

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

Année 2011

Faculté des sciences
Département de chimie

MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme de Magister

SYTHESE DE NOUVEAUX DERIVES BENZOAZOLINONIQUES
ETUDE STRUCTURALE ET ACTIVITE BIOLOGIQUE

Ecole Doctorale
Option : Chimie Organique

Par : M^{elle} ADJEROUD Yasmina

Directeur de mémoire: Mr. LIACHA Messaoud

Pr. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Devant le jury :

Président : Mr. BOUHEDJA Yacine

Pr. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Examineurs:

Mr. DJEROUROU A.E.Hafid

Pr. Université BADJI Mokhtar-Annaba

M^{me}. BERREDJEM Malika

Pr. Université BADJI Mokhtar-Annaba

Mr. BOULMOKH Ahmed

M.C Université BADJI Mokhtar-Annaba

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEURE DE MEMOIRE

Monsieur le Professeur Messaoud LIACHA

Professeur à l'Université Badji Mokhtar de Annaba

Maitre, Ce présent travail vous doit beaucoup, et nous ne serons jamais assez capables de vous prouver l'étendue de notre gratitude.

Vous nous avez fait bénéficier de votre enseignement prestigieux durant l'année théorique de la Post-graduation Biocatalyse et synthèse Organique, en nous initiant à la Recherche. C'est grâce à vous et à votre direction si efficace et bienveillante, vos aides, que nous avons pu mener à bien ce travail.

Merci énormément pour m'avoir accordé ta confiance, pour ta vénérable sagesse, ton esprit critique et ton expertise scientifique. Vos conseils auront toujours été d'une grande valeur. J'ai apprécié en lui un esprit écoutant, jugeant, enseignant et conseiller.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur BOUHEDJA Yacine

Professeur à l'Université de Badji Mokhtar d'Annaba

Il nous est agréable de vous exprimer ici nous plus vifs remerciements pour l'honneur que vous nous faites en présidant notre jury de magister.

Monsieur le Professeur DJEROUROU A. El hafid

Professeur à l'Université de Badji Mokhtar d'Annaba

Nous sommes particulièrement sensibles à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail.

Il nous est agréable de vous exprimer ici notre reconnaissance pour l'intérêt que vous avez constamment apporté à nos recherches.

M^{elle} le Professeur BERREDJEM Malika

Professeur à l'Université de Badji Mokhtar d'Annaba

Nous sommes très honorés que vous ayez bien voulu accepter de siéger parmi nos juges.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Docteur BOULMOKH Ahmed

Docteur à l'Université Badji Mokhtar d'Annaba

Nous vous remercier de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi nos juges.

Nous avons assurons de notre respectueuse gratitude.

A TOUS NOS MAITRES DE LA PREMIERE ANNEE DE L'ECOULE DOCTORALE.

En déferent hommage et témoignage de notre gratitude pour l'enseignement qu'ils nous ont dispensé.

Je présente mes remerciements les plus sincères à Monsieur le Professeur Abdelhafid DJEROUROU pour sa disponibilité.

Je tiens à remercier aussi Monsieur le professeur AOUF Noureddine et le Docteur BRANES Zidane, dont sur le plan technique et à la réalisation des analyses RMN et activité biologique a été déterminante.

Je remercie M^{eme} Atidel KRAIM BOUDJEDIRE pour sa collaboration, son aide et ses précieux conseils qu'elle ma apportés.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes du laboratoire qui ont contribué à rendre cette année agréable et j'adresse un remerciement tout particulier à BENJEFFAL Hacene et ZEGGAR Mehdi pour leur disponibilité sans limite, leur soutien et leurs encouragements qui m'ont permis de surmonter les difficultés.

*Je tiens aussi à exprimer ma profonde reconnaissance à **CHABANE Hanane** et **GUENDOUZ Safia** pour leur enthousiasme permanent et leurs conseils.*

*Mes remerciements s'adressent également à Messieurs A. Haichour responsable du laboratoire de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire qui nous a aidé pour la réalisation de l'enregistrement des spectres **RMN**.*

J'adresse mes gratitudes à ma famille « mes parents, mes sœurs & mon frère » Pour leur patience, compréhension, encouragement, aide et soutien.

A TOUS CEUX QUI ONT PARTICIPE A L'ELABORATION DE CE MEMOIRE.

A TOUS MES CAMARADES DE LA PROMOTION DE L'ECOLE DOCTORALE .

Résumé :

Le travail présenté dans ce mémoire est consacré à la synthèse et à la fonctionnalisation d'un ensemble de dérivés benzoxazolinoniques susceptible de présenter un intérêt pharmacologique.

Dans une première partie, nous avons développé une méthodologie pour la synthèse et la réactivité d'un certain nombre de dérivés benzoxazolinoniques, ainsi que leurs applications dans la synthèse organique.

Ainsi, la réaction de nitration de la benzoxazolinone et de ses dérivés 3-alkylés conduit avec de bons rendements aux différents 6-nitrobenzoxazolinones souhaités. Une méthodologie simple nous a permis de synthétiser les amines benzoxazolinoniques correspondants désirées, grâce à l'emploi de 3 voies différentes de réduction du groupement nitro en position 6 du noyau aromatique benzoxazolinonique.

Donc, dans une deuxième partie, nous avons entrepris la synthèse des 6-*aminobenzoxazolinones*. La réaction de ces substrats avec différents aldéhydes aromatiques convenablement substitués sur le noyau aromatique, conduit à de nouveaux *imines* benzoxazolinoniques potentiellement actifs comme antibactériens.

Les structures des composés synthétisés ont été élucidées par les différentes méthodes spectroscopiques usuelles **IR**, **¹H-RMN**.

Mots clés : benzoxazolinone, bases de Schiff, antibactériens.

Summary:

The work presented in this paper is devoted to the synthesis and functionalization of a set of derivatives benzoxazolinonic may present a pharmacological interest.

In the first part, we have developed a methodology for the synthesis and reactivity of a number of benzoxazolinonic derivatives and their applications in organic synthesis.

Thus, the nitration reaction of benzoxazolinone and its 3-alkyl derivatives in good yields led to different 6-nitrobenzoxazolinones desired. A simple methodology has enabled us to synthesize the desired of benzoxazolinonic amines through the use of three different ways of reducing the nitro group in position 6 of the benzoxazolinonic aromatic ring.

So, in a second part, we undertook the synthesis of 6-aminobenzoxazolinones. The reaction of these substrates with various aromatic aldehydes appropriately substituted on the aromatic ring, led to new benzoxazolinonic imines potentially active as antibacterial agents.

The structures of synthesized compounds were elucidated by various usual spectroscopic methods: IR, Mass, ¹H-NMR.

Keywords: benzoxazolinone, Schiff bases, antibacterial.

الملخص:

العمل المقدم في هذه المذكرة يتناول التحضير و خلق وظائف لمجموعة مشتقات البنزوكزازولون المستبدلة ذات خاصية فارماكولوجية. في الجزء الأول, قمنا بتطوير منهجية للتحضير و الفعالية لمجموعة مشتقات البنزوكزازولون و تطبيقاتها في التركيب العضوي. و بالتالي, تفاعل نترجة البنزوكزازولون و مشتقاته 3 – ألكيل تعطي مردود جيد لمختلف 6- نيتروبنزوكزازولينون المرجوة. وقد سمحت لنا منهجية بسيطة بصناعة الأمينات البنزوكزازولونيك من خلال استخدام ثلاث طرق مختلفة لإرجاع الوظيفة نيترو في الموضع 6 لنواة البنزوكزازولون العطرية. وذلك , في الجزء الثاني, بدأنا بتحضير 6- أمينو- بنزوكزازولون. تفاعل هذه المتفاعلات مع مختلف الأدهيدات العطرية المستبدلة على النواة العطرية تؤدي إلى امين بنزوكزازولونيك جديدة يحتمل أن تكون فعالة مضادة للجراثيم.

بنية المركبات المتحصل عليها تم التأكد منها بواسطة طرق التحاليل الطيفية المتعددة, الرنين النووي المغناطيسي ($^1\text{H-NMR}$), الأشعة تحت الحمراء (IR).

الكلمات المفتاحية : البنزوكزازولون، قواعد شيف ، مضاد للجراثيم.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	2
------------------------------------	---

CHAPITRE I: RAPPELS SUR LA BENZOXAZOLINONE ET DE SES DERIVES

I. 1. Introduction.....	5
I. 2. Découvert de la benzoxazolinone	5
I. 3. Structure de la de benzoxazolinone.....	5
I. 4. Procédés de préparation de la benzoxazolinone.....	7
I. 4. 1. A partire du 2-aminophynol.....	7
I. 4. 1. A. Utilisation de l'urée.....	7
I. 4. 1. B. Utilisation du chloroformiate d'éthyle.....	7
I. 4. 1. C. Par action du phosgène en milieu basique.....	8
I. 4. 2. Autres méthodes de préparation.....	8
I. 4. 2. A. Préparation à partir de l'acide salicylique.....	8
I. 4. 2. B. Préparation à partir de certaines structures bicycliques.....	9
I. 4. 3. Caractéristiques physico-chimiques de la benzoxazolinone.....	11
I. 5. Propriétés chimiques de la benzoxazolinone.....	11
I. 5. 1. Substitutions sur l'atome d'azote.....	11
I. 5. 2. Substitution sur le noyau benzénique.....	12
I. 5. 3. Ouverture du cycle oxazolinonique.....	14
I. 6. Relations entre la structure chimique et les propriétés pharmacodynamiques.....	16
I. 7. Propriétés thérapeutiques de la benzoxazolinone et de ses dérives.....	17
I. 8. Principales activités biologiques de la benzoxazolinone et de ses dérives.....	18
I. 8. 1. Activité analgésique et anti-inflammatoire.....	18
I. 8. 2. Activité anti-microbienne.....	20
I. 8. 3. Activité anti-convulsante.....	20
I. 8. 4. Activité antagonique.....	20
I. 8. 5. Activité anti-nociceptive.....	21
I. 8. 6. Activité anti-HIV.....	22
I. 8. 7. Activité myeloperoxidase des leucocytes.....	22
I. 9. Conclusion.....	23

CHAPITRE II : RAPPELS SUR LES BASES DE SCHIFF

II. 1. Introduction.....	25
II. 2. Obtention et structure moléculaire.....	25
II. 3. Intérêt thérapeutique des bases de Schiff.....	27
II. 4. Les principales activités biologiques des bases de Schiff.....	28
II. 4. 1. Activité antipaludique.....	28
II. 4. 2. Activité antibactérienne.....	28
II. 4. 3. Activité antifongique.....	29
II. 4. 4. Activité antitumorale.....	29
II. 4. 5. Activité anticancéreuse.....	30
II. 5. Les applications des bases de Schiff.....	30
II. 6. Conclusion.....	31

CHAPITRE III: RESULTATS ET DISCUSSIONS

III. 1. Introduction.....	33
III. 2. Travaux réalisés.....	34
III. 2. 1. Stratégie appliquée à la synthèse des 6-(benzylideneamino)benzo[d]oxazol- 2(3H)-ones.....	34
III. 2. 1. 1. Réaction des 6-aminobenzoxazolinones avec des aldéhydes aromatiques.....	34
III. 2. 1. 2. Réaction des 6-aminobenzoxazolinones avec des aldéhydes salicyliques.....	35
III. 2. 1. 3. Synthèse de la 6-aminobenzoxazolinone.....	36
III. 2. 1. 4. Synthèse des imines (Z)-6-(benzylideneamino)benzo[d]oxazol- 2(3H)-ones.....	38
III. 3. Caractérisation des bases de schiff obtenus.....	39
III. 3. 1. Analyse infrarouge.....	39
III. 3. 2. Analyse ¹ H-RMN.....	39
III. 4. Discussion.....	39
III. 5. Conclusion.....	40

PARTIE EXPERIMENTALE

Remarques générales	42
Synthèse de la benzoxazolinon et de ses dérivés	43
benzoxazolinone	43
N-Alkylbenzoxazolinones.....	43
3-Méthylbenzoxazolinone.....	44
3-Ethylbenzoxazolinone.....	44
3-Propylbenzoxazolinone.....	45
6-Nitrobenzoxazolinone.....	46
3-Méthyl-6-nitrobenzoxazolinone.....	47
3-Ethyl-6-nitrobenzoxazolinone.....	48
3-Propyl-6-nitrobenzoxazolinone.....	48
6-Aminobenzoxazolinone.....	50
3-Méthyl-6-aminobenzoxazolinone.....	51
3-Ethyl-6-aminobenzoxazolinone.....	52
Bases De Schiff (Imines) Benzoxazolinoniques	53
(E)-6-(benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one.....	54
(E)-6-(benzylidenamino)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one	55
(E)-6-(2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one	56
(E)-6-(4-cyanobenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one	57
(E)-6-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one.....	58
(E)-3-methyl-6-(4-nitrobenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one.....	59
Conclusion générale	62
Bibliographie	65
Annexe	72

ABREVIATIONS

AC₂O	Anhydride acétique
BOA	Benzoxazolinone
DES	Diéthylsulfate
DMF	Diméthylformamide
DMS	Diméthylsulfoxyde
Et	Ethyle
Me	Méthyle
Ph	Phényle
THF	Tétrahydrofurane
TEA	Triéthylamine
TMS	Triméthylsilyle
Ar	Aromatique
Cm	Centimètre
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
C	Degré Celsius
δ	Déplacement chimique
Δ	Chauffage
Eq	Equivalents
G	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
IR	Infra Rouge
J	Constante de couplage en RMN
M	Masse molaire
min	Minute
MHz	Méga Hertz

mg	Milligramme
ml	Millilitre
v	Nombres d'ondes
ppm	Parties par million
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique et Nucléaire
T_{am}	Température Ambiante
P_f	Point de fusion

SOMMAIRE DES FIGURES ET DES SCHEMAS

Liste des schémas :

Schéma N°	Nom du schéma	Page N°
Schéma 1	Préparation de la BOA par une réaction de décomposition enzymatique	7
Schéma 2	Préparation de la BOA par l'urée	7
Schéma 3	Préparation de la BOA par le chloroformiate d'éthyl	8
Schéma 4	Préparation de la BOA par action du phosgène	8
Schéma 5	Préparation de la BOA à partir de l'acide salicylique	9
Schéma 6	Préparation de la BOA par action d'un acide sur la 2-aminobenzoxazole ou le traitement par l'eau chaude du 2-chlorobenzoxazole	9
Schéma 7	Préparation de la BOA à partir d'un certaines benzoxazines	9
Schéma 8	Préparation de la BOA par réarrangement de la 3-hydroxybenzisoxazole	10
Schéma 9	Préparation de la BOA par réarrangement de la benzamides	10
Schéma 10	Substitution sur l'atome d'azote	11
Schéma 11	Accès aux dérivés 6-acyl-BOA. Méthodes: (a) RCOOH, PPA, Δ ; (b) RCOCl, AlCl ₃ , DMF	14
Schéma 12	L'action de l'hydrolyse alcaline ou un acide sur la benzoxazolinone	15
Schéma 13	L'action des amines sur la benzoxazolinone	15
Schéma 14	L'acylation sur la position 4 de la benzoxazolinone	15
Schéma 15	Réaction de condensation entre un aldéhyde et une amine	33
Schéma 16	Synthèse des imines par l'aminobenzoxazolinone et le benzaldéhyde	34
Schéma 17	Synthèse des imines par aldéhydes salicyliques et les aldéhydes aromatiques	35
Schéma 18	Synthèse de la benzoxazolinone par l'urée	36
Schéma 19	Synthèse des N-alkyl-6-nitrobenzoxazolinones	37
Schéma 20	Synthèse des N-alkyl-6-aminobenzoxazolinones par le Pd/C	37
Schéma 21	Synthèse des N-alkyl-6-aminobenzoxazolinones par SnCl ₂ .2H ₂ O	37
Schéma 22	Synthèse des imines(Z)-6-(benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ones	38

Liste des Figures :

Figure N°	Nom de la figure	Page N°
Figure 1	2-benzoxazolinone, Oxazolidinedione, Partie commune	5
Figure 2	Benzoxazolinone	6
Figure 3	Dérivés de la benzoxazolinone	6
Figure 4	Transformations possibles sur la position N-3 pour la 2(3H)-Benzoxazolone	12
Figure 5	Benzoxazolinone, Phényluréthane	16
Figure 6	Oxazolidinedione, Barbiturique, Hydantoïne	16
Figure 7	La relation entre la structure chimique de la BOA et les structures de coumarine, benzène et pyrrole	17
Figure 8	Chlorzoxazone	18
Figure 9	6-(4-chlorobenzoyl)-3-((4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)methyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one	19
Figure 10	3-(5-chloro-6-(2-chlorobenzoyl)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl) propanoic acid	19
Figure 11	6-acyl-3-piperazinomethyl-2-benzoxazolinone	19
Figure 12	3-(4-substitutedbenzoylmethyl)-2-benzoxazolinones	20
Figure 13	dérivés de la 2(3H)-Benzoxazolone avec une activité anti- convulsante	20
Figure 14	3-(3-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one	21
Figure 15	Methyl 2-(6-methyl-2-oxobenzo[d] oxazol-3(2H)-yl) acetate	21
Figure 16	4-(5-chloro-2-oxobenzo[d] oxazol-3(2H)-yl) butanoic acide	21
Figure 17	3-(3-(4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)3-oxopropyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one	22
Figure 18	(E)-5-[1-(3,7-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-5-yl)-5-methoxycarbonyl-pent-1-enyl]-2-methoxy-3-methylbenzoïque	22
Figure 19	Dérivé de la benzoxazolinone	22
Figure 20	La structure générale des bases de schiff	26
Figure 21	Exemple des groupes imines	28

INTRODUCTION

GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Le groupe de Pharmaco-Chimie, Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique (LSBO), Faculté des Sciences de l'Université Badji Mokhtar de Annaba, a pour thématique de recherche la préparation, l'étude et le développement de Molécules à visée thérapeutique.

Depuis 2001, le groupe de Pharmaco-Chimie développe un programme de recherche centré sur la synthèse de molécules à base de *Benzoxazolinone*. Cette méthodologie de synthèse, en plus d'être novatrice, est mise en valeur par l'obtention de molécules originales à visée thérapeutique dans les domaines antibactériens, anti-inflammatoires, anti-nociceptives, analgésiques, anticancéreux et sur le Système Nerveux Central (SNC).

Dans le cadre de ce programme de recherche, il m'a été proposé de réaliser un travail en appliquant le concept de pharmacomodulation intitulé : «Synthèse de nouveaux dérivés benzoxazolinoniques : Etude Structurale et Activité Biologique ».

L'étude des systèmes hétérocycliques a connu un développement considérable, dû à la mise en évidence de leurs activités biologiques. L'utilisation de ces composés chimiques dans la synthèse de nouveaux produits biologiquement actifs contribuerait par ailleurs au développement de la recherche et la découverte des nouveaux médicaments.

La benzoxazolinone est parmi une large variété d'hétérocycles étudiés pour développer de nouvelles molécules susceptibles de présenter des propriétés à activité biologiques potentielle.

Il est à noter que, les dérivés de la benzoxazolinone présentent des activités pharmacologiques intéressantes dans plusieurs domaines (antibactériens, analgésiques, anti-inflammatoires, et anticancéreux).

Compte tenu des propriétés pharmacologiques importantes que présentent ces hétérocycles, et dans le but de contribuer au développement de la chimie des benzoxazolinones, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques benzoxazolinoniques à activité biologique potentielle. Les composés ainsi synthétisés, seront ultérieurement évalués pour leurs propriétés antibactériennes.

Les résultats que nous avons obtenus lors de cette étude seront exposés en deux parties principales : *la première partie* se subdivise en 3 principaux chapitres qui sont brièvement décrits ci-après:

Le *premier chapitre* sera consacré aux principales propriétés et activités biologiques de la benzoxazolinone et de ses dérivés, et qui ont fait l'objet de notre étude au cours de ce travail.

Dans le *deuxième chapitre*, nous présenterons un rappel sur les bases de Schiff, ainsi qu'aux principales propriétés physico-chimiques et biologiques.

Dans le *troisième chapitre*, nous présenterons les différentes méthodes de synthèse des produits intermédiaires benzoxazolinoniques nécessaires pour la réalisation de notre travail de recherche, et aux différentes bases de Schiff convenablement substituées en position 6 du noyau aromatique benzoxazolinonique correspondantes souhaitées.

La deuxième partie expose, la méthodologie utilisée pour réaliser ce travail (partie expérimentale).

En **conclusion** de ce travail, nous présenterons un récapitulatif de l'ensemble des travaux effectués, et nous dégagerons les diverses perspectives de recherches, tant au niveau de l'investigation sur l'élargissement de la gamme des réactifs utilisés que sur de nouveaux travaux de pharmacomodulation.

CHAPITRE I

CHAPITRE I : RAPPELS SUR LA BENZOXAZOLINONE ET DE SES DERIVES

I. 1. INTRODUCTION

Durant les dernières années, l'étude des benzoxazolinones a connu un grand développement dû à la mise en évidence de leurs activités pharmacologiques. De même ils se sont avérés d'excellents agents dans plusieurs domaines, conduisant plusieurs chercheurs à entreprendre des recherches dans ce domaine [Lespagnol, 1955; Bonte et al., 1974 ; Mairesse et al., 1984 ; Wang, 2002 ; Chiarotto et al., 2009 ; Sánchez-Moreiras et al., 2010].

Ainsi, il nous a donc paru intéressant de poursuivre les recherches dans ce domaine en examinant la synthèse de nouveaux dérivés de la benzoxazolinone, différemment fonctionnalisés sur le noyau hétérocyclique en position **3** ou sur le carbone en position **6** du noyau aromatique et susceptibles de présenter des activités biologiques potentielles.

En effet, la benzoxazolinone est structurellement liée au 2,4-oxazolidindione (Fig. 1), qui forme le noyau d'un certain nombre de composés présentant des activités biologiques dans de nombreux domaines conduisant à leur large exploitation depuis le 20^{ème} siècle [Close et al., 1949]. Selon ces études, la benzoxazolinone présente un pharmacophore prometteur pour le développement de la recherche en chimie médicinale.

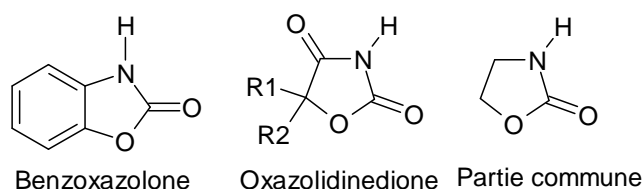


Fig. 1

I. 2. Découverte de la benzoxazolinone

La benzoxazolinone a été obtenue par synthèse pour la première fois en 1876 par GROWENWICK, à partir de l'*o*-hydroxyphenyluréthane [Groenwick et al., 1876]. Depuis cette date, elle a été préparée de plusieurs façons [Marquis et al., Stoermer et al., Sandmeyer et al., 1886 ; Chelmicki et al., 1887 ; Graebe et al., 1902].

I. 3. Structure de la benzoxazolinone

La benzoxazolinone est un composé formé de l'accolement d'un noyau benzénique, et d'un ensemble oxazolinonique (Fig. 2).

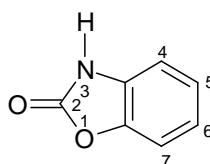


Fig. 2

La benzoxazolinone et un certain nombre de ses dérivés, étaient déjà décrits à la fin du 19^{ème} siècle [Zinner et al., 1969] époque, à laquelle ils avaient fait l'objet de travaux orientés exclusivement sur l'aspect chimique. C'est qu'en 1941 que l'attention fut attirée par A. LESPAGNOL de l'institut de chimie pharmaceutique de Lille, sur les propriétés pharmacologiques de cette série de composés [Lespagnol et al., 1941] (Fig. 3).

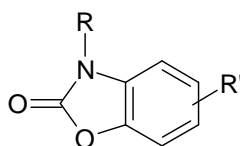


Fig. 3

L'existence des benzoxazolinones dans la nature, est une découverte en relation avec leurs propriétés biologiques et en particulier, pesticides. Il a été signalé, que l'activité des solutions extractives de jeunes plants de maïs contre un insecte, «*la pyrale du maïs*» activité due à une substance qui fut par la suite, isolée et identifiée comme la 6-méthoxybenzoxazolinone [Boshagen et al., 1970 ; Marais et al., 1950 ; Virtanen et al., 1963]. Cette substance a été également trouvée dans les jeunes plants de blé.

Des travaux menés au laboratoire [Kinstle et al., 1969 ; Balaban et al., 1930], ont permis d'isoler la benzoxazolinone elle-même de certaines plantes de seigle, chez lesquels elle inhibe la croissance d'une moisissure «*Fusarium nivale*», et il a été constaté que la résistance du seigle à cette maladie dépend de la présence des benzoxazolinones.

Une étude plus approfondie, a permis de déterminer que ce n'est pas une benzoxazolinone qui se trouve dans la plante intacte ; mais un composé qui par dégradation, lui donne naissance [Lespagnol., 1954 ; Lesieur et al., 1967 ; Advani et al., 1968]. Il s'agirait d'un glucoside dont l'aglycone, libérée par l'action des enzymes (diastases), et un dérivé benzoxazinique, et que la chaleur décompose en benzoxazolinone et acide formique [Wahrloos et Virtanen, 1958 ; Smisman et al., 1957] (schéma 1). Le maïs et le blé ont fourni les dérivés méthoxylés correspondants.

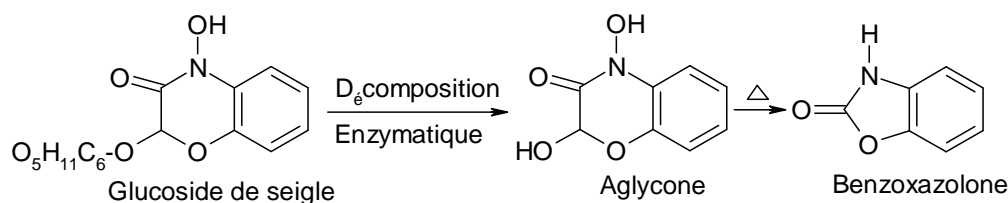


Schéma 1

I. 4. Procédés de préparation de la benzoxazolinone

Notre travail de recherche a commencé par la préparation de la benzoxazolinone. Comme ce produit est assez coûteux, son prix aurait beaucoup limité l'obtention de ses dérivés par synthèse. Nous avons donc choisi de la synthétiser nous-mêmes bien que sa synthèse soit facile, en essayant d'améliorer le rendement des méthodes de synthèse connues.

Il existe, en effet, de nombreux procédés de préparation [Graebe et al., 1902 ; Marquis et al., Stoermer et al., Sandmeyer et al., 1886 ; Chelmicki et al., 1887 ; Clark., 1928]. Tous tiennent compte plus ou moins des paramètres suivants : Nature du solvant, durée du chauffage, température, type d'agent source du groupement carbonyle (urée, carbonyldiimidazole,... etc), afin de préparer quantitativement la benzoxazolinone.

Donc, différentes modalités décrites dans la littérature ont été mise en œuvre, et la première voie consiste à utiliser la 2-Aminophénol comme produit de départ.

I. 4. 1. A partir du 2-aminophénol

I. 4. 1. A. Utilisation de l'urée

L'*o*-aminophénol constitue la matière première de départ de cette voie de synthèse, qui par chauffage en présence de l'urée et du *DMF* conduit à la benzoxazolinone (Schéma 2).

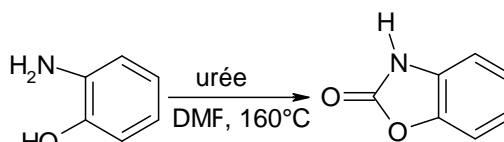


Schéma 2

I. 4. 1. B. Utilisation du chloroformiate d'éthyle

La première étape de cyclisation de l'*o*-aminophénol en benzoxazolinone est réalisée dans le chloroforme, à température ambiante, en présence de chloroformiate d'éthyle et de la triéthylamine qui capte l'acidité formé au cours de la réaction, à ce stade, il se forme de la benzoxazolinone, mais il reste du produit intermédiaire non cyclisé, qui n'a pas été isolé. La

deuxième étape de la réaction consiste à cycliser totalement cet intermédiaire dans le *DMF*, en chauffant à 70°C, et en présence de carbonate de potassium pour fournir la benzoxazolinone souhaité (Schéma 3).

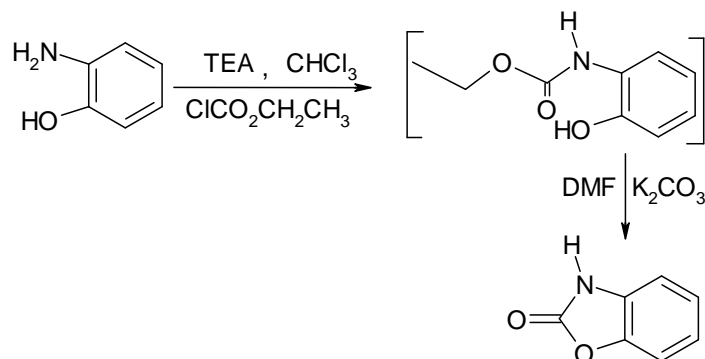


Schéma 3

I. 4. 1. C. Par action du phosgène en milieu basique [Chelmicki, 1887] (Schéma 4)

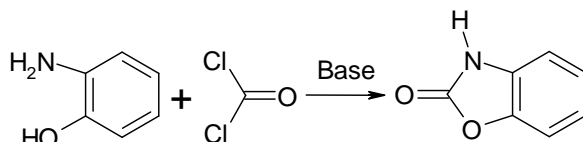


Schéma 4

I. 4. 2. Autres méthodes de préparation

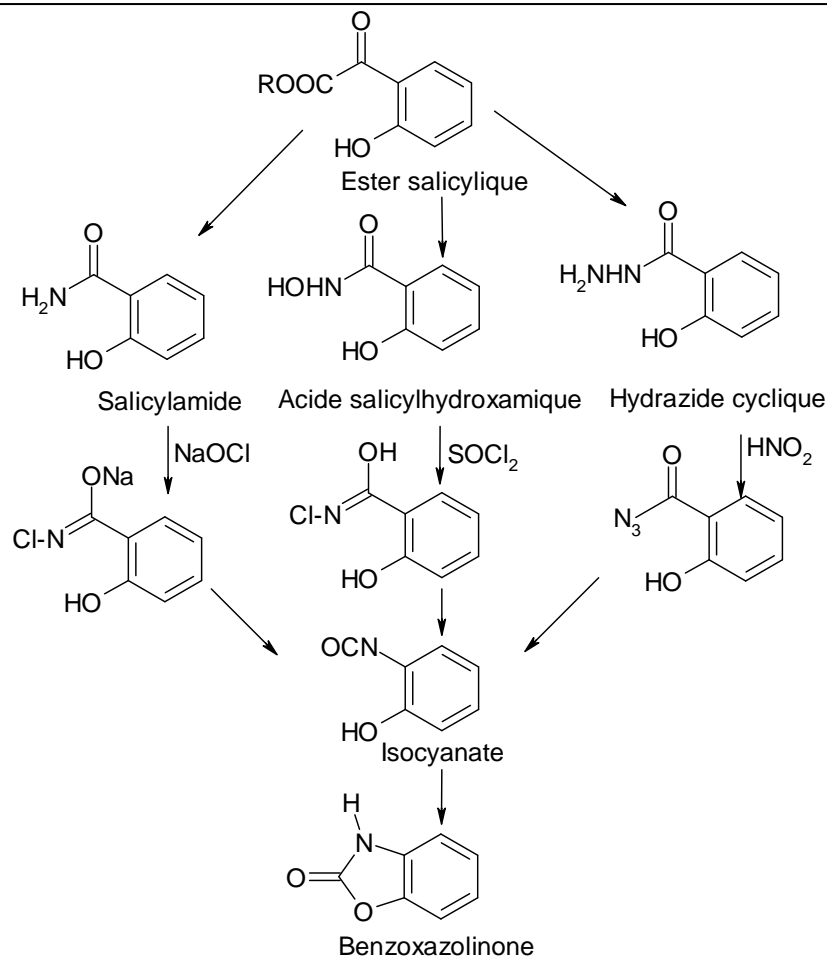
I. 4. 2. A. Préparation à partir de l'acide salicylique

Trois méthodes peuvent être mises en œuvre, elles sont représentées dans le schéma 5.

a) Le salicylamide traité par l'hypochlorite de sodium conduit à la benzoxazolinone par le mécanisme d'*HOFFMAN* de dégradation des amides [Graebe., 1902]. La formation de l'isocyanate est suivie d'une cyclisation et non d'une hydrolyse en amine.

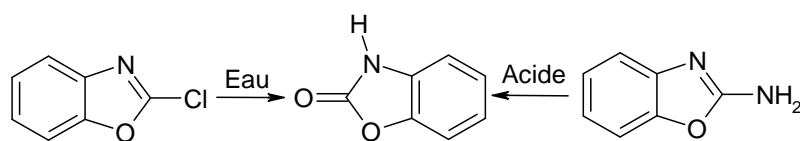
b) L'action du chlorure de thionyle sur l'action salicylhydroxamique conduit au même isocyanate que dans le cas précédent (transposition de *LOSSEN*), puis, après cyclisation, à la benzoxazolinone.

c) Le traitement de l'hydrazide salicylique par l'acide nitreux conduit lui aussi à la benzoxazolinone par l'intermédiaire du même isocyanate (dégradation de *CURTIUS*).

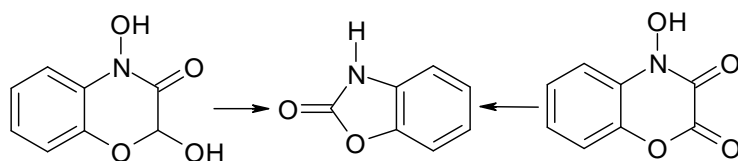


I. 4. 2. B. Préparation à partir de certaines structures bicycliques

L'action d'un acide sur la 2-aminobenzoxazole ou le traitement par l'eau chaude du 2-chlorobenzoxazole conduisent à la benzoxazolinone [Sam et Plampin, 1964 ; Sam et al., 1958] (schéma 6).



Certaines benzoxazines traitées par l'eau bouillante conduisent également à la benzoxazolinone [Honkanen et Virtanen, 1961] (schéma 7).



Kinstle et Dalarge signalent, en 1969, le réarrangement en benzoxazolinone, sous l'effet de la chaleur, de 3-hydroxy-benzisoxazole [Kinstle et Darlage., 1969] (schéma 8).

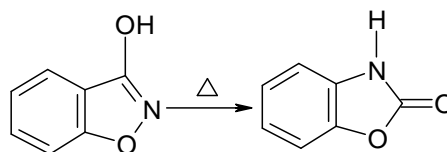


Schéma 8

Boschagen et Geiger ont appliqué ce procédé à la préparation de quelques benzoxazolinones N-acylées [Boschagen et Geiger., 1970].

Signalons enfin que certains auteurs rapportent la formation de benzoxazolinones par oxydation de dérivés quinoléiques [Balaban, 1930 ; Marais, 1950]. En réalité les produits obtenus n'ont pu être identifiés de façons certaines.

Les méthodes précédemment décrites sont les plus générales pour la synthèse de la benzoxazolinone.

Cependant d'autres méthodes ont été employées, mais elles sont moins générales et quelques-unes ont pour rôle principal la synthèse des benzoxazolinones désirées avec un bon rendement. C'est ainsi que, Prakash et ses collaborateurs ont rapporté le réarrangement de plusieurs benzamides avec des rendements variant de 61 à 84% [Prakash et al., 2001]. La réaction est effectuée dans le méthanol avec du KOH et l'iode hypervalent utilisé est le [I,I-bis(acétate)iode]benzène. Dans leurs exemples, les benzamides sont substitués en α du groupement amide avec des alcools ou des amides, ce qui permet la génération de 2-benzoxazolones (X=O) ou de 2-benzimidazolones (X=NR) suite au réarrangement (schéma 9).

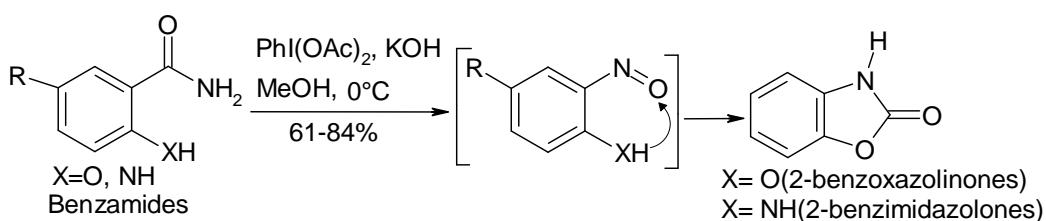


Schéma 9

Les différentes méthodes exposées ont été étendues à la préparation de benzoxazolinone substituées sur le noyau ou sur l'azote par utilisation de matières premières elles-mêmes convenablement substituées.

I. 4. 3. Caractéristiques physico-chimiques de la benzoxazolinone [Wercs. Acros. com]

État physique :	solide
Aspect brun :	clair
Odeur :	sans odeur
<i>pH</i> :	Pas d'information disponible
Point/intervalle d'ébullition :	Pas d'information disponible
Point/intervalle de fusion :	137 - 141°C / 278.6 - 285.8°F
Point d'éclair :	160°C / 320°F
Hydrosolubilité :	soluble dans l'eau chaude
Formule moléculaire:	C ₇ H ₅ NO ₂
Poids moléculaire :	135.12 g/mole

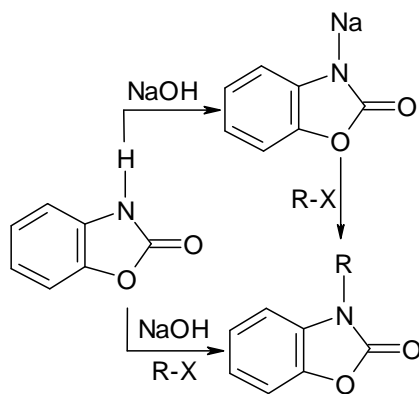
I. 5. PROPRIETES CHIMIQUES DE LA BENZOAZOLINONE

Parmi, les propriétés chimiques de la benzoxazolinone, on distingue essentiellement, les réactions de substitution au niveau de l'atome d'azote, les réactions de substitution sur le noyau aromatique, et les réactions d'ouverture du cycle oxazolinonique.

I. 5. 1. Substitutions sur l'atome d'azote (Fig. 4)

L'atome d'hydrogène porté par l'azote de la benzoxazolinone est facilement remplacé par un métal. La benzoxazolinone sodée s'obtient par action de la soude ou d'alcoolate de sodium.

La benzoxazolinone, en milieu alcalin, ou son dérivé sodé réagissent sur les dérivés halogénés aliphatiques en donnant naissance à des dérivés substitués à l'azote par divers groupement alkylés [Lesieur, 1967] ou osidiques [Advani, 1968] (schéma 10).

**Schéma 10**

L'acylation de la benzoxazolinone au niveau de l'atome d'azote, conduit avec des rendements quantitatifs aux différents 3-acylbenzoxazolinones souhaités [Huseyin et al., 1998].

La mobilité de l'hydrogène lié à l'azote permet également à la benzoxazolinone de réagir avec le formol et les amines secondaires pour former des bases de Mannich [Zinner et al., 1956].

L'action de l'acide *o*-hydroxylamine-sulfonique conduit 3-amino-benzoxazolinone [Atkinson et Rees, 1967].

Enfin, la cyanoéthylolation a été réalisée par l'action du nitrile acrylique sur la benzoxazolinone et a permis l'accès aux dérivés *N*-propanoïques [Zinner et al., 1966 ; Lesieur, 1967].

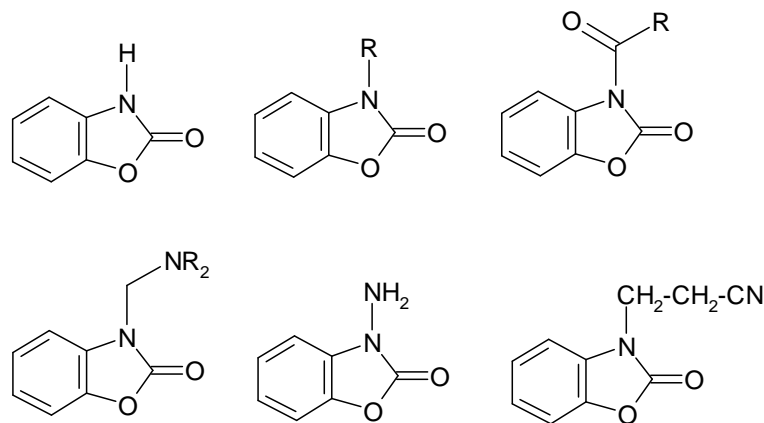


Fig. 4.

I. 5. 2. Substitution sur le noyau benzénique

Dans les réactions de substitution sur le noyau aromatique de la benzoxazolinone, la position **6** est privilégiée, l'action *ortho-para* directrice du groupement azoté $-NH-CO-$, domine celle du substituant oxygéné $-O-CO-$ [Lespagnol, 1955].

Les réactions d'halogénéation, nitration, sulfonation, et de chlorosulfonation de la benzoxazolinone conduisent toutes à dérivés monosubstitués en position **6**; c'est-à-dire en para de l'atome d'azote. Il en est de même, lorsque cet atome porte des substituant alkylés [Jacoby, 1888]. On signale dans ce cas, que la modification des conditions de réaction, permet dans certains cas, d'obtenir des dérivés disubstitués et même des dérivés trisubstitués [Zinner et al., 1969].

La réaction d'alkylation du noyau benzénique par un alcool en présence d'acide sulfurique concentré a été appliquée à la benzoxazolinone. L'alcool isobutylique conduit à un dérivé monosubstitué en position **6** et à un dérivé disubstitué en position **4**, et **6**. Avec l'alcool isopropylique, il se forme un dérivé monosubstitué en position **6** à coté de deux dérivés disubstitués l'un en position **4**, et **6**, l'autre en position **5**, et **6**. Enfin, l'alcool isoamylique conduit à un dérivé monosubstitué, la position du substituant n'a pas été déterminée.

La réaction d'acylation du noyau aromatique de la benzoxazolinone mise au point dans le laboratoire par [Bonte et al., 1974], conduit avec de bons rendements à des dérivés monoacylés en position **6**, qui possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. En particulier la 6-benzoylbenzoxazolinone présente des propriétés analgésiques remarquables, et son profil pharmacologique s'apparente à celui de la *glafénine*, avec l'avantage d'une toxicité nettement inférieure. Ce produit a été développé jusqu'au stade des essais cliniques par un partenaire industriel.

Outre leur intérêt pharmacologique, les 6-acybenzoxazolinones constituent des matières premières ouvrant l'accès à de nombreuses structures à potentialités médicamenteuses.

Comme nous l'avons signalé précédemment, la réaction d'acylation n'a été décrite qu'en 1973. Elle se réalise par action d'un acide organique, en présence de l'acide polyphosphorique (*P.P.A*), qui joue le rôle du solvant et catalyseur.

Ce protocole s'applique aux acides aliphatiques et aromatiques, et conduits au seul dérivé monoacylé en position **6** [Bonte, 1973].

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.

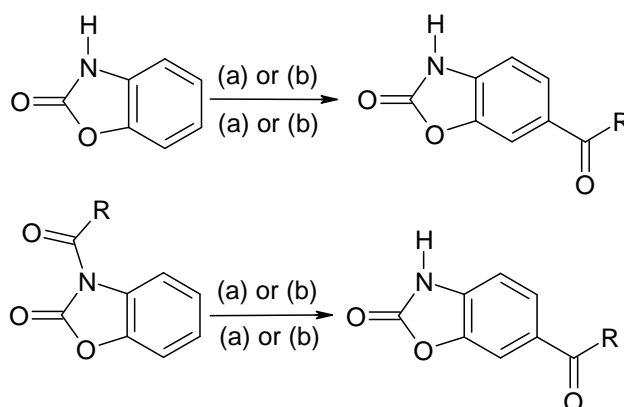
Les limites de ce procédé d'acylation de la benzoxazolinone ont été remédiées par la mise au point de nouvelles conditions expérimentales en 1991 [Aichaoui et al., 1991], permettant de préparer les dérivés acylés inaccessible dans le cas du *P.P.A*.

Cette nouvelle méthode est générale, elle consiste à utiliser le complexe, chlorure d'aluminium anhydre-diméthylformamide (*AlCl₃-DMF*) comme catalyseur et solvant, et les halogénures d'acide organiques, ou leurs anhydrides comme agents acylants, elle exige l'utilisation d'un large excès du catalyseur (jusqu'à 11 équivalents), elle a permis non

seulement d'obtenir les 6-acylbenzoxazolinones non accessibles dans le cas du P.P.A, mais également d'améliorer sensiblement les rendements (Schéma 11).

Une autre méthode méthodes décrites dans la littérature, utilise le catalyseur $AlCl_3$ dans le *DMF* pour préparer les différents acylbenzoxazolinones en deux étapes, dans le but d'optimiser leurs conditions de préparation, et l'étude de la réaction de transposition des *N*-acylbenzoxazolinones selon la réaction de transposition de *Fries* a été exploitée pour la préparation des 6-acylbenzoxazolinones. Les dérivés *N*-acyl-BOA peuvent être réarrangés à haute température ($160^\circ C$) dans les conditions de la réaction de transposition de *Fries* en présence de $AlCl_3$, pour conduire aux dérivés 6-acyl-BOA souhaités (Schéma 11).

Il semble, cependant, que cette réaction se déroule par un processus électrophile probablement intermoléculaire [Ucar et al., 1998]. Dans un premier stade, il s'établit un complexe de coordination entre l'acide aprotique et le dérivé *N*-acylé. Par chauffage, ce dernier se scinde en un reste benzothiazolinonique anionique et un carbocation. Le carbocation ainsi formé se dirige vers la position para du groupement *-N-CO-*. Ce protocole expérimental conduit au seul dérivé monoacylé en position 6 (Schéma 11).



Méthodes: (a) RCOOH, PPA, Δ ; (b) RCOCl, $AlCl_3$, DMF

Schéma 11

I. 5. 3. Ouverture du cycle oxazolinonique

a) Hydrolyse alcaline et Hydrolyse acide [Bonte, 1973]

Concernant l'ouverture du cycle oxazolinonique, l'hydrolyse alcaline [Beech, 1948] ou acide [Lespagnol et al., 1971] des benzoxazolinones, conduit à des aminophenols diversement substitués (Schéma 12).

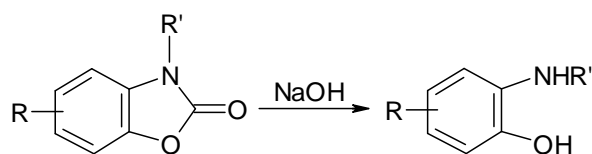
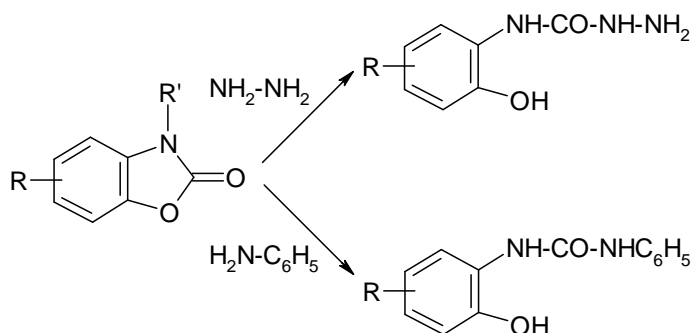


Schéma 12

b) Action des amines

L'action de l'hydrazine [Bower et Stephens, 1951] ou de l'aniline [Young et Dunstan,



1908] ouvre le cycle oxazolinonique (schéma 13).

Schéma 13

Les dérivés BOA étant assez stables en milieu acide, ils sont par contre rapidement hydrolysés en milieu alcalin, conduisant aux produits d'ouverture du noyau hétérocycliques benzoxazolinonique, tel que les 2-aminophénols [Bower et al., 1951 ; Mustafa et al., 1955]. Ces 2-aminophénols BOA peuvent être acylés en position 4. La cyclisation ultérieure de ces 2-aminophénols hétérocycliques BOA donne les dérivés 5-acyl-BOA [Lesieur et al., 1989], inaccessibles autrement [Lesieur et al., 1989]. L'extension des dérivés BOA en benzoxazinones peut être effectuée via les mêmes 2-aminophénols (Schéma 14).

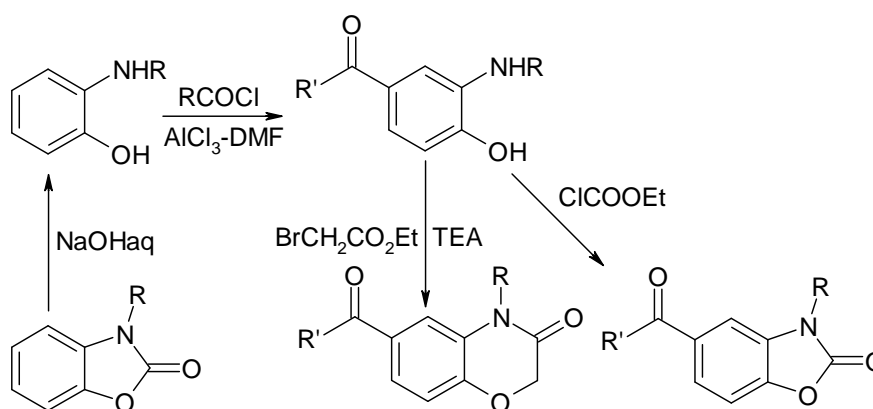


Schéma 14

I. 6. RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE CHIMIQUE ET LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Certaines relations entre structure chimique et activités pharmacodynamiques ont servi d'hypothèse dans la recherche des propriétés biologiques de la benzoxazolinone.

La particularité structurale qui a attiré initialement l'action sur la benzoxazolinone est la présence, dans la molécule, d'un fragment qui l'apparente aux uréthanes (Fig. 5).

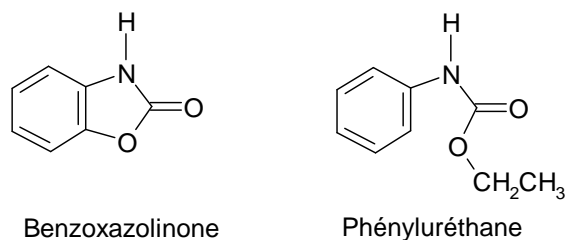


Fig. 5

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

La benzoxazolinone est un uréthane cyclique, ce qui le rapproche des oxazolidinediones dont certaines sont utilisées en thérapeutique comme antiépileptiques et dont le pouvoir analgésique a été signalé (Fig. 6).

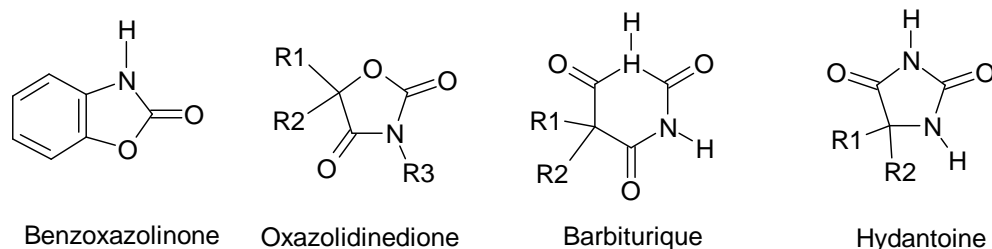


Fig. 6

D'autre part, le groupement $-NH-CO-O-$, qui existe dans la benzoxazolinone, et l'ensemble $-NH-CO-NH-$, qui se retrouve fréquemment dans les hypnotiques et antiépileptiques (barbituriques, hydantoïnes).

Il existe enfin une similitude structurale entre la benzoxazolinone et la coumarine, identique à celle que l'on retrouve entre le benzène et pyrrole (remplacement du groupe $-NH-$ par $-HC=CH-$) (Fig. 7).

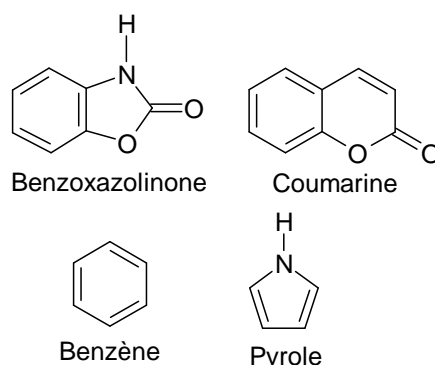


Fig. 7

La 3-méthylbenzoxazolinone présente une odeur comparable à celle de la coumarine, et, de plus, certaines propriétés physiques sont communes à ces composés. Il semblait donc logique de rechercher chez les dérivés benzoxazolinoniques les propriétés pharmacodynamiques des coumarines (propriétés analgésiques, hypothermisantes, etc...).

I. 7. PROPRIETES THERAPEUTIQUES DE LA BENZOAZOLINONE ET DE SES DERIVES

Depuis le premier rapport sur les propriétés hypnotiques de la 2-benzoxazolinone [Lespagnol et al., 1941 ; Lespagnol et al., 1945], un certain nombre de dérivés benzoxazolinoniques ont été testés pour diverses activités, y compris antipyrétiques, antalgiques [Erol et al., 1994 ; Palaska et al., 1995 ; Gokhan et al., 1996], cardiotonique [Bonte et al., 1990], anti-ulcéreux [Katsura et al., 1991], antibactériens et antifongiques [Varma et al., 1979 ; Erdogan et al., 1989 ; Erol et al., 1989], anti-VIH [Deng et al., 2006], anticancéreux [Ivanova et al., 2007], analgésiques [Unlu et al., 2003], anti-inflammatoires [Koksal et al., 2005], anti-nociceptifs [Onkol et al., 2001], antimicrobiens [Koksal et al., 2002], anticonvulsivants [Ucar et al., 1998], antipaludique [Courtois et al., 2004], agoniste *PPARC* [Blanc-Delmas et al., 2006].

Les hétérocycles benzoxazolinoniques sont considérés comme des « *priviligied scaffolds* » dans la conception de sondes pharmacologiques. Ils ont reçu une attention considérable dans le domaine de la chimie médicinale en raison de leur capacité à imiter un phénol ou un groupement catéchol dans un modèle métaboliquement stable [Poupaert et al., 2005]. Ce rôle met l'accent sur le potentiel de la structure benzoxazolinonique.

Toutefois, il est intéressant de noter que l'hétérocycle benzoxazolinone pourrait être considéré comme un bioisostère cyclique du pyrocatechol. Cette analogie a été confirmée par une étude biologique des composés comportant un cycle benzoxazolinonique liés à une chaîne

de la phényléthylamine, et ces composés ont été présentés comme des agonistes ou antagonistes puissants de la dopamine ou la noradrénaline [Lesieur et al., 1980 ; Bonte et al., 1990 ; Roubert et al., 2004].

Les hétérocycles benzoxazolinoniques ont une grande flexibilité pour des modifications chimiques, permettant ainsi des modifications des caractéristiques des chaînes latérales sur une surface rigide [Chiarotto et al., 2009]. En raison de sa capacité, les applications thérapeutiques du modèle benzoxazolinoniques sont très variées. Ainsi, la fonctionnalisation de l'atome d'azote en position 3 du fragment benzoxazolinonique est d'un intérêt considérable sur les caractéristiques électroniques de cet atome, qui peut être décisif pour l'activité biologique.

I. 8. PRINCIPALES ACTIVITES BIOLOGIQUES DE LA BENZOXAZOLINONE ET DE SES DERIVES

I. 8. 1. Activité analgésique et anti-inflammatoire

En particulier, les 6-acylbenzoxazolinones présentent des propriétés analgésiques bien supérieures à celles de la molécule mère, et sont en effet les derniers développements dans le domaine de médicaments du système nerveux central (SNC).

La substitution au niveaux du cycle benzoxazolinonique peut influencer sur l'activité biologique de la molécule. Le chlorzoxazone (Fig. 8) a montré un large spectre d'activité anti-inflammatoire [Kerwin et McKee., 2008].

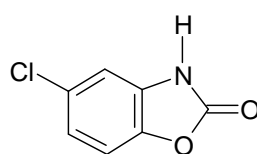


Fig. 8

Meriç K. et al., ont synthétisé une série de bases de Mannich des 5-/6-acyl-5-méthyl-2-benzoxazolinones. Les composés préparés ont été évalués pour leurs activités analgésiques et anti-inflammatoires *in vivo* [Meriç et al. 2005] (Fig. 9).

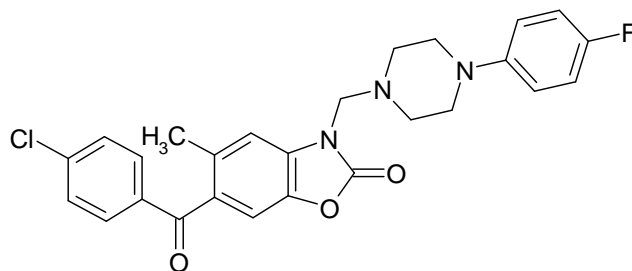


Fig. 9

Serdar U. et al., ont développé une étude sur l'efficacité des activités analgésiques et anti-inflammatoires de certains composés benzoxazolinoniques. Les dérivés 6-acyl-2-benzoxazolinone avec des chaînes latérales correspondantes à l'acide acétique et propanoïque ont été synthétisés, et un criblage préliminaire sur leur activités analgésique et anti-inflammatoires *in vivo* a été effectué [Serdar et al., 2003] (Fig. 10).

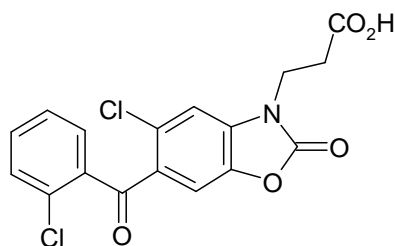


Fig. 10

Goekhan. N et al., ont rapporté le criblage des activités analgésiques et anti-inflammatoires des dérivés 6-acyl-3-piperazinomethyl-2-benzoxazolinone [Goekhan et al., 1996] (Fig. 11).

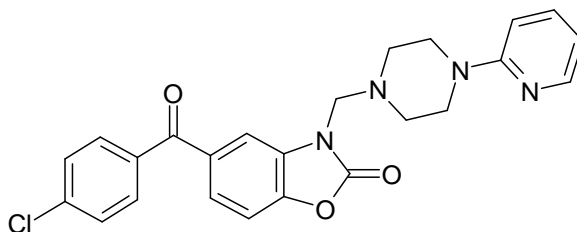


Fig. 11

I. 8. 2. Activité anti-microbienne

Meriç K. et al., ont synthétisé un certain nombre de dérivés 3-(4-substitutedbenzoylmethyl)-2-benzoxazolinones par réaction entre la 2-benzoxazolinone et le substitués en 4 bromure de phenacyle dans l'éthanol et examiné leurs activités antimicrobiennes [Meriç et al., 2002] (Fig. 12).

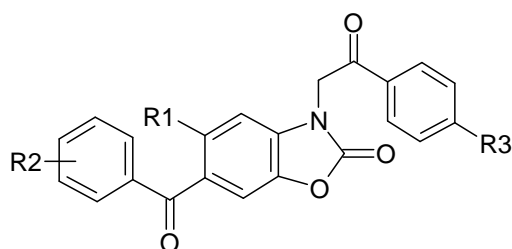


Fig. 12

I. 8. 3. Activité anti-convulsante

Huseyin U. et al., ont préparés des dérivés de la 2-Benzoxazolinone et ont examiné leur activité anti-convulsante. Ces composés ont été préparés dans le but de déterminer la relation entre les structures de ces dérivés benzoxazolinoniques et l'activité anticonvulsivante. Plusieurs de ces dérivés ont montrés une activité anticonvulsante significative [Huseyin et al., 1998] (Fig. 13).

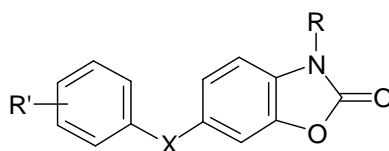


Fig. 13

I. 8. 4. Activité antagoniste

Maria J. et al., ont préparé une série de (2-benzoxazolinone-3-yl)-N-{3-(4-aryl-1-piperazinyl) propyl}, et les ligands obtenus ont montré une double activité, et ils ont démontré une affinité élevée et une activité antagoniste *in vivo* vis-à-vis des deux sous-types de récepteur 5-HT_{1A} / 5-HT_{2A} [Maria et al., 1998] (Fig. 14).

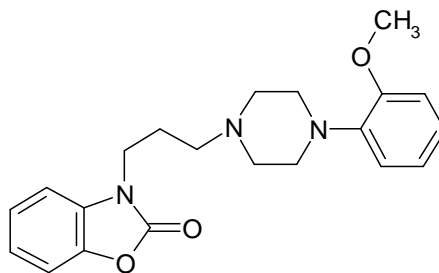


Fig. 14

I. 8. 5. Activité anti-nociceptive

Deniz S et al., ont rapporté l'activité anti-nociceptive et anti-inflammatoire de certains dérivés acides (2-benzoxazolinone-3-yl) acétiques [Deniz et al., 1998] (Fig. 15).

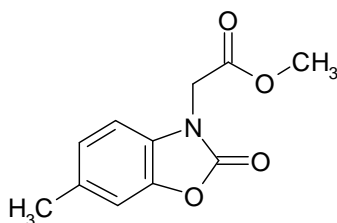


Fig. 15

Hayrettin OG et al., ont synthétisé l'acide 4-(5-chloro-2-benzoxazolinone-3-yl) butanoïque et son ester éthylique aussi bien que ses nouveaux dérivés amides. Les composés étaient examinés pour leurs activités anti-nociceptive et anti-inflammatoires [Hayrettin et al., 2003] (Fig. 16).

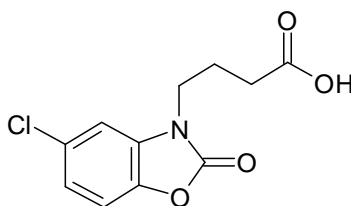


Fig. 16

Önkol T. et al. ont synthétisé des dérivés de type (2-benzoxazolinon-3-yl) propionamide. Ils ont aussi testés et examinés ces composés pour leur activité anti-nociceptive par la méthode de la plaque chauffante [Onkol et al., 2001] (Fig. 17).

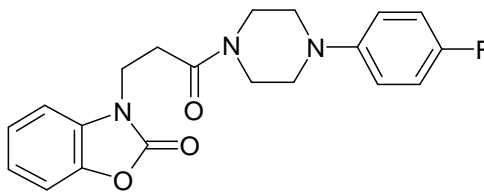


Fig. 17

I. 8. 6. Activité anti-HIV

Bo-Liang D. et al., ont synthétisé de nouveaux dérivés alkenyldiarylmethanes (ADAM), Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs) à base de benzoxazolinone, et ont examiné leur activité anti-HIV. Le produit le plus actif de cette série est l'ester méthylique de l'acide (E)-5-[1-(3,7-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-5-yl)-5-méthoxycarbonyl-pent-1-enyl]-2-méthoxy-3-méthylbenzoïque [Bo-Liang et al., 2006] (Fig. 18).

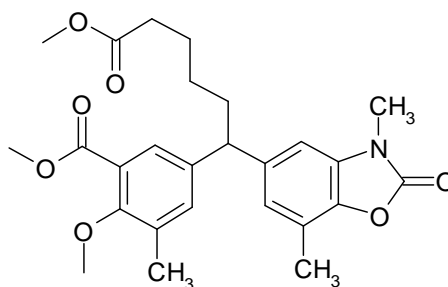


Fig. 18

I. 8. 7. Activité myeloperoxidase des leucocytes

Zeynep S. et al., ont rapporté la synthèse d'un certain nombre de dérivés 2-benzoxazolinone, et l'étude de leurs effets *in vitro* sur l'activité des Leucocytes humaines de la myeloperoxidase (MPO) [Zeynep, 2005] (Fig. 19).

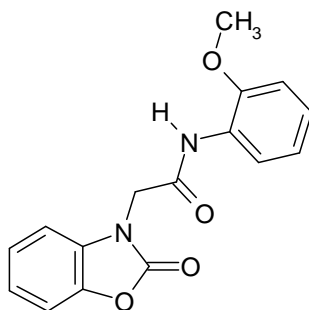


Fig. 19

I. 9. Conclusion

Les modifications structurales de la structure de base de la benzoxazolinone, ont permis l'apparition de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activité biologique.

Ainsi, les variations structurales les plus importantes concernant les substituants en position 3 sur l'azote et en position 6 sur le noyau aromatique.

Les études antérieures ont montré que la modification structurale sur les différentes positions de la molécule de base, permet d'améliorer son profil pharmacologique lui conférant des propriétés sédatives, anticonvulsivantes, anxiolytiques, antimicrobiennes, anti-VIH et anticancéreuses.

Vu les activités biologiques que présentent ces molécules, l'objectif de notre travail sera consacré à la synthèse et la réactivité de nouveaux composés dérivés de la benzoxazolinone, ainsi qu'à l'étude de leurs activités biologiques.

CHAPITRE II

CHAPITRE II : RAPPELS SUR LES BASES DE SCHIFF

II. 1. Introduction

L'étude des composés bases de Schiff (*imines*) a connu un essor considérable durant les trois dernières décennies, suite à la mise en évidence de leurs diverses applications dans plusieurs domaines, et à la mise en évidence de leurs activités pharmacologiques [Sridhar et Ramesh, 2002 ; Piotr et Bogumil, 2002]. De même ils se sont avérés d'excellents agents antimicrobiens et antiviraux [Sari et al., 2003], conduisant plusieurs chercheurs à entreprendre des recherches dans ce domaine. Les modifications structurales de ces substances ont permis de mettre au point des produits de plus en plus actifs. D'un autre côté, les benzoxazolinones constituent un groupe homogène d'hétérocycles qui se développe aussi rapidement grâce aux propriétés pharmacologiques et industrielles qu'ils présentent [Capdeville et al., 2002].

Certaines bases de Schiff portant des groupes aryle ou un résidu hétérocyclique, et possédants d'excellentes activités biologiques ont attirés l'attention de nombreux chercheurs ces dernières années [Holla et al., 2000].

L'ensemble des propriétés réelles ou potentielles que présentent les systèmes benzoxazolinoniques et *iminiques* nous a incité à entreprendre et à développer nos recherches dans ce domaine afin de synthétiser de nouvelles molécules susceptibles de présenter des propriétés similaires à celles citées auparavant.

Ainsi, Il nous a donc paru intéressant de poursuivre les recherches dans ce domaine en examinant la synthèse de nouveaux dérivés bases de Schiff benzoxazolinoniques différemment fonctionnalisés sur l'azote en position 3 ou sur le carbone en position 6 et susceptibles de présenter des activités biologiques intéressantes.

Avant d'exposer nos résultats, nous rapportons les méthodes décrites dans la littérature pour la synthèse de tels composés.

II. 2. Obtention et structure moléculaire

Rappelons que les bases de Schiff sont obtenues par simple réaction entre une amine et un aldéhyde. Elles furent parmi les premiers dérivés connus dans le domaine de synthèse organique [Hugo Schiff, 1884 ; Carruth, 1918].

Dans le milieu biologique, la formation des bases de Schiff est aussi très facile si l'on considère la très grande réactivité des groupements aldéhydes et la multitude de fonctions aminées disponibles.

Les bases de Schiff représentent une contribution importante dans le domaine de la chimie organique et en particulier hétérocycliques, et le problème de leur structure est à chaque fois une question particulière pour certains cas spécifiques (cas des dérivés du salicylaldéhyde, dont le groupement hydroxy (*OH*) est en ortho (*o*) par rapport au groupement aldéhyde). En effet, elles pourraient théoriquement exister sous des formes tautomères différentes.

En principe, la base de Schiff, existe sous deux formes tautomères: formes aldéhydique (*imine*), et quinone-méthinique (*énamine*), et il convient d'ajouter que la forme quinone-méthinique peut se trouver sous forme de deux isomères géométriques autour de la double liaison (Fig. 20).

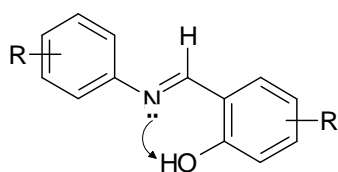


Fig. 20

Ces formes tautomères ne sont pas également stables, et les études *RMN* montrent qu'il existe en fait deux formes : *imine* (aldéhydique) et *énamine* (quinone-méthinique). La structure moléculaire d'une base de Schiff dépend donc surtout de l'équilibre entre la forme *imine* et la forme *énamine* [Matlin et al., 1990].

Matlin et al. ont calculés les différences d'énergie entre les deux tautomères par la méthode *AMI* dans trois conditions de solvation différentes. Ils ont trouvé que la forme *énamine* est plus stable que la forme *imine*. Dans des solvants de polarité décroissantes, la différence d'énergie entre les deux formes décroît, elle décroît aussi dans la série des substituants de l'azote $H > Me > Ph$. Par *RMN*, le proton de l'*énamine* a été utilisé comme référence pour mesurer cet équilibre.

Malheureusement, les études *RMN* des composés organiques ont souvent été faites dans des solvants aprotiques et la position de l'équilibre observé ne représente pas ce qui

existerait dans le milieu physiologique. Ces études RMN ne peuvent pas être corrélées avec des activités biologiques [Brzezinski et al., 1990].

Diverses bases de Schiff ont été synthétisées dans un but de recherche thérapeutique. Par exemple, en Ouzbekistan à partir de plusieurs amines aliphatiques, aromatiques, hétérocycliques ou d'hydrazines. Par $^1\text{H-RMN}$, les auteurs ont remarqué que les bases de Schiff obtenues par condensation d'un composé naturel, avec les amines existent sous forme *énamine* tandis que celles, qui viennent des hydrazines, existent plutôt sous forme *imine*, et que le groupement OH en position ortho vis-à-vis de la liaison azométhine forme une liaison hydrogène intramoléculaire susceptible de stabiliser la forme *énamine* [Ziyaev et al., 1997].

II. 3. Intérêt thérapeutique des bases de Schiff

Les bases de Schiff sont des composés importants en raison de leur large éventail d'activités biologiques et leur application industrielle. C'est ainsi que la chimie des bases de Schiff a connu une attention particulière, inhérente à la mise en évidence des différentes applications de plusieurs dérivés imines dans divers domaines.

En effet, les bases de Schiff ont des propriétés anti-tumorales antimicrobiennes, antituberculeuses, antimalariales, et antibactériennes [Sari et al., 2003]. Ils ont aussi des activités anti-VIH et antagonistes calciques [Dhar et al., 1982 ; Przybylski et al., 2009].

Compte tenu de ces propriétés, nous avons conduit une étude sur la synthèse de nouveaux dérivés benzothiazolinoniques, susceptibles d'être utilisés comme précurseurs dans la préparation des systèmes plus élaborés dans la série des benzoxazolinones.

Avant de présenter nos résultats, nous rapportons quelques méthodes décrites dans la littérature pour la synthèse de tels composés. Seuls les exemples qui nous paraissent les plus caractéristiques seront développés.

En effet, les groupes imines ou azométhines sont présents dans différents produits naturels, composés dérivés d'un produit naturel, et composé non-naturel (Fig. 21). Le groupe imine présent dans ces composés a été démontré d'être indispensable à leurs activités biologiques [Bringmann et al., 2004 ; Souza et al., 2007].

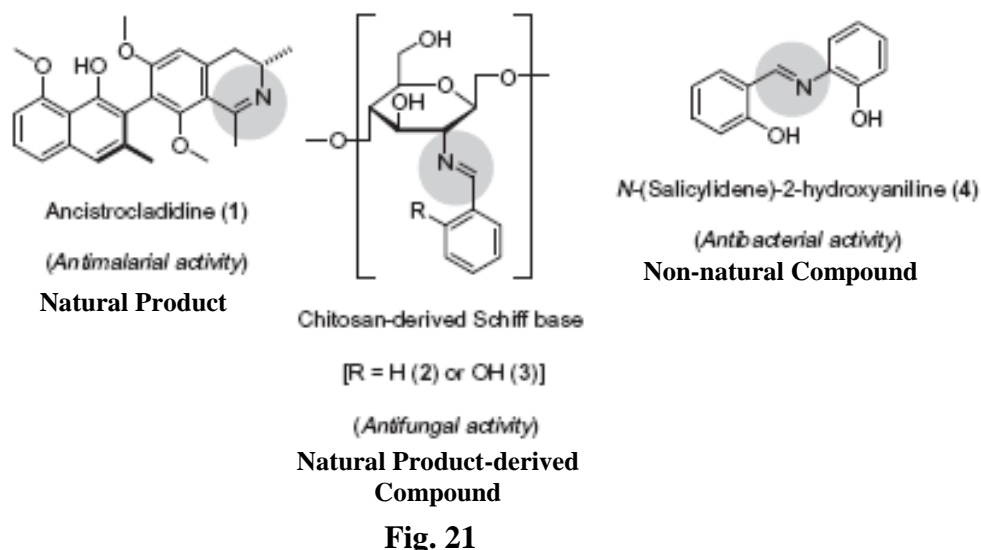
Dans cette revue, nous présentons les approches générales de la synthèse des bases de Schiff. Nous soulignons également les exemples les plus importants des dérivés appartenants à cette classe de composés, et qui présentent des activités pharmacologiques très importantes.

II. 4. Principales activités biologiques des bases de Schiff

Les composés de la famille des bases de Schiff (imines) présentent des activités biologiques dans de nombreux domaines conduisant à leur large exploitation depuis le 19^{ème} siècle.

II. 4. 1. Activité antipaludique

Le paludisme est une maladie négligée qui provoque encore de sérieux problèmes de santé publique. La recherche de nouveaux médicaments, des vaccins et des insecticides pour prévenir ou de traiter cette maladie est clairement une priorité. Les bases de Schiff ont été démontrées d'être des groupements intéressants pour la conception d'agents antipaludiques. L'ancistrocladidine est un métabolite secondaire produit par les plantes de la famille *Ancistrocladaceae* et *Dioncophyllaceae* qui contient un groupe imine dans sa structure moléculaire de base (Fig. 21).



II. 4. 2. Activité antibactérienne

L'augmentation du taux de mortalité associé à des maladies infectieuses est directement liée à plusieurs bactéries présentant une résistance aux antibiotiques. Le manque de traitements efficaces est la principale cause de ce problème [Baquero, 1997 ; Alekshun, 2007]. Le développement de nouveaux agents antibactériens avec des mécanismes d'action plus efficaces est sans aucun doute un besoin médical urgent [Rice., 2006]. Les bases de Schiff ont été présentées comme agents antibactériens prometteurs. Par exemple, le N-(salicylidène)-2-hydroxyaniline est efficace contre le *mycobacterium tuberculosis*. D'autres

molécules d'origine naturelle ou non-naturelle, qui sont des structures de base pour la synthèse des imine (bases de Schiff) à activités antibactériennes tels que les acides aminés, les coumarines, ou acetophenones, bromocoumarins aminothiazolyl, O-phtaldéhyde, ou 2-aminophénol, et le 1, 2,4-triazoles.

Les propriétés antibactériennes des composés représentatifs de cette famille ont été examinées. Cependant, les résultats obtenus montrent qu'ils ne présentent pas une activité remarquable [Baluja et al., 2006 ; Venugopala et al., 2008 ; Abdallah et al., 2009].

II. 4. 3. Activité antifongique

Les infections fongiques ne sont généralement pas limitées aux tissus superficiels. En effet, une augmentation significative de la vie en danger par les infections fongiques systémiques a été rapportée [Sundriyal et al., 2006]. La raison fondamentale, car c'est le nombre croissant des patients à risque, y compris ceux qui ont l'âge avancé, une intervention chirurgicale majeure, et le traitement du cancer [Nucci et al., 2005]. La recherche et le développement des traitements les plus efficaces des agents antifongiques sont nécessaires [Martins et al., 2009], et certaines des bases de Schiff décrites, sont connues pour être des agents antifongiques prometteurs.

II. 4. 4. Activité antitumorale

Certains dérivés bases de schiff sont étudiés depuis quelque temps en clinique, comme agents antitumorales, mais de façon assez limitée à cause de la crainte d'une certaine genotoxicité et de leurs effets secondaires comme l'hypokaliémie. Les recherches, dirigées vers une plus grande activité antitumorale et/ou une moindre toxicité ont données le jour à une nouvelle génération de dérivés en vue d'études cliniques, et afin de mieux comprendre le mécanisme d'action. Liang et al., ont synthétisés plusieurs bases de Schiff et étudié comparativement l'inhibition par ces dérivés de trois lignées cancéreuses : MCF7, MCF7/Adr (résistante à l'adriamycine) et HBL-100 [Liang et al., 1995]. Les auteurs ont sélectionné quatre bases de Schiff formées à partir d'un composé naturel racémique avec l'ethyl-, la propyl-, l'isobutyl- et la butylamine. Les auteurs ont remarqué que l'isopropylimine de ce dernier est particulièrement plus active que les autres bases de Schiff qui contiennent différents substituants aminés. Ils ont suggéré que le radical isopropyle serait le meilleur vecteur pour que le produit pénètre plus facilement dans la membrane permettant ainsi une augmentation de la concentration intracellulaire.

II. 4. 5. Activité anticoncéreuse

Popp et Pajouhesh ont préparé la 3-*o*-nitrophénylhydrazone isatine, par condensation de l'isatine avec l'*o*-nitrophénylhydrazine. Ces composés ont été trouvés, pour être actifs contre Walker carcinoma-256 et inactifs contre la lignée cellulaire (leucémie) [Popp, et Pajouhesh, 1983].

Pandeya et coll. ont synthétisé des dérivés base de Schiff avec le triméthoprim. Tous les composés préparés ont montré une bonne activité contre le *vibro-cholerae*, *shigella boydii*, *enterbacter faecalis et edward siella tardis* avec une CMI de l'ordre de 10-25µg/ml. D'autres composés ont été trouvés pour être actifs contre la *salmonelle typhi* et *vibrio cholerae*. Deux produits ont inhibé le VIH IIB avec EC₅₀ de 7.6 à 12.3µg/ml [Pandeya et Sriram, 1998; Pandeya et al., 2000].

Les dérivés de la sulfodoxine, ciprofloxacine et lomefloxacine ont été synthétisés par Pandeya et coll.. Tous les composés ont montré une activité notable par rapport à la sulfoxacine, la ciprofloxacine et la lomefloxacine.

Les composés renferment le groupement méthylpiperidino se sont avérés les plus actifs dans la série.

De nouveaux dérivés de la 5-(2-oxo-3-indolinoliny) thiazolidine-2,4-dione, ayant en position 1 et 3, l'isatine et le thiazolidine respectivement, et substitué par diverses base de Mannich, ont été préparés par Eshba et Salama [Eshbha et Salama, 1985]. Cinq composés ont été évalués pour leur activité anti-leucémique.

Les dérivés possédant un diméthylamino ont montré une activité plus importante. L'introduction du brome en position 5 de l'isatine a augmenté l'activité.

II. 5. Les applications des bases de Schiff

Les bases de Schiff en chimie, forment des groupes importants de composés dus à leurs physico-dynamiques, et aux grands nombres de réactions qu'ils subissent. Ils ont une large utilisation dans l'industrie en raison de leurs activités pharmacologiques intéressantes. Un certain nombre de revues sur les bases de Schiff ont été publiés [Martins et al., 2009]. Les bases de Schiff dérivés des amines et des aldéhydes aromatiques ayant une grande variété d'applications dans plusieurs domaines, par exemple : biologique, inorganique et analytique [Cimerman et al., 2000 ; Perry et al., 1988 ; Elmali et al., 2000]. Ils sont également employés dans des sondes optiques et électrochimiques, aussi bien que dans diverses méthodes

chromatographiques, pour permettre la détection due à l'augmentation de sélectivité [Valcarcel, 1994 ; Spichiger et al., 1998 ; Lawrence et al., 1976].

Les bases de Schiff sont certainement des composés organiques les plus largement utilisés. Ils sont utilisés comme colorants et de pigments, catalyseurs, produits intermédiaires en synthèse organique, et comme stabilisateurs de polymères.

Les bases de Schiff montrent d'excellentes caractéristiques et similitudes structurales avec des substances biologiques naturelles, procédures de préparation relativement simples et une flexibilité synthétique qui permettent la conception de *scaffolds* structuraux appropriés.

En outre, leur utilisation potentielle comme agents biologiquement actifs, les bases de Schiff et leurs complexes métalliques ont été souvent utilisés comme chélateurs dans la chimie de coordination des métaux de transition, comme des produits radiopharmaceutiques pour le ciblage du cancer et de produits agrochimiques. Ils constituent une classe intéressante de chélateurs capables de former des liaisons de coordination avec les ions métalliques qui servent de modèles pour les systèmes biologiques, et certains dérivés bases de Schiff sont aussi utilisés comme inhibiteurs de corrosion.

II. 6. Conclusion

Les bases de Schiff ont été largement explorées pour des applications industrielles. Toutefois, l'activité biologique des composés bases de Schiff mérite une étude plus approfondie. Bien que la recherche sur ce sujet soit à son début, un certain nombre de rapports de divulguer les effets des bases de Schiff sur les agents pathogènes d'intérêt clinique ont été récemment augmenté. Les composés, base de Schiff ont été révélés comme des pistes prometteuses pour la conception d'agents antimicrobiens plus efficace. Les progrès dans ce domaine, demande une analyse des relations structure-activité des bases de Schiff, ainsi que le mécanisme d'action de ces composés.

CHAPITRE III

CHAPITRE III: RESULTATS ET DISCUSSIONS

Ce chapitre est consacré à l'ensemble des résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en découlent. Dans la première partie nous nous intéresserons à la préparation des différents dérivés de la benzoxazolinone : *nitro*, *amino*, et enfin, leurs homologues de substitution en position 3 correspondants dans le but de les utiliser dans la préparation des différents produits finaux visés (*imines*) en série benzoxazolinonique. Dans la deuxième partie, nous verrons l'application de certaines stratégies pour la synthèse de nouvelle bases de Schiff (*imines*) de type 6-(benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ones d'intérêt biologique.

Enfin, la dernière partie sera centrée sur l'étude de l'influence de la longueur de la chaîne carbonée en position 3 de l'hétérocycle benzoxazolinonique des 6-(benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ones préparés, en partant de substrats convenablement substitués sur l'activité biologique.

III. 1. Introduction

Comme nous l'avons signalé dans le Chapitre 2, les réactions de condensation entre un aldéhyde et une amine ont permis de synthétiser de nombreuses molécules diversement fonctionnalisées en séries aromatique, hétérocyclique et naphthalénique.

Les travaux publiés par les différents chercheurs ont montré, en particulier, l'intérêt d'utiliser un acide organique (acide formique) ou minéral (HCl, H₂SO₄, etc...) comme catalyseur de référence lors de la réaction de condensation entre une amine et un aldéhyde (Schéma 15).

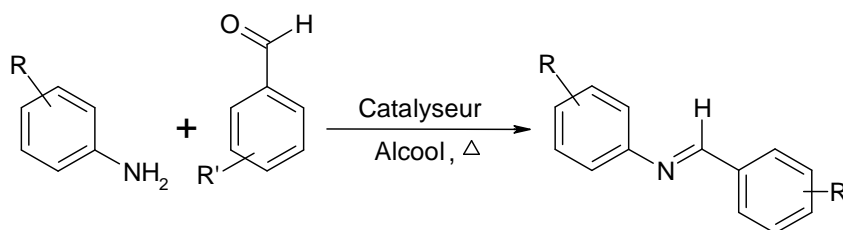


Schéma 15

Rappelons également que cette réaction a également servi de modèle historique pour la réaction d'addition nucléophile. Il semblait donc logique d'entreprendre des études de réactivité en série benzoxazolinonique avec de nouveaux électrophiles (aldéhydes aromatiques).

Nous verrons, dans un premier temps, la réaction des substrats 6-aminobenzoxazolinones avec les aldéhydes aromatiques convenablement substitués sur le noyau aromatique et en particulier, les aldéhydes salicyliques (*o*-hydroxybenzaldéhydes).

De part leurs motifs structuraux plus variés, les aldéhydes convenablement substitués sur l'aromatique nous permettront de synthétiser une série d'*imines* hautement fonctionnalisés.

III. 2. Travaux réalisés

Nous avons nous-mêmes synthétisé la benzoxazolinone par plusieurs méthodes. Nous avons caractérisé la benzoxazolinone obtenu par différentes méthodes comme IR ; UV ; point de fusion (Pf). Les résultats sont compatibles avec les données de la littérature.

III. 2. 1. Stratégie appliquée à la synthèse des 6-(benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ones (3a-d ; 3a' ; 3é)

III. 2. 1. 1. Réaction des 6-aminobenzoxazolinones avec des aldéhydes aromatiques

D'une manière générale, les réactions d'addition nucléophile sur des composés carbonylés permettant de créer des doubles liaisons Carbone-Azote sont généralement réalisées avec des catalyseurs acides et quelques fois basiques.

Dans le but d'obtenir de meilleurs résultats, nous nous sommes intéressés à la réaction dans un premier temps avec le benzaldéhyde. Nous avons choisi de commencer avec le benzaldéhyde pour sa disponibilité et la simplicité de sa structure (Schéma 16).

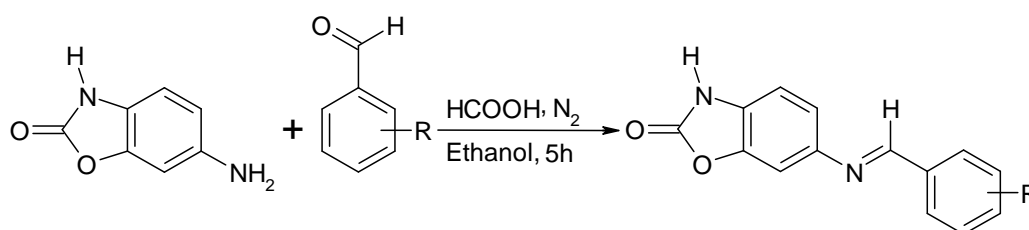


Schéma 16

Les essais réalisés confirment l'obtention du produit de condensation; mais la chromatographie sur couche mince (*ccm*) montre également la présence d'un produit secondaire minoritaire (trace) que nous ne sommes pas parvenus à identifier.

Plusieurs essais ont été réalisés, en jouant sur les conditions opératoires apportées au milieu réactionnel, nous sommes parvenus à un rendement de 89% après 5 h de chauffage sous agitation à reflux à 80 °C. Nous avons ensuite généralisé cette réaction en d'autres

groupements fonctionnel tels que : nitrile (CN), nitro (NO₂) ou hydroxy (OH), le but étant d'observer l'influence de la nature des substituants sur la réactivité chimique et aussi l'activité biologique.

III. 2. 1. 2. Réaction des 6-aminobenzoxazolinones avec des aldéhydes salicyliques

Plusieurs essais ont été réalisés avec les analogues salicylaldehydiques. Malgré de nombreuses tentatives, la délicate réaction avec un aldéhyde contenant un groupement hydroxy (OH) en position 2 du groupement carbonyle de l'aldéhyde, ne nous a pas permis d'aboutir à la synthèse de l'imine souhaité avec un bon rendement (30-40%). Ceci avait déjà été observé lors de précédentes études en série salicylaldehydique [Boudjedir, 2009]. Cette différence de réactivité pourrait s'expliquer par une différence d'électrophilie de l'aldéhyde dépendante de la position et de la nature du groupement fonctionnel sur le noyau aromatique de l'aldéhyde (hydroxy), ainsi que de la réactivité générale du substrat.

La réactivité de la 6-amiobenzoxazolinone avec les aldéhydes salicyliques et en particulier, le salicylaldehyde est intéressante du fait que ces derniers ont un caractère aromatique plus ou moins marqué et se trouve présent dans plusieurs structures à potentialités médicamenteuses. Nous nous interrogerons sur la possible analogie de réactivité entre certains aldéhydes salicyliques et les aldéhydes aromatiques simples. Tout comme dans la partie précédente, plusieurs essais ont été réalisés avec le salicylaldehyde conduisant à la condensation classique avec un rendement faible de 40%. Nous avons trouvé un produit dont le spectre RMN ne correspond pas exactement à la structure proposé pour le produit souhaité. Donc, des études plus poussées seront nécessaires pour la mise au point de cette réaction (Schéma 17).

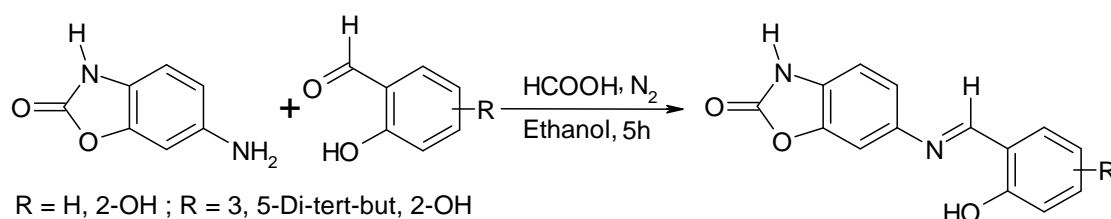


Schéma 17

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Réactivité du 6-aminobenzoxazolone avec des aldéhydes benzéniques ^(a)

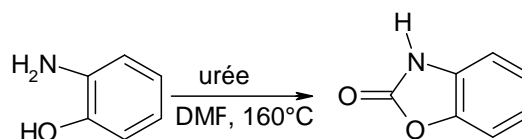
Aldéhyde	Produit	Rendement (%)
Benzaldéhyde	3a	85%
Benzaldéhyde	3a'	78,93%
Salicyaldéhyde	3b	40%
4-cyanobenzaldehyde	3c	81,15%
3, 5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde	3d	-
4-nitrobenzaldehyde	3e'	79,86%

^(a)Toutes ces réactions sont réalisées sous azote, dans l'éthanol anhydre, avec 1,1 éq. d'aldéhyde, en présence de HCO₂H, 5 h à 80 °C.

Nous remarquons que les rendements obtenus avec les groupements donneurs tels que le 2-hydroxybenzaldehyde et le 3, 5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde (0% et 40%) sont nettement inférieurs à ceux obtenus avec les groupements électroattracteurs (79% et 85%).

III. 2. 1. 3. Synthèse de la 6-aminobenzoxazolinone

La première étape en vue d'obtenir le substrat 6-aminobenzoxazolinone nécessaire pour la préparation des différents produits finaux souhaités 6-(benzylideneamino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ones, est une fusion à une température de 160°C entre l'urée et l'*o*-aminophénol en présence de HCl. Après 3 h d'agitation à température de 160°C, nous obtenons la benzoxazolinone avec un rendement de 80% (schéma 18).

**Schéma 18**

La benzoxazolinone et/ou ses dérivés N-alkylés sont mis en solution dans l'anhydride acétique et sous agitation magnétique, suivie par une addition lente de l'acide nitrique fumant et à une température entre -5 et 0°C pendant 3 heures. Une filtration à froid nous permet d'isoler le composé nitré avec un rendement de 85% (schéma 19).

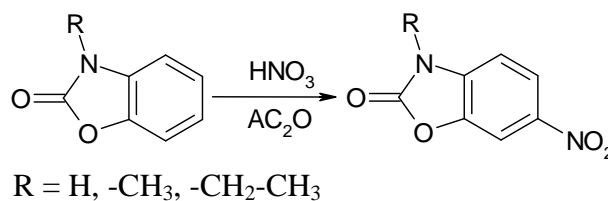


Schéma 19

La dernière étape consiste à réaliser la réduction du groupement *nitro* pour les produits précédemment décrits. Pour l'optimisation des conditions d'obtention des 6-aminobenzoxazolinones (matières premières utilisables dans plusieurs domaines de la synthèse organique), trois voies de synthèse différentes ont été utilisées.

Méthode (A): Utilisation du palladium sur charbon à 10% (Pd/C 10%) [Yahia., 2007]

Cette méthode consiste à faire réagir les dérivés 6-nitrobenzoxazolinones précédents avec le charbon palladié à 10%, par chauffage dans le méthanol et en présence du formiate d'ammonium, les rendements obtenus par cette méthode sont médiocres et on remarque la formation de plusieurs produits secondaires qui n'ont pas été isolés (schéma 20).

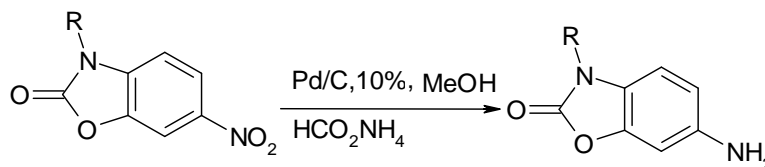


Schéma 20

Méthode (B) : Utilisation du chlorure d'étain dihydraté (SnCl₂.H₂O) [Yahia., 2007]

Cette réaction se déroule en milieu alcoolique (éthylque) par chauffage à reflux, en présence du chlorure d'étain dihydraté [Cheng et al., 2001]. L'extraction du milieu réactionnel par l'acétate d'éthyle, nous a permis d'obtenir les dérivés amines souhaités avec des rendements acceptables (schéma 21).

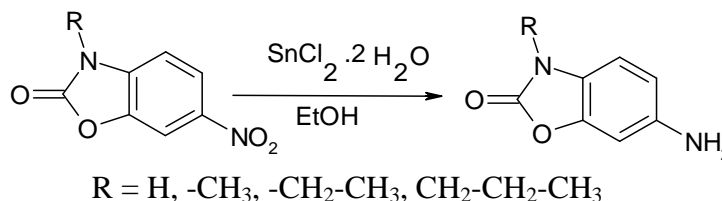


Schéma 21

Méthode (C) : Utilisation du chlorure d'étain dihydraté (SnCl₂.H₂O, HCl)

En conservant le même mode opératoire, nous avons utilisé le chlorure d'étain dihydraté en présence de HCl, que nous avons fait réagir dans les conditions classiques de réduction sur les dérivés de la benzoxazolinone. Nous obtenons les composés attendus 6-nitrobenzoxazolinones sous forme de chlorhydrate avec un rendement faible 10-20 %. Mais, toutes nos tentatives pour l'amélioration du rendement pour cette réaction se sont soldées par des échecs.

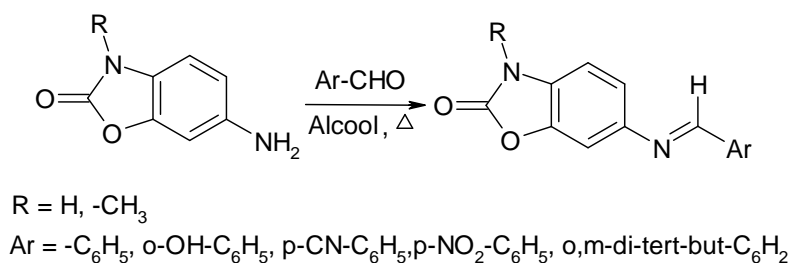
Les résultats obtenus, par les différentes voies concernant l'étude comparative des rendements sont représentés dans le tableau 2 ci-dessous:

Tableau 2 : Etude comparative des rendements (réaction de réduction)

catalyseur	R=H (Rdt)	R=CH ₃ (Rdt)
Charbon palladie (Pd/C 10%)	17%	20%
Chlorure d'étain dihydraté (SnCl ₂ .2H ₂ O)	55%	75%
Chlorure d'étain dihydraté (SnCl ₂ . 2H ₂ O/HCl)	15%	20%

III. 2. 1. 4. Synthèse des imines (Z)-6-(benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ones

Nous avons réalisé la synthèse des dérivés *imines* en utilisant la méthode de la condensation entre les différents aldéhydes et les 6-aminobenzoxazolinoniques préparés, afin d'obtenir les *imines* désirées (R = H (3a-d) ; R=-CH₃ (3a'-e')) (Schéma 22).

**Schéma 22**

Dans cette étape, la réaction est le résultat de l'attaque nucléophile de l'azote de l'amine sur le carbonyle de l'aldéhyde. Ceci entraîne la formation de la double liaison carbone-azote (-C=N-), et la formation de l'imine après élimination d'une molécule d'eau.

II. 3. Caractérisation des bases de schiff obtenus

II. 3. 1. Analyse infrarouge

L'infrarouge nous montre que la formation de la fonction imine est totale, car nous observons la bande caractéristique de la fonction *imine* (1640cm^{-1}). De plus, nous pouvons également attribuer les bandes caractéristiques des cycles aromatiques (1600cm^{-1}), et de l'ensemble N-C (1380cm^{-1} et 723cm^{-1}).

II. 3. 2. Analyse ^1H -RMN

L'analyse ^1H -RMN nous permet d'identifier clairement la structure des composés bases de schiff obtenus, après analyse nous pouvons attribuer les différents pics observés.

Dans la zone des aromatiques, nous distinguons assez bien les protons du cycle aromatique oxazolidinonique entre 7.0 et 8.2 ppm. Ensuite, la zone entre 8.60 et 8.82 ppm regroupe les protons N=C-H de l'*imine*.

Les détails des protocoles expérimentaux utilisés sont indiqués dans la partie expérimentale.

III. 4. Discussion

Ce travail de recherche, centré sur la préparation des *imines* 6-(benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ones, nous a conduits à la préparation d'une nouvelle famille d'imines fonctionnalisés. Les conditions expérimentales optimales ont été déterminées pour la préparation des substrats *6-aminobenzoxazolinoniques*. Les produits correspondant sont obtenus avec un rendement acceptable (40-85%). Nous remarquons également la présence d'un produit secondaire issu de la réduction du substrat amine de départ qui n'a pas été identifié. Nous nous sommes rapidement aperçus que la nature de l'agent de réduction ainsi que le solvant utilisé avaient une influence sur le rendement de la réaction. Ainsi, nous avons généralisé la méthode de réduction en faisant appel à trois modes opératoires différents afin d'obtenir les meilleurs rendements: 5 h à 80°C à reflux avec l'éthanol. Les rendements sont compris entre 40% et 85%. Enfin, il est à noter que la réaction entre les *6-aminobenzoxazolinoniques* et les différents aldéhydes utilisés dans les conditions opératoires décrites dans la littérature a donné lieu à la formation des composés finaux attendus avec de bons rendements.

L'ensemble des composés synthétisés ont été testés sur une souche Gram+ *Staphylococcus aureus*. Les résultats obtenus montrent que nos molécules ont une spécificité d'action sur *Staphylococcus aureus*. Le meilleur résultat est obtenu avec le composé dérivé du benzaldéhyde avec un diamètre de la zone d'inhibition (10 mm).

III. 5. Conclusion

Ainsi, la réaction de condensation classique entre la 6-aminobenzoxa et différents aldéhydes nous a conduits à la préparation d'une nouvelle série d'imines hautement fonctionnalisés. L'intérêt de la présence de ce groupement *imine* est de permettre une meilleure solubilité en milieu biologique.

Nous avons montré que l'électrophilie ainsi que l'encombrement stérique des composés carbonylés ont une influence sur le rendement des réactions de condensation en imine. Nous remarquons que la réactivité de notre substrat conduit à des résultats inattendus.

Dans les perspectives des études physico-chimiques plus poussées permettront d'expliquer les différences de réactivité observées comparativement aux précédentes études.

L'ensemble de structures synthétisées, résultant de cette étude, fera l'objet d'une évaluation antibactérienne détaillée notamment sur (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus hirae*) et deux levures (*Candida albicans*, *Candida glabrata*).

PARTIE EXPERIMENTALE

REMARQUES GENERALES

Les rendements expérimentaux sont exprimés en pourcentage de produit pur isolé par rapport à la quantité de matière première mise en œuvre.

La pureté des produits est systématiquement vérifiée par chromatographie sur couche mince dans les conditions suivantes :

- ☒ Support : gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0,2 mm, référence 5735 MERCK.
- ☒ Solvant de migration : cyclohexane/acétate d'éthyle (8 :2 v/v).
- ☒ Révélation : lampe UV ($\lambda=254\text{nm}$).

Les points de fusion inférieurs à 260°C sont déterminés à l'aide d'un appareil BÜCHI A9000

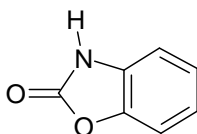
Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un spectromètre SCHIMADZU-FTIR 830, avec des pastilles de bromure de potassium.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ^1H sont réalisés dans le laboratoire d'analyse de l'Université de Constantine, et le Laboratoire de Pharmaco-chimie Radicalaire Faculté de Pharmacie de l'Université de Aix Marseille II-France.

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (T.M.S) comme référence interne.

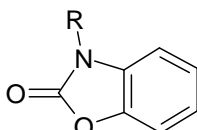
Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité est représentée de la manière suivante :

singulet (s), doublet (d), doublet de doublet (dd), triplet (t), quadruplet (q), massif (m)

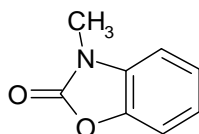
SYNTHÈSE DE LA BENZOXAZOLINONE**2(3H)-BENZOXAZOLONE****Mode opératoire:**

Dans un ballon rodé de 250 ml, introduire a mole de l'orthoaminophénol et b mole d'urée, ajouter sous agitation c mole de l'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est chauffé à 160°C durant 3 heures.

Après refroidissement, le produit est hydrolysé dans l'eau glacée puis, essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans l'éthanol 96%.

N-ALKYLBENZOXAZOLINONES**Mode opératoire général (A)**

Dans a mL d'eau, dissoudre b mole d'hydroxyde de sodium, ajouter c mole de benzoxazolinone puis, goutte à goutte d mole de sulfate de diméthyle (R = -CH₃) ou de sulfate de diéthyle (R = -CH₂CH₃). Agiter pendant 3 heures sous agitation magnétique à température ambiante. Essorer, laver à l'eau, sécher et recristalliser le produit dans un solvant approprié.

3-METHYLBENZOXAZOLINONE

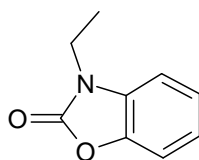
Benzoxazolinone	: 0,1 mole (13,5g)
Hydroxyde de sodium	: 0,1 mole (4g)
DMS	: 0,1 mole (9,54 mL)
Temps de la réaction	: 3 heures
Température de chauffage	: T _{amb}
Solvant de recristallisation	: cyclohexane
Rendement	: 70,13%
Point de fusion	: 85°C
Poids moléculaire 149,171 g/mole pour C ₈ H ₇ NO ₂	

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃/d₆) [Chiarotto et al., 2009]

3.37 s, (3H, CH₃)

6.95-6.91 m, (1H, H₅)

7.19-7.07 m, (3H, H₄, H₇, H₆)

3-ETHYLBENZOXAZOLINONE

Benzoxazolinone	: 0,022 mole (3g)
Hydroxyde de sodium	: 0,024 mole (0,968g)
DES	: 0,024mole (4,37 mL)

Temps de la réaction	: 3 heures
Température de chauffage	: T_{amb}
Solvant de recristallisation	: Eau
Rendement	: 52,51%
Point de fusion	: 167°C
Poids moléculaire	163,171 g/mole pour $C_9H_9NO_2$

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3/d_6$) [Selva., 2003]

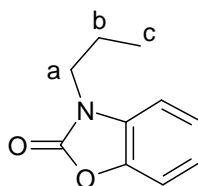
1.35 t, (3H, CH_3); $J_0 = 7.2$ Hz

3.86 q, (2H, CH_2); $J_0 = 7.2$ Hz

6.97-6.94 m, (1H, H_5)

7.21-7.03 m, (3H, H_4, H_7, H_6)

3-PROPYLBENZOAZOLINONE



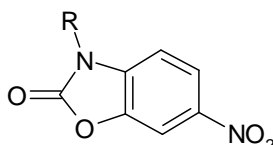
Mode opératoire général (B)

Dans 50 mL de DMF anhydre, ajouter 0,01 mole de benzoxazolinone et 0,06 mole de carbonate de potassium (K_2CO_3). Agiter pendant 30 minutes à reflux et ajouter 0,01 mole de bromopropane. Après 24 heures de chauffage à reflux. Refroidir, filtrer le solide minéral et évaporer le filtrat sous vide. Essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant approprié.

Benzoxazolinone	: 0,01 mole (1,35g)
bromopropane	: 0,01 mole
DMF	: 50 mL
K_2CO_3	: 0,06 mole
Temps de la réaction	: 24 heures
Température de chauffage	: T_{amb}

Solvant de recristallisation	: Ethanol 96%
Rendement	: 75 %
Point de fusion	: 98°C
Poids moléculaire	177,20 g/mole pour C ₁₀ H ₁₁ NO ₂

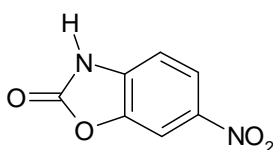
6-NITROBENZOXAZOLINONES



Mode opératoire général (A)

L'acide nitrique fumant (**a** mole) est ajouté goutte à goutte en maintenant la température entre 0°C-5°C, à l'anhydride acétique (**b** mole); introduire **c** mole de benzoxazolinone (R = H) ou de son dérivé N-alkylé (R = N-méthyl, N-éthyl ou N-propyléthyl) préalablement dissoute dans un minimum d'anhydride acétique (d mL) .Après deux à trois heures d'agitation à froid, diluer par l'eau distillée, essorer le précipité formé, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant approprié.

6-NITROBENZOXAZOLINONE



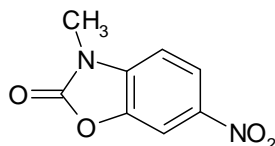
Benzoxazolinone	: 0,045 mole (6,075g)
Acide nitrique 60%	: 14,91 mL
Anhydride acétique	: 30 mL
Temps de la réaction	: 3 heures
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96%

Rendement	: 67,77%
Point de fusion	: 190°C - 192°C
Poids moléculaire	180,119 g/mole pour C ₇ H ₄ N ₂ O ₄

Spectrométrie dans l'infrarouge

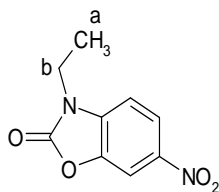
3400-3500 cm ⁻¹	: ν-NH
1330-1520- cm ⁻¹	: ν-NO
1660 cm ⁻¹	: νC=O (cétonique et amide)
1585 cm ⁻¹	: νC=C aromatique

3-METHYL-6-NITROBENZOXAZOLINONE

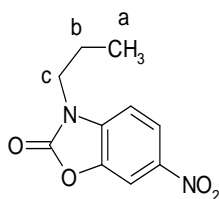


3-méthylBenzoxazolinone	: 0,0167 mole (2,5g)
Acide nitrique 60%	: 5,53 mL
Anhydride acétique	: 11,13 mL

Temps de la réaction	: 2 heures
Température de chauffage	: T _{amb}
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96%
Rendement	: 80,80%
Point de fusion	: 179°C -180°C
Poids moléculaire	194,140 g/mole pour C ₈ H ₆ N ₂ O ₄

3-ETHYL-6-NITROBENZOXAZOLINONE

3-éthylBenzoxazolinone	: 0,011 mole (1,8g)
Acide nitrique 60%	: 3,64 mL
Anhydride acétique	: 7,33 mL
Temps de la réaction	: 2 heures
Température de chauffage	: T_{amb}
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96°
Rendement	: 85,22%
Point de fusion	: 187°C - 180°C
Poids moléculaire	208,168 g/mole pour $C_9H_8N_2O_4$

3-PROPYL-6-NITROBENZOXAZOLINONE

Remarque : ce produit a été préparé par deux méthodes

Méthode A : nitration directe de la 3-propylbenzoxazolinone (préparé extemporanément) selon le même mode opératoire que celui décrit en page 45.

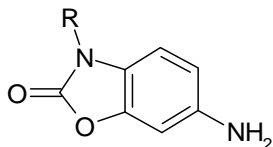
Méthode B : et substitution de l'hydrogène en 3 par le radical propyl selon le même mode opératoire que celui décrit en page 44.

6-Nitrobenzoxazolinone : 0,0027 mole (1,8g)
Bromopropane : 0.0054 mole (0,54 mL)
Acétone : 10mL
K₂CO₃ : 0,06 mole (8.16g)

Temps de la réaction : 24 heures
Température de chauffage : T_{amb}
Solvant de recristallisation : Ethanol 96%

Rendement : 82 %
Point de fusion : 99 °C
Poids moléculaire 222,20 g/mole pour C₁₀H₁₀N₂O₄

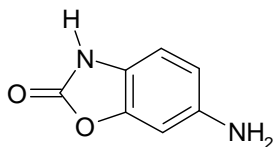
N-ALKYL-6-AMINO BENZOXAZOLINONES



Mode opératoire général

A une solution de **a** mole de benzoxazolinone ou de ses dérivés 3-alkylés (méthylé, éthylé, ou propylé) dans une quantité suffisante d'éthanol, puis, on ajoute lentement et sous agitation magnétique **b** mole de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dissous à son tour dans le même solvant, porter à reflux pendant deux heures, filtrer à chaud, et évaporer le solvant sous vide. L'extraction du milieu réactionnel par l'acétate d'éthyle permis d'obtenir le dérivé amine souhaité, qui est utilisé dans l'étape suivante sans purification particulière.

6-AMINO BENZOXAZOLINONE



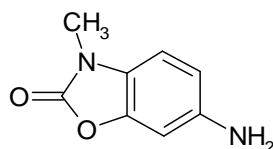
6-nitrobenzoxazolinone	: 0,0085 mole (1, 55g)
Chlorure d'étain dihydraté	: 0,025 mole (5,76g)
Temps de la réaction	: 2 heures
Température de chauffage	: 80°C
Temps de chauffage	: 2 heures
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96%
Rendement	: 69,76%
Point de fusion	: 176°C-179°C

Poids moléculaire: 150,132 g/mole pour $C_7H_6N_2O_2$

Spectrométrie dans l'infrarouge

3487 cm^{-1}	: ν_{-NH_2} (amine primaire)
1750 cm^{-1}	: $\nu_{C=O}$ (-N-CO-O-)
1627 cm^{-1}	: $\nu_{C=C}$ (aromatique)
1165 cm^{-1}	: ν_{C-N-C}
1342-1272 cm^{-1}	: ν_{C-N} (amine primaire)

3-METHYL-6-AMINO BENZOXAZOLINONE



3-Méthyl-6-nitrobenzoxazolinone	: 0,0056 mole (1,1g)
Chlorure d'étain dihydraté	: 0,0196 mole (3,81g)

Temps de la réaction	: 3 heures
Température de chauffage	: 80°C
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96%

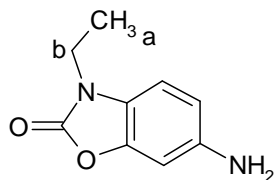
Rendement	: 73,36%
Point de fusion	: 157°C-160°C

Poids moléculaire: 164,167 g/mole pour $C_8H_8N_2O_2$

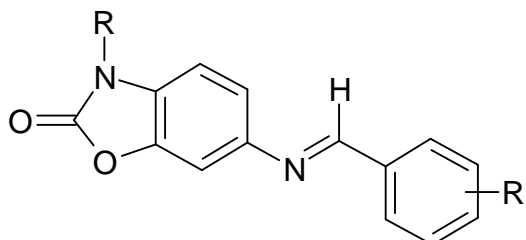
Spectrométrie dans l'infrarouge

3409 cm^{-1}	: ν_{-NH_2} (amine primaire)
2808 cm^{-1}	: ν_{N-CH_3}
1740 cm^{-1}	: $\nu_{C=O}$ (-N-CO-O-)
1635 cm^{-1}	: $\nu_{C=C}$ (aromatique)
1160 cm^{-1}	: ν_{C-N-C}
1303 cm^{-1}	: ν_{C-N} (amine primaire)

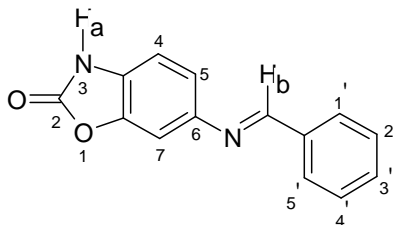
3-ETHYL-6-AMINO BENZOXAZOLINONE



3-éthyl-6-nitrobenzoxazolinone	: 0,0091 mole (1,9g)
Chlorure d'étain dihydraté	: 0,0273 mole (3,72g)
Température de chauffage	: 80°C
Temps de chauffage	: 2 heures
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96%
Rendement	: 82,09%
Point de fusion	: 137°C-139°C
Poids moléculaire: 178,186g/mole pour $C_9H_{10}N_2O_2$	

BASES DE SCHIFF (IMINES) BENZOXAZOLINONIQUES**Mode opératoire générale (a-f)**

Dans un ballon bicol de 50 mL, sous atmosphère d'azote, 0,05 mol de 6-aminobenzoxa (1,17 mmol ; 1 éq) est dissoute dans une quantité suffisante de solvant (éthanol) et laisser sous agitation pendant 15 minutes jusqu'à l'obtention d'une solution claire. Après 15 min d'agitation, 0,05 g de l'aldéhyde aromatique avec quelques gouttes d'acide (catalyseur) dans le même solvant (0,05 mmol ; 1 éq.) est ajouté par petite portion. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures. Après filtration, le précipité formé est rincé avec du solvant (toluène, méthanol, éthanol). Évaporer sous vide, sécher et recristalliser dans un solvant approprié. Le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en éluant avec l'acétate d'éthyle.

AY (E)-6-(benzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one

6-aminobenzoxazolinone : 0,00046mole (0,07g)

Benzaldéhyde : 0,0004mole (0,07g)

Temps de la réaction : 5heures

Solvant de recristallisation : Ethanol 96%

Rendement : 85%

Point de fusion : 235°C-239°C

Poids moléculaire 238,24 g/mole pour $C_{14}H_{10}N_2O_2$

Spectrométrie dans l'infrarouge

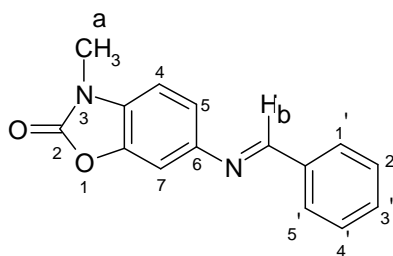
3050 cm^{-1}	: ν_{C-H} (aromatique)
1765 cm^{-1}	: $\nu_{C=O}$ (-N-CO-O-)
1640 cm^{-1}	: $\nu_{C=N}$
1630 cm^{-1}	: $\nu_{C=O}$ (amide)
1620 cm^{-1}	: $\nu_{C=C}$ (aromatique)
1260 cm^{-1}	: ν_{C-O}

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/ d_6)

7.04-7.95 m, ($H_{aromatique}$)

8.69 s (1H, H_b)

11.7 s, (1H, H_a)

AY (E)-6-(benzylidenamino)-3-methylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one

3-methyl-6-aminobenzoxazolinone	: $4,66 \cdot 10^{-4}$ mole (0,07 g)
Benzaldéhyde	: $3,42 \cdot 10^{-4}$ mol (0,06 g)
Toluène	: 10 mL

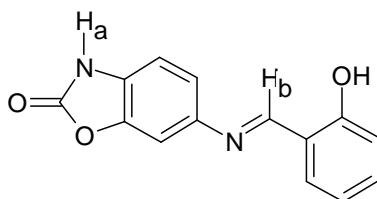
Temps de la réaction	: 5heures
Solvant de recristallisation	: Ethanol 96%
Rendement	: 78,93%
Point de fusion	: 180°C-181°C
Poids moléculaire:	252,27 g/mole pour $C_{15}H_{12}N_2O_2$

Spectrométrie dans l'infrarouge

3300 cm^{-1}	: ν_{NH}
1780 cm^{-1}	: $\nu_{\text{C=O}}$ (<u>-N-CO-O-</u>)
1544 cm^{-1}	: $\nu_{\text{C=C}}$
1460 cm^{-1}	: $\nu_{\text{C-C}}$
2934 cm^{-1}	: $\nu_{\text{C-H}}$ (aliphatique)
3050 cm^{-1}	: $\nu_{\text{C-H}}$ (aromatique)
1640 cm^{-1}	: $\nu_{\text{C=N}}$
1264 cm^{-1}	: $\nu_{\text{C-O}}$

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃/d₆)

3.43 s, 3H_a (-CH₃)

7,93-6,94 m, ($H_{\text{aromatique}}$)8,48 s, (1H, H_b)**AY (E)-6-(2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one**

6-aminobenzoxazinone : 0,00046mole (0,07g)

Salicyaldéhyde : 0,0004mole (0,053g)

Temps de la réaction : 5heures

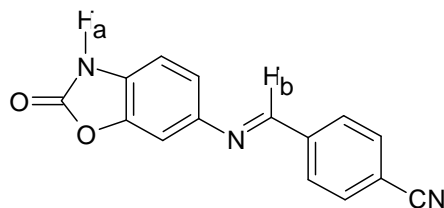
Solvant de recristallisation : Ethanol 96%

Rendement : 40%

Point de fusion : 262°C

Poids moléculaire: 254,24 g/mole pour $C_{14}H_{10}N_2O_3$ **Spectrométrie dans l'infrarouge**3433-3088 cm^{-1} : ν -NH, OH3040 cm^{-1} : ν C-H (aromatique)2956 cm^{-1} : ν C-H (aliphatique)1782 cm^{-1} : ν C=O (-N-CO-O-)**Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3/d_6$)**6,94-7,64 m, ($H_{\text{aromatique}}$)8,98 s, (1H, H_b)

AY (E)-6-(4-cyanobenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one



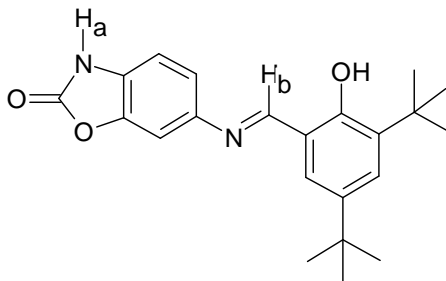
6-aminobenzoxazolinone	: $4,66 \cdot 10^{-4}$ mole (0,07 g)
4-cyanobenzaldehyde	: $4,04 \cdot 10^{-4}$ mol (0,06 g)
Toluène	: 10 mL
Temps de la réaction	: 5heures
Solvant de recristallisation	: Ether
Rendement	: 81,15%
Point de fusion	: 255°C-257°C
Poids moléculaire:	263,242 g/mole pour $C_{15}H_9N_3O_2$

Spectrométrie dans l'infrarouge

3300 cm^{-1}	: ν -NH
3050 cm^{-1}	: ν C-H (aromatique)
2934 cm^{-1}	: ν C-H (aliphatique)
1780 cm^{-1}	: ν C=O (-N-CO-O-)
1640 cm^{-1}	: ν C=N
1544 cm^{-1}	: ν C=C
1460 cm^{-1}	: ν C-C
1264 cm^{-1}	: ν C-O

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (DMSO/ d_6)

7.19 d, (1H, H ₄) ; $J_m = 1,93$ Hz
7.23 d, (1H, H ₅) ; $J_m = 2$ Hz
7.43 d, 1H (H ₇) ; $J_m = 1,88$ Hz
8.02 d, 2H (H ₁ , H _{5'}) ; $J_o = 8,3$ Hz
8.03 d, 2H (H ₂ , H _{4'}) ; $J_o = 8,3$ Hz

8.82 s, 1H (H_b)**AY (E)-6-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzylideneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one**

6-aminobenzoxazolinone : 0,00046 mole (0,07g)

3, 5-Di-tert-butyl-2-hydroxybensaldehyde : 0,0004 mole (0,1 g)

Ethanol : 10 mL

Température de chauffage : 80°C

Temps de la réaction : 5 heures

Solvant de recristallisation : Ethanol 96%

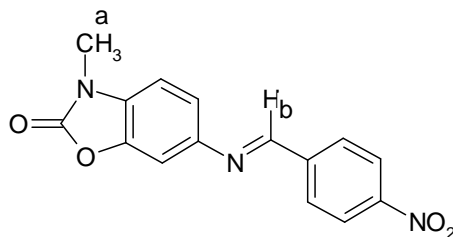
Rendement : 0%

Point de fusion : 189°C

Poids moléculaire 366,45 g/mole pour C₂₂H₂₆N₂O₃**Spectrométrie dans l'infrarouge**3050 cm⁻¹ : ν_{C-H} (aromatique)2934 cm⁻¹ : ν_{C-H} (aliphatique)1544 cm⁻¹ : ν_{C=C}1700 cm⁻¹ : ν_{C=O}**Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃/d₆)**1.36 s, (9H, H_e)1.45 s, (9H, H_d)7.37 s, (1H, H_{3'})7.62 s, (1H, H_{5'})9.90 s, (1H, H_{ald})

11.68 s, (1H, OH)

AY (E)-3-méthyl-6-(4-nitrobenzylidèneamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-one



3-méthylbenzoxazolinone	: 0,00217 mole (0,6g)
4-nitrobenzaldehyde	: 0,0065 mole (0,53g)
Ethanol	: 10 mL
Temps de la réaction	: 5 heures
Solvant de recristallisation	: Ethanol absolu
Rendement	: 79,86%
Point de fusion	: 258°C-260°C
Poids moléculaire:	313,31 g/mole pour C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄

Spectrométrie dans l'infrarouge

3330 cm ⁻¹	: ν _{NH}
3050 cm ⁻¹	: ν _{C-H} (aromatique)
2974 cm ⁻¹	: ν _{C-H} (aliphatique)
2947 cm ⁻¹	: ν _{N-CH₃}
1780 cm ⁻¹	: ν _{C=O} (-N-CO-O-)
1632 cm ⁻¹	: ν _{C=N}
1580 cm ⁻¹	: ν _{C=C}
1460 cm ⁻¹	: ν _{C-C}
1285 cm ⁻¹	: ν _{C-O}

Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃/d₆)3.47 s, (3H, H_a)

7.07 d, (1H, H₄) ; $J_o = 8$ Hz

7.23 d, (1H, H₅) ; $J_m = 1,86$ Hz

7.25 s, (1H, H₇)

8.11 d, (2H, H_{1'} ; H_{5'}) ; $J_o = 8,83$ Hz

8.35 d, (2H, H_{2'} , H_{4'}) ; $J_o = 8,84$ Hz

8.62 s, (1H, H_b)

CONCLUSION

GENERALE

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de ce travail était de préparer des composés susceptibles de posséder des propriétés biologiques en appliquant le concept de pharmacomodulation. Pour cela, nous devons tout d'abord synthétisé divers dérivés benzoxazolinoniques qui seront utilisés comme intermédiaires pour la préparation des produits finaux souhaités (*imines*) correspondants.

Les résultats obtenus ont été exposés en deux parties: la première partie est consacrée à la préparation des différents dérivés de la benzoxazolinone : 6-nitrobenzoxazolinones, 6-aminobenzoxazolinones (substrats), ainsi qu'à l'optimisation de leurs conditions d'obtention (intermédiaires utilisés en synthèse médicamenteuse). Enfin, leurs homologues de substitution en position 3 correspondants dans le but de les utiliser dans la préparation des différents produits finaux visés (*imines*) en série benzoxazolinoniques. En effet, la fonction *nitro* s'est révélée très facile d'introduction par l'intermédiaire d'une réaction de nitration classique directe de la benzoxazolinone et de ses dérivés N-alkylés, quant aux composés de réduction correspondants porteurs d'une fonction amine (6-aminobenzoxazolinones), leurs préparations a été réalisée à partir des dérivés 6-nitrobenzoxazolinoniques correspondants par réduction sélective. Différentes voies de synthèse ont été utilisée, et le meilleur rendement a été trouvé en utilisant le chlorure d'étain dihydraté ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), sa purification, qui a posé un certain nombre de problèmes, nécessitera quelques études complémentaires.

Dans la seconde partie de ce mémoire, nous avons présenté la synthèse de deux types de composé *imines*. La mise au point de la synthèse de ces imines s'est révélée particulièrement intéressante en elle-même, d'où un intérêt porté sur une large gamme de structures. D'autre part, nous nous sommes focalisés sur la synthèse d'imines dérivés de substrats connus pour leurs propriétés physico-chimiques et biologiques remarquables.

Les essais réalisés confirment l'obtention des produits de condensation et l'accès aux différentes *imines* (bases de Schiff) désirés; mais la chromatographie sur couche mince (CCM) montre également la présence d'un produit secondaire minoritaire (trace) que nous ne sommes pas parvenus à identifier.

En effet, plusieurs essais ont été réalisés, en jouant sur les conditions opératoires apportées au milieu réactionnel, nous sommes parvenus à un rendement de 85% après 5 h de chauffage sous agitation à reflux à 80 °C pour le composé de condensation dérivé du benzaldéhyde. Nous avons ensuite généralisé cette réaction en d'autres groupements fonctionnel tels que : nitrile (CN), nitro (NO_2) ou hydroxy (OH), le but étant d'observer l'influence de la nature des substituants sur la réactivité chimique et aussi l'activité biologique. Il est à noter que la réaction entre les 6-aminobenzoxazolinoniques et les différents aldéhydes

utilisés dans les conditions opératoires décrites dans la littérature a donné lieu à la formation de composés finaux attendus avec de bons rendements (79% et 85%).

L'orientation vers un deuxième type d'*imines* a ensuite été motivée par le désir de disposer d'*imines* formé à partir d'aldéhydes salicyliques de structures intéressantes, du fait que ces derniers ont un caractère aromatique plus ou moins marqué et se trouve présent dans plusieurs structures à potentialités médicamenteuses. Malgré de nombreuses tentatives, la délicate réaction avec un aldéhyde contenant un groupement hydroxy (OH) en position 2 du groupement carbonyle de l'aldéhyde, ne nous a pas permis d'aboutir à la synthèse de l'*imine* souhaité avec un bon rendement (30-40%). Cependant, cette étude nous a permis d'approfondir nos connaissances sur la réactivité particulière des aldéhydes salicyliques. Nous avons vu que pour effectuer une condensation avec l'aldéhyde salicylique, ce dernier n'est pas assez électrophile pour conduire à l'imine correspondant. Nous remarquons que les rendements obtenus avec les groupements donneurs tels que le 2-hydroxybenzaldehyde et le 3, 5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde (0% et 40%) sont nettement inférieurs à ceux obtenus avec les groupements électroattracteurs (79% et 85%).

Les études concernant la recherche de l'activité antibactérienne ont été réalisées dans le laboratoire de microbiologie appliqué au département de biochimie, Université de Annaba sous la direction du Docteur BRANES Zidane.

Une étude préliminaire des propriétés antibactériennes de quelques composés synthétisés a révélé une activité encourageante pour certains d'entre eux, la poursuite de ces tests est actuellement en cours.

Notre objectif initial a globalement été atteint, mais ce travail offre tout de même de nombreuses perspectives, tant du point de vue de la synthèse et de l'étude de la réactivité des composés benzoxazolinoniques, que du point de vue des propriétés physico-chimiques et biologiques.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- Abdallah S. M., Mohamed G. G., Zayed M. A., El-Ela M. S. A., *Spectrochim Acta Part A, Mol Biomol Spectrosc*, 73(5), **2009**, 40-833.
- Advani S. B., Sam J., *Heterocycl. Cem.*, 5(1), **1968**, 119.
- Aichaoui H., Poupaert J. H., Lesieur D., Hénichart J. P., *Tetrahedron*, 47, **1991**, 6649-6654.
- Alekshun M. N., Levy S. B., *Cell*, 128(6), **2007**, 50-1037.
- Atkinson R. S., Rees C. W., *Chem. Commun.*, **1967**, 1230-1231.
- Balaban I. E., *Cem. Soc.*, **1930**, 2347.
- Baluja S., Solanki A., Kachhadia N., *Iran Chem. Soc.*, 3(4), **2006**, 7-312.
- Baquero F., *Antimicrob Chemother.*, 39, **1997**, 1-6.
- Baricordi N., Benetti S., Biondini G., Risi C., Pollini G. P., *Tetrahedron Lett*, 45 (7), **2004**, 1373-5.
- Beech W. F., *Chem. Soc.*, **1948**, 212.
- Bekircan O., Kahveci B., Kucuk M., *Tur. Chem.*, 30, **2006**, 29-40.
- Blanc-Delmas E., Lebegue N., Wallez V., Leclerc V., Yous S., Carato P., Farce A., Bennejean C., Renard P., Caignard D. H., Audinot-Bouchez V., Chomarat P., Boutin J., Hennuyer N., Louche K., Carmona M. C., Staels B., Penicaud L., Casteilla L., Lonchamp M., Dacquet C., Chavatte P., Berthelot P., Lesieur D., *Bioorg. Med. Chem.*, 14, **2006**, 7377-7391.
- Boudjedir A., résultats prévus, non publiés.
- Bo-Liang D., Matthew D. C., Zhigang Z., Tracy L. H., *Bioorg. Med. Chem.*, 14, **2006**, 2366-2374.
- Bonte J. P., Lesieur D., Lespagnol C., Cazin J. C., *Eur. Med. Chem. Chim. Ther.*, 9, **1974**, 491.
- Bonte J. P., Piancastelli M. C., Lesieur I., Lamar J. C., Beaughard M., Dureng G., *Eur. Med. Chem.*, 25, **1990**, 361.
- Bonte M., Lesieur D., Lespagnol C., Plat C., Cazin M., Cazin J. C., *Eur. Med. Chem.*, 9, **1974**, 49.
- Boshagen H., Geiger W., *Ber.* 103(1), **1970**, 132.
- Bower J. D., Stephens F. F., *Chem. Soc.*, **1951**, 326.
- Bringmann G., Dreyer M., Faber J. H., Dalsgaard P. W., Staerk D., Jaroszewski J. W., *Nat Prod.*, 67(5), **2004**, 8-743.

- Brzezinski B., Olejnik J., Paszyc S., Aripov T.V., *J of molecular Structure*, 220, **1990**, 261-268.
- Capdeville R., Buchdunge E., Zimmermann J., Matter A., *Nat Rev Drug Discov.*, 1, **2002**, 493-502.
- Chakraborti A. K., Bhagat S., Rudrawar S., *Tetrahedron Lett.*, 45(41), **2004**, 7641-4.
- Chelmicki. *Ber.*, 20, **1887**, 177.
- Cheng L. L., Yulin P. C., Soo Y. L., *Tetrahedron. Lett.*, 42, **2001**, 1167-1169.
- Chiarotto I., Feroci M., Orsini M., Sotgiu G., Inesi A., *Tetrahedron.* 65, **2009** 3704-3710.
- Christine H. S., John R. A., Andrew S. G., Joseph S. L., Giulio M. V., Stuart C. M., *Chem Abstr.* 124, **1998**, 232488.
- Cimerman Z., Miljanic S., Galic N., *Croatica Chemica Acta*, 73 (1) **2000**.
- Close W. J., Tiffany B. D., Spielman M. A., *Am. Chem. Soc.* 71, **1949**, 1265.
- Courtois M., Mincheva Z., Andreu F., Rideau M., Viaud-Massuard M. C., *Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 19, **2004**, 559-565.
- Dalpozzo R., de Nino A., Nardi M., Russo B., Procopio A., *Synthesis.* 7, **2006**, 1127-32.
- Deniz S., Mustafa F. S., Erdem Y., *II Farmaco.* 53, **1998**, 80-84.
- Desai R. D., Hunter R. F., Khaldi A. R. K., *Chem. Soc.*, 1, **1938**, 321.
- Dhar D. N., Taploo C. L., *Sci Ind Res.*, 41(8), **1982**, 6-501.
- Dy K., *JSci.Ind. Res.*, 33, **1974**, 76.
- Elmali A., Kabak M., Elerman Y., *Mol. Struct.*, 477, **2000**, 151.
- Erdogan H., Yulug N., *Ecz. Fak. Der.*, 9 (1), **1989**, 35.
- Erol D. D., Demirdamar R., *Farmaco.* 49 (10), **1994**, 663.
- Erol D. D., Rosen A., Erdogan H., Yulug N., *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, 39 (II), **1989**, 851.
- Eshbha N. H., Salama H. M., *Pharmazie*, 40, **1985**, 320.
- Flouzat C., Besson Y., Mattio A., Bonnet J., Guillaumet G., *Med. Chem.*, 36, **1993**, 497-503.
- Gaebel, Rostovzew, *Ber.* 35, **1902**, 2751.
- Gedye R., Smith F., Westaway K., Ali H., Baldisera L., Laberge L., *Tetrahedron Lett.* 27(3), **1986**, 279-82.
- Giguere R. J., Bray T. L., Duncan S. M., Majetich G., *Tetrahedron Lett.* 27(41), **1986**, 4945-8.
- Gokhan N., Aktay G., Erdogan H., *Turk. Chem.*, 28, **2004**, 123-132.
- Gokhan N., Erdogan H., Tel B. C., Demirdamar R., *Eur. Med. Chem.*, 31, **1996**, 625.
- Gopalakrishnan M., Sureshkumar P., Kanagarajan V., Thanusu J., *Res. Chem. Intermed.*, 33 (6), **2007**, 541-8 .

- Graebe et Rostovzew, *Ber.*, 35, **1902**, 2751.
- Groenwick, *Bull. Soc. Chim.*, 25(2), **1876**, 178.
- Guzen K. P., Guarezemini A. S., Orfao A. T. G., Cella R., Pereira C. M. P., Stefani H. A., *Tetrahedron Lett.* 48(10), **2007**, 1845–8.
- Hayrettin O. G., Esra K., Serdar U., Erdem Y., Mustafa F. S., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 336, **2003**, 477-482.
- Holla B. S., Rao B. S., Shridhara K., Akberali P. M. *Farmaco.* 55, **2000**, 338–344.
- Huseyin U., Kim V., Silvia C., *Med. Chem.*, 41, **1998**, 1138-1145.
- Isa M., Masereel B., Delarge J., Poupaert J. H., *Med. Chem.*, 41, **1998**, 1138.
- Ivanova, Momekov G., Petrov O., Karaivanova., M., Kalcheva V., *Eur J Med Chem.*, 42, **2007**, 1382–1387.
- Jacoby R., *Prakt., Chem.*, **1888**, 37-39.
- Kahveci B., Bekircan O., Karaoglu S.A. , *Indian. Chem.*, 44B, **2005**, 2614-2617.
- Katsura Y., Nishino S., Takasugi H. *Chem. Pharm. Bull.*, 39 (11), **1991**, 2937.
- Kinstle T. H., Darlage. L. J., 6(1), **1969**, 123.
- Koksal M., Gokhan N., Erdogan H., Ozalp M., Ekizoglu M., *Il Farmaco.* 57, **2002**, 535–538.
- Koksal M., Gokhan N., Kupeli E., Yesilada E., Erdogan H., *Arch. Pharm. Chem. Life. Sci.*, 338, **2005**, 117–125.
- Küçükgülzel İ., Küçükgülzel Ş.G., Rollas S., Ötük-Sarış G., Özdemir O., Bayrak İ., Altuğ T., *Farmaco.* 59, **2004**, 893-901.
- Lawrence J. F et Frei R. W., *Elsevier.* **1976**.
- Layer R.W., *Chem.Review.*63, **1963**, 489.
- Lesieur D., Aichaoui H., Lespagnol C., Bonte J., *Brevet francais*, **1989**, n°89-04129
- Lesieur D., Lespagnol C., Vaccher M. P., Bonte J. P., Debaert M., Busch N., Combourieu M., *Brevet Français*, 80, **1980**, 20861.
- Lesieur D., *Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie*, Lille, **1967**.
- Lespagnol A., Durbet M., Mongy G., *C.R. Soc. Biol.*, 135, **1941**, 1255.
- Lespagnol A., Lefebvre M., *Bull. Soc. Chim.*, 12, **1945**, 386.
- Lespagnol C., Bar D., Marcincal-Lefebvre A. , Marcincal P., Masse L., Garot N., *Bull. Soc. Chim.*, 2, **1971**, 552.
- Lespagnol C., *Bull. Soc. Pharma.*, 1, **1955**, 7.
- Lespagnol C., Marcincal-Lefebvre A., *Chim. Ther.*, 5, **1967**, 395.
- Lespagnol C., *Thèse de Doctorat d'Etat en Pcience*, Lille, **1954**.

- Liang X. S., Rogers A. J., Webber C., Ormsby T. J., Tritan M. E., Matlin S. A., Banz C. C., *Invest. New drugs*, 13, **1995**, 181-186.
- Look G. C., Murphy M. M., Campbell D. A., Gallop M. A., *Tetrahedron Lett.* 36(17), **1995**, 2937-40.
- Mairaisse G., Boivin J. C., Thomas D. J., Bermann M. C., Bonte J. P., Lesieur D., *Acta. Crist.* C40, **1984**, 1019.
- Maria J., Mokrosza, Beata D., Stanislaw M., Aleksandra K., Ewa T., Ewa C. W., Marta D.W., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 331, **1998**, 325-330.
- Maria J., Mokrosza, Piotr K., Teresa K., Zbigniew M., Beata D., Andrzej J., Bojarskia, Andrzej F., Janina K. W., Anna W., Aleksandra K., Ewa T., Ewa C. W., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 332, **1999**, 373-379.
- Marais J. L. C., Backeborg O. G., *Ibid.*, **1950**, 2205.
- Marquis C. R., *Acad. Sci*, 143, 1164.
- Martins C. V.B., Silva D. L., Neres A. T. M., Magalhaes T. F. F., Watanabe G. A., Modolo L. V., *Antimicrob Chemother.* 63(2), **2009**, 9-337.
- Matlin S. A., Roshdy S., Cass Q. B., Freitas L. C. G., Longo R. L., *Braz. Chem. Soc.* 1(3), **1990**, 128-133.
- Meric K., Nesrin G., Esra K., Erdem Y., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 338, **2005**, 117-125.
- Meric K., Nesrin G., Hakki E., Meral O., Melike E., *II Farmaco.* 57, **2002**, 535-538.
- Moffett R. B., In Rabjohn N., editor. *Organic syntheses, New York (USA), John Wiley & Sons, In.* 4, **1963**, 605-8.
- Mustafa A., Asker W., Hishmat O. H., *J Amer. Chem. Soc.*, 77, **1955**, 5127.
- Nucci M., Marr K. A., *Clin Infect Dis.*, 41(4), **2005**, 6-521.
- Onkola T., Itob S., Yildirimc E., Erolc K., Sahina M. F., *Arch Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 334, **2001**, 17-20.
- Palaska E., Unlu S., Ozkanli F., Pilli G., Erdogan H., Safak C., Demirdamar R., Gumus B., *Arzneim. Forsch. Drug Res.*, 45 (I), **1995**, 693.
- Pandeya S. N., Sriram D., *Acta. Pharm. Turc.*, 40, **1998**, 33.
- Pandeya S. N., Sriram D., Nath G., De Clercq E., *Arzneim. Forsch.*, 50, **2000**, 55.
- Panneerselvam P., Nair R. R., Vijayalakshmi G., Subramanian E. H., Sridhar S. K., *Eur. Med. Chem.*, 40(2), **2005**, 225-9.
- Perry B. F., Beezer A. E., Miles R. G., Smith B. W., Miller J. G. M., *Nascimento, Microbois*, 45, **1988**, 181.
- Piotr P., Bogumil B., *Biopolymers.* 67, **2002**, 61-67.

- Popp F. D., Pajouhesh H., *Pharm. Sci.*, 72, **1983**, 318.
- Poupaert J., Carato P., Colacino E., *Curr. Med. Chem.*, 12, **2005**, 877–885.
- Prakash O., Batra H., Kaur H., Sharma P. K., Sharma V., Singh S. P., Moriarty. RM. *Synthesis*, **2001**, 541.
- Przybylski P., Huczynski A., Pyta K., Brzezinski B., Bart F. I., *Curr. Org. Chem.* 13 (2), **2009**, 48-124.
- Rice L. B., *Biochem Pharmacol*, 71(7), **2006**, 5-991.
- Roubert C., Spieleywoy C., Soubrie P., Hamon M., Giros B., Betancur C., *Neuroscience*. 123(2), **2004**, 537-546.
- Roman G., Andrei M., *Bull. Chem. Technol. Macedonia*, 20(2), **2001**, 131–6.
- Samec J.S.M., Backvall J. E., *Chem. Eur .*, 8(13), **2002**, 2955–61.
- Sam J., Plamplin J. N., *Pharm. Sci.*, **1964**
- Sam J., Plamplin J. N., Poos J. I., *Org. Chem.*, 23, **1958**, 1500.
- Sánchez-Moreiras A. M., Oliveros-Bastidas A., Reigosa M. J., *Chem. Ecol.* 36, **2010**, 205–9.
- Sandmeyer, *Ber.*, 19, **1886**, 2656.
- Sarangapani M., Reddy V. M., *Indian . Pharm. Sci.*, 56, **1994**, 174-177.
- Sari N., Arslan S., Logoglu E., Sariyan I., *G. U. Sci.*, 16, **2003**, 283–287.
- Schiff H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 131(1), **1864**, 9- 118.
- Selva M., *Synthesis*, **2003**, 2872.
- Serdar U., Tijen O., Yasemin D., Berna O., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 336 , **2003**, 353-361.
- Singh W. M., Dash B. C., *Pesticides*, 22, **1988**, 33-37.
- Smisman, Lapidus, beck, *Am. Chem. Soc.*, 79, **1957**, 4697.
- Smith W. F., *Org.Chem.Bull.*, 35 (1) **1963**.
- Souza A. O., Galetti F. C. S., Silva C. L., Bicalho B., Parma M. M., Fonseca S. F., *Quim. Nova.*, 30(7), **2007**, 6-1563.
- Sridhar S. K., Ramesh A., *Indian Chem. Soc.*, 41, **2002**, 668–672.
- Stoermer R. H., Fincke, *Ber.*, 42, **1909**, 3115.
- Stoermer, *Ber Brevet Français*, 1269067 **1961**.
- Sundriyal S., Sharma R. K., Jain R., *Curr. Med. Chem.*, 13(11), **2006**, 35-1321.
- Ucar H., Van derpoorten K., Cacciaguerra S., Spampinato S., Stables J. P., Depovere P., Unlu S., Onkol T., Dundar Y., Okc, elik B., Kupeli E., Yesilada E., Noyanalpan N., Sahin M. F., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 336, **2003**, 353–36.

- Valcarcel M., Castro M. D., *Flow-Through Biochemical Sensors*, Elsevier, Amsterdam **1994**
Spichiger-Keller. U. Wiley-VCH, Weinheim **1998**.
- Varma R.S., Kapoor A., *Indian Chem. Sect.*, B 18 (2), **1979**, 200.
- Venugopala K. N., Jayashree B. S., *Indian Pharm Sci.*, 70(1), **2008**, 88–91.
- Virtanen, Wahrloos. *Pharm. Sci.*, 52(7), **1963**, 713.
- Wahrloos et Virtanen, *Acta. Cem. Scand.*, 12, **1958**, 124.
- Wang H. X., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2002**, 261-268.
- Werco. Acros. Com.
- Young G., Dunstan A. E., **1908**, 1052.
- Zheng Y., Ma K., Li H., Li J., He J., Sun X., *Catal. Lett.*, 128(3-4), **2009**, 74-465.
- Zinner H., Herbig H., Wistup I., Wigert H., *Ber.*, 92(1), **1969**, 407.
- Ziyaev K.h.l., Kamaev F. G., Baram N. I., Biktimirov L., Ismailov A. I., *Chemistry of Natural compounds*, 33(5), **1997**, 545-547.
- Zlem Temuz Arpacı. *Turk Med. Sci.*, 31, **2001**, 493-497.

ANNEXE