

**République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique**

**UNIVERSITE CHADLI BENDJEDID-ELTARF
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

THÈSE

Présentée pour obtenir le titre de

Docteur de l'Université Chadli Bendjedid El-Tarf

En Chimie Organique

Par : *NÉSSAIBIA Hanene*

Laboratoire Écologie Fonctionnelle et Évolutive (LEFE)

Intitulé :

**Étude chimique et activité biologique de nouveaux composés
hétérocycliques dérivés de la 2(3H)-benzoxazolone**

Soutenue le 21/06/2026

Devant le jury composé de :

Président	Prof.	BOUCHAREB Fouzia	U. Chadli Bendjedid-Eltarf
Rapporteur	MCA	GEUNADIL Faouzi	U. Chadli Bendjedid-Eltarf
Co-Rapporteur	MCA	MOKRANI Karima	U. Chadli Bendjedid-Eltarf
Examinatrice	MCA	BOUASLA Nabila	U. Chadli Bendjedid-Eltarf
Examinatrice	Prof.	DJELLOUL Radia	U. Chadli Bendjedid-Eltarf
Examinatrice	MCA	TOUHAMI Imen	ENSTI Annaba
Examineur	MCA	AICHI Mohamed	U. Abbes Laghrour Khenchela

Année Universitaire: 2025/2026



لَوْ قُلَّ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا

[طه: 114]

مقدمة

الحمد لله الذي أضاء بنور العلم قلوب عباده، وجعل طلبه سبيلاً لرضاه وسبباً لرفعة الدرجات في الدنيا والآخرة. فالعلم حياة العقول وسلاح المؤمن في مواجهة الجهل والظلام.

نحمده سبحانه وتعالى حمد الشاكرين، ونستعين به ونتوكل عليه، ونسأله الإخلاص في القول والعمل. وأصلي وأسلم على خير الأنام ومعلم البشرية، نبينا محمد صلى الله عليه وسلم.

فإن العلم أمانة، والبحث سعي في سبيل الفهم والتقريب، وهو طريق رفيع شرف الله به العلماء، فقال تعالى: "يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ" [سورة المجادلة: 11].

وبعد، فإن إنجاز هذا العمل العلمي لم يكن ليتحقق لولا فضل الله تعالى أولاً، ثم بجهد متواصل وسعي حثيث، ودعم من أساتذتنا الكرام وتشجيع من أهلنا وأحبائنا. فالطريق إلى المعرفة محفوف بالتعب، لكن ثماره مباركة.

وأرفع هذا العمل المتواضع إلى مقام العلم، راجياً من الله القبول والتوفيق، وأن يكتب له النفع، وما كان فيه من صواب فمن الله، وما كان من خطأ أو نقص فمن نفسي ومن الشيطان.

Dédicace

À mes parents bien-aimés,

*pour leur amour inconditionnel, leur patience,
leurs encouragements silencieux et leurs prières constantes,
qui ont été la lumière de mon chemin.*

À mes frères et sœurs

pour leur présence réconfortante et leur soutien à chaque étape.

À mes amies sincères

qui ont su, par leur gentillesse et leurs mots, alléger les moments les plus difficiles.

À toutes celles et ceux qui, de près ou de loin,

ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

Hanene....

Remerciements

Ce travail de recherche, réalisé en vue de l'obtention du diplôme de doctorat en troisième cycle LMD, spécialité chimie organique, a été mené sous la direction du **Dr. GUENADIL Faouzi** et la co-direction du **Dr. DJELLOUL Karima**, au sein du Laboratoire d'Écologie Fonctionnelle et Évolutive (LEFE) et du Laboratoire de physicochimie des matériaux (LPCM) de l'Université Chadli Bendjedid d'El Tarf.

Il a été réalisé en collaboration avec le Dr. **KHAOUA Oussama**, du Laboratoire de Chimie des Matériaux et des Vivants : Activités et Réactivité (LCMVAR), de la Faculté des Sciences de la Matière, Université de Batna 1.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers Allah, le Tout-Puissant, pour m'avoir guidée, soutenue et donné la force, la patience et la santé tout au long de ce travail.

Je remercie sincèrement le **Dr. GUENADIL Faouzi** pour son encadrement rigoureux, sa disponibilité constante et les conseils précieux qu'il m'a apportés. Sa confiance et son soutien tout au long de cette thèse ont grandement contribué à la réussite de ce travail.

J'adresse également mes sincères remerciements à la **Dr. DJELLOUL Karima**, co-directrice de thèse, pour l'intérêt constant qu'elle a porté à mon travail, ainsi que pour ses conseils avisés et son accompagnement tout au long de cette recherche.

J'adresse mes sincères remerciements au Pr. **DJELLOUL Radia**, directrice du laboratoire (LEFE), pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire, ainsi que pour ses conseils précieux et ses encouragements.

Je souhaite également remercier chaleureusement le **Dr. KHAOUA Oussama** et la **Dr Khadidja Othmane Rachedi** pour leur précieuse collaboration et pour m'avoir fait bénéficier de leur expertise en chimie théorique, qui a grandement enrichi ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au **Pr. BOUCHAREB Fouzia** pour l'intérêt qu'elle a bien voulu porter à ce travail en acceptant de présider le jury. Sa présence témoigne de l'importance qu'elle lui accorde.

Je suis très honorée de la présence de Mme **BOUASLA Nabila**, docteure à l'Université Chadli Bendjedid d'El Tarf, qui a accepté d'évaluer ce modeste travail. Ses observations pertinentes et ses suggestions enrichissantes ouvrent des voies prometteuses à explorer dans mes futurs travaux.

J'exprime mes vifs remerciements au **Dr. TOUHAMI Imen**, de l'École Nationale Supérieure des Technologies Industrielles (ENSTI) d'Annaba, pour avoir accepté d'examiner et de corriger cette thèse avec un regard critique.

Je remercie tout particulièrement le **Dr. AICHI Mohamed**, de l'Université Abbes Laghrour de Khenchela, d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse et d'avoir consacré son temps à l'examen et à l'évaluation de ce travail.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude à **ma famille**, et tout particulièrement à mes **chers parents** pour leur soutien indéfectible, ainsi qu'à **mes frères et sœurs** pour leur constante compréhension.

Je souhaite enfin exprimer ma profonde reconnaissance aux membres du Laboratoire de Chimie Organique et Médicinale et du Laboratoire de Recherche en Écologie Fonctionnelle et Évolutive, ainsi qu'aux ingénieurs des laboratoires de la Faculté de Chimie et de Biologie, pour leur aide précieuse et leur disponibilité constante.

Résumé :

Une nouvelle série de N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone 4(a-g) a été synthétisée dans des conditions optimales et respectueuses de l'environnement. Cette méthode utilise l'oxyde de zinc comme catalyseur hétérogène vert à température ambiante, sans utilisation de solvant organique a permis une synthèse rapide des composés finaux avec d'excellents rendements. La structure de ces composés a été déterminée par différentes techniques spectroscopiques, telles que la RMN ^1H , ^{13}C , IR et (GC-MS). Un mécanisme réactionnel a été proposé, qui élucide le rôle du catalyseur et la formation des composés. L'activité antimicrobienne des composés synthétisés 4(a-g) a été testée sur cinq souches bactériennes cliniques: trois souches Gram-positives (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et deux souches de *Bacillus cereus* ATCC 6633 et ATCC 11178) et deux souches Gram-négatives (*Salmonella typhi* ATCC 27853 et *Escherichia coli* ATCC 25922). Les résultats ont montré une sensibilité significative des souches bactériennes et des résultats prometteurs. L'activité antioxydante a été évaluée par la méthode de piégeage des radicaux libres DPPH. Le composé (4f) a présenté une activité considérable avec une CI_{50} de 1,54 $\mu\text{g/ml}$, supérieure à celle de l'acide ascorbique ($\text{CI}_{50} = 1,7 \mu\text{g/ml}$). Enfin, une étude théorique a été menée en utilisant la DFT et le docking moléculaire, incluant l'analyse des orbitales moléculaires limites HOMO et LUMO, des indicateurs de réactivité générale et du potentiel électrostatique moléculaire. De plus, des études d'amarrage moléculaire ont été réalisées au niveau du site actif de l'ADN gyrase en utilisant la ciprofloxacine, comme référence. Par ailleurs, les propriétés physico-chimiques, telles que la lipophilie, la solubilité dans l'eau et la pharmacocinétique, ont été évaluées à l'aide de l'outil en ligne SwissADME. Les profils de toxicité, incluant l'hépatotoxicité, la cancérogénicité, l'immunotoxicité, la mutagénicité, la cytotoxicité et la dose létale médiane (DL_{50}), ont été prédits à l'aide du serveur ProTox-III. Les résultats ont confirmé que ces composés synthétisés pourraient constituer des agents prometteurs pour le développement de médicaments antibactériens.

Mots clés : 2-(3H)-benzoxazolone, oxyde de zinc, DFT, chimie verte, activité biologique, amarrage moléculaire.

Abstract:

A novel series of N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone 4(a-g) was synthesized under optimal and environmentally friendly conditions. This method, using zinc oxide as green, heterogeneous catalyst at room-temperature, without the use of organic solvents, enabled rapid synthesis of the final compounds with excellent yields. The structure of these compounds was determined by various spectroscopic techniques, such as ^1H and ^{13}C NMR, IR, and GC-MS. A reaction mechanism was proposed, to elucidate the role of the catalyst and the formation of the compounds. The antimicrobial activity of the synthesized compounds 4(a-g) was tested against five clinical bacterial strains: three Gram-positive strains (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and two *Bacillus cereus* strains ATCC 6633 and ATCC 11178) and two Gram-negative strains (*Salmonella typhi* ATCC 27853 and *Escherichia coli* ATCC 25922). The results showed significant sensitivity of the bacterial strains and promising results. Antioxidant activity was evaluated using the DPPH free radical scavenging method. Compound (4f) exhibited considerable activity with an IC_{50} of 1.54 $\mu\text{g/ml}$, higher than that of ascorbic acid ($\text{IC}_{50} = 1.7 \mu\text{g/ml}$). Finally, a theoretical study was conducted using DFT and molecular docking, including analysis of the HOMO and LUMO boundary molecular orbitals, general reactivity indicators, and molecular electrostatic potential. In addition, molecular docking studies were performed at the DNA gyrase active site using ciprofloxacin as a reference. Furthermore, the physicochemical properties, such as lipophilicity, water solubility, and pharmacokinetics, were evaluated using the online tool SwissADME. Toxicity profiles, including hepatotoxicity, carcinogenicity, immunotoxicity, mutagenicity, cytotoxicity, and the median lethal dose (LD_{50}), were predicted using the online ProTox-III server. The results confirmed that these synthesized compounds could be promising agents for the development of antibacterial drugs.

Keywords: 2-(3H)-benzoxazolone, zinc oxide, DFT, green chemistry, biological activity, molecular docking.

الملخص:

تمّ تصنيع سلسلة جديدة من مركبات-N أسيل-6-كلوروبنزوكسازولون 4 (a-g) المُستبدلة في الموضع 3، وذلك في ظروف مثالية وصديقة للبيئة. وقد مكّنت هذه الطريقة، التي تستخدم أكسيد الزنك كمحفز غير متجانس أخضر يعمل في درجة حرارة الغرفة دون استخدام مذيبات عضوية، من التخليق السريع للمركبات النهائية بنسب إنتاج ممتازة. تمّ تحديد بنية هذه المركبات باستخدام تقنيات طيفية متنوعة، مثل ($^1\text{H NMR}$)، ($^{13}\text{C NMR}$) و (IR) ، و (GC-MS). وقد تمّ اقتراح آلية تفاعل توضح دور العامل الحفاز وتكوين المركبات. تم اختبار النشاط المضاد للميكروبات للمركبات المُصنّعة 4(a-g) على خمس سلالات بكتيرية سريرية: ثلاث سلالات موجبة الغرام (المكورات العنقودية الذهبية ATCC 25923 وسلالتان من العصوية الشمعية ATCC 6633 و ATCC 11178) وسلالتان سالبتا الغرام (السالمونيلا التيفية ATCC 27853 والإشريكية القولونية ATCC 25922). أظهرت النتائج حساسية ملحوظة للسلالات البكتيرية ونتائج واعدة. تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة باستخدام طريقة إزالة الجذور الحرة DPPH. أظهر المركب (4f) نشاطاً كبيراً بقيمة IC_{50} تبلغ 1.54 ميكروغرام/مل، وهي أعلى من قيمة IC_{50} لحمض الأسكوربيك ($\text{IC}_{50} = 1.7$) ميكروغرام/مل. كما أُجريت دراسة نظرية باستخدام نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) والالتحام الجزيئي، شملت تحليل مدارات HOMO و LUMO الجزيئية، ومؤشرات التفاعل العامة، والجهد الكهروستاتيكي الجزيئي. بالإضافة إلى ذلك، أُجريت دراسات الالتحام الجزيئي على الموقع النشط لإنزيم DNA gyrase باستخدام سيبروفلوكساسين كمرجع. علاوة على ذلك، قُيِّمت الخصائص الفيزيائية والكيميائية، مثل محبة الدهون، والذوبان في الماء، والحركية الدوائية، باستخدام أداة SwissADME الإلكترونية. وتم التنبؤ بملامح السمية، بما في ذلك سمية الكبد، والسرطنة، والسمية المناعية، والطفرات، والسمية الخلوية، والجرعة المميّة المتوسطة (LD_{50}) ، باستخدام خادم ProTox-III الإلكتروني. أكدت النتائج أن هذه المركبات المُصنّعة قد تكون عوامل واعدة لتطوير أدوية مضادة للبكتيريا.

الكلمات المفتاحية: 2-(3H)- بنزوكسازولون، ، أكسيد الزنك، ، DFT، الكيمياء الخضراء، النشاط البيولوجي، الالتحام الجزيئي.

Table des matières

مقدمة	I
DEDICACE	II
REMERCIEMENTS.....	III
RESUME	V
ABSTRACT.....	VI
ملخص.....	VII
TABLE DES MATIERES	VIII
LISTE DES FIGURES	XII
LISTE DES SCHEMAS	XIV
LISTE DES TABLEAUX.....	XIV
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XVI
INTRODUCTION GENERALE	1

Partie 01 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**Chapitre I****GENERALITES SUR LA 2-(3H)-BENZOXAZOLONE ET SES DERIVES.**

I.1. INTRODUCTION	9
I.2. 2-3H-BENZOXAZOLONE DANS LA NATURE	10
I.3. SYNTHÈSE DE LA 2-(3H)-BENZOXAZOLONE	12
I.4. MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DE LA 2-(3H)-BENZOXAZOLONES.	13
I.5. PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DES DÉRIVÉS DE LA 2-(3H)-BENZOXAZOLONE.....	14
I.6. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA 2-(3H)-BENZOXAZOLONE:	21
I.7. REACTIVITY DE LA 2-(3H)-BENZOXAZOLONE.....	22
I.7.1. TAUTOMERIZATION DE LA 2-(3H)-BENZOXAZOLONE	22
I.7.2. OUVERTURE DU CYCLE OXAZOLINONIQUE	22
I.7.3. RÉACTION DE LA 2-(3H)-BENZOXAZOLONE EN 3ÈME POSITION	23
I.7.4. RÉACTIONS DE SUBSTITUTIONS SUR LES NOYAUX AROMATIQUES.....	26
I.8. TRAVAUX PERSONNELS	29

Chapitre II

APERÇU SUR LA DFT, DOCKING MOLECULAIRE ET LE ADMET.

II.1. INTRODUCTION.....	36
II.2. LA MODELISATION MOLECULAIRE.....	36
II.3. ASPECTS DE LA CHIMIE THEORIQUE ET METHODOLOGIES EMPLOYEES DANS NOTRE APPROCHE.....	37
II.3.1. APPROCHE THEORIQUE BASEE SUR LA THEORIE DES ORBITALES MOLECULAIRES DE FRONTIERE.....	37
II.3.2. MODELE THEORIQUE BASE SUR LA THEORIE LA FONCTIONNELLE DE LA DENSITE:.....	38
II.3.2.1. DESCRIPTEURS GLOBAUX	38
II.3.2.1.1. La dureté chimique (η)	38
II.3.2.1.2. L'électronégativité (χ)	39
II.3.2.1.3. Le potentiel d'ionisation (i).....	39
II.3.2.1.4. L'affinité électronique (a)	39
II.3.2.1.5. La mollesse globale (s).....	39
II.3.2.1.6. Le potentiel chimique (μ)	40
II.3.2.1.7. L'indice d'électrophile (ω)	40
II.3.2.2. DESCRIPTEURS LOCAUX	40
II.3.2.2.1. Indices de fukui	40
II.4. DOCKING MOLECULAIRE.....	41
II.4.1. LES APPROCHES DE DOCKING	42
II.4.1. 1. DOCKING AVEC LIGAND RIGIDE.....	42
II.4.1. 2. DOCKING SEMI-FLEXIBLE	42
II.4.1. 3. DOCKING FLEXIBLE	43
II.4.2. PRECISION DU POSITIONNEMENT	43
II.4.2.1. ÉCART QUADRATIQUE MOYEN (RMSD)	43
II.5. PREDICTION DES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES (PROFILE ADME(T))	44
II.5.1. PROPRIETES PHYSICO- CHIMIQUES	45
II.5.1. 1. REGLES DE LIPINSKI	45
II.5.1. 2. REGLES DE VEBER	45
II.5.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES	46
II.5.2. 1. ABSORPTION GASTRO-INTESTINALE (GI).....	46
II.5.2. 2. BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE (BBB)	46
II.5.2. 3. L'INHIBITION DES CYP450.....	6

Partie 02 : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Chapitre III

SYNTHESE DE DERIVES DE N-ACYL-6-CHLORO-2(3H)-BENZOXAZOLONE

III.1. INTRODUCTION	50
III.2. SYNTHESE DE N-ACYL-6-CHLORO-2(3H)-BENZOXAZOLONE.....	50
III.2.1. PREPARATION DU PRODUIT DE DEPART : 6-CHLORO-2(3H)-BENZOXAZOLONE	51
III.2.2. OPTIMISATION DES CONDITIONS DE SYNTHESE.....	52
III.2.3. MECANISME DE FORMATION DE N-ACYL-6-CHLORO-2(3H)-BENZOXAZOLONE	54
III.2.4. CARACTERISATIONS SPECTRALES DES PRODUITS.....	55
III. 3. PARTIE EXPERIMENTALE.....	57
III. 3. 1. NOTES TECHNIQUES.....	57
III.3. 1. 1 APPAREILLAGE, TECHNIQUES D'ANALYSES	57
III. 3. 2. METHODES DE SYNTHESE	58
III. 3. 2. 1. PREPARATION DES MATIERES PREMIERES:.....	58
III.3. 2. 2. <i>PROCEDURE GENERALE DE LA SYNTHESE DES 6-CHLORO-N-ACYL-2(3H)-BENZOXAZOLONES</i>	60

Chapitre IV

ÉTUDE THÉORIQUE

IV.1. INTRODUCTION	67
IV.2. ETUDE THEORIQUE DFT	67
IV.2. 1. OPTIMISATION DE LA GEOMETRIE DES STRUCTURES	67
IV. 2. 2. LES ORBITALES MOLECULAIRES FRONTIERES ET LES DESCRIPTEURS DE LA REACTIVITE GLOBALE	69
IV. 2. 3. SURFACE DE POTENTIEL ELECTROSTATIQUE MOLECULAIRE.....	72
IV. 2. 4. DOCKING MOLECULAIRE DES N-ACYLE 6-CHLORO-2(3H)-BENZOXAZOLONES	74
IV. 2. 5. PREDICTION DES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES (DRUG-LIKENESS)	81
IV. 2. 6. PREDICTION ADMET	85
IV. 2. 7. PREDICTION DE LA TOXICITE.....	86

Chapitre V**ÉVALUATION BIOLOGIQUE**

V.1. ÉVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE.....	89
V.1.1. ÉVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE DES MOLECULES SYNTHETISEES 4(A-G).....	90
V.1.2. RESULTATS ET DISCUSSION.....	92
V.2. ÉVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE	93
V. 2.1. MATERIEL BIOLOGIQUE	94
V.2.2. ÉVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE DES COMPOSES 4(A-G).....	95
V.2.3. RESULTATS ET DISCUSSION.....	95
CONCLUSION GENERALE.....	102
ANNEXE	103
PUBLICATIONS SIENTIFIQUES	119

Liste des figures

INTRODUCTION GENERALE

Figure 1. Structure de la 2-(3H)-benzoxazolone	1
Figure 2. Structure de la 6-benzoyl-2-(3H)-benzoxazolone	1
Figure 3. Structure de la nouvelle série de N-Acyl-6-Chloro-2-(3H)-Benzoxazolones	3

Partie 01 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I

Généralités sur la 2-(3H)-benzoxazolone et ses dérivés.

Figure I. 1. Structures types du 2-(3H)-benzoxazolone et de l'oxazolidinedione, partageant un motif structural commun.....	9
Figure I. 2. Quelques dérivés bioactifs contenant le motif 2-(3H)-benzoxazolone.....	10
Figure I. 3. La structure de 6-methoxy 2-(3H)-benzoxazolone.....	11
Figure I. 4. Médicaments à base de 2-(3H)-benzoxazolone	13
Figure I. 5. La structure de mélatonine.	14
Figure I. 6. La structure de coumarine.	15
Figure I. 7. Structure générale des dérivés 3-[2-(2- et/ou 4-pyridyl)éthyl]benzoxazolone.	15
Figure I. 8. Nouvelle série de benzoxazolone liée à divers hydrazones et azoles.	16
Figure I. 9. La structure de 6-acyl 2-(3H)-benzoxazolone.	17
Figure I. 10. La structure de 6-acyl 2-(3H)-benzthiazolone	17
Figure I. 11. La structure générale des dérivés 3-(4-substitués benzoylméthyl)-2-benzoxazolone. ...	18
Figure I. 12. La structure générale des dérivés 3-[2-(2-/4-pyridyl)éthyl]benzoxa(thia)zolone.....	18
Figure I. 13. La structure générale des dérivés de bases de Schiff 5-chloro-2(3H)-benzoxazolinone-3-acétyl-2-(p-substitués benzal-hydrazone).....	19
Figure I. 14. La structure générale des dérivés 2-(3H)-de benzoxazolone comportant des substituants arylpipérazine.	19
Figure I. 15. Structure générale des dérivés hydrazones à base de 2-(3H)-benzoxazolone.	20
Figure I. 16. Structure de 6-((E)-(2-hydroxyphenylimino) methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one.	20
Figure I. 17. Structure et numérotation de la 2-(3H)-Benzoxazolone.	21
Figure I. 18. Équilibre tautomérique de la 2-(3H)-benzoxazolone.....	22
Figure I. 19. Structure générale des dérivés N-alkyle (1) et N-acyl (2) de la 2-(3H)-benzoxazolone.	23

Partie 02 : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Chapitre III

SYNTHESE DE DERIVES DE N-ACYL-6-CHLORO-2(3H)-BENZOXAZOLONE

Figure III. 1. Structure des nouveaux dérivés de N-Acyl-6-Chloro-2(3H)-Benzoxazolone.....	50
Figure III. 2. Spectre IR du composé 4a	56
Figure III. 3. Spectre RMN H ¹ du composé 4a.....	56
Figure III. 4. Spectre RMN C ¹³ du composé 4a.....	57

Chapitre IV

ÉTUDE THÉORIQUE

Figure IV. 1. Structure optimisée des composés synthétisés 4(a-g).....	68
Figure IV. 2. Distributions de HOMO, LUMO et énergies gap des composés synthétisés 4(a-g).....	70
Figure IV. 3. Densité d'état totale, TDOS des composés 4(a-g) au niveau B3LYP/6-311G++(2d, 2p).	71
Figure IV. 4. Densité totale sur le potentiel électrostatique de tous les composés synthétisés 4(a-g). 73	
Figure IV. 5. docking moléculaire 2D et 3D des composés synthétisé 4(a-g), du médicament standard (ciprofloxacine) et du ligand co-cristallisé dans le site active de l'ADN gyrase (PDB ID 7P2N).	79
Figure IV. 6. Validation du docking par redocking du ligand co-cristallisé dans le site active prédite de 7P2N (RMSD = 0,725 Å).	80
Figure IV. 7. Radar de biodisponibilité SwissADME des molécules synthétisée 4(a-g).	83
Figure IV. 8. LD50 et prédiction de la classe de toxicité des composés synthétisés	87

Chapitre V

ÉVALUATION BIOLOGIQUE

Figure V. 1. Structures chimiques des molécules testées.	90
Figure V. 2. Activité antioxydante des composés synthétisés 4(a-g) et de l'acide ascorbique.	92
Figure V. 3. Valeurs d'IC ₅₀ de l'activité antioxydante des composés testés par le test de piégeage du radical DPPH.....	93
Figure V. 4. Activité antibactérienne des composés synthétisés 4(a-g) contre E. coli (a), Salmonella typhimurium (b), Staphylococcus aureus (c), Bacillus cereus 43 (d) et Bacillus cereus 193 (e)	98

Liste des schémas

Partie 01 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I

GENERALITES SUR LA 2-(3H)-BENZOXAZOLONE ET SES DERIVES

Schéma I. 1. Réaction de transformation de glucoside de Seigle a benzoxazolone.	11
Schéma I. 2. Synthèse de 2-(3H)-benzoxazolone en utilise le phosgène.	12
Schéma I. 3. Synthèse de la 2-(3H)-benzoxazolone en utilise l'urée sous reflux.	12
Schéma I. 4. Expansion et ouverture le cycle de 2-(3H)-benzoxazolonePar Hydrolyse Alcaline.....	22
Schéma I. 5. Expansion et ouverture du cycle de la 2-(3H)-benzoxazolone par action des amines.....	23
Schéma I. 6. N-alkylation de 2-(3H)-benzoxazolone par hydroxyde de sodum.	24
Schéma I. 7. N-alkylation de la 2-(3H)-benzoxazolone par le carbonate de potassium.	24
Schéma I. 8. N-acylation de la 2-(3H)-benzoxazolone.....	25
Schéma I. 9. Synthèse des dérivés N-cyclohexanecarbonyl-2-(3H)-benzoxazolone.	25
Schéma I. 10. Synthèse des dérivés N-acyl-2-(3H)-benzoxazolone.....	25
Schéma I. 11. Synthèse des bases de Mannich dérivées de la 2-(3H)-benzoxazolone.....	26
Schéma I. 12. Synthèse des dérivées de la 2-(3H)-benzoxazolone par l'addition de Michael.....	26
Schéma I. 13. Réactions de substitutions sur les noyaux aromatiques de 2-(3H)-benzoxazolone.	27
Schéma I. 14. Acylation de Friedel-Crafts de 2-(3H)-benzoxazolone en utilise AlCl ₃ -DMF comme catalyseur.....	28
Schéma I. 15. Acylation de Friedel-Crafts de 2-(3H)-benzoxazolone en utilise FeCl ₃ -DMF comme catalyseur.....	28

Chapitre II:

GENERALITES SUR LA DFT, DOCKING MOLECULAIRE ET LE ADMET.

Schéma II. 1. Les différentes méthodes et étapes de la modélisation.	37
Schéma II. 2. Processus de docking moléculaire - génération et évaluation des poses du ligand.....	41
Schéma II. 3. Les étapes de la pharmacocinétique (ADME) d'un médicament dans l'organisme. ...	44

Partie 02 : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Chapitre III

SYNTHESE DE DERIVES DE N-ACYL-6-CHLORO-2(3H)-BENZOXAZOLONE

Schéma III. 1. Voies de synthèse de la 6-chloro-2(3H)-benzoxazolone.	51
Schéma III. 2. La procédure de synthèse des nouveaux dérivés de N-acyl-6-chloro-2(3H)-benzoxazolone.	53
Schéma III. 3. Mécanisme réactionnel de la formation de N-acyl-6-chloro-2(3H)-benzoxazolone. ...	55

Liste des tableaux

Partie 02 : RÉSULTATS ET DISCUSSION

Chapitre III

SYNTHÈSE DE DERIVÉS DE N-ACYL-6-CHLORO-2(3H)-BENZOXAZOLONE

Tableau III. 1. Optimisation des conditions de la réaction de N-benzoylation de la 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone.....	52
Tableau III. 2. Caractéristiques physiques de la nouvelle série de N-acyl-6-chloro-2(3H)-benzoxazolones synthétisées..	53

Chapitre IV

ÉTUDE THÉORIQUE

Tableau IV. 1. Les valeurs calculées des descripteurs de réactivité globale des composés synthétisés 4(a-g), étudiées par le niveau B3LYP/6-311G++(2d,2p).....	72
Tableau IV. 2. Les scores de docking moléculaire et les interactions résiduelles des acides aminés pour les sept composés synthétisés 4(a-g), le ligand co-cristallisé et le médicament standard Ciprofloxacine avec l'ADN gyrase.....	75
Tableau IV. 3. Prédiction des propriétés pharmacocinétiques des composés synthétisés 4a-4b.....	81
Tableau IV. 4. Prédiction de la lipophilie des composés (4a-4g) .	83
Tableau IV. 5. Solubilité dans l'eau prédite des dérivés de la N-Acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone 4 (a-g).	84
Tableau IV. 6. Prédiction de la chimie médicinale des dérivés de N-Acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone.....	84
Tableau IV. 7. Propriétés ADMET prédites des dérivés N-acyl-6-chloro-2(3H)-benzoxazolone.....	86
Tableau IV. 8. Prédiction de la toxicité des composés synthétisés.....	86

Chapitre V

ÉVALUATION BIOLOGIQUE

Tableau V. 1. Activité de piégeage des radicaux libres des composés synthétisés 4(a-g) et de l'acide ascorbique.....	92
Tableau V. 2. Microorganismes testés.....	94
Tableau V. 3. Activité antibactérienne des composés synthétisés 4(a-g).....	96

Liste des abréviations

Chromatographie et spectroscopie

CCM	Chromatographie sur couche mince	M	Masse molaire
FT-IR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier	s	Singulet
RMN	Résonance magnétique nucléaire	d	Doublet
J	Constante de couplage	t	Triplet
δ	Déplacement chimique	m	Multiplet
ν	fréquence de vibration	dd	Doublet de doublet
T_f	Température de fusion	TMS	Tétraméthylsilane
GC- MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse		

Solvants et réactifs

EtOH	ethanol	DMSO	diméthylsulfoxyde
H₂O	eau	TEA	Triéthylamine
DCM	dichlorométhane	KBr	Bromure de potassium
ZnO	oxyde de zinc		
MgSO₄	Sulfate de magnésium	NaHCO₃	Bicarbonate de sodium
CHCl₃	Chloroforme	CH₃CN	Acétonitrile
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl	DMF	N, N-Diméthylformamide
THF	tétrahydrofuranne	K₂CO₃	carbonate de potassium
PPA	acide polyphosphorique	AlCl₃	chlorure d'aluminium
FeCl₃	chlorure De fer	ZnCl₂	Chlorure de zinc
H₂SO₄	Acide sulfurique		

Unités et constantes physiques

ppm	partie par million	Mol	mole
°C	degré Celsius	Hz	hertz
Rdt	Rendment	MHz	mégahertz
h	heure	mL	millilitre
min	minute	cm	centimètre
Å	ångström	mg	milligramme
µg	microgramme	g	gramme
mm	millimètre	mmol	millimole

Autres abréviations

OM	Orbital moléculaire	LUMO	La plus basse orbitale moléculaire inoccupée
DFT	Théorie de la densité fonctionnelle	MESP	potentiel électrostatique moléculaire
HOMO	La plus haute orbitale moléculaire occupée	TPSA	surface polaire totale
TDOS	densité totale des états électroniques	CYP	cytochromes
Ki	constante d'inhibition	Δ	Chauffage
DL50	Dose Létale 50	Log P	Coefficient de Partage
RSC	pourcentage d'inhibition	eq	Nombre d'équivalents
T.a	Température ambiante	B3LYP	Becke 3 Lee-Yang-Parr
IC50	Concentration inhibitrice médiane	ED50	Dose efficace médiane
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine.		
CMV	le cytomégalovirus humain		

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Les travaux que nous avons réalisés s'inscrivent dans le cadre d'une série de recherches consacrées aux propriétés biologiques de la 2-(3H)-benzoxazolone, dont l'intérêt en chimie médicamentuse a été largement étudié (**Figure I.1**) [1].

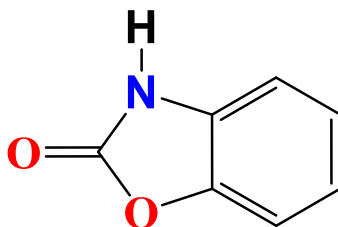


Figure 1. Structure de la 2-(3H)-benzoxazolone

En effet, la 2-(3H)-benzoxazolone est connue depuis longtemps pour ces propriétés analgésiques et neurosédatifs du système nerveux central [2]. Ces activités se trouvent dans ces homologues notamment dans la 3-méthyl-2-(3H)-benzoxazolone et sont largement exaltées dans les dérivés 6-acyl-2-(3H)-benzoxazolones [3]. Le composé le plus actif de cette série, la 6-benzoyl-2-(3H)-benzoxazolone (CERM 10194-ED₅₀=7,35 mg/Kg) (**Figure I.2**) décrit en 1973 se caractérise par ces propriétés analgésiques intenses associées à une activité anti-inflammatoire et un indice de toxicité et d'agressivité gastro-intestinal plus faible à celle de la glafénine (ED₅₀ 22,5 mg/ kg) retiré du marché thérapeutique à cause des allergies mortelles [4]. Ce composé a été développé jusqu'au stade des essais cliniques [5].

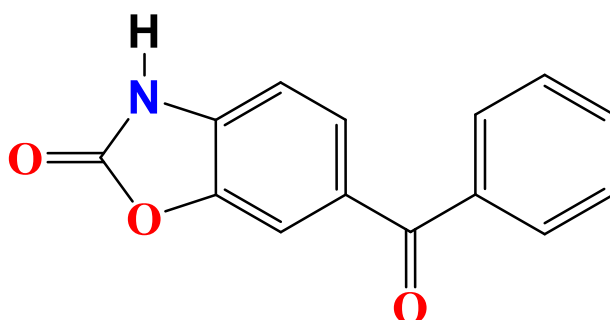


Figure 2. Structure de la 6-benzoyl-2-(3H)-benzoxazolone.

Par ailleurs, la 2-(3H)-benzoxazolone représente une importante classe de composé utilisée dans le domaine thérapeutique [6]. De nombreux travaux effectués dans les laboratoires de recherche sur cet hétérocycle ont permis de mettre en évidence une large gamme de propriétés pharmacologiques, parmi lesquelles on peut citer les activités antibactériennes [7],

antioxydantes [8], antifongiques, antivirales [9, 10], anti-VIH, anticancéreux [11, 12], analgésiques [13, 14], anti nociceptives [15, 16] insecticides [17], hypnotiques [18] et anti-inflammatoires [19, 20].

Aujourd'hui, plusieurs espèces bactériennes sont devenues résistantes à tous les antibiotiques utilisables par voie générale et dans le traitement des infections sévères où certaines sont devenues actuellement incurables [21]. Cette résistance est en effet la conséquence de l'utilisation massive de ces antibiotiques pose de plus en plus de réels problèmes thérapeutiques à travers le monde entier d'autant plus qu'aucune classe d'antibiotique nouvelle n'a été découverte depuis pratiquement 25 ans [22]. Selon l'organisation de la santé de la santé (OMS), chaque jour un million d'infections surviennent dans les hôpitaux du monde dont nombre d'entre elles sont résistants aux traitements antibiotiques actuellement disponibles [23].

Face à ce niveau élevé de résistance microbienne aux antibiotiques actuels, la découverte de nouveaux médicaments présentant à la fois des propriétés antibactériennes et antioxydantes qui agissent différemment, aux mécanismes de résistances bactériennes constitue l'un des plus grands défis pour dépasser cette résistance et développer des traitements efficaces [24].

La 2-(3H)-benzoxazolone constitue un système hétérocyclique particulièrement attractif en synthèse médicamenteuse qui repose notamment sur la possibilité d'apporter des modifications structurales à différentes positions de sa structure de base, en particulier en position 3 et 6, considérées comme des sites clés pour l'introduction de groupements fonctionnels [25-28].

Compte tenu de ces données de la littérature et le nombre et la diversité des propriétés pharmacologiques offertes par la 2-(3H)-benzoxazolone et ces dérivés [29-33], il nous a semblé donc intéressant de synthétiser de nouvelles molécules biologiquement actives en utilisant la 2-(3H)-benzoxazolone comme structure de base et de développer des méthodes de synthèse en utilisant un certain nombre de principes de la chimie verte [34].

Dans ce contexte, une nouvelle série de N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolones a été synthétisée en utilisant l'oxyde de zinc comme catalyseur (**Figure I.3**). Ce catalyseur nous a permis d'améliorer les rendements et d'éliminer l'usage de solvants toxiques, tout en réduisant la consommation d'énergie et le temps de synthèse [35,36]. De plus, le catalyseur peut être facilement récupéré et réutilisé, renforçant ainsi son intérêt environnemental.

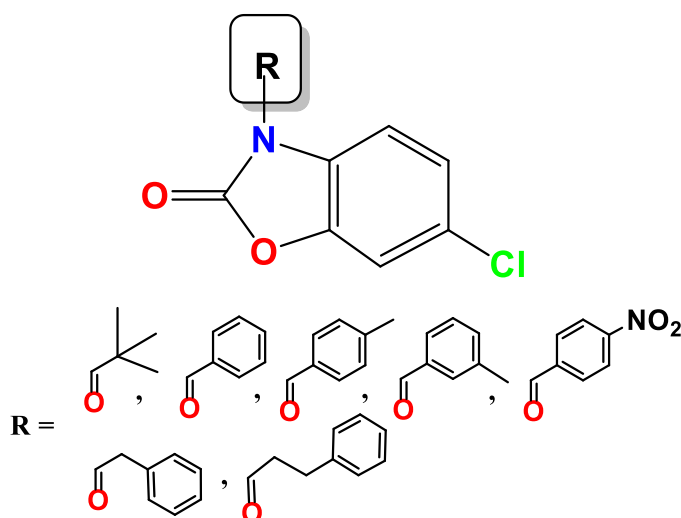


Figure 3. Structure de la nouvelle série de N-Acyl-6-Chloro-2-(3H)-Benzoxazolones

L'activité antimicrobienne de ces composés a été évaluée en utilisant la méthode de diffusion sur disque d'agar, sur gélose Mueller-Hinton, tandis que leur potentiel antioxydant a été déterminé par la méthode de piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle), permettant d'apprécier la capacité des composés à piéger les radicaux libres. De plus, des études théoriques par DFT ont été réalisées sur ces composés synthétisés afin d'étudier les propriétés électroniques, d'évaluer leur stabilité et d'expliquer les modalités d'interaction avec la cible ADN gyrase. De plus les propriétés pharmacologiques ont été prédites par l'étude ADME.

Le présent manuscrit comprend une partie bibliographique structurée en deux chapitres.

Le **chapitre I** est consacré à une présentation générale des dérivés de la 2-(3H)-benzoxazolone, incluant leurs méthodes de synthèse, leur réactivité chimique ainsi que leurs principales propriétés pharmacologiques.

Le **chapitre II** présente les bases théoriques de la méthode DFT, les principes du docking moléculaire, ainsi que les paramètres ADME et ADMET permettant de prédire les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques des molécules étudiées.

La seconde partie du manuscrit, consacrée aux résultats expérimentaux et à leur discussion, est organisée en trois chapitres.

Le **chapitre III** décrit les méthodes de synthèse et de caractérisation des nouveaux dérivés de la 2-(3H)-benzoxazolone, ainsi que les protocoles expérimentaux utilisés. Les résultats de synthèse et de caractérisation physicochimique y sont également présentés et discutés.

Le **chapitre IV** est consacré à l'étude théorique des molécules synthétisées par la méthode DFT, à leur optimisation géométrique, à l'étude de leurs propriétés électroniques ainsi qu'à l'évaluation de leurs interactions avec l'ADN gyrase par docking moléculaire. Les propriétés pharmacocinétiques prédites par l'étude ADME y sont également présentées.

Le **chapitre V** présente les résultats de l'évaluation expérimentale des activités antimicrobiennes et antioxydantes des composés synthétisés.

Enfin, une conclusion générale récapitule les principaux résultats obtenus, met en évidence les apports scientifiques de ce travail et propose quelques perspectives de recherche.

Références bibliographiques

- [1]. Prasher, P., Mall, T., & Sharma, M. (2023). Synthesis and biological profile of benzoxazolone derivatives. *Archiv der Pharmazie*, 356(9), 2300245.
- [2]. Close, W. J., Tiffany, B. D., & Spielman, M. A. (1949). The analgesic activity of some benzoxazolone derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 71(4), 1265-1268.
- [3]. Erol, D. D., Demirdamar, R., & Duru, S. (1994). Analgesic and antiinflammatory effects of some new 6-acyl-3-substituted-2 (3H)-benzoxazolone derivatives. *Journal of pharmaceutical sciences*, 83(3), 273-275.
- [4]. Aichaoui, H., Guenadil, F., Kapanda, C. N., Lambert, D. M., McCurdy, C. R., & Poupaert, J. H. (2009). Synthesis and pharmacological evaluation of antioxidant chalcone derivatives of 2 (3 H)-benzoxazolones. *Medicinal chemistry research*, 18(6), 467-476.
- [5]. Łączkowski, K. Z., Misiura, K., Biernasiuk, A., Malm, A., & Grela, I. (2014). Synthesis and antimicrobial activities of novel 6-(1, 3-thiazol-4-yl)-1, 3-benzoxazol-2 (3 H)-one derivatives. *Heterocyclic Communications*, 20(1), 41-46.
- [6]. Poupaert, J., Carato, P., & Colacino, E. (2005). 2 (3H)-benzoxazolone and bioisosters as “privileged scaffold” in the design of pharmacological probes. *Current medicinal chemistry*, 12(7), 877-885.
- [7]. Šiugždaitė, J., Lelešius, R., Grybaitė, B., Vaickelionienė, R., & Mickevičius, V. (2024). Synthesis and biological studies of new 2-benzoxazolinone derivatives as antibacterial agents. *Applied Sciences*, 14(11), 4783.
- [8]. Lu, J. F., Xing, S. P., Wei, X., Yang, C. X., Zhao, G. S., Ma, X. L., ... & Zhu, D. (2024). Elucidating the role of 4-hydroxy-2 (3H)-benzoxazolone in chronic alcoholic liver disease via transcriptomics and metabolomics. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1447560.
- [9]. Zhang, N., Zeng, W., Zhou, Q., Sun, Z., Meng, K., Qin, Y., ... & Xue, W. (2024). Design, synthesis, antibacterial and antiviral evaluation of chalcone derivatives containing benzoxazole. *Arabian Journal of Chemistry*, 17(1), 105368.
- [10]. Zhou, Y., Sun, Z., Zhou, Q., Zeng, W., Zhang, M., Feng, S., & Xue, W. (2024). Novel flavonol derivatives containing benzoxazole as potential antiviral agents: design, synthesis, and biological evaluation. *Molecular Diversity*, 28(6), 3919-3935.
- [11]. Erdag, E., Becer, E., Mulazim, Y., Vatansever, H. S., Kabadayı, H., & Kesanli, B. (2021). Synthesis and apoptotic activities of new 2 (3H)-benzoxazolone derivatives in breast cancer cells. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 21(1), 84-90.
- [12]. Safakish, M., Hajimahdi, Z., Zabihollahi, R., Aghasadeghi, M. R., Vahabpour, R., & Zarghi, A. (2017). Design, synthesis, and docking studies of new 2-benzoxazolinone derivatives as anti-HIV-1 agents. *Medicinal Chemistry Research*, 26(11), 2718-2726.

- [13]. Bhat, M., & Belagali, S. L. (2020). Structural activity relationship and importance of benzothiazole derivatives in medicinal chemistry: a comprehensive review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 17(3), 323-350.
- [14]. Romeo, G., Prezzavento, O., Intagliata, S., Pittalà, V., Modica, M. N., Marrazzo, A., ... & Salerno, L. (2019). Synthesis, in vitro and in vivo characterization of new benzoxazole and benzothiazole-based sigma receptor ligands. *European journal of medicinal chemistry*, 174, 226-235.
- [15]. Dogruer, D. S., Ünlü, S., Şahin, M. F., & Yqilada, E. (1998). Anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of some (2-benzoxazolone-3-yl and 2-benzothiazolone-3-yl) acetic acid derivatives. *Il Farmaco*, 53(1), 80-84.
- [16]. Shafi, S., Alam, M. M., Mulakayala, N., Mulakayala, C., Vanaja, G., Kalle, A. M., ... & Alam, M. S. (2012). Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1, 2, 3-triazole based bis-heterocycles: their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. *European journal of medicinal chemistry*, 49, 324-333.
- [17]. Campos, F., Atkinson, J., Arnason, J. T., Philogene, B. J. R., Morand, P., Werstiuk, N. H., & Timmins, G. (1988). Toxicity and toxicokinetics of 6-methoxybenzoxazolinone (MBOA) in the european corn borer, *Ostrinia nubilalis* (Hübner). *Journal of chemical ecology*, 14(3), 989-1002.
- [18]. Ucar, H., Van derpoorten, K., Cacciaguerra, S., Spampinato, S., Stables, J. P., Depovere, P., ... & Poupaert, J. H. (1998). Synthesis and anticonvulsant activity of 2 (3 H)-benzoxazolone and 2 (3 H)-benzothiazolone derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41(7), 1138-1145.
- [19]. Erol, D. D., Sunal, R., & Duru, S. (1990). Synthesis and screening of analgesic and anti-inflammatory activity of 6-acyl-3-(4-substituted benzoylmethyl)-2 (3H)-benzoxazolones. *Arzneimittel-Forschung*, 40(4), 478-480.
- [20]. Safak, C., Erdogan, H., Palaska, E., Sunal, R., & Duru, S. (1992). Synthesis of 3-(2-pyridylethyl) benzoxazolinone derivatives: potent analgesic and antiinflammatory compounds inhibiting prostaglandin E2. *Journal of medicinal chemistry*, 35(7), 1296-1299.
- [21]. Talebi Bezmin Abadi, A., Rizvanov, A. A., Haertlé, T., & Blatt, N. L. (2019). World Health Organization report: current crisis of antibiotic resistance. *BioNanoScience*, 9(4), 778-788.
- [22]. MOATAZ, A. (2023). EVOLUTION DE LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES ET STRATEGIE DE PREVENTION.
- [23]. World Health Organization. (2022). Manuel de l'OMS pour la mise en œuvre des plans d'action nationaux de lutte contre la résistance aux antimicrobiens: recommandations pour le secteur de la santé humaine. World Health Organization.

- [24]. Hamarawf, R. F. (2024). Antibacterial, antibiofilm, and antioxidant activities of two novel metal–organic frameworks (MOFs) based on 4, 6-diamino-2-pyrimidinethiol with Zn and Co metal ions as coordination polymers. *Rsc Advances*, 14(13), 9080-9098.
- [25]. Ivanova, Y. B., Momekov, G. T., & Petrov, O. I. (2013). New heterocyclic chalcones. Part 6. Synthesis and cytotoxic activities of 5-or 6-(3-aryl-2-propenoyl)-2 (3H)-benzoxazolones. *Heterocyclic Communications*, 19(1), 23-28.
- [26]. Ucar, H., Cacciaguerra, S., Spampinato, S., Isa, M., Kanyonyo, M., & Poupaert, J. H. (1997). 2 (3H)-benzoxazolone and 2 (3H)-benzothiazolone derivatives: Novel, potent and selective σ_1 receptor ligands. *European journal of pharmacology*, 335(2-3), 267-273.
- [27]. Nessaibia, H., Khaoua, O., Guenadil, F., Messaoudi, A., & Benbellat, N. (2025). Green Synthesis, Drug Design, In Vitro Antibacterial and Antioxidant Activities, DFT Analysis, and MD Analyses of Two N-Naphthoyl Benzoxazolone and Benzothiazolone Derivatives. *ChemistrySelect*, 10(20), e00890.
- [28]. Kovács, F., Huliák, I., Árva, H., Kocsis, M., Kiricsi, M., & Frank, É. (2025). Aromatic scaffold-integrated hybrids of estradiol and benzoxazol-2-ones: synthesis and in vitro anticancer activity of N-substituted regioisomeric pairs. *RSC advances*, 15(29), 23954-23965.
- [29]. Yous, S., Poupaert, J. H., Chavatte, P., Espiard, J. G., Caignard, D. H., & Lesieur, D. (2001). Synthesis and pharmacological evaluation of analgesic 6-substituted 2 (3H)-benzothiazolones. *Drug Design and Discovery*, 17(4), 331-336.
- [30]. Gökhan, N., Erdogan, H., Durlu, T., & Demirdamar, R. (1999). Novel Antiinflammatory Analgesics: 3-(2-/4-Pyridylethyl)-Benzoxazolinone and Oxazolo [4, 5- β] pyridin-2-one Derivatives. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 332(2), 45-49.
- [31]. Kumari, N., Singh, D., Singh, P., Mishra, A., Gond, C., Ojha, H., & Tiwari, A. K. (2024). Biological Evaluation and Binding Mechanism of 5-HT₇ Specific Arylpiperazinyl–Alkyl Benzothiazolone: Radiobiology and Photo-physical Studies. *Journal of Fluorescence*, 34(1), 341-352.
- [32]. Elsanousi, A., Riadi, Y., Ouerghi, O., & Geesi, M. H. (2023). Synthesis, Characterization of TiO₂-based nanostructure as efficient catalyst for the synthesis of new heterocycles benzothiazole-linked pyrrolidin-2-one: Catalytic performances are particle's size dependent. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 43(3), 2404-2417.
- [33]. Yue, Q., Li, Y., Wang, Y., & Zhao, Y. (2023). Vibrational and electronic absorption spectroscopic and density functional theoretical studies on the 2 (3H)-benzothiazolone and its anion. *Journal of Molecular Structure*, 1271, 134060.
- [34]. Bentoumi, H., Tliba, S., K'tir, H., Chohra, D., Aouf, Z., Adjeroud, Y., ... & Liacha, M. (2022). Experimental synthesis, biological evaluation, theoretical investigations of some novel benzoxazolinone based

Schiff under eco-environmental conditions as potential antioxidant agents. *Journal of Molecular Structure*, 1270, 133986.

[35]. Nessaibia, H., Guenadil, F., & Khaoua, O. (2025). Synthesis, in vitro antibacterial and antioxidant evaluation, DFT calculation, molecular docking, and ADMET studies of novel N-Acyl-6-chloro-2 (3H)-benzoxazolone derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1322, 140308.

[36]. Alinezhad, H., Salehian, F., & Biparva, P. (2012). Synthesis of benzimidazole derivatives using heterogeneous ZnO nanoparticles. *Synthetic Communications*, 42(1), 102-108.

PARTIE 01 :

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE 01 :CHAPITRE I

GENERALITES SUR LA 2-(3H)- BENZOXAZOLONE ET SES DERIVES.

I.1. Introduction

Le 2-(3H)-benzoxazolone et ses dérivés figurent parmi les hétérocycles aromatiques les plus étudiés en chimie médicinale, en raison de leurs nombreuses applications thérapeutiques. Leur structure moléculaire unique leur confère un rôle central dans le développement et l'identification de nouvelles entités biologiquement actives.

Par ailleurs, le 2-(3H)-benzoxazolone présente une analogie structurale avec le 2,4-oxazolidinedione (**Figure I.1**), un motif de base commun à de nombreux composés biologiques dotés de propriétés pharmacologiques variées. Cette ressemblance a facilité le développement du 2-(3H)-benzoxazolone et son utilisation étendue depuis le XX^e siècle [1].

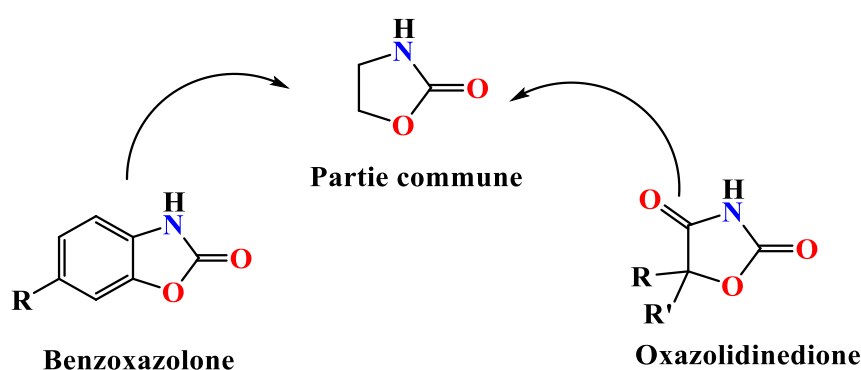


Figure I. 1. Structures types du 2-(3H)-benzoxazolone et de l'oxazolidinedione, partageant un motif structural commun.

Ces dérivés constituent une famille de molécules présentant une activité biologique marquée, largement explorée dans la littérature scientifique en raison de leurs nombreuses applications. Leur importance réside en particulier dans leur rôle clé dans la synthèse de composés biologiquement actifs. Ils servent de plateformes essentielles pour concevoir de nombreux médicaments, antiparasitaires et pesticides [2], ainsi que des intermédiaires utiles dans diverses stratégies de synthèse organique.

De nombreuses molécules intégrant la noyau 2-(3H)-benzoxazolone exhibent un large éventail de propriétés thérapeutiques. Citons notamment le paraflex, un analgésique [3], le fosalone, un insecticide et acaricide [4], ainsi que divers composés agissant comme agonistes [5]. Tous ces composés partagent la même unité structurale 2-(3H)-benzoxazolone, qui apparaît fondamentale pour leur activité biologique (**Figure I.2**).

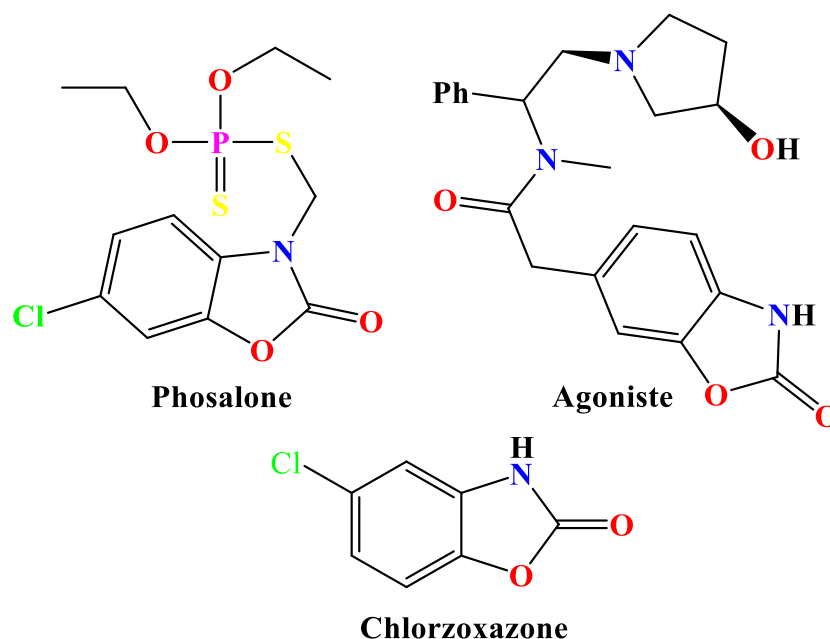


Figure I. 2. Quelques dérivés bioactifs contenant le motif 2-(3H)-benzoxazolone.

I.2. 2-(3H)-benzoxazolone dans la Nature

La nature s'est révélée être une source abondante de produits naturels à valeur médicinale, parmi lesquels figurent les composés à base de 2-(3H)-benzoxazolone. Ce composé, connu comme dérivé allélochimique d'un métabolite secondaire des plantes, contribue de manière significative à leur protection contre les insectes nuisibles et les champignons pathogènes. En outre, cette substance présente un fort potentiel en tant qu'alternative écologique aux produits phytopharmaceutiques synthétiques pour la préservation des cultures [6,7].

La découverte de la 2-(3H)-benzoxazolone dans la biomasse végétale est étroitement liée à ses propriétés biologiques, notamment son potentiel en tant qu'agent pesticide. Ce composé est naturellement présent dans les plantes, en particulier chez certaines espèces appartenant à la famille des Poacées, telles que le blé, le seigle et le maïs.

En 1951, Beck a démontré que les jeunes plants de maïs présentaient une activité biologique contre la pyrale du maïs, un insecte nuisible. Cette activité a été attribuée à un composé, isolé et identifié plus tard par Virtanen et Hietala : le 6-méthoxy-2-(3H)-benzoxazolone [8-10] (Figure I.3). Ce métabolite joue un rôle dans la défense naturelle des plantes contre certaines infections bactériennes et fongiques [11-15].

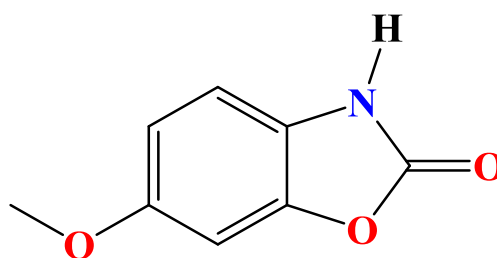


Figure I. 3. La structure de 6-methoxy 2-(3H)-benzoxazolone.

Plus tard, Smissman a confirmé son rôle en tant que composé secondaire bioactif présentant une activité anti-Fusarium, synthétisé par diverses graminées [16]. Cette molécule a par ailleurs été identifiée dans les jeunes plants de blé.

Cette fonction protectrice naturelle a suscité des recherches interdisciplinaires, révélant le potentiel du 2-(3H)-benzoxazolone en tant que pesticide naturel. Ces résultats ont incité des biologistes, biochimistes et chimistes à approfondir leurs études pour développer des dérivés du 2-(3H)-benzoxazolone adaptés à des stratégies durables de lutte antiparasitaire [17].

Généralement, 2-(3H)-benzoxazolone est stockée dans les vacuoles présentes dans les cellules végétales sous forme de D-glucosides. Selon Virtanen a démontré que divers végétaux appartenant au seigle contiennent une molécule dont la décomposition conduit à la formation de la 2-(3H)-benzoxazolone [8], soulignant ainsi son rôle dans les mécanismes de défense naturelle des végétaux.

Il s'agit en réalité d'un sucre dérivé du seigle (4-Hydroxy-2-pentahydroxyphényloxy-4H-benzo [1,4] oxazin-3-one), qui, suite à une activité enzymatique, subit une transformation en aglycone (2,4-Dihydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one), lequel se transforme en 2-(3H)-benzoxazolone par décomposition thermique [13,14] (schéma I.1).

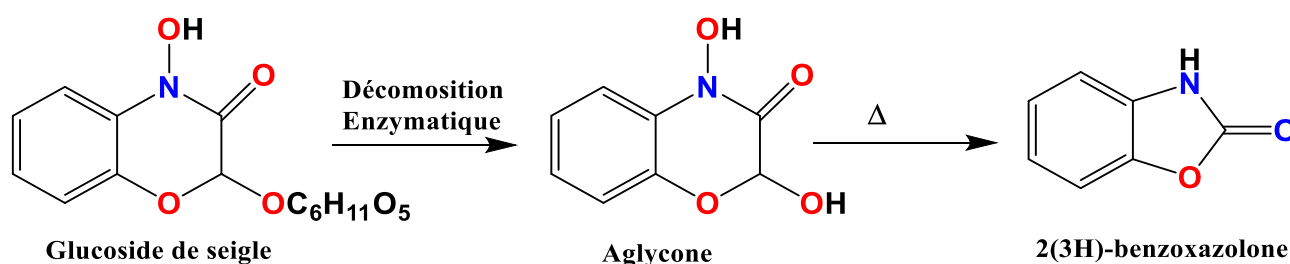


Schéma I. 1. Réaction de transformation de glucoside de Seigle a 2-(3H)-benzoxazolone.

I.3. Synthèse de la 2-(3H)-benzoxazolone

D'un point de vue chimique, la 2-(3H)-benzoxazolone et son analogue, bien qu'étant commercialisés, ont également été synthétisés en laboratoire.

Bien que la 2-(3H)-benzoxazolone puisse être obtenue par des voies biologiques [18], plusieurs méthodes de synthèse chimique ont été développées, notamment celles utilisant l'ortho-aminophénol ou ses dérivés comme précurseurs.

L'une des méthodes de préparation de la 2-(3H)-benzoxazolone a été rapportée en 1946 par Cornforth et implique la réaction entre l'ortho-aminophénol, dissous dans le benzène, et le phosgène [19], comme le montre dans le **Schéma I.2**.

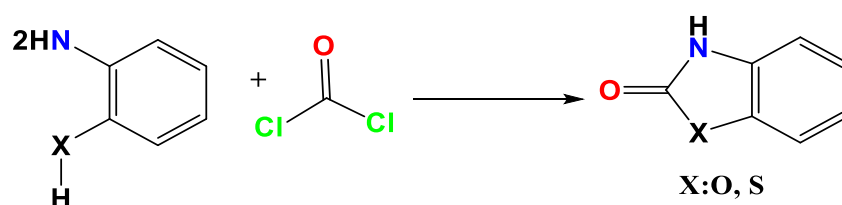


Schéma I. 2. Synthèse de 2-(3H)-benzoxazolone en utilise le phosgène.

Srikanth et al ont synthétisé la 2-(3H)-benzoxazolone par addition d'urée à l'ortho-aminophénol dans du benzène sous reflux, suivie d'un chauffage de 15 minutes pour la cyclisation, comme illustré dans le **schéma I.3**. Les cristaux purs de 2-(3H)-benzoxazolone ont ensuite été obtenus après un processus de recristallisation avec du méthanol [20].

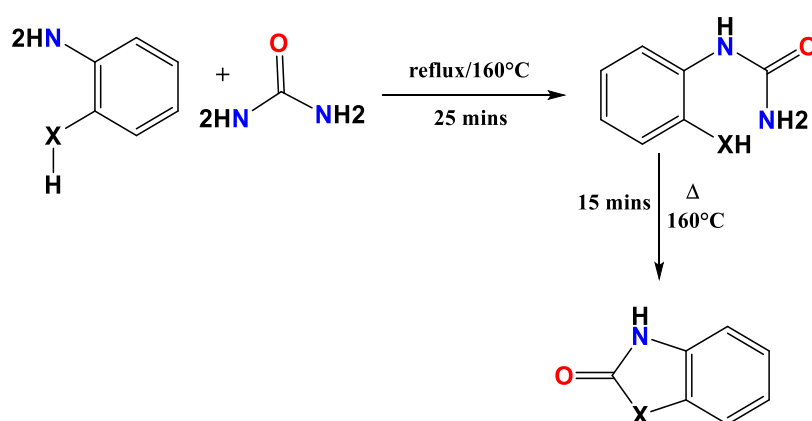


Schéma I. 3. Synthèse de la 2-(3H)-benzoxazolone en utilise l'urée sous reflux.

I.4. Médicaments dérivés de la 2(3H)-benzoxazolones.

Les dérivés de la 2-(3H)-benzoxazolone présentent un potentiel thérapeutique remarquable, comme en témoigne le développement de plusieurs médicaments contenant ce noyau chimique à usage clinique. Depuis la mise en évidence, par Close et collaborateurs [21], de l'activité analgésique du 2-(3H)-benzoxazolone, des modifications structurales ciblant notamment les positions 5 et 6, ainsi que la fonctionnalisation de l'atome d'azote en position 3, ont permis d'optimiser leurs propriétés pharmacologiques.

Un certain nombre de dérivés issus de la 2-(3H)-benzoxazolone ont été commercialisés. Parmi eux, on peut citer le Pardoprux, utilisé comme agent antiparkinsonien [22] ; le Benzolone, à activité myorelaxante [23] ; le Paraflex, présentant des propriétés analgésiques et sédatives [24] ; ainsi que le Vinizène, un antiseptique topique. Le 6-méthoxy-2-(3H)-benzoxazolone, un composé d'origine naturelle, possède des activités antimicrobiennes, antifongiques et insecticides (Figure I.4) [25].

Par ailleurs, le 6-benzoyl-2-(3H)-benzoxazolone et ses dérivés présentent des propriétés antivirales, notamment contre le VIH et le CMV [26], ainsi qu'une activité analgésique marquée ($ED_{50} = 7,55$ mg/kg), certains dérivés montrant même une efficacité supérieure à celle de la morphine [27]. Ce composé et son bioisostère soufré se sont révélés dépourvus d'activité anti-inflammatoire [28], mais ont néanmoins été développés jusqu'au stade des essais cliniques comme analgésiques [29,30].

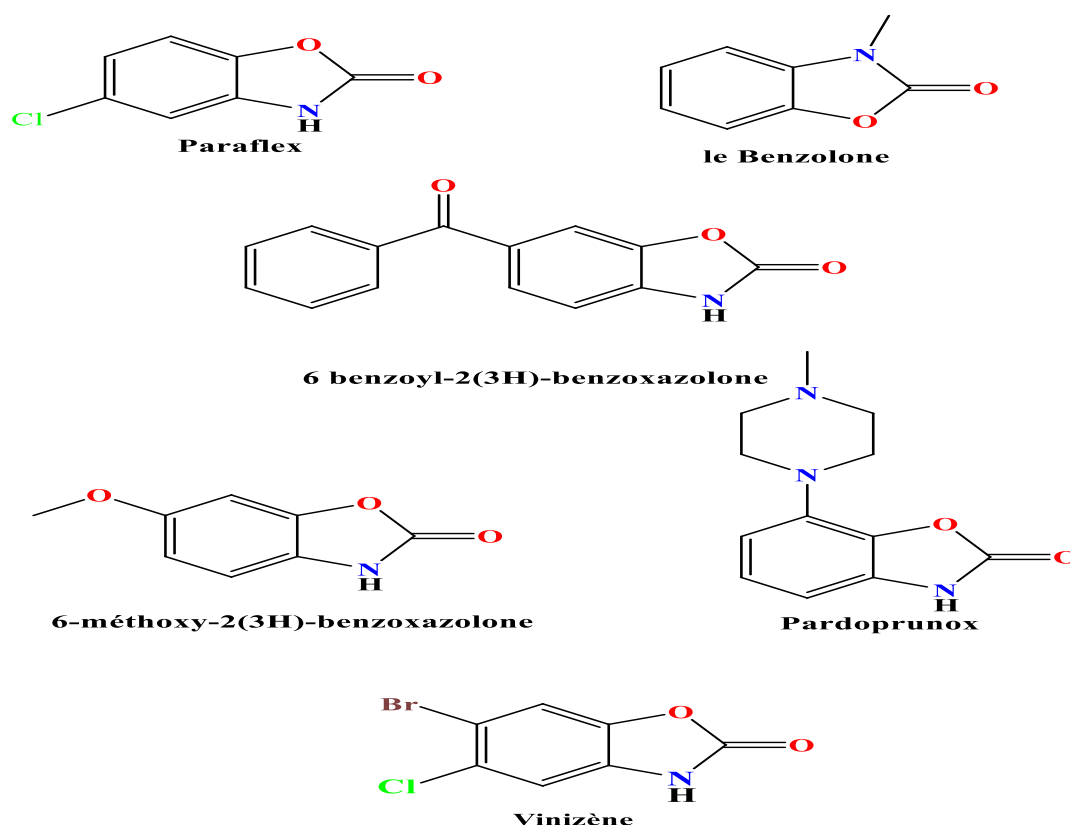


Figure I. 4. Médicaments à base de 2-(3H)-benzoxazolone

I.5. Propriétés biologiques des dérivés de la 2-(3H)-benzoxazolone

La 2-(3H)-benzoxazolone et ses dérivés peuvent être considérés comme des structures privilégiées en chimie médicinale, car ils se prêtent particulièrement bien à la conception de sondes pharmacologiques [31]. Ils occupent une place importante dans la recherche et l'innovation thérapeutique, notamment en raison de leur présence dans certains systèmes biologiques naturels et de l'étendue de leur potentiel thérapeutique. Ces composés présentent diverses activités pharmacologiques, parmi lesquelles des effets antimicrobiens, myorelaxants, anti-inflammatoires, analgésiques, sédatifs, ainsi qu'une activité antiseptique topique [32].

En 1941, A. Lespagnol et ses collaborateurs ont publié des travaux de recherche sur les propriétés pharmacologiques et hypnotiques de la 2-(3H)-benzoxazolone. Depuis, de nombreuses études portant sur ce noyau hétérocyclique ont été réalisées afin de révéler ses diverses activités pharmacodynamiques. Parmi les effets observés, on peut citer les effets sédatifs au niveau du système nerveux central, ainsi que les propriétés analgésiques, antipyrétiques, antibactériennes, antifongiques, insecticides et hypnotiques [33,34].

Plusieurs dérivés basés sur ces deux pharmacophores ont été commercialisés. Par exemple, le composé 6-méthoxy-2-(3H)-benzoxazolone (Figure I.3), un produit naturel présent dans le maïs, possède des propriétés antimicrobiennes, antifongiques et insecticides [35].

L'importance pharmacologique de la 2-(3H)-benzoxazolone est renforcée par des publications [36,37] identifiant le 6-méthoxy-2-(3H)-benzoxazolone comme un analogue structural de la mélatonine (Figure I.5), capable d'induire une stimulation de la fonction reproductive chez différentes espèces animales et d'améliorer la fertilité.

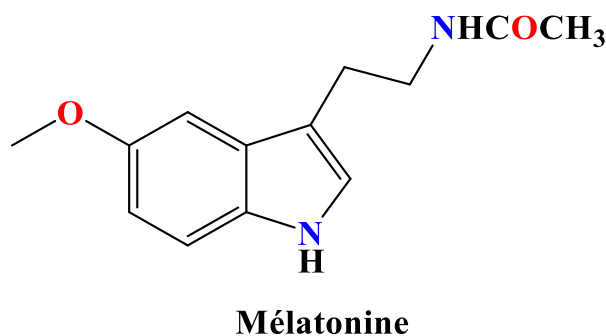
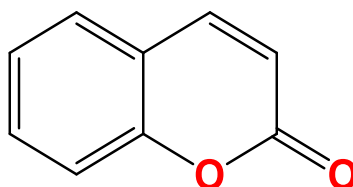


Figure I. 5. La structure de mélatonine.

En revanche, l'étude de certains dérivés de la 2-(3H)-benzoxazolone a révélé des similitudes avec les propriétés pharmacologiques observées dans la famille des coumarines (**Figure I.6**), notamment des effets analgésiques, hypothermisants et neurosédatifs [38].



Coumarine

Figure I. 6. La structure de coumarine.

Les modifications structurales apportées à la 2-(3H)-benzoxazolone par les chercheurs concernaient généralement les positions 3, 5 et 6, et les effets biologiques résultant de ces changements ont été étudiés.

À cet égard, Palaska et ses collègues ont synthétisé une série de dérivés de la 3-[2-(2- et 4-pyridyl)éthyl] benzoxazolone, dont l'activité biologique a révélé des propriétés anti-inflammatoires accompagnées d'effets analgésiques (**Figure I.7**) [39].

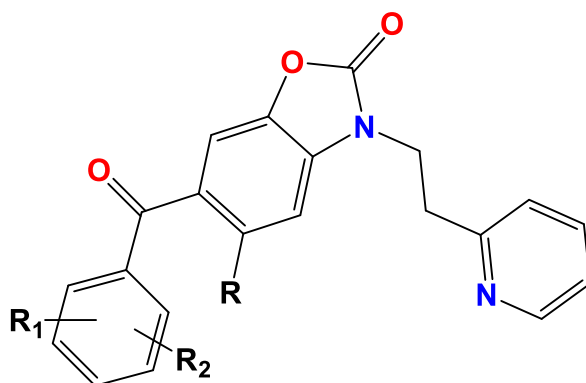


Figure I. 7. Structure générale des dérivés 3-[2-(2- et/ou 4-pyridyl)éthyl]benzoxazolone.

En 2024, Juratė Šiugždaitė et al. [40] ont synthétisé une nouvelle série de dérivés de la 2-(3H)-benzoxazolone, fonctionnalisés en position 3 par diverses hydrazones et azoles (**Figure I.8**), et ont évalué leurs propriétés antibactériennes contre différentes souches microbiennes. Les résultats obtenus ont montré que ces composés pourraient être utilisés dans le développement futur de médicaments antibactériens actifs contre divers pathogènes à Gram positif et à Gram négatif.

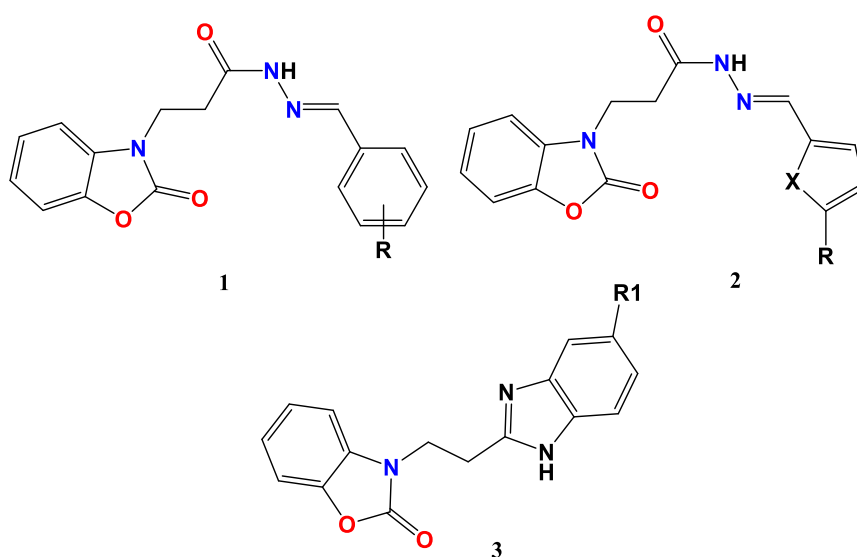


Figure I. 8. Nouvelle série de 2-(3H)-benzoxazolone liée à divers hydrazones et azoles.

Le développement de réactions d'acylation [41-43] constitue une étape significative dans les aspects pharmacologiques et dans la chimie de la 2-(3H)-benzoxazolone. Les composés acylés possèdent une variété de propriétés pharmacologiques, les propriétés neurosédatives et analgésiques étant les plus notables [44-47]. Ces effets sont également observés chez leurs dérivés similaires, en particulier les composés 3-acyl-2-(3H)-benzoxazolone, et plus largement en 6-acyl-2-(3H)-benzoxazolone.

Parmi ces dérivés, la 6-benzoyl-2-(3H)-benzoxazolone (**Figure I.9**) a fait l'objet de recherches approfondies à l'Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespani (ICPL). Ces travaux ont révélé que ce composé possède des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires particulièrement marquées (CERM 10194 - ED50 = 7,35 mg/kg). En raison de ces propriétés remarquables, il a progressé jusqu'au stade des essais cliniques [48]. En complément, ces structures ont également servi de têtes de série pour la mise au point et la synthèse de nouveaux composés antiviraux potentiels, spécifiquement ciblés contre le virus responsable du SIDA (VIH) et le cytomégalovirus humain (CMV) [49].

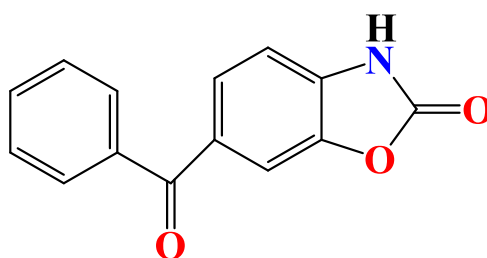


Figure I. 9. La structure de 6-acyl 2-(3H)-benzoxazolone.

D'autre part, de nombreuses études rapportées dans la littérature ont approfondi l'analyse de la relation structure-activité de leur analogue, le 6-benzoyl-2-(3H)-benzothiazolone (**Figure I.10**), un composé aux propriétés analgésiques et anti-inflammatoires marquées [50].

Des recherches pharmacologiques sur les dérivés de 6-acyl-2-(3H)-benzothiazolone ont révélé des activités biologiques similaires à celles des dérivés de 2-(3H)-benzoxazolone. Le composé le plus actif, le 6-benzoyl-2-(3H)-benzothiazolone, a montré une activité analgésique supérieure à celle de son analogue oxygéné et comparable à celle de la glafénine, mais sans provoquer de saignements gastriques [51].

Des recherches menées au Brésil ont également démontré que ce composé facilite la libération périphérique de peptides opioïdes et exerce une faible inhibition de la cyclo-oxygénase. Cependant, en raison de sa forte hépatotoxicité, son développement a dû être interrompu [52].

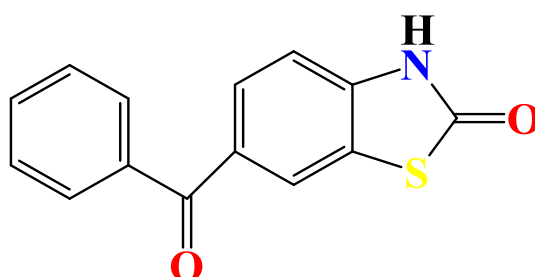


Figure I. 10. La structure de 6-acyl-2-(3H)-benzthiazolone.

Les dérivés de 6-acyl-2-(3H)-benzoxazolone considérer comme des composés de base, que permet d'obtenir diverses structures aux propriétés médicinales. Ils ont fait l'objet de diverses études de recherche en laboratoire, plus spécifiquement dans les domaines dopaminergique, adrénergique, hypnotique, cardiovasculaire, analgésique, anti-dépresseur, anti-histaminique, anti-inflammatoire, anti-convulsivant, anti-virale, anti-cocaïne et psychotrope [25, 59, 30, 53-76].

Les dérivés 3-(4-substitués benzoylméthyl)-2-(3H)-benzoxazolone (**Figure I.11**) ont été synthétisés et étudiés par Meriç K. et al, ont présenté une efficacité notable contre la bactérie *Escherichia*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, tout en montrant une activité antifongique à l'égard de *Candida albicans*, *Candida krusei* et *Candida parapsilosis*. Ces composés ont été comparés aux standards Ampicilline et Fluconazole [77].

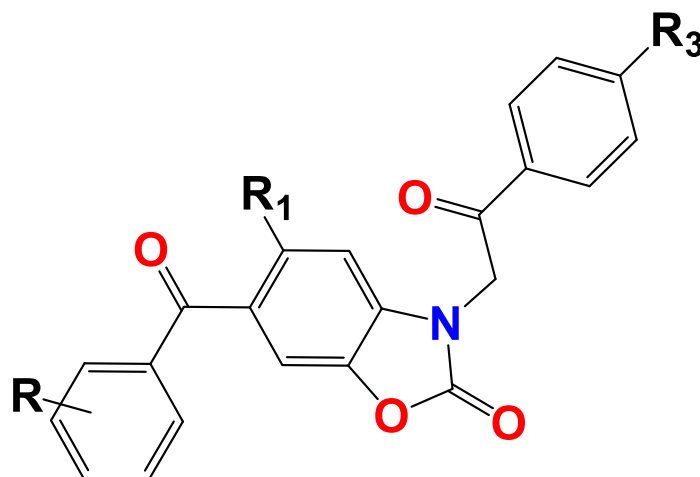


Figure I. 11. La structure générale des dérivés 3-(4-substitués benzoylméthyl)-2-benzoxazolone.

Les dérivés 3-[2-(2-/4-pyridyl)éthyl]benzoxazolone (**Figure I.12**), synthétisés par Gökhan et al., ont été évalués pour leurs activités biologiques, en particulier leur potentiel analgésique. Les tests réalisés ont révélé que la majorité de ces composés, administrés à une dose de 100 mg/kg, présentaient une activité analgésique supérieure à celle de l'acide acétylsalicylique [78].

L'analyse structure-activité a montré que la nature des substituants sur le noyau phényle influençait significativement l'efficacité des composés. En particulier, les dérivés fluorés ont démontré une activité supérieure à celle des composés comportant un substituant bromé en position 6, ce qui suggère un rôle clé des interactions électroniques dans leur mécanisme d'action.

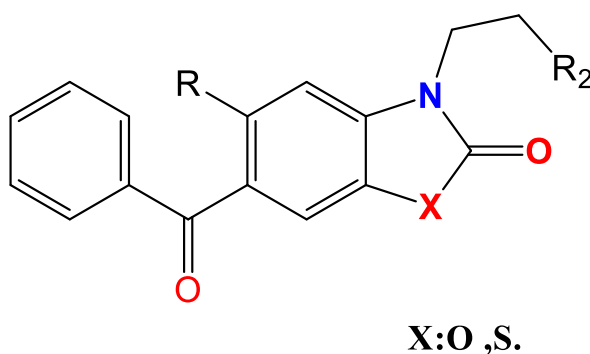


Figure I. 12. La structure générale des dérivés 3-[2-(2-/4-pyridyl)éthyl]benzoxa(thia)zolone.

Dans un autre article publié par Tijen ÖNKOL et ses collègues [79], sept dérivés de base de Schiff 5-chloro-2-(3H)-benzoxazolone-3-acétyl-2-(p-substitués benzaldéhyde-hydrazone) et quatre dérivés de 5-chloro-2-(3H)-benzoxazolone-3-acétyl-2-(p-substitués acétophénone-hydrazone) (**Figure I.13**) ont été synthétisés et analysés pour leur activité antimicrobienne. Les résultats obtenus montrent que l'ajout d'un substituant électronégatif au noyau aromatique des dérivés préparés améliore les propriétés antibactériennes et antifongiques.

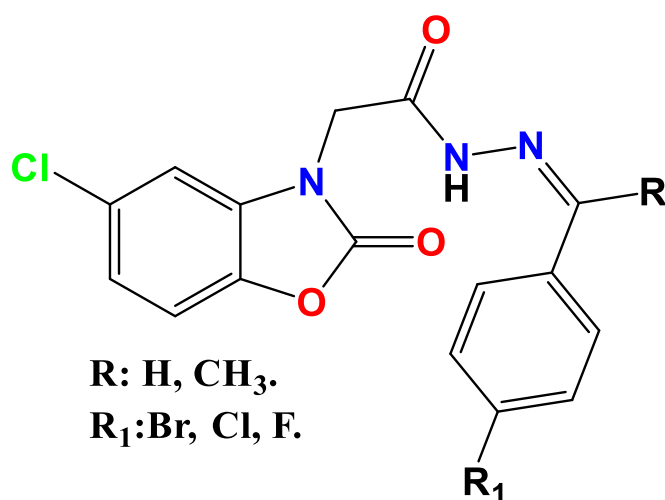


Figure I. 13. La structure générale des dérivés de bases de Schiff 5-chloro-2-(3H)-benzoxazolinone-3-acétyl-2-(p-substitués benzal-hydrazone).

Dans une étude récente, Mulazim et ses collègues [80] ont évalué les activités analgésiques et anti-inflammatoires potentielles de dérivés de 2-(3H)-benzoxazolone récemment synthétisés, comportant des substituants arylpipérazine (**Figure I.14**). L'indométhacine (INDO) et l'acide acétylsalicylique (ASA) ont été utilisés comme inhibiteurs non sélectifs de référence de la cyclooxygénase (COX). Les résultats ont montré que tous les composés synthétisés présentaient des propriétés anti-inflammatoires prometteuses. En particulier, le dérivé portant un groupe pyrimidylpipérazine a révélé une activité analgésique significative.

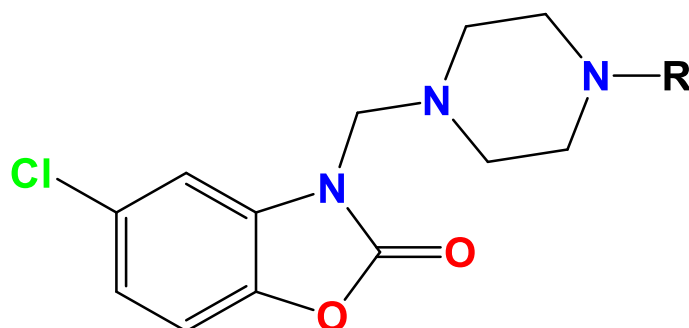


Figure I. 14. La structure générale des dérivés de 2-(3H)-benzoxazolone comportant des substituants arylpipérazine.

Yapanoglu et al [81] ont mené une étude sur les propriétés antioxydante potentielles des structures hydrazones dérivées de la 2-(3H)-benzoxazolone. Les résultats ont montré que les dérivés modernes contenant un groupe hydroxyle attaché à l'anneau aromatique (**Figure I.15**) étaient les plus efficaces, montrant des propriétés antioxydant remarquables en évaluant leur pouvoir réducteur et leur activité de piégeage de DPPH.

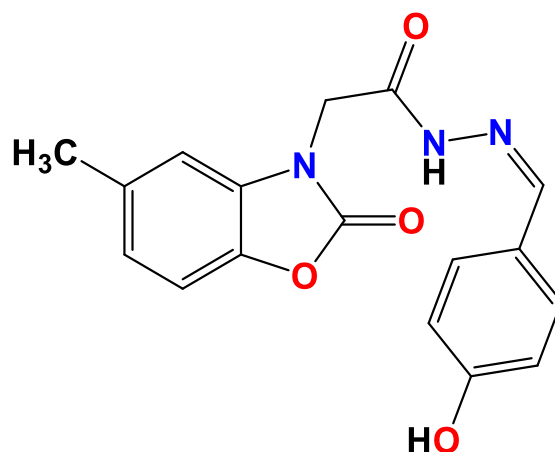


Figure I. 15. Structure générale des dérivés hydrazones à base de 2-(3H)-benzoxazolone.

De plus, une étude préliminaire a été menée sur l'activité antioxydant in vitro de certaine nouvelle base de Schiff contenant un échafaudage de 2-(3H)-benzoxazolone (**Figure I.16**). Les résultats de l'activité biologique ont montré que le composé 6-((E)-(2-hydroxyphenylimino) methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one présentait la plus forte activité de piégeage des radicaux DPPH, avec une IC₅₀ de 2,13 µg/mL, ce qui est plus actif que la vitamine C (IC₅₀ = 2,16 µg/mL). [82]

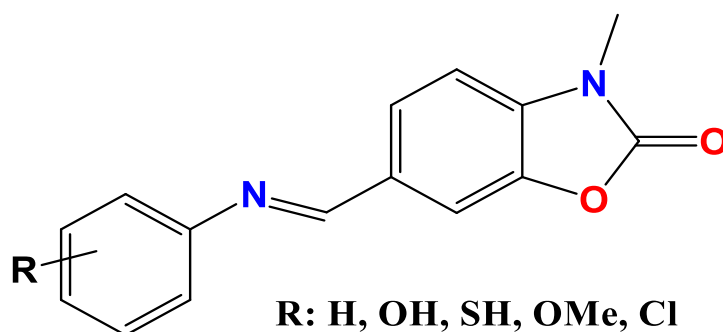


Figure I. 16. Structure de 6-((E)-(2-hydroxyphenylimino) methyl)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one.

I.6. Propriétés physico-chimiques de la 2-(3H)-benzoxazolone:

La 2-(3H)-benzoxazolone est un composé aromatique hétérocyclique intéressant. Découverte pour la première fois en 1876 par Grunwick [83], elle est formée par la fusion d'un cycle benzénique avec un cycle à cinq contenant des atomes d'oxygène et d'azote (carbamates).

Elle apparaît sous forme de poudre brun clair, avec une formule moléculaire $C_7H_5NO_2$ et un poids moléculaire de $135,12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Elle possède une capacité à se dissoudre dans l'eau dépassant $20,3 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ et une polarité importante 4,47 Debye. Sa valeur de pKa est de 8,7 ce qui en fait un acide faible en solution aqueuse [84].

Le numéro du cycle 2-(3H)-benzoxazolone est indiqué, ainsi qu'illustré dans la **Figure I.17**.

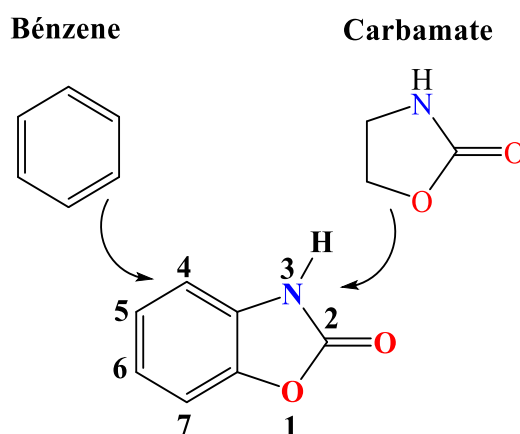


Figure I. 17. Structure et numérotation de la 2-(3H)-Benzoxazolone.

Les propriétés d'hydrophilie et de lipophilie constituent des caractéristiques fondamentales du 2-(3H)-benzoxazolone. L'hydrophilie de ce composé fait référence à son affinité pour l'eau, une affinité liée à la présence d'atomes d'hydrogène et d'oxygène. Ces atomes jouent un rôle clé dans la formation de liaisons hydrogène, ce qui influence la solubilité de la molécule dans les milieux aqueux et, par conséquent, sa distribution dans l'organisme.

Par ailleurs, la lipophilie confère au 2-(3H)-benzoxazolone une affinité pour les récepteurs hydrophobes des protéines. Cette propriété joue un rôle crucial dans la capacité du composé à diffuser à travers les membranes cellulaires et à interagir avec des cibles spécifiques à l'intérieur des cellules. Ainsi, les caractéristiques hydrophiles et lipophiles du 2-(3H)-benzoxazolone influencent sa biodisponibilité et son potentiel pharmacologique.

I.7. Reactivity de la 2-(3H)-benzoxazolone

I.7.1. Tautomerization de la 2-(3H)-benzoxazolone

La 2-(3H)-benzoxazolone est susceptible de subir une tautomérisation pour produire des formes de cétone et d'énol en raison de la nature énolisante de la fonction amide [85]. Cette possibilité permet des modifications favorables de l'azote hétéroatomique en position trois (Figure I.18).

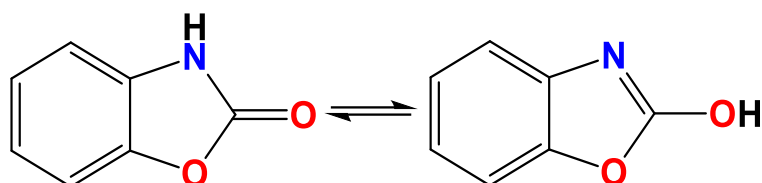


Figure I. 18. Équilibre tautomérique de la 2-(3H)-benzoxazolone.

I.7.2. Ouverture du cycle oxazolinonique

Par Hydrolyse Alcaline

Dans un milieu acide, les dérivés de la 2-(3H)-benzoxazolone restent stables, tandis que dans un milieu basique, ils deviennent instables, entraînant l'ouverture du noyau hétérocyclique benzoxazolinonique. Cela conduit à la formation de 2-aminophénols [86,87]. Ces 2-aminophénols peuvent subir une acylation en position 4, suivie de la cyclisation de l'anneau de la 2-(3H)-benzoxazolone, donnant ainsi les dérivés 5-acyl-2-(3H)-benzoxazolone. Par ailleurs, les mêmes 2-aminophénols peuvent être utilisés pour étendre les dérivés de la 2-(3H)-benzoxazolone aux benzoxazinones (Schéma I.4).

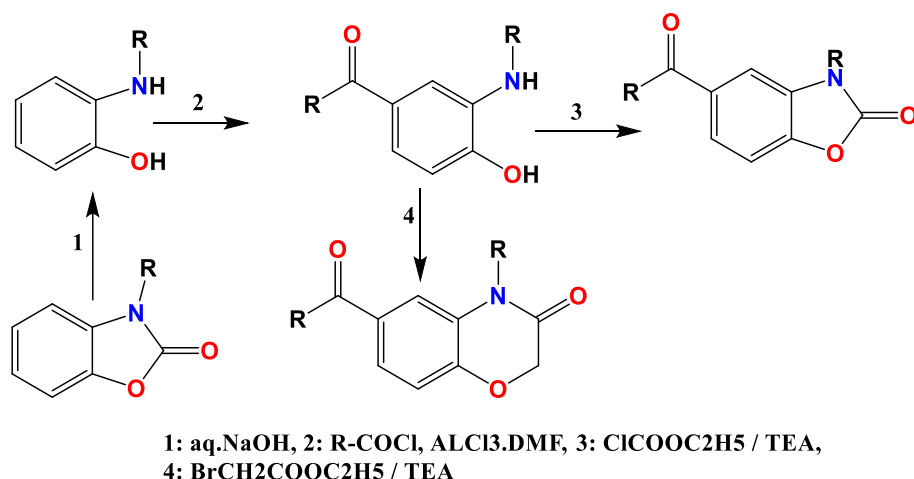


Schéma I. 4. Expansion et ouverture le cycle de 2-(3H)-benzoxazolone Par Hydrolyse Alcaline.

✚ Action Des Amines

L'action des amines telles que l'hydrazine [88] ou l'aniline [87] ouvre le cycle oxazolinonique **Schéma I.5**.

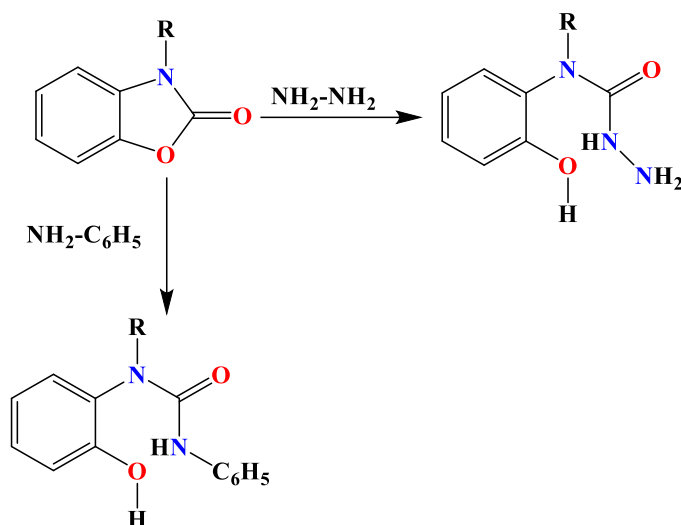


Schéma I. 5. Expansion et ouverture du cycle de la 2-(3H)-benzoxazolone par action des amines.

I.7.3. Réaction de la 2-(3H)-benzoxazolone en 3ème position

La principale raison des nombreuses transformations se produisant au niveau du centre azoté en position 3 du noyau de la 2-(3H)-benzoxazolone réside dans le caractère énoisable du groupe amide. La réaction d'alkylation, catalysée par une base, produit le dérivé 1, tandis que la N-acylation de la 2-(3H)-benzoxazolone, effectuée sous catalyse acide ou basique, donne le dérivé 2 (**Figure I.19**) [89-91].

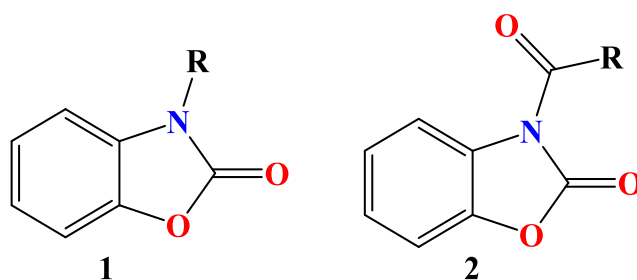


Figure I. 19. Structure générale des dérivés N-alkyle (1) et N-acyle (2) de la 2-(3H)-benzoxazolone.

L'hydrogène lié à l'azote de la 2-(3H)-benzoxazolone peut être facilement substitué par un ion métallique, tel que le sodium (Na). La 2-(3H)-benzoxazolone sodée est obtenue sous l'effet de l'hydroxyde de sodium ou de l'ion alcoolate de sodium. En milieu basique, la 2-(3H)-benzoxazolone ou son dérivé sodé réagit avec des composés halogénés à chaîne aliphatique pour générer des dérivés substitués sur l'azote via différents groupes alkyle (**Schéma I.6**) [92, 93].

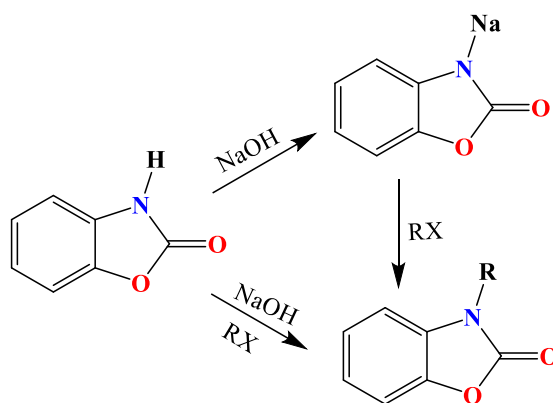


Schéma I. 6. N-alkylation de 2-(3H)-benzoxazolone par hydroxyde de sodium.

En revanche, il est possible de synthétiser les dérivés N-alkyle de la 2-(3H)-benzoxazolone par réaction avec des halogénures d'alkyle en présence de carbonate de potassium (K_2CO_3) en milieu DMF ou dans de l'acétone à reflux [94, 95] (**Schéma I.7**).

Cette substitution augmente la lipophilie de la 2-(3H)-benzoxazolone tout en réduisant considérablement sa solubilité en milieu aqueux, notamment pour les molécules à visée thérapeutique.

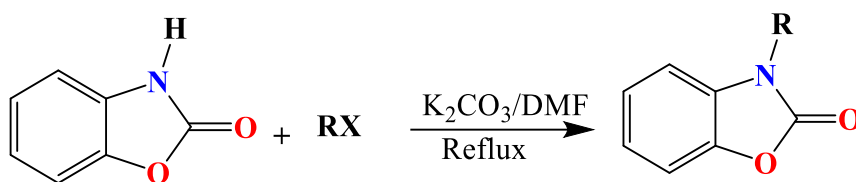


Schéma I. 7. N-alkylation de la 2-(3H)-benzoxazolone par le carbonate de potassium.

La N-acylation de la 2-(3H)-benzoxazolone sur l'atome d'azote permet d'obtenir quantitativement les différents dérivés 3-acyl-2-(3H)-benzoxazolones souhaités. Cette réaction nécessite une catalyse acido-basique appropriée pour former les dérivés N-acylés correspondants [96] (**Schéma I.8**).

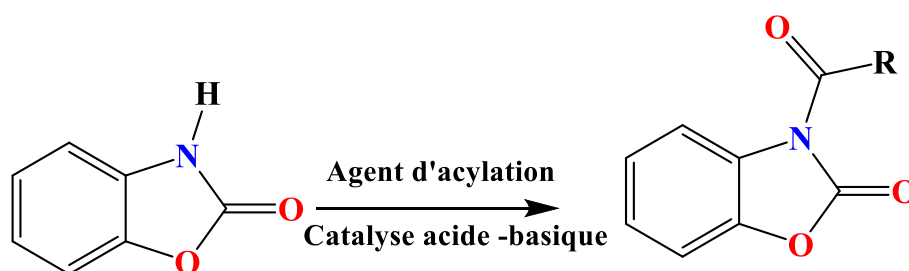


Schéma I. 8. N-acylation de la 2-(3H)-benzoxazolone.

Parmi ces dérivés, les N-cyclohexanecarbonyl-2-(3H)-benzoxazolone peuvent être synthétisés en condensant des dérivés de 2-(3H)-benzoxazolone avec du chlorure de cyclohexanecarbonyle. Cette réaction se déroule en présence d'éthylate de sodium et d'un solvant constitué d'un mélange acétone-eau (Schéma I.9) [97].

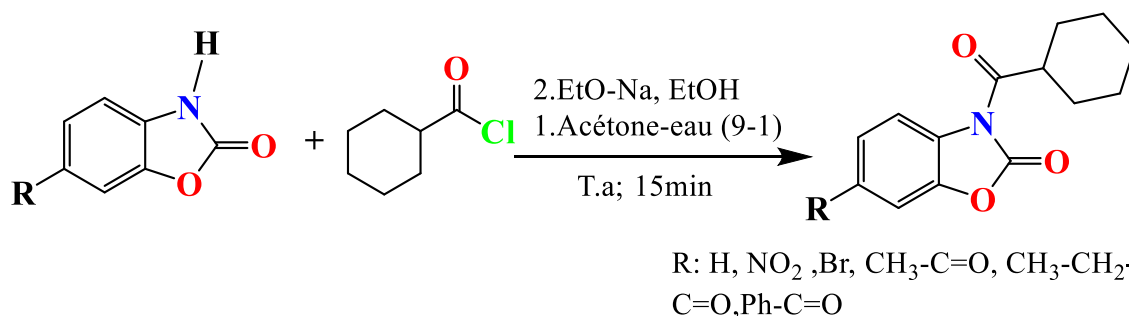


Schéma I. 9. Synthèse des dérivés N-cyclohexanecarbonyl-2-(3H)-benzoxazolone.

Les dérivés N-acyles de la 2-(3H)-benzoxazolone ont été synthétisés en 1998 par Uçar et al [98] par la condensation de la 2-(3H)-benzoxazolone avec des anhydrides d'acides ou des halogénures d'acyle. La réaction a été effectuée en présence de triéthylamine comme base, dans le tétrahydrofuranne (THF) utilisé comme solvant (Schéma I.10).

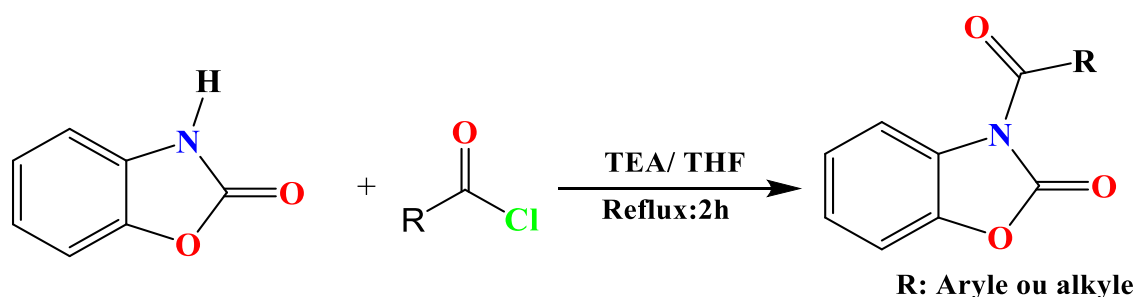


Schéma I. 10. Synthèse des dérivés N-acyl-2-(3H)-benzoxazolone.

Grâce à la capacité de l'atome d'azote à libérer un proton, la 2-(3H)-benzoxazolone peut interagir avec le formaldéhyde ainsi qu'avec les amines secondaires, conduisant ainsi à la formation de bases de Mannich [99] (Schéma I.11).

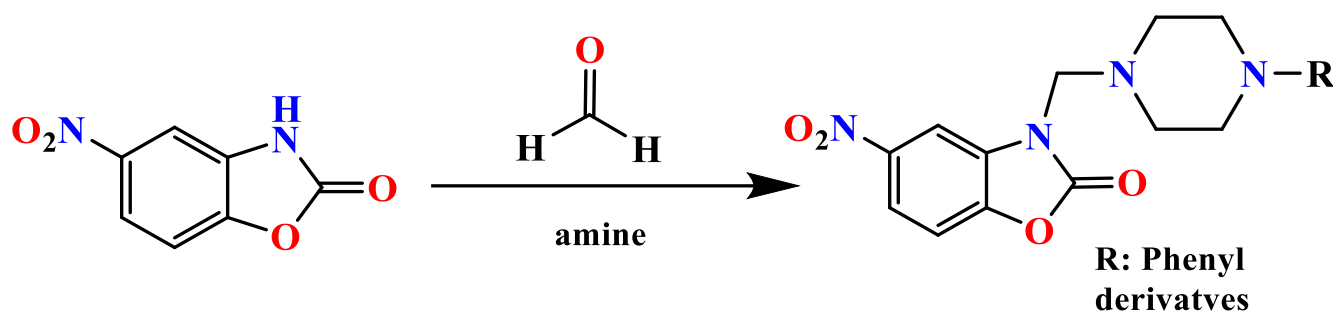


Schéma I. 11. Synthèse des bases de Mannich dérivées de la 2-(3H)-benzoxazolone.

De plus, une cyanoéthylation peut également avoir lieu, l'acrylonitrile réagissant avec la 2-(3H)-benzoxazolone, ce qui constitue un exemple typique d'addition de Michael [100] (Schéma I.12).

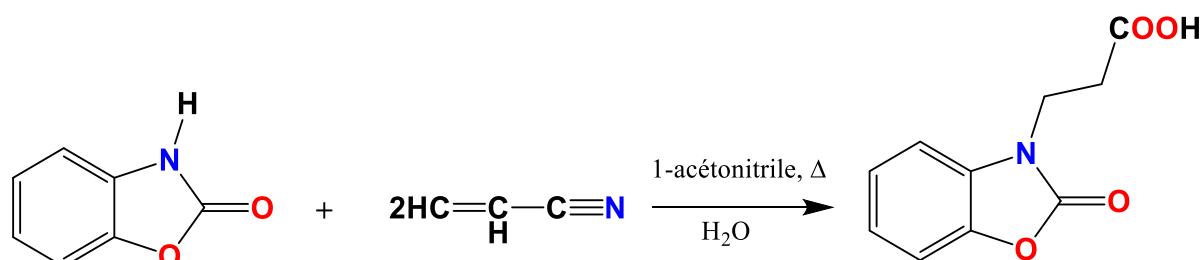


Schéma I. 12. Synthèse des dérivées de la 2-(3H)-benzoxazolone par l'addition de Michael.

I.7.4. Réactions de substitutions sur les noyaux aromatiques

La position 6 est préférée lors de la réaction de substitution électrophile sur le noyau aromatique de la 2-(3H)-benzoxazolone, en raison de l'influence prédominante du groupement azoté -NH-CO-, qui agit comme un directeur ortho-para par rapport au substituant oxygéné -O-CO- [101]. Cette substitution, qui inclut des réactions telles que l'halogénéation, la nitration et l'acylation, est essentiellement de type électrophile, l'acylation n'a été rapportée que tardivement [102], principalement dans le cadre des conditions de Friedel et Crafts [103].

L'acylation de Friedel-Crafts appliquée au noyau aromatique de la 2-(3H)-benzoxazolone, mise au point dans le laboratoire de Bonte [104], conduit, avec de bons rendements, à des dérivés monoacylés en position 6, présentant des propriétés pharmacologiques prometteuses.

Cette réaction a été déjà étudiée dans la littérature [105-106], Et a été réalisée en utilisant l'acide polyphosphorique (PPA) en 1973, où l'acide polyphosphorique (PPA) a été utilisé comme solvant et catalyseur, tandis que les acides organiques ont servi d'agents d'acylation [104,105, 107] (Schéma I.13).

Elle est applicable aux acides aliphatiques, aromatiques et arylaliphatiques. Toutefois, elle présente certains inconvénients, notamment la température et des durées de réaction élevées. En outre, cette méthode ne convient pas aux acides halogénés, diacides, hétérocycliques ou aux anhydrides.

Pour limiter ces inconvénients, Aichaoui et al en 1991 ont élaboré de nouvelles conditions expérimentales pour l'acylation, en employant le complexe AlCl_3 -DMF comme solvant et catalyseur et les halogénures d'acides ou leurs anhydrides utilisés comme agents d'acylation [107, 108] (Schéma I.13).

L'utilisation de cette méthode a permis d'augmenter les rendements et d'obtenir les 6 acyl-2-(3H)-benzoxazolone, qui ne sont pas accessibles en utilisant l'acide polyphosphorique (PPA). Cette méthode nécessite généralement une quantité importante de catalyseur, soit de 7 à 11 équivalents de chlorure d'aluminium (AlCl_3), selon la littérature [107, 109], ceci constitue le problème principal rencontré dans ces réactions.

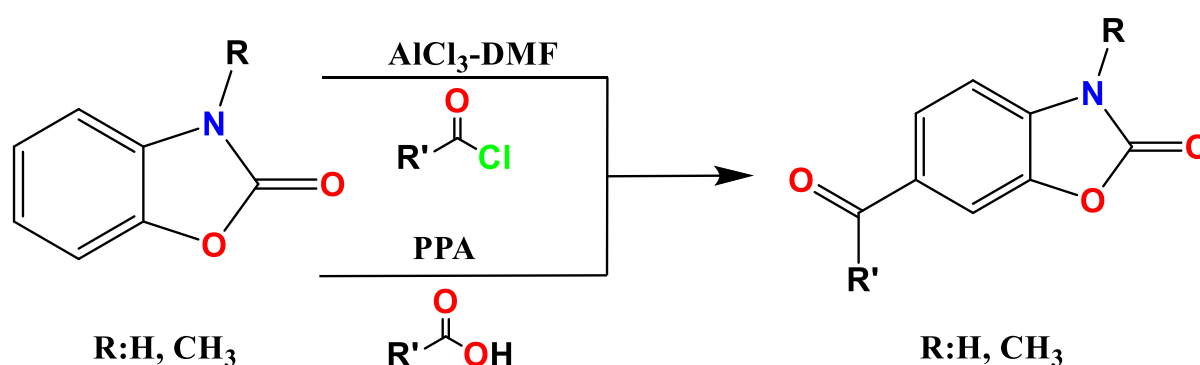


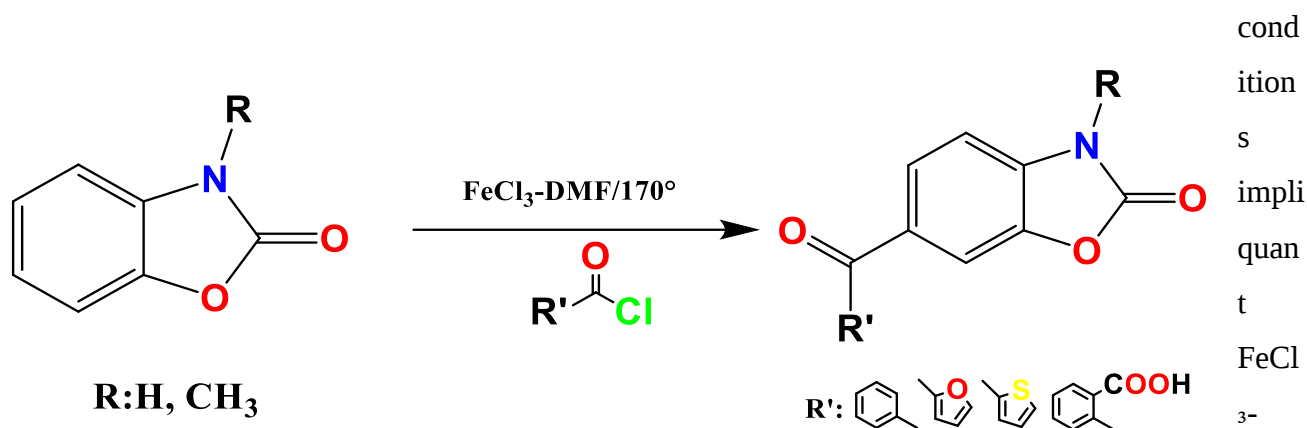
Schéma I. 13. Réactions de substitutions sur les noyaux aromatiques de 2-(3H)- benzoxazolone.

D'autre parts et Afin d'optimiser les conditions de préparation les acyl-2-(3H)-benzoxazolone, une autre méthode en deux etape a été décrite dans la littérature qui implique l'utilisation du catalyseur AlCl_3 dans le DMF; et exploite la transposition des N-acyl-2-(3H)-benzoxazolone, selon la réaction de Fries pour obtenir des 6-acyl-2-(3H)-benzoxazolone. Les N-acyl-2-(3H)-benzoxazolone, peuvent subir un réarrangement à une température élevée (160°C) sous l'influence du catalyseur AlCl_3 , dans les conditions de la réaction de transposition de Fries, afin de produire les dérivés 6-acyl-2-(3H)-benzoxazolone (Schéma I.14). Cette réaction s'effectue par un processus électrophile intermoléculaire. L'acide aprotique et le dérivé N-acylé forment un complexe de coordination initialement. En chauffant, ce complexe se divise en un résidu anionique benzoxazolinonique et un carbocation [110].



Schéma I. 14. Acylation de Friedel-Crafts de 2-(3H)-benzoxazolone en utilise AlCl_3 -DMF comme catalyseur.

Pour optimiser la réaction de Friedel-Crafts de la 2-(3H)-benzoxazolone, le complexe FeCl_3 -DMF a été testé comme catalyseur avec des chlorures d'acide et des anhydrides en tant qu'agents acylants (**Schéma I.15**). Dans ces conditions, les 6-acyl-2-(3H)-benzoxazolone ont été obtenus avec des rendements variant de 52 à 89 %. Parmi les différents catalyseurs couramment utilisés, tels que AlCl_3 -DMF, ZnCl_2 -DMF et PPA, les



DMF se sont révélées les plus efficaces et pratiques [111].

Schéma I. 15. Acylation de Friedel-Crafts de 2-(3H)-benzoxazolone en utilise FeCl_3 -DMF comme catalyseur.

I.8.Travaux personnels

Les travaux de cette thèse ont porté sur la synthèse de nouveaux composés centrés sur le noyau hétérocyclique de la 2(3H)-benzoxazolone, via une réaction de N-acylation réalisée dans des conditions de chimie verte, dans le but de développer de nouveaux agents à intérêt biologique. Le greffage de groupements acyles en position 3 de cette molécule biologiquement active constitue un exemple caractéristique de pharmacomodulation, qui consiste à modifier certains éléments structuraux d'une molécule afin d'améliorer son indice thérapeutique.

Références bibliographiques

- [1]. Poupert, J., Carato, P., & Colacino, E. (2005). 2 (3H)-benzoxazolone and bioisosters as "privileged scaffold" in the design of pharmacological probes. *Current medicinal chemistry*, 12(7), 877-885.
- [2]. Kamal, U. D. D. I. N., Javed, N. M., & Arun, K. U. M. A. R. (2020). Biological potential of benzoxazole derivatives: an updated review. *Asian J. Pharm. Clin. Res*, 13(8), 28-41.
- [3]. Conney, A. H., & Burns, J. J. (1960). Physiological disposition and metabolic fate of chlorzoxazone (Paraflex) in man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 128(4), 340-343.
- [4]. Altuntas, I., Delibas, N., Doguc, D. K., Ozmen, S., & Gultekin, F. A. T. İ. H. (2003). Role of reactive oxygen species in organophosphate insecticide phosalone toxicity in erythrocytes in vitro. *Toxicology in vitro*, 17(2), 153-157.
- [5]. Barber, A., Bender, H. M., Gottschlich, R., Greiner, H. E., Harting, J., Mauler, F., & Seyfried, C. A. (1999). Effects of GR-89696 and the novel peripherally selective OP2 agonists, EMD-61569 and EMD-61747, against focal cerebral ischemia in the rat. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 21(2), 105-113.
- [6]. Batish, D. R., Singh, H. P., Setia, N., Kaur, S., & Kohli, R. K. (2006). 2-Benzoxazolinone (BOA) induced oxidative stress, lipid peroxidation and changes in some antioxidant enzyme activities in mung bean (*Phaseolus aureus*). *Plant Physiology and Biochemistry*, 44(11-12), 819-827.
- [7]. Eljarrat, E., & Barcelo, D. (2001). Sample handling and analysis of allelochemical compounds in plants. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 20(10), 584-590.
- [8]. A. I. Virtanen, P.K. Hietala, Wahrloos, Suomen Kemistil., 1956, 29B, 143.
- [9]. Virtanen, A. I., & Hietala, P. K. (1955). 2 (3)-benzoxazolinone, an anti Fusarium factor in Rye seedlings.
- [10]. Wahrloos and A. I. Virtanen, *Acta. Chem. Scand.*, 1958, 12, 124-128
- [11]. Koyama, T., Yamato, M., & Kubota, K. (1956). Constituents of Coix species. III. Syntheses of coixol and its related compounds. *J. Pharm. Soc. Japan*, 76, 1002-1005.
- [12]. P.H. List, *Archiv. der Pharm.*, 292/64 B and Heft 8/9, Seite 452.
- [13]. WAHRLOOS ET VIRTANEN, *Acta. Chem. Scand.*, 1959, 13, (8), 1725.
- [14]. Wahrloos, O., & Virtanen, A. I. (1959). The precursors of 6-methoxybenzoxazolinone in maize and wheat plants, their isolation and some of their properties. *Acta Chem. Scand*, 13(9), 1906-1908.
- [15]. VIRTANEN, WAHRLOOS, *J. Pharm. Sci.*, 1963, 52, (7), 713.
- [16]. Takhirov, Y. R., Dushamov, D. A., Turgunov, K. K., Mukhamedov, N. S., & Shakhidoyatov, K. M. (2010). 3-Benzyl-6-(2-chlorobenzoyl)-1, 3-benzoxazol-2 (3H)-one. *Structure Reports*, 66(12), o3203-o3203.
- [17]. Sicker, D., Frey, M., Schulz, M., & Gierl, A. (2000). Role of natural benzoxazinones in the survival strategy of plants. *International review of cytology*, 198, 319-346.
- [18]. Lespagnol, C., & Marcincal-Lefebvre, A. (1967). La Benzoxazolinone et Ses Derivees Consideres Sous l'angle de La Chimie Therapeutique. *Extr. Bull. Chim. Ther*, 2(5), 395.
- [19]. Sam, J., & Valentine, J. L. (1969). Preparation and properties of 2-benzoxazolinones. *Journal of pharmaceutical sciences*, 58(9), 1043-1054.
- [20]. Srikanth, L., et al. "Synthesis and evaluation of new phenylamino-thiadiazolo-oxadiazolo-1, 3-benzoxazoles for their antifungal and anti-inflammatory activity." (2010): 231-240.
- [21]. Close, W. J., Tiffany, B. D., & Spielman, M. A. (1949). The analgesic activity of some benzoxazolone derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 71(4), 1265-1268.
- [22]. Sampaio, C., Bronzova, J., Hauser, R. A., Lang, A. E., Rascol, O., van de Witte, S. V., ... & Rembrandt/Vermeer Study Groups. (2011). Pardoprunox in early Parkinson's disease: Results from 2 large, randomized double-blind trials. *Movement disorders*, 26(8), 1464-1476.

- [23]. Lespagnol.A.; Durbet.M.; Mongy.G. C.R. Soc. Biol, 135 :1255, 1941.
- [24]. Stewart, J. T., & Janicki, C. A. (1987). Chlorzoxazone. In *Analytical profiles of drug substances* (Vol. 16, pp. 119-144). Academic Press.
- [25]. Safak, C., Erdogan, H., Palaska, E., Sunal, R., & Duru, S. (1992). Synthesis of 3-(2-pyridylethyl) benzoxazolinone derivatives: potent analgesic and antiinflammatory compounds inhibiting prostaglandin E2. *Journal of medicinal chemistry*, 35(7), 1296-1299.
- [26]. Ram, R. N., & Soni, V. K. (2013). Synthesis of 3-alkylbenzoxazolones from N-alkyl-N-arylhydroxylamines by contiguous O-trichloroacetylation, trichloroacetoxy ortho-shift, and cyclization sequence. *The Journal of Organic Chemistry*, 78(23), 11935-11947.
- [27]. Renard.P. Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie. PhD thesis, Lille, 1977.
- [28]. BONTE, J. P., LESIEUR, D., LESPAGNOL, C., Cazin, J. C., & Cazin, M. (1974). ACYL-6 BENZOOXAZOLINONES. I.
- [29]. Lespagnol, A., & Lefebvre, M. (1945). Hypnotic effect of benzoxazolone substitutes. *Bull. Soc. Chim*, 12, 386.
- [30]. Renard, P., Lesieur, D., Lespagnol, C., Cazin, M., Brunet, C., & Cazin, J. C. (1980). 6-ACYL BENZOXAZOLINONES AND (6-ACYL-2-OXO-3-BENZOXAZOLINYL) ALCANOIC ACIDS-CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDIES. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 15(5), 453-456.
- [31]. Abdelazeem, A. H., Khan, S. I., White, S. W., Sufka, K. J., & McCurdy, C. R. (2015). Design, synthesis and biological evaluation of bivalent benzoxazolone and benzothiazolone ligands as potential anti-inflammatory/analgesic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 23(13), 3248-3259.
- [32]. LESPAGNOL, A., MERCIER, J., & LESPAGNOL, C. (1953). Étude de la Benzoxazolone et de certains de ses dérivés. *ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHARMACODYNAMIE ET DE THERAPIE*, 94(2), 211-224.
- [33]. Kumar, A., Pal, V., Mishra, D. K., & Singh, S. (2025). Benzoxazole: Synthetic Methodology and Biological Activities. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 85(2).
- [34]. GNV, S. K. (2010). *Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Heterocyclic Molecules* (Master's thesis, Rajiv Gandhi University of Health Sciences (India)).
- [35]. Otaka, J., Subbarao, G. V., MingLi, J., Ono, H., & Yoshihashi, T. (2023). Isolation and characterization of the hydrophilic BNI compound, 6-methoxy-2 (3 H)-benzoxazolone (MBOA), from maize roots. *Plant and Soil*, 489(1), 341-359.
- [36]. Urbanski, H. F., Kim, S. O., & Connolly, M. L. (1990). Influence of photoperiod and 6-methoxybenzoxazolinone on the reproductive axis of inbred LSH/Ss Lak male hamsters. *Reproduction*, 90(1), 157-163.
- [37]. Sweat, F. W., & Berger, P. J. (1988). Uterotropic 6-methoxybenzoxazolinone is an adrenergic agonist and a melatonin analog. *Molecular and cellular endocrinology*, 57(1-2), 131-138.
- [38]. Poupaert, J., Carato, P., & Colacino, E. (2005). 2 (3H)-benzoxazolone and bioisosters as "privileged scaffold" in the design of pharmacological probes. *Current medicinal chemistry*, 12(7), 877-885.
- [39]. Palaska, E., Goekhan, N., Erdoğan, H., Tel, B. C., & Demirdamar, R. (1999). Synthesis of some new pyridyl-ethylated benzoxazolinones with analgesic and anti-inflammatory activities. *Arzneimittelforschung*, 49(09), 754-758.
- [40]. Šiugždaitė, J., Lelešius, R., Grybaitė, B., Vaickelionienė, R., & Mickevičius, V. (2024). *Applied Sciences*, 14(11), 4783.
- [41]. Kovács, F., Huliák, I., Árva, H., Kocsis, M., Kiricsi, M., & Frank, É. (2025). Aromatic scaffold-integrated hybrids of estradiol and benzoxazol-2-ones: synthesis and in vitro anticancer activity of N-substituted regioisomeric pairs. *RSC advances*, 15(29), 23954-23965.

- [42]. Aichaoui, H., Poupaert, J. H., Lesieur, D., & Hénichart, J. P. (1991). Regioselectivity in the C-acylation of 2 (3H)-benzoxazolones. *Tetrahedron*, 47(33), 6649-6654.
- [43]. Aichaoui, H; Lesieur, D; Henichart, J.P., J. Heterocyclic. Chem., 1992, 29, 171. 24. Lesieur, D; Abdellatifi, N; Aichaoui, H; Bonte, J.P., Brevet français, 1988, 88, 12945
- [44]. Prasher, P., Mall, T., & Sharma, M. (2023). Synthesis and biological profile of benzoxazolone derivatives. *Archiv der Pharmazie*, 356(9), 2300245.
- [45]. CH.LESPAGNOL, Bull.Soc.Pharm.Lille, 1955, n°1, 71 ; C.A., 1956, 50, 3405.
- [46]. Gökhan-Kelekçi, N., Köksal, M., Ünüvar, S., Aktay, G., & Erdoğan, H. (2009). Synthesis and characterization of some new 2 (3H)-benzoxazolones with analgesic and antiinflammatory activities. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 24(1), 29-37.
- [47]. Di Martino, S., & De Rosa, M. (2024). The benzoxazole heterocycle: a comprehensive review of the most recent medicinal chemistry developments of antiproliferative, brain-penetrant, and anti-inflammatory agents. *Topics in Current Chemistry*, 382(4), 33.
- [48]. Abdellatifi, N., Thèse de doctorat, Lille 2, 1988.
- [49]. Geronikaki, A., & Sotiropoulou, E. (1993). Antiinflammatory activity of aminoketone derivatives of 2, 4-disubstituted thiazoles. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*, 79(3), 355-362.
- [50]. Domagalina, E., Bien, I., & Zawisza, P. (1981). synthesis of 5- succinimidobenzoxazolin, 6-succinimidobenzoxazolin and 7-succinimidobenzoxazolin 2-ones. *acta poloniae pharmaceutica*, 38(4), 427-431.
- [51]. Ferreira, S. H., Lorenzetti, B. B., Devissaguet, M., Lesieur, D., & Tsouderos, Y. (1995). S14080, a peripheral analgesic acting by release of an endogenous circulating opioid-like substance. *British journal of pharmacology*, 114(2), 303.
- [52]. Uenlue, S., Oenkol, T., Duendar, Y., Oekcelik, B., Kuepeli, E., Yeşilada, E., ... & Şahin, M. F. (2003). Synthesis and Analgesic and Anti-inflammatory Activity of Some New (6-Acyl-2-benzoxazolinone and 6-Acyl-2-benzothiazolinone Derivatives with Acetic Acid and Propanoic Acid Residues. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 336(8), 353-361..
- [53]. Yous, S., Lebegue, N., Poupaert, J. H., Chavatte, P., & Berthelot, P. (2005). Lipid-lowering properties of 6-benzoyl-2 (3 H)-benzothiazolone and structurally related compounds. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 20(6), 525-532.
- [54]. Moussavi, Z., Lesieur, D., Lespagnol, C., Sauzieres, J., & Olivier, P. (1989). 7-Acyl-2, 3-dihydro-1, 4-benzoxazin-3-ones and Normolipemic Properties. *ChemInform*, 20(25), no-no.
- [55]. Blanc-Delmas, E., Lebegue, N., Wallez, V., Leclerc, V., Yous, S., Carato, P., ... & Lesieur, D. (2006). Novel 1, 3-dicarbonyl compounds having 2 (3H)-benzazolonc heterocycles as PPAR γ agonists. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(22), 7377-7391.
- [56]. Poupaert, J., Carato, P., & Colacino, E. (2005). 2 (3H)-benzoxazolone and bioisosters as “privileged scaffold” in the design of pharmacological probes. *Current medicinal chemistry*, 12(7), 877-885.
- [57]. Bonte, J. P., Piancastelli, M. C., Lesieur, I., Lamar, J. C., Beaughard, M., & Dureng, G. (1990). Amino ketone and amino alcohol derivatives of benzoxazolinone: synthesis, adrenergic and antihypertensive properties. *European journal of medicinal chemistry*, 25(4), 361-368.
- [58]. Mésangeau, C., Narayanan, S., Green, A. M., Shaikh, J., Kaushal, N., Viard, E., ... & McCurdy, C. R. (2008). Conversion of a highly selective sigma-1 receptor–ligand to sigma-2 receptor preferring ligands with anticocaine activity. *Journal of medicinal chemistry*, 51(5), 1482-1486.
- [59]. Deshmukh, R., Thakur, A. S., Jha, A. K., & Kumar, S. P. (2018). Synthesis and anticonvulsant activity of some novel semicarbazone containing benzoxazole: Pharmacophore model study. *Current Bioactive Compounds*, 14(2), 153-162.
- [60]. Mairesse, G., Boivin, J. C., Thomas, D. J., Bermann, M. C., Bonte, J. P., & Lesieur, D. (1984). Structure de la benzoyl-6 dihydro-2, 3 benzoxazole-1, 3 one-2, C₁₄H₉NO₃. *Crystal Structure Communications*, 40(6), 1019-1020.

- [61]. Follet-Houttemane, C., Boivin, J. C., Bonte, J. P., & Lesieur, D. (1991). Structure de la benzoyl-6 dihydro-2, 3 benzothiazole-1, 3 one-2. *Crystal Structure Communications*, 47(4), 882-884.
- [62]. Erol, D. D., Aytemir, M. D., & Yuluğ, N. (1995). Synthesis and antimicrobial activity of thiazolinomethyl-2 (3H)-benzoxazolone derivatives (I). *European journal of medicinal chemistry*, 30(6), 521-524.
- [63]. Cazin, J.C; Lesieur, D; Lespagnol, Ch; Cazin, M; Lemaire, P; Bnmet, C., *Eur.J.Med.Chem.*, 1976,11,302.
- [64]. Erol, D. D., Aytemir, M. D., & Yuluğ, N. (1995). Synthesis and antimicrobial activity of thiazolinomethyl-2 (3H)-benzoxazolone derivatives (I). *European journal of medicinal chemistry*, 30(6), 521-524.
- [65]. Erol, D. D., Aytemir, M. D., & Yuluğ, N. (1995). Synthesis and antimicrobial activity of thiazolinomethyl-2 (3H)-benzoxazolone derivatives (I). *European journal of medicinal chemistry*, 30(6), 521-524.
- [66]. Erol, D. D., Aytemir, M. D., & Yuluğ, N. (1995). Synthesis and antimicrobial activity of thiazolinomethyl-2 (3H)-benzoxazolone derivatives (I). *European journal of medicinal chemistry*, 30(6), 521-524.
- [67]. Erol, D.D; Erdogan, H; Yulug, N., *J. Pharm. Belg.*, 1989, 44,334.
- [68]. Erol, D. D., Aytemir, M. D., & Yuluğ, N. (1995). Synthesis and antimicrobial activity of thiazolinomethyl-2 (3H)-benzoxazolone derivatives (I). *European journal of medicinal chemistry*, 30(6), 521-524.
- [69]. Erol, D.D; Erdogan, H, Yulug, N., *Turk. J. Med. Pharm.*, 1988, 12,131.
- [70]. Badawey, E. S. A. M., Rida, S. M., Hazza, A. A., Fahmy, H. T. Y., & Gohar, Y. M. (1993). Potential anti-microbials. II. Synthesis and in vitro anti-microbial evaluation of some thiazolo [4, 5-d] pyrimidines. *European journal of medicinal chemistry*, 28(2), 97-101.d
- [71]. Badawey, E. S. A. M., Rida, S. M., Hazza, A. A., Fahmy, H. T. Y., & Gohar, Y. M. (1993). Potential anti-microbials. I. Synthesis and structure-activity studies of some new thiazolo [4, 5-d] pyrimidine derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 28(2), 91-96.
- [72]. Caujolle, R; Baziard-Mouysset, G; Faurot J.D., *Eur. J. Med. Chem.*, 1993,28, 29.
- [73]. Erol, D. D., & Yuluğ, N. (1994). Synthesis and antimicrobial investigation of thiazolinoalkyl-4 (1H)-pyridones. *European journal of medicinal chemistry*, 29(11), 893-897.
- [74]. Erol, D. D., Aytemir, M. D., & Yuluğ, N. (1995). Synthesis and antimicrobial activity of thiazolinomethyl-2 (3H)-benzoxazolone derivatives (I). *European journal of medicinal chemistry*, 30(6), 521-524.
- [75]. Stiti, M., Thèse de Magister en Pharmacochimie., Annaba, 1996.
- [76]. a) DÜNDAR, Y., Çakir, B., Küpeli, E. S. R. A., & ŞAHİN, M. F. (2006). Synthesis of 2 (3H)-benzothiazolinone derivatives as analgesic and anti-inflammatory agents. *Turkish J. Pharm. Sci*, 3(2), 51-60. b) DÜNDAR, Y., Çakir, B., Küpeli, E. S. R. A., & ŞAHİN, M. F. (2006). Synthesis of 2 (3H)-benzothiazolinone derivatives as analgesic and anti-inflammatory agents. *Turkish J. Pharm. Sci*, 3(2), 51-60.
- [77]. Köksal, M., Gökhan, N., Erdoğan, H., Özalp, M., & Ekizoğlu, M. (2002). Synthesis of 3-(4-substituted benzoylmethyl)-2-benzoxazolinones and screening antimicrobial activities. *Il Farmaco*, 57(7), 535-538.
- [78]. Gökhan, N., Aktay, G., & ERDOĞAN, H. (2004). Synthesis of some new pyridylethylated benzoxa (thia) zolinones with analgesic activity. *Turkish Journal of Chemistry*, 28(1), 123-132.
- [79]. Önkol, T., Fethi Sahin, M., Yildirim, E., Erol, K., & Ito, S. (2004). Synthesis and antinociceptive activity of (5-chloro-2 (3 H)-benzoxazolone-3-yl) propanamide derivatives. *Archives of pharmacal research*, 27(11), 1086-1092.
- [80]. Mulazim, Y., Berber, C., Erdogan, H., Ozkan, M. H., & Kesanli, B. (2017). Synthesis and analgesic activities of some new 5-chloro-2 (3H)-benzoxazolone derivatives. *The EuroBiotech Journal*, 1(3), 235-240.
- [81]. Çiftci, S. Y., Kelekçi, N. G., Gökşen, U. S., & Uçar, G. (2011). Free-radical scavenging activities of 2-benzoxazolinone derivatives containing thiosemicarbazide, triazole, thiadiazole and hydrazone units. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (1), 27-50.

- [82]. Bentoumi, H., Chettibi, N., Djerourou, A., Aouf, N., & Liacha, M. (2020). Sonochemical synthesis of some novel 6-iminobenzoxazolinones with potential antibacterial and antifungal activities. *UPB Sci Bull Ser. B*, 82, 71-84.
- [83]. H.Bentoumi, thèse de doctorat en Chimie organique appliquée, Université badji mokhtar-annaba, 2021, p, 35.
- [84]. E. Erdağ, thèse de doctorat en Chimie pharmaceutique, université du proche-orient école supérieure des sciences de la santé, 2020, p, 20.
- [85]. Silva, A. L., Costa, V. M., & Ribeiro da Silva, M. D. (2021). Experimental and Theoretical Investigation on the Thermochemistry of 3-Methyl-2-benzoxazolinone and 6-Nitro-2-benzoxazolinone. *Molecules*, 27(1), 24.
- [86]. Seddiki & Khemissi, Thèse de Doctorat, Université Badji Mokhtar – Annaba, Algérie, 2019.
- [87]. Young.G.; Dunstan.A.E. *J. Chem. Soc., Trans*, 93 :1052–1059, 1908.
- [88]. Bower.J.D. ; Stephens.F.F. *J. Chem. Soc*, pages 325–328, 1951.
- [89]. Lesieur.D. Thèse de doctorat d'état en pharmacie, Lille, 1967.
- [90]. Katritzky, A. R., & Weeds, S. M. (1967). The literature of heterocyclic chemistry. In *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Vol. 7, pp. 225-299). Academic Press.
- [91]. Zheng, G., Chen, T., Peng, X., & Long, S. (2015). Synthesis, Anti-Inflammatory, and Analgesic Activities of Derivatives of 4-Hydroxy-2-benzoxazolinone. *Journal of chemistry*, 2015(1), 534156.
- [92]. Advani, S. B., & Sam, J. (1968). Potential anticancer and antiviral agents. Substituted 3-[1'(2', 3', 4'-tri-O-benzoyl-β-d-ribofuranosyl)]-2-benzoxazolinones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 5(1), 119-122.
- [93]. Adjeroud, Y., Chabane, H., & Liacha, M. (2016). Comparative study of conventional and microwave- assisted synthesis of novel 6-(arylideneamino) benzo [d] oxazol-2 (3 H)-ones with potential antibacterial activity. *Rev. Roum. Chim*, 61(2), 111-117.
- [94]. Diouf, O., Depreux, P., Lesieur, D., Poupaert, J. H., & Caignard, D. H. (1995). 6-(N-Imidoalkyl) aminoalkylbenzothiazolin-2-ones as Ligands of the Serotonergic 5-HT_{1A} Receptors. *ChemInform*, 26(39), no-no.
- [95]. Murty, M. S. R., Ram, K. R., Rao, R. V., Yadav, J. S., Murty, U. S. N., & Pranay Kumar, K. (2011). CsF–Celite catalyzed facile N-alkylation of 2 (3 H)-benzoxazolones and antimicrobial properties of 2-substituted benzoxazole and 3-substituted-2 (3 H)-benzoxazolone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 20(5), 626-636.
- [96]. Ucar, H. (1998). Van derpoorten K, Cacciaguerra S, Spampinato S, Stables JP, Depovere P, Isa M, Masereel B, Delarge J, Poupaert JH. Synthesis and anticonvulsant activity of 2 (3H)-benzoxazolone and 2 (3H)-benzothiazolone derivatives. *J Med Chem*, 41, 1138-1145.
- [97]. Faouzi, G. (2024), Tobacco Regulatory Science (TRS), 1902-1912.
- [98]. Ucar, H., Depovere, P., Lesieur, D., Isa, M., Masereel, B., Delarge, J., & Poupaert, J. H. (1998). "Fries like" rearrangement: A novel and efficient method for the synthesis of 6-acyl-2 (3H)-benzoxazolones and 6-acyl-2 (3H)-benzothiazolones. *Tetrahedron*, 54(9), 1763-1772.
- [99]. Atkinson.R.S. ;Rees.C.W. *Chem. Commun*, pages 12 Minakata, S., Takeda, Y., & Kiyokawa, K. (2014). N1 Unit Transfer Reaction to C=C Double Bonds. *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*, 67-88.30–1231, 1967
- [100]. Zinner, H., Randow, F., & Wigert, H. (1966). Benzazole. XXI.(Benzoxazolonyl-3)-carbonsäuren. *Journal für Praktische Chemie*, 33(3-4), 130-138.
- [101]. Lespagnol.C. *Bull.Soc.Pharma*, 1 :7, 1955.
- [102]. Lespagnol, C., Cazin, M., Cazin, J. C., Lesieur, D., & Dupont, C. (1967). Recherches sur l'activité analgésique de dérivés de la benzoxazolinone. *Chim. Ther*, 2(5), 347-348.

- [103] Aichaoui, H., Lesieur, D., & Hénichart, J. P. (1992). A convenient and efficient method for the preparation of 6-acyl-2 (3H)-benzoxazolones. *Journal of heterocyclic chemistry*, 29(1), 171-175.
- [104]. Guenadil, F. Thèse de Doctorat, Université de Annaba, Algérie, 2017.
- [105]. Bonte, J.P. Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie. PhD thesis, Lille, 1973.
- [106]. Carato, P., Yous, S., Sellier, D., Poupaert, J. H., Lebegue, N., & Berthelot, P. (2004). Efficient and selective deprotection method for N-protected 2 (3H)-benzoxazolones and 2 (3H)-benzothiazolones. *Tetrahedron*, 60(45), 10321-10324..
- [107]. Mata, E. G., & Suárez, A. G. (1997). Regioselective acylation of benzodioxin derivatives employing AlCl₃-DMSO or AlCl₃-DMF reagent in the Friedel-Crafts reaction. *Synthetic communications*, 27(7), 1291-1300.
- [108]. Yous, S., Poupaert, J. H., Lesieur, I., Depreux, P., & Lesieur, D. (1994). AlCl₃-DMF reagent in the Friedel-Crafts reaction. Application to the acylation reaction of 2 (3H)-benzothiazolones. *The Journal of Organic Chemistry*, 59(6), 1574-1576. 1994, 59, 1574.
- [109]. Aichaoui, H., Thèse de doctorat en sciences pharmaceutique, Lille 2. 1991.
- [110]. Guenadil, F., & Aichaoui, H. (2003). Application of the " Fries Like" Rearrangement Using ZnCl₂ for the Synthesis of 6-Acyl-2 (3H)-benzothiazolones. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 178(8), 1703-1708.
- [111]. Chemical Society of Ethiopia. (1995). *Bulletin of the chemical society of Ethiopia* (Vol. 9). Chemical Society of Ethiopia.

PARTIE 01 : Chapitre II

APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA DFT, DOCKING MOLECULAIRE ET L'ADMET.

II.1. Introduction

Les avancées informatiques récentes ont doté la chimie d'outils numériques puissants pour la représentation et l'analyse moléculaire [1]. Parmi ces avancées, la modélisation moléculaire se distingue comme un outil essentiel, permettant aux chimistes de réaliser des études détaillées et précises des systèmes moléculaires. En effet, Cette approche est essentielle car elle offre aux chercheurs une compréhension approfondie de l'organisation structurale et des propriétés réactives des molécules. Comprendre l'architecture des assemblages moléculaires rend possible d'analyser les transformations physiques, chimiques ou biologiques qu'ils subissent, tout en rendant possible la prédiction de certaines de ces transformations. De plus, la visualisation des structures facilite considérablement l'interprétation et l'anticipation de ces processus, renforçant ainsi l'efficacité des analyses scientifiques.

La modélisation moléculaire repose sur une gamme d'approches théoriques, telles que la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et la mécanique quantique. La mécanique quantique, en particulier la théorie fonctionnelle de la densité (DFT), est un outil puissant pour explorer les propriétés électroniques et d'interaction des molécules (**Schéma II.1**). D'autre part, la modélisation occupe une place essentielle dans le secteur de la recherche en médicaments, car elle contribue à accélérer le processus de découverte de composés efficaces et à réduire les coûts associés aux essais en laboratoire et cliniques

Dans ce chapitre, nous aborderons les méthodes théoriques basées sur la théorie DFT, qui permettent d'analyser les structures géométriques de nos molécules ainsi que leur comportement d'interaction. Nous introduirons le concept général de docking moléculaire pour explorer les interactions intermoléculaires entre les ligands et les récepteurs. Nous décrirons également certains paramètres physicochimiques permettant de prédire le profil ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion), ainsi que les paramètres de toxicité, qui sont essentiels pour évaluer la sécurité et les effets potentiels des molécules nouvellement synthétisées.

II.2. La modélisation moléculaire

L'objectif principal de la modélisation moléculaire est d'approfondir la compréhension et l'exploitation des caractéristiques des molécules. Elle fournit des outils puissants pour représenter visuellement les structures moléculaires en 2D et en 3D, facilitant ainsi l'analyse de leur géométrie et de leurs interactions. Elle est également essentielle pour analyser et prédire les propriétés physiques, chimiques et électroniques des molécules [2], comme leur énergie, leur stabilité, leur polarité et leurs interactions entre molécules. Cet outil essentiel permet également de reproduire les comportements des molécules, d'analyser leurs modifications dans divers milieux et de représenter leurs interactions avec d'autres molécules, en particulier dans le contexte des liaisons ligand-récepteur.

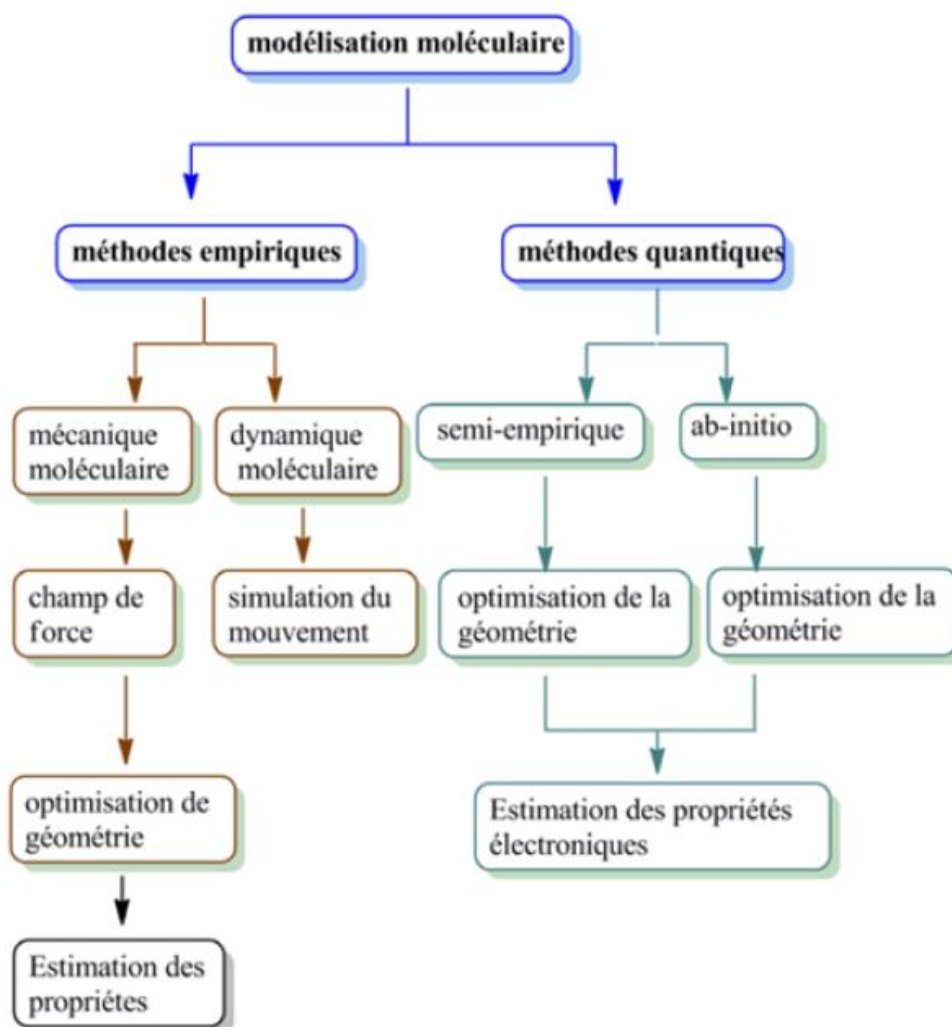


Schéma II. 1 Les différentes méthodes et étapes de la modélisation.

II.3. Aspects de la chimie théorique et méthodologies employées dans notre approche

II.3.1. Approche théorique basée sur la théorie des orbitales moléculaires de frontière

Les orbitales moléculaires frontière se composent de deux types spécifiques, L'orbitale HOMO, qui est le niveau d'énergie le plus élevé et contient au moins un électron, et l'orbitale LUMO, qui est le niveau d'énergie le plus faible et est inoccupée. Ces orbitales jouent un rôle clé dans l'étude de la structure électronique d'une molécule, en permettant de prédire sa géométrie. En outre, la théorie des orbitales moléculaires (OM) vise également à expliquer la réactivité chimique en analysant la susceptibilité d'une molécule à la réactivité chimique ou à établir des interactions avec d'autres molécules.

Le chimiste japonais K. Fukui, qui a reçu le prix Nobel de chimie en 1981 pour ces travaux, a été le premier à souligner l'importance cruciale des orbitales frontières. Il a proposé une théorie visant à interpréter la régiosélectivité constatée lors des transformations impliquant les composés aromatiques. Il a montré

l'existence d'une relation entre la distribution électronique des orbitales moléculaires frontières et leur rôle dans les mécanismes réactionnels, révolutionnant ainsi notre compréhension de la réactivité des molécules [3].

Cette théorie repose sur le postulat selon lequel, Lors de l'interaction entre un nucléophile et un électrophile, le transfert électronique à l'état de transition se produit surtout entre les électrons situés sur l'orbitale moléculaire la plus occupée (HOMO) du nucléophile et l'orbitale moléculaire vacante (LUMO) de l'électrophile. Ainsi, cette interaction spécifique des orbitales frontières explique à la fois la réactivité et la régiosélectivité des réactions chimiques

II.3.2. Modèle théorique basé sur la théorie la fonctionnelle de la densité:

La théorie de la densité fonctionnelle (DFT) constitue aujourd'hui l'une des approches les plus largement utilisées dans le cadre des méthodes de mécanique quantique pour la structure électronique. Développée initialement dans les années 1920 par Thomas et Fermi, elle repose sur le concept de la densité électronique comme variable fondamentale pour décrire l'énergie d'un système. Cependant, ce n'est que dans les années 1960, grâce aux travaux de Hohenberg, Kohn et Sham [4], que son cadre théorique a été pleinement formalisé, rendant la DFT plus pratique et efficace pour la modélisation de systèmes complexes.

Les années 1980 ont marqué un tournant avec les travaux de R.G. Parr, qui a enrichi la théorie en proposant une nouvelle approche visant à affiner l'interprétation des concepts chimiques. Cette avancée a rapidement fait de la DFT une méthode de référence essentielle dans l'analyse de la réactivité et de la sélectivité [5]. Elle repose sur l'analyse des descripteurs électroniques : les descripteurs globaux décrivent la réactivité d'une molécule [6-8], tandis que les descripteurs locaux fournissent des informations précises permettant d'expliquer la sélectivité des réactions.

II.3.2.1. Descripteurs globaux:

Les propriétés générales de la molécule sont définies par des descripteurs globaux, sans tenir compte des variations spécifiques ou des particularités locales des atomes ou des sites réactifs. Ces paramètres offrent une perspective globale de la réactivité chimique et sont indispensables pour évaluer des caractéristiques telles que la stabilité moléculaire, la réactivité générale, ainsi que la capacité d'une molécule à interagir avec d'autres composés chimiques.

II.3.2.1.1. La dureté chimique (η):

La dureté chimique est un concept fondamental pour l'analyse du comportement des systèmes chimiques. Elle mesure essentiellement la résistance à la déformation ou à la polarisation d'un nuage d'électrons

composé d'atomes, d'ions ou de molécules lorsqu'il est soumis à une légère perturbation au cours d'une réaction chimique [9].

La dureté chimique globale d'une molécule est calculée en déterminant l'écart d'énergie entre les orbitales les plus hautes occupées (HOMO) et les plus basses inoccupées (LUMO). L'expression mathématique de cette dureté peut être formulée comme suit :

$$\eta = (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})/2$$

II.3.2.1.2. L'électronégativité (χ)

La mesure de l'électronégativité quantifie la capacité d'un atome à capter des électrons lors de la création de liaisons avec un élément différent [9]. L'électronégativité est définie comme une réduction du potentiel chimique électronique. Elle peut être calculée en utilisant les valeurs d'ionisation (I) et d'affinité électronique (A) [10].

$$\chi = (I + A)/2$$

II.3.2.1.3. Le potentiel d'ionisation (I)

Le potentiel d'ionisation connu sous le nom d'énergie requise pour retirer un électron d'un atome ou d'une molécule, correspond à l'énergie nécessaire indispensable pour extraire un électron et créer un ion positif [10]. La valeur du potentiel d'ionisation (I) est décrite comme suit [11]:

$$I = -E_{\text{HOMO}}$$

II.3.2.1.4. L'affinité électronique (A)

L'affinité électronique désigne la faculté d'un ligand à recevoir un électron spécifique provenant d'un donneur, [12, 13]. La valeur de l'affinité électronique (A) est la suivante [14]:

$$A = -E_{\text{LUMO}}$$

II.3.2.1.5. La mollesse globale

La mollesse d'une molécule, qui correspond à l'inverse de sa dureté (hardness) et représente la capacité d'une molécule à se polariser [7]. Elle est calculée à partir de la relation suivante:

$$S = 1/2\eta$$

II.3.2.1.6. Le potentiel chimique (μ)

Le potentiel de la chimie μ est utilisé pour définir la direction dans laquelle les électrons se déplacent lors d'une interaction entre deux entités moléculaires distinctes. On définit le potentiel chimique électronique comme la valeur négative de l'électronégativité d'une molécule [15].

$$\mu = E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}} / 2$$

II.3.2.1.7. L'indice d'électrophile (ω)

Par et ses collègues [16] ont établi un nouveau indicateur pour mesurer la puissance électrophile globale du composé, appelé indice d'électrophile (ω), qui évalue la diminution d'énergie d'une substance en raison du flux du passage d'électrons entre donneur et accepteur. Leur définition de l'indice d'électrophile (ω) est la suivante.

$$\omega = \mu^2 / 2\eta$$

II.3.2.2. Descripteurs locaux

Les descripteurs locaux jouent un rôle essentiel en fournissant des données spécifiques pour des régions ou des atomes particuliers au sein d'une molécule. Ces descripteurs sont cruciaux pour l'identification des sites réactifs, tels que les centres nucléophiles et électrophiles, qui influencent la réactivité d'une molécule, ainsi que pour la prédiction des sites les plus réactifs. Des études dans la littérature [17-19] ont démontré l'efficacité de ces descripteurs.

II.3.2.2.1. Indices de Fukui

La fonction de Fukui fournit des informations sur les atomes d'une molécule susceptibles de donner ou d'accepter des électrons [20,21]. Ces sites atomiques sont considérés comme les plus susceptibles de subir une attaque nucléophile ou électrophile, respectivement. Les fonctions de Fukui ont été définies comme suit [22] :

Pour l'attaque nucléophile $f^-_k = [q_k(N+1) - q_k(N)]$

Pour l'attaque électrophile $f^+_k = [q_k(N) - q_k(N-1)]$

Pour une attaque radicale $f^0_k = [q_k(N+1) - q_k(N-1)]$

Où $q(N)$, $q(N+1)$ et $q(N-1)$ sont la population électronique de l'atome k dans les systèmes neutres, cationiques et anioniques respectivement.

L'indice d'attaque nucléophile (f^+) indique la tendance d'un site atomique à accepter un électron, tandis que sa capacité à perdre un électron est déterminée par l'indice d'attaque électrophile (f^-). Les sites les plus réactifs sont ceux qui présentent les indices nucléophiles et électrophiles les plus élevés [23].

Dans certains cas, il peut être difficile de distinguer ces deux types d'interactions simultanément. Pour contourner ce problème, Morell et al [24] ont développé un nouveau descripteur, appelé descripteur dual $\Delta f(r)$, défini comme la différence entre la fonction de Fukui nucléophile et électrophile, et exprimé par :

$$\Delta f_{(k)} = f^+_k - f^-_k$$

Les sites atomiques ayant une nucléophilie plus élevée sont ceux qui présentent des valeurs positives du descripteur double ($\Delta f(r) > 0$), tandis que les valeurs négatives du descripteur dual ($\Delta f(r) < 0$) correspondent aux sites les plus électrophiles.

II.4. Docking moléculaire

La technique du docking moléculaire constitue une méthode basée sur l'informatique puissante utilisée pour anticiper et de représenter les possibles interactions potentielles entre une molécule (souvent appelée ligand), comme un substrat, un activateur ou un inhibiteur, et une protéine cible, souvent dans le but de saisir les mécanismes moléculaires d'une interaction biologique ou de créer de nouveaux composés bioactifs. Cette technique se divise en deux étapes principales (Schéma II.2):

- Positionnement du ligand : le ligand est placé dans le site actif ou un autre site spécifique de la cible protéique.
- Analyse énergétique (scoring) : les forces énergétiques possibles entre le ligand et la protéine sont analysées afin de déterminer leur affinité et leur stabilité.

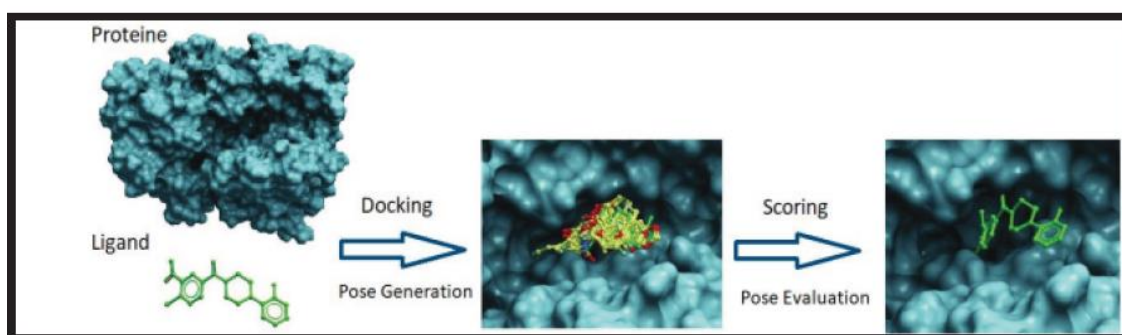


Schéma II. 2 Processus de docking moléculaire -génération et évaluation des poses du ligand.

L'utilisation d'outils et d'algorithmes au cours de ces deux phases varie selon le type de logiciel de docking employé [25]. En permettant de réduire les essais expérimentaux et de prédire l'efficacité de nouveaux composés grâce à l'identification du complexe ligand-protéine le plus stable avant les expérimentations en laboratoire, ces programmes mettent en évidence l'importance du docking dans la recherche pharmaceutique. Ce dernier joue un rôle crucial, notamment dans la sélection et l'optimisation de molécules candidates aux premières étapes du développement de nouveaux médicaments, offrant ainsi une approche nettement plus simple à appliquer, moins onéreuse et plus efficace que les approches expérimentales classiques.

Le docking peut être réalisé entre un ligand et une protéine, deux protéines, un glucide et une protéine ou encore entre l'ADN et une protéine.

II.4.1. Les approches de Docking

En restreignant la zone d'interaction entre le ligand et la protéine, la souplesse structurale du ligand permet de distinguer deux catégories de docking : le docking avec ligand rigide et celui avec ligand flexible.

II.4.1. 1. Docking avec ligand rigide:

La stratégie d'amarrage moléculaire avec ligand rigide repose sur le maintien de la configuration spatiale initiale du ligand durant la simulation, ce qui implique que ses atomes et liaisons ne subissent aucune altération. Toutefois, le ligand peut ajuster sa position et son orientation par rapport à la cible protéique en réalisant des mouvements de rotation et de translation dans la cavité active [26].

Les configurations les mieux notées sont ensuite affinées par le programme, qui explore de légères variations de ces mouvements, avec un RMSD généralement compris entre 0,5 Å et 0,75 Å.

Des logiciels spécialisés, tels que DOCK [27], sont aussi employés dans ce cadre pour un criblage hiérarchique efficace. Cette méthode rigide permet notamment de filtrer les molécules issues de la chimiothèque présentant une incompatibilité avec le site actif, par leur taille ou leur encombrement.

II.4.1. 2. Docking semi-flexible:

Le système moléculaire est divisé en deux parties : une flexible, comprenant le ligand et les résidus flexibles du centre actif de la protéine et une rigide, comprenant le reste de la protéine. Les programmes de docking semi-flexible, qui permettent de moduler la flexibilité du ligand et de certains résidus tout en maintenant une partie rigide, sont efficaces dans ce cadre. Ces programmes utilisent des méthodes stochastiques, telles que les méthodes de Monte Carlo et les algorithmes génétiques [28], pour explorer l'espace de manière non déterministe. Ces techniques sont particulièrement adaptées pour explorer une large gamme de configurations entre le ligand et le site actif, en optimisant les interactions tout en tenant compte de la flexibilité.

II.4.1. 3. Docking flexible:

Dans cette approche, la mobilité complète de la protéine est considérée de manière indirecte, ce qui permet de réduire certains effets de répulsion. Grâce à cela, le ligand peut s'insérer partiellement dans la surface protéique, provoquant des ajustements structuraux qui modifient leur configuration lors de processus enzymatiques pour s'adapter à la molécule cible.

Cela favorise la création d'interactions ciblées sans encombrement stérique, ce qui contribue à renforcer l'ajustement de surface ainsi que les liaisons hydrogène [29].

Les considérations entropiques ainsi que les modèles de type "fonction de score" sont utilisés pour estimer la force du contact protéine-ligand. Il est à noter que ces modélisations, bien que plus rapides à exécuter, offrent généralement une précision moindre [30].

II.4.2. Précision du positionnement :

L'objectif est d'identifier la conformation la plus appropriée du complexe ligand-récepteur. Cette conformation est celle qui présente l'énergie empirique la plus basse (connue sous le nom de Scoring Function). Elle est déterminée sur la base de l'étude des interactions entre les molécules [31], en utilisant l'indicateur suivant :

II.4.2.1. Écart quadratique moyen (RMSD) :

La précision du positionnement est généralement évaluée à l'aide de l'écart quadratique moyen (Root Mean Square Deviation, RMSD).

- La valeur RMSD est couramment utilisée pour valider un protocole de docking. Cette validation consiste généralement à redocker le ligand natif d'un complexe protéine-ligand de structure cristallographique connue.
- Plus la valeur de RMSD est faible, plus la précision du docking est élevée.

-**Bonne**: $\text{RMSD} \leq 2.0 \text{ \AA}$

- **Acceptable**: RMSD est comprise entre 2.0 et 3.0 Å

-**Mauvaise**: $\text{RMSD} \geq 3.0 \text{ \AA}$.

II.5. Prédiction des propriétés pharmacocinétiques (profil ADME(T))

La pharmacologie est l'étude du comportement des molécules à l'égard du corps humain, qui se compose de deux disciplines La pharmacodynamique et la pharmacocinétique [32].

- La pharmacodynamique désigne la manière dont un médicament agit au sein de l'organisme, c'est-à-dire comment il interagit avec ses cibles spécifiques
- La pharmacocinétique, quant à elle, explique comment le médicament pénètre dans l'organisme, c'est-à-dire comment l'organisme l'influence. La discipline est cruciale pour développer de nouvelles molécules à activité biologique. Il est essentiel de connaître le profil pharmacocinétique de chaque molécule, ce qui implique l'utilisation de différentes méthodes de modélisation et de prédiction afin d'en déterminer les propriétés [32]. (Schéma II. 3).

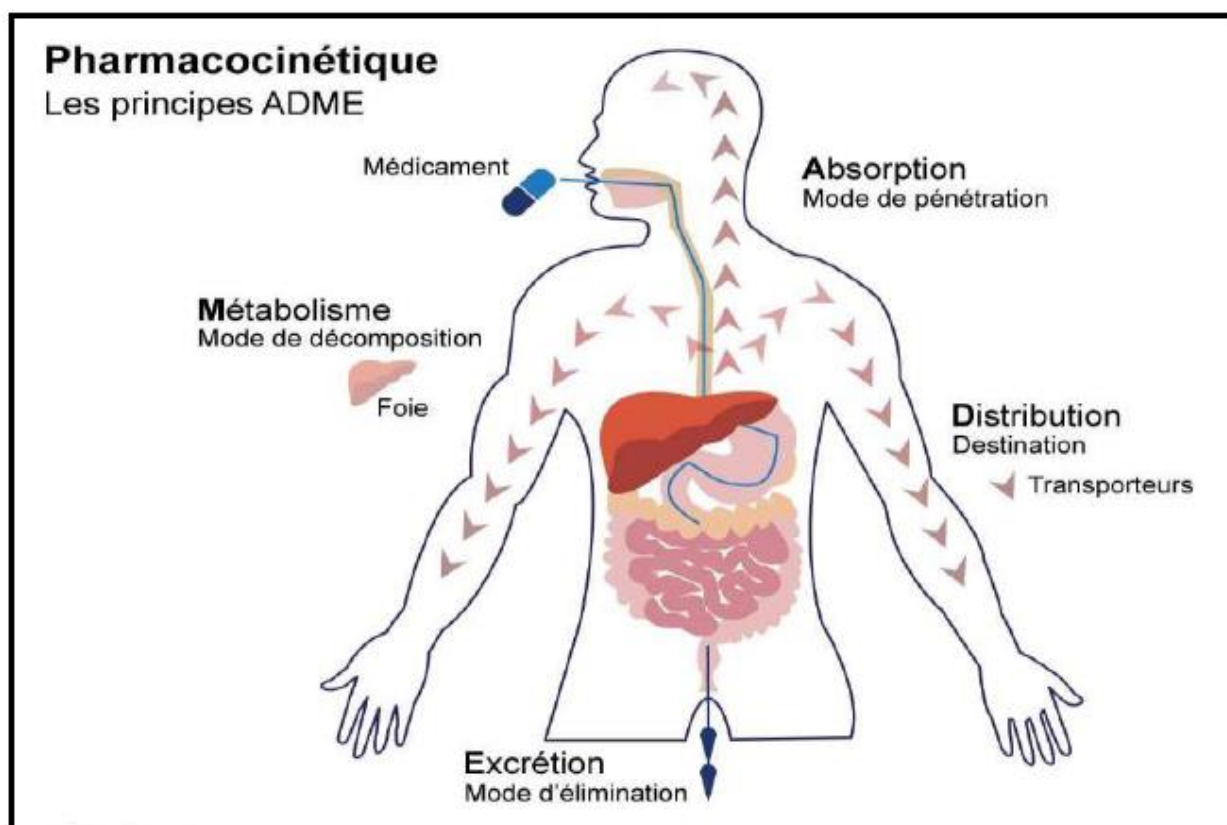


Schéma II. 3 Les étapes de la pharmacocinétique (ADME) d'un médicament dans l'organisme.

L'absorption fait référence au mécanisme par lequel un médicament atteint la circulation sanguine après administration, en quittant son site d'injection. Ainsi, il rejoint la circulation systémique, où il peut agir [33]. Les propriétés physico-chimiques de la molécule, notamment sa taille, sa liposolubilité, son état d'ionisation, ainsi que sa formulation et sa composition chimique, jouent un rôle dans ce processus. La dose administrée, la concentration, la méthode d'administration, le débit sanguin au site d'absorption et les caractéristiques particulières du site d'absorption sont d'autres facteurs déterminants [34].

La distribution d'un médicament désigne son déplacement dans l'organisme via la circulation sanguine jusqu'aux organes et tissus cibles où il produit son action thérapeutique. Ce processus est modulé par

plusieurs facteurs, notamment la solubilité du médicament, son interaction avec les protéines plasmatiques (comme l'albumine), son affinité pour certains tissus et le débit sanguin qui irrigue ces organes. La perméabilité des membranes cellulaires ainsi que les propriétés physico-chimiques du médicament influencent également l'efficacité de sa distribution [35].

Le métabolisme des substances a lieu principalement dans le foie, mais également dans les reins, les poumons, la peau et le système gastro-intestinal. Ce processus repose sur l'action d'enzymes qui modifient les substrats à l'échelle cellulaire [35].

L'excrétion est le processus par lequel le médicament et ses métabolites sont éliminés de l'organisme. Elle peut se produire de deux façons : soit par l'excrétion directe du médicament sous sa forme intacte, soit après une biotransformation métabolique qui le rend plus hydrosoluble, facilitant ainsi son élimination. Les reins jouent un rôle majeur en éliminant les substances via l'urine, tandis que le foie, principal site de biotransformation [36].

La toxicité désigne le niveau de préjudice qu'une substance chimique ou un mélange de substances peut causer à un organisme, en fonction de différents éléments tels que la quantité, la durée et la voie d'exposition [37].

II.5.1. Propriétés physico- chimiques

II.5.1. 1. Règles de Lipinski:

Lipinski a développé une série de critères, appelée règle des 5, afin d'évaluer la disponibilité orale d'un composé en se basant sur sa structure en 2D. Après avoir examiné plus de 2200 substances déjà commercialisés ou en phase de développement avancé [38], ces règles concernant les propriétés physico-chimiques ont été établies. Ces critères sont les suivants :

- - Masse moléculaire ≤ 500 Da.
- - $\text{Log } P \leq 5$.
- - Nombre de donneurs de liaisons hydrogène (atomes H liés à O ou N) ≤ 5 .
- - Nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (atomes O et N) ≤ 10 .
-

II.5.1. 2. Règles de VEBER

Pour évaluer la biodisponibilité d'une molécule, Veber et ses collaborateurs ont proposé deux critères supplémentaires, indépendants de ceux définis par Lipinski [39] :

- Un nombre maximal de liaisons rotatives fixé à 10.
- Une surface polaire topologique (TPSA) ne dépassant pas $140 \text{ \AA}^2$.

II.5.2. Propriétés pharmacocinétiques

II.5.2. 1. Absorption Gastro-Intestinale (GI)

Le test GI, connu sous le nom de test de "perméabilité gastro-intestinale", permet d'évaluer les caractéristiques pharmacocinétiques d'un médicament. Il évalue l'absorption du médicament par les intestins et son effet sur le corps après une prise orale. Ce test est essentiel dans les études précliniques des médicaments, car il permet d'obtenir des données essentielles sur la biodisponibilité du médicament et sur la vitesse et l'efficacité de son absorption dans le système digestif [40].

II.5.2. 2. Barrière hémato-encéphalique (BBB)

Le test BBB (Blood-Brain Barrier) permet d'analyser dans quelle mesure la barrière hémato-encéphalique est traversable. Il vise à déterminer l'aptitude d'un médicament à traverser cette barrière et à pénétrer le cerveau. La protection du cerveau contre les substances potentiellement dangereuses présentes dans le sang est assurée par la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, il est essentiel que le médicament puisse franchir cette barrière afin de développer des traitements pour le système nerveux central [41].

II.5.2. 3. L'inhibition des CYP450

Est un test qui permet d'évaluer l'effet d'un médicament particulier sur les enzymes hépatiques appelées cytochrome P450 (CYP450). L'activité de ces enzymes est essentielle dans le métabolisme des médicaments, car elles décomposent les substances en molécules plus petites et plus faciles à éliminer [42]. Il existe différents types d'enzymes CYP4, chacune ayant un ensemble spécifique de substrats et de fonctions. Voici les 5 principales :

- CYP3A4 : C'est l'enzyme la plus répandue dans le foie, responsable du métabolisme d'un large éventail de médicaments.
- CYP2D6 : Impliquée dans le métabolisme de nombreux médicaments psychotropes et de traitements cardiaques.
- CYP2C9 : Impliquée dans la dégradation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de certains anticoagulants.
- CYP2C19 : Participe au métabolisme de certains médicaments antiépileptiques et antidépresseurs.
- CYP1A2 : Contribue au métabolisme de substances comme la caféine et de certains médicaments psychiatriques.

Lorsqu'un médicament bloque l'activité des enzymes CYP450, il peut perturber le métabolisme d'autres médicaments traités par ces mêmes enzymes, entraînant une augmentation de leur concentration. Cela peut provoquer des interactions médicamenteuses néfastes et des risques de toxicité [43,44].

Références bibliographiques

- [1]. Rai, B. (Ed.). (2012). *Molecular modeling for the design of novel performance chemicals and materials* (p. 27). Boca Raton, FL: CRC Press.
- [2]. Santos, C. B., Lobato, C. C., Braga, F. S., Morais, S. S., Santos, C. F., Fernandes, C. P., ... & Carvalho, J. C. (2014). Application of Hartree-Fock method for modeling of bioactive molecules using SAR and QSPR. *Computational Molecular Bioscience*, 4(1), 1.
- [3]. Seeman, J. I. Kenichi Fukui, Frontier Molecular Orbital Theory, and the Woodward-Hoffmann Rules. Part III. Fukui's Science and Technology.
- [4]. Sahni, V. (2004). The Hohenberg-Kohn theorems and kohn-sham density functional theory. In *Quantal Density Functional Theory* (pp. 99-123). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- [5]. Geerlings, P., De Proft, F., & Langenaeker, W. (2003). Conceptual density functional theory. *Chemical reviews*, 103(5), 1793-1874.
- [6]. Matsunaga, N., Rogers, D. W., & Zavitsas, A. A. (2003). Pauling's electronegativity equation and a new corollary accurately predict bond dissociation enthalpies and enhance current understanding of the nature of the chemical bond. *The Journal of Organic Chemistry*, 68(8), 3158-3172..
- [7]. Pearson, R. G. *Chemical Hardness—Applications from Molecules to Solids.*, VCH Wiley, 1997.
- [8]. Parr, R. G., Szentpály, L. V., & Liu, S. (1999). Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924.
- [9]. Pearson, R. G. (1986). 1: CAS: 528: DyaL2sXitlGjtg% 3D% 3D. vol. 83. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 8440.
- [10]. Pauling, L. (1960). *The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: an introduction to modern structural chemistry* (Vol. 18). Cornell university press.
- [11]. Mme ZERAIBI Kahina, M. A. W. (2020). *INITIATION À UNE ÉTUDE THÉORIQUE PAR DRX ET DFT D'UNE BASE DE SCHIFF DÉRIVÉ DE DHA* (Doctoral dissertation, Faculté des Sciences et Technologies).
- [12]. Bouchelouh, S., & Hala, A. (2020). *Etude théorique des propriétés physico-chimiques des flavonoïdes d'une plante (salvia officinalis)* (Doctoral dissertation, University of Jijel).
- [13]. Lamchouri, F., Toufik, H., Elmalki, Z., Bouzzine, S. M., Ait Malek, H., Hamidi, M., & Bouachrine, M. (2013). Quantitative structure–activity relationship of antitumor and neurotoxic β -carbolines alkaloids: nine harmine derivatives. *Research on Chemical Intermediates*, 39(5), 2219-2236..
- [14]. Foresman, J. B., Keith, T. A., Wiberg, K. B., Snoonian, J., & Frisch, M. J. (1996). Solvent effects. 5. Influence of cavity shape, truncation of electrostatics, and electron correlation on ab initio reaction field calculations. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(40), 16098-16104.

- [15]. Parr, R. G., Donnelly, R. A., Levy, M., & Palke, W. E. (1978). Electronegativity: the density functional viewpoint. *The Journal of chemical physics*, 68(8), 3801-3807. [16]. Weinhold, F. (2005). Natural bond orbital analysis of photochemical excitation, with illustrative applications to vinox radical. *MOLECULAR AND SUPRAMOLECULAR PHOTOCHEMISTRY*, 13, 393.
- [17]. Parr, R. G., & Yang, W. (1984). Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, 106(14), 4049-4050. [18]. Yang, W., Parr, R. G., & Pucci, R. (2017). Electron density, Kohn–Sham frontier orbitals, and Fukui functions. In *Correlations in Condensed Matter under Extreme Conditions: A tribute to Renato Pucci on the occasion of his 70th birthday* (pp. 303-306). Cham: Springer International Publishing.
- [19]. Perdew, J. P., Parr, R. G., Levy, M., & Balduz Jr, J. L. (1982). Density-functional theory for fractional particle number: Derivative discontinuities of the energy. *Physical Review Letters*, 49(23), 1691.
- [20]. Ceylan, Ü., Çapan, A., Yalçın, Ş. P., Sönmez, M., & Aygün, M. (2017). Vibrational spectroscopic and thermo dynamical property studies, Fukui functions, HOMO-LUMO, NLO, NBO and crystal structure analysis of a new Schiff base bearing phenoxy-imine group. *Journal of Molecular Structure*, 1136, 222-230.
- [21] Demircioglu, Z., Kastas, C. A., & Buyukgungor, O. (2015). Theoretical analysis (NBO, NPA, Mulliken Population Method) and molecular orbital studies (hardness, chemical potential, electrophilicity and Fukui function analysis) of (E)-2-((4-hydroxy-2-methylphenylimino) methyl)-3-methoxyphenol. *Journal of Molecular Structure*, 1091, 183-195.
- [22] Mi, H., Xiao, G., & Chen, X. (2015). Theoretical evaluation of corrosion inhibition performance of three antipyrine compounds. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1072, 7-14.
- [23] Lgaz, H., Bhat, K. S., Salghi, R., Jodeh, S., Algarra, M., Hammouti, B., ... & Essamri, A. (2017). Insights into corrosion inhibition behavior of three chalcone derivatives for mild steel in hydrochloric acid solution. *Journal of Molecular Liquids*, 238, 71-83.
- [24] Morell, C., Grand, A., & Toro-Labbé, A. (2006). Theoretical support for using the $\Delta f(r)$ descriptor. *Chemical Physics Letters*, 425(4-6), 342-346.
- [25] Martz, F. (2014). Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
- [26] Kuntz, I. D., Blaney, J. M., Oatley, S. J., Langridge, R., & Ferrin, T. E. (1982). A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. *Journal of molecular biology*, 161(2), 269-288.
- [27] Hirayama, K., Aoki, S., Nishikawa, K., Matsumoto, T., & Wada, K. (2007). Identification of novel chemical inhibitors for ubiquitin C-terminal hydrolase-L3 by virtual screening. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(21), 6810-6818.
- [28] Mitchell M., (1996). An introduction to genetic algorithms. First MIT Press paperback edition, Massachusetts Institute of Technology, London, England, 143p.
- [29] Vogt A. D., Cera E. D., (2013). Conformational selection is a dominant mechanism of ligand binding. *Biochemistry*, 52: 5723-5729. <https://doi.org/10.1021/bi400929b>.

- [30] Ferrari, A. M., Wei, B. Q., Costantino, L., & Shoichet, B. K. (2004). Soft docking and multiple receptor conformations in virtual screening. *Journal of medicinal chemistry*, 47(21), 5076-5084.
- [31] Irwin J., (2008). Community benchmarks for virtual screening. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 22(3-4): 193-199. <https://doi.org/10.1007/s10822-008-9189-4>.
- [32] Teorell, T. (1937). Kinetics of distribution of substances administered to the body, II: The intravascular modes of administration. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 57, 226– 4.
- [33] Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2007). Rang and Dale's pharmacology (th ed). Churchill Livingstone.
- [34] Gm, C. (2018). Pharmacology, Part 1: Introduction to Pharmacology and Pharmacodynamics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(2). <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199588>.
- [35] David E. Golan, et al. (2012). Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy, 3e Medical Education Health Library.
- [36] Garza, A. Z., Park, S. B., & Kocz, R. (2023). Drug Elimination. In StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547662/>.
- [37] Robin Campbell. (2020). International Online Medical Council (IOMC). International Online Medical Council. <https://www.iomcworld.org/>.
- [38] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25.
- [39] KHELIL Ida, H. F. Etude QSAR des dérivés de la coumarine comme inhibiteur de la monoamine oxydase B.
- [40] Abdelrheem, D. A., Rahman, A. A., Elsayed, K. N., Abd El-Mageed, H. R., Mohamed, H. S., & Ahmed, S. A. (2021). Isolation, characterization, in vitro anticancer activity, dft calculations, molecular docking, bioactivity score, drug-likeness and admet studies of eight phytoconstituents from brown alga sargassum platycarpum. *Journal of molecular structure*, 1225, 129245.
- [41] Eswaramoorthy, R., Hailekiros, H., Kedir, F., & Endale, M. (2021). In silico molecular docking, DFT analysis and ADMET studies of carbazole alkaloid and coumarins from roots of clausena anisata: a potent inhibitor for quorum sensing. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 13-24.
- [42] Das, P., Majumder, R., Mandal, M., & Basak, P. (2021). In-Silico approach for identification of effective and stable inhibitors for COVID-19 main protease (Mpro) from flavonoid based phytochemical constituents of Calendula officinalis. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(16), 6265-6280.
- [43] Correia, M. A., & Ortiz de Montellano, P. R. (2005). Inhibition of cytochrome P450 enzymes. *Cytochrome P*, 450, 247-322.
- [44] Pelkonen, O., Mäeenpää, J., Taavitsainen, P., Rautio, A., & Raunio, H. (1998). Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica*, 28(12), 1203-1253.

PARTIE 02 :

RESULTATS ET DISCUSSION

PARTIE 02 : Chapitre III

SYNTHESE DE DERIVES DE N-ACYL-6- CHLORO-2-(3H)-BENZOXAZOLONE

III.1. Introduction

Le premier but de notre travail concerne la préparation d'une nouvelle série de N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolones, réalisée par une méthode simple et efficace en recourant l'oxyde de zinc comme catalyseur. Ce dernier permet d'éviter l'utilisation de solvants nocifs, d'accroître le rendement énergétique et de réduire l'emploi de réactifs toxiques pour l'environnement [1,2]. De plus, l'oxyde de zinc assure une bonne sélectivité et permet de réaliser les réactions à température ambiante, diminuant ainsi la consommation d'énergie [3-7].

Les caractéristiques structurales essentielles de ces composés concernent la nature des groupements acyles liés à l'atome d'azote de l'hétérocycle oxazolinonique, qui peuvent être aliphatiques, arylaliphatiques ou aromatiques, ainsi que le substituant portant en position 6 du noyau aromatique de la 2-(3H)-benzoxazolone, qui est un atome de chlore (Cl). Ces structures sont représentées dans la **Figure III.1**.

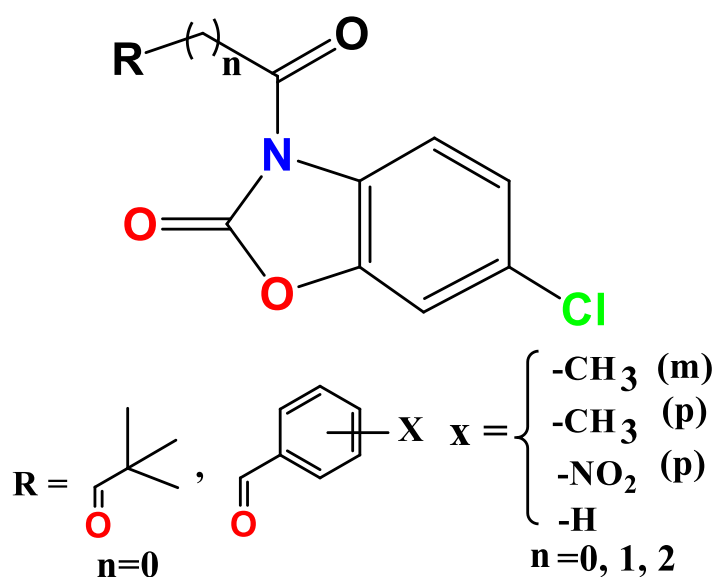


Figure III. 1. Structure des nouveaux dérivés de N-Acyl-6-Chloro-2-(3H)-Benzoxazolone.

III.2. Synthèse de N-Acyl-6-Chloro-2-(3H)-benzoxazolone

La synthèse de ces composés repose sur une réaction de N-acylation de la 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone avec un chlorure d'acide utilisé en quantité équimolaire, en présence de l'oxyde de zinc (ZnO) comme catalyseur, à température ambiante. Pour l'obtention de cette série de composé, la 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone a été employée comme matière première de départ.

III.2.1. Préparation du produit de départ : 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone

Selon la voie de synthèse A (**Schéma III.1**), la 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone peut être obtenue par substitution électrophile sur le noyau aromatique de la 2-(3H)-benzoxazolone, en présence de N-chlorosuccinimide dans l'eau, avec l'acide sulfurique (40 %) comme catalyseur [8-10]. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 10 heures. Dans ces conditions, le produit est isolé avec un rendement acceptable de 59 %.

Une seconde voie de synthèse (voie B, **Schéma III.1**) permet de synthétiser ce dérivé avec un excellent rendement de 89 %, par fusion du 5-chloro-2-aminophénol en présence d'urée, à une température de 180 °C pendant 4 h, en appliquant la méthode décrite par Heise et al [11]. Cette méthode de synthèse a été retenue dans notre laboratoire, car elle constitue une voie plus efficace et plus rapide pour la préparation de la 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone.

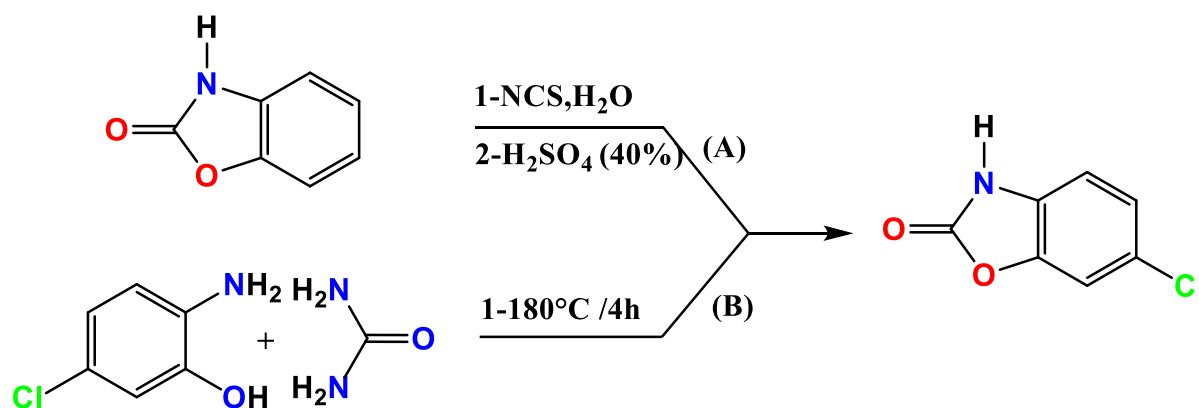


Schéma III. 1. Voies de synthèse de la 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone.

La structure du composé synthétisé a été élucidée par spectroscopies de RMN ¹H et ¹³C. L'analyse du spectre RMN du proton (RMN ¹H) montre la présence d'un signal caractéristique vers $\delta = 11,89$ ppm correspondant au proton de la fonction amide (-NH-) du cycle oxazolinonique. En spectroscopie du carbone 13 (RMN ¹³C), l'apparition d'un pic attribué au carbonyle du cycle du oxazole vers $\delta = 154,11$. Ces résultats spectroscopiques montrent que la structure du composé synthétisé est correspond aux résultats décrits dans la littérature [12].

III.2.2. Optimisation des conditions de synthèse

En vue d'optimiser les conditions de la réaction de N-acylation de la 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone en présence de ZnO comme catalyseur, en utilisant des halogénures d'acides comme agents acylants (**Schéma III.2**), Dans un premier temps, nous avons étudié la réaction de N-benzoylation comme modèle. Pour ce faire, nous avons fait varier la nature du solvant, la durée et la température de la réaction. Les essais réalisés avec différents solvants organiques (CH₃CN, CHCl₃, CH₂Cl₂) ont montré des résultats peu reproductibles, le produit étant obtenu avec des rendements très faibles **Tableau III.1**.

Tableau III. 1. Optimisation des conditions de la réaction de N-benzoylation de la 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone.

N°	Solvant	Température (°C)	Temps (min)	Rdt (%)
1	CH ₃ CN	(T.a)	180	0
2	CH ₃ CN	Reflux	180	26
3	CHCl ₃	(T.a)	180	35
4	CHCl ₃	Reflux	180	39
5	CH ₂ Cl ₂	(T.a)	180	32
6	CH ₂ Cl ₂	Reflux	180	49
7	Aucun	(T.a)	5	98

En l'absence de solvants organiques, le milieu réactionnel favorise un taux de collision plus élevé entre les réactifs et le catalyseur, ce qui contribue à améliorer l'efficacité du processus. Les sites actifs, à la fois basiques et acides de Lewis, présents à la surface de l'oxyde de zinc, jouent un rôle clé dans cette amélioration. Ils se coordonnent avec le groupe carbonyle du chlorure d'acyle, augmentant ainsi l'électrophilie de l'atome de carbone. Cette double activation simultanée du site électrophile et nucléophile facilite l'attaque nucléophile, entraînant par conséquent une amélioration significative du rendement de la réaction **[13-17]**.

L'application de ces nouvelles conditions expérimentales optimisées nous a permis d'introduire rapidement une diversité moléculaire sur l'atome d'azote de la 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone **Schéma III.1**.

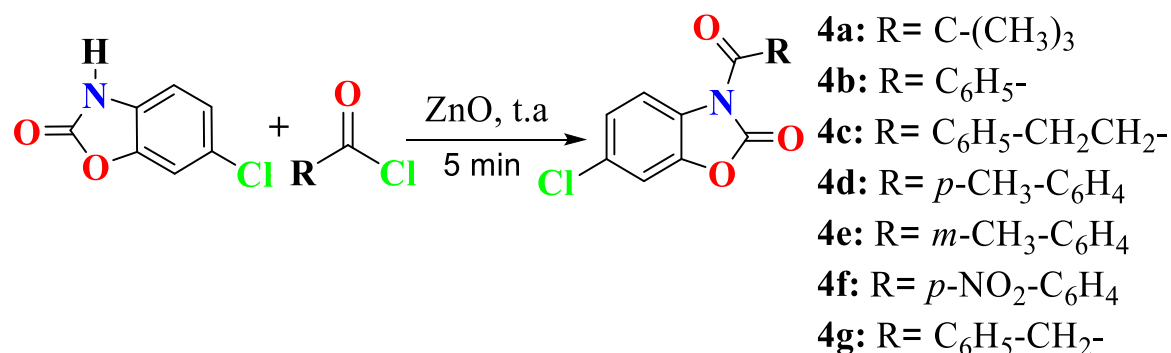
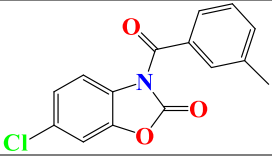
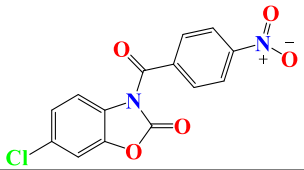
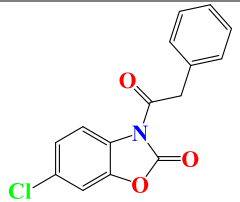


Schéma III. 2. La procédure de synthèse des nouveaux dérivés de N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone.

En effet, cette nouvelle voie de synthèse nous a permis de récupérer directement les produits finaux par l'addition d'un volume de dichlorométhane (CH₂Cl₂) au milieu réactionnel. Après filtration, évaporation et recristallisation dans l'éthanol, les composés synthétisés 4 (a-g) ont été obtenus avec des rendements élevés. La pureté de cette série de composés a été vérifiée par CCM et par HPLC. Les rendements et les propriétés physico-chimiques de cette nouvelle série sont rapportés dans le **Tableau III. 2**.

Tableau III. 2. Caractéristiques physiques de la nouvelle série de N-acyl-6-chloro-2(3H)-benzoxazolones synthétisées.

Composé	Structure	T _f (°C)	Temps (min)	Rdt (%)
4a		189–190	5	99
4b		164	5	96
4c		126	5	74
4d		149-150	5	68

4e		109-110	5	95
4f		148-149	5	83
4g		169	5	98

III.2.3. Mécanisme de formation de N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone

La formation de N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone à partir de la 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone et du chlorure d'acyle en présence de ZnO peut être décrite par le mécanisme général en **Schéma III. 3**.

- **Activation de l'électrophile :**

Les sites acides de Lewis à la surface de l'oxyde de zinc se coordonnent au groupe carbonyle du chlorure d'acyle, augmentant ainsi l'électrophilie du carbone carbonylé et facilitant son attaque par l'azote nucléophile de la 6-chloro-2(3H)-benzoxazolone.

- **Activation du nucléophile :**

Les sites basiques de l'oxyde de zinc (ZnO) interagissent avec le proton de l'azote de la 6-chloro-2(3H)-benzoxazolone, augmentant ainsi sa nucléophilie.

- **Attaque nucléophile**

L'azote activé attaque le carbone électrophile du chlorure d'acyle, formant un intermédiaire tétraédrique instable.

L'élimination de HCl à partir de l'intermédiaire tétraédrique conduit à la formation du N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone, tandis que le catalyseur ZnO est régénéré et peut participer à un nouveau cycle réactionnel.

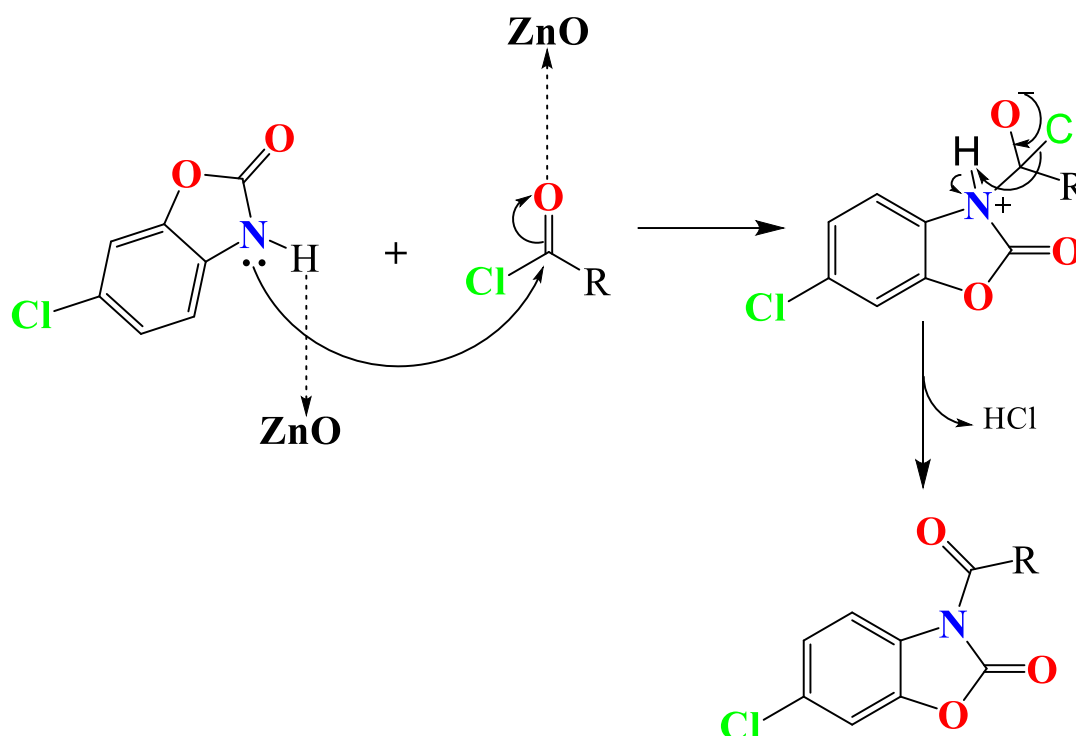


Schéma III. 3. Mécanisme réactionnel de la formation de N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone.

III.2.4. Caractérisations spectrales des produits

Les caractéristiques structurales essentielles de ces composés concernent la nature des groupements acyles liés à l'atome d'azote de l'hétérocycle oxazolinonique, qui peuvent être aliphatiques, arylaliphatiques ou aromatiques, ainsi que le substituant portant en position 6 du noyau aromatique de la 2-(3H)-benzoxazolone, qui est un atome de chlore (Cl). Ces structures sont représentées dans la (**Figure III.1**).

L'ensemble des composés synthétisés ont été caractérisés par des données spectroscopiques (^1H , ^{13}C) RMN, IR ainsi que par spectrométrie de masse (MS). Les spectres infrarouges des produits 4(a-g) révèlent la disparition de la bande d'absorption située vers 3500 cm^{-1} , correspondant à la liaison (N-H) de la fonction amide du cycle oxazolinonique de la 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone. L'apparition des bandes d'absorption dans les régions $1795\text{--}1886\text{ cm}^{-1}$ et $1721\text{--}1795\text{ cm}^{-1}$ a été attribuée respectivement aux vibrations d'élongation du groupement carbonyle (C=O) du cycle oxazole et du carbonyle (C=O) de la fonction amide. En spectrométrie de RMN ^1H et ^{13}C , la formation des groupements acyles dans tous les composés synthétisés 4(a-g) a été confirmée par la disparition du signal (N-H) vers 11,89 ppm et l'apparition des nouveaux signaux observés dans la région 160 et 178,7 ppm, attribués aux carbones carbonyles des fonctions acyles confirmant la formation des produits.

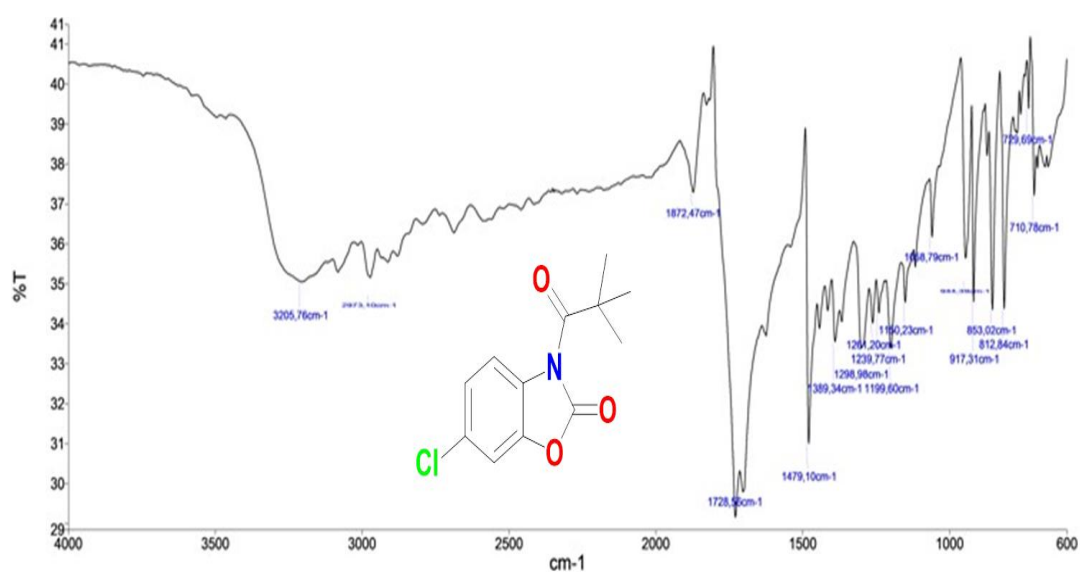
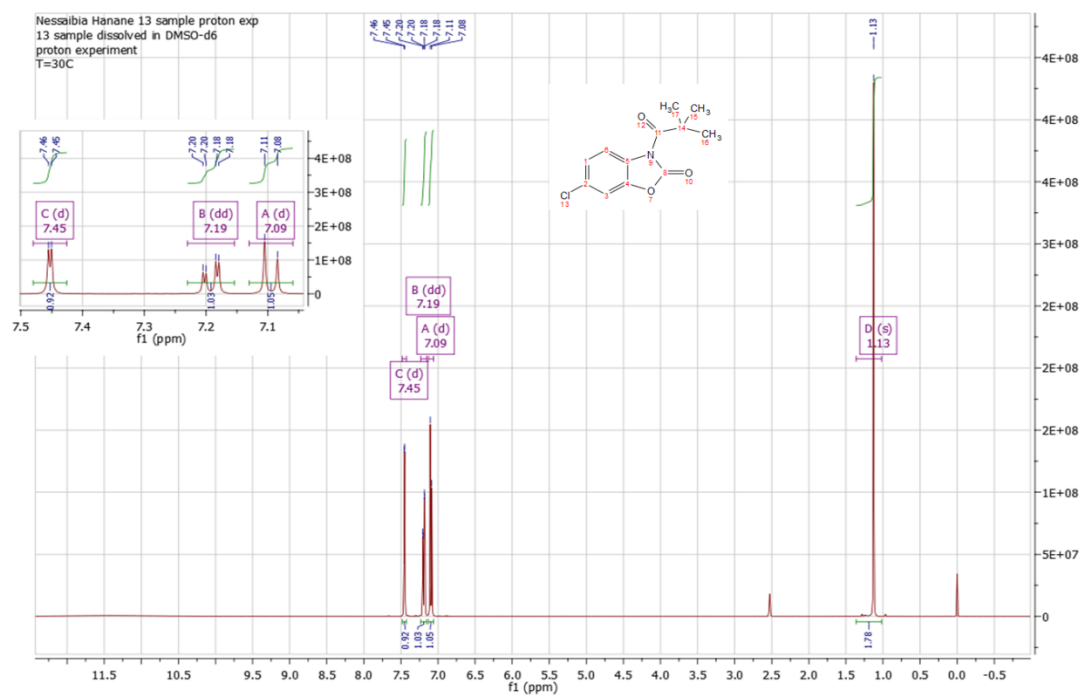


Figure III. 2. Spectre IR du composé 4a

Figure III. 3. Spectre RMN ¹H du composé 4a

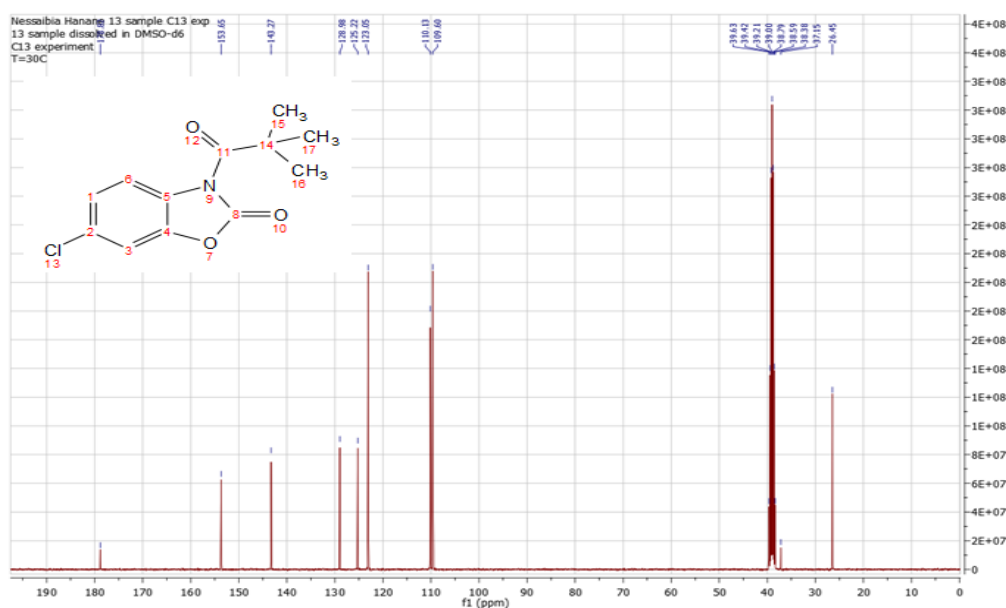


Figure III.4. Spectre RMN ^{13}C du composé **4a**

III. 3. PARTIE EXPERIMENTALE

III. 3. 1. Notes techniques

III.3. 1. 1 Appareillage, techniques d'analyses

❖ Point de fusion

L'appareil Banc Kofler a été utilisé pour déterminer les points de fusion de tous les composés obtenus.

❖ Chromatographie

L'évolution de la réaction et la pureté des produits ont été contrôlées par chromatographie sur couche mince (CCM), en utilisant des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (type 60 F₂₅₄ (250mm), E. Merck, Darmstadt, Allemagne, réf. 5735). Solvants de migration et un mélange à base d'acétate d'éthyle/cyclohexane (70:30). La révélation des produits synthétisés a été réalisée à l'aide d'une lampe UV à (254 nm).

❖ Chromatographie en phase gazeuse -Spectrométrie de masse GC-MS :

L'analyse GC-MS a été réalisée sur un spectromètre Shimadzu GCMS-QP2020 équipé d'une colonne capillaire Rxi®-5 ms (30 m × 0,25 mm, film de 0,25 μm). L'échantillon (0,5 μL dilué dans le dichlorométhane) a été injecté en mode split. Les températures de l'injecteur et du

détecteur étaient respectivement de 250 °C et 270 °C. Le programme thermique consistait en une montée de 120 °C à 270 °C à un débit 10 °C/min, avec des paliers de 2 minutes aux extrémités.

Le gaz porteur utilisé était l'hélium (pureté 99,995 %) avec un débit fixé à 1 mL/min. Les réglages du spectromètre de masse se détaillent comme suit : tension d'ionisation réglée à 70 eV, avec une température de la source ionique maintenue à 200 °C, et acquisition des spectres massiques obtenus via une ionisation électronique dans une plage de 45 à 600 m/z.

❖ Infrarouge

Les spectres infrarouges ont été obtenus à l'aide d'une dispersion du produit dans des pastilles de (KBr), en utilisant un spectromètre de marque Perkin-Elmer modèle 457. Les bandes caractéristiques sont données selon leur position en cm^{-1} .

❖ Résonance magnétique nucléaire

Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été obtenus à l'aide d'un spectromètre Brüker opérant à 400 MHz (400 MHz pour ^1H , 101 MHz pour ^{13}C) en utilisant le CDCl_3 ou $\text{DMSO}-d_6$ comme solvants résiduels. Les valeurs de déplacement chimique (δ) sont exprimées par en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) comme standard interne. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz), les multiplicités sont données comme suit: (s) pour singulet, (d) pour doublet, (dd) pour doublet dédoublé, (t) pour triplet, (q) pour quadruplet et (m) pour multiplet.

III. 3. 2. Méthodes de synthèse :

III. 3. 2. 1. Préparation des matières premières:

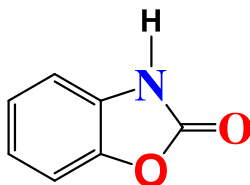
Les composés 2-(3H)-benzoxazolone et 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone ont été précédemment rapportés et préparés tel que décrits dans la littérature. Leurs propriétés physicochimiques et analytiques sont en accord avec les données de la littérature [18-25].

III. 3. 2. 1. 1. Préparation de la 2-(3H)-benzoxazolone

Dans un ballon de 500 ml, 36 g (0,6 mol) d'urée et 21,82 g (0,2 mol) de 2-aminophénol ou 2-aminothiophénol 25,23 g (0,2 mol) sont introduits. Le mélange réactionnel a été chauffé sous agitation à une température de 180°C pendant 3 heures. Après refroidissement, ajouter au

mélange réactionnel de l'eau acidifiée puis agiter pendant 30 minutes. Le précipité obtenu a été filtré à travers un entonnoir de Büchner, lavé à l'eau, séché et recristalliser dans le cyclohexane.

2-(3H)-benzoxazolone



Masse molaire = 135,12 g/mol; **Formule brute** : $C_7H_5NO_2$; **Aspect**: Poudre biege; **Rdt** = 89%, **Tr**: 136–138°C.

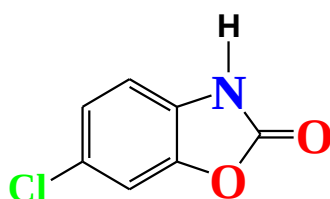
III. 3. 2. 1. 2. Préparation de la 6-Chloro-2-(3H)-benzoxazolone.

III. 3. 2. 1. 2. 1. Mode opératoire -1.

Dans un ballon rodé de 250 ml contenant 20 ml d'eau distillée, introduire (1 mmole) de 2-(3H)-benzoxazolone et (1,5 mmole) de chlorosuccinimide. Chouffer à reflux sous agitation dans un bain d'huile à une température de 80°C puis introduire (2 mmole) d'acide sulfurique (H_2SO_4 , 40%). Laisser le mélange réactionnel sous agitation pendant 10 heures. Après refroidissement, ajouter 30 ml d'eau distillée. Agiter pendant 30 minutes. Filtrer le précipité, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans le Toluène (Rdt = 64%).

III. 3. 2. 1. 2. 2. Mode opératoire -2.

Dans un ballon de 250 ml, 36 g (0,6 mol) d'urée et 28,71 g (0,2 mol) de 5-chloro-2-aminophénol sont introduits. Le mélange a été chauffé sous agitation à 180°C pendant 4 heures. Après refroidissement, ajouter au mélange réactionnel de l'eau acidifiée sous agitation magnétique. Le précipité obtenu a été filtré à travers un entonnoir de Büchner, lavé à l'eau, séché et recristalliser dans l'éthanol (Rdt = 89%).

6-Chloro-2-(3H)-benzoxazolone

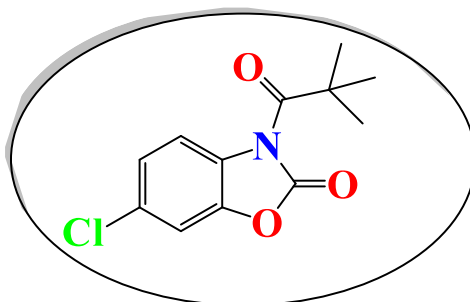
Masse molaire = 169.56 g/mol; **Formule brute** : $C_7H_4ClNO_2$; **Aspect**: poudre blanche; **Tr**: 192–193 °C. **IR (KBr)**: ν (cm^{-1})= 3278 (NH), 1731 (C=O) oxazolinonique, 1610 (C=C) aromatique. **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)**: δ (ppm) = 7.09 (d, J = 8.01 Hz, 1H, Ar-H), 7,37 (d, J = 7.96 Hz, 1H, Ar-H), 7,61 (s, 1H, Ar-H), 11,89 (s, 1H, NH), **^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- *d*6)**: δ (ppm) = 110.18, 110.29, 123.53, 125.73, 129.30, 143.73, 154.11.

III.3. 2. 2. Procédure générale de la synthèse des 6-chloro-N-acyl-2-(3H)-benzoxazolones :

Dans un ballon rodé de 250 ml contenant un mélange de 0,08 g (1 mmol) d'oxyde de zinc anhydre et 0,08 g (2 mmol) de 6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone ajouter lentement et sous agitation magnétique (2,5 mmol) de chlorure d'acide. Le milieu réactionnel est agité à la température ambiante pendant cinq minutes. Ajouter par la suite au mélange réactionnel un volume de 20 ml de dichlorométhane (CH_2Cl_2). La phase organique est lavée avec une solution diluée de carbonate de sodium ($NaHCO_3$) (5 %), séchée sur du sulfate de sodium ($NaSO_4$), le solvant est évaporé, le précipité obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

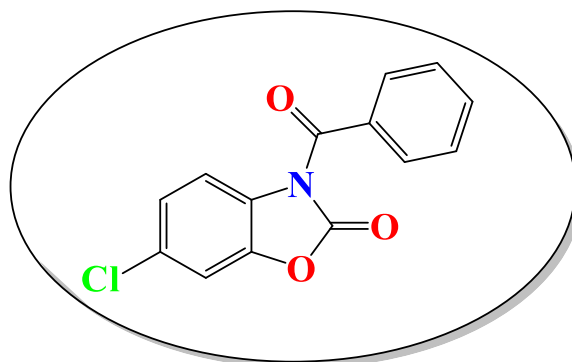
III. 3. 2. 2.1. Caractéristiques physicochimiques des produits synthétisés

6-Chloro-3-trimethylacetyl-2-(3H)-benzoxazolone (4a)

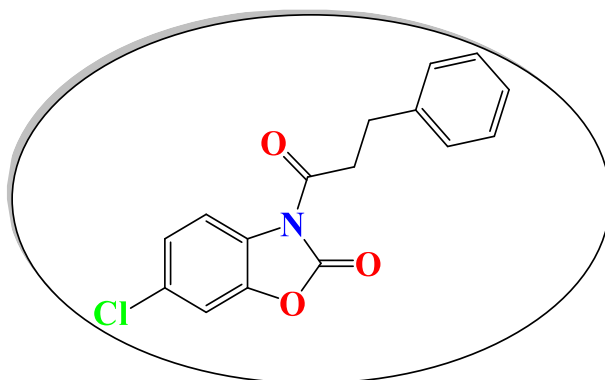


Masse molaire = 253,68 g/mol; **Formule brute** : $C_{12}H_{12}ClNO_3$; **Aspect**: poudre blanche ; **Rdt** = 99%, **T_f**: 189–190 °C. **IR (KBr)**: ν (cm^{-1})= 2973.50 (CH_3), 1728.55 (C=O) cétonique, 1872.47 (C=O) oxazolinonique, 1479.10 (C=C) aromatique. **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)**: δ (ppm) = 1,13 (s, 9H, 3 CH_3), 7,09 (d, J = 8.3 Hz, 1Ar-H), 7,19 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2 Hz, 1Ar-H), 7,45 (d, J = 1.9 Hz, 1Ar-H), **^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- *d*6)**: δ (ppm) = 26.45, 37.15, 109.60, 110.13, 123.05, 125.22, 128.98, 143.27, 153.65, 178.7. **Spectrométrie de masse (MS)**: MS: m/z [M⁺] 254.96.

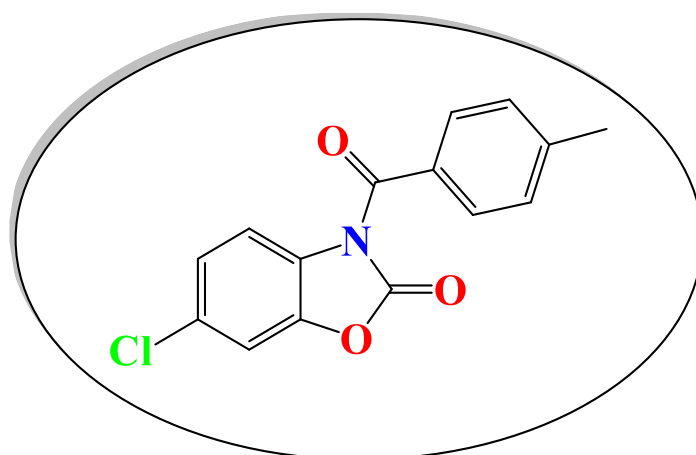
6-Chloro-3-benzoyl-2-(3H)-benzoxazolone (4b).



Masse molaire = 273,67 g/mol, $C_{14}H_8ClNO_3$; **Aspect**: poudre blanche, **Rdt** = 98%, **T_f**: 164°C. **IR (KBr)**: ν (cm^{-1})= 1732.71 (C=O) cétonique, 1799.54 (C=O) oxazolinonique, 1600 (C=C) aromatique, **1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)**: δ (ppm) = 7.07 (d, 1H, J = 8.3 Hz, 1Ar-H), 7.16 (dd, J = 8.3 Hz, J = 1.9Hz, 1Ar-H), 7.3–7.9 (m, 6Ar-H), **^{13}C NMR (101MHz, DMSO-6)** : δ (ppm) = 110.44, 111.18, 116.02, 124.70, 127.28, 128.52, 129.93, 132.70, 133.53, 143.46, 144.45, 150.61, 155.09, 167.81. **Spectrométrie de masse (MS)**: MS: m/z [M⁺] 273.54.

6-Chloro-3-(3-phenylpropionyl)-2-(3H)-benzoxazolone (4c).

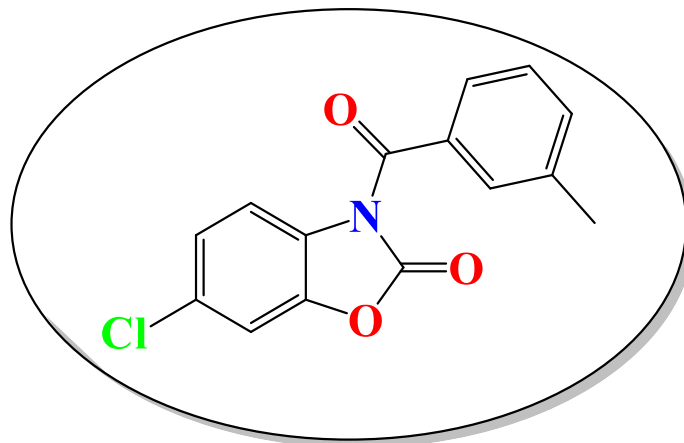
Masse molaire = 301,73 g/mol, $C_{16}H_{12}ClNO_3$; **Aspect**: poudre blanche, **Rdt**= 74%, **T_f**: 126 °C. **FT-IR (KBr)**: ν (cm^{-1}) = 2928.29 (CH_2), (C=O) 1725.00 cétonique, 1797.95(C=O) oxazolinonique, 1620 (C=C) aromatique, **1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)**: δ (ppm) = 3.09 (t, 2H, CH_2), 3.43 (t, 2H, CH_2), 6.38–7.26 (m, 7Ar-H), 7.98 (d, $J=9.1$ Hz, 1Ar-H), **^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6)** : δ (ppm) = 29.87, 38.39, 110.81, 116.76, 125.04, 125.73, 126.56, 127.53, 128.04, 128.59, 128.67, 139.93, 142.58, 145.40, 150.85, 141.48 .**Spectrométrie de masse (MS)**: MS: m/z [M^+] 301.98.

6-Chloro 3-(4-Methylbenzoyl) -2-(3H)-benzoxazolone (4d).

Masse molaire = 287,70 g/mol, $C_{15}H_{10}ClNO_3$; **Aspect**: poudre blanche, **Rdt** = 68%, **T_f**: 149-150 °C. **FT-IR (KBr)**: ν (cm^{-1}) = 3130.20 (CH_3), 1795.18 (C=O) cétonique, 1827.85 (C=O) oxazolinonique, 1607.52 (C=C) aromatique. **1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)**: δ (ppm) = 3.33 (s, 3H, CH_3), 7.28–7.35 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1Ar-H), 7.67–7.85 (m, 6Ar-H). **^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6)**: δ (ppm) = 21.58, 111.15, 115.88, 124.64, 128.11, 128.52,

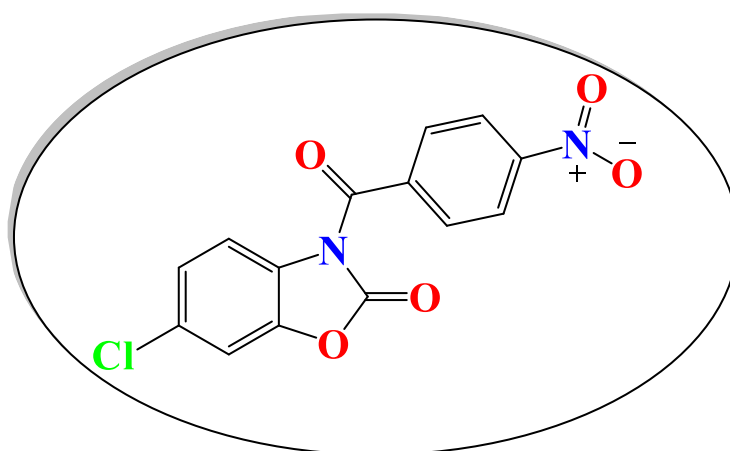
129.25, 129.56, 129.71, 129.79, 130.30, 143.45, 144.30, 150.68, 167.57. **Spectrométrie de masse (MS) :** MS: m/z [M⁺] 288.

6-Chloro-3-(3-Methylbenzoyl)-2-(3H)-benzoxazolone (4e).



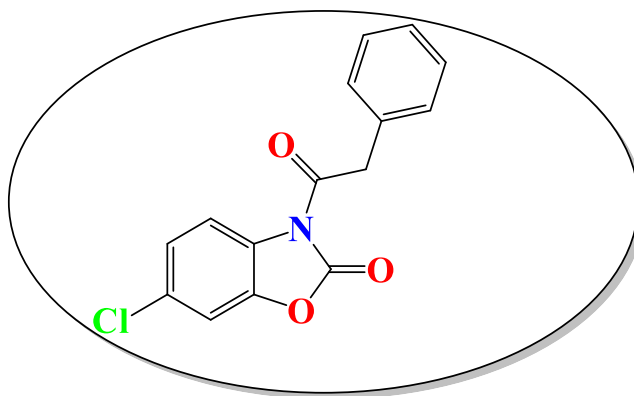
Masse molaire = 287,70 g/mol; C₁₅H₁₀ClNO₃; **Aspect:** poudre blanche, **Rdt** = 95%, **T_f**: 109–110 °C. **FT-IR (KBr):** ν (cm⁻¹) = 3056.04 (CH₃), 1721.75 (C=O) cétonique, 1786.96 (C=O) oxazolinonique, 1606.15 (C=C) aromatique, 1507.30 (C=C) aromatique. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):** δ (ppm) = 3.31 (s, 3H, CH₃), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1Ar-H), 7.25–7.45 (m, 2Ar-H), 7.55–7.63 (m, 2Ar-H), 7.99–8.36 (m, 2Ar-H). **¹³C NMR (101MHz, DMSO-6):** δ (ppm) = 21.73, 111.74, 115.88, 124.64, 128.11, 128.52, 129.13, 129.25, 129.56, 129.71, 129.79, 130.30, 143.55, 154.98, 168.25. **Spectrométrie de masse (MS) :** MS: m/z [M⁺] 287.9.

6-Chloro-3-(4-nitrobenzoyl)-2-(3H)-benzoxazolone (4f)



Masse molaire = 318,67 g/mol; $C_{14}H_7ClN_2O_5$; **Aspect**: poudre blanche, **Rdt** = 83%, **T_f**: 148–149°C. **FT-IR (KBr)**: ν (cm^{-1}) = 1782.07 (C=O) cétonique, 1798.57 (C=O) oxazolinonique, 1623.57 (C=C) aromatique, 1479.23 (C=C) aromatique. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)**: δ (ppm) = 7.33 (dd, J = 9.3Hz, 1Ar-H), 7.38 (d, J = 5.6 Hz, 1Ar-H), 7.47 (s, 1Ar-H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 2Ar-H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 2Ar-H). **¹³C NMR (101MHz, DMSO-6)**: δ (ppm) = 111.45, 115.70, 117.41, 125.31, 127.63, 129.65, 131.96, 132.94, 133.29, 134.27, 143.52, 150.81, 162.85, 167.85. **Spectrométrie de masse (MS)** : MS: m/z [M⁺] 319.01.

6-Chloro-3-phenylacetyl-2-(3H)-benzoxazalone (4g)



Masse molaire = 287,70 g/mol ; $C_{15}H_{10}ClNO_3$; **Aspect**: poudre blanche, **Rdt** = 96%, **T_f**: 169°C. **FT-IR (KBr)**: ν (cm^{-1}) = 3034.23 (CH₂), 1729.32 (C=O) cétonique, 1795.46 (C=O) oxazolinonique, 1621.90 (C=C) aromatique. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)**: δ (ppm) = 4,5 (s, 2H, CH₂), 7,2–7.6 (m, 7Ar-H), 8 ppm (m, 1Ar-H). **¹³C NMR (101MHz, DMSO-6)**: δ (ppm) = 43.78, 110.69, 116.49, 125.09, 126.76, 127.37, 128.78, 129.38, 131.04, 132.33, 142.52, 150.81, 170.31. **Spectrométrie de masse (MS)**: MS: m/z [M⁺] 288.9.

Références bibliographiques

- [1]. Swain, M., Mishra, D., & Sahoo, G. (2025). A review on green synthesis of ZnO . Discover Applied Sciences, 7(9), 997.
- [2]. Hosseini-Sarvari, M. (2013). Catalytic Organic Reactions on ZnO. Current Organic Synthesis, 10(5), 697-723.
- [3]. Moezzi, A., McDonagh, A. M., & Cortie, M. B. (2012). Zinc oxide particles: Synthesis, properties and applications. Chemical engineering journal, 185, 1-22.
- [4]. Pavithra, M., & Raj, J. (2024). Reusable porous chromium-zinc oxide nano-sheets for efficient detoxification of xenobiotics through integrated advanced oxidation water clean-up process. Journal of Hazardous Materials Advances, 13, 100403.
- [5]. Monda, F., & Madsen, R. (2018). Zinc oxide-catalyzed dehydrogenation of primary alcohols into carboxylic acids. *Chemistry–A European Journal*, 24(67), 17832-17837.
- [6]. Ponzio, R. A., Coneo-Rodriguez, R., Mondino, T. M., Moreno, M. S., & Planes, G. A. (2024). Ultraviolet light–assisted synthesis of nanostructured carbon materials for supercapacitor electrodes by using zinc oxide structures as template and catalyst. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 28(7), 2081-2091.
- [7]. Allah, M. A. A. H., Ibrahim, H. K., Alshamsi, H. A., & Saud, H. R. (2024). Eco-friendly synthesis of biochar supported with zinc oxide as a heterogeneous catalyst for photocatalytic decontamination of Rhodamine B under sunlight illumination. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 449, 115413.
- [8]. Nimbhal, A., & Singh, R. (2025). N-Chlorosuccinimide: A versatile reagent in organic synthesis. Current Organic Chemistry, 29(12), 936-950.
- [9]. Sharma, S. K. (2015). Chlorination of aromatic compounds in aqueous media using N-chlorosuccinimide. Research Journal of Chemical Sciences ISSN, 2231, 606X.
- [10]. Bovonsombat, P., Ali, R., Khan, C., Leykajarakul, J., Pla-On, K., Aphimanchindakul, S., ... & Punpongjareorn, N. (2010). Facile p-toluenesulfonic acid-promoted para-selective monobromination and chlorination of phenol and analogues. Tetrahedron, 66(34), 6928-6935.
- [11]. Heise, H., & Mees, B. (1974). U.S. Patent No. 3,812, 138. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [12]. Guenadil, F., Aichaoui, H., Kapanda, C. N., Lambert, D. M., McCurdy, C. R., & Poupaert, J. H. (2011). Design and synthesis of 3-acyl-2 (3 H)-benzoxazolone and 3-acyl-2 (3 H)-benzothiazolone derivatives. Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly, 142(1), 67-80..
- [13]. Xu, H., Ye, X., Shi, X., Zhong, H., He, D., Jin, B., & Jin, F. (2022). ZnO as a simple and facile catalyst for acid-base coordination transformation of biomass-based monosaccharides into lactic acid. Molecular Catalysis, 522, 112241.

- [14]. Sarvari, M. H., & Sharghi, H. (2005). Zinc oxide (ZnO) as a new, highly efficient, and reusable catalyst for acylation of alcohols, phenols and amines under solvent free conditions. *Tetrahedron*, 61(46), 10903-10907.
- [15]. Baig, A., Siddique, M., & Panchal, S. (2025). A review of visible-light-active zinc oxide photocatalysts for environmental application. *Catalysts*, 15(2), 100.
- [16]. Hosseini-Sarvari, M. (2012). Greener Solvent-Free Reactions on ZnO. *Green Chemistry-Environmentally Benign Approaches*, 1, 103-120.
- [17]. Hirapara, N. B., Gayke, M., Biradar, A. V., & Bhosale, R. S. (2025). Zinc Mediated Organic Transformations: Synthesis of Bioactive Natural and Medicinal Compounds. *Chemistry–An Asian Journal*, 20(22), e70380.
- [18]. Maleski, R. J., Osborne, C. E., & Cline, S. M. (1991). A simple synthesis of 2 (3H)-benzoxazolones using phenyl chloroformate. *Journal of heterocyclic chemistry*, 28(8), 1937-1939.
- [19]. Guenadil, F., & Aichaoui, H. (2002). Study of the Acylation Reaction of 2 (3H)-Benzothiazolones in the Mixture of ZnCl₂ 2-DMF. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 177(11), 2633-2638.
- [20]. Ucar, H., Van derpoorten, K., Cacciaguerra, S., Spampinato, S., Stables, J. P., Depovere, P., ... & Poupaert, J. H. (1998). Synthesis and anticonvulsant activity of 2 (3 H)-benzoxazolone and 2 (3 H)-benzothiazolone derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41(7), 1138-1145.
- [21]. Renard, P., Lesieur, D., Lespagnol, C., Cazin, M., Brunet, C., & Cazin, J. C. (1980). 6-ACYL BENZOXAZOLINONES AND (6-ACYL-2-OXO-3-BENZOXAZOLINYL) ALCANOIC ACIDS-CHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDIES. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 15(5), 453-456.
- [22]. Issert, V., Lazaro, R., Lamaty, F., Rollande, V., Besancon, P., Caporiccio, B., ... & Bellon-Maurel, V. (1999). Production of polyclonal antibodies towards the immunodetection of insecticide phosalone. *Amino Acids*, 17(4), 377-389.
- [23]. Korean Intellectual Property Office. (2006). New preparation of 6-chlorobenzoxazol-2-one (KR100543345B1) [Brevet].
- [24]. R. Riemschneider, S. Georgi, *Monat Chem*, 91, 1960, 623; *Chem Abstr*, 54, 1960, 24666d.
- [25]. Bentoumi, H., Tliba, S., K'tir, H., Chohra, D., Aouf, Z., Adjerooud, Y., ... & Liacha, M. (2022). Experimental synthesis, biological evaluation, theoretical investigations of some novel benzoxazolinone based Schiff under eco-environmental conditions as potential antioxidant agents. *Journal of Molecular Structure*, 1270, 133986.

PARTIE 02 : Chapitre IV

ETUDE THEORIQUE

IV.1. Introduction

La modélisation moléculaire constitue un outil essentiel en chimie médicinale, permettant d'explorer et de comprendre les propriétés structurales, électroniques et énergétiques des molécules à l'échelle atomique. Elle complète parfaitement les données expérimentales en offrant une visualisation précise de la géométrie atomique et en évaluant les propriétés physico-chimiques clés, ce qui aide à mieux cerner la stabilité, la réactivité et les interactions biologiques potentielles des composés.

Cette approche repose sur l'utilisation de différentes méthodes de calcul théorique, parmi lesquelles la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) s'impose de plus en plus comme une méthode fiable pour la simulation de phénomènes chimiques. Reconnue pour sa précision et son efficacité, la DFT est devenue un outil indispensable en chimie quantique.

Dans cette étude, nous avons utilisé le logiciel Gaussian 16 avec l'approche DFT au niveau 6-311G++(2d,2p) pour optimiser les structures moléculaires des dérivés N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazalone. Les géométries optimisées ont été visualisées à l'aide de GaussView 6.0. Par ailleurs, à partir des énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO, nous avons calculé divers descripteurs électroniques clés, tels que l'écart énergétique (ΔE gap), l'indice d'électrophilie (ω), la mollesse globale (σ), la dureté globale (η) et l'électronégativité absolue (χ). Ces analyses fournissent des informations essentielles sur les propriétés électroniques et la réactivité de ces composés.

IV.2. Etude théorique DFT

IV.2. 1. Optimisation de la géométrie des structures

Les structures des composés synthétisés 4 (a-g) ont été optimisées par la méthode DFT (B3LYP) en utilisant l'ensemble de base 6-311G++(2d, 2p) avec le logiciel Gaussian 16 [1]. La **Figure IV.1** représente les structures optimisées.

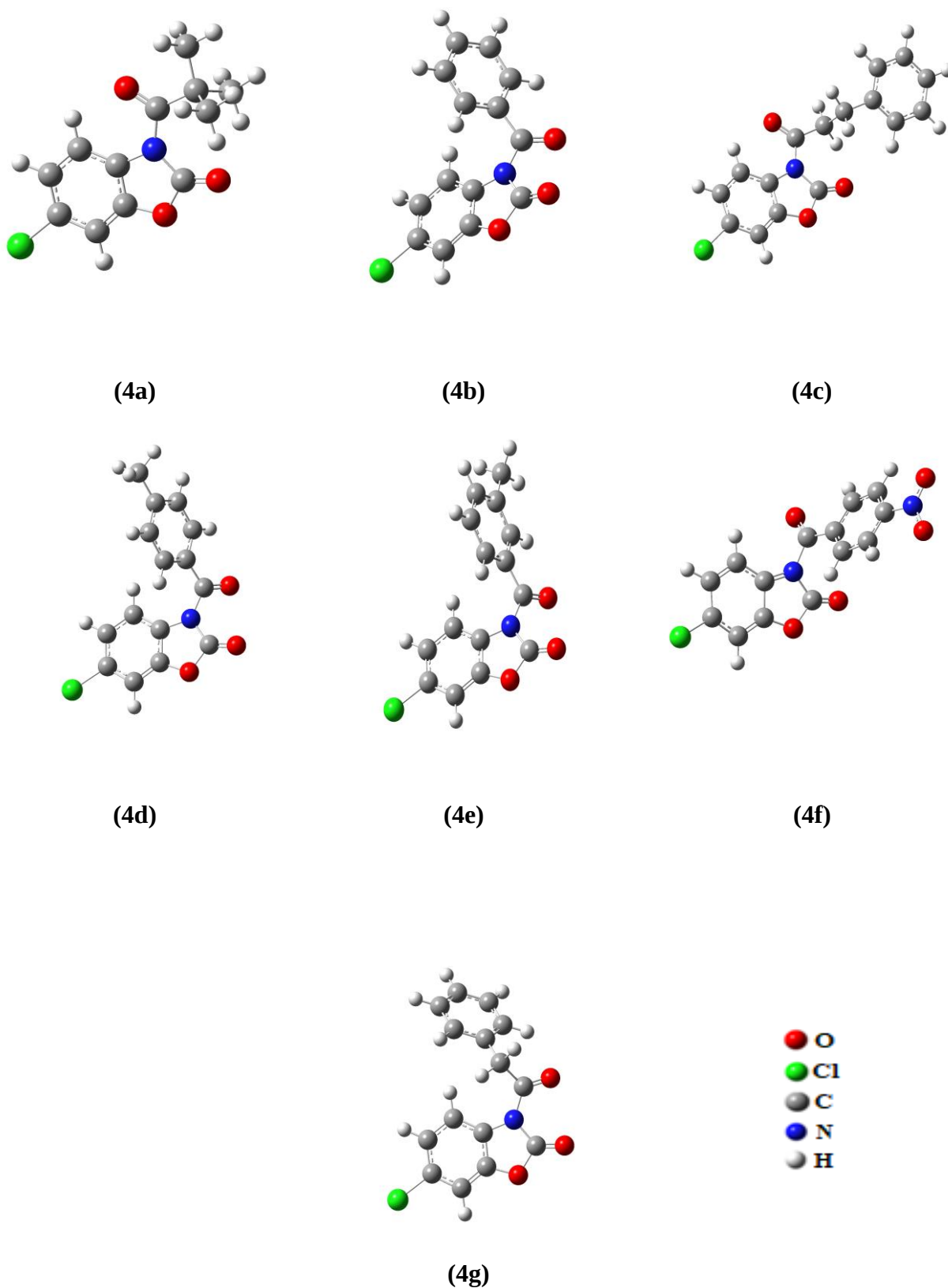
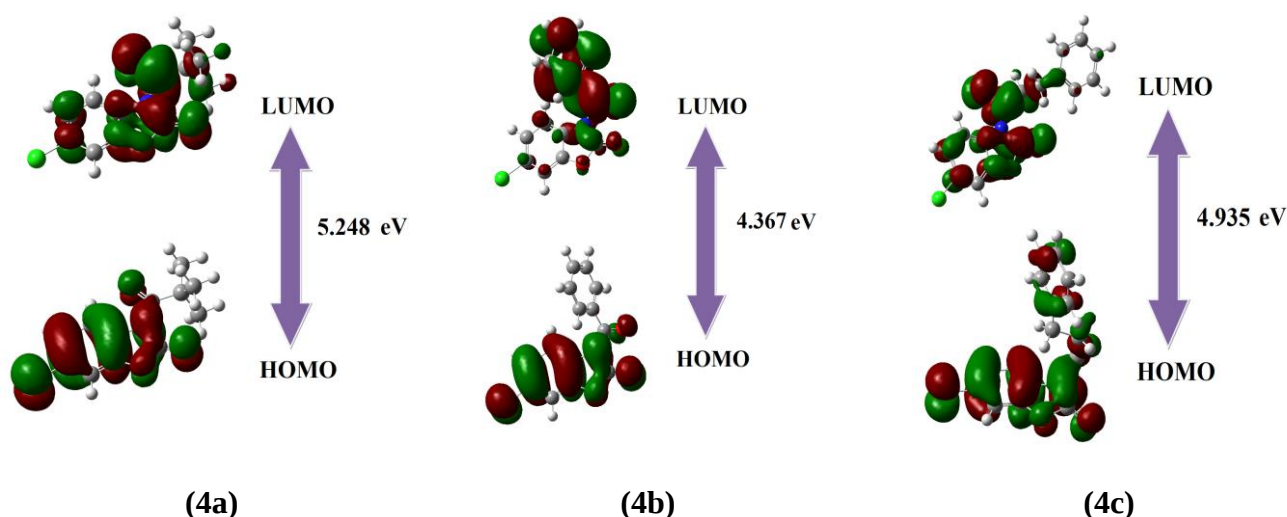


Figure IV. 1. Structure optimisée des composés synthétisés 4(a-g).

IV. 2. 2. Les Orbitales moléculaires frontières et les descripteurs de la réactivité globale

Les interactions de la molécule avec d'autres espèces, telles que les récepteurs biologiques, sont déterminées par les orbitales moléculaires frontières. L'orbitale moléculaire la plus externe pouvant contenir des électrons, dite HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), tend à libérer ses électrons. À l'inverse, l'orbitale moléculaire vacante la plus basse (LUMO), située à un niveau énergétique inférieur, constitue un site favorable pour accepter des électrons. Ces orbitales contribuent fortement à la stabilité chimique des composés. L'analyse des orbitales moléculaires frontières (FMO) permet de déterminer la réactivité moléculaire, le comportement électronique et les transitions entre états moléculaires. Elles sont également directement liées aux descripteurs de réactivité globale. Les visualisations des orbitales issues des structures moléculaires optimisées sont représentées dans la **Figure IV.2**. La méthode DFT/6-311G++(2d,2p) a été employée pour déterminer les orbitales moléculaires frontières, les écarts d'énergie ainsi que les indices de réactivité chimique, notamment l'affinité électronique, la dureté, le potentiel chimique, l'indice d'électrophilie et la capacité maximale d'acceptation de charge. Les résultats obtenus à partir de ces calculs figurent dans le **Tableau IV.1**.

En complément, pour une meilleure compréhension de la réactivité et des propriétés électroniques des molécules étudiées 4(a-g), des calculs supplémentaires ont été effectués, incluant l'analyse des densités d'états électroniques (TDOS), comme illustré dans la **Figure IV.3**.



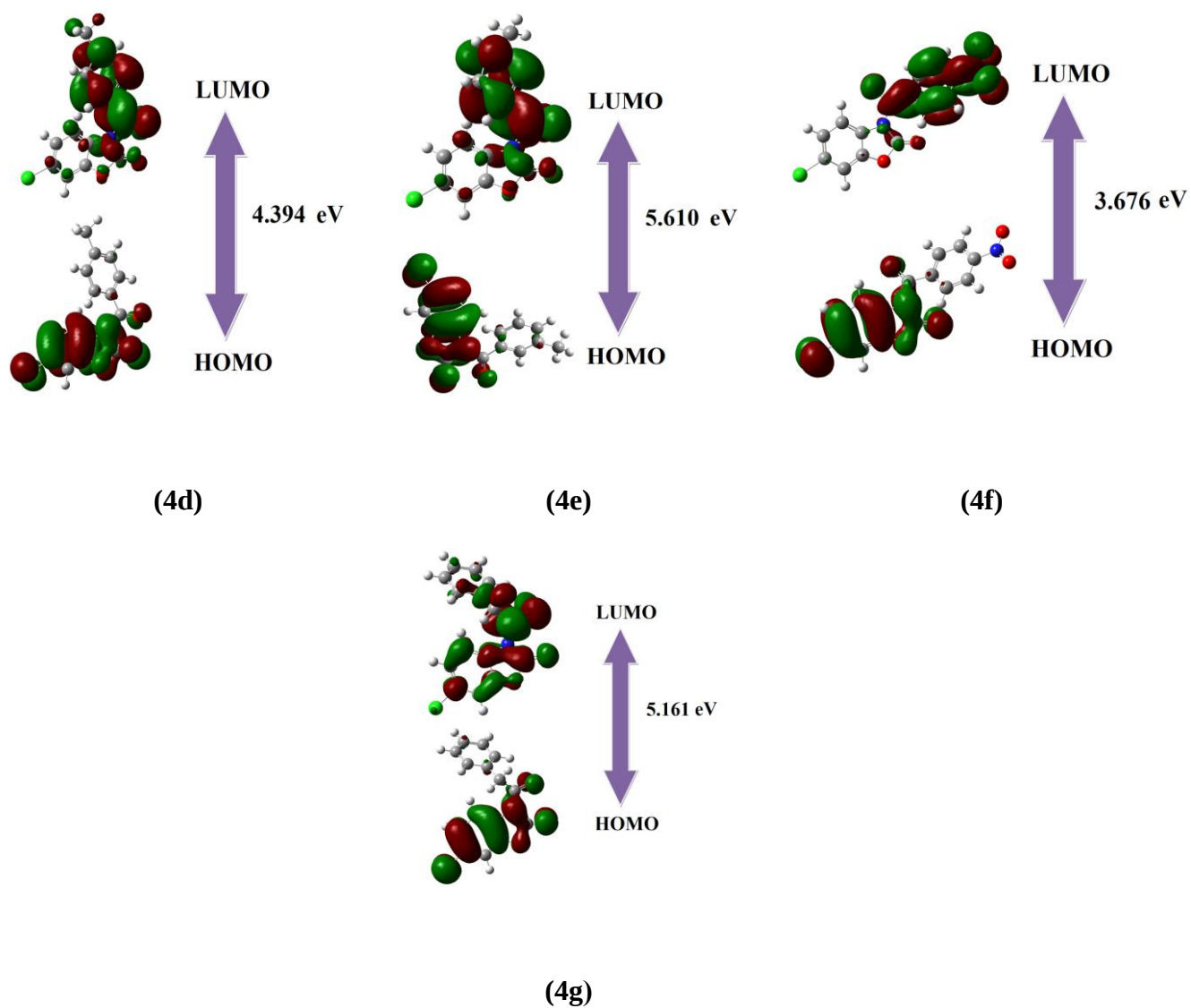


Figure IV. 2. Distributions de HOMO, LUMO et énergies gap des composés synthétisés 4(a-g).

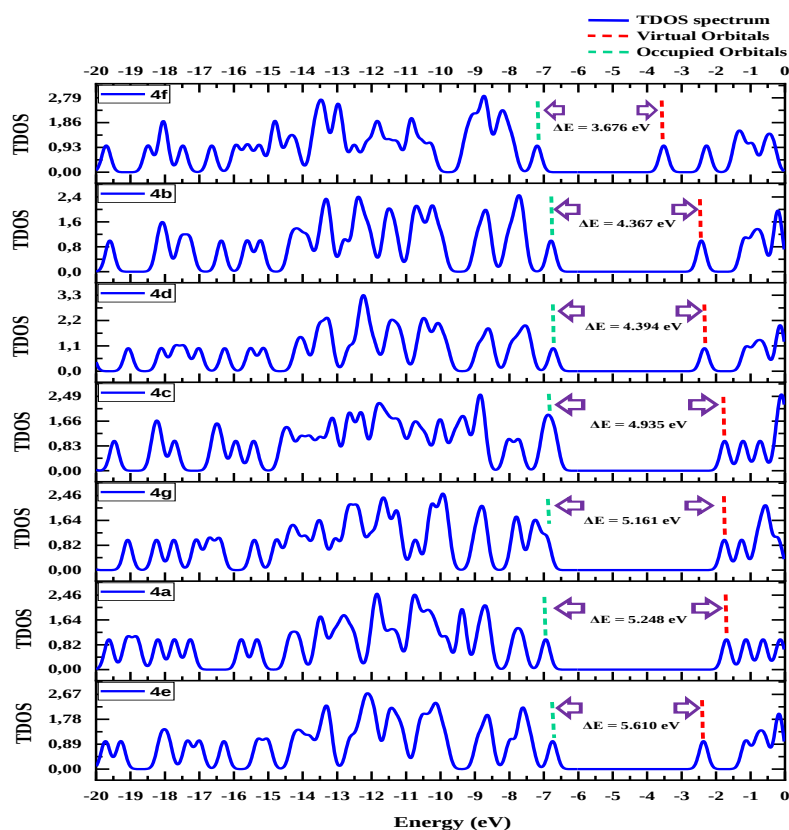


Figure IV. 3. Densité d'état totale, TDOS des composés 4(a-g).

L'écart HOMO-LUMO d'une molécule peut être calculé en évaluant l'intervalle d'énergie entre ses orbitales HOMO et LUMO, ce qui permet de comprendre sa stabilité cinétique ainsi que sa réactivité chimique. Un faible écart d'énergie entre l'HOMO et le LUMO indique que la molécule présente une stabilité moindre et une plus grande réactivité. Dans les présentes investigations, les résultats révèlent que les composés synthétisés présentent un écart énergétique modéré (ΔE_{gap}), avec des valeurs comprises entre (3,67 et 5,61 eV), suivant l'ordre : $4f < 4b < 4d < 4c < 4g < 4a < 4e$. Le composé 4f se distingue par le plus faible écart énergétique (3,67 eV) et par une dureté chimique minimale ($\eta = 1,83$ eV), traduisant une réactivité potentiellement plus élevée comparée aux autres composés analysés. Il présente également une électronégativité supérieure ($\chi = 5,34$ eV), ce qui suggère une forte capacité à attirer les électrons. Par ailleurs, sa forte électrophilicité ($\omega = 7,75$ eV) reflète une sensibilité marquée aux attaques nucléophiles. Ces résultats laissent supposer que ce composé pourrait présenter un profil biologique plus favorable que les autres composés étudiés.

Les courbes de densité d'état totale (TDOS) révèlent un déplacement significatif des orbitales occupées du composé 4f par rapport aux autres, soulignant l'importance du transfert électronique. Cette tendance concorde avec la capacité maximale d'acceptation de charge calculée, le composé 4f présentant la valeur la plus élevée de $\Delta N_{\text{max}} = 2,909$.

Tableau IV. 1. Les valeurs calculées des descripteurs de réactivité globale des composés synthétisés 4(a-g), étudiées par le niveau B3LYP/6-311G++(2d,2p).

Composé	E_{HOMO}	E_{LUMO}	I (eV)	A (eV)	E_{gap} (eV)	χ (eV)	μ (eV)	η (eV)	S (eV ¹)	ω (eV)	ΔN_{max}
4a	-6.930	-1.678	6.930	1.678	5.248	4.304	-4.305	2.623	0.381	3.529	1.641
4b	-6.775	-2.408	6.775	2.408	4.367	4.590	-2.182	2.182	0.458	4.827	1.000
4c	-6.666	-1.730	6.666	1.730	4.935	4.198	-4.199	2.467	0.405	3.572	1.702
4d	-6.712	-2.318	6.712	2.318	4.394	4.514	-4.514	2.195	0.455	4.639	2.056
4e	-6.731	-1.118	6.731	1.118	5.610	3.923	-3.924	2.805	0.356	2.743	1.399
4f	-7.177	-3.501	7.177	3.501	3.676	5.341	-5.341	1.836	0.544	7.757	2.909
4g	-6.900	-1.738	6.900	1.738	5.161	4.318	-4.318	2.579	0.387	3.611	1.674

IV. 2. 3. Surface de potentiel électrostatique moléculaire.

Le potentiel électrostatique moléculaire est un outil utile pour analyser les sites électrophiles et nucléophiles des molécules et prédire leur polarité. Dans l'image MESP, les couleurs rouge et jaune indiquent des zones à charge négative, associées à un caractère nucléophile, capables d'attaquer les sites électrophiles. La couleur bleue correspond à une zone à charge positive, liée à un caractère électrophile, tandis que le vert correspond à une région probablement neutre.

Les MESP des composés synthétisés, présentés dans la **Figure IV.4**, ont révélé des zones de potentiel électrostatique négatif principalement localisées sur les atomes d'oxygène. Riches en densité électronique, ces régions favorisent l'attraction des espèces chargées positivement, notamment les radicaux libres, dont l'instabilité est à l'origine du stress oxydatif et de diverses altérations cellulaires. Par ailleurs, les dérivés portant des groupes donneurs d'électrons pourraient plus aisément céder des électrons à ces radicaux. Les zones de potentiel positif ont été observées au voisinage des atomes d'hydrogène des groupes alkyles et aromatiques, ainsi qu'autour du carbone du groupe carbonyle. Ces zones sont donc favorables aux attaques nucléophiles. En revanche, des régions de potentiel électrostatique quasi neutre ont été observées au niveau des atomes de chlore dans tous les composés étudiés.

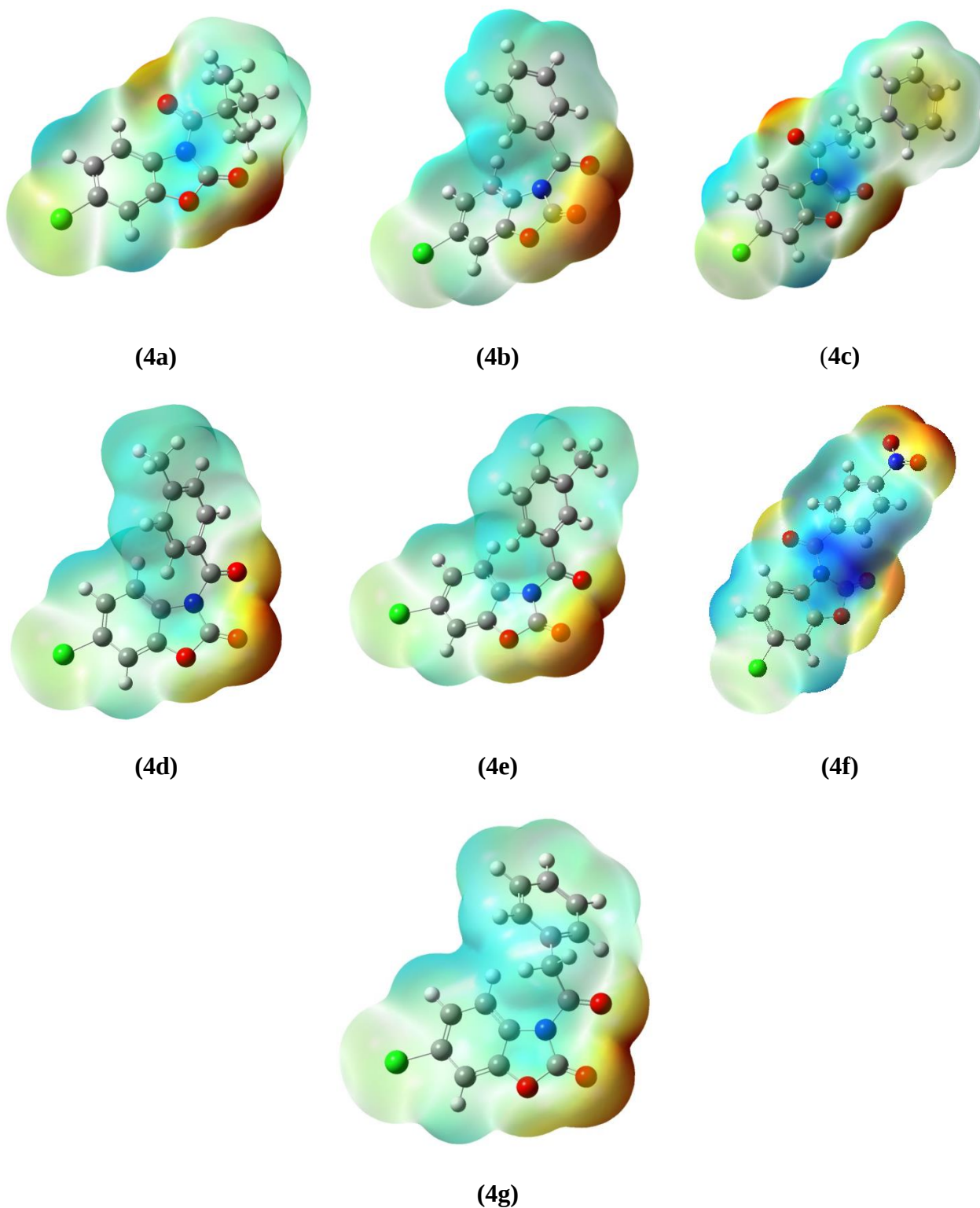


Figure IV. 4. Densité totale sur le potentiel électrostatique de tous les composés synthétisés 4(a-g).

IV. 2. 4. Docking moléculaire des N-acyl-6-chloro-2(3H)-benzoxazolones

Le docking moléculaire constitue un outil puissant pour prédire l'interaction des candidats-médicaments avec des cibles biologiques spécifiques, notamment les protéines impliquées dans des fonctions cellulaires essentielles. Parmi ces cibles, l'ADN gyrase, enzyme bactérienne cruciale dans les mécanismes de réplication, de transcription et de réparation de l'ADN, occupe une place centrale [2]. Compte tenu de son rôle essentiel dans la survie bactérienne, cette enzyme représente une cible privilégiée pour le développement de nouveaux agents antibactériens.

Dans cette étude, une analyse de docking moléculaire a été réalisée sur sept nouveaux dérivés N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone 4(a-g), en comparaison avec le ligand co-cristallisé ainsi qu'avec un antibiotique de référence, la ciprofloxacine. Les interactions ont été simulées au niveau du site actif de l'ADN gyrase d'*Escherichia coli* (PDB ID : 7P2N), à l'aide du logiciel MGLTools 1.5.7 [3].

La structure cristalline de l'ADN gyrase a été récupérée depuis la banque de données RCSB (<http://www.rcsb.org>). La préparation de la protéine a suivi le protocole standard : ajout des hydrogènes polaires, fusion des hydrogènes non polaires, suppression des molécules d'eau et application des charges de Kollman. Une boîte de grille tridimensionnelle de 30 Å × 30 Å × 30 Å a été définie autour du site actif, centré aux coordonnées X = -19,823 Å, Y = -12,238 Å et Z = 9,098 Å, avec un espacement de grille de 0,508 Å. Le docking a été réalisé sur les géométries optimisées des ligands. Les conformations présentant les énergies de liaison les plus faibles ont été retenues pour l'analyse des interactions protéine-ligand. L'étude des interactions a été menée à l'aide du logiciel BIOVIA Discovery Studio 2021.

Les résultats présentés dans le **Tableau IV.2** incluent l'énergie de liaison, la constante d'inhibition (K_i), ainsi que les interactions hydrogène et hydrophobes. Le mode d'interaction des ligands avec les résidus du site actif est représenté dans la **Figure IV.5**.

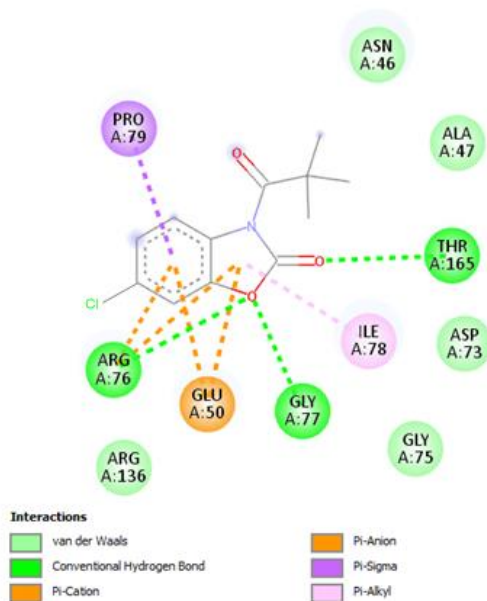
Tableau IV. 2. Les scores de docking moléculaire et les interactions résiduelles des acides aminés pour les sept composés synthétisés 4(a-g), le ligand co-cristallisé et le médicament standard Ciprofloxacine avec l'ADN gyrase.

composés	Ki (μ M)	Affinité (kcal/mol)	Liaisons hydrogène	Interactions hydrophobes (π -cation / π -anion / π -alkyle / Van der Waals)
4a	55.98	-5.8	Gly-77, Arg-76, Thr-165	Ile-78, Pro-79, Glu-50, Ala-47, Asp-73, Gly-75
4b	15.59	-6.60	/	Asn-46, Ile-78, Val-120, Met-95, Val-71, Val-167, Ala-47, Asp-73, Val-43, Gln-72, Met-166, Thr-165, Ile-94, Gln-50
4c	5.95	-7.13	/	Ala-47, Thr-165, Ile-78, Glu-50, Arg-76, Gly-77, Pro-79, Val-43, Val-167, Val-120, Ile-94, Asp-73, Asn-46
4d	13.51	-6.64	Gly-77, Thr-165, Arg-76	Ile-78, Pro-79, Asp-49, Asn-46, Gly-75, Asp-73
4e	15.87	-6.55	Thr-165, Gly-77, Arg-76	Pro-79, Glu-50, Ile-78, Asp-49, Asp-73, Gly-75, Arg-136
4f	3.69	-7.43	Arg-136	Pro-79, Arg-76, Glu-50, Ile-78, Val-120, Asn-47, Ala-47, Asp-73, Gly-77, Thr-165, Val-43, Val-167, Ile-94
4g	3.55	-7.41	/	Arg-76, Glu-50, Ile-78, Thr-165, Asn-46, Val-120, Ala-47, Val-43, Val-167, Ile-94, Gly-77, Pro-79, Asp-73
Ligand co- cristallisé	338.25	-8.83	/	Arg-76, Glu-50, Ile-78, Pro-79, Arg-136, Thr-165, Ala-47, Asn-46, Val-43, Val-71, Val-167
Ciprofloxacine	15.60	-7.30	Gly-77, Arg-76	Glu-50, Ile-78, Ile-94, Val-167, Val-43, Val-120, Val-71, Asn-46, Ala-47, Thr-165, Pro-79

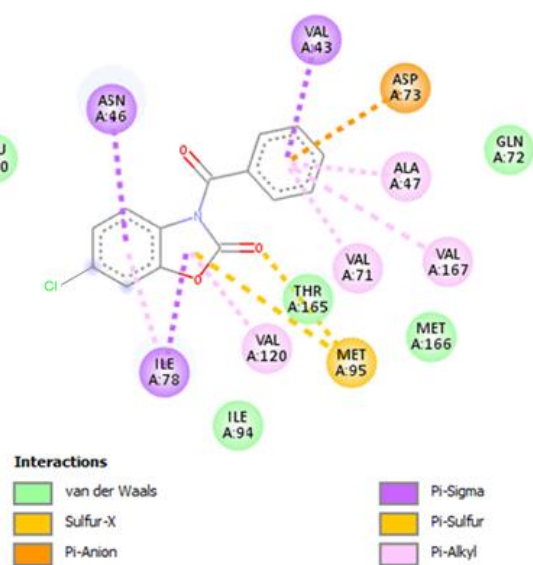
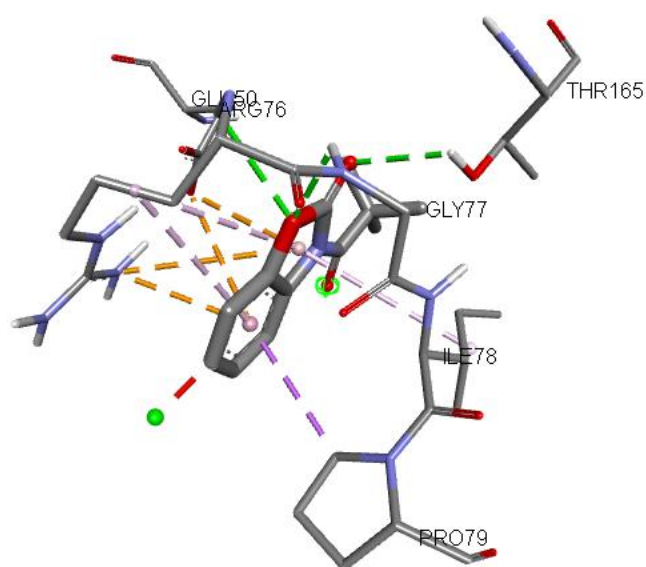
L'ensemble des composés testés 4(a–g) montre une bonne stabilité dans le site actif de l'ADN gyrase, avec des interactions spécifiques avec les résidus voisins, incluant des liaisons hydrogène et diverses interactions hydrophobes, notamment π -cation, π -anion, π -alkyle et de Van der Waals.

Les composés 4a, 4d et 4e établissent des liaisons hydrogène avec GLY-77, ARG-76 et THR-165, d'une manière comparable à celle de la ciprofloxacine de référence, qui interagit elle aussi avec GLY-77 et ARG-76. Cette similarité des interactions renforce le potentiel de ces composés en tant qu'inhibiteurs efficaces de l'ADN gyrase.

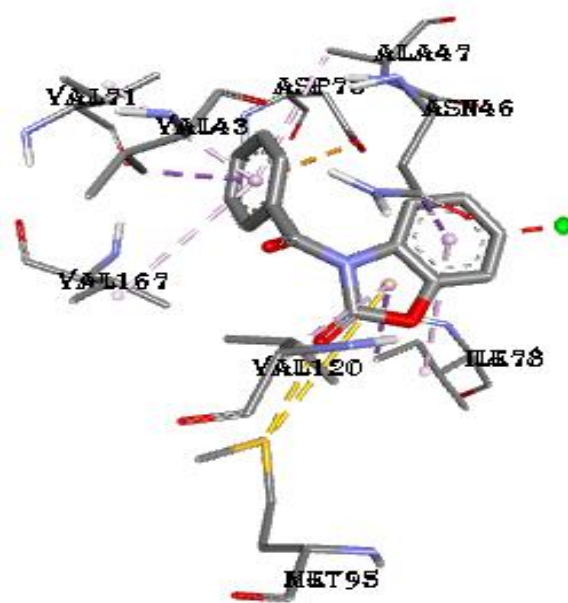
Le composé 4f, quant à lui, forme une liaison hydrogène avec ARG-136. De plus, l'ensemble des composés 4(a–g), ainsi que le ligand co-cristallisé et la ciprofloxacine, établissent des interactions hydrophobes avec plusieurs résidus clés, notamment ILE-78, VAL-120, VAL-167 et GLU-50. Ces interactions, contribuent à la stabilisation des composés au sein du site actif de l'ADN gyrase. Les résultats du docking moléculaire suggèrent ainsi une affinité de liaison favorable et indiquent que ces composés pourraient présenter un potentiel inhibiteur vis-à-vis de cette enzyme.

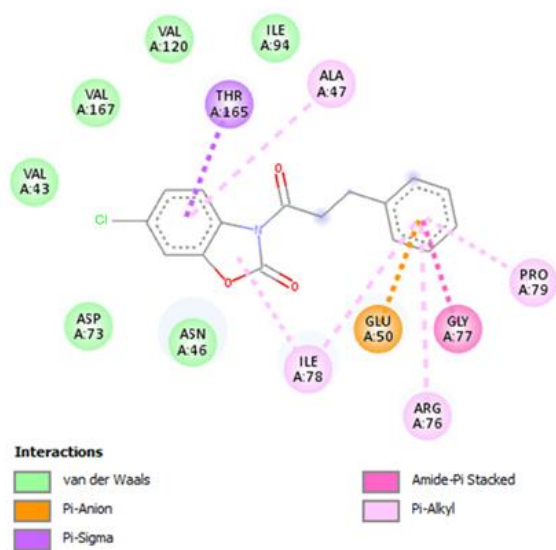


4a

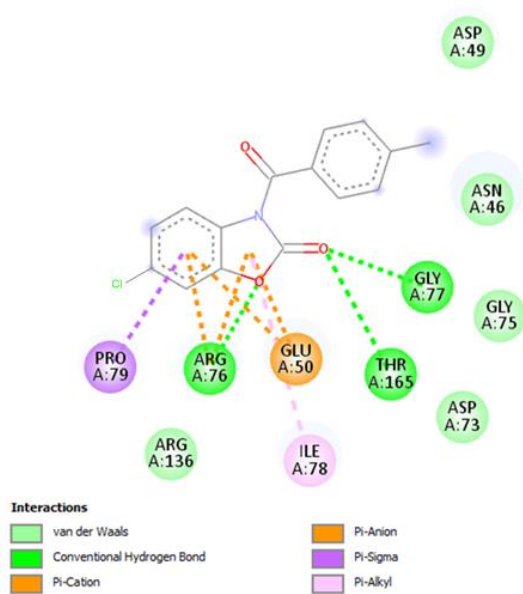
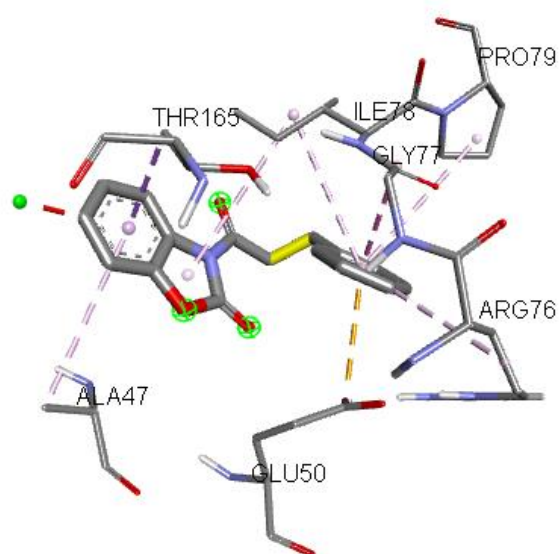


4b

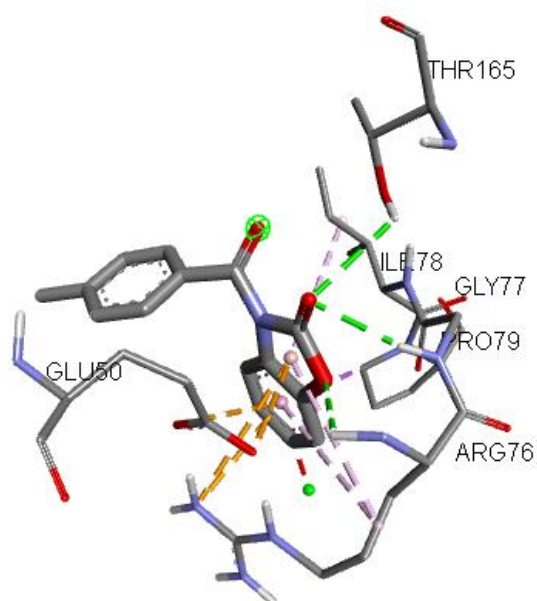


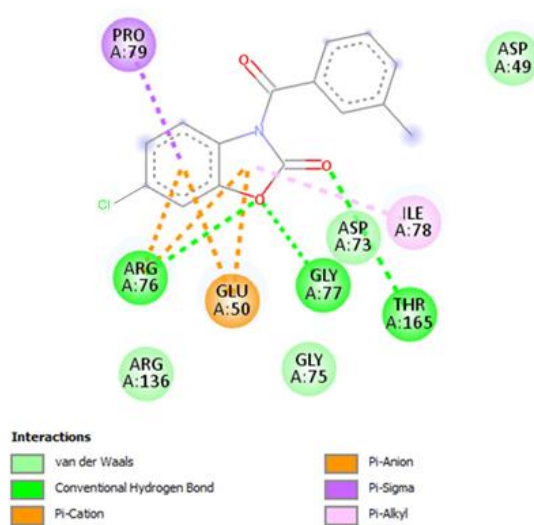


(4c)

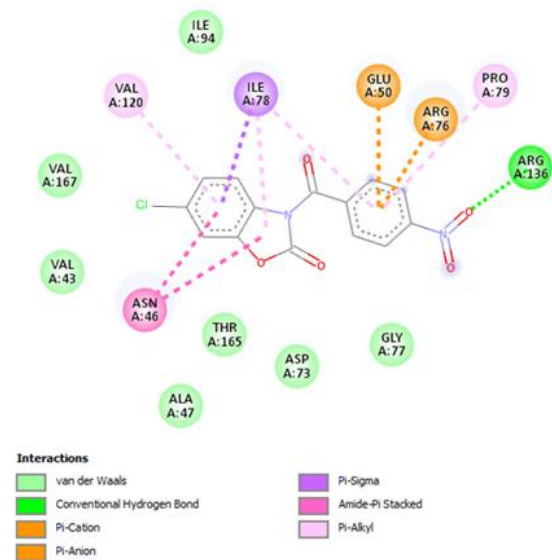
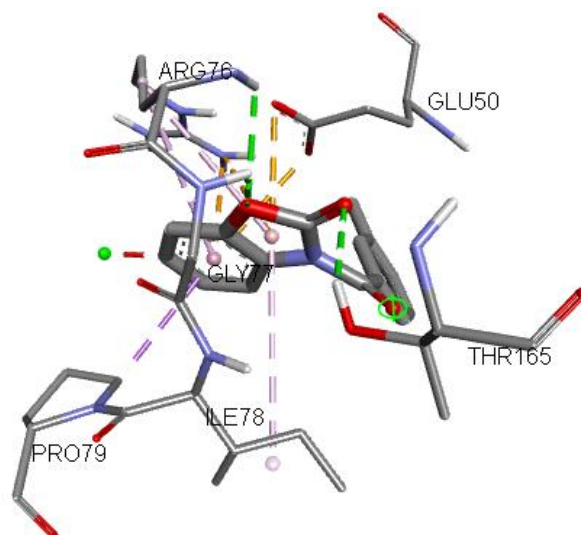


(4d)

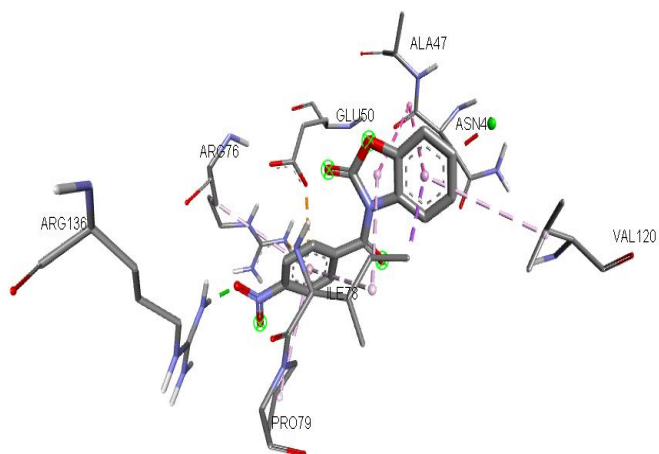




(4e)



(4f)



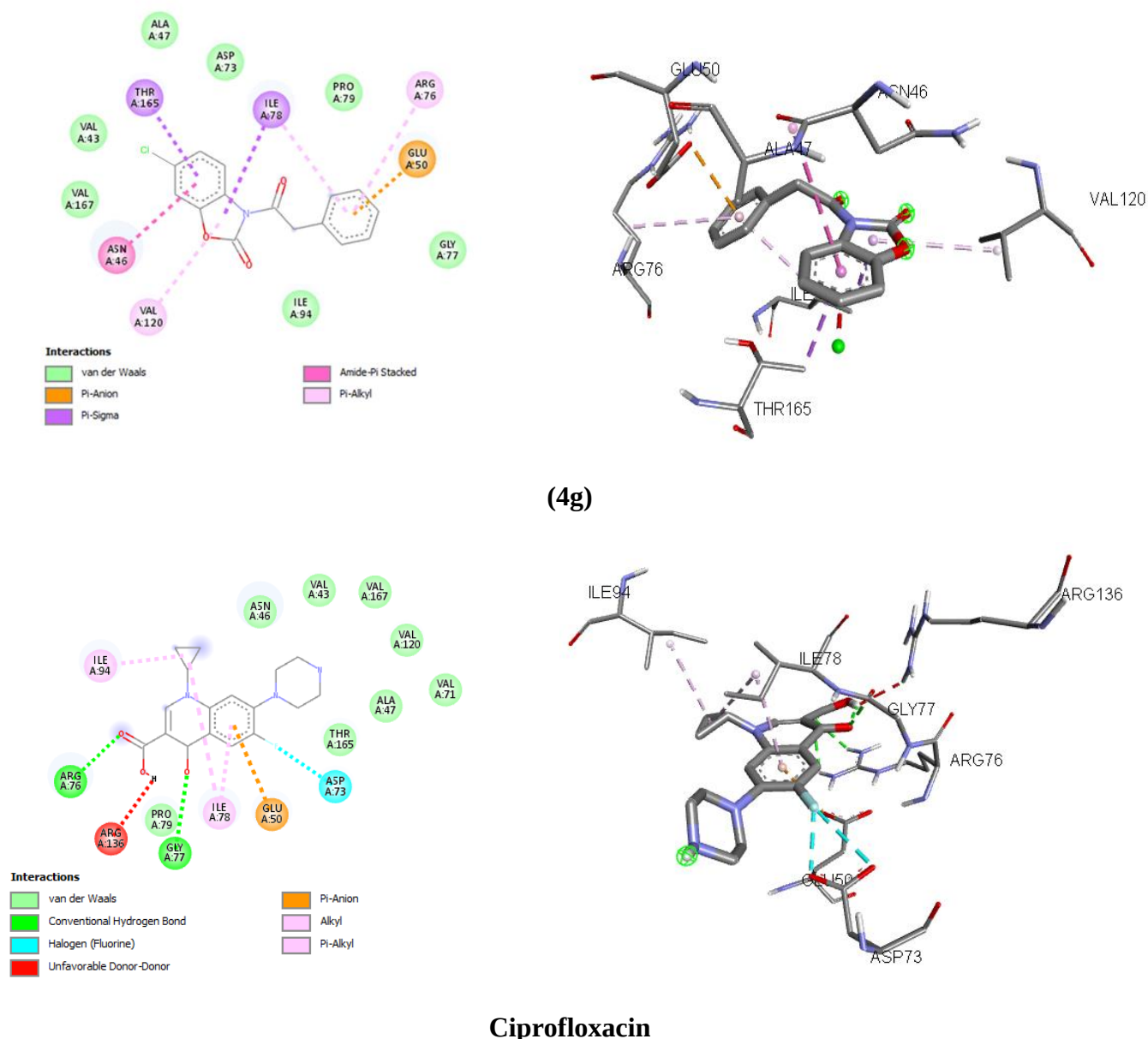


Figure IV. 5. Docking moléculaire 2D et 3D des composés synthétisés 4(a-g), du médicament standard (ciprofloxacine) et du ligand co-cristallisé dans le site active de l'ADN gyrase (PDB ID 7P2N).

Selon les résultats présentés dans le **Tableau IV.2**, tous les composés testés présentent une énergie de liaison intéressante, comprise entre -5,8 et -7,43 kcal/mol. En comparaison, le ligand co-cristallisé et la ciprofloxacine de référence affichent des énergies de liaison plus favorables, respectivement de -8,83 et -7,30 kcal/mol.

Parmi les composés synthétisés, 4c, 4f et 4g ont présenté les scores de docking les plus favorables, respectivement de -7,13, -7,41 et -7,43 kcal/mol. Ces résultats sont cohérents avec leurs faibles constantes d'inhibition (K_i), de 5,95, 3,69 et 3,65 μM , toutes inférieures à celle du ligand de référence, la ciprofloxacine (15,60 μM). Cela indique une forte affinité de liaison et une interaction stable avec l'ADN gyrase, ce qui suggère un potentiel inhibiteur élevé.

Les énergies de liaison favorables observées pour les composés 4(a–g) résultent des interactions hydrogène et hydrophobes établies avec les résidus du site actif, ce qui contribue à la stabilisation du complexe ligand-protéine.

Les résultats du docking moléculaire concordent avec les données expérimentales *in vitro* relatives à l'activité antibactérienne. En effet, les composés 4f et 4g, qui affichent les énergies de liaison les plus favorables (-7,43 et -7,41 kcal/mol) au niveau du site actif de l'ADN gyrase, présentent également la plus forte activité antibactérienne, mise en évidence par de larges zones d'inhibition. À l'inverse, les composés 4b, 4c et 4d montrent une activité intermédiaire, tandis que 4a et 4e, associés aux interactions les moins favorables, sont les moins actifs.

Le redocking, réalisé avec succès, a donné un RMSD de 0,725 Å, inférieur à 1 Å, ce qui confirme la fiabilité de la pose prédite et la précision du protocole de docking utilisé (**Figure IV.6**).

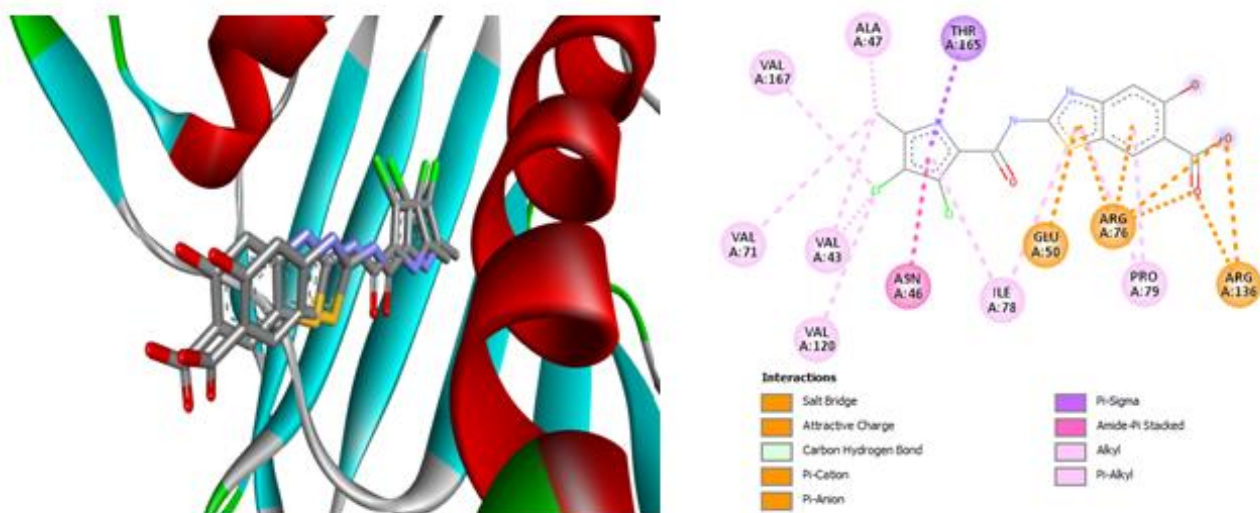


Figure IV. 6. Validation du docking par redocking du ligand co-cristallisé dans le site active prédite de 7P2N (RMSD = 0,725 Å).

IV. 2. 5. Prédiction des propriétés pharmacocinétiques (drug-likeness)

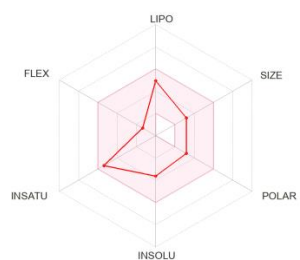
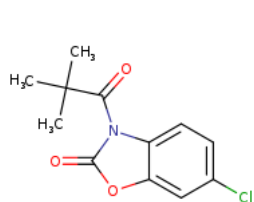
Dans cette étude, le service en ligne SwissADME a été utilisé afin d'évaluer le potentiel des composés synthétisés 4(a–g) en tant que candidats médicaments pour une administration par voie orale.

Les propriétés physico-chimiques jouent un rôle fondamental dans la conception de nouveaux agents thérapeutiques, puis qu'elles permettent d'estimer le profil pharmacologique préliminaire des molécules. Sur la base des valeurs prédites pour ces propriétés, présentées dans le **Tableau IV.3**, nous constatons que tous les composés synthétisés 4(a–g) respectent la règle des cinq de Lipinski. En effet, ces molécules présentent des caractéristiques favorables, telles qu'un poids moléculaire inférieur à 500 Da, des valeurs de LogP inférieures à 5, ainsi qu'un nombre acceptable de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène. Par ailleurs, leurs surfaces polaires topologiques totales (TPSA) inférieures à 140 Å², combinées à l'absence de donneurs de liaisons hydrogène dans l'ensemble des composés, indiquent un bon potentiel d'absorption membranaire. L'ensemble de ces résultats suggère que ces composés possèdent un profil de biodisponibilité orale prédite favorable, ce qui souligne leur intérêt pour de futures études de développement.

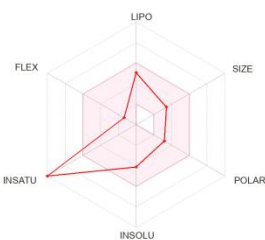
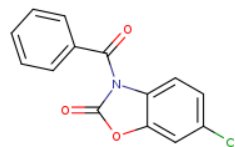
Tableau IV. 3. Prédiction des propriétés pharmacocinétiques des composés synthétisés 4a–4b.

Ligand	Poids Moléculaire (g/mol)	Liaisons rotatives	Accepteurs H	Donneurs H	Surface polaire topologique (Å ²)	Log P (lipophilie)
4a	253.68	2	3	0	52.21	2.81
4b	273.67	2	3	0	52.21	2.96
4c	301.72	4	3	0	52.21	3.39
4d	287.70	2	3	0	52.21	3.28
4e	287.70	2	3	0	52.21	3.37
4f	318.67	3	5	0	98.03	2.45
4g	287.70	3	3	0	52.21	3.15

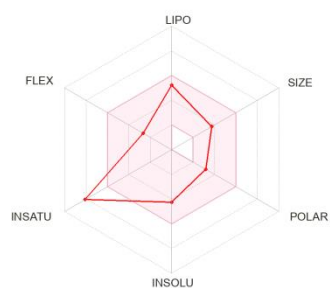
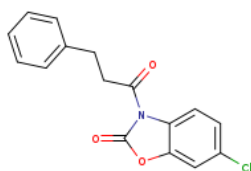
La **figure IV.7** présente le radar de biodisponibilité, évalué à l'aide de l'outil en ligne SwissADME, illustrant les plages optimales de six propriétés physico-chimiques clés pour une bonne biodisponibilité orale : lipophilie, poids moléculaire, polarité, solubilité, degré d'insaturation et flexibilité. L'analyse montre que les composés 4(a–g) étudiés se situent tous dans les plages idéales représentées par la zone rose du radar, ce qui indique une biodisponibilité orale satisfaisante. La zone colorée du graphique correspond à l'espace physicochimique associé à une bonne biodisponibilité orale. Celui-ci est défini par une lipophilicité comprise entre $-0,7 < \text{XLOGP3} < 5,0$, une masse moléculaire comprise entre $150 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1} < \text{MW} < 500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, une polarité comprise entre 20 et 130 Å², une solubilité comprise entre $-6 < \text{LogS} < 0$, un degré de saturation compris entre $0,25 < \text{Fraction Csp}^3 < 1$, ainsi qu'une flexibilité entre $0 < \text{nombre de liaisons rotatives} < 9$ [4].



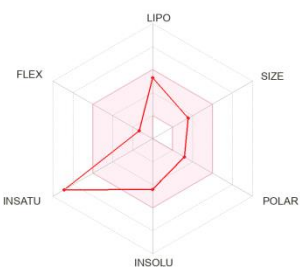
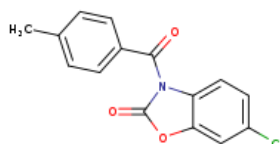
(4a)



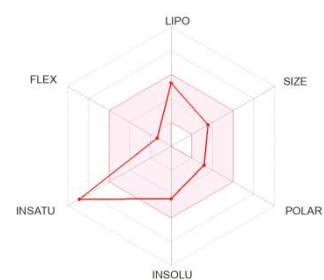
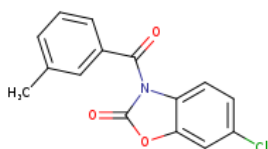
(4b)



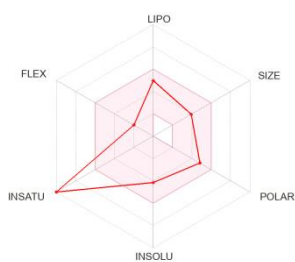
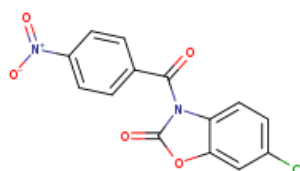
(4c)



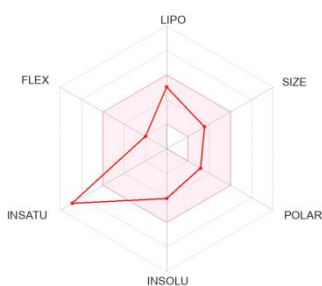
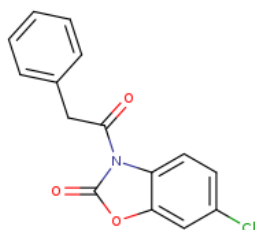
(4d)



(4e)



(4f)



(4g)

Figure IV. 7. Radar de biodisponibilité SwissADME des molécules synthétisée 4(a-g).

D'autres propriétés ont également été évaluées à l'aide du serveur SwissADME, en particulier la lipophilie, la solubilité aqueuse, la similarité aux médicaments et plusieurs paramètres de chimie médicinale.

Les estimations de la lipophilie des composés apportent des indications précieuses sur leur comportement en milieu biologique et soulignent leur potentiel dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Elles traduisent la capacité des composés à se répartir dans des milieux lipidiques, tels que les graisses, les huiles, les lipides et les solvants non polaires. La lipophilie d'un médicament joue un rôle essentiel dans son passage à travers les membranes biologiques et dans ses interactions avec les protéines cibles.

Elle a été évaluée pour chaque composé 4(a-g) à l'aide de méthodes de calcul variées (iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT et Log Po/w consensuel), comme indiqué dans le **Tableau IV.4**.

Les composés 4c, 4d et 4e, caractérisés par une lipophilie plus élevée, présentent des substituants hydrophobes ou un volume moléculaire plus important, favorisant ainsi leur perméabilité membranaire et leurs interactions avec les protéines. En revanche, les composés 4f et 4g, de lipophilie plus faible, contiennent une proportion plus élevée de groupes polaires ou un volume moléculaire réduit, ce qui peut limiter leur affinité pour les milieux lipidiques. Cependant, si une lipophilie modérée améliore généralement la perméabilité, un excès de lipophilie peut conduire à une faible solubilité aqueuse ou à une instabilité métabolique.

Tableau IV. 4. Prédiction de la lipophilie des composés (4a-4g).

Composés	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g
Log P_{o/w} (méthode iLOGP)	2.56	2.54	2.91	2.34	2.77	2.19	2.63
Log P_{o/w} (méthode XLOGP3)	3.13	3.39	3.62	3.75	3.75	3.22	3.32
Log P_{o/w} (méthode WLOGP)	2.93	2.94	3.52	3.24	3.24	3.37	3.13
Log P_{o/w} (méthode MLOGP)	2.78	3.34	3.57	3.59	3.59	2.31	2.92
Log P_{o/w} (méthode SILICOS-IT)	2.64	3.00	3.73	3.49	3.49	1.22	3.36
Log P_{o/w} consensuel	2.81	3.04	3.47	3.28	3.37	2.46	3.07

La solubilité dans l'eau des composés synthétisés a été prédite à l'aide des indices Log S (ESOL), Log S (Ali) et Log S (SILICOS-IT). Comme le montre le **Tableau IV.5**, le composé 4a est classé comme soluble dans l'eau, tandis que les composés 4b à 4g sont considérés comme modérément solubles.

Tableau IV. 5. Solubilité dans l'eau prédite des dérivés de la N-Acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone 4 (a-g).

Composé	Log S (ESOL)	Classe (ESOL)	Log S (Ali)	Classe (Ali)	Log S (Méthode SILICOS-IT)	Classe (SILICOS- IT)
4a	-3.64	Soluble	-3.90	Soluble	-3.78	Soluble
4b	-4.12	Modérément soluble	-4.17	Modérément soluble	-5.08	Modérément soluble
4c	-4.26	Modérément soluble	-4.40	Modérément soluble	-5.88	Modérément soluble
4d	-4.41	Modérément soluble	-4.54	Modérément soluble	-5.46	Modérément soluble
4e	-4.41	Modérément soluble	-4.54	Modérément soluble	-5.46	Modérément soluble
4f	-4.15	Modérément soluble	-4.95	Modérément soluble	-4.92	Modérément soluble
4g	-4.07	Modérément soluble	-4.09	Modérément soluble	-5.48	Modérément soluble

Le **Tableau IV.6** analyse les caractéristiques chimiques des composés 4(a-g) afin d'évaluer leur potentiel en tant que candidats thérapeutiques. Aucun composé ne présente de signaux d'alerte PAINS, indiquant l'absence de motifs structurels indésirables. Cependant, le composé 4f déclenche une alerte Brenk due à son groupe nitro, suggérant une possible instabilité ou toxicité structurelle.

Les composés 4a, 4b et 4g satisfont l'ensemble des critères, ce qui suggère des propriétés favorables au développement thérapeutique. À l'inverse, les composés 4c, 4d et 4e présentent des violations, principalement liées à des valeurs de XLOGP3 supérieures à 3,5, traduisant une lipophilie trop élevée. Par ailleurs, les scores d'accessibilité synthétique permettent d'évaluer la facilité de synthèse, les faibles valeurs indiquant une meilleure faisabilité. L'ensemble de ces résultats apporte des informations utiles pour guider le développement de candidats médicaments.

Tableau IV. 6. Prédiction de la chimie médicinale des dérivés de N-Acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone.

	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g
Propriété							
PAINS	0	0	0 alerte	0 alerte	0 alerte	0 alerte	0
	alerte	alerte					alerte
Brenk	0	0	0 alerte	0 alerte	0 alerte	1 alerte :	0
	alerte	alerte				groupe nitro	alerte
Similarité aux "Leads"	Oui	Oui	Non ; 1 violation : XLOGP3 > 3,5	Non ; 1 violation : XLOGP3 > 3,5	Non ; 1 violation : XLOGP3 > 3,5	Oui	Oui

Accessibilité synthétique	2,83	2,65	2,79	2,74	2,73	2,74	2,75
---------------------------	------	------	------	------	------	------	------

IV. 2. 6. Prédiction ADMET

L'analyse ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) est essentiel pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments. Selon les prédictions du serveur pré-ADMET **Tableau IV.7**, les composés synthétisés 4(a-g) affichent une faible perméabilité cutanée (K_p : -5,39 à -5,96 cm/s), mais une excellente absorption gastro-intestinale, favorable à l'administration orale. La majorité d'entre eux peut franchir la barrière hémato-encéphalique, sauf le composé 4f. Concernant le métabolisme, impliquant divers cytochromes (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4), ces composés inhibent CYP1A2, CYP2C9 et CYP2C19, sans affecter CYP2D6 ni CYP3A4. En outre, aucun n'agit comme substrat de la P-glycoprotéine (P-gp).

Tableau IV. 7. Propriétés ADMET prédites des dérivés N-acyl-6-chloro-2(3H)-benzoxazolone.

Composé	Valeur de perméation cutanée (log K_p , cm/s)	Absorption GI	Perméabilité BBB	Substrat P-gp	Inhibiteur CYP1A2	Inhibiteur CYP2C19	Inhibiteur CYP2C9	Inhibiteur CYP2D6	Inhibiteur CYP3A4
4a	-5,63	Élevée	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non
4b	-5,56	Élevée	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non
4c	-5,57	Élevée	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non
4d	-5,39	Élevée	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non
4e	-5,39	Élevée	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non
4f	-5,96	Élevée	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non
4g	-5,70	Élevée	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non

IV. 2. 7. Prédiction de la toxicité

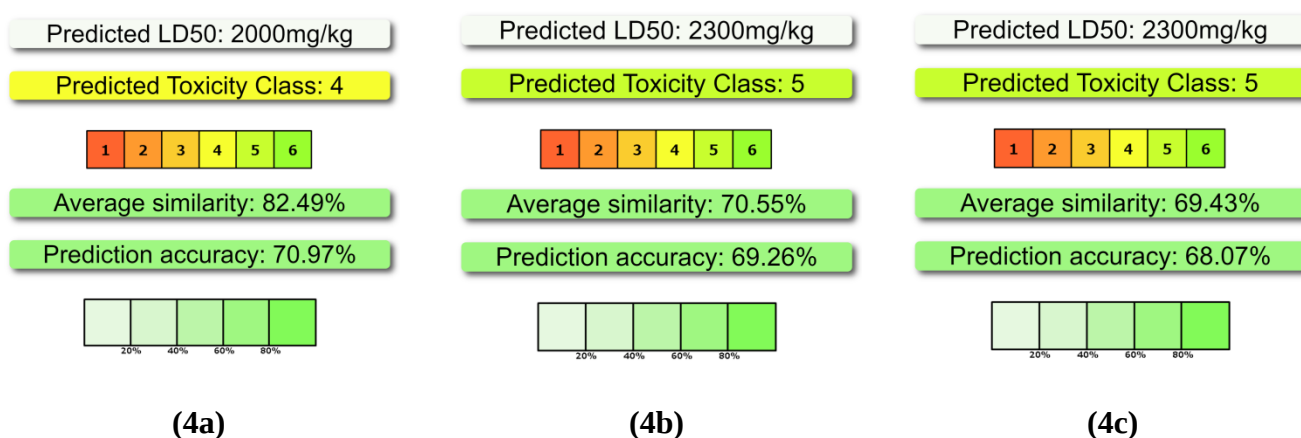
Cette partie met en lumière les divers niveaux de toxicité observés, notamment l'hépatotoxicité et les effets nocifs propres à chaque composé 4 (a-g) **Tableau IV. 8** et **Figure IV.8**, afin d'évaluer les risques qu'ils pourraient poser pour la santé humaine. En s'appuyant aux classifications toxiques et aux doses létales rapportées par Priyanka Banerjee et collaborateurs [5, 6], il apparaît que les composés étudiés appartiennent aux classes IV et V, cette dernière indiquant un risque accru en cas d'ingestion.

Composés	Toxicité hépatique	Cancérogénicité	Immunotoxicité	Mutagénicité	Cytotoxicité
4a	+	+	+	+	+
4b	-	+	+	+	+
4c	+	+	+	+	+
4d	-	+	+	+	+
4e	-	+	+	+	+
4f	-	-	+	-	+
4g	-	+	+	+	+

(-): active ; (+): inactive

Tableau IV. 8. Prédiction de la toxicité des composés synthétisés.

Les résultats révèlent des profils de toxicité variés parmi les composés étudiés. Les composés 4a et 4e appartiennent à la classe IV ($DL_{50} = 2000$ mg/kg), les classant comme nocifs par ingestion, tandis que 4b, 4c, 4d, 4f et 4g, avec une DL_{50} de 2300 mg/kg, relèvent de la classe V et sont considérés comme peu toxiques. Concernant l'hépatotoxicité, seuls 4a et 4c sont inactifs, tandis que les autres composés (4b, 4d, 4e, 4f, 4g) présentent un risque de lésions hépatiques. Le composé 4f se distingue par son potentiel cancérogène et mutagène, pouvant induire des cancers et des mutations génétiques. Toutefois, tous les composés sont inactifs sur le plan cytotoxique et immunotoxique, indiquant un faible risque pour les cellules et le système immunitaire.



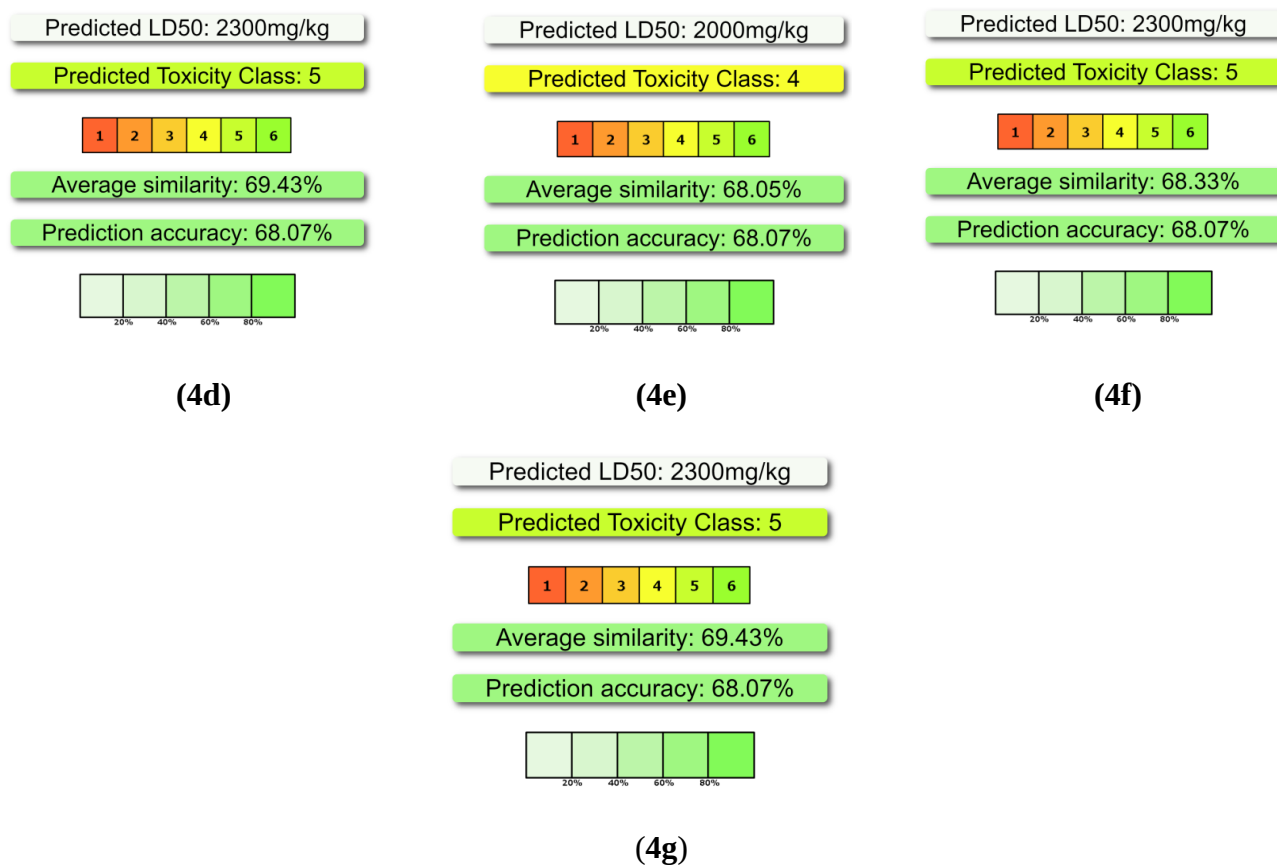


Figure IV. 8. LD50 et prédiction de la classe de toxicité des composés synthétisés.

Références bibliographiques

- [1]. Khire, S. S., Sahu, N., & Gadre, S. R. (2022). MTASpec software for calculating the vibrational IR and Raman spectra of large molecules at ab initio level. *Computer Physics Communications*, 270, 108175.
- [2]. Guenfoud, F., Khaoua, O., Cherak, Z., Loucif, L., Boussebaa, W., Benbellat, N., ... & Mosset, P. (2024). Synthesis, antimicrobial, DFT, and in silico pharmacokinetic profiling of nitroaldol quinoline derivatives: A comprehensive exploration for designing potential oral antibacterial agents targeting DNA-gyrase. *Journal of Molecular Structure*, 1300, 137293.
- [3]. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of computational chemistry*, 30(16), 2785-2791.
- [4]. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- [5]. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- [6]. Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic acids research*, 52(W1), W513-W520.

PARTIE 02 : Chapitre V

EVALUATION BIOLOGIQUE

V.1. Évaluation de l'activité antioxydante

En 1956, Harman a avancé une hypothèse établissant un lien entre les radicaux libres et la dégradation des entités biologiques de la cellule, incluant les acides nucléiques, les protéines et les lipides. Depuis lors, l'intérêt pour l'étude de l'activité antioxydante s'est considérablement accru.

Les radicaux libres, également appelés espèces réactives de l'oxygène, comprennent notamment l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle ($\cdot OH$), le radical peroxy ($ROO^{\cdot}$) et le radical alcoxy ($RO^{\cdot}$). Ces espèces sont bénéfiques pour les organismes vivants à faible concentration [1]. Cependant, une production excessive ou incontrôlée de ces espèces, associée à une faiblesse des systèmes de défense antioxydants, entraîne des troubles métaboliques et des atteintes oxydatives des macromolécules biologiques, telles que les lipides, les acides nucléiques et les protéines.

Ce déséquilibre contribue à augmenter le risque de nombreuses maladies, notamment les maladies cardiovasculaires, certains types de cancer et les inflammations chroniques [2-4], ce qui souligne la nécessité de compléter l'alimentation par des antioxydants exogènes afin de soutenir la protection cellulaire.

Au cours des dernières années, l'intérêt pour les antioxydants d'origine alimentaire, végétale et pharmaceutique s'est fortement accru, et leur pouvoir antioxydant a été étudié à l'aide de nombreuses méthodes analytiques.

Les antioxydants sont des molécules qui, à de faibles concentrations, limitent les processus d'oxydation en piégeant les espèces réactives de l'oxygène par transfert d'électrons [5]. Ce mécanisme contribue à maintenir un équilibre entre la production, la neutralisation et l'élimination de ces espèces réactives [6].

Les antioxydants se divisent en deux catégories principales :

Les antioxydants endogènes, produits par l'organisme, tels que le superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), le glutathion et l'acide urique, qui contribuent à éliminer les toxines et à protéger les cellules contre les dommages oxydatifs [7-9].

Les antioxydants exogènes, provenant des aliments et des plantes, comprennent notamment les vitamines (A, C et E), les caroténoïdes, les polyphénols et les flavonoïdes [10-12].

Les composés synthétiques, tels que les dérivés phénoliques (l'hydroxyanisole butylé, BHA ; l'hydroxytoluène butylé, BHT ; l'hydroquinone de tert-butyle, TBHQ), sont utilisés dans les industries alimentaires et cosmétiques pour protéger les graisses contre l'oxydation [13].

En raison de la mobilité de l'hydrogène phénolique, l'efficacité de ces composés est attribuée à leur capacité à piéger les radicaux libres, contribuant ainsi à protéger les cellules contre les dommages oxydatifs [14].

Dans cette partie, nous présentons l'évaluation de l'activité antioxydante des composés synthétisés 4(a-g) à l'aide du test DPPH, qui repose sur la capacité de ces molécules à piéger le radical libre DPPH• par un mécanisme de transfert d'électron ou de don de proton.

V.1.1. Évaluation de l'activité antioxydante des molécules synthétisées 4(a-g)

Ce travail a été mené au sein du laboratoire de recherche d'Écologie Fonctionnelle et Évolutive de l'Université Chadli Bendjedid d'El Tarf, où l'activité antioxydante des molécules 4(a-g) (Figure V.1) a été déterminée par la méthode DPPH.

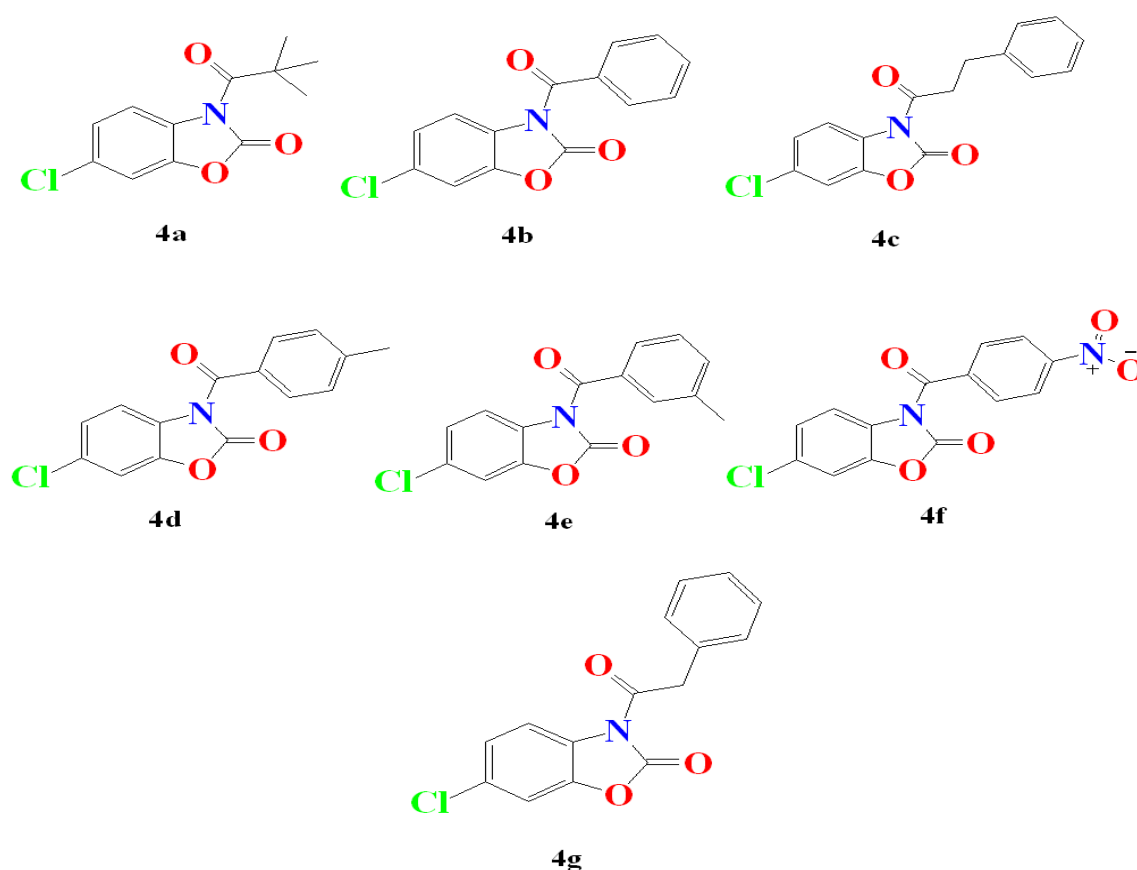
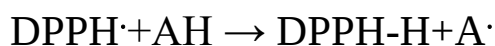


Figure V. 1. Structures chimiques des molécules testées.

➤ Principe:

Le test DPPH constitue une méthode simple, rapide et largement employée pour évaluer l'activité antioxydante de différents composés [15,16]. Le DPPH• est un radical libre stable, doté d'une intense coloration violette, caractérisée par une forte absorption maximale autour de 517 nm.

En présence d'un composé antioxydant capable de céder un électron ou un atome d'hydrogène, le radical DPPH[•] est réduit en 2,2-diphényl-1-picrylhydrazine (DPPH-H), ce qui se traduit par une décoloration progressive de la solution, passant du violet au jaune pâle. L'ampleur de cette décoloration est proportionnelle à la capacité du composé testé à piéger les radicaux libres.



Plusieurs facteurs influencent l'activité antioxydante, notamment le temps de contact, la concentration de l'antioxydant, le pH du milieu et la nature du solvant utilisé [15].

➤ Protocole :

La capacité antioxydante des composés synthétisés 4(a-g) a été évaluée en mesurant leur aptitude à piéger les radicaux libres par une méthode spectrophotométrique, avec de légères modifications par rapport aux protocoles précédemment décrits [17-19].

La préparation de la solution de DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) consistait à dissoudre 6 mg dans 200 mL d'éthanol, suivie d'un stockage à l'abri de la lumière. L'activité antioxydante de chaque échantillon a été mesurée en enregistrant l'absorbance à 517 nm, après mélange de l'échantillon, aux concentrations de 0,02 ; 0,04 ; 0,06 et 0,08 mg/mL, avec 1 mL de solution de DPPH, suivi d'une incubation dans l'obscurité pendant 30 minutes.

L'acide ascorbique a été utilisé comme contrôle positif, et le pourcentage de réduction (%RCS) des radicaux libres pour chaque solution a été calculé à l'aide de l'équation appropriée.

$$\text{RSC}\% = [(A_{\text{Blanc}} - A_{\text{Echantillon}}) / A_{\text{Blanc}}] \times 100$$

A_{Blanc} représente l'absorbance de la solution de DPPH seule, tandis que $A_{\text{Echantillon}}$ correspond à l'absorbance de la solution contenant l'antioxydant testé. À partir de ces valeurs, une courbe du pourcentage de piégeage des radicaux libres (%RCS) en fonction de la concentration du composés est tracée, ce qui permet de déterminer l'IC₅₀, c'est-à-dire la concentration d'antioxydant nécessaire pour réduire de 50 % la quantité initiale de DPPH. L'IC₅₀ est exprimée en µg/mL ; plus cette valeur est faible, plus le composé présente une activité antioxydante élevée.

V.1.2. Résultats et discussion

Le pouvoir antioxydant des nouveaux dérivés N-acylé-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone 4(a-g), ainsi que celui du composé de référence, la vitamine C, a été évalué en utilisant la méthode DPPH. Les résultats ont été exprimés en pourcentage de piégeage du radical (%RSC). Les valeurs d'IC₅₀ de chaque composé et de l'acide ascorbique ont été déterminées graphiquement. Les résultats sont présentés dans le **Tableau V.1**.

Tableau V. 1. Activité de piégeage des radicaux libres des composés synthétisés 4(a-g) et de l'acide ascorbique.

Composés	Activité de piégeage des radicaux libres (%RSC)				
	100 µg/mL	200 µg/mL	500 µg/mL	800 µg/mL	CI ₅₀ (µg/mL)
4a	42,37	44,23	60,96	74,59	3,01
4b	38,04	71,74	86,61	88,22	2,23
4c	25,00	33,33	58,33	66,66	3,78
4d	45,22	59,72	62,57	76,57	2,36
4e	40,00	45,00	60,00	71,66	3,12
4f	40,14	61,46	65,92	79,92	1,54
4g	12,76	43,49	68,02	80,91	3,44
Acide ascorbique	47,58	60,22	84,88	88,84	1,70

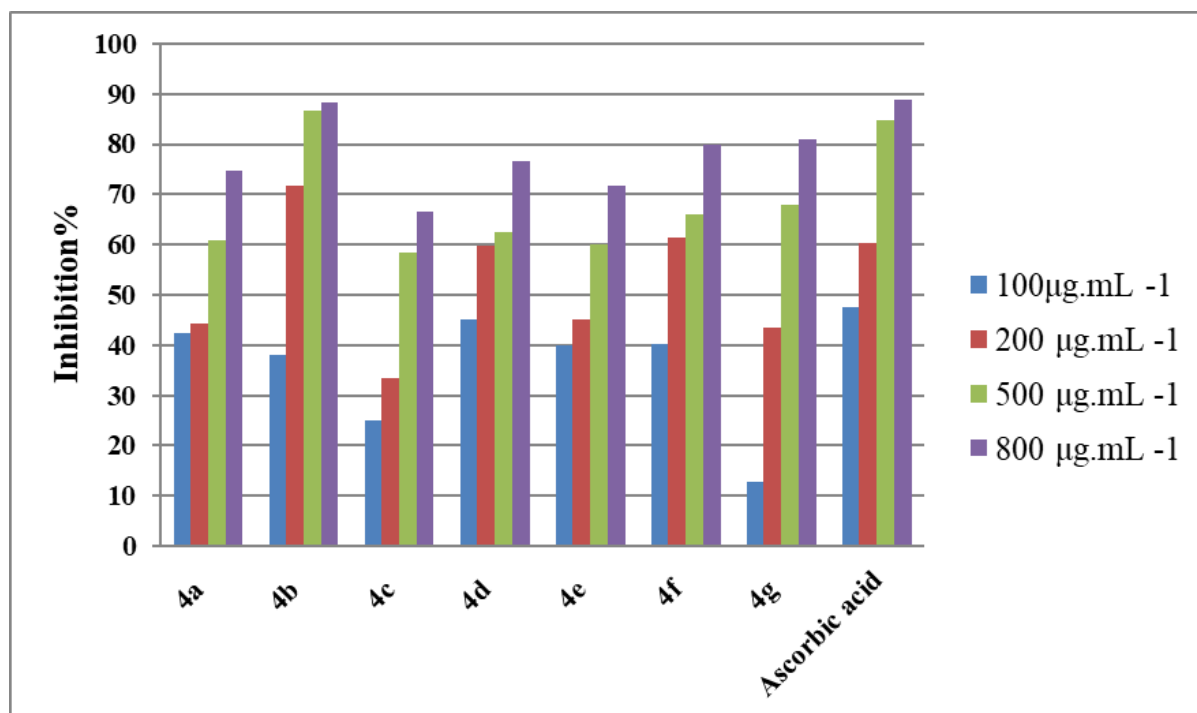


Figure V. 2. Activité antioxydante des composés synthétisés 4(a-g) et de l'acide ascorbique.

Selon les résultats présentés dans le **Tableau V.1** et la **Figure V.2**, l'ensemble des composés testés a montré un pouvoir antioxydant notable, avec des valeurs d'IC₅₀ variant de 1,54 à 3,78 µg/mL, mettant ainsi en évidence leurs propriétés rédox. En particulier, les composés 4b et 4d ont présenté une activité antioxydante comparable à celle de la vitamine C, tandis que le composé 4f s'est distingué par une valeur d'IC₅₀ plus faible (1,54 µg/mL) que celle du témoin positif (1,7 µg/mL). Ces résultats confirment le fort potentiel antioxydant des dérivés N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone.

Les valeurs d'IC₅₀ des dérivés et du composé standard sont présentées sous forme d'histogramme (**Figure V.2**), afin de faciliter leur comparaison.

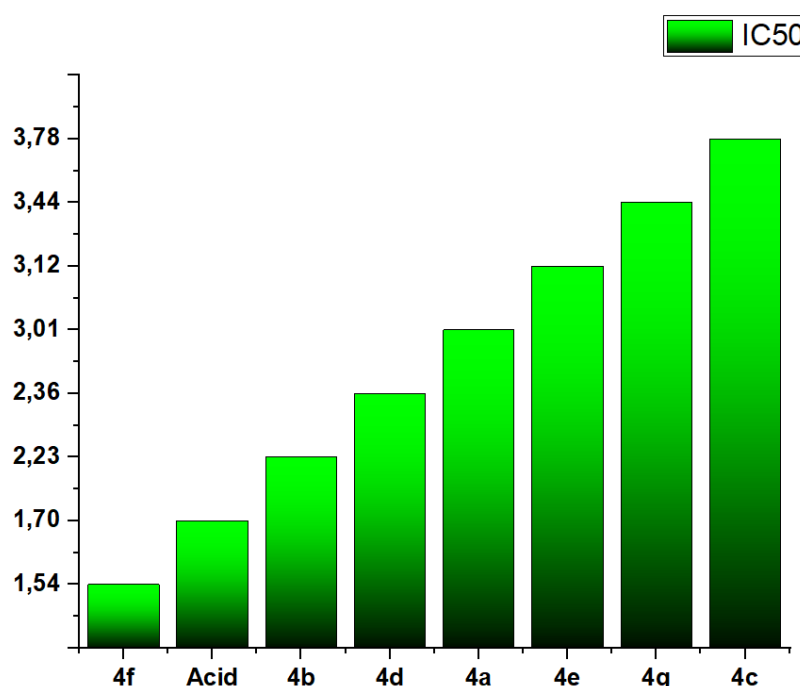


Figure V. 3 Valeurs d'IC₅₀ de l'activité antioxydante des composés testés par le test de piégeage du radical DPPH.

Les molécules testées ont été classées par ordre décroissant de leur activité antioxydante comme suit : **4f > acide > 4b > 4d > 4e > 4g > 4c**.

V.2. Évaluation de l'activité antibactérienne

Les antibiotiques sont utilisés depuis longtemps en médecine pour traiter les infections bactériennes ainsi que celles causées par d'autres micro-organismes pathogènes, tout en limitant leur propagation [20,21]. Ces traitements ont révolutionné la médecine moderne en sauvant des millions de vies et en éliminant des infections qui étaient autrefois mortelles [22,23].

Toutefois, leur surutilisation, voire leur emploi parfois inadapté, soulève de graves inquiétudes concernant la résistance aux antibiotiques [24,25]. De plus en plus de micro-organismes acquièrent des mécanismes de

défense qui les rendent insensibles à ces traitements, réduisant leur efficacité, aggravant les risques de complications sévères chez les patients et augmentant les taux de mortalité [26-29].

En raison de l'augmentation préoccupante des infections et du développement de la résistance des micro-organismes aux traitements actuels, il devient impératif de mettre au point des solutions curatives innovantes. Les chercheurs s'emploient à créer des composés chimiques plus efficaces et à mieux comprendre les mécanismes de résistance afin de devancer les défenses des microbes et de les vaincre [30].

Les composés dérivés de la 2-(3H)-benzoxazolone ont suscité un grand intérêt chez les chercheurs en tant qu'agents antibactériens et se sont révélés très efficaces contre plusieurs bactéries pathogènes [31-33]. Cela nous a conduits à synthétiser de nouvelles molécules dérivées de la 2-(3H)-benzoxazolone et à évaluer leur activité antimicrobienne contre cinq souches bactériennes.

V. 2.1. Matériel biologique

L'activité antimicrobienne de tous les composés synthétisés 4(a-g) a été évaluée *in vitro* vis-à-vis de cinq souches pathogènes. Les souches microbiennes employées dans la présente étude sont couramment impliquées dans les pathologies humaines. Elles comprennent à la fois des bactéries Gram-positives et Gram-négatives (Tableau V.2).

Tableau V. 2. Microorganismes testés.

Microorganismes	Gram
<i>Salmonella typhimurium</i> (ATCC 27853)	Gram négatif
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	Gram négatif
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)	Gram positif
deux souches de <i>Bacillus cereus</i> (ATCC6633 et ATCC11178)	Gram positif

La sensibilité des souches aux composés synthétisés 4(a-g) a été évaluée à l'aide d'un antibiogramme standard, en utilisant la gentamicine comme référence.

➤ Antibiogramme.

Cette méthode consiste à déposer délicatement des disques d'antibiotique sur un milieu gélosé Mueller-Hinton, dans des boîtes de Pétri préalablementensemencées avec la souche bactérienne testée. Ces disques sont imprégnés d'une dose spécifique d'antibiotique, ce qui permet sa diffusion dans le milieu et

reproduit les concentrations obtenues avec des doses standard. Après une période d'incubation, les boîtes sont examinées attentivement afin d'évaluer les résultats [34].

Après incubation, les diamètres des halos d'inhibition autour de chaque disque ont été mesurés avec précision (en mm). Ces résultats ont permis d'apprécier la sensibilité ou la résistance des souches testées vis-à-vis des composés, en comparaison avec les étalons de référence

V.2.2. Évaluation de l'activité antibactérienne des composés 4(a-g)

L'activité antibactérienne des composés 4(a-g) a été évaluée contre cinq souches bactériennes à l'aide de la méthode de diffusion sur disque d'agar. Les souches testées comprenaient deux bactéries Gram-négatives (*Salmonella typhimurium* ATCC 27853 et *Escherichia coli* ATCC 25922) et trois bactéries Gram-positives (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et deux souches de *Bacillus cereus*, ATCC 6633 et ATCC 11178). L'agar Mueller-Hinton a été utilisé comme milieu de culture. La gentamicine a servi de témoin positif, tandis que le DMSO a été utilisé comme témoin négatif.

Les souches bactériennes ont été testées à des concentrations de 500 et 1000 µg/mL. Les suspensions bactériennes ont été ajustées à une densité équivalente à 0,5 sur l'échelle de McFarland dans une solution saline stérile. Des disques de papier filtre de 6 mm de diamètre, saturés avec chaque composé dissous dans 1 mL de DMSO à des concentrations de 500 et 1000 µg/mL, ont été déposés sur les plaques. Celles-ci ont été incubées à 37 °C pendant 24 heures, après quoi le diamètre des zones d'inhibition autour de chaque disque a été mesuré.

Après incubation, l'activité antibactérienne a été évaluée en mesurant le diamètre des zones d'inhibition, correspondant au halo translucide formé autour des puits. Selon Bouyahya et al. (2017) [35], cette activité peut être classée en trois niveaux:

Faible activité : zone d'inhibition ≤ 12 mm

Activité moyenne : zone d'inhibition comprise entre 12 et 20 mm

Forte activité : zone d'inhibition ≥ 20 mm

V.2.3. Résultats et discussion

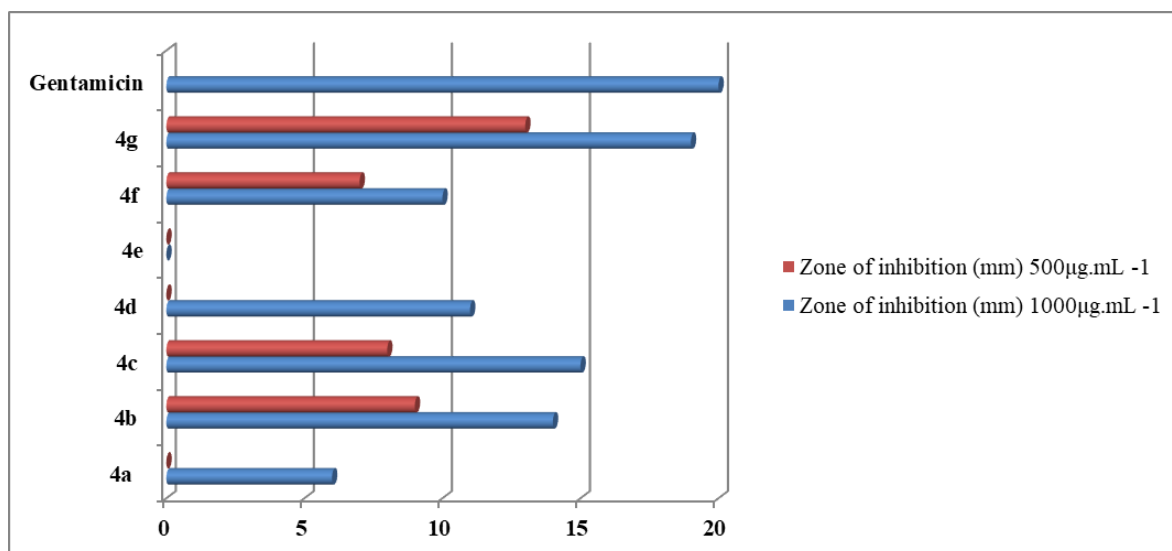
Les résultats de la sensibilité des souches bactériennes testées vis-à-vis des dérivés N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone synthétisés 4(a-g) sont présentés dans le **Tableau V.3**.

L'évaluation de l'activité antibactérienne repose sur la mesure du diamètre des zones d'inhibition, un paramètre reflétant l'efficacité des composés à inhiber la croissance bactérienne.

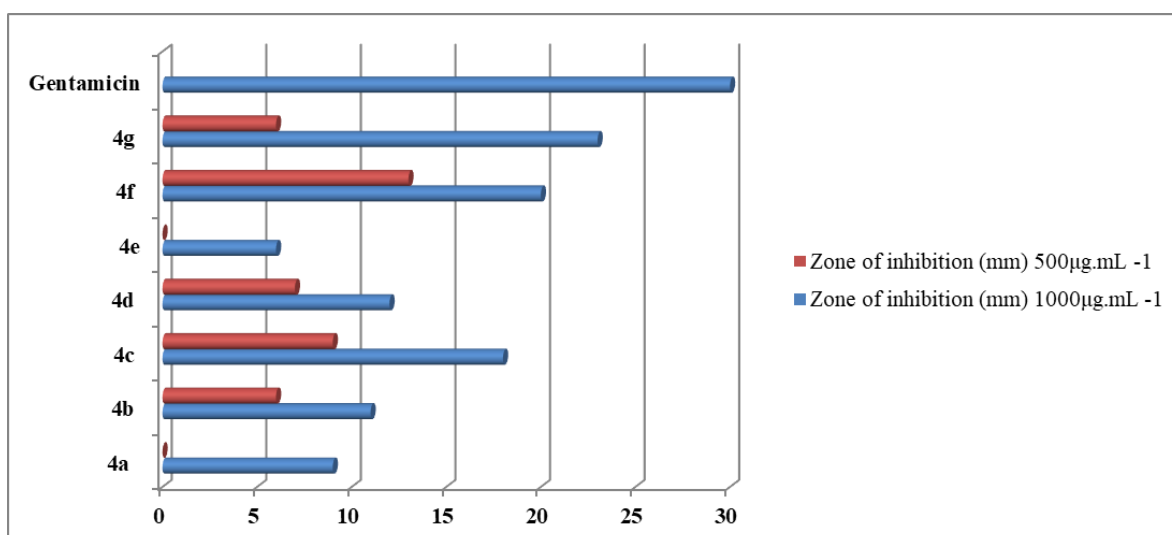
Les résultats présentés dans la **Figure V.4** montrent différents niveaux d'efficacité antibactérienne. Parmi les composés synthétisés 4(a-g), les dérivés 4f et 4g se distinguent par leur forte activité, inhibant efficacement les souches Gram-positives et Gram-négatives. Les composés 4b, 4c et 4d présentent une efficacité significative, tandis que 4a et 4e affichent l'activité inhibitrice la plus faible.

Tableau V. 3. Activité antibactérienne des composés synthétisés 4(a-g)

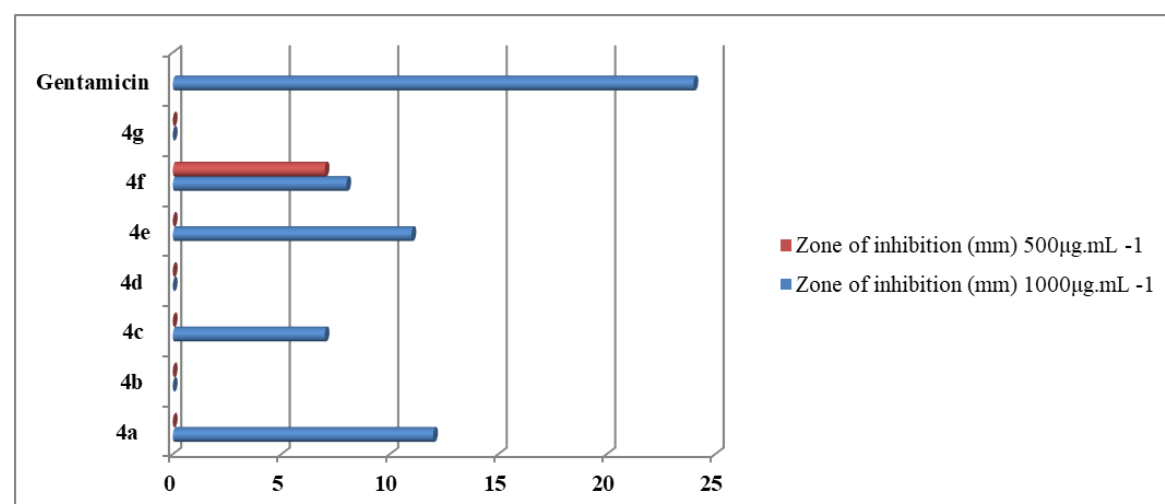
Composés	Concentration (µg/ml)	Zone d'inhibition(mm)				
		Gram négatif		Gram positif		
		<i>E. coli</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus cereus</i> 43	<i>Bacillus cereus</i> 193
4a	1000	7	9	-	12	10
	500	-	-	-	-	-
4b	1000	14	11	-	-	-
	500	9	7	-	-	-
4c	1000	15	18	-	7	9
	500	8	9	-	-	-
4d	1000	11	12	-	-	21
	500	-	7	-	-	13
4e	1000	-	7	-	11	10
	500	-	-	-	-	-
4f	1000	10	20	12	8	19
	500	7	13	7	-	10
4g	1000	19	23	11	-	25
	500	13	7	8	-	15
Gentamicine	1000	20	30	20	24	20
DMSO	—	-	-	-	-	-



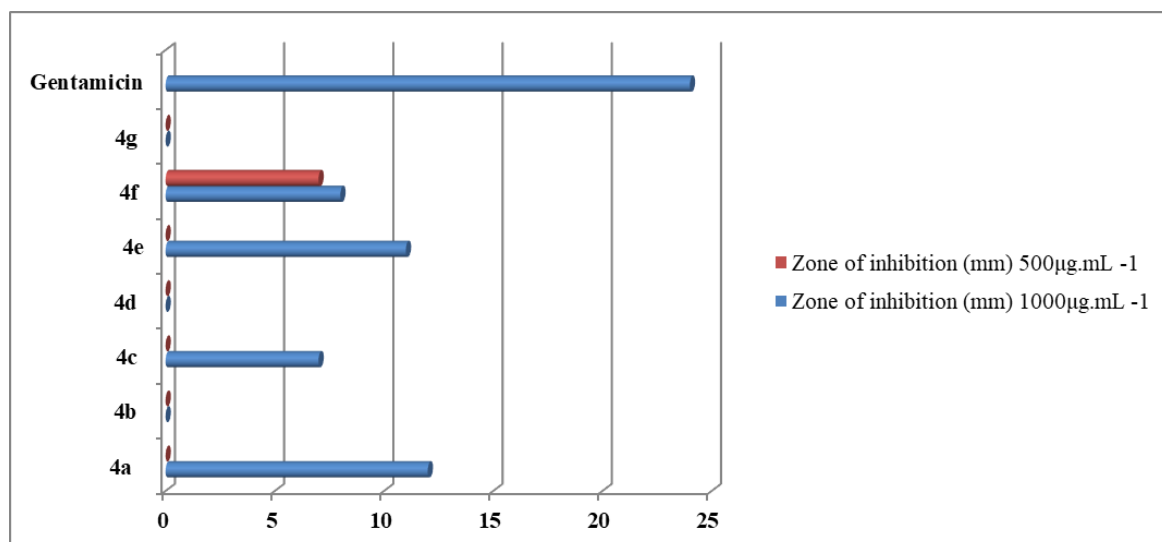
(a)



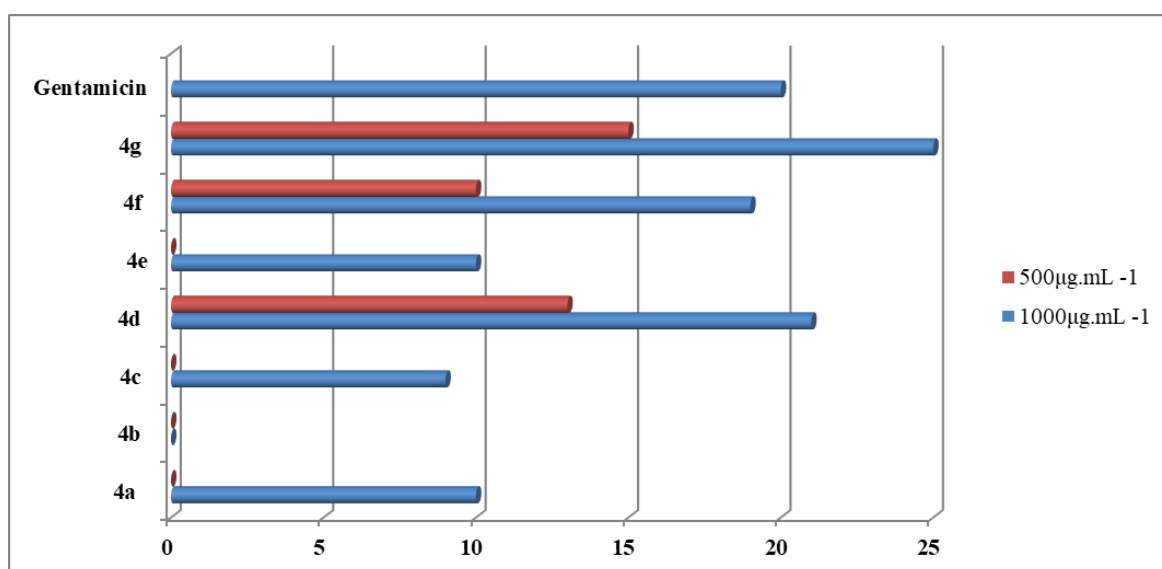
(b)



(c)



(d)



(e)

Figure V. 4. Activité antibactérienne des composés synthétisés 4(a-g) contre *E. coli* (a), *Salmonella typhimurium* (b), *Staphylococcus aureus* (c), *Bacillus cereus* 43 (d) et *Bacillus cereus* 193 (e)

Références bibliographiques

- [1]. Li, R., Jia, Z., & Trush, M. A. (2016). Defining ROS in biology and medicine. *Reactive oxygen species* (Apex, NC), 1(1), 9.
- [2]. Lesgards, J. F., Durand, P., Lassarre, M., Stocker, P., Lesgards, G., Lanteaume, A., ... & Lehucher-Michel, M. P. (2002). Assessment of lifestyle effects on the overall antioxidant capacity of healthy subjects. *Environmental Health Perspectives*, 110(5), 479.
- [3]. Sies, H. (1991). Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*, 91(3), S31-S38.
- [4]. Al-Kufaishi, A. M., & Al-Musawi, N. J. (2025). Oxidative Stress and Related Diseases: A Comprehensive Review. *Journal of Preventive, Diagnostic and Treatment Strategies in Medicine*, 4(2), 65-70.
- [5]. Halliwell, B., Gutteridge, J. M., & Aruoma, O. I. (1987). The deoxyribose method: a simple "test-tube" assay for determination of rate constants for reactions of hydroxyl radicals. *Analytical biochemistry*, 165(1), 215-219.
- [6]. Zafrilla, P., Ferreres, F., & Tomás-Barberán, F. A. (2001). Effect of processing and storage on the antioxidant ellagic acid derivatives and flavonoids of red raspberry (*Rubus idaeus*) jams. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(8), 3651-3655.
- [7]. later, T. F., Cheeseman, K. H., Davies, M. J., Proudfoot, K., & Xin, W. (1987). Free radical mechanisms in relation to tissue injury. *Proceedings of the Nutrition Society*, 46(1), 1-12.
- [8]. Persson, T., Popescu, B. O., & Cedazo-Minguez, A. (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease: why did antioxidant therapy fail?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014(1), 427318.
- [9]. Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press.
- [10]. Blaner, W. S., Shmarakov, I. O., & Traber, M. G. (2021). Vitamin A and vitamin E: will the real antioxidant please stand up?. *Annual review of nutrition*, 41(1), 105-131.
- [11]. Bandgar, B. P., Gawande, S. S., Bodade, R. G., Gawande, N. M., & Khobragade, C. N. (2009). Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(24), 8168-8173.
- [12]. N. Kinsky, *Free Rad. Biol. Med.*, (1989). A. Favier, "Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique," *actualité chimique*, 2003. vol.7, pp. 617.
- [13]. Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., & Paganga, G. (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free radical biology and medicine*, 20(7), 933-956.
- [14]. Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55-74.
- [15]. Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin J. sci. technol*, 26(2), 211-219.
- [16]. Bondet, V., Brand-Williams, W., & Berset, C. L. W. T. (1997). Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH. free radical method. *LWT-Food Science and Technology*, 30(6), 609-615.

- [17]. Bentoumi, H., Tliba, S., K'tir, H., Chohra, D., Aouf, Z., Adjeroud, Y., ... & Liacha, M. (2022). Experimental synthesis, biological evaluation, theoretical investigations of some novel benzoxazolinone based Schiff under eco-environmental conditions as potential antioxidant agents. *Journal of Molecular Structure*, 1270, 133986.
- [18]. Khaoua, O., Benbellat, N., Zeroual, S., Mouffouk, S., Golhen, S., Gouasmia, A., ... & Haba, H. (2023). Combined experimental, computational studies (synthesis, crystal structural, DFT calculations, spectral analysis) and biological evaluation of the new homonuclear complex Di- μ -benzoato-bis [benzoatodipyridine-cobalt (II)]. *Journal of Molecular Structure*, 1273, 134331.
- [41.] Khaoua, O., Mouffouk, S., Benbellat, N., Zeroual, S., Golhen, S., Gouasmia, A., ... & Haba, H. (2024). Synthesis, Characterisation, Hirshfeld surface analysis, Magnetic susceptibility, DFT calculations, pkCSM profile, and Biological activities of Novel mono-, di-, and multinuclear Cobalt (II) complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 27(16), e202400033.
- [19]. Nopiyantri, N., Arisandy, D. A., & Fitriani, L. (2026). Development of an Antibacterial Poster Based on Papaya Leaf Starch (Carica papaya L.) Against Escherichia coli for the Community. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, 12(1), 176-181.
- [20]. World Health Organization. (2001). *Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups* (No. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.10). World Health Organization.
- [21]. Cook, M. A., & Wright, G. D. (2022). The past, present, and future of antibiotics. *Science translational medicine*, 14(657), eabo7793.
- [22]. Hay, R. J. (2023). Antifungal drugs. In *European handbook of dermatological treatments* (pp. 1543-1554). Cham: Springer International Publishing.
- [23]. Gupta, A. K., Mann, A., Polla Ravi, S., & Wang, T. (2023). Navigating fungal infections and antifungal stewardship: drug resistance, susceptibility testing, therapeutic drug monitoring and future directions. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*.
- [25]. Hosseini, S. M., Morovati Moez, N., & Arabestani, M. R. (2023). Antibacterial and Antifungal Materials.
- [26]. MANDAL, D. (2024). Evaluating the Impact of Antifungal Drugs on Human Health and Exploring Alternative Treatments. *Oriental Journal of Chemistry*, 40(3).
- [27]. Butassi, E., Blanc, A. R., & Svetaz, L. A. (2024). Phytolacca tetramera berries extracts and its main constituents as potentiators of antifungal drugs against Candida spp. *Phytomedicine*, 130, 155569.
- [28]. Conly, J. (2002). Antimicrobial resistance in Canada. *Cmaj*, 167(8), 885-891.
- [29]. Dellit, T. H., Owens, R. C., McGowan, J. E., Gerding, D. N., Weinstein, R. A., Burke, J. P., ... & Hooton, T. M. (2007). Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical infectious diseases*, 44(2), 159-177.
- [30]. Sher, E. K., Džidić-Krivić, A., Sesar, A., Farhat, E. K., Čeliković, A., Beća-Zećo, M., ... & Sher, F. (2024). Current state and novel outlook on prevention and treatment of rising antibiotic resistance in urinary tract infections. *Pharmacology & therapeutics*, 261, 108688.

- [31]. Šiugždaitė, J., Lelešius, R., Grybaitė, B., Vaickelionienė, R., & Mickevičius, V. (2024). Synthesis and biological studies of new 2-benzoxazolinone derivatives as antibacterial agents. *Applied Sciences*, 14(11), 4783.
- [32]. Özbil, E. (2025). In vitro Evaluation of Antibacterial Activity 2-benzoxazolinone and Its Combination Interaction with Ciprofloxacin. *EMU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1), 14-19.
- [33]. Modiya, P. R., & Patel, C. N. (2012). Synthesis and screening of antibacterial and antifungal activity of 5-chloro-1, 3-benzoxazol-2 (3 h)-one derivatives. *Organic and medicinal chemistry letters*, 2(1), 29.
- [34]. Jehl, F., Chabaud, A., & Grillon, A. (2015). L'antibiogramme: diamètres ou CMI?. *Journal des Anti-infectieux*, 17(4), 125-139.
- [35]. A. Bouyahya, J. Abrini, Y. Bakri, N. Dakka, Phytochemical screening and evaluation of antioxidant and antibacterial activities of *origanum compactum* extracts, (2017). 10.1007/s10298-017-1101-8.

CONCLUSION GENERALE
&
PERSPECTIVES

Conclusion générale

Ce travail s'inscrit dans une démarche de recherche axée sur la conception et la synthèse de nouveaux composés bioactifs dérivés du noyau 2-(3H)-benzoxazolone, en s'appuyant sur des méthodes de synthèse innovantes inspirées des principes de la chimie verte.

L'objectif principal de cette thèse a été atteint : une série de dérivés de la 2-(3H)-benzoxazolone, substitués en position 3, a été synthétisée selon une approche respectueuse de l'environnement, puis soumise à des évaluations biologiques et à des études théoriques afin d'explorer leur potentiel pharmacologique.

Premièrement, nous avons préparé une série de sept dérivés de N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone en utilisant l'oxyde de zinc comme catalyseur vert, à température ambiante et en l'absence de solvants organiques. Les structures de ces nouveaux composés ont été confirmées par différentes techniques spectroscopiques, notamment la FT-IR, la RMN du proton et du carbone, ainsi que MS.

Ensuite, leur activité biologique a été évaluée *in vitro* à travers des tests d'activité antibactérienne et antioxydante.

Les résultats obtenus montrent que la majorité des composés présentent des propriétés inhibitrices intéressantes contre les souches bactériennes testées. Ces derniers ont également révélé une bonne activité antioxydante, notamment le 6-chloro-3-p-nitrobenzoyl-2-(3H)-benzoxazolone (4f), qui a montré l'activité la plus élevée avec une valeur de $CI_{50} = 1,54 \mu\text{g/mL}$, supérieure à celle de l'acide ascorbique ($CI_{50} = 1,7 \mu\text{g/mL}$).

D'autre part, une étude théorique, s'appuyant sur le docking moléculaire et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), a été réalisée. La DFT a permis d'analyser les propriétés électroniques ainsi que la réactivité chimique des nouveaux dérivés de benzoxazolone obtenus. Parallèlement, des simulations de docking moléculaire ont été effectuées afin de prédire leur potentiel d'activité biologique et d'explorer leurs interactions avec la cible biologique. En complément, les propriétés pharmacocinétiques, les critères de similarité médicamenteuse ainsi que les paramètres physicochimiques de ces composés ont été évalués à l'aide des outils SwissADME et PreADME. Les résultats confirment le potentiel des N-acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone en tant qu'agents thérapeutiques prometteurs et ouvrent la voie à de futures recherches.

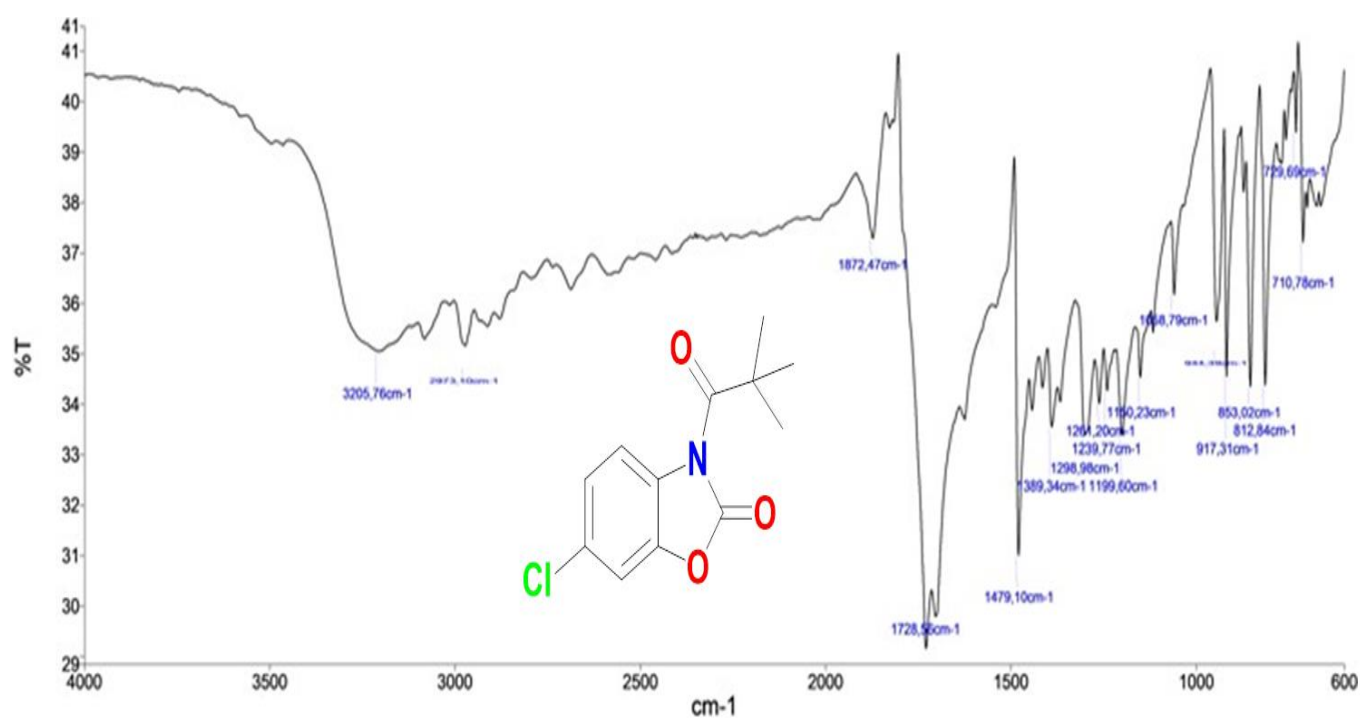
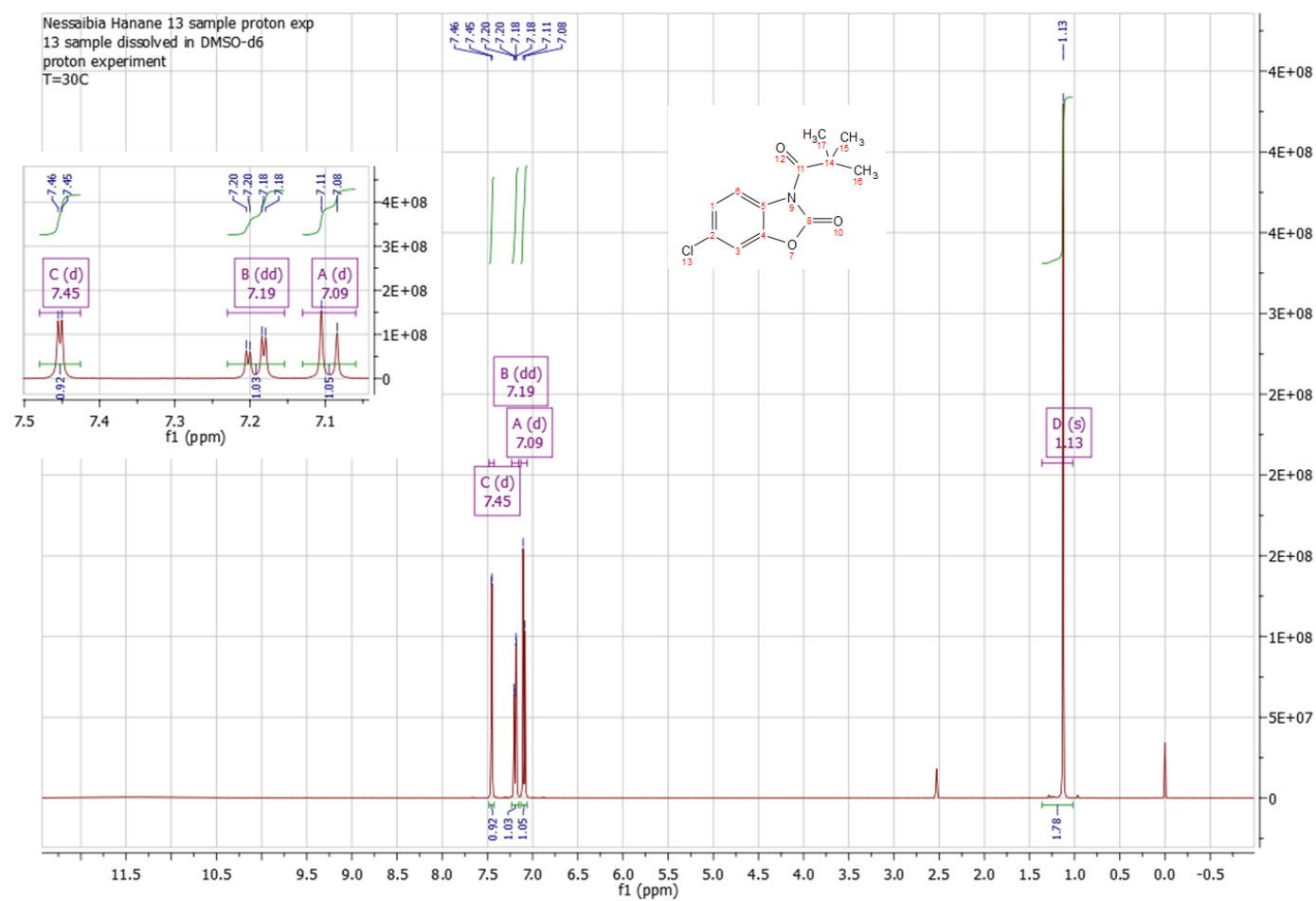
Perspectives

Dans la continuité de ce travail, plusieurs pistes de recherche peuvent être envisagées :

- Explorer d'autres activités biologiques potentielles des composés synthétisés, telles que les propriétés anti-inflammatoires, antifongiques, anticancéreuses et antivirales, afin d'élargir leur champ d'applications thérapeutiques.
- Étudier la complexation de ces dérivés avec différents métaux, puis comparer leurs activités biologiques avant et après complexation, afin d'évaluer l'impact de celle-ci sur leur efficacité et leur sélectivité.
- Étudier la solubilité des composés 4(b-g), modérément solubles, et réaliser leur complexation avec des cyclodextrines afin d'améliorer leur solubilité aqueuse et, potentiellement, leur biodisponibilité.

ANNEXE

Partie 01 - Spectres de la série N-Acyl-6-chloro-2-(3H)-benzoxazolone 4(a-g)

Figure 1. Spectre IR du composé **4a**Figure 2. Spectre RMN ¹H du composé **4a**

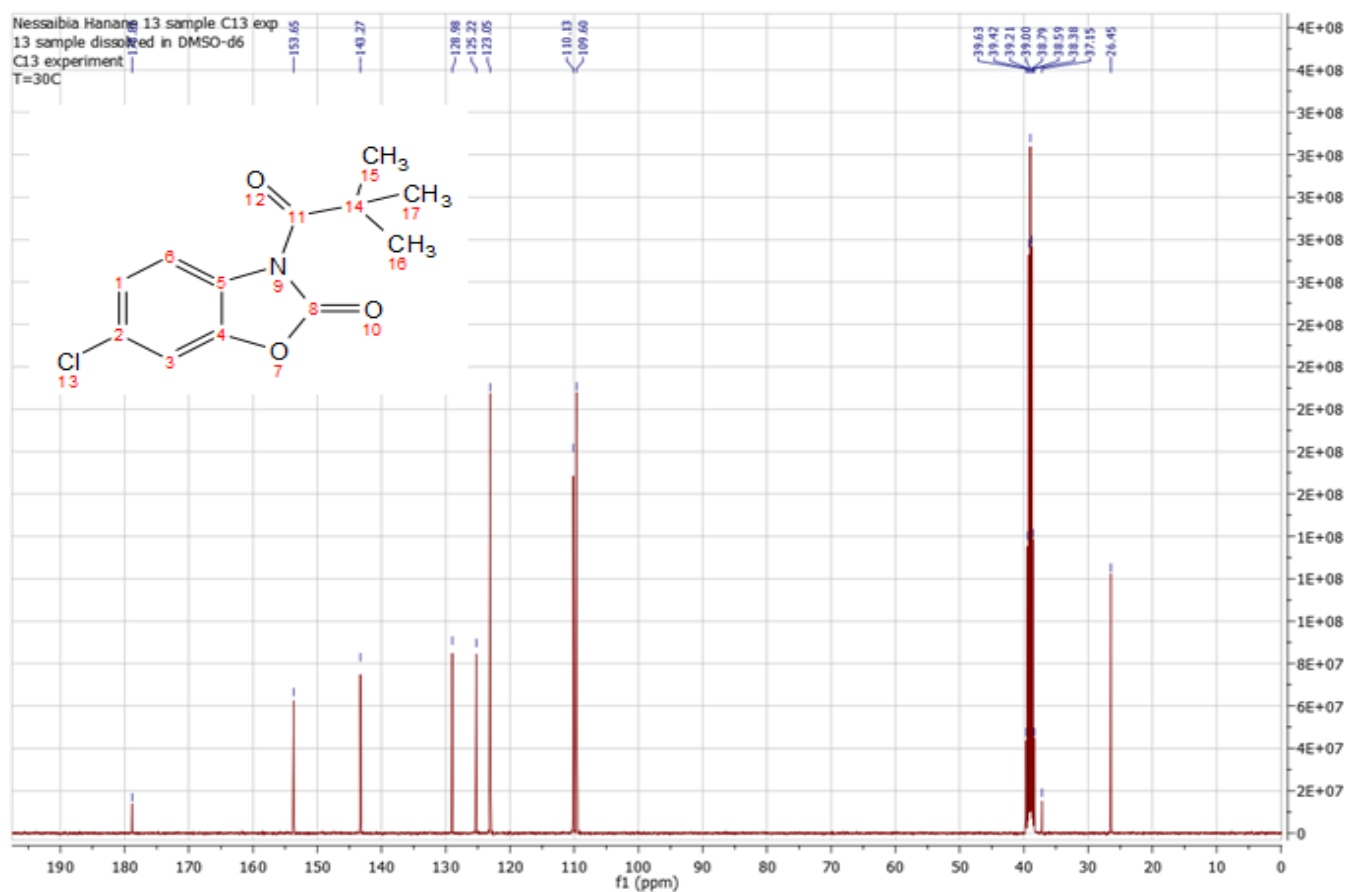
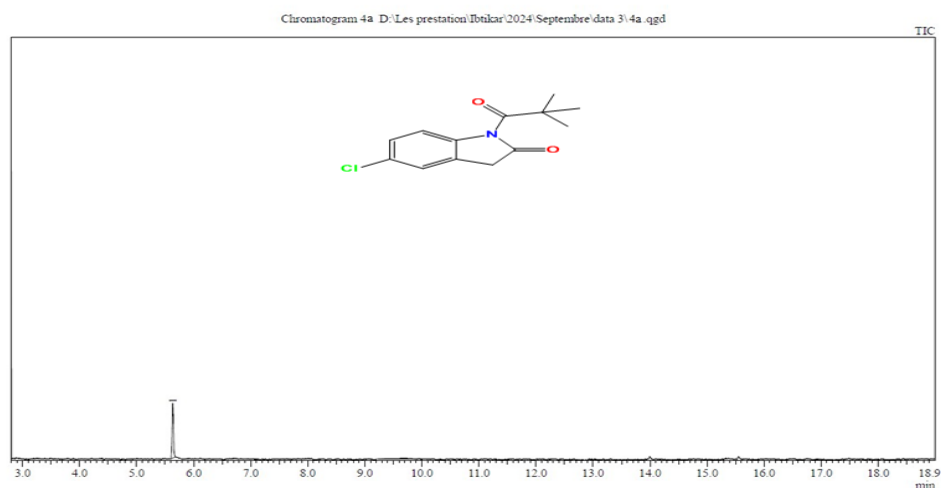
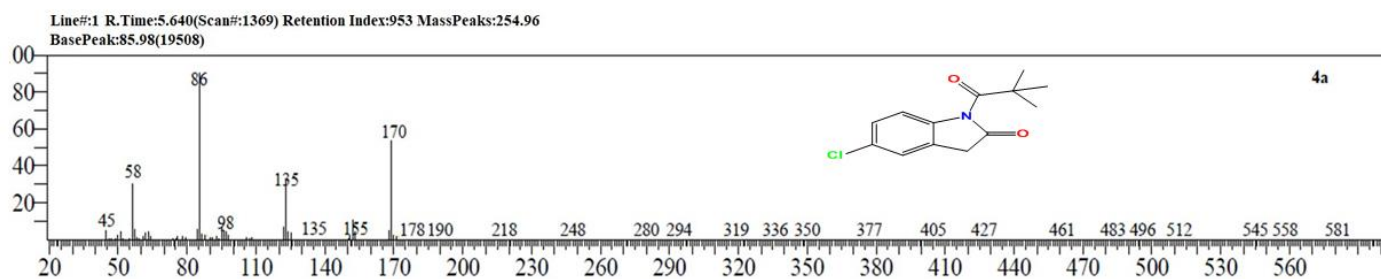
Figure 3. Spectre RMN ^{13}C du composé 4a

Figure 4 Spectre de masse du composé 4a

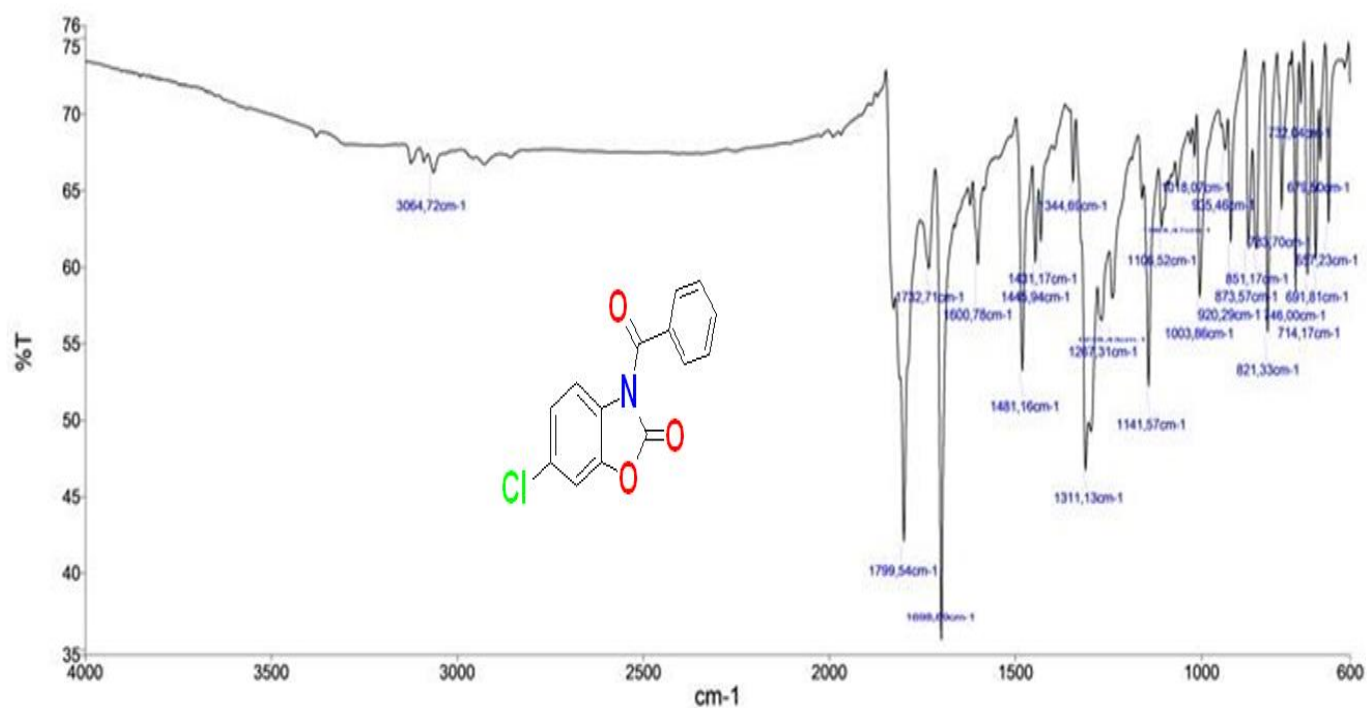
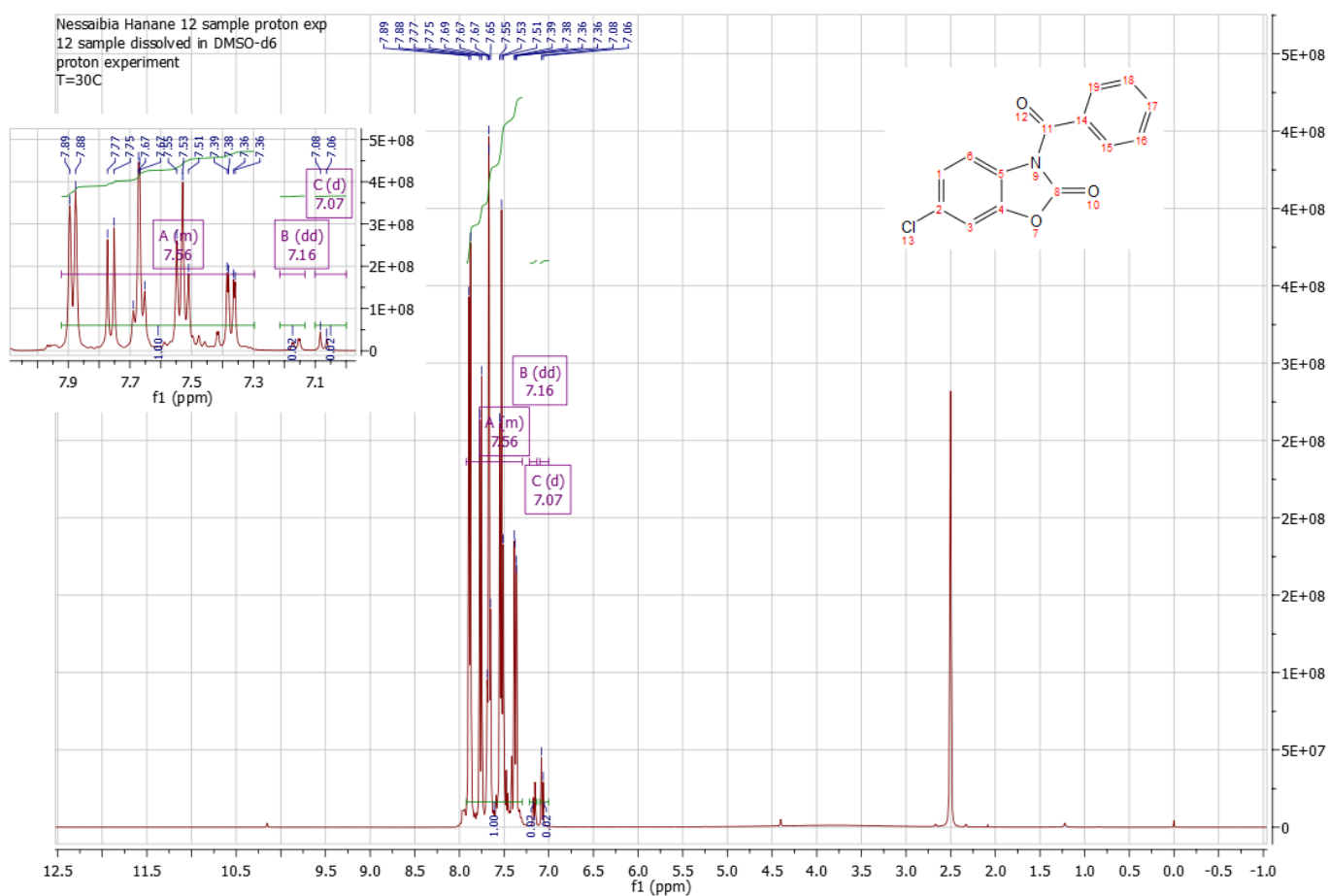
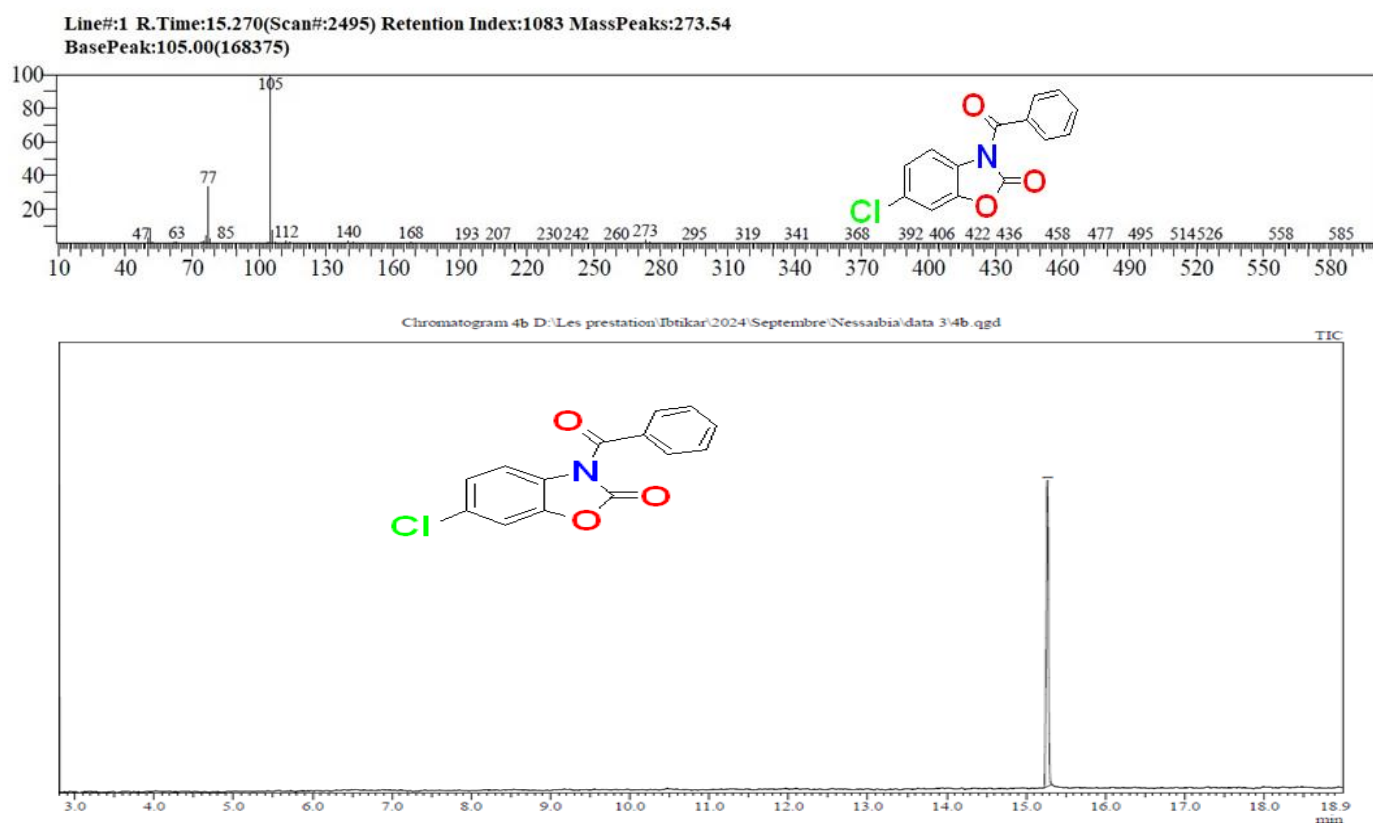
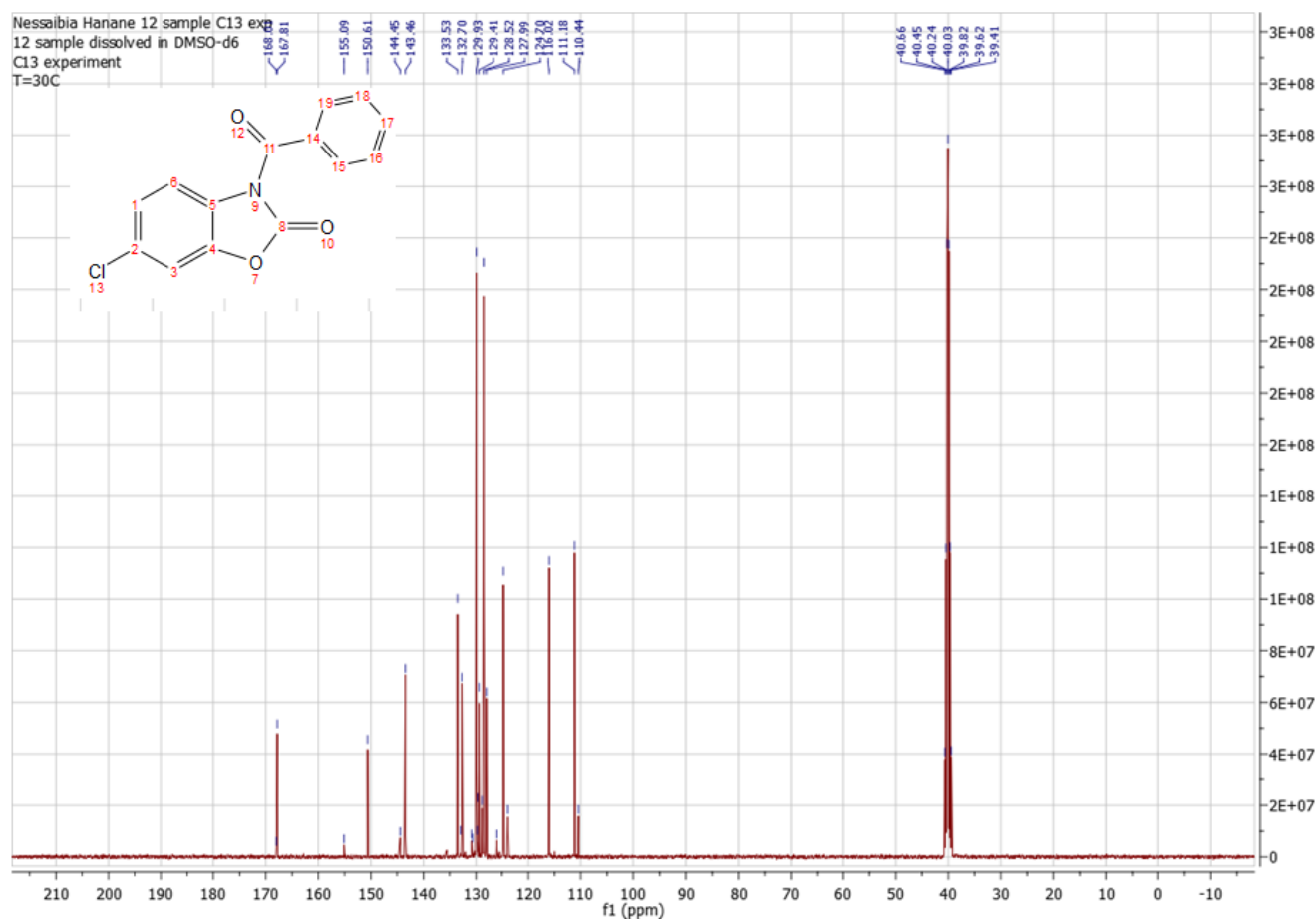


Figure 5. Spectre IR du composé 4b.

Figure 6. Spectre RMN ¹H du composé 4b.



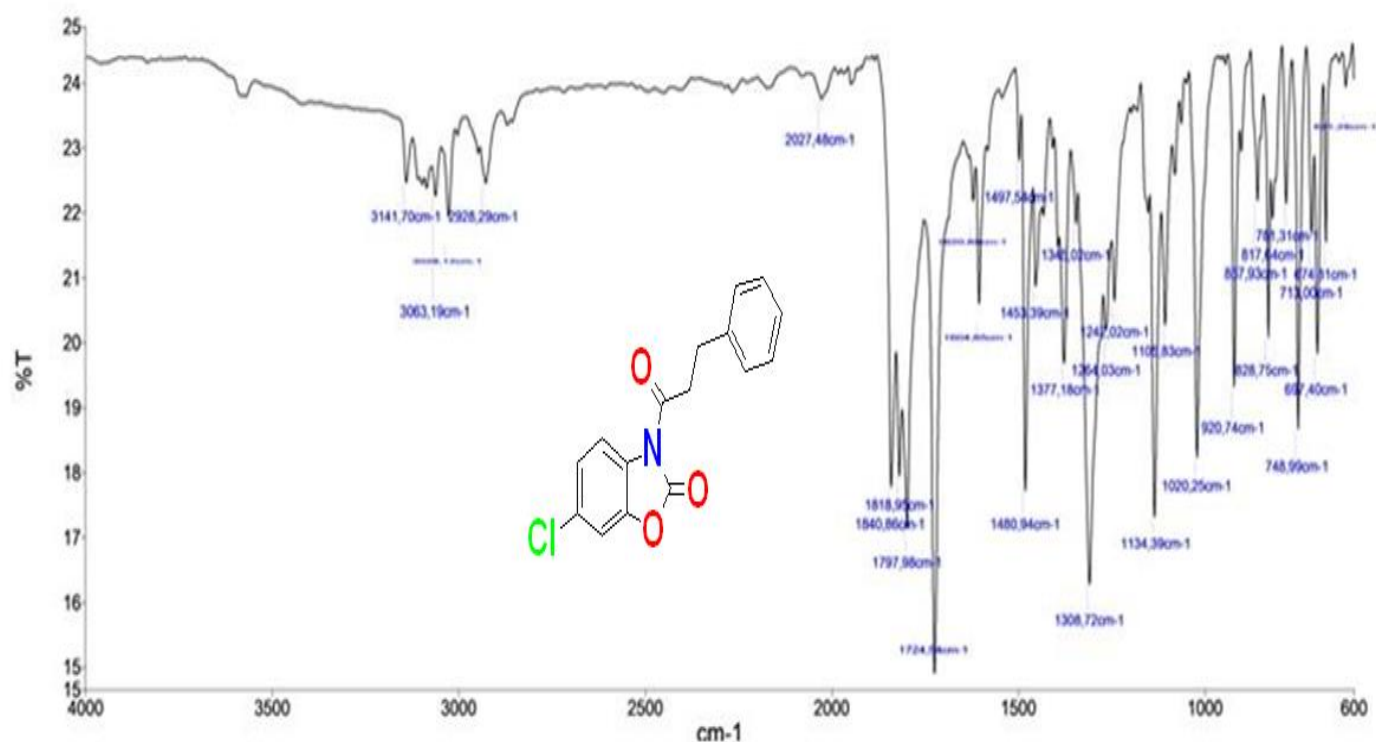
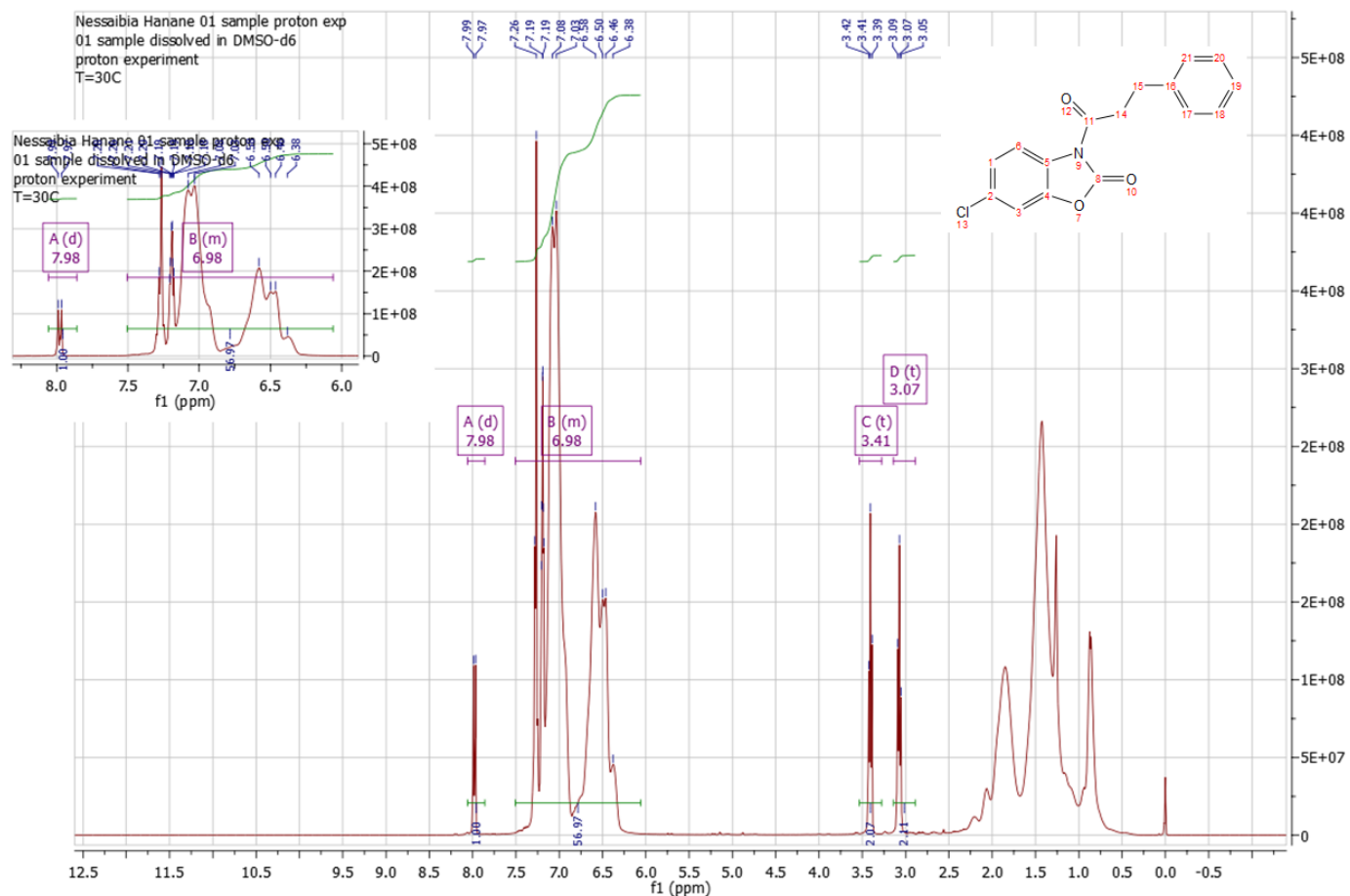
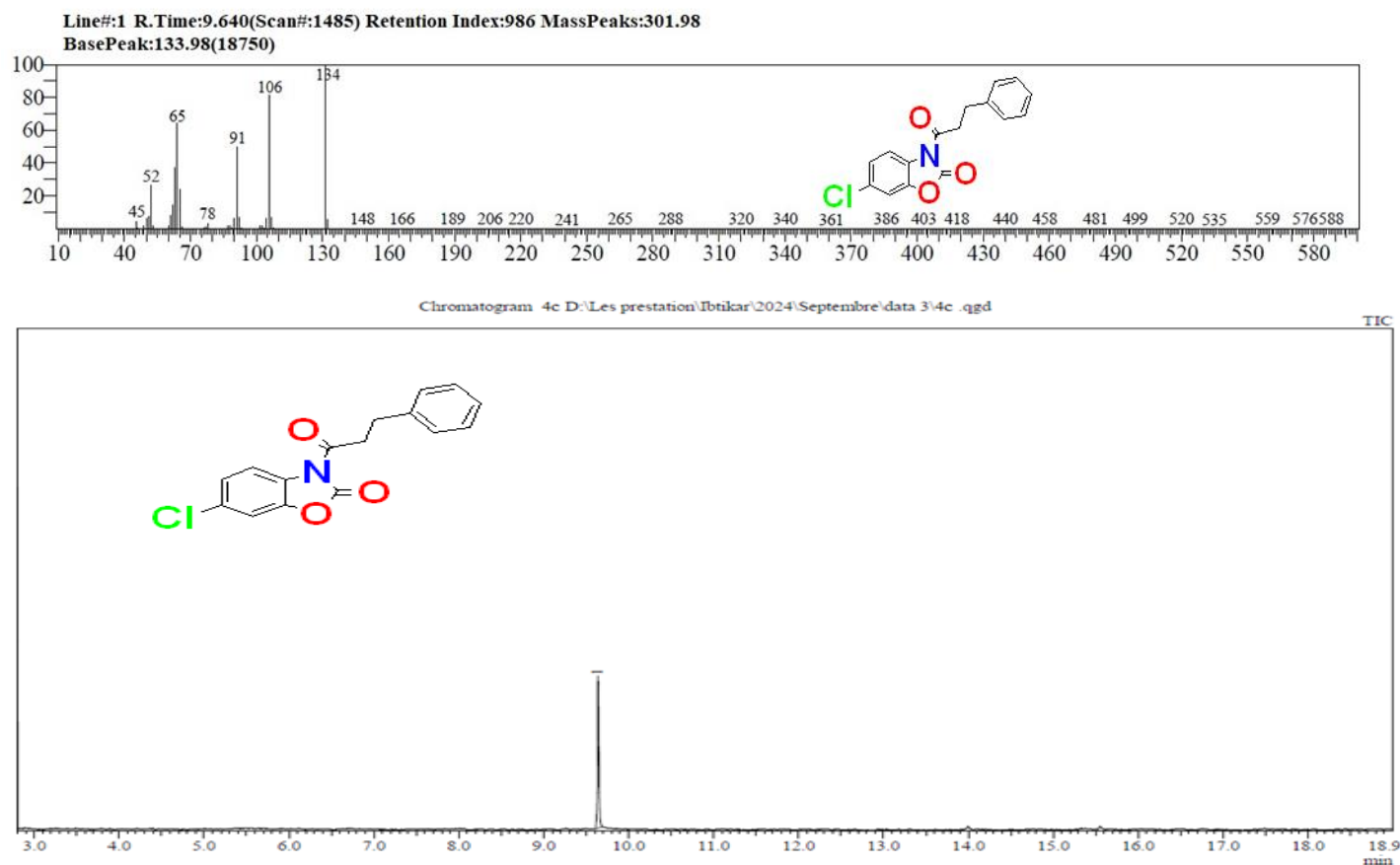
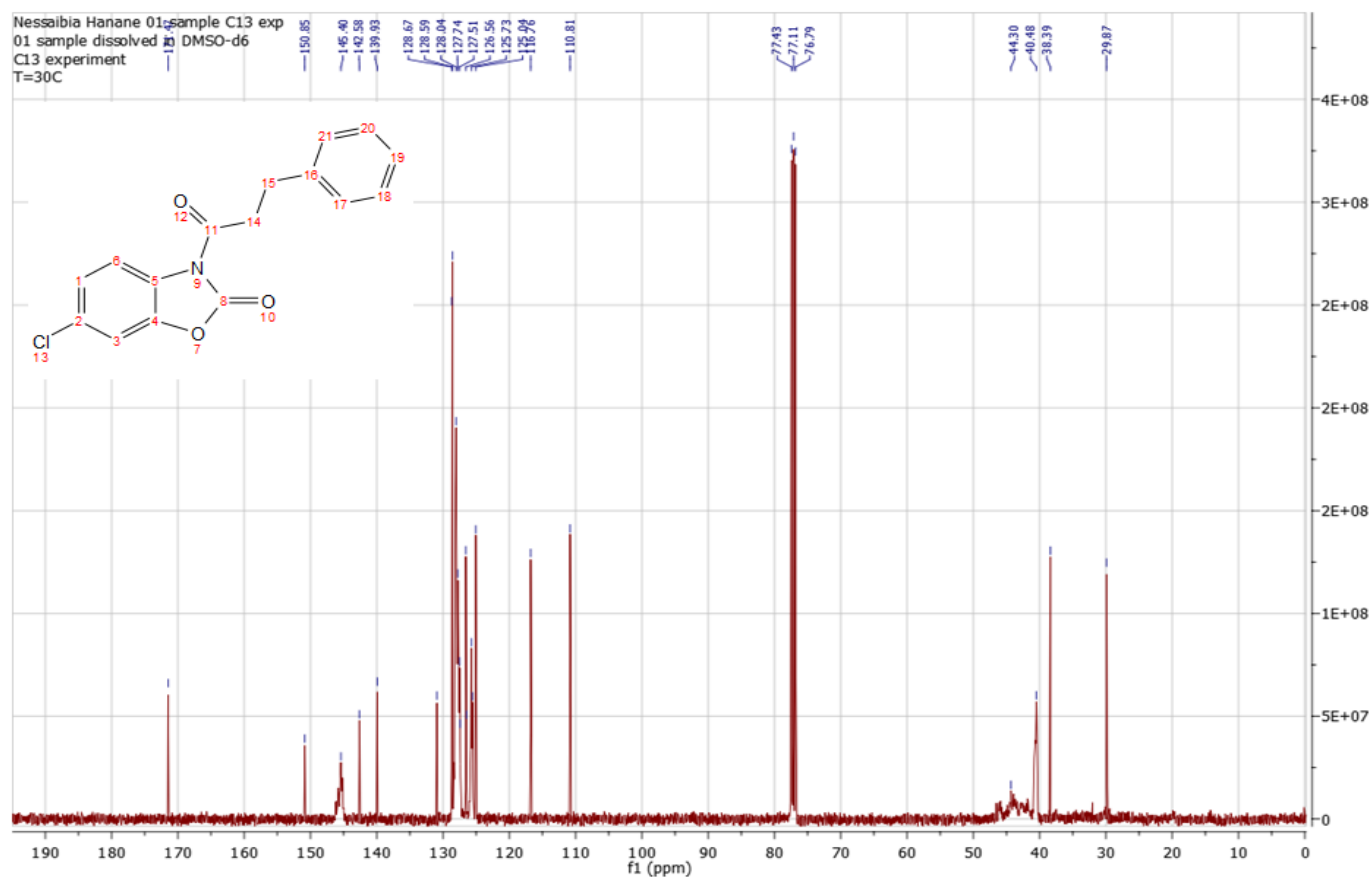


Figure 9. Spectre IR du composé 4c.

Figure 10. Spectre RMN ¹H du composé 4c.



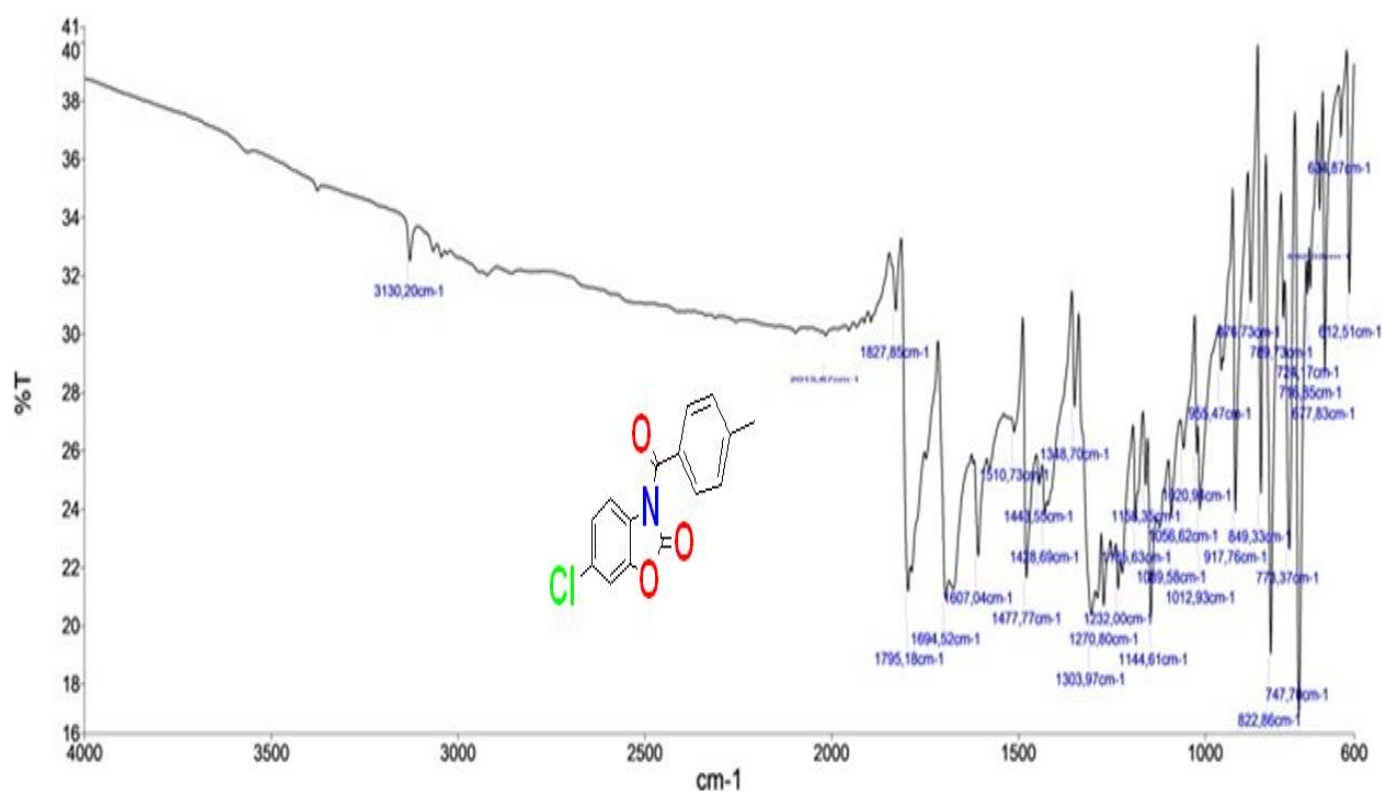
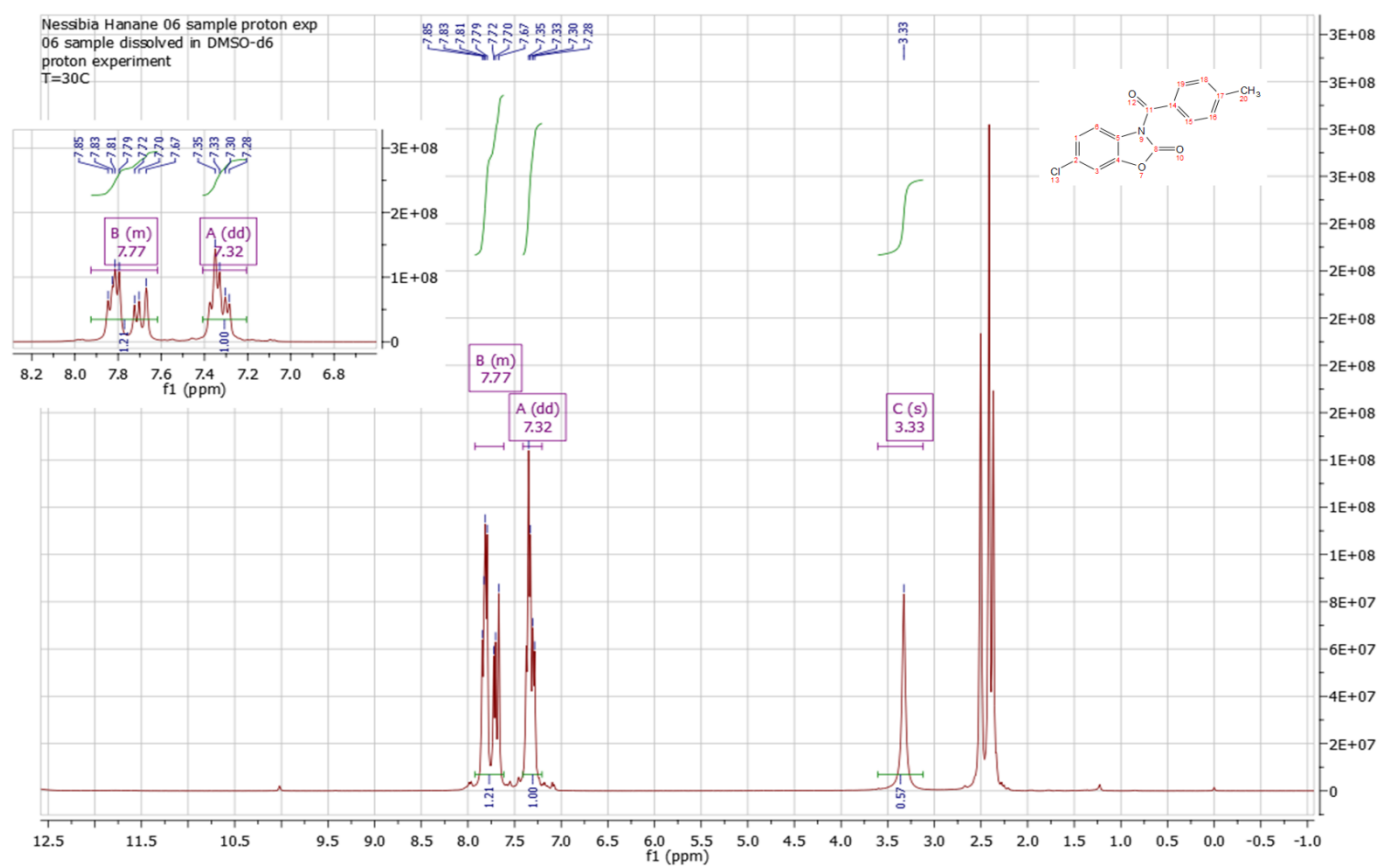


Figure 13. Spectre IR du composé 4d.

Figure 14. Spectre RMN ¹H du composé 4d.

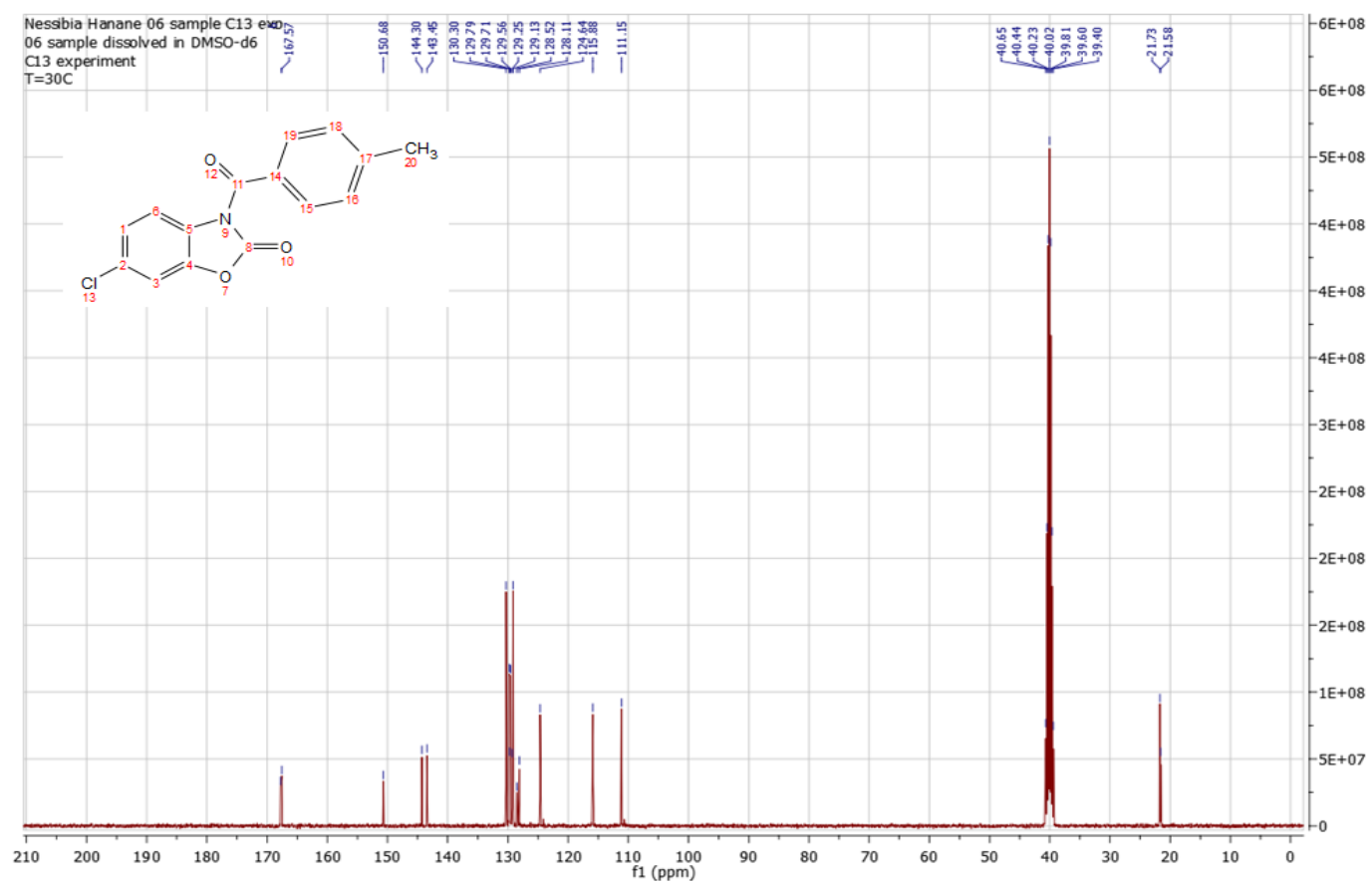


Figure 15. Spectre RMN ^{13}C du composé 4d.

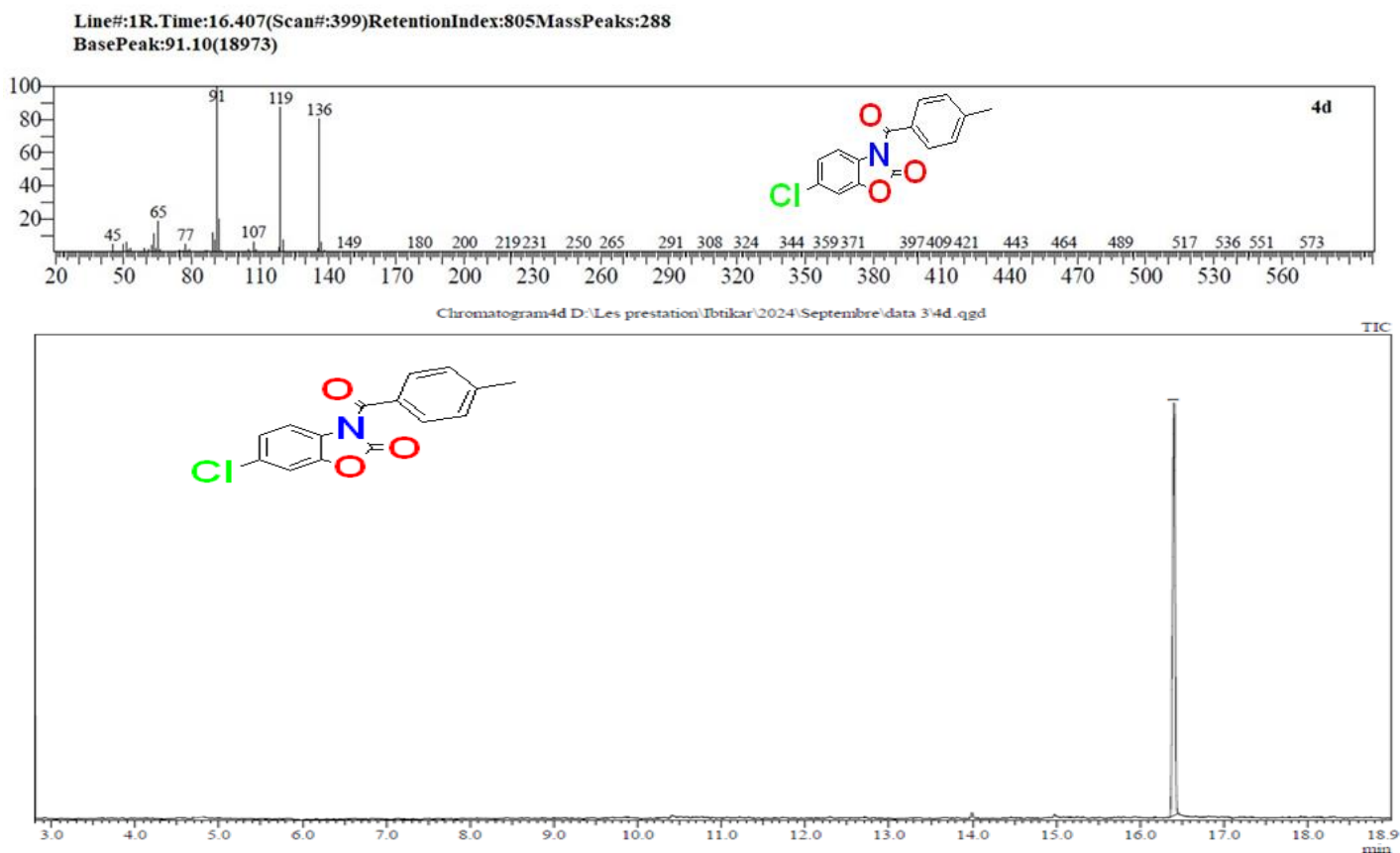


Figure 16. Spectre de masse du composé 4d.

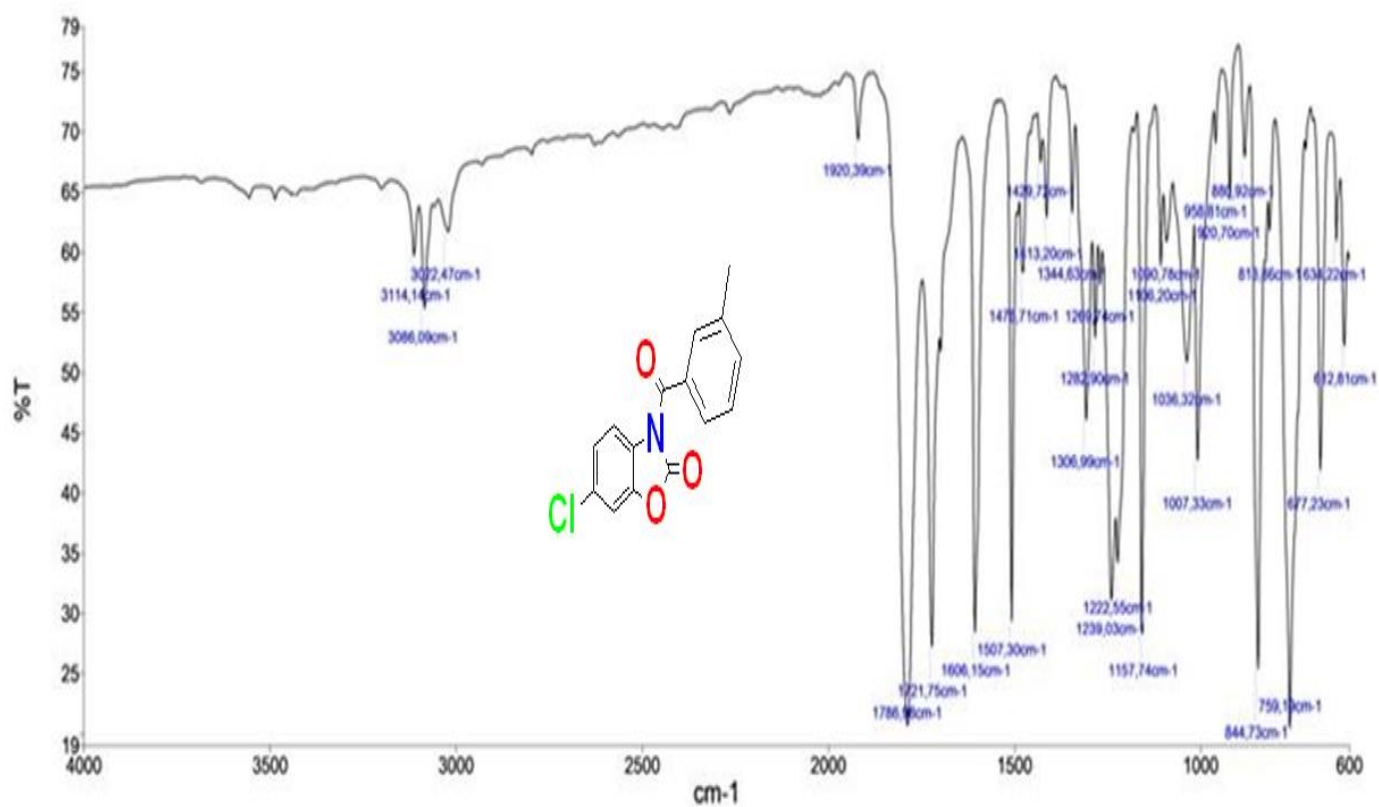
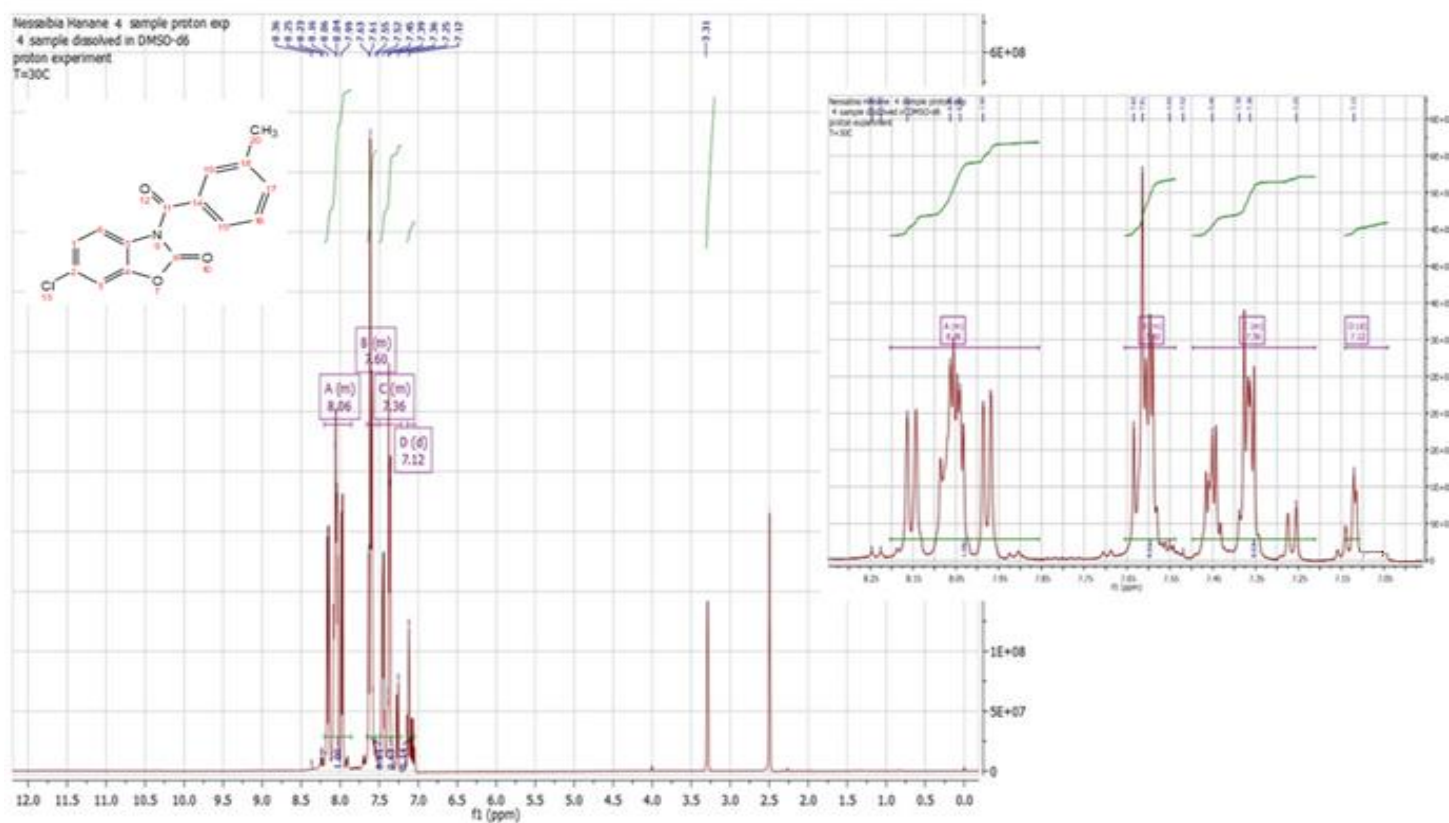
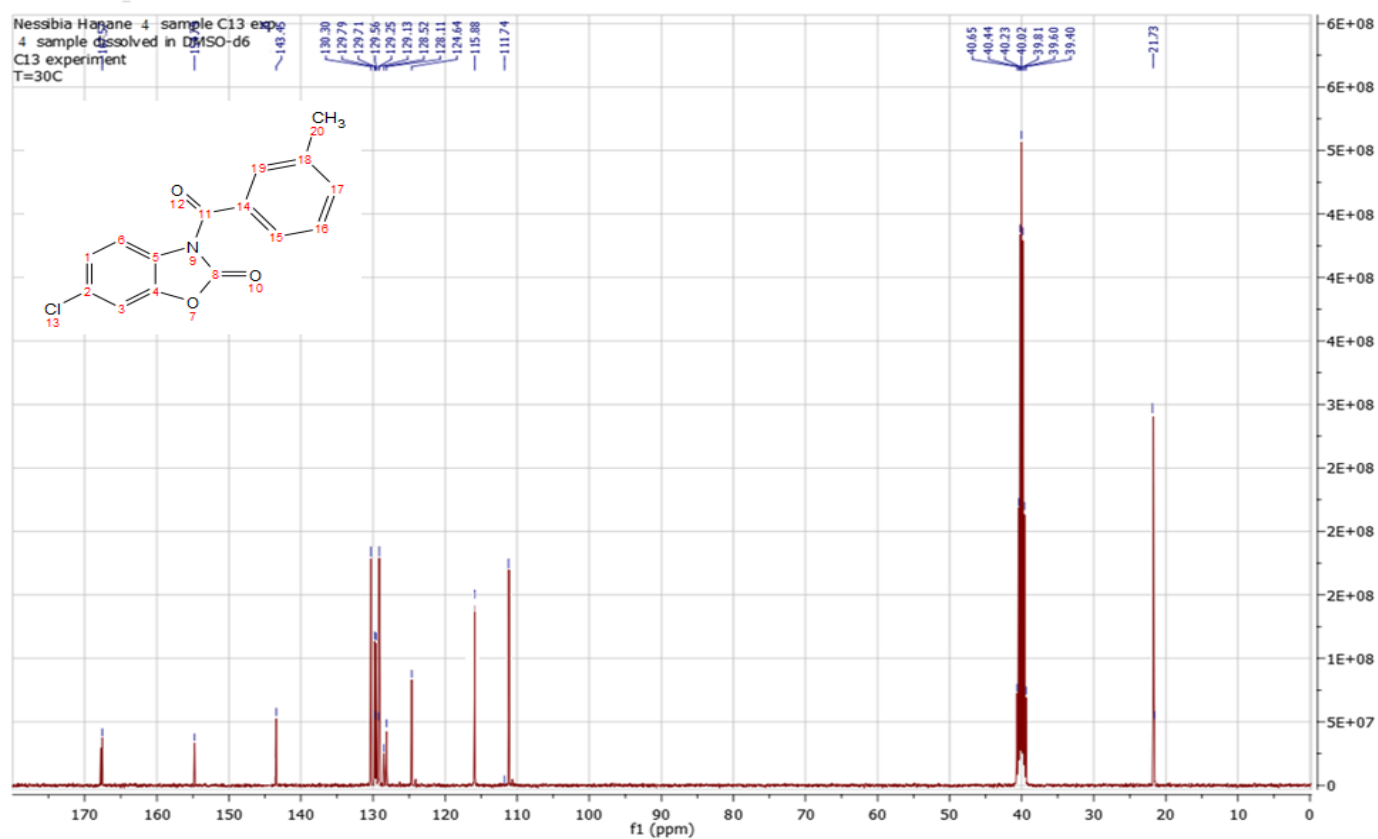


Figure 17. Spectre IR du composé 4e.

Figure 18 . Spectre RMN ^1H du composé 4e.Figure 19 . Spectre RMN ^{13}C du composé 4e.

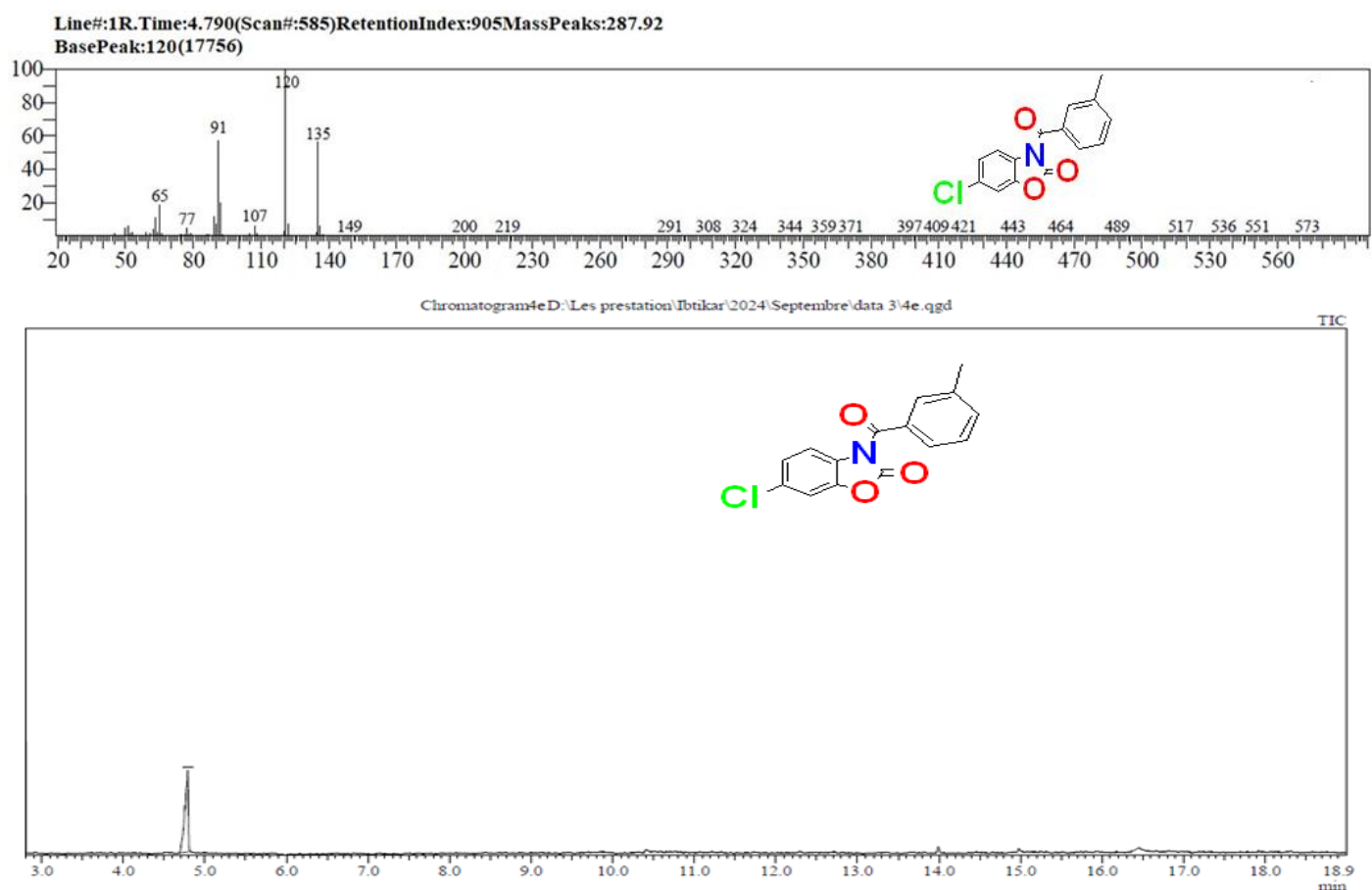


Figure 20. Spectre de masse du composé 4e.

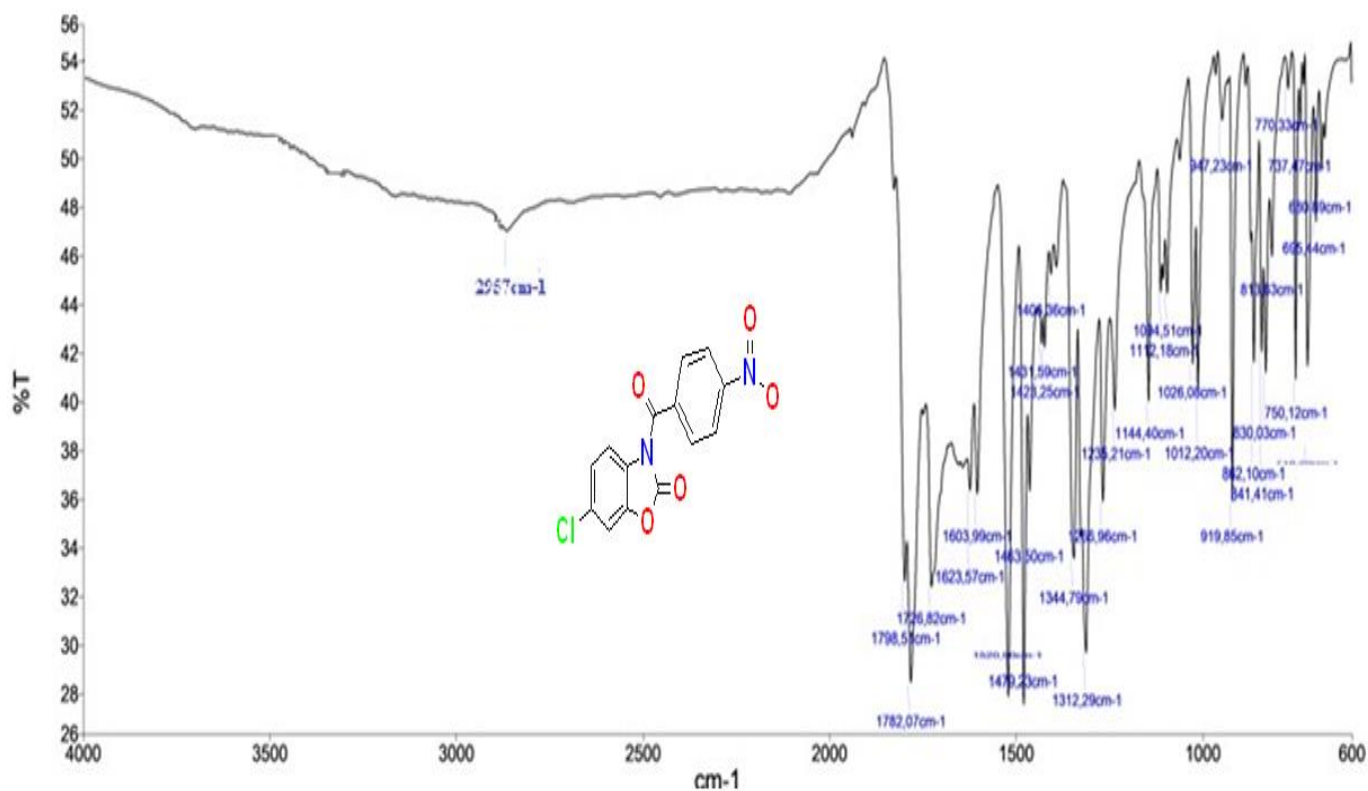
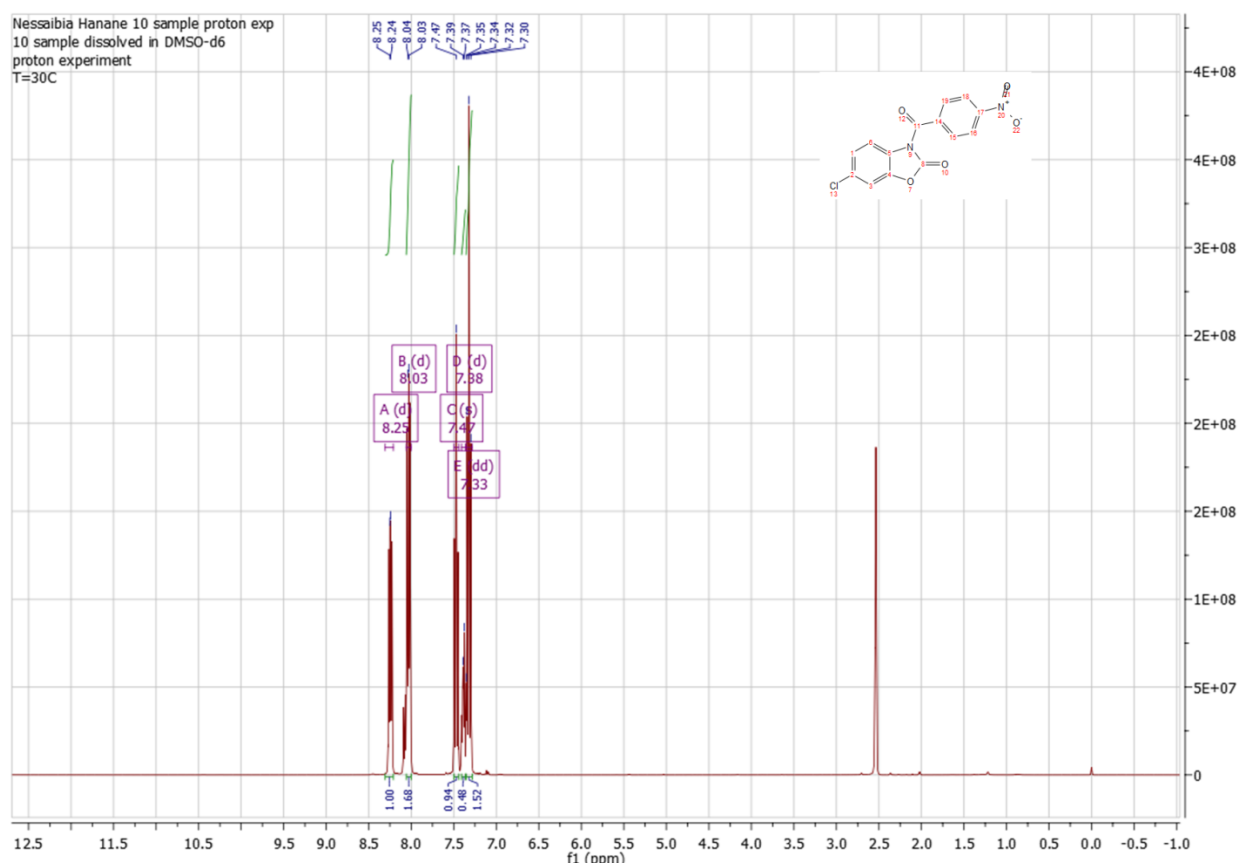
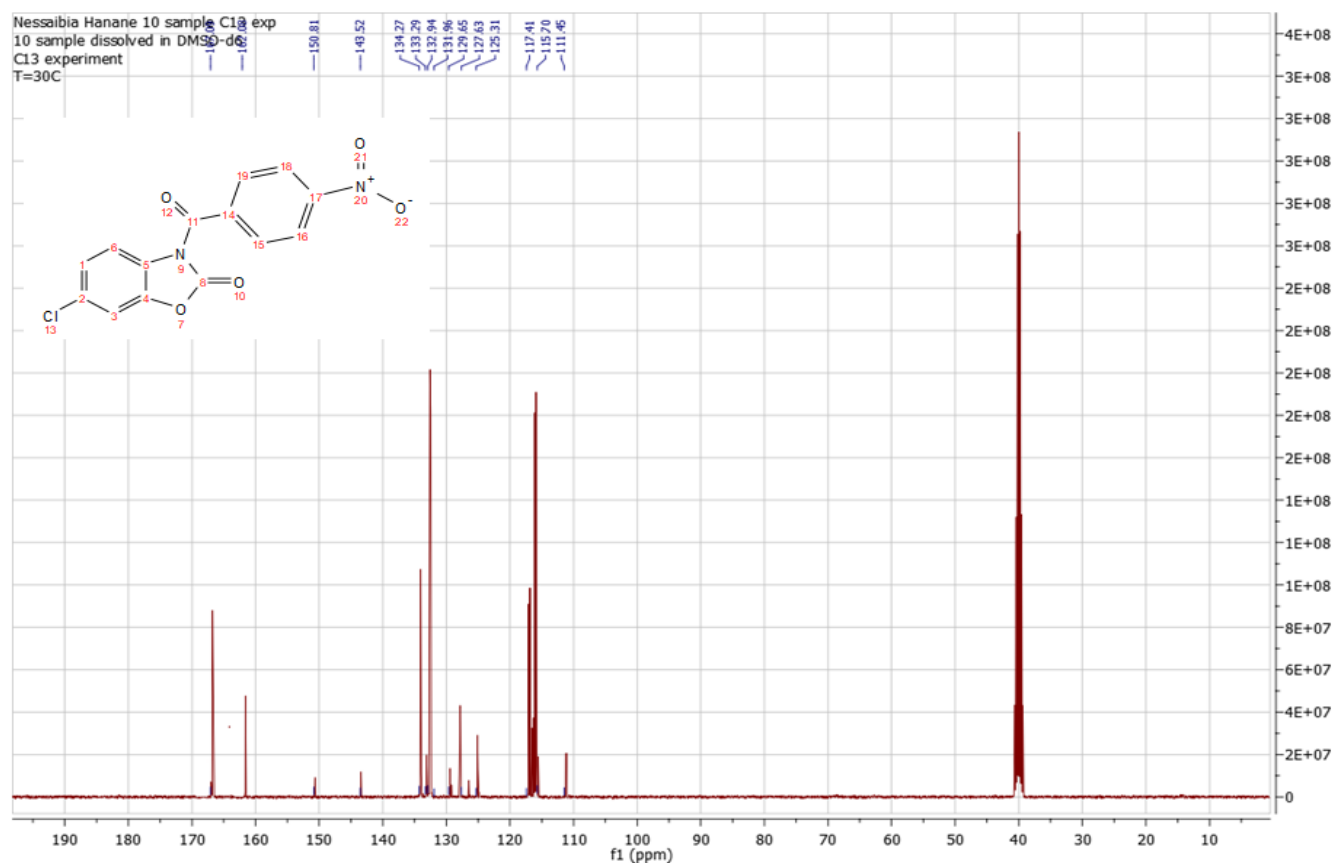


Figure 21. Spectre IR du composé 4f.

Figure 22. Spectre RMN ^1H du composé 4f.Figure 23. Spectre RMN ^{13}C du composé 4f.

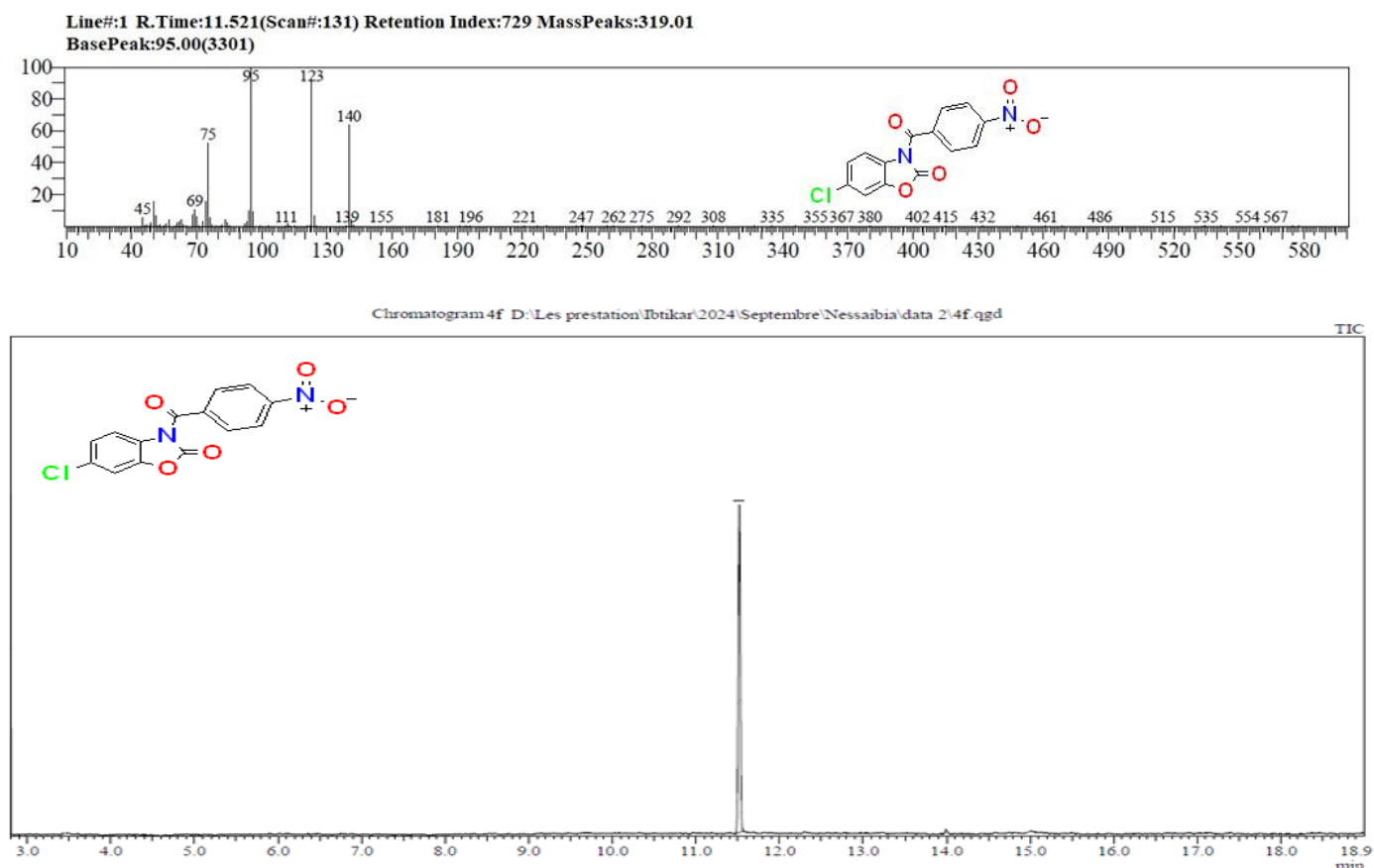


Figure 24. Spectre de masse du composé 4f.

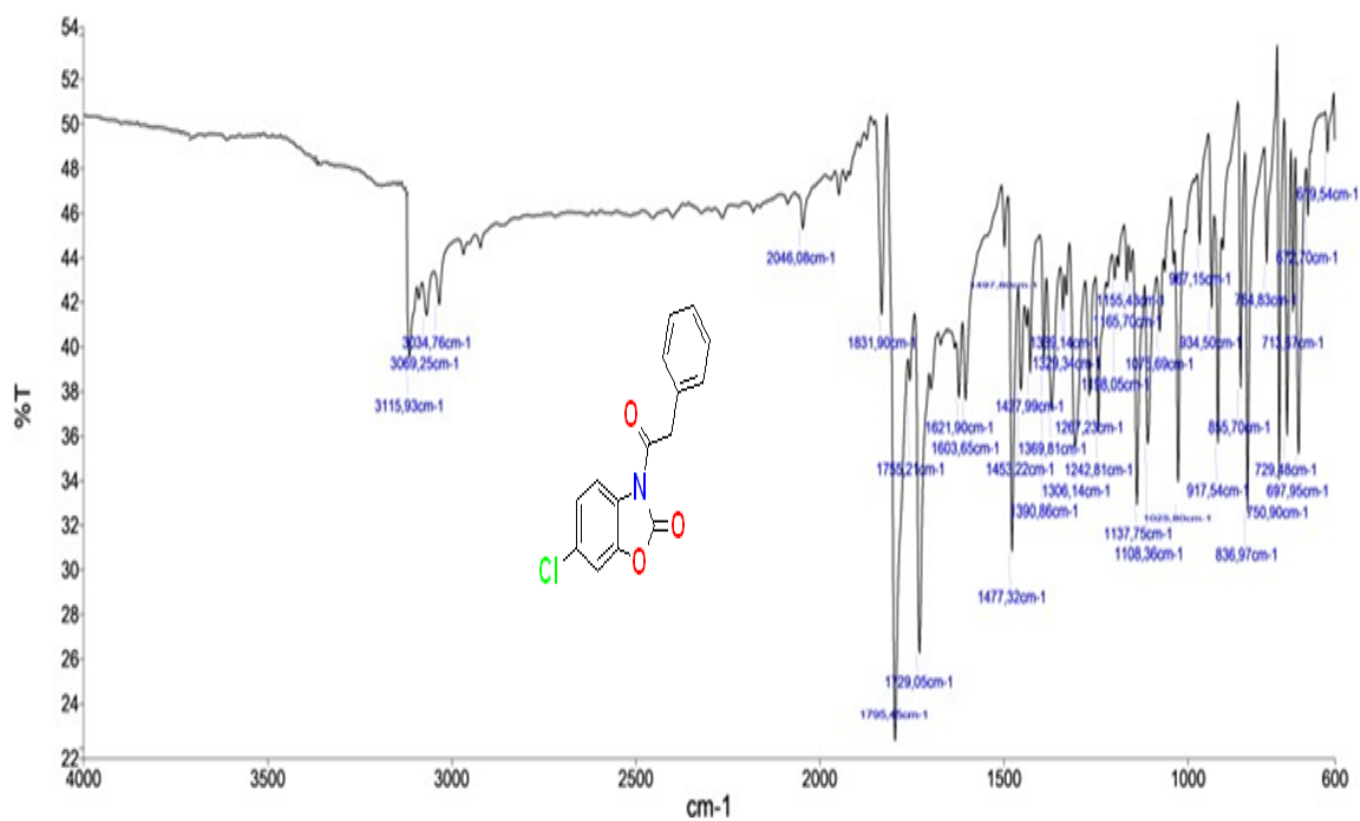
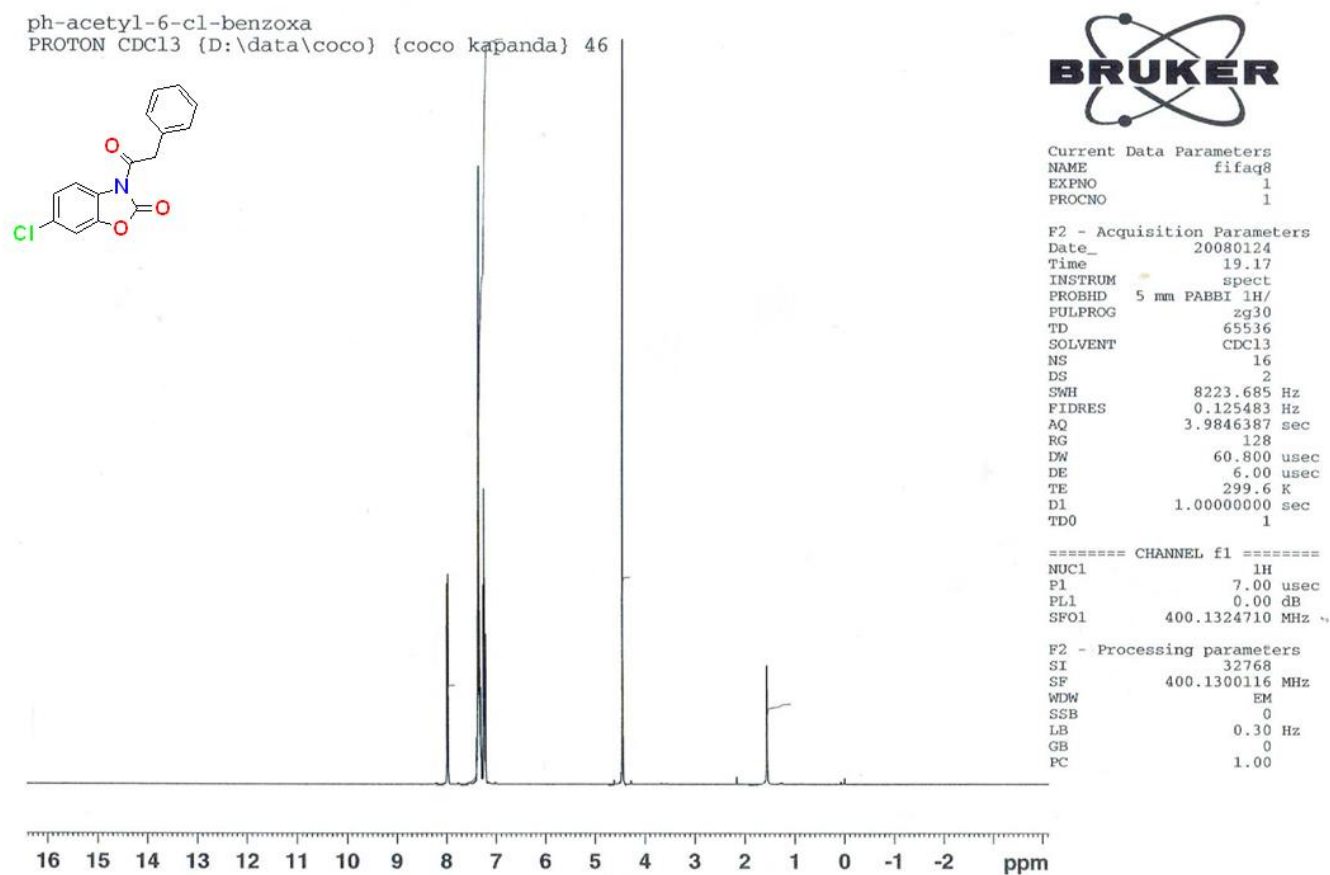
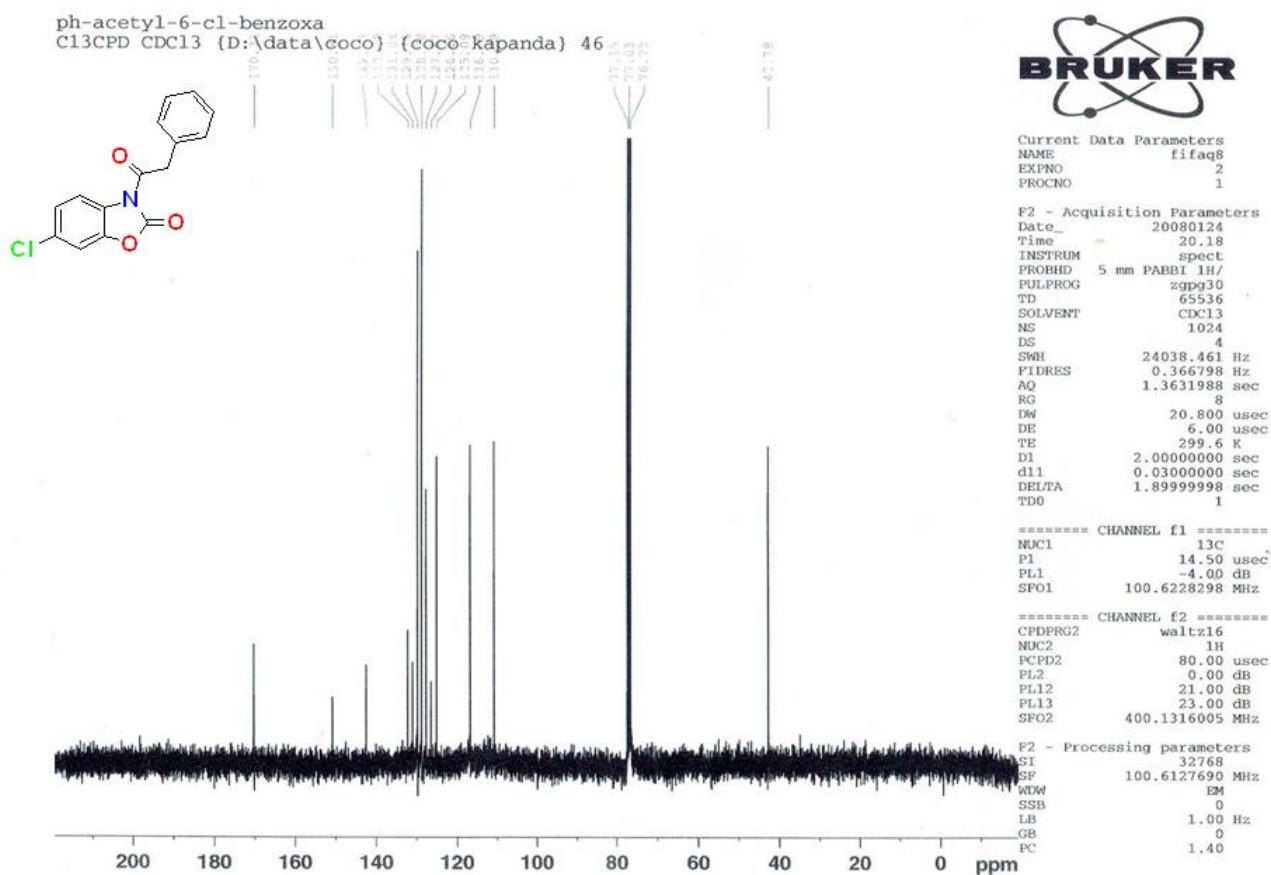


Figure 25. Spectre IR du composé 4g.

Figure 26. Spectre RMN ^1H du composé 4g.Figure 27. Spectre RMN ^{13}C du composé 4g.

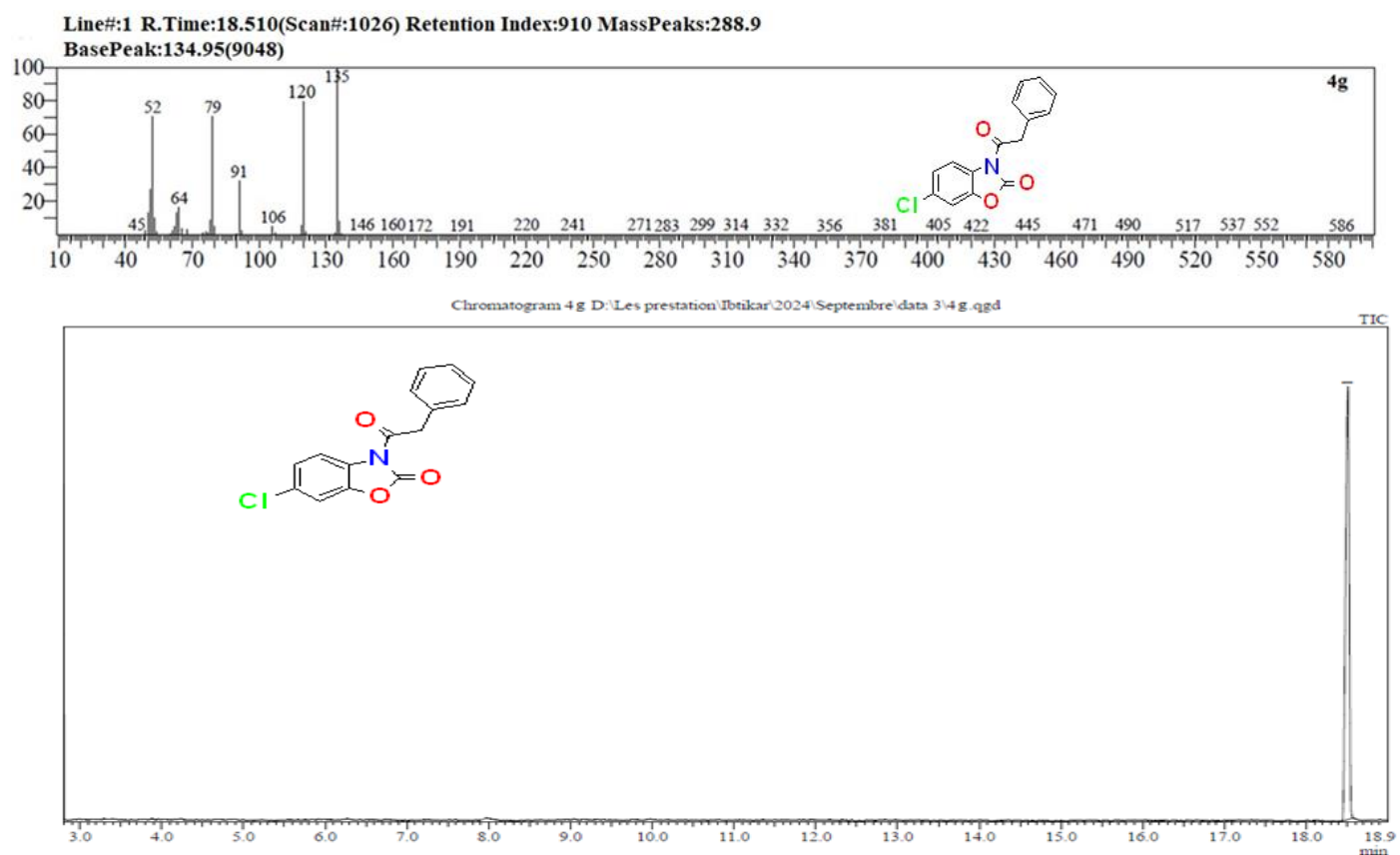


Figure 28. Spectre de masse du composé 4g.

Publications internationales

❖ Synthesis, in vitro antibacterial and antioxidant evaluation, DFT calculation, molecular docking, and ADMET studies of novel N-Acyl-6-chloro-2(3H)-benzoxazolone derivatives.

Hanene Nessaibia, Faouzi Guenadil, Oussama Khaoua. *Journal of Molecular structure*, 2024.

❖ Green Synthesis, Drug Design, In Vitro Antibacterial and Antioxidant Activities, DFT Analysis, and Molecular Docking of Two N-naphthoyl Benzoxazolone and Benzothiazolone Derivatives.

Hanene Nessaibia, Oussama Khaoua, Faouzi Guenadil, Abdelatif Messaoudi, et Noura Benbellat, *ChemistrySelect*, 2025.

❖ Ultrasound-assisted synthesis, antimicrobial activity, DFT analysis, molecular docking, MD simulations, and pharmacokinetic profiling of 3-tosylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one.

Hanene Nessaibia, Faouzi Guenadil, Oussama Khaoua, Djelloul Karima et Noura Benbellat. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2026.

❖ Synthesis, Biological Activities, DFT, and Molecular Docking Analysis of Two Sulfonamide Derivatives of 2(3H)-Benzoxazolone.

Faouzi Guenadil, **Hanene Néssaibia**, Khadidja Otmane Rachedi. *Malaysian Journal of Chemistry*, 2026.

Communications internationales :

❖ 1er Congrès international sur les innovations en chimie et technologie - ICIT 2025, le 18 -19 novembre 2025, Université Ferhat Abbas Sétif 1.

Communication par affiche intitulée : « Green Synthesis Using Zinc Oxide, And In Vitro Antibacterial And Antioxidant Evaluation Of Novel N-acyl-6-chloro-2(3H)-benzoxazolone Derivatives »

Auteurs : **Hanene Nessaibia**, Faouzi Guenadil, Khaoua Oussama.

❖ La 5ème Journée internationale de chimie organique d'Annaba (JICOA 2022), Université Badji Mokhtar - Annaba.

Communication par affiche intitulée : « Synthèse de dérivés N-Acyl-2(3H)-Benzoxazolones dans le Silica Gel Montmorillonite K10 Comme Catalyseur »

Auteurs : **Hanene Nessaibia**, Faouzi Guenadil.

Communications nationales

❖ 2ème Séminaire National sur la Chimie et ses Applications (SNCA-2-2023), université batna 1.

Communication par affiche intitulée : « synthesis, molecular docking, ADMET and DFT studies of some novel N-acyl-6-chloro-2(3H)-benzoxazolone derivatives as potential antibacterial agents »

Auteurs : **Hanene Nessaibia**, Faouzi Guenadil.

❖ La 2ème Conférence nationale sur les sciences appliquées et les matériaux avancés/ ENSET-Skikda.

Communication par affiche intitulée : « A simple and efficient synthesis of N-acyl-2(3H)- benzoxazolone derivatives using zinc oxyde as catalyst »

Auteurs : **Hanene Nessaibia**, Faouzi Guenadil.