

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Badji Mokhtar Annaba University
Université Badji Mokhtar – Annaba
Faculté des sciences
Département de Chimie



جامعة باجي مختار عنابة
كلية العلوم
قسم الكيمياء

Thèse

Présentée pour obtenir le diplôme de
Doctorat Troisième Cycle

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Organique

Par : **M^r Larba Seif eddine**

Thème :

Synthèse catalytique des molécules d'intérêt potentiel

N°	Nom et Prénom	Grade	Etablissement	Qualité
01	ATTOUI Yahia Ouassila	Prof	Université Badji Mokhtar-Annaba	Présidente
02	BOUKACHABIA Mourad	MCA	Université Badji Mokhtar-Annaba	Rapporteur
03	ZEROR Saoussen	Prof	Université Badji Mokhtar-Annaba	Co-rapporteure
04	KRAIM Khairedine	MCA	E.N.S.E.T de Skikda	Examineur
05	FERCHICHI Loubna	Prof	Université Badji Mokhtar-Annaba	Examineur
06	BENDJEFFAL Hacene	Prof	E.N.S.E.T de Skikda	Invité

ملخص

تتناول هذه الدراسة إلى تحضير أنهيدريدات كربوكسيلية متماثلة من كلوريدات الأحماض باستخدام السيريوم (III) كمحفز متجانس. تم استخدام تصميم تجريبي من نوع Box-Behnken ومقاربة استجابة السطح لتحسين شروط التفاعل، مما أدى إلى تحقيق مردود عالٍ من أنهيدريد البنزويك. a_2 كما تم التحقق تجريبياً من البروتوكول الأمثل، الذي أتاح الحصول على مردود بلغ 97.27% لـ a_2 ، وهو قريب جداً من المردود المتوقع البالغ 98.63%. تم تطبيق هذه الطريقة بنجاح على تحضير سلسلة من أنهيدريدات $a-g_2$ ، مما يثبت نجاعتها، حيث تراوحت المردودات المعزولة بين 60% و96%.

الجزء الثاني من هذه الدراسة يركز على تحضير وتقييم إسترات تربينية جديدة كمثبطات محتملة لفيروس إيبولا. باستخدام الكاولين كمحفز، تم تحضير سلسلة من الإسترات التربينية. وقد أجريت دراسات حركية، ديناميكية حرارية، ودراسات نظرية باستخدام DFT لتوصيف هذه المركبات. تشير توقعات ADMET ودراسات الإرساء الجزيئي إلى أن هذه المركبات، وبالأخص بيوتيرات النيريل، قد تظهر نشاطاً واعدًا ضد فيروس إيبولا.

الكلمات المفتاحية: إسترات تربينية، الإرساء الجزيئي (Docking)، نظرية الكثافة الوظيفية (DFT)، الكاولين، أنهيدريد، نموذج تجريبي Box-Behnken

Abstract

This study reports the successful synthesis of symmetrical carboxylic acid anhydrides from acid chlorides using cerium (III) as a homogeneous catalyst. A Box-Behnken design and response surface methodology were utilized to optimize reaction conditions, resulting in high yields of benzoic anhydride **2a**. The optimized protocol, validated experimentally, yielded 97.27% of **2a**, closely aligning with the predicted yield of 98.63%. This approach was successfully applied to the synthesis of a series of anhydrides **2a-g**, demonstrating its versatility and providing isolated yields ranging from 60% to 96%.

The second part of this study focuses on the synthesis and evaluation of novel terpene esters as potential Ebola virus inhibitors. Utilizing a kaolin-catalyzed approach, a series of terpene esters were synthesized. Kinetic, thermodynamic, and DFT studies were conducted to characterize these compounds. ADME/T predictions and molecular docking studies suggest that these compounds, particularly neryl butyrate, may exhibit promising anti-Ebola activity.

Keywords: Terpenic esters, molecular docking, DFT, Kaolin, Anhydride, Box-Behnken design.

Résumé

Cette étude rapporte la synthèse d'anhydrides carboxyliques symétriques à partir de chlorures d'acides en utilisant le cérium (III) comme catalyseur homogène. Un plan d'expérience de type Box-Behnken et la méthodologie surface de réponse ont été utilisés pour optimiser les conditions réactionnelles, conduisant à des rendements élevés d'anhydride benzoïque **2a**. Le protocole optimisé, validé expérimentalement, a permis d'obtenir un rendement de 97,27% pour **2a**, très proche du rendement prédit de 98,63%. Cette approche a été appliquée avec succès à la synthèse d'une série d'anhydrides **2a-g**, démontrant sa versatilité et offrant des rendements isolés compris entre 60% et 96%.

La deuxième partie de cette étude se concentre sur la synthèse et l'évaluation de nouveaux esters terpéniques en tant qu'inhibiteurs potentiels du virus Ebola. Utilisant le kaolin comme catalyseur, une série d'esters terpéniques a été synthétisée. Des études cinétiques, thermodynamiques et DFT ont été menées pour caractériser ces composés. Les prédictions ADME/T et les études de docking moléculaire suggèrent que ces composés, en particulier le butyrate de neryle, pourraient présenter une activité anti-Ebola prometteuse.

Mots-clés : Esters terpéniques, docking moléculaire, DFT, Kaolin, Anhydride, Plan d'expérience de Box-Behnken.

Remerciements

بسم الله الرحمن الرحيم والحمد لله رب العالمين سبحان الله
الذي وهبنا نعمة العقل سبحان الذي يستحق الشكر على نعمته وحده لا شريك له
سبحان الذي جعل لنا العلم نورا
وهدانا سبيل الرشاد

*En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH qui nous a aidés et nous
a donné la patience et le courage*

*Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de
Laboratoire de catalyse asymétrique éco-compatible. LCAE. Département de chimie.
Faculté des sciences. Université Badji Mokhtar. ANNABA.*

*Nous souhaitons adresser encore nos remerciements les plus sincères aux
personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce
mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année*

*Nous tenons à remercier très sincèrement M^{er} **BOUKACHABIA Mourad** qui, en tant
qu'encadrant de mon mémoire, s'est toujours montré à notre écoute et très disponible
tout au long de la réalisation de ce mémoire. Ainsi nous lui devons beaucoup pour sa
contribution, son aide et ses conseils en consacrant presque tout son temps pour que
ce projet de fin d'étude réussisse à son optimum.*

*Nous exprimons toute notre gratitude à **Madame ZEROR Saoussen** mon co-
encadreur et M^{eme} GUEZANE Samia et M^{eme} MERABET Mounia pour leurs
motivations les conseils*

*Nous tenons à remercier les chercheurs travailleurs de LCAE pour les conseils
Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous
ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs
compétences la réalisation de ce mémoire.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont
porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par
leurs propositions. Enfin, nous remercions toute personne qui a participé de près ou
de loin pour l'accomplissement de ce modeste travail.*

Dédicace

*Je tiens à remercier en premier lieu Dieu le tout puissant qui m'a
donné le courage et la patience et qui a éclairé mon chemin pour
achever ce travail.*

Je dédie ce mémoire à

A ma très chère mère

*Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la
source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de
m'encourager et de prier pour moi.*

A mon très cher père

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que
je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous
les efforts et les sacrifices.*

A mes frères,

A mon encadreur

*je tenais à vous remercier de tout mon cœur pour le soutien dont vous
avez fait preuve à mon égard en (matière étudiée), tout au long de ce
parcours formateur.*

LISTES DES FIGURES

Partie I : Aperçus bibliographique

Chapitre I : Notions de base sur les plans expérimentaux

Page

Figure 1 : Domaine d'un facteur.....	7
Figure 2 : Facteurs et réponse étudiés dans une réaction chimique.....	7
Figure 3 : Effet d'un facteur sur un système examiné.....	8
Figure 4 : Interaction de deux facteurs sur une réponse.....	9
Figure 5 : Domaine d'étude entre deux facteurs.....	9
Figure 6 : Représentation graphique de la surface de réponse.....	10
Figure 7 : La surface de réponse dans le plan de Box-Behnken.....	13
Figure 8 : Étapes de préparation du composite α -FeOOH@Luffa à partir de fibres de Luffa Cylindrica et de nitrate ferrique en milieu alcalin.....	20

Chapitre II : Les anhydrides carboxyliques : des intermédiaires clés pour l'élaboration de molécules complexes.

Figure 1 : Structure générale des anhydrides carboxyliques.....	25
Figure 2 : Synthèse du 1,4-butanediol à partir de l'anhydride maléique.....	35

Chapitres III : Kaolin et ses applications en synthèse organique.

Figure 1 : Classification Minéralogique des argiles.....	41
Figure 2 : Classification selon la taille des particules.....	42

Partie II : Résultats et discussion

Chapitre I : Synthèse des esters terpéniques catalysée par le kaolin de Hammam Debagh.

Figure 1 : Erreurs et normalité du modèle.....	58
Figure 2 : Diagramme de Pareto de la synthèse de l'anhydride benzoïque 2a catalysé par le chlorure de cérium (III).....	60
Figure 3 : Diagrammes des principaux effets et interactions.....	61
Figure 4 : Surface de réponse des effets d'interactions sur le rendement de 2a	63
Figure 5 : Conditions optimales de la synthèse de l'anhydride benzoïque 1a	63
Figure 6 : Comparaison entre Rdt mesurés et Rdt prévus.....	64

Chapitre II : Synthèse d'esters terpéniques à partir d'argile kaolinite naturelle : études thermodynamiques, cinétiques et bio-informatiques

Figure 1 : Structure de composés biologiquement actifs à base de terpènes.....	70
Figure 2 : RMN ¹ H, DPET-Q et IR de l'acétate de menthyl 10a	72

Figure 3 : Avancement de l'acylation du menthol par CPG achiral.....	73
Figure 4 : Diagramme de Pareto de l'acylation du <i>l</i> -menthol 10 par le kaolin naturel.....	77
Figure 5 : Graphiques illustrant les effets significatifs des facteurs opérationnels sur l'acylation du <i>l</i> -menthol 10 par le kaolin naturel.....	78
Figure 6 : Effet des différentes interactions entre les paramètres opérationnels sur l'acylation du <i>l</i> -menthol 10 par le kaolin naturel.....	79
Figure 7 : Graphiques de surface 3D du rendement de l'acylation en fonction des interactions des facteurs testés Q_a*Q_c , Q_a*T° , Q_a*V , Q_c*T° , Q_c*V et $T^\circ V$	80
Figure 8 : Conditions optimales de l'acylation du <i>l</i> -menthol 10 par le kaolin naturel.....	81
Figure 9 : Évolution de l'acylation du <i>l</i> -menthol 10 au cours du temps.....	82
Figure 10 : Modèles cinétiques de l'acylation du <i>l</i> -menthol 10 , 10a : modèle cinétique d'ordre zéro, 10b : modèle cinétique pseudo-premier ordre, 10c : modèle cinétique pseudo-second ordre.....	84
Figure 11 : Détermination de la constante de vitesse et de l'énergie d'activation.....	85
Figure 12 : Estérification des monoterpènes primaires.....	88
Figure 13 : Estérification des monoterpènes secondaire et tertiaire.....	89
Figure 14 : Modèle de l'œuf bouilli et graphiques radar pour la biodisponibilité et les 15 principales cibles prédits à partir de SwissADME en ligne.....	93
Figure 15 : Radar de toxicité du neryl butyrate 2a	95
Figure 16 : Orbitales moléculaires frontières en phase gazeuse des composés 2a , 9a , 10a et 19a	98
Figure 17 : Carte de contours 2D des esters 2a , 9a , 10a et 19a	99
Figure 18 : Structure cristalline de la glycoprotéine Ebola en complexe avec l'ibuprofène.....	100
Figure 19 : Interaction en 2D et superposition des complexes dockés (vert) et co-cristallisés natifs (bleu).....	101
Figure 20 : Représentation bidimensionnelle (2D) et tridimensionnelle (3D) des interactions les plus efficaces entre les esters 3a et 10a et la Glycoprotéine (5GQB).....	103
Figure 21 : Superposition des esters 3a et 10a avec l'ibuprofène (en rouge) dans le site actif.....	104

LISTE DES TABLEAUX

<u>Partie I : Aperçus bibliographique</u>	
<u>Chapitre I</u> : Notions de base sur les plans expérimentaux	Page
Tableau 1 : Principaux logiciels de plans d'expériences.....	16
<u>Partie II : Résultats et discussion</u>	
<u>Chapitre I</u> : Synthèse des esters terpéniques catalysée par le kaolin de Hammam Debagh.	
Tableau 1 : Différents niveaux des paramètres opératoires testés lors de la synthèse de l'anhydride benzoïque 2a	55
Tableau 2 : Optimisation des conditions réactionnelles avec un plan Box-Behnken.....	56
Tableau 3 : Analyse de la variance (ANOVA) pour la synthèse de 2a	57
Tableau 4 : Influence et interaction des paramètres étudiés.....	59
Tableau 5 : Comparaison de CeCl ₃ .7H ₂ O avec d'autres catalyseurs dans la synthèse de 2a	67
<u>Chapitre II</u> : Synthèse d'esters terpéniques à partir d'argile kaolinite naturelle : études thermodynamiques, cinétiques et bio-informatiques	
Tableau 1 : Différents niveaux des facteurs testés lors d'acylation du <i>l</i> -menthol 10 catalysé par du kaolin naturel.....	74
Tableau 2 : Optimisation des conditions réactionnelles avec un plan factoriel complet.....	74
Tableau 3 : Les données ANOVA obtenues pour l'acylation du <i>l</i> -menthol 10 catalysée par le kaolin naturel.....	76
Tableau 4 : Étude cinétique de l'acylation du <i>l</i> -menthol 10	83
Tableau 5 : Paramètres thermodynamiques de l'acylation du <i>l</i> -menthol 10 ...	86
Tableau 6 : Métriques vertes de l'acylation du <i>l</i> -menthol 10	87
Tableau 7 : Propriétés physico-chimiques des esters de terpènes selon la règle de <i>Lipinski</i>	91
Tableau 8 : Évaluation de la toxicité <i>in silico</i> via la plateforme Protox III....	94
Tableau 9 : Les valeurs calculées des descripteurs de réactivité globale pour les molécules : 2a , 9a , 10a et 19a	97
Tableau 10 : Score de liaisons et les interactions des esters terpéniques-Glycoprotéine (5GQB)	102

LISTE DES SCHEMAS

<u>Partie I : Aperçus bibliographique</u>	
<u>Chapitre I :</u> Notions de base sur les plans expérimentaux	Page
Schéma 1 : Processus des plans d'expériences.....	15
Schéma2 : Synthèse d'hexanoate d'éthyle.....	19
Schéma 3 : Synthèse des α -aminophosphonates catalysée par le kaolin naturel.....	20
 <u>Chapitre II :</u> Les anhydrides carboxyliques : des intermédiaires clés pour l'élaboration de molécules complexes.	
Schéma 1 : Synthèse des anhydrides symétrique catalysé l'indium.....	26
Schéma 2 : Conversion d'acides carboxyliques en anhydrides carboxyliques catalysée par $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2/\text{PEG-1000}$	26
Schéma 3 : Synthèse des anhydrides carboxylique catalysé par Zn (0) /DMF.....	27
Schéma 4 : Formation des anhydrides symétrique sous l'action de LED UVA (365 nm).....	27
Schéma 5 : télomérisation de 1,3-butadiène et d'acides carboxyliques catalysée par le palladium.....	28
Schéma 6 : Synthèse d'anhydrides catalysée par $\text{Cu}_2(\text{BDC})_2(\text{DABCO})$ via activation de la liaison C–H aldéhydique.....	28
Schéma 7 : synthèse des anhydrides par une carbonylation des liaisons C-H.....	29
Schéma 8 : Synthèse d'anhydrides isatoïques.....	29
Schéma 9 : Synthèse électrochimiques d'anhydrides symétriques.....	29
Schéma 10 : Synthèse d'anhydrides symétriques et asymétriques à partir d'amides activés.....	30
Schéma 11 : Hydrolyse d'un anhydride asymétrique.....	30
Schéma 12 : Synthèse des succinimides.....	31
Schéma 13 : Synthèse de la thalidomide et de ses analogues.....	31
Schéma 14 : Acylation des sulfamides en présence de $\text{H}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$ comme catalyseur.....	31
Schéma 15 : Estérification lipasique du 3-(tertobutylcyclobutylidène) éthanol.....	32
Schéma 16 : Dédoublément cinétique du 4-chromanol sous Microondes/ultrasons....	32
Schéma 17 : Désymétrisation de l'anhydride méso-2,4-diméthylglutarique.....	33
Schéma 18 : Régio-isomère d'esters mono-itaconates par ouverture enzymatique de l'anhydride itaconique.....	34
Schéma 19 : Synthèse de la β -méthylène lactone.....	34

Chapitres III : Kaolin et ces applications en synthèse organique.

Schéma 1 : Hétéro Diels-Alder de benzaldéhyde.....	43
Schéma 2 : Acétylation d'alkyl benzène.....	44
Schéma 3 : Addition des allylsilanes sur des alcènes aromatiques et aliphatiques.....	44
Schéma 4 : Synthèse des aziridines par catalyse avec montmorillonite K10.....	45
Schéma 5 : Aldolisation énantiosélective.....	46
Schéma 6 : Réaction à trois composants pour la préparation de quinoléines.....	46
Schéma 7 : Estérification de l'acide oléique.....	47
Schéma 8 : Isomérisation du diastéréomère(R)- (+) - di époxyde de limonène.....	48
Schéma 9 : Isomérisation du butène.....	48
Schéma 10 : Comparaison entre l'action K10 et KSF sur les aldéhydes.....	49
Schéma 11 : Epoxydation du cyclooctène.....	49
Schéma 12 : Oxydation de Baeyer–Villiger catalysé par la kaolinite modifiée	50

Partie II : Résultats et discussion

Chapitre I : Synthèse des esters terpéniques catalysée par le kaolin de Hammam Debagh.

Schéma 1 : Synthèse de l'anhydride benzoïque 2a en présence de $CeCl_3 \cdot 7H_2O$	54
Schéma 2 : Synthèse des anhydrides carboxyliques dans les conditions optimales du plan Box-Behnken.....	65

Chapitre II : Synthèse d'esters terpéniques à partir d'argile kaolinite naturelle : études thermodynamiques, cinétiques et bio-informatiques

Schéma 1 : Acylation du <i>l</i> -menthol 10 par le kaolin naturel.....	72
Schéma 2 : Acylation multigramme du <i>l</i> -menthol 10 par le kaolin naturel.....	87

LISTE DES ABRIVIATIONS ET DES SYMBOLES

Ac : acétate.

AcOH : Acide acétique.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

Rf : Rapport frontal.

CG : Chromatographie gazeuse.

EtOAc : Acétate d'éthyle.

Éq : Équivalent.

RMN¹H : Résonance Magnétique Nucléaire du proton.

RMN¹³C : Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13.

DPET : Diffusion par Effet de Température.

Rdt : Rendement.

BBD : Box Behnken Design.

FFD : Full Factoriel Design.

ANOVA : Analyse Of Variance.

DFT : Théorie de la densité fonctionnelle.

OM: Orbital moléculaire.

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital.

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

ΔH^0 : Changement d'enthalpie (Kj mol^{-1}).

ΔG^0 : Energie libre de Gibbs (Kj mol^{-1}).

R^2_{adi} : Indice de corrélation ajusté.

ΔS^0 : Changement d'entropies standard (Kj mol^{-1}).

Ea : Energie d'activation apparente (Kj mol^{-1}).

pkCSM : serveur de Prédiction de la toxicité

(σ) : la mollesse chimique

(μ) : le potentiel chimique.

(χ) : l'électronégativité

PEM : Le potentiel électrostatique moléculaire

(η) : la dureté chimique

	Page
Introduction générale.....	1
 I- <u>Première partie</u> : Aperçus bibliographique	
 <u>Chapitre I</u> : Notions de base sur les plans expérimentaux.	
I-I-1 Introduction.....	6
I-I-2 Définitions des plans d'expériences.....	6
I-I-3 Terminologie.....	7
A. Facteurs et domaine d'un facteur.....	7
B. Réponse.....	7
C. Effet d'un facteur.....	8
D. Notion d'interaction.....	8
E. Domaine expérimental et domaine d'étude.....	9
F. La surface de réponse.....	10
G. Matrice d'expériences.....	10
I-I-4 Modélisation d'une réponse.....	11
I-I-5 Différents types de plans d'expériences.....	11
A. Plans de criblage.....	12
✓ Plans sursaturés.....	12
✓ Plans factoriels fractionnaires.....	12
B. Plans de modélisation.....	12
✓ Plans factoriels complets.....	12
✓ Plans de Box-Behnken.....	12
I-I-6 Choix du plan d'expériences.....	14
I-I-7 Processus d'un plan d'expériences.....	14
I-I-8 Outils d'analyse.....	15
I-I-9 Paramètres statistique d'un plan d'expériences.....	16
A. Analyse de la variance.....	16
B. Notion de degré de liberté.....	16
C. Carrés moyens des facteurs et des interactions.....	17
D. Variance résiduelle.....	18
E. Test de Fisher.....	18
F. Probabilité P.....	19
I-I-10 Les plans d'expériences en chimie.....	19
I-I-11 Conclusion.....	21
Références.....	22

Chapitre II : Les anhydrides carboxyliques.

I-II-1 Introduction	25
I-II-2 Structure et propriétés chimiques des anhydrides	25
I-II-3 Synthèse des anhydrides carboxyliques	26
I-II-4 Réactivité des anhydrides.....	30
A. Hydrolyse des anhydrides	30
B. Réaction esterification et d'amidation.....	30
C. Réaction de dédoublement cinétique enzymatique des alcools racémiques	32
D. Réaction de désymétrisation.....	33
E. Autre utilisation des anhydrides carboxyliques	34
I-II-5 Conclusion	35
Références	36

Chapitre III : Les argiles et leurs applications en synthèse organique.

I-III-1 Introduction.....	39
I-III-2 Définition.....	39
I-III-3 Composition des argiles.....	39
I-III-4 Classifications des argiles.....	40
A. Classification Minéralogique	40
B. Classification selon les propriétés physico-chimiques	41
C. Classification Géotechnique	41
D. Classification selon la taille des particules	42
I-III-5 Utilisation des argiles en synthèse organique	42
A. Cyclo additions de <i>Diels-Alder</i>	43
B. Réaction de <i>Friedel-Craft</i>	43
C. Les réactions d'addition	44
D. Réactions de Condensation	45
E. Réactions d'estérification.....	46
F. Réactions d'isomérisation.....	47
G. Réactions d'oxydation	48
I-III-6 Conclusion.....	50
Références	51

II- Deuxième partie : Résultats et discussion

Chapitre I : Synthèse des anhydrides symétriques à partir de chlorures d'acide en utilisant le cérium (III) comme catalyseur homogène.

II-I-1 Introduction.....	53
II-I-2 Synthèse de l'anhydride benzoïque 2a	54
II-I-3 Conception expérimentale.....	54

A. Conception de la matrice de Box-Behnken.....	55
B. Étude de la validité du modèle	57
C. Influence et interaction des paramètres de réactionnels sur le processus catalytique.....	58
D. Analyse des surfaces de réponses pour la synthèse de 2a	62
E. Valeurs optimales des paramètres étudiés	63
F. Vérification expérimentale des valeurs optimales obtenues par le modèle statistique.....	64
G. Synthèse des anhydrides carboxyliques dans les conditions optimales prédites par le modèle de Box-Behnken.....	64
II-1-4 Comparaison des résultats obtenus avec d'autres études.....	65
II-1-5 Conclusion.....	66
Références	68

Chapitre II : Synthèse des esters terpéniques catalysée par le kaolin de Hammam Debagh.

II-II-1 Introduction	70
II-II-2 Travaux ultérieurs.....	72
II-II-3 Optimisation des conditions réactionnelles	73
A. Conception du plan factoriel complet.....	73
B. Analyse de la variance et détermination des effets significatifs.	75
C. Effet des facteurs opérationnels sur l'acylation du <i>l</i> -menthol..	78
D. Conditions optimales.....	81
II-II-4 Cinétique de l'acylation du <i>l</i> -menthol.....	82
II-II-5 Étude thermodynamique de l'acylation du <i>l</i> -menthol.....	85
II-II-6 Acylation multigramme du <i>l</i> -menthol avec le kaolin naturel	86
II-II-7 Esterification des monoterpènes dans les conditions optimisées	87
II-II-8 ADME/T prediction and drug likeness	91
II-II-9 Prédiction de la toxicité	94
II-II-10 Étude DFT (Théorie de la fonctionnelle de la densité).....	95
II-II-11 Docking moléculaire	100
II-II-12 Conclusion	104
Références.....	105
Conclusion Générale.....	109
Partie expérimentale.....	112
Annexe.....	123

Introduction générale

L'évolution de la chimie passe par le développement de composés polyvalents, capables d'interagir dans des domaines variés tels que la synthèse organique et la médecine. Ces molécules pourraient révolutionner la conception de médicaments, de catalyseurs et de matériaux avancés. Il est crucial d'explorer de nouvelles sources de matières premières, notamment les ressources naturelles, tout en optimisant les procédés de synthèse pour réduire l'impact environnemental et les coûts de production.

Les anhydrides occupent une fonction essentielle tant en chimie organique qu'inorganique, agissant comme intermédiaires indispensables dans de multiples réactions chimiques et processus de synthèse. Ils revêtent une importance particulière dans le domaine de la chimie des polymères, favorisant ainsi le développement de matériaux aux applications variées, allant des textiles aux plastiques techniques. Dans la synthèse organique, les anhydrides servent d'agents d'acylation, permettant l'incorporation de groupes acyle dans les molécules organiques, ce qui est une étape essentielle dans la préparation d'une vaste variété de composés organiques, y compris les produits pharmaceutiques, les agrochimiques et les parfums, tel que la synthèse des esters terpéniques¹⁻⁴.

Les esters dérivés des alcools terpéniques représentent des molécules d'un grand intérêt en raison de leurs propriétés organoleptiques et phytothérapeutiques⁵⁻⁷. Parmi ceux-ci, les acétates de menthyl, de géranyle et de linalyle se distinguent en tant qu'ingrédients spécifiques présents dans diverses huiles essentielles⁸⁻¹⁰.

La synthèse des esters terpéniques à partir de biomatériaux dotés d'une activité catalytique en phase hétérogène représente un procédé prometteur. Parmi ces catalyseurs, le kaolin se distingue par son faible coût et son caractère respectueux de l'environnement dans les réactions de synthèse organique. Il offre une efficacité notable en termes d'économie d'atomes tout en générant une quantité minimale de déchets après la réaction¹¹⁻¹⁴.

Dans un contexte où la chimie moderne exige performance, durabilité et efficacité, les méthodes classiques montrent leurs limites. L'optimisation de la synthèse des anhydrides et esters terpéniques à l'aide de catalyseurs écologiques, combinant catalyse homogène ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) et hétérogène (kaolin), constitue une voie prometteuse. L'appui d'un plan expérimental statistique et d'outils numériques tels que le DFT et le docking moléculaire permet d'affiner les conditions opératoires pour une approche innovante et durable

Le thème de recherche développé par notre groupe est orienté essentiellement vers la catalyse et la synthèse des molécules à haute valeur ajoutée, constituant un intérêt majeur pour la

recherche fondamentale, l'industrie du médicament, celle des arômes ou de l'agro-alimentaire.

Notre travail s'articule autour de deux axes dont, le premier consiste à préparer des anhydrides carboxyliques par catalyse à base de Cerium III ; et le deuxième traite l'utilisation de ces dérivés oxygénés pour la synthèse des esters terpéniques par catalyse à base de kaolin local. Une approche chimiométrique a permis d'optimiser ces réactions et d'évaluer l'influence des différents paramètres expérimentaux. Notre travail de recherche sera présenté en deux parties:

❖ **La première partie** de cette thèse sera répartie en trois chapitres :

- ✓ **Un premier chapitre** permet une mise au point bibliographique sur les plans d'expériences comme outil efficace d'optimisation statistique des conditions réactionnelles.
- ✓ **Le deuxième chapitre** sera consacré à une étude bibliographique sur la synthèse des anhydrides carboxyliques et leurs applications en chimie organique.
- ✓ Dans **le troisième chapitre** nous présenterons une étude bibliographique sur les argiles en tant que catalyseurs polyvalents et écologiques.

❖ **La deuxième partie** de cette thèse sera entièrement consacrée à nos résultats de recherche et sera subdivisée en deux chapitres :

- ✓ **Le premier** consiste à mettre au point un système catalytique efficace pour la synthèse des anhydrides carboxyliques par catalyse à base de chlorure de cérium optimisé par un plan d'expérience de type Box-Behnken. L'optimum de chaque paramètre sera ensuite sélectionné pour synthétiser une série d'anhydrides carboxyliques aliphatiques et aromatiques.
- ✓ **Le deuxième chapitre** expose la synthèse d'esters terpéniques catalysée par le kaolin, optimisée à l'aide d'un plan factoriel chimiométrique. L'étude est complétée par une analyse computationnelle DFT/CAM-B3LYP (base 6-31G) des propriétés électroniques et réactives (HOMO/LUMO). Enfin, les résultats de docking moléculaire ont permis d'examiner les interactions entre les esters et la cible biologique, en les comparant à celles de l'ibuprofène
- ✓ .Pour terminer, les protocoles expérimentaux et les résultats d'analyse seront réunis dans la partie expérimentale et enfin une conclusion générale finalise les résultats de cette thèse

References :

1. Atodiresei, I., Schiffers, I. & Bolm, C. *Chem. Rev.* 107 (2007) 5683–5712.
2. Johnson, J. B. & Rovis, T. *Acc. Chem. Res.* 41 (2008) 327–338.
3. Bouzemi, N., Debbeche, H., Aribi-Zouiouèche, L. & Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 627–630.
4. Debbeche, H., Toffano, M., Fiaud, J. & Aribi-zouiouèche, L. *J Mol. Catal. B, Enzym.* 66 (2010) 319–324.
5. Z. G. Brill, M. L. Condakes, C. P. Ting, T. Maimone, J. Navigating. *Chem Rev.* 117 (2017) 11753–11795.
6. L. Aribi-Zouiouèche, F. Couic-Marinier. *C. R. Chim.* 24 (2021) 397-414.
7. R. C. F. Zeferino, V. A. A. Piaia, V. T. Orso, V. M. Pinheiro, M. Zanetti, G.L. Colpani, N. Padoin, C. Soares, M. A. Fiori, H. G. Riella. *Chem. Eng. Res. Des.* 168 (2021) 156–168.
8. R. C. F. Zeferino, V. A. A. Piaia, V. T. Orso, V. M. Pinheiro, M. Zanetti, G. L. Colpani, N. Padoin, C. Soares, M. A. Fiori, H. G. Riella, *Ind. Eng. Chem. Res.* 105 (2022) 121-131.
9. K. C. Badgajar, B. M. Bhanage. *Process Biochem.* 49 (2014) 1304-1313.
10. K. V. Bhavsar, G. D. Yadav, *Flavour Fragr J.* 34 (2019) 288–293.
11. R. S. Varma. *Tetrahedron.* 58 (2002) 1235-1255.
12. Z. Gordi, S. Eshghi, S. Eshghi, *Synth React Inorg Me.* 42 (2012) 905-908.
13. C. Huang, P. Wu, Y. Guo, Y. Guo. *Micropor Mesopor Mat.* 306 (2020) 110415.
14. M. Boukachabia, H. Bendjefal, L. Aribi-Zouiouèche, O. Riant, Y. Bouhedja, *ChemistrySelect.* 22 (2022) e202104610.

Première partie

Chapitre I

Notions de base sur les plans expériences

I-I-1 Introduction :

Les plans d'expériences jouent un rôle essentiel dans la réalisation de recherches scientifiques ou d'expériences industrielles. Ils offrent aux chercheurs la possibilité d'analyser de manière méthodique les effets des variables d'entrée sur les variables de sortie comme le RDT et excès énantiomérique, tout en réduisant au minimum le nombre d'expériences nécessaires. Ils sont largement utilisés dans divers domaines, tels que : la recherche scientifique, l'ingénierie, l'industrie pharmaceutique, l'agroalimentaire, afin d'optimiser les processus, comprendre les relations entre les variables et prendre des décisions éclairées basées sur des données expérimentales¹⁻².

L'histoire des plans d'expériences remonte au début du 20^{ème} siècle avec le travail des scientifiques pionniers tels que : *Ronald Fisher*, *Jerzy Neyman*, et *David Cox*. Ces chercheurs ont contribué au développement des notions fondamentales pour l'analyse des données expérimentales, notamment le concept de la variance et de l'analyse de la variance (ANOVA)³.

En effet, l'environnement industriel exige des délais de développement courts, des coûts réduits et une amélioration de la qualité. Ces besoins mènent à des problèmes plus complexes. L'optimisation de ces problèmes de conception nécessite donc des calculs numériques intensifs et mène ainsi à des nouveaux défis techniques⁴⁻¹⁰.

I-I-2 Définitions des plans d'expériences :

Les plans d'expériences sont l'ensemble des opérations qui permettent la manipulation contrôlée des variables indépendantes, également appelées facteurs, pour évaluer leur influence sur une ou plusieurs variables dépendantes, également appelées réponses¹¹⁻¹⁴. Les plans d'expériences sont conçus pour obtenir des informations maximales à partir d'un nombre minimal d'expériences, ce qui permet d'économiser du temps, des ressources et des efforts. Les résultats obtenus permettent d'identifier les paramètres optimaux pour maximiser les performances d'un processus, minimiser les défauts ou améliorer la qualité d'un produit¹⁵⁻¹⁷.

I-I-3 Terminologie :

A. Facteurs et domaine d'un facteur :

Les facteurs sont les variables que l'on souhaite examiner et qui sont censées avoir un impact sur le système. Ils peuvent être de nature quantitative ou qualitative. Chaque facteur est défini par un domaine qui présente la plage de valeurs possibles que ce facteur peut prendre dans une expérience. Ce domaine est défini par les bornes inférieure et supérieure du facteur, représentées respectivement par les signes (-1) et (+1)¹⁸, **Figure 1**.

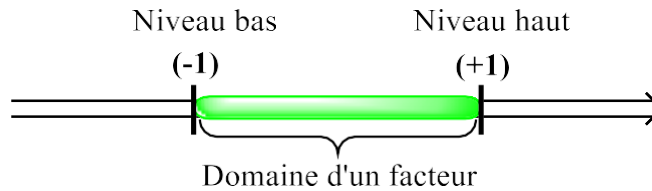


Figure 1 : Domaine d'un facteur

B. Réponse :

La réponse fait référence aux variables mesurées ou observées pour évaluer l'impact des facteurs sur le système examiné¹⁹. Elle peut être quantitative, comme la température, le temps de réaction ou le rendement d'un produit ; ou qualitative, comme l'état d'une surface, la présence ou l'absence de défauts dans un processus de fabrication mécanique.

Figure 2.

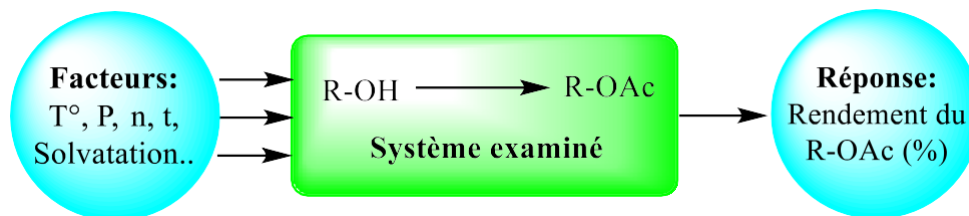


Figure 2 : Facteurs et réponse étudiés dans une réaction chimique.

C. Effet d'un facteur :

Dans un plan d'expérience, l'effet d'un facteur représente la variation induite par celui-ci sur la réponse analysée. Cet effet peut être favorable, défavorable ou nul, fournissant ainsi un aperçu de son influence sur le système examiné. De manière graphique, une inclinaison plus prononcée indique un effet plus significatif¹⁸. **Figure 3.**

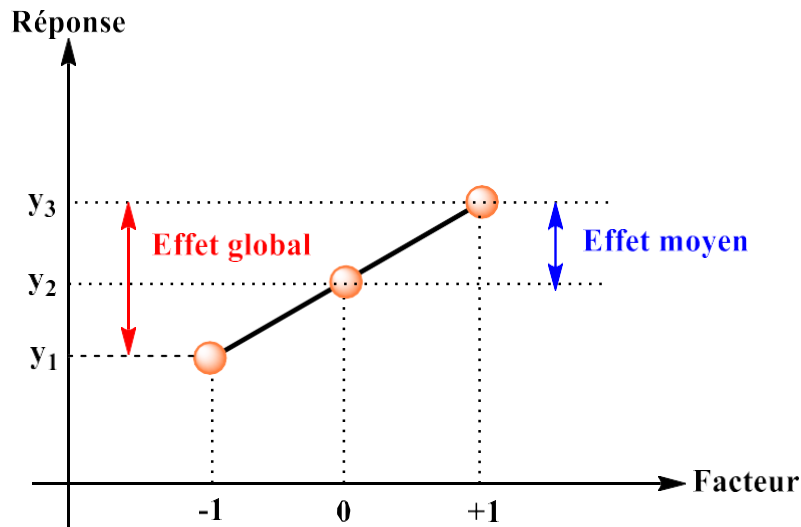


Figure 3 : Effet d'un facteur sur un système examiné.

D. Notion d'interaction :

La notion d'interaction concerne la façon dont les effets de deux ou plusieurs facteurs se combinent pour influencer la réponse mesurée. Identifier ces interactions est crucial car elles peuvent altérer l'effet individuel des facteurs sur la réponse, ce qui peut avoir un impact significatif sur l'optimisation des processus²⁰⁻²¹.

Sur un diagramme (**Figure 4**), les interactions se manifestent par la non-parallélisme des droites. Plus cet écart est important, plus le degré d'interaction est élevé.

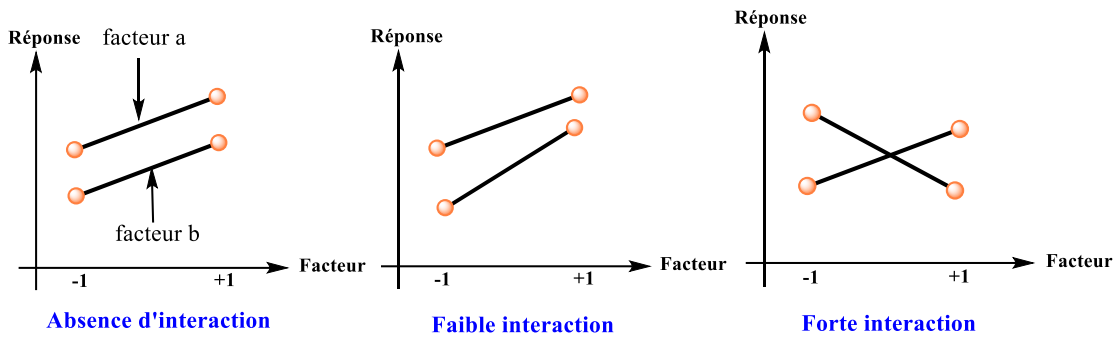


Figure 4 : Interaction de deux facteurs sur une réponse.

E. Domaine expérimental et domaine d'étude :

Le domaine expérimental se réfère à l'ensemble des valeurs que peuvent prendre les **variables d'entrée (facteurs)** dans le cadre de l'expérience. Cela inclut les différentes combinaisons de niveaux des facteurs choisis pour être testés afin d'étudier leur impact sur la réponse²⁰⁻²¹.

Le domaine d'étude représente quant à lui l'ensemble des valeurs que peut prendre la **réponse ou la variable de sortie** observée dans le cadre de l'expérience. Il s'agit de la plage de valeurs que l'on s'attend à mesurer en réponse aux différentes conditions expérimentales, **Figure 5**.

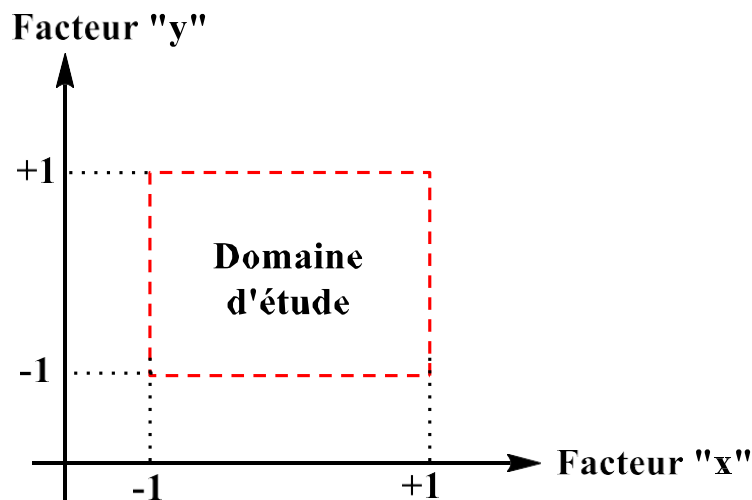


Figure 5 : Domaine d'étude entre deux facteurs.

F. La surface de réponse :

La surface de réponse est une représentation graphique qui montre la relation entre les variables d'entrée (facteurs) et la réponse (variable de sortie) dans un plan d'expérience. Cette surface met en évidence comment la réponse change en fonction des niveaux des facteurs, en tenant compte de leurs interactions ; dont l'objectif principal est de comprendre comment ajuster les niveaux des facteurs pour optimiser la réponse²², **Figure 6.**

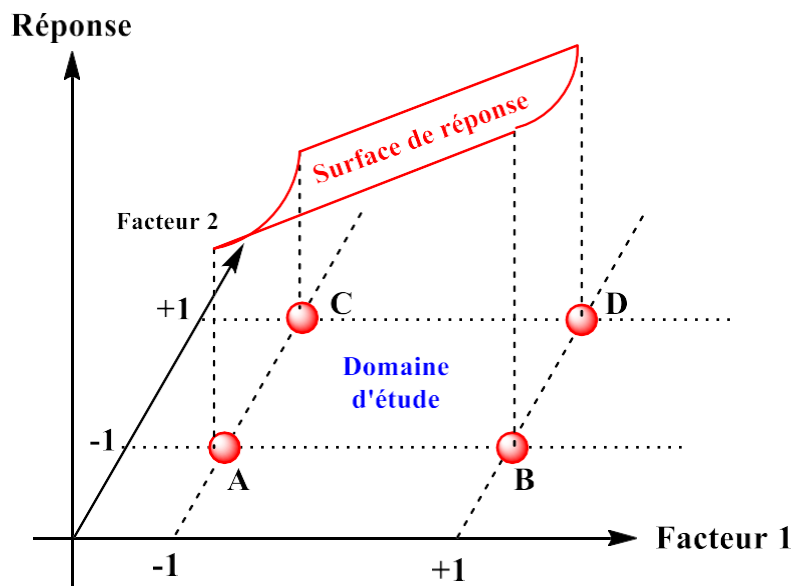


Figure 6 : Représentation graphique de la surface de réponse.

G. Matrice d'expériences :

La matrice d'expérience est une entité mathématique qui symbolise, de manière codée ou non, toutes les expériences à effectuer. Elle se présente sous la forme d'un tableau composé de lignes représentant les n expériences à réaliser et de k colonnes correspondant aux k variables étudiées. Chaque élément X_{ij} de cette matrice indique la valeur des niveaux pris par la $j^{\text{ème}}$ variable lors de la $i^{\text{ème}}$ expérience²³.

I-I-4 Modélisation d'une réponse :

La modélisation de la réponse implique la création d'un modèle mathématique qui décrit la relation entre les variables d'entrée (facteurs) et la variable de sortie (réponse). Ce modèle est généralement basé sur les données collectées lors de l'expérience et est utilisé pour comprendre et prédire le comportement du système étudié²⁴⁻²⁵.

La modélisation d'une réponse est basé sur le développement limité de la série de *Taylor-Mac Laurin* suivant :

$$y = a_0 + \sum a_i x_i + \sum a_{ij} x_i x_j + \dots + \sum a_{ij} x_i^2 + a_{ij\dots z} x_i x_j \dots x_z$$

Où : y : représente la réponse du système étudiée ou variable de sortie.

x_i, x_j, x_z : représente les niveaux des facteurs i, j et z .

a_0, a_i, a_{ij}, a_{ii} sont les coefficients du polynôme, leurs valeurs ne sont pas déterminées à l'avance et nécessite d'être calculées à partir des données expérimentales obtenues.

Le modèle précédemment évoqué nécessite deux ajustements supplémentaires : le manque d'ajustement et l'erreur expérimentale, sont souvent combinés en un seul écart, noté e . Le modèle utilisé par l'expérimentateur est donc formulé comme suit :

$$y = a_0 + \sum a_i x_i + \sum a_{ij} x_i x_j + \dots + \sum a_{ij} x_i^2 + a_{ij\dots z} x_i x_j \dots x_z + e$$

I-I-5 Différents types de plans d'expériences :

Les plans d'expériences peuvent être classés en diverses catégories selon leurs applications prédominantes. Pour des raisons de clarté, il est possible de distinguer trois catégories de plans. Les deux premières catégories se rapportent aux facteurs indépendants, c'est-à-dire à des éléments dont les niveaux peuvent être sélectionnés librement, sans aucune contrainte imposée par les autres facteurs. La troisième catégorie est consacrée aux facteurs qui ne présentent pas d'indépendance. En d'autres termes, les facteurs dépendants sont ceux dont les niveaux sont interconnectés et établis par une relation mutuelle.

A. Plans de criblage :

Ces plans visent à identifier les éléments les plus déterminants pour une réponse spécifique. L'objectif n'est pas tant d'établir une relation précise entre les variations des facteurs et celles de la réponse²⁶.

✓ *Plans sursaturés :*

Ce sont des Plans qui intègrent de nombreux éléments et nécessitent seulement quelques essais. Par exemple, il est possible d'examiner 66 variables au cours de 12 expérimentations. Ces plans sont pertinents lorsque de nombreux facteurs sont en jeu, mais que peu d'entre eux ont un impact significatif.

✓ *Plans factoriels fractionnaires :*

Ce genre de Plans offre la possibilité d'explorer de nombreux éléments, et une interprétation adéquate permet de discerner les interactions entre ces éléments. Ils peuvent être désignés sous diverses appellations, tels que les plans de *Plackett et Burman*, les tables de *Taguchi*, les plans de pesées, etc...

B. Plans de modélisation :

✓ *Plans factoriels complets :*

Ces Plans peuvent être employés dans le cadre de la modélisation. Cependant, en raison du nombre limité de niveaux par facteur (seulement deux), seuls des modèles d'interaction du premier ordre peuvent être utilisés. L'objectif est de simplifier le processus de développement séquentiel d'une étude. On débute avec le schéma factoriel, puis on poursuit l'expérimentation avec un schéma en étoile. Cela conduit à la création d'un schéma composite qui peut être interprété à l'aide d'un modèle d'interaction du second ordre. La mise en œuvre du schéma en étoile n'est nécessaire que lorsque cela est justifié, permettant ainsi à l'expérimentateur d'éviter des essais si le modèle du premier ordre est adéquat.

✓ **Plans de Box-Behnken :**

Le plan de Box-Behnken est une classe importante de plans d'expériences utilisés en statistique, en particulier dans le cadre de la méthodologie de surface de réponse. Ces plans ont été développés par les statisticiens *George E. P. Box* et *Donald W. Behnken*. L'objectif principal des plans de Box-Behnken est de fournir une conception efficace et équilibrée pour l'exploration des réponses d'un système complexe à plusieurs variables²⁷.

Un plan de Box-Behnken est spécialement conçu pour les situations où le nombre de facteurs influençant un processus est supérieur à deux. Il permet de réduire le nombre d'expériences nécessaires tout en maintenant la précision statistique pour l'estimation des effets principaux et des interactions entre les facteurs²⁸⁻²⁹.

Les caractéristiques clés des plans de Box-Behnken incluent une disposition systématique des points expérimentaux dans l'espace des facteurs, un équilibre entre les niveaux des facteurs, et une minimisation de la corrélation entre les effets principaux et les interactions.

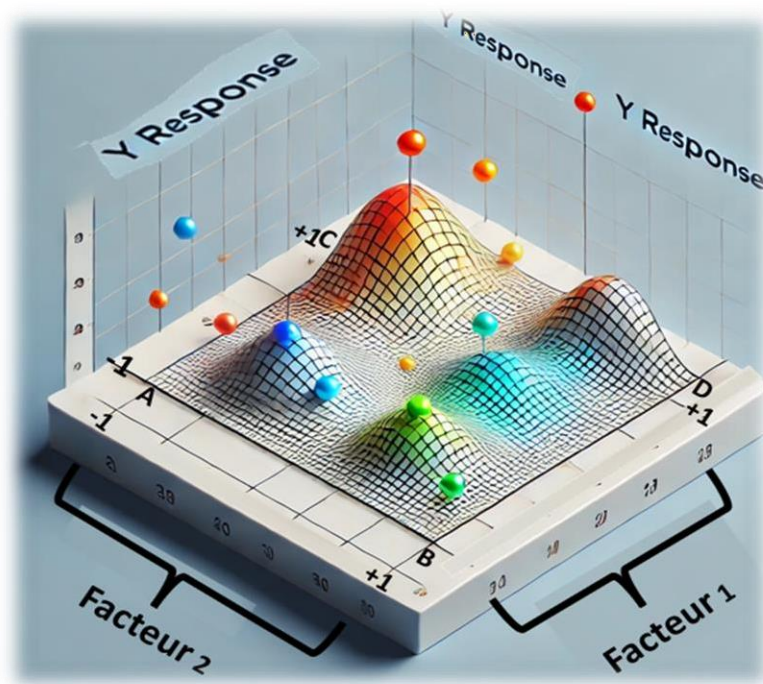


Figure 7 : La surface de réponse dans le plan de Box-Behnken

I-I-6 Choix du plan d'expériences :

Le choix du plan d'expériences dépend de plusieurs facteurs :

- ❖ **Nombre de facteurs** : Plus le nombre de facteurs est élevé, plus le plan sera complexe.
- ❖ **Nombre de niveaux** : Le nombre de niveaux de chaque facteur influence le nombre d'expériences.
- ❖ **Budget et temps** : Les ressources disponibles limitent souvent le nombre d'expériences réalisables.
- ❖ **Objectifs de l'étude** : Le but de l'étude (optimisation, comparaison, etc.) oriente le choix du plan.

I-I-7 Processus d'un plan d'expériences :

Les plans d'expériences permettent de concevoir des expérimentations adaptées, fiables et économiques en tenant compte des questions posées, des ressources disponibles et des objectifs à atteindre. Leur but est d'établir et de modéliser les relations entre les facteurs influents grâce à des modèles mathématiques, afin d'obtenir les réponses souhaitées³⁰. Ce processus débute par l'identification des paramètres clés et progresse par étapes successives : une première série d'expériences fournit des résultats préliminaires, permettant d'ajuster et d'affiner les phases suivantes jusqu'à l'atteinte des objectifs fixés, avec des répétitions si nécessaire. Le processus d'un plan d'expériences se déroule généralement en plusieurs étapes clés selon le schéma...

Pour enrichir les connaissances d'un système, il faut d'abord identifier les paramètres qui peuvent influencer le résultat (questions). Cela permet de cadrer le problème et de définir les expériences à mener. Comme les résultats sont souvent inconnus au départ, il est préférable d'adopter une approche progressive : une première série de tests fournit des indications initiales, guidant les séries suivantes. Chaque étape permet d'affiner les résultats jusqu'à atteindre l'objectif fixé, sans accumuler d'informations inutiles. Cette méthode favorise une acquisition structurée et ciblée des connaissances.

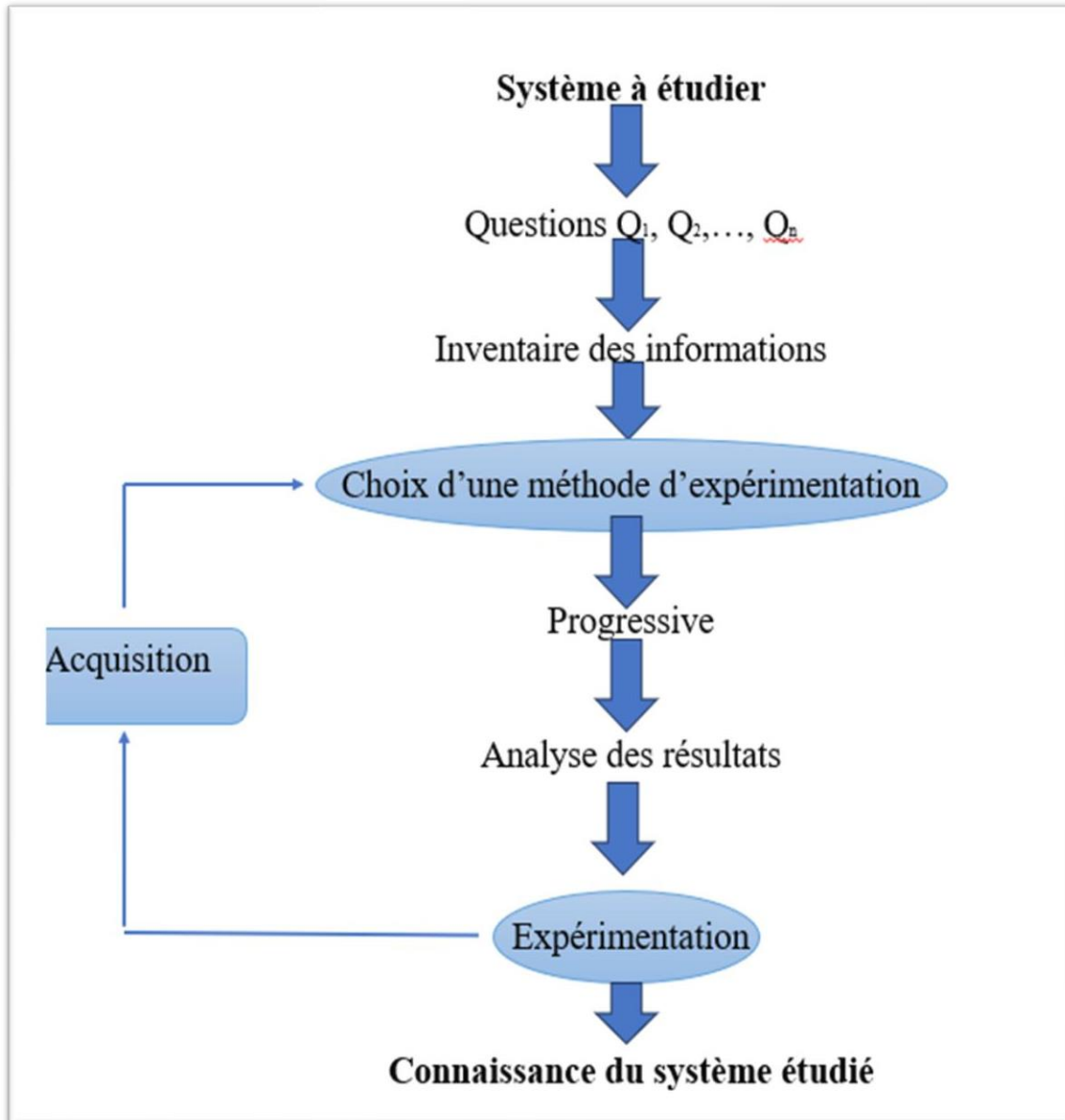


Schéma 1 : Processus des plans d'expériences ²⁷⁻³³.

I-I-8 Outils d'analyse :

Les logiciels dédiés aux plans d'expériences sont également conçus pour calculer des réponses dans l'ensemble du domaine d'étude, réaliser des analyses de variance, générer des courbes, construire des surfaces de réponse et déterminer les zones d'intérêt³¹.

Cet ensemble de fonctionnalités permet de réaliser rapidement diverses analyses et d'explorer les données sous différents angles. Cela permet d'extraire rapidement

l'ensemble des informations contenues dans les résultats d'un plan d'expériences. Les logiciels dédiés à la planification d'expériences sont aujourd'hui des outils essentiels pour élaborer des plans complexes et interpréter de manière approfondie les résultats obtenus. Les principaux logiciels de planification d'expériences, ainsi que les sites internet correspondants, sont répertoriés ci-dessous dans **Tableau 1**. Certains d'entre eux offrent des versions de démonstration, tandis que d'autres proposent des versions complètes avec des limitations temporaires pour les utilisateurs intéressés.

Tableau1 :Principaux logiciels de plans d'expériences

Logiciels	Site Web
JMP	http://www.jmpdiscovery.com
Modde	http://www.umetrics.com
Pirouette	http://www.infometrix.com
Unscrambler	http://www.camo.no
Statgraphics	http://www.sigmaplus.fr
Statistica	http://www.intesoft.com/produits/tech/statistica
Minitab	http://www.minitab.fr

I-I-9 Paramètres statistique d'un plan d'expériences :

A. Analyse de la variance :

L'analyse de la variance, ou ANOVA, est une méthode utilisée en régression pour comprendre d'où vient la variation des données. Elle divise la variation totale en deux parties : **la variation expliquée** par le modèle de régression (composante factorielle), et **la variation inexpliquée**, due aux écarts entre les valeurs observées et les valeurs prévues (composante résiduelle). Cela permet d'évaluer dans quelle mesure le modèle choisi rend bien compte des données. Il s'agit ensuite de tester la première par rapport à la seconde. Ces composantes factorielle et résiduelle sont quantifiées mathématiquement par des carrés moyens, équivalents à des variances. En fin de compte, l'objectif de l'analyse de variance est de permettre un test absolu de l'influence des facteurs sur les variations d'une réponse spécifique³².

B. Notion de degré de liberté :

Le concept de degré de liberté (DDL ou DF en anglais) est fondamental en statistique.

plus particulièrement dans l'analyse des plans d'expériences. Il influe sur la précision de l'estimation des paramètres d'un modèle statistique. Plus le nombre de degrés de liberté est élevé, plus l'estimation est précise.

Le calcul des degrés de liberté dépend de la nature du plan d'expériences et du modèle statistique utilisé ; par exemple le nombre de degrés de liberté associé à un facteur est égal au nombre de niveaux de ce facteur moins 1, si un facteur a 3 niveaux, il aura 2 degrés de liberté.

C. Carrés moyens des facteurs et des interactions :

La **variance des facteurs** est obtenue en effectuant le calcul de la somme des carrés des écarts (**SeqSS**), laquelle est ensuite divisée par le nombre de degrés de liberté (**DF**) associé au facteur f en question. La somme des carrés des écarts associée au facteur f vaut :

$$SeqSS_f = y_f \cdot \sum_{i=1}^{N_f} ((\bar{y}_i) - (\bar{y}))^2$$

Avec :

\bar{y}_i : La moyenne des réponses observées pour les expériences où le facteur f prend son $i^{\text{ème}}$ niveau :

$$y = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N y_i$$

Et :

y_f : Le nombre d'expériences pour lesquelles le facteur f prend un de ses Nn_f niveaux :

$$y_f = \frac{N}{Nn_f}$$

Pour **les interactions** mettant en jeu les facteurs f et g , la somme des carrés des écarts vaut:

$$SeqSS_{fg} = y_{fg} \cdot \sum_{i=1}^{Nn_f} \sum_{j=1}^{Nn_g} ((\bar{y}_j) - (\bar{y}_i) - (\bar{y}_j) - (\bar{y}))^2$$

Avec :

y_{fg} : Le nombre d'expériences pour lesquelles le facteur f prend un de ses Nn_f niveaux et lorsque le facteur g adopte un de ses Nn_g niveaux :

$$y_{fg} = \frac{N}{Nn_f \cdot Nn_g}$$

Et :

\bar{y}_j : La moyenne des réponses observées pour les expériences où le facteur g prend son $j^{\text{ème}}$ niveau.

D-Variance résiduelle :

Lorsqu'il existe une erreur expérimentale non nulle, l'équation de variance fait apparaître un nouveau terme appelé communément variance résiduelle ($SeqSS_r$) :

$$SeqSS_t = \sum SeqSS_f + SeqSS_r$$

Il est essentiel de calculer la $SeqSS_r$ car elle joue un rôle crucial dans les tests inclus dans l'analyse de variance. En effet, les $SeqSS_{f\text{ sont}}$ comparées à cette variance résiduelle pour identifier les caractères significatifs des facteurs et des interactions.

E-Variance résiduelle :

Lorsqu'il existe une erreur expérimentale non nulle, l'équation de variance fait apparaître un nouveau terme appelé communément variance résiduelle ($SeqSS_r$) :

$$SeqSS_t = \sum SeqSS_f + SeqSS_r$$

Il est essentiel de calculer la $SeqSS_r$, car elle joue un rôle crucial dans les tests inclus dans l'analyse de variance. En effet, les $SeqSS_f$ sont comparées à cette variance résiduelle pour identifier les caractères significatifs des facteurs et des interactions.

F. Test de Fisher :

Dans le contexte des plans d'expériences, le test de Fisher est utilisé pour :

- ✓ Identifier les facteurs significatifs : En comparant la variance expliquée par un facteur à la variance résiduelle, on peut déterminer si ce facteur a un effet significatif sur la réponse.
- ✓ Détecter les interactions entre facteurs : Le test F permet de vérifier si l'effet combiné de deux facteurs est supérieur à la somme de leurs effets individuels.
- ✓ Valider le modèle : Le test global de l'ANOVA utilise le test F pour vérifier si le modèle dans son ensemble est significatif.

G. Probabilité P :

La probabilité p est un outil statistique essentiel pour interpréter les résultats d'un plan d'expériences. Elle permet de quantifier le niveau de confiance que l'on peut accorder aux conclusions tirées de l'analyse. Il est important de noter que la p-valeur ne mesure pas la taille de l'effet, mais plutôt la probabilité d'observer un effet aussi grand ou plus grand par hasard. Si la valeur P faible (typiquement inférieure à 0,05) cela signifie que le facteur étudié a un effet significatif sur la réponse.

I-I-1 Les plans d'expériences en chimie :

Les plans d'expériences permettent de déterminer les conditions optimales (température, concentration, catalyseur, etc.) pour maximiser le rendement, la sélectivité ou la pureté

d'une réaction. Grâce à un plan expérimental de Box-Behnken, *Rathod et ses collaborateurs*³³ ont mis au point une synthèse efficace d'hexanoate d'éthyle en milieu sans solvant, catalysée par l'Amberlyst-15. Les conditions optimales, déterminées par une méthodologie de surface de réponse, ont permis d'obtenir un rendement maximal de 86%.

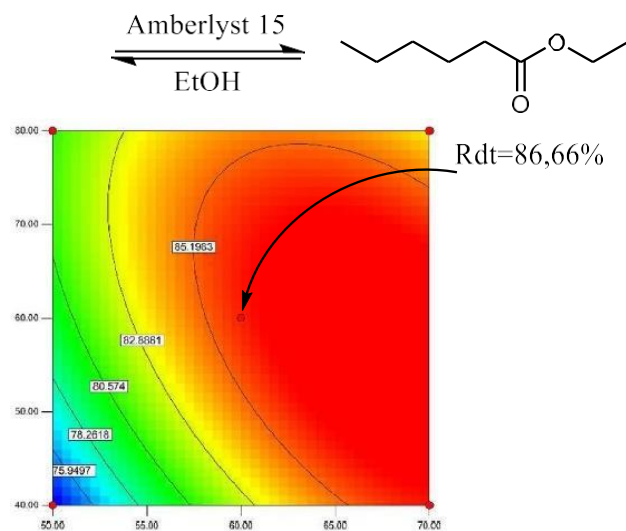


Schéma 2 : Synthèse d'hexanoate d'éthyle

De manière similaire, nous avons utilisé la méthodologie de surface de réponse de Box Behnken pour optimiser les paramètres réactionnels de la synthèse d' α -aminophosphonates via une réaction de Kabachnik-Fields en un seul pot catalysée par le kaolin naturel³⁴

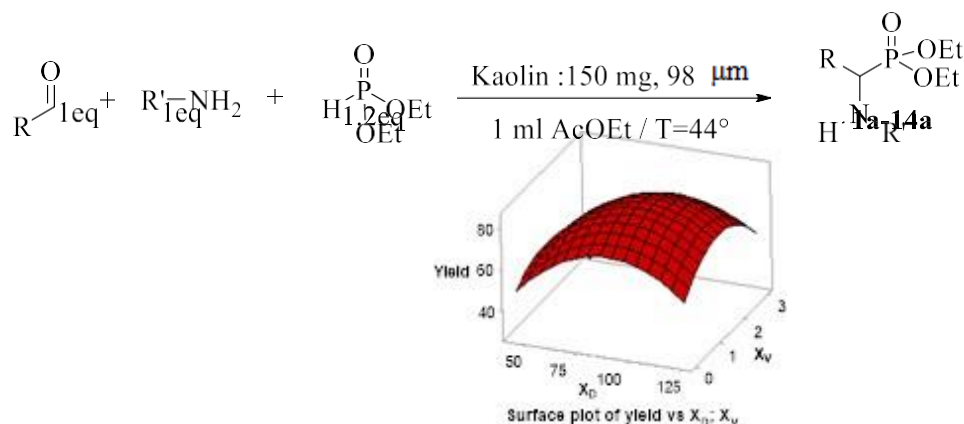


Schéma 3 : Synthèse des α -aminophosphonates catalysée par le kaolin naturel.

Les plans d'expériences ont été également employés dans le domaine des traitements des eaux ; récemment l'équipe de *bendjeffal*³⁵ a utilisé un plan factoriel fractionnaire pour éliminer le méthyl violet 10B de l'eau par adsorption sur un matériau composite de Nitrate ferrique et des fibres de *Luffa Cylindrica*.

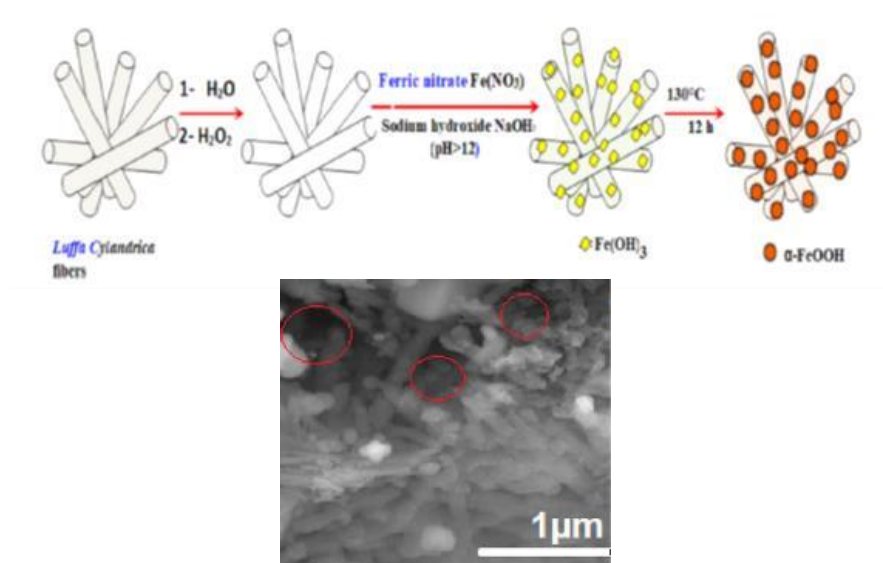


Figure 8 : Étapes de préparation du composite α -FeOOH@Luffa à partir de fibres de *Luffa Cylindrica* et de nitrate ferrique en milieu alcalin

I-I-2 Conclusion :

En chimie, les plans d'expériences constituent des instruments fondamentaux pour l'optimisation des processus, la modélisation des interactions entre les facteurs, ainsi que pour la réduction du nombre d'expérimentations requises, tout en garantissant l'obtention de résultats précis. Ils facilitent l'exploration efficace de l'impact de plusieurs variables sur une ou plusieurs réponses, tout en prenant en considération les ressources limitées.

Le plan Box-Behnken constitue une méthode particulièrement efficace pour les recherches nécessitant une exploration approfondie des interactions entre les différents facteurs. Ce plan s'inscrit dans la catégorie des plans de surface de réponse, élaboré spécifiquement pour les recherches où la réponse est affectée par plusieurs variables indépendantes. Il présente les avantages suivants :

- ❖ *Efficacité expérimentale* : Le plan Box-Behnken permet de réduire le nombre d'expériences requises en comparaison avec d'autres conceptions expérimentales, telles que les plans factoriels complets. Il s'avère particulièrement bénéfique dans les situations où les ressources sont restreintes.
- ❖ *Facteur de configuration* : À la différence d'autres types de plans expérimentaux tels que le plan composite central, le plan Box-Behnken ne comprend pas de points situés aux extrémités de la plage expérimentale. Il met l'accent sur les éléments fondamentaux et les combinaisons d'interactions, ce qui permet de diminuer le risque d'expérimentations dans des conditions extrêmes.
- ❖ *Applications en chimie*: Ce cadre est couramment employé pour l'optimisation de procédés complexes, tels que la synthèse chimique, l'analyse des mélanges, ainsi que les réactions catalytiques. Par exemple, cet outil peut être utilisé pour établir les conditions optimales en matière de température, de concentration et de temps de réaction, dans le but de maximiser le rendement chimique ou la pureté d'un produit.
- ❖ *Modélisation robuste* : Cette approche permet l'élaboration de modèles quadratiques fiables, aptes à prédire les réponses dans une variété de conditions expérimentales, ce qui facilite les interprétations et les processus d'optimisation.

References :

1. J.F. Box, R.A. Fisher., *the life of a scientist*, New York, Wiley, 512p, (1978).
2. F. Yates., *Biometrics* 20 (1964) 307-321,
3. R.A. Fisher., *Statistical methods for research workers*, Edinburgh, Oliver and Boyd, p239, (1925).
4. D.J. Finney, *J. Agric. Sci* 36 (1946) 184-191.
5. R.L. Plackett., J.P. Burman., *Biometrika* 33 (1946) 305-325.
6. G.E. P. Box., *Biometrika* 39 (1952) 49-57.
7. G.E.P. Box, K.B. Wilson *Journal of Statistical* 13 (1951) 1-45.
8. J. J. ROUSSELLE, *Les contours actifs, une méthode de segmentation application à l'imagerie médicale*, thèse de doctorat, université François Robelais, (2003).
9. M. Myers., D. C. Montgomery., *Response Surface Methodology: Process and Product Optimization using Designed Experiments*, 2nd edition, Wiley-VCH, (2002).
10. Rodrigues, V.M., et al. A Scoping Review of the Last 10 Years. *Nutriments*, 11 (2019) 1634.
11. Montgomery, D. C. *Design and Analysis of Experiments*. John Wiley & Sons (2017).
12. S. Karam., *Application de la méthodologie des plans d'expérience et de l'analyse de données à l'optimisation des processus de dépôt*, Université de Limoges, thèse de doctorat, (2004).
13. J. Goupy, L. Creighton., *Introduction aux plans d'expériences*, 3^{ème} édition, Dunod, (2006).
14. J. J. Daudin, C. Duby, *coordonneurs, techniques mathématiques pour l'industrie agroalimentaire*, collection sciences et techniques agroalimentaires, édition Tec et doc, Paris, Lavoisier, (2002).
15. G. Sadoet, M.C. Sado, *les plans d'expériences de l'expérimentation à l'assurance qualité*, nouvelle, édition AFNOR, Paris, (2000).
16. J. Goupy., *pratiquer les plans d'expériences, l'usine nouvelle*, Dunod, Paris, (2005)
17. J. L. Goupy, *revue de statistique appliquée*, 38 (1990) 5-44.
18. J. Goupy. *Plans d'expériences pour surfaces de réponse*, Paris, Dunod, (1999).
19. R. Linder., *les plans d'expériences, un outil indispensable à l'expérimentateur*, presses de l'école nationale des ponts et chaussées, Paris, (2005).

20. D.H. Doehlert., Appl. Stat.,19 (1970) 231.
21. K. G. Roquemore. *Technometric*,18 (1976) 419-423.
22. Box, G. E. P., & Behnken, D. W. *Technometrics*, 4 (1960) 455-475.
23. Myers, R. H., Montgomery, D. C., & Anderson-Cook, C. M. (2016). *Response surface methodology: process and product optimization using designed experiments*. John Wiley & Sons.
24. V. Cohen. 37 (1989) 17-45.
25. J. Goupy., *modélisation par les plans d'expériences*, technique de l'ingénieur, R275
26. J. Goupy. *Les plans d'expérience*, revue modula,34 (2006) 74-116.
27. G. Mozzo. *Revue des statistiques appliquée*. 38 (1990) 23-34.
28. D.G.P. G Hanrahan, J Zhu, S Gibani, *Chemometrics and Statistics / Experimental Design*, Elsevier Ltd. (2005) 672–675.
29. T.K. Gündođdu, řem Deniz, G. alıřkan, E.S. řahin, N. Azbar, Experimental design methods for bioengineering applications, Crit. Rev. Biotechnol. 36 (2016) 368–388.
30. S. Bell, *Experimental Design*, Elsevier Ltd. (2009) 672–675.
31. Ryan, B. F., Ryan, T. A., & Joiner, B. L. (2005). *Minitab Student Version 14 for Windows*. Cengage Learning.
32. S. Raissi, R.E. Farsani, Statistical process optimization Through multi-response surface methodology, *World Acad. Sci. Eng. Technol.* 39 (2009) 280–284.
33. A. Mulay, V.K. Rathod, *Journal of the Indian Chemical Society* 99 (2022) 100573.
34. M. Boukachabia, S. Guezane-Lakoud, H. Bendjeffal, M. Haffas, *React. Chem. Eng.*, 9 (2024) 1164-1172
35. R. Diaf, H. Bendjeffal, A. Djebli, H. Mamine, T. Metidji, H. Bekakria, Z. Hattab, Y. Bouhedja, *Chemistry Africa*, 5 (2022) 2031–2048,

Première partie

Chapitre II

Les anhydrides carboxyliques : des intermédiaires clés pour l'élaboration de molécules complexes.

I-II-1 Introduction :

Les anhydrides carboxyliques sont des réactifs électrophiles incontournables en synthèse organique. Leur réactivité élevée en fait des agents d'acylation privilégiés, permettant l'introduction efficace de groupes acyles dans une grande variété de molécules.

Ces composés jouent également un rôle central dans la préparation de nombreux produits à haute valeur ajoutée, tels que les produits pharmaceutiques, les arômes et les polymères. En tant qu'intermédiaires clés dans de nombreuses réactions chimiques, les anhydrides contribuent à l'élaboration de matériaux innovants et de molécules complexes¹⁻⁴.

I-II-2 Structure et propriétés chimiques des anhydrides :

Les anhydrides carboxyliques sont des composés organiques caractérisés par la présence de deux groupes acyle (RCO-) liés par un atome d'oxygène. Cette structure leur confère une réactivité élevée due à la polarisation de la liaison carbonyle (C=O) et à l'effet attracteur d'électrons de l'atome d'oxygène central⁵⁻⁶.

Les anhydrides symétriques, dans lesquels les deux groupes acyle sont identiques, sont généralement plus réactifs que les anhydrides asymétriques, où les groupes acyle sont différents. Cependant, les anhydrides cycliques, présentent une réactivité particulière en raison de leur structure en anneau⁷.

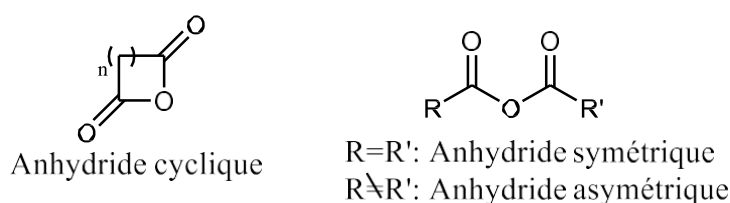


Figure 1 : Structure générale des anhydrides carboxyliques.

La forte polarisation de la liaison carbonyle (C=O) confère aux anhydrides un caractère électrophile prononcé. Cette caractéristique les rend réactifs vis-à-vis des nucléophiles, permettant ainsi la formation d'amides, d'esters et de thioesters par des réactions d'acylation⁸.

I-II-3 Synthèse des anhydrides carboxyliques :

La synthèse des anhydrides carboxyliques constitue un axe de recherche majeur en chimie organique. Leur rôle central dans des réactions telles que : l'acylation et la polymérisation, les rend indispensables dans l'industrie chimique, pharmaceutique et des matériaux. Les chercheurs s'efforcent continuellement de développer de nouvelles méthodes de synthèse plus efficaces et sélectives. Si les méthodes classiques de synthèse des anhydrides reposent principalement sur des réactions de déshydratation, cet aperçu bibliographique se concentrera sur les avancées récentes en matière de catalyse pour l'obtention de ces composés.³²⁻³⁴

Jang et coll ont présenté une méthode simple et efficace pour la synthèse d'anhydrides carboxyliques symétriques à partir de chlorures d'acyle dans le *N, N*-diméthylformamide (DMF) en utilisant la poudre d'indium (In) comme catalyseurs⁹. Cette approche permet d'éviter l'utilisation de conditions réactionnelles drastiques et de minimiser la formation de sous-produits, **schéma 1**.

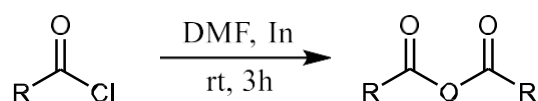


Schéma 1 : Synthèse des anhydrides symétrique catalysé l'indium.

Une nouvelle méthode de synthèse d'anhydrides carboxyliques symétriques a été mise au point en utilisant le sulfate de zirconium comme catalyseur¹⁰. Cette approche, qui s'effectue dans des conditions douces et sans solvant, offre une alternative plus verte aux méthodes classiques, **schéma 2**.

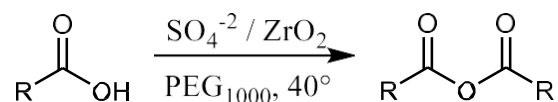


Schéma 2 : Conversion d'acides carboxyliques en anhydrides carboxyliques catalysée par $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2/\text{PEG-1000}$.

De même, le zinc métallique a été employé pour la synthèse des anhydrides à partir de chlorures d'acyle en présence de DMF. Un mécanisme impliquant l'insertion réductrice du zinc (0) dans la liaison C–Cl d'un intermédiaire iminium de type *Vilsmeier* en tant qu'étape cruciale est également proposé¹¹, **schéma 3**.

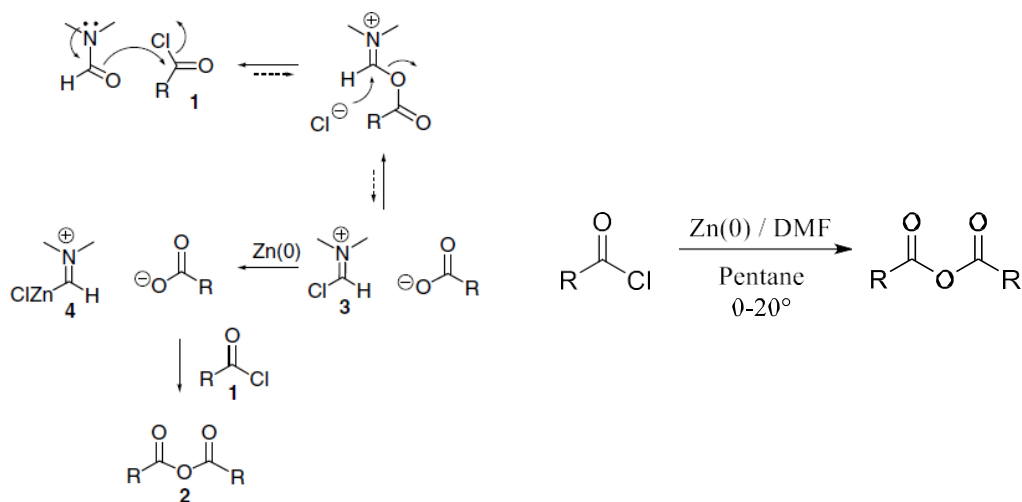


Schéma 3 : Synthèse des anhydrides carboxylique catalysé par Zn (0) /DMF :

Une méthode économique et respectueuse de l'environnement pour la synthèse d'anhydrides symétriques a été développée par *McCallum et Barriault*¹². En utilisant du DMF, du tétrabromométhane (CBr₄) et une source lumineuse LED UVA (365 nm). Cette méthode, qui combine simplicité et efficacité, ouvre de nouvelles perspectives pour la préparation de composés carbonylés, **schéma 4**.

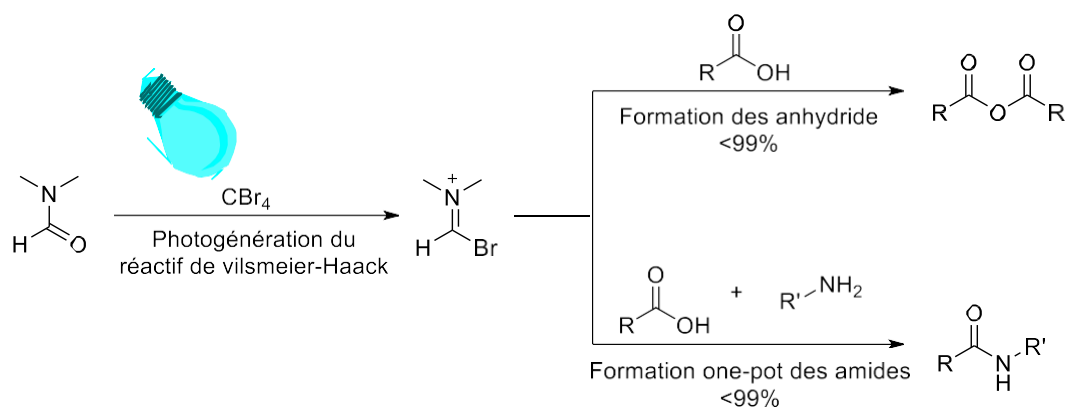


Schéma 4 : Formation des anhydrides symétrique sous l'action de LED UVA (365 nm).

Récemment, des anhydrides carboxyliques mixtes ont été obtenus directement à partir de 1,3-butadiène et d'acides carboxyliques par catalyse homogène au palladium¹³. Dans des

conditions de télomérisation, les anhydrides 3,8-nonadiénoïques mixtes sont formés en une seule étape avec des rendements pouvant atteindre 82 %, voir **schéma 5**.

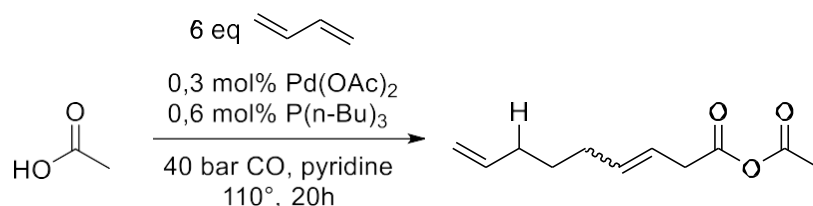


Schéma 5 : télomérisation de 1,3-butadiène et d'acides carboxyliques catalysée par le palladium.

Les MOFs (Metal-Organic Frameworks) ont attiré une attention considérable en tant que nouvelle catégorie de matériaux cristallins et poreux ; leurs utilisations en chimie organique ont été explorées dans diverses applications. En 2018 *Mokhtari et coll* ont préparé une série d'anhydrides symétriques à partir des aldéhydes aromatiques et en présence de $\text{Cu}_2(\text{BDC})_2(\text{DABCO})$ comme catalyseur hétérogène ; ce dernier a été réutiliser quatre fois sans perte d'activité¹⁴, **schéma 6**.

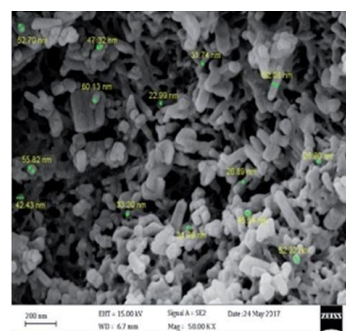
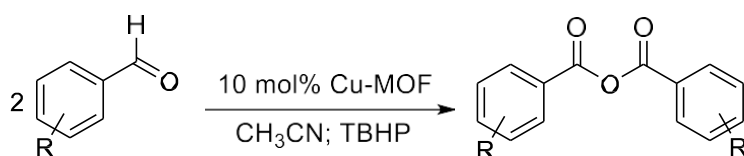


Image MEB du Cu-MOF

Schéma 6 : Synthèse d'anhydrides catalysée par $\text{Cu}_2(\text{BDC})_2(\text{DABCO})$ via activation de la liaison C–H aldéhydique.

Les fonctionnalisations des liaisons C–H conduit à la préparation en une seule étape d'un certain nombre de motifs synthétiques précieux, souvent difficiles à préparer par des méthodes conventionnelles. Dans ce contexte, *Yu et coll* ont synthétisé des anhydrides cycliques via carbonylation d'acides aliphatiques en utilisant le hexacarbonyl de molybdène $\text{Mo}(\text{CO})_6$ comme source de monoxyde de carbone solide et un ligand bidenté coordonné au palladium¹⁵,

schéma

7.

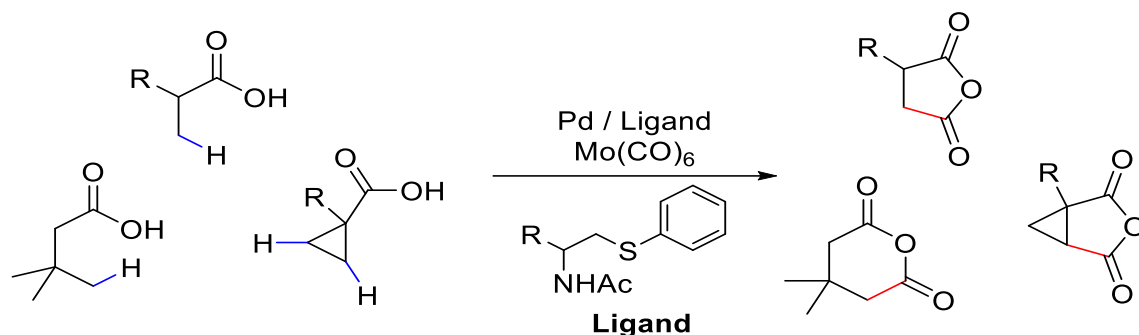


Schéma 7 : synthèse des anhydrides par une carbonylation

Une autre méthode efficace et douce pour la synthèse d'anhydrides isatoïques substitués a été développée par l'équipe de *Guan*. Cette réaction, catalysée par le palladium, permet la fonctionnalisation directe d'anilines N-alkylées et tolère une large gamme de groupes fonctionnels¹⁶.

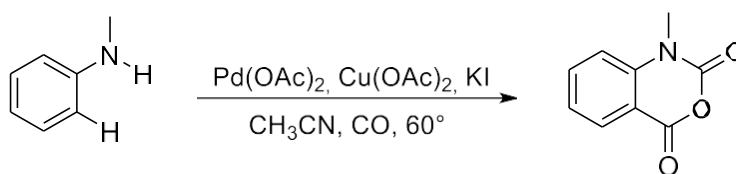


Schéma 8 : Synthèse d'anhydrides isatoïques.

Récemment, l'équipe de *Waldvogel* a proposé une synthèse électrochimique d'anhydrides symétriques, une alternative plus verte aux méthodes conventionnelles, qui évite l'utilisation de réactifs déshydratants et s'appuie sur des matériaux d'électrodes peu coûteux et respectueux de l'environnement¹⁷, schéma 9.



Schéma 9 : Synthèse électrochimiques d'anhydrides symétriques.

En utilisant le DABCO comme catalyseur, *Lee et coll* ont développé une méthode efficace pour transformer des amides activés, tels que les N-benzoylsaccharines et les benzamides N-Boc, en anhydrides symétriques ou asymétriques par hydrolyse. La rupture de la liaison C-N a été identifiée comme l'étape clé de cette transformation¹⁸

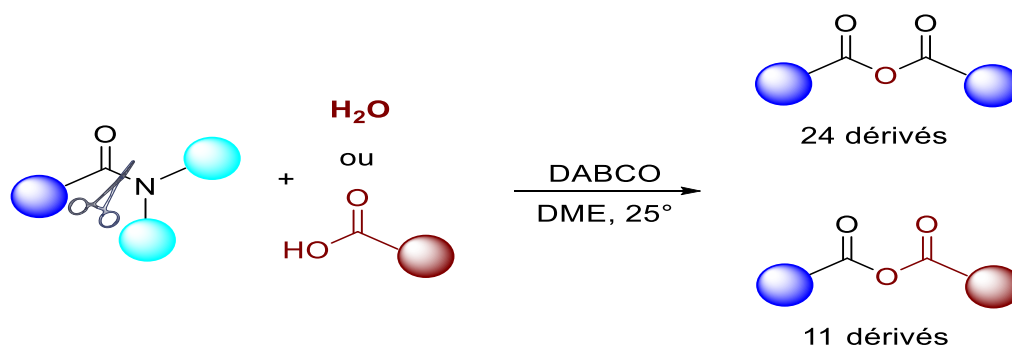


Schéma 10 : Synthèse d'anhydrides symétriques et asymétriques à partir d'amides activés

I-II-4 Réactivité des anhydrides :

Les anhydrides d'acide sont des réactifs polyvalents en synthèse organique, utilisés pour préparer des amides, des esters et des acides carboxyliques. Leur réactivité, intermédiaire entre celle des chlorures d'acyle et des esters, est modulable par la nature de leurs substituants. Bien que moins réactifs que les chlorures d'acyle, les anhydrides réagissent avec une variété de nucléophiles, tels que l'eau, les alcools et les amines.

A. Hydrolyse des anhydrides :

L'hydrolyse des anhydrides est une réaction chimique courante et importante en synthèse organique. Elle consiste en la rupture de la liaison carbone-oxygène (C-O) d'un anhydride d'acide par l'eau, conduisant à la formation de deux molécules d'acide carboxylique¹⁹.

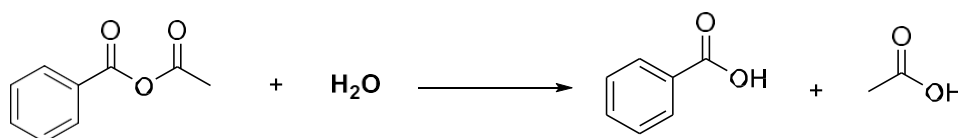


Schéma 11: Hydrolyse d'un anhydride asymétrique.

B. Réaction d'esterifications et d'amidations:

Les esters et les amides sont des composés organiques très répandus, présents dans de nombreux produits naturels (huiles, graisses, parfums) et utilisés dans de nombreuses applications industrielles (solvants, plastifiants, parfums). Ces deux dérivés résultent de la

réaction des anhydrides carboxyliques avec les alcools et les amines²⁰⁻²¹. *Rajput et Patil* ont mis au point un protocole simple et efficace pour obtenir des succinimides à partir d'anhydride succinique et d'amines. Cette méthode repose sur l'utilisation du bromure de zinc ($ZnBr_2$) comme catalyseur et de l'hexaméthylidisilazane (HMDS) comme base, en milieu benzénique²².

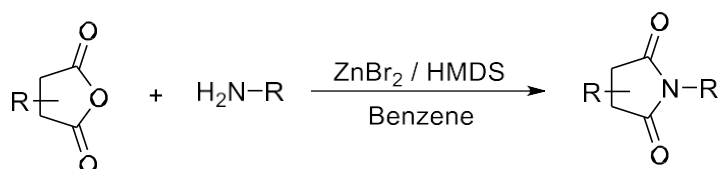


Schéma 12 : Synthèse des succinimides.

Les succinimides sont des intermédiaires essentiels dans la synthèse de nombreuses molécules bioactives. Par exemple, la thalidomide, malgré son histoire controversée, a été obtenue en une seule étape en utilisant l'anhydride succinique et une quantité catalytique de DMAP, sous irradiation micro-ondes²³.

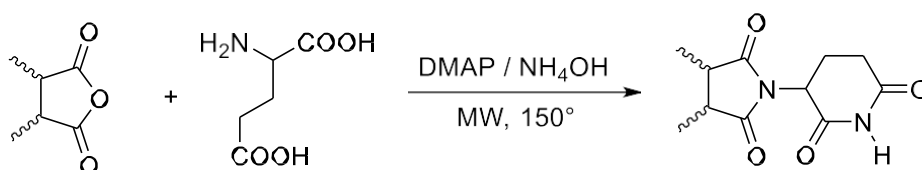


Schéma 13 : Synthèse de la thalidomide et de ses analogues.

L'acylation des sulfamides par des anhydrides est une réaction simple et efficace pour introduire une grande variété de groupes acyles sur un atome d'azote de sulfamide. Cette réaction est largement utilisée en synthèse organique et en chimie médicinale pour préparer des composés possédant des propriétés spécifiques. Les travaux de *Bougheloum et all* ont démontré l'efficacité des hétéropolyacides de type Dawson pour catalyser la réaction d'acylation entre des sulfamides et des anhydrides acycliques. Cette méthode, réalisée dans l'acétonitrile à reflux, s'est avérée particulièrement performante pour la synthèse de N-acylsulfonamides, offrant des rendements élevés en des temps de réaction réduits²⁴.

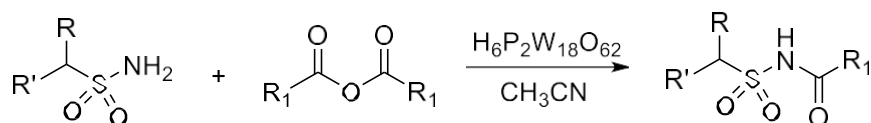


Schéma 14 : Acylation des sulfamides en présence de $H_6P_2W_{18}O_{62}$ comme catalyseur.

C. Réaction de dédoublement cinétique enzymatique des alcools racémiques :

Le dédoublement cinétique enzymatique est une technique utilisée en chimie organique pour séparer un mélange racémique en ses deux énantiomères purs. Cette méthode exploite la sélectivité des enzymes pour un énantiomère par rapport à l'autre. L'anhydride succinique en combinaison avec la lipase PFL, s'est révélé être un système efficace pour le dédoublement cinétique d'un alcool primaire à chiralité axial, le 3-(tert-butylcyclobutylidène) éthanol²⁵ ; Ce protocole a permis d'obtenir l'alcool résiduel avec un excès énantiomérique de 89 % et une conversion de 77 %.

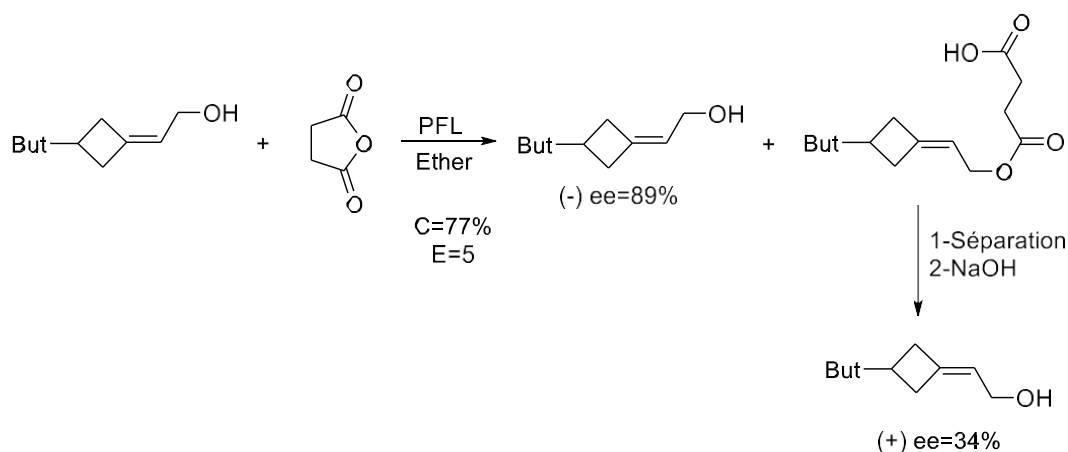


Schéma 15 : Estérification lipasique du 3-(tert-butylcyclobutylidène) éthanol

L'anhydride succinique s'est révélé être un réactif efficace pour le dédoublement cinétique d'alcools hétérocycliques à chiralité centrale, tel que le chroman-4-ol. En utilisant la PCL comme biocatalyseur et en travaillant sous ultrasons ou micro-ondes, *Zouioueche et coll* ont obtenu le chroman-4-ol avec un excès énantiomérique de 99%, démontrant ainsi l'efficacité de cette approche pour la résolution d'alcools chiraux complexes²⁶.

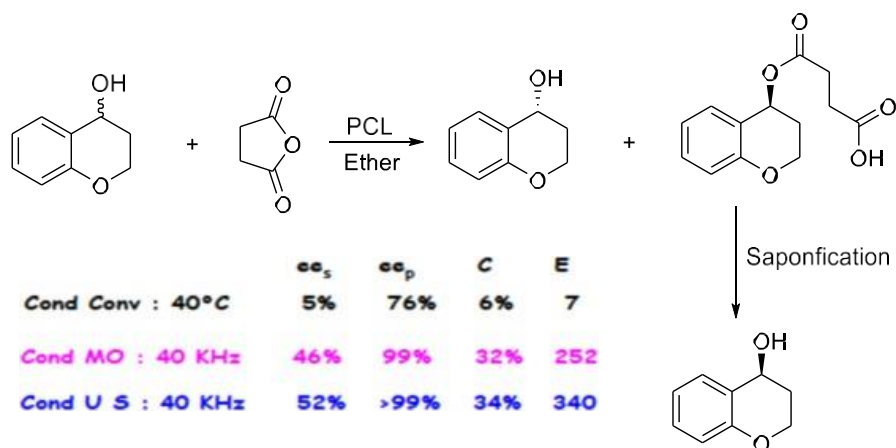


Schéma 16 : Dédoublement cinétique du 4-chromanol sous Microondes/ultrasons.

D. Réaction de désymétrisation :

La désymétrisation des composés méso pour obtenir des produits chiraux s'est révélée être une approche puissante en synthèse asymétrique, car elle permet de générer plusieurs centres stéréogènes en une seule étape de rupture de symétrie. Dans ce cadre, la désymétrisation des anhydrides cycliques méso a suscité un intérêt croissant ces dernières années, aboutissant à la formation de produits optiquement actifs, qui sont des éléments clés, notamment en raison de leur rôle d'intermédiaires dans la synthèse de produits naturels et de substances bioactives²⁷.

Nagao et coll ont fait réagir l'anhydride méso-2,4-diméthylglutarique (1) avec deux équivalents de (4*R*) -4-méthoxycarbonyl-1,3-thiazolidine-2-thione (2) pour donner le diamide correspondant (3). Ce dernier, lors d'une aminolyse avec de la pipéridine, a fourni les diamides (4) et (5) avec un rendement de 66 % et un rapport de 97,5 : 2,5 (Schéma 17). La recristallisation avec dichlorométhane / éther de pétrole a permis d'obtenir le produit majoritaire (4) sous forme optiquement pure²⁸.

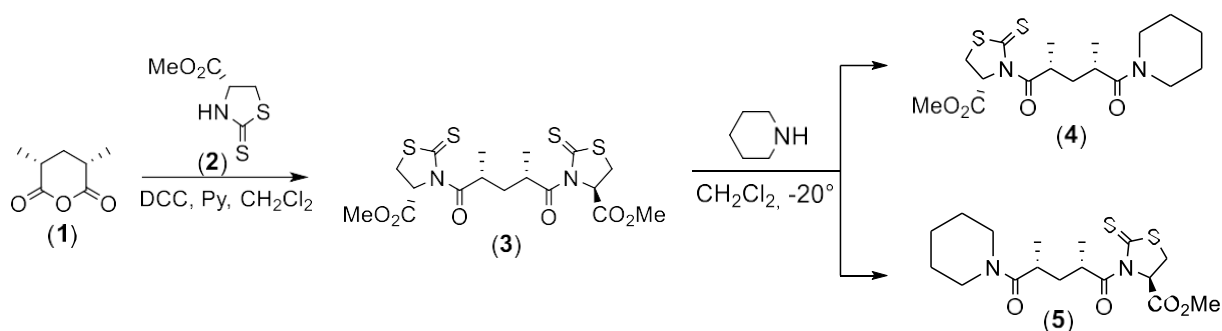


Schéma 17 : Désymétrisation de l'anhydride méso-2,4-diméthylglutarique.

Récemment, notre équipe de recherche a réalisé une ouverture de cycle hautement régiosélective et énantiosélective de l'anhydride itaconique dans des conditions douces, en utilisant la *lipase de Pseudomonas cepacia* comme catalyseur. Cette réaction a été effectuée en une seule étape, a permis d'obtenir une variété d'itaconates monoesters avec un rendement de 100%, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour la synthèse de produits chimiques fins à partir de ressources renouvelables²⁹.

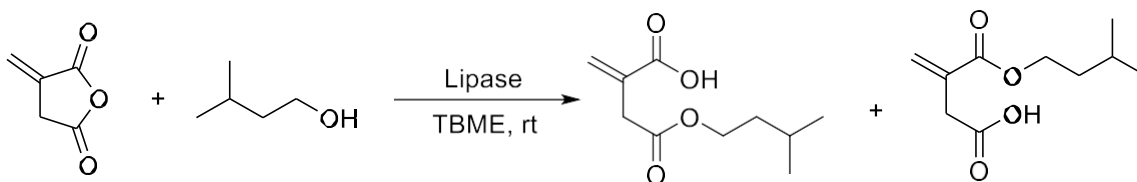


Schéma 18 : Régio-isomère d'esters mono-itaconates par ouverture enzymatique de l'anhydride itaconique.

De même, *Ferraboschi* et son équipe ont élaboré une synthèse efficace du monoéthyl-itaconate par ouverture régiosélective de l'anhydride itaconique catalysée par l'enzyme PFL³⁰. Cette réaction a fourni le produit désiré avec un rendement de 60%, qui a ensuite été transformé en β -méthylène lactone, **schéma 19**.

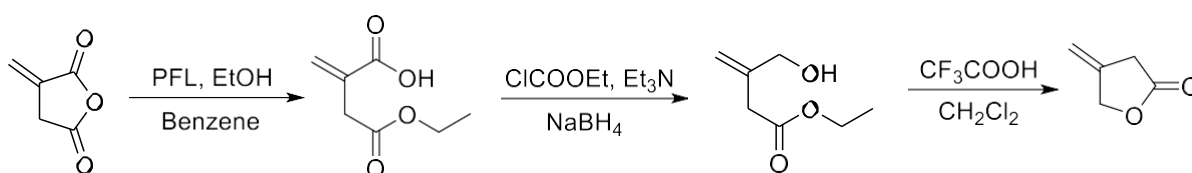


Schéma 19 : Synthèse de la β -méthylène lactone.

E. Autre utilisation des anhydrides carboxyliques :

Les anhydrides, notamment l'anhydride phtalique et l'anhydride maléique, jouent un rôle crucial dans la polymérisation industrielle, donnant naissance à des polyesters, polyamides et époxydes. Ces polymères trouvent de nombreuses applications dans la fabrication de plastiques, de fibres et de revêtements. Dans une étude récente, Wang et son équipe ont démontré la faisabilité de produire du 1,4-butanediol par hydrogénation sélective de l'anhydride maléique en une seule étape dans un réacteur à lit fixe, en utilisant un catalyseur 2Re/CuZnZr. (Voir **figure 2**)³¹.

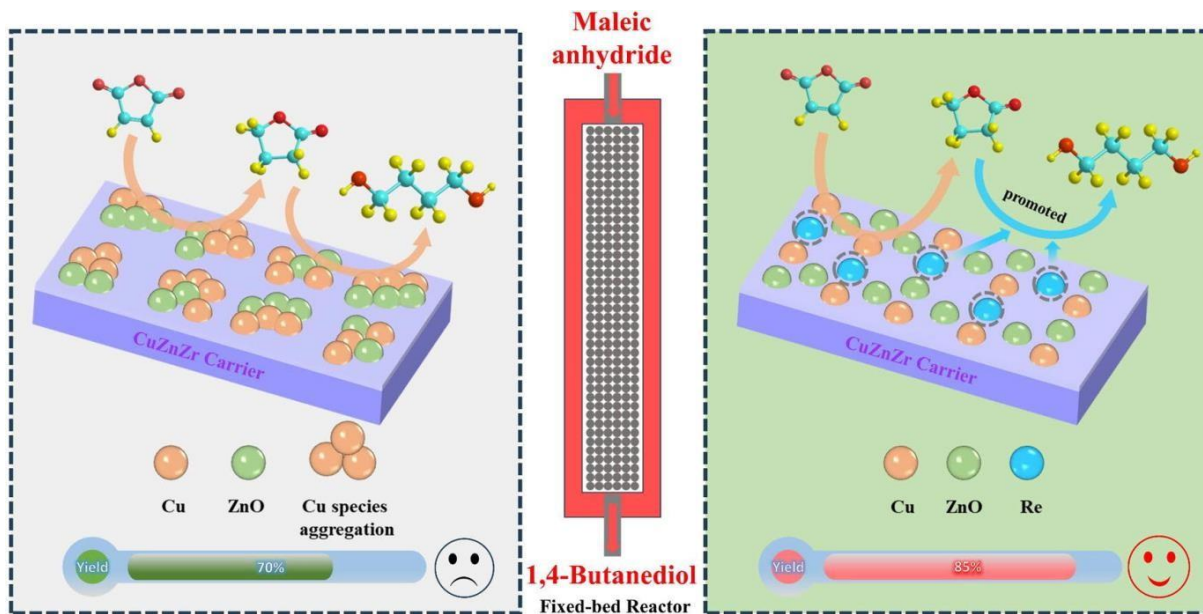


Figure 2 : Synthèse du 1,4-butanediol à partir de l'anhydride maléique

I-II-5 Conclusion :

Les anhydrides sont au cœur de nombreuses innovations dans les secteurs industriels et pharmaceutiques. Leur capacité à faciliter des réactions complexes et à contribuer à la synthèse de produits à haute valeur ajoutée les rend indispensables dans la recherche et le développement de nouvelles technologies. À travers les études de cas spécifiques ; l'importance des anhydrides dans la synthèse de composés organiques est clairement mise en évidence, soulignant leur rôle essentiel dans le progrès scientifique et technologique.

References :

1. M. Isaka, S. Palasarn, S. Sommai, P. Laksanacharoen, K. Srichomthong, *Nat. Prod. Res.*, 13 (2018) 1506-1511.
2. L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Adv. Synth. Catal.* 346 (2004) 1665–1668
3. K. Murayama, S. Suzuki, Y. Kojima, H. K, H. Ito, S. Ogoe, M. Okamoto, *J Wood Chem Technol*, 38 (2018) 224-232.
4. J-B. Johnson, T. Rovis, *Accounts of Chemical Research*, 41 (2008) 327-338.
5. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, (2012). *Organic Chemistry. Oxford University Press.*
6. J. March, (2013). *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (7th ed.). *Wiley.*
7. M. B. Smith, J. March, (2007). *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (6th ed.). *Wiley-VCH.*
8. F. A. Carey, R. J. Sundberg, (2007). *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reactions and Synthesis* (5th ed.). *Springer.*
9. J-G. Kim, D. O. Jang, *Bull. Korean Chem. Soc.* 30 (2009) 27-28.
10. Y- L. Hu, X.-E. Zhao, M. Lu, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 25 (2011) 255-262.
11. A. Serieys, C. Botuha, F. Chemla, F. Ferreira, A. Pérez-Luna, *Tetrahedron Lett*, 49 (2008) 5322–5323.
12. T. McCallum, L. Barriault. *J. Org. Chem.* 80 (2015) 2874–2878.
13. K. Hares, D. Vogelsang, C-S. Wernsdörfer, D. Panke, D. Vogt, T. Seidensticker, *Catal. Sci. Technol.*, 12 (2022) 3992.
14. Z. Ahmadzadeh, J. Mokhtari, M. Rouhani, *RSC Adv.*, 8 (2018) 24203.
15. Z. Zhuang, A-N. Herron, J-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 60 (2021) 16382-16387.
16. Z-H. Guan, M. Chen, Z-H. Ren, *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 17490–17493.
17. A-P. Haring, D. Pollok, B-R. Strucker, V. Kilian, J. Schneider, S-R. Waldvogel, *Chemistry Open* 11 (2022) e202200059
18. I-A. Bashir, S. Lee, *J. Org. Chem.* 88 (2023) 6159–6167.
19. J. March, M.B. Smith, (2013), *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th ed., *Wiley.*
20. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, (2012), *Organic Chemistry*, 2nd ed., *Oxford University Press.*

21. J. Otera, J. Nishikido (2010), Esterification: Methods, Reactions, and Applications, 2th ed., Wiley.
22. P. Y. Raddy, S. Kondu, T. Toru, Y. Ueno, *J. Org. Chem.*, 62 (1997) 2652-4
23. N. P. Shetgiri, B. K. Nayak, *Indian J Chem B Org.*, 44 (2005) 1933.
24. C. Bougheloum, C. Barbey, M. Berredjem, A. Messalhi, N. Dupont, *J. Mol. Struct.* 1041 (2013) 6-15.
25. J.-C. Fiaud, R. Gil, J.-Y. Legros, L. Aribi-Zouioueche, W. A. König, *Tetrahedron Lett.* 33 (1992) 6967 -6970.
26. N. Melais, M. Boukachabia, L. Aribi-Zouioueche, O. Riant, *Bioprocess Biosyst. Eng.* 38 (2015) 1579–1588.
27. I. Atodiresei, I. Schiffers, C. Bolm, *Chem. Rev.* 107 (2007) 5683-5712.
28. Y. Nagao, T. Inoue, E. Fujita, S. Terada, M. Shiro, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 132.
29. N. Braïa, M. Merabet-Khelassi, Ma. Toffano, R. Guillot, L. Aribi-Zouioueche, *Org. Biomol. Chem.*, 20 (2022) 2693-2703.
30. P. Ferraboschi, P. Grisenti, A. Manzocchi, E. Santaniello, *Tetrahedron: Asymmetry*, 5 (1994) 691-698
31. T. Zhang, X. Li, J. Sun, X. Zhang, M. Qiao, H. Wang, B. Zong, *Journal of Catalysis*, 433 (2024) 115469.
32. Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (2007). *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reactions and Synthesis* (5th ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-44899-2>
- 33 March, J., & Smith, M. B. (2007). *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (6th ed.). Wiley-Interscience.
- 34 Wang, L., Zhao, Y., & Chen, D. (2024). *Visible-light-driven synthesis of symmetric anhydrides via bromine catalysis under mild conditions. Journal of Catalysis*, 428, 77–85.

Première partie

Chapitre III

Les argiles et leurs applications en synthèse organique

I-III-1- Introduction :

Les argiles sont des produits naturels répandus, facilement disponibles et peu coûteux. Tant dans leur état d'origine que dans de nombreuses formes, les argiles sont des matériaux polyvalents. Leur microstructure peut être modifiée pour répondre aux besoins des chimistes afin de promouvoir diverses réactions chimiques.

Les argiles et les argiles modifiées sont utilisées pour catalyser divers types de réactions organiques telles que l'addition de Michael, l'hydrogénation, l'allylation, l'alkylation, l'acylation, les réactions péricycliques, les réactions de condensation, la synthèse d'imines et des hétérocycles, les réactions d'estérification, les réactions de réarrangement/isomérisation, réactions de cyclisation, l'oxydation des alcools, la déshydrogénation, l'époxydation et plusieurs autres.

Les argiles fonctionnent comme des acides de Brønsted et/ou de Lewis, ou comme des bases. Les argiles aux propriétés acides et basiques combinées ont été développées par des simples modifications de procédures. De telles argiles sont utilisées pour catalyser une séquence de réactions dans un seul pot « Réaction one pot ». Des exemples tirés de la littérature récente sont décrits ici.

I-III-2- Définition :

L'argile est une matière rocheuse naturelle à base de silicates ou d'aluminosilicates hydratés de structure lamellaire. Elle provient généralement de l'altération de silicates à charpente tridimensionnelle, tels que les feldspaths. L'argile peut être une matière localement abondante, très diverse, traitée ou raffinée avant emploi. Historiquement, l'argile a été utilisée dans divers métiers, notamment par les potiers, les briquetiers, les maçons, les peintres, les teinturiers, les drapiers, les verriers et les ouvriers céramistes.

I-III-3- Composition des argiles :

Les argiles sont des minéraux composés principalement de silicates d'aluminium hydratés, avec des impuretés telles que le magnésium, le fer, le sodium et le potassium. Leur structure et leurs propriétés varient selon le type d'argile et les conditions de formation. Les argiles sont des minéraux phyllosilicates composés de fines particules de moins de 2 micromètres. Leur structure moléculaire est caractérisée par des feuillets de tétraèdres de silice (SiO_4) et des

octaèdres d'alumine (AlO_6), où la silice et l'alumine sont les composants principaux. Ces feuillets sont maintenus ensemble par des forces de *Van der Waals* et peuvent inclure des cations échangeables entre les couches, ce qui confère aux argiles leur capacité d'échange cationique (CEC)¹

I-III-4- Classifications des argiles :

Les recherches sur les catégories d'argiles sont vastes et couvrent différents aspects allant de leur composition chimique à leurs applications dans divers domaines. Elles ont été classées de différentes manières selon leur composition minéralogique, leur structure cristalline, leur origine et leurs propriétés physico-chimiques. Voici un aperçu des classifications les plus courantes des argiles :

A. Classification Minéralogique :

Les argiles sont principalement classées en fonction de leur composition minéralogique en quatre groupes principaux² :

- ✓ **Kaolinites** : Caractérisées par une structure en feuillets simples, ces argiles sont souvent utilisées dans la fabrication de porcelaine et de papier. Elles sont également appréciées pour leur faible réactivité chimique et leur plasticité relativement faible.
- ✓ **Smectites (Montmorillonites)** : Avec une structure en feuillets doubles et une grande capacité d'échange cationique, les smectites sont très expansives et peuvent absorber de grandes quantités d'eau. Elles sont utilisées dans les boues de forage, comme agents thixotropiques, et dans les barrières géologiques.
- ✓ **Illites** : Moins expansives que les smectites, les illites ont une structure similaire à celle des micas. Elles sont souvent trouvées dans les sols et sont utilisées dans certains produits cosmétiques et de santé.
- ✓ **Chlorites** : Ces argiles sont similaires aux micas en termes de structure mais contiennent des couches de magnésium ou de fer hydroxyde entre les feuillets. Elles sont moins communes dans les applications industrielles mais jouent un rôle important dans certains contextes géologiques et pédologiques.

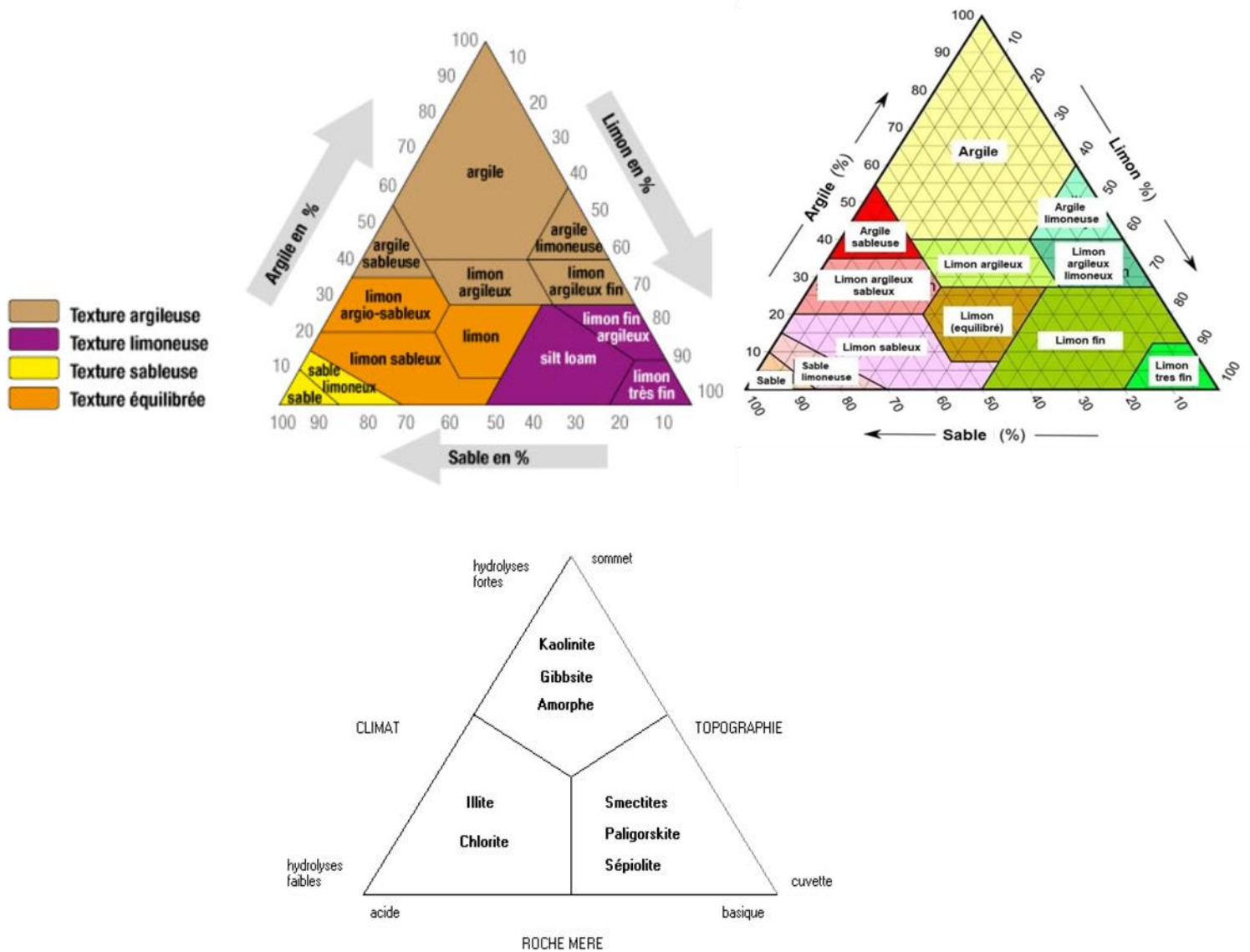


Figure 1 : Classification Minéralogique des argiles

B. Classification selon les propriétés physico-chimiques :

Les argiles peuvent également être classées en fonction de leurs propriétés physico-chimiques telles que la plasticité, la capacité d'échange cationique (CEC) et la réactivité chimique. Ces propriétés sont cruciales pour déterminer l'usage approprié des argiles dans diverses applications industrielles³.

C. Classification Géotechnique :

En ingénierie géotechnique, les argiles sont souvent classées en fonction de leur comportement sous charge, comme les argiles sensibles, expansives ou organiques, qui ont des implications importantes pour la construction et la stabilité des structures⁴.

D. Classification selon la taille des particules :

L'Union Internationale des Sciences du Sol (IUSS) classe les particules d'argile comme ayant un diamètre inférieur à 2 μm . Cette classification granulométrique est utilisée en pédologie pour caractériser la texture du sol⁵.

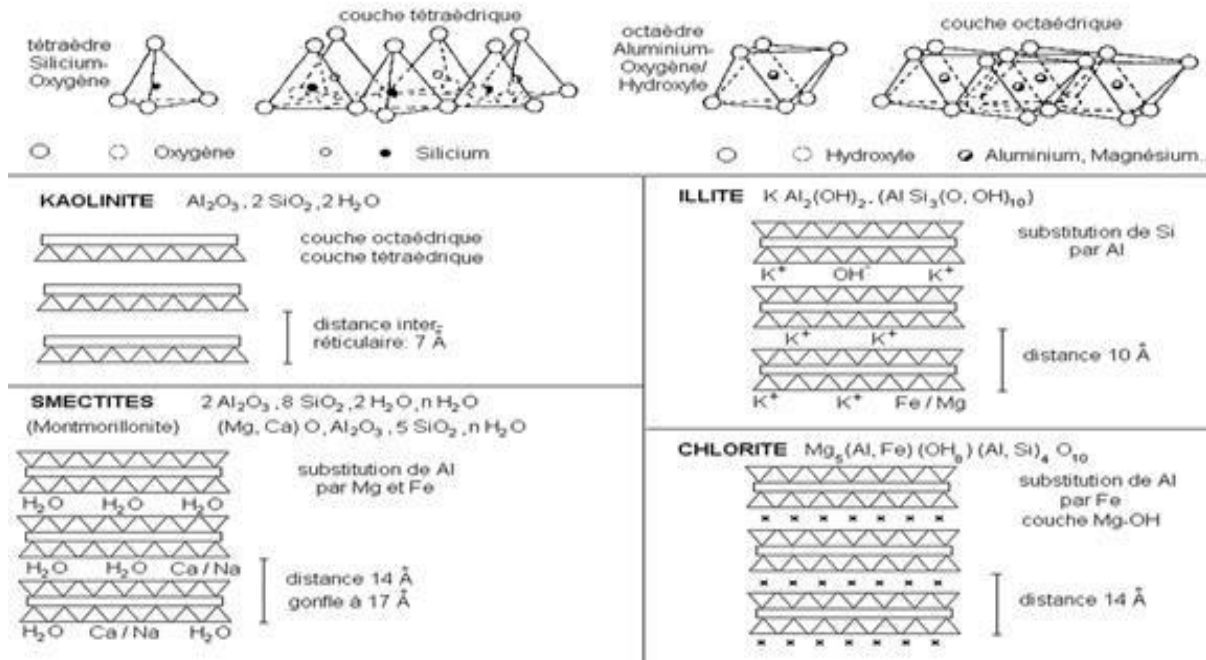


Figure 2 : Classification selon la taille des particules.

I-III-5- Utilisation des argiles en synthèse organique :

Les argiles ont été utilisées dans la catalyse hétérogène du pétrole pour le transformer en essence.⁶ Ces propriétés texturales permettent leur utilisation comme support catalytique pour de nombreuses réactions en synthèse organique (oxydation, déshydratation, addition, alkylation, etc.).⁷ Elles sont également utilisées comme support pour la synthèse des catalyseurs hétérogènes pouvant servir à la dégradation des polluants organiques.⁸

La synthèse des nano composites argiles-oxydes métalliques permet d'obtenir des matériaux d'intérêt catalytique pour les applications industriels tels que le procédé Fenton (procédé électrochimique) et la photo catalyse. Les argiles activées à l'acide sulfurique constituent une gamme de catalyseurs acides particulièrement intéressants. Elles sont utilisées comme catalyseurs pour l'estérification de l'acide stéarique par l'éthanol.⁸

Nous présentons dans les paragraphes suivants un aperçu bibliographique sur les principales réactions en chimie organique catalysées par les argiles :

A. Réaction de Cyclo additions de *Diels-Alder* :

La réaction *Diels-Alder* est un processus de cycloaddition entre un composé à 4 électrons et un autre à 2 électrons. Beaucoup de ces réactions sont assistées ou initiées par des catalyseurs acides, ce qui a permis d'exploiter les argiles, notamment : les montmorillonites, comme catalyseurs acides de Brønsted ou Lewis pour les réactions *Diels-Alder*.

*Dintzner et coll.*⁹ ont découvert que l'argile de Montmorillonite K10 catalyse la réaction hétéro-*Diels-Alder* du 2,3-diméthyl-1,3-butadiène avec l'*o*-anisaldehyde et d'autres dérivés du benzaldéhyde dans le tétrachlorure de carbone pour former des dihydropyranes. Les auteurs ont suggéré qu'après un préchauffe de l'argile à 250 °C, l'effondrement de la structure intérieure de l'argile par extrusion d'eau a conduit à une diminution de l'acidité de Bronsted par augmentation de l'acidité de Lewis responsable de l'activité catalytique de l'argile

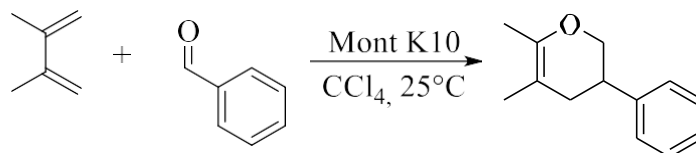


Schéma 1 : Hétéro Diels-Alder de benzaldéhyde.

B. Réaction de *Friedel-Craft* :

La réaction de *Friedel-Craft* est une formation de liaison carbone-carbone très importante dans la synthèse organique, chimie fine, pharmaceutique et parfumerie. C'est une réaction de substitution électrophile de composés généralement aromatiques ou hétéroaromatiques par des groupes alkyles ou acyles catalysés par un certain nombre d'acides de Lewis et de Bronsted sous conditions homogènes ou hétérogènes, le plus souvent dans des conditions homogènes. Les acides les plus utilisés sont AlCl₃, ZnCl₂, SnCl₄, BF₃, FeCl₃, SbCl₅, H₂SO₄, H₃PO₄, etc. Bien que ces acides soient efficaces, ils ne sont pas utilisés en quantités catalytiques, cela pose de sérieux problèmes de manutention, de valorisation et d'élimination des déchets. À cet égard, les réactions de *Friedel-Craft* sont une antithèse des principes de la chimie verte.

-Les argiles et les argiles modifiées ont été utilisées avec succès comme catalyseurs pour les réactions de l'alkylation et l'acylation de *Friedel–Craft*. Dans ce contexte, l'équipe de *Paranjape* a réalisé l'acylation des arènes en utilisant le chlorure de chloroacétyle en présence de la montmorillonite K10 dopé par le Fe^{3+} . Des bons rendements ont été obtenus uniquement avec les dérivés de poly méthyles du benzène, à savoir le durène, mésitylène, *p*-xylène et *m*-xylène¹⁰.

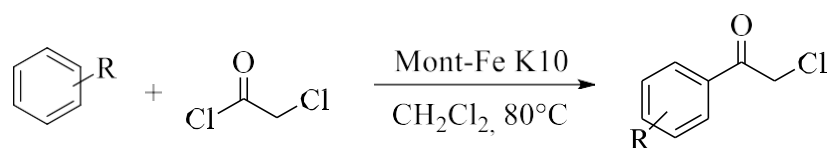


Schéma 2 : Acétylation d'alkyl benzène.

C. Les réactions d'addition :

Dans cette section, nous examinons des exemples de réactions d'addition sur des liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Au cours de la dernière décennie, plusieurs équipes de recherche ont rapporté diverses réactions d'addition efficacement catalysées par les argiles montmorillonites. Ces réactions comprennent l'addition d'allylsilanes aux doubles liaisons C=C et C=O, l'époxydation, l'addition de Michael.

Motokura et ses collègues¹¹ ont observé que l'ajout d'une petite quantité d'eau a induit un effet accélérateur sur l'allylsilylation catalysée par la montmorillonite échangée par des protons, renforçant l'activité catalytique de plus de 60 fois. L'allylsilylation des alcènes aromatiques et aliphatiques s'est achevée en 15 à 60 minutes à 40 °C (voir **schéma3**).

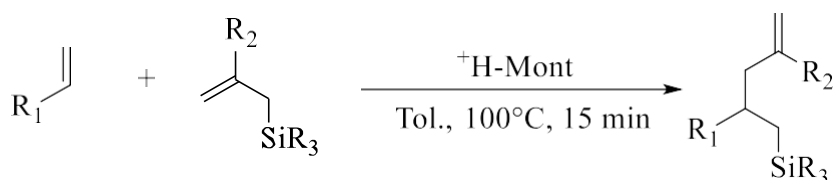


Schéma 3 : Addition des allylsilanes sur des alcènes aromatiques et aliphatiques

Strumfs et ses collaborateurs¹² ont synthétisé des cis-aziridines en faisant réagir des bases de Schiff avec du diazoacétate d'éthyle en présence de montmorillonite K10 comme catalyseur, à température ambiante pendant 2 heures de temps. D'excellents rendements chimiques (82–91 %) ont été obtenus avec une diastéréosélectivité élevée de 99 %, **schéma4**. Parmi divers autres catalyseurs acides tels que H₄W₁₂SiO₄₀, Nafion-H, Amberlist-15 et Nafion-H sur silicium, le K10 s'est avéré être le meilleur catalyseur pour atteindre la plus haute diastéréosélectivité.

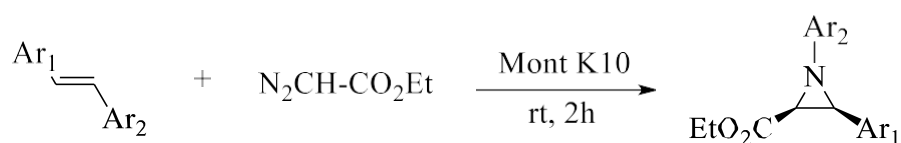


Schéma 4 : Synthèse des aziridines par catalyse avec montmorillonite K10.

D. Réactions de Condensation :

Les réactions formant des liaisons carbone-carbone jouent un rôle crucial dans la synthèse organique, et parmi les nombreuses méthodes développées à cet effet, l'aldolisation occupe une place de choix. Cette réaction peut être catalysée par des acides ou des bases, mais l'utilisation d'une base est privilégiée pour obtenir l'aldol. En raison de leur importance, une attention particulière est portée au développement de procédures respectueuses de l'environnement utilisant des catalyseurs argileux hétérogènes.

L'aldolisation crée un centre chiral dans le produit aldol, offrant ainsi une opportunité de concevoir des procédures de synthèse énantiosélectives en utilisant des catalyseurs chiraux appropriés. Des catalyseurs immobilisés dans des argiles par intercalation ont montré d'excellents résultats. Par exemple, Srivastava et ses collaborateurs¹³ ont rapporté l'utilisation de montmorillonite argile dans laquelle les ions sodium ont été échangés avec du prolium (proline protonée) en traitant l'argile avec du chlorure de prolium dans le méthanol. Le prolium immobilisé agit comme un catalyseur chiral induisant une chiralité dans le carbone asymétrique nouvellement formé de l'aldol (voir **Schéma 5**). Ils ont également constaté que l'hydroxyproline intercalée présentait un comportement similaire.

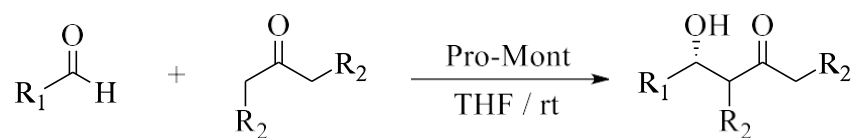


Schéma 5 : Aldolisation énantiosélective.

*Kulkarni et Török*¹⁴ ont rapporté l'utilisation d'une montmorillonite K10 assistée par micro-ondes pour catalyser une réaction à trois composants visant à préparer des quinoléines. Ce système à trois composants comprend un aldéhyde aromatique, de l'aniline ou l'un de ses dérivés, et du phenylacetylene ou l'un de ses dérivés. L'irradiation micro-ondes du mélange réactionnel combiné avec la K10 pendant environ 10 minutes s'est avérée être les conditions optimales pour obtenir les meilleurs rendements chimiques (voir **Schéma6**).

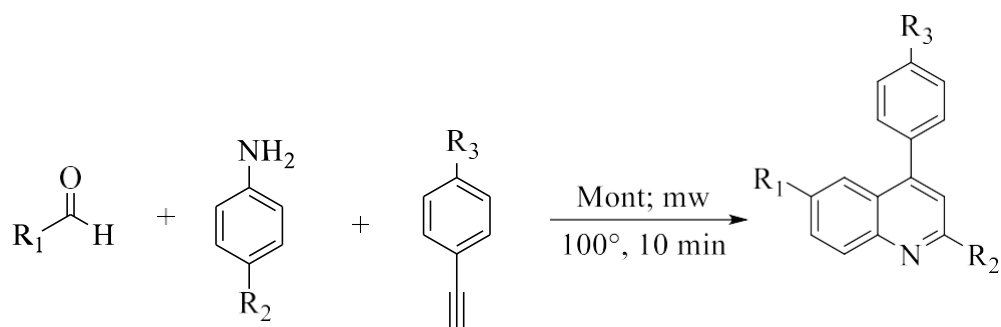


Schéma 6 : Réaction à trois composants pour la préparation de quinoléines

E. Réactions d'estérification :

Les esters représentent une classe cruciale de composés naturels, abondamment présents sous forme d'huiles, de graisses et de cires, et ils jouent un rôle essentiel dans tous les organismes vivants. Leur utilisation s'étend à de nombreux domaines industriels, notamment dans l'alimentation et les carburants, où des esters issus de sources naturelles ou synthétiques sont employés. Plusieurs voies de formation des esters sont disponibles, telles que la réaction d'alcools ou de phénols avec des acides carboxyliques, des anhydrides d'acides carboxyliques ou des halogénures d'acyle, l'addition d'acides carboxyliques aux oléfines, l'addition d'alcools aux cétènes, la substitution des halogénures/tosylates d'alkyle par des carboxylates, la réaction de *Baeyer–Villiger*, etc.

La méthode la plus courante et la plus rapide est l'estérification, une réaction catalysée par un acide entre un acide carboxylique et un alcool, généralement réalisée en milieu homogène. Bien que divers acides de Brønsted puissent servir de catalyseurs, l'acide sulfurique concentré est le plus pratique et le plus couramment utilisé. Cependant, les inconvénients associés à son utilisation, tels que la corrosion, les difficultés de manipulation et d'élimination des déchets, ainsi que les risques environnementaux, sont bien documentés. Cela crée une opportunité propice pour les argiles acides de remplacer ces acides minéraux dangereux dans les processus de formation d'esters, et de nombreuses recherches sont en cours dans ce domaine¹⁵.

L'estérification des acides gras tels que l'acide stéarique, oléique et palmitique, avec des alcools à courte chaîne tels que le méthanol, l'éthanol, le 1-propanol, le 1-butanol et le 2-butanol, a été réalisée en utilisant une série de catalyseurs à base de montmorillonite, notamment le KSF/0, le KP10 et le K10 (voir **Schéma 7**, *Neji et al.*,¹⁶). Les esters ainsi obtenus sont destinés à être utilisés comme biodiesel. Diverses conditions réactionnelles ont été examinées, et il a été constaté que le KSF/0, ayant le pH le plus bas, s'est avéré être le catalyseur le plus efficace. Les rendements étaient presque quantitatifs dans le cas des alcools primaires, mais dans le cas du 2-butanol, l'ester n'a été obtenu qu'avec un rendement de seulement 40 %. Le catalyseur a pu être recyclé deux fois sans perte significative de son activité.

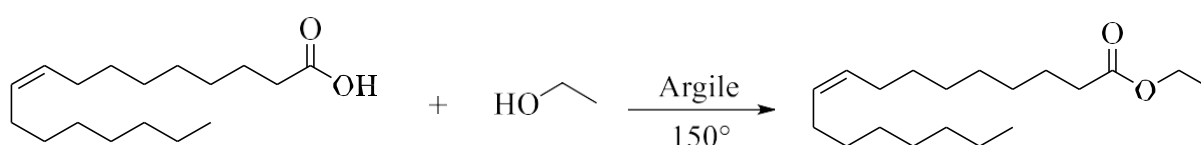


Schéma 7 : Estérification de l'acide oléique.

F. Réactions d'isomérisation :

En raison de leur efficacité et de leur polyvalence, les réactions d'isomérisation catalysées par les argiles sont devenues un sujet de recherche actif dans le domaine de la chimie organique, avec des applications potentielles dans la synthèse de produits chimiques fins, la transformation de la biomasse, et la production de carburants et de produits pharmaceutiques.

Ces réactions peuvent inclure des isomérisations de position, de géométrie ou de fonction, et peuvent impliquer des composés organiques variés tels que les alcènes, les alcynes, les aldéhydes et les cétones.

Les époxydes sont des substrats prometteurs pour l'isomérisation sous différentes conditions. Leur cycle époxyde peut s'ouvrir sous l'influence d'une catalyse acide de type Brønsted ou de Lewis. Le cation résultant peut subir une réorganisation de son squelette par des migrations de liaisons et/ou être sujet à une attaque nucléophile ; par exemple, les di époxydes du (*R*)-(+)-limonène subissent une isomérisation à température ambiante en présence d'argile synthétique K10 calcinée à 100 °C ou de bentonite naturelle, ce qui conduit à la formation des isomères illustrés dans le **schéma8**.

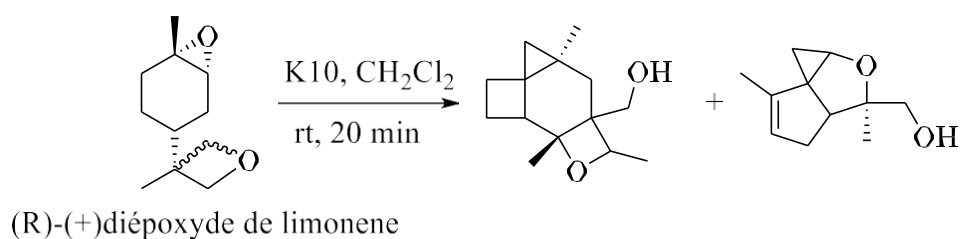


Schéma 8 : Isomérisation du diastéréomère(*R*)- (+) - di époxyde de limonène

Moronta et ses collaborateurs¹⁷ ont examiné l'isomérisation du 1-butène en utilisant de l'argile smectite naturelle (STx-1, USA) échangée avec des ions Al^{3+} , Fe^{3+} , ou modifiée par des piliers contenant des polyoxocations d'aluminium et de fer. Leurs résultats mettent en évidence que l'argile en piliers avec de l'aluminium est le catalyseur le plus efficace pour la conversion du 1-butène en *trans*-2-butène et *cis*-2-butène.

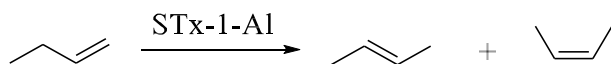


Schéma 9 : Isomérisation du butène

G. Réactions d'oxydation :

Dintzner et ses collègues¹⁸ ont observé une différence notable entre la montmorillonite K10 et la montmorillonite KSF dans leur réactivité envers les aldéhydes (voir **Schéma 10**). Par

exemple, l'argile K10 catalyse principalement la trimérisation des aldéhydes pour former des trialkyl 1,3,5-trioxanes, une réaction équilibrée dépendante de la température qui atteint un rapport trimère/aldéhyde de 3,9 : 1 à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. En revanche, lors de l'utilisation de l'argile KSF, une oxydation en acide carboxylique se produit sous des conditions aérobies. Cette réaction d'oxydation affecte uniquement les aldéhydes aliphatiques, tandis que les aldéhydes aromatiques ou aliphatiques insaturés ne sont pas affectés.

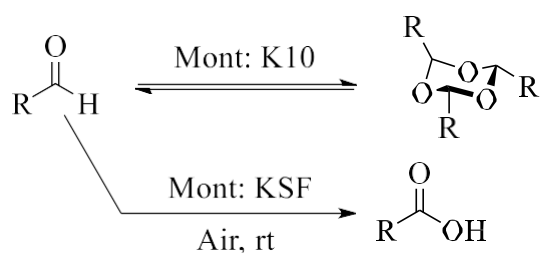


Schéma 10 : Comparaison entre l'action K10 et KSF sur les aldéhydes

La réaction d'époxydation du cyclooctène en époxyde de correspondant en présence de saponite naturelle modifiée est décrite dans le **Schéma11**. La modification du procédé implique tout d'abord l'intercalation de l'argile avec de l'aluminium polycation, suivie d'une calcination à $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour obtenir de l'argile à piliers d'alumine, puis une imprégnation avec du nitrate, du chlorure de nickel ou de l'acétoacétate (voir *Mata et al.*,¹⁹). Les catalyseurs imprégnés avec du nitrate et de l'acétoacétate fournissent des rendements de produits plus élevés. L'oxydation se déroule selon un mécanisme radicalaire.

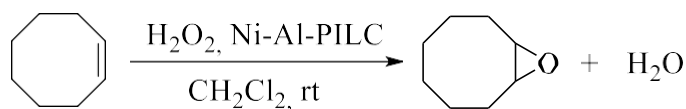


Schéma 11: Epoxydation du cyclooctène.

La cyclohexanone est transformée en ϵ -caprolactame par une réaction d'oxydation de Baeyer–Villiger en présence de peroxyde d'hydrogène et de kaolinite brésilienne intercalée avec un dérivé de porphyrine, le fer (II) [méso-tétrakis(pentafluorophényl) porphyrine], Fe (TPFPP). Le fragment de porphyrine est inséré entre les couches d'argile après expansion et

fonctionnalisation de l'espace intercalaire par prétraitement de l'argile. Selon *Bizaia* et ses collègues²⁰, c'est le premier exemple où une porphyrine supportée sur une argile catalyse la réaction de Baeyer–Villiger. Ce catalyseur a pu être réutilisé jusqu'à cinq fois sans observer de diminution significative du rendement des produits.

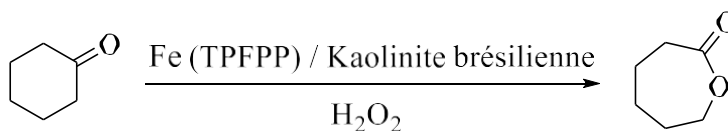


Schéma 12 :Oxydation de Baeyer–Villiger catalysé par la kaolinite modifiée

I-III-6- Conclusions :

En conclusion, les argiles jouent un rôle essentiel en synthèse organique en tant que catalyseurs polyvalents et écologiques. Leur abondance naturelle, leur diversité de formes et leur capacité à être modifiées chimiquement offrent un large éventail de possibilités pour catalyser une variété de réactions organiques. Leur utilisation permet non seulement d'améliorer les rendements et la sélectivité des réactions, mais également de répondre aux exigences croissantes en matière de chimie verte et durable. Malgré les progrès réalisés dans ce domaine, il reste encore des défis à relever, notamment dans la conception de catalyseurs d'argile plus spécifiques et dans la compréhension approfondie de leurs mécanismes réactionnels. Néanmoins, l'utilisation des argiles en synthèse organique représente une voie prometteuse vers des processus plus efficaces, respectueux de l'environnement et économiquement viables.

References :

1. Murray, H. H. *Applied Clay Science*, 17 (2000) 207-221.
2. Velde, B. (1995). Composition and Mineralogy of Clay Minerals. *Origin and Mineralogy of Clays* (pp. 8-42). Springer, Berlin, Heidelberg.
3. Murray, H. H. (2007). *Applied Clay Mineralogy: Occurrences, Processing and Applications of Kaolins, Bentonites, Palygorskites (sepiolite), and Common Clays*. Elsevier Science.
4. Mitchell, J. K., & Soga, K. (2005). *Fundamentals of Soil Behavior*. John Wiley & Sons.
5. IUSS Working Group WRB. (2015). *World Reference Base for Soil Resources 2014, update 2015*. International soil classification system for naming soils and creating legends for soil maps. FAO, Rome.
6. F. Hernot, L'argile, *Thèse de doctorat : Université Angers*, 2016, 116p
7. T, D, Antoine. *Adsorbants et catalyseurs à base d'argile préparés par voie plasmachimique pour la dépollution des eaux résiduaires industrielles. Thèse de doctorat : Université catholique de Louvain*, 2014
8. S, Bouguerra Neji et al. *Soc. Chim. Tunisie*, 11 (2009) 191-203.
9. Dintzner, M.R., Little, A.J., Pacilli, M., Pileggi, D.J., Osner, Z.R., Lyons, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 1577–1579.
10. Paranjape, T.B., Gokhale, G.D., Samant. *Indian J. Chem.* (2008) 310–314.
11. K. Motokura, S. Matsunaga, H. Noda, *ACS Catalysis* 2 (2012) 1942–1946.
12. B. Strumfs, R. Uljanovs, K. Velikijs, P. Trapencieris, I. Strumfa. *Int. J. Mol. Sci.* 22 (2021) 9861
13. Srivastava, V., Gaubert, K., Pucheault, M., Vaultier. *ChemCatChem*, 1 (2009) 94–98.
14. Kulkarni, A., Török. *Green Chem.* 12 (2010) 875–878.
15. Choudhary, V.R., Mantri, K., Jana, S.K. *Catal. Commun.* 2 (2001) 57–61.
16. Neji, S.B., Trabelsi, M., Frikha. *Energies*, 2, (2009) 1107–1117.
17. Moronta, A., Oberto, T., Carruyo, G., Solano, R., Sanchez, J., Gonzalez, E., Huerta. *Appl. Catal. A Gen.* 334 (2008) 173–178.
18. Dintzner, M.R., Mondjnou, Y.A., Pileggi. *Tetrahedron Lett.* 51 (2010) 826–827.
19. Eftekhari-Sis, B., Khalili, B., Abdollahifar, A., Hashemi, M.M. *Acta Chim. Slov.* 54 (2007) 635–637.
20. Bizaia, N et al., *Appl. Mater. Interfaces*, 1 (2009) 2667–2678.

Deuxième partie

Chapitre I

Synthèse des anhydrides symétriques à partir de chlorures d'acide en utilisant le cérium (III) comme catalyseur homogène.

II-I-1 Introduction :

Les anhydrides carboxyliques constituent une classe importante des réactifs hautement électrophiles, dont leurs rôles ne se limitent pas comme agents acylants mais aussi comme intermédiaires clés pour la synthèse de nombreuses molécules cibles. Ils sont notamment utilisés pour la préparation des produits à haute valeur ajoutée, constituant un intérêt majeur pour la recherche fondamentale, l'industrie du médicament, celle des arômes ou de l'agro-alimentaire¹⁻⁸

L'importance de cette famille à l'échelle industrielle a contribué au développement de plusieurs protocoles de synthèse. Leur obtention peut être réalisée par différents mode d'accès ; nous citons par exemple : les réactions de déshydratation des acides, la réaction d'un halogénure d'acyle avec un ion carboxylate⁹, l'utilisation des agents de couplage puissant comme le chlorure de thionyle¹⁰⁻¹², le phosgène¹³, les phosphoranes¹⁴ ou encore l'isocyanate¹⁵. Bien que les rendements soient élevés, les réactions précédentes nécessitent une source d'énergie puissante ou l'emploi des réactifs nocif et dangereux pour la santé humaine et l'environnement ; ce qui explique la nécessité de mettre au point des procédés éco-compatible. Récemment, *Waldvogel et coll*¹⁶ ont décrit une nouvelle voie d'électrolyse des acides carboxyliques qui permet la synthèse des anhydrides correspondants sans ajout d'un agent déshydratant. Les produits désirés ont été isolés avec des rendements modérés. La même année, *Seidensticker et coll*¹⁷ ont présentés une nouvelle synthèse d'anhydrides carboxylique catalysée par l'acétate de palladium Pd (OAc)₂ via une télomérisation de 1,3-butadiène et des acides carboxyliques.

La recherche d'un optimum par la méthodologie des surfaces de réponses (MSR) s'est développée dans différents domaines scientifiques, tel que la biologie, la chimie, les sciences humaines et l'agronomie. Elle consiste à explorer les relations entre les variables dépendantes et indépendantes impliquées dans une expérience. L'optimisation des conditions réactionnels basée sur les plans d'expériences constitue une approche réussite dans ces domaines ; dont l'avantage est d'examiner un plus grand nombre de facteurs à la fois, d'identifier les interactions importantes entre ces facteurs et de diminuer le cout global de la procédure en réduisant le nombre d'expériences.

Au cours du présent travail, nous avons préparés des anhydrides carboxyliques à partir du chlorure d'aryl en présence d'une quantité catalytique de chlorure de cérium ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$). Une mise au point bibliographique sur les travaux de recherche antérieurs nous a permis de constater que cette voie de synthèse n'a pas été décrite auparavant. L'influence des conditions opératoires a été également examinée en utilisant une approche chimiométrique basée sur un plan de type Box-Behnken. L'optimum de chaque paramètre sera ensuite sélectionné pour synthétiser une série d'anhydrides carboxyliques aliphatiques et aromatiques.

II-I-2 Synthèse de l'anhydride benzoïque 2a :

La synthèse de l'anhydride benzoïque **2a** a été réalisée en milieu homogène avec le chlorure de benzoyle dans l'acétonitrile en présence de la triéthylamine, **schéma 1** ; le suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince a montré que la consommation totale des réactifs en présence du chlorure de cérium (III) s'achève au bout d'une heure et le produit final est récupéré avec un rendement de 96%. Les caractéristiques structurales du produit obtenu sont établies par les méthodes spectroscopiques (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C et SM).

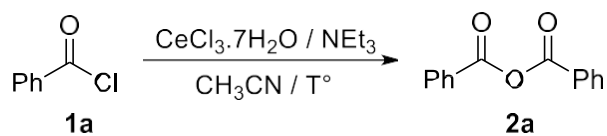


Schéma 1 : Synthèse de l'anhydride benzoïque **2a** en présence de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

II-I-3 Conception expérimentale :

La méthodologie de surface de réponse (MSR) permet d'optimiser plusieurs variables des réponses. Elle est utilisée pour étudier l'influence des paramètres avec la réponse souhaitée (le rendement de la synthèse), ce qui permet d'examiner l'effet de ces paramètres sur la réponse. Dans ce travail, l'étude de l'influence de différents facteurs sur la synthèse de l'anhydride benzoïque **2a** (taux catalytique (X_c), quantité de la base (X_b),

température (X_T) et volume du solvant (effet du solvant X_v) a été réalisée. Les interactions entre les différentes variables ont été également étudiées en utilisant la méthodologie de surface de réponse basée sur un plan de type Box-Behnken. Ce plan a généré 27 expériences avec 3 répétitions dans les points centraux (**Tableau 1**) :

Tableau 1 : Différents niveaux des paramètres opératoires testés lors de la synthèse de l'anhydride benzoïque **2a**.

Facteur	Unité	Symbol	Niveau inférieur (-1)	Point central (0)	Niveau supérieur (+1)
Catalyseur	mg	X_c	25	62.5	100
Base	eq	X_b	0.5	1	1.5
Temperature	°C	X_T	25	42.5	60
Solvant	ml	X_v	1	2	3

Le rendement de l'anhydride benzoïque **2a** (Rdt) a été choisi comme réponse et les analyses statistiques ont été réalisés par le logiciel Minitab (version 18) afin d'obtenir les coefficients du modèle polynomial (1) :

$$(Rdt) = \delta_0 + \sum_{i=1}^k \delta_i x_i + \sum_{i=1}^k \delta_{ii} x_i x_i + \sum_{i < j}^k \delta_{ij} x_i x_j + \eta \dots \quad (1)$$

Où δ_0 est la valeur moyenne des résultats ; δ_i correspond aux coefficients linéaires ; δ_{ii} et δ_{ij} sont les coefficients d'interaction entre les facteurs opératoires. η représente le terme résiduel et **Rdt** : Rendement de l'anhydride de benzoïque **2a**.

a. Conception de la matrice de Box-Behnken :

Les valeurs expérimentales et prédites de la conversion du chlorure de benzoyle **1a** dans la matrice de Box-Behnken sont indiquées dans le **tableau 2**. On remarque que les rendements obtenus sont compris entre 16 et 96 %, ce large intervalle constitue un avantage pour trouver les conditions optimales de chaque paramètre intervenant dans la synthèse de l'anhydride benzoïque **2a**.

Tableau 2 : Optimisation des conditions réactionnelles avec un plan Box-Behnken.

Entrée	X _c	X _b	X _T	X _v	Y ^{exp} (%)	Y ^{pred} (%)
1	25	0.5	42.5	2	19.97	19.40
2	100	0.5	42.5	2	83.46	81.30
3	25	1.5	42.5	2	82.73	81.37
4	100	1.5	42.5	2	87.10	84.15
5	62,5	1	25	1	57.07	55.61
6	62.5	1	60	1	66.81	64.97
7	62,5	1	25	3	50.88	49.21
8	62,5	1	60	3	45,12	43.06
9	25	1	42.5	1	68.14	67.80
10	100	1	42.5	1	67.25	68.19
11	25	1	42.5	3	21.73	21.70
12	100	1	42.5	3	84.74	85.98
13	62.5	0.5	25	2	35.09	36.83
14	62.5	1.5	25	2	78.76	79.27
15	62.5	0.5	60	2	48.06	48.46
16	62.5	1.5	60	2	71.68	70.84
17	25	1	25	2	16.37	16.64
18	100	1	25	2	96.74	97.33
19	25	1	60	2	64.60	66.60
20	100	1	60	2	48.26	50.58
21	62.5	0.5	42.5	1	39.00	39.32
22	62.5	1.5	42.5	1	96.46	98.81
23	62.5	0.5	42.5	3	52.00	52.24
24	62.5	1.5	42.5	3	55.31	57.57
25	62.5	1	42.5	2	91.15	90.97
26	62.5	1	42.5	2	90.70	90.97
27	62.5	1	42.5	2	91.08	90.97

b. Étude de la validité du modèle :

La qualité du modèle et la signification des variables indépendantes et multiples ont été testées par une analyse de la variance (ANOVA) et le coefficient de détermination (R^2). Après cela, une optimisation statistique a été menée pour obtenir le rendement le plus élevé du produit dans des conditions optimales.

Tableau 3 : Analyse de la variance (ANOVA) pour la synthèse de **2a**.

Source	Adj SS	Adj MS	Valeur-f	Valeur-p	R ² (%)	Adj R ² (%)	Pred R ² (%)
Modèle	15000.6	1071.47	231.91	0.000	0.9963	0.9920	0.9788
Défaut d'ajustement	55.3	5.53	94.36	0.011			
Erreur résiduelle	0.1	0.06					

Les résultats indiqués dans le **tableau 3** montrent que le test de Fischer représenté par la valeur (F) f et la valeur de probabilité p est très satisfaisant (f -value : 231.91 et p -value : 0.000) ; de même la valeur p de l'absence d'ajustement est de 0.011 inférieur au seuil de référence ($p < 0.05$). D'autre part, le coefficient de régression R^2 de 0,9963 pour le modèle signifie que 99,63 % de la variation de réponse pouvait être expliquée par ce modèle. De plus l'écart entre le coefficient de régression ajusté (Adj R^2) et le coefficient de régression prédit (Pred R^2) est très faible ; cela indique l'adéquation de notre modèle.

Selon *Hair* et ces collaborateur¹⁸, le modèle polynomial est évalué en fonction de la pertinence prédictive des variables, en calculant le coefficient de *Stone-Geisser* Q^2 à l'aide de la formule suivante :

$$Q^2 = 1 - \frac{SSE}{SSO} = 0.999 \dots (2)$$

Où **SSE** est la somme des carrés des erreurs et **SSO** est la somme des carrés des valeurs observées. Selon *Tenenhaus*¹⁹, lorsque $Q^2 > 0$, ce qui signifie que $SSE/SSO < 1$, et par

conséquent que la somme des carrés des valeurs observées (SSO) est supérieure à la somme des carrés des erreurs (SSE), on considère que le modèle a une validité prédictive ; alors que lorsque Q^2 a une valeur négative, le modèle étudié est considéré comme inacceptable. Dans notre cas, le coefficient Q^2 de *Stone-Geisser* atteint 0,999, ce qui indique que le modèle utilisé a une très grande validité prédictive.

De plus, selon la dispersion aléatoire du tracé résiduel (**figure 1**), nous pouvons déduire que la variance des données était constante pour toutes les valeurs de la réponse ; ainsi on observe une bonne corrélation linéaire entre la conversion (Rdt) réelle est prédite, ce qui permet de construire un modèle bien ajusté.

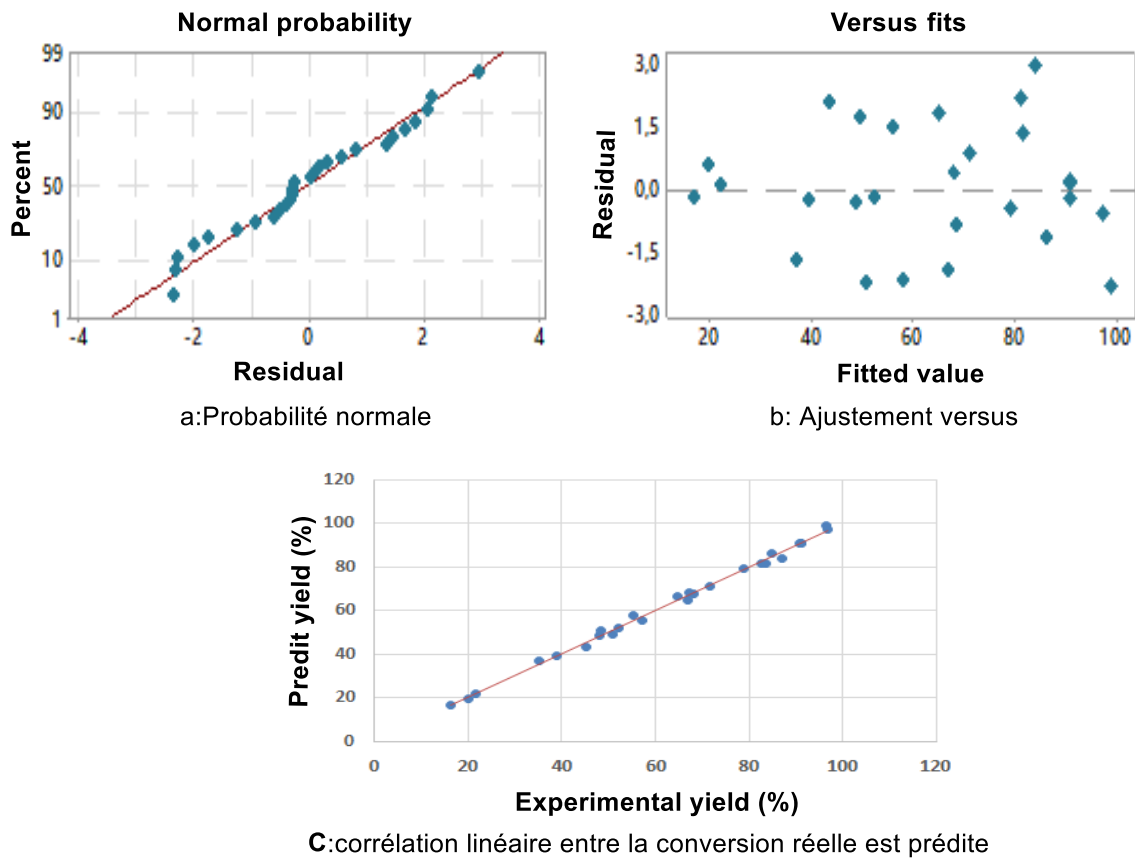


Figure 1 : Erreurs et normalité du modèle.

c. Influence et interaction des paramètres de réactionnels sur le processus catalytique :

L'influence de chaque paramètre (X_c , X_b , X_t et X_v) sur le processus catalytique est jugée en fonction du test de *Fischer* : plus la valeur f est grande et la valeur p est petite, plus le

paramètre correspondant est significatif. Le **tableau 4** résume l'essentiel des résultats obtenus :

Tableau 4 : Influence et interaction des paramètres étudiés.

Source	Adj SS	Adj MS	Valeur- <i>f</i>	Valeur- <i>p</i>	Remarque
Linéaire	6897.0	1724.24	373.19	0.000	Significatif
X_c	3136.7	3136.66	678.89	0.000	Significatif
X_b	3151.2	3151.22	682.04	0.000	Significatif
X_T	7.7	7.71	1.67	0.221	Non Significatif
X_v	601.4	601.38	130.16	0.000	Significatif
Carré	2977.2	744.31	161.10	0.000	Significatif
X_c*X_c	865.8	865.75	187.38	0.000	Significatif
X_b*X_b	726.9	726.91	157.33	0.000	Significatif
X_T*X_T	2229.8	2229.78	482.61	0.000	Significatif
X_v*X_v	1598.7	1598.67	346.01	0.000	Significatif
Deux Interactions	5126.4	854.40	184.92	0.000	Significatif
X_c*X_b	873.8	873.79	189.12	0.000	Significatif
X_c*X_T	2338.2	2338.21	506.08	0.000	Significatif
X_c*X_v	1020.8	1020.80	220.94	0.000	Significatif
X_b*X_T	100.5	100.50	21.75	0.001	Significatif
X_b*X_v	733.1	733.06	158.66	0.000	Significatif
X_T*X_v	60.1	60.06	13.00	0.004	Significatif

Les variables X_c, X_b et X_v montrent une valeur $p < 0,05$ et une valeur $130.16 < f < 682.04$; cela indique que le taux catalytique, la quantité de la triethyl amine et le volume du solvant influent considérablement sur le rendement de l'anhydride benzoïque **2a** ; contrairement à la température de la réaction (X_T) qui présente un test de *Fischer* non significatif ($p=0.221, f=1.67$)

L'objectif principal de la méthodologie de surface de réponse est de détecter les paramètres pertinents dans une opération d'optimisation et aussi les effets générés entre

eux. Dans notre cas, les effets quadratiques et les interactions entre les différents paramètres étudiés présentent des effets très significatifs durant la synthèse de l'anhydride benzoïque **2a** avec une valeur $p = 0,000$ et une valeur f allant de 161.10 pour les effets quadratiques jusqu'à 184.92 pour les effets d'interactions.

Le diagramme de Pareto (**Figure 2**), nous permet de visualiser les effets importants et comparer les amplitudes relatives de chaque effet. De plus, nous pouvons constater que tous les effets (linéaire, quadratique et interaction) sont significatifs, dont le plus important et l'effet linéaire du taux catalytique et la quantité de la base ; par contre l'effet linéaire de la température ne dépasse pas la ligne de référence (2.18).

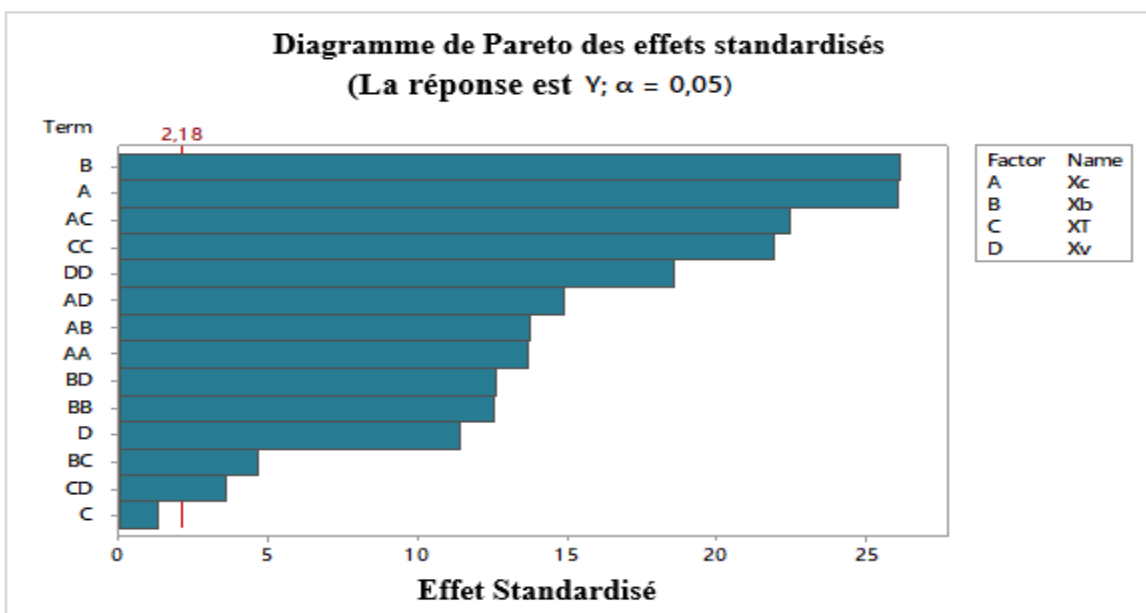


Figure 2 : Diagramme de Pareto de la synthèse de l'anhydride benzoïque **2a** catalysé par le chlorure de cérium (III).

La relation mathématique entre les quatre facteurs (X_c , X_b , X_T et X_v) et la réponse Y (Rendement de l'anhydride benzoïque **2a**) peut être estimée par l'équation polynomiale quadratique suivantes :

$$\begin{aligned}
 Y = & -419,3 + 3,066 X_c + 253,6 X_b + 9,039 X_T + 72,03 X_v - 0,009060 X_c^2 - 46,70 X_b^2 \\
 & - 0,06677 X_T^2 - 17,313 X_v^2 - 0,7883 X_c * X_b - 0,03684 X_c * X_T + 0,4260 X_c * X_v \\
 & - 0,573 X_b * X_T - 27,07 X_b * X_v - 0,2214 X_T * X_v
 \end{aligned}$$

L'influence des paramètres opérationnels (X_c , X_b , X_T et X_v) et leurs interactions sur la synthèse de l'anhydride **2a** a été étudiée en présence du chlorure de cérium (III). Selon le graphique des effets principaux (**Figure 3a**), on observe un effet positif hautement significatif de la quantité du catalyseur (X_c) et de la triéthylamine (X_b). Ainsi, décrits par la déviation de leurs courbes du niveau bas (-1) au niveau haut (+1), la température du milieu réactionnelle (X_T) et le volume du solvant (X_v) présentent un effet négatif sur le rendement de l'anhydride **2a**.

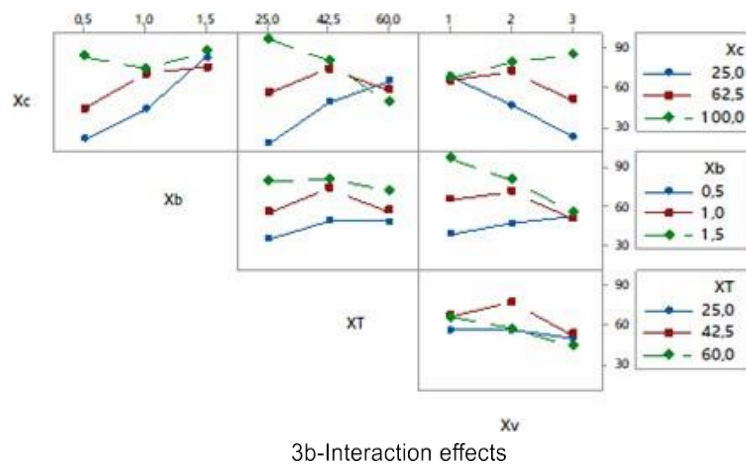
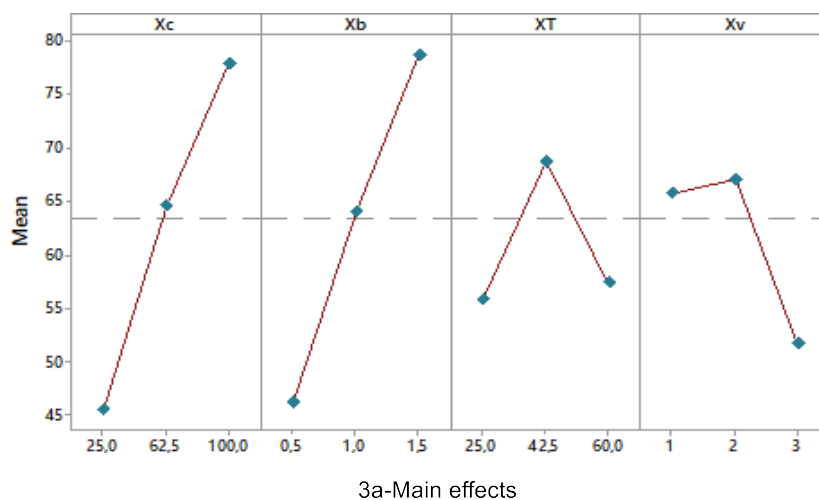


Figure 3 : Diagrammes des principaux effets et interactions.

La **figure 3b** montre les effets d'interaction entre les niveaux inférieurs et supérieurs des quatre paramètres étudiés. On remarque que la totalité des interactions ($X_c * X_b$, $X_c * X_T$,

$X_c * X_v$, $X_b * X_T$, $X_b * X_v$ et $X_T * X_v$) présentent des effets significatifs avec des valeurs $p = 0.000$; confirmés par les limites non parallèles des diagrammes des effets, cette observation certifie que la quantité du Cérium (III) et de la triéthylamine favorise la formation de l'anhydride benzoïque **2a** en diminuant l'énergie d'activation de la réaction.

d. Analyse des surfaces de réponses pour la synthèse de 2a :

Des surfaces de réponse tridimensionnelles (**Figure 4**) ont été développées à l'aide de l'équation polynomiale quadratique ajustée obtenue à partir de l'analyse de régression ; où elles montrent les effets de l'interaction entre les différents paramètres étudiés sur le rendement de l'anhydride benzoïque **2a**.

Selon la **Figure 4a**, une valeur optimale de la réponse a été obtenu en augmentant le taux catalytique (X_c) et la quantité de la base (X_b), le rendement en **2a** était de l'ordre de 96% lorsque la quantité du chlorure de cérium (III) et la triethyl amine est de 100mg et 1 eq, respectivement. Cela peut s'expliquer par l'augmentation de la concentration des ions hydroxyle résultant de la réaction entre la triéthylamine et l'eau du catalyseur heptahydraté ($CeC_3 \cdot 7H_2O$) (il a 7 molécules d'eau). La représentation tridimensionnelle de surfaces de réponse **4b** illustre l'effet d'interaction de la température (X_T) et le volume du solvant (X_v) sur le rendement de l'anhydride benzoïque **2a**. Ce dernier présente une variation proportionnelle avec ces deux paramètres ; cependant, une augmentation supplémentaire de la température et du volume de solvant provoque une diminution de conversion du chlorure de benzoyle **1a**, cela est probablement due à l'effet de solvation ou l'hydrolyse de l'anhydride formé. Le graphique concave **4b** présente l'effet d'interaction ($X_T * X_v$) avec une valeur $p = 0,004$ (**tableau 4**).

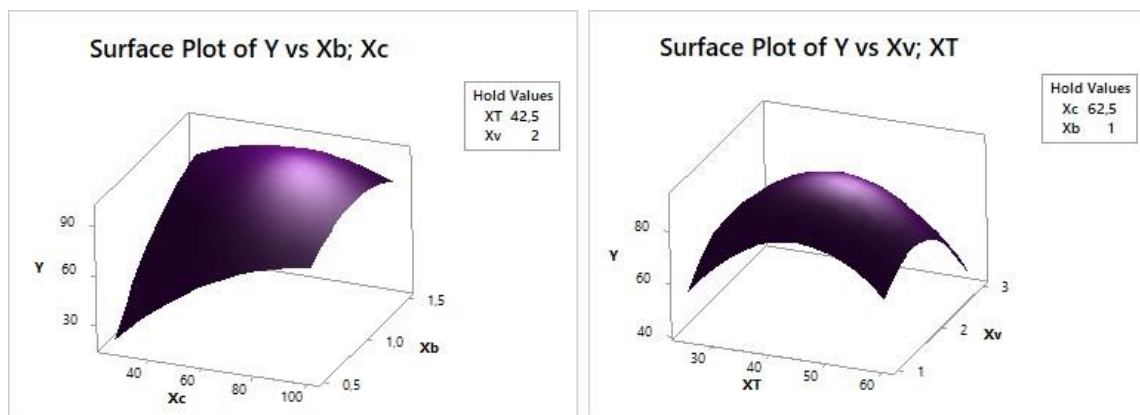


Figure 4 : Surface de réponse des effets d'interactions sur le rendement de **2a** : (a) taux catalytique et quantité de la base ($X_c * X_b$) ; (b) température et volume du solvant ($X_T * X_v$).

e. Valeur optimale de chaque paramètre étudié :

Les surfaces de réponses tridimensionnelles illustrées dans la figure précédente dévoilent un niveau extrême dans le modèle correspondant aux paramètres optimaux de la synthèse de l'anhydride benzoïque **2a** catalysé par le cérium (III). Ces conditions ont été prédites en maximisant la réponse (rendement de **2a**) à l'aide du logiciel Minitab-18. La **figure 5** résume les valeurs optimales de chaque paramètre, à savoir, le taux catalytique est égal à 30 mg de $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, la quantité de la base : $X_b = 1,5$ équivalent de NEt_3 , la température : $X_T = 40^\circ C$ et le volume du solvant : $X_v = 1ml$; avec une désirabilité de 0,9956.

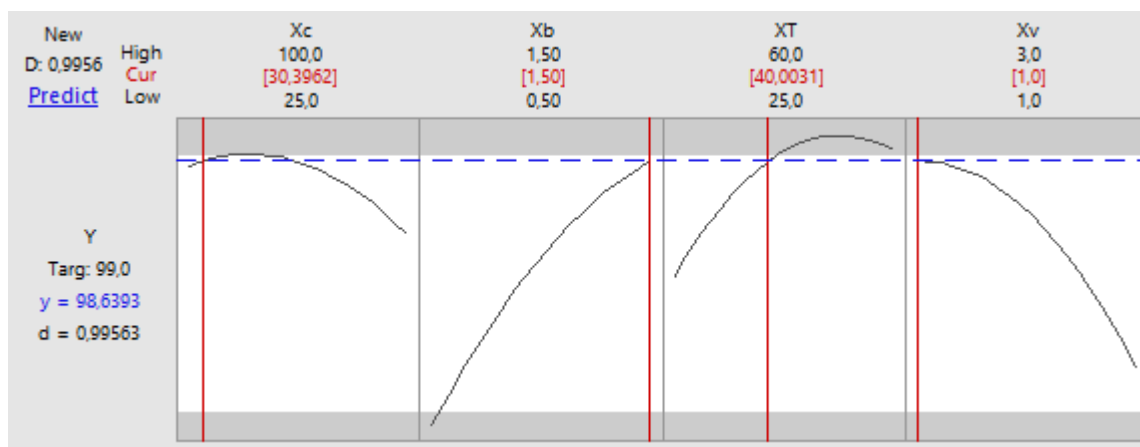


Figure 5 : Conditions optimales de la synthèse de l'anhydride benzoïque **2a**.

f. Vérification expérimentale des valeurs optimales obtenues par le modèle statistique :

Pour valider notre modèle, il est nécessaire de faire la comparaison entre les valeurs expérimentales (mesurées) et celles estimées (prédites) par le modèle mathématique obtenu. La figure suivante (Figure 6) montre une comparaison entre la réponse des trois expériences, réalisées dans les mêmes conditions prédites par le logiciel, et la réponse théorique après optimisation (3 testes pour confirmer la validité du modèle).



Figure 6 : Comparaison entre Rdt mesurés et Rdt prévus

On remarque une faible différence entre le rendement expérimental et prédit ; par conséquent, la méthode de conception de surface de réponse de Box-Behnken peut être utilisée efficacement pour optimiser les conditions réactionnelles de la synthèse de l'anhydride benzoïque **2a** catalysé par le cérium (III).

g. Synthèse des anhydrides carboxyliques dans les conditions optimales prédites par le modèle de Box-Behnken :

Afin de vérifier la compatibilité de notre modèle statistique avec d'autres structures, nous avons préparé quelques anhydrides aliphatiques et aromatiques sous les conditions optimales précédemment trouvées, **schéma 2**.

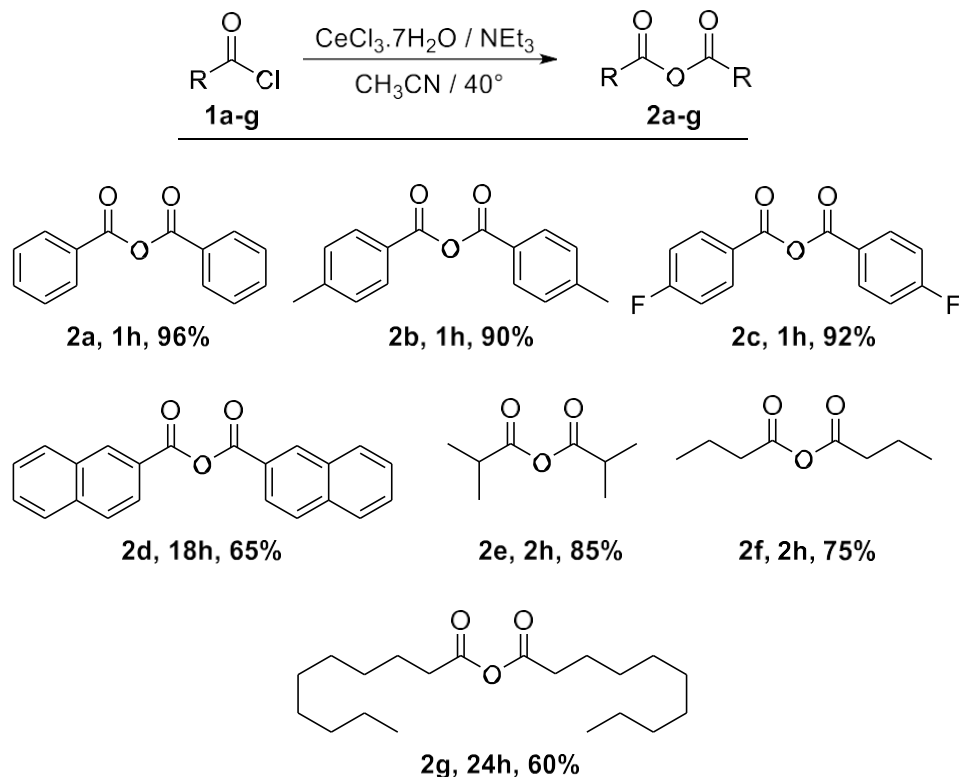


Schéma 2 : Synthèse des anhydrides carboxyliques dans les conditions optimales du plan Box-Behnken.

La synthèse des anhydrides carboxyliques **2a-g** a été effectuée avec le chlorure de cérium $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ et la triéthylamine dissous dans l'acétonitrile. Après la consommation des chlorures de benzoyle correspondants **1a-g**, le mélange réactionnel est filtré, concentré sous pression réduite, puis purifié à l'aide d'une colonne de gel de silice avec un éluant composé généralement d'heptane et d'acétate d'éthyle (80/20)⁹. Les anhydrides **2a-g** ont été récupérés avec des rendements allant de 60% jusqu'à 96% ; on observe une influence appréciable de l'encombrement stérique sur les rendements des anhydrides **2d** et **2g**. Les résultats obtenus montrent une bonne à excellente réactivité du catalyseur.

II-1-4 Comparaison des résultats obtenus avec d'autres études :

Pour évaluer l'efficacité du protocole adopté, nous avons résumé certains résultats tirés de la littérature sur la préparation de l'anhydride benzoïque **2a** dans le **Tableau 5**. Les catalyseurs mentionnés dans ce dernier montrent une activité modérée à élever pour la conversion des composés carbonyles en leurs anhydrides correspondants.

L'utilisation de zinc ou de métal d'indium en présence de DMF comme co-catalyseur a permis d'obtenir l'anhydride benzoïque **2a** avec des rendements de 75 % et 89 %, respectivement (Entrées 1 et 2).^{20,21} Cependant, l'activation des liaisons C-O par le réactif de Vilsmeier-Haak a permis la conversion de l'acide benzoïque en anhydride correspondant avec un excellent rendement en 12 heures de réaction (Entrée 3).²² En utilisant du tert-butyl hydroperoxide (TBHP) comme oxydant et du chlorure de cuivre (II) comme catalyseur dans de l'acétonitrile à reflux, l'anhydride benzoïque **2a** a été obtenu à partir du benzaldéhyde avec un rendement modéré (Rdt=68%, Entrée 4).²³ Avec 65 mg de zircone sulfatée pour 1 millimole d'acide benzoïque, l'anhydride correspondant a été obtenu avec un rendement de 95 % (Entrée 5).²⁴ Dans ce travail, l'anhydride **2a** a été obtenu avec un rendement de 96 % en une heure de réaction en utilisant seulement 30 mg de cérium (III) avec la même quantité de chlorure de benzoyle (Entrée 6).

Tableau5 : Comparaison de CeCl₃.7H₂O avec d'autres catalyseurs dans la synthèse de **2a**

Entree	Substrat	Catalyseur (mg)	Conditions	t (h)	Rdt (%)	Ref
1	C ₆ H ₅ COCl	In (69 mg)	DMF, CH ₃ CN, rt	3	89	[20]
2	C ₆ H ₅ COCl	Zn (36 mg)	DMF, pentane, 0°C to 20°C	2	75	[21]
3	C ₆ H ₅ CO ₂ H / C ₆ H ₅ COCl	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (6.4 mg)	CBr ₄ , 2,6-lutidine, DMF, blue LED, rt	12	99	[22]
4	C ₆ H ₅ CHO	CuCl ₂ (13 mg)	CH ₃ CN, TBHP, 80°C	3	68	[23]
5	C ₆ H ₅ CO ₂ H	ZrO ₂ /SO ₄ ²⁻ (65 mg)	PEG ₁₀₀₀ , 40°C	1	95	[24]
6	C ₆ H ₅ COCl	CeCl ₃ .7H ₂ O (30 mg)	ET ₃ N, CH ₃ CN, 40°C	1	96	[Notre etude]

II-1-5 Conclusion :

La synthèse des anhydrides carboxyliques symétriques a été réalisée en présence d'un catalyseur de type acide de Lewis à base de cérium (III) avec de bons rendements chimiques. La méthodologie de surface de réponse de type Box-Behnken a été adoptée

afin de déterminer les valeurs optimales des conditions réactionnelles intervenant dans cette réaction et de comprendre l'influence de chaque paramètre sur le rendement des anhydrides préparés.

L'étude statistique du modèle a établi une équation quadratique permettant de prédire le rendement des anhydrides avec un coefficient de corrélation très élevé. Les résultats de l'ANOVA ont indiqué que tous les paramètres étudiés ainsi que leurs interactions avaient des effets significatifs sur la réponse, excepté l'effet linéaire de la température. Selon la conception de Box-Behnken, les conditions optimales de la réaction de synthèse des anhydrides sont : pour une mmole de chlorure d'aryle ou d'alkyl, on ajoute 30mg de chlorure de cérium ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) et 1,5 équivalent de triéthylamine dans 1ml d'acétonitrile à température de 40°C. Les résultats expérimentaux ont montré un bon accord avec les valeurs prédites par le modèle obtenu. Enfin, une valorisation de notre modèle a été appliquée sur quelques chlorures d'aryles et d'alkyls, les anhydrides correspondantes sont obtenus avec des rendements : $60\% < \text{Rdt} < 96\%$. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication internationale²⁵.

Référence :

1. Gooßen, L. J. & Paetzold, *Adv. Synth. Catal.* (2004) 1665–1668
2. Atodiresei, I., Schiffers, I. & Bolm. *Chem. Rev.*107 (2007) 5683–5712.
3. Johnson, J. B. & Rovis, T. *Acc. Chem. Res.*41 (2008) 327–338.
4. Bouzemi, N., Debbeche, H., Aribi-Zouiouèche, L. & Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Lett.*45 (2004) 627–630.
5. Debbeche, H., Toffano, M., Fiaud, J. & Aribi-zouiouèche. *Journal Mol. Catal. B, Enzym.* 66 (2010) 319–324.
6. Debbeche, H., Toffano, M., Kolodziej, E. & Fiaud. *Eur. Polym. J.*48, (2012) 1323–1328.
7. Morrill, L. C. & Smith, A. D. *Chem. Soc. Rev.*43 (2014) 6214–6226.
8. Melais, N., Boukachabia, M., Aribi-Zouiouèche, L. & Riant, O. *Bioprocess Biosyst. Eng.*38 (2015) 1579–1588.
9. Hajipour, A. R. & Mazloumi, G. *Synth. Commun.*32 (2002) 23–30.
10. Fife, W. K. & Zhang, Z. dong. *Tetrahedron Lett.*27 (1986) 4937–4940.
11. Kazemi, F. & Kiasat, A. R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*178 (2003) 2287–2291.
12. Kazemi, F., Kiasat, A. R. & Mombaini, B. *Synth. Commun.*37 (2007) 3219–3223.
13. Kocz, R., Roestamadji, J. & Mobashery, S. *J. Org. Chem.*59 (1994) 2913–2914.
14. Mestres, R., Palomo, C. *Synthesis*, (1981) 218-220.
15. Keshavamurthy, K. S., Vankar, Y.D., Dhar, D. N. *Synthesis*. (1982) 506-508
16. Häring, A. P. *et al. ChemistryOpen* 11, (2022).
17. Hares, K. *et al. Catal. Sci. Technol.*12 (2022) 3992–4000.
18. J. F. Hair, G. T. M. Hult, C. M. Ringle, M. Sarstedt, *PLS-SEM*, Springer, p. 91. (2017).
19. M. Tenenhaus. *Revue de Statistique Appliquée*, (1999) 5-40.
20. J-G. Kim, D-O. Jang, *Bull. Korean Chem. Soc.* 30 (2009) 27-28.
21. A. Serieys, C. Botuha, F. Chemla, F. Ferreira, A-P. Luna, *Tetrahedron Lett*, 49, (2008) 5322–5323.
22. M-D. Konieczynska, C, Dai, C. R. J. Stephenson, *Org. Biomol. Chem*, 10 (2012) 4509-4511.
23. D. Saberi, F. Shojaeyan, K. Niknam, *Tetrahedron Lett*, 57 (2016) 566–569.
24. Y-L. Hu, X- E. Zhao, M. Lu, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, 25 (2011) 255-262.
25. Larba, S-E., Boukachabia, M., Zeror. Saoussen., Bendjeffal, H., Bouaroudj, T. *ChemistrySelect*,8, (2023), e202300540.

Deuxième partie

Chapitre II

Synthèse des esters terpéniques catalysée par le kaolin de Hammam Debagh.

II-II-1 Introduction :

Les terpènes et leurs dérivés sont des intermédiaires clés pour la synthèse de nombreuses molécules cibles, notamment pour la préparation des produits biologiquement actifs¹⁻³; par exemple : l'*apiosporamide*, un agent antifongique obtenu à partir de citronellol ; de même, la carvone est utilisée comme copule chirale pour la synthèse d'un agent antitumoral, le *sarcodictyn A*, **figure 1**.

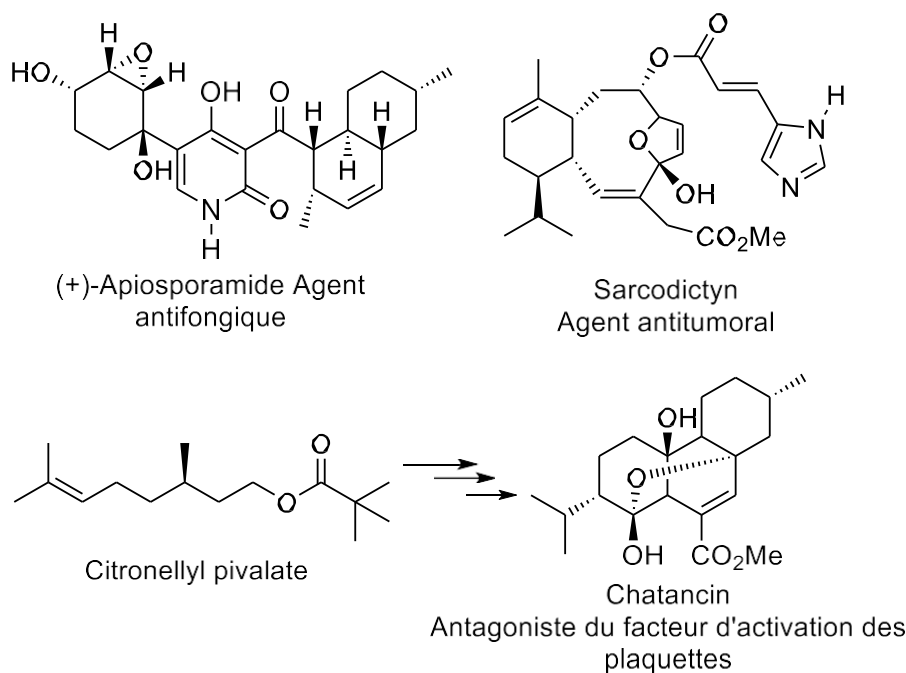


Figure 1 : Structure de composés biologiquement actifs à base de terpènes.

Les esters d'alcools terpéniques sont des molécules très recherchées pour leurs propriétés organoleptiques et phytothérapeutiques ; les acétates : de menthyl, de genaryl et de linalyle constituent des ingrédients spécifiques de plusieurs huiles essentielles⁴⁻⁹.

Un nombre assez important de procédés ont été développés pour synthétiser ce type de composés à savoir l'estérification de Mitsunobu, l'utilisation des agents de couplages ou des métaux de transitions¹⁰⁻¹¹. Toutefois, la majorité de ces protocoles demeurent très

coûteuses ou génèrent des sous-produits toxiques incompatible avec les principes de la chimie verte¹².

Par conséquent, la synthèse des esters d'alcools terpéniques par le biais des biomatériaux possédants une activité catalytique en phase hétérogène est probablement un procédé de choix en raison de son efficacité en termes d'économie d'atome et produisant peu de déchets à la fin de la réaction¹³⁻¹⁴.

Le kaolin est une argile naturellement disponible, peu coûteuse et sa structure lamellaire peut être facilement modifiée en adaptant certaines propriétés telles que : l'acidité, la taille des pores, la surface spécifique et la polarité. Ces avantages ont contribué à l'essor considérable du kaolin en tant que catalyseur à faible coût et respectueux de l'environnement dans la synthèse organique¹⁵⁻¹⁸. Dans un travail récent nous avons appliqué avec succès un kaolin local, d'origine de *Hammam Debagh-Guelma*, pour la synthèse chimiosélective des acétals acycliques dans des conditions de chimie verte¹⁹.

Les travaux qui traitent l'utilisation des argiles dans les réactions d'estérification des alcools terpéniques sont rares²⁰. Le travail rapporté dans ce chapitre fait suite à notre étude antérieure, menée et publiée ultérieurement²¹, sur la valorisation du kaolin dans la réaction d'estérification des alcools terpéniques ; où nous avons employé un plan statistique factoriel afin de déterminer les conditions opératoires optimales de la conversion du *l*-menthol **10** à son acétate correspondant. En utilisant les conditions optimales définies, nous avons synthétisé, au cours de cette recherche, une gamme d'esters carboxyliques à partir de monoterpènes primaires (nérol, citronellol, nopol) et secondaires (menthol, isomenthol, isopinocomphénol, bornéol) en employant des anhydrides symétriques aliphatiques comme l'anhydride butyrique et isobutyrique. L'énergie d'activation, l'enthalpie, l'entropie et l'enthalpie libre ont été expérimentalement déterminées par une étude cinétique et thermodynamique de l'acylation du *l*-menthol **10** avec l'anhydride acétique. En outre, l'analyse DFT et la modélisation assistée par ordinateur des esters terpéniques ont été largement documentées. Par ailleurs, les caractéristiques d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicité (ADME/T), ainsi que les aspects de biodisponibilité et de pharmacocinétique, ont été évalués.

II-II-2 Travaux ultérieurs :

La réaction d'acylation du *l*-menthol **10** a été réalisée avec l'anhydride acétique, en présence du kaolin naturel dans l'acétate d'éthyle, classé comme un solvant vert selon le système dit « *traffic light* » de Pfizer²².

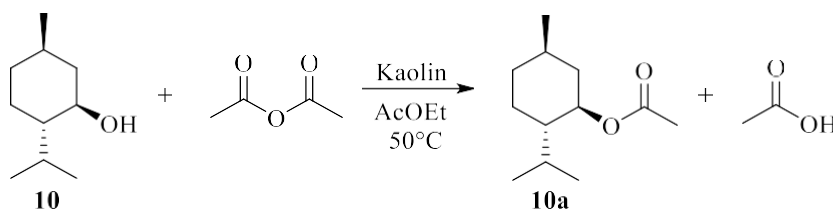


Schéma 1 : Acylation du *l*-menthol **10** par le kaolin naturel.

Le spectre RMN ¹H de l'acétate formé **10a** présente trois protons méthyléniques à 2,03 ppm ; la création d'une fonction ester a été confirmée par le spectre DEPT-Q où le pic vers 170 ppm suggère la présence d'une double bande carbone-oxygène, **figure 2**.

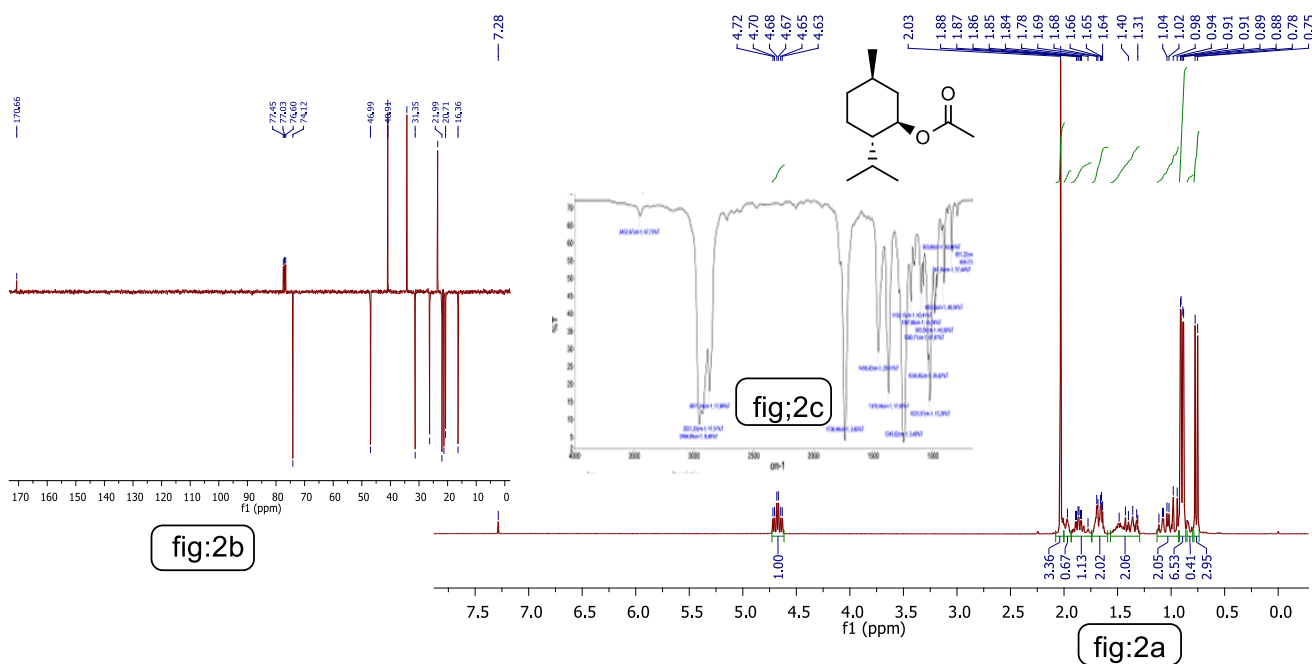


Figure 2 : spectres RMN¹H en **fig: 2a**, DPET-Q en **fig :2b** et IR en **fig :2c** de l'acétate de menthyl **10a**.

Le suivi de la réaction par chromatographie gazeuse sur colonne capillaire de type TRB-50 (30m x 0.32mm x 0.25 μ m ; T=103 $^{\circ}$) a montré que l'acylation du *l*-menthol **10** en présence du kaolin s'achève au bout de 30 minutes, **figure 3**.

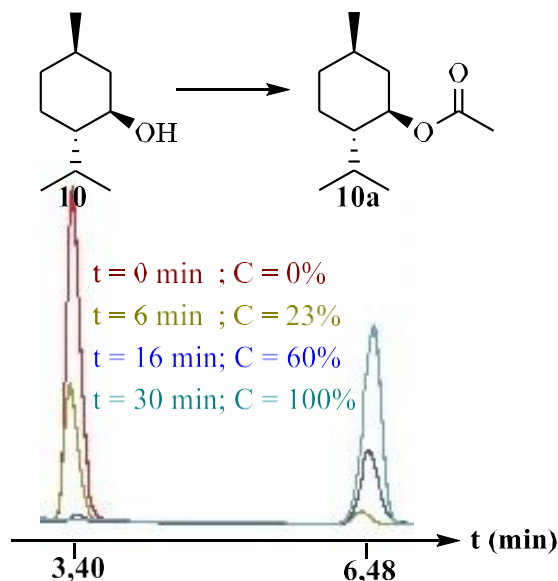


Figure 3 : Avancement de l'acylation du menthol par CPG achiral.

Afin de confirmer le rôle du catalyseur et que le solvant ne réagit pas avec le *l*-menthol **10**, des expériences à blanc ont été effectuées. Le spectre infrarouge des réactions sans kaolin ou sans anhydride acétique dans l'acétate d'éthyle comme solvant montrent l'absence complète d'une fine bande immédiate (instance) : $\nu=1700\text{ cm}^{-1}$ de la fonction ester.

II-II-3 Optimisation des conditions réactionnelles :

a. Conception du plan factoriel complet :

Le mécanisme de la réaction d'estérification est sensible à de nombreux facteurs opératoires, notamment la quantité du catalyseur, la quantité et la nature de l'agent acylant, le volume du solvant et la température⁵⁷. L'étude de l'influence de chacun et de tous les paramètres est assez fastidieuse, coûteuse et prend du temps. Ainsi, un plan factoriel peut réduire les difficultés expérimentales en optimisant tous les facteurs affectant ensemble en même temps. Nous avons utilisé la méthode de conception

factorielle complète avec quatre facteurs indépendants à différents niveaux (voir le **Tableau 1**).

Tableau 1: Différents niveaux des facteurs testés lors d'acylation du *l*-menthol **10** catalysé par du kaolin naturel.

Facteurs	Unité	Symbole	Niveaux bas (-1)	Point central (0)	Niveaux hauts (+1)
Quantité d'anhydride acétique	mmol	Q _a	1	1,5	2
Quantité du Kaolin	mg	Q _c	50	100	150
Température	°C	T°	25	50	75
Volume de l'acétate d'éthyle	mL	V	1	3	5

Toutes les expériences de synthèse ont été réalisées sous agitation magnétique pendant 30 minutes, avec trois répétitions aux points centraux. Ces derniers sont utilisés pour estimer la clarté et la courbure du modèle appliqué.

Le rendement de la réaction (Rdt (%)) a été choisi comme réponse pour acquérir les conditions optimales d'acylation du *l*-menthol **10**. Le traitement statistique des données obtenues a été réalisé par un logiciel de statistique : Minitab 18, qui permet d'en déduire les principaux effets et interactions entre les facteurs étudiés.

L'optimisation du processus réactionnel par un plan factoriel complet a été réalisée sous forme de matrice de dix-neuf (19) expériences, englobe les différents niveaux des facteurs étudiés ainsi que les rendements d'acylation obtenus et prédits comme indiqué dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Optimisation des conditions réactionnelles avec un plan factoriel complet.

Entrée	Q _a (mmole) ^a	Q _c (mg)	T (°C)	V (mL)	Rdt ^b (%)	Rdt ^{pré} (%)
1	1 (-1)	50 (-1)	25 (-1)	1 (-1)	13	17.12
2	2 (+1)	50 (-1)	25 (-1)	1 (-1)	16	19.87
3	1 (-1)	150 (+1)	25 (-1)	1 (-1)	56	52.62

4	2 (+1)	150 (+1)	25 (-1)	1 (-1)	80	75.37
5	1 (-1)	50 (-1)	75 (+1)	1 (-1)	76	73.37
6	2 (+1)	50 (-1)	75 (+1)	1 (-1)	88	82.62
7	1 (-1)	150 (+1)	75 (+1)	1 (-1)	67	68.87
8	2 (+1)	150 (+1)	75 (+1)	1 (-1)	92	98.12
9	1 (-1)	50 (-1)	25 (-1)	5 (+1)	9	0.87
10	2 (+1)	50 (-1)	25 (-1)	5 (+1)	11	11.12
11	1 (-1)	150 (+1)	25 (-1)	5 (+1)	15	22.37
12	2 (+1)	150 (+1)	25 (-1)	5 (+1)	52	52.62
13	1 (-1)	50 (-1)	75 (+1)	5 (+1)	54	60.62
14	2 (+1)	50 (-1)	75 (+1)	5 (+1)	76	77.37
15	1 (-1)	150 (+1)	75 (+1)	5 (+1)	48	42.12
16	2 (+1)	150 (+1)	75 (+1)	5 (+1)	81	78.87
17	1,5 (0)	100 (0)	50 (0)	3 (0)	100	100
18	1,5 (0)	100 (0)	50 (0)	3 (0)	100	100
19	1,5 (0)	100 (0)	50 (0)	3 (0)	100	100

a : sur 1 mmole de menthol,

b : rendement de l'acétate de menthyl mesuré par CPG.

Pré : rendement prédit

Les résultats obtenus montrent clairement que les rendements de la réaction d'acylation du *l*-menthol **10a** étaient compris entre 9% et 100% ; cette large zone d'expérimentation peut être considérée comme un avantage pour notre étude car elle pourrait déterminer les conditions optimales requises. L'exploitation de ces résultats nous permet d'estimer les principaux effets individuels et les interactions entre les différents facteurs testés.

b. Analyse de la variance et détermination des effets significatifs :

La validité du modèle adopté a été évaluée à l'aide de l'analyse de variance (voir **tableau 3**), cette analyse a permis d'établir l'effet significatif des principaux facteurs étudiés et de leurs interactions sur la réaction d'acylation du *l*-menthol **10** en présence du kaolin naturel. La signification des données acquises est déterminée par leurs valeurs *p*, qui doivent être inférieures à 0,05 à un niveau de confiance de 95 % pour être statistiquement significatives²³. L'analyse complète des étapes du plan factoriel a été rapportée par de

nombreux articles récents²⁴. La précision du modèle est confirmée par la comparaison des valeurs expérimentales avec les réponses prédites du modèle d'acylation du *l*-menthol **10**. Les résultats obtenus ont prouvé une bonne concordance entre les valeurs expérimentales et prédites. Il a été observé que les réponses prédites du modèle synchronisent parfaitement avec les données expérimentales.

L'outil d'analyse de surface de réponse a été utilisé pour développer l'équation **3** utilisée pour exprimer la relation entre les variables d'entrée (Q_a , Q_c , T° , V) et le rendement (Rdt) de la réaction d'esterification :

$$\text{Rdt (\%)} = 52.12 + 9.88 Q_a + 9.25 Q_c + 20.62 T^\circ - 8.87 V + 5.00 Q_a * Q_c + 1.63 Q_a * T^\circ + 1.88 Q_a * V - 10.00 Q_a * T^\circ - 3.50 Q_c * V + 0.88 T^\circ * V + 47.88 \text{ Pt ctr.....(3)}.$$

Tableau 3. Les données ANOVA obtenues pour l'acylation du *l*-menthol **10** catalysée par le kaolin naturel.

Source	DL	Som Car ajust	CM ajust	Valeur F	Valeur p
Modèle	11	19092.9	1735.71	34.99	0.000
Effets principaux	4	10995.8	2748.94	55.41	0.000
Q _a	1	1560.3	1560.25	31.45	0.001
Q _c	1	1369.0	1369.00	27.60	0.001
T°	1	6806.2	6806.25	137.20	0.000
V	1	1260.3	1260.25	25.40	0.001
Interactions à 2 facteurs	6	2306.8	384.46	7.75	0.008
Q _a *Q _c	1	400.0	400.00	8.06	0.025
Q _a *T°	1	42.3	42.25	0.85	0.387
Q _a *V	1	56.3	56.25	1.13	0.322
Q _c *T°	1	1600.0	1600.00	32.25	0.001
Q _c *V	1	196.0	196.00	3.95	0.087
T°*V	1	12.3	12.25	0.25	0.634
Courbure	1	5790.4	5790.36	116.72	0.000
Erreur	7	347.3	49.61		
Inadéquation de l'ajustement	5	347.3	69.45	*	*
Erreur pure	2	0.0	0.00		
Total	18	19440.1			
R carré	R carré (ajust)	R carré (prév)			
98.21%	95.41%	81.71%			

Les influences des paramètres opérationnels et de leurs interactions étaient statistiquement significatives avec un intervalle de confiance supérieur à 95%. La somme ajustée des carrés pour chaque paramètre indique son importance (Ad_{jss}). L'importance du paramètre correspondant dans le même système augmente avec l' Ad_{jss} . Les statistiques de Fisher ont également été réalisées pour tester le modèle supposé²⁵. Ainsi, la régression quadratique montre que ce modèle a une hauteur très significative grâce à la valeur F élevée, qui atteint 34,94. Le diagramme de Pareto est une donnée particulièrement utile dans les essais de conception car il permet de décrire l'impact des facteurs clés et de leurs interactions sur la réponse choisie. Un test t a été effectué pour déterminer si les effets calculés étaient significativement différents de zéro, chaque effet étant affiché horizontalement sur un diagramme de Pareto pour un niveau de confiance de 95% avec une valeur t de 2,36. **Figure 4.** Les barres représentant les facteurs Q_a , Q_c , T° et V , Q_a*Q_c et Q_c*T° sur le diagramme de Pareto croisent la ligne de référence à 2,36. Du plus grand au plus petit effet selon ce diagramme, la température du milieu réactionnel est l'effet le plus important suivie par l'effet de la quantité d'anhydride puis l'effet de la quantité du kaolin et le volume du solvant ; les interactions entre Q_c*T et Q_c*Q_a ont présenté des effets significatifs. Cependant, les autres interactions (Q_c*V , $Q_a * V$, $Q_a * T$ et $T*V$) avaient des effets plus faibles car elles ne dépassaient pas la ligne de référence (2,36) et elles ont eu de petits effets qui n'étaient pas statistiquement significatifs²⁶⁻²⁷.

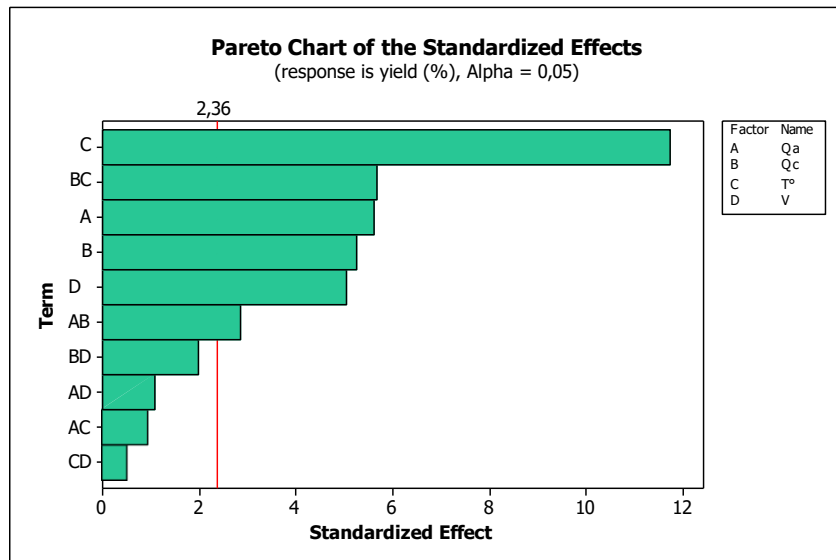


Figure 4 : Diagramme de Pareto de l'acylation du *l*-menthol **10** par le kaolin naturel.

c. Effet des facteurs opérationnels sur l'acylation du *l*-menthol 10 :

L'influence des principaux facteurs sur l'acylation du *l*-menthol **10** a été étudiée en présence du kaolin naturel. Les **figures 4** et **5** montrent les tracés des effets principaux et des interactions obtenues à partir des facteurs testés. D'après les graphiques des effets principaux (**Figure 5**), la température du milieu réactionnel (T°) a un effet positif hautement significatif de 41.25, de même le rapport donneur /accepteur d'acyle (Q_a) et la quantité du kaolin (Q_c) sont liés aux effets positives important, atteignant 19.75, 18.50, respectivement. Ainsi, décrits par la déviation de leurs courbes du niveau bas (-1) au niveau haut (1), les deux paramètres présentent un effet positif sur l'avancement de la réaction d'acylation du *l*-menthol **10**, avec des valeurs p fortement significatives ($p < 0.001$) ; ce phénomène peut être expliqué par l'augmentation du nombre des sites responsable de l'acylation. Cependant, l'augmentation du volume de solvant a présenté un effet négatif significatif sur le rendement de la réaction de -17.75 avec une valeur de $p < 0.001$, cela est dû à l'effet de solvation qui provoque probablement la diminution des interactions entre les molécules de l'anhydride acétique et le *l*-menthol **10** causé par la forte dilution du milieu réactionnel.

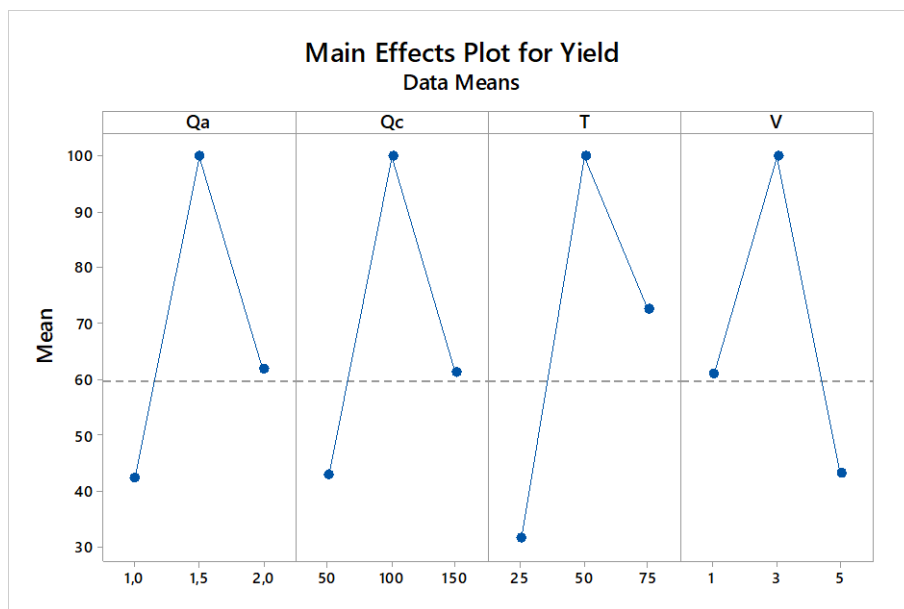


Figure 5 : Graphiques illustrant les effets significatifs des facteurs opérationnels sur l'acylation du *l*-menthol **10** par le kaolin naturel.

La **figure 6** montre les effets d'interaction entre les niveaux inférieurs et supérieurs des quatre facteurs étudiés. L'interaction entre $Q_c * T^\circ$ présente un effet d'interaction négatif de -20,00, hautement significatif ($p < 0,001$) et confirmé par les limites non parallèles des diagrammes, indique que l'association de Q_c et T° favorise la formation de l'acétate de menthyl 10a en réduisant l'énergie d'activation de l'acylation du *l*-menthol **10**.

De même, l'interaction $Q_a * Q_c$ a un effet positif moyen (10.00) avec des valeurs $p=0.025$, ces résultats ont été confirmés par le diagramme de Pareto (voir **Figure 4**), L'effet positif de cette interaction est intrinsèquement lié à la densité et à la disponibilité des sites actifs situés à la surface du kaolin naturel. Ces sites constituent les centres réactionnels majeurs, facilitant l'adsorption des réactifs et la progression du mécanisme réactionnel, ce qui renforce la formation du produit souhaité. Par ailleurs, les autres interactions ($Q_a * T^\circ$, $Q_a * V$, $Q_c * V$ et $T^\circ * V$) ont des effets non significatifs avec des valeurs de $p > 0.05$, ce qui est confirmé par les limites pratiquement parallèles des diagrammes d'effets.

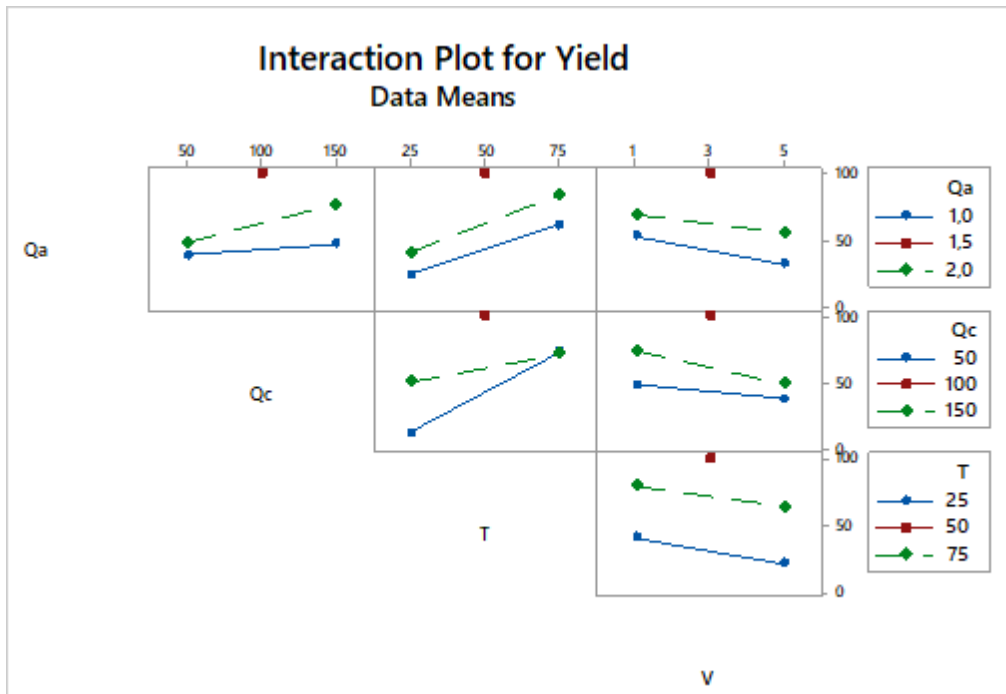


Figure 6 : Effet des différentes interactions entre les paramètres opérationnels sur l'acylation du *l*-menthol par le kaolin naturel.

Un diagramme de surface tridimensionnel (**Figure 7**) aide à comprendre les influences principales et interactives des facteurs testés (Q_a , Q_c , T° et V). Il est appliqué pour décrire la relation entre l'interaction des facteurs d'influence (Q_a*Q_c , Q_a*T° , Q_a*V , Q_c*T° , Q_c*V et $T^\circ*V$) et la réponse sélectionnée ($Rdt\%$).

D'après l'analyse des graphiques de surface de réponse, on observe que les valeurs du rendement de l'acylation du *l*-menthol **10** étaient principalement associées aux quatre facteurs (Q_a , Q_c , T° et V). L'interaction entre ces facteurs permet d'obtenir le rendement moyen ajusté le plus élevé,

Diagramme de surface de Rdt (%) et R/S, m(k)

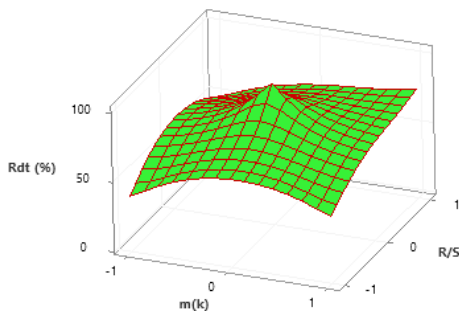


Diagramme de surface de Rdt (%) et T° , m(k)

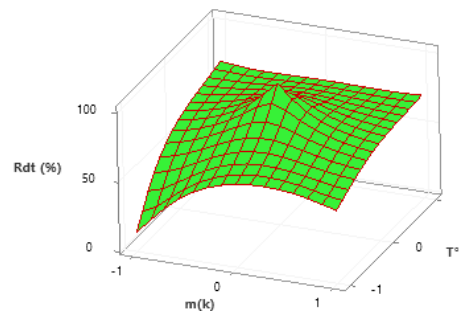


Diagramme de surface de Rdt (%) et V(s), m(k)

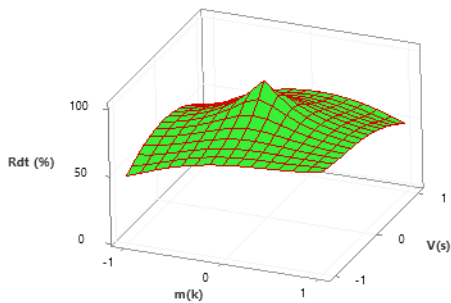


Diagramme de surface de Rdt (%) et V(s), R/S

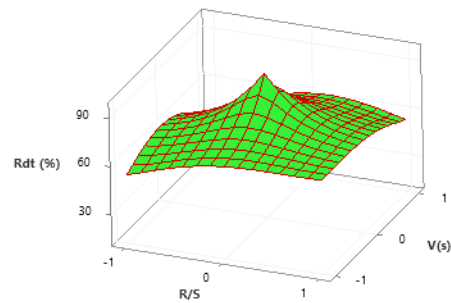


Figure 7 : Graphiques de surface 3D du rendement de l'acylation en fonction des interactions des facteurs testés Q_a*Q_c , Q_a*T° , Q_a*V , Q_c*T° , Q_c*V et $T^\circ*V$.

d. Conditions optimales :

Un optimiseur de réponse est une option qui permet d'atteindre la meilleure interaction entre les facteurs étudiés pour maximiser le rendement d'acylation du *l*-menthol **10**. Le graphe d'optimisation montre comment les variables affectent la réponse attendue (Rdt%) et identifie Les meilleurs réglages du prédicteur tenu compte des paramètres que nous avons fournis, également la technique de la fonction de désirabilité composite (D) a été appliquée pour évaluer de multiples combinaisons de paramètres testés. L'optimiseur de réponse a indiqué que l'augmentation des valeurs d'entrée des trois paramètres (Q_a , Q_c , T°) favorise l'augmentation du rendement d'acylation jusqu'à la valeur la plus élevée, mais dans le cas de volume du solvant (V), la valeur la plus élevée du rendement a été observée lors d'utilisation des volumes minimaux. Les résultats obtenus ont indiqué que la conversion la plus élevée (Rdt = 100%) est atteint lorsque les valeurs de chaque facteur étaient classées comme des valeurs optimales autour des points centraux (**Figure 8**); le rendement maximal de l'acylation du *l*-menthol **10** de (100%) est atteinte avec **1,5 mmol d'agent acylant en présence de 100 mg de kaolin dans une température de 50 °C, en utilisant 3 mL du solvant**, et ce, avec une désirabilité égale à 1,00, ce qui était en bonne conformité avec le rendement de la conversion prédite Rdt^{pre} (%).

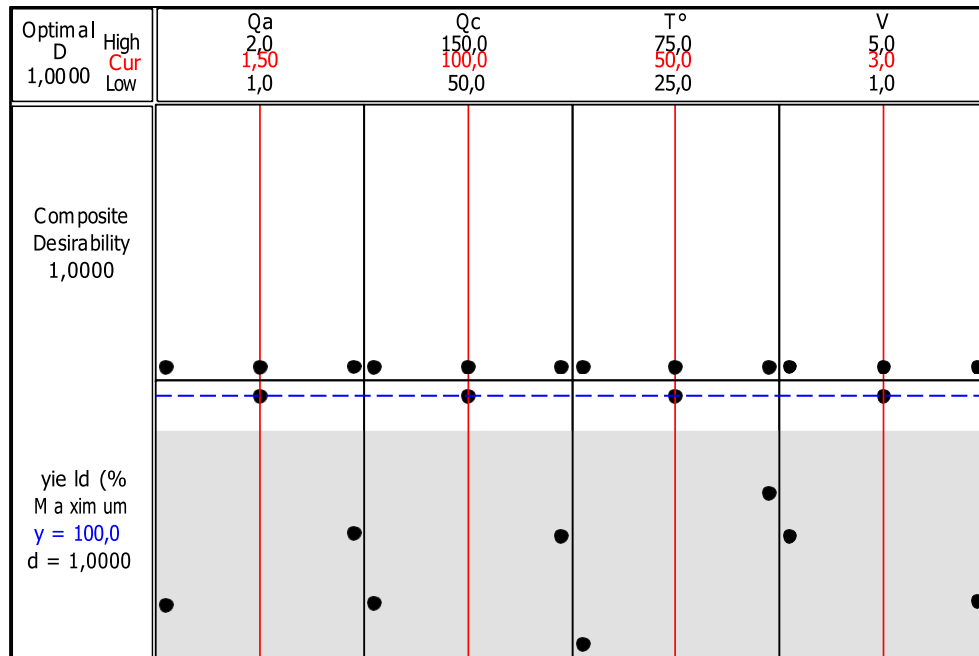


Figure 8 : Conditions optimales de l'acylation du *l*-menthol **10** par le kaolin naturel.

II-II-4 Cinétique de l'acylation du *l*-menthol **10** :

L'étude cinétique des réactions chimiques présente l'avantage de fournir des informations sur la stabilité des réactifs et des produits synthétisés au fil du temps, ce qui est important pour assurer la sécurité et la durabilité des processus chimiques ainsi que le développement de nouveaux produits à haute valeur ajoutée²⁸.

Nous avons analysé la cinétique de l'acylation du *l*-menthol **10** en mesurant le temps requis pour sa conversion en acétate correspondant **10a**. À cette fin, plusieurs échantillons ont été prélevés à des intervalles réguliers tout au long de la réaction d'estérification d'une mmole d'alcool **10** avec 1,5 mmoles d'anhydride acétique en présence de 100 mg de kaolin. L'analyse chromatographique sur une colonne achirale (TRB-50 (30m x 0.32mm x 0.25 μ m ; T=103 $^{\circ}$)) nous a permis de suivre la progression du taux de conversion au fil du temps de la réaction (voir **Figure 9**).

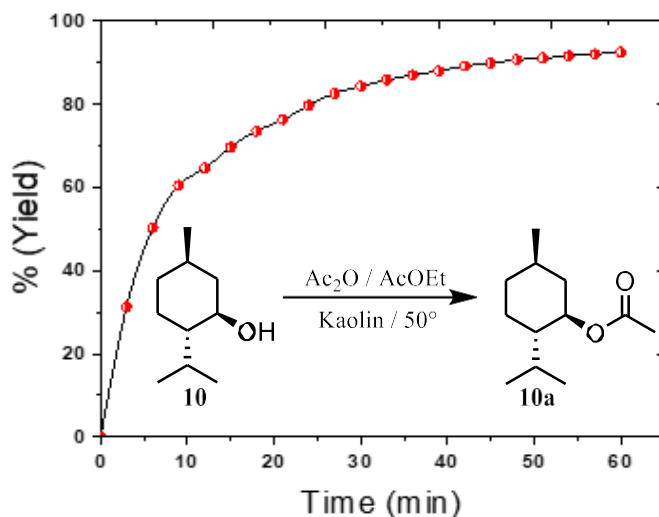


Figure 9 : Évolution de l'acylation du *l*-menthol **10** au cours du temps

Les données de la cinétique de notre réaction ont été modélisées en utilisant les résultats expérimentaux (**Tableau 4**) acquis pendant l'acylation du *l*-menthol **10**. Cette modélisation a été effectuée en appliquant les modèles cinétiques suivants : modèle d'ordre zéro, modèle cinétique du pseudo-premier ordre et modèle cinétique du pseudo-deuxième ordre.

Tableau 4 :Étude cinétique de l'acylation du *l*-menthol **10**.

t (min)	Rdt (%) ^a	[10]	Ln [10]	[10] ⁻¹
0	00.00	0.33	-1.09	3.00
3	31.34	0.22	-1.47	4.36
6	50.27	0.16	-1.79	6.03
9	60.51	0.13	-2.02	7.59
12	64.64	0.11	-2.13	8.48
15	69.69	0.10	-2.29	9.89
18	73.53	0.08	-2.42	11.33
21	76.33	0.07	-2.53	12.67
24	79.72	0.06	-2.69	14.79
27	82.63	0.05	-2.84	17.27
30	84.34	0.05	-2.95	19.15
33	85.83	0.04	-3.05	21.17
36	86.99	0.04	-3.13	23.06
39	88.01	0.03	-3.21	25.02
42	89.20	0.03	-3.32	27.78
45	89.89	0.03	-3.39	29.67
48	90.69	0.03	-3.47	32.22
51	91.11	0.02	-3.51	33.74
54	91.65	0.02	-3.58	35.93
57	92.09	0.02	-3.63	37.93
60	92.52	0.02	-3.69	40.11

a : Rendement du *l*-menthyl acetate **10a** mesurer par GPC ; Rdt= $A_{OH}*[100*(1/A_{OH}+(A_{OAc}*C_f))]$, où: A_{OAc} , surface de l'acetate (*l*-menthyl acetate **10a**); A_{OH} , surface de l'alcool (*l*-menthol **10**); C_f , facteur de calibration.

La **figure 10** illustre les divers modèles cinétiques obtenus à partir d'équations différentielles linéaires. La progression de la concentration de l'alcool **10** en fonction du temps de contact révèle que l'estérification du *l*-menthol **10** en présence de kaolin ne correspond pas au modèle cinétique d'ordre zéro, avec un coefficient de corrélation R^2 de 0,6809 (voir **Figure 10a**). Cependant, la représentation de $\ln [10]$ en fonction du temps produit un graphique avec une linéarité modérée ($R^2=0,9429$, voir **Figure 10b**). En revanche, le tracé de la fonction $[10]^{-1} = f(t)$ montre une linéarité satisfaisante

($R^2=0,9925$), suggérant que la cinétique de l'acylation du *l*-menthol **10** suit le modèle cinétique du pseudo-deuxième ordre (voir **Figure 10c**).

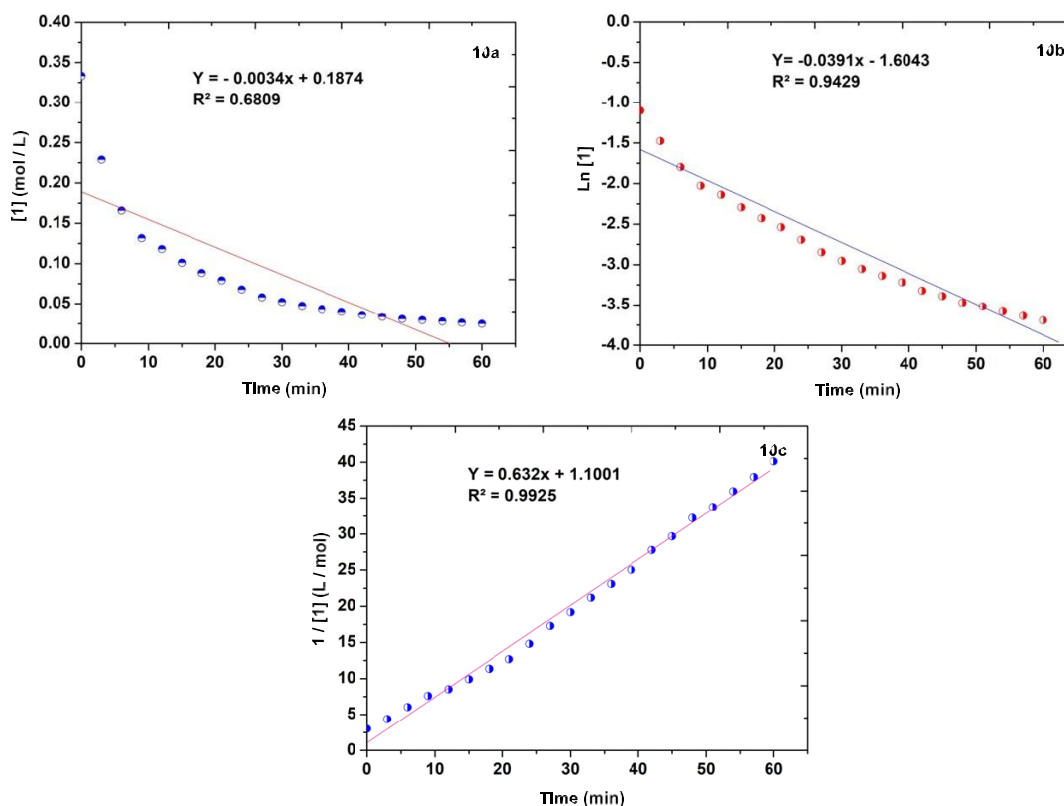
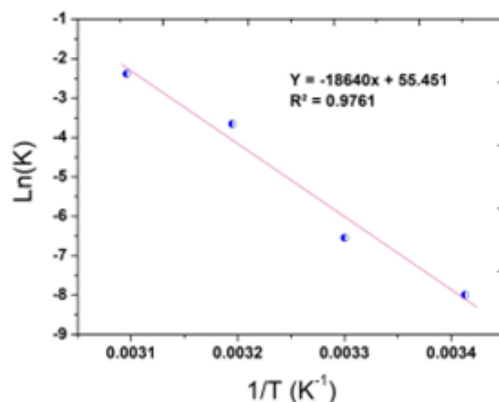


Figure 10 : Modèles cinétiques de l'acylation du *l*-menthol **10**, **10a** : modèle cinétique d'ordre zéro, **10b** : modèle cinétique pseudo-premier ordre, **10c** : modèle cinétique pseudo-second ordre.

Les constantes de vitesse mesurées à différentes températures ont été associées aux paramètres d'Arrhenius en utilisant la relation suivante :

$$K_r = A \cdot e^{-\frac{E_a}{R.T}}$$

Les valeurs du facteur pré-exponentiel (A) et de l'énergie d'activation (E_a) pour cette réaction sont présentées dans la **Figure 11**. L'étude cinétique de l'acylation du *l*-menthol **10** révèle que cette réaction est caractérisée par une constante de vitesse (K_r) comprise entre $0,001 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ et $0,632 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, avec une énergie d'activation d'environ $-167,726 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.



T° (K)	Kr (L mol ⁻¹ min ⁻¹)	Ln A	E _a (kJ/mol)
293	0.001		
303	0.006	61.695	-167.726
313	0.046		
323	0.632		

Figure 11 : Détermination de la constante de vitesse et de l'énergie d'activation.

II-II- 5 Étude thermodynamique de l'acylation du *l*-menthol 10 :

L'étude thermodynamique d'une réaction chimique est essentielle pour comprendre comment l'énergie est impliquée dans les processus chimiques. La thermodynamique chimique se concentre sur les échanges d'énergie, qui se produisent lorsqu'une réaction chimique s'effectue. Cette étude est essentielle pour évaluer la spontanéité d'une réaction chimique et déterminer sa faisabilité dans les conditions optimales sélectionnées obtenues. Les grandeurs thermodynamiques telles que : l'enthalpie libre de Gibbs (ΔG^0), l'enthalpie (ΔH^0) et l'entropie (ΔS^0) de la synthèse de l'acétate de menthyl **10a** ont été obtenues en étudiant l'effet de la température sur l'évolution du taux de conversion de l'alcool **10**, et calculées en utilisant les équations appropriées :

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0$$

$$\Delta G^0 = -RT \ln (K)$$

$$\ln (K) = \frac{\Delta S^0}{R} - \left(\frac{\Delta H^0}{RT} \right)$$

L'analyse des résultats présentés dans le **tableau 5** et la **figure 11** révèle que l'acylation du *l*-menthol **10** est une réaction endothermique, avec une enthalpie calculée positive ($\Delta H = 154.898 \text{ kJ.mol}^{-1}$). On observe une diminution de l'énergie libre de Gibbs avec l'augmentation de la température du milieu réactionnel, et les valeurs positives de ΔG° suggèrent que notre réaction n'est pas spontanée dans ces conditions opératoires. Elle nécessiterait ainsi un apport externe d'énergie pour favoriser la formation de l'acétate de menthyl **10a**, expliquant ainsi la nécessité de réaliser la réaction à 50°C comme température optimale. La valeur positive de l'entropie ($\Delta S = 460.797 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$) indique que la réaction étudiée possède une configuration stable.

Tableau 5 : Paramètres thermodynamiques de l'acylation du *l*-menthol **10**.

T° (K)	Ln(K)	ΔH° (kJ/mol)	ΔG° (kJ/mol)	ΔS° (J/mol. K)
293	-7.992		19.461	
303	-6.547		16.486	
313	-3.658	154.898	9.516	460.797
323	-2.389		6.414	

II-II-6 Acylation multigramme du *l*-menthol 1 avec le kaolin naturel :

Les huiles essentielles de menthe font parties des huiles les plus produites dans le monde dont la valeur commerciale s'élève à plus de 400 millions de \$US/an²⁹. La source principale de production est l'extraction des plantes aromatiques tel que : la *M. piperita* riche en menthol, menthone et d'acétate de menthyle ; la *M. citrata* est une source de linalol et d'acétate de linalyle ; la *M. spicata ssp. Spicata*, *M. viridis* et la *M. gracilis* sont la source d'huiles essentielles riches en carvone³⁰⁻³². Pour répondre à cette forte demande, les différentes méthodes d'extraction ne seront pas suffisantes en termes de rendement. Dans ce contexte, la production des terpènes synthétiques gagne en importance³³. Il nous a semblé opportun de poursuivre et de compléter notre étude par un test à l'échelle industriel afin de valoriser notre méthode d'acylation avec le kaolin naturel. Dans une réaction multigramme : du kaolin naturel (16 g) est introduit pour l'acylation de 25 g (160 mmol) du *l*-menthol **10** dans les mêmes conditions réactionnelles optimisées

précédemment : 480 mL d'acétate d'éthyle et 240 mmole d'anhydride acétique à 50°C pendant 24 heures. Une masse de 25 g de produit **10a** a été obtenue avec un rendement de 81%, **schéma 2**.

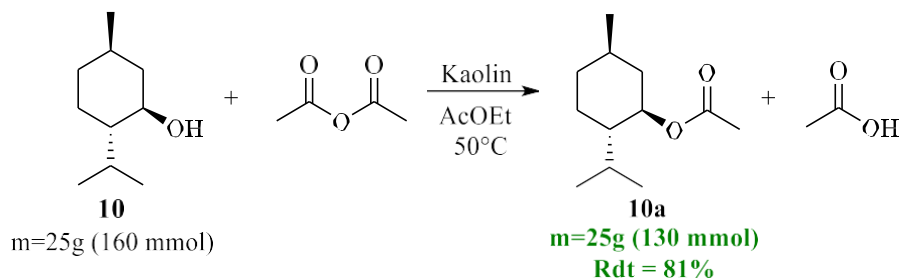


Schéma 2 : Acylation multigramme du *l*-menthol **10** par le kaolin naturel.

Il en ressort que ce protocole assure l'obtention du produit cible avec un rendement élevé. Par ailleurs, il présente l'avantage d'employer un catalyseur recyclable, tandis que le sous-produit généré, l'acide acétique, peut être facilement éliminé par vaporisation. Ci-dessous les métriques vertes de l'acylation optimisée du *l*-menthol³⁴⁻³⁵.

Tableau 6 : Métriques vertes de l'acylation du *l*-menthol **10**.

Entrée	Paramètre	Formule	Valeur calculer	Valeur idéal
1	Efficacité carbone (CE)	$\frac{\text{Carbone du Produit}}{\text{Total Carbone dans les reactants}}$	85,71%	100
2	Efficacité atomique (AE)	$\frac{MwduProduct}{\sum Mw des reactants}$	76,74%	100
3	Efficacité massique de réaction (RME)	$Rdt \text{ du produit} \times AE$	62,16%	100
4	Facteur environnemental de Sheldon (EM)	$\frac{\sum \text{masse des déchets}}{\text{Masse du produit}}$	0,3 (g/g)	0

II-II-7 Esterification des monoterpènes dans les conditions optimisées :

Les esters terpéniques sont à l'origine des arômes et des parfums distinctifs que l'on retrouve dans de nombreux fruits, fleurs et plantes. Leur utilisation est répandue dans l'industrie alimentaire et des parfums, où ils servent souvent d'agents aromatisants

naturels. De plus, ils sont exploités dans des applications médicales et cosmétiques en raison de leurs agréables propriétés olfactives et de leur potentiel thérapeutique³⁶⁻³⁷.

Dans le cadre de notre étude, nous avons synthétisé une série de ces esters en faisant réagir différents alcools mono-terpéniques primaires, secondaires et tertiaires avec des anhydrides acétique, butyrique et isobutyrique dans les conditions optimales trouvées précédemment. Cette démarche visait à explorer l'impact des facteurs stéréoélectroniques sur la réactivité et la sélectivité du kaolin lors du processus d'esterification. Les résultats obtenus avec les monoterpènes primaires sont mentionnés dans la **figure 12**.

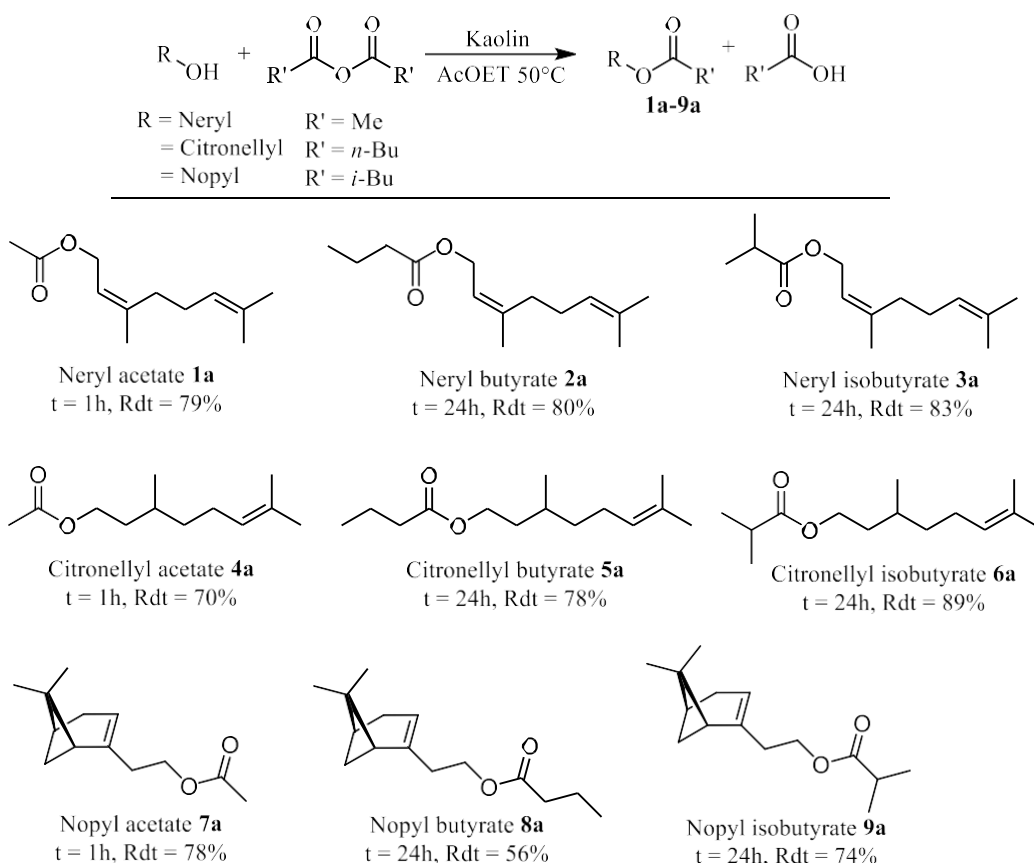


Figure 12 : Estérification des monoterpènes primaires.

L'analyse des résultats présentés dans la **figure 12** révèle l'absence d'influence significative de l'effet stérique ou électronique sur les performances de notre système catalytique. Tous les esters ont été récupérés avec de bons rendements, variant entre 70%

et 89%, à l'exception du butyrate de nopyl **8a**, il été synthétisé avec un rendement modéré de 56 %. Néanmoins, la structure de l'agent acylant employé exerce une influence marquée sur la cinétique de la réaction d'estérification en présence du kaolin, utilisé comme catalyseur vert. En effet, avec l'anhydride acétique, les acétates de Neryl **1a**, de Citronellyl **4a** et de Nopyl **7a** sont obtenus après seulement une heure d'agitation, tandis que l'utilisation de l'anhydride butyrique ou isobutyrique allonge considérablement le temps réactionnel, pouvant atteindre 24 heures. Nous avons étendu notre recherche aux terpènes secondaires et tertiaires pour évaluer la polyvalence de ce type d'argile et son potentiel d'utilisation dans la réaction d'estérification. Les résultats de cette étude sont présentés dans la **figure 13**.

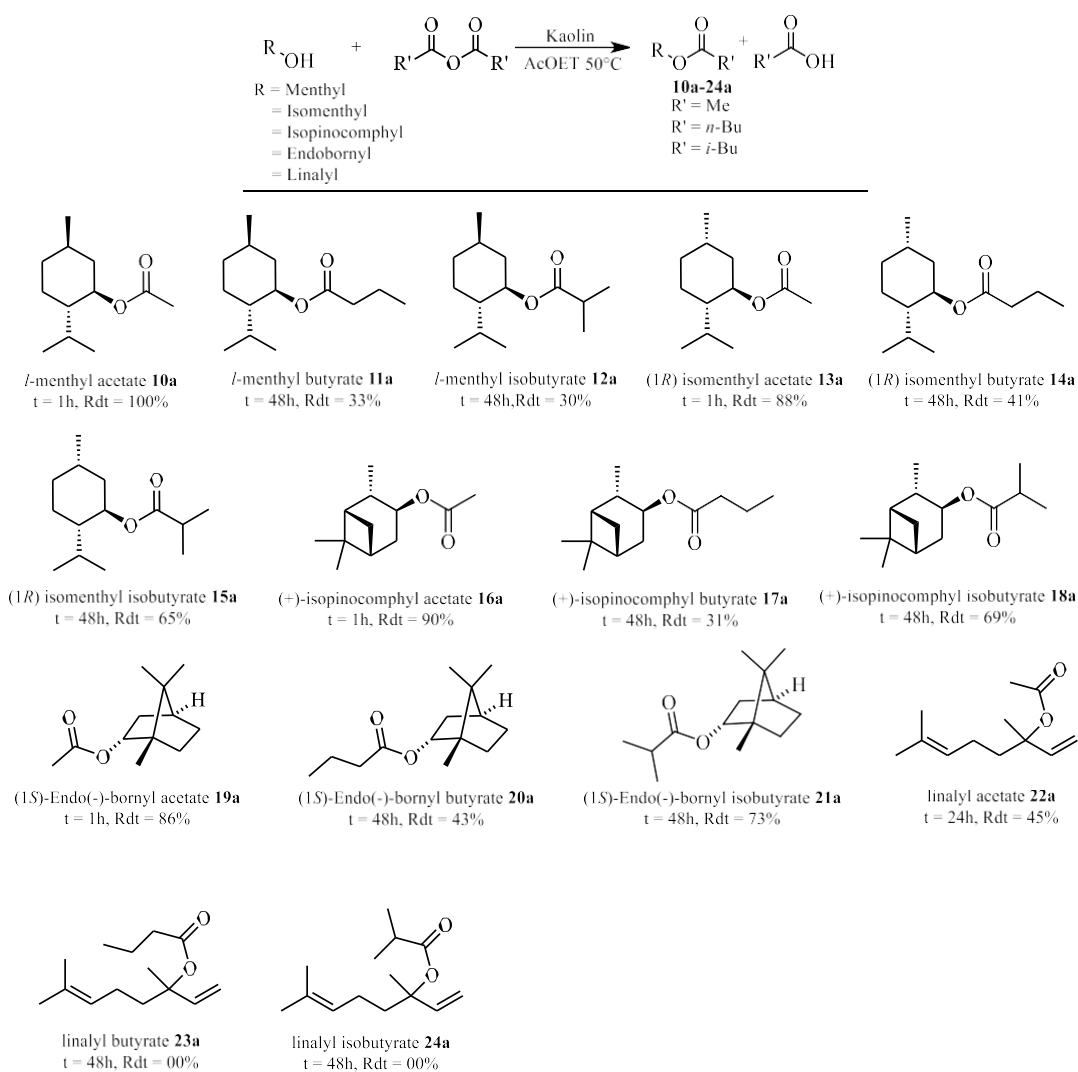


Figure 13 : Estérification des monoterpènes secondaire et tertiaire.

Les résultats obtenus montrent que la réactivité du système catalytique est influencée par des facteurs tels que l'encombrement stérique, les effets électroniques et la stéréochimie de l'alcool étudié, tous ces paramètres ayant un impact sur les performances du kaolin utilisé. L'analyse des résultats présentés dans la **figure 13** permet de tirer les observations suivantes :

- En comparant les résultats obtenus avec les acétates, les butyrates et l'isobutyrate, on constate que l'anhydride acétique est l'agent acylant le plus efficace et le plus compatible avec l'utilisation du kaolin comme catalyseur d'estérification. Les acétates de menthyl **10a**, d'isomenthyl **13a**, d'isopinocomphyl **16a** et d'endobornyl **19a** ont été récupérés avec des rendements élevés compris entre 86% et 100%, et ce, après seulement une heure de réaction. En revanche, les butyrates **11a**, **14a**, **17a** et **20a** ont été isolés avec des rendements plus faibles, variant entre 31% et 43%, tandis que les isobutyrate ont montré des résultats variables en fonction de la structure du terpène impliqué.
- La configuration stéréochimique des alcools étudiés exerce une influence significative sur le processus catalytique. Par exemple, l'isobutyrate d'isomenthyl **15a** a été obtenu avec un rendement de 65%, surpassant celui enregistré avec son diastéréoisomère, l'isobutyrate de menthyl **12a**, qui affiche un rendement de 30%. Une observation similaire a été faite pour le couple **11a** et **14a**. Cependant, le *l*-menthol est transformé en son acétate correspondant **10a** avec une conversion totale, tandis que l'acétate d'isomenthyl **13a** est récupéré avec un rendement de 88%.
- De même, le butyrate **20a** et l'isobutyrate **21a** sont isolés avec des rendements supérieurs à ceux observés pour leurs analogues dérivés de l'isopinocomphénol **17a** et **18a**. En revanche, l'acétate correspondant de ce terpène **16a** est obtenu avec un rendement de 90%, par rapport à son isomère **19a** qui est récupéré avec un rendement de 86%.

Nous avons également testé notre protocole de synthèse sur des terpènes tertiaires tels que le linalol. L'acétate correspondant **22a** a été obtenu avec un rendement modeste de 45% après 24 heures de réaction. En revanche, l'utilisation de l'anhydride butyrique ou

isobutyrique pour l'estérification du linalol ne conduit pas à la formation des esters souhaités **23a** et **24a**, même en prolongeant le temps de réaction.

II-II-8ADME/T prediction and drug likeness:

Au cours des dernières décennies, l'utilisation de la modélisation *in silico* de l'absorption, de la distribution, du métabolisme, de l'excrétion (ADME) et de la toxicité (T) a suscité un grand intérêt parmi les scientifiques en tant qu'outil pour la conception rationnelle de médicaments³⁸⁻⁴⁰. De manière similaire, la règle de *Lipinski*, un concept clé en chimie pharmaceutique, est largement utilisée pour prédire la biodisponibilité orale des composés thérapeutiques⁴¹⁻⁴³. Cette règle énonce plusieurs critères relatifs à la molécule d'un composé chimique, dont le respect augmente les chances de succès lors du développement d'un médicament. Ces critères incluent : un poids moléculaire inférieur à 500 daltons, un coefficient de partage octanol-eau (log P) inférieur à 5, le nombre de donneurs de liaisons d'hydrogène doit être inférieur à 5 et d'accepteurs de liaisons d'hydrogène inférieur à 10, ou encore la surface polaire TPA (topological Polar Surface Area) inférieur ou égale à 140Å². Toutes ces limitations dans les propriétés physicochimiques des composés répondent aux filtres imposés qui caractérisent le bon profil pharmacocinétique d'un candidat médicament.

Une étude bio-informatique a été réalisée en utilisant la plateforme SwissADME(T) afin d'évaluer les propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des esters terpéniques synthétisés avec des rendements supérieur ou égal à 70%. Les résultats obtenus sont enregistrés dans le **tableau 7**.

Tableau7 :Propriétés physico-chimiques des esters de terpènes selon la règle de *Lipinski*.

Molécules	Règle de <i>Lipinski</i> .						
	Mol. Wt. (≤ 500 Da)	Log P _{o/w} (≤ 5)	HBD (≤ 5)	HBA (≤ 10)	NRB (≤ 15)	Log S (> - 4)	TPSA (≤ 140 Å ²)
Ibuprofène	206	3,00	1	2	4	-3,36	37,30
1a	196	3,21	0	2	6	-2,52	26,30
2a	224	3,91	0	2	8	-3,77	26,30

3a	224	3,96	0	2	7	-3,97	26,30
4a	198	3,46	0	2	7	-3,43	26,30
5a	226	4,03	0	2	9	3,55	26,30
6a	226	4,00	0	2	8	-3,75	26,30
7a	208	2,61	0	2	4	-3,56	26,30
9a	236	3,17	0	2	3	-3,20	26,30
10a	198	3,00	0	2	3	-3,39	26,30
13a	198	2,99	0	2	3	-3,39	26,30
16a	196	2,67	0	2	2	-2,90	26,30
18a	224	3,37	0	2	3	-3,66	26,30
19a	196	3,00	0	2	2	-3,63	26,30
21a	224	3,69	0	2	3	-3,02	26,30

Les données du **tableau 7** révèlent que toutes les règles ont été respectées. Les esters synthétisés ont un poids moléculaire inférieur à 500 Da, ce qui suggère généralement une meilleure biodisponibilité orale. De plus, ces composés respectent le nombre optimal d'accepteurs et de donneurs d'hydrogène, et le log P inférieur à 5 indique une meilleure solubilité dans l'eau, favorable à l'absorption intestinale. La surface totale polaire (TPSA) est également conforme pour toutes les molécules, ce qui renforce leur potentiel d'activité orale.

Ces constatations sont schématiquement représentées par les radars de biodisponibilité orale, dans lesquels on observe que tous les esters terpéniques se situent entièrement dans la région rose, qui correspond à la plage optimale pour chaque propriété (zone de similarité aux médicaments « drug likeness »). La **figure 14** illustre des exemples de radars de biodisponibilité pour les esters **2a**, **9a**, **10a** et **19a**, avec l'ibuprofène comme molécule de référence.

Dans le contexte de la plateforme SwissADME, le BOILED-Egg model est utilisé pour prédire la perméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) des composés chimiques. Il divise graphiquement les composés en trois zones:

1. La zone jaune : indique que le composé a une bonne perméabilité à la fois à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et dans le tractus gastro-intestinal (GI).
2. La région blanche : indique que le composé a une bonne absorption gastro-intestinale mais une pénétration BBB (barrière hémato-encéphalique) moins efficace.

3. La région grise extérieure : représente une molécule devant avoir une faible absorption et une pénétration cérébrale limitée.
4. Le point rouge englobant le composé renseigne sur la prédiction en tant que substrat P-gp (bleu substrat P-gp « P-gp⁺ », Rouge : non substrat P-gp « P-gp⁻ »), qui est une protéine responsable de l'efflux actif impliqué dans ces barrières biologiques.

Notre étude démontre que les esters sélectionnés **2a**, **9a**, **10a** et **19a** ainsi que l'ibuprofène (**figure 14**) se trouvent dans la zone jaune de l'œuf avec une PGP négative, indiquant une bonne absorption intestinale et une bonne perméabilité cérébrale et ne constitue pas un substrat « P-gp⁻ ». Cela suggère que ces molécules sont moins susceptibles d'être rejetées hors des cellules par la protéine de transport, la P-glycoprotéine.

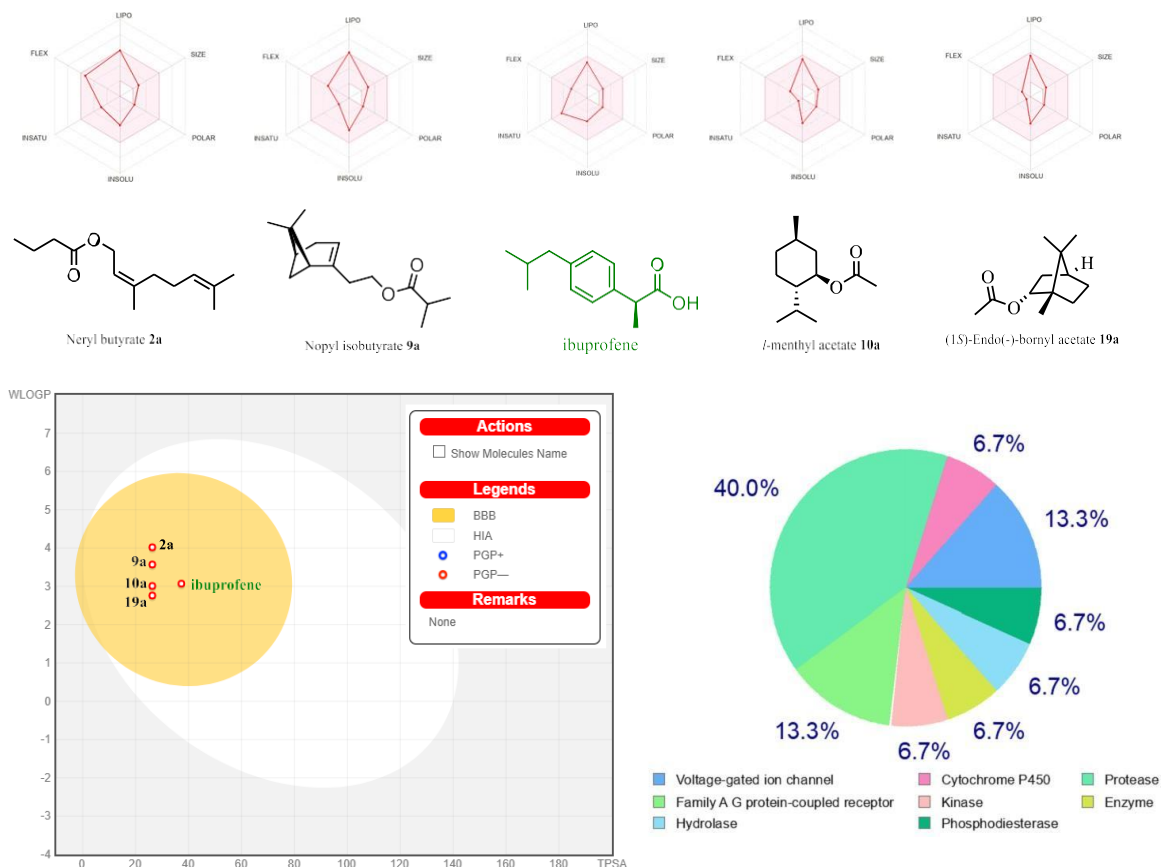


Figure 14 : Modèle de l'œuf bouilli et graphiques radar pour la biodisponibilité et les 15 principales cibles prédits à partir de SwissADME en ligne

II-II- 9 Prédiction de la toxicité :

Une étape essentielle dans le développement de médicaments *in silico* est l'identification de la toxicité d'une molécule, réalisée à l'aide du serveur pkCSM (Protox III)⁴⁴. Nous avons étudié certaines propriétés telles que la toxicité AMES, la toxicité hépatique, la cytotoxicité, l'immunotoxicité et la toxicité aiguë orale chez le rat (LD50) des composés de type médicament (**2a**, **9a**, **10a** et **19a**). Dans cette étude, nous avons calculé la toxicité des quatre composés sélectionnés en comparaison avec le médicament standard, ibuprofène en utilisant la plateforme ProTox III, voir **tableau 8**.

Tableau 8:Évaluation de la toxicité *in silico* via la plateforme Protox III.

Molécules	Hepatotoxicité	Immunotoxicité	Cytotoxicité	Mutagénicité (AMES)	LD50 prédit (mg/kg)	Classe toxique
Ibuprofène	Active	Inactive	Inactive	Inactive	299	III
2a	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	10660	VI
9a	Active	Active	Inactive	Inactive	1190	IV
10a	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	3200	V
19a	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	3100	V

Le LD50 (mg/kg) est une mesure de la toxicité d'une substance, avec des valeurs comprises entre 50 et 300 correspondant à la classe III, entre 300 et 2 000 à la classe IV, entre 2 000 et 5 000 à la classe V, et un LD50 supérieur à 5 000 correspondant à la classe VI (non toxique), selon la classification du Système général harmonisé (SGH) pour l'étiquetage des produits chimiques. Comme illustré dans le **tableau 8**, l'ibuprofène est classé en classe III, indiquant une toxicité en cas d'ingestion. Le composé **9a** est classé en classe IV, ce qui suggère qu'il peut être nocif en cas d'ingestion. Les composés **10a** et **19a** sont classés en classe V, ce qui signifie qu'ils peuvent être potentiellement nocifs en cas d'ingestion. Le composé **2a**, quant à lui, est classé en classe VI, indiquant qu'il est non toxique. Fait notable, tous les candidats thérapeutiques sélectionnés présentent une classe de toxicité inférieure à celle de l'ibuprofène (médicament de référence). Le composé **9a** et

l'ibuprofène sont prédits comme hépatotoxiques (actifs), tandis que les autres composés n'ont montré aucune hépatotoxicité (inactifs). Seul le composé **9a** a été identifié comme immunotoxique (actif). Pour tous les composés, aucune toxicité, y compris immunotoxicité ou cytotoxicité, n'a été observée. En somme, les composés sélectionnés présentent des propriétés pharmacocinétiques (Pk) et toxicologiques favorables, renforçant leur profil de sécurité et d'efficacité. La figure suivante illustre le radar de toxicité du neryl butyrate **2a**.

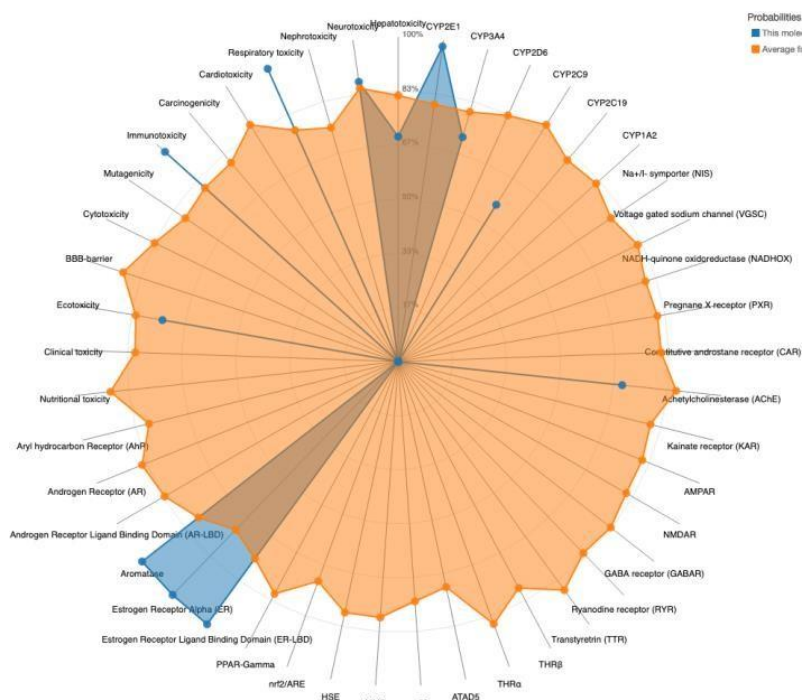


Figure 15 : Radar de toxicité du neryl butyrate **2a**.

II-II-10 Étude DFT (Théorie de la fonctionnelle de la densité) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) occupe une place importante en chimie pharmaceutique en offrant des informations cruciales sur la structure électronique, la réactivité chimique, la stabilité cinétique et les propriétés physicochimiques des composés organiques⁴⁵⁻⁴⁷. Ces derniers sont régis par les descripteurs de réactivité globale, utilisés pour expliquer comment les sites électrophiles et nucléophiles des

molécules interagissent pour former des états de transition lors de mécanismes réactionnels⁴⁸. Ces descripteurs sont déterminés à partir des énergies des orbitales moléculaires HOMO et LUMO, calculées en utilisant les équations appropriées :

$$\Delta E_{gap}(eV) = E_{LUMO} - E_{HOMO}$$

$$I = -E_{HOMO}$$

$$A = -E_{LUMO}$$

Avec : E_{LUMO} et E_{HOMO} désignent les énergies de l'orbitale moléculaire non occupée et occupée respectivement ; ΔE_{gap} représentent l'énergie de gap, où on observe que lorsque cette dernière est plus élevée, la molécule devient moins polarisable, plus stable et moins réactive. I représente le potentiel d'ionisation, qui évalue la facilité avec laquelle un atome peut perdre un électron. C'est un paramètre essentiel en chimie quantique pour appréhender les comportements atomiques et moléculaires. A désigne l'affinité électronique, qui mesure l'attraction d'un atome pour un électron supplémentaire. Cette propriété est cruciale pour comprendre les réactions chimiques et les processus de liaison. Ces trois paramètres forment le fondement pour déterminer d'autres descripteurs de réactivité globale, tels que la dureté chimique η , la mollesse chimique σ , le potentiel chimique μ , l'électronégativité χ et l'électrophilicité ω . Ces descripteurs sont calculés à l'aide des équations suivantes :

$$\eta = \frac{(I - A)}{2}; \quad \sigma = \frac{1}{\eta}; \quad \mu = -\frac{(I + A)}{2}; \quad \chi = \frac{(I + A)}{2}; \quad \omega = \frac{\mu^2}{2\eta}.$$

Suite à l'optimisation géométrique des esters terpéniques **2a**, **9a**, **10a** et **19a** par la méthode DFT utilisant la base CAM-B3LYP : 6-31G (d, p), nous avons observé les résultats présentés dans le **tableau 9**.

Tableau 9 : Les valeurs calculées des descripteurs de réactivité globale pour les molécules : **2a**, **9a**, **10a** et **19a**

Molécules	E_{LUMO}	E_{HOMO}	ΔE	η	σ	μ	χ	ω
Ibuprofène	0,0410	-0,2867	0,3277	0,1639	6,1031	-0,1639	0,1229	0,0022
2a	0,0679	-0,2829	0,3508	0,1754	5,7013	-0,1754	0,1075	0,0027
9a	0,0738	-0,2824	0,3562	0,1781	5,6148	-0,1781	0,1043	0,0028
10a	0,0794	-0,3286	0,4080	0,2040	4,9020	-0,2040	0,1246	0,0042
19a	0,0742	-0,3286	0,4028	0,2014	4,9652	-0,2014	0,1272	0,0041

L'analyse des résultats obtenus à l'aide du logiciel Gaussien 09 révèle que le butyrate de neryl **2a** et l'isobutyrate de nopyl **9a** présentent une tendance plus marquée à accepter les électrons que les acétates **10a** et **19a**, avec des valeurs d'énergie des orbitales LUMO respectives de 0,0679 eV et 0,0738 eV. Cependant, il est remarquable que ces deux dernières molécules affichent des valeurs d'énergie des orbitales HOMO identiques ($E_{HOMO} = -0,3286$ eV) tandis que les composés **2a** et **9a** montrent des énergies très similaires ($E_{HOMO}(2a) = -0,2829$ eV, $E_{HOMO}(9a) = -0,2824$ eV); par conséquent, les attaques nucléophiles peuvent être mieux corrélées avec les sites atomiques des butyrates **2a** et **9a** qu'avec les acétates **10a** et **19a** (fig16). D'autre part, la réactivité chimique élevée est observée pour les esters **2a** et **9a**, avec un gap énergétique de 0,3508 eV et 0,3562 eV respectivement, en comparaison avec les valeurs obtenues pour les esters **10a** et **19a**.

Les composés **2a** et **9a** montrent des descripteurs de réactivité très proches de ceux observés avec l'ibuprofène, à l'exception de leur électronégativité χ , nous avons remarqué que les acétates **10a** et **19a** présentent des valeurs d'électronégativité similaires à celles de l'ibuprofène. La dureté moléculaire η représente la résistance d'une molécule aux variations de densité électronique ; plus cette dureté est élevée, plus la molécule est stable et donc moins réactive. Les valeurs faibles ($0,1639 < \eta < 0,2040$) obtenues pour les esters synthétisés ainsi que l'ibuprofène indiquent que ces composés sont moins stables et donc très réactifs. Il est remarquable que les butyrates (**2a** et **9a**) présentent une dureté moléculaire inférieure à celle des acétates (**10a** et **19a**), les rendant ainsi plus réactifs. Ces constatations ont été précédemment confirmées par les calculs des énergies de gap et la

mollesse chimique σ ($4,9020 < \sigma < 6,1031$) ; une valeur élevée de cette dernière indique une faible stabilité de la molécule et une réactivité élevée. De même pour le potentiel chimique μ , les valeurs les plus élevées ont été enregistrées avec l'ibuprofène, le butyrate de neryl **2a** et l'isobutyrate de nopyl **9a** ($\mu_{\text{ibuprofène}} = -0,1639 \text{ eV}$, $\mu_{2a} = -0,1754 \text{ eV}$ et $\mu_{9a} = -0,1781 \text{ eV}$). L'électronégativité χ est une propriété importante en chimie, elle influence la polarité des liaisons chimiques, la réactivité des composés chimiques, et elle est également utilisée dans divers modèles théoriques. Elle représente la capacité d'un atome ou d'une molécule à attirer les électrons vers lui-même. Les valeurs calculées pour l'ibuprofène et les esters étudiés varie entre 0,1043 et 0,1272. L'électrophilicité (ω) évalue la capacité d'une espèce chimique à accepter une paire d'électrons au cours d'une réaction chimique. Selon Domingo et ses collaborateurs, les électrophiles peuvent être classés en trois catégories : faible, pour un indice ω inférieur à 0,8 eV ; modéré, pour des valeurs de ω comprises entre 0,8 et 1,5 eV ; et fort, pour un indice d'électrophilicité supérieur à 1,5 eV. Les résultats obtenus révèlent que les esters que nous avons synthétisés présentent un caractère électrophile très faible, avec des valeurs de ω situées entre 0,0027 et 0,0042.

Dans la **figure 16**, les orbitales HOMO et LUMO des esters **2a**, **9a**, **10a** et **19a** sont illustrés, montrant une localisation fréquente sur le groupement fonctionnel de chaque molécule.

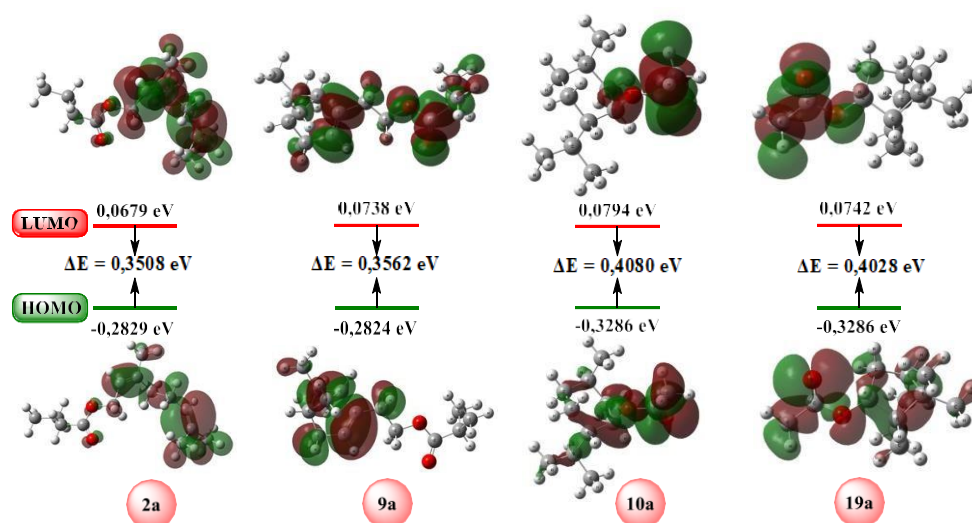


Figure 16 : Orbitales moléculaires frontières en phase gazeuse des composés **2a**, **9a**, **10a** et **19a**.

Le potentiel électrostatique moléculaire (PEM) est une représentation graphique de la distribution des charges électriques dans une molécule. Il est calculé en utilisant des méthodes de chimie quantique et permet de visualiser les régions de charge positive et négative autour d'une molécule. Il est souvent utilisé pour étudier l'interaction entre une molécule et d'autres espèces chimiques, telles que les solvants ou d'autres molécules réactives comme les enzymes⁴⁹⁻⁵¹. Les régions de charge positive du PEM indiquent les sites où la molécule est susceptible d'interagir avec des espèces chargées négativement (nucléophiles), tandis que les régions de charge négative indiquent les sites où la molécule est susceptible d'interagir avec des espèces chargées positivement (électrophiles).

Afin de visualiser la répartition des charges dans les esters synthétisés, nous avons opté pour la représentation du potentiel électrostatique sous forme de contours en deux dimensions (2D). Les résultats sont présentés dans la **figure 17**, les zones de potentiel négatif se manifestent par des vagues cumulées autour des régions riches en électrons, tandis que les zones de potentiel positif se traduisent par un relief uniforme autour des régions pauvres en électrons. On remarque que dans les composés étudiés, les zones négatives se concentrent autour des atomes d'oxygène de la fonction ester, tandis que les zones positives possibles aux attaques nucléophiles sont présentes autour des atomes d'hydrogènes.

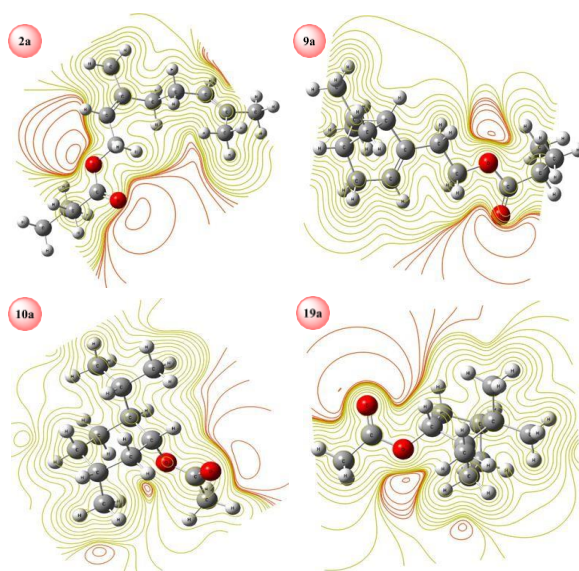


Figure 17 : Carte de contours 2D des esters **2a**, **9a**, **10a** et **19a**.

II-II-11 Docking moléculaire :

Le virus Ebola (EBOV), est un virus à ARN de la famille des *Filoviridae* qui provoque une maladie grave chez l'homme et d'autres primates. Les symptômes de l'infection par ce virus comprennent la fièvre, les douleurs musculaires, les maux de tête, la faiblesse et, dans certains cas, des saignements internes et externes. L'épidémie d'Ebola a été associée à des taux de mortalité élevés, pouvant atteindre jusqu'à 90 % dans certaines régions, notamment en Afrique de l'ouest⁵²⁻⁵³. Dans le besoin urgent de trouver des thérapies, de nombreux petits composés et médicaments déjà approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) ont été testés *in vitro* ou *in silico* ; Parmi eux, 267 médicaments approuvés ont été sélectionnés comme candidats pour le traitement de la maladie à virus Ebola (EVD). Une analyse détaillée de ces médicaments a révélé que l'ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien peu coûteux, largement accessible et peu toxique, était un candidat prometteur pour la prévention et le traitement de l'EVD⁵⁴⁻⁵⁶.

Il est important de noter que la recherche sur le traitement de l'infection par le virus Ebola est encore en cours et que de nouveaux médicaments et thérapies continuent d'être développés et évalués. Dans ce contexte et à la suite de l'étude de DFT moléculaire réalisée sur l'ibuprofène ainsi que sur les esters synthétisés, nous avons entrepris une évaluation *in silico* de ces composés sur une glycoprotéine du virus Ebola complexée avec l'ibuprofène, **figure 18**.

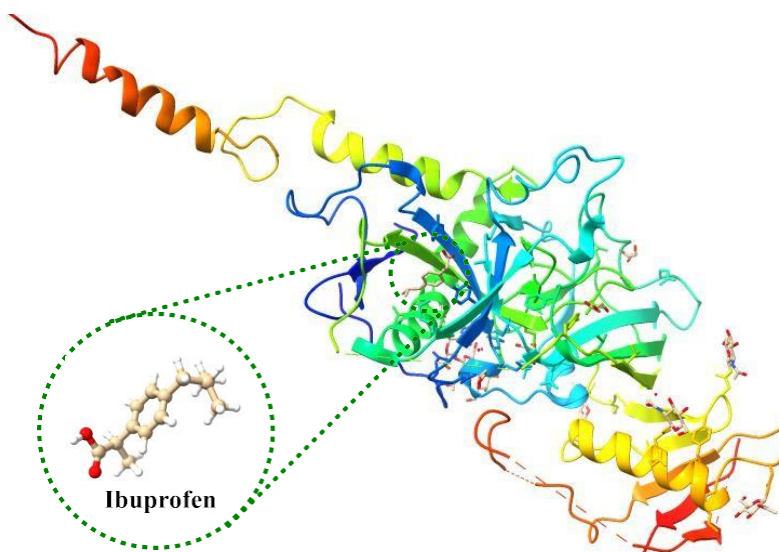


Figure 18 : Structure cristalline de la glycoprotéine Ebola en complexe avec l'ibuprofène.

La structure cristalline du complexe Glycoprotéine-Ibuprofène (PDB ID : 5GQB) a été obtenue à partir de la plateforme Protein Data Bank. Pour attribuer les ordres de liaison, ajouter les hydrogènes et optimiser les réseaux de liaisons hydrogène, le complexe a été préparé à l'aide de l'outil « Protein Preparation Wizard » intégré dans la suite Schrodinger.

Les structures tridimensionnelles des esters étudiés ont été construites à l'aide du logiciel Maestro et préparées avec « LigPrep » en utilisant le champ de force « Optimized Potentials for a Liquid Simulation (OPLS3e) ». La grille a été centrée sur le ligand co-cristallisé (ibuprofène) en utilisant l'option « Receptor Grid Generation ».

La protéine préparée et les esters synthétisés ont été soumis au processus de docking. Les résultats de ce dernier, incluant les fichiers de sortie de l'Ibuprofène et des meilleurs analogues dockés, ainsi que la glycoprotéine, ont été visualisés à l'aide du logiciel Chimera.

La précision du protocole de docking a été évaluée en re-dockant l'ibuprofène co-cristallisée dans le site actif de la glycoprotéine. La **figure 19** présente une superposition quasiment identique entre le dockage et la co-cristallisation, démontrant une position similaire parmi les récepteurs (RMSD = 1,28 Å). Cette observation valide l'efficacité du protocole de docking utilisant la fonction de notation « Extra Precision ».

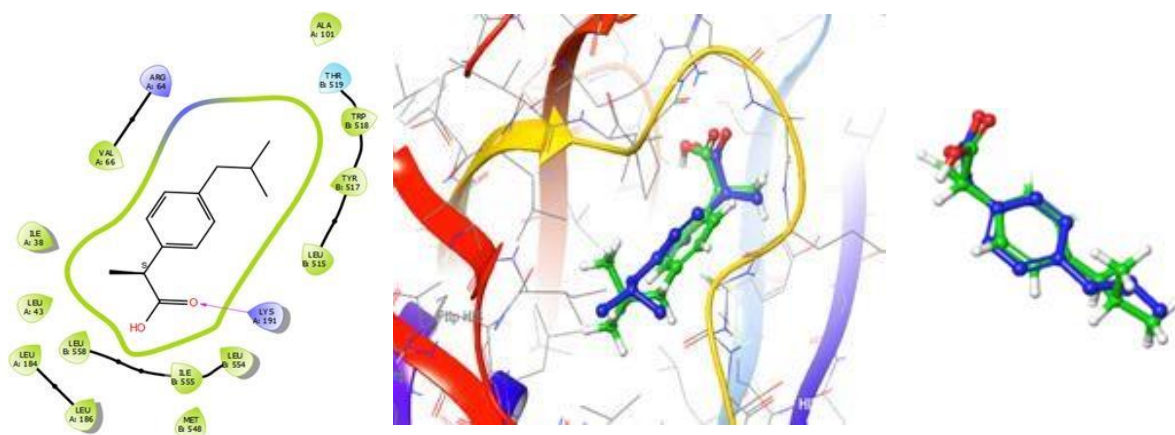


Figure 19 : Interaction en 2D et superposition des complexes dockés (vert) et co-cristallisés natifs (bleu).

Selon les résultats du docking moléculaire répertoriés dans le **tableau 10**, les esters **3a**, **7a**, **9a**, **18a** et **21a** ont démontré une stabilité notable à l'intérieur du site actif de l'enzyme, avec des scores de liaison de -5,346, -6,822, -7,177, -6,013 et -5,315 kcal/mol respectivement. Cependant, il est à noter que seul l'isobutyrate de neryl **3a** a formé une liaison hydrogène entre l'oxygène du groupe carbonyle de la fonction ester et le résidu Lys A :191, similaire à celle observée avec l'ibuprofène. En revanche, les esters **7a**, **9a**, **18a** et **21a** ont développé des interactions hydrophobes fortes avec divers résidus d'acides aminés tels que : Pro A :187, Leu A :184, Ala A :101, Tyr B :517 et Leu B :515.

Tableau 10 : Score de liaisons et les interactions des esters terpéniques-Glycoprotéine (5GQB).

Molécules	Score Glide	Interactions H-bonds	Interactions hydrophobes
Ibuprofen	-7,431	Lys A : 191	
1a	-4,813	Lys A : 191	
2a	-4,801	Lys A : 191	
3a	-5,346	Lys A : 191	
4a	-4,978	-	
5a	-4,976	-	
6a	-4,767	-	Pro A :187, Leu A :184, Ala
7a	-6,822	-	A :101, Tyr B :517 et Leu B :515.
9a	-7,177	-	
10a	-4,949	Arg A : 64	
13a	-3,835	-	
16a	-4,838	-	
18a	-6,013	-	
19a	-4,335	-	
21a	-5,315	-	

Les complexes **protéine-1a**, **2a**, **4a**, **5a**, **6a**, **10a**, **13a**, **16a** et **19a** ont démontré une faible stabilité, avec des scores de liaison variant entre -4,979 et -3,835 kcal/mol. Aucune liaison hydrogène n'a été observée dans ces complexes, à l'exception de l'acétate et du butyrate de neryl **1a** et **2a**, qui ont établi une liaison H avec le résidu Lys A :191. Cependant, l'acétate de menthyl **10a** a présenté une liaison hydrogène avec l'acide aminé

Arg A :64. La **Figure 20** illustre le complexe **5GQB-esters** et les interactions observées dans la cavité de l'enzyme avec les esters **3a** et **10a**.

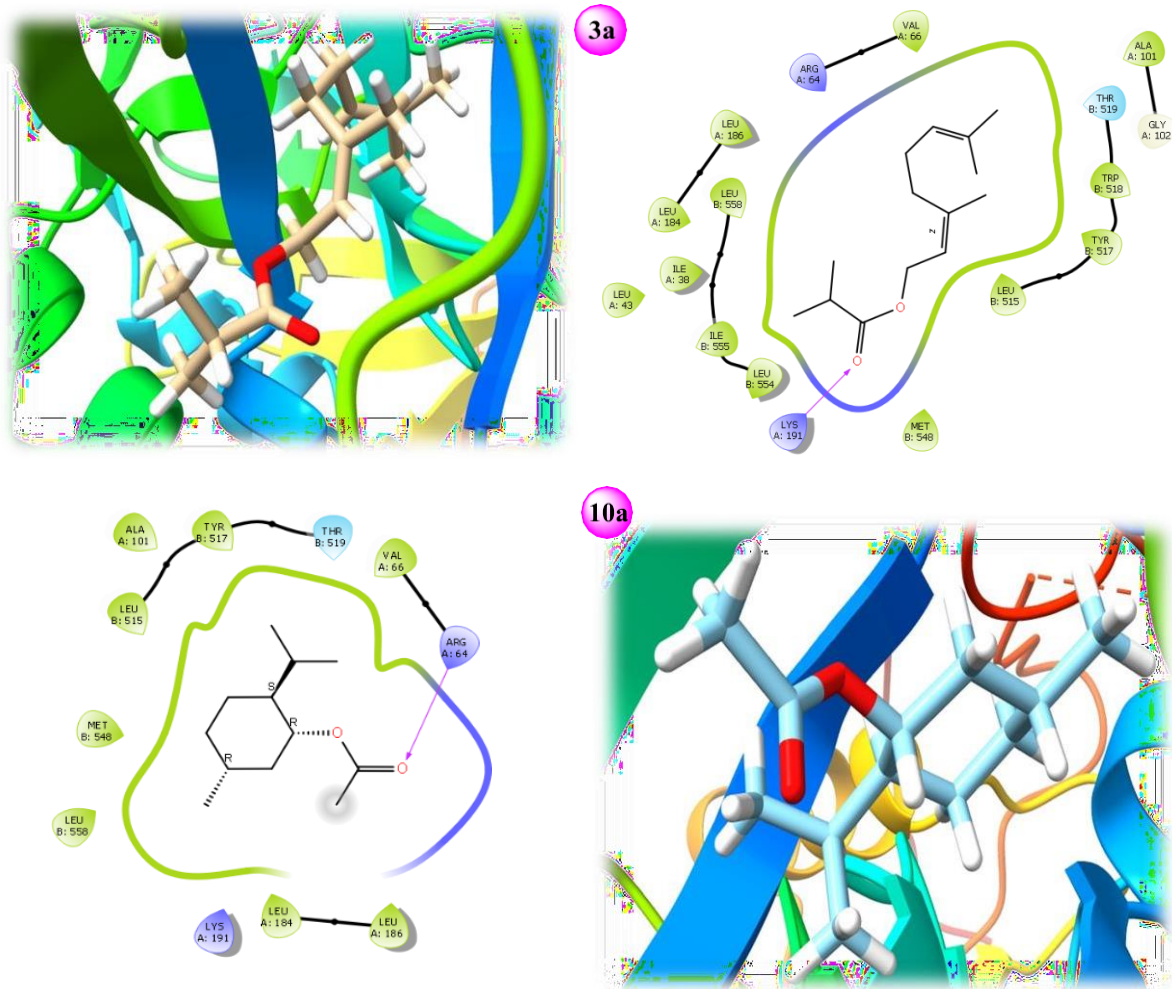


Figure 20 : Représentation bidimensionnelle (2D) et tridimensionnelle (3D) des interactions les plus efficaces entre les esters **3a** et **10a** et la Glycoprotéine (5GQB).

La superposition des ligands dans le site actif de l'enzyme lors du docking moléculaire revêt une importance capitale pour la compréhension des interactions ligand-enzyme, la prédiction de l'activité biologique, et l'orientation de la conception de nouveaux ligands à

des fins thérapeutiques ou pharmaceutiques. La **figure 21** illustre la superposition des esters **3a** et **10a**, ainsi que de l'ibuprofène, dans la cavité de l'enzyme étudiée.

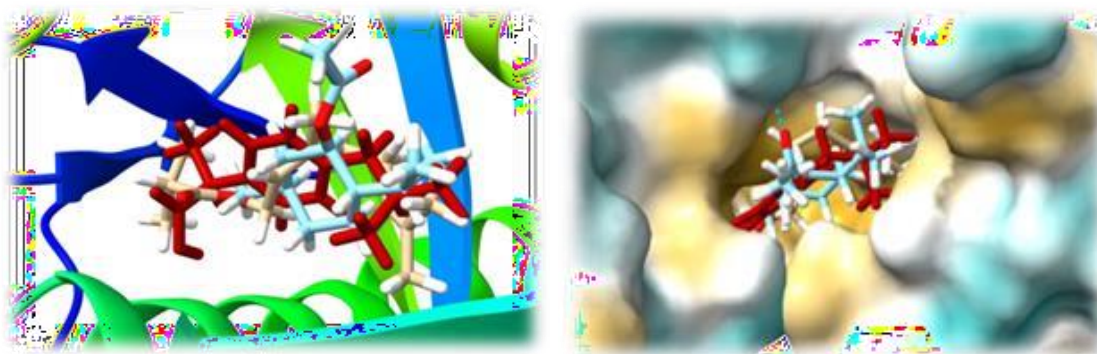


Figure 21 : Superposition des esters **3a** et **10a** avec l'ibuprofène (en rouge) dans le site actif.

Conclusion :

Dans le but de concevoir de nouveaux composés d'intérêt potentiel, ce travail expose la synthèse d'esters terpéniques utilisant le kaolin comme catalyseur écologique, peu coûteux et naturellement disponible. L'estérification des monoterpènes a été réalisée en présence d'anhydrides d'acides carboxyliques, avec des bons rendements. Les structures des esters obtenus ont été confirmées par des méthodes spectroscopiques courantes (RMN (^1H , ^{13}C) et DPET).

Une étude computationnelle basée sur la méthode DFT/CAM-B3LYP avec la base 6-31G (d, p) a été entreprise. Nous avons minutieusement examiné et discuté les énergies des orbitales moléculaires HOMO/LUMO ainsi que divers descripteurs de la réactivité chimique. Les résultats de cette analyse révèlent une réactivité chimique prometteuse pour les esters terpéniques.

Ensuite, à la lumière des résultats du docking moléculaire et en comparant les règles de *Lipinski*, les valeurs ADME/T obtenues et le radar de biodisponibilité orale de ces esters à celles de l'ibuprofène, il apparaît que ces composés présentent des propriétés fiables pour un traitement sans effets indésirables contre la maladie à virus Ebola (EVD).

Référence :

1. T. Gaich., J. Mulzer, *Comprehensive Chirality*, vol 2. Elsevier Science. (2012) pp.163-205.
2. Z. G. Brill, M. L. Condakes, C. P. Ting, T. Maimone, J. Navigating. *Chem Rev.* 117 (2017) 11753–11795.
3. L. Aribi-Zouiouche, F. Couic-Marinier. *C. R. Chim.* 24 (2021) 397-414.
4. R. C. F. Zeferino, V. A. A. Piaia, V. T. Orso, V. M. Pinheiro, M. Zanetti, G.L. Colpani, N. Padoin, C. Soares, M. A. Fiori, H. G. Riella. *Chem. Eng. Res. Des.* 168 (2021) 156–168.
5. R. C. F. Zeferino, V. A. A. Piaia, V. T. Orso, V. M. Pinheiro, M. Zanetti, G. L. Colpani, N. Padoin, C. Soares, M. A. Fiori, H. G. Riella, *Ind. Eng. Chem. Res.* 105 (2022) 121-131.
6. K. C. Badgujar, B. M. Bhanage. *Process Biochem.* 49 (2014) 1304-1313.
7. K. V. Bhavsar, G. D. Yadav, *Flavour Fragr J.* 34 (2019) 288–293.
8. F. Z. Belkacemi, M. Merabet-Khelassi, L. Aribi-Zouiouche, O. Riant. *Res. Chem. Intermed.* 44 (2018) 6847–6860.
9. I. Bayout, N. Bouzemi, N. Guo, X. Mao, S. Serra, S. Riva, F. Secundo. *Flavour Fragr J.* (2019) 1–10.
10. Z. Khan, F. Javed, Z. Shamair, A. Hafeez, T. Fazal, A. Aslam, W. B. Zimmerman, F. Rehman, *Ind. Eng. Chem. Res.* 103 (2021) 80-101.
11. J. Otera., J. Nishikido, *Esterification: Methods, Reactions, and Applications*, Second Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, (2010).
12. R. G. Berger, *Flavours and fragrances: chemistry, bioprocessing and sustainability.* Springer Science & Business Media. (2007).
13. V. Kumar, A. K. Agarwal. *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharma. Sci.* 1 (2014) 78-88.
14. G. A. Kovalenko, L. V. Perminova, A. B. Beklemishev, A. L. Mamaev, Y. V. Patrushev. *Catal Ind.* 10 (2018) 68–74.
15. R. S. Varma. *Tetrahedron.* 58 (2002) 1235-1255.
16. Z. Gordi, S. Eshghi, S. Eshghi, *Synth React Inorg Me.* 42 (2012) 905-908.
17. C. Huang, P. Wu, Y. Guo, Y. Guo. *Micropor Mesopor Mat*, 306 (2020) 110415.
18. Y. Sidorenko, Y. M. Kurban, A. V. Kravtsova, I. V. Il'ina, N. S. Li-Zhulanov, D. V. Korchagina, J. E. Sánchez-Velandia, A. Aho, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, D. Y. Murzin, V. E. Agabekov, *Appl. Catal.* 629 (2022) 118395.
19. M. Boukachabia, H. Bendjeffal, L. Aribi-Zouiouche, O. Riant, Y. Bouhedja, *ChemistrySelect.* 22 (2022) e202104610.
20. K. P. Volcho, L. E. Tatarova, E. V. Suslov, D. V. Korchagina, N. F. Salakhutdinov, V. A. Barkhash. *Russ. J. Org. Chem.* 37 (2001) 1418-1429.
21. M. Boukachabia, H. Bendjeffal, M. Merabet Khelassi, O. Riant, *Flavour Fragr J.* 38 (2023) 274.
22. J. B. Manley, *ACS Green Chemistry Institute*, www.acs.org/gcipharmaroundtable.

23. H. Bendjeffal, M. Ziati, A. Aloui, H. Mamine, T. Metidji, A. Djebli, Y. Bouhedja. *J. Environ. Anal. Chem.* (2021).
24. R. Diaf, H. Bendjeffal, A. Djebli, H. Mamine, T. Metidji, H. Bekakria, Z. Hattab, Y. Bouhedja, *Chem. Africa.* (2022). <https://doi.org/10.1007/s42250-022-00455-9>.
25. M. R. Siqueira, O. M. Perrone, G. Metzker, D. Correa de Oliveira Lisboa, J. C. Thoméo, M. Boscolo. *Mol. Catal.* 476 (2019) 110516.
26. H. Bekakria, H. Bendjeffal, A. Djebli, H. Mamine, T. Metidji, Z. Benrdjem, *Inorg. Nano-Metal Chem.* 51 (2021) 1759-1774.
27. J. Guervenou. P. Giamarchi, C. Coulouarn, M. Guerda, C. Le Lez, T. Oboyet. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 63 (2002) 81– 89.
28. J. Xiang, D. Wei, W. Mao, T. Liu, Q. Luo, Y. Huang, Z. Liang, X. Luo. *Separation and Purification Technology.* Vol330, Part B, (2024) 125310
29. M. B. Lawrence, Mint: The genus *Mentha*. Medicinal and aromatic plants-Industrial profiles. *CRC Press Taylor and Francis group.* (2007).
30. G. İşcan, N. Kirimer, M. Kürkcüoğlu, H. C. Başer, F. Demirci, *J. Agric. Food Chem.* 50 (2002) 3943–3946.
31. P. Kumar, S. Mishra, A. Malik, S. Satya, *Ind Crops Prod.* 39 (2012) 106-112.
32. K. Liu, P. G. Rossi, B. Ferrari, L. Berti, J. Casanova, F. Tomi, *Phytochem.* 68 (2007) 1698–1705.
33. D. Dylong, P. J. C. Hausoul, R. Palkovits, Eisenacher. M. *Flavour Fragr J.* 00 (2022)
34. R. A. Sheldon., I. Arends., U. Hanefeld, *Green chemistry and catalysis.* John Wiley & Sons. (2007).
35. R.A. Sheldon, Atom Utilization, *E factors and the catalytic solution*, The E Factor: fifteen years on. *Green Chem.* 9 (2007) 1273-1283.
36. R. Schlögl, *Angew. Chem. Int. Ed.* 54 (2015) 3465.
37. C. M. Friend and B. Xu, *Acc. Chem. Res.* 50 (2017) 51.
38. S. Alqahtani, Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, Volume 13, (2017).
39. P. Sucharitha, K. Ramesh Reddy, S.V. Satyanarayana and T. Garg, *Computational Approaches for Novel Therapeutic and Diagnostic Designing to Mitigate SARS-CoV- 2 Infection* (2022) 335-355.
40. Y. Wang, J. Xing, Y. Xu, N. Zhou, J. Peng, Z. Xiong, X. Liu, X. Luo, C. Luo, K. Chen, M. Zheng and H. Jiang, *Q. Rev. Biophys.* 48 (2015) 488.
41. W Patrick Walters, *Expert Opinion on Drug Discovery* . 7 (2012).
42. S. Guezane-Lakoud, M. Ferrah, M. Merabet-Khelassi, N. Touil, M. Toffano and L. Aribi-Zouioueche, *J. Biomol. Struct. Dyn* , 42 (2024) 3332.
43. N. Touil, S. Guezane-Lakoud, M. Boukachabia, M. Haffas, *ChemistrySelect*, 9 (2024) e202303808
44. A. Daina, O. Michielin and V. Zoete, *Sci. Rep.* 7 (2017) 42717
45. P. Geerlings, *Pharmaceuticals.* 15 (2022) 1112

46. S. M. La Pointe and D. F. Weaver, , *Current Computer - Aided Drug Design*. 4 (2007) 290.
47. M. Sulpizi, G. Folkers, U. Rothlisberger, P. Carlonia, L. Scapozza, *Quant. Struct. - Act. Relat.* 21 (2002) 173.
48. K. Ramirez-Balderrama, E. Orrantia-Borunda and N. Flores-Holguin, *J. Theor. Comput. Chem.* 16 (2017) 1750019.
49. M. J. Aurell, L. R. Domingo, P. Perezb Renato Contreras, *Tetrahedron*. 60 (2004) 11503.
50. L. R. Domingo, M. Arno, J. Andrés, *J. Org. Chem.* 64 (1999) 5867.
51. L. R. Domingo, M. J. Aurell, J. A. Saez, Sidi M. Mekelleche, *RSC Adv.* 4 (2014) 25268.
52. S. T. Jacob, I. Crozier, W. A. Fischer, A. Hewlett, C. S. Kraft, M-A de La Vega, M. J. Soka, V. Wahl, A. Griffiths, L. Bollinger, J. H. Kuhn, *Nat. Rev.* 6 (2020) 13.
53. J. B. Prescott, A. Marzi, D. Safronetz, S. J. Robertson, H. Feldmann, S. M. Best, *Nat. Rev. Immunol.* 17 (2017) 195.
54. S. Paessler, C. Huang, M. Sencanski, N. Veljkovic, V. Perovic, S. Glisic, V. Veljkovic, *Frontiers In Bioscience*. 23 (2018) 947-953.
55. Y. Zhao, J. Ren, K. Harlos, D. M. Jones, A. Zeltina, T. A. Bowden, S. Padilla-Parra, E. E. Fry1 and D. I. Stuart, *Nature*. 535 (2016) 169.
56. E. Fanunza, A. Frau, A. Corona, E. Tramontano, *Annu. Rep. Med. Chem.* 51 (2018) 135-173.
57. B. Vijaykumar, N. Mahadevaiah, G. Nagendrappa, B.S. Jai Prakash, Esterification of stearic acid wit over modified Indian bentonite clay catalyst. *J. Porous Mater.* 19, 201-210 (2012).

Conclusion générale

Cette recherche s'inscrit dans une démarche de valorisation des ressources naturelles, en particulier le kaolin, utilisé comme catalyseur dans la réaction d'estérification des monoterpènes en présence d'anhydrides carboxyliques comme agents acylants. Ce procédé, à la fois simple et efficace, permet la synthèse d'esters terpéniques, reconnus pour leur intérêt pharmacologique et leur importance en chimie organique.

Une méthodologie de synthèse d'anhydrides symétriques d'acides carboxyliques, catalysée par des sels de cérium (III), a été développée et optimisée à l'aide d'un plan d'expériences de type Box-Behnken. Les résultats de l'analyse statistique ont mis en évidence l'influence significative des différents paramètres réactionnels sur le rendement. Les conditions optimales identifiées ($R\text{-COCl} : 1 \text{ mmol}$, $T^\circ : 40^\circ\text{C}$, $m(\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}) : 30 \text{ mg}$, $\text{NEt}_3 : 1,5 \text{ équivalents}$ et l'acétonitrile : 1 mL .) ont permis d'obtenir des anhydrides avec des rendements allant jusqu'à 96%.

Dans une deuxième partie, nous avons synthétisé une série d'esters terpéniques en utilisant le kaolin comme catalyseur écologique, économique et naturellement disponible. L'estérification des monoterpènes a été réalisée en présence d'anhydrides d'acides carboxyliques, conduisant à des rendements satisfaisants. En optimisant les conditions expérimentales, cette étude a permis de produire une variété d'esters carboxyliques à partir de monoterpènes primaires et secondaires.

Par ailleurs, une étude cinétique et thermodynamique de l'acylation du l-menthol avec l'anhydride acétique a permis de déterminer expérimentalement les paramètres d'enthalpie libre et d'entropie. Les structures des esters obtenus ont été confirmées par des méthodes spectroscopiques classiques, notamment la résonance magnétique nucléaire (RMN) des protons (^1H) et des carbones (^{13}C), ainsi que par l'analyse de la diffusion des protons en fonction de la température (DPET).

Une étude computationnelle a également été menée en recourant à la méthode DFT/CAM-B3LYP associée à la base 6-31G (d, p). Cette analyse a permis d'examiner en détail les énergies des orbitales moléculaires HOMO et LUMO, ainsi que divers descripteurs de réactivité chimique. Les résultats obtenus mettent en évidence le potentiel chimique prometteur des esters terpéniques.

Enfin, les résultats de l'étude de docking moléculaire, comparés aux règles de Lipinski ainsi qu'aux paramètres ADME/T et au radar de biodisponibilité orale des esters (en comparaison avec l'ibuprofène), indiquent que ces composés possèdent des propriétés prometteuses pour le développement de traitements contre la maladie à virus Ebola (EVD).

Dans les perspectives de développement ultérieur, nous envisageons :

- ❖ D'étudier la stabilité des complexes : ester/protéine par dynamique moléculaire.
- ❖ Une étude *in vivo* ou *in vitro* afin de soutenir l'étude *in silico* de ces composés.
- ❖ Synthétiser et évaluer d'autres types d'esters pour le traitement du virus Ebola.

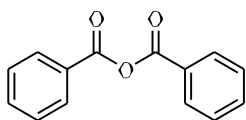
Partie expérimentale

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton (^1H) et du carbone (^{13}C) ont été enregistrés sur des spectromètres *Bruker-300*. Les spectres ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans le chloroforme deutéré (CDCl_3), en utilisant le tetramethylsilane (TMS) comme référence interne. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm). La multiplicité est transcrite comme suit : singulet (s), singulet large (bs), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m). Les constantes de couplage (J) (valeurs absolues) sont exprimées en Hertz (Hz). Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre *Shimadzu FTIR 8400-S*. Les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} . Les produits ont été analysés sous forme de film solide, ou de pastille de KBr. Les analyses par GC ont été effectuées sur un appareil *HRGC 5300* avec Intégrateur chromatographique D-2500 ou un appareil *Thermo Finningan Trace GC* utilisant une colonne de type TRB-50 (30m x 0.32mm x 0.25 μm ; isotherme $T=103^\circ\text{C}$).

I- Optimisation de la synthèse des anhydrides 2a-g :

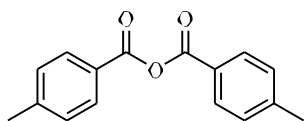
Dans un tube à essai, le chlorure de cérium ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 30 mg), la triéthylamine (1,5 équivalent) et le chlorure de benzoyle **1a-g** (1 équivalent) ont été dissous dans 1 ml d'acétonitrile. Le mélange réactionnel a été maintenu à 40°C jusqu'à conversion complète de **1a-g** (suivi par CCM). L'anhydride **2a-g** a été purifié par chromatographie préparative en utilisant un mélange d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

❖ Caractérisation des anhydrides :



benzoic anhydride **2a**

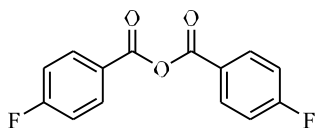
^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.11 – 7.90 (m, 4H), 7.75 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 4H), 0.00 (s, TMS). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.34, 133.54, 129.08 (d, $J = 25.6$ Hz), 127.64 (d, $J = 66.6$ Hz), 0.00. IR ($\lambda \text{ cm}^{-1}$): 3068-2926 (élongation aromatique de C-H), 1786-1723 (élongation symétrique et asymétrique de C=O), 1215 (élongation of C-C(=O)-O-C(=O)-C).



4-methylbenzoic anhydride **2b**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 2.46 (s, 6H), 0.00 (s, TMS). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.53, 149.51, 144.50 (d, $J = 15.5$ Hz), 131.36 – 126.26, 21.93, 0.00. IR (λ

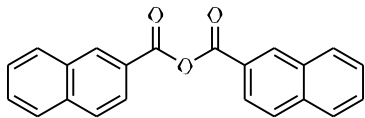
cm^{-1}): 3086-2927 (élongation aromatique de C-H), 1787-1726 (élongation symétrique et asymétrique de C=O), 1214 (élongation de C-C(=O)-O-C(=O)-C).



4-fluorobenzoic anhydride **2c**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.18 (dd, $J = 9.0, 5.3$ Hz, 4H), 7.31 – 7.10 (m, 4H), 0.00 (s, TMS). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 160.71, 160.19, 149.61, 132.32, 129.96 (dd, $J = 9.4, 4.4$ Hz), 115.33, 109.08, 0.00. ^{19}F NMR (565 MHz, Chloroform-*d*) δ -102.05, IR (λ cm^{-1})

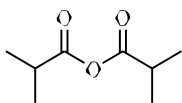
3093-2961 (élongation aromatique de C-H), 1774-1713 (élongation symétrique et asymétrique de C=O), 1226 (élongation de C-F), 1137 (élongation of C-C(=O) -O-C(=O) -C).



2-naphthoic anhydride **2d**

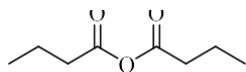
^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.59 (s, 2H), 8.01 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.78 (td, $J = 23.2, 22.2, 8.2$ Hz, 6H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.00 (s, TMS). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.65,

135.09, 131.49 (d, $J = 56.9$ Hz), 128.55, 128.15, 127.74, 126.82, 126.04, 124.92, 124.23, 0.00. IR (λ cm^{-1}) : 2926 (élongation aromatique de C-H), 1783-1723 (élongation symétrique et asymétrique de C=O), 1269 (élongation de C-C(=O) -O-C(=O) -C).



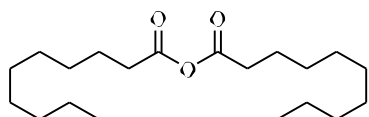
isobutyric anhydride **2e**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.66 (p, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 12H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 172.95, 35.21, 18.41. IR (λ cm^{-1}) : 2980-2941 (élongation aliphatique de C-H), 1812-1747 (élongation symétrique et asymétrique de C=O), 1022 (élongation de C-C(=O) -O-C(=O) -C).



butyric anhydride **2f**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.48 – 2.27 (m, 4H), 1.75 – 1.57 (m, 4H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.58, 37.20, 18.07 (d, $J = 29.4$ Hz), 13.60 (d, $J = 12.6$ Hz). IR (λ cm^{-1}) : 2971-2882 (élongation aliphatique de C-H), 1817-1746 (élongation symétrique et asymétrique de C=O), 1029 (élongation de C-C(=O) -O-C(=O) -C).



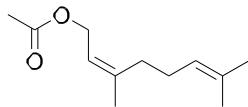
decanoic anhydride **2g**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.32 (dt, $J = 59.9$, 7.2 Hz, 3H), 1.57 (dt, $J = 15.2$, 7.5 Hz, 3H), 1.19 (s, 22H), 0.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.05, 34.28, 33.09, 30.94, 29.30 – 27.14 (m), 23.69, 23.23, 21.66, 13.08, 0.00. IR (λ cm^{-1}) : 2926-2855 (élongation aliphatique de C-H), 1820-1753 (élongation symétrique et asymétrique de C=O), 1033 (élongation de C-C(=O) -O-C(=O) -C).

II- Procédure générale d'acylation des alcools terpéniques :

Dans un ballon rond équipé d'un barreau magnétique, 100 mg de kaolin naturel ont été ajoutés à un mélange d'alcool (1 mmol) et d'anhydride carboxylique (1,5 mmol) dilué dans 3 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel a été agité pendant le temps indiqué à 50°C. Jusqu'à conversion totale des matières premières (suivi par GC : colonne capillaire TRB-50 (30m x 0.32mm x 0.25µm ; isotherme T=103°C)), la solution a été filtrée et le solvant a été évaporé sous vide. Le produit a été purifié, si nécessaire, par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : 90/10 éther de pétrole/acétate d'éthyle).

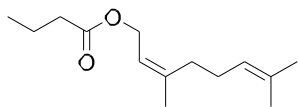
❖ Caractérisation des esters terpéniques :



(Z)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl acetate **1a**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.10 (dd, J = 12.6, 6.2 Hz, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). ^{13}C

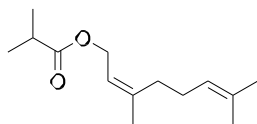
NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.17, 132.20, 123.55, 119.07, 61.13, 32.15, 26.63, 25.71, 23.53, 21.09, 17.66. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 123.54, 119.07, 25.71, 23.54, 21.10, 17.66.



(Z)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl butyrate **2b**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.35 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 2H), 2.19 – 2.02 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.67 (s, 5H), 1.59 (s, 3H), 0.93 (t,

J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.80, 142.49, 132.14, 123.56, 119.23, 60.90, 36.24, 32.14, 26.64, 25.68, 23.51, 18.46, 17.64, 13.67. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 60.90, 60.64, 36.24, 36.20, 35.78, 32.14, 28.79, 27.51, 26.64, 18.46, 18.18.

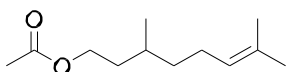


(Z)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl isobutyrate **3a**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.42 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.98 (dq, J = 14.0, 7.9 Hz, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.49

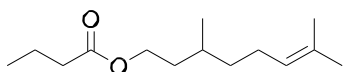
(s, 2H), 3.05 (d, J = 8.9 Hz, 7H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 176.24, 141.30,

131.08, 122.57, 118.32, 59.96, 32.98, 31.13, 25.64, 24.66, 22.50, 17.98, 16.62. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 60.96, 60.71, 32.13, 28.78, 27.51, 26.64.



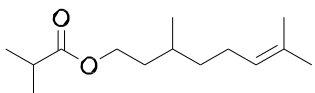
3,7-dimethyloct-6-en-1-yl acetate **4a**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.01 (s, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.50 – 1.44 (m, 1H), 1.42 – 1.33 (m, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 1H), 1.16 – 1.07 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.28, 130.32, 123.51, 62.00, 35.92, 34.33, 28.37, 24.71, 24.32, 20.03, 18.35, 16.62. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 124.55, 63.04, 36.96, 35.37, 29.40, 25.75, 25.36, 21.07, 19.39, 17.66.



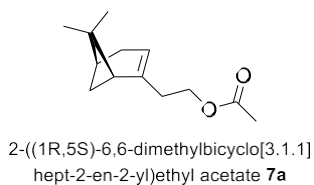
3,7-dimethyloct-6-en-1-yl butyrate **5a**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.02 (s, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 2.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.91 (dd, $J = 28.6, 15.5$ Hz, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 9H), 1.48 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.40 – 1.32 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 1.18 (s, 2H), 1.12 (t, $J = 14.2$ Hz, 1H), 0.90 – 0.82 (m, 6H), 0.79 – 0.72 (m, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 172.88, 130.34, 123.51, 61.73, 35.91, 35.26, 34.40, 28.36, 24.71, 24.32, 18.35, 17.45, 16.63. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 124.58, 62.79, 36.98, 36.33, 35.46, 29.42, 25.39, 19.42, 18.52, 17.70, 13.74.

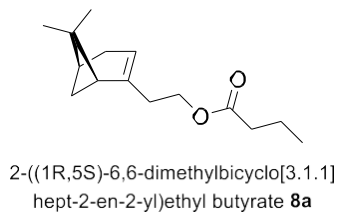


3,7-dimethyloct-6-en-1-yl isobutyrate **6a**

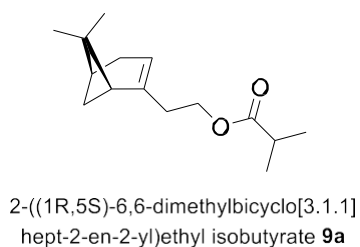
^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.01 (d, $J = 1.4$ Hz, 0H), 4.03 (dt, $J = 9.7, 7.0$ Hz, 2H), 2.69 – 2.34 (m, 2H), 2.01 – 1.83 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.50 – 1.44 (m, 1H), 1.41 – 1.32 (m, 1H), 1.27 (ddt, $J = 16.3, 10.4, 3.5$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 7H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 7H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 182.46, 176.40, 130.29, 123.53, 61.79, 35.92, 34.40, 33.03, 32.82, 28.34, 24.70, 24.34, 18.38, 17.96, 16.61. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 124.55, 62.81, 36.93, 35.42, 34.05, 33.83, 29.35, 25.71, 19.39, 18.98, 18.74, 17.63.



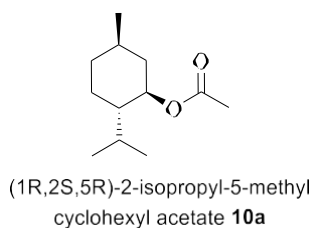
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.84 – 4.78 (m, 1H), 2.35 – 2.19 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.95 – 1.79 (m, 1H), 1.72 – 1.54 (m, 3H), 1.29 – 1.07 (m, 3H), 0.89 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 0.83 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). DEPT (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 79.89, 44.88, 36.76, 28.03, 21.32, 19.71, 18.83, 13.48.



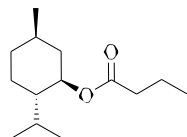
^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.22 (s, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 2H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.19 (q, $J = 7.6$ Hz, 5H), 2.12 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J = 18.8$ Hz, 2H), 1.57 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.75 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 172.76, 143.09, 117.69, 61.45, 44.50, 36.95, 34.90, 30.29, 25.21, 20.06, 17.40, 12.68. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 118.75, 62.51, 45.55, 40.65, 36.27, 35.95, 31.63, 26.27, 21.11, 18.45, 13.74.



^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.21 (s, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 2H), 2.52 – 2.41 (m, 1H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 3H), 2.11 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 1.99 (q, $J = 5.1, 4.2$ Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.12 – 1.03 (m, 9H), 0.75 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 181.45, 176.13, 143.13, 117.70, 61.41, 44.52, 39.61, 36.93, 34.95, 32.99, 30.58, 30.29, 25.21, 20.06, 17.98, 17.89. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 118.67, 62.39, 45.49, 40.59, 35.93, 33.93, 31.56, 31.27, 26.18, 21.04, 18.95.

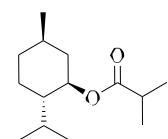


^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.96 (td, $J = 6.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.66 (dt, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.60 – 1.31 (m, 5H), 1.31 – 1.07 (m, 3H), 0.87 (dd, $J = 6.9, 1.9$ Hz, 6H), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). DEPT (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 71.65, 45.82, 35.86, 29.99, 27.54, 26.29, 21.45, 20.88, 20.41, 18.95.



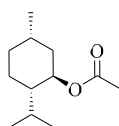
(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl
cyclohexyl butyrate **11a**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.61 (td, $J = 10.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.80 (td, $J = 7.0, 2.8$ Hz, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 4H), 1.47 – 1.25 (m, 3H), 1.01 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 0.90 – 0.85 (m, 4H), 0.83 (dd, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 6H), 0.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 172.31, 72.80, 45.94, 35.61, 33.22, 30.33, 25.87, 25.16, 22.30, 21.02, 19.75, 17.61, 12.64. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 73.84, 46.98, 40.95, 36.65, 34.26, 31.37, 26.20, 23.34, 22.06, 20.79, 18.65, 16.24, 13.68.



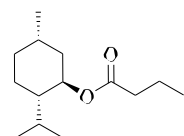
(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl
cyclohexyl isobutyrate **12a**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.59 (td, $J = 10.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.53 – 2.41 (m, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.81 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.42 (s, 1H), 1.37 – 1.27 (m, 1H), 1.15 – 1.09 (m, 3H), 1.09 – 1.04 (m, 4H), 0.97 (s, 1H), 0.89 – 0.83 (m, 3H), 0.84 – 0.75 (m, 7H), 0.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 181.60, 175.73, 72.68, 46.01, 39.82, 33.29, 33.26, 30.34, 25.12, 22.29, 19.78, 17.98, 17.77, 15.11. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 73.63, 46.96, 40.78, 34.21, 31.29, 26.08, 23.24, 21.98, 20.73, 18.93, 18.72, 16.06.



(1R,2S,5S)-2-isopropyl-5-methyl
cyclohexyl acetate **13a**

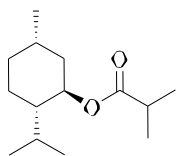
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.96 (td, $J = 6.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.66 (dt, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.60 – 1.31 (m, 5H), 1.31 – 1.07 (m, 3H), 0.87 (dd, $J = 6.9, 1.9$ Hz, 6H), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). DEPT (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 71.65, 45.82, 35.86, 29.99, 27.54, 26.29, 21.45, 20.88, 20.69, 20.41, 18.95.



(1R,2S,5S)-2-isopropyl-5-methyl
cyclohexyl butyrate **14a**

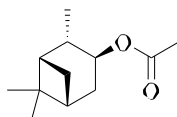
^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.61 (td, $J = 10.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.23 – 2.17 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.80 (td, $J = 7.0, 2.8$ Hz, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 4H), 1.47 – 1.25 (m, 3H), 1.01 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 0.90 – 0.85 (m, 4H), 0.83 (dd, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 6H), 0.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 172.31, 72.80, 45.94, 35.61, 33.22, 30.33, 25.87, 25.16, 22.30,

21.02, 19.75, 17.61, 12.64. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 73.84, 46.98, 40.95, 36.65, 34.26, 31.37, 26.20, 23.34, 22.06, 20.79, 18.65, 16.24, 13.68.



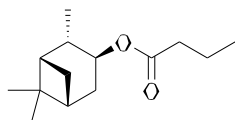
(1R,2S,5S)-2-isopropyl-5-methyl
cyclohexyl isobutyrate **15a**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.95 (q, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.55 – 2.41 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.68 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.50 (dt, $J = 15.7, 8.2$ Hz, 2H), 1.40 (dd, $J = 22.5, 13.2$ Hz, 3H), 1.27 – 1.22 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.09 (dd, $J = 7.1, 3.0$ Hz, 6H), 0.86 (dd, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 6H), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 181.74, 175.63, 70.25, 44.58, 34.64, 33.30, 32.79, 28.91, 26.52, 25.16, 19.80, 19.60, 18.03, 17.76. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 71.23, 45.55, 35.61, 34.28, 29.89, 27.50, 26.14, 20.85, 20.58, 19.01, 18.93.



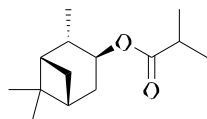
(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethyl
bicyclo[3.1.1]heptan-3-yl acetate **16a**

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.01 – 4.93 (m, 1H), 2.58 – 2.46 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.86 (dt, $J = 5.8, 2.8$ Hz, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 0.89 (s, 3H). DEPT (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 74.12, 47.51, 43.62, 41.25, 35.93, 33.45, 27.45, 23.74, 21.50, 20.50.



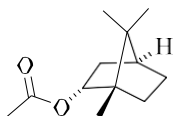
(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethyl
bicyclo[3.1.1]heptan-3-yl butyrate **17a**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.01 – 4.96 (m, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 2.30 (dtd, $J = 8.8, 6.1, 2.3$ Hz, 1H), 2.24 – 2.19 (m, 2H), 2.03 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.75 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.64 – 1.55 (m, 4H), 1.15 (s, 5H), 1.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.93 – 0.86 (m, 6H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 172.73, 72.77, 46.39, 42.60, 40.16, 37.22, 35.60, 34.94, 32.42, 26.41, 22.72, 19.48, 17.60, 12.65. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 73.83, 47.45, 43.66, 41.22, 36.67, 36.00, 33.48, 27.47, 23.78, 20.55, 18.66, 13.71.



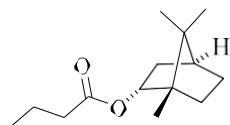
(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethyl
bicyclo[3.1.1]heptan-3-yl
isobutyrate **18a**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.95 (dt, $J = 9.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.54 – 2.43 (m, 4H), 2.32 – 2.27 (m, 1H), 2.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.75 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 11H), 1.09 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 6H), 1.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 0.89 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 182.51, 176.32, 72.73, 46.37, 42.65, 40.13, 37.20, 34.86, 33.07, 32.90, 32.36, 26.40, 22.69, 19.49, 17.95, 17.93, 17.76. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 73.73, 47.37, 43.65, 41.13, 34.06, 33.90, 33.36, 27.40, 23.69, 20.48, 18.95, 18.76.



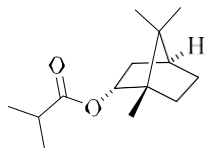
(1S,2R,4S)-1,7,7-trimethyl
bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl acetate **19a**

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 6.05 – 5.84 (m, 1H), 5.82 – 5.53 (m, 1H), 5.28 – 4.89 (m, 3H), 2.24 (d, $J = 37.4$ Hz, 1H), 2.09 – 1.87 (m, 2H), 1.75 – 1.50 (m, 4H), 1.38 – 1.21 (m, 7H), 1.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H). DEPT (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 144.82 (d, $J = 24.2$ Hz), 137.98, 124.29, 111.72, 45.13, 42.03, 27.83, 25.70, 24.27 (d, $J = 10.0$ Hz), 22.79.



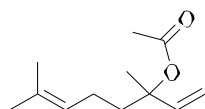
(1S,2R,4S)-1,7,7-trimethyl
bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl butyrate **20a**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.82 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 1H), 1.74 – 1.56 (m, 4H), 1.30 – 1.12 (m, 3H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 0.83 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.08, 78.51, 47.67, 46.73, 43.81, 35.81, 35.60, 27.00, 26.05, 18.68, 17.81, 17.60, 12.68, 12.49. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 79.57, 44.87, 36.86, 36.66, 28.06, 27.11, 19.73, 18.87, 18.66, 13.73, 13.54.



(1S,2R,4S)-1,7,7-trimethyl
bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl isobutyrate **21a**

^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.80 (ddd, J = 10.0, 3.5, 2.2 Hz, 1H), 2.54 – 2.47 (m, 3H), 2.28 (td, J = 9.8, 9.0, 4.0 Hz, 1H), 1.92 – 1.86 (m, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.60 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 1.13 (s, 6H), 1.12 (d, J = 3.9 Hz, 7H), 1.11 – 1.09 (m, 5H), 0.83 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 182.70, 176.60, 78.42, 47.76, 46.78, 43.84, 35.81, 33.26, 32.84, 27.02, 26.05, 18.65, 18.07, 17.92, 17.81, 17.72, 12.47. DEPT (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 79.44, 44.85, 36.82, 34.28, 33.86, 28.03, 27.06, 19.67, 19.08, 18.73, 13.48.

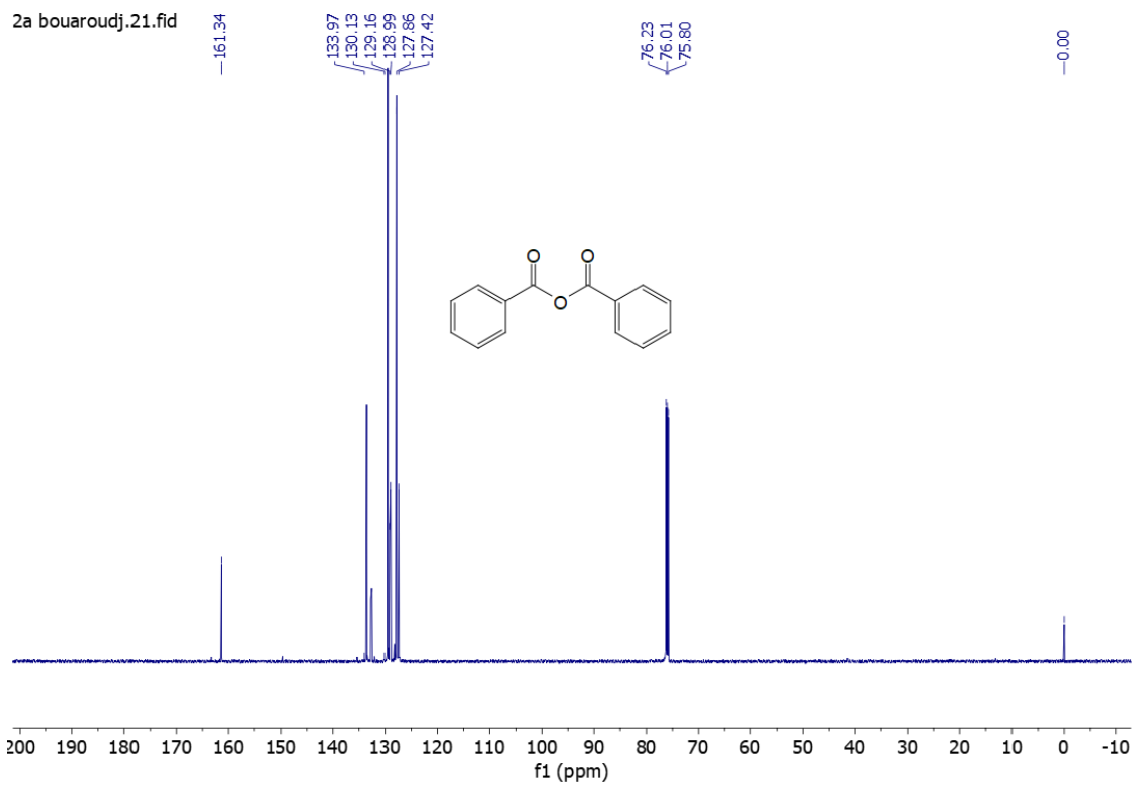
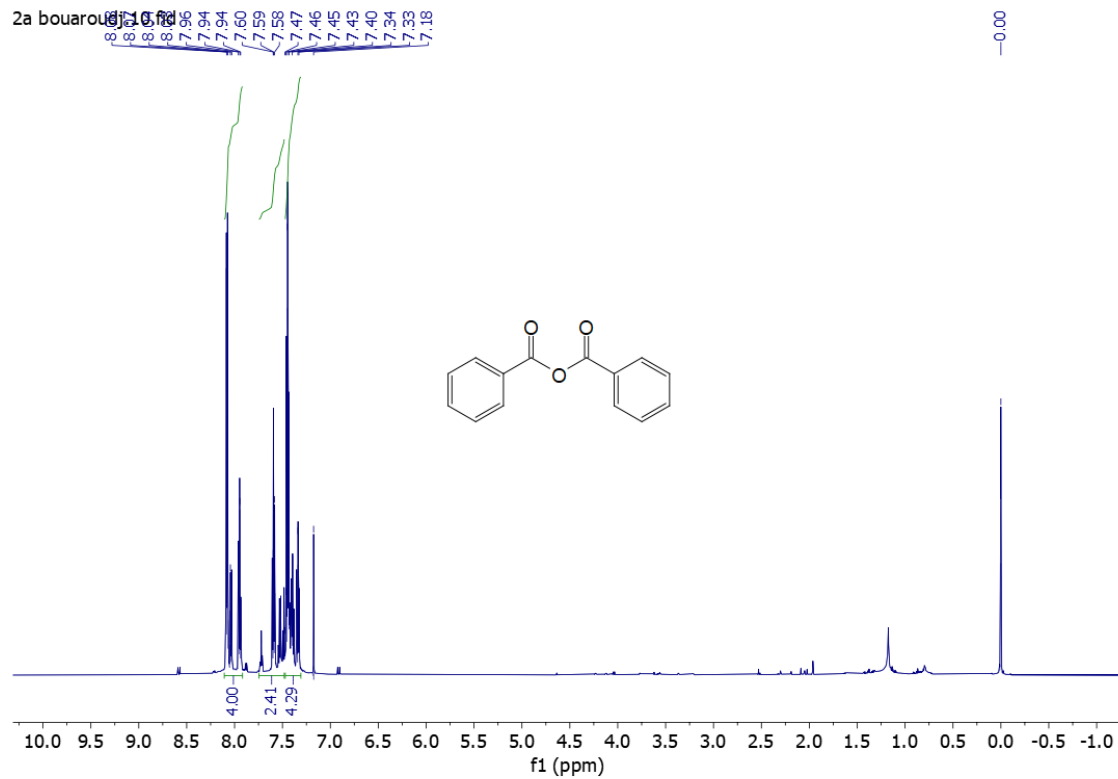


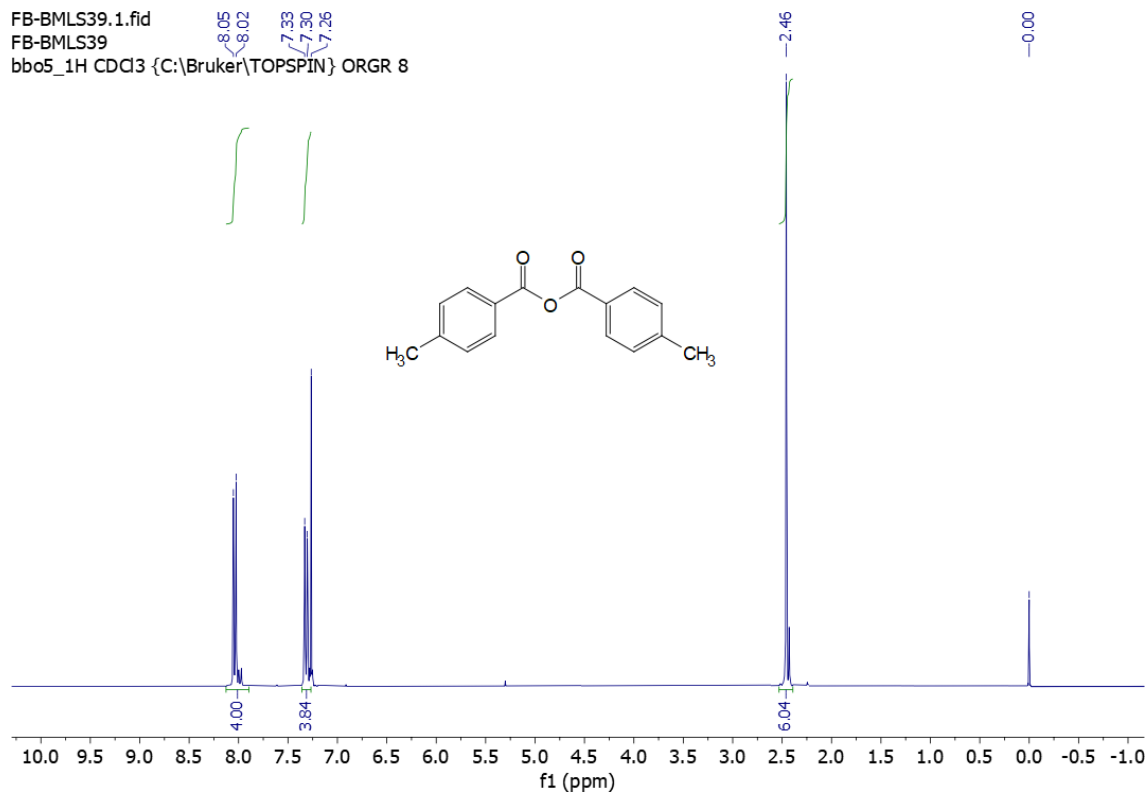
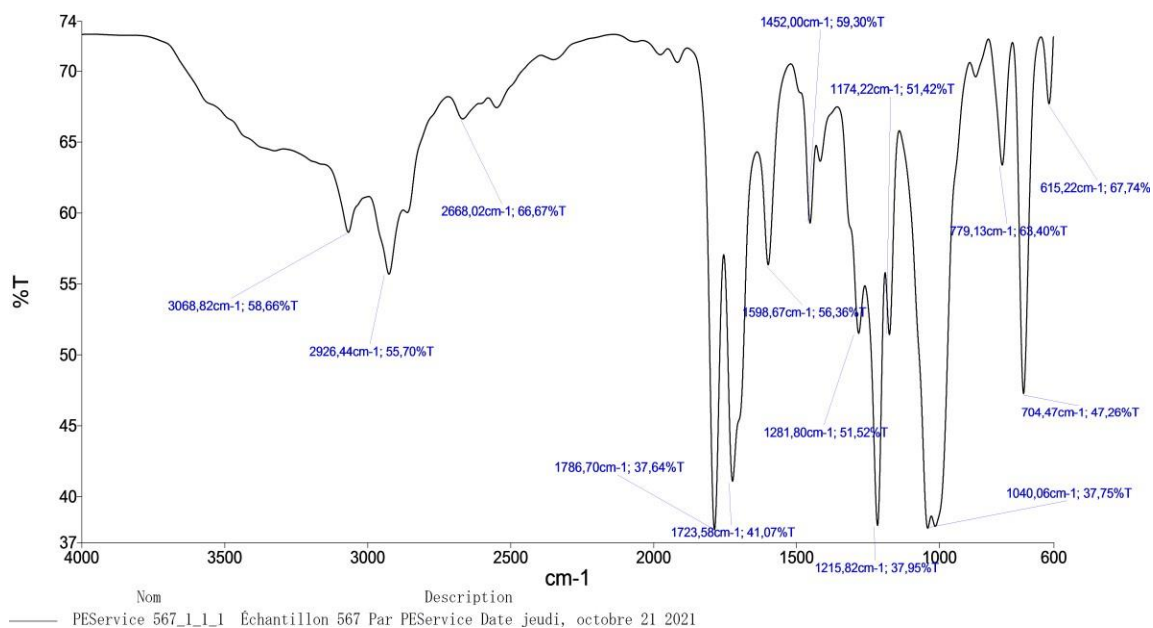
3,7-dimethylocta-1,6-dien-3-yl acetate **22a**

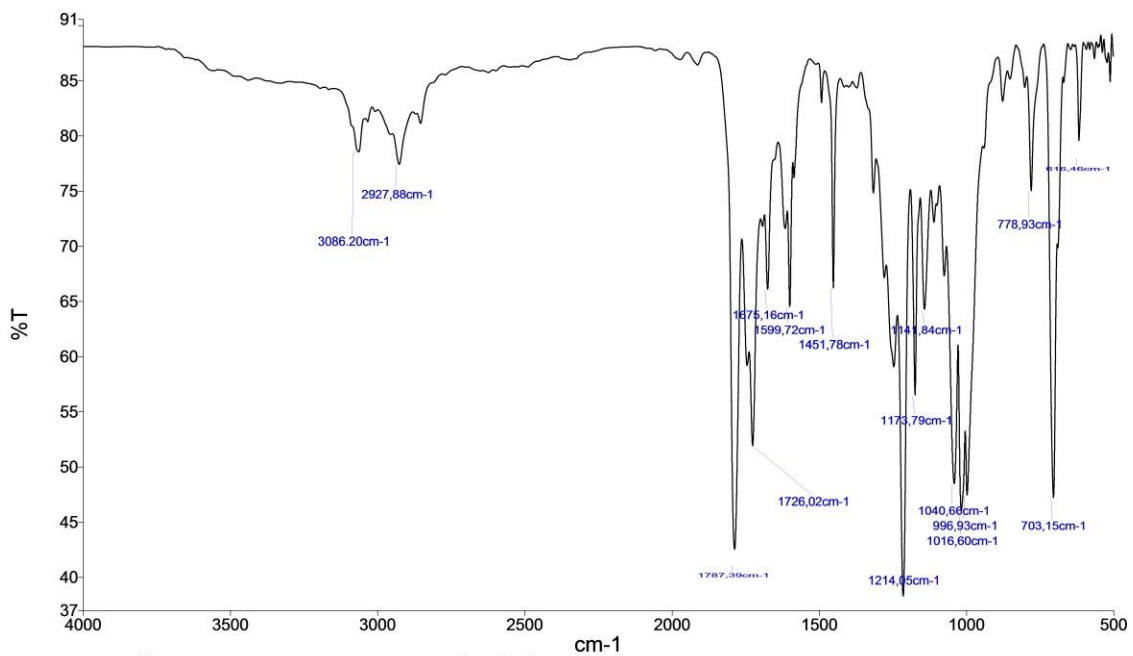
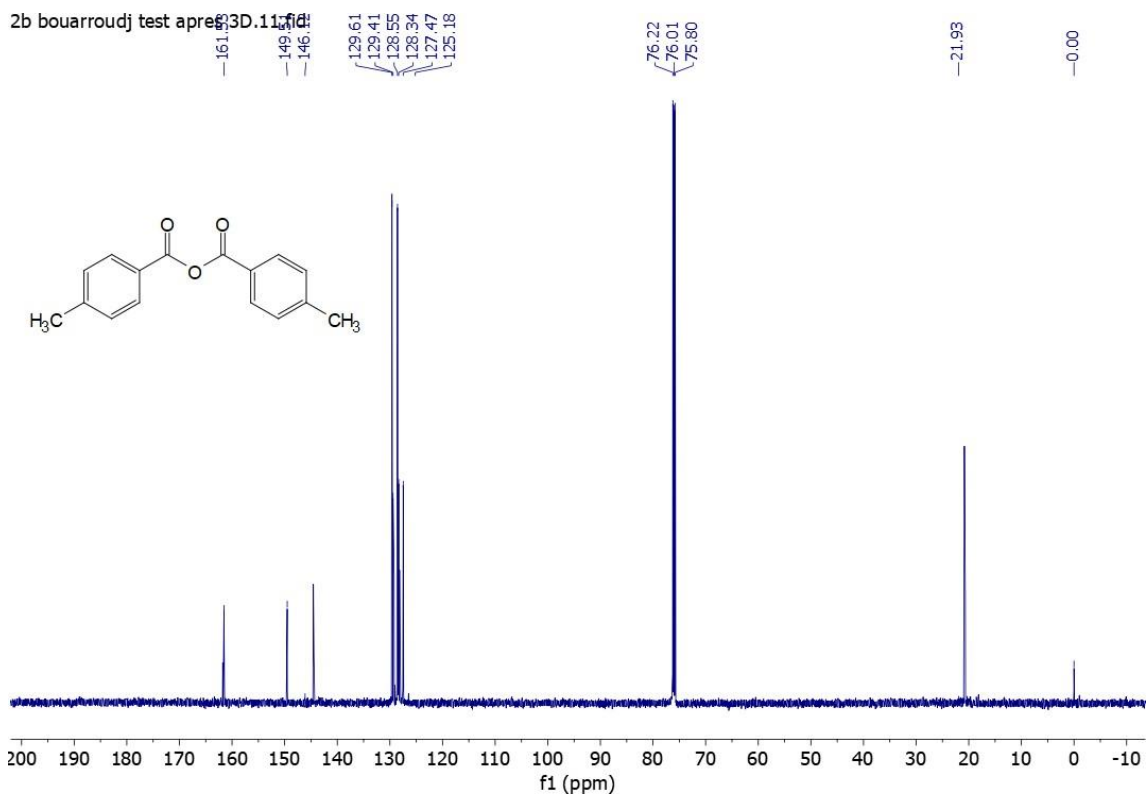
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.23- 5.21(m, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 5H), 2-1.97 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 0.75 (s, 3H). DEPT (75 MHz, CDCl_3) δ 171.25 (C=O), 144.09, 118.75, 116.01, 83.87, 62.75, 62.00, 46.74, 45.62, 42.71, 40.68, 37.97, 35.85, 35.59, 31.61, 31.32, 28.96, 26.61, 26.25, 21.06, 20.97.

Annexes

❖ Caractérisation des anhydrides :

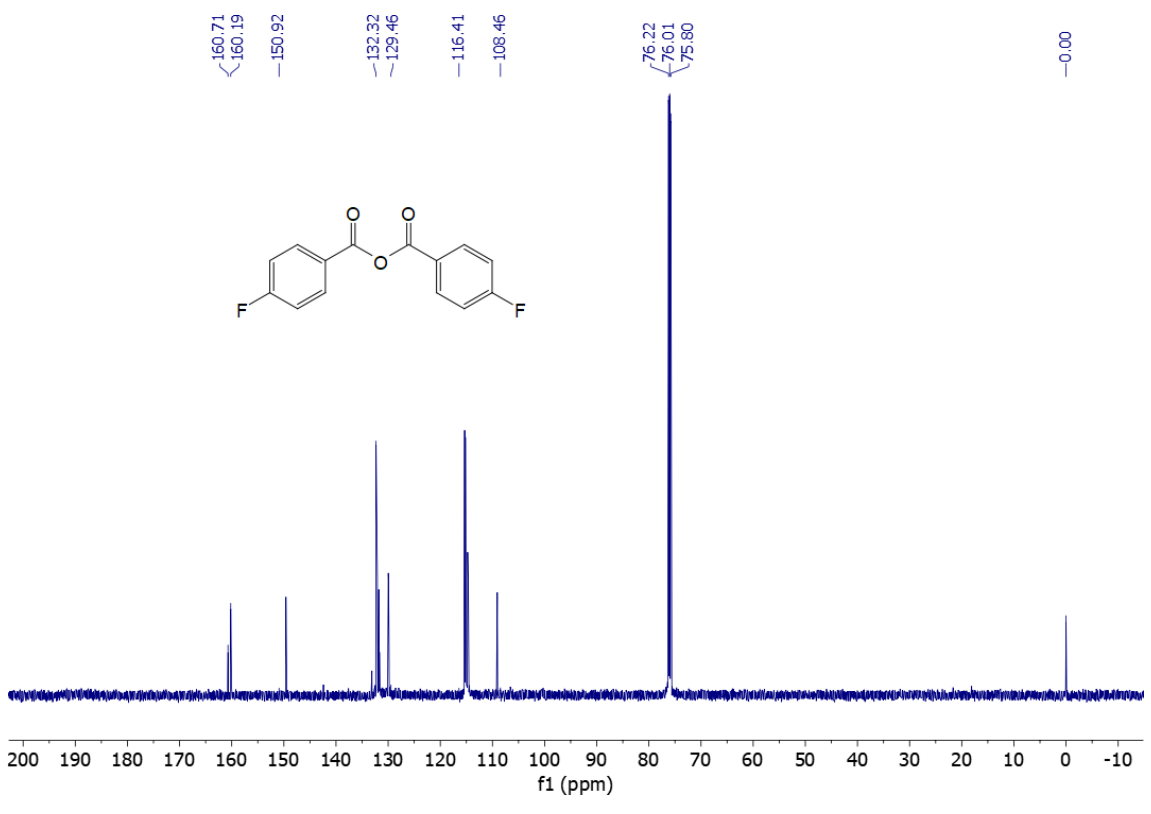
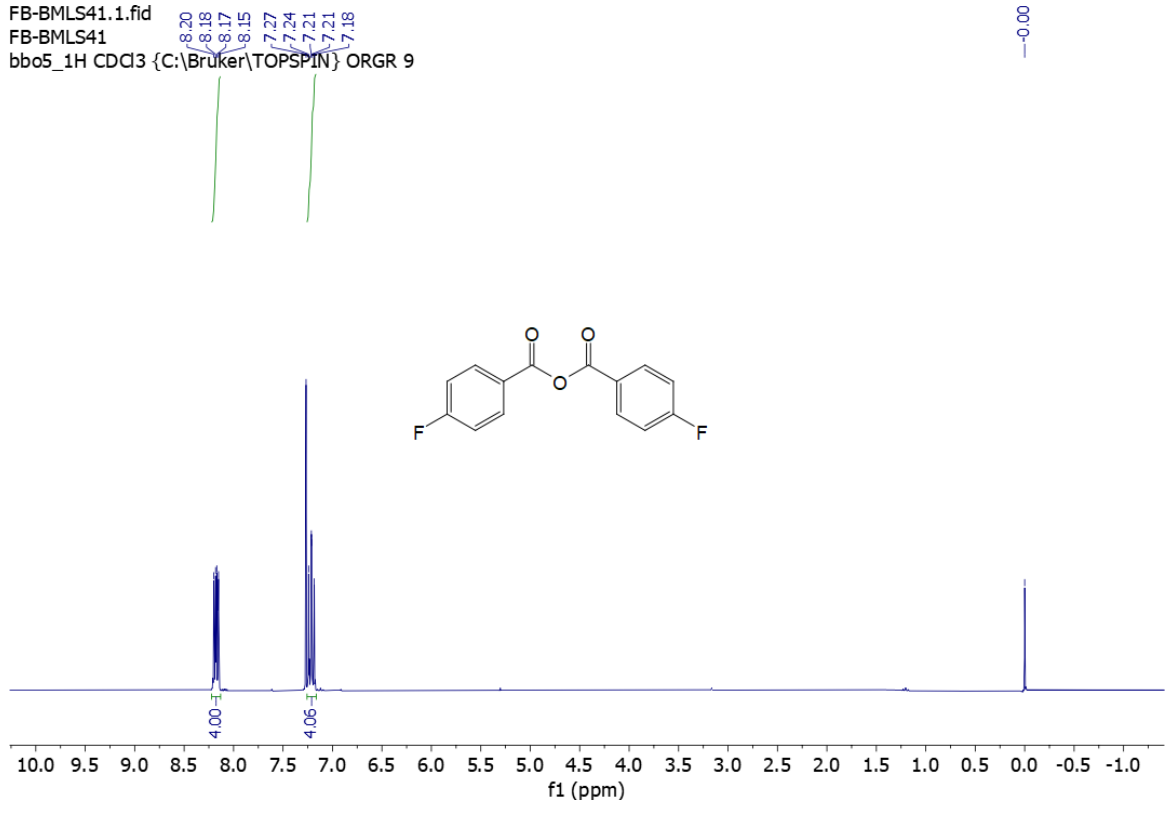


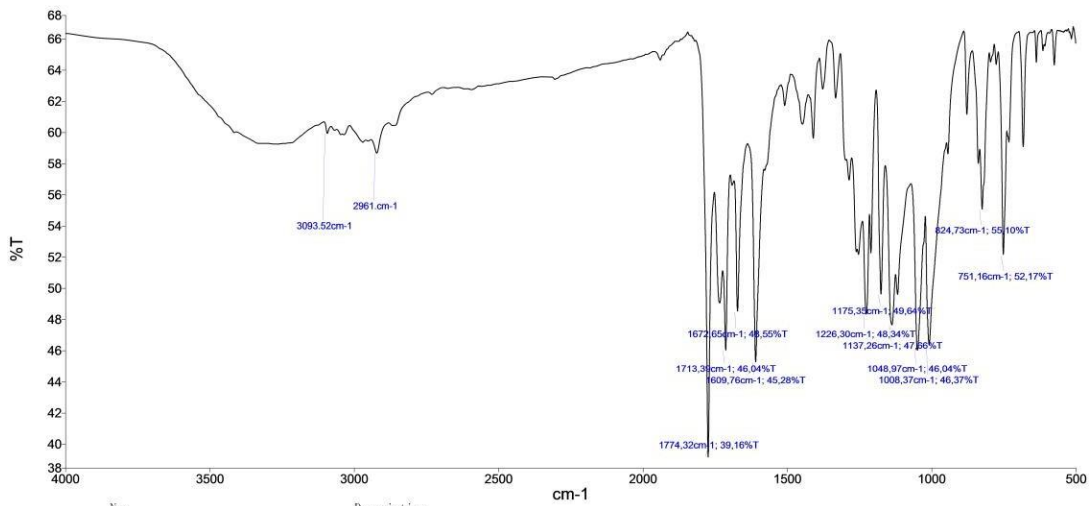
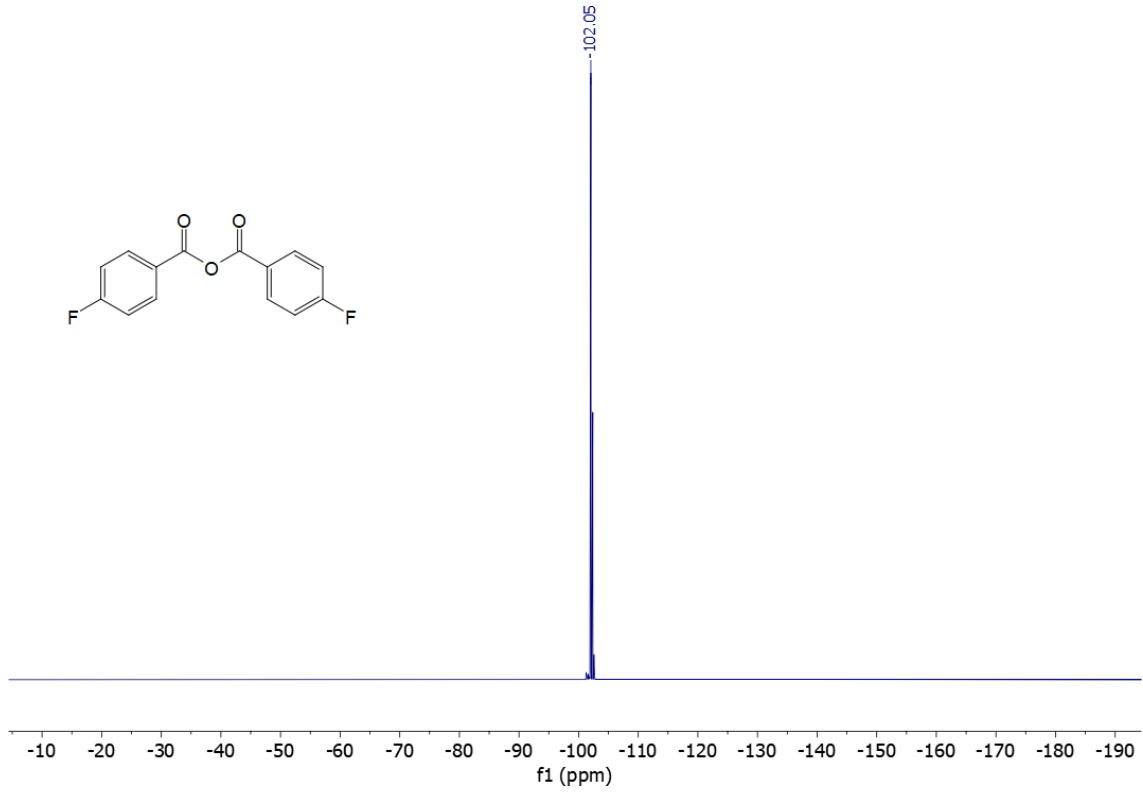
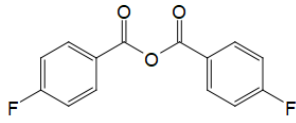




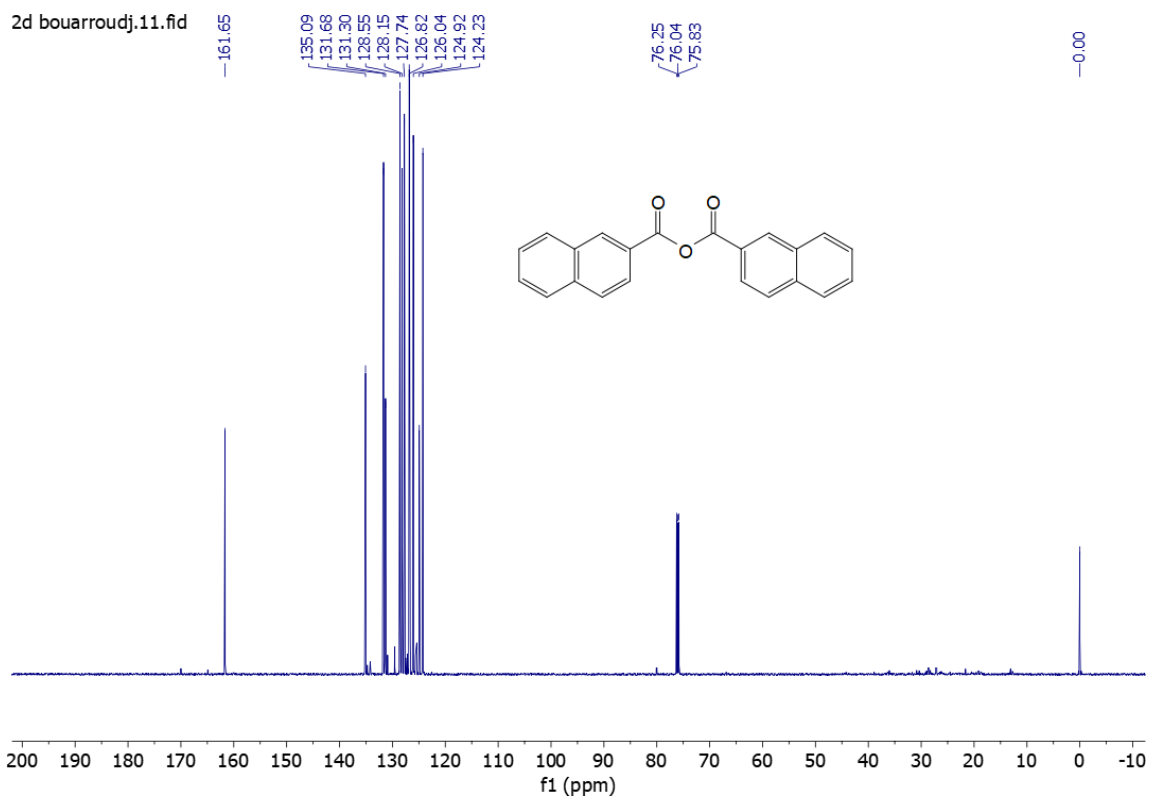
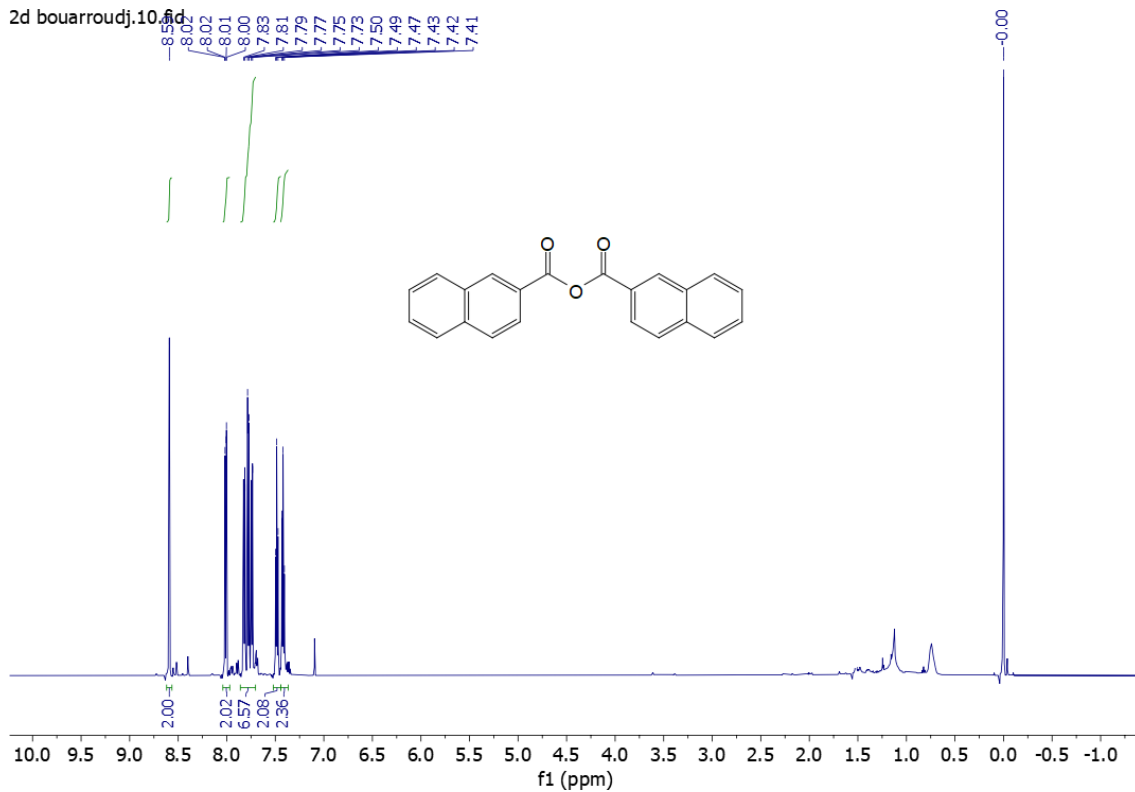
Nom Description
 Administrator 361_1 Échantillon 361 Par Administrator Date mardi, février 21 2023

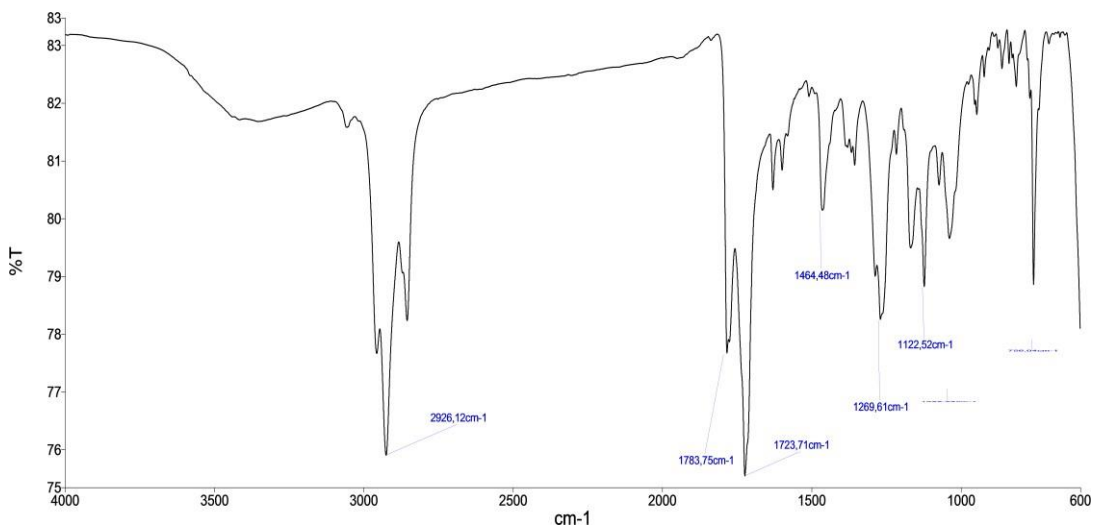
FB-BMLS41.1.fid
FB-BMLS41
bbo5_1H CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 9



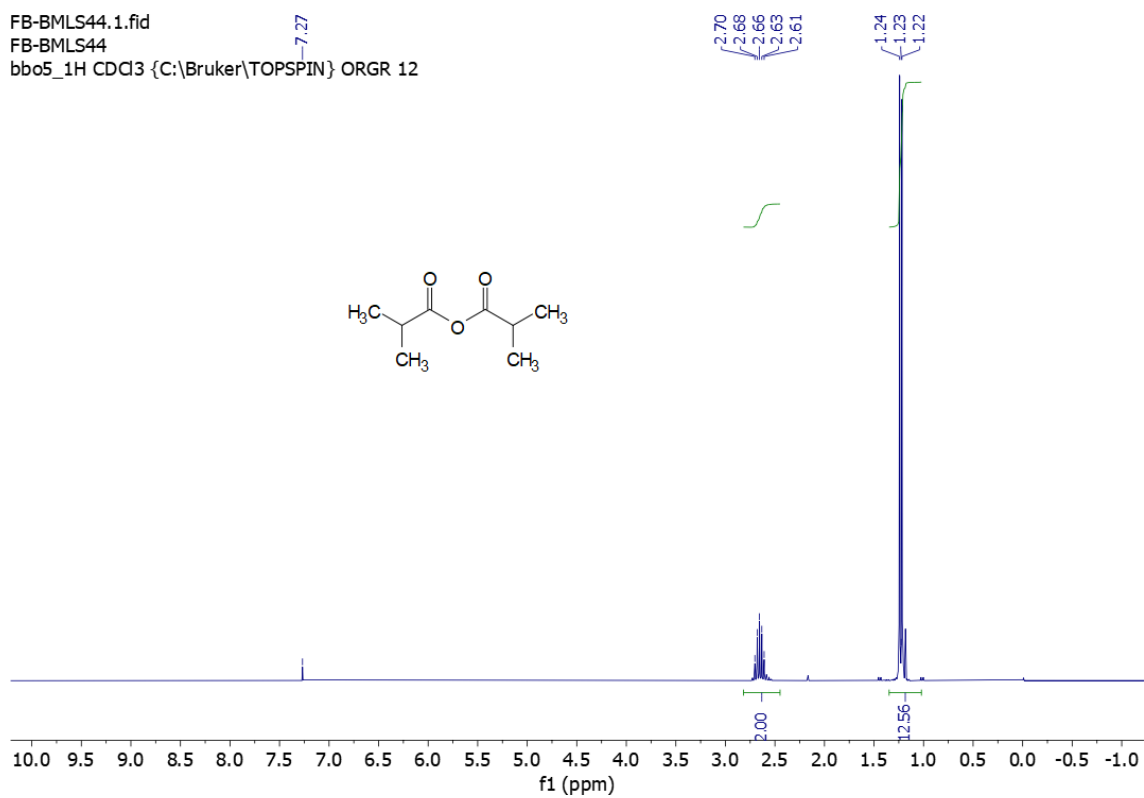


Nom Description
 Administrator 386_1 Echantillon 386 Par Administrator Date lundi, février 27 2023





FB-BMLS44.1.fid
 FB-BMLS44
 bbo5_1H CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 12

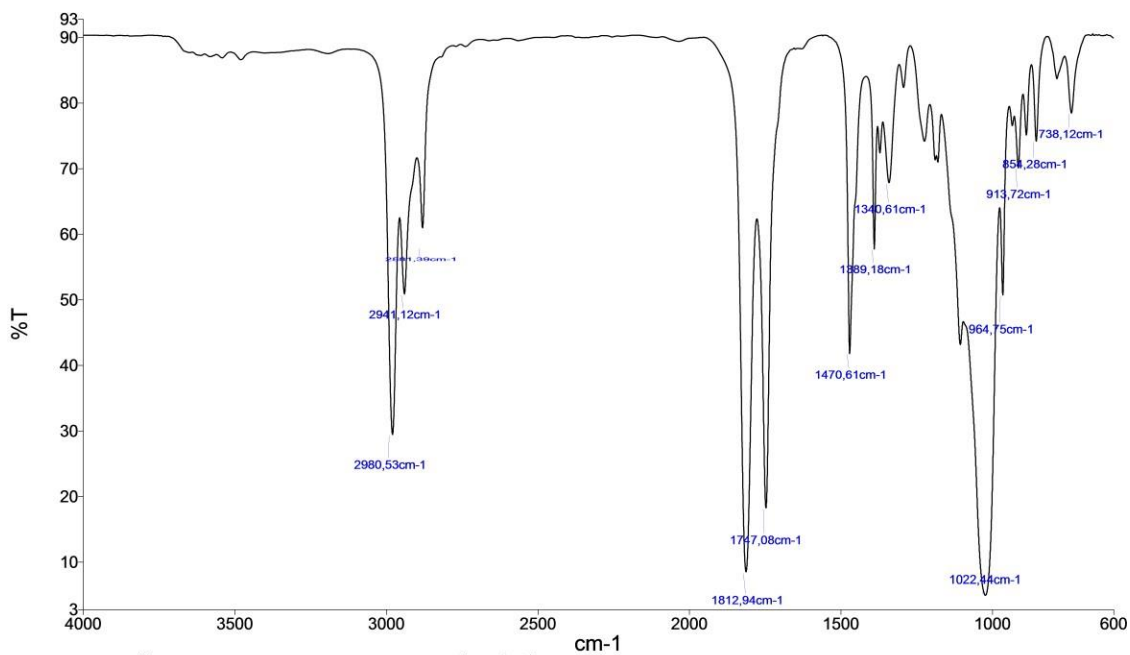
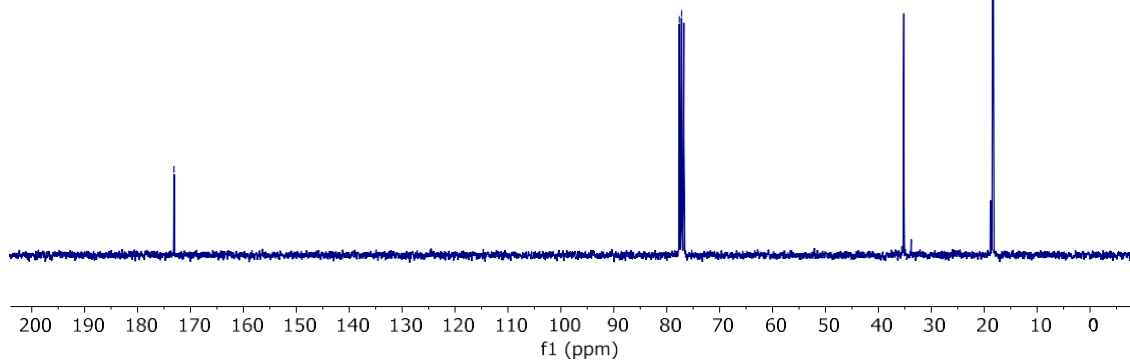
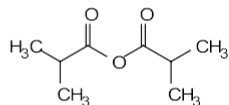


FB-BMLS44.2.fid
 FB-BMLS44
 bbo5_13C_15min CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 12

77.60
 77.17
 75.23

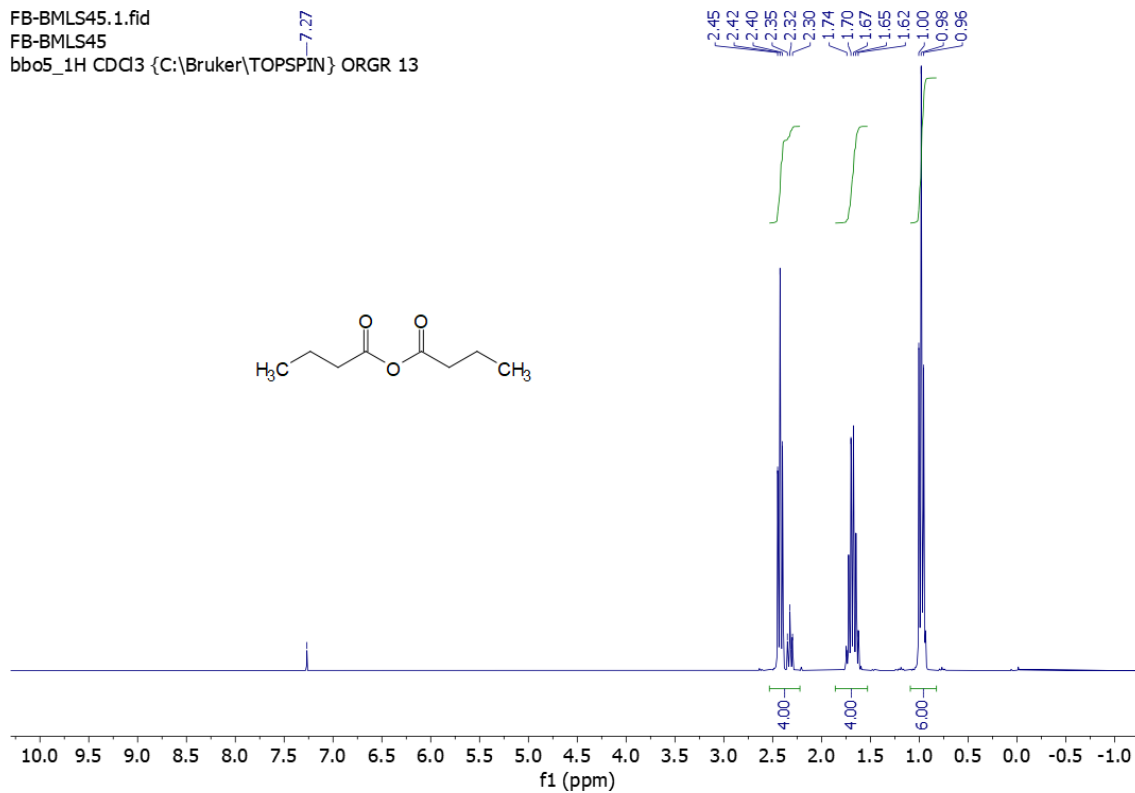
35.63

18.41

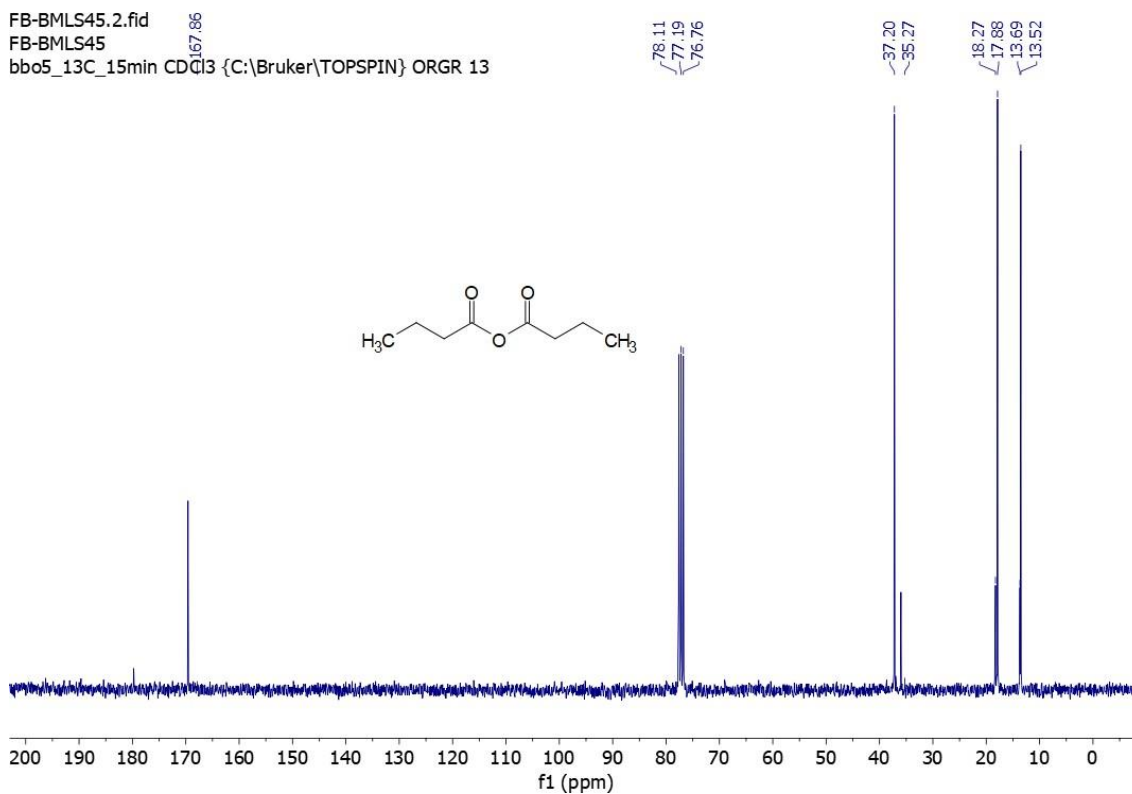


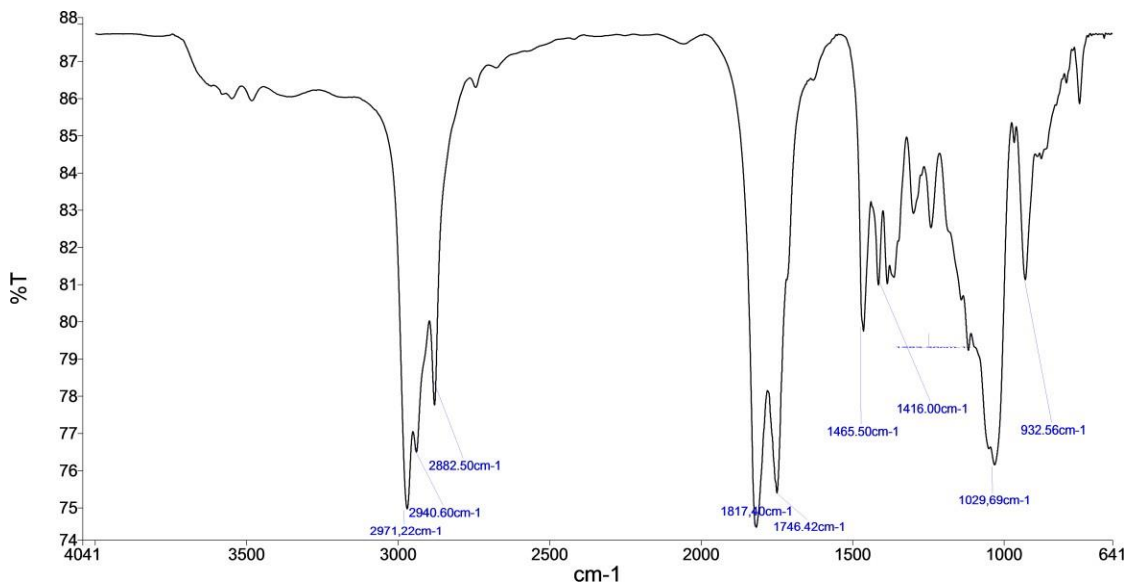
Nom Description
 Administrator 355_1 Échantillon 355 Par Administrator Date mardi, février 21 2023

FB-BMLS45.1.fid
FB-BMLS45
bbo5_1H CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 13

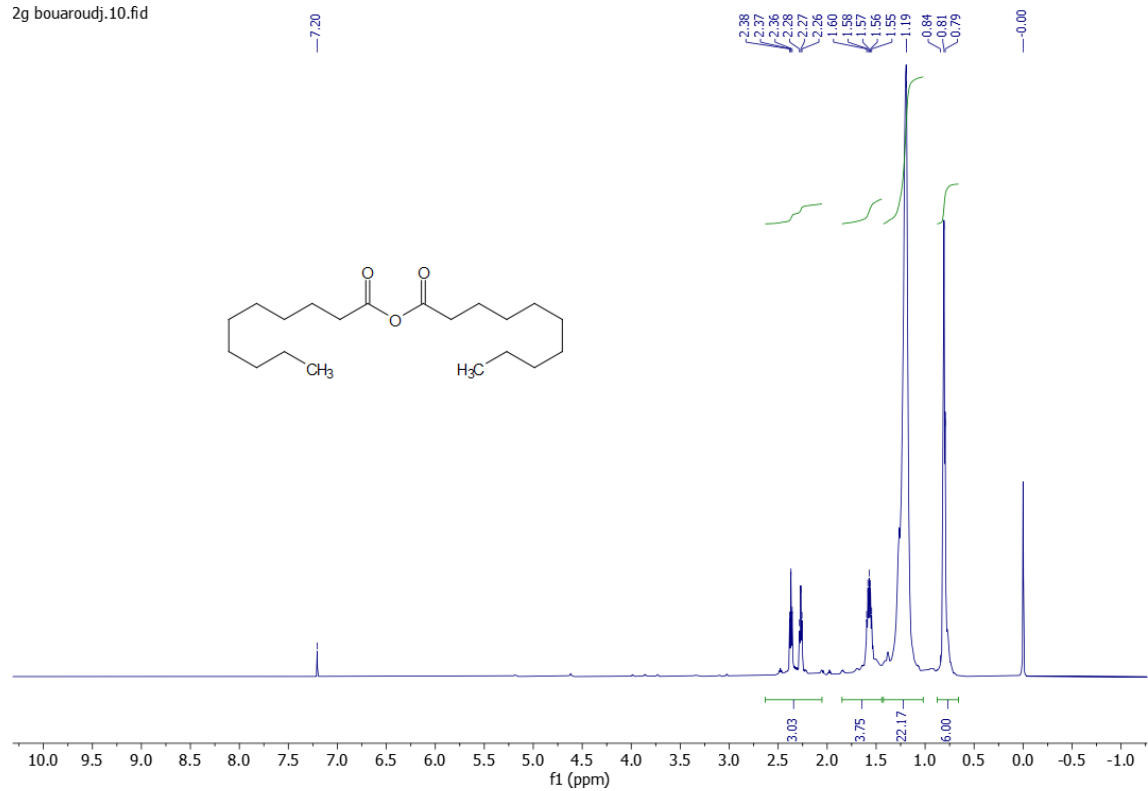


FB-BMLS45.2.fid
FB-BMLS45
bbo5_13C_15min CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 13

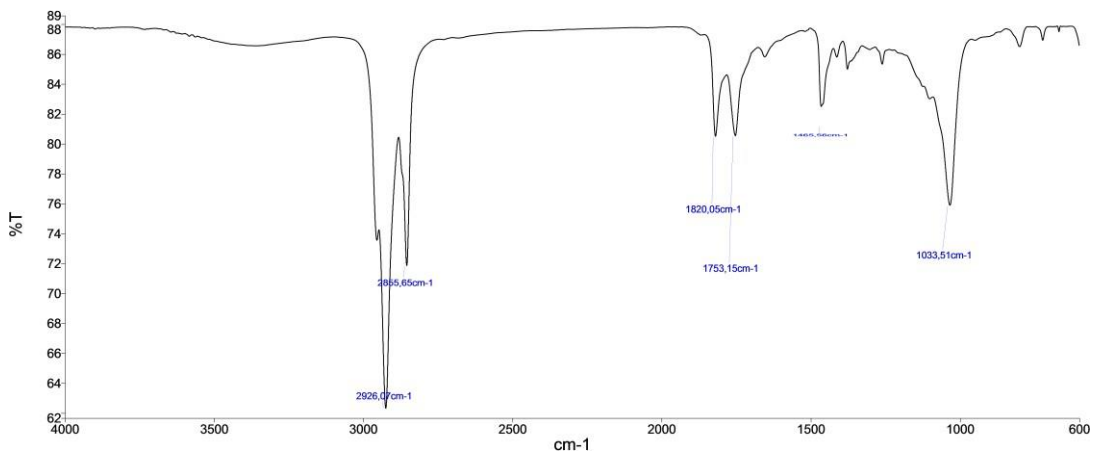
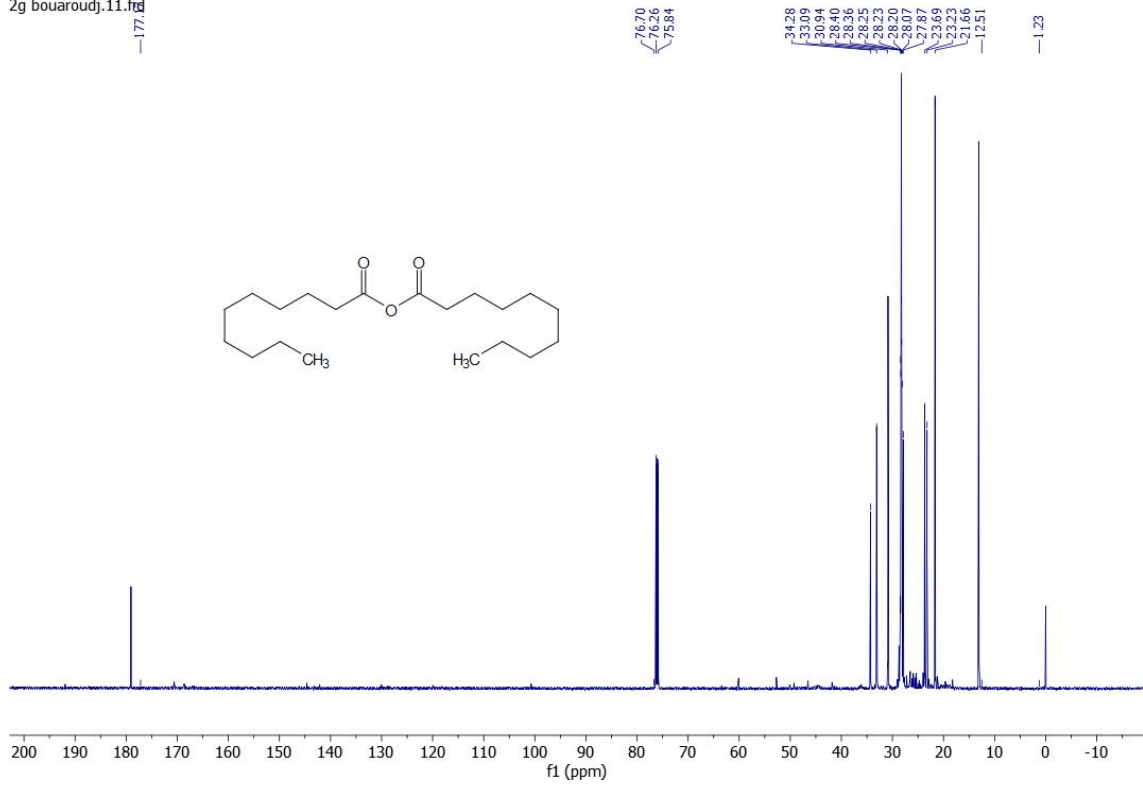




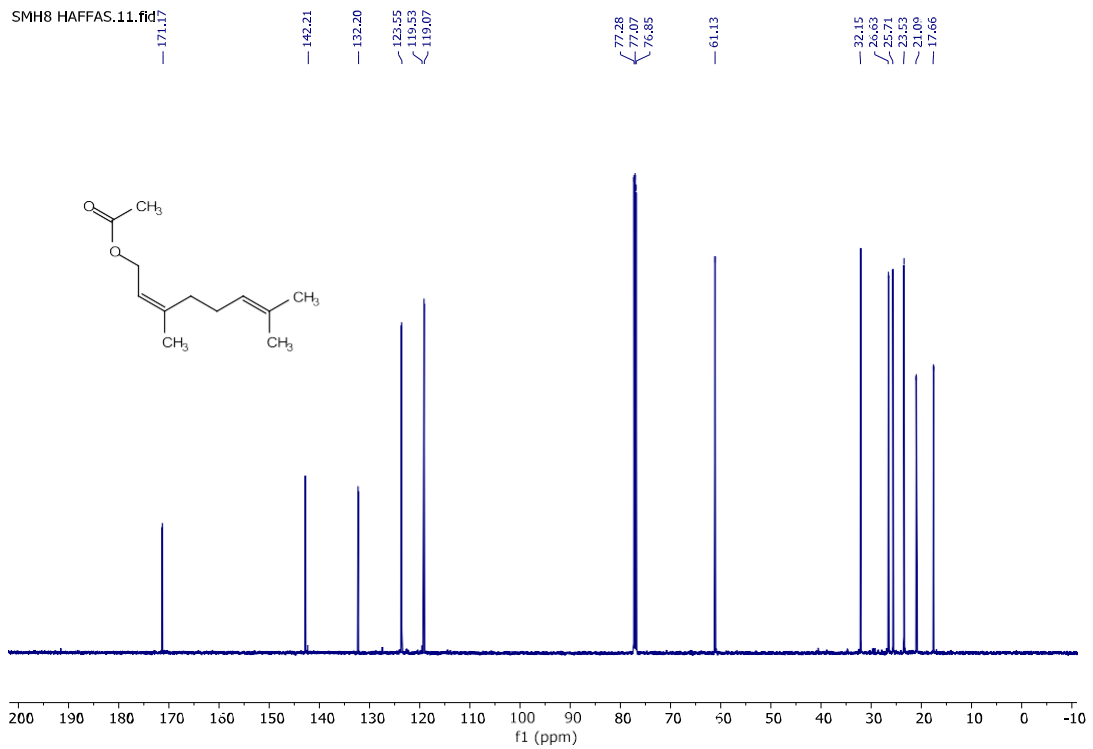
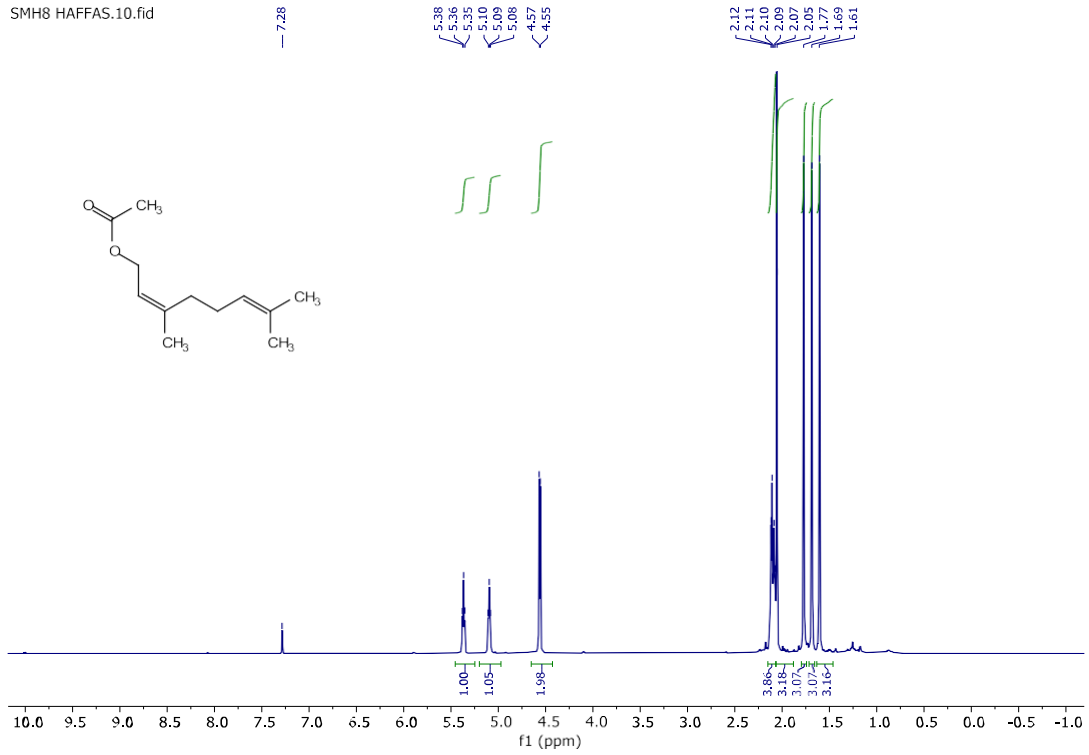
2g bouaroudj.10.fid



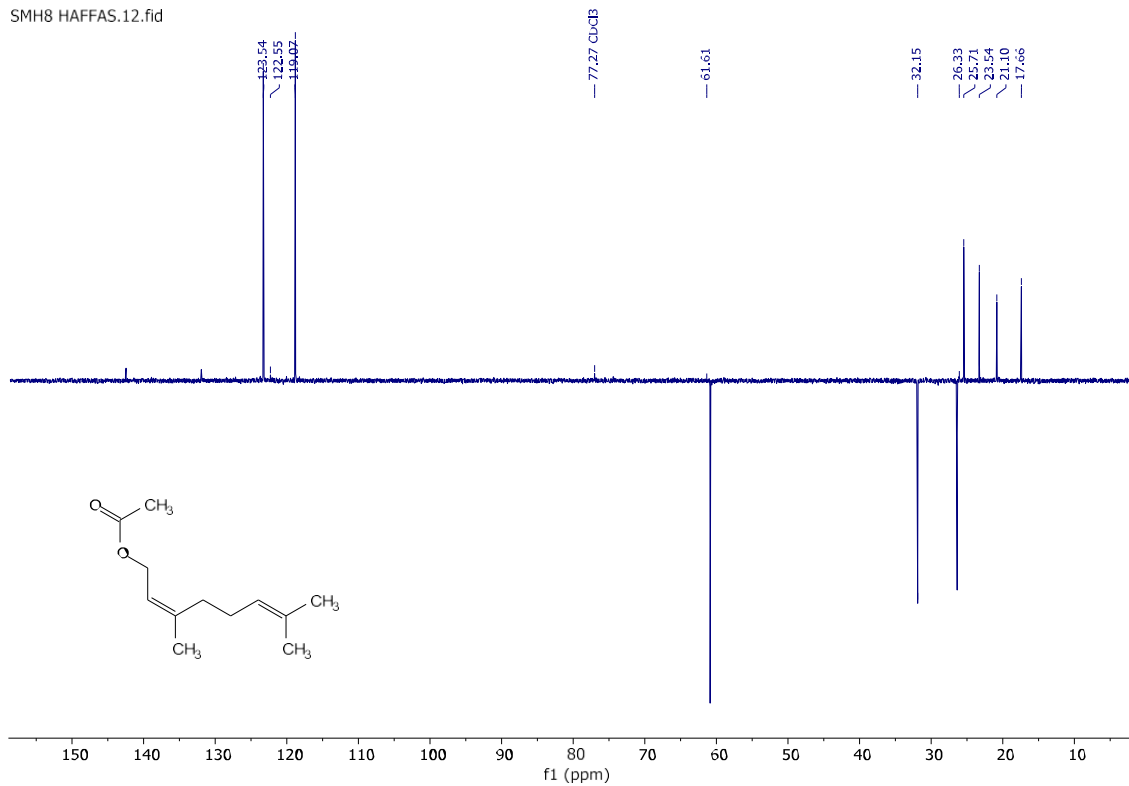
2g bouaroudj.11.fid



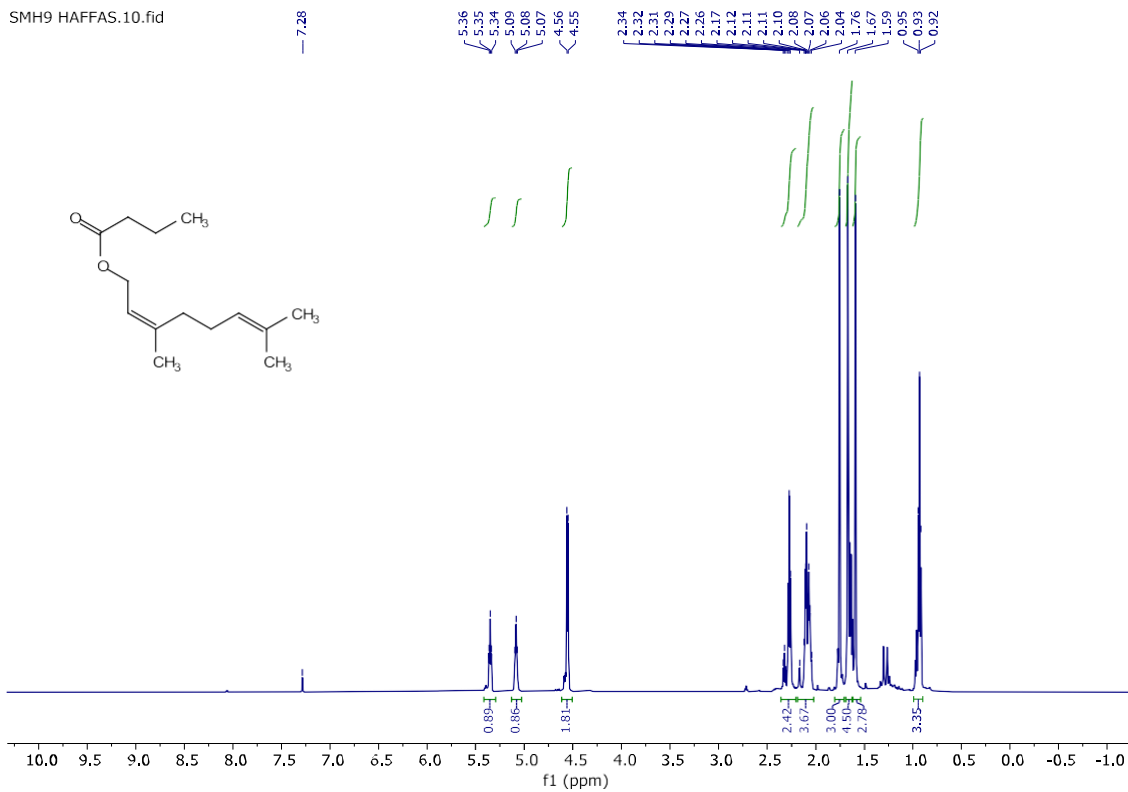
❖ Caractérisation des esters terpéniques :



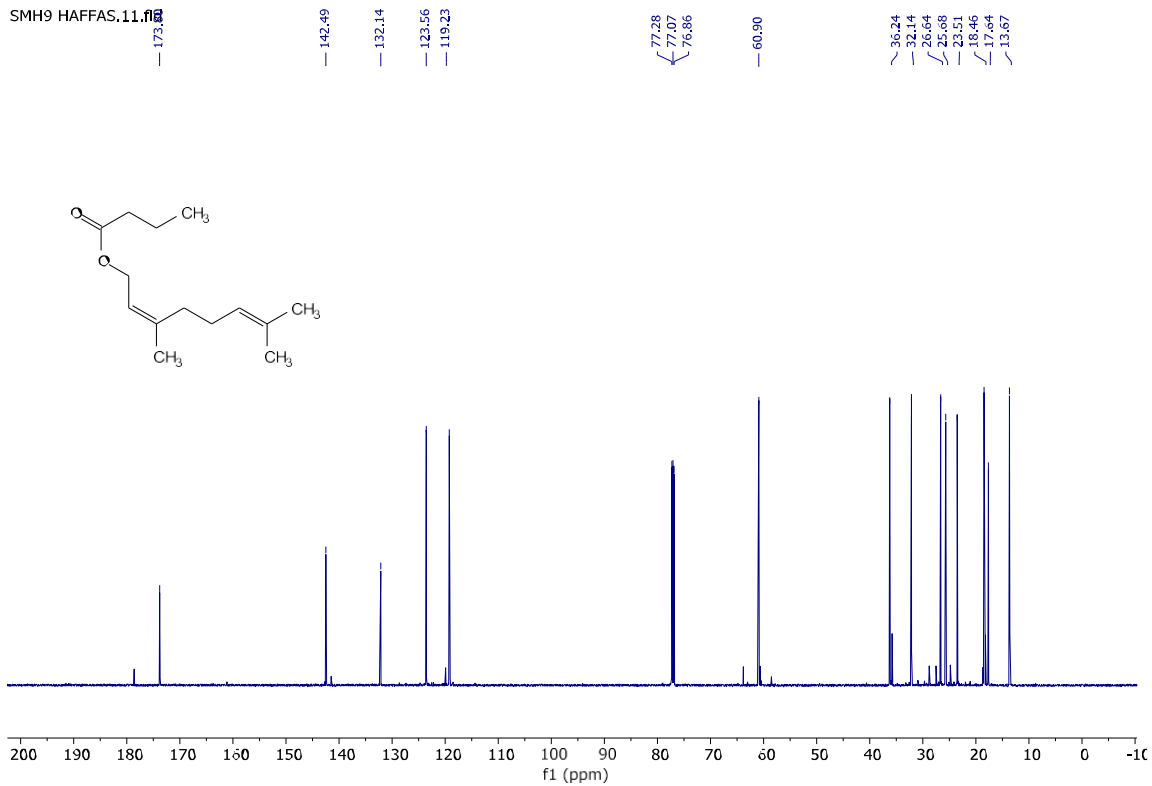
SMH8 HAFFAS.12.fid



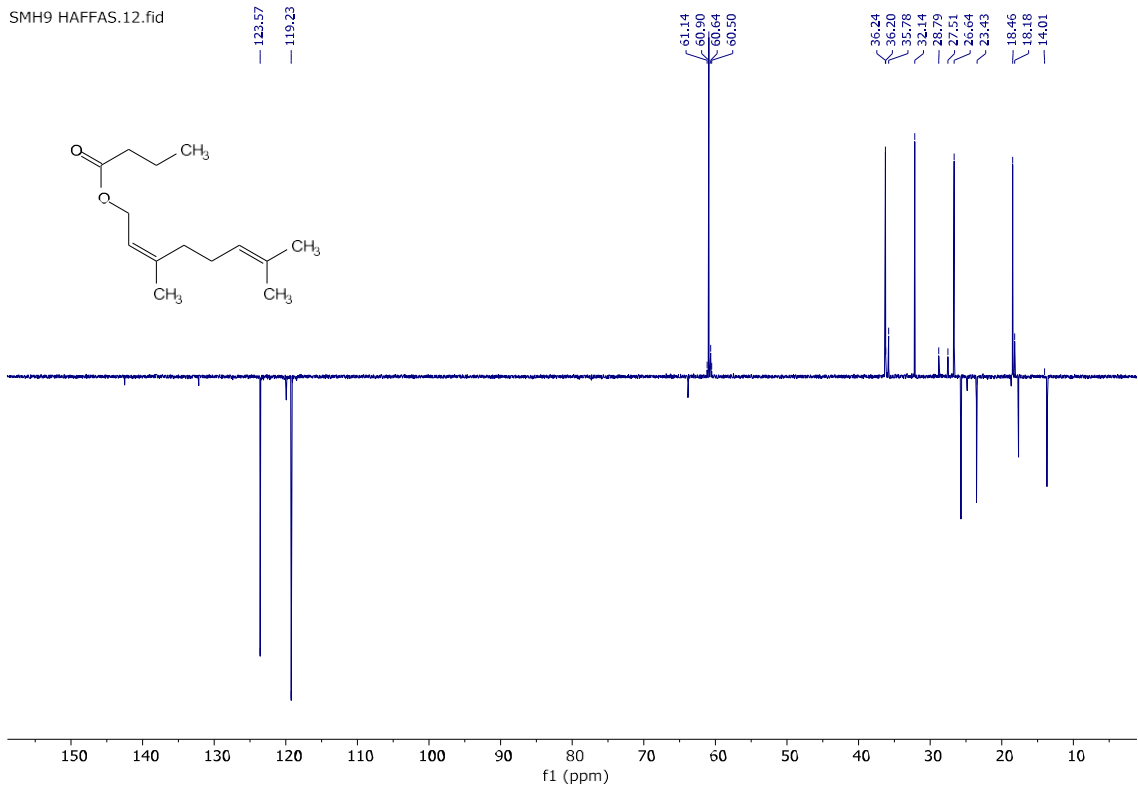
SMH9 HAFFAS.10.fid



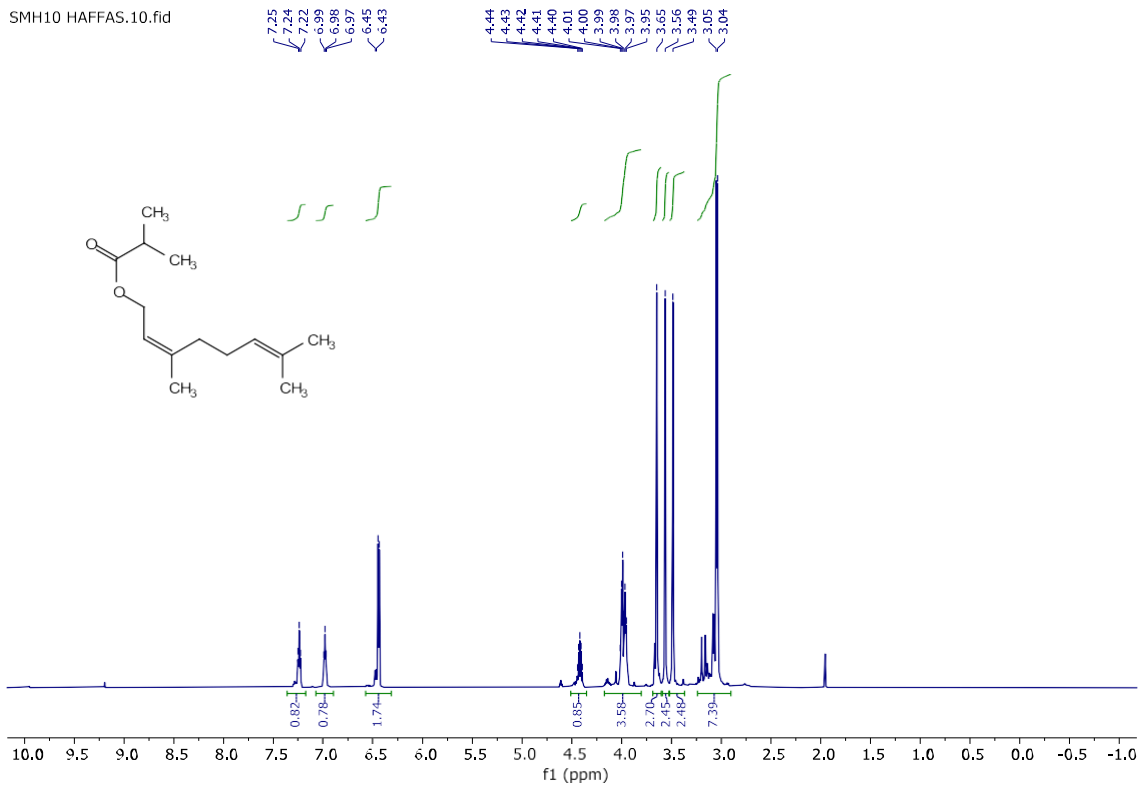
SMH9 HAFFAS.11.fid



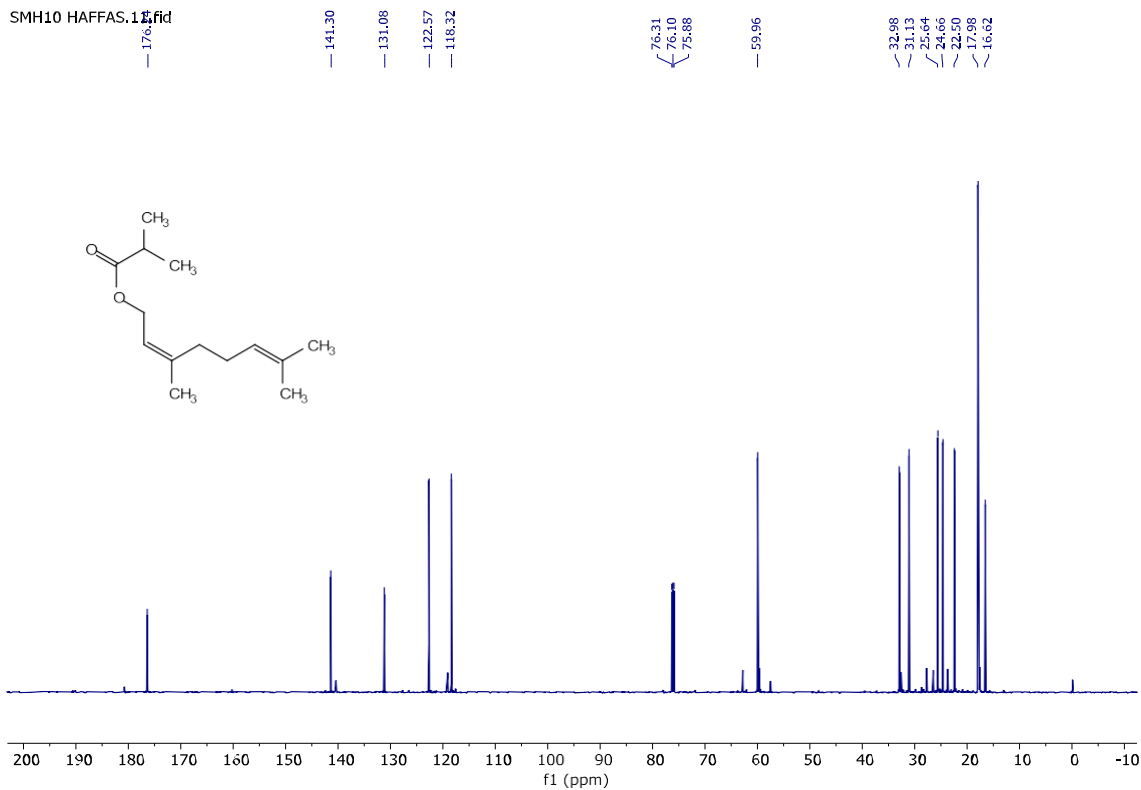
SMH9 HAFFAS.12.fid



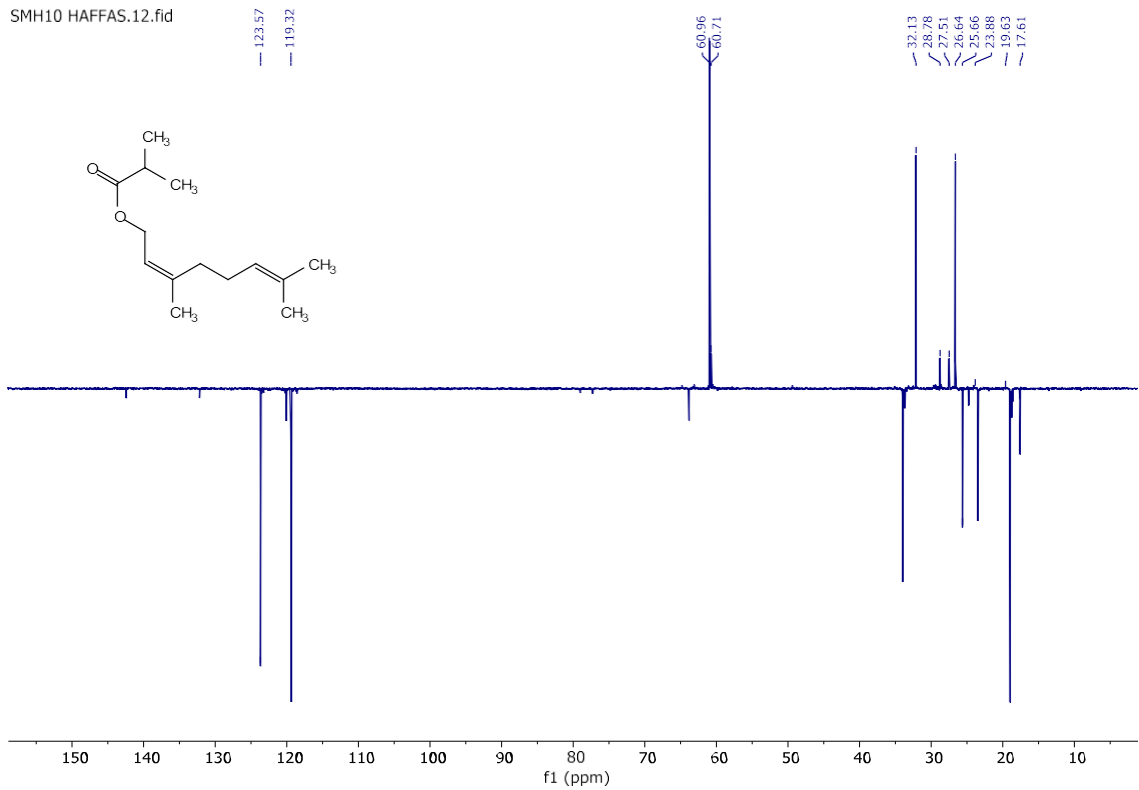
SMH10 HAFFAS.10.fid



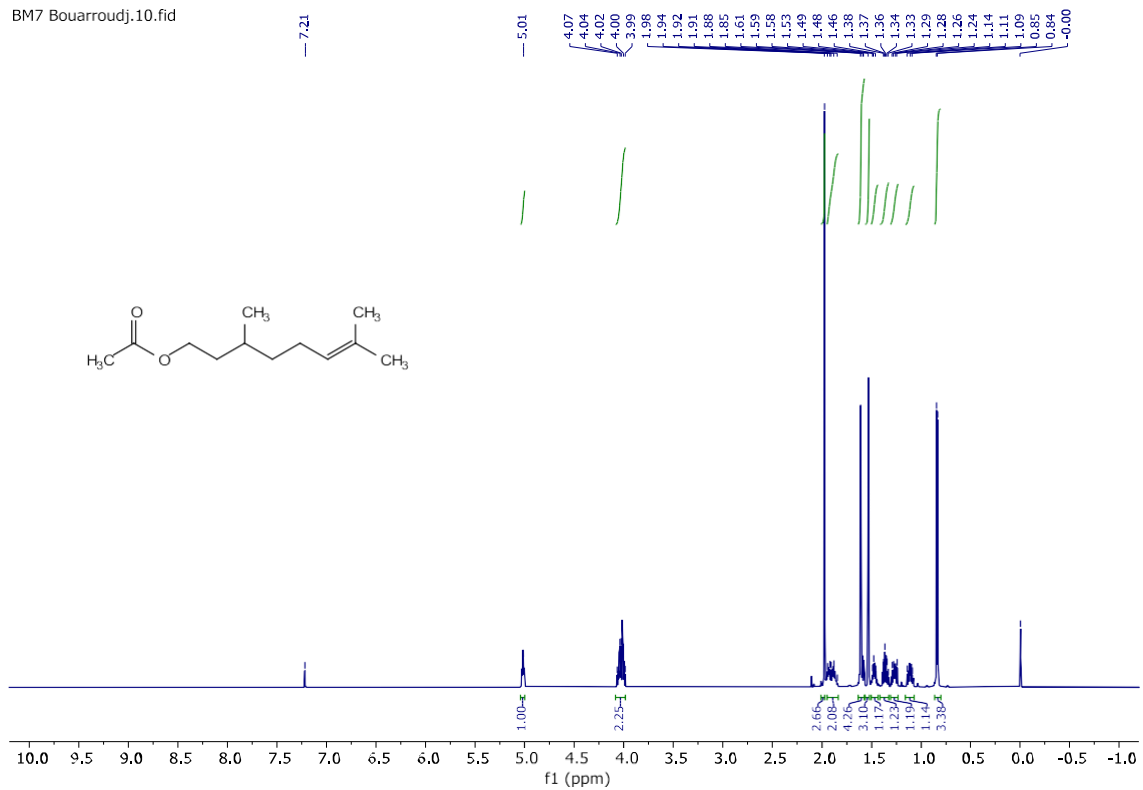
SMH10 HAFFAS.11.fid



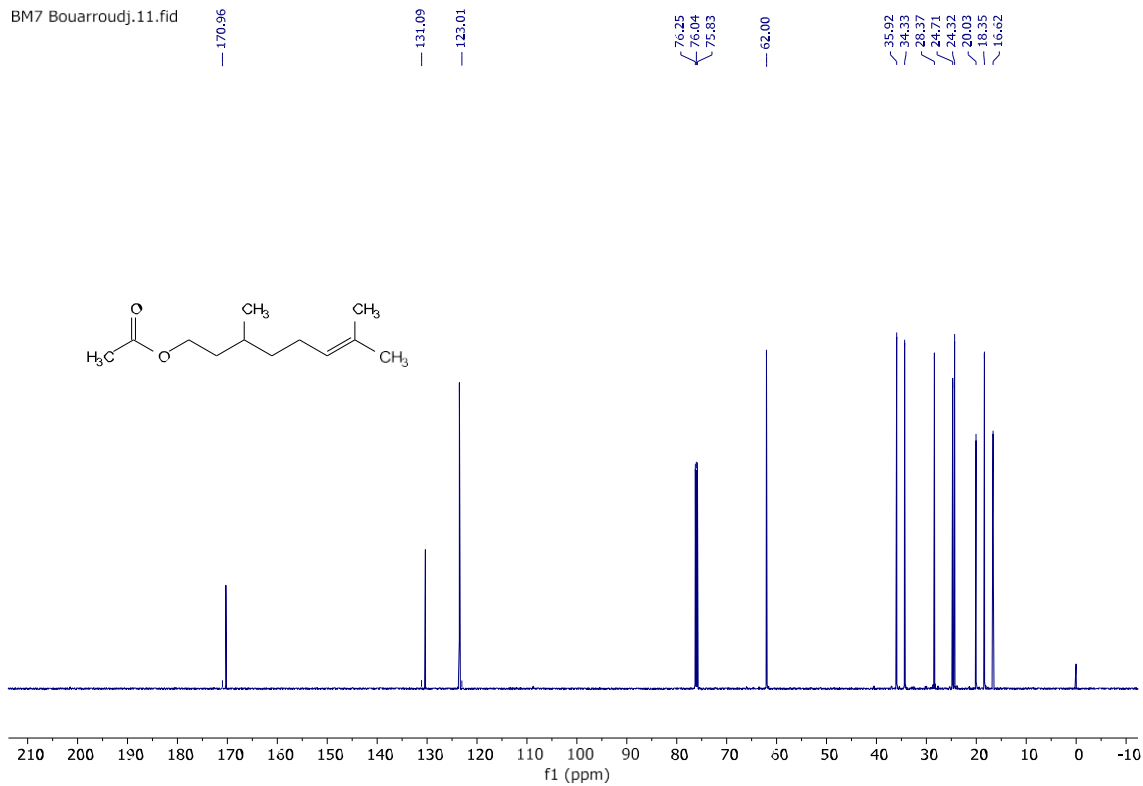
SMH10 HAFFAS.12.fid



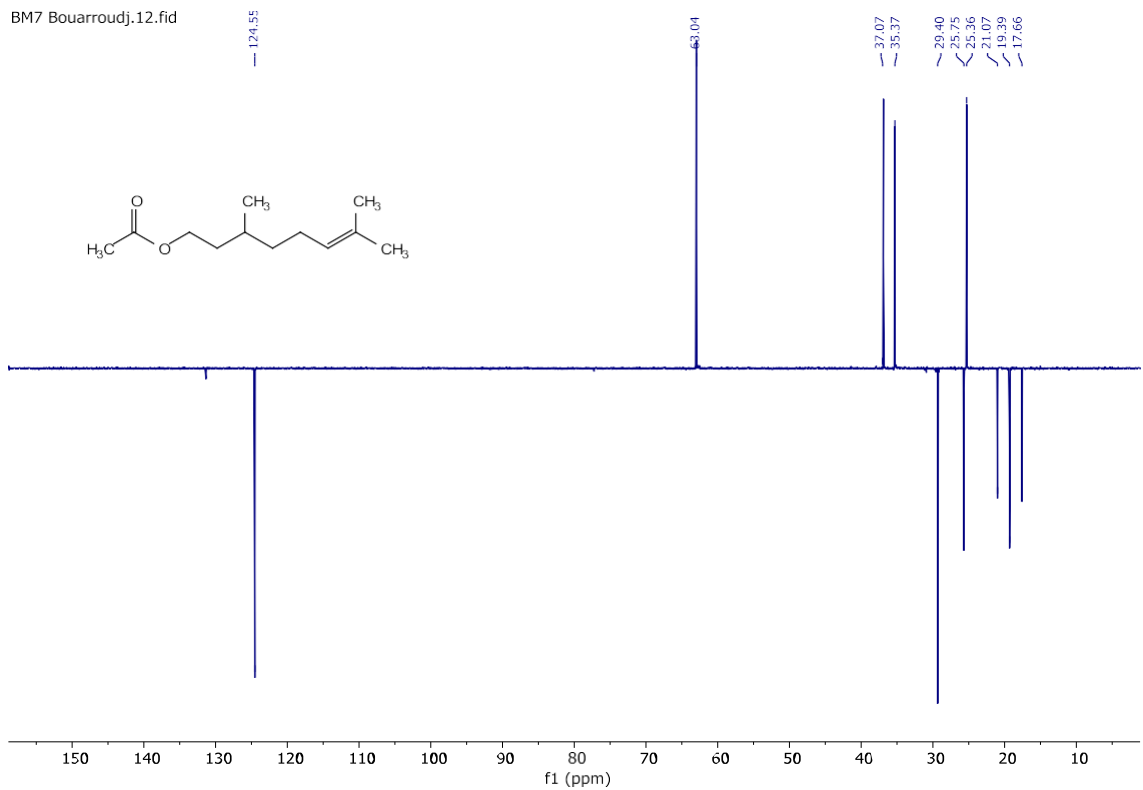
BM7 Bouarroudj.10.fid



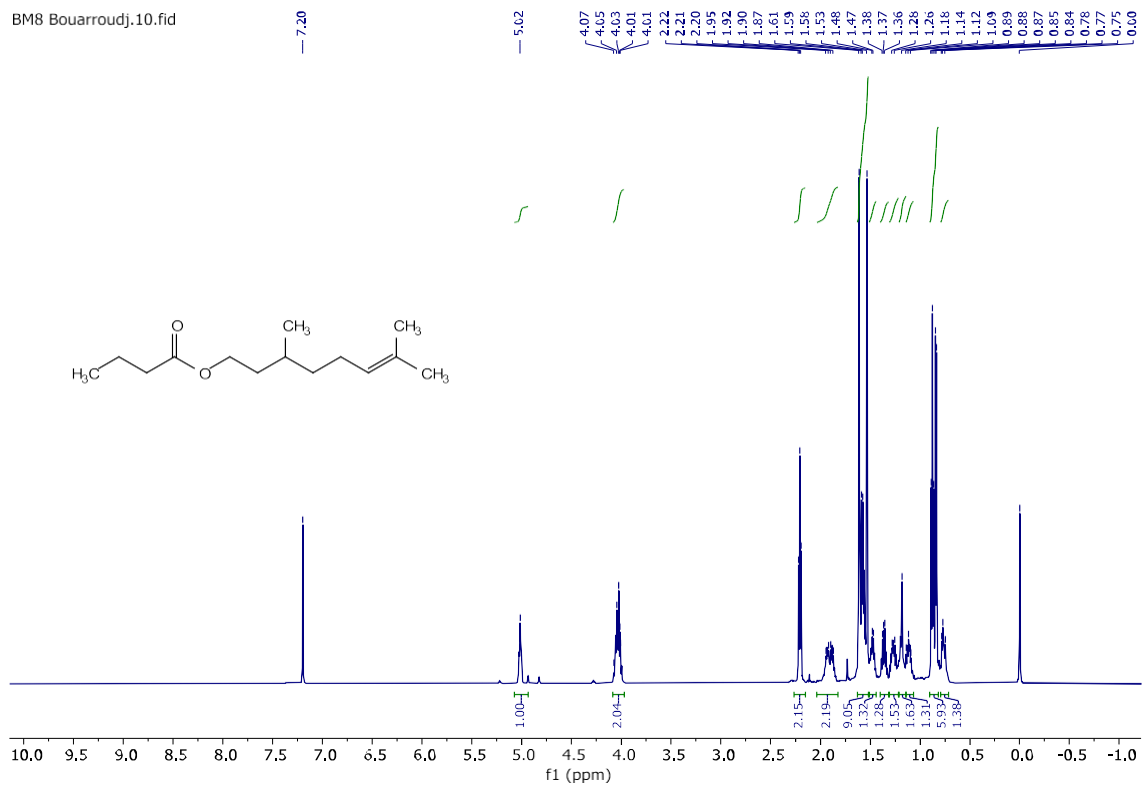
BM7 Bouarroudj.11.fid



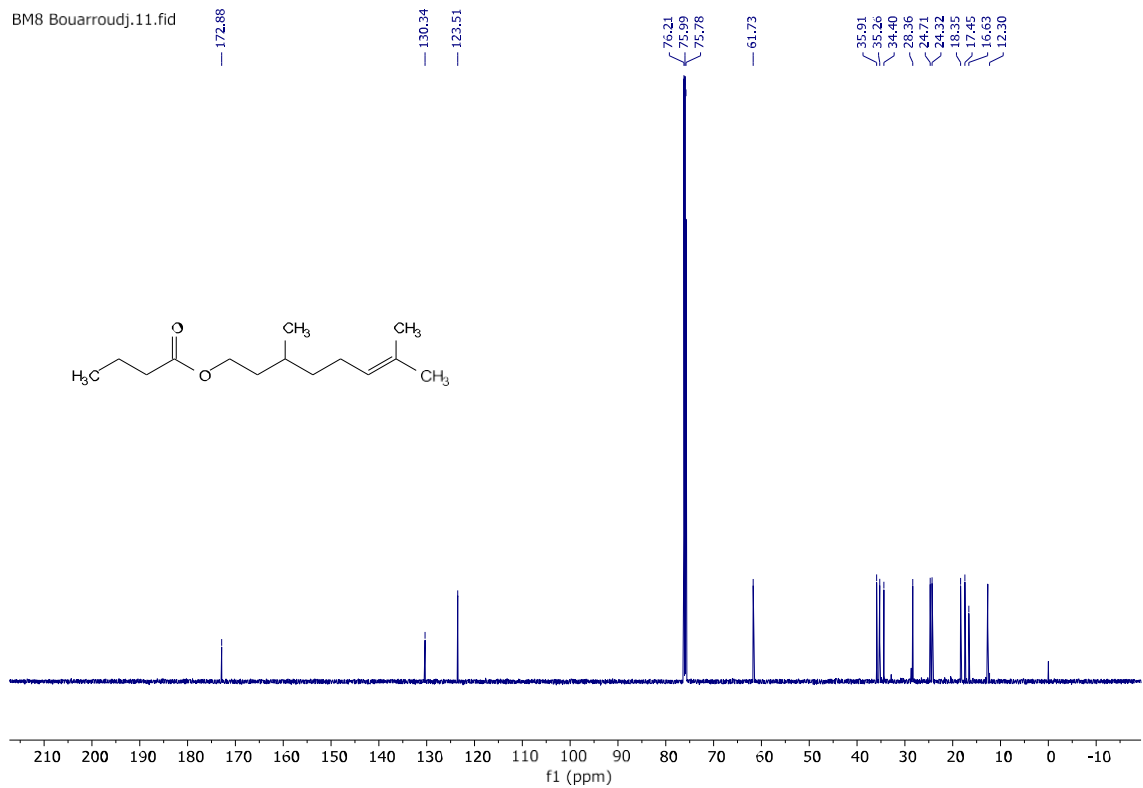
BM7 Bouarroudj.12.fid



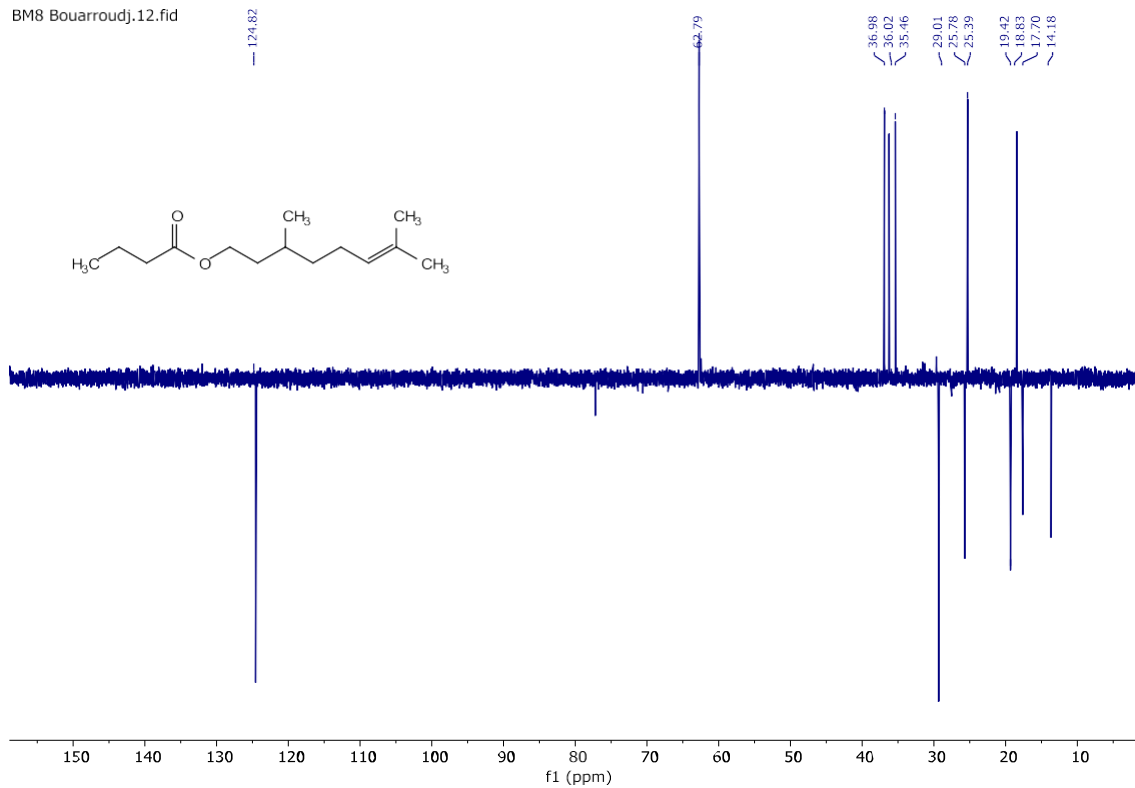
BM8 Bouarroudj.10.fid



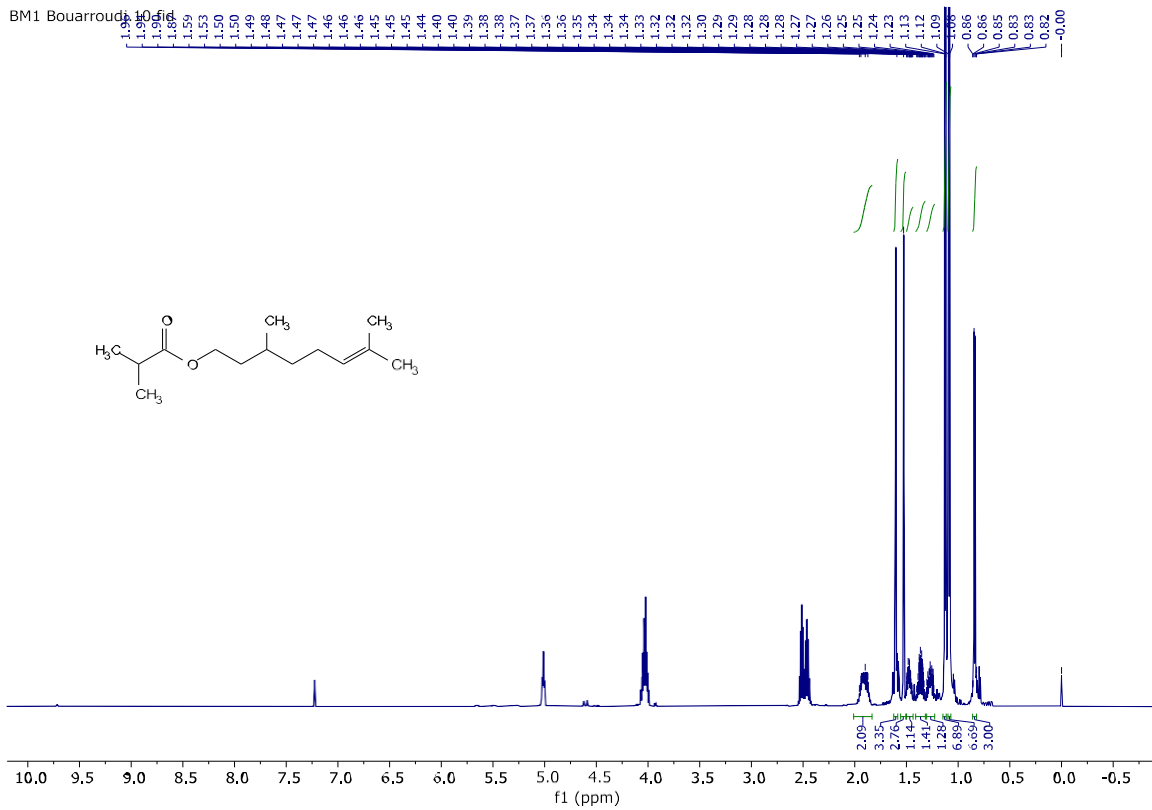
BM8 Bouarroudj.11.fid



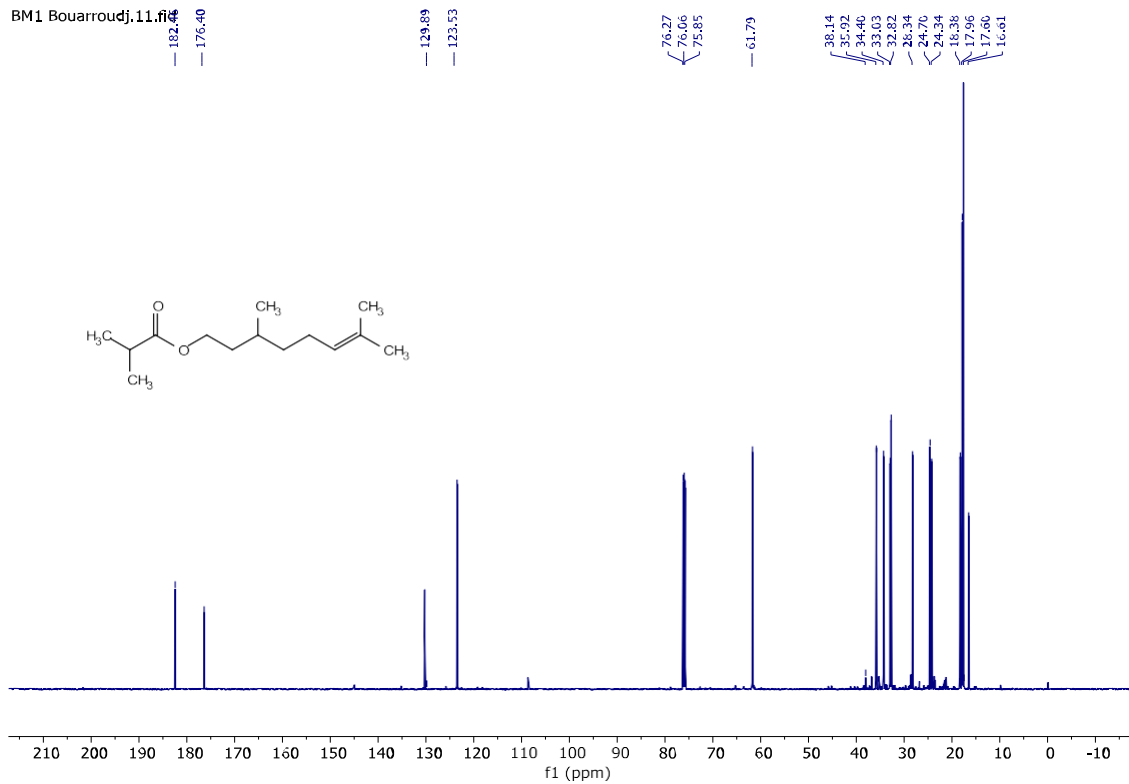
BM8 Bouarroudj.12.fid



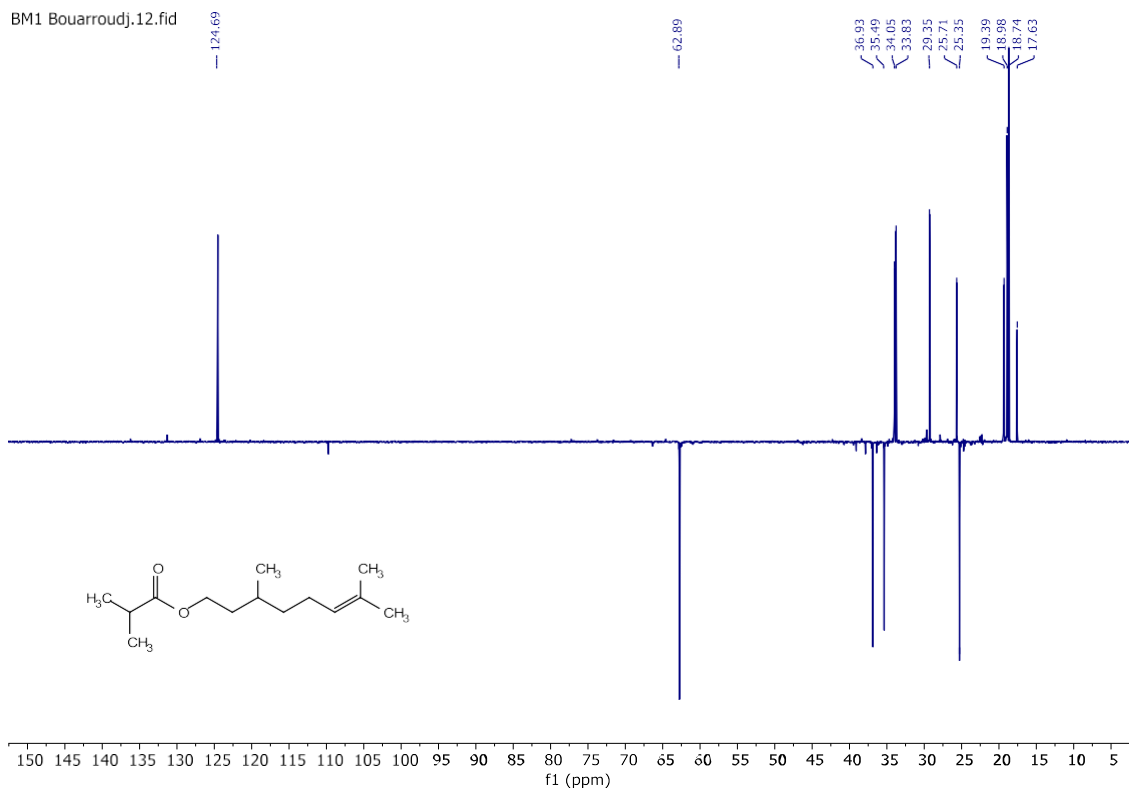
BM1 Bouarroudj.10.fid



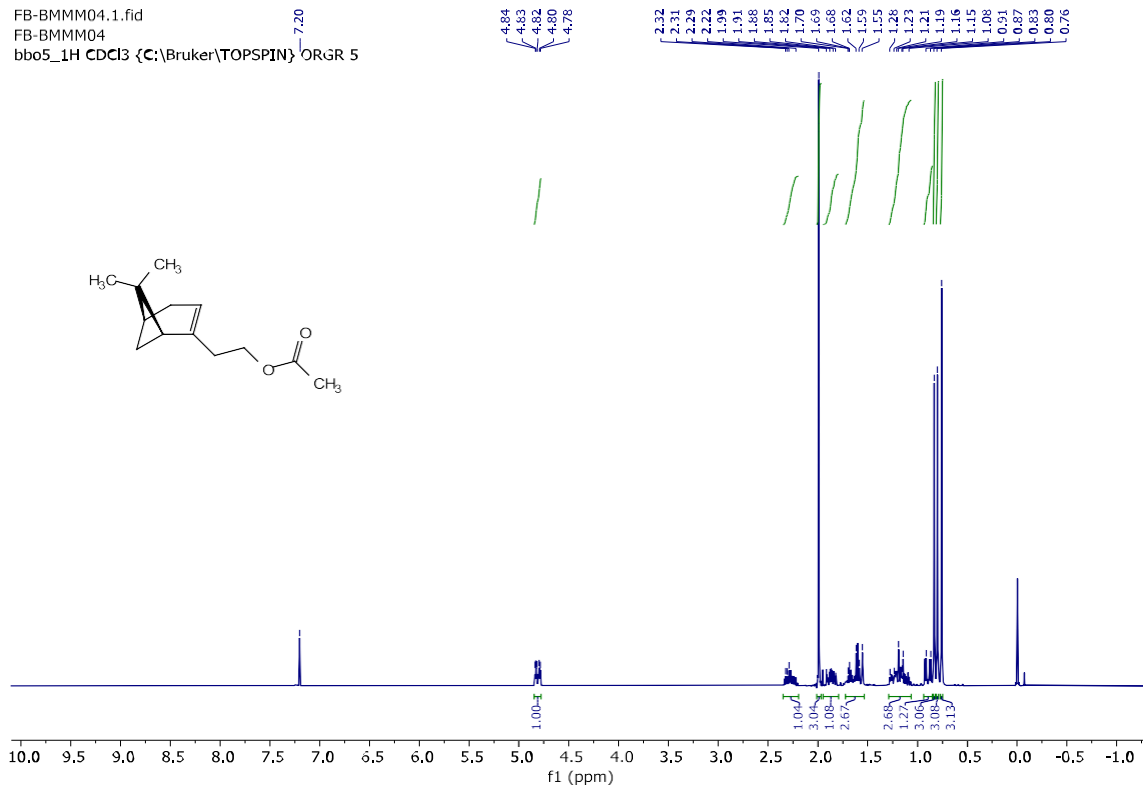
BM1 Bouarroudj.11.fid



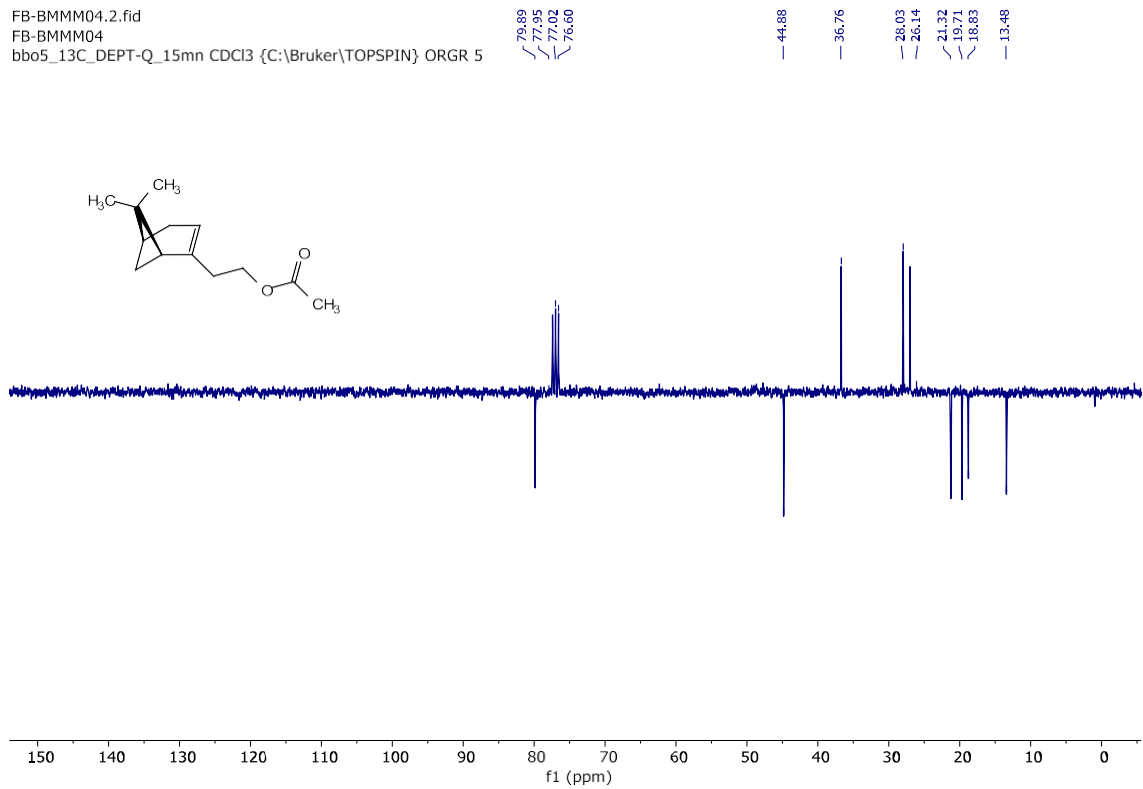
BM1 Bouarroudj.12.fid



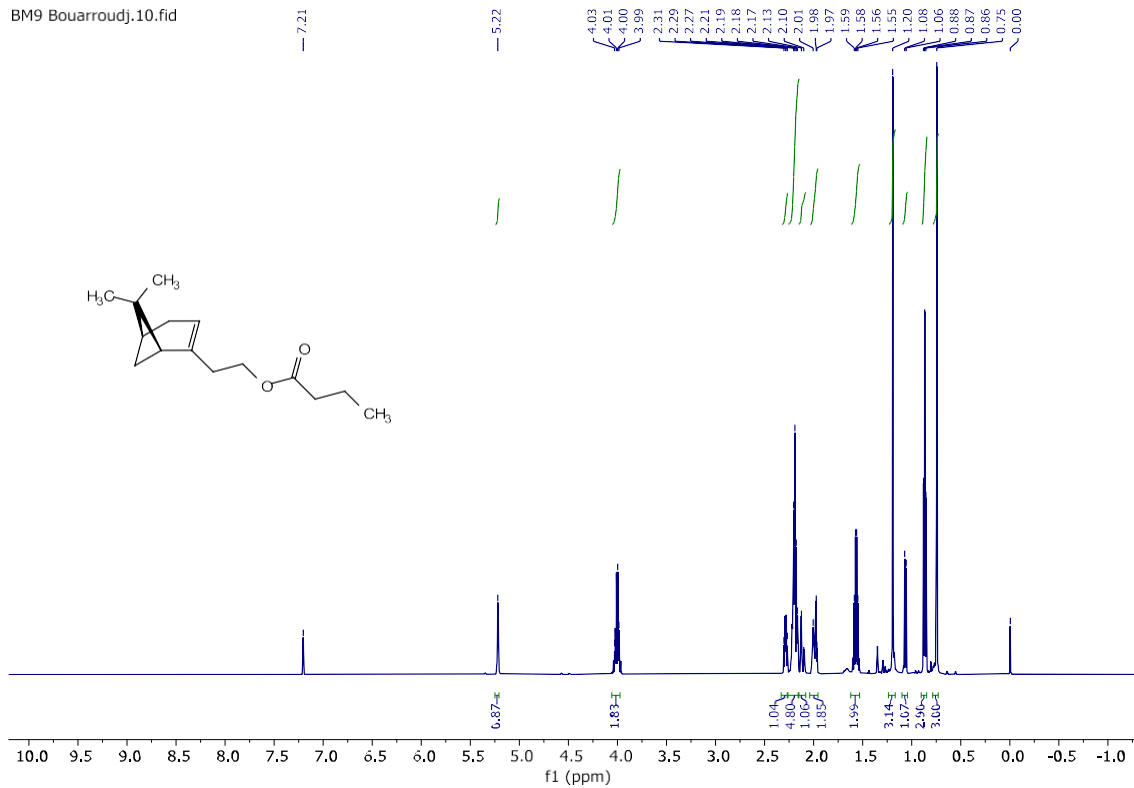
FB-BMMM04.1.fid
 FB-BMMM04
 bbo5_1H CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 5



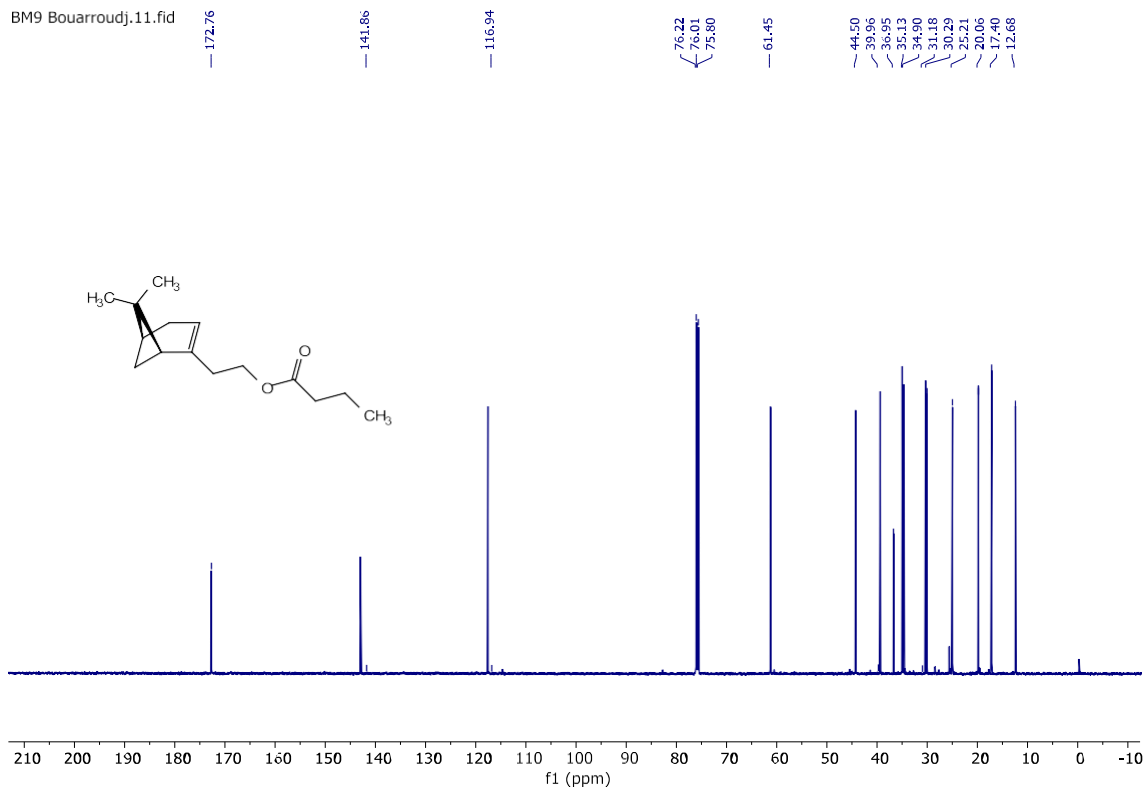
FB-BMMM04.2.fid
 FB-BMMM04
 bbo5_13C-DEPT-Q_15mn CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 5



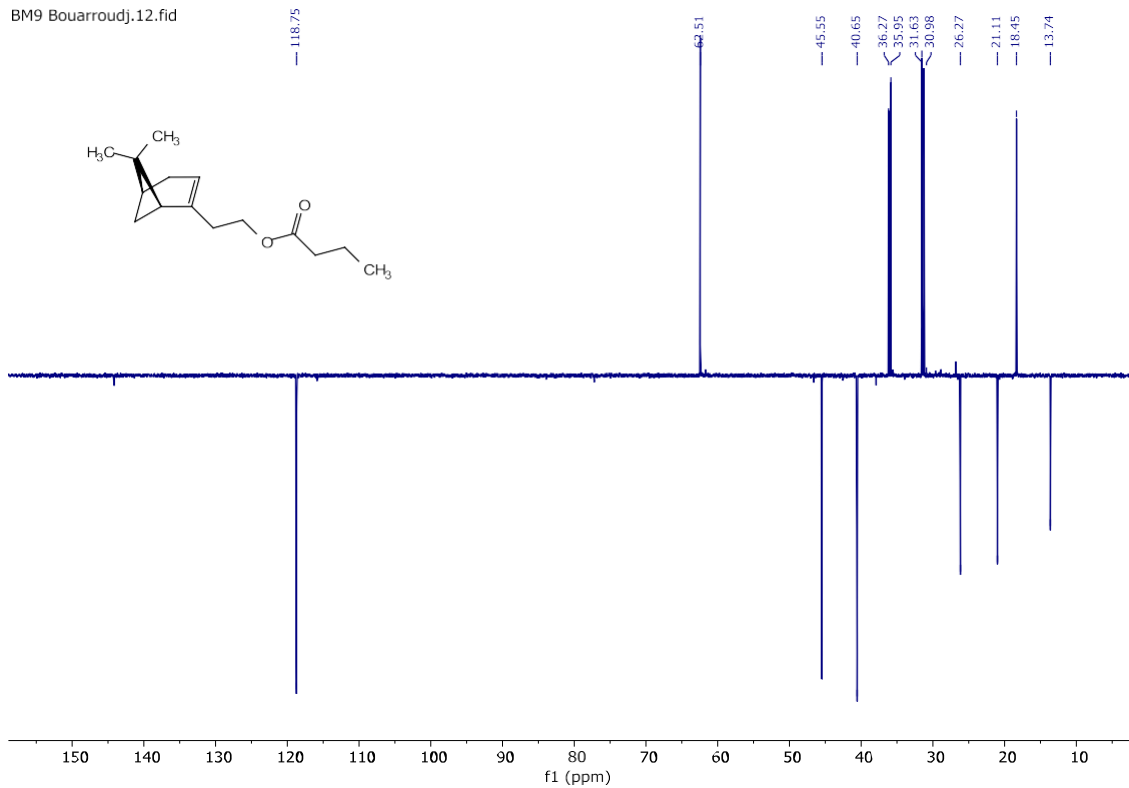
BM9 Bouarroudj.10.fid



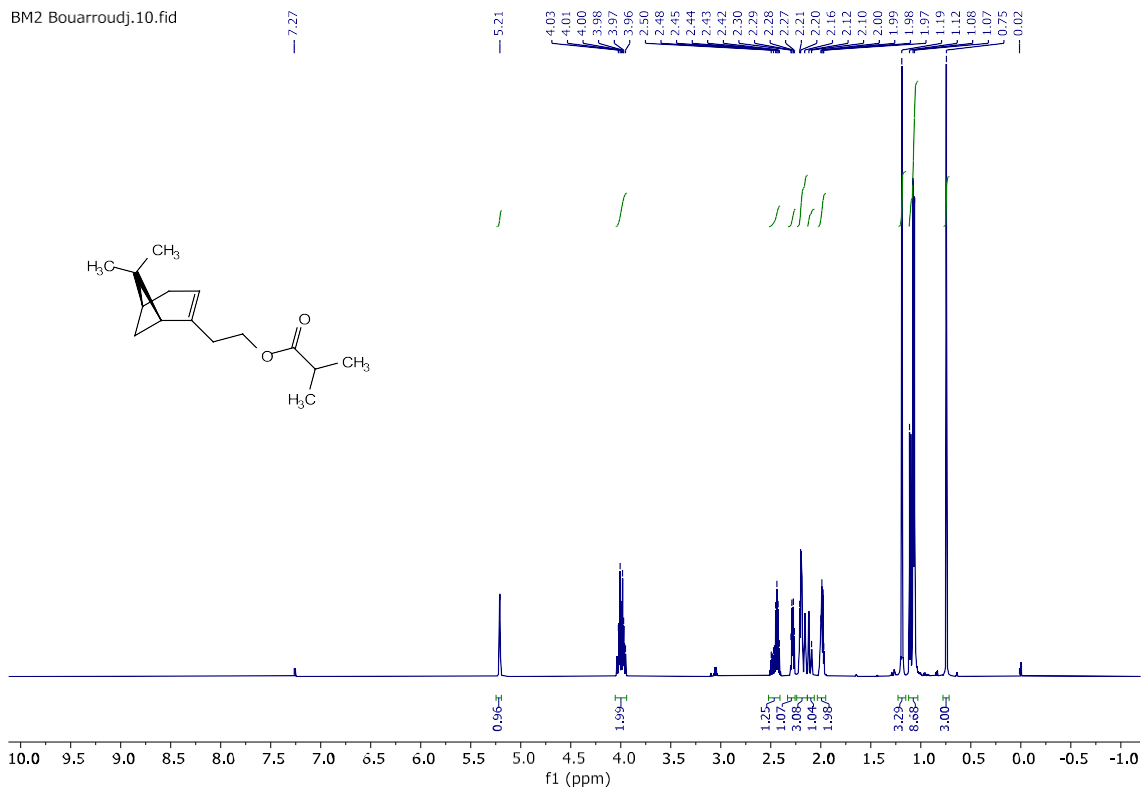
BM9 Bouarroudj.11.fid



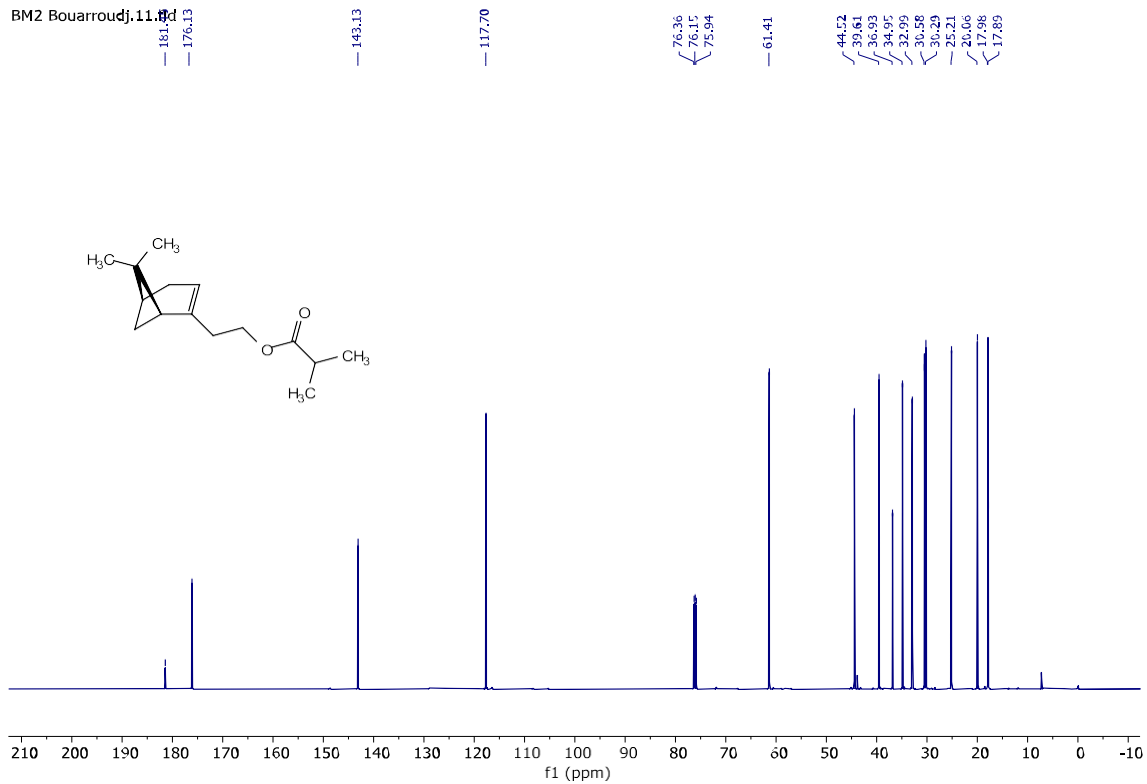
BM9 Bouarroudj.12.fid



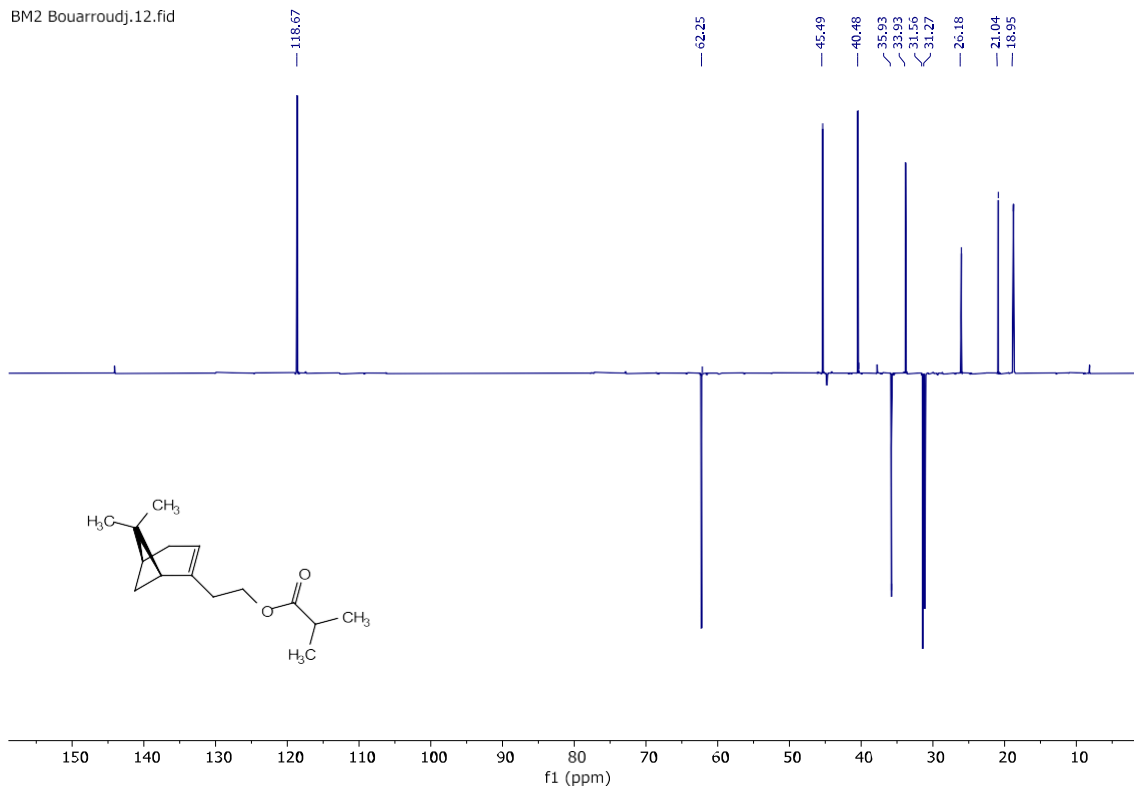
BM2 Bouarroudj.10.fid



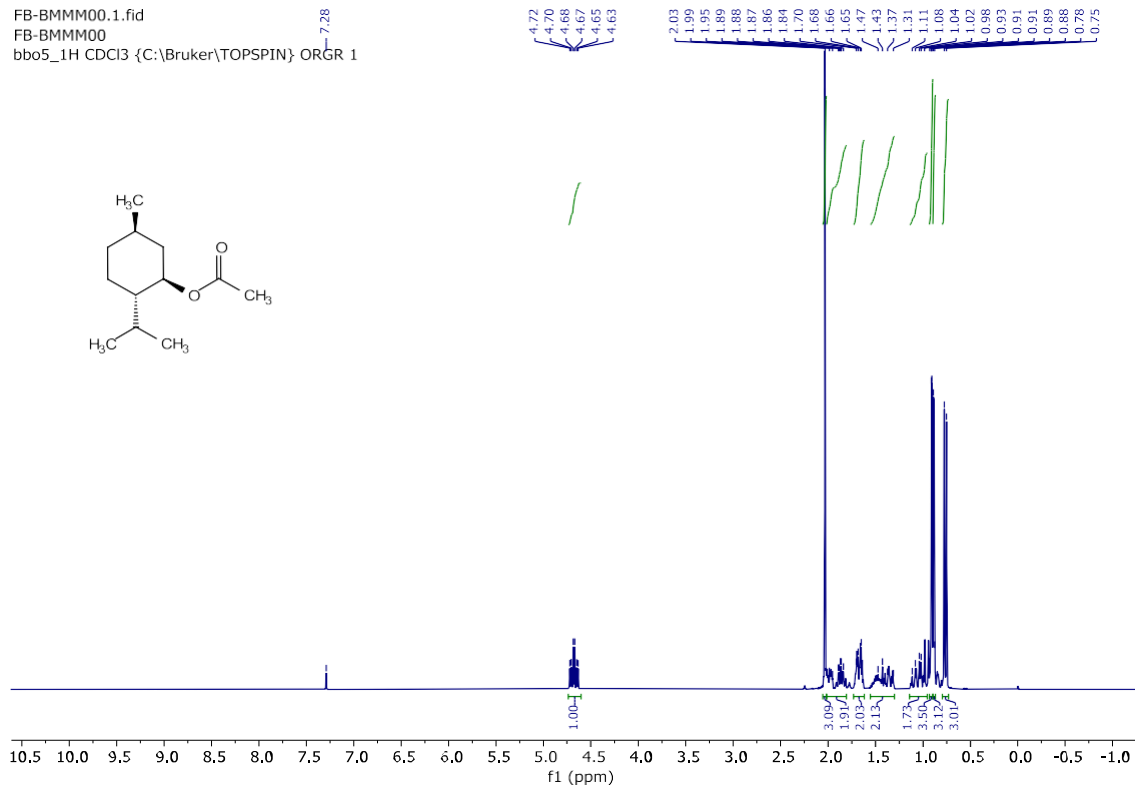
BM2 Bouarroudj.11.fid



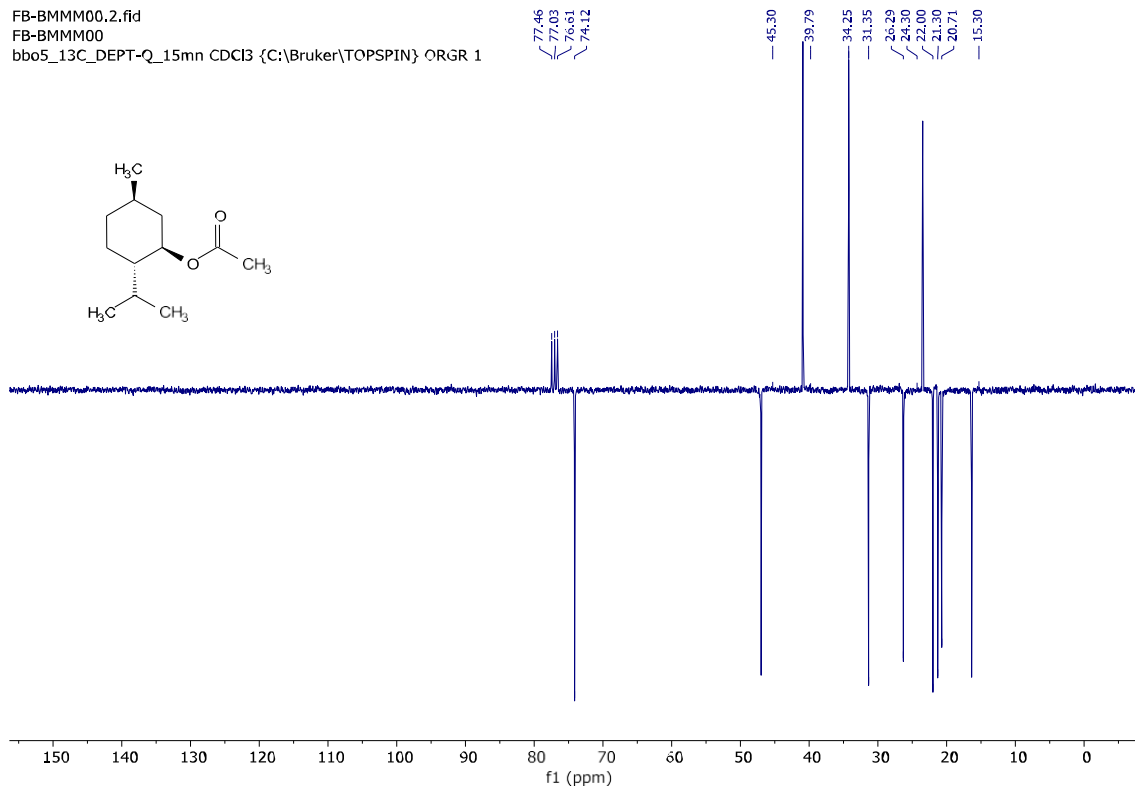
BM2 Bouarroudj.12.fid



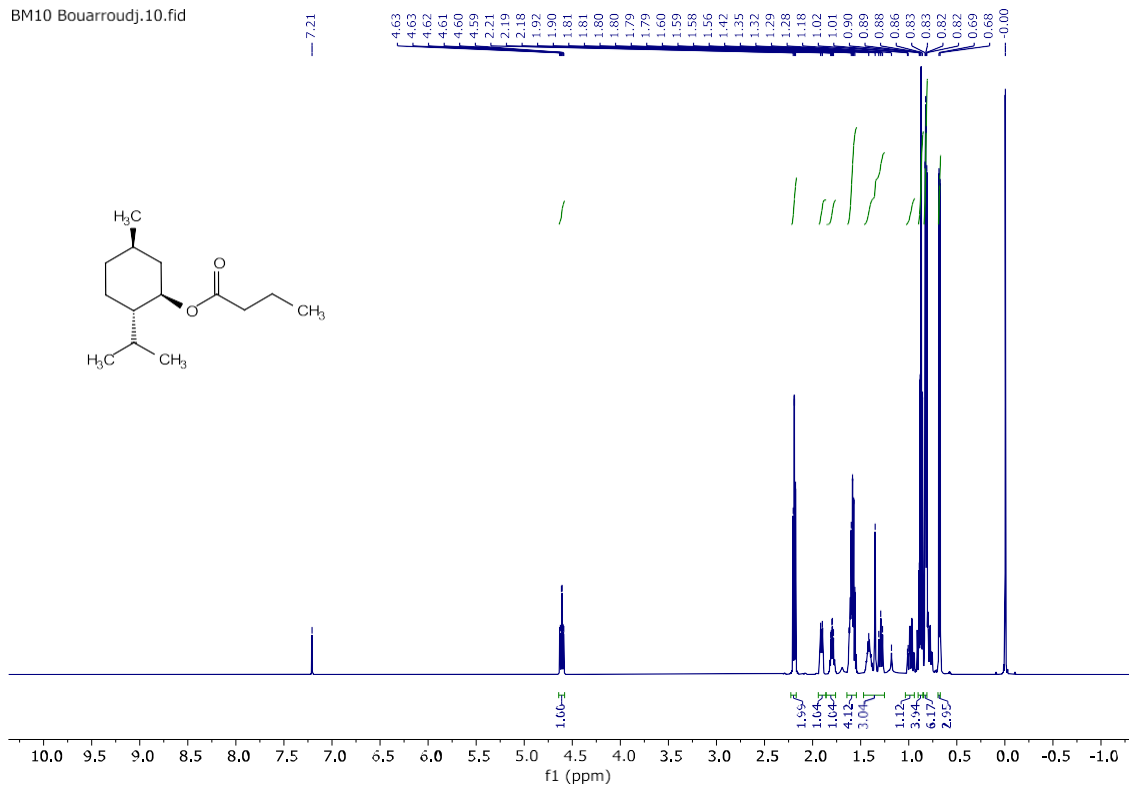
FB-BMMM00.1.fid
 FB-BMMM00
 bbo5_1H CDCI3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 1



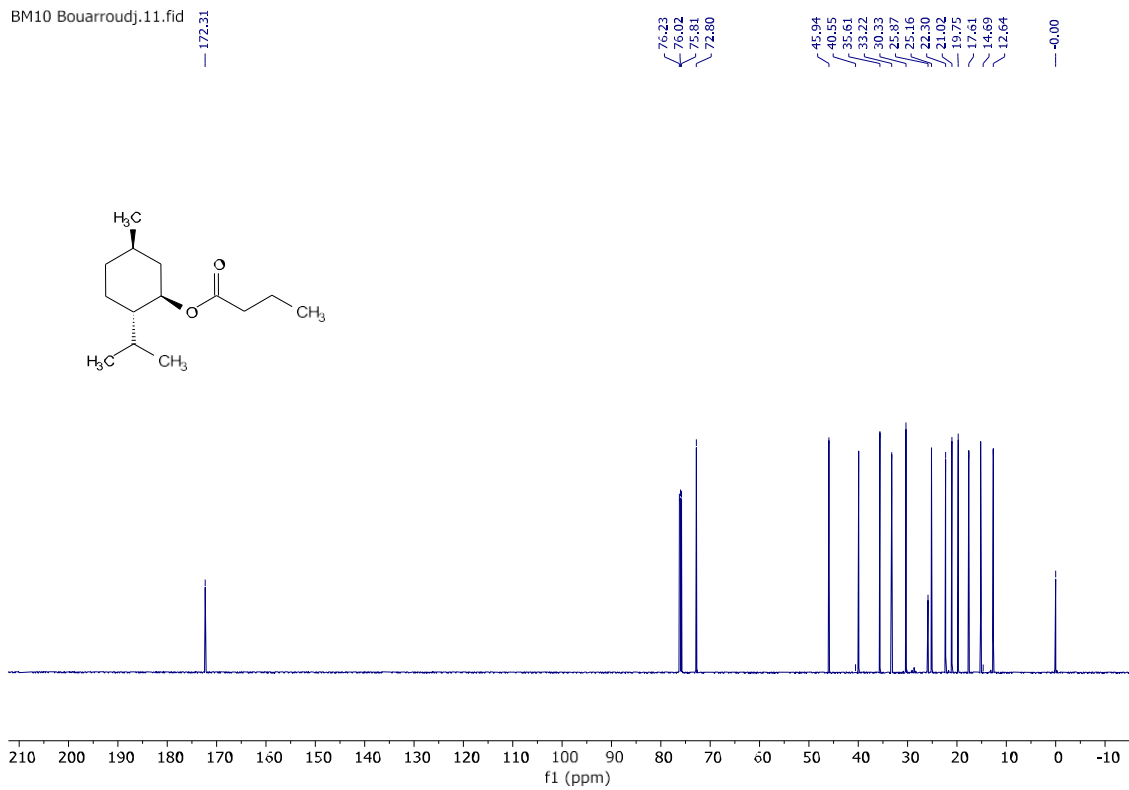
FB-BMMM00.2.fid
 FB-BMMM00
 bbo5_13C_DEPT-Q_15mn CDCI3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 1



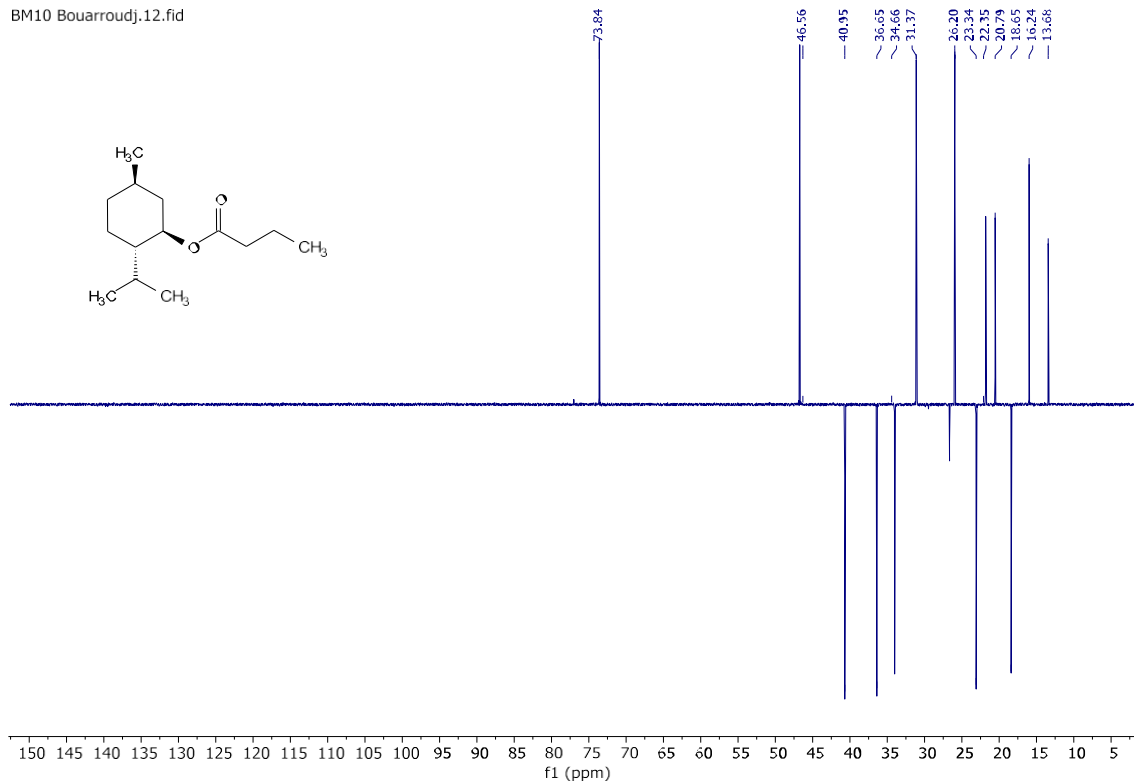
BM10 Bouarroudj.10.fid



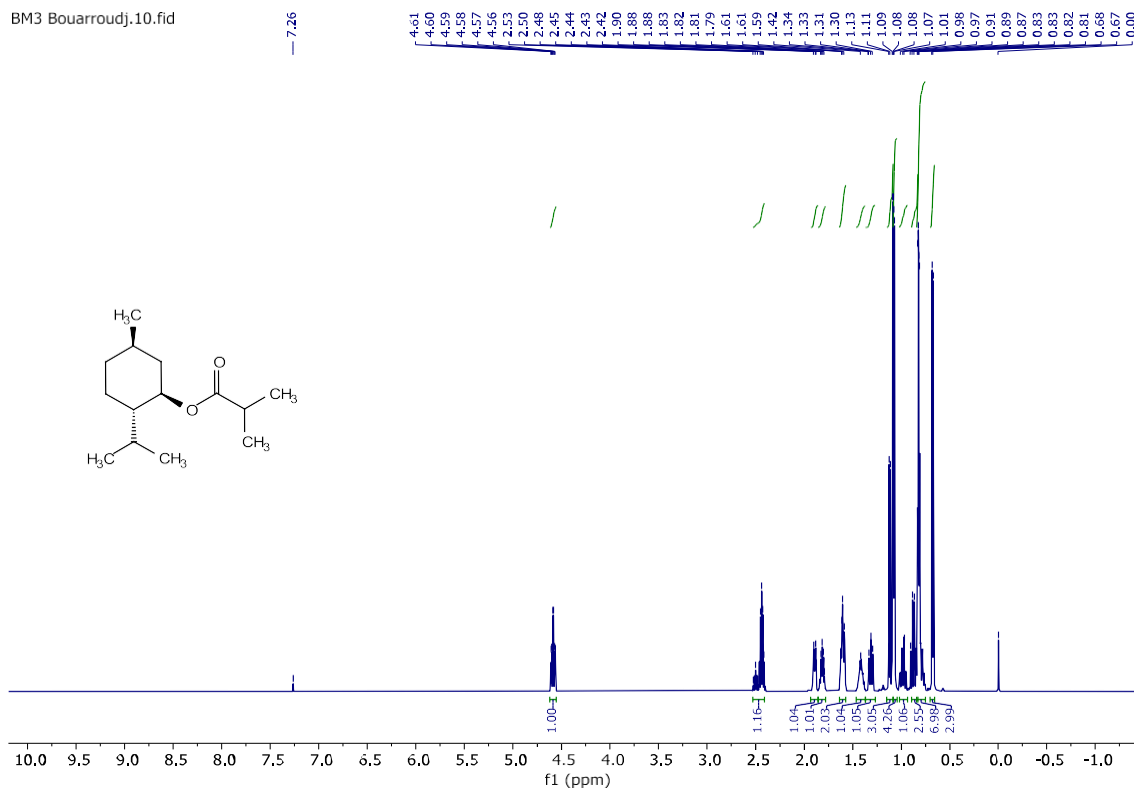
BM10 Bouarroudj.11.fid



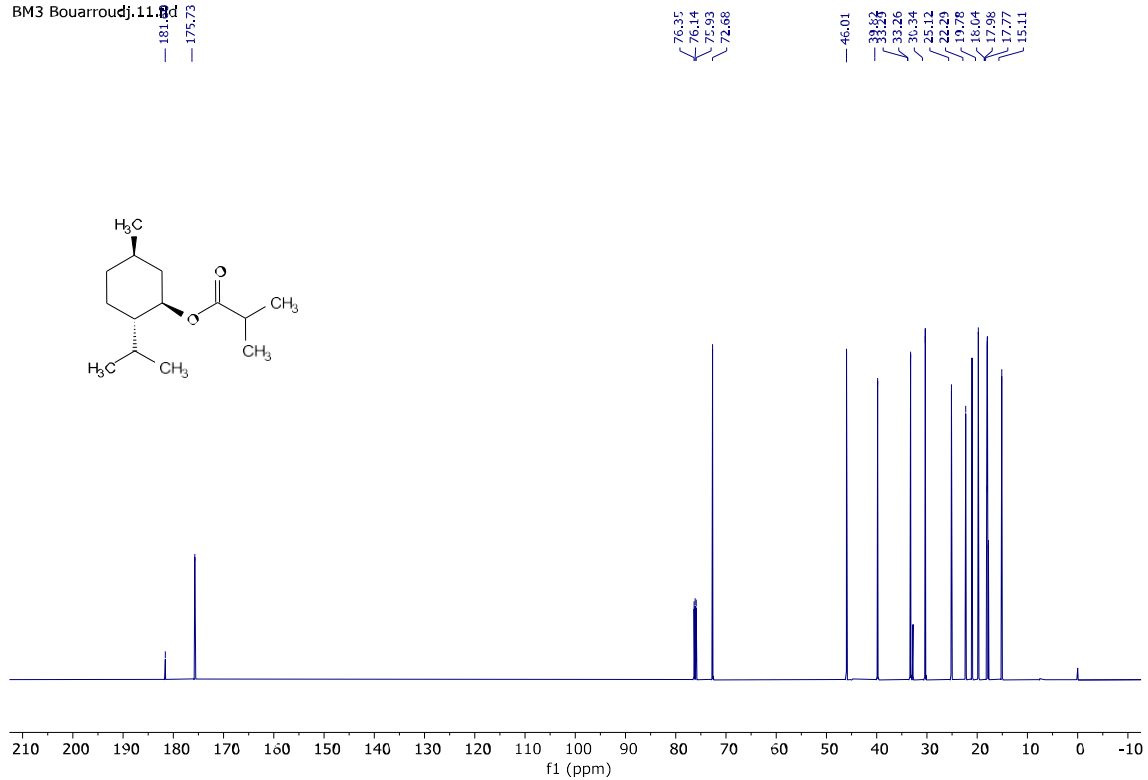
BM10 Bouarroudj.12.fid



BM3 Bouarroudj.10.fid



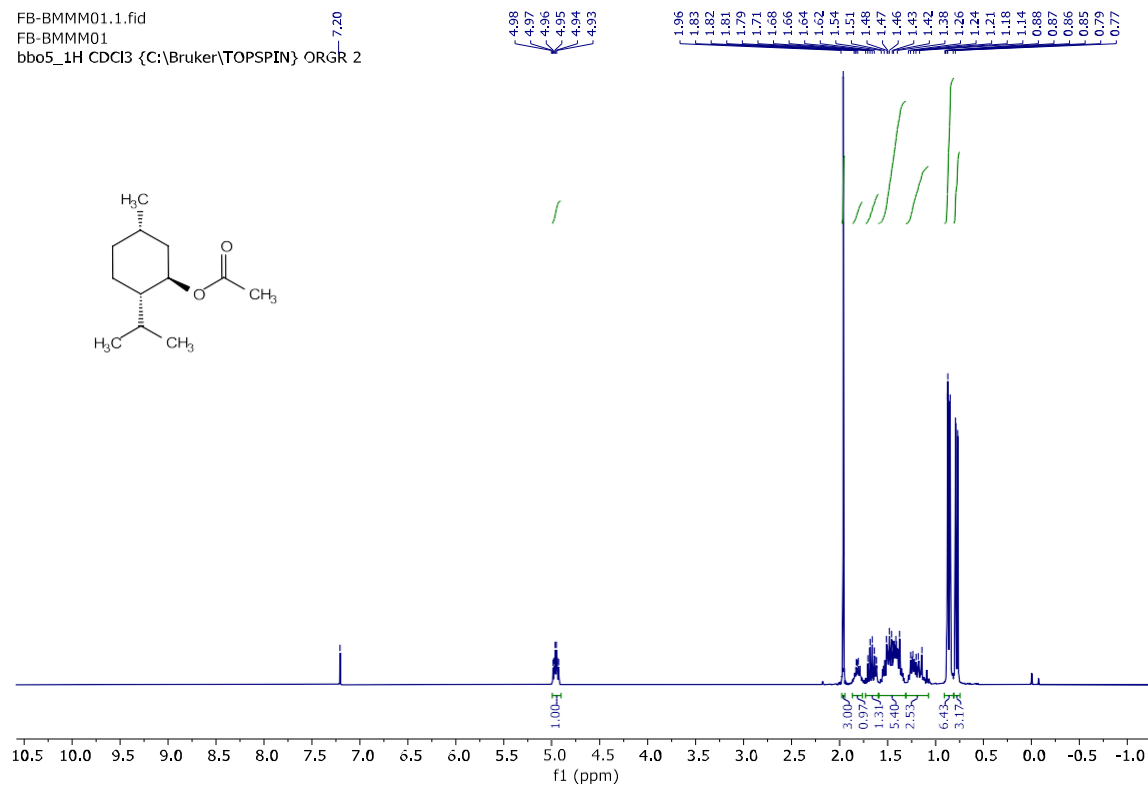
BM3 Bouarroudj.11.fid



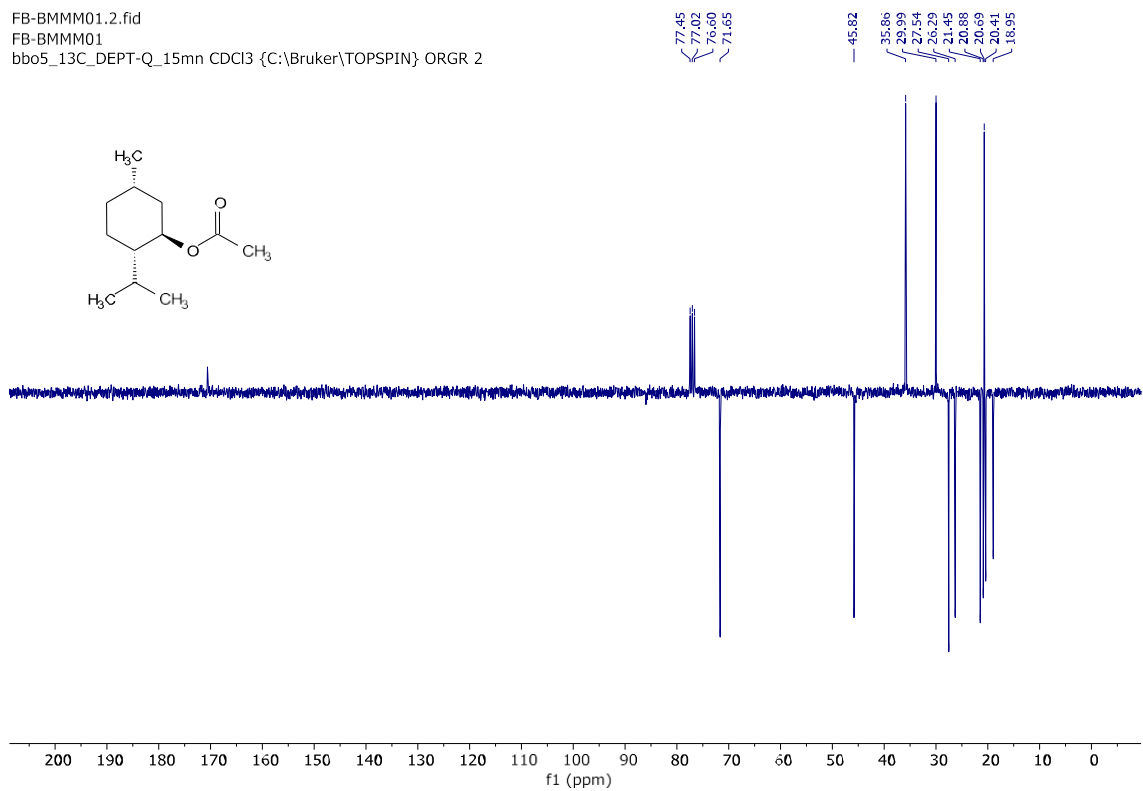
BM3 Bouarroudj.12.fid



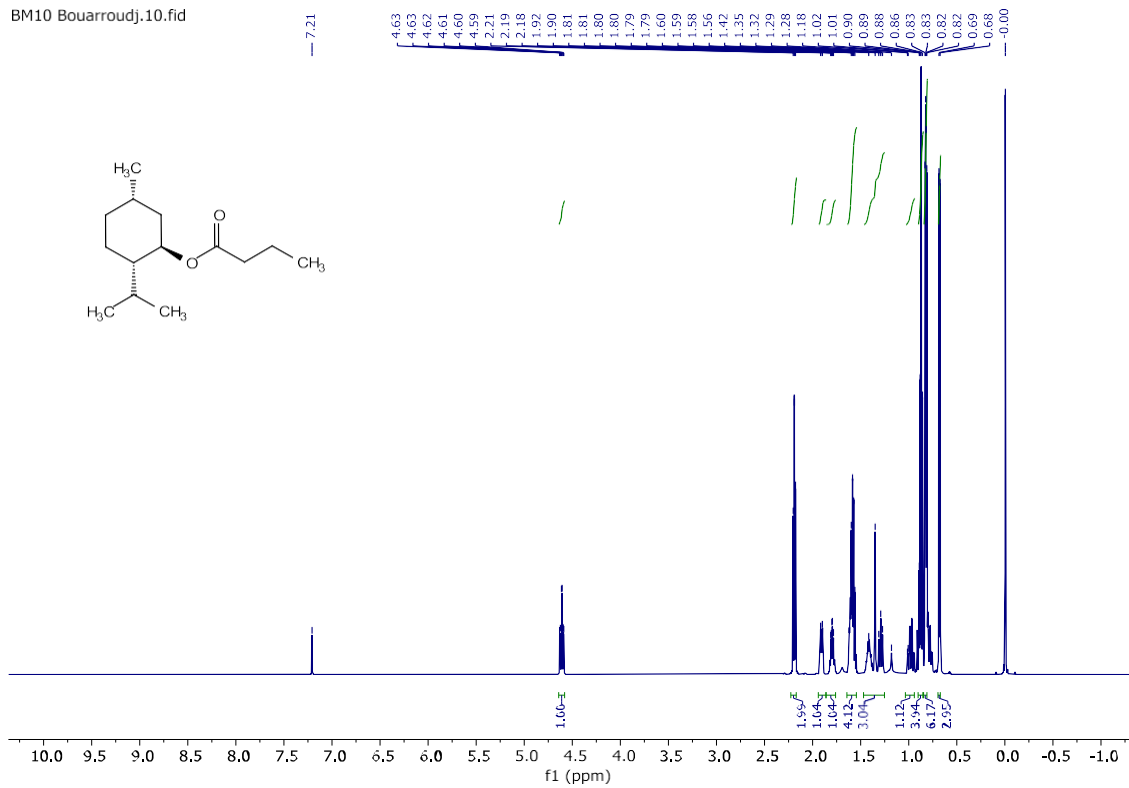
FB-BMMM01.1.fid
 FB-BMMM01
 bbo5_1H CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 2



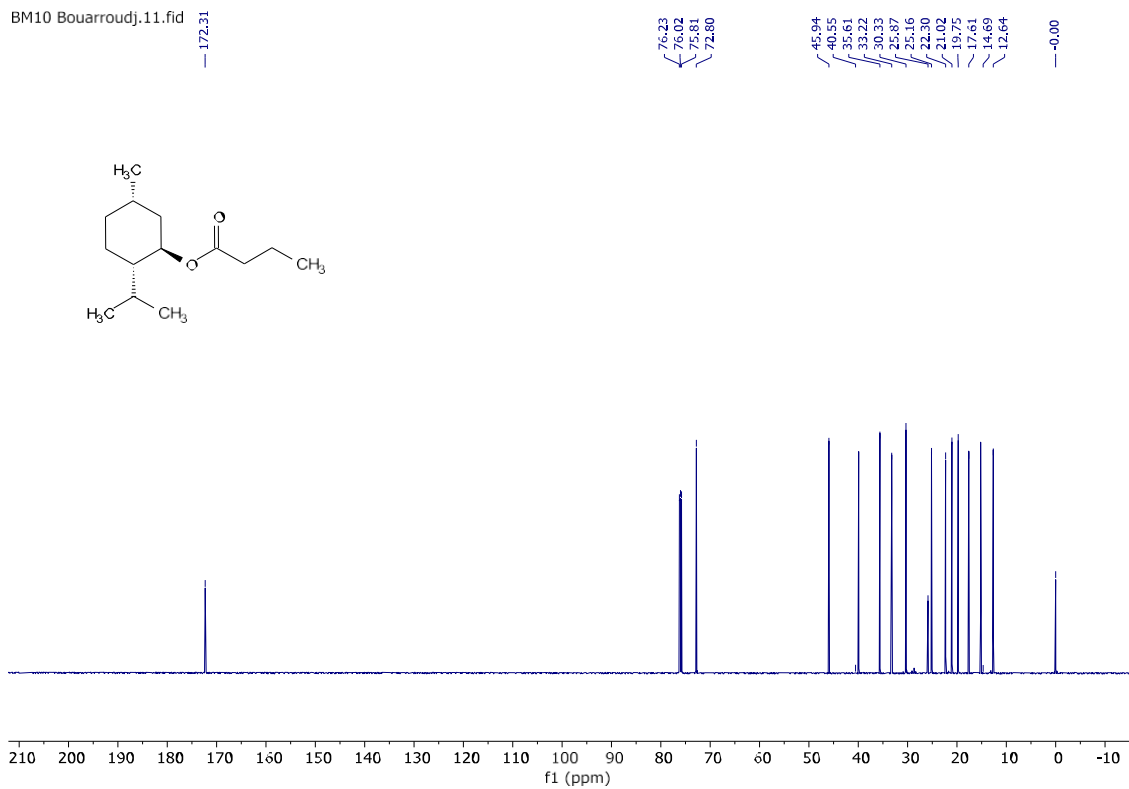
FB-BMMM01.2.fid
 FB-BMMM01
 bbo5_13C_DEPT-Q_15mn CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 2



BM10 Bouarroudj.10.fid



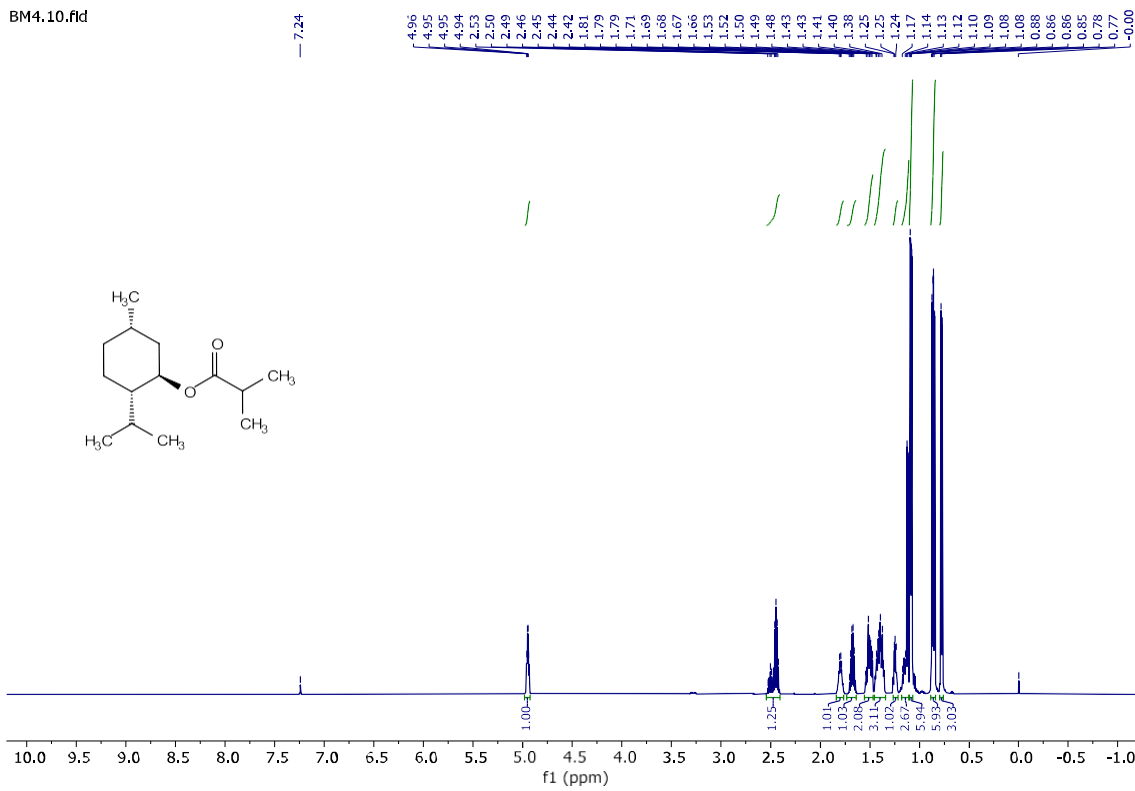
BM10 Bouarroudj.11.fid



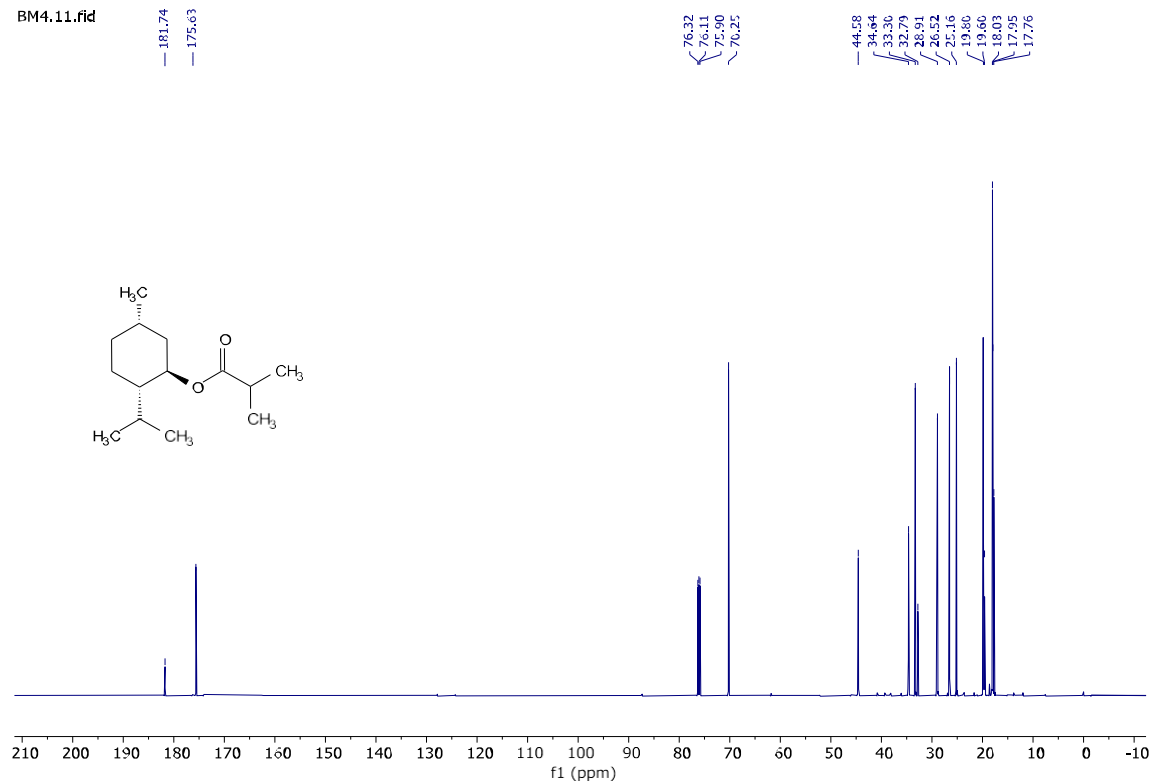
BM10 Bouarroudj.12.fid



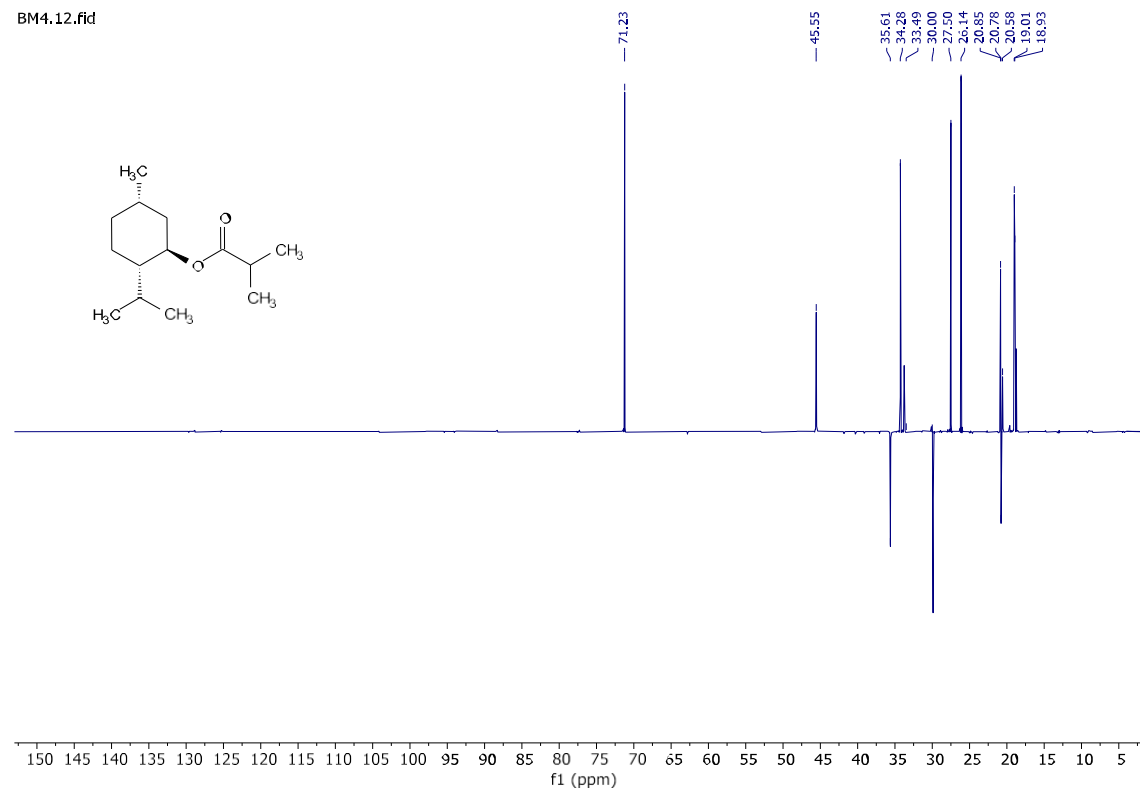
BM4.10.fid



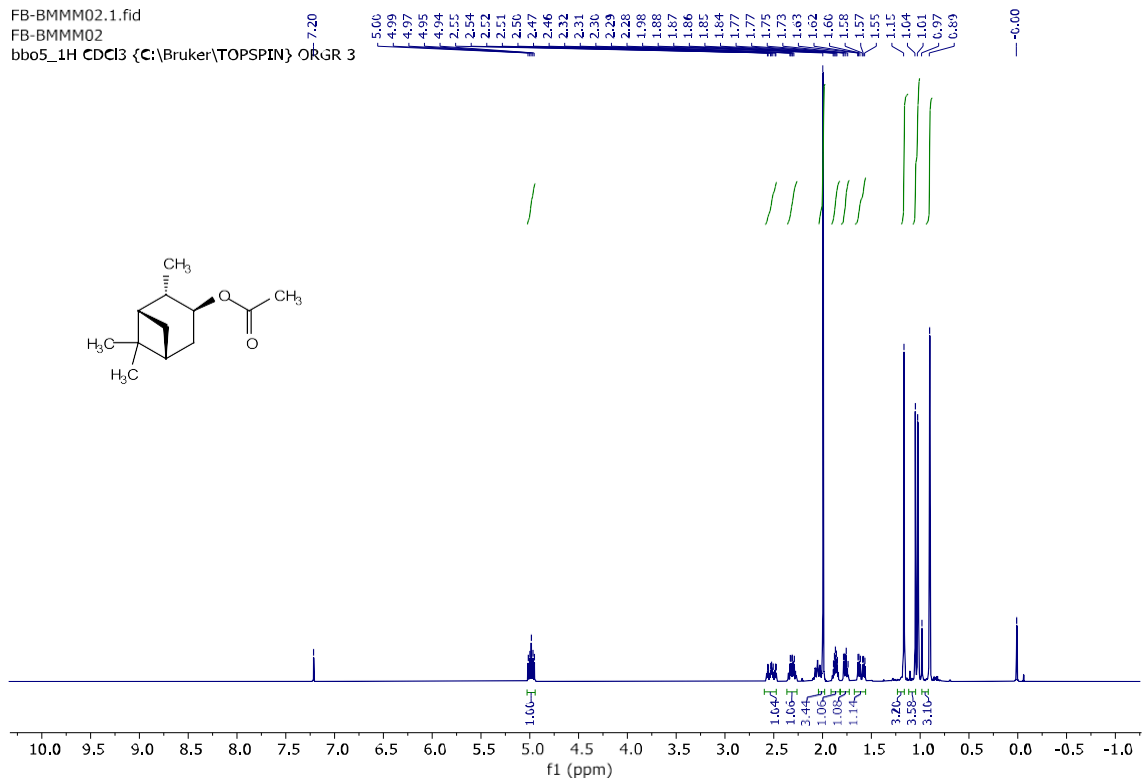
BM4.11.fid



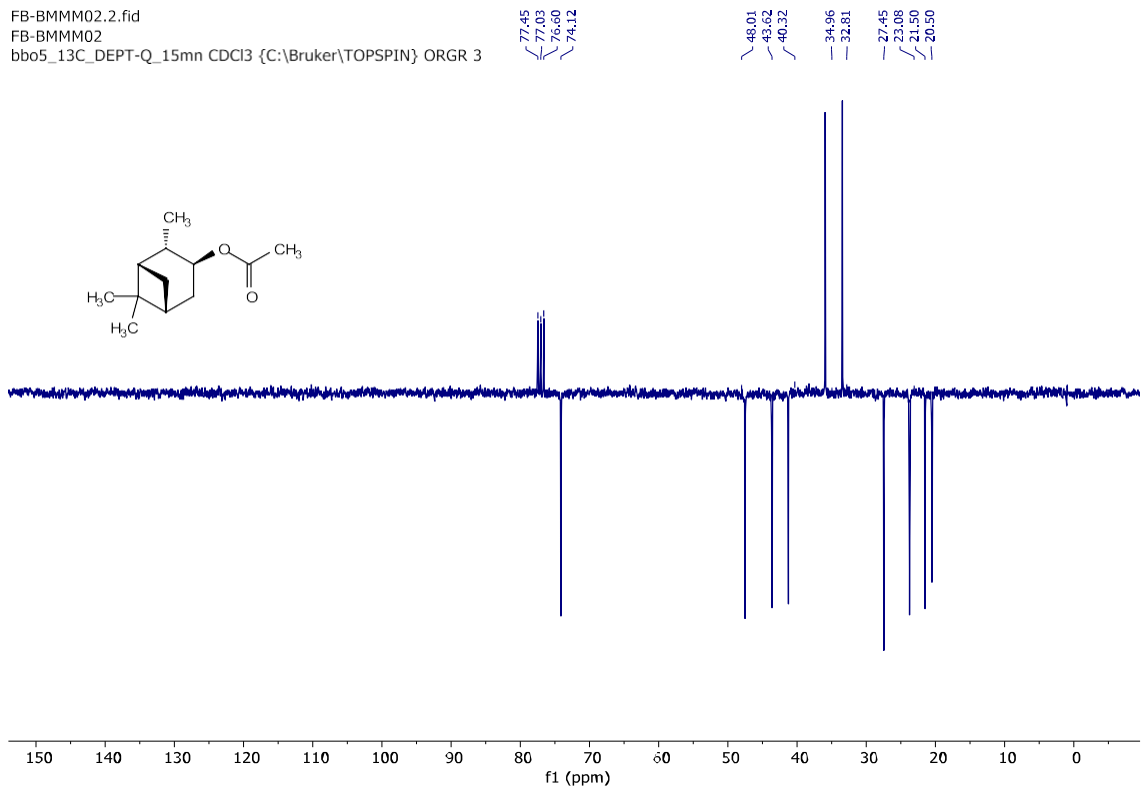
BM4.12.fid



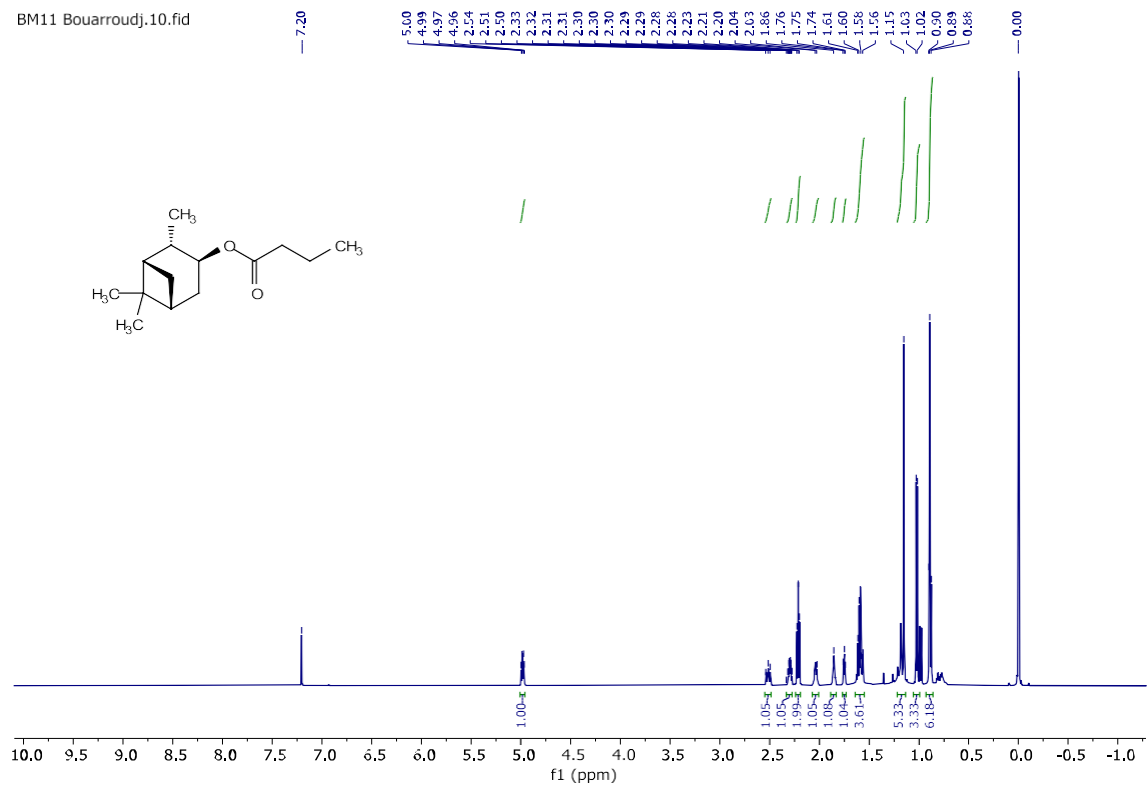
FB-BMMM02.1.fid
 FB-BMMM02
 bbo5_1H CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 3



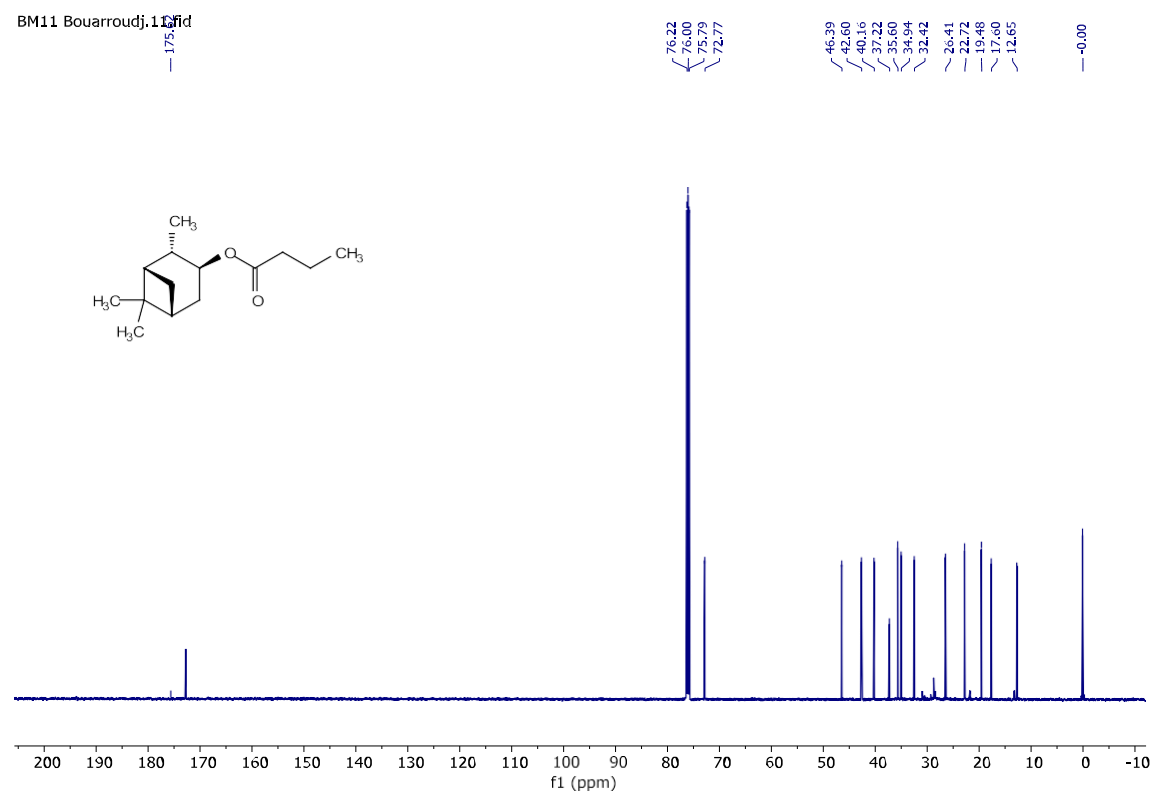
FB-BMMM02.2.fid
 FB-BMMM02
 bbo5_13C-DEPT-Q_15mn CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 3



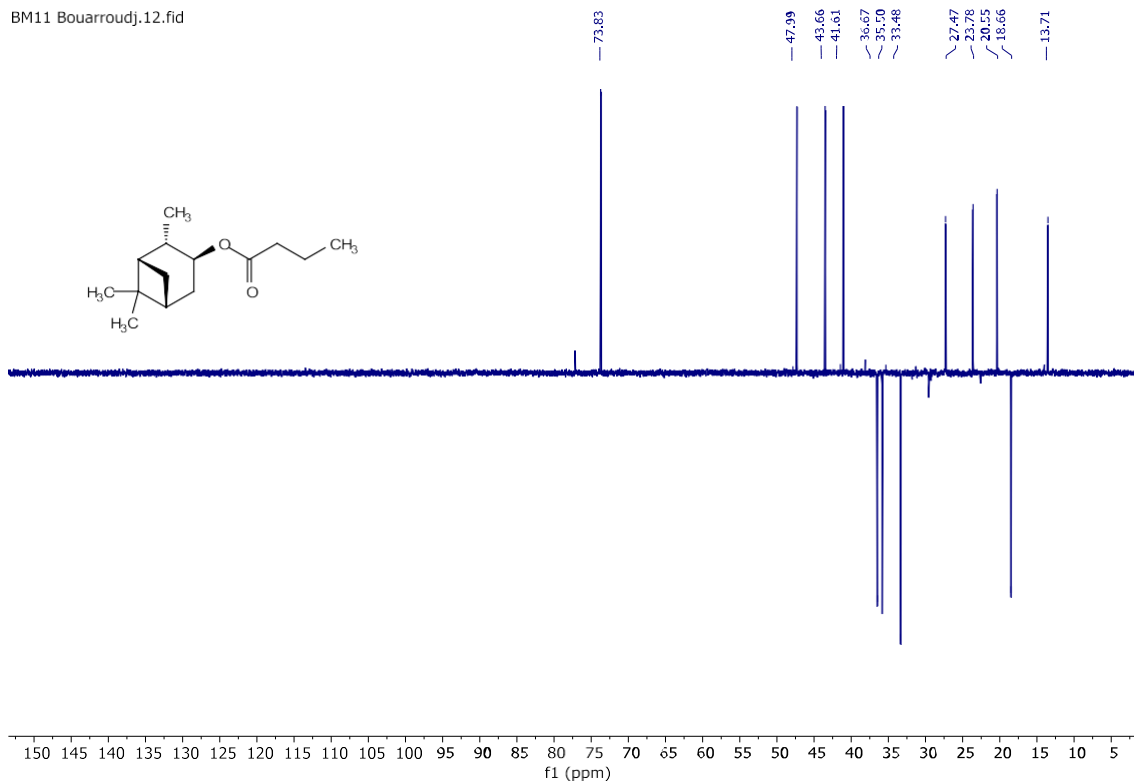
BM11 Bouarroudj.10.fid



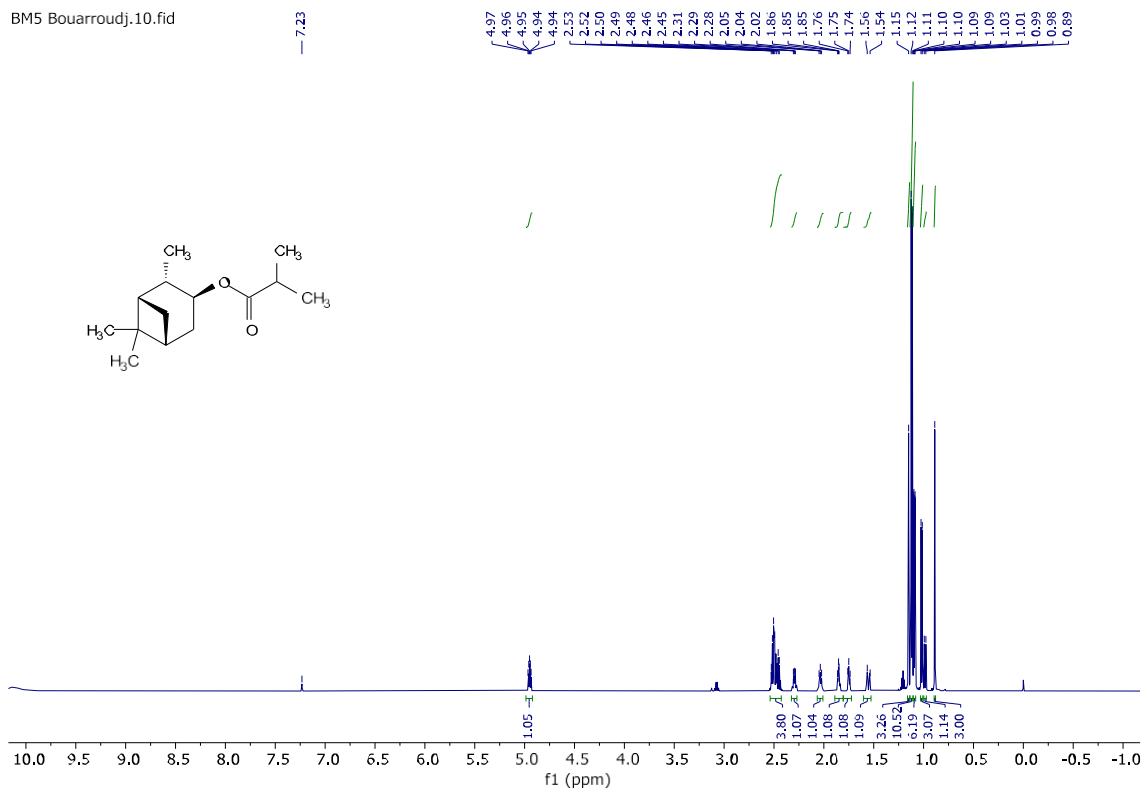
BM11 Bouarroudj.10.fid



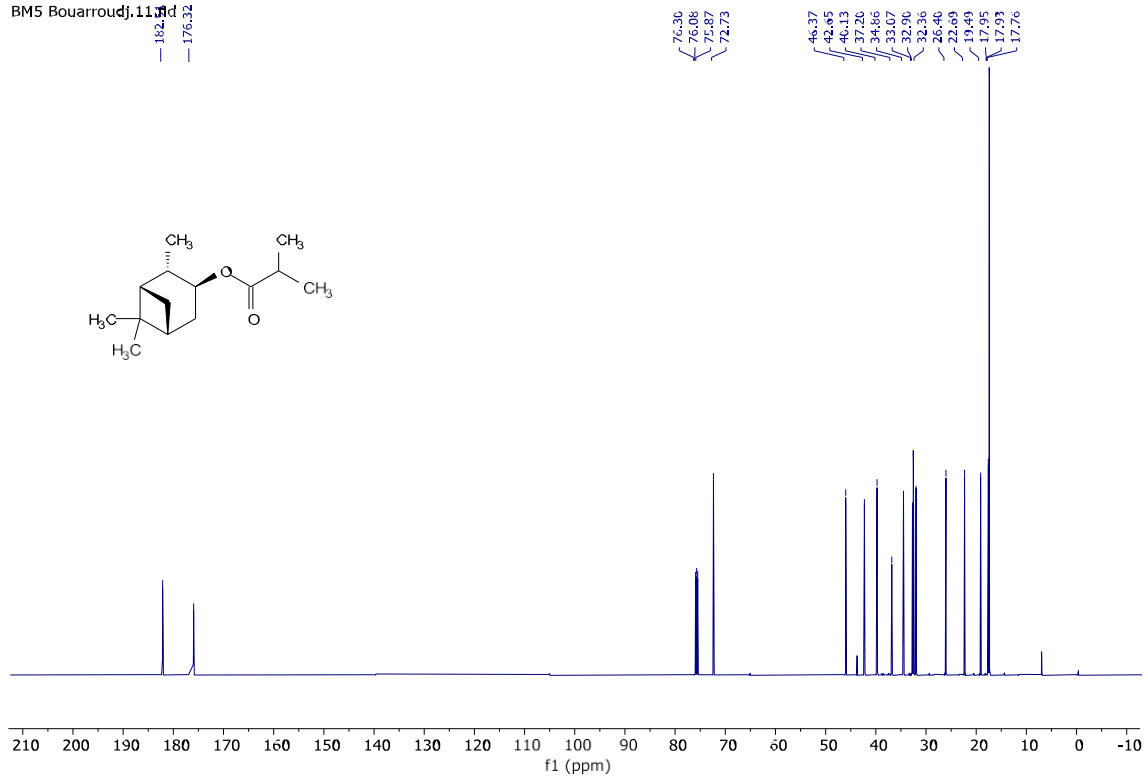
BM11 Bouarroudj.12.fid



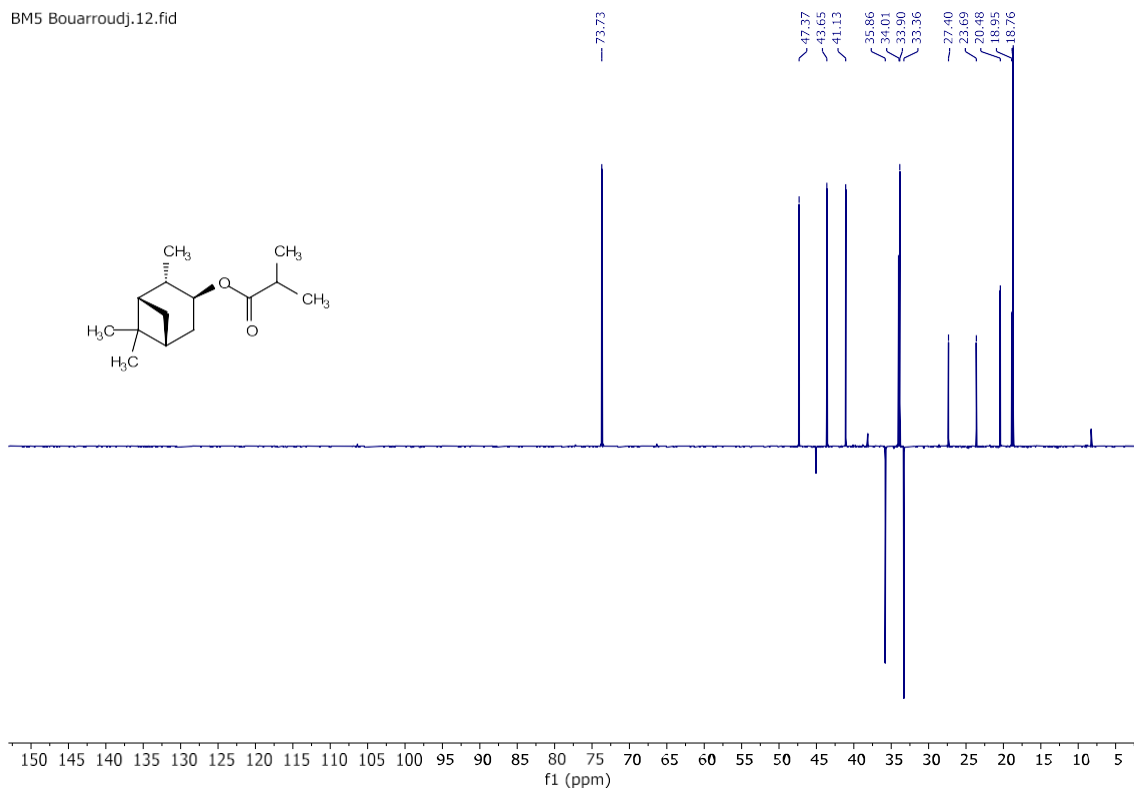
BM5 Bouarroudj.10.fid



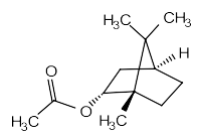
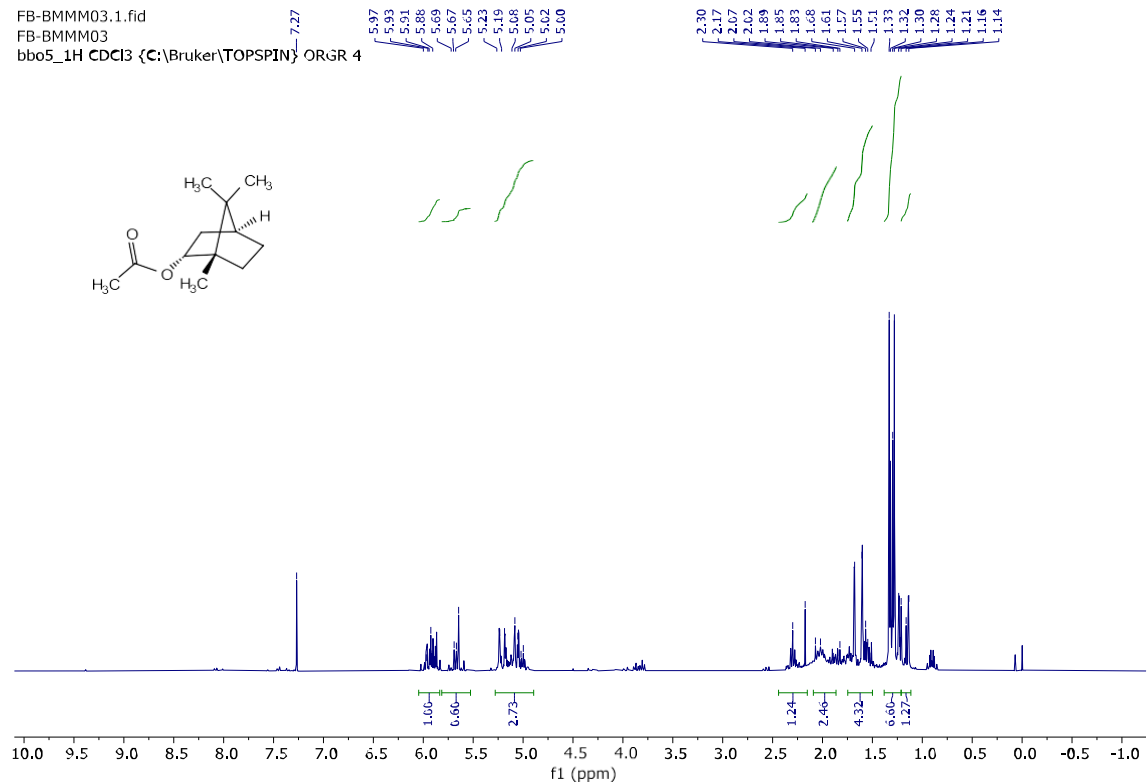
BM5 Bouarroudj.11.fid



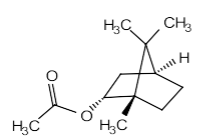
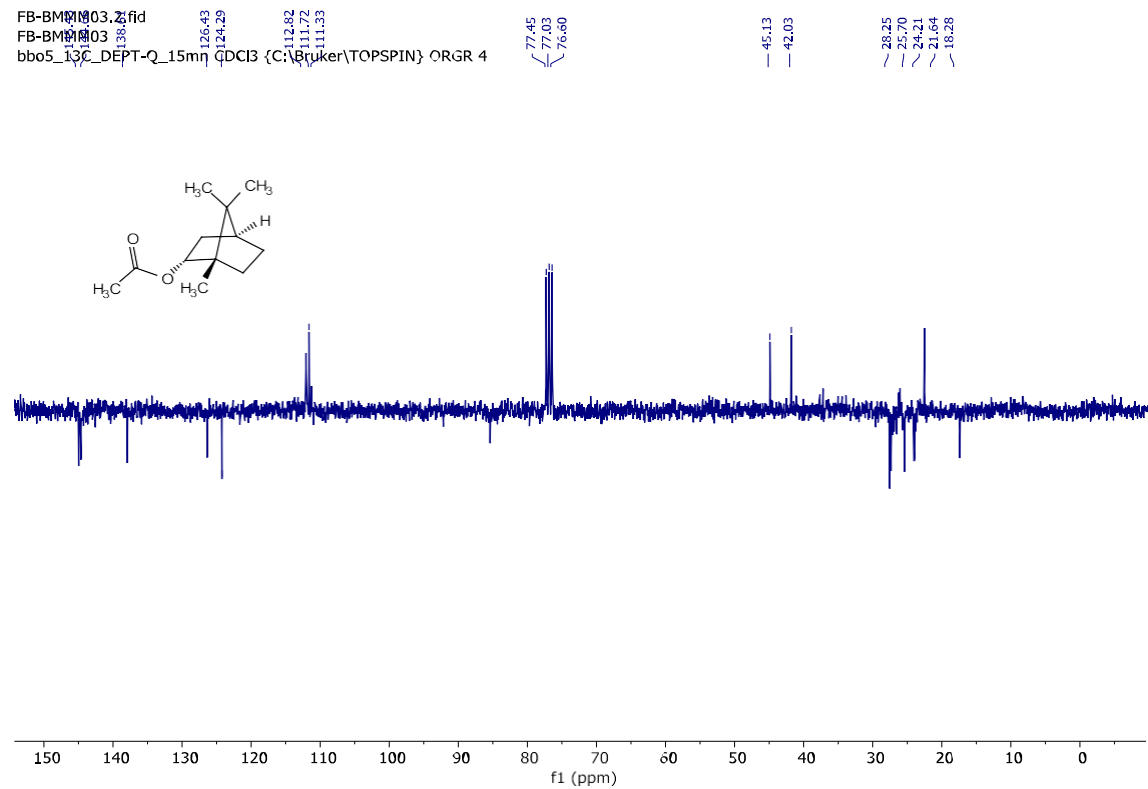
BM5 Bouarroudj.12.fid



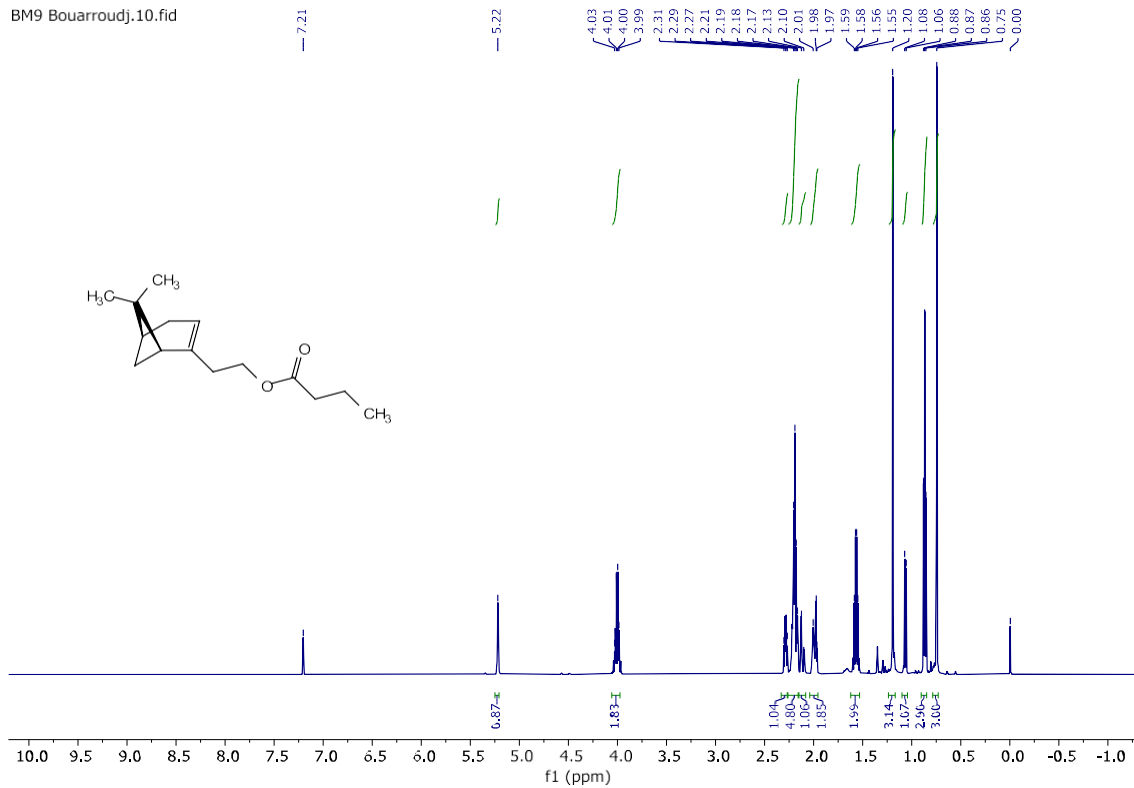
FB-BMMM03.1.fid
 FB-BMMM03
 bbo5_1H_CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 4



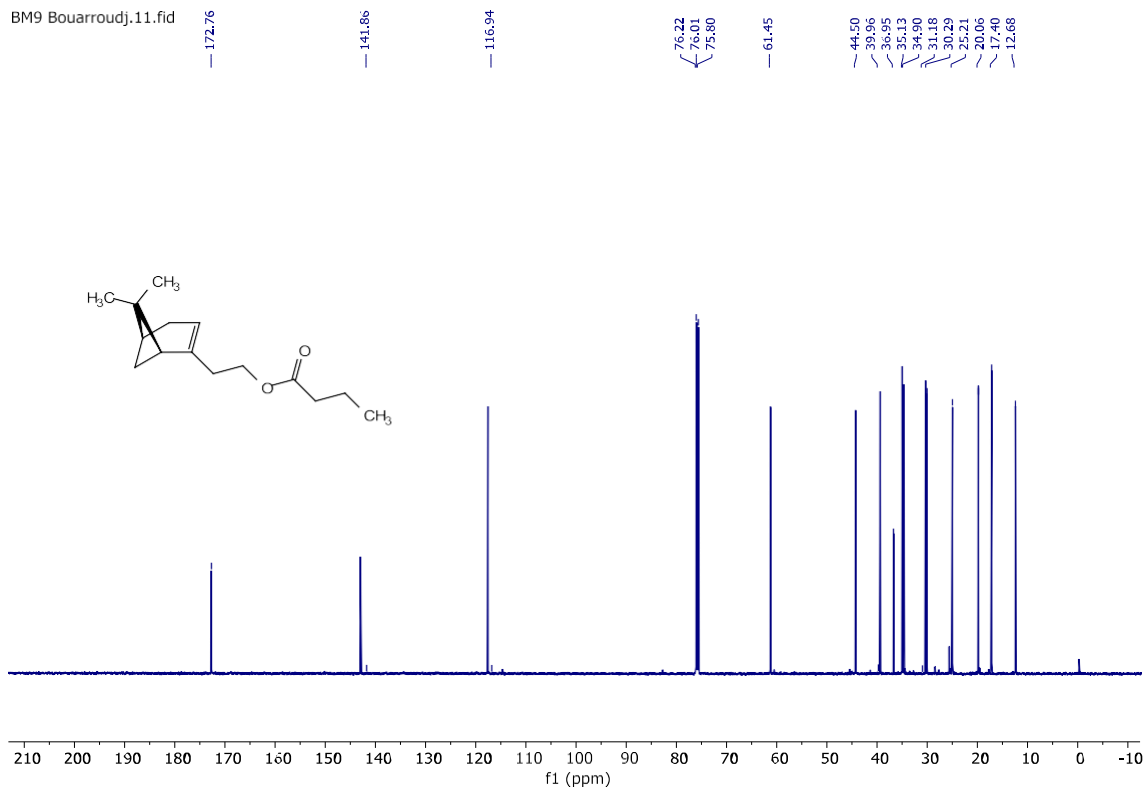
FB-BMMM03.2.fid
 FB-BMMM03
 bbo5_13C_DEPT-Q_15min CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 4



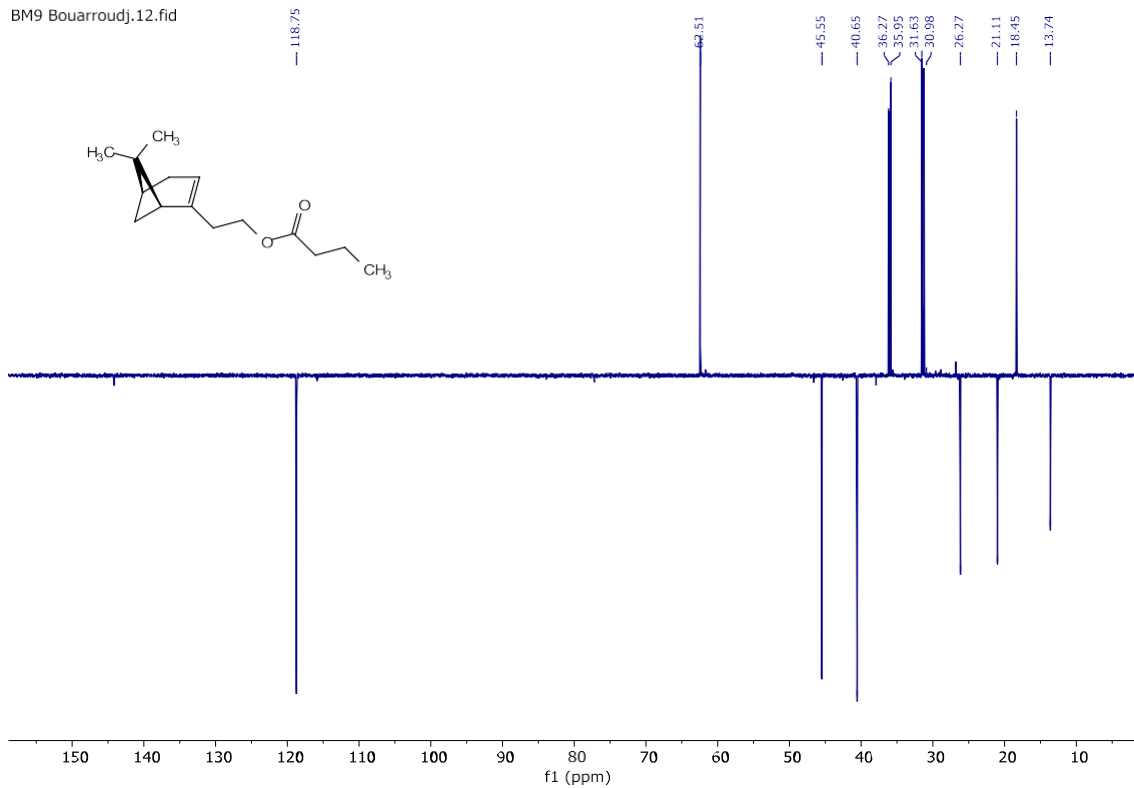
BM9 Bouarroudj.10.fid



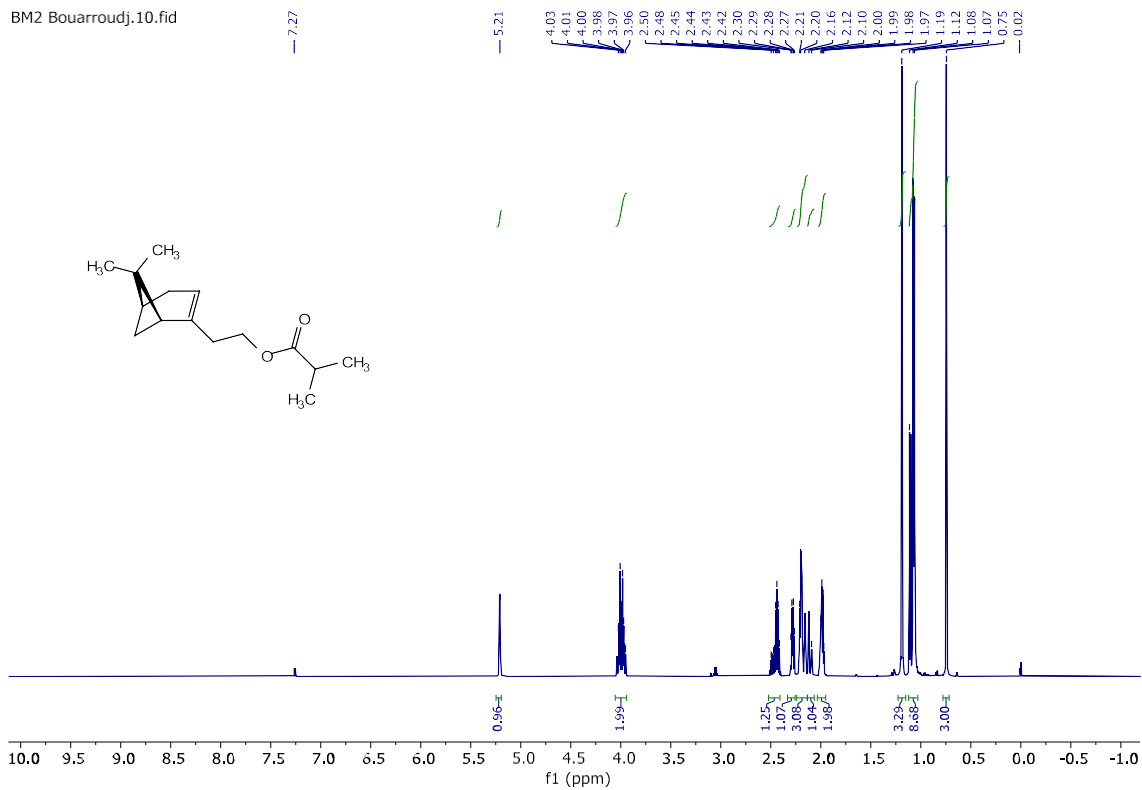
BM9 Bouarroudj.11.fid



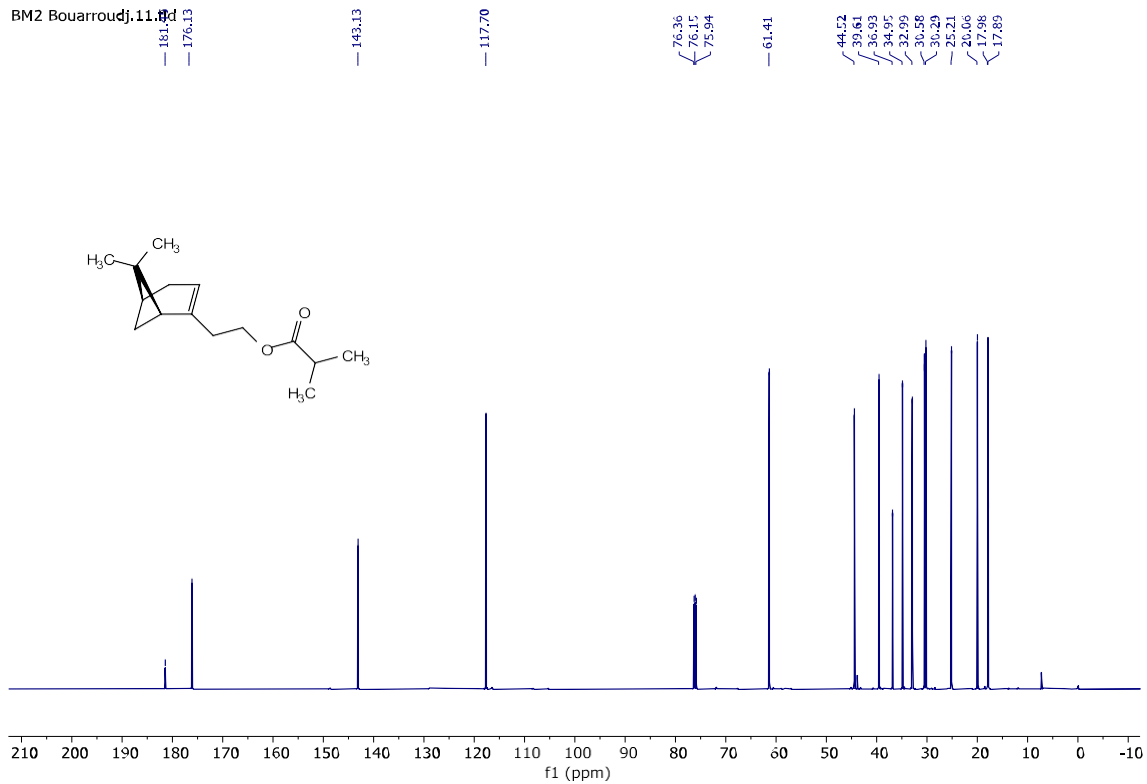
BM9 Bouarroudj.12.fid



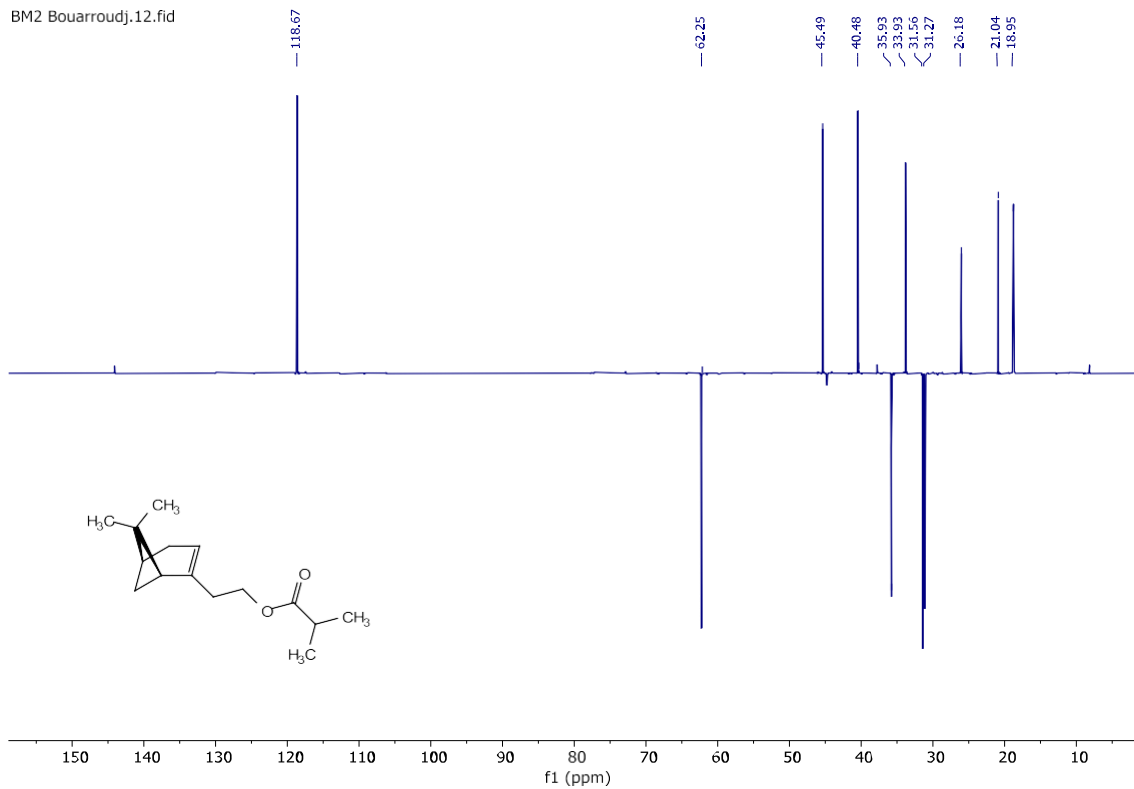
BM2 Bouarroudj.10.fid



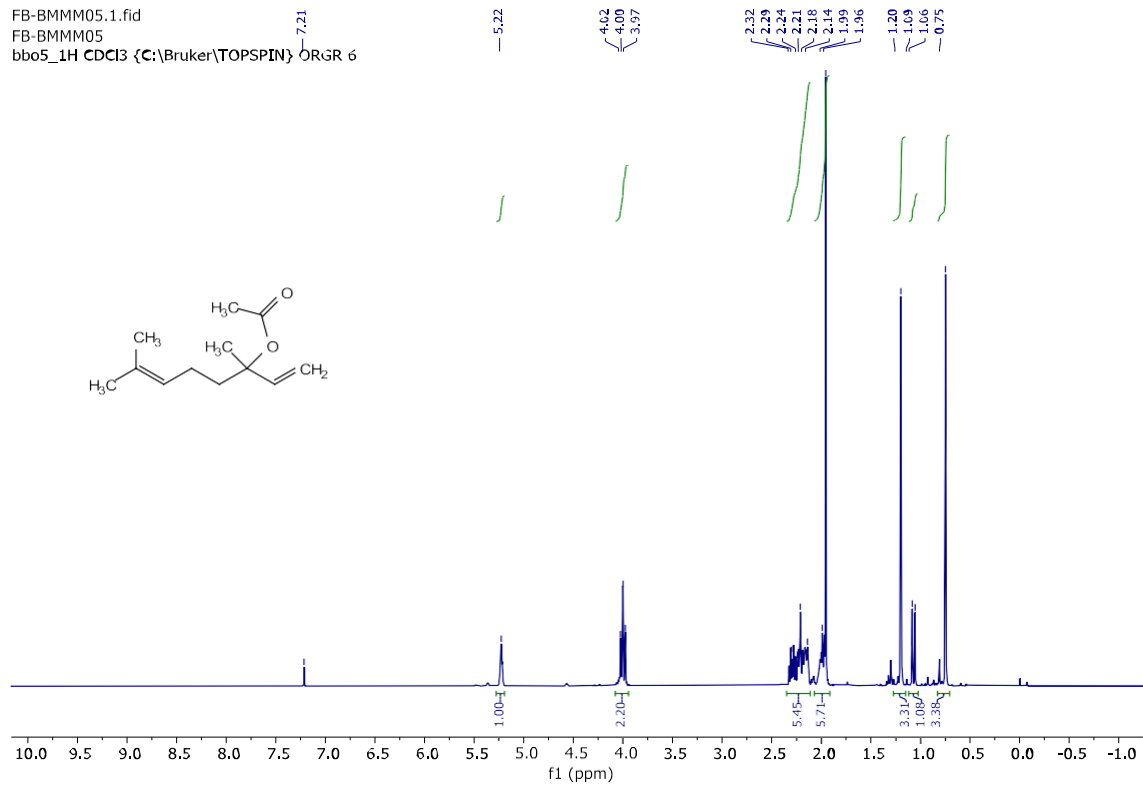
BM2 Bouarroudj.11.fid



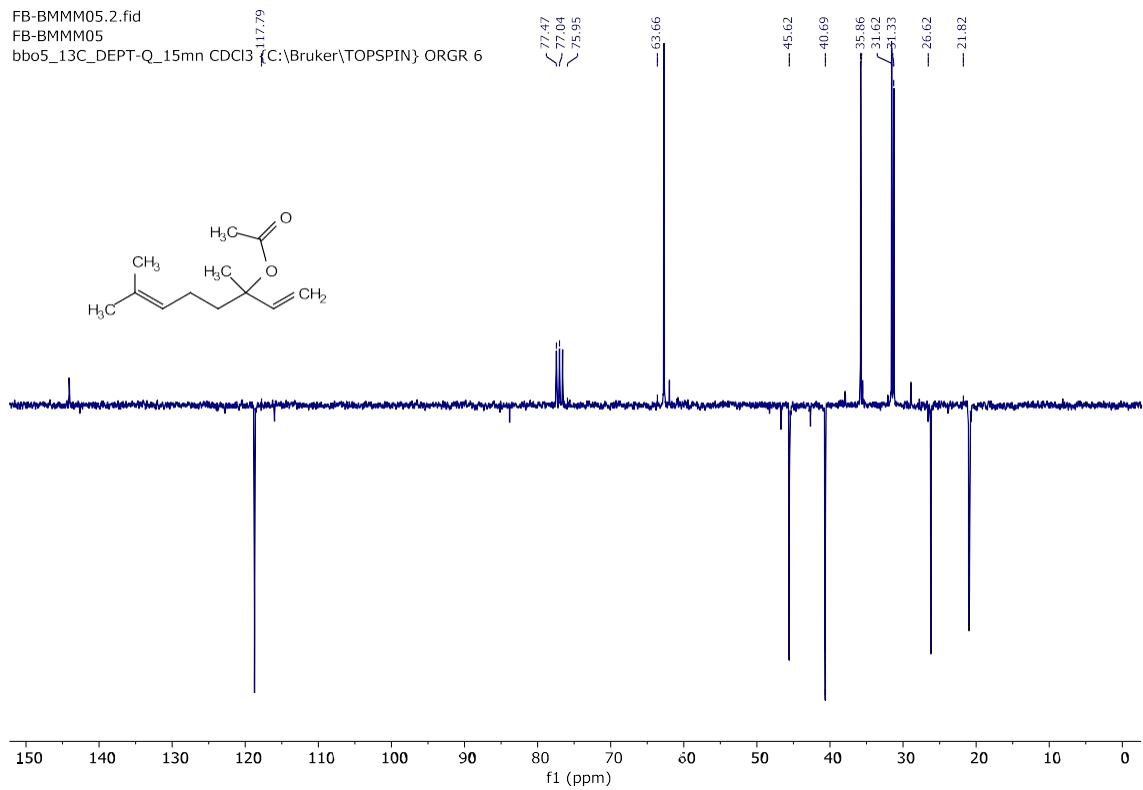
BM2 Bouarroudj.12.fid



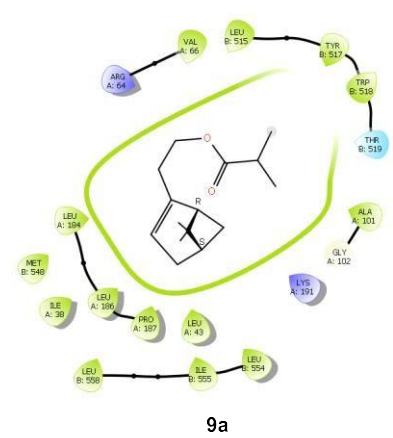
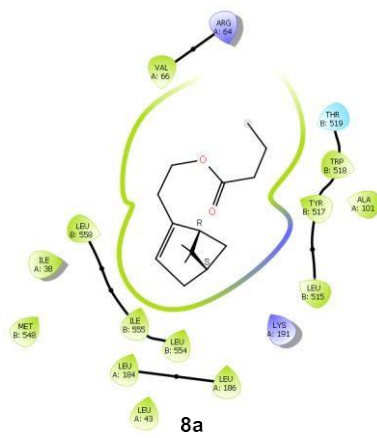
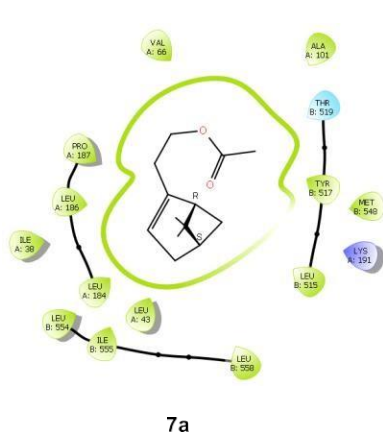
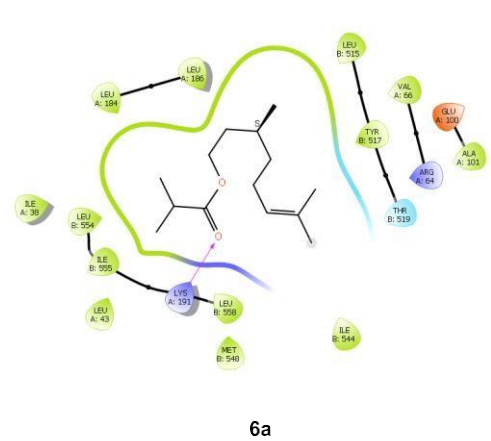
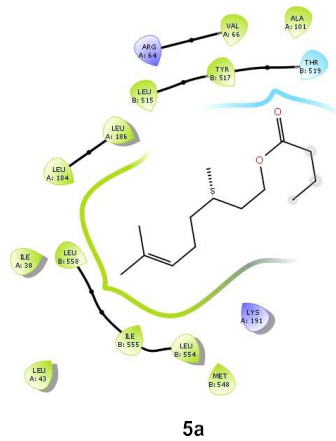
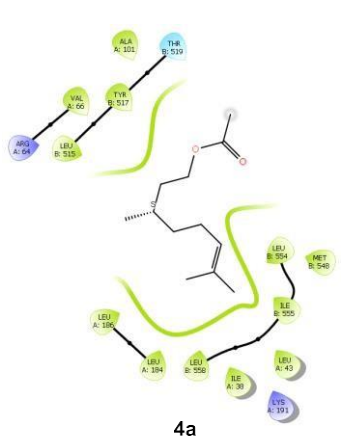
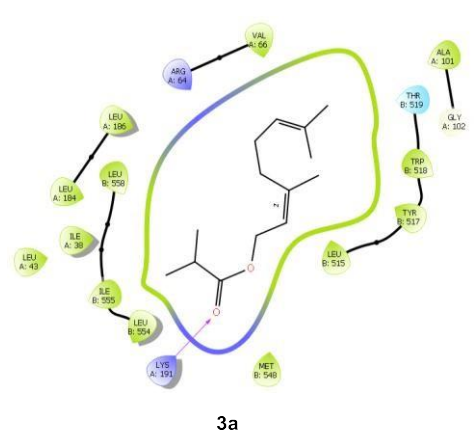
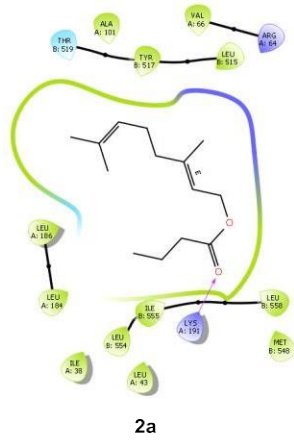
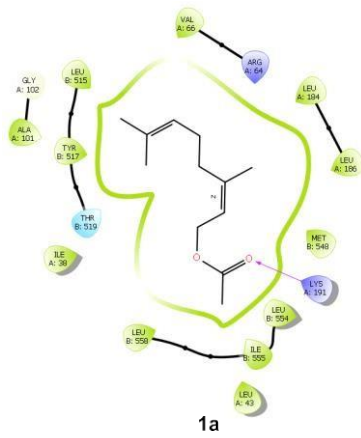
FB-BMMM05.1.fid
 FB-BMMM05
 bbo5_1H CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 6

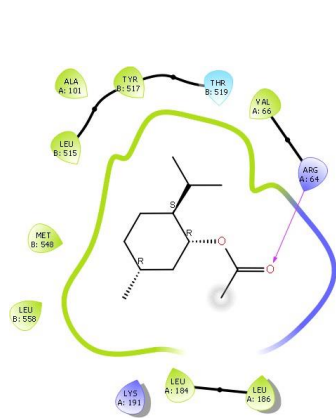


FB-BMMM05.2.fid
 FB-BMMM05
 bbo5_13C-DEPT-Q_15mn CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} ORGR 6

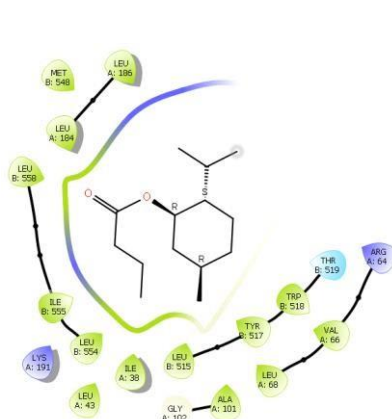


❖ Docking moléculaire des esters 1a-22a :

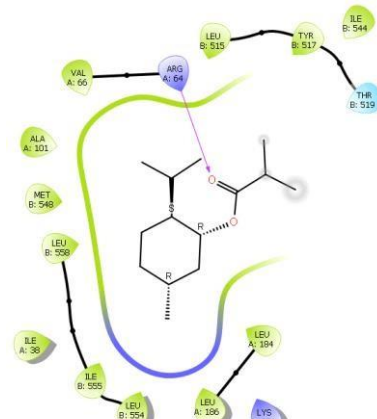




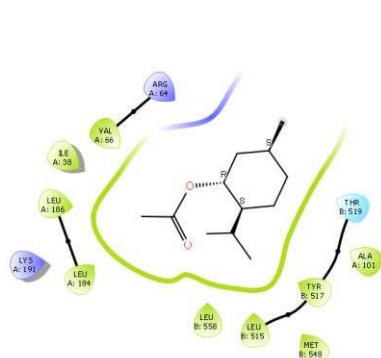
10a



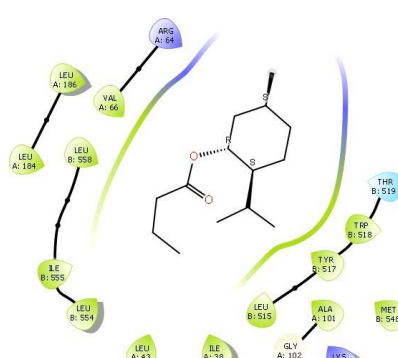
11a



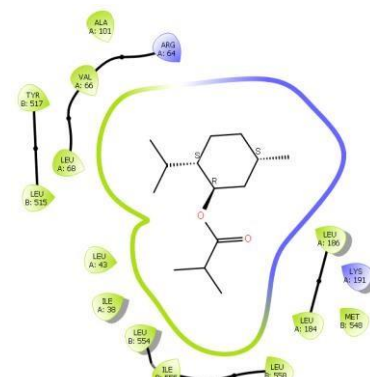
12a



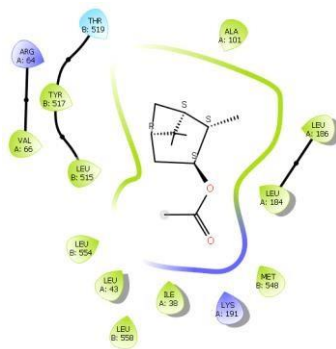
13a



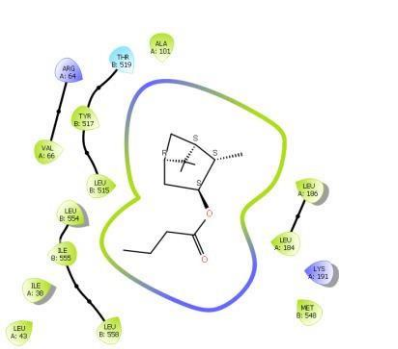
14a



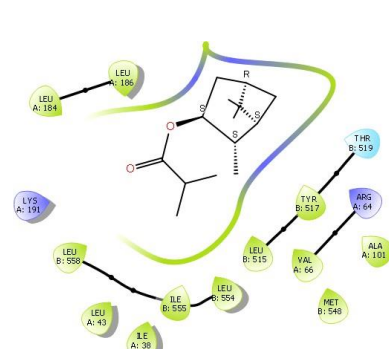
15a



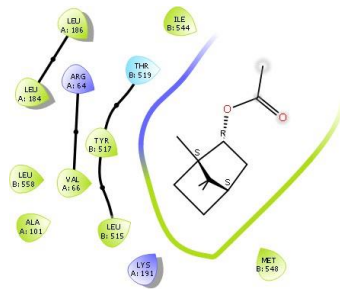
16a



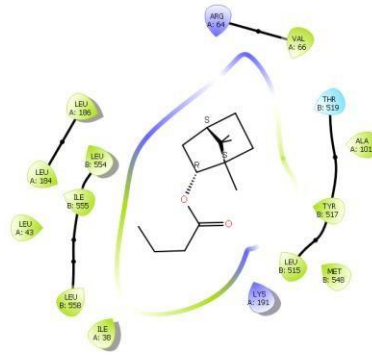
17a



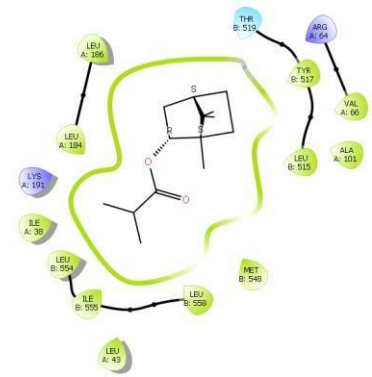
18a



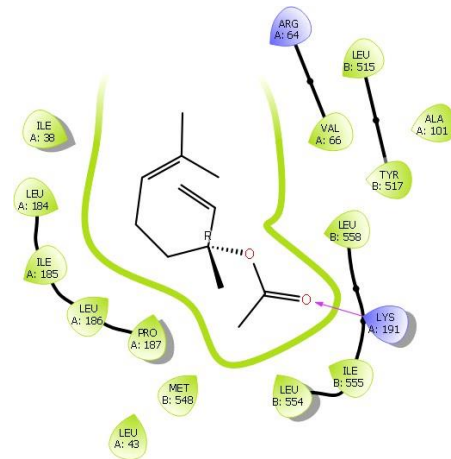
19a



20a



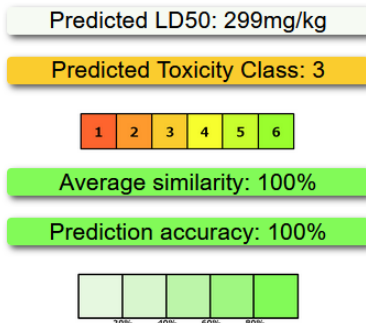
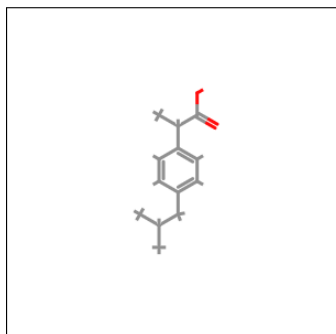
21a



22a

❖ Évaluation de la toxicité in silico via la plateforme Protox III :

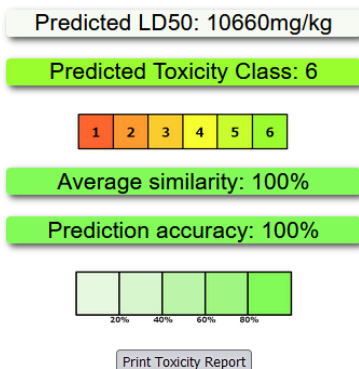
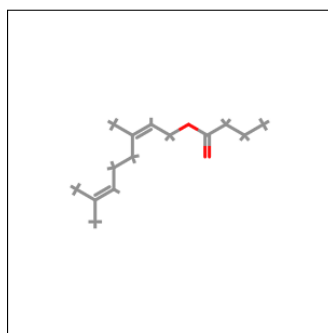
• Ibuprofen :



Name	ibuprofene
Molweight	206.28
Number of hydrogen bond acceptors	2
Number of hydrogen bond donors	1
Number of atoms	15
Number of bonds	15
Number of rotatable bonds	4
Molecular refractivity	62.18
Topological Polar Surface Area	37.3
octanol/water partition coefficient(logP)	3.07

Classification	Target	Shorthand	Prediction	Probability
Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Active	0.66
Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99
Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.99
Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.85


• (Z)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl butyrate 2a:



Name	neryl butyrate
Molweight	224.34
Number of hydrogen bond acceptors	2
Number of hydrogen bond donors	0
Number of atoms	16
Number of bonds	15
Number of rotatable bonds	8
Molecular refractivity	69.75
Topological Polar Surface Area	26.3
octanol/water partition coefficient(logP)	4.02

Classification	Target	Shorthand	Prediction	Probability
Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.90
Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99
Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.60
Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.73

- (1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl acetate 10a:



Predicted LD50: 3200mg/kg

Predicted Toxicity Class: 5

1
2
3
4
5
6

Average similarity: 100%


Prediction accuracy: 100%

[Print Toxicity Report](#)

Name	I-menthyl acetate
Molweight	198.3
Number of hydrogen bond acceptors	2
Number of hydrogen bond donors	0
Number of atoms	14
Number of bonds	14
Number of rotatable bonds	3
Molecular refractivity	58.97
Topological Polar Surface Area	26.3
octanol/water partition coefficient(logP)	3.01

Classification	Target	Shorthand	Prediction	Probability
Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.57
Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.97
Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.72
Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.59
Toxicity end points	BBB-barrier	bbb	Active	0.94

- (1S,2R,4S)-1,7,7-Trimethylbicyclo [2.2.1] heptan-2-yl acetate 19a:



Predicted LD50: 3100mg/kg

Predicted Toxicity Class: 5

1
2
3
4
5
6

Average similarity: 100%

Prediction accuracy: 100%

Name	endo-(1S)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl acetate
Molweight	196.29
Number of hydrogen bond acceptors	2
Number of hydrogen bond donors	0
Number of atoms	14
Number of bonds	15
Number of rotatable bonds	2
Molecular refractivity	56.34
Topological Polar Surface Area	26.3
octanol/water partition coefficient(logP)	2.76

Classification	Target	Shorthand	Prediction	Probability
Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.58
Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.94
Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.94
Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.67

Response surface methodology based on the Box-Behnken design for optimizing the synthesis of symmetrical anhydrides from acid chlorides using cerium (III) as a homogeneous catalyst

Seif Eddine Larba,^[a] Mourad Boukachabia,^{*[a]} Saoussen Zeror,^[a] Hacene Bendjeffal,^[b] and Tayeb Bouaroudj^[c]

Here we report the synthesis of symmetrical carboxylic acid anhydrides from acid chlorides using cerium (III) as a homogeneous catalyst. The optimal experimental conditions (temperature at 40 °C, catalyst loading at 30 mg, 1.5 equivalents of base, and solvent volume at 1 mL) for the preparation of benzoic anhydride **2 a** were obtained using the Box-Behnken design in combination with the response-surface methodology. The analysis of variance showed that the presented quadratic

model successfully performed the experimental data with coefficients of determination of $R^2 = 0.99$. The predicted yield of synthesized anhydride **2 a** obtained from the RSM under optimal conditions was 98.63 %. A confirmation test of the optimal conditions proved the viability of the model and gave a yield of 97.27 %. Under the optimal conditions, the resulting synthesized anhydrides **2 a-g** were obtained with good isolated chemical yields of 60% < yield < 96%.

Introduction

Carboxylic anhydrides represent an important class of highly electrophilic reagents whose roles not only as acylating agents but also as key intermediates for the synthesis of many target molecules, particularly for the preparation of high added-value products, are of great interest for fundamental research involving drug, flavor and food industry.^[1-9]

The importance of this family on an industrial scale has contributed to the development of several synthesis protocols,^[10-11] the recovery of carboxylic acid anhydrides can be done through different access routes that we can cite for example the dehydration reactions of acids, the reaction of an acyl halide with a carboxy ion,^[12] the use of strong coupling agents such as thionyl chloride,^[13-15] phosgene,^[16] phosphoranes^[17] or isocyanate.^[18] Although the yields are high, the above reactions require a strong source of energy or the use of reagents that are harmful and very dangerous to human health and the environment; hence the need to develop environmentally friendly processes. Recently, Waldvogel et al^[19] have described a new route for the electrolysis of carboxylic acids that allows the synthesis of the corresponding anhydrides

without the need for a dehydrating agent. However, they have been isolated with moderate yields. In the same year, Seidensticker et al^[20] reported a new palladium acetate Pd (OAc)₂-catalyzed synthesis of carboxylic acid anhydrides via the telomerization of 1,3-butadiene and carboxylic acids.

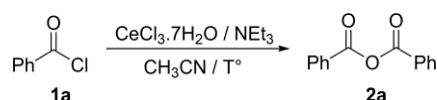
The Response Surface Method (RSM) has been developed in various scientific fields such as chemistry,^[21-24] biology,^[25-26] and agronomy.^[27-29] It consists in studying the relationships between the different parameters involved in an experiment. Optimization of reaction conditions based on experimental design is a successful approach in these areas; The advantage of this is to examine a larger number of factors simultaneously, identify important interactions between them, and reduce the overall cost of the procedure by reducing the number of experiments without decreasing the accuracy of the optimization of the reaction.^[30-31] The main objective of this study was to prepare the carboxylic acid anhydrides from aryl chloride in the presence of a catalytic amount of cerium chloride and to determine the optimal experimental conditions using a chemometric approach based on a Box-Behnken-type design. The parameters checked were: temperature, catalyst loading, the base amount, and solvent volume (Scheme 1). We then applied the optimal conditions to synthesize a series of aliphatic and aromatic carboxylic acid anhydrides. To the best of our knowledge, this method for the preparation of carboxylic acid anhydrides using (CeCl₃ · 7H₂O) as the catalyst has not been reported in the literature.

[a] S. E. Larba, Dr. M. Boukachabia, Prof. S. Zeror
Ecompatible Asymmetric Catalysis Laboratory (LCAE) Badji Mokhtar
Annaba-University, B. P 12, 23000 Annaba, Algeria
E-mail: mouradboukachabia@gmail.com

[b] Dr. H. Bendjeffal
Laboratory of Physical Chemistry and Biology of Materials, Higher Normal
School of Technological Education (ENSET) Skikda 21000, Algeria

[c] Dr. T. Bouaroudj
Scientific and technical research center in physico-chemical analyses
(CRAPC), Bou-ismail, Tipaza, Algeria

Supporting information for this article is available on the WWW under
<https://doi.org/10.1002/slct.202300540>



Scheme 1. Synthesis of benzoic anhydride **2 a** utilizing CeCl₃ · 7H₂O.

Table 1. Initial 2-level Box-Behnken design, providing the lower (−1), upper (+1) and central point level (0) values for each variable.

Factors	Units	Symbols	Lower level (−1)	Central point (0)	Higher level (+1)
Catalyst	mg	Xc	25	62.5	100
Base	Eq	Xb	0.5	1	1.5
Temperature	°C	X _T	25	42.5	60
Solvent	ml	X _v	1	2	3

Methodology

Experimental design

To evaluate the effect of different parameters (X_T , X_c , X_b and X_v) and to determine the optimal conditions for the synthesis of benzoic anhydride **2 a**, an experimental Box-Behnken design was used. It comprises 27 experiments, including three midpoints, which are replicas of the same experiment under identical conditions. The design points are selected at each edge and at the midpoint, not at the corners, since the corners represent extreme conditions. The number of design points in the Box-Behnken design is determined by the number of design factors and the number of repetitions of the central design point. The central design point is repeated to account for errors introduced by the experiments/ simulations.^[32] The design parameters (X_T , X_c , X_b and X_v) were normalized according to the following equation Eq. (1)

$$\bar{x} = \frac{2(x - x_{min})}{x_{max} - x_{min}} - 1 \quad (1)$$

where x is the design factor original value, \bar{x} is the coded value (i. e., normalized value) of the design factor; x_{max} and x_{min} are the minimum and maximum original values of the design factor.^[32-33]

A regression model was used to identify the significance of the effects and interactions between the parameters tested, an analysis of variance, a statistical ANOVA test, was performed for each response parameter. The temperature was rated from 25 °C to 60 °C, catalyst loading from 25 mg to 100 mg, solvent volume from 1 mL to 3 mL, and amount of base from 0.5 eq to 1.5 eq (Table 1). Experimental data were statistically treated using Minitab Statistical Software using a 95 % ($p < 0.05$) confidence level.

The following polynomial equation (Eq. 2) was used to describe the influence of parameters in terms of linear, quadratic, and cross-product terms:

$$(Y) = d_0 + \sum_{i=1}^k d_i x_i + \sum_{i=1}^k d_{ii} x_i^2 + \sum_{i<j}^k d_{ij} x_i x_j + h \quad (2)$$

Where \bar{d}_0 is the result average value; \bar{d}_i corresponds to the linear coefficients; and \bar{d}_{ii} and \bar{d}_{ij} interaction coefficients between the operating factors and η means the residual term. Y: Yield of benzoic anhydride **2 a**. A higher order terms are excluded.

Results and Discussion

Design of the Box-Behnken matrix

The experimental and predicted values of the conversion of benzoyl chloride **1 a** in the Box-Behnken matrix are given in Table 2. It is noted that the yields obtained were between 16 % and 96 %, this wide range being an advantage for finding the optimal conditions for each parameter affecting the synthesis of benzoic anhydride **2 a**. Preliminary analysis of this table allows us to state that the experimental conditions of highest catalyst loading, lowest temperature, using a medium amount of base and medium volume of solvent (Entry 18) resulted in the highest reaction yield of 96.74 %.

The quality of the model and the significance of the parameters and the determination of the coefficient (R²) were tested by an analysis of variance (ANOVA) Table 3. The main goal of this study was to define the optimal conditions for the maximum chemical yields of the synthesis of **2 a**.

The results in Table 3 show that the Fischer test represented by the F -value and p -value is very satisfactory (F -value: 231.9

Table 2. Experimental design matrix showing the reaction in terms of benzoic anhydride **2 a** yield.

Entry	X _c	X _b	X _T	X _v	Y ^{exp} (%)	Y ^{pred} (%)
1	25	0.5	42.5	2	19.97	19.40
2	100	0.5	42.5	2	83.46	81.30
3	25	1.5	42.5	2	82.73	81.37
4	100	1.5	42.5	2	87.10	84.15
5	62.5	1	25	1	57.07	55.61
6	62.5	1	60	1	66.81	64.97
7	62.5	1	25	3	50.88	49.21
8	62.5	1	60	3	45.12	43.06
9	25	1	42.5	1	68.14	67.80
10	100	1	42.5	1	67.25	68.19
11	25	1	42.5	3	21.73	21.70
12	100	1	42.5	3	84.74	85.98
13	62.5	0.5	25	2	35.09	36.83
14	62.5	1.5	25	2	78.76	79.27
15	62.5	0.5	60	2	48.06	48.46
16	62.5	1.5	60	2	71.68	70.84
17	25	1	25	2	16.37	16.64
18	100	1	25	2	96.74	97.33
19	25	1	60	2	64.60	66.60
20	100	1	60	2	48.26	50.58
21	62.5	0.5	42.5	1	39.00	39.32
22	62.5	1.5	42.5	1	96.46	98.81
23	62.5	0.5	42.5	3	52.00	52.24
24	62.5	1.5	42.5	3	55.31	57.57
25	62.5	1	42.5	2	91.15	90.97
26	62.5	1	42.5	2	90.70	90.97
27	62.5	1	42.5	2	91.08	90.97

Study of the validity of the model: the significance of the parameters

Table 3. Analysis of the yield of **2a** by ANOVA statistical test. Determination coefficient (R^2) = 0.9963.

Source	Adj _{SS}	Adj _{MS}	F-value	P-value	R ² (%)	R ² _{Adj} (%)	R ² _{Pred} (%)
Model	15000.6	1071.4	231.9	0.000	0.996	0.992	0.978
Lack-of-Fit	55.3	5.53	94.36	0.011			
Pure Error	0.1	0.06					

and p -value: 0.000); likewise, the p -value for no adjustment is 0.011 below the reference threshold ($p < 0.05$). On the other hand, the regression coefficient R^2 of 0.996 for the model means that 99.6% of the response variation could be explained by this model. Also, the difference between the fitted regression coefficient (R^2_{Adj}) and the predicted regression coefficient (R^2_{Pred}) is very small; this shows the adequacy of our model. According to Hair Jr et al.^[34] the structural model is evaluated based on the predictive relevance of the latent variables, i. e., their nomological validity. Multiple the coefficient of determination (R^2) and the Stone-Geisser coefficient Q^2 are analyzed. The quality of each structural equation can be assessed by the Stone-Geisser coefficient (Q^2), also known as the redundancy index in cross-validation.^[35] This is a cross-validation test between the manifest variables of an endogenous latent variable and all manifest variables associated with the latent variables explaining the endogenous latent variable, using the estimated structural model. the Stone-Geisser coefficient Q^2 were calculated using the following formula (Eq. 3):

$$Q^2 = 1 - \frac{SSE}{SSO} = 0.999 \quad (3)$$

Where SSE is the sum of squared errors, and SSO is the sum of squares of observed values. According to Tenenhaus,^[35] when $Q^2 > 0$, which means $\frac{SSE}{SSO} < 1$, and consequently the sum of squares of observed values (SSO) is greater than the sum of squared errors (SSE), the model is said to have predictive validity; whereas when Q^2 has a negative value, the model studied is said to be unacceptable. In our case, the Stone-Geisser coefficient Q^2 reaches 0.999, which indicates that the model used has a very high predictive validity

The random scatter of the residual plot (Figure 1) showed that the variance of the data was constant for all values of the response; therefore, we observe a linear relationship between actual and predicted yield, which is a well-fitting model predicts.

Influence and interaction of reaction parameters on the catalytic process

The influence of each parameter (X_c , X_b , X_T , and X_v) on the catalytic process is assessed using the Fischer test: the larger the F -value and the smaller the p -value, the more significant the corresponding parameter. Table 4 summarizes the main results obtained:

The parameters X_c , X_b , and X_v show a p -value < 0.05 and a value of $130.16 < F < 682.04$; this indicates that the catalytic rate, the amount of triethylamine, and the volume of the solvent significantly affect the yield of benzoic anhydride **2a**; in contrast to reaction temperature (X_T), which shows a non-significant Fischer test ($p = 0.221$, $F = 1.67$)

The main goal of the response surface methodology is to assess the effects on the dependent parameters and to determine if the factors interact. In our case, the quadratic effects and the interactions between the different parameters studied show very significant effects during the synthesis of benzoic anhydride **2a** with a p -value = 0.000 and an F -value ranging from 161.10 for the quadratic effects to 184.92 for the interaction effects.

The response coefficients were tested for statistical significance using Pareto charts as shown in Figure 2. The variation from the low value to the high value of the catalyst loading had a significant overriding positive effect on the synthesis of **2a**. The same effect is observed for the amount of base. On the other hand, we can see that all effects (linear, quadratic, and interaction) were significant. The temperature had a significant negative effect on the production of **2a**, compared to the others this effect is of a smaller magnitude.

The mathematical relationship between the parameters and the reaction can be estimated by a quadratic polynomial equation (Eq. 4): where Y is the yield of **2a**, X_c is the catalyst loading, X_b is the amount of base, X_T is the reaction temperature, and X_v is the volume of solvent.

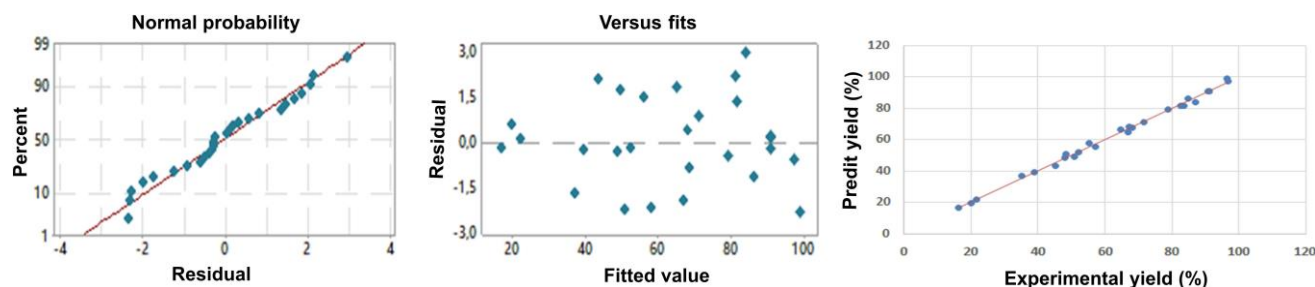
**Figure 1.** Model errors and normality.

Table 4. Influence and interaction of the examined parameters.

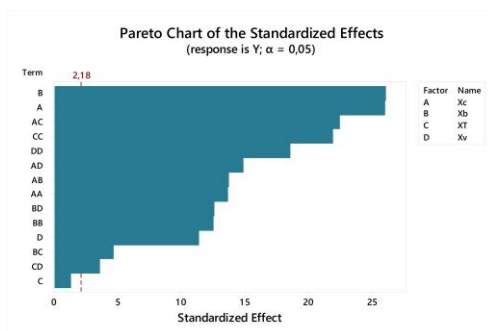
Source	Adj _{ss}	Adj _{ms}	F-value	p-value	Remarks
Linear	6897.0	1724.24	373.19	0.000	Significant
X _c	3136.7	3136.66	678.89	0.000	Significant
X _b	3151.2	3151.22	682.04	0.000	Significant
X _T	7.7	7.71	1.67	0.221	Not significant
X _v	601.4	601.38	130.16	0.000	Significant
Square	2977.2	744.31	161.10	0.000	Significant
X _c *X _c	865.8	865.75	187.38	0.000	Significant
X _b *X _b	726.9	726.91	157.33	0.000	Significant
X _T *X _T	2229.8	2229.78	482.61	0.000	Significant
X _v *X _v	1598.7	1598.67	346.01	0.000	Significant
2-Way Interaction	5126.4	854.40	184.92	0.000	Significant
X _c *X _b	873.8	873.79	189.12	0.000	Significant
X _c *X _T	2338.2	2338.21	506.08	0.000	Significant
X _c *X _v	1020.8	1020.80	220.94	0.000	Significant
X _b *X _T	100.5	100.50	21.75	0.001	Significant
X _b *X _v	733.1	733.06	158.66	0.000	Significant
X _T *X _v	60.1	60.06	13.00	0.004	Significant

$$\begin{aligned}
 Y = & -419.3 + 3.066X_c + 253.6X_b + 9.039X_T + 72.03X_v \\
 & -0.009060X_c^2 - 46.70X_b^2 - 0.06677X_T^2 - 17.313X_v^2 \\
 & -0.7883X_cX_b - 0.03684X_cX_T + 0.4260X_cX_v - 0.573X_bX_T \\
 & -27.07X_bX_v - 0.2214X_TX_v
 \end{aligned}
 \quad (4)$$

The influence of parameters (X_c, X_b, X_T, and X_v) and their interactions on the synthesis of anhydride **2 a** in the presence of cerium (III) chloride was studied.

According to the main effects plot (Figure 3a), highly significant positive effects of the amount of catalyst (X_c) and triethylamine (X_b) were observed. Thus, the temperature of the reaction medium (X_T) and the volume of the solvent (X_v), described by the deviation of their curves from the low level (−1) to the high level (+1), have a negative impact on the yield of the anhydride **2 a**.

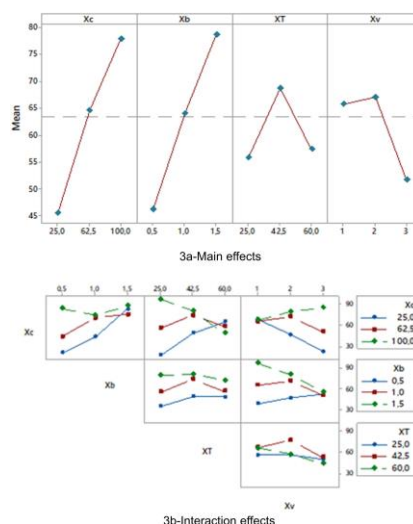
Figure 3b showed the interaction effects between the lower and upper levels of the four parameters examined. We find that all interactions (X_c*X_b, X_c*X_T, X_c*X_v, X_b*X_T, X_b*X_v, and X_T*X_v) showed significant effects with values $p = 0.000$; Confirmed by the non-parallel boundaries of the action diagrams, this observation confirms that the amount of cerium (III) and the temperature of the reaction medium favor the formation of benzoic anhydride **2 a** by reducing the activation energy of the reaction.

**Figure 2.** Pareto charts showing the effect of each factor and their interactions on the yield of **2 a**.

To study the interactive effects on the different dependent variables, three-dimensional response surface charts were used.

In the surface reaction plots (Figure 4a) it can be observed that increasing the catalyst loading (X_c) increases the yield of **2 a**. Similarly, increasing the amount of base (X_b) increases the production of **2 a**. Because product formation is maximized at the boundaries of the design space (Y = 96%), we suggest that this might be due to the increased in the concentration of hydroxyl ions resulting from the reaction between triethylamine and the water of the heptahydrate catalyst (CeC₃·7H₂O).

Figure 4b illustrates the interaction effect of temperature (X_T) and solvent volume (X_v) on the yield of benzoic anhydride **2 a**. This yield showed proportional variation with these two parameters; however, further increases in temperature and solvent volume caused a decrease in the conversion of benzoyl chloride **1 a**, likely due to the solvation effect or hydrolysis of the formed anhydride. Concave plot **4 b** showed the interaction effect (X_T*X_v) with p -value = 0.004 (Table 4).

**Figure 3.** Main and interactions effects of the operating factors for the synthesis of **2 a**.

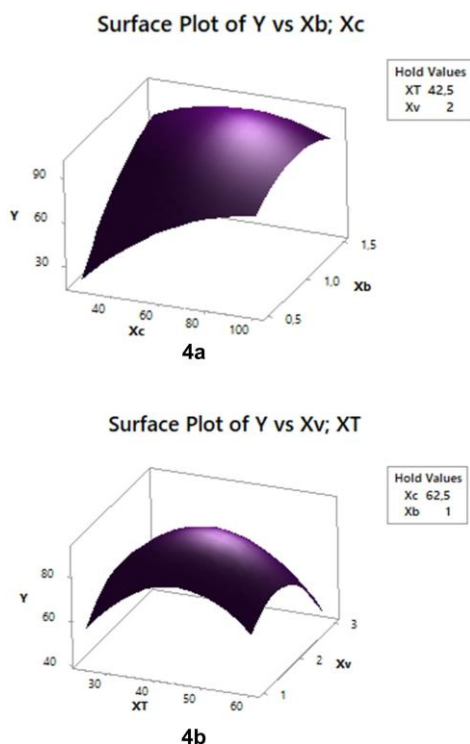


Figure 4. Reaction area obtained for the synthesis of **2a** as a function of the interaction of catalyst content with the base amount (**a**) and temperature with solvent volume (**b**).

Optimal values of the studied parameters

The three-dimensional reaction surfaces shown in the previous figure represented an extreme level in the model that corresponds to the optimal parameters for the cerium (III)-catalyzed synthesis of benzoic anhydride **2a**.

These conditions were predicted by maximizing the reaction (yield of **2a**) using Minitab 18 software. Figure 5 summarizes the optimal values for each parameter, namely catalytic rate ($X_c = 30 \text{ mg CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), amount of base ($X_b = 1.5$ equivalents NEt_3), temperature ($X_T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$) and solvent volume ($X_v = 1 \text{ ml}$); with the desirability of 0.9956.

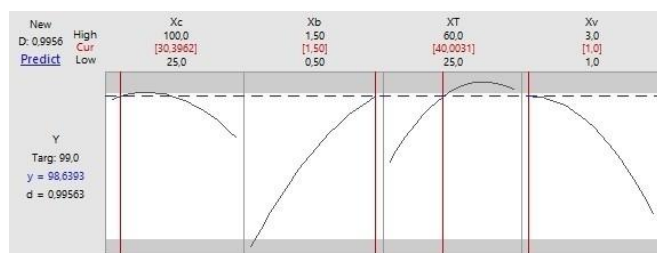


Figure 5. Optimization plot for the synthesis of **2a**.

Table 5. Synthesis of carboxylic anhydrides under optimal conditions.

Entry	R	Anhydride	t (h)	Yield (%) ^[a]
1	Phenyl	2a	1	96
2	<i>p</i> -tolyl	2b	1	90
3	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	2c	1	92
4	Naphtyl	2d	18	65
5	<i>i</i> -Pr	2e	2	85
6	Butyl	2f	2	75
7	Decanyl	2g	24	60

[a]: Yield of isolated product = $(n_{2a-g}/n_{1a-g}) * 100$

Experimental verification of the optimal values obtained by the statistical model

The predicted optimum of each parameter was verified experimentally to confirm the feasibility of our Box-Behnken-type model; the Figure 6 shows a comparison between the response of the three experiments performed under the optimized conditions and theoretical response predicted by the software.

The production of benzoic anhydride **2a** was determined under optimized conditions. There is a small difference between the experimental and predicted yield; therefore, the Box-Behnken response surface design method can be effectively used to optimize the reaction conditions of cerium (III)-catalyzed benzoic anhydride **2a** synthesis.

Synthesis of carboxylic anhydrides under the optimal conditions predicted by the Box-Behnken model

To valorize the optimal conditions obtained in the current study, we decided to apply them for the synthesis of some aliphatic and aromatic anhydrides (Table 5).

The carboxylic acid anhydrides **2a-g** are synthesized with cerium chloride $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ and triethylamine dissolved in acetonitrile. After consumption of the corresponding benzoyl chlorides **1a-g**, the reaction mixture is filtered, concentrated



Figure 6. Experimental validation of predicted optimal values.

Table 6. Comparison of $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ with other catalysts in the synthesis of **2 a**.

Entry	Substrate	Catalyst (mass (mg))	Conditions	Time (h)	Yield (%)	Ref
1	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$	In (69 mg)	DMF, CH_3CN , rt	3	89	[36]
2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$	Zn (36 mg)	DMF, pentane, 0°C to 20°C	2	75	[37]
3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}/\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$	$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (6.4 mg)	CBr_4 , 2,6-lutidine, DMF, blue LED, rt	12	99	[38]
4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	CuCl_2 (13 mg)	CH_3CN , TBHP, 80°C	3	68	[39]
5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$	ZrO_2/SO_4 (65 mg)	PEG1000, 40°C	1	95	[40]
6	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (30 mg)	Et_3N , CH_3CN , 40°C	1	96	[Present work]

under reduced pressure, and then purified using a silica gel column with an eluent generally consisting of heptane and ethyl acetate (80/20).

The results obtained show good to excellent reactivity of the catalyst, the anhydrides **2 a–g** were obtained in yields ranging from 60 % to 96 %; a noticeable influence of the steric hindrance on the yields of the anhydrides **2 d** and **2 g** was observed.

Comparison of results obtained with other studies

To evaluate the efficiency of the adopted protocol, we have summarized some results from the literature on the preparation of benzoic anhydride **2 a** in Table 6. The catalysts mentioned in the latter show moderate to high activity for the conversion of carbonyl compounds into their corresponding anhydrides.

The use of zinc or indium metal in the presence of DMF as a cocatalyst provided benzoic anhydride **2 a** in 89 % and 75 % yield, respectively (Entry 1 and 2). However, activation of the C—O bonds by the Vilsmeier-Haak reagent enabled the conversion of benzoic acid to the corresponding anhydride in excellent yields after 12 h of reaction (Entry 3). Using *tert*-butyl hydroperoxide (TBHP) as the oxidant and copper (II) chloride as the catalyst in refluxing acetonitrile, benzoic anhydride **2 a** was obtained from benzaldehyde in moderate yield (Entry 4). With 65 mg sulfated zirconia to 1 millimole of benzoic acid, the corresponding anhydride was obtained in 95 % yield (Entry 5). On the other hand, with 30 mg of cerium (III) for the same amount of benzoyl chloride, the anhydride **2 a** is obtained in 96 % yield (Entry 6).

Conclusions

The synthesis of the symmetrical carboxylic acid anhydrides was carried out in good yield in the presence of cerium (III) Lewis acid catalyst. The Box-Behnken response surface methodology was adopted to determine the optimal reaction conditions and to identify the significance of the effects and interactions between tested parameters on the yield of the anhydrides produced. A Box-Behnken design with the RSM was successfully applied to the production of symmetrical carboxylic anhydrides from acid chlorides using cerium (III) as homogeneous catalyst. The ANOVA results showed that all parameters studied and their interactions had significant effects on the response, except for the linear effect of temperature. The

Optimum conditions for the synthesis of anhydride was achieved for one mmol of aryl or alkyl chloride at temperature at 40°C , 30 mg of cerium chloride ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), 1.5 equivalents of triethylamine and 1 mL of acetonitrile. The experimental results showed good agreement with the values predicted by the model. An evaluation of our model was applied to some aryl and alkyl chlorides, and the corresponding anhydrides were recovered with good isolated chemical yields 60 % < Rdt < 96 %.

Experimental Section

General

NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers (300 MHz for ^1H NMR, 75 MHz for ^{13}C NMR). Chemical shifts are reported in ppm ^1H NMR and ^{13}C NMR; Coupling constants (J) are given in Hertz. The following abbreviations classify multiplicity: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet, br=broad signal. IR spectra were recorded on a Shimadzu FTIR-8400S spectrometer.

Synthesis of benzoic anhydride **2 a**

In a test tube, cerium chloride ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), triethylamine and benzoyl chloride **1 a** (1 eq) were dissolved in acetonitrile. The reaction mixture was kept at until the complete conversion of **1 a** (monitored by TLC). Anhydride **2 a** was purified by thin-layer chromatography using a petroleum ether/ethyl acetate mixture.

Synthesis of **2 a–g** under optimal conditions

In a test tube, cerium chloride ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 30 mg), triethylamine (1.5 eq) and benzoyl chloride **1 a–g** (1 eq) were dissolved in acetonitrile (1 mL). The reaction mixture was kept at 40°C until the complete conversion of **1 a–g** (monitored by TLC). Anhydride **2 a–g** was purified by thin-layer chromatography using a petroleum ether/ethyl acetate mixture.

Supporting Information Summary

Supporting information file includes the compound characterization data and the infrared, ^1H and ^{13}C spectra of all compounds.

Acknowledgements

Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research (MESRS, FNR 2000) are gratefully acknowledged for the financial support of this work.

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

Keywords: Anhydride • Cerium (III), • Box-Behnken design • Optimization • Chemometry • Response surface methodology

- [1] L. J. Goßen, J. Paetzold, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1665-1668.
- [2] I. Atodiresei, I. Schiffrers, C. Bolm, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5683-5712.
- [3] J. B. Johnson, T. Rovis, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 327-338.
- [4] N. Bouzemi, H. Debbeche, L. Aribi-Zouiouche, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 627-630.
- [5] H. Debbeche, M. Toffano, J. Fiaud, L. Aribi-Zouiouche, *Journal Mol. Catal. B. Enzym* **2010**, *66*, 319-324.
- [6] H. Debbeche, M. Toffano, E. Kolodziej, J. Fiaud, *Eur. Polym. J.* **2012**, *48*, 1323-1328.
- [7] N. H. Benamara, M. Merabet-Khelassi, S. Guezane Lakoud, L. Aribi-Zouiouche, O. Riant, *ChemistrySelect* **2021**, *6*, e202103831.
- [8] L. C. Morrill, A. D. Smith, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6214-6226.
- [9] N. Melais, M. Boukachabia, L. Aribi-Zouiouche, O. Riant, *Bioprocess Biosyst. Eng.* **2015**, *38*, 1579-1588.
- [10] M. Lu, H. Fan, Q. Liu, X. Sun, *ACS Omega* **2022**, *7*, 34352-34358.
- [11] P. Tung, N. P. Mankad, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 9423-9427.
- [12] A. R. Hajipour, G. Mazloumi, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 23-30.
- [13] W. K. Fife, Z. D. Tetrahedron, *Lett.* **1986**, *27*, 4937-4940.
- [14] F. Kazemi, A. R. Kiasat, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 2287-2291.
- [15] F. Kazemi, A. R. Kiasat, B. Mombaini, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3219-3223.
- [16] R. Kocz, J. Roestamadji, S. Mobashery, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2913-2914.
- [17] R. Mestres, C. Palomo, *Synthesis* **1981**, 218-219.
- [18] K. S. Keshavamurthy, Y. D. Vankar, D. N. Dhar, *Synthesis* **1982**, 506-508.
- [19] A. P. Häring, D. Pollok, B. R. Strücker, V. Kilian, J. Schneider, S. R. Waldvogel, *ChemistryOpen* **2022**, *11*, e202200059.
- [20] K. Hares, D. Vogelsang, C. S. Wernsdörfer, D. Panke, D. Vogt, T. Seidensticker, *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12*, 3992-4000.
- [21] H. Bekakria, H. Bendjeffal, A. Djebli, H. Mamine, T. Metidji, Z. Benrdjem, *Inorg. Nano-Metal Chem.* **2021**, *51*, 1759-1774.
- [22] E. Fabre, B. Henriques, T. Viana, J. Pinto, M. Costa, N. Ferreira, D. Tavares, C. Vale, J. P. Torres, E. Pereira, *J. Environ. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 105946.
- [23] M. R. Siqueira, O. M. Perrone, G. Metzker, D. C. O. Lisboa, J. C. Thoméo, M. Boscolo, *Mol. Catal.* **2019**, *476*, 110516.
- [24] X. Yuan, L. Wang, G. Liu, G. Dai, K. Tang, *Chirality* **2019**, *31*, 445-456.
- [25] C. P. Winsor, *The gompertz curve as a growth curve. Proc. Natl. Acad. Sci.* **1932**, p 1-8.
- [26] J. Wishart, *Statistical treatment of animal experiment. J. R. Statist. Soc.* **1939**, p 1-22.
- [27] E. A. Mitscherlich, *Die bestimmung des dungerbedarfs des Bodens* Paul Paray, Berlin, **1930**, *2*, 249-251.
- [28] E. M. Crowther, F. Yates, *Fertiliser policy in war-time. Empire J. Exp. Agric.* **1941**, p 77-97.
- [29] W. L. Stevens, *Asymptotic regression. Biometrics* **1951**, p 247-267.
- [30] M. Ferrah, S. Guezane-Lakoud, H. Bendjeffal, R. Aissa, M. Merabet-Khelassi, M. Toffano, L. Aribi-Zouiouche, *React. Kinet. Mech. Catal.* **2022**.
- [31] R. Diaf, H. Bendjeffal, A. Djebli, H. Mamine, T. Metidji, H. Bekakria, Z. Hattab, Y. Bouhedja, *Chem. Africa* **2022**, *5*, 2031-2048.
- [32] N. Mao, B. Zhang, M. Song, S. Deng, *Energy and Buildings* **2018**, *166*, 305-316.
- [33] X. Shen, G. Zhang, B. Bjerg, *Energy and Buildings* **2013**, *62*, 570-580.
- [34] J. F. Hair, G. T. M. Hult, C. M. Ringle, M. Sarstedt, *A primer on partial least squares structural equation modeling (PLS-SEM)* Springer, **2017**, p. 91.
- [35] M. Tenenhaus, *Revue de Statistique Appliquée* **1999**, 5-40.
- [36] J.-G. Kim, D.-O. Jang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 27-28.
- [37] A. Seriesys, C. Botuha, F. Chemla, F. Ferreira, A.-P. Luna, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5322-5323.
- [38] M.-D. Konieczynska, C., Dai, C. R. J. Stephenson, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4509-4511.
- [39] D. Saberi, F. Shojaeyan, K. Niknam, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 566-569.
- [40] Y.-L. Hu, X.-E. Zhao, M. Lu, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2011**, *25*, 255-262.

Manuscript received: May 2, 2023