

*Laboratoire de Synthèse et d'Etudes Physicochimiques

**Laboratoire de Chimie Organique

Université des Sciences et Techniques du Languedoc,
 Place E. Bataillon, 34060 Montpellier Cedex, France

Reçu le 10 Mars 1983

Nous avons pu facilement accoler au cycle à sept chainons de la *nor-3 ar-himachalone-9* différents hétérocycles à trois ou cinq chainons; la formation d'hétérocycles à six chainons est beaucoup plus difficile, celle d'hétérocycles à sept chainons n'a pas été possible.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 113 (1984).

Introduction.

L'association terpène-hétérocycle azoté a déjà été signalée comme pouvant conduire à des composés à propriétés olfactives [1]. Dans le cadre de nos recherches dans la série de l'himachalène [2] il nous a paru intéressant d'accorder différents hétérocycles azotés à des dérivés de l'himachalane afin d'examiner leur utilisation en parfumerie.

Le produit de base choisi était initialement l'arylhimachalone-9 (**1**) déjà décrite dans la littérature [3,4]; en effet la fonction carbonylée peut conduire à la création d'une grande variété d'hétérocycles azotés accolés par les liaisons 8-9 ou 9-10. Cependant la synthèse de **1** est longue et le rendement finale faible, nous avons préféré opter pour son analogue **2** ne possédant pas le méthyle en position 3. Ce composé est en effet plus facilement accessible et l'absence du méthyle ne doit pas modifier la réactivité de la molécule, mais les propriétés olfactives peuvent être atténées.

La *nor-3 arylhimachalone-9* [2] est préparée à partir de l'acide phénol-3 butanoïque, dont le chlorure d'acide, traité par l'isobutène, conduit à un mélange du composé éthylénique et du dérivé chloré, ce dernier est ensuite cyclisé (schéma 1). L'étude de la conformation de **2** peut permettre de prévoir la différence de réactivité possible des positions 8 et 10 encadrant la fonction cétone. La mise en évidence de la seule conformation bateau (schéma 2) résulte de l'étude des modèles moléculaires associée en rmn à l'étude des constantes de couplage des trois protons situés en position 8 (A et B) et 7 (X); les valeurs des angles dièdres $\sigma_1(H_A - C_8 - C_7 - H_X) = 37^\circ$ et $\sigma_2(H_B - C_8 - H_7 - H_X) = 153^\circ$ résultent de la détermination précise des constantes de couplage $J_{AB} = 16,5$ Hz, $J_{AX} = 3,5$ Hz et $J_{BX} = 11,0$ Hz résultant elle-même d'une simulation de spectre. Cette conformation bateau correspond à uncombrement stérique minimum entre les différents méthyles.

Formation d'hétérocycles à trois chainons.

Un hétérocycle à trois chainons, une aziridine, peut-être

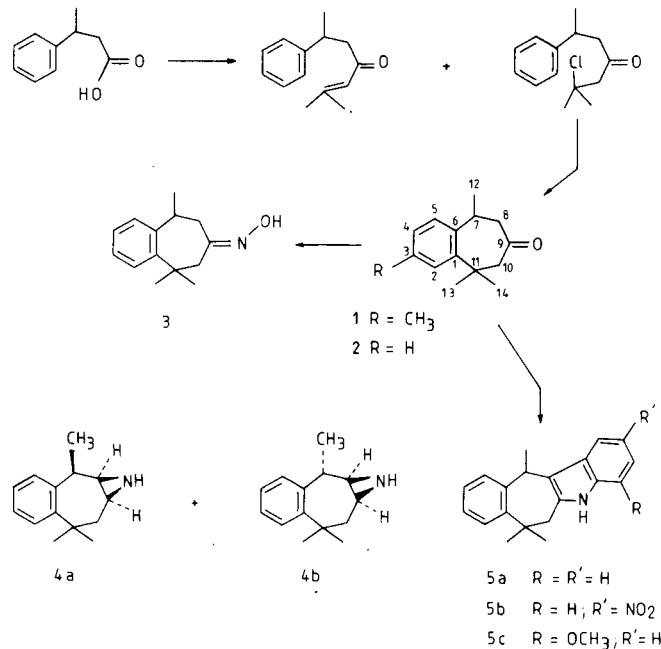


Schéma 1

accolé au cycle à sept éléments par l'intermédiaire de l'oxime de **2** selon [6]. En effet l'action de l'hydroxylamine sur **2** conduit à une seule des deux oximes possibles ainsi que le montrent les spectres de rmn de ¹H et de ¹³C et la chromatographie sur couche mince. La configuration E de **3** a été déterminée en rmn de ¹³C par comparaison des variations des déplacements chimiques des carbones C₈ et C₁₀ lorsqu'on passe de **2** à **3** (blindage de δ_c C₈ et de δ_c C₁₀ respectivement de 15,8 et de 10,0 ppm) ainsi que par comparaison avec les résultats publiés par Robert et coll. [5] pour divers couples cétone-oximes. L'attribution des valeurs aux carbones de **2** résulte de l'examen des spectres découplés et non découplés. Notons que la configuration E de la seule oxime **3** correspond à la conformation bateau trouvée pour **2** dans laquelle le carbone C₁₀ est plus difficilement accessible que le carbone C₈.

La réduction de l'oxime **3** par LiAlH₄ doit conduire à un

cycle aziridine accolé à la liaison 8-9 du cycle à sept éléments, cette liaison étant en position syn par rapport à l'hydroxyle [6]; on obtient effectivement le composé attendu **4** dont le spectre de rmn montre qu'il est formé d'un mélange à parts égales des deux diastéréoisomères **4a** et **4b** que nous n'avons pu séparer. L'action de différents organomagnésiens sur **3** selon la technique développée par Laurent et coll. [7], a toujours conduit à des mélanges complexes à partir desquels nous n'avons pu isoler les aziridines désirées.

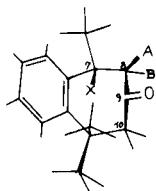


Schéma 2

Formation d'hétérocycles à cinq chainons et leurs précurseurs.

Nous avons ensuite tenté d'accorder un système indolique à **2** par action d'une phénylhydrazine; dans les trois cas examinés les dérivés indoliques **5** sont obtenus avec de bons rendements. Parmi les deux structures possibles, accollement par les liaisons 8-9 ou 9-10, la détermination de la seule structure **5** a été réalisée par rmn; en effet dans les spectres de rmn le signal correspondant au proton H₇ apparaît sous forme d'un quartet traduisant le seul couplage de ce proton avec le méthyle géminé, ce qui exclut la présence de protons en position 8. On remarque donc, comme précédemment, l'absence de réaction sur la position 10.

Nous avons ensuite tenté de fonctionnaliser les positions 8 et/ou 10 de **2** par introduction du groupe hydroxyméthylène ou d'un brome. L'action du formiate d'éthyle conduit normalement à la fixation du groupe hydroxyméthylène; mais parmi les deux produits possibles nous ne notons la formation que d'un seul, dont la structure a été identifiée à **6** par la forme, dans son spectre de rmn, du signal du proton H₇, qui apparaît comme pour **5** sous forme d'un quartet bien résolu.

La bromation de **2** par le *N*-bromo succinimide dans le tétrachlorure de carbone conduit, quelle que soit la quantité de réactif utilisée, à un mélange constitué à parts égales d'un dérivé monobromé et de deux dérivés dibromés. Après séparation par chromatographie sur colonne, le dérivé monobromé a été identifié à **7**; en effet, si trois sites de bromation sont possibles (les positions 7, 8 et 10), le signal du méthyle situé en position 7 apparaît en rmn sous forme d'un doublet, $J = 7,0$ Hz, ce qui exclut toute réaction de bromation en position 7; ce dérivé **7** est facilement déhydrobromé en un composé qui est la nor-3 arylhimachalénone-9 (**8**), ceci exclut la bromation de la posi-

tion 10 de **2**. Le spectre de rmn de **7**, enregistré dans divers solvants, ainsi que l'analyse chromatographique sur couche mince paraissent prouver la présence d'un seul diastéréoisomère; la valeur de la constante de couplage entre les deux protons situés en position 7 et 8 ($J = 11$ Hz) correspond à un angle dièdre d'environ 150° , valeur tout à fait en accord avec un brome β et un conformation bateau, vide supra.

Les structures des deux produits dibromés ont été déterminées par rmn; pour le premier, **9**, on observe deux systèmes AB correspondant chacun à deux protons, l'un centré à 4,53 ppm est attribuable aux deux protons H₁₀ et l'autre centré à 6,45 ppm est attribuable aux deux protons éthyléniques exocycliques.

Pour le second composé **10** on observe particulièrement deux singulets correspondant respectivement aux deux protons H₁₀ et aux deux protons exocycliques géminés au brome. Le composé monobromé **7** n'étant pas lui-même attaqué par le *N*-bromo succinimide, il est vraisemblable que les deux composés **9** et **10** résultent d'une bromation compétitive en position 7 selon le schéma 3. Une transposition de **9** en **10** ne peut être aussi exclue, bien qu'aucune modification significative de leurs pourcentages n'ait été observée lorsque la durée de la réaction est augmentée.

L'action des hydrazines sur **6** conduit dans les trois cas examinés à la formation des dérivés pyrazoliques correspondants **11**, **12** et **13**. Dans le cas de la méthyl ou de la phényl hydrazine les deux composés isomères résultant des deux possibilités de cyclisation, respectivement 60% et 40% lorsque R = CH₃, et 70% et 30% lorsque R = C₆H₅, sont obtenus mais n'ont pu être séparés que dans le

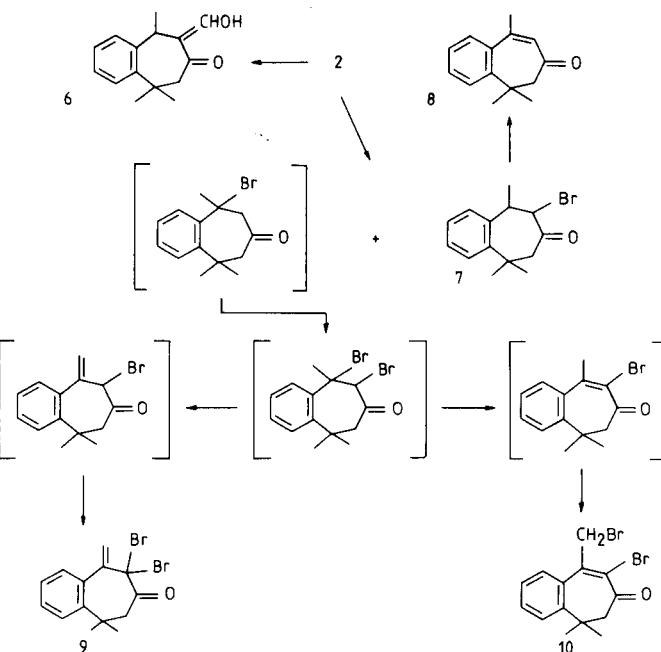


Schéma 3

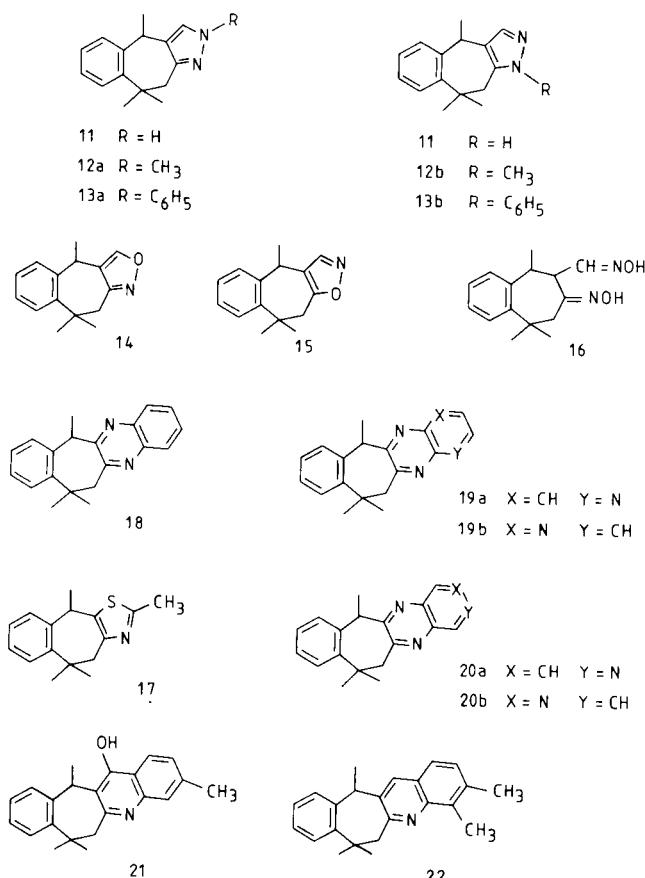


Schéma 4.

dernier cas. Pour chacun des deux isomères l'attribution exacte des structures **13a** et **13b** a été réalisée après examen en rmn des variations des déplacements chimiques des divers protons lorsqu'on ajoute à la solution des quantités croissantes de tris-(heptafluoropropylhydroxyméthylène-3 d-camphorato) europium(III). On constate en effet pour l'un des isomères un très faible variation vers les champs faibles des déplacements des signaux des protons H₁₀ et du proton pyrazolique, la position des signaux des différents méthyles restant pratiquement inchangée; par contre pour l'autre isomère ces variations de déplacement sont très importants, jusqu'à 2 ppm pour le proton pyrazolique et 1 ppm pour les protons situés en position 10, les signaux des méthyles étant déplacés d'environ 0,2 ppm. Si on admet que le site de complexation est l'atome d'azote non substitué l'examen des modèles moléculaires montre que la formation des complexes doit être beaucoup plus facile dans le cas de **13b** que dans celui de **13a** pour lequel l'approche du sel d'europtium est très difficile à cause de l'encombrement stérique important dû à l'ensemble du noyau phényle et des deux méthyles. Sur cette base nous avons attribué la structure **13a** à l'isomère obtenu en plus faible quantité.

Ces attributions sont confirmées par examen des spec-

tres uv; en effet la plus grande longueur d'onde d'absorption de pyrazoles trisubstitués en position 1, 3 et 4 par rapport aux isomères substitués en positions 1, 4 et 5 a déjà été signalée [8]. Or l'isomère **13a** dans lequel le cycle pyrazolique est substitué en positions 1, 3 et 4 absorbe à 266 nm tandis que le composé **13b** dont le cycle pyrazolique est substitué en positions 1, 4 et 5 absorbe à 247,5 nm.

Lors de l'action de la méthylhydrazine sur **6** ou deux isomères **12a** et **12b** sont aussi obtenus, nous avons attribué la structure **12a** à l'isomère le plus abondant sur la base des résultats de la littérature; il a été montré en effet qu'un pyrazole trialkyl substitué en positions 1, 4 et 5 se distingue en rmn de son isomère trisubstitué en positions 1, 3 et 4 par respectivement un signal correspondant au N-méthyle à champs plus élevés et un signal correspondant au proton pyrazolique à champs plus faibles [9].

L'action de l'hydroxylamine sur **6** peut conduire à la formation des deux dérivés isoxazoliques isomères **14** et **15**. Sachant que l'orientation vers l'un ou l'autre isoxazole est liée à la nature acide ou basique du milieu réactionnel [10], nous avons effectué la réaction dans différents solvants. Ainsi en milieu acide acétique on isole avec un excellent rendement un seul dérivé isoxazolique que nous avons identifié à **14**, tandis qu'en milieu pyridinique les deux isomères **14** et **15** sont obtenus simultanément 20% et 80%. Si la réaction est conduite dans le méthanol on isole seulement et avec un faible rendement la dioxime **16**.

La détermination des structures des isomères isoxazoliques a été réalisée par comparaison avec leurs spectres de rmn; nous avons attribué la structure **14** au composé dans lequel le signal du proton isoxazolique apparaît aux champs les plus faibles (8,15 ppm); il a été noté en effet en série isoxazolique un faible déblindage du signal du proton situé en position 5 par rapport à celui situé en position 3 [11].

Un autre système hétérocyclique à cinq chainons a pu être obtenu par action du thioacétamide [13] sur le dérivé monobromé **7**; le composé **17** contenant le cycle thiazolique est formé avec un excellent rendement.

Formation d'hétérocycles à six chainons.

Si la formation des systèmes hétérocycliques à cinq chaînons a pu être réalisée chaque fois avec des rendements convenables, l'obtention de systèmes hétérocycliques à six chainons a été plus difficile. En effet l'action de diamines-1,2 sur **7**, qui devrait conduire à la création du cycle pyrazinique n'a produit les dérivés attendus que dans le cas de diamines aromatiques et encore avec de faibles rendements. Nous avons en effet constaté que le diamino-1,2 éthane reste sans actions sur **7** quelles que soient les conditions expérimentales utilisées; mais l'o-phénylénediamine ou les diamino-2,3 et -3,4 pyridines conduisent aux dérivés attendus, respectivement **18**, **19** et **20** avec des rendements n'excédant pas 10%. Lors de l'action

des diaminopyridines deux produits isomères a et b peuvent chaque fois être formés; nous n'avons pu déterminer par rmn de ^1H et de ^{13}C ni par chromatographie sur couche mince si un seul ou les deux isomères étaient formés et donc préciser la structure exacte.

Le cycle pyridine a pu être accolé au cycle à sept chainons, mais le rendement des réactions reste là encore faible. Ainsi l'action de l'acide méthyl-4 anthranilique sur **2** conduit au composé **21** avec un rendement de 10%; parmi les deux structures possibles, accollement de l'hétérocycle par les liaisons 8-9 ou 9-10, la rmn montre clairement que le produit formé à la structure **21**; en effet le signal du proton H, apparaît sous forme d'un quartet traduisant l'unique couplage avec le méthyle géminé donc l'absence de proton en position 8. Ce résultat, associé à l'absence de bande de vibration $\nu \text{ C=O}$ dans le spectre ir, démontre sans ambiguïté la structure tautomère hydroxy-4 pyridine de **21**.

Un composé très proche a aussi été obtenu par action de l'amino-2 diméthyl-3,4 benzaldéhyde sur **2**; là encore parmi les deux possibilités de cyclisation, la rmn montre comme précédemment que seul le dérivé **22** a été formé. Ces deux derniers résultats sont en accord avec ceux trouvés ci-dessus qui mettaient en évidence la réactivité préférentielle de la position 8 par rapport à la position 10 de la cétone **2**.

La création d'hétérocycles à sept chainons par action d'une diamine-1,3 aliphatique ou aromatique sur le composé **6** n'a pas été possible quelles que soient les conditions expérimentales utilisées, on obtient dans chaque cas des mélanges complexes parmi lesquels nous avons pu mettre en évidence quelquefois le composé **2**; ce dernier peut provenir de la dégradation de produits intermédiaires ou de la diazépine formée, mais instable [12].

En conclusion de ce travail deux remarques peuvent être faites. La conformation du système bicyclique doit être suffisamment rigide pour que l'approche de la position 10 soit impossible puisque seule la réactivité de la position 8 du composé de départ **2** a été mise en évidence. De plus si nous avons pu facilement accolter au cycle à sept chainons des hétérocycles à trois ou cinq chainons, la formation d'hétérocycles à six chainons est beaucoup plus difficile et les rendements sont faibles, celle d'hétérocycles à sept chainons n'a pas été possible.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ne sont pas corrigés et sont pris en capillaire. Les spectres de rmn ont été enregistrés pour le ^1H sur un appareil Varian EM 390 avec le TMS comme référence interne et pour le ^{13}C sur un appareil JEOL PS 100 FT opérant à 25,03 MHz (résolution standard: 1,2 Hz). Les spectres de masse ont été enregistrés par Monsieur L. Guiraud sur un spectromètre JEOL JMS D100 et les spectres uv sur un appareil Cary 118. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

Nor-3 arylhimachalone-9 (2).

Une solution de 20 g d'acide phénol-3 butanoïque dans 30 ml de chlorure de thionyle est chauffée au reflux pendant 30 minutes. Après évaporation de l'excès de chlorure de thionyle, le chlorure de l'acide phénol-3 butanoïque est utilisé sans purification. A une solution refroidie à -10° de 20 g chlorure d'acide, et de 6 ml de tétrachlorure d'étain dans 250 ml d'hexane on ajoute rapidement une solution refroidie à -10° de 20 g d'isobutène dans 50 ml d'hexane. Après agitation 2 heures à -10° puis 4 heures à température ambiante on ajoute 200 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 15% en présence de glace, décante la phase organique et extrait la phase aqueuse trois fois avec 50 ml d'hexane puis trois fois avec 50 ml de benzène. L'ensemble des phases organiques est sèche sur sulfate de sodium puis évaporé à sec. Par chromatographie sur colonne de silice (éluant benzène-éther 50-50) on recueille successivement la phénol-6 méthyl-2 heptène-2 one-4, huile obtenue avec un rendement de 7,4 g (30%), $E_{\text{b}0,15} = 111-112^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,26 (doublet 3H, $J = 6$ Hz), 1,83 (singulet 3H), 2,11 (singulet 3H), 2,70 (multiplet 2H), 3,25 (multiplet 1H), 6,00 (singulet 1H), 7,27 (multiplet 4H); spectre de masse: m/e 202 (M^+).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 83,12; H, 8,97. Trouvé: C, 83,25; H, 8,92.

Le phénol-6 méthyl-2 chloro-2 heptanone-4 huile obtenue avec un rendement de 8,7 g (30%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 0,91 (singulet 6H), 1,25 (doublet 3H, $J = 6$ Hz), 2,60 (multiplet 4H), 3,25 (multiplet 1H), 7,16 (multiplet 4H); spectre de masse: m/e 238-240 (M^+).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClO}$: C, 70,44; H, 7,96. Trouvé: C, 70,53; H, 8,05.

La séparation de ces deux composés ne peut être réalisée par distillation car il y a déshydrochloration spontanée de la phénol-6 méthyl-2 chloro-2 heptanone-4.

On fait ensuite passer un courant de l'acide chlorhydrique gazeux sec dans une solution refroidie à -10° de 10 g, du mélange précédent dans 375 ml de sulfure de carbone; au bout d'une heure à la même température on ajoute 12,5 g de chlorure d'aluminium, continue l'agitation une heure à la même température puis chauffe au reflux quatre heures. La solution est alors rendue acide par addition d'une solution d'acide chlorhydrique diluée à 0° . La phase organique est séparée par décantation et la phase aqueuse extraite trois fois avec 80 ml de dichlorométhane. L'ensemble des phases organiques est alors séché sur sulfate de sodium puis évaporé sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluant benzène-éther 80/20, la nor-3 himachalone-9 est obtenue avec un rendement de 4,2 g (45%), $E_{\text{b}0,1} = 128-130^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,38 (singulet 3H), 1,42 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 1,46 (singulet 3H), 2,40 (multiplet 2H), 2,85 (quartet 2H, $J = 16$ Hz), 3,60 (multiplet 1H), 7,30 (multiplet 4H); ^{13}C : 20,6 (C_{12}), 33,0 (C_7), 33,0 (C_{13}), 33,7 (C_{14}), 38,8 (C_{11}), 52,6 (C_8), 56,1 (C_{10}), 142,2 (C_6), 145,9 (C_1), 210,6 (C_9); ir (chloroforme): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1715 (C=O); spectre de masse: m/e 202 (M^+).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 83,12; H, 8,97. Trouvé: C, 83,01; H, 9,12.

Oxime de la *nor-3 arylhimachalone-9 (3)*.

A une solution de 2 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 50 ml d'une solution de soude à 15% on ajoute une solution de 1,5 g de **2** dans 50 ml de méthanol. L'ensemble est chauffé à 80° pendant 10 minutes. Par refroidissement l'oxime **3** cristallise et est obtenue avec un rendement de 11,3 g (70%), $F = 115-116^\circ$; rmn (deutériochloroforme): δ 1,38 (singulet 3H), 1,42 (singulet 3H), 1,44 (doublet 1H, $J = 7$ Hz), 2,66 (doublet 1H, $J = 7$ Hz), 2,70 (quartet 2H, $J = 14$ Hz), 3,48 (multiplet 1H), 7,30 (multiplet 4H), 8,70 (singulet élagé 1H); ^{13}C : 2,09 (C_{12}), 3,26 (C_{13}), 33,4 (C_{14}), 33,4 (C_7), 36,8 (C_8), 39,9 (C_{11}), 46,0 (C_{10}), 142,5 (C_6), 146,4 (C_1), 160,2 (C_9).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$: C, 77,20; H, 8,50; N, 6,10. Trouvé: C, 77,09; H, 8,62; N, 6,16.

Aziridino[8,9-*b*]*nor-3 arylhimachalane (4)*.

On ajoute pendant 100 minutes une solution de 1 g de **3** dans 25 ml de

tétrahydrofurane à une suspension agitée de 1,5 g d'hydrure double d'aluminium et de lithium dans 25 ml de tétrahydrofurane. Après chauffage à reflux pendant 15 heures, l'exès d'hydrure est détruit par addition d'eau, le précipité est filtré et le filtrat évaporé à sec sous-vide. Le résidu est dissous dans 20 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium et la solution extraite trois fois avec 50 ml de benzène. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice, éluant chloroformé-méthan (95/5); le composé huileux **4** est obtenu avec un rendement de 0,25 g (25%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,30 (singulet 6H), 1,20 (singulet 3H), 1,40 (singulet 6H), 1,40 (doublet 3H, $J = 6$ Hz); spectre de masse: m/e 201 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{14}N$: C, 83,58; H, 9,95; N, 6,96. Trouvé: C, 83,52; H, 9,91; N, 7,00.

Indolo[9,8-b]nor-3 arylhimachalane (**5**).

On chauffe à reflux pendant 4 heures une solution de 0,01 mole de la cétone **2** et de 0,012 mole de phénylhydrazine, *p*-nitro phénylhydrazine ou *o*-méthoxy phénylhydrazine dans un mélange de 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et de 30 ml d'acide acétique. La solution est ensuite évaporée à sec sous vide et le résidu chromatographié sur colonne de silice, éluant benzène.

Dans le cas de la phénylhydrazine on obtient le composé **5a** avec un rendement de 1,65 g (60%) sous forme huileuse; spectre de masse: m/e 275 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{21}N$: C, 87,22; H, 7,69; N, 5,09. Trouvé: C, 87,09; H, 7,82; N, 4,98.

Dans le cas de l'*p*-nitrophénylhydrazine, on obtient le composé **5b** avec un rendement de 1,9 g (65%), spectre de masse: m/e 320 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{20}N_2O_2$: C, 74,97; H, 6,29; N, 8,74. Trouvé: C, 74,77; H, 6,02; N, 8,85.

Dans le cas de l'*o*-méthoxy phénylhydrazine on obtient le composé **5c** avec un rendement de 2,4 g (80%), F = 49-50°; spectre de masse: m/e 305 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{23}NO$: C, 82,58; H, 7,59; N, 4,59. Trouvé: C, 82,71; H, 7,46; N, 4,70.

Hydroxyméthylène-8 nor-3 arylhimachalone-9 (**6**).

A une solution de 4 g du composé **2** dans 50 ml de benzène anhydre on ajoute 3 g de méthylate de sodium et agite pendant 15 minutes; on ajoute ensuite 8 ml de formiate d'éthyle et agite encore pendant 6 heures. La solution benzénique est ensuite lavée 3 fois par une solution 2N d'acide sulfurique puis à l'eau. La phase benzénique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous vide. La chromatographie du résidu sur colonne de silice, éluant hexane-éther (95/5) donne le composé **6** avec un rendement de 4 g (90%), F = 74-75°; rmn (deutériochloroforme): 1,60 (doublet 3H, $J = 10$ Hz), 2,95 (quartet 1H, $J = 10$ Hz), 3,75 (quartet 1H, $J = 10$ Hz), 7,30 (multiplet 4H), 7,85 (singulet 1H), 14,70 (singulet 1H); spectre de masse: m/e 230 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{18}O_2$: C, 78,26; H, 7,82. Trouvé: C, 78,31; H, 7,74.

Bromo-8 nor-3 arylhimachalone-9 (**7**).

Une solution de 1 g du composé **2** et de 1 g de *N*-bromosuccinimide dans 25 ml de tétrachlorure de carbone est chauffée à reflux pendant 1 heure. Le succinimide est ensuite filtré et la solution évaporée sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice, éluant hexane-acétate d'éthyle (95/5), il conduit successivement au composé **7** avec un rendement de 0,56 g (40%); rmn (deutériochloroforme): δ 1,08 (singulet 3H), 1,35 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 1,38 (singulet 3H), 2,85 (quartet 2H, $J = 12$ Hz), 3,60 (multiplet 1H), 3,72 (doublet 1H, $J = 11$ Hz), 7,00 (multiplet 4H); spectre de masse m/e 280-282 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{17}BrO$: C, 60,78; H, 6,05. Trouvé: C, 60,62; H, 6,15.

Puis la déhydro-7,12 dibromo-8,8 nor-3 arylhimachalone-9 (**9**) avec un rendement de 0,35 g (20%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,52

(singulet 3H), 1,62 (singulet 3H), 4,53 (quartet 2H, $J = 10$ Hz), 6,45 (singulet 2H), 7,40 (multiplet 4H); spectre de masse: m/e 356-358-360 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{14}BrO$: C, 46,93; H, 3,91. Trouvé: C, 47,09; H, 4,02.

Puis la déhydro-7,8 dibromo-8,12 nor-3 arylhimachalone-9 (**10**) avec un rendement de 0,36 g (20%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,38 (singulet 3H), 1,48 (singulet 3H), 2,44 (singulet 2H), 4,38 (singulet 2H), 7,30 (multiplet 4H); spectre de masse: m/e 256-358-360 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{14}Br_2O$: C, 46,93; H, 3,91. Trouvé: C, 47,14; H, 4,07.

Déhydro-7,8 nor-3 arylhimachalone-9 (**8**).

Une solution de 3 g de composé **7** dans 25 ml de pyridine anhydre est chauffée à reflux pendant 15 heures, puis acidifiée par une solution diluée d'acide chlorhydrique; l'ensemble est ensuite extrait trois fois par 30 ml de benzène, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice, éluant hexane-éther (80/20) pour donner **8** avec un rendement de 2,10 g (100%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,46 (singulet 6H), 2,42 (singulet 3H), 2,72 (singulet 2H), 6,38 (singulet 1H), spectre de masse: m/e 200 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{14}O$: C, 83,96; H, 8,05. Trouvé: C, 83,90; H, 8,18.

Pyrazolo[9,8-c]nor-3 arylhimachalone (**11**).

A une solution de 0,25 g du composé **6** dans 50 ml d'éthanol, on ajoute quelques cristaux d'acide *p*-toluène sulfonique et 1 ml d'hydrazine hydratée; la solution est chauffée à reflux pendant 30 heures sous atmosphère d'azote puis évaporée sous vide; le résidu chromatographié sur colonne de silice, éluant benzène-éther (95/5) produit **11** avec le rendement de 0,20 g (70%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,33 (singulet 3H), 1,45 (singulet 3H), 1,60 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 2,70 (quartet 2H, $J = 16$ Hz), 4,30 (quartet 1H, $J = 7$ Hz), 7,50 (multiplet 4H), 7,90 (singulet 1H); spectre de masse: m/e 226 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{18}N_2$: C, 79,60; H, 8,02. Trouvé: C, 79,43; H, 7,90.

Méthyl-1' pyrazolo[9,8-c]nor-3 arylhimachalane (**12a**) et méthyl-1' pyrazolo[8,9-d]nor-3 arylhimachalane (**12b**).

Une solution de 0,5 g du composé **6** et de 0,5 ml de méthylhydrazine dans 30 ml d'éthanol est chauffée à reflux sous azote pendant 2 heures puis traitée comme précédemment. On obtient ainsi le mélange d'isomère **12a** (60%) et **12b** (40%) avec un rendement de 0,4 g (66%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm pour **12a**, 1,36 (singulet, 3H), 1,56 (singulet 3H), 1,70 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 3,76 (singulet 3H), 7,50 (singulet 1H), pour **12b**, 1,36 (singulet 3H), 1,56 (singulet 3H), 1,67 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 3,70 (singulet 3H), 7,60 (singulet 1H); spectre de masse: m/e 240 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{20}N_2$: C, 79,95; H, 8,39. Trouvé: C, 79,94; H, 8,33.

Phényl-1' pyrazolo[9,8-c]nor-3 arylhimachalane (**13a**) et phényl-1' pyrazolo[8,9-d]nor-3 arylhimachalane (**13b**).

Une solution de 0,5 g du composé **6** et de 1 ml de phénylhydrazine dans 30 ml d'éthanol est chauffée à reflux pendant 30 heures sous atmosphère d'azote puis traitée comme précédemment. On isole successivement le composé **13b** avec un rendement de 0,37 g (50%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,40 (singulet, 6H), 1,70 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 2,85 (singulet, 2H), 4,40 (quartet 1H, $J = 7$ Hz), 7,20 (multiplet 4H), 7,50 (multiplet 5H), 7,65 (singulet 1H); spectre de masse: m/e 302 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{22}N_2$: C, 83,40; H, 7,33. Trouvé: C, 83,85; H, 7,22.

Puis le composé **13a** avec un rendement de 0,16 g (21%) rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,40 (singulet 3H), 1,50 (singulet 3H), 1,65 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 3,10 (quartet 2H, $J = 15$ Hz), 4,30 (quartet 1H, $J = 7$ Hz), 7,10 (multiplet 4H), 7,60 (multiplet 5H), 7,65 (singulet 1H).

Anal. Calculé pour $C_{21}H_{22}N_2$: C, 83,40; H, 7,33. Trouvé: C, 83,52; H, 7,19.

Isoxazolo[9,8-c]nor-3 arylhimachalane (14).

Une solution de 0,3 g du composé 6 et de 0,1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 25 ml d'acide acétique est chauffée à reflux sous atmosphère d'azote pendant 2 heures; le solvant est ensuite évaporé sous vide, on dissout le résidu dans 100 ml d'éther et lave deux fois avec 20 ml d'une solution à 5% de bicarbonate de sodium; la phase organique est alors séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous vide. Le résidu, purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluant benzène-éther (80/20), conduit à 14 avec un rendement de 0,3 g (90%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,30 (singulet 3H), 1,50 (singulet 3H), 1,65 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 3,05 (quartet 2H, $J = 15$ Hz), 4,25 (quartet 1H, $J = 7$ Hz), 7,40 (multiplet 4H), 8,15 (singulet 1H); spectre de masse: m/e 227 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{17}NO$: C, 79,29; H, 7,49; N, 6,16. Trouvé: C, 79,15; H, 7,39; N, 6,08.

Isoxazolo[8,9-d]nor-3 arylhimachalane (15).

Une solution de 0,3 g du composé 6 et de 0,1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 30 ml de pyridine est chauffée à reflux sous atmosphère d'azote pendant une nuit; le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu est purifié sur colonne de silice, éluant benzène. On obtient ainsi 0,06 g du composé 14 (18%) dont les constantes physiques sont identiques au produit préparé ci-dessus, puis 0,24 g du composé 15 (72%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,45 (singulet 3H), 1,55 (singulet 3H), 1,65 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 2,90 (singulet 2H), 4,30 (quartet 1H, $J = 7$ Hz), 7,35 (multiplet 4H), 8,10 (singulet 1H); spectre de masse: m/e 227 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{17}NO$: C, 79,29; H, 7,49; N, 6,16. Trouvé: C, 79,12; H, 7,37; N, 6,10.

Dioxime du composé 6: 16.

Une solution de 0,3 g du composé 6 et de 0,1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 30 ml de méthanol est rendue neutre par addition de la quantité suffisante de méthylate de sodium en poudre puis est chauffée à reflux pendant 3 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous vide, le résidu dissous dans 20 ml d'eau et la solution est extraite trois fois par 50 ml d'éther. Après évaporation du solvant on obtient le composé 16 avec un rendement de 0,06 g (15%); spectre de masse: m/e 260 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{20}N_2O_2$: C, 69,23; H, 7,69; N, 10,70. Trouvé: C, 68,98; H, 7,47; N, 10,32.

Méthyl-2' thiiazolo[9,8-d]nor-3 arylhimachalane (17).

Une solution de 0,3 g du composé 7 et de 0,4 g de thioacétamide dans 40 ml d'éthanol est chauffée à reflux sous atmosphère d'azote pendant une nuit; le solvant est évaporé et le résidu est extrait par de l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant le résidu est chromatographié sur colonne de silice, éluant hexane-éther (90/10) et conduit à 17 avec un rendement de 0,25 g (90%); spectre de masse: m/e 257 (M^+); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,35 (singulet 3H), 1,40 (singulet 3H), 1,60 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 2,50 (singulet 3H), 4,45 (quartet 1H, $J = 7$ Hz), 7,25 (multiplet 4H).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{19}NS$: C, 74,71; H, 7,39; N, 5,45. Trouvé: C, 74,58; H, 7,25; N, 5,50.

Quinoxalino[8,9-b]nor-3 arylhimachalane (18).

Une solution de 0,6 g d'*o*-phénylenediamine, de 1,5 g du composé 7 et de quelques cristaux d'acide *p*-toluenesulfonique dans 80 ml de xylène est chauffée à reflux en agitant, sous atmosphère d'azote pendant 20 heures puis évaporée sous vide. Le résidu chromatographié sur colonne de silice, éluant hexane, conduit au composé 18 avec un rendement de 0,34 g (22%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,40 (singulet 3H), 1,47 (singulet 3H), 1,80 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 3,60 (quartet 2H, $J = 14$ Hz), 4,90 (quartet 1H, $J = 7$ Hz), 7,25 (multiplet 4H), 7,80 (multiplet 4H); spectre de masse: m/e 288 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{20}H_{20}N_2$: C, 83,41; H, 7,00. Trouvé: C, 83,59; H, 6,87.

Aza-5' ou 8' quinoxalino[8,9-b]nor-3 arylhimachalane (19).

Une solution de 1,5 g du composé 7, de 0,6 g de diamino-2,3 pyridine et de quelques cristaux d'acide *p*-toluenesulfonique dans 80 ml de xylène, est chauffée à reflux sous atmosphère d'azote pendant 48 heures, puis est traitée comme précédemment. On obtient après purification par chromatographié le produit 19 avec un rendement de 0,23 g (15%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,40 (singulet 6H), 1,40 (doublet 3H, $J = 8$ Hz), 3,55 (quartet 2H, $J = 14$ Hz), 4,85 (quartet 1H, $J = 8$ Hz), 8,00 (multiplet 7H); spectre de masse: m/e 289 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{19}H_{19}N_3$: C, 78,97; H, 6,63. Trouvé: C, 79,21; H, 6,45.

Aza-6' ou -7' quinoxalino[8,9-b]nor-3 arylhimachalane (20).

Selon le même mode opératoire que pour 19 en partant de la diamino-3,4 pyridine, on obtient le composé 20 avec un rendement de 0,11 g (7%); spectre de masse: m/e 289 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{19}H_{19}N_3$: C, 78,97; H, 6,63. Trouvé: C, 78,79; H, 6,37.

Hydroxy-4' méthyl-7' quinoléino[9,8-b]nor-3 arylhimachalane (21).

Un mélange de 0,5 g de la cétone 2 et de 0,5 g d'acide méthyl-4 anthralinique est chauffé à 140° jusqu'à obtention d'un liquide homogène, puis peu à peu on augmente la température jusqu'à 230° et la maintient pendant quelques minutes. La masse visqueuse refroidie à température ambiante est extraite par trois fois 30 ml d'éther; la solution est évaporée puis chromatographié sur colonne de silice, éluant benzène-éther (90/10); on obtient ainsi 21 avec un rendement de 0,08 g (15%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,10 (singulet 3H), 1,16 (singulet 3H), 1,58 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 2,40 (singulet 3H), 3,20 (quartet 2H, $J = 15$ Hz), 5,20 (quartet 1H, $J = 7$ Hz), 7,20 (multiplet 7H), 12,50 (singulet élargi, 1H); spectre de masse: m/e 317 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{22}NO$: C, 83,24; H, 7,30; N, 4,41. Trouvé: C, 83,42; H, 7,12; N, 4,26.

Diméthyl-7',8' quinoléino[9,8-b]nor-3 arylhimachalane (22).

Une solution de 1 g de la cétone 2 et de 0,7 g de diméthyl-3,4 amino-2 benzaldéhyde dans 80 ml d'éthanol contenant 1,5 g de potasse est maintenue sous agitation à 50° pendant 2 heures. L'alcool est ensuite évaporé, le résidu dissous dans 10 ml d'eau et la solution extraite trois fois avec 50 ml de benzène. La solution benzénique est évaporée sous vide et le résidu est chromatographié sur colonne de silice, éluant benzène-éther (95/5). Le produit 22 est obtenu avec un rendement de 0,86 g (55%); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,25 (singulet 3H), 1,45 (singulet 3H), 1,60 (doublet 3H, $J = 7$ Hz), 2,90 (singulet 6H), 2,80 (quartet 2H, $J = 14$ Hz), 4,60 (quartet 1H, $J = 7$ Hz), 6,50 (singulet 1H), 6,60 (singulet 1H), 7,10 (multiplet 4H), 7,40 (singulet 1H); spectre de masse: m/e 315 (M^+).

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{22}N$: C, 87,57; H, 7,99. Trouvé: C, 87,56; H, 7,92.

Remerciements.

Les auteurs remercient Monsieur P. Teisseire Directeur du Centre de Recherche Roure Bertrand (Grasse, France) pour l'intérêt qu'il porte à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] Brevets Ger Offen, 2413,153; 2437,900; 2437,901, 2445,387; *Chem. Abstr.*, **83**, 84727s (1975).
- [2a] J. Daunis, R. Jacquier, H. Lopez et Ph. Viallefont, *J. Chem. Res. (S)*, 45 (1981); [b] A. Ben Harref, A. Bernardini, S. Fkikh-Tetouani, R. Jacquier et Ph. Viallefont, *ibid.*, 372 (1981).
- [3] J. Colonge et J. Chambion, *Bull. Soc. Chim. France*, 1006 (1947).
- [4] R. Gandhi, O. Vig et S. Mukherji, *Tetrahedron*, 7, 236 (1959).
- [5] G. Hawkes, K. Herwig et J. Roberts, *J. Org. Chem.*, **39**, 1017 (1974).
- [6] S. Landor, O. Sonola et A. Tatchell, *J. Chem. Soc., Perkin*

Trans. I, 1294 (1974).

[7] G. Alvernhe, S. Arsenyadis, R. Chaabouni et A. Laurent, *Tetrahedron Letters*, 355 (1975).

[8] J. Elguero, R. Jacquier et H. Tien Duc, *Bull. Soc. Chim. France*, 3744 (1966).

[9] J. Elguero, R. Jacquier et H. Tien Duc, *ibid.*, 3727 (1966).

[10] P. Barnes et A. Spriggs, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 134 (1945).

[11] V. Berniti, A. de Munno, P. Pelosi et P. Pino, *J. Heterocyclic Chem.*, **5**, 621 (1968).

[12] D. Lloyd, R. McDougall et D. Marshall, *J. Chem. Soc.*, 378 (1965).

[13] J. Joule et G. Smith, "Heterocyclic Chemistry", Van

Nostrand Reinhold Company, London, 1972, p 318.

English Summary.

We report the facile formation of several different three- and five-membered rings fused to the seven-membered ring of 3-nor-arylimachal-9-one. We also report the formation of several six-membered rings fused to the seven-membered ring of 3-nor-arylimachal-9-one. However, in these latter instances, the cyclizations were more difficult to accomplish. In fact the yields were generally low. Similar cyclizations to produce heterocyclic seven-membered rings fused to the seven-membered ring of 3-nor-arylimachal-9-one have not been accomplished.