

## Tétrahydropyrones-2 III. Recherche d'une activité psychostimulante spécifique

Stella AXIOTIS<sup>1\*</sup>, Jean-Claude SOLLIER<sup>1\*</sup>, Jacques DREUX<sup>1\*\*</sup>, Raymond CHERMAT<sup>2\*</sup>, Martine PONCELET<sup>2\*</sup> et Pierre SIMON<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée, Université Claude Bernard Lyon I, ESCIL, 43, bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, et

<sup>2</sup>Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine Pitié Salpêtrière, 91, bd de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13, France

(Reçu le 13 janvier 1986, accepté le 9 février 1987)

**Résumé** — Dans une série de nouvelles tétrahydropyrones-2, une activité psychostimulante dépourvue d'activité anti-dépressive est mise en évidence notamment dans le cas de la (méthoxy-4 phényl)-3 méthyl-6 phényl-4 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 de configuration relative (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*).

La configuration relative et la conformation des composés étudiés sont déterminées par RMN du proton et IR. La relation entre leur activité psychotrope et leur stéréochimie est étudiée. Une activité psychostimulante dépourvue d'activité anti-dépressive est trouvée uniquement dans le cas des composés de configuration relative (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*) qui adoptent une conformation demi-chaise.

**Summary** — **Tetrahydropyran-2-ones III. Search for a specific psychostimulant activity.** In a series of new tetrahydropyran-2-ones, psychostimulant activity without any anti-depressant effect is shown, notably in the case of the 3-(4-methoxy phenyl) 6-methyl 4-phenyl tetrahydropyran-2-one.

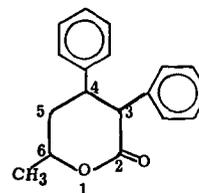
The relative configuration and conformation of these compounds are determined using <sup>1</sup>H NMR and IR spectroscopies. The relationship between their psychotropic activity and their stereochemistry is studied. A psychostimulant activity without any anti-depressant effect is found only in the case of compounds of the (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*) configuration which are shown to adopt a half-chair conformation.

tetrahydropyran-2-ones / configuration / conformation / psychostimulant activity / anti-depressant activity

### Introduction

Poursuivant nos études relatives aux δ-lactones [1—3], nous avons examiné leur comportement psychotrope en raison notamment de l'activité présentée dans ce domaine par certaines dihydropyrones-2 substituées [4—7]. Nous avons déjà précédemment exposé les premiers travaux relatifs à l'influence de la nature des substituants et de la configuration de ces molécules sur leurs propriétés pharmacologiques [8, 9]. Par la suite, d'autres résultats [10] nous ont permis de préciser la nature de ces relations.

Pour comparer l'activité psychotrope des molécules examinées, nous avons pris comme référence la méthyl-6 diphenyl-3,4 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2, première substance pour laquelle une telle activité a été remarquée:



Nous avons observé notamment que: 1) l'absence de substituant en 6 entraîne une diminution de l'activité psychotrope et une augmentation de la toxicité (souris isolées), alors que le remplacement du groupe méthyle par le groupe phényle provoque la disparition totale de cette activité; 2) dans la plupart des cas, l'activité psychotrope est étroitement liée à la configuration des carbones 3

\* Laboratoires Hoechst, Tour Roussel—Nobel, 92080 Paris - La Défense Cedex 3.

\*\* Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

et 4. Ainsi, les deux configurations (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*) (3r, 4t, 6c) et (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*) (3r, 4t, 6t) provoquent une activité stimulante, dont les composantes anti-dépressive et psychostimulante peuvent coexister. Par contre, les configurations (3*RS*, 4*SR*, 6*RS*) (3r, 4c, 6c) et (3*RS*, 4*SR*, 6*SR*) (3r, 4c, 6t) entraînent une activité sédatrice; 3) la substitution du groupe phényle-4 par un chlore en 2, 3 ou 4 induit une activité légèrement sédatrice dans le cas de la position 2, anti-dépressive et psychostimulante modérée dans le cas de la position 3 et nettement anti-dépressive et psychostimulante dans le cas de la position 4. La présence des deux chlores en 2 et 4 provoque une légère sédation, par contre, placés en 3 et 4, ils conduisent à des effets psychostimulant et anti-dépressif importants; 4) d'autre part, lorsque le phényle 3 est substitué par un chlore en positions 2, 3 ou 4, les activités psychostimulante et anti-dépressive disparaissent; 5) dans le cas de substitutions simultanées des deux groupes phényles 3 et 4 dans différentes positions, seule la (chloro-2 phényl)-4, (chloro-4, phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*) (3r, 4t, 6c) présente un effet anti-dépressif et psychostimulant supérieur à celui de la méthyl-6 diphenyl-3,4 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2.

Corroborant ces observations, l'activité psychostimulante et anti-dépressive maximale a été observée avec la (dichloro-3,4 phényl)-4 méthyl-6 phényl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*) (3r, 4t, 6c) et la (chloro-4 phényl)-4 méthyl-6 phényl-3 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*) (3r, 4t, 6c) [8, 9]. Cette dernière a été retenue pour des études supplémentaires.

Dans le but d'améliorer la sélectivité de ses substances (dissociation des activités psychostimulante et anti-dépressive), nous avons été amenés à: 1) examiner préférentiellement les diastéréoisomères (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*) (3r, 4t, 6c) et (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*) (3r, 4t, 6t) car c'est l'activité psychostimulante liée à cette configuration qui est recherchée; 2) synthétiser des tétrahydropyrones-2 substituées en positions 3, 4, 6 avec en position 6 des groupes alkyles divers; 3) synthétiser des tétrahydropyrones-2 possédant un groupe fortement électroattracteur sur le phényle 4; 4) examiner l'influence d'un groupe électrodonneur sur le phényle 3.

Ce sont les résultats de cette dernière étude relative à l'effet provoqué par un groupe électrodonneur sur le phényle 3 qui sont exposés ici, en décrivant respectivement la chimie, la pharmacologie et la détermination de la configuration et de la conformation des composés synthétisés.

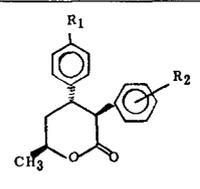
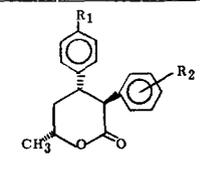
## Chimie

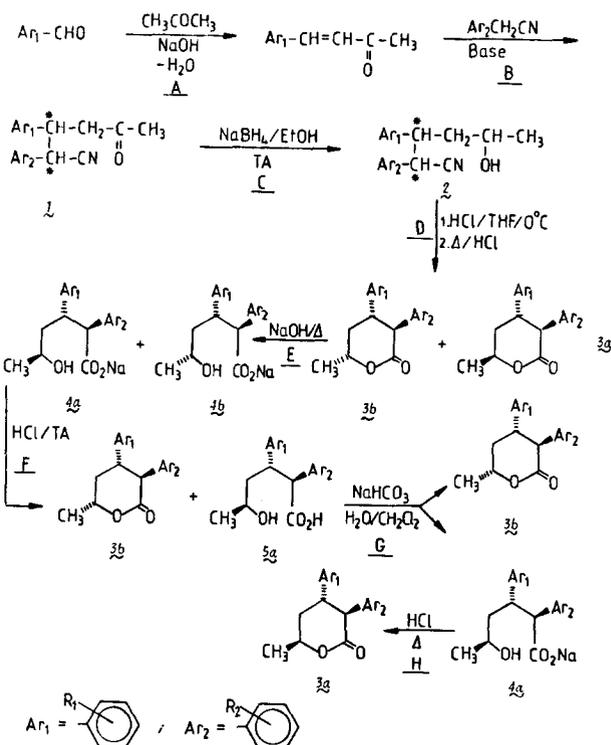
Les composés synthétisés au cours de ce travail sont représentés dans le Tableau I.

Pour accéder à ces composés, nous avons utilisé le schéma de synthèse décrit précédemment [8]. Ce schéma nous permet d'obtenir dans tous les cas étudiés les deux diastéréoisomères désirés de configuration *trans* au niveau des phényles 3 et 4.

Nous décrivons ici le schéma général et nous détaillons dans les protocoles expérimentaux, les particularités de synthèse propres à chaque composé.

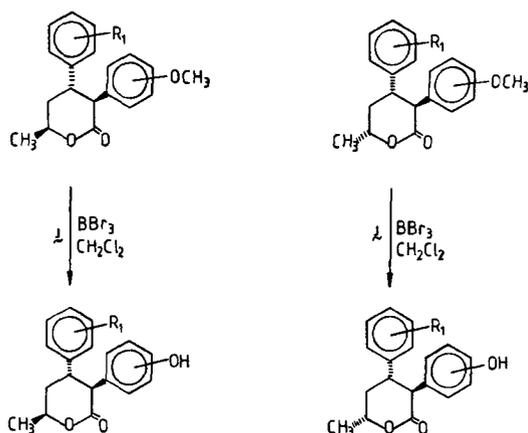
Tableau I

					
Composés	-R <sub>1</sub>	-R <sub>2</sub>	Composés	-R <sub>1</sub>	-R <sub>2</sub>
1a	Cl	OCH <sub>3</sub> (4)	1b	Cl	OCH <sub>3</sub> (4)
2a	Cl	OH (4)	2b	Cl	OH (4)
3a	Cl	OCH <sub>3</sub> (3)	3b	Cl	OCH <sub>3</sub> (3)
4a	Cl	OH (3)	4b	Cl	OH (3)
5a	Cl	OCH <sub>3</sub> (3,4)	5b	Cl	OCH <sub>3</sub> (3,4)
6a	Cl		6b	Cl	
7a	Cl	OH (3,4)	7b	Cl	OH (3,4)
8a	H	OCH <sub>3</sub> (4)	8b	H	OCH <sub>3</sub> (4)



A. La cétone éthylénique est préparée selon la méthode décrite par Lutz *et al.* [11] par action de l'acétone sur le benzaldéhyde correspondant en présence de soude.

B. (Réaction de Michael). Les  $\delta$ -cétonitriles sont obtenus par condensation en milieu basique des phényl-acétonitriles



substitués sur les aryl-4 butène-3 ones-2 correspondantes ( $R_1 = \text{Cl, H}$ ) qui conduit à un mélange de diastéréoisomères de configuration (1*RS*, 2*SR*) et (1*RS*, 2*RS*).

Nous avons pu réaliser cette condensation selon deux modes opératoires différents: 1) la réaction est conduite sans solvant et le méthylate de sodium est utilisé comme base. Dans tous les cas, on isole un mélange des deux diastéréoisomères (65% 1*RS*, 2*SR* et 35% 1*RS*, 2*RS*); 2) la réaction est conduite dans le mélange hexane—éthanol et la potasse alcoolique est utilisée comme base. Dans ces conditions, l'équilibre thermodynamique est souvent déplacé vers un seul diastéréoisomère en raison de son insolubilité dans le milieu réactionnel. Nous n'avons pas constaté de relation entre la configuration du diastéréoisomère isolé et son insolubilité dans le mélange hexane—éthanol.

C. Les  $\delta$ -cétonitriles traités par le borohydrure de sodium en milieu alcoolique (méthanol ou éthanol) conduisent à un mélange des quatre diastéréoisomères des  $\delta$ -hydroxynitriles correspondants. Nous avons constaté que cette réduction est accompagnée d'une épimérisation due à l'acidité du proton en  $\alpha$  de la fonction nitrile. Ainsi chaque

diastéréoisomère (1*RS*, 2*RS*) ou (1*RS*, 2*SR*) ou leur mélange «thermodynamique», conduisent à un mélange «thermodynamique» de quatre  $\delta$ -hydroxynitriles diastéréoisomères (1*RS*, 2*RS*, 4*RS*), (1*RS*, 2*RS*, 4*SR*), (1*RS*, 2*SR*, 4*SR*) et (1*RS*, 2*SR*, 4*RS*), ce dernier étant majoritaire (RMN 350 MHz).

D. Les  $\delta$ -hydroxynitriles sont transformés en  $\delta$ -lactones correspondantes par action d'acide chlorhydrique anhydre dans le tétrahydrofurane selon la méthode de Colonge et Guigues [12]. Cette cyclisation s'accompagne d'une épimérisation conduisant exclusivement aux deux configurations (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*) et (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*).

E, F, G, H. Les deux diastéréoisomères (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*) et (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*) de chaque tétrahydropyrone-2 sont séparés grâce à la différence de la vitesse de la cyclisation de leurs sels  $\delta$ -alcools correspondants: les sels de configuration (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*) se cyclisent plus rapidement et à plus basse température que les sels de configuration (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*). Ceci s'explique par une différence d'encombrement stérique entre les deux lactones diastéréoisomères. En effet, la position équatoriale adoptée par le groupe méthyle dans le cas de la tétrahydropyrone-2 de configuration (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*) rend cette molécule plus stable que le diastéréoisomère (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*).

J. Les tétrahydropyrones-2 substituées par un groupe hydroxy en position 4 du phényle 3, sont obtenues par action du tribromure de bore, dans un solvant approprié à  $-70^\circ\text{C}$ , sur les méthoxy tétrahydropyrones-2 correspondantes.

## Pharmacologie: Résultats et Discussion

### Activité psychotrope des $\delta$ -lactones

Le Tableau II montre que 13 substances se sont révélées excitantes à l'observation des animaux en situation libre, excitation confirmée lors de la mesure de l'activité motrice, à l'exception de la substance **6b**. Par ailleurs, une autre

Tableau II. Effets psychotropes des  $\delta$ -lactones.

Composés	Observations à doses $\geq 256$ mg/kg	Activité motrice	Composés	Observations à doses $\geq 256$ mg/kg	Activité motrice
<b>1a</b>	excitant	+	<b>1b</b>	excitant	++
<b>2a</b>	excitant	++	<b>2b</b>	excitant	++
<b>3a</b>	excitant	++	<b>3b</b>	excitant	++
<b>4a</b>	excitant	++	<b>4b</b>	excitant	++
<b>5a</b>	excitant	++	<b>5b</b>	O	++
<b>6a</b>	excitant	+	<b>6b</b>	excitant	O
<b>7a</b>	excitant	++	<b>7b</b>	—	—
<b>8a</b>	excitant	+	<b>8b</b>	O	O
		(128 ip)			(128 ip)

Augmentation de l'activité motrice 25—50% = +; > 50% = ++. Les chiffres entre parenthèses représentent la première dose ayant une action nette. En cas d'absence d'effet (O) les essais n'ont pas été réalisés aux doses supérieures à celles indiquées.

substance, **5b**, s'est montrée excitante uniquement lors de la mesure de l'activité motrice.

### Toxicité

Parmi les 15 molécules étudiées, seule la molécule **4a** présente une toxicité à la dose de 256 mg/kg. A cette dose, les 14 autres substances n'ont entraîné aucune mortalité.

### Activité psychostimulante

Le Tableau III montre que les molécules **1a—8a** présentent une activité psychostimulante (augmentation de l'activité motrice). Cette activité psychostimulante a été confirmée pour un certain nombre d'entre elles par la présence de stéréotypies (**1a**, **2a**, **3a**, **5a** et **7a**) et un antagonisme du sommeil induit par le barbital sodique (**1a**, **2a** et **7a**).

Tableau III. Effets psychotropes des diastéréoisomères **1a—8a**.

	Activité motrice	Stéréotypies	Barbital sodique	Résérpine	Apomorphine
<b>1a</b>	+	oui	++	++	++
	(1 vo)	(16 vo)	(16 vo)	(32 ip)	(32 ip)
<b>2a</b>	++	oui	++	+	++
	(4 ip)	(128 ip)	(16 vo)	(8 vo)	(16 ip)
<b>3a</b>	++	oui	n.d.	+	+
	(4 ip)	(16 ip)		(4 ip)	(4 ip)
<b>4a</b>	++	n.d.	n.d.	+	++
	(1 ip)			(4 ip)	(16 ip)
<b>5a</b>	++	oui	n.d.	+	O
	(16 vo)	(128 ip)		(4 ip)	(32 vo)
<b>6a</b>	+	n.d.	n.d.	++	++
	(4 ip)			(16 ip)	(128 ip)
<b>7a</b>	++	oui	++	++	+
	(1 ip)	(32 vo)	(4 ip)	(4 ip)	(16 vo)
<b>8a</b>	+	n.d.	n.d.	O	O
	(128 ip)			(128 ip)	(128 ip)

Augmentation de l'activité motrice 25—50% = +; > 50% = ++. Stéréotypie: absence non; présence oui, les doses et voies sont indiquées entre parenthèses. Barbital sodique: antagonisme du sommeil: 25—50% = +; > 50% = ++. Résérpine et apomorphine: antagonisme des hypothermies: 1—2°C = +; > 2°C = ++. Absence d'effet = O, non déterminé = n.d. Les chiffres entre parenthèses représentent la première dose ayant une action nette. En cas d'absence d'effet (O), les essais n'ont pas été réalisés aux doses supérieures à celles indiquées.

Le Tableau IV montre que les molécules **1b**, **3b** et **4b** présentent une activité purement psychostimulante. Cette activité a été confirmée pour la molécule **1b** par un antagonisme du sommeil induit par le barbital sodique et pour la molécule **4b**, par la présence de mouvements stéréotypés. Les molécules **6b** et **8b** sont dépourvues d'activité psychostimulante.

### Activité anti-dépressive

Le Tableau III montre que les molécules **1a**, **2a**, **3a**, **4a**, **6a** et **7a** présentent une activité anti-dépressive sur les deux principaux tests utilisés à cet effet (antagonismes des hypothermies résérpinique et apomorphinique). La molécule **5a**

Tableau IV. Effets psychotropes des diastéréoisomères **1b—8b**.

	Activité motrice	Stéréotypies	Barbital sodique	Résérpine	Apomorphine
<b>1b</b>	++	non	+	O	O
	(4 vo)	(16 vo ip)	(16 vo)	(16 vo)	(16 vo)
<b>2b</b>	++	n.d.	n.d.	++	+
	(32 ip)			(128 ip)	(128 ip)
<b>3b</b>	++	n.d.	n.d.	O	O
	(64 vo)			(64 vo)	(64 vo)
<b>4b</b>	++	oui	n.d.	O	O
	(16 vo)	(128 ip)		(64 vo)	(64 vo)
<b>5b</b>	++	non	n.d.	+	O
	(128 ip)	(128 ip)		(128 ip)	(128 ip)
<b>6b</b>	O	n.d.	n.d.	++	O
	(64 ip)			(64 ip)	(64 ip)
<b>8b</b>	O	n.d.	n.d.	O	O
	(128 ip)			(128 ip)	(128 ip)

Augmentation de l'activité motrice 25—50% = +; > 50% = ++. Stéréotypie: absence non; présence oui, les doses et voies sont indiquées entre parenthèses. Barbital sodique: antagonisme du sommeil: 25—50% = +; > 50% = ++. Résérpine et apomorphine: antagonisme des hypothermies: 1—2°C = +; > 2°C = ++. Absence d'effet = O, non déterminé = n.d. Les chiffres entre parenthèses représentent la première dose ayant une action nette. En cas d'absence d'effet (O), les essais n'ont pas été réalisés aux doses supérieures à celles indiquées.

exerce un antagonisme de l'hypothermie induite par la résérpine, sans effet sur l'hypothermie induite par l'apomorphine. La molécule **8a** est dépourvue d'activité anti-dépressive.

Le Tableau IV montre que la molécule **2b** présente une action anti-dépressive sur les deux tests utilisés à cet effet. Les molécules **5b** et **6b** exercent un antagonisme de l'hypothermie résérpinique, mais sont sans effet sur l'hypothermie induite par l'apomorphine. La molécule **8b** est dépourvue d'activité anti-dépressive.

### Conclusion

Pour l'ensemble des molécules examinées, les premières doses actives sont relativement éloignées des doses toxiques. Il faut noter cependant que les doses exerçant une activité psychostimulante sont plus faibles que les doses nécessaires pour obtenir une activité anti-dépressive. L'activité psychostimulante semble donc prédominer sur l'activité anti-dépressive.

Seuls les isomères **1b**, **3b** et **4b** de configuration (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*) présentent une activité que l'on peut en première approximation considérer comme purement psychostimulante au moins dans la gamme de doses utilisées. Aucune molécule de configuration (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*) ne provoque une activité «pure». Ceci démontre bien la relation étroite qui existe entre la stéréochimie de la molécule et son activité. Il faut également remarquer qu'il n'a pas été décelé de molécules purement anti-dépressives.

De toutes les molécules examinées, l'isomère **1b** possède la plus forte activité psychostimulante, de plus, il est totalement dépourvu d'activité anti-dépressive. Cette spécificité

en fait une substance déterminante dans l'élaboration de nouvelles molécules psychotropes. Cependant, il ne s'agit que de prévisions pharmacologiques que seules des études complémentaires et surtout des essais cliniques permettraient de corroborer.

### Configuration et conformation des diaryl-3,4 tétrahydropyrones-2

Nous venons d'exposer la synthèse et l'activité psychotrope de nouvelles tétrahydropyrones-2. Il nous a paru intéressant de déterminer la configuration relative et la conformation de ces composés dans le but d'établir une corrélation éventuelle entre la stéréochimie et leur activité pharmacologique.

Les premières études, par rayons X, publiées sur la conformation des  $\delta$ -lactones, ont mis en évidence la coplanéité de l'enchaînement C—C(O)—O—C mais elles n'ont pas précisé de conformation privilégiée pour ces composés [17—19]. Mathieson *et al.* [18] étudiant par rayons X quelques tétrahydropyrones-2, trouvent qu'elles ont une conformation bateau classique, car compatible avec la planéité du groupe ester et provoquant le minimum d'interactions dans le cycle. Wolf [20] par ses travaux sur la dispersion rotatoire des  $\delta$ -lactones, arrive à la même conclusion. Cheung, Overton et Sim [21], par contre, démontrent (toujours par rayons X) que d'autres tétrahydropyrones-2 adoptent une conformation demi-chaise, cette dernière étant compatible avec la coplanéité du groupe ester aussi bien que la forme bateau. Ils indiquent même que les  $\delta$ -lactones adoptent une forme bateau uniquement dans le cas d'interactions déterminantes des substituants.

Les mêmes auteurs ont observé une relation intéressante entre la conformation dans le cristal et l'absorption de la bande carbonyle en IR en solution: ils ont constaté que les  $\delta$ -lactones montrant une conformation bateau aux rayons X, présentent une absorption par la bande carbonyle entre 1758—1765  $\text{cm}^{-1}$ , tandis que les  $\delta$ -lactones adoptant la conformation demi-chaise à l'état solide, ont une bande située entre 1730—1750  $\text{cm}^{-1}$ . Cette observation se révèle souvent très utile dans la détermination de la conformation de ces molécules.

Des études en RMN ont également montré [22—24] qu'en solution, la conformation demi-chaise est préférentielle et que les  $\delta$ -lactones peuvent adopter une conformation bateau lorsque les interactions des substituants interviennent.

Allinger *et al.* [25—27] ont montré par la méthode de mécanique moléculaire, que dans le cas de la  $\delta$ -valerolactone, les énergies des deux formes sont très proches, la configuration demi-chaise étant plus stable ( $\Delta G = 0,54$  kcal/mol).

En conclusion, les deux conformations bateau et demi-chaise, compatibles avec la coplanéité du groupe ester (maximum de résonance), sont d'une stabilité voisine. Ceci explique la possibilité d'avoir à l'état solide l'une ou l'autre de ces deux formes selon la nature des substituants. De même, en solution, la configuration demi-chaise est majoritaire, la molécule n'adoptant une conformation bateau que si les interactions entre les substituants interviennent.

Par la suite [28, 29], nous avons déterminé la configuration relative et la conformation des deux diastéréoisomères de la (chloro-4 phényl)-4 méthyl-6 phényl-3 tétrahydropyrone-2 (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*) et (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*) par rayons X, IR, RMN et la méthode dite de mécanique moléculaire (MM<sub>2</sub>). Pour le diastéréoisomère (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*), les rayons X ont montré une conformation bateau, en accord avec les résultats obtenus par RMN, IR (solution) et par le calcul de la forme la plus stable de la molécule isolée. Pour le diastéréoisomère (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*), la RMN et IR montrent une conformation demi-chaise. Ceci est également en accord avec les résultats obtenus par le calcul.

Nous exposons dans ce paragraphe l'étude de la stéréochimie des nouvelles tétrahydropyrones-2 synthétisées et nous examinerons en particulier si la relation entre la configuration et la conformation observée précédemment se trouve confirmée.

Les caractéristiques RMN <sup>1</sup>H des composés 1—8 sont présentées dans les Tableaux V et VI. Les résultats IR sont résumés dans le Tableau VII.

### Discussion

#### Composés 1b—8b (Tableaux VI et VII)

La constante de couplage  $J_{H_3-H_4}$  comprise entre 11,2 et 11,6 Hz pour l'ensemble des composés 1b—8b, montre une disposition diaxiale des protons  $H_3$  et  $H_4$ . Ces valeurs sont tout à fait comparables aux constantes de couplage trouvées pour des composés analogues [29, 30].

Les constantes de couplage  $J_{H_4-H_5}$  et  $J_{H_4-H_5'}$  comprises entre 3,5—4,5 Hz et 11,6—12,4 Hz montrent également une disposition diaxiale pour les protons  $H_4$  et  $H_5'$  et axiale—équatoriale pour les protons  $H_4$  et  $H_5$ .

Les constantes de couplage  $J_{H_6-H_5}$  et  $J_{H_6-H_5'}$  comprises entre 2,6—3,4 Hz et 10,7—11,2 Hz indiquent que les protons  $H_6$  et  $H_5'$  sont diaxiaux et que le groupe méthyle est équatorial.

Ces valeurs des constantes de couplage sont en accord avec les valeurs citées dans la littérature [32] pour une conformation demi-chaise (Fig. 1). La configuration relative est facilement déterminée à partir de ces résultats comme étant (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*).

Les valeurs de l'absorption de la bande carbonyle en IR (Tableau VII) sont également en faveur d'une conformation demi-chaise.

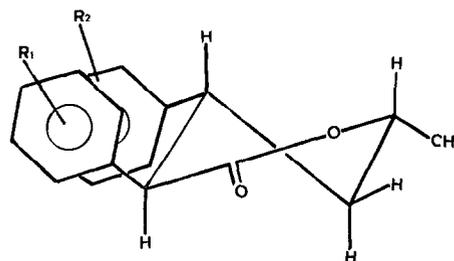
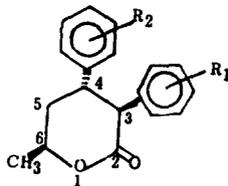


Fig. 1. Conformation demi-chaise adoptée par les composés 1b—8b.

Tableau V. Caractéristiques RMN  $^1\text{H}$  des composés **1a**–**8a** (350 MHz, solvant  $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ ppm,  $J$  Hz).

Composés n°	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>5'</sub>	H <sub>6</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> O-
 <b>1b</b>	3,42 (d) $J_{\text{H}_3\text{H}_4}=11,03$	2,89 (dxdxd) $J_{\text{H}_4\text{H}_3}=11,03$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5}=8,45$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5'}=5,88$	1,58 (dxdxd) $J_{\text{H}_5\text{H}_5'}=14,32$ $J_{\text{H}_5\text{H}_4}=8,45$ $J_{\text{H}_5\text{H}_6}=9,56$	1,44 (dxdxd) $J_{\text{H}_5'\text{H}_5}=14,34$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_4}=5,88$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_6}=4,0$	4,15 (dxdxq) $J_{\text{H}_6\text{H}_5}=9,70$ $J_{\text{H}_6\text{H}_5'}=4,4$ $J_{\text{H}_6\text{CH}_3}=6,4$	1,07 (d) $J_{\text{CH}_3\text{H}_6}=6,25$	3,26 (S)	
 <b>2a</b>	3,60 (d) $J_{\text{H}_3\text{H}_4}=10,74$	2,99 (dxdxd) $J_{\text{H}_4\text{H}_3}=10,74$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5}=8,30$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5'}=5,86$	1,66 (dxdxd) $J_{\text{H}_5\text{H}_5'}=14,16$ $J_{\text{H}_5\text{H}_4}=8,30$ $J_{\text{H}_5\text{H}_6}=8,30$	1,54 (dxdxd) $J_{\text{H}_5'\text{H}_5}=14,16$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_4}=5,80$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_6}=4,4$	4,30 (dxdxq) $J_{\text{H}_6\text{H}_5}=8,5$ $J_{\text{H}_6\text{H}_5'}=4,2$ $J_{\text{H}_6\text{CH}_3}=6,3$	1,10 (d) $J_{\text{CH}_3\text{H}_6}=6,3$		
 <b>3a</b>	3,42 (d) $J_{\text{H}_3\text{H}_4}=10,74$	2,90 (dxdxd) $J_{\text{H}_4\text{H}_3}=10,74$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5}=8,20$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5'}=5,80$	1,52 (dxdxd) $J_{\text{H}_5\text{H}_5'}=14,6$ $J_{\text{H}_5\text{H}_4}=8,16$ $J_{\text{H}_5\text{H}_6}=9,46$	1,38 (dxdxd) $J_{\text{H}_5'\text{H}_5}=14,6$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_4}=5,9$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_6}=3,9$	4,08 (dxdxq) $J_{\text{H}_6\text{H}_5}=9,5$ $J_{\text{H}_6\text{H}_5'}=3,9$ $J_{\text{H}_6\text{CH}_3}=6,1$	1,03 (d) $J_{\text{CH}_3\text{H}_6}=6,0$	3,25 (S)	
 <b>4a</b>	3,77 (d) $J_{\text{H}_3\text{H}_4}=10,32$	3,15 (dxdxd) $J_{\text{H}_4\text{H}_3}=10,32$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5}=8,00$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5'}=6,00$	1,70 (dxdxd) $J_{\text{H}_5\text{H}_5'}=14,18$ $J_{\text{H}_5\text{H}_4}=7,95$ $J_{\text{H}_5\text{H}_6}=9,52$	1,58 (dxdxd) $J_{\text{H}_5'\text{H}_5}=14,18$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_4}=6,00$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_6}=3,87$	4,37 (dxdxq) $J_{\text{H}_6\text{H}_5}=9,50$ $J_{\text{H}_6\text{H}_5'}=3,87$ $J_{\text{H}_6\text{CH}_3}=6,4$	1,14 (d) $J_{\text{CH}_3\text{H}_6}=6,4$		
 <b>5a</b>	3,48 (d) $J_{\text{H}_3\text{H}_4}=10,60$	2,95 (dxdxd) $J_{\text{H}_4\text{H}_3}=10,60$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5}=8,46$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5'}=5,88$	1,63 (dxdxd) $J_{\text{H}_5\text{H}_5'}=14,34$ $J_{\text{H}_5\text{H}_4}=8,40$ $J_{\text{H}_5\text{H}_6}=9,80$	1,49 (dxdxd) $J_{\text{H}_5'\text{H}_5}=14,34$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_4}=5,80$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_6}=4,04$	4,20 (dxdxq) $J_{\text{H}_6\text{H}_5}=9,10$ $J_{\text{H}_6\text{H}_5'}=4,00$ $J_{\text{H}_6\text{CH}_3}=6,25$	1,10 (d) $J_{\text{CH}_3\text{H}_6}=6,3$	3,46 (S) 3,34 (S)	
 <b>6a</b>	3,33 (d) $J_{\text{H}_3\text{H}_4}=11,17$	2,79 (dxdxd) $J_{\text{H}_4\text{H}_3}=11,17$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5}=8,39$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5'}=6,00$	1,52 (dxdxd) $J_{\text{H}_5\text{H}_5'}=14,60$ $J_{\text{H}_5\text{H}_4}=8,59$ $J_{\text{H}_5\text{H}_6}=9,90$	1,39 (dxdxd) $J_{\text{H}_5'\text{H}_5}=14,60$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_4}=5,59$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_6}=3,87$	4,08 (dxdxq) $J_{\text{H}_6\text{H}_5}=9,95$ $J_{\text{H}_6\text{H}_5'}=4,00$ $J_{\text{H}_6\text{CH}_3}=6,44$	1,02 (d) $J_{\text{CH}_3\text{H}_6}=6,44$	5,20 (S)	5,25 (S)
 <b>7a</b>	3,70 (d) $J_{\text{H}_3\text{H}_4}=10,31$	3,13 (dxdxd) $J_{\text{H}_4\text{H}_3}=10,31$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5}=8,16$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5'}=6,01$	1,72 (dxdxd) $J_{\text{H}_5\text{H}_5'}=14,61$ $J_{\text{H}_5\text{H}_4}=8,16$ $J_{\text{H}_5\text{H}_6}=9,45$	1,60 (dxdxd) $J_{\text{H}_5'\text{H}_5}=14,60$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_4}=5,91$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_6}=3,86$	4,37 (dxdxq) $J_{\text{H}_6\text{H}_5}=9,50$ $J_{\text{H}_6\text{H}_5'}=3,86$ $J_{\text{H}_6\text{CH}_3}=6,40$	1,14 (d) $J_{\text{CH}_3\text{H}_6}=6,44$		
 <b>8a</b>	3,63 (d) $J_{\text{H}_3\text{H}_4}=10,30$	3,10 (dxdxd) $J_{\text{H}_4\text{H}_3}=10,30$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5}=8,46$ $J_{\text{H}_4\text{H}_5'}=5,51$	1,68 (dxdxd) $J_{\text{H}_5\text{H}_5'}=14,60$ $J_{\text{H}_5\text{H}_4}=8,46$ $J_{\text{H}_5\text{H}_6}=9,56$	1,59 (dxdxd) $J_{\text{H}_5'\text{H}_5}=14,55$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_4}=5,51$ $J_{\text{H}_5'\text{H}_6}=4,04$	4,25 (dxdxq) $J_{\text{H}_6\text{H}_5}=9,60$ $J_{\text{H}_6\text{H}_5'}=4,04$ $J_{\text{H}_6\text{CH}_3}=6,25$	1,08 (d) $J_{\text{CH}_3\text{H}_6}=6,25$	3,24 (S)	

Composés **1a**–**8a** (Tableaux V et VII)

La configuration relative des composés **1b**–**8b** est déterminée sans ambiguïté comme étant (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*), la configuration relative des deux diastéréoisomères **1a**–**8a** est par conséquent (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*).

On remarque que les constantes de couplage  $J_{\text{H}_3-\text{H}_4}$  (10,3–11,0 Hz),  $J_{\text{H}_4-\text{H}_5}$  (8,2–8,5 Hz) et  $J_{\text{H}_6-\text{H}_5}$  (9,0–9,9 Hz) sont plus faibles que les valeurs des constantes de couplage des protons diaxiaux dans le cas des composés **1b**–**8b**. Ceci correspond à une diminution des angles dièdres [24, 31] par rapport à une conformation demi-chaise et traduit un aplatissement du cycle.

Les informations obtenues par RMN et les valeurs d'absorption de la bande carbonyle en IR (Tableau VII)

semblent indiquer que ces composés adoptent plutôt une conformation bateau (Fig. 2) que demi-chaise. Ce changement de conformation peut être expliqué par des interactions diaxiales 1,3 entre le groupe méthyle et le proton H<sub>4</sub>.

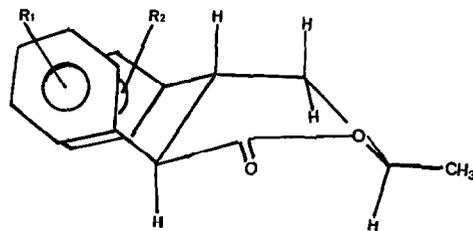
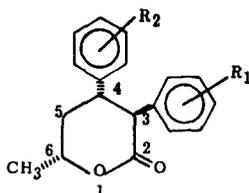
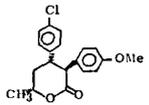
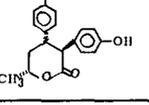
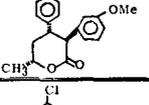
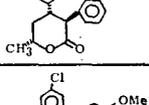
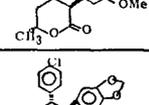
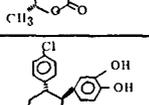
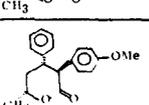
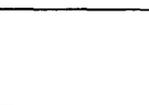
Fig. 2. Conformation bateau adoptée par les composés **1a**–**8a**.

Tableau VI. Caractéristiques RMN <sup>1</sup>H des composés 1b–8b (350 MHz, solvant C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ ppm, J Hz).

Composés n°	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>5'</sub>	H <sub>6</sub>	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>2</sub> O-
 1b	3,31 (d) JH <sub>3</sub> H <sub>4</sub> =11,40	2,74 (dxdd) JH <sub>4</sub> H <sub>3</sub> =11,50 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> =3,31 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> '=12,5	1,28 (dxdd) JH <sub>5</sub> H <sub>5</sub> '=13,60 JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =2,57 JH <sub>5</sub> H <sub>4</sub> =3,31	1,39 (dxdd) JH <sub>5'</sub> H <sub>5</sub> =13,60 JH <sub>5'</sub> H <sub>4</sub> =12,50 JH <sub>5'</sub> H <sub>6</sub> =11,03	4,07 (dxdd) JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> =2,57 JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> '=11,03 JH <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> =6,25	1,13 (d) JCH <sub>3</sub> H <sub>6</sub> =6,25	3,26 (S)	
 2b	3,45 (d) JH <sub>3</sub> H <sub>4</sub> =11,60	2,93 (dxdd) JH <sub>4</sub> H <sub>3</sub> =11,60 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> =3,44 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> '=12,50	1,40 (dxdd) JH <sub>5</sub> H <sub>5</sub> '=13,75 JH <sub>5</sub> H <sub>4</sub> =3,44 JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =2,58	1,53 (dxdd) JH <sub>5'</sub> H <sub>5</sub> =13,75 JH <sub>5'</sub> H <sub>4</sub> =12,50 JH <sub>5'</sub> H <sub>6</sub> =11,14	4,21 (dxdd) JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> =2,58 JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> '=11,14 JH <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> =6,44	1,16 (d) JCH <sub>3</sub> H <sub>6</sub> =6,44		
 3b	3,29 (d) JH <sub>3</sub> H <sub>4</sub> =11,18	2,74 (dxdd) JH <sub>4</sub> H <sub>3</sub> =11,18 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> =3,87 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> '=12,03	1,21 (dxdd) JH <sub>5</sub> H <sub>5</sub> '=13,75 JH <sub>5</sub> H <sub>4</sub> =3,87 JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =2,58	1,30 (dxdd) JH <sub>5'</sub> H <sub>5</sub> =13,75 JH <sub>5'</sub> H <sub>4</sub> =12,03 JH <sub>5'</sub> H <sub>6</sub> =11,16	3,96 (dxdd) JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> =2,58 JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> '=11,16 JH <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> =6,20	1,07 (d) JCH <sub>3</sub> H <sub>6</sub> =6,20	3,23 (S)	
 4b	3,53 (d) JH <sub>3</sub> H <sub>4</sub> =11,17	3,03 (dxdd) JH <sub>4</sub> H <sub>3</sub> =11,17 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> =4,30 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> '=11,61	1,45 (dxdd) JH <sub>5</sub> H <sub>5</sub> '=13,75 JH <sub>5</sub> H <sub>4</sub> =4,30 JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =3,00	1,53 (dxdd) JH <sub>5'</sub> H <sub>5</sub> =13,75 JH <sub>5'</sub> H <sub>4</sub> =11,61 JH <sub>5'</sub> H <sub>6</sub> =11,17	4,22 (dxdd) JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> =3,00 JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> '=11,17 JH <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> =6,02	1,15 (d) JCH <sub>3</sub> H <sub>6</sub> =6,02		
 5b	3,29 (d) JH <sub>3</sub> H <sub>4</sub> =11,20	2,77 (dxdd) JH <sub>4</sub> H <sub>3</sub> =11,20 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> =3,44 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> '=12,44	1,27 (dxdd) JH <sub>5</sub> H <sub>5</sub> '=13,75 JH <sub>5</sub> H <sub>4</sub> =3,44 JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =2,58	1,38 (dxdd) JH <sub>5'</sub> H <sub>5</sub> =13,75 JH <sub>5'</sub> H <sub>4</sub> =12,44 JH <sub>5'</sub> H <sub>6</sub> =10,76	4,04 (dxdd) JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> =2,58 JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> '=10,76 JH <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> =6,44	1,11 (d) JCH <sub>3</sub> H <sub>6</sub> =6,44	3,38(S) 3,33 (S)	
 6b	3,17 (d) JH <sub>3</sub> H <sub>4</sub> =11,60	2,64 (dxdd) JH <sub>4</sub> H <sub>3</sub> =11,60 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> =3,87 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> '=11,61	1,20 (dxdd) JH <sub>5</sub> H <sub>5</sub> '=13,75 JH <sub>5</sub> H <sub>4</sub> =3,87 JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =3,43	1,28 (dxdd) JH <sub>5'</sub> H <sub>5</sub> =13,75 JH <sub>5'</sub> H <sub>4</sub> =11,6 JH <sub>5'</sub> H <sub>6</sub> =11,18	3,95 (dxdd) JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> =3,43 JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> '=11,18 JH <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> =6,02	1,08 (d) JCH <sub>3</sub> H <sub>6</sub> =6,02		5,26(S) 5,20(S)
 7b	3,45(d) JH <sub>3</sub> H <sub>4</sub> =11,17	3,03 (dxdd) JH <sub>4</sub> H <sub>3</sub> =11,17 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> =4,73 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> '=11,17	1,45 (dxdd) JH <sub>5</sub> H <sub>5</sub> '=13,60 JH <sub>5</sub> H <sub>4</sub> =4,73 JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =3,87	1,53 (dxdd) JH <sub>5'</sub> H <sub>5</sub> =13,60 JH <sub>5'</sub> H <sub>4</sub> =11,17 JH <sub>5'</sub> H <sub>6</sub> =10,70	4,02 (dxdd) JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> =3,87 JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> '=10,70 JH <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> =6,20	1,15 (d) JCH <sub>3</sub> H <sub>6</sub> =6,20		
 8b	3,44 (d) JH <sub>3</sub> H <sub>4</sub> =11,40	2,84 (dxdd) JH <sub>4</sub> H <sub>3</sub> =11,40 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> =4,04 JH <sub>4</sub> H <sub>5</sub> '=12,14	1,37 (dxdd) JH <sub>5</sub> H <sub>5</sub> '=13,60 JH <sub>5</sub> H <sub>4</sub> =4,04 JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =2,95	1,47 (dxdd) JH <sub>5'</sub> H <sub>5</sub> =13,60 JH <sub>5'</sub> H <sub>4</sub> =12,14 JH <sub>5'</sub> H <sub>6</sub> =11,02	4,05 (dxdd) JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> =2,95 JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> '=11,02 JH <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> =6,25	1,10 (d) JCH <sub>3</sub> H <sub>6</sub> =6,25	3,22 (S)	

Effectivement, si les composés 1a–8a adoptaient une conformation demi-chaîse, le groupe méthyle et le proton H<sub>4</sub>, compte tenu de la configuration relative (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*), doivent se trouver dans une position relative diaxiale.

En conclusion, pour les tétrahydropyrones-2 considérées, nous avons pu établir qu'il existe une relation entre leur configuration et leur conformation. Les composés 1a–8a de configuration relative (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*) adoptent une conformation bateau tandis que les composés 1b–8b de configuration relative (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*) se trouvent sous une forme demi-chaîse. Il est intéressant de constater que l'activité psychotrope est liée à la stéréochimie des composés examinés. Effectivement, seuls les composés d'une configuration relative (3*RS*, 4*RS*, 6*SR*) (conformation demi-chaîse)

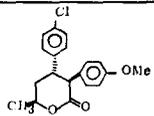
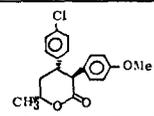
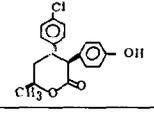
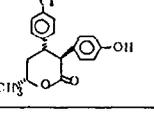
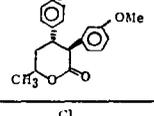
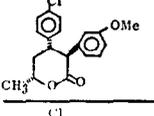
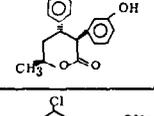
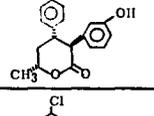
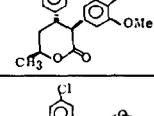
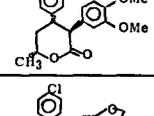
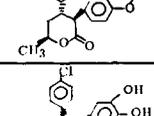
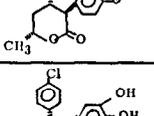
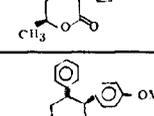
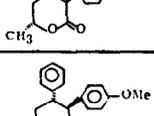
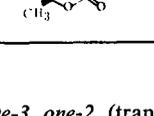
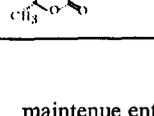
présentent une activité psychostimulante «pure», alors que tous les composés de configuration relative (3*RS*, 4*RS*, 6*RS*) (conformation bateau) manifestent une activité «mixte» psychostimulante et anti-dépressive.

### Protocoles expérimentaux

#### Chimie

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en tube capillaire (appareil Büchi). Les spectres IR ont été réalisés en film pour les liquides et en dispersion (KBr) pour les solides (Perkin–Elmer 257). Sauf mention contraire, les spectres RMN ont été effectués au moyen d'un appareil EM 360.

Tableau VII. Caractéristiques IR des composés 1—8 (solvant CCl<sub>4</sub>, fréquence cm<sup>-1</sup>).

N°	$\nu$ C=O	N°	$\nu$ C=O
 1a	1750	 1b	1725
 2a	1750	 2b	1725
 3a	1760	 3b	1730
 4a	1750	 4b	1720
 5a	1750	 5b	1720
 6a	1750	 6b	1725
 7a	1750	 7b	1725
 8a	1760	 8b	1720

*(Chloro-4 phényl)-4 butène-3 one-2 (trans)*

140 g (1 mol) de chloro-4 benzaldéhyde sont dissous dans 290 ml (5 mol) d'acétone. Le milieu refroidi à 10°C est additionné d'une solution de soude à 10%. Après 3 h de réaction, le mélange est neutralisé par une solution aqueuse à 10% d'acide chlorhydrique et lavé avec une saumure. Le produit est extrait à l'éther, séché sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé. On isole la (chloro-4 phényl)-4 butène-3 one-2 par distillation. Rdt = 40%. Eb<sub>18</sub> = 160—165°C; F = 50—51°C (éthanol). IR:  $\nu$  C=O: 1677 cm<sup>-1</sup>.

*(Chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 1*

*(Chloro-4 phényl)-2 (méthoxy-4 phényl)-1 oxo-4 pentane carbonitrile*  
20 g (0,11 mol) de (chloro-4 phényl)-4 butène-3 one-2 sont dissous dans 15,5 g (0,1 mol) de (méthoxy-4 phényl) acétonitrile. La température est maintenue entre 50 et 60°C et l'on additionne lentement une solution de 0,12 g de méthanolate de sodium dans 10 ml de méthanol. Après 4 h d'agitation à 60°C, on refroidit, dilue avec 40 ml d'éther, neutralise avec l'acide chlorhydrique 1N et extrait à l'éther. Après évaporation du solvant, le produit est isolé par distillation. Rdt = 60%. Eb<sub>0,5</sub> = 210—230°C; F = 74—75°C (éthanol). IR:  $\nu$  C=O: 1710 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C≡N: 2240 cm<sup>-1</sup>. La RMN indique la présence des deux diastéréoisomères 1RS, 2RS et 1RS, 2SR dans le rapport 35:65. (60 MHz, CDCl<sub>3</sub> signaux des protons H<sub>1</sub> à 4,05 et 4,35 ppm.)

*(Chloro-4 phényl)-2 hydroxy-4 (méthoxy-4 phényl)-1 pentane carbonitrile*  
20 g (0,06 mol) du mélange des  $\delta$ -cétonitriles (1RS, 2RS) et (1RS, 2SR) sont mis en suspension dans 90 ml de méthanol. La température est

maintenue entre 0 et 5°C et une solution de 0,11 g (0,03 mol) de borohydrure de sodium dans 6 ml d'eau additionnée de 0,06 g de soude est ajoutée lentement. Après 2 h d'agitation, on dilue par 30 ml de chlorure de méthylène, neutralise par une solution d'acide chlorhydrique 6 N et évapore les solvants. Le résidu est repris par 90 ml de chlorure de méthylène lavé à l'eau acidulée, à l'eau jusqu'à neutralité et séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on isole 19,6 g du mélange des quatre diastéréoisomères du  $\delta$ -hydroxynitrile. Rdt = 97%. IR:  $\nu$  O—H: 3450 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C≡N: 2240 cm<sup>-1</sup>.

*(Chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 (3RS, 4RS, 6RS) 1a et (3RS, 4RS, 6SR) 1b*

*Préparation des deux isomères.* 33 g (0,1 mol) du mélange des diastéréoisomères du  $\delta$ -hydroxynitrile sont dissous dans 100 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre. On refroidit à —10°C et sature par l'acide chlorhydrique gazeux anhydre. Après 24 h à —18°C, l'acide chlorhydrique est chassé par un courant d'air et le THF est évaporé. L'imino-éther obtenu est transformé en  $\delta$ -lactone par chauffage d'1 h à reflux dans un mélange éther—eau 450—90 ml. Après refroidissement, la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on obtient 32,4 g d'un mélange des deux  $\delta$ -lactones diastéréoisomères (3RS, 4RS, 6RS) et (3RS, 4RS, 6SR) dans le rapport 60:40 (dosage par RMN 60 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, signaux protons H<sub>3</sub> à 3,42 et 3,31 ppm). IR:  $\nu$  C=O: 1725 cm<sup>-1</sup>.

*Séparations des deux diastéréoisomères.* Le mélange des deux diastéréoisomères de la tétrahydropyrone-2 est saponifié par 100 ml de soude 2 N par chauffage d'1 h à reflux. Après refroidissement, les insaponi-

fiabiles sont extraits au chloroforme, la phase aqueuse est additionnée de 100 ml de chlorure de méthylène et acidifiée par l'acide chlorhydrique 12 N. Après 3,5 h d'agitation à 35°C, la tétrahydropyrone-2 de configuration (3RS, 4RS, 6SR) est cyclisée totalement et sélectivement. On l'extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution de bicarbonate de sodium et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le produit brut est recristallisé dans un mélange heptane—éthanol 30:70. Rdt = 28%. F = 116,5—117,5°C. IR:  $\nu$  C=O: 1725 cm<sup>-1</sup>.

La phase aqueuse alcaline d'extraction est acidifiée par l'acide chlorhydrique 12 N et additionnée d'une quantité minimale de tétrahydrofurane nécessaire à la solubilisation de l'hydroxy-acide correspondant à la tétrahydropyrone-2 de configuration (3RS, 4RS, 6RS).

Après 1 h de chauffage à reflux, on évapore le THF, on extrait au chlorure de méthylène et on sèche sur sulfate de sodium. Le produit brut obtenu est recristallisé dans un mélange heptane—éthanol 50:50. Rdt = 40%. F = 122,5—123,5°C. IR:  $\nu$  C=O: 1750 cm<sup>-1</sup>.

*(Chloro-4 phényl)-4 (hydroxy-4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 2*

*Diastéréoisomère (3RS, 4RS, 6RS) 2a*

5 g (0,015 mol) de (chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 (3RS, 4RS, 6RS) **1a** dissous dans 80 ml de chlorure de méthylène sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 7,6 g (0,036 mol) de tribromure de bore dans 15 ml de chlorure de méthylène à -70°C. Après 4 h de réaction à -70°C, on agite pendant 24 h à température ambiante. Après hydrolyse, on extrait à l'éther et recristallise dans un mélange heptane—éthanol. Rdt = 59%. F = 243—244°C. IR:  $\nu$  O—H: 3420 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C=O: 1725 cm<sup>-1</sup>.

*Diastéréoisomère (3RS, 4RS, 6SR) 2b*

5 g (0,015 mol) de (chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 (3RS, 4RS, 6SR) **1b** sont transformés comme décrit précédemment en (chloro-4 phényl)-4 (hydroxy-4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 (3RS, 4RS, 6SR) **2b**. Rdt = 55%. F = 206—207°C. IR:  $\nu$  O—H: 3420 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C=O: 1705 cm<sup>-1</sup>.

*(Chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-3 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 3*

*(Chloro-4 phényl)-2 (méthoxy-3 phényl)-1 oxo-4 pentane carbonitrile*  
Le mélange «thermodynamique» des deux  $\delta$ -cétonitriles diastéréoisomères, composé de 65% du diastéréoisomère (1RS, 2SR) et 35% du diastéréoisomère (1RS, 2RS) est obtenu selon le mode opératoire décrit pour (chloro-4 phényl)-2 (méthoxy-4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 **1**. Rdt = 82%.

Le diastéréoisomère (1RS, 2SR) pur est obtenu par recristallisation dans l'éthanol à 95°GL. Rdt = 50%. F = 110—111°C. IR:  $\nu$  C≡N: 2240 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C=O: 1710 cm<sup>-1</sup>.

*(Chloro-4 phényl)-2 (méthoxy-3 phényl)-1 hydroxy-4 pentane carbonitrile*  
Le mélange des deux diastéréoisomères (1RS, 2RS) et (1RS, 2SR) du  $\delta$ -cétonitrile est réduit en  $\delta$ -hydroxynitrile selon le mode opératoire décrit pour (chloro-4 phényl)-2 hydroxy-4 (méthoxy-4 phényl)-1 pentane carbonitrile. Rdt = 99%. IR:  $\nu$  O—H: 3450 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C≡N: 2240 cm<sup>-1</sup>.

*(Chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-3 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 (3RS, 4RS, 6RS) 3a et (3RS, 4RS, 6SR) 3b*  
*Préparation des deux diastéréoisomères.* Le mélange des deux tétrahydropyrones-2 **3a** et **3b** est obtenu selon le mode opératoire déjà décrit pour **1a** et **1b**.

*Séparation des deux diastéréoisomères.* La séparation est réalisée selon la voie décrite pour **1a** et **1b**.

La tétrahydropyrone-2 **3b** de configuration (3RS, 4RS, 6SR) est recristallisée dans un mélange heptane—éthanol (40:60). Rdt = 24%. F = 101—102°C. IR:  $\nu$  C=O: 1700 cm<sup>-1</sup>. Spectrométrie de masse (70 eV) *m/z* (intensité relative): pic 330 (58,8; M<sup>+</sup>); pic 332 (21,3; dû au <sup>37</sup>Cl); pic 244 (36,7); pic 246 (12,9; dû au <sup>37</sup>Cl); pic 165 (100); pic 167 (32; dû au <sup>37</sup>Cl); pic 148 (91).

La tétrahydropyrone-2 **3a** de configuration (3RS, 4RS, 6RS) est obtenue pure par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant le mélange hexane—acétate d'éthyle 3:2. Rdt = 28,8%. IR:  $\nu$  C=O: 1750 cm<sup>-1</sup>. Spectrométrie de masse (70 eV) *m/z* (intensité

relative): pic 330 (47, M<sup>+</sup>); pic 332 (17, dû au <sup>37</sup>Cl); pic 244 (20); pic 246 (8, dû au <sup>37</sup>Cl); pic 194 (100); pic 165 (85); pic 167 (26, dû au <sup>37</sup>Cl); pic 148 (96); pic 139 (60); pic 141 (19, dû au <sup>37</sup>Cl); pic 55 (34).

*(Chloro-4 phényl)-4 (hydroxy-3 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 4*

*Diastéréoisomère (3RS, 4RS, 6RS) 4a*

1 g (0,003 mol) du diastéréoisomère **3a** (3RS, 4RS, 6RS) de la (chloro-4 phényl)-4 (méthoxy-3 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 est mis en solution dans 40 ml de chlorure de méthylène anhydre. Une solution de 0,9 ml de tribromure de bore 0,009 mol dans 15 ml de chlorure de méthylène est additionnée lentement à -25°C et sous atmosphère d'azote sec. On additionne ensuite à -25°C, 35 ml de méthanol anhydre sous agitation et la température est ramenée de nouveau à 20°C. Les solvants sont évaporés, le résidu est repris par 30 ml de chlorure de méthylène et la phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie rapide (hexane—acétate d'éthyle, 2:1) et recristallisé dans un mélange hexane—éthanol (80:20). Rdt = 58%. F (décomposition) = 59°C. IR:  $\nu$  C=O: 1720 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  O—H: 3300 cm<sup>-1</sup> (intense). Spectrométrie de masse (70 eV) *m/z* (intensité relative): pic 316 (55,5, M<sup>+</sup>); pic 318 (20,6 dû au <sup>37</sup>Cl); pic 243 (8); pic 230 (28,6); pic 232 (9,5 dû au <sup>37</sup>Cl); pic 165 (100); pic 167 (34,5 dû au <sup>37</sup>Cl); pic 134 (92).

*Diastéréoisomère (3RS, 4RS, 6SR) 4b*

La tétrahydropyrone-2 **4b** est obtenue selon la même voie que la tétrahydropyrone-2 **4a** décrite précédemment. Rdt = 70%. F = 167°C. IR:  $\nu$  C=O: 1690 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  O—H: 3310 cm<sup>-1</sup> (intense). Spectrométrie de masse (70 eV) *m/z* (intensité relative): pic 316 (50, M<sup>+</sup>); pic 318 (18,3 dû au <sup>37</sup>Cl); pic 293 (7,5); pic 230 (30); pic 232 (13,3 dû au <sup>37</sup>Cl); pic 165 (100); pic 167 (34 dû au <sup>37</sup>Cl); pic 134 (85).

*(Chloro-4 phényl)-4 (diméthoxy-3,4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 5*

*(Chloro-4 phényl)-2 (diméthoxy-3,4 phényl)-1 oxo-4 pentane carbonitrile*

17,7 g (0,1 mol) du (diméthoxy-3,4 phényl)acétonitrile, mélangés à 18 g (0,1 mol) de la (chloro-4 phényl)-4 butène-3 one-2 sont refroidis à 0°C puis additionnés de 10 ml d'une solution 2 N de potasse dans l'alcool absolu. Après 10 min à 0°C, le milieu réactionnel est dilué à l'éther, lavé avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, à l'eau glacée jusqu'à neutralité puis séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le mélange thermodynamique du  $\delta$ -cétonitrile composé de 65% du diastéréoisomère (1RS, 2SR) et 35% du diastéréoisomère (1RS, 2RS) est obtenu. Rdt = 70%. IR:  $\nu$  C≡N: 2240 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C=O: 1710 cm<sup>-1</sup>.

*(Chloro-4 phényl)-2 hydroxy-4 (diméthoxy-3,4 phényl)-1 pentane carbonitrile*

35 g (0,1 mol) du mélange des deux diastéréoisomères (1RS, 2RS) et (1RS, 2SR) du  $\delta$ -cétonitrile sont réduits en  $\delta$ -hydroxynitrile selon le mode opératoire décrit pour (chloro-4 phényl)-2 hydroxy-4 (méthoxy-4 phényl)-1 pentane carbonitrile. Rdt = 90%. IR:  $\nu$  O—H: 3450 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C≡N: 2240 cm<sup>-1</sup>.

*(Chloro-4 phényl)-4 (diméthoxy-3,4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 (3RS, 4RS, 6RS) 5a et (3RS, 4RS, 6SR) 5b*

*Préparation des deux diastéréoisomères.* Les deux tétrahydropyrones-2 diastéréoisomères **5a** et **5b** sont obtenues par la méthode décrite pour **1a** et **1b**.

*Séparation des deux diastéréoisomères.* La séparation est réalisée par la voie décrite pour **1a** et **1b**.

La tétrahydropyrone-2 **5a** est purifiée par chromatographie sur colonne de silice: 1) hexane—acétate d'éthyle, 3:1; 2) hexane—acétate d'éthyle, 1:1; 3) acétate d'éthyle. Rdt = 50%. IR:  $\nu$  C=O: 1730 cm<sup>-1</sup>.

La tétrahydropyrone-2 **5b** est purifiée par recristallisation dans l'éthanol absolu. Rdt = 42%. F = 108—109°C. IR:  $\nu$  C=O: 1720 cm<sup>-1</sup>.

*(Chloro-4 phényl)-4 (méthylènedioxy-3,4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 6*

*(Chloro-4 phényl)-2 (méthylènedioxy-3,4 phényl)-1 oxo-4 pentane carbonitrile*

19,4 g (0,12 mol) de (méthylènedioxy-3,4 phényl) acétonitrile et 21,6 g (0,12 mol) de (chloro-4 phényl)-4 butène-3 one-2, dissous dans 160 ml d'éthanol à température ambiante, sont additionnés lentement de 5,6 ml de soude éthanolique 2 N. Le milieu réactionnel est neutralisé par une solution d'acide chlorhydrique 1 N après 12 h d'agitation à température ambiante et l'éthanol est évaporé. Le produit solide obtenu est lavé à l'eau et séché. La recrystallisation dans l'éthanol permet d'obtenir le diastéréoisomère (1RS, 2SR) pur. Rdt = 68%. F = 130°C. IR:  $\nu$  C≡N: 2240 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C=O: 1720 cm<sup>-1</sup>.

*(Chloro-4 phényl)-2 hydroxy-4 (méthylènedioxy-3,4 phényl)-1 pentane carbonitrile*

La réduction du  $\delta$ -cétionitrile obtenu en  $\delta$ -hydroxynitrile se fait par le borohydrure de sodium selon le mode opératoire décrit pour (chloro-4 phényl)-2 hydroxy-4 (méthoxy-4 phényl)-1 pentane carbonitrile. Rdt = 99%. IR:  $\nu$  O—H: 3450 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C≡N: 2240 cm<sup>-1</sup>.

*(Chloro-4 phényl)-4 (méthylènedioxy-3,4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 (3RS, 4RS, 6RS) 6a et (3RS, 4RS, 6SR) 6b*

**Préparation des deux diastéréoisomères.** Le mélange des diastéréoisomères du  $\delta$ -hydroxynitrile obtenu précédemment est transformé en  $\delta$ -lactone par la méthode de cyclisation décrite pour **1a** et **1b**.

**Séparation des deux diastéréoisomères.** La séparation est réalisée selon la même voie décrite pour **1a** et **1b**.

La tétrahydropyrone-2 **6a** (3RS, 4RS, 6RS) est recrystallisée dans l'éthanol à 95°GL. Rdt = 40%. F = 129—130°C. IR:  $\nu$  C=O: 1745 cm<sup>-1</sup>.

La tétrahydropyrone-2 **6b** (3RS, 4RS, 6SR) est recrystallisée dans l'éthanol à 95°GL. Rdt = 38%. F = 123—124°C. IR:  $\nu$  C=O: 1710 cm<sup>-1</sup>.

*(Chloro-4 phényl)-4 (dihydroxy-3,4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 7**Diastéréoisomère (3RS, 4RS, 6RS) 7a*

3,5 g (0,01 mol) du diastéréoisomère (3RS, 4RS, 6RS) **5a** de la (chloro-4 phényl)-4 (diméthoxy-3,4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 sont dissous dans 50 ml de chlorure de méthylène. 7,3 g (0,03 mol) de tribromure de bore dans 28 ml du même solvant sont ajoutés lentement et le milieu réactionnel est agité pendant 7 h à température ambiante. On hydrolyse par 50 ml d'eau, ajoute la quantité nécessaire de soude 2 N pour former le phénate de sodium et extrait avec 200 ml d'éther, le produit de départ n'ayant pas réagi. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 1 N et les composés organiques sont extraits à l'éther. On recrystallise successivement dans le tétrachlorure de carbone et le méthanol. Rdt = 80%. F = 201—202°C. IR:  $\nu$  O—H: 3645 cm<sup>-1</sup> et 3480 cm<sup>-1</sup> (bandes fines);  $\nu$  C=O: 1765 cm<sup>-1</sup>.

*Diastéréoisomère (3RS, 4RS, 6SR) 7b*

Le diastéréoisomère (3RS, 4RS, 6SR) **5b** de la (chloro-4 phényl)-4 (diméthoxy-3,4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydropyrone-2 traité de la même façon que le diastéréoisomère (3RS, 4RS, 6RS) **5a** se décompose. La (chloro-4 phényl)-4 (dihydroxy-3,4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydropyrone-2 (3RS, 4RS, 6SR) **7b** est alors obtenue à partir de la (chloro-4 phényl)-4 (méthylènedioxy-3,4 phényl)-3 méthyl-6 tétrahydropyrone-2 **6b**.

2,9 g (0,008 mol) de ce composé dissous dans 30 ml de chlorure de méthylène sont additionnés de 4,3 g de tribromure de bore dans 30 ml du même solvant sous atmosphère d'azote et agités pendant 3 h à température ambiante. On hydrolyse ensuite lentement avec 50 ml d'eau et porte à reflux du chlorure de méthylène pendant 3 h. Après refroidissement, on extrait et sèche sur sulfate de sodium. Rdt = 50%. F = décomposition. IR:  $\nu$  O—H: 3640 cm<sup>-1</sup> et 3480 cm<sup>-1</sup> (bandes fines);  $\nu$  C=O: 1730 cm<sup>-1</sup>.

*(Méthoxy-4 phényl)-3 méthyl-6 phényl-4 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 8**(Méthoxy-4 phényl)-1 phényl-2 oxo-4 pentane carbonitrile*

21 g (0,15 mol) de phényl-4 butène-3 one-2 sont dissous dans 21,1 g (0,15 mol) de (méthoxy-4 phényl) acétonitrile. On ajoute lentement à température ambiante, 5 ml d'une solution méthanolique de méthylate de sodium 2 M. Après 4 h, le milieu réactionnel est dissous dans l'éther, lavé à l'eau jusqu'à neutralité, séché sur sulfate de sodium et évaporé.

Le mélange thermodynamique du  $\delta$ -cétionitrile obtenu est formé de 60% du diastéréoisomère (1RS, 2SR) et de 40% du diastéréoisomère (1RS, 2RS). Rdt = 99%. IR:  $\nu$  C≡N: 2240 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C=O: 1710 cm<sup>-1</sup>.

*(Méthoxy-4 phényl)-1 hydroxy-4 phényl-2 pentane carbonitrile*

Le  $\delta$ -cétionitrile précédemment obtenu est réduit par le borohydrure de sodium selon la méthode décrite pour (chloro-4 phényl)-2 hydroxy-4 (méthoxy-4 phényl)-1 pentane carbonitrile. Rdt = 90%. IR:  $\nu$  O—H: 3450 cm<sup>-1</sup>;  $\nu$  C≡N: 2240 cm<sup>-1</sup>.

*(Méthoxy-4 phényl)-3 méthyl-6 phényl-4 tétrahydro-3,4,5,6 pyrone-2 (3RS, 4RS, 6RS) 8a et (3RS, 4RS, 6SR) 8b*

**Préparation des deux diastéréoisomères.** Le mélange des quatre diastéréoisomères du  $\delta$ -hydroxynitrile précédemment obtenu est cyclisé en deux  $\delta$ -lactones diastéréoisomères de configuration (3RS, 4RS, 6RS) et (3RS, 4RS, 6SR), selon le mode opératoire décrit pour **1a** et **1b**.

**Séparation des deux diastéréoisomères.** La séparation du mélange des deux diastéréoisomères **8a** et **8b** est réalisée selon la voie décrite pour **1a** et **1b**.

La tétrahydropyrone-2 **8a** est recrystallisée dans un mélange heptane—éthanol (50:50). Rdt = 44%. F = 106—108°C. IR:  $\nu$  C=O: 1745 cm<sup>-1</sup>.

La tétrahydropyrone-2 **8b** est recrystallisée dans un mélange heptane—éthanol (50:50). Rdt = 42%. F = 121—123°C. IR:  $\nu$  C=O: 1720 cm<sup>-1</sup>.

**Pharmacologie**

Nous avons utilisé des souris NMRI mâles, d'un poids compris entre 22 et 26 g et des rats Wistar AF mâles, d'un poids compris entre 180 et 220 g provenant d'élevages homogènes.

Les substances étudiées ont été mises en suspension dans l'eau distillée à l'aide d'une solution de gomme arabique à 10%.

Les volumes injectés par voie intrapéritonéale (ip) ou par voie orale (vo) ont été de 0,25 ml par 20 g de poids corporel chez la souris et de 0,5 ml par 100 g de poids corporel chez le rat. Toutes les expériences ont été réalisées à la température du laboratoire (22 ± 1°C).

*Observation des animaux en situation libre*

Des observations détaillées du comportement sont faites sur des lots de 3 souris par dose, 15, 30, 60, 120 et 180 min et 24 h après l'administration des substances.

La toxicité est déterminée et des observations du comportement sont faites selon une «grille» inspirée de celle décrite par Irwin [13]. Les observations sont effectuées en «aveugle» sur une gamme de doses situées entre 256 et  $x$  mg·kg<sup>-1</sup> suivant une dégression géométrique de raison 2. En particulier, l'effet psychostimulant est apprécié d'après l'hypermobilité et l'hyperexcitabilité des animaux.

*Activité motrice chez la souris*

L'activité motrice est déterminée à l'aide d'actimètres à cellules photo-électriques (Boissier et Simon) [14].

Les souris (10 ou des multiples de 10 par dose) sont placées dans l'actimètre juste après l'administration des substances. L'activité motrice est mesurée depuis la mise en actimètres, jusqu'à la 60<sup>e</sup> min. Les compteurs sont relevés après 30 min puis remis à zéro et relevés toutes les 10 min pendant 30 min. Les effets notés dans les Tableaux III et IV sont issus des chiffres obtenus entre 30 et 60 min, cumulés à la 60<sup>e</sup> min.

*Recherche de mouvements stéréotypés chez le rat*

Les mouvements stéréotypés, caractérisés par des mouvements de la tête et de la sphère buccale, reniflements, léchages ou mâchonnements, sont cotés de 0 à 3 selon la méthode décrite par Simon et Chermat [15] toutes les 10 min jusqu'à leur disparition chez tous les animaux. Six rats par dose ont été utilisés.

*Interaction avec le barbital sodique chez la souris*

Les souris (6 par dose) sont placées dans des boîtes individuelles et reçoivent les substances 30 min avant une dose hypnotique de barbital sodique (180 mg/kg ip). Les temps de suppression et de réapparition du réflexe de retournement (sommeil) sont notés pour chaque animal.

*Interaction avec la réserpine chez la souris*

Les substances sont administrées chez la souris (6 par dose) 4 h après

la réserpine (2,5 mg/kg ip; solution préparée à partir d'une solution-mère de réserpine dans l'acide acétique). La température rectale est mesurée toutes les 30 min pendant 2 h.

#### *Interaction avec l'apomorphine chez la souris*

Les souris (6 par lot) reçoivent les substances étudiées, 30 min avant 16 mg/kg de chlorhydrate d'apomorphine administré par voie sous-cutanée. Les températures rectales sont mesurées avant toute injection et 30 min après l'administration d'apomorphine, selon le protocole décrit par Chermat et Poncelet [16].

#### Références

- 1 Vigier A. & Dreux J. (1963) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1817
- 2 Baradel A. M., Longerey R. & Dreux J. (1970) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 255
- 3 Trollet M., Royer J., Longerey R. & Dreux J. (1974) *Tetrahedron* 30, 173
- 4 Cognacq J. C. Hexachimie, brevet Allemand No. 2134093 (2.1.72)
- 5 Kretschmar R. & Tescherdoff H. H. (1974) *Chem. Ztg* 24
- 6 Kretschmar R. & Tescherdoff H. H. (1974) *Chem. Toxicol. Anal.* 101
- 7 Winn M., Razdan R., Dalzell H. C. & Krei J. R. (1974) Sharp Associates, brevet Allemand No. 2441205 (27.3.75)
- 8 Axiotis S., Dreux J., Sollier J. C., Chermat R., Poncelet M. & Simon P. (1981) *Eur. J. Med. Chem.* 16, 431
- 9 Axiotis S. & Dreux J. (1981) *Eur. J. Med. Chem.* 16, 439
- 10 Dreux J. & Simon P., Hoechst A.G. Brevet U.S. No. 4287206 (1.9.81)
- 11 Lutz R. E., Martin T. A., Codington J. F., Amacker T. M., Allison R. K., Leake N. H., Rowlett R. J. Jr., Smith J. D. & Wilson Z. N. (1949) *J. Org. Chem.* 14, 982
- 12 Colonge J. & Guigues F. (1967) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3, 685
- 13 Irwin S. (1958) *Psychopharmacologia* 13, 222
- 14 Boissier J. R. & Simon P. (1965) *Arch. Int. Pharmacodyn.* 158, 212
- 15 Simon P. & Chermat R. (1972) *J. Pharmacol. (Paris)* 3, 235
- 16 Chermat R. & Poncelet M. (1983) *J. Pharmacol. (Paris)* 14, 93
- 17 Fridrichsons J. & Mathieson A. McL. (1962) *Acta Crystallogr.* 15, 119
- 18 Mathieson A. McL. & Taylor J. C. (1961) *Tetrahedron Lett.* 590
- 19 McConnell J. F., Mathieson A. McL. & Schoenborn B. P. (1962) *Tetrahedron Lett.* 445
- 20 Wolf H. (1966) *Tetrahedron Lett.* 5151
- 21 Cheung K. K., Overton K. H. & Sim G. A. (1965) *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 634
- 22 Sheppard R. C. & Turner S. (1968) *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 77
- 23 Johnson R. N. & Riggs N. V. (1967) *Tetrahedron Lett.* 5119
- 24 Carroll F. I. & Blackwell J. T. (1970) *Tetrahedron Lett.* 4173
- 25 Allinger N. L. & Chang S. H. M. (1977) *Tetrahedron* 33, 1561
- 26 Philip Th., Cook R. L., Malloy Th. B. Jr., Allinger N. L., Chang S. & Yuh Y. (1981) *J. Am. Chem. Soc.* 103, 2151
- 27 Allinger N. L. (1982) *Pure Appl. Chem.* 54, 2515
- 28 Axiotis S. & Dreux J. (1981) *Eur. J. Med. Chem.* 16, 439
- 29 Axiotis S., Dreux J., Perrin M. & Royer J. (1982) *Tetrahedron* 38, 499
- 30 Rocca J. R., Tumlinson J. H., Glancey B. W. & Lofgren C. S. (1983) *Tetrahedron Lett.* 24, 1893
- 31 Johnson F., Starkovsky N. A. & Gurowitz N. D. (1965) *J. Am. Chem. Soc.* 87, 3492
- 32 Carroll F. I., Mitchell G. N., Blackwell J. T., Solt A. & Meck R. (1974) *J. Org. Chem.* 39, 3890