

50376  
1981  
74

50376  
1981  
74

# THÈSE

présentée à

l'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR-INGÉNIEUR

Spécialité : Chimie Organique Fondamentale et Appliquée

par

Belkacem MERDJI

## ACTION DES ACIDES $\alpha$ - $\beta$ ÉTHYLÉNIQUES SUR LA MÉTHYL-3 BENZOAZOLINONE



Soutenue le 19 Juin 1981

JURY

- Président : M. D. COUTURIER, Professeur à l'Université de Lille I  
Rapporteur : M. Ch. LESPAGNOL, Professeur à l'Université de Lille II  
Examineurs : M. D. LESIEUR, Professeur à l'Université de Lille II  
M. F. PETIT, Professeur à l'Université de Lille I  
M. N. BUSCH, Directeur Scientifique du C.E.R.M.  
Membre Invité : M. D. BARBRY, Assistant à l'Université de Lille I

Cette Thèse est dédiée

A MES PARENTS

A MA FEMME ET MA FILLE

A MES AMIS

---

DOYENS HONORAIRES DE L'ANCIENNE FACULTE DES SCIENCES

MM R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU

PROFESSEURS HONORAIRES DES ANCIENNES FACULTES DE DROIT  
ET SCIENCES ECONOMIQUES, DES SCIENCES ET DES LETTRES

MM. ARNOULT, Mme BEAUJEU, BONTE, BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER,  
CORSIN, DECUYPER, DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P.GERMAIN, GLACET,  
GONTIER, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOURGANOFF, LAMOTTE,  
LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET,  
MICHEL, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUELLE, SAVARD, SCHILTZ, WATERLOT, WIEMAN,  
ZAMANSKI.

PROFESSEUR EMERITE

M. A. LEBRUN.

ANCIENS PRESIDENTS DE L'UNIVERSITE  
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU, J. LOMBARD.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DES  
SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. M. MIGEON.

PROFESSEURS - CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. DURCHON Maurice	Biologie Expérimentale
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. MONTREUIL Jean	Biochimie
M. PARREAU Michel	Analyse
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Géométrie
M. TRIDOT Gabriel	Chimie Appliquée
M. VIVIER Emile	Biologie Cellulaire
M. WERTHEIMER Raymond	Physique Atomique et Moléculaire

## PROFESSEURS - 1ère CLASSE

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Physique
M. BECART Maurice	Physique Atomique et Moléculaire
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BILLARD Jean	Physique du Solide
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BOUGHON Pierre	Algèbre
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. COEURE Gérard	Analyse
M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des Entreprises
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. ESCAIG Bertrand	Physique du Solide
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOCT Jacques	Génie Mécanique
M. FOURET René	Physique du Solide
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M. GRUSON Laurent	Algèbre
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Organique
M. LACOSTE Louis	Biologie Végétale
M. LANSRAUX Guy	Physique Atomique et Moléculaire
M. LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
M. LEHMANN Daniel	Géométrie
Mme LENOBLE Jacqueline	Physique Atomique et Moléculaire
M. LHOMME Jean	Chimie Organique Biologique
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. MAILLET Pierre	Sciences Economiques
M. PAQUET Jacques	Géologie Générale
M. POUZET Pierre	Analyse Numérique
M. PROUVOST Jean	Minéralogie
M. SALMER Georges	Electronique
M. SEGUIER Guy	Electrotechnique
M. STANKIEWICZ François	Sciences Economiques
M. TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

## PROFESSEURS - 2ème CLASSE

M.	AL FAKIR Sabah	Algèbre
M.	ANTOINE Philippe	Analyse
M.	BART André	Biologie Animale
Mme	BATTIAU Yvonne	Géographie
M.	BEGUIN Paul	Mécanique
M.	BELLET Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M.	BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
M.	BOBE Bernard	Sciences Economiques
M.	BODARD Marcel	Biologie Végétale
M.	BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M.	BOIVIN Jean-Claude	Chimie Minérale
M.	BONNELLE Jean-Pierre	Catalyse
M.	BOSCQ Denis	Probabilités
M.	BREZINSKI Claude	Analyse Numérique
M.	BRIDOUX Michel	Chimie Physique
M.	BRUYELLE Pierre	Géographie
M.	CAPURON Alfred	Biologie Animale
M.	CARREZ Christian	Informatique
M.	CHAMLEY Hervé	Géotechnique
M.	CHAPOTON Alain	Electronique
M.	COQUERY Jean-Marie	Psychophysiologie
Mme	CORSIN Paule	Paléontologie
M.	CORTOIS Jean	Physique Nucléaire et Corpusculaire
M.	COUTURIER Daniel	Chimie Organique
M.	CRAMPON Norbert	Hydrogéologie et Environnement
M.	CROSNIER Yves	Electronique
Mle	DACHARRY Monique	Géographie
M.	DEBRABANT Pierre	Géologie Appliquée
M.	DEGAUQUE Pierre	Electronique
M.	DELORME Pierre	Physiologie Animale
M.	DEMUNTER Paul	Sociologie
M.	DE PARIS Jean-Claude	Analyse
M.	DEPREZ Gilbert	Physique du Solide et Cristallographie
M.	DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
Mle	DESSAUX Odile	Spectroscopie de la Réactivité Chimique
M.	DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M.	DHAINAUT André	Biologie Animale
Mme	DHAINAUT Nicole	Biologie Animale
M.	DORMARD Serge	Sciences Economiques
M.	DOKHAN Jean-Claude	Physique du Solide
M.	DUBOIS Henri	Spectroscopie Hertziennne
M.	DUBRULLE Alain	Spectroscopie Hertziennne
M.	DUEE Gérard	Géologie
M.	DYMENT Arthur	Mécanique

Mme EVRARD Micheline	Chimie Appliquée
M. FLAMME Jean-Marie	Technologie de Construction
M. FONTAINE Hubert	Dynamique des Cristaux
M. FONTAINE Jacques	Electronique, Electrotechnique, Automatique
M. FOURNET Bernard	Biochimie Structurale
M. GERVAIS Michel	Gestion
M. GLORIEUX Pierre	Physique Moléculaire et Rayonnements Atmosphériques
M. GOBLOI Rémi	Algèbre
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GREVET Patrick	Sciences Economiques
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M. HENRY Jean-Pierre	Génie Mécanique
M. HERMAN Maurice	Physique Spatiale
M. HOUDART René	Physique Atomique et Moléculaire
M. JACOB Gérard	Informatique
M. JACOB Pierre	Probabilités et Statistiques
M. JACQUILLAT Bertrand	Gestion
M. JOURNEL Gérard	Spectroscopie Hertziennne
M. KREMBEL Jean	Biochimie
M. LAURENT François	Automatique
Mme LECLERCQ Ginette	Catalyse
Mlle LEGRAND Denise	Algèbre
Mlle LEGRAND Solange	Algèbre
Mme LEHMANN Josiane	Analyse
M. LEMAIRE Jean	Spectroscopie Hertziennne
M. LENTACKER Firmin	Géographie
M. LEROY Jean-Marie	Méthodologie
M. LEROY Yves	Electronique, Electrotechnique, Automatique
M. LEVASSEUR Michel	Sciences Economiques
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique Théorique
M. LOSFELD Joseph	Informatique
M. LOUAGE Francis	Electronique
M. MACKE Bruno	Physique Moléculaire et Rayonnements Atmosphériques
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique Atomique et Moléculaire
M. MAIZIERES Christian	Automatique
Mlle MAPQUET Simone	Probabilités
M. MESSELYN Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. MIGEON Michel	Chimie Physique
M. MIGNOT Fulbert	Analyse Numérique
M. MONTEL Marc	Physique du Solide
M. MONTUELLE Bernard	Biologie et Biochimie Appliquées
Mme N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie

M. NICOLE Jacques	Chimie Analytique
M. NOTELET Francis	Electronique, Electrotechnique, Automatique
M. PARSY Fernand	Mécanique
Mlle PAUPARDIN Colette	Biologie Physiologie Végétales
M. PECQUE Marcel	Chimie Organique
M. PERROT Pierre	Chimie Appliquée
M. PERTUZON Emile	Physiologie Animale
M. PETIT Francis	Chimie Organique, Minérale et Analytique
M. PONSOLLE Louis	Chimie Physique
M. PORCHET Maurice	Biologie Animale
M. POVY Lucien	Automatique
M. RACZY Ladislas	Electronique
M. RAOULT Jean-François	Géologie Structurale
M. RICHARD Alain	Biologie Animale
M. RIETSCH François	Physique des Polymères
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M. ROY Jean-Claude	Psychophysiologie
M. SALAMA Pierre	Sciences Economiques
Mme SCHWARZBACH Yvette	Géométrie
M. SCHAMPS Joël	Spectroscopie Moléculaire
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SLIWA Henri	Chimie Organique
M. SOMME Jean	Géographie
Mlle SPIK Geneviève	Biochimie
M. STERBOUL François	Informatique
M. TAILLIEZ Roger	Génie Alimentaire
M. THERY Pierre	Electronique, Electrotechnique, Automatique
M. TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
M. VANDORPE Bernard	Chimie Minérale
M. VERBERT André	Biochimie
M. VILETTE Michel	Résistance des Matériaux
M. WALLART Francis	Spectrochimie Infra-rouge et Raman
M. WATERLOT Michel	Géologie Générale
M. WERNER Georges	Informatique Fondamentale Appliquée
Mme ZINN-JUSTIN Nicole	Algèbre





A MONSIEUR LE PROFESSEUR DANIEL COUTURIER

*Professeur de Chimie Organique  
à l'Université de Lille I*

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

Nous vous sommes obligé pour l'intérêt que vous avez pris à notre travail et pour la sollicitude que vous nous avez manifestée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES LESPAGNOL

*Professeur de Chimie de Synthèse des  
Médicaments à l'Université de Lille II  
Officier des Palmes Académiques  
Directeur de l'Institut de Chimie  
Pharmaceutique de l'Université de Lille II*

Nous tenons à vous assurer de notre  
profonde reconnaissance pour la marque de  
confiance que vous nous avez témoignée en  
nous accueillant dans votre Laboratoire,  
et de l'attention bienveillante que vous  
nous avez manifestée en toutes occasions.

Veillez trouver ici notre respec-  
tueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DANIEL LESIEUR

*Professeur de Pharmacie Chimique  
à l'Université de Lille II*

Il nous est agréable de vous exprimer ici notre vive gratitude pour les précieux conseils que vous nous avez prodigués et pour l'attention scrupuleuse avec laquelle vous avez suivi ce présent travail.

Vos qualités de coeur resteront pour nous un modèle. Soyez assuré de notre profonde admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANCIS PETIT

*Professeur de Chimie Organique, Minérale  
et Analytique à l'Université de Lille I  
Professeur à l'E.N.S.C.L.*

Nous sommes sensible à l'honneur que  
vous nous faites en siégeant parmi nos Ju-  
ges.

Vos qualités pédagogiques et votre im-  
partialité seront pour nous un exemple.

Veillez trouver ici l'expression de  
notre profond respect.

A MONSIEUR NORBERT BUSCH

*Directeur Scientifique du  
Centre Européen de Recherche Mauvernay  
(C.E.R.M. - Riom)*

Nous vous sommes reconnaissant de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi nos Juges malgré les charges que vous imposent vos responsabilités.

Nous tenons à vous exprimer ici notre sincère gratitude pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

A MONSIEUR DIDIER BARBRY

*Assistant à l'Université de Lille I*

Veillez trouver ici l'expression de  
notre sincère reconnaissance pour l'aide  
précieuse que vous avez apportée au dérou-  
lement de nos recherches.

Soyez assuré de notre gratitude et  
de notre estime.

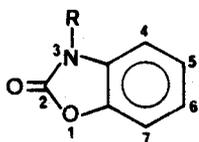
*A MADAME DANIELLE LE DERF*

Nous tenons à vous exprimer ici nos plus vifs remerciements pour la qualité et les soins minutieux dont vous avez fait preuve lors de la réalisation dactylographique de ce travail.

*A TOUS NOS AMIS DU SERVICE AVEC LESQUELS  
J'AI EU PLAISIR A TRAVAILLER*

# **INTRODUCTION**

Découverte en 1876 par GROENWICK, la benzoxazolinone est un uréthane cyclique qui répond à la formule suivante :



R = H    *benzoxazolinone*  
R = CH<sub>3</sub>    *méthyl-3 benzoxazolinone*

Elle a été le point de départ de nombreux travaux, tant chimiques que pharmacodynamiques, qui dénotent son intérêt en Chimie Médicamenteuse.

La synthèse de cette molécule hétérocyclique est réalisée selon différentes voies, soit à partir de l'acide salicylique, soit à partir de l'ortho-aminophénol. Industriellement, sa préparation se réalise par fusion de l'urée et de l'ortho-aminophénol.

Les propriétés chimiques de la benzoxazolinone peuvent être décrites sous trois rubriques :

- Substitution de l'atome d'hydrogène porté par l'atome d'azote : il est remplacé par un ion sodium sous l'action de l'éthylate de sodium, en milieu alcoolique ou même de soude en solution aqueuse;

le dérivé sodé ainsi obtenu constitue l'intermédiaire de synthèse des alkyl-3 benzoxazolinones (1,2) . L'acylation et l'aminoalkylation à l'azote ont également été décrites.

- Substitution sur le noyau aromatique : elle conduit, selon les conditions expérimentales et la nature des réactions, à des dérivés monosubstitués en position 6 (3), et souvent accompagnés de dérivés disubstitués en position 4-6 ou 5-6 (3), et parfois trisubstitués (4).

L'halogénéation, la nitration, la sulfonation ou la chlorosulfonation conduisent, dans un premier temps, à des dérivés monosubstitués en position 6.

- Ouverture du cycle oxazolinonique : l'ouverture du cycle oxazolinonique par hydrolyse alcaline (5), ou sous l'action d'amines (6), conduit aux ortho-aminophénols substitués.

Les propriétés de la méthyl-3 benzoxazolinone sont proches de celles de la benzoxazolinone en ce qui concerne les réactions de substitution sur le noyau benzénique : la position 6 reste la plus réactive dans les substitutions électrophiles. Parmi ces réactions, l'acylation n'a été décrite que très récemment (7) : elle se réalise par action d'acides organiques ou de leur chlorure ou anhydride en présence d'acide polyphosphorique (P.P.A.), qui joue à la fois le rôle de solvant et de catalyseur. Cette réaction est générale ; elle s'applique aux acides aliphatiques, arylaliphatiques, aromatiques et même à quelques exemples d'acides hétérocycliques. Elle conduit à des dérivés monoacylés en position 6.

Le cas de l'acylation de la benzoxazolinone ou de son dérivé N-méthylé par des acides  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques n'avait fait l'objet que d'une ébauche (7), avec une description de la réaction entre l'acide cinnamique d'une part, et la benzoxazolinone ou la méthyl-3 benzoxazolinone, d'autre part. Cette étude préliminaire concluait, dans les deux cas, à la formation, non pas d'un dérivé monoacylé, mais d'un dérivé cyclisé de type indanone, dont la structure n'avait pu être précisée.

Le travail qui nous a été confié consistait à résoudre d'abord le problème laissé en suspens, puis à étendre l'étude à l'action d'autres acides  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques, cinnamiques ou non. Ces réactions, susceptibles de conduire à des structures originales dans la série des benzoxazolinones, présentent un double intérêt : chimique et pharmacologique. Les indanones, en particulier, forment un système tricyclique quasi-coplanaire, susceptible de présenter un intérêt aussi bien par lui-même que par les possibilités de greffage de groupements pharmacophores variés.

Au cours du développement de nos recherches, nous avons remarqué que le comportement des acides  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques dépendait en réalité de leur structure, et que pour certains d'entre eux se manifestait une compétition entre les réactions d'acylation et d'alkylation. Ceci conduisait à un éventail de possibilités tel, que la détermination de la structure des produits obtenus a nécessité, à la fois des études approfondies de spectrométrie de R.M.N.  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , et la préparation de produits de référence originaux par des synthèses univoques.



## **PARTIE THEORIQUE**

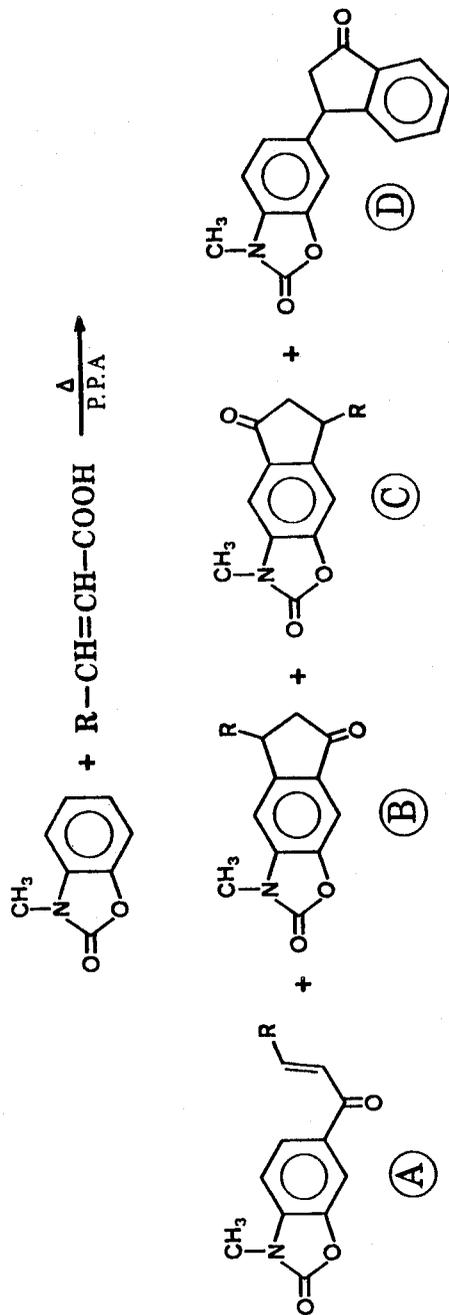
## Etude Chimique

Nous exposons ici le développement de nos recherches selon leur chronologie. Les problèmes d'identification des produits de réaction de l'acide cinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone sont à l'origine de notre étude.

Pour les résoudre, nous avons été amené d'une part, à préparer par synthèses univoques des produits de référence, d'autre part, à étendre notre étude à d'autres acides  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques de structure soit cinnamique, soit crotonique.

Dans tous les essais que nous avons réalisés, nous avons utilisé comme matière première la méthyl-3 benzoxazolinone, de préférence à la benzoxazolinone, afin d'éviter d'éventuelles réactions secondaires au niveau de l'atome d'azote.

Au cours de notre présent travail, nous avons mis en évidence que la réaction entre acide  $\alpha$ - $\beta$  éthylénique et méthyl-3 benzoxazolinone conduit, dans tous les cas, à la formation simultanée de cétones  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques (A), et de produits cyclisés de type indanone (Tableau I). On pouvait, a priori, envisager que la cétone  $\alpha$ - $\beta$  éthylénique (A) issue de la réaction d'acylation constitue l'intermédiaire de formation de l'indanone (B) par alkylation cyclisante. Cette hypothèse ne se vérifie que dans les cas des acides nitro-4 cinnamique et crotonique. Dans les autres cas (acides cinnamique et chloro-4 cinnamique), la formation d'indanone résulte d'un mécanisme réactionnel



1:  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$  :  $\longrightarrow$   $\text{A}_1 + \text{C}_1 + \text{D}_1$

2:  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}(\text{p})$  :  $\longrightarrow$   $\text{A}_2 + \text{C}_2$

3:  $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2(\text{p})$  :  $\longrightarrow$   $\text{A}_3 + \text{B}_3$

4:  $\text{R} = \text{CH}_3$  :  $\longrightarrow$   $\text{A}_4 + \text{B}_4$

Tableau I

différent : elle débute par une alkylation du noyau aromatique de la benzoxazolinone, suivie d'une acylation cyclisante. Ceci est démontré, entre autres, par le fait que la cétone  $\alpha$ - $\beta$  éthylénique peut être cyclisée en une indanone, mais qui est différente de celle qui se forme dans la réaction.

#### 1. ACTION DE L'ACIDE CINNAMIQUE SUR LA METHYL-3 BENZOXAZOLINONE

Selon *J.P. BONTE*, on obtient, par chauffage, en milieu polyphosphorique, de l'acide cinnamique et de la méthyl-3 benzoxazolinone, une indanone de structure non déterminée. En reprenant les conditions précises décrites par cet Auteur (7), nous avons obtenu des produits très colorés, pâteux, dont la purification nécessitait de laborieuses extractions par le chloroforme.

Les produits ont été isolés avec des rendements médiocres, tandis que se formaient simultanément des quantités importantes de produits résineux résultant de réactions secondaires de polymérisation.

Nous avons été, de ce fait, amené à rechercher des conditions expérimentales pour lesquelles le milieu serait plus aisé à traiter, et qui fourniraient de meilleurs rendements.

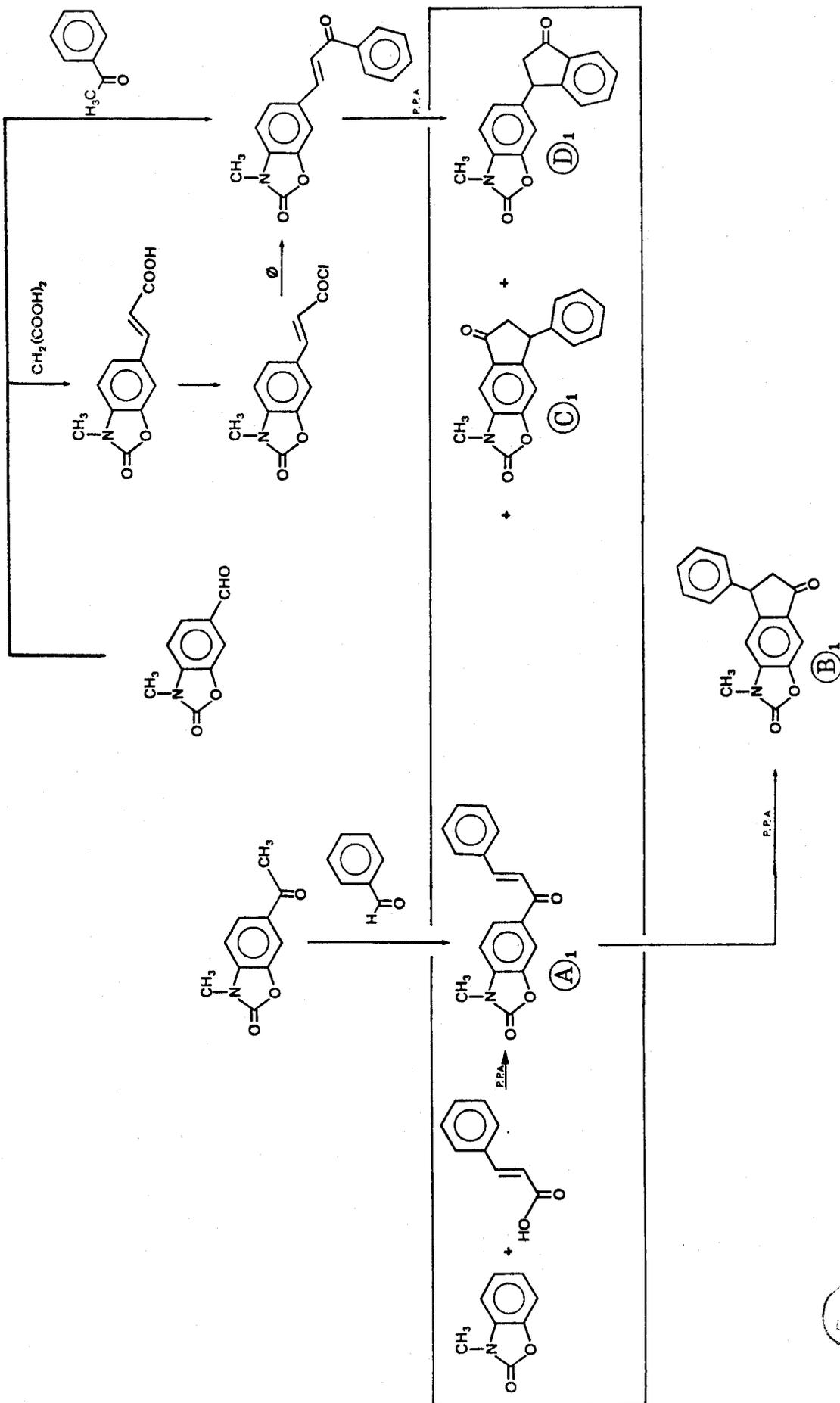
L'utilisation d'une méthyl-3 benzoxazolinone purifiée par distillation sous vide, un choix convenable de la température et de la durée de réaction, nous ont conduit à une amélioration notable qui

n'exclut cependant pas une quantité résiduelle importante de produit huileux ou pâteux, renfermant de la méthyl-3 benzoxazolinone.

Au cours de cette étude systématique, nous avons mis en évidence la formation de trois composés différents, dont les proportions varient selon les paramètres expérimentaux (température et temps de chauffage). L'identification de ces composés a nécessité non seulement leur étude approfondie en spectrométrie de R.M.N.  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , mais également la préparation de certains d'entre eux par synthèses univoques (Tableau II).

• Le premier produit identifié est une chalcone  $A_1$ , qui résulte de l'acylation de la méthyl-3 benzoxazolinone. Il s'agit de la cinnamoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone, dont la structure a été confirmée par synthèse univoque : réaction de crotonisation entre l'acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone et l'aldéhyde benzoïque. Chauffée dans l'acide polyphosphorique, cette chalcone se cyclise en une indanone, dont la structure  $B_1$  peut être affirmée par interprétation à la fois des données de sa synthèse, et des résultats de la spectrométrie de R.M.N. (voir page 92).

• Les deux autres composés isolés  $C_1$  et  $D_1$  ont révélé une structure d'indanone, mais ils sont différents de l'indanone  $B_1$ . La structure de  $C_1$  a été précisée par comparaison de son spectre de R.M.N. avec celui de  $B_1$ . Par contre, la structure de l'indanone  $D_1$  n'a été déterminée qu'après étude approfondie de son spectre de R.M.N.  $^{13}\text{C}$ . Elle a été ensuite confirmée par les deux synthèses univoques rapportées dans le Tableau II, et utilisant comme matière première la formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone (7) :



BUS  
 LILLE

Tableau II

a) Traitée par l'acide malonique dans les conditions de la réaction de *DOEBNER*, la formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone conduit à l'acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 acrylique, dont le chlorure est condensé avec le benzène anhydre selon *FRIEDEL-CRAFTS*. La chalcone obtenue se cyclise, par chauffage en présence de P.P.A., en l'indanone D<sub>1</sub>.

b) La chalcone intermédiaire du procédé précédent peut être obtenue directement par condensation de la formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone avec l'acétophénone.

L'obtention simultanée des deux indanones C<sub>1</sub> et D<sub>1</sub> par action de l'acide cinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone suscite l'hypothèse d'un intermédiaire X<sub>1</sub> (Tableau III) à groupement fonctionnel acide. Cet intermédiaire résulterait d'une réaction d'alkylation en position 6 sur la méthyl-3 benzoxazolinone et réagirait ensuite par acylation cyclisante soit sur la position 5 de l'ensemble benzoxazolinonique, soit sur le groupement phényle pour mener respectivement aux indanones C<sub>1</sub> et D<sub>1</sub>.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons réalisé une synthèse univoque de l'intermédiaire X<sub>1</sub> par action du cinnamate d'éthyle (ou de méthyle) sur la méthyl-3 benzoxazolinone en présence de P.P.A., suivie de l'hydrolyse du groupement ester. Placé dans les conditions de la réaction d'acylation, X<sub>1</sub> se cyclise effectivement en les deux indanones C<sub>1</sub> et D<sub>1</sub>.

Il est intéressant d'apporter quelques commentaires à propos des résultats précédents. Ils montrent en effet que le noyau aromati-

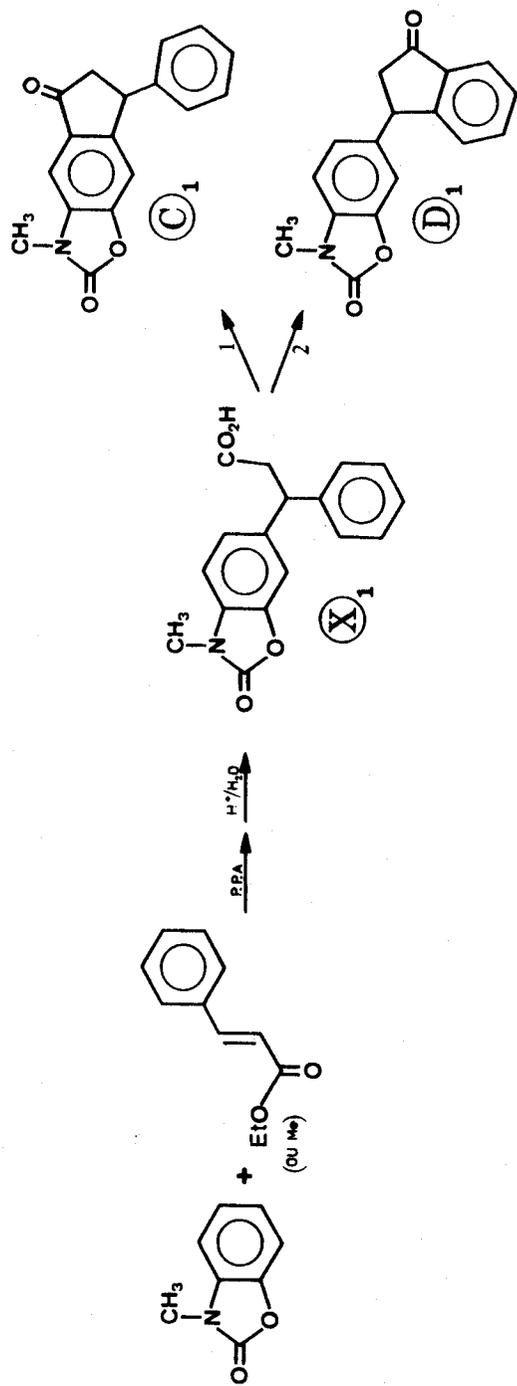


Tableau III

que de l'ensemble benzoxazolinonique subit, sous l'action de l'acide cinnamique, deux réactions de substitutions électrophiles, une alkylation et une acylation. La compétition entre ces deux réactions semble en outre en faveur de la première. Ce fait est quelque peu surprenant, si l'on tient compte du peu d'exemples de réactions d'alkylation et du caractère au contraire assez général de l'acylation de la méthyl-3 benzoxazolinone en présence de P.P.A. Il pourrait donc être intéressant de rechercher si le comportement de l'acide cinnamique était particulier ou au contraire généralisable à l'ensemble des acides  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques.

Nous avons donc poursuivi notre travail en utilisant d'autres acides  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques que nous avons choisis en fonction de deux critères principaux :

- a) variations de structures susceptibles de retentir sur la réactivité ;
- b) variations de structures susceptibles de permettre l'interprétation plus facile des spectres de R.M.N.  $^1\text{H}$ .

## 2. ACTION DE L'ACIDE CHLORO-4 CINNAMIQUE SUR LA METHYL-3 BENZOAZOLINONE

Dans ce cas, nous avons mis en évidence la formation de deux composés (Tableau IV).

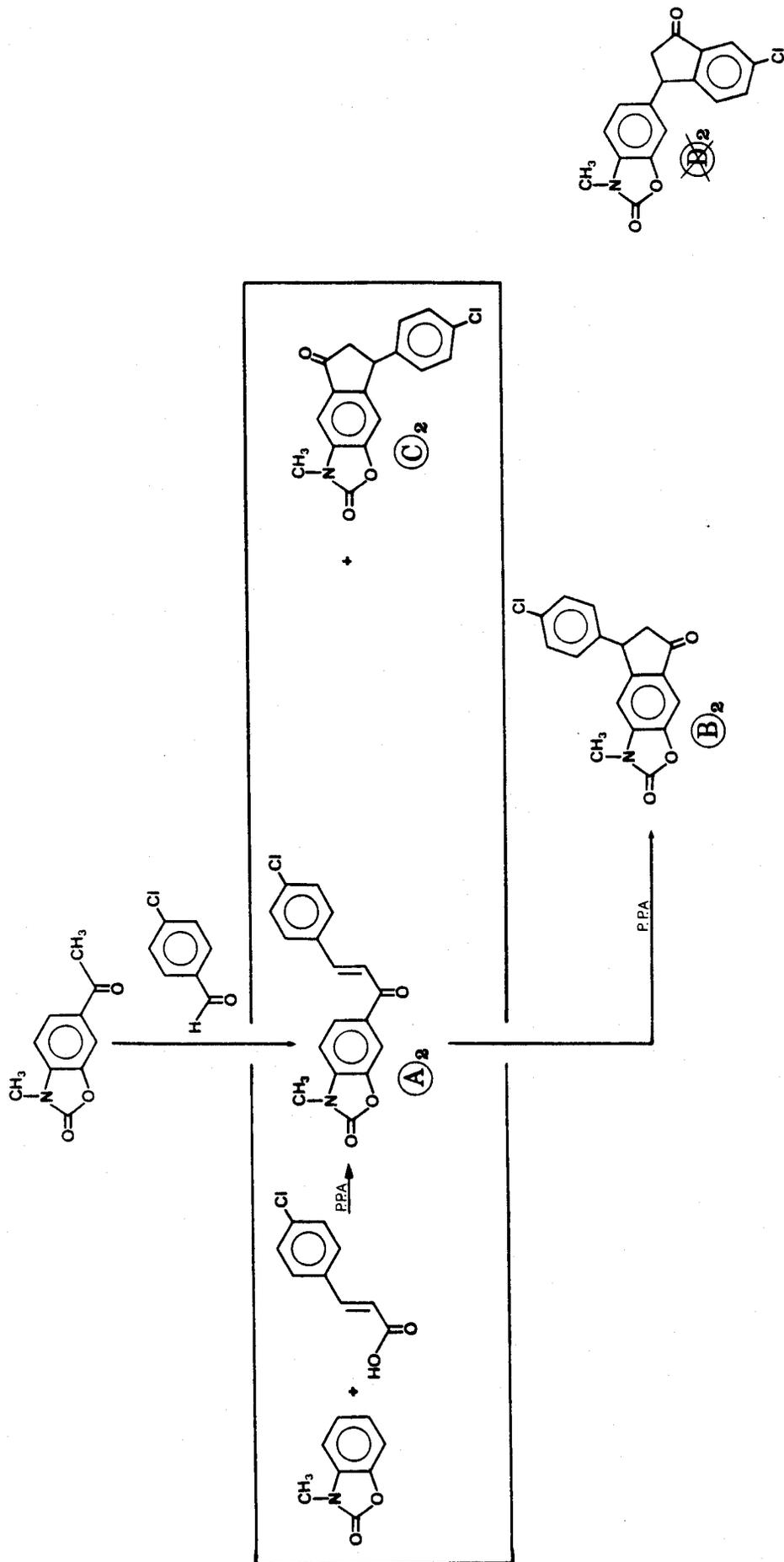


Tableau IV



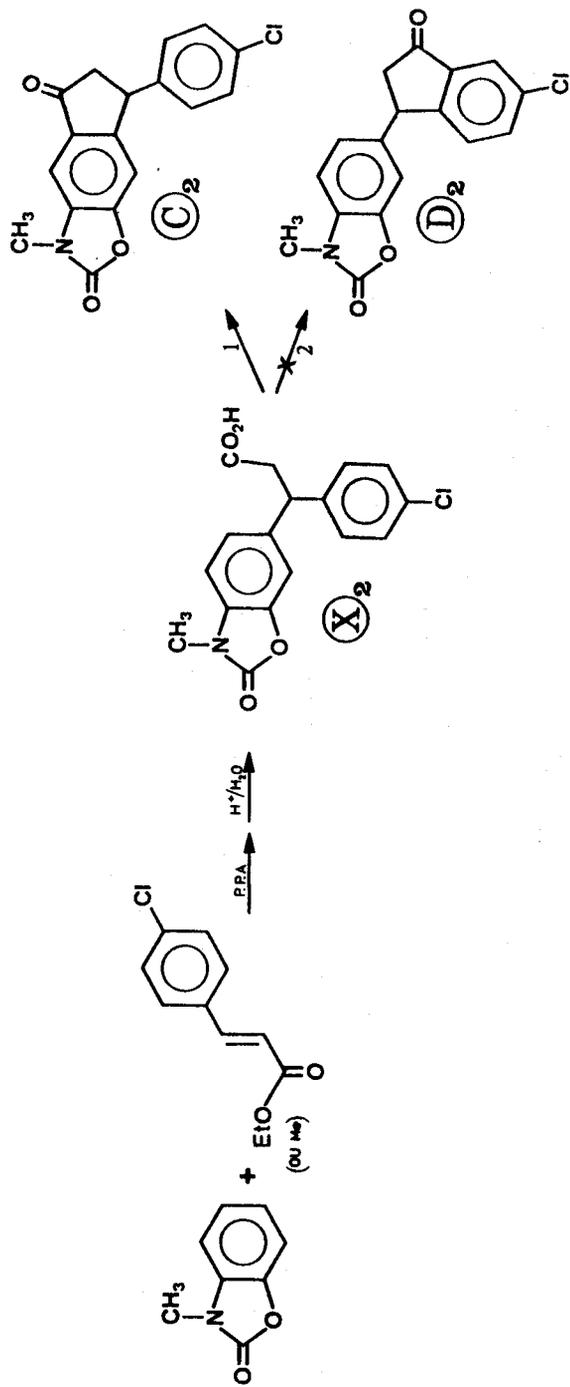


Tableau V

- Une chalcone A<sub>2</sub> qui résulte de l'acylation de la méthyl-3 benzoxazolinone. Il s'agit de la (chloro-4 cinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone, dont la structure a été confirmée par synthèse univoque. Chauffée en présence de P.P.A., elle se cyclise en l'indanone B<sub>2</sub>, dont la structure peut être affirmée à la fois par les données de sa synthèse et par les résultats de la spectrométrie de R.M.N.

- Une indanone C<sub>2</sub>, dont la structure a été précisée par l'étude comparative de son spectre de R.M.N. avec celui de l'indanone B<sub>2</sub>.

L'indanone C<sub>2</sub> résulterait, comme précédemment, de l'acylation cyclisante en position 5 de l'ensemble benzoxazolinonique de l'intermédiaire X<sub>2</sub> (Tableau V). Cet intermédiaire a été effectivement obtenu par alkylation en position 6 de la méthyl-3 benzoxazolinone par l'ester chloro-4 cinnamique suivie d'une hydrolyse acide en milieu aqueux chlorhydrique. Placé dans les conditions de la réaction d'acylation, X<sub>2</sub> se cyclise en la seule indanone C<sub>2</sub>.

La non obtention, dans ce cas, d'une indanone de structure  $\textcircled{D}$  traduit l'influence désactivante de l'atome de chlore sur le groupement parachlorophényle.

### 3. ACTION DE L'ACIDE NITRO-4 CINNAMIQUE SUR LA METHYL-3 BENZOAZOLINONE

Dans ce cas, nous n'avons mis en évidence que la formation de deux composés (Tableau VI).

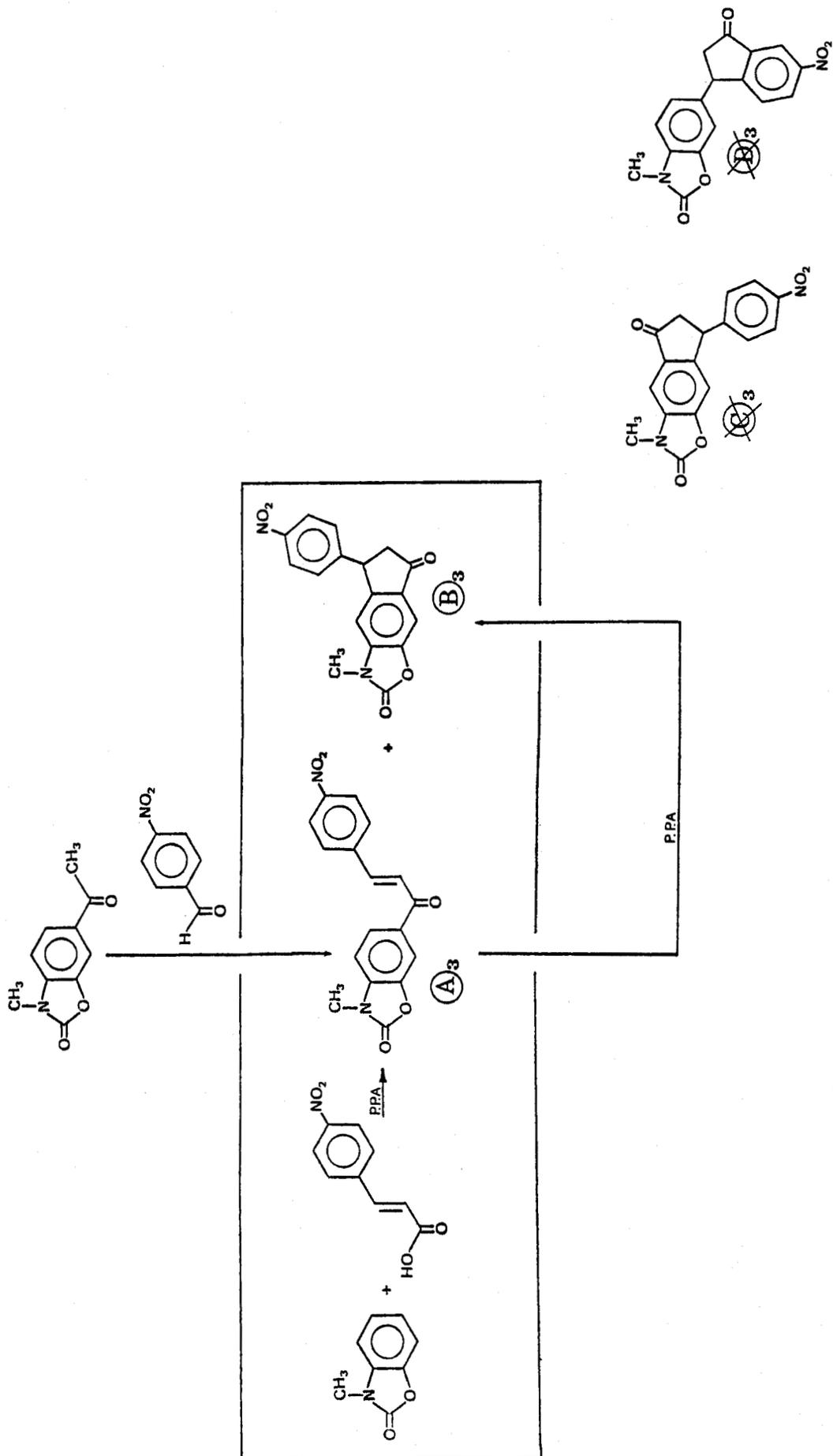


Tableau VI



- Une chalcone A<sub>3</sub>, la (nitro-4 cinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone, qui résulte de l'acylation de la méthyl-3 benzoxazolinone et dont la structure a été confirmée par synthèse univoque. Chauffée en présence de P.P.A., elle se cyclise en l'indanone B<sub>3</sub>, dont la structure peut être affirmée à la fois par les données de sa synthèse, et par les résultats de la spectrométrie de R.M.N.

- Une indanone dont les caractéristiques physico-chimiques et spectrales se sont révélées en tous points identiques à celles de l'indanone B<sub>3</sub>.

#### 4. ACTION DES ACIDES HYDROXY-4 ET METHOXY-4 CINNAMIQUES SUR LA METHYL-3 BENZOAZOLINONE

Nous n'avons, dans ces deux cas, obtenu ni les chalcones résultant de l'acylation de la méthyl-3 benzoxazolinone, ni les composés cyclisés de structure d'indanone. Ces acides ont montré une absence totale de réactivité vis-à-vis de la méthyl-3 benzoxazolinone; la récupération des produits de départ est totale.

Nous avons toutefois préparé les chalcones, (hydroxy-4 et méthoxy-4 cinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinones par réaction de crotonisation entre l'acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone et l'aldéhyde benzoïque correspondant. Placées dans les conditions de la réaction d'acylation dans le P.P.A., ces chalcones ne se transforment pas en indanones, mais ne peuvent cependant pas être récupérées du milieu réactionnel.

## 5. ACTION DE L'ACIDE CROTONIQUE SUR LA MÉTHYL-3 BENZOAZOLINONE

Ici encore, nous n'avons mis en évidence que la formation de deux composés (Tableau VII).

- Une cétone  $\alpha$ - $\beta$  éthylénique  $A_4$ , qui résulte de l'acylation de la méthyl-3 benzoxazolinone par l'acide crotonique ; il s'agit de la crotonoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone, dont la structure a été précisée par synthèse univoque :

Par chauffage de la méthyl-3 benzoxazolinone avec l'acide butyrique dans le P.P.A., on accède à la butyryl-6 méthyl-3 benzoxazolinone. Ce produit, nouveau, présente les caractères généraux physico-chimiques et spectraux des acyl-6 benzoxazolinones. L'action du brome le transforme en une bromobutyryl-6 méthyl-3 benzoxazolinone, qui est transformée en cétone  $\alpha$ - $\beta$  éthylénique par déhydrohalogénéation. La conservation de la structure de la chaîne et la présence d'une liaison éthylénique dans ce produit sont attestées par son hydrogénation en butyryl-6 méthyl-3 benzoxazolinone.

Chauffée dans le P.P.A., la cétone  $A_4$  se cyclise en l'indanone  $B_4$ , dont la structure peut être affirmée à la fois par les données de sa synthèse et les résultats de la spectrométrie de R.M.N.

- Une indanone, dont les caractéristiques physico-chimiques et spectrales se révèlent en tous points identiques à celles de l'indanone  $B_4$ .

\*  
\* \*

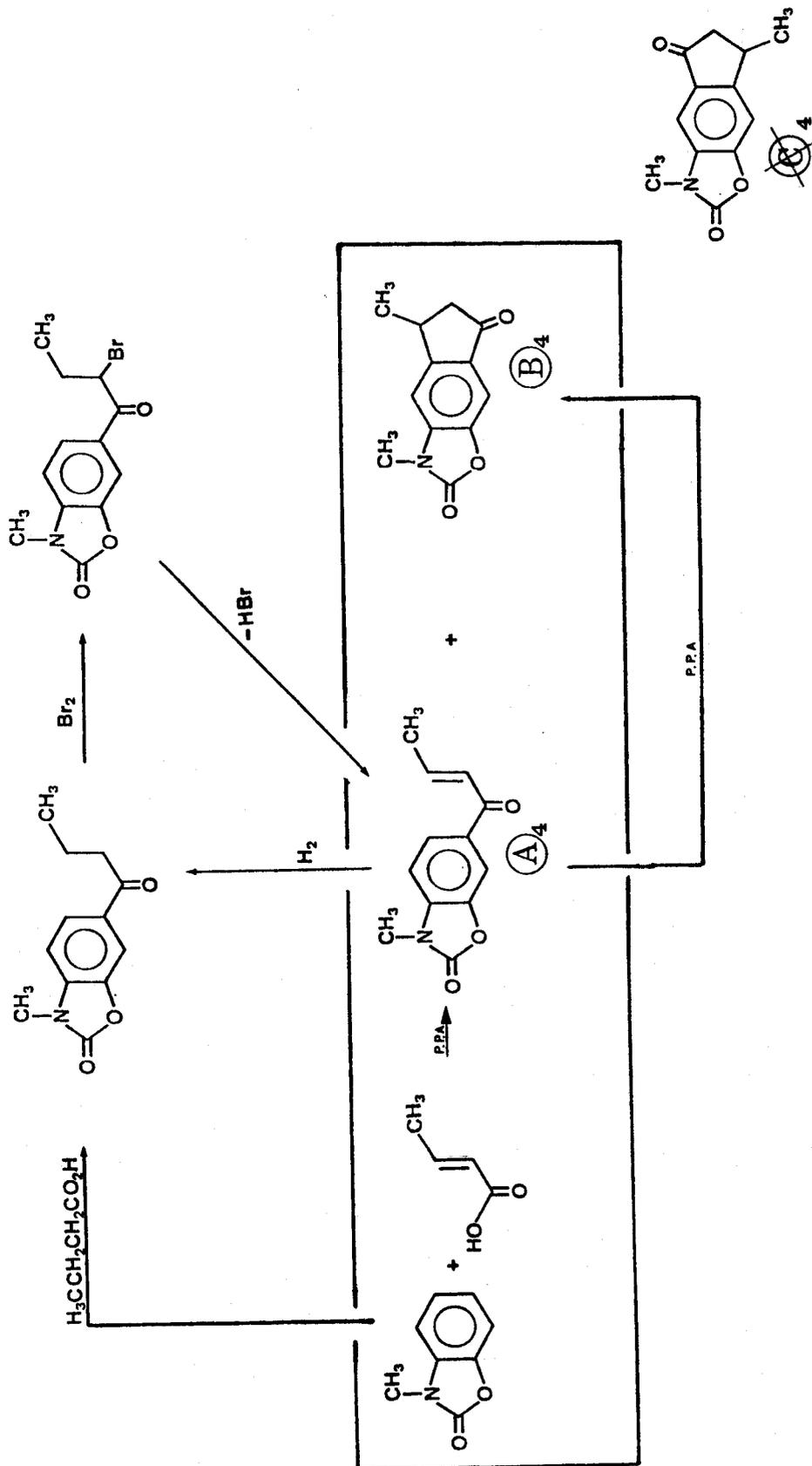


Tableau VII



## Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire

La Résonance Magnétique Nucléaire du proton et du carbone-13 nous a permis d'établir ou de confirmer les structures des produits obtenus par réaction des acides  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques sur la méthyl-3 benzoxazolinone.

### R.M.N. $^1\text{H}$

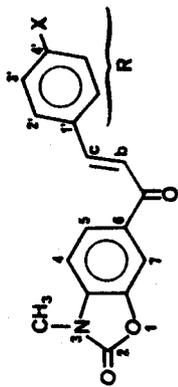
Les spectres  $^1\text{H}$  (Tableau VIII) des dérivés carbonylés insaturés (A) présentent un multiplet complexe à champ faible (7-8 ppm), où résonnent les protons éthyléniques et aromatiques. Les protons de l'hétérocycle constituent un système ABX, les protons 5 et 7 étant plus déblindés que le proton 4 de par la proximité du carbonyle. Les substituants de la double liaison adoptent la géométrie trans, caractérisée par la constante de couplage (15-16 Hz) des deux protons éthyléniques. L'introduction d'un groupement en para sur le substituant benzénique perturbe la position des signaux du benzène et des protons éthyléniques : ceci est en accord avec les travaux de SOLCANIOVA et TOMA (8) sur les chalcones.

## Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire

La Résonance Magnétique Nucléaire du proton et du carbone-13 nous a permis d'établir ou de confirmer les structures des produits obtenus par réaction des acides  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques sur la méthyl-3 benzoxazolinone.

### R.M.N. $^1\text{H}$

Les spectres  $^1\text{H}$  (Tableau VIII) des dérivés carbonylés insaturés (A) présentent un multiplet complexe à champ faible (7-8 ppm), où résonnent les protons éthyléniques et aromatiques. Les protons de l'hétérocycle constituent un système ABX, les protons 5 et 7 étant plus déblindés que le proton 4 de par la proximité du carbonyle. Les substituants de la double liaison adoptent la géométrie trans, caractérisée par la constante de couplage (15-16 Hz) des deux protons éthyléniques. L'introduction d'un groupement en para sur le substituant benzénique perturbe la position des signaux du benzène et des protons éthyléniques : ceci est en accord avec les travaux de SOLCANIOVA et TOMA (8) sur les chalcones.



(A)

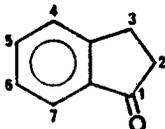
- 1 : R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 2 : R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl (p)  
 3 : R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> (p)  
 4 : R = CH<sub>3</sub>  
 5 : R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH (p)  
 6 : R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub> (p)

Composés	$\delta_{N-CH_3}$	$\delta_{H_4}$	$\delta_{H_5}$	$\delta_{H_7}$	$\delta_{H_b}$	$\delta_{H_c}$	$\delta_R$	$ ^3J_{H_4, H_5} $	$ ^4J_{H_5, H_7} $	$ ^3J_{H_b, H_c} $
A <sub>1</sub>	3,47	7,05	8,00	7,92	7,53	7,85	7,38-7,78	8,3	1,7	15,5
A <sub>2</sub>	3,47	7,05	7,98	7,91	7,50	7,80	7,34-7,65 (J <sub>AB</sub> =J <sub>A'B'</sub> =8,6)	7,8	1,5	16,1
A <sub>3</sub>	3,49	7,08	8,00	7,93	7,64	7,86	7,74-8,35 (J <sub>AB</sub> =J <sub>A'B'</sub> =8,7)	7,9	1,7	15,6
A <sub>4</sub>	3,45	7,02	7,89	7,80	6,91	7,11	2,01 ( <sup>3</sup> J=5,6)	8,1	1,5	15,1
A <sub>5</sub>	3,41	7,41	8,13	8,09	7,69	7,78	6,78-7,81 (J <sub>AB</sub> =J <sub>A'B'</sub> =8,8 $\delta_{OH}$ =10,07)	8,8	1,7	15,1
A <sub>6</sub>	3,47	7,06	7,98	7,90	7,41	7,82	6,89-7,68 (J <sub>AB</sub> =J <sub>A'B'</sub> =8,8 $\delta_{OCH_3}$ =3,87)	8,1	1,5	15,4

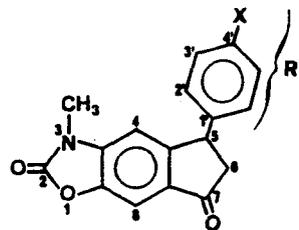
Tableau VIII

UNIVERSITÉ  
LILLE

Les spectres des indanones **(B)** et **(C)** (Tableau IX) présentent, à champ faible, deux signaux à allure singulet ; l'absence de couplage supérieur à 1 Hz est caractéristique de la position relative para de deux protons aromatiques : la jonction du cycle cyclopentanone se fait donc sur les carbones 5 et 6 de la benzoxazolinone. *KEMP* et *SPANSWICK* (9) ont synthétisé plusieurs indanones diversement substituées : l'effet déblindant du carbonyle sur le proton 7 y apparaît nettement,



comme le déplacement vers les champs forts du proton 4 provoqué par un substituant phényle en position 3. Ceci montre la non-coplanéité de ce substituant avec le cycle indanique, que des considérations stériques (interactions avec les protons voisins) permettent d'établir par ailleurs. Le blindage, exercé par un substituant benzénique donné sur les protons hétérocycliques, est identique dans les deux systèmes **(B)** et **(C)** (cet effet blindant atteint également le méthyle porté par l'azote dans les composés **(B)**) : le proton hétérocyclique voisin du carbonyle est celui qui apparaît à champ plus faible, exception faite du dérivé **(C)** (R=H). Les protons 5 et 6, ou 6 et 7 des composés **(B)** et **(C)** respectivement, apparaissent sous la forme d'un système ABX (lorsque R=Ar) ; les constantes de couplage vicinal permettent de distinguer les deux protons géminés : de par sa valeur assez faible, la plus petite des deux est caractéristique d'une disposition relative trans en série pentagonale (10).



(B)

1: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

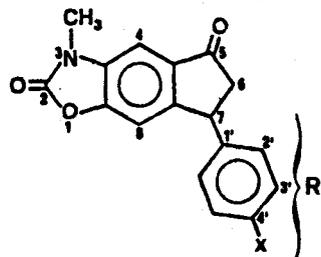
2: R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl(p)

3: R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>(p)

4: R = CH<sub>3</sub>\*

Composés	$\delta_{N-CH_3}$	$\delta_R$	$\delta_{H_4}$	$\delta_{H_8}$	$\delta_{H_6cis}$	$\delta_{H_6trans}$	$\delta_{H_5}$	$ ^2J_{H_{6c}, H_{6t}} $	$ ^3J_{H_5, H_{6c}} $	$ ^3J_{H_5, H_{6t}} $
B <sub>1</sub>	3,35	7,06-7,60	6,76	7,54	3,26	2,71	4,58	19,0	7,9	3,7
B <sub>2</sub>	3,37	7,01-7,37**	6,72	7,54	3,26	2,66	4,57	19,0	8,0	3,8
B <sub>3</sub>	3,37	7,25-8,27***	6,69	7,60	3,32	2,69	4,71	19,2	8,3	3,7
B <sub>4</sub> *	3,47		7,03	7,45	2,97	2,32	3,25-3,62	18,8	7,5	3,2

\*  $\delta_{CH_3-C_6} = 1,44$ ,  $^3J = 6,8$     \*\*  $J_{AB} = J_{A'B'} = 8,7$     \*\*\*  $J_{AB} = J_{A'B'} = 8,8$



(C)

1: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

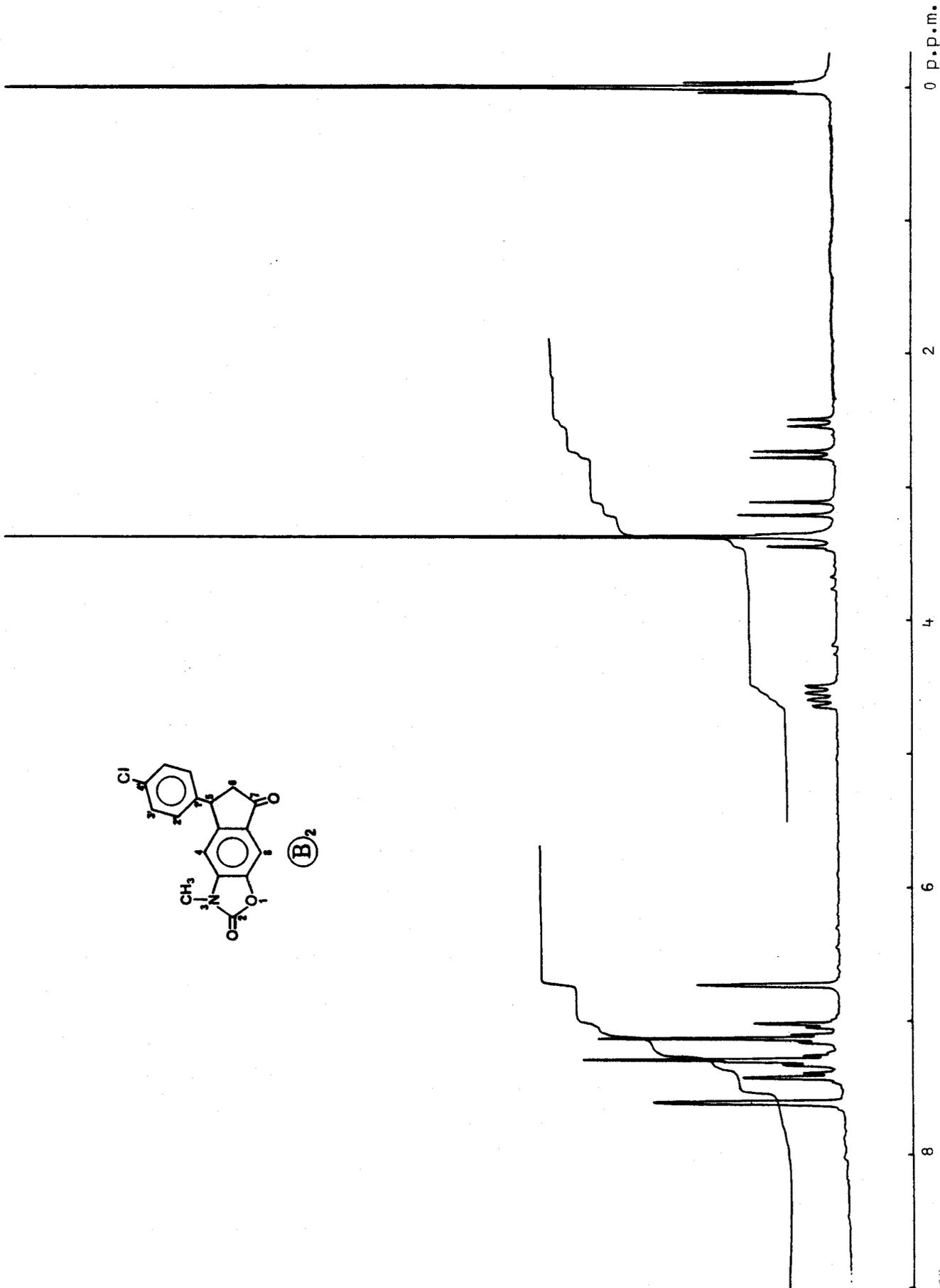
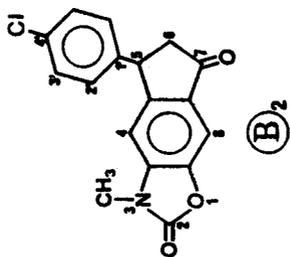
2: R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl(p)

Composés	$\delta_{N-CH_3}$	$\delta_R$	$\delta_{H_4}$	$\delta_{H_8}$	$\delta_{H_6cis}$ *	$\delta_{H_6trans}$	$\delta_{H_7}$	$ ^2J_{H_{6c}, H_{6t}} $	$ ^3J_{H_{6c}, H_7} $	$ ^3J_{H_{6t}, H_7} $
C <sub>1</sub>	3,45	7,06-7,6	7,35	7,03	3,27	2,73	4,59	19,2	7,9	3,5
C <sub>2</sub>	3,46	7,00-7,36**	7,36	7,00	3,26	2,66	4,59	19,2	7,8	3,6
C <sub>R=H</sub>	3,44		7,27	7,31	2,66-2,82		3,12-3,27			

\* par rapport à H<sub>7</sub> (H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub> forment un système ABX lorsque R = aromatique)

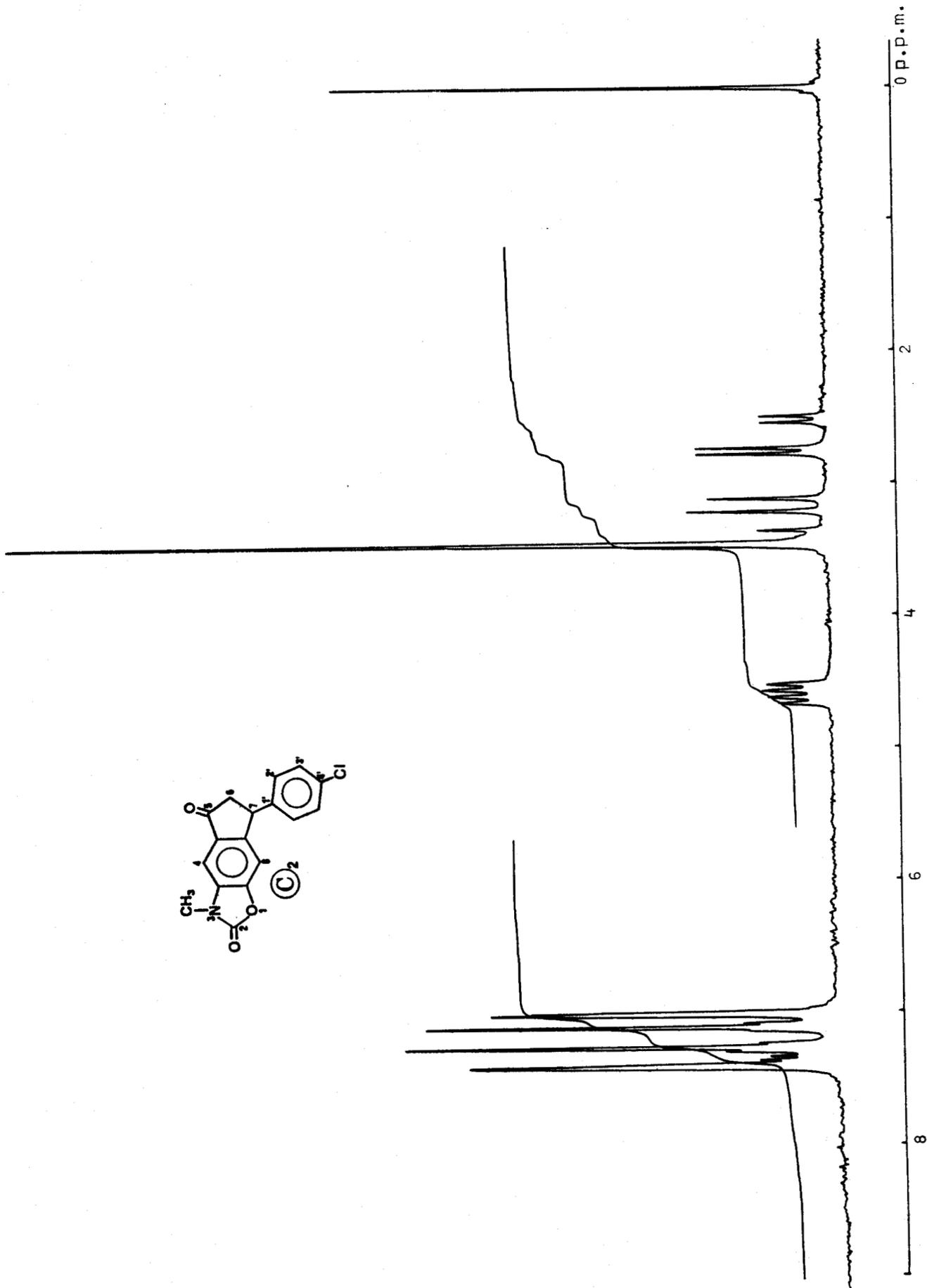
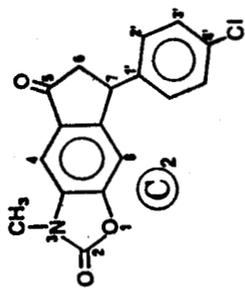
\*\*  $J_{AB} = J_{A'B'} = 8,5$

Tableau IX



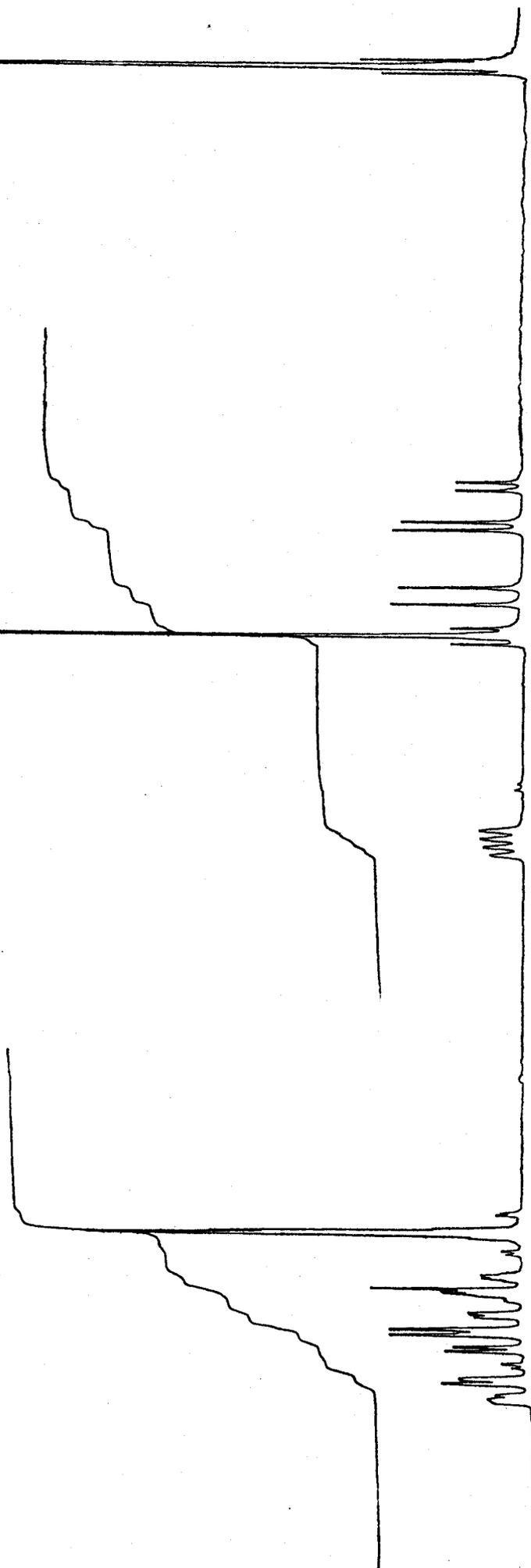
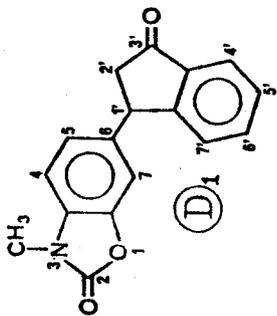
SPECTRE 1H





SPECTRE 1H





0 p.p.m.

2

4

6

8

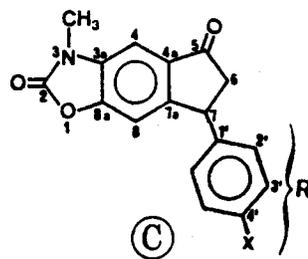
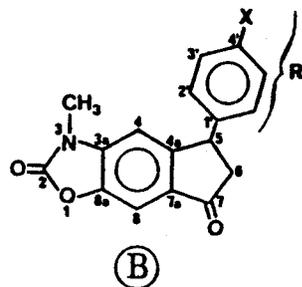
SPECTRE 1H



## R.M.N. $^{13}\text{C}$ (Tableaux X et XI)

Les signaux des différents carbones ont été attribués, d'une part à l'aide des spectres "off-resonance", d'autre part à l'aide de spectres théoriques. L'application d'un champ cohérent de radiofréquence au voisinage de la fréquence du spectre protonique fait apparaître les couplages résiduels  $^1\text{J}_{\text{C,H}}$  et permet ainsi la distinction entre méthyles, méthylènes, méthines et carbones quaternaires. Le calcul des déplacements chimiques a été réalisé pour le premier terme d'une série de composés [ $\text{A}_1$ ,  $\text{C}_{\text{R=H}}$ ,  $\text{D}_1$ , (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 propen-2 oyl benzène] en incrémentant les déplacements chimiques de la méthyl-3 benzoxazolinone des effets de substituant connus dans la littérature pour le benzène et l'indanone (11, 12, 13, 14). L'absence d'effet ortho avec la partie oxazolique justifie cette méthode de calcul (15). Les spectres théoriques des autres composés sont obtenus à l'aide des valeurs expérimentales que nous avons relevées pour des dérivés de structure voisine. L'écart entre valeurs calculées et trouvées n'excède qu'exceptionnellement 1 ppm. En fait, les carbones sont suffisamment différenciés pour que l'attribution ne soit pas ambiguë (lorsqu'une permutation entre valeurs attribuées est possible, elle est signalée par deux astérisques dans le Tableau X. Le découplage sélectif des protons 4 et 8 des indanones  $\text{B}_2$  et  $\text{C}_2$ , permet de distinguer les carbones correspondants (intensité accrue du signal due au découplage et à l'effet Overhauser), et montre ainsi la cohérence des attributions en  $^1\text{H}$  et en  $^{13}\text{C}$ . La faible solubilité des composés étudiés rend délicate l'acquisition de spectres couplés : l'utilisation des couplages du deuxième ordre nous aurait aidé dans l'attribution de certains signaux (carbones 4 et 7 des benzoxazolinones monosubstituées par exemple).



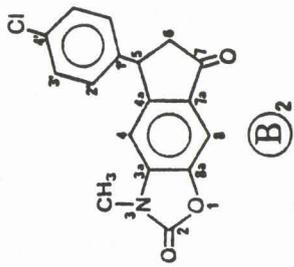


- 1: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- 2: R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl(p)
- 3: R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>(p)
- 4: R = CH<sub>3</sub>

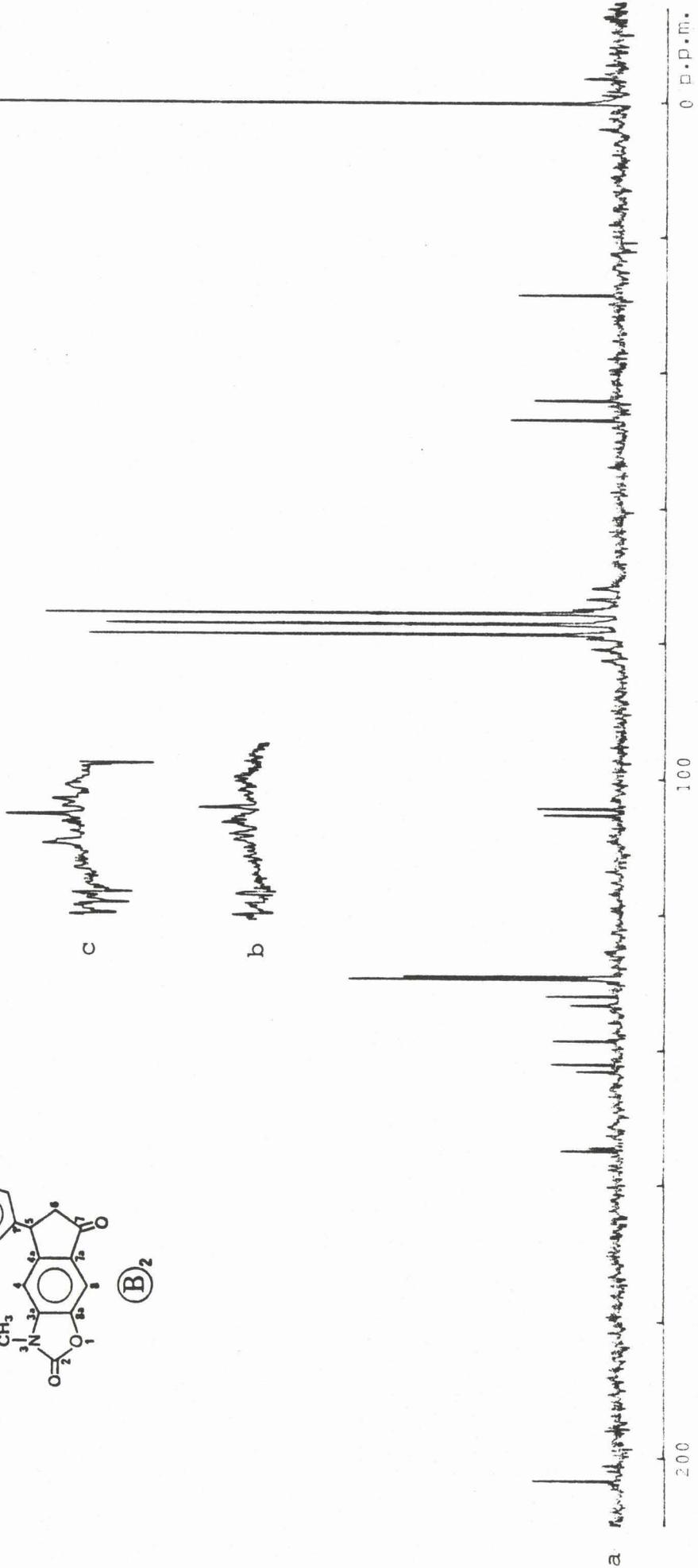
Composés	δ	N-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3a</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>4a</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>7a</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>8a</sub>	C <sub>1'</sub>	C <sub>2'</sub>	C <sub>3'</sub>	C <sub>4'</sub>
B <sub>1</sub>	Calc.	28,4	154,5	138,2	104,2	157,3	44,5	46,8	204,3	131,5	103,9	142,6	143,2	127,5	129,1	127,3
	Exp.	28,5	154,4	138,4	105,3	155,5	44,6	47,0	203,9	131,8	104,1	142,7	143,3	127,5	129,1	127,2
B <sub>2</sub>	Calc.	28,5	154,4	138,4	105,3	155,5	43,9	46,7	203,7	131,8	104,1	142,7	141,8	128,9	129,2	133,2
	Exp.	28,5	154,4	138,5	105,1	154,8	43,9	46,8	203,3	131,8	104,2	142,9	141,9	128,9	129,3	133,2
B <sub>3</sub>	Calc.	28,5	154,4	138,4	105,3	155,5	44,6	47,0	203,9	131,8	104,1	142,7	149,4	128,4	124,2	147,1
	Exp.	28,5	154,2	138,8	105,0	153,6	44,3	46,5	202,2	132,0	104,6	143,3	150,8	128,5	124,5	147,5
B <sub>4</sub>	Calc.	28,1	154,3	137,2	105,9	152,7				131,8	104,2	143,2				
	Exp.	28,4	154,5	138,2	104,2	157,3	33,0	45,4	203,9	131,5	103,9	142,6	21,7			
C <sub>R=H</sub>	Calc.	28,1	154,7	130,5	103,0	132,3	206,5	36,0	25,5	148,9	108,0	148,8				
	Exp.	28,4	154,3	132,2	102,4	133,2	205,1	36,4	26,0	151,3	107,7	148,2				
C <sub>1</sub>	Calc.	28,4	154,3	132,2	102,4	133,2	205,1			151,3	107,7	148,2				
	Exp.	28,4	154,2	132,6	101,9	132,8	204,3	46,8	44,5	154,4	107,9	148,4	143,2	127,5	129,1	127,3
C <sub>2</sub>	Calc.	28,4	154,2	132,6	101,9	132,8	204,3	46,8	44,5	154,4	107,9	148,4	141,3	128,9	129,5	133,6
	Exp.	28,4	154,1	132,9	102,0	132,9	203,7	46,7	43,9	153,7	107,8	148,4	141,8	128,9	129,2	133,2

Tableau XI



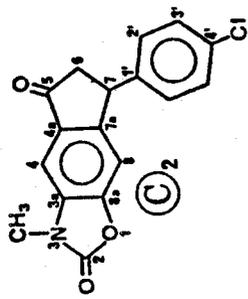


- a : découplage large bande
- b : découplage sélectif H<sub>8</sub>
- c : découplage sélectif H<sub>4</sub>

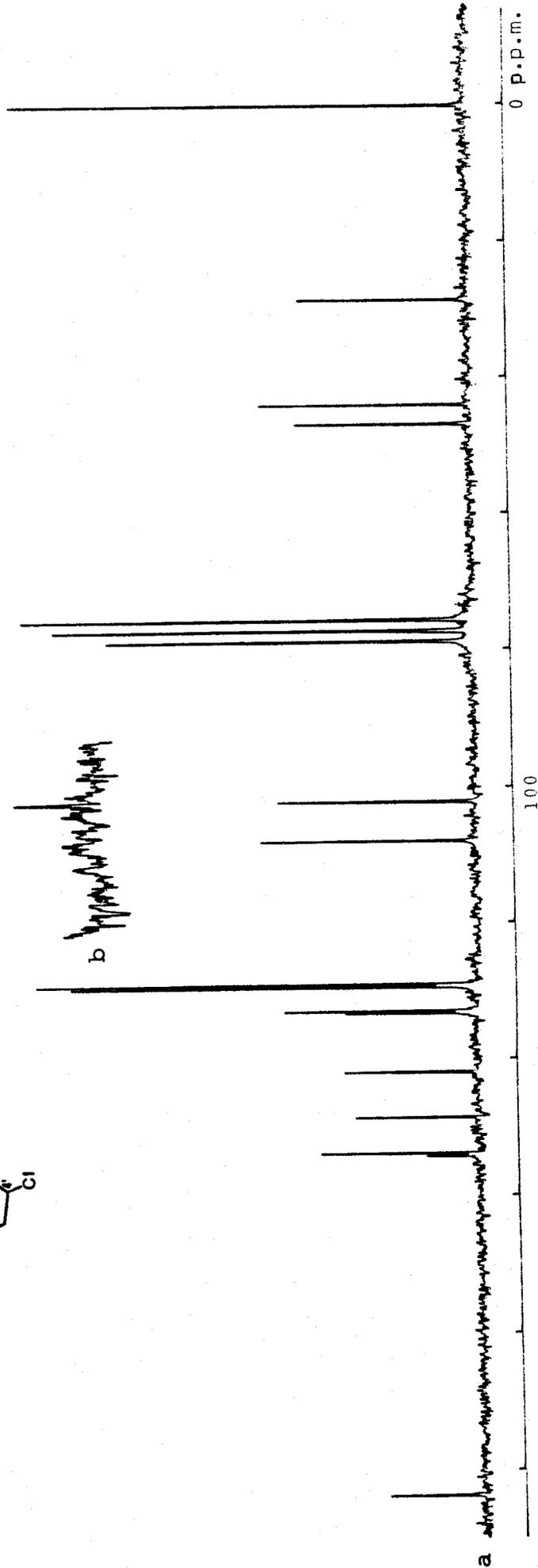


SPECTRE 13C





- a : découplage large bande
- b : découplage sélectif H4
- c : découplage sélectif H8



SPECTRE  $^{13}\text{C}$



La structure des produits étudiés a pu être établie par Résonance Magnétique Nucléaire. Dans les séries **(B)** et **(C)**, les protons et carbones en position 4 et 8 présentent des déplacements caractéristiques qui permettent aisément de différencier ces deux structures. Enfin, le composé D<sub>1</sub> a pu être identifié par l'utilisation conjointe de la R.M.N. <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C :

► Le spectre <sup>1</sup>H présente un multiplet, équivalent à 7 protons, à champ faible difficilement exploitable et un multiplet dans la zone aliphatique (compte non tenu du N-méthyle) équivalent à 3 protons, formant un système **ABX** et dont la position et les couplages sont compatibles avec une structure d'indanone β-substituée.

► Le spectre <sup>13</sup>C correspond à la méthyl-3 benzoxazolinone substituée en 6 par un groupement β-indanonyle.



## **PARTIE EXPERIMENTALE**

**Acylation de la méthyl-3 benzoxazolinone  
par des acides  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques**

## REMARQUES GENERALES



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

► Les points de fusion sont pris sur banc de Köffler.

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

- Support : 

{	Gel de silice 60 F 254 d'épaisseur 0,2 mm, référence 5735 Merck.
ou	{ Oxyde d'aluminium 60 F 254 d'épaisseur 0,2 mm, référence 5581 Merck.

- Solvant de migration :

{	Acétone	2
{	Benzène	3
{	Cyclohexane	5
ou	{ Ethanol à 95°	1
	{ Eau	1

- Révélation :

Lampe U.V. ( $\lambda = 254$  ou  $366$  nm).

► Les analyses élémentaires ont été effectuées par le SERVICE CENTRAL DE MICROANALYSE DU C.N.R.S.

► Les spectres Infra-rouge ont été enregistrés avec un spectromètre PERKIN ELMER modèle 297, les échantillons étant "pastillés" dans le bromure de potassium.

► Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés à 25°C sur un spectromètre BRUKER WP 80, équipé d'un système à transformée de FOURIER, et opérant en mode pulsé, à 80, 138 MHz en  $^1\text{H}$  et à 20, 15 MHz en  $^{13}\text{C}$ . Les échantillons étaient en solution dans le deutérochloroforme (exceptée la chalcone hydroxylée dans le D.M.S.O.  $d_6$ ). Les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m. par rapport au T.M.S. pris comme référence interne; les constantes de couplage (en valeur absolue) sont exprimées en hertz.

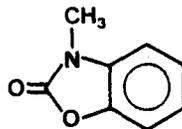
Les spectres  $^1\text{H}$  résultent d'accumulation de 50 à 1000 unités, en utilisant une mémoire de 8 K points, une fenêtre spectrale de 1 kHz, un angle d'impulsion de 30° et un intervalle d'impulsion de 4 s.

L'étude R.M.N.  $^{13}\text{C}$  (abondance naturelle) a nécessité 5000 à 150 000 acquisitions du spectre obtenu par irradiation protonique large bande dans les conditions suivantes : 8 K points mémoire, 5 kHz de fenêtre spectrale, 25 à 30° d'angle d'impulsion et 1 s d'intervalle d'impulsion.

\*  
\* \*

## Matière Première

### Méthyl-3 benzoxazolinone



- benzoxazolinone 270 g (2 moles)
- hydroxyde de sodium 80 g (2 moles)
- sulfate de méthyle 252,16 g (2 moles)

Dissoudre l'hydroxyde de sodium dans 2 litres d'eau.

Ajouter la benzoxazolinone. Verser le sulfate de méthyle goutte à goutte sous agitation. Agiter pendant 1 heure en refroidissant soit par un bain d'eau glacée, soit par addition de glace dans le milieu réactionnel.

Essorer le précipité. Laver à l'eau. Sécher.

Solvant de recristallisation : éthanol à 95°

Rendement : 90 %

Point de fusion : 86°C

Poids moléculaire : 149,15 pour C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>

\*  
\* \*

## I - ACTION DE L'ACIDE CINNAMIQUE SUR LA METHYL-3 BENZOAZOLINONE

### A . MODE OPERATOIRE GENERAL

Introduire 45 g d'acide polyphosphorique dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup> à fond rond muni d'un agitateur à larges pales tournant lentement. Ajouter 2,98 g (0,02 mole) de méthyl-3 benzoxazolinone, puis la quantité convenable d'acide cinnamique.

Chauffer au bain d'huile progressivement jusqu'à la température désirée, et laisser sous agitation durant le temps prescrit (Tableau XII).

En fin de réaction, verser après refroidissement le mélange réactionnel dans 5 à 10 fois son volume d'eau glacée.

Essorer le précipité formé, laver à l'eau, puis avec une solution aqueuse à 5 % de carbonate de sodium, et de nouveau à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat. Sécher et recristalliser dans l'éthanol à

95°. Ce solvant ne dissout pas la chalcone qui, lorsqu'elle se forme, est séparée par simple filtration, puis recristallisée dans le benzène ou purifiée par lavage à l'éthanol à 95° bouillant.

La séparation de la chalcone est aisée ; par contre, la séparation des indanones nécessite de nombreuses recristallisations dans le mélange éthanol à 95°/eau (1/1).

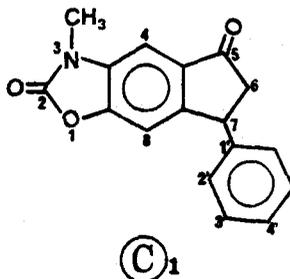
## B. RESULTATS

PRODUITS MIS EN REACTION (équivalent)		Température de réaction °C	Temps	PRODUITS OBTENUS Rendements en %		
Méthyl-3 benzoxazolinone	Acide cinnamique			Indanone C <sub>1</sub>	Indanone D <sub>1</sub>	Chalcone A <sub>1</sub>
1	1	20	300 h	0	0	0
1	1	55	1 h 30	0	0	0
1	1	65	2 h	1,15	22,23	4,0
1	1	65	3 h	1,17	22,23	4,5
1	1	65	4 h	1,17	22,20	5,4
1	1	65	5 h	1,21	22,99	4,0
1	1	65	6 h	1,65	31,35	5,4
1	1	65	6 h 30	1,76	33,45	3,0
1	1	65	7 h	1,84	34,96	0,9
1	1	65	7 h 30	1,84	35,05	0
1	1	65	8 h	1,55	29,45	0
1	1,5	65	6 h	1,37	26,03	6,6
1	1,5	65	7 h	1,62	30,87	0
1	1,5	65	7 h 30	1,51	28,50	0

Tableau XII

C. DESCRIPTION DES PRODUITS OBTENUS

1. Dihydro-2,3 dioxo-2,5 méthyl-3 phényl-7 cyclopenta (f) benzoxazole  
OU  
Méthyl-3 phényl-7 indano (5,6-d) oxazoline dione-2,5  
(INDANONE C<sub>1</sub>)



- Point de fusion : 228°C
- Analyse élémentaire :
- |         | C %   | H %  | N %  | O %   |
|---------|-------|------|------|-------|
| Calculé | 73,07 | 4,65 | 5,01 | 17,19 |
| Trouvé  | 73,10 | 4,69 | 4,96 | 17,45 |
- Poids moléculaire : 279,19 pour C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

• PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'infra-rouge

1770 cm<sup>-1</sup> : ν<sub>CO</sub> (O-CO-N)

1680 cm<sup>-1</sup> : ν<sub>CO</sub> (cétonique)

1600 cm<sup>-1</sup> : ν<sub>C=C</sub> (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant : CDCl<sub>3</sub>)

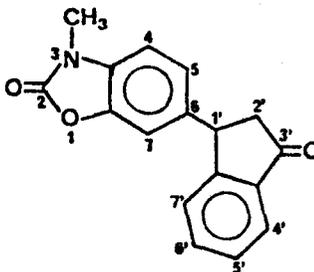
2,73 ppm partie A du système ABX, 1H (H<sub>6</sub> trans), |J<sub>gem.</sub>| = 19,2

J<sub>vic.</sub> = 3,5

3,27 ppm	partie B du système ABX, 1 H (H <sub>6cis</sub> ), J <sub>vic.</sub> =7,9
3,45 ppm	singulet, 3 H (N-CH <sub>3</sub> )
4,59 ppm	partie X du système ABX, 1 H (H <sub>7</sub> )
7,03 ppm	singulet, 1 H (H <sub>8</sub> )
7,06 à 7,60 ppm	multiplet, 5 H (phényle)
7,35 ppm	singulet, 1 H (H <sub>4</sub> )

2. (Oxo-3' indanyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone  
ou  
(Méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 indanone-1

(INDANONE D<sub>1</sub>)



(D<sub>1</sub>)

- Point de fusion	:	183°C			
- Analyse élémentaire :		C %	H %	N %	
		Calculé	73,07	4,65	5,01
		Trouvé	73,04	4,91	5,29
- Poids moléculaire	:	279,19	pour C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>		

• PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'infra-rouge

1770  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (O-CO-N)

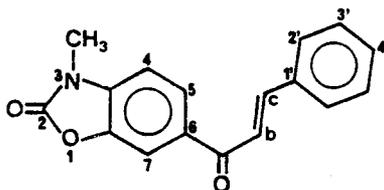
1690  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (cétonique)

1600  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $\text{CDCl}_3$ )

- 2,65 ppm            partie A du système ABX, 1 H ( $\text{H}_{2'}$  trans),  
                           $|J_{\text{gem.}}| = 19,1$        $J_{\text{vic.}} = 3,8$
- 3,26 ppm            partie B du système ABX, 1 H ( $\text{H}_{2'}$  cis),  $J_{\text{vic.}} = 8,1$
- 3,40 ppm            singulet, 3 H (N- $\text{CH}_3$ )
- 4,63 ppm            partie X du système ABX, 1 H ( $\text{H}_{1'}$ )
- 6,97 à 7,20 ppm    multiplet, 7 H ( $\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_7, \text{H}_{4'}, \text{H}_{5'}, \text{H}_{6'}, \text{H}_{7'}$ )

3. Cinnamoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone  
(CHALCONE A<sub>1</sub>)



Ⓐ<sub>1</sub>

- Point de fusion : 204°C
- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé	73,07	4,65	5,01
Trouvé	72,69	4,61	4,99
- Poids moléculaire : 279,19 pour C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'infra-rouge

- 1780 cm<sup>-1</sup> :  $\nu_{\text{CO}}$  (O-CO-N)
- 1640 cm<sup>-1</sup> :  $\nu_{\text{CO}}$  (cétonique)
- 1600 cm<sup>-1</sup> }  
1580 cm<sup>-1</sup> } :  $\nu_{\text{C=C}}$  (aromatique et éthylénique)
- 980 cm<sup>-1</sup> :  $\nu_{\text{HC=CH}}$  (trans)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant : CDCl<sub>3</sub>)

- 3,47 ppm singulet, 3 H (N-CH<sub>3</sub>)
- 7,05 ppm doublet, 1 H (H<sub>4</sub>)
- 7,38 à 7,78 ppm multiplet, 5 H (phényle)
- 7,53 ppm doublet, 1 H (H<sub>b</sub>), J<sub>vic.</sub>=15,5
- 7,85 ppm doublet, 1 H (H<sub>c</sub>)
- 7,92 ppm signal à allure singulet, 1 H (H<sub>7</sub>)
- 8,00 ppm doublet de doublets, 1 H (H<sub>5</sub>),  
J<sub>ortho</sub>=8,3 |J<sub>méta</sub>|=1,7

\*  
\* \*

## II - ACTION DE L'ACIDE p-CHLOROCINNAMIQUE SUR LA METHYL-3 BENZOAZOLINONE

Les conditions expérimentales qui nous avaient permis d'obtenir les meilleurs résultats lors de l'étude précédente ne nous ont conduit dans ce cas, qu'à des rendements dérisoires. Nous avons donc été amené à modifier la température et le temps de réaction (Tableau XIII). Ici encore, nous avons obtenu une indanone C<sub>2</sub>, à côté d'une certaine quantité de chalcone A<sub>2</sub>.

### A. MODE OPERATOIRE GENERAL

Il est identique au précédent.

Essorer le précipité qui se forme, le laver à l'eau, puis avec une solution aqueuse à 5 % de carbonate de sodium, et de nouveau à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat. Sécher et recristalliser dans l'éthanol à 95°. Ce solvant ne dissout pas la chalcone.

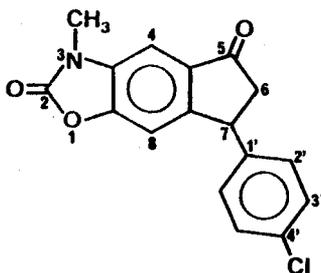
B . RESULTATS

PRODUITS MIS EN REACTION (équivalent)		Température de réaction °C	Temps	PRODUITS OBTENUS Rendements en %	
Méthyl-3 benzoxazolinone	Acide p. chloro- cinnamique			Indanone C <sub>2</sub>	Chalcone A <sub>2</sub>
1	1	65	6 h 30	2,3	3,5
1	1	100	3 h	13,1	5,3
1	1	120	2 h	29,2	2,3

Tableau XIII

C . DESCRIPTION DES PRODUITS OBTENUS

1. Dihydro-2,3 dioxo-2,5 méthyl-3 (p.chlorophényl)-7 cyclopenta (f) benzoxazole  
ou  
Méthyl-3 (p.chlorophényl)-7 indano (5,6-d) oxazoline dione-2,5  
(INDANONE C<sub>2</sub>)



(C)<sub>2</sub>



- Point de fusion : 206°C
- Analyse élémentaire :
- |         | C %   | H %  | N %  | O %   | Cl %  |
|---------|-------|------|------|-------|-------|
| Calculé | 65,08 | 3,85 | 4,46 | 15,30 | 11,30 |
| Trouvé  | 65,22 | 3,86 | 4,41 | 15,44 | 11,11 |
- Poids moléculaire : 313,74 pour C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>Cl

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'infra-rouge

1780 cm<sup>-1</sup> : ν<sub>CO</sub> (O-CO-N)

1695 cm<sup>-1</sup> : ν<sub>CO</sub> (cétonique)

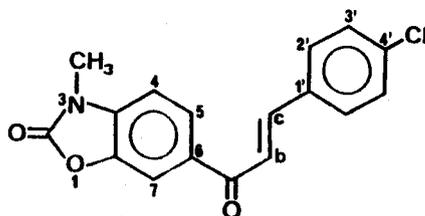
1610 cm<sup>-1</sup> : ν<sub>C=C</sub> (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant : CDCl<sub>3</sub>)

- 2,66 ppm partie A du système ABX, 1 H (H<sub>6</sub> trans),  
|J<sub>gem.</sub>| = 19,2 J<sub>vic.</sub> = 3,6
- 3,26 ppm partie B du système ABX, 1 H (H<sub>6</sub> cis), J<sub>vic.</sub> = 7,8
- 3,46 ppm singulet, 3 H (N-CH<sub>3</sub>)
- 4,59 ppm partie X du système ABX, 1 H (H<sub>7</sub>)
- 7,00 ppm singulet, 1 H (H<sub>8</sub>)
- 7,00 à 7,36 ppm système AA'BB', 4 H (chlorophényle), J<sub>AB</sub> = J<sub>A'B'</sub> = 8,5
- 7,36 ppm singulet, 1 H (H<sub>4</sub>)

2. (p.Chlorocinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone

(CHALCONE A<sub>2</sub>)



- Point de fusion : 260°C
- Analyse élémentaire :
- |         | C %   | H %  | N %  | Cl %  |
|---------|-------|------|------|-------|
| Calculé | 65,08 | 3,85 | 4,64 | 11,30 |
| Trouvé  | 65,00 | 3,76 | 4,53 | 11,15 |
- Poids moléculaire : 313,74 pour  $C_{17}H_{12}NO_3Cl$

• PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'infra-rouge

- 1770  $cm^{-1}$  :  $\nu_{CO}$  (O-CO-N)
- 1650  $cm^{-1}$  :  $\nu_{CO}$  (cétonique)
- 1605  $cm^{-1}$  } :  $\nu_{C=C}$  (aromatique et éthylénique)
- 1585  $cm^{-1}$  }
- 985  $cm^{-1}$  :  $\nu_{HC=CH}$ (trans)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $CDCl_3$ )

- 3,47 ppm singulet, 3 H (N- $CH_3$ )
- 7,05 ppm doublet, 1 H ( $H_4$ )
- 7,34 à 7,65 ppm système AA'BB', 4 H (chlorophényle),  $J_{AB}=J_{A'B'}=8,6$
- 7,50 ppm doublet, 1 H ( $H_D$ ),  $J_{vic.}=16,1$
- 7,80 ppm doublet, 1 H ( $H_C$ )
- 7,91 ppm signal à allure singulet, 1 H ( $H_7$ )
- 7,98 ppm doublet de doublets, 1 H ( $H_5$ ),  
 $J_{ortho}=7,8$  |  $J_{méta}|=1,5$

\*  
\* \*

### III - ACTION DE L'ACIDE p-NITROCINNAMIQUE SUR LA METHYL-3 BENZOAZOLINONE

Comme dans les cas précédents, nous obtenons un mélange d'indanone B<sub>3</sub> et de chalcone A<sub>3</sub>, mais ici, la formation de la chalcone est dominante.

#### A. MODE OPERATOIRE GENERAL

Il est identique au précédent.

La séparation des deux composés est réalisée par recristallisation dans l'éthanol absolu, mais leur purification est délicate et à l'origine de pertes non négligeables.

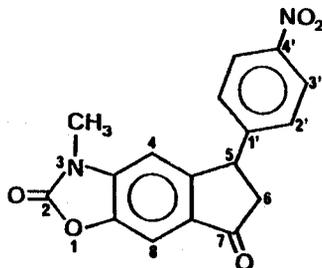
B. RESULTATS

PRODUITS MIS EN REACTION (équivalent)		Température de réaction °C	Temps	PRODUITS OBTENUS Rendements en %	
Méthyl-3 benzoxazolinone	Acide p. nitro- cinnamique			Indanone B <sub>3</sub>	Chalcone A <sub>3</sub>
1	1	125	1 h	1,9	14,3
1	1	125	0 h 30	2,3	27,3
1	1	115	4 h	0,5	6,3

Tableau XIV

C. DESCRIPTION DES PRODUITS OBTENUS

1. *Dihydro-2,3 dioxo-2,7 méthyl-3 (p. nitrophényl)-5 cyclopenta (f) benzoxazole*  
ou  
*Méthyl-3 (p. nitrophényl)-5 indano(5,6-d) oxazoline dione-2,7*  
(INDANONE B<sub>3</sub>)



(B<sub>3</sub>)



- Point de fusion : 236°C
- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé	62,96	3,72	8,63
Trouvé	63,02	3,67	8,59
- Poids moléculaire : 324,29 pour C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'infra-rouge

1775 cm<sup>-1</sup> :  $\nu_{CO}$  (O-CO-N)

1695 cm<sup>-1</sup> :  $\nu_{CO}$  (cétonique)

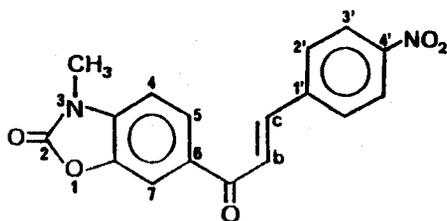
1610 cm<sup>-1</sup> :  $\nu_{C=C}$  (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant CDCl<sub>3</sub>)

- 2,69 ppm partie A du système ABX, 1 H (H<sub>6</sub> trans),  
|J<sub>gem.</sub>|=19,2 J<sub>vic.</sub>=3,7
- 3,32 ppm partie B du système ABX, 1 H (H<sub>6</sub> cis), J<sub>vic.</sub>=8,3
- 3,37 ppm singulet, 3 H (N-CH<sub>3</sub>)
- 4,71 ppm partie X du système ABX, 1 H (H<sub>5</sub>)
- 6,69 ppm singulet, 1 H (H<sub>4</sub>)
- 7,25 à 8,27 ppm système AA'BB', 4 H (nitrophényle), J<sub>AB</sub>=J<sub>A'B'</sub>=8,8
- 7,60 ppm singulet, 1 H (H<sub>8</sub>)

2. (p.Nitrocinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone

(CHALCONE A<sub>3</sub>)



(A)<sub>3</sub>

- Point de fusion : 236°C (décomposition)
- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	O %
Calculé	62,96	3,72	8,63	24,64
Trouvé	62,99	3,66	8,38	24,43
- Poids moléculaire : 324,29 pour  $C_{17}H_{12}N_2O_5$

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'infra-rouge

- 1770  $cm^{-1}$  :  $\nu_{CO}$  (O-CO-N)
- 1650  $cm^{-1}$  :  $\nu_{CO}$  (cétonique)
- 1600  $cm^{-1}$  } :  $\nu_{C=C}$  (aromatique et éthylénique)
- 1580  $cm^{-1}$  }
- 980  $cm^{-1}$  :  $\nu_{HC=CH}$  (trans)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $CDCl_3$ )

- 3,49 ppm singulet, 3 H (N- $CH_3$ )
- 7,08 ppm doublet, 1 H ( $H_4$ )
- 7,64 ppm doublet, 1 H ( $H_b$ ),  $J_{vic.}=15,6$
- 7,74-8,35 ppm système AA'BB', 4 H (nitrophényle),  $J_{AB}=J_{A'B'}=8,7$
- 7,86 ppm doublet, 1 H ( $H_c$ )
- 7,93 ppm signal à allure singulet, 1 H ( $H_7$ )
- 8,00 ppm doublet de doublets, 1 H ( $H_5$ ),  
 $J_{ortho}=7,9$  |  $J_{méta}|=1,7$

\*

\* \*

## IV - ACTION DE L'ACIDE CROTONIQUE SUR LA METHYL-3 BENZOAZOLINONE

Différents essais ont été entrepris en faisant varier les paramètres expérimentaux : température et durée de réaction. Comme dans les cas précédents, la réaction fournit, outre une indanone B<sub>4</sub>, une cétone  $\alpha$ - $\beta$  éthylénique A<sub>4</sub> : la crotonoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone.

### A . MODE OPERATOIRE

Il est calqué sur celui décrit pour l'acide cinnamique, et met en oeuvre :

- méthyl-3 benzoxazolinone      2,98 g (0,02 mole)
- acide crotonique                1,72 g (0,02 mole)
- acide polyphosphorique        45 g

La séparation des deux composés est réalisée par cristallisation fractionnée dans l'éthanol à 95°.

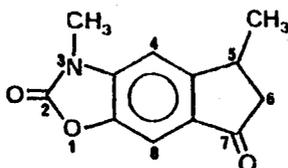
B. RESULTATS

PRODUITS MIS EN REACTION (équivalent)		Température de réaction °C	Temps	PRODUITS OBTENUS Rendements en %	
Méthyl-3 benzoxazolinone	Acide crotonique			Indanone B <sub>4</sub>	Crotonoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone A <sub>4</sub>
1	1	65	3 h	0	8,1
1	1	65	5 h	0	11,0
1	1	70	5 h	10,8	17,8
1	1	75	5 h	0	0
1	1	75	3 h	15,0	16,1
1	1	85	1 h	9,0	0
1	1	120	5 mn	37,0	0
1	1	140-150	5 mn	20,7	0
1	1,5	70	5 h	1,6	8,5

Tableau XV

C. DESCRIPTION DES PRODUITS OBTENUS

1. *Dihydro-2,3 diméthyl-3,5 dioxo-2,7 cyclopenta (f) benzoxazole*  
ou  
*Diméthyl-3,5 indano (5,6-d) oxazoline dione-2,7*  
(INDANONE B<sub>4</sub>)



(B<sub>4</sub>)



- Point de fusion : 190°C
- Analyse élémentaire :
- |         | C %   | H %  | N %  |
|---------|-------|------|------|
| Calculé | 66,35 | 5,10 | 6,45 |
| Trouvé  | 66,32 | 5,13 | 6,48 |
- Poids moléculaire : 217,23 pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'infra-rouge

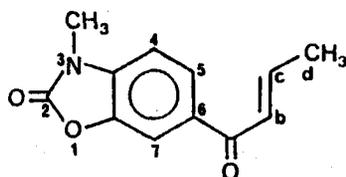
- 1770 cm<sup>-1</sup> : ν<sub>CO</sub> (O-CO-N)  
1695 cm<sup>-1</sup> : ν<sub>CO</sub> (cétonique)  
1610 cm<sup>-1</sup> : ν<sub>C=C</sub> (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant : CDCl<sub>3</sub>)

- 1,44 ppm doublet, 3 H (CH<sub>3</sub> en 5), J=6,8  
2,32 ppm partie A du système ABX, 1 H (H<sub>6</sub> trans)  
|J<sub>gem.</sub>| = 18,8 J<sub>vic.</sub> = 3,2  
2,97 ppm partie B du système ABX, 1 H (H<sub>6</sub> cis), J<sub>vic.</sub> = 7,5  
3,25 à 3,62 ppm multiplet, 1 H (H<sub>5</sub>)  
3,47 ppm singulet, 3 H (N-CH<sub>3</sub>)  
7,03 ppm singulet, 1 H (H<sub>4</sub>)  
7,45 ppm singulet, 1 H (H<sub>8</sub>)

2. Crotonoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone

(PRODUIT A<sub>4</sub>)



(A)<sub>4</sub>

- Point de fusion : 206°C
- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé	66,35	5,10	6,45
Trouvé	66,36	4,94	6,55
- Poids moléculaire : 217,23 pour C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'infra-rouge

- 1760 cm<sup>-1</sup> :  $\nu_{\text{CO}}$  (O-CO-N)
- 1660 cm<sup>-1</sup> :  $\nu_{\text{CO}}$  (cétonique)
- 1615 cm<sup>-1</sup> } :  $\nu_{\text{C=C}}$  (aromatique et éthylénique)
- 1600 cm<sup>-1</sup> }
- 975 cm<sup>-1</sup> :  $\nu_{\text{HC=CH}}$  (trans)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant : CDCl<sub>3</sub>)

- 2,01 ppm doublet, 3 H (H<sub>d</sub>), J=5,6
- 3,45 ppm singulet, 3 H (N-CH<sub>3</sub>)
- 6,91 ppm doublet, 1 H (H<sub>b</sub>), J=15,1
- 7,02 ppm doublet, 1 H (H<sub>4</sub>), J<sub>ortho</sub>=8,1
- 7,11 ppm multiplet, 1 H (H<sub>c</sub>)
- 7,80 ppm doublet, 1 H (H<sub>7</sub>), |J<sub>méta</sub>|=1,5
- 7,89 ppm doublet de doublets, 1 H (H<sub>5</sub>)

## REMARQUE

### *ACTION DES ACIDES p-HYDROXY ET p-METHOXY CINNAMIQUES SUR LA METHYL-3 BENZOAZOLINONE*

*Les essais que nous avons entrepris tant en milieu de P.P.A. seul qu'en milieu de P.P.A. en présence d'un co-solvant (17) se sont révélés totalement infructueux.*

*Nous n'avons, dans ces deux cas, obtenu ni les dérivés acylés, ni les composés cyclisés de type indanone. Dans les conditions expérimentales mises en oeuvre, les deux acides ont montré une absence totale de réactivité vis-à-vis de la molécule de méthyl-3 benzoxazolinone. Les produits de départ sont intégralement récupérés.*

*Toutefois, il est à signaler que les chalcones correspondantes ont été obtenues par réaction de crotonisation entre l'aldéhyde p-hydroxy ou p-méthoxy benzoïque et l'acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone (se référer au Chapitre suivant).*



**Préparation de produits de référence  
par synthèses univoques**

**(A) CETONES  $\alpha$ - $\beta$  ETHYLENIQUES**

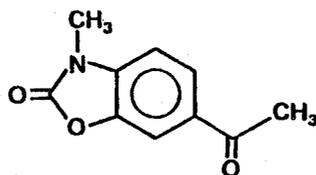
**I - CHALCONES DERIVEES DE  
L'ACETYL-6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE**

Ces chalcones résultent de l'action d'aldéhydes benzoïques diversement substitués sur l'acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone en milieu éthanolique acide ou alcalin.

Certains de ces composés sont également obtenus par action du sulfate de méthyle en milieu alcalin sur les cinnamoyl-6 benzoxazolinones correspondantes dont la synthèse avait été décrite antérieurement (7).

## Matière Première

Préparation de l'acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone (7)



- Méthyl-3 benzoxazolinone : 23,8 g (0,16 mole)
- Acide acétique : 12 g (0,20 mole)
- Acide polyphosphorique : 400 g

Dissoudre la méthyl-3 benzoxazolinone dans l'acide polyphosphorique, puis ajouter lentement et sous agitation l'acide acétique.

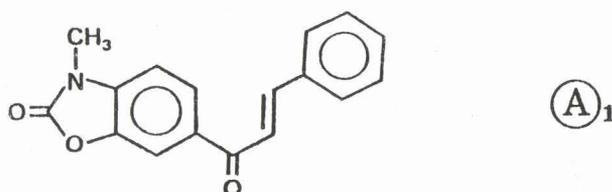
Chauffer progressivement jusqu'à 100°C, et maintenir à cette température, tout en poursuivant l'agitation, pendant 1 heure. Après refroidissement, le mélange réactionnel est hydrolysé par agitation vigoureuse dans 5 volumes d'eau glacée. Essorer le précipité obtenu, le dissoudre dans l'éthanol à 95° bouillant en présence de charbon végétal activé. Filtrer à chaud. Le dérivé attendu cristallise du filtrat par refroidissement.

- Rendement : 70 %
- Point de fusion : 168°C
- Poids moléculaire : 191,19 pour C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>

## Chalcones

### 1. Cinnamoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone

(CHALCONE A<sub>1</sub>)



#### Mode opératoire

- Acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 4,78 g (0,025 mole)
- Aldéhyde benzoïque : 2,65 g (0,025 mole)
- Ethanol absolu saturé d'acide chlorhydrique sec : 350 cm<sup>3</sup>

Dissoudre l'acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone dans l'éthanol absolu saturé d'acide chlorhydrique sec, puis ajouter lentement, et sous agitation, l'aldéhyde benzoïque. Le milieu réactionnel est abandonné sous agitation à température ambiante durant 1 heure.

Essorer, laver à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat. Purifier par lavage avec de l'éthanol à 95° bouillant.

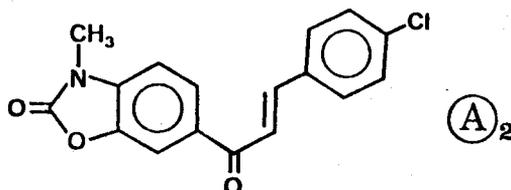
- Rendement : 85 %

- Point de fusion : 204°C

♦ Les caractéristiques spectrales sont, en tous points, identiques à celles décrites pour la chalcone issue de l'action de l'acide cinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone en milieu de P.P.A.

*Remarque : divers essais réalisés en milieu éthanolique alcalin ne nous ont conduit qu'à des rendements de l'ordre de 20 %.*

2. (p. Chlorocinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone (CHALCONE A<sub>2</sub>)



*Mode opératoire*

- Acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 4,78 g (0,025 mole)
- Aldéhyde p. chlorobenzoiq. : 3,51 g (0,025 mole)
- Ethanol absolu saturé d'acide : 350 cm<sup>3</sup>  
chlorhydrique sec

Le mode opératoire est identique au précédent.

Agitation pendant 2 heures.

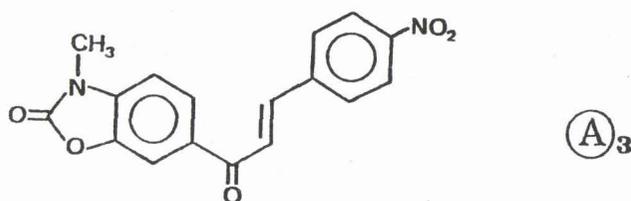
Purification par lavage avec de l'éthanol à 95° bouillant.

- Rendement : 85 %

- Point de fusion : 260°C

♦ Les caractéristiques spectrales sont, en tous points, identiques à celles décrites pour la chalcone issue de l'action de l'acide p. chlorocinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone en milieu de P.P.A.

3. (p. Nitrocinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone (CHALCONE A<sub>3</sub>)



*Mode opératoire*

Contrairement aux deux chalcones précédentes, ce produit n'est obtenu en milieu acide qu'avec de faibles rendements (inférieurs à 20 %) ; le milieu alcalin s'est avéré par contre nettement plus favorable.

- Acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 4,78 g (0,025 mole)
- Aldéhyde p. nitrobenzoïque : 3,78 g (0,025 mole)
- Hydroxyde de sodium : 1 g (0,025 mole)
- Ethanol absolu : 350 cm<sup>3</sup>

Dissoudre l'hydroxyde de sodium dans l'éthanol absolu. Ajouter l'acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone, puis progressivement l'aldéhyde.

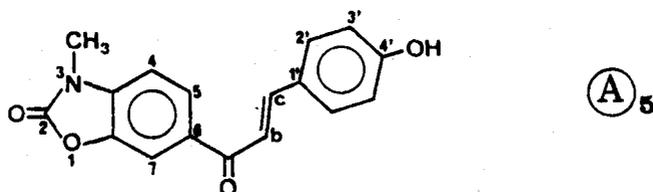
Le milieu réactionnel est abandonné sous agitation à température ambiante pendant 8 heures.

Essorer, laver à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat, puis à l'éthanol à 95° bouillant. Sécher.

- Solvant de recristallisation : acétone
- Rendement : 85 %
- Point de fusion : 236°C (décomposition)

♦ Les caractéristiques spectrales sont, en tous points, identiques à celles décrites pour la chalcone issue de l'action de l'acide p-nitrocinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone en milieu de P.P.A.

4. (p. Hydroxycinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone (CHALCONE A<sub>5</sub>)



Mode opératoire

- Acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 4,78 g (0,025 mole)
- Aldéhyde p. hydroxybenzoïque : 3,05 g (0,025 mole)
- Ethanol absolu saturé d'acide : 350 cm<sup>3</sup>  
chlorhydrique sec

Dans une fiole rodée munie d'un réfrigérant ascendant, introduire l'éthanol absolu saturé d'acide chlorhydrique sec. Ajouter, sous agitation, l'aldéhyde, puis l'acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone.

Augmenter la température du milieu réactionnel jusqu'à 70°C, et la maintenir durant 3 heures.

Essorer le précipité à chaud, le laver à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat, et purifier par lavage avec de l'éthanol à 95° bouillant.

- Rendement : 77 %
- Point de fusion : 276°C (bloc de MAQUENNE)
- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	O %
Calculé	69,15	4,44	4,74	21,67
Trouvé	69,10	4,44	4,63	21,55
- Poids moléculaire : 295,30 pour C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>

• PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

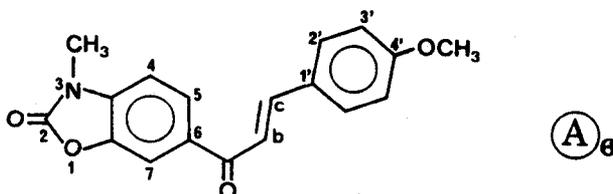
Spectrométrie dans l'infra-rouge

3260 $\text{cm}^{-1}$	: $\nu_{\text{OH}}$
1735 $\text{cm}^{-1}$	: $\nu_{\text{CO}}$ (O-CO-N)
1640 $\text{cm}^{-1}$	: $\nu_{\text{CO}}$ (cétonique)
1600 $\text{cm}^{-1}$	} : $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ (aromatique et éthylénique)
1570 $\text{cm}^{-1}$	
985 $\text{cm}^{-1}$	: $\nu_{\text{HC}=\text{CH}}$ trans

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant : D.M.S.O.  $d_6$ )

3,41 ppm	singulet, 3 H (N-CH <sub>3</sub> )
6,78-7,81 ppm	multiplet, système AA'BB', 4 H (hydroxyphényle), $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}}=8,8$
7,41 ppm	douplet, 1 H (H <sub>4</sub> ), $J_{\text{ortho}}=8,8$
7,69 et 7,78	système AB, 2 H (H <sub>b</sub> , H <sub>c</sub> ), $J_{\text{vic.}}=15,1$
8,09 ppm	signal à allure singulet, 1 H (H <sub>7</sub> )
8,13 ppm	douplet de doublets, 1 H (H <sub>5</sub> ), $ J_{\text{méta}} =1,7$
10,07 ppm	singulet, 1 H (O-H)

5. (p.Méthoxycinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone (CHALCONE A<sub>6</sub>)



La réaction de crotonisation entre l'aldéhyde p.méthoxybenzoïque et l'acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone mène à l'obtention simultanée de deux composés possédant la même composition centésimale (C, H, N), mais différant entre eux par leurs propriétés physico-chimiques : spectres Infra-rouge, points de fusion, solubilités, comportements chromatographiques.

L'étude spectrométrique infra-rouge et de R.M.N. (aussi bien dans le deutérochloroforme que dans le diméthylsulfoxyde), permet d'identifier sans équivoque l'un de ces deux composés : il s'agit de la (p.méthoxycinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone (Chalcone A<sub>6</sub>).

La présence d'une bande d'absorption à 985 cm<sup>-1</sup> (Infra-rouge), ainsi que la constante de couplage de 15,4 Hz (R.M.N. CDCl<sub>3</sub>) entre les deux protons éthyléniques, indiquent une configuration trans au niveau de la double liaison éthylénique.

Le second dérivé, Y, n'a pu être étudié dans les mêmes conditions : il est insoluble dans le deutérochloroforme, sa dissolution dans le diméthylsulfoxyde le transforme très rapidement et complètement en Chalcone A<sub>6</sub>. D'autre part, le spectre Infra-rouge de ce produit Y indique qu'il possède une structure de cétone α-β éthylénique. On peut supposer que ce dérivé Y est l'isomère cis du précédent.

### Mode opératoire

- Acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 4,78 g (0,025 mole)
- Aldéhyde p.méthoxybenzoïque : 3,40 g (0,025 mole)
- Ethanol absolu saturé d'acide chlorhydrique sec : 350 cm<sup>3</sup>

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la cinnamoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone.

Température de réaction °C	Temps	Rendements %	
		COMPOSE Y	CHALCONE A <sub>6</sub>
ambiante	48 h	25	10
70	3 h	64	3

Essorer le précipité formé, le laver à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage, séparer les deux composés par reflux dans l'éthanol à 95° qui ne dissout pas le composé Y. La chalcone A<sub>6</sub> recristallise du filtrat par refroidissement.

- Analyses élémentaires :	C %	H %	N %
Calculé	69,89	4,89	4,53
Trouvé Y	69,50	4,84	4,55
A <sub>6</sub>	69,49	4,85	4,50

- Poids moléculaires : 309,32 pour C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>

- Points de fusion : Composé Y 206°C  
Chalcone A<sub>6</sub> 186°C

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'Infra-rouge

<u>COMPOSE Y</u>		<u>CHALCONE A6</u>
1770 cm <sup>-1</sup>	..... $\nu_{\text{CO}}$ (O-CO-N)	..... 1775 cm <sup>-1</sup>
1650 cm <sup>-1</sup>	..... $\nu_{\text{CO}}$ (cétonique)	..... 1640 cm <sup>-1</sup>
1615 cm <sup>-1</sup>	} ..... $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ (aromatique et éthylénique)	} 1600 cm <sup>-1</sup> 1580 cm <sup>-1</sup> 1560 cm <sup>-1</sup>
1595 cm <sup>-1</sup>		
1575 cm <sup>-1</sup>		
1560 cm <sup>-1</sup>		
	$\nu_{\text{HC}=\text{CH}}$ (trans)	..... 985 cm <sup>-1</sup>

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant : CDCl<sub>3</sub>)

(p-Méthoxycinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone : A6

3,47 ppm	singulet, 3 H (N-CH <sub>3</sub> )
3,87 ppm	singulet, 3 H (O-CH <sub>3</sub> )
6,89 à 7,68 ppm	multiplet, système AA'BB', 4 H (méthoxyphényle) $J_{\text{AB}}=J_{\text{A'B'}}=8,8$
7,06 ppm	doublet, 1 H (H <sub>4</sub> ), $J_{\text{ortho}}=8,1$
7,41 ppm	doublet, 1 H (H <sub>B</sub> ), $J_{\text{vic.}}=15,4$
7,82 ppm	doublet, 1 H (H <sub>C</sub> )
7,90 ppm	signal à allure singulet, 1 H (H <sub>7</sub> )
7,98 ppm	doublet de doublets, 1 H (H <sub>5</sub> ), $ J_{\text{méta}} =1,5$

Composé Y

L'insolubilité totale de ce composé dans le deutérochloroforme ne permet pas l'obtention de son spectre de R.M.N.

*Remarque.* -

La transformation de Y en A<sub>6</sub> a été réalisée en traitant le composé Y par des acides forts (trifluoroacétique, sulfurique concentré, perchlorique), ou dans le diméthylsulfoxyde.

*Mode opératoire*

Dissoudre 1 g (0,003 mole) de composé Y dans 5 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique. Agiter pendant 30 minutes à 50°C. Verser le milieu réactionnel dans 150 cm<sup>3</sup> d'eau froide.

Essorer le précipité, le laver à l'eau jusqu'à neutralité.

Sécher et recristalliser dans l'éthanol à 95°.

- Rendement : 90 %

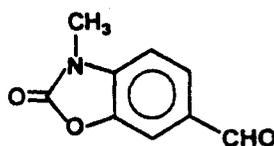
- Point de fusion : 186°C

\*  
\* \*

## II - CHALCONE DERIVEE DE LA FORMYL-6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE

### Matières Premières

Préparation de la formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone (18)



#### *Mode opératoire*

- Méthyl-3 benzoxazolinone : 29,8 g (0,2 mole)
- Hexaméthylène tétramine : 42,0 g (0,2 mole)
- Acide polyphosphorique : 450 g

Mélanger au mortier la méthyl-3 benzoxazolinone et l'hexa-méthylène tétramine. Introduire le mélange dans un ballon de 1 litre contenant l'acide polyphosphorique.

Chauffer au bain d'huile à 150°C pendant 10 minutes sous agitation mécanique.

Verser le mélange réactionnel dans 2500 cm<sup>3</sup> d'eau glacée.

Essorer le précipité formé, laver à l'eau et extraire trois fois par le chloroforme à reflux.

Le filtrat est également soumis à trois extractions par le chloroforme (à froid).

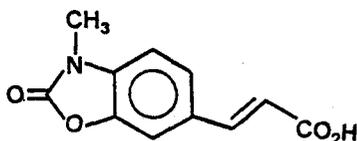
Réunir les solutions chloroformiques, les laver à l'eau, et les sécher sur chlorure de calcium.

Evaporer le chloroforme.

Recristalliser dans l'éthanol à 95° ou dans le benzène.

- Rendement : 70 %
- Point de fusion : 145-146°C
- Poids moléculaire : 177,16 pour C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>

Préparation de l'acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 acrylique (18)



### Mode opératoire

- Formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 10,62 g (0,06 mole)
- Acide malonique : 9,36 g (0,09 mole)
- Pyridine : 50 cm<sup>3</sup>
- Pipéridine : 0,8 cm<sup>3</sup>

Mélanger au mortier l'acide malonique et la formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone. Introduire le mélange dans une fiole rodée munie d'un réfrigérant ascendant contenant 50 cm<sup>3</sup> de pyridine et 0,8 cm<sup>3</sup> de pipéridine.

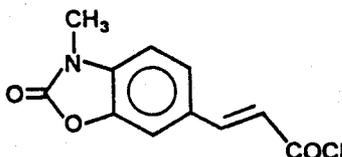
Chauffer à 105°C sous agitation magnétique jusqu'à cessation du dégagement gazeux (1 h 30 à 2 h). On observe en fin de réaction une précipitation.

Après refroidissement, verser le milieu réactionnel dans 500 cm<sup>3</sup> d'eau glacée et acidifier jusqu'à pH ≈ 1 par de l'acide chlorhydrique concentré.

Essorer le précipité obtenu, laver à l'eau jusqu'à neutralité. Sécher et recristalliser dans le dioxanne.

- Rendement : 90 %
- Point de fusion : 286-289°C (bloc de MAQUENNE)
- Poids moléculaire : 219,20 pour C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>

Préparation du chlorure de (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 acryloyle (18)



### Mode opératoire

- Acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 : 6,58 g (0,03 mole)  
acrylique
- Chloroforme anhydre : 50 cm<sup>3</sup>
- Chlorure de thionyle : 15 cm<sup>3</sup>

Mettre en suspension l'acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 acrylique dans le chloroforme. Ajouter avec précaution le chlorure de thionyle fraîchement distillé.

Porter à reflux jusqu'à dissolution totale de l'acide.

Après refroidissement, filtrer et évaporer l'excès de chlorure de thionyle et le chloroforme au bain-marie sous pression réduite.

Le résidu est constitué par le chlorure d'acide et se présente sous forme d'une poudre jaune brun.

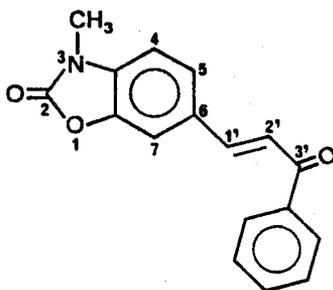
Reprendre par du chloroforme anhydre, filtrer et évaporer ; répéter deux fois cette opération.

Le produit obtenu est suffisamment pur pour être utilisé dans les réactions ultérieures.

- Rendement : 85 %
- Poids moléculaire : 237,64 pour C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>Cl

## Chalcone

(Oxo-3' phényl-3' propen-1' yl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone  
ou (Méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 acrylophénone  
ou (Méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 propen-2 oyl benzène



Cette chalcone est obtenue selon deux voies de synthèses différentes :

- 1°) REACTION DE CROTONISATION entre la formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone et l'acétophénone.
- 2°) REACTION DE *FRIEDEL-CRAFTS* entre le chlorure de (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 acryloyle et le benzène.

### 1°) REACTION DE CROTONISATION

- Formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 2,66 g (0,015 mole)
- Acétophénone : 1,80 g (0,015 mole)

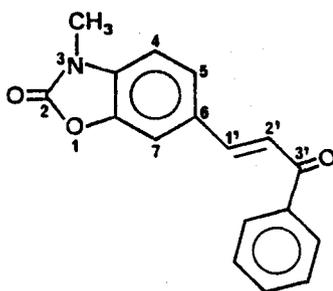
### Modes opératoires

#### a) en milieu alcalin hydro-éthanolique

Dissoudre 0,60 g (0,015 mole) d'hydroxyde de sodium dans 6 cm<sup>3</sup> d'eau ; ajouter 2,8 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95°.

## Chalcone

(Oxo-3' phényl-3' propen-1' yl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone  
ou (Méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 acrylophénone  
ou (Méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 propen-2 oyl benzène



Cette chalcone est obtenue selon deux voies de synthèses différentes :

- 1°) REACTION DE CROTONISATION entre la formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone et l'acétophénone.
- 2°) REACTION DE *FRIEDEL-CRAFTS* entre le chlorure de (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 acryloyle et le benzène.

### 1°) REACTION DE CROTONISATION

- Formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 2,66 g (0,015 mole)
- Acétophénone : 1,80 g (0,015 mole)

### Modes opératoires

- a) en milieu alcalin hydro-éthanolique

Dissoudre 0,60 g (0,015 mole) d'hydroxyde de sodium dans 6 cm<sup>3</sup> d'eau ; ajouter 2,8 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95°.

Refroidir le milieu réactionnel dans un bain d'eau froide pour éviter toute élévation de température, et ajouter, sous agitation, l'acétophénone, puis la formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone.

Le milieu réactionnel vire rapidement au rouge.

Maintenir l'agitation pendant 45 minutes.

Acidifier par 30 cm<sup>3</sup> d'une solution normale d'acide chlorhydrique. Essorer.

On obtient une pâte rougeâtre qui est d'abord lavée à l'eau, puis avec 25 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95° bouillant. Essorer de nouveau.

- Solvant de recristallisation : benzène
- Rendement : 24 %
- Point de fusion : 198°C

b) *en milieu éthanolique acide*

Dissoudre la formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu saturé d'acide chlorhydrique sec. Ajouter l'acétophénone.

Agiter à température ambiante pendant 24 heures.

Evaporer le solvant, recristalliser le résidu dans le benzène.

- Rendement : 36 %
- Point de fusion : 198°C

2°) REACTION DE FRIEDEL-CRAFTS

*Mode opératoire*

- Chlorure de (méthyl-3 benzoxa- zolinon-6 yl)-3 acryloyle : 2,38 g (0,01 mole)
- Benzène anhydre : 0,78 g (0,01 mole)
- Chlorure d'aluminium : 1,34 g (0,01 mole)

Introduire dans un ballon rodé 10 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène anhydre. Ajouter le chlorure d'aluminium, puis le benzène anhydre ; agiter efficacement, tout en ajoutant le chlorure d'acide. Disposer un réfrigérant ascendant muni d'une garde à chlorure de calcium.

Porter le milieu réactionnel à 100°C pendant 1 heure, puis le laisser revenir à la température ambiante.

Ajouter 50 cm<sup>3</sup> d'une solution normale d'acide chlorhydrique, puis 100 cm<sup>3</sup> d'eau.

Essorer le précipité, laver à l'eau jusqu'à neutralité, puis à l'éther de pétrole.

- Solvant de recristallisation : benzène
- Rendement : 29 %
- Point de fusion : 198°C
- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	O %
Calculé	73,07	4,65	5,01	17,19
Trouvé	73,05	4,71	4,97	17,27
- Poids moléculaire : 279,19 pour C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

• PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'Infra-rouge

1765  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (O-CO-N)

1650  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (cétonique)

1585  $\text{cm}^{-1}$  } :  $\nu_{\text{C=C}}$  (aromatique et éthylénique)  
1570  $\text{cm}^{-1}$  }

975  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{HC=CH}}$  (trans)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $\text{CDCl}_3$ )

3,44 ppm            singulet, 3 H (N- $\text{CH}_3$ )

7,00 ppm            doublet, 1 H ( $\text{H}_4$ ),  $J_{\text{ortho}}=8,3$

7,40 à 7,64 ppm    multiplet, 5 H (phényle)

7,48 ppm            doublet, 1 H ( $\text{H}_{1'}$ ),  $J_{\text{vic.}}=15,6$

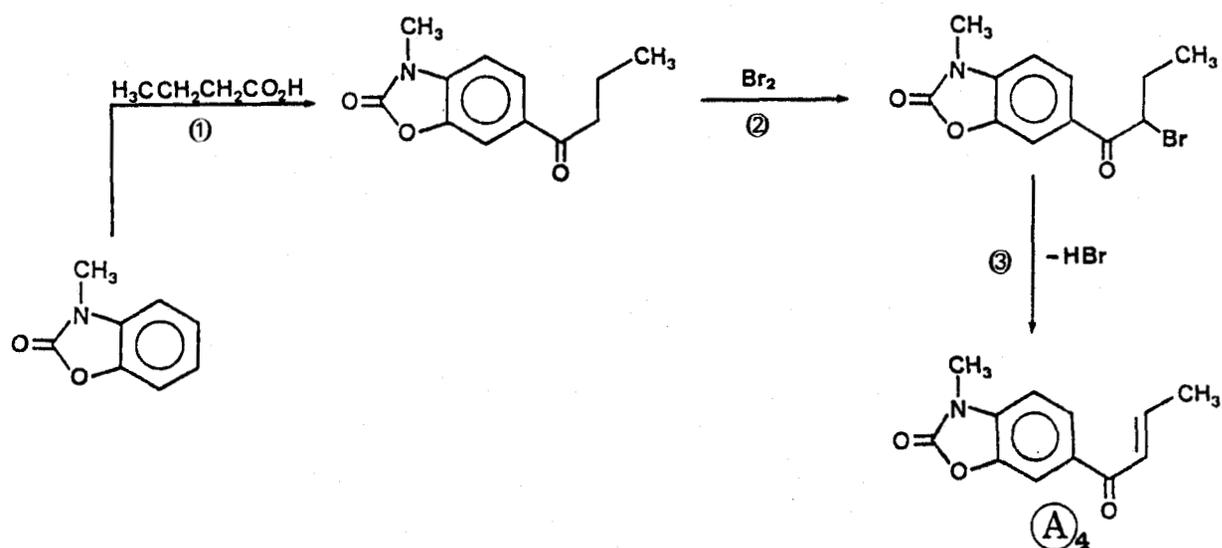
7,81 ppm            doublet, 1 H ( $\text{H}_{2'}$ )

7,95 à 8,10 ppm    multiplet, 2 H ( $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_7$ )

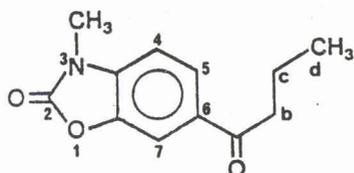
\*  
\* \*

### III - CROTONOYL-6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE

Cette cétone  $\alpha$ - $\beta$  éthylénique  $A_4$  est obtenue par déhydrohalogénéation de l' ( $\alpha$ -bromobutyryl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone en présence de triéthylamine dans le diméthylsulfoxyde.



1. Butyryl-6 méthyl-3 benzoxazolinone



Mode opératoire

- Méthyl-3 benzoxazolinone : 14,9 g (0,1 mole)
- Acide butyrique : 8,81 g (0,1 mole)
- Acide polyphosphorique : 225 g

Dissoudre la méthyl-3 benzoxazolinone dans l'acide polyphosphorique chauffé à 100°C.

Ajouter l'acide butyrique et agiter à cette température pendant 90 minutes.

Verser le milieu réactionnel dans 1 litre d'eau froide.

Essorer le précipité, laver à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat. Purifier par lavage à l'acétone froide.

- Solvant de recristallisation : acétone ou éthanol à 95°

- Rendement : 82 %

- Point de fusion : 160°C

- Analyse élémentaire :	C %	H %	N %	O %
Calculé	65,74	5,98	6,39	21,89
Trouvé	65,71	6,03	6,37	22,06

- Poids moléculaire : 219,24 pour C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'Infra-rouge

1765  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (O-CO-N)

1660  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (cétonique)

1600  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $\text{CDCl}_3$ )

1,01 ppm            triplet, 3 H ( $\text{H}_\text{D}$ ),  $J=7,0$

1,78 ppm            multiplet, 2 H ( $\text{H}_\text{C}$ )

2,94 ppm            triplet, 2 H ( $\text{H}_\text{B}$ ),  $J=7,0$

3,45 ppm            singulet, 3 H ( $\text{N-CH}_3$ )

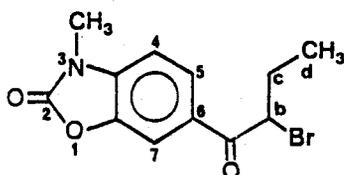
7,01 ppm            doublet, 1 H ( $\text{H}_4$ )

7,82 ppm            signal à allure singulet, 1 H ( $\text{H}_7$ )

7,90 ppm            doublet de doublets, 1 H ( $\text{H}_5$ ),

$J_{\text{ortho}}=8,0$  |  $J_{\text{méta}}=1,5$

2. ( $\alpha$ -bromobutyryl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone



Mode opératoire

- Butyryl-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 21,92 g (0,1 mole)
- Brome : 5,2 cm<sup>3</sup> (0,1 mole)

Mettre en suspension la butyryl-6 méthyl-3 benzoxazolinone dans 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme anhydre. Ajouter progressivement et sous agitation magnétique le brome en solution dans environ 50 cm<sup>3</sup> de chloroforme anhydre (on constate une dissolution progressive, car le produit bromé est soluble dans le chloroforme). Poursuivre l'agitation pendant 30 minutes, après la fin de l'addition du brome.

Filtrer et évaporer le chloroforme. Recrystalliser le résidu.

- Solvant de recrystallisation : éthanol à 95°
- Rendement : 90 %
- Point de fusion : 112°C

- Analyse élémentaire :	C %	H %	N %	O %	Br %
Calculé	48,34	4,06	4,70	16,10	26,80
Trouvé	48,57	4,03	4,68	15,88	26,65

- Poids moléculaire : 298,14 pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>Br

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'Infra-rouge

1760  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (O-CO-N)

1670  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (cétonique)

1605  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C=C}}$  (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $\text{CDCl}_3$ )

1,09 ppm triplet, 3 H ( $\text{H}_d$ ),  $J=7,0$

2,20 ppm multiplet, 2 H ( $\text{H}_c$ )

3,46 ppm singulet, 3 H (N- $\text{CH}_3$ )

5,02 ppm triplet, 1 H ( $\text{H}_b$ ),  $J=7,0$

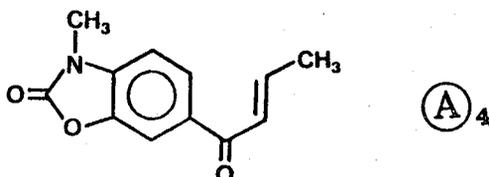
7,04 ppm doublet, 1 H ( $\text{H}_4$ )

7,88 ppm signal à allure singulet, 1 H ( $\text{H}_7$ )

7,96 ppm doublet de doublets, 1 H ( $\text{H}_7$ ),

$J_{\text{ortho}}=8,0$      $|J_{\text{méta}}|=1,5$

3. Crotonoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone



Mode opératoire

- ( $\alpha$ -bromobutyryl)-6 méthyl-3 : 2,98 g (0,01 mole)  
benzoxazolinone
- Triéthylamine : 1,4 cm<sup>3</sup> (0,01 mole)
- Diméthylsulfoxyde : 10 cm<sup>3</sup>

Dissoudre le dérivé bromé dans le diméthylsulfoxyde.

Ajouter l'amine. Adapter un réfrigérant ascendant et porter le milieu réactionnel à la température de 145-150°C pendant 3 heures.

Laisser refroidir, puis verser le milieu réactionnel dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau. Essorer le précipité, le laver à l'eau, à l'éthanol à 95° puis à l'éther.

- Solvant de recristallisation : éthanol à 95°
- Rendement : 44 %
- Point de fusion : 206°C

♦ Les caractéristiques spectrales sont, en tous points, identiques à celles décrites pour la cétone  $\alpha$ - $\beta$  éthylénique issue de l'action de l'acide crotonique sur la méthyl-3 benzoxazolinone en milieu de P.P.A.

*Remarque.-*

La cétone  $\alpha$ - $\beta$  éthylénique, obtenue lors de l'acylation de la méthyl-3 benzoxazolinone par l'acide crotonique, soumise à une hydrogénation catalytique à température ordinaire et pression atmosphérique, conduit à un produit dont les caractéristiques physico-chimiques et spectrales sont en tous points identiques à celles de la butyryl-6 méthyl-3 benzoxazolinone. Ceci constitue un argument supplémentaire concernant la structure de cette cétone : crotonoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone.

*Mode opératoire*

- Crotonoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 2,17 g (0,01 mole)
- Méthanol : 100 cm<sup>3</sup>
- Nickel de Raney : 0,05 g

Mettre en suspension la crotonoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone dans le méthanol. Ajouter environ 0,05 g de nickel de Raney.

Hydrogéner à température ordinaire et pression atmosphérique pendant 1 heure.

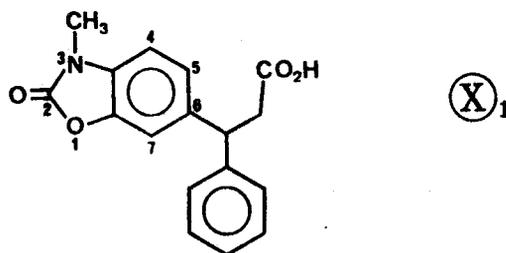
Filtrer pour éliminer le catalyseur. Evaporer le solvant.

- Solvant de recristallisation : éthanol à 95°
- Rendement : 97 %
- Point de fusion : 160°C

\*  
\* \*

## **(B) ACIDES (BENZOXAZOLINON-6 YL)-3 PROPIONIQUES**

### 1. Acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 phényl-3 propionique (ACIDE X<sub>1</sub>)



#### *Mode opératoire*

- Méthyl-3 benzoxazolinone : 7,45 g (0,05 mole)
- Cinnamate d'éthyle : 8,81 g (0,05 mole)
- Acide polyphosphorique : 120 g

Porter le mélange acide polyphosphorique et méthyl-3 benzoxazolinone à 80-85°C. Ajouter progressivement l'ester cinnamique.

Agiter pendant 3 heures.

Verser le milieu réactionnel dans 700 cm<sup>3</sup> d'eau froide, extraire au chloroforme, éliminer la phase aqueuse.

La phase chloroformique est évaporée à siccité et le résidu repris par 150 cm<sup>3</sup> de solution normale d'acide chlorhydrique.

Porter à reflux pendant 5 heures.

Extraire au chloroforme, rejeter la phase aqueuse.

Reprendre la phase chloroformique par 150 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse à 5 % de carbonate de sodium. Décanter et rejeter la phase chloroformique. Acidifier la phase aqueuse par une solution normale d'acide chlorhydrique et extraire au chloroforme.

Sécher la solution chloroformique sur chlorure de calcium, évaporer à sec. Recristalliser pour séparer le produit X<sub>1</sub> attendu et l'acide cinnamique formé par hydrolyse de l'ester de départ.

- Solvant de recristallisation : mélange éthanol à 95°/eau (1/1)

- Rendement : 46 %

- Point de fusion : 194°C

- Analyse élémentaire :	C %	H %	N %	O %
Calculé	68,68	5,08	4,71	21,52
Trouvé	68,49	5,07	4,63	21,70

- Poids moléculaire : 297,31 pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'Infra-rouge

1760 cm<sup>-1</sup> : ν<sub>CO</sub> (O-CO-N)

1700 cm<sup>-1</sup> : ν<sub>CO</sub> (acide)

1640 cm<sup>-1</sup> }  
1600 cm<sup>-1</sup> } : ν<sub>C=C</sub> (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $\text{CDCl}_3$ )

3,09 ppm doublet, 2 H ( $-\text{CH}_2-$ ),  $J=7,9$

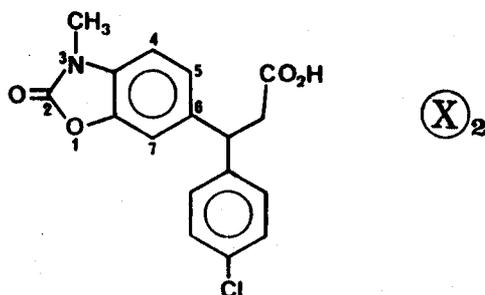
3,36 ppm singulet, 3 H ( $\text{N-CH}_3$ )

4,56 ppm triplet, 1 H ( $-\text{CH}-$ )

6,80 à 7,30 ppm multiplet, 8 H ( $\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_7$ , phényle)

(à 6,85 ppm  $\text{H}_4$ ,  $J_{\text{ortho}}=8,5$ )

2. Acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 (p.chlorophényl)-3 propionique  
(ACIDE X<sub>2</sub>)



*Mode opératoire*

- Méthyl-3 benzoxazolinone : 7,45 g (0,05 mole)
- p.Chlorocinnamate d'éthyle : 10,53 g (0,05 mole)
- Acide polyphosphorique : 120 g

Le mode opératoire est identique au précédent.

- Solvant de recristallisation : mélange cyclohexane/acétone (1/1)
- Rendement : 8 %
- Point de fusion : 206°C
- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
Calculé	61,55	4,25	4,22	10,69
Trouvé	61,52	4,21	4,19	10,41
- Poids moléculaire : 331,76 pour C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>Cl

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'Infra-rouge

1755  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (O-CO-N)

1700  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (acide)

1610  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $\text{CDCl}_3$ )

3,07 ppm doublet, 2 H ( $-\text{CH}_2-$ ),  $J=7,8$

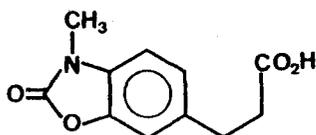
3,38 ppm singulet, 3 H ( $\text{N}-\text{CH}_3$ )

4,55 ppm triplet, 1 H ( $-\text{CH}-$ )

6,80 à 7,30 ppm multiplet, 7 H ( $\text{H}_4, \text{H}_5, \text{H}_7$ , chlorophényle)

(à 6,87 ppm  $\text{H}_4$ ,  $J_{\text{ortho}}=8,5$ )

3. Acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 propionique (18)



*Mode opératoire*

- Acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 : 4,38 g (0,02 mole)  
acrylique
- Nickel de Raney : 0,1 g

Dissoudre l'acide dans 200 cm<sup>3</sup> d'un mélange à parties égales d'éthanol à 95° et d'eau légèrement alcalinisée. Ajouter environ 0,1 g de Nickel de Raney et agiter sous atmosphère d'hydrogène, à température ordinaire et pression atmosphérique.

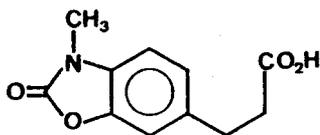
Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, filtrer le milieu réactionnel.

Concentrer aux deux-tiers le filtrat au bain-marie sous vide et acidifier la solution résiduelle jusqu'à pH ≈ 1 par de l'acide chlorhydrique concentré.

Essorer le précipité obtenu, le sécher.

- Solvant de recristallisation : eau
- Rendement : 86 %
- Point de fusion : 159°C

3. Acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 propionique (18)



*Mode opératoire*

- Acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 : 4,38 g (0,02 mole)  
acrylique
- Nickel de Raney : 0,1 g

Dissoudre l'acide dans 200 cm<sup>3</sup> d'un mélange à parties égales d'éthanol à 95° et d'eau légèrement alcalinisée. Ajouter environ 0,1 g de Nickel de Raney et agiter sous atmosphère d'hydrogène, à température ordinaire et pression atmosphérique.

Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, filtrer le milieu réactionnel.

Concentrer aux deux-tiers le filtrat au bain-marie sous vide et acidifier la solution résiduelle jusqu'à pH  $\approx$  1 par de l'acide chlorhydrique concentré.

Essorer le précipité obtenu, le sécher.

- Solvant de recristallisation : eau
- Rendement : 86 %
- Point de fusion : 159°C

## © INDANONES

### I - INDANONES ISSUES DE LA CYCLISATION DES CHALCONES

#### *Mode opératoire général*

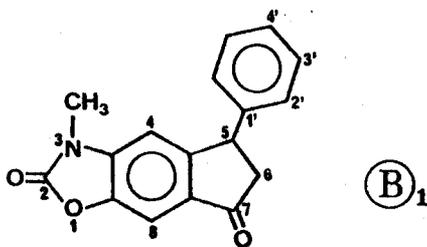
Mélanger la chalcone et l'acide polyphosphorique.

Chauffer à la température indiquée pendant le temps prescrit.

Après refroidissement, verser le milieu réactionnel dans 5 à 10 fois son volume d'eau glacée.

Essorer le précipité, laver à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat. Sécher et recristalliser.

1. Dihydro-2,3 dioxo-2,7 méthyl-3 phényl-5 cyclopenta (f) benzoxazole  
OU  
Méthyl-3 phényl-5 indano (5,6-d) oxazoline dione-2,7  
(INDANONE B<sub>1</sub>)



### Mode opératoire

- Cinnamoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 1 g (0,0036 mole)
- Acide polyphosphorique : 15 g

Chauffer à 125°C pendant 20 minutes.

- Solvant de recristallisation : éthanol à 95°

- Rendement : 55 %

- Point de fusion : 161°C

- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé	73,07	4,65	5,01
Trouvé	72,99	4,75	4,96

- Poids moléculaire : 279,19 pour C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'infra-rouge

1780  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (O-CO-N)

1680  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (cétonique)

1605  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $\text{CDCl}_3$ )

2,71 ppm partie A du système ABX, 1 H ( $\text{H}_6$  trans),

$|J_{\text{gem.}}| = 19,0$   $J_{\text{vic.}} = 3,7$

3,26 ppm partie B du système ABX, 1 H ( $\text{H}_6$  cis),  $J_{\text{vic.}} = 7,9$

3,35 ppm singulet, 3 H (N- $\text{CH}_3$ )

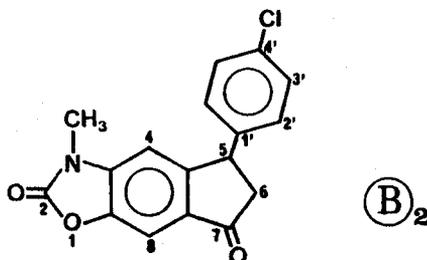
4,58 ppm partie X du système ABX, 1 H ( $\text{H}_5$ )

6,76 ppm singulet, 1 H ( $\text{H}_4$ )

7,06 à 7,60 ppm multiplet, 5 H (phényle)

7,54 ppm singulet, 1 H ( $\text{H}_8$ )

2. Dihydro-2,3 dioxo-2,7 méthyl-3 (p.chlorophényl)-5  
cyclopenta (f) benzoxazole  
ou  
Méthyl-3 (p.chlorophényl)-5 indano (5,6-d) oxazoline dione-2,7  
(INDANONE B<sub>2</sub>)



### Mode opératoire

- (p.chlorocinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 1 g (0,0032 mole)
- Acide polyphosphorique : 15 g

Chauffer à 125°C pendant 35 minutes.

- Solvant de recristallisation : éthanol à 95°

- Rendement : 67 %

- Point de fusion : 190°C

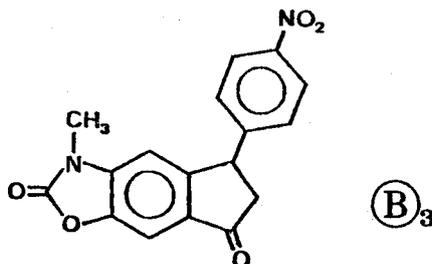
- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	O %	Cl %
Calculé	65,08	3,85	4,46	15,30	11,30
Trouvé	65,05	3,93	4,45	15,36	11,29

- Poids moléculaire : 313,74 pour C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>Cl



3. Dihydro-2,3 dioxo-2,7 méthyl-3 (p.nitrophényl)-5  
cyclopenta (f) benzoxazole  
OU  
Méthyl-3 (p.nitrophényl)-5 indano (5,6-d) oxazoline dione-2,7  
(INDANONE B<sub>3</sub>)



### Mode opératoire

- (p.Nitrocinnamoyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 1 g (0,0031 mole)
- Acide polyphosphorique : 15 g

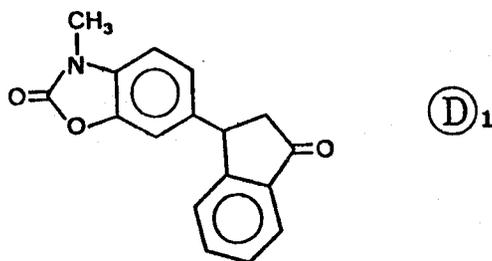
Chauffer à 145-150°C pendant 30 minutes.

- Solvant de recristallisation : éthanol absolu
- Rendement : 70 %
- Point de fusion : 236°C
- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	O %
Calculé	62,96	3,72	8,63	24,64
Trouvé	63,03	3,50	8,47	24,50
- Poids moléculaire : 324,29 pour C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

♦ Les caractéristiques spectrales sont, en tous points, identiques à celles décrites pour l'indanone issue de l'action de l'acide p.nitrocinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone en milieu de P.P.A.

4. (Oxo-3' indanyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone  
OU  
(Méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 indanone-1  
(INDANONE D<sub>1</sub>)



#### Mode opératoire

- (Oxo-3' phényl-3' propen-1' yl)-6 : 1 g (0,0036 mole)  
méthyl-3 benzoxazolinone
- Acide polyphosphorique : 15 g

Chauffer à 160-165°C pendant 30 minutes.

- Solvant de recristallisation : éthanol absolu
- Rendement : 70 %
- Point de fusion : 183°C

♦ Les caractéristiques spectrales sont, en tous points, identiques à celles décrites pour l'indanone issue de l'action de l'acide cinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone en milieu de P.P.A.

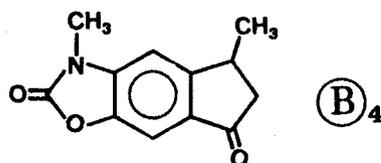
\*  
\* \*

## II - INDANONE ISSUE DE LA CYCLISATION DE LA CROTONOYL-6 METHYL-3 BENZOAZOLINONE

*Dihydro-2,3 diméthyl-3,5 dioxo-2,7 cyclopenta (f) benzoxazole*  
OU

*Diméthyl-3,5 indano (5,6-d) oxazoline dione-2,7*

(INDANONE B<sub>4</sub>)



### *Mode opératoire*

- Crotonoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 1 g (0,0046 mole)
- Acide polyphosphorique : 15 g

Dissoudre la crotonoyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone dans l'acide polyphosphorique.

Chauffer à 125°C pendant 25 minutes.

Après refroidissement, verser le milieu réactionnel dans 5 à 10 fois son volume d'eau glacée.

Essorer le précipité, laver à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat. Sécher.

- Solvant de recristallisation : éthanol à 95°
- Rendement : 58 %
- Point de fusion : 190°C

♦ Les caractéristiques spectrales sont, en tous points, identiques à celles décrites pour l'indanone issue de l'action de l'acide crotonique sur la méthyl-3 benzoxazolinone en milieu de P.P.A.

\*  
\* \*



### III - INDANONES ISSUES DE LA CYCLISATION DES ACIDES (BENZOXAZOLINON-6 YL)-3 PROPIONIQUES

#### A. INDANONES OBTENUES A PARTIR DE

#### L'ACIDE (METHYL-3 BENZOXAZOLINON-6 YL)-3 PHENYL-3 PROPIONIQUE

##### a) Mode opératoire

- Acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 : 1 g (0,0033 mole)  
phényl-3 propionique
- Acide polyphosphorique : 15 g

Introduire l'acide polyphosphorique dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup>  
à fond rond muni d'un agitateur mécanique.

Ajouter l'acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 phényl-3  
propionique.

Chauffer au bain d'huile jusqu'à la température de 130°C et  
laisser sous agitation durant 30 minutes.

Verser le milieu réactionnel dans 5 à 10 fois son volume  
d'eau glacée.

Essorer le précipité, laver avec une solution aqueuse à 5 % de carbonate de sodium, puis à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat.

Sécher et recristalliser plusieurs fois dans le mélange éthanol à 95°/eau (1/1).

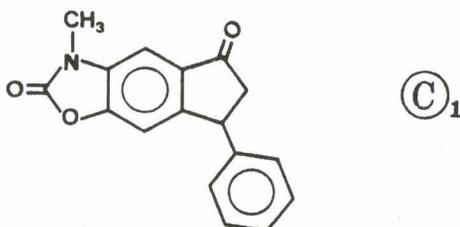
Rendement global : 93 %.

### b) Résultats

Les proportions en indanones sont sensiblement les mêmes que celles rapportées à la page 40. Nous ne pouvons toutefois donner les pourcentages exacts en raison des pertes lors de la délicate séparation des deux composés.

### c) Description des produits obtenus

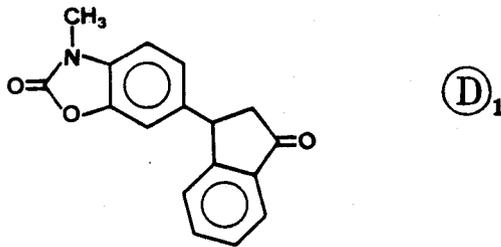
1. Dihydro-2,3 dioxo-2,5 méthyl-3 phényl-7 cyclopenta (f) benzoxazole  
OU  
Méthyl-3 phényl-7 indano (5,6-d) oxazoline dione-2,5  
(INDANONE C<sub>1</sub>)



- Point de fusion : 228°C

♦ Les caractéristiques spectrales sont, en tous points, identiques à celles décrites pour l'indanone C<sub>1</sub> issue de l'action de l'acide cinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone en milieu de P.P.A.

2. (Oxo-3' indanyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone  
OU  
(Méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 indanone-1  
(INDANONE D<sub>1</sub>)



- Point de fusion : 183°C

♦ Les caractéristiques spectrales sont, en tous points, identiques à celles décrites pour l'indanone D<sub>1</sub> issue de l'action de l'acide cinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone en milieu de P.P.A.

B. INDANONE OBTENUE A PARTIR DE

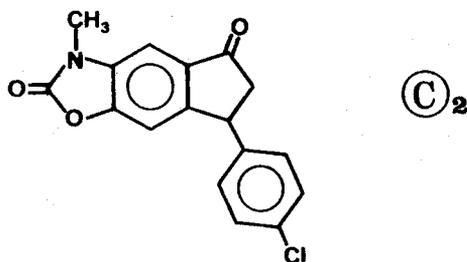
L'ACIDE (METHYL-3 BENZOXAZOLINON-6 YL)-3 (p.CHLOROPHENYL)-3 PROPIONIQUE

Dihydro-2,3 dioxo-2,5 méthyl-3 (p.chlorophényl)-7 cyclopenta (f) benzoxazole

OU

Méthyl-3 (p.chlorophényl)-7 indano (5,6-d) oxazoline dione-2,5

(INDANONE C<sub>2</sub>)



Mode opératoire

- Acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 : 1 g (0,003 mole)  
(p.chlorophényl)-3 propionique
- Acide polyphosphorique : 15 g

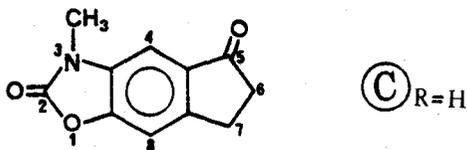
Le mode opératoire est identique au précédent. Chauffer à 130°C pendant 30 minutes.

- Solvant de recristallisation : éthanol absolu
- Rendement : 88 %
- Point de fusion : 206°C

♦ Les caractéristiques spectrales sont, en tous points, identiques à celles décrites pour l'indanone issue de l'action de l'acide p.chlorocinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone en milieu de P.P.A.

C. INDANONE OBTENUE A PARTIR DE  
L'ACIDE (METHYL-3 BENZOAZOLINON-6 YL)-3 PROPIONIQUE

Dihydro-2,3 dioxo-2,5 méthyl-3 cyclopenta (f) benzoxazole  
OU  
Méthyl-3 indano (5,6-d) oxazoline dione-2,5  
(INDANONE  $C_{R=H}$ )



Mode opératoire

- Acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 : 1 g (0,0054 mole)  
propionique
- Acide polyphosphorique : 15 g

Le mode opératoire est identique au précédent.

Chauffer à 125-130°C. Agiter 20 minutes à cette température après début de brunissement du milieu réactionnel.

- Solvant de recristallisation : éthanol absolu
- Rendement : 88 %
- Point de fusion : 202°C
- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	O %
Calculé	65,02	4,46	6,89	23,62
Trouvé	64,96	4,47	6,94	23,59
- Poids moléculaire : 203,20 pour  $C_{11}H_9NO_3$

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'Infra-rouge

1775  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (O-CO-N)

1690  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (cétonique)

1605  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $\text{CDCl}_3$ )

2,66 à 2,82 ppm multiplet, 2 H ( $\text{H}_6$ )

3,12 à 3,27 ppm multiplet, 2 H ( $\text{H}_7$ )

3,44 ppm singulet, 3 H ( $\text{N-CH}_3$ )

7,27 ppm singulet, 1 H ( $\text{H}_4$ )

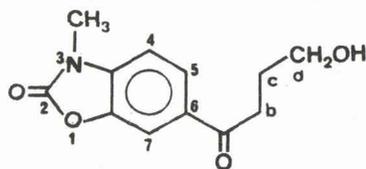
7,31 ppm singulet, 1 H ( $\text{H}_8$ )



## ANNEXE

*Nous rapportons ici les premiers résultats des recherches que nous avons entreprises à la suite du travail précédent. Il s'agit de produits originaux que nous avons utilisés comme matières premières pour la synthèse de composés à visée médicamenteuse. Les études chimiques et pharmacologiques de ces composés actuellement en cours de réalisation, ne peuvent être rapportées dans le présent Mémoire.*

(Hydroxy-4 butyryl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone



Ce composé est obtenu par action de la  $\gamma$ -butyrolactone ou de l'acide chloro-4 butyrique sur la méthyl-3 benzoxazolinone.

### 1. Obtention à partir de la $\gamma$ -butyrolactone

- Méthyl-3 benzoxazolinone : 74,5 g (0,5 mole)
- $\gamma$ -Butyrolactone : 43,05 g (0,5 mole)
- Acide polyphosphorique : 850 g

Dissoudre la méthyl-3 benzoxazolinone dans l'acide polyphosphorique chauffé à 165-168°C.

Ajouter la  $\gamma$ -butyrolactone. Agiter pendant 45 minutes.

Verser le milieu réactionnel dans 2 litres d'eau contenant de la glace.

Essorer le précipité, laver à l'eau jusqu'à neutralité du filtrat. Sécher. Soumettre le filtrat à deux extractions par le chloroforme.

Sécher la solution chloroformique sur chlorure de calcium, filtrer et évaporer.

Recristalliser le résidu d'évaporation du chloroforme joint au précipité précédent, dans un mélange éthanol à 95°/eau (1/1).

- Rendement : 87 %
- Point de fusion : 132°C

## 2. Obtention à partir de l'acide chloro-4 butyrique

- Méthyl-3 benzoxazolinone : 75,5 g (0,5 mole)
- Acide chloro-4 butyrique : 61,28 g (0,5 mole)
- Acide polyphosphorique : 850 g

Même protocole expérimental que le précédent.

Chauffer à 110°C pendant 3 heures.

- Solvant de recristallisation : éthanol à 95°/eau (1/1)
- Rendement : 61 %
- Point de fusion : 132°C
- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	O %
Calculé	61,27	5,57	5,95	27,21
Trouvé	61,03	5,62	6,02	27,26
- Poids moléculaire : 235,24 pour  $C_{12}H_{13}NO_4$

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'Infra-rouge

3500 à 3200  $\text{cm}^{-1}$  : large bande OH

2940  $\text{cm}^{-1}$  }  
2860  $\text{cm}^{-1}$  } :  $\nu_{\text{CH}_2}$

1755  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (O-CO-N)

1670  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (cétonique)

1605  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $\text{CDCl}_3$ )

2,06 ppm multiplet, 2 H ( $\text{H}_\text{C}$ )

2,27 ppm singulet, 1 H ( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ )

3,15 ppm triplet, 2 H ( $\text{H}_\text{D}$ ),  $J=6,7$

3,42 ppm singulet, 3 H ( $\text{N}-\text{CH}_3$ )

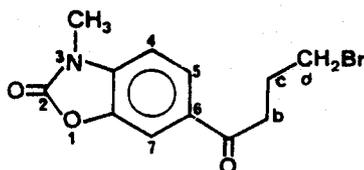
3,64 ppm triplet, 2 H ( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ),  $J=6,7$

7,16 ppm doublet, 1 H ( $\text{H}_4$ ),  $J_{\text{ortho}}=8,2$

8,06 ppm signal à allure singulet, 1 H ( $\text{H}_7$ )

8,12 ppm doublet de doublets, 1 H ( $\text{H}_5$ ),  $|J_{\text{méta}}|=1,7$

(Bromo-4 butyryl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone (19)



- (Hydroxy-4 butyryl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 23,52 g (0,1 mole)
- Acide bromhydrique sec : 12,14 g (0,15 mole)
- Benzène : 1000 cm<sup>3</sup>

Dissoudre l'(hydroxy-4 butyryl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone dans le benzène. Tout en assurant une agitation modérée, faire barboter l'acide bromhydrique dans la solution.

Le dérivé bromé attendu précipite rapidement dans le milieu réactionnel.

Poursuivre l'agitation pendant 30 minutes.

Essorer le précipité, laver au benzène.

Sécher le filtrat sur chlorure de calcium. Filtrer.

Le filtrat ainsi séché servira à la recristallisation du dérivé bromé.

- Rendement : 97 %

- Point de fusion : 175°C

- Analyse élémentaire :	C %	H %	N %	Br %
Calculé	48,34	4,06	4,70	26,80
Trouvé	48,40	3,98	4,70	26,61

- Poids moléculaire : 298,14 pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>Br

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'Infra-rouge

1760  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (O-CO-N)

1670  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (cétonique)

1600  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $\text{CDCl}_3$ )

2,36 ppm multiplet, 2 H ( $\text{H}_c$ )

3,12 ppm triplet, 2 H ( $\text{H}_b$ ),  $J=6,0$

3,47 ppm singulet, 3 H (N- $\text{CH}_3$ )

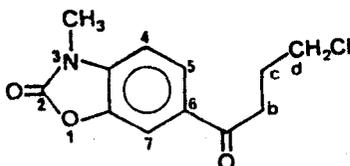
3,60 ppm triplet, 2 H ( $\text{H}_d$ ),  $J=6,0$

7,06 ppm doublet, 1 H ( $\text{H}_4$ ),  $J_{\text{ortho}}=7,5$

7,86 ppm signal à allure singulet, 1 H ( $\text{H}_7$ )

7,95 ppm doublet de doublets, 1 H ( $\text{H}_5$ ),  $|J_{\text{méta}}|=1,8$

(Chloro-4 butyryl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone



- (Hydroxy-4 butyryl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone : 23,52 g (0,1 mole)
- Chlorure de thionyle : 11,90 g (0,1 mole)
- Chloroforme anhydre : 250 cm<sup>3</sup>

A la suspension d' (hydroxy-4 butyryl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone dans le chloroforme, ajouter goutte à goutte et sous agitation le chlorure de thionyle en solution dans environ 50 cm<sup>3</sup> de chloroforme également anhydre.

Poursuivre l'agitation pendant 30 minutes.

Filter, évaporer le chloroforme.

Recristalliser dans l'éthanol absolu.

- Rendement : 99,7 %
- Point de fusion : 153°C
- Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	O %	Cl %
Calculé	56,81	4,77	5,52	18,92	13,97
Trouvé	56,71	4,73	5,53	18,82	13,77
- Poids moléculaire : 253,69 pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>Cl

♦ PRINCIPALES CARACTERISTIQUES SPECTRALES

Spectrométrie dans l'Infra-rouge

1765  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (O-CO-N)

1665  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  (cétonique)

1600  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  (aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (Solvant :  $\text{CDCl}_3$ )

2,25 ppm multiplet, 2 H ( $\text{H}_\text{C}$ )

3,20 ppm triplet, 2 H ( $\text{H}_\text{B}$ )

3,47 ppm singulet, 3 H ( $\text{N-CH}_3$ )

3,71 ppm triplet, 2 H ( $\text{H}_\text{D}$ ),  $J=6,7$

7,06 ppm doublet, 1 H ( $\text{H}_4$ ),  $J_{\text{ortho}}=8,2$

7,85 ppm signal à allure singulet, 1 H ( $\text{H}_7$ )

7,95 ppm doublet de doublets, 1 H ( $\text{H}_5$ ),  $|J_{\text{méta}}|=1,8$



## **CONCLUSION**

L'action des acides  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques sur la méthyl-3 benzoxazolinone dans le P.P.A. se présente sous plusieurs aspects (Tableau XVI).

L'un est général, et ne dépend pas de la structure de l'acide mis en oeuvre. Il s'agit de la réaction d'acylation conduisant à la formation de cétones  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques (A). Dans cette réaction, les acides  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques présentent le comportement général des acides carboxyliques.

Les autres aspects sont particuliers et concernent :

a) L'évolution des cétones  $\alpha$ - $\beta$  éthyléniques : elles peuvent évoluer, au sein du milieu réactionnel en se cyclisant en indanones (B). C'est le cas des acides crotonique et nitro-4 cinnamique. Cette cyclisation n'est pas constatée dans le cas des acides cinnamique et chloro-4 cinnamique. Ceci est d'autant plus étonnant qu'isolées et replacées dans les conditions de la réaction d'acylation, les chalcones correspondantes conduisent aux indanones de type (B) avec de bons rendements.

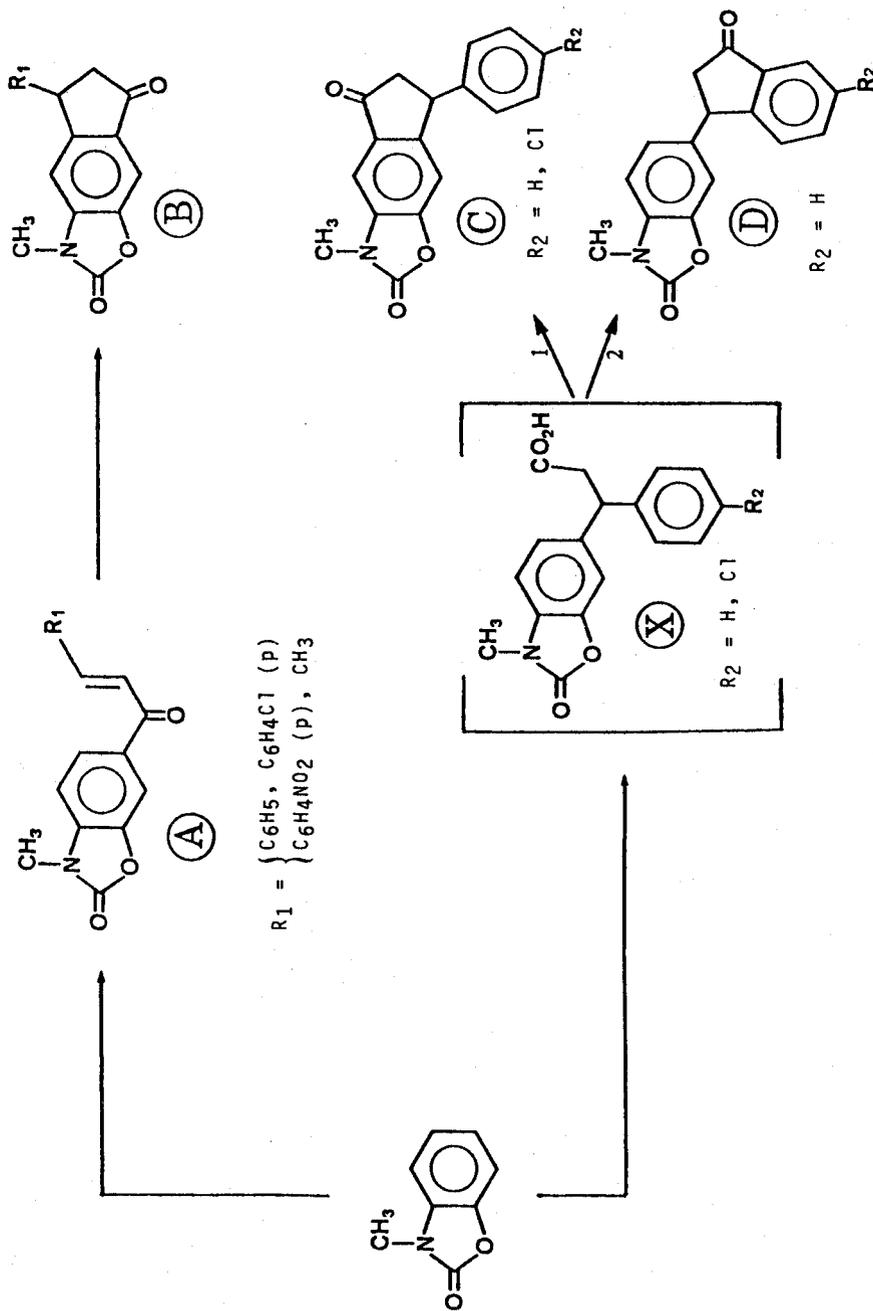


Tableau XVI



b) Le comportement des acides cinnamique et chloro-4 cinnamique : ces deux composés réagiraient, en effet, concurremment comme agents d'acylation et d'alkylation. La formation d'indanones de type C et D s'explique bien par l'intermédiaire hypothétique d'acides benzoxazolinonyl-aryl propioniques (20), qui n'ont cependant pas été isolés du milieu réactionnel. Cependant, ces composés ont été préparés d'une autre manière et, replacés dans les conditions de la réaction d'acylation, ils se transforment effectivement en indanones C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> et D<sub>1</sub>.



## **BIBLIOGRAPHIE**

- (1) P. RENARD, D. LESIEUR, Ch. LESPAGNOL, M. CAZIN, C. BRUNET,  
J.C. CAZIN  
Acyl-6 benzoxazolinones et acides (acyl-6 oxo-2 benzoxazoli-  
nyl-3) alcanoliques.  
*Eur. J. Med. Chem. Chimica Therapeutica*, September-October 1980,  
15, n°5, p. 453
- (2) ALIEV, N.A. ; ASKAROV, M.A. ; SHAKIROVA, E.N. ; GAFUROVA, L.N. ;  
MUKMINOV, A. ; ARIPOV, Kh.N. ;  
Preparation of 3-benzoxazolonyl- $\beta$  propionitriles.  
*Uzb. Khim. Zh.* 1979, 6, p. 51
- (3) Ch. LESPAGNOL  
Structure des benzoxazolones.  
*Bull. Soc. Pharm.*, 1955, n° 1, p. 71
- (4) R. JACOBY  
*J. Prakt. Chem.*, 1888, 37, p. 39
- (5) Ch. LESPAGNOL, D. BAR, A. MARCINCAL-LEFEBVRE, P. MARCINCAL,  
L. MASSE, N. GAROT  
Alkylation de la benzoxazolinone sur le noyau benzénique.  
*Bull. Soc. Chim.* 1971, 2, p. 552
- (6) J.D. BOWER, F.F. STEPHENS  
The action of hydrazine on benzoxazolones.  
*J. Chem. Soc.*, 1951, p. 326
- (7) J.P. BONTE  
Benzoxazolinones acylées sur la noyau aromatique.  
Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie. Lille, 1973  
J.P. BONTE, D. LESIEUR, Ch. LESPAGNOL  
Acyl-6 benzoxazolinones (1<sup>er</sup> Mémoire).  
*Eur. J. Med. Chem. Chimica Therapeutica*. September-October 1974,  
9, n° 5, p. 491

- (8) E. SOLCANIOVA et S. TOMA  
*Org. Magn. Reson.*, 1980, 14, p. 138
- (9) W. KEMP et J. SPANSWICK  
*J. Chem. Soc. - Perkin I.*, 1972, p. 151
- (10) A. GAUDEMAR  
*Stereochemistry*, Georg Thieme Publishers,  
Stuttgart, 1977, Vol. 1, P. 90
- (11) D. F. EWING  
*Org. Magn. Reson.*, 1979, 12, p. 499
- (12) E. SOLCANIOVA, S. TOMA et S. GRONOWITZ  
*Org. Magn. Reson.*, 1976, 8, p. 439
- (13) H.M. MAURER et J. BAIGOU  
*Org. Magn. Reson.*, 1980, 13, p. 431
- (14) E. BREITMAUER et W. VOELTER  
*<sup>13</sup>C N.M.R. Spectroscopy*, Verlag Chemie, New-York, 1978, p. 205
- (15) F.W. WEHRLI et T. WIRTHLIN  
*Interpretation of Carbon <sup>13</sup> N.M.R. Spectra*, Heyden,  
London, 1976, p. 45
- (16) J. LLINARES, J.P. GALY, R. FAURE, E.J. VINCENT et J. ELGUERO  
*Can. J. Chem.*, 1979, 57, p. 937
- (17) A. GUY, J.P. GUETTE, G. LANG  
*Utilization of Polyphosphoric acid in the presence of a  
co-solvent.*  
*Synthesis*, 1980, p. 222
- (18) P. RENARD, D. LESIEUR, Ch. LESPAGNOL, A. SERIO, E. VALLEE,  
J. NAVARRO, M. BRUNAUD  
*Produits de transformation de la formyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone.*  
*Bull. Soc. Pharm. Lille*, 1979, n° 2-3, p. 125
- (19) HOUBEN-WEYL  
*Methoden der Organischen Chemie*  
Tome V/4, p. 385

(20) JAYSUKHLAL R. MERCHANT, MEERA S. KAMATH, SUNEEL Y. DIKE  
Synthesis of some indan-1 ones.  
*J. Chem. Soc.*, 1977, *Perkin I.*, 19, p. 2089

J.M. ALLEN, K.M. JOHNSTON, J.F. JONES, R.G. SHOTTER  
Polyphosphoric acid-catalysed reactions of crotonophenones and  
chalcones.  
*Tetrahedron.*, 1977, 33, n° 16, p. 2083

R.G. SHOTTER, K.M. JOHNSTON, J.F. JONES  
Reactions of unsaturated acid halides - IV  
Competitive Friedel-Crafts acylations and alkylations of mono-  
halogenobenzenes by the bifunctional cinnamoyl chloride.  
*Tetrahedron.*, 1978, 34, n° 6, p. 741

T. FREJD, O. KARLSSON  
Cyclisations with methacrylic acid in PPA. on the synthesis of  
cyclopenta(b)thiophenones.  
*Tetrahedron.*, 1979, 35, p. 2155



# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
PARTIE THEORIQUE .....	5
Etude Chimique .....	6
1. Action de l'acide cinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone ..	8
2. Action de l'acide chloro-4 cinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone .....	13
3. Action de l'acide nitro-4 cinnamique sur la méthyl-3 benzoxazolinone .....	16
4. Action des acides hydroxy-4 et méthoxy-4 cinnamiques sur la méthyl-3 benzoxazolinone .....	18
5. Action de l'acide crotonique sur la méthyl-3 benzoxazolinone ..	19
Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire .....	21
R.M.N. <sup>1</sup> H .....	21
R.M.N. <sup>13</sup> C .....	28
PARTIE EXPERIMENTALE .....	34
Acylation de la méthyl-3 benzoxazolinone par des acides $\alpha$ - $\beta$ éthyléniques .....	35
Remarques Générales .....	36
MATIERE PREMIERE .....	38

I -	ACTION DE L'ACIDE CINNAMIQUE SUR LA METHYL-3 BENZOXAZOLINONE ..	39
	A. Mode opératoire général .....	39
	B. Résultats .....	40
	C. Description des produits obtenus .....	41
II -	ACTION DE L'ACIDE p.CHLOROCINNAMIQUE SUR LA METHYL-3 BENZOXAZOLINONE .....	45
	A. Mode opératoire général .....	45
	B. Résultats .....	46
	C. Description des produits obtenus .....	46
III -	ACTION DE L'ACIDE p.NITROCINNAMIQUE SUR LA METHYL-3 BENZOXAZOLINONE .....	49
	A. Mode opératoire général .....	49
	B. Résultats .....	50
	C. Description des produits obtenus .....	50
IV -	ACTION DE L'ACIDE CROTONIQUE SUR LA METHYL-3 BENZOXAZOLINONE ..	53
	A. Mode opératoire .....	53
	B. Résultats .....	54
	C. Description des produits obtenus .....	54
REMARQUE -	<i>Action des acides p.hydroxy et p.méthoxy cinnamiques sur la méthyl-3 benzoxazolinone .....</i>	57

	Préparation des produits de référence par synthèses univoques .....	58
A.	CETONES $\alpha$ - $\beta$ ETHYLENIQUES .....	59
I -	CHALCONES DERIVEES DE L'ACETYL-6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE .....	59
	MATIERE PREMIERE .....	60
	CHALCONES .....	61
II -	CHALCONE DERIVEE DE LA FORMYL-6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE .....	70
	MATIERES PREMIERES .....	70
	CHALCONE .....	74
III -	CROTONOYL-6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE .....	78

B. ACIDES (BENZOXAZOLINON-6 YL)-3 PROPIONIQUES .....	85
C. INDANONES .....	91
I - INDANONES ISSUES DE LA CYCLISATION DES CHALCONES .....	91
II - INDANONE ISSUE DE LA CYCLISATION DE LA CROTONOYL-6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE .....	98
III - INDANONES ISSUES DE LA CYCLISATION DES ACIDES (BENZOXAZOLINON-6 YL)-3 PROPIONIQUES .....	100
A. Indanones obtenues à partir de l'acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 phényl-3 propionique .....	100
B. Indanone obtenue à partir de l'acide (méthyl)-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 (p.chlorophényl)-3 propionique .....	103
C. Indanone obtenue à partir de l'acide (méthyl-3 benzoxazolinon-6 yl)-3 propionique .....	104
ANNEXE .....	106
(Hydroxy-4 butyryl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone .....	107
(Bromo-4 butyryl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone .....	110
(Chloro-4 butyryl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone .....	112
CONCLUSION .....	114
BIBLIOGRAPHIE .....	118
TABLE DES MATIERES .....	122

