

N° 350. — Tétrahydro- et dihydro- β -carbolines dérivées du tryptophane et du méthoxy-5 tryptophane,

par Marc JULIA (*) et Jean-Yves LALLEMAND (**)

(Laboratoire de synthèse des produits naturels, ENSCP, 11, rue Pierre-et-Marie-Curie, Paris V^e.)

(Manuscrit reçu le 22.12.72.)

La synthèse d'amides de l'acide méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4, β -carboline carboxylique-3 et de l'acide méthyl-1 dihydro-3,4 β -carboline carboxylique-3 a été réalisée par cyclisation de dérivés du tryptophane, en vue d'étudier leurs propriétés pharmacologiques.

De nombreux alcaloïdes naturels hallucinogènes ont un squelette dérivé de tryptamines par cyclisation de la chaîne aminoéthyle soit vers le sommet -4 du noyau indolique: alcaloïdes de l'ergot du seigle, soit vers le sommet -2: harmaline **13_k** et dérivés (1, 2). Ces deux types d'alcaloïdes ont des propriétés pharmacologiques et physiques voisines: pK_s , densité électronique, facilité à donner des complexes de transfert de charge (3, 4). Cela nous a incité à chercher entre ces deux types de composés l'analogie de structure suivante:

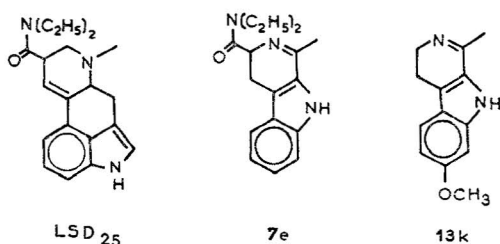


Fig. 1.

Un dérivé du type **7e** ayant pour précurseur le tryptophane, possède une structure harmalinique et un groupe amide en position « lysergique ». Sa synthèse devait nous permettre de vérifier notre hypothèse et dans le cas où il aurait présenté une forte activité pharmacologique, on aurait pu essayer d'expliquer par sa synthèse *in vivo*, l'origine de certaines névroses.

Le but de notre travail a été de mettre au point la synthèse d'amides du tryptophane, du N-acétyl tryptophane et de leurs dérivés de cyclisation en β -carbolines plus ou moins hydrogénées. On sait en effet que les analogues hydrogénés de l'harmaline présentent une activité psychotomimétique importante (1, 5, 6).

a) Préparation d'amides du tryptophane et du N-acétyl tryptophane.

La préparation de ces amides a déjà été étudiée (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16).

Nous avons pu préparer les amides du N-acétyl-tryptophane et du méthoxy-5 N-acétyl-tryptophane (12) avec de bons rendements (16), grâce à la préparation d'un anhydride mixte avec le chloroformiate d'éthyle.

L'amonolyse du tryptophanate de méthyle par la diméthylamine pure à 130 °C conduit au diméthylamide du tryptophane **3d**. Par contre, cette méthode n'a pas donné de bons résultats avec la diéthylamine.

(*) Nouvelle adresse: Laboratoire de Chimie Organique, ENS, 24, rue Lhomond, Paris (V^e).

(**) Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat ès-Sciences soutenue par M. Jean-Yves LALLEMAND devant la Faculté des Sciences de Paris le 2 juillet 1969, n° AO 3440.

Pour préparer **3e** et **4e**, nous avons désacétylé sélectivement le diéthylamide du N-acétyl-tryptophane, ce qui est possible en raison de la grande différence d'encombrement stérique entre les deux amides. L'acide sulfurique dans l'alcool aqueux permet d'obtenir un rendement de 65 % environ en amide **3e** et **4e**. La même réaction effectuée sur les diméthylamides donne un rendement de 40 % en produit attendu.

Les amides correspondants dans la série du méthoxy-5 tryptophane ont été également préparés selon les mêmes méthodes.

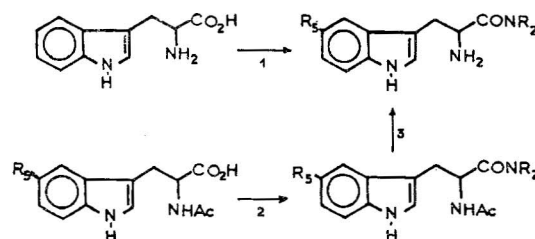


Fig. 2.

- (1) PCl_5 dans l'hexane, puis HNR_2 .
- (2) $ClCO_2Et + NEt_3$, puis NHR_2 .
- (3) H_2SO_4 dilué. [R = —H, —CH₃, —C₂H₅. R₅ = —H ou —OCH₃, —Ac = —COCH₃].

b) Cyclisation de tryptamines.

La cyclisation des tryptamines avec un aldéhyde ou une cétone pour former des tétrahydro-1,2,3,4 β -carbolines par réaction de Mannich intramoléculaire est connue sous le nom de réaction de Pictet-Spingler (17, 18, 19, 20, 21).

Après avoir réussi la cyclisation de la tryptamine **10i** par l'acétaldéhyde avec 85 % de rendement selon des méthodes anciennes (24), nous avons essayé, mais sans succès, la même réaction sur les méthoxy-5 **10j** et méthoxy-6 tryptamines **10k** (22). МЕСК (23) a étudié la variation du rendement de la cyclisation de la méthoxy-5 tryptamine par l'acétaldéhyde en fonction du pH. Il obtient un rendement de 92 % à pH = 2,2. Il signale que l'utilisation d'un tampon n'améliore pas les rendements mais que cependant, la même cyclisation de la méthoxy-5 tryptamine **10j** s'effectue avec un rendement de 85 % dans un tampon de pH = 5,2. Pour la benzyloxy-5 tryptamine, TABORSKY (1) signale avoir réussi une cyclisation à pH = 6 avec un rendement de 95 % mais il n'a pu reproduire la réaction.

Les conditions opératoires utilisées sont également très variées: certains auteurs travaillant à température ordinaire, d'autres chauffant au contraire jusqu'à 110 °C (23, 24, 25, 26, 27).

En nous appuyant sur les résultats de Mc ISAAC (1) qui obtient de bons résultats en cyclisant des chlorhydrates de tryptamines dissous dans l'eau, nous avons mis

au point la méthode suivante: on neutralise exactement à l'aide d'un pH-mètre la tryptamine en suspension dans l'eau par l'acide sulfurique dilué ($\text{pH} = 5,5$). On ajoute juste la quantité suffisante d'un tampon acide acétique-acétate de sodium pour amener le pH à 4,7, on rajoute alors un excès d'acétaldéhyde et on laisse réagir 24 h. On obtient alors la tétrahydro- β -carboline désirée avec un rendement quasi quantitatif. Cependant si au cours de la neutralisation on ajoute un léger excès d'acide et si on ramène le pH à 4,7 par addition de tampon, le rendement en produit désiré baisse considérablement. Les chlorures de méthoxy-5 et de méthoxy-6 tryptamine dissous dans l'eau en présence d'acétaldéhyde donnent aussi d'excellents rendements en méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4, β -carbolines correspondantes.

D'après ces résultats et ceux cités plus haut, il est clair que le rendement en tétrahydro-carboline ne dépend pas du pH mais plus probablement de la concentration totale en acides libres se trouvant dans le milieu réactionnel. En effet des rendements identiques sont cités à des pH différents et réciproquement, nous avons montré qu'en maintenant le pH constant à l'aide d'un tampon l'addition en excès d'acide faisait baisser considérablement le rendement. Donc à un pH donné, le rendement varie avec la concentration en acides libres non dissociés se

trouvant dans le milieu réactionnel. Cela est typique des réactions dont le mécanisme relève de la catalyse acide générale (31). Il est souvent difficile de donner un mécanisme exact pour ces réactions: en effet, les résultats dépendent non seulement de la quantité totale d'acides en solution mais aussi du type de l'acide, de la nature du tampon, et de la force ionique du milieu.

La réaction est de plus très complexe en raison du grand nombre de produits possibles: cyclisation sur les sommets -1, -2, ou -3 et des produits secondaires provenant d'une attaque de l'acétaldéhyde sur des composés déjà cyclisés (21, 28, 29, 30).

c) Cyclisation de dérivés du tryptophane.

La cyclisation du tryptophane par l'acétaldéhyde est également connue depuis longtemps (18, 19, 20, 32, 33). Cependant les rendements sont très variables selon les méthodes utilisées.

On pouvait penser que la cyclisation du tryptophane dans les conditions trouvées bonnes pour les tryptamines devait être perturbée par la présence d'un groupe acide. En prenant des dérivés du tryptophane comme l'ester méthylique ou des amides, on devait pouvoir retomber sur des conditions voisines de celles de la cyclisation des tryptamines, voisines mais non pas identiques car le pK_a des dérivés du tryptophane est nettement plus faible que celui des tryptamines.

En utilisant les méthodes mises au point pour la cyclisation des tryptamines, nous avons cyclisé les chlorures de l'ester (34) et des amides du tryptophane ou du méthoxy-5 tryptophane en les traitant dans l'eau par l'acétaldéhyde. Les amides **5d**, **5e**, **6e** ont été préparés de cette façon. Les amides **5c** et **5d** peuvent également être obtenus par traitement de l'ester **5b** par l'ammoniac

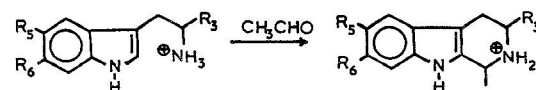
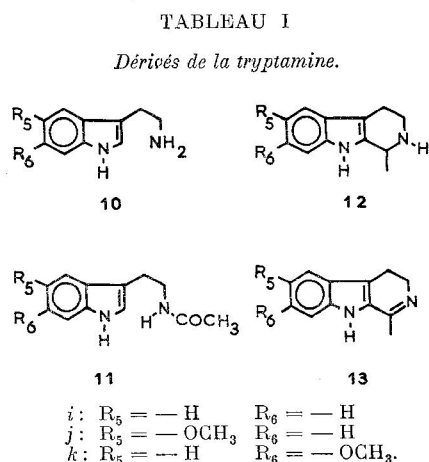


Fig. 3.

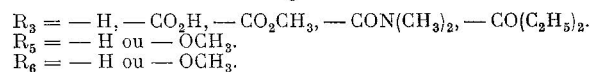
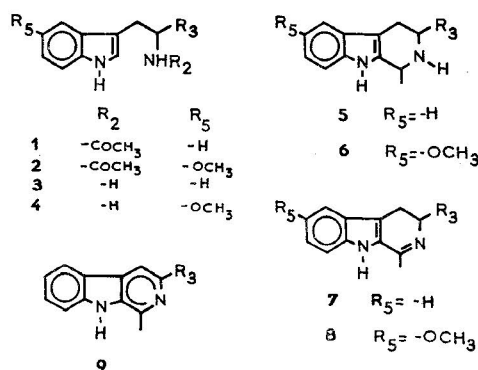


TABLEAU II
Dérivés du tryptophane.



R_3	$-\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CONH}_2$	$-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$-\text{COCl}$
Indices	a	b	c	d	e	f

ou la diméthylamine selon la méthode mise au point sur le tryptophane. Le chlorure d'acide **5f** a été préparé comme dans le cas du tryptophane par action du pentachlorure de phosphore dans un solvant inerte sur l'acide **5a**. Nous l'avons ensuite transformé en amide **5e** mais avec un rendement assez faible (35, 36, 37).

d) Dihydro-3,4 β -carboline et dérivés.

La réaction de Bischler-Napieralsky est utilisée pour la synthèse de dihydro-3,4 de β -carbolines à partir de N-acétyl-tryptamines (38). Mais cette réaction ne donne pas le produit attendu dans le cas du N-acétyl-tryptophane (18, 39, 40). Il en est d'ailleurs de même dans le cas de la N-acétyl-phényl alanine (41).

WREDE (44) traite le tryptophane par un mélange acide acétique-chlorure d'acétyl et obtient, après acétylation et cyclisation, l'acide **7a** auquel il donne une formule fautive. Ses travaux passent inaperçus pendant longtemps et sont repris par TSCHESCHE (45), qui rétablit la bonne formule du composé obtenu par WREDE, et donne de l'acide **7a** une nouvelle synthèse assez laborieuse.

Une méthode différente avait aussi été proposée par HARDEGGER et CORRODI (46), qui s'appuyant sur des travaux antérieurs (41, 47) sur la cyclisation de la N-acétyl-phénylalanine, cyclisent par l'oxychlorure de phosphore, l' α -éthoxycarbonyl, N-acétyl-tryptophane d'éthyle, un intermédiaire de la synthèse du tryptophane. Cette méthode sera reprise plus tard par SPENSER (48) et SMUZKOVICZ (49).

Diverses solutions dont certaines sont postérieures au début de ce travail ont été récemment proposées (34, 42, 48, 50, 51, 52).

Préparation de l'acide **7a**.

Nous avons repris la réaction décrite par WREDE (44), et nous avons réussi à mettre au point une méthode simple permettant d'obtenir l'acide **7a** avec un rendement de 60 % environ, en utilisant pour la cyclisation, un mélange d'acide acétique et de chlorure d'acétyl dans la proportion 5/3.

L'évolution de la cyclisation peut être suivie facilement de deux façons :

a) En spectroscopie ultraviolette : on note la disparition du spectre très caractéristique de l'indole (bande à 290 nm en particulier) et l'apparition d'une bande à 355 nm.

b) Les dérivés du type **7** présentent en solution en milieu acide une fluorescence verte très intense aux rayons ultraviolets.

A l'aide de ces méthodes, nous avons constaté que dans la plupart des milieux très acides : acide perchlorique dans l'acide acétique par exemple, une certaine proportion de N-acétyl-tryptophane se cyclisait. Cependant il semble que l'acide **7a** soit instable dans les milieux très acides utilisés habituellement pour la réaction de Bischler-Napieralsky surtout en présence d'oxygène (18, 42, 43). L'acide **7a** s'oxyde assez rapidement dans le chlorure de thionyle à reflux et le chlorure d'acide **7f** n'a pu être préparé de cette façon.

Dans le milieu acide acétique-chlorure d'acétyl, l'acide **7a** est stable. Nous n'avons jamais détecté même en prolongeant la durée de la réaction de traces d'oxydation par l'air ou de décarboxylation. L'acide **7a** se dismute dans de nombreux cas. Il est impossible de le chromatographier sur alumine ou sur silice.

Le méthoxy-5 N-acétyl-tryptophane (53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63), traité dans les mêmes conditions que l'acétyl-tryptophane, se cyclise et donne l'acide **8a**, directement cristallisé sous forme de chlorhydrate, avec un très bon rendement.

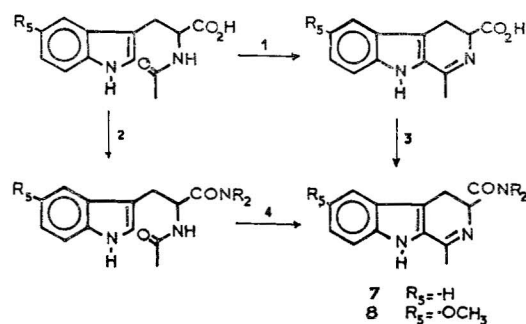


Fig. 4. — R = H, —CH₃, —C₂H₅. R₅ = —H ou —CH₃.

- (1) CH₃COCl + CH₃CO₂H.
- (2) ClCO₂C₂H₅ + NEt₃, puis NHR₂.
- (3) PCl₅ puis NHR₂.
- (4) PCl₅.

Préparation d'amides dans les séries **7** et **8**.

Au début de ce travail, nous n'avions pu préparer le chlorure d'acide **7f**. Nous avons pensé qu'il était possible de cycliser directement les amides de l'acétyl-tryptophane qui se préparent facilement. De plus, en bloquant la fonction acide, on devait éviter les risques de décarboxylation (47). Nous avons appliqué aux amides du N-acétyl-tryptophane une méthode décrite par GEIGY (34). Les résultats sont bons dans le cas du diéthylamide, moins bons dans celui du diméthylamide et dans le cas de l'amide simple **1c**, nous n'avons obtenu aucune trace de produit attendu ni du nitrile provenant d'une déshydratation éventuelle.

L'amide **7c** n'a pu être préparé comme le décrit le brevet J. R. GEIGY (34) par amonolyse de l'ester méthylique. Cet amide a finalement été préparé par une méthode tout à fait inattendue : oxydation de l'amide **5c**, comme il sera exposé plus loin.

La cyclisation des diméthyl- et diéthylamides **2d** et **2e** du méthoxy-5 acétyl-tryptophane par le trichlorure de phosphore a également donné les amides **8e** et **8d** avec les rendements moyens (30 à 55 % suivant les cas).

Les amides des séries **7** et **8** ont été isolés sous forme de sels : chlorhydrates ou méthane-sulfonates. Ces sels sont très hygroscopiques et il est souvent difficile d'obtenir des produits suffisamment purs pour l'analyse.

Après de nombreux essais analogues à ceux faits sur l'acide **5a** ou sur le tryptophane (35, 36, 37), nous avons réussi à préparer le chlorure d'acide **7f** par action du pentachlorure de phosphore sur **7a** à froid dans un solvant inerte. **7f** brut traité par la diméthyl ou la diéthylamide a donné les amides **7d** et **7e** avec des rendements satisfaisants. Les produits obtenus sous forme de sels (chlorhydrate ou méthane sulfonate) sont plus purs et cristallisent plus facilement que par l'autre méthode.

La même méthode a été appliquée à l'acide **8a** et des résultats équivalents ont été obtenus en amides **8d** et **8e**.

e) Passage de la série tétrahydro- à la série dihydro β -carboline par oxydation.

Certains dérivés sont plus faciles à préparer dans une série que dans l'autre, nous avons cherché des moyens d'oxydation permettant de passer facilement de la série **5** à la série **7**.

Divers oxydants ont été utilisés sur les tétrahydro-isoquinoléines ou β -carbolines : sels mercuriques (65, 70), hypochlorite de sodium (66, 67), brome, iode, N-bromosuccinimide (68), permanganate de potassium (18, 34), bichromate de potassium (20), déshydrogénation catalytique (45, 64).

Nous avons d'abord traité l'ester **5b** par l'hypochlorite

de sodium en présence de soude aqueuse (68). On peut au bout de quelques minutes détecter la présence de 20 % de dihydro carboline en spectroscopie ultraviolette. Cependant la réaction continue et nous avons finalement isolé l'acide aromatique **9a** avec 35 % de rendement. Nous n'avons pas cherché dans les eaux-mères s'il y avait des produits de décarboxylation ou de dégradation ultérieure (69).

D'autres oxydants : iode, brome, N-bromo-succinimide en présence de diverses bases, les sels mercuriques (70), ou permanganate de potassium ne nous donnèrent pas le résultat cherché.

Cependant nous avons remarqué qu'une petite quantité de dihydrocarboline apparaissait en traitant le mélange **5b**, méthanol, permanganate de potassium par l'acide chlorhydrique anhydre. Il était raisonnable de penser que le chlore formé pouvait réaliser l'oxydation souhaitée.

L'ester **5b** traité par le chlore dans le méthanol en présence de bicarbonate de sodium, puis par l'acide chlorhydrique anhydre, a donné quantitativement le chlorhydrate de l'ester **7b**.

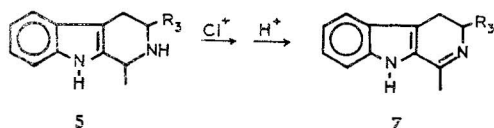


Fig. 5.

$R_3 = \text{H}, -\text{CO}_2\text{H}, -\text{CO}_2\text{CH}_3, -\text{CON}(\text{CH}_3)_2, -\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Le chlore étant difficile à doser, nous l'avons remplacé par l'hypochlorite de *t*-butyle utilisé dans la série de la yohimbine ou de la réserpine (71, 72) et nous avons obtenu des résultats équivalents à ceux obtenus avec le chlore, avec des difficultés expérimentales bien moindres.

La méthode à l'hypochlorite de *t*-butyle a été appliquée avec succès aux tétrahydrocarboline **5b**, **5d**, **5e**, **12i** et **12j**. Les rendements sont toujours excellents, ce qui permet de préparer facilement les dérivés **7b**, **7d**, **7e**, **13i** et **13j**.

Cette oxydation peut être expliquée de deux façons différentes :

- 1) Formation d'une N-chloramine (type A, fig. 6) et évolution (68, 69, 73),
- 2) Formation d'une chloro-4a tétrahydro-1,2,3,4, β -carboline.

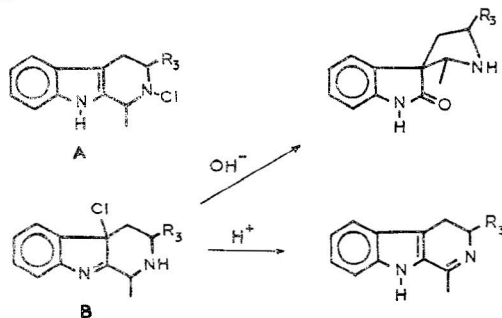


Fig. 6.

Des intermédiaires type B (fig. 6) ont été isolés dans certains cas (Yohimbine); traités en milieu acide, ils donnent des dihydro-3,4 carboline mais traités en milieu basique, ils conduisent à des produits avec réduction de cycle (72) que Van TAMELEN (69) a obtenus en traitant un composé très voisin de l'acide **5a** par l'hypochlorite de sodium en milieu basique.

Il est remarquable de constater qu'un excès de chlore en milieu non fortement basique ne provoque ni la décarboxylation ni une oxydation à un stade supérieur. Là encore le milieu réactionnel peut jouer un grand rôle (74)

et il est possible qu'en milieu aqueux et fortement basique, l'oxydation puisse aller jusqu'au stade aromatique.

Nous pensons qu'un intermédiaire du type B est le plus probable car il est possible d'isoler avant traitement par l'acide chlorhydrique, un composé dont le spectre UV est différent de ceux du produit de départ et du produit d'arrivée.

En voulant préparer le chlorhydrate de l'amide **5c** par les méthodes habituelles, nous avons obtenu l'amide **7c** pratiquement pur. Il s'est rapidement révélé qu'il fallait utiliser de l'éther technique pour que cette oxydation ait lieu. Celle-ci est très rapide et semble être spécifique de l'amide **5c**, l'acide **5a** ou l'ester **5b** ne donnant dans des conditions identiques que 10 à 15 % des dihydrocarboline correspondantes.

Nous avons pensé que les peroxydes existant dans l'éther technique jouaient le rôle d'oxydants. En mettant dans les mêmes conditions l'amide **5c** mais en utilisant des solvants distillés, aucune trace d'oxydation n'a lieu même en faisant buller de l'air dans la solution. Par contre, si l'on ajoute un hydroperoxyde, un peroxyde ou de l'eau oxygénée, on peut obtenir quantitativement l'amide **7c** ou l'acide **7a** avec une vitesse dépendant de l'oxydant utilisé.

Étant donné que les résultats ne dépendent pas de la nature du peroxyde utilisé, nous pensons que celui-ci réalise, *in situ*, l'oxydation de l'acide chlorhydrique en chlore. Celui-ci donne ensuite la réaction décrite plus haut, dans des conditions beaucoup plus douces, puisque, dans le cas de l'amide **5c**, on n'obtient pas la dégradation observée quand on utilise le chlore. En raison de la fluorescence très intense des dérivés du type **7** en milieu acide, cette réaction peut être utilisée pour détecter ou doser par spectroscopie UV des peroxydes à des concentrations aussi faibles que 10^{-5} M. Il ne semble pas que cette réaction ait des points communs avec l'autoxydation de certains dérivés de l'indole (75, 76).

g) Préparation de dérivés de la β -carboline.

Pour compléter l'étude des dérivés de cyclisation du tryptophane et des tryptamines, nous avons réalisé la synthèse de dérivés aromatiques du type **9** ou **14** (méthyl-1 β -carboline).

Il existe peu d'études sur l'acide **9a** et ses dérivés. SNYDER (32) oxyde l'ester **5b** par le soufre dans le xylène et évite probablement en raison du blocage de la fonction acide la décarboxylation (19).

Nous avons repris cette méthode qui nous a donné l'ester **9b**. Par hydrolyse acide, nous avons obtenu l'acide **9a** que nous avons également obtenu par oxydation de l'ester **5b** par l'hypochlorite de sodium en milieu fortement basique. Nous avons ensuite préparé le chlorure d'acide **9f** et l'amide **9e** par les méthodes classiques (33).

h) Mesures physiques et résultats pharmacologiques.

Nous avons mesuré les pK_b des dérivés envoyés pour essais pharmacologiques.

Ces mesures ont été faites dans un mélange alcool-eau 80/20 qui correspondent aux conditions utilisées pour la mesure du pK_b du LSD₂₅ (3).

Composé	pK_b	Composé	pK_b	Composé	pK_b
10i	9,2	12i	8,5	13i	7,6
10j	9,2	12j	8,5	13j	7,9
10k	9,2	12k	8,4	13k	7,6
3b	6,6	5b	5,7	7b	6,0
3c	6,9	5c	6,1	7c	6,1
3d	7,3	5d	6,4	7d	6,2
3e	7,4	5e	6,6	7e	6,2

LSD₂₅ : $pK_b = 7,65$, Harmaline : $pK_b = 7,60$.

Les essais pharmacologiques ont été effectués au Centre d'Étude du Bouchet par l'intermédiaire de la DRME que nous remercions vivement.

Il ressort des résultats une très grande différence d'activité pharmacologique entre les β -carbolines dérivées des tryptamines et celles dérivées du tryptophane. Les dérivés du tryptophane sont en effet beaucoup moins toxiques et malheureusement moins actifs. Ils ont une action essentiellement sédatrice. Cependant le composé **8e** s'est révélé très hyperthermisant à la dose de 3 mg/kg chez le lapin (LSD₂₅: 17/kg).

Par contre, les β -carbolines dérivées des tryptamines ont, comme le signale Mc ISAAC (1), une activité pharmacologique intéressante, surtout **13j**, dont la toxicité est cependant assez grande.

L'introduction du groupe carbonyle du tryptophane sur un squelette harmalinique n'augmente donc pas l'activité pharmacologique sur le système nerveux central. L'hypothèse à l'origine de ce travail n'est probablement pas correcte. Cependant, il faut noter que les pK_a des produits obtenus sont un peu faibles par rapport à celui du LSD₂₅ et que cela pourrait peut-être expliquer la diminution d'activité et de toxicité des dérivés du tryptophane.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Précisions expérimentales.

Les points de fusion sont pris soit en tubes capillaires, soit au microscope à point de fusion Kofler, soit au banc à point de fusion Kofler.

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer IR 457, les spectres ultraviolets sur appareil Perkin-Elmer 137 ou Beckmann DK 2A. Les spectres RMN ont été enregistrés sur appareil Varian A 60 ou HA 100.

Éthoxycarbonyl-2 méthoxy-5 indole.

Préparation par réaction de Japp-Klingemann sur de grosses quantités (59). Rdt = 60 %.

Méthoxy-5 indole.

Saponification puis décarboxylation du produit précédent par chauffage à 220 °C en présence de poudre de cuivre puis distillation. Rdt = 66 %. F = 52 °C.

Méthoxy-5, N-acétyl tryptophane.

a) Nous avons suivi sans apporter de grosses modifications la méthode décrite par T. W. COOK-LONDON (61).

b) Préparation par méthode directe.

1) Préparation de la *p*-méthoxy phénylhydrazine (63). Rdt = 31 %. La base n'est pas stable. Chlorhydrate: F = 161 °C.
2) Condensation α -acétamido-malonate d'éthyle, acroléine, *p*-méthoxy-phényl hydrazine (53).

Après chromatographie sur colonne de silice (chloroforme-éther de pétrole) on obtient un produit fondant à 112-116 °C. Rdt global = 25 %.

Diéthylamide du N-acétyl-tryptophane, 1e.

26,1 g de N-acétyl tryptophane sont mis en suspension dans 300 ml de chloroforme anhydre. On ajoute goutte à goutte, sous agitation et au-dessous de 5 °C, 12 cm³ de triéthylamine puis 9,5 cm³ de chloroformate d'éthyle. On agite 1,5 h à 5 °C et on ajoute 25 ml de diéthylamine anhydre. On laisse la température remonter à la température ambiante pendant 2 h. Après extraction et recristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient 25,5 g de **1e** (85 %). F = 168 °C.

Diéthylamide du Méthoxy-5, N-acétyl-tryptophane, 2e.

Même mode opératoire que précédemment (ρ = 78 %). F = 172 °C.

Diméthylamide du N-acétyl-tryptophane, 1d.

Même mode opératoire que précédemment (ρ = 83 %). F = 189-190 °C.

Diméthylamide du Méthoxy-5, N-acétyl-tryptophane, 2d

C₁₆H₂₁O₃N₃.

Même mode opératoire que précédemment (ρ = 75 %), F = 162-163 °C.

Diéthylamide du tryptophane, 3e C₁₅H₂₁ON₃.

On porte à reflux pendant 6 h, 5 g de diéthylamide **1e** dans 200 cm³ d'éthanol à 90° contenant 10 cm³ d'acide sulfurique concentré. Après addition de 500 cm³ d'eau le produit n'ayant pas réagi est extrait au chlorure de méthylène; la solution aqueuse est rendue basique par l'ammoniaque et l'amide **3e** est extrait au chlorure de méthylène. Après lavage et séchage on obtient une huile incolore dont on prépare le chlorhydrate dans le chlorure de méthylène. 2,8 g de cristaux blancs (méthanol-éther): 65 %.

F = 210 °C (perte H₂O) puis 253-255 °C.

Diéthylamide du méthoxy-5 N-acétyl-tryptophane, 4e C₁₅H₂₅ON₃.

Même méthode que ci-dessus. Rdt = 56 %. F = 222 °C.

Diméthylamide du tryptophane, 3d C₁₃H₁₇ON₃.

a) 10 g de chlorhydrate du tryptophanate de méthyle (34) sont jetés prudemment dans un autoclave contenant 40 g de diéthylamine à -10 °C. L'autoclave est fermé et porté à 120-140 °C pendant 48 h. Après traitement habituel, on obtient une gomme (4,5 g) dont on prépare le chlorhydrate dans le chloroforme par addition lente d'une solution d'éther chlorhydrique. On recristallise plusieurs fois dans un mélange méthanol-éther, 6,2 g (59 %). F = 233-240 °C (perte H₂O) puis 255-260 °C.
b) Le diméthylamide du N-acétyl-tryptophane **1d** est désacétylé de la même façon que **1e**. Rdt = 43 %.

Tryptamine, 10i.

10i a été préparé selon la méthode de BARTON (77) par décarboxylation du tryptophane.

Méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4, β -carboline, 12i C₁₃H₁₅O₃N₂S:

12i a été préparé selon AKABORI et SAITO (24, 25). La base (F = 178-180 °C) sublimée sous vide (140-160°, 10⁻³ mmHg) a été transformée en méthane sulfonate, F = 208 °C.

Méthyl-1, méthoxy-6, tétrahydro-1,2,3,4, β -carboline, 12j

C₁₃H₂₀O₄N₂S.

On neutralise exactement 0,4 g de méthoxy-5 tryptamine en suspension dans 20 cm³ d'eau (pH = 10,7) par de l'acide sulfurique 2 N (pH = 5,5). On ajoute quelques gouttes d'un tampon (4,1 g d'acétate de potassium et 2,9 g d'acide acétique dans 50 cm³ d'eau) pour amener le pH à 4,5. Après addition de 1 cm³ d'acétaldéhyde distillée on laisse 24 h à température ambiante. On filtre les aiguilles blanches obtenues. On extrait et on sublime la base (F = 156 °C) et on prépare le méthane-sulfonate: 0,55 g, 81 %. F = 215°. F = 258 °C.

Méthyl-1, méthoxy-7, tétrahydro-1,2,3,4 β -carboline, 12k

C₁₄H₂₀O₄N₂S.

a) Même méthode que ci-dessus.

920 mg de méthoxy-6 tryptamine donnent 950 mg de **12k** sous forme de base (90 %, F = 196-197 °C).

On prépare le méthane-sulfonate. F = 200 °C.

b) A 500 mg de chlorhydrate de méthoxy-6 tryptamine dans 10 cm³ d'eau on ajoute 1,5 cm³ d'acétaldéhyde et on laisse 24 h au repos. On extrait la base de la façon habituelle (480 mg, 86 %, F = 195-196 °C).

Acide méthyl-1, tétrahydro-1,2,3,4, β -carboline carboxylique-3, 5a.

Préparation selon SNYDER (32).

Méthyl-1 méthoxycarbonyl-3, tétrahydro-1,2,3,4 β -carboline, 5b.

Nous avons utilisé la méthode décrite par GEIGY (34). Chlorhydrate: F = 235 °C. Base: F = 113-115 °C (80 %).

Carbamoyl-3, méthyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 β -carboline, 5e

C₁₃H₁₅ON₃.

Méthode GEIGY (34).

12 g de **5b** sous forme de base sont traités pendant 48 h par le méthanol ammoniacal en autoclave à température ambiante.

5c est obtenu cristallisé (9,1 g, 80 %, $F = 205^{\circ}\text{C}$). On prépare le méthane sulfonate dans le méthanol, $F = 255^{\circ}\text{C}$.

Diméthylaminocarbonyl-3 méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4, β -carboline, 5d.

a) Le chlorhydrate du diméthylamide du tryptophane **3d** est cyclisé de façon analogue au tryptophanate de méthyle. On obtient le chlorhydrate de **5d** cristallisé (85 %). $F = 277^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ON}_3\text{Cl}$, H_2O .

b) 5 g de base de **5b** sont traités par 25 cm³ de diméthylamine anhydre en autoclave 4 jours à 120-140 $^{\circ}\text{C}$. Après évaporation, on prépare le chlorhydrate de **5d** par addition d'éther chlorhydrique à une solution chloroformique de l'huile brute obtenue. Après plusieurs recristallisations dans un mélange méthanol-éther, on obtient des aiguilles blanches (45 %, $F = 277^{\circ}\text{C}$).

Base : $F = 182-183^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ON}_3$.

Diéthylaminocarbonyl-3 méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 β -carboline, 5e.

a) 5 g d'acide **5a** anhydre sont mis en suspension dans 100 cm³ de tétrachlorure de carbone anhydre. On ajoute 5 g de pentachlorure de phosphore et on agite énergiquement pendant 12 h. On décante, jette le solvant et lave la poudre verdâtre au benzène anhydre plusieurs fois. On la met en suspension dans 50 cm³ de benzène anhydre et on ajoute lentement 5 à 10 cm³ de diéthylamine anhydre. Après 1 h d'agitation à 40-50 $^{\circ}\text{C}$ on refroidit et on extrait **5e** selon les méthodes classiques (2 g d'une résine). Le chlorhydrate préparé dans le chlorure de méthylène est recristallisé dans un mélange méthanol-éther (750 mg, 10 %, $F = 251^{\circ}\text{C}$).

b) 2 g du chlorhydrate du diéthylamide du tryptophane **3e** sont cyclisés par la méthode habituelle **3b**.

1,9 g de chlorhydrate de **5e** (85 %), $F = 251^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ON}_3\text{Cl}$, H_2O .

Diéthylaminocarbonyl-3 méthyl-1 méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 β -carboline, 6e. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$, $1/2 \text{ H}_2\text{O}$.

Même méthode que b) ci-dessus : (76 %).

Chlorhydrate : $F = 240^{\circ}$ (Déc.).

Dihydro-3,4 méthyl-1 β -carboline (Harmaline), 13i

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Cl}$, $1/2 \text{ H}_2\text{O}$.

a) Cyclisation de la N-acétyl-tryptamine selon (25b).

Rdt = 35 %. Base : $F = 180^{\circ}\text{C}$. Chlorhydrate : $F = 255^{\circ}\text{C}$.

b) On dissout à -5°C , 372 mg de **12i** dans 10 cm³ de chloroforme. On ajoute 202 mg de triéthylamine puis 218 mg d'hypochlorite de *t*-butyle. On agite 30 mn à -5°C puis on ajoute 5 cm³ de méthanol anhydre et on fait buller du gaz chlorhydrique anhydre. Après extraction de la base on prépare le chlorhydrate (360 mg, 82 %) que l'on recristallise dans méthanol-éther. $F = 253-254^{\circ}\text{C}$.

Dihydro-3,4 méthoxy-6 méthyl-1 β -carboline, 13j

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$, $1/2 \text{ H}_2\text{O}$.

On porte à reflux pendant 3 h, 60 cm³ de trichlorure de phosphore contenant 5 g de méthoxy-5 N-acétyl-tryptamine. On jette l'excès de trichlorure de phosphore, on lave la résine à l'éther puis on la dissout prudemment dans l'eau. On extrait la base que l'on sublime sous vide ($F = 208-209^{\circ}\text{C}$).

Méthane sulfonate (3,5 g, 53 %), $F = 213^{\circ}\text{C}$.

Dihydro-3,4 méthoxy-7 méthyl-1 β -carboline (harmaline), 13j $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}$.

La méthoxy-6-N-acétyl tryptamine a été cyclisée selon (25b), (31 %). $F = 196^{\circ}\text{C}$.

UV Chlorhydrate : $\lambda_{\text{max}} = 220 \text{ nm}$, 262 nm , 380 nm .

Acide méthyl-1 dihydro-3,4 β -carboline carboxylique-3, 7a $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$, $1/2 \text{ H}_2\text{O}$.

Dans un mélange de 30 cm³ d'acide acétique et de 50 cm³ de chlorure d'acétyle on introduit 10 g de N-acétyl-tryptophane et on chauffe à reflux. Au bout de 30 mn un précipité jaune apparaît, on chauffe encore 15 mn. Après refroidissement on ajoute de l'éther anhydre et on filtre rapidement le précipité hygroscopique. On le dissout dans un peu de méthanol et on ajoute 200 cm³ d'eau. On extrait les produits non basiques au chloroforme, décolore au noir animal et ajuste le pH à 6-7 par addition d'ammoniaque. **7a** précipite au bout de quelques minutes 5,8 g, 60 %, $F = 199-200^{\circ}$ (méthanol). Bétaine.

UV : $\lambda_{\text{max}} = 215 \text{ nm}$, 245 nm , 355 nm (14 700).

Milieu basique : $\lambda_{\text{max}} = 235 \text{ nm}$, 318 nm (12 000).

Chlorhydrate : $F = 205^{\circ}\text{C}$.

UV : $\lambda_{\text{max}} = 245, 355 \text{ nm}$ (16 000).

Acide méthoxy-6 méthyl-1 dihydro-3,4 β -carboline carboxylique-3, 6a $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{OHN}_2\text{Cl}$, $1 \text{ H}_2\text{O}$.

On dissout 1 g de méthoxy-5 acétyltryptophane dans 20 cm³ d'acide acétique tiède. On ajoute en 2 ou 3 mn 5 cm³ de chlorure d'acétyle et on porte à reflux. On chauffe 45 mn, refroidit et filtre le précipité jaune obtenu de chlorhydrate de **6a** : 0,8 g, 77 %, $F = 203^{\circ}\text{C}$ (méthanol).

UV : $\lambda_{\text{max}} = 368 \text{ nm}$ ($\epsilon = 21 800$).

Milieu basique : $\lambda_{\text{max}} = 326 \text{ nm}$ ($\epsilon = 16 200$).

Méthoxycarbonyl-3 méthyl-1 dihydro-3,4 β -carboline, 7b.

a) Méthode de J. R. GEIGY (34).

Chlorhydrate : $F = 202^{\circ}\text{C}$.

b) A 3 g d'ester **5b** dissous dans 70 cm³ de méthanol anhydre à -10°C , on ajoute 0,5 g de bicarbonate de sodium et on fait passer un lent courant de chlore. La solution devient très fluorescente en bleu-vert. Dès que la fluorescence n'augmente plus (disparition des bandes UV de l'indole) on arrête le chlore que l'on remplace par du gaz chlorhydrique anhydre. La solution est filtrée concentrée, le chlorhydrate de **5b** cristallise : 3,2 g, 93 %, $F = 202-205^{\circ}\text{C}$.

c) Oxydation à l'hypochlorite de *t*-butyle. Même mode opératoire que **13i** (90 %).

Carbamoyl-3 dihydro-3,4 méthyl-1 β -carboline, 7c $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ON}_3\text{Cl}$.

A 1 g d'amide **5c** dissous dans 40 cm³ de méthanol bouillant on ajoute 10 cm³ d'éther chlorhydrique et 40 cm³ d'éther technique partiellement peroxydé. Rapidement la solution devient jaune pâle. Après une nuit au réfrigérateur on obtient un précipité contenant 85 à 95 % d'amide **7c**; on recristallise deux fois : 0,9 g, 78 %, $F = 275-280^{\circ}\text{C}$.

Diméthylaminocarbonyl-3 dihydro-3,4 méthyl-1 β -carboline, 7d $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}$, $1 \text{ H}_2\text{O}$.

a) Cyclisation par le trichlorure de phosphore de l'amide **1d** de façon analogue à **12j**.

Méthane sulfonate (très hygroscopique). $F = 118-120^{\circ}\text{C}$ (hydrate).

b) 1 g d'acide **7a** séché sous vide est mis en suspension dans 50 cm³ de benzène anhydre et est traité pendant 15 h par 1 à 1,5 g de pentachlorure de phosphore à température ambiante et sous agitation. Le précipité est lavé plusieurs fois au benzène anhydre et est traité dans le benzène par la diméthylamine benzénique. On extrait l'amide par les méthodes habituelles et on prépare le méthane sulfonate (1,1 g, 65 %, $F = 118-119^{\circ}\text{C}$).

Diméthylaminocarbonyl-3 dihydro-3,4 méthoxy-6 méthyl-1 β -carboline 8d $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$, $1 \text{ H}_2\text{O}$.

Mêmes méthodes que pour **7d** (42 %).

Méthane sulfonate, $F = 165^{\circ}\text{C}$.

Diéthylaminocarbonyl-3 dihydro-3,4 méthyl-1 β -carboline, 7e $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ON}_3\text{Cl}$.

Mêmes méthodes que pour **7d**. b) Donne un produit plus pur.

Préparation du méthane-sulfonate : on dissout la base de **7e** dans un mélange méthanol-acétone (50/50) et on additionne lentement la quantité théorique d'acide méthane-sulfonique, puis de l'éther anhydre et on place au réfrigérateur avec un bouchon percé; au bout de plusieurs jours l'hydrate précipite (42 % à 71 % suivant la méthode utilisée).

Méthane-sulfonate : $F = 220-225^{\circ}\text{C}$, chlorhydrate : $F = 130-135^{\circ}\text{C}$, puis $225-227^{\circ}\text{C}$.

Diéthylaminocarbonyl-3 dihydro-3,4 méthoxy-6 méthyl-1 β -carboline, 8e.

Mêmes méthodes que pour **7e**.

Méthode a) : 33 %. Méthode b) : 76 %.

La base peut être cristallisée dans un mélange chlorure de méthylène-méthylcyclohexane. $F = 193^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3$.

Méthane sulfonate : $F = 125^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$, $1/2 \text{ H}_2\text{O}$.

Chlorhydrate, $F = 181^{\circ}\text{C}$.

Méthoxycarbonyl-3 méthyl-1 β -carboline, 9b.

Nous avons utilisé la méthode décrite par GEIGY (34) et SNYDER (32), $F = 245^{\circ}\text{C}$.

UV : $\lambda_{\max}$ = 236 (27 800), 272 (39 400), 305 (9 000), 332, 346 nm.
En milieu acide 218 (22 100), 245 (18 500), 280 (42 000), 365 (5 500).

Acide méthyl-1 β -carboline carboxylique-3, 9a.

a) 6 g d'ester 9b sont chauffés à reflux 4 h dans 100 cm³ d'acide chlorhydrique 4 N. On refroidit, on filtre et lave le précipité de chlorhydrate de 9a. On le dissout dans la soude N et on précipite l'acide 9a par l'acide acétique (4,8 g, 81 %, F = 305 °C).

UV : $\lambda_{\max}$ = 215 (14 000), 244 (11 000), 275 (18 200), 367 (4 000) nm.

b) A 5 g d'ester 5b dissous dans 50 cm³ de méthanol on rajoute 25 cm³ d'une solution d'hypochlorite de sodium 1,9 N. On agite pendant 1 h et on ajoute 20 g de soude en pastille et on porte au bout d'1 h à 50° pendant 15 mn; on laisse une nuit au repos. Après acidification par l'acide acétique on obtient 1,8 g (41 %) de cristaux rose clair : F = 298-300 °C.

Diéthylaminocarbonyl-3 méthyl-1 β -carboline, 9e C₁₇H₁₉ON₃.

Nous avons utilisé la méthode de GEIGY (34).

2 g d'acide 9a bien séchés sous vide sont portés à reflux dans 20 cm³ de chlorure de thionyle pendant 1 h. Après évaporation, traitement par un excès de diéthylamine pure à reflux pendant 2 h. on jette dans l'eau glacée. Le précipité résineux est cristallisé dans dioxanne-éther de pétrole (1,1 g, 44 %, F = 185 °C).

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) a) R. G. TABORSKY et W. M. McISAAC, *J. Med. Chem.*, 1964, p. 135. — b) W. M. McISAAC, P. A. KHAIRALLAN et I. H. PAGE, *Science*, 1961, **134**, 674.
- (2) *Psychopharmacological Agents*, Academic Press, N. Y. M. GORDON, 1964, **1**, 447.
- (3) a) P. MILLIE, J. P. MALRIEU, J. BENAIM, J. Y. LALLEMAND et M. JULIA, *J. Med. Chem.*, 1967, **11**, 207; b) Résultats non publiés.
- (4) *Die Mutterkorn Alkaloide*, A. HOFMANN, F. ENKE Verlag, Stuttgart.
- (5) J. W. DALY et B. WITKOP, *Angew. Chem.*, 1963, **75**, 552.
- (6) a) G. FARELL et W. M. McISAAC, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1961, **94**, 543; — b) S. KVEDER et W. H. McISAAC, *J. biol. Chem.*, 1961, **236**, 3214.
- (7) H. T. HUANG et C. NIEMANN, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 1541.
- (8) D. O. HOLLAND et J. H. C. NAYLER, *J. chem. Soc.*, 1953, p. 285.
- (9) J. CHIBATA et S. YAMADA, *Chem. Abstr.*, 1957, **51**, 11451g.
- (10) M. M. BOTVINIK et J. P. KURANOVA, *Chem. Abstr.*, 1962, **57**, 43869h.
- (11) N. C. DAVIS, *J. biol. Chem.*, 1956, **223**, 935; *Chem. Abstr.*, 1957, **51**, 5159d.
- (12) *Organic Reactions*, XII, 260.
- (13) E. FISCHER, *Chem. Ber.*, 1905, **38**, 2914.
- (14) S. LÉVINE, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 1382.
- (15) J. P. BRANQUET, H. PACHECO et A. CIER, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 2942.
- (16) M. JULIA et M. T. GALLOU, Résultats non publiés.
- (17) *Organic Reactions* VI, p. 151.
- (18) W. O. KERMACK, W. H. PERKIN et R. ROBINSON, *J. chem. Soc.*, 1921, p. 1602.
- (19) a) D. G. HARVEY, E. J. MILLER et W. ROBSON, *J. chem. Soc.*, 1941, p. 153; *J. chem. Soc.*, 1938, p. 97. — b) JACOB et J. C. CRAIG, *J. biol. Chem.*, 1936, **113**, 759.
- (20) *The biosynthesis of natural Products*, J. D. Bu' LOCK, Mc Graw-Hill.
- (21) a) *Die Mannich Reaction*, B. REICHERT, Springer Verlag, 1959; — b) α -amino-alkylierung, H. HELLMANN et G. OPITZ, Verlag Chemie GmbH Weinheim/Bergstr.
- (22) J. B. HESTER JR., *J. org. Chem.*, 1964, **29**, 2864.
- (23) B. MECK, S. S. SZINAI et D. WALLIS, *Chem. and Ind.*, 1964, p. 622.
- (24) S. AKABORI et K. SAITO, *Chem. Ber.*, 1930, **63**, 2245.
- (25) a) E. SPÄTH et E. LEDERER, *Chem. Ber.*, 1930, **63**, 2102. — b) Idem., *Chem. Ber.*, 1930, **63**, 120.
- (26) J. SUPNIEWSKI et S. MISZTAE, *Chem. Abstr.*, 1964, **61**, 16055.
- (27) M. F. PETROVA, N. S. KAYERINA et G. P. MEN'SHIKOV, *Chem. Abstr.*, 1968, **69**, 27289.
- (28) S. SWAMINATHAN et K. NARASIMHAN, *Chem. Ber.*, 1966, **99**, 889.
- (29) *Advances in heterocyclic chemistry* III, pp. 161, 166.
- (30) N. K. YURASHEVSKII, *Chem. Abstr.*, 1955, **49**, 6271.
- (31) *Mechanism and structure in organic chemistry*, E. S. GOULD, 1959, p. 111.
- (32) H. R. SNYDER, *J. amer. chem. Soc.*, 1948, p. 219.
- (33) J. LE MEN et C. FAN, *Bull. Soc. chim.*, 1959, p. 1889.
- (34) J. R. GEIGY A. G., *Chem. Abstr.*, 1963, **58**, 12521 et 1254.
- (35) SANDOZ A. G., Brevet Suisse n° 392529.
- (36) SANDOZ S. A., Brevet Français, n° 1308758 P. V., n° 874767.
- (37) Società Farmaceutici Italia, Brevet Français, n° 1338023 P. V. n° 912244.
- (38) a) *Organic Reactions* VI, p. 142; b) *Advances in heterocyclic chemistry*, III, p. 115.
- (39) L. MARION, R. H. F. MANSKE, M. KULKA, *Can. J. Research.*, 1946, **24B**, 224; *Org. React.*, VI, 144.
- (40) H. R. SNYDER et X. WERKER, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 2962.
- (41) H. J. HARWOOD et T. B. JOHNSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1934, **56**, 468.
- (42) R. A. UPHAUS et L. I. GROSSWEINER, *Science*, 1959, **129**, 641.
- (43) Y. KANAOKA, E. SATO et O. YONEMITSU, *Chem. and Ind.*, 1968, p. 1250.
- (44) X. WREDE, *Chem. Ber.*, 1933, **66**, 1075.
- (45) R. TSCHESCHE et H. JENSEN, *Chem. Ber.*, 1960, **93**, 271 et 1958, **91**, 1732.
- (46) E. HARDEGGER et H. CORRODI, *Helv. chim. Acta*, 1956, **39**, 984.
- (47) A. GALAT, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 1738.
- (48) J. SPENSER a) *Canad. J. Chem.*, 1959, **37**, 1851; b) *Canad. J. Chem.*, 1962, **40**, 2049.
- (49) J. SMUZKOVICZ et G. A. YOUNGDALE, *Chem. Abstr.*, **64**, 3541f.
- (50) Y. KANAOKA, E. SATO et O. YONEMITSU, a) *Tetrahedron Letters*, 1968, **24**, 2591; b) *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 1967, **15**, 101.
- (51) A. PREVIERO, M. A. COLETTI-PROVIERO et L. G. BARRY, *Canad. J. Chem.*, 1968, **46**, 3404.
- (52) Y. KANAOKA, E. SATO, O. YONEMITSU et Y. BAN, *Tetrahedron Letters*, 1964, **35**, 2419.
- (53) O. A. MOE et D. T. WARNER, *J. amer. chem. Soc.*, 1948, **70**, 2763.
- (54) K. G. BLAIRIE et N. H. PERKIN, *J. chem. Soc.*, 1924, p. 296.
- (55) E. D. BERGMANN et E. HOFFMANN, *J. chem. Soc.*, 1962, p. 2829.
- (56) N. N. SUVOROV, L. M. MOROZOVSKAYA et G. M. SOROKINA, *Chem. Abstr.*, 1961, **55**, 23524.
- (57) G. FRANGATOS, *Chem. Abstr.*, 1962, **56**, 1523.
- (58) H. R. SNYDER et J. A. McDONALD, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 1257.
- (59) a) G. K. HUGHES, *J. Proc. Roy. Soc. N.S. Wales*, 1938, **71**, 475. *Chem. Abstr.*, 1939, **39**, 587. b) *Org. Reactions*, **10**, 162.
- (60) G. CASINI, L. GOODMAN, *Canad. J. Chem.*, 1964, **42**, 1235.
- (61) E. PIERS et R. K. BROWN, *Canad. J. Chem.*, 1962, **40**, 559.
- (62) J. W. COOK, J. D. LONDON et P. MC CLOSEY, *J. chem. Soc.*, 1951, p. 1203.
- (63) H. KING et E. T. STILLER, *J. chem. Soc.*, 1937, p. 466.
- (64) S. AKABORI et K. SAITO, *Chem. Ber.*, 1930, **63**, 2245.
- (65) J. KNABE et H. ROLOFF, *Chem. Ber.*, 1964, **97**, 3452.
- (66) A. BROSSI, F. SCHENKER et W. LEINGRUBER, *Helv. chim. Acta*, 1954, p. 2089.
- (67) H. T. OPENSHAW et N. WHITTAKER, *J. chem. Soc.*, 1963, p. 1461.
- (68) Wellcome Foundation Lim. Brevet Paris n° 1292270, PV n° 856015.
- (69) E. E. VAN TAMELEN, V. B. HAARSTAD et R. L. ORVIS, *Tetrahedron*, 1968, **24**, 687.
- (70) J. L. POUSSSET, J. POISSON R. J. SHINE et M. SHAMMA, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 2766.
- (71) H. ZINKE et J. SHAVAL, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 1320 et *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 1765.
- (72) N. FINCH et W. TAYLOR, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 3871; 1963, **85**, 1520 et 1965, **87**, 2229.
- (73) a) *Heterocyclic compounds*, IV, p. 396 (Wiley); b) W. BARTOK et H. POBINER, *J. org. Chem.*, 1955, **30**, 274.
- (74) a) R. L. HINMAN et C. P. BAUMANN, *J. org. Chem.*, 1964, **29**, 1206. — b) W. O. GODTFREDSEN et S. VANGEDAL, *Acta chem. scand.*, 1956, **10**, 1414.
- (75) E. LEETE, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 3645.
- (76) T. HINO, M. NAKAGAWA et S. AKABOSHI, *Chem. Comm.*, 1967, p. 656.
- (77) D. H. R. BARTON, G. N. KIRBY, R. H. PRAGER et E. H. WISON, *J. chem. Soc.*, 1965, p. 3993.