

Claude Montignoul, Marie-Josée Richard, Christian Vigne et Louis Giral*

Laboratoire de chimie organique structurale, Université des Sciences et Techniques du Languedoc,
Place Eugène Bataillon 34060 Montpellier Cédex France
Reçu le 28 Juin 1983

La synthèse des cétones **2**, **3** et **4** a été réalisée en alkylant le dérivé azoté correspondant par des cétones α -bromées. Celles-ci furent synthétisées par bromation de cétones intermédiaires, elles-mêmes préparées par alkylation de la pinacolone ou de la benzyltertiobutylcétone par certains dérivés halogénés. On a observé que la bromation des cétones dépendait de la nature de ces dérivés.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1509 (1984).

On trouve dans la littérature assez peu d'exemples de synthèse de cétones α -azotées de structure **1**. Ces composés sont généralement synthétisés par alkylation du dérivé azoté par la cétone α -halogénée correspondante [1].

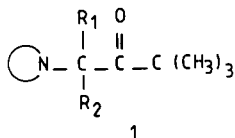


Schéma 1

Désirant préparer dans un premier temps les composés **2**, **3** et **4** de cette série dans le but de mettre en évidence l'in-

fluence de l'encombrement stérique des substituants sur les activités pharmacologiques des dérivés azotés retenus, nous avons pensé les obtenir de la même manière en alkylant l'imidazole, la diméthylamine ou la (xylyl-2',3')-3-1H,3H-quinazolidinedione-2,4 par les cétones α -halogénées **5**. La préparation des composés **5** qui sont pour la plupart originaux a été réalisée par halogénéation directe des cétones correspondantes **6**, **7**, **8** et **9**.

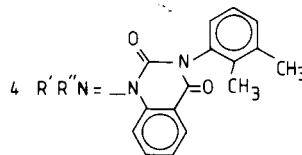
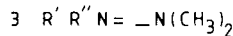
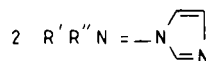
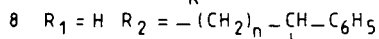
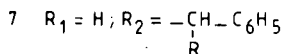
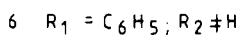
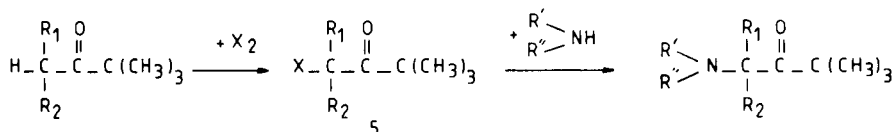


Schéma 2

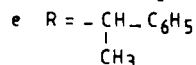
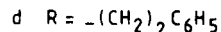
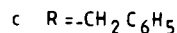
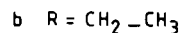
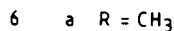
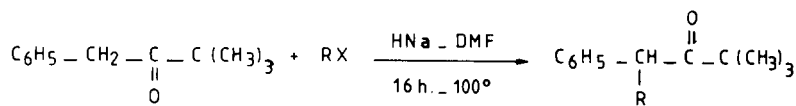


Schéma 3

1) Synthèse des cétones **6**, **7**, **8**.a) Synthèse des cétones de type **6**.

On trouve dans la littérature très peu d'exemples de cétones de ce type. Leur synthèse n'ayant jamais été réalisée par alkylation directe de la benzyltertiobutylcétone (**9**), nous avons essayé de voir si cette réaction pouvait constituer une méthode générale de synthèse de tels composés.

Nous avons donc alkylé la benzyltertiobutylcétone (**9**) [2] par le bromure d'éthyle soit en présence d'amidure de sodium dans le diméthylsulfoxyde à 100° pendant 16 heures soit en présence d'hydruure de sodium dans la *N,N*-diméthylformamide à 100° pendant 16 heures. Le composé **6b** ayant été obtenu avec des rendements respectifs de 5% et de 70%, nous avons utilisé ce dernier procédé pour synthétiser les autres composés **6** (a à e). Seul le composé **6a** est décrit dans la littérature [3].

b) Synthèse des cétones de type **7**.

Les composés **7** (a à d) ont été obtenus par alkylation de la pinacolone par les dérivés halogénés **10** correspondants en présence d'amidure de sodium au reflux de l'éther pendant 4 heures avec des rendements compris entre 56 et 5%. Ce mode de synthèse est celui utilisé dans la littérature pour la synthèse des composés **7a**, **7b** et **7c** [4] [5] [6] [7] [8].

La cétone **7d** originale n'a été obtenue qu'avec un rendement de 5% car la réaction d'alkylation de la pinacolone par le chloro-1 diphényl-1,2 éthane (**10d**) conduit toujours à un mélange renfermant à côté de la pinacolone et du composé alkylé **7d** une quantité importante de trans-stilbène. Nous ne sommes pas parvenus à améliorer le ren-

dement en produit **7d** en modifiant soit les conditions opératoires, soit la nature du dérivé halogéné.

c) Synthèse des cétones de type **8**.

Les composés **8a**, **8b** et **8d** originaux ont été préparés en alkylant la pinacolone par le dérivé chloré correspondant **11**. L'alkylation de la pinacolone par le chloro-2 diphényl-1,1 éthane (**11c**) n'a pu être réalisée. On obtient, après hydrolyse, un mélange renfermant la pinacolone de départ, l'hydroxy-2 diphényl-1,1 éthane et le diphényl-1,1 éthylène. Nous pensons que cet échec est dû à l'encombrement stérique de l'agent alkylant; en effet, les réactions de substitution sont très sensibles aux facteurs stériques [9] [10] [11]. Il est à noter que nous n'avons jamais obtenu de produits dialkylés lors des précédentes réactions.

Le composé **8c** non décrit dans la littérature a été par contre obtenu avec un rendement de 10% par réaction du chlorure de l'acide diphényl-4,4 butyrique sur le chlorure de tertio-butylmagnésium en présence d'un mélange catalytique de cuivre et de chlorure cuivreux [12].

Les cétones **6**, **7** et **8** ont été identifiées grâce à leurs données analytiques et spectroscopiques que nous avons rassemblés dans le tableau I.

2) Halogénéation des cétones de type **6**, **7**, **8** et **9**.a) Bromation des cétones **6** et **9**.

A notre connaissance, on ne trouve dans la littérature que deux exemples de bromation de cétones de ce type. Khaletzki [3] mentionnent avoir synthétisé la bromo-4 diméthyl-2,2 phényl-4 pentanone-3 par bromation directe de la cétone correspondante en présence de marbre en milieu aqueux en opérant à 20° durant 4 heures (méthod A). Timmler et Coll. [13] quant à eux mentionnent la synthèse de

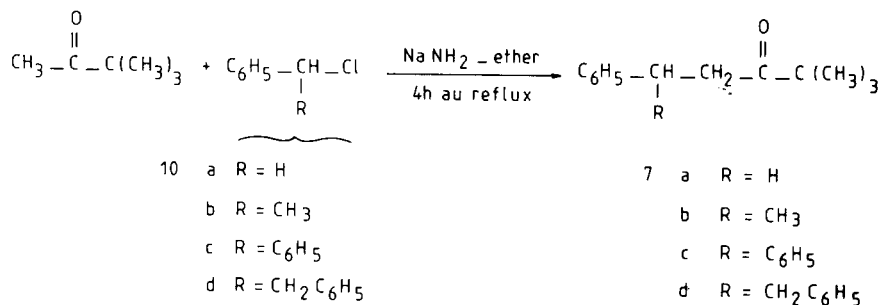


Schéma 4

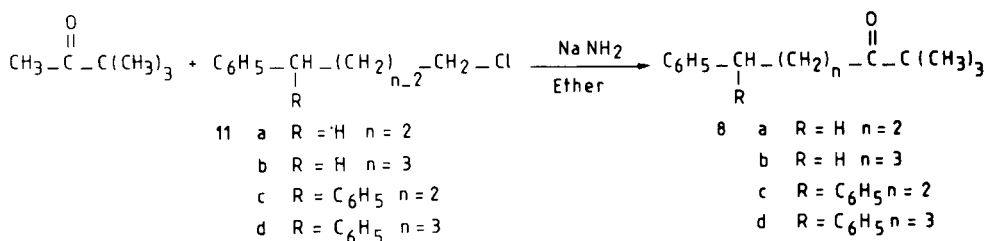


Schéma 5

Tableau I

Cétones	F°	rf	ir (chloroforme)		formule	Analyse % calculé (trouvé)		Réf
			ν C=O (cm ⁻¹)	rmn		C	H	
6a	29	0,84 [a]	1700	s (9H) à 1,1, d (3H) centré à 1,7, q (1H) centré à 4,05, s (5H) à 7,3.	C ₁₃ H ₁₈ O	82,11 (82,23)	9,47 (9,39)	[3]
6b	33	0,70 [a]	1700	t, (3H) centré à 0,85, s (9H) à 1,1, m (2H) de 1,5 à 2, t (1H) centré à 4, s (5H) à 7,3.	C ₁₄ H ₂₀ O	82,36 (82,17)	9,80 (9,78)	
6c	82	0,75 [a]	1700	s (9H) à 0,95, m (2H) de 2,8 à 3,6, q (1H) centré à 4,38, s (5H) à 7,21 s (5H) à 7,35.	C ₁₉ H ₂₂ O	85,71 (85,69)	8,27 (8,35)	
6d	42	0,72 [a]	1700	s (9H) à 1,1, m (4H) de 2 à 2,7, t (1H) centré à 4,15, s (5H) à 7,25, s (5H) à 7,4.	C ₂₀ H ₂₄ O	85,71 (85,63)	8,57 (8,51)	
6e	118	0,80 [a]	1700	s (9H) à 0,8, d (3H) centré à 1, m (1H) de 3,2 à 3,4, d (1H) centré à 4,2, s (5H) à 7,3, s (5H) à 7,45.	C ₂₀ H ₂₄ O	85,71 (85,80)	8,57 (8,48)	
7a		0,80 [b]	1705	s (9H) à 1, s (4H) à 2,8, s (5H) à 7,3.	C ₁₃ H ₁₈ O	82,11 (82,30)	9,47 (9,42)	[8]
7b		0,75 [b]	1680	s (9H) à 1,1, s (3H) centré à 1,3, d (2H) centré à 2,7, m (1H) de 3,2, à 3,6, s (5H) à 7,3.	C ₁₄ H ₂₀ O	82,35 (82,45)	9,80 (9,76)	[8]
7c	70	0,75 [b]	1700	s (9H) à 1, d (2H) centré à 2,25, t (1H) centré à 4,65, s (10H) à 7,3.	C ₁₉ H ₂₂ O	85,71 (85,59)	8,27 (8,18)	[4]
7d	45	0,70 [b]	1700	s (9H) à 1, s (5H) de 2,7 à 3,1, s (5H) à 7,1, s (5H) à 7,3.	C ₂₀ H ₂₄ O	85,71 (85,63)	8,57 (8,65)	
8a		0,82 [a]	1700	s (9H) à 1,1, m (2H) de 1,5 à 2,1, t (2H) centré à 2,5, t (2H) centré à 2,6, s (5H) à 7,24	C ₁₄ H ₂₀ O	82,35 (82,46)	9,80 (9,72)	
8b		0,75 [a]	1700	s (9H) à 1,1, m (4H) de 1,3 à 1,8, M (4H) de 2,3 à 2,8, s (5H) à 7,1.	C ₁₅ H ₂₂ O	82,57 (82,70)	10,09 (9,92)	
8c	80	0,33 [a]	1700	s (9H) à 1, m (4H) de 2,2 à 2,4, t (1H) centré à 3,95, s (10H) à 7,22.	C ₂₀ H ₂₄ O	85,71 (85,63)	8,57 (8,51)	
8d		0,56 [a]	1695	s (9H) à 1,1, m (4H) de 2,1 à 2,8, t (2H) centré à 3,25, t (1H) centré à 4,25, s (10H) à 7,3	C ₂₁ H ₂₆ O	85,71 (85,58)	8,84 (8,81)	

Les temps de rétention (rf) ont été déterminés sur plaque de silicagel Merck 60F254, la révélation étant effectuée à l'aide d'une lampe uv; l'éluant est un mélange: [a] éther-éther de pétrole 1-19, ou [b] éther-éther de pétrole 5-15. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne s, d, de, t, m et M précisant qu'il s'agit d'un singulet, doublet, doublet élargi, triplet, multiplet ou massif (correspondant à x protons) le solvant étant le chloroforme deutérié. Les composés décrits dans la littérature sont mentionnés avec des références [Réf].

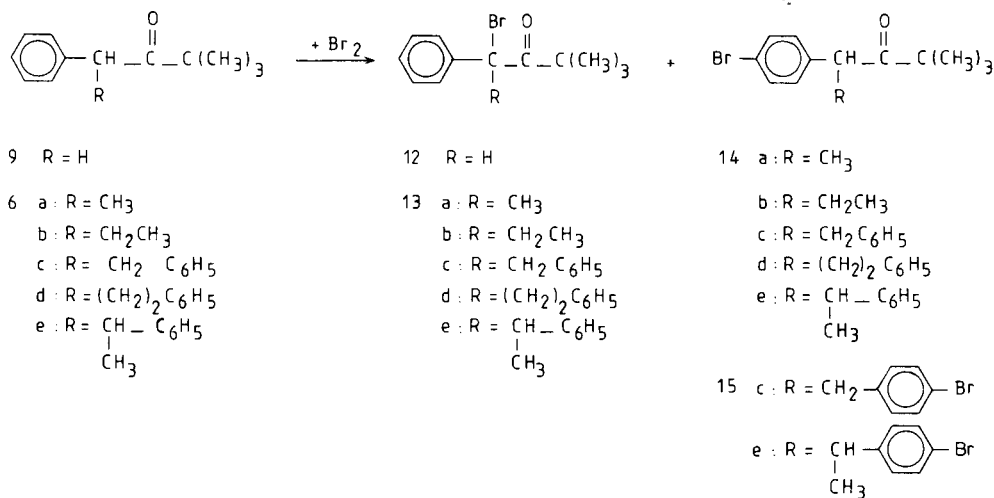


Schéma 6

Tableau II
Bromation des cétones **6** et **9**

Cétones	Réactifs	Solvants	Conditions expérimentales	Résultats
9	brome-marbre [a]	eau	4 heures - 20°	12
	brome [b]	tétrachlorure de carbone	16 heures - 20°	12
6a	brome-marbre [a]	eau	4 heures - 20°	14a
	brome [b]	tétrachlorure de carbone	16 heures - 20°	6a
6b	brome-marbre [a]	eau	4 heures - 20°	14b
	brome [b]	tétrachlorure de carbone	16 heures - 20°	6b
	brome	éther	4 heures - 0°	6b
	brome	éther	4 heures - 40°	6b
	brome	chloroforme	4 heures - 20°	6b
	brome	chloroforme	4 heures - 80°	6b
	<i>N</i> -bromosuccinimide	eau	5 heures - 80°	6b
	<i>N</i> -bromosuccinimide	tétrachlorure de carbone	5 heures - 80°	6b
	brome + acide bromhydrique	eau	4 heures - 80°	6b
	brome	acide acétique	4 heures - 40°	6b
6c	brome-marbre [a]	eau	4 heures - 20°	15c
	brome [b]	tétrachlorure de carbone	16 heures - 20°	14c
6d	brome-marbre [a]	eau	4 heures - 20°	14d
	brome [b]	tétrachlorure de carbone	16 heures - 20°	6d
6e	brome-marbre [a]	eau	4 heures - 20°	15e
	brome [b]	tétrachlorure de carbone	16 heures - 20°	14e

[a] méthode A. [b] méthode B.

la bromo-1 diméthyl-3,3 diphényl-1,1 butanone-2 par action du brome sur la cétone correspondante à 20° pendant 16 heures en présence de tétrachlorure de carbone (méthode B).

Nous avons essayé d'obtenir nos composés **12** et **13** à partir de ces deux méthodes. Le tableau II rassemble les résultats obtenus. Nous avons constaté que la bromation directe par les méthodes A ou B des cétones **6** n'est pas une voie de synthèse à retenir pour préparer les composés **13**. Par contre de telles méthodes ont conduit dans certains cas aux composés **14** ou **15** bromés en para sur le ou les cycle(s) aromatique(s) présent(s). Ces résultats sont donc en contradiction avec ceux obtenus par Khaletzki [3]. Comme le montre également le tableau II, les divers essais de bromation de la cétone **6b** n'ont pas conduit à la cétone **13b** désirée.

Il semble que le fait de ne pouvoir obtenir par bromation directe des composés **6** (**a** à **e**) les cétones α -bromées **13** correspondantes soit dû à la présence simultanée dans ces molécules des groupements phényles et tertio-butyles et des substituants alkyles ou aryles. En effet l'action du brome en présence de tétrachlorure de carbone sur des alkyl-tertio-butylcétone [14] ou des arylméthylcétone [15] [16] [17] différemment substituées conduit aux dérivés α -bromés correspondants avec de bons rendements.

Ces divers résultats semblent suggérer que lors de la bromation des cétones **6** et **9**, la formation de l'intermédiaire énolique, si elle a lieu, dépend des conditions expérimentales utilisées et que le site réactif de cette forme énol est alors fonction de la nature des groupements de la cétone de départ.

Les cétones **14** et **15** que nous avons synthétisées ne

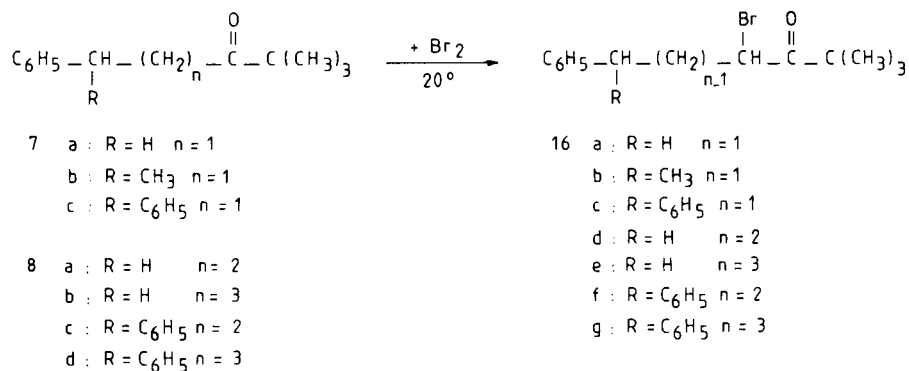


Schéma 7

Tableau III

Cétones	rdt (%)	rf	ir (chloroforme) ν C=O (cm ⁻¹)	rnm (chloroforme deutérié) δ (ppm)	formule	Analyse %	
						calculé (trouvé)	C H
12	96	0,76 [a]	1705	s (9H) à 1,3, s (5H) à 5,9, m (5H) de 7,3 à 7,7.	C ₁₂ H ₁₅ BrO	56,49 (56,66)	5,88 (5,81)
14a	95	0,76 [a]	1695	s (9H) à 1,1, d (3H) centré à 1,4, q (1H) centré à 4,25, système AB (4H) J _{AB} = 9 Hz, $\delta A = 7,10$ $\delta B = 7,44$.	C ₁₃ H ₁₇ BrO	58,02 (57,91)	6,32 (6,21)
14b	96	0,76 [a]	1700	s (9H) à 1, t (3H) centré à 1,75, m (2H) de 1,76 à 1,80, t (1H) centré à 3,95, système AB (4H) J _{AB} = 9 Hz, $\delta A = 7,11$, $\delta B = 7,55$.	C ₁₄ H ₁₉ BrO	59,38 (59,19)	6,72 (6,75)
14c	94	0,80 [a]	1700	s (9H) à 0,98, m (2H) de 2,6 à 3,5, q (1H) centré à 4,33, s (5H) à 7,35, système AB (4H) J _{AB} = 8 Hz, $\delta A = 6,79$, $\delta B = 7,54$.	C ₁₅ H ₂₁ BrO	66,10 (66,34)	6,09 (5,95)
14d	95	0,80 [a]	1700	s (9H) à 1,05, M (4H) de 1,6 à 2,7, t (1H) à 4,2, s (5H) à 7,4, système AB (4H) J _{AB} = 8 Hz, $\delta A = 6,83$, $\delta B = 7,51$.	C ₂₀ H ₂₃ BrO	66,87 (66,77)	6,41 (6,33)
14e	96	0,76 [a]	1705	s (9H) à 0,8, d (3H) centré à 1,1, m (1H) de 3,2 à 3,7, d (1H) centré à 4,15, s (5H) à 5,3, système AB (4H) J _{AB} = 10 Hz, $\delta A = 6,83$, $\delta B = 7,51$.	C ₂₀ H ₂₃ BrO	66,87 (66,95)	6,41 (6,32)
15c	97	0,88 [a]	1695	s (9H) à 0,9, m (2H) de 2,3 à 3,6, q (1H) centré à 4,2, m (8H) de 6,8 à 7,7.	C ₁₉ H ₂₀ Br ₂ O	53,80 (53,71)	4,72 (4,71)
15e	95	0,76 [a]	1695	s (9H) à 0,9, d (3H) centré à 0,95, m (1H) de 3,3 à 3,7, d (1H) centré à 4,15, m (8H) de 6,7 à 7,6.	C ₂₀ H ₂₂ Br ₂ O	54,82 (54,88)	5,02 (4,81)
16a	98	0,72 [b]	1700	s (9H) à 1,1, m (2H) de 3,1 à 3,6, m (1H) de 4,6 à 5,2, m (5H) de 6,8 à 7,6.	C ₁₃ H ₁₇ BrO	57,99 (57,92)	6,32 (6,31)
16b	50	0,70 [b]	1705	s (9H) à 0,9, d (3H) centré à 1,55, m (1H) de 3,2 à 3,7, d (1H) centré à 4,65, s (5H) à 7,25.	C ₁₄ H ₁₉ BrO	59,38 (59,31)	6,72 (6,76)
16c	50	0,65 [b]	1710	s (9H) à 0,9, système AB (2H) J _{AB} = 12 Hz, $\delta A = 4,54$, $\delta B = 5,60$, s (5H) à 7,25, s (5H) à 7,4.	C ₁₅ H ₂₁ BrO	66,10 (65,99)	6,09 (6,31)
16d	95	0,75 [b]	1700	s (9H) à 1,2, m (4H) de 2,05 à 2,95, t (1H) centré à 4,55, s (5H) à 7,3.	C ₁₄ H ₁₉ BrO	59,38 (59,32)	6,72 (6,68)
16e	98	0,75 [b]	1700	s (9H) à 1,23, M (4H) de 1,4 à 2,2, t (2H) centré à 2,6, t (1H) centré à 4,55, s (5H) à 7,18.	C ₁₅ H ₂₁ BrO	60,61 (60,86)	7,07 (6,92)
16f	90	0,44 [b]	1705	s (9H) à 1,1, m (2H) de 2,4 à 3, m (2H) de 4 à 4,6, s (10H) à 7,2.	C ₂₀ H ₂₃ BrO	66,87 (66,69)	6,41 (6,28)
16g	82	0,5 [b]	1700	s (9H) à 1, m (4H) de 2,3 à 2,9, m (2H) de 4,1 à 4,5, s (10H) à 10,1.	C ₂₁ H ₂₅ BrO	67,58 (67,64)	6,70 (6,79)

[a] Eluant: éther-éther de pétrole 3-17. [b] Eluant: éther-éther de pétrole 0,5-19,5.

sont pas décrites dans la littérature; nous les avons identifiées grâce à leurs données analytiques et spectroscopiques dont les caractéristiques sont rassemblées dans le tableau III.

b) Halogénéation des cétones de type **7** et **8**.

La bromation des cétones **7** et **8** par du brome en milieu tétrachlorure de carbone [15] conduit aux produits de départ inchangés. Par contre, si on fait réagir les composés **7** et **8** sur du brome mis en quantité équimoléculaire et sans solvant à 20° [18], on obtient alors les cétones α -bromées **16** (a à g) avec des rendements variant de 50% à 98%.

Les bromocétones obtenues **16** (a à g) non décrites dans la littérature ont été identifiées grâce à leurs données analytiques et spectroscopiques rassemblées dans le tableau III.

3) Synthèse des cétones α -azotées.

a) Synthèse des α -imidazolylcétones **2**.

L'alkylation de l'imidazole par les cétones α -bromées **16a**, **16d** et **16e** réalisée en opérant au reflux de l'acétone et en présence de carbonate de potassium [1] [18] conduit aux α -imidazolylcétones correspondantes **2a**, **2d** et **2e** avec des rendements respectivement égaux à 60%, 50% et

60%.

Par contre ce mode de synthèse ne permet pas d'accéder à partir des composés **16b**, **16c**, **16f** et **16g** aux cétones désirées **2b**, **2c**, **2f** et **2g**.

L'alkylation de l'imidazole par la bromo-1 diméthyl-3,3 phényl-1 butanone-2 (**12**) a conduit de la même manière à la diméthyl-3,3 imidazolyl-1 phényl-1 butanone-2 (**2h**) avec un rendement de 60%.

Les α -imidazolylcétones **2** ainsi synthétisées et non décrites dans la littérature, ont été identifiées grâce à leurs données analytiques et spectroscopiques rassemblées dans le tableau IV.

Il est à noter que l'on ne peut atteindre les α -imidazolylcétones aromatiques **2i** en alkylant le composé **2h** par les halogénures correspondants et ceci quel que soit le mode opératoire utilisé. Les seuls produits obtenus sont les produits *O*-alkylés **17** correspondants. C'est ainsi qu'en traitant l' α -imidazolylcétone **2h** par le chlorure d'éthyle ou de phénéthyle en présence d'hydrure de sodium dans le DMF, on obtient seulement les produits *O*-alkylés originaux **17a** (R = CH₂CH₃) et **17b** (R = CH₂CH₂C₆H₅) avec des rendements respectivement égaux à 15% et 10%. W. Draber et Coll [19] ont d'ailleurs montré que ceci constituait une voie de synthèse pour la préparation des composés *O*-alkylés de ce type.

b) Synthèse des α -*N,N*-diméthylaminocétones **3**.

La synthèse des aminocétones **3** a été réalisée de la même manière en alkylant la diméthylamine par les composés **16**. Nous avons obtenu les α -*N,N*-diméthylaminocétones correspondantes **3a**, **3d** et **3e** avec des rendements respectivement égaux à 86%, 80% et 85%. Par contre ce mode de synthèse n'a pu conduire à partir des composés **16b** et **16c** aux produits désirés **3b** et **3c** [20].

L'alkylation de la diméthylamine par la bromo-1 diméthyl-3,3 phényl-1 butanone-2 (**12**) conduit dans les mêmes conditions à la diméthyl-3,3 diméthylamino-1 phényl-1 butanone-2 (**3f**).

Tableau V

Synthèse des cétones **6** (a à e)

Produit	Réactif RX utilisé	Rendement (%)
6a	ICH ₃	65
6b [a]	BrCH ₂ CH ₃	70
6c	BrCH ₂ C ₆ H ₅	85
6d	BrCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	49
6e	BrCH(C ₆ H ₅)CH ₃	30

[a] Remarques: a) La diméthyl-2,2 phényl-4, hexanone-3 (**6b**) est synthétisée avec un rendement de 5% selon le mode opératoire suivant: A 0,05 mole d'amidure de sodium (1,95 g) dans 20 cm³ de DMSO anhydre est ajouté sous courant d'azote 0,05 mole de benzyltertio-butylcétone (**9**) (8,80 g). Après une heure sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est porté à une température ambiante, le mélange réactionnel est porté à une température de 100°. On joute alors goutte à goutte 0,05 mole de bromure d'éthyle (5,45 g). On poursuit l'agitation à 100° pendant 16 heures, puis on décompose à l'eau glacée. On extrait à l'éther, on lave successivement la couche organique avec des solutions aqueuses d'acide chlorhydrique (3*N*) et de thiosulfate de sodium (10%) puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium.

Le solvant évaporé, on recueille le produit brut qui présente en chromatographie sur couche mince 2 taches (rf = 0,70; 0,65; éluant: éther-éther de pétrole 1-19). Par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: éther-éther de pétrole 1-19) du produit brut, on isole la diméthyl-2,2 phényl-4 hexanone-3 (**6b**).

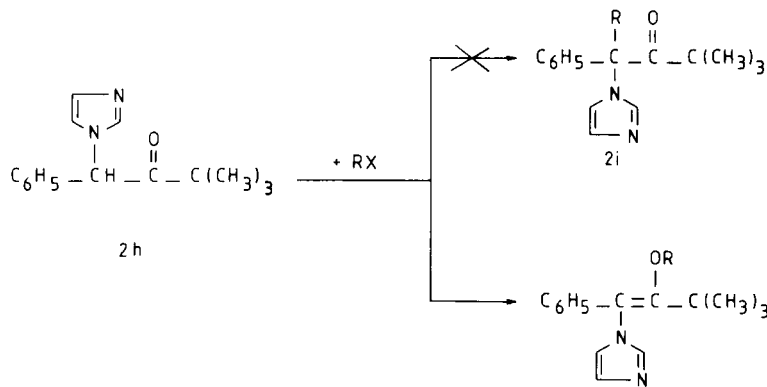
b) Le bromo-1 phényl-1 éthane a été synthétisé avec un rendement de 90% à partir de l'hydroxy-1 phényl-1 éthane selon le mode opératoire décrit par D. Gagniant et coll. [21].

Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux obtenus lors de l'alkylation de l'imidazole par ces mêmes dérivés halogénés **16**. Ils confirment que les cétones α -bromées **16b** et **16c** ne conduisent pas aux produits *N*-alkylés désirés.

Il semble donc que la structure de la bromocétone soit seule responsable d'un tel résultat.

Les α -*N,N*-diméthylaminocétones **3** originales ont été identifiées grâce à leurs données analytiques et spectroscopiques qui sont rassemblées dans le tableau IV.

c) Synthèse de (xylyl-2',3')-3 1*H*,3*H*-quinazolinedione-2,4 différemment substituées en position 1 **4**.



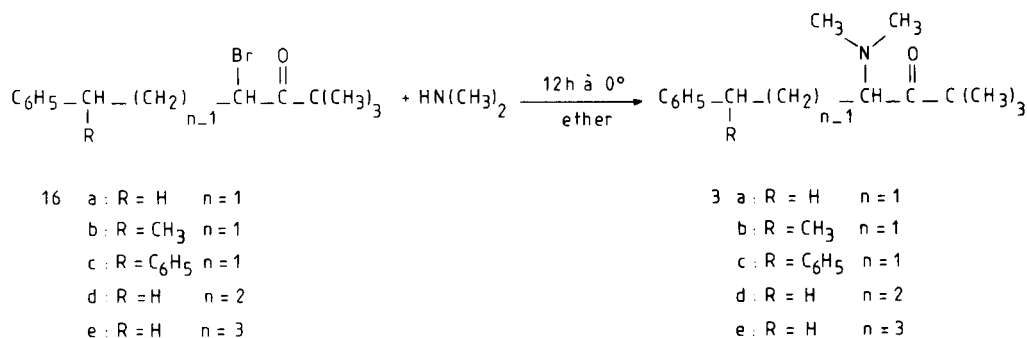


Schéma 10

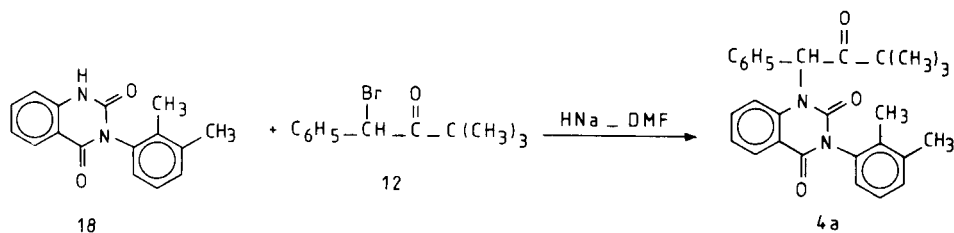


Schéma 11

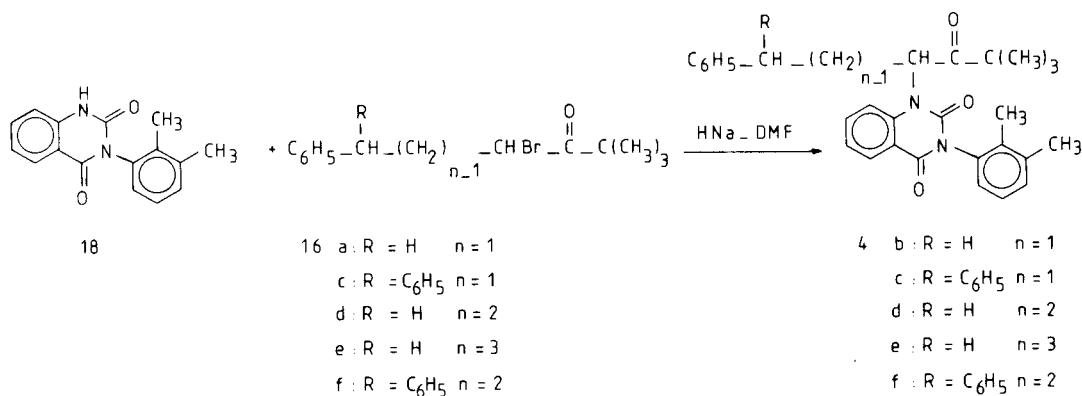


Schéma 12

La synthèse des composés **4** a été réalisée par alkylation de la (xylyl-2',3')-3 *1H,3H*-quinazolidinedione-2,4 (**18**) [5] par la cétone α -bromée correspondante **12** ou **16** selon le mode opératoire décrit dans la littérature pour la préparation des *1H,3H*-quinazolidinediones-2,4 disubstituées en position 1 et 3 [5]. C'est ainsi que l'action du composé **12** sur le dérivé métallé du composé **18** en milieu DMF conduit au composé **4a** désiré avec un rendement de 27%.

De la même manière l'alkylation de la (xylyl-2',3')-3 *1H,3H*-quinazolidinedione-2,4 (**18**) par les cétones α -bromées **16a**, **16d**, **16e** et **16f** en présence d'hydrure de sodium dans le DMF conduit aux produits **4b**, **4d**, **4e** et **4f** avec les rendements respectivement égaux à 28%, 25%, 26% et 51%. Par contre l'action du composé **18** sur la bromocétone **16c** conduit à un mélange ne renfermant que la *1H,3H*-quinazolidinedione-2,4 **18** de départ et la diméthyl-4,4 diphényl-1,1 pentène-1 one-3.

Les cétones **4** non décrites dans la littérature ont été

identifiées grâce à leurs données analytiques et spectroscopiques dont les caractéristiques sont rassemblées dans le tableau IV.

Conclusion.

Au cours de ce travail, nous avons montré que la synthèse des cétones α -azotées **2**, **3** et **4** originales pouvait s'effectuer dans certains cas par alkylation de l'imidazole, de la *N,N*-diméthylamine ou de la (xylyl-2',3')-3 *1H,3H*-quinazolidinedione-2,4 par les cétones α -bromées correspondantes. Ces derniers composés sont alors obtenus par bromation des cétones intermédiaires préparées par alkylation de la pinacolone ou de la benzyltertiobutylcétone par les dérivés halogénés choisis. Toutefois comme nous l'avons observé, de telles réactions sont sensibles à la nature des réactifs mis en présence et ne conduisent pas toujours aux produits désirés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (F), non corrigés, ont été déterminés en capillaires à l'aide de l'appareil du Dr. Tottoli.

Les temps de rétention (rf) ont été déterminés sur plaque de silicagel Merck 60 F 254, la révélation étant effectuée à l'aide d'une lampe à rayons ultraviolets; l'éluant est précisé dans chaque cas.

Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer, modèle 457; le solvant est précisé dans chaque cas.

Les spectres de rmn ont été enregistrés sur un spectromètre Varian T 60 ou HA 100. Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne et exprimés en ppm; le solvant est précisé dans chaque cas. Dans la description des spectres, les symboles suivants ont été utilisés: s (singulet), d (doublet), de (doublet élargi), dd (doublet dédoublé), t (triplet), q (quartet), m (multiplet) et M (massif). Nous précisons les attributions pour chaque signal.

Benzyltertio-butylcétone (**9**) [2].

A une mole de chlorure de phénylacétyle (154,5 g) à laquelle sont ajoutés en quantités molaires équivalentes de la poudre de cuivre (63,5 g) et du chlorure cuivreux sec (99 g), en présence de 300 cm³ d'éther anhydre, on additionne sous courant d'azote et à basse température (le ballon étant maintenu dans un bain de glace) une solution de chlorure de tertio-butylmagnésium. La solution magnésienne est obtenue par action, en milieu éther anhydre (500 cm³) d'une mole de chlorure de tertio-butyle (92,5 g) sur une mole de magnésium (24,3 g).

Une heure après l'addition du magnésien sous agitation et retour à température ambiante, le mélange est hydrolysé par une solution aqueuse glacée d'acide chlorhydrique (3N). Après extraction du mélange organique à l'éther, celui-ci est lavé avec une solution aqueuse de soude (2,5 N) puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium.

Le solvant évaporé, la cétone **9** est distillée sous pression réduite. (Point d'ébullition; Eb_{0,5} = 80°).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 75%; rf 0,65 (éluant: éther-éther de pétrole 1/19); ir (chloroforme): ν C=O 1710 cm⁻¹; rmn (chloroforme deutérié): δ ppm 1,15 (singulet) (9H), 3,65 (singulet) (2H), 7,15 (singulet) (5H).

Synthèse des cétones **6** (a à e) (tableaux I et V).

Mode opératoire général I.

A 0,01 mole de tertio-butylbenzylcétone (**9**) (1,76 g), en solution dans 10 cm³ de N,N-diméthylformamide, est ajouté 0,02 mole d'hydruure de sodium (0,48 g) sous agitation et sous courant d'azote. Après agitation pendant 40 minutes à 20°, on refroidit à 0° et on introduit 0,01 mole de dérivé halogéné RX; on maintient l'agitation 16 heures à 100° sous courant d'azote, puis on décompose à l'eau. On extrait au chloroforme, on lave la phase organique à l'eau et on sèche sur sulfate de sodium. Le solvant évaporé, on recueille un mélange constitué par la tertio-butylbenzylcétone (**9**) et le produit désiré **6** (a à e). Par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange d'éther-éther de pétrole (1-19), on isole le composé **6** (a à e) correspondant avec un rendement qui est rapporté dans le tableau V. Le tableau I mentionne les caractéristiques physico-chimiques des composés **6** ainsi préparés.

Synthèse des tertio-butylcétone **7** (tableaux I et VI).

Mode opératoire général II.

A 0,01 mole de pinacolone (**1** g), dissoute dans trois fois son volume d'éther anhydre est ajouté, par petites quantités, à température ambiante, sous agitation et sous courant d'azote 0,01 mole d'amidure de sodium (0,39 g) finement pulvérisé. Après dissolution complète de l'amidure de sodium, on ajoute 0,011 mole de dérivé chloré **10**. On porte au reflux pendant quatre heures, puis on décompose à l'eau. On extrait à l'éther et on lave la phase organique à l'eau; on sèche sur sulfate de sodium.

Le solvant évaporé, on recueille le produit brut de la réaction à partir duquel on isole, comme indiqué dans le tableau VI, le composé **7** désiré dont les caractéristiques physico-chimiques sont mentionnées dans le tableau I.

Tableau VI

Synthèse des cétones **7** (a à d)

Produit	Méthode de purification	Rendement (%)	Eb (mm de Hg) ou F°
7a	Distillation	56	Eb = 120° (0,1)
7b	Distillation	52	Eb = 105° (0,1)
7c	Recristallisation dans éther-éther de pétrole.	45	F = 70°
7d	Chromatographie sur gel de silice éluant: éther-éther de pétrole 5-15).	5	F = 45°

Remarques: a) Il est à noter qu'on n'augmente pas le rendement en composé **7d** si l'on utilise comme dérivé halogéné le bromo-1 diphenyl-1,2 éthane que nous avons synthétisé en reproduisant le mode opératoire décrit dans la littérature pour ce composé [22].

[b] Le chloro-1 diphenyl-1,2 éthane (**10d**) a été obtenu en traitant l'hydroxy-1 diphenyl-1,2 éthane par le chlorure de thionyle [22].

Synthèse des cétones **8** (tableaux I et VII).

Les composés **8a**, **8b** et **8d** ont été synthétisés par alkylation de la pinacolone par le dérivé chloré correspondant **11** selon le mode opératoire général II précédemment décrit. La cétone **8c** a été par contre obtenue avec un rendement de 10% par réaction du chlorure de l'acide diphenyl-4,4 butyrique sur le chlorure de tertio-butylmagnésium [12] selon le mode opératoire décrit précédemment pour la synthèse de la benzyltertio-butylcétone (**9**).

Les tableaux I et VII rassemblent les caractéristiques spectrales ainsi que les rendements des produits **8** ainsi obtenus.

Le chloro-2 diphenyl-1,1 éthane (**11c**) et le chloro-3 diphenyl-1,1 propane (**11d**) ont été synthétisés selon les modes opératoires décrits dans la littérature pour ces composés [23] [24].

Tableau VII

Synthèse des cétones **8** (a à d)

Produit	Méthode de purification	Rendement (%)	Eb (mm de Hg) ou F°
8a	Distillation	60	Eb = 80° (1,7)
8b	Distillation	50	Eb = 160° (20)
8c	Chromatographie sur gel de silice (éluant: éther-éther de pétrole 0,5-19,5).	10	F = 80°
8d	Distillation	20	Eb = 110° (10)

Synthèse des cétones **12**, **14** et **15** (tableaux II et III).

Les cétones **6** et **9** ont été bromées essentiellement selon deux méthodes générales. Les résultats de ces expériences sont rassemblés dans le tableau II. Les caractéristiques physico-chimiques des composés ainsi obtenus sont mentionnées dans le tableau III.

Méthode générale III (méthode A) [3].

A 0,01 mole de cétone **6** ou **9** on ajoute 1,5 g de marbre finement pulvérisé, 10 cm³ d'eau et 0,02 mole de brome (3,2 g), sous agitation et à température ambiante. On continue ensuite l'agitation jusqu'à ce que le mélange soit décoloré. La phase organique est alors extraite à l'éther, lavée successivement à l'eau, au thiosulfate de sodium en solution aqueuse (10%) et à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium.

Le solvant évaporé, on recueille le produit brut de la réaction à partir duquel par chromatographie sur colonne de silice, on isole la bromocétone.

Méthode générale IV (méthode B) [13].

A 0,01 mole de cétone **6** ou **9** en solution dans 20 cm³ de tétrachlorure de carbone, on ajoute à 20° sous agitation et goutte à goutte 0,01 mole de brome (1,6 g). On continue ensuite l'agitation jusqu'à ce que le mélange soit décoloré. La phase organique est alors lavée successivement à l'eau au thiosulfate de sodium en solution aqueuse (10%) et à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium.

Le solvant évaporé, on recueille le produit brut de la réaction à partir duquel par chromatographie sur colonne de silice, on isole la cétone bromée.

Remarque 1: Bromation du composé **6b** en présence seulement de brome.

A 0,01 mole de cétone **6b**, on ajoute à 20°, sous agitation et goutte à goutte 0,01 mole de brome (1,6 g); lorsque le mélange est décoloré, on ajoute l'éther; la phase organique est lavée successivement à l'eau, au thiosulfate de sodium en solution aqueuse (10%), puis séchée sur sulfate de sodium. Le solvant évaporé, on recueille le produit brut de la réaction à partir duquel par chromatographie sur colonne on isole la cétone bromée **14b** avec un rendement de 95%.

Remarque 2:

Le composé **13b** n'a pu être synthétisé selon la méthode générale IV précédemment décrite et en opérant pendant 4 heures en présence soit d'éther à 0° ou à 40°, soit de chloroforme à 20° ou 80° soit d'acide acétique à 40° ou d'un mélange d'acide bromhydrique et d'eau à 80°. Dans tous les cas, on ne récupère que la diméthyl-2,2 phényl-4 hexanone-3 (**6b**) inchangée.

La bromo-4 diméthyl-2,2, phényl-4 hexanone-3 (**13b**) n'a pu également être synthétisée selon le mode opératoire suivant.

A 0,01 mole de diméthyl-2,2, phényl-4 hexanone-3 (**6b**) (2,04 g) dans 5 cm³ d'eau, est ajoutée sous agitation 0,01 mole de *N*-bromosuccinimide (1,78 g). Le mélange est porté à 80° pendant 5 heures; après refroidissement la phase organique est extraite à l'éther, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium.

Le solvant évaporé, on recueille le produit brut que ne renferme que la diméthyl-2,2, phényl-4 hexanone-3 (**6b**).

Si on opère de la même manière, selon le même mode opératoire mais en présence de tétrachlorure de carbone, on recueille le produit brut qui ne renferme que la diméthyl-2,2, phényl-4 hexanone-3 (**6b**).

Synthèse de cétones α -bromées **16** (tableau III).

Les cétones **7** et **8** traitées par du brome en milieu tétrachlorure de carbone en suivant le mode opératoire IV conduisent alors aux cétones de départ échangées.

Les composés **7** et **8** bromés en suivant le mode opératoire V décrit ci-après conduisent aux produits **16** avec des rendements qui sont mentionnés avec les caractéristiques physico-chimiques de ces composés dans le tableau III.

Mode opératoire V.

A 0,01 mole de cétone **7** ou **8**, on ajoute à 20° sous agitation et goutte à goutte 0,01 mole de brome (1,6 g). Lorsque le mélange est décoloré, on ajoute de l'éther. La phase organique est lavée successivement à l'eau, avec une solution aqueuse (10%) de thiosulfate de sodium puis séchée sur sulfate de sodium. Le solvant évaporé, on recueille le produit brut de la réaction à partir duquel par chromatographie sur colonne de

silice avec comme éluant éther-éther de pétrole 0,5-19,5, on isole la cétone α -bromée **16**.

Synthèse des α -imidazolylcétones **2** (tableau IV).

Les composés **2a**, **2d** et **2e** ont été synthétisés en utilisant le mode opératoire général VI [1] avec des rendements respectivement égaux à 60%, 50% et 60%. Les caractéristiques physico-chimiques de ces composés sont rassemblées dans le tableau IV.

Mode opératoire général VI.

A 0,16 mole de cétone α -bromée **12** ou **16** en solution dans 17 cm³ d'acétone renfermant 0,08 mole de carbonate de potassium, on ajoute 0,16 mole d'imidazole. Le mélange est porté au reflux sous agitation durant une nuit. Après refroidissement de la solution, la cétone est évaporée; on extrait à l'éther après avoir rajouté de l'eau au résidu. Les phases étherées sont lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium. Le solvant évaporé, on recueille le produit brut de la réaction à partir duquel par chromatographie sur colonne de gel de silice on isole la cétone **2** correspondante.

Synthèse des composés **17a** et **17b** (tableau IV).

A 0,015 mole de composé **2h** dissout dans 57 cm³ de diméthylformamide on ajoute rapidement et sous azote 0,045 mole d'hydrure de sodium. Après agitation à température ambiante durant 40 minutes, on refroidit à 0° le mélange réactionnel auquel on ajoute lentement 0,045 mole de dérivé halogéné (chlorure d'éthyle ou de phénéthyle).

Ensuite on maintient l'agitation 21 heures à 0°. On décompose le mélange à l'eau. On extrait alors le mélange réactionnel au chloroforme. Après avoir séché la phase chloroformique, on évapore sous vide. Par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther-éther de pétrole 19-1) du produit brut (ne renfermant pas le composé *C*-alkylé **2**), on isole le produit *O*-alkylé correspondant **17a** ou **17b**.

Synthèse des α -*N,N*-diméthylaminocétones **3** (tableau IV).

Mode opératoire général VII.

A 0,01 mole de cétone α -bromée **12** ou **16** en solution dans 10 cm³ d'éther anhydre, on ajoute 0,02 mole de diméthylamine (0,9 g) sous agitation et à 0°. On laisse 12 heures dans la glace; on ajoute ensuite une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (3*N*). La phase aqueuse acide est lavée à l'éther, neutralisée avec une solution aqueuse de carbonate disodique (10%) et extraite à l'éther. Les phases étherées sont lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium.

Le solvant évaporé, on recueille le produit brut de la réaction à partir duquel, par chromatographie sur colonne de gel de silice (chloroforme-éthanol 19,5-0,5), on isole dans certains cas l' α -*N,N*-diméthylaminocétone **3** correspondante qui a été identifiée grâce à ses données analytiques et spectroscopiques rassemblées dans le tableau IV.

Synthèse de (xylyl-2',3')-3 *1H,3H*-quinazolidinedione-2,4 différemment substituées en position-1 **4** (tableau IV).

Mode opératoire général VIII [6].

A 0,015 mole de (xylyl-2',3')-3 *1H,3H*-quinazolidinedione-2,4 **18** dissoute dans 57 cm³ de diméthylformamide, on ajoute rapidement et sous azote 0,045 mole d'hydrure de sodium. Après agitation à température ambiante durant 40 minutes, on refroidit à la température d'un bain de glace le mélange réactionnel auquel on ajoute lentement 0,045 mole de dérivé halogéné **12** ou **16** correspondant. On maintient ensuite l'agitation 21 heures à température ambiante. Ensuite on décompose à l'eau. On extrait alors le mélange réactionnel au chloroforme. Après avoir séché la phase chloroformique, on évapore sous vide. Par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther-éther de pétrole 15-5) on isole dans certains cas le composé désiré **4**.

Les caractéristiques physico-chimiques des composés **4** ainsi obtenues sont mentionnées dans le tableau IV.

Synthèse de la (xylyl-2',3')-3 *1H,3H*-quinazolidinedione-2,4 (**18**) [5].

Cette synthèse s'effectue en deux étapes: Première étape: Préparation

du chlorure d'isocyanato-2 benzoyle.

Un mélange de 60 g (0,402 mole) d'anhydride isoatoïque et de 230 ml de chlorure de thionyle est porté au reflux sous azote et sous agitation en présence de cinq gouttes de pyridine pendant 45 heures.

Le solvant est ensuite chassé sous vide et sous azote.

Par distillation du résidu obtenu, on isole 57,3 g (0,341 mole) de chlorure d'isocyanato-2 benzoyle ($E_{b_{15}} = 170^\circ$). Ce composé a été obtenu avec un rendement de 85%.

Deuxième étape: Préparation du composé **18** [5].

A une solution de 0,11 mole de chlorure d'isocyanato-2 benzoyle dans 200 ml de toluène anhydre, on ajoute à la température de 0° , sous agitation et sous courant d'azote, une solution contenant 0,11 mole de diméthyl-2,3 aniline et 0,11 mole de tri(*n*-butyl)amine dans 30 cm³ de toluène. On poursuit ensuite l'opération sous courant d'azote pendant 1 heure à 0° , 12 heures à température ambiante et enfin 7 heures à 100° . Après avoir évaporé le milieu réactionnel sous vide, on recueille le produit brut qui présente une seule tache en CCM. Par recristallisation dans l'éthanol, on isole le composé **18**. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 85%, $F = 275^\circ$; $r_f = 0,26$ (éluant: éther-éther de pétrole 15-5); ν (chloroforme): ν cm⁻¹ 1675 (C=O), 1725 (C=O); r_{mn} (deutério-chloroforme): δ ppm 2,06 (singulet) (3H), 2,33 (singulet) (3H), 6,96 à 7,40 (multiplet) (6H), 8,10 (doublet élargi) (1H), 10 à 10,4 (massif) (1H).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₄N₂O₂: C, 72,18; H, 5,26; N, 10,53. Trouvé: C, 72,29; H, 5,32; N, 10,41.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] W. Meiser, K. H. Buechel et M. Plempel, (Bayer A.G.) Ger. offen. 2,105,490 (Cl. C07d), 1972; *Chem. Abstr.*, **77**, 152184r (1972).
- [2] B. Calas, J. M. Fabre et L. Giral, *Bull. Soc. Chim. France*, 1473 (1974).
- [3] A. M. Khaletzkii, *J. Gen. Chem. (U.S.S.R.)*, **6**, 1 (1936); *Chem. Abstr.*, **30**, 4844 (1936).
- [4] H. H. Weinstock, Jr., Fuson et R. C. Fuson, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1241 (1934).
- [5] C. Vigne, Thèse de Doctorat d'Etat 1981 (Montpellier).
- [6] M. J. Richard, Thèse de Doctorat de Spécialité 1979 (Montpellier).
- [7] G. A. Hill et W. F. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 347 (1930).

[8] H. O. House et P. D. Weeks, *ibid.*, **97**, 2770 (1975).

[9] P. Veeravagu, R. T. Arnold et E. W. Eigenmann, *ibid.*, **86**, 3072 (1964).

[10] W. G. Kenyon, E. M. Kaiser et Ch. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, **30**, 2937 (1965).

[11] W. G. Kenyon, R. B. Meyer et Ch. C. Hauser, *ibid.*, **28**, 3108 (1963).

[12] A. D. Petrov et V. M. Vdovin, *Chem. Abstr.*, **51**, 12044f (1957).

[13] H. Timmler, W. Draber, K. H. Buechel, W. Kraemer, W. Brandes, P. E. Frohberger et B. Homeyer, (Bayer A.G.) Ger. offen. 2,628,152 (Cl. A01N9/22) Juin 1976; *Chem. Abstr.*, **88**, 105356r (1978).

[14] J. E. Dubois, P. Fournier et C. Lion, *Bull. Soc. Chim. France*, 1871 (1976).

[15] Y. Jator, M. Gaudry et A. Marquet, *ibid.*, 2732 (1973).

[16] M. Gaudry et A. Marquet, *Tetrahedron*, **26**, 5611 (1970).

[17] J. Cooper et R. M. Scrowston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 265 (1972).

[18] W. Meiser, K. H. Buechel, W. Kraemer et F. Grewe (Bayer A.G.) Ger. offen. 2,201,063 (Cl. C07d) 1973; *Chem. Abstr.*, **79**, 105257y (1973).

[19] W. Draber, K. H. Buechel, P. E. Frohberger, W. Brandes (Bayer A.G.) Ger. offen. 2,931,665 (Cl. C07D233/60) 1981; *Chem. Abstr.*, **95**, 62205r (1981).

[20] G. Grizard, L. Gronenberger et H. Pacheco, *Bull. Soc. Chim. France*, 1070 (1973).

[21] P. Cagniant, G. Jecko et D. Gagniant, *ibid.*, 2225 (1961).

[22] D. Y. Curtin et D. B. Kellom, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 6011 (1953).

[23] R. Quelet et A. M. Touzin, *Ann. Chim. (Paris)*, **11**, 107 (1966).

[24] M. Bockmühl, G. Ehrhart, O. Eisleb et L. Stein, U. S. Patent 2,446,522, Aout, 10 (1948); *Chem. Abstr.*, **43**, 1810e (1949).

English Summary.

The α -nitrogen-ketones **2**, **3** and **4** were prepared from α -bromoketones. These were synthesized by the bromination of the ketones which had been obtained by the pinacolone or benzyltertiobutylketone alkylation from the corresponding halo-derivatives. We have observed that the bromination of the ketones depends to some extent upon the nature of these compounds.