

N° d'ordre 88

50376  
1954  
1

50.376  
1954  
1

# THÈSES

*présentées*

A LA FACULTÉ DES SCIENCES  
DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE

*pour obtenir*

**LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES**

*par*

**Charles LESPAGNOL**

*Assistant à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille*



*Première Thèse*

## ÉTUDES DANS LA SÉRIE DES BENZOXAZOLONES

*Deuxième Thèse*

Propositions données par la Faculté

*soutenues le 9 avril 1954 devant la Commission d'examen.*

M. LEFEBVRE, Président

M. ROIG  
M<sup>lle</sup> DELWAULLE  
M. GERMAIN } Examineurs

A Monsieur Le Doyen LEFEBVRE

Hommage respectueux

---

A MES MAITRES DE LA FACULTE DES SCIENCES

et

DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

En témoignage de respectueuse gratitude

---

---

A M O N P E R E

Qu'il trouve ici l'expression de  
la gratitude que l'élève doit à  
son Maître et le témoignage de la  
profonde affection que je lui porte

---

A M A F A M I L L E

---

## I N T R O D U C T I O N

Le travail que nous présentons constitue un ensemble de recherches groupées autour de la benzoxazolone et de ses dérivés. Bien que ces études appartiennent pour une large part au domaine de la Chimie, il serait difficile de les exposer de ce seul point de vue. Elles tirent, en effet, leur origine de considérations pharmacodynamiques qui en constituent la trame et qui en ont déterminé l'orientation.

C'est pourquoi nous avons fait précéder notre exposé proprement dit d'un rappel des notions qui ont constitué la base de nos recherches.

---

.....

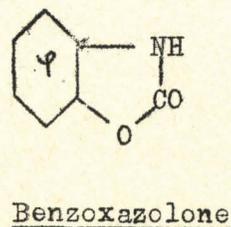
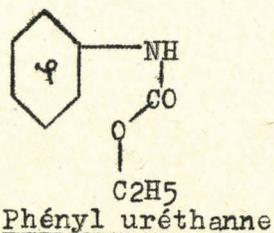
C H A P I T R E     I

---

RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE CHIMIQUE ET LES  
PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DES BENZOXAZOLONES

---

Bien que la benzoxazolone ait été préparée pour la première fois en 1876 par GROENWIK (8) et que sa constitution et ses propriétés chimiques aient fait l'objet de nombreuses études, ce n'est que récemment que l'attention a été attirée sur ses éventuelles propriétés pharmacodynamiques. On trouve dans la molécule de la benzoxazolone un fragment qui l'apparente de très près aux uréthanes. Sa dénomination de carbaminophénol rappelle d'ailleurs cette particularité.



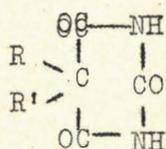
Cette analogie structurale avait amené A. LESPAGNOL, DURBET et MONGY (10), A. LESPAGNOL et Mme LEFEBVRE (11) à étudier le pouvoir hypnotique de la benzoxazolone et de quelques-uns de ses dérivés.

Par ailleurs, l'intérêt marqué récemment aux oxazolidine diones dont certaines sont employées en thérapeutique comme anti-

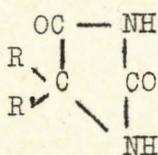
.....

.....

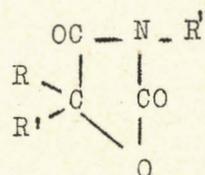
épileptiques nous a fait envisager l'étude de l'action de diverses benzoxazolones sur les crises convulsives expérimentales. Il est facile de se rendre compte en examinant les formules ci-dessous, combien le groupement - NH - CO - O -, qui existe dans la benzoxazolone, et les ensembles - NH - CO - NH et NH - CO - CH<sub>2</sub> (qui lui sont analogues au titre de la loi de GRIMM) se retrouvent fréquemment dans les hypnotiques et antiépileptiques).



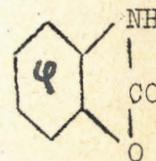
Acides  
barbituriques  
(Véronal,  
Gardénal, etc)



Hydantoïnes  
(Nirvanol  
Dihydan, etc)



Oxazolidine  
diones  
(Tridione  
Paradione)



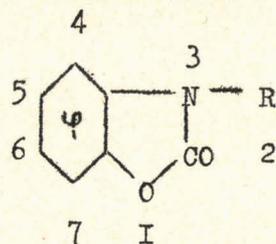
Benzoxazolone

Il restait naturellement intéressant d'étudier l'influence de diverses substitutions sur les propriétés hypnotiques et neuro-sédatives de la benzoxazolone. La parution, peu après le début de nos recherches d'un travail de W.J. CLOSE et ses collaborateurs (6) complétant celui de A. LESPAGNOL et Mme LEFEBVRE, montrait le parti qu'on pouvait tirer du greffage de chaînes grasses sur le noyau benzénique et sur l'atome d'azote.

Nous avons néanmoins encore enrichi la classe des dérivés substitués de la benzoxazolone en greffant sur l'atome d'azote des radicaux, susceptibles d'influer sur le comportement pharmacodyna-

.....

.....  
 mique du composé fondamental et préparé les composés ci-dessous :



- R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH (esters acétique, diphénylacétique  
 p.nitrobenzoïque, p.aminobenzoïque)  
 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl  
 = CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br  
 = CH<sub>2</sub>-CBr = CH<sub>2</sub>  
 = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 = Xanthyl  
 = CH<sub>2</sub>-COCH

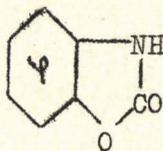
L'influence de l'hydroxyle, des halogènes, d'une double liaison, d'un noyau aromatique sur les propriétés hypnotiques était, en effet, intéressante à considérer en fonction des constatations faites en d'autres séries et en particulier à propos des dérivés barbituriques.

Certaines particularités que nous avons été amené à constater soit lors de la préparation de benzoxazolones ou de leur étude pharmacodynamique, ont très sensiblement élargi le cadre initial de nos recherches.

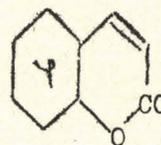
En manipulant la 3 méthylbenzoxazolone, soigneusement purifiée nous avons été frappé de l'odeur coumarinique très nette de ce produit. Notre attention s'est alors fixée sur cette analogie qui trouve son explication dans une similitude structurale entre la

.....

benzoxazolone et la coumarine ( - NH - au lieu de - CH = CH - ) :



Benzoxazolone



Coumarine

Le fait que l'odeur coumarinique soit saisie chez la 3 méthyl benzoxazolone, que l'éthylbenzoxazolone possède aussi une odeur (moins agréable) alors que la benzoxazolone elle-même en est totalement dépourvue, posait un problème de structure qu'il nous a paru nécessaire d'aborder par spectrographie.

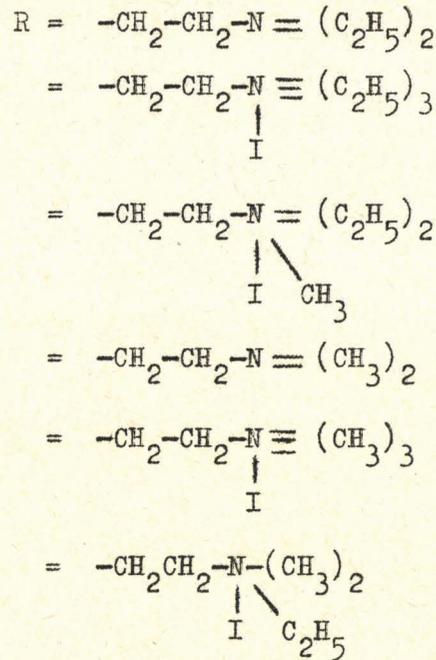
Les propriétés biologiques importantes de la coumarine suggéraient de nombreuses expériences biologiques à effectuer sur la benzoxazolone. On sait que la coumarine inhibe la croissance du colibacille. Cette propriété a été retrouvée chez la benzoxazolone et surtout chez la N méthyl-benzoxazolone. La 6 nitrobenzoxazolone a également été essayée en raison de l'influence parfois favorable sur le pouvoir bactériostatique du groupe nitro, qui existe dans la chloromycétine.

La 6 aminobenzoxazolone qui structurellement pouvait être rattachée à l'aminocoumarine, elle-même vinylogue de l'acide para-amino-salicylique, a été préparée en vue de l'étude de son action sur le bacille tuberculeux.

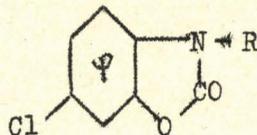
D'autres effets nous ont été signalés lors des études pharmacodynamiques : c'est ainsi, par exemple, que nous avons été amené

.....

.....  
 par les propriétés pharmacodynamiques de la 3 diéthylaminoéthyl  
 benzoxazolone à préparer plusieurs dérivés appartenant à cette  
 série :



La constatation de propriétés dites "ganglioplégiques" chez  
 certains de ces sels d'ammonium quaternaires nous ont amené à  
 accentuer leur parenté avec le Largactil -- dérivé de la chloro-  
 phénothiazine et à préparer des composés analogues avec la 6 chlo-  
 robenzoxazolone.



Enfin, certaines considérations d'intérêt plus secondaire  
 nous ont amené à étudier d'autres dérivés que nous signalerons

.....

chemin faisant.

Cet exposé liminaire rattache à quelques idées directrices issues pour une large part de la pharmacodynamie un ensemble de composés que nous considérerons dans ce qui va suivre, sous un aspect presque exclusivement chimique.

---

C H A P I T R E      I I

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LES DIVERSES PREPARATIONS DE LA  
BENZOXAZOLONE ET DES BENZOXAZOLONES SUBSTITUEES

I - Synthèse de la benzoxazolone

La première synthèse de la benzoxazolone elle-même a été effectuée à partir de l'o.hydroxyphényluréthane par GROENWIK qui n'a d'ailleurs pas reconnu la nature du composé qu'il avait obtenu et qu'il décrit comme un "oxycarbanile" (8) et (9). Un certain nombre d'autres préparations ont été proposées par divers auteurs; elles peuvent être divisées en deux groupes selon la nature de la matière première : aminophénols - acides salicyliques.

Presque tous les autres modes de formation décrits procèdent des mêmes principes et sont, en général, des cyclisations d'uréthanes, d'urées substituées, d'esters carboniques, d'aminophénols.

A) - Préparations à partir de l'acide salicylique. -

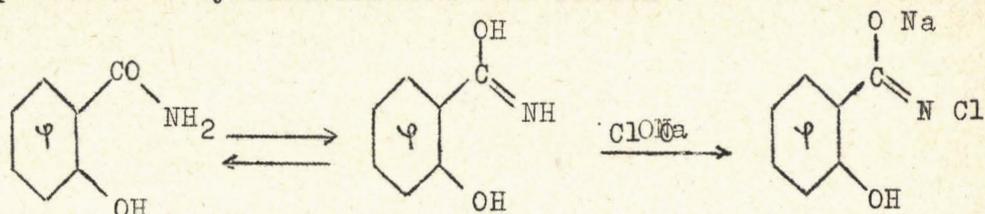
On prépare d'abord le salicylate de méthyle ou d'éthyle d'où l'on passe par action de l'ammoniac à l'amide, ou par action de l'hydroxylamine à l'acide hydroxamique.

La salicylamide traitée par l'hypochlorite de sodium conduit par le mécanisme du procédé d'HOFFMAN de dégradation des amides à l'hydroxybenzoxazole tautomère de la benzoxazolone par trans-

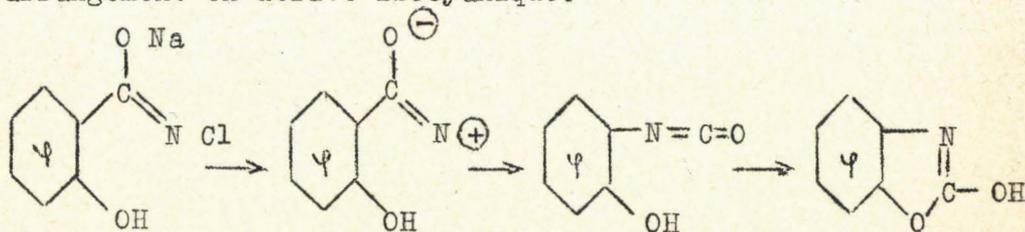
.....

.....

position et cyclisation selon le schéma :



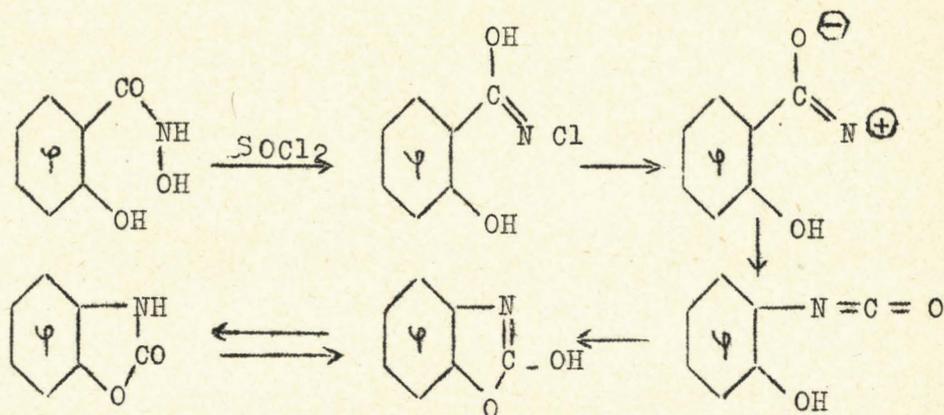
Cet amide chlorosodé instable perd une molécule de chlorure de sodium donnant naissance à un ion bipolaire qui subit un réarrangement en dérivé isocyanique.



Bien que la préparation de la benzoxazolone par les hypochlorites d'après GRAEBE (7) paraisse donner un rendement de 50 à 60 % à partir de la salicylamide, nous n'avons employé cette méthode que rarement, les produits obtenus paraissant assez souillés.

Remarquons d'autre part que l'emploi de l'hypobromite donne naissance à une dibromobenzoxazolone (12) (20).

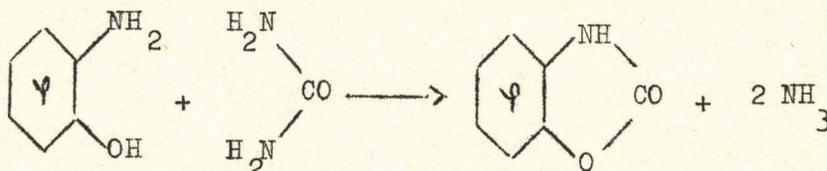
Le mécanisme de passage de l'acide salicylhydroxamique à la benzoxazolone par transposition de Lossen sous l'influence du chlorure de thionyle est très analogue.



.....

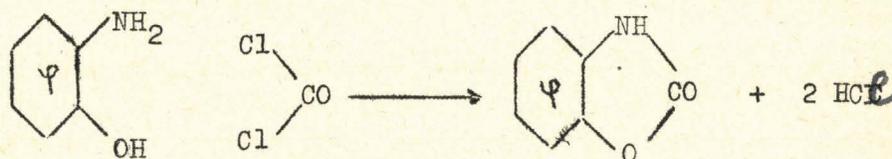
.....  
 B) - Préparations utilisant les orthoaminophénols comme matière première. -

a) : Condensation avec l'urée (I7) (6).



Nous indiquerons plus loin les conditions les plus favorables de l'emploi de ce procédé de préparations que nous avons très largement employé pour obtenir de notables quantités de benzoxazolone.

b) : Condensation : orthoaminophénol, phosgène (4, 9, I9).



Cette méthode qui conduit facilement à des dérivés de la benzoxazolone est évidemment moins commode que celle qui utilise l'urée. Nous l'avons employée pour obtenir la phénylbenzoxazolone.

c) : Condensation : o.aminophénol, chlorocarbonate d'éthyle. -

C'est le mode de préparation initial de la benzoxazolone d'après GROENWIK auquel nous avons fait allusion plus haut. Cependant, lorsque nous avons appliqué ce procédé à la synthèse de la phénylbenzoxazolone, à partir de l'o.hydroxydiphénylamine, nous n'avons pas isolé l'uréthane intermédiaire mais obtenu d'emblée la phénylbenzoxazolone, contrairement à ce que l'on constate dans le cas de la benzoxazolone proprement dite.



.....

Les rendements ne sont jamais quantitatifs, ils oscillent entre 40 et 70 % et sont souvent abaissés par la présence de résines qui gênent la cristallisation. Il est bien évident que les dérivés N arylés simples ne peuvent s'obtenir de cette façon (voir plus loin N. phénylbenzoxazolone).

---

.....

C H A P I T R E    I I I

---

PARTIE EXPERIMENTALE

---

I - PREPARATION DE LA BENZOXAZOLONE PAR FUSION DE L'ORTHOAMINOPHENOL AVEC L'UREE. -

Cette méthode fut une des premières utilisées pour la préparation de la benzoxazolone (I7). Dans les conditions primitivement observées, le rendement était assez faible. Depuis, certains auteurs ont modifié les conditions expérimentales et obtenu de meilleurs rendements que nous avons pu confirmer (6). Nous avons, en effet, préparé de cette façon des quantités de benzoxazolone de l'ordre de plusieurs centaines de grammes.

I) - Matières premières. -

Nous avons utilisé d'abord un o.aminophénol purifié, mais nous avons ensuite laissé de côté cette purification, le produit du commerce convenant tout aussi bien, les conditions assez brutales de la réaction diminuent sans doute l'effet favorable que l'on pouvait attendre d'une purification préalable des réactifs. L'urée utilisée est le produit commercial courant.

2) - La réaction. -

On mélange au mortier de façon intime l'orthoaminophénol avec un excès d'urée (4 à 5 fois la quantité théorique). On place l'ensemble dans un ballon de KJEHLIDHAL, de taille convenable et on

.....

.....

chauffe au bain d'huile vers 130°, où commence la fusion. La température est maintenue jusqu'à fusion complète de la masse (que l'on favorise en agitant avec une baguette de verre) puis élevée à 160°. On évite toute surchauffe en prenant à la fois la température du bain d'huile et celle des corps en réaction. Les deux thermomètres ne doivent pas marquer plus de 10 degrés d'écart.

Un dégagement important d'ammoniaque se produit en même temps que de l'aminophénol tend à se sublimer. Le sublimat, détaché du col du ballon à l'aide d'un agitateur retombe dans le milieu réactionnel. La fin de la réaction se traduit par une nette diminution de la sublimation.

La masse refroidie est reprise par de l'eau chaude légèrement acidulée par l'acide chlorhydrique ; la benzoxazolone impure cristallise par refroidissement. On la purifie, soit par distillation sous vide de 1 mm de Mercure dans une cornue au bain d'huile (température du bain : 200° environ) puis par une nouvelle cristallisation dans l'eau. Le rendement varie de 50 à 75 %.

Voici deux exemples de cette préparation :

1°) : Chauffer au bain d'huile, pendant 2 heures, à 180°, 100 G d'orthoaminophénol et 100 g d'urée. On remarque un important dégagement d'ammoniaque et une notable sublimation de l'aminophénol. Le mélange encore chaud est repris par environ 150 cc d'acide chlorhydrique à 5 %. Après refroidissement, la benzoxazolone brute est essorée et séchée. On la distille dans le vide (Eb. 204° sous 15 mm Hg.

.....

.....

N %

Calculé ..... 10.37  
Trouvé ..... 10.4

pour  $C_7H_5O_2N = 135$

Rendement : 62 g (50 %)

2°) : On opère dans les conditions que nous avons précisées plus haut : 100 g d'orthoaminophénol et 300 g d'urée chauffés à 140°-160° pendant environ 2 heures ; reprise par l'eau acidulée essorage de la benzoxazolone, séchage et distillation sous vide de 1 mm de Mercure : le rendement peut atteindre 75 %.

## II - DERIVES N SUBSTITUES DE LA BENZOXAZOLONE. -

De très nombreux dérivés de la benzoxazolone substitués sur l'atome d'azote de cette dernière ont déjà été préparés. Aussi ne signalerons-nous que ceux qui n'ont pas été décrits jusqu'ici en y joignant toutefois la description du mode opératoire que nous avons suivi pour préparer de notables quantités de quelques composés déjà décrits le plus souvent sommairement.

Ce chapitre comportera les subdivisions ci-dessous indiquées

### A) - Dérivés à substituants aliphatiques

- 1) Radicaux d'hydrocarbure (méthyl, éthyl, allyl) ;
- 2) Radicaux hydroxylés (Hydroxyéthylbenzoxazolone et ses esters (acétique, diphenylacétique, p.nitrobenzoïque, p. aminobenzoïque)
- 3) Radicaux halogénés (chlore et bromoéthylbenzoxazolone - bromoallylbenzoxazolone)
- 4) Radicaux acides
- 5) Chaînes azotées

.....

.....

B) - Dérivés à substituants aromatiques

Phénylbenzoxazolone

Xanthylbenzoxazolone

o  
c c

Du point de vue pharmacodynamique, l'étude des dérivés que nous venons d'indiquer présentait en effet un notable intérêt. L'influence du greffage sur l'atome d'azote de radicaux variés ne pouvait manquer de se faire sentir sur l'activité. Les groupements que nous avons introduits ont d'ailleurs fait l'objet dans d'autres séries de constatations intéressantes. Les esters de l'hydroxyéthylbenzoxazolone ont été préparés soit en vue de l'identification, soit pour faire naître ou accentuer des propriétés physiologiques particulières : activité spasmolytique de l'ester diphénylacétique ou respiratoire de l'ester p.aminobenzoïque.

A - DERIVES A SUBSTITUANTS ALIPHATIQUES

I) - N-ALKYLBENZOXAZOLONES -

Nous ne décrivons succinctement les dérivés méthylé, éthylé et allylé que nous avons été amené à préparer en quantité relativement importante mais qui figurent déjà dans la littérature.

I) - N-méthylbenzoxazolone.

Ce produit a été préparé par RANSOM en traitant la benzoxazolone par l'iodure de méthyle en milieu alcalin (16). Nous avons utilisé le sulfate de méthyle. La benzoxazolone est dissoute dans

.....

.....

une solution aqueuse de soude à 10 % et on y ajoute une quantité nettement en excès de sulfate de méthyle technique.

Au bout d'un certain temps de contact, la méthylbenzoxazolone - insoluble dans les lessives alcalines - précipite. On l'assore. Comme il est difficile d'être certain du titre du sulfate de méthyle commercial, on ajoute au filtrat une certaine quantité de ce réactif, de façon à s'assurer que la méthylation est arrivée à son terme. En cas de nouvelle précipitation, on joint le produit au précédent (cristallisation dans l'alcool.

Point de fusion : 86°

2) - N-éthylbenzoxazolone.

Malgré certaines indications (I) (4) qui semblaient tenir pour nécessaire l'emploi de l'iodure d'éthyle, nous avons employé le bromure selon la technique suivante :

Benzoxazolone .....	10,8 g	8/100 mole
Bromure d'éthyle .....	8,7 g	- -
Soude caustique .....	3,2 g	- -
dans 40 cm d'alcool à 95°		

L'ensemble est porté à ébullition durant 6 heures au bain d'huile. On ajoute 0,5 litre d'eau qui précipite une huile d'odeur forte que l'on extrait à l'éther. L'éther est évaporé et on distille le résidu dans le vide (E<sub>15</sub> (température du bain d'huile : 208°).

La recristallisation du distillat dans l'éther de pétrole donne par évaporation lente en glacière, de longues aiguilles fondant à 31°, incolores, mais d'odeur marquée. Le produit brut fond à 29°.

Rendement : 60 %

Il est à noter que, lors de la distillation vers 160°, passe en

.....

.....

faible quantité une huile qui ne se prendra pas en masse par la suite et qui constitue une impureté à éliminer.

3) - N-allylbenzoxazolone (10).

On traite la benzoxazolone en solution alcoolique par des quantités équimoléculaires de bromure d'allyle et de soude. On maintient l'ébullition plusieurs heures au réfrigérant ascendant. On précipite dans l'eau et on extrait à l'éther. Après évaporation du solvant, on obtient un résidu de consistance huileuse qui se prend en masse par refroidissement énergique. On le recristallise dans l'éther de pétrole (Point de fusion : 37-38°).

II) - RADICAUX HYDROXYLES. -

I) - Hydroxyéthylbenzoxazolone.

Ce composé est obtenu par action de la chlorhydrine du glycol sur la benzoxazolone en milieu alcalin.

Technique :

Benzoxazolone .....	21,6 g
Chlorhydrine du glycol.....	12,8 g
Soude caustique .....	6,4 g
Alcool à 95° .....	80 cm <sup>3</sup>

Placer dans un ballon la benzoxazolone, la chlorhydrine du glycol et 70 cm<sup>3</sup> d'alcool environ. Dissoudre la soude dans quelques cm<sup>3</sup> d'eau. Ajouter dans le ballon, rincer avec le reste de l'alcool. Chauffer 4 heures à reflux. Le liquide est filtré chaud. Le chlorure de sodium resté sur le filtre est lavé avec un peu d'alcool qui est joint au filtrat. On évapore le solvant, le résidu trituré avec de l'éther cristallise : on l'essore et on recristallise dans l'eau.

.....

.....

Remarques

- Les eaux mères étherées recristallisent parfois encore, elles sont à nouveau essorées et le deuxième produit joint au premier.

- la recristallisation dans l'eau est facilitée quand on opère de la façon suivante : dissoudre dans une fiole conique le produit brut, de façon à obtenir une solution concentrée à chaud. Laisser refroidir en inclinant la fiole sur un support ; une huile précipite au fond et se concrète, entraînant beaucoup d'impuretés. Les cristaux qui apparaissent alors dans la liqueur surnageante sont séparés à froid par lévigation et essorage. La masse demeurée dans le fond du récipient est reprise par les eaux-mères de la même façon. Le produit pur fond à 110-111° au tube et à 111° au bloc.

Analyse

N %

Trouvé ..... 7,74  
Calculé ..... 7,82

pour  $C_9H_9O_3N = 179$

Rendement 40 % environ

Le rendement est nettement abaissé par le fait que des résines empêchent à la fin la cristallisation des eaux-mères qui laissent déposer un produit visqueux.

Ester acétique

Hydroxyéthylbenzoxazolone 2/100 M 3,6 g  
Anhydride acétique ..... 20 g (quantité théorique : 20,46 g)  
Acétate de Na ..... 2 g

.....

.....

On fait bouillir le mélange 3 heures, on verse ensuite dans l'eau additionnée de carbonate de sodium. Une huile se sépare qui se solidifie peu à peu. On essore et recristallise dans l'éther.

Le composé purifié se présente en aiguilles fondant à 64-65° (tube).

Analyse

N %

Trouvé ..... 6,39  
Calculé ..... 6,33

pour  $C_{11}H_{11}O_4N = 221$

Ester diphénylacétique

a) - Préparation du chlorure de diphénylacétyle

Acide diphénylacétique .... 5 g    1/40 M  
Chlorure de thionyle..... 4 g 5    3/80 M

Chauffer légèrement jusqu'à dissolution. On évapore l'excès de chlorure de thionyle sous vide. Le résidu huileux est utilisé brut.

b) - On ajoute 4,5 g d'hydroxyéthylbenzoxazolone. On chauffe légèrement jusqu'à ce que la réaction se déclenche ; on la laisse se calmer puis on chauffe à nouveau. Dès qu'elle est terminée, on ajoute un peu d'éther qui provoque la cristallisation de la masse vitreuse que l'on reprend par un peu d'alcool après cristallisation. On essore et recristallise dans l'acétate d'éthyle.

F = 135-136°

Analyse

N %

Trouvé ..... 3,7  
Calculé..... 3,75

pour  $C_{23}H_{19}O_4N = 373$

.....

.....

Ester p.nitrobenzoïque

Ce composé est préparé en mélangeant des quantités équimoléculaires d'hydroxyéthylbenzoxazolone et de chlorure de paranitrobenzoyle. On chauffe légèrement le mélange : la réaction se déclenche : la masse se liquéfie puis redevient solide au bout de quelque temps. On broie alors avec un peu de benzène ; le produit brut est purifié par recristallisation dans le dioxane, seul solvant dans lequel il puisse pratiquement être dissous. Point de fusion = 205°.

N %

Trouvé ..... 8,4  
Calculé ..... 8,53

pour  $C_{16}H_{12}O_6N_2 = 328$

Ester p.aminobenzoïque

Ce produit est obtenu par réduction catalytique du précédent en présence de nickel de Raney à la température de 80° et sous une pression de 80 Kg. Le solvant employé est le dioxane. Après hydrogénation, le dioxane est évaporé : le résidu est recristallisé dans un mélange d'acétone et d'eau. Le rendement est pratiquement quantitatif. Point de fusion : 169-171°.

N %

Trouvé ..... 9,31  
Calculé ..... 9,39

pour  $C_{16}H_{14}O_4N_2 = 288$

.....

.....  
III - RADICAUX HALOGENES. -

I) - N chloroéthylbenzoxazolone

Dans un ballon à 3 tubulures muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on place 29 g de pentachlorure de phosphore et on ajoute par l'ampoule à brome peu à peu en refroidissant (vers 10-15°) une solution de 25 g d'hydroxyéthylbenzoxazolone dans le chloroforme. On chauffe alors à reflux durant 2 heures. On verse dans une ampoule à décanter, lave à l'eau, sèche la solution chloroformique, concentre à sec sous vide au bain-marie. Le résidu est repris à chaud par le cyclohexane. La solution refroidie dans la glace abandonne un produit encore légèrement impur que l'on recristallise dans le cyclohexane : on obtient 10 g d'un composé fondant à 72-73° (bloc). Rendement 40 %.

Analyse

	C	N	H	Cl
Trouvé .....	54,67	7,39	4,55	7,79
Calculé .....	54,8	7,1	4,06	7,98

pour  $C_9H_8O_2N Cl = 197,5$

2) N Bromoéthylbenzoxazolone

Nous avons obtenu ce composé en traitant la benzoxazolone par le bromure d'éthylène en milieu alcalin. On opère de la façon suivante :

Bromure d'éthylène ( $CH_2Br-CH_2Br$ )	37 g
Benzoxazolone .....	54 g
Soude en pastilles .....	16 g
Alcool à 95° .....	250 cc

Le mélange est maintenu à l'ébullition pendant 3 heures.

.....  
 .....

.....

On essore le bromure de sodium formé et on dilue le filtrat avec 5 à 6 fois son volume d'eau. On agite ensuite avec de l'éther. La benzoxazolone non transformée reste dans la liqueur aqueuse alcaline tandis que l'éther dissout la bromoéthylbenzoxazolone. On constate la présence d'une petite quantité d'un composé insoluble (dibenzoxazolone-éthane, voir plus loin). La solution étherée est lavée, séchée, puis concentrée. Elle abandonne des cristaux fondant vers 64° et que l'on purifie par recristallisation dans l'alcool dilué, puis dans le benzène et l'éther de pétrole. Point de fusion : 89°.

	N %	Br %
Trouvé .....	5,74	32,2
Calculé .....	5,78	33

pour  $C_9H_8O_2N Br = 242$

La N bromoéthylbenzoxazolone est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le benzène, l'éther, moins soluble dans l'éther de pétrole.

Nous avons signalé plus haut que lors de cette réaction, il se formait un dérivé peu soluble dans les solvants organiques et insoluble dans les lessives alcalines.

Pensant qu'il pourrait résulter de l'action symétrique de deux molécules de benzoxazolone sur le bromure d'éthylène et correspondre par conséquent au dibenzoxazolone-éthane, nous avons répété la condensation précédente en accentuant l'excès de benzoxazolone et en prolongeant la durée de l'ébullition. On mélange :

.....

.....

3 g 76 de bromure d'éthylène  
10 g 80 de benzoxazolone  
3 g 20 de soude en pastilles  
100 cc d'alcool à 95°

et on porte le tout à l'ébullition pendant 6 heures. Au bout de ce temps, on dilue par l'eau et après refroidissement, on essore les produits qui se sont séparés. Ils sont constitués pour une large part, par de la bromoéthylbenzoxazolone et de la benzoxazolone que l'on enlève par l'alcool. Le résidu insoluble fond à 248°. On le recristallise dans le dioxane. Il se présente sous forme de cristaux jaunâtres fondant à 252°.

N %

Trouvé ..... 4,60  
Calculé ..... 4,73

pour  $C_{16}H_{12}O_4N_2 = 296$

Détermination du poids moléculaire. - Cette détermination nous a paru nécessaire en raison de la différence minime des teneurs en azote du composé en question et des dérivés ne contenant qu'un seul "noyau" de la benzoxazolone.

Nous avons opéré par cryoscopie dans le camphre.

Un mélange de 9,8 mg de dibenzoxazolone éthane dans 104 mg de camphre laisse apparaître, après fusion, des cristaux à 164°. Le camphre utilisé présentait ce même phénomène à 177°. La dépression est donc de 13° (précision de l'ordre du 1/2 degré).

$$M = \frac{40 \times 1000 \times 9,8}{13 \times 104} = 297$$

.....

.....

3) - N Bromoallylbenzoxazolone

L'introduction du radical bromoallyl  $-CH_2 - CBr = CH_2$  dans la benzoxazolone présente un intérêt pharmacodynamique certain, puisque le brome et la double liaison accentuent habituellement les propriétés hypnotiques.

Nous avons préparé ce composé en traitant la benzoxazolone par le tribromopropane 1.2.3. en milieu alcalin. On soumet à l'ébullition pendant 2 heures au réfrigérant ascendant le mélange suivant :

Benzoxazolone .....	13,50 g
Tribromopropane .....	28,10 g
Soude (en pastilles)....	8 g
Alcool .....	100 cc.

Après avoir séparé le bromure de sodium formé, on dilue dans plusieurs volumes d'eau et on extrait à l'éther. L'éther évaporé abandonne environ 5 g d'un produit que l'on recristallise plusieurs fois dans un mélange d'alcool et d'éther.

Point de fusion (tube) : 114-115°

	N%	Br%
Trouvé .....	5,52	31,47
Calculé .....	5,51	31,49

pour  $C_{10}H_8O_7N Br = 254$

IV - RADICAUX ACIDES ET DERIVES. -

Nous avons préparé l'acide benzoxazolone acétique afin de vérifier si, comme on le constate habituellement en d'autres séries, le pouvoir hypnotique disparaît par l'introduction d'un carboxyle qui modifie profondément les caractères de solubilité.

.....

.....

Acide benzoxazolone acétique

A une solution préparée avec 135 g de benzoxazolone, 500 g d'alcool et 23 g de sodium, on ajoute une solution de 117 g de monochloroacétate de sodium dans l'alcool. On mélange les deux solutions et on porte à l'ébullition au réfrigérant ascendant pendant 8 à 10 heures. Après refroidissement, on évapore la majeure partie de l'alcool puis on dilue dans de l'eau additionnée d'acide chlorhydrique. On s'assure de la réaction acide du mélange et on extrait à l'éther. Après évaporation du solvant, l'acide benzoxazolone - acétique cristallise.

Point de fusion : 180°

Acidité : poids moléculaire trouvé : 185  
poids moléculaire calculé : 193

Les sels de calcium et de sodium sont préparés par neutralisation à l'aide de carbonate de calcium ou de soude caustique.

V - RADICAUX AMINES. -

Le greffage d'une chaîne aliphatique aminée sur de multiples dérivés est très souvent mis à profit en chimie pharmaceutique. Outre l'avantage que l'on peut en retirer quant à la solubilité, il est extrêmement fréquent de voir apparaître des propriétés pharmacodynamiques nouvelles qui étaient inexistante ou peu apparentes sur le dérivé fondamental. C'est ce qui s'est produit avec la benzoxazolone où l'introduction du radical diéthylaminoéthyle a fait disparaître les propriétés hypnotiques et neurosédatives, tandis que la toxicité augmentait considérablement et que l'on pouvait noter des effets de tout premier intérêt permettant de classer ce composé

.....

.....

après des ganglioplégiques. C'est pourquoi nous avons préparé pour une étude pharmacodynamique plusieurs dérivés appartenant à cette série. Nous les avons obtenus en traitant la benzoxazolone par le diethyl (ou le diméthyl) amino-chloroéthane en milieu alcalin. Les sels d'ammonium quaternaires se préparent classiquement par action des halogénures d'alkyle sur les bases tertiaires correspondantes.

I°) - Diéthylaminoéthylbenzoxazolone.

a) : diéthylaminochloroéthane  $(C_2H_5)_2N-CH_2-CH_2Cl$ . - Nous décrirons d'abord la préparation de la 2-chloroéthyl-diéthylamine que nous avons obtenue d'après le procédé opératoire décrit comme suit par Melle TCHOUBAR : on ajoute à une solution chloroformique de diéthyl-aminoéthanol (50 g dans 100 cc) refroidie à 0°, 100 g de chlorure de thionyle dissous dans 400 cc de chloroforme. On abandonne le mélange à la température ambiante pendant 1 heure environ, puis on le chauffe au bain-marie jusqu'à cessation du dégagement de gaz sulfureux (30 minutes environ).

Après évaporation du solvant dans le vide, on ajoute au résidu pour le débarasser du chlorure de thionyle 300 cc d'alcool qu'on chasse ensuite dans le vide. En répétant cette dernière opération deux fois, on obtient le chlorhydrate de chloroéthyl-diéthylamine presque pur. On l'utilise tel quel pour la suite des opérations.

b) : diéthylaminoéthylbenzoxazolone : 40 g de benzoxazolone sont dissous dans 200 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. On y ajoute une solution d'éthylate de sodium obtenue à partir de 6,8 g de sodium et 200 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. On prépare d'autre part une solution

.....

.....

de 51,2 g de chlorhydrate de chloroéthyl-diéthylamine dans 200 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu à laquelle on ajoute successivement une solution d'éthylate de sodium (6,8 g de Na dans 200 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu) puis la solution de benzoxazolone sodique préparée plus haut. On fait bouillir à reflux pendant 8 heures. Le chlorure de sodium qui s'est déposé est essoré et la solution concentrée au 1/4 de son volume. On y ajoute après refroidissement 600 cm<sup>3</sup> d'eau, on extrait à l'éther, on lave la solution étherée à l'eau à plusieurs reprises, puis on la sèche sur sulfate de sodium. L'éther est ensuite distillé et le résidu rectifié sous vide.

On recueille la fraction qui passe entre 205 et 210° sous 19 à 20 mm.

R = 44 g, soit 63 %

c) : chlorhydrate : on le prépare en saturant la solution étherée de la base par l'acide chlorhydrique sec. Il précipite une huile rougeâtre qui se concrète. Les cristaux sont repris par de l'alcool absolu et on reprécipite le produit par de l'éther anhydre. On recristallise alors dans l'alcool absolu. F = 167-168°.

Analyse

	N %	Cl %
Trouvé	10,25	13,05
Calculé	10,35	13,12

pour C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub> HCl = 270,5

d) : iodoéthylate de diéthylaminoéthylbenzoxazolone :  
 17,6 g de diéthylaminoéthylbenzoxazolone sont traités par 15 g d'iodure d'éthyle au bain-marie. La réaction se déclenche rapi-

.....

.....  
dement et se poursuit en général d'elle-même. On la termine en chauffant au bain-marie durant une heure. On enlève sous vide l'iodure d'éthyle n'ayant pas réagi et on recristallise dans un mélange alcool absolu (5 volumes) - méthanol (1 volume).

Point de fusion : 199-200° R = 17 g

Analyse

	N %	I %
Calculé .....	7,17	32,56
Trouvé .....	7,20	32,5

pour  $C_{15}H_{23}O_2N_2I = 390$

e) : iodométhylate de diéthylaminoéthylbenzoxazolone :  
on mélange avec prudence 10 g de base et 7,5 g d'iodure de méthyle. La réaction est souvent assez brutale. Lorsqu'elle est terminée, on élimine I-CH<sub>3</sub> par distillation, le résidu est repris dans le mélange éthanol 5 volumes - méthanol 1 volume.

F = 179° R = 5 g

Analyse

	N %	Cl %
Trouvé .....	7,4	35,45
Calculé .....	7,44	33,77

pour  $C_{14}H_{21}O_2N_2I = 376$

2°) - Diméthylaminoéthylbenzoxazolone.

Les préparations sont calquées sur les précédentes. Nous ne ferons que les rappeler très succinctement. On commence par préparer le chlorhydrate de chloroéthyl-diméthylamine, à partir du diméthylaminoéthanol par action du chlorure de thionyle en solution

.....

.....  
chloroformique.

a) : Diméthylaminoéthylbenzoxazolone : à une première solution de 30 g de benzoxazolone dans 150 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu, on ajoute une solution d'éthylate de sodium, obtenue à partir de 5,1 g de sodium dans 150 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. Par ailleurs, on prépare une solution de 32 g de chlorhydrate de diméthylaminochloroéthane dans 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on y ajoute une solution d'éthylate de sodium (5,1 g pour 150 cm<sup>3</sup> d'alcool). Les deux solutions sont mélangées, chauffées 8 heures à reflux. Le chlorure de sodium est essoré. La solution concentrée au quart de son volume initial est additionnée de 300 cm<sup>3</sup> d'eau, extraite à l'éther. La solution étherée est lavée, séchée, distillée. Le résidu est rectifié.

On recueille la fraction qui passe à 150-160 sous 1 à 2 mm.

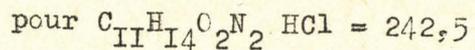
$$R = 20,5 \text{ g soit } 45 \%$$

b) : Chlorhydrate : on le prépare par action de l'acide chlorhydrique gazeux sur une solution acétonique de la base (20 g dans 250 cm<sup>3</sup>) jusqu'à acidité au papier Rouge Congo. On refroidit fortement, essore, lave à l'acétone, sèche.

$$F = 109-110^{\circ} \quad R = 18,5 \text{ g soit } 79 \%$$

Analyse

	N %	Cl %
Trouvé .....	4,6	14,45
Calculé .....	4,54	14,63



c) : iodométhylate : la réaction est violente lorsqu'on mélange 20 g de la base et 30 g d'iodure de méthyle. La recristallisation se fait dans l'eau.

.....

F = vers 290°      R = 15 g

Analyse

	N %	I %
Trouvé .....	8,7	36,85
Calculé .....	8,04	36,49

pour  $C_{12}H_{17}O_2N_2$  I = 348

d) : iodoéthylate : la réaction est également violente.  
 Elle se fait par mélange de 20 g de base et 20 g d'iodure d'éthyle.  
 On recristallise deux fois dans du méthanol aqueux à 50 %.

F = 250-251°      R = 24 g

Après une seconde cristallisation :

F = 250-251°

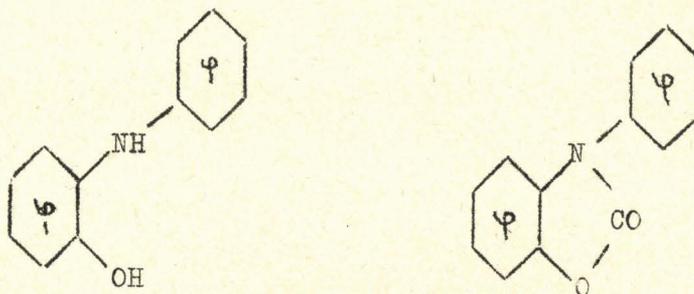
	N %	I %
Trouvé .....	7,85	35,02
Calculé .....	7,73	35,08

pour  $C_{13}H_{19}O_2N_2$  I = 362

VI - RADICAUX AROMATIQUES. -

1°) - N phénylbenzoxazolone.

La généralisation du mode de préparation de la benzoxazolone par action du phosgène ou du chlorocarbonate d'éthyle sur l'ortho-aminophénol, nous a permis de préparer la N phénylbenzoxazolone en traitant par ces mêmes réactifs l'orthohydroxydiphénylamine.



.....

.....

a) : Préparation de l'orthohydroxydiphénylamine. - Nous avons employé la méthode de DENINGER dont nous avons modifié quelques détails.(6 ter).

Aniline .....	100 g
Pyrocathécol .....	108 g
Chlorure de calcium.....	50 g
Neige carbonique .....	q.s.
ou bicarbonate de sodium	25 g

Le mélange pulvérisé de pyrocathécol et de chlorure de calcium est placé dans un autoclave à réaction sous pression de 500 cm<sup>3</sup>. On bourre avec de la neige carbonique. L'autoclave est fermé, raccordé au manomètre et chauffé à 180° durant 24 heures. La pression monte à 160 atmosphères.

Lorsqu'on emploie du bicarbonate de sodium ou qu'on réduit la quantité de CO<sub>2</sub>, la pression est naturellement moins élevée (10 à 30 atmosphères ce qui facilite les opérations suivantes.

On ouvre le robinet de l'autoclave à chaud. L'aniline qui n'a pas réagi, distille en partie et est recueillie. On retire l'appareil du dispositif de chauffe et on extrait les produits de réaction aussitôt que possible par l'acétone et un peu d'eau. Cette extraction facile à chaud est, en effet, très difficile à froid.

Les solutions acétoniques sont traitées par l'acide chlorhydrique concentré, le chlorhydrate de l'amine précipite mêlé de chlorhydrate d'aniline et coloré par des résines dont la majeure partie est cependant soluble dans l'acétone. On essore, et on sèche soigneusement.

.....

.....

Le chlorhydrate impur est broyé au mortier avec du carbonate de sodium. Les bases libérées sont extrzites à plusieurs reprises par l'éther (environ I litre). Les solutions éthérées sont évaporées et le résidu soumis à distillation fractionnée, sous vide.

A 100-110° (température du bain d'huile) passe sous 20 mm. de l'aniline et 200-220° sous 12 à 15 mm le produit attendu (130-140 sous 0,5 mm Hg environ).

R = 45 % de la théorie      F = 57°

b) : Préparation de la phénylbenzoxazolone par action du phosgène sur l'0.hydroxydiphénylamine.

o.hydroxydiphénylamine .....	36 g
en solution dans 60 cm3 de benzène sec	
Carbonate de sodium anhydre .....	50 g
Phosgène .....	250 cm3 de solution toluénique à 20 %

L'amine en solution et le carbonate de sodium sont placés dans un ballon de 2 litres, muni d'une double tubulure, garni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant ascendant. L'appareil est monté sur un dispositif d'agitation par secousses. Le tout est placé sous la hotte. De plus, par mesure de sécurité, une trompe à vide est disposée de façon à aspirer les vapeurs susceptibles de s'échapper par le haut du réfrigérant. On ajoute goutte à goutte en agitant la solution de phosgène en l'espace de 3 heures, à froid. On chauffe ensuite à reflux 3/4 d'heure. On ajoute de l'eau et on fait bouillir à nouveau 1/4 d'heure. Le contenu du ballon est placé dans une ampoule à décanter. On sépare la couche de benzène et de toluème qu'on lave successivement à l'eau, à l'acide

.....

.....

chlorhydrique concentré (dans le cas où il resterait de l'amine non transformée, elle précipiterait sous forme de chlorhydrate séparé par essorage). On procède ensuite à des lavages successifs avec une solution diluée de carbonate de sodium puis à l'eau. On sèche enfin sur sulfate de sodium sec et on évapore le solvant. Selon les cas, le résidu cristallise ou non. De toute façon, une purification par distillation, puis recristallisation est nécessaire pour obtenir un produit pur.

R = 99 % en produit brut (légèrement coloré en jaune, bleu ou vert)

Perte par purification : environ 10 % récupérable d'ailleurs en général sous forme moins pure

E<sub>G</sub> (0,4 à 0,6 mm Hg) 190 à 210° (température du bain d'huile)

F = après recristallisation dans le benzène : 101-102°  
 après recristallisation dans l'éther : 104°

Analyse

	C %	H %	N %
Trouvé .....	74,0	4,2	6,60
Calculé .....	73,93	4,26	6,63

c) : Action du chlorocarbonate d'éthyle sur l'o.hydroxydiphénylamine. - L'amine est dissoute dans le chlorocarbonate d'éthyle (gros excès). On ajoute, sous agitation, de la soude en laissant revenir à chaque fois en milieu acide et en évitant que la température du mélange n'atteigne le point d'ébullition du chlorocarbonate. On termine en chauffant à ébullition et en neutralisant à la fin par le carbonate de sodium jusqu'à disparition totale de l'odeur de chlorocarbonate.

Il reste un produit gommeux que l'on sépare par décantation,

.....

.....

de la solution limpide surnageante. On le recristallise dans l'alcool.

Phénylbenzoxazolone F = 102-103°  
Mélange F = 101-102°

2°) - Xanthylbenzoxazolone.

Le problème de l'identification de la benzoxazolone et de son isolement éventuel d'un mélange nous a conduit à l'étude d'un dérivé de condensation suffisamment lourd pour permettre éventuellement un dosage gravimétrique du produit. Nous avons pensé que le dérivé de condensation avec le xanthidrol, analogue à ceux du même produit avec l'urée et les barbituriques pourrait résoudre cette question, mais le rendement de la réaction n'est que 88 % de la théorie, ce qui restreint l'utilisation de cette réaction à un procédé d'identification.

Préparation

1 g de benzoxazolone est dissous dans 20 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. On ajoute 2 g de xanthidrol et on porte 10 minutes au bain-marie bouillant. On enlève et on abandonne 48 heures : un précipité se forme qui est essoré, lavé à l'alcool, séché.

Point de fusion du produit brut : 198°. Rendement 88 %

Analyse

N %  
Trouvé 4,38  
Calculé 4,44  
pour C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N = 315

.....

C H A P I T R E    I V

BENZOXAZOLONES SUBSTITUES DANS LE NOYAU BENZENIQUE

I) - Nitration de la benzoxazolone - 6 Nitrobenzoxazolone.

La 6 Nitrobenzoxazolone a été décrite par CHELMICKI (5) puis BENDER (2) qui en ont établi la structure. Les auteurs indiquent sans donner de détails que le produit est obtenu par action de l'acide azotique sur la benzoxazolone.

Voici comment nous avons procédé :

On place dans un large tube à essais 5 g de benzoxazolone et on y ajoute peu à peu à la pipette 10 cc d'acide azotique de densité 1,48 en remuant continuellement la masse avec un agitateur. Peu à peu le mélange se liquéfie, la température augmente en même temps que se dégagent d'abondantes vapeurs nitreuses (opérer sous une hotte). Lorsque la réaction est calmée, on porte le mélange durant une dizaine de minutes au bain-marie bouillant, puis on verse le tout dans 10 volumes d'eau. Le précipité est recueilli et recristallisé dans l'eau (Point de fusion : 240-241°). Il est recommandé d'utiliser pour cette réaction de la benzoxazolone bien pure car les impuretés que contient habituellement le produit brut réagissent sur l'acide azotique toujours avec violence (ce qui se traduit par la formation de goudrons) et parfois même avec déflagration.

D'ailleurs, il est prudent d'opérer sur des quantités de benzoxazolone n'excédant pas 5 à 10 g.

.....

.....

2) - Amino-benzoxazolone.

On l'obtient par réduction de la nitro-benzoxazolone par le fer et l'acide chlorhydrique.

33 g de nitrobenzoxazolone  
44 g de fer en poudre  
550 cm<sup>3</sup> d'alcool à 95°  
550 cm<sup>3</sup> d'eau  
66 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré

sont chauffés durant 5 heures à reflux dans un ballon.

On ajoute à la fin un peu de charbon : on fait bouillir à nouveau et on filtre chaud. La solution obtenue est évaporée presque à sec avec adjonction d'un peu d'alcool à la fin. On essore le produit qui se sépare. Le filtrat additionné d'alcool est évaporé à sec et le résidu est joint au premier. Ces solides sont alors dissous dans l'alcool chlorhydrique et la solution décolorée par du charbon et évaporée éventuellement, laisse déposer des cristaux que l'on peut recristalliser de la même façon. Ce chlorhydrate se colore toujours un peu à l'air.

Analyse

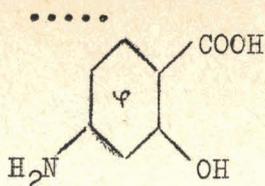
N 7

Calculé ... 15,09  
Trouvé .... 15,4

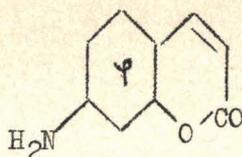
pour  $C_7H_6O_2N_2 Cl = 185,5$

Ce produit a été préparé en raison de ses relations structurales avec l'aminocoumarine, vinylogue de l'acide p.aminosalicylique qui est capable d'inhiber la croissance du bacille tuberculeux.

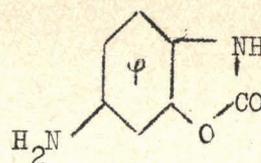
.....



Ac. p. amino  
salicylique



Amino  
coumarine



Amino  
benzoxazolone

3) - 6 Sulfamido benzoxazolone (cf.(3) pour structure de l'acide sulfonique). - Nous avons obtenu ce composé en traitant la benzoxazolone par la chlorhydrine sulfurique et en faisant réagir l'ammoniaque sur le sulfochlorure obtenu.

On procède de la façon suivante :

- à 30 g de chlorhydrine sulfurique, on ajoute 10 g de benzoxazolone pulvérisée peu à peu en évitant une trop forte élévation de température en refroidissant extérieurement par de la glace. Le mélange une fois terminé on tiédist au bain-marie vers 50° pendant une heure environ. On verse le tout sur de la glace pilée. Le précipité obtenu est soigneusement essoré, lavé à l'eau, séché à l'air libre, recristallisé dans le benzène.

Point de fusion : 186°

Cl %

Calculé ..... 15,2

Trouvé ..... 15,6

pour  $C_7H_4O_4N S Cl = 233,5$

Le produit brut peut d'ailleurs être utilisé pour la préparation du dérivé sulfamidé. Il suffit de le traiter par un excès de solution commerciale d'ammoniaque et de laisser s'effectuer la cristallisation. Les cristaux recueillis sont purifiés par recristallisation dans l'eau.

.....

.....

Point de fusion : 271°

N %

Calculé 13,08

Trouvé 13,09

pour  $C_7H_6O_4N_2S = 214$

4) - (a) - 6 Chlorobenzoxazolone (I) (6).

Divers agents de chloration ont permis de décrire des chlorobenzoxazolones, mais aucun auteur n'indique la position de la substitution, bien que l'identité des corps obtenus semble avoir été prouvée. Très récemment, le problème a été abordé par CLOSE et collaborateurs, qui décrivent une 6 chlorobenzoxazolone qu'ils préparent par chloration de la benzoxazolone par le chlorure de sulfuryle, mais qu'ils ne comparent pas aux chlorobenzoxazolones du "Beilstein". Nous avons préparé par action du chlorate de potassium et de l'acide chlorhydrique une chlorobenzoxazolone que nous avons identifiée à celle de CLOSE et déterminé ainsi indirectement que les divers agents de chloration substituent la benzoxazolone effectivement en position 6.

Mode opératoire :

Benzoxazolone .....	135 g
Chlorate de potassium .....	40 g
Acide chlorhydrique concentré..	400 cm <sup>3</sup>
Acide acétique .....	1000 cm <sup>3</sup>

La benzoxazolone est dissoute dans l'acide acétique. On ajoute l'acide chlorhydrique, puis peu à peu en l'espace d'une heure, sous agitation constante, le chlorate de potassium en solution dans le minimum d'eau. On constate un léger échauffement, puis la précipitation progressive du dérivé chloré. On laisse refroidir et

.....

.....  
abandonne deux heures avant d'essorer. Le produit est lavé sur filtre à l'eau, on le sèche et le recristallise dans l'alcool.

Point de fusion : 194°

Analyse

	Cl %	N %
Trouvé .....	20,6	8,38
Calculé .....	20,9	8,26

pour  $C_7H_6O_2NCl$

(b) - N méthyl 6 chlorobenzoxazolone.

On soumet à l'ébullition pendant 2 heures au réfrigérant ascendant le mélange suivant :

6 chlorobenzoxazolone .....	3,4 g
Iodure de méthyle .....	2,8 g
Soude caustique .....	0,8 g
Alcool .....	50 cc

On le verse ensuite dans 300 cc d'eau environ. La réaction étant restée alcaline, le précipité obtenu est constitué en majeure partie par le dérivé N méthylé. On essore le précipité et on le recristallise dans l'alcool.

Point de fusion : 105°

N %

Calculé ..	7,63
Trouvé....	7,74

pour  $C_8H_{10}O_2N = 183,5$

(c) - N-diéthylaminoéthylchlorobenzoxazolone (chlorhydrate)

12 g de chlorhydrate de diéthylaminoéthylchloroéthane (voir plus haut la préparation) sont mélangés à 12 g de chlorobenzoxazolone et le tout est dissous dans l'alcool. On y ajoute une solution de

.....

.....

3 g de sodium dans l'alcool absolu et on chauffe au bain-marie bouillant au réfrigérant ascendant pendant plusieurs heures. On dilue ensuite dans 500 cc d'eau environ et on extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium sec. On y fait ensuite passer un courant d'acide chlorhydrique sec. Le chlorhydrate se sépare d'abord huileux et se prend en masse. On le broie dans l'acétone et après essorage, on le recristallise dans l'alcool.

Point de fusion : 198°

Cl ionisable %

Trouvé ..... 11,36

Calculé ..... 11,66

pour  $C_{13}H_{18}N_2Cl_2$

.....

C H A P I T R E      V

---

SPECTROPHOTOMETRIE DE BENZOXAZOLONES DIVERSEMENT SUBSTITUEES

---

Nous avons déjà fait remarquer plus haut la similitude très nette des propriétés pharmacologiques de la coumarine et de la méthylbenzoxazolone : ces composés présentent presque la même odeur, leurs actions sur le colibacille aussi bien "in vitro" qu'"in vivo" sont, en tous points comparables. Il nous avait semblé surprenant que ces ressemblances soient moins accusées entre la coumarine et la benzoxazolone elle-même qui se présentent sur le papier par des formules isostères.

Nous avons voulu examiner cette "analogie structurale" de manière plus approfondie par l'étude des spectres d'absorption de ces molécules dans l'ultra-violet et dans l'infra-rouge.

---

I - SPECTROPHOTOMETRIE DANS L'ULTRA-VIOLET

La benzoxazolone avait déjà fait l'objet d'une étude de Mme RAMART-LUCAS et M. VANTU (15) : l'équilibre entre les formes tautomères benzoxazolone, hydroxybenzoxazole avait retenu l'attention de ces auteurs, qui avaient examiné les spectres d'un assez grand nombre de composés, sans d'ailleurs parvenir à résoudre parfaitement ce problème.

La question qui nous a plus spécialement intéressé nous a conduit à étudier les spectres de la benzoxazolone elle-même, de la méthyl-

.....

.....

de l'éthyl-benzoxazolone et de la coumarine.

LES APPAREILS ET LA METHODE DE MESURE. -

Nous avons utilisé pour deux séries de mesure, deux spectrophotomètres différents mais du même type (JOBIN et YVON). Nous avons opéré dans la première série en employant le tétrachlorure de carbone comme solvant, dans la deuxième série en employant le cyclohexane. La coïncidence des mesures indépendantes de ces deux séries nous a semblé pouvoir constituer une bonne vérification.

Nous ne pensons pas dépourvu d'intérêt de rappeler le principe de l'appareil et la méthode de mesure que nous avons choisie :

- une source de lumière monochromatique, constituée par une lampe à hydrogène donne une image sur la fente d'entrée d'un monochromateur à prisme de quartz ; l'image monochromatique de la fente d'entrée est projetée sur une fente de sortie identique à la première. Deux vis micrométriques permettent de régler la hauteur d'une part, la largeur d'autre part, des deux fentes simultanément. Le faisceau émergent du monochromateur traverse une cuve d'absorption en quartz puis tombe sur une cellule photoélectrique. L'intensité du courant de la cellule est lue, après amplification convenable sur un galvanomètre gradué en pourcentage de transmission et en densité optique.

Pour chaque série de mesures, on utilise deux cuves de quartz de 1 cm d'épaisseur contenant, l'une le solvant pur utilisé, l'autre une solution de concentration connue du corps examiné dans ce solvant. On peut amener l'une ou l'autre de ces cuves devant le faisceau lumineux monochromatique par glissement d'un chariot.

.....

.....

Nous avons choisi, pour nos mesures, de donner aux fentes une hauteur constante, atteignant le maximum compatible avec la taille de l'image de la source et de n'en faire varier par la suite que la largeur ; de cette façon, nous nous trouvons forcément avoir toujours à la sortie de l'appareil optique, un faisceau lumineux le plus monochromatique possible.

Pour chaque longueur d'onde, il faut procéder à 3 mesures ou réglages :

- a) : la cellule n'est pas éclairée, on ajuste le galvanomètre au zéro.
- b) : la cellule est éclairée, par le faisceau lumineux monochromatique qui a traversé la cuve contenant le solvant pur. Le galvanomètre doit indiquer la division 100, position à laquelle on l'ajuste en faisant varier l'intensité du faisceau lumineux par réglage de la largeur des fentes du monochromateur.
- c) : la cellule étant éclairée par le faisceau lumineux après traversée de la cuve contenant la solution, le galvanomètre indique alors une division "t" qui indique le pourcentage de lumière transmise t % .

Entre = 2250 Å et = 2500 Å nous avons mesuré l'absorption tous les 5 Å ; entre = 2500 Å et = 3500 Å, tous les 10 Å, en général.

Nos courbes ont été tracées avec pour coordonnées  $\lambda$  en abscisses  $\epsilon$  coefficient d'extinction moléculaire en ordonnée. Rappelons que  $\epsilon$  est défini par la relation

$$I = I_0 \cdot 10^{-\epsilon Cl}$$

où : I est l'intensité transmise  
 $I_0$  est l'intensité incidente  
 C concentration en molécules grammes par litre de la solution  
 $l$  la longueur de la cuve d'absorption.

Dans le cas présent,  $l = 1$  cm et nous mesurons  $\frac{I}{I_0}$  d'où

.....

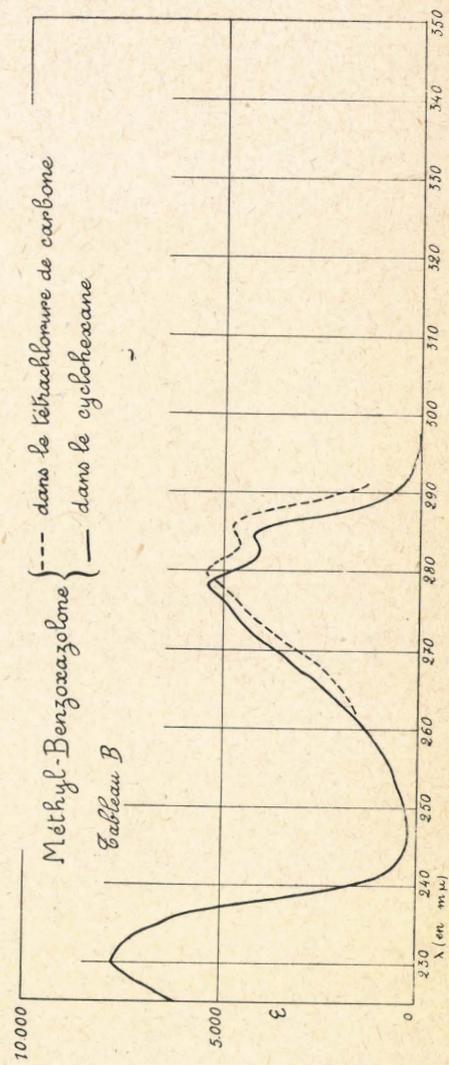
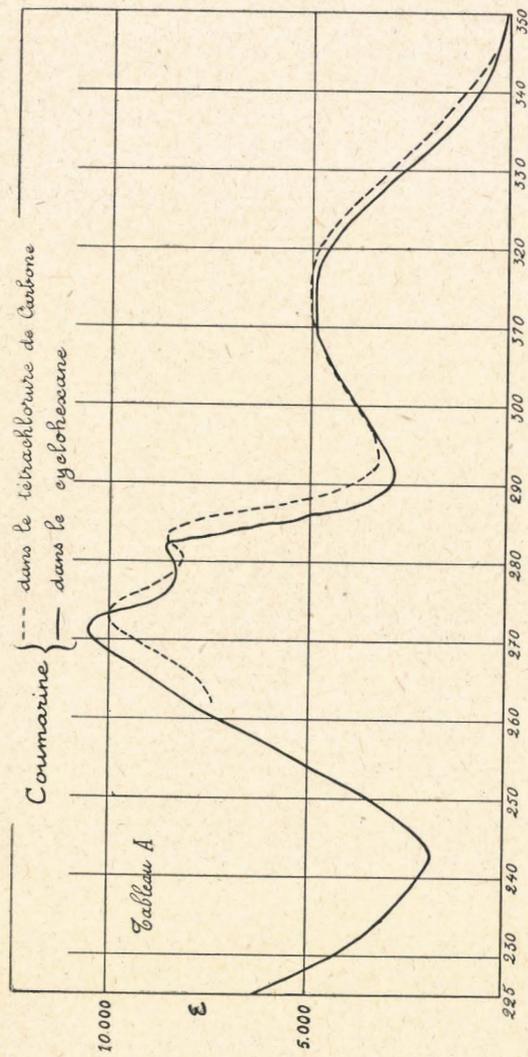
$$\epsilon = \frac{I}{c} \log \frac{I}{I_0}$$

Nous avons extrait des résultats de nos mesures le tableau ci-dessous qui indique les longueurs d'onde des maxima d'absorption pour chacun des composés examinés.

Coumarine in $\text{CCl}_4$		273 (10000)	283 (8600)	315 (5000)
---		---	---	---
Coumarine in $\text{C}_6\text{H}_{12}$		271 (10400)	281 (8500)	315 (5000)
Benzoxazolone in $\text{CCl}_4$		276 (13200)	282 (11000)	n'existe pas
Méthylbenzoxazolone in $\text{CCl}_4$		280 (5400)	285 (4800)	n'existe pas
---		---	---	---
Méthylbenzoxazolone in $\text{C}_6\text{H}_{12}$	231 (7800)	278 (5400)	284 (4200)	n'existe pas
Ethylbenzoxazolone in $\text{CCl}_4$		280 (4700)	286 (3700)	n'existe pas

Tableau des longueurs d'onde des clochers d'absorption dans l'ultraviolet

( $\lambda$  en millicrons, entre parenthèses les valeurs de  $\epsilon$  correspondantes)



.....

LES COURBES D'ABSORPTION. -

Nous avons choisi la représentation graphique  $\epsilon = f(\lambda)$  et non pas  $\log \epsilon = f(\lambda)$  ; cette dernière plus communément employée, réduit, en effet, dans une forte proportion les variations d'absorption, la forme des courbes est très altérée, et on ne peut plus guère comparer que les longueurs d'onde des clochers d'absorption et les valeurs de  $\epsilon$  correspondantes.

Nous présentons ces courbes en plusieurs tableaux (hors texte) :

- A) - Coumarine dans le cyclohexane et le tétrachlorure de carbone.
- B) - Méthylbenzoxazolone dans les mêmes solvants.
- C) - Coumarine, benzoxazolone, méthyl et éthylbenzoxazolone dans le tétrachlorure de carbone.

Nous n'avons pas pu mesurer l'absorption de la benzoxazolone dans le cyclohexane, comme nous l'avions fait pour la coumarine, ou la méthylbenzoxazolone. En effet, même à la concentration de  $2 \cdot 10^{-5}$  la benzoxazolone se révèle insoluble dans ce solvant.

Remarquons cependant que les données de la littérature relatives à des mesures faites dans un solvant différent sans doute, mais dont la nature n'a pas été précisée, indiquent une absorption assez voisine pour la benzoxazolone et ses dérivés N substitués dans cette région.

La connaissance des spectres de la coumarine et de la méthylbenzoxazolone pouvait donc suffire à nous éclairer.

La comparaison des courbes d'absorption montre :

- a) : que seule la coumarine présente une absorption dans la région de  $315 \text{ m}\mu$
- b) : que dans la région située entre  $265 \text{ m}\mu$  et  $300 \text{ m}\mu$  la benzoxazolone se distingue très nettement des trois autres composés dont les courbes d'absorption se révèlent géométriquement semblables.

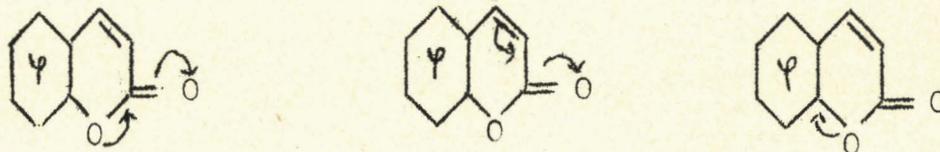
.....

.....  
DISCUSSION DES RESULTATS. INTERPRETATION. -

Il apparaît nettement que les spectres d'absorption dans l'ultra-violet de ces différents composés reflètent les analogies et les différences que l'on trouve lorsque l'on considère tant les propriétés pharmacodynamiques que certaines des propriétés chimiques. Etant donnée l'insuffisance de nos formules habituelles, il nous a paru intéressant de rechercher une représentation de ces molécules plus précise, qui pourrait traduire cet ensemble de faits. Bien que nous n'ayons aucun moyen de calculer, ni les fonctions d'onde, ni le poids des différentes formules mésomères qui contribuent à la structure de molécules déjà trop complexes, nous avons cru bon de faire néanmoins appel à cette théorie pour une étude qualitative.

Des ensembles de formules mésomères particulières à chacun des composés, et que l'on déduit des formules fondamentales par des délocalisations électroniques, nous n'avons retenu qu'un certain nombre de schémas dont la contribution à la structure réelle nous semble la plus importante :

Coumarine

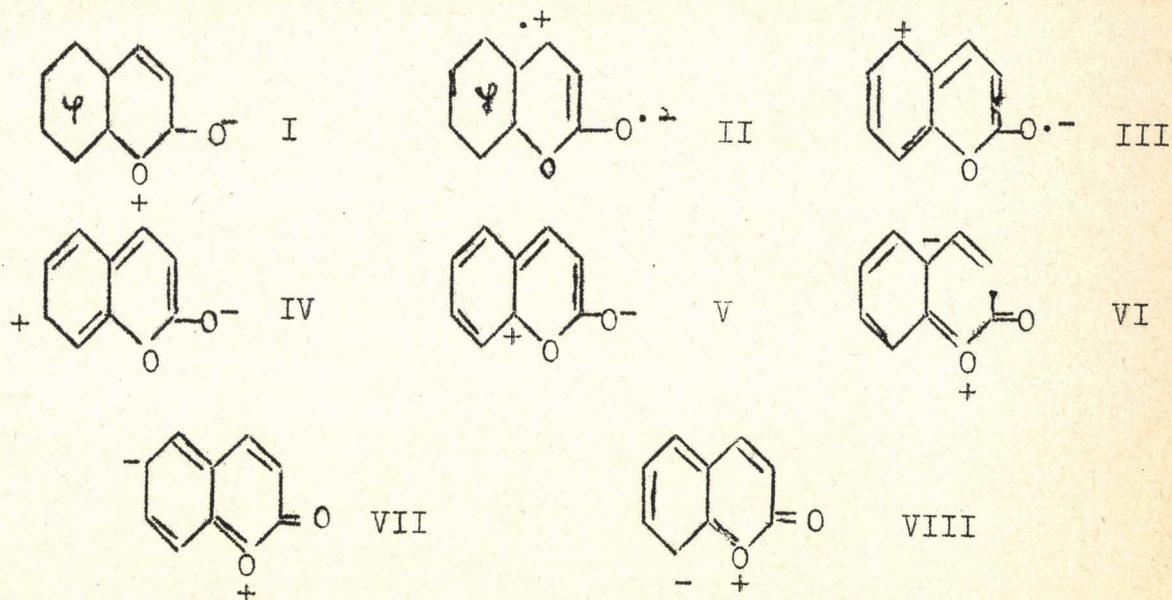


La délocalisation du doublet de la double liaison C = C vers le noyau est moins probable puisque la polarité de cette liaison est induite par la fonction C = O. Il ne sera donc pas tenu compte des formules qui en résultent.

.....

.....

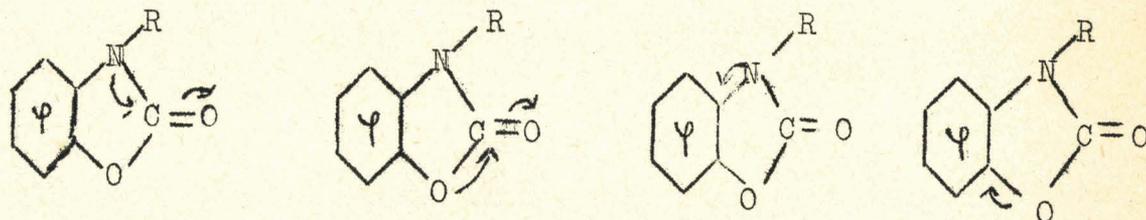
Ceci nous conduit principalement aux formules suivantes :



parmi lesquelles VII, VIII ont sans doute le plus grand poids.

Il est à remarquer que les polarités des carbones du noyau induites par la délocalisation du doublet de l'oxygène ou par celle du doublet  $\pi$  de la double liaison concordent. Ceci indique une certaine stabilisation de ces polarités ou des formes mésomériques du noyau et en corollaire que la nitration doit se faire en ortho ou en para de l'oxygène, ce que l'on constate effectivement : la nitration par l'acide nitrique fumant fournit le dérivé para tandis que le dérivé ortho s'obtient en très faible quantité dans la nitration par le mélange sulfonitrique (2bis) (6bis) à côté du premier.

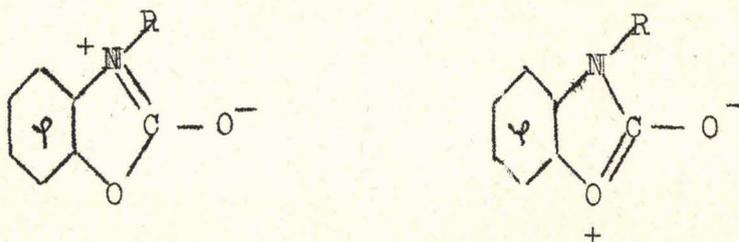
Benzoxazolones N substituées.



.....

.....

On constate immédiatement que les polarités induites dans le noyau par la délocalisation des doublets de l'azote ou de l'oxygène sont discordantes. En conséquence, les formes mésomériques du noyau sont fortement inhibées, leur contribution est faible ; au contraire la contribution de forme du type



est plus importante.

Benzoxazolone



On peut faire à propos des polarités induites sur les carbones du noyau la même remarque que pour les benzoxazolones N-substituées. Cependant, l'influence de l'azote reste prépondérante, puisque la nitration se fait en position 6. D'autre part, les formules résultant de la délocalisation du doublet de l'oxygène (formule II) vers le CO représentant des ions tripolaires, leur contribution à la structure de la molécule peut être négligée.

Ces considérations nous permettent d'interpréter assez facilement la disparition de la bande 315  $\mu$  correspondant à la fonction CO dans les spectres des benzoxazolones, puisqu'en fait, cette fonction apparaît peu dans leurs formules mésomères.

.....

.....

Par contre, la similitude que l'on constate entre la coumarine et la méthylbenzoxazolone est plus difficilement explicable. Nous avons pu penser que la substitution de l'azote fait décroître l'effet électromère dû à cet atome, celui de l'atome d'oxygène devenant alors prépondérant comme dans la coumarine.

#### NITRATION DE LA METHYLBENZOXAZOLONE

Il était nécessaire, pour confirmer ou infirmer cette hypothèse d'étudier la nitration de la méthylbenzoxazolone par l'acide nitrique fumant. Cette réaction nous a effectivement fourni une 3 méthyl- $\alpha$  nitrobenzoxazolone dont il restait à préciser la structure.

Nous avons essayé, sans le moindre succès, de méthyler en position 3, la 6 nitrobenzoxazolone ; la 6 amino benzoxazolone, elle-même semble subir une dégradation lorsqu'on tente de la méthyler en milieu alcalin (le mélange réactionnel présente, en effet, une odeur marquée de diméthylamine). Ces raisons nous ont amené à préparer les deux séries de composés :

- a) : 3 methyl  $\alpha$  nitrobenzoxazolone  
3 methyl  $\alpha$  aminobenzoxazolone  
3 methyl  $\alpha$  benzylidène aminobenzoxazolone
- b) : 6 nitrobenzoxazolone  
6 aminobenzoxazolone  
6 benzylidène aminobenzoxazolone  
3 methyl 6 benzylidène aminobenzoxazolone

Dans le cas où notre hypothèse aurait été confirmée, les derniers composés de chaque série devaient être des isomères de position ; en fait, ils se sont révélés identiques ; ceci prouve donc que la nitration de la 3 méthylbenzoxazolone se fait en position 6 et que l'hypothèse que nous avons avancée ne se vérifiait pas.

.....

.....

Partie expérimentale

3 méthyl 6 nitrobenzoxazolone. - On ajoute peu à peu en agitant 10 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique fumant à 5 g de méthylbenzoxazolone contenus dans un récipient de 250 cm<sup>3</sup> environ (mousse). Lorsque la réaction qui tend facilement à devenir violente est calmée, on porte le mélange quelques minutes au bain-marie bouillant, puis on le jette dans 500 cm<sup>3</sup> d'eau. Le produit nitré qui précipite est essoré, recristallisé dans l'alcool.

Rendement 85 %

Point de fusion 181-182°

3 méthyl 6 aminobenzoxazolone. - La réduction catalytique du dérivé précédent en présence de nickel de RANEY à chaud et sous pression permet d'obtenir commodément ce composé.

25 g de 3 méthyl 6 nitrobenzoxazolone, 200 cm<sup>3</sup> d'alcool à 95° et une certaine quantité de catalyseur sont placés dans un autoclave à réaction. La réduction s'opère sous une pression d'hydrogène de 90 atmosphères et à la température de 100°. Lorsque la quantité théorique d'hydrogène a été absorbée, on laisse refroidir l'appareil, retire la solution alcoolique ; celle-ci, évaporée sous vide, abandonne le dérivé aminé qu'on recristallise dans un mélange d'alcool méthylique et de cyclohexane.

Rendement 90 %

Point de fusion 153-154°

Analyse (produit brut).

N %

Trouvé ..... 16,4

Calculé..... 17,07

pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> = 164

.....

.....

6 Benzylidèneaminobenzoxazolone. - On prépare ce composé à partir du chlorhydrate de la 6 aminobenzoxazolone qu'on mélange à des quantités équimoléculaires d'aldéhyde benzoïque et de lessive de soude. La réaction, faiblement exothermique est rapide. On sépare le composé attendu des impuretés diverses par dissolution dans l'alcool et précipitation par une quantité égale d'eau. Une recristallisation dans un mélange d'alcool éthylique et de cyclohexane fournit un produit bien pur.

Point de fusion 239°

Analyse

N %

Trouvé ... 11,72  
Calculé... 11,76

pour  $C_{14}H_{10}O_2N_2 = 238$

3 méthyl 6 Benzylidèneaminobenzoxazolone. -

a) : On mélange des quantités équimoléculaires de 3 méthyl 6 aminobenzoxazolone et d'aldéhyde benzoïque. On note rapidement une prise en masse du mélange et un dégagement de chaleur assez notable.

On sépare le dérivé benzylidénique par dissolution du mélange réactionnel dans l'alcool, concentration de la solution alcoolique et cristallisation. On recristallise dans ce même solvant.

Point de fusion 180-181°

Analyse

N %

Trouvé... 11,07  
Calculé.. 11,11

pour  $C_{15}H_{12}O_2N_2 = 252$

.....

b) : Ce même composé peut également être préparé par méthylation de la 6 benzylidène aminobenzoxazolone.

On dissout 2,4 g de ce composé dans une quantité suffisante de solution de soude à 5 p. 100. On ajoute ensuite 3 g de sulfate de méthyle. Après quelques minutes d'agitation, le dérivé méthylé précipite. On l'essore et le recristallise dans l'alcool.

Point de fusion 180-181°

-----  
Le mélange des composés préparés selon a) et b) fond également à 180-181° ; on peut donc affirmer que ces deux méthodes de préparation conduisent bien au même composé.

## II - SPECTROMETRIE INFRAROUGE (x)

Les mesures de spectrométrie infrarouge ont été effectuées sur la coumarine, la benzoxazolone, la 3 méthylbenzoxazolone, ainsi que sur la 6 chlorobenzoxazolone et la 3 méthyl 6 chlorobenzoxazolone.

L'appareil de mesure était un spectromètre I.R. PERKIN-ELMER, à simple faisceau ; les échantillons des produits ont été examinés en suspension dans de l'huile de paraffine (Nujol) dont on a pris le spectre également. On a indiqué par la lettre N sur les différents spectres les raies d'absorption dues au Nujol.

.....

(x) - Ces résultats et leur interprétation proviennent d'une étude qui a été effectuée dans le Laboratoire central DROGENBOSCH de l'Union Chimique Belge. Nous prions Monsieur GUILLISSEN, Président de cette Société et Monsieur VAN NEGHEL, qui a bien voulu se charger de ce travail, de trouver ici l'expression de nos remerciements.

.....

L'allure générale des spectres obtenus diffère considérablement selon les composés examinés ; la benzoxazolone et son dérivé N méthylé présentent des bandes dont l'intensité et la position sont modifiées au point que l'identité de structure de ces deux composés apparaît difficilement.

DISCUSSION DES BANDES. -

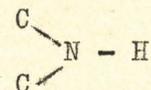
On constate principalement des bandes aux longueurs d'ondes suivantes :

A) Benzoxazolones :

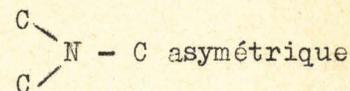
3, 1 microns : caractéristique de la vibration N-H, elle existe dans les composés non substitués à l'azote et disparaît effectivement dans les 3 méthylbenzoxazolones.

6,70 microns : caractéristique de la liaison C-N, la première se rencontre dans les dérivés non substitués en 3, la seconde dans les dérivés méthylés dans cette position.

5,4 microns : elle n'existe que pour les benzoxazolones non substituées. L'origine de cette bande pourrait être soit dans l'isomérisie énol-cétone, qui disparaît avec la substitution, soit dans la vibration asymétrique



qui disparaît en donnant lieu à la vibration



5,7 microns environ : cette bande est celle de la liaison C = O. Elle apparaît ici, à peu près à la même longueur d'onde que pour les uréthannes. Il n'existe pas dans ce cas de bande particulière des fonctions amide ou ester (6,1 microns et 5,75 microns environ).

.....

.....

5,8 microns :  
environ

dans le cas des benzoxazolones non substituées à l'azote, on constate que la bande précédente est doublée d'une bande de même intensité qui correspondrait à une seconde vibration similaire en équilibre. On peut penser à la vibration C = N de la forme imino-alcool tautomère.

11,6 à 12,1 microns :  
12,0 à 12,5 microns

deux bandes situées dans ces régions sont caractéristiques des dérivés benzéniques trisubstitués asymétriques. On trouve effectivement ces bandes dans les spectres des 6 chlorobenzoxazolones.

B) Coumarine :

5,75 à  
5,85 microns :

bande C = O. Elle est influencée nettement par la présence latérale de la liaison CH = CH puisqu'on la retrouve dans la région où les acrylates absorbent fortement.

7,5 à 8,0 microns :  
8,3 à 8,75 microns

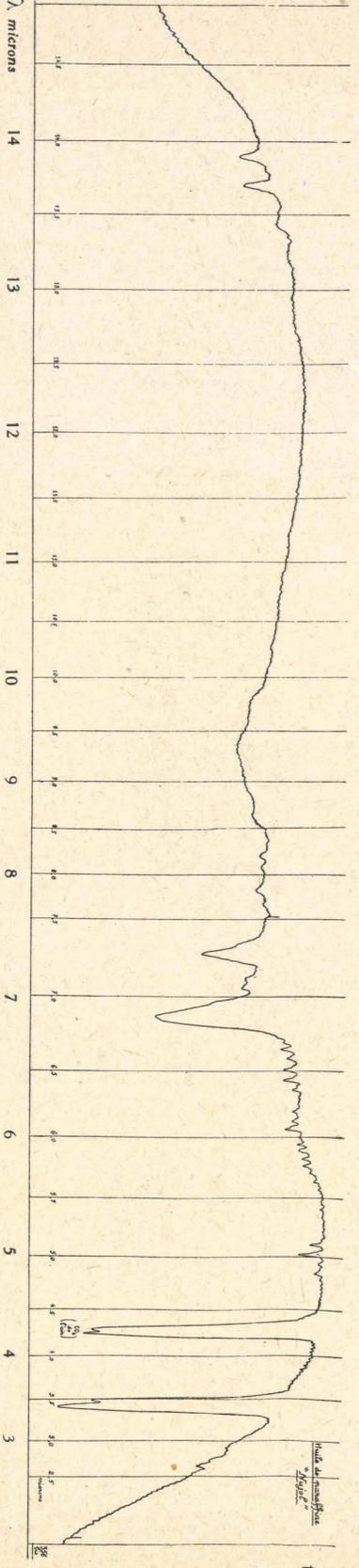
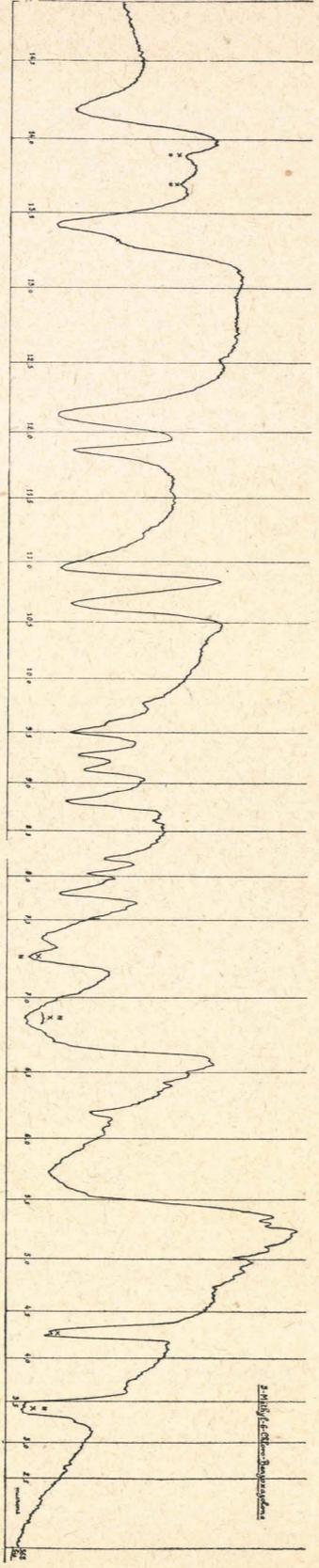
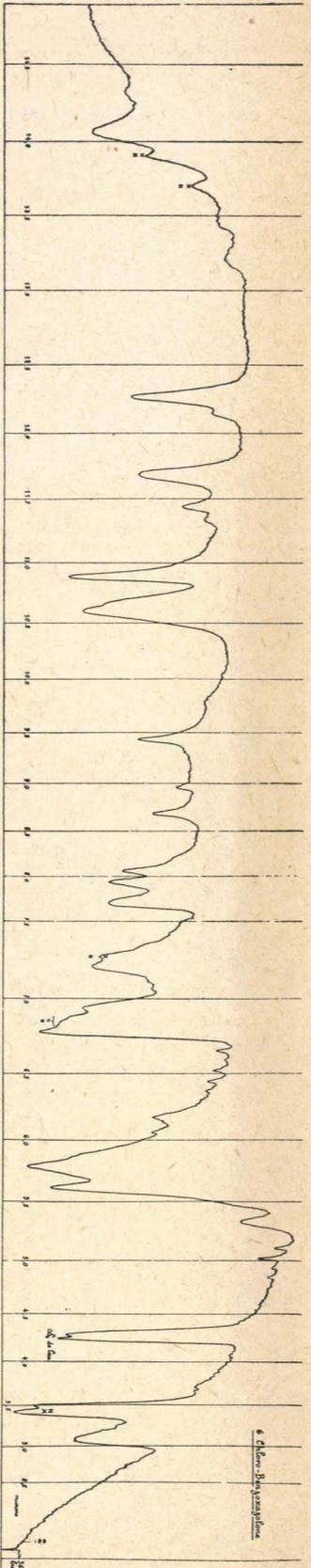
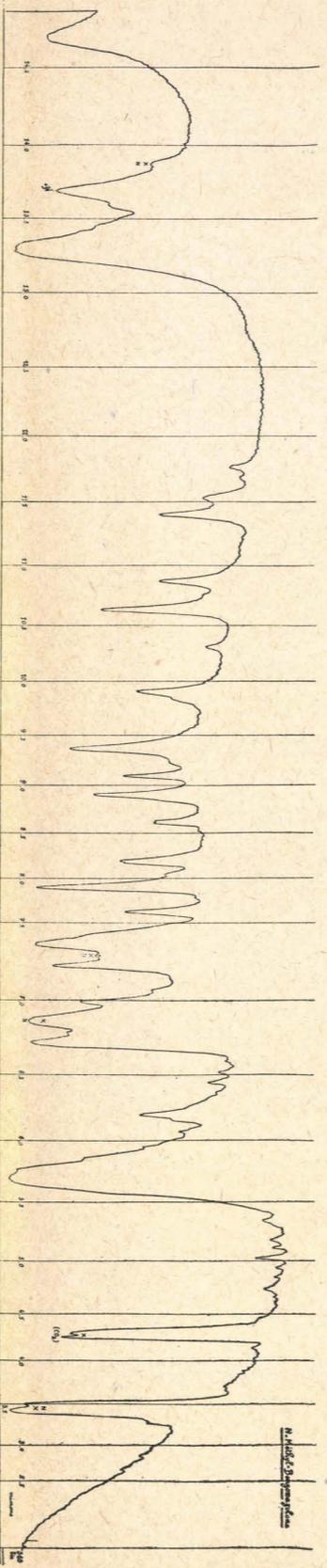
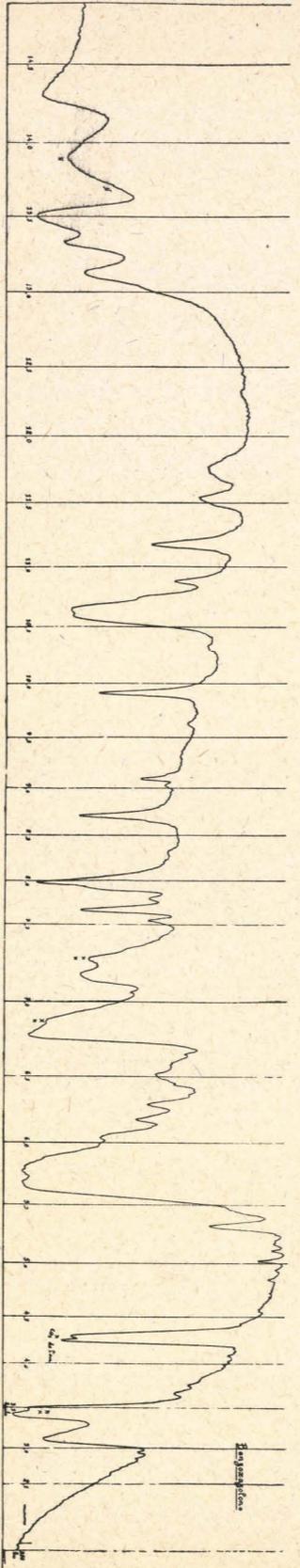
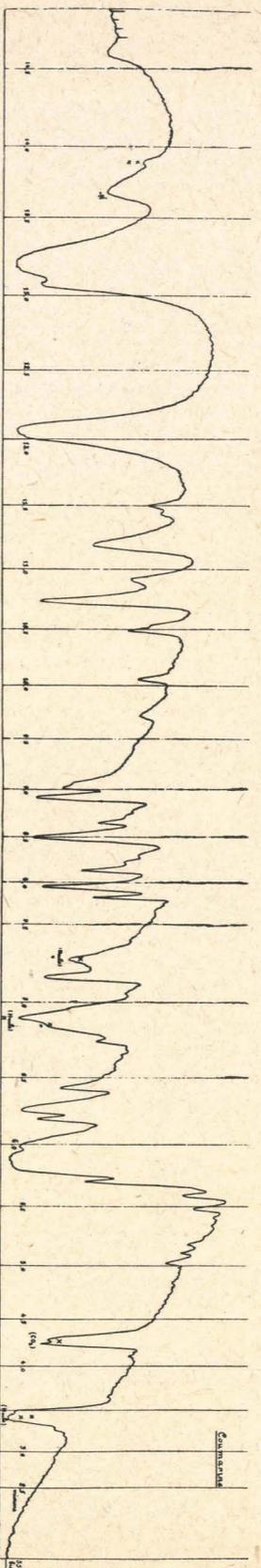
ces bandes sont dues au même groupe (vibration C - O).

3,30 à 3,40 microns  
5,95 à 6,15 microns  
7,05 à 7,4 microns  
12,05

ces bandes sont caractéristiques de la liaison CH = CH. La première est voilée par le Nujol, la seconde est commune aux formes "cis" et "trans".  
Les dernières caractérisent les formes "cis".

Il est particulièrement intéressant de constater que la bande C = O nette pour la coumarine et les benzoxazolones N méthylées est doublée dans le cas de la benzoxazolone par une autre très voisine d'intensité égale, dont l'existence peut être considérée valablement comme une conséquence de la tautomérie benzoxazolone, hydroxybenzoxazole. Ces deux formes tautomères se trouveraient donc en quantité sensiblement équivalentes, dans la benzoxazolone. La proportion relative des deux formes tautomères en équilibre n'influence sans doute que de façon assez discrète les propriétés chimiques du

.....



**Spectres d'absorption. Infra-rouge.** — De haut en bas : Coumarine, Benzoxazolone, N. Methyl-Benzoxazolone, 6 Chloro-Benzoxazolone, 3 Methyl-6 Chloro-Benzoxazolone, « Nujol ».

.....

composé : cette influence est, sans aucun doute, beaucoup plus prononcée sur les propriétés physiques et physico-chimiques et par là, retentit peut-être sur les propriétés pharmacologiques, introduisant un élément différentiel entre la benzoxazolone et son dérivé N méthylé.

---

.....

## C O N C L U S I O N

Quand nous avons entrepris notre travail, la benzoxazolone et ses dérivés n'avaient fait l'objet que d'un nombre relativement restreint de recherches.

Guidé par des considérations de chimie pharmaceutique, nous avons greffé sur la benzoxazolone, aussi bien dans le noyau benzénique que sur l'atome d'azote, des substituants variés dans le but de modifier ou de créer des propriétés pharmacodynamiques particulières. Nous avons été ainsi amenés à préciser des méthodes d'obtention de composés connus et à réaliser la préparation de dérivés qui n'avaient pas été décrits et que nous avons signalés dans le Chapitre I (pages 2 à 6).

Nous avons particulièrement étudié les analogies structurales susceptibles d'exister entre certaines benzoxazolones et la coumarine et qui se manifestent par l'odeur coumarinique de la méthylbenzoxazolone.

---

.....

B I B L I O G R A P H I E

- I. BENDER. - Ber. Deut. Chem. Gesell., 19, 2271 (1886).
2. BENDER. - Ber. Deut. Chem. Gesell., 19, 2269 et 2952 (1886).
- 2 bis BLEIBTREU. - Ann. der Chimie., 59, 390.
3. CASSELA et coll. - D.R.P. I97.496 Chem. Zt. VI., I, 1656 (1908)
4. CHELMICKI. - Ber. Deut. Chem. Gesell., 20, 177 (1887).
5. CHELMICKI. - J. Pr. Chem., 2ème série, 42, 441 (1890).
6. CLOSE W.J., BURRIS D., TIFFANY et SPIELMAN M.A. - J. Amer. Chem. Soc., 71, 1265 (1949).
- 6 bis DELALANDE. - Ann. de Chimie, 3ème série, 6, 348 - Ann. der Chimie, 45, 337.
- 6 ter DENINGER. - J. Pr. Chem., 2ème série, 50, 89 (1894).
7. GRAEBE ROSTOWZEV. - Ber. Deut. Chem. Gesell., 35, 2751 (1902).
8. GROENWIK. - Bull. Soc. Chim. Fr., 2ème série, 25, 178 (1876).
9. JACOBY. - J. Pr. Chem., 2ème série, 37, 39 (1888).
10. LESPAGNOL, DURBET et MONGY. - Compt. Rend. Soc. Biol., 135, 1255 (1941) .
11. LESPAGNOL et LEFEBVRE Mme. - Bull. Soc. Chim. Fr., 12, 386 (1945).
12. Mac COY. - J. Amer. Chem. Soc., 21, 116
13. MARQUIS. - Compt. Rend. Acad. Sci., 143, 1164 (1906).
14. Von MEYER. - J. Pr. Chem., 2ème série, 92, 257
15. RAMART-LUCAS Mme et VANTU M. - Bull. Soc. Chim. fr., 5ème série, 3, 1170 (1936).

- .....
16. RANSOM. - J. Amer. Chem. Soc., 23, 33 (1900)
  17. SANDMEYER. - Ber. Deut. Chem. Gesell., 19, 2656
  18. SCOTT et MOTE. - J. Amer. Chem. Soc., 49, 2545, 2549 (1927)
  19. SCHMITT et MENTSCHEL. - J. Pr. Chem., 2ème série, 37, 28 (1888)  
(note) .
  20. VAN DAM. - Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 18, 411 (1899).
-

.....

T A B L E     D E S     M A T I E R E S

	Pages
<u>INTRODUCTION</u> .....	I
 <u>CHAPITRE I</u>	
Relations entre la structure chimique et les propriétés pharmacodynamiques des benzoxazolones .....	2
 <u>CHAPITRE II</u>	
Considérations générales sur les diverses préparations de la benzoxazolone et des benzoxazolones substituées	
I - Synthèse de la benzoxazolone .....	7
II - Dérivés de substitution .....	10
 <u>CHAPITRE III</u>	
I - Préparation de la benzoxazolone par fusion de l'orthoaminophénol avec l'urée .....	12
II - Dérivés N substitués de la benzoxazolone .....	14
A Dérivés à substituants aliphatiques	
I - N Alkylbenzoxazolones	
1) N méthylbenzoxazolones .....	15
2) N éthylbenzoxazolone .....	16
3) N allylbenzoxazolone .....	17
II - Radicaux hydroxylés	
Hydroxyéthylbenzoxazolone .....	17
Ester acétique .....	18
Ester diphénylacétique .....	19
Ester p. nitrobenzoïque .....	20
Ester p. aminobenzoïque .....	20
III - Radicaux halogénés	
I) N chloroéthylbenzoxazolone .....	21

.....

.....

2) N Bromoéthylbenzoxazolone .....	21
3) N Bromoallylbenzoxazolone .....	24

IV - Radicaux acides et dérivés

Acide benzoxazolone acétique .....	25
------------------------------------	----

V - Radicaux aminés

1) Diéthylaminoéthylbenzoxazolone et dérivés .....	26
2) Diméthylaminoéthylbenzoxazolone et dérivés .....	28

VI - Radicaux aromatiques

1) N phénylbenzoxazolone .....	30
2) Xanthybenzoxazolone .....	34

CHAPITRE IV

Benzoxazolones substituées dans le noyau benzénique

1) Nitration de la benzoxazolone 6 nitrobenzoxazolone .....	35
2) 6 Aminobenzoxazolone .....	36
3) 6 Sulfamidobenzoxazolone .....	37
4) a -6 chlorobenzoxazolone .....	38
N méthyl 6 chlorobenzoxazolone .....	39
c - N diéthylaminoéthylchlorobenzoxazolone .....	39

CHAPITRE V

I - Spectrophotométrie de benzoxazolones diversement substituées .....	41
Spectrophotométrie dans l'ultra-violet .....	41
Les appareils et la méthode de mesure .....	42
Tableau des longueurs d'onde des maxima d'absorption..	44
Les courbes d'absorption .....	45
Discussion des résultats. Interprétation.....	46
Nitration de la méthylbenzoxazolone.....	49
3 méthyl 6 nitrobenzoxazolone .....	50
3 méthyl 6 aminobenzoxazolone .....	50
6 benzylidène aminobenzoxazolone .....	51
3 méthyl 6 benzylidène aminobenzoxazolone .....	51

II - Spectrométrie infrarouge .....	52
Discussion des bandes .....	53

CONCLUSION .....	56
------------------	----

.....

BIBLIOGRAPHIE .....	57
TABLE DES MATIERES .....	59

HORS-TEXTE

Spectres d'absorption dans l'ultraviolet  
Spectres d'absorption dans l'infrarouge

-----