

N° 240. — Sur une nouvelle voie d'accès aux tryptamines,

par Marc JULIA, Jean BAGOT et Odile SIFFERT.

(Institut Pasteur, Service de chimie thérapeutique, 28, rue du Docteur-Roux, 75-Paris, 15^e.)

(Pli cacheté déposé le 19.11.71, ouvert le 20.11.72.)

La réaction de Mannich, avec le chloroacétaldéhyde, des indoles et des amines, fournit des α -chlorométhyl gramines qui peuvent être réduites en tryptamines.

La réaction de Mannich qui a pourtant déjà été très souvent utilisée en synthèse organique (1, 2, 3) ne semble pas avoir été utilisée avec le chloroacétaldéhyde et une amine pour exercer l'aminoalcoylation. On trouve cependant une réaction d'aminoalcoylation du chloroacétaldéhyde par le formol et la diméthylamine (4).

On voit que cette réaction fournirait des produits du type **1** qui sont des gramines, mais aussi des amines β -chlorées et des indoles β -chloréthylés. On sait que ces deux types de composés (*5a, b, c*) donnent souvent lieu à des transpositions de sorte que l'on pouvait espérer accéder ainsi facilement à des tryptamines **2** ou à des amino-alcools **3** et/ou **4**.

La condensation de l'indole avec le chloroacétaldéhyde et la diméthylamine a effectivement fourni l' α -chlorométhyl-gramine **1a** isolée sous forme de chlorhydrate. La morpholine a donné l'analogue **1c**. De même, le N-méthyl indole a fourni les deux bases correspondantes **1b** et **1d**.

La base de Mannich **1e** du méthoxy-5 indole avec le chloroacétaldéhyde et la diméthylamine a également été préparée. Les rendements varient de 30 à 45 %.

Une réaction intéressante et simple de ces gramines chlorométhylées était la réduction en milieu ionisant (6, 7).

La réduction de l' α -chlorométhyl-gramine **1a** par le tétrahydroborure de sodium dans le diglyme a fourni la diméthyl tryptamine **2a** (37 %). Les méthyl-1 et méthoxy-5 diméthyl tryptamines **2b** et **2e** ont également été préparées ainsi.

Par hydrolyse dans l'acétone aqueuse (1/1), en présence d'une molécule de soude pour libérer la base de son chlorhydrate, on a obtenu, à partir de **1a**, une petite quantité de l'alcool secondaire **4a** à côté de beaucoup de dimère **1 bis a**. A partir de **1b**, on obtient 40 % de l'alcool secondaire **4b** et un peu de dimère **1 bis b** (des traces).

L'obtention d'un tel alcool secondaire qui provient d'un ion éthylène ammonium **5** rappelle le comportement des β -phényl β -chloroéthylamines (8). Il n'est pas étonnant que la participation de l'azote l'emporte sur celle du noyau indolique.

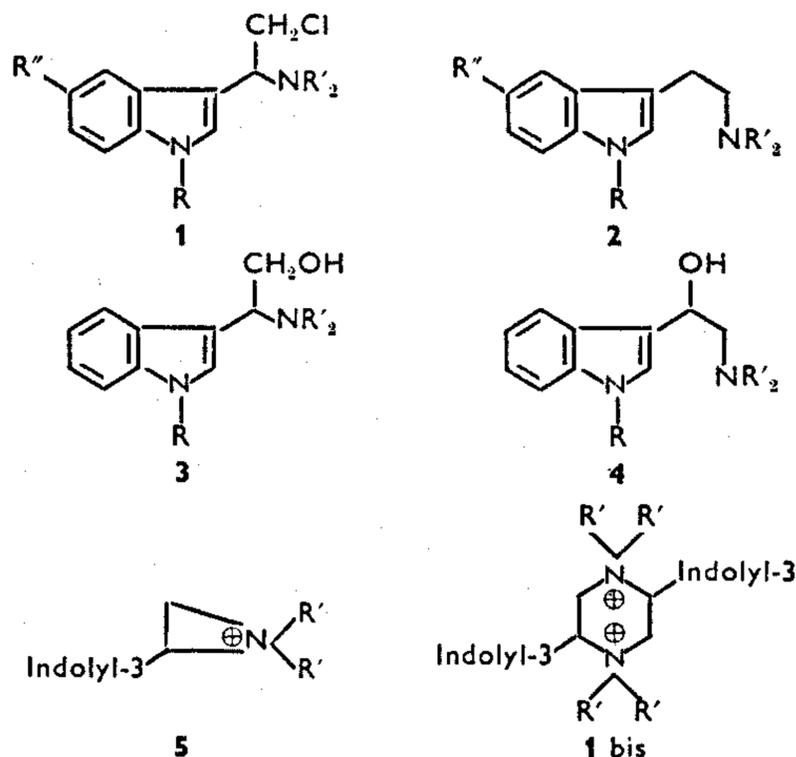
Le chloroacétaldéhyde a ensuite été utilisé dans une réaction de type Pictet-Spengler avec la tryptamine, ce qui a fourni la chlorométhyl tétrahydrocarboline **6a** isolée sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 76 %. La réduction directe par le borohydrure de sodium dans le diglyme a fourni l'azépino[4,5-*b*]indole **7a**, F=180° (52 %). Ce composé a récemment été décrit dans la littérature (9). Il a été préparé par cyclisation de Fischer (catalysée par l'acide formique) de la phényl hydrazone de la benzoyl hexahydroazépino-1 one-4. Le benzamide est réduit par l'hydruure de lithium aluminium puis hydrogéné catalytiquement avec le palladium pour donner l'azépino correspondante.

On a également pu obtenir cet azépinoindole en réalisant la condensation de Pictet-Spengler avec l'acide glyoxylique, estérification de la fonction acide puis réduction en hydroxyméthyl-1 tétrahydro β -carboline **6b** d'après (10). Le même composé a pu être obtenu plus efficacement en utilisant l'aldéhyde glycolique dans la réaction de Pictet-Spengler.

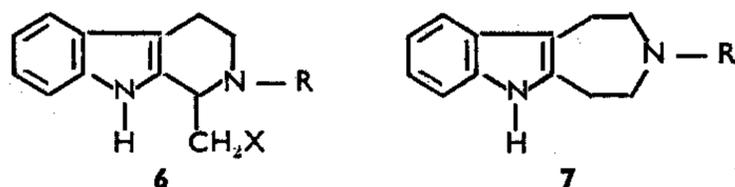
La tosylation de la fonction alcool primaire de **6b** n'a pu être accomplie qu'avec celle de l'amine (**6c**), par contre, on a pu obtenir le sulfamide alcool **6d**.

Le dérivé bi-tosylé **6c** a été traité par le borohydrure de sodium dans le diglyme en présence d'eau et de soude ce qui a conduit au toluène sulfamide de l'acétyl-2 tryptamine (voir partie expérimentale). L'ouverture du cycle suit probablement la réaction d'élimination de TsOH conduisant au sulfamide du méthylène tétrahydroharmane.

Par contre, avec le borohydrure de sodium seul dans le diglyme, on obtient le sulfamide **7b** de l'azépino[4,5-*b*]indole, isomère et différent du sulfamide du tétrahydroharmane. Par hydrogénéolyse au sodium dans l'ammoniac liquide, on a obtenu l'azépino[4,5-*b*]indole lui-même **7a**.



	R	R'	R''
a	H	CH ₃	H
b	CH ₃	CH ₃	H
c	H	(CH ₂ -CH ₂) ₂ O	H
d	CH ₃	(CH ₂ -CH ₂) ₂ O	H
e	H	CH ₃	OCH ₃



6a X = Cl R = H
6b X = OH R = H
6c X = OTs R = Ts
6d X = OH R = Ts
6e X = H R = H
6f X = H R = Ts

7a R = H
7b R = Ts
7c R = CH₃

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Les analyses centésimales des produits obtenus correspondaient à la formule à $\pm 0,3$ % au plus.

α-Chlorométhyl gramine (1a, méthode A).

Agiter à la température ordinaire, jusqu'à dissolution, 2,75 g de carbonate de sodium anhydre dans un mélange de 50 cm³ d'acide acétique et de 25 cm³ d'acide propionique. Ajouter à cette solution 11,7 g d'indole (0,1 mole) et 8,8 g (0,11 mole) de chlorhydrate de diméthylamine dans 5 cm³ de diglyme. Refroidir entre 0 et -5° et ajouter 11 g de chloracétaldéhyde hydraté contenant 75 % d'aldéhyde chloré (0,1 mole). Agiter pendant 1 h sans dépasser 0° puis placer pendant 5 j au réfrigérateur vers +5°. Verser l'ensemble de la réaction sur de la glace pilée. Il se forme un précipité blanc floconneux qui est essoré (produit de condensation indolique). Le filtrat acide est extrait à froid par de l'éther. Puis la phase aqueuse est refroidie énergiquement et recouverte d'éther. Sous agitation, neutraliser lentement cette solution goutte à goutte par de la lessive de soude. Effectuer alors rapidement les opérations suivantes: décanter la phase étherée, la sécher sur sulfate de soude puis à nouveau sous agitation et à basse température ajouter de l'éther chlorhydrique.

Le chlorhydrate de 1a précipite sous forme d'une huile épaisse. Décanter l'éther, reprendre avec un peu d'alcool absolu ce qui permet de faire cristalliser le chlorhydrate. Ajouter si nécessaire de l'éther anhydre. Le produit est souvent coloré en rose.

Rdt brut 11,7 g (45 %), F = 131°. Recristalliser 3 fois dans alcool-éther ou acétonitrile, Rdt = 8,2 g (32 %), F = 138° (capillaire).

Dimère de l'α-chlorométhyl gramine (1a bis, méthode A').

La préparation est identique à celle décrite à la méthode A mais au lieu de faire le chlorhydrate par l'éther chlorhydrique, on évapore directement la solution étherée de l'amine indolique chlorée. Le produit solide obtenu est recristallisé dans un mélange hydroalcoolique, F = 268°, Rdt = 52 %.

Le spectre UV est indolique.

		F°	Méthode	Rdt %
1a	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ Cl ₂	138	A	45
1b	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ Cl ₂	145	A	39
1c	C ₁₄ H ₁₉ N ₂ OCl ₂	151	A	34
1d	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ OCl ₂	140	A	31
1e	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ OCl ₂	155	A	36
1a bis	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ Cl	268	A'	52
1b bis	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ Cl ₂	180	A'	45
1c bis	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₂ Cl ₂	260	A'	45

α-Méthyl gramine.

A été obtenue selon la méthode A, mais en remplaçant le chloracétaldéhyde par l'acétaldéhyde, F = 86°, Rdt = 28 %.

N,N-diméthyl tryptamine 2a.

1 g de chlorhydrate d'α-chlorométhyl gramine est ajouté à une suspension de 2,5 g de borohydrure de sodium dans 75 cm³ de diglyme chauffés à 55° sous agitation. Le tout est porté à 85-90° et maintenu à cette température pendant 48 h. La coloration jaune visible au début a disparu. Après 24 h, refroidir le mélange réactionnel et le verser sur de la glace. Extraire à l'acétate d'éthyle. Évaporer le solvant. L'huile obtenue a une forte odeur de scatole et en chromatographie en couche mince montre deux taches qui ont des Rf respectivement identiques à ceux de deux échantillons authentiques de scatole et de diméthyl tryptamine. On sépare ces deux produits par chromatographie sur colonne de silice-célite (1/1). Par élution au benzène, on entraîne d'abord le scatole qui est identifié par son point de fusion et son picrate. La diméthyl tryptamine est éluee au méthanol (270 mg, 37 %). Après recristallisation dans l'hexane, le produit fond à 45° [Litt. (11), F = 45°]. Ce point de fusion est inchangé après mélange avec un échantillon authentique. La nature du produit est confirmée par le picrate, F = 166° [Litt. (12) 165-170°], par les spectres IR et UV.

Méthyl-1 N,N-diméthyl tryptamine 2b.

La méthode est identique à celle de la préparation précédente et à partir de 1 g du chlorhydrate de l'amine indolique chlorométhylée correspondante on obtient 0,628 g d'huile qui est

chromatographiée. L'élution permet d'isoler une huile indolique (Rdt = 40 %) dont le picrate (F = 183°) et le spectre IR sont identiques à ceux d'un échantillon de méthyl-1 N,N-diméthyl tryptamine (13). Celle-ci a été préparée par méthylation de la diméthyl tryptamine (14).

Méthoxy-5 N,N-diméthyl tryptamine 2c.

Même mode opératoire. Sur 1 g de chlorhydrate d'amine indolique chlorométhylée, on obtient une huile qui ne présente qu'une seule tache en CCM. Le picrate de cette base indolique a une analyse correcte sur C, H et N; il fond à 176° [Litt. (15), F = 176-177,5°]. La base finit par cristalliser F = 69° [Litt. (15), F = 67,5-68,5°], Rdt = 28 % et donne un chlorhydrate F = 146° [Litt. (16), F = 145-146°].

Méthyl-1 (diméthyl amino-1' hydroxy-2' éthyl)-3 indole 3b.

Mélanger 2,62 g de méthyl-1 indole et 1,8 g de chlorhydrate de diméthylamine. Ajouter ensuite une solution de 0,55 g de carbonate de potassium dans 10 cm³ d'acide acétique et 5 cm³ d'acide propionique. Refroidir à -5° et ajouter 1,32 g d'aldéhyde glycolique dissous dans 1 cm³ d'eau. Traitement habituel. L'évaporation de l'éther donne une huile qui, reprise avec de l'alcool isopropylique cristallise. Recristalliser dans l'alcool isopropylique, F = 74°. Le spectre RMN confirme la structure: signaux à 2,25 ppm, s, 6 H (NMe₂); 3,38, s, 1 H (OH); 3,60-4,10, m, 3 H (CH₂OH, et H en α: cet hydrogène apparaît comme un quadruplet à 3,85 ppm dans l'α-méthyl gramine); 3,75, s, 3 H (NMe, indolique); 7,4-8, m, 5 H noyau indolique. Picrate, F = 126°, recristallisé dans l'alcool absolu.

(Diméthyl amino-2' hydroxy-1' éthyl)-3 indole 4a.

Méthode légèrement modifiée de (17). Dissoudre 1 g de diméthyl aminoacétyl-3 indole (18, 19, 20) dans 98 cm³ d'alcool et 14 cm³ d'eau, la solution reste légèrement trouble, ajouter 1 g de borohydrure de sodium. Agiter 20 h à la température ordinaire. La réaction peut être suivie aux UV. Le spectre d'absorption de la cétone disparaît et est remplacé par celui de la tryptamine hydroxylée correspondante (λ = 280, 287). L'alcool attendu étant très soluble dans l'eau, l'isolement en est un peu délicat. Filtrer l'insoluble, évaporer à sec, reprendre avec le minimum d'eau, de beaux cristaux se déposent au bout de 12 h, F = 121° [Litt. (17), F = 118-121°], Rdt = 40 %.

Picrate F = 130° (alcool absolu).

Méthyl-1 (diméthyl amino-2' hydroxy-1' éthyl)-3 indole 4b.

Dissoudre 5 g de méthyl-1 diméthylaminoacétyl-3 indole (21) dans 600 cm³ de tétrahydrofurane et ajouter 5 g d'hydrure de lithium aluminium. Chauffer 3 h à reflux. Refroidir par glace-eau et ajouter 50 cm³ de soude 10 N et 500 cm³ d'éther. Essorer le précipité, sécher et évaporer la solution étherée. On obtient un produit cristallisé, F = 92°. Recristallisé dans l'alcool isopropylique, F = 95° [Litt. (21), F = 95°], 3 g, 63 %.

*Solvolyses.**a) Chlorhydrate d'α-chlorométhyl gramine 1a.*

Dissoudre 0,259 g (0,001 mole) de 1a dans 9 cm³ eau-acétone (1/1) (22), ajouter 1 cm³ de soude N. La solution claire au début se trouble au bout de 2 mn, agiter 15 h à la température ambiante. Essorer le précipité (0,160 g) identifié comme étant le dimère (point de fusion 265° non abaissé avec échantillon de 1a bis). Les eaux-mères du précipité sont alcalinisées à pH = 10 avec de la soude concentrée. Extraire à l'éther, on obtient une huile qui cristallise, F = 119-120°, non abaissé par mélange avec l'échantillon authentique de 4a (0,037 g).

b) Chlorhydrate de méthyl-1 α-chlorométhyl gramine 1b.

Dissoudre 0,81 g (0,003 mole) de 1b dans 18 cm³ d'eau acétone (1/1). Ajouter à température ordinaire 3 cm³ de soude N (pH = 7,5). Agiter 15 h à la température ordinaire. Évaporer l'acétone, extraire au benzène (ajouter du chlorure de sodium pour relarguer). Après séchage et évaporation du benzène, on obtient un produit cristallisé 0,245 g qui en CCM montre qu'il s'agit essentiellement de l'alcool secondaire 4b plus un peu du dimère 1b bis. La solution mère (pH = 7,5) est alcalinisée à la soude pH = 10, une huile beige précipite qui se solidifie peu à peu. Essorer le précipité, 80 mg (dimère) (point de fusion non abaissé avec un échantillon de 1b bis).

Après avoir éliminé le dimère, on extrait la solution alcaline à l'éther en continu pendant 12 h. Sécher l'éther, l'évaporer. Un produit cristallise, $F = 85^\circ$, 0,225 g. Recristallisé dans l'alcool isopropylique, $F = 91-95^\circ$ [Litt. (21), $F = 95^\circ$]. Ne déprime pas avec l'échantillon authentique de **4b**.

*Action du chlorure de tosylé
sur l'hydroxy méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 β -carboline 6b.*

A. — Préparation du dérivé tosylé 6d.

Dissoudre 2 g de β -carboline **6b** (0,01 mole) (10) dans 10 cm³ de pyridine anhydre, refroidir à -15° et ajouter 2,3 g de chlorure de tosylé (0,012 mole) dissous dans 3 cm³ de pyridine. Agiter 4 h à la température ambiante et laisser 12 h à la glacière. Verser sur de la glace, une huile précipite, l'extraire à l'éther, laver à l'acide sulfurique 2 N, à l'eau, et au bicarbonate de soude. Après évaporation du solvant organique, on obtient un produit cristallisé (F brut = 146°). Chromatographier sur colonne de silice célite avec benzène: 90, acétate d'éthyle: 10. Recristalliser dans l'éther-éther de pétrole, $F = 152^\circ$ (produit pur en CCM), Rdt = 0,720 g (25 %). Il faut noter que dans cette opération on récupère 17 % de l'alcool de départ et 4 % du dérivé *di*-tosylé **6c**.

Le produit est insoluble dans les acides dilués. La fonction amine pipéridinique est donc bloquée, elle réagit avant la fonction alcool.

B. — Préparation du dérivé bi-tosylé 6c.

Dissoudre 2 g de β -carboline **6b** (0,01 mole) dans 10 cm³ de pyridine, refroidir à -15° et ajouter 4 g de chlorure de tosylé (0,021 mole) dissous dans 5,5 cm³ de pyridine. Même mode opératoire que ci-dessus. On obtient un produit cristallisé, $F = 164^\circ$, Rdt = 2 g, (40 %). On récupère 10 % de matière première.

Après chromatographie (silice célite, éluant benzène), on récupère 1,8 g d'un produit qui fond à 166° . Le spectre UV correspond à une structure indolique. IR bandes à 1 450-1 460 et 1 330 cm⁻¹ ($\text{SO}_2 - \text{N} =$; $\text{SO}_2 - \text{O}$). Le point de fusion est abaissé vers 145° pour un mélange avec le dérivé **6d** précédent.

*Action du borohydrure de sodium en présence de soude
sur le dérivé O-N-ditosylé de l'hydroxy méthyl-1
tétrahydro-1,2,3,4 β -carboline 6c.*

On met en suspension 1 g de **6c** (0,002 mole) et 1,3 g de borohydrure de sodium dans 6 cm³ de diglyme anhydre. On ajoute 0,34 g de soude dissous dans 2,8 cm³ d'eau. Agiter 2 h à 50° . Laisser ensuite 12 h à la température ambiante. Jeter sur de la glace et extraire à l'éther. On obtient 1 g d'huile qui montre trois taches en CCM. Cette huile est chromatographiée sur silice célite (benzène: 90 acétate d'éthyle: 10). On isole un produit cristallisé, $F = 164^\circ$ (alcool absolu), Rdt = 0,3 g. Le spectre IR a une forte bande à 1 635 cm⁻¹. L'analyse correspond à la formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2\text{S} = 356$, qui est celle d'un acétyl-2 tosyl aminoéthyl-3 indole ou acétyl-2 tosyl tryptamine. Le spectre RMN permet de lui accorder cette structure. Le spectre UV ne présente pas les caractères d'une structure indolique simple mais une absorption à 316 nm qui correspond à un C = O en 2 de l'hétérocycle. Enfin, une 2,4-dinitrophénylhydrazone a pu être isolée ($F = 260^\circ$).

Action du borohydrure de sodium seul.

A 1 g du dérivé **6c** (0,002 mole) en suspension dans 15 cm³ de diglyme est ajoutée une suspension de 2 g de borohydrure de sodium (0,05 mole) dans 30 cm³ de diglyme (redistillé sur hydrure de lithium et aluminium). Chauffer 24 h à 60° . Chasser le diglyme au grand vide, reprendre à l'eau glacée et extraire à l'éther. On obtient 1,37 g d'une huile (3 taches en CCM) qui est chromatographiée sur silice-célite avec benzène: 90 acétate d'éthyle: 10, comme éluant. L'huile obtenue reprise par l'éther cristallise. Recristalliser dans l'acétate d'éthyle, $F = 164^\circ$, Rdt = 0,2 g, 30 %.

Le N-tosyle tétrahydro harmane **6f** isomère de ce produit fond à 201° . Il a été préparé par tosylation directe de **6e** dans la pyridine.

L'étude des spectres RMN de ces deux produits confirme la structure de N-tosyle azépino (4,5-*b*) indole **7b** pour le produit $F = 164^\circ$.

*Azépino (4,5-*b*) indole 7a.*

On traite par 0,05 g de sodium (0,002 mole) 0,68 g du dérivé **7b** précédent dans 200 cm³ d'ammoniac liquide. A la fin de la réaction ajouter un peu de chlorure d'ammonium, laisser évaporer l'ammoniac, reprendre avec un peu d'eau et extraire au chloroforme. Après traitement habituel, on obtient un produit cristallisé.

$F = 185^\circ$ [Litt. (9), $F = 190^\circ$], Rdt = 0,18 g (50 %). Le point de fusion est abaissé à $150-155^\circ$ lorsqu'on le mélange au tétrahydroharmane ($F = 179-180^\circ$) (23).

Chlorométhyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 β -carboline 6a.

Dissoudre 1,6 g de tryptamine (0,01 mole) dans 100 cm³ et 10 cm³ d'HCl N, filtrer et ajouter 6 cm³ d'HCl 2N. Agiter et ajouter 2 g de chloroacétaldéhyde hydraté (0,02 mole). Chauffer 1 h à 80° . Laisser refroidir, un produit cristallise, c'est le chlorhydrate de la chlorométhyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 β -carboline. Recristalliser dans l'eau, $F = 235^\circ$, Rdt = 2 g (76 %).

*Azépino (4,5-*b*) indole 7a.*

Mettre en suspension 3 g de borohydrure de sodium (0,08 mole) dans 48 cm³ de diglyme. Chauffer à 50° et ajouter 2,6 g de chlorhydrate précédent **6a** (0,01 mole) en suspension dans 75 cm³ de diglyme. Chauffer 48 h à 80° . La solution beige au début de chauffage est décolorée au bout de 48 h. Chasser le diglyme au grand vide, reprendre à l'eau glacée. Extraire au chloroforme. Après évaporation, on obtient un produit cristallisé qui est recristallisé dans l'acétate d'éthyle, $F = 185^\circ$, Rdt = 0,9 g, 52 % [Litt. (9), $F = 190^\circ$]. Le point de fusion est abaissé à 150° lorsqu'on le mélange avec le tétrahydroharmane et n'est pas changé lorsqu'on le mélange avec l'azépino (4,5-*b*) indole obtenu ci-dessus à partir de **7b**.

L'analyse et l'ensemble des propriétés sont identiques.

*N'-méthyl azépino (4,5-*b*) indole 7c.*

A partir de **7a** le dérivé méthyl sur l'azote du cycle azépino a été préparé selon (9), $F = 162^\circ$ [Litt. (9), $F = 162-166^\circ$].

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) H. LARRAMONA et B. TCHOUBAR, *Bull. Soc. chim.*, 1953, C 53.
- (2) B. REICHERT, *Die Mannich Reaktion*, Springer Verlag Berlin, 1959.
- (3) F. F. BLICKE, *Organic Reactions*, Vol. 1, p. 303, John Wiley and Sons, 1942, New York.
- (4) A. V. LOGAN et W. D. SCHAEFFER, *J. amer. chem. Soc.* 1952, **74**, 5538.
- (5) a) M. JULIA, H. SLIWA, P. CAUBERE, H. IGOLEN et J. LENZ, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 3359 et 2291; — b) G. E. ULLYOT et J. E. KERWIN, *Medicinal Chemistry*, Vol. II, John Wiley and Sons, 1956; — c) M. MIOCQUE et J. P. DUCLOS, *Chimie Thérapeutique* 1969, n° 5, 363.
- (6) H. C. BROWN et H. M. BELL, *J. org. Chem.*, 1962, **27**, 1928
- (7) H. M. BELL et H. C. BROWN, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 1473.
- (8) N. B. CHAPMAN et D. J. TRIGGLE, *J. chem. Soc.*, 1963, p. 1385.
- (9) J. B. HESTER, A. H. TANG, H. H. KEASLING et W. VELDERS KAMP, *J. Med. Chem.*, 1968, p. 101.
- (10) Z. J. VEJDELEK, V. TRCKA et M. PROTIVA, *J. of Med. and Pharma., Chemistry*, 1961, **3**, 427.
- (11) M. S. FISH, N. M. JOHNSON et E. C. HORNING, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 3671.
- (12) F. A. HOCHSTEIN et A. M. PARADIES, *J. amer. chem. Soc.* 1957, **79**, 5736.
- (13) H. F. HODSON, G. F. SMITH et J. P. WROBAL, *Chem. and Ind.*, 1956, 740 et 1958, p. 1551.
- (14) *Organic Syntheses*, Vol. 40, p. 68, John Wiley and Sons, New York, 1960.
- (15) I. J. PACTER, D. E. ZACHARIAS et O. RIBEIRO, *J. org. Chem.*, 1959, **24**, 1285.
- (16) F. BENINGTON, R. D. MORIN et L. C. CLARK, *J. org. Chem.* 1958, **23**, 1977.
- (17) W. C. ANTHONY, S. SZMUSZKOVICZ, *C.A.*, 1958, **52**, 10.203 d, U.S. Patent 2.821.532 (du 28.1.1958).
- (18) D. E. AMES, R. E. BOWMAN, D. D. EVANS, W. A. JONES *J. chem. Soc.*, 1956, p. 1984.
- (19) M. D. JOESTEN, et R. S. DRAGO, *J. amer. chem. Soc.* 1962, **84**, 2037.
- (20) W. C. ANTHONY, *J. org. Chem.*, 1960, **25**, 2049.
- (21) M. E. SPEETER, *C.A.*, 1958, **52**, 12.923 i, U.S. Patent 2.825.734 du 4.3.1958.
- (22) B. BELLEAU et J. TRIGGLE, *J. of Medicinal Pharm. Chemistry*, 1962, **5**, 636.
- (23) S. AKABORI, *Chem. Ber.*, 1930, **63** (2), 2245.