparation en une seule étape des dérivés N-benzazolinonylimides est moins longue et plus efficace, puisqu'elle donne des rendements plus élevés (86-91%) par rapport à la méthode conventionnelle en deux étapes, où les acides aminés obtenus à température ambiante sont subséquentement cyclisés par chauffage, avec des rendements globaux dans l'intervalle de 57-69% à partir des amines **3.4a-d** (Schéma 3A.6).

[15] Y. Peng, G. Song, X. Qian, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1927-1931.

[16] Y.-M. Hijji, E. Benjamin, *Heterocycles*, **2006**, *68*, 2259-2267.

[17] L. Der-Jang, W. Kung-Li, H. Ying-Chi, L. Kueir-Rarn, L. Juin-Yih, H. Chang-Sik, *Prog Polym Sci.*, **2012**, *37*, 907-974.

[18] I.-A. Mohammed, A. Mustapha. *Molecules*, **2010**, *15*, 498-7508.

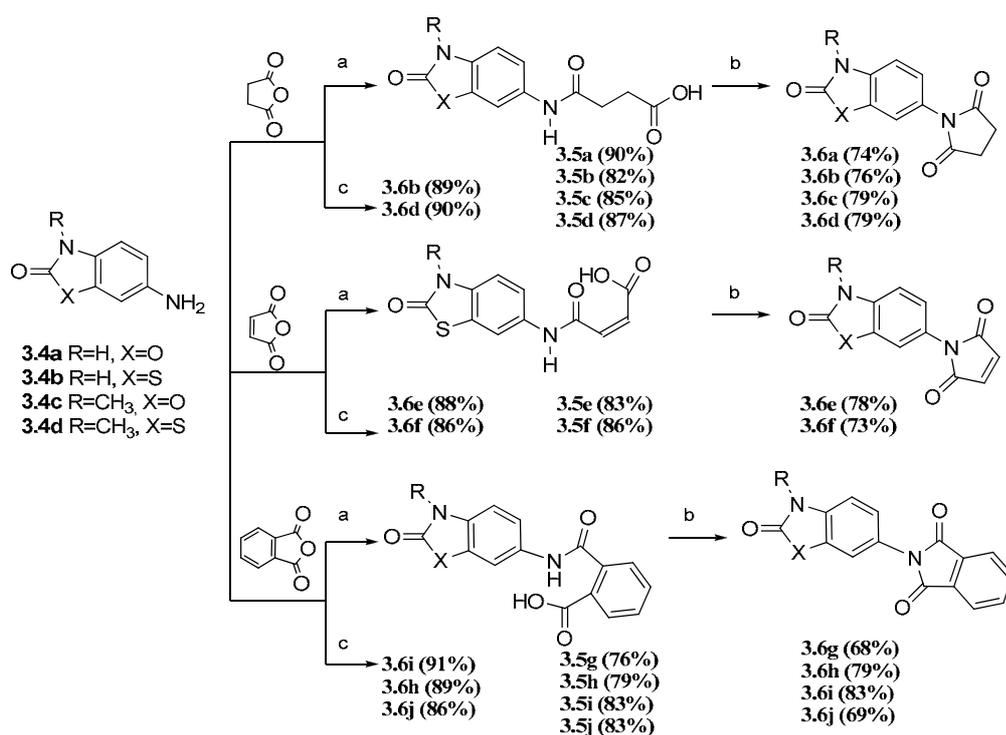


Schéma 3A.6: Synthèse des imides **3.6a-j**; Réactifs et Conditions: (a) THF, T_{amb}, 1-2h; (b) CH₃COONa, Ac₂O, 80°C, 1h; (c) Irradiation micro-onde, TFA, 73°C, 15 min.

Tous les produits synthétisés ont été isolés sous forme solide, et ont été caractérisés structurellement par analyse de résonance magnétique nucléaire (RMN) et spectrométrie de masse MS (Voir Section expérimentale).

Nous avons donc ainsi obtenu nos produits cyclisés sous la forme d'un seul régioisomère. Cependant, les spectres RMN obtenus nous ont donné donc la possibilité d'attribuer les structures à chacun des produits obtenus.

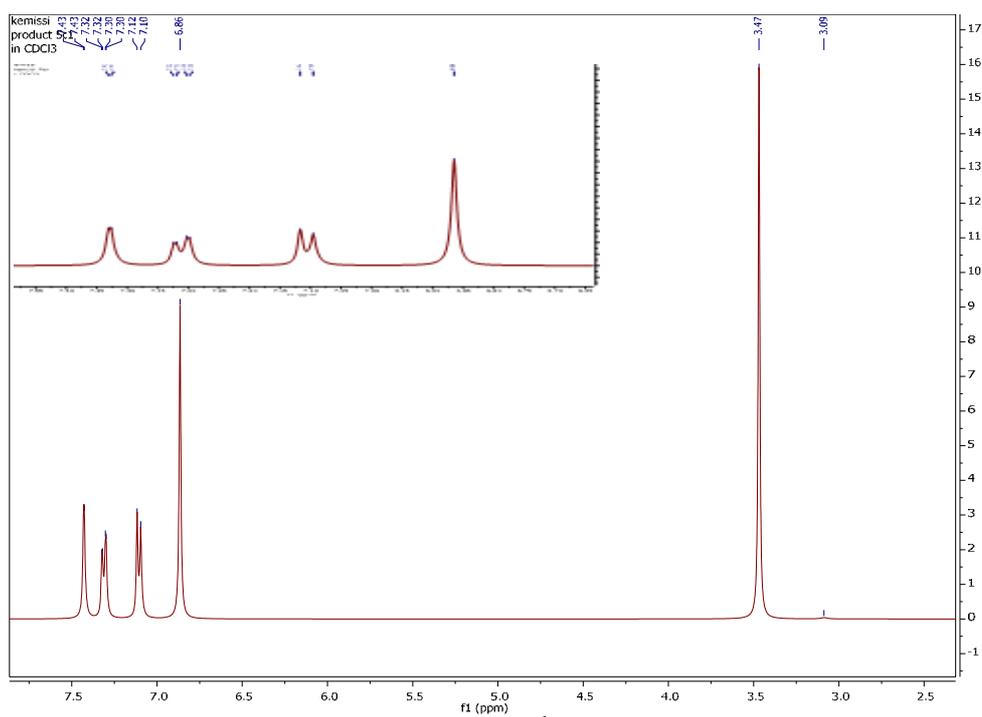


Figure 3A.3: Spectre ^1H NMR du composé 3.6f.

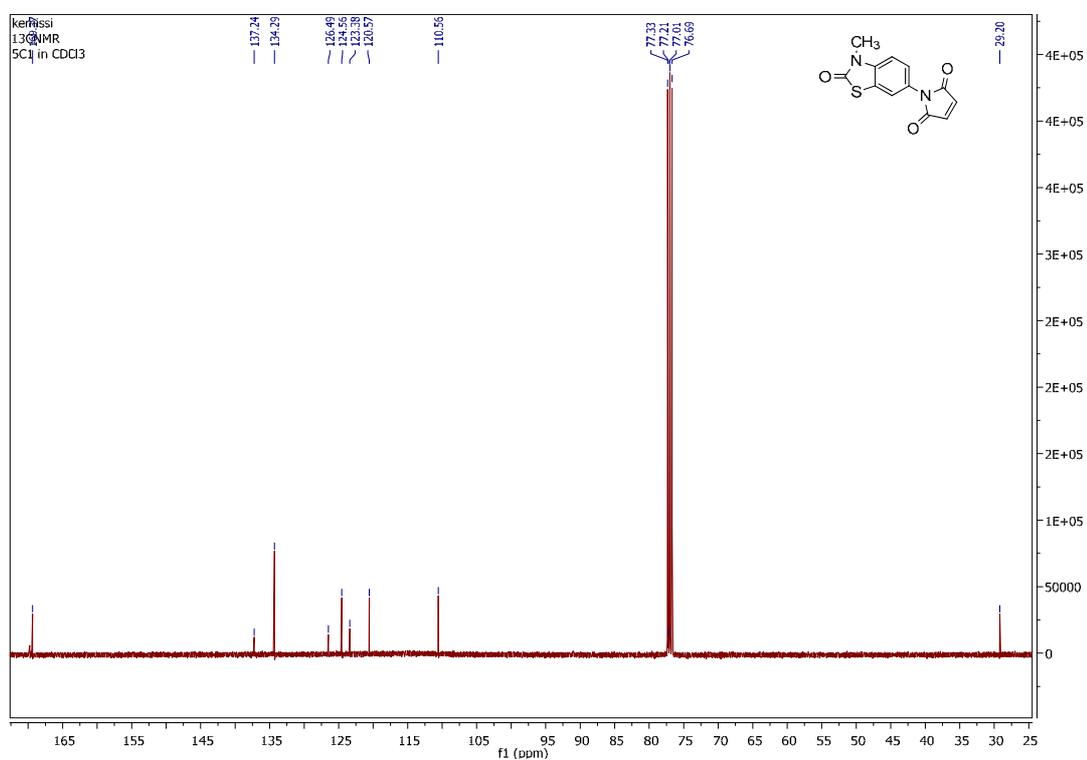


Figure 3A.4: Spectre ^{13}C NMR du composé 3.6f.

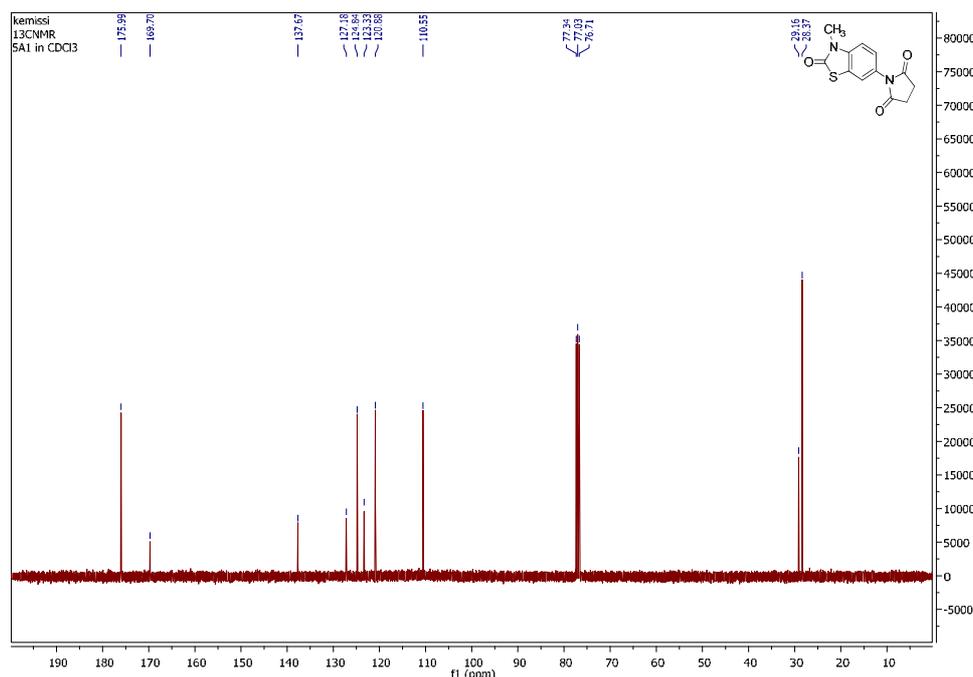


Figure 3A.5: Spectre ^{13}C NMR du composé **3.6d**.

De plus, ces mêmes 6-amino-2-benzazolinones (**3.4a-d**), ont également été utilisés comme réactifs nucléophile dans une réaction de condensation avec l'acide formique dans des réactions assistées par microonde à 60°C pendant 10 minutes, dans le but d'accéder aux nouveaux dérivés formanilides correspondants (**3.7a-d**) avec de bons rendements (Schéma 3A.7).

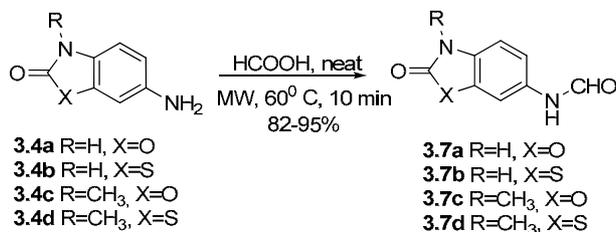


Schéma 3A.7: Synthèse assistée par micro-ondes des dérivés formamide **3.7a-d**.

Le spectre ^1H -NMR du composé **3.7d** dans le CDCl_3 (Figure 3A.5) montre la présence de deux molécules apparentées; en particulier, nous avons trouvé des paires de signaux comme des doublets centrés à δ 8.57 (J 11.6 Hz) et δ 8.37 (J 1.6 Hz) pour le proton formyle, un large singulet à δ 7.70 et δ 7.21 pour le proton NH de l'amide et des singulets à δ 3.45 et δ 3.43; dans tous les cas dans un rapport de **1:2**, respectivement. Le phénomène observé est dû à la liaison partielle de liaison double simple de la fonction amide HN-CHO qui limite la rotation autour de ce lien afin que les formes *cis* et *trans* soient à la fois possibles lorsqu'on se réfère à la position relative des

atomes d'hydrogène d'amide secondaire et formyle, correspondant aux isomères *Z* et *E*, respectivement.

Les valeurs des constantes de couplage 11,6 et 1,6 Hz pour les protons formyle permettent l'attribution des signaux aux isomères *trans* et *cis*, respectivement. Ce résultat est en bon accord avec les données rapportées pour les N-méthylformamide et N-phenylformamide,^[19] ainsi que pour le N-formyle-*ortho*-toluidine et une série de N-monoalkylsubstitués formamides strictement liés.^[20]

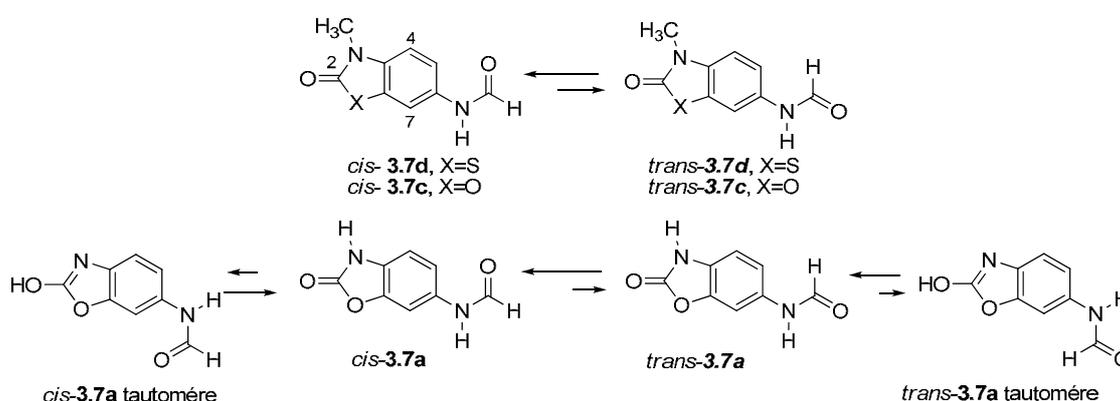


Figure 3A.6: Formes isomériques des dérivés formamides (3.7a-b).

Un support supplémentaire à ces affectations provient de la résonance du proton *trans*-C(O)H à des champs inférieurs que pour la forme *cis*, attribuable à la proximité du proton *trans*-C(O)H du noyau phényle qui produit une plus grande délocalisation électronique (formation d'un grand cycle).^[21] Le changement des déplacements des protons H-5 (δ 7.37) et H-7 (δ 7.84) observés de la forme *trans* par rapport aux signaux (δ 7.06 et 7.20, respectivement) pour l'isomère *cis* sont également en bon accord avec le comportement du proton aromatique correspondant en position *ortho* rapportée pour les formes *cis/trans* du N-formyle-*ortho*-toluidines.^[20]

On a aussi observé pour le composé 3.7d que les signaux des protons NH de l'amide se décalent en fonction de la concentration dans la solution du solvant CDCl₃, de sorte que les signaux détectables à δ 7.70 pour le *cis* (br d, *J* 11.6 Hz) et à δ 7.31 (br s) pour les isomères *trans* se sont déplacés respectivement en δ 7.76 et 7.83 dans une solution environ quatre fois plus

[19] A. J. R. Bourn, D. G. Gillies, E. W. Randall, *Tetrahedron*, **1964**, 20, 1811-1818.

[20] R. Quintanilla-Licea, J. F. Colunga-Valladares, A. Caballero-Quintero, C. Rodríguez-Padilla, R. Tamez-Guerra, R. Gómez-Flores, N. Waksman, *Molecules*, **2002**, 7, 662-673.

[21] E. Domagalina, I. Bien, P. Zawisza, *Acta Pol. Pharm.*, **1981**, 38, 427-431.

concentrée. Cet effet de solvant est compatible avec l'augmentation de la liaison hydrogène soluté-soluté dans des solutions plus concentrées.^[19] Ni les décalages pour le proton $\underline{\text{H}}\text{C}(\text{O})$ ni le changement du rapport d'isomère ont plutôt été observés lors de la dilution ou de la concentration de la solution.

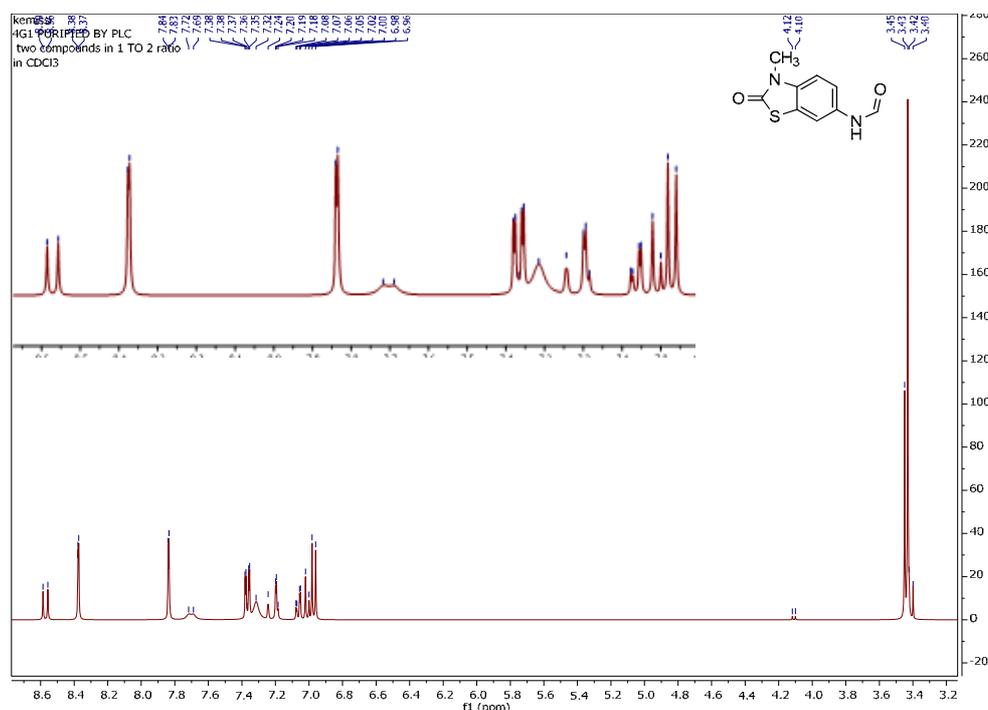


Figure 3A.7. Spectre ^1H NMR du composé formamide **3.7d** (400MHz, CDCl_3).

Le rapport isomérique a été sensible à la nature du solvant utilisé pour l'analyse RMN, en effet, en remplaçant le CDCl_3 par le CD_3OD (Figure 3A.6), on a remarqué que le rapport *trans/cis* est passé à une valeur de **1:5**, et la forme *cis* étant aussi prédominante dans ce cas (Tableau 3A.3). Après analyse et interprétation des données pour les spectres RMN des produits étudiés. Nous pourrions attribuer les signaux correspondants à des valeurs de déplacement chimique δ 8.25 et δ 8.64 aux formes *trans* et *cis* respectivement, en attribuant aussi ici les déplacements chimiques mentionnés ci-dessus pour le proton *trans*-formyle, en raison de la plus étroite proximité au groupe phényle.

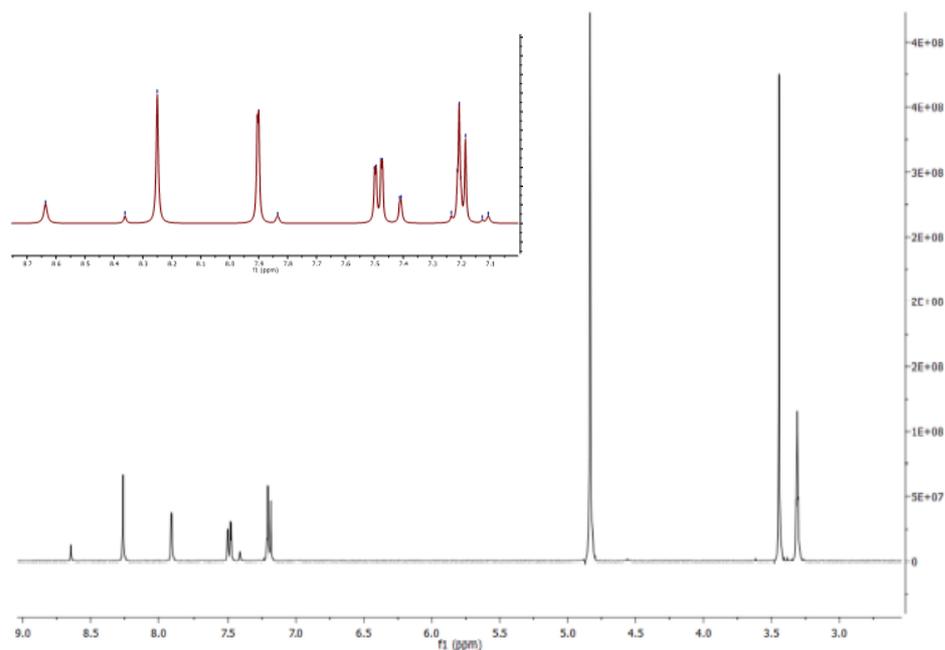


Figure 3A.8. Spectre $^1\text{H-NMR}$ du composé formamide **3.7d** (400MHz, CD_3OD).

B: APPROCHE THEORIQUE

Cette affectation des déplacements chimiques pour les différents protons trouve un support dans les structures DFT-minimisées, où la distance de 2,23 Å a été évaluée entre H-5 et l'oxygène de l'amide. En outre, comme prévu, le signal pour les protons $\underline{\text{H}}\text{-C(O)}$ est devenu singulet en raison de l'échange H/D sur la fonction NH. La présence des formes *trans/cis* est également confirmée par le doublement des signaux de tous les atomes de carbone observés dans les spectres RMN du ^{13}C . En détail, les valeurs de l'isomère *trans* sont présentes à champs inférieurs si on les compare à celles correspondantes à l'isomère *cis*, qui sont dans une proportion plus élevée, et en accord avec les données rapportées.^[20] Des résultats similaires ont été trouvés pour le dérivé 3-méthylbenzoxazolinonylformamide **3.7c** (voir section expérimentale.).

En raison de la faible solubilité observée pour les produits plus polaires **3.7a** et **3.7b** dans le CDCl_3 , leurs spectres RMN ont été enregistrés dans le CD_3OD . Aussi pour ces composés la présence de deux formes a été observée, avec les signaux $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{O}$ comme singulets à δ 8,26 et 8,62 en un rapport de **5:2** pour **3.7a** et à δ 8,24 et 8,61 en un rapport de **4:1** pour le composé **3.7b**. De plus, la forme *cis* en a résulté la majeure aussi dans le DMSO-d_6 , lorsque le rapport *cis/trans* **3:1** évalué pour le composé **3.7d** était basé sur les intensités relatives des signaux $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{O}$

correspondants à δ 8.23 comme un large singulet et à δ 8.63 comme doublet (J 11.5 Hz), (Tableau 3B.1).

Tableau 3.1. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) signaux pour le proton formyle dans les composés **3.7a-d**.

Compound	<u>HC(=O)N</u> (δ en ppm, J en Hz)			Rapport <i>cis/trans</i>
	Solvant	<i>cis</i>	<i>trans</i>	
3.7d	CDCl ₃	8.37 (d,1.6)	8.55 (d,11.6)	2:1
3.7c	CDCl ₃	8.37 (d,1.6)	8.55 (d,11.6)	2:1
3.7d	CD ₃ OD	8.25 (br s)	8.63 (br s)	5:1
3.7c	CD ₃ OD	8.25 (br s)	8.63 (br s)	5:1
3.7a	CD ₃ OD	8.25 (br s)	8.62 (br s)	5:2
3.7b	CD ₃ OD	8.24 (br s)	8.61 (br s)	4:1
3.7b	DMSO-d ₆	8.23 (br s)	8.63 (d,11.5)	3:1

Une confirmation de ces données provenait des énergie minimisées des structures obtenues par calcul DFT. Les phényles et les phenylformamides substitués ont été étudiés comme des modèles simples pour des configurations de type peptidique^{[22],[23]}, avec différents ensembles de base testés dans l'étude de l'amide comme petit modèle, par exemple, l'amide N-méthyle. L'efficacité des méthodes a été rapportée en comparant les fréquences d'amide calculées avec celles mesurées en solution par spectroscopie IR.

Cela a permis de sélectionner BPW91 Hybrid fonctionnel avec un petit jeu de base comme meilleure méthode pour prédire les fréquences d'amide en phase gazeuse et en solution avec une bonne approximation.^{[24],[25]} Dans notre cas, la méthode DFT (BPW91) a également abouti à la meilleure approche lorsqu'elle est appliquée aux benzoxazolinonylformamides (**3.7a-d**), avec le 6-31G(d,p) comme base de choix pour tous les atomes, à l'exception de l'atome de soufre dans les molécules **3.7b** et **3.7d**, où la base 6-311+(3df,p) a été utilisé. Les énergie minimisées des structures pour les formes isomères du composé **3.7d** montrent des longueurs de 1,37 Å pour N-CO et 1,23 Å pour les liaisons C=O. L'isomère *cis* présente une disposition

[22] S. Ilieva, B. Hadjieva, B. Galabov, *J. Mol. Struct.*, **1999**, 476, 151–156.

[23] P. Ottaviani, S. Melandri, A. Maris, P. G. Favero, W. Caminati, *J. Mol. Spectrosc.*, **2001**, 205, 173–176.

[24] J. Kubelka, T. A. Keiderling, *J. Phys. Chem. A.*, **2001**, 105, 10922–10928.

[25] T. Hayashi, W. Zhuang, S. Mukamel, *J. Phys. Chem. A.*, **2005**, 109, 9747–9759.

complètement plane, tandis que l'isomère *trans* présente un angle dièdre de $31,9^\circ$ entre le plan contenant le groupe aryle et celui contenant l'unité formyle (Figure 3B.8). Un comportement similaire a également été observé pour les formes *cis/trans* des coposés **3.7a-c**, où l'isomère *cis* affiche toujours la structure aplanaire.

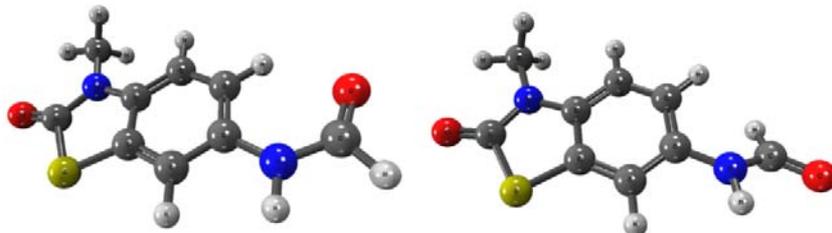


Figure 3B.9: Structures réduites en énergie des formes *cis* (gauche) et *trans* (droite) pour le formamide **8**, calculées au niveau de la théorie BPW91/6-31+G(d,p) dans la solution de méthanol.

Les valeurs énergétiques calculées obtenues pour la structure minimisée de la formamide **3.7d** dans la solution du chloroforme ont confirmé que la forme *cis* est plus stable que la *trans*, en accord avec le rapport 2:1 observé dans le CDCl_3 en spectre $^1\text{H-NMR}$. En outre, la plus grande quantité de *cis* sur la forme *trans* observée dans les spectres $^1\text{H-NMR}$ enregistrés pour chaque formamide **3.7a-d** dans CD_3OD peut être corrélée à leur stabilité supérieure, telle qu'établie par le calcul DFT dans les solutions de méthanol (Tableau 3A.2).

Les produits N(3)-deméthyle **3.7a** et **3.7b** présentent la possibilité de différentes formes tautomère, parmi lesquelles les plus probables sont les 2-hydroxybenzoxazolinonyl et 2-hydroxybenzthiazolinonyl (Figure 3A.2). Pour les quatre isomères pris en compte dans le calcul DFT pour les molécules **3.7a** et **3.7b**, la forme *cis* du tautomère 2-oxo a résulté la plus stable (Tableau 3A.4). En outre, les valeurs élevées des énergie obtenues pour le *cis* et le *trans* 2-hydroxytautomères sont en accord avec la présence non appréciable des signaux correspondants dans les spectres RMN.

Tableau 3A.2. Données par calcul DFT au niveau de la théorie BPW91/6-31 g (d, p) pour formamides **3.7a-d**, ajouté de BPW91/6-311 + (3df, p) pour l'atome de soufre en **3.7b** et **3.7d**: valeurs d'énergie relative pour les structures à minimisation trans par rapport à la forme *cis* correspondante (prise comme référence = 0 kJ/mol) et angles dièdre (en degrés) entre les unités aromatiques et formamide, dans les solvants indiqués.

Composés	Dans le CHCl₃		Dans le MeOH	
	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>
	Energie		(KJ/mol)	
3.7d	00.00	16.32	00.00	38.91
3.7c	00.00	05.65	00.00	05.31
3.7a	00.00	05.44	00.00	05.73
3.7a taut	64.43	71.13	66.53	73.64
3.7b	-	-	00.00	06.01
3.7b taut	-	-	66.02	71.57
		Dihedral	Angle	
3.7d	00.00	-35.02	00.00	-34.11
3.7c	00.00	-34.60	00.00	-33.96
3.7a	00.00	-33.99	00.00	-33.54
3.7a taut	00.00	-30.63	00.00	-30.39
3.7b	-	-	00.00	-31.73
3.7b taut	-	-	00.00	-30.09

3.4. CONCLUSIONS

La fonctionnalisation des 6-amino-2-benzazolinones et leurs dérivés N-méthyle ont été convertis en dérivés imides correspondants lors d'un traitement par les anhydrides succinique, maléique ou phtalique par des réactions assistées sous microonde en une seule étape. Cette procédure est plus efficace par rapport à la méthode classique en deux étapes où les acides amiques sont produits à la température ambiante et par la suite cyclisés sous chauffage conventionnel. Les mêmes 2-benzazolinonylamines ont également été employées comme réactifs nucléophile dans une réaction de formylation assistées par microonde pour donner les dérivés formamide correspondants. Nous avons étudié le rapport *cis/trans* de ces produits par l'analyse

RMN (dans des conditions de concentration et de solvant différentes), et en considérant leurs structures énergétiques minimisées obtenues par calculs DFT.

REMARQUES GENERALES

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

L'évolution des réactions est suivie qualitativement par chromatographie sur couche mince (ccm) réalisée sur plaques de silice Kieselgel 60F 254 Merck. La pureté des produits est systématiquement vérifiée par chromatographie sur couche mince dans les conditions suivantes:

- Support: gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0.2 mm, référence 5735 MERCK.
- Solvant de migration: hexane: acétate d'éthyle (6:4).
- Révélation: lampe UV ($\lambda=254\text{nm}$).

Les points de fusion (P_f), exprimés en degré Celsius ($^{\circ}\text{C}$), sont mesurés sur un appareil Reichert Thermovar et ne sont pas corrigés.

Les spectres infrarouge (IR) ont été réalisés sur un appareil à transformée de Fourier Bruker FT-IR en film (pour les liquides) ou en pastille KBr (pour les solides). Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} .

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton (^1H), du carbone (^{13}C) et les expériences de type COSY (Correlation Spectroscopy mettant en évidence les couplages scalaires homonucléaires 1H-1H), HMBC (1H Multi Bond Correlation), HSQC (1H Heteronuclear Single Quantum Correlation) pour les composés synthétisés sont enregistrés sur un spectromètre Avance 400 Bruker à 400 MHz pour le ^1H et à 100 MHz pour le ^{13}C dans le CDCl_3 ou CD_3OD . Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (*ppm*) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de la manière suivante : singulet (s), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), quadruplet (q), massif (m).

Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés sur un spectromètre couplé à la chromatographie en phase gazeuse (GC-MS, Kratos-MS80), en impact électronique (IE) ou en ionisation chimique (IC). Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre Bruker Esquire-LC en électrospray, mode positif ou négatif (ES+, EC = 30 volts).

□ Les réactions assistées par MW ont été réalisées en utilisant un réacteur CEM Discover monomode dans un récipient scellé.

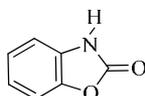
PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

4.1. SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES DE DEAPRT (MATIÈRES PREMIÈRES)

Les composés 2(3*H*)-benzoxa(thia)zolone (**3.1a-b**), 3-méthyl-2(3*H*)-benzoxa(thia)zolone (**3.2a-b**), 6-nitro-2(3*H*)-benzobenzoxa(thia)zolone (**3.3a-b**), 3-méthyl-6-nitro-2(3*H*)-benzoxa(thia)zolone (**3.3c-d**), 6-amino-2(3*H*)-benzoxa(thia)zolones (**3.4a-d**) ont été précédemment rapportés et préparés tel que décrits et cités dans la littérature avec quelques modifications mineures. Leurs propriétés physicochimiques et analytiques sont en bon accord avec les données de la littérature ^{[277],[278],[279],[280],[281]}.

4.A. DERIVÉS DE LA 2(3*H*)-BENZOXAZOLONE

a. Synthèse de la 2(3*H*)-benzoxazolone (**3.1a**)



Mode opératoire général: Il est identique à celui décrit page 106

Orthoaminophénol :	0.079 mole
Urée :	0.39 mole
Acide chlorhydrique :	0.1 mole (5 ml)
Temps de la réaction :	3 heures
Température de chauffage :	160°C
Solvant de recristallisation :	alcool 95°
Rendement :	80,86%
Point de fusion :	136°C

Poids moléculaire 135 g/mole pour C₇H₅NO₂

[277] (a) J. J. D'Amico, R. W. Fuhrhop, F. G. Bollinger and, W. E. Dahl, *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, *23*, 641-645. (b) Y. Li, C. Li, K. Jin, S. Sun, X. Zhou, *Acta. Chim. Sinica.*, **2012**, *70*, 151-160.

[278] Y. Li, C. Li, K. Jin, S. Sun, X. Zhou, *Acta. Chim. Sinica.*, **2012**, *70*, 151-160.

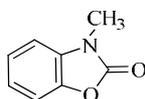
[279] O. Diouf, P. Depreux, D. Lesieur, J. Poupaert, D. Caignard, *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, *30*, 715-719. (b) N. Suzuki, S. Kodoya, R. Donmori, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 1050-1058.

[280] H. Zinner, W. Nimmich, *J. Pract. Chem.* **1961**, *14*, 139-149.

[281] N. Suzuki, S. Kodoya, R. Donmori, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 1050-1058.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.10-7.24 (m, 4H, CH_{Ar}), 9.44 (s, H, NH). **^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3):** δ_{C} 110.1, 110.2, 122.8, 124.2, 129.3, 143.9 (carbones aromatiques), 155.9 (CO).

b. Synthèse de la 3-méthyl-2(3H)-benzoxazolinone (3.2a)



Mode opératoire: Il est identique à celui décrit page 106

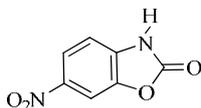
2(3H)-Benzoxazolone :	0.1 mole (13.5g)
Hydroxyde de sodium :	0.1 mole (4g)
Sulfate de diméthyle :	0.1 mole (9.54 ml)
Temps de la réaction :	3 heures
Température de chauffage :	T_{amb}
Solvant de recristallisation :	Cyclohexane
Rendement :	86 %
Point de fusion :	85°C

Poids moléculaire 149,171 g/mole pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$

^1H -RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ_{H} 3.37 (s, 3H, CH_3), 6.95-6.91 (m, 1H, H_5), 7.19-7.07 (m 3H, H_4 , H_7 , H_6).

4. A1. SYNTHÈSE DES 6-NITRO-2(3H)-BENZOAZOLONES

a. Synthèse de la 6-nitro-2(3H)-benzoxazolone (3.3a)



Mode opératoire général: Il est identique à celui décrit précédemment page 107

2(3H)-Benzoxazolone:	0.01 mole (1.35g)
Acide nitrique (60%):	4.9 ml
Anhydride acétique:	15 ml

Temps de la réaction:	3 heures
Solvant de recristallisation:	Ethanol 96
Rendement:	60 %
Point de fusion:	190-192°C

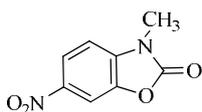
Poids moléculaire 180.119 g/mole pour $C_7H_4N_2O_4$

2(3 <i>H</i>)-Benzoxazolone:	0.024mole (3.3g)
Acide nitrique (60%):	15 mL

Temps de la réaction:	2 heures
-----------------------	----------

N.B: Le produit obtenu est en tout point identique avec le produit préparé par la première méthode (méthode A).

b. Synthèse de la 3-méthyl-6-nitro-2(3*H*)-benzoxazolone (3.3c)

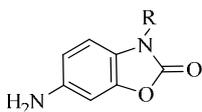


3-méthylbenzoxazolinone :	0.0167 mole (2,5g)
Acide nitrique 60% :	5.53 mL
Anhydride acétique :	11.13 mL

Temps de la réaction :	2 heures
Température de chauffage :	(-5-0)°C
Solvant de recristallisation :	Ethanol 96%
Rendement :	80 %
Point de fusion :	179-180°C

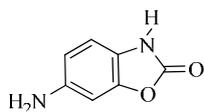
Poids moléculaire 194,140 g/mole pour $C_8H_6N_2O_4$

3. A.2. SYNTHÈSE DES 6-AMINO-2(3*H*)-BENZOXAZOLONES



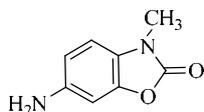
Mode opératoire général: Il est identique à celui décrit page 107

a. Synthèse de la 6-amino-2(3H)-benzoxazolone (3.4a)



6-nitrobenzoxazolinone :	8.5 mmole (1.55g)
Chlorure d'étain dihydraté :	25 mmole (5.76g)
Temps de la réaction :	2 heures
Température de chauffage :	80°C
Solvant de recristallisation :	Ethanol 96%
Rendement :	69,76 %
Point de fusion :	176°C-179°C
Poids moléculaire :	150.132 g/mole pour C ₇ H ₆ N ₂ O ₂

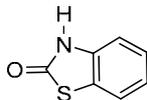
b. Synthèse de la 3-méthyl-6-amino-2(3H)-benzoxazolone (3.4c)



3-Méthyl-6-nitrobenzoxazolinone:	0.0056 mole (1.1g)
Chlorure d'étain dihydraté :	0.0196 mole (3.81g)
Temps de la réaction :	3 heures
Température de chauffage :	80°C
Solvant de recristallisation :	Ethanol 96%
Rendement :	63.36 %
Point de fusion :	157°C-160°C
Poids moléculaire:	164,167 g/mole pour C ₈ H ₈ N ₂ O ₂

3.B. DERIVES DE LA 2(3H)-BENZOTHAZOLONE

a. Synthèse de la 2(3H)-benzothiazolone (3.1b)

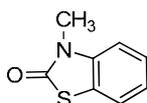


Mode opératoire général

Dans un ballon rodé de 250 ml, introduire (a mole, 1 équivalent) de l'ortho-aminothiophénol et (b mole, 3 équivalent) d'urée, ajouter sous agitation magnétique quelques gouttes de l'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est chauffé à 160°C-165°C durant 3 heures. Après refroidissement, le produit est hydrolysé dans l'eau glacée, puis essorer le précipité formé, laver à l'eau jusqu'à neutralisation des eaux de lavage, sécher et recristalliser dans l'éthanol 95.

Ortho-aminothiophénol:	10g (0.0798 mol)
Urée:	23.96g (0.3990 mol)
Acide chlorhydrique concentré :	5 ml
Solvant de recristallisation :	Toluène
Rendement :	86%
Point de fusion :	135-137°C
Poids moléculaire	151.18 g/mole pour C ₇ H ₅ ONS

b. Synthèse de la 3-méthyl-2(3H)-benzothiazolone (3.2b)



Mode opératoire général

Dans 20 ml d'eau, dissoudre 0.01 mole d'hydroxyde de sodium, ajouter 0.01 mole de benzothiazolinone puis, ajouter goutte à goutte 0.01 mole de sulfate de méthyle. Agiter pendant 3 heures sous agitation magnétique à température ambiante. Essorer, laver à l'eau, sécher et recristalliser le produit dans un solvant approprié.

2(3H)-Benzothiazolone :	0.01 mole (1.51g)
Hydroxyde de sodium :	0.01 mole (0.4g)
Sulfate de méthyle :	0.01 mole (0.954 ml)

Temps de la réaction :	3 heures
Température de chauffage :	T _{amb}
Solvant de recristallisation :	Cyclohexane
Rendement :	92%
Point de fusion :	73-74°C

Poids moléculaire 165,21 g/mole pour C₈H₇NOS

3.B1. SYNTHÈSE DES 6-NITRO-2(3H)-BENZOTHIAZOLONES

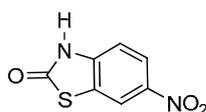
Mode opératoire général (méthode A)

L'acide nitrique fumant (68%) (a mL) est ajouté goutte à goutte en maintenant la température entre -5°C-0°C à l'anhydride acétique (20 ml); introduire (b mole, 0.010 mol) de la 2(3H)-benzothiazolone ou de son dérivé N-méthylé, préalablement dissoute dans un minimum d'anhydride acétique (c mL). Après 3 heures d'agitation à froid, diluer le milieu réactionnel par l'eau distillée, essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant convenable pour accéder aux composés 6-nitrobenzothiazolones correspondants 3a (56%) et 3b (68%).

Mode opératoire général (méthode B)

Dans un ballon de 100 ml, introduire la 2(3H)-benzothiazolone ou de son dérivé N-méthylé (a mol) par portion à une solution d'acide nitrique fumant (b mL), sous agitation magnétique et à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé graduellement sous agitation jusqu'à 50°C pendant 2 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans une solution d'eau glacée sous agitation pendant une heure. La filtration du précipité obtenu et la recristallisation dans l'éthanol, a permis l'obtention des composés nitrés souhaités (3a-3b) avec un bon rendement.

a. Synthèse de la 6-nitro-2(3H)-benzothiazolone (3.3b)



Méthode A

2(3H)-Benzothiazolone: 3 g (0.0198 mol)

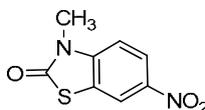
Acide nitrique 60% :	3.92 ml (0.0858 mol)
Anhydride acétique :	14.54 ml
Temps de la réaction :	3h
Solvant de recristallisation :	Cyclohexane
Rendement :	56%
Point de fusion :	255-257°C
Poids moléculaire 196.18 g/mol pour C ₇ H ₄ SN ₂ O ₃	

Méthode B

2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone :	0.02 mole (3g)
Acide nitrique (68%) :	13 mL
Temps de la réaction :	3 heures
Solvant de recristallisation :	Acétone-Ethanol
Rendement :	58%
Point de fusion :	255-257°C
Poids moléculaire 196.18 g/mol pour C ₇ H ₄ SN ₂ O ₃	

N.B: Le produit obtenu est en tout point identique avec le produit préparé par la première méthode (méthode A).

b. Synthèse de la 3-méthyl-6-nitro-2(3*H*)-benzothiazolone (3.3d)



Méthode A

3-Méthyl-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone :	3.0 g (0.0181 mol)
Anhydride acétique :	13.29 ml
Acide nitrique 68% :	3.58 ml (0.078 mol)
Temps de la réaction :	4h
Solvant de recristallisation :	Acétone-Ethanol

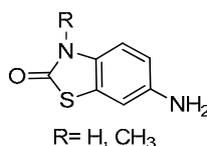
Rendement :	68%
Point de fusion :	163-165°C
Poids moléculaire 210.18g/mol pour C ₈ H ₆ SN ₂ O ₃	

Méthode B

3-Méthyl-2(3 <i>H</i>)-benzothiazolone:	0.018 mole (3.0 g)
Acide nitrique (68%):	13 mL
Temps de la réaction:	3 heures
Solvant de recristallisation:	Acétone-Ethanol
Rendement:	69%
Point de fusion:	163-165°C

Poids moléculaire 210.18g/mol pour C₈H₆SN₂O₃

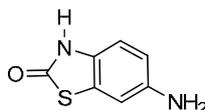
3.B2. SYNTHÈSE DES 6-AMINO-2(3*H*)-BENZOTHIAZOLONES



Agent de réduction utilisé: SnCl₂ · 2H₂O

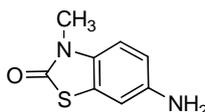
A une solution de **a** mole de 6-Nitro-2(3*H*)-benzothiazolone ou de son dérivé 3-méthylé dans une quantité suffisante d'éthanol, on ajoute lentement et sous agitation magnétique **b** mole de SnCl₂ · 2H₂O dissous à son tour dans le même solvant, porter à reflux pendant 3 heures, filtrer à chaud et évaporer le solvant sous vide. Le résidu obtenu est ensuite solubilisé dans l'eau distillée, puis le pH est rendu légèrement basique (pH 7–8) par l'addition d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (5%) avant l'extraction par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau plusieurs fois, séchée sur du sulfate de magnésium (MgSO₄), et le solvant évaporé sous vide. Les dérivés intermédiaires 6-aminobenzothiazolones ont été obtenus avec des rendements pour **3.4b** (48%) et **3.4d** (57%), et sont utilisés dans l'étape suivante sans purification particulière.

a. Synthèse de la 6-amino-2(3H)-benzothiazolone (3.4b)



6-Nitro-2(3H)-benzothiazolone:	0.5 g (0.0025 mole)
SnCl ₂ . 2H ₂ O:	2.81 g (0.012 mole)
Ethanol:	28 ml
Solvant de recristallisation :	Ethanol 96
Temps de la réaction :	3h
Rendement :	48%
Point de fusion :	189-191°C
Poids moléculaire	166.18g/mol pour C ₇ H ₆ SN ₂ O

b. Synthèse de la 3-méthyl-6-amino-2(3H)-benzothiazolone (3.4d)



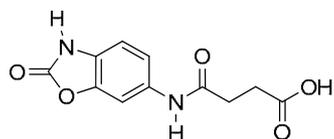
3-Méthyl-6-nitrobenzothiazolinone:	1.6 g (0.0076 mol)
SnCl ₂ . 2H ₂ O:	8.37 g (0.0371 mol)
Ethanol:	15 ml
Solvant de recristallisation :	Éthanol 96
Rendement :	57%
Point de fusion :	150-154°C
Temps de la réaction :	2h
Poids moléculaire	180.18 g/mol pour C ₈ H ₆ SN ₂ O

B. ACIDES AMIQUES 4-OXO-4-(2-OXO-2,3-DIHYDROBENZO[D]OXAZOL-6-YL) AMINOALCA(CE)NOÏQUES/CARBAMOYL)BENZOÏQUE (3.5a-j)

Procédure générale de synthèse des acides amiques (3.5a-j) et 4a-d, illustrée par l'acide 4-oxo-4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)aminobutanoïque (3.5a)

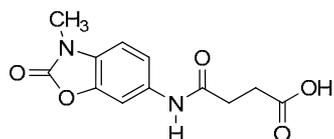
L'anhydride cyclique (23.5 mg, 0.240 mmol) est ajoutée lentement au dérivé 6-aminobenzoxazolinone choisi **3.4a** (32.6 mg, 0.240 mmol) dans le THF anhydre (1 ml). Le mélange réactionnel est agité à la température ambiante pendant 1-2 heures. La progression de la réaction a été contrôlée par CCM dans le système (acétate d'éthyle/hexane 6:4 v/v) comme éluant. Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir les acides amiques correspondants sous forme solides (53.9 mg, rendement : 90%).

Acide 4-Oxo-4-((2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)amino)butanoïque (3.5a)

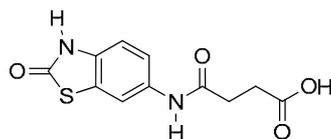


Aspect: Solide blanc, Rdt: 90% , mp 142-143°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} 7.60 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.21 (1H, dd, J 8.4, 2.0 Hz, H-5), 6.98 (1H, d, J 8.4 Hz, H-4), 2.65 (4H, s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$). EIMS: m/z 232 ($[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 100), 250 (33). ESIMS (+): m/z 273 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$); MS/MS (273): m/z 173; ESIMS (-): m/z 249 ($[\text{M} - \text{H}]^-$); MS/MS (249): m/z 149.

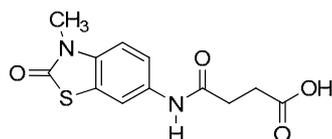
Acide 4-((3-Méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)amino)-4-oxobutanoïque (3.5c)



Également disponible dans le commerce. Aspect: Solide blanc, Rdt: 85%, mp 135-136°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} 7.62 (1 H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.20 (1H, dd, J 8.4, 2.0 Hz, H-5), 6.98 (1H, d, J 8.4 Hz, H-4), 3.40 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-N}$), 2.66 (4H, s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$). EIMS: m/z 246 ($[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 94). ESIMS (-): m/z 263 ($[\text{M} - \text{H}]^-$); MS/MS (263): m/z 245.

Acide 4-Oxo-4-((2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)amino)butanoïque acid (3.5b)

Aspect: Solide violet, Rdt: 82%, mp 151-152°C. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} 7.76 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.34 (1H, dd, J 6.4, 2.4 Hz, H-5), 7.05 (1H, d, J 8.4 Hz, H-4), 2.65 (4H, br s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$). ^{13}C NMR (CD_3OD , détectable par HMBC): δ_{C} 176.3, 172.8, 123.3, 120.2, 119.5, 32.30, 30.0. EIMS: m/z 248 ($[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 88). ESIMS (-): m/z 265 ($[\text{M} - \text{H}]^-$), MS/MS (265): m/z 247, 22, 165; ESIMS (+): m/z 289 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$); MS/MS (289): m/z 189. HRMS (ESI-) $[\text{M} - \text{H}]^-$: trouv. 279.02632 \pm 0.00500 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, calc. 279.04450).

Acide 4-((3-Méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)amino)-4-oxobutanoïque (3.5d)

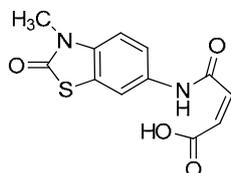
Aspect: Solide blanc, Rdt: 87%, mp 133-134°C. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} 7.84 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.45 (1H, dd, J 8.8, 2.0 Hz, H-5), 7.16 (1H, d, J 8.8 Hz, H-4), 3.43 (3H, s, N-CH_3), 2.66 (4H, brs, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ_{C} 170.3, 164.9, 134.9, 134.1, 133.9, 122.5, 124.8, 118.3, 32.1, 30.4, 28.1. EIMS: m/z 262 ($[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 82), 264(5), 280(63). ESI (-)-MS: m/z 279 ($[\text{M} - \text{H}]^-$), MS/MS (279): m/z 261; ESIMS (+): m/z 303 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$); MS/MS (303): m/z 203. HRMS (ESI-) $[\text{M} - \text{H}]^-$: trouvée 279.02632 \pm 0.00500 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, calcd 279.04450).

Acide (E)-4-Oxo-4-((2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)amino)but-2-énoïque (3.5e)

Aspect: Solide Jaune, Rdt: 83%, mp 137-138 °C. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} 7.87 (1H, d, J 2.0, H-7), 7.43(1H, dd, J 6.8, 2.0 Hz, H-5), 7.10 (1H, d, J 6.8 Hz, H-4), 6.55 et 6.31(deux d, 1H chacun, J 12.4 Hz, $\text{CH}=\text{CH}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): 168.4, 167.1, 133.4, 132.7, 130.5, 128.5, 123.0, 122.4, 118.8. EIMS: m/z 246 ($[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 32). ESI (-)-MS:

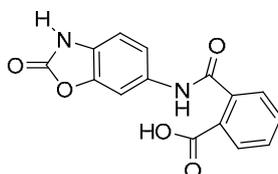
m/z 263([M-H]⁻), MS/MS (263): m/z 245, 219; ESIMS (+): m/z 287 ([M+Na]⁺). HRMS (ESI-)[M-H]⁻: trouvée 263.01042±0.00500 (C₁₁H₇N₂O₄S, calcd 263.01320).

Acide (E)-4-((3-Méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)amino)-4-oxobut-2-énoïque (3.5f)



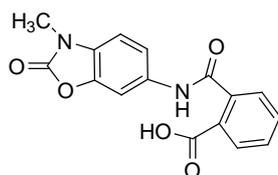
Aspect: Solide Jaune, Rdt: 86%, mp 111-112°C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ_H 7.94 (1H, d, *J* 2.0 Hz, H-7), 7.53 (1H, dd, *J* 6.8, 2.0 Hz, H-5), 7.22 (1H, d, *J* 8.4 Hz, H-4), 6.56 et 6.31 (deux d, 1H chacun, *J* 12.4 Hz, CH=CH, 3.44 (s, 3H, N-CH₃). ¹³CNMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ_C 168.4, 166.7, 163.1, 134.2, 133.90, 131.5, 131.4, 130.5, 121.6, 118.4, 29.0. EIMS: m/z 260 ([M⁺-H₂O], 72), 231 (32). ESI (-)-MS: m/z 277([M-H]⁻), MS/MS (277): m/z 233; ESIMS (+): m/z 301 ([M+ Na]⁺), 279 ([M+H]⁺); MS/MS (279): m/z 261, 181. HRMS (ESI-)[M-H]⁻: trouvée 277.02834±0.00500 (C₁₂H₉N₂O₄S, calcd 277.02885).

Acide 2-((2-Oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbamoyl)benzoïque (3.5g)



Aspect: Solide blanc, Rdt: 76%, mp 203-204°C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ_H 8.03 (1H, d, *J* 8.1 Hz, aryl), 7.72 (1H, d, *J* 1.8 Hz, H-7), 7.66 (1H, d, *J* 8.1 Hz, aryl), 7.58 (2H, m, aryl), 7.32 (1H, dd, *J* 8.4, 1.8 Hz, H-5), 7.05 (1H, d, *J* 8.4 Hz, H-4). ¹³CNMR (100 MHz, CD₃OD): δ_C 170.9, 140.0, 135.1, 133.2, 132.2., 130.9, 128.5, 117.6, 110.4. EIMS: m/z 280 ([M⁺-H₂O], 98), 236 (8). ESIMS (-): m/z 297 ([M-H]⁻); MS/MS (297): m/z 253. HRMS (ESI-)[M-H]⁻: trouv. 297.05078±0.00500 (C₁₅H₉N₂O₅, calcul. 297.051695).

Acide 2-((3-Méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)carbamoyl)benzoïque (3.5i)



Aspect: Solid blanc, Rdt: 83%, mp 195-196°C. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} 8.01 (1H, d, J 7.8 Hz, aryl), 7.75 (1H, d, J 1.6 Hz, H-7), 7.69 (1H, d, J 7.8 Hz, aryl), 7.56 (2H, m, aryl), 7.38 (1H, dd, J 8.6, 1.6 Hz, H-5), 7.11 (1H, d, J 8.6 Hz, H-4), 3.39 (s, 3H, N-CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): 167.1, 162.5, 134.5, 131.7, 131.5, 123.6, 123.4, 118.1, 28.2. EIMS m/z (%): 294 ($[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}]$, 32). ESIMS (+): m/z 335 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); ESIMS (-): m/z 311 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); MS/MS (311): m/z 267. HRMS (ESI-) $[\text{M}-\text{H}]^-$: trouv. 311.06541 \pm 0.00500 ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$, calcul. 311.06735).

Acide 2-((2-Oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbamoyl)benzoïque (3.5h)



Aspect: Solid blanc, Rdt: 79%, mp 232-233°C. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} 8.02 (1H, d, J 7.8 Hz, aryl), 7.86 (1H, d, J 1.7 Hz, H-7), 7.65 (1H, d, J 7.8 Hz, aryl), 7.56 (2H, m, aryl), 7.45 (1H, dd, J 8.6, 1.7 Hz, H-5), 7.10 (1H, d, J 8.6 Hz, H-4). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ_{C} 173.5, 171.6, 134.5, 132.4, 132.1, 130.9, 128.3, 123.2, 122.3. EIMS: m/z 296 ($[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}]$, 82), 298 (5). ESIMS (-): m/z 313 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), MS/MS (313): m/z 295, 269. HRMS (ESI-) $[\text{M}-\text{H}]^-$: trouv. 313.03065 \pm 0.00500 ($\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, calcul. 313.02885).

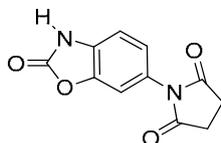
Acide 2-((3-Méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)carbamoyl)benzoïque (3.5j)



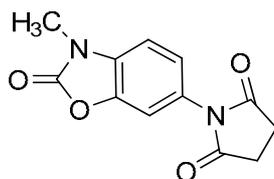
Aspect: Solid blanc, Rdt: 83%, mp 195-196°C. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ_{H} 8.04 (1H, d, J 7.8 Hz, aryl), 7.95 (1H, brd s, H-7), 7.64 (1H, brd, J 8.0Hz, H-5), 7.56 (2H, m, aryl), 3.45 (3H, s, N-CH_3). 7.21 (1H, d, J 8.0Hz, H-4). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 169.8, 167.2, 134.6, 131.8, 131.6, 125.0, 123.9, 121.1, 118.1, 29.2. EIMS m/z (%): 310($[\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}]$, 84). ESIMS (-): m/z 327 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), MS/MS (327): m/z 283. HRMS (ESI-) $[\text{M}-\text{H}]^-$: trouv 327.04882 \pm 0.00500 ($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, calc 327.04450).

D. IMIDES CYCLIQUES 1-(2-OXO-2,3-DIHYDROBENZO[d]OXAZOL-6-YL)PYRROLIDINE-2,5-DIONES (3.6a-j)**Procédure générale de synthèse des imides cycliques 3.6a-j à partir des acides amiques correspondants, illustrés par le composé 1-(2-oxo-2, 3-Benzo[d]oxazol-6-yl)pyrrolidine-2,5-dione (3.6a)**

Le composé **3.6a** (45 mg, 0.180 mmol) est chauffé dans un mélange d'anhydride acétique (0.75 ml) avec de l'acétate de sodium (14.7 mg, 0.180 mmol) à 80°C pendant une heure. La progression de la réaction a été contrôlée par CCM (acétate d'éthyle: hexane 6:4). A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est refroidi à la température ambiante, ensuite, versé dans de l'eau glacée, le précipité formé est filtré et séché pour obtenir le produit à l'état solide (27.5 mg, 66%). Alternativement, le mélange réactionnel a été versé directement dans de l'eau glacée, extrait avec du dichlorométhane (25 ml x 3), les couches organiques combinées ont été séchées sur du Na₂SO₄ anhydre et concentrées à sec sous vide. Le deuxième protocole a fourni des rendements plus élevés en produit (30.8 mg, 74 %), détecté comme une seule (monotache) en UV dans la CCM (acétate d'éthyle: hexane 6:4).

1-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)pyrrolidine-2,5-dione (3.6a)

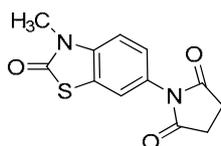
Aspect: Solide blanc, Rdt: 74%, mp 163-164°C. IR (ν , cm⁻¹) ν_{\max} 1819s, 1702 vs, 1630w, 1491s, 1446w, 1401m, 1371w, 1308vs, 1274m, 1252m, 1184vs, 1160s, 1128w, 1021vs, 921w, 878m, 844m, 828m, 809w, 754m, 677s, cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} 8.15 (1H, d, *J* 8.4 Hz, H-4), 7.23 (1H, dd, *J* 8.4, 2.0 Hz, H-5), 7.21 (1H, d, *J* 2.0 Hz, H-7), 2.90 (4H, s, CH₂-CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} 175.68(2C), 151.18, 142.20, 129.01, 127.52, 123.19, 108.82, 28.34 (2C). ESIMS (-): *m/z* 231 ([M-H]⁻); EIMS: *m/z* 232 (M⁺, 100), 150(24), 81(18); HRMS (EI): trouv 232.04789 ± 0.0020 (C₁₁H₈N₂O₄, calc 232.04841).

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)pyrrolidine-2,5-dione (3.6c)

Aspect: Solide blanc, Rdt: 79%, mp 172-173°C. IR (ν , cm^{-1}) ν_{max} 1771vs, 1755vs, 1697vs, 1621w, 1503m, 1406m, 1378m, 1359m, 1292w, 1274w, 1249w, 1221w, 1183vs, 1148w, 1132w, 1093w, 1055m, 1014w, 977w, 936m, 874m, 824s, 747m, 710w, 671vs cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.13 (1H, d, J 1.2 Hz, H-7), 7.21 (1H, dd, J 8.0, 1.2 Hz, H-5), 8.15 (1H, d, J 8.0 Hz, H-4), 2.98 (4H, s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.75 (3H, s, $\underline{\text{N}}\text{-CH}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 175.98(2C), 154.54, 142.56, 131.92, 126.51, 122.56, 109.11, 108.02, 29.68, 28.35(2C). Corrélations (HMBC) plus significatives observées: δ_{H} 2.98 avec δ_{C} 175.98, δ_{H} 2.75 avec δ_{C} 126.51 (C3a). EIMS m/z (%): 246 (M^+ , 65), 190(16), 164(42), 98(8); HRMS (EI): trouv. 246.06363 \pm 0.0020 ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$, calc. 246.06406).

1-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)pyrrolidine-2,5-dione (3.6b)

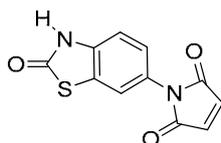
Aspect: Solide jaune, Rdt: 76%, mp 159-160°C, IR (ν , cm^{-1}) ν_{max} 1697vs, 1490m, 1409w, 1392w, 1279w, 1181s, 1008w, 873w, 821m, 725m, 650s, cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 8.42 (1H, d, J 8.6 Hz, H-4), 7.37 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.30 (1H, dd, J 8.6, 2.0 Hz, H-5), 2.90 (4H, s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 175.63 (2C), 170.62, 134.38, 129.22, 125.13, 122.66, 119.89, 118.32, 28.35(2C). ESIMS (-): m/z 247([M-H] $^-$); MS/MS (247): m/z 203, 191. EIMS: m/z 248 ([M $^+$, 100). HRMS (EI): trouv. 248.02426 \pm 0.0020 ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, calc. 248.02556).

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)pyrrolidine-2,5-dione (3.6d)

Aspect: Solide jaune, Rdt:79%, mp 135-136°C, IR (ν , cm^{-1}) ν_{max} 1773w, 1702s, 1672vs, 1586w, 1492m, 1393w, 1351w, 1324w, 1292w, 1261w, 1242w, 1180vs, 1136w, 1048w, 1012w, 877w, 827w, 805m, 773w, 722w, 703w, 665m, 645m, 608m, cm^{-1} . ^1H NMR

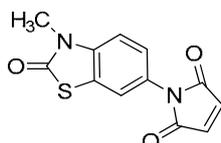
(400 MHz, CDCl₃): δ_{H} 7.38 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.26 (1H, dd, J 8.5, 2.0 Hz, H-5), 7.10 (1H, d, J 8.5 Hz, H-4), 3.43 (3H, s, $\underline{\text{N}}\text{-CH}_3$), 2.91 (4H, s, CH₂-CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_{C} 175.99 (2C), 169.70, 137.67, 127.18, 124.84, 123.33, 120.90, 29.16, 28.37(2C). ESIMS (-): m/z 261 ([M-H]⁻); MS/MS (261): m/z 229, 188. EIMS m/z (%): 262 (M⁺, 100), 177(11); HRMS (EI): trouv. 262.04040±0.0020 (C₁₂H₁₀N₂O₃S, calc. 262.04121).

1-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione (3.6e)



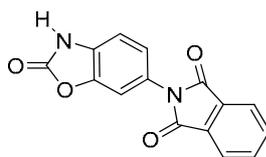
Aspect: Solide jaune, Rdt: 78%, mp 127-128°C. IR (ν , cm⁻¹) ν_{max} 1751w, 1724m, 1676m, 1627m, 1546m, 1487s, 1439m, 1397w, 1260w, 1187s, 977m, 927w, 893w, 848vs, 812m, 799s, 718s, cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} 7.42 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.31 (1H, dd, J 8.4, 2.0 Hz, H-5), 7.11 (1H, d, J 8.4 Hz, H-4), 6.87 (2H, s, CH=CH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃+ 3% CD₃OD): δ_{C} 169.37, 137.24, 134.32 8(C), 126.50, 124.60, 123.40, 120.59, 110.58. Corrélations (HMBC) plus significatives observées: δ_{H} 6.94 avec δ_{C} 169.4 (CON). ESIMS(-): m/z 245([M-H]⁻); MS/MS (245): m/z 217. EIMS m/z (%): 246 (M⁺, 56), 171(7). HRMS (EI): trouv. 246.00871±0.0020 (C₁₁H₆N₂O₃S, calc. 246.00991).

1-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)-1*H*-pyrrole-2,5-dione (3.6f)



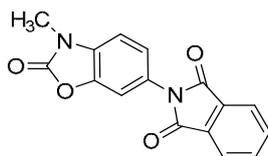
Aspect: Solide jaune, Rdt: 73%, mp 141-142°C. IR (ν , cm⁻¹) ν_{max} 1716vs, 1683vs, 1586w, 1496s, 1402m, 1352w, 1325w, 1295w, 1255w, 1208w, 1149m, 1126m, 1051w, 1034w, 1006w, 873w, 828vs, 807w, 782w, 766w, 721m, 705w, 690vs, 649m cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} 7.43 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.31 (1H, dd, J 8.4, 2.0 Hz, H-5), 7.11 (1H, d, J 8.4 Hz, H-4), 6.87 (2H, s, CH=CH), 3.45 (3H, s, $\underline{\text{N}}\text{-CH}_3$). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ_{C} 169.76, 169.37(2C), 137.24, 134.32 (2C), 126.49, 124.53, 123.38, 120.57, 110.60, 29.20. ESIMS (-): m/z 259([M-H]⁻); MS/MS (259): m/z 231. EIMS m/z (%): 260(M⁺, 50), 231(23); HRMS (EI): trouv. 260.02547±0.0020 (C₁₂H₈N₂O₃S, calc. 260.02556).

2-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)isoindoline-1,3-dione (3.6g)



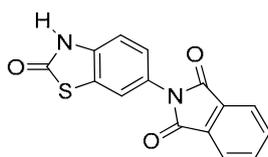
Aspect: Solide jaune, Rdt: 68%, mp 155-156°C. IR (ν , cm^{-1}) ν_{max} 3138 w, 1822s, 1725vs, 1704vs, 1611w, 1502m, 1465w, 1398w, 1377m, 1321vs, 1272w, 1199w, 1155w, 1113m, 1087w, 1035s, 952w, 924w, 890w, 869w, 843s, 752m, 717vs, 707s, 656s, cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 8.18 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.96 (2H, brs), 7.82 (2H, brs), 7.39 (2H, m). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 169.21, 166.89 (2C), 142.15, 134.27(2C), 131.51 (2C), 128.95, 123.99 (2C), 127.05, 123.19, 116.14, 108.74. ESIMS(-): m/z 279 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); MS/MS (279): m/z 159. EIMS m/z (%): 280 (M^+ , 100), 236(7); HRMS(EI): trouv. 280.04748 \pm 0.0020 ($\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$, calc. 280.04841).

2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)isoindoline-1,3-dione (3.6i)



Aspect: Solide blanc, Rdt: 83%, mp 198-199°C. IR (ν , cm^{-1}) ν_{max} 1783s, 1715s, 1619w, 1509m, 1399w, 1372m, 1288w, 1265w, 1225w, 1170w, 1140w, 1102m, 1081m, 1047w, 948w, 935w, 887w, 866m, 813m, 793w, 747m, 719vs, 685m, cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.96(2H, m), 7.80 (2H, m), 7.37 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.29 (1H, dd, J 8.4, 2.0 Hz, H-5), 7.07 (1H, d, J 8.4 Hz, H-4), 2.76 (3H, s, $\underline{\text{N}}\text{-CH}_3$). ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 169.18, 166.85 (2C), 142.03, 134.27(2C), 131.49 (2C), 128.73, 123.97 (2C), 127.05, 123.08, 116.14, 108.78, 24.89. corrélation HMBC: δ_{H} 2.76 (NCH₃): δ_{C} 169.18. ESIMS(-): m/z 293($[\text{M}-\text{H}]^-$); MS/MS (293): m/z 278. EIMS m/z (%): 294(M^+ , 44), 279(3); HRMS(EI): trouv. 294.06286 \pm 0.0020 ($\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$, calc. 294.06406).

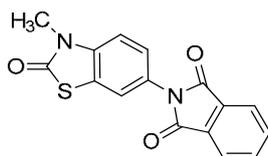
2-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)isoindoline-1,3-dione (3.6h)



Aspect: Solide jaune, Rdt: 79%, mp 153-154°C. IR (ν , cm^{-1}) ν_{max} 3147w, 1715vs, 1698vs, 1601w, 1484s, 1387m, 1367m, 1290s, 1222w, 1199m, 1154s, 1100m, 1082m, 1010m, 925w, 889w, 867m, 821m, 785w, 743w, 712vs, 667m, 605m, cm^{-1} . ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ_H 8.46(1H, d, *J* 8.4 Hz, H-4), 7.96 (2H, brs), 7.81 (2H, brs), 7.52 (1H, brs, H-7), 7.46 (1H, brd, *J* 8.4 Hz, H-5). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C 170.71, 166.94 (2C), 134.94 (2C), 133.95, 131.55 (2C), 129.12, 125.19, 123.94 (2C), 122.60, 119.88. ESIMS (-): *m/z* 295 ([M-H]⁻). EIMS *m/z* (%): 296 (M⁺, 100), 268(7); HRMS (EI): trouv. 296.02491±0.0030 (C₁₅H₈N₂O₃S, calcd 296.02556).

2-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)isoindoline-1,3-dione (3.6j)



Aspect: Solide blanc, Rdt: 69%, mp 211-212°C. IR (ν , cm⁻¹) ν_{\max} 1715s, 1692vs, 1604w, 1586w, 1495s, 1468w, 1387s, 1351m, 1324m, 1288w, 1251w, 1214s, 1132w, 1100m, 1081m, 1050w, 1004, 888w, 865m, 814s, 743w, 715vs, 698m, 669m, cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H 7.96 (2H, m), 7.80 (2H, m), 7.53 (1H, d, *J* 1.9 Hz, H-7), 7.42 (1H, dd, *J* 8.4, 1.9 Hz, H-5), 7.15 (1H, d, *J* 8.4 Hz, H-4), 3.48 (3H, s, N-CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ_C 169.84, 167.24(2C), 137.38, 134.60 (2C), 131.64, 127.00, 125.04, 123.91 (2C), 123.36, 121.11, 110.60, 29.20. ESIMS (-): *m/z* 309 ([M-H]⁻); MS/MS (309): *m/z* 294, 281. EIMS *m/z* (%): 310 (M⁺, 100), 296(4), 281 (44); HRMS(EI): trouv. 310.04023±0.0030 (C₁₆H₁₀N₂O₃S, calc. 310.04121).

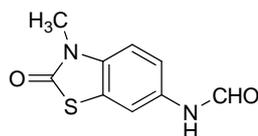
Procédure générale pour la synthèse assistée par micro-ondes des dérivés imides, illustrée par 1-(2-oxo-2,3-benzo[d]thiazol-6-yl) pyrrolidine-2,5-dione (3.6e)

Un mélange d'anhydride succinique (12,0 mg, 0,120 mmol) et de 6-aminobenzothia **3.4b** (19,9 mg, 0,120 mmol) dans l'acide trifluoroacétique (1 ml) est irradié sous microonde (MW) à 73°C pendant 15 minutes. D'après les résultats d'un travail décrit pour les réactions effectuées sous chauffage conventionnel, l'imide **3.6e** a été obtenu avec un rendement (26,5 mg, 89%). un traitement similaire de l'anhydride succinique avec le composé **3.4b** donne les imides **3.6b**, **3.6d**, de l'anhydride maléique pour donner les composés, **3.6e**, **3.6f** et de l'anhydride phtalique avec les amines **3.4h-j** pour donner les composés **3.6h-j** avec des rendements (86-91%).

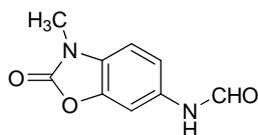
Procédure générale pour la synthèse assistée par micro-ondes des dérivés formamide 3.7a-d, illustrée par le dérivé N-(3-méthyl-2-oxo-2,3-benzo[d]thiazol-6-yl)formamide (3.7d)

La 6-aminobenzoxa **3.4a** (30,0 mg, 0,2 mmol) dissoute dans l'acide formique (0,3 ml), puis le mélange réactionnel est porté sous irradiations microondes (MW) à 60°C pendant 10 minutes. La progression de la réaction a été surveillée par CCM. Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée suivi d'une extraction avec de l'acétate d'éthyle (10ml x 3). Les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (NaHCO₃), séchées sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporées sous vide pour donner le produit souhaité (38,6 mg), détecté comme monotache sur CCM en UV (gel de silice, acétate d'éthyle: hexane = 6:4).

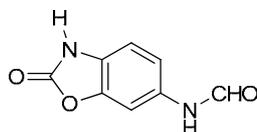
N-(3-Méthyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]thiazol-6-yl)formamide (3.7d)



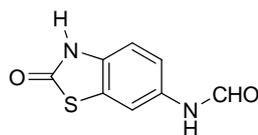
Aspect: Solide blanc, Rdt: 93%, mp 106-108°C. IR (ν , cm⁻¹) ν_{\max} 3274w, 1697s, 1650vs, 1547vs, 1492vs, 1420m, 1333s, 1309s, 1269m, 1237w, 1156m, 1136m, 814m, cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): cis/trans = 2:1; pour la forme *cis*, δ_{H} 8.37 (1H, d, *J* 1.6 Hz, H formyl), 7.87 (1H, d, *J* 2.0 Hz, H-7), 7.43 (1H, dd, *J* 8.4, 2.0 Hz, H-5), 7.32 (1H, s, br, NH formyl), 6.96 (1H, d, *J* 8.4 Hz, H-4), 3.43 (3H, s, N-CH₃); ; pour la forme *trans*, δ_{H} 8.57 (1H, d, *J* 11.6 Hz, H formyl), 7.70 (1H, s, br, NH formyl), 7.19 (1H, d, *J* 2.0 Hz, H-7), 7.07 (1H, dd, *J* 8.4, 2.0 Hz, H-5), 7.01 (1H, d, *J* 8.4 Hz, H-4), 3.45 (3H, s, N-CH₃). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): *cis/trans* = 5:1, [avec la forme minoritaire *trans* entre parenthèses] δ_{H} 8.25 [8.64] (1H, brs, CHO), 7.90 [7.83] (1H, d, *J* 2.0 Hz, H-7), 7.49 [7.41] (1H, dd, *J* 8.4, 2.0 Hz, H-5), 7.19 (1H, d, *J* 8.4 Hz, H-4), 3.44 (3H, s, NCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), [avec la forme minoritaire *trans* entre parenthèses] δ_{C} 162.37, 159.02 [159.07], 134.58, 132.88, 123.29, 118.46 [118.59], 114.67 [111.37], 110.41 [111.12], 29.06 [29.21]. Corrélations HMBC significatives: *cis* HCO /159.02. ESIMS (-): *m/z* 207 ([M-H]⁻); MS/MS (207): *m/z* 192. EIMS *m/z* (%): 208 (M⁺, 100), 179 (20), 151 (62); HRMS (EI): trouv. 208.03027±0.0030 (C₉H₈N₂O₂S, calc. 208.03065).

***N*-(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)formamide (3.7c)**

Aspect: Solide brun pâle. Rdt: 95%, mp 135-137°C. IR (ν , cm^{-1}) ν_{max} 3083w, 1772vs, 1709vs, 1502s, 1454m, 1361w, 1321s, 1291m, 1172w, 1058w, 974w, 934w, 814vs, 742s, 701, 589s, 543m, cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): *cis/trans* = 2:1; for *cis* form, δ_{H} 8.37 (1H, d, J 1.6 Hz, H formyl), 7.62 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.19 (1H, dd, J 8.0, 1.6 Hz, H-5), 6.90 (1H, d, J 8.4 Hz, H-4), 3.39 (3H, s, $\underline{\text{N}}\text{-CH}_3$); for *trans* form, δ_{H} 8.55 (1H, d, J 11.6 Hz, H formyl), 7.27 (d, J 2.0 Hz, 1H, H-7), 6.71 (d, J 8.4 Hz, 1H, H-4), 6.50 (dd, J 6.4, 1.6 Hz, 1H, H-5), 3.41 (3H, s, $\underline{\text{N}}\text{-CH}_3$). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): *cis/trans* = 5:1, [avec la forme minoritaire *trans* entre parenthèses] δ_{H} 8.25 [8.63] (1H, brs, CHO), 7.72 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.32 (1H, dd, J 8.4, 2.0 Hz, H-5), 7.12 (1H, d, J 8.4 Hz, H-4), 3.39 (3H, s, $\underline{\text{N}}\text{-CH}_3$). ESIMS (-): m/z 191 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); MS/MS (191): m/z 176. EIMS m/z (%): 192(M^+ , 100), 163 (16), 149 (16); HRMS (EI): trouv. 192.05323 \pm 0.0030 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$, calc. 192.05349).

***N*-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]oxazol-6-yl)formamide (3.7a)**

Aspect: Solide blanc, purifié par PLC of crude product, Rdt: 82%, mp 168-170 °C. IR (neat) ν_{max} 3078w, 1747vs, 1650vs, 1407s, 1326s, 1226m, 962s, 942s, 750s, 706s, cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): *cis/trans* = 5:2, [avec la forme minoritaire *trans* entre parenthèses] δ_{H} 8.25 [8.62] (1H, brs, CHO), 7.68 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.25[6.99] (1H, brd, J 8.4 Hz, H-5), 7.04 (1H, d, J 8.4 Hz, H-4); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD), [avec la forme minoritaire entre parenthèses, lorsqu'elle est détectable]: δ_{C} 165.04[161.49], 157.27 134.15, 128.18, 116.80[116.26] 110.69 [111.29], 103.93. Corrélations HMBC significatives: δ_{H} 8.25/ δ_{C} 134.15(C6); 7.25/110.69(C7), 7.04/116.80(C5). EIMS m/z (%): 178(M^+ , 100), 150 (27); HRMS(EI): 178.03772 \pm 0.0030 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$, calcd 178.03784).

***N*-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzo[*d*]thiazol-6-yl)formamide (3.7b)**

Aspect: Solide blanc, purifié par PLC du produit brut, Rdt: 86%. IR (in MeOH) ν_{\max} 1681s, 1491m, 1033m, 801w, cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): *cis/trans* = 4:1, [avec la forme minoritaire *trans* entre parenthèses] δ_{H} 8.24 [8.61] (1H, brs, CHO), 7.83 (1H, d, J 2.0 Hz, H-7), 7.39 (1H, brd, J 8.4Hz, H-5), 7.09 (1H, d, J 8.4 Hz, H-4). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) [avec la forme minoritaire entre parenthèses, lorsqu'elle est détectable]: δ_{C} 171.87, 160.05, 133.14 [133.17], 132.87, 124.37, 118.52 [117.88], 111.30. Corrélations HMBC significatives: δ_{H} 8.24/ δ_{C} 160.05; HMBC: δ_{H} 8.24/ δ_{C} 132.87(C6). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): *cis/trans* = 3:1, pour la forme *cis*, δ_{H} 11.78 (brs, NH), 10.18 (1H, brs), 8.23 (1H, brs, CHO), 7.86 (1H, brs, H-7), 7.38 (1H, brd, J 8.4Hz, H-5), 7.05 (1H, d, J 8.4 Hz, H-4); pour la forme *trans*, δ_{H} 11.78 (brs), 10.09 (1H, d, J 11.5 Hz, NH formyl), 8.63 (1H, d, J 11.5 Hz, CHO), 7.38 (1H, brd, J 8.4Hz, H-5), 7.05 (1H, d, J 8.4Hz, H-4). EIMS m/z (%): 194 (M^+ , 100), 166 (22); HRMS(EI): trouv. 194.01341 \pm 0.0030 ($\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, calc. 194.01500).

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Au cours de ce travail de thèse, nous avons développé un certain nombre de synthèses dans le domaine de la chimie des hétérocycles en série des 2-benzazolinones, afin d'accéder à des molécules qui sont susceptibles de présenter une activité pharmacologique potentielle.

Dans une première partie, nous avons mis au point à partir des substrats 6-amino-2-benzazolinones, la synthèse de nouveaux composés 2-benzazolinones, dont le but est de les utiliser pour construire des systèmes hétérocycliques et ce, en utilisant des méthodes respectueuses de l'environnement tels que: l'utilisation des irradiations microondes (MO) dans la réaction de condensation afin de préparer les produits finaux imides cycliques et formanilides désirés. Cette nouvelle méthodologie est particulièrement ciblée, car elle est susceptible de minimiser les effets toxiques des solvants et des catalyseurs, couramment utilisés dans ce type de réactions chimiques, d'améliorer nettement les rendements et diminuer sensiblement le temps des réactions et l'obtention des produits plus purs avec moins de produits secondaires.

En effet, le but que nous nous étions fixé au début de notre travail, concerne la réaction de substitution électrophile des 2-benzazolinones, qui ouvre l'accès aux dérivés benzazolinoniques substitués en position 6. Nous avons donc, dans un premier temps, développé une synthèse réussie d'une nouvelle famille de composés imides cycliques à base de motifs structuraux: 2-benzazolinones avec de bons rendements, par réaction entre les substrats amines intermédiaires 6-amino-2-benzazolinones avec différents anhydrides cycliques tels que maléique, succinique et phtalique, sous chauffage conventionnel et aussi sous irradiations microondes (MO), afin d'obtenir les produits imides cycliques et formanilides souhaités différemment fonctionnalisés.

Les résultats obtenus sont exposés en trois volets: le premier volet de ce travail est relatif à l'optimisation des conditions expérimentales, permettant ainsi la synthèse des différents dérivés intermédiaires utilisés pour la réalisation de ce travail: 6-nitro-2-benzazolinones et 6-amino-2-benzazolinones.

Pour la synthèse des 6-nitro-2-benzazolinones, la méthode utilisée consiste à ajouter lentement l'acide nitrique fumant à l'anhydride acétique, sous agitation magnétique à une température entre -5 et 0°C, suivie d'une addition lente des 2-benzazolinones dissouts à leur tour

dans un minimum d'anhydride acétique. Elle nous a permis d'isoler les dérivés nitrés correspondants avec des rendements de 56-68%.

Dans le prolongement de notre étude rapportée sur la stratégie de synthèse de composés hétérocycliques bioactifs, et étant donnée que les conditions expérimentales jouent un rôle important en influant sur la réactivité, et par conséquent sur le rendement et la sélectivité dans les réactions chimiques.

Donc, dans le second volet du travail réalisé, nous avons synthétisé une nouvelle famille de composés, fonctionnalisés sur l'amine en position 6 par un groupe imide cycliques 1-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)pyrrolidine-2,5-diones ou formamides N-(3-méthyl-2-oxo-2,3-benzo[d]thiazol-6-yl)formamides. Dans ce dernier cas, les observations sur les structures moléculaires des produits isomères issus d'une réaction de formylation ont été prises en compte par analyse RMN et calcul de la Théorie Fonctionnelle de la Densité (DFT).

Dans un premier temps, et dans le but d'étudier le rôle éventuel de la nature du groupement fonctionnel sur le déroulement de la réaction, et ainsi les rendements et le temps nécessaire à l'achèvement de la réaction pour les composés imides cycliques ou formamides synthétisés. Cette étude comparative a montré que l'utilisation des irradiations microondes comme dans notre cas, fournit une excellente méthode pour leurs synthèses avec des rendements presque quantitatifs, en un temps de réaction très court, respectueuse de l'environnement en plus de produits isolés très purs. C'est ainsi que le chauffage sous irradiations microondes en une seule étape des substrats amines 6-amino-2-benzazolinones avec l'anhydride approprié tel que l'anhydride succinique, anhydride maléique et anhydride phtalique respectivement dans le TFA à 73°C et pendant 15 minutes a fourni les produits imides correspondants avec des rendements très élevés en comparaison avec la méthode conventionnelle (chauffage classique) en deux étapes. Les produits ont été isolés sous forme solide, et ont été caractérisés structurellement par l'analyse RMN et la spectrométrie de masse (section expérimentale). Cette méthode de préparation en une seule étape des dérivés N-benzazolinonylimides est plus courte et plus efficace puisqu'elle donne des rendements plus élevés (86-91%) par rapport à la méthode conventionnelle en deux étapes, où les acides amiques obtenus à température ambiante sont subséquemment cyclisés par chauffage conventionnel, avec des rendements globaux dans l'intervalle de 57-69%.

D'après les résultats obtenus, nous avons constaté que l'utilisation des irradiations microondes dans la réaction de condensation, a considérablement réduit le temps de la réaction et a amélioré sensiblement le rendement, et aussi la méthode est considérée comme moins polluante et respectueuse pour l'environnement par rapport au chauffage conventionnel. Ces mêmes substrats 2-benzazolinonylamines, ont également été utilisés comme réactifs nucléophile dans une réaction de formylation en utilisant l'acide formique dans des réactions de condensation assistées par microonde à 60°C pendant 10 minutes, pour accéder aux nouveaux dérivés formamides correspondants avec des rendements élevés. Nous avons étudié le rapport *cis/trans* de ces produits par l'analyse RMN (dans des conditions de concentration et de solvant différentes), et en considérant leurs énergies minimisées des structures obtenues par calculs DFT.

L'exploitation du spectre $^1\text{H-NMR}$ pour le composé **3.7d** dans le CDCl_3 montre la présence de deux molécules apparentées; en particulier, nous avons trouvé des paires de signaux comme des doublets centrés à δ 8.57 (J 11.6 Hz) et δ 8.37 (J 1.6 Hz) pour le proton formyle, large singulet à δ 7.70 et δ 7.21 pour le proton NH de l'amide et des singulets à δ 3.45 et δ 3.43 ; dans tous les cas dans un rapport de 1:2, respectivement. Le phénomène est dû à la liaison partielle de liaison double simple de la fonction amide HN-CHO qui limite la rotation autour de ce lien afin que les formes *cis* et *trans* soient à la fois possibles lorsqu'on se réfère à la position relative des atomes d'hydrogène amide formyle et secondaire, qui correspondent aux isomères *Z* et *E*, respectivement.

Les valeurs des constantes de couplage 11.6 et 1.6 Hz pour les protons formyle permettent l'assignation des signaux aux isomères *trans* et *cis*, respectivement. Ce résultat est en bon accord avec les données rapportées pour les N-méthylformamide et N-phenylformamide, ainsi que pour le N-formyle-*o*-toluidine et une série de formamides N-monoalkylsubstitués strictement liés. Une confirmation de ces données provenait des énergies minimisées des structures obtenues par calcul DFT. Les valeurs énergétiques calculées obtenues pour la structure minimisée de la formamide **3.7d** dans la solution du chloroforme, ont confirmé que la forme *cis* est plus stable que la *trans*, en accord avec le rapport 2:1 observé dans le CDCl_3 en $^1\text{H-NMR}$. En outre, la plus grande quantité de *cis* sur la forme *trans* observée dans les spectres $^1\text{H-NMR}$ enregistrés pour chaque formamide **3.7a-d** dans le CD_3OD est peut être corrélée à leur stabilité supérieure, telle qu'établie par le calcul DFT dans les solutions de méthanol.

Les produits N(3)-deméthyle **3.7a** et **3.7b** présentent la possibilité de différentes formes tautomères, parmi lesquelles les plus probables sont les 2-hydroxybenzazolinonyl. Pour les quatre isomères pris en compte dans le calcul DFT pour les molécules **3.7a** et **3.7b**, la forme *cis* de la forme tautomère 2-oxo a été trouvée la plus stable. En outre, les valeurs élevées d'énergie obtenues pour les tautomères 2-hydroxy *cis* et *trans* sont en accord avec la présence non appréciable des signaux correspondants dans les spectres RMN.

PERSPECTIVES

L'objectif de ce travail était de synthétiser des composés hétérocycliques azotés-soufrés à bases des hétérocycles 2-benzazolinones. Les résultats prometteurs obtenus de l'étude chimique et de l'évaluation antibactérienne réalisées sur ces composés, ouvrent de nombreuses perspectives tant sur le plan de la synthèse et propriétés chimiques que sur les propriétés pharmacologiques.

L'ensemble des résultats obtenus suggère de nombreuses perspectives. Nous envisageons de poursuivre ce travail, d'une part, par une étude approfondie de l'activité antimicrobienne des composés synthétisés. Ces molécules sont susceptibles de présenter des propriétés antibactériennes et antifongiques potentielle, et pourront servir au développement de nouveaux candidats médicaments antibiotiques. D'autre part, nous envisageons la synthèse et l'étude des propriétés physicochimiques et biologiques de leurs produits de transformation, obtenus à partir des motifs structuraux issus de ce travail.

Microwave-assisted synthesis of new imide- and formamide-derivatives of 2(3*H*)-benzoxazolinones and 2(3*H*)-benzothiazolinones

Khemissi Seddiki,^{*a,b,c} Wassila Yahia,^b Messaoud Liacha,^b Andrea Defant,^c
Denise Sighel,^{c,d} and Ines Mancini^{*c}

^aLaboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique, Faculté des Sciences, Université Badji-Mokhtar de Annaba
B.P. 12, 23000 Annaba, Algérie

^bEcole Préparatoire Aux Sciences Et Techniques, Cité saf-saf BP-218, 23000, Annaba-Algerie

^cLaboratorio di Chimica Bioorganica, Dipartimento di Fisica, Università di Trento, via Sommarive 14, 38123
Povo-Trento, Italy

^dCentro di Biologia Integrata (CIBIO) Università di Trento, via Sommarive 9, 38123 Povo-Trento, Italy
E-mail: khemissi_seddiki@yahoo.fr

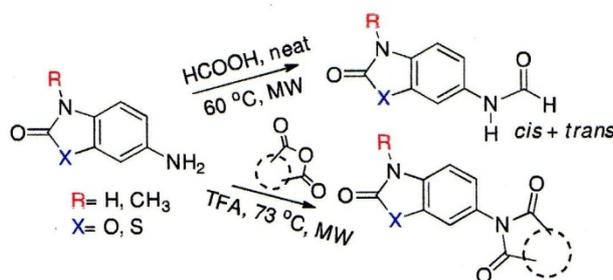
Received 11-04-2016

Accepted 05-22-2017

Published on line 06-05-2017

Abstract

With the aim to obtain 2(3*H*)-benzoxazolinones and 2(3*H*)-benzothiazolinone derivatives, we synthesized new imide compounds **5a-c**, **6c-d** and **7a-d** by treating their 6-amino precursors with succinic, maleic or phthalic anhydride. The microwave (MW)-assisted reaction provided them more efficiently than through the corresponding isolated amic acids. The same nucleophile reagents were used in a MW-assisted formylation to obtain new formamide products **8-11**, that were detected as *cis/trans* forms by NMR analysis. The ratio was in favor of the *cis* isomer and affected by the solvent, as also supported by DFT calculations.



Keywords: Benzoxazolinone, benzothiazolinone, imide derivatives, formamide isomers, DFT calculations