

## Article original

# Quelques dérivés de l' amino-11 vinburnine à propriétés protectrices cérébrales

Blandine AKENDENGUE, Philippe URIAC et Jean HUET\*

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, UER du Médicament, av. Pr.-Bernard, 35043 Rennes, France

(Reçu le 3 mars 1987, accepté le 7 mai 1987)

**Résumé** — Quelques dérivés de l' amino-11 vinburnine (amides, aminoamides, urée, carbamates) sont préparés. Leurs propriétés protectrices contre l' œdème cérébral provoqué chez le rat par le triéthylétain sont évaluées.

**Summary** — **11-Amino eburnamonine derivatives with brain-protecting properties.** 11-Amino eburnamonine derivatives (amides, aminoamides, urea, carbamates) were prepared. Their protective properties against triethyltin-induced brain edema are evaluated in rats.

eburnamonine derivatives: synthesis,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR, mass spectra of / triethyltin-induced brain edema

### Introduction

La (—) éburnamonine ou (—) vincamone, appelée depuis peu (—) vinburnine (Schéma 1), est l'un des alcaloïdes de la petite pervenche (*Vinca minor*) où elle accompagne, en faibles quantités, la vincamine.

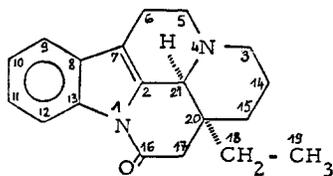


Schéma 1.

Comme cette dernière, mais avec un profil pharmacologique significativement différent, la (—) éburnamonine est utilisée en thérapeutique (Cervoxan®) pour tenter de corriger les troubles cérébraux de la sénescence.

Il a paru intéressant de tenter d'améliorer les performances pharmacologiques de cette structure à l'aide de modifications chimiques simples, n'influant que faiblement sur la lipophilie. Par ailleurs, parmi les travaux déjà réalisés dans cette série, une étude qualitative du métabolisme [1] nous avait permis d'isoler, de caractériser puis de syn-

thétiser le principal métabolite plasmatique: l'hydroxy-6  $\alpha$  vinburnine. Au cours de ce même travail, plusieurs dérivés phénoliques avaient été mis en évidence dans les voies d'élimination et parmi ceux-ci, l'hydroxy-9 vinburnine avait été identifiée et synthétisée.

Les essais décrits dans ce mémoire concernent une matière première disponible, l' amino-11 vinburnine présentant déjà une substitution sur le noyau aromatique et donc susceptible, *a priori*, de conduire à des composés de métabolisation moins intense.

La préparation de dérivés substitués en position 11 a d'ailleurs fait l'objet de travaux récents dans les séries de la vincamine [2] et de l'éburnamonine [3].

Dans le présent mémoire sont décrits les synthèses et déterminations structurales de la matière première (amino-11 vinburnine) et de ses dérivés: amides; halogénoamides, sels de pyridinium et aminoamides; urée et carbamates.

Les groupements fonctionnels greffés sur l' amino-11 vinburnine sont choisis pour leur labilité. Il n'a malheureusement pas été possible de réaliser la fixation de copule dihydro-1,4 pyridinée pour obtenir comme Bodor [4—7] de meilleurs passages de la barrière hémato-encéphalique.

Enfin, les expérimentations pharmacologiques sont rapportées. Le test semi-chronique étudiant la correction de l' œdème cérébral provoqué par le triéthylétain chez le rat a été retenu.

\* Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

## Chimie

Amino-11 vinburnine: Eb-NH<sub>2</sub>

La nitration de la (—) vinburnine [8] fournit les nitro-9 et 11 éburnamonines dans le rapport 20/80; elles sont séparées par chromatographie sur colonne. La nitro-11 vinburnine est réduite par hydrogénation catalytique de manière pratiquement quantitative.

En spectrométrie infra-rouge, la fonction amine est aisément mise en évidence, ainsi que le lactame ( $\nu$  CO = 1700 cm<sup>-1</sup>).

En RMN <sup>1</sup>H, ce n'est qu'à 300 MHz, qu'il est possible d'attribuer tous les signaux notamment à l'aide de comparaisons avec la vinburnine et la vincamine [9—11].

En RMN <sup>13</sup>C, les attributions sont réalisées par comparaison avec l'éburnamonine [12] et d'autres vincaminiques [13—16]. Les seules modifications notables, induites par la présence du groupement amino, sont relevées pour les déplacements chimiques des carbones aromatiques et sont conformes aux données de la littérature [17].

En spectrométrie de masse, les ions les plus caractéristiques A<sup>+</sup>, B<sup>+</sup>, C<sup>+</sup>, D<sup>+</sup>, représentés sur le Schéma 2, sont conformes à ceux décrits pour les vincaminiques [18—20].

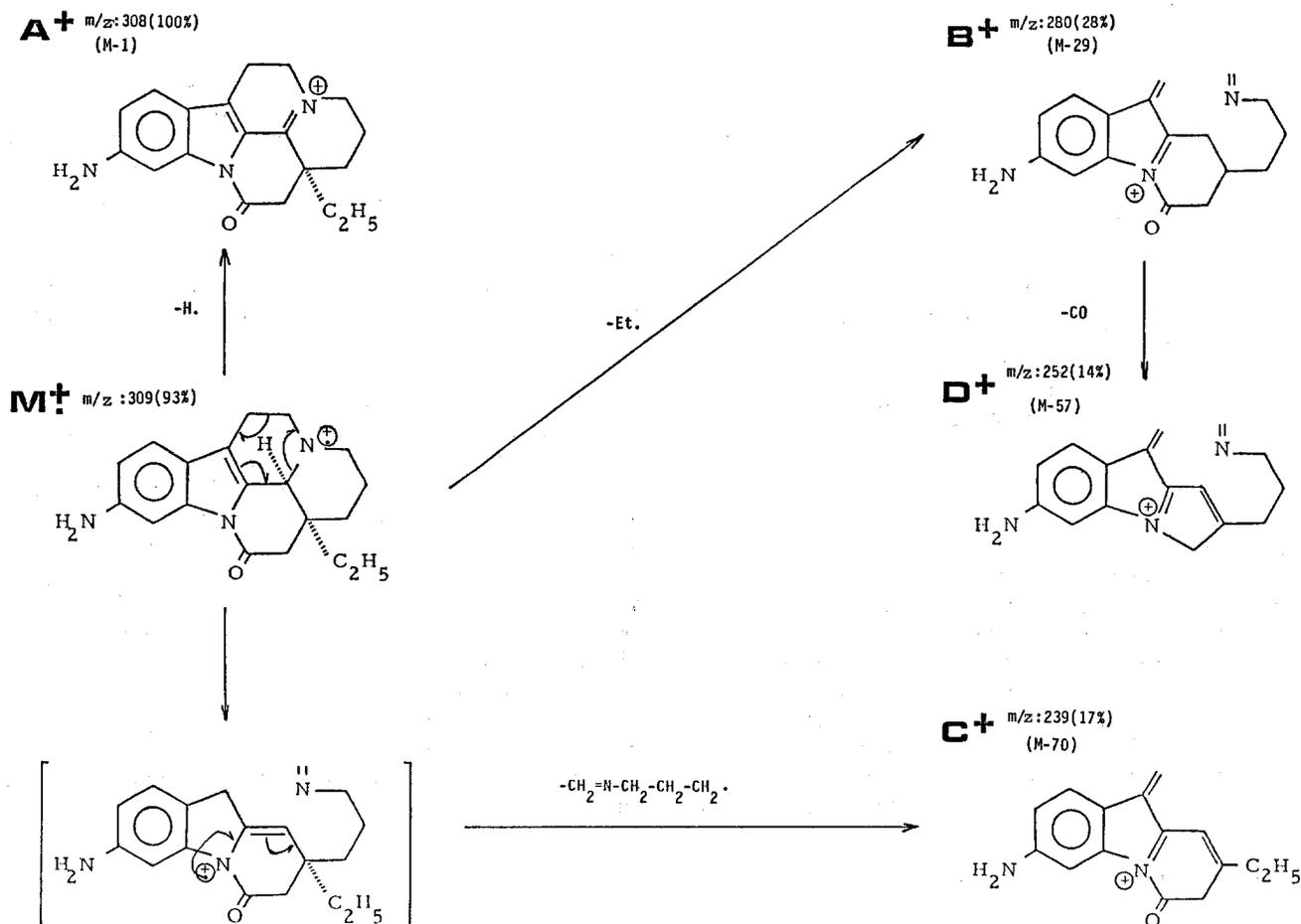


Schéma 2. Spectre de masse (I.E., 70 eV) et principales fragmentations de l'amino-11 vinburnine (Eb-NH<sub>2</sub>).

## Amides 1

Les amides **1a—1f** sont obtenus par réaction entre amino-11 vinburnine et anhydrides ou chlorures d'acides (Schéma 3). L'utilisation des anhydrides est préférée chaque fois que ceux-ci sont commerciaux (**1a—1c**) ou accessibles: **1d** [21] ou **1f** (selon [21]). Après l'acylation, un lavage rapide par une solution aqueuse de carbonate neutre de sodium permet l'obtention des amides. Ce procédé est largement

préférable à l'acylation en présence de soude préconisée dans des séries voisines [3].

Lorsque la recristallisation rapide en solvant apolaire est possible, les rendements sont excellents; par contre, le recours à la chromatographie sur colonne de silice entraîne des pertes importantes notamment par dégradations, sans doute sur la phase fixe.

La spectrométrie infra-rouge fournit peu de renseignements, mais on note tout de même des modifications significatives par rapport à l'amino-11 éburnamone: les vibrations NH avec notamment la bande amide II de 1520—1540  $\text{cm}^{-1}$  et CO avec, selon les cas, soit une deuxième vibration correspondant à l'amide extracyclique de 1650—1680  $\text{cm}^{-1}$ , soit un simple élargissement de la bande correspondant au lactame.

En résonance magnétique nucléaire du  $^1\text{H}$ , la partie éburnamone du spectre est très peu modifiée et les restes Y sont facilement identifiés. En RMN  $^{13}\text{C}$ , les attributions des signaux des groupes Y sont basées sur l'utilisation d'incrémentés tirés de la littérature [17, 22].

En spectrométrie de masse, tous les composés de type 1, à l'exception de 1f, présentent des fragmentations comparables à celles de l'éburnamone ou de l'amino-11 éburnamone et analogues à  $\text{A}^+$ ,  $\text{B}^+$ ,  $\text{C}^+$  et  $\text{D}^+$ . On observe

aussi le résultat d'une coupure de l'amide ( $\text{R}-\text{CO}-\overset{\ominus}{\text{N}}\text{H}-\text{Eb}$ ) avec rétention de la charge sur le noyau éburnane dans les composés 1a, 1b, 1e et 1g ( $m/z = 308$ ) ou, au contraire sur les cations acyle stabilisés (1c: ions benzoyle,  $m/z = 105$ , 1d nicotinoyle,  $m/z = 106$ ), suivie toujours de la perte de CO. Le composé 1f:  $\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3-\text{Cl}$  fait apparaître comme pics principaux ceux résultant de la perte d'hydracide, d'halogène, et ensuite semble-t-il, apparaissent des dégradations du noyau éburnane signalées précédemment.

#### Halogénoamides 2, sels de pyridinium 3 et aminoamides 4

Tous les dérivés figurant dans le Schéma 4 découlent de l'attaque initiale de l'amino-11 éburnamone par des halogénures d'acides  $\alpha$  halogénés: chlorure de chloracétyle ou bromure de bromacétyle. Cette réaction conduit aux halogénoamides  $\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{W}$  2 dont la réactivité de l'halogène est utilisée pour conduire à des sels de pyridinium 3, non purifiés, dont les réductions permettent la transformation soit en tétrahydro-1,2,5,6 pyridines 4a, 4b, 4c, soit en dérivés pipéridinés 4d.

Les halogénoamides 2 permettent également, par action

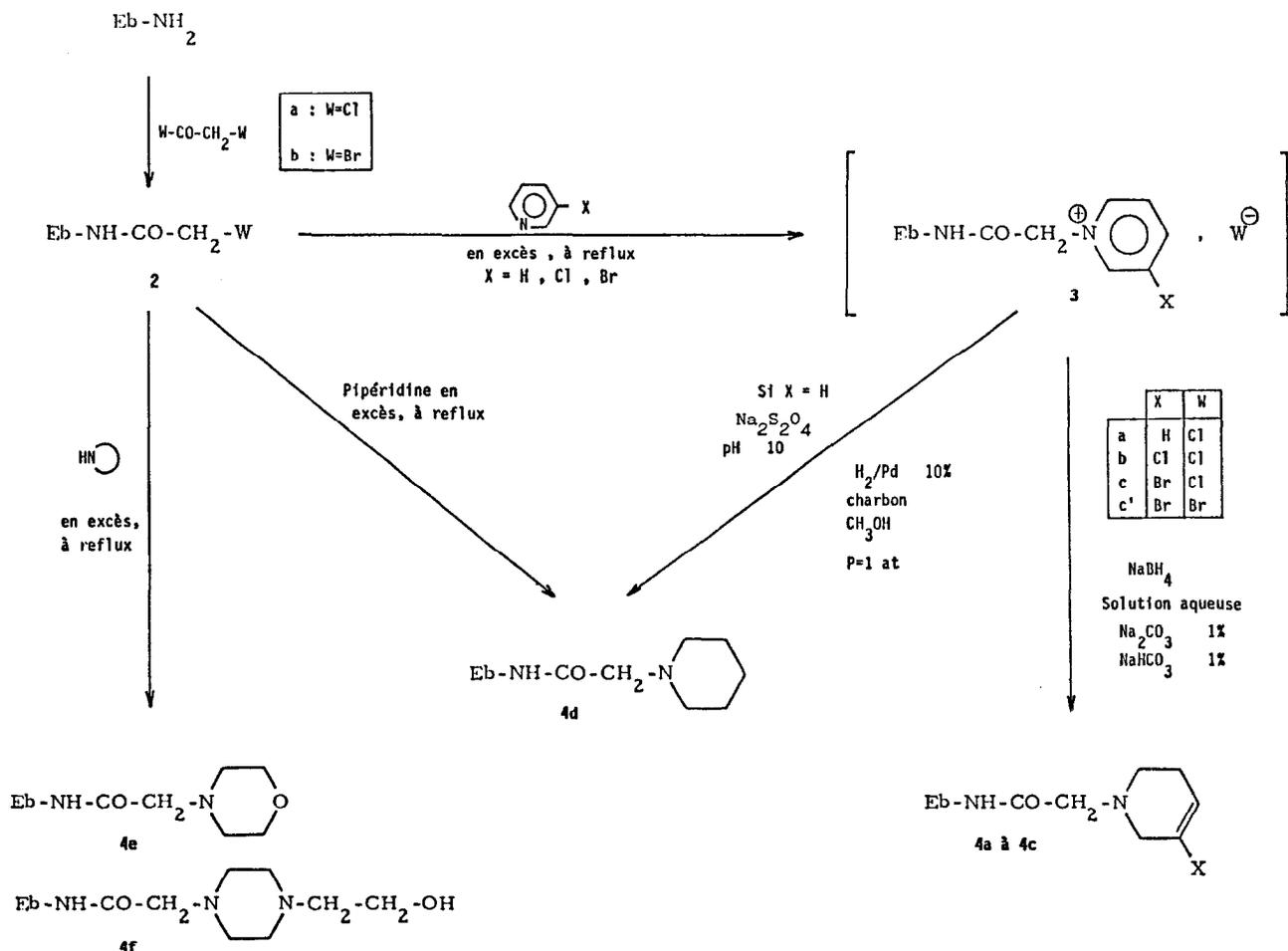


Schéma 4.

d'amines secondaires hétérocycliques, l'accès aux amino-amides **4d**, **4e** et **4f**.

*Halogénoamides:*  $\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{W}$ : **2a**, **2b**

**2a** ( $\text{W} = \text{Cl}$ ) et **2b** ( $\text{W} = \text{Br}$ ) sont obtenus avec des rendements respectifs de 82 et 76% selon le protocole décrit pour les composés **1**.

En spectrométrie de masse, le composé **2a** présente des fragmentations identiques à celles de l' amino-11 vinburnine (ions type  $\text{A}^+$ ,  $\text{B}^+$ ,  $\text{C}^+$ ,  $\text{D}^+$ ). Par contre, pour le composé **2b**, la fragmentation initiale correspond à la perte d'un atome de brome et d'une molécule d'acide bromhydrique et c'est ensuite que les fragmentations habituelles se manifestent.

*Sels de pyridinium:*  $\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}^+\langle$    $\rangle, \text{W}^-$ : **3a**, **3b**, **3c**, **3c'**

La réaction de l'halogénoamide **2a** est conduite avec un très large excès de pyridine pour **3a** et avec un excès modéré en présence d'acétonitrile pour **3b** et **3c**. On obtient, avec des rendements de l'ordre de 95%, des solides bruns, très hygroscopiques. Ces produits ont été utilisés bruts pour les opérations ultérieures. C'est parce que les réductions de **3c'** ( $\text{W} = \text{Br}$ ) fournissent des rendements légèrement supérieurs à ceux du chlorhydrate correspondant que **2b** est utilisé.

Par contre, ni **2a**, ni **2b**, ne permettent de réactions satisfaisantes avec des pyridines porteuses en 3 de groupements plus attracteurs tels que  $\text{CN}$  ou  $\text{CONH}_2$  ou  $\text{COOR}$ .

En infra-rouge, les composés **3** présentent une bande large de  $3600-2700 \text{ cm}^{-1}$  qui correspond aux bandes d'absorption  $-\text{N}^+\langle$    $\rangle$ .

En RMN  $^1\text{H}$ , les spectres tracés dans le deutérométhanol, sont mal résolus à l'exception de celui de **3a**. Ils ne présentent pas d'éléments caractéristiques à part le signal des deux protons  $\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}^+\langle$    $\rangle$  à 4,80 ppm.

La spectrométrie de masse n'apporte guère d'éléments intéressants puisque les ions moléculaires, trop instables n'apparaissent pas. Seules les fragmentations correspondant aux ions  $m/z$ : 351:  $\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$  et au fragment pyridine sont visibles. La préparation des perchlorates de ces sels de pyridinium n'a pas permis d'obtenir des ions plus stables.

*Aminoamides:*  $\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$   : **4a-4f**

Les aminoamides sont obtenus soit par substitution de l'halogène des composés **2** par une amine secondaire, soit par réduction des sels de pyridinium **3**.

*Réduction des sels de pyridinium **3**  $\rightarrow$  **4a-4d***

De très nombreux travaux consacrés dans la littérature aux réductions de sels de pyridinium, isolés ou inclus dans des structures plus complexes, conduisent le plus souvent à des mélanges de nombreux produits.

Parmi les publications récentes [23, 24], celle de Paglietti *et al.* [25] décrit des modes opératoires permettant d'obtenir

le plus souvent des mélanges relativement simples de tétrahydropyridines et/ou de dihydropyridines, voire un seul produit de réduction.

Trois agents réducteurs: 1) borohydrure de sodium; 2) dithionite de sodium; 3) hydrogène en présence de palladium sur charbon ont été sélectionnés et adaptés en fonction des résultats.

*Méthode au borohydrure de sodium.* Dans des conditions expérimentales proches de celles utilisées par Paglietti, c'est-à-dire, action du borohydrure de sodium sur le sel de pyridinium en solution aqueuse contenant du carbonate neutre et du carbonate acide de sodium ( $\text{pH} = 10$ ), **3a**, **3b**, **3c** et **3c'** fournissent les produits majoritaires **4a**, **b**, **c**. Il s'agit des tétrahydro-1,2,5,6 pyridines avec, pour **4b** et **4c**, conservation de l'atome d'halogène. L'utilisation de soude méthanolique ou de carbonate seul n'ont pas modifié le résultat. Le bromhydrate de pyridinium **3c'** fournit des rendements en **4c** un peu meilleurs que son analogue **3c** (chlorhydrate).

Ces résultats peuvent sans doute être rapprochés de ceux récemment décrits [26-28] concernant l'utilisation de  $\text{NaBH}_4$ , sur un sel de *N*-méthylpyridinium substitué en 4 par un reste pyridyle-2, qui conduit seulement au dérivé tétrahydro-1,2,5,6. Dans les mêmes conditions, avec des sels de *N*-benzylpyridinium, Paglietti [25] obtient des mélanges de dihydro-1,6, -1,2 et -1,4 et de tétrahydro-1,2,5,6 pyridines et, avec les dérivés *N*-méthylpyridinium en présence de carbonate neutre de sodium, seulement le dérivé tétrahydrogéné.

*Méthode au dithionite de sodium.* Paglietti *et al.* [25] utilisent des solutions aqueuses de sels de pyridinium contenant du  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et y ajoutent  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , à  $8^\circ\text{C}$  et observent des réductions très rapides conduisant aux dérivés dihydro-1,4 et tétrahydro-1,2,5,6.

L'application de ce mode opératoire aux substrats **3** n'a donné aucun résultat, même après quelques variations des conditions opératoires, température, temps de réaction, etc.

Seul **3a**, si la solution de carbonate neutre de sodium est remplacée par le milieu précédemment utilisé avec le borohydrure ( $\text{NaHCO}_3$  et  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à  $\text{pH} = 10$ ), peut par addition rapide de  $\text{Na}_2\text{S}_4\text{O}_2$  à chaud et contact d'une heure, être réduit en dérivé pipéridine **4d** (Rdt = 15%).

Par contre, aucune réaction n'est observée quand le sel de pyridinium porte un halogène en **3**.

*Hydrogénation catalytique.* L'utilisation d'hydrogène gazeux, à pression atmosphérique et à froid, en présence de charbon palladié à 10% permet à Paglietti [25] de réduire des sels de pyridinium en dérivés tétrahydro-1,2,5,6 si le noyau porte en **3** un groupement électro-attracteur tel que  $\text{CO}-\text{Me}$ ,  $\text{COOMe}$  ou  $\text{CN}$ , par contre, avec un  $\text{Cl}$  en **3**, la réduction en chloropipéridine est observée.

L'application de ce protocole à **3a**, **3b** et **3c** conduit à la réduction totale en pipéridine mais avec élimination de l'atome d'halogène. Les rendements sont de 70-80%.

Aucune réduction n'a été observée avec un autre procédé

proposé plus récemment par l'équipe de Paglietti [29], à savoir oxydo-réduction entre sels d'ammonium quaternaires hétérocycliques et le benzyl-1 dihydro-1,2 nicotinamide.

De même doit-on signaler l'absence totale de réactivité des composés **3** vis-à-vis du cyanoborohydrure de sodium. La présence de groupements attracteurs en *mé*ta de l'azote est sans doute nécessaire, comme dans la technique au dithionite.

#### Substitutions des halogénoamides: 2 → 4d-4f

Les composés **2** (Eb—NH—CO—CH<sub>2</sub>—Cl) se prêtent convenablement à des substitutions nucléophiles. Ainsi, **2a** réagit très facilement avec la pipéridine, la morpholine et le pipérazinoéthanol.

Dans le premier cas, le rendement est pratiquement quantitatif et cette réaction permet la confirmation de la structure **4d** obtenue précédemment; dans les autres cas la purification par chromatographie s'est révélée délicate et le rendement final est de l'ordre de 25% pour **4e** et 70% pour **4f**.

#### Déterminations structurales des composés: 4

Pour les composés **4d**, **4e** et **4f**, la RMN <sup>1</sup>H fournit aisément les éléments d'identification avec notamment les signaux des CH<sub>2</sub> subissant l'influence des hétéroatomes.

Pour les composés **4a**, **4b** et **4c** qui présentent une insaturation, la RMN <sup>1</sup>H permet l'observation et le dénombrement des protons vinyliques dans la zone comprise entre 5,50 et 6,50 ppm (**4a**: intensité 2, **4b** et **4c**: intensité 1). La place de la double liaison nécessite le recours à la RMN <sup>13</sup>C (Schéma 5).

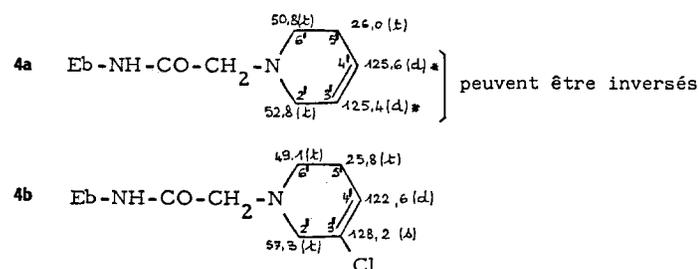


Schéma 5.

Avec **4a**, la présence de 2 C sp<sup>3</sup> voisins de l'azote ( $J_{C-H} = 135$  Hz) et de deux C sp<sup>2</sup>, de glissements chimiques pratiquement identiques et dépourvus d'influence de l'atome d'azote, ainsi que les multiplicités permettent de localiser la double liaison en 3'-4'. Il en est de même pour **4b** avec les deux C sp<sup>3</sup> précédemment évoqués et un C sp<sup>2</sup> quaternaire, porteur du chlore, ainsi qu'un autre C éthylénique sous forme de doublet.

En spectrométrie de masse, tous les composés **4** présentent, d'une part des ions très abondants correspondant à la coupure de type I avec obtention de l'ion méthylèneiminium (Schéma 6), et d'autre part, la coupure de type II avec capture d'hydrogène sur la partie éburnamonine

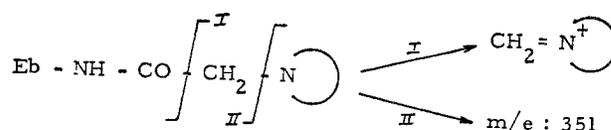


Schéma 6.

( $m/z = 351$ ). Par contre, les fragmentations habituelles du système éburnane ne sont pas observées ici. On peut signaler aussi pour **4f** la perte de MeO à partir de l'ion moléculaire due au groupe CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—OH placé sur la pipérazine.

#### Urée et carbamates 6

Les dérivés de type Eb—NH—CO—Z, **6a** et **6b** sont préparés à partir du chlorure de carbamoyle **5**. Cet intermédiaire **5** est obtenu par action du phosgène sur l'aminovinburnine, au sein du benzène sans réactif de neutralisation (pyridine ou triéthylamine) du fait de la basicité suffisante de l'azote **4**; il n'est ni déplacé ni isolé. **5** est utilisé tel quel pour les réactions suivantes (Schéma 7): traitement par un grand excès d'ammoniac gazeux pour conduire à l'urée **6a** et par un large excès de diméthylamino-éthanol pour le carbamate **6b**.

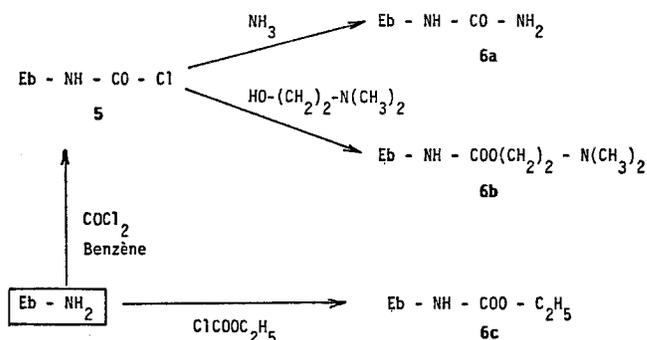


Schéma 7.

Ces excès de réactifs permettent de libérer le site basique de l'éburnamonine sans recourir à un déplacement en milieu alcalin. Si la purification de **6b** est aisément réalisée par chromatographie sur colonne, celle de l'urée **6a** s'avère plus difficile. Par ailleurs, le chlorure de carbamoyle **5** réagit de manière exothermique avec un excès de pyridine. Il s'agit vraisemblablement du sel d'acylpyridinium très soluble dans l'eau; cependant toutes les tentatives de purification et d'utilisation de ce dérivé ont échoué.

Le traitement direct de l'aminovinburnine par le chloroformiate d'éthyle en large excès, au sein du benzène, permet l'accès au carbamate **6c**, après déplacement par alcalinisation à froid, et chromatographie sur colonne malgré les difficultés dues à la faible solubilité.

En spectrométrie infra-rouge, l'urée **6a** est caractérisée par la présence d'une deuxième vibration  $\nu_{C=O}$  et de celles des liaisons NH; pour les carbamates **6b** et **6c**, on

peut noter une seconde vibration  $\nu$  CO ainsi que celle de l'ensemble C—O—C.

En RMN  $^1\text{H}$ , **6a** ne présente guère de différences par rapport à l'amino-11 vinburnine, seuls les protons aromatiques 9, 10 et 12 sont affectés par le groupe  $\text{CONH}_2$ .

En spectrométrie de masse, **6a** fournit un ion moléculaire nettement visible, accompagné de l'ion non-radicalaire  $\text{M} - 1^+$ , une fragmentation importante conduit vraisemblablement à la formation de l'amino-11 éburnamone et de ses successeurs  $\text{A}^+$ ,  $\text{B}^+$ ,  $\text{C}^+$  et  $\text{D}^+$ ; enfin, l'ion moléculaire fournit l'ion  $\text{M}'' (m/z = 335)$ , attribuable à l'isocyanate  $\text{Eb}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$  accompagné de l'ion  $335^{++}$  et de  $\text{M}'' - 1$ . **6b** et **6c** sont nettement différents et présentent l'ion  $\text{M}''$  comme pic de base, accompagné de l'ion  $\text{M}''^{++}$  et de l'ion de masse 334.  $\text{M}''$  semble se fragmenter ensuite suivant le schéma habituel.

## Résultats

L'estimation de l'activité biologique des produits synthésés est limitée à la recherche de l'effet protecteur cérébral, compte-tenu des hypothèses cérébrales de départ.

Le test choisi est l'œdème cérébral induit par le chlorure de triéthylétain:  $\text{Et}_3\text{SnCl}$  (TEE) chez le rat. Après administration de TEE, quelle que soit la voie choisie pour l'intoxication, un œdème se développe progressivement et exclusivement au niveau du cerveau et de la moelle [30, 31]. Il est caractérisé par une augmentation des teneurs en eau, sodium et chlorures, sans modification notable du potassium [32], il se traduit par une atteinte spécifique de la substance blanche, avec altération de la myéline [32, 33], alors que la substance grise cérébrale n'est pas affectée [34] et la barrière hémato-encéphalique inaltérée [35]. C'est un œdème chronique, d'apparition progressive et spontanément réversible à condition d'arrêter l'intoxication. L'importance de l'œdème est proportionnelle à la dose de TEE [36].

Au plan biochimique, il est connu que le TEE, au moins *in vitro*, perturbe le couplage entre la phosphorylation oxydative et le transfert d'électrons [37, 38]; il atteint la synthèse protéique, avec diminution de l'activité des RNA-aminoacyl-synthétases [39]. Le TEE entraîne une baisse du débit sanguin cérébral local et de l'utilisation locale du glucose [40]. Cliniquement, les rats intoxiqués sont hypothermiques, perdent du poids et développent progressivement une neuropathie périphérique [41].

De nombreux protocoles sont décrits; celui retenu pour le présent travail est une sélection rapide des substances potentiellement actives dans la prévention et/ou le traitement d'œdèmes cérébraux chez l'homme [36].

Les rats reçoivent le toxique à la dose de 2 mg/kg/jour par voie orale pendant 5 jours et les produits à la dose constante de 25 mg/kg 2 fois par jour pendant 5 jours. Cette administration de type chronique permet également l'observation du comportement des animaux et de leurs évolutions pondérales.

L'estimation de la réduction de l'œdème permet d'exprimer un index de protection  $P\%$ , représentatif de l'activité.

Tableau I. Index de protection contre l'œdème au TEE.

		P% (25 mg/kg)			P% (25 mg/kg)
1a	$\text{Eb}-\text{NH}_2$	32*	3a	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_2)_4 \cdot \text{Cl}^-$	0 NS
	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$	38,1**		4a	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_4$
1b	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CF}_3$	22 NS	4b	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$	49,6**
1c	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	14 NS	4e	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}$	0 NS
1d	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$	42***	4f	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$	29,4*
1e	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}$	42,4	6a	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$	0 NS
1f	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$	18 NS	6b	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{COO}-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	9 NS
2a	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{Cl}$	28,7**	6c	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{COO}-\text{C}_2\text{H}_5$	29,6*
2b	$\text{Eb}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{Br}$	11 NS	Substances de référence		
Dihydroergotamine		10 mg/kg			73***
Vincamine		50 mg/kg			100***
Vinburnine		50 mg/kg			100***
		25 mg/kg			55***
		12,5 mg/kg			26**

Dose biquotidienne, 5 jours.

\*Significatif pour  $0,01 < P < 0,02$ .

\*\*Significatif pour  $0,001 < P < 0,01$ .

\*\*\*Significatif pour  $P < 0,001$ .

NS: non-significatif.

Les résultats des tests sont rassemblés dans le Tableau I, accompagnés de résultats (Ph. Linée, communication personnelle) concernant des substances de référence, utilisées dans les mêmes conditions: 5 jours de traitement, 2 doses par jour. Aucune détermination spécifique de toxicité ( $DL_{50}$ ) n'a été réalisée, cependant au bout des 5 jours de traitement aucune mortalité n'a été observée.

En se limitant naturellement aux seuls essais statistiquement significatifs, on peut noter que: **4b**, le produit le plus actif (un peu moins que la vinburnine) est un aminoamide chloro-3 tétrahydropyridiné, substructure nouvelle dans ces séries; **1d** et **1e** sont les amides nicotinique et bromonicotinique (fragment apparaissant dans la nicergoline); ensuite, **1a**, l'acétamide précède l'amino-11 vinburnine; enfin, viennent le carbamate **6c**, l'amide dérivé du pipérazinoéthanol **4f** et le dérivé chloroacétylé **2a**.

Sans doute **3a** est-il trop polaire et **6a** trop peu soluble.

Ces modifications apportées, à partir de l'amino-11 vinburnine, permettent de retrouver des activités sensiblement comparables (du moins pour l'aminoamide tétrahydropyridiné et les amides nicotinique et bromonicotinique) à celles du modèle vinburnine. Il faut même rappeler que les produits décrits ici ont été testés à la même dose de 25 mg/kg/J pendant 5 jours sans tenir compte des variations de masse moléculaire. Ces premiers résultats peuvent encourager à la poursuite de travaux dans cette direction; il pourrait par exemple se montrer intéressant, en dehors d'autres modulations, de déterminer la stabilité et le devenir *in vivo* de ces molécules.

## Protocoles expérimentaux

Les nouveaux composés décrits présentent des analyses centésimales pour C, H et N conformes à  $\pm 0,3$  à la théorie. Les spectres infrarouge ont été réalisés (Perkin—Elmer 377) en comprimés de KBr à la concentration de 1%. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés au sein du  $\text{CDCl}_3$  (sauf indication contraire; le multisol étant un mélange de  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  et  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  fourni par Spectrométrie, spin et technique, 33, rue de la Malnoue, 77420 Champs-sur-Marne) soit à 60 MHz (Varian EM 360 L à onde continue), soit à 80 MHz ou 300, 133 MHz (Brucker à FT) en utilisant le TMS comme référence interne, les déplacements chimiques étant exprimés en ppm ( $\pm 0,05$ ) et les constantes de couplage en Hz ( $\pm 0,5$ ). Seuls les signaux bien différenciés sont indiqués, alors que les signaux des divers groupements méthylène, dont la présence est attestée par l'intégration, ne sont pas mentionnés. Pour la RMN  $^{13}\text{C}$  deux appareils Brucker à 20, 115, le plus souvent, et 75, 469 MHz FT ont été utilisés. Seuls les composés présentant une solubilité suffisante pour permettre des temps d'accumulation compatibles avec la disponibilité de l'appareil ont été analysés; les valeurs sont regroupées dans le Tableau II. Les spectres de masse sont enregistrés sur un appareil à géométrie inverse Varian Mat 311, en impact électronique à 70 eV. Les masses  $m/z$  des principaux pics sont suivies entre parenthèses du pourcentage par rapport en pic de base. Les chromatographies en couche mince (CCM) sont réalisées soit sur plaques de silice 60 Merck avec indicateur fluorescent, soit sans indicateur avec pulvérisation de réactif au sulfate de cérium [42], passage 10 min à l'étuve à 80°C et examen à 254 et 366 nm. A cette dernière longueur d'onde notamment, les dérivés indoliques présentent des fluorescences bleues très intenses. Les valeurs approximatives des  $R_f$  indiquées sont précédées, entre parenthèses, du mélange de solvants utilisé. Sept systèmes de solvants sont employés (en volumes): solvant I: acétate d'éthyle—chloroforme—méthanol, 40/40/20; solvant II: dichlorométhane—triéthylamine, 96/4; solvant III: benzène—méthanol, 70/30; solvant IV: acétonitrile—chloroforme, 55/50; solvant V: acétonitrile—chloroforme—méthanol, 10/10/20; solvant VI: dichlorométhane—triéthylamine—méthanol, 96/4/40; solvant VII: dichlorométhane—méthanol, 60/40.

Les chromatographies sur colonnes sont réalisées à l'aide de gel de silice 60 de granulométrie: 0,063—0,2 mm, la phase mobile est celle indiquée avec le  $R_f$ . Les colonnes d'un diamètre de 27 mm contiennent 25 g de silice pour des dépôts de 1 g. Les points de fusion ( $F$ , °C), non-correctés, sont déterminés au banc de Koffler, le plus souvent sur les évaporats des chromatographies sur colonnes (sauf précision de solvant de recristallisation).

## Synthèse chimique

### Amino-11 vinburnine: Eb—NH<sub>2</sub>

L'hydrogénation catalytique de la nitro-11 vinburnine (obtenue selon [8]) est réalisée au sein du méthanol en présence de nickel de Raney, à pression atmosphérique et à 60°C. La fixation d'hydrogène, rapide au début, nécessite 24 h pour être complète. L' amino-11 vinburnine cristallise, à partir du filtrat méthanolique, sous forme d'une poudre beige clair.

$F$  dec: 160°C, Infra rouge:  $\nu$  CO: 1 680  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  NH: 3440—3360  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz): H-12 d: 7,75 ( $J = 1,8$ ), H-9 d: 7,16 ( $J = 8,2$ ), H-10 d  $\times$  d: 6,66 ( $J = 8,2$  et  $J = 1,8$ ), H-21 s: 3,88, H-22 s: 3,70, H-5 m: 3,35—3,10, H-6  $\beta$  m: 2,90—2,73, H-17 AB: 2,64—2,49 ( $J = 16,7$ ), H-3 t: 2,40, H-18 m: 2,03, H-15  $\alpha$  et H-14 m: 1,81—1,30, H-15  $\beta$  m: 1,00, H-19 t: 0,91. Masse: 309 (93):  $\text{M}^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ , 308 (100):  $\text{M}-1^+$ , 281 (15%), 280 (28%);  $\text{B}^+$ , 252 (14):  $\text{D}^+$ , 239 (17):  $\text{C}^+$ .

### Amides 1a—1f: Eb—NH—CO—Y

Procédé à l'anhydride: 0,01 M (3,09 g) d' amino-11 vinburnine et 0,011 M d'anhydride sont dissous dans environ 400 ml de benzène anhydre, le mélange est maintenu à l'ébullition pendant 24 h. Après refroidissement et évaporation partielle du solvant, un traitement rapide à froid par une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à 10% dans la glace est suivi d'une extraction au dichlorométhane.

Procédé au chlorure d'acide. Le mode opératoire est équivalent: il n'est pas nécessaire d'ajouter de réactif basique, l'azote en 4 de

la vinburnine l'étant suffisamment. Un précipité abondant de chlorhydrate se forme après l'ébullition et il est traité comme précédemment.

Si la CCM montre l'absence presque totale d' amino vinburnine libre, la recristallisation dans le dichlorométhane est pratiquée, dans le cas contraire c'est la chromatographie sur colonne de silice qui est utilisée.

Tous les amides et les sulfonamides sont des poudres blanches ou légèrement jaunâtres.

1a:  $\text{Y} = \text{CH}_3$ ,  $F = 260^\circ\text{C}$ ,  $R_f(\text{solvant I}) = 0,55$ . RMN (80 MHz):

H-12 d: 8,22, H-10 d  $\times$  d: 7,77, H-22 s: 7,50, H-9 d: 7,46, H-21 s: 3,90, H-17 s: 2,60, H-24 s: 2,18, H-19 t: 0,90. Masse: 351 (100):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ , 350 (72), 322 (27), 308 (7), 294 (17), 281 (18), 182 (7), 309<sup>++</sup> (6), 51 (10), 49 (31).

1b:  $\text{Y} = \text{CF}_3$ ,  $F = 228^\circ\text{C}$ ,  $R_f(\text{solvant I}) = 0,54$ . RMN (80 MHz): H-22 s: 8,94, H-12 d: 8,45, H-10 d  $\times$  d: 7,85, H-9 d: 7,42, H-21 s: 3,95, H-17 s: 2,61, H-19 t: 0,92. Masse: 406(25):  $\text{M} + 1$ , 405(100):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3$ , 404(72), 376(24), 348(28), 335(19), 278(8), 405<sup>++</sup> (< 1), 376<sup>++</sup> (< 1), 348<sup>++</sup> (< 1), 335<sup>++</sup> (< 1), 307<sup>++</sup> (< 1), 84(100), 66(91), 50(8), 48(5), 46(6), 43(11).

1c:  $\text{Y} =$  ,  $F = 150^\circ\text{C}$ ,  $R_f(\text{solvant I}) = 0,44$ . RMN

(60 MHz): H-22 s: 9,20, H-12 d: 8,60, H aromatiques (3 protons) m: 8,02, (4 protons) m: 7,52, H-21 s: 3,72, H-19 t: 0,70. Masse: 413(100):  $\text{M}$ :  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ , 412(66), 384(23), 385(10), 356(13), 343(11), 293(4), 250(4), 122(11), 105(49), 78(8), 77(19).

1d:  $\text{Y} =$  ,  $F = 190^\circ\text{C}$ ,  $R_f(\text{solvant II}) = 0,40$ . RMN

(80 MHz): H-22 s: 10,53, H-2' s: 9,15, H aromatiques et hétéroaromatiques (6 protons) m: de 8,75—7,38, H-21 s: 3,94, H-19 s: 0,84. Masse: 415(32):  $\text{M} + 1$ , 414(100):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ , 413(74), 385(28), 357(18), 344(19), 293(7), 106(26), 84(12), 78(14), 66(14), 28(7).

1e:  $\text{Y} =$  ,  $F = 158^\circ\text{C}$ ,  $R_f(\text{solvant III}) = 0,60$ . RMN

(60 MHz): H-22 s: 9,72, H-4' et 2' «s» 9,20 et 8,90, H-6' et H-12 m: 8,50, H-10 d: 7,92, H-9 d: 7,50, H-21 s: 3,92, H-19 t: 0,92. Masse: 494(40):  $\text{M} + 2$ , 493(40):  $\text{M} + 1$ , 492(40):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}$ , 491(29), 465(13), 463(13), 437(11), 435(11), 422(11), 454(16), 307(79), 308(100), 280(26), 263(11), 252(16), 239(18), 223(8), 209(8), 195(13), 309<sup>++</sup>(8), 280<sup>++</sup>(5), 252<sup>++</sup>(8), 105(11), 101(16), 86(63), 72(16), 58(45), 44(11), 30(68).

1f:  $\text{Y} = \text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Cl}$ ,  $F = 194^\circ\text{C}$ ,  $R_f(\text{solvant I}) = 0,30$ .

RMN (60MHz, Multisol): H-22 s: 9,70, H-12 s: 8,60, H-10 d: 7,75, H-9 d: 7,20, H-26 et H-21 m: 3,68, H-19 t: 0,84. Masse: 415(3):  $\text{M} + 2$ , 414(5):  $\text{M} + 1$ , 413(9):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ , 412(5), 378(28), 377(100), 376(85), 349(11), 348(28), 347(10), 320(10), 307(13), 293(7), 377<sup>++</sup>(5).

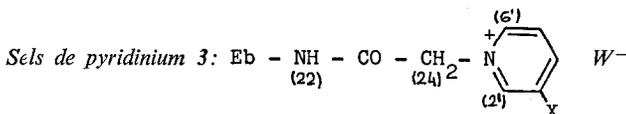
### Halogénoamides 2: Eb—NH—CO—CH<sub>2</sub>—W

0,01 M d'Et—NH<sub>2</sub> et 0,011 M d'halogénure d'acide  $\alpha$  halogéné dans 400 ml de benzène sont maintenus 24 h à l'ébullition. Le précipité formé est déplacé par  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  comme précédemment. 2a est suffisamment pur pour pouvoir être utilisé tel quel, 2b doit être purifié par chromatographie sur colonne de silice (solvant I). Les halogénoamides sont des poudres beige clair, de conservation convenable en flacons bien bouchés.

2a:  $\text{W} = \text{Cl}$ ,  $F = 182^\circ\text{C}$ ,  $R_f(\text{solvant I}) = 0,38$ . RMN (60 MHz): H-22 s: 8,50, H-12 d: 8,25, H-10 d: 7,60, H-9 d: 7,20, H-24 s: 4,10, H-21 s: 3,70, H-17 s: 2,50, H-19 t: 0,85. Masse: 387(30):  $\text{M} + 2$ , 386(46):  $\text{M} + 1$ , 385(100):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ , 384(75), 356(28), 328(20), 315(17), 385<sup>++</sup>(4), 309(7), 280(4), 252<sup>++</sup>(3).

2b:  $\text{W} = \text{Br}$ ,  $F = 158^\circ\text{C}$ ,  $R_f(\text{solvant I}) = 0,53$ . RMN (60 MHz): H-22 s: 9,20, H-12 d: 8,55, H-10 d: 7,82, H-9 d: 7,40, H-24 s: 4,10, H-21 s: 3,88, H-17 s: 2,50, H-19 t: 0,90. Masse: 431(17):  $\text{M} + 2$ , 430(13):  $\text{M} + 1$ , 429(17):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}$ , 399(3), 350(16),

349(16), 321(6), 88(10), 85(19), 83(29), 73(6), 70(19), 61(22), 45(19), 43(100), 36(6), 32(6), 28(19).

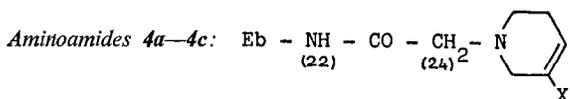


L'halogénoamide 2a ou 2b (0,008 M) est dissous dans 0,4 M de pyridine. Après ébullition de 3 h, l'excès de pyridine est évaporé sous vide. Le résidu visqueux est trituré avec de l'éther anhydre jusqu'à obtention d'un solide.

Avec les halogéno-3 pyridines, trop onéreuses, on n'utilise qu'un excès modéré de ces bases et l'ensemble, dissous dans 5 ml d'acétonitrile, est soumis au même traitement que ci-dessus.

Il s'agit de poudres brunes, hygroscopiques qui sont utilisées telles quelles pour les opérations ultérieures.

3a: X = H, W = Cl: RMN (60 MHz),  $\text{CD}_3\text{OD}$ : H-2' et H-6' m: 9,10, H-22 s: 5,70, H-24 s: 4,80, H-21 s: 3,60, H-17 s: 2,30, H-19 t: 0,80.



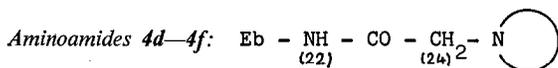
Réductions avec  $\text{NaBH}_4$ . A 0,01 M de sels de pyridinium 3a dissous dans 175 ml d'eau, on ajoute goutte à goutte 0,02 M de  $\text{NaBH}_4$  dissous dans 75 ml d'une solution aqueuse à 1% de  $\text{NaHCO}_3$  et 1%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h pendant que se forme un abondant dégagement gazeux.

Le précipité formé est extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , séché avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre et évaporé. La purification est assurée par chromatographie sur colonne de silice. 4a, 4b et 4c sont des solides blancs ou jaunâtres.

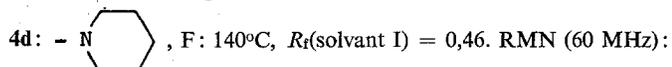
4a: X = H; F: 134°C,  $R_f$ (solvant I) = 0,50. RMN (60 MHz): H-22 s: 9,40, H-12 d: 8,30, H-10 d × d: 7,90, H-9 d: 7,40, H-4' et H-3' «s»: 5,70, H-21 s: 3,90, H-24 s: 3,20, H-17 s: 2,60, H-19 t: 0,90. Masse: 432(14):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ , 430(3), 351(70), 334(6), 322(4), 308(7), 97(50), 96(100), 82(7), 69(9), 52(3), 42(18).

4b: X = Cl; F: 200°C,  $R_f$ (solvant I) = 0,48. RMN (60 MHz): H-22 s: 9,30, H-12 s: 8,75, H-10 d × d: 7,98, H-9 d: 7,60, H-4' s: 6,20, H-21 s: 4,15, H-19 t: 1,20. Masse: 466(14):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$ , 392(5), 386(7), 352(30), 351(91), 350(60), 334(16), 322(16), 310(12), 309(49), 308(65), 294(12), 281(19), 280(26), 279(26), 278(21), 263(16), 252(19), 239(23), H-21 s: 3,90, H-24 s: 3,20, H-17 s: 2,60, H-19 t: 0,90. Masse: 432(14):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ , 430(3), 351(70), 334(6), 322(4), 308(7), 97(50), 96(100), 82(7), 69(9), 52(3), 42(18).

4c: X = Br; F: 156°C,  $R_f$ (solvant V) = 0,74. RMN (60 MHz): H-22 s: 9,30, H-12 s: 8,46, H-10 d × d: 7,90, H-9 d: 7,40, H-4' «s»: 6,22, H-21 s: 3,96, H-17 s: 2,60, H-19 t: 0,90. Masse: 512(9):  $\text{M} + 2$ , 510(9):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}$ , 352(19), 351(69), 350(24), 336(5), 335(12), 334(12), 322(6), 308(12), 278(9), 176(34), 174(35), 159(50), 157(48), 140(5), 113(5), 104(15), 95(29), 79(100), 70(19), 52(62), 51(45), 50(25), 42(19), 31(9).



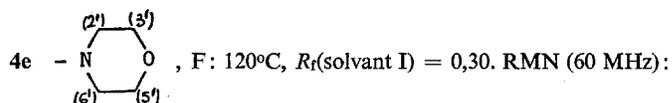
Hydrogénation catalytique. 0,005 M de sel de pyridinium 3a dissous dans 25 ml de méthanol sont hydrogénés, à température ambiante, à la pression atmosphérique, en présence de charbon palladié à 10%. Le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur lavé au méthanol. La solution méthanolique est évaporée, le résidu repris par l'eau est alcalinisé avec  $\text{NaOH}$  10% puis extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le produit obtenu ne nécessite aucune purification.



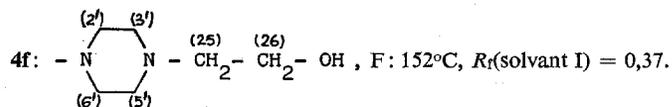
H-22 s: 9,38, H-12 d: 8,30, H-10 d × d: 7,90, H-9 d: 7,32, H-21 s: 3,83, H-24 s: 3,02, H-17 s: 2,53, H-19 t: 0,83. Masse: 434(10):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$ , 351(14), 308(5), 98(100).

Substitutions. 0,005 M de l'halogénoamide 2a sont chauffés avec un large excès (0,5 M) d'amine secondaire à l'ébullition pendant

3 h. L'excès est éliminé par distillation sous vide, puis le résidu repris par l'eau est alcalinisé à l'aide de  $\text{NaOH}$  10%. Le précipité formé est extrait comme précédemment et l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice.



H-22 s: 9,20, H-12 d: 8,35, H-10 d × d: 7,94, H-9 d: 7,44, H-21, H-3' et H-5' m: 3,82, H-24 s: 3,20, H-17, H-2' et H-6' m: 2,60, H-19 t: 0,90. Masse: 436(14):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ , 101(9), 100(100), 351(18), 51(6).



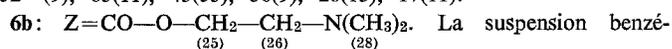
RMN (300 MHz): H-22 s: 9,18, H-12 d: 8,25, H-10 d × d: 7,89, H-9 d: 7,37 ( $J = 8,4$ ), H-21 s: 3,93, H-26 t: 3,66, H-24 s: 3,17, H-19 t: 0,93. Masse: 479(7):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$ , 448(10), 392(10), 378(6), 351(9), 335(7), 322(6), 309(9), 308(9), 143(100), 144(11), 129(8), 126(10), 113(13), 101(17), 70(32), 56(14).



5:  $\text{Eb} - \text{NH} - \text{CO} - \text{Cl}$ . A 0,01 M d' $\text{Eb} - \text{NH}_2$  dissous dans 400 ml de benzène, après refroidissement dans un bain de glace, on additionne goutte à goutte 0,01 M de  $\text{COCl}_2$  dissous dans 25 ml de benzène, sous agitation. Après l'addition, le mélange est porté à l'ébullition 30 min, cette suspension refroidie est utilisée telle quelle.

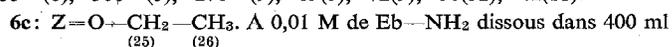
6a:  $\text{Z} = \text{CO} - \text{NH}_2$ . La suspension benzénique de 5 est soumise à un rapide courant d'ammoniac à froid pendant 15 min. Après 4 h d'agitation, le précipité est filtré, lavé à l'éther; puis trituré au mortier avec plusieurs fractions d'eau distillée. Après filtration, le produit est séché sous vide à 40°C.

Poudre blanche F = 278°C,  $R_f$ (solvant I) = 0,36. RMN (300 MHz),  $\text{CD}_3\text{OD}$ : H-12 d: 8,46 ( $J = 1,7$ ), H-9 d: 7,37 ( $J = 8,4$ ), H-10 d × d: 7,30 ( $J = 1,7$  et  $J = 8,4$ ), H-21 s: 3,62, H-5 m: 3,00, H-17: AB: 2,93-2,56 ( $J = 17,1$ ), H-6 et H-3 m: 2,90-2,70, H-18 q: 2,02 ( $J = 7,5$ ), H-19 t: 0,99 ( $J = 7,5$ ). Masse: 353(4):  $\text{M} + 1$ , 352(18):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ , 351(13), 336(11), 335(47), 334(46), 323(4), 309(83), 308(100), 282(6), 281(13), 280(27), 279(20), 278(26), 265(13), 252(16), 239(20), 221(7), 209(9), 195(10), 182(14), 335<sup>++</sup>(3), 309<sup>++</sup>(9), 280<sup>++</sup>(7), 252<sup>++</sup>(9), 83(11), 43(53), 36(9), 28(13), 17(11).



nique de 5 est traitée par une solution benzénique de diméthylaminoéthanol (0,02 M). L'ébullition est maintenue 24 h. Après refroidissement, la suspension obtenue est filtrée et le filtrat chromatographié sur colonne de silice.

F = 220°C.  $R_f$ (solvant VI) = 0,48. RMN (300 MHz): H-12 d: 8,22 ( $J = 1,9$ ), H-10 «d»: 7,60, H-9 d: 7,32, H-22 s: 7,25, H-25 t: 4,28 ( $J = 5,7$ ), H-5 m: 3,35-3,14, H-21 s: 3,80, H-26 t: 2,64 ( $J = 5,7$ ), H-17: AB: 2,67-2,55 ( $J = 9,8$ ), H-28 «s»: 2,33, H-19 t: 0,91 ( $J = 7,56$ ). Masse: 424(3):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ , 353(11), 336(25), 335(100), 334(81), 309(6), 306(28), 278(29), 265(21), 237(8), 221(9), 208(9), 335<sup>++</sup>(8), 306<sup>++</sup>(3), 278<sup>++</sup>(9), 89(5), 72(9), 58(52), 42(11).



de benzène on additionne goutte à goutte 0,011 M de chloroformiate d'éthyle. Le mélange réactionnel est porté à l'ébullition pendant 18 h. Après refroidissement, le précipité est filtré, lavé à l'éther anhydre puis traité par une solution de  $\text{NaOH}$  à 10%, à froid et extrait au dichlorométhane. La purification est assurée par chromatographie sur colonne de silice.

F = 220°C,  $R_f$ (solvant I) = 0,55. RMN (60 MHz, multisol): H-22 s: 9,42, H-12 s: 8,60, H-25 q: 4,20, H-21 s: 3,90, H-17 s: 3,42, H-26 t: 1,32, H-19 t: 0,90. Masse: 382(19):  $\text{M} + 1$ , 381(71):  $\text{M}^+$ :  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ , 380(53), 352(15), 336(23), 335(100), 334(100), 324(10), 306(34), 289(4), 278(41), 265(29), 250(9), 237(12), 221(13), 209(16), 195(6), 180(7), 335<sup>++</sup>(9), 155(4), 278<sup>++</sup>(9), 91(6), 69(6), 55(6), 45(18).

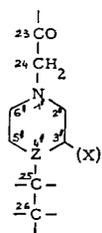
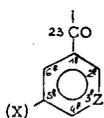
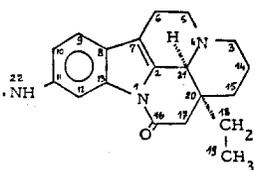
Résonance magnétique nucléaire du  $^{13}\text{C}$ Tableau II. RMN  $^{13}\text{C}$  (20,115 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

## SQUELETTE EBURNANE

	Eb	Eb-NH <sub>2</sub>	1c	1e	2a	4a	4b <sup>†</sup>	4d	4e	4f <sup>†</sup>
C <sub>2</sub> (d)	131,5	129,1	132,0	132,7	132,6	132,1	131,6	132,0	132,2	132,0
C <sub>21</sub> (d)	57,8	57,5	57,5	57,7	57,7	57,8	57,7	57,7	57,7	57,7
C <sub>5</sub> (t)	50,7	50,6	50,5	50,7	50,7	50,8	50,7	50,7	50,7	50,6
C <sub>6</sub> (t)	16,5	16,6	16,5	16,6	16,6	16,6	16,6	16,6	16,6	16,6
C <sub>7</sub> (d)	112,6	112,5	112,7	112,9	112,5	112,7	112,6	112,7	112,6	112,6
C <sub>8</sub> (d)	130,0	122,3	127,0	127,8	127,7	127,0	126,9	126,9	127,0	126,9
C <sub>9</sub> (d)	118,3	118,6	118,3	118,4	118,4	118,4	118,4	118,4	118,4	118,4
C <sub>10</sub> (d)	124,6	112,5	117,8	118,1	117,5	116,9	116,8	116,8	116,9	116,8
C <sub>11</sub> (d)	124,0(d)	144,7	135,5*	134,5*	133,8*	134,5*	134,3*	134,4*	134,4*	134,3*
C <sub>12</sub> (d)	116,4	103,0	108,9	109,3	108,9	107,9	107,9	107,8	107,9	107,7
C <sub>13</sub> (d)	134,5	135,7	135,3*	135,0*	134,3*	134,9*	134,6*	135,0*	134,7*	134,6*
C <sub>16</sub> (d)	167,5	167,7	167,9	168,1	167,7	167,8	167,6	167,8	167,8	167,8
C <sub>17</sub> (t)	44,4*	44,3*	44,3*	44,5*	44,5*	44,5*	44,4*	44,3*	44,4*	44,4*
C <sub>20</sub> (d)	38,6	38,1	38,3	38,4	38,4	38,4	38,5	38,4	38,4	38,4
C <sub>15</sub> (t)	26,8	26,8	27,0	27,2	27,1	27,1	27,0	27,1	27,1	27,1
C <sub>14</sub> (t)	20,4	20,6	20,6	20,7	20,6	20,7	20,6	20,7	20,7	20,7
C <sub>3</sub> (t)	44,2*	44,2*	44,0*	44,6*	44,3*	44,4*	44,3*	44,3*	44,4*	44,3*
C <sub>18</sub> (t)	28,2	28,2	28,2	28,3	28,4	28,4	28,4	28,3	28,4	28,3
C <sub>19</sub> (q)	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6	7,7	7,6	7,6

## CHAÎNE LATÉRALE

C <sub>23</sub> (d)	166,1	162,8	164,2	168,8	168,0	169,0	168,0	168,2
C <sub>24</sub> (t)			43,1 J=153	62,1 J=135	60,6 J=135	63,0 J=135	62,7 J=135	62,0 J=135
C <sub>1</sub> (d)	134,4	132,5						
C <sub>2</sub> (d)	127,5 (d)	146,5 (d)		52,8* (t)	57,3 J=138 (t)	55,0 J=133 (t)	54,0 J=133 (t)	53,5* (t) J=135
C <sub>3</sub> (d)	128,7 (d)			125,4* (d)	128,3 (d)	26,3 (t)	67,0 J=143 (t)	53,0* (t) J=135
C <sub>4</sub> (d)	131,6 (d)	153,4 (d)		125,0* (d)	122,7 (d)	23,7 (t)		
C <sub>5</sub> (d)	128,7 (d)	121,1 (d)		26,1 (t)	25,9 (t)	26,3 (t)	67,0 J=143 (t)	53,0* (t) J=135
C <sub>6</sub> (d)	127,5 (d)	138,3 (d)		58,0* (t)	49,1 J=135 (t)	55,0 J=133 (t)	54,0 J=133 (t)	53,5* (t) J=135
C <sub>25</sub> (t)								59,4 J=133
C <sub>26</sub> (t)								57,9 J=142



†75,469 MHz.

\*Les signaux peuvent être inversés.

( ) Entre les parenthèses sont indiquées les multiplicités correspondant aux constantes  $^1J_{\text{C-H}}$ .

### Evaluation biologique

L'œdème cérébral est induit par administrations orales, 5 jours consécutifs, d'une dose quotidienne de 2 mg/kg de TEE en suspension extemporanée dans l'eau distillée. Les dérivés étudiés sont administrés sous forme de solution ou suspension (gomme arabique 5%) par gavage pendant les 5 jours de l'intoxication au TEE. Des lots de 8 rats mâles Wistar Eops (Charles River, France) d'un poids de  $280 \pm 10$  g sont utilisés: lot témoin, lot intoxiqué au TEE, lot intoxiqué et recevant le produit à tester. Le soir du 5<sup>e</sup> jour, les rats sont sacrifiés par décapitation et le cerveau rapidement prélevé en totalité est pesé à l'état frais, puis, après dessiccation à poids constant (64 h à 100°C).

On calcule la teneur moyenne en eau de chaque lot et l'index de protection

$$P' \% = 1 - \frac{\text{eau lot traité} - \text{eau lot témoin}}{\text{eau lot TEE} - \text{eau lot témoin}}$$

### Remerciements

Les auteurs remercient: le Centre de recherche (CRES) Sobio Beecham (Directeur: Dr. J. B. Le Pollès, puis Dr. Ph. Linée) de Rennes-Saint-Grégoire qui leur a aimablement fourni la nitro-11 vinburnine et a permis à l'un d'eux (B. A.) de réaliser les essais biologiques avec les conseils avisés du personnel de la section de Pharmacologie; le centre de mesures physiques de l'Université de Rennes (responsable: M. P. Guenot) pour la réalisation des spectres RMN <sup>1</sup>H (80 et 300 MHz) et <sup>13</sup>C, ainsi que de masse; M. C. Bourges qui a assuré le tracé des spectres RMN à 60 MHz.

### Références

- Nadler G., Martin M., Legave M. N., Le Pollès J. B., Sauleau A. & Huet J. (1983) in: *Actual. Chim. Ther.* 10<sup>e</sup> série, Lavoisier, Paris, A10
- Narita S., Tokiwa S. & Kakiuchi M. (1986) *Yakuri to Chiryō* 14, 1321—1325; *Chem. Abstr.* (1986) 105, 72352a
- Vedres A., Szantay C., Moldvai L., Sífeko B., Groo D., Karpáti E., Kiss B., Lapis E. & Laszlovszky I. Eur. Pat. Appl. EP. 170926 (12 février 1986); *Chem. Abstr.* (1986) 105, 97781c
- Bodor N., Roller R. G. & Selk S. J. (1978) *J. Pharm. Sci.* 67, 685—687
- Bodor N., Farag H. H. & Brewster M. E. (1981) *Science* 214, 1370—1372
- Bodor N. & Brewster M. E. (1983) *Pharmacol. Ther.* 19, 337
- Simpkins J. W., McCornack J., Estes K. S., Brewster M. E., Shek E. & Bodor N. (1986) *J. Med. Chem.* 29, 1809—1812
- Sarlet P. & Hannart J. (1979) *Bull. Soc. Chim. Belg.* 88, 93—98
- Chimirri A., Grasso S., Fenech G. & Monforte P. (1983) *J. Heterocyclic Chem.* 20, 173—175
- Kalaus G., Malkieh N., Katona I., Kajtar-Peredy M., Koritsansky T., Kalman A., Szabo L. & Szantay C. (1985) *J. Org. Chem.*, 50, 3760—3767
- Neuss N., Boaz H. E., Ocolowitz J. L., Wenkert E., Schell F. M., Potier P., Kan C., Plat M. M. & Plat M. (1973) *Helv. Chim. Acta* 56, 2660—2666
- Bombardelli E., Bonati A., Gabetta B., Martinelli E. M., Mustich G. & Danielli B. (1975) *Fitoterapia* 46, 51—56
- Bombardelli E., Bonati A., Gabetta G., Martinelli E. M. & Mustich G. (1974) *Tetrahedron* 30, 4141—4146
- Kan-Fan C., Husson H. P. & Potier P. (1976) *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1227—1228
- Kunesch N., Ardisson J., Poisson J., Halls J. D. J. & Wenkert E. (1981) *Tetrahedron Lett.* 22, 1981—1984
- Verpoorte R., Van Beek T. A., Riegman R. L. M., Hylands P. J. & Bisset N. G. (1984) *Org. Magn. Reson.* 22, 328—335
- Ewing D. F. (1979) *Org. Magn. Reson.* 12, 499—524
- Plat M., Manh D. D., Le Men J., Janot M. M., Budzikiewicz H., Wilson J. M., Durham L. J. & Djerassi C. (1962) *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1082—1088
- Budzikiewicz H., Djerassi C. & Williams D. H. (1964) in: *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry Vol. I: Alkaloids*, Hclden-Day Inc., San Francisco, pp. 89—97
- Hesse M. (1974) in: *Progress in Mass Spectrometry. Fortschritte der Massenspektrometrie Vol. 1: Indolalkaloid* (Budzikiewicz H., ed.), Verlag Chemie GmbH, Weinheim, pp. 112—124
- Rinderknecht H. & Gutenstein M. (1967) in: *Organic Syntheses* John Wiley and Sons, New York, Vol. 47, 89—92
- Stothers J. B. (1972) in: *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Academic Press New York, pp. 250 et 337
- Eisner U. & Kuthan J. (1972) *Chem. Rev.* 72
- Stout D. M. & Meyers A. I. (1982) *Chem. Rev.* 82
- Paglietti G., Sanna P., Nuvoletta A., Soccolini F. & Acheson B. M. (1983) *J. Chem. Res. S*: 245, M: 2326—2342
- Saari W. S., Halczenko W., Huff J. R., Guare J. P. Jr., Hunt C. A., Randal W. C., Lotti V. J. & Yarbrough G. G. (1984) *J. Med. Chem.* 27, 1182—1185
- El Badry O. M., Knaus E. E. & McNeill J. H. (1985) *Eur. J. Med. Chem.* 20, 403—407 and 409—413
- Yeung J. M. & Knaus E. E. (1986) *Eur. J. Med. Chem.* 21, 181—185
- Nuvoletta A., Paglietti G., Sanna P. & Acheson M. (1984) *J. Chem. Res. S*: 356—357, M: 3245—3256
- Barnes J. M. & Stoner H. B. (1959) *Pharmacol. Rev.* 11, 211—231
- George G. & James J. (1982) *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4, 251—254
- Katzman R., Aleu F. & Wilson C. (1969) *Eur. Neurol.* 20, 183—187
- Magee P. N., Stoner H. B. & Barnes J. R. (1957) *J. Pathol.* 73, 107—124
- Wender M., Kozck M. & Piechowski A. (1973) *Neuropathol. Pol.* 11, 323—330
- Varkony T., Bertalan C. & Mihaly F. (1969) *Arzneim. Forsch.* 19, 293—295
- Linée Ph., Quiniou M. J., Godin C. & Le Pollès J. B. (1984) *Ann. Pharm. Fr.* 42, 431—442
- Alridge W. N. & Cremer J. E. (1958) *Biochem. J.* 69, 365—375
- Moore K. E. & Brody T. M. (1961) *Biochem. Pharmacol.* 6, 125—133
- Wender W., Zgorzalewicz B. & Diechowski A. (1975) *Neuropathol. Pol.* 13, 415—421
- Legrain Y. & McKenzie E. T. (1981) *Eur. Neurol.* 20, 183—187
- Gerren R. A., Groswald D. E. & Mauvain W. (1976) *Pharmacol. Biochem. Behav.* 5, 299—307
- Robakidze Z. V., Vachnadze V. Y. & Mudzhizi K. S. (1977) *Izv. Akad. Nauk. Gruz. SSSR Ser. Khim.* 3, 223