

B. Rigo*, E. Fossaert et J. de Quilacq

Laboratoire de Synthèses Organiques, Ecole des Hautes Etudes Industrielles,
13, rue de Toul, 59046 Lille Cédex, France

N. Kolocouris

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Université d'Athènes,

104, rue Solonos, Athènes, Grèce

Reçu le 3 Novembre 1982

Les esters *N*-arylméthyl pyroglutamiques et leurs dérivés possèdent des propriétés pharmaceutiques intéressantes; leur formation par réaction de Mannich a été étudiée. Le réactif de départ de ces réactions doit être le glutamate de diéthyle car des dérivés cyclisés comme le pyroglutamate de méthyle ou le *N*-méthylol pyroglutamate de méthyle ne semblent pas réagir.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1381 (1984).

Les dérivés du *N*-arylméthyl pyroglutamate de méthyle **1** possèdent de remarquables propriétés normolipémiantes; certains d'entre eux présentent également des propriétés psychosédatives, analgésiques et cardiovasculaires [1a]. Ces composés peuvent être obtenus par réaction entre le pyroglutamate de méthyle sodé et différents produits aromatiques chlorométhylés [1b].

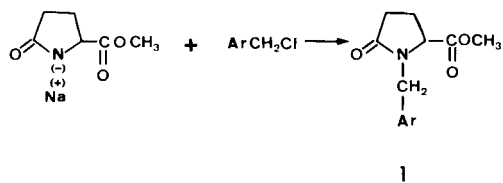


Schéma 1

Les dérivés chlorométhylés correspondants n'existent pas toujours, aussi les produits du type **1** ne peuvent pas être tous obtenus de cette manière; nous décrivons ici l'utilisation de la réaction de Mannich comme voie d'accès à certains de ces composés.

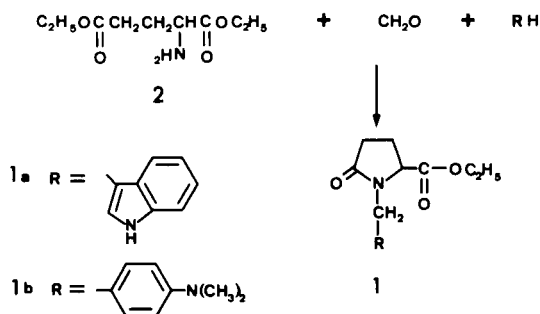


Schéma 2

Les réactions entre les dérivés de l'acide glutamique et le formol ont été relativement peu étudiées: une publication récente [2a] cite la condensation entre l'acide glutamique; le formol et un phénol, conduisant à un acide *N*-(arylmé-

thyl) glutamique, qui n'est pas cyclisé en acide pyroglutamique; en présence d'anhydride acétique ou d'acide *p*-toluène sulfonique, le formol et les acides *N*-acyl glutamiques conduisent à des *N*-acylazlactones saturées, possédant encore un groupe acide libre [2b]. Enfin la réaction entre l'acide glutamique et le formol en milieu basique fournit l'acide *N*-méthylol glutamique [2c].

Nous avons pris l'indole comme modèle de composé à hydrogène mobile et l'avons fait réagir avec le glutamate de diéthyle (**2**) [3] et le formol, dans les conditions de la réaction de Mannich retenues par M. Miocque [4]; le produit **1a** est obtenu directement sous forme cyclisée en ester pyroglutamique, accompagné d'une quantité importante de bis indolyl méthane (schéma 2).

Le rendement en *N*-(indolyl méthyl-3) pyroglutamate d'éthyle (**1a**) est assez faible (31%); dans l'espoir de pouvoir l'augmenter, nous avons cherché quels étaient les intermédiaires réels de cette réaction et nous avons fait réagir entre eux les divers intermédiaires possibles, ou des esters méthyliques équivalents: pyroglutamate de méthyle (**4**) [5], *N*-méthylol pyroglutamate de méthyle (**5**) [6], indolyl-3-carbinol (**6**) [7] et *N*-méthylol glutamate de diéthyle (**7**) (schéma 3).

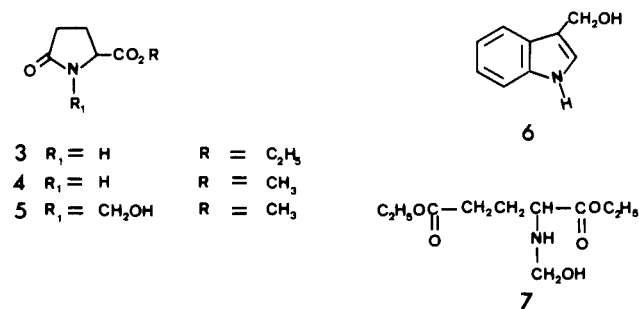


Schéma 3

Nous avons constaté que les réactions entre **4**, l'indole et le formol, entre **5** et l'indole et entre **6** et **2** ou **4** ne conduisent qu'à de grandes quantités de bis indolyl méthane.

Cela montre que le formol réagit plus facilement avec l'indole qu'avec le lactame **4** et que le méthylol **5** n'est pas stable et perd du formol dans ces conditions. Les produits **4**, **5** et **6** ne sont donc pas les intermédiaires privilégiés de la réaction.

Le produit **7** semble donc être le produit primaire de la réaction entre le glutamate de diéthyle, le formol et l'indole. Pour confirmer sa formation possible, nous l'avons fait réagir dans les conditions de Clarke-Eschweiler, avec l'acide formique. Cette réaction a déjà été utilisée avec l'acide glutamique, mais jamais avec le glutamate de diéthyle [8] [9] (schéma 4).

Nous avons isolé le *N,N*-diméthyl glutamate de diéthyle (**8**) avec un rendement de 48%, ainsi qu'une faible quantité de produits neutres, contenant, en particulier, du pyroglutamate d'éthyle (**3**) et du *N*-méthyl pyroglutamate d'éthyle (**9**) visibles en chromatographie en phase gazeuse. Nous avons vérifié, sur le *N*-méthylol pyroglutamate de méthyle (**5**) que l'acide formique ne réduit pas ce type de composé en dérivés *N*-méthylés.

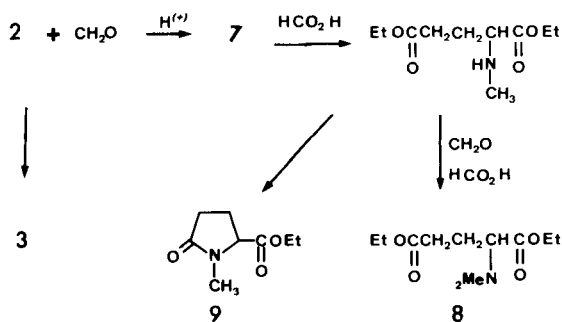


Schéma 4

Nous avons ainsi montré tout à la fois que le mauvais rendement en composé **1a** est provoqué par une cyclisation prématurée du glutamate de diéthyle en pyroglutamate d'éthyle, mais aussi que le glutamate de diéthyle est le réactif à utiliser pour obtenir les produits **1** par réaction de Mannich, et que le produit primaire de cette réaction est le méthylol **7**. Celui-ci réagit ensuite avec le composé à hydrogène mobile, puis se cyclise en dérivé pyroglutamique.

Nous avons généralisé cette réaction en obtenant 55% de *N*-(diméthylamino-4 benzyl) pyroglutamate d'éthyle (**1b**) à partir de diméthyl aniline. Le rendement très faible (7%) de la réaction entre le pyroglutamate de méthyle, le formol et la même amine confirme que les dérivés cyclisés du glutamate de diéthyle réagissent peu dans ces conditions.

Les nouveaux produits ont été indentifiés par analyse élémentaire, ir et rmn. Comme pour d'autres *N*-arylméthyl lactames [10] les protons du méthylène benzylique des

produits **1a** et **1b** sont des protons géminés diastéréotopiques [11]; ils donnent un spectre de type AB dont la constante de couplage, environ 15 Hz, est proche de celle des *N*-benzyl pipéridones décrites par T. Fujii et col. [12].

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales.

Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 398, ceux de rmn sur un appareil Hitachi Perkin Elmer R600, à 60 MHz, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les points de fusion ont été mesurés sur bloc Maquenne. Les microanalyses ont été réalisées par le service de micro-analyse du C.N.R.S. de Vernaison.

N-(Indolyl-3 méthyl) pyroglutamate d'éthyle (**1a**).

On laisse reposer un mois sous azote, un mélange de 59,8 g (0,3 mole) de glutamate de diéthyle, 30 ml de formol à 30% (0,3 mole), 34,8 g (0,3 mole) d'indole, 500 ml d'éthanol absolu et 1,8 g (0,03 mole) d'acide acétique. On évapore, reprend dans le dichlorométhane, neutralise avec une solution de bicarbonate de sodium, lave à l'eau, sèche et évapore les solvants. L'huile obtenue est extraite à l'eau bouillante. Au refroidissement, le produit cristallise de la phase aqueuse et est recristallisé dans l'eau. Il faut environ 1000 ml d'eau pour 4 g de produit. Le rendement est de 31%, $F = 121-122^\circ$; ir (nujol): ν cm⁻¹ 1750 (C=O ester), 1665 (C=O lactame), 3170 (N-H); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,7 à 2,9 (m, 4H), 3,8 à 4,3 (m, 3H), 4,36 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 7 à 7,9 (m, 5H), 9,5 (s, 1H).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₈N₂O₅: C, 67,12; H, 6,34; N, 9,78; O, 16,76. Trouvé: C, 67,27; H, 5,98; N, 9,77; O, 16,84.

N,N-Diméthyl glutamate de diéthyle (**8**).

Un mélange de 20,3 g (0,1 mole) de glutamate de diéthyle, 25,5 g (0,5 mole) d'acide formique à 90% et 44 g (0,44 mole) de formol à 30% est porté à 100° sous agitation durant 6 heures. Après évaporation, on dissout dans 50 ml d'acide chlorhydrique normal, extrait au dichlorométhane, neutralise avec une solution d'ammoniaque diluée, extrait au dichlorométhane, sèche et évapore le solvant, et distille. On obtient ainsi 10,5 g d'ester soit un rendement de 48%, $E = 94^\circ/0,2$ mm; infra-rouge (film): ν cm⁻¹ 1730 (C=O ester); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,21 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,98 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,29 (s, 8H), 3,16 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,12 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H).

Anal. Calculé pour C₁₁H₂₁NO₄: C, 57,12; H, 9,15; N, 6,06; O, 27,67. Trouvé: C, 57,04; H, 9,45; N, 6,03; O, 27,51.

N-(Diméthyl amino-4 benzyl) pyroglutamate d'éthyle (**1b**).

On dissout 84 g (0,35 mole) de chlorhydrate de glutamate de diéthyle dans le minimum d'eau glacée, neutralise avec 22 ml d'ammoniaque concentré, extrait plusieurs fois à l'éther, sèche sur sulfate de sodium et évapore.

On ajoute au produit précédent 35 ml de formol à 30%, puis, à 0°, 48,4 g (0,40 mole) de diméthyl aniline, 11,7 g d'acide acétique cristallisable et 80 ml d'alcool absolu. On porte alors 24 heures à reflux et laisse 2 jours à 0°. On filtre le précipité de bis (para diméthyl amino phényl) méthane, évapore l'alcool, neutralise avec de la soude diluée, extrait à l'éther, lave à l'eau et évapore.

On dissout le produit dans l'éthanol, ajoute de l'eau jusqu'à trouble léger, laisse à 0° plusieurs jours et essore le précipité de bis (para diméthyl amino phényl) méthane. Cette procédure est répétée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de précipité. On extrait alors au dichlorométhane, sèche, évapore, distille et recristallise dans un mélange pentane-éther, $F = 42^\circ$, $E = 181^\circ/0,1$ mm; ir (nujol): ν cm⁻¹ 1750-1700 (C=O), 1620-1530 (aromatique); rmn (deutériorchloroforme): δ ppm 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,7 à 2,7 (m, 4H), 2,87 (s, 6H), 3,6 à 4,3 (m, 4H), 4,87 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 6,85 (q, $J = 9$ Hz, 4H).

Anal. Calculé pour C₁₆H₂₂N₂O₅: C, 66,18; H, 7,64; N, 9,65; O, 16,53. Trouvé: C, 66,14; H, 7,60; N, 9,70; O, 16,82.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1a] Ferlux S. A., Brevet Français 2.273.533 (1976); [b] B. Rigo, Thèse, Université des Sciences et Techniques de Lille, No. ordre: 166 (1975).

[2a] J. H. Short et C. Ours, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 869 (1975); [b] Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan Kokai 72 20.227 (1972); *Chem. Abstr.*, **77**, 101567k (1972); Tanabe Seigaku Co., Ltd., Japan Kokai 74 00.242 (1974); *Chem. Abstr.*, **80**, 121324u (1974); [c] Hamol A.-G., British 781.212 (1957); *Chem. Abstr.*, **52**, 2059k (1958).

[3] W. H. Humphlett et C. V. Wilson, *J. Org. Chem.*, **26**, 2507 (1961).

[4] M. Miocque et J. M. Vierfond, *Bull. Soc. Chim. France*, **5**, 1986 (1970).

[5a] N. Kolocouris, Thèse, Faculté des Sciences de l'Université de Lille, No. ordre: 78 (1969); [b] A. Breda, Thèse, Faculté des Sciences de l'Université de Lille, No. ordre: 77 (1967).

[6] La synthèse du produit **6** et décrite dans la publication suivante.

[7] C. Runti, *Gazz. Chim. Ital.*, **81**, 613 (1951); *Chem. Abstr.*, **49**, 1700 (1955).

[8] H. T. Clarke, H. B. Gillespie et S. Z. Weisshaus, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 4571 (1933).

[9] R. E. Bowman et H. H. S. Troud, *J. Chem. Soc.*, 1342 (1950); S. Kanao, *J. Pharm. Soc. Japan*, **66**, 4 (1944); *Chem. Abstr.*, **45**, 7956d (1951).

[10] E. Campagne et D. P. Matthews, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 391 (1975). A. H. Lewin, J. Lipowitz et T. Cohen, *Tetrahedron Letters*, 1241 (1965); P. L. Southwick, J. A. Fitzgerald et G. E. Milliman, *Tetrahedron Letters*, 1247 (1965).

[11] K. Mislow, M. A. W. Glass, H. B. Hopps, E. Simon et G. W. Wahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1710 (1964).

[12] T. Fujii, S. Yoshifuji et A. Tamai, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 369 (1971).

English Summary.

The *N*-arylmethylpyroglutamic esters and their derivatives display interesting pharmaceutical properties. Their synthesis through Mannich type reactions has been studied. The starting reactant for these reactions must be diethyl glutamate, because its cyclic derivative (e.g. ethylpyroglutamate or *N*-methylol ethyl pyroglutamate) do not seem to react.