

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 Cedex France
Reçu le 28 juin 1983

Nous décrivons la synthèse de β -imidazolylcétones **1** et **2**. Les composés **1** sont obtenus par action de l'imidazole sur des β -N,N-diméthylaminocétones obtenues au préalable par réaction de Mannich. Les composés **2** sont préparés soit par alkylation directe de l'imidazole par une β -halogénocétone ou une cétone α -éthylénique, soit par action du β -cétol sur le thionyldiimidazole.

J. Heterocyclic Chem., 21, 1489 (1984).

On trouve dans la littérature essentiellement trois modes de synthèse de β -imidazolylcétones. La première voie consiste en l'alkylation de l'imidazole par une β -halogénocétone [1] ou par une cétone α -éthylénique [2] [3]. La deuxième voie fait intervenir une réaction d'échange entre une base de Mannich et l'imidazole [4]. La troisième voie consiste à faire réagir un β -cétol sur le thionyldiimidazole par exemple [5].

De ce fait, nous avons pensé préparer les β -imidazolylcétones désirées **1** et **2** à partir de l'un des modes opératoires précédemment citées.

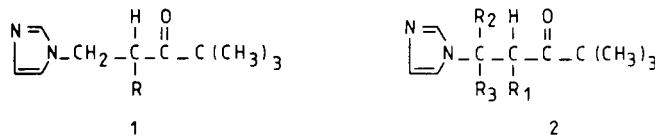


Schéma 1

I) Synthèse des β -imidazolylcétones **1**.

La voie de synthèse que nous avons retenue pour préparer de tels composés **1** est celle qui consiste à réaliser une réaction d'échange entre la base de Mannich **3** et

l'imidazole. En effet, nous avons pensé que les intermédiaires réactionnels les plus accessibles étaient les β -N,N-diméthylaminocétones **3** qui pouvaient être obtenues directement par réaction de Mannich sur les cétones **4** [6].

a) Synthèse des β -N,N-diméthylaminocétones **3**.

La synthèse des composés **3** a été réalisée en reproduisant tout d'abord le mode opératoire décrit par Coward et Coll. [7] pour la préparation de la diméthylamino-5 diméthyl-2,2 pentanone-3 (méthode I). C'est ainsi qu'en traitant les cétones **4** (**a** à **d**) par le paraformaldéhyde en présence de chlorhydrate de diméthylamine dans l'éthanol contenant de l'acide chlorhydrique à reflux pendant 6 heures, on obtient les composés **3** avec de faibles rendements comme l'indique le tableau I. On n'obtient pas de meilleurs résultats si l'on traite la cétone **4** par du chlorhydrate de diméthylamine et du paraformaldéhyde à 100° pendant trente minutes (méthode II).

Les rendements de base étant faibles, nous avons réalisé la réaction de Mannich dite activée [8] en faisant réagir les cétones **4** sur le trifluoroacétate de diméthylimmonium dans le chloroforme à 40° (méthode III). Comme le mon-

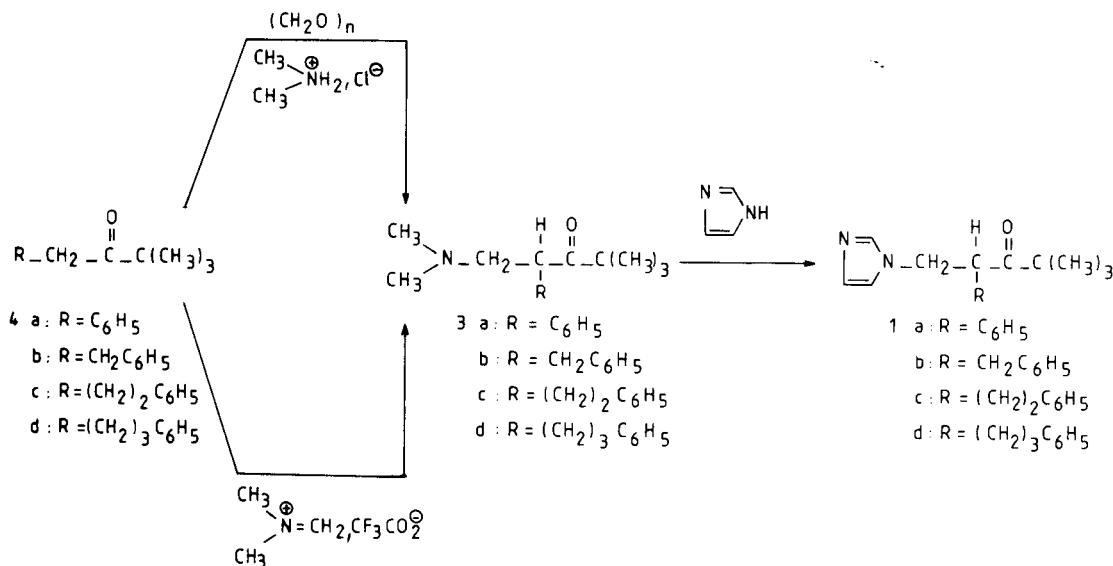


Schéma 2

Tableau I

Composés 3	mode opératoire	rdt (%)	rf [a]	ir (chloro-	rmn [b]	formule	Analyse %		
				forme) ν			C	H	calculé (trouvé)
				C=O (cm^{-1})			C	H	N
3a	I	30	0,66	1715	s (9H) à 1,05, s (6H) à 2,15, m (2H) de 2,6 ½a 3, m (1H) de 4,2 à 4,5, s (5H) à 7,3.	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$	77,25 (77,02)	9,87 (9,79)	6,01 (6,03)
	II	26							
	III	35							
3b	I	25	0,84	1715	s (9H) à 0,9, s, (6H) à 2,15, m (5H) de 2,2 ½a 2,9, s (5H) ½a 7,2.	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$	77,73 (77,81)	10,12 (10,24)	5,67 (5,62)
	II	22							
	III	33							
3c	I	24	0,70	1710	m (2H) de 0,9 à 1,4, s (9H) à 1,15, m (5H) de 1,6 ½a 2,9, s (6H) à 2,25, s (5H), à 7,3.	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}$	78,16 (78,01)	10,34 (10,45)	5,36 (5,31)
	II	23							
	III	32							
3d	I	25	0,74	1710	s (9H) à 1,1, m (4H) de 1,4 à 1,8, m (5H) de 2 à 2,8, s (6H) à 2,2, s (5H) à 7,2.	$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}$	78,55 (78,69)	10,55 (10,47)	5,09 (5,14)
	II	25							
	III	28							

[a] 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 chloroforme 19 éthanol 1. [b] 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.

tre le tableau I, une telle réaction ne nous a pas permis d'augmenter considérablement les rendements en bases de Mannich désirées. Cela peut s'expliquer par la structure même des composés de départ **4** et en particulier par la présence du groupement tertiobutyle très encombrant. En effet Jaso et Coll. [9] obtiennent la base de Mannich de la benzylméthylcétonne avec un rendement de 85% par la méthode dite activée III alors que la benzyltertiobutylcétonne (**4a**) ne donne la base de Mannich correspondante **3a** qu'avec un rendement de 35%.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de Coward et Coll. [7] qui ont synthétisé des bases de Mannich de tertio-butylcétones aliphatiques avec des rendements de 25% seulement.

Nous pensions augmenter les rendements en β -N,N-diméthylaminocétones **3** en faisant réagir directement le sel d'immonium sur les éthers d'énols [$\text{RCH}=\text{C}(\text{OSiMe}_3)\text{CMe}_3$] intermédiaires **5** [10] [11] [12]. Or, la synthèse des composés **5** n'a pu être réalisée à partir des cétones **4** en utilisant les méthodes de préparation décrites dans la littérature pour de tels composés [13].

Les divers composés **3** (**a** à **d**) dont nous venons de décrire la synthèse ne sont pas mentionnées dans la littérature. Nous les avons identifiées grâce à leurs données analytiques et spectroscopiques dont les caractéristiques sont rassemblées dans le tableau I.

b) Synthèse des β -imidazolylcétones **1**.

Nous avons préparé les cétones **1** (**a** à **d**) en faisant réagir les β -N,N-diméthylaminocétones **3** (**a** à **d**) sur l'imidazole en présence de *p*-xylène au reflux pendant 48 heures (mode opératoire IV). Comme le montre le tableau II, les rendements en produits obtenus **1** (**a** à **d**) varient de 20% à 60%, en fonction de la position du radical phényle dans

la cétone de départ **3**.

Etant donné que les β -imidazolylcétones **6a** et **6b**, préparés de la même manière par action de l'imidazole sur les β -N,N-diméthylaminocétones **7** ont été synthétisées avec des rendements respectivement égaux à 50% et 55%, il semble que de telles réactions d'échange dépendent essentiellement de l'encombrement stérique des cétones de départ **3** ou **7**.

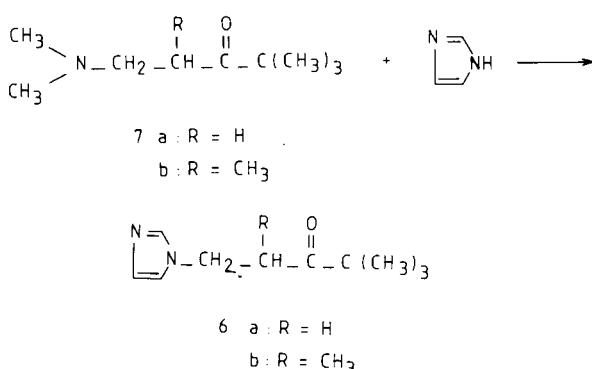


Schéma 3

Les β -imidazolylcétones **1** et **6** ainsi synthétisées ne sont pas décrites dans la littérature. Nous les avons identifiées grâce à leurs données analytiques et spectroscopiques rassemblées dans le tableau II.

II) Synthèse des β -imidazolylcétones **2**.

Nous avons envisagé de préparer les β -imidazolylcétones **2** soit par alkylation de l'imidazole par les dérivés halogénés **8** ou les cétones α -éthyléniques **9**, soit par action d'un β -cétol **10** sur le thionyldiimidazole, ces modes de synthèse étant ceux que l'on trouve dans la littérature pour la préparation de β -aminocétones [1] [3] [5]. Les cétones **8**, **9** et **10** ont dû être au préalable préparées.

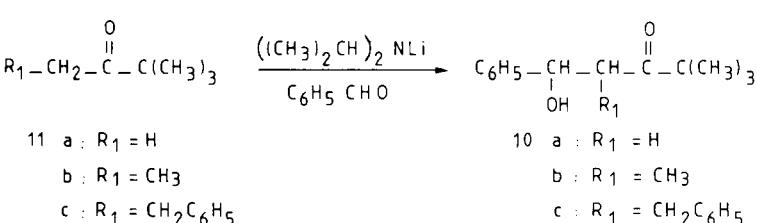
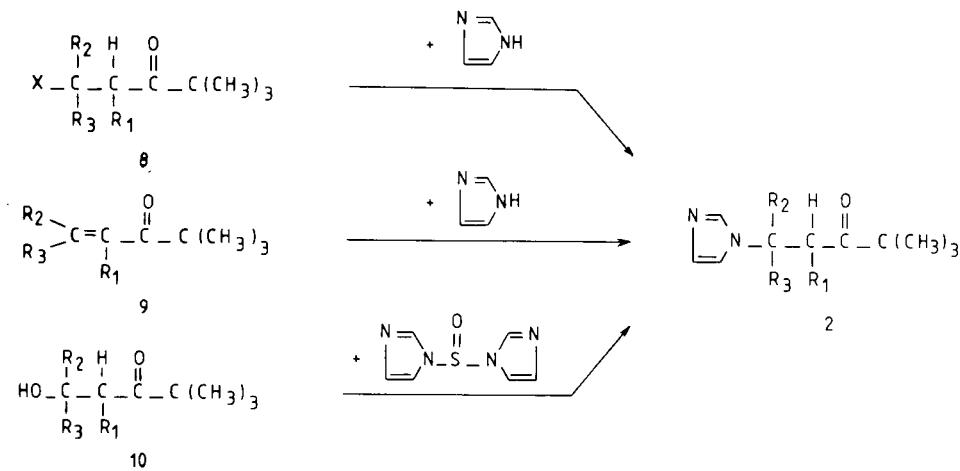


Schéma 5

a) Synthèse des β -cétols 10.

Les β -cétols **10** (**a** à **c**) ont été obtenus en suivant le mode opératoire utilisé par House et Coll. [14] pour la synthèse du produit **10a**. C'est ainsi qu'en faisant réagir les énolates de lithium des cétones **11** (**a** à **c**) avec le benzaldéhyde en solution dans l'éther à -60° , on obtient les β -cétols **10** (**a** à **c**) avec de bons rendements.

Les β -cétols **10d** et **10e** ont été obtenu en suivant le mode opératoire décrit dans la littérature par Colonge et Coll. [15] pour le composé **10d**.

Celui-ci est obtenu par condensation de la benzophénone sur la pinacolone (**11a**) grâce à l'action énolisante

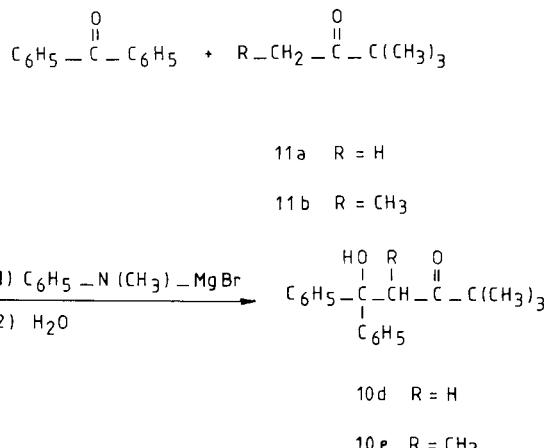


Schéma 6

du bromure de *N*-méthylanilinomagnésium avec un rendement de 85% (mode opératoire VI).

Le composé **10e** a été obtenu de la même manière avec un rendement de 75% en remplaçant la pinacolone par l'éthyltertiobutylcétonne (**11b**).

Les cétones β -hydroxylées **10b**, **10c**, **10e** dont nous venons de décrire la synthèse ne sont pas mentionnées dans la littérature. Elles ont été identifiées grâce à leurs données analytiques et spectroscopiques dont les caractéristiques sont rassemblées dans le tableau III avec celles des composés **10a** et **10d**.

Il est à noter que la benzyl-2 diméthyl-4,4 hydroxy-1 phényl-1 pentanone-3 (**10c**) est instable et régénère par chauffage la diméthyl-2,2 phényl-5 pentanone-3 (**4b**).

b) Halogénéation des β -cétols synthétisés **10**.

Nous avons utilisé les différentes méthodes d'halogénéation décrites dans la littérature [16] [17] [18] [19] [20] pour la synthèse des β -halogénocétones **8** désirées.

Le tableau IV rassemble les résultats des diverses expériences que nous avons réalisées à cet effet. Il montre que l'halogénéation des différents cétols **10** ne conduit pas toujours aux cétones β -halogénées **8** mais aux cétones éthyléniques **9** [21]. Toutefois, comme nous l'avons précédemment décrit, les composés **8**, **9** et **10** doivent pouvoir être utilisés pour la synthèse des β -imidazolylcétones **2** désirées.

Les diverses cétones β -halogénées **8** ainsi que les com-

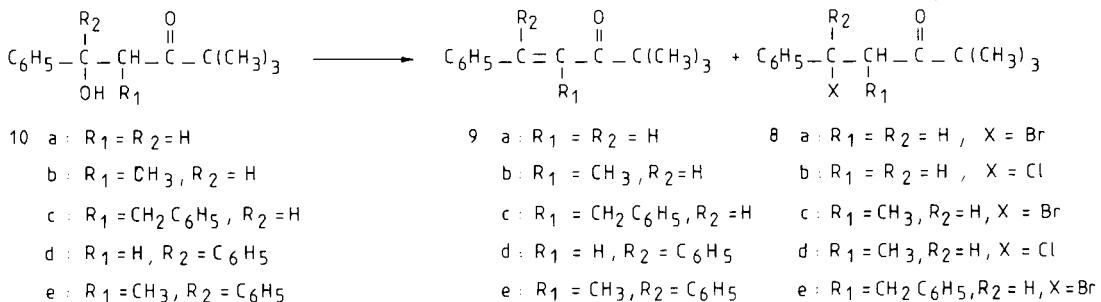


Schéma 7

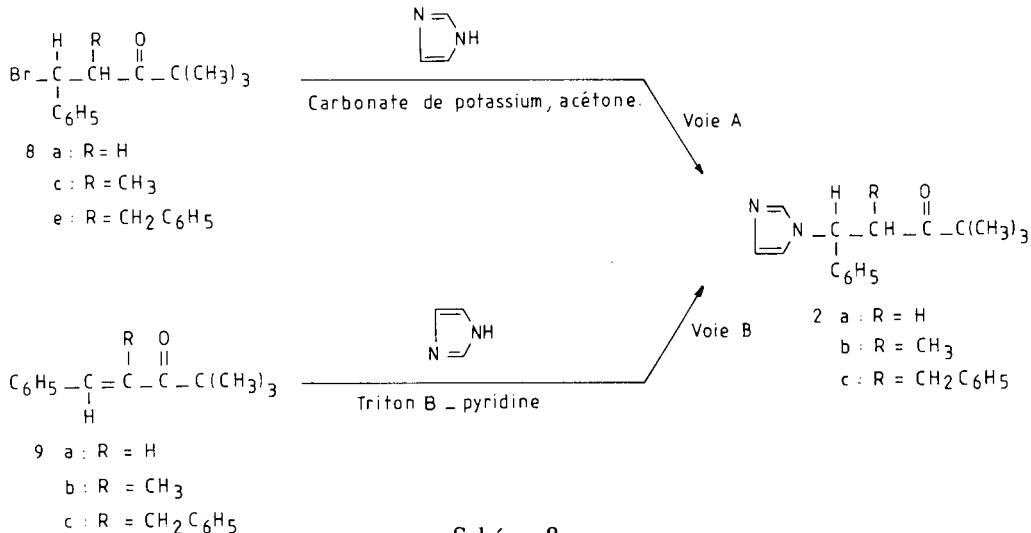


Schéma 8

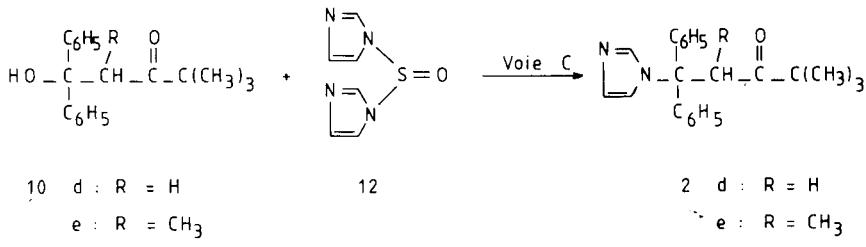


Schéma 9

posés éthyléniques correspondants **9** ne sont pas décrits dans la littérature. Nous les avons identifiés grâce à leurs données analytiques et spectroscopiques rassemblées dans le tableau III.

c) Synthèse des β-imidazolylcétones **2**.

L'alkylation de l'imidazole par les β-bromocétones **8a**, **8c** et **8e** en présence de carbonate de potassium dans l'acétone (mode opératoire XII) a conduit aux dérivés **2a**, **2b** et **2c** avec des rendements respectivement égaux à 60%, 30% et 11%. Ces mêmes composés ont été obtenus par action de l'imidazole sur les cétones éthyléniques **9a**, **9b** et **9c** en opérant dans la pyridine en présence de Tri-

ton B (mode opératoire XIII). Les rendements ont été alors respectivement de 70%, 50% et 15%.

Les cétones β-hydroxylées **10d** et **10e** n'ayant pu conduire aux β-halogénocétones correspondantes, les β-imidazolylcétones **2d** et **2e** ont été synthétisées par action directe des β-cétols **10d** et **10e** correspondants sur le thionyldimidazole (**12**) en présence d'acetonitrile (voie C) (mode opératoire XIV) avec des rendements respectivement égaux à 15% et 5%.

Les composés **2d** et **2e** ne peuvent être obtenus par action de l'imidazole sur les cétones éthyléniques correspondantes **9d** et **9e**. En effet quelles que soient les conditions expérimentales utilisées, on récupère alors les produits de

Tableau II

Composés	mode opérateur	rdt (%)	rf [a]	ir (chloroform) ν	rmn (deutériochloroforme) δ (ppm) [b]	formule	Analyse % calculé (trouvé)		
				C=O (cm^{-1})			C	H	N
1a	IV	25	0,10	1700	s (9H) à 0,9, m (3H) de 3,8 à 4,8, m (2H) de 6,8 à 7, s (6H) à 7,35.	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$	75,00 (75,16)	7,81 (7,72)	10,94 (10,91)
1b	IV	20	0,08	1700	s (9H) à 0,9, m (5H) de 2,5 à 4,4, m (8H) de 6,7 à 7,4.	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	75,56 (75,61)	8,15 (8,17)	10,37 (10,29)
1c	IV	50	0,12	1700	s (9H) à 0,85, m (7H) de 0,9 à 4,4, m (8H) de 6,7 à 7,4.	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	76,07 (76,12)	8,45 (8,47)	9,86 (9,78)
1d	IV	60	0,76	1700	s (9H) à 0,9, m (4H) de 1,4 à 1,8, m (4H) de 2,4 à 2,8, m (1H) de 3,9 à 4,1, m, (8H) de 6,5 à 7,4.	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$	76,51 (76,37)	8,72 (8,58)	9,40 (9,35)
6a	IV	50	0,25	1700	s (9H) à 1,05, t (2H) centré à 2,95, t (2H) centré à 4,15, s (2H) à 6,95, s (1H) à 7,5.	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$	66,67 (66,75)	8,89 (8,96)	15,56 (15,61)
6b	IV	55	0,20	1700	s (9H) à 0,95, d (3H) centré à 1,1, m (3H) de 3,2 à 4,4, d (2H) centré à 6,8, s (1H) à 7,45.	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$	68,04 (68,22)	9,28 (9,35)	14,43 (14,39)
2a	XII	60	0,54	1710	s (9H) à 1,1, m (2H) de 3,2 à 3,6, t (1H) centré à 5,9, m (6H) de 6,6 à 7,6.	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$	75,00 (74,95)	7,81 (7,89)	10,94 (10,82)
2b	XII	30	0,60	1710	s (9H) à 0,8, d (3H) centré à 1, m (1H) de 3,6 à 4,1, m (8H) de 6,8 à 7,8.	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	75,56 (75,42)	8,15 (8,08)	10,37 (10,31)
2c	XII	11	0,10	1710	s (9H) à 0,45, d (2H) centré à 2,7, d (1H) centré à 5,35, m (1H) de 4 à 4,5, m (13H) de 6,7 à 7,6.	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$	79,77 (79,66)	7,51 (7,47)	8,09 (8,15)
2d	XIII	15	0,60	1715	s (9H) à 1,15, s (2H) à 4,05, m (13H) de 6,6 à 7,6.	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	79,52 (79,41)	7,23 (7,18)	8,43 (8,50)
2e	XIV	5	0,77	1715	s (9H) à 1,2, d (3H) centré à 1,3, q (1H) centré à 4,9, m (13H) de 7 à 7,6.	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$	79,77 (79,68)	7,51 (7,40)	8,09 (8,15)

[a] Eluant: chloroforme-éthanol 19-1.

départ **9d** et **9e** inchangés.

Il est à noter que le composé **2d** est instable lorsqu'on le conserve à température ambiante et à l'air ambiant. Il régénère alors l'imidazole et le diméthyl-4,4-diphényl-1,1-pentène-1-one-3.

Les β -imidazolylcétones **2** (a à e) n'étant pas décrites dans la littérature ont été identifiées et caractérisées grâce à leurs données analytiques et spectroscopiques rassemblés dans le tableau II.

Conclusion.

Comme nous venons de le voir, la mise au point des modes opératoires permettant d'obtenir les β -imidazolylcétones est tributaire de la substitution du carbone situé en position β du carbonyle. Lorsque ce carbone possède deux atomes d'hydrogène, le composé est synthétisé par réaction d'échange entre l'imidazole et la β -N,N-diméthylaminocétone intermédiaire obtenue au préalable par réaction de Mannich. De telles réactions sont sensibles à l'encombrement stérique de la β -N,N-diméthylaminocétone utilisée. Lorsque le carbone situé en position β du carbonyle est substitué par un ou deux cycles aromatiques, le

produit final est alors obtenu soit par alkylation directe de l'imidazole par la β -halogénocétone ou par la cétone α -éthylénique, soit par action du β -cétol sur le thionyldiimidazole.

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), dd (doublet élargi), dd (doublet dédoublé), t (triplet), q (quartet), m (multiplet) et M (massif). Nous précisons les attributions pour chaque signal.

Synthèse des β -N,N-diméthylaminocétones **3** (tableau I).

Les composés **3** ont été synthétisés en suivant l'un des modes opératoires généraux I, II ou III. Le tableau I mentionne les expériences que nous

Tableau III

cétols 10	mode opératoire	rdt (%)	rf [a]	ir (chloroformé) ν C=O (cm^{-1})	rmn (deutériochloroformé) δ (ppm)	formule	Analyse % calculé (trouvé)	Réf.	
							C	H	
10a	V	80	0,81	1695	s (9H) à 1,2, d (2H) centré à 2,95, d (1H) centré à 3,65, m (1H) de 4,9 à 5,2, s (9H) à 7,3.	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$	75,73 (75,59)	8,74 (8,68)	[14]
10b	V	82	0,78	1695	s (9H) à 1,1, d (3H) centré à 1,15, m (1H) de 3,1 à 3,4, s (1H) à 3,5, d (1H) centré à 4,8, s (5H) à 7,3.	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$	76,36 (76,31)	9,09 (9,15)	
10c	V	85	0,80	1705	s (9H) à 0,7, m (2H) de 2,7 à 3, s (1H) à 3,1, m (1H) de 3,4 à 3,8, d (2H) centré à 4,9, m (5H) de 6,9 à 7,4, s (5H) à 7,4.	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$	81,08 (81,23)	8,11 (8,03)	
10d	VI	85	0,76	1700	s (9H) à 1,2, s (2H) à 3,5, s (1H) à 5,6, s (10H) à 7,4.	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2$	80,85 (80,67)	7,80 (7,75)	[15]
10e	VI	75	0,76	1700	s (9H) à 1, d (3H) centré à 1,2, q (1H) centré à 4,1, s (1H) à 5,9, m (10H) de 7 à 7,6.	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$	81,08 (81,17)	8,11 (8,04)	
8a	XI	70	0,76	1685	s (9H) à 1,10, dd (2H) centré à 3,4, t (1H) centré à 5,55, s (5H) à 7,30.	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrO}$	58,02 (57,91)	6,32 (6,27)	
8b	VIII	60	0,71	1715	s (9H) à 1,10, dd (2H) centré à 3,2, t (1H) centré à 5,45, s (5H) à 7,3.	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}$	69,50 (69,43)	7,57 (7,55)	
8c	XI	60	0,75	1710	d (3H) centré à 1,15, s (9H) à 1,3, m (1H) de 3,6 à 4, d (1H) centré à 5,1, m (5H) de 7,05 à 7,45.	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}$	59,38 (59,25)	6,72 (6,59)	
8d	VIII	35	0,72	1710	d (3H) centré à 1,1, s (9H) à 1,3, m (1H) de 3,5 à 4, d (1H) centré à 5,3, m (5H) de 7 à 7,4.	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClO}$	70,45 (70,32)	7,97 (7,94)	
8e	XI	60	0,75	1705	s (9H) à 0,38, m (3H) de 3 à 4,2, d (1H) centré à 5,15, m (10H) de 7,18 à 7,5.	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrO}$	66,87 (66,84)	6,41 (6,28)	
9a	VIII	30	0,85	1690	s (9H) à 1,3	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$	82,98	8,51	
	X	90			m (7H) de 7,3 à 7,7		(82,91)	(8,55)	
	XI	25							
9b	VIII	60	0,81	16,95	s (9H) à 1,3, m (3H) de 1,4 à 1,8, m (6H) de 7 à 7,6.	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$	83,17 (83,09)	8,91 (8,77)	
	XI	30							
9c	XI	35	0,80	1685	s (9H) à 1, m (2H) de 3,8 à 4,6, m (11H) de 7 à 7,6.	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}$	86,33 (86,24)	7,91 (7,88)	
9d	VII	90	0,86	1680	s (9H) à 1,3, s (1H) à 7, s (10H) à 7,4.	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}$	86,36 (86,30)	7,58 (7,54)	
	VIII ou XI	92							
	IX	88							
	X	91							
9e	VIII	89			s (9H) à 1,1, s (3H) à 2,2,	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}$	86,33	7,91	
	IX	90	0,83	1685	m (10H) de 6,9 à 7,6		(86,28)	(7,87)	
	XI	91							

[a] Eluant: éther-éther de pétrole 2-18 (composés **10**): éther-éther de pétrole 5-15 (composés **8** et **9**).

avons réalisées et les caractéristiques physicochimiques des composés **3** ainsi synthétisés.

Mode opératoire général I.

On porte à reflux 0,1 mole de cétone **4**, 0,12 mole de chlorhydrate de diméthylamine (9,66 g), 4 g de paraformaldéhyde et 1 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12 N dans 10 cm^3 d'éthanol pendant 6 heures, sous agitation. On évapore à sec; au résidu obtenu, on ajoute de l'eau et de l'éther; on décante; la phase aqueuse acide est neutralisée avec une solution aqueuse (10%) de carbonate de sodium et extraite à l'éther; la phase éthérée est lavée à l'eau et 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 (éluant: chloroforme-éthanol 19-1) nous avons isolé la β -N,N-diméthylaminocétone désirée **3**.

Mode opératoire général II.

A 0,1 mole de chlorhydrate de diméthylamine (8 g) on ajoute 0,1 mole de cétone **4** et 0,1 mole de paraformaldéhyde (3 g), sous agitation et sous courant d'azote. Le mélange est chauffé à 100° pendant ½ heure. Après refroidissement dans un bain de glace, on ajoute une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3 N, et de l'éther; on décante. La phase aqueuse acide est basifiée par une solution aqueuse de carbonate de sodium (10%) et extraite à l'éther. La phase éthérée est lavée à l'eau et 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 (éluant: chloroforme-éthanol 19-1) on isole la β -N,N-diméthylaminocétone désirée **3**.

Mode opératoire général III.

Tableau IV

Halogénéation des β -cétols **10**

Composés 10	Conditions opératoires (n° du mode opératoire)	Réf.	Résultats	Rendement en composé halogéné 8 (%)	Rendement en composé éthylénique 9 (%)
10a	chlorure de thionyle-pyridine, 5 heures à reflux (VIII)	[17]	8b + 9a	60	30
	acide bromhydrique 40%, 12 heures à 20° (X)	[19]	9a	0	90
	tribromure de phosphore acide bromhydrique, 12 heures à 20° (XI)	[20]	8a + 9a	70	25
10b	chlorure de thionyle-pyridine, 5 heures à reflux (VIII)	[17]	8d + 9b	35	60
	tribromure de phosphore acide bromhydrique, 12 heures à 20° (XI)	[20]	8c + 9b	60	30
10c	tribromure de phosphore acide bromhydrique, 12 heures à 20° (XI)	[20]	8e + 9c	60	35
10d	chlorure de thionyle, ½ heure au reflux (VII)	[16]	9d	0	90
	chlorure de thionyle-pyridine, 5 heures à reflux (VIII)	[17]	9d	0	92
	acide chlorhydrique, 12 heures à 20° (IX)	[18]	9d	0	88
	acide bromhydrique à 40%, 12 heures à 20° (X)	[19]	9d	0	91
	tribromure de phosphore acide bromhydrique, 12 heures à 20° (XI)	[20]	9d	0	92
10e	chlorure de thionyle pyridine, 5 heures à reflux (VIII)	[17]	9e	0	89
	acide chlorhydrique, 12 heures à 20° (IX)	[18]	9e	0	90
	tribromure de phosphore acide bromhydrique, 12 heures à 20° (XI)	[20]	9e	0	91

A 0,1 mole de réactif de Mannich (17,1 g), on ajoute 0,1 mole de cétone **4** en solution dans 100 cm³ de chloroforme. Cette solution est laissée en contact à 40° pendant 96 heures. On chasse alors le solvant et on ajoute au résidu obtenu une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N. Après avoir lavé la phase aqueuse acide à l'éther, celle-ci est neutralisée par une solution aqueuse de carbonate de sodium (10%), et extraite au chloroforme; la phase chloroformique est lavée à l'eau et 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 (éluant: chloroforme-éthanol 19-1) on isole la β -N,N-diméthylaminocétone désirée **3**.

Remarque.

Le réactif de Mannich a été synthétisé selon le mode opératoire suivant: à 0,1 mole de bis N,N-diméthylaminométhane (10,2 g) en solution dans du chloroforme, on ajoute 15 cm³ d'acide trifluoroacétique sous agitation et à température ambiante. On laisse en contact quelques instants. On évapore à sec pour chasser l'excès d'acide trifluoroacétique (Eb₁₄ = 100°). On recueille une huile jaune pâle constituée par le mélange des trifluoroacétates d'immonium et de diméthylammonium. C'est ce mélange qui constitue le réactif de Mannich qui est mis en réaction.

Synthèse des β -imidazolylcétones **1** et **6** (tableau II).

Mode opératoire général IV.

On porte au reflux pendant 48 heures 0,018 mole de β -N,N-diméthylaminocétone **3** ou **7** et 0,018 mole d'imidazole dans 10 cm³ de *p*-xylène. Le *p*-xylène est évaporé à sec. Au résidu obtenu, on ajoute une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N et du chloroforme. On décante. La phase aqueuse acide est neutralisée par une solution aqueuse de carbonate de sodium (10%) puis extraite au chloroforme.

Le solvant séché est évaporé et on recueille alors le produit brut de la réaction qui par chromatographie sur gel de silice (éluant: chloroforme-éthanol 19-1) conduit à la β -imidazolylcéton **1** ou **6** désirée avec un rende-

ment mentionné dans le tableau II.

Les caractéristiques physico-chimiques des β -imidazolylcétones **1** et **6** sont reportées dans le tableau II.

Synthèse des β -cétols **10** (tableau III).

Les cétols **10** ont été synthétisés à partir de l'un des 2 modes opératoires généraux suivant V ou VI. Les caractéristiques physico-chimiques des composés **10** sont reportées dans le tableau III.

Mode opératoire général V.

A 0,01 mole de diisopropylamine (1 g) dans 10 ml d'éther anhydre refroidie à -30°, on ajoute 5 cm³ d'une solution de butyllithium dans l'hexane et 0,01 mole de cétone **11**. La solution orange résultante est refroidie à -60° et 0,01 mole de benzaldéhyde (1,06 g) est ajouté.

Le mélange est agité pendant 5 minutes à -60° puis additionné d'éther et d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3N à 0°. Après extraction, la phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse de carbonate de sodium (10%), de l'eau et une solution de chlorure 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 gel de silice (éluant: éther-éther de pétrole 2-18) on obtient le β -cétol **10** (**a**, **b** ou **c**) désiré.

Mode opératoire général VI.

Du magnésium en tournure (2,88 g) est traités par 0,16 mole de bromure d'éthyle (17,44 g) dans 50 cm³ d'éther anhydre. Après disparition totale du métal, on fait tomber goutte à goutte 0,12 mole de N-méthylaniline (12,84 g), en solution dans 30 cm³ de benzène anhydre. On ajoute alors à la solution précédemment obtenue 0,1 mole de benzophénone (18,2 g) dans 30 cm³ de benzène anhydre sous agitation, sous courant d'azote et à température ambiante. On ajoute ensuite 0,1 mole de cétone **11** dans 30 cm³ de benzène anhydre. On abandonne le mélange 24 heures à température ambiante puis on traite la solution par une solu-

tion aqueuse d'acide chlorhydrique 3*N*. On extrait à l'éther; la phase organique est décantée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium.

Le solvant évaporé, on recueille le produit brut de la réaction, à partir duquel, soit par cristallisation dans le méthanol, soit par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: éther-éther de pétrole 2-18) on obtient le β -cétol **10** (**d** ou **e**) désiré.

Diméthyl-2,2 pentanone-3 (**11b**) [22].

A 0,1 mole de bromure d'éthylmagnésium en solution dans 50 cm³ d'éther anhydre est ajoutée lentement 0,025 mole de diméthyl-2,2 propionamide (2,53 g) sous agitation et sous courant d'azote. Le mélange est agité et porté à reflux pendant 16 heures; puis il est décomposé avec de la glace et extrait à l'éther. La couche aqueuse est acidifiée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3*N* et extraite à l'éther; les extraits éthérisés combinés sont séchés sur sulfate de sodium.

Le solvant évaporé, on recueille le produit brut qui par distillation sous pression réduite conduit à la diméthyl-2,2 pentanone-3 (**11b**) (Eb₇₂ = 125°). Ce composé a été obtenu avec un rendement de 78%; ir (chloroforme): ν C=O 1700 cm⁻¹ rmn (chloroforme deutérié): δ ppm 1 (triplet) (3H), 1,15 (singule) (9H), 2,5 (quartet) (2H).

Synthèse des β -halogénocétones **8** et des cétones éthyléniques **9** (tableaux III et IV).

Les composés **8** et **9** ont été synthétisés en suivant l'un des modes opératoires VII à XI. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau IV. Les caractéristiques physico-chimiques sont mentionnées dans le tableau III.

Mode opératoire général VII.

A 0,1 mole de cétol **10** est ajoutée sous agitation et à 20°, 0,12 mole de chlorure de thionyle (14,28 g). Le mélange est porté à reflux pendant une demie heure. La solution est additionnée d'eau et extraite à l'éther; la phase organique est lavée à l'eau et séchée 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 (éluant: éther-éther de pétrole 2-18) on isole le(s) produit(s) de la réaction.

Mode opératoire général VIII.

A 0,1 mole de cétol **10** dans 10 g de pyridine, est ajoutée lentement sous agitation et à 0°, 0,9 mole de chlorure de thionyle (18 g). On maintient l'agitation pendant 5 heures à reflux, puis on ajoute de l'eau, et on extrait à l'éther. La phase organique est lavée successivement avec de l'eau, avec une solution aqueuse (30%) de thiosulfate de sodium, avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (3*N*) et enfin avec de l'eau.

Le solvant évaporé, on recueille le produit brut de la réaction à partir duquel par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther-éther de pétrole 2-18) on isole le(s) produit(s) de la réaction.

Mode opératoire général IX.

On fait barboter du chlorure d'hydrogène dans une solution éthérrée contenant 0,1 mole de cétol **10** pendant 12 heures à 20°. Après avoir ajouté de l'eau, on extrait à l'éther, on lave la phase organique à l'eau et on séche sur sulfate de sodium.

Le solvant évaporé, on recueille le produit brut de la réaction à partir duquel par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther-éther de pétrole 2-18) on isol le(s) produit(s) de la réaction.

Mode opératoire général X.

A 0,1 mole de cétol **10** dans 10 cm³ d'éther, on ajoute 100 cm³ d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique (8*N*) sous agitation. Le mélange est ensuite agité 12 heures à 20°. Après avoir ajouté de l'eau, on extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau et 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 (éluant: éther-éther de pétrole 2-18) on isol le(s) produit(s) de la réaction.

Mode opératoire général XI.

A 0,1 mole de cétol **10**, on ajoute le mélange formé de 0,042 mole de tribromure de phosphore (11,72 g) et d'une goutte d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique (8*N*). On laisse ensuite le mélange 40 minutes à 10° puis 12 heures à 20°. Le mélange est additionné d'eau et extrait à l'éther; la phase organique est lavée successivement avec de l'eau, avec une solution aqueuse (10%) de carbonate de sodium et enfin avec de l'eau.

Le solvant évaporé, on recueille le produit brut de la réaction à partir duquel par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther-éther de pétrole 2-18) on isole le(s) produit(s) de la réaction.

Synthèse des β -imidazolylcétones **2** (tableau II).

Les composés **2** ont été synthétisés selon l'un des trois modes opératoires suivants. Les caractéristiques des cétones **2** (**a** à **e**) ainsi synthétisées sont reportées dans le tableau II.

Mode opératoire général XII.

A 0,16 mole de cétone halogénée **8** en solution dans 17 cm³ d'acétone et renfermant 0,08 mole de carbonate de potassium on ajoute 0,16 mole d'imidazole. Le mélange est porté au reflux sous agitation durant 14 heures. Après refroidissement de la solution, l'acétone est évaporée. On ajoute alors au résidu une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (3*N*). La phase aqueuse acide est lavée à l'éther, neutralisée avec une solution aqueuse de carbonate de sodium (10%) et extraite à l'éther. Les phases éthérrées sont lavées à l'eau et séchées. Une fois le solvant évaporé, on recueille la β -imidazolylcétone désirée **2**.

Mode opératoire général XIII.

A 0,01 mole d'imidazole, on ajoute sous agitation et sous courant d'azote 0,1 ml de triton B dissous dans 20 ml de pyridine, puis 0,01 mole de cétone éthylénique **9**. On porte alors le mélange 24 heures à 70° sous courant d'azote et sous agitation. Après avoir chassé la pyridine, on ajoute au résidu une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (3*N*). La phase aqueuse acide est lavée à l'éther neutralisée avec une solution aqueuse de carbonate de sodium (10%) puis extrait à l'éther. Une fois la phase éthérrée lavée et séchée, on extrait le solvant et on recueille la β -imidazolylcétone désirée **2**.

Mode opératoire général XIV.

A une solution contenant 0,1 mole de cétol **10** dans 200 ml d'acetonitrile, à température ambiante, on ajoute une solution fraîchement préparée de thionyldiimidazole **12**. On abandonne le mélange obtenu pendant 1 heure à température ambiante puis on le porte 15 minutes à l'ébullition. Après avoir chassé l'acetonitrile, on ajoute au résidu une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (3*N*). La phase aqueuse acide est lavée à l'éther puis neutralisée avec une solution aqueuse de carbonate de sodium (10%) et enfin extraite à l'éther. La phase éthérrée est lavée à l'eau puis séchée sur carbonate de sodium.

Le solvant évaporé, on recueille la β -imidazolylcétone **2**.

Thionyldiimidazole (**12**).

On ajoute 0,01 mole de chlorure de thionyle en agitant et en refroidissant à une solution renfermant 0,041 mole d'imidazole dans 25 cm³ d'acetonitrile anhydre. Un précipité se forme rapidement et est séparé après refroidissement par filtration, sous atmosphère d'azote. La solution résultante renferme le thionyldiimidazole (**12**).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

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

[2] C. Rentzea, E. H. Pommer et P. Scharwaechter, (BASF A.G) Ger. offen. 2,656,728, (Cl. C07D231/12) 29 juin 1978; *Chem. Abstr.*, **89**, 197541u (1978).

[3] Y. Ogata, A. Kawasaki et I. Kishi, *J. Chem. Soc., B*, 703 (1968).

[4] F. Andréani, R. Andrisano, C. Della Casa et M. Tramontini, *Tetra-*

Tetrahedron Letters, 1059 (1968).

- [5] H. Timmler, W. Draber, H. Buechel et M. Plempel, Ger. offen. 2,037,610 (Cl. C07d), 3 février 1972; *Chem. Abstr.*, **76**, 140829w (1972).
- [6] N. C. Cook et W. C. Percival, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 4141 (1949).
- [7] J. K. Coward et T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5339 (1969).
- [8] A. Ahond, A. Cave, Ch. Kan-Fan et P. Potier, *Bull. Soc. Chim. France*, 2707 (1970).
- [9] Y. Jasor, M. Gaudry, M. J. Luche et A. Marquet, *Tetrahedron*, **33**, 295 (1977).
- [10] S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee et P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6715 (1976).
- [11] S. Miyano, H. Hokari, A. Mori et H. Hashimoto, *Chem. Letters*, **10**, 1213 (1980).
- [12] S. Danishefsky, M. Prisbylla, B. Lipisko, *Tetrahedron Letters*, 805 (1980).
- [13] H. O. House et L. Czuba, *J. Org. Chem.*, **34**, 2324 (1968).
- [14] H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi et H. D. Olmstead,

J. Am. Chem. Soc., **95**, 3310 (1973).

- [15] J. Colonge, *Bull. Soc. Chim. France*, (5), **1**, 1101 (1934).
- [16] A. Maxwell, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 2970 (1930).
- [17] A. Mas, Doctorat de Spécialité, Montpellier 1976.
- [18] A. H. Blatt, *Org. Synth.*, Coll. Vol I, 144 (1956).
- [19] E. Fourneau, *Synthèses organiques* (Masson, Paris), **1**, 27 (1935).
- [20] J. D. Roberts, *Org. Synth.*, **41**, 49 (1961).
- [21] M. Tuot, *Bull. Soc. Chim. France*, 291 (1948).
- [22] F. C. Whitmore, C. I. Noll et V. C. Meunier, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 683 (1939).

English Summary.

The synthesis of β -imidazolylketones **1** and **2** is described. The compounds **1** are prepared by reaction of Mannich bases with the imidazole. Treatment of the imidazole with halo ketones or α -ethylenic ketones or the reaction of β -kétol with the *N,N'*-thionyldiimidazole lead to β -imidazolylketones **2**.