

recristallisation. Le traitement sur alumine est réalisé à 250° avec un taux moyen de conversion de 80 %. Au delà de 275°, la conversion est totale mais les produits obtenus sont des composés de dégradation.

Parmi les dérivés obtenus, on isole par CPV :

— le *trans* stilbène (28 %) aisément identifié avec un produit commercial;

— le diphenyl-5,6 dihydro-2,3 γ -pyranne (60 %) 15.

Diphényl-5,6 dihydro-2,3 γ -pyranne 15.

Liquide; $n_D^{25} = 1,6045$.

Analyse $C_{17}H_{16}O$: Calc. %: C 84,87 H 7,60
Tr. : 84,78 7,62.

IR: 1 640 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

UV: $\lambda_{max} = 248$ nm (éthanol); $\epsilon_{max} = 7 200$.

RMN: 1,70-2,17 ppm (2 H₃); 2,28-2,58 ppm (2 H₄); 3,96-4,23 ppm (2 H₂); 6,82-7,38 ppm (10 H aromatiques).

c) *Déshydratation de l' α -méthyl phényl tétrahydrofurylcarbinol 1c.*

Le taux de transformation est de 80 % et les produits de la réaction sont séparés par CPV préparative (60 % de 16 et 25 % de 17).

Phényl-5 méthyl-6 dihydro-2,3 γ -pyranne 16.

Liquide; $n_D^{25} = 1,5530$ en accord avec les constantes et spectres obtenus par (13) pour ce composé préparé par action du bromure de phényl magnésium avec l'hydroxy-2 méthyl-2 chloro-3 tétrahdropyranne.

IR: 1 660 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$); 1 232-1 080-1 090 cm^{-1} (ν_{C-O-C}).

RMN: 1,72 ppm (CH₃); 1,85-2,45 ppm (H₃, H₄); 3,83-4,10 ppm (2 H₂); 7,17 ppm (5 H aromatiques).

Méthylène-2 phényl-3 tétrahdropyranne 17.

liquide; $n_D^{25} = 1,5475$.

Analyse $C_{12}H_{14}O$: Calc. %: C 82,72 H 8,10
Tr. : 82,62 8,04

IR: $\delta_{C=CH_2} = 905$ cm^{-1} .

RMN: 1,30-2,20 ppm (4 H₄, H₅); 3,65-4,15 ppm (2 H₂); 4,80 ppm (H₃); 5,20-5,40 ppm (= CH₂); 7,12-7,50 ppm (5 H aromatiques).

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) a) G. DESCOTES, B. GIROUD ABEL et J. C. MARTIN, *Bull. Soc. chim.*, 1967, pp. 2466-2472; — b) D. DESCOTES et A. LAURE, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 2989; — c) G. DESCOTES et G. TEDESCHI, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 1378.
- (2) W. J. GENSLER, P. T. MANOS et I. RUCKS, *J. org. Chem.*, 1968, **33**, 3408.
- (3) H. PINES et J. MANASSEN, *Advances in Catalysis* (Acad. Press), 1966, **16**, 49-90.
- (4) A. L. DOUNCE, R. H. NARDLOW et R. CONNOR, *J. amer. chem. Soc.*, 1935, **57**, 2556.
- (5) K. SHIMA et S. TSUTSUMI, *Bull. chem. Soc. Jap.*, 1963, **36**, 121.
- (6) P. TARRIDEC, *Thèse*, Paris, 1955.
- (7) L. GOUIN, *Ann. Chim.*, 1960, **5**, 529.
- (8) A. P. DUNLOP et F. N. PETERS, *The Furans* (Reinhold Co) 1953, p. 254.
- (9) V. RAMANATHAN et R. LEVINE, *J. org. Chem.*, 1962, **27**, 1216.
- (10) D. HOCH et P. KARRER, *Helv. chim. Acta.*, 1954, **37**, 397.
- (11) S. W. CHAIKIN et W. G. BROWN, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, **71**, 122.
- (12) J. COLONGE et F. GUIGUES, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3861.
- (13) G. DESCOTES et J. P. DECOR (à paraître).

N° 709. — Synthèses d'analogues de l'ibogaïne,

par DO KHAC MANH DUC et Marcel FETIZON.

(Laboratoire de stéréochimie, Faculté des Sciences, 91-Orsay.)

(Manuscrit reçu le 28.4.69.)

Une préparation des indolyl-3, pipéridines-2 13 est décrite, ainsi que leur cyclisation en analogues tétracycliques (1) de l'ibogaïne 1a. Ce modèle simplifié tétracyclique 2 a été préparé, avec différents substituants en 5 sur le noyau indole, pour l'étude des propriétés physiologiques en relation avec les modifications de structure (2).

L'ibogaïne 1a, alcaloïde principal extrait du *Tabernanthe iboga* Baillon (Apocynacées), possède des propriétés physiologiques intéressantes, et en particulier une activité psychotomimétique notable.

Afin d'étudier l'influence de quelques modifications structurales sur ces propriétés, la synthèse d'un modèle simplifié tétracyclique 2 a été effectuée (1, 2).

Depuis 1965, en vue d'une étude de structure et d'une recherche des effets pharmacologiques, de nombreuses synthèses totales ou partielles du squelette fondamental de l'ibogaïne 1a ont été réalisées (3).

Jusqu'en 1962, les recherches, en vue des synthèses des unités structurales, telles que l'isoquinuclidine et l'indolyl-pipéridine 3 qui caractérisent les alcaloïdes de l'iboga, sont représentées par les travaux de WERNER et RICA (4a) d'une part et de HUFFMAN (4b) d'autre part.

La synthèse de l'amine tétracyclique 2a a été tentée par HUFFMAN (4b) à partir de l'indolyl-pipéridine 3, mais les différentes méthodes utilisées pour l'édification du cycle heptagonal azoté ont échoué.

Ce travail constitue une possibilité de formation du cycle C de l'ibogaïne à partir des indolyl-3, pipéridines-2 13.

Les produits de départ utilisés sont les indoles 4 (où R' = H). Ces dernières ont été préparées, selon une modification de la méthode de GRAY et ARCHER (5a), par la

réaction de FISCHER sur les phénylhydrazones de l'acétyl-3, pyridine (6).

L'alcoylation des indoles 4a, 4b et 4c, selon MANNICH, conduit aux bases 5a, 5b et 5c correspondantes. Traités par le cyanure de potassium, ces bases de Mannich 5 donnent un mélange d'amides 6 et d'acides 7.

L'hydrolyse alcaline des amides 6 fournit les acides 7 avec un très bon rendement.

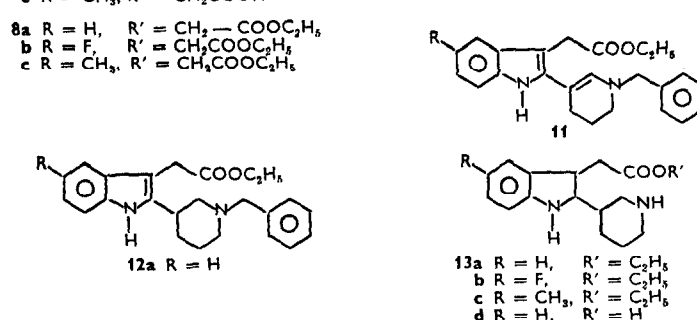
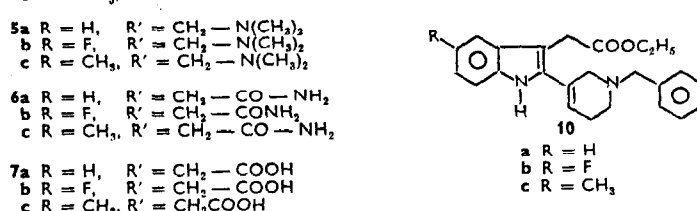
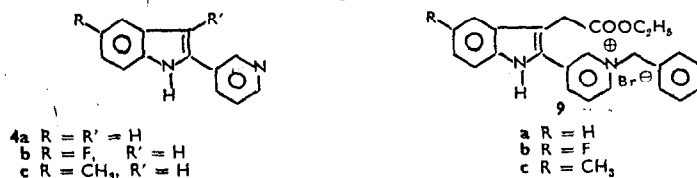
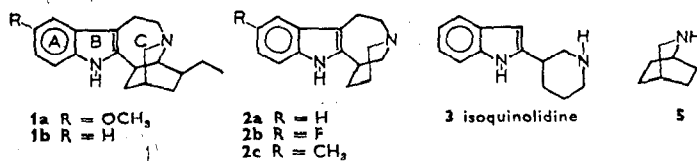
Pour éviter la formation des résines (4), due probablement à la présence de l'amino-acide 13d, les esters 8 ont été préparés à partir des acides 7.

On a cherché, ici, à bloquer la fonction acide avant d'hydrogéner le noyau pyridine des esters 8 en amides-esters 13a, 13b et 13c.

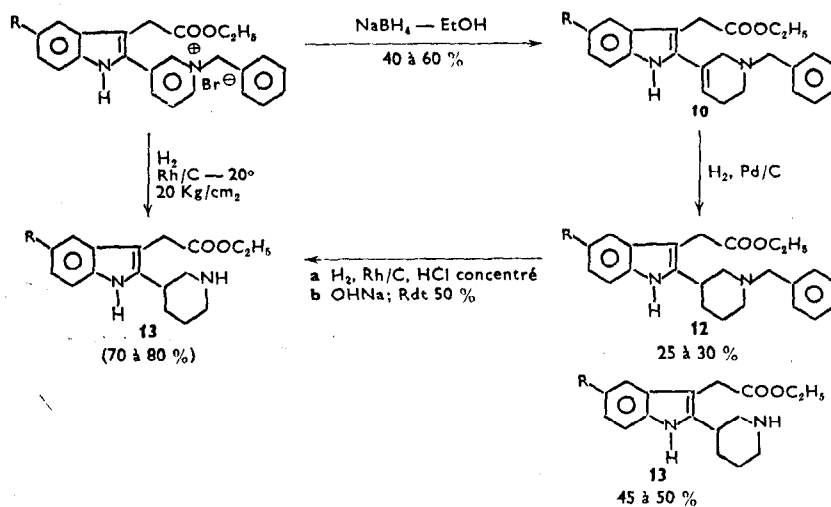
L'hydrogénation catalytique directe des esters 8 en présence de platine d'Adams (4, 7), ou du Rhodium sur charbon activé (2), ne donnent pas d'indolyl-pipéridines 13 attendues. Pour hydrogéner sélectivement le noyau pyridine des esters 8 en pipéridine, les sels de pyridinium 9 sont préparés par action du bromure de benzyle sur les esters 8.

La réduction des sels de pyridinium 9, par le borohydrure de potassium (4, 8, 9), conduit aux tétrahydro-pyridyl-indoles, dont la structure est 10 et non 11 (1), comme le montre le spectre de RMN (signal dû au proton oléfinique apparaissant comme un multiplet mal résolu, largeur à mi-hauteur 10 à 11 Hz, centré à $\delta = 6,05$ ppm). L'hydrogénation catalytique des tétrahdropyridyl-indoles 10 en présence du palladium sur le charbon activé, s'accompagne d'une hydrogénolyse partielle du groupe benzyle

(*) Cet article fait partie de la thèse de doctorat d'état de DO KHAC MANH DUC née NGUYEN, soutenue le 14.6.1968 devant la Faculté des Sciences d'Orsay et déposée au CNRS sous le n° AO 2287.



Hydrogénation des sels de pyridinium 9 en indolyl-pipéridine 13.



80 ppm
liques).

v. Bull.
LAILLY,
DESCHE,

Chem.,

(Acad.

r. amer.

.. 1963,

old C^o)

962, 27,

154, 37,

n. Soc.,

p. 3881.

gaine 1a,
physio-

cétyl-3,

ANNICH,
[traitées
nich 5

acides 7

obable-
sters 8

avant
amino-

s 8 en
ium sur

lines-13

u pyri-
inium 9

sur les

e boro-
hydro-

11 (1),
proton

résolu,
5 ppm).

indoles
'accom-
benzyle

et fournit un mélange de 30 % d'amines N-benzylé **12** et 50 % d'amino-esters **13**.

Les amines **13a**, **13b** et **13c** sont séparées par recristallisation fractionnée dans un mélange éthanol-éther. Les eaux-mères, par chromatographie sur silice, permettent d'isoler les amines N-benzylé **12**.

L'hydrogénation précédente du noyau pyridine en pipéridine ne donne qu'environ 15 à 20 % d'amino-esters **13** à partir des sels de pyridinium **9**. Aussi d'autres méthodes ont été tentées :

La débenzylation, par hydrogénolyse des amino-esters **12**, en présence du Rhodium sur charbon activé et de l'acide chlorhydrique concentré, a été étudiée (2), et ne donne que 55 % d'amines **13**.

Par contre la débenzylation, en présence du rhodium sur charbon activé, semble plus favorable dans le cas des sels de pyridinium (10). On a essayé d'utiliser le rhodium sur charbon activé, comme catalyseur, dans ces réactions de débenzylation et de réduction des sels de pyridinium **9**. Ces derniers, par hydrogénation catalytique en présence du rhodium sur charbon activé, fournissent directement les amino-esters **13** avec de bons rendements (70 à 80 %).

La formation des lactames tétracycliques **14**, contenant le cycle heptagonal azoté C de l'ibogaïne, a été réalisée par chauffage des amino-esters **13**.

Les lactames **14a** et **14c** sont réduites par l'hydrure de lithium et d'aluminium ou par le diborane (11, 12), mais le rendement est meilleur en utilisant l'hydrure de lithium et d'aluminium.

La lactame **14b** subit, dans ces conditions une hydrogénolyse partielle du fluor, donnant d'après le spectre de masse 30 % d'un mélange en quantités égales d'amine **2a** et d'amine **2b**. Ces amines **2a** et **2b**, ainsi obtenues, ne sont pas séparables par chromatographie en couche mince, malgré les éluants polaires, tel que le mélange chloroforme-méthanol, et en utilisant différents adsorbants : gel de silice ou polyamide. En plus, l'insolubilité de la lactame **14b** n'a pas permis de la réduire par le diborane. En réduisant la lactame **14a** par le deutériure de lithium et d'aluminium, on obtient de la même manière l'amine deutériée **16**. Il est à remarquer que lors de la réduction de la lactame **14a** par le deutériure de lithium et d'aluminium, on obtient l'amine **16** avec un grand excès de LiAlD₄. Mais si les proportions sont de cinq millimoles de LiAlD₄ pour une millimole de lactame on obtient un mélange en quantités égales d'énamine **15** et d'amine **16** dont les proportions sont déterminées par spectrométrie de masse.

Le spectre de RMN du mélange d'énamine **15** et d'amine **16** présente un signal à $\delta = 6,16$ ppm, attribuable au proton oléfinique du système conjugué.

Les spectres UV des amines **2a** et **2c**, obtenues par réduction des lactames **14a** et **14b**, sont pratiquement superposables à celui de l'ibogaïne **1b** : λ_{\max} (EtOH) :

227 m μ ($\epsilon = 30\,000$), 284 m μ ($\epsilon = 6\,450$), 291 m μ ($\epsilon = 6\,000$).

Leurs spectres RMN (CDCl₃) à 60 MHz sont trop complexes pour fournir des indications intéressantes. L'intégration montre toutefois la présence de 3 ou 4 protons aromatiques (amines **2a** ou **2c**) apparaissant comme un multiplet complexe entre $\delta = 6,8$ et 7,5 ppm; d'un proton lié à l'azote : massif centré à $\delta = 8,25$ ppm, de 9 protons de type benzylique et voisins de l'azote —CH₂—N (7 protons dans le cas de l'amine deutériée **16**), apparaissant comme un multiplet complexe entre $\delta = 2,5$ et 3,4 ppm, et 4 protons donnant deux massifs centrés à $\delta = 1,25$ et 1,83 ppm, ce qui est en accord avec la structure tétracyclique **2**.

Les spectres de masse des amines **2** confirment leurs poids moléculaires **2a** (M⁺ = 226), **2b** (M⁺ = 244), **2c** (M⁺ = 240). Ces amines ont des structures similaires, puisqu'on trouve dans les spectres de masse des amines **2b** et **2c**, les principaux pics du spectre de masse de l'amine

2a décalés de 18 ou de 14 unités de masse selon les amines et ne comportent que peu de pics intenses (**2a** : pic *m/e* = 44, 45, 157 (pic de base), 168, 183 et 226 (pic moléculaire). Celui de l'amine deutériée **16** présente des pics à *m/e* = 45, 72 (pic de base), 157, 168, 228 (pic moléculaire). Les fragments observés dans le spectre de masse de l'ibogaïne (**13**) ne se retrouvent pas ici; il semble que les mécanismes soient entièrement différents (2).

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Indolyl-3 pyridine-2: **4a**, **4b**, **4c**.

Les indoles **4** ont été préparés selon une modification de la méthode de A. P. GRAY et W. L. ARCHER (5a).

On chauffe au bain-marie, pendant 1 h, en agitant, un mélange de 350 g d'acide polyphosphorique et 38 g de phénylhydrazine et l'acétyl-3, pyridine. Le mélange est porté ensuite à 135° pendant 5 à 10 min. Le résidu de la réaction est versé dans 4 l d'eau, on recueille le précipité, le lave à l'eau. Le précipité est alors mis en suspension dans 500 ml d'eau glacée. On y ajoute de la soude à 50 % jusqu'à pH = 8. On recueille un solide qui est séché *in vacuo* et recristallisé dans le mélange méthanol-eau. Le produit ainsi obtenu, en solution dans Cl₂CH₂, est purifié par filtration sur une colonne d'alumine, et recristallisé dans l'acétate d'éthyle ou dans l'acétone.

4a : Rdt = 80 %; F = 178-179 (sub. entre 170-175°) (acétate d'éthyle).

Litt. GRAY et ARCHER donnent un point de fusion F = 166-177° (**5b**) F = 174°; (**4**) F = 170-175°.

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 227$ m μ ($\epsilon = 19\,700$); 240 m μ (épaulement; $\epsilon = 14\,600$); 255 m μ ($\epsilon = 10\,700$); 314 m μ ($\epsilon = 23\,900$).

4b : F = 189-190° (acétate d'éthyle); Rdt = 85 %.

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 227$ m μ ($\epsilon = 18\,700$); 240 m μ (épaulement; $\epsilon = 13\,300$); 255 m μ ($\epsilon = 8\,900$); 316 m μ ($\epsilon = 26\,300$).

Analyse C₁₃H₉N₂F :

Calc. % : C 73,85 H 4,25 N 13,10 F 8,85
Tr. : 73,60 4,40 13,15 8,60.

4c : F = 181-182° (acétone); Rdt = 85 %.

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 227$ m μ ($\epsilon = 24\,400$); 242 m μ (épaulement; $\epsilon = 15\,600$); 257 m μ ($\epsilon = 10\,900$); 320 m μ ($\epsilon = 28\,000$).

Analyse C₁₄H₁₂N₂ :

Calc. % : C 80,74 H 5,81 N 13,45
Tr. : 80,34 5,76 13,45.

(β pyridyl)-2 gramine **5a**, **5b**, **5c**.

Dans un ballon à trois tubulures, contenant 20 ml d'acide acétique refroidi à 0°, on ajoute 7,5 ml d'une solution de dithylamine à 40 % et 3 ml de formaldéhyde à 30 %. On ajoute le mélange, en agitant, une solution d'indole **4** (0,03 mole) dans 25 ml d'acide acétique et 25 ml de dioxane. Après l'addition totale de la solution d'indole, on maintient l'agitation pendant 1 h. On laisse reposer une nuit à 20°. Le mélange est dilué avec 400 ml d'eau froide. On filtre. Le filtrat est neutralisé par NaOH à 20 % et on y ajoute 1 kg de glace et on laisse cristalliser. Les cristaux recueillis à l'eau, sont recristallisés dans un mélange acétone-eau.

5a : Rdt = 88 %; F = 145-148° (acétone-eau).

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 219$ m μ ($\epsilon = 19\,400$); 312 m μ ($\epsilon = 13\,700$).

Analyse C₁₆H₁₇N₃ :

Calc. % : C 76,59 H 6,88 N 16,74
Tr. : 76,43 7,01 16,60.

5b : Rdt = 88 %; F = 146-150° (éther).

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} = 220$ m μ ($\epsilon = 19\,400$); 310 m μ ($\epsilon = 13\,700$).

Analyse C₁₇H₁₉N₃ :

Calc. % : C 76,94 H 7,22 N 15,84
Tr. : 76,96 7,17 15,69.

5c : Rdt =

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

Analyse C

Calc. % : C

Tr. :

4,3 g de gra
ajoute 10 g de
réduire pendant
d'eau. On dis
précipité, le la
l'acide **7** sous f

Purification

Le précipité
de l'extract au
du solvant. On
l'acétone.

6a : Rdt = 5

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

Analyse C

Calc. % : C

Tr. :

6b : Rdt = 5

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

Analyse C

Calc. % : C

Tr. :

6c : Rdt = 8

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

Analyse C

Calc. % : C

Tr. :

a) Les eaux
acidité avec de
précipitent. On
vide, les acides

b) Hydrolyse

4 g d'amide **6**
50 ml de KOH
12 h. On le dilue
l'eau aqueuse est
jusqu'à pH = 4
précipitément.

7a : Rdt = 90

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

Analyse C

Calc. % : C

Tr. :

7b : Rdt = 90

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

Analyse C

Calc. % : C

Tr. :

7c : Rdt = 88

UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$

Analyse C

Calc. % : C

Tr. :

on les amines
ses (2a: pic
226 (pic mo
sente des pic
228 (pic mo
ctre de man
ici: il semb
Érrents (2).

Rdt = 88 %; F = 124-126° (éther).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 217 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 18\ 000$); $312 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11\ 041$).

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3$:
Calc. %: C 76,94 H 7,22 N 15,84
Tr. : 76,96 7,17 15,69.

Amides 6a, 6b, 6c.

1 g de gramine 5 sont dissous dans 100 ml d'éthanol. On y ajoute 10 g de KCN et 30 ml d'eau. Le mélange est chauffé à reflux pendant 48 h. On dilue ensuite la solution avec 100 ml d'eau. On distille l'alcool. L'amide précipite. On recueille le précipité, le lave à l'eau. On garde les filtrats qui contiennent l'amide 7 sous forme de sel.

Purification de l'amide.

Le précipité d'amide 6 est mis en suspension dans 100 ml d'eau. On l'extrait au Cl_2CH_2 . Après séchage sur SO_4Na_2 et évaporation du solvant. On obtient un solide blanc qui est recristallisé dans l'acétone.

6a Rdt = 85 %; F = 198-199° (acétone).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 219 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 34\ 000$); $309 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 24\ 500$).

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ON}_3$:
Calc. %: C 71,60 H 5,21 O 6,37 N 16,72
Tr. : 71,45 5,50 6,60 16,75.

6b Rdt = 84 %; F = 212-213° (acétone).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 223 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 22\ 800$); $310 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 18\ 900$).

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ON}_3\text{F}$:
Calc. %: C 66,70 H 4,49 O 5,92 N 15,61 F 7,0
Tr. : 66,70 4,73 6,00 15,54 6,8.

6c Rdt = 80 %; F = 208-209° (éthanol).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 218 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 35\ 400$); $306 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 22\ 800$).

Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ON}_3$:
Calc. %: C 72,43 H 5,70 O 6,03 N 15,84
Tr. : 72,17 5,79 6,23 15,69.

Acides 7a, 7b, 7c.

Les eaux de lavage des amides 6a, 6b, sont réunies. On les traite avec de l'acide acétique jusqu'à pH = 4. Les acides 7a, 7b, précipitent. On les recueille. Après lavage à l'eau, séchage sous vide, les acides 7 sont recristallisés dans l'acétone (Rdt = 25 %).

Hydrolyse des amides 6.

1 g d'amide 6 sont dissous dans 100 ml d'éthanol. On y ajoute 10 ml de KOH à 20 %. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 h. On le dilue avec 100 ml d'eau. On distille l'éthanol. La solution aqueuse est filtrée. On acidifie le filtrat avec de l'acide acétique jusqu'à pH = 4. Les acides 7 précipitent. On les purifie comme précédemment.

7a Rdt = 90 %; F = 206-210° (acétone).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 219 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 36\ 000$); $309 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 24\ 800$).

Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$:
Calc. %: C 71,49 H 4,80 O 12,70 N 11,12
Tr. : 71,68 5,00 12,40 11,11.

7b Rdt = 90 %; F = 230-233° (acétone) avec déc.
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 221 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 21\ 000$); $310 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 18\ 900$).

Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}$:
Calc. %: C 66,66 H 4,07 O 11,85 N 10,37 F 7,37
Tr. : 66,62 4,30 11,61 10,39 7,17.

7c Rdt = 88 %; F = 240-247° (EtOH).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 219 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 30\ 000$); $312 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 20\ 000$).

Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$:
Calc. %: C 72,16 H 5,3 O 12,02 N 10,52
Tr. : 71,95 5,39 12,07 10,37.

Esters 8a, 8b, 8c.

7 g d'acide 7 sont dissous dans un mélange de 16 ml de H_2SO_4 concentré et 40 ml d'éthanol absolu. Le mélange est chauffé au bain-marie pendant 1 h. On évapore l'éthanol. On y ajoute 100 ml d'eau. La solution aqueuse est neutralisée par Na_2CO_3 . Les esters 8 précipitent. On les extrait au Cl_2CH_2 . Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant on obtient un solide blanc. Ce dernier, en solution dans Cl_2CH_2 , est purifié par filtration sur colonne d'alumine.

8a: Rdt = 65 %; F = 101-102° (éther).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 219 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 32\ 000$); $307 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 21\ 000$).

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$:
Calc. %: C 72,92 H 5,76 O 11,43 N 10,01
Tr. : 73,06 5,95 11,36 9,95.

8b: Rdt = 70 %; F = 151-152° (éther).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 221 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 24\ 000$); $309 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 20\ 600$).

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}$:
Calc. %: C 68,47 H 5,04 O 10,64 N 9,34 F 6,40
Tr. : 68,80 5,14 10,55 9,45 5,90.

8c: Rdt = 67 %; F = 109-110° (éther).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 220 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 24\ 000$); $313 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 17\ 000$).

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$:
Calc. %: C 73,45 H 6,16 O 10,87 N 9,52
Tr. : 73,53 6,25 10,88 9,36.

Sels quaternaires de pyridinium 9a, 9b, 9c.

2 g d'ester 8 sont dissous dans 50 ml d'acétate d'éthyle sec. On y ajoute 6 ml de bromure de benzyle. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 h. Après refroidissement, les cristaux formés sont recueillis, lavés avec un mélange d'acétate d'éthyle-éther (1-1). Pour l'analyse, on les recristallise dans le méthanol absolu.

9a: Rdt = 99 %; F = 164-166° (éthanol).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 214 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 43\ 000$); $249 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 18\ 000$); $329 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 17\ 000$).

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$:
Calc. %: C 63,35 H 5,1 O 7,03 N 6,16 Br 18,65
Tr. : 63,61 5,08 6,97 6,26 18,23.

9b: Rdt = 99 %; F = 192-195° (acétone).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 221 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 35\ 800$); $247 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 13\ 670$); $322 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16\ 200$).

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{BrF}$:
Calc. %: C 61,40 H 4,90 O 6,82 N 5,96 Br 17,05 F 4,05
Tr. : 61,31 4,87 6,82 5,95 17,05 4.

9c: Rdt = 99 %; F = 177-178° (éthanol).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 215 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 43\ 000$); $250 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 17\ 000$); $330 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16\ 000$).

Analyse $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$:
Calc. %: C 64,73 H 5,83 O 6,88 N 6,02 Br 17,17
Tr. : 64,67 5,27 7 6,95 16,90.

Tétrahydropyridine 10a, 10b, 10c.

3 g de sel pyridinium 9 sont dissous dans 60 ml d'éthanol absolu. On y ajoute 3 g de NaBH_4 . Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 h. L'excès de NaBH_4 est détruit, à froid, par addition de HCl à 5 % jusqu'à pH = 3. Le mélange est, ensuite, neutralisé à pH = 7 par de la soude à 10 %. On extrait les précipités formés au Cl_2CH_2 . Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant, on obtient un solide cristallisé. Ce dernier, en solution dans Cl_2CH_2 , est purifié par filtration sur une colonne d'alumine.

10a: Rdt = 60 %; F = 165-166° (acétate d'éthyle- Cl_2CH_2 1-1).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 227 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 33\ 300$); $296 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 17\ 900$).

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$:
Calc. %: C 77,07 H 7,01 O 8,56 N 7,49
Tr. : 76,85 7,12 8,63 7,46.

10b: Rdt = 45 %; F = 135-136° (acétate d'éthyle-Cl₂CH₂ 1-1).
UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 225 m μ (ϵ = 25 000); 299 m μ (ϵ = 17 000).

Analyse C₂₁H₂₅O₂N₂F:

Calc. %: C 73,42 H 6,40 O 8,16 N 7,14 F 4,82
Tr. : 73,29 6,43 7,98 7,25 5,00.

10c: Rdt = 40 %; F = 120-121° (éther).

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 227 m μ (ϵ = 27 000); 298 m μ (ϵ = 15 000).

Analyse C₂₅H₂₈O₂N₂:

Calc. %: C 77,29 H 7,27 O 8,24 N 7,21
Tr. : 76,90 7,10 8,40 7,15.

Amino-ester 13a, 13b, 13c.

3,1 g de tétrahydropyridine **10** sont dissous dans 300 ml d'éthanol absolu. On y ajoute 3 g de Pd à 5 % sur charbon activé. Le mélange est hydrogéné sous pression (20 kg/cm²) à 20°, pendant 12 h. On filtre et évapore le solvant. Le résidu obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol-éther. Les eaux-mères de recristallisation, par évaporation du solvant, donnent un résidu huileux (contenant 90 % d'amine **12a**).

13a: Rdt = 45 %; F = 130-131° (éthanol-éther).

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 228 m μ (ϵ = 35 000); 282 m μ (ϵ = 9 300); 290 m μ (ϵ = 8 000).

Analyse C₁₇H₂₂O₂H₂:

Calc. %: C 71,39 H 7,75 O 11,19 N 9,93
Tr. : 71,43 7,82 11,26 10,06.

13b: Rdt = 45 %; F = 97-98° (éther).

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 222 m μ (ϵ = 22 800); 280 m μ (ϵ = 8 100 épaulement); 287 m μ (ϵ = 8 600); 296 m μ (ϵ = 6 000).

Analyse C₁₇H₂₁O₂N₂F:

Calc. %: C 67,10 H 6,9 O 10,55 N 9,21 F 6,25
Tr. : 66,95 7,05 10,82 9,14 6,25.

13c: Rdt = 40 %; F = 84-85° (éther-éther de pétrole).

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 223 m μ (ϵ = 31 500); 278 m μ (ϵ = 7 800 plateau); 286 m μ (ϵ = 7 500); 296 m μ (ϵ = 5 500).

Analyse C₁₈H₂₄O₂N₂:

Calc. %: C 71,97 H 8,05 O 10,65 N 9,33
Tr. : 71,91 8,06 10,75 9,33.

Amino-ester 12a.

La fraction huileuse, provenant de l'hydrogénation catalytique précédente de **10a**, représente 40 % de la réaction. 2 g de cette fraction huileuse, dissous dans CHCl₃, sont chromatographiés sur une colonne de gel de silice Merk à 0,2-0,5 mm. On obtient 90 % de **12a** sous forme d'huile épaisse.

En lavant la colonne avec de l'éthanol, on obtient 5 % de **10a**.

12a: UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 222 m μ (ϵ = 41 800); 281 m μ (ϵ = 11 000); 290 m μ (ϵ = 9 000).

RMN (CDCl₃):

CH₂CH₂ = 3 H, 1 triplet centré à δ = 1,72 ppm.

CH₂—CH₂ = 4 H (2-CH₂ non voisins de l'azote), massif centré à δ = 1,72 ppm.

CH₂—N—CH₂ + 1 H benzylique = 5 H, plusieurs massifs entre δ = 2 et 3,4 ppm.

CH₂—COOC₂H₅ et CH₂—C₆H₅: 2 singulets δ centrés à 3,5 et 3,62 ppm.

9 protons aromatiques: masse complexe entre δ = 6,95 et 7,15 ppm. NH de l'indole = 1 H massif δ centré à 10,25 ppm.

Débenzylation de l'amine **12a** à température ordinaire.

2 g de l' amino-ester **12a** sont dissous dans 100 ml d'éthanol. On y ajoute 2 g de Rh à 5 % sur charbon activé et 2 ml de HCl concentré. Le mélange est hydrogéné sous pression (20 kg/cm²) pendant 12 h. On filtre et évapore le solvant. Le résidu est repris par 150 ml de CHCl₃. On lave cette solution chloroformique avec NaOH à 5 %. Après séchage sur SO₂Na₂ et évaporation du solvant, le résidu est recristallisé dans un mélange éthanol-éther. On obtient 675 mg d'amine **13a** (Rdt = 55 %).

Hydrogénation catalytique des sels de pyridinium 9.

5 g de sel quaternaire **9** sont dissous dans 200 ml d'éthanol absolu. On y ajoute 5 g de Rh à 5 % sur charbon activé. Le mélange est hydrogéné, sous pression (20 kg/cm²) à 20°, pendant 24 h. On filtre et évapore le solvant. Le résidu est repris par 100 ml de CHCl₃ et lavé par la soude à 5 % (60 ml en 2 fois). Après séchage sur SO₂Na₂ et évaporation du solvant, le résidu est recristallisé, soit dans le mélange éthanol-éther soit dans l'éther sec, selon les amines.

13a: Rdt = 70 %; **13b**: Rdt = 80 %; **13c**: Rdt = 80 %.

Lactames 14a, 14b, 14c.

On chauffe 1,6 g d'amine **13** sous pression réduite, entre 165-170° pendant 1 h. On lave les cristaux formés au Cl₂CH₂, et les recristallise dans l'acétone.

14a: Rdt = 70 %; F = 263-254°; masse = 240 (spectrométrie de masse).

IR (nujol) $\nu_{\text{C=O}}$ = 1 620 cm⁻¹, $\nu_{\text{C=O}}$ (CHCl₃) = 1 650 cm⁻¹.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 223 m μ (ϵ = 36 000); 284 m μ (ϵ = 8 000); 291 m μ (ϵ = 7 200).

Analyse C₁₅H₁₈ON₂:

Calc. %: C 75 H 6,7 O 6,7 N 11,8
Tr. : 75,27 6,25 6,79 11,62.

14b: Rdt = 70 %; F = 271-272°; masse = 258 (spectrométrie de masse).

IR (nujol): $\nu_{\text{C=O}}$ = 1 640 cm⁻¹.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 223 m μ (ϵ = 27 000); 281 m μ (ϵ = 8 700); 288 m μ épaulement (ϵ = 9 400); 297 m μ (ϵ = 7 750).

Analyse C₁₅H₁₅ON₂F:

Calc. %: C 69,72 H 5,81 O 6,20 N 10,85 F 7,36
Tr. : 69,68 5,95 6,16 10,90 7,41.

14c: Rdt = 75 %; F = 274-275° (sub.); masse = 254 (spectrométrie de masse).

IR (nujol): $\nu_{\text{C=O}}$ = 1 635 cm⁻¹; $\nu_{\text{C=O}}$ = (CHCl₃) = 1 650 cm⁻¹.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 224 m μ (ϵ = 34 000); 279 m μ épaulement (ϵ = 7 400); 286 m μ (ϵ = 7 650); 297 m μ (ϵ = 6 000).

Analyse C₁₆H₁₈ON₂:

Calc. %: C 75,56 H 7,13 O 6,30 N 11,02
Tr. : 75,38 7,25 6,57 10,97.

Amines tétracycliques 2a, 2c.

500 mg de lactame **14** sont dissous dans 100 ml de monoglyme sec. On y ajoute 550 mg de LiAlH₄. Le mélange est chauffé à reflux, sous atmosphère d'azote, pendant 48 h. On détruit, à froid, l'excès d'hydruure par addition de 0,5 ml d'eau, 0,5 ml de OHN₃ à 5 % puis de 1 ml d'eau. On filtre le mélange sur une colonne contenant 15 g de Na₂SO₄. On évapore le solvant. Le résidu est recristallisé soit dans le monoglyme pour **2a**, soit dans le méthanol pour **2c**.

2a: Rdt = 40 %; F = 222-222,5° (monoglyme); masse = 224 (spectrométrie de masse).

IR (CHCl₃): ν_{NH} = 3 480 cm⁻¹; 3 200 cm⁻¹; δ_{CH} = 745 cm⁻¹ (benzène ortho-disubstitué).

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 227 m μ (ϵ = 30 000); 284 m μ (ϵ = 6 300); 291 m μ (ϵ = 6 000).

Analyse C₁₆H₁₈N₂:

Calc. %: C 79,65 H 7,96 N 12,39
Tr. : 79,60 8,01 12,36.

2c: Rdt = 40 %; F = 223-223,5° (méthanol).

Masse = 240 (spectrométrie de masse).

IR (CHCl₃): ν_{NH} = 3 480 cm⁻¹; 3 200 cm⁻¹.

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 225 m μ (ϵ = 30 000); 276 m μ épaulement (ϵ = 7 500); 285 m μ (ϵ = 3 000); 296 m μ (ϵ = 6 300).

Analyse C₁₆H₂₀N₂:

Calc. %: C 79,95 H 8,39 N 11,66
Tr. : 79,57 8,45 11,54.

En réduisant
utilisant LiAlH₄
Amine 16:
trométrie de m

1 g de lactam
barboter du di
de diglyme et
se fait sous at
fin de la réacti
pendant 1 h. C
On le chauffe,
B₂H₆ par l'add
organique. La
est neutralisé
Après séchage
un produit cri
2a: Rdt =
2c: Rdt =

(1) Do Kuz
1966, p. 771.

La synthè
sont obtenus p
MATESKY appliq

Depuis la
solino-2 ones

— soit en
(1, 2, 3, 4, 5)
— soit aff
turales. Celles
en particulie
JACQUIER et

Pourtant
moins connus
titués en po
Il nous a p
vue de comp
chimiques au
ones-5 non s
en position 4
La synthè
sines sur de
sur des ester
La réactio
permis d'obt

Cette réac
sur des comp

Amine deutériée 16.

En réduisant la lactame 14a, comme précédemment, mais en utilisant LiAlD₄, on obtient 40 % d'amine deutériée 16.
Amine 16: F = 222-222,5° (monoglyme), masse = 228 (spectrométrie de masse).

Réduction des lactames 14a, 14c par B₂H₆.

1 g de lactame 14 est dissous dans 70 ml de THF sec. On y fait bouillir du diborane (préparé à partir de 6 ml de BF₃ dans 8 ml de diglyme et 1 g de NaBH₄ dans 25 ml de diglyme). La réduction se fait sous atmosphère d'azote à température ordinaire. Vers la fin de la réaction, on chauffe le ballon générateur du diborane à 50° pendant 1 h. On laisse le ballon récepteur pendant une nuit à 20°. On le chauffe, ensuite à reflux pendant 2 h. On détruit l'excès de B₂H₆ par l'addition de 100 ml de HCl à 3 N. On évapore le solvant organique. La solution aqueuse est refroidie puis filtrée. Le filtrat est neutralisé par Na₂CO₃. On extrait l'amine formée par CHCl₃. Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation du solvant on obtient un produit cristallisé.

1°: Rdt = 30 %; F = 222-223° (monoglyme).
2°: Rdt = 28 %; F = 223-224° (méthanol).

BIBLIOGRAPHIE.

(1) Do KHAC MANH DUC et M. FETIZON, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 771.

(2) Do KHAC MANH DUC, Thèse Doc. Sci. Orsay 1968, Faculté des Sciences d'Orsay.

(3) a) J. W. HUFFMAN, C. B. S. RAO et T. KAMIYA, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 2288; *J. org. Chem.*, 1967, **32**, 697; — b) W. NAGATA, S. HIRAI, K. KAWATA et T. OKUMURA, *J. amer. chem. Soc.*, 1967, **89**, 5046; — c) S. I. SALLAY, *Tetrahedron Letters*, 2443, 1964; *J. amer. chem. Soc.*, 1967, **89**, 6762; — d) G. BUCHI, D. L. COFFEN, K. KOESIS, P. E. SONNET et F. E. ZIEGLER, *J. amer. chem. Soc.*, 1965, **87**, 2073; — e) Y. BAN, T. WAKAMATSU, Y. FUJIMOTO et T. OISHI, *Tetrahedron Letters*, 1968, **30**, 3383; — f) M. IKEZAKI, T. WAKAMATSU et Y. BAN, *Chem. Comm.*, 1969, **3**, 88.

(4) a) L. H. WERNER et S. RICCA, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 2733; — b) J. W. HUFFMAN, *J. org. Chem.*, 1962, **27**, 503.

(5) a) A. P. GRAY et L. ARCHER, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 3554; — b) S. SUGASAWA, M. TERASHIMA et Y. KANAOKA, *Chem. Abstr.*, 1957, **51**, 3593; *Pharm. Bull. (Japan)*, 1956, **4**, 16.

(6) H. G. KOLLOFF, *J. amer. chem. Soc.*, 1941, **63**, 492.

(7) A. P. GRAY et H. KRAUS, *J. org. Chem.*, 1961, **26**, 3368.

(8) J. J. PANOUSSE, *C.R. Acad. Sci.*, Paris, 1951, **233**, 260 et 1200.

(9) K. SCHENKER, *Angew. Chem.*, 1960, **72**, 638.

(10) *Organic reactions*, vol. 5, Chap. 5, p. 263.

(11) N. MOREAU, Thèse Doc. Sci., Orsay, 1967, Faculté des Sciences d'Orsay.

(12) a) H. C. BROWN et B. C. SUBARAO, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 681; — b) H. C. BROWN et W. KORUTNYK, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 3866.

(13) K. BIRMAN et M. FRIEMANN SPITELLER, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 4805.

N° 710. — Synthèse et étude structurale de pyrazoline-2 ones-5,

par Catherine SABATÉ-ALDUY et Jean LEMATRE.

(Groupe de recherche sur les antimétabolites de synthèse

et la physiologie des acides nucléiques chez les végétaux, C.S.U., B.P. 942, 66-Perpignan.)

(Manuscrit reçu le 27.3.69.)

La synthèse et l'étude structurale de diverses pyrazoline-2 ones-5, substituées ou non en position 4, sont décrites. Ces composés sont obtenus par action d'hydrazines sur des β-céto ou β-imino-esters. Ces derniers sont préparés à partir de la Réaction de REFORMASTSKY appliquée à la condensation d'α Bromoesters sur des esters, des nitriles ou des aldéhydes.

Depuis la fin du siècle dernier de nombreuses pyrazoline-2 ones-5 ont été déjà synthétisées :

— soit en raison de leurs propriétés pharmacologiques (1, 2, 3, 4, 5);

— soit afin de connaître leurs caractéristiques structurales. Celles-ci ont été étudiées dans des travaux récents; en particulier par KATRITZKY et MAYNE (6), ELGUERO, JACQUIER et TARRAGO (7, 8, 9).

Pourtant certaines structures peu accessibles sont moins connues, notamment les pyrazoline-2 ones-5 disubstituées en position 4.

Il nous a paru intéressant de préparer ces composés en vue de comparer certaines de leurs propriétés physico-chimiques au sein de séries homogènes de pyrazoline-2 ones-5 non substituées, monosubstituées ou disubstituées en position 4.

La synthèse de ces composés se fait par action d'hydrazines sur des β-céto-esters de structure appropriée, ou sur des esters α-acétyléniques (10).

La réaction de REFORMASTSKY (11, 12, 13) nous a permis d'obtenir les β-céto-esters nécessaires à notre étude.

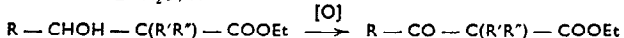
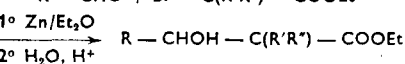
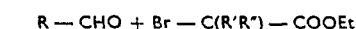
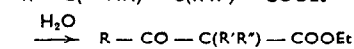
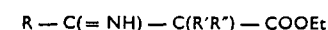
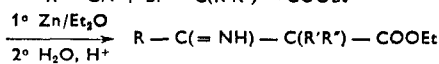
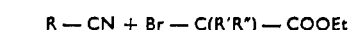
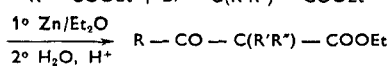
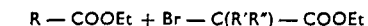
A. — Synthèse.

1° Synthèse des β-céto-esters.

Cette réaction décrit la condensation d'esters α-bromés sur des composés carbonyles, des esters et des nitriles en

présence de zinc. Il se produit ainsi, soit des β-hydroxy-esters si le substrat est un aldéhyde ou une cétone, soit des β-céto-esters si le substrat est un ester, soit encore un β-imino-ester si le substrat est un nitrile.

Les β-hydroxy-esters dérivant de la condensation d'aldéhydes sont facilement oxydables en β-céto-esters.



Les réactions précédentes permettent d'obtenir le même β-céto-ester à partir de substrats différents, mais la facilité d'obtention et les rendements ne sont pas équivalents.

Quand l'ester bromé est l'α-bromo-isobutyrate d'éthyle (R' = R'' = CH₃) la condensation sur un ester se fait