

50 3+6  
1 980  
168

Année scolaire 1979-1980

50376  
1980  
168  
N° 868

## THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le titre de

*DOCTEUR TROISIÈME CYCLE*

*Spécialité : Chimie Organique Fondamentale et Appliquée*

par

Jean-Paul BONTE

# AMINO-CÉTONES ET AMINO-ALCOOLS DÉRIVÉS DE LA BENZOXAZOLINONE PRÉPARATION ET STRUCTURE

soutenue le 9 décembre 1980



## JURY

Président : M. H. SLIWA, *Professeur à l'Université de Lille I*

Rapporteur : M. Ch. LESPAGNOL, *Professeur à l'Université de Lille II*

Examineur : M. F. PETIT, *Professeur à l'Université de Lille I*

Membre invité : M. M. DEBAERT, *Professeur à l'Université de Lille II*

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur H. SLIWA

*Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il nous fait en présidant ce jury. Nous le remercions pour l'intérêt qu'il a pris à notre travail et pour les conseils apportés lors de la réalisation de ce mémoire.*

Monsieur le Professeur Ch. LESPAGNOL

*Nous lui sommes reconnaissant pour la bienveillante attention qu'il nous manifeste en toutes circonstances et le prions de trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.*

Monsieur le Professeur F. PETIT

*Nous le remercions d'avoir accepté de siéger parmi nos Juges et l'assurons de notre respect.*

Monsieur le Professeur M. DEBAERT

*Nous le remercions de nous avoir confié les fonctions de Maître-Assistant dans son laboratoire, nous permettant ainsi d'embrasser la carrière universitaire. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond attachement.*

A Monsieur le Professeur D. LESIEUR

*Il nous est agréable de lui exprimer notre reconnaissance pour les conseils et encouragements qu'il nous a prodigués. Nous tenons à l'assurer de notre profonde amitié.*

A Madame M.P. VACCHER-LEDEIN

*Nous la remercions pour la compétence dont elle a fait preuve lors de sa collaboration à la réalisation d'une partie de ce travail.*

A Madame F. MORTREUX-BEHAGUE

*Nous lui sommes reconnaissant de l'aide apportée dans la réalisation matérielle de ce mémoire.*

# SOMMAIRE

Le travail que nous présentons a été orienté vers une chimie appliquée à la synthèse de médicaments et concerne la préparation et l'étude structurale de nouveaux composés de type  $\beta$ -phényléthylaminique, à structure d' $\alpha$ -amino-cétone et d' $\alpha$ -amino-alcool, ainsi que celles des matières premières originales nécessaires à leur obtention.

Pour l'exposé de nos travaux, nous avons adopté le plan suivant :

## INTRODUCTION

## ETUDE CHIMIQUE

- MATIERES PREMIERES :

(Bromo-2 acyl)-6 benzoxazolinones

- $\alpha$ -AMINO-CETONES

- $\alpha$ -AMINO-ALCOOLS

A -  $\alpha$ -AMINO-ALCOOLS DERIVES DES BROMACETYL-6 BENZOXAZOLINONES

B -  $\alpha$ -AMINO-ALCOOLS DERIVES DES (BROMO-2 PROPIONYL)-6  
BENZOXAZOLINONES

## PARTIE EXPERIMENTALE

- PREPARATION DES MATIERES PREMIERES

A - (BROMO-2 ACYL)-6 BENZOXAZOLINONES

1 - Acylation de la benzoxazolinone et de la méthyl-3  
benzoxazolinone

2 - Bromation de l'acétyl-6 benzoxazolinone

B - PHENYL-1 PIPERAZINES ET BENZYL-4 PIPERIDINE

- PREPARATION DES  $\alpha$ -AMINO-CETONES

- A -  $\alpha$ -AMINO-CETONES DERIVEES DES (BROMO-2 ACYL)-6 METHYL-3 BENZOAZOLINONES

- 1 -  $\alpha$ -amino-cétones dérivées de la bromacétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone

- 2 -  $\alpha$ -amino-cétones dérivées de la (bromo-2 propionyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone

- B -  $\alpha$ -AMINO-CETONES DERIVEES DES (BROMO-2 ACYL)-6 BENZOAZOLINONES

- 1 -  $\alpha$ -amino-cétones dérivées de la bromacétyl-6 benzoxazolinone

- 2 -  $\alpha$ - amino-cétones dérivées de la (bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone

- PREPARATION DES  $\alpha$ -AMINO-ALCOOLS

- A -  $\alpha$ -AMINO-ALCOOLS DERIVES DES BROMACETYL-6 BENZOAZOLINONES

- 1 -  $\alpha$ -amino-alcools dérivés de la bromacétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone

- 2 -  $\alpha$ -amino-alcools dérivés de la bromacétyl-6 benzoxazolinone

- B -  $\alpha$ -AMINO-ALCOOLS DERIVES DES (BROMO-2 PROPIONYL)-6 BENZOAZOLINONES

- 1 -  $\alpha$ -amino-alcools dérivés de la (bromo-2 propionyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone

- 2 -  $\alpha$ -amino-alcools dérivés de la (bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone

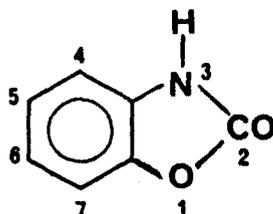
CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

# INTRODUCTION

● RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

La benzoxazolinone, uréthane cyclique, a déjà fait l'objet de nombreux travaux chimiques et pharmacodynamiques qui ont démontré l'intérêt de cette molécule en chimie médicamenteuse ; diverses revues bibliographiques lui ont été consacrées (1, 2, 3).



Le comportement général de cette molécule vis à vis des réactifs de substitution électrophile (agents de chloration, de sulfonation, de nitration, etc...) est connu depuis près d'un siècle et montre une particulière réactivité du noyau sur lequel la substitution s'effectue, en premier lieu, en position 6. Il avait donc paru normal de rechercher les possibilités de substitution par des groupements carbonés et c'est ainsi que l'alkylation a été réalisée par Madame MARCINCAL - LEFEBVRE (4,5). Quant à l'acylation, de nombreux essais avaient été tentés dans le laboratoire mais étaient restés infructueux ; la mise au point de cette réaction nous avait été confiée (3,6), il y a quelques années, par Messieurs les Professeurs Charles LESPAGNOL et Daniel LESIEUR, en raison de l'intérêt que pouvaient présenter les dérivés acylés, tant du point de vue chimique que pharmacodynamique. En effet, d'une part, ces produits étaient susceptibles de constituer des matières premières pour

la synthèse de nombreux composés et, d'autre part, l'introduction d'un groupement cétonique pouvait renforcer certaines propriétés pharmacologiques de la molécule fondamentale.

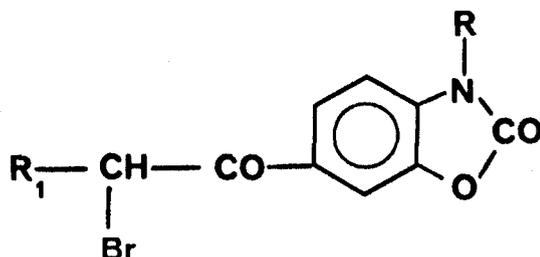
Nous avons donc recherché, d'une manière systématique, les conditions expérimentales précises qui permettraient de réaliser l'acylation de la benzoxazolinone, et de son dérivé N-méthylé, sur le noyau aromatique.

Ayant constaté, à la suite de très nombreux essais, que la mise en oeuvre des conditions classiques du procédé de FRIEDEL-CRAFTS laissait inaltérée la molécule benzoxazolinonique ou, dans les cas les plus favorables, conduisait à des rendements de l'ordre de 2 à 3 %, nous avons trouvé et mis au point des conditions expérimentales qui nous permettaient d'obtenir les acyl-benzoxazolinones avec de bons rendements (50 à 70 %) : l'acide polyphosphorique était utilisé à la fois comme solvant et catalyseur, l'agent acylant était un acide organique, d'emploi plus commode que celui, également possible, de son anhydride ou de son chlorure.

Nous avons appliqué ce procédé à des acides aliphatiques, aromatiques, arylaliphatiques et hétérocycliques ; des déterminations chimiques et l'étude en résonance magnétique nucléaire des produits préparés nous avaient ensuite permis de préciser que la substitution d'un hydrogène du noyau aromatique de la benzoxazolinone par un radical acyle s'effectuait dans tous les cas en position 6.

● NOUVELLES RECHERCHES

C'est donc, tout naturellement, vers l'utilisation de dérivés d'acylation de la benzoxazolinone que se sont orientées nos recherches. Nous nous sommes particulièrement intéressé à deux types de dérivés acylés originaux : les bromacétyl-6 benzoxazolinones ( $R_1 = H$  ;  $R = H$  ou  $CH_3$ ), d'une part ; les (bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinones ( $R_1 = CH_3$  ;  $R = H$  ou  $CH_3$ ), d'autre part.



Ce choix se justifiait par les deux raisons suivantes ; à savoir que :

- les dérivés  $\alpha$ -halogéno-acylés constituent des matières premières pour la synthèse de composés à structure phénylalkylaminique dont l'intérêt, en chimie médicamenteuse, n'est plus à démontrer.
- les dérivés bromés doivent, en principe, être plus réactifs que leurs homologues chlorés.

A partir de ces matières premières nous avons ensuite préparé des dérivés de structure phénylalkylaminique : des  $\alpha$ -amino-cétones, des  $\alpha$ -amino-alcools.

### 1 - $\alpha$ -amino-cétones (Tableau I )

Nous les avons obtenues par condensation des (bromo-2 acyl)-6 benzoxazolinones avec, d'une part, des phényl-1 pipérazines diversement substituées sur le noyau aromatique et, d'autre part, la benzyl-4 pipéridine.

### 2 - $\alpha$ -amino-alcools (Tableau II et III)

Nous les avons préparés par réduction des  $\alpha$ -amino-cétones correspondantes au moyen du borohydrure de sodium ou par hydrogénation catalytique sur charbon palladié.

Les  $\alpha$ -amino-cétones dérivées des (bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinones possèdent un centre de chiralité adjacent au carbonyle et la réduction de la fonction cétonique conduit à des  $\alpha$ -amino-alcools qui contiennent deux carbones asymétriques. Ces composés peuvent donc se présenter sous les configurations thréo et érythro. Nous avons, dans ce cas, déterminé et mis en oeuvre des conditions expérimentales qui nous ont permis d'obtenir ces isomères de manière sélective.

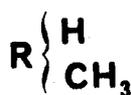
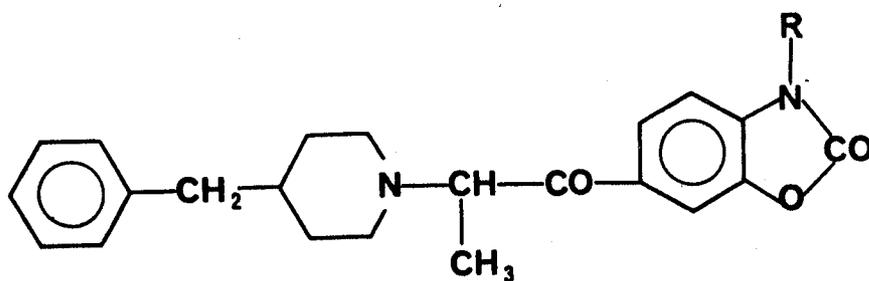
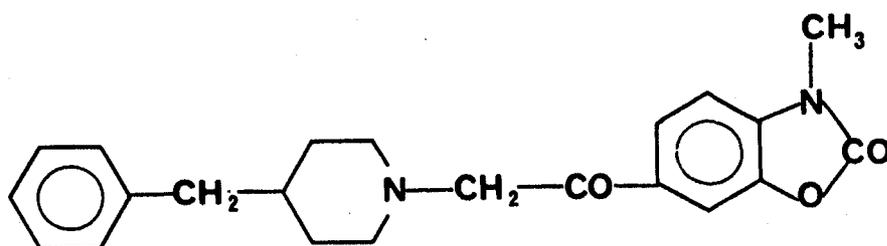
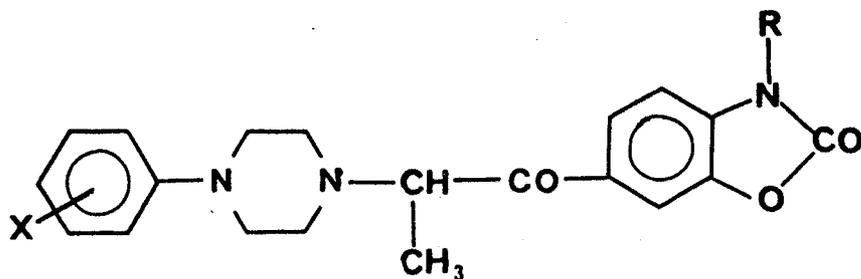
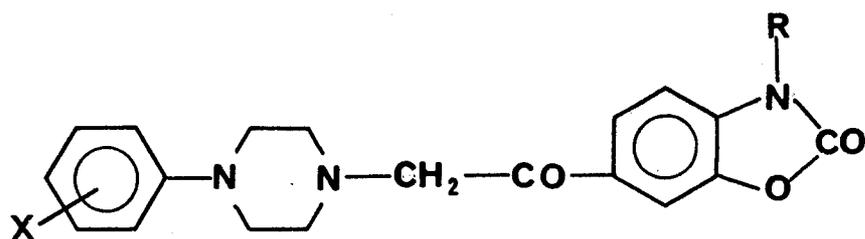


TABLEAU I



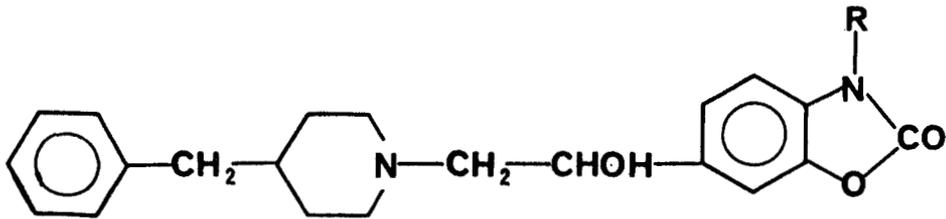
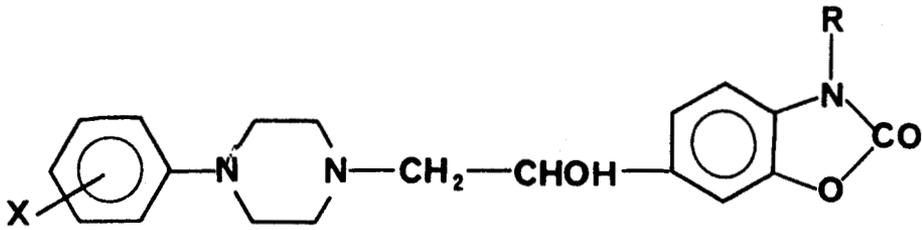


TABLEAU II

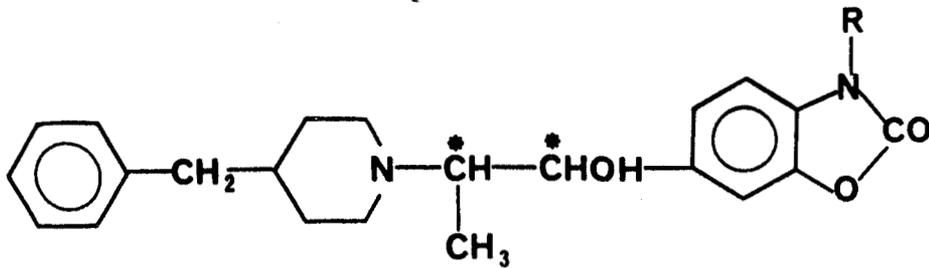
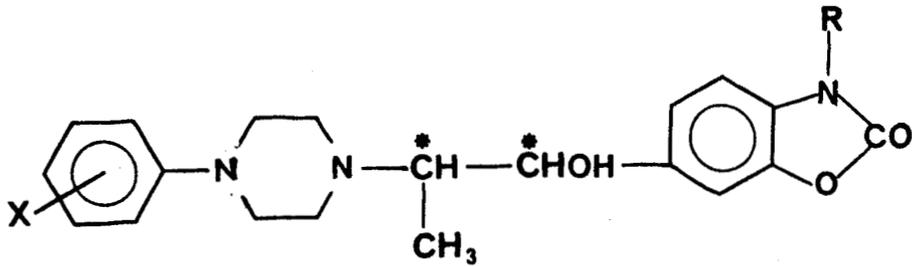
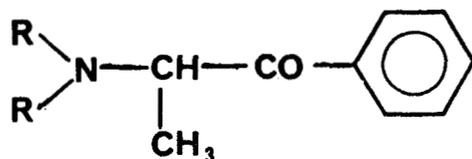


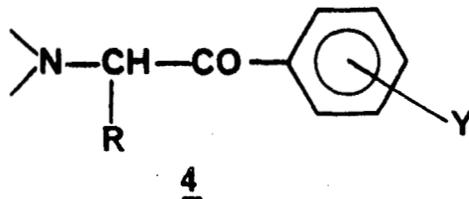
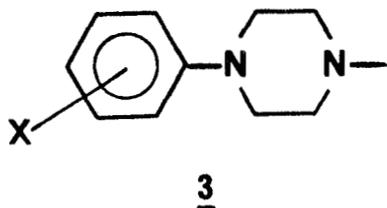
TABLEAU III

Le choix des différents produits préparés a été inspiré par des motivations pharmacologiques que nous exposons brièvement.

Le premier objectif que nous nous étions fixé était d'obtenir des  $\alpha$ -amino-cétones, dérivées de la benzoxazolinone, susceptibles de présenter des propriétés anorexigènes, de par leur parenté structurale avec la Métamfépramone 1 ou l'Amfépramone 2 qui sont utilisées en thérapeutique.



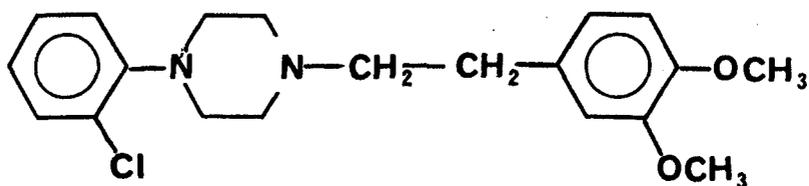
Une pharmacomodulation a été réalisée, au niveau du groupement aminé, en introduisant des phényl-1 pipérazines diversement substituées sur le noyau aromatique, réalisant ainsi l'association de deux structures, 3 et 4, réputées actives, en particulier dans le domaine de la régulation de l'appétit et, plus généralement, sur le système nerveux central.



Les raisons d'une telle pharmacomodulation prennent leur origine dans les effets électroniques et stériques des différents substituants du reste phényl-pipérazinique, qui peuvent intervenir dans l'accès ou l'affinité vis à vis des récepteurs et, dans le fait que, pour une même série, de telles variations sont souvent à l'origine d'une plus grande spécificité d'action ou d'une diminution des effets indésirables.

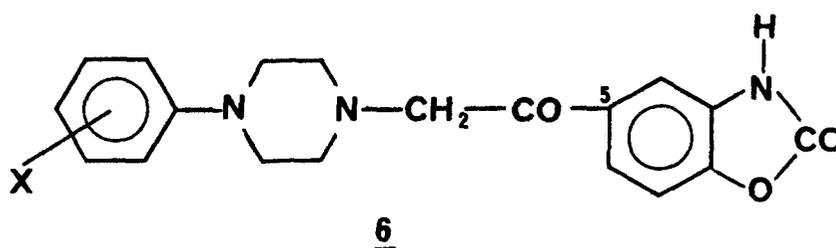
De ces  $\alpha$ -amino-cétones on pouvait aussi logiquement attendre :

- une activité sur le système nerveux autonome, caractéristique de la plupart des dérivés à structure phénylalkylaminique.
- des propriétés sédatives, comme pour un composé, structuralement proche, la Méféclozine 5.



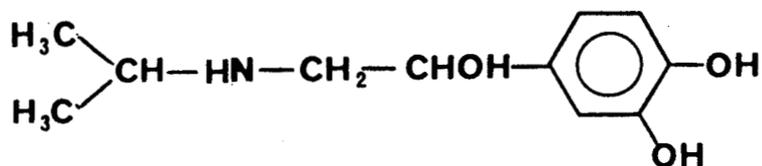
**Méféclozine 5**

- des propriétés analgésiques, ainsi que rapporté pour certains isomères de position 6 (7).



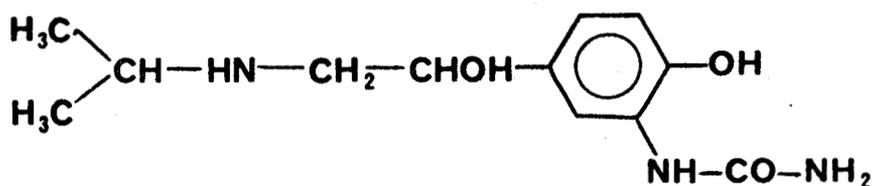
A partir des amino-cétones, nous avons préparé des amino-alcools, amino-2 éthanols et amino-2 propanols, afin d'obtenir des composés plus actifs sur le système nerveux autonome, soit comme  $\alpha$  ou  $\beta$  bloquants, soit comme  $\beta$  stimulants. Ces différents amino-alcools ont été synthétisés par analogie avec des composés utilisés en médecine humaine (Tableau IV) et c'est la raison pour laquelle, la benzyl-4 pipéridine a été aussi introduite dans la structure de nos molécules.

$\beta$  stimulant  
Bronchodilatateur  
Hypertenseur



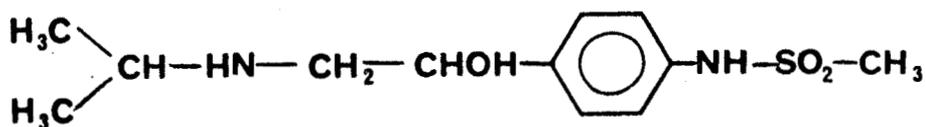
*Isoprénaline*

$\beta_2$  stimulant  
Bronchodilatateur



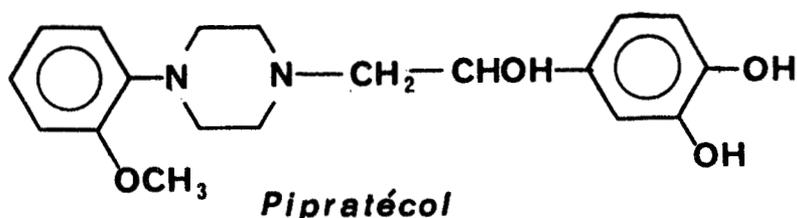
*Carbutérol*

$\beta$  bloquant  
Hypotenseur



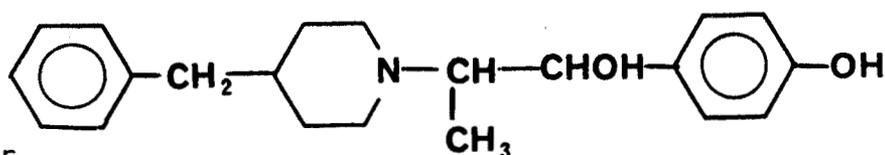
*Sotalol*

$\alpha$  bloquant  
Vasodilatateur



*Pipratécol*

$\alpha$  bloquant  
Vasodilatateur



*Ifenprodil*



# ETUDE CHIMIQUE

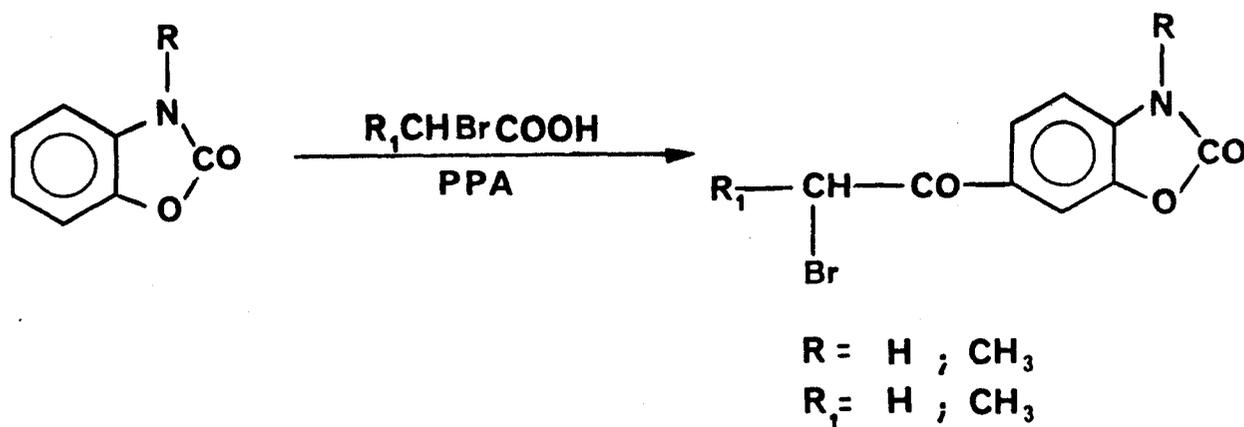
## Matières Premières

## (BROMO-2 ACYL)-6 BENZOXAZOLINONES

REMARQUE : la mise au point des conditions expérimentales permettant l'accès à ces composés a été réalisée en étroite collaboration avec Madame VACCHER-LEDEIN, dont les travaux, non encore publiés, nécessitaient l'utilisation de ces mêmes matières premières.

Nous avons préparé quatre dérivés indispensables au développement de notre travail : la bromacétyl-6 benzoxazolinone, la (bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone et leurs dérivés N-méthylés.

Nous les avons obtenus par acylation directe du noyau aromatique en mettant en oeuvre le procédé général que nous avons décrit : la benzoxazolinone ou son dérivé méthylé à l'azote sont traités par un acide organique - acide bromacétique ou acide bromo-2 propionique -, l'acide polyphosphorique étant utilisé, à la fois, comme solvant et catalyseur.



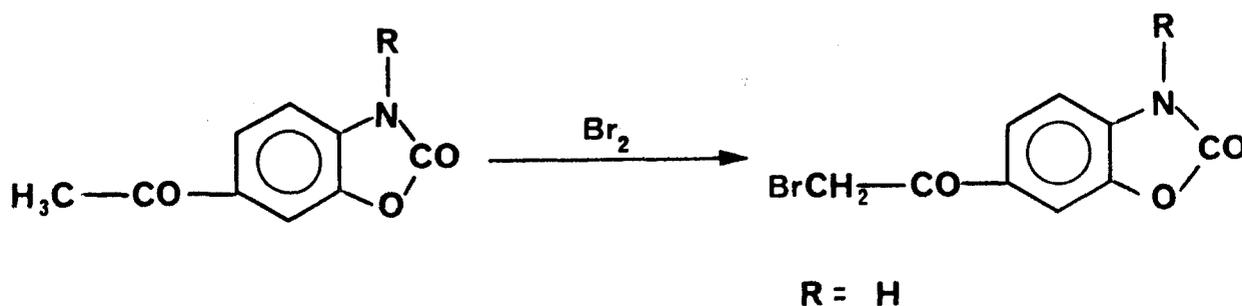
Ce n'est qu'après une étude systématique au cours de laquelle nous avons fait varier les proportions respectives des réactifs mais aussi et surtout la température et le temps de la réaction que nous avons pu déterminer les conditions expérimentales précises dans lesquelles la bromacétyl-6 benzoxazolinone pouvait être obtenue avec des rendements satisfaisants (voisins de 50 %). Les différents essais que nous avons réalisés, et dont nous rapportons quelques exemples dans le tableau V, nous ont amené à retenir deux protocoles expérimentaux qui conduisent sensiblement aux mêmes résultats dans la mesure où les facteurs temps et température sont scrupuleusement respectés. En effet, nous avons toujours constaté que toute élévation intempestive de la température du milieu réactionnel, même pendant un laps de temps relativement court, conduisait à la formation d'un produit secondaire "résineux", fortement coloré, insoluble dans les solvants usuels et que nous n'avons pu encore identifier.

TEMPERATURE °C	TEMPS DE LA REACTION	RDT %	PRODUIT SECONDAIRE
95	3 H 30	34	-
95 - 97 ●	4 H 30	49	-
103 - 104 ●	1 H	50	-
105	1 H 30	43	+
110	1 H	0	+++

Benzoxazolinone : 0,2 mole ; acide bromacétique : 0,3 mole  
 ● protocoles expérimentaux retenus

TABLEAU V

Les difficultés rencontrées, au début de notre travail, pour préparer la bromacétyl-6 benzoxazolinone en quantités suffisantes pour la suite de nos synthèses nous ont amené à envisager et réaliser la préparation de ce dérivé par une autre voie : la bromation de l'acétyl-6 benzoxazolinone, composé dont nous avons déjà décrit la préparation.



Nous avons effectué cette réaction, d'une part, en milieu acétique (méthode a) et, d'autre part, dans le dioxanne (méthode b), suivant le mode opératoire décrit pour la bromation de l'acétyl-5 benzoxazolinone (7).

METHODE	SOLVANT	RENDEMENT %
a	Acide acétique	70
b	Dioxanne	85

Toutefois, pour la préparation de l'<sup>la brom</sup>acétyl-6 benzoxazolinone, nous avons finalement préféré la réaction d'acylation par l'acide bromacétique, en raison de sa simplicité de réalisation (une seule étape) et de ses rendements plus élevés ; en effet, même dans le meilleur cas (méthode b), le second procédé ne conduit qu'à des rendements de l'ordre de 40 % lorsqu'ils sont exprimés par rapport à la benzoxazolinone initialement mise en oeuvre.

### STRUCTURE DES (BROMO-2 ACYL)-6 BENZOXAZOLINONES

La mise au point de la réaction d'acylation du noyau aromatique de la benzoxazolinone nous avait amené à déterminer la structure des dérivés obtenus ; ce problème avait pu être résolu à la fois par des déterminations chimiques et par l'étude des spectres de R.M.N..

a) Dans un premier temps, nos expériences avaient porté sur la détermination de structure de l'acétyl-benzoxazolinone et de son dérivé N-méthylé. Nous avons prouvé que l'acétylation directe de ces composés conduisait à des dérivés monosubstitués en position 6.

#### *. Déterminations chimiques :*

- la position du groupement acétyle sur le noyau benzénique de la benzoxazolinone avait été établie en montrant l'identité (point de fusion, spectres I.R. et de R.M.N.) de l'acide benzoxazolinon-6 yl carboxylique, préparé de manière univoque, et du produit d'oxydation de l'acétyl-x benzoxazolinone (Tableau VI).

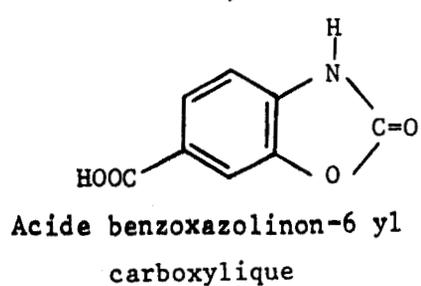
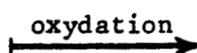
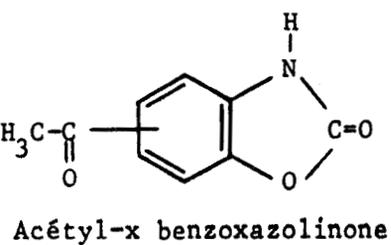
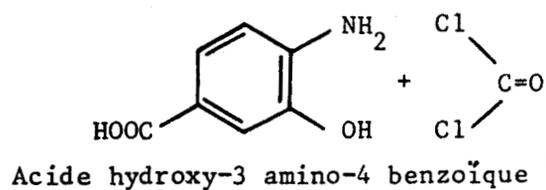
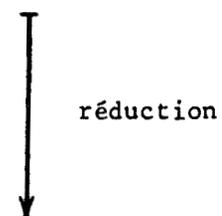
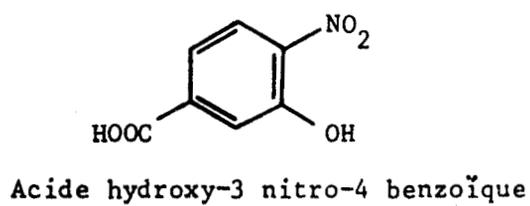
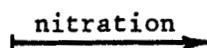
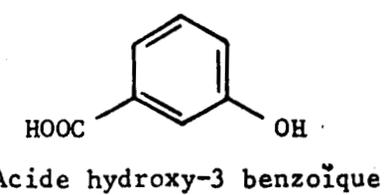
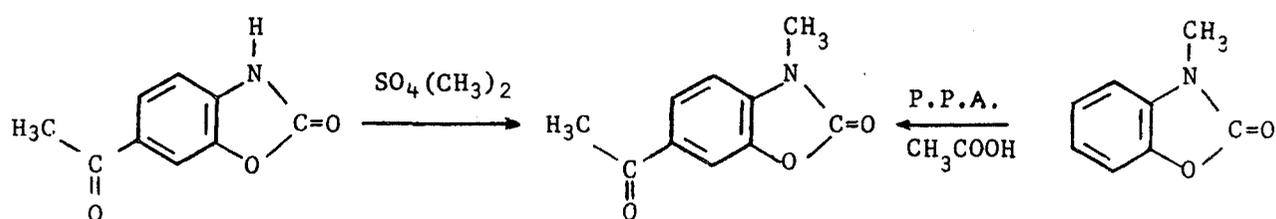


TABLEAU VI



- nous avons montré aussi que la présence d'un groupement méthyle sur l'atome d'azote n'affectait pas la réactivité du noyau. En effet, l'action du sulfate de méthyle sur l'acétyl-6 benzoxazolinone conduisait au même dérivé que celui obtenu par acétylation directe de la méthyl-3 benzoxazolinone.



### . Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire

L'étude des spectres de R.M.N. de l'acétyl-6 benzoxazolinone et de l'acétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone était venue confirmer les déterminations chimiques concernant la position du groupement acétyle. (Tableau VII).

Nous avons constaté que, d'une part, dans la zone où résonnent les protons aromatiques (7 à 8 ppm), les signaux donnés par deux d'entre-eux conservaient pratiquement la même position quelle que soit la nature du substituant porté par l'azote (H ou  $\text{CH}_3$ ). En revanche, le signal enregistré pour le troisième proton subissait, quant à lui, un déplacement vers les champs faibles lorsque l'atome d'azote était substitué par un groupement méthyle ; ce signal devait donc être attribué à  $\text{H}_4$ , le déplacement vers les bas-champs pouvant être provoqué par une interaction de VAN DER WAALS.

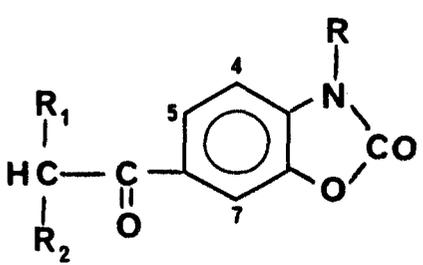
D'autre part, H<sub>4</sub> présentait un couplage de 9 Hz (constante de couplage ortho) avec un autre proton lui même couplé au troisième avec une constante de 1,8 Hz (constante de couplage méta).

Ces données montraient que les signaux observés correspondaient à H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>7</sub>. La substitution nucléaire ne pouvait donc avoir eu lieu qu'en position 6.

b) Dans un deuxième temps, la comparaison des spectres de R.M.N. de tous les dérivés acylés préparés nous avaient permis d'étendre nos conclusions à l'ensemble des produits et d'en déduire que la substitution d'un hydrogène du noyau aromatique de la benzoxazolinone par un groupement acyle s'effectuait dans tous les cas en position 6 ; ceci était en accord avec la réactivité générale de la molécule, l'influence du groupement azoté - NH - CO - étant prédominante.

Les réactions de bromacylation de la benzoxazolinone et de son dérivé N-méthylé devaient donc logiquement conduire à des dérivés substitués en position 6.

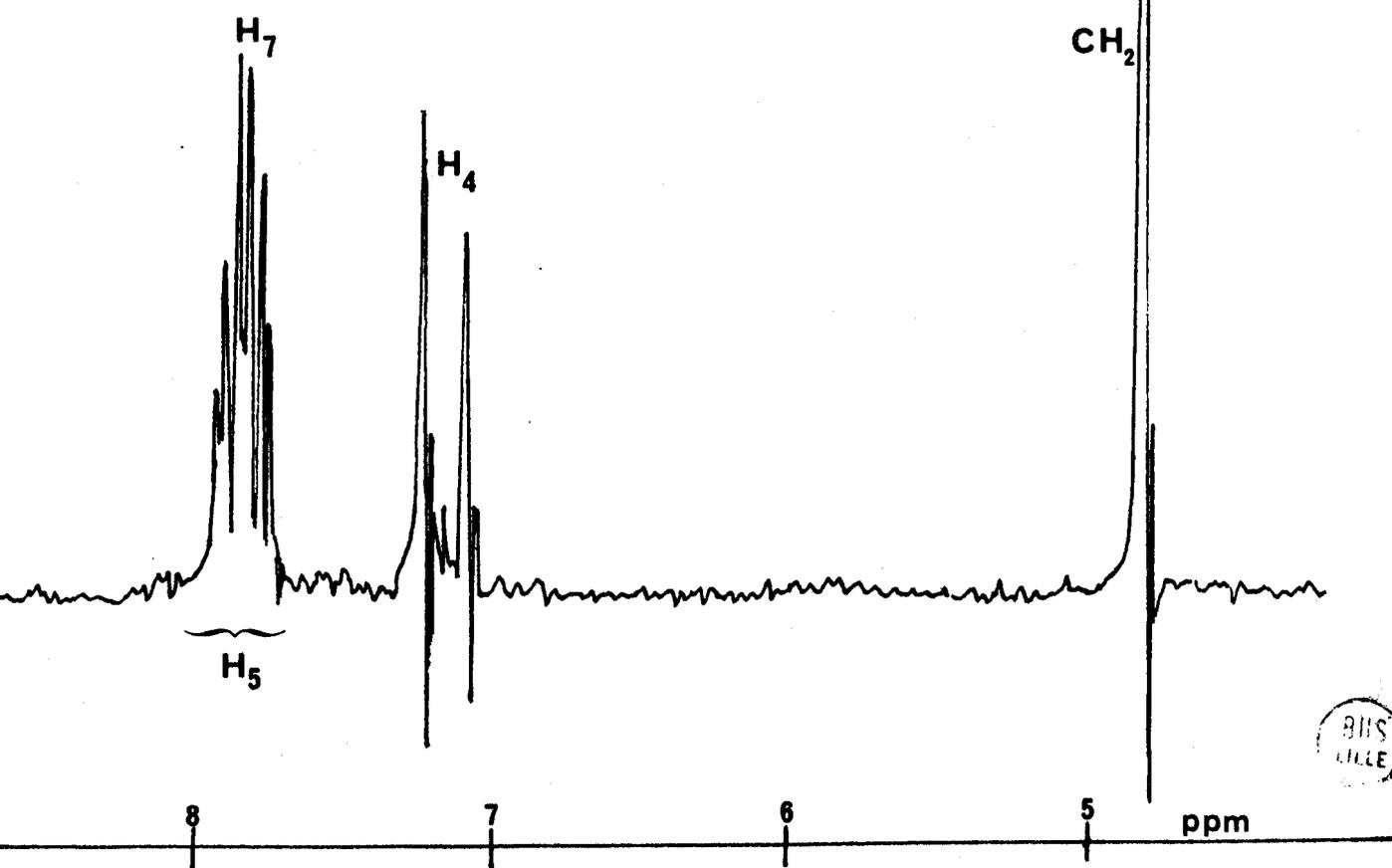
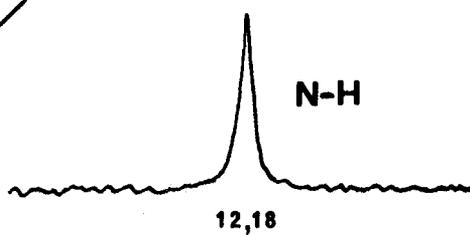
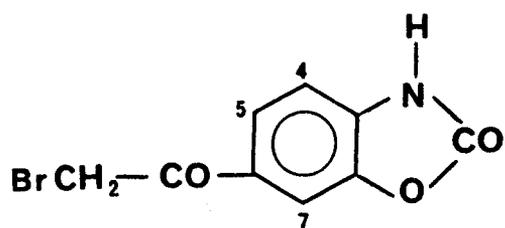
C'est bien ce que nous avons constaté par l'étude en résonance magnétique nucléaire qui a montré des similitudes étroites entre les spectres des quatre composés originaux préparés et ceux des dérivés acylés précédemment décrits (Tableau VII). D'une façon générale, les hydrogènes aromatiques H<sub>5</sub> et H<sub>7</sub>, situés de part et d'autre du groupement carbonyle, sont déplacés vers les champs faibles ; de ce fait, H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub> sont nettement différenciés et donnent un spectre AB dont seule la partie correspondante à H<sub>5</sub> est couplée avec H<sub>7</sub>.

					
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	δ H <sub>4</sub>	δ H <sub>5</sub>	δ H <sub>7</sub>
			J = 9      J = 1,8 		
H	H	H	7,17	7,85	7,77
CH <sub>3</sub>	H	H	7,31	7,85	7,80
H	H	Br	7,26	7,94	7,94
CH <sub>3</sub>	H	Br	7,41	8,02	7,93
H	CH <sub>3</sub>	Br	7,31	8,05	8,01
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	7,35	7,98	7,90

δ en ppm ; J en Hz

TABLEAU VII



BIS  
LILLE

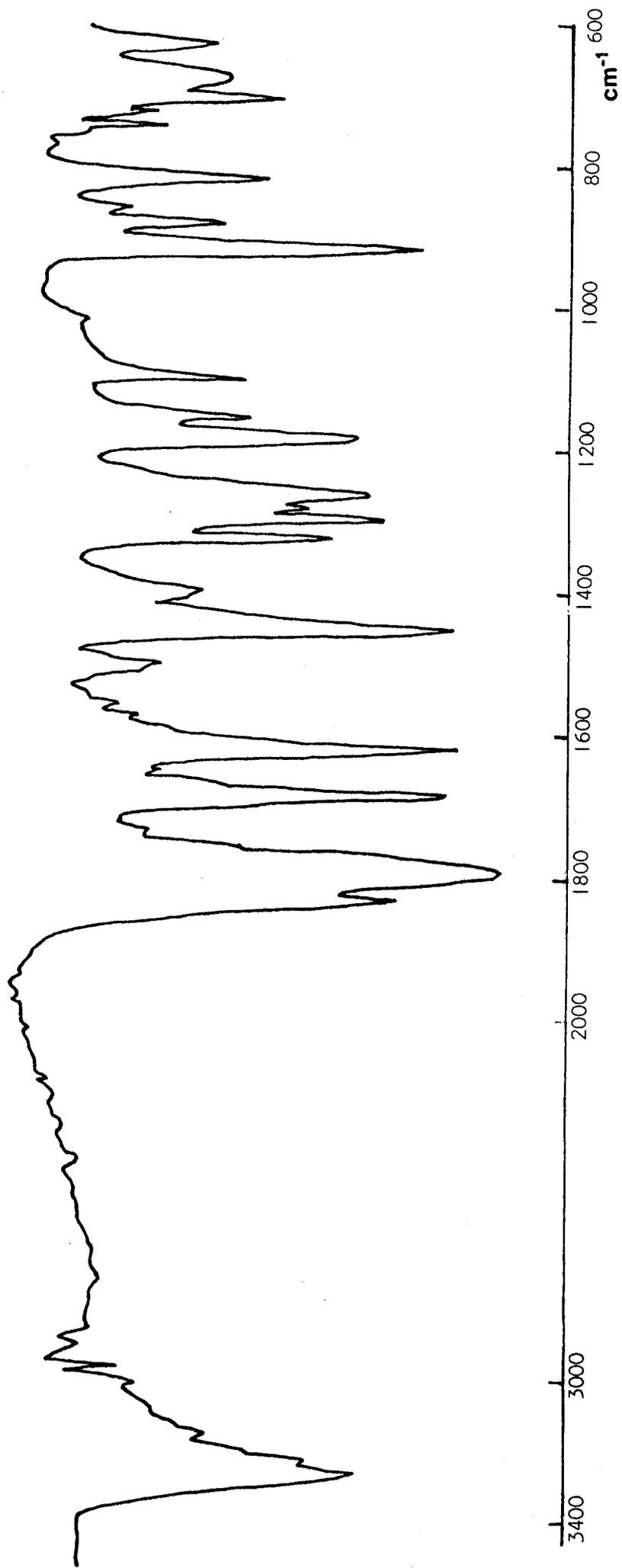
Spectre de R.M.N. de la bromacétyl-6 benzoxazolinone  
(DMSO deutérié)

Principales caractéristiques spectrales dans l'Infra-rouge :

entre 3300 et 3150  $\text{cm}^{-1}$  : vibration N-H (lorsque la benzoxazolinone n'est pas substituée à l'azote)

entre 1790 et 1770  $\text{cm}^{-1}$  : vibration - O - CO - N

entre 1695 et 1660  $\text{cm}^{-1}$  : vibration C = O (cétone aromatique)



Spectre I.R. de la bromacétyl-6 benzoxazolinone

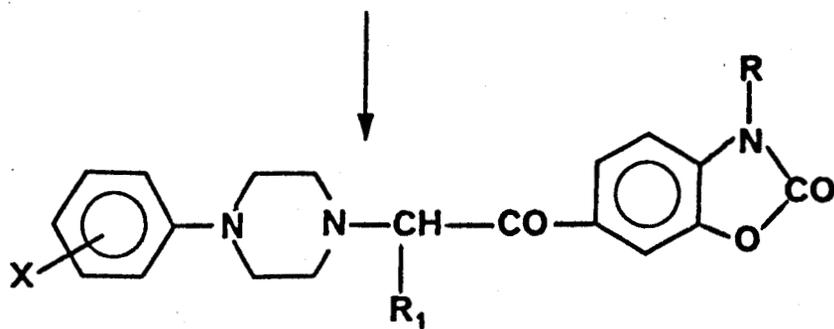
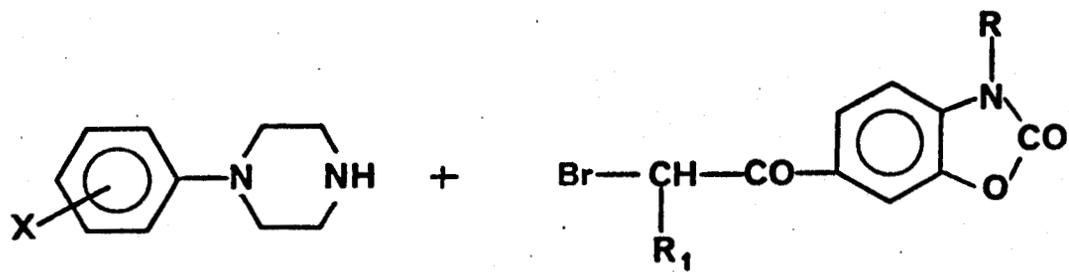


## $\alpha$ -Amino - Cétones

Nous avons obtenu les  $\alpha$ -amino-cétones en faisant réagir les (bromo-2 acyl)-6 benzoxazolinones sur les phényl-1 pipérazines substituées ou la benzyl-4 pipéridine (application du 1er procédé d'Hofmann) (Tableau VIII).

D'une façon générale, nous avons mis en oeuvre des quantités équimoléculaires de produits de départ et ajouté un excès de triéthylamine pour piéger l'acide bromhydrique libéré au cours de la réaction ; celle-ci se déroule au sein d'un solvant organique usuel, le dioxanne ou le benzène.

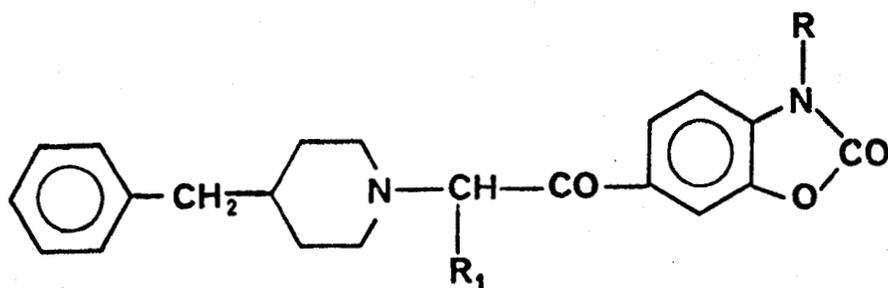
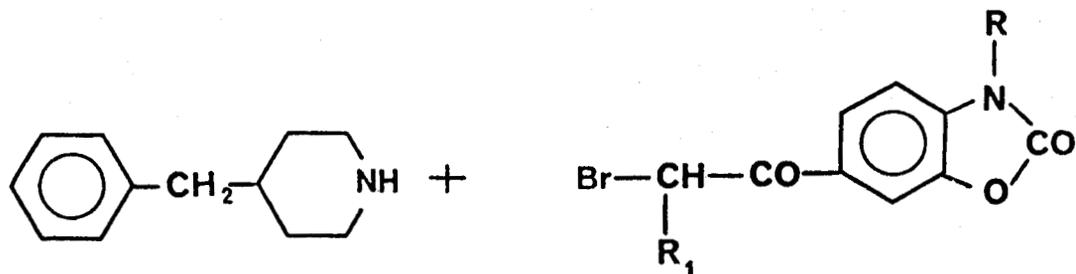
Nous avons aussi préparé les  $\alpha$ -amino-cétones dérivées de la bromacétyl-6 benzoxazolinone en mettant les matières premières en proportions telles que l'on ait, au moins, deux molécules d'amine pour une molécule de dérivé bromé. Cette réaction est réalisée dans l'acétone et les rendements sont du même ordre ou supérieurs à ceux obtenus en appliquant le procédé général énoncé précédemment. Dans ce cas, cependant, la séparation des produits finals est plus laborieuse et c'est la raison pour laquelle nous n'avons pas cherché à utiliser cette méthode pour la préparation des autres composés.



$R = H; CH_3$

$R_1 = H; CH_3$

$X \begin{cases} mCF_3 \\ oOCH_3 \\ pF \end{cases}$



$R = CH_3 ; R_1 = H, CH_3$

$R = H ; R_1 = CH_3$

BUS  
LILLE

### STRUCTURE DES $\alpha$ -AMINO-CETONES

Elle a été confirmée par l'étude des spectres I.R. et de R.M.N. de tous les dérivés préparés dont nous rapportons quelques exemples dans la partie expérimentale.

#### *Principales caractéristiques spectrales :*

##### a) infra-rouge :

entre 3100 et 2800  $\text{cm}^{-1}$  : vibrations de valence C - H

entre 1790 et 1770  $\text{cm}^{-1}$  : vibration - O - CO - N (benzoxazolinone)

entre 1695 et 1670  $\text{cm}^{-1}$  : vibration C = O (cétone aromatique)

##### b) R.M.N. :

Comme pour les dérivés bromés, deux hydrogènes aromatiques de la benzoxazolinone, H<sub>5</sub> et H<sub>7</sub>, sont déplacés vers les champs faibles et les protons H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub> donnent un spectre AB dont la partie correspondant à H<sub>5</sub> est couplée avec H<sub>7</sub>.

. Dérivés pipéraziniques : les chaînons méthyléniques de la pipérazine donnent un spectre (AA' BB')<sub>2</sub> situé entre 2,50 et 3,50 ppm.

. Dérivés benzyl-pipéridiniques : les hydrogènes non aromatiques de l'ensemble benzyl-pipéridinique donnent plusieurs massifs mal résolus entre 0,70 et 3,30 ppm.

$\alpha$ -Amino-Alcools

A -  $\alpha$ -AMINO-ALCOOLS DERIVES DES BROMACÉTYL-6 BENZOXAZOLINONES  
(TABLEAU IX)

---

1 -  $\alpha$ -amino-alcools dérivés de la bromacétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone

Nous les avons obtenus, avec d'excellents rendements (voisins de 90 %), par réduction des  $\alpha$ -amino-cétones correspondantes à l'aide du borohydrure de sodium, la réaction étant réalisée dans le méthanol.

2 -  $\alpha$ -amino-alcools dérivés de la bromacétyl-6 benzoxazolinone

Il était logique d'espérer que ces amino-alcools pourraient être obtenus, aussi aisément que leurs homologues méthylés, par réduction des amino-cétones correspondantes au moyen du borohydrure de sodium ; c'est la raison pour laquelle nous avons, dans un premier temps, mis en oeuvre le protocole expérimental mis au point pour les dérivés de la méthyl-3 benzoxazolinone.

Les essais que nous avons réalisés nous ont toujours conduit, en fin de réaction, à un mélange d' amino-alcool et d' amino-cétone inaltérée. Les difficultés que nous avons rencontrées pour séparer ces produits finaux nous ont amené à envisager une autre méthode de réduction. Parmi les différents procédés possibles, l'hydrogénation catalytique, de par sa simplicité de réalisation, constituait une méthode de choix. Nous l'avons réalisée sur charbon palladié et c'est de cette façon qu'ont été obtenus les amino-alcools attendus avec des rendements presque quantitatifs.

Phényl-pipéridine substituée  
ou benzyl-4 pipéridine

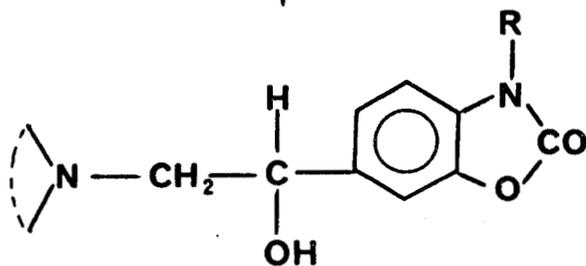
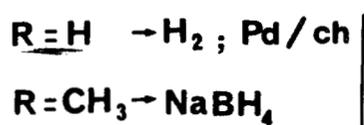
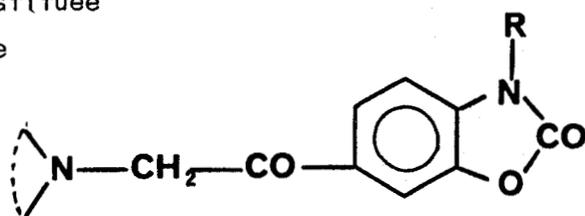


TABLEAU IX

### STRUCTURE DES $\alpha$ -AMINO-ALCOOLS

Elle a été confirmée par l'étude des spectres I.R. et de R.M.N. de tous les composés préparés. Quelques exemples sont rapportés dans la partie expérimentale.

#### *Principales caractéristiques spectrales :*

##### a) Infra-rouge :

Par rapport aux spectres des amino-cétones correspondantes, on note :

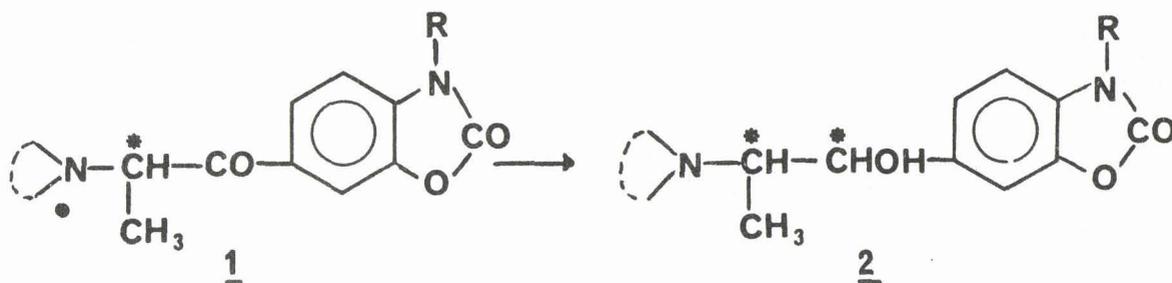
- la disparition de la bande d'absorption due à la vibration C = O (cétone aromatique)
- l'apparition d'une bande d'absorption entre 3450 et 3100  $\text{cm}^{-1}$  caractéristique d'une vibration O - H lié.

##### b) R.M.N. :

La réduction de la fonction cétonique entraîne un glissement chimique vers les champs forts des protons H<sub>5</sub> et H<sub>7</sub> de la benzoxazolinone. D'une façon générale, pour ces composés, les hydrogènes aromatiques de la benzoxazolinone et du reste phényl-pipérazinique (ou benzyl-pipéridinique) donnent un massif mal résolu et trop complexe pour permettre une interprétation valable.

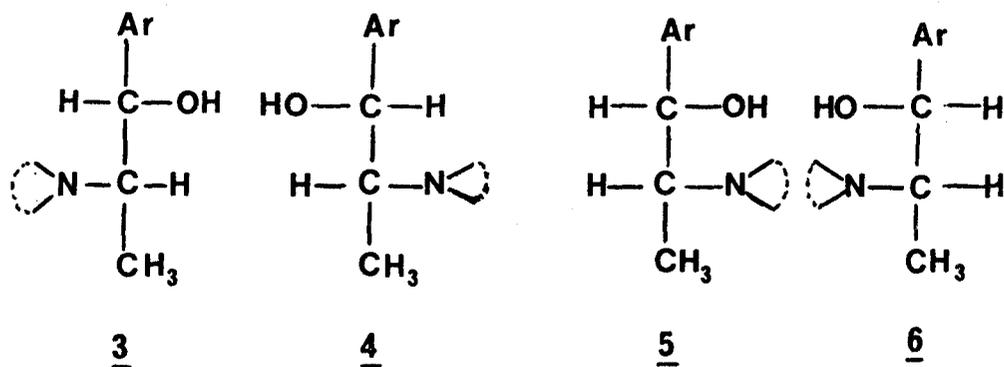
B -  $\alpha$ -AMINO-ALCOOLS DERIVES DES (BROMO-2 PROPIONYL)-6 BENZOXAZOLINONES

Les  $\alpha$ -amino-cétones 1 dérivées des (bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinones comportent un centre de chiralité et la réduction de la fonction cétonique conduit à des  $\alpha$ -amino-alcools 2 qui contiennent deux centres asymétriques.



Ces amino-alcools présentent donc quatre configurations énantiomères deux à deux, c'est à dire deux paires de diastéréoisomères. Conformément à la nomenclature, les configurations 3 et 4 sont dites thréo et les configurations 5 et 6 érythro.

- N représente, comme dans les chapitres précédents, des phényl-pipérazines diversement substituées ou la benzyl-4 pipéridine.



ENANTIOMERES  
(isomère thréo)

ENANTIOMERES  
(isomère érythro)

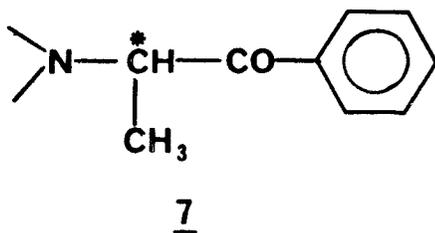
DIASTEREOISOMERES

(Représentation de FISCHER)

En vue d'établir une comparaison des activités biologiques des diastéréoisomères et, compte tenu des quantités relativement importantes de produits nécessaires à l'étude pharmacodynamique, nous avons été amené à mettre en œuvre des synthèses stéréosélectives de ces isomères.

De nombreux exemples de réduction de composés possédant la structure d' $\alpha$ -aminopropiophénone 7 ont déjà été décrits (9 à 18) et les

données de la littérature, que nous rapportons ci-après, nous ont fourni les éléments indispensables à la mise au point de ces synthèses.



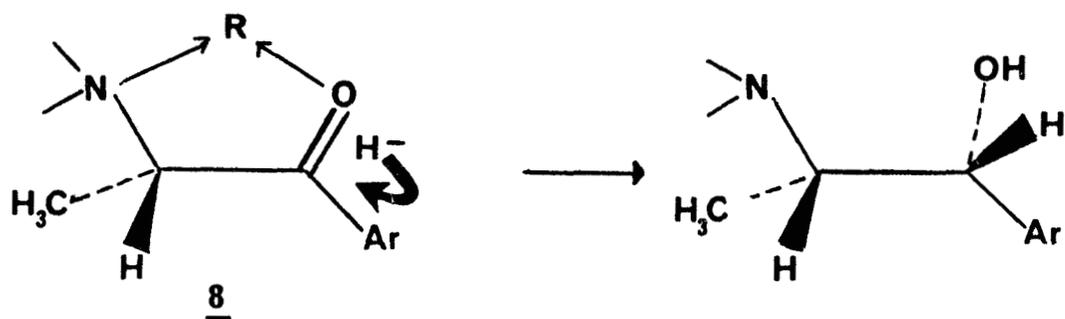
a) Réduction par les hydrures métalliques mixtes ( $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$ )

La réduction de ces composés est assujettie au phénomène d'induction asymétrique ; la diastéréosélectivité de la réaction est conditionnée par la nature des substituants portés par l'atome d'azote :

- Lorsque l'amine est primaire, la réaction est hautement stéréosélective et l'isomère érythro est obtenu préférentiellement.

Les résultats sont, ici, conformes aux prévisions du "modèle cyclique" décrit par CRAM et collaborateurs (19, 20) pour interpréter la stéréochimie de la réduction de cétones possédant un hétéroatome (N ou O) attaché au centre de chiralité adjacent au carbonyle. Dans l'état de transition proposé 8, le carbonyle et l'hétéroatome donnent lieu à une coordination avec le métal du réactif, participant ainsi à la formation d'un cycle à 5 sommets dont la face diastéréotopique la

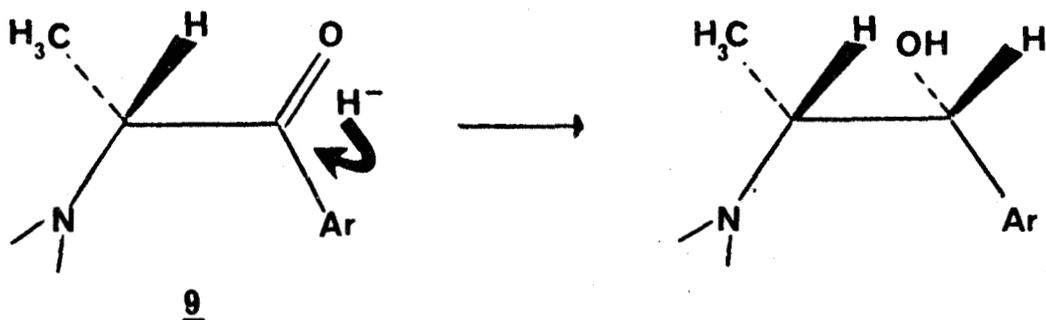
moins encombrée est beaucoup plus favorable à l'approche de l'ion hydrure.



*Etat de transition  
de plus basse énergie*

*Diastéréoisomère prépondérant  
(érythro)*

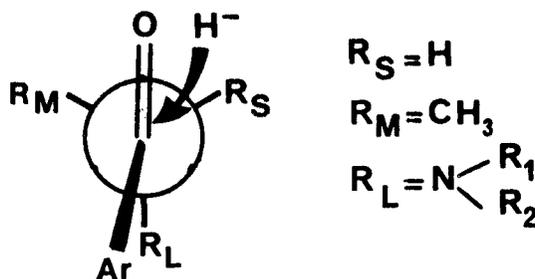
• Lorsque l'amine est tertiaire, la réaction est, en général, très stéréosélective mais, contrairement aux prévisions du "modèle cyclique", c'est l'isomère thréo qui est obtenu de façon prépondérante. Selon YAMADA et KOGA (21), l'intervention du modèle 9 dans lequel le groupement aminé volumineux et l'oxygène du carbonyle sont orientés anti l'un par rapport à l'autre, du fait de l'importance de leurs répulsions stériques, peut-être considéré comme l'explication des résultats obtenus.



*Etat de transition  
de plus basse énergie*

*Diastéréoisomère prépondérant  
(thréo)*

Ce modèle est analogue au modèle "chaîne ouverte" décrit par CRAM et ABD ELHAFEZ (19) qui stipule que, dans les réactions d'addition sur un groupe carbonyle adjacent à un centre de chiralité, le diastéréoisomère qui prédomine résulte de l'approche du réactif nucléophile du côté le moins empêché de la double liaison C = O, cette double liaison étant flanquée des deux groupements les moins encombrants attachés au centre asymétrique. Une projection de NEWMAN de ce modèle est représentée en 10.



10

• enfin, lorsque l'amine est secondaire, on obtient toujours des mélanges dans lesquels l'isomère érythro prédomine.

Il y aurait alors, outre l'intervention du "modèle cyclique", l'intervention simultanée du modèle "chaîne ouverte"\* qui prendrait plus ou moins part, suivant le volume du substituant porté par la fonction amine, au bilan stéréochimique final.

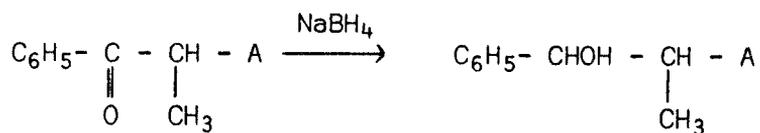
\*modèle 10

Nous rapportons dans le tableau X quelques exemples de réduction de diverses  $\alpha$ -amino-propionophénones par le borohydrure de sodium, qui illustrent bien les données que nous venons d'exposer.

*b) Hydrogénation catalytique sur charbon palladié*

L'hydrogénation catalytique consiste en une fixation d'hydrogène moléculaire ; il s'agit d'une addition *cis* qui s'effectue par la face la plus dégagée de la molécule.

Dans ce cas, quelle que soit la nature de la fonction aminée portée par le carbone adjacent au carbonyle, l'isomère *érythro* est toujours obtenu préférentiellement.



A	% ERYTHRO	% THREO	RAPPORT ERYTHRO/THREO
NH <sub>2</sub>	92		11,5
NH-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	87,5 - 89		7 - 8
NH-CO- CH <sub>3</sub>	77		3,3
NH-CO CF <sub>3</sub>	77		3,3
NH-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	77		3,3
$  \begin{array}{l}  \text{CH}_3 \\  \diagdown \\  \text{N} \\  \diagup \\  \text{CH}_3  \end{array}  $		52 - 57	0,8 - 0,9
$  \begin{array}{l}  \text{CH}_3 \\  \diagdown \\  \text{N} \\  \diagup \\  \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5  \end{array}  $		87,5 - 89	0,13 - 0,14
$  \begin{array}{l}  \text{CH}_3 \\  \diagdown \\  \text{N} \\  \diagup \\  \text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5  \end{array}  $		87,5 - 89	0,13 - 0,14

TABLEAU X

d'après YAMADA et KOGA (21)



Nous avons donc réalisé la réduction de certaines  $\alpha$ -amino-cétones dérivées des (bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinones en mettant en oeuvre, d'une part le borohydrure de sodium et, d'autre part, l'hydrogénation catalytique sur charbon palladié (Tableau XI).

Les résultats que nous avons obtenus sont conformes aux données de la littérature ; en effet, ces deux procédés nous ont conduit, de façon quantitative, à des mélanges d' $\alpha$ -amino-alcools diastéréoisomères comportant, comme nous l'ont montré les dosages par R.M.N., 90 % d'isomère thréo quand la réduction est effectuée par le borohydrure de sodium, 75 à 85 % d'isomère érythro dans l'autre cas. La cristallisation fractionnée nous a toujours permis d'isoler l'épimère majoritaire à l'état pur.

#### Analyse des mélanges d'amino-alcools diastéréoisomères

La résonance magnétique nucléaire a permis le dosage de tous les mélanges d'amino-alcools ; pour un couple de diastéréoisomères, les hydrogènes  $H_{\alpha}$  portés par le carbone en  $\alpha$  du noyau aromatique résonnent à des champs différents (voir ci-après) et la proportion de chaque constituant du mélange a pu être appréciée par comparaison de l'intégration des signaux observés.

#### Structure des $\alpha$ -amino-alcools

L'identification des diastéréoisomères a été réalisée par l'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire, en comparant les valeurs du déplacement chimique et de la constante de couplage du proton  $H_{\alpha}$  avec celles rapportées par PORTOGHESE (22) pour le proton corres-

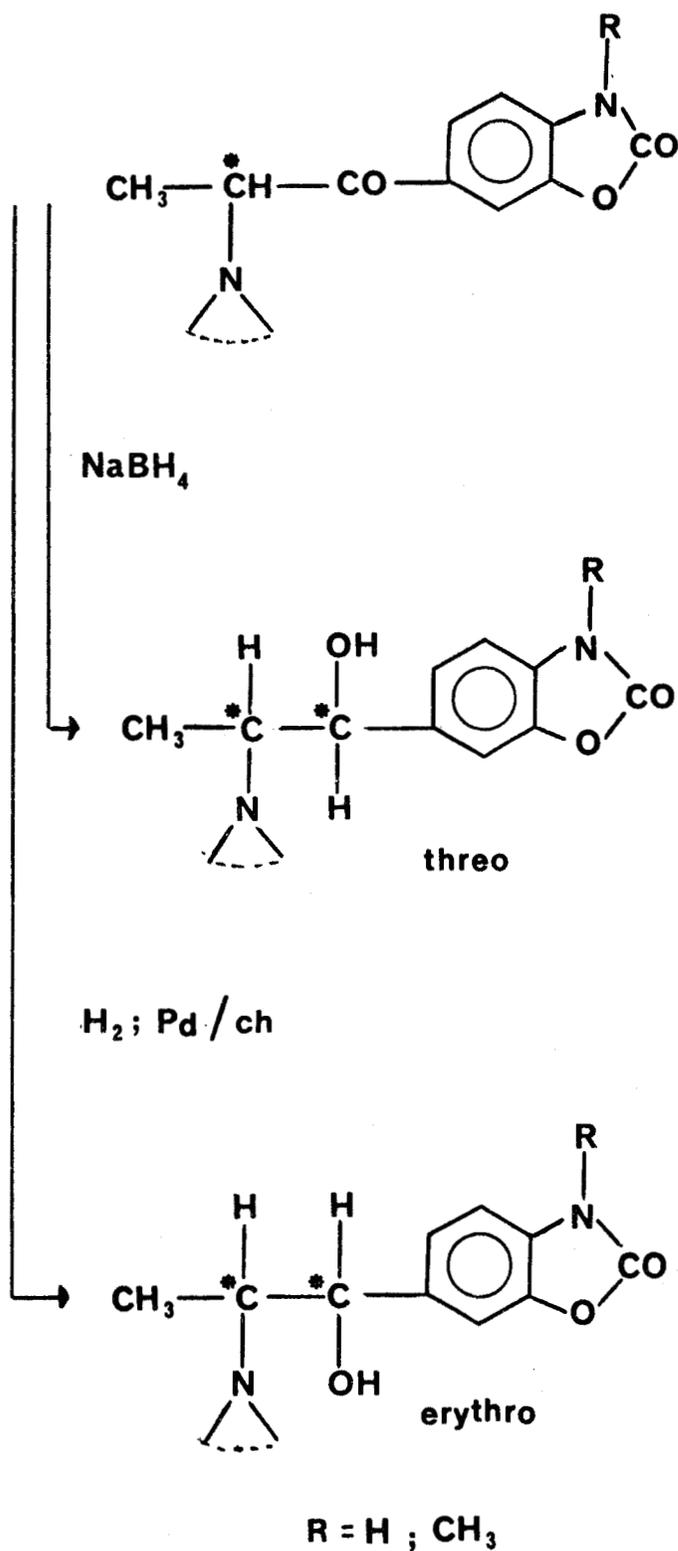
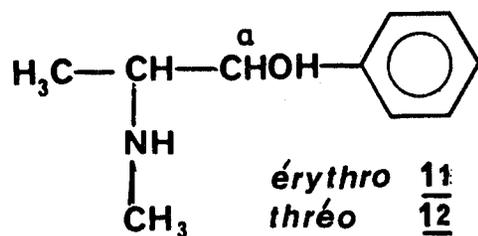


TABLEAU XI

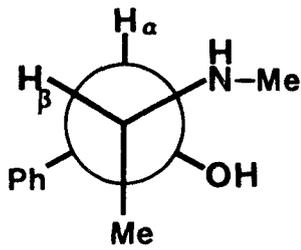
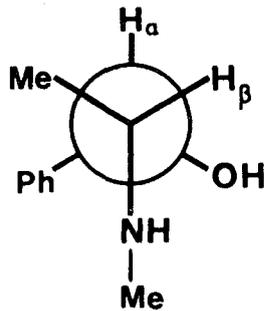
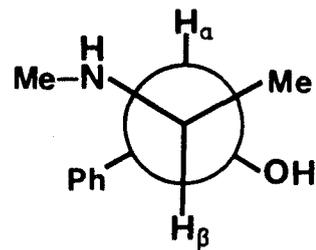
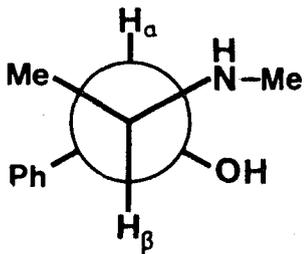
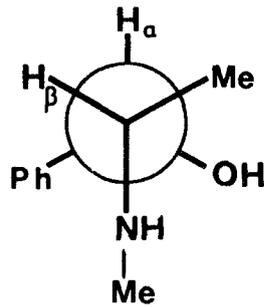
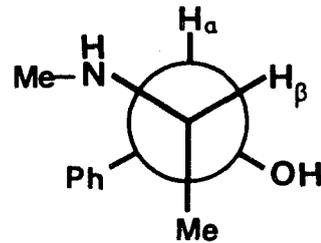
pondant de l'éphédrine 11 ou de la pseudo-éphédrine 12 qui possèdent respectivement les configurations érythro et thréo.



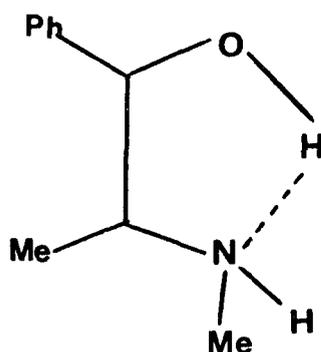
	<u>11</u>		<u>12</u>	
	$\delta H_\alpha$	J	$\delta H_\alpha$	J
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	4.70	4.07	4.16	8.23
<b>DMSO D<sub>6</sub></b>	4.65	4.26	4.27	7.89



L'éphédrine 11 et la pseudo-éphédrine 12 peuvent exister sous trois conformations décalées : A, B et C.

11A11B11C12A12B12C

PORTHOGHESE a montré que les isomères de rotation privilégiés de l'éphédrine et de la pseudo-éphédrine étaient respectivement 11 A et 12 A et que ceux-ci étaient stabilisés par des liaisons hydrogènes intramoléculaires, le proton du groupe hydroxyle formant un chélate avec l'atome d'azote basique 13.

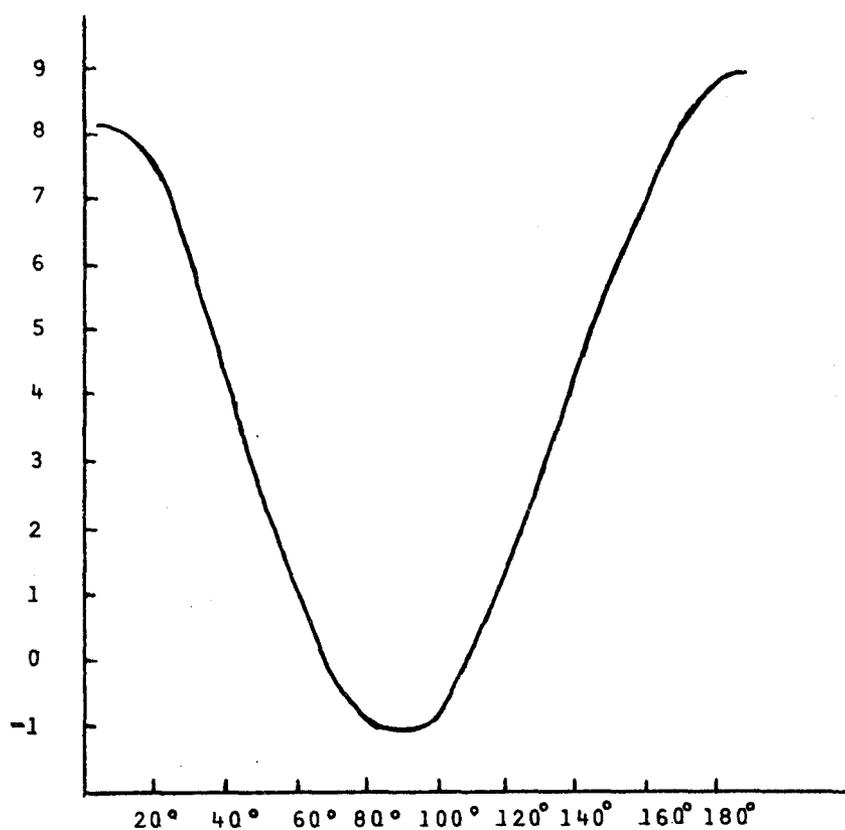
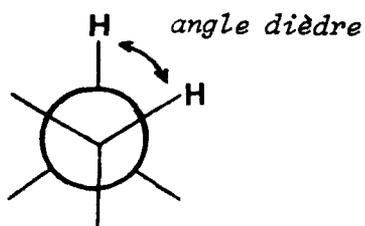


13

#### *Constantes de couplage*

Conformément à la loi de KARPLUS qui établit, pour deux protons vicinaux d'un éthane substitué, une corrélation entre la constante de couplage et l'angle  $\varphi$  du dièdre (Fig. 1),  $J_{H_\alpha, H_\beta}$  est plus grand pour 12 A que pour 11 A. Cependant, cette valeur de  $J$  ne peut être utilisée pour déterminer quantitativement l'angle dièdre car il a été montré

que  $J_{vic.}$  dépendait aussi de l'orientation des substituants électronégatifs.



Variation de la constante de couplage  $J$  avec l'angle du dièdre  $\varphi$  (pour les composés de substitution de l'éthane).

Fig. 1

### *Déplacements chimiques*

Le déplacement chimique du proton  $H_{\alpha}$  de la pseudo-éphédrine est plus faible que celui du proton correspondant de l'éphédrine. Ceci s'explique par l'effet de blindage exercé par le groupe méthyle : en effet, dans la conformation privilégiée de la pseudo-éphédrine 12 A, il existe une interaction gauche entre le groupement méthyle et le proton  $H_{\alpha}$ .

— En conformité avec les valeurs rapportées pour l'éphédrine et la pseudo-éphédrine, nous avons attribué la configuration érythro aux amino-alcools donnant un doublet à  $\delta = 4,70$  à  $5,10$  ppm ( $J = 4$  à  $5$  Hz) et la configuration thréo aux amino-alcools donnant un doublet à  $\delta = 4,20$  à  $4,40$  ppm ( $J = 9$  à  $10$  Hz) (Tableau XII).

THREO			ERYTHRO		
n°	$\delta$ H <sub><math>\alpha</math></sub>	J	n°	$\delta$ H <sub><math>\alpha</math></sub>	J
202	4,36	9,8	203	5,04	4
212	4,23	10	213	5,09	4
242	4,26	9,4	243	5,04	4
262	4,24	10	263 <sup>•</sup>	4,73	5
			223 <sup>•</sup>	4,88	4
			233 <sup>•</sup>	4,80	4

$\delta$  en ppm ; J en Hertz

TABLEAU XII

Déplacements chimiques et constantes de couplage des protons H <sub>$\alpha$</sub>

(Solvant : CDCl<sub>3</sub> ou DMSO deutérié<sup>•</sup>)



### Autres caractéristiques spectrales

#### . Spectrométrie de R.M.N. :

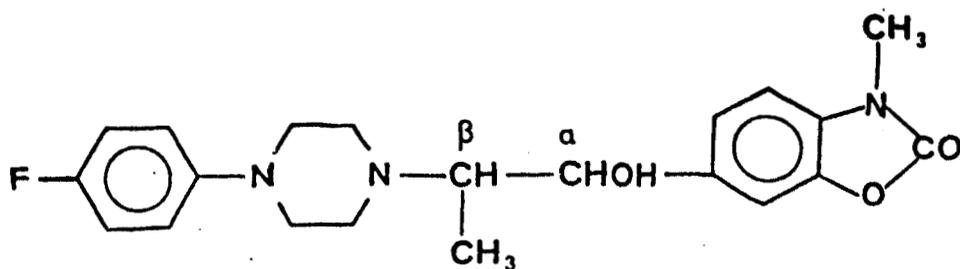
La comparaison des déplacements chimiques des groupements méthyles ( $C - CH_3$ ), pour une paire de diastéréoisomères, montre que ces valeurs sont très voisines. Cependant, nous avons constaté que le déplacement chimique ( $\delta CH_3$ ) est toujours plus grand pour les isomères érythro que pour les isomères thréo. (Tableau XIII). Cette différence peut s'expliquer par les interactions existant, dans les conformations privilégiées, au niveau des groupements méthyles :

érythro, 11 A ( $Ph \longleftrightarrow Me \longleftrightarrow OH$ ), thréo, 12 A ( $H \longleftrightarrow Me \longleftrightarrow Ph$ )

THREO		ERYTHRO	
n°	$\delta CH_3$	n°	$\delta CH_3$
202	0,85	203	0,95
212	0,81	213	0,93
242	0,80	243	0,94
262	0,69	263 <sup>•</sup>	0,94
$\delta$ en ppm			

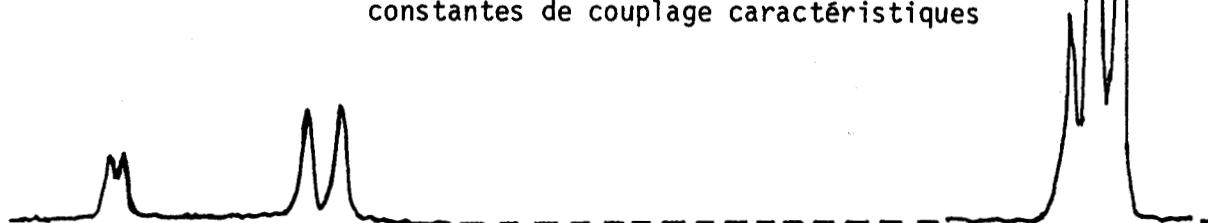
TABLEAU XIII

Déplacements chimiques des groupements méthyles  
(Solvants :  $CDCl_3$  ou DMSO deutérié<sup>•</sup>)

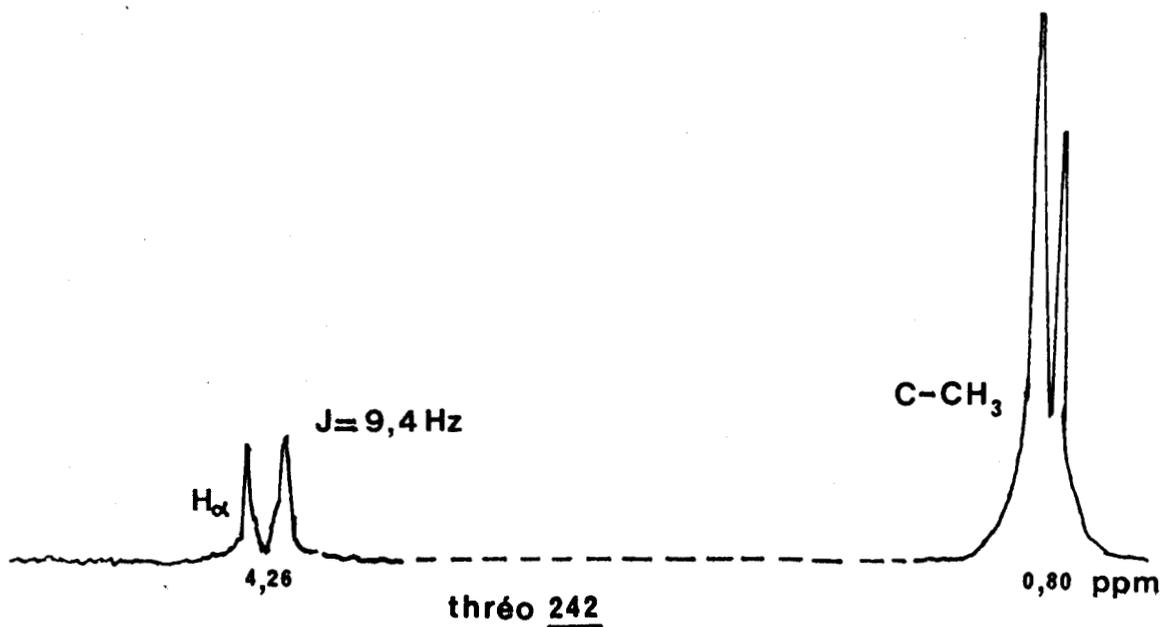


R.M.N.  $[\text{CDCl}_3]$

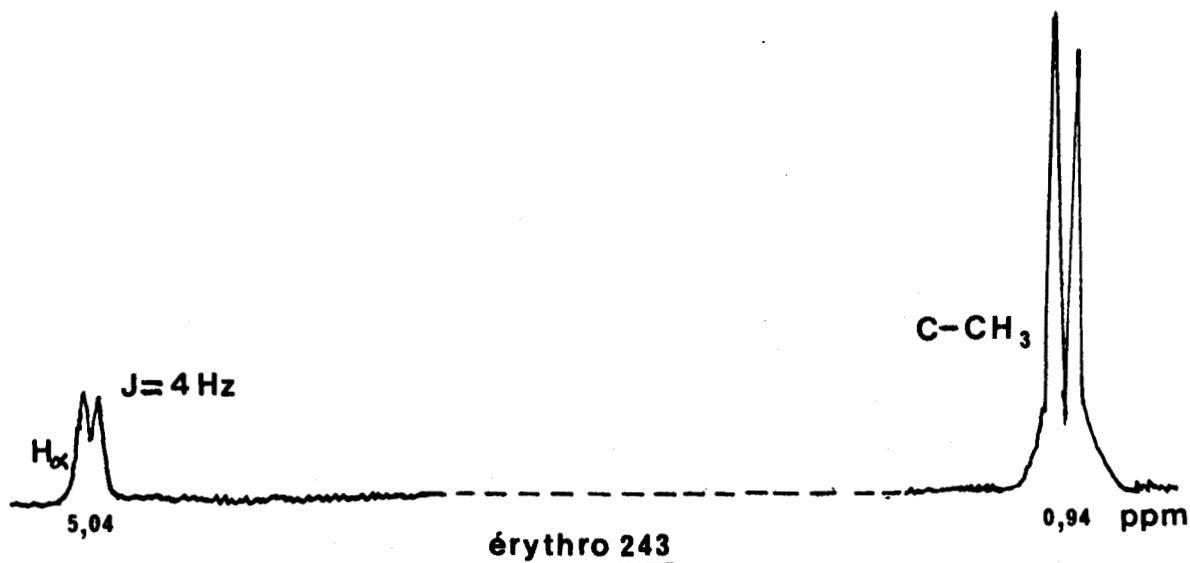
Déplacements chimiques et constantes de couplage caractéristiques



mélange de diastéréoisomères

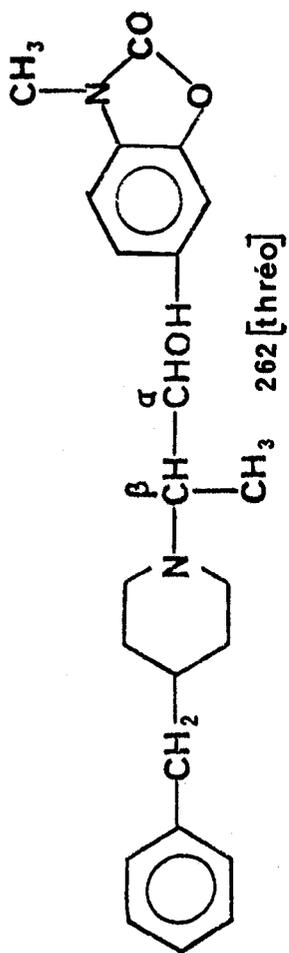


thréo 242

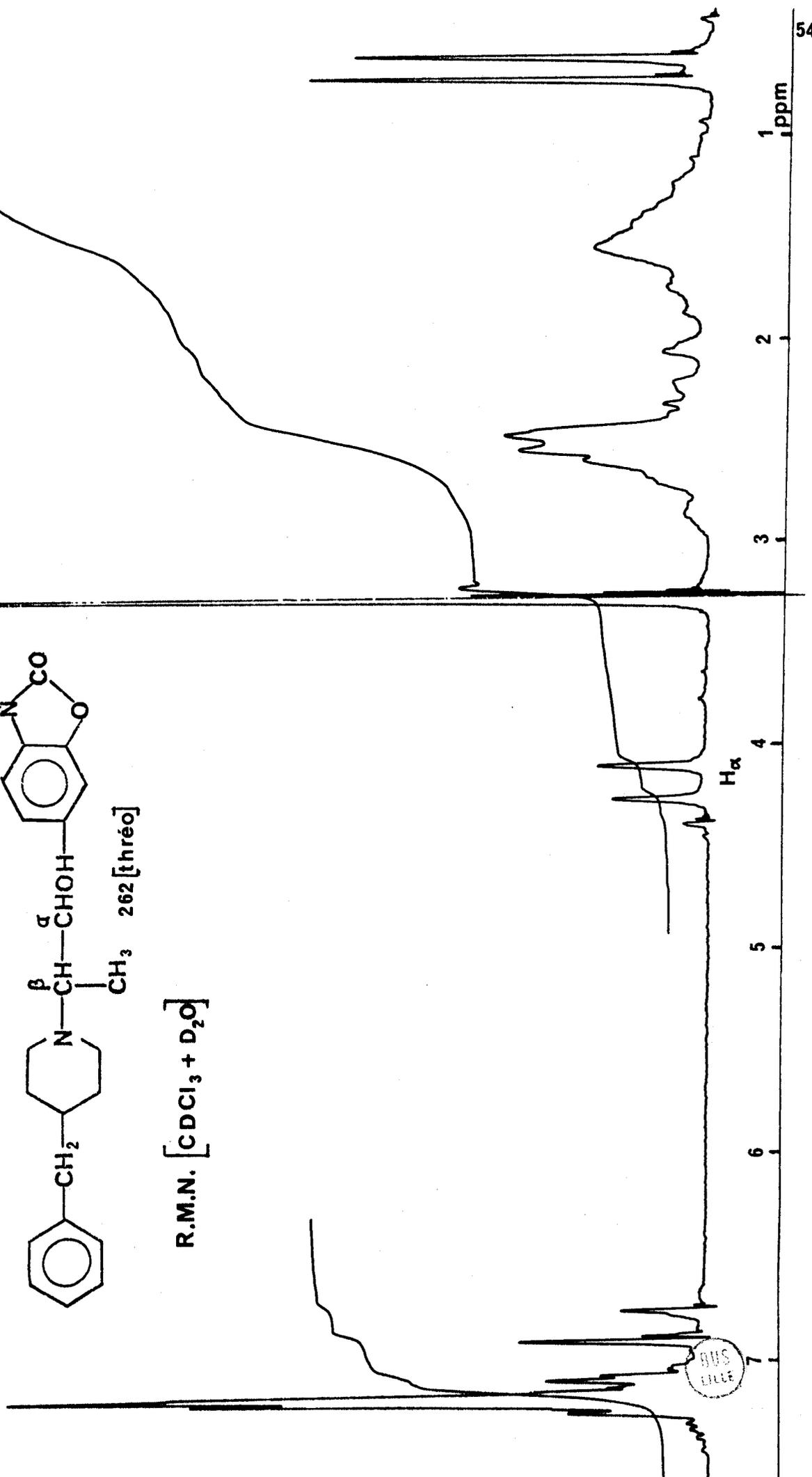


érythro 243

BUS  
LILLE



R.M.N. [CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O]



. Spectrométrie dans l'infra-rouge :

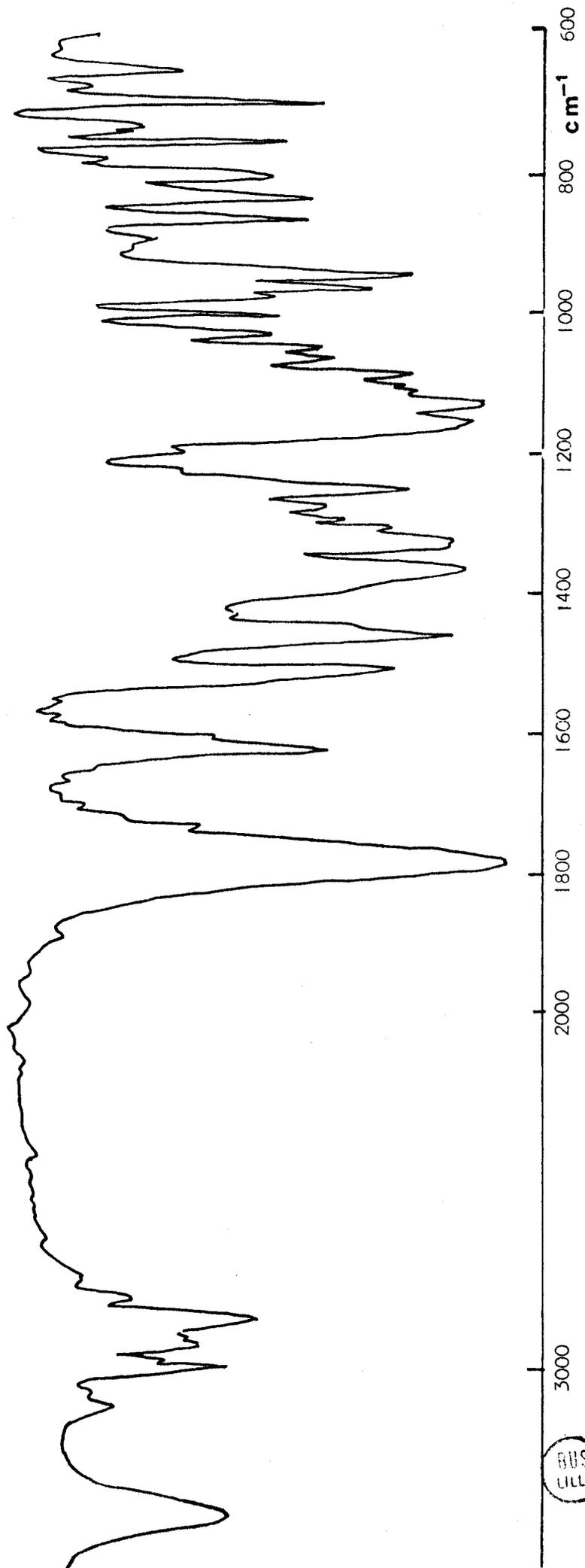
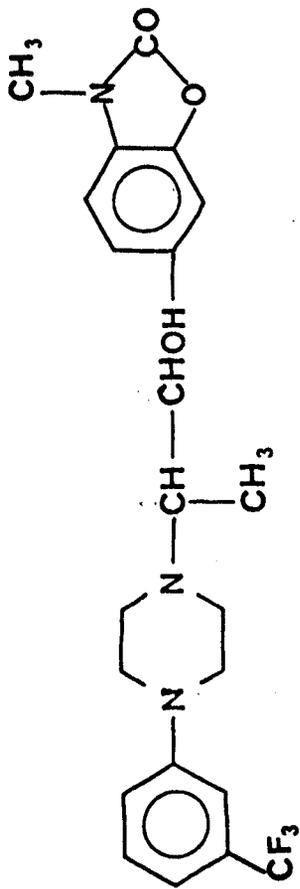
Par rapport aux spectres des amino-cétones correspondantes, on note :

- la disparition de la bande d'absorption due à la vibration  $C = O$  (cétone aromatique)

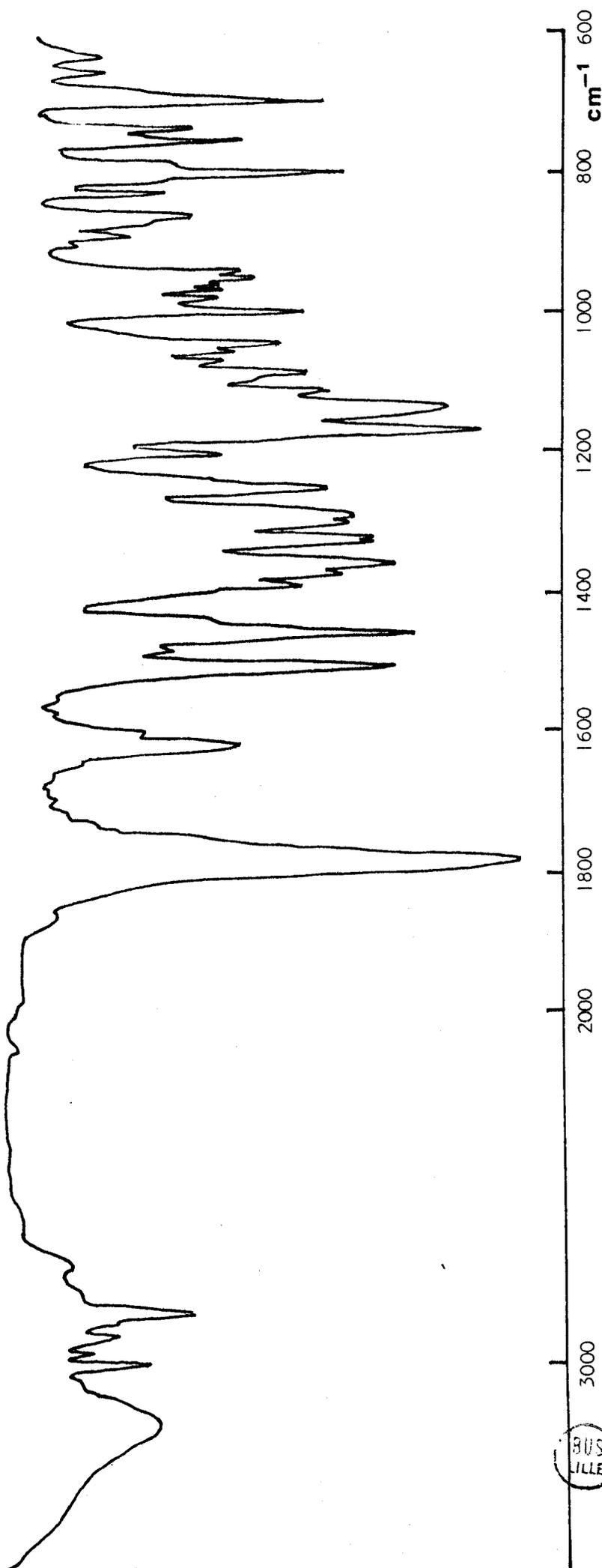
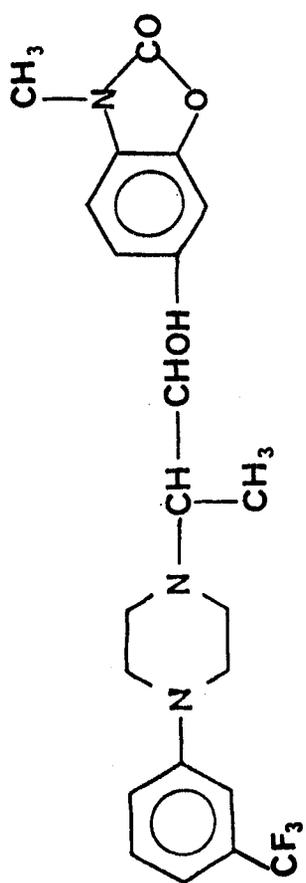
- l'apparition d'une bande d'absorption entre 3400 et 3100  $cm^{-1}$ , caractéristique d'une vibration  $O - H$  lié. D'une façon générale, ces bandes d'absorption apparaissent à des fréquences plus basses pour les isomères érythro que pour les isomères thréo (Tableau XIV).

THREO		ERYTHRO	
n°	$\nu_{OH}$ lié	n°	$\nu_{OH}$ lié
202	3390	203	3160
212	3340	213	3170
242	3400	243	3160
262	3260	263	3100
		223	3140
		233	3120
$\nu$ en $cm^{-1}$			

TABLEAU XIV



Spectre I.R. de l'isomère thréo **202**



Spectre I.R. de l'isomère érythro **203**

Enfin, il nous paraît intéressant de signaler que les points de fusion des isomères thréo sont plus élevés que ceux des isomères érythro correspondants (Tableau XV). On sait que, dans un cristal, la rupture de la structure réticulaire se produit lorsque l'agitation thermique est suffisante. Le point de fusion dépend des interactions intermoléculaires et, plus celles-ci sont fortes, plus il est élevé. La différence observée, pour une paire de diastéréoisomères, traduit donc, vraisemblablement, un arrangement différent des molécules les unes par rapport aux autres dans la structure cristalline.

THREO		ERYTHRO	
n°	F°C	n°	F°C
202	192	203	148
212	232-233	213	183-184
242	217	243	157
262	183-183,5	263	181,5-182

TABLEAU XV

### REMARQUE

Comme nous le rapportons dans la partie expérimentale, l'hydrogénation catalytique des amino-cétones, qui conduit préférentiellement aux isomères érythro, a été réalisée sous une pression d'hydrogène déterminée et à une température de 100°C pendant une douzaine d'heures.

Afin de déterminer la nature du contrôle de cette réaction nous avons soumis un composé thréo pur (202) aux conditions expérimentales décrites pour l'obtention de l'isomère érythro correspondant (203). Le produit final obtenu est identique (spectres I.R. et de R.M.N.) au produit de départ : il n'y a pas épimérisation dans les conditions de la réaction qui est donc sous contrôle cinétique.

**PARTIE**  
**EXPERIMENTALE**

## REMARQUES GENERALES

-----

- Les rendements expérimentaux rapportés sont exprimés en pourcentage de produit pur isolé.

- Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.. Les résultats sont conformes aux normes traditionnellement exigées ( $\pm 0,4$  ).

- La pureté des produits préparés a été vérifiée par chromatographie sur couche mince de silice Merck et la révélation des plaques effectuée par lecture en lumière U.V. ( $\lambda = 254\text{nm}$ ).

- Les spectres infra-rouge ont été enregistrés avec un spectromètre Beckman Acculab IV, les échantillons solides étant pastillés dans le bromure de potassium.

- Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été effectués avec un spectromètre Jeol C 60 HL dans le Laboratoire de Physique de l'U.E.R. de Pharmacie de Lille. Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) à partir du tétraméthyl silane (TMS) utilisé comme référence interne ; les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

- Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés par la méthode du tube capillaire à l'aide d'un appareil Büchi SMP 20.

*N.B. : Nous avons, dans un souci de simplification, conservé, pour l'appellation des amino-cétones et amino-alcools, le code numérique qui a été utilisé pour l'étude pharmacodynamique de ces produits.*

Préparation des  
Matières Premières

## A - (BROMO-2 ACYL)-6 BENZOXAZOLINONES

---

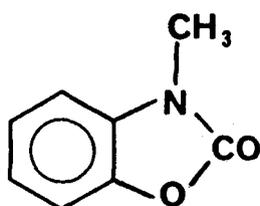
### 1 - Acylation de la benzoxazolinone et de la méthyl-3 benzoxazolinone

#### Mode opératoire général

A une solution de 0,2 mole de benzoxazolinone (ou de son dérivé méthylé à l'azote) dans 400 g d'acide polyphosphorique on ajoute, lentement et sous agitation, 0,30 à 0,35 mole de l'acide organique choisi. Le mélange est chauffé progressivement jusqu'à début de brunissement et agité à cette température pendant un certain temps.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est hydrolysé par agitation vigoureuse dans 5 volumes d'eau glacée. Le précipité obtenu est essoré, lavé abondamment à l'eau et séché. Ce précipité est, en général, fortement coloré ; on le dissout dans l'éthanol à 95° et la solution est décolorée par ébullition en présence de charbon végétal activé. Après filtration le produit attendu cristallise par refroidissement.

## BROMACETYL ET (BROMO-2 PROPIONYL)-6 METHYL-3 BENZOAZOLINONES

Méthyl-3 benzoxazolinone

. Benzoxazolinone	54 g (0,4 mole)
. Sulfate de méthyle	50,4 g (0,4 mole)
. Solution aqueuse de soude à 10 %	160 cm <sup>3</sup>

## Mode opératoire :

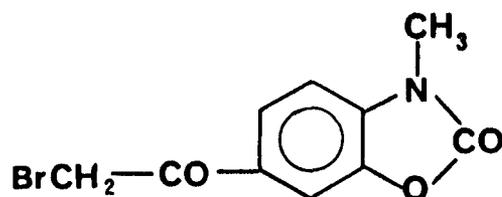
La benzoxazolinone finement pulvérisée est dissoute dans la solution aqueuse de soude. On dilue par 250 cm<sup>3</sup> d'eau et ajoute goutte à goutte le sulfate de méthyle. On laisse agiter pendant 1 heure en refroidissant dans un bain d'eau glacée.

Le précipité est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans l'éthanol à 95°.

Rendement : 90 %

Point de fusion : 86°C

C<sub>8</sub> H<sub>7</sub> N O<sub>2</sub> (149,15)

Bromacétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone

. Méthyl-3 benzoxazolinone	29,83 g	(0,2 mole)
. Acide bromacétique	41,68 g	(0,3 mole)
. Acide polyphosphorique	400 g	

Température : 98°C

Temps de chauffage : 4 heures

Solvant de recristallisation : éthanol à 95°

Rendement : 50 %

Point de fusion : 178 - 180°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%
Calculé	44,47	2,98	5,18
Trouvé	44,81	3,12	5,21

C<sub>10</sub> H<sub>8</sub> N Br O<sub>3</sub> (270,09)

Spectrométrie dans l'infra-rouge

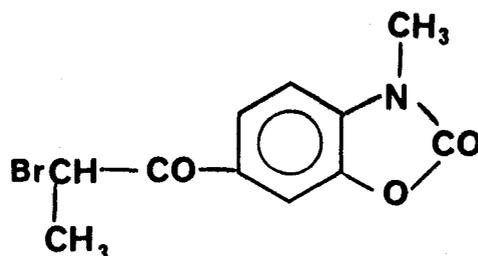
1775 cm<sup>-1</sup> : vibration - O - CO - N

1695 cm<sup>-1</sup> : vibration CO (cétone aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (DMSO deutérié, 20°C)

- 3,40 ppm : singulet, 3H (N - CH<sub>3</sub>)  
 4,92 ppm : singulet, 2H (CH<sub>2</sub>)  
 7,41 ppm : doublet, 1H (H<sub>4</sub>), J<sub>5,4</sub> = 9 Hz  
 7,93 ppm : doublet, 1H (H<sub>7</sub>), J<sub>5,7</sub> = 1,8 Hz  
 8,02 ppm : multiplet, 1H (H<sub>5</sub>), J<sub>4,5</sub> = 9 Hz, J<sub>7,5</sub> = 1,8 Hz

(Bromo-2 propionyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone



. Méthyl-3 benzoxazolinone	29,83 g	(0,2 mole)
. Acide bromo-2 propionique	53,54 g	(0,35 mole)
. Acide polyphosphorique	400 g	

Température : 100 - 110°C

Temps de chauffage : 5 heures

Solvant de recristallisation : éthanol à 95°

Rendement : 75 %

Point de fusion : 139°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%
Calculé	46,48	3,52	4,93
Trouvé	46,48	3,61	5,09

C<sub>11</sub> H<sub>10</sub> N Br O<sub>3</sub> (284,11)

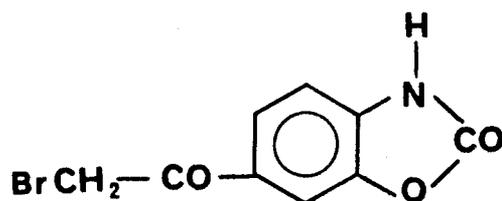
## Spectrométrie dans l'infra-rouge

1770  $\text{cm}^{-1}$  : vibration - O -CO - N1675  $\text{cm}^{-1}$  : vibration CO (cétone aromatique)

## Spectrométrie de R.M.N. (DMSO deutérié, 20°C)

1,80 ppm : doublet, 3H ( $\text{CH}_3$ ),  $J = 6,5$  Hz3,39 ppm : singulet, 3H (N -  $\text{CH}_3$ )5,84 ppm : quadruplet, 1H (CH),  $J = 6,5$  Hz7,35 ppm : doublet, 1H ( $\text{H}_4$ ),  $J_{5,4} = 9$  Hz7,90 ppm : doublet, 1H ( $\text{H}_7$ ),  $J_{5,7} = 1,8$  Hz7,98 ppm = multiplet, 1H ( $\text{H}_5$ ),  $J_{4,5} = 9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,8$  Hz

## BROMACETYL ET (BROMO-2 PROPIONYL)-6 BENZOXAZOLINONES

Bromacétyl-6 benzoxazolinone

. Benzoxazolinone	27	g	(0,2 mole)
. Acide bromacétique	41,68	g	(0,3 mole)
. Acide polyphosphorique	400	g	

. *Méthode a :*

Température : 95 - 97°C

Temps de chauffage : 4 heures 30

. *Méthode b :*

Température : 103 - 104°C

Temps de chauffage : 1 heure

Solvant de recristallisation : éthanol à 95°

Rendement : 45 à 50 %

Point de fusion : 228°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%
Calculé	42,21	2,36	5,47
Trouvé	42,46	2,56	5,49

$C_9 H_6 N Br O_3$  (256,06)

Spectrométrie dans l'infra-rouge

3250  $cm^{-1}$  : vibration NH

1790  $cm^{-1}$  : vibration - O - CO - NH -

1680  $cm^{-1}$  : vibration CO (cétone aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (DMSO deutérié, 20°C)

4,91 ppm : singulet, 2H ( $CH_2$ )

7,26 ppm : doublet, 1H ( $H_4$ ),  $J_{5,4} = 9$  Hz

7,94 ppm : doublet, 1H ( $H_7$ ),  $J_{5,7} = 1,8$  Hz

7,94 ppm : multiplet, 1H ( $H_5$ ),  $J_{4,5} = 9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,8$  Hz

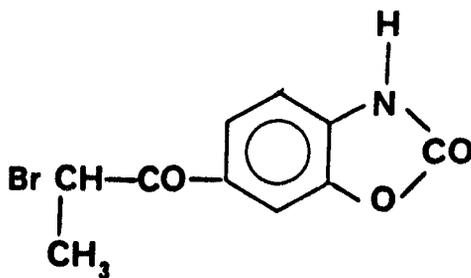
12,18 ppm : singulet, 1H (NH), disparaît avec  $D_2O$

Lors d'un stage que nous avons effectué dans le centre de recherches des laboratoires Lyocentre-Rété à Aurillac, nous avons préparé

la bromacétyl-6 benzoxazolinone en faisant réagir des quantités dix fois plus importantes de matières premières. Dans ces conditions, l'application stricte de l'un ou l'autre des protocoles expérimentaux rapportés ci-dessus nous a permis d'obtenir le composé attendu avec des rendements, toujours satisfaisants, puisque voisins de 45 %.

Nous devons préciser, à ce propos, que le volume considérable de solvant nécessaire à la recristallisation de plus de 200 g de produit brut, peu soluble, tant dans les alcools que dans les autres solvants usuels, nous a amené à mettre en oeuvre une autre méthode de purification : après avoir hydrolysé le milieu réactionnel dans l'eau glacée, la phase aqueuse est essorée par centrifugation et le résidu lavé plusieurs fois à l'eau chaude puis à l'éthanol à 95°. Après passage à l'étuve, le produit obtenu (Pt. F  $\geq$  210°C) est suffisamment pur pour être utilisé comme matière première dans les synthèses ultérieures.

(Bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone



. Benzoxazolinone	27	g	(0,2 mole)
. Acide bromo-2 propionique	53,54	g	(0,35 mole)
. Acide polyphosphorique	400	g	

Température : 110°C

Temps de chauffage : 5 heures

Solvant de recristallisation : éthanol à 95°

Rendement : 70 %

Point de fusion : 195 - 196°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%
Calculé	44,47	2,98	5,18
Trouvé	44,71	3,17	5,30

$C_{10} H_8 N Br O_3$  ( 270,09)

Spectrométrie dans l'infra-rouge

3170  $cm^{-1}$ : vibration NH

1780  $cm^{-1}$ : vibration - O - CO - NH -

1660  $cm^{-1}$ : vibration CO (cétone aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (DMSO deutérié, 20°C)

1,85 ppm : doublet, 3H ( $CH_3$ ),  $J = 6,5$  Hz

5,87 ppm : quadruplet, 1H (CH),  $J = 6,5$  Hz

7,31 ppm : doublet, 1H ( $H_4$ ),  $J_{5,4} = 9$  Hz

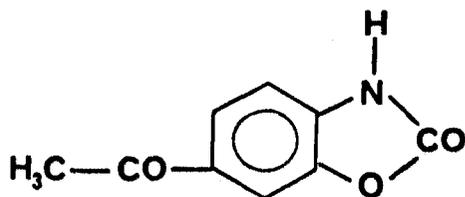
8,01 ppm : doublet, 1H ( $H_7$ ),  $J_{5,7} = 1,8$  Hz

8,05 ppm : multiplet, 1H ( $H_5$ ),  $J_{4,5} = 9$  Hz,  $J_{7,5} = 1,8$  Hz

12 ppm : singulet, 1H (NH), disparaît avec  $D_2O$

## 2 - Bromation de l'acétyl-6 benzoxazolinone

### Acétyl-6 benzoxazolinone



Bien que nous l'ayons déjà décrite (3,6) nous rapportons le mode opératoire que nous avons mis en oeuvre pour la préparation de quantités plus importantes de ce dérivé.

. Benzoxazolinone	27 g
. Acide Acétique	18 g
. Acide polyphosphorique	400 g

Température : 93 - 94°C

Temps de chauffage : 1 heure

Solvant de recristallisation : éthanol à 95°

Rendement : 50 %

Point de fusion : 238°C

C<sub>9</sub> H<sub>7</sub> N O<sub>3</sub> (177,16)

Spectrométrie dans l'infra-rouge

3150 cm<sup>-1</sup> : vibration NH

1780 cm<sup>-1</sup> : vibration - O - CO - NH -

1660 cm<sup>-1</sup> : vibration CO (cétone aromatique)

Bromacétyl-6 benzoxazolinone*Méthode a :*

. Acétyl-6 benzoxazolinone	5,31 g	(0,03 mole)
. Brome	4,79 g	(0,03 mole)
. Acide acétique	175 cm <sup>3</sup>	

On ajoute le brome, goutte à goutte et sous agitation, à la solution acétique d'acétyl-6 benzoxazolinone. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes après addition de l'halogène puis le mélange réactionnel est versé dans 300 cm<sup>3</sup> d'eau ; le précipité obtenu est essoré, séché et recristallisé dans l'éthanol à 95°.

Rendement : 70 %

*Méthode b :*

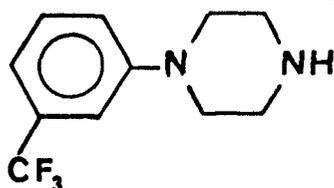
. Acétyl-6 benzoxazolinone	5,31 g	(0,03 mole)
. Brome	4,79 g	(0,03 mole)
. Dioxanne	175 cm <sup>3</sup>	

On ajoute le brome, goutte à goutte et sous agitation, à la solution d'acétyl-6 benzoxazolinone dans le dioxanne maintenue à la température de 60°C. On laisse agiter 30 minutes. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu sec recristallisé dans l'éthanol à 95°.

Rendement : 85 %

## B - PHENYL-1 PIPERAZINES ET BENZYL-4 PIPERIDINE

Les phényl-1 pipérazines diversement substituées que nous avons utilisées et la benzyl-4 pipéridine sont des produits commerciaux. Nous avons cependant été amené, compte-tenu des délais de livraison, à préparer nous-même plusieurs centaines de grammes de (trifluorométhyl-3 phényl)-1 pipérazine, par condensation de la trifluorométhyl-3 aniline et de la diéthanoline en présence d'acide bromhydrique, comme décrit dans la littérature.

(TRIFLUOROMETHYL-3 PHENYL)-1 PIPERAZINE ( 8 )

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| . Trifluorométhyl-3 aniline                    | 100 g                 |
| . Diéthanoline                                 | 66 g                  |
| . Solution aqueuse d'acide bromhydrique à 48 % | 142,5 cm <sup>3</sup> |

## Mode opératoire

Dans un ballon à deux tubulures muni d'un réfrigérant descendant et d'un dispositif d'agitation mécanique on introduit successivement la trifluorométhyl-3 aniline, la diéthanoline et la solution aqueuse d'acide bromhydrique. Le mélange réactionnel est chauffé jusqu'à 180° en deux heures et maintenu à cette température pendant 3 heures (l'eau et l'acide bromhydrique sont éliminés par distillation).

Le bromhydrate du produit attendu cristallise par refroidissement ; on l'essore et le recristallise de l'eau ou du méthanol.

Rendement : 55 %

Point de fusion : 253°C

$C_{11} H_{14} N_2 Br F_3$  (311,15)

La base correspondante est obtenue par neutralisation d'une solution aqueuse de bromhydrate par la soude, suivie d'extractions étherées. Le résidu d'évaporation des phases étherées est purifié par distillation sous pression réduite.

Rendement : 90 %

Eb 0,7 mm Hg : 120°C

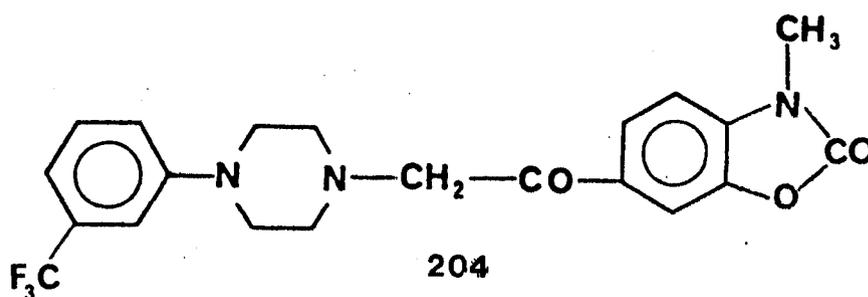
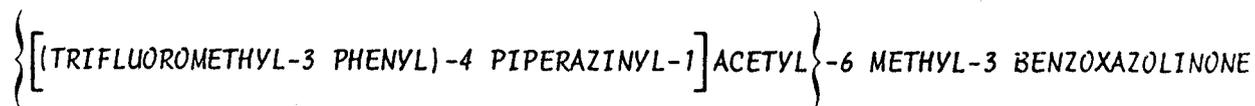
$C_{11} H_{13} N_2 F_3$  (230,23)

Préparation des  
 $\alpha$ -Amino - Cétones

A -  $\alpha$ -AMINO-CETONES DERIVEES DES (BROMO-2 ACYL)-6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONESMode opératoire général :

On dissout à chaud 0,03 mole de bromacétyl (ou bromo-2 propionyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone dans la quantité suffisante de benzène ou de dioxanne. La solution obtenue est ajoutée, goutte à goutte et sous agitation, au mélange de 0,03 mole de l'amine choisie et de 0,045 mole de triéthylamine dans le même solvant. On laisse agiter 15 heures à température ambiante. Le précipité formé est essoré et identifié : il est constitué, dans la plupart des cas, de bromhydrate de triéthylamine et d'aminocétone attendue en proportions variables. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu sec joint au précipité précédent ; le mélange est pulvérisé, mis en suspension et agité dans 500 cm<sup>3</sup> d'eau alcalinisée par la lessive de soude à 10 %. On essore l'insoluble, le lave à l'eau et le recristallise dans un solvant convenable.

1 -  $\alpha$ -amino-cétones dérivées de la bromacétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone



{	Bromacétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone	8,10 g	(0,03 mole)
	Dioxanne	90 cm <sup>3</sup>	
{	(Trifluorométhyl-3 phényl)-1 pipérazine	6,91 g	(0,03 mole)
	Triéthylamine	4,55 g	(0,045 mole)
	Dioxanne	30 cm <sup>3</sup>	

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 75 %

Point de fusion : 149°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	60,14	4,81	10,02	13,59
Trouvé	59,91	4,80	9,89	13,32

C<sub>21</sub> H<sub>20</sub> N<sub>3</sub> F<sub>3</sub> O<sub>3</sub> (419,40)

Spectrométrie dans l'infra-rouge

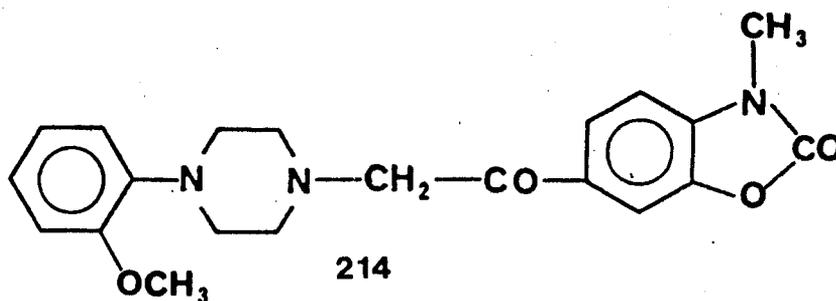
1785 cm<sup>-1</sup> : vibration - O - CO - N

1695 cm<sup>-1</sup> : vibration CO (cétone aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (DMSO deutérié, 50°C)

- 2,50 à 3 ppm : massif, 4H (2 CH<sub>2</sub> pipéraziniques)
- 3 à 3,50 ppm : massif, 4H (2 CH<sub>2</sub> pipéraziniques)
- 3,45 ppm : singulet, 3H (N - CH<sub>3</sub>)
- 3,91 ppm : singulet, 2H (CH<sub>2</sub>)
- 6,90 à 7,70 ppm : massif, 5H (H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)
- 7,96 ppm : doublet (théorique), 1H (H<sub>7</sub>)
- 8,04 ppm : multiplet, 1H (H<sub>5</sub>), J<sub>4,5</sub> = 8,5 Hz, J<sub>7,5</sub> = 1,8 Hz

{ [(METHOXY-2 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1] ACETYL } -6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE



{ Bromacétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone	8,10 g (0,03 mole)
{ Dioxanne	90 cm <sup>3</sup>
{ (Méthoxy-2 phényl)-1 pipérazine	5,77 g (0,03 mole)
{ Triéthylamine	4,55 g (0,045 mole)
{ Dioxanne	30 cm <sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : acétone

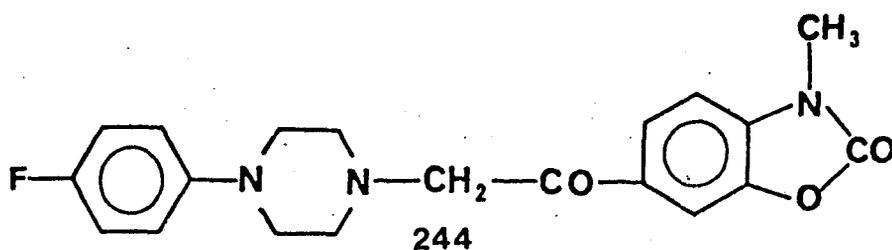
Rendement : 72 %

Point de fusion : 186 - 187°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	66,13	6,08	11,02	16,78
Trouvé	66,11	6,11	10,99	16,83

C<sub>21</sub> H<sub>23</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> (381,43)

{ [(FLUORO-4 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1] ACETYL } -6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE



{ Bromacétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone	8,10 g	(0,03 mole)
{ Dioxanne	90 cm <sup>3</sup>	
{ (Fluoro-4 phényl)-1 pipérazine	5,41 g	(0,03 mole)
{ Triéthylamine	4,55 g	(0,045 mole)
{ Dioxanne	30 cm <sup>3</sup>	

Solvant de recristallisation : acétone

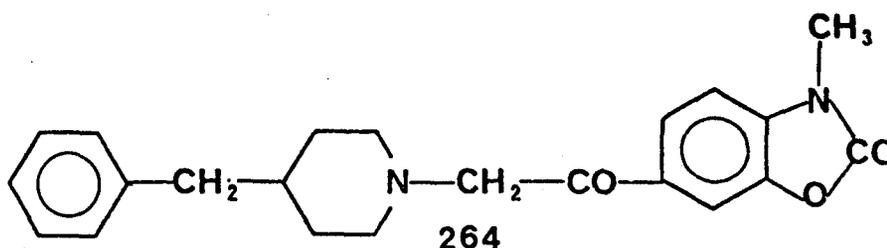
Rendement : 75 %

Point de fusion : 192 - 195°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	65,03	5,46	11,38	5,14
Trouvé	65,07	5,41	11,10	5,17

C<sub>20</sub> H<sub>20</sub> N<sub>3</sub> F O<sub>3</sub> (369,40)

[(BENZYL-4 PIPERIDINYL-1) ACETYL]-6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE



{ Bromacétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone	8,10 g (0,03 mole)
{ Dioxanne	90 cm <sup>3</sup>
{ Benzyl-4 pipéridine	5,26 g (0,03 mole)
{ Triéthylamine	4,55 g (0,045 mole)
{ Dioxanne	30 cm <sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 78 %

Point de fusion : 168 - 169°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	72,51	6,64	7,69	13,17
Trouvé	72,56	6,72	7,65	13,17

C<sub>22</sub> H<sub>24</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> (364,45)

Spectrométrie de R.M.N. (DMSO deutérié, 95°C)

1 à 3 ppm : massifs, 11H (hydrogènes non aromatiques de l'ensemble benzylpipéridinique)

3,39 ppm : singulet, 3H (N - CH<sub>3</sub>)

3,69 ppm : singulet, 2H (CH<sub>2</sub>)

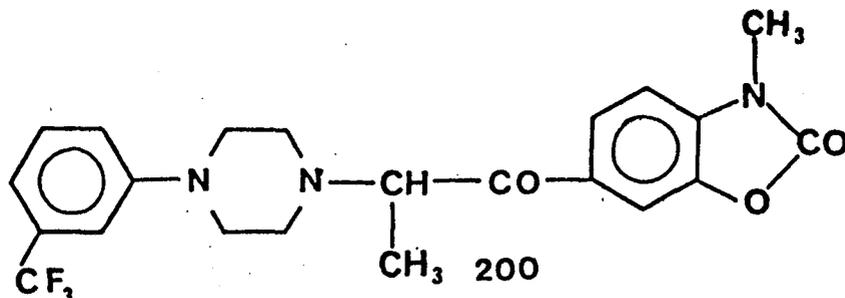
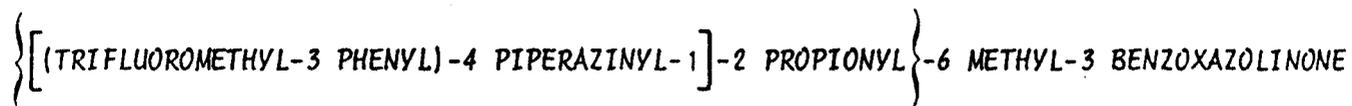
7,18 ppm : singulet, 5H (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

7,25 ppm : doublet, 1H (H<sub>4</sub>), J<sub>5,4</sub> = 8,5 Hz

7,86 ppm : doublet (théorique), 1H (H<sub>7</sub>)

7,95 ppm : multiplet, 1H (H<sub>5</sub>) J<sub>4,5</sub> = 8,5 Hz, J<sub>7,5</sub> = 1,8 Hz

2 -  $\alpha$ -amino-cétones dérivées de la (bromo-2 propionyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone



{ (Bromo-2 propionyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone	8,52 g	(0,03 mole)
{ Benzène	90 cm <sup>3</sup>	
{ (Trifluorométhyl-3 phényl)-1 pipérazine	6,91 g	(0,03 mole)
{ Triéthylamine	4,55 g	(0,045 mole)
{ Benzène	30 cm <sup>3</sup>	

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 84 %

Point de fusion : 115 - 116°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	60,97	5,12	9,69	13,15
Trouvé	60,61	5,16	9,63	12,83

C<sub>22</sub> H<sub>22</sub> N<sub>3</sub> F<sub>3</sub> O<sub>3</sub> (433,43)

Spectrométrie dans l'infra-rouge

1770 cm<sup>-1</sup> : vibration - O - CO - N

1675 cm<sup>-1</sup> : vibration CO (cétone aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (DMSO deutérié, 50°C)

- 1,21 ppm : doublet, 3H (CH<sub>3</sub>), J = 6,5 Hz
- 2,50 à 2,90 ppm : massif, 4H (2 CH<sub>2</sub> pipéraziniques)
- 2,90 à 3,30 ppm : massif, 4H (2 CH<sub>2</sub> pipéraziniques)
- 3,40 ppm : singulet, 3H (N - CH<sub>3</sub>)
- 4,40 ppm : quadruplet, 1H (CH), J = 6,5 Hz
- 6,90 à 7,60 ppm : massif, 5H (H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)
- 8,03 ppm : doublet (théorique), 1H (H<sub>7</sub>)
- 8,12 ppm : multiplet, 1H (H<sub>5</sub>), J<sub>4,5</sub> = 8,5 Hz, J<sub>7,5</sub> = 1,8 Hz

. *Monochlorhydrate*

La base est dissoute dans l'éthanol absolu et la solution acidifiée par barbotage d'acide chlorhydrique gazeux. Le précipité formé est essoré, séché et recristallisé.

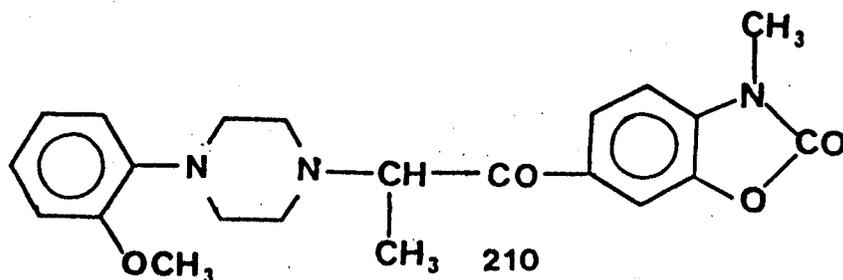
Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Point de fusion : 215°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	Cl%	F%
Calculé	56,23	4,93	8,94	7,54	12,13
Trouvé	56,11	4,95	8,95	7,80	11,88

C<sub>22</sub> H<sub>23</sub> N<sub>3</sub> Cl F<sub>3</sub> O<sub>3</sub> (469,89)

{ [(METHOXY-2 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1]-2 PROPIONYL } -6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE



{ (Bromo-2 propionyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone	8,52 g	(0,03 mole)
{ Benzène	90 cm <sup>3</sup>	
{ (Méthoxy-2 phényl)-1 pipérazine	5,77 g	(0,03 mole)
{ Triéthylamine	4,55 g	(0,045 mole)
{ Benzène	30 cm <sup>3</sup>	

Solvant de recristallisation : acétone

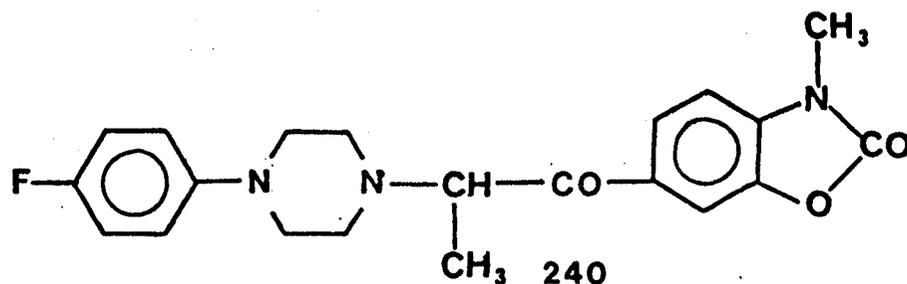
Rendement : 75 %

Point de fusion : 195 - 196°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	66,82	6,37	10,63	16,18
Trouvé	66,88	6,39	10,79	16,14

C<sub>22</sub> H<sub>25</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> (395,46)

{ [(FLURO-4 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1] -2 PROPIONYL } -6 METHYL-3 BENZOAZOLINONE



{ (Bromo-2 propionyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone	8,52 g (0,03 mole)
{ Dioxanne	60 cm <sup>3</sup>
{ (Fluoro-4 phényl)-1 pipérazine	5,41 g (0,03 mole )
{ Triéthylamine	4,55 g (0,045 mole)
{ Dioxanne	30 cm <sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : acétone

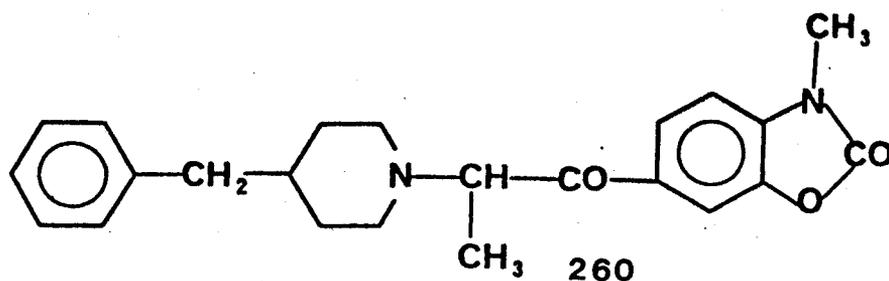
Rendement : 78 %

Point de fusion : 192 - 194°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	65,78	5,78	10,96	4,95
Trouvé	65,59	5,77	10,92	4,85

C<sub>21</sub> H<sub>22</sub> N<sub>3</sub> F O<sub>3</sub> (383,42)

[ (BENZYL-4 PIPERIDINYL-1) -2 PROPIONYL ] -6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE



{	(Bromo-2 propionyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone	8,52 g	(0,03 mole)
	Dioxanne	60 cm <sup>3</sup>	
{	Benzyl-4 pipéridine	5,26 g	(0,03 mole)
	Triéthylamine	4,55 g	(0,045 mole)
	Dioxanne	30 cm <sup>3</sup>	

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 80 %

Point de fusion : 155 - 156,5°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	72,99	6,92	7,40	12,68
Trouvé	72,92	7,02	7,34	13,06

C<sub>23</sub> H<sub>26</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> (378,47)

## B - $\alpha$ -AMINO-CETONES DERIVEES DES (BROMO-2 ACYL)-6 BENZOXAZOLINONES

---

### 1 - $\alpha$ -amino-cétones dérivées de la bromacétyl-6 benzoxazolinone

Nous rapportons, ci-après, les modes opératoires des différentes méthodes mises en œuvre par leur obtention.

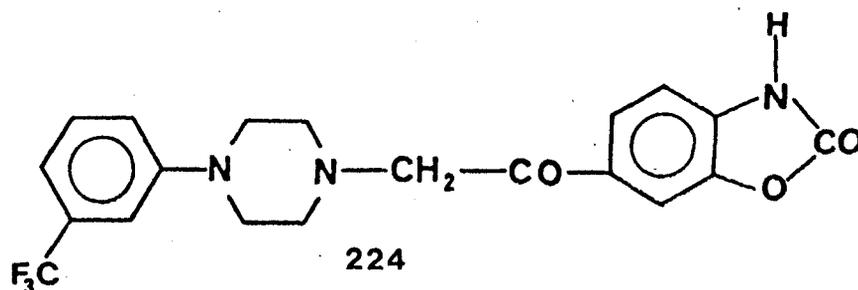
#### *Méthode a :*

On dissout 0,03 mole de bromacétyl-6 benzoxazolinone dans la quantité suffisante de dioxanne à ébullition et ajoute goutte à goutte la solution obtenue au mélange agité de 0,03 mole de l'amine choisie et de 0,045 mole de triéthylamine dans le même solvant. On laisse agiter 15 heures à température ambiante puis essore le précipité de bromhydrate de triéthylamine. Le filtrat dioxannique est évaporé sous pression réduite et le résidu sec pulvérisé et agité dans 500 cm<sup>3</sup> d'eau. L'insoluble est essoré, séché et recristallisé dans un solvant convenable.

#### *Méthode b :*

A une solution de 0,02 mole de l'amine choisie dans l'acétone on ajoute, goutte à goutte et sous agitation, 0,01 mole de bromacétyl-6 benzoxazolinone dissoute dans la quantité suffisante d'acétone à ébullition. On laisse agiter 15 heures à température ambiante puis essore le précipité formé qui est constitué de bromhydrate de l'amine initiale et d' amino-cétone attendue. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu sec joint au précipité précédent ; le mélange pulvérisé est agité dans l'eau à ébullition. L'insoluble est essoré, lavé abondamment à l'eau chaude, séché et recristallisé.

{ [ (TRIFLUOROMETHYL-3 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1 ] ACETYL } -6 BENZOXAZOLINONE



Méthode a :

{	Bromacétyl-6 benzoxazolinone	7,68 g (0,03 mole)
	Dioxanne	110 cm <sup>3</sup>
{	(Trifluorométhyl-3 phényl)-1 pipérazine	6,91 g (0,03 mole)
	Triéthylamine	4,55 g (0,045 mole)
	Dioxanne	20 cm <sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 64 %

Point de fusion : 205 - 210°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	59,26	4,48	10,37	14,06
Trouvé	59,21	4,24	10,64	14,00

C<sub>20</sub> H<sub>18</sub> N<sub>3</sub> F<sub>3</sub> O<sub>3</sub> (405,38)

Spectrométrie dans l'infra-rouge

1785 cm<sup>-1</sup> : vibration - O - CO - NH -

1685 cm<sup>-1</sup> : vibration CO (cétone aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (DMSO deutérié, 90°C)

2,50 à 3 ppm : massif, 4H (2 CH<sub>2</sub> pipéraziniques)

3 à 3,50 ppm : massif, 4H (2 CH<sub>2</sub> pipéraziniques)

3,86 ppm : singulet, 2H (CH<sub>2</sub>)

6,90 à 7,60 ppm : massif, 5H (H<sub>4</sub> et C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

7,88 ppm : doublet (théorique), 1H (H<sub>7</sub>)

7,93 ppm : multiplet, 1H (H<sub>5</sub>), J<sub>4,5</sub> = 8,5 Hz, J<sub>7,5</sub> = 1,8 Hz

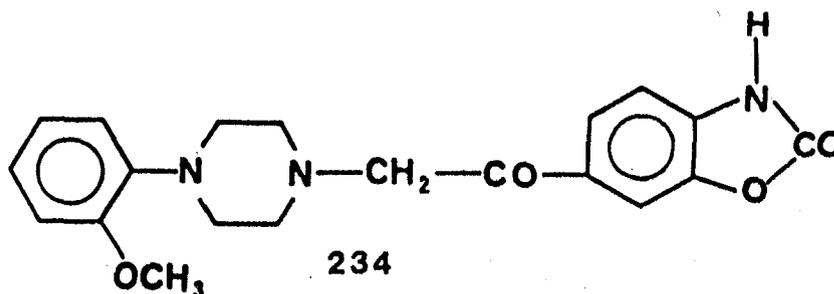
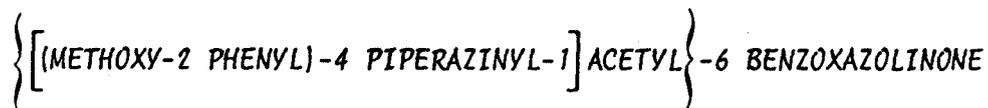
vers 9 ppm : signal aplati, 1H (NH), disparaît avec D<sub>2</sub>O

Méthode b :

{	Bromacétyl-6 benzoxazolinone	2,56 g (0,01 mole)
	Acétone	130 cm <sup>3</sup>
{	(Trifluorométhyl-3 phényl)-1 pipérazine	4,60 g (0,02 mole)
	Acétone	20 cm <sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 78 %



Méthode a :

{	Bromacétyl-6 benzoxazolinone	7,68 g (0,03 mole)
	Dioxanne	110 cm <sup>3</sup>
{	(Méthoxy-2 phényl)-1 pipérazine	5,77 g (0,03 mole)
	Triéthylamine	4,55 g (0,045 mole)
	Dioxanne	20 cm <sup>3</sup>

Le précipité formé dans le milieu réactionnel est constitué de bromhydrate de triéthylamine et d'une fraction importante d'amino-cétone. Il est joint au résidu d'évaporation du filtrat dioxannique et traité avec celui-ci.

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 65 %

Point de fusion : 213°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	65,38	5,76	11,44	17,42
Trouvé	65,36	5,74	11,69	17,61

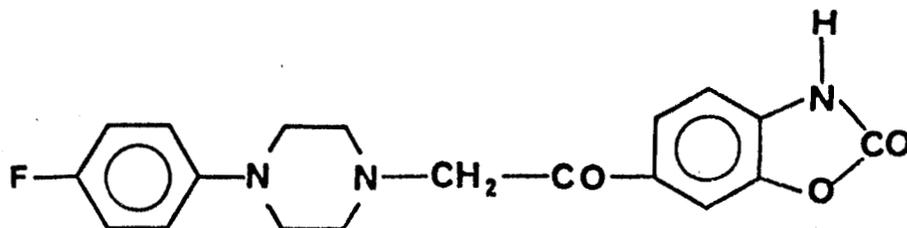
C<sub>20</sub> H<sub>21</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> (367,41)

*Méthode b :*

{	Bromacétyl-6 benzoxazolinone	2,56 g (0,01 mole)
	Acétone	130 cm <sup>3</sup>
{	(Méthoxy-2 phényl)-1 pipérazine	3,85 g (0,02 mole)
	Acétone	20 cm <sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 68 %



254

*Méthode a :*

{	Bromacétyl-6 benzoxazolinone	7,68 g (0,03 mole)
	Dioxanne	110 cm <sup>3</sup>
{	(Fluoro-4 phényl)-1 pipérazine	5,41 g (0,03 mole)
	Triéthylamine	4,55 g (0,045 mole)
	Dioxanne	20 cm <sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 63 %

Point de fusion : 214 - 215°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	64,21	5,11	11,82	5,35
Trouvé	64,29	4,93	12,07	5,28

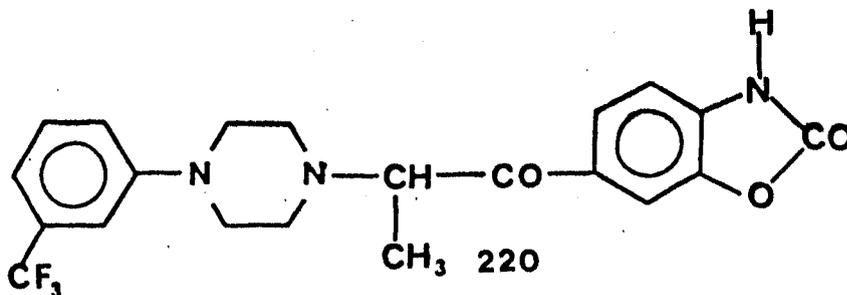
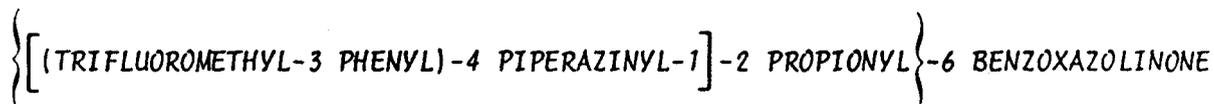
C<sub>19</sub> H<sub>18</sub> N<sub>3</sub> F O<sub>3</sub> (355,37)*Méthode b :*

{	Bromacétyl-6 benzoxazolinone	2,56 g (0,01 mole)
	Acétone	130 cm <sup>3</sup>
{	(Fluoro-4 phényl)-1 pipérazine	3,60 g (0,02 mole)
	Acétone	20 cm <sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 70%

2 -  $\alpha$ -amino-cétones dérivées de la(bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone



(Bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone	8,10 g (0,03 mole)
(Trifluorométhyl-3 phényl)-1 pipérazine	6,91 g (0,03 mole)
Triéthylamine	4,55 g (0,045 mole)
Dioxanne	100 cm <sup>3</sup>

Mode opératoire

On dissout la (bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone dans 70 cm<sup>3</sup> de dioxanne à ébullition et ajoute goutte à goutte la solution obtenue au mélange agité de la (trifluorométhyl-3 phényl)-1 pipérazine et de la triéthylamine dans 30 cm<sup>3</sup> de dioxanne. On laisse agiter pendant 15 heures à température ambiante. Le précipité de bromhydrate de triéthylamine est essoré et le filtrat dioxannique évaporé à siccité. Le résidu d'évaporation est dissous dans l'éthanol absolu et la solution acidifiée par barbotage de gaz chlorhydrique. L'alcool est évaporé et le produit résiduel recristallisé une première fois du mélange benzène-éthanol absolu (2 - 1) puis dans l'éthanol absolu. Le chlorhydrate de l'amino-cétone est repris par 500 cm<sup>3</sup> d'eau et on alcalinise par addition de lessive de soude à 10%. La solution obtenue est neutralisée par passage d'un courant de gaz carbonique et le précipité formé est essoré, séché et recristallisé.

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 50 %

Point de fusion : 191 - 192°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	60,14	4,81	10,02	13,59
Trouvé	60,13	4,70	10,08	13,45

C<sub>21</sub> H<sub>20</sub> N<sub>3</sub> F<sub>3</sub> O<sub>3</sub> (419,40)

Spectrométrie dans l'Infra-rouge

1780 cm<sup>-1</sup> : vibration - O - CO - NH -

1675 cm<sup>-1</sup> : vibration CO (cétone aromatique)

Spectrométrie de R.M.N. (DMSO deutérié, 90°C)

1,21 ppm : doublet, 3H (CH<sub>3</sub>), J = 6,5 Hz

2,55 à 2,95 ppm : massif, 4H (2 CH<sub>2</sub> pipéraziniques)

2,95 à 3,35 ppm : massif, 4H (2 CH<sub>2</sub> pipéraziniques)

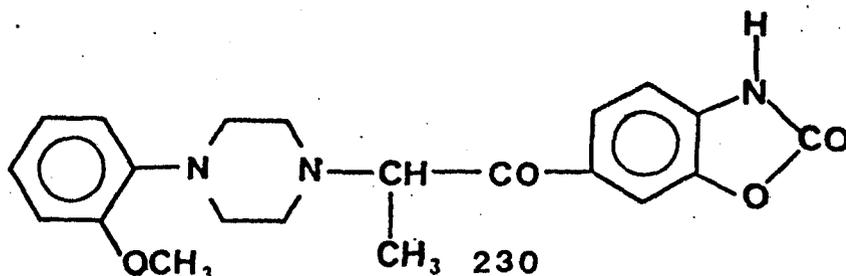
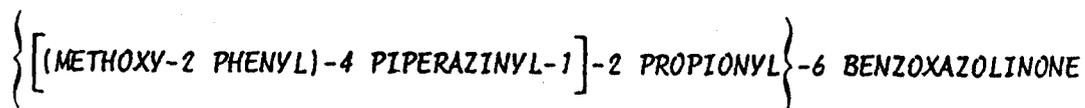
4,32 ppm : quadruplet, 1H (CH), J = 6,5 Hz

6,90 à 7,50 ppm : massif, 5H (H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

7,96 ppm : doublet, 1H (H<sub>7</sub>), J<sub>5,7</sub> = 1,8 Hz

8,02 ppm : multiplet, 1H (H<sub>5</sub>), J<sub>4,5</sub> = 8,5 Hz, J<sub>7,5</sub> = 1,8 Hz

vers 5 ppm : signal aplati, 1H (NH), disparaît avec D<sub>2</sub>O



(Bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone	8,10 g (0,03 mole)
(Methoxy-2 phenyl)-1 pipérazine	5,77 g (0,03 mole)
Triéthylamine	4,55 g (0,045 mole)
Dioxanne	100 cm <sup>3</sup>

#### Mode opératoire

On dissout la (bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone dans 70 cm<sup>3</sup> de dioxanne à ébullition et ajoute goutte à goutte la solution obtenue au mélange agité de la (méthoxy-2 phényl)-4 pipérazine et de la triéthylamine dans 30 cm<sup>3</sup> de dioxanne. On laisse 15 heures sous agitation à température ambiante. Le précipité formé est essoré : il est constitué de bromhydrate de triéthylamine et d'amino-cétone attendue. Le filtrat est évaporé à sécheresse et le résidu obtenu joint au précipité précédent ; le mélange est pulvérisé, mis en suspension et agité dans 500 cm<sup>3</sup> d'eau. L'insoluble est essoré, séché et recristallisé.

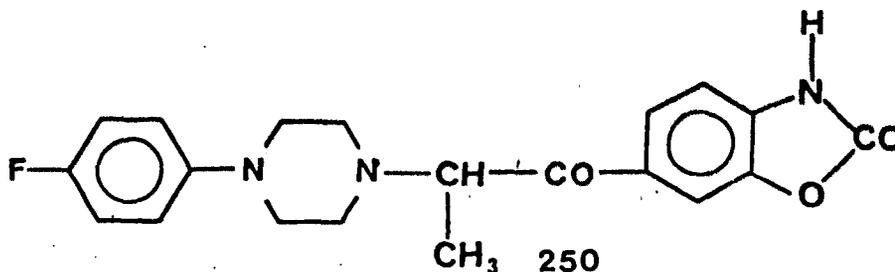
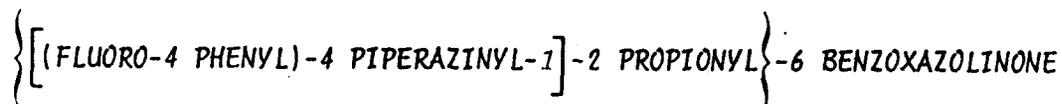
Solvant de recristallisation : acétone

Rendement : 52 %

Point de fusion : 225 - 226°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	66,13	6,08	11,02	16,78
Trouvé	66,23	6,13	11,06	16,82

C<sub>21</sub> H<sub>20</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> (381,43)



(Bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone	8,10 g (0,03 mole)
(Fluoro-4 phényl)-1 pipérazine	5,41 g (0,03 mole)
Triéthylamine	4,55 g (0,045 mole)
Dioxanne	100 cm <sup>3</sup>

#### Mode opératoire

La (bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone est dissoute dans 70 cm<sup>3</sup> de dioxanne à ébullition et la solution obtenue ajoutée goutte à goutte et sous agitation au mélange de la (fluoro-4 phényl)-1 pipérazine et de la triéthylamine dans 30 cm<sup>3</sup> de dioxanne. On laisse agiter 15 heures à température ambiante puis essore le précipité de bromhydrate de triéthylamine. Le filtrat est évaporé sous pression réduite ; le résidu lavé à l'eau, séché est dissous dans l'acétonitrile. La solution est abandonnée au réfrigérateur. Après trois à quatre jours le précipité obtenu est essoré, séché et recristallisé.

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

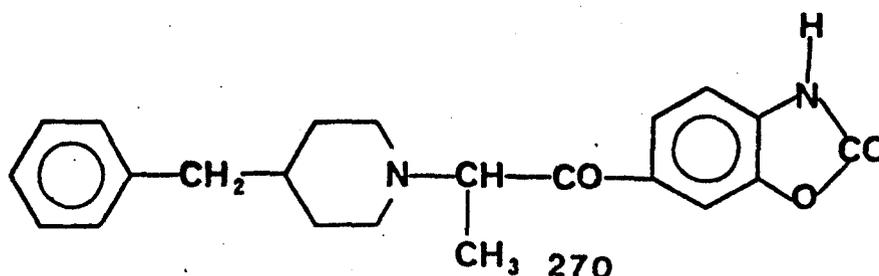
Rendement : 40 %

Point de fusion : 192 - 194°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	65,03	5,46	11,38	5,14
Trouvé	64,67	5,44	11,38	5,15

C<sub>20</sub> H<sub>20</sub> N<sub>3</sub> F O<sub>3</sub> (369,40)

[ (BENZYL-4 PIPERIDINYL-1) -2 PROPIONYL ] -6 BENZOAZOLINONE



(Bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone	5,40 g	(0,02 mole)
Benzyl-4 pipéridine	3,51 g	(0,02 mole)
Triéthylamine	3,04 g	(0,03 mole)
Dioxanne	70 cm <sup>3</sup>	

Mode opératoire :

On dissout la (bromo-2 propionyl)-6 benzoxazolinone dans 50 cm<sup>3</sup> de dioxanne à ébullition et ajoute goutte à goutte la solution obtenue au mélange agité de la benzyl-4 pipéridine et de la triéthylamine dans 20 cm<sup>3</sup> de dioxanne. On laisse 15 heures sous agitation à température ambiante puis le précipité de bromhydrate de triéthylamine est essoré et le filtrat dioxannique évaporé à siccité. Le résidu est dissous dans l'éthanol absolu et la solution acidifiée par barbotage de gaz chlorhydrique. L'alcool est évaporé sous pression réduite et le produit résiduel pulvérisé agité dans l'eau à ébullition. On filtre l'insoluble et le filtrat refroidi est alcalinisé par une solution aqueuse de soude à 10 %. La solution obtenue est neutralisée par passage d'un courant de gaz carbonique et le précipité d'amino-cétone essoré, séché et recristallisé.

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 46 %

Point de fusion : 164 - 166°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	72,51	6,64	7,69	13,17
Trouvé	72,30	6,76	7,63	13,33

C<sub>22</sub> H<sub>24</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> (364,45)

Préparation des  
 $\alpha$ -Amino-Alcools

## A - $\alpha$ -AMINO-ALCOOLS DERIVES DES BROMACETYL-6 BENZOXAZOLINONES

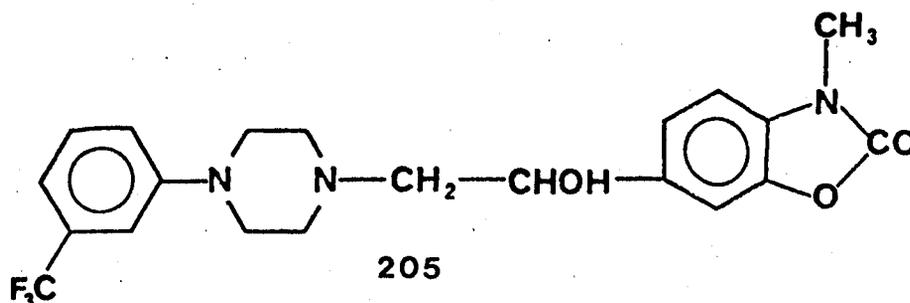
---

### 1 - $\alpha$ -amino-alcools dérivés de la bromacétyl-6 méthyl-3 benzoxazolinone

#### Mode opératoire général

A une suspension agitée de 0,015 mole de l' amino-cétone choisie dans le méthanol on ajoute par petites fractions, en 1/2 heure environ, 0,030 mole de borohydrure de sodium. On laisse agiter 1 heure à température ambiante. Le précipité d' amino-alcool est essoré. Le filtrat méthanolique est évaporé à siccité et le résidu repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau ; on essore l'insoluble et récupère ainsi une deuxième fraction de produit attendu. Les deux fractions sont réunies et rescrystallisées dans un solvant convenable.

{ [(TRIFLUOROMETHYL-3 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1]-2 HYDROXY-1 ETHYL }-6 METHYL-3  
BENZOAZOLINONE



- . Amino-cétone 204 6,29 g (0,015 mole)
- . Borohydrure de sodium 1,13 g (0,030 mole)
- . Méthanol 300 cm<sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 90 %

Point de fusion : 139°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	59,85	5,26	9,97	13,52
Trouvé	59,79	5,49	9,93	13,61

C<sub>21</sub> H<sub>22</sub> N<sub>3</sub> F<sub>3</sub> O<sub>3</sub> (421,42)

Spectrométrie dans l'infra-rouge

3120 cm<sup>-1</sup> : vibration O - H

1775 cm<sup>-1</sup> : vibration - O - CO - N

Spectrométrie de R.M.N. (acétone deutérée, 20°C)

2,55 ppm : doublet, 2H (CH<sub>2</sub>), J = 6,5 Hz

2,60 à 2,90 ppm : massif, 4H (2 CH<sub>2</sub> pipéraziniques)

3,20 à 3,50 ppm : massif, 4H (2 CH<sub>2</sub> pipéraziniques)

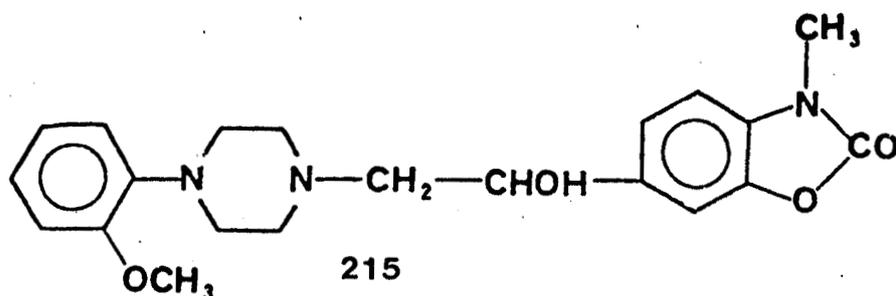
3,37 ppm : singulet, 3H, (N - CH<sub>3</sub>)

4,88 ppm : triplet, 1H (CH), J = 6,5 Hz

6,95 à 7,55 ppm : massif, 7H (H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

vers 4,15 ppm : signal aplati, 1H (OH), disparaît avec D<sub>2</sub>O.

{ [(METHOXY-2 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1] -2 HYDROXY-1 ETHYL } -6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE



- . Amino-cétone 214 5,72 g. (0,015 mole)
- . Borohydrure de sodium 1,13 g (0,030 mole)
- . Méthanol 300 cm<sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 90 %

Point de fusion : 126 - 127°C

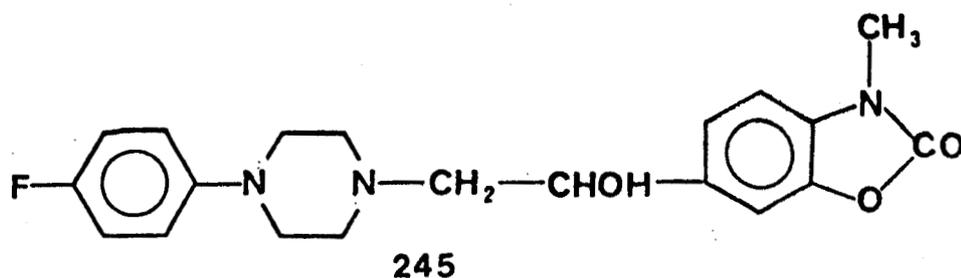
Analyse élémentaire :

	C%	H%	N%	O%
Calculé	65,78	6,57	10,96	16,69
Trouvé	65,54	6,58	10,95	16,66

C<sub>21</sub> H<sub>25</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> (383,45)



{ [(FLUORO-4 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1] -2 HYDROXY-1 ETHYL } -6 METHYL-3 BENZOXAZOLINONE



- . Amino cétone 244 5,54 g (0,015 mole)
- . Borohydrure de sodium 1,13 g (0,030 mole)
- . Méthanol 300 cm<sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : méthanol

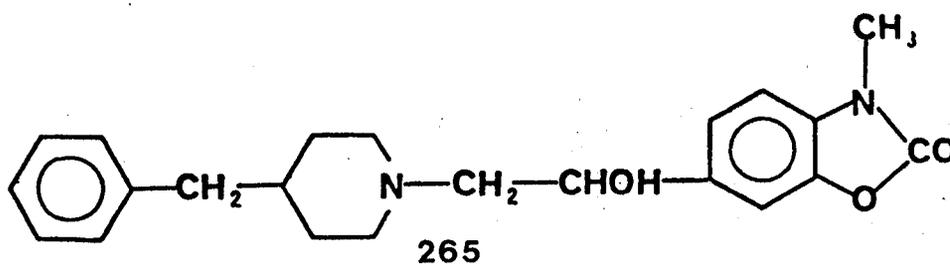
Rendement : 90 %

Point de fusion : 208 - 208,5°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	64,68	5,97	11,31	5,12
Trouvé	64,72	6,01	11,43	5,13

$C_{20} H_{22} N_3 F O_3$  (371,41)

[(BENZYL-4 PIPERIDINYL-1)-2 HYDROXY-1 ETHYL]-6 METHYL-3 BENZOAZOLINONE



. Amino-cétone 264	5,47 g	(0,015 mole)
. Borohydrure de sodium	1,13 g	(0,030 mole)
. Méthanol	300 cm <sup>3</sup>	

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 90 %

Point de fusion : 156°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	72,11	7,15	7,64	13,10
Trouvé	71,82	7,22	7,75	13,29

$C_{22} H_{26} N_2 O_3$  (366,46)

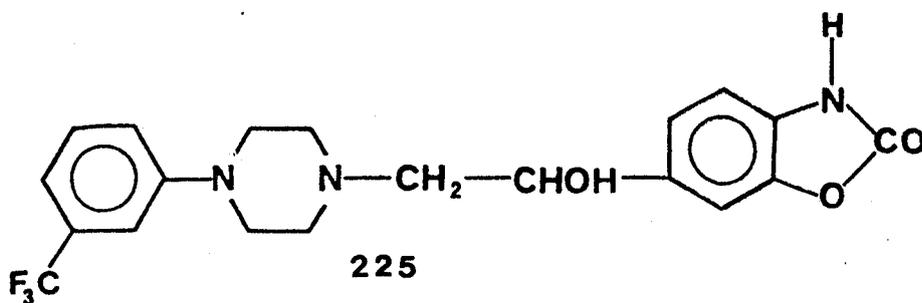
## 2 - $\alpha$ - amino-alcools dérivés de la bromacétyl-6 benzoxazolinone

### Mode opératoire général

5 g de l'amino-cétone choisie dans 500 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu sont soumis à hydrogénation catalytique, en présence de 0,5 g de charbon palladié à 10 %, sous une pression initiale de 100 kg d'hydrogène et à une température de 100°C pendant 12 heures.

Après refroidissement, le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat alcoolique évaporé sous pression réduite. Le résidu sec est recristallisé dans un solvant convenable.

{ [(TRIFLUOROMETHYL-3 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1]-2 HYDROXY-1 ETHYL }-6 BENZOXAZOLINONE



- . Amino-cétone 224 5 g (0,0123 mole)
- . Charbon palladié 10 % 0,5 g
- . Ethanol absolu 500 cm<sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : éthanol+eau (1 - 1)

Rendement : 90 % (sous forme de monohydrate)

Point de fusion : 170°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	56,47	5,21	9,88	13,40
Trouvé	56,59	5,15	9,76	13,22

C<sub>20</sub> H<sub>20</sub> N<sub>3</sub> F<sub>3</sub> O<sub>3</sub> + H<sub>2</sub> O (425,41)

Spectrométrie dans l'infra-rouge

3220 cm<sup>-1</sup>: vibration O - H

1755 cm<sup>-1</sup>: vibration O - CO - NH

Spectrométrie de R.M.N. (acétone deutériée, 20°C)

2,69 ppm : doublet, 2H (CH<sub>2</sub>), J = 6,5 Hz

2,65 à 2,95 ppm : massif, 4H (2 CH<sub>2</sub> piperaziniques)

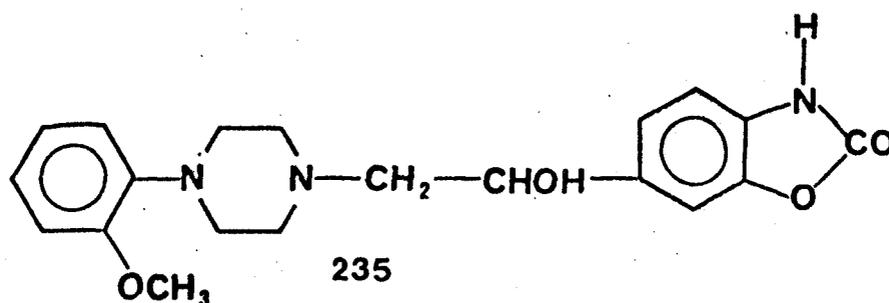
3,20 à 3,50 ppm : massif, 4H (2 CH<sub>2</sub> piperaziniques)

4,90 ppm : triplet, 1H (CH), J = 6,5 Hz

7 à 7,60 ppm : massif, 7H (H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

vers 4,10 ppm : signal aplati, 4H (OH, NH, H<sub>2</sub>O), disparaît avec D<sub>2</sub>O.

{ [(METHOXY-2 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1] -2 HYDROXY-1 ETHYL } -6 BENZOAZOLINONE



. Amino-cétone 234	5 g (0,0136 mole)
. Charbon palladié	0,5 g
. Ethanol absolu	500 cm <sup>3</sup>

Solvant de recristallisation : éthanol-eau (1 - 1)

Rendement : 90 %

Point de fusion : 175 - 176°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	65,03	6,28	11,37	17,32
Trouvé	65,03	6,31	11,39	17,33

C<sub>20</sub> H<sub>23</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> (369,42)



## B - $\alpha$ -AMINO-ALCOOLS DERIVES DES (BROMO-2 PROPIONYL)-6 BENZOAZOLINONES

---

### Modes opératoires généraux

#### *. Réduction par le borohydrure de sodium : paire d,l thréo.*

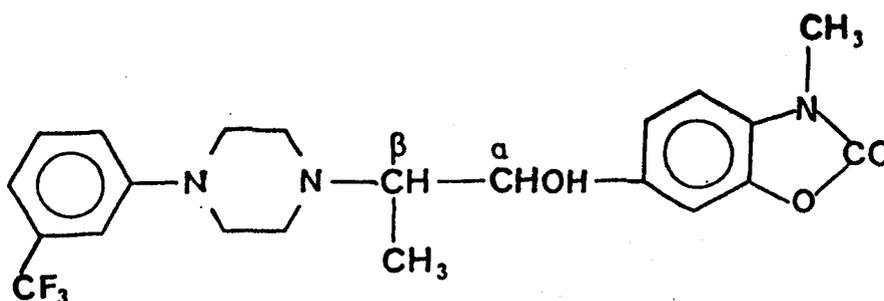
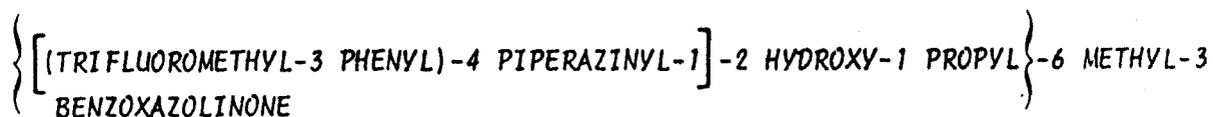
A une suspension agitée de 0,01 mole de l' amino-cétone choisie dans le méthanol, on ajoute, par petites fractions, en 1/2 heure environ, 0,02 mole de borohydrure de sodium. On laisse agiter 1 heure à température ambiante puis essore le précipité d' amino-alcool. Le filtrat méthanolique est évaporé sous pression réduite et le résidu repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau ; on essore l'insoluble et récupère ainsi une deuxième fraction de produit. Les deux fractions réunies sont recristallisées dans un solvant convenable.

#### *. Hydrogénation catalytique : paire d,l érythro*

5 g de l' amino-cétone choisie dans 500 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu sont soumis à hydrogénation catalytique sur charbon palladié, sous une pression initiale d'hydrogène déterminée et à une température de 100°C pendant 12 heures.

Après refroidissement, le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat alcoolique évaporé à siccité. Le résidu sec est recristallisé dans un solvant convenable.

1 -  $\alpha$ -amino-alcools d'rivés de la (bromo-2 propionyl)-6 méthyl-3 benzoxazolinone



Paire d,l thréo : 202

. Amino-cétone 200	4,33 g	(0,01 mole)
. Borohydrure de sodium	0,76 g	(0,02 mole)
. Méthanol	250 cm <sup>3</sup>	

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 86 %

Point de fusion : 192°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	60,68	5,56	9,65	13,09
Trouvé	60,49	5,48	9,63	12,74

C<sub>22</sub> H<sub>24</sub> N<sub>3</sub> F<sub>3</sub> O<sub>3</sub> (435,45)

Spectrométrie dans l'Infra-rouge

3390 cm<sup>-1</sup> : vibration O - H

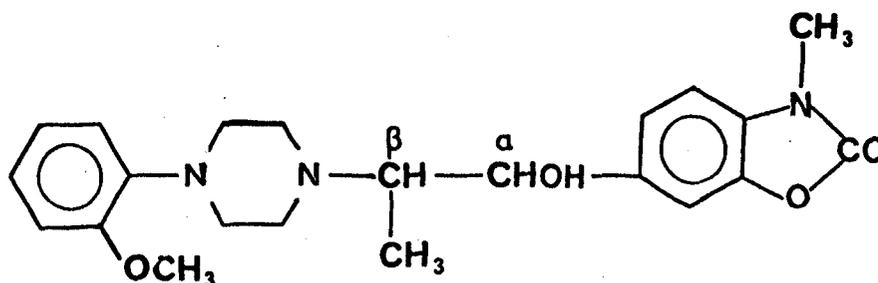
1780 cm<sup>-1</sup> : vibration - O - CO - N



Spectrométrie de R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, 20°C)

- 0,95 ppm : doublet, 3H (CH<sub>3</sub>), J = 7Hz
- 2,6 à 3,5 ppm : massifs, 9H (4 CH<sub>2</sub> pipéraziniques, CH en β)
- 3,42 ppm : singulet, 3H (N - CH<sub>3</sub>)
- 5,04 ppm : doublet, 1H (CH en α), J = 4Hz
- 6,85 à 7,55 ppm : massif, 7H (H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)
- vers 3,5 ppm : signal aplati, 1H (OH), disparaît avec D<sub>2</sub>O

{ [(METHOXY-2 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1] -2 HYDROXY-1 PROPYL } -6 METHYL-3  
BENZOXAZOLINONE



Paire d,l thréo : 212

- |                         |                     |
|-------------------------|---------------------|
| . Amino-cétone 210      | 3,95 g (0,01 mole)  |
| . Borohydrure de sodium | 0,76 g (0,02 mole)  |
| . Méthanol              | 500 cm <sup>3</sup> |

Solvant de recristallisation : benzène

Rendement : 88 %

Point de fusion : 232 - 233°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	66,48	6,85	10,57	16,10
Trouvé	66,76	6,81	10,57	15,94

$C_{22} H_{27} N_3 O_4$  (397,48)

Paire d,l Erythro : 213

. Amino-cétone 210	5 g	(0,0126 mole)
. Charbon palladié 10 %	0,5 g	
. Ethanol absolu	500 cm <sup>3</sup>	

Pression d'hydrogène : 80 kg

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

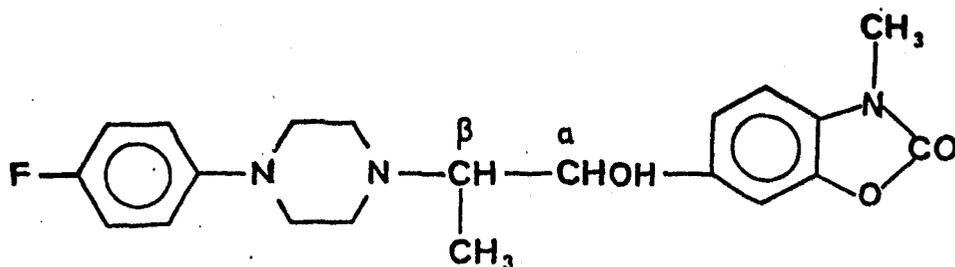
Rendement : 70 %

Point de fusion : 183 - 184°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	66,48	6,85	10,57	16,10
Trouvé	66,64	6,93	10,33	16,26

$C_{22} H_{27} N_3 O_4$  (397,48)

{ [(FLUORO-4 PHENYL)-4 PIPERAZINYL-1] -2 HYDROXY-1- PROPYL } -6 METHYL-3  
BENZOXAZOLINONE



Paire d,l thréo : 242

. Amino-cétone 240	3,83 g	(0,01 mole)
. Borohydrure de sodium	0,76 g	(0,02 mole)
. Méthanol	250 cm <sup>3</sup>	

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 84 %

Point de fusion : 217°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	65,44	6,28	10,90	4,93
Trouvé	65,56	6,21	10,86	4,77

C<sub>21</sub> H<sub>24</sub> N<sub>3</sub> F O<sub>3</sub> (385,44)

Paire d,l érythro : 243

. Amino-cétone 240	5 g	(0,0130 mole)
. Charbon palladié 10 %	0,5 g	
. Ethanol absolu	500 cm <sup>3</sup>	

Pression d'hydrogène : 70 Kg

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

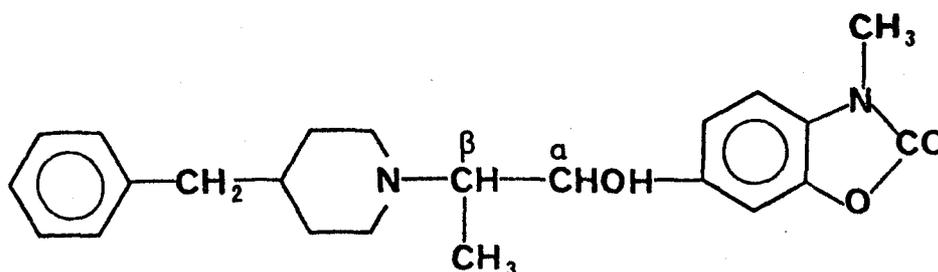
Rendement : 61 %

Point de fusion : 157°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	F%
Calculé	65,44	6,28	10,90	4,93
Trouvé	65,60	6,57	10,80	4,60

C<sub>21</sub> H<sub>24</sub> N<sub>3</sub> F O<sub>3</sub> (385,44)

[(BENZYL-4 PIPERIDINYL-1)-2 HYDROXY-1 PROPYL]-6 METHYL-3 BENZOAZOLINONE



Paire d,l thréo : 262

. Amino-cétone 260	3,78 g	(0,01 mole)
. Borohydrure de sodium	0,76 g	(0,02 mole)
. Méthanol	250 cm <sup>3</sup>	

Solvant de recristallisation : éthanol absolu

Rendement : 25 %

Point de fusion : 183 - 183,5°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	72,60	7,42	7,36	12,61
Trouvé	72,54	7,61	7,30	12,48

C<sub>23</sub> H<sub>28</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> (380,49)

Paire d,l érythro : 263

. Amino-cétone 260 5 g (0,0132 mole)  
 . Charbon palladié 10 % 0,5 g  
 . Ethanol absolu 500 cm<sup>3</sup>

Pression d'hydrogène : 70 kg

Solvant de récrystallisation : éthanol absolu

Rendement : 75 %

Point de fusion : 181,5 - 182°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	72,60	7,42	7,36	12,61
Trouvé	72,71	7,33	7,34	12,58

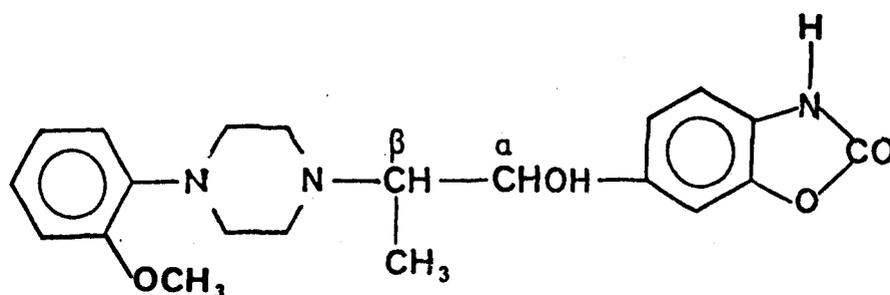
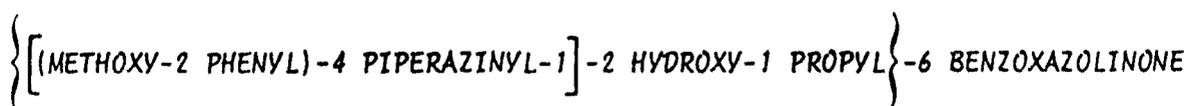
C<sub>23</sub> H<sub>28</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> (380,49)



## Spectrométrie dans l'infra-rouge

3140  $\text{cm}^{-1}$  : vibration O - H1760  $\text{cm}^{-1}$  : vibration - O - CO - NH

## Spectrométrie de R.M.N. (DMSO deutérié, 20°C)

1,01 ppm : doublet, 3H (CH<sub>3</sub>), J = 7 Hz2,60 à 3,50 ppm : massif, 9H (4 CH<sub>2</sub> pipéraziniques, CH en  $\beta$ )4,88 ppm : doublet, 1H (CH en  $\alpha$ ), J = 4 Hz7 à 7,80 ppm : massif, 7H (H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)vers 6,90 ppm : signal aplati, 2H (NH, OH), disparaît avec D<sub>2</sub>OPaire d,l érythro : 233

- |                         |                     |               |
|-------------------------|---------------------|---------------|
| . Amino-cétone 230      | 5 g                 | (0,0131 mole) |
| . Charbon palladié 10 % | 1 g                 |               |
| . Ethanol absolu        | 600 cm <sup>3</sup> |               |

Pression d'hydrogène : 200 kg

Solvant de recristallisation : benzène

Rendement : 65 %

Point de fusion : 192°C

Analyse élémentaire :	C%	H%	N%	O%
Calculé	65,78	6,57	10,96	16,69
Trouvé	65,95	6,65	10,95	16,52

C<sub>21</sub> H<sub>25</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> (383,45)

## CONCLUSION

Les travaux que nous avons réalisés, motivés par des considérations d'ordre pharmacologique, ont été orientés vers une chimie appliquée à la synthèse de médicaments.

L'acylation de la benzoxazolinone ou de son dérivé N-méthylé, par les acides bromacétique et bromo-2 propionique nous a fourni les matières premières nécessaires à la synthèse d'amino-cétones et d'amino-alcools originaux dont on pouvait espérer des applications thérapeutiques dans des domaines variés.

Les produits préparés font l'objet d'une recherche d'activité pharmacodynamique et les premiers résultats, particulièrement encourageants, sont venus confirmer les hypothèses que nous avons émises. Parmi ceux-ci, il est possible de distinguer :

. l'activité analgésique intense de la  $\{[(\text{Trifluorométhyl-3 phényl})-4 \text{ pipérazinyl-1}]-2 \text{ hydroxy-1 éthyl}\}-6 \text{ méthyl-3 benzoxazolinone}$  (205).

. l'activité sur le système cardio-vasculaire de la  $\{[(\text{Fluoro-4 phényl})-4 \text{ pipérazinyl-1}]-2 \text{ propionyl}\}-6 \text{ méthyl-3 benzoxazolinone}$  (240) ; composé susceptible d'un grand intérêt en thérapeutique par son dualisme d'action, ses propriétés  $\alpha$ -bloquantes et sa faible toxicité.

. l'activité anorexigène intéressante de ce même composé (240).

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - La benzoxazolinone et ses dérivés considérés sous l'angle de la chimie thérapeutique.  
Ch. LESPAGNOL et A. MARCINCAL-LEFEBVRE  
Chim. Ther., 1967, 2 (5), 395.
- 2 - Preparation and properties of 2-benzoxazolinones  
J. SAM et J.L. VALENTINE  
J. Pharm. Sci., 1969, 58 (9), 1046.
- 3 - Benzoxazolinones acylées sur le noyau aromatique.  
J.P. BONTE  
Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie - Lille 1973 -
- 4 - Recherches dans la série des benzoxazolinones.  
A. MARCINCAL-LEFEBVRE  
Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie - Lille 1967 -
- 5 - Alkylation de la benzoxazolinone sur le noyau aromatique  
Ch. LESPAGNOL, D. BAR, A. MARCINCAL-LEFEBVRE, P. MARCINCAL, L. MASSE  
ET N. GAROT.  
Bull. Soc. Chim. Fr., 1971, (2), 552.
- 6 - Acyl-6 benzoxazolinones (1er mémoire)  
J.P. BONTE, D. LESIEUR, Ch. LESPAGNOL, M. PLAT, J.C. ET M. CAZIN.  
Eur. J. Med. Chem., 1974, 9 (5), 491.
- 7 - BOEHRINGER - Brevet Allemand 24 29 253 (1976)
- 8 - MAY ET BAKER - Brevet Anglais 948,767 (1964)
- 9 - Synthesis of  $\beta$ -phenylethylamine derivatives VI  
Stereoisomers of 1-(4'-hydroxyphenyl)-2-(1"-méthyl-2" phenoxyethylamino)  
propanol-1  
J. VAN DIJK ET H.D. MOED.  
Rec. Trav. Chim., 1959, 78; 22.
- 10 - A new series of substances which block the adrenergic  $\beta$ -receptors  
H. CORRODI, H. PERSSON, A. CARLSSON ET J. ROBERTS.  
J. Med. Chem., 1963, 6, 751.

- 11 - Sulfonanilides. I. Monoalkyl- and arylsulfonamidophenethanolamines  
R.H. ULOTH, J.R. KIRK, W.A. GOULD ET A.A. LARSEN  
J. Med. Chem., 1966, 9, 88.
- 12 - Sulfonanilides II. Analogs of catecholamines  
A.A. LARSEN, W.A. GOULD, H.R. ROTH, W.T. COMER ET R.H. ULOTH  
J. Med. Chem., 1967, 10, 462.
- 13 - Sintesi e configurazione della DL-threo-3,4-diossinoefedrina  
A. LA MANNA, P. PRATESI, U. CONTE ET V. GHISLANDI  
Il Farmaco, Ed. Sc., 1967, 22 (9), 667.
- 14 - Sintesi e configurazione di alcune fenilalcanolamine 3',4'-disostituite  
U. CONTE, V. GHISLANDI, C. CARAMELLA, A. LA MANNA ET P. PRATESI  
Il Farmaco, Ed. Sc., 1969, 24, (8), 709.
- 15 - Sintesi e attivita' biologica di 1-(3,4 dimetilfenil)-2-isopropilamino-  
etanoli  $\alpha$ -alchilsostituiti  
U. CONTE, C. CARAMELLA, A. LA MANNA, P. PRATESI ET E. GRANA  
Il Farmaco, Ed. Sc., 1970, 25 (4), 237.
- 16 - Saligenin analogs of sympathomimetic catecholamines  
D.T. COLLIN, D. HARTLEY, D. JACK, L.H. LUNTS, J.C. PRESS, A.C. RITCHE  
ET P. TOON.  
J. Med. Chem., 1970, 13 (4), 674.
- 17 - Adrenergic agents. 3. Synthesis and adrenergic activity of some  
catecholamine analogs bearing a substituted sulfonyl or sulfonylalkyl  
group in the meta position.  
C. KAISER, M.S. SCHWARTZ, D.D. COLELLA ET J.R. WARDELL, Jr.  
J. Med. Chem., 1975, 18, (7), 674.
- 18 - Sympathomimetic amines having a carbostyryl nucleus.  
S. YOSHIZAKI, K. TANIRUMA, S. TAMADA, Y. YABUUCHI ET K. NAKAGAWA.  
J. Med. Chem., 1976, 19 (9), 1138.
- 19 - Studies in Stereochemistry. X. The rule of "steric control of asymmetric  
induction" in the syntheses of acyclic systems.  
D.J. CRAM ET F.A. ABDELHAFEZ  
J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 5828.

- 20 - Studies in Stereochemistry. XXX. Models for steric control of asymmetric induction  
D.J. CRAM ET K.R. KOPECKY.  
J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 2748.
- 21 - Effects of neighboring functional groups on 1,2 -asymmetric induction in the reduction of ketones with sodium borohydride.  
S. YAMADA ET K. KOGA  
Tetrahedron letters, 1967, (3), 1711.
- 22 - Stereochemical studies on medicinal agents. IV. Conformational analysis of ephedrine isomers and related compounds.  
P.S. PORTOGHESE.  
J. Med. Chem., 1967, 10 (6), 1057.

## O U V R A G E S     C O N S U L T E S

-----

Asymmetric organic reactions  
J.D. MORRISON ET H.S. MOSHER  
Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New-Jersey, 1971.

Modern synthetic reactions - 2ème édition -  
H.O. HOUSE  
W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California, 1972.

