

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار – عنابة

Année 2021

Faculté des Sciences

Département de Chimie

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT

THÈME

**Préparation et étude structurale de nouveaux dérivés
hétérocycliques à activité biologique potentielle**

Option

Chimie organique appliquée

Par

M^{elle} BENTOUMI Houria

Devant le jury :

Président : Mme BERREDJEM Malika Prof. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Directeur de thèse : Mr. LIACHA Messaoud Prof. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Co-directeur de thèse : Mr. AOUF Nour-Eddine Prof. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Examineurs :

Mr. MERDES Rachid Prof. Université 08 Mai 45 de Guelma

Mme BERREDJEM Hadjira Prof. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Dédicaces

*Je dédie ce travail aux étoiles
qui éclairent ma vie, à ma source de tendresse*

« Mes parents ».

*Ces deux êtres qui ont su m'éduquer, qui étaient toujours derrière moi et
qui m'ont poussé à aller de l'avant. Chers parents veuillez accepter mes
sentiments les plus profonds.*

*A mes deux sœurs (Rima et Amina) merci d'avoir été à mes côtés et de
partager les bons et les difficiles moments.*

*A mon petit frère (Eyad Abed El Rahim) merci pour la joie que tu sèmes
entre nous.*

A mon neveu, que j'aimais avant sa naissance (Mohamed Yanis)

*A toute mes amies et ma famille sans exception, je ne trouve pas les
mots adéquats pour vous exprimer la profondeur de mes sentiments et de
ma gratitude, merci pour les moments de joie et de détente qu'on a passé
ensemble.*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
« أَقْرَأُ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ *
خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ *
أَقْرَأُ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ *
الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ *
عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ »
[العلق: 1- 5]

Remerciements

À travers mes prières je remercie **Dieu le tout-puissant et le miséricordieux** pour m'avoir aidé et permis de finaliser mon cursus jusqu'au doctorat.

Je tiens tout d'abord à remercier le MESRS (Programme **PNE**) pour l'opportunité qui m'a été offerte d'un support financier durant les 7 mois pour finaliser ma thèse dans l'équipe française.

Ce travail a été réalisé au sein du groupe de « Pharmaco-Chimie » au niveau du Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique (LSBO) et au sein du groupe « Chimie Bio-organique » au niveau du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (LCOA) à l'université Badji Mokhtar-Annaba, ainsi que le laboratoire PEIRENE de l'Université de Limoges dans le cadre d'une thèse de Doctorat 3^{ème} cycle en chimie organique appliquée.

Je tiens à remercier particulièrement mon directeur de thèse Monsieur **LIACHA Messaoud**, Professeur de chimie pharmaceutique à l'Université BADJI Mokhtar de Annaba de m'avoir accueillie au sein de son équipe, et d'accepter de prendre la direction de cette thèse, transformant ainsi les difficultés rencontrées en une expérience enrichissante. Je lui suis également reconnaissante de m'avoir assuré un encadrement rigoureux tout au long de ces cinq années, tout en me donnant toute fois la possibilité de trouver par moi-même mon cheminement personnel. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Je tiens à remercier vivement Monsieur **AOUF Noureddine**, Professeur de chimie biorganique à l'université Badji Mokhtar-Annaba, pour m'avoir Co-encadrée et pour l'enrichissement scientifique qu'il m'a assuré durant mon parcours de doctorat. Je le remercie aussi pour la confiance, son écoute, sa bonne humeur, ses encouragements continus et ses conseils éclairés qui m'ont beaucoup aidé.

Mes remerciements vont aussi à l'ensemble des membres du jury pour le temps consacré à évaluer ce travail et pour toutes les remarques pertinentes le jour de ma soutenance.

Je voudrais remercier Madame **BERREDEM Malika**, Professeur à l'université Badji Mokhtar-Annaba, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Je tiens à exprimer également mes sincères remerciements à Monsieur **MERDES Rachid**, Professeur à l'université de 08 Mai 45 de Guelma et Madame **BERREDEM Hadjira**, Maître de conférences (A) à l'université Badji Mokhtar-Annaba, pour l'intérêt

Remerciements

qu'ils ont bien voulu porter à ce travail, et pour l'honneur qu'ils m'ont donné en acceptant de juger ce travail.

J'exprime ma gratitude à Monsieur **DJEROUROU Abdelhafid**, Professeur à l'Université Badji Mokhtar d'Annaba, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire de recherche et pour avoir eu confiance en moi. Merci pour les encouragements, votre aide et votre disponibilité.

J'adresse mes vifs remerciements à Madame **ZERROUKI Rachida**, Professeur à l'université de Limoges pour m'avoir accueilli dans son laboratoire de PIERENE durant ma bourse d'étude en France. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, votre écoute et votre soutien moral durant mon stage. J'ai prisé en vous non seulement des qualités professionnelles (culture scientifique, rigueur, exigence...) mais aussi des valeurs humaines.

Je voudrais aussi exprimer ma profonde reconnaissance au Monsieur **Emmanuel Vrancken**, Maitre de Conférence (A) à l'Institut Charles Gerhardt Montpellier pour (ICGM) de m'avoir accueillie au sein de laboratoire AM2N "Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés pour mon stage de court durée et pour la réalisation des spectres RMN et LCMS.

Je présente ensuite mes remerciements à Madame **YAHIA Wasilla** Maitre de conférences (A) à l'Université 20 aout 1955 de Skikda et Madame **ADJEROUD Yasmina** Maitre de conférences (B) à l'université de Amar Telidji Laghouat pour leurs encouragements et pour leur aide précieuse. Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont développé leurs efforts pour assurer ma formation.

Je voudrais associer à ces remerciements à Madame **FERCHICHI Loubna**, Maitre de conférence (A) à l'université Badji-Mokhtar Annaba et M^{elle} **CHOHRA Djawhara**, Doctorante en Phytochimie à l'université Badji Mokhtar-Annaba, pour la réalisation de l'étude *in vitro* de l'activité antioxydant et la disponibilité qu'ils ont toujours manifestée à son égard et leurs encouragements. Travailler en équipe avec vous étaient pour moi un énorme plaisir.

Un grand merci pour M^{elle} **AOUF Zienb** Maitre de conférences (B) à l'université d'Annaba et Madame. **AMIRA Aicha**, Maitre de conférences (B) à l'École Nationale Supérieure des Mines et Métallurgie-Annaba, pour leurs gentilles, amitiés et leurs aides.

Je souhaite remercier vivement tous les membres de notre laboratoire (LSBO) et (LCOA) à savoir : **LACHTER. Z, GHERIB.I, AISSAOUI .M, BECHLEM.K, TLIBA. S, SAADI .S.**

Résumé

Le travail que nous présentons s'inscrit dans le cadre des travaux de recherche réalisés sur les essais d'amélioration concernant la synthèse et les propriétés chimiques et biologiques de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés de la 2-oxo-3H-benzoxazole. Ainsi, dans un premier temps, nous avons fonctionnalisé différentes positions de la 2-oxo-3H-benzoxazole en engageant, cette dernière, dans des réactions de substitution sur le noyau aromatique en position 6 (C-formylation), alkylation en position 3 (N-méthylation) et de condensation. Les divers composés obtenus ont été utilisés comme précurseurs de synthèse dans des réactions de condensation, donnant accès à de nouveaux systèmes hétérocycliques polyfonctionnalisés sous chauffage conventionnel ainsi que la contribution des conditions respectueuses de l'environnement tels que, activation aux ultrasons, sous agitation dans l'eau et jus de citron.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'évaluation du potentiel antimicrobien et antioxydant de quelques dérivés benzoxazolones préparés. Les résultats obtenus montrent que les composés 2-oxo-3H-benzoxazoles étudiés ont révélés une activité antifongique intéressante et prometteuse, et se sont révélés être intéressants en tant qu'antioxydants potentiels.

Enfin, nous avons effectué une étude computationnelle par la méthode DFT, dans l'objectif de montrer et d'explorer des informations utiles concernant les corrélations entre la DFT et les données expérimentales des différents composés benzoxazoloniques. Les principales conclusions qui peuvent être tirées à partir de nos résultats théoriques sont en accord avec les observations expérimentales.

Mots clés: 2-oxo-3H-benzoxazole, imines, α -aminophosphonate, chimie verte, DFT, activité antimicrobiennes, activité antioxydantes.

Abstract

The work described in this thesis concerns the synthesis and biological properties of new heterocyclic systems derived from 2-oxo-3H-benzoxazole. Thus, at first, we functionalized different positions of the 2-oxo-3H-benzoxazole by engaging, the latter, in substitution reactions on the aromatic nucleus in position 6 (C-formylation), alkylation in position 3 (N-methylation) and condensation. The various compounds obtained were used as synthetic precursors in condensation reactions, giving access to new polyfunctionalized heterocyclic systems under conventional heating as well as the contribution of environmentally friendly conditions such as, ultrasound activation, water agitation and lemon juice.

Secondly, we were interested in evaluating the antimicrobial and antioxidant potential of some prepared benzoxazolone derivatives. The results obtained show that the 2-oxo-3H-benzoxazoles studied compounds revealed interesting and promising antifungal activity, and were found to be interesting as potential antioxidants.

Finally, we conducted a computational study using the DFT method, with the aim of showing and exploring useful information regarding the correlations between DFT and the experimental data of different benzoxazolonic compounds. The main conclusions that can be drawn from our theoretical results are consistent with the experimental observations.

Key words: 2-oxo-3H-benzoxazole, imines, α -aminophosphonates, green chemistry, DFT, antimicrobial activity, antioxidant activity.

ملخص

العمل المقدم هو جزء من البحث الذي تم إجراؤه حول تجارب التحسين على التوليف والخصائص الكيميائية والصيدلانية للأنظمة غير متجانسة الحلقة الجديدة المشتقة من مركب 2-أوكسو-3H-بنزوكسازول (2-oxo-3H-benzoxazole). وهكذا، في البداية، قمنا بتوظيف عدة مواقع مختلفة لمركب 2-أوكسو-3H-بنزوكسازول وهذا عن طريق إشراك، هذا الأخير، في تفاعلات استبدال على النواة العطرية في الموقع 6 (C-formylation)، أكيلة في الموقع 3 (N-méthylation) و تفاعلات التكتيف. وقد استخدمت المركبات المختلفة التي تم الحصول عليها كركائز اصطناعية في تفاعلات التكتيف، مما يتيح الوصول إلى أنظمة غير متجانسة الحلقة جديدة متعددة الوظائف وهذا في إطار التسخين التقليدي، فضلا عن مساهمة استعمال الظروف الصديقة للبيئة مثل، تنشيط الموجات فوق الصوتية، الماء وعصير الليمون.

في مرحلة ثانية، كنا مهتمين بتقييم مخبري لنشاط بعض مشتقات الإيمين البنزوكسازولونية المحضرة في هذا الإطار كمضادات الميكروبات، لبعض سلالات البكتيريا سلبية الغرام وأخرى إيجابية الغرام بالإضافة إلى سلالة فطرية، و كمضادات للأكسدة (اختبار DPPH). النتائج التي تم الحصول عليها خلال هذه الدراسة تظهر أن المركبات البنزوكسازولونية المدروسة كشفت عن وجود نشاط مضاد للفطريات واعد و مثير للاهتمام، وتبين أيضا أنها يمكن أن تكون مهمة كمضادات للأكسدة محتملة.

وأخيرا، أجرينا دراسة نظرية باستخدام طريقة DFT، بهدف عرض واستكشاف معلومات مفيدة بشأن الارتباطات الموجودة بين DFT والمعطيات التجريبية لمختلف المركبات البنزوكسازولونية التي قمنا بدراستها. الاستنتاجات الرئيسية التي يمكن استخلاصها من نتائجنا النظرية تنسجم مع الملاحظات التجريبية المتحصل عليها.

الكلمات المفتاحية: 2-أوكسو-3H-بنزوكسازول، إيمين، α -أمينوفوسفونات، كيمياء خضراء، DFT، النشاط المضاد للميكروبات، النشاط المضاد للأكسدة.

Liste d'Abréviations**Réactifs et Solvants**

AA	Acide acétique
AAG	Acide acétique glacial
ABTS	2,2'-azinobis (3-éthylbenzotiazolin-6-sulfonate)
Ac	Acétyle
AcOEt	Acétate d'éthyle
AC₂O	Anhydride acétique
AlCl₃	Acide de Lewis
CDI	N-N-carbonyldimidazole
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
DBU	1,8-Diazabicyclo [5.4.0]undéc-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DMF	N, N-diméthylformamide
DMS	Sulfate diméthyle
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl
EAN	Nitrate de'éthylammonium
HMTA	Hexaméthylènetétramine
H₂SO₄	Acide sulfurique
H₆P₂W₁₈O₆₂14H₂O	Hétéropolyacide
LI	Liquide ionique
NH₄N₃	Ammonium azide
PMHS	Base de Verkade (proazaphosphatrane)
PPA	Acide polyphosphorique
TEA	Triméthylamine
THF	Tétrahydrofurane
TMG	1,1,3,3-tétraméthylguanidine

Unités et Autres

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ASD	Densité de Spin Atomique

ATP	Adénosine triphosphate
BOA	2-benzoxazolinone
B3LYP	Becke 3 Lee-Yang-Parr
C°	Degré Celsius
Cat	Catalyseur
CAS	Chemical Abstract Service
CCM	Chromatographie sur couche mince
CE50	Concentration Efficace Semi Maximale
CMB	La plus faible Concentration d'Antibiotique
CFI	Concentration minimale d'inhibition
DEI	Demande Electronique Inverse
DEN	Demande Electronique Normale
DFT	La théorie de la fonctionnelle de la densité
E.c	<i>Escherichia coli</i>
eq	Nombre d'équivalents
ERO	Espèces oxygénées réactives
FDB1/FDB2	Loci Génétiques
FT-IR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
GEDT	Transfert Global de la Densité Electronique
h	Heure
HOMO	Orbitale Moléculaire la plus Haute Occupée
HPMA	N-(2-hydroxyphenyl) malonamic acid
Hz	Hertz
IC50	Concentration inhibitrice médiane
IR	Infrarouge
UICPA	l'Union internationale de chimie pure et appliquée
J	Constante de couplage
J.C	Jus de Citron
K	Kelvin
LC-MS	La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse
Log P	Coefficient de Partage
LUMO	Orbitale Moléculaire la plus basse vacante
MCR	Réactions Multi-Composantes
MeBOA	3-Méthyl-2(3H) benzoxazolinone

Min	Minute
ML	Millilitre
MPA	Analyse de Population Mulliken
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide
OM	Orbitales Moléculaire
OMF	Orbitales Moléculaire Frontières
Pf	Point de Fusion
pH	potentiel hydrogène
ppm	Partie par millions
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RSA	Radical Scavenging activity (Activité de récupération radicale)
S.a	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAR	Relation structure activité
SM	Spectroscopie de Masse
T.a	Température ambiante
U.S	Ultrason
UV	Ultra-Violet
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
V	Nombre d'onde
Δ	Chauffage
δ	Déplacement chimique
λ	Longueur d'onde
))))	Irradiations ultrasoniques
μW	Irradiation micro-ondes

Table des Matières

<i>Dédicaces</i>	<i>i</i>
<i>Remerciements</i>	<i>ii</i>
<i>Résumé</i>	<i>iv</i>
<i>Abstract</i>	<i>v</i>
<i>ملخص</i>	<i>vi</i>
<i>Liste d'abréviations</i>	<i>vii</i>
<i>Table des matières</i>	<i>x</i>
<i>Liste des schémas</i>	<i>xv</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>xvii</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>xxi</i>
INTRODUCTION GENERALE	1

Partie-1 : Revue Bibliographique

Chapitre -1 : Introduction aux 2-oxo-3H-Benzoxazoles

1.1.Introduction	7
1.2.Structure chimique de la 2-oxo-3H-benzoxazole.....	8
1.3.Principales voies de synthèse des 2-oxo-3H-benzoxazoles.....	9
1.4.Propriétés physico-chimiques des 2-oxo-3h-benzoxazoles.....	12
1.5.2-Oxo-3H-benzoxazole et substances naturelles	14
1.6.2-Oxo-3H-benzoxazole et médicaments.....	21
1.7.Intérêt médicinal du pharmacophore 2-oxo-3H-benzoxazole	21
1.8.Principales propriétés biologique des 2-oxo-3H-benzoxazoles.....	22
1.9.Conclusion du chapitre.....	24

Chapitre-2 : Rappel sur les Imines

2.1.Introduction	25
2.2.Méthodes de synthèse des imines.....	27
2.3.Propriétés des réactions de formation des imines.....	32
2.4.Réactivités et caractéristiques des imines.....	33
2.5.Domaines d'application des imines.....	33
2.6.Principales activités biologiques des imines.....	36
2.7.Conclusion du chapitre.....	38

Chapitre 3–Généralités sur les α -aminophosphonates

3.1.Introduction	39
3.2.Substances naturelles et phosphonates.....	41
3.3.Propriétés et structure des phosphonates.....	43
3.3.1. Propriétés des phosphonates.....	43
3.3.2. Structure des phosphonates.....	43
3.4.La chimie des acides α .aminophosphoniques.....	44
3.4.1. Méthodes de synthèse des α -aminophosphonates.....	44
3.4.1.1.Réaction de Pudovik.....	44
3.4.1.2.Réaction de Mitsunobu.....	45
3.4.1.3.Réaction de Moedritzer-Irani.....	45
3.4.1.4.Réaction de Kabachnik-Fields.....	46
3.4.2. Synthèse des α -aminophosphonates via la reaction de kabachnik-fields dans des conditions vertes.....	48
3.5.Réactivité des α aminophosphonates	49
3.5.1. En synthèse asymétriques.....	49
3.5.2. En chimie des coordinations.....	50
3.6.Intérêt pharmacologique des phosphonates et des α -aminophosphonates	51
3.6.1. Médicament à base de phosphonates	51
3.7.Principal activités biologiques des α -aminophosphonates	53
3.8.Conclusion du chapitre	54

Partie-2 : Résultats et discussions**Chapitre-4 : Approche Chimique**

4.1. Introduction	55
4.2.Synthèse des hétérocycles de départ	57
4.2.1. Synthèse de la 2-oxo-3H-benzoxazole	57
4.2.2. Synthèse de la 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole.....	57
4.2.3. Synthèse de la 3-méthyl-6-carbaldéhyde-2-oxo-3H-benzoxazole	58
4.3.Synthèse des imines dérivées de 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3h-benzoxazoles (4a–4h).....	59
4.3.1. Mécanisme de formation des imines benzoxazolinoniques	60
4.3.2. Synthèse des imines (4a–4j) sous chauffage classique (méthode A)	60
4.3.3. Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles (4a–4g) sous certaines conditions de chimie verte.....	62

4.3.3.1.Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles (4a-4g) sous irradiations ultrasons (méthode B).....	63
4.3.3.2.Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles (4a-4e) sous Agitation dans le jus de citron (méthode C).....	63
4.3.3.3.Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles (4a-4h) sous agitation dans l'eau (méthode D).....	66
4.3.4. Caractérisations spectrales	69
4.4.Synthèse des α -aminophosphonates benzoxazolinoniques : diethyl(arylamino) (2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo [d] oxazol-6-yl) methylphosphonates (1b-7b).....	76
4.4.1. Mécanisme de formation des α -aminophosphonates benzoxazolinoniques	78
4.4.2. Caractérisations spectrales	79
4.5.Conclusion du chapitre	83

Chapitre-5 : Approche Biologique

5.1.Introduction	84
5.2.Activité antimicrobiennes	84
5.2.1. Quelques généralités sur les bactéries	85
5.2.2. Méthodes	87
5.2.3. Protocole opératoire	88
5.2.3.1.Matériels utilisés	88
5.2.3.2.Technique bactériologique	88
5.2.3.3.Préparation des disques de papier	88
5.2.3.4.Préparation du milieu de culture	88
5.2.3.5.Préparation de la suspension microbienne	88
5.2.3.6.Préparation de l'inoculum	88
5.2.4. Résultats et discussions des tests bactériologiques	89
5.2.4.1.Détermination des zones d'inhibitions	89
5.2.4.2.Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)	90
5.2.4.3.Activité antifongiques (anticandidosique)	91
5.3.Activité antioxydante	92
5.3.1. Principe de la méthode	93
5.3.1.1.Le test de DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl)	93
5.3.1.2.Evaluation du potentiel anti-radicalaire.....	95

5.3.1.3.Evaluation du potentiel anti-radicalaire par le calcul de concentration inhibitrice CI50	50 95
5.3.2. Résultats et discussion	95
5.4.Conclusion du chapitre	97

Chapitre-6 : Approche Théorique

6.1.Introduction.....	98
6.2.Eléments de chimie théorique et outils utilisés dans notre procédure	99
6.2.1. Modèle théorique basé sur la théorie des orbitales moléculaires frontières	99
6.2.2. Les coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales frontières	100
6.2.3. Modèle théorique basé sur la Théorie de la fonctionnelle de la densité	101
6.2.3.1.Réactivité – Descripteurs de réactivité	101
6.2.3.1.1. Réactivité globale – Descripteurs globaux	101
6.2.3.1.2. Réactivité locale – Descripteurs locaux	103
6.3.Résultats et discussion	108
6.3.1. Procédure de calcul	108
6.3.2. Etude théorique de la réaction de formation des molécules imines benzoxazoloniques (4a–4g)	108
6.3.2.1.Analyse des indices de la réactivité des réactifs à l'état fondamental	110
6.3.2.1.1. Prédiction du caractère (DEN) Demande Electronique Normale ou (DEI) Demande Electronique Inverse: La théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF).....	110
6.3.2.2.Réactivité – indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle pour les réactifs de la réaction de formation des imines	111
6.3.2.2.1. Réactivité globale – Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle	111
6.3.2.2.2. Prédiction de la réactivité locale des réactifs	113
6.4.Etude thermodynamique de la réaction de formation des molécules imines (4a-4g) ...	115
6.4.1. Grandeurs thermodynamiques caractérisant la réaction	115
6.4.2. Paramètres thermodynamiques des imines synthétisées (4a-4g)	116
6.5.Application de la théorie de la DFT conceptuelle pour les imines (4a-4g)	117
6.5.1. L'analyse par les propriétés globales	117
6.5.2. L'analyse par des propriétés locales	119
6.6.Etude théorique de la réaction de formation des composés α -aminophosphonates benzoxazoloniques (4a ₁ -4g ₁)	120
6.6.1. Analyse des indices de la réactivité des réactifs à l'état fondamental	121

6.6.2. Réactivité – indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle pour les réactifs de la réaction de formation des composés α -aminophosphonates (4a ₁ -4g ₁)	122
6.6.2.1. Réactivité globale – Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle	122
6.6.2.2. Réactivité locale – Indices locaux dérivant de la DFT conceptuelle	123
6.6.3. Étude thermodynamique de la formation des α -aminophosphonates benzoxazoloniques (4a ₁ , 4b ₁ , 4d ₁ et 4e ₁)	124
6.6.4. Etude théorique des α -aminophosphonates benzoxazoloniques synthétisés (4a ₁ -4g ₁).....	125
6.6.4.1. Géométrie optimisée Structure optimisée des molécules.....	125
6.6.4.2. Application de la théorie de la DFT conceptuelle sur les α -aminophosphonates (4a ₁ -4g ₁)	126
6.6.4.2.1. L'analyse par des propriétés globales	126
6.6.4.2.2. Analyse de population de Mulliken (MPA)	127
6.6.4.2.3. Paramètres thermodynamiques des α -aminophosphonates synthétisées (4a ₁ -4g ₁).....	128
6.6.4.2.3.1. Conclusion du chapitre	129

Chapitre-7 : Partie Expérimentale

Partie Expérimentale	131
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVE.....	147
ANNEXE.....	152

Liste des schémas

Partie 01 : Revue bibliographique

Chapitre 01 : Introduction aux 2-oxo-3H-benzoxazoles

Schéma 1-1 : Transformation par action enzymatique du glucoside de seigle en 3H-benzoxazole.....16

Chapitre 2 : Revue bibliographique sur les imines

Schéma 2-1: Schéma général de réaction pour la synthèse.....28

Schéma 2-2: Mécanisme réactionnel de formation des imines.....28

Chapitre 3 : Généralités sur les α -aminophosphonates

Schéma 3-1: Réaction de Pudovik catalysée par le Pd/C.....45

Schéma 3-2 : Synthèse des α -aminophosphonates *via* la réaction de Mitsunobu.....45

Schéma 3-3: Synthèse des α -aminophosphonates par alkylation énantiosélective via la réaction de Moedritzer-Irani.....46

Schéma 3-4: Schéma général de la réaction de Kabachnik-Fields.....46

Schéma 3-5 : Proposition du mécanisme de la réaction de Kabachnik-Fields.....48

Schéma 3-6 : Synthèse d' α -aminophosphonates selon la réaction d'Arbuzov.....48

Schéma 3-7: a)-Addition de Michael catalysée par un dérivé α -aminophosphonate. b)-Aldolisation asymétrique en présence des α -aminophosphonates chiraux.....50

Partie 02 : Résultats et discussions

Chapitre 04 : Approche Chimique

Schéma 4-1: Synthèse de la 2-oxo-3H-benzoxazole à partir de l'urée.....57

Schéma 4-2: Méthylation de l'atome d'azote benzoxazolonique.....57

Schéma 4-3: Formylation de 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole via la réaction de Duff.....58

Schéma 4-4: Synthèse des imines benzoxazoloniques 4a-4h.....59

Schéma 4-5: Mécanisme de formation des imines en présence d'un catalyseur acide.....60

Schéma 4-6: Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles 4a-4j.....61

Schéma 4-7: Schéma synoptique pour la synthèse d'imines par des méthodes vertes.....62

Schéma 4-8: Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles sous ultrasons.....63

Schéma4-9: Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3 <i>H</i> -benzoxazoles dans le jus de citron.....	65
Schéma 4-10: Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3 <i>H</i> -benzoxazoles sous agitation dans l'eau.....	66
Schéma 4-11: Synthèse des α -aminophosphonates benzoxazoloniques selon la réaction de Kabachnik–Fields sous irradiations ultrasons.....	77
Schéma 4-12: Mécanisme proposé pour la réaction de synthèse des α -aminophosphonates.....	79

Liste des Figures

Partie 01 : Revue bibliographique

Figure 0–1: Quelques exemples des hétérocycles.....	2
Figure 0–2: Quelques molécules à base de 2-oxo-3H-benzoxazole.....	4

Chapitre 01 : Introduction aux 2-oxo-3H-benzoxazoles

Figure1-1: Squelette de 2-oxo-3H-benzoxazole est la fusion du benzène et du cycle carbamate.....	8
Figure 1-2: Structure de la 2-oxo-3H-benzoxazole (BOA).....	8
Figure 1-3: Numérotation de la 2-oxo-3H-benzoxazole.....	8
Figure 1-4: Forme tautomère de la BOA.....	13
Figure 1-5 : Glucosylation enzymatique du MBOA produit de dégradation du DOMBOA à son N-glucoside–3-β-D-Glucopyranosyl-6-méthoxy-2-oxo-3H-benzoxazole (MBOA-N-Glc).....	17
Figure 1-6 : 2-hydroxy-4,7-diméthoxy-1,4-benzoxazine-3-one O-glucoside (HDMBOA-Glc).....	17
Figure 1-7 : 2-aminophénoxazine-3-one (APO).....	19
Figure 1-8 : 2-oxo-3H-benzoxazoles et substances naturelles.....	20
Figure 1-9 : Analogie structurale (remplacement du groupe -NH- par -CH=CH-).....	20

Chapitre 2 : Revue bibliographique sur les imines

Figure 2-1: Structure chimique d'une imine.....	26
Figure 2-2: Application des imines en synthèse organique.....	34

Chapitre 3 : Généralités sur les α-aminophosphonates

Figure 3-1 : Structure chimique de Cidofovir et de cyclopropyl-phosphonate.....	40
Figure 3-2 : Composés biologiques contenant les phosphonates.....	41
Figure 3–3 : La formule de Ciliatine et Homociliatine.....	42
Figure 3-4 : Structures de phosphonates isolés à partir de Streptomycesregensis.....	42
Figure 3-5 : formule général de de phosphonate et de l'acide phosphonique.....	43
Figure3-6: Structures des ester α-aminophosphonate et des acide α-aminophosphonique.....	43

Figure 3-7 : L'acide alendronique (Fosamax®).....	52
Figure 3-8 : Structure de l'adefovirdipivoxil (Hepsera®).....	52

Partie 02 : Résultats et discussions

Chapitre 04 : Approche Chimique

Figure 4-1 : Synthèse des imines et α -aminophosphonates à partir de 3-méthyl-6-carbldehyde-2-oxo-3H-benzoxazole.....	55
Figure 4-2 : Structure générale des imines à base de la 2-oxo-3H-benzoxazole.....	56
Figure 4-3 : Structure générale des α -aminophosphonatesbenzoxazoloniques.....	56
Figure.4-4 :Spectre FT-IR du composé 3-méthyl-6-((E)-(phenylimino) methyl) benzo[d]oxazol-2(3H)-one-4a.....	71
Figure.4-5 :Spectre ^1H -RMN du composé 3-méthyl-6-((E)-(phenylimino) methyl) benzo[d]oxazol-2(3H)-one-4a.....	71
Figure.4-6 :Spectre ^{13}C -RMN du composé 3-méthyl-6-((E)-(phenylimino) methyl) benzo[d]oxazol-2(3H)-one-4a.....	72
Figure.4-7 :Spectre FT-IR du composé 6-((E)-(4-methoxyphenylimino) methyl)-3-méthylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (4d).....	73
Figure.4-8 :Spectre ^1H -RMN de composé 6-((E)-(4-methoxyphenylimino) methyl)-3-méthylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one-4d.....	73
Figure.4-9 :Spectre ^{13}C -RMN du composé 6-((E)-(4-methoxyphenylimino) methyl)-3-méthylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (4d).....	74
Figure.4-10 :Spectre FT-IR du composé 6-((E)-(5-chloro-2-hydroxyphenylimino) methyl)-3-méthylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one-4f.....	75
Figure 4-11 :Spectre ^1H -RMN du composé6-((E)-(5-chloro-2-hydroxyphenylimino) methyl)-3-méthylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (4f).....	75
Figure.4-12 :Spectre ^{13}C -RMN du composé6-((E)-(5-chloro-2-hydroxyphenylimino) methyl)-3-méthylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (4f).....	76
Figure 4-13 : Spectre FT-IR du composé diethyl (4-chlorophenylamino) (2,3-dihydro-3-méthyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl) methylphosphonate-3b.....	80
Figure 4-14 :Spectre ^1H -RMNdu composé diethyl(4-chlorophenylamino) (2,3-dihydro-3-méthyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)methylphosphonate-3b.....	81

Figure 4-15: Spectre ^{13}C -RMN du composé diethyl (4-chlorophenylamino) (2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzodioxazol-6-yl) methylphosphonate-3b).....	82
Figure 4-16: Spectre ^{31}P -RMN du composé diethyl (4-chlorophenylamino) (2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzodioxazol-6-yl) methylphosphonate-3b).....	82
Figure 4-17: Spectre de masse du composé diethyl (4-chlorophenylamino) (2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzodioxazol-6-yl) methylphosphonate-3b).....	83

Chapitre 05 : Approche Biologique

Figure 5-1: Structure des molécules sélectionnées pour l'évaluation antibactérienne.....	85
Figure 5-2: Anatomie de cellule de bactéries.....	86
Figure 5-3: Représentation graphique des zones d'inhibitions des composés 4c, 4f et 4g.....	90
Figure 5-4: Concentration minimale d'inhibition ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.....	91
Figure 5-5: Molécules sélectionnées pour l'évaluation du pouvoir antioxydant.....	93
Figure 5-6: Structure chimique de DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl).....	94
Figure 5-7: Réaction entre le DPPH et l'antioxydant-antiradicalaires.....	94
Figure 5-8: Valeurs CI_{50} d'imines et de l'acide ascorbique par la méthode DPPH (EtOH)...	97

Chapitre 06 : Approche Théorique

Figure 6-1: Structures optimisées de quelques dérivés imines et α -aminophosphonates benzoxazoloniques.....	107
Figure 6-2: Les écarts énergétiques HOMO-LUMO.....	111
Figure 6-3: Indices de nucléophilie locale $N_k(\text{PK}^-)$ (eV) des amines: 2-aminophénol, 2-aminothiophénol, p-toluidine et d'électrophilie locale $\omega_k(\text{PK}^+)$ (eV) de la 3-methyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldehyde 3.....	115
Figure 6-4: Représentation 3D des HOMO et LUMO des molécules étudiées 4b et 4f.....	118
Figure 6-5: Cartes 3D des ASD pour les radicaux cations et anions des composés 4a, 4b et 4e avec les valeurs des fonctions de nucléophilie PK^- et d'électrophilie PK^+ respectivement.....	120
Figure 6-6: Les écarts énergétiques HOMO-LUMO.....	122
Figure 6-7: Cartes 3D des ASD pour les radicaux cations et anion des composés 4a, 4b et $[\text{P}(\text{OEt})_3]$ avec les valeurs des fonctions de nucléophile PK^- et électrophile PK^+ respectivement.....	124

Figure 6-8: Représentation 3D des HOMO et LUMO des molécules étudiées 4f1 et 4g1...**127**

Figure 6-9: Les charges Mulliken des composés optimisés (4b1 et 4c1) avec la représentation des couleurs (GaussView 6.0.16).....**128**

Liste des Tableaux

Partie 01 : Revue bibliographique

Chapitre 01 : Introduction aux 2-oxo-3H-benzoxazoles

Tableau 1-1: Certaines méthodes connues pour la préparation des composés 2-oxo-3H-Benzoxazoles.....	11
Tableau 1-2: Principales activités pharmacologiques pour les composés 2-oxo-3H-Benzoxazoles.....	22

Chapitre 2 : Revue bibliographique sur les imines

Tableau 2-1: Méthodes classiques de synthèse des imines-Quelques exemples.....	29
Tableau 2-2: Nouvelles méthodes de synthèse des imines-Quelques exemples.....	31
Tableau 2-3: Principales activités pharmacologiques pour les composés imines.....	36

Chapitre 3 : Généralités sur les α -aminophosphonates

Tableau 3-1 : Principales familles de composés organophosphorés.....	40
Tableau 3-2: Nomenclature des composés organophosphorés trivalents les plus répandus...	40
Tableau 3-3: Certaines méthodes connues pour la préparation des α -aminophosphonates dans des conditions vertes.....	49
Tableau 3-4: Quelques médicaments à base des bisphosphonates.....	52
Tableau 3-5: Principales activités biologiques des α -aminophosphonates.....	53

Partie 02 : Résultats et discussions

Chapitre 04 : Approche Chimique

Tableau 4-1: Les résultats obtenus sous chauffage conventionnel.....	61
Tableau 4-2: Les résultats obtenus par la synthèse sous ultrasons.....	64
Tableau 4-3: Résultats obtenus par la synthèse dans le jus de citron.....	65
Tableau 4-4: Résultats obtenus de la synthèse dans l'eau des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles.....	67
Tableau 4-5: Etude comparative des rendements fournis par les quatre méthodes.....	69
Tableau 4-6: Résultats obtenus pour la synthèse sous ultrasons des α -aminophosphonates benzoxazoloniques.....	78

Chapitre 05 : Approche Biologique

Tableau 5-1: Micro-organismes utilisés pour l'étude de l'activité antibactérienne.....	87
Tableau 5-2: Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis des différentes souches bactériennes testées.....	90
Tableau 5-3 : Activité antioxydantes des imines benzoxazolinoniques et de composés de référence l'acide ascorbique par le test DPPH, 50% de concentration de piégeage en ($\mu\text{g.mL}^{-1}$).....	96

Chapitre 06 : Approche Théorique

Tableau 6-1: Géométries optimisées–Structures optimisées des imines 4a-4g au niveau B3LYP/6-31G (d,p).....	109
Tableau 6-2: Différence des énergies entre HOMO et LUMO de la réaction des amines (C1-C10) avec le 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldehyde 3 (en eV).....	111
Tableau 6-3: Prédiction de la régiosélectivité de la réaction par la détermination des indices de l'électrophilie et de la nucléophilie des réactifs 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldehyde (3) et amines aromatiques (C1-C10).....	113
Tableau 6-4: Grandeurs thermodynamiques caractérisant la réaction de condensation de la 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldehyde 3 sur des amines aromatiques (C1-C10) calculées par DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p).....	116
Tableau 6-5: Grandeurs thermodynamiques caractérisant la réaction de condensation de la 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldehyde 3 sur des amines aromatiques (C1-C10) calculées par DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p).....	117
Tableau 6-6: Les descripteurs de réactivité chimique calculés par la DFT, caractérisant la réaction de condensation de l'aldéhyde 3 sur les amines (C1-C10) calculées par la DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p).....	119
Tableau 6-7: Indices local d'électrophilie et de nucléophilie pour les composés, caractérisant la réaction de condensation de l'aldéhyde 3 sur les amines (C1-4a, C2-4b et C5-4e) calculées par la DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p).....	119
Tableau 6-8: Énergie des orbitales frontières (eV).....	121
Tableau 6-9: Energie des orbitales frontières (eV), potentiel électronique chimique μ , indices d'électrophilie ω , dureté globale η en (eV) des réactifs 6-imino-3-méthylbenzoxazolone et triéthylphosphite [P(OEt) 3].....	123
Tableau 6-10: Valeurs des enthalpies relatives ΔH , des entropies relatives ΔS , des énergies de Gibbs relatives ΔG et ΔE pour les produits 1b, 2b, 4b et 5b.....	124

Tableau 6-11: Structures optimisées des α -aminophosphonates (4a ₁ -4g ₁) au niveau B3LYP/6-31G (d,p).....	125
Tableau 6-12: Les descripteurs de réactivité chimique calculés par la DFT pour les α -aminophosphonates synthétisées (4a ₁ -4g ₁).....	126
Tableau 6-13: Les paramètres thermodynamiques pour les α -aminophosphonates benzoxazolinonique (4a ₁ -4g ₁).....	129

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Ce travail, réalisé au sein de l'équipe « Pharmacochime » dans le Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique-LSBO de l'Université BADJI Mokhtar-Annaba, sous la direction scientifique de Monsieur le Professeur Messaoud LIACHA en collaboration avec le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée-LCOA, le Groupe Chimie Bio-organique de l'Université BADJI Mokhtar-Annaba, sous la direction de Monsieur le Professeur AOUF Nour Eddine, s'inscrit dans l'axe de recherche « Conception et synthèse de molécules à visée médicinale ».

Les hétérocycles et leurs dérivés constituent une classe de composés cycliques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone d'un cycle aromatique carbocycle de référence (cyclohexane, benzène, cyclopentane, cyclopentadiène, par exemple) est remplacé par un hétéroatome, le plus souvent l'azote et le soufre ainsi qu'e l'oxygène et le phosphore. Les molécules à base de motifs structuraux hétérocycliques présentent un intérêt considérable, résultant du fait que ces molécules constituent le squelette de base pour une grande variété de composés à un large éventail d'applications dans plusieurs domaines.^[1,2,3] On signale que les deux tiers des composés organiques, connus dans la littérature, sont des hétérocycles.^[4,5,6] Alors que le milieu naturel fournit de nombreux produits dont disposent les scientifiques pour la recherche de structures bioactives comme les antibiotiques tels que les pénicillines ou les céphalosporines, les alcaloïdes tels que la réserpine, l'ellipticine, la vinblastine ou la morphine, les exemples précédents montrent que les hétérocycles constituent une source particulièrement précieuse; ils jouent un rôle important dans la majeure partie des processus biochimiques.^[7,8] Ils constituent un intérêt particulier, de par leurs divers modes de synthèse et

-
- [1] S. Kumar, R. Saini, H. Singh, *J. Inclusion, Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **1991**, 11(2), 115–119.
[2] S.P. Olesen, E. Munch, P. Moldt, J. Drejer, *Eur. J. Pharmacol.*, **1994**, 251, 53–59; A. Mariappan, K. Rajaguru, S. Muthusubramanian, N. Bhuvanesh, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, 17(17), 4196–4199.
[3] A. W. Cuthbert, M. E. Hickman, P. Thorn, L. J. MacVinish, *Am. J. Physiol.*, **1999**, 277, C111–C120; E. Taherian, G. Khodarahmi, M. Khajouei, F. Hassanzadeh1, N. Dana, *Res Pharm Sci.*, **2019**, 14(3), 247–254.
[4] J. C.-J. Chao, M.D. Yuan, P.Y. Chen, S.W. Chien, *J Nutr Biochem.*, **2002**, 13(11), 653–663.
[5] A.I.R.N.A. Barros, F. M. Nunes, B. Gonçalves, R. N. Bennett, A. P. Silva, *Food Chem.*, **2011**, 128(1), 165–172.
[6] M. Yang, J. Zhou, S. W. Schneller, *Tetrahedron.*, **2006**, 62, 1295–1300 ; T. M. A. Eldebss, A. M. Farag, A. Y. M. Shamy, *J. Heterocycl. Chem.*, **2019**, 56(2), 371–390.
[7] W. Qin, S. Long, M. Panunzio, S. Biondi, *Molecules.*, **2013** 18(10), 12264–12289.
[8] J.E. McMurry, In: Anonymous (Ed.). *Fundamentals of Organic Chemistry*. 7th ed. **2011**, Brooks Cole, Cengage Learning. pp. 588–589.

pour leurs propriétés biologiques remarquables. Ils trouvent une large application pratique dans la médecine animale et humaine (médicaments divers),^[9] dans l'amélioration des récoltes en agriculture (herbicides, fongicides et insecticides)^[10] ou bien sont utilisés comme détergents, colorants et explosifs. Ils sont également présents dans les polymères, semi-conducteurs et cellules photovoltaïques (Figure 0-1).

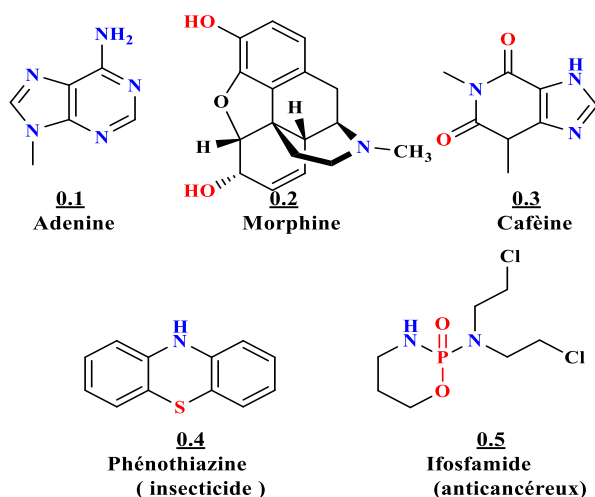


Figure 0-1: Quelques exemples des hétérocycles.

Le développement rapide de l'hétérochimie représente une thématique importante en chimie organique et en chimie médicinale. La mise en évidence des activités, très variées, de la majorité de ce type de dérivés, encourage les chercheurs dans ce domaine à synthétiser de nouvelles molécules hétérocycliques.

La recherche en chimie organique s'est orientée, ces dernières années, vers la découverte de nouvelles méthodologies de synthèse flexibles et modulables permettant l'obtention de nouvelles molécules biologiquement actives. Les méthodes de synthèse sont si nombreuses et performantes que la question n'est plus de savoir si la préparation d'une cible moléculaire est réalisable, mais plutôt avec quelle perfection elle peut être réalisée. Pour cela, établir un plan de synthèse idéale pour une molécule complexe constitue un des défis les plus excitants pour la chimie organique. Par conséquent, les chimistes organiciens ont introduit plusieurs technologies nouvelles telles que la chimie combinatoire,^[11] et la chimie verte qui utilise de nouvelles techniques comme la synthèse organique sous irradiation ultrason et dans

[9] R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd ed. Elsevier; Burlington, MA. **2004**, 530.

[10] L. E. Smith. *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, **1938**, 10(2), 60-64.

[11] F. Hassine, *Thèse doctorat en chimie*, Université Hassan II de Casablanca, **2005**.

des solvants verts,^[12,13] afin d'accélérer le processus de découverte de nouvelles molécules polyfonctionnels.

En particulier, la 2-oxo-3H-benzoxazole dérive de trois structures de base qui ont en commun un noyau benzénique lié à un hétérocycle à cinq chaînons contenant, en plus de l'atome d'azote, un atome d'oxygène, de soufre et d'un groupe NH, et qui ne diffèrent que par la nature de l'atome en position 1 sur l'hétérocycle pentagonal. Les composés hétérocycliques contenant le pharmacophore benzoxazole ont acquis une importance accrue dans le domaine des médicaments en raison de leur large éventail d'activités biologiques. Le fragment benzoxazole est la principale caractéristique structurelle d'un grand nombre de produits naturels biologiquement actifs.^[14] Les modifications apportées à ce noyau benzoxazole ont donné lieu à un grand nombre de composés ayant diverses activités pharmacologiques.

La 2-oxo-3H-benzoxazole représente une importante classe de composés, dont l'intérêt et l'intensité des recherches consacrées à cette molécule se justifient par le fait qu'il s'agit d'une structure naturelle, donc susceptible d'interférer sur le système biologique ou pathologique, sans oublier, d'indiquer que ses dérivés ont souvent constitué des chefs de file conduisant à de nombreux travaux tant sur le plan chimique que sur le plan pharmacologique.^[15,16] La modification structurelle au sein de l'échafaudage central est affectée par l'incorporation diversifiée d'un certain nombre de composants de base, ce qui aboutit à la création d'un composé final présentant des caractéristiques structurelles et des propriétés pharmacologiques différentes.^[17]

Dans ce contexte et depuis plusieurs années, une partie majeure des recherches menées dans notre laboratoire est consacrée au développement de nouvelles molécules à base de la 2-oxo-3H-benzoxazole comme pharmacophore (Figure 0-2).

[12] G. H. Imanzadeh, S. Rezaee- Gatar, *Arkivoc.*, **2015**, v, 121–133.

[13] P. Suresh, D. Swatai, M. B. Deshmukh, *Arch Appl Sci Res.*, **2011**, 3, 203–208.

[14] R.D. Viirre, G. Evindar, R.A. Batey. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 3452–3459.

[15] A. Marcinal, *Thèse de doctorat d'état en pharmacie*, Lille, **1976**.

[16] J. Sam, J.L. Valentine. *J. Pharm, Sci.*, **1969**, 58(9), 1043–1054.

[17] J.W. Park, S.J. Nam, Y.J. Yoon. *Biochem. Pharmacol.*, **2017**, 15(134), 56–73.

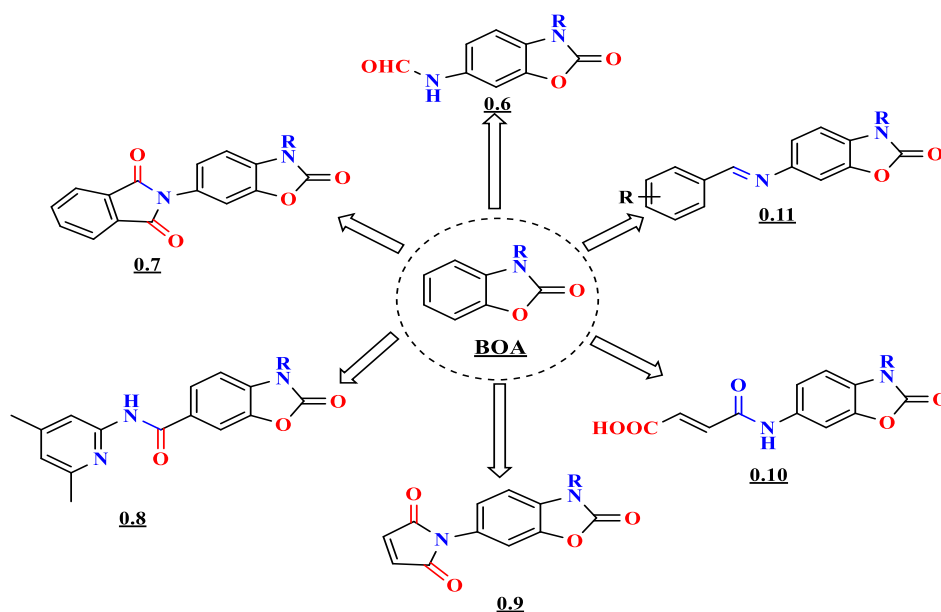


Figure 0-2: Quelques molécules à base de 2-oxo-3H-benzoxazole.

Ces motifs structuraux sont couramment rencontrés en synthèse organique. Ils sont très utilisés dans le traitement des maladies infectieuses et les maladies cancéreuses, ces deux maladies constituent chez l'homme la première cause de mortalité, touchant chaque année de plus en plus de victimes.^[18,19]

De plus, les imines, également connues sous le nom d'azométhines ou bases de Schiff sont des composés, qui se caractérisent par la présence d'un azote qui est doublement lié à un atome de carbone. À l'heure actuelle, la chimie des imines connaît un développement considérable au niveau mondial dans la plupart des domaines de recherche. Le nombre d'applications et d'utilisations ne cesse de s'accroître, ils sont censés montrer un large éventail d'activités pharmacologiques en tant qu'agents antimicrobiens et anticancéreux.^[20,21]

Cela a toujours été l'objectif principal de la communauté des chercheurs pour développer de nouveaux composés imines multifonctionnel avec des structures intéressantes et des applications potentielles dans différents domaines.

D'autre part, de nombreuses recherches ont été également consacrées à la synthèse et à l'étude des propriétés biologique de structures comportant un motif phosphoré. C'est pourquoi

[18] S.U. Cicekli, T. Onkol, S. Ozgen, M.F. Sahin, *Rev. Roum. Chim.*, **2012**, 57(3), 187–195.

[19] P. Rohilla, A. Deep, M. Kamra, B. Narasimhan, K. Ramasamy, V. Mani, R. K. Mishra, S. M. Lim, *Drug. Res. (Stuttg.)*, **2014**, 64(10), 505–509.

[20] M. Adams, Y. Li, H. Khot, C. De Kock, P.J. Smith, K. Land, K. Chibale, G.S. Smith, *Dalton Trans.*, **2013**, 42(13), 4677–4685.

[21] M.A. Bhat, M.A. Al-Omar, N. Siddiqui, *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22(9), 4455–4458.

nous visons à faire la lumière sur la chimie de phosphore notamment aux phosphonates et leurs dérivés α -aminophosphonates qui occupent une place importante et possèdent des propriétés thérapeutiques variées et attirantes : agents antisudoraux,^[22] antibiotiques et antifongiques,^[23] inhibiteur de la transcriptase inverse du virus VIH.^[24]

Notre objectif de départ était de développer de nouvelles structures hétérocycliques benzoxazoloniques sélectionnées comme des squelettes de base, en raison de leur rigidité structurale afin d'apporter un intérêt notable. Ces molécules préparées en mettant au point de nouvelles méthodologies de synthèse, respectant les concepts de la chimie verte. Ces hétérocycles ont une réactivité chimique satisfaisante et des propriétés physico-chimiques, biologiques et thérapeutiques intéressantes.

Le thème qui nous a été proposé dans le cadre de ce travail dont l'intitulé est: **Préparation et étude structurale de nouveaux dérivés hétérocycliques à activité biologique potentielle.**

Tout au long de ce manuscrit de thèse, les résultats que nous avons obtenus seront exposés en trois deux parties principales :

La **première partie** se subdivise en trois principaux chapitres qui sont brièvement décrits ci-après :

Dans le **premier chapitre**, nous présenterons une étude bibliographique sur la 2-oxo-3H-benzoxazole et ses dérivés. Nous détaillerons par la suite quelques méthodes de synthèse, les propriétés chimiques ainsi que l'activité biologique. Donc, notre travail sera fondé sur ces molécules comme structures cibles de base. Le **deuxième chapitre** sera réservé à une mise au point bibliographique sur les imines, ainsi qu'aux principaux domaines d'application, et aux propriétés physico-chimiques et pharmacologiques. Le **troisième chapitre** décrit la chimie du phosphore sur le plan bibliographique principalement les α -aminophosphonates comme suit:

- les activités biologiques
- les méthodes de synthèse
- les réactivités chimiques.

[22] F. Bahrami, F. Panahi, F. Daneshgar, R. Yousefi, M. B. Shamsavani, A. K. Nezhad, *RSC. Adv.*, **2016**, 6(7), 5915–5924.

[23] M.V.N. Reddy, S.B. Kumar, A. Balakrishna, C.S. Reddy, S.K. Nayak, C.D. Reddy. *ARKIVOC.*, **2007**, xv, 246–254.

[24] H. J. Cristau, A. Herve, D. Virieux. *Tetrahedron.*, **2004**, 60(4), 877–884.

Dans la **deuxième partie**, on trouve l'ensemble des résultats obtenus ainsi que la discussion qui en découle. Cette partie de ce travail comporte **quatre chapitres**:

Les résultats de nos travaux concernant l'approche chimique pour la synthèse de nouvelles familles d'imines et d' α -aminophosphonates benzoxazoloniques sous diverses conditions expérimentales: chauffage classique et quelques techniques de la chimie verte seront discutés et interprétés dans le **quatrième chapitre**.

Le **cinquième** et le **sixième chapitre** traitant les résultats de l'étude préliminaire des propriétés antimicrobiennes et le pouvoir antioxydant de certains composés imines benzoxazolonique, ainsi que l'étude des propriétés électroniques (étude théorique) de quelques dérivés imines benzoxazolonique et α -aminophosphonates benzoxazolonique respectivement.

Le **septième** et dernier **chapitre** sera dédié aux protocoles et données expérimentales, où sont décrites les procédures de synthèses, ainsi que la caractérisation des composés synthétisés et étudiés dans le travail réalisé, en utilisant les différentes méthodes physicochimiques et spectroscopiques usuelles.

Enfin, ce manuscrit se termine par une conclusion générale et certaines perspectives envisagées.

PARTIE 01

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE 01 : CHAPITRE 01

***Introduction aux 2-oxo-3H-
benzoxazoles***

Chapitre-1. Introduction aux 2-oxo-3H-Benzoxazoles

1-1. INTRODUCTION

La 2-oxo-3H-benzoxazole (BOA) représente l'un des plus importants composés organiques aromatiques-hétérocycliques. C'est un pharmacophore important couramment utilisé comme échafaudage privilégié pour un remplacement bio-isostérique, dans le domaine de la chimie médicinale. Il constitue une cible moléculaire importante dans le développement et la découverte de nouveaux médicaments.^[1] Le terme "Privileged scaffold: échafaudage privilégié" a été introduit en 1988, et la stratégie consistait à construire des ligands de haute affinité à partir de structures de base qui peuvent lier plus d'un récepteur. Depuis lors, la conception à base d'échafaudage privilégié est passée d'une technologie autonome à une composante intégrale de diverses plateformes de génération de *Leads*.^[2]

L'utilité de la 2-oxo-3H-benzoxazole (BOA) pour le développement et la découverte de nouvelles molécules aux propriétés biologiques potentielles très intéressantes est soulignée, et elle a été le point de départ de nombreux travaux, tant sur le plan chimique que sur ses propriétés pharmacodynamiques, qui dénotent son intérêt croissant en chimie médicinale.^[1] Ses dérivés présentent plusieurs propriétés essentielles pour la santé humaine *via* l'interaction avec un certain nombre de cibles cellulaires impliquées dans diverses maladies.

Depuis le premier rapport sur les travaux de recherche publiés sur ses propriétés hypnotiques par LESPAGNOL et *Coll.*^[3,4,5] les chercheurs en chimie pharmaceutique ont développés des travaux d'investigation sur les 2-oxo-3H-benzoxazoles durant les dernières années, et leurs résultats ont révélé que les composés contenant cette structure ont permis de mettre en évidence une large gamme de propriétés pharmacologiques.

La 2-oxo-3H-benzoxazole et ses dérivés constituent une classe de composés hétérocycliques biologiquement actifs, présentant diverses applications dans différents domaines, où plusieurs rapports scientifiques ont été publiés et des brevets d'invention ont été déposés. Ainsi, plusieurs nouvelles méthodes ont été décrites dans la littérature pour leurs préparations. Ils représentent un échafaudage de grande versatilité en synthèse organique, ce qui permet une grande variété de modifications chimiques à différentes positions de la molécule.

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

[2] S. Ilieva, B. Galabov, D.G. Musaev, K. Morokuma. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 3406–3412.

[3] A. Lespagnol, M. Durbet and G. Mongy, *Comp. Rend. Soc. Biol.*, **1941**, 135, 1255–1258.

[4] A. Lespagnol and M. Lefebvre, *Bull. Soc. Chim.*, **1945**, 12, 386–387.

[5] A. Lespagnol, J. Mercier, C. Lespagnol, *Arch. Int. Pharm. Ther.*, **1953**, 94(2), 211–214.

Nous présentons dans cette mise au point, la synthèse, la réactivité et les principales propriétés pharmacologiques des systèmes hétérocycliques contenant le pharmacophore 2-oxo-3*H*-benzoxazole.

1-2. STRUCTURE CHIMIQUE DE LA 2-OXO-3*H*-BENZOXAZOLE

La 2-oxo-3*H*-benzoxazole est une structure bicyclique composé d'un noyau benzénique condensé à un cycle hétérocyclique à cinq chaînons contenant de l'oxygène et de l'azote comme hétéroatomes (Figure 1-1).

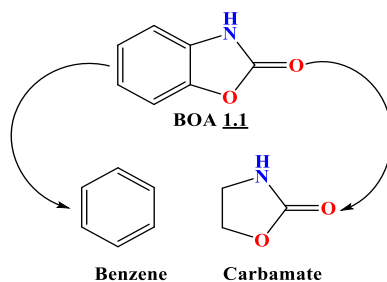


Figure 1-1: Squelette de 2-oxo-3*H*-benzoxazole est la fusion du benzène et du cycle carbamate.

Découverte pour la première fois en 1876 par GROENWICK,^[6] à partir de l'*o*-hydroxyphenyluréthane, la 2-oxo-3*H*-benzoxazole (BOA) est un uréthane cyclique qui répond à la formule générale suivante (Figure 1-2):

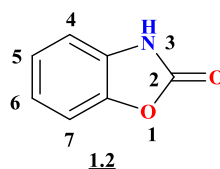
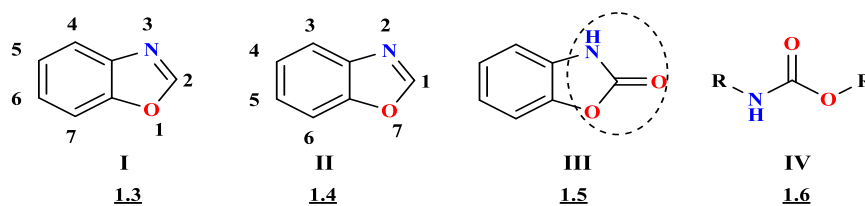


Figure 1-2: Structure de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole (BOA).

La numérotation de la BOA est dérivée du benzoxazole parent (**I**), comme indiqué par la figure 1-3. Initialement, conformément au *Chemical Abstracts Service* (CAS), la BOA s'est vu attribuer le système de numérotation indiqué dans la structure **II**. Dans ce système, la structure **III** était appelé benzoxazolone-2-oxo-3*H*-benzoxazole plutôt que BOA. la BOA (**III**) présente une similitude structurale avec l'uréthane (**IV**); en fait, il s'agit d'uréthannes cycliques.^[7] Le nom selon l'UICPA (IUPAC): 3*H*-1,3-benzoxazol-2-one



[6] B.Merdji, thèse de doctorat en chimie organique fondamentale et appliquée, Université des sciences et techniques de Lille., **1981**, pp, 17.

[7] M. Singh, M. Kaur, O. Silakari, *Eur J Med Chem.*, **2014**, 84, 206–239.

Figure 1-3: Numérotation de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole.

Cette particularité structurale à plusieurs conséquences importantes dans le domaine de la chimie médicinale, et elle est assumée comme «*Privileged Scaffold– Échafaudage privilégié*» dans la conception des sondes pharmacologiques.^[1]

La synthèse de cette molécule hétérocyclique est réalisée selon différentes voies. La plupart de ses dérivés ont été préparés à partir de divers 2-aminophénols convenablement substitués sur le noyau aromatique. Industriellement, sa préparation se réalise par fusion de l'urée et de l'ortho-aminophénol dans différentes conditions. En effet, plusieurs méthodes de synthèse ont été développées pour accéder aux divers dérivés de la BOA et, modifiées pour l'obtention de leurs produits de transformation avec de bons rendements en plus d'une qualité et une pureté souhaitées.^[8,9]

1-3. PRINCIPALES VOIES DE SYNTHÈSE DES 2-OXO-3*H*-BENZOXAZOLES

À ce jour, et comme signalé précédemment, il n'existe pas de méthode générale et flexible pour la synthèse de ce composé et de ses dérivés ; il existe néanmoins un nombre important de méthodes sélectives décrites dans la littérature pour la synthèse des 2-oxo-3*H*-Benzoxazoles, utilisant différents réactifs et dans diverses conditions.

Pratiquement, ces substances ont été généralement préparées par la réaction du phosgène avec les 2-aminophénols convenablement substitués. A cause de la très grande toxicité du phosgène, il était important de développer de nouvelles méthodologies de synthèse, en remplaçant l'utilisation du phosgène par d'autres réactifs moins toxiques et pro-environnementaux.

Historiquement, parmi les méthodes utilisées, on trouve celle décrite par le chimiste Australien John Warcup Cornforth^[10], qui a globalement couvert la revue bibliographique concernant les différentes voies de synthèse de la 2-oxo-3*H*-Benzoxazole avant 1946. On trouve aussi les méthodes présentées par Cornforth qui sont généralement sans intérêt pratique en raison des faibles rendements obtenus, et des difficultés majeures rencontrées lors de la procédure de leur purification.

[8] J. Sam, J.N. Plampin, G.I. Poos, *J. Org. Chem.*, **1958**, 23(10), 1500–1503.

[9] J. Sam, J.N. Plampin, *J. Pharm. Sci.*, **1964**, 53(5), 538–544.

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

Cain et Roszkowski,^[11] ont développés de leur part d'autres méthodes consistant à utiliser la réaction du phosgène comme précédemment ou la fusion de l'urée avec les dérivés 2-aminophénols dans des conditions convenables, pour l'obtention de la plupart des dérivés 2-oxo-3*H*-Benzoxazoles diversement substitués sur le noyau benzénique.

La synthèse de la BOA a été entreprise par Von Chelmicki par un traitement d'une solution de 2-aminophénol dans le benzène ou le chloroforme avec le phosgène, et permettant ainsi l'obtention du produit souhaité avec un rendement modéré de 47%.^[12] De plus, elle a été aussi obtenue avec rendement de 50%, par réaction de la 2-aminophénol avec du phosgène dans le benzène par Jacoby.^[13]

Von Meyer en 1916 a réussi l'obtention de la 2-oxo-3*H*-Benzoxazole avec un rendement meilleure de 82%, en utilisant la 2-aminophénol comme matière première dans la pyridine comme solvant, puis le phosgène dans le même solvant est également ajouté, en chauffant légèrement le milieu réactionnel.^[14] Ces protocoles expérimentaux ont été utilisés dans une étude réalisée par Close et Coll.^[15] en 1949, et des rendements variant de 55-70% ont pu être obtenus. Par la suite, ces mêmes protocoles ont été appliqué par l'équipe de Joseph Sam,^[16] en partant également du phosgène et de 2-aminophénol dans l'acétate d'éthyle en présence d'acétate de potassium. En effet, les rendements obtenus dans ces conditions pour cette réaction ont pu être améliorés jusqu'à 90%.

La fusion des ortho-aminophenols avec l'urée de la même manière que précédemment, dans un milieu acide en présence de HCl ou H₂SO₄ ou bien dans le DMF a été également utilisée pour la synthèse des 2-oxo-3*H*-Benzoxazoles. Signalant aussi que plusieurs dérivés 2-oxo-3*H*-Benzoxazoles ont été synthétisés, par réaction des 2-aminophénols convenablement substitués sur le noyau benzéniques sous différentes conditions expérimentales.^[17,18,19,20,21]

[11] C. K. Cain, A. P. Roszkowski, "Psychopharmacological Agents," vol. 1, M. Gordon, Ed., Academic, New York, N. Y., **1964**, p. 329.

[12] St. von Chelmicki, *Chem. Ber.*, **1887**, B.20, 177.

[13] J. Sam, J.L. Valentine, *Journal of pharmaceutical sciences.*, **1969**, 58 (9),1043–1054.

[14] F. von Meyer, *Bielstein*, **1915**, 92, 255; through *Chem. Abstr.*, **1916**, 10, 594.

[15] W. J. Close, B. D. Tiffany, M. A. Spielman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71(4), 1265–1268.

[16] J. Sam, J. N. Plampin, *J. Pharm. Sci.*, **1964**, 53(5), 538–544 ; J. Sam, C. W. Richmond, J. L. Valentine, *J. Med. Chem.*, **1967**, 10(3), 408–410 ; J. Sam, J.L. Valentine, *J. Pharm. Sci.*, **1969**, 58(9), 1043–1054.

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

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

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

[20] R. J. Nachmann, *J. Heterocyclic Chem.*, **1982**, 19, 1545–1547.

[21] T. Miyata, N. Kanbe, S. Murai, N. Sonoda, *Nihon Kagaku Kaishi.*, **1987**, 7, 1332–1342.

En plus des méthodes citées ci-dessus, plusieurs autres protocoles expérimentaux et méthodes spécifiques pour la synthèse des dérivés comportant cette structure hétérocyclique «Pharmacophore», ont également été signalés dans plusieurs références bibliographiques des revues et journaux scientifiques spécialisés. Nous résumons dans le Tableaux 1-1 les principales d'entre elles.

Tableau 1-1 : Certaines méthodes connues pour la préparation des composés 2-oxo-3H-Benzoxazoles.

S. no.	Reactant	Conditions	Composés	Rdt (%)	Ref
1	2-Aminophenol	H ₂ O, urea, 120°C, 36h	BOA	89	[22]
2	2-Aminophenols	EImC, THF, K ₂ CO ₃ , DMSO, 12 h Reflux	BOA	70-91	[23]
3	2-Aminophénol	S, CO-O ₂ , Et ₃ N-DMSO, Et ₃ N-THF, Et ₃ N-Tolune, DBU ^b -DMF, Et ₃ N-DMF K ₂ CO ₃ -DMF, NaOH-DMF, 1- Methylpyrrolidine ^a -DMF, 20°C, 6h	Bis-BOA	0-100	[24]
4	2-Nitrophénols	CO, Se, KOH, NaOH, KOAc, NEt ₃ , DBU	BOAs	–	[25]
5	2-Aminophénol	μW, 400 W, urea, 15 min, 140°C,	BOA	86	[26]
6	2-Aminophenols	Nanopart. Au@HT-supported on hydrotalcite, CO-O ₂	BOAs	–	[27]
7	2-Aminophenol	CO, DMC, Pb(OAc) ₂ 200°C	BOA, MBOA	89,92	[28]
8	Nitroarenes	CCl ₃ COCl, Et ₃ N, éther or DCM	3-Sub-BOAs	–	[29]
9	Nitroarenes	μW, PhMe, 150°C, 4 h	BOAs	81-84	[30]
10	2-Aminophénol	BV ^{Me} -PMHS 70°C, CO ₂ , THF, 24h	MBOA	47	[31]
11	2-Nitrophénol	Et ₃ N, tri-phosgène, THF	BOA	35	[32]
12	RNH ₃ Cl	urée, 1,3-butanediol, 180°C, 2h	MBOA	46~56	[33]
13	2-aminophénols	ClCOOEt, TEA	5-Ac-BOAs	–	[34]
14	acide salicylique	NH ₄ N ₃ , DMF, POCl ₃	BOAs	–	[35]

- [22] M. Bala, P. K. Verma, D. Sharma, N. Kumar, B. Singh, *Mol Divers.*, **2015**, 19(2), 263–272.
 [23] K. Indrasena Reddy, C. Aruna, K. Sudhakar Babu, V. Vijayakumar, M. Manisha, J. Padma Sridevi, P. Yogeewarie, D. Sriram, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 59594–59602.
 [24] T. Mizuno, T. Nakai, M. Mihara, T. Ito, *Heteroatom Chem.*, **2012**, 23(1), 111–116.
 [25] X. Wang, G. Ling, Y. Xue, S. Lu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 8, 1675–1679.
 [26] S. Baytaş, N.N.T. Dural, Y. Özkan, H.B. Şimşek, T. Gürsel, S. Ünlü., *Turk J Chem.*, **2012**, 36(3), 367–382.
 [27] A. Noujima, T. Mitsudome, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Green Chem.*, **2013**, 15, 608–611.
 [28] F. Yue, B. Toshihide, O. Yoshio, *J. Catal.*, **2001**, 197, 91–97.
 [29] R. N. Ram, V. K. Soni, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78(23), 11935–11947.
 [30] A. Porzelle, M. D. Woodrow, N. C. O. Tomkinson, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 812–815.
 [31] Enguerrand Blondiaux, *Thèse de Doctorat en Chimie, Université Paris-Sud*, **2015**.
 I. Kubo, T. Kamikawa, *Experientia*, **1983**, 39(4), 355–359.
 [32] M. Kluge, D. Sicker, *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 6, 821–822 ; C.W. Zhu, W.M. Mo, Z.L. Shen, B.X. Hu, N. Sun, *Chemical Reagents.*, **2006**, 28(7), 421–422.
 [33] John D. Richey, Albert L. Caskey, J. N. BeMiller, *Agric. Biol. Chem.*, **1976**, 40(12), 2413–2416.
 [34] H. Aichaoui, J. H. Poupaert, D. Lesieur, J. P. Hénichart, *Tetrahedron.*, **1991**, 47(33), 6649–6654.
 [35] P.T. Perumal, R. Sridhar, *Synth. Commun.*, **2004**, 34(4), 735–742.

15	2-Aminophenol	iodine, urea, 8h	BOA	84	[36]
16	2-Aminophenol	PhOCOCl NaHCO ₃ , methanol, H ₂ O, 25-30°C	BOAs	70-83	[37]
17	2-Aminophenol	PdI ₂ -KI, BMIM-BF ₄ , 100°C, CO-O ₂	BOA	~98-99	[38]
18	2-nitroresorcinol	FeCl ₃ .6H ₂ O, methanol, activated C, hydrazine hydrate, 30 min, butylacetate, urea, 90°C	4-H-BOA	69.5	[39]
19	Salicylamide	PIDA-KOH, rt	^c BOAs	61-84	[40]

^aMethylpyrrolidine-DMF (100%), ^b1,8-Diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene, ^cBOA (67%).

1.4. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES 2-OXO-3H-BENZOXAZOLES

– La 2-oxo-3H-Benzoxazole est un produit en poudre de couleur brunâtre clair, sans odeur, avec un point de fusion de 138°C. Il est connu pour être un composé hétérocyclique avec un poids moléculaire de 135.122 g.mol⁻¹ et de formule brute C₇H₅O₂N. Une solubilité dans l'eau supérieure à 20.3 µg.mL⁻¹ à un pH de 7.4, un pKa = 8.7 et une valeur de log P = 0.97) et un moment dipolaire élevé (4.47 Debye).^[1]

L'hydrophilie et la lipophilie sont deux principaux attributs de la BOA qui ont attiré l'attention des chercheurs en chimie médicinale et des pharmaco-chimistes.

- Quand on parle d'hydrophilie, on discute la présence d'hydrogènes et d'oxygène dans la molécule de la BOA, qui participe à la liaison hydrogène et contribue grandement au moment dipolaire du composé et au phénomène de tautomérie.

- La lipophilie aide la structure de BOA à se lier correctement aux récepteurs hydrophobes de protéines ; son encombrement est un bon facteur de la lipophilie, laquelle est très importante car la lipophilie joue un rôle essentiel important dans ses propriétés pharmacocinétiques (ADME: Absorption, Distribution, Métabolisation et Excrétion) dans le corps.^[41] En raison de ses propriétés, il montre qu'il possède un potentiel thérapeutique très varié.

[36] I. Singh, A. Kumar, *Int. J. Pharm. Sci.*, **2015**, 6(2), 850–856.

[37] R. J. Maleski, C. Edward Osborne and S. M. Cline, *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, 28, 1937–1939; O. Gorgu, E. Yıldırım, Y. Ozkan, B. Cakır, K. Erol, T. Onkol, *Braz. J. Pharm. Sci.*, **2020**, 56, e18111,1–10.

[38] R. Mancuso, D.S. Raut, Ca'N. Della, F. Fini, C. Carfagna, B. Gabriele, *ChemSusChem.*, **2015**, 8(13), 2204–2211.

[39] G. Zheng, T. Chen, X. Peng, S. Long, *J Chem.*, Vol. **2015**, Article ID 534156, 5 pages, **2015**, doi: 10.1155/2015/534156.

[40] J. Sun, D. Zhang-Negrerie, Y. Du, K. Zhao, *Rep Org Chem.*, **2016**, 6, 25–45.

[41] H. Verma, O. Silakari, in *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules*, Elsevier., **2018**, pp. 343–367.

Le tautomère correspondant de la BOA est le 2-benzoxazolol (2-hydroxybenzoxazole) (Figure 1-4). La forme tautomère de la BOA observée se forme à la suite de la migration de l'hydrogène porté par l'atome d'azote sur l'atome d'oxygène du carbonyle cyclique.

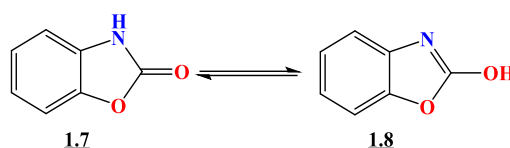


Figure 1-4: Forme tautomère de la BOA.

Dans une étude théorique, Morais *et coll.* [42] ont constaté que la BOA était une molécule plane et que sa forme tautomère **cétone** était plus stable que la forme **énol** correspondant (2 hydroxybenzoxazole) d'environ 60 kJ.mol⁻¹. Ainsi, les propriétés thermodynamiques ont révélé que la BOA possède une valeur négative de l'enthalpie de formation d'environ -255 KJ.mol⁻¹ en phase solide et gazeuse par rapport au composé parent la benzoxazole.

– Les **propriétés chimiques** de la benzoxazinone peuvent être décrites sous trois rubriques, parmi, lesquelles on peut distinguer essentiellement, les réactions de substitution au niveau de l'atome d'azote, les réactions de substitution sur le noyau aromatique, et les réactions d'ouverture du cycle oxazolinonique.

- **Substitution de l'atome d'hydrogène porté par l'azote :** il est remplacé par un ion sodium sous l'action de l'éthylate de sodium, en milieu alcoolique ou même de soude en solution aqueuse ; le dérivé sodé ainsi obtenu constitue l'intermédiaire de synthèse des 3-alkylbenzoxazolinones. [43,44] L'acylation et l'aminoalkylation à l'azote ont également été décrites.

- **Substitution sur le noyau aromatique:** elle conduit, selon les conditions expérimentales et la nature des réactions, à des dérivés monosubstitués en position 6, et souvent accompagnés de dérivés disubstitués en position 4-6 ou 5-6, [45] et parfois trisubstitués. [46] L'halogénéation, la nitration, la sulfonation ou la chlorosulfonation conduisent, dans un premier temps, à des dérivés monosubstitués en position 6. À titre d'exemple, la

[42] V.M. Morais, M.S. Miranda, M.A. Matos, J.F. Liebman. *Molecular Physics.*, **2006**, 104, 325–334.

[43] S.B. Advani, J. Sam, *J. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 5(1), 119–122.

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

[45] C. Lespagnol, *Bull. Soc. Pharma.*, **1955**, 1, 71–81.

[46] H. Zinner, H. Herbig, I. Wistup and H. Wigert, *Chem. Ber.*, **1959**, 92(1), 407–414.

bromation des dérivés benzoxazolinones en position 6 avaient été préparés dans le chloroforme en présence de dibrome afin d'accéder aux dérivés bromés.

La synthèse de nombreux composés et d'autre part, l'introduction d'un groupement cétonique pouvait renforcer certaines propriétés pharmacologiques de la molécule fondamentale. En effet due au caractère riche en électrons de BOA, l'acylation de Friedel-Crafts peut être effectuée facilement par l'acide de Lewis (AlCl_3) présent en milieu réactionnel qui agit comme une attaque électrophile de l'ion acylium pour donner des dérivés 6-acylés.

• **Ouverture du cycle oxazolinonique:** l'ouverture du cycle oxazolinonique par hydrolyse alcaline,^[47] des 2-oxo-3*H*-benzoxazoles conduit à des aminophénols diversement substitués. La cyclisation ultérieure de ces 2-aminophénols hétérocycliques donne les dérivés 5-acyl-BOA précédemment décrits,^[34] et l'extension des dérivés BOA en benzoxazinones peut être effectuée *via* les mêmes 2-aminophénols. L'hydrazine et l'aniline ont tous deux une influence sur l'ouverture du cycle oxazolinonique.^[48]

1-5. 2-OXO-3*H*-BENZOXAZOLE ET SUBSTANCES NATURELLES

La nature a généreusement donnée un grand nombre de produits naturels ayant des valeurs médicinales, tels que la 2-oxo-3*H*-benzoxazole-BOA (Figure 1-1). Elle a été décrite dans la littérature comme composé allélochimique dérivé d'un métabolite secondaire des plantes, qui jouent un rôle important dans la résistance des plantes aux insectes nuisibles et aux champignons pathogènes des végétaux; ces composés sont également pertinents en tant que substituts potentiels des pesticides synthétiques dans la protection des végétaux.^{[49],[50]} La présence des dérivés benzoxazoliniques dans les substances naturelles, est une découverte en relation avec leurs propriétés biologiques et en particulier, pesticides. En effet Beck, en 1951, signala l'activité des solutions extractives de jeunes plants de maïs contre un insecte, "la pyrale du maïs" activité due à une substance qui fut, par la suite, isolée et identifiée comme la 6-méthoxy-2-oxo-3*H*-benzoxazole par Virtanen et Hietala^[51,52,53] puis par Smissman,^[54]

[47] J.P. Bonte, thèse de doctorat en chimie organique fondamentale et appliquée, Université des sciences et techniques de Lille., **1980**.

[48] J.D. Bower, F.F. Stephens, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 325–328.

[49] D.R. Batish, H.P. Singh, N. Setia, S. Kaur, R.K. Kohli. *Plant Physiol. Biochem.*, **2006**, 44(11-12), 819–827.

[50] E. Eljarrat, D. Barcelo, *Trends Analyt Chem. TrAC.*, **2001**, 20(10), 584–590.

[51] A. I. Virtanen, P.K. Hietala, Wahrloos, *Suomen Kemistil.*, **1956**, 29B, 143.

[52] A. I. Virtanen and P.K. Hietala, *Acta. Chem. Scand.*, **1955**, 9, 1543–1545.

[53] Wahrloos and A. I. Virtanen, *Acta. Chem. Scand.*, **1958**, 12, 124–128.

comme un métabolite secondaire *anti-Fusarium* produit par certaines graminées. Cette substance a été également trouvée dans les jeunes plants de blé. De plus, elle inhibe la croissance d'un certain nombre de plantes comme l'*Avena sativa*,^[55] *Cucumis sativus*,^[56] *Lactuca sativa*,^[57,58] *Lepidium sativum*,^[59] *Phaseolus aureus*^[60,61] et *Raphanus sativus*.^[62] La BOA est naturellement présente dans les espèces de graminées^[63] et a été associée à une inhibition dose-dépendante de germination et réduction de la croissance dans les espèces de culture et de mauvaises herbes.^[64]

Les 2-oxo-3*H*-benzoxazoles sont des métabolites secondaires trouvés principalement dans des *Poaceae* ou graminées et, dans une moindre mesure, dans des *Acanthaceae*, *Ranunculaceae* et *Scrophulariacées*.^[65,66] Ils peuvent agir comme des «armes chimiques» dans la défense contre les micro-organismes et les herbivores, tant en attaque, contre les concurrents de plantes sensibles.^[67] En raison de cette dernière action, leur utilisation dans l'agriculture comme herbicide naturel a été proposé (bioherbicides).^[68,69,70]

Afin de comprendre quand et comment les appliquer de façon optimale, une compréhension de leurs modes d'action spécifiques est souhaitable. La 2-oxo-3*H*-benzoxazole (BOA) est formé par dégradation, en deux étapes, de l'O-glucoside de 2,4-dihydroxy-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (DIBOA), qui par action enzymatique (diastases) se transforme en aglycone lequel par décomposition thermique conduit à sa formation (Schéma

[54] Smissman and Lapidus, *beck. Am.Chem.Soc.*, **1957**, 79(17), 4697–4699.

[55] A. Friebe, U. Roth, P. Kuck, H. Schnabl, M. Schulz, *Phytochemistry.*, **1997**, 44(6), 979–983.

[56] W.R. Chase, M.G. Nair, A.R. Putnam, *J. Chem. Ecol.*, **1991**, 17(1), 9–19.

[57] H. Kato-Noguchi, F.A. Macias, *J. Plant Physiol.*, **2005**, 162(12), 1304–1307.

[58] A.M. Sánchez-Moreiras, T.C. De La Peña, M.J. Reigosa, *Phytochemistry.*, **2008**, 69(11), 2172–2179.

[59] J.P. Barnes, A.R. Putnam, B.A. Burke, A.J. Aasen, *Photochemistry.*, **1987**, 26(5), 1385–1390.

[60] D.R. Batish, H.P. Singh, N. Setia, S. Kaur, R.K. Kohli, *Plant Physiol. Biochem.*, **2006**, 44(11-12), 819–827.

[61] H.P. Singh, D.R. Batish, S. Kaur, N. Setia, R.K. Kohli, *Ann. Appl. Biol.*, **2005**, 147(3), 267–274.

[62] G. Chiapusio, F. Pellissier, C. Gallet, *J. Exp. Bot.*, **2004**, 55(402), 1587–1592.

[63] A.M. Sánchez-Moreiras, O. Weiss, M.J. Reigosa, *Bot. Rev.*, **2004**, 69(3), 300–319.

[64] M.I. Hussain, L. González, M.J. Reigosa, *Allelop. J.*, **2008**, 22, 101–110.

[65] H. M. Niemeyer, *Phytochemistry.*, **1988**, 27(11), 3349–3358.

[66] K. Pratt, P. Kumar, W. S. Chilton, *Biochem. Syst. Ecol.*, **1995**, 23(7/8), 781–785.

[67] H. R. Bravo, S. V. Copaja, *Ann. Appl. Biol.*, **2002**, 140, 129–132.

[68] S. O. Duke, *In: Abstracts of Papers, 230th ACS National Meeting, Washington, DC, United States*, **2005**.

[69] F. A. Macías, D. Marín, A. Oliveros-Bastidas, J. M. G. Molinillo, *J. Agric. Food. Chem.*, **2006**, 54(25), 9357–9365.

[70] F. A. Macías, D. Marín, A. Oliveros-Bastidas, J. M. G. Molinillo, *Nat. Prod. Rep.*, **2009**, 26(4), 478–489.

1-1). C'est l'un des produits allélochimiques les plus intensivement étudié, en raison de sa synthèse par certain genre de cultures importantes comme le blé, le maïs et le seigle.

Dans la plante en bonne santé, les deux composés DIBOA et BOA sont stockés dans les vacuoles des cellules, d'où ils sortent par une transformation en glucanes—un polysaccharide (polymère d'oses) composé exclusivement de monomères de glucose toxiques en réponse à certaines des conditions défavorables.^[71,72]

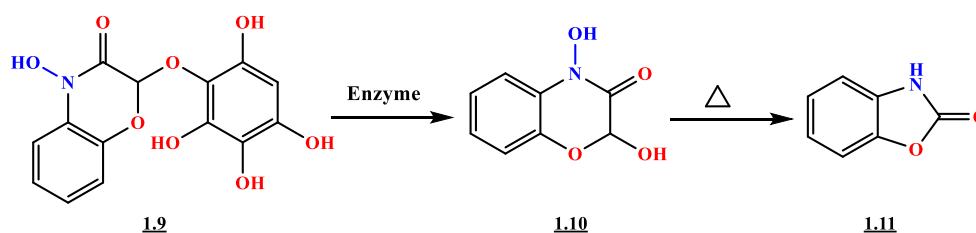


Schéma 1-1 : Transformation par action enzymatique du glucoside de seigle en 3H-benzoxazole.

De plus, le composé 6-méthoxy-2-benzoxazolinone^[73] est un produit d'origine naturelle trouvé dans le maïs, et doué de propriétés antimicrobienne, antifongique et insecticide.

Afin de se défendre contre les herbivores arthropodes, les plants de maïs produisent des substances 1,4-benzoxazine-3-ones (BXs), qui sont stockés sous forme de glucosides faiblement actifs dans la vacuole. Lors de la perturbation tissulaire, les BXs entrent en contact avec des glucosidases-β-glucosidases, ce qui entraîne la libération d'aglycones actifs et de leurs produits de dégradation. Alors que certaines aglycones peuvent être reglucosylées par des herbivores spécialisés (Figure 1-5).

Un compte rendu sur la structure d'un N-glucoside, 3-β-d-glucopyranosyl-6-méthoxy-2-benzoxazolinone (MBOA-N-Glc), purifié à partir de *Spodoptera frugiperda* a été rapporté par Daniel Maag *et coll.*^[74] Les tests *in vitro* ont montré que le composé benzoxazolinone MBOA-N-Glc est formé enzymatiquement dans l'intestin des insectes en utilisant le produit de dégradation des BXs, la 6-méthoxy-2-oxo-3H-benzoxazole (MBOA) comme précurseur.

[71] J. Hofman and O. Hofmanova, *Eur. J. Biochem.*, **1969**, 8(1), 109–12.

[72] M. D. Woodward, L. J. Corcuera, J. P. Helgeson and C. D. Upper, *Plant Physiol.*, **1978**, 61(5), 796–802.

[73] C. Safak, H. Erdogan, E. Palaska, R. Sunal, S. Duru, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35(7), 1296–1299.

[74] D. Maag, A. Köhler, C.A. Robert, M. Frey, J.L. Wolfender, T.C. Turlings, G. Glauser, M. Erb, *Plant J.*, **2016**, 88(6), 976–991; D. Maag, C. Dalvit, D. Thevenet, A. Köhler, F.C. Wouters, D.G. Vassão, J. Gershenzon, J.L. Wolfender, T.C.J. Turlings, M. Erb, G. Glauser, *Phytochemistry.*, **2014**, 102(0), 97–105.

Les résultats de l'étude ont notamment montré que la glucosylation de la MBOA est un mécanisme important de désintoxication, qui aide les insectes à tolérer les BXs de maïs.

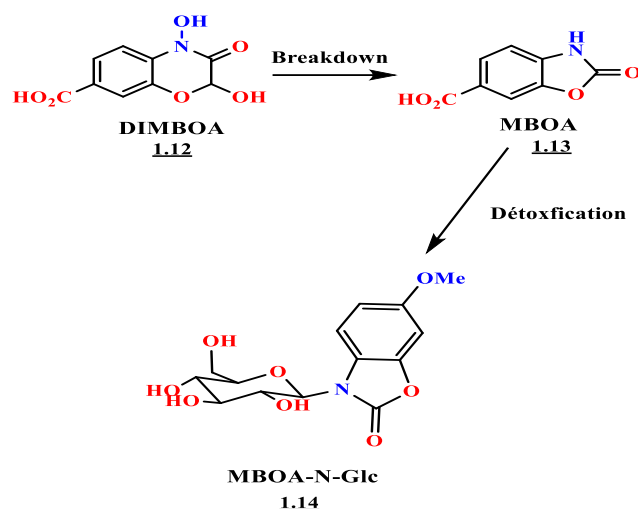
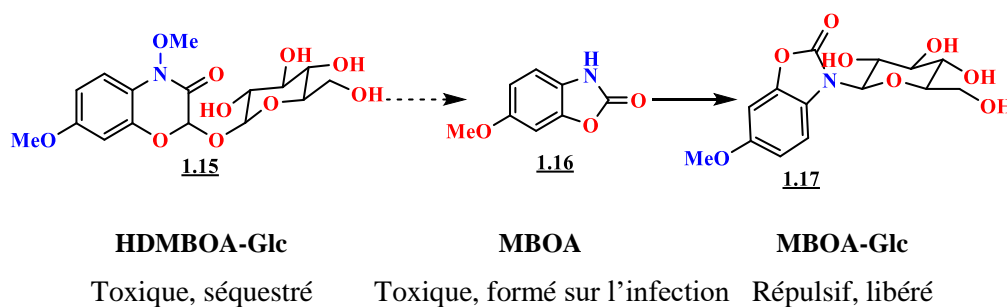


Figure 1-5 : Glucosylation enzymatique du MBOA produit de dégradation du DIMBOA à son N-glucoside–3-β-D-Glucopyranosyl-6-méthoxy-2-oxo-3H-benzoxazole (MBOA-N-Glc).

Très récemment, Xi Zhang *et coll.* [75] ont de leur part, étudié comment les nématodes entomopathogènes faire face aux métabolites de défense benzoxazinoides, qui sont produits par les graminées et séquestrés par un herbivore de maïs spécialisé, ver de racine de maïs. Il a été conclu que la défense des métabolites des plantes qui sont transférés par des herbivores adaptés peut entraîner une évolution de la résistance chez les ennemis naturels des herbivores. Leur étude identifie également la résistance à la défense des plantes comme objectif d'amélioration des agents de lutte biologique. Le 2-hydroxy-4,7-diméthoxy-1,4-benzoxazine-3-one *O*-glucoside (HDMBOA-Glc) est contenue dans le corps larvaire et est directement toxique pour les nématodes. Lors de l'infection par le nématode, le dérivé HDMBOA-Glc est décomposé en 6-méthoxy-2-oxo-3H-benzoxazole (MBOA) (Figure 1-6), ce qui réduit également la survie des nématodes.



[75] X. Zhang, C. Van Doan, Carla C.M. Arce, L. Hu, S. Gruenig, C. Parisod, B. E. Hibbard, M. R. Hervé, C. Nielsone, C.A.M. Robert, R.A.R. Machado, M. Erb, *Proc Natl Acad Sci USA* ., **2019**, 116(46), 23174–23181.

Figure 1-6 : 2-hydroxy-4,7-diméthoxy-1,4-benzoxazine-3-one *O*-glucoside (HDMBOA-Glc).

Fusarium verticillioides est l'espèce fongique la plus fréquemment signalée infectant le maïs. C'est un champignon d'une importance économique importante en raison de ses effets néfastes sur la santé des plantes et des animaux et sur la qualité de leurs produits. Le maïs (*Zea mays*) est l'hôte principal de *F. verticillioides*. Glenn *et coll.* [76] ont étudié l'impact des composés antimicrobiens de la plante (DIBUA, DIBOA, MBOA, et BOA) sur la virulence fongique et la colonisation systémique. *F. verticillioides* est capable de métaboliser ces antimicrobiens, et les analyses génétiques ont indiqué que deux loci, *Fdb1* et *Fdb2*, ont été impliqués dans la détoxification. Comme montré précisément, les DIMBOA et DIBOA libre sont des composés hautement réactifs, et ils se dégradent spontanément aux 2-oxo-3*H*-benzoxazoles correspondants, 6-méthoxy-2-oxo-3*H*-benzoxazole (MBOA) et 2-oxo-3*H*-benzoxazole (BOA) (Figure 1-6). [77,78] Les composés MBOA et BOA sont également des composés antimicrobiens efficaces. [79,80,81,82]

Les données de la littérature ont montré que, bien que *F. verticillioides* et *F. graminearum* ainsi que d'autres espèces de *Fusarium* soient initialement inhibées par MBOA et BOA, les champignons sont en fait capables de transformer métaboliquement les composés en métabolites non toxiques [81,82,83]. Les produits de désintoxication de l'acide malonamique de MBOA et de BOA produits par *F. verticillioides* et d'autres espèces ont été identifiés comme étant de l'acide N-(2-hydroxy-4-méthoxyphényl) malonamique et l'acide N-(2-hydroxyphényl) malonamique. [84, 81,85,83]

Dans une autre étude, Sánchez-Moreiras *et coll.* [86] ont fait remarquer que la BOA a plusieurs modes d'actions, et provoque des altérations dans le cycle cellulaire et l'activité des

[76] A.E. Glenn, S.E. Gold, C.W. Bacon, *Mol. Plant Microbe Interact.*, **2002** 15(2), 91–101.

[77] Y. Hashimoto, K. Shudo, *Phytochemistry.*, **1996**, 43(3), 551–559

[78] M. D.Woodward, L.J. Corcuera, J.P. Helgeson, C.D. Upper, *Plant Physiol.*, **1978**, 61(5), 796–802.

[79] H. R. Bravo, S.V. Copaja, W. Lazo, *J. Agric. Food Chem.*, **1997**, 45(8), 3255–3257.

[80] L. J. Corcuera, M.D. Woodward, J.P. Helgeson, A. Kelman, C.D. Upper, *Plant Physiol.*, **1978**, 61(5), 791–795.

[81] A. E. Glenn, D. M. Hinton, I. E. Yates, C. W. Bacon, *Appl. Environ. Microbiol.*, **2001**, 67(7), 2973–2981.

[82] M. D. Richardson, C.W. Bacon, *Mycologia* ., **1995**, 87(4), 510–517.

[83] Q. Yue, C.W. Bacon, M.D. Richardson, *Phytochemistry.*, **1998**, 48 (3), 451–454.

[84] A. Friebe, V. Vilich, L. Hennig, M. Kluge, D. Sicker, *Appl. Environ. Microbiol.*, **1998**, 64(7), 2386–2391.

[85] V. Vilich, B. Lohndorf, R. A. Sikora, A. Friebe, *Mycol. Res.*, **1999**, 103 (12), 1529–1532.

[86] A.M. Sánchez-Moreiras, N. Pedrol, L. González, M.J. Reigosa, *Plant Biol.*, **2008**, 11(4), 582–590.

ATPases . La dégradation de la BOA a été étudiée d'une manière très détaillée. [87] L'un des produits de décomposition de la BOA est le APO (2-aminophénoxazine-3-one), (Figure 1-7), qui est très stable et encore plus phytotoxique que la BOA elle-même.

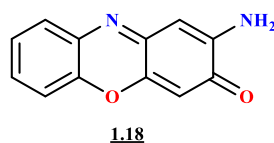


Figure 1-7 : 2-aminophénoxazine-3-one (APO).

De leur part, M. Iftikhar Hussain *et coll.* [88] dans un rapport publié sur la BOA, nous aident à mieux comprendre son mode d'action sur de nouveaux sites cibles, et permet d'ouvrir de nouvelles perspectives quant à l'utilisation des allélochimiques comme herbicides naturels.

De plus, la 2-oxo-3*H*-benzoxazole a été aussi isolée et identifiée par l'équipe du Dr Madugula Sree Rama MURTY en 1984 à partir des feuilles d'une plante indienne *A. ilicifolius*. [89] C'est la première fois que la BOA a été signalé dans des substances de genre *Acanthus*. Plus tard, elle a été isolée de nouveau à partir des graines de la plante *Acanthus mollis* (*A. mollis*) [90] et de la plante entière *Acanthus ilicifolius* (*Acanthaceae*) Thaïlandaise, Indienne [91,92] et Chinoise, [93] une plante populairement reconnu comme "*Holy leaved acanthus*", et qui a reçu une attention considérable en raison de sa large gamme de métabolites secondaires et son utilisation traditionnelle dans le système médicinale indien et chinois.

Historiquement, la plante est employée dans les systèmes de médecine traditionnels, y compris la médecine traditionnelle indienne et chinoise [94, 89,95] pour le traitement de diverses maladies. Un dimère oxazolinonique, 5,5'-bis-benzoxazoline-2,2'-Dione (Figure 1-8), a été décrit dans la littérature par le groupe D'Souza *et coll.* dans les feuilles de la plante indienne

[87] F.A. Macías, A. Oliveros-Bastidas, D. Marin, D. Castellano, A.M. Simonet, J.M. Molinillo, *J. Agri. Food Chem.*, **2005**, 53(3), 554–561.

[88] M. Iftikhar Hussain, L. González, G. Chiapusio, M.J. Reigosa, *Plant Physiol. Biochem.*, **2011**, 49(8), 825–834.

[89] M. S. R. Murty, S. Wahidulla, S.Y. Kamat, *Indian J. Pharm. Sci.*, **1984**, 46(6), 218–219.

[90] R. B. Wolf, G. F. Spencer, R. D. Plattner, *J. Nat. Prod.*, **1985**, 48(1), 59–63.

[91] U. Kokpol, V. Chittawong, *J. Nat. Prod.*, **1986**, 49(2), 355–356.

[92] A. Kapil, S. Sharma and S. Wahidulla, *Planta Med.*, **1994**, 60(2), 187–188.

[93] D. Zhao, L. Xie, L. Yu, N. An, W. Na, F. Chen, Y. Li, Y. Tan, X. Zhang, *Chem. Pharm. Bull.*, **2015**, 63(12), 1087–90.

[94] R. N. Chopra, S. L. Nayar, I. C. Chopra, *Glossary of Indian Medicinal Plants*, CSIR, New Delhi, **1956**.

[95] C.H. Huo, B. Wang, W.H. Lin, Y.Y. Zhao, *Biochem. Sys. Ecol.*, **2005**, 33, 643–645.

A. ilicifolius.^[96] Un glucoside benzoxazolinone (Figure 1-8) a été par la suite signalé dans la plante chinoise *A. Ilicifolius*.^[95]

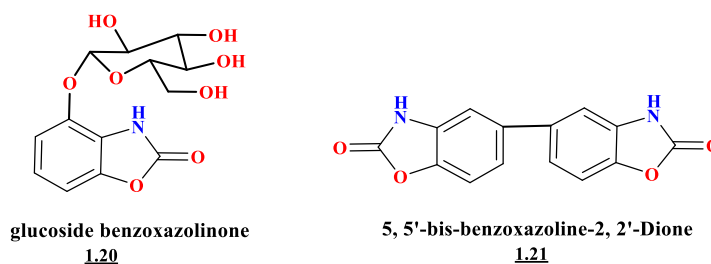


Figure 1-8 : 2-oxo-3*H*-benzoxazoles et substances naturelles.

De plus, la 2-oxo-3*H*-benzoxazole (Figure 1-1) est également un isostère cyclique de la coumarine dont les activités antimicrobiennes ont été intensivement effectués et étudiés.^[97,98] En effet, la présence ou la formation des composés à base de 2-oxo-3*H*-benzoxazole dans le règne végétal est un des éléments qui justifient largement la recherche de l'activité de ces dérivés sur la germination et la croissance des plantes, travaux qui avaient été entrepris auparavant, sur la base de l'analogie structurale benzoxazole–coumarine comme montré ci-dessous (Figure 1-9), identique à celle que l'on retrouve entre le benzène et le pyrrole (remplacement du groupe -NH- par -CH=CH-) (Figure 1-1). Tout cela, nous a fait penser que les 2-oxo-3*H*-benzoxazoles sont des composés prometteurs pour la découverte de nouveaux composés susceptibles de présenter une activité pharmacologique potentielle, en particulier antimicrobienne.

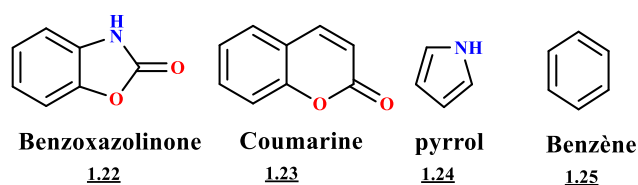


Figure 1-9 : Analogie structurale (remplacement du groupe -NH- par -CH=CH-).

En résumé, nous pouvons constater que les BOAs jouent un rôle important de résistance aux plantes hôtes contre les maladies microbiennes et les insectes, en agissant en tant que produits allélochimiques et ligands endogènes.

[96] L. D'Souza, S. Wahidulla, P.D. Mishra, *Indian J. Chem.*, **1997**, 36B, 1079–81.

[97] M.S.R. Murty, K.R. Ram, R. Venkateswara Rao, J.S. Yadav, J. Venkateswara Rao, V.T. Cheriyan, R.J. Anto, *Med. Chem. Res.*, **2011**, 20(5), 576–586.

[98] M.S. R. Murty, K.R. Ram, R. Venkateswara Rao, J.S. Yadav, U.S.N. Murty, K.P. Kumar, *Med. Chem. Res.*, **2011**, 20(5), 626–636.

De ce fait, la 2-oxo-3*H*-benzoxazole (BOA), un allélochimique bien connu avec une forte phytotoxicité, est un candidat herbicide potentiel.^[99] Ainsi, des recherches interdisciplinaires menées par des biologistes, des biochimistes et des chimistes sont stimulées par l'intention d'utiliser ces dérivés comme pesticides naturels. En effet, ces derniers ont bien montré qu'ils possèdent une large bioactivité, par laquelle les propriétés insecticides et antimicrobiennes sont bien décrites.^[100] Ces études utilisant la BOA exogènement fourni nous aident à mieux comprendre son mode d'action sur de nouveaux sites cibles et ouvrir des perspectives à l'utilisation des allélochimiques comme herbicides naturels. En outre, il a été mentionné que les composés 2-oxo-3*H*-benzoxazoles ont de précieuses propriétés fongicides et donc parfaitement adaptés à la protection des matières organiques contre les attaques par les champignons et contre les dommages causés par la pourriture.^[101]

1-6. 2-OXO-3*H*-BENZOXAZOLE ET MEDICAMENTS

Etant donné que la 2-oxo-3*H*-benzoxazole et ses bioisostères sont considérés comme des «*Privileged Scaffolds*» dans le domaine des sondes pharmacologiques. Ces derniers ont été largement étudiés pour leur potentiel thérapeutique et biodisponibilité. Divers dérivés, plutôt simples de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole ont été commercialisés.^[102,103,104,105]

1-7. INTERET MEDICINAL DU PHARMACOPHORE 2-OXO-3*H*-BENZOXAZOLE

Le potentiel thérapeutique et la valeur médicinale remarquable de nombreux dérivés de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole, a incité l'investigation sur leurs dérivés de substitution. Après les résultats publiés par Close *et coll.*^[15] sur l'activité analgésique des 2-oxo-3*H*-benzoxazoles, ils ont été structurellement modifiés, particulièrement aux positions 3, 5 et 6 afin de dépister leurs propriétés thérapeutiques. Habituellement, la fonctionnalisation de l'atome d'azote est d'intérêt, puisque les caractéristiques électroniques de cet atome peuvent influencer fortement l'activité biologique.

[99] N.R. Burgos, R.E. Talbert, *Weed Sci.*, **2000**, 48, 302–310.

[100] V. Venugopal, V. G. Naidu, P. R. Prasad, *Pestology.*, **2003**, 27(4), 29–34; M. Köksal, N. Gökhan, H. Erdoğan, M. Ozalp, M. Ekizoğlu, *Farmaco.*, **2002**, 57(7), 535–8.

[101] N. I. Siddiqui, M. A. Versiani, K. Jawaid, M. Shafique, A. Hameed, N. Ambreen, A. Karim, K. M. Khan, *Med Chem.*, **2017**, 13, 384–390; Adam C. Hsu, US Patent, 5102898A, **1992**.

[102] A. H.Conney, J. J. Burns, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1960**, 128 (4), 340–343.

[103] R. Ahmad, R. S. Kookana, A. M. Alston, J. O.Skjemstad, *Environ.Sci. Technol.*, **2001**, 35 (5), 878–884 ; A. M. Sanusi, M. Millet, P. Mirabel, H. Wortham, *Sci. Total Environ.*, **2000**, 263(1-3), 263–277.

[104] A. Barber, H. M. Bender, R. Gottschlich, H. E. Greiner, J. Harting, F. Mauler, C. A. Seyfried, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **1999**, 21(2), 105–113.

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

Les dérivés 2-oxo-3*H*-benzoxazoles ont émergés au cours des deux dernières décennies comme agents potentiellement bioactifs. Il a été constaté que le noyau 2-oxo-3*H*-benzoxazole est l'un des structures sur laquelle plusieurs études ont été concentrées.

Cette catégorie de composés a conduit à la découverte d'un nombre important de dérivés dotés de diverses propriétés pharmacologiques. Dans cette optique, plusieurs études relatives à la synthèse et l'évaluation biologique des analogues comportant ce noyau hétérocyclique à cinq chaînons, ont été réalisées et publiées dans notre groupe. ^[106]

1-8. PRINCIPALES PROPRIETES BIOLOGIQUE DES 2-OXO-3H-BENZOXAZOLES

De point de vue biologique les composés contenant un groupement 2-oxo-3*H*-Benzoxazole dans leurs structures ont largement éveillé l'attention des chercheurs en chimie médicinale, vu qu'ils présentent un large éventail d'activités biologiques assez puissantes. Nous résumons dans ce qui suit les principales activités pharmacologiques.

Tableau 1-2 : principales activités pharmacologiques pour les composés 2-oxo-3*H*-Benzoxazoles

Entrée	Activités biologiques	Références
1	Anti-VIH	[107,108]
2	Insecticides	[109]
3	Analgésiques–Anti-inflammatoires	[110,111,112]
4	Cytotoxicity–human tumor cell lines	[113,114]
5	Antibactériennes–Antifongiques	[115,116,117,118]

[106] Yahia Wassila, Thèse de Doctorat, Université BADJI Mokhtar–Annaba, **2015**; Adjeroud Yasmina, Thèse de Doctorat, Université BADJI Mokhtar–Annaba, **2017**; Seddiki Khemissi, Thèse de Doctorat, Université BADJI Mokhtar–Annaba, **2018**; Nadji Aida Rebaia, Thèse de Doctorat, Université BADJI Mokhtar–Annaba, **2011**.

[107] E. Gamba, M. Mori, L. Kovalenko, A. Giannini, A. Sosic, F. Saladini, D. Fabris, Y. Mely, B. Gatto, M. Botta, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 145, 154–164.

[108] K₂ Faghihi, M₂ Safakish, T₂ Zebardast, Z₂ Hajimahdi, A₂ Zarghi, *Iran J Pharm Res.*, **2019**, 18(3), 1253–1263.

[109] X.Y. Zhi, L.Y. Jiang, T. Li, L.L. Song, Y. Wang, H. Cao, C. Yang, *Bioorg. Med. Chem.*, **2020**, 30(9), 127086.

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

[111] Y. Mulazim, C. Berber, H. Erdogan, M. H. Ozkan, B. Kesanli, *Eurobiotech j.*, **2017**, 1(3), 235–240.

[112] G₂ Tugcu M₂ Koksall, *Mol. Inf.*, **2018**, 37(1-10), 1800090.

[113] S. Bilginer, H. I. Gul, F. S. Erdal, H. Sakagami, I. Gulcin, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **2020**, 353(6), e1900384.

[114] K. Indrasena Reddy, C. Aruna, K. Sudhakar Babu, V. Vijayakumar, M. Manisha, J. Padma Sridevi, P. Yogeewarie, D. Srirame, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 59594–59602.

[115] Y. Dundar, F.O. Kaynak, T. OnkoL. *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharma. Sci.*, **2015**, 2, 1–7.

[116] P. R. Modiya, C. N. Patel, *Org. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 2(1), 29–39.

[117] I. Singh, A. Kumar. *IJPSR* ., **2015**, 6, 850–856.

6	Inhibitor NF- κ B	[119]
7	Antimicrobiennes–Anticancéreuses	[120,121,122,123]
8	ICh-anti-Alzheimer	[124]
9	Antioxydante	[125,126,127]
10	Antipaludique	[128]
11	Anticonvulsivante	[129,130]
12	Ligands Protéine sigma-1-Neuroprotectrice	[131]
13	Affinité Récepteurs 5-HT ₇ –5-HT _{1A}	[132]
14	Agoniste PPAR γ	[133]
15	ICh, IBChE	[134,135]

ICh: Inhibiteurs cholinestérase, **BChE;** Butyrylcholinestérase, **PPAR γ :** Peroxysome Proliferator-Activated Receptors. **5-HT:** Récepteurs Sérotoninergiques–Récepteurs 5-Hydroxytryptamine, **NF- κ B:** (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells).

- [118] Y. Gulkok, T. Bicer, F.K. Onurdag, O. Selda, F.M. Sahin, D.S. Dogruer, *Turk J. Chem.*, **2012**, 36(2), 279–291.
- [119] X. Wei, H. Wang, X. Sun, X. Huang, W. Xu, Y. Liang, L. Liu, S. Mo, X. Lin, J. Lin, *Am. j. transl. res.*, **2020**, 12(5), 2169–2180.
- [120] P. Rohilla, A. Deep, M. Kamra, B. Narasimhan, K. Ramasamy, V. Mani, R. K. Mishra, S. M. Lim, *Drug. Res. (Stuttg.)*, **2014**, 64(10), 505–509.
- [121] Y. Ivanova, G. Momekov, O. Petrov, M. Karaivanova, V. Kalcheva. *European Journal of Medicinal Chemistry.*, **2007**, 42, 1382–1387.
- [122] Li Yingjun, Li Chunyan, Jin Kun, Sun Shuqin, Zhou Xiaoxia, *Acta Chimica Sinica*, **2012**, 70(2), 151–160.
- [123] Solen Urlu Cicekli, Tijen Onkol, Selda Ozgen, M. Fethi Sahin, *Rev. Roum. Chim.*, **2012**, 57(3), 187–195.
- [124] Z. Soyer, S. Parlar, V. Alptüzün, *Marmara Pharm. J.*, **2013**, 1(17), 15–20.
- [125] I. Yekini, F. Hammoudi, F. Martin-Nizard, S. Yous, N. Lebegue, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17(22), 7823–7830.
- [126] S. Y. Çiftci, N. G. Kelekçi, U. Salgın, G. Gülberk, U. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy., **2011**, 31(1), 27–50.
- [127] H. Aichaoui, F. Guenadil, C.N. Kapanda, D.M. Lambert, C.R. McCurdy, J.H. Poupaert, *Med. Chem. Res.*, **2009**, 18(6), 467–476.
- [128] M. Courtois, Z. Mincheva, F. Andreu, M. Rideau and M-C. Viaud-Massuard, *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, **2004**, 19(6), 559–565.
- [129] H. Ucar, K. Van.derpoorten, S. Cacciaguerra, S. Spampinato, P. James, James P. Stables, P. Depovere, M. Isa, B. Masereel, J. Delarge, J. H. Poupaert, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41(7), 1138–1145.
- [130] H. Ucar, K. Van.derpoorten, S. Cacciaguerra, S. Spampinato, James P. Stables, P. Depovere, M. Isa, B. Masereel, J. Delarge, J. H. Poupaert, *J Med Chem.*, **1998**, 41(16), 3102–3102.
- [131] M. Donnier-Marechal, P. Carato, P.E. Larchanché, S. Ravez, R. Boulahjar, *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 138, 964–978.
- [132] L. Salerno, V. Pittal_a, Maria N. Modica, M. A. Siracusa, S. Intagliata, A. Cagnotto, M. Salmona, R. Kurczab, Andrzej, J. Bojarski, G. Romeo, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 85, 716–726.
- [133] 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(22), 7377–7391.
- [134] P. Szymanski, A. Janik, E. Zurek, E. Mikiciuk-Olasik, *Pharmazie.*, **2006**, 66(6), 399–403.
- [135] Z. Soyer, M. Bafı, A. Pabuçcuolu and V. Pabuçcuolu, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2005**, 338(9), 405–410.

1-9. CONCLUSION DU CHAPITRE

Dans ce chapitre nous avons donc vu que les dérivés de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole occupent une place appréciable dans plusieurs domaines, notamment dans le domaine de chimie pharmaceutique, et présentaient un très grand nombre de propriétés pharmacologiques, parmi lesquelles, on peut citer les propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antimicrobiennes. Donc, c'est cette capacité manifeste à induire une activité biologique des composés à base de ce pharmacophore, qui nous a conduits à envisager la synthèse et l'évaluation biologique de nouveaux analogues imines et aminophosphonates .

En conclusion, on peut dire que les modifications structurales à base de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole, ont permis l'apparition de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activités biologiques. La chimie de ses dérivés présente une richesse très importante en raison de la présence de plusieurs sites réactifs engagés dans des réactions de substitutions en différentes position de cette hétérocycle, et ainsi d'étudier leurs influences sur la réactivité chimique et ainsi sur l'activité biologique.

PARTIE 01 : CHAPITRE 02

Revue bibliographique sur les imines

Chapitre 2–Rappel sur les Imines

Ce chapitre est consacré à un rappel sur les principales méthodes de synthèse, les propriétés chimiques et biologiques, ainsi que les applications significatives et intéressantes dans les divers domaines scientifique des composés imines.

2.1. INTRODUCTION

Les imines, découvertes pour la première fois par le chimiste allemand Hugo Schiff en 1864, et leurs complexes de métaux de transition continuent d'avoir des propriétés inexplorées même après plus de cent ans d'étude. En effet, l'intérêt porté à ces composés s'est accru depuis les premiers travaux de Schiff.^[1,2,3]

Les composés imines, également connues sous le nom d'azométhines ou bases de Schiff sont une classe de composés contenant le groupe fonctionnel azométhine ($-\text{C}=\text{N}-$), et se caractérisent par la présence d'un atome d'azote qui est doublement lié à un atome de carbone,^[4] l'azote et étant attaché à des groupes alkyle, aryle, cycloalkyl, heterocyclic ou métallo (usuellement Si, Al, B, Sn), mais pas l'hydrogène.^[5] La majorité des imines sont représentées par la formule générale $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{NR}_3$,^[6] tandis que certaines d'entre elles ont la formule générale $\text{R}_1\text{CH}=\text{NR}_2$, dans laquelle le carbone est attaché à un atome d'hydrogène au lieu d'un groupe alkyle ou hétéro-aryle.^[7] Il s'agit de produits de condensation entre cétones-cétimines ou aldéhydes-aldimines avec des amines primaires.^[8] Lorsque le substituant R_3 est un groupement hydroxyle OH, l'imine est appelée une oxime et une hydrazine si le groupe R_3 est un groupement amino NH_2 (Figure 2-1).^[9,10] Habituellement, les imines stables sont celles qui sont formées à partir de la réaction de condensation des amines aromatiques et

[1] H. Schiff, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1864**, 131, 118–119.

[2] H. Schiff, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, 151, 186–213.

[3] H. Schiff, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1869**, 193–200.

[4] A.D. McNaught, A. Wilkinson, **1997**. IUPAC. Compendium of chemical terminology, 2nd ed. (the "Gold Book") Blackwell Scientific Publications, Oxford.

[5] A. Kajal, S. Bala, S. Kamboj, N. Sharma, V. Saini, *J. Catal.*, **2013**, 2013, 1–14. McNaught, A.D., Wilkinson, A., **1997**. IUPAC. Compendium of chemical terminology, 2nd ed. (the "Gold Book") Blackwell Scientific Publications, Oxford.

[6] K. Muzammil, P. Trivedi, D. B. Khetani, *Res. J. Chem., Sci.*, **2015**, 5(5), 52–55.

[7] B.G. Kolapwar, *Anvashana's int. j. res. pharm.*, **2017**, 2, 15–18.

[8] A. Hameed, M. al-Rashida, M. Uroos, S. Abid Ali, K. M. Khan, *Expert Opin Ther Pat.*, **2017**, 27, 63–79.

[9] N. S. Venkataramanan, G. Kuppuraj and S. Rajagopal, *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, 249, 1249–1268.

[10] A. Ray, S. Banerjee, R. J. Butcher, C. Desplanches, S. Mitra, *Polyhedron.*, **2008**, 27, 2409–2415.

des aldéhydes aromatiques.^[11] Les imines peuvent servir de ligandes monodentate, bidentate, tridentate, tétradentate ou poly-dentâtes selon le nombre d'atomes donneurs présents dans la molécule. Ils peuvent faire des chélates en réaction avec les ions métalliques.^[12,13] Etant donné que les imines sont une classe importante de composés organiques; une autre classification selon leur structure linéaire ou cyclique est proposée.^[14] La structure chimique d'une imine est représentée par la Figure 2-1 ci dessous.

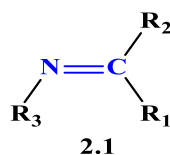


Figure 2-1: Structure chimique d'une imine.

Les imines sont des composés chimiques formés à partir de la réaction de condensation des aldéhydes ou des cétones avec des amines. Ces composés sont principalement utilisés dans l'industrie, et ont également des activités biologiques importantes, y compris antioxydantes, antibactériennes, antifongiques, antivirales, antitumorales, et anti-inflammatoires. La majorité de ce type de composés présentent d'excellentes activités catalytiques. Elles sont considérées comme des ligands les plus polyvalents, car elles forment des complexes avec les différents atomes métalliques. Ils sont appelés ligands privilégiés parce que ces composés peuvent être synthétisés simplement par une réaction de condensation. La présence d'une paire d'électrons libres dans une orbitale hybridé sp^2 de l'atome d'azote du groupe azométhine est d'une importance chimique considérable, et confère une excellente capacité de chélation, surtout lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec un ou plusieurs atomes donneurs proches du groupe azométhinique. Cette capacité de chélation des imines en combinaison avec la facilité de préparation et de flexibilité dans la variation de l'environnement chimique sur le groupe $C=N$, les rendent des ligands intéressants dans la chimie de coordination.^[15] L'atome d'azote de l'azométhine peut

[11] S. A Dalia, F. Afsan, Md. S. Hossain, Md. N. Khan, C. M. Zakaria, Md. K. -E-Zahan, Md. Ma. Ali, *Int. J. Chem. Stud.*, **2018**, 6, 2859–2866.

[12] Y. Adjeroud, *Thèse doctorat en chimie organique appliquée, Université BADJI Mokhtar-Annaba*, **2017**.

[13] N.A. Bitu, S. Hossain, A.A.S.M. Zahid, C.M. Zakaria, *J. Heterocycl. Chem.*, **2019**, 5, 11–23.

[14] K. Tanaka, R. Shimoura, M.R. Caira, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51(2), 449–452.

[15] H. Keypour, S. Salehzadeh, R. V. Parish, *J. Molecules.*, **2002**, 7, 140–144.

être impliqué dans la formation d'une liaison hydrogène avec les centres actifs des constituants cellulaires et interfère dans les processus cellulaires normaux.^[16,17]

2-2. METHODES DE SYNTHÈSE DES IMINES

Plusieurs et diverses méthodes pour la synthèse des imines ont été signalées depuis leur découverte par Hugo Schiff. Compte tenu des faits signalés ci-dessus, il est clair que ces dérivés sont importants non seulement dans le domaine de la chimie médicale, mais aussi dans la chimie de synthèse organique.

Les principales méthodes classiques pour la synthèse des imines sont résumées dans le Tableau 2-1. Elles consistent à mélanger des quantités équimolaires d'aldéhyde ou de cétone avec les amines primaires. La réaction de la formation d'imine est réversible, habituellement, il était conseillé d'éliminer l'eau formée pendant la réaction par distillation ou en utilisant un solvant azeotrope-formant.^[18] Avec les cétones, en particulier les aromatiques, des températures plus élevées, des temps de réaction plus longs et un catalyseur sont généralement nécessaires, en plus de l'élimination de l'eau au fur et à mesure qu'elle se forme.

Chakraborti et coll.^[19] ont démontré que l'efficacité de ces méthodes dépend de l'utilisation de composés carbonyles hautement électrophiles et d'amines fortement nucléophiles. Parmi les catalyseurs qui ont été utilisés dans la synthèse de ces composés, on trouve le $ZnCl_2$, $TiCl_4$, $SnCl_4$, $MgSO_4$, $CuSO_4$, $Ti(OR)_4$, $Cu(NO_3)_2$, P_2O_5 supporté sur Al_2O_3 ou SiO_2 , $CeCl_3 \cdot H_2O$ et $Mg(ClO_4)_2$,^[20] $BF_3 \cdot Et_2O$.^[21,22]

Les composés imines sont typiquement synthétisés à partir d'une amine aromatique et d'un composé carbonyle par addition nucléophile formant un hémiaminal, suivi d'une déshydratation pour générer le dérivé souhaité. Comme les atomes de carbone des aldéhydes

[16] K. N. Venugopala, B. S. Jayashree, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **2003**, 12(4), 307–310.

[17] K. Vashi, H. B. Naik, *Eur. J. Chem.*, **2004**, 1, 272–276.

[18] R. B. Moffett, In: Rabjohn N, editor. *Organic syntheses*, vol.4 New York (USA): John Wiley&Sons, Inc., **1963**. p. 605–8; Hp. Fischer, C. A. Grob and E. Renk, *Helv. Chim. Acta.*, **1959**, 42, 872.

[19] A. K. Chakraborti, S. Bhagat, R. S. Magnesium, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45(41), 7641–7644.

[20] C. O. Rodriguez de Barbarin, N. A. Bailey, D. E. Fenton and Q.-Y. He, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 2, 161–166.

[21] C.M. da Silva, D.L. da Silva, L.V. Modolo, R.B. Alves, M.A. de Resende, V.B. Cleide, C.V.B. Martins and A. de Fatima, *J. Adv. Res.*, **2011**, 2(1), 1–8.

[22] K. Klemkaitî-Ramanauskî, A. éilinskas, R. Taraókevičius, A. Khinsky and A. Kareiva, *Polyhedron.*, **2014**, 68, 340–350.

sont des sites électrophiles, donc ils peuvent être des cibles d'attaque nucléophile par des amines. Le résultat final de cette réaction est la formation d'un composé dans lequel la double liaison C=O est remplacée par une double liaison C=N. Le schéma général de réaction pour la synthèse de l'imine est le suivant :

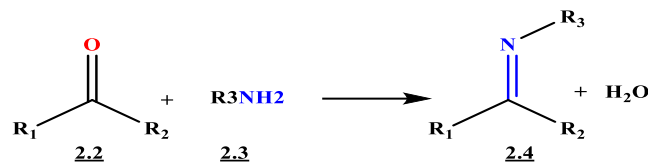


Schéma 2-1: Schéma général de réaction pour la synthèse.

La synthèse des imines est peut être réalisée en milieu alcooliques (éthanol ou méthanol) en présence d'un acide, à température ambiante ou sous conditions de reflux selon la nature des réactifs de départ utilisés. Tout d'abord, l'acide catalyse la réaction en s'attachant à un site électrophile du carbonyle du composé, et de cette façon il active la molécule pour l'attaque nucléophile par l'amine. Deuxièmement, il agit comme agent déshydratant *via* la liaison irréversible avec l'eau, et de cette façon, il va promouvoir l'élimination de l'eau dans l'étape de déshydratation.^[23] Le mécanisme proposé de la réaction est mentionné ci-dessous (Schéma 2-2).

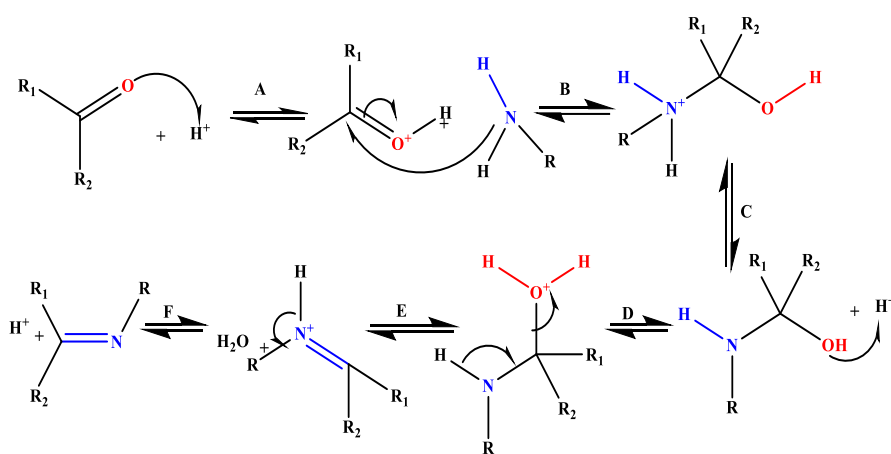


Schéma 2-2: Mécanisme réactionnel de formation des imines.

A—Activation du caractère électrophile du dérivé carbonyle par protonation de l'atome d'oxygène.

B—Attaque nucléophile de l'amine sur le dérivé carbonyle protoné.

C—Déprotonation.

[23] G. Liu, D.A. Cogan, T.D. Owens, T.P. Tang, J.A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64(4), 1278–1284.

D–Protonation de l'atome d'oxygène.

E–Élimination intramoléculaire d'une molécule d'eau.

F–Déprotonation de l'imine.

Les procédures de ces méthodes traditionnelles qu'on a déjà signalées nécessitent, généralement un longs temps de réaction avec des températures de réaction relativement élevées et un excès des agents de déshydratation. En outre, l'efficacité de ces méthodes semble avoir être limitée pour les réactions entre les amines fortement nucléophiles et des composés carbonylés très électrophile.^[24] En raison de ces inconvénients, les chercheurs ont déployés d'énormes efforts pour le développement de nouvelles méthodes plus efficaces et durables pour la synthèse de ces dérivés imines avec un large éventail de nouveaux produits décrits et publiés dans la littérature. Selon les principes de la chimie verte, des méthodes avec plusieurs sources d'énergie durables, les catalyseurs, les solvants et les conditions sans solvant ont été développées.^[25]

Tableau 2-1: Méthodes classiques de synthèse des imines-Quelques exemples.

S. no.	Réactifs	Conditions	Produits	Rdt (%)	Ref
1	Ar-Prop-NH ₂ , Ar-CHO	Toluene, Reflux, 5-6h	Propa-imines	58-69	[26]
2	Ar-CHO, Ar-NH ₂	GAA, EtOH, Tamb	Ar-imines	92	[27]
3	Ar-CHO, Serot-NH ₂	GAA, EtOH, Reflux, 14h	Serot-imines	80	[28]
4	Ar-CHO, L-Arginine	EtOH, Reflux, 65°C, 4h	HMA-GPA	70	[29]
5	Ar-CHO, Phenazone-NH ₂	EtOH, Reflux, 5h	Pyrazol- imines	72-86	[30]
6	Ar-CHO, Ar-NH ₂	U.V-15min, 1-1.5h	Ar-imines	96; 72-78	[31]
7	Ar-CHO, BTH-NH ₂	EtOH, GAA, Reflux, 0.5h	BTH-imines	64-90	[32]
8	Sulphadoxine, Pyridoxal	NaOH, EtOH, Reflux, 1h	Pyridoxal-imi	75	[33]

[24] Ed.S. Patai, "The chemistry of carbon-nitrogen double bond", John Wiley and Sons, New York, **1970**, pp. 61–146.

[25] P. Suresh, S. D. Jadhav, U. P. Patil, *Arch Appl Sci Res.*, **2012**, 4, 1074–1078.

[26] T. Güngör, J. Baun, *Inst. Sci. Technol.*, **2020**, 22(2), 428–438.

[27] F. K. Ommenya, E. A. Nyawade, D. M. Andala, J. Kinyua, *J. Chem.*, **2020**, 1–8, Article ID 1745236, 8 pages, <https://doi.org/10.1155/2020/1745236>.

[28] M. H. Said, *Int.J. ChemTech Res.*, **2016**, 9(10), 111–117.

[29] R.K. Sree Devi, S. S. Kumari, *Int.J. ChemTech Res.*, **2020**, 13(2), 1–8.

[30] A. M. Asiri, S. A Khan, *Molecules.*, **2010**, 10(10), 6850–6858.

[31] S. Patil, S. D. Jadhav, U. P. Patil, *Arch. Appl. Sci. Res.*, **2012**, 4(2), 1074–1078.

[32] H. Chabane, Y. Adjeroud, M. Liacha, *Org. Commun.*, **2017**, 10(1), 24–31.

			nes		
9	Ar-CHO, Triazole-NH ₂	EtOH, H ₂ SO ₄ , Reflux, 1h	Triazoles-imines	66-85	[34]
10	Furan-CHO, Ar-NH ₂	DiEtether, GAA, Tamb, 7days	Ar-furan-imines	57	[35]
11	Vanillin, Pyridine-NH ₂	MeOH, Reflux, 4h	Pyr-vanil-imines	93	[36]
12	Ar-CHO, Morpholin-NH ₂	1h, 180-200°C	Morpholin-imines	83	[37]
13	Ar-CHO, Quinolon-NH ₂	EtOH, Reflux, 6-8h	Quinolon-imines	81-57	[38]
14	Ar-CHO-SO ₃ Na, Di-NH ₂	MeOH, 80°C, 2h	Salen-imines	47-96	[39]
15	Pyrazole-CHO, Ar-NH ₂ ;	EtOH, GAA, Reflux, 10h; M	Pyrazole-imines	65-78;	[40]
16	Ar-CHO, Antipyrin-NH ₂	eOH, 12-14h, 80-85°C	es	63-78	
16	Carbazone-Ar-NH ₂	MeOH, GAA, Reflux, 70°C, 2h	Carbazone-imines	95	[41]
17	Pyridine-NH ₂ , Ar-CHO	EtOH, Reflux, 4h	Pyridin-imines	-	[42]

Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse non-dangereuses pour des procédés chimiques et de réactions en synthèse organique, est l'une des défis les plus pressants pour les chimistes organiciens. De plus, le souci croissant pour l'environnement exige développement de processus éco-compatible et économiques où les sous-produits même moins dangereux ne sont pas souhaitables. Nous résumons les principales Nouvelles méthodes de synthèse des imines dans le Tableau 2-2.

[33] A. Mumtaz, T. Mahmud, M.R.J. Elsegood, G.W. Weaver, J. I. Qazi, F. Deeba, *Farmacía.*, **2019**, 67(1), 107–110.

[34] B. Soni, M. S. Ranawat, R. Sharma, A. Bhandari, S. Sharma, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45(7), 2938–2942.

[35] A. Aouniti, H. Elmsellem, S. Tighadouini, M. Elazzouzi, S. Radi, A. Chetouani, B. Hammouti, A. Zarrouk, *J. Taibah Univ. Sci.*, **2016**, 10(5), 774–785.

[36] A. Malik, G. Goyat, K. Vikas, K.K.Verma, S. Garg, *Chem. Sci. Trans.*, **2018**, 7(2), 329–337, S. A. Abdel-Latif, H. B. Hassib, Y. M. Issa, *Spectrochim Acta(A), Mole Biomole Spectr.*, **2007**, 67(3-4), 950–957.

[37] D. Ünlüer, E. Bektaş, Y. Ünver, *Turk J Anal Chem.*, **2019**, 1, 8–10.

[38] I. A. Hassan, *AL-Qadisiyha Journal For Science.*, **2014**, 19(3), 31–43; K. Al-Azawi, D. L. AL-Duhaidahawi, A. Al-Amiery, A. A. H. Kadhum, *Free Radicals and Antioxidants.*, **2019**, 9(1), 1–4.

[39] M. J. Reimann, D. R. Salmon, J. T. Horton, E. C. Gier, L. R. Jefferies, *ACS Omega.*, **2019**, 4(2), 2874–2882.

[40] S. Baluja, S. Chanda, *Rev. colomb. cienc. quim. farm.*, **2016**, 45(2), 201–218.

[41] J. D. Londoño-Mosquera, A. Aragón-Muriel, D. Polo-Cerón, *Univ. Sci.*, **2018**, 23(2), 141–169.

[42] L. Wei, W. Tan, G. Wang, Q. Li, F. Dong, Z. Guo, *Carbohydr. Polym.*, **2019**, 226, 115256.

Tableau 2-2: Nouvelles méthodes de synthèse des imines-Quelques exemples.

S. no.	Réactifs	Conditions	Produits	Rdt (%)	Ref
1	Ar-NH ₂ ,Ar-CHO	Mortier,Tamb,2-10min	Ar-imines	99	[43]
2	Ar-NH ₂ ,Ar-CHO	EtOH,Reflux; ^a 45-300 min;Mortier;Tamb, ^b 15-30min;water;Tamb, ^c 0-120min;J.C: ^d 20-60min,Tamb	Ar-imines	^a 36-83; ^b 72-92; ^c 62-96; ^d 60-93	[44]
3	Ar-CHO, pyrimidine	J.C,55°C	Pyrimidin-imines	70-80	[45]
4	Carbazide,Ar-CHO	EtOH,Tamb,1.5h	Carbazide-imines	69-94	[46]
5	<i>p</i> -Toluidine,Ar-CHO	J.C, μ W-180W,0.5-3min	Ar-imines	81.3-94	[47]
6	Ar-CHO,	J.C,:Reflux-1h;US-10min,J.C,30°C	Ar-imines	74.83	[48]
7	Ar-CHO,	J.C:Reflux-1h,18min;US-10min,30°C	Ar-imines	^a 78.80; ^f 97-98	[49]
8	Ar-CHO,Urea,Ethylen-Di-NH ₂	TiO ₂ Nanoparticule	Ar-imines	82-96	[50]
9	Ar-CHO,BOA-NH ₂	EtOH,GAA,Reflux,1-3h; μ W:2-5 min	BOA-imines	^a 65-94, ^e 80-98	[51]
10	Ph-CHO,Ph-NH ₂ ,Urea	Org.solv.free,Tamarin d,J.C,Tamb,1h	Ph-urea-imines	85;35	[52]
11	Ar-CHO,Triazol-Thion-NH ₂	MeOH, μ W,10 min	Triazol-Thion-imines	85-87	[53]
12	Ar-CHO,BTH-NH ₂	EtOH,GAA,Reflux,1h; μ W,100Wat,2-6min	BTH-imines	^a 67-91, ^e 76-93	[54]
13	Ar-CHO,Quinoxalin-NH ₂	EtOH,GAA, μ W,400W,45s	Quinoxalin-imines	55-81	[55]

[43] G. T. Tigineh, Y. -S. Wen, L. -K. Liu, *Tetrahedron.*, **2015**, 71(1), 170–175.

[44] N. H. Sadiqin O. Ali, et al., *Green Chem Lett Rev.*, **2020**, 13(2), 129–140.

[45] A. Alikhani, N. Foroughifar, H. Pasdar, *IJAERS.*, **2018**, 5(2), 61–65.

[46] S. Jadhao, A. B. Patil, *Int J Pharm Sci Res.*, **2016**, 7(10), 4125–4129.

[47] B. Pooja, M. Lalit, G. Richa, P. Tanay, *Res. J. Chem. , Environ.*, **2018**, 22(8), 19–23.

[48] M.A. bakht, *BEPLS.*, **2015**, 4(10), 79–85.

[49] K. Khatun, M. A. Sattar, K. Nahar J. Alauddin, *Asian j. phys. chem. sci.*, **2018**, 5(3), 1–7.

[50] P. A. Ganie1, B. A. Dar, S. A. Teli, M. A. Rather, *Int. J. Sci. Res. Rev.*, **2019**, 7(5), 869–875.

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

[52] A. Wahab, S. S. Haider, I. Mahmood, T. Mahmood, S. K. Sherwani, S. K. Wahab et al., *FUUAST J. BIOL.*, **2014**, 4(1), 27–32.

[53] M. Hanif, M. Hassan, M. Rafiq, Q. Abbas, A. Ishaq, S. Shahzadi, S.-Y. Seo, M. Saleem, *Pharm. Chem. J.*, **2018**, 52(5), 424–437.

[54] H. Chabane, Y. Adjeroud, M. Liacha, *PhytoChem & BioSub Journal.*, **2016**, 10(2), 73–78.

[55] C. Gopi, V. G. Sastry, M. D. Dhanaraju, *Appl. Sci.*, **2017**, 6(1), 39–47.

14	Triazol-NH ₂ ,Hétéro-CH O	MeOH, μ W,3-4min	Triazole-imi ne	95-89	[56]
15	Ar-CHO, Semicarbazide	μ W, 2-15 min	Thioamide-i mines	50-81	[57]
16	Ar-CHO,Ph-Di-NH ₂	EtOH, μ W-350w,2-3mi n,60°C	Ph-di-imines	85-97	[58]
	Ph-Di-NH ₂	EtOH,3min,7min	Ph-Di-imines	84,90	[59]
	Ar-CHO,Aminotriazole s	MeOH,Reflux,~5h;US ,~5min,3-4 min	Triazol-imin es	^a 46-86, ^f 88-99	[60]
	Pyrimidin-CHO,Ar-NH 2	Ph-CH ₃ ,MgSO ₄ ,Reflux ,10-36h,120°C; μ W,45 -120min	Pyrimidin-im ines	^a 46-82, ^e 68-84	[61]

^améthode classique, ^bmortier, ^ceau, ^dJ.C (jus-citron), ^eméthode microonde (μ W), ^fméthode ultrasons (US).

2-3. PROPRIETES DES REACTIONS DE FORMATION DES IMINES

Parmi les propriétés qui caractérisent les réactions de formation des imines on peut citer :

- La mobilité des hydrogènes liés à l'azote permet également des condensations avec les Aldéhydes aliphatiques : il se forme des imines stables.^[62]

- Certains imines tell que l'oxime se forment sans catalyse acide mais elles peuvent se former rapidement en présence de catalyse acide.

- Les imines sont instable par rapport au composé carbonyle et l'amine de départ, et depuis il exige l'élimination d'eau du mélange réactionnel.

- Les imines sont facilement hydrolysées en carbonyle et amine par les acides aqueux, en fait la plupart peuvent être hydrolysé par l'eau sans catalyse acide ni basique.^[63]

- Les imines qui contiennent le groupe aryle comme substituant sont considérées les plus stable.^[64]

[56] A. Hassan, B. H. Heakal, A. Younis, M. A. El-Monsf Bedair, Z. El-Billy, M. M. Abdelsalam Mohamed, *Egypt. J. Chem.*, **2019**, 62(9), 1603–1624.

[57] B. K. Al-Salami, *Eur. J. Chem.*, **2018**, 9(2), 74–78.

[58] S.S. Mohamed, I.A.A. Sadawi, M.A. Gbaj, et al. *Pharm Pharmacol Int J.*, **2018**, 6(5), 344–348.

[59] G. Athra. Sager, H. A. Mekky, *Drug Invent. Today.*, **2020**, 14(1), 70–78.

[60] A. Sultan, M. H. Ur Rehman, N. Sajjad, A. Irfan, I. Ullah, M. Mustaqeem, et al., *PLOS ONE.*, **2020**, 15(6), e0229891.

[61] T. Güngör, J. BAUN, *Inst. Sci. Technol.*, **2020**, 22(2), 428–438.

[62] V. Saggiomo, U. Lüning, *Tetrahedron lett.*, **2009**, 50(32), 4663–4665.

[63] J. Arzallier, C. Mesnil, J.P. Foulon; *Chimie Organique, 2-Réactions*, Edition Vuibert; **1987** pp. 217–220.

[64] I. Raache, *Thèse de doctorat, Synthèse et l'étude des propriétés bactériologique d'une série des bases de Schiff fluorées et pénicilliniques*, Université KASDI Merbah–Ouargla, **2017**.

- La formation d'imine est en réalité la plus rapide à pH 4-6.^[65]

2-4. REACTIVITES ET CARACTERISTIQUES DES IMINES

En comparaison avec la double liaison C=O, la C=N n'est pas tellement polarisée suite à la faible électronégativité entre le carbone et l'azote. Si une attaque nucléophile est réalisée sur le carbone du groupe imino. Il y'aurait apparition d'un intermédiaire instable possédant une charge négative par conséquent les imines sont moins réactifs au nucléophilies en comparaison avec les carbonyles, toutefois elles peuvent être facilement activées par une catalyse acide ainsi la protonation de l'azote de l'imine donne cation iminium.^[66]

Les effets de solvant et des substituants sur l'intensité de fluorescence dans cette classe de composés ont été également étudiés dans le but d'obtenir des informations fondamentales sur les facteurs responsables de leurs propriétés optiques. Le transfert de proton entre les groupes hydroxyle et azométhine dans le ligand imine est dominant et conduit à une forte fluorescence. Les solvants polaires ont tendance à donner une fluorescence plus forte que les solvants non polaires.^[67]

Généralement, on peut dire que les imines sont des solides stables et peuvent être conservés dans des conditions sèches pour une période plus longue sans décomposition.

2-5. DOMAINES D'APPLICATION DES IMINES

Au cours des dernières années, les recherches développées sur les imines ont montrés une grande importance et une grande variété d'applications dans plusieurs domaines tels que biologique, organique–inorganique et analytique.^[68,69] Par exemple: elles sont employés dans des sondes optiques et électrochimiques, aussi bien que dans diverses méthodes chromatographiques, permettant la détection à cause de l'augmentation de la sélectivité.^[70,71,72] Ces applications ne se sont pas limitées à l'échelle de laboratoire

[65] G. Clyden, W. Warren, *Chimie Organique* Edition Jacquemont Paris ; Janvier, **2003**, pp. 1508, 349, 356.

[66] J. Calyden, N. Greeves, S. Warren, P. wothers, *Organic Chemistry.*, Oxford University Press, USA Paperback, **2000**, pp. 348–356, 671–676, 712–715.

[67] P.D. Bailey, K.M. Morgan, *organonitrogen chemistry - Oxford Chemistry.*, **1996**, 499–534.

[68] A. Elmali, M. Kabak, Y. Elerman, *Mol. Struct.*, **2000**, 477(1-3), 151–158.

[69] B. F. Perry, A. E. Beezer, R. J. Miles, B. W. Smith, J. Miller, M. G. Nascimento, *Microbois.*, **1988**, 45, 181.

[70] M. Valcarcel, M. D. Castro, *Flow-Throgh Biochemical Sensors, Elsevier, Amsterdam.*, **1994**.

[71] U. Wiley-VCH, Weinheim, *Spichiger-Keller.* **1998**.

[72] J. F. Lawrence and R. W. Frei , *Elsevier.*, **1976**.

seulement, mais elles ont été exploitées à l'échelle industrielle, faisant partie des systèmes innovants les plus exploités dans, et acquièrent actuellement une importance primordiale, tant sur le plan de la recherche académique que sur le plan industriel et économique.

En synthèse chimique, elles sont souvent employées comme intermédiaires réactionnels et leurs complexes métalliques comme catalyseurs dans plusieurs types de réactions telles les réactions d'oxydation, de réduction, d'époxydation, d'hydrolyse et certaines réactions de décomposition ou de dégradation.^[73,74]

Comme les imines sont des précurseurs polyvalents en synthèse organique; on peut remarquer quatre types de réactions dans lesquelles elles ont des applications très intéressantes (Figure 2-2):

- Réduction de la liaison C=N, axé sur la formation asymétrique de liaison carbone-carbone.^[75]
- Les réactions hétéro-Diels-Alder avec la formation de composés hétérocycliques.^[76]
- Utilisation des complexes métalliques salen chiraux dans la synthèse asymétrique ^[77,78] complexes métalliques salophen comme catalyseurs.^[79,80,81,82]
- Réactions de Staudinger pour la préparation du β -lactames.^[83,84]

[73] J. Lim, Y. Shin, J. Han, S. Ryu, R. Mitsuhashi, M. Mikuriya, *X-ray structure analysis online*, **2017**, 33, 5–7.

[74] R. Robson, *Aust. J. Chem.*, **1970**, 23, 2217–2224.

[75] S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 2626–2704.

[76] G. Masson, C. Lalli, M. Benohoud, G. Dagousset, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 902–923.

[77] T.P. Yoon, E.N. Jacobsen, *Science*, **2003**, 299, 1691–1693.

[78] P.G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 410–421.

[79] A. Dalla Cort, P. de Bernardin, G. Forte, F.Y. Mihan, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 3863–3874.

[80] A. Szumna, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 4274–4285.

[81] M.C. Das, S.C. Xiang, Z.J. Zhang, B.L. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10510–10520.

[82] C.J. Dhanaraj, J. Johnson, J. Joseph and R.S. Joseyphus, *J. Coord. Chem.*, **2013**, 66, 1416–1450.

[83] A.D. Allen, T.T. Tidwell, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 1081–1096.

[84] M. D'hooghe, W. van Brabandt, S. Dekeukeleire, Y. Dejaegher, N. de Kimpe, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 6336–6340.

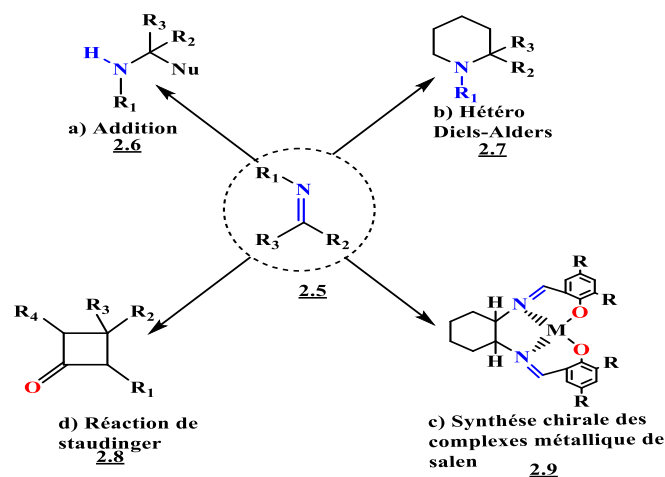


Figure 2-2: Application des imines en synthèse organique.

En chimie analytique, elles servent à travers les titrages et précipitations, à séparer certains ions métalliques présents dans un mélange. Cette technique trouve également des applications en métallurgie. On peut par exemple solubiliser l'or contenu dans un minerai sous forme d'un complexe à base de cyanures, puis traiter la solution par des réactions de décomplexation pour récupérer enfin l'or solide par précipitation.^[85,86] elles sont aussi utilisées comme dispositifs de fluorescence.^[87], capteur sensible hautement sélectif de Al^{3+} en milieu aqueux acide faible.^[88,89], matériaux détecteur et senseurs de fluorescence efficace pour les ions Zn^{2+} et Mg^{2+} .^[90,91,92]

En biologie, elles montrent d'excellentes caractéristiques et similitudes structurales avec des substances biologiques naturelles ; procédures de préparation relativement simples et une flexibilité synthétique qui permettent la conception de nouvelles structures privilégiées appropriés. En outre, leur utilisation potentielle comme composés bioactifs, les imines ont été souvent utilisés comme chélateurs dans la chimie de coordination des métaux de transition,

[85] I. Solomon, K.V. Penfield, D.E.Wilcox, *Copper.Molybdenum and Vanadium in Biological Systems.*, **1983**,53,1–57.

[86] Y. Nishida, S. Kida, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, **1986**, 12, 2633–2640.

[87] Z.-c. Liu, B.-d. Wang, Z.-y. Yang, T.-r. Li, Y. Li, *Inorg. Chem. Commun.*, **2010**, 13, 606–608.

[88] X.-h. Jiang, B.-d. Wang, Z.-y. Yang, Y.-c. Liu, T.-r. Li, Z.-c. Liu, *Inorg. Chem Commun.*, **2011**, 14, 1224–1227.

[89] H. M. Park, B. N. Oh, J. H. Kim, Wu Qiong, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 5581–5584.

[90] J. Fernández-Lodeiro, C. Núñez, O. N. Faza, J. L. Capelo, C. Lodeiro, J. S. S. de Melo, C. S. López, *Inorg. Chim. Acta.*, **2012**, 381, 218–228.

[91] W. H. Hsieh, C.-F. Wan, D.-J. Liao, A.-T. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 5848–5851.

[92] J.-c. Qin, Z.-y. Yang, L. Fan, B.-d. Wang, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2015**, 140, 21–26.

comme des produits radiopharmaceutiques pour le ciblage du cancer et de produits agrochimiques. Ils constituent une classe intéressante de chélateurs capables de former des liaisons de coordination avec les ions métalliques qui servent de modèles pour les systèmes biologiques.^[93,94,95]

Certaines propriétés des imines ainsi que leurs importantes activités biologiques, les rend applicables en nouvelles technologies. Parmi d'autres, ils sont utilisés dans les ordinateurs optiques, pour mesurer et contrôler l'intensité du rayonnement, dans les systèmes d'imagerie, ainsi que dans le stockage de la mémoire moléculaire, comme des matières organiques dans les mémoires optiques réversibles et photo détecteurs dans les systèmes biologiques.^[96] En raison de propriétés photochromiques, les composés imines pourraient se comporter comme photo stabilisateurs, colorants (teintures) pour les capteurs solaires et filtres solaires. Elles sont également utilisées dans la technologie d'enregistrement du son optique.^[18]

3.8. PRINCIPALES ACTIVITES BIOLOGIQUES DES IMINES

Entrée	Activités biologiques	Références
1	Antibactérienne et antifongique	[97, 98]
2	Antipaludique	[99,100 ,101]
3	Antivirale	[102,103]
4	Analgésiques–Anti-inflammatoires	[104 ,105 ,106]

[93] Y. Nishida, S. Kida, *Inorg. Chem.*, **1988**, 27(3), 447–452.

[94] A. Kochem, thèse de doctorat en Chimie inorganique et bio-inorganique, Université de Grenoble., **2006**.

[95] Z. Yang, X. Shenying, G. Lei, Z. Shengtao, L. Hao, G. Yulong and G. Fang, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 14804–14813.

[96] K. Tanaka, R. Shimoura, M. R. Caira, *TetrahedronLett.*, **2010**, 51(2), 449–452.

[97] P. Panneerselvam, M. G. Priya, N. R. Kumar, G. Saravanan, *Indian J. Pharm. Sci.*, **2009**, 71(4), 428–432.

[98] Turgay Tunc, *J. Chil. Chem. Soc.*, **2019**, 64(4), 4590–4592.

[99] T.Y. Fonkui, M.I. Ikhile, P.B. Njobeh, D.T. Ndinteh, *BMC Chem.*, **2019**, 13(127),1–11, <https://doi.org/10.1186/s13065-019-0642-3>.

[100] S. Aggarwal, D. Paliwal, D. Kaushik, G. K. Gupta, A. Kumar, *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, **2018**, 21(3), 194–203.

[101] O. H. Raouf, S. Selim, H. Mohamed, O. F.y Abdel-Gawad, A. M. Elzanaty, S. A. Ahmed, *Adv. J. Chem. A.*, **2020**, 3(3), 274–282.

[102] K.S. Kumar, S. Gangly, R. Veerasamy, E. Clercq, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 5474–5479.

[103] Y.Y. Wang, F.Z. Xu, Y.Y. Zhu, B. Song, D. Luo, G. Yu, S. Chen, W. Xu, J. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, 28, 2979–2984.

[104] S. Murtaza, M. S. Akhtar, F. Kanwal, A. Abbas, S. Ashiq, A. Shamim, *J. Saudi Chem. Soc.*, **2017**, 21, S359–S372.

[105] D. Dewangan, K. T. Nakhate, V. S. Verma, K. Nagori, D. K. Tripathi, *Journal of Heterocyclic Chemistry.*, **2017**, 54(6), 3187–3194.

[106] A. K. Pandey, P. P. Kashyap, C. C. Kaur, *Bangladesh J. Pharmacol.*, **2017**, 12(1), 41–43.

5	Cytotoxicity	[107,108,109,110]
6	Antimicrobiennes–Anticancéreuses	[111,112,113,114]
7	Anti–alzheimer	[115]
8	Antidiabetic	[116,117,118]
9	Anticonvulsant	[119,120,121]
10	Antioxydante	[122,,123,124,125]
11	Anti-Parkinson	[126,127]

Tableau 2-3: Principales activités pharmacologiques pour les composés imines

- [107] M. Abas, H. Rafique, S. Shamas, S. Roshan, Z. Ashraf, Z. Iqbal, H. Raza, M. Hassan, K. Afzal, A. Rizvanov, M. H. Bin Asad *Biomed Res Int.*, **2020**, 2 (21), 1–9.
- [108] K. C. Gan, K. M. Sim, T. M. Lim, K. C. Teo, *Lett. Org. Chem.*, **2020**, 17(3), 191–198.
- [109] S. El-Sakka M. Soliman, E. El-Sholkany, *Egypt. J. Chem.*, **2019**, 62(Part 1), 197–209.
- [110] S. Kumbhar, K. M. Hosamani, G.C. Gouripur, S.D. Joshi, *R. Soc. open sci.*, **2018**, 5(5), 172416.
- [111] A.A. Hamed, I.A. Abdelhamid, G.R. Saad, N.A. Elkady, M.Z. Elsabee, *Int J Biol Macromol.*, **2020**, 153, 492–501.
- [112] C. Fattuoni, S. Vascellari, T. Pivetta, *Amino Acids.*, **2020**, 52(3), 397–407.
- [113] T.Y. Fonkui, M.I. Ikhile, P.B. Njobeh, D.T. Ndinteh, *BMC Chemistry.*, **2019**, 13(1), 127.
- [114] H. F. Abd El-Halim, G. G. Mohamed, M. N. Anwar, *Appl. Organomet. Chem.*, **2017**, 32(1), e3899.
- [115] P. Chandra Mohan, J. Venkateshwar Rao, *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, **2014**, 7(2), 114–117.
- [116] A. Charles, K. Sivaraj, *Int. J. Sci. Res. Rev.*, **2019**, 8(2), 1514–1523.
- [117] S. A. Hameed, J. Varkey, P. Jayasekhar, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **2020**, 11(6), 152–159.
- [118] N.H. Nguyen, V.G. Vo, H.V. Phan, et al, *Nat Prod Res.*, 2019,1–8, DOI: 10.1080/10286020.2019.1671374.
- [119] M.B. Gawande, P.R. Nilkanth, S. Ghorai, et al., *Chem Biodivers*, **2020**, 1–19, doi.org/10.1002/cbdv.202000342.
- [120] A. Pandey, *Bangladesh J. Pharmacol.*, **2019**, 14(3), 127–128.
- [121] P. K. Kunda, J.V. Rao, K. Mukkanti, M. Induri, G. D. Reddy, *Trop J Pharm Res.*, **2013**, 12(4), 566–576.
- [122] S. S. Shah, D. Shah, I. Khan, S. Ahmad, U. Ali, A. Rahman, *Biointerface Res. Appl.*, **2020**, 10(6), 6936–6963.
- [123] N. Turan, K. Buldurun, *Eur. J. Chem.*, 2018, 9(1), 22–29.
- [124] H. Chabane, M. Messarah, M. Liacha, *Der Pharma Chemica.*, **2016**, 8(15), 20–26.
- [125] M. Durgun, C. Türkeş, M. Işık, Y. Demir, A. Saklı, A. Kuru, A. Güzel, Ş. Beydemir, S. Akocak, S. M. Osman, Z. AlOthman, C. T. Supuran, *J Enzyme Inhib Med Chem.*, **2020**, 35(1), 950–962.
- [126] M. G. Raju, L. Saritha, S. D. Gupta, N. Divya, *J Chem Pharm Res.*, **2017**, 9(10), 258–266.
- [127] N. F. Atta, A. Galal, E. H. El-Ads, A. E. Galal, *Adv Pharm Bull.*, **2020**, 10(1), 45–54.

3.9. CONCLUSION DU CHAPITRE

Dans ce chapitre nous avons largement étudiées les imines pour leurs diverses applications dans différents domaines. Toutefois, l'activité biologique de cette classe de composés mérite d'être approfondie et nécessite toujours des investigations complémentaires. Ils présentent un sujet de recherche intéressant qui nous donne constamment de nouvelles informations sur les composés nouvellement décrits.

PARTIE 01 : CHAPITRE 03

***Généralités sur les
 α -aminophosphonates***

Chapitre 3–Généralités sur les α -aminophosphonates

Le troisième chapitre de ce travail de thèse, concerne principalement une mise au point bibliographique sur la chimie des phosphoantes: les α -aminophosphonates, leurs principales propriétés pharmacologiques et les différentes méthodes de synthèse, ainsi que leurs réactivités.

3.1. INTRODUCTION

Le phosphore est un des éléments les plus répandus sur terre, il constitue environ 0,04% du nombre total d'atomes de l'écorce terrestre.^[1] Il joue un rôle de tout premier plan dans la chimie du vivant, entrant aussi bien dans la composition de lipides, d'acides nucléiques ou des tissus osseux.

On outre, un composé organophosphoré s'avère très précieux pour la synthèse organique, et un type de composé organique comportant au moins un atome de phosphore lié directement à un carbone, ils constituent une classe importante de composés de grande importance dans différents domaines tels que, industriels, agricoles ^[2] et médicales.^[3] Cependant, les activités biologiques ont donné aux composés organophosphorés leurs développements commerciaux les plus considérables, notamment en tant qu'insecticides. Les champs d'application des phosphates, phosphonates, phosphinates et autres phosphines, sont extrêmement nombreux et touchent pratiquement l'ensemble des aspects de la vie de tous les jours.^[4]

L'American Chemical Society et la Royal Chemical Society de Londres ont publié un système de nomenclature largement adopté où ils considèrent les composés organophosphorés comme des dérivés des hydrures, des oxyacides et des oxydes du phosphore. Les composés servant à cette nomenclature sont les acides correspondants (**tableau 3-1**). Tandis que les composés, ayant des liaisons carbone-phosphore, sont considérés comme des produits de substitution résultants du remplacement de l'atome d'hydrogène d'une liaison H-P par un groupement alkyle ou aryle (**Tableau 3-2**).^[5]

[1] *Handbook of chemistry and physics*-1971, 51, B23.

[2] J. Chen, C. Duan, Y.J.J. Guan, *J. Chromatogr. B Analyt. Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, **2010**, 878(17-18), 1216–1225.

[3] M. Jokanovic, *Toxicol. Lett.*, **2009**, 190(2), 107–115.

[4] R. Engel; *Synthesis of Carbon-Phosphorus Bonds*, 1nd Ed; CRC Press, Fla. USA, **1987**.

[5] J. Balzarini, Z. Hao, P. Herdewijin, D. G. Johns, E. De Clercq. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **1991**, 88, 1499–1503.

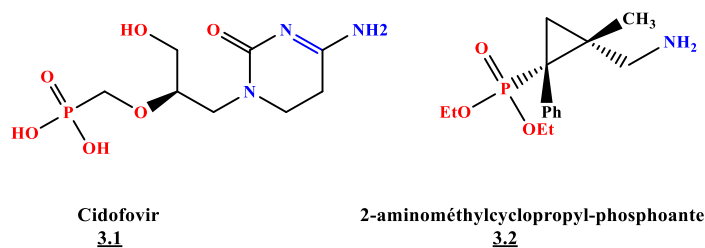
Tableau 3-1 : Principales familles de composés organophosphorés

Nomenclature	Acides correspondants
Phosphines	H_3P
Oxydes de phosphines	H_3PO_4
Phosphoranes	H_5P
Acides phosphoreux	$P(OH)_4$
Acides phosphineux	$PH_4(OH)$
Acides phosphoniques	$H(OH)_2PO$
Acides phosphiniques	$H_2(OH)PO$
Phosphoranes et esters phosphoriques	$(OH)_3PO$
Pyrophosphates et esters pyrophosphoniques	$(H_2PO)_2(O)$

Tableau 3-2: Nomenclature des composés organophosphorés trivalents les plus répandus.

Composé	Formule Générale	Exemple
Phosphines	PR_3	Tributylphosphine
Phosphites	$P(RO)_3$	Triéthylphosphite
Phosphonites	$PR(OR)_2$	Ethyl-diméthyl-phosphonite

D'autre part, la recherche concernant les phosphonates a connu un essor considérable lors de la dernière décennie non seulement du point de vue chimique mais aussi pharmacologique. Ils sont situés dans une variété de biomolécules, et ils présentent plusieurs activités biologiques intéressantes. Ils trouvent de nombreuses applications en tant qu'analogues de peptides,^[6] qu'agents antiviral (Cidofovir),^[7] antidépresseur,^[8] (Figure 3-1). Ces dérivés présentent un grand intérêt en synthèse organique par leur emploi comme précurseurs,^[9] ou comme auxiliaires chiraux.^[10]

**Figure 3-1 :** Structure chimique de Cidofovir et de cyclopropyl-phosphonate.

[6] A. Bouzina, B. Belhani, N. Aouf, M. Berredjem, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 46272–46275.

[7] N. Bricklebank, *Organophosphorus Chem.*, **2003**, 33, 289–320.

[8] O. Molt, T. Schrader, *Synthesis.*, **2002**, 18, 2633–2670.

[9] A. Abdelli. Thèse Doctorat en Chimie, *Etude de la réactivité de quelques allylphosphonates β-éthoxycarbonylés*, Université de Tunis El Manar et de l'Université Paris-Saclay, **2016**.

[10] S. Guezane Lakoud. Thèse Doctorat en Chimie Organique Appliquée. *Synthèse et activité toxicologique des composés azotés contenant le groupement phosphonate*. Université BADJI Mokhtar-Annaba, **2012**.

3.2. SUBSTANCES NATURELLES ET PHOSPHONATES

Les phosphates jouent un rôle primordial dans la nature et ils sont omniprésents dans le monde du vivant. Ils représentent la forme la plus abondante du phosphore intracellulaire, soit sous la forme d'anions libres, soit sous la forme de composés organiques possédant une importance cruciale dans de nombreux processus biologiques, y compris les voies de signalisation, le stockage de l'information, et le transfert d'énergie.

En revanche, les phosphonates sont rarement rencontrés dans les organismes vivants. Mais les connaissances actuelles, concernant les voies métaboliques et les enzymes impliquées dans la production d'un certain nombre de ces composés naturels, ont engendré une reconsidération de cette famille de composés. [11,12] Elles se présentent dans la structure essentielle de l'ADN et de l'ARN. Elles peuvent intervenir presque dans toutes les réactions chimiques cellulaires et participe aussi à l'absorption et la transformation de certains nutriments. Tel que l'ATP–adénosine triphosphate, [13] et le NADH–nicotinamide adénine dinucléotide (Figure 3-2). [14]

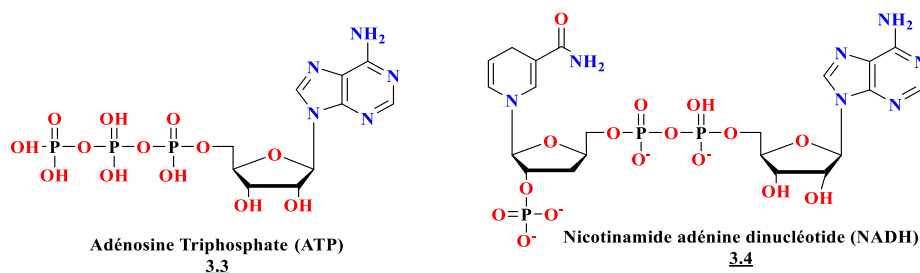


Figure 3-2 : Composés biologiques contenant les phosphonates.

À ce jour, un nombre rare de phosphonates naturels ont pu être isolés et caractérisés. Ces molécules ont été extraites de microorganismes mais aussi d'animaux terrestres et aquatiques. Cette rareté les rend uniques puisque la plupart parmi eux présentent une activité biologique importante et intéressante. Leur activité serait liée à la nature relativement inerte du lien C–P mais aussi aux similitudes physiques entre les groupements acides phosphoniques, les phosphates et les acides carboxyliques. Cette dernière caractéristique expliquerait leur capacité à inhiber plusieurs processus enzymatiques. [15,16]

[11] W.-W. Metcalf, W.-A. Van der Donk, *Annu. Rev. Biochem.*, **2009**, 78, 65–94.

[12] S.-C. Peck, J. Gao, W.-A. Van der Donk, *Methods. Enzymol.*, **2012**, 516, 101–123.

[13] D.E.C. Corbridge, *Phosphorus: An Outline of Its Chemistry, Biochemistry and Technology*, 4th Ed, Elsevier: New York, **1990**.

[14] F. Palacios, C. Alonso, J.M.D. L. Santos, *Chem. Rev.*, **2005**, 105(3), 899–932.

[15] H.M. Seidel, S. Freeman, C.H. Schwalbe, J.R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 8149–8155.

[16] S. C. Fields, *Tetrahedron.*, **1999**, 55(42), 12237–12273.

Le premier exemple isolé en 1959 de ce type de composés contenant un lien C–P a été l'acide 2-aminoéthylphosphonique–AEP ou bien la ciliatine que l'on trouve dans la flore du rumen de mouton. Ce composé est biologiquement intéressant car il possède des propriétés neuro-modulatrices et s'avère être un inhibiteur de la β -alanine et de la taurine au niveau du cortex cérébral.^[17]

C'est un des phosphonates les plus abondants dans la nature. En effet, depuis sa découverte, il a été isolé de plusieurs autres sources différentes (invertébrés marins, microorganismes, humains). Son homologue supérieur (homociliatine) préparé par synthèse, est également actif sur le système nerveux central (Figure 3–3).^[18]

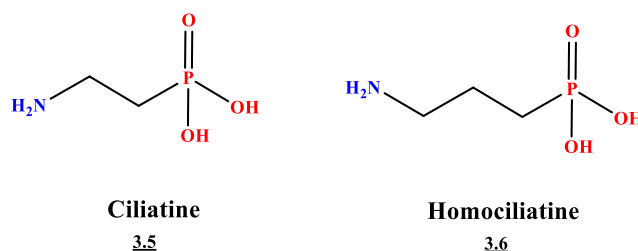


Figure 3–3 : La formule de Ciliatine et Homociliatine.

La souche de *Streptomycesregensis* a été considérée comme producteur potentiel d'acide phosphonique dans un criblage à grande échelle de micro-organismes. Récemment, trois nouveaux acides phosphoniques extraits de *Streptomycesregensis* ont été identifiés et caractérisés : 2-acides acétamidoéthylphosphoniques (3.7), 2-acétamido-1-hydroxyéthylphosphonique (3.8) et un nouveau phosphonate contenant de la cyanohydrine, l'acide (cyano (hydroxy) méthyle) phosphonique (3.9) (Figure 3–4).^[19]

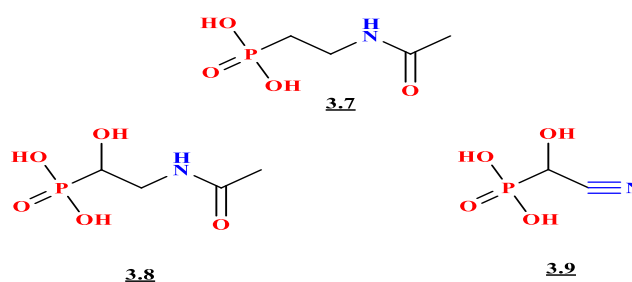


Figure 3–4 : Structures de phosphonates isolés à partir de *Streptomycesregensis*.

[17] M. Horiguchi, M. Kandatsu. *Nature.*, **1959**, 184(Suppl 12), 901–902.

[18] A. Cassaigne, A.M. Lacoste, M. Tamari, E. Neuzil. *10th FEBS Meeting, Abstr. Commun.*, Paris **1975**.

[19] J.P. Cioni, R.J. Doroghazi, K.S. Ju, X. Yu, B.S. Evans, J. Lee, W.W. Metcalf, *J. Nat. Prod.*, **2014**, 77(2), 243–249.

3.3. PROPRIETES ET STRUCTUREDES PHOSPHONATES

3.3-1. Propriétés des phosphonates

Cette catégorie de composés acides est caractérisée par les propriétés suivantes :

- Stabilité chimique excellente et une très bonne solubilité dans l'eau, ce qui permet leur usage quotidien dans l'industrie telle que la production de l'huile, la formulation des détergents et dans l'inhibition de la corrosion, tandis que les acides phosphoniques sont seulement peu solubles.^[20]
- Les Phosphonates ne sont pas volatiles et sont médiocrement solubles dans les solvants organiques.^[21] Un effet de seuil pour le développement de cristaux de sels.
- Ils sont des agents efficaces de chélation qui se lient fortement aux ions métalliques di- et trivalents, la stabilité des complexes de métal augmente avec le nombre croissant de groupes phosphonates.
- Sont des produits très stables dans les conditions chimiques rigoureuses.
- Sont des composés biologiquement très actifs et ils sont moins toxiques pour l'environnement.

3.3-2. Structure des phosphonates

Les phosphonates ou acides phosphoniques sont des composés organiques contenant le groupe C-PO(OH)₂ ou groupes C-PO(OR)₂ (R = alkyle, aryle). Ce sont des dérivés de l'acide phosphonique (Figure 3-5). Ils ont à l'inverse des phosphates une tendance à former des liaisons P-C-P, ce qui les rend résistants à l'hydrolyse.^[22,23]

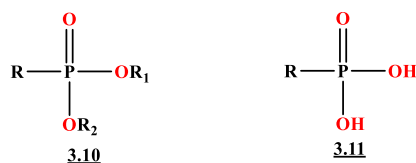


Figure 3-5 : formule général de de phosphonate et de l'acide phosphonique.

L'introduction d'un groupement amine en position α du phosphonates R-NH-C-PO(OR)₂, R-NH-C-PO(OH)₂ mène à la formation de dérivés α -aminophosphonates ou acides α -aminophosphoniques (Figure 3-6).



[20] R.P. Carter, M.M. Crutchfield, R.R. Irani, *Inorg. Chem.*, **1967**, 6, 943–945.

[21] J.K. Moedritzer, R.R. Irani, *J. Org. chem.*, **1966**, 31(5), 1603–1607.

[22] M.J. Rogers. *Calcif Tissue.*, **2004**, 75(6), 451–461.

[23] A.S. Lysitsas, J.P. Carrel, S. Sonj, *Presse Med.*, **2005**, 34(15), 1073–1077.

Figure 3-6 : Structures des ester α -aminophosphate et des acide α -aminophosphonique.

3.4. LA CHIMIE DES ACIDES α -AMINOPHOSPHONIQUES

De nos jours, les α -aminophosphonates constituent une famille spécifique de phosphonates largement diffusés, elles participent à de nombreux processus biologiques importants, la présence de l'atome d'azote dans les α -aminophosphonates augmente leur pouvoir chélatant vis-à-vis les métaux et la stabilité des complexes formés. Elles sont utilisés quotidiennement dans plusieurs domaines d'activités, [24,25] et l'accès à ces dérivés est couramment réalisé par diverses méthodes et voies d'synthèse.

3.4.1. Méthodes de synthèse des α -aminophosphonates

Les acides α -aminophosphoniques sont un élément important classé de composés biologiquement actifs qui ont reçu une attention croissante, car ils sont considérés comme étant des analogues structuraux des α -aminoacides, dans lesquels le groupe acide carboxylique est remplacé par un groupe phosphonique, $P(O)(OH)_2$ ou un groupe acide phosphinique, $P(O)(OH)R$ (dans lequel $R = H$, alkyle ou aryle), ainsi qu'un groupe phosphonate, $P(O)(OR)_2$ (dans lequel R peut-être un groupe alkyle ou aryle). [26]

Cependant, les α -aminophosphonates en tant qu'analogues bioisostérique des acides α -aminés, ils occupent une place importante et révèlent diverses propriétés biologiques et biochimiques intéressantes.

A ce jour, l'importance des α -aminophosphonates encourage de nombreux chercheurs à découvrir de nouvelles méthodes de synthèse de ces composés. Dans ce contexte plusieurs voies et procédures de préparation ont été développées et décrites dans la littérature :

- Réaction de Pudovik.
- Réaction de Mitsunobu.
- Réaction de Moedritzer-Irani.
- Réaction de Kabachnik-Fields.

3.4.1-1. Réaction de Pudovik

Les imines constituent des intermédiaires synthétiques largement exploités dans la synthèse des α -aminophosphonates. Pudovik [27] a développé une voie de synthèse afin

[24] L. Maier, P. J. Diel. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **1991**, 57, 57–64.

[25] L. Maier, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1990**, 53(1-4), 43–67.

[26] P. Kafarski, B. Lejczak, *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents.*, **2001**, 1, 301–312.

[27] A.N. Pudovik. *Dokl. Akad. Nauk SSSR.*, **1952**, 83(6), 865–868.

d'obtenir les α -aminophosphonates par l'emploi du diéthylephosphite et une imine portant un groupement benzyle, qui pourra être clivé par la suite par une réaction d'hydrogénation avec le palladium sur charbon (Pd/C) comme catalyseur (Schéma 3-1).

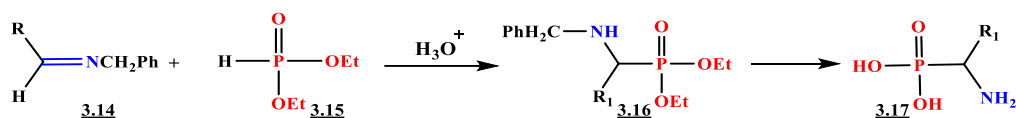


Schéma 3-1: Réaction de Pudovik catalysée par le Pd/C.

Cette réaction peut être effectuée en solution ou en phase condensée avec des catalyseurs acides ou basiques ou par chauffage.^[28]

3.4.1-2. Réaction de Mitsunobu

La synthèse des α -aminophosphonates par la réaction de Mitsunobu, est une amination nucléophile d'un α -hydroxyphosphonate. Elle a été réalisée par une réaction «one pot», entre un alcool, un azodicarboxylate, une triphénylphosphine et une amine (NH₃), elle conduit à l'azoture correspondant avec une inversion de configuration. L'azoture est ensuite réduit en amine par traitement avec la triphénylphosphine et une hydrolyse aqueuse avec un bon rendement (Schéma 3-2).^[29]

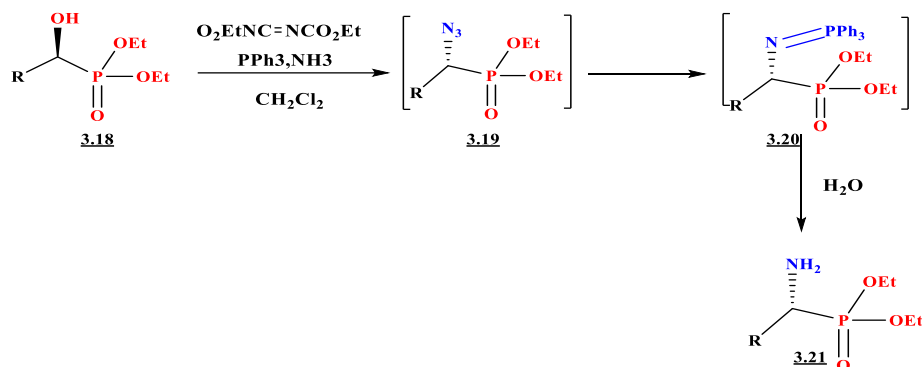


Schéma 3-2 : Synthèse des α -aminophosphonates *via* la réaction de Mitsunobu.

3.4.1-3. Réaction de Moedritzer-Irani

C'est une réaction de type Mannich, elle est une des meilleures méthodes pour la synthèse des α -aminophosphonates pour ses nombreux avantages. Elle permet d'accéder aux différents types de fonctions (acides phosphoniques, phosphiniques, phosphines) suivant le type de précurseurs utilisés. Dans ces processus, une imine synthétisée à partir d'un dérivé

[28] R.A. Cherkasov, *Russ. Chem. Rev.*, **1998**, 67, 857–882.

[29] T. Gajda, M. Matusiak, *Synth. Commun.*, **1992**, 22(15), 2193–2203.

aminophosphonique et d'un aldéhyde ou d'une cétone est souvent utilisée comme produit de départ.^[30]

L'alkylation énantiosélective de l'imine d'un dérivé du camphre est effectuée par traitement de l'imine avec du diisopropylamidure de lithium et divers agents alkylants en milieu acide (Schéma 3-3).^[31]

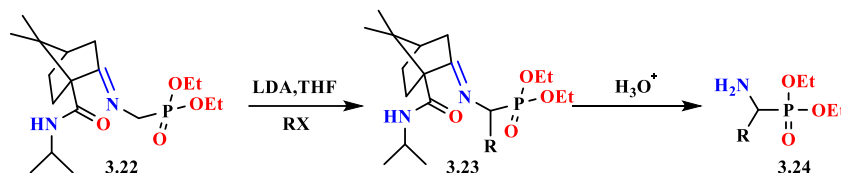


Schéma 3-3: Synthèse des α -aminophosphonates par alkylation énantiosélective *via* la réaction de Moedritzer-Irani.

3.4.1.4. Réaction de Kabachnik-Fields

La réaction de Kabachnik-Fields constitue une méthode de choix pour la synthèse des α -aminophosphonates. Cette réaction, indépendamment découverte par Kabachnik, Medved^[32] et Fields^[33] en 1952, est une réaction à trois composants s'effectuant en une seule étape «*one pot*» (Schéma 3-4).

Elle est réalisée à partir d'une amine, d'un dérivé carbonyle (aldéhyde ou cétone) et d'un dérivé hydrophosphorylé. Cette réaction peut être conduite en présence ou en absence de solvant, de catalyseur et de dérivé hydrophosphorylé, le plus utilisé est un hydrogénophosphonate de dialcyle.^[34]

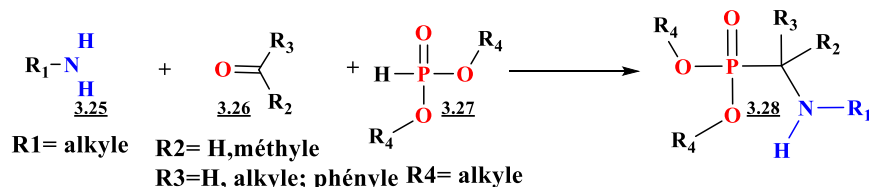


Schéma 3-4: Schéma général de la réaction de Kabachnik-Fields.

[30] L.C. Branco, J.N. Rosa, J.J.M. Ramos, C.A.M. Afonso. *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8(16), 3671–3677.

[31] G. Cabella, G. Jommi, R. pagliarin, G. Sello, M. Sisti *Tetrahedron.*, **1995**, 51, 1817–1826 ; E.K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74 6, 1528–1531.

[32] M. Kabachnik, T. Medved, *Dokl. Acad. Nauk SSSR.*, **1952**, 83, 689–692 ; M. Kabachnik, T. Medved *Chem. Abstr.*, **1953**, 47, 2724; G.D. Tibhe, S.L. Rivera, E.V. Díaz, O.G. Barradas, M. Ordoñez, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 34, 6573–6581.

[33] E.K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 6, 1528–1531.

Dar, A. Singh, A. Sahu, P. Patidar, A. Chakraborty, M. Sharma, B. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53(41), 5497–5502.

[34] G.D. Tibhe, S.L. Rivera, E.V. Díaz, O.G. Barradas, M. Ordoñez, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 34, 65–73.

Dans certains cas, la réaction Kabachnik-Fields est réalisée sans catalyseur. ^[35] Cependant, dans la plupart des cas, l'usage d'acides comme des bases permet d'améliorer les conditions de la réaction. ^[36] De nombreux acides ont été utilisés, comme le triflate d'aluminium (III) ou de magnésium, ^[37] le trichlorure d'indium, ^[38] le sulfate de magnésium, ^[39] la silice, ^[40] l'acide trifluoroacétique...etc. ^[41]

Bien que plusieurs mécanismes aient été proposés, le mécanisme réactionnel de la réaction de Kabachnik-Fields n'est, à l'heure actuelle, pas complètement élucidé. Il semble que le mécanisme dépende de la nature des réactifs. ^[42] Deux mécanismes généraux ont été proposés (Schéma 3-5) qui se distinguent par l'ordre dans lequel se font les deux étapes. La proposition A a consisté en une condensation de l'amine sur le composé carbonyle suivie de l'hydrophosphorylation de l'imine intermédiaire pour obtenir l' α -aminophosphonate, cette deuxième étape correspondant à la réaction de Pudovik. ^[43] Cette réaction est peut-être catalysée par diverses bases, ^[44] ou divers acides de Lewis comme le chlorure de diméthylaluminium, ^[45] le tri-fluorure de bore, ^[46] le tétrachlorure d'étain. ^[47] Dans la proposition B, l' α -aminophosphonate est formé par une hydroxyphosphorylation de l'hydrogénophosphonate de di-alkyle sur le composé carbonyle, qui constitue une réaction d'Abramov, ^[48] suivie de l'amination de l'hydroxyphosphonate intermédiaire.

[35] S. Chandrasekhar, C. Narsihmulu, S. S. Shameem, B. Saritha, S. J. Prakash, *Synlett.*, **2003**,4, 505–506.

[36] J. Lukszo, R. Tyka, *Synthesis.*, **1977**,50, 239–240.

[37] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, S. Sobhani, *Synthesis.*, **2004**,16, 2692–2696.

[38] B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *Org. Lett.*, **1999**, 1(8), 1141–1143.

[39] E. D. Matveeva, T. A. Podrugina, E. V. Tishkovskaya, L. G. Tomilova, N. S. Zefirov, *Synlett.*, **2003**,15, 2321–2324.

[40] B. Kaboudin, A. Rahmani, *Synthesis.*, **2003**,17, 2705–2708.

[41] T. Akiyama, M. Sanada, K. Fuchibe, *Synlett.*, **2003**,10, 1463–1464.

[42] J. Marina, S. Laura, M. Zeljko, V. Marijana, T. Piotro, T. B. Ljerka, *Lett. Org. Chem.*, **2009**, 6, 11–16.

[43] A. N. Pudovik, *Doklady Akad. Nauk SSSR.*, **1952**, 83, 865–868.

[44] A. Keplacz, A. Zwierzak, *Tetrahedron. Lett.*, **2002**, 43, 1079–1080.

[45] S. Doye, *Synlett.*, **2004**,10,1653–1672.

[46] I. Schlemminger, A. Willecke, W. Maison, R. Koch, A. Lützen, J. Martens, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans I.*, **2001**, 1, 2804–2816.

[47] S. Laschat, H. Kunz, *Synthesis.*, **1992**,1(2), 90–95.

[48] V. S. Abramov, *Doklady Akad. Nauk SSSR.*, **1950**, 73, 487–498; G. Samuel, R. Wiess, *Tetrahedron Lett.*, **1969**,10, 3529–3532.

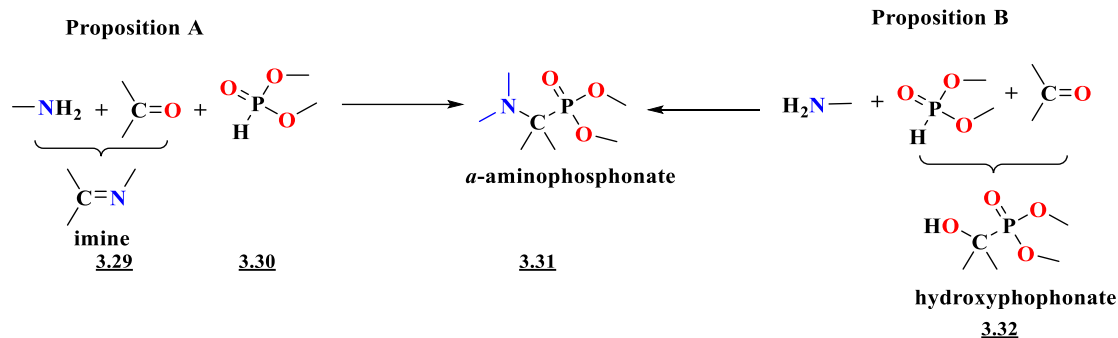


Schéma 3-5 : Proposition du mécanisme de la réaction de Kabachnik-Fields

Une autre modification de la réaction de Kabachnik-Fields utilise des dialkylphosphites silylés, générés *in situ*, qui jouent le rôle de nucléophile.^[49] Des chlorures de phosphore et des acides phosphoriques inorganiques sont également utilisés. Il est également possible d'ajouter des trialkylphosphites sur des imines^[50] ou des sels d'iminium,^[51] selon des réactions de type Arbuzov.

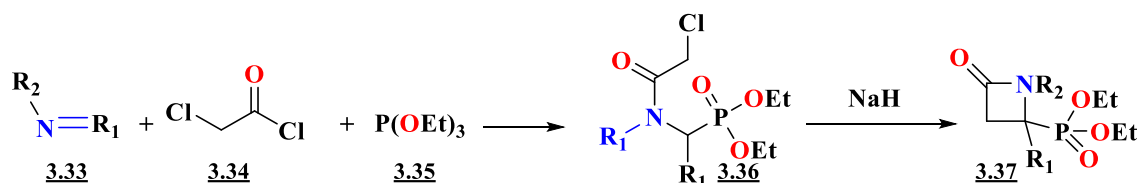


Schéma 3-6 : Synthèse d' α -aminophosphonates selon la réaction d'Arbuzov.

3.4.2. Synthèse des α -aminophosphonates via la réaction de kabachnik-fields dans des conditions vertes

Vu l'immense importance des α -aminophosphonates, les chercheurs se sont concentrés sur le développement de nouvelles méthodologies. Cependant, beaucoup d'entre eux ont signalé comme des méthodes souffrant de plusieurs inconvénients tels que, l'utilisation de sources de phosphore coûteuses et dangereuses, fortes températures, synthèse en plusieurs étapes, quantités stœchiométriques de catalyseur, des catalyseurs coûteux et sensibles à l'humidité, ainsi que l'utilisation de produits hautement toxiques.

[49] Y. V. Rassukana, P. Onys'ko, G. Grechukha, A. D. Sinitsa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 21,4181–1486.

[50] B. Boduszek, *Pol. J. Chem.*, **2001**, 75, 663–672 ; B. Boduszek, M. Soroka, *Pol. J. Chem.*, **2002**, 76, 1105–1111.

[51] A. Atmani, J. C. Combret, C. Malhiac, J. K. Mulengi, *Tetrahedron. Lett.*, **2000**, 41, 6045–6048 ; K. Moonen, C. V. Stevens, *Synthesis.*, **2005**, 20,3603–3612.

Le développement de méthodologies de synthèse non dangereuses pour les réactions organiques, est l'un des derniers défis pour les chimistes organiciens se basant sur les principes de la chimie verte.

Nous avons choisi de décrire ici quelques exemples qui nous semblaient intéressants dans la synthèse des α -aminophosphonates.

Tableau 3-3 : Certaines méthodes connues pour la préparation des α -aminophosphonates dans des conditions vertes.

S. no.	Reactant	Conditions	Composés	Rdt (%)	Ref
1	Aniline Benzaldéhyde	US, sans solvant et catalyseur t.a, 25-45s, P(OEt) 3.	α .aminophosphonates	84-99	[52]
2	Thiazol-2-amine Benzaldéhyde	H ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂ .14H ₂ O, P(OEt)3,US,Sans solvant, t.a	α .aminophosphonates	80-91	[53]
3	Nitroanilines Benzaldéhyde	Nitrate d'éthylammonium (EAN) (L.I), P (OEt) 3, t.a, 2- 5h.	α .aminophosphonates	85-95	[54]
4	Phenylmethana mine	Cyclohexanone , P(OEt)3, μ W 10min.	α .aminophosphonates	92	[55]
5	N-(4-amino-2- phenoxyphenyl) methanesulfona mide	Benzaldéhyde, P(OEt) 3, μ W Sans solvant ni catalyseur, 2-3min.	α .aminophosphonates	81-90	[56]
6	Amine primaire	Aldehyde, OP(OEt)3, ethyl lactate/H ₂ O (3 :2), US, t.a	α .aminophosphonates	0-100	[57]
7	2-aminothiazole	Aldehydes, dialkyl phosphites, CHS, μ W.	α .aminophosphonates	92	[58]
8	3-(4-amino-3- fluorobenzyl)-N methylbenzamid	Aldehydes aromatiques, OP(OEt)3, nano Sb ₂ O ₃ catalyst, sans solavant, 40- 50°C,30-60min.	α .aminophosphonates	85-95	[59]

[52] B. Dar, A. Singh, A. Sahu , P. Patidar , A. Chakraborty, M. Sharma, B. Singh. *Tetrahedron Letters.*, **2012**, 53, 5497–5502.

[53] S. Boughaba, S. Bouacida, Z. Aouf, O. Bechiri, N-E. Aouf. *Curr. Org. Chem.*, **2018**, 22(13), 1335–1341.

[54] A.D. Satish, S.R. Dnyaneshwar, K.R. Kharat, S.R. Mhaske, U.S. Deshmukh, R.P. Pawar. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21(19), 2527–2532.

[55] M.M. Kabachnik, E.V. Zobnina, I.P. Beletskaya, *Synlett.*, **2005**, 9, 1393–1396.

[56] B. Sujatha, S. Mohan, Ch. Subramanyam, K. Prasada Rao. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2017**, 192, 1110–1113.

[57] G Gao, MN. Chen, LP. Mo, ZH. Zhang . *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.*, **2018**, 194,528–532.

[58] M. Sudileti, V. Chintha, S. Nagaripati. *Med. Chem .Res.*, **2019**, 28, 1740–1754.

[59] S. Poola, MR.Nadiveedhi, S. Sarva, M. Gundluru. *Med.Chem.Res.*, **2019**, 28, 528–544.

Méthode microonde (μW), méthode ultrasons (US), CHS : Caffeine hydrogène sulfate, sb2O3 : trioxyde d'antimoine.

3-5. RÉACTIVITÉ DES α -AMINOPHOSPHONATES

3-5.1. En synthèse asymétriques

Au cours des dernières années, l'organocatalyse s'est développée rapidement et beaucoup d'attention a été accordée à la conception et application d'organocatalyseurs pour construire des liaisons asymétriques carbon-carbonées et carbone-hétéroatomes pour la préparation de composés énantiomériquement purs.^[60]

Les α -aminophosphonates chiraux constituent de bons organocatalyseurs d'aldolisation asymétrique. La *co*-catalyse par des bases organiques (DBU, DBN, TMG) permet d'augmenter la sélectivité *syn* jusqu'à des excès énantiomériques de 99%, tout en utilisant de faibles quantités de catalyseur.^[61] La même équipe a développé une autre classe de produits par l'addition de Michael de nitroalcane sur des cétones cycliques α, β -insaturés basée sur l'utilisation du même catalyseur chiral. La réaction est réalisée dans le THF en milieu basique à température ambiante (Schéma 3-7).^[62]

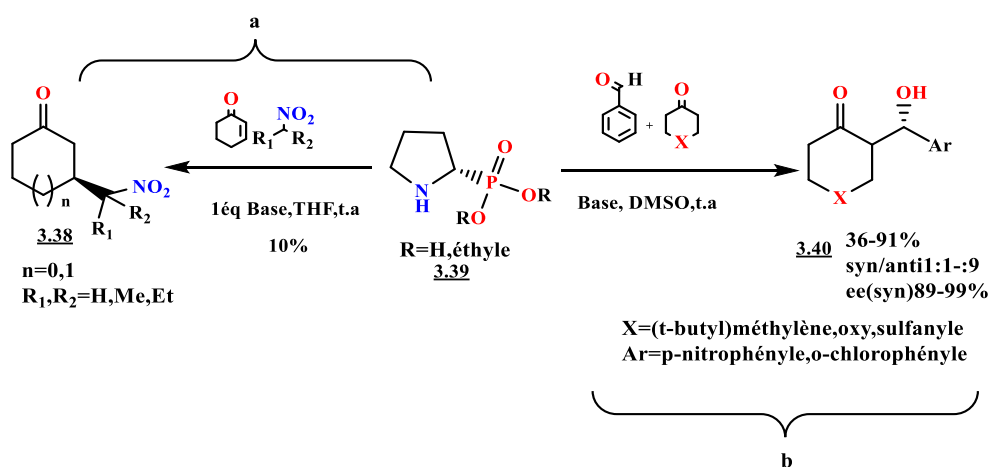


Schéma 3-7: a)-Addition de Michael catalysée par un dérivé α -aminophosphonate.

b)- Aldolisation asymétrique en présence des α -aminophosphonates chiraux.

3.5.2. En chimie des coordinations

[60] Z.Zeng, P. Luo, Y. Jiang, Y. Liu, G. Tang, P. Xu, Y. Zhao, G. Michael Blackburn. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 6973–6978.

[61] P. Diner, M. Amedjkouh, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4(11), 2091–2096.

[62] M. Malmgren, J. Granander, M. Amedjkouh, *Tetrahedron Asymmetry.*, 2008, 19(16), 1934–1940.

Le développement de nouvelles générations d'inhibiteurs écologiques synthétisés à base des phosphonates, en particulier la catégorie des α -aminophosphonates est l'une des solutions avantageées par un grand nombre de chercheurs. [63]

Le mode de protection des métaux contre la corrosion par les phosphonates consiste à inhiber les réactions d'oxydation effectuées en surfaces métalliques, en formant une couche protectrice des molécules adsorbées. [64,65]

Les dérivés α -aminophosphonates trouvent également des applications importantes dans le domaine de la complexation des métaux, où ils sont largement utilisés dans la complexation des métaux de transition [66], les métaux alcalins et alcalinoterreux [67] et les métaux lourds ainsi que dans les domaines de traitement des eaux et de la protection de l'environnement. [68] Les applications des dérivés α -aminophosphonates dans l'inhibition de la corrosion et de la complexation peut être expliquées par la présence des hétéroatomes N, O, P et des noyaux aromatiques dans leurs structures moléculaires, ce qui augmente leur affinité à former des complexes métalliques et des couches protectrices sur les surfaces métalliques et par conséquent améliore leurs efficacités inhibitrices de corrosion.

3-6. Intérêt pharmacologique des phosphonates et des α -aminophosphonates

3-6.1. Médicament à base de phosphonates

Bien qu'ayant un profit pharmacologique principalement attirant, la chimie des phosphonates a incité l'intérêt de la communauté scientifique, et le nombre d'études concernant leur synthèse ou leur activité biologique ne cesse de croître. Les phosphonates couvrent un large domaine d'applications allant des herbicides, insecticides et fongicides à des composés plus

[63] M. Prabakaran, K. Vadivu, S. Ramesh, V. Periasamy. *Egyptian Journal of Petroleum.*, **2014**, 23, 367–377.

[64] X.H. To, N. Pebere, N. Pelaprat, B. Boutevin, Y. Hervaud, *Corros. Sci.*, **1997**, 39, 1925–1934.

[65] N. Chafai, S. Chafaa, K. Benbouguerra, D. Daoud, A. Hellal, M. Mehri, *J. Taiwan Inst Chem E.*, **2017**, 70, 331–344.

[66] M.K. Mao, J.E. Franz. *Synthesis.*, **1991**, 11, 920–922.

[67] F. Fredoueil, M. Evain, D. Massiot, M. Bujoli-Doeuff, P. Janvier, A. Clearfield, B. Bujoli, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 3, 1508–1512.

[68] J.G. Mao, Z.K. Wang, A. Clearfield. *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 2334–2340.

intéressants pour l'être humain, tels que : anti-HIV, anticancéreux, antibactériens et antioxydants. [69,70]

Aujourd'hui, le marché est riche en médicaments préparés à partir des phosphonates et leurs dérivés. A titre d'exemple, les bis-phosphonates sont convenablement appliqués dans le traitement des maladies osseuses (Tableau 3-4). D'un point de vue thérapeutique, les bis-phosphonates sont divisés en deux catégories, ceux qui sont utilisés dans les hypercalcémies malignes et les ostéolyses tumorales et ceux qui sont utilisés dans l'ostéoporose. [71]

Tableau 3-4: Quelques médicaments à base des bisphosphonates.

Médicament à base du bis-phosphonate	Nom commercial®
Etidronate	DIDRONEL® Cp 200
Clodronate	CLASTOBAN® Gélules 400 mg, InjLYTOS® Cp 520 mg
Tiludronate	SKELID® Cp 200 mg
Pamidronate	ARÉDIA® Inj 15, 60 et 90 mg
Ibandronate	BONDRONAT® Inj 2 mg
Zolédronate	ZOMETA®, Inj 4 mg ACLASTA® Inj
Risédrone	ACTONEL®, Cp 30 mg

En plus, l'acide alendronique est un autre médicament synthétisé à partir des bisphosphonates, et commercialisé sous le nom de Fosamax® (Figure 3-7). Ce médicament est très employé dans le traitement de l'ostéoporose. [72]

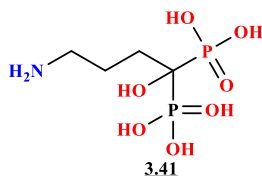


Figure 3-7 : L'acide alendronique (Fosamax®).

En outre, l'adéfovirdipivoxil (Hepsera®) est un médicament antiviral développé par Clercq *et coll* [73,74] à partir des nucléosides phosphonates, il est très utilisé pour traiter les

[69] R. Xiaoping, S. Zhanqian, H. Ling, *Heteroat. Chem.*, **2008**, 19(5), 512–516.

[70] O. M Ali1, H.H Amer, E. Abdeen, O. H Khallaf. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology.*, **2018**, 8, 1219–1225.

[71] R. Zarychanski, E. Elphee, P. Walton, J. Johnston. *Am. J. Hematol.*, **2006**, 81(1), 73–75.

[72] J. Iwamoto, T. Takeda, Y. Sato. *Curr. Med. Res. Opin.*, **2006**, 22(5), 919–928.

[73] E. De Clercq, A. Holy, I. Rosenberg, T. Sakuma, J. Balzarini, P.C. Maudgal. *Nature.*, **1986**, 323(6087), 464–467.

[74] S.J. Hadziyannis, N.C. Tassopoulos, E.J. Heahcote, T.T. Chang, G. Kitis, M. Rizzetto, P. Marcellin, S.G. Lim, Z. Goodman, J. Ma, S. Arterburn, S. Xiong, G. Currie, C.L. Brosgart. *N Engl J Med.*, **2005**, 352(26), 2673–2681.

malades de l'hépatite B chronique. Ce médicament agit en empêchant le virus de l'hépatite B de se reproduire (Figure 3-8).

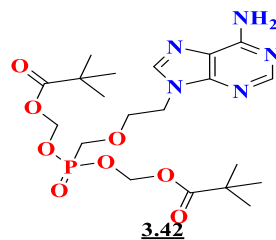


Figure 3-8 : Structure de l'adefovirdipivoxil (Hepsera®).

3-7. PRINCIPAL ACTIVITES BIOLOGIQUES DES α -AMINOPHOSPHONATES

La chimie des α -aminophosphonates nourrit également la recherche pharmacologique et trouve de nombreuses applications dans la synthèse de molécules bioactives et de produits naturels. Ils sont considérés comme une classe importante de composés phosphorylés, car ils montrent plusieurs activités biologiques intéressantes.

Tableau 3-5: Principales activités biologiques des α -aminophosphonates.

Entrée	Activités biologiques	Références
1	Antibactérienne et antifongique	[75,76,77]
2	Activité inhibitrice de la glucosidase	[78,79]
3	Antivirale	[80 ,81]
4	Analgésiques–Anti-inflammatoires	[54, 82,83]

- [75] N.M. Boshta, E.A. Elgamal, I. E. T. El-Sayed, *Monatsh. Chem.*, **2018**, 149, 2349–2358.
- [76] I. V. Galkina, K. R. Khayarov, R. R. Davletshin, A. Z. Gaynullin, A.V. Gerasimov, A. V., M.P. Shulaeva, V.I. Galkin. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.*, **2019**,463–466,DOI: 10.1080/10426507.2018.1539848.
- [77] D.A. Elsherbiny, M. A. Abdelgawad, M. E. El-Naggar. *International Journal of Biological Macromolecules.*, **2020**,163, 96–107.
- [78] M.S. Shaik, M. R. Nadiveedhi, M.Gundluru, S. Poola, R. Allagadda, A. R. Chippada, S.Reddy Cirandur. *Synthetic Communications.*, **2020**, 1–15. DOI: 10.1080/00397911.2019.1709208.
- [79] P. Sreelakshmi , S. Santhisudha, G. R. Reddy, Y.Subbarao, K. Peddanna, C. Apparao, C.S. Reddy . *Synthetic Communications.*, **2018**, 48, 1148–1163.
- [80] D. Xie, J. Shi, A. Zhang, Z. Lei, G. Zu, Y. Fu, X. Gan, L. Yin, B. Song, D. Hu. *Bioorganic Chemistry.*, **2018**, 80, 433–443.
- [81] Z.-G.Zeng, N. Liu, F. Lin, X-Y. Jiang,H-H. Xu. *Molecular Diversity.*, **2019**, 23,393–401.
- [82] B. Sujatha, S. Mohan, Ch. Subramanyam & K. Prasada Rao. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.*, **2017**, 192, 1110–1113.
- [83] R. E. Ivan, J. L.Viveros-Ceballosb , O. Cazares-Carreñob , A. González-Moralesb , B. F. Jesús c , M. López-Castillo c , R. S. Razo-Hernándezd , G. Castañeda-Corralc, M.Ordóñez. *Bioorg. Med. Chem.*, **2019**, 27, 2376–2386.

5	Cytotoxicity	[55,8485]
6	Antimicrobiennes–Anticancéreuses	[86,87,88]
7	Anticonvulsivantes	[89]
8	Antioxydant	[90,91,92]
9	Activité inhibitrice d'acétylcholinestrase	[93]
10	Anti-Alzheimer	[94]

3-8. CONCLUSION DU CHAPITRE

Dans ce chapitre, nous avons passé en revue quelques composés contenant le motif α -aminophosphonate, qui ont été synthétisés dans le but de trouver de nouvelles biomolécules capables d'interagir sélectivement ou bien d'interférer avec les processus biologiques. Il paraît évident que la présence du motif groupement phosphonate dans différentes molécules génèrent des activités biologiques diverses et très intéressantes, et leurs analogues, leurs homologues et leurs bioisostères sont des « leads » dans le domaine de la recherche en chimie médicinale.

Cependant, dans le cadre de la recherche de nouveaux agents antimicrobiens, cette piste est non documentée. Parmi les objectifs de cette thèse, la synthèse de nouvelles familles de dérivés α -aminophosphonates, en exploitant la chimie des benzoxazolones et de leurs analogues phosphonates, en utilisant des méthodes respectueuses de l'environnement.

-
- [84] Z. Rádai, T. Windt, V. Nagy, A. Füredi, N. Z. Z. Kiss, I. Randelović, S. Tóth. *New Journal of Chemistry*, **2019**, 35. Doi:10.1039/c9nj02144b
- [85] L. Jarosław; R. Edyta; M. Agnieszka; M. Marta; G. Gabriela; N. Karolina; K. Renata. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2019**, 14, 453–462.
- [86] K.M. Awad, M.F. Abdel-Aal, F.M. Atlam, H.A. Hekal. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2019**, 206, 78–88.
- [87] M. A. Azzam, H. A. Latif El-Boraey, I.El T. ElSayed. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2019**, 1–9. DOI: 10.1080/10426507.2019.1700258.
- [88] E. F. Ewies, M. El-Hussieny, N. F. El-Sayed, M.A. Fouad. *Euro. J. Med. Chem.*, **2019**, 180, 310–320.
- [89] P. Todorov, P. Peneva, J. Tchekalarova, M. Rangelov, S. Georgieva, N. Todorova. *Amino Acids*, **2019**, 51, 1527–1545.
- [90] N. Rajkoomar, A. Murugesan, S. Prabu, R.M. Gengan. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2020**, 10.1–8.
- [91] R.S. Nayab, S. Maddila, M.P. Krishna, J. J.T. Salam, B. S. Thaslim, V. Chintha, R. Wudayagiri, V. Nagam, V. Tarte, S. Chinnam, N. R. Chamarthi. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, **2020**, 1–7, DOI:10.1080/10799893.2020.1722166.
- [92] M. M. Azaam, El-R. Kenawy, A.S. Badr El-din, A.A. Khamis, M.A. El-Magd. *Journal of Saudi Chemical Society*, **2018**, 22, 34–41
- [93] S. Shaikh, P. Dhavan, M. M. V. Ramana, B. L. Jadhav. *Molecular Diversity*, **2020**, 1–15, doi:10.1007/s11030-020-10060-y
- [94] S. Zaout, S. Chafaa, A. Hellal, O. Boukhemis, L. Khattabi, H. Merazig, N. Chafai, C. Bensouici, L. Bendjeddouc. *Journal of Molecular Structure*, **2020**, 1225, 129121.

PARTIE 02

RESULTATS ET DISCUSSIONS

PARTIE 02 : CHAPITRE 04

Approche Chimique

Chapitre 4: Approche chimique

4-1. INTRODUCTION

L'industrie chimique s'est considérablement développée au cours de ces dernières années ; afin de préserver la santé humaine et environnementale, un grand intérêt est accordé à la «chimie verte». Le développement de nouveaux procédés propres et efficaces pour la préparation de nouveaux composés élaborés est actuellement un axe de recherche très important dans le domaine de la chimie organique.

Dans ce chapitre, nous allons donc présenter et décrire une étude d'investigation sur la synthèse de deux séries d'hétérocycles de type 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3*H*-benzoxazole et 3-méthyl-6- α -aminophosphonates-2-oxo-3*H*-benzoxazole, utilisant le composé 3-méthyl-6-carbaldehyde-2-oxo-3*H*-benzoxazole en tant qu'intermédiaires pour accéder aux différents composés hétérocycliques azotés-oxygénés ci-dessous (Figure 4-1).

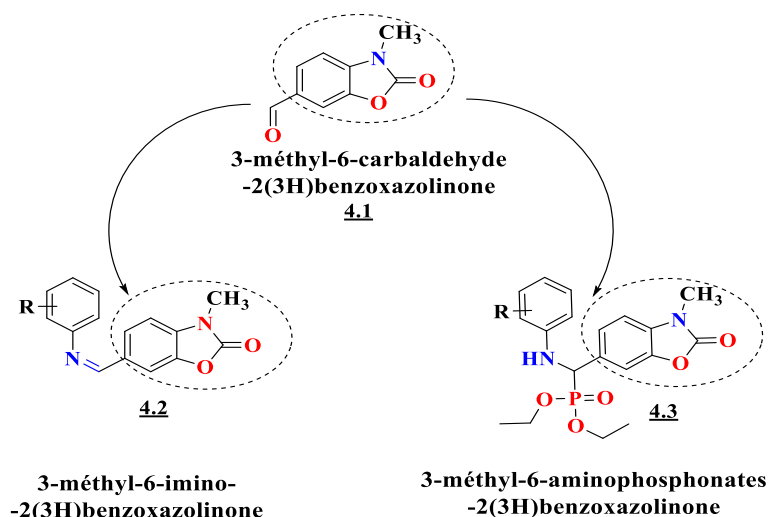


Figure 4-1: Synthèse des imines et α -aminophosphonates à partir de 3-méthyl-6-carbaldehyde-2-oxo-3*H*-benzoxazole.

Pour y'arriver à effectuer nos réactions dans un milieu respectueux de l'environnement dans les meilleures conditions possibles (rendements, temps réduits, et pureté des produits de la réaction). Nous avons ainsi tentés d'utiliser les irradiations ultrason, l'eau ainsi que le jus de citron comme des méthodes plus souples et plus faciles pour une grande variété de synthèse par rapport aux méthodes utilisant le chauffage classique.

Le point de départ de ce travail réside par conséquent dans la synthèse des matières premières particulièrement de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole ainsi que les différents dérivés 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole et 3-méthyl-6-carbaldehyde-2-oxo-3*H*-benzoxazole à partir de

l'ortho-aminophénol, en utilisant des procédures de synthèse couramment utilisées au laboratoire pour leur préparation.

Le premier volet de notre travail se rapporte à la préparation des dérivés dont la structure générale est présentée dans la figure ci-dessous (Figure 4-2). Donc, nous avons greffé le groupement amine au niveau de la position 6 de la 3-méthyl-6-carbaldéhyde-2-oxo-3*H*-benzoxazole dans différentes conditions expérimentales, dans l'objectifs de trouver les conditions opératoires optimales qui nous ont permis de synthétiser nos composés finaux imines souhaités.

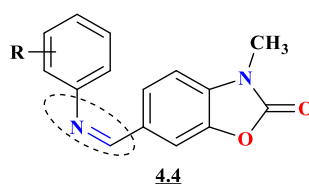


Figure 4-2: Structure générale des imines à base de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole.

Dans un deuxième volet, nous avons réussi la synthèse de toute une nouvelle famille d' α -aminophosphonates à base du motif structural 2-oxo-3*H*-benzoxazole *via* une réaction multi-composants de Kabachnik-Fields, sous irradiation ultrasonique à partir de trois composés; la triéthylphosphite, le 3-méthyl-6-carbaldéhyde-2-oxo-3*H*-benzoxazole, et les amines aromatique convenablement substituées dont la structure est rapportée dans la figure 4-3 suivante, la réaction est menée à température ambiante, sans solvant ni catalyseur.

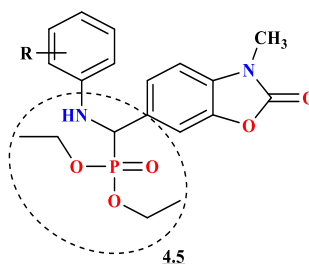


Figure 4-3: Structure générale des α -aminophosphonatesbenzoxazoloniques.

La synthèse du précurseur de départ, le 3-méthyl-6-carbaldéhyde-2-oxo-3*H*-benzoxazole nécessite deux étapes successives. Tout d'abord, on commence par la synthèse de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole, suivie d'une réaction de N-méthylation en position 3 du cycle benzoxazolonique respectivement pour conduire aux dérivés N-substitués correspondants 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazoles.

4-2. SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES DE DÉPART

Pour la fusion d'un cycle oxazolonique avec un noyau benzénique pour conduire aux composés hétérocycliques azotés-oxygénés correspondants, plusieurs méthodes ont déjà été rapportées dans la littérature, notamment celles permettant la synthèse des 2-oxo-3*H*-benzoxazoles. Ces méthodes diffèrent notablement en fonction des substituants initialement présents sur le noyau aromatique des réactifs de départ utilisés. [1]

4.2-1. Synthèse de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole

Comme nous l'avons déjà précisé au cours du premier chapitre, il existe plusieurs méthodes de synthèse de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole. Dans notre travail nous l'avons synthétisé par fusion entre l'urée et l'*o*-aminophénol dans un milieu acide pendant 3 heures par chauffage entre 160-165°C, ce qui nous a permis l'obtention de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole avec un rendement quantitatif de 97% (Schéma 4-1) [2]

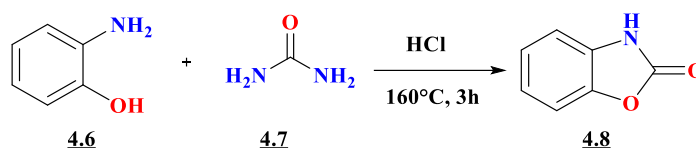
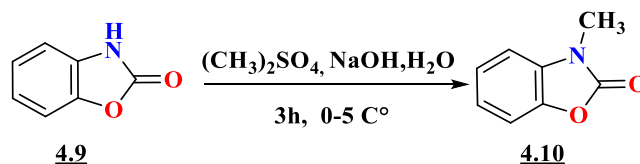


Schéma 4-1: Synthèse de la 2-oxo-3*H*-benzoxazole à partir de l'urée.

4.2-2. Synthèse de la 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole

Nous avons réalisé la méthylation de l'atome d'azote benzoxazolonique, dans un milieu basique aqueux en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium 0.5M. La 2-oxo-3*H*-benzoxazole forme un sel de sodium, hydrosoluble, plus réactif vis à vis des agents alkylants électrophiles tels que le sulfate de diméthyle. La pureté de la 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole obtenue, après plusieurs lavages à l'eau distillée a été jugée suffisamment pure pour être utilisée dans l'étape suivante sans purification supplémentaires (Schéma 4-2). [3]



[1] W. Yahia. *Thèse de doctorat en chimie organique pharmaceutique*, Université Badji Mokhtar – Annaba, **2011**.

[2] G. Eren, S. Unlü, M. T Nuñez, L. Labeaga, F. Ledo, A. Entrena, E. Banoğlu, G. Costantino and M. F. Sahin, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 6367–6376.

[3]. P. Renard, D. Lesieur, C. Lespagnol, M. Cazin, C. Brunet, J.C. Cazin. *European Journal of Medicinal Chemistry.*, **1980**, 15, 453–456.

Schéma 4-2: Méthylation de l'atome d'azote benzoxazolonique.

4.2-3. Synthèse de la 3-méthyl-6-carbaldéhyde-2-oxo-3H-benzoxazole

La formylation des composés organiques est une réaction classique très importante en synthèse organique, et de nombreuses méthodes sont disponibles dans la littérature. [4][5]

La réaction de Duff [6] est une méthode de formylation pour les phénols riches en électrons, utilisant l'hexaméthylènetétramine (HMTA) en tant qu'agent de formylation en présence d'un catalyseur acide.

Donc, le premier volet de notre travail concerne la réaction de formylation en position 6 du noyau aromatique benzoxazolonique. Nous allons évoquer les conditions de cette réaction qui ouvre l'accès au substrat 2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldéhyde.

C'est ainsi que le dérivé 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldéhyde a été préparé *via* une réaction de formylation du 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole, avec l'hexaméthylènetétramine (HMTA) dans l'acide polyphosphorique (PPA) à 150°C. Au cours de cette réaction, les positions 5 et 6 du noyau aromatique sont activées, et étant donné que l'azote en position 3 et l'oxygène en position 1 du cycle oxazolinonique sont des atomes donateurs d'électrons; on doit signaler que la réaction est régiosélective, et seul le dérivé en 6 est formé avec un rendement de 77% (Schéma 4-3). [7]

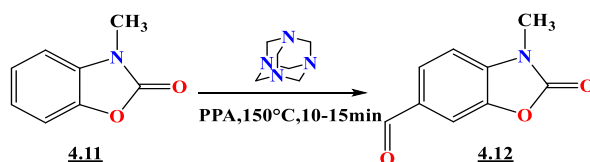


Schéma 4-3: Formylation de 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole *via* la réaction de Duff.

Nous avons donc présenté dans cette partie l'emploi d'un procédé qui nous a permis d'accéder au composé benzoxazolonique, comportant une fonction aldéhyde en position 6 du noyau benzénique. Ce dernier composé va ensuite nous servir de substrat précurseur pour la synthèse de plusieurs composés du type 6- α -aminophosphonates et 6-imino-benzoxazoloniques différemment substituées et polyfonctionnalisés, qui ont ensuite été évaluées pour leurs activités antibactériennes et antifongiques, ainsi que le pouvoir antioxydant.

[4] T. V. Hansen, L. Skattebøl. *Org. Synth.*, **2005**, 82, 64–68.

[5] G. Casiraghi, G. Casnati, M. Cornia, A. Pochini, G. Puglia, G. Sartori, R. Ungaro. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1978**, 1, 318–321.

[6] C. Mannich. *Arch. Pharm.*, **1917**, 255, 261–276.

[7] J.P. Bonte, D. Lesieur, C. Lespagnol, M. Plat, M. Cazin. *Euro. J. Med. Chem.*, **1974**, 9, 491–496.

4-3. SYNTHÈSE DES IMINES DERIVES DE 3-METHYL-6-IMINO-2-OXO-3H-BENZOXAZOLES (4a–4h)

Dans cette étape de la synthèse, nous allons aborder la méthode de synthèse que nous avons choisie afin d'accéder aux divers 6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles, à partir d'une condensation entre le dérivé 3-méthyl-6-carbaldéhyde-2-oxo-3H-benzoxazole et les différentes amines aromatiques convenablement substituées (Schéma 4-4). Nous supposons que l'effet de l'introduction d'un groupement imino en position 6 du noyau aromatique de l'hétérocycle benzoxazolinonique, pourrait être en mesure d'améliorer le pouvoir de l'effet biologique souhaité, et par conséquent le développement de nouveaux agents à propriétés biologiques potentielles.

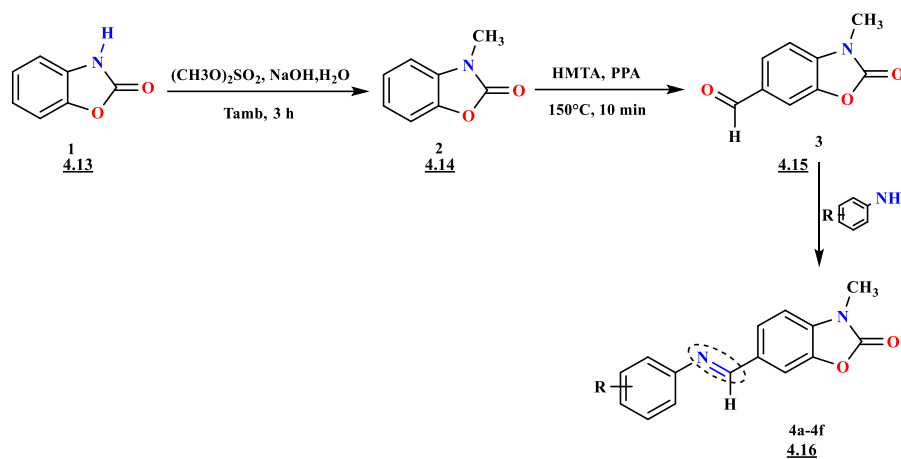


Schéma 4-4: Synthèse des imines benzoxazolinoniques 4a–4h.

Sachant que les atomes de carbone des aldéhydes sont des électrophile, donc ils peuvent logiquement subir une addition nucléophile par des amines, permettant le remplacement de la liaison C=O et la création des doubles liaisons Carbone-Azote (C=N) qui sont généralement réalisés avec des catalyseurs acides et quelques fois basiques après élimination d'une molécule d'eau.

Les stratégies de synthèses des imines effectuées et publiées dans la littérature expriment bien l'utilisation de certaines différentes techniques, [8] dont plusieurs d'entre eux possèdent un certain nombre d'inconvénients liés à la pollution de l'environnement, la rentabilité et surtout le faible rendement.

En conséquence, nous avons décidé d'exploiter des méthodes favorables à la fois simples, rapides et efficaces afin d'arriver aux différentes imines benzoxazolinoniques.

[8] A.A. Abdel-Aziz, A.N.M. Salem, M.A. Sayed, M.M. Aboaly. *J. Mol. Struct.*, **2012**, 1010, 130–138.

Dans la continuité des recherches développées dans notre groupe sur la synthèse des hétérocycles à base du pharmacophore 2-oxo-3H-benzoxazole, ainsi que l'utilisation des procédures vertes en synthèse organique, nous rapportons une étude comparative de synthèse d'imines correspondants, en utilisant d'une part, le chauffage conventionnel et des procédures vertes sous irradiation ultrasonique et agitation dans l'eau et le jus de citron comme solvant et catalyseur naturel. D'autre part. Ces méthodes sont expérimentalement propres, simples, à rendement généralement élevé en plus d'un temps de réaction très réduit par rapport au chauffage classique.

4.3-1. Mécanisme de formation des imines benzoxazolinoniques

Le mécanisme probable pour cette réaction de condensation est décrit dans le schéma 4-5). La réaction de condensation se produit en 3 étapes. Premièrement, le catalyseur acide acétique glacial (GAA) réagit avec le carbaldéhyde en donnant son proton acide pour former le cation oxonium (A), et rend le groupe carbonyle de l'aldéhyde plus sensible aux attaques nucléophiles par l'amine aromatique (B), un cation intermédiaire hydroxyiminium (C) est formé. On note dans cette réaction que l'élimination de l'eau est nécessaire pour déplacer l'équilibre vers la formation de l'imine benzoxazolinonique finale (D), utilisant comme solvant le méthanol.

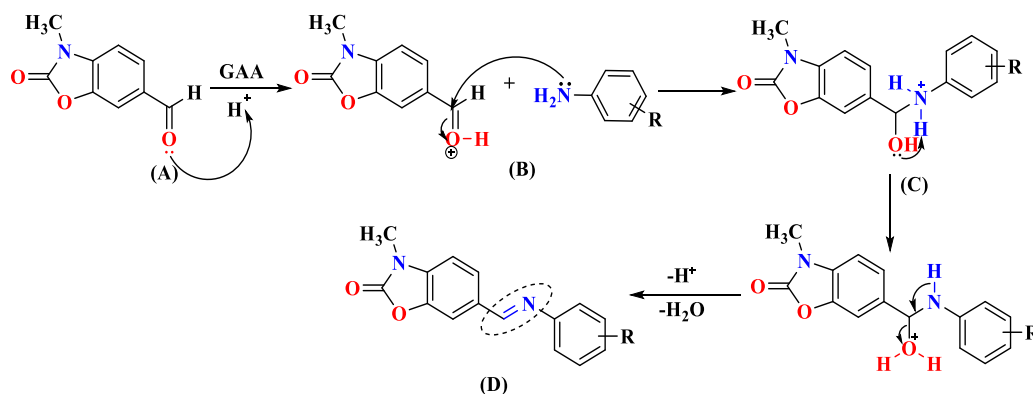


Schéma 4-5: Mécanisme de formation des imines en présence d'un catalyseur acide.

4.3-2. Synthèse des imines (4a–4j) sous chauffage classique (méthode A)

Dans une première tentative, nous avons essayé une réaction de condensation d'un mélange équimolaire de 3-méthyl-6-carbaldéhyde-2-oxo-3H-benzoxazole et les différentes amines aromatiques dans le méthanol à reflux avec des quantités catalytiques de l'acide acétique glacial pendant 1-5h. La chromatographie sur couche mince a indiqué l'apparition d'une nouvelle tâche confirmant la formation de nouveaux produits. Ces derniers ont été

recupérés par simple filtration du milieu réactionnel, lavés avec le méthanol à froid, séchés et purifiés. Les produits ont été obtenus avec des rendements quantitatifs. Les propriétés physicochimiques, et les données spectroscopiques sont présentées dans la partie expérimentale (Schéma 4-6).

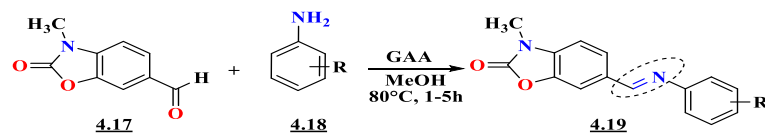


Schéma 4-6: Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3*H*-benzoxazoles 4a-4j.

Nous rapportons dans le tableau 4-1 ci-dessous les résultats de synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3*H*-benzoxazoles (4a-4j) par la méthode classique (méthode A).

Tableau 4-1: Les résultats obtenus sous chauffage conventionnel

Entrée	Structure	Rdt-temps	Entrée	Structure	Rdt-temps
4a		28%-5h	4b		53%-4h30
4c		64%-4h	4d		75%-2h30
4e		72%-3h	4f		48%-5h
4g		53%-3h	4h		-
4i		-	4j		-

4.3-3. Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles (4a-4g) sous certaines conditions de chimie verte

Bien que la chimie soit indispensable au développement des sociétés modernes, son image auprès de la majeure partie de la population est celle d'une industrie polluante et dangereuse. Depuis la prise de conscience des répercussions des activités économiques sur les systèmes naturels qui a conduit la première conférence mondiale sur l'environnement en juin 1972 à Stockholm, divers programmes de recherches visant à réduire la pollution ont été mis en place. En ce qui concerne la chimie, ce n'est qu'en 1991 que P.T. Anastas qui serait alors le responsable de la direction Générale de la chimie industrielle à l'Agence pour la protection de l'Environnement des États-Unis, a énoncé le concept de «Green Chemistry». L'objectif de la chimie verte, également nommé «chimie en faveur du développement durable» ou encore «chimie éco-compatible», est de prévenir la pollution en concevant des produits et procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer à la source l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses. ^{[9][10]}

Des nouveaux procédés mettant en pratique une chimie sécuritaire incitent les chercheurs à revoir leurs conditions réactionnelles en remplaçant les techniques classiques par des méthodes alternatives utilisant les conditions de la chimie verte telle que:

- Les techniques d'activation par micro-ondes ou ultrasons.
- Les solvants verts.
- La catalyse verte.

Dans cette contribution, il nous a semblé intéressant de mettre au point des méthodes performantes en faisant intervenir quelques principes de la chimie verte (ultrasons, l'eau et le jus de citron) pour la synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles (Schéma 4-7).

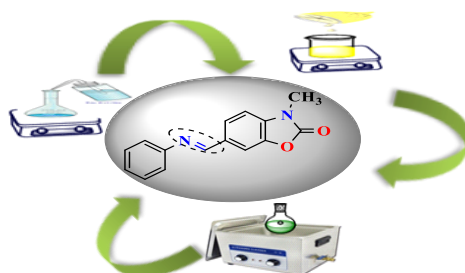


Schéma 4-7: Schéma synoptique pour la synthèse d'imines par des méthodes vertes

[9] J. H. Clark, D. J. Marcquarrie, *Handbook of Green Chemistry & Technology*, Blackwell Publishers, Oxford, **2002**.

[10] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 686-694.

4.3.3-1. Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles (4a–4g) sous irradiations ultrasons (méthode B)

Les ultrasons maintiennent ou activent une large gamme de processus chimiques et physiques. ^[11] Ils sont largement utilisés dans différents domaines et dans divers secteurs particulièrement en chimie organique décrit par le terme sonochimie qui a intrigué beaucoup de laboratoires de recherche au cours de ces dernières années. ^[12] Elles se sont avérées être des dispositifs de valeurs considérables et uniques pour la synthèse organique. ^[13]

Dans ce travail, nous avons synthétisé sous irradiations ultrasoniques de nouvelles 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles à partir du 6-carbaldéhyde-2-oxo-3H-benzoxazole et des amines aromatiques convenablement substitués avec de bons rendements et en un temps de réaction très court (Schéma 4-8). Les résultats obtenus de l'étude sont regroupés dans le tableau Tableau 4-2.

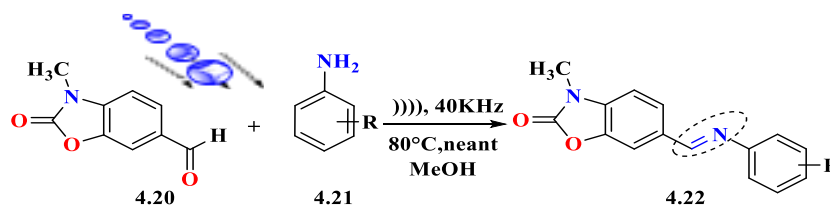


Schéma 4-8: Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles sous ultrasons.

De nouveaux milieux réactionnels sont utilisés visant à réduire ou à éliminer l'emploi des solvants organiques, coûteux, souvent toxiques, posant des problèmes de sécurité d'utilisation et d'élimination. ^[14]

4.3.3-2. Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles (4a–4e) sous Agitation dans le jus de citron (méthode C)

De nos jours, plusieurs agrumes existent, beaucoup d'entre eux sont bon pour la santé. Le citron a une énorme importance dans notre vie quotidienne, ce fruit est une source immense de bienfaits nous procure beaucoup de vitamine. Il contient des niveaux élevés de la vitamine C, également connus sous le nom d'acide ascorbique. L'acide principal constituant le citron est l'acide citrique, qui constitue autour 5 à 8% du jus du citron.

[11] T. J. Mason, D. Peters, *Practical, Sonochemistry, Power Ultrasound: Uses and Applications*, Ellis Horwood: Chichester., **2002**.

[12] A. M. Malekzadeh, S. Shokrollahi, A. Ramazani, S. J. Tabatabaei Rezaei, P. A. Asiabi, S. W. Joo, *Cent. Eur. J. Energ. Mater.*, **2017**, 14, 1–15.

[13] G. Cravotto, P. Cintas. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 180–196.

[14] R. A. Sheldon, *Green Chem.*, **2005**, 7, 267–278.

D'autres acides sont également présents, bien que dans des concentrations inférieures que celle de l'acide citrique. L'acide malique est l'un de ces derniers, présent à environ 5% de la concentration de l'acide citrique. [15]

Tableau 4-2: Les résultats obtenus par la synthèse sous ultrasons.

Entrée	Structure	Rdt/temps	Entrée	Structure	Rdt/temps
4a		52% 3min	4b		79% 2min
4c		91% 15min	4d		88% 3min
4e		83% 2min	4f		72% 5min
4g					

Le jus de citron en tant que catalyseur normal, dû à son nature acide ($pH=2.4$) a été trouvé pour être un substitut approprié pour différents catalyseurs acides. Les réactions dans le jus de citron se révèlent d'une efficacité évidente tout en constituant un procédé propre, sûr et économique. Des améliorations considérables et des simplifications des modes opératoires sont apportées par rapport aux méthodes classiques.

Traditionnellement, ces imines peuvent ont été préparées par une réaction entre des amines primaires et des aldéhydes aromatiques comme agents carbonyles de condensation, dans l'éthanol comme solvant, et en présence d'une quantité catalytique d'acide organique. Toutefois, ce procédé présente de nombreux inconvénients.

[15] E.G. Molina, R.D. Perles, D. A. Moreno, C. G. Viguera, *J Pharm Biomed Anal.*, **2010**, 51, 327–345.

Dans ce cas, nous avons tenté une réaction de condensation entre la 3-méthyl-6-carbaldéhyde-2-oxo-3*H*-benzoxazole et certains amines aromatiques dans le jus de citron comme solvant et catalyseur acide naturel de la réaction. L'évolution de la réaction a été suivie par CCM, et elle a montré l'apparition d'une nouvelle tâche moins polaire caractéristique du produit imine formé (Schéma 4-9).

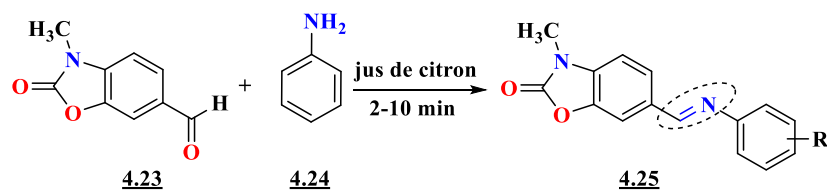


Schéma 4-9: Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3*H*-benzoxazoles dans le jus de citron.

Le produit est récupéré par simple filtration du milieu réactionnel avec un bon rendement. Les résultats obtenus par la synthèse dans le jus de citron sont présentés dans le Tableau 4-3.

Tableau 4-3: Résultats obtenus par la synthèse dans le jus de citron.

Entrée	Structure	Rdt-temps	Entrée	Structure	Rdt-temps
4a		64%– 10min	4b		53%–5min
4c		78%–5min	4d		66%–10min
4e		58%–5min			

4.3.3-3. Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles (4a–4h) sous agitation dans l'eau (méthode D)

L'utilisation de l'eau comme solvant peut constituer une alternative intéressante dans le cadre de la chimie verte.^[16] Les travaux de recherche menés dans ce domaine ont permis de montrer que de nombreuses réactions de la chimie de synthèse peuvent être menées dans ce solvant, ce qui permet de limiter l'utilisation de solvants organiques sources de pollution, leurs vapeurs contribuent à l'effet de serre et peuvent catalyser la destruction de la couche d'ozone, de plus ils sont souvent toxiques pour l'homme, les animaux et les plantes et même si en principe tous les solvants peuvent être capturés et purifiés, en réalité une partie est toujours perdue dans l'environnement.^[17]

Si l'eau, solvant très abondant, bon marché, non toxique et ininflammable, peut apparaître comme le solvant "vert" idéal pour réaliser des réactions, il convient de tenir compte de l'ensemble du procédé.

Nous avons choisi d'utiliser l'eau comme solvant pour développer la synthèse de certains 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles de la même manière que dans les cas précédents par réaction du 3-méthyl-6-carbaldéhyde-2-oxo-3H-benzoxazole avec certaines amines aromatiques (Schéma .10). Notre nouvelle méthode présente l'avantage de ne nécessiter ni catalyseur acide ni solvant organique pour la séparation de l'eau azéotropique. Le produit peut être isolé dans quelques minutes avec d'excellent rendement par simple filtration (Tableau 4-4).

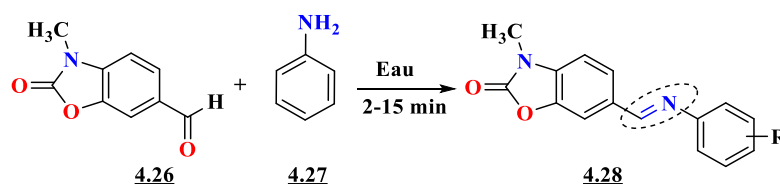
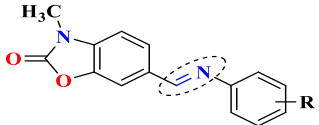
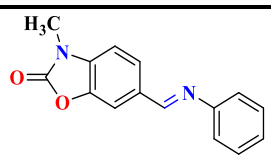
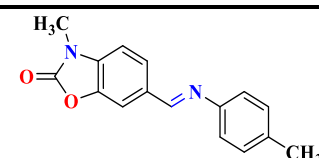
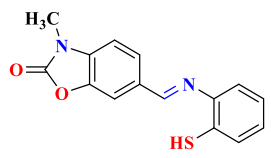
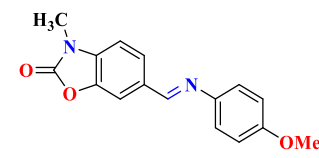
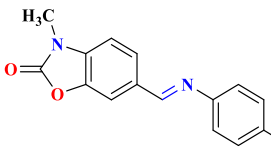
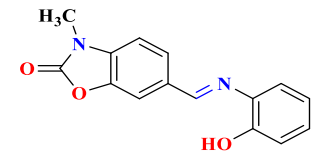
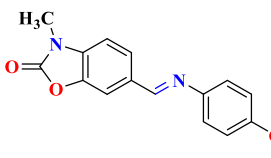
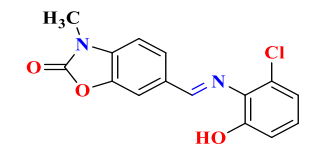


Schéma 4-10: Synthèse des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles sous agitation dans l'eau.

[16] R. N. Butler, A. G. Coyne, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 6302–6337.

[17] R. Breslow. *The Principles of and Reason for Using Water as a Solvent for Green Chemistry in Handbook of Green Chemistry.*, **2010**, 1–30.

Tableau 4-4: Résultats obtenus de la synthèse dans l'eau des 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3*H*-benzoxazoles.

					
Entrée	Structure	Rdt-temps	Entrée	Structure	Rdt-temps
4a		43%-5min	4b		66%-10min
4c		87%-2min	4d		75%-3min
4e		62%-5min	4f		84%-7min
4g		32%-10min	4h		71%-2min

Dans ce travail, une étude comparative a été effectuée en réalisant diverses méthodes de synthèse pour conduire aux 3-méthyl-6-imino-2-oxo-3*H*-benzoxazoles. La mise en œuvre d'emploi de quelques critères de la chimie verte, permet de développer des procédés à la fois économiquement fiable, écologiquement durable et socialement équitable.

La synthèse par le chauffage classique a permis de préparer une nouvelle série de d'imines benzoxazoloniques avec des rendements moyennement modérés à bons de 28–75% et en un temps relativement long (3–5heure). Les résultats obtenus lors de l'utilisation de cette méthode indiquent que certaines réactions de condensation ne sont pas atteintes (**4h–4j**), pour peut-être des raisons d'effets électroniques pour les amines aromatiques correspondantes, l'explication de ces causes seront exprimés et justifiées par la suite de nos travaux dans l'approche théorique. Cette méthode présente certains inconvénients, tels que un temps de

réaction relativement prolongé, températures de réaction élevées, excès de réactifs–catalyseurs déshydratants coûteux, catalyseurs sensibles à l'humidité, appareils spéciaux, etc.

Compte tenu de ces faits et afin d'éviter les problèmes de cette chimie, il est donc nécessaire d'optimiser les conditions de la réaction, nous avons décidé de synthétiser des imines substitués en utilisant des approches vertes.

Le développement d'une méthode efficace sous irradiations ultrasoniques pour la préparation d'imines benzoxazoloniques a été nécessaire afin de mieux comprendre leur rôle dans l'amélioration des rendements et l'accélération de la vitesse de réaction par une réduction significative du temps. Cette technique a donnée de meilleurs résultats concernant les rendements (52–91%) par rapport au chauffage classique et un temps de la réaction réduit (2–15 min).

Logiquement, nous avons concentré notre attention sur la protonation des hétéroatomes lors de la transformation organique par des acides naturels. À cet égard, nous avons effectué la synthèse de ces mêmes produits par la condensation entre le 3-méthyl-6-carbaldéhyde-2-oxo-3*H*-benzoxazole et les amines aromatiques dans une quantité stœchiométrique de jus de citron comme catalyseur et solvant naturel. Cette méthode est plus sûre et écologique, impliquant des conditions de réaction douce et un traitement simple. Le temps peut être réduit (5–10min) et on arrive à des rendements qualitatifs de produit (53–78%).

D'autre part, la synthèse dans des solvants verts particulièrement l'eau nous a permis de synthétiser toutes une nouvelle série d'imines benzoxazoloniques. Cette réaction a été achevée en des temps de réaction plus courts (2–10 min) avec des rendements de modérés à bons (32–87%). Il est intéressant de mentionner que la méthode de la voie verte présente des procédures de traitement simples, c'est-à-dire une simple filtration pour isoler les produits car ils sont insolubles dans l'eau et les produits souhaités ont été obtenus avec des rendements satisfaisants sans autre purification.

Nous rapportons dans le tableau **II.1.5** ci-dessous, l'étude comparative des rendements fournis par les quatre méthodes, pour les composés imines benzoxazoloniques synthétisés (**4a–4k**).

Tableau 4-5: Etude comparative des rendements fournis par les quatre méthodes.

Entrée-R	Méthode (A)		Méthode (B)		Méthode (C)		Méthode(D)	
	Temps (min)	Rdt (%)	Temps (min)	Rdt (%)	Temps (min)	Rdt (%)	Temps (min)	Rdt (%)
4a -4-CH ₃	270	53	2	79	5	53	10	66
4b -H	300	28	3	52	—	—	3	43
4c -4-NO ₂	—	—	—	—	—	—	—	—
4d -2-SH	240	64	15	91	5	78	2	87
4e -4-COOH	—	—	—	—	—	—	—	—
4f -2-OH	300	48	5	72	10	64	7	84
4g -4-Cl	—	—	—	—	—	—	10	32
4h -4-OH	180	72	2	83	—	—	5	62
4i -4-OCH ₃	180	75	3	88	1066	—	3	75
4j -4-SO ₂ -NH ₂	—	—	—	—	—	—	—	—
4k -5-Cl-2OH	180	53	7	79	5	58	2	71

Méthode (A) : Chauffage conventionnel ; Méthode (B) : Ultrasons ; Méthode (C) : Jus de citron ; Méthode(D) : Agitation dans l'eau.

Toutes ces méthodes de synthèse que nous avons ainsi appliquée (Méthode A, Méthode B, Méthode C et Méthode D), nous a permis de reproduire avec des rendements acceptables et qui peuvent être améliorés en jouant sur les conditions expérimentales, toute une série de dérivés imines benzoxazoloniques qui se sont révélés, dans tous les cas identiques aux produits obtenus dans le cas de l'utilisation du chauffage classique.

Les structures des imines benzoxazoloniques (**4a-4g**) ont été établies sur la base des données spectroscopiques usuelles ; ¹H-RMN, ¹³C-RMN et FT-IR.

4.3.4. Caractérisations spectrales

Les données spectrales des produits isolés étaient totalement compatibles avec les structures proposées. Le spectre infrarouge des composés préparés révèle l'absence de la bande à environ 1700 cm⁻¹ pour le groupe carbonyle (C=O) de l'aldéhyde de départ et la présence d'une bande dans la région de 1600-1616,27 cm⁻¹ attribuée à la liaison du groupe

azométhine ($-\underline{\text{N}}=\underline{\text{C}}\text{H}-$), confirmant ainsi la formation de l'imine dans tous les cas que nous avons étudiés.

De plus, la formation des imines cibles synthétisés a été confirmée par l'apparition d'un singulet à $\delta = 8,46-8,76$ pour les protons méthiniques caractéristiques du proton azométhine, $-\text{N}=\underline{\text{C}}(\underline{\text{H}})-$ dans les spectres de ^1H -RMN. Les protons aromatiques dans ces imines sont apparus dans l'intervalle de $\delta = 6,79-8,16$. Les signaux dus aux protons benzoxazalone-**méthyle**, présents dans tous les composés, sont apparus entre 3,33–3,48 ppm, sous forme de singulet.

D'autre part, les spectres de ^{13}C -RMN ont donné plus d'informations sur la structure des composés imines. La présence d'un signal à 165,4 ppm dans les dérivés **4a-4f** est attribuée au carbone du carbonyle $\underline{\text{C}}=\text{O}$ du fragment benzoxazole. Le carbone du groupe azométhine $-\text{N}=\underline{\text{C}}(\text{H})-$ est observé à 154.07–156.93 ppm dans le spectre de tous les composés synthétisés. Les signaux dus aux atomes de carbone aromatiques résonnent à un décalage pour le déplacement chimique de 107.88–151.61 ppm dans tous les composés synthétisés. Le carbone du groupe aliphatique méthyle est associé à un signal entre 28.38–28.78 ppm pour tous les composés que nous avons synthétisés, ainsi que pour les structures chimiques proposées. Tous les autres protons aliphatiques et aromatiques ont été observés dans les régions prévisibles.

L'indentification du cycle benzoxazolinonique pour le composé 3-méthyl-6-((E)-(phenylimino) methyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (**4a**) par exemple, est caractérisée en spectroscopie **FT-IR** (Figure 4-4) par la présence d'une bande d'absorption caractéristique d'une vibration d'élongation $\nu 1774\text{cm}^{-1}$ correspondant au groupe carbonyle (C=O). De plus, l'apparition d'une bande caractéristique vers $\nu 1623\text{cm}^{-1}$ montre clairement la formation de la fonction azométhine ($-\underline{\text{C}}=\underline{\text{N}}-$). Nous pouvons également attribuer les bandes caractéristiques des cycles aromatiques ($\text{C}=\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$) vers $\nu 1602-1858\text{cm}^{-1}$ et du groupe méthyle à $\nu 2954\text{cm}^{-1}$.

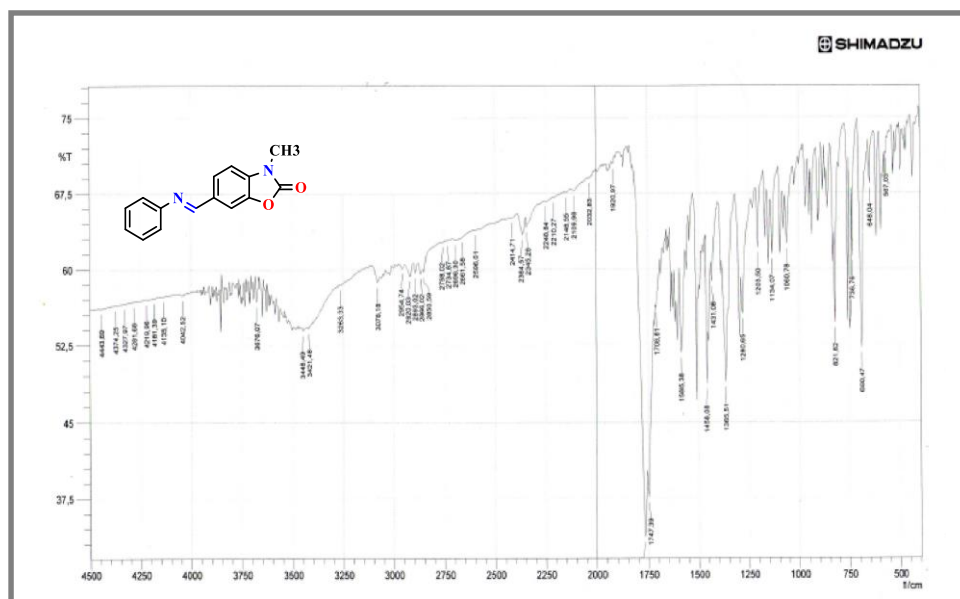


Figure 4-4: Spectre FT-IR du composé 3-méthyl-6-((E)-(phenylimino) méthyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one-4a.

L'analyse du spectre ¹H-RMN du composé 4a (Figure 4-5), mettant en évidence, en particulier, un singulet à 8.46ppm intégrant un proton assigné au proton -N=CH- de l'imine. En outre, on note l'apparition d'un signal sous forme d'un singulet à 3.48 ppm attribuable au groupe méthyle (-CH₃) porté par l'atome d'azote en position 3 du cycle benzoxazolone, et l'apparition de signaux à 7.05–7.89 ppm correspond aux protons aromatiques. Toutes ces informations spectroscopiques confirment bien les structures proposées pour les composés étudiés.

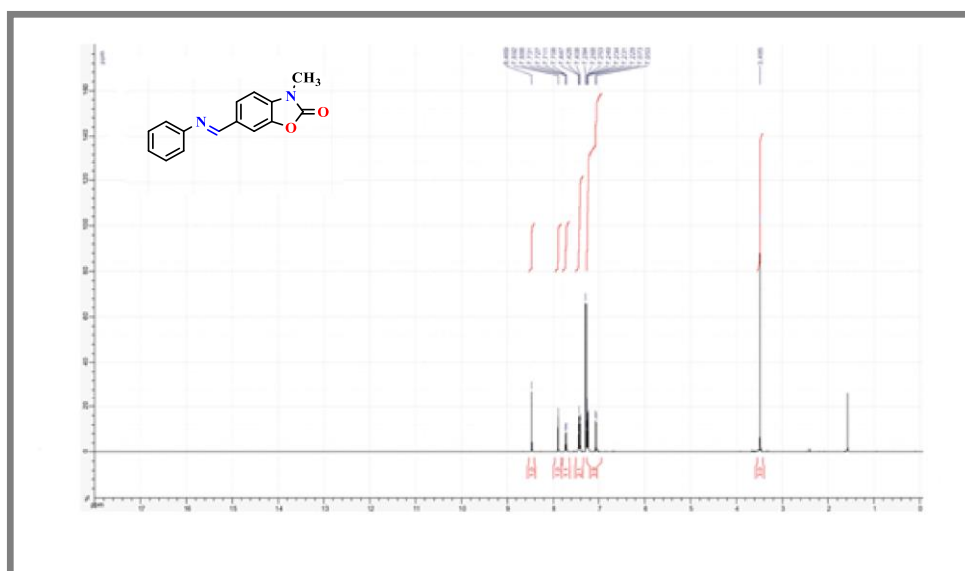


Figure 4-5: Spectre ¹H-RMN du composé 3-méthyl-6-((E)-(phenylimino) méthyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one-4a.

En ^{13}C RMN (Figure 4-6), la structure est confirmée par l'apparition d'un pic vers 28.38 ppm qui correspond au groupe méthyle- CH_3 , l'analyse montre aussi l'existence d'un signal à 151.61 ppm attribuable au groupement caractéristique ($-\text{N}=\text{C}-$), un signal à 158.95 ppm dû au groupement carbonyle $\text{C}=\text{O}$ oxazole. La présence des pics caractéristiques des protons pour les cycles aromatiques dans l'intervalle 120.82-143.09 ppm confirme bien la structure du produit attendu.

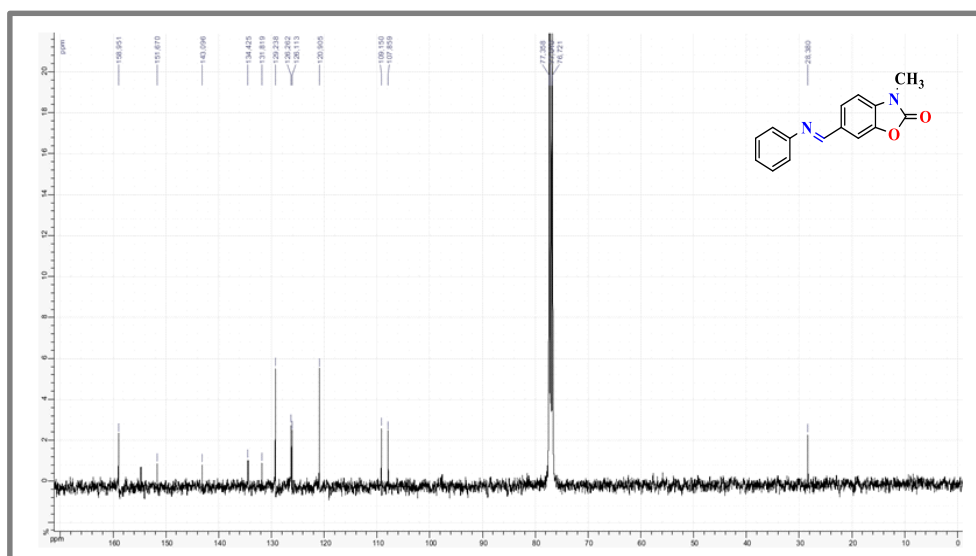


Figure 4-6: Spectre ^{13}C -RMN du composé 3-méthyl-6-((*E*)-(phénylimino) méthyl)benzo[d]oxazol-2(3*H*)-one-4a.

Le spectre infrarouge FT-IR pour le composé 6-((*E*)-(4-méthoxyphénylimino) méthyl)-3-méthylbenzo[d]oxazol-2(3*H*)-one (4d), nous montre bien que la formation de la fonction azométhine est totale, car nous observons clairement la bande caractéristique du groupement fonctionnel azométhine à $\nu 1604\text{ cm}^{-1}$, ainsi que l'apparition d'une bande fine vers $\nu 1762\text{ cm}^{-1}$ correspondant au groupement carbonyle ($\text{C}=\text{O}$) du cycleoxazolone. La présence d'autres bandes pour les groupements méthyliques $-\text{CH}_3$ à $\nu 2889\text{--}2954\text{ cm}^{-1}$ confirmant la structure proposé du composé (Figure 4-7).

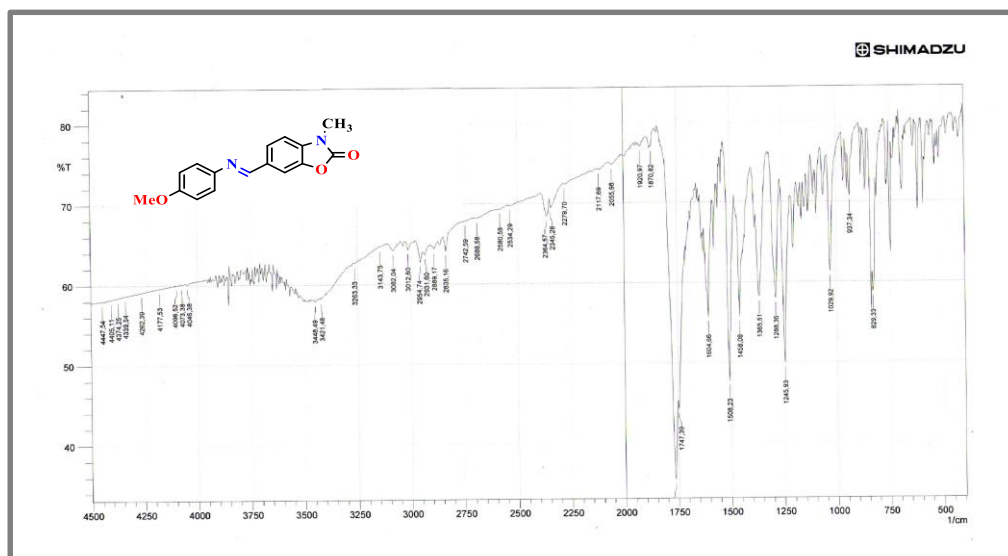


Figure 4-7: Spectre FT-IR du composé 6-((*E*)-(4-méthoxyphénylimino) méthyl)-3-méthylbenzo[d]oxazol-2(3*H*)-one (**4d**).

L'analyse $^1\text{H-RMN}$ nous a permis d'identifier clairement la structure du composé **4d** (6-((*E*)-(4-méthoxyphénylimino) méthyl)-3-méthylbenzo[d]oxazol-2(3*H*)-one) (Figure 4-8). Nous pouvons attribuer les différents pics observés ; les protons aromatiques apparaissent entre 6.95–7.88 ppm. Ensuite, la présence de deux pics singulet à 3.87 et 3.48 ppm est due à la présence des groupements méthoxy (O-CH_3) et méthyle N-CH_3 respectivement, et un singulet à 8.49 ppm correspondant au groupement azométhine -N=CH- .

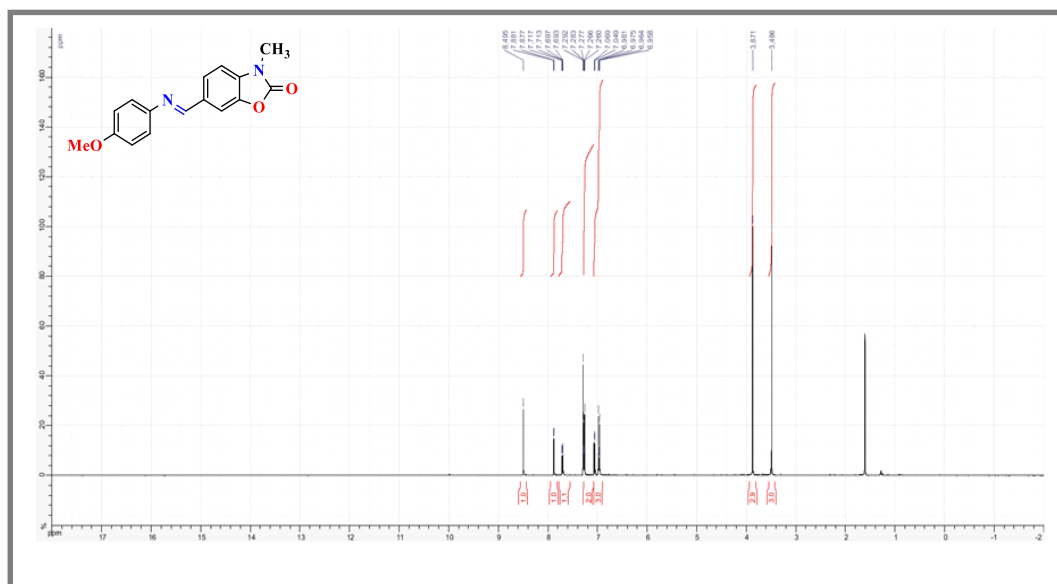


Figure 4-8: Spectre $^1\text{H-RMN}$ de composé 6-((*E*)-(4-méthoxyphénylimino) méthyl)-3-méthylbenzo[d]oxazol-2(3*H*)-one-**4d**.

Effectivement, l'analyse du spectre RMN du carbone pour le produit **4d**, nous confirme la formation complète de l'imine par la présence d'un pic caractéristique du carbone iminique à 156.93 ppm. On remarque aussi, l'apparition d'un signal à 28.36 ppm correspondant au groupe méthyle, un autre signal du groupement (O-CH₃) à 55.54ppm, et la présence d'un pic à environ 162.00 ppm caractéristique du carbonyle du lactame oxazolinonique C=O (**Figure 4-9**).

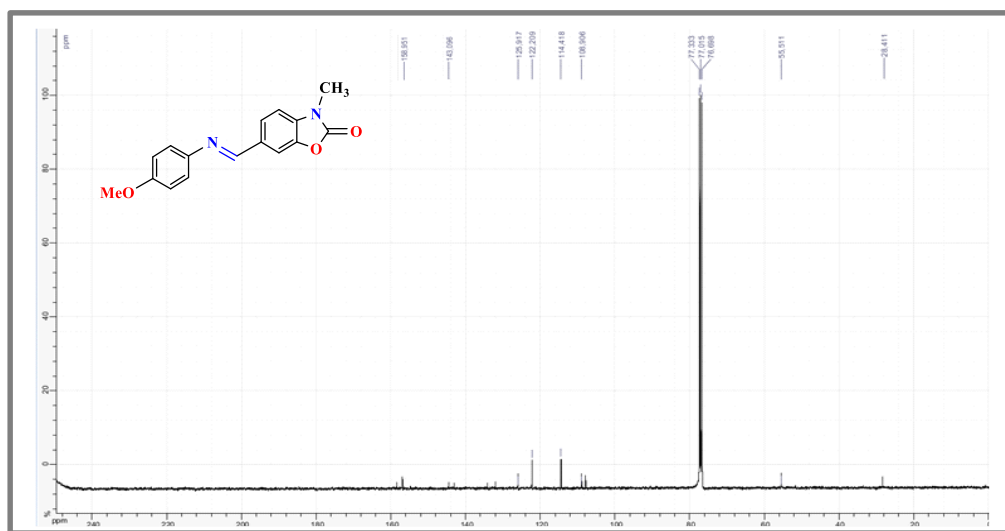


Figure 4-9: Spectre ¹³C-RMN du composé 6-((*E*)-(4-méthoxyphénylimino) méthyl)-3-méthylbenzo[d]oxazol-2(3*H*)-one (**4d**).

Le spectre FT-IR dans le KBr du composé 6-((*E*)-(5-chloro-2-hydroxyphénylimino) méthyl)-3-méthylbenzo[d]oxazol-2(3*H*)-one (**4f**) (**Figure 4-10**) présente deux bandes d'absorption intense à ν 1627 cm^{-1} et ν 1766 cm^{-1} attribuées à la vibration de valence des groupements C=N-imine et C=O-oxazole respectivement, une bande large à ν 3390 cm^{-1} est attribuée à la vibration de valence du groupement O-H phénolique. On relève aussi à environ ν 2696 cm^{-1} une bande caractéristique du groupe méthyle. La présence des bandes caractéristiques des cycles aromatiques (C=C-aromatique) vers ν 1605–1589 cm^{-1} , et de la liaison carbone-chlore (C-Cl) à ν 748 cm^{-1} sont des atouts supplémentaires pour confirmer la structure proposée du composé.

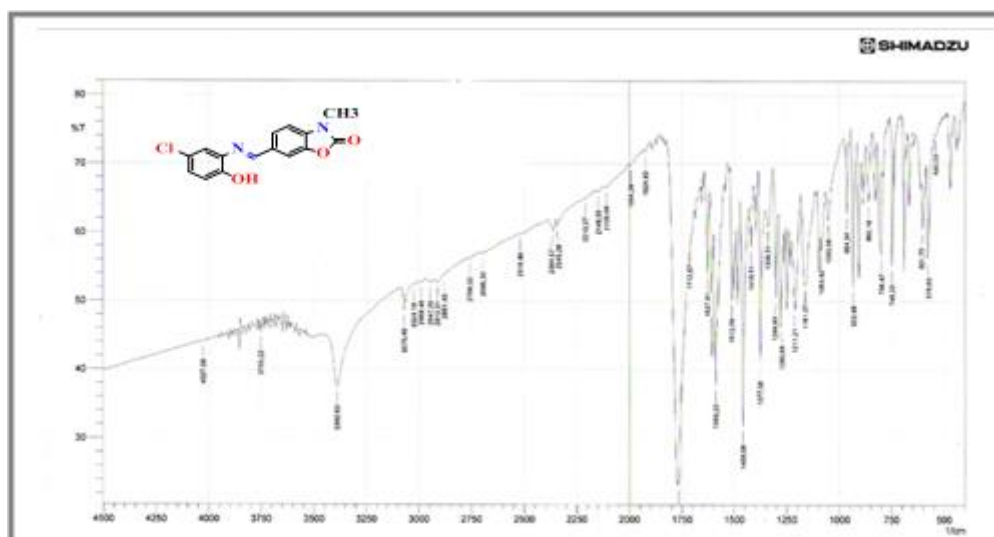


Figure 4-10: Spectre FT-IR du composé 6-((*E*)-(5-chloro-2-hydroxyphenylimino) methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3*H*)-one **4f**.

En ^1H -RMN, la formation de l'imine(**4f**) pris dans le DMSO- d_6 , se traduit par l'apparition d'un signal du proton de la fonction azométhine($-\text{N}=\text{C}\underline{\text{H}}-$) vers 8.76 ppm et un autre singulet à 3.33ppm confirmant l'existence du groupe méthyle porté par l'atome d'azote de l'hétérocycle oxazole ($\text{N}-\text{C}\underline{\text{H}}_3$), en plus des protons aromatiques vers 6.89–8.13 ppm intégrant pour le nombre de protons présent dans la structure chimique du composé (Figure 4-11).

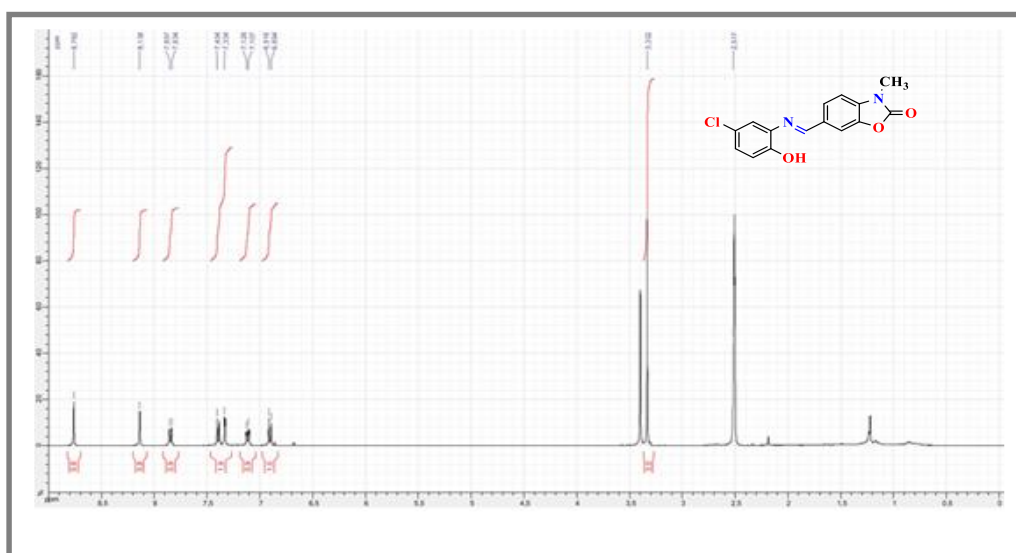


Figure 4-11: Spectre ^1H -RMN du composé 6-((*E*)-(5-chloro-2-hydroxyphenylimino) methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3*H*)-one (**4f**).

En ^{13}C -RMN, la structure proposée est confirmée par l'apparition d'un pic vers 28.78 ppm quicorrespond au carbone méthylique ($\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), et des pics entre 108.75–152.2 ppm relatifs aux carbones aromatiques, le groupement carbonyle $\text{C}=\text{O}$ -oxazoleapparaît à 160.24 ppm et le carbone du groupe azométhine($-\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}-$) est bien présent vers 154.59ppm (Figure 4-12).

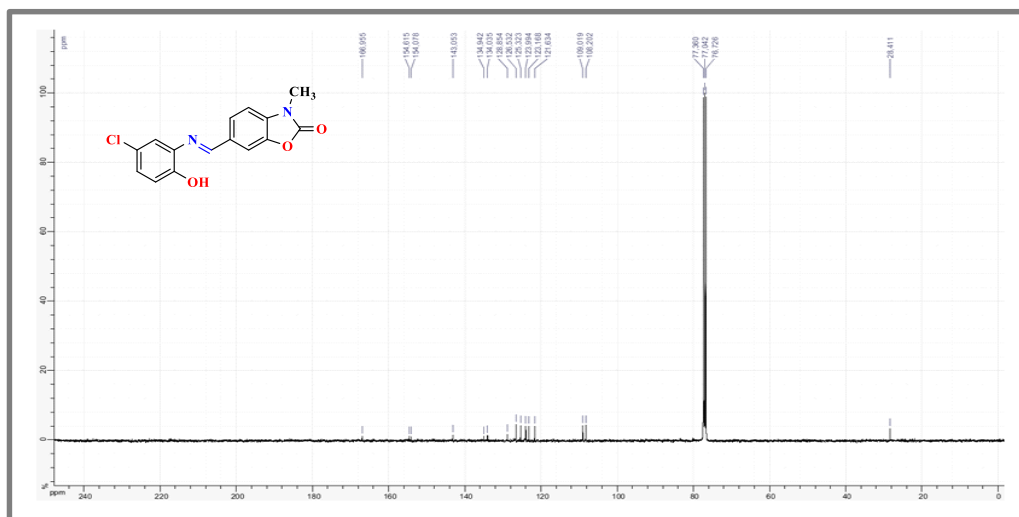


Figure 4-12: Spectre ^{13}C -RMN du composé 6-((*E*)-(5-chloro-2-hydroxyphenylimino) methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3*H*)-one (**4f**).

4.4. SYNTHÈSE DES α -AMINOPHOSPHONATES BENZOXAZOLINONIQUES : DIETHYL(ARYLAMINO) (2,3-DIHYDRO-3-METHYL-2-OXOBENZO [D] OXAZOL-6-YL) METHYLPHOSPHONATES (**1b–7b**) (**4a1–4g1**)

Dans le but de préparer de nouvelles molécules susceptibles de présenter des propriétés biologiques potentielles et l'optimisation de leurs conditions d'obtention, les réactions multi-composants (RMC) sont devenues un outil majeur dans le domaine de la synthèse organique, lui permettant la production des bibliothèques variées de molécules ayant des structures apparentées. Grâce à leur capacité à créer plusieurs liaisons en une étape, les réactions multi-composants offrent une grande efficacité pour accéder à des structures d'une grande complexité moléculaire. ^[18] Parmi les molécules actives, notre attention a été retenue par les α -aminophosphonates.

Avec les douze principes de la chimie verte, différents rapports de recherche scientifique ont attiré au cours de ces dernières années l'attention sur la synthèse des

[18] P. A. Wender, S.T. Handy, D.L. Wright. *Chem. Ind.*, **1997**, 7, 765–769.

composés contenant ce motif structural. ^[19] La sonochimie est l'un de ces principes le plus ordinaire pour la préparation des phosphonates.

Plusieurs réactions multi-composants couramment utilisées en synthèse organique peuvent être effectuées de manière plus efficace en utilisant les irradiations ultrasoniques. Pour cela, nous nous sommes intéressés au cours de ce travail de thèse à la synthèse de nouvelles molécules de la famille des α -aminophosphonates en appliquant la méthode RMC (MCR) sous effets sonores.

La synthèse de ces α -aminophosphonates à base du 2-oxo-3H-benzoxazole peut se faire au moyen de la réaction «one-pot» selon la méthode de Kabachnik-Fields. Dans notre cas, la réaction consiste à faire réagir le 3-méthyl-6-carbaldéhyde-2-oxo-3H-benzoxazole avec les amines aromatiques et la triéthylphosphite, en absence de tout solvant ou catalyseur dans un bain à ultrasons comme une source d'activation à 80°C (Schéma 4-11), et par la suite, nous avons obtenus les produits attendus avec de bons à excellents rendements (65–95%) et en un temps de 18–40 minutes selon la nature de l'amine utilisée.

Nous rapportons dans le Tableau 4-6 ci-dessous les résultats obtenus avec les diverses amines aromatiques cibles au cours de la synthèse des dérivés 3-méthyl-6-aminophosphonates-2-oxo-3H-benzoxazoles.

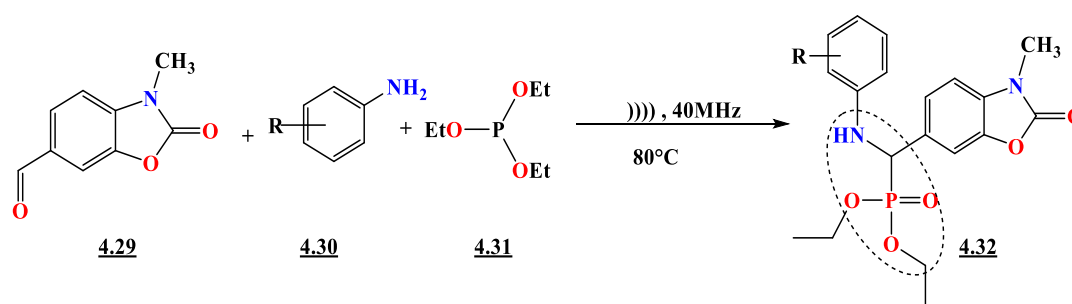


Schéma 4-11: Synthèse des α -aminophosphonates benzoxazoloniques selon la réaction de Kabachnik-Fields sous irradiations ultrasons.

C'est ainsi que l'utilisation des conditions expérimentales que nous avons déterminés, nous ont permis de reproduire toute une série de dérivés α -aminophosphonates benzoxazoloniques. Les propriétés physicochimiques ainsi que les données spectroscopiques sont clairement exposées dans le Partie expérimentale.

[19] B. Belhani, M. Berredjem, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, J. Lebreton, N.E. Aouf, *RSC Adv.*, **2015**, 5(49), 39324–39329.

Tableau 4-6: Résultats obtenus pour la synthèse sous ultrasons des α -aminophosphonates benzoxazoloniques.

Entrée e	Structure	Rdt-temps	Entrée	Structure	Rdt-temps
1b		72%–25min	2b		88%–18min
3b		95%–35min	4b		84%–30min
5b		78%–25min	6b		65%–38min
7b		93%–40min			

4.4-1. Mécanisme de formation des α -aminophosphonates benzoxazoloniques

Le mécanisme probable proposé de cette réaction est représenté dans le schéma 4-12. L'énergie fournie par les irradiations ultrasonores est due au phénomène de cavitation acoustique lorsque les ondes sonores se propagent sur le milieu. Les vibrations des molécules créent une pression et des raréfactions qui augmentent le phénomène de formation de bulles et d'effondrement dans le mélange réactionnel constitué de 3-méthyl-6-carbaldehyde-2-oxo-3*H*-benzoxazole, amine aromatique et triéthylphosphite, et facilitent l'attaque nucléophile de la fonction amine sur le groupe carbonyle du 3-méthyl-6-carbaldehyde-2-oxo-3*H*-benzoxazole. Tout au long de ce phénomène, les liaisons chimiques se brisent et l'eau est éliminée et formation des dérivés imines correspondants. Enfin, l'imine était plus susceptible de présenter une attaque nucléophile de la triéthylphosphite et élimination de l'éthanol afin d'obtenir les diverses α -aminophosphonates désirées selon le mécanisme ci-dessous.

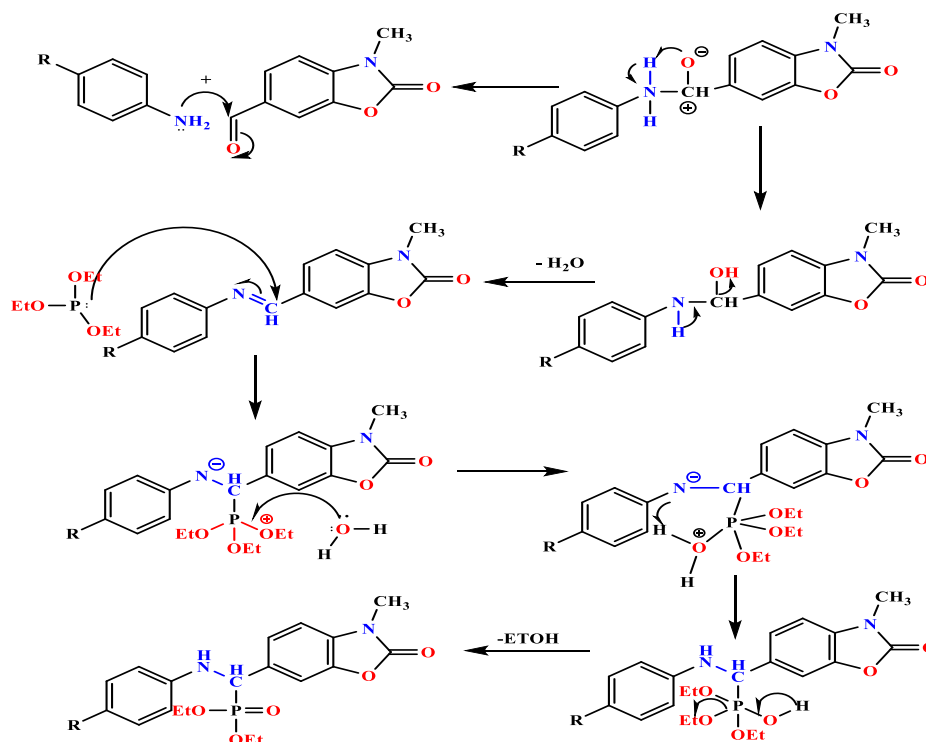


Schéma 4-12: Mécanisme proposé pour la réaction de synthèse des α -aminophosphonates.

Les structures des composés α -aminophosphonates synthétisés ont été déterminées sur la base des données spectroscopiques usuelles: IR, (^1H , ^{13}C) -RMN, ^{31}P et LC-MS.

4.4-2. Caractérisations spectrales

Les données spectrales des produits isolés sont totalement compatibles avec les structures proposées. Les spectres infrarouges des composés préparés présentaient des bandes caractéristiques d'absorption comprises entre $3200\text{--}3330\text{ cm}^{-1}$ et $1230\text{--}1240\text{ cm}^{-1}$ attribuées respectivement au groupe amine (-NH) et aux vibrations d'élongation du groupe P=O.

En LC-MS, un pic moléculaire qui correspond à l'ion $[M+1]^+$ montre clairement la formation des dérivés α -aminophosphonates souhaités.

De plus, la formation des α -aminophosphonate a été confirmée par l'étude et l'interprétation des spectres ^1H -RMN, par l'apparition d'un doublet dans la région de $4.47\text{--}4.80\text{ ppm}$ pour le proton du carbone asymétrique CH*. Les signaux des protons du groupe méthyle N-CH₃ du benzoxazole, présents dans tous les composés, sont apparus à $3.11\text{--}3.40\text{ ppm}$, sous forme d'un singulet. Des triplets et quadruplets intégrant pour 10 protons correspondants à l'hydrogène porté par les groupements éthyles-diéthylphosphonate (-P-O-CH₂-CH₃) ont été observés à $0.92\text{--}1.34\text{ ppm}$ et $3.99\text{--}4.05\text{ ppm}$ respectivement.

Les spectres de ^{13}C -RMN ont donné plus d'informations sur la structure de nos composés ; le doublet à 63,39 ppm confirme la présence de carbone asymétrique. Un signal à 154,70–155 ppm dans les composés **1b-7b** peut être attribué au carbone du carbonyle $\text{C}=\text{O}$ du fragment benzoxazole. Les atomes de carbone éthyle et méthyle aliphatiques de la fonction diéthylphosphonate peuvent être détectés en tant que doublet à environ 55–57, 61 ppm et 16.92 ppm, respectivement.

Dans le spectre ^{31}P -RMN, la présence d'un signal à 20.64–22.35 ppm est une autre preuve de confirmation appuyant les structures proposées et la formation des α -aminophosphonates étudiés.

Par exemple, la structure du composé diethyl (4-chlorophenylamino) (2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl) methylphosphonate **3b**, est confirmée en spectroscopie FT-IR dans le KBr (Figure 4-13) par l'apparition d'une bande intense aux alentours de 3298 cm^{-1} correspond à la fonction NH, autre bande étroite intense dans l'intervalle de 1760 cm^{-1} présente la fonction $\text{C}=\text{O}$ oxazole. La présence du groupement phosphonate ($\text{P}=\text{O}$) est confirmée par l'apparition d'une bande intense étroite à 1230.50 cm^{-1} caractéristique de ce groupement, aussi nous avons remarqué l'apparition d'une bande caractéristique attribuée la liaison carbone-chlore ($\text{C}-\text{Cl}$) vers 748 cm^{-1} .

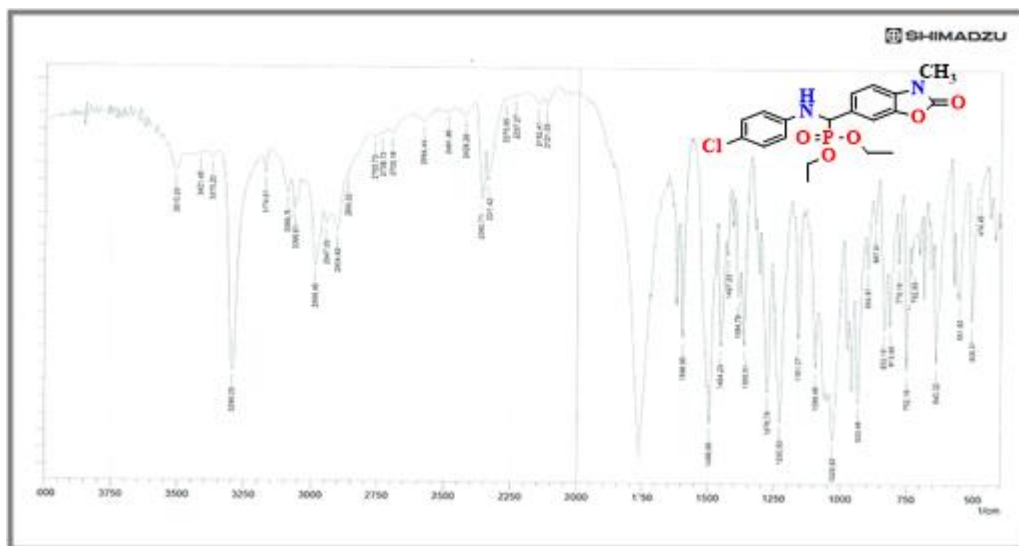


Figure 4-13: Spectre FT-IR du composé diethyl (4-chlorophenylamino) (2,3-dihydro-3-méthyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl) méthylphosphonate **3b**.

En ^1H -RMN, l'analyse spectrale du composé **3b**, montre l'apparition de deux triplets qui correspondent aux protons méthyliques des groupements éthyle-phosphonate à 1.19 et 1.33 ppm. Un massif caractéristique des protons éthyléniques ($2\text{CH}_2\text{-CH}_3$) d'intégration 4H résonne dans l'intervalle 3.99–4.05 ppm. Le proton du carbone asymétrique ($^*\text{CH}$) apparaît à 4.71 ppm sous forme d'un doublet, et les protons aromatiques sont observés dans la zone habituelle à des déplacements chimiques entre 6.25–7.36 ppm (Figure 4-14).

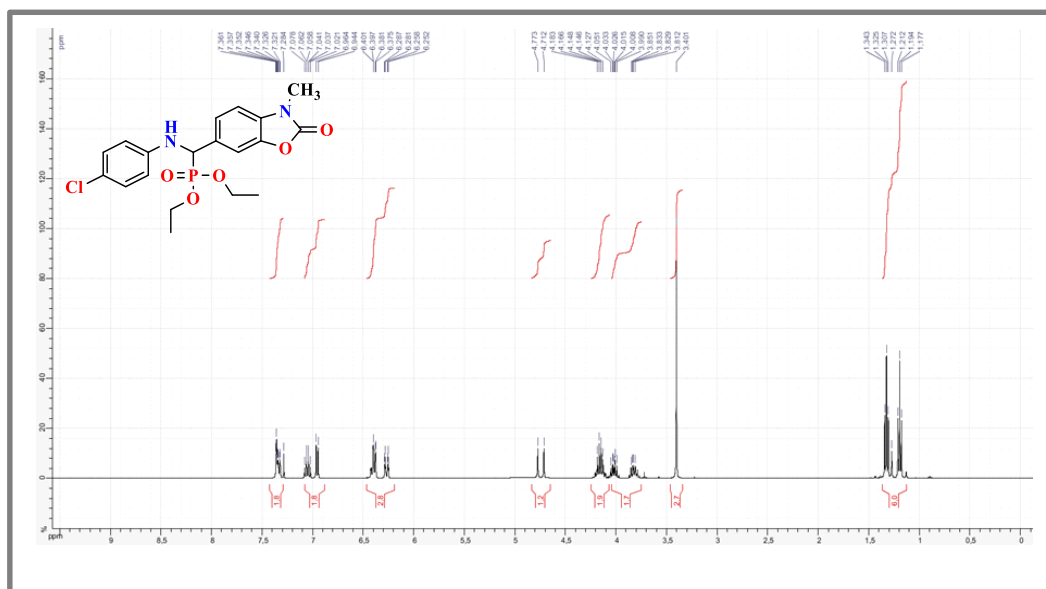


Figure 4-14: Spectre ^1H -RMN du composé diethyl(4-chlorophenylamino) (2,3-dihydro-3-méthyl-2-oxobenzodioxazol-6-yl)méthylphosphonate-**3b**.

En ^{13}C -RMN, l'analyse spectrale du composé **3b** montre pratiquement le dédoublement de tous les signaux à cause du couplage phosphore-carbone. Les deux protons méthyliques, apparaissent sous forme de triplet à 16.29–16.50 ppm. Ainsi, les carbones des deux groupements méthylènes adjacents résonnent à 55.09 et 56.60 ppm sous forme de deux doublets. L'apparition d'un pic vers 28.21 ppm correspondant au carbone méthylrique (N-CH_3), et le carbone asymétrique apparaît sous forme de doublet à 63.55 ppm. Les signaux des carbones aromatiques présentent dans la zone habituelle sous différentes multiplicités (doublets ou singulets) selon le couplage carbone phosphoré vers 100.65–148.04 ppm et le groupement carbonyle (C=O) du cycle oxazole apparaît à 160.24 ppm et le carbone de l'azométhine (C=N) vers 154.59 ppm (Figure 4-15).

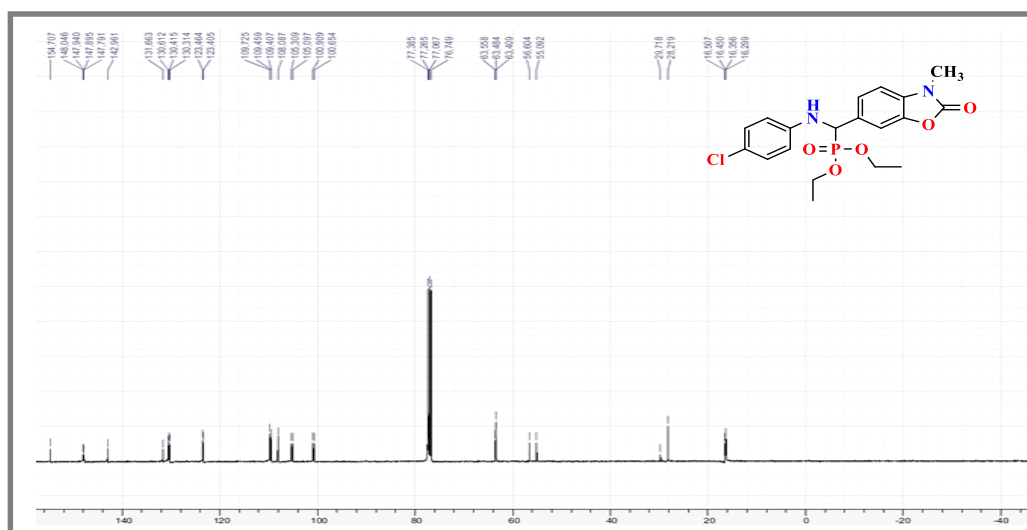


Figure 4-15: Spectre ^{13}C -RMN du composé diethyl(4-chlorophenylamino)(2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)methylphosphonate-**3b**.

En spectroscopie ^{31}P -RMN, la présence d'un pic sous forme d'un singulet à 21.55 ppm confirme la présence d'un atome de phosphore dans la structure proposée du produit (Figure 4-16).

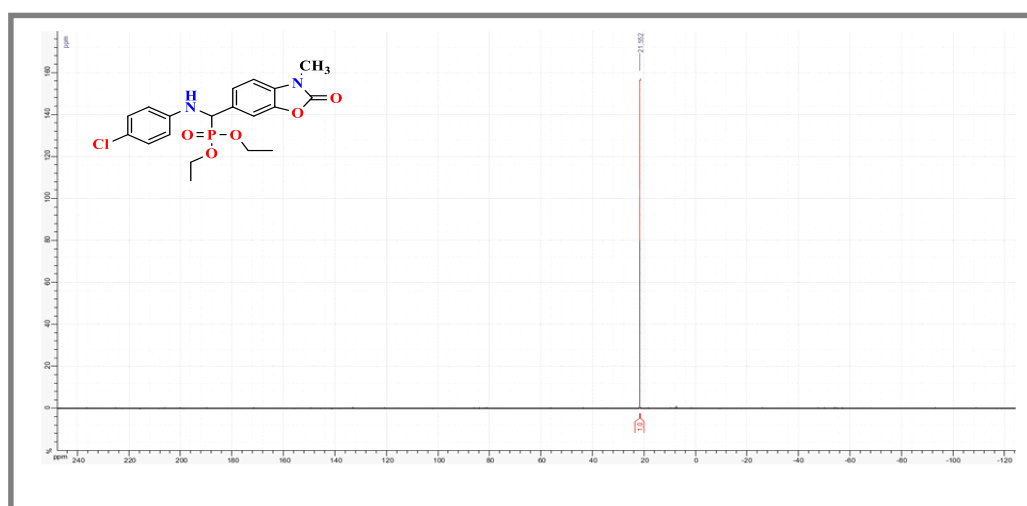


Figure 4-16: Spectre ^{31}P -RMN du composé diethyl(4-chlorophenylamino)(2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)methylphosphonate-**3b**.

De plus, l'analyse en chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse (LC-MS) indique la présence d'un ion à $m/z = 425$ en spectroscopie de masse correspondant au pic moléculaire $[\text{M}+1]^+$ pour le composé **3b** (Figure 4-17).

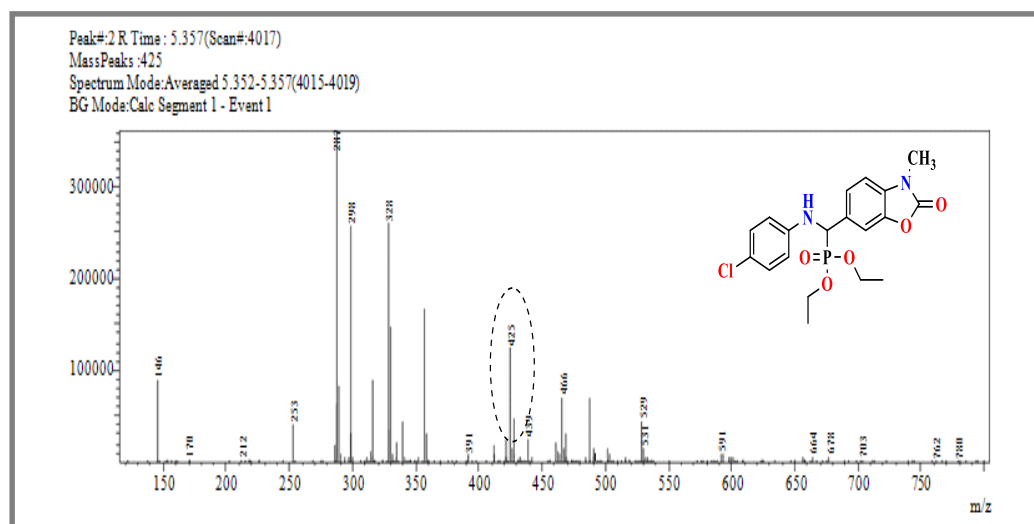


Figure 4-17: Spectre de masse du composé diethyl (4-chlorophenylamino) (2,3-dihydro-3-méthyl-2-oxobenzodioxazol-6-yl)méthylphosphonate–**3b**.

4-5. CONCLUSION DU CHAPITRE

Dans ce chapitre, nous avons pu développer la synthèse de deux nouvelles familles d'hétérocycles benzoxazolinoniques, qui demeurent représentatives d'une grande importance dans plusieurs domaines de la recherche en chimie pharmaceutique.

Dans un premier temps, la mise au point de nouvelles conditions opératoires pour la préparation d'une série d'imines benzoxazolinoniques, par utilisation des conditions vertes (ultrasons, eau et jus de citron) offre des avantages certains par rapport aux synthèses sous conditions de chauffage classique. Les résultats obtenus par les méthodes vertes ont permis de montrer que ces techniques sont non seulement très respectueuses de l'environnement, mais elles sont très intéressantes en ce qui concerne le rendement et le temps de la réaction.

Dans un second temps, nous avons aussi développés une méthode simple et efficace sous conditions respectueuses de l'environnement, pour la synthèse d'une autre nouvelle série de composés α -aminophosphonates *via* une réaction «one pot», en utilisant la réaction de Kabachnik–Fields sous irradiation ultrasoniques, effectivement réalisée sans solvant et sans catalyseur. Nous pourrions noter que cette méthode est rapide et efficace pour la préparation des dérivés α -aminophosphonates cibles et avec de bons rendements.

Tous ces avantages font de cette méthodologie une plate-forme alternative à la méthode du chauffage conventionnel, et la rend également significative sous l'égide de processus éco-compatible plus sûrs.

PARTIE 02 : CHAPITRE 05

Approche Biologique

Chapitre-5 : Approche Biologique

5-1. INTRODUCTION

L'exploration des structures privilégiées dans la découverte de médicaments a gagné une attention particulière en chimie médicinale au cours des dernières années. Les hétérocycles jouent un rôle important dans la conception et la découverte de nouveaux composés pharmacologiquement actifs.^[1] Les hétérocycles portant les fragments azoté, soufré et oxygéné constituent des structures de choix pour un nombre important de composés biologiquement intéressants.

Les activités biologiques variées des dérivés de la 2-oxo-3H-benzoxazole ont connus une grande hausse, ces dernières années.^[2] Les différentes modifications apportées à ce noyau hétérocyclique azoté-oxygéné a donné lieu à un nombre important de composés avec d'intéressantes propriétés physicochimiques et biologiques. Les études bibliographiques révèlent que de légères modifications dans la structure peut entraîner des changements aussi bien qualitatifs que quantitatifs dans l'activité biologique.^{[3][4]} D'autre part, le développement de nouvelles dérivés imines de caractère chimio-thérapeutique attire actuellement l'attention des chimistes, et plusieurs groupes de recherche ont été impliqués dans la conception, la synthèse et le criblage biologique de ce type de composés généralement synthétisés à partir de diverses aldéhydes et amines convenablement ciblés en fonction de la nature des substituants présents dans leurs structures.

Cela nous a incité à entreprendre la conception et la synthèse d'une nouvelle famille de dérivés imines à base du pharmacophore 2-oxo-3H-benzoxazole, originaux dans leurs mises au point, et nous avons par ailleurs mis en évidence d'intéressantes propriétés antimicrobiennes et antioxydantes pour certains de ces dérivés.

5-2. ACTIVITE ANTIMICROBIENNES

Dans son environnement, l'homme est entouré d'un grand nombre de microorganismes colonisant sa peau, ses muqueuses, son tube digestif et même son système respiratoire et son

[1] U. Natarajan, I. Kaliappan and N.S. Kumar, *Der PharmaChemica.*, **2010**, 2, 159–167.

[2] V. Sharma and K.V. Sharma, *E-Journal of Chemistry.*, **2009**, 6, 348–356.

[3] J.W. Park, S.J. Nam, Y.J. Yoon. *BiochemicalPharmacology.*, **2017**, 134, 56–73.

[4] A.R Nadji-Boukrouche, O. Khoumeri, T.Terme, M. Liacha, P. Vanelle, *Molecules.*, **2015**, 20, 1262–1276.

appareil urinaire. Ces microorganismes constitués par des bactéries, des champignons, des parasites et des virus, peuvent être des saprophytes comme la flore digestive ou pathogène déterminant une infection chez l'hôte.^[5]

Les succès de la thérapeutique anti-infectieuse moderne, sont les conséquences de nombreuses recherches, elles étaient développées dans les domaines de synthèse, d'analyse et de contrôle des produits pharmaceutiques.

Dans ce contexte, l'évaluation antibactérienne et antifongique de trois molécules imines synthétisées **4c**, **4f** et **4g** (Figure 5-1) vis-à-vis de différentes souches bactériennes à Gram positif et Gram négatif par la méthode de diffusion des disques, ainsi que la détermination de la Concentration Minimale d'Inhibition (CMI) sera développée dans cette partie de notre travail de thèse. Nous allons également montré que certains de nos produits testés ont montrés des propriétés antibactériennes modérées et antifongiques très significatives.

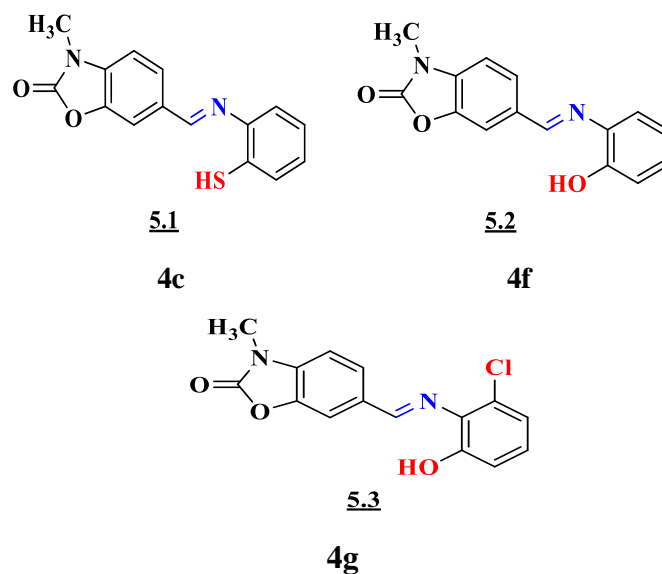


Figure 5-1: Structure des molécules sélectionnées pour l'évaluation antibactérienne.

5-2.1. Quelques généralités sur les bactéries

Une bactérie est un microbe uni-cellulaire, visible au microscope, appartenant à une zone de transition entre le règne animal et le règne végétal. Comme toute cellule, les bactéries sont

[5] M. Khiati, *Guide des maladies infectieuses et parasitaires.*, 1998.

constituées d'un noyau, isolé ou diffus, un protoplasme contenant des granulations et des vacuoles, une paroi parfois d'une capsule (Figure 5-2).^[6]

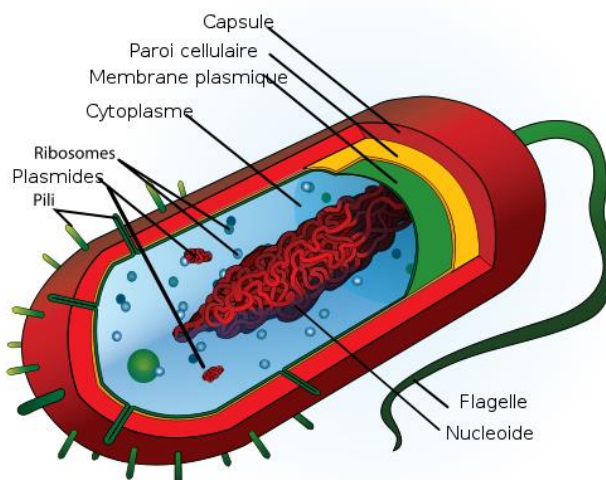


Figure 5-2: Anatomie de cellule de bactéries.^[7]

La composition de la bactérie varie selon le groupe bactérien. Il est possible de distinguer des affinités tinctoriales par coloration de gram, ainsi il existe des bactéries à Gram positif et celles à Gram négatif.

- **Paroi des bactéries à Gram positif:** le peptidoglycane est le constituant majeur. La muréine représente jusqu'à 30% du poids sec d'une cellule. Le peptidoglycane est très solide et les liaisons croisées entre chaînes glucidiques sont nombreuses.
- **Paroi des bactéries à Gram négatif :** beaucoup plus complexe. Le peptidoglycane est en couche mince peu dense (<15 % du poids sec). L'autre constituant essentiel est un lipide couplé à la glucosamine et à des résidus phosphore qui est amphiphile, possédant une partie hydrophobe et un autre hydrophile.

L'évaluation de l'activité antimicrobienne *in vitro* des trois composés imines testés a été réalisée au sein du laboratoire de microbiologie au Centre Hospitalier Universitaire Dorban, CHU-Annaba.

[6] M. Paul Battraud, La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité, *Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille*, 2017, pp 42.

[7] B. Delaporte, *Bulletin de la Société Botanique de France.*, 2014, 103(7-8), 521–548.

Nous avons choisi de travailler sur une gamme variée de micro-organisme afin de donner une idée sur l'étendue du champ d'activité antibactérienne de nos produits sélectionnés. Le Tableau 5-1 regroupe la classification des germes employés dans notre étude.

Tableau 5-1: Micro-organismes utilisés pour l'étude de l'activité antibactérienne.

Famille	Type	Espèce	Gram	Infection
<i>Staphylococcaceae</i>	Cocci	<i>Staphylococcus aureus</i>	+	Infection urinaire et nosocomiale
<i>Enterobacteriaceae</i>	Bacilles	<i>Proteus mirabilis</i>	-	Infections cutanées et urinaires
<i>Enterobacteriaceae</i>	Colibacille	<i>Escherichia coli</i>	-	Infection urinaire

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

2 souches de référence:

- *Escherichia coli* (E.c.ATCC 25922).
- *Staphylococcus aureus* (S.a.ATCC 25923).

3 souches cliniques isolées à partir des urines de patients atteints d'infections urinaires:

- Souche de type *Escherichia coli* (E.c.1).
- Souche de type *Staphylococcus aureus* (S.a.1).
- Souche de type *Proteus mirabilis*.

5-2.2. Méthodes

Les méthodes utilisées pour l'évaluation de l'activité antibactérienne ont été inspirées à partir de celles décrites par les recommandations de l'Institut des Standards Cliniques et des Laboratoires.^[8]

Deux techniques ont été utilisées:

- Technique de diffusion des disques sur milieu solide.
- Technique des dilutions sur milieu solide.

[8] P.A. Wayne, *Methods for dilution antimicrobial susceptibility testing for bacteria that grow aerobically Approved standard M7-A7*. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)., **2006**.

5–2.3. Protocole opératoire

5–2.3.1. Technique bactériologique

Dans cette étude nous avons testé la sensibilité des souches bactériennes mentionnées précédemment vis-à-vis de nos composés imines benzoxzoloniques suivantes : **4c**, **4f** et **4g** par la méthode de diffusion (antibiogramme standard), ainsi que par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition circulaire correspondante en millimètre (mm), aussi que la détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

5–2.3.3. Préparation des disques de papier

On a utilisé le papier filtre N°3 de wattman pour préparer des disques de 5 mm de diamètre, ces derniers ont été mis dans un tube à essai afin de les stériliser à une température de 200°C pendant une heure.

5–2.3.4. Préparation du milieu de culture

D'une manière générale, les milieux de culture répartis en boîte de Pétris sont stérilisés par autoclavage à $121^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ pendant 15 minutes. Après l'autoclavage, il est important de refroidir le milieu rapidement de manière à empêcher toute surchauffe (les placers au niveau du réfrigérateur).

5–2.3.5. Préparation de la suspension microbienne

On a préparé une suspension de la colonie microbienne dans l'eau physiologique où on a prélevé à l'aide de pipettes pasteur les trois souches bactériennes, qui ont été directement déposés dans des tubes à essai contenant un bouillon nutritif (10 ml) sous agitation magnétique. On disperse la suspension dans les boîtes de pétri et on les mit dans l'étuve à 37°C.

5–2.3.6. Préparation de l'inoculum

Les activités antibactériennes et antifongiques *in vitro* des composés **4c**, **4f** et **4g** ont été sélectionnées contre divers agents pathogènes motionnées précédemment en utilisant la diffusion du disque et de la méthode de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

Les disques étaient prêts avec Whatman_No.3 et étaient saturés de 100 µg/ disque pour chaque composés (**4c**, **4f** et **4g**) et situés sur les plaques microbiennes inoculées. Toutes les plaques ont été exposées à l'incubation à 37°C pendant 24 heures.

Pour la détermination du CMI, la méthode utilisée est celle de Vincent (Jacob et *coll.*, 1979). Elle consiste à préparer 5 tubes à essai pour chaque composé contenant les dilutions qu'on

a déjà préparées de l'ordre 15–100 µg.mL⁻¹. Les disques de papier filtre de 5mm de diamètre sont immergés dans les tubes et sont imprégnés d'une faible quantité de produit, ensuite à l'aide d'une pince, on les dépose à la surface des boîtes pétris préalablement ensemencées par la suspension microbienne.

Après l'incubation dans l'étuve pendant 24 heures à 37°C; on fait la lecture des résultats par la mesure des diamètres d'inhibition en mm. Les résultats obtenus de cette série de produits testés semblent être doués d'une activité inhibitrice sur quelques classes de micro-organismes utilisées.

Un seul solvant a été utilisé dans la réalisation de l'étude antibactérienne à savoir le diméthylsulfoxyde (DMSO), solvant stérile ne permettant pas la croissance des bactéries.

5–2.4. Résultats et discussions des tests bactériologiques

5–2.4.1. Détermination des zones d'inhibitions

L'activité antibactérienne a été évaluée en déterminant la zone d'inhibition contre les souches bactériennes testées, et les résultats obtenus ont révélé que les composés **4g** et **4c** se sont avérés être les agents antibactériennes les plus puissants contre *Staphylococcus aureus* et *Proteus mirabilis*.

Les valeurs des zones d'inhibition permettent de classer une souche bactérienne dans les catégories «sensible–**S**), «résistante–**R**) ou «intermédiaire–**I**) à l'action d'un agent antibactérien.

Les diamètres inhibiteurs variaient entre 10–22 mm. D'autre part, le composé **4f** a montré une activité modérée de 10–12 mm vis à vis de la souche à gram positif *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) de référence et clinique isolé, par contre, nous n'avons observés aucune activité pour ce dernier contre la souche à Gram négatif *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*). La souche bactérienne à Gram négatif *Escherichia coli* (*E. coli*) a montré une forte résistance contre tous les composés testés (**4c**, **4f** et **4g**), comme le montre le tableau ci-après (Tableau 5-2).

Tableau 5-2: Diamètre des zones d'inhibition (mm) des molécules synthétisées vis-à-vis des différentes souches bactériennes testées.

Composé	<i>E.c.ATCC.25992</i>	<i>E.C</i>	<i>S.a.ATCC.25923</i>	<i>Staphylococcus aureus (S.a)</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
4c	R	R	17	17	17
4f	R	R	10	12	R
4g	R	R	22	20	12

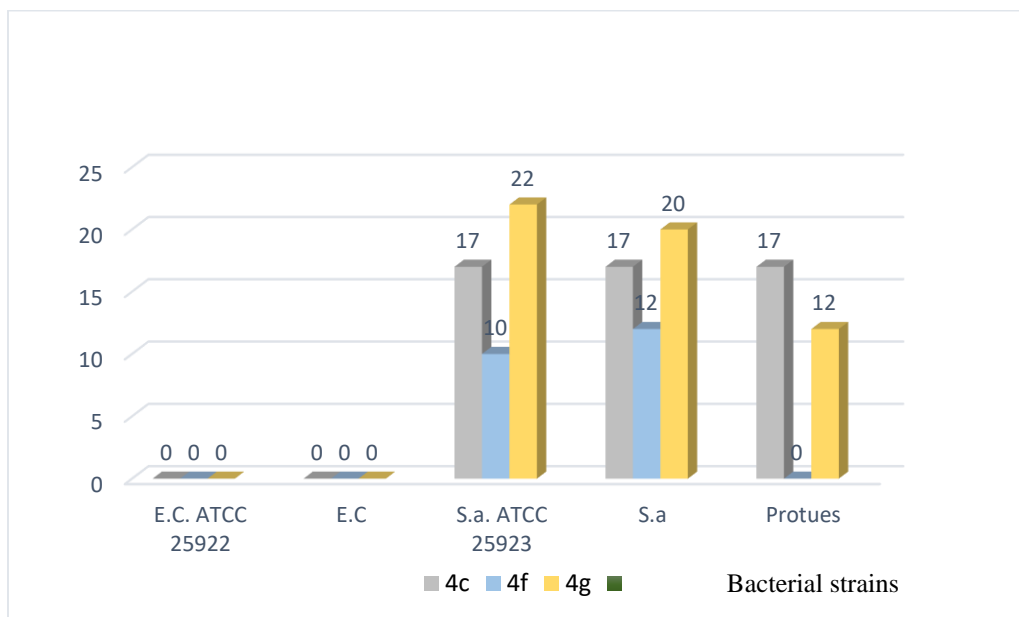


Figure 5-3: Représentation graphique des zones d'inhibitions des composés **4c**, **4f** et **4g**.

5-2.4.2. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)

La concentration inhibitrice minimale (CMI) est définie comme la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibera la croissance visible du micro-organisme. Les valeurs du CMI sont utilisées pour déterminer la susceptibilité des bactéries aux médicaments et aussi pour évaluer l'activité de nouveaux agents antimicrobiens.^[9]

Les composés testés ont montré une activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus* et *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) à l'exception de *Escherichia coli* qui a montré une résistance comme il est présenté dans la Figure 3-4. Les valeurs CMI des composés **4c**, **4f** et **4g** étaient de l'ordre de 15–100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, ils ont montré une activité antibactérienne élevée contre *S. aureus* et étaient légèrement moins actifs contre *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*).

Pour la souche *S. aureus*, les composés **4c**, **4f** et **4g** présentaient des valeurs CMI différente de 15–50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Une activité antibactérienne semblable a été obtenue par les composés **4c** et **4g** pour *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) avec des valeurs de MIC gamme parmi 50-100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Le meilleur résultat a été démontré par le composé **4g** avec la valeur MIC la plus basse de 15 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ pour *S. aureus* et 50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*).

[9] I. Wiegand, K. Hilpert, R.E.W. Hancock, *Nature Protocols.*, **2008**, 3,163–175.

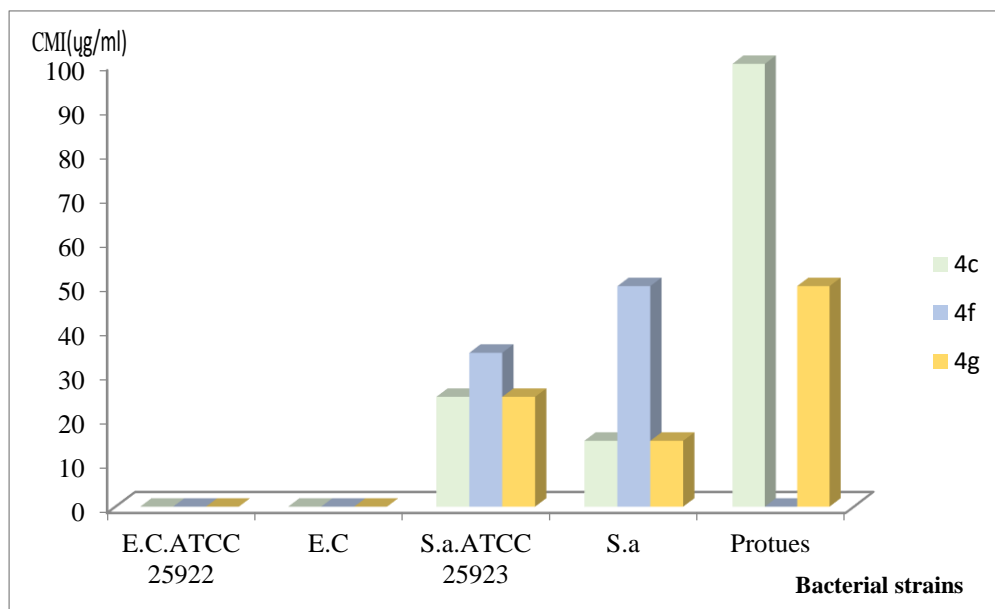


Figure 5-4: Concentration minimale d'inhibition ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

Dans le cadre des études relatives au concept de la relation structure activité-SAR, une étude comparative entre les résultats obtenus par les composés 6-(2-**hydroxy**phenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (**4f**) et 6-(5-chloro-2-**hydroxy**phenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (**4g**), nous a permis de constater une augmentation significative des valeurs des zones d'inhibition et des CMI du composé **4g**, ce qui montre que la présence d'un groupe halogène chloro (Cl) dans la structure de nos imines a une influence sur le pouvoir d'inhibition bactérienne. Ce concept était connu sous le nom de relation d'activité de structure (SAR).

5-2.4.3. Activité antifongiques (anticandidosique)

Les candidoses sont dues à des levures pathogènes, représentées principalement par deux espèces *Candida albicans* et *Candida glabrata*. Les infections causées par les souches de *Candida* représentent la principale cause des infections fongiques nosocomiales. Ainsi que les souches de *Candida* peuvent produire une grande variété d'infections, allant des infections légères mucocutanées aux infections invasives.^[10]

[10] Y.Nivoix, D. Levêque, R. Herbrecht, G. Ubeaud-Séquier, Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Masson SAS., 2018, 893-924.

Candida albicans est l'un des membres de la famille des *Candidaceae*, c'est un champignon diploïde encapsulé classé parmi les polymorphes car il peut prendre l'aspect de levures ou l'aspect de pseudohyphes selon la température, le pH et les nutriments du milieu.^[11]

Nous avons effectués un test préliminaire d'activité antifongique contre un champignon (*Candida albicans*) isolé de l'urine du patient. L'évaluation antifongique a révélé que presque toutes les imines synthétisées **4c**, **4f** et **4g** dérivées de la 2- (3H)benzoxazolone ont démontré une forte activité antifongique variant de 20–30 mm. Ces résultats seront également complétés par une étude approfondie du CIM et du CMB. Élargir le test à diverses gammes de champignons (*C. mycoderma*, *C. rugosa*, *C. glabrata*).

5-3. ACTIVITE ANTIOXYDANTE

L'oxygène est indispensable à la vie. En effet, c'est cette molécule qui permet l'apport d'énergie à l'être humain par son rôle d'accepteur final d'électron au sein de la mitochondrie. Pourtant, elle est fortement impliquée dans l'initiation du stress oxydant qui, bien qu'il soit utile à l'organisme, peut être délétère et entraîner des pathologies variées dans certaines situations telles que certains cancers, les maladies cardio-vasculaires et les maladies dégénératives liées au vieillissement. En effet, ce paradoxe de l'oxygène entraîne la formation de radicaux libres très réactifs: superoxyde, perhydroxyle, hydroxyle, peroxyde et peroxyde d'hydrogène qui sont regroupés sous le terme d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO).^[12]

Ces dernières années, l'intérêt pour les agents antioxydants, par rapport à leurs propriétés médicinales, s'est fortement augmenté car ils jouent un rôle principal dans le mécanisme de défense contre les dommages oxydatifs induits par les radicaux libres et autres espèces réactives de l'oxygène (ROS). L'activité antioxydants d'un composé correspond à sa capacité à résister à l'oxydation. Les antioxydants les plus connus sont le β -carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E) ainsi que les composés phénoliques.^[13]

[11] Naglik, J. R., Richardson, J. P., & Moyes, D. L. *PLoS Pathog.*, **2014**, 10(8), e1004257.

[12] K. Kubono, N. Hirayama, H. Kokusen, K. YokoI. *Anal. Sci.*, **2001**, 17, 193–197.

[13] B. Halliwell, Oxidative stress and neurodegeneration. *J. Neurochem.*, **2006**; 97(6): 1634–1658.

Les antioxydants phénoliques forment une classe significative de composés d'importance commerciale et biologique, qui servent à inhiber l'oxydation pour neutraliser la réaction d'auto-oxydation des hydrocarbures, des acides gras ou des esters insaturés et d'autres substances.^[14]

Afin de mesurer l'activité antioxydante d'une molécule, plusieurs tests ont été couplés. On retrouve le test au radical libre DPPH• (2,2-DiPhényl-1-PicrylHydrazyle) ainsi que le test au radical libre ABTS• qui est obtenu à partir de l'ABTS (sel d'ammonium de l'Acide 2,2'-azinobis-(3-éthylBenzoThiazoline-6-Sulfonique)). Ces deux tests sont les plus utilisés mais on peut également retrouver d'autres méthodes d'évaluation du pouvoir antioxydant: ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity), TRAP (Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter) et FRAP (Ferric ion Reducing Antioxidant Parameter).

C'est en ce sens que l'étude de l'activité antioxydante des phénols synthétiques est aujourd'hui devenue importante. Par conséquent, nous avons effectué dans cette partie l'évaluation du pouvoir antioxydant de certains dérivés 2-hydroxy-imines benzoxazoloniques (**4c**, **4e**, **4f** et **4g**) Figure 5-5 ci-dessous, par le test DPPH en vue de leur valorisation en tant qu'antioxydants.

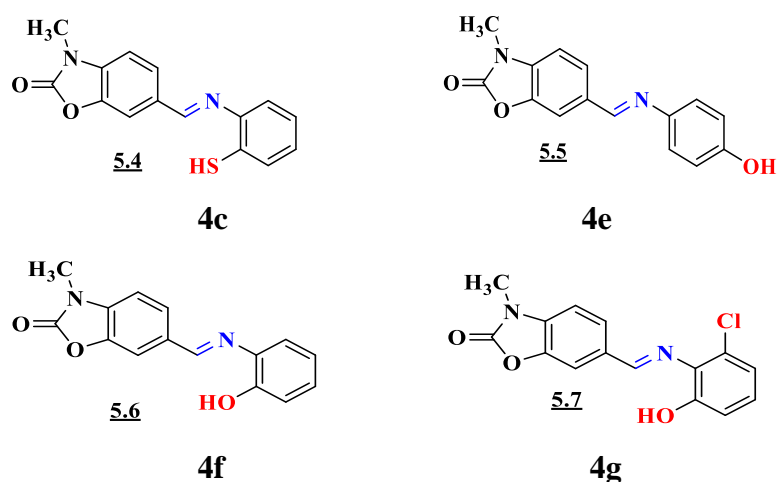


Figure 5-5: Molécules sélectionnées pour l'évaluation du pouvoir antioxydant.

5-3.1. Principe de la méthode

5-3.1.1. Le test de DPPH (2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyl)

La méthode de DPPH est rapide, simple, précise et peu coûteuse pour la mesure de la capacité de différents composés à agir comme piègeurs de radicaux libres ou des donneurs d'hydrogène, et d'évaluer l'activité antioxydante des aliments et des boissons. La méthode de

[14] T. Sahinoglu, C.R. Stevens, B. Bhatt. D.R. Blake, *Methods.*, **1996**, 9, 628–634.

DPPH est largement utilisée pour la mesure de la capacité de piégeage des radicaux par les antioxydants. Pour la détermination de l'activité de piégeage des radicaux de différents aliments, de boissons et de substrats, une grande variété de méthodes se sont développées pour estimer le pouvoir antioxydant, en utilisant le DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl), l'un des premiers radicaux libres utilisés pour étudier la relation structure-activité antioxydante des composés phénoliques (Blois, 1958 ; Brand-williams *et coll.*, 1995). Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. Le DPPH• (2,2-Diphényl-2-picrylhydrazyl) est un radical libre stable de couleur violacée qui absorbe à 517 nm.

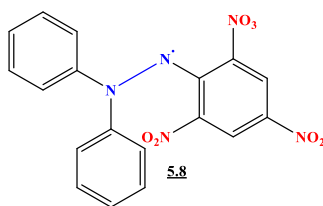


Figure 5-6: Structure chimique de DPPH (2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyl).

Le test DPPH consiste en la réduction d'une solution alcoolique de l'espèce radicalaire DPPH• en présence d'un antioxydant donneur d'hydrogène (A-H), qui aboutit à la formation d'une forme non radicalaire DPPH-H. Cette réduction se traduit par un changement de couleur de la solution qui vire du violet au jaune. La réaction est alors quantifiée en mesurant l'absorbance de la solution par spectrophotométrie à 517 nm (Figure 5-7), qui servent à calculer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH, qui est proportionnel au pouvoir antiradicalaire de l'échantillon. (Parejo *et al.*, 2002).^{[15][16][17]}

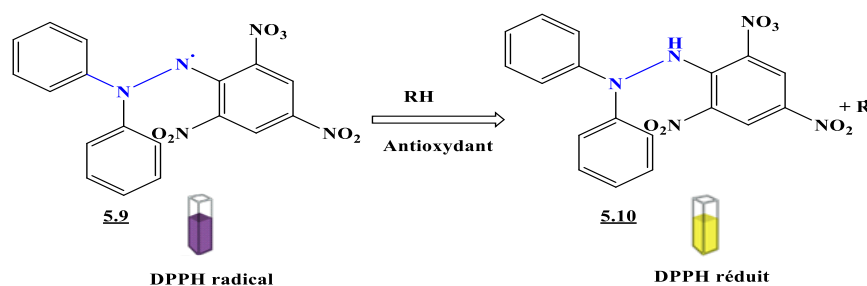


Figure 5-7: Réaction entre le DPPH et l'antioxydant-antiradicalaires.

[15] Om .Sharma , T.K. Bhat, *Food chem.*, **2009**, 113(4), 1202–1205.

[16] M.S. Blois, *Nature.*, **1958**, 181, 1199–1200.

[17] R.Pellegrini, N.Proteggente. A. Pannala. *Fre. Rad. Bio. Med.*, **1999**, 26, 1231–1237.

5-3.1.2. Evaluation du potentiel anti-radicalaire

Pour l'évaluation de l'activité antioxydante, deux approches sont appliquées:^{[18][19]}

- La détermination de la réduction relative du radical DPPH à un temps de référence.
- La détermination de la quantité d'antioxydant nécessaire pour réduire 50 % de DPPH

Dans la première approche, l'activité est définie par l'indice de la réduction de l'activité anti-radicalaire en pourcentage %RSA (Radical Scavenger Activity), ou l'absorbance du mélange réactionnel qui contient le radical libre et l'échantillon de l'antioxydant est reliée avec l'absorbance du mélange sans aucun antioxydant (solution témoin ou contrôle) a un temps t selon l'équation ci-dessous:

$$\%RSC = 100 * \frac{(A_{\text{blank}} - A_{\text{sample}})}{A_{\text{blank}}}$$

Comme il n'existe pas de mesure absolue de la capacité antioxydante d'un composé, les résultats sont souvent portés par rapport à un antioxydant de référence, comme l'acide ascorbique (vitamine C), les antioxydants synthétiques BHT (butyl-hydroxy-toluène).^[20]

5-3.1.3. Evaluation du potentiel anti-radicalaire par le calcul de concentration inhibitrice 50 CI50

La concentration inhibitrice 50 (CI50), appelée également CE₅₀ (Concentration efficace 50), est la concentration de l'échantillon testé (antioxydants) nécessaire pour réduire 50% du radical DPPH. Les CI50 sont calculés graphiquement par des pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations des produits testés.^[21]

5-3.2. Résultats et discussion

L'activité antioxydante des composés étudiés **4c**, **4e**, **4f**, et **4g** contre le radical stable (DPPH) a été déterminée spectrophotométriquement, et estimée comme précédemment décrite par Kim *et coll.*^[22] avec quelques modifications mineures.

Une solution de 200 µg.mL⁻¹ des composés sélectionnés a été préparée en dissolvant 0.2 mg de chaque composé (4c, 4e et 4f, 4g) dans 2 mL d'éthanol, suivie d'une dilution en série en cinq concentrations (6.25, 12.5, 25, 50 et 100 µg.mL⁻¹).

[18] C. Sanchez-Moreno, A. Larrauri Jose, F. Saura-Calixto, *J. Sci. Food Agric.*, **1998**, 76, 270–276.

[19] R. Scherer, H. T. Godoy, *Food Chem.*, **2009**, 112, 654–658.

[20] P. Molyneux and J. Songklanakarin, *Sci. Technol.*, **2004**, 26, 211–219.

[21] R. Torres, F. Faini, B. Modak, F. Urbina, C. Labbe, J. Guerrero, *Phytochemistry.*, **2006**, 67, 984–987.

[22] A. Kuksis, N. Kovacevic, D. Lau, M. Vranic. *Fed. Proc.*, **1975**, 34, 2238–2241.

Pour la solution du radical libre, 7.09 mg a été dissous dans l'éthanol et dilué pour préparer une concentration de $0.23 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de la solution DPPH. La concentration finale des composés variant comme suit (6.25, 12.5, 25, 50 et $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$) a été ajoutée et mélangée rapidement, à volume égal, à la solution éthanoïque de DPPH et incubée dans l'obscurité à température ambiante pendant 30 min. L'absorbance est mesurée à 517 nm. Tous les essais ont été répétés trois fois, l'acide ascorbique (vitamine C) a été employé, comme contrôle positif dans nos essais.

Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 5-3. Les composés étudiés ont montré une activité avec des valeurs de CI_{50} de l'ordre de $2.13\text{--}3.68 \mu\text{g.mL}^{-1}$.

À l'opposé des différentes concentrations utilisées dans l'étude ($6.25\text{--}100 \mu\text{g.mL}^{-1}$), la concentration de $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$ a montré l'activité antioxydants la plus élevée pour les composés **4d**, **4e** et **4f** avec des valeurs d'inhibition de 78.44, 86.35 % et 73.46 % respectivement. Le composé **4f** avec la fonction hydroxyle en ortho du cycle aromatique a montré l'activité la plus élevée avec une valeur de CI_{50} égal à $2.13 \mu\text{g.mL}^{-1}$, plus active que le standard acide ascorbique ($\text{CI}_{50} = 2.16 \mu\text{g.mL}^{-1}$).

Tableau 5-3. Activité antioxydantes des imines benzoxazolinoniques et de composés de référence l'acide ascorbique par le test DPPH, 50% de concentration de piégeage en ($\mu\text{g.mL}^{-1}$).

Composé	%RSC					CI_{50}
	$6.25 \mu\text{g.mL}^{-1}$	$12.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$	$25 \mu\text{g.mL}^{-1}$	$50 \mu\text{g.mL}^{-1}$	$100 \mu\text{g.mL}^{-1}$	
4c	–	–	–	–	–	–
4e	5.46	21.24	48.33	60.65	78.44	3.39
4f	23.12	48.33	77.63	83.35	86.35	<u>2.13</u>
4g	7.53	20.72	42.32	45.91	73.46	3.68
Acide Ascorbique	9.37	65.27	70.80	94.08	94.53	<u>2.16</u>

Contrairement à nos prédictions de départ, En dépit de la relation de bioisostérisme entre l'atome de soufre et d'oxygène, les résultats obtenus ont clairement montrés que le composé **4c** avec une fonction thiol (-SH), n'a observé aucune activité antioxydante avec toutes les concentrations citées précédemment, en dépit de la relation isostérique existante entre l'atome de soufre et d'oxygène (isostères).

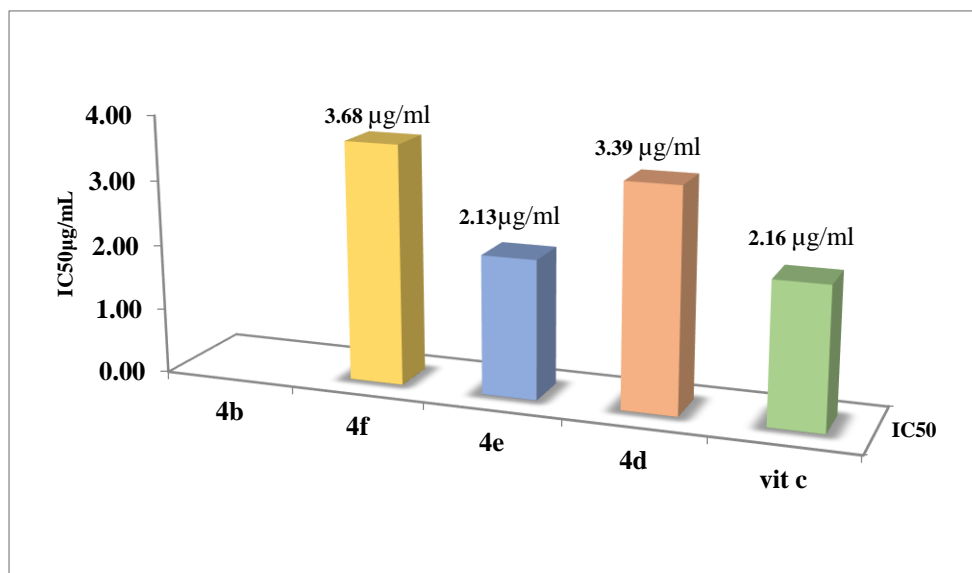


Figure 5-7: Valeurs CI₅₀ d'imines et de l'acide ascorbique par la méthode DPPH (EtOH).

5-4. CONCLUSION DU CHAPITRE

Cette étude s'inscrit dans le programme de recherche de notre laboratoire dont l'objectif est de valoriser les composés synthétisés à base des hétérocycles. Et surtout la recherche et le développement de nouvelles molécules qui obéissent au concept de la chimie verte, et pouvant servir de nouvelles têtes de série pour la découverte de nouveaux médicaments.

C'est ainsi qu'au cours de cette étude, nous avons réalisé l'étude et la mise au point d'une synthèse pour une série de nouvelles molécules de type **6-imino-3-méthylbenzoxazolones** et d'autre part, des **α -aminophosphonates** diversement fonctionnalisées ; susceptibles de présenter des activités biologiques potentielles et ce, en utilisant d'une part, les conditions du chauffage conventionnel, et d'autre part, des méthodes respectueuses de l'environnement.

Parmi tous les composés testés, nous avons identifié les composés imines, à base de l'hétérocycle 2-oxo-3H-benzoxazole qui présentent un potentiel antimicrobien et antioxydant par des valeurs de CI₅₀ sur l'inhibition du radical DPPH, qui est proportionnel au pouvoir antiradicalaire de l'antioxydant et différentes souches microbiennes. Cependant, le composé le plus performant est le composé **4f** porteur du groupement hydroxyle en position **2** du groupement amine de l'aniline plus forte que l'acide ascorbique (Vit C). L'activité antibactérienne a été évaluée *in vitro* vis-à-vis de différentes souches à Gram positif et à Gram négatif. Certains de nos composés testés ont enregistré une activité antibactérienne intéressante. Tous les composés les dérivés imines testés ont révélés une activité antifongique prometteuse.

PARTIE 02 : CHAPITRE 06

Approche Théorique

Chapitre-6: Approche Théorique

6-1. INTRODUCTION

Le but principal de ce chapitre est de présenter les éléments fondamentaux de la chimie quantique qui permettent de déterminer, en utilisant différentes approximations, la fonction d'onde d'une molécule et l'énergie qui lui est associée. Le principe de la mécanique quantique peut être formulé comme suit: les états dynamiques d'un système de particules sont décrits par des fonctions appelées fonctions d'onde, dépendant des coordonnées des particules (et du temps) et cette fonction d'onde contenant toutes les caractéristiques qui peuvent être déterminées expérimentalement.

Le domaine de la synthèse de nouvelles molécules chimiques est actuellement souvent associé à une étude par modélisation moléculaire; une technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques, mais aussi de manipuler les modèles des structures en 2-D ou 3-D. Les progrès méthodologiques de la chimie théorique, combinés avec l'augmentation des ressources et des méthodes informatiques, permettent désormais à la modélisation moléculaire de traiter de nombreux types de problèmes.

La modélisation moléculaire exploite des lois de la chimie, de la physique et de la biologie dans des programmes informatiques spécifiques permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule, et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée.^[1] Elle est le terme générique regroupant les méthodes qui permettent de simuler le comportement d'un système de particules, dont le but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules.^[2] La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théorique dont les principales font appel à la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et à la mécanique quantique.^[2] Cette dernière peut fournir un cadre idéal pour notre étude ; elle utilise différentes théories particulièrement la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité électronique (DFT).

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une reformulation du problème quantique à N corps en un problème monocorps (ou, à la rigueur, bi-corps si l'on considère les problèmes de spin), portant uniquement sur la densité électronique. Dans la suite de ce

[1] A.R. Leach, *Molecular modelling: principles and application*, 2nd Edition, Prentice Hall, New Jersey, 2001.

[2] J. Debord, *Introduction à la modélisation moléculaire*, 2004, pp.37-41.

chapitre, c'est le traitement de la réactivité chimique dans le cadre du modèle conceptuel de la DFT, selon l'appellation de R.G. Parr.^[3] qui va être développé.

6-2. ELEMENTS DE CHIMIE THEORIQUE ET OUTILS UTILISES DANS NOTRE PROCEDURE

6-2.1. Modèle théorique basé sur la théorie des orbitales moléculaires frontières

La connaissance des orbitales moléculaires (OM) d'une molécule permet de connaître sa structure électronique et de prévoir sa géométrie. Un autre objectif de la théorie des OM est la compréhension de la réactivité chimique, c'est-à-dire la plus ou moins grande facilité pour une molécule de se transformer ou de réagir avec d'autres molécules.

La théorie des orbitales frontières initiée par Fukui en 1952 et récompensée par le Prix Nobel de Chimie en 1981, pour expliquer la régiosélectivité observée lors de réactions mettant en jeu des composés aromatiques, et montrant l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique.^[4] Ce résultat conduit son groupe de théoriciens à formuler une théorie de la réactivité, l'étendant progressivement à des composés très variés et développant ainsi le concept d'orbitale frontière.

À partir de 1970, Fukui s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, il visualise le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation. D'après Fukui, lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt:

- La plus haute occupée HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital).
- La plus basse vacante LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).

Selon la règle de Houk,^[5] en général la régiosélectivité de ces réactions peut être interprétée par l'interaction la plus favorable entre les orbitales moléculaires frontières: celles des centres des réactifs qui possèdent un grand coefficient. Les interactions de type grand-grand et petit-petit sont plus favorisées par rapport aux interactions grandes-petites et petites-grandes.

[3] R.G. Parr, W. Yang, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1995**, 46, 701-728.

[4] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, *J. Chem. Phys.*, **1952**, 20, 722-725 ; K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata, H. Shingu, *J. Chem. Phys.*, **1954**, 22, 1433-1442.

[5] K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95(12), 4092-4094; K.N. Houk, *Acc. Chem. Res.*, **1975**, 8(11), 361-369.

6-2.2. Les coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales frontières

Au cours d'une réaction (électrophile (E) ou nucléophile (N) ou radicalaire (R), trois densités électroniques frontières ont été définies selon le type d'attaque subie par le système moléculaire.^{[6],[7]}

$$f_r^{(E)} = 2(c_r^{(HOMO)})^2$$

$$f_r^{(N)} = 2(c_r^{(LUMO)})^2$$

$$f_r^{(R)} = (c_r^{(HOMO)})^2 + (c_r^{(LUMO)})^2$$

Où $c_r^{(HOMO)}$ et $c_r^{(LUMO)}$ sont respectivement le coefficient de la r^{eme} orbitale atomique dans la HOMO et dans la LUMO.

Ainsi, $f_r^{(E)}$ est la densité électronique portée par l'atome « r » due à la présence de deux électrons dans la HOMO. Plus les valeurs de $f_r^{(E)}$ sont élevées, plus l'atome « r » est apte à céder accéder des électrons à un partenaire électrophile. $f_r^{(E)}$ est donc un indice de réactivité permettant de prédire la régiosélectivité d'une attaque électrophile.

De façon analogue, $f_r^{(N)}$ représente la contribution de la LUMO à la densité électronique portée par l'atome « r » si elle était doublement occupée. Plus $f_r^{(N)}$ sont élevées, plus l'atome r est apte à recevoir un électron. Ainsi $f_r^{(N)}$ est un indice de réactivité adapté à la prédiction de la régiosélectivité d'une attaque nucléophile.

Enfin, $f_r^{(R)}$ est la densité électronique portée par l'atome r due à la présence d'un électron dans la HOMO et d'un électron dans la LUMO. Plus $f_r^{(R)}$ est élevée, plus l'atome r est susceptible d'être le siège d'une attaque radicalaire.

Compte-tenu de la définition de ces indices, il apparaît clairement que ce sont des indices permettant de comparer la réactivité de différents sites au sein d'un même système moléculaire. Ils sont tout à fait adaptés pour traiter les problèmes de régiosélectivité.

La théorie des orbitales frontières a permis de faire beaucoup de progrès dans la rationalisation de la réactivité chimique. Cependant, elle a échoué aussi dans de nombreux

[6] K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata, J. Chem. Phys., **1957**, 27, 1247–1259.

[7] K. Fukui, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, **1975**.

cas.^[8] La principale raison en est son champ d'application, qui n'a été correctement établi qu'à partir de l'équation de Klopman-Salem.

6–2.3. Modèle théorique basé sur la Théorie de la fonctionnelle de la densité

Parallèlement à la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT pour Density Functional Theory) fondamentale ou « **computationnelle** », une seconde branche s'est développée à partir des années 1980 par R.G. Parr, dont le but consiste à donner un cadre théorique précis à des concepts souvent mal définis caractérisant la réactivité chimique. Il s'agit du modèle de « **DFT conceptuelle** ».^[3] Ce modèle a été jugé le plus fructueux et semble toujours le plus prometteur.^[9] Il constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques. Si l'étude de la réactivité des molécules se base des indices globaux, déduits sur des propriétés électroniques, l'étude de la sélectivité doit s'appuyer sur des indices locaux.

6–2.3.1. Réactivité – Descripteurs de réactivité

Les indices de réactivité théorique basés sur la théorie fonctionnelle de la densité conceptuelle (DFT) sont devenus un outil puissant pour l'étude de la réactivité organique. Un grand nombre d'indices ont été proposés dans la littérature, mais les indices d'électrophilie global ω et de nucléophilie N , ainsi que les indices d'électrophilie locale ω_k et de nucléophilie locale N_k correspondants, sont les indices les plus pertinents pour étudier la réactivité des molécules organiques.

On peut classer les descripteurs de réactivité selon les degrés de localité auxquels ils correspondent en trois catégories distincts. Ils prennent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent, et les notations ainsi que les noms qui leur sont présentés comme suit:

6–2.3.1.1. Réactivité globale – Descripteurs globaux

On doit mentionner que le potentiel chimique μ et la dureté η sont les deux descripteurs globaux à partir desquels peuvent être évalués d'autres indices globaux comme la mollesse globale S ou l'indice d'électrophilie global ω . On peut définir l'électrophilie d'un système moléculaire comme sa capacité à se lier fortement à un partenaire nucléophile par transfert d'électrons. A ce titre, ils peuvent permettre de décrire des concepts chimiques tels

[8] M.J.S. Dewar, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1989**, 200, 301–323.

[9] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1793–1873.

que la *stabilité* ou encore la *réactivité globale* d'une molécule. Ils sont définis par les équations (2.1–2.6).

Alternativement, d'autres grandeurs dépendent de la position dans l'espace, et leurs valeurs sont différentes en chaque point du système qu'ils caractérisent. Ces descripteurs de réactivité sont appelés **descripteurs locaux**. Ils peuvent renseigner sur la différence de réactivité de deux sites intra- ou intermoléculaire. Ce sont donc des descripteurs adaptés pour décrire la **réactivité locale**.

– La **dureté (hardness) globale η** mesure la résistance au changement dans la distribution des électrons ou de transfert de charge et l'associe à la stabilité et la réactivité d'un système chimique. La dureté donne une idée sur la durée relative d'une molécule à conserver les électrons dans son environnement. Sur la base des orbitales moléculaires frontières, la dureté correspond à l'écart entre HOMO et LUMO.^[10] La dureté globale η est évaluée en utilisant l'équation (2-1) ci-après.

$$\eta = -\frac{(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})}{2} = \frac{EA - IP}{2} \quad (2-1)$$

Où, **IP** et **EA** sont le potentiel d'ionisation et de l'affinité électronique, respectivement.

$$EA = -E_{\text{HOMO}}, \quad IP = -E_{\text{LUMO}} \quad (2-2)$$

– Le **potentiel chimique μ** sert à déterminer le sens du transfert d'électrons lors d'une condensation entre deux molécules. Physiquement, μ décrit la tendance des électrons à échapper à partir d'un système à l'équilibre. Le potentiel chimique électronique est défini comme le négatif de l'électronégativité d'une molécule, peut être calculé à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières E_{HOMO} et E_{LUMO} selon l'équation (2-3).^[11]

$$\mu = \frac{E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}}{2} \quad (2-3)$$

– Le **pouvoir électrophile** sera définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge on le note ω , est calculé en utilisant le potentiel chimique électronique et la dureté chimique comme indiqué dans l'équation (2-4). Une valeur élevée du pouvoir électrophile

[10] R.G. Parr, R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105(26), 7512–7516; R.G. Pearson, *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 250–255.

[11] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W.E. Palke, *J. Chem. Phys.*, **1978**, 68, 3801–3807.

décrit un bon électrophile, tandis qu'une petite valeur du pouvoir électrophile décrit un bon nucléophile.^[12]

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} = \frac{\chi^2}{2\eta} \quad (2-4)$$

Cet indice mesure la propension ou la capacité d'une espèce d'accepter les électrons. Elle constitue une mesure de la stabilisation de l'énergie après que le système accepte une quantité supplémentaire de charge électronique de l'environnement.

– L'**électronégativité** permet de mesurer l'aptitude d'un atome moléculaire à attirer des électrons. L'électronégativité, exprimée en (eV), est définie comme l'écart entre l'énergie d'ionisation (**I**) et l'affinité électronique (**A**), toutes deux exprimées aussi en (eV). L'électronégativité est le négatif de potentiel chimique, calculée par la formule (2-5).^[13]

$$\chi = -\mu = \frac{-(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2} \quad (2-5)$$

– La **mollesse S (softness) globale** d'une molécule est définie comme l'inverse de la dureté (hardness) et traduit une mesure de la polarisabilité de la molécule.^[14] Elle est estimée en utilisant l'équation (2-6) ci-après.

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (2-6)$$

6-2.3.1.2. Réactivité locale – Descripteurs locaux

L'efficacité des descripteurs locaux de réactivité dans la prédiction des sites moléculaires les plus réactifs envers une attaque électrophile et nucléophile, a été décrite dans diverses études mentionnées dans la littérature.^{[15],[16],[17]} Mais certains cas ont mis en évidence les limites de ces indices de sélectivité. Par exemple, la faible discrimination entre deux sites moléculaires qui empêche de classer précisément un site moléculaire comme électrophile ou comme nucléophile. A cet effet, **les descripteurs duals** de réactivité ont été alors proposés.

[12] R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1922–1924; P.K. Chattaraj, U. Sarkar, D.R. Roy, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2065–2091.

[13] R.P. Iczkowski, J.L. Margrave, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83(17), 3547–3551.

[14] T.M. Lowry, *J. Soc. Chem. Ind.*, **1923**, 42(3), 43–47.

[15] R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 4049–4050.

[16] W. Yang, R.G. Parr, R. Pucci, *J. Chem. Phys.*, **1984**, 81, 2862–2863.

[17] J.P. Perdew, R.G. Parr, M. Levy, J.L. Balduz, *Phys. Rev. Lett.*, **1982**, 49, 1691–1694.

– Définition et propriétés mathématiques du descripteur dual

Le descripteur dual de réactivité peut être défini:

- soit comme la réponse de la Fonctions de Fukui ^[18] à la variation du nombre d'électron du système.
- soit comme la variation de la dureté du système lorsque le potentiel externe change.

Il est important de garder en mémoire que les fonctions de Fukui correspondent à la réponse de la densité électronique au changement du nombre de particules. Ceci se traduit mathématiquement par la relation suivante:

$$\Delta f(r) = \frac{\partial f(r)}{\partial N v(r)} = \left[\frac{\delta n}{\delta v(r)} \right]_N$$

Un système peut avoir un certain pouvoir électrophile global, cela ne signifie pas que tous les sites réactionnels le constituant ont la même capacité à recevoir des électrons, d'où la nécessité de définir un pouvoir électrophile local.

Si l'étude de la **réactivité** de molécules se base sur des **indices globaux**, déduits des propriétés électroniques. L'étude de la **sélectivité** doit s'appuyer sur des **indices locaux**. Le premier indice local de réactivité correspond à la dérivée première de l'énergie par rapport au potentiel externe: « la densité électronique ». La **densité électronique** est évidemment le meilleur descripteur en ce qui concerne les interactions purement **électrostatiques**.^{[19],[20]} Il traduit la réponse de l'énergie électronique à une variation de potentiel externe à nombre d'électrons constant. En revanche dans le cas d'une liaison de covalence avec transfert de charge entre les deux réactants, le meilleur indicateur est probablement la Fonction de **Fukui**.

– Fonctions de Fukui condensées aux atomes – Indices de Fukui

La fonction de Fukui, définie par l'équation (2–7), est un descripteur de réactivité central de la DFT. Elle traduit la propension de la densité électronique à se déformer (à une position donnée lors d'une modification du nombre d'électrons du système) en \vec{r} sous l'effet d'une modification du nombre d'électrons du système. Elle renseigne sur la façon la plus énergétiquement favorable de modifier le nombre d'électrons du système.^[21] On parle alors

[18] P. Senet, *J. Chem. Phys.*, **1996**, 105, 6471–6489.

[19] G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 4550–4557.

[20] J. Melin, F. Aparicio, V. Subramanian, M. Galvan, P.K. Chattarj, *J. Phys. Chem. A.*, **2004**, 108(13), 2487–2491.

[21] P.W. Ayers, R. G. Parr, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122(9), 2010–2018.

d'indices condensés, et donc nécessite la définition d'un atome dans une structure moléculaire.

$$\left(\frac{\partial^2 E}{\partial N \partial v(\vec{r})}\right) = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N}\right)_v = \left(\frac{\partial \mu(\vec{r})}{\partial v(\vec{r})}\right)_N = f(\vec{r}) \quad (2-7)$$

A partir des densités électroniques du système à N, N+1 et N-1 électrons, on peut donc définir, sur tout l'espace réel, des fonctions, nommées fonctions de Fukui, (relations (2-8, 2-9 et 2-10), et de là aux molleses locales, aux pouvoirs électrophiles locaux et aux descripteurs duals. Elles permettent d'étudier la modification de la densité électronique en tout point de l'espace sous l'effet d'une variation du nombre d'électrons. En général, la valeur de chacune de ces dérivées sera positive, mais des exceptions existent. D'un point de vue pratique, on calcule, à géométrie fixée, la densité électronique dans le cas d'un gain d'électron et celui d'une perte d'électron.

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et coll.^[22] Ainsi f^+ est la réponse de la densité électronique a un gain d'électron (ou à une attaque nucléophile) a potentiel externe constant tandis que f^- est la réponse à une perte d'électron (ou à une attaque électrophile) a potentiel externe constant. Il est important de remarquer que compte-tenu de leurs définitions, f^+ (2-8) et f^- (2-9) sont des grandeurs essentiellement positives. Ainsi au cours d'un transfert d'électron d'un nucléophile vers un électrophile, ce sont les sites de l'électrophile (E) où f^+ est la plus grande qui vont voir leur densité électronique augmentée considérablement, et ce sont les sites du nucléophile (Nu) où f^- est la plus grande qui vont perdre le plus de densité électronique. Et comme les zones électrophiles et nucléophiles d'une molécule sont généralement distinctes, on peut agréger les informations contenue dans les deux fonctions de Fukui dans une seule grandeur, appelée descripteur dual:^[23]

Puisque l'évaluation des valeurs de la fonction $f(\vec{r})$ de Fukui, dans l'équation (2-7) est complètement compliquée, Yang et Mortier^[24] ont donné un simple procédé pour calculer f_k (fonction condensée de Fukui), basée sur l'analyse de la population de Mulliken (MPA) et l'approximation par différence finie de l'équation (2-4) dans une approximation par différence

[22] Y. Li, J.N.S. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117(29), 7756–7759.

[23] C. Moreil, A. Grand, A. Toro-Labbé, *J. Phys. Chem. A.*, **2005**, 109(1), 205–212.

[24] W.T. Yang, W.J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108(18), 5708–5711.

finie, pour un système de N électrons, les valeurs de f_k sont données par les équations (2–8 et 2–9) suivantes:

$$f^+(\vec{r}) = 2f_r^{(N)+}(\vec{r}) \text{ et } f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad (2-8)$$

$$f^-(\vec{r}) = 2f_r^{(E)+}(\vec{r}) \text{ et } f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad (2-9)$$

Quant à la fonction de Fukui, selon la perturbation étudiée, on utilise f^+ ou f^- , voire f^0 définie comme la moyenne de f_k^+ et f_k^- selon l'équation (2–10):

$$f^0(\vec{r}) = 2f_r^{(R)} \text{ et } f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)]/2 \quad (2-10)$$

Où: $q_k(N)$: population électronique de l'atome k dans la molécule neutre.

$q_k(N+1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

$q_k(N-1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

Le descripteur dual usuel est représenté par la relation suivante:

$$\Delta f(\vec{r}) = \left[\frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial N^2} \right]_{v(\vec{r})} f^+(\vec{r}) - f^-(\vec{r})$$

Un seul descripteur pour décrire deux types de réactivité:

- $\Delta f(\vec{r}) > 0$: Prédominance locale de l'électrophilie
- $\Delta f(\vec{r}) < 0$: Prédominance locale de la nucléophilie

W. Yang *et coll.* [15],[25] ont montré pour les réactions contrôlées par les orbitales frontières, qu'une grande valeur de l'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site. On peut alors identifier les fonctions de Fukui aux densités électroniques frontières issues de la théorie des orbitales frontières, ce qui met à nouveau en avant le lien de parenté entre théorie des orbitales frontières et DFT conceptuelle.

-Fonction de Parr

En 2013, des «fonctions Parr» électrophiles et nucléophiles locales ont été introduites empiriquement par Domingo *et coll.* [26] afin de caractériser correctement les sites les plus réactifs le long des réactions chimiques polaires. Ce rapport fait état d'une avancée théorique à la nouvelle méthodologie en identifiant ces quantités avec les principaux descripteurs de Fukui de la théorie fonctionnelle de la densité spin-polarisée (SP-DFT) qui permet à la fois l'analyse du transfert de charge et des processus de polarisation des spins.

[25] P.K. Chattaraj, S. Nath, A.B. Sannigrahi, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98(37), 9143–9145.

[26] L.R. Domingo, P. Pérez, J.A. Sáez, *RSC Advances.*, **2013**, 3, 1486–1494.

$$P^-(r) = \rho^{rc_s}(r) \quad (2-11)$$

$$P^+(r) = \rho^{ra_s}(r) \quad (2-12)$$

Où $\rho^{rc_s}(r)$ et $\rho^{ra_s}(r)$ sont les densités du spin atomique (ASD) de l'atome r du radical cation et du radical anion respectivement de la molécule étudiée.

Étant donné que ce cadre intègre correctement le traitement du transfert de charge et de la polarisation des spins, cette constatation fournit un aperçu significatif et un pas en avant substantiel dans le domaine d'une théorie de réactivité chimique basée sur le cadre conceptuel de la théorie fonctionnelle de densité.

C'est ainsi que dans ce travail, on se propose d'étudier théoriquement la nature du mécanisme de formation de quelques dérivés imines et α -aminophosphonates benzoxazoloniques (Figure 2-1), en déterminant sa géométrie, ces indices de réactivité et leurs paramètres thermodynamiques. L'étude théorique a été menée à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau théorique B3LYP/6-31G (d,p) grâce à diverses approches utilisées décrites dans la littérature:

- La théorie des orbitales frontières OMF.
- La théorie de la DFT conceptuelle.
- L'étude thermodynamique.

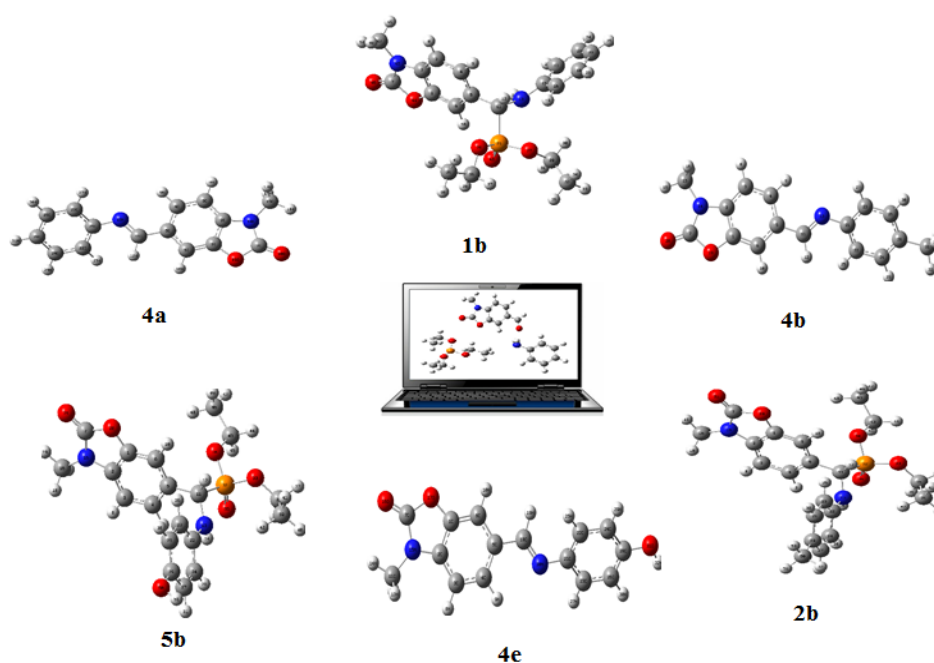


Figure 6-1: Structures optimisées de quelques dérivés imines et α -aminophosphonates benzoxazoloniques.

6-3. RESULTATS ET DISCUSSION

6-3.1. Procédure de calcul

Tous nos calculs ont été effectués par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de densité DFT/B3LYP, [27] avec la base 6-311G (d, p), implantée dans le programme Gaussview 6.0 et Gaussian 09 sous Windows.^[28]

La méthode choisie:

- Une optimisation pour les réactifs et les produits.
- Etude thermodynamiques de la réaction de condensation pour la formation des imines et des α -aminophosphonates benzoxazoloniques.
- Géométrie optimisée des imines et aminophosphonates benzoxazoloniques.
- Analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle.

6-3.2. Etude théorique de la réaction de formation des molécules imines benzoxazoloniques (4a-4g)

Plusieurs calculs de la chimie quantique pour les composés imines ont déjà été publiés dans la littérature.^[29] Le Tableau 6-1 donne respectivement les structures optimisées des molécules ainsi que la numérotation des atomes des composés **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f** et **4g**. Ces structures optimisées nous permettent de lancer notre calcul en vue de la détermination des paramètres descripteurs de nos différentes molécules. Tous les calculs ont été effectués en appliquant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p).

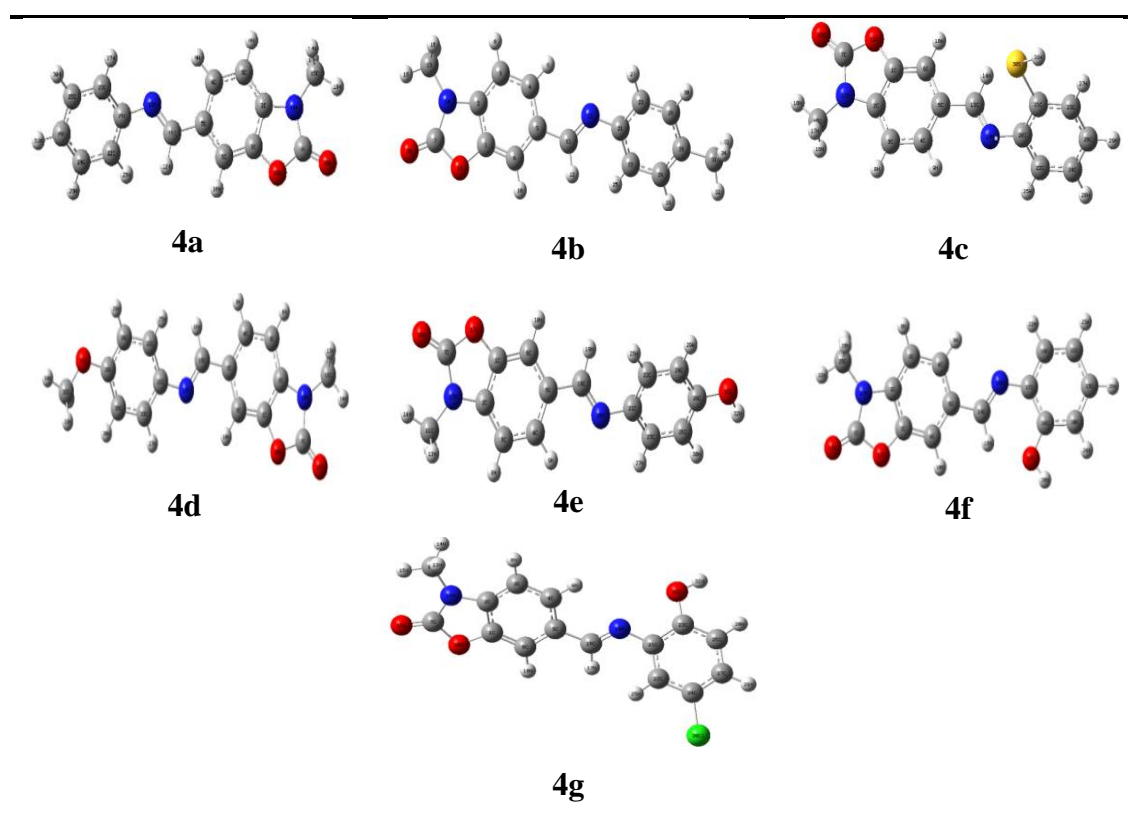
[27] R.G. Parr, W. Yang, Oxford University Press, New York, Oxford, **1989**.

[28] Gaussian 09, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, *Gaussian, Inc., Wallingford CT.*, **2009**.

[29] D. M. Jamil, A.K. Al-Okbi, S.B. Al-Baghdadi, A.A. Al-Amiery, A.Kadhim, T.S. Gaaz, A.Amir H. Kadhum, M. Abu Bakar. *Chemistry Central Journal.*, **2018**, 12, 1-9.

C'est dans ce cadre et dans le but de prévoir la possibilité de réaction entre le substrat (3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde) **3** et des amines aromatiques différemment substituées sur le noyau aromatique. Un calcul par la DFT en phase gazeuse a été effectué en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP avec la base 6-31G (d,p). Cette étude théorique a été divisée en deux parties, d'abord la première partie consiste à l'analyse des orbitales moléculaires frontières (OMF) pour les réactifs, ainsi que les indices de réactivité DFT conceptuelle lorsque l'énergie HOMO et LUMO, μ et η ont été calculés, avec la détermination de la fonction de Parr de certaines amines aromatiques et de la 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3**. Par la suite une étude thermodynamique de la réaction en phase gazeuse a été réalisée. La deuxième partie de cette étude, concerne la détermination de la géométrie et les indices globaux et locaux de réactivité des imines moléculaires benzoxazoloniques (**4a–4g**).

Tableau 6-1: Géométries optimisées–Structures optimisées des imines **4a–4g** au niveau B3LYP/6-31G (d,p)⁴



6-3.2.1. Analyse des indices de la réactivité des réactifs à l'état fondamental

6-3.2.1.1. Prédiction du caractère (DEN) Demande Electronique Normale ou (DEI) Demande Electronique Inverse: La théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF)

L'étude théorique consacrée au calcul des écarts d'énergie HOMO–LUMO des réactifs 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** et différentes amines aromatiques (C1-C10), nous permettras de prédire le caractère (DEN) Demande Electronique Normale ou (DEI) Demande Electronique Inverse de l'interaction entre ces réactifs. Les indices globaux et locaux définis dans le cadre de la DFT conceptuelle,^[9] sont des outils efficaces pour étudier la réactivité des interactions polaires.

La théorie des orbitales molécules frontières (OMF) ou théorie de Houk, consiste à trouver à travers des procédures de calculs utilisant le logiciel Gaussian ou tout autre logiciel de modélisation, le meilleur recouvrement orbitalaire entre deux réactants, elle permet de modéliser et de prédire la régiosélectivité.

Les propriétés globales statiques: le potentiel chimique électronique μ , la dureté chimique η , l'indice d'électrophilie globale ω et l'indice de nucléophilie globale N de la 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** et des différentes amines aromatiques (C1-C10) sont des propriétés chimiques qui nous ont permis d'analyser la réactivité des sites des réactifs. Il s'avère que l'écart énergétique entre HOMO dans le cas de toutes les amines (C1-C10) et LUMO du 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** est de $-4.42 - -3.16$ eV, bien que l'écart énergétique entre HOMO du 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** et LUMO des amines (C1-C10) est de $-6.74 - -4.55$ eV (Tableau 6.2). Ce résultat montre que toutes les amines (C1-C10) se comportent comme **nucléophiles**, alors que le 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** se comporte comme **électrophile**. La localisation des orbitales moléculaires HOMO des amines (C1-C10) et LUMO du 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** sont représentés sur la Figure 6-2.

Tableau 6-2: Différence des énergies entre HOMO et LUMO de la réaction des amines (C1-C10) avec le 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** (en eV).

Réactant	$E_{\text{HOMO}}(\mathbf{3}) - E_{\text{LUMO}}(\text{C1-C10})$	$E_{\text{HOMO}}(\text{C1-C10}) - E_{\text{LUMO}}(\mathbf{3})$	Caractère
3-C ₁ (R=H)	-6.72	-3.57	DEI
3-C ₂ (R=CH ₃)	-6.74	-3.40	DEI
3-C ₃ (R=SH)	-6.67	-3.77	DEI
3-C ₄ (R=OMe)	-6.59	-3.46	DEI
3-C ₅ (R= <i>p</i> -OH)	-6.59	-3.16	DEI
3-C ₆ (R=2-OH)	-6.49	-3.28	DEI
3-C ₇ (R=5-Cl, 2-OH)	-6.07	-3.98	DEI
3-C ₈ (R=4-NO ₂)	-4.55	-4.42	DEI
3-C ₉ (R=4-SO ₂ -NH ₂)	-4.67	-4.18	DEI
3-C ₁₀ (R=4-COOH)	-5.70	-3.98	DEI

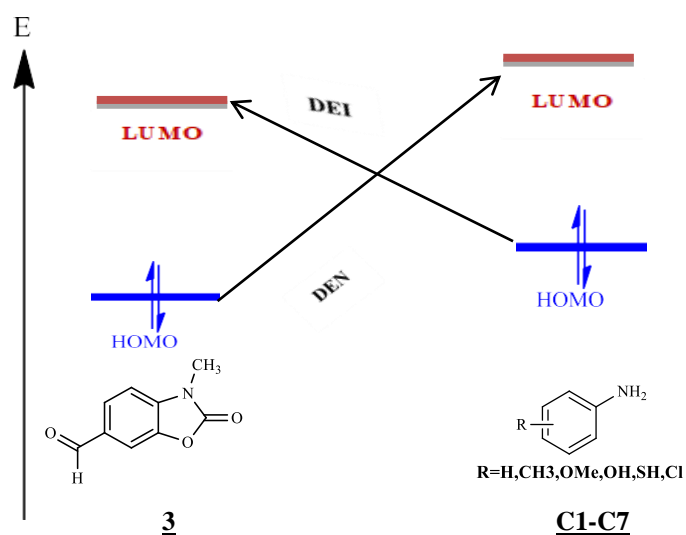


Figure 6-2: Les écarts énergétiques HOMO–LUMO.

6–3.2.2. Réactivité – indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle pour les réactifs de la réaction de formation des imines

6–3.2.2.1. Réactivité globale – Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle

L'étude de la réactivité globale des molécules qui est basée sur le calcul des indices globaux, déduit des propriétés électroniques qui vont nous permettre de classer les réactifs selon leurs rôles au cours de la réaction. De plus, ils nous ont permis de prédire la

nucléophilie et l'électrophilie des réactifs utilisés dans une réaction chimiques quelconques. La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

– **Analyse par évaluation des propriétés globales et prédiction de la régiosélectivité de la réaction**

– **Prédiction du caractère électrophile–nucléophile des réactifs**

Afin de mettre en évidence le caractère électrophile–nucléophile des réactifs amines aromatiques et 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3**, nous avons calculé:

- Les énergies des orbitales moléculaires HOMO et LUMO de chaque réactif, les potentiels chimiques électroniques μ , la dureté chimique η , les indices d'électrophilie globale ω , les indices de nucléophilie globale N , le transfert maximal de charge ΔN_{\max} et l'écart d'électrophilie globale $\Delta\omega^*$ (Tableau **6.3**);

- Les gaps d'énergie HOMO-LUMO pour toutes les combinaisons possibles (Tableau **6.2**).

Comme montré dans le Tableau **6.3**, les valeurs du potentiel chimique électronique des amines utilisées $\mu = (-2.48, -2.57, -2.70, -2.59, -2.54, -2.75, -3.15)$ eV respectivement, sont significativement supérieures à celui du 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** avec une valeur du potentiel chimique électronique globale $\mu = -4,16$ eV, tandis que l'indice d'électrophilie globale ($\omega=1.8550$) du 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** ($\omega=1.8550$) est plus importante que celui de toutes les amines utilisées ($\omega=0.56$ à 0.91), en particulier celui de la *p*-toluidine (**C-1**) avec une plus petite valeur de $\omega_{\min} = 0.5630$.

Ces résultats ont globalement bien confirmé la nucléophilie des amines utilisées et l'électrophilie de l'aldéhyde **3**, ce qui implique que le transfert de charge à lieu des amines vers l'aldéhyde concerné. La différence d'électrophilie variante dans l'intervalle de $\Delta\omega = 0.94 - 1.64$ eV) entre l'aldéhyde et la plupart des amines que nous avons utilisés indique une polarité d'un caractère **DEN** pour cette réaction.

En ce qui concerne les amines de **C8 – C10** avec les groupements 4-NO₂, 4-SO₂NH₂ et 4-CO₂H, il a été observé que les valeurs de l'indice d'électrophilicité $\omega = 3.489, 1.92$ et 2.16 eV et des valeurs nettement inférieures variante de $\Delta\omega = -0.30, -0.07$ et -0.31 eV respectivement, sont plus élevées que les autres amines utilisées et même à l'aldéhyde concerné, ce qui est en bon accord avec les résultats expérimentaux obtenus.

Tableau 6-3: Prédiction de la régiosélectivité de la réaction par la détermination des indices de l'électrophilie et de la nucléophilie des réactifs 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde (**3**) et amines aromatiques (C₁-C₁₀).

Réactant	HOMO	LUMO	μ	η	ω	$\Delta\omega^*$	N	ΔN_{\max}
3	-6.49	-1.82	-4.16	4.66	1.85	-	2.87	0.89
C ₁ (R=CH ₃)	-5.22	0.25	-2.48	5.47	0.56	1.35	4.14	0.45
C ₂ (R=H)	-5.39	0.23	-2.57	5.62	0.59	1.26	3.97	0.45
C ₃ (R=SH)	-5.59	0.18	-2.70	5.78	0.63	1.22	3.77	0.46
C ₄ (R=OMe)	-5.28	0.10	-2.59	5.39	0.62	1.23	4.08	0.48
C ₅ (R= <i>p</i> -OH)	-4.98	0.10	-2.54	5.09	0.63	1.22	4.38	0.49
C ₆ (R=2-OH)	-5.10	0.40	-2.75	5.51	0.68	1.17	4.26	0.49
C ₇ (R=5-Cl, 2-OH)	-5.80	-0.42	-3.15	5.46	0.91	0.94	3.56	0.57
C ₈ (R=4-NO ₂)	-6.24	-1.94	-4.09	2.15	3.49	-1.64	3.12	1.90
C ₉ (R=4-SO ₂ NH ₂)	-6.00	-0.50	-3.25	2.75	1.92	-0.07	3.36	1.18
C ₁₀ (R=4-COOH)	-5.80	-0.79	-3.30	2.50	2.16	-0.31	3.56	1.32

$\Delta\omega^* = |\omega_{\text{3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldehyde}} - \omega_{\text{amines aromatiques}}|$, N = $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{HOMO}}$ (TCE) avec E_{HOMO} (TCE) = -9.3686 eV calculée par DFT/B3LYP 6-311G (d,p). $\Delta N_{\max} = -\mu/\eta$ (représente la proportion de charge maximale que peut acquérir un système de son environnement).

6.3.2.2.2. Prédiction de la réactivité locale des réactifs

– Application du modèle polaire de Domingo, utilisant les indices de Parr $P(r)$

Selon le modèle polaire de Domingo, ^[30] les indices statiques d'électrophilie locale $\omega_{\mathbf{k}}$ ($\mathbf{P}_{\mathbf{k}}^+$) ^[31] et de nucléophilie locale $\mathbf{N}_{\mathbf{k}}$ ($\mathbf{P}_{\mathbf{k}}^-$) ^[32] sont des descripteurs fiables pour la prédiction de l'interaction **électrophilie–nucléophilie** la plus favorisée pour la formation chimique d'une liaison chimique entre deux atomes. Elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de $\omega_{\mathbf{k}}(\mathbf{P}_{\mathbf{k}}^+)$ de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de $\mathbf{N}_{\mathbf{k}}(\mathbf{P}_{\mathbf{k}}^-)$ de la molécule nucléophile.

Les indices d'électrophilie locale $\omega_{\mathbf{k}}(\mathbf{P}_{\mathbf{k}}^+)$ pour les atomes réactifs de l'aldéhyde **3** et les indices de nucléophilie locale $\mathbf{N}_{\mathbf{k}}(\mathbf{P}_{\mathbf{k}}^-)$ pour les atomes réactifs des amines (C₁-C₁₀) ont été étudiés, afin de prédire l'interaction **électrophilie–nucléophilie** la plus favorisée pour la

[30] L.R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Phys. Chem. A.*, **2002**, 106(29), 6871–6875.

[31] P. Perez, L.R. Domingo, M. Duque-Noreña, E.A. Chamorro, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2009**, 895 (1-3), 86–91.

[32] A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **1983**, 78(6), 4066–4073.

formation d'une liaison chimique entre deux atomes dans ces réactions et en conséquence, d'élucider la régiosélectivité détecté expérimentalement.

Les fonctions d'électrophilie et de nucléophilie de Parr représentées par les expressions $\omega_k = \omega \cdot P_k^+$ et $N_k = N \cdot P_k^-$ [31] sont respectivement les indices d'électrophilie locale ω_k et de nucléophilie locale N_k , où P_k^+ et P_k^- ont été obtenues par l'analyse de la densité de spin atomique de Mulliken (ASD) du radical anion et du radical cation des réactifs.

Les cartes en **3D** des densités de spin atomiques (**Atomic Spin Density-ASDs**) pour le **radical cation** de notre aldéhyde (**3**) et le **radical anion** des amines étudiées substituées sur le noyau aromatiques par les groupements R suivants: R = 2-SH, 2-OH, *p*-CH₃, et dont les valeurs de $\omega_k(P_k^+)$ et $N_k(P_k^-)$ sont représentées par la Figure **6.3**.

Comme le montre la Figure **6.3**, nous pouvons signaler à partir de l'analyse des fonctions d'électrophilie locale de Parr pour le composé 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldéhyde (**3**), que l'atome de carbone du carbonyle est le centre le plus électrophile avec une valeur de $\omega_k(P_k^+) = 0,242$ eV. D'autre part, l'analyse par la fonction de nucléophilie de Parr a montré que l'atome d'azote est relativement le centre le plus nucléophile avec des valeurs de $N_k(P_k^-)$ équivalent à **0.286**, **0.320** et **0.319** eV pour les trois amines choisies portant les substituants suivants: R = 2-SH, 2-OH, *p*-CH₃ respectivement.

Par conséquent, l'interaction favorable **nucléophile–électrophile** aura lieu entre l'atome d'azote des amines aromatique et l'atome de carbone du carbonyle de 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** aboutissant à la formation des imines **4a-4g**, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux. Par conséquent, la formation de la liaison **C-11–N-13** observée expérimentalement est correctement prédite par le modèle polaire de Domingo.

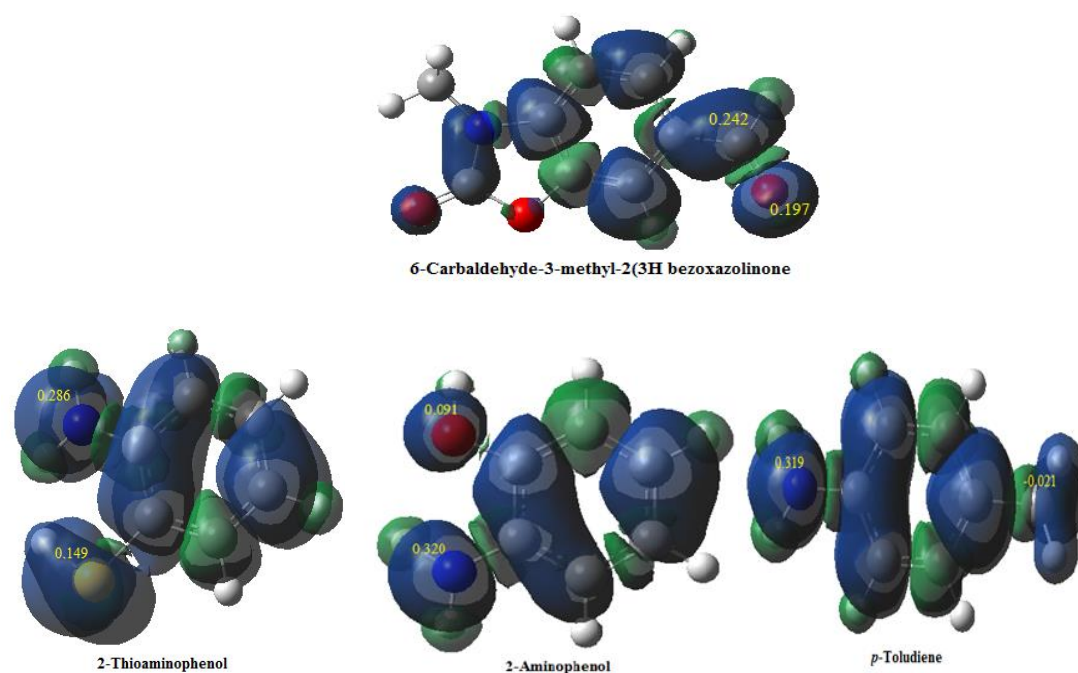


Figure 6-3: Indice de nucléophilie locale $N_k(\mathbf{P}_k^-)$ (eV) des amines: 2-aminophénol, 2-aminothiophénol, *p*-toluidine et d'électrophilie locale $\omega_k(\mathbf{P}_k^+)$ (eV) de la 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3**.

6-4. ÉTUDE THERMODYNAMIQUE DE LA REACTION DE FORMATION DES MOLECULES IMINES (4A-4G)

6-4.1. Grandeurs thermodynamiques caractérisant la réaction

Nous avons rassemblés certaines grandeurs thermodynamiques caractérisant la réaction de condensation de quelques amines aromatiques (**C1-C10**) sur la 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3**, ainsi que les énergies correspondantes aux réactifs et aux produits formés: imines (**4a-4g**) dans le Tableau 2-3. Nous avons ainsi déterminés les valeurs des variations de l'énergie libre ΔG , l'énergie ΔE , l'enthalpie ΔH et l'entropie ΔS en utilisant la méthode de calcul DFT/B3LYP avec la base standard 6-31G.

Tableau 6-4: Grandeurs thermodynamiques caractérisant la réaction de condensation de la 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** sur des amines aromatiques (**C1-C10**) calculées par DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p).

Système	ΔH (kcal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	ΔS (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	ΔG (kcal.mol ⁻¹)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)
4a	178.07	-5.73	179.78	177.54
4b	6.00	-4.40	7.32	6.63
4c	10.51	-2.83	11.35	11.23
4d	2.66	-2.30	3.34	2.44
4e	-35.39	-4.73	45.18	-76.41
4f	7.64	-1.86	8.20	8.28
4g	8.62	-5.60	10.29	9.58

Comme indiqué dans le Tableaux **6.3**, nous avons trouvé des valeurs positives de la variation de l'énergie libre de Gibbs ΔG , ce qui montre bien que cette réaction est thermodynamiquement défavorisée. Nous avons aussi remarqués que les valeurs de la variation de l'enthalpie ΔH correspondante aux réactions sont positives. Par conséquent, ces réactions sont endothermiques à l'exception de la réaction de formation du composé **4e** avec un substituant hydroxy en position *para* du groupe imine ayant une valeur négative de l'enthalpie $\Delta H = -35.39$ kcal. mol⁻¹. Par contre nous obtenons un bon accord entre les résultats expérimentaux obtenus et théorique. De plus, nous remarquons que cette réaction de condensation est entropiquement défavorable, avec une entropie d'activation comprise dans l'intervalle de -5.73 à -1.86 cal.mol⁻¹.K⁻¹.

Les énergies d'activation en phase gazeuse associées à la réaction sont quant à elles rassemblées dans le Tableau **2-3** et sont toutes positives. Ces valeurs d'énergies expliquent bien que ces produits sont moins stables, et de ce fait explique la réversibilité de cette réaction. Par conséquent, les calculs thermodynamiques indiquent clairement que la formation des imines précédentes est sous contrôle cinétique.

6.4.2. Paramètres thermodynamiques des imines synthétisées (4a-4g)

Les statistiques thermodynamiques peuvent être utilisées pour estimer les modes de réactivité chimique selon la deuxième loi de la thermodynamique dans le domaine thermochimique, à partir de laquelle les associations entre l'énergie, les caractéristiques

structurelles et de réactivité des molécules peuvent être expliquées. Par conséquent, des paramètres thermodynamiques des imines benzoxazoloniques ont été décrits au niveau de théorie de B3LYP/6-31-G (d,p) en phase gazeuse, les valeurs de l'énergie totale (E_{tot}), l'énergie de gibbs, l'enthalpie libre, la chaleur spécifique et l'entropie ont été calculées.

Les énergies totales pour les différentes imines sont rassemblées dans le tableau **6-6**. Les résultats obtenus montre que le composé **4g** est le plus stable avec $E_{\text{tot}} = -1373.62083601$ (a.u) et **4c** avec $E_{\text{tot}} = -1236.99332512$ (au).

En outre, nous pouvons remarquer par les convenances thermodynamiques que les composés imines synthétisées sont moins stables, confirmant ainsi les résultats expérimentaux que nous avons trouvés.

Tableau 6-5: Grandeurs thermodynamiques caractérisant la réaction de condensation de la 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** sur des amines aromatiques (**C1-C10**) calculées par DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p).

Composés	Energie totale (u.a)	S (Cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	H (Kcal.mol ⁻¹)	Cv (Cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	G (Kcal.mol ⁻¹)
4a	-877,85811207	136,575	-550674,984	64.959	-550715,703
4b	-838.81070849	126,928	-526192,249	59.601	-526230,092
4c	-1236,99332512	137.573	-776051,346	65.879	-776092,363
4d	-953,33612432	139,389	-598034,856	68.759	-598076,415
4e	-914,03054686	132,766	-573389,383	64.323	-573428,966
4f	-914,02776163	134,903	-573387,556	64.328	-573427,777
4g	-1373,62083601	139.644	-861787,521	68.161	-861829,155

6-5. APPLICATION DE LA THEORIE DE LA DFT CONCEPTUELLE POUR LES IMINES (4A-4G)

6-5.1. L'analyse par les propriétés globales

Dans l'objectif d'explorer la cohérence théorique-expérimentale, les calculs de chimie quantique ont été réalisées avec des optimisations de la géométrie complète. Les descripteurs de réactivité chimique calculés en utilisant DFT sont : la dureté chimique (hardness) (η), le potentiel chimique électronique (μ), électrophile (ω), l'électronégativité(χ) et la nucléophilie (N), la mollesse (softness) (σ).

La différence d'énergie entre HOMO et LUMO est appelée écart énergétique ($E_{\text{gap}} = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$) est un indice de stabilité important, et est liée aux propriétés de transport d'électrons. Un grand écart énergétique rend une molécule moins polarisable, moins réactive et très stable, tandis qu'un écart d'énergie insignifiant rend une molécule plus polarisable, plus réactive et moins stable. L'écart $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$ est lié à l'activité biologique de la molécule comme il explique son interaction de transfert de charge.^[33]

Comme nous pouvons l'observer à partir des résultats obtenus, l'écart énergétique HOMO – LUMO dans le cas de nos produits étudiés **4a-4g** en eV est comme suit: -4.026, -4.137, -4.060, -3.857, -3.892, -3.978 et -3.951 respectivement, ce qui rend nos composés plus réactifs et plus polarisables.

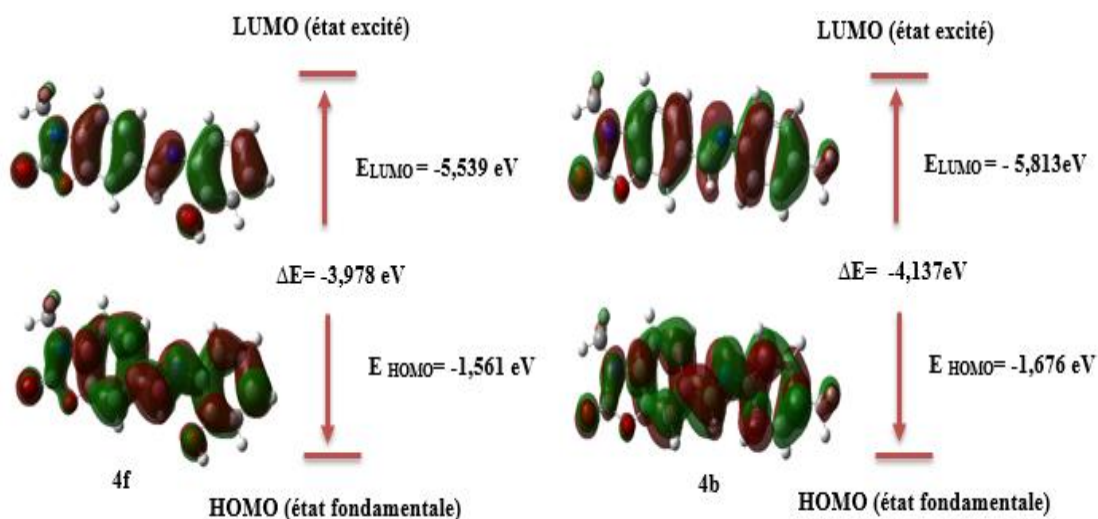


Figure 6-4: Représentation 3D des HOMO et LUMO des molécules étudiées **4b** et **4f**.

Des valeurs élevées du moment dipolaire μ total = **4.0992 D** et **4.8099 D** et les petites valeurs du potentiel chimique électronique $\mu = -3.778$ et **-3.7465** ont été observées avec les composés **4a** et **4g** respectivement. Ce résultat pourrait en partie élucider la stabilité élevée de ces composés, qui est due à la présence de l'effet donneur de certains groupes présents dans les molécules (méthyle, hydroxyle et chlore) qui diminuent la nucléophilicité (N) de l'atome d'azote, et rendent les molécules plus électrophiles que d'autres imines avec puissance d'électrophilie respectivement $\omega = 3.545$ et $\omega = 3.552$.

[33] E. Ermis. *Journal of Molecular Structure.*, **2018**, 1156, 91–104.

Tableau 6-6: Les descripteurs de réactivité chimique calculés par la DFT, caractérisant la réaction de condensation de l'aldéhyde **3** sur les amines (**C1-C10**) calculées par la DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p).

Descripteurs	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g
E_{HOMO}	-5,791	-5,813	-5,743	-5,419	-5,478	-5,539	-5,722
E_{LUMO}	-1,765	-1,676	-1,683	-1,562	-1,586	-1,561	-1,771
E_{gap}	4,026	4,137	4,060	3,857	3,892	3,97	3,951
IP	5,791	5,813	5,743	5,419	5,478	5,539	5,722
EA	1,765	1,676	1,683	1,562	1,586	1,561	1,771
μ	-3,778	-3,7445	-3,713	-3,4905	-3,532	-3,55	-3,7465
X	3,778	3,7445	3,713	3,4905	3,532	3,55	3,7465
η	2,013	2,0685	2,030	1,9285	1,9460	1,989	1,9755
S	0,496	0,483	0,492	0,518	0,513	0,502	0,506
ω	3,545	3,389	3,395	3,158	3,205	3,168	3,552
N	3.699	3.677	3.747	4.071	4.012	3.951	3.768
μ total	4.099	2.661	3.341	4.312	4.068	3.500	4.809

6-5.2. L'analyse par des propriétés locales

L'analyse des données de la fonction de Parr pour les imines synthétisées **4a**, **4b** et **4e** comme exemple, montre que les indices d'électrophilie local sont principalement concentré sur l'atome de carbone **C-11** (Tableau 6-7 et Figure 6-5), ce que indique que cet atome est le centre le plus électrophile dans la molécule. D'autre part, l'indice de nucléophilie local concentré sur l'atome d'azote **N-13**, nous a permis de dire que l'azote est le centre le plus nucléophile pour nos imines précédemment décrites.

Tableau 6-7: Indices local d'électrophilie et de nucléophilie pour les composés, caractérisant la réaction de condensation de l'aldéhyde **3** sur les amines (**C1-4a**, **C2-4b** et **C5-4e**) calculées par la DFT au niveau B3LYP/6-31G (d,p).

Atome	4a		4b		4e	
	C-11	N-13	C-11	N-13	C-11	N-13
P_K⁺	0.278949	0.156326	0.252307	0.179117	0.248335	0.187161
P_K⁻	-0.033948	0.167439	-0.019736	0.150582	-0.03476	0.122758

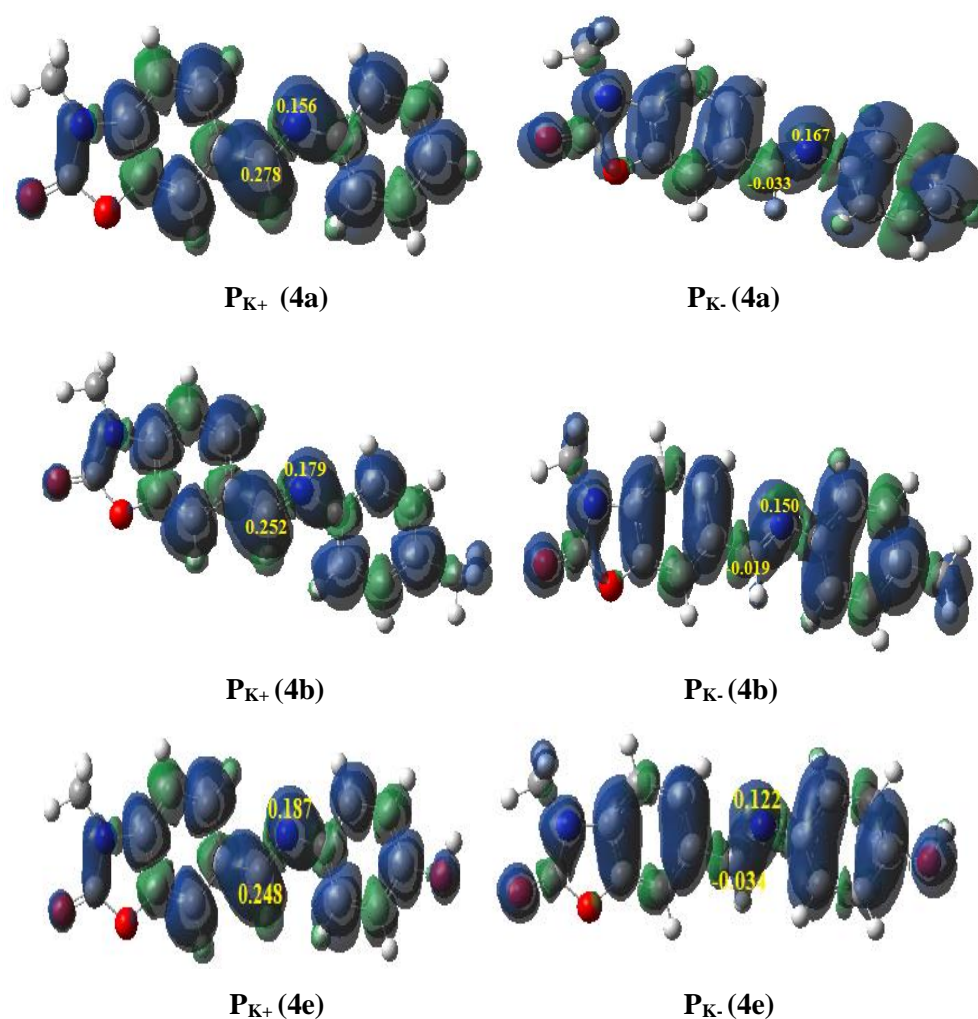


Figure 6-5: Cartes 3D des ASD pour les radicaux cations et anions des composés **4a**, **4b** et **4e** avec les valeurs des fonctions de nucléophilie P_{K^-} et d'électrophilie P_{K^+} respectivement.

6-6. ETUDE THEORIQUE DE LA REACTION DE FORMATION DES COMPOSES α -AMINOPHOSPHONATES BENZOXAZOLONIQUES (4a1-4g1)

De nos jours, les méthodes basées sur le calcul sont devenues très populaires pour étudier les relations structure-activité des composés. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est l'une des méthodes de calcul de propriétés chimiques la plus utilisées en chimie théorique, car elle permet de traiter la corrélation de systèmes comprenant un nombre important d'électrons, quasiment au coût d'un calcul Hartree-Fock.

Dans cette partie, on se propose d'étudier théoriquement en phase gazeuse, les effets électroniques et stériques ainsi que la nature de la réaction de synthèse des α -

aminophosphonates benzoxazoloniques (**4a**–**4g**). La nomination des codes est donnée selon le schéma réactionnel présenté dans le chapitre 1 de la 2^{ème} partie du manuscrit de thèse.

6–6.1. Analyse des indices de la réactivité des réactifs à l'état fondamental

– Prédiction du caractère DEN–Demande Electronique Normale ou DEI–Demande Electronique Inverse: La théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF)

La théorie des orbitales moléculaires frontières a été exploitée pour la détermination des énergies des orbitales moléculaires HOMO et LUMO pour les réactifs 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** ainsi que les composés imines **4a** et **4b** optimisés précédemment choisis au hasard dans cette étude et le triéthylphosphite [P(OEt)₃]. La figure 6-6 présente les écarts énergétiques HOMO–LUMO.

Afin de mettre en évidence le caractère DEN ou DEI, comme décrit précédemment pour le cas des imines, nous avons calculé les niveaux d'énergie HOMO–LUMO pour les combinaisons possibles entre les réactifs 3-méthyl 6-imino-2(3H) benzoxazolinone et le triéthylphosphite. Le tableau 6-8 montre que le donneur d'électrons dans le cas des composés **4a** et **4b** est le triéthylphosphite, car l'écart énergétique entre les orbitales HOMO_{[P(OEt)₃] - LUMO_{Imine} est supérieure à l'écart énergétique entre les orbitales HOMO_{Imine} - LUMO_[P(OEt)₃], ce qui indique et confirme que les composés imines **4a** et **4b** dérivés de notre aldehyde spécifique **3** se comportent comme accepteurs d'électrons.}

Tableau 6-8: Énergie des orbitales frontières (eV).

Réactant	HOMO	LUMO	Caractère
[P(OEt) ₃]	-6.24	-1.08	DEN
– 4a	-5.791	-1.765	
[P(OEt) ₃]	–	–	DEN
– 4b	-5.813	-1.676	

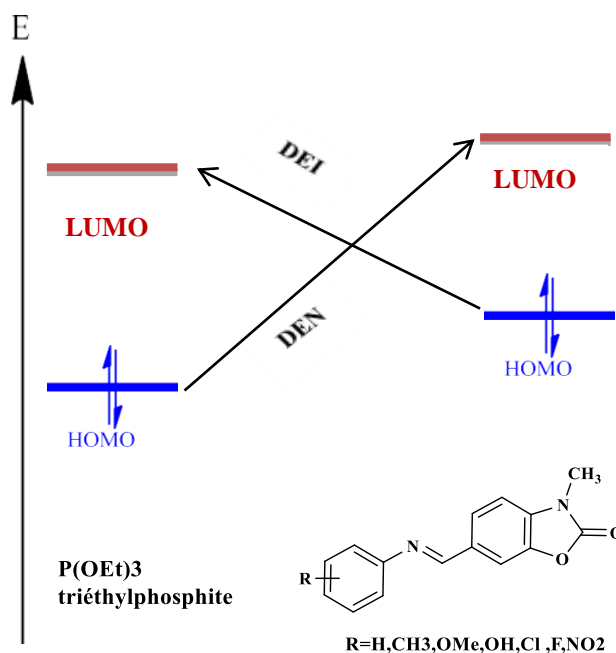


Figure 6-6: Les écarts énergétiques HOMO–LUMO.

6–6.2. Réactivité – indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle pour les réactifs de la réaction de formation des composés α -aminophosphonates (4a1-4g1)

6–6.2.1. Réactivité globale – Indices globaux dérivant de la DFT conceptuelle

– Analyse par évaluation des propriétés globales et prédiction de la régiosélectivité de la réaction: Prédiction du caractère électrophile–nucléophile des réactifs

Comme pour la réaction de formation des composés imines étudiée précédemment, et après examen des résultats obtenus pour la formation des α -aminophosphonates (4a1-4g1), On notera que la réaction est associée à un potentiel chimique électronique $\mu = -3.77, -3.74$ eV pour les composés **4a** et **4b** respectivement plus élevée que celui de la triéthylphosphite [P(OEt)₃] $\mu = -3.66$ eV (Tableau 2-9). Par conséquent, tout long de la réaction de condensation, le transfert des charges (CT) aura lieu à partir de triéthylphosphite [P(OEt)₃] vers l'imine pour les deux molécules imines **4a** et **4b**.

En outre, nous observons une faible valeur de l'indice d'électrophilie pour la triéthylphosphite [P(OEt)₃] avec une valeur de $\omega = 2.596$ et des valeurs plus importantes d'électrophilicité avec des valeurs de $\omega = 3.545$ pour le composé **4a** et $\omega = 3.389$ pour le composé **4a**. On constate que ces résultats sont en accord avec la théorie des OMF.

Tableau 6-9: Energie des orbitales frontières (eV), potentiel électronique chimique μ , indices d'électrophilie ω , dureté globale η en (eV) des réactifs 6-imino-3-méthylbenzoxazolone et triéthylphosphite [P(OEt)₃].

Réactant	HOMO	LUMO	μ	η	ω
[P(OEt) ₃]	-6.24	-1.08	3.66	2.58	2.596
4a	-5.79	-1.75	3.77	2.01	3.545
4b	-5.81	-1.67	3.74	2.06	3.389

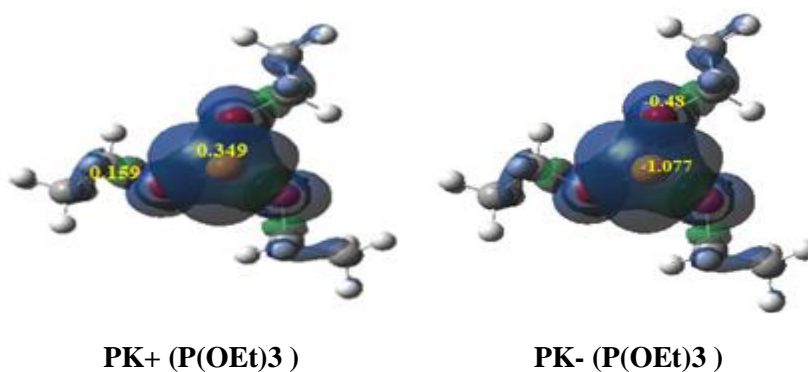
6-6.2.2. Réactivité locale – Indices locaux dérivant de la DFT conceptuelle

– Prédiction de la réactivité locale des réactifs: Application du modèle polaire de Domingo, utilisant les indices de Parr (P_r)

Les fonctions d'électrophiles P_K^+ et nucléophiles P_K^- de Parr pour les composés imines **4a**, **4b** et le réactif [P(OEt)₃] ont été déterminé, et les cartes en **3D** de la densité de spin atomique (ASD) du radical cation et du radical anion des réactifs avec les valeurs de P_K^+ et P_K^- sont représentées sur la figure 6-7.

Comme dans le cas précédent, et conformément à ce qui est attendu pour les composés imines **4a**, **4b** étudiés, le centre électrophile est selon la Figure 6-7 entièrement localisé sur le résidu imine, principalement au niveau du carbone **C-11** (P_K^- -**4a** = **0.27** et P_K^- -**4b** = **0.25**), tandis que l'atome d'azote **N-13** représente le centre nucléophile dans la molécule. Selon la Figure 6-7, l'analyse de Parr pour la triéthylphosphite [P(OEt)₃], l'atome de phosphore exprime une nucléophilie plus élevée.

De ce fait, l'interaction favorable nucléophile-électrophile aura lieu entre l'atome de phosphore et l'atome du carbone **C-11** de la 6-imino-3-méthylbenzoxazolone ce qui est en accord avec le résultat expérimental obtenu.



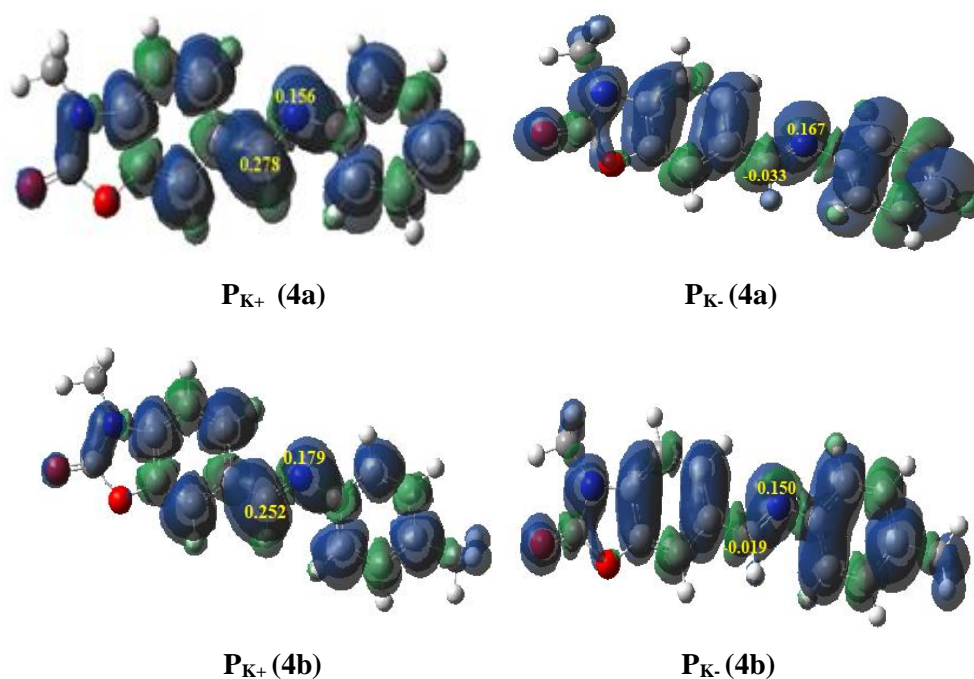


Figure 6.7: Cartes 3D des ASD pour les radicaux cations et anion des composés **4a**, **4b** et $[P(OEt)_3]$ avec les valeurs des fonctions de nucléophile P_K^- et électrophile P_K^+ respectivement.

6-6.3. Étude thermodynamique de la formation des α -aminophosphonates benzoxazoloniques (**4a₁**, **4b₁**, **4d₁** et **4e₁**) (**1b**, **2b**, **4b** et **5b**)

Une étude thermodynamique correspondant aux quatre produits synthétisés (**4a₁**, **4b₁**, **4d₁** et **4e₁**) a été réalisée. Les variations d'énergie ΔE et les valeurs des enthalpies, des entropies et les énergies de Gibbs relatives des réactifs, entre l'aldéhyde **3** et la triéthylphosphite $[P(OEt)_3]$ impliqués dans la synthèse de ces composés sont regroupés dans le Tableau 6-10.

Tableau 6-10: Valeurs des enthalpies relatives ΔH , des entropies relatives ΔS , des énergies de Gibbs relatives ΔG et ΔE pour les produits **1b**, **2b**, **4b** et **5b** (**4a₁**, **4b₁**, **4d₁** et **4e₁**).

System	ΔH u.a	ΔS cal.mol. ⁻¹ K. ⁻¹	ΔG u.a	ΔE u.a
4a₁	-27.4099	-6.735	-37.4067	-37.4092
4b₁	-155.718	13.614	-115.725	-155.788
4d₁	-76.4172	1.87	-76.4181	-76.4476
4e₁	-76.4246	1.711	-76.4255	-76.4551

A partir du Tableau 6-10, nous avons aperçu des valeurs négatives de la variation d'énergie libre de Gibbs ΔG , ce qui prouve que cette réaction est thermodynamiquement

favorisée. De plus, les valeurs de variation de l'enthalpie ΔH correspondantes aux réactions concernées pour donner les produits correspondants sont aussi négatives avec des valeurs de $\Delta H-4a_1 = -27.4099$, $\Delta H-4b_1 = -155.718$, $\Delta H-4d_1 = -76.4172$ et $\Delta H-4e_1 = -76.4246$ respectivement. Donc ces réactions sont exothermiques. Ces résultats obtenus confirment les résultats expérimentaux. Par conséquent, la réaction de formation des α -aminophosphonates (**4a₁-4g₁**, **1b-7b**) est donc sous contrôle thermodynamique.

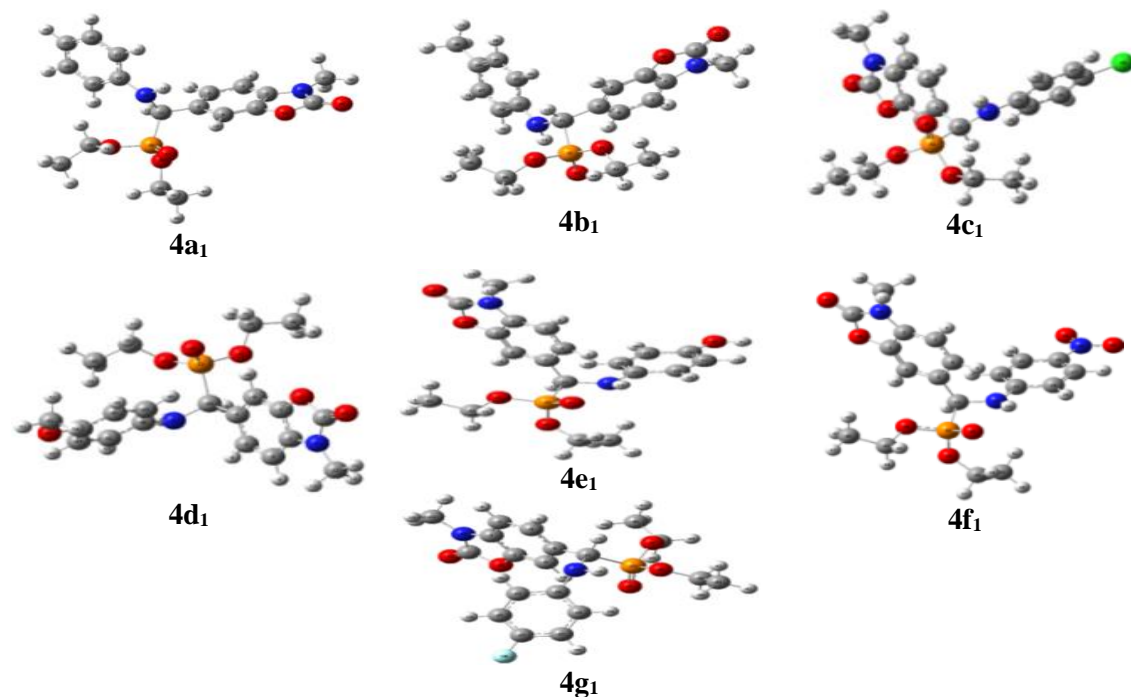
Les énergies d'activation en phase gazeuse associées à la réaction sont quant à elles rassemblées dans le Tableau **6-10** et sont toutes négatives. Ces valeurs d'énergies montrent bien que ces produits sont plus stables.

6-6.4. Etude théorique des α -aminophosphonates benzoxazoloniques synthétisés (**4a₁-4g₁**)

6-6.4.1. Géométrie optimisée : Structure optimisée des molécules

Le Tableau **6-11** donne respectivement les structures optimisées des molécules (**4a₁-4g₁**) au niveau B3LYP/6-31G (d, p), ainsi que la numérotation des atomes avec le modèle moléculaire boules-bâtonnets. Ces structures optimisées nous permettent de lancer notre calcul en vue de la détermination des paramètres descripteurs de nos différentes molécules.

Tableau **6-11**: Structures optimisées des α -aminophosphonates (**4a₁-4g₁**) au niveau B3LYP/6-31G (d,p).



6–6.4.2. Application de la théorie de la DFT conceptuelle sur les α -aminophosphonates (4a₁-4g₁)

6–6.4.2.1. L'analyse par des propriétés globales

Nous avons calculé les indices globaux de la DFT conceptuelle: le potentiel chimique électronique μ , l'indice de l'électrophile ω , la dureté globales η et l'indice de nucléophilie N des réactifs en utilisant les énergies des orbitales moléculaire frontières HOMO–LUMO à l'état fondamental des réactifs en (eV) (Tableau 6-12).

Tableau 6-12: Les descripteurs de réactivité chimique calculés par la DFT pour les α -aminophosphonates synthétisées (4a₁-4g₁).

	4a ₁	4b ₁	4c ₁	4d ₁	4e ₁	4f ₁	4g ₁
EHOMO	-5.480	-5.312	-5.591	-5,037	-5.092	-6.131	-5.642
ELUMO	-0.582	-0.478	-0.621	-0.344	-0.475	-1.963	-0.568
E_{gap}	4.898	4.835	4.969	4.693	4.616	4.167	5.073
IP	5.480	5.312	5.591	5.037	5.092	6.131	5.642
EA	0.582	0.478	0.621	0.344	0.475	1.963	0.568
μ	-3.031	-2.895	-3.106	-2.690	-2.783	-4.047	-3.105
X	3.031	2.895	3.106	2.690	2.783	4.047	3.105
η	2.449	2.417	2.485	2.346	2.308	2.084	2.537
S	0.204	0.206	0.201	0.213	0.216	0.239	0.197
ω	1.875	1.733	1.941	1.542	1.677	3.929	1.900
N	4,010	4,178	3,899	4,453	4,398	3,359	3,848
μ_{total}	5,175	3,118	4,325	4,585	4,293	8,112	6,854

Les valeurs élevées du moment dipolaire μ_{total} en Debye (8.112 D et 6.854 D) et les petites valeurs du potentiel chimique électronique μ (-4.047 et -3.105) ont été observées avec les composés 4f₁ et 4g₁ respectivement. Ce résultat pourrait en partie élucider la stabilité élevée de ces composés.

On peut aussi distinguer un indice de nucléophilie des molécules plus important que celui d'électrophile, c'est dû à l'existence de l'azote et les atomes d'oxygène présents dans la fonction aminophosphonate dans la majorité des composés étudiées à l'exception du composé 4f₁ portant un groupe **nitro** en *para* du cycle aromatique, ayant la plus grande valeur d'électrophilie ($\omega=3.929$).

D'autre part, nous avons calculé l'écart énergétique HOMO - LUMO pour les aminophosphonates (**4a1-4g1**), et qui est égal à -4.898, -4.835, -4.969, -4.693, -4.616, -4.167, -5.073 eV respectivement, ce qui montre que nos composés sont relativement plus réactifs et plus polarisables.

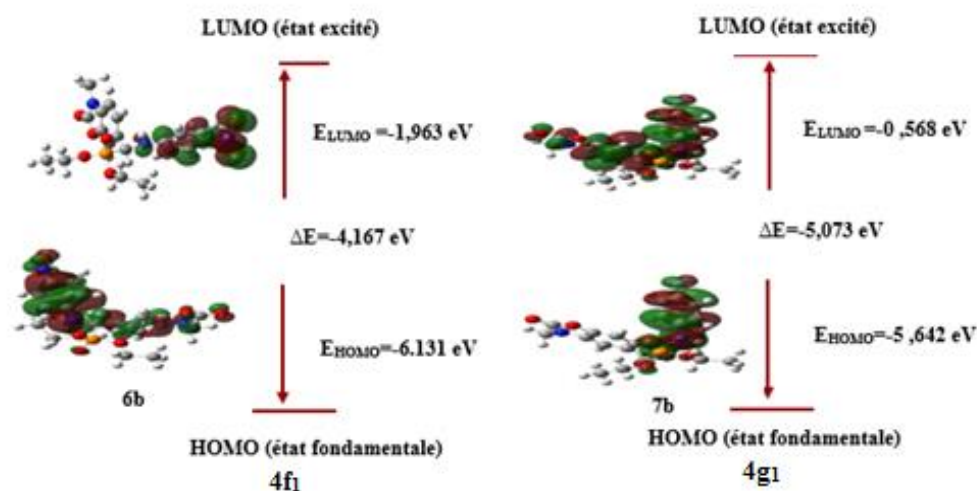


Figure 6-8: Représentation 3D des HOMO et LUMO des molécules étudiées **4f1** et **4g1**.

6-6.4.2.2. Analyse de population de Mulliken (MPA)

L'analyse Mulliken est la méthode d'analyse de la population la plus commune. Le calcul de Mulliken de la charge atomique a un rôle important dans l'application des calculs de chimie quantique aux systèmes moléculaires en raison que les charges atomiques peuvent affecter certaines propriétés des systèmes moléculaires, y compris le moment dipolaire et la polarisabilité moléculaire. Il a également été utilisé pour décrire les surfaces de potentiel électrostatique. ^[34,35] Les valeurs des charges atomiques totales des composés étudiés **4b1** et **4c1**, obtenues par la méthode d'analyse de la population de Mulliken sont représentées sur la Figure 6-9.

[34] V. Balachandran, K. Parimala, *Spectrochim. Acta A.*, **2012**, 96, 340–351.

[35] A. Lakshmi, V. Balachandran, *J. Mol. Struct.*, **2013**, 1033, 40–50.

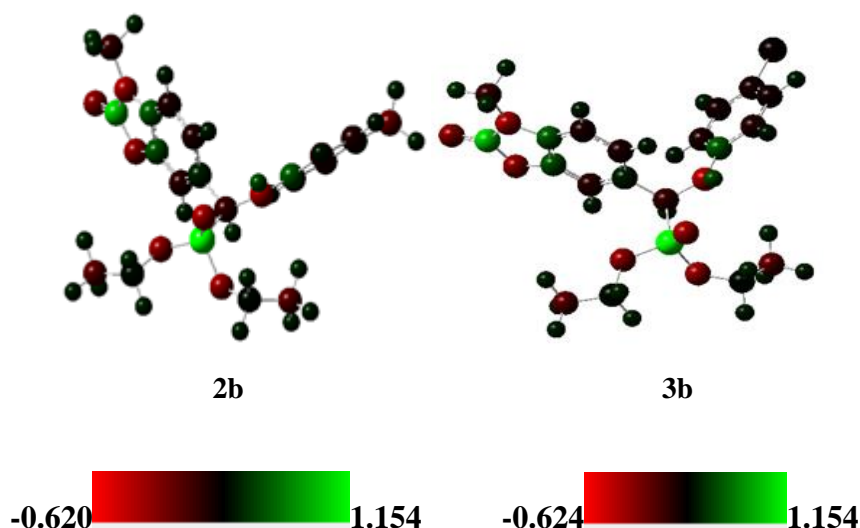


Figure 6-9: Les charges Mulliken des composés optimisés (**4b₁** et **4c₁**) avec la représentation des couleurs (GaussView 6.0.16)

Les valeurs des charges Mulliken ont été utilisées pour déterminer la densité électronique dans les atomes des molécules par le biais du logiciel GaussView. Sur la figure 6-9, on peut voir clairement dans les deux molécules étudiées (**4b₁** et **4c₁**) que l'atome de phosphore **P-32** présente une densité électronique plus élevée (1.154) que celles des atomes d'azote **N-13** (-0.620 et -0.624) et carbone **C-11** (-0.204 et -0.202) respectivement, ce qui est compatible au comportement électro-négatif observé expérimentalement.

6-6.4.2.3. Paramètres thermodynamiques des α -aminophosphonates synthétisées (**4a₁**-**4g₁**)

Les paramètres thermodynamiques pour les α -aminophosphonates benzoxazoloniques (**4a₁**-**4g₁**) ont été décrits au niveau B3LYP/6-31-G (d,p) en phase gazeuse, les valeurs de l'énergie totale (**E_{tot}**), l'énergie libre, l'énergie de gibbs (**G**), l'enthalpie (**H**), la chaleur spécifique (**C_v**) et l'entropie (**S**) ont été calculées.

Le Tableau 6-13, montre que le composé **4c₁** est le plus stable avec **E_{tot} = -2024.570338** (a.u) puis **4f₁** avec **E_{tot} = -1769.480898** (a.u). En outre, nous pouvons remarquer par les convenances thermodynamiques que les α -aminophosphonates benzoxazoloniques sont plus stables, ce qui confirme les résultats expérimentaux effectués.

Tableau 6-13: Les paramètres thermodynamiques pour les α -aminophosphonates benzoxazolinique (**4a₁**-**4g₁**).

Composés	Energie totale (u.a)	S (Cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	H (Kcal.mol ⁻¹)	Cv (Cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	G (Kcal.mol ⁻¹)
4a₁	-1564.974799	188.470	-1564.543398	99.782	-1564.632946
4b₁	-1604.295907	199.17	-1603.835283	105.753	-1603.929916
4c₁	-2024.570338	195.267	-2024.147368	103.614	-2024.240146
4d₁	-1679.491208	199.889	-1679.024681	109.029	-1679.119655
4e₁	-1640.193102	193.113	-1639.756427	104.445	-1639.848181
4f₁	-1769.480898	202.099	-1769.044287	108.219	-1769.140311
4g₁	-1664.196959	192.979	-1663.772909	102.354	-1663.864599

6–7. CONCLUSION DU CHAPITRE

Nous avons pour cela privilégié les méthodes de modélisation moléculaire basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité et avons utilisés de façon complémentaire des méthodes quantitatives permettant de calculer l'énergie et la structure électronique des systèmes moléculaires, et la DFT conceptuelle, modèle qualitatif de la réactivité chimique.

Dans cette partie de notre travail, nous avons essayé d'apporter des éléments théoriques permettant de renseigner sur les réactions de formation de certains dérivés benzoxazoliniques et sur les causes des différences de réactivité observées entre différents réactifs vis-a-vis de la formation d'une même réaction de condensation entre différentes amines aromatiques avec un aldéhyde spécifique le 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldéhyde **3** d'une part et dans une réaction à 3-composés aldéhyde **3**, amines aromatiques et triéthylphosphite [P(OEt)₃] d'autre part. A partir de l'étude de ces cas particuliers, de nouvelles conclusions ont pu être tirées en étudiant la réactivité chimique, notamment en ce qui concerne l'étude des réactions de formation de certains dérivés imines et α -aminophosphonates benzoxazoliniques.

Nous avons effectué une étude computationnelle qui a fourni une analyse de plusieurs propriétés moléculaires des imines benzoxazoliniques par la méthode DFT conceptuelle au niveau de l'hybride B3LYP avec la base 6-31G (d,p). Cette méthode permet également par le

tracé de profils de réaction d'étudier les principes de réactivité pour la prédiction de la réactivité chimique des molécules.

Dans le premier volet de notre travail, nous avons étudiés l'analyse par la théorie des orbitales Moléculaires Frontières (OMF), et les indices de réactivité basés sur la DFT conceptuelle à l'état fondamental des réactifs impliqués dans les deux cas de réactions étudiés.

Les principales conclusions qui peuvent être tirées à partir des résultats obtenus dans les deux types de réaction pour la synthèse des imines et α -aminophosphonates benzoxazoloniques, indique que le 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** ainsi que les imines **4a–4g** sont dans l'ensemble de bons électrophiles, tandis que les amines aromatiques et la triéthylphosphite [P(OEt)₃] sont de bons nucléophiles, expliquant les valeurs des énergies d'activation obtenus. D'autre part, le caractère endothermique de la réaction de formation des molécules imines étudiées explique la réversibilité de ces réactions, ce qui révèle qu'elles sont également sous contrôle cinétique, ce qui est en accord avec les observations expérimentales.

Dans le second volet de notre travail, le caractère exothermique de la réaction de formation des composés α -aminophosphonates **4a1-4g1** révèle qu'elles sont également sous contrôle thermodynamique, ce qui explique les bons rendements pour les produits synthétisés. L'analyse des indices de réactivité locaux basés sur la méthode des fonctions de Parr prédit correctement la régiosélectivité observées expérimentalement. L'étude de l'énergie électronique des produits finaux imines et α -aminophosphonates étudiés affirme que les imines sont moins stable par contre les α -aminophosphonates sont plus stable. Ainsi l'analyse des propriétés locales et globales de ces derniers permettent de classer les imines comme réactifs électrophiles et nucléophiles modérés, par contre les α -aminophosphonates agissent comme des nucléophiles.

PARTIE 02 : CHAPITRE 07

Protocoles Expérimentaux

Remarques générales

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

La pureté des produits est systématiquement vérifiée par chromatographie sur couche mince dans les conditions suivantes:

- Support: gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0.2 mm, référence 5735 MERCK.
- Solvant de migration: hexane : acétate d'éthyle (6:4).
- Révélation: lampe UV ($\lambda=254\text{nm}$).

Les points de fusion (Pf), exprimés en degré Celsius ($^{\circ}\text{C}$), sont mesurés sur un appareil Köfleret ne sont pas corrigés.

Les spectres infrarouge, notés FT-IR, ont été enregistrés sur un spectromètre de type SCHIMADZU-FTIR 830S, avec des pastilles de bromure de potassium. Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} .

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ^1H , ^{13}C et ^{31}P pour les composés synthétisés ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker 400 (400 et 500 MHz ^1H , 100 MHz ^{13}C , 160 MHz pour ^{31}P) à L'école Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (ENSCM) et le Laboratoire de PIRENNE à l'université de Limoges.

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

Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de la manière suivante : singulet (s), doublet (d), doublet dédoublé (dd), triplet (t), quadruplet (q), massif (m).

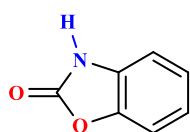
La sonication est effectuée dans un bain ultrasonique FUNGILAB de fréquence de 40 KHz et de puissance 250 W.

7-1. PREPARATION DES MATIERES PREMIERES

Les composés 2-oxo-3*H*-benzoxazole (**1**), 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole (**2**) et 2,3-dihydro-3-méthyl-2-oxobenzo[d]oxazole-6-carbaldehyde (**3**) ont été précédemment rapportés, et ont été préparés tel que décrits et cités dans la littérature, et certaines modifications pour leurs protocoles de préparation ont été réalisés. Leurs propriétés physicochimiques et spectroscopiques sont en bon accord avec les données de la littérature.

2-oxo-3*H*-benzoxazole (**1**)

Structure



FB:C₇H₅NO₂

PM:135 g.mol⁻¹

R_f: 0.78, acétate d'éthyle–cyclohexane (4:6)

P_f: 136–138°C

Aspect: Poudre blege

Temps de la réaction: 2h

Température: 160–165°C

Rendement: 97%

Solvant de recristallisation: Ethanol

RMN ¹H(200MHz, CDCl₃): δ= 7.10-7.24 (m, 4H, CHAr), 9.44 (s, H, NH).

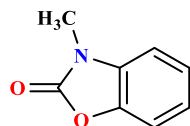
RMN ¹³C(50MHz, CDCl₃): δ= 155.9 (CO), 110.1, 110.2, 122.8, 124.2, 129.3, 143.9 (carbones aromatiques).

Mode opératoire

Un mélange de 2-aminophénol (10.91 g, 0.1 mol) et d'urée (18.01 g, 0.3 mol, 3 équiv.) a été placé dans une fiole munie d'un condenseur à reflux, et puis quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré ont été ajoutées sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel est chauffé à 160-165°C sous agitation magnétique pendant 3 heures. Après refroidissement, hydrolyser dans une quantité suffisante d'eau froide, laisser sous agitation pendant 1 heure,

essorer, sécher et recristalliser le résidu obtenu dans l'éthanol pour obtenir la 2-oxo-3H-benzoxazole (1).

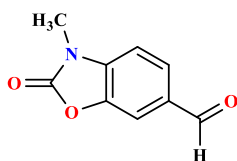
3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole (2)

Structure**FB:** C₈H₇NO₂**PM:** 149,171 g.mol⁻¹**R_f:** 0.83; acétate d'éthyle–cyclohexane (4:6)**P_f:** 83–84°C**Aspect:** Poudre vert clair**Temps de la réaction:** 3h**Température:** Température ambiante**Rendement:** 72%**Solvant de recristallisation:** Propan-2-ol

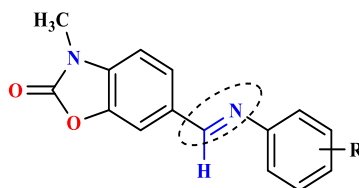
RMN ¹H(200 MHz, CDCl₃-d₆): δ=3.37 (s, 3H, N-CH₃), 6.95-6.91 (m, 1H, H₅), 7.19-7.07 (m, 3H, H₄, H₇, H₆).

Mode opératoire

Dans un ballon rodé de 100 mL, introduire une solution d'hydroxyde de sodium (1.77g, 0.044 mol) dans 20 mL d'eau glacée, la 2-oxo-3H-benzoxazole (5g, 0.037 mol), puis le sulfate de diméthyle (5.54g, 0.044 mol) est ajouté lentement sous agitation magnétique pendant 3 heures à température ambiante. La progression de la réaction est contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM). A la fin de la réaction, le résidu formé est filtré, séché et recristallisé dans le cyclohexane pour isoler la méthyl-3-oxo-2-benzoxazole pur (2). Le composé 2 a été obtenu en tant que solide vert clair. Le point de fusion ainsi que les données spectroscopiques du composé obtenu sont conformes aux données publiées.

2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazole-6-carbaldehyde (3)**Structure****FB:** C₉H₇O₃N**PM:** 177 g.mol⁻¹**R_f:** 0.38, acétate d'éthyle-cyclohexane (4:6)**P_f:** 145–146°C**Aspect:** Poudre jaune clair**Temps de la réaction:** 10 min**Température:** 150°C**Rendement:** 77%**Solvant de recristallisation:**
Ethanol**FT-IR (KBr, ν cm⁻¹):** 3059.31, 2961.8 ν (N-CH₃), 1755.45 ν (CO), 1700.10 ν (CHO).**RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆):** δ = 3.39 (s, 3H, N-CH₃), 7.46 (d, 1H, H₅, J= 8), 7.78 (s, 1H, H₇), 7.86 (d, 1H, H₄, J=8), 9.93(s,1H, CHO).**RMN ¹³C(100 MHz, DMSO-d₆):** δ = 28.3(N-CH₃), 122.1, 123.7, 128.0, 131.7, 137.2, 142.2 (carbones aromatiques). 154.0(CO), 191.4(CHO).**Mode opératoire**

Dans un ballon rodée de 100 mL munie d'un réfrigérant à reflux contenant du 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole (2 g, 0.013 mol) dans 34.05 g d'acide polyphosphorique (PPA), est ajouté l'hexaméthylentetramine (HMTA) (3.08 g, 0.02 mol) et puis, le mélange est chauffé à une température de 150°C pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée (50 mL) sous une agitation vigoureuse pendant 1h, et par la suite extrait avec du chloroforme (3x20 mL). Les couches organiques combinées ont été lavées avec de l'eau (2x40 mL) et séchées sous chlorure de calcium. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu obtenu est purifié par recristallisation de l'éthanol pour donner le produit pur désiré.

IMINESBENZOXAZOLINONIQUES**3-METHYL-6-((E)-(ARYLIMINO) METHYL) BENZO[d] OXAZOL-2(3H)-ONES****7-2. PROCEDURE GENERALE POUR LA PREPARATION DES COMPOSES 3-METHYL-6-((E)-(ARYLIMINO)METHYL)BENZO[D]OXAZOL-2(3H)-ONES (4a–4g)**

Les procédures suivantes illustrent les quatre méthodes générales utilisées pour transformer le 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde (**3**) en leurs dérivés 6-iminobenzoxazolones convenablement substitués.

– **Méthode conventionnelle** (méthode **A**): à une solution de dérivés amines choisis (1.0 équivalent, 2.8 mmol) dissous dans du méthanol pur, une solution de 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde (50 mg, 2.8 mmol) dans le même solvant est ajoutée par fraction. Le mélange résultant est agité dans des conditions de reflux pour une durée de 1-5h en présence d'acide acétique comme catalyseur acide, jusqu'à l'achèvement de la réaction (contrôlée par CCM) en utilisant l'acétate d'éthyle/cyclohexane (6:4, v/v) comme éluant. Le solide obtenu est recueilli par filtration, lavé avec du méthanol froid, séché et purifié pour offrir les produits purs appropriés avec des rendements satisfaisants. La pureté des produits a été vérifiée par leurs points de fusion, CCM et RMN. Tous les produits préparés ont été obtenus sous forme de produits solides avec des rendements de (**28–75%**).

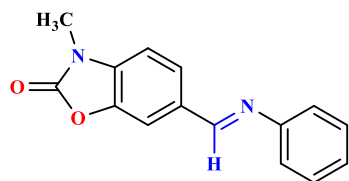
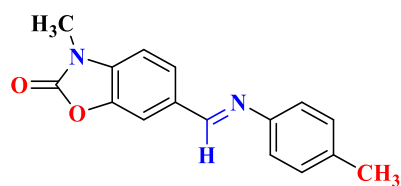
– **Méthode sous ultrasons** (méthode **B**): la procédure était similaire à celle décrite dans la méthode **A**, sauf que le mélange a été placé dans un tube de verre ouvert et exposé à des irradiations ultrasoniques (40 kHz et puissance nominale 250 W) à 80°C, dans des conditions sans catalyseur pour le temps approprié, jusqu'à la fin de la réaction. La réaction est suivie par CCM, afin de déterminer le temps et la fin de la réaction. Le précipité formé est filtré sous vide, séché, et purifié de la même manière que dans le cas du chauffage classique pour obtenir les

dérives iminobenzoxazolones souhaités. Tous les produits synthétisés (**4a–4g**) ont été obtenus comme produits solides colorés avec des bons rendements (**52–91%**).

– **Méthode sous agitation dans le jus de citron** (méthode **C**): Le citron frais a été coupé à l'aide d'un couteau, puis les morceaux ont été pressés manuellement à l'aide d'un presseur domestique pour en extraire le jus. Ensuite, le jus a été filtré sur du coton / mousseline, puis sur du papier filtre pour éliminer les matières solides et obtenir un jus clair utilisé comme catalyseur.

Dans un ballon de 100 mL, une suspension de 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde (28 mmol) dans une quantité suffisante de jus de citron (10 mL) est laissée sous agitation, jusqu'à l'obtention d'une solution claire. Après quelques secondes d'agitation, (28mmol) du dérivé amine aromatique est ajouté par petite portion. La réaction est suivie par CCM, afin de déterminer le temps et la fin de la réaction. Le précipité formé est filtré sous vide, séché, et purifié de la même manière que dans le cas du chauffage classique pour obtenir les dérivés imines souhaités (**53–78%**).

– **Méthode sous agitation dans l'eau** (méthode **D**): De la même façon que pour les autres méthodes précédemment décrites, les imines benzoxazoloniques ont été préparées par une condensation équimolaire des amines aromatiques avec le 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde dans l'eau (comme solvant) et sans catalyseur. Sous agitation magnétique pendant 20 minutes. Le précipité formé est filtré sous vide, séché, et purifié de la même manière que dans le cas du chauffage conventionnel pour obtenir les dérivés imines souhaités avec des rendements de (**43-87%**).

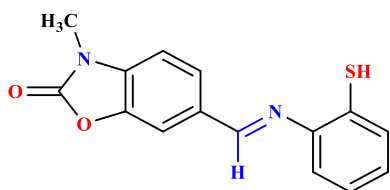
3-methyl-6-((E)-(phenylimino)methyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (4a)**Structure:****FB:** C₁₅H₁₂N₂O₂**PM:** 252 g.mol⁻¹**R_f:** 0.60; **Éluant:** acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)**P_f:** 188–190°C**Aspect:** Poudre Blanche**Rendement:** méthode (A): 28%, (B): 52%, (C): -%, (D): 43%**FT-IR(KBr, νcm⁻¹):** 2954 ν(CH₃), 1774 ν(C=O, oxazole), 1623 ν(C=N in imine), 1602-1585 ν(aromatic C=C).**RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃):** δ= 3.48 (s, 3H, CH₃-N), 7.05-7.89 (m, 8H, Ar-H), 8.46 (s, 1H, CH=N, azomethine).**RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃):** δ 28.38 (CH₃-N), 120.82-143.09 (Aromatic carbons), 158.95 (C=O), 151.61 (N=C).**(E)-3-methyl-6-((p-tolylimino)methyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (4b)****Structure****FB:** C₁₆H₁₄N₂O₂**PM:** 266 g.mol⁻¹**R_f:** 0.55; **Éluant:** acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)**P_f:** 188-190°C**Aspect :** Poudre Brun Clair**Rendement:** méthode (A): 53%, (B) : 79%, (C) : 53%, (D) : 64%**FT-IR(KBr, νcm⁻¹):** 2966.31-2916.17 (νCH₃), 1760 (νC=O, oxazol), 1600 (νC=N), 1508.23-1593.09 cm⁻¹ (νC=C_{aromatic}), 1280.65 (νC-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2.11 (s, 3H, CH₃-Ar), 3.19 (s, 3H, CH₃-N), 7.6-7.59 (m, 6H, Ar-H), 8.19 (s, 1H, CH=N, azomethine).

RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃): δ 28.38 (CH₃-N), (CH₃-Ar), 120.82-143.09 (Aromatic carbons), 158.95 (C=O), 151.61 (N=C).

6-((E)-(2-mercaptophenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (4c)

Structure



FB: C₁₅H₁₂N₂O₂S

PM: 284 g.mol⁻¹

R_f : 0.66; **Éluant:** acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)

P_f: 252–254°C

Aspect: Poudre Blanche

Rendement: méthode(A): 64%, (B): 91%, (C): 78%, (D): 87%

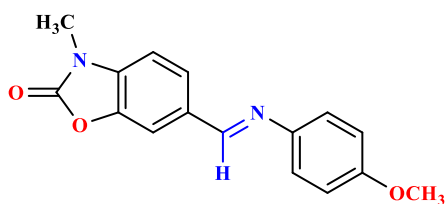
IR(KBr, cm⁻¹): 2943-2981 (CH₃), 1774 (C=O, oxazole), 1612 (C=N in imine), 1557 (aromatic C=C).

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃): δ= 3.48 (s, 3H, CH₃-N), 7.05-7.89 (m, 7H, Ar-H), 8.46 (s, 1H, CH=N, azomethine).

RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃): δ 28.38 (CH₃-N), 108.20-154.07 (Aromatic carbons), 166.95 (C=O), 154.61 (N=C).

6-((E)-(4-methoxyphenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (4c)

Structure:



FB: C₁₆H₁₄N₂O₃

PM: 282 g.mol⁻¹

R_f : 0.44; **Éluant:** acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)

P_f: 202–204°C

Aspect: Poudre Blanche

Rendement: méthode (A): 75%, (B): 88%, (C): 66%, (D): 75%

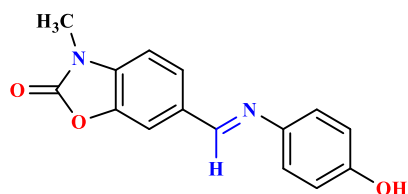
FT-IR(KBr, νcm⁻¹): 2889-2954 ν(CH₃), 1762ν (C=O, oxazole), 1604 ν(C=N in imine), 1578 ν(aromatic C=C).

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃): δ = 3.48 (s, 3H, CH₃-N), 3.87 (s, 3H, -O-CH₃), 6.95-7.88 (m, 7H, Ar-H), 8.49 (s, 1H, CH=N, azomethine).

RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃): δ 28.36 (CH₃-N), 55.54 (CH₃-O), (CH₃-Ar), 107.88-143.08 (Aromatic carbons), 162.00 (C=O), 156.93 (N=C).

6-((E)-(4-hydroxyphenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (4d)

Structure



FB: C₁₅H₁₂NO₃

PM: 268 g.mol⁻¹

R_f : 0.29; **Éluant:** acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)

P_f : 270–272°C

Aspect: Poudre Blanche

Rendement: méthode (A):72%, (B): 83%, (C):- %, (D): 62 %

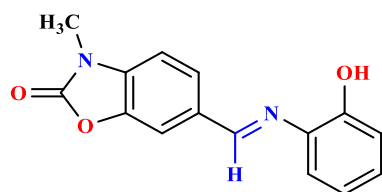
FT-IR(KBr, νcm⁻¹): 3421 ν(OH), 2916-2947ν (CH₃), 1760 ν(C=O, oxazole), 1605 ν(C=N in imine), 1581 ν(aromatic C=C).

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃): δ = 3.38 (s, 3H, CH₃-N), 3.33 (s, 1H, OH), 6.79-7.82 (m, 7H, Ar-H), 8.61 (s, 1H, CH=N, azomethine).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 28.76 (CH₃-N), 108.27-154.57 (aromatic carbons), 156.67 (N=C), 156.92 (C=O).

6-((E)-(2-hydroxyphenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one(4e)

Structure



FB: C₁₅H₁₂N₂O₃

PM: 268 g.mol⁻¹

R_f : 0.54; **Éluant:** acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)

P_f: 250–252°C

Aspect: Poudre Jaune

Rendement: méthode(A): 48%,(B): 72%, (C): 64%, (D): 84%

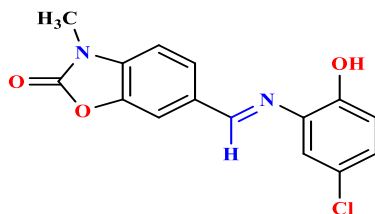
FT-IR(KBr, νcm⁻¹): 3421 ν(OH), 2920 ν(CH₃), 1775 ν(C=O, oxazole), 1620ν (C=N in imine), 1585 ν(C=C aromatic).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 6.82-8.16 (m, 7H, Ar-H), 8.74 (s, 1H, CH=N , azomethine), 8.95 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 28.78 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 108.75-152.02 (Aromatic carbons), 154.62 (N=C), 158.50 (C=O).

6-((E)-(5-chloro-2-hydroxyphenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H) one(4f)

Structure:



FB: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$

PM: $302 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f : 0.50; **Éluant:** acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)

P_f: $276\text{--}278^\circ\text{C}$

Aspect: Poudre Jaune

Rendement : méthode (A): 53%, (B): 79 %, (C): 58%, (D): 71%

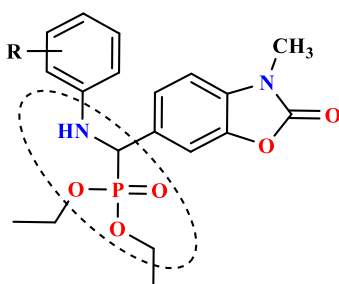
FT-IR(KBr, vcm^{-1}): 3390 ν (aromatic O-H), 2696 ν (CH_3), 1766 ν (C=O , oxazole), 1627 ν (C=N in imine), 1605-1589 ν (aromatic C=C), 748 ν (C-Cl).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 6.89-8.13 (m, 6H, Ar-H), 8.76 (s, 1H, CH=N , azomethine).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 28.78 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 108.75-152.02 (Aromatic carbons), 154.59 (N=C), 160.24 (C=O).

α -AMINOPHOSPHONATES BENZOXAZOLINONIQUES**DIETHYL ((3-METHYL-2-OXO-2,3-DIHYDROBENZO[D]OXAZOL-6-YL)(PHENYLAMINO) METHYL) PHOSPHONATE**

Diethyl((3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl)(phenylamino)methyl) phosphonate



Procédure générale pour la préparation des composés diethyl ((3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-6-yl) (phenylamino) methyl) phosphonate (1b-7b)

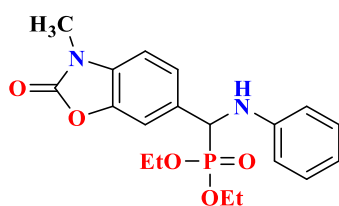
La procédure suivante illustre la méthode générale utilisée pour transformer le 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde (**3**) en leurs dérivés 6- α -aminophosphonates benzoxazoloniques convenablement substitués.

Dans un tube en verre ouvert (diamètre: 25 mm; épaisseur: 1 mm; volume: 20 mL) on place un mélange de 2.8 mmoles (50 mg) de 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde avec 2.8 mmoles d'amines aromatiques. 1.8 équivalent, 5.04 mmoles de triéthylphosphite est ajouté. Le mélange réactionnel a été exposé à une irradiation ultrasonique (40 kHz et puissance nominale 250 W) à 80°C pendant le temps approprié (18-40 min), dans un état sans catalyseur et sans solvant.

L'avancement de la réaction a été contrôlé par chromatographie sur couche mince en utilisant de l'acétate d'éthyle-cyclohexane (6: 4) comme éluant. Le produit qui s'est formé a été recristallisé dans l'éther diéthylique en refroidissant la solution pendant une nuit, filtré et sèche pour donner les α -aminophosphonates purs avec des rendements quantitatifs (**65–95%**).

Diethyl(2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)(phenylamino)methylphosphonate (1b)

Structure



FB: C₁₉H₂₃N₂O₅P

PM: 390 g.mol⁻¹

Éluant: acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)

P_f: 178–180°C

Aspect: Poudre Blanche

Rendement: 72%

FT-IR(KBr, ν cm⁻¹): 3246.15 ν(NH), 2920.30 ν(CH₃), 1766.67 ν(C=Ooxazol), 1510.89 ν(aromatic C=C), 1230.42 ν(P=O).

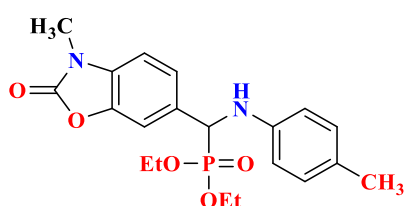
RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃): δ 7.40-6.60 (m, 8H, Ar-H), 4.8 (d, *J*_{H-P} = 24 Hz, 1H, N-CH-P), 4.2-3.9 (m, 4H, 2x CH₂OP), 3.40 (s, 3H, CH₃-N), 1.35 (t, *J*_{H-H} = 7.00 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.20 (t, *J*_{H-H} = 7.00 Hz, 3H, CH₃-CH₂) ppm.

RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃): δ 154.75 (C=O), 146.05-108 (Aromatic carbons), 63.50 (d, *J*_{C-P} = 6 Hz, P-CH-N), 56.76 (s, CH₂-P), 55.16 (s, CH₂-P), 28.20 (CH₃-N), 16.50 (d, *J*_{C-P} = 6.0 Hz, CH₃-CH₂), 16.29 (d, *J*_{C-P} = 6 Hz, CH₃-CH₂) ppm.

RMN ³¹P(160 MHz, CDCl₃): δ = 22.00 ppm.

Diethyl(p-tolylamino)(2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)methylphosphonate (2b)

Structure



FB: C₂₀H₂₅N₂O₅P

PM: 404g.mol⁻¹

Éluant: acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)

P_f: 182–184°C

Aspect: Poudre Brun

Rendement: 88%

FT-IR (KBr, νcm⁻¹): 3320.52 ν (NH), 2967.31ν (CH₃), 1766.67 ν(C=Ooxazol), 1509.40 (νaromatic C=C), 1238.11ν (P=O).

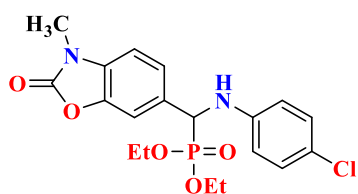
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-6.50 (m, 7H, Ar-H), 4.75 (d, $J_{\text{H-P}} = 24$ Hz, 1H, N-CH-P), 4.25-3.85 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2\text{-PO}$), 3.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 2.20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 1.30 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.00$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.20 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.00$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ : 154.76 (C=O), 143.70-107.97 (Aromatic carbons), 63.51 (d, $J_{\text{C-P}} = 7$ Hz, P-CH-N), 56.92 (s, $\text{CH}_2\text{-P}$), 55.42 (s, $\text{CH}_2\text{-P}$), 28.18 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 20.36 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 16.50 (d, $J_{\text{C-P}} = 6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 16.29 (d, $J_{\text{C-P}} = 6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$) ppm.

RMN ^{31}P (160 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.13$ ppm.

Diethyl(4-chlorophenylamino)(2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)methylphosphonate (3b)

Structure



FB: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{PCl}$

PM: $424\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Éluant: acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)

P_f : 188–200°C

Aspect: cristaux blanc

Rendement: 95%

FT-IR (KBr, vcm^{-1}): 3298.05 $\nu(\text{NH})$, 2989.46 $\nu(\text{CH}_3)$, 1760 $\nu(\text{C=Ooxazol})$, 1596.95 $\nu(\text{aromatic C=C})$, 1230.50 $\nu(\text{P=O})$.

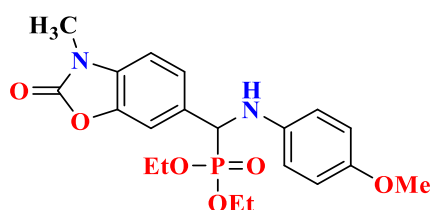
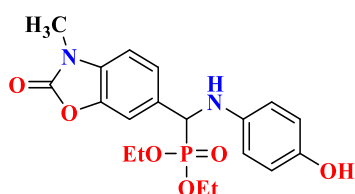
(LC-MS): Ret. time: 5.357, m/z : 425 $[\text{M}+1]^+$; Anal Calculée pour: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: 287, $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$: 253, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$: 391.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7.36-6.25 (m, 7H, Ar-H), 4.71 (d, $J_{\text{H-P}} = 24.4$ Hz, 1H, N-CH), 4.18-3.9 (m, 4H, 2x CH_2OP), 3.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 2.20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 1.32 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.20$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1.19 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.00$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ : 154.70 (C=O), 148.04-100.65 (Aromatic carbons), 63.55 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.5$ Hz, P-CH-N), 56.60 (s, $\text{CH}_2\text{-P}$), 55.09 (s, $\text{CH}_2\text{-P}$), 28.21 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 16.50 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 16.29 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$) ppm.

RMN ^{31}P (160 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.55$ ppm.

Diethyl(4-methoxyphenylamino)(2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)methylphosphonate (4b)

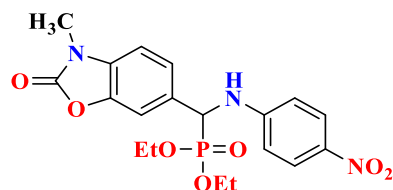
Structure**FB:** C₂₀H₂₅N₂O₆P**PM:** 420g.mol⁻¹**Éluant:** acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)**P_f:** 186–188 °C**Aspect:** Cristaux Blanc**Rendement:** 84 %**(LC-MS): Ret. time :** 5.095, m/z: 421 [M+1]⁺, Anal Calculée pour : C₁₆H₁₅N₂O₃: 283.**RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃):** δ 7.32-6.51 (m, 7H, Ar-H), 4.66 (d, *J*_{H-P}= 24 Hz, 1H, N-CH), 4.15-3.83 (m, 4H, 2xCH₂-PO), 3.67 (s, 3H, CH₃-O), 3.37 (s, 3H, CH₃-N), 1.29 (t, *J*_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 1.17 (t, *J*_{H-H} = 7.2 Hz, 3H, CH₃-CH₂) ppm .**RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃):** δ 154.78(C=O), 152.88-108.03 (Aromatic carbons), 63.52 (s, P-CH-N), 57.56 (s, CH₂-P), 56.05(s, CH₂-P), 55.67 (CH₃-O), 28.23 (CH₃-N), 16.54 (d, CH₃-CH₂), 16.45 (d, CH₃-CH₂) ppm.**RMN ³¹P(160 MHz, CDCl₃):** δ= 22.21ppm.**Diethyl(4-hydroxyphenylamino)(2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)methylphosphonate (5b)****Structure****FB:** C₁₉ H₂₄ N₂ O₆ P**PM:** 407g.mol⁻¹**Éluant:** acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)**P_f:** 210–212°C**Aspect:** Poudre Gris Clair**Rendement:** 78%**FT-IR(KBr,νcm-1):** 3426.47 ν(OH), 3305.99 ν(NH), 2985.96 ν(CH₃), 1767.93 ν(C=Ooxazol), 1522.01 ν(aromatic C=C), 1230.42 ν(P=O). **LC-MS:** Ret.time: 4.151, m/z: 407 [M+1]⁺; Anal Calculée pour : C₁₅H₁₃N₂O₃: 269.**RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ : 7.05-6.22 (m, 7H, Ar-H), 4.47(s, 1H, OH), 3.85 (d, *J*_{H-P}= 24 Hz, 1H, N-CH), 3.73-3.43 (m, 4H, 2x CH₂-PO), 3.11 (s, 3H, CH₃-N), 1.05 (t, *J*_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 0.92 (t, *J*_{H-H} = 6.8 Hz, 3H, CH₃-CH₂) ppm .

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ : 154.86(C=O), 149.34-108 (Aromatic carbons), 63.39 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.5$ Hz, P-CH-N), 57.61 (s, CH₂-P), 56.10 (s, CH₂-P), 28.22 (CH₃-N), 16.45 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz, CH₃-CH₂), 16.30 (d, $J_{\text{C-P}} = 6$ Hz, CH₃-CH₂) ppm.

RMN ^{31}P (160 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.35$ ppm.

Diethyl (4-nitrophenylamino)(2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)methylphosphonate (6b)

Structure



FB: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$

PM: 435 g.mol⁻¹

Éluant: acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)

P_f: 186–188°C

Aspect: Poudre Jaune

Rendement: 65 %

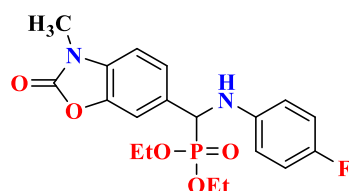
LC-MS: Ret.time: 4.953, m/z : 435 $[\text{M}+1]^+$, Anal Calculée pour: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}$: 419, $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$: 373.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73-6.30 (dd, 4H, Ar-H), 4.52 (d, $^1J_{\text{H-P}} = 24$ Hz, 1H, N-CH), 3.88-3.44 (m, 4H, 2x CH₂-PO), 3.13 (s, 3H, CH₃-N), 1.07 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.00$ Hz, 3H, CH₃-CH₂), 0.93 (t, $J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 3H, CH₃-CH₂) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 155(C=O), 152-108(Aromatic carbons), 64,2 (s, P-CH-N), 56 (s, CH₂-P), 54.80 (s, CH₂-P), 28 (CH₃-N), 16.20(d, $J_{\text{C-P}} = 6$ Hz, CH₃-CH₂), 16.20 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.8$ Hz, CH₃-CH₂) ppm, **RMN ^{31}P (160 MHz, CDCl_3):** $\delta = 20.64$ ppm.

Diethyl(4-fluorophenylamino)(2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazol-6-yl)methylphosphonate (7b)

Structure



FB: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{PF}$

PM: 407 g.mol⁻¹

Éluant: acétate d'éthyle/cyclohexane (4:6)

P_f: 188–200°C

Aspect: Cristaux Marron

Rendement: 93%

LC-MS: Ret.time: 5.131, m/z : 409 $[\text{M}+1]^+$, Anal Calculée pour: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$: 271, $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}$: 298.

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃): δ 7.05-6.22 (m, 7H, Ar-H), 4.41 (d, J_{H-P} = 24 Hz, 1H, N-CH-P), 3.74-3.43 (m, 4H, 2x CH₂-PO), 3.11 (s, 3H, CH₃-N), 1.03 (t, J_{H-H} = 7.00 Hz, 3H, CH₃-CH₂), 0.92 (t, J_{H-H} = 7.00 Hz, 3H, CH₃-CH₂) ppm.

RMN ¹³C(100 MHz, CDCl₃): δ 154.70(C=O), 142.92-108.10 (Aromatic carbons), 63.47 (d, J_{C-P} = 7.5 Hz, P-CH-N), 56.12 (s, CH₂-P), 55.3 (s, CH₂-P), 28.25 (CH₃-N), 16.15 (d, J_{C-P} = 7.00 Hz CH₃-CH₂), 16.02 (d, J_{C-P} = 6.8 Hz CH₃-CH₂) ppm.

RMN ³¹P(160 MHz, CDCl₃): δ = 21.68 ppm.

CONCLUSION GENERALE ET

PERSPECTIVES

CONCLUSION GENERALE

Le travail de thèse que nous présentons a été réalisé dans le cadre d'un programme de recherche portant sur la chimie des benzoxazolones, thématique principale de notre équipe de recherche dans le Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique-LSBO, Groupe Pharmaco-chimie de l'Université BADJI Mokhtar-Annaba, sous la direction scientifique de Monsieur le Professeur Messaoud LIACHA en collaboration avec le Laboratoire de Chimie Organique Appliquée-LCOA, Groupe Chimie Bio-organique de l'Université BADJI Mokhtar-Annaba, sous la direction de Monsieur le Professeur AOUF Nour Eddine.

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la conception et synthèse de composés présentant des activités biologiques potentielles, en nous basant principalement sur un pharmacophore de type **2-oxo-3H-benzoxazole**: une structure biologiquement active, dont on connaît depuis longtemps les propriétés pharmacologiques dans plusieurs domaines, au travers de diverses méthodologies respectueuses de l'environnement, et à explorer de nouveaux procédés de synthèse pour étendre l'accès à d'autres analogues de la 2-oxo-3H-benzoxazole.

Nous avons donc, dans un premier temps, mis à profit l'expérience du laboratoire dans le domaine de la chimie de l'hétérocycle 2-oxo-3H-benzoxazole pour développer la synthèse de 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldehyde, matière première indispensable pour la poursuite de notre travail. Cet hétérocycle nous a permis de moduler la position **6** du cycle benzoxazole qui est fonctionnalisé au niveau de la position **3** par un groupement méthyle qui est susceptible d'améliorer la lipophilie des molécules synthétisées.

Dans cet optique, nous nous sommes particulièrement intéressés à valoriser l'accès aux analogues benzoxazoloniques résultants de la condensation de diverses amines aromatiques convenablement substituées sur le noyau aromatique avec le 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldehyde pour accéder d'une part, aux **6**-iminobenzoxazoloniques souhaités, et d'autre part, aux **α** -aminophosphonates via une réaction multicomposants (RMC), qui assemblent en une seule étape au moins trois produits de départ dans une structure finale. L'intérêt pour ces réactions est principalement lié à une grande diversité structurale atteinte en très peu d'étapes, et qui représente un axe de recherche important en synthèse organique. Elle permet ainsi de synthétiser en une étape (en «one pot») à partir de la

3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde, diverses amines aromatiques et triéthylphosphite.

C'est ainsi que dans le cadre de ces travaux de thèse, nous avons développés de nouvelles voies d'accès à différents analogues à base de l'hétérocycle 2-oxo-3*H*-benzoxazole. Ces analogues ont pu être synthétisés avec des rendements acceptables grâce notamment à la mise au point de certains protocoles verts développés dans notre laboratoire durant les dernières années, ainsi que la contribution des irradiations ultrasons et des extraits des substances naturelles en synthèse organique, afin de mettre au point des procédés plus respectueux à l'environnement permettant de former la fonction imine directement entre un dérivé aldéhyde et des dérivés amines et phosphonate dans une réaction à **3**-composants.

Ce travail est présenté principalement en **deux parties**.

Au cours de la **première partie** du travail que nous présentons, nous avons réalisé l'étude et la mise au point d'une synthèse pour une série de nouvelles molécules de type **6-imino-3-méthylbenzoxazolones** diversement fonctionnalisées; susceptibles de présenter des activités biologiques potentielles, et ce, en utilisant d'une part, les conditions du chauffage conventionnel, et d'autre part, des méthodes respectueuses de l'environnement tels que, activation aux ultrasons et sous agitation dans le jus de citron et agitation dans l'eau. Ces nouvelles procédures sont plus spécifiquement ciblées pour les raisons suivantes: car elles minimisent nettement entre autres, la formation des sous-produits indésirables, amélioration des rendements, diminution considérable du temps de la réaction et optimisation de l'efficacité synthétique.

Nous avons ainsi, dans un premier temps synthétisés et caractérisés avec succès un certain nombre de composés imines benzoxazoloniques (**4a–4g**) formés à partir d'une réaction de condensation entre le précurseur 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde (**3**), qui a été préparé *via* une réaction de formylation de la 3-méthyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole avec l'hexaméthylènetétramine (HMTA) dans l'acide polyphosphorique (PPA) à 150°C avec un rendement global de 77%, et les différentes amines aromatiques dans le méthanol à reflux avec des quantités catalytiques d'acide acétique glacial avec des rendements variant de **28–75%** pendant **2.30–5.0** heures lors de la synthèse par la méthode conventionnelle. D'autre part, l'utilisation des irradiations ultrasons en absence de catalyseur a entraîné la formation de ces

mêmes dérivés benzoxazinonylimines désirés, avec un temps de réaction (2–15 minutes) et des rendements de modérés à bons (52–91%).

Dans une **deuxième partie** de notre travail, nous avons réussi à développer une méthodologie donnant accès à diverses structures hétéroaromatiques: les α -aminophosphonates benzoxazoloniques (**1b–7b**: **4a1–4g1**). Ces composés peuvent être sélectivement obtenus, à partir de réactifs facilement accessibles via une réaction 3-composants où les différentes réactions sont réalisées en absence de tout solvant ou catalyseur dans un bain à ultrasons comme une source d'activation à 80 °C. En utilisant ce protocole, nous avons obtenu les produits attendus avec des réactions achevées en des temps de réaction de l'ordre de (18–40 minutes) avec des rendements satisfaisants de 65-95%.

Enfin, nous avons essentiellement testées certains dérivés imines benzoxazolones que nous avons préparés pour leur potentiel antimicrobien, en utilisant la méthode de micro-dilution *vis-à-vis* des deux souches de bactérie, *Escherichia coli* (*E. coli*) et *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) à Gram négatif et la souche *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) à gram positif en plus d'une souche fongique *C. albicans*.

D'après les résultats des tests réalisés, nous avons pu conclure que tous les composés imines sélectionnées testées, ne possèdent aucune activité antibactérienne vis-à-vis de la souche bactérienne *Escherichia coli* (*E. coli*). D'autre part, tous les produits testés exhibent une activité antibactérienne contre *Staphylococcus aureus* et *Protues mirabilis* avec des diamètres d'inhibition de 10–22 mm. La meilleure activité a été enregistrée par la molécule **4g** porteur d'un atome de chlore en position **5** (**5-Cl**) de la fonction imine vis-à-vis *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) et *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) où la concentration minimale d'inhibition est de 15 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ et 50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ respectivement.

Enfin, l'évaluation de l'activité antifongique pour les dérivés imines **4c**, **4f** et **4g** ont révélés une activité antifongique intéressante et prometteuse avec des zones d'inhibition mesurant 20–30 mm de diamètres.

D'autre part, nous avons également évalué leur activité antioxydante *in vitro* par la méthode DPPH. La valeur de la concentration inhibitrice (CI_{50}) a été déterminée pour chaque composé. Le composé le plus performant est le composé **4f** porteur du groupement hydroxyle en position ortho du groupement amine de l'aniline (86.35%) avec une valeur de CI_{50} (2.13

$\mu\text{g.mL}^{-1}$) plus forte que l'acide ascorbique (Vit C) ($\text{CI}_{50} = 2.16 \mu\text{g.mL}^{-1}$). Ces résultats suggèrent que la conception des dérivés imines à base de la 2-oxo-3H-benzoxazole pourrait avoir une grande importance en tant qu'antioxydants potentiels, et contribuant ainsi au développement en vigueur de nouveaux composés comme agents protecteurs contre diverses maladies causées par des dommages oxydatifs.

Dans la dernière partie de notre travail, nous avons effectué une étude computationnelle dans le but de mieux comprendre et analyser les diverses propriétés moléculaire par la méthode DFT, utilisant des niveaux B3LYP de la base de 6-31G (d,p) dans l'objectif de montrer et d'explorer des informations utiles concernant les corrélations entre la DFT et les données expérimentales des différents composés benzoxazolinoniques utilisés dans la présente étude.

Les principales conclusions qui peuvent être tirées à partir de nos résultats dans les deux types de réactions pour la synthèse des imines et α -aminophosphonates benzoxazolinonique, indique que le 3-méthyl-2-oxo-3H-benzoxazole-6-carbaldehyde **3** ainsi que les imines **4a–4g** sont des bons électrophiles, et que les amines aromatiques et la triéthylphosphite ((POEt)₃) sont de bons nucléophiles, expliquant les valeurs des énergies d'activation obtenus. Le caractère endothermique des imines étudiés explique la réversibilité de ces réactions, ce qui révèle qu'elles sont également sous contrôle cinétique, ce qui est en accord avec les observations expérimentales.

Le caractère exothermique des α -aminophosphonates **1b–7b** révèle qu'elles sont également sous contrôle thermodynamique, ce qui confirme les bons rendements des produits synthétisés. L'analyse des indices de réactivité locaux basés sur la méthode des fonctions de Parr prédit correctement la régiosélectivité observées expérimentalement. L'étude de l'énergie électronique des produits finaux imines et α -aminophosphonates étudiés affirme que les imines sont moins stable et les α -aminophosphonates sont plus stable. Ainsi l'analyse des propriétés locales et globales de ces derniers permettent de classer les imines comme réactifs électrophiles et nucléophiles modérés, par contre les α -aminophosphonates agissent comme des nucléophiles.

PERSPECTIVES

L'objectif de notre travail au départ concernait essentiellement la conception et la synthèse de plusieurs familles de composés benzoxazoloniques. Ainsi, pour être en mesure de parvenir à une meilleure compréhension de la réactivité et d'autres caractéristiques physicochimiques et biologiques des benzoxazoles, il serait important d'effectuer des études plus approfondies sur ces dérivés.

En élargissant la portée du substrat en introduisant différentes fonctionnalités au niveau de l'atome d'azote et d'oxygène, la nature de la liaison $C=X$ ($X=O, S$) de l'hétérocycle, par conséquent, la réactivité des benzoxazolones pourraient être modifiées pour répondre aux besoins de diverses applications chimiques et pharmacologiques. Par exemple, différentes aldéhydes et autres composés carbonyles, comme les cétones, pourraient être introduits dans la réaction. Il serait très intéressant d'étudier, si cette voie de synthèse avec l'aldéhyde pouvait donc être appliquée aux réactions avec des cétones dérivées de la benzoxazolone.

Les différentes évaluations biologiques réalisées sur ces composés et les résultats prometteurs obtenus avec l'activité antifongique ouvrent de nombreuses perspectives au niveau de la biologie et de la synthèse.

Il reste donc de nombreuses possibilités de modulations originales dans ces systèmes hétérocycliques à cinq chaînons comportant les substituants qui ont permis de trouver une meilleure activité en série benzoxazolonique.

Une étude par modélisation moléculaire pourrait donner des indications sur les modifications structurales à apporter pour améliorer l'activité.

ANNEXE

PUBLICATION

SONOCHEMICAL SYNTHESIS OF SOME NOVEL 6-IMINO BENZOXAZOLINONES WITH POTENTIAL ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES

Houria BENTOUMI¹, Naouel CHETTIBI², Abdelhafid DJEROUROU³, Nour Eddine AOUF⁴, Messaoud LIACHA^{5*}

An environmentally benign protocol for the synthesis of a novel series of imine derivatives containing 2-oxo-3H-benzoxazole scaffold was successfully developed. Thus benzoxazolinone-6-carbaldehyde (3) was carried out by the formylation of 3-methyl-2-oxo-3H-benzoxazole (1) using hexamethylenetetramine (HMTA) in polyphosphoric acid (PPA). The designed compounds were prepared by the treatment of compound (3) with primary amines in the presence of methanol as solvent, by using ultrasonic-assisted method under catalyst-free conditions and conventional heat in methanol at reflux in presence of catalytic amount of acetic acid, to afforded the pure desired 6-imino-2-oxo-3H-benzoxazoles (4a-4f) in appreciable yields; their purity was confirmed by melting point as well as thin layer chromatography (TLC). The chemical structures of the new synthesized compounds were elucidated on the basis of the FT-IR, ¹H and ¹³C-NMR spectroscopic techniques.

Keywords: 2-Oxo-3H-benzoxazole, Imines, Ultrasound irradiations, Conventional heat.

1. Introduction

2-oxo-3H-benzoxazole ring represents one of the important and preferred scaffolds for a bioisosteric replacement in the field of medicinal chemistry, to develop new molecules with interesting potential biological activities [1]. 2-oxo-3H-benzoxazole derivatives have been described as allochemical compounds, which play an important role in the resistance of plant to insect pests and plant pathogenic fungi; these compounds are therefore also relevant as potential substitutes for pesticides in plant protection [2-3]. 2-oxo-3H-benzoxazole is also a cyclic isostere of coumarin whose antimicrobial activities have been extensively investigated and performed [4-5]. They have been incorporated into a wide variety of pharmaceutically interesting drug candidates and have also been used as lead

¹ ², ³, ⁵ Laboratory of Synthesis and Organic Biocatalysis, Organic Synthesis and Medicinal Chemistry Group, BADJI Mokhtar-Annaba University, Annaba, Algeria,

* corresponding author 5: e-mail: messaoud.liacha@univ-annaba.dz, m_liacha@yahoo.fr

⁴ Laboratory of Applied Organic Chemistry, Bioorganic Chemistry Group, Chemistry Department, BADJI Mokhtar-Annaba University, Annaba, Algeria

structure in the design of novel antiviral compounds, particularly directed against Human immunodeficiency Virus (HIV) and cytomegalovirus (CMV) species [6]. In the literature, several works on the bioactive substances based on the benzoxazolinonic nucleus have led to the discovery of a number of derivatives endowed with various types of biological activities, such as antibacterial and antifungal [7], insecticide [8], anti-HIV [9], analgesic and anti-inflammatory [10-12] as well as cytotoxicity against various cancer cell lines [13-15].

Imines derivatives possessing an azomethine group $-N=CH-$, on the other hand, are an important class of compounds that have a wide variety of applications in many fields [16-18]. The considerable number of publications, and the various applications concerning this type of compounds in organic synthesis, especially for the synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds, implicates that these derivatives are one of the most widely studied organic compounds. So much interest in imines can be explained by the fact that the presence of the carbon-nitrogen ($C=N$) bond in imines, makes them one of the most important functional groups in organic chemistry, chemical catalysis and medicinal chemistry. They have also received much interest in the field of biochemistry and medicinal chemistry due to the wide range of their potential pharmacological properties, including antimicrobial [19-21], antibacterial [22], antifungal [23], antitumor [24], anticancer [25], antiviral [26] and antioxidant [27] activities. The development of efficient methods to construct new imine derivatives has attracted the interest of researchers and has been the subject of considerable synthetic effort for organic reactions [28]. Therefore, several strategies have been developed for the formation of the nitrogen-carbon double bond; this can be realized by the reaction of carbonyl compounds with primary amines under a variety of conditions [29-31]. Thus, the benzoxazolone containing heterocyclic imine appears to be an ideal pharmacophore for design and development of various pharmacologically active lead compounds.

In addition, in view of the restricted applications of protocols using conventional heat with strong acidic conditions, requiring prolonged reaction time, toxic organic solvents, expensive and toxic catalysts as well as higher temperatures; recent several studies directed towards the development of eco-friendly approaches have been reported in the literature [32-36]. Consequently, intensive research efforts based on the use of methodologies employing green approaches have been reported to promote the synthesis of highly functionalized Schiff base compounds [37-41].

In this regard, the ultrasound irradiation has been used over the last few years as a versatile tool in a large variety of applications [42-45]. Ultrasound-assisted chemical reactions can be considered environmentally benign methods. They possess several advantages such as improved yields and selectivity, easy

purification, significant decreases of reaction time, lower costs, and are more energy efficient [46-47].

Motivated by these interesting results and in continuation of our efforts toward development of useful green synthetic methodology [48–50], we report a successful and convenient procedure for the preparation of some novel heterocyclic imines as potential antimicrobial agents. The benzoxazole nucleus was used as precursors from reaction of 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde with different primary amines (Fig. 1), under ultrasound irradiations as well as conventional heat.

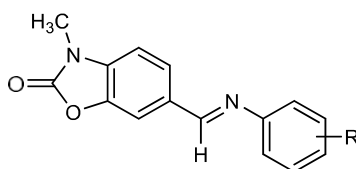


Fig. 1: General structure of the synthesized Schiff base ligands (**4a-4f**).

2. Materials and methods

2.1. General

Melting points were determined using a K ofler apparatus and are uncorrected. The structures of the newly synthesized compounds were elucidated by IR and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. The Fourier Transform Infrared (FT-IR) spectra were measured by the KBr disc method using Shimadzu FT-IR 8300S infrared spectrophotometer. FT-IR spectra were recorded in the transmittance mode over the range of 500–4000 cm^{-1} . The $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ spectra were measured in solutions on a Bruker AC 400 spectrometer using dimethylsulfoxide- d_6 and chloroform CDCl_3 as solvents with TMS as internal standard, with chemical shifts reported as (*ppm*). Analytical thin layer chromatography was performed with commercial silica gel plates 60 F254 (Merck) and visualized with UV light, using ethyl acetate/cyclohexane (6:4, v/v) solvent system as eluent. Ultrasound assisted reactions were carried out using a FUNGILAB ultrasonic bath with a frequency of 40 kHz and a nominal power of 250 W. The reactions were carried out in an open glass tube (diameter: 25 mm; thickness: 1 mm; volume: 20 mL) at 80°C. The purity and chemical structures were detected by sharp melting point, IR and $^1\text{H-NMR}$ as well as $^{13}\text{C-NMR}$ spectra.

2.2. Methods and procedures

2.2.1. Synthesis of 2-oxo-3*H*-benzoxazole (1)

A mixture of 2-aminophenol (10.91 g, 0.1 mol) and urea (18.01 g, 0.3 mol, 3 equiv.) was placed in a flask equipped with a reflux condenser, and a few drops of concentrated hydrochloric acid were added under magnetic agitation. The reaction mixture was stirred and heated at 160-165°C for 3 hours. After cooling, the mixture was diluted with water under stirring. The precipitate formed was filtered using a Buchner funnel, and washed repeatedly with water to produce 2-oxo-3*H*-benzoxazole (**1**). Compound **1** was obtained as beige solid. Yield 10.45 g (97%). Mp: 136–138°C (Ref. [51]; 137–138°C).

2.2.2. Synthesis of 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole (2)

To a solution of the sodium hydroxide (1.77 g, 0.044 mol) in 20 mL of ice water, was added the 2-oxo-3*H*-benzoxazole (5g, 0.037 mol) and then dimethyl sulfate (5.54 g, 0.044 mol) was added slowly under magnetic agitation for 3 hours at room temperature. The progress of reaction was monitored by thin layer chromatography (TLC). After completion of reaction, the residue formed was filtered, dried and recrystallized from cyclohexane to isolate pure 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole (**2**). Compound **2** was obtained as light green solid. Yield: 72%; Mp: 83–84°C. The melting point as well as spectroscopic data of the obtained compound is in accordance with published data [52].

2.2.3. Synthesis of 2,3-dihydro-3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazole-6-carbaldehyde (3)

into a flask equipped with a reflux condenser containing 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole (2 g, 0.013 mol) in 34.05 g of polyphosphoric acid (PPA), was added hexamethylenetetramine (HMTA) (0.02 mol, 3.08 g), and the mixture was heated at 150°C for 10 minutes. The resultant mixture was poured into ice water (50 mL) with vigorous stirring for 1h, and extracted with chloroform (3x20 mL). The combined organic layers were washed with water (2x40 mL) and dried over calcium chloride. After removal of the solvent *in vacuo*, the formylated derivative was purified by recrystallization from ethanol to give pure desired product. Compound **3** was obtained as light yellow solid. Yield: 77%; Mp: 145–146°C ((Lit. [53]; 145–146°C).

2.2.4. General procedure for the preparation of 3-methyl-6-((E)-(arylimino)methyl)benzo[d]oxazol-2(3*H*)-ones (4a-4g)

The following procedures illustrate the two general methods used to convert the parent 3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazole-6-carbaldehyde (**3**) into substituted 6-iminobenzoxazolone derivatives.

Conventional method (Method 1): To a solution of amine derivatives (1.0 equiv., 2.8 mmol) dissolved in pure methanol, was added a solution of 6-carbaldehyde **3** (50 mg, 2.8 mmol) in the same solvent. The resulting mixture was stirred under reflux conditions for 1-5h in the presence of acetic acid as catalyst, until completion of the reaction (monitored by TLC) using ethyl acetate/cyclohexane (6:4, v/v) as eluent. The resulting solid was collected by simple filtration, washed with cold methanol, dried and purified to afford the suitable pure products in satisfactory yields.

Ultrasound method (Method 2): The procedure was similar to that described in method **1**, except that the mixture was placed in an open glass tube and exposed to ultrasound irradiations (40 kHz and nominal power 250 W) at 80°C, under catalyst-free conditions for the appropriate time, until completion of the reaction (monitored by TLC).

2241. 3-methyl-6-((E)-(phenylimino)methyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one (4a)

Following the typical procedure 2.2.4 (method **1** and method **2**), pure 3-methyl-6-((E)-(phenylimino)methyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one **4a** was obtained as Light brown powder by the reaction of aniline and 3-methyl-2-oxobenzoxazole-6-carbaldehyde **3**. Yield: method **1** (28%) and method **2** (52%). Mp: 188–190°C. IR (KBr, cm⁻¹): 2954 (CH₃), 1774 (C=O, oxazole), 1623 (C=N in imine), 1602-1585 (aromatic C=C). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.48 (s, 3H, CH₃-N), 7.05-7.89 (m, 8H, Ar-H), 8.46 (s, 1H, CH=N, azomethine). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 28.38 (CH₃-N), 120.82-143.09 (Aromatic carbons), 158.95 (C=O), 151.61 (N=C).

2.2.4.3. 6-((E)-(2-mercaptophenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (4b)

Following the typical procedure 2.2.4 (method **1** and method **2**), pure 6-((E)-(2-mercaptophenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one **4b** was obtained as white powder by the reaction of 2-mercaptoaniline and 3-methyl-2-oxobenzoxazole-6-carbaldehyde **3**. Yield: method **1** (64%) and method **2** (91%). Mp: 252–254°C. IR (KBr, cm⁻¹): 2943-2981 (CH₃), 1774 (C=O, oxazole), 1612 (C=N in imine), 1557 (aromatic C=C). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.48 (s, 3H, CH₃-N), 7.05-7.89 (m, 7H, Ar-H), 8.46 (s, 1H, CH=N, azomethine). ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃): δ 28.38 (CH₃-N), 108.20-154.07 (Aromatic carbons), 166.95 (C=O), 154.61 (N=C).

2.2.4.4. 6-((E)-(4-methoxyphenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (4c)

Following the typical procedure 2.2.3 (method **1** and method **2**), pure 6-((E)-(4-methoxyphenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one **4c** was obtained as white powder by the reaction of 4-methoxyaniline and 3-methyl-2-

oxobenzo[d]oxazole-6-carbaldehyde **3**. Yield: method **1** (75%) and method **2** (88%). Mp: 202–204°C. IR (KBr, cm^{-1}): 2889-2954 (CH_3), 1762 ($\text{C}=\text{O}$, oxazole), 1604 ($\text{C}=\text{N}$ in imine), 1578 (aromatic $\text{C}=\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.48 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 3.87 (s, 3H, $-\text{O-CH}_3$), 6.95-7.88 (m, 7H, Ar-H), 8.49 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, azomethine). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 28.36 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 55.54 ($\text{CH}_3\text{-O}$), ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 107.88-143.08 (Aromatic carbons), 162.00 ($\text{C}=\text{O}$), 156.93 ($\text{N}=\text{C}$).

2.2.4.5. 6-((E)-(4-hydroxyphenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (**4d**)

Following the typical procedure 2.2.4 (method **1** and method **2**), pure 6-((E)-(4-hydroxyphenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one **4d** was obtained as white powder by the reaction of 4-hydroxyaniline and 3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazole-6-carbaldehyde **3**. Yield: method **1** (72%) and method **2** (83%). Mp: 270–272°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3421 (OH), 2916-2947 (CH_3), 1760 ($\text{C}=\text{O}$, oxazole), 1605 ($\text{C}=\text{N}$ in imine), 1581 (aromatic $\text{C}=\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 3.33 (s, 1H, OH), 6.79-7.82 (m, 7H, Ar-H), \square 8.61 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, azomethine). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 28.76 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 108.27-154.57 (aromatic carbons), 156.67 ($\text{N}=\text{C}$), 156.92 ($\text{C}=\text{O}$).

2.2.4.6. 6-((E)-(2-hydroxyphenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (**4e**)

Following the typical procedure 2.2.4 (method **1** and method **2**), pure 6-((E)-(2-hydroxyphenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one **4e** was obtained as yellow powder by the reaction of 2-hydroxyaniline and 3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazole-6-carbaldehyde **3**. Yield: method **1** (48%) and method **2** (72%). Mp: 250–252°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3421 (OH), 2920 (CH_3), 1775 ($\text{C}=\text{O}$, oxazole), 1620 ($\text{C}=\text{N}$ in imine), 1585 (aromatic $\text{C}=\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 6.82-8.16 (m, 7H, Ar-H), 8.74 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, azomethine), 8.95 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 28.78 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 108.75-152.02 (Aromatic carbons), 154.62 ($\text{N}=\text{C}$), 158.50 ($\text{C}=\text{O}$).

2.2.4.7. 6-((E)-(5-chloro-2-hydroxyphenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one (**4f**)

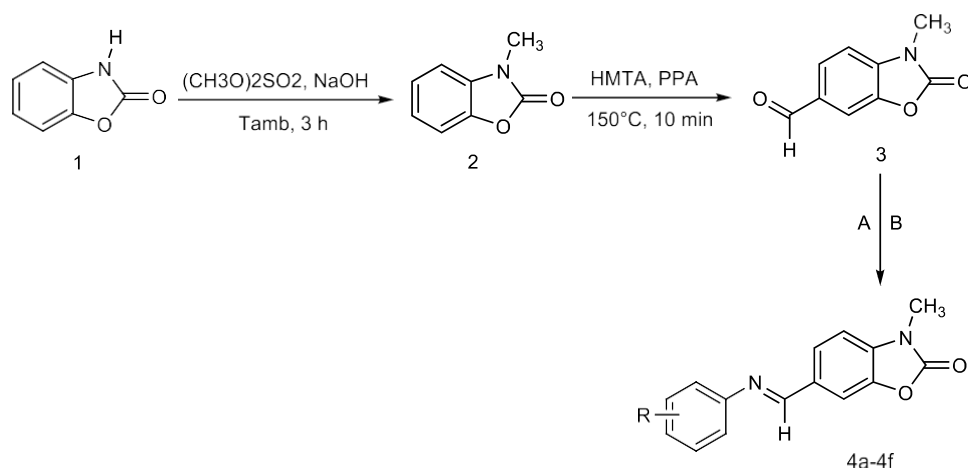
Following the typical procedure 2.2.4 (method **1** and method **2**), pure 6-((E)-(5-chloro-2-hydroxyphenylimino)methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one **4f** was obtained as yellow powder by the reaction of 5-chloro-2-hydroxyaniline and 3-methyl-2-oxobenzo[d]oxazole-6-carbaldehyde **3**. Yield: method **1** (53%) and method **2** (79%). Mp: 276–278°C. IR (KBr, cm^{-1}): 3390 (aromatic O-H), 2696 (CH_3), 1766 ($\text{C}=\text{O}$, oxazole), 1627 ($\text{C}=\text{N}$ in imine), 1605-1589 (aromatic $\text{C}=\text{C}$), 748 (C-Cl). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 6.89-8.13 (m, 6H, Ar-H), 8.76 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$, azomethine). ^{13}C -

NMR (100MHz, CDCl₃): δ 28.78 (CH₃-N), 108.75-152.02 (Aromatic carbons), 154.59 (N=C), 160.24 (C=O)

3. Results and discussions

3.1. Chemistry

The synthesis pathway illustrating our strategy for the preparation of the title compounds is given in Scheme 1. 2-oxo-3*H*-benzoxazole, starting material (**1**), was synthesized according to the literature method using 2-aminophenol and urea [51]. The 2-aminophenol was treated with urea under acidic conditions to obtain 2-oxo-3*H*-benzoxazole (**1**), which was further reacted with dimethyl sulfate in basic medium NaOH to afford the N-methylated compound 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole (**2**) [52]. The 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde (**3**) was prepared *via* formylation reaction of the 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole (**2**) with hexamethylenetetramine (HMTA) in polyphosphoric acid (PPA) at 150°C, which produced a 77% yield. For formylation; as both the **3**-nitrogen and **1**-oxygen atoms are electron-donating, both **5**- and **6**-position are activated, but the reaction is regioselective and only the **6**-formyl derivative is formed [53]. This carbaldehyde derivative was then reacted with various primary amines, using two different methods (conventional synthesis and reaction under ultrasound conditions); resulting in imine compounds (**4a–4f**) with an azomethine group at the 6-position of the benzoxazole ring. The yields were moderate when the imines were synthesized by conventional method in methanol at reflux in presence of catalytic amount of acetic acid. The use of ultrasound irradiations under catalyst-free condition, on the other hand, has resulted in the formation of the desired imine derivatives in shorter reaction times (2–15 minutes), higher yields (52–91%) and purity of the final products. The proposed structures of the synthesized products, yields and reaction times for the condensation of various primary amines 3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-carbaldehyde, using conventional heat synthesis (Method **1**) and reaction under ultrasound conditions (Method **2**) are listed in Table 1. The spectroscopic data related to these new products were in complete accord with the proposed structures.

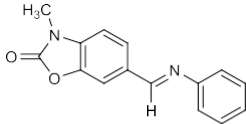
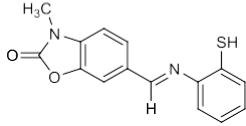
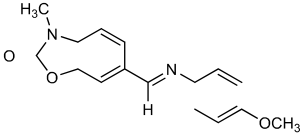
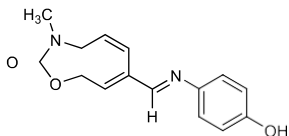
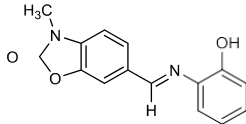
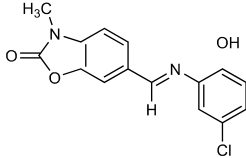


Scheme 1: Synthesis of the target imines. **A:** Method 1 (Conventional heat: Methanol, Reflux, Glacial acetic acid, 28–75%, 2.30–5h); **B:** Method 2 (Ultrasound irradiations: Catalyst-free conditions, 80°C, Methanol, 52–91%, 2–15min).

The structure of the synthesized compounds were elucidated by IR, ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectra. The spectral data of the isolated products were completely compatible with their proposed structures. For example, the infrared spectra of the prepared compounds reveals the absence of the band at about 1700 cm^{-1} for the carbonyl group ($\text{C}=\text{O}$) of starting aldehyde, and the presence of a band in the region $1600\text{--}1627\text{ cm}^{-1}$ attributed to the azomethine ($-\text{N}=\text{C}-\text{H}$) bond, thereby confirming the formation of the imine in all cases. Furthermore, the formation of the imine group was confirmed by appearance of a singlet at δ 8.46 to 8.76 for the methine protons characteristic of the azomethine proton, $-\text{N}=\text{C}(\text{H})$ in the ^1H -NMR spectra. The aromatic protons in the imine derivatives appeared in the range at δ 6.79–8.16. The signals due to benzoxazolone methylene protons present in all the prepared compounds appeared at 3.33–3.48 ppm, as singlets. The ^{13}C -NMR spectra gave more information on the formation of the imine products. A signal at 165.4 ppm in compounds **4a–4f** was assigned to the carbonyl carbon $\text{C}=\text{O}$ of the benzoxazole moiety. The azomethine carbon is observed at 151.61–156.93 ppm in the spectrum of all compounds. Also, signals due to aromatic carbon atoms are resonating at a chemical shift between 107.88–154.07 ppm. Aliphatic methyl carbon was assigned to a signal between 28.38–28.78 ppm. All other aliphatic and aromatic protons, which were observed at the predictable regions, support the proposed structures.

Table 1

Newly synthesized 6-Iminobenzoxazole derivatives (4a-4f)

Compound	^a Structure	Method 1		Method 2		Mp(°C)	Mol. Formula
		Time (h)	^b Yield (%)	Time (min)	^b Yield (%)		
4a		5	28	3	52	188–190	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ N ₂
4b		4	64	15	91	252–254	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ N ₂ S
4c		2.30	75	3	88	202–204	C ₁₆ H ₁₄ O ₃ N ₂
4d		3	72	2	83	270–272	C ₁₅ H ₁₂ O ₃ N ₂
4e		5	48	5	72	250–252	C ₁₅ H ₁₂ O ₃ N ₂
4f		3	53	7	79	276–278	C ₁₅ H ₁₁ O ₂ N ₂ Cl

^aAll the products were characterized by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and IR spectroscopy.

^bIsolated and optimized yields.

4. Conclusions

In this study, an environmentally benign synthesis approach has been successfully applied for preparing new substituted five-membered heterocycle derivatives containing 2-oxo-3H-benzoxazole using ultrasound irradiation and conventional heating methodologies. The ultrasound-assisted synthesis has been compared with the conventional method and the results obtained from this comparative study showed that the ultrasound technique is superior. Additionally, high yields of the products, shorter reaction times and high purity of the final isolated compounds make it an attractive and advantageous method in organic synthesis. Thus, this protocol can be applied and extended to the preparation of various other heterocyclic substrates structurally comparable having important pharmaceutical interest. Furthermore, this research study was essential to accelerate the drug discovery and development process, and can be used to discover biologically active compounds that may serve as leads for the development of new and more potent synthetic compounds. However, we hope that these results could make an additional contribution and a solid platform for future studies in the development of novel antimicrobial drugs bioactive compounds.

REFERENCES

- [1]. *J. Poupaert, P. Carato, E. Colacino, S. Yous*, “2(3H)-Benzoxazolone and Bioisosters as "Privileged Scaffold" in the Design of Pharmacological Probes”, *Current Medicinal Chemistry*, **vol. 12**, no. 7, 2005, pp. 877–885
- [2]. *D.R. Batish, H.P. Singhb, N. Setia, S. Kaur, R.K. Kohli*, “2-Benzoxazolinone (BOA) induced oxidative stress, lipid peroxidation and changes in some antioxidant enzyme activities in mung bean (*Phaseolus aureus*)”, *Plant Physiology and Biochemistry*, **vol. 44**, no. 11-12, 2006, pp. 819–827
- [3]. *E. Eljarrat, D. Barcelo*, “Sample handling and analysis of allelochemical compounds in plants”, *Trends in analytical chemistry*, **vol. 20**, no. 10, 2001, pp. 584–590
- [4]. *G. Tataringa, C. Tuchilus, A. Jitareanu, A.M. Zbancioc*, “antimicrobial prospection of some coumarin derivatives”, *Farmacia*, **vol. 66**, no. 2, 2018, pp. 323–330
- [5]. *P. López-Rojas, M. Janeczko, K. Kubiński, Á. Amesty, M. Maslyk, A. Estévez-Braun*, “Synthesis and Antimicrobial Activity of 4-Substituted 1,2,3-Triazole-Coumarin Derivatives”, *Molecules*, **vol. 23**, no. 1, 2018, pp. 199(1-18)
- [6]. *H.X. Wang, T.B. Ng*, *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C/ Toxicology & Pharmacology*, **vol. 132C**, no. 2, 2002, pp. 261–268
- [7]. *D.D. Erol, M.D. Aytemir, N. Yuluğ N*, “Synthesis and antibacterial and antifungal properties of thiazolinoethyl-2(3H)-benzoxazolone derivatives”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **vol. 31**, no. 9, 1996, pp. 731–734
- [8]. *A. Friebe*, “Role of benzoxazinones in cereals”, *Journal of Crop Production*, **vol. 4**, no. 2, 2001, pp. 379–400

- [9]. B.-L. Deng, M.D. Cullen, Z. Zhou, T.L. Hartman, R.W. Buckheit, C. Pannecouque, E.D. Clercq, P.E. Fanwick, M. Cushman, "Synthesis and anti-HIV activity of new alkenyldiarylmethane (ADAM) non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) incorporating benzoxazolone and benzisoxazole rings", *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **vol. 14**, no. 7, 2006, pp. 2366–2374
- [10]. Y. Mulazim, C. Berber, H. Erdogan, M. Hacer Ozkan, B. Kesanli, "Synthesis and analgesic activities of some new 5-chloro-2(3H)-benzoxazolone derivatives", *The EuroBiotech Journal*, **vol. 1**, no. 3, 2017, pp. 1–6
- [11]. N. Gökhan, H. Erdoğan, B.Tel, R. Demirdamar, "Analgesic and antiinflammatory activity screening of 6-acyl-3-piperazinomethyl-2-benzoxazolinone derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, **vol. 31**, no. 7-8, 1996, pp. 625–628
- [12]. N. Gökhan, H. Erdoğan, N.T. Durlu, R. Demirdamar, M. Ozalp, "Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antimicrobial activities of 6-acyl-3-piperazinomethyl-2-benzoxazolinones", *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, **vol. 53**, no. 2, 2003, pp. 114–120
- [13]. Y. Ivanova, G. Momekov, O. Petrov, M. Karaivanova, V. Kalcheva, "Cytotoxic mannich bases of 6-(3-aryl-2-propenoyl)-2(3H)-benzoxazolones", *European Journal of Medicinal Chemistry*, **vol. 42**, no. 11-12, 2007, pp. 1382–1387
- [14]. O. Petrov, Y. Ivanova, G. Momekov, V. Kalcheva, "New synthetic chalcones: cytotoxic Mannich bases of 6-(4-chlorocinnamoyl)-2(3H)-benzoxazolone", *Letters in Drug Design & Discovery*, **vol. 5**, no. 6, 2008, pp. 358–361
- [15]. Y.B. Ivanova, G.T. Momekov, O.I. Petrov, "New heterocyclic chalcones. Part 6. Synthesis and cytotoxic activities of 5- or 6-(3-aryl-2-propenoyl)-2(3H)-benzoxazolones", *Heterocyclic Communications*, **vol. 19**, no. 1, 2013, pp. 23–28
- [16]. D.N. Dhar, C.L. Taploo, "Schiff bases and their applications", *Journal of scientific and industrial research*, **vol. 41**, no. 8, 1982, pp. 501–506
- [17]. A. Mohindru, J.M. Fisher, M. Rabinovitz, "Bathocuproine sulphonate: A tissue culture-compatible indicator of copper-mediated toxicity", *Nature*, **vol. 41**, no. 5912, 1983, pp. 64–65
- [18]. K. Malgorzata Brodowska, E. Lodyga-Chruscinska, "Schiff bases—interesting range of applications in various fields of science", *Chemik*, **vol. 68**, no. 2, 2014, pp. 129–134
- [19]. L. Shi, H.M. Ge, S.H. Tan, H.Q. Li, Y.C. Song, H.L. Zhu, R.X. Tan, "Synthesis and antimicrobial activities of schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde", *European Journal of Medicinal Chemistry*, **vol. 42**, no. 4, 2007, pp. 558–564
- [20]. B. Soni, M.S. Ranawat, R. Sharma, A. Bhandari, S. Sharma, "Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, **vol. 45**, no. 7, 2010, pp. 2938–2942
- [21]. M. Salihović, M. Pazalja, I. Mahmutović-Dizdarević, A. Jerković-Mujkić, J. Suljagić, S. Špirtović-Halilović, A. Šapčanin, "Synthesis, DFT Study and Antimicrobial activity of schiff bases derived from benzaldehydes and amino acids", *Rasayan Journal of Medicinal Chemistry*, **vol. 11**, no. 3, 2018, pp. 1074–1083
- [22]. B.B. Sokmen, N. Gumrukcuoglu, S. Ugras, H. Sahin, Y. Sagkal, H.I. Ugras, "Synthesis, Antibacterial, Antiurease, and Antioxidant Activities of Some New 1,2,4-Triazole Schiff Base and Amine Derivatives", *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **vol. 175**, no. 2, 2015, pp. 705–714

- [23]. *I. Karakaya, S. Karabuga, Z. Ulukanli, S. Ulukanli*, "Synthesis and antifungal evaluation of imines derived from 3-Amino-2-isopropyl-3H-quinazolin-4-one", *Organic Communication*, **vol. 6**, no. 4, 2013, pp. 139–147
- [24]. *Sarah A. Mahdi*, "A study on Antitumor Effect of 1, 2, 4-Thiadiazole Derivatives in Liver and Breast Cancer Cell Lines Hep G2 by Using (HCS) Technique", *Journal of Al-Nahrain University*, **vol. 20**, no. 4, 2017, pp. 27–31
- [25]. *J.A. Makawana, C.B. Sangani, L. Lin, H.L. Zhu*, "Schiff's base derivatives bearing nitroimidazole and quinoline nuclei: New class of anticancer agents and potential EGFR tyrosine kinase inhibitors", *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, **vol. 24**, no. 7, 2014, pp. 1734–1736
- [26]. *D. Sriram, P. Yogeewari, N.S. Myneedu, V. Saraswat*, "Abacavir prodrugs: microwave-assisted synthesis and their evaluation of Anti-HIV activities", *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, **vol. 16**, no. 8, 2006, pp. 2127–2129
- [27]. *H. Chabane, M. Messarah, M. Liacha*, "Comparative study for the synthesis of new generation of 2(3H)-benzothiazolones as antioxidant agents", *Der Pharma Chemica*, **vol. 8**, no. 15, 2016, pp. 20–26
- [28]. *W. Qin, S. Long, M. Panunzio, S. Biondi*, "Schiff Bases: A Short Survey on an Evergreen Chemistry Tool", *Molecules*, **vol. 18**, no. 10, 2017, pp. 12264–12289
- [29]. *M. C. Mandewale, B. Thorat, U. Patil, R. Yamgar*, "Review: Synthesis and Applications of Schiff Bases", *International Journal of chemical and pharmaceutical sciences*, **vol. 3**, no. 8, 2015, pp. 1438–1447
- [30]. *J. Kumar, A. Rai, V. Raj*, "A Comprehensive Review on the Pharmacological Activity of Schiff Base Containing Derivatives", *Organic and Medicinal Chemistry International Journal*, **vol. 1**, no. 3, 2017, pp. 1–14
- [31]. *S.U. Cicekli, T. Onkol, S. Ozgen, M. F. Sahin*, "Schiff bases of 3-[(4-amino-5-thioxo-1,2,4-triazole-3-yl)methyl]-2(3H)benzoxazolonederivatives:synthesis and biological activity", *Revue Roumaine de Chimie*, **vol. 57**, no. 3, 2012, pp. 187–195
- [32]. *A. V. Chate, U. B. Rathod, J. S. Kshirsagar, P. A. Gaikwad, K. D. Mane, P. S. Mahajan, M. D. Nikam, C. H. Gill*, "Ultrasound assisted multicomponent reactions: A green method for the synthesis of *N*-substituted 1,8-dioxo-decahydroacridines using β -cyclodextrin as a supramolecular reusable catalyst in water", *Chinese Journal of Catalysis* **vol. 37**, no. 1, 2016, pp. 146–152
- [33]. *A. Sharma, P. Appukkuttan, E. Van der. Eycken*, "Microwave-assisted synthesis of medium-sized heterocycles", *Chemical Communications*, **vol. 48**, no. 11, 2012, pp. 1623–1637
- [34]. *M.A. bakht*, "Lemon Juice catalyzed Ultrasound assisted synthesis of Schiff's base: A Total Green approach", *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*, **vol. 4**, no. 10, 2015, pp. 79–85
- [35]. *V. Vahabi, F. Hatamjafari*, "Microwave assisted convenient one-pot synthesis of coumarin derivatives via Pechmann condensation catalyzed by FeF₃ under solvent-free conditions and antimicrobial activities of the products", *Molecules*, **vol. 19**, no. 9, 2014, pp. 13093–13103
- [36]. *R. patil, D. Kumbhar, S. Jadhav, S. More, P. Choudhari, M. Bhatia, M. Deshmukh*, "An Ecofriendly Synthesis, Molecular Docking and Antimicrobial Evaluation of 5-Arylidene 2-Thiobarbituric Acid Derivatives", *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **vol. 31**, no. 2, 2015, pp. 1–4

- [37]. *H. Chabane, Y. Adjeroud, M. Liacha*, “Microwave-assisted and conventional synthesis of new nitrobenzaldehyde-Schiff base ligands derived from benzothiazolone with potential catalytic properties: A comparative study”, *PhytoChem&BioSub Journal*, **vol. 10**, no. 2, 2016, pp. 73–78
- [38]. *A. Shinde, S. Zangade, S. Chavan, Y. Vibhute*, “Microwave induced synthesis of bis-Schiff bases from propane-1, 3-diamine as promising antimicrobial analogs”, *Organic Communications*, **vol. 7**, no. 2, 2014, pp. 60–67
- [39]. *L. Ravishankar, S.A. Patwe, N. Gosarani, A. Roy*, “Cerium(III)-Catalyzed Synthesis of Schiff Bases: A Green Approach”, *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, **vol. 40**, no. 21, 2010, pp. 3177–3180
- [40]. *M. Chakraborty, Sanjay Baweja, S. Bhagat, T.S. Chundawat*, “Microwave Assisted Synthesis of Schiff Bases: A Green Approach”, *International Journal of Chemical Reactor Engineering*, **vol. 10**, no. A53, 2012, pp. 1–12
- [41]. *V.K. Rao, S.S. Reddy, B.S. Krishna, K.R.M. Naidu, C.N. Raju, S.K. Ghosh*, “Synthesis of Schiff's bases in aqueous medium: a green alternative approach with effective mass yield and high reaction rates”, *Green Chemistry Letters and Reviews*, **vol. 3**, no. 3, 2010, pp. 217–223
- [42]. *S. Tangestaninejad, M. Moghadam, V. Mirkhani, H. Kargar*, “Efficient and selective hydrocarbon oxidation with sodium periodate under ultrasonic irradiation catalyzed by polystyrene-bound Mn (TPyP)”, *Ultrasonics Sonochemistry*, **vol. 13**, no. 1, 2006, pp. 32–36
- [43]. *G. Cravotto, M. Beggiato, A. Penoni, G. Palmisano, S. Tollari, J.M. Leveque, W. Bonrath*, “High-intensity ultrasound and microwave, alone or combined, promote Pd/C-catalyzed aryl–aryl couplings”, *Tetrahedron Letters*, **vol. 46**, no. 13, 2005, pp. 2267–2271
- [44]. *G. Cravotto, G. Palmisano, S. Tollari, G.M. Nano, A. Penoni*, “The Suzuki homocoupling reaction under high-intensity ultrasound”, *Ultrasonics Sonochemistry*, **vol. 12**, no. 1–2, 2005, pp. 91–94
- [45]. *D.E. Crawford*, “Solvent-free sonochemistry: Sonochemical organic synthesis in the absence of a liquid medium”, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **vol. 13**, no. 1, 2017, 1850–1856
- [46]. *K.M. Khan, W. Jamil, N. Ambreen, M. Taha, S. Perveen, G.A. Morales*, “An expeditious synthetic approach towards the synthesis of Bis-Schiff bases (aldazines) using ultrasound”, *Ultrasonics Sonochemistry*, **vol. 21**, no. 3, 2014, pp. 1200–1205
- [47]. *B.S. Singh, H.R. Lobo, D.V. Pinjari, K.J. Jarag, A.B. Pandit, G.S. Shankarling*, “Comparative material study and synthesis of 4-(4-nitrophenyl)oxazol-2-amine via sonochemical and thermal method”, *Ultrasonics Sonochemistry*, **vol. 20**, no. 2, 2013, pp. 633–639
- [48]. *K. Seddiki, W. Yahia, M. Liacha, A. Defant, D. Sighel, I. Mancini*, “Microwave-assisted synthesis of new imide- and formamide-derivatives of 2(3*H*)-benzoxazolinones and 2(3*H*)-benzothiazolinones”, *ARKIVOC*, **vol. part iv**, 2017, pp. 315–329
- [49]. *Y. Adjeroud, H. Chabane, M. Liacha*, “comparative study of conventional and microwave-assisted synthesis of novel 6-(arylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3*H*)-ones with potential antibacterial activity”, *Revue Roumaine de Chimie*, **vol. 61**, no. 2, 2016, pp. 111–117
- [50]. *H. Chabane, Y. Adjeroud, M. Liacha*, “Convenient synthesis and characterization of some novel benzothiazolone-based Schiff bases as potential pharmaceutically active agents”, *Organic Communications*, **vol. 10**, no. 1, 2017, pp. 24–31
- [51]. *G. Eren, S. Unlu, M.T. Nunez, L. Labeaga, F. Ledo, A. Entrena, E. Banoglu, G. Costantino, M.F. Sahin*, “Synthesis, biological evaluation, and docking studies of novel heterocyclic

- diaryl compounds as selective COX-2 inhibitors”, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, **vol. 18**, no. 17, 2010, pp. 6367–6376
- [52]. *P. Renard, D. Lesieur, C. Lespagnol, M. Cazin, C. Brunet, J.C. Cazin*, “Acyl-6 benzoxazolinones et acides (acyl-6-oxo-2-benzoxazoliny-3)alcanoïques”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **vol. 15**, no. 5, 1980, 453-456
- [53]. *J.P. Bonte, D. Lesieur, C. Lespagnol, M. Plat, M. Cazin*, “6-Acyl-benzoxazolinones”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **vol. 9**, no. 5, 1974, pp. 491–496