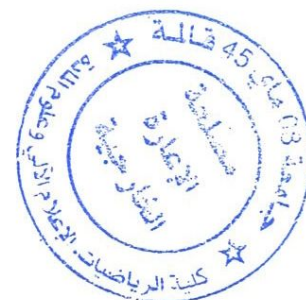


M/540.064

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieur  
Université de Guelma  
Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière  
Département des Sciences de la Matière

Mémoire du Projet fin d'étude

2<sup>ème</sup> année master



Spécialité : Chimie physique et analytique

*Présenté par :*

**ATAMENIA FADILA  
KARKOUR HANANE**

---

---

**RÉACTION D'ACYLATION DE LA  
BENZOXAZOLINONE & de SON DÉRIVÉ N-MÉTHYLÉ**

---

---

Sous la Direction de :

**D<sup>r</sup>. M.STITI**

Juin 2012



# Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ma très chère mère «Houria» à mon père «Mohamed» qui ont sacrifié leur vie pour le bien de leurs enfants.

A la mémoire de ma grande- mère «Fatouma ».

Mes sœurs et frères : Hayette, Souhela, Hamza, Fouade, Salehe et Ayoub, Nourhane, Yaakoub qui m'ont beaucoup encouragé.

A toutes mes chères amies

A toute la famille Karkour

A tous mes enseignants dès la première classe primaire.

A tous ceux qui j'aime et qui m'aiment

Je dédie ce modeste travail

Hanane

# Dédicace

Je te dédie ce travaille de fin d'études a ma chère

Sœur Samira

A celle que le soleil a brillé pour éclairer ses yeux, qui a  
Offert la beauté aux fleurs et le charme à tout ce qui est  
Beau pour la personne qui n'a jamais cessé de me porter

Aide et courage: toi maman

A celui que la sagesse

Revient a ses conseils et son cœur est rempli de tendresse et

De patience : toi papa

A mes sœurs bien aimées : Houria et Naima

Ames chers frères Amar, Mohamed Abed Elkarim et

Abed Elrahmen et le petit bébé << m. dia eddin >>

Et à toute mes amies

Fadila

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué au sein du Laboratoire de chimie Appliquée (LCA), à l'université 8 Mai 1945 de Guelma, Algérie. Que le professeur **M.ABDAOUI**, Chef du labo, trouve ici l'expression de notre respectueuse considération et sincère gratitude pour l'intérêt qu'il a accordé à notre travail ainsi que le soutien et l'aide qu'il nous a apporté durant notre stage.

Nous tenons à exprimer notre très sincère reconnaissance à Monsieur le **D<sup>r</sup> M.STITI** qui nous a fait l'honneur de diriger ce travail, aussi pour sa disponibilité, sa patience, ses conseils judicieux et ses orientations précieuses et toute l'attention qu'il nous a accordée le long de la réalisation de ce travail. Qu'il trouve dans l'aboutissement de ce travail le témoignage de notre profonde gratitude et parfaite considération.

Nous tenons également à adresser nos vifs remerciements à **M<sup>me</sup> H.Bouzit** pour son soutien à finaliser le manuscrit et à **M<sup>elle</sup> S. Nigri** pour les spectres (IR).

Nous présentons nos remerciements pour les membres de jury d'avoir accepté de juger ce travail.

A nos enseignants qui nous ont beaucoup aidés et encouragés durant notre formation.

## Liste des figures

N <sup>o</sup>	Titre	Page
II-1	Structure générale de la benzoxazolinone	10
II-2	Analogie structurale entre la benzoxazolinone et les uréthanes	14
II-3	Analogie structurale entre la benzoxazolinone, les oxazolidine-diones, les barbituriques et les hydantoïnes.	15
II-4	Similitude structurale entre la Benzoxazolinone et la coumarine	15
II-5	Analogie structurale entre la méthoxy-6-benzoxazolinone et la mélatonine	16
II-6	Structure générale des acyl-6-Benzoxazolinones	18
II-1	La benzoyl-6 Benzoxazolinone un candidat potentiel dans le domaine thérapeutique	22
II-2	Structure générale des acyle-6Benzoxazolinones préparés	22
II-3	Spectre (IR) de l'acide (Benzoxazolinone-6yl)-4oxo-4 buten -2oïque.	27

## *Abreviations* Liste des significations

Symbole	Signification
DMF	DIMéthyle formamide
P.P.A	Acide phosphorique

## Liste des schémas

N <sup>o</sup>	Titre	Page
I-1	Réaction d'alkylation de Friedel-Crafts	02
I-2	Mécanisme simplifié de la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts	03
I-3	Acylation de Friedel -Crafts à partir d'un chlorure d'acide	05
I-4	Acylation de Friedel -Crafts à partir d'un anhydride d'acide	05
I-5	Mécanisme simplifié de la réaction d'acylation de Friedel-Crafts à partir d'un anhydride d'acide	06
I-6	Alkylation de Friedel-Crafts avec transposition des carbocations menant à des rendements médiocres.	06
I-7	Alkylation via une acylation de Friedel-Crafts	07
I-8	Réduction du groupement carbonyle en groupement méthylène par les méthodes de Clemmensen et de Wolff-Kishner.	07
I-9	Réaction d'acylation intramoléculaire	07
I-10	Obtention de l'acide lysergique par une acylation intramoléculaire	08
II-1	Préparation de la benzoxazolinone à partir des dérivés de l'acide salicylique	11
II-2	Préparation de la benzoxazolinone par fusion de l'urée avec de l'ortho-amino-phénol	12
II-3	Préparation de la benzoxazolinone par action du phosgène sur l'ortho-amino-phénol	12
II-4	Préparation de la benzoxazolinone par action du chloroformiate d'éthyle sur l'ortho-amino-phénol	12
II-5	Préparation de la Benzoxazolinone à partir de certaines structures bicycliques:	13
II-6	Biosynthèse de la Benzoxazolinone	13
II-7	Réaction de substitution sur l'azote de la benzoxazolinone	17
II-8	Réaction de formation des bases de Mannich avec la Benzoxazolinone	17
II-9	Hydrolyse alcaline de la Benzoxazolinone	17
II-10	Alkylation de la Benzoxazolinone en présence de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	18

II-11	Réaction d'acylation de la Benzoxazolinone	19
II-1	Les voies possibles pour accéder à la méthyl-3Benzoxazolinone.	23
II-2	Synthèse de la méthyl-3Benzoxazolinone	23
II-3	Mécanisme proposé pour la synthèse de la méthyl-3Benzoxazolinone.	24
II-4	Voies d'accès aux Acyl-6Benzoxazolinones	25
II-5	Synthèse de l'acide (Benzoxazolinone-6yl)-4 oxo-4 buten-2oïque.	26
II-6	Mécanisme proposé pour l'obtention de l'acide (Benzoxazolinone-6yl)-4oxo-4 -buten -2oïque.	26

# Sommaire



## SOMMAIRE

Introduction .....	01
--------------------	----

### **Partie (I) : Etude Bibliographique**

#### **Chapitre (I) : Réactions de substitutions électrophiles aromatiques**

I-1) Présentation générale.....	02
I-2) Réactions Friedel-Crafts.....	02
I-2-A) Alkylation de Friedel-Crafts.....	02
I-2-A-1) Mécanisme simplifié d'Alkylation de Friedel-Crafts.....	03
I-2-A-2) inconvénients de cette réaction .....	03
I-2-A-3) Règles de Holleman.....	04
I-2-B) Acylation de Friedel –Crafts.....	04
I-2-B-1) À partir d'un chlorure d'acide.....	05
I-2-B-2) À partir d'un anhydride d'acide.....	05
I-2-B-3) Exemples pratiques de synthèse.....	06
I-2-B-4) Réaction d'acylation intramoléculaire.....	07
I-3) Conclusion.....	09

#### **Chapitre (II) : La benzoxazolinone**

II-1) Description de la Benzoxazolinone.....	10
II-2) Préparation de la Benzoxazolinone .....	10
II-2-a) Voie chimique.....	10
II-2-b) Voie biochimique.....	13

II-3) Relation entre la structure chimique et les propriétés pharmacodynamiques .....	14
II-4) Propriétés chimiques de la Benzoxazolinone.....	16
II-4-1) Substitution à l'azote.....	16
II-4-2) Ouverture du cycle oxazolinonique .....	17
II-4-3) Substitution sur le noyau benzénique.....	17
II-4-3-a) Alkylation de la Benzoxazolinone.....	18
II-4-3-b) Acylation de la Benzoxazolinone .....	18
II-5)- Conclusion.....	21

## **Partie (II) : Résultats & Discussions**

Motivation .....	22
II-1) Synthèse de la methyl- 3 benzoxazolinone.....	23
II-2) préparation des Acyl-6 Benzoxazolinones.....	25

## **Partie (III) : Protocoles Expérimentaux**

Remarques générales.....	28
III-1) Méthyle-3 Benzoxazolinone .....	29
III-2) Acyl -6-Benzoxazolinones .....	30
III-3) Acide (Benzoxazolinone-6yl) -4 oxo-4butyrique.....	32
III-4) Acide (Benzoxazolinone-6yl)-4 oxo -4Buten -2 oïque .....	34
III -5) Acid oxo-4 (methyl-3 Benzoxazolinon -6yl )-4 butyrique.....	36
III 6 Acide oxo 4 (Methyl -3 benzoxazolinon-6yl) -4 butène -2 oïque.....	38
III-7- (carboxy -2 benzoyl) -6 methyl -3 benzoxazolinone.....	40
Conclusion générales .....	42

PREMIERE PARTIE  
Etude Bibliographique

# Introduction générale

## **Introduction**

La Benzoxazolinone et certains nombre de ces dérivés étaient déjà connus à la fin du siècle dernier époque où ils avaient fait l'objet de travaux orientés exclusivement sur l'aspect chimique.

C'est beaucoup plus récemment (vers 1941) que l'attention fut attirée par A. L'ESPAGNOL sur les prospérités pharmacologiques éventuelles de cette série de composés.

De nombreuses études sont consacrées à la préparation des dérivés de la Benzoxazolinone en vue de la recherche de leurs propriétés pharmacodynamiques.

D'autres études ont suscité depuis lors un intérêt énorme et avaient apporté une importante contribution à la connaissance de la Benzoxazolinone tant sur le plan chimique que sur celui de ses propriétés biologiques.

Il nous a alors apparut intéressant d'étudier cette molécule et ses dérivés en particulier les acyl-6Benzoxazolinones surtout qu'ils manifestent tant d'intérêt sur le plan de la chimie médicamenteuse.

Ce manuscrit se décompose en trois parties distinctes:

La première partie, divisée en deux chapitres, Le premier chapitre présente un aperçu général sur les réactions de substitutions électrophiles aromatiques en particulier les réactions de Friedel-Crafts.

Le deuxième chapitre est réservé à la description de la Benzoxazolinone et ses produits de transformation.

La deuxième partie de ce mémoire est consacrée aux travaux personnels décrivant les résultats et discussion sur la préparation et la caractérisation des composés synthétisés.

La troisième partie est réservée à la description des protocoles expérimentaux et des essais que nous avons conduits au cours de ce travail, ainsi que certaines caractéristiques des produits obtenus.

Nous achevons ce travail par une conclusion générale.

# Chapitre (I)

## Réactions de substitutions électrophiles aromatiques

## Réactions de substitutions électrophiles aromatiques

### I-1) Présentation générale

Il s'agit d'une substitution électrophile en série aromatique. La réaction consiste en la substitution d'un atome d'hydrogène du substrat par l'électrophile [1]. Tel est le cas des réactions d'halogénéation, de nitration et de sulfonation ainsi que les réactions d'alkylation et d'acylation. Le mécanisme est quasiment le même pour toutes ces réactions. Ce qui diffère d'une réaction à une autre est la nature de l'électrophile [2].

### I-2) Réactions de Friedel-Crafts

Les réactions de Friedel-Crafts sont des réactions chimiques de type substitution électrophile aromatique au cours desquelles un cycle benzénique est alkylé (substitution d'un atome d'hydrogène par un groupement alkyle) ou acylé (substitution d'un atome d'hydrogène par un groupement acyle). [3].

#### I-2-A) Alkylation de Friedel-Crafts

La réaction chimique catalysée par un acide de Lewis, d'un halogénure d'alkyle R-X, et d'un composé aromatique est appelée **Alkylation de Friedel-Crafts**.

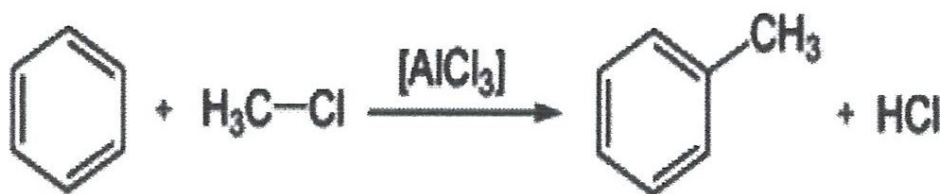


Schéma.I-1: réaction d'alkylation de Friedel-Crafts

Les acides de Lewis les plus utilisés sont : AlX<sub>3</sub> (X = Br, Cl, I), SbF<sub>5</sub>, ZnCl<sub>2</sub>.

### I-2-A-1) Mécanisme simplifié d'Alkylation de Friedel-Crafts

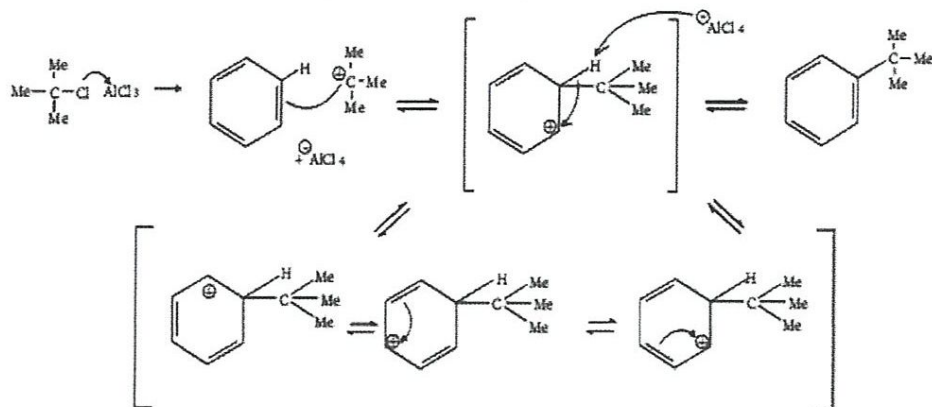


Schéma.I-2: Mécanisme simplifié de la réaction d'alkylation de Friedel Crafts

Le véritable mécanisme ne passe cependant pas par un carbocation mais par une forme où le chlorure d'aluminium se fixe au pied de la liaison C-Cl et n'en part avec le chlore qu'une fois la liaison avec l'aromatique faite [4].

### I-2-A-2) inconvénients de cette réaction [6]:

- le produit est plus nucléophile que le réactif. Il s'ensuit qu'il est très difficile de limiter cette réaction à la substitution d'un seul atome d'hydrogène (H). Pour obtenir une bonne sélectivité, il faut conduire cette réaction pendant de longues heures à basse température ; ou alors passer d'abord par l'acylation suivie de la réduction du produit en alkyle ;
- si l'halogénure de départ comporte au moins 3 carbones, il peut ne pas se retrouver tel que sur le cycle aromatique. On obtiendra un mélange d'isomères.
- la réaction avec un halogénure d'aryle Ar-X (exemple : chlorobenzène) ne se prête pas à cette réaction et ne permet pas d'utiliser cette méthode pour coupler deux cycles aromatiques ;
- les solvants et le catalyseur doivent être séparés du mélange réactionnel, pour être détruits ou recyclés.



### I-2-A-3) Règles de Holleman

L'existence de trois types de dérivés bisubstitués (orto, para et méta), que les deux substituants soient identiques ou différents s'interprète par les règles de Holleman [7].

#### 1<sup>ère</sup> règle

La position du second substituant sur le noyau aromatique ne dépend que de la nature du premier substituant.

#### 2<sup>ème</sup> règle:

Les substituants se répartissent en deux classes : Ortho et para-directeurs puis méta – directeurs.

Les substituants de première classe excepté les halogènes sont des activateurs de substitution, tandis que les substituants de seconde classe sont des désactiveurs de substitution.

**Tableau I 1.** Les deux types de substituants selon la règle de Holleman

	Ortho et para-directeurs	méta- directeurs	
	activateurs	désactivateurs	tous désactivateurs
<b>Forts</b>	-OH, -O <sup>-</sup> , -NH <sub>2</sub>	-F, -Cl	-NO <sub>2</sub> , -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
<b>Moyens</b>	-OR, -OAr, -NR <sub>2</sub> -NHCOR	-Br, -I	-NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> , -SR <sub>2</sub> <sup>+</sup> -CF <sub>3</sub> , -CCl <sub>3</sub> -SO <sub>3</sub> H, -CO <sub>2</sub> H, CO <sub>2</sub> R,
<b>Faibles</b>	-R, -Ar, - CR=CR <sub>2</sub>		CONH <sub>2</sub> , -CHO, - COR, -C≡N

### I-2-B) Acylation de Friedel -Crafts

L'acylation est une réaction analogue à l'alkylation. Il s'agit d'une synthèse de cétone aromatique. Le réactif acylant est souvent un halogénure d'acyle. La réaction nécessite l'utilisation d'un acide de Lewis comme AlCl<sub>3</sub> en tant que catalyseur. Et il convient de

noter ici que le catalyseur est utilisé avec un excès par rapport à la quantité *stoechiométrique*.

Les doublets non liants du carbonyle forment un complexe avec le catalyseur et s'il n'est pas utilisé en excès par rapport au nombre de moles du chlorure d'acide, il sera absent du milieu et l'acylium ne peut pas se former.

Les conditions de la réaction sont similaires à celles de l'alkylation présentée ci-dessus. Contrairement au cas de l'alkylation, il ne peut pas y avoir d'acylations multiples. En effet,

le groupement carbonyle, attracteur d'électrons, désactive le noyau aromatique si bien que le produit de la réaction est moins réactif que le produit initial. L'électrophile peut provenir soit d'un chlorure d'acide soit d'un anhydride d'acide. [8].

### I-2-B-1) À partir d'un chlorure d'acide:

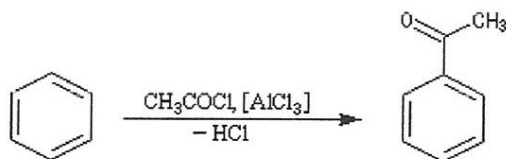


Schéma.I-3: Acylation de Friedel -Crafts à partir d'un chlorure d'acide

### I-2-B-2) À partir d'un anhydride d'acide:

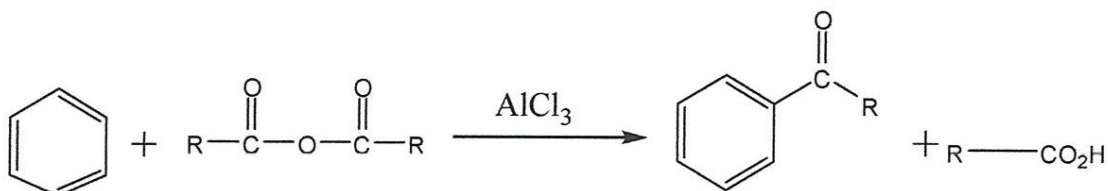
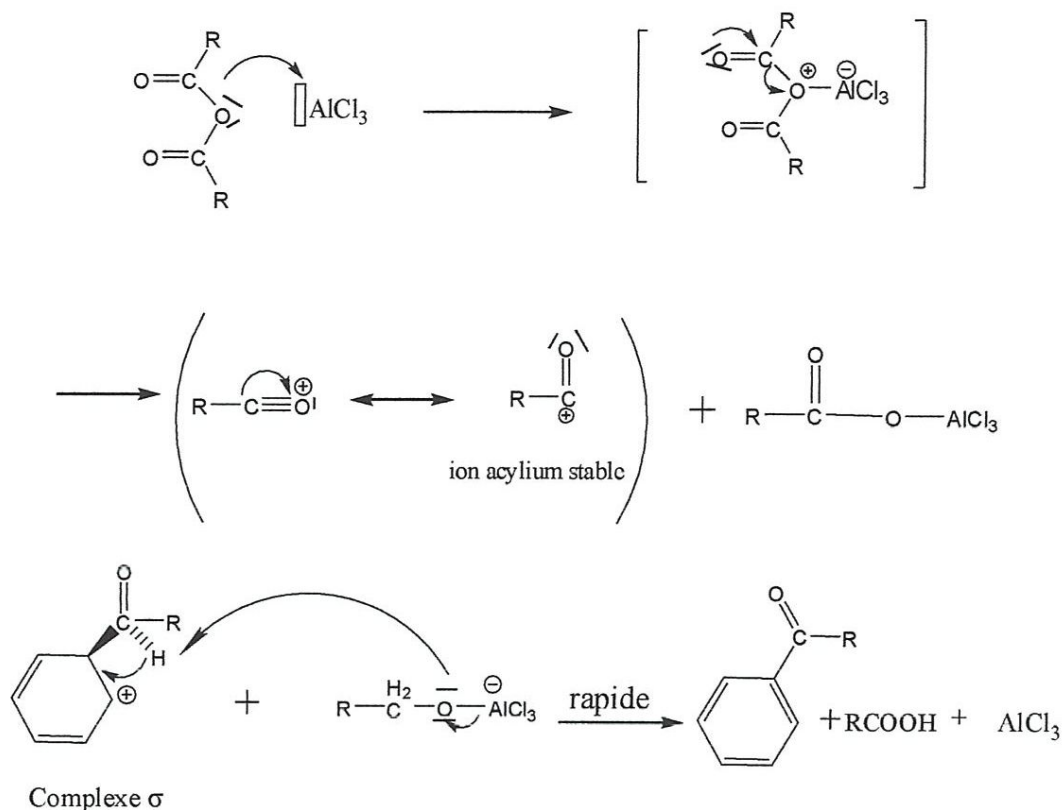


Schéma.I-4: Acylation de Friedel -Crafts à partir d'un anhydride d'acide

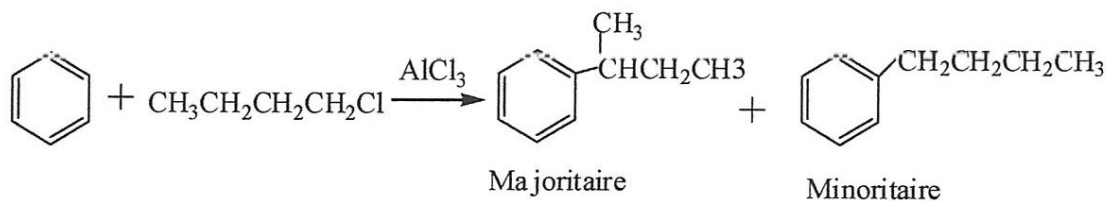
### Mécanisme simplifié



**Schéma.I-5:** Mécanisme simplifié de la réaction d'acylation de Friedel-Crafts à partir d'un anhydride d'acide

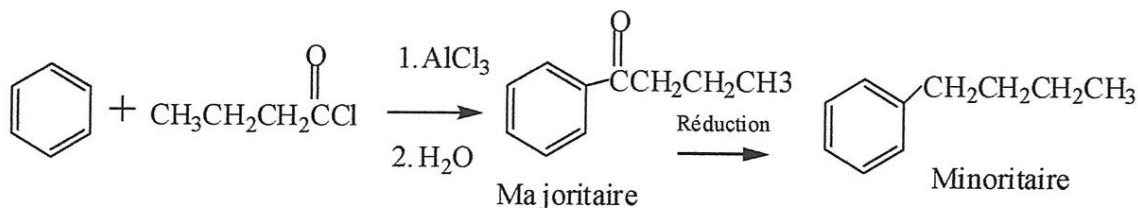
### I-2-B-3) Exemples pratiques de synthèse :

À cause des transpositions des carbocations, il n'est pas possible d'obtenir avec de bons rendements un benzène contenant une chaîne aliphatique linéaire par alkylation de Friedel-Crafts.



**Schéma.I-6 :** alkylation de Friedel-Crafts avec transposition des carbocations menant à des rendements médiocres.

Par contre l'acylation suivie d'une réduction donne de bons résultats[9].

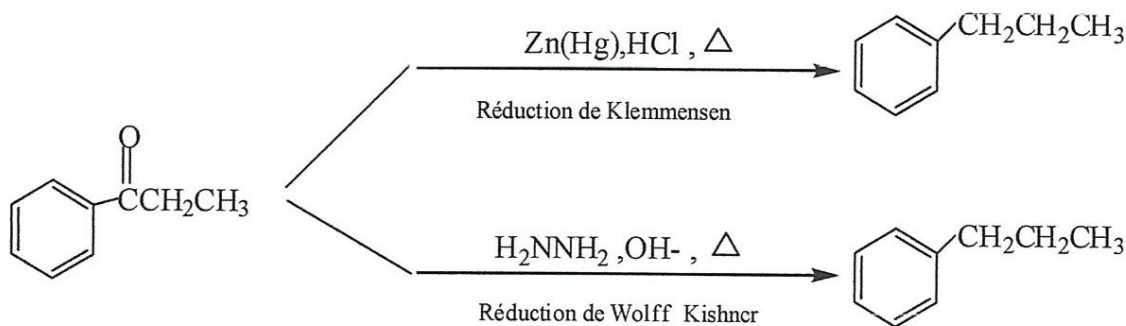


**Schéma.I-7 :** Alkylation via une acylation de Friedel-Crafts

Il existe deux types de réduction:

- La première pouvant avoir lieu en milieu basique. C'est la réduction de Wolff-Kishner utilisant l'hydrazine :  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$  en présence de soude.
- La seconde se déroule en milieu acide. C'est la réduction de Clemmensen. Les réactifs étant un amalgame zinc/mercure en milieu HCl.

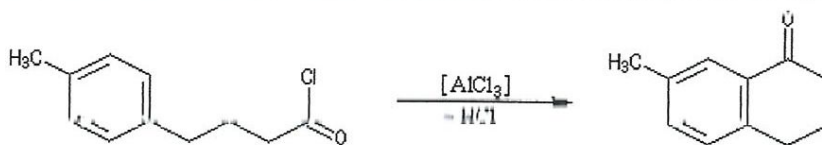
Exemple:



**Schéma.I-8 :** Réduction du groupement carbonyle en groupement méthylène par les méthodes de Clemmensen et de Wolff-Kishner.

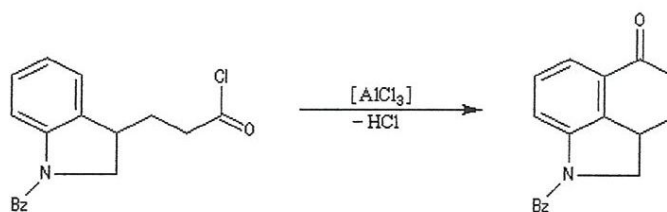
#### I-2-B-4) Réaction d'acylation intramoléculaire

Dans les cas favorables (cycles à 5 ou 6 chaînons), les réactions d'acylation peuvent être mises à profit pour réaliser des cyclisations, comme dans l'exemple suivant[3].



**Schéma.I-9:** Réaction d'acylation intramoléculaire

La réaction ci-dessous est une étape de la synthèse de l'acide lysergique (Woodward 1956) [6].



**Schéma.I-10:** Obtention de l'acide lysergique par une acylation intramoléculaire

**I-3) Conclusion**

L'acylation constitue une voie d'accès aux cétones aromatiques, mais elle constitue aussi une alternative intéressante à la réaction d'alkylation de Friedel et Crafts. La réduction du groupe carbonyle en groupe méthylène étant réalisable assez facilement par différentes méthodes dont les plus classiques sont celles de Clemmensen et de Wolff-Kischner.

## Chapitre (II)

### Benzoxazolinone & produits de transformation

## Benzoxazolinone & produits de transformation

### II-1) Description de la Benzoxazolinone

Découverte en 1978 par « GROENWK [10] ; la Benzoxazolinone est un uréthane cyclique, formé de l'accolement d'un noyau benzénique et d'un ensemble oxazolinonique, elle répond à la formule générale suivante :

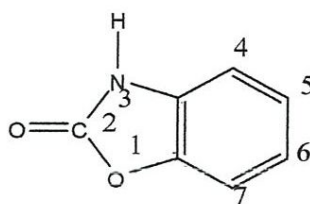


Figure .II-1: Structure générale de la benzoxazolinone

La Benzoxazolinone a déjà fait l'objet de nombreux travaux chimiques et pharmacodynamiques, qui ont démontré son intérêt en chimie médicamenteuses, diverses revues bibliographiques lui ont été consacrées [11, 12,13].

### II-2- Préparation de la Benzoxazolinone :

La Benzoxazolinone est accessible par voie chimique ainsi que par voie biologique.

**II-2-a) Voie chimique :** elle est obtenue par synthèse pour la première fois à partir de l'ortho-hydroxyphényl- uréthane et depuis, elle a été préparée par de nombreuses façons [14].

#### 1) Préparation à partir de l'acide salicyllque :

- a) Le salicylamide traité par l'hypochlorite de sodium conduit à la Benzoxazolinone par le mécanisme du procédé d'Hoffman de dégradation des amides. La formation de l'isocyanate est suivie d'une cyclisation et non d'une hydrolyse en amine.
- b) L'action du chlorure de thionyle sur l'acide salicyl-hydroxamide conduit au même isocyanate que dans le cas précédant (transposition de lossen), puis après cyclisation à la Benzoxazolinone.



c) Le traitement de l'hydracide salicylique par l'acide nitreux, conduit lui aussi à la Benzoxazolinone par l'intermédiaire du même isocyanate (dégradation de Curtius)

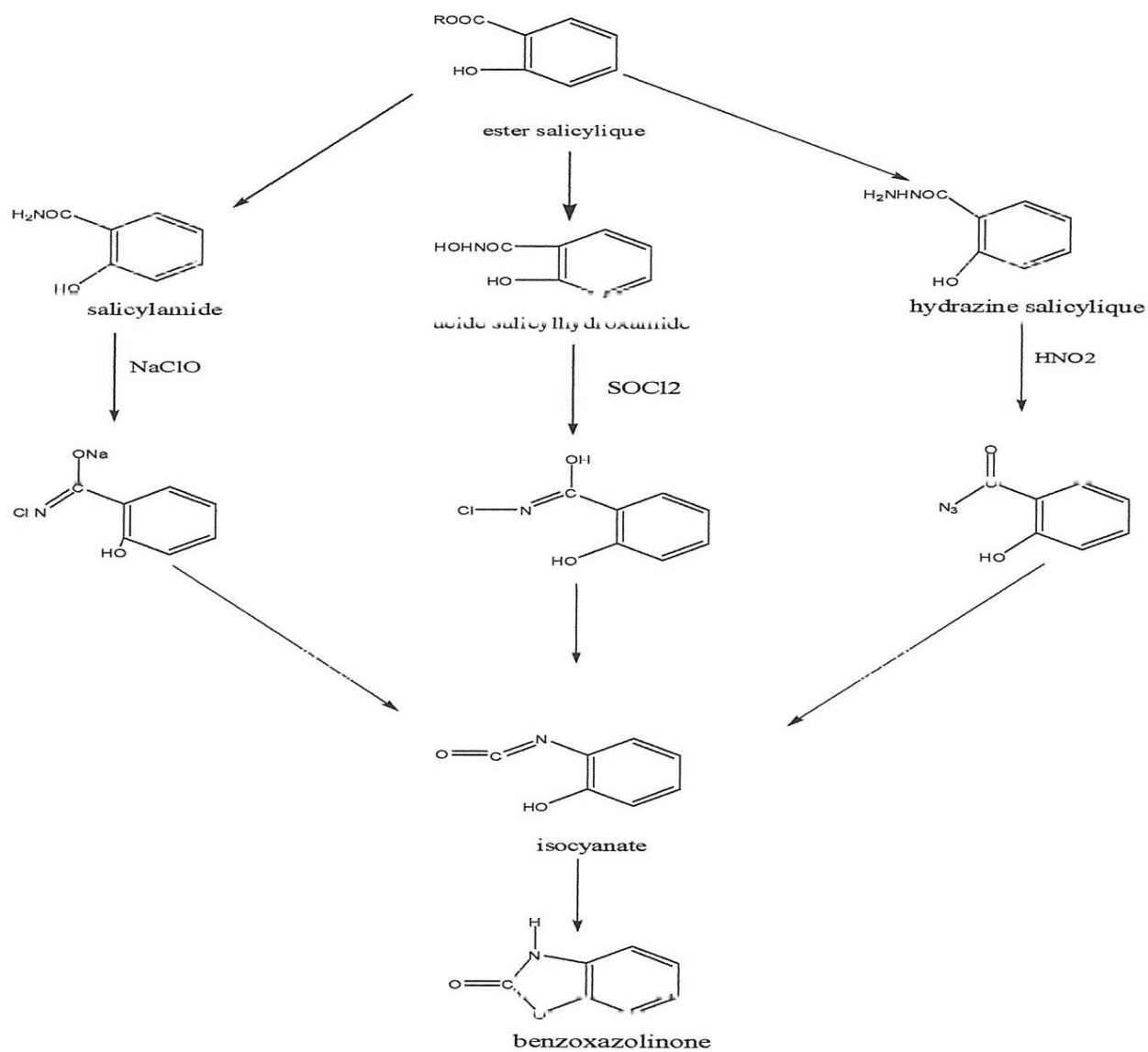


Schéma.II-1:Préparation de la benzoxazolinone à partir des dérivés de l'acide salicylique

## 2) Préparation à partir de l'ortho-amino-phénol:

a) Par fusion avec l'urée: cette préparation a été mise en œuvre à l'échelle industrielle.

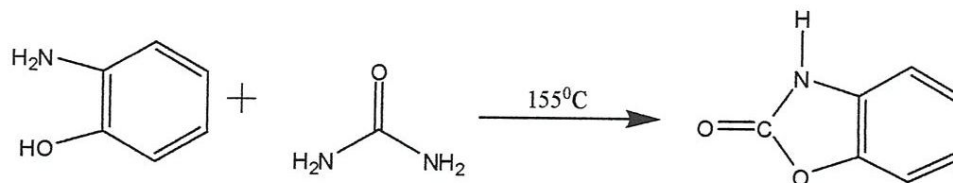


Schéma .II-2: Préparation de la benzoxazolinone par fusion de l'urée avec de l'ortho-amino-phénol

b) Par action du phosgène en milieu alcalin:

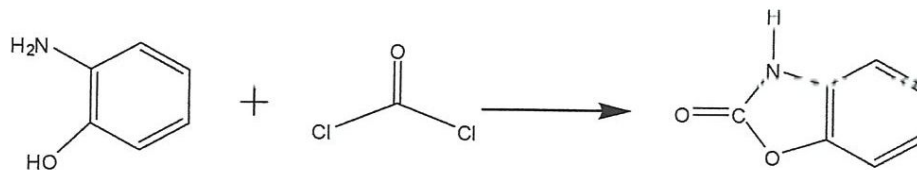


Schéma .II-3: Préparation de la la benzoxazolinone par action du phosgène sur l'ortho-amino-phénol

c) Par action du chloroformiate d'éthyle on obtient intermédiairement un hydroxyphényl-uréthane qui est ensuite cyclisé. C'est le procédé le plus ancien de synthèse de la benzoxazolinone.

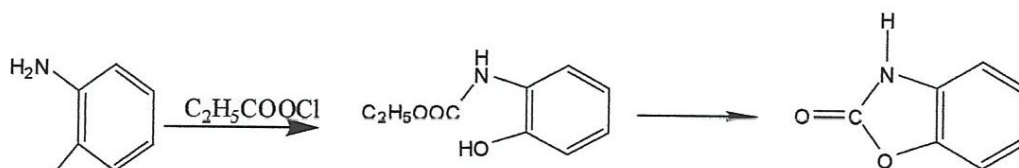
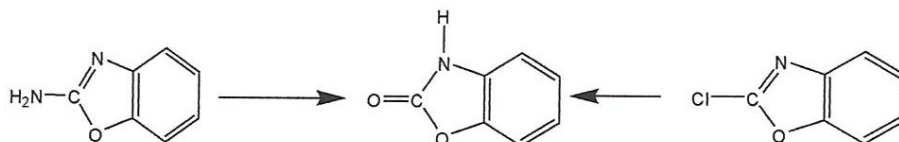


Schéma.II- 4: Préparation de la la benzoxazolinone par action du chloroformiate d'éthyle sur l'ortho-amino-phénol.

### 3) Préparation de la Benzoxazolinone à partir de certaines structures bicycliques:

L'action d'un acide sur l' amino-2 benzoxazole ou traitement par l'eau chaude du chloro-2 benzoxazole conduisent à la Benzoxazolinone.



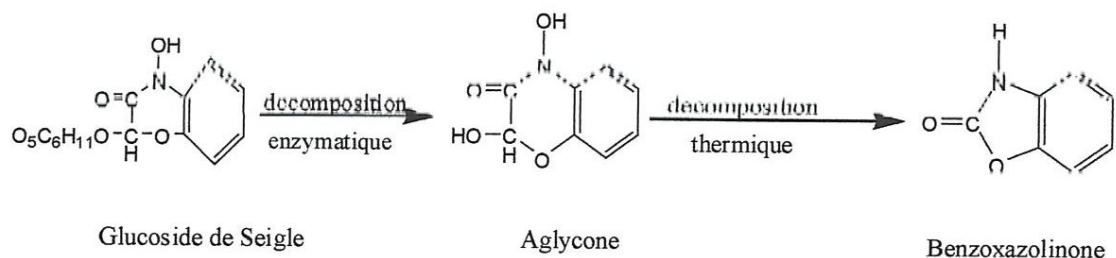
**Schéma .II-5:** Préparation de la Benzoxazolinone à partir de certaines structures bicycliques:

### 4) Extension des méthodes précédentes aux benzoxazolinones substitués:

Les méthodes de préparation de la benzoxazolinone elle-même ont été étendues à la préparation de benzoxazolinone substitués sur le noyau aromatique ou sur l'atome d'azote par l'utilisation d'aminophénols ou de dérivés salicylés eux-mêmes convenablement substitués [15].

#### II-2-b) Voie biochimique :

Scelon VIRTAREN [16], il existait dans certains plantes de seigle, un composé, qui par dégradation donne naissance à la Benzoxazolinone, il s'agirait d'un glucoside dont l'aglycone, libéré par l'action des enzymes est un dérivé benzoxazinique que la chaleur décompose en Benzoxazolinone. Le schéma simplifié de la biosynthèse de la Benzoxazolinone est le suivant



**Schéma.II-6:** Biosynthèse de la Benzoxazolinone

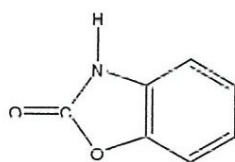
### II-3) Relation entre la structure chimique et les propriétés pharmacodynamiques

Certaines relations entre structure chimique et activité pharmacodynamique connues en chimie pharmaceutique par **QSAR** (Quantitative Structure-Activity Relationships), et qui consistent à rechercher les points communs pouvant exister par exemple au niveau structural, fonctionnel, géométrique...etc, entre les structures moléculaires ayant la même activité, ont servi comme hypothèse dans les recherches des propriétés biologiques de la Benzoxazolinone.

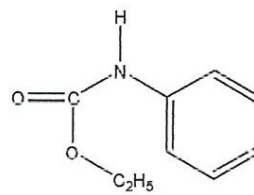
L'intérêt et l'intensité des recherches consacrées à cette molécule se justifient par le fait qu'il s'agit d'une structure biologique. En effet la structure de la Benzoxazolinone existe à l'état naturel dans le règne végétal, plus particulièrement chez les graminées. La Benzoxazolinone elle-même a été isolée de certaines variétés de seigles. Mais c'est surtout la méthoxy-6 Benzoxazolinone qui semble la plus répandue, elle a été identifiée dans le blé, maïs et autres graminées. Elles seraient (Benzoxazolinone et dérivés homologues) responsables de la résistance des graminées à certaines maladies bactériennes et fongiques [17].

Parmi les propriétés pharmacologiques de la Benzoxazolinone, on peut citer les propriétés antiallergiques et anti-inflammatoires, ainsi que les activités sédatives du système nerveux central, antibactériennes, analgésiques, herbicides, insecticides et antifongiques.

a) La particularité structurale qui a attiré initialement l'attention sur la Benzoxazolinone est la présence dans la molécule d'un fragment qui l'apparente aux uréthanes.



Benzoxazolinone



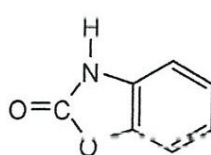
Phenyl urethane

**Figure.II-2** : Analogie structurale entre la benzoxazolinone et les uréthanes

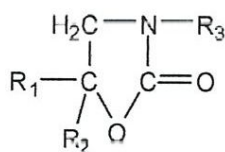
Cette analogie de structure a orienté les premiers travaux pharmacodynamiques vers la recherche de propriétés rencontrées dans la série des uréthanes : propriété hypnotiques, antipyrétiques, analgésiques.....Etc.

b) la Benzoxazolinone est un uréthane cyclique ce que la rapproche des oxazolidinone-diones dont certaines sont utilisées en thérapeutique comme antiépileptique et dont le pouvoir analgésique a été signalé.

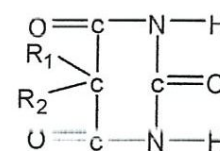
D'autre part le groupement  $-NH-CO-O$  qui existe dans la Benzoxazolinone, et l'ensemble  $NH-CO-NH$ , qui se trouve fréquemment dans les hypnotiques et antiépileptiques (barbituriques, hydantoïnes, ..etc.) sont analogues au titre de la loi de GRIMM (loi de bioisostérie).



BENZOAZOLINONE



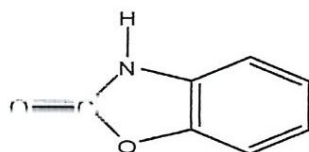
oxazolidine-dione



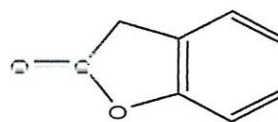
Barbiturique

**Figure.II-3** : Analogie structurale entre la benzoxazolinone, les oxazolidine-diones, les barbituriques et les hydantoïnes.

c) Il existe une similitude structurale entre la Benzoxazolinone et la coumarine, identique à celle qui se retrouve entre le benzène et le pyrrole (remplacement du groupement  $-NH$  par  $-HC=CH-$ ).



Benzoxazolinone

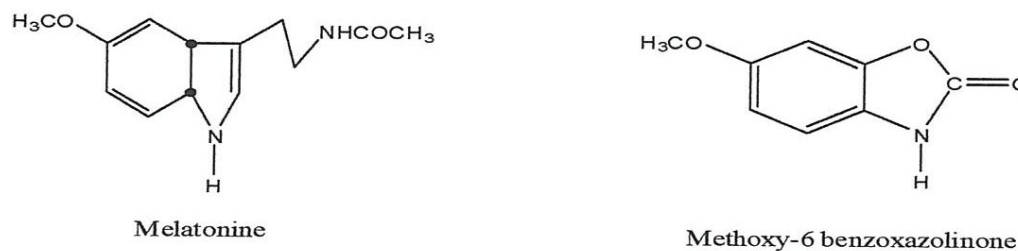


Coumarine

**Figure.II-4**: Similitude structurale entre la Benzoxazolinone et la coumarine

d) L'intérêt pharmacologique de la Benzoxazolinone s'est trouvé considérablement confortée en partie par des publications récentes décrivant la méthoxy-6-

Benzoxazolinone comme analogue de la mélatonine, capable de stimuler la fertilité de divers espèces animales[18].



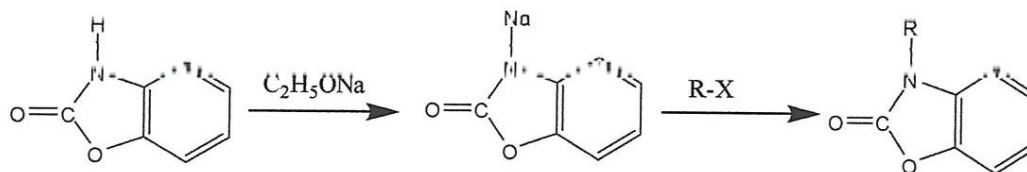
**Figure.II-5 :** Analogie structurale entre la méthoxy-6-benzoxazolinone et la mélatonine.

#### II-4) Propriétés chimiques de la Benzoxazolinone :

Sur le plan chimique, la réactivité de la Benzoxazolinone peut être classée en trois grandes séries de réactions:

##### II-4-1) Substitution à l'azote :

- a) L'atome d'hydrogène porté par l'azote de la Benzoxazolinone (hydrogène labile) est facilement remplacé par un ion sodium sous l'action de l'éthylate de sodium en milieu alcoolique, ou même de soude en solution aqueuse, le dérivé sodé ainsi obtenu constitue l'intermédiaire de synthèse des alkyles -3-Benzoxazolinones.



R-X : est un halogénure d'alkyle

**Schéma.II-7:**Réaction de substitution sur l'azote de la benzoxazolinone

b) La mobilité de l'hydrogène lié à l'azote (hydrogène acide) permet également à la Benzoxazolinone de réagir avec des réactifs variés, citons par exemple la formation des bases de Mannich à partir du formol et les amines secondaires [19]:

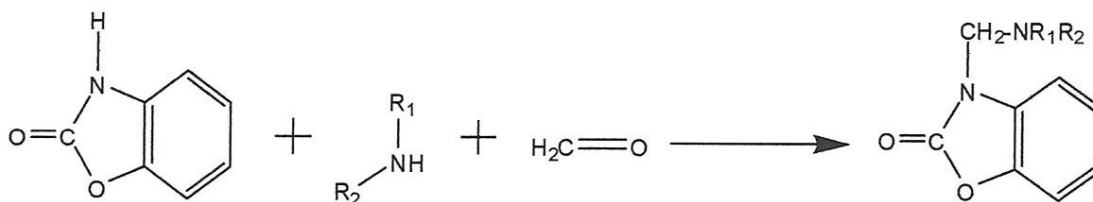


Schéma.II-8: Réaction de formation des bases de Mannich avec la Benzoxazolinone

## II-4-2) Ouverture du cycle oxazolinonique:

### Hydrolyse alcaline et hydrolyse acide :

L'ouverture du cycle oxazolinonique en milieu acide et surtout alcalin conduit à des amino-phénols diversement substitués.

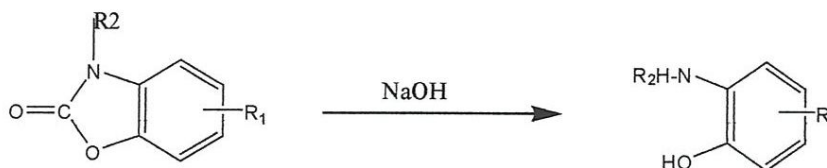


Schéma.II-9: Hydrolyse alcaline de la Benzoxazolinone

## II-4-3) Substitution sur le noyau benzénique :

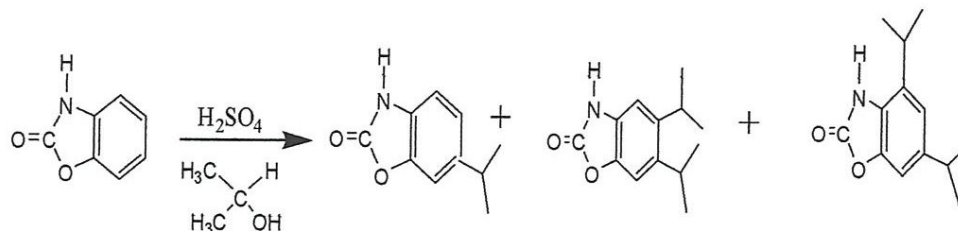
Le comportement général du noyau aromatique de la Benzoxazolinone vis-à-vis des réactifs de substitution électrophiles classiques (agent de nitration, halogénéation, sulfonation, alkylation ... etc.) est connu depuis longtemps.

Cette substitution conduit selon les conditions expérimentales et la nature des réactions, à des dérivés monosubstitués en position 6 et souvent accompagnés de dérivés disubstitués ce qui montre une particulière réactivité du noyau aromatique.

### II-4-3-a) Alkylation de la Benzoxazolinone:

La réaction d'alkylation du noyau benzénique par un alcool en présence d'acide sulfurique a été appliquée à la Benzoxazolinone :

- L'alcool isobutylique conduit à un dérivé monosubstitué en positions 4 et 6 ; avec l'alcool isopropylique, il se forme un dérivé monosubstitué en 6 à côté de deux dérivés disubstitués, l'un en positions 4 et 6, l'autre en 5 et 6.

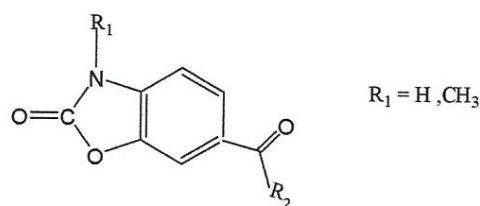


**Schéma.II-10:** Alkylation de la Benzoxazolinone en présence de  $H_2SO_4$

#### II-4-3-b) Acylation de la Benzoxazolinone :

La synthèse de cétones aromatiques, selon Friedel - krafts, consiste en la substitution d'un groupement acyle à l'hydrogène d'un noyau aromatique, cette réaction s'effectue par action d'un agent d'acylation en présence d'un catalyseur. Le chlorure d'aluminium étant le plus souvent employé. Dans certains cas d'autres acides de Lewis et même des acides protoniques sont utilisés. Le catalyseur facilite, à partir du réactif la formation de carbocations (ion carbonium).

L'acylation de la Benzoxazolinone n'a été décrite que beaucoup plus récemment (1973) [20], elle se déroule commodément par l'action d'acides organique utilisés comme agents acylants en présence d'acide phosphorique (P.P.A), qui joue le rôle de solvant et de catalyseur. Ce procédé ne s'est pas révélé général, puisqu'il s'applique uniquement aux acides ou aux chlorures d'acides aliphatiques, aromatiques et aussi à quelques acides hétérocyclique et halogéno-acides qui conduit aux dérivés acyles monosubstitués en position 6.



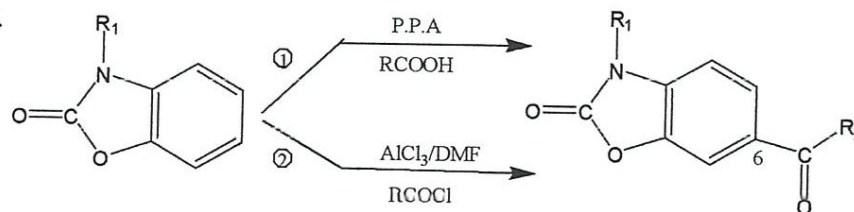
**Figure.II-6:**Structure générale des acyl-6-Benzoxazolinones



Les limites de cette méthode d'acylation ont été remédiées par d'autres conditions utilisant le chlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ )- diméthyle formamide (DMF) et les halogénures d'acides organiques ou leurs anhydrides comme agents acylants [21].

Cette nouvelle méthode avait permis non seulement d'obtenir des acyl-6 - Benzoxazolinones non accessible avec la première méthode utilisant le P.P.A mais également d'améliorer sensiblement les rendements.

Cette méthode est donc plus générale, elle à été appliquée aux dérivés aliphatiques, aromatiques, halogéno- aliphatiques, et surtout aux anhydrides et aux diacides organiques.



**Schéma.II-11:**Réaction d'acylation de la Benzoxazolinone

Les composés obtenus selon cette méthode « ref 4 » se sont révélés dans tout les cas identiques aux produits obtenus dans le P.P.A (même propriétés physico-chimiques et spectrales).

Le choix des agents d'acylation trouve sa justification dans les arguments suivants " orientés par les études pharmacologiques " :

-L'introduction d'un substituant acyl sur le noyau Benzoxazolinone étant en effet susceptible de renforcer le pouvoir hypnotique et neurolipémiant de la molécule fondamentale.

-La substitution par un reste de type acide gras devrait permettre l'obtention de composés lipophiles et améliorer ainsi leur passage au niveau du système nerveux central.

Il est intéressant de remarquer que malgré la grande réactivité de noyau aromatique de la Benzoxazolinone qui est très riche en électrons appartenant à des orbitales " $\pi$ " et " $n$ " ,une tentative d'acylation ou d'une alkylation cyclisante en position 5 de la molécule avec des réactifs tels que les anhydrides d'acides et les halogéno- 3propionyle n'avait pas eu lieu, et que cette cyclisation intramoléculaire ne se produisait pas dans les

conditions expérimentales et que l'on obtient uniquement dans tout les cas des dérivés acyles en position 6 de la molécule, ceci traduit parfaitement l'influence désactivante du groupement carbonyle sur le noyau aromatique de l'ensemble Benzoxazolinone.

## II-5)- Conclusion

Les produits de transformation de la Benzoxazolinone en particulier les acyl-6-Benzoxazolinones représentent une étape importante dans la pharmacomodulation et la chimie de la Benzoxazolinone, Outre leur intérêt pharmacologique propre, les dérivés acyles abtenus constituent des matières premières d'un intérêt considérable sur le plan chimique et pharmacologique. Ils ont donné toute une série de travaux intéressant particulièrement le domaine analgésique, dont certains ont montré une activité supérieur à celle de la morphine.

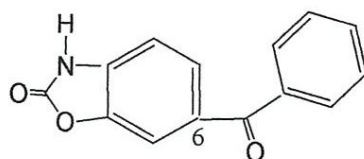
# Deuxième Partie

## Résultats & Discussions

## Motivation

Comme nous l'avons signalé précédemment, la Benzoxazolinone possède une gamme de propriétés pharmacologiques, dont les plus remarquables se situent dans les domaines neurosédatifs et analgésiques. Ces propriétés se trouvent dans la méthyl-3 benzoxazolinone, et sont largement exaltées dans les acyl-6 Benzoxazolinones.

Ainsi la benzoyl-6 Benzoxazolinone (**Figure. II-1**) qui possède une activité intense ( $ED_{50}=7.55 \mu\text{g/Kg}$ ) a été développée jusqu'au stade des essais cliniques [18].

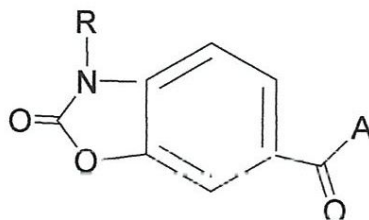


**Figure. II-1:** La benzoyl-6 Benzoxazolinone un candidat potentiel dans le domaine thérapeutique

Ce composé s'est montré dépourvu d'activité anti-inflammatoire et d'une toxicité diminuée, ceci prouve l'intérêt qui s'attache dans cette série à la réaction d'acylation de la Benzoxazolinone.

Compte tenu de cet ensemble de résultats et de l'intérêt accordé à ces produits, nous nous sommes tout naturellement penchés en premier temps à la synthèse de la méthyl-3 Benzoxazolinone. Ensuite, guidés par les principes généraux du « Drug-design » et des relations « structure –activités », nous avons préparé une série d'acyl-6-Benzoxazolinones

répondant à la formule générale suivante :

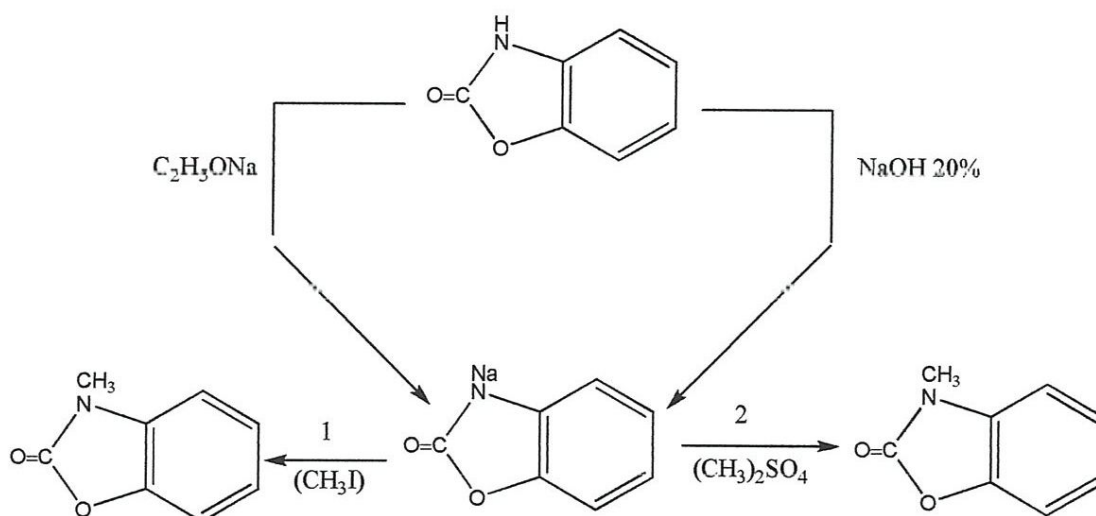


**Figure. II-2:** Structure générale des acyl-6-Benzoxazolinones préparés

Il s'agit d'une série d'acyles différents l'un de l'autre par la nature des groupements A et R. Ces dérivés, en particulier les succinoyles, sont susceptibles de présenter un intérêt dans le domaine pharmacologique. Mais outre leur intérêt pharmacologique propre, les dérivés acylés obtenus constituent des matières premières précieuses, ouvrant l'accès à de nombreux produits dignes d'intérêt en chimie médicamenteuse [17].

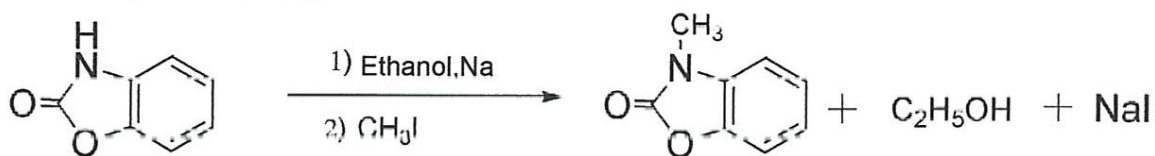
### 1) Synthèse de la méthyl-3 benzoxazolinone

La N-méthyl Benzoxazolinone peut être obtenue à partir de la Benzoxazolinone par Substitution de l'atome d'hydrogène en position -3- par des radicaux variés, la réaction se réalise par action de l'iodure de méthyle sur le dérivé sodé Benzoxazolinonique dans l'éthanol absolu à température ambiante selon le procédé (1) (**Schéma. III-1**). Par ailleurs ce même produit, peut être obtenu par action du sulfate de diméthyle en milieu alcalin à (20 %) selon le procédé (2) présenté sur le même schéma.



**Schéma. II-1:** Les voies possibles pour accéder à la méthyl-3Benzoxazolinone.

Dans notre travail, nous avons préparés ce produit intéressant par action de l'iodure de méthyle sur le dérivé sodé Benzoxazolinonique dans l'éthanol à la température ambiante (**Schéma. II-2**).



**Schéma. II-2:** Synthèse de la méthyl-3Benzoxazolinone

Pour cette réaction, nous avons proposé le mécanisme suivant :

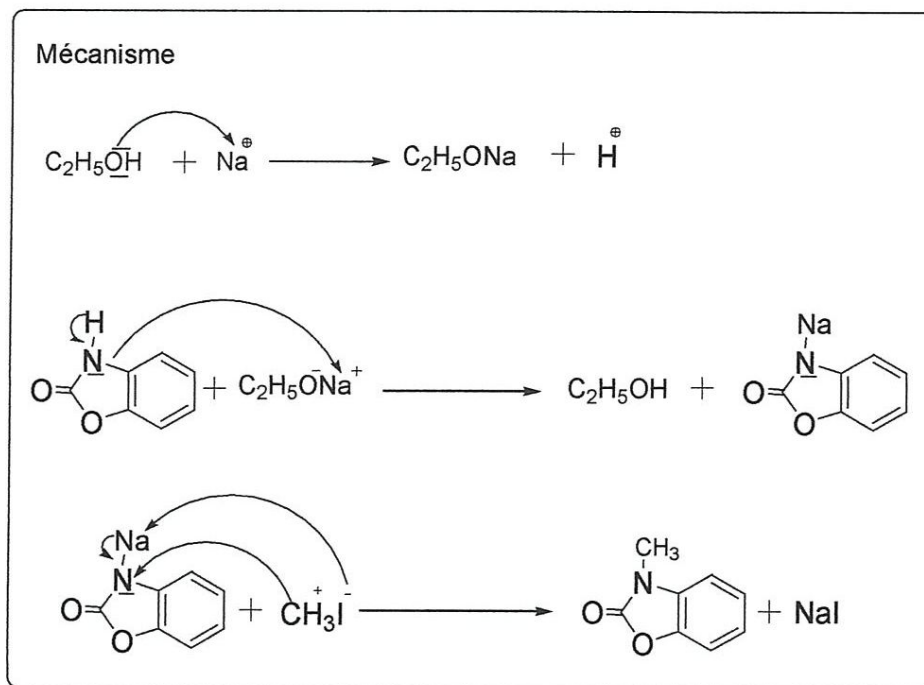


Schéma. II-3: Mécanisme proposé pour la synthèse de la méthyl-3Benzoxazolinone.

Avec cette voie, la méthyl-3 Benzoxazolinone est obtenue avec un excellent rendement.

$$\text{Rendement} = \frac{\text{Masse réelle du produit obtenu}}{\text{Masse théorique du produit}} \times 100$$

- la masse de N-méthyl benzoxazolinone obtenue expérimentalement = 1.98 g
- la masse de ce produit calculé théoriquement = 2.2 g.

$$\longrightarrow \text{Rendement} = 90\%$$

La méthyl-3 Benzoxazolinone présente une odeur comparable à celle de la coumarine, cette dernière présente une similitude structurale avec la Benzoxazolinone, mais il est surprenant que la Benzoxazolinone elle-même est dépourvue d'odeur, de même il existe une analogie dans les actions pharmacologiques entre la coumarine et la méthyl-3 Benzoxazolinone <<propriétés analgésique, hypothermisante, etc.>> [22,23].

Outre ses propriétés odorantes, la méthyl-3Benzoxazolinone possède un point de fusion très bas comparativement à celui de la benzoxazolinone, il se situe à (88,5°C).

Le spectre (IR) de la méthyl-3Benzoxazolinone montre une absorption intense vers  $1740 \text{ cm}^{-1}$

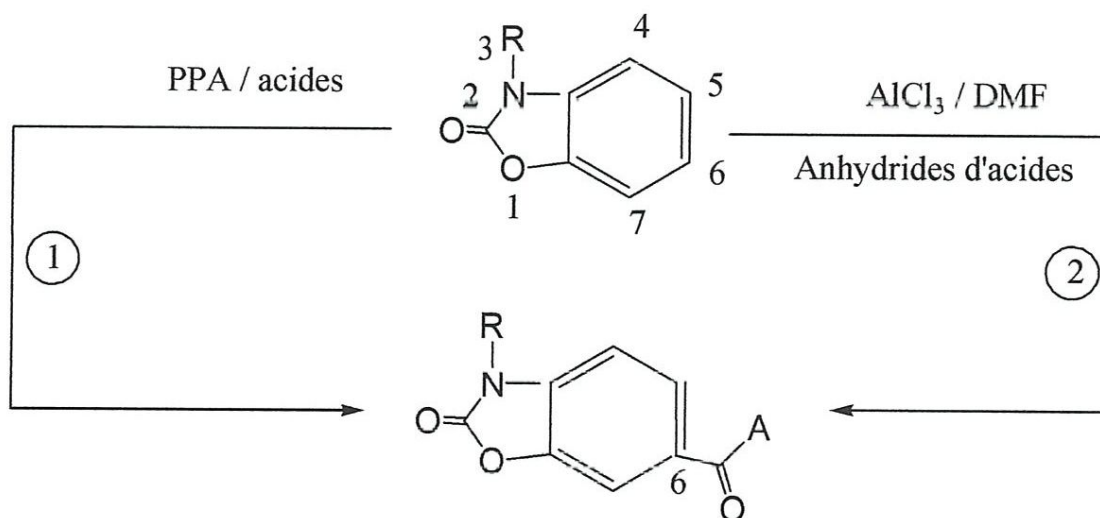
Caractéristique de la vibration C=O du cycle oxazolinonique et une bande intense vers  $1540 \text{ cm}^{-1}$  correspondant à la vibration C=C aromatique et une absorption de(C-H) du groupement méthyle (-CH<sub>3</sub>) vers ( $2940 \text{ cm}^{-1}$  et  $2980 \text{ cm}^{-1}$ ).

## 2) préparation des Acyl-6 Benzoxazolinones

Le comportement général du noyau aromatique de la benzoxazolinone vis à vis des réactions de substitution électrophile (agents de nitration, sulfonation, halogénéation, alkylation...) est connu depuis longtemps. L'existence de dérivés polysubstitués, montre une particulière réactivité du noyau aromatique, sur lequel cependant la première substitution s'effectue toujours en position-6. Par contre la réaction d'acylation n'a été décrite que beaucoup plus récemment ; elle se réalise par action d'acides organiques en présence de l'acide polyphosphorique (P.P.A) utilisé comme solvant et catalyseur. Cette réaction s'applique aux acides aliphatique, aromatiques et arylaliphatiques, et conduit au seuls dérivés monoacylés en position-6-[15] (**Schéma. II-4**). Cependant, ce procédé s'est révélé limité par le fait qu'il n'est pas applicable aux halogéno-acides, aux diacides ni à de nombreux acides hétérocycliques. [14].

Les limites de ce procédé d'acylation de la Benzoxazolinone ont été remédiées par la mise au point de nouvelles conditions expérimentales [15], permettant de préparer les dérivés acylés inaccessibles dans le (P.P.A) avec une nouvelle méthode, cette méthode est générale, elle consiste à utiliser le chlorure d'aluminium-diméthylformamide et les halogénures d'acides organiques ou leurs anhydrides comme agents acylants, elle avait permis non seulement d'obtenir des Acyl-6 Benzoxazolinones non accessibles avec le (P.P.A), mais également d'améliorer sensiblement les rendements.

C'est donc cette voie (**Schéma. II-4**) que nous avons appliquée pour la réalisation de notre travail.



tel que:  $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$  et  $\text{A} = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}, \text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}, \text{C}_6\text{H}_5\text{-COOH}$  : Restes issues des anhydrides acétique, succinique, maléique et phtalique successivement.

**Schéma. II-4:** Voies d'accès aux Acyl-6 Benzoxazolinones

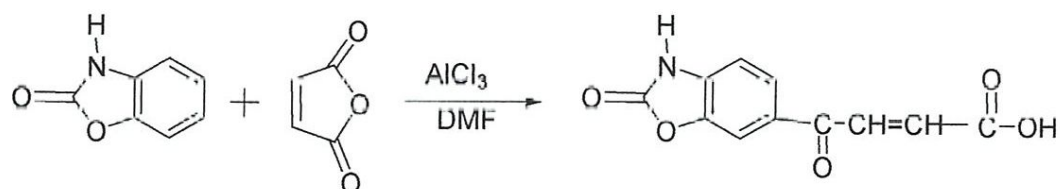


Comme nous l'avons mentionné auparavant, le deuxième volet du travail que nous avons réalisé se rapporte à la préparation de dérivés acylés répondant à la structure générale donnée ci-dessus sur le **Schéma.II-4**.

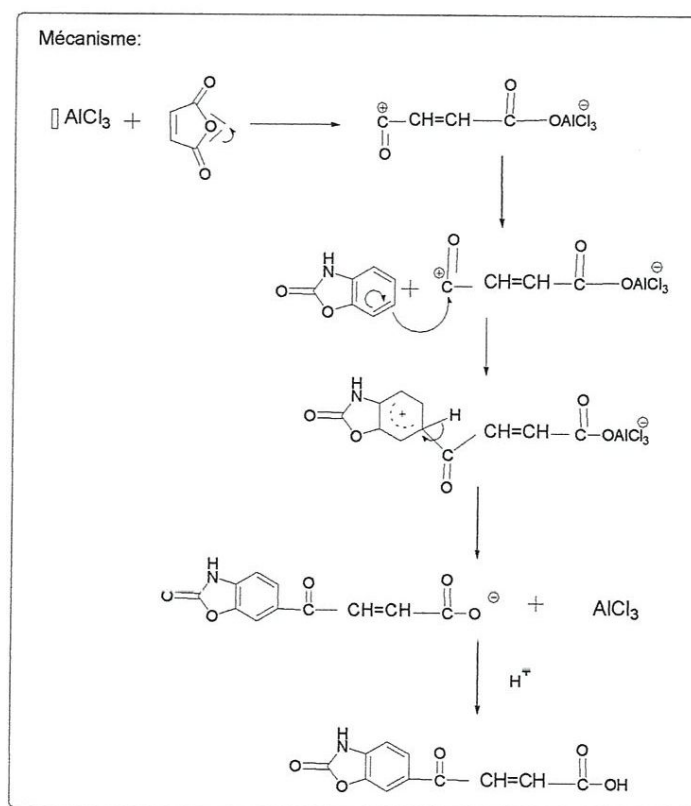
Pour accéder à cette série d'Acyl-6 Benzoxazolinones, nous avons soumis la Benzoxazolinone ou son dérivé N-méthylé à l'action des anhydrides correspondants dans le DMF en présence de  $AlCl_3$  et à la température de  $85\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Exemple: Synthèse de l'acide (Benzoxazolinone-6yl)-4 oxo -4 butén -2oïque.**

L'action de l'anhydride maléique sur la benzoxazolinone à température de  $85\text{ }^\circ\text{C}$  en présence de chlorure d'aluminium/diméthylformamide ( $AlCl_3/DMF$ ), conduit avec un rendement de 74 % au produit acylé en position-6 : l'acide (Benzoxazolinone-6yl)-4 oxo -4 butén -2oïque selon la réaction et le mécanisme présentés ci-dessous :



**Schéma. II-5:** Synthèse de l'acide (Benzoxazolinone-6yl)-4 oxo-4 butén-2oïque.



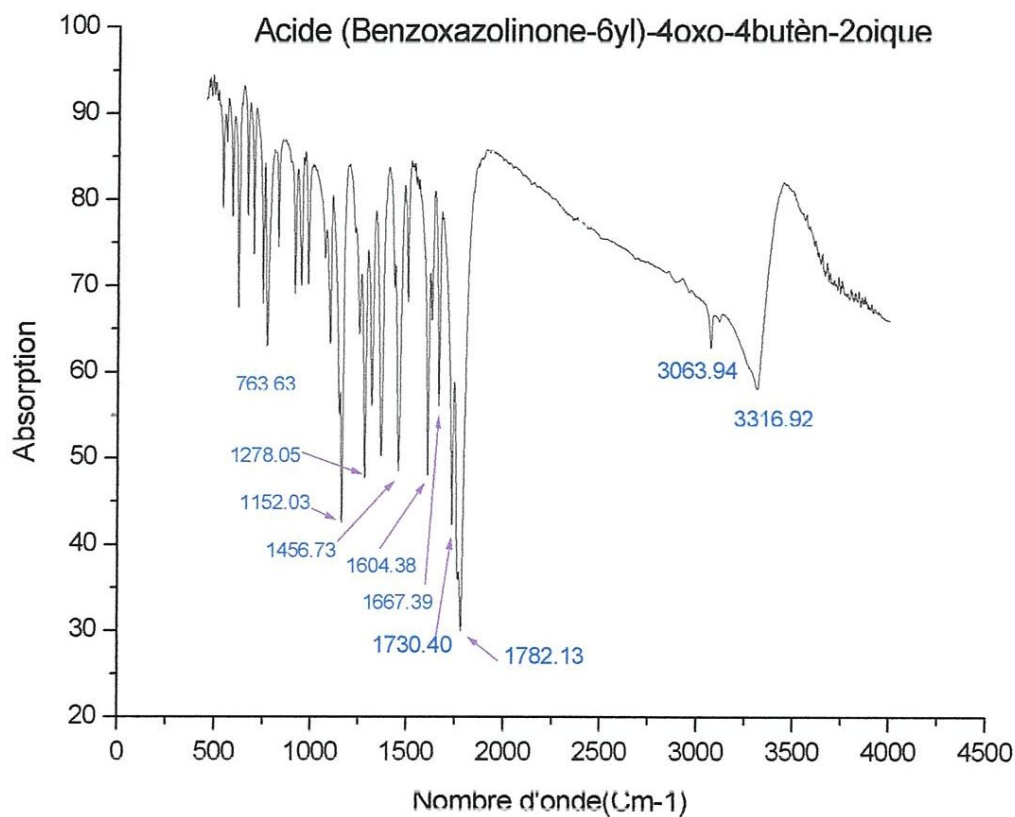
**Schéma. II-6:** Mécanisme proposé pour l'obtention de l'acide (Benzoxazolinone-6yl)-4oxo-4 -butén -2oïque.

Les caractéristiques spectrales (IR), ainsi que les propriétés physiques (couleur, point de fusion,...) nous ont permis de confirmer sa structure.

En effet, le composé obtenu est une poudre jaunâtre, de point de fusion élevé donnant une valeur de 233°C..

En spectrométrie (IR) (**Figure.II-3**), ce produit est caractérisé par deux bandes intenses, l'une vers  $1782.13\text{ cm}^{-1}$ , correspondant aux vibrations du groupement (C=O) du >N-C=O oxazolinonique et l'autre vers  $1730.40\text{ cm}^{-1}$  correspondant aux vibrations du groupement C=O acide; Tandis que vers  $1667.39\text{ cm}^{-1}$  apparaît une bande moins intense correspondant aux vibrations du groupement C=O cétonique.

Vers  $1604.38\text{ cm}^{-1}$  apparaît une bande de vibration caractéristique du groupement C=C aromatique et / ou éthylénique. Sur le même spectre, on constate l'apparition de deux bandes d'absorption, l'une vers  $3063.94\text{ cm}^{-1}$  et l'autre vers  $3316.92\text{ cm}^{-1}$  caractéristiques des groupements C-H aromatique et OH acide successivement.



**Figure .II -3:**Spectre (IR) de l'acide (Benzoxazolinone-6yl)-4oxo-4 buten -2oïque.

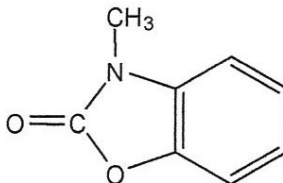
# Troisième Partie

## Protocoles Expérimentaux

### Remarques generales

- Les rendements expérimentaux sont exprimés en pourcentage des produits isolés par rapport à la quantité de matières premières mise en œuvre.
- Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Kofler.
- La pureté des produits a été vérifiée systématiquement par chromatographie sur couche mince support : Gel de silice, référence MERCK.
- Solvant de migration : acétate d'éthyle, cyclohexane,Révélation: Lampe UV( $\lambda = 254-366$  nm)
- Les spectres infra-rouge (IR) ont été réalisés à l'université de Guelma, sur un spectromètre Chimadzu 40 en pastilles de bromure de potassium.

## III-1- Méthyle-3 Benzoxazolinone

**Réactifs :**

Sodium 0.35 g 0.02 mole

Ethanol 50 ml

Benzoxazolinone 2g 0.02 mole

Iodure de méthyle 608ml

**Mode opératoire :**

Dans un ballon rodé de 250 ml contenant 0.35 g de sodium dissout dans 50.0 ml d'éthanol absolu et 2 g de benzoxazolinone , puis goutte à goutte et sous agitation à température ambiante, on ajoute 6.8 ml de  $\text{CH}_3\text{I}$  ( iodure de méthyle ), après 12 heure d'agitation continue , le solvant est chassé par le rotavapeur, ensuite on ajoute ( 30 à 40 ml ) d'eau et on porte le mélange sous agitation pendant 1 heure , le précipité obtenu est essoré, lavé ensuite recristallisé dans l'éthanol-eau (80/10) .

Solvant de recristallisation : éthanol/eau (80 :10)

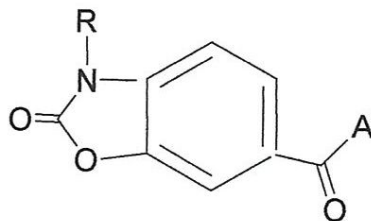
Poids moléculaire  $M=149.15 \text{ g/mol}$  pour  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2$ 

Rendement 90 %

Point de fusion  $88.5^\circ\text{C}$ **Spectrométrie dans l'infra –rouge**

2940-2980	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	(C-H) du -CH <sub>3</sub>
1740	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O Oxazolinonique
1540	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C-C aromatique
1220	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	N-C N-CH <sub>3</sub>

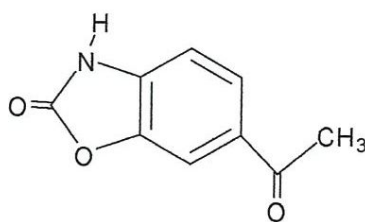
### III-2- Acyl -6-Benzoxazolinones



#### Mode opératoire general :

Dans un ballon rodé de 250 ml contenant ( a mole ) de chlorure d'aluminium , introduire goutte à goutte et sous agitation ( b mole ) de diméthyl formamide (DMF ). Munir le ballon d'un réfrigérant et porter sur un bain d'huile à une température voisine de 45°C introduire (c mole ) de Benzoxazolinone ou de son dérivé N – méthylé et ( d mole ) de chlorure d'acide ou de son anhydride indique ci –après pour chacune préparation . Verser le mélange réactionnel dans une quantité suffisante de glace acidulé , agiter pendant 1h , essorer le précipité formé , laver à l'eau et sécher. Recristalliser dans un solvant convenable.

### III-2- Acetyl-6Benzoxazolinone



#### Réactifs :

Chlorure d'Aluminium	9 g	0.06 mole
Diméthyl formamide	3 ml	
benzoxazolinon	1g	0.007 mole
Anhydride Acétique	1 g	0.007 mole

**Mode opératoire :**

Dans un ballon rodé de 250 ml muni d'un réfrigérant, on met 9g de  $\text{AlCl}_3$  (0.06 mole). on introduit goutte à goutte et sous agitation 3 ml de DMF, et on porte dans un bain d'huile .On chauffe progressivement jusqu'à  $40\text{ }^\circ\text{C}$  et on introduit 1g de Benzoxazolinone, on continue à chauffer jusqu'à  $60\text{ }^\circ\text{C}$  pendant environ 1 heure , après cela , on ajoute au mélange réactionnel 1g d'anhydride maléique et on continue le chauffage jusqu'à  $120\text{ }^\circ\text{C}$  pendant environ 6 heures . On verse le milieu réactionnel dans 10 volumes d'eau contenant de la glace. On essore le précipité et on lave à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat, sécher, soumettre le filtrat à deux extractions par solution chloroformique , filtrer et recristalliser le résidu d'évaporation du chloroforme joint au précipité précédant dans l'éthanol 95%..

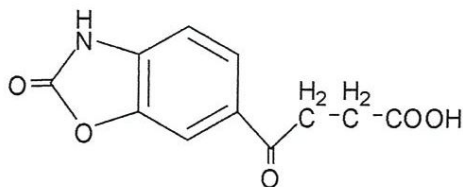
**Résultats d'analyses.**

- |                                   |                             |  |
|-----------------------------------|-----------------------------|--|
| 1. Poids moléculaire              | $M=178, \text{ g/mol}$      | pour $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3$ |
| 2. Solvant de recristallisation : | éthanol-eau (95/5%)         |  |
| 3. Point de fusion                | $228\text{ }^\circ\text{C}$ |  |
| 4. Rendement = 68 %               |                             |  |

**Spectrométrie dans l'infra –rouge**

3150	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	O-H	NH-C=O
1777	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O	>N-C=O
1730	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O	$\text{H}_3\text{C-C=O}$
1595	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C-C	aromatique

### III-3- Acide (Benzoxazolinone-6yl) -4 oxo-4butyrique



#### Reactifs :

Chlorure d'Aluminium	9 g	0.06 mole
Diméthyl formamide	3 ml	
Benzoxazolinon	1g	0.007 mole
Anhydride succinique	1 g	0.007 mole

#### Mode opératoire :

Dans un ballon rodé de 100 ml muni d'un réfrigérant, on met 9g de  $AlCl_3$  (0.06 mole). On introduit goutte à goutte et sous agitation 3 ml de DMF, et on porte dans un bain d'huile. On chauffe progressivement jusqu'à  $40\text{ }^\circ\text{C}$  et on introduit 1g (0.007mole ) de Benzoxazolinon , on continue à chauffer jusqu'à  $60\text{ }^\circ\text{C}$  pendant environ 1 h , après cela , on ajoute au mélange réactionnel 1g (0.007 mole ) d'anhydride succinique et on continue le chauffage jusqu'à  $85\text{ }^\circ\text{C}$  pendant environ 6 h , On verse le milieu réactionnel dans 10 volumes d'eau contenant de la glace. On essore le précipité et on lave à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat, sécher, soumettre le filtrat à deux extractions par le chloroforme, Sur  $CaCl_2$ , sécher la solution chloroformique, filtrer et recristalliser le résidu d'évaporation du chloroforme joint au précipité dans l'éthanol à 95%..

#### Résultats d'analyses.

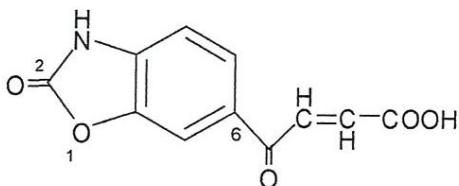
1. Poids moléculaire	$M=235, \text{g/mol}$	pour $C_{11}H_9NO_5$
2. Solvant de recristallisation :	éthanol-cau (95/ 5)	
3. Point de fusion	$220\text{ }^\circ\text{C}$	
4. Rendement	65%	



**Spectrométrie dans l'infra –rouge**

3290	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	O-H	acide
3060	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	N-H	>N-C=O
1740	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O	>N-CO=O
1720	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O	acide
1665	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O	cétonique
1610	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=C	aromatique

### III-4- Acide (Benzoxazolinone-6y1)-4 oxo -4Buten -2 oïque



#### Reactifs :

Chlorure d'Aluminium	9 g	0.07 mole
Diméthylformamide	3 ml	
Benzoxazolinon	1g	0.007 mole
Anhydride maléique	1 g	0.01 mole

#### Mode opératoire:

Dans un ballon rodé de 250 ml muni d'un réfrigérant, on met 9g de  $\text{AlCl}_3$  (0.07 mole). On introduit goutte à goutte et sous agitation 3 ml de DMF, et on porte dans un bain d'huile. On chauffe progressivement jusqu'à  $40^\circ\text{C}$  et on introduit 1g de benzoxazolinone, On continue à chauffer jusqu'à  $60^\circ\text{C}$  pendant environ 1 h, après cela, on ajoute au mélange réactionnel 1g d'anhydride maléique et on continue le chauffage jusqu'à  $80^\circ\text{C}$  pendant environ 1 h, On verse le milieu réactionnel dans 10 volumes d'eau contenant de la glace. On essore le précipité et on lave à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat, sécher, soumettre le filtrat à deux extractions par une solution chloroformique, filtre et recristalliser le résidu d'évaporation du chloroforme joint au précipité précédant dans l'éthanol 95%.

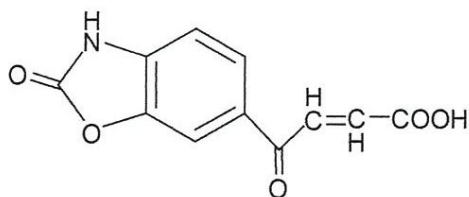
#### Résultats d'analyses.

1. Poids moléculaire	$M=247\text{g/mol}$	pour $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_5$
2. Solvant de recristallisation :	éthanol-eau (5% -95%)	
3. Point de fusion	$233^\circ\text{C}$	
4. Rendement	74.3%	

**Spectrométrie dans l'infra –rouge**

3200	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	O-H	acide
3070	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	N-H	>N-CO=O
1782.13	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O	>N-C=O
1730.40	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O	acide
1667.39	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O	cétonique
1604.38	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=C	aromatique.Ethylénique

### III -5- Acid oxo-4 (methyl-3 Benzoxazolinon -6yl )-4 butyrique



#### Réactifs :

Chlorure d'Aluminium	32.4 g	0.24 mole
Diméthylformamide	9.7 ml	
Méthyl-3 benzoxazolinon	4g	0.03 mole
Anhydride succinique	2.70 g	0.03 mole

#### Mode opératoire :

Dans une fiole rodée de 100ml on met 32.4g (0.24 mole) d'AlCl<sub>3</sub> (chlorure d'Aluminium), on introduit goutte à goutte et sous agitation 9.7 ml de diméthyl formamide (DMF), en menant la fiole d'un réfrigérant à reflux et on porte dans un bain d'huile. on chauffe progressivement jusqu'à 40 °C et on introduit 4g (0.027 mole) de méthyle -3 Benzoxazolinon, on continue à chauffer jusqu'à 60°C, pendant environ une heure. Après cela on ajoute au mélange réactionnel 2.70 g (0.027 mole) d'anhydride succinique. Et on continue le chauffage jusqu'à (85-90°C) pendant environ 5H30mn. On hydrolyse dans de l'eau glacée. On essore le précipité et on soumet le filtrat à deux extraction par le chloroforme. Sur CaCl<sub>2</sub> sécher la solution chloroformique, filtrer, recristalliser le résidu d'évaporation du chloroforme joint au précipité précédent, dans l'éthanol-eau (3 :1).

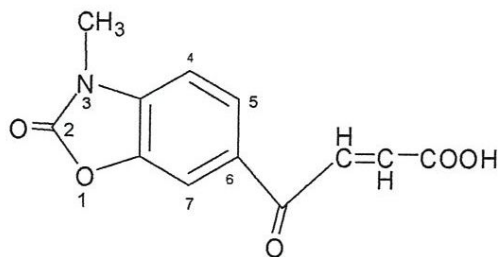
Solvant de recristallisation : éthanol/eau (3 :1)

Poids moléculaire	M-249.277 g/mol	pour C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub>
Rendement	60 %	
Point de fusion	179-180 °C	

**Spectrométrie dans l'infra –rouge**

3300	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	O-H acide
1755	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	N-CO-O-
1730	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O acide
1660	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C =O cétonique
1600	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C= C aromatique

### III-6- Acide oxo- 4 (Méthyl -3 benzoxazolinon-6yl) -4 butène -2 oïque



#### Reactifs :

Chlorure d'Aluminium	6 g	0.04 mole
Diméthylformamide	2 ml	
Benzoxazolinone N-méthylée	0.7g	0.0046 mole
Anhydride maléique	5 g	0.0046 mole

#### Mode opératoire :

Dans un ballon rodé de 100 ml muni d'un réfrigérant, on met 6g (0.04) mole de chlorure d'aluminium ( $AlCl_3$ ). On introduit goutte à goutte et sous agitation 2 ml de diméthylformamide (DMF), et on porte dans un bain d'huile. On chauffe progressivement jusqu'à  $40\text{ }^{\circ}C$  et on introduit 0.7g (0.0046mole) de méthyle-3 benzoxazolinon on continue à chauffer jusqu'à  $60\text{ }^{\circ}C$ , pendant environ 1heure. Après cela, on ajoute au mélange réactionnel 0.5g (0.0046 mole) d'anhydride maléique et on continue le chauffage jusqu'à ( $90\text{ }^{\circ}$ ) pendant environ 6 h. On hydrolyse dans d'eau glacé. On essore le précipité formé et on soumet le filtrat à deux extractions par le chloroforme. Sur  $CaCl_2$ , sécher la solution chloroformique, filtré, recristalliser le résidu d'évaporation du chloroforme joint au précipité, dans l'éthanol -95%.

#### Résultats d'analyses.

1. Poids moléculaire	M=2479g/mol	pour $C_{12}H_9NO_5$
2. Solvant de recristallisation :	éthanol-eau (95%)	
3. Point de fusion	$220\text{ }^{\circ}C$ - $221\text{ }^{\circ}C$	
4. Rendement	65%	

**Spectrométrie dans l'infra –rouge**

3300	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	O-H	acide
1755	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O	<N-CO=O
1730	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O	acide
1660	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O	cétonique
1660	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=C	éthylénique
1600	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=C	aromatique

**Spectrométrie dans l'infra –rouge**

3250	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	O-H acide
1760	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O >N-CO-O
1700	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C=O acide
1640	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C-O cétonique
1620	$\text{Cm}^{-1}$	Vibration	C= C aromatique



# Conclusion générale

## Conclusion

Le travail que nous avons réalisé est dans un thème général orienté essentiellement au domaine de la pharmacochimie de la Benzoxazoline.

La première partie de ce mémoire a fait le point bibliographique sur les réactions de substitutions électrophiles aromatiques en particulier les réactions de Friedel-Crafts, ainsi qu'une description générale de la Benzoxazolinone et ses produits de transformation tant sur le plan chimique que celui de leurs propriétés pharmacologiques.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons commencé tout d'abord par l'indispensable préparation de la méthyl-3-Benzoxzolinone : Cette molécule biologiquement active était en effet avec la Benzoxzolinone les principaux précurseurs que nous avons utilisé pour la réalisation de notre sujet.

Ensuite, Guidés par les principes généraux du « Drug-design » et des relations « structure –activité », nous avons préparé une série d'Acyl-6-Benzoxazolinones, susceptible de présenter un intérêt pharmacologique ; En effet, Outre leur intérêt pharmacologique propre dans les domaines analgésiques et anti-inflammatoire, ces composés constituent des briques de départ essentielles pour la synthèse médicamenteuse.

# Bibliographie

## Références Bibliographiques

- [1] V.POTAPOV, Chimie organique- Edition Mir Moscou, 1981.
- [2] J.Mc.Murry, Chimie organique les grands principes, Dunod, 2000.
- [3] F.A.CAREY, R.J.SUNDBERG, Chimie organique avancée, De Boeck université, 1997.
- [4] P.ARNAUD, Cours de chimie organique-15ème édition, DUNOD, Paris, 1990.
- [5] M.CHAVANNE, A.JULLIEN et G.J.BEAUDOIN, Chimie organique expérimentale, édition BELIN, bibliothèque Nationale du Canada, 1986
- [6] J.MARCH, Advanced organic chemistry, Fourth edition John Wiley & sons, 1992
- [7] A.CAVENDOR, D.JOHNSON et L.STEVENS, Chimie organique, New York, 1985.
- [8] V H.GALONS, Chimie organique, Masson, Paris, 2000.
- [9] A.KIRRMANN, J.CANTACUZENE et P. DUHAMEL, Chimie organique, t<sub>3</sub>, Fonctions complexes, O.P.U, Alger, 1984, pp 43-44, pp 62-65.
- [10] Grenwik, bull.Soc.Chimie(1876) ,25178.
- [11] Ch. Lespagnol et A. Marcinal.lefebvre.La benzoxazolinone et ses dérivés considérés sous l'angle de la chimie thérapeutique, Chim.Ther-(1967), (5) ,395.
- [12] Mairesse G, Boivin JC, Thomas DG, Bermann MC, Bonte JP, Lesieur D (1984) Acta CrystallogrC 40: 1019
- [13] M.STITI, Thèse de Magister en Pharmacochimie, Annaba, 1996
- [14] Bonte JP, Lesieur D, Lespagnol C, Plat M, Cazin JC, Cazin M (1974) Eur J Med Chem 9: 491.
- [15] Aichaoui H, Poupaert JH, Lesieur D, HeÂnichart JP (1992) Bull Soc Chim Belg 101 : 1053.
- [16] A.Marcinal-Le febre, Recherche dans la série des benzoxazolinones, theme de doctorat d'état en pharmacie-Lille-1976.
- [17] Aichaoui H, Poupaert JH, Lesieur D, HeÂnichart JP (1992) Bull Soc Chim Belg 101: 1053
- [18] Aichaoui H., Lesieur D, HeÂnichart JP (1992) J Heterocyclic Chem 29: 171
- [19] Diouf O, Depreux P, Lesieur D, Poupaert JH, Caignard DH (1995) Heterocycles 41: 1219
- [20] J-P.Bonte, benzoxazolinones acylées sur le noyau aromatique, thème de doctorat d'état en pharmacie – Lille- 1973
- [21] Aichaoui H, Poupaert JH, Lesieur D, HeÂnichart JP (1991) Tetrahedron 47: 6649.
- [22] A.Lespagnol, bubet et Mangy .Sure le pouvoir hypnotique de dérivés de la benzoxazolinone .C.R. Soc .biol –lille –(1941), 1225.
- [23] J.Sam, J.L .Valentine, préparation and proprieties of 2- benzoxazolinones.J.Pharm, sci (1969), 58 (9), 1043.