الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique
المدرسة الوطنية العليا للتكنولوجيات المتقدمة
Ecole Nationale Supérieure des Technologies Avancées

Département du second cycle

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme

Master

Filière **: Génie des Procédés**

Spécialité : **Procédés Organiques**

Thème

Etude de la réactivité des oxazolones et leur application dans l'industrie pharmaceutique

Réalisé par :

GUEMMANE Hadil

Soutenu le 25/ 06 /2024

Devant le jury composé de :

Mme.SIZIANI Dhaouya	MCB	ENSTA	Présidente
Mme.ABDI Yamina	MCA	ENSTA	Examinatrice
Mme.KESRAOUI Nassima	MAA	CRAPC	Encadrante
Mme.OUARKOUB Samia	MAA	ENSTA	Co-encadrante

Année universitaire 2023 –2024


بسم الله الرحمن الرحيم

Dédicaces

Je dédie ce travail à mes très chers parents, dont je ne saurais comment leur exprimer mes remerciements pour m'avoir aimé, aidé, protégé et soutenu durant toutes les années de mes études.

Je dédie aussi ce travail à tous ceux qui m'aiment et que j'aime autant, mon frère Abdessabour, qui m'a toujours soutenu et qui était présent à mes côtés aux moments difficiles, ainsi qu'à tous mes amis qui m'ont aidé de près ou de loin.

Hadil

Remerciements

Avant toute personne, je tiens à remercier ALLAH le tout puissant et miséricordieux, qui m 'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Mes remerciements vont également aux membres du jury Mme D. SIZLAN d 'avoir accepté de présider ce travail, au jury de ce mémoire, à Mme Y. ABDI pour l 'intérêt qu 'ils ont porté à ma recherche et pour toutes leurs propositions dont je me servirai pour enrichir ce travail.

Également, tous mes remerciements à Madame KESRAOUI Nassima d 'avoir été mon encadrante pour la réalisation de ce travail scientifique. Je la remercie pour sa disponibilité, ses conseils et sa patience.

Je remercie Madame S. OUARKOUB, ma co-promotrice, qui a accepté de me diriger pour la réalisation de ce travail.

Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

ملخص

تلعب مركبات الأوكسازولون، وهي مركبات حلقية غير متجانسة أساسية في الكيمياء العضوية والصيدلانية، دورًا حاسمًا بسبب تفاعليتها الكيميائية ومرونتها التركيبية وتطبيقاتها البيولوجية العديدة. إن قدرتها على المشاركة في تفاعلات كيميائية مختلفة والتفاعل مع أهداف بيولوجية محددة تجعلها ذات قيمة لتصميم عقاقير جديدة. تعد الأبحاث الجارية حول تخليق الأوكسازولونات وتفاعليتها ونشاطها البيولوجي بالكشف عن تطبيقات جديدة وتطوير علاجات مبتكرة لمجموعة متنوعة من الأمراض. سيركز هذا العمل على دراسة تفاعلية الأوكسازولونات وتطبيقاتها في صناعة الأدوية، مع تسليط الضوء على أهميتها وتطبيقاتها المتنوعة.

Résumé

Les oxazolones, des composés hétérocycliques essentiels en chimie organique et pharmaceutique, jouent un rôle crucial en raison de leur réactivité chimique, leur flexibilité synthétique et leurs nombreuses applications biologiques. Leur capacité à participer à diverses réactions chimiques et à interagir avec des cibles biologiques spécifiques les rend précieux pour la conception de nouveaux médicaments. Les recherches continues sur la synthèse, la réactivité et l'activité biologique des oxazolones promettent de découvrir de nouvelles applications et de développer des thérapies innovantes pour diverses maladies. Ce travail se concentrera sur l'étude de la réactivité des oxazolones et leur application dans l'industrie pharmaceutique, mettant en lumière leur importance et leurs diverses applications.

Abstract

Oxazolones are crucial heterocyclic compounds in the field of organic and pharmaceutical chemistry owing to their chemical reactivity, synthetic flexibility, and wide range of biological applications. Their ability to engage in diverse chemical reactions and interact with specific biological targets make them invaluable for the design of novel drugs. The ongoing research on the reactivity and biological activity of oxazolones holds the potential to reveal new applications and foster the development of innovative therapies for various diseases. This study aims to explore the reactivity of oxazolones and their application in the pharmaceutical industry, thereby highlighting their significance and diverse range of applications.

Table des matières

Dédicaces.....ii

Remerciements.....iii

ملخص.....iv

Table des matières.....v

Liste des figures.....vii

Introduction Générale.....1

Chapitre 1.....2

1.1 Oxazolone.....2

1.2 Synthèse des oxazolones.....3

1.2.1 Synthèse Erlenmeyer.....3

1.2.2 Synthèse de Bergmann.....3

1.3 Blocs de construction.....4

1.4 Activités biologiques.....5

1.4.1 Activité antimicrobienne.....5

1.4.2 Activité anticancéreuse.....6

1.4.3 Activité antioxydante.....7

1.4.4 Activité anti-inflammatoire.....7

1.5 Réactivité chimique de l'oxazolone.....8

1.5.1 Hydrolyse de l'oxazolone.....9

1.5.2 Réactions thermiques et photochimiques.....10

1.5.3 Réactions d'alkylation.....10

1.5.4 Réactions de Dakin-West.....11

.....11

1.5.5 Hydrazinolyse.....11

1.5.6 Aminolyse 12
1.5.7 Action avec les acides aminés 13
1.5.8 Thiolyse 14
1.5.9 L'action du chlorhydrate d'hydroxylamine 14
1.5.10 Hydrolyse et alcoolyse 15
1.5.11 Conversion en d'autres composés hétérocycliques 16
1.5.11.1 Thiazolones 16
1.5.11.2 Pyrazolones 16
1.5.11.3 Tetrazoles 17
1.5.11.4 Imidazolones 18
Conclusion 19
Bibliographie 20

Liste des figures

Figure 1-1- Isomères de l'oxazolone 2
Figure 1-2-Synthese de l'oxazolone d'Erlenmeyer 3
Figure 1-3- Synthèse de la 2-méthyl-4-benzylidène-5(4)-oxazolone.....3
Figure 1-4-Synthèse d'oxazolidinones fonctionnalisées.....4
Figure 1-5-Quelque Dérivés ayant une activité biologique.....5
Figure 1-6- Composes antimicrobienne 6
Figure 1-7- composé qui inhibe l'activité anticancéreuse 6
Figure 1-8- Activité antioxydante des oxazolones 7
Figure 1-9- activité anti-inflammatoire pour les oxazolones 7
Figure 1-10-Sites réactifs des oxazolones. 8
Figure 1-11- L'hydrolyse de l'azlactone donne des acides α-acylaminoacryliques.....9
Figure 1-12- Hydrolyse de l'oxazolone avec une amine et un acide aminé ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Figure 1-13-Pyrolyse diphénylique flash sous vide de 5(4H)-oxazolones pour obtenir de l'acylamine 10
Figure 1-14-Réactions d'alkylation de l'oxazolone saturée dans des solvants aprotiques.....10
Figure 1-15-Conversion des α-aminoacides en α-acylamino-cétones.....11
Figure 1-16-Hydrazinolyse de la 4- benzylidène-2-styryl-5(4)-oxazolone.....11
Figure 1-17-Préparation d'hydrazides cycliques par hydrazinolyse de l'oxazolone.....12
Figure 1-18-Aminolyse d'oxazolone. 12
Figure 1-19-Préparation d'amides par aminolyse de l'oxazolone.....13
Figure 1-20-Action anhydride acide de l'oxazolone avec un acide amine 13
Figure 1-21-Réaction de thiolyse des oxazolones.....14
Figure 1-22-Réaction de l'oxazolone avec le chlorhydrate d'hydroxylamine 14
Figure 1-23-Hydrolyse de l'oxazolone pour obtenir l'acide α-acylamino 15
Figure 1-24-Cétonisation de 2-alcényl-5(4H)-oxazolones pour former l'acide α-acylamino. 15
Figure 1-25-Transformation d'oxazolones insaturées en thiazolones 16
Figure 1-26-Transformation en pyrazolones.....16
Figure 1-27-Transformation en acides tétrazolyl acryliques.....17
Figure 1-28-Transformation d'oxazolone en tétrazoles 1,5-disubstitués.....17
Figure 1-29-Transformation d'oxazolones insaturées en imidazolones 18

Introduction Générale

Les oxazolones représentent une classe significative de composés hétérocycliques ayant suscité l'intérêt des chercheurs en raison de leurs propriétés chimiques distinctes et de leurs multiples applications, particulièrement dans l'industrie pharmaceutique. Ces composés, caractérisés par un anneau à cinq membres contenant des atomes d'oxygène et d'azote, sont renommés pour leur réactivité chimique polyvalente et leurs propriétés biologiques prometteuses.

Le motif oxazolone est essentiel en chimie organique et pharmaceutique, capable de participer à une variété de réactions chimiques. Les oxazolones peuvent être synthétisées par diverses méthodes, et cette polyvalence réactive, combinée à leurs propriétés biologiques, les rend précieuses pour la recherche et le développement.

Dans le domaine pharmaceutique, les oxazolones sont couramment utilisées comme intermédiaires cruciaux dans la synthèse de médicaments, grâce à leur capacité à subir des modifications chimiques aboutissant à des composés bioactifs. Elles ont été identifiées comme agents pharmacophores dans plusieurs classes de médicaments, notamment les anti-inflammatoires, les antimicrobiens et les agents anticancéreux.

La réactivité des oxazolones est déterminante pour la synthèse de molécules complexes. Elles peuvent s'engager dans divers types de réactions chimiques, incluant des réactions de substitution nucléophile, d'addition électrophile et de cycloaddition. Cette réactivité est exploitée pour introduire des modifications structurelles spécifiques dans les composés cibles, permettant ainsi la conception de nouvelles molécules aux propriétés désirées.

Cette mémoire traitera de la réactivité des oxazolones et de leurs applications. Il vise a principalement à préciser la définition des oxazolones et leurs applications dans le domaine pharmaceutique, ainsi que la manière de réagir avec différents substrats.

Chapitre 1

1.1 Oxazolone

Les oxazolones sont une classe de composés hétérocycliques qui appartiennent à la grande famille des oxazoles. Ces molécules sont caractérisées par une structure cyclique comprenant à la fois un atome d'azote et un atome d'oxygène, ce qui en fait un motif structurel fréquent dans de nombreux composés bioactifs.[1] L'oxazolone est un composé hétérocyclique à cinq chaînons, est constitué d'azote et d'oxygène sous forme d'hétéroatomes.[2] Il est présent sous cinq formes isomères différentes.[3]

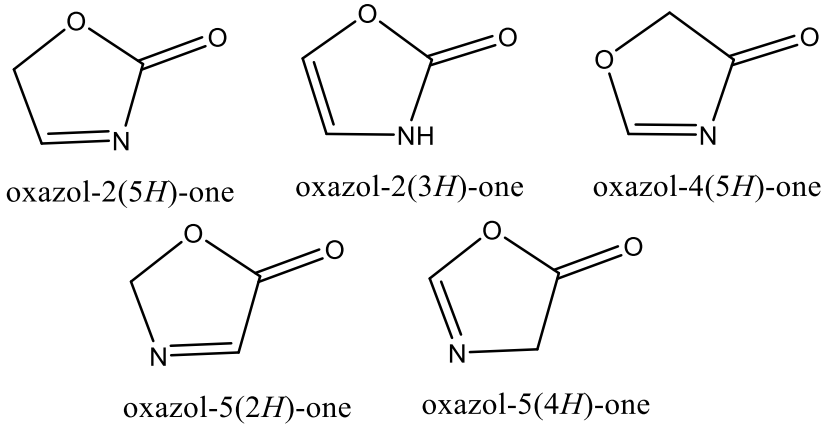


Figure 1-1- Isomères de l'oxazolone

L'oxazolone a été synthétisée par pour la première fois par Plöch en 1883.[4] à partir d'une condensation du benzaldéhyde avec l'acide hippurique en présence d'anhydride acétique. Toutefois, c'est Erlenmeyer qui a formulé la configuration originale précise des oxazolones et les a désignées comme « azalactones » en 1900.[5]

1.2 Synthèse des oxazolones

1.2.1 Synthèse Erlenmeyer

La réaction d'Erlenmeyer, découverte par Friedrich Gustav CarlEmil Erlenmeyer en 1893, est initiée en présence d'anhydride acétique et d'acétate de sodium.[6] Cette réaction permet la condensation entre le benzaldéhyde et la N-acétyl glycine. Après la cyclisation initiale de la N-acétylglycine, la réaction subit une condensation de Perkin, conduisant à la formation des azlactones d'Erlenmeyer.[7]

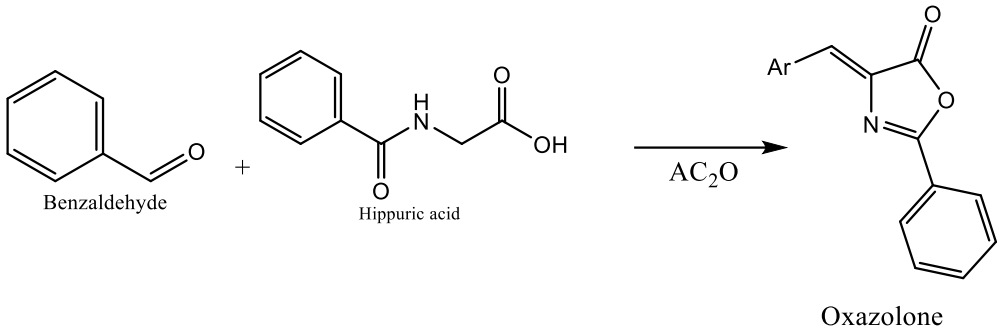


Figure 1-2-Synthese de l'oxazolone d'Erlenmeyer

1.2.2 Synthèse de Bergmann

Dans cette synthèse, les oxazolones peuvent être préparées par l'action deen utilisant l'anhydride acétique pour réagir avec certains acides α--α-haloacyl--amino. Bergmann et Stem ont découvert que l'anhydride acétique et la pyridine réagit également avec les Nchloroacétyl phénylalanines pour produire la 2-méthyl-4-benzylidène-5(4)-oxazolone.[8]

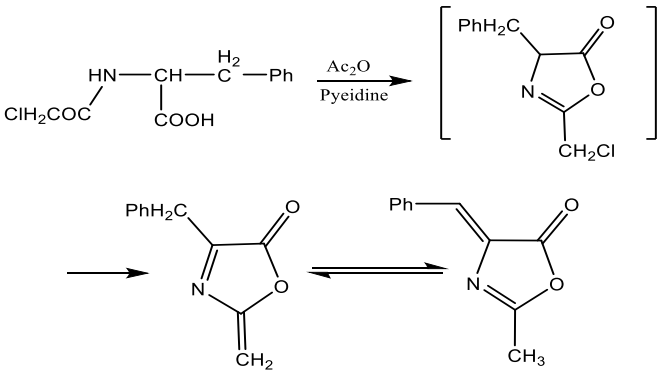


Figure 1-3- Synthèse de la 2-méthyl-4-benzylidène-5(4)-oxazolone

1.3 Blocs de construction

Les oxazolones et leurs dérivés sont souvent utilisés comme intermédiaires de synthèse pour accéder à des structures plus complexes. Ils sont couramment employés dans une variété de transformations, notamment en tant qu'alcènes dans les réactions intramoléculaires de Pauson-Khand[1] ou les cycloadditions,[9] ainsi que dans la synthèse de produits naturels. D'autres réactions sur les doubles liaisons sont également possibles, telles que les réactions de couplage catalysées par le palladium[10] ou les réactions d'hydrogénation[11] pour la synthèse d'oxazolidinones fonctionnalisées.

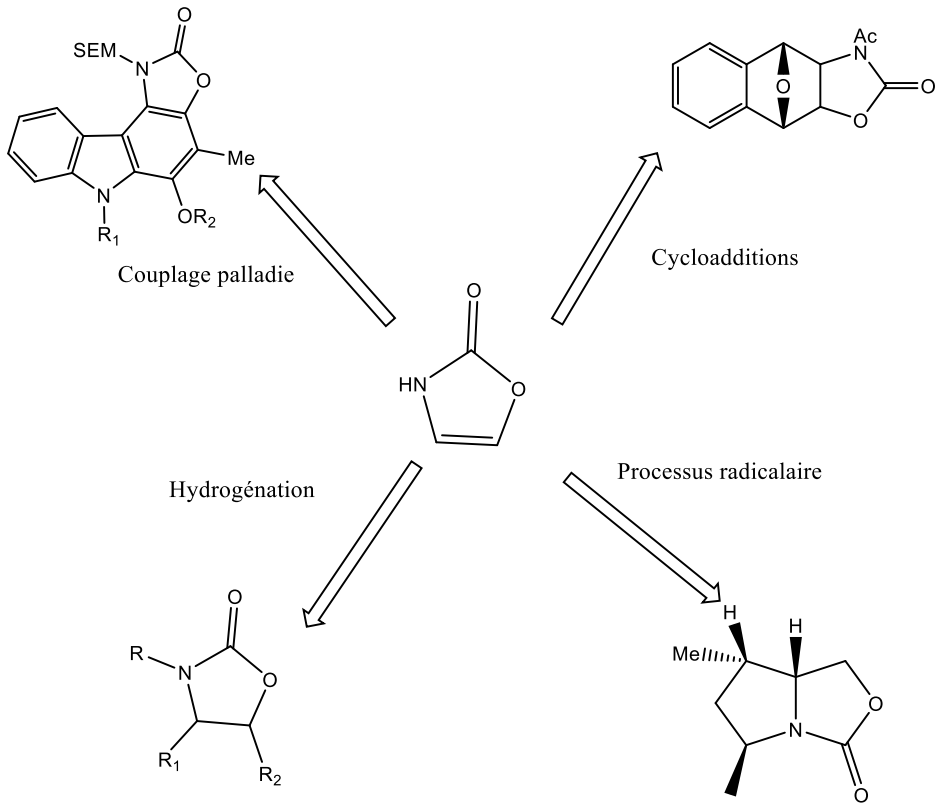


Figure 1-4-Synthèse d'oxazolidinones fonctionnalisées

1.4 Activités biologiques

Dans le domaine de la biologie, la présence de ces composés est démontrée par leur synthèse et leur application pratique. L'hétérocycle simple de la 2-(3H) oxazolone a toujours été un outil polyvalent pour les chimistes organiques engagés dans la synthèse. Ce motif de la 2-(3H) oxazolone se retrouve dans de nombreux dérivés qui ont une activité biologique telle que la structure des combretoxazolones qui présentent des propriétés cytotoxiques et antitumorales.[12]D'autres molécules intégrant le motif oxazolone sont aussi employées dans le domaine pharmaceutique pour leurs propriétés antimicrobiennes et anti-inflammatoires.[13]

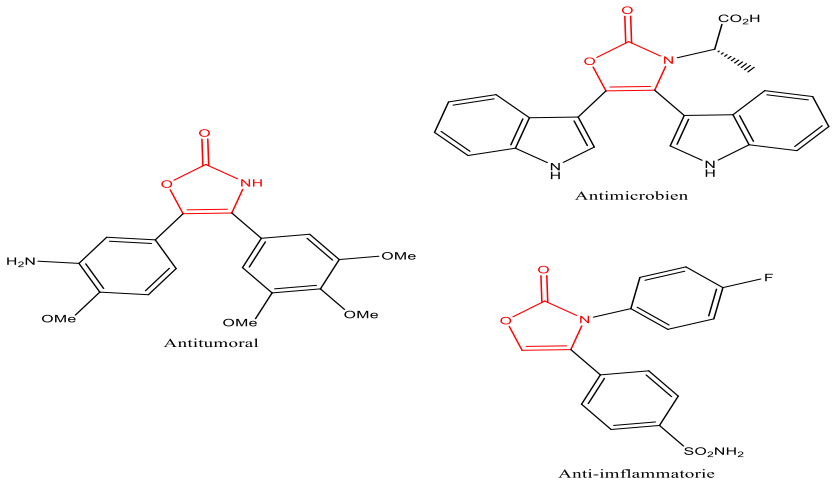


Figure 1-5-Quelque Dérivés ayant une activité biologique

1.4.1 Activité antimicrobienne

Les composés dérivés de l'oxazol-5-one montrent un potentiel significatif en tant qu'agents antimicrobiens. Par exemple, la 4-(4-Fluorobenzylidene)-2-phényl-4H-oxazol-5-one a démontré une activité antibactérienne notable contre Bacillus subtilis et Escherichia coli.[14] En outre, le composé 2-[4-(4-Méthyl-benzylidene)-5-oxo-4,5-dihydro-oxazol-2-ylméthyl]-isoindole-1,3dione, ainsi que la 4-[(1,3-Diphényl-1H-pyrazol-4-yl)methylene]-2-phényl-4H-oxazol-5-one,ont tous les deux démontré des propriétés antimicrobiennes générales. Notamment, le premier de ces composés a montré une activité significative contre Staphylococcus aureus, une bactérie Gram-positive. Ces résultats suggèrent que les dérivés de l'oxazol-5-one peuvent être développés en tant que nouveaux

agents antimicrobiens efficaces contre une gamme de bactéries pathogènes, soulignant leur potentiel dans la lutte contre les infections bactériennes.[15, 16]

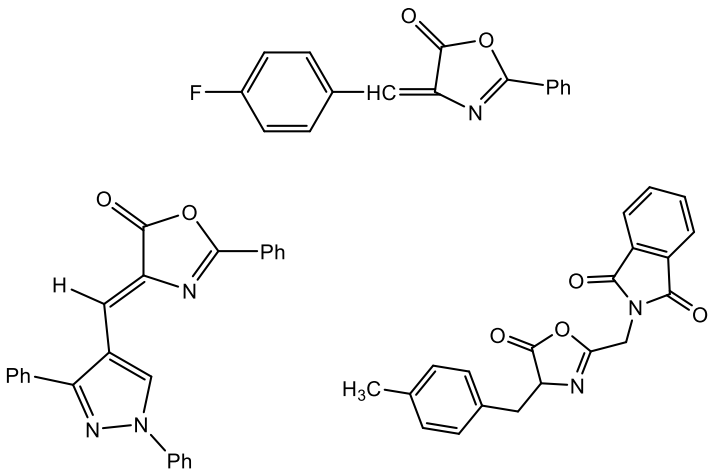


Figure 1-6- Composes antimicrobienne

1.4.2 Activité anticancéreuse

Les oxazolones sont intéressantes pour leurs propriétés de lutte contre les tumeurs. Elles peuvent ralentir la croissance des cellules cancéreuses et réduire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent les tumeurs. Contrairement à certains médicaments de chimiothérapie, les oxazolones n'interagissent pas beaucoup avec l'ADN, ce qui réduit le risque de provoquer des mutations ou d'autres cancers. L'efficacité de ces composés contre le cancer dépend de leur structure chimique, et certaines modifications spécifiques permettent d'obtenir de meilleurs résultats anticancéreux que d'autres.[17]

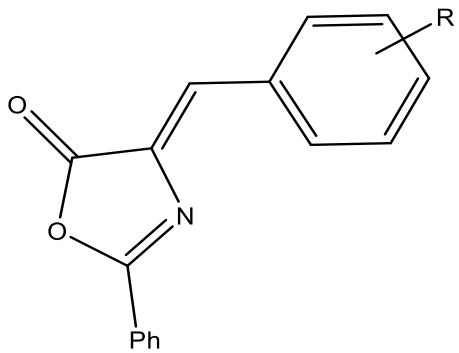


Figure 1-7- composé qui inhibe l'activité anticancéreuse

1.4.3 Activité antioxydante

Les dérivés de l'azlactone ont été étudiés pour leurs propriétés antioxydantes en utilisant la méthode DDPH. Parmi ces composés, le (Z)-4-(2,5-diméthoxybenzylidène)-2-méthyloxazol-5(4H)-one a montré la plus grande capacité antioxydante comparé aux autres dérivés. Ces résultats indiquent que ce dérivé spécifique pourrait être particulièrement efficace pour neutraliser les radicaux libres et protéger contre le stress oxydatif.[18]

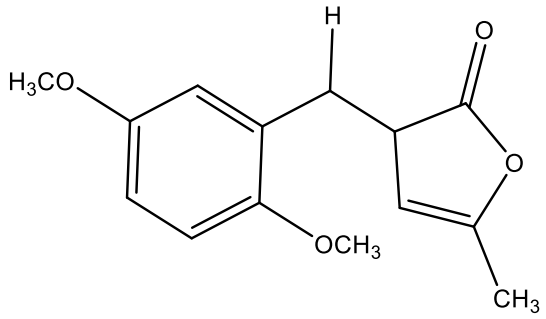


Figure 1-8- Activité antioxydante des oxazolones

1.4.4 Activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire des dérivés d'oxazolone a été étudiée, et il a été observé que le dérivé obtenu à partir du 4-chlorobenzaldéhyde présente une activité anti-inflammatoire plus élevée que les autres dérivés testés. Cette constatation suggère que les dérivés spécifiques d'oxazolone, en particulier ceux issus du 4-chlorobenzaldéhyde, pourraient être prometteurs pour réduire l'inflammation.[19]

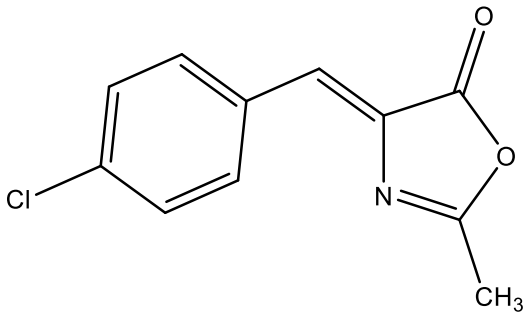


Figure 1-9- activité anti-inflammatoire pour les oxazolones

1.5 Réactivité chimique de l'oxazolone

Les oxazol-5-(4H)ones sont couramment utilisés comme matériaux de départ en raison de leur importance dans la synthèse de composés chiraux. Ils ont un comportement double, à la fois nucléophile et électrophile. Avec trois sites nucléophiles différents et un site électrophile, les oxazolones présentent une réactivité riche et intéressante. Plusieurs méthodes de synthèse des oxazolones existent. L'azlactone est un intermédiaire utile dans la synthèse de différents types de composés..[20]

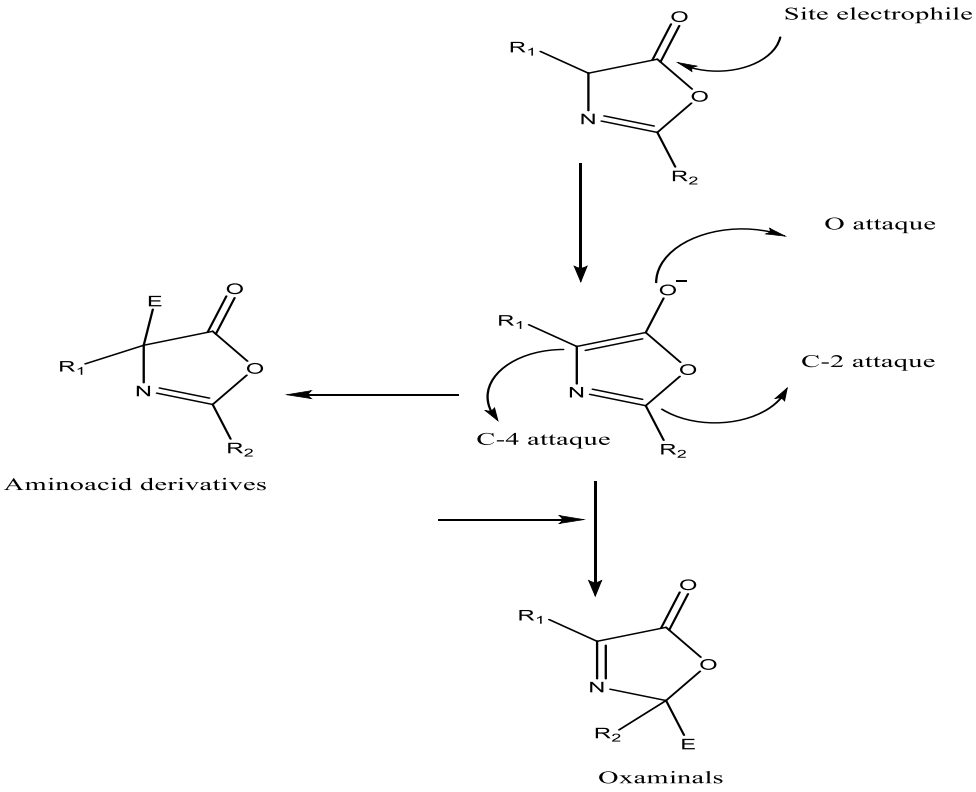


Figure 1-10-Sites réactifs des oxazolones.

1.5.1 Hydrolyse de l'oxazolone

L'hydrolyse de l'oxazolone donne des acides α-acylaminoacryliques qui, par réduction, donnent des acides α-aminés. Le phénylamine a été préparée par cette méthode avec des rendements de 86%.

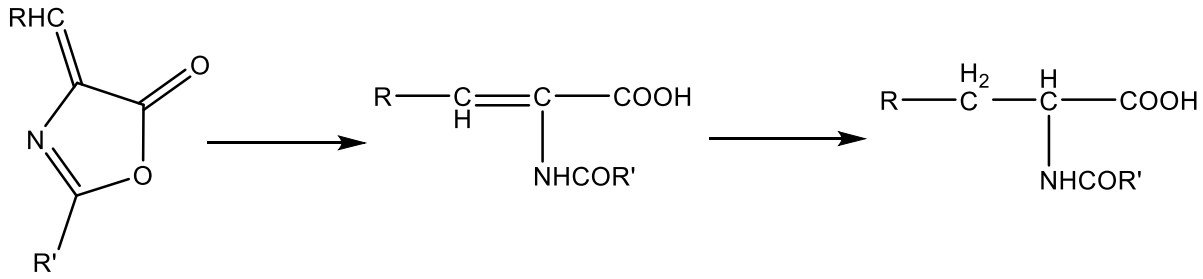


Figure 1-11- L'hydrolyse de l'azlactone donne des acides α-acylaminoacryliques

Le traitement de l'oxazolone avec des amines et des acides aminés produit des amides et des dérivés dipeptidiques. Les dérivés de la 2-oxazoline-5-one réagissent plus facilement avec les amines primaires qu'avec les amines secondaires par ouverture de cycle de l'oxazolone en C5 pour donner les amides correspondants.[21]

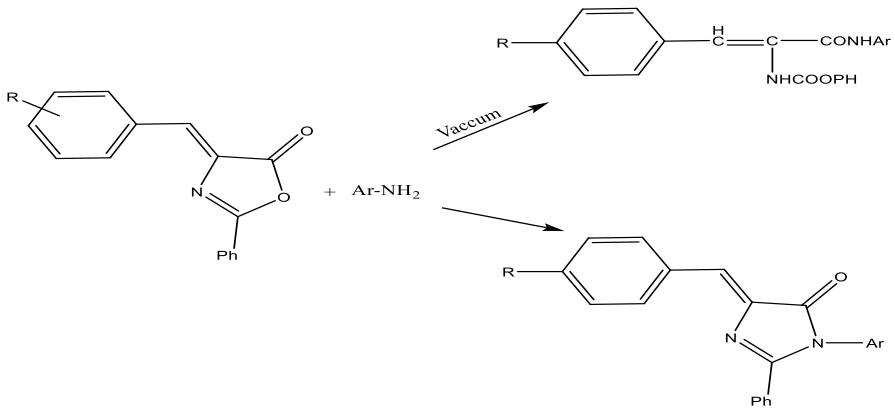


Figure 1-12-Hydrolyse de l'oxazolone avec une amine et acide amine

1.5.2 Réactions thermiques et photochimiques

Les 5(4H)-oxazolones simples sont stables à des températures modérées. Le dérivé diphényle donne l'acylamine par pyrolyse flash sous vide. La présence de substituants aryles en C-4 déstabilise le cycle ; ces composés se réarrangent à 180° en oxazoles.[22]

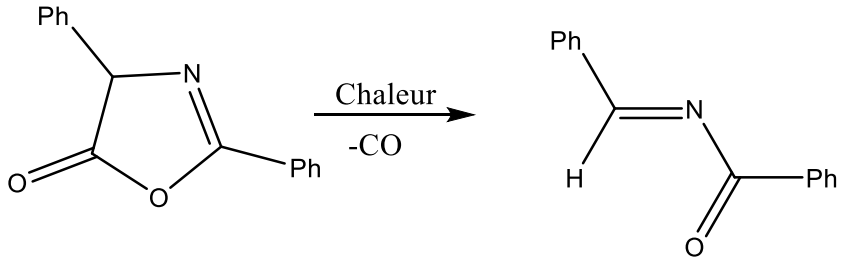


Figure 1-13-Pyrolyse diphénylique flash sous vide de 5(4H)-oxazolones pour obtenir de l'acylamine

1.5.3 Réactions d'alkylation

Les oxazolones saturés ont été alkylés dans des solvants aprotiques tels que le diméthylformamide anhydre, pour donner des oxazolones 4, 4 - disubstitués.[23]

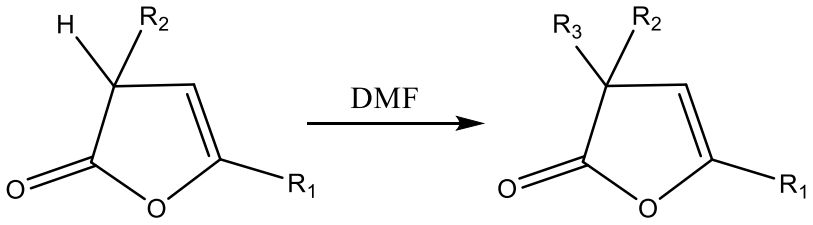


Figure 1-14-Réactions d'alkylation de l'oxazolone saturée dans des solvants aprotiques

1.5.4 Réactions de Dakin-West

La réaction de Dakin-West pour convertir les acides aminés en a-acylamino-cétones se déroule en trois étapes : (a) acylation de l'acide aminé suivie d'une cyclodéshydratation pour produire des 2-oxazol-5-ones, (b) acylation de l'oxazolone pour produire son analogue 4-acyl, et (c) ouverture du cycle de l'oxazolone suivie d'une décarboxylation pour produire des 2-oxazol-5-ones. Bien que cette approche puisse être utilisée pour produire des 4-acyl-azlactones.[24]

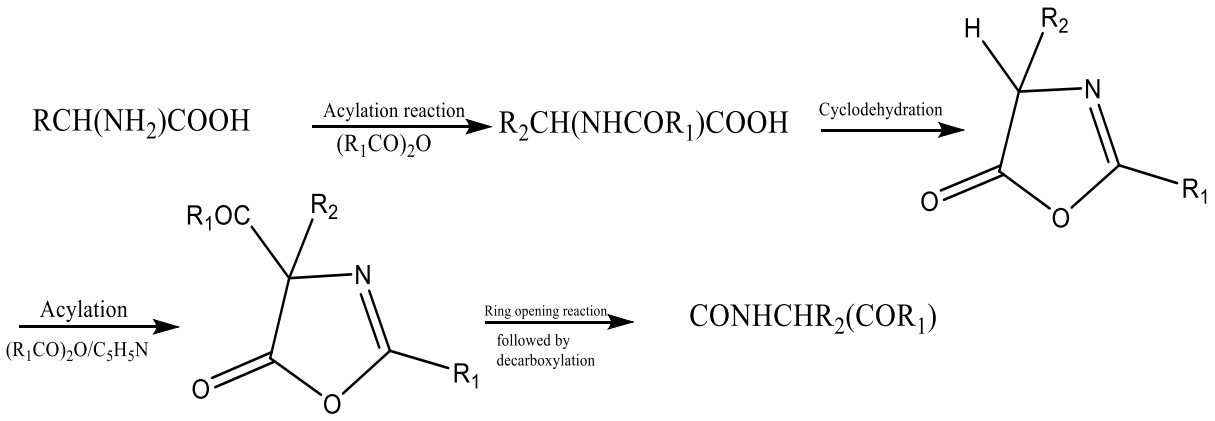


Figure 1-15-Conversion des α-aminoacides en α-acylamino-cétones

1.5.5 Hydrazinolyse

La réaction de la 4-benzylidène-2-styryl-5(4)-oxazolone avec la p-nitro phénylhydrazine pour produire de l'hydrazide a été rapportée.[25]

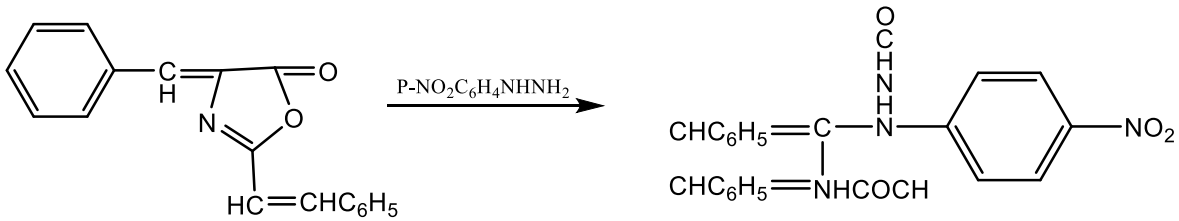


Figure 1-16-Hydrazinolyse de la 4- benzylidène-2-styryl-5(4)-oxazolone

À température ambiante, l'hydrazinolyse de l'oxazolone avec l'hydrazine donne des hydrazides cycliques.[26]

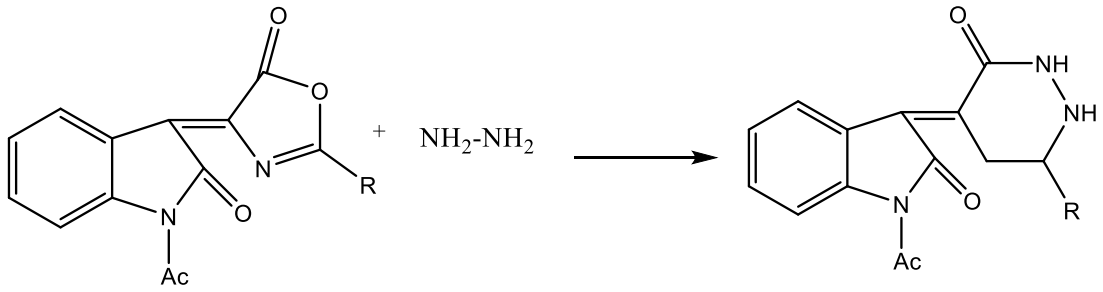


Figure 1-17-Préparation d'hydrazides cycliques par hydrazinolyse de l'oxazolone

1.5.6 Aminolyse

À l'exception de certaines oxazolones 4-hétéro-méthyléniques, les oxazolones réagissent avec les amines en C-5. La plupart des 5(4)-oxazolones réagissent plus facilement avec les amines primaires qu'avec les amines secondaires. L'aminolyse du 4-arylidène-2-(2'-furyl)-5(4) - oxazolone avec des amines aromatiques dans le benzène a donné des cinnamides -(2-furamido)-N-substitués, selon l'étude.[26]

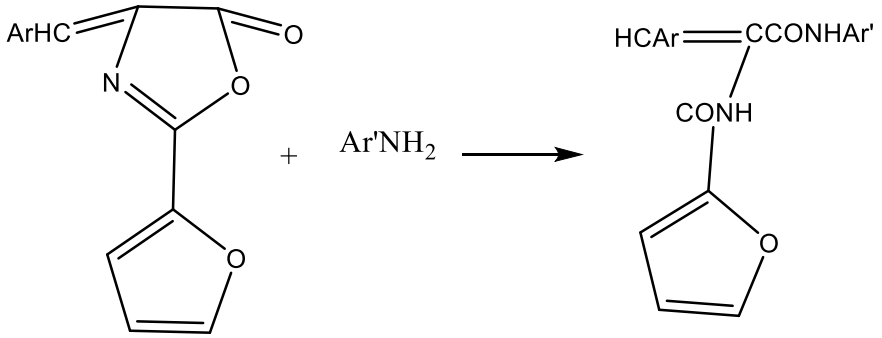


Figure 1-18-Aminolyse d’oxazolone.

Kandile et al [27]ont constaté que l'aminolyse de l'oxazolone avec H2NR, (R = NHPh, CH2-Ph, Ph) donnait des amides.

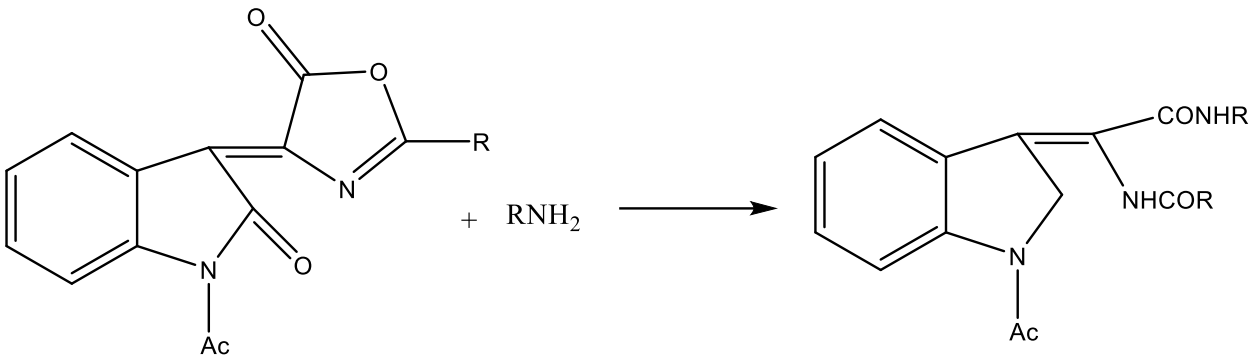


Figure 1-19-Préparation d'amides par aminolyse de l'oxazolone

1.5.7 Action avec les acides aminés

L'utilisation d'oxazolones pour la synthèse de peptides a été initiée par Mohr et d'autres pour donner des composés ayant des propriétés antibiotiques antitumorales.Dans la réaction avec un acide aminé, l'oxazolone (qui peut être saturé ou insaturé en C-4) agit comme un anhydride d'acide. Le milieu le plus fréquent est l'acétone aqueuse, à laquelle on ajoute de l'hydroxyde de sodium pour neutraliser l'acide libéré.[28]

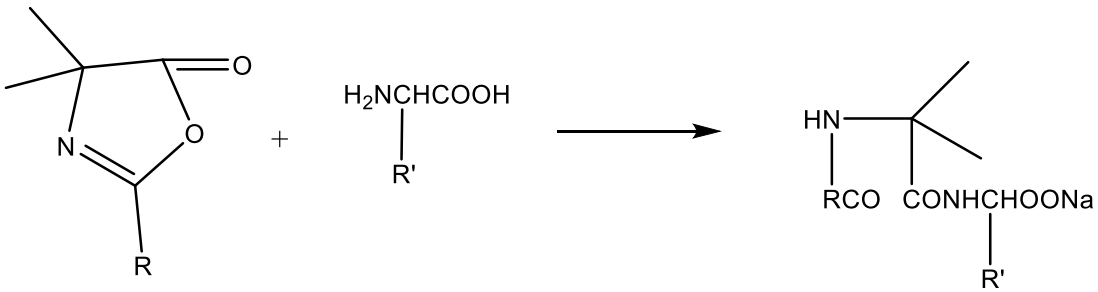


Figure 1-20-Action anhydride acide de l'oxazolone avec un acide amine

1.5.8 Thiolyse

Lorsque les oxyazolones sont combinées à un thiol, le thioester se forme. La réaction de la 2-phényl-5(4)-oxazolone avec le benzyl-mercaptan donne du thiohippurate de benzyle, selon la méthode suivante.[29]

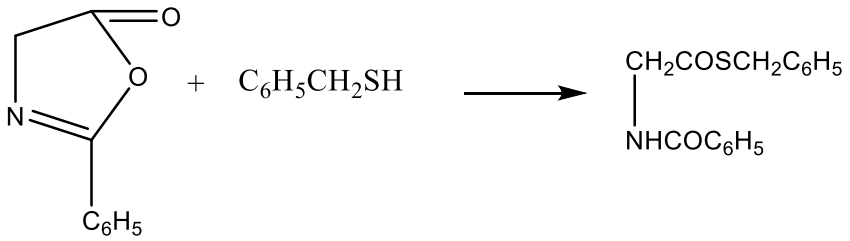


Figure 1-21-Réaction de thiolyse des oxazolones

1.5.9 L'action du chlorhydrate d'hydroxylamine

L'oxazolone réagit avec le chlorhydrate d'hydroxylamine par fission de l'oxygène carbonique, suivie d'une cyclisation. Les 4-arylidène-2-(2'-furyl)-5(4)-oxazolones ont été converties en 4-arylidène-2-(2'-furyl)-5-imidazolones en les traitant avec du chlorhydrate d'hydroxylamine.[30]

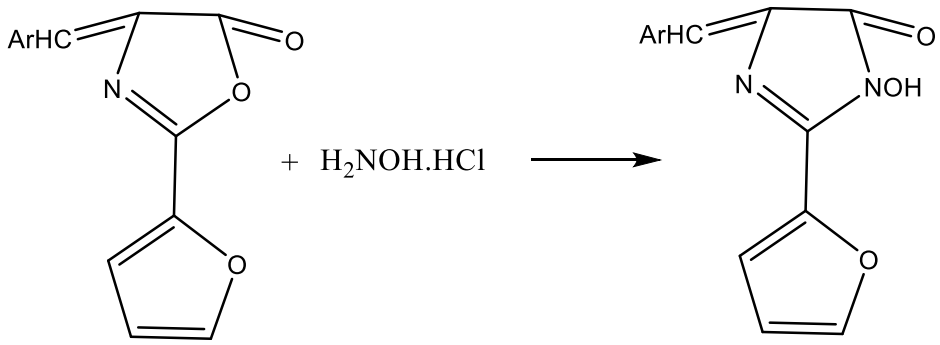


Figure 1-22-Réaction de l'oxazolone avec le chlorhydrate d'hydroxylamine

1.5.10 Hydrolyse et alcoolyse

À moins qu'elles ne contiennent un groupe stabilisateur insaturé, les oxazolones sont hydrolysées en acide a-acylamino même dans l'eau froide ou l'air humide. Le substituant unique le plus efficace est un groupe 4-arylidène. Ainsi, la 2-méthyl-4-benzylidène-5(4)-oxazolone est très stable dans l'eau froide, alors que lorsqu'elle est portée à ébullition avec de l'acétone aqueuse, elle s'hydrolyse en acide acétamidocinnamique.[31]

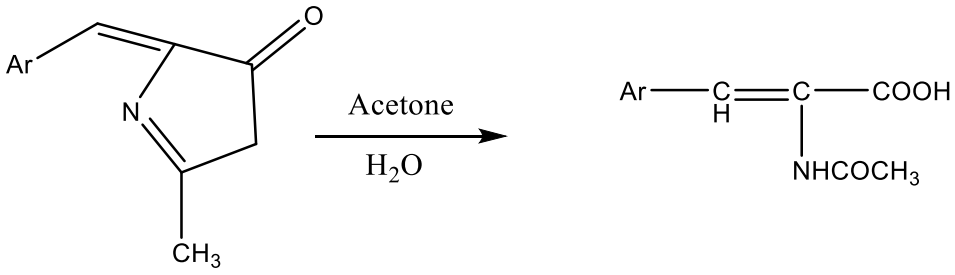


Figure 1-23-Hydrolyse de l'oxazolone pour obtenir l'acide α-acylamino

L'eau attaque nucléophilement le groupe C=N des 2-alcényl-5(4H)-oxazolones pour générer un intermédiaire réversible qui est ensuite cétonisé pour former l'acide α-acylamino. générer un intermédiaire réversible, qui est ensuite cétonisé pour former l'acide α-acylamino.[32]

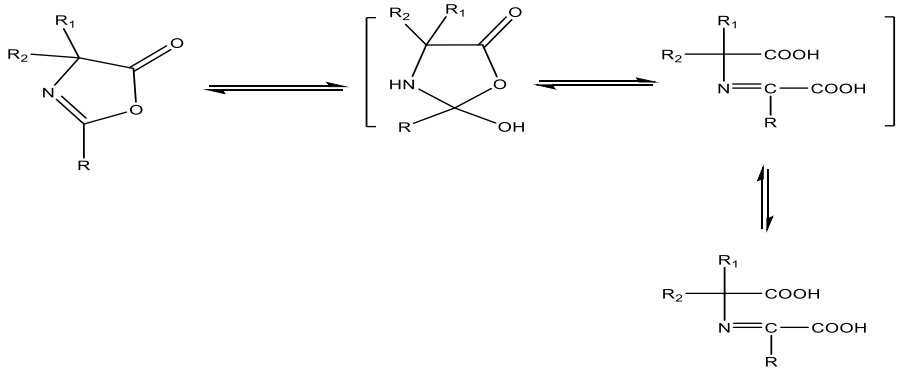


Figure 1-24-Cétonisation de 2-alcényl-5(4H)-oxazolones pour former l'acide α-acylamino.

1.5.11 Conversion en d'autres composés hétérocycliques

1.5.11.1 Thiazolones

Les azlactones insaturés réagissent avec l'acide thioacétique à 100° pendant 18 heures en présence de triéthylamine pour donner des thiazolones insaturés.[33]

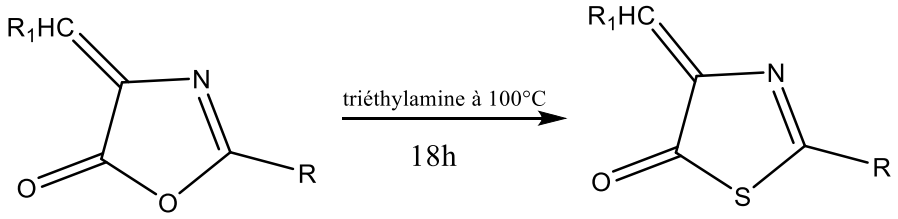


Figure 1-25-Transformation d'oxazolones insaturées en thiazolones

1.5.11.2 Pyrazolones

La réaction d'azlactones insaturés avec des hydrates d'hydrazine, des hydrazines substituées ou des amines a été largement étudiée.Deux produits isomères sont obtenus lors de la réaction avec l'hydrazine ; en fonction de la température de réaction, l'hydrazide normal est obtenu à température ambiante lors de la réaction avec 99% d'hydrate d'hydrazine et l'adduit d'hydrazine lors de la réaction avec 50% d'hydrazine dans l'éthanol.[34]

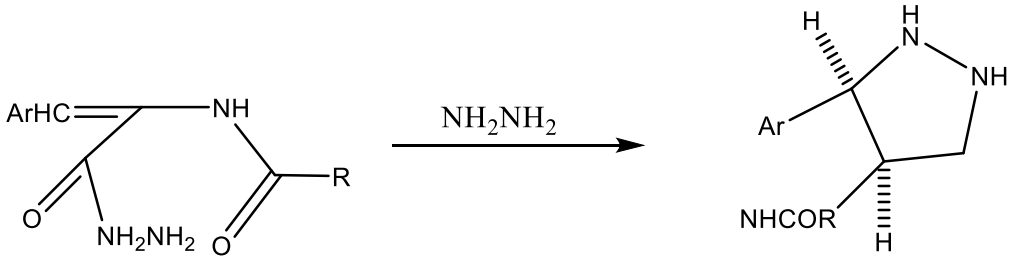


Figure 1-26-Transformation en pyrazolones

1.5.11.3 Tetrazoles

Les oxazolones réagissent avec un mélange d'azide de sodium et de chlorure d'aluminium anhydre dans le tétrahydrofurane pour donner des acides acryliques tétrazolylés.[35]

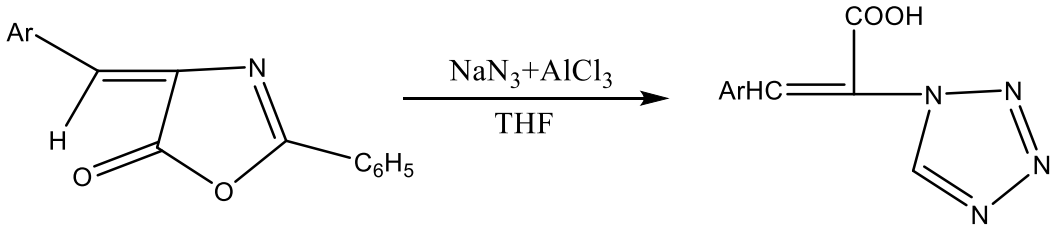


Figure 1-27-Transformation en acides tétrazolyl acryliques

La réaction peut également être réalisée en chauffant de l'acide acétique glacial avec une solution d'azide de sodium dans l'eau. Les acides tétrazolyl acryliques subissent facilement une décarboxylation pour donner des tétrazoles 1,5-disubstitués.[36]

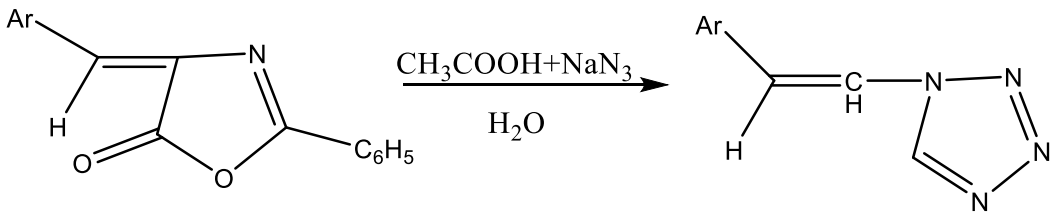


Figure 1-28-Transformation d'oxazolone en tétrazoles 1,5-disubstitués

1.5.11.4Imidazolones

Les azlactones réagissent avec l'ammoniaque alcoolique en présence de carbonate de potassium pour donner des lmidazolones.[37]

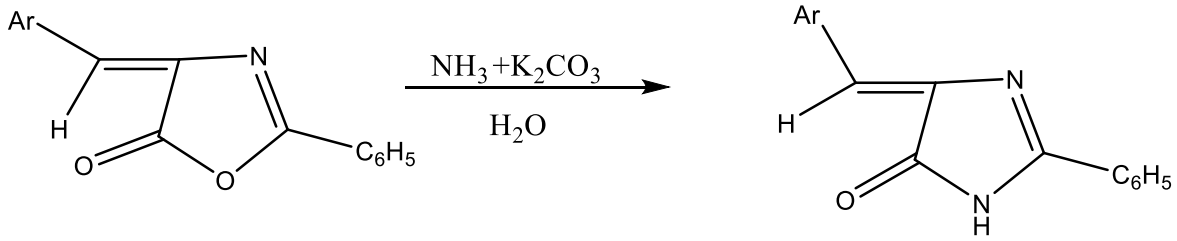


Figure 1-29-Transformation d'oxazolones insaturées en imidazolones

Conclusion

L'étude de la réactivité des oxazolones et de leur application dans l'industrie pharmaceutique souligne l'importance de ces composés hétérocycliques dans le développement de nouveaux médicaments. Les oxazolones, en raison de leur réactivité chimique exceptionnelle et de leur capacité à participer à une variété de réactions, sont devenues des intermédiaires cruciaux dans la synthèse de molécules bioactives. Ces composés se distinguent par des propriétés chimiques uniques et une grande souplesse de synthèse.

Les recherches menées démontrent que les défis posés par la réactivité des oxazolones offrent un potentiel important pour la création de nouveaux traitements.

Bibliographie

1. Istrate, F.M., et al., *Synthesis of functionalized oxazolones by a sequence of Cu (II)-and Au (I)-catalyzed transformations.* 2008. **10**(5): p. 925-928.
2. Bala, S., M. Saini, and S.J.I.J.C.R. Kamboj, *Methods for synthesis of Oxazolones: A Review.* 2011. **3**(3): p. 1102-1118.
3. García-Montero, A., et al., *Metal-Free [2+ 2]-Photocycloaddition of (Z)-4-Aryliden-5 (4 H)-Oxazolones as Straightforward Synthesis of 1, 3-Diaminotruxillic Acid Precursors: Synthetic Scope and Mechanistic Studies.* 2017. **5**(9): p. 8370-8381.
4. Plöchl, J.J.B.d.d.c.G., *Ueber phenylglycidasäure (phenyloxacrylsäure).* 1883. **16**(2): p. 2815-2825.
5. Erlenmeyer, E.J.B.C., *Information on alpha-amido acids.* 1900. **33**: p. 2036-2041.
6. Varlet, J.-M., et al., *Préparation et conversion D'ω-formylalkylphosphonates en acides aminocarboxyalkylphosphoniques.* 1981. **37**(7): p. 1377-1384.
7. Erlenmeyer, E.J.J.L.A.C., *Zur Kenntniss der Phenylbrenztraubensäure (phenyl-α-oxypropionsäure) und der Phenylglycidsäure(phenyl-α-β-oxypropionsäure).* 1892. **271**: p. 137-180.
8. Nagamani, C., et al., *Synthesis, characterization and biological evaluation of oxazolone derivatives.* 2016. **6**: p. 31-34.
9. D'Andrea, S.V., J.P. Freeman, and J.J.T.J.o.O.C. Szmuszkovicz, *Diels-Alder cycloaddition reactions of isobenzofuran and o-quinodimethane with 1, 2-diheteroethylenes.* 1990. **55**(14): p. 4356-4358.
10. Choshi, T., et al., *Synthesis of new tetracyclic oxazolocarbazoles as functionalized precursors to antioxidative agents, antiostatins and carbazoquinocins.* 1996. **43**(9): p. 1847-1854.
11. Shono, T. and T.J.T.l. Kanazawa, *Stereoselective synthesis of (±)-conhydrine,(±)-ephedrine, and (±)-N-methylephedrine.* 1983. **24**(42): p. 4577-4580.
12. Nam, N.-H., et al., *Combretoxazolones: synthesis, cytotoxicity and antitumor activity.* 2001. **11**(23): p. 3073-3076.
13. Puig, C., et al., *Synthesis and biological evaluation of 3, 4-diaryloxazolones: a new class of orally active cyclooxygenase-2 inhibitors.* 2000. **43**(2): p. 214-223.
14. Pasha, M., et al., *Zinc oxide (ZnO): an efficient catalyst for the synthesis of 4-arylmethylidene- 2- phenyl 5 (4H)- oxazolones having antimicrobial activity.* 2007. **2**(3): p. 264-270.
15. Bala, S., et al., *Synthesis of 2-[4-(substituted benzylidene)-5-Oxo-4, 5-dihydro-oxazol-2-ylmethyl]-isoindole-1, 3-dione Derivatives as Novel Potential Antimicrobial Agents.* 2012. **2012**: p. 45-52.
16. Youssef, A.S., et al., *Synthesis of Novel Heterocycles Derived from 4-Arylmethylene-2-phenyl-1, 3-oxazole-5 (4H)-ones.* 2016. **53**(3): p. 809-816.
17. Jat, L., R. Mishra, and D.J.I.J.P.P.S. Pathak, *Synthesis and anticancer activity of 4-Benzylidene-2-phenyloxazol-5 (4H)-one derivatives.* 2012. **4**(1): p. 378-380.

18. Parveen, M., et al., *Synthesis, bioassay, crystal structure and ab initio studies of Erlenmeyer azlactones.* 2013. **104**: p. 538-545.
19. Muthuboopathi, G. and T.J.A.J.P.C.R. Shanmugarajan, *Synthesis, characterization, and biological evaluation of oxazolone analogs.* 2018. **11**(Special Issue 4): p. 159-162.
20. Mosey, R.A., J.S. Fisk, and J.J.J.T.A. Tepe, *Stereoselective syntheses of quaternary substituted α-amino acids using oxazol-5-(4H)-ones.* 2008. **19**(24): p. 2755-2762.
21. Khaidem, S., et al., *Synthesis and biological evaluation of some pyridazinone derivatives.* 2012. **43**(39): p. no.
22. Gündoğdu-Karaburun, N., et al., *Synthesis and antifungal activities of some aryl [3-(imidazol-1-yl/triazol-1-ylmethyl) benzofuran-2-yl] ketoximes.* 2006. **41**(5): p. 651-656.
23. Sotelo, E., et al., *Pyridazines. Part 31: synthesis and antiplatelet activity of 4, 5-disubstituted-6-phenyl-3 (2H)-pyridazinones.* 2002. **50**(12): p. 1574-1577.
24. Fozooni, S., et al., *Synthesis of oxazolone and imidazolone derivatives in presence of H2O2 promoted fly ash as a novel and efficient catalyst.* 2017. **28**(3): p. 221-230.
25. Stodola, F.H., *THE ACTION OF HYDRAZINE HYDRATE ON OXAZOLONES.* The Journal of Organic Chemistry, 1948. **13**(5): p. 757-762.
26. Mariappan, G., et al., *Design, synthesis and antidiabetic evaluation of oxazolone derivatives.* 2011. **123**: p. 335-341.
27. Keni, M. and J.J.J.T.J.o.O.C. Tepe, *One-Pot Friedel− Crafts/Robinson− Gabriel Synthesis of Oxazoles Using Oxazolone Templates.* 2005. **70**(10): p. 4211-4213.
28. Nagaraja, O., et al., *Synthesis, characterization and biological investigations of potentially bioactive heterocyclic compounds containing 4-hydroxy coumarin.* 2020. **6**(6).
29. Breitholle, E.G. and C.H.J.T.J.o.O.C. Stammer, *Stereoselective formation of a pseudo oxazolone.* 1974. **39**(9): p. 1311-1312.
30. Filler, R. and Y.S.J.T.J.o.O.C. Rao, *Chemistry of Lactones. VI. Reaction of Unsaturated Azlactones under Friedel-Crafts Conditions1, 2.* 1962. **27**(7): p. 2403-2406.
31. Kushwaha, N. and S.J.B.R.A.C. Kushwaha, *Synthetic approaches and biological significance of oxazolone moieties: A review.* 2022. **12**: p. 6460-6486.
32. Gil, A.M., E. Buñuel, and C. Cativiela, *A new approach to enantiopure β-endo-substituted azabicyclic proline analogues by base induced epimerization of a formyl derivative.* 2006.
33. Petrou, A., M. Fesatidou, and A.J.M. Geronikaki, *Thiazole ring—A biologically active scaffold.* 2021. **26**(11): p. 3166.
34. Muxfeldt, H. and R.S.J.T.J.o.O.C. Schneider, *Formation of derivatives of cyclopentane-1, 3-dione from oxazolones.* 1968. **33**(4): p. 1645-1647.
35. Islam, M., A. KHALIL, and I.J.C.z. ABD EL-GAWAD, *Synthesis of 2-aryl-4-phthalidyliden-l53-oxazolin-5-ones.* 1974. **28**(5): p. 666-667.
36. Auti, P.B. and K.G.J.M.R.i.M.C. Bothara, *Diverse heterocyclic ring systems: innovative advances in medicinal chemistry.* 2021. **21**(2): p. 134-134.
37. Kamneva, I., T. Anis' kova, and A.Y.J.R.J.o.C. Egorova, *Arylmethylidenefuranones: Reactions with C-and N-Nucleophiles.* 2018. **8**: p. 183-196.