

ISOSTERES OXYGENES D'HYDROXY-DI-N-PROPYLAMINOTETRALINES
SYNTHESES DE MONOMETHOXY ET MONOHYDROXY- (DI-N-PROPYLAMINO)-3 CHROMANES
[N-PROPYL-³H] RACEMIQUES: NOUVEAUX RADIOLIGANDS DES SITES DE LIAISON SERO-
TONINERGIQUES 5-HT_{1A} ET DOPAMINERGIQUES D₂.

J.M. COSSEY⁺, C. PERDICAKIS⁺⁺, G. COUDERT⁺⁺, G. GUILLAUMET⁺⁺⁺, L. PICHAT⁺.

⁺ C.E.N. Saclay, 91191 GIF SUR YVETTE, Cedex France.

⁺⁺ Université de Nancy I, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Laboratoire de Biochimie Pharmacologique, U.A. C.N.R.S. 597, 30, Rue Lionnois, 54 000 NANCY, France.

⁺⁺⁺ Université d'Orléans, Faculté des Sciences, Laboratoire de Chimie Organique, B.P. 6759, 45067 ORLEANS Cedex 2, France.

SUMMARY

Oxygen Isosteres of hydroxy-di-n-propylaminotetralines. Syntheses of racemic monomethoxy and monohydroxy-3-(di-n-[³H-propyl] amino) chromanes: new Radioligands for 5-HT_{1A} and D₂ receptors sites labelling.

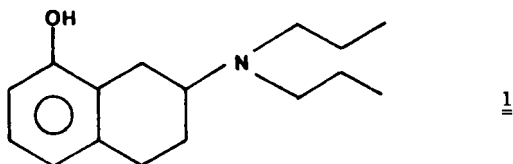
Condensation of monomethoxy salicylaldehydes: 4a-d with nitroethanol gave methoxy-3-nitro-2H chromenes 5a-d which were reduced with LAH into methoxy-3-amino chromans 6a-d. Two syntheses of 2-hydroxy-6-methoxy-benzaldehyde: 4a were described. N-alkylations of 6a-d were carried out a/ by Borch procedure b/ by n-propylation with propyl iodide in presence of bases c/ by allylation in presence of bases. Methoxy-3-(diallyl-amino) chromans: 13a-d were catalytically reduced with hydrogen (Pd/C in methanol) into mixtures of methoxy-3 (di-n-propylamino) chromans 2a-d and methoxy-3- (n-propylamino) chromans resulting from the hydrogenolysis of one allyl group.

Methoxy-3-dialkylamino chromans 2a-d and 13a were O-demethylated either by boiling 48% HBr or by BBr₃ in CH₂Cl₂.

Catalytic hydrogenation with tritium of precursors 13a-d and 15a in methanol in presence of 10% Pd/C gave [³H]- 5.OH-DPAC: 3a; [³H] 5.OMe-DPAC: 2a and the isomers: 2b-2d which were purified by HPLC, analysed by reversed HPLC, ³H-NMR, M.S. (spec. radioactivity: 37.2-80 Ci/mMole. Radiochemical purity: 98.3-99.6%).

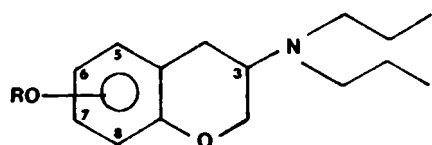
KEY WORDS: Tritium labeling, 5-methoxy-3-(di-n-propylamino) chroman, 5-HT_{1A} agonist, D₂-dopamin receptors.

Dès 1983 nous avons proposé (1) la hydroxy-8(di-n-propylamino)-2-propyl-³H tétraline (abrégée en 8-OH- DPAT): 1 comme marqueur très sélectif des sites de liaison sérotoninergiques 5-HT_{1A}, à la suite des travaux de Arvidsson et al.(2) qui avaient montré que 1 est un agoniste de l'hydroxy-5 tryptamine agissant au niveau central.



Depuis lors la 8-OH-DPAT tritiée a été utilisée par de nombreux chercheurs en neurosciences (3), ce radioligand étant un bon outil pour marquer les sites 5HT₁, démontrer l'hétérogénéité de ces sites, marquer dans le striatum les sites récepteurs présynaptiques, étudier les sites auto-récepteurs pré et post synaptiques. Bien que 1 soit le plus sélectif des radioligands connus pour les sites récepteurs 5HT_{1A} (4) il existe des limitations dans ses utilisations car il marque une autre catégorie de sites appelés 5-HT_{Pre} situés dans les présynapses (1) (5) (6).

Dans un effort pour obtenir un autre radioligand encore plus sélectif que la 8-OH-DPAT nous avons exploré une série de monométhoxy et monohydroxy (di-n-propylamino)-3 chromanes: 2a-d, 3a-d.



R = H, Me

<u>2a</u> : MeO-5	<u>3a</u> : HO-5
<u>b</u> : MeO-6	<u>b</u> : HO-6
<u>c</u> : MeO-7	<u>c</u> : HO-7
<u>d</u> : MeO-8	<u>d</u> : HO-8

analogues isostères oxygénés de 1. Dans cette recherche nous étions encouragés par les antériorités de la littérature et, en particulier par les travaux de H. Pachéco et Coll. qui, dès 1976, rapportaient la synthèse et la stéréochimie d'amino-3 chromanols (7), la synthèse et la conformation d'amino-3 chromanes (8) ainsi que les études pharmacologiques et biochimiques de ces derniers (9) puis en 1979, les effets d'amino-3 chromanes diversément substitués en 6 ou 7 par le chlore ou le méthyle, sur la capture de l'efflux spontané des catécholamines et de la

sérotonine dans différentes régions du cerveau de rat (10).

Les résultats d'expérience de "binding" in vitro ont confirmé notre hypothèse. Parmi les dérivés chromaniques étudiés, le méthoxy-5-(di-n-propylamino)-3 chromane [³H] : 2a (abrégé en 5-méthoxy-DPAC) et le dérivé déméthylé: 3a (abrégé en 5-hydroxy-DPAC) sont, en particulier 2a, des sondes encore plus sélectives des sites récepteurs 5HT_{1A} que la 8-OH-DPAT car 2a n'est pas reconnu par les sites 5HT_{Pre} (11)(12)(13). Le 5-méthoxy-DPAC tritié est donc encore plus approprié que la 8-OH-DPAT pour l'identification et les études quantitatives des sites centraux 5-HT_{1A}.

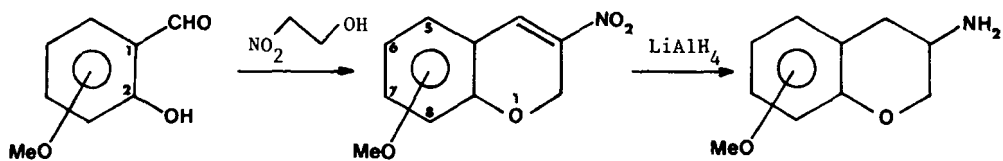
Des essais préliminaires (11) de binding in vitro ont montré que le 8-OMe-DPAC: 2d n'est pas déplacé par la 5 HT ou la noradrénaline. En revanche, il est déplacé par la dopamine. L'IC₅₀ mesurée de $2,5 \times 10^{-8}$ M et n_H = 1 suggèrent que 2d pourrait être un bon outil pour l'étude des sites récepteurs dopaminergiques D₂. Récemment, Vermüe et al. (14) ont également décrit que 2d: 8-OH-DPAC est un agoniste dopaminergique avec une sélectivité présynaptique.

Par contre, nos essais (11) ont montré que les composés tritiés: 2b, 2c ne sont pas déplacés de leurs sites de liaison par la 5HT, la dopamine, la noradrénaline.

Les essais de binding ont été effectués avec les composés 2a-d et 3a racémiques. Nous envisageons d'effectuer leur dédoublement pour éviter les interférences.

Nous décrivons ici les méthodes de synthèse des composés 2a-d et 3a racémiques marqués au tritium sur les groupes di-n-propylamino. Cette position de marquage fut choisie pour les facilités d'introduction du tritium qui consiste en la saturation catalytique avec le tritium des précurseurs N-bis-allyle correspondants et les hautes radioactivités spécifiques, voisines de la théorie, prévisibles.

Les méthoxy-amino-3 chromanes: 6a-d ont été obtenus selon le schéma 1. La condensation du nitroéthanol sur les méthoxy salicaldéhydes 4a-d selon Dauzonne et Royer (15) ont fourni les méthoxy-nitro-3-2H-chromènes 5a-d avec des rendements variables (5a: 63% ; 5b: 66% ; 5c: 63% ; 5d: 67%). La réduction des nitrochromènes 5a-d par LiAlH₄ donne les méthoxy-amino-3 chromanes 6a-d. Le rendement en amine 6a-d de cette réduction dépend fortement de la position du méthoxy. Satisfaisant 70 % pour 5a quand on opère dans l'éther à reflux, les rendements en 6b-d sont notablement plus faibles. On observe (16) lors de la réduction de 5d une régression de cycle avec formation de 16d après propylation.



4a = MeO-6

b = MeO-5

c = MeO-4

d = MeO-3

5a = MeO-5

b = MeO-6

c = MeO-7

d = MeO-8

6a = MeO-5

b = MeO-6

c = MeO-7

d = MeO-8

Schéma : 1

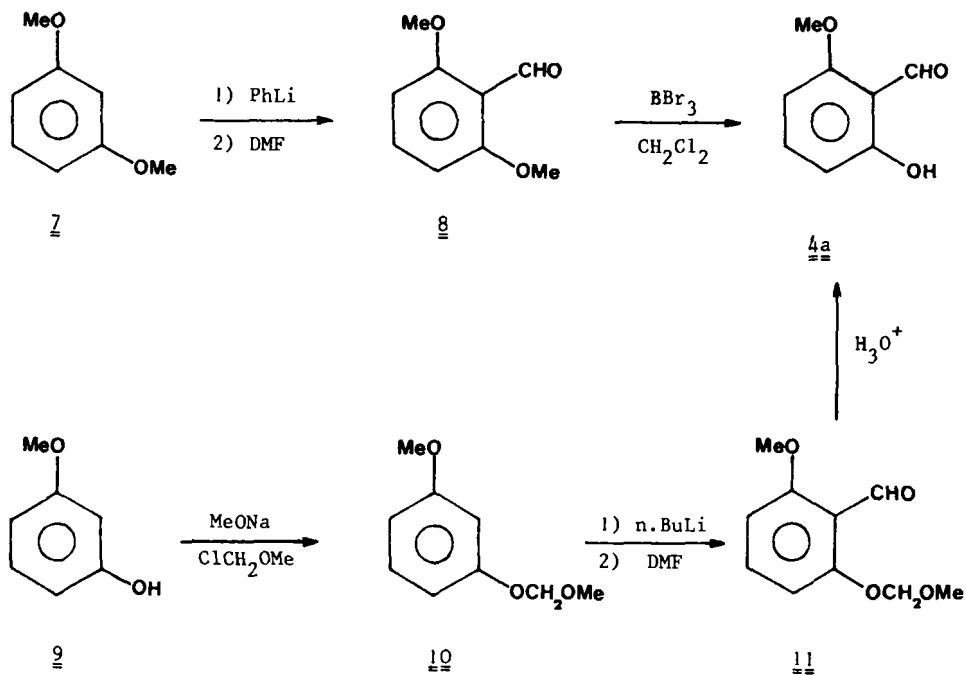


Schéma : 2

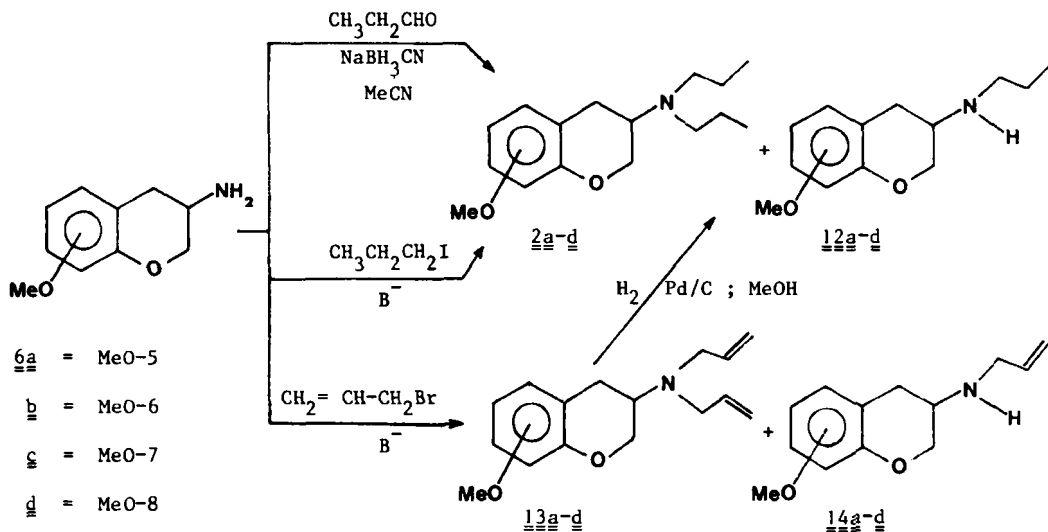


Schéma : 3

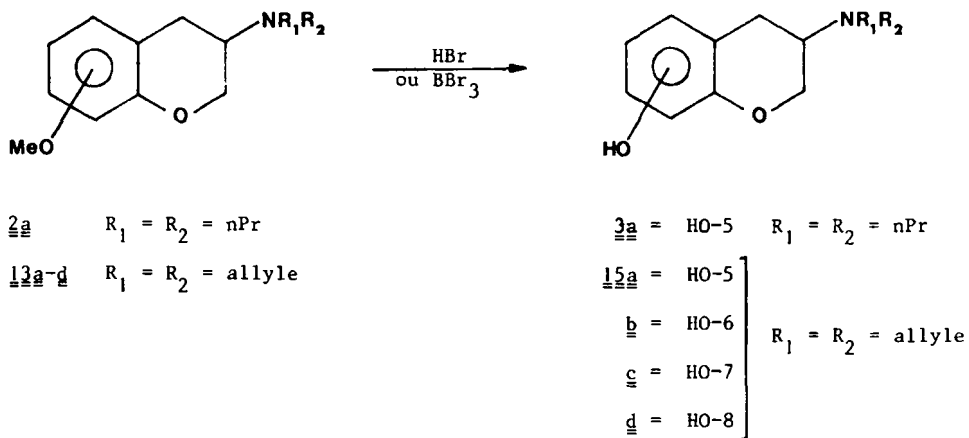
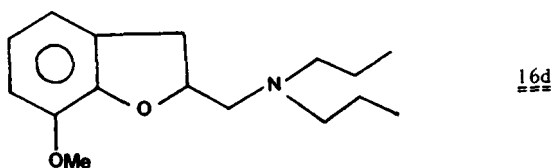


Schéma : 4



Des essais de réduction catalytique de 5a avec l'hydrogène n'ont pas abouti.

Les méthoxy-hydroxy-2 benzaldéhydes 4a-d nécessaires dans le schéma 1 étaient disponibles commercialement à l'exception de 4a. Nous avons synthétisé 4a selon le schéma 2, par deux voies. Dans la voie A, le diméthoxy-1,3 benzène: 7 est lithié par le phényllithium selon (17) et l'organolithien intermédiaire est condensé avec la diméthylformamide, ce qui donne le diméthoxy-2,6 benzaldéhyde: 8 qui est ensuite monodéméthylé par le tribromure de bore dans CH_2Cl_2 , préférable au AlCl_3 utilisé par Limaye (18). Dans la voie B, nous avons appliqué un procédé dû à Naramsimhan (19). L'hydroxyle phénolique libre du méthoxy-3 phénol: 9 est protégé par O-méthoxyméthylénation, l'éther 10 en résultant est ortholithié par le n-butylithium et l'organolithien intermédiaire est condensé avec la DMF. Le méthoxyméthylène-oxy-2 méthoxy-6 benzaldéhyde: 11 ainsi obtenu est hydrolysé par l'acide chlorhydrique en hydroxy-2 méthoxy-6 benzaldéhyde: 4a. La récente disponibilité commerciale (Aldrich - 1987) de 8 rend la voie A plus rapide.

La N-di-n-propylation des méthoxy-amino-3 chromanes 6a-d a été réalisée par les méthodes indiquées dans le schéma 3.

La réduction alkylante selon Borch de 6a par le propionaldéhyde et le cyanoborohydrure de sodium dans l'acétonitrile a donné le méthoxy-5 DPAC: 2a avec un rendement de 70 %. Ce procédé est intéressant, car rapide pour la préparation de 2a non radioactif, mais ne peut être envisagé pour la préparation de 2a tritié de très haute activité spécifique car le cyanoborohydrure de sodium tritié, de radioactivité spécifique même modeste est d'accès difficile.

La N-propylation de 6a par l'iodure de n-propyle à reflux dans le toluène en présence d'une solution saturée de K_2CO_3 donne au bout de 48h un mélange constitué de 50% de dérivé mono-n-propylé: 12a et de 43% de dérivé di-n-propylé: 2a. On a observé une différence de réactivité des isomères 6b-d qui dans les mêmes conditions conduisent aux composés di-n-propylés avec des rendements très faibles voire nuls.

La N-allylation dans les mêmes conditions donne les dérivés diallylés 13a-d. Par contre, réalisée dans l'acétonitrile en présence de diisopropylamine, cette réaction conduit, dans le cas de 6a, à un mélange de dérivés monallylés 14a et diallylés 13a.

Nous supposons que l'hydrogénation catalytique des dérivés diallylés 13a-d par l'hydrogène en présence de Pd/C (10%) dans le méthanol donnerait

un excellent rendement en produit di-n-propylé 2a-d. En fait il y a formation d'un mélange de composés monopropylés 12a-d (50-70%) et de dérivés dipropylés 2a-d, 12a-d résultant de l'hydrogénolyse d'un groupe N-allyle. Il existe des précédents dans la bibliographie (20) (21) (22) de travaux qui ont démontré que le groupe N-allyle est susceptible à l'hydrogénolyse, technique qui a été employée (23) (24) pour la déprotection de groupes N-allyle. La réaction d'hydrogénolyse est très dépendante du solvant employé. Plus récemment (25) nous avons constaté que l'emploi d'acétate d'éthyle comme solvant, toutes choses égales par ailleurs, supprime totalement l'hydrogénolyse, le rendement en composés di-n-propylés: 2a-d est alors de l'ordre de 85 à 95%.

Quelques O-déméthylations (schéma 4) ont été réalisées par chauffage à reflux avec HBr 48%. Dans le cas de 2a le rendement atteint 80% après optimisation des conditions opératoires. D'autres O-déméthylations ont été effectuées par BBr₃ dans CH₂Cl₂.

Etant donné la fragilité des composés diallylés 13a-d, seule l'utilisation de BBr₃ à basse température permet d'atteindre les dérivés 15a-d avec des rendements satisfaisants (environ 60%).

Les tritiations ont été effectuées par hydrogénation catalytique avec le tritium en présence de Pd/C des composés: 13a-d et de 15a dans le méthanol avec les résultats suivants:

Produits tritiés obtenus	Radioactivité spécifique mesurée par SM en Ci/m Mole	Pureté Radiochimique mesurée par HPLC en %	Radioactivité totale obtenue en mCi
³ H -5-OH-DPAC: <u>3a</u>	80	99,6	300
³ H -5-MeO-DPAC: <u>2a</u>	80	98,3	1600
³ H -6-MeO-DPAC: <u>2b</u>	37,2*	98,8	410
³ H -7-MeO-DPAC: <u>2c</u>	81,9	98,9	210
³ H -8-MeO-DPAC: <u>2d</u>	79,3	98,6	175

* Obtenu par réduction avec le tritium du dérivé monoallyl-monopropyle correspondant.

La formation des dérivés monopropylés (60-70 %) a été prépondérante. Leur séparation facile par CLHP des dérivés di-n-propylés, les radioactivités spécifiques élevées (\neq 80 Ci/mMole) ont permis d'obtenir des quantités suffisantes pour mener à bien les tests biologiques *in vivo* et *in vitro*. Une amélioration notable de la préparation de ces radioligands tritiés résulterait de l'emploi de l'acétate d'éthyle comme solvant de tritiation (loc.cit.).

La R.M.N. ^3H montre qu'il y a deux fois plus de tritium sur le méthyle des groupes N-n-propyles que sur le carbone médian, tandis qu'on observe la présence de tritium sur le carbone lié à l'azote. Cette présence résulterait de la délocalisation de la double liaison des groupes allyles lors de leur complexation avec le catalyseur.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont non corrigés. Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un appareil Beckman 4250. Les spectres R.M.N. du proton ont été réalisés sur des appareils Bruker WM 400 à 400 MHz et Perkin-Elmer R 12 à 60 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en p.p.m. (tétraméthylsilane comme référence interne), les constantes de couplage sont en Hertz.

Les spectres R.M.N. du tritium ont été obtenus sur un spectromètre Bruker WP 300 opérant selon le mode pulsé à un champ nominal de 300 MHz équipé d'une sonde tritium et de 16 K mémoires.

Les analyses par chromatographie liquide à haute performance ont été effectuées sur un appareil Waters équipé d'une pompe modèle 590 et d'un détecteur U.V. Lambda Max modèle 481. Les purifications par CLHP préparative ont été réalisées sur un appareil Waters possédant une pompe modèle 590 E.F. . Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Nermag quadripole R10-10 piloté par un PDP-8M et couplé à un chromatographe DELSI.

Diméthoxy-2,6 benzaldéhyde: 8.

Préparé à partir du diméthoxy-1,3 benzène selon (17).

Hydroxy-2 méthoxy-6 benzaldéhyde: 4a

A 3,32 g (20 mM) de diméthoxy-2,6 benzaldéhyde en solution dans 350 ml de chlorure de méthylène anhydre refroidi à 0°C, on ajoute 2 ml de tribromure de bore. La solution est agitée pendant 10 mn, puis 25 ml d'eau sont versés dans le milieu réactionnel. Après décantation, récupération de la phase orga-

nique et évaporation du solvant, on obtient 3,04 g (20 mM) de produit brut que l'on purifie sur une colonne de silice, éluant éther/éther de pétrole 10/90). On obtient 2,98 g (19,6 mM) d'hydroxy-2 méthoxy-6 benzaldéhyde (Rendement: 98%).

F = 75°C Litt.(18) F = 75°C

¹H-RMN (CDCl₃): 3,85 (s, 3H, OCH₃); 6,40 (m, 2H, protons aromatiques); 7,30 (m, 2H, protons aromatiques); 10,40 (s, 1H, CHO); 12,1 (s, 1H, OH).

IR (KBr) : 1650 cm⁻¹ (C = O)
1080 cm⁻¹ (C - O)

UV (CH₂Cl₂) : λ_{max} = 278 nm (ε = 11 102).

Méthoxyméthylèneoxy-3 méthoxy-1 benzène: 10

Dans un tétracol muni de deux ampoules de coulée à régularisation de pression, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on met en solution 10 ml (91,2 mmoles) de méthoxy-3 phénol dans 60 ml de méthanol anhydre. Après refroidissement à 0°C du milieu réactionnel, on ajoute en quatre fois 91,2 mmoles de méthylate de sodium puis 6,5 ml (112,7 mmoles) de chlorométhyl méthyl éther (vérifier lors de l'addition de l'éther le pH pour le maintenir basique). Après agitation une nuit à température ambiante, filtration du précipité de chlorure de sodium, rinçage au méthanol puis évaporation, on reprend le résidu à l'éther et le lave avec de la soude à 10%. Une fois le solvant organique éliminé, on purifie le diéther 10 par distillation (rendement 86%).

Eb_{0,1 mm} = 64-65°C litt. (28) Eb_{0,1 mm} = 64-65°C

¹H-RMN (CD₂Cl₂) : 3,5 (s, 3H, CH₃); 3,7 (s, 3H, CH₃); 5,0 (s, 2H, CH₂); 6,5-7,0 (m, 4H, protons aromatiques).

¹³C-RMN (CD₂Cl₂): 56, 57 (OCH₃); 92 (O-CH₂-O); 103, 107, 108, 128, (C_{aromatiques}); 158, 161 (OC_{aromatiques}).

IR (film) : 1080-1020 cm⁻¹ (C-O).

UV (MeOH) : λ_{max} = 279 nm (ε = 1695); 272 nm (ε = 1915); 219 nm (ε = 7116).

S.M. : m/e : 168 (24%) $|M^+|$; 138 (17%) ; 107 (5%) ; 77 (5%).

Méthoxyméthylèneoxy-2 methoxy-6 benzaldéhyde: 11

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule de Mariotte, on place, sous courant d'azote, 23,582 g (0,14 moles) de 10 en solution dans 200 ml d'éther anhydre. On ajoute, goutte à goutte, à température ambiante et sous agitation 93,3 ml de n-butyl lithium (dosé à 1,5 M selon la méthode Gilman et Cartledge (29)) dilué dans 20 ml d'éther anhydre. L'addition terminée, on porte à reflux durant deux heures puis laisse revenir à température ambiante avant d'ajouter 10,75 ml (0,14 moles) de diméthylformamide en solution dans 90 ml d'éther anhydre. Après 45 minutes d'agitation à température ambiante, on hydrolyse avec de l'eau glacée puis extrait à l'éther. Les extraits séchés puis évaporés, on récupère 24,95 g (rendement brut 91 %) d'un résidu huileux qui s'avère suffisamment pur pour être utilisé dans l'étape suivante sans purification préalable.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_2Cl_2) : 3,4 (s, 3H, CH_3); 3,8 (s, 3H, CH_3) 5,0 (s, 2H, CH_2);
6,5-7,5 (m, 3H, protons aromatiques); 10,5 (s, 1H, CHO).

IR (film) : 1650 cm^{-1} (C = O)
1080-1020 cm^{-1} (C - O)

S.M. : m/e : 196 (31 %) $|M^+|$; 165 (23 %) ; 150 (31 %)

Hydroxy-2 méthoxy-6 benzaldéhyde: 4a

28,72 g (0,146 moles) de 11 sont solubilisés dans 135 ml de méthanol. Après adjonction de 50 ml d'acide chlorhydrique 3N, on porte à reflux 30 minutes. Placé au congélateur, le produit recherché cristallise. La filtration des cristaux formés suivie d'une purification des eaux-mères par chromatographie sur colonne de silice permet d'isoler 18,24 g d'hydroxy-2 methoxy-6 benzaldéhyde 4a recherché (rendement global à partir de 10: 75%). Les caractéristiques physiques et spectrales sont identiques à celles précédemment décrites.

Méthoxy-5 nitro-3 2H-chromène: 5a

Préparé à partir de l'hydroxy-2 methoxy-6 benzaldéhyde 4a selon (15).

Méthoxy-5 amino-3 chromanne: 6a

Dans un ballon contenant 1g (4,83 μmoles) de 5a dissous dans 75 ml d'éther anhydre on ajoute, à température ambiante, 0,57 g (15 μmoles) de

LiAlH_4 en suspension dans 100 ml d'éther anhydre. L'addition se fait en 50 minutes, sous agitation constante et sous azote. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, on ajoute 10 ml d'eau. Le précipité qui se forme est séparé par filtration et lavé plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle chaud. Les phases organiques réunies sont concentrées jusqu'à un volume de 30 ml puis extraites quatre fois avec 30 ml d'HCl 2N. Les phases aqueuses sont alors alcalinisées par de la soude 10 N et le composé 6a est extrait à l'éther. Après séchage et évaporation de la phase étherée, on obtient une huile orangée que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice, éluant: benzène/acétate d'éthyle (20/80) puis méthanol. On récupère ainsi 0,609 g (3,4 mmoles) de 6a pur.

Rendement 70%

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 1,5 (s, 2H, NH_2); 2,6 (m, 1H); 3,0 (m, 2H) ; 3,7 (s, 3H, OCH_3) ; 3,9 (m, 1H) ; 4,2 (m, 1H) ; 6,3 (d, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique); 6,4 (d, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique) ; 7,0 (t, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 30 (CH_2) ; 44 (NCH) ; 55 (OCH_3) ; 7,0 (OCH_2) ; 102, 110, 125 (C-aromatiques) ; 155, 158 (OC-aromatiques).

IR film : 3600-3100 (NH_2)
1120 cm^{-1} (C-N)

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 278,5 nm (ϵ = 1179) ; 271,5 nm (ϵ = 1164)

S.M. : m/e : 179 (M^+) ; 162 ; 148 ; 106.

Méthoxy-5 di-n-propylamino-3 chromanne: 2a

Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant et maintenu sous azote, on additionne 1g (5,6 mmoles) de 6a, 25 ml d'acétonitrile, 4,5 ml de propionaldéhyde (62,4 mM), 1,23 g de NaBH_3CN (19,2 mM) et de l'acide acétique jusqu'à obtention d'un pH égal à 6. Après 5 heures de reflux et une nuit à température ambiante, on alcalinise le milieu avec de la soude 1N saturée en chlorure de sodium jusqu'à pH égal à 9. On extrait quatre fois avec 50 ml d'éther. Après lavage avec 20 ml de soude 1N saturée en chlorure de sodium, la phase étherée est séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 2,64 g de produit brut. Ce dernier est purifié par passage sur colonne de silice, éluant cyclohexane/acétate d'éthyle (20/80) puis par chromatographie en phase inverse sur silice greffée. On obtient 0,786 g (3 mM) de 2a soit un rendement de 70 %.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 6H, CH_3); 1,50 (m, 4H, CH_2); 2,60 (m, 5H); 3,00 (m, 2H); 3,75 (t, $J = 10$ Hz, 1H); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 4,20 (m, 1H); 6,30 (d, $J = 8$ Hz, 1H, proton aromatique); 6,40 (d, $J = 8$ Hz, 1H, proton aromatique); 6,40 (d, $J = 8$ Hz, 1H, proton aromatique); 7,00 (t, $J = 8$ Hz, 1H, proton aromatique).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 11 (CH_3); 20, 22 (CH_2); 51, 52, 53 (NCH_2 , NCH , OCH_3); 66 (OCH_2); 102, 108, 110, 125 (C-aromatiques); 155, 158 (OC-aromatiques).

UV (MeOH) : $\lambda_{\text{max}} = 285$ nm ($\epsilon = 942$) ; 272 nm ($\epsilon = 954$).

S.M. : m/e : 263 (M^+) ; 234 ; 165.

Méthoxy-5 n-propylamino-3 chromanne : 12a

Méthoxy-5 di-n-propylamino-3 chromanne : 2a

Une solution de 2,4 g (14 mmoles) d'iodure de propyle et de 0,63 g (3,5 mmoles) d'amine primaire 6a dans 15 ml de toluène et 5 ml d'une solution aqueuse saturée en K_2CO_3 est chauffée à 80°C pendant 48 heures. Après refroidissement, la phase organique est séparée par décantation, séchée et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluant: acétate d'éthyle/benzène (10/90). On récupère ainsi 0,39 g de 12a (rendement 50%) et 0,40 g de 2a (rendement 43%).

12a

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); 1,20 (s, 1H, NH); 1,46 (m, 2H, CH_2); 2,40 (m, 1H); 2,61 (m, 2H); 2,87 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 3,72 (m, 4H dont OCH_3); 4,10 (m, 1H); 6,30 (d, $J = 8$ Hz, 1H, proton aromatique); 6,38 (d, $J = 8$ Hz, 1H, proton aromatique); 6,95 (d, $J = 8$ Hz, 1H, proton aromatique).

S.M. : m/e : 221 (M^+) ; 192 ; 178 ; 163.

2a:

Données spectrales identiques à celles décrites précédemment.

Méthoxy-5 diallylamino-3 chromanne: 13a

A 1,47 g (8,2 mmoles) d'amine chromanne 6a en solution dans 45 ml de toluène, on ajoute 15 ml d'une solution aqueuse saturée en K_2CO_3 et 5,51 g (32,8 mmoles) d'iodure d'allyle. Le mélange, porté à 80°C , est agité pendant 18 heures. Après refroidissement et décantation, la phase aqueuse est séchée puis évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluant: éther/éther de pétrole (15/85). On obtient 1,58 g de dérivé 13a (rendement 75%).

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,55 (m, 1H) ; 2,85 (m, 1H) ; 3,15 (m, 5H) ; 3,75 (s, 3H, OCH₃) ; 3,75 (t, J = 10 Hz, 1H) ; 4,22 (m, 1H) ; 5,06-5,20 (m, 4H, = CH₂) ; 5,76-5,86 (m, 2H, = CH) ; 6,28 (d, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique) ; 6,41 (d, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique) ; 6,97 (t, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 23 (CH₂) ; 52, 53, 56 (NCH₂, NCH, OCH₃) ; 69 (OCH₂) ; 102, 109, 110, 118 (C-aromatiques) ; 128 (= CH₂) ; 137 (= CH) ; 155, 158 (OC-aromatiques).

UV (MeOH) : λ_{max} = 278,5 (ε = 2538) ; 271,5 (ε = 2552).

S.M. : m/e : 259 (M⁺) ; 218 ; 179.

Méthoxy-5 allylamino-3 chromanne : 14a

Méthoxy-5 diallylamino-3 chromanne : 13a

Dans un ballon de 50 ml maintenu sous azote et surmonté d'un réfrigérant, on place 1,48 g (8,3 μmoles) de 6a solubilisé dans 7 ml d'acétonitrile. On verse goutte à goutte 2,25 ml (26 μmoles) de bromure d'allyle puis 4 ml de diisopropylamine. On porte le mélange à reflux pendant deux heures puis par filtration on récupère un produit qui, après lavage à l'acétonitrile, s'avère riche en 14a. Le filtrat est porté à sec puis soumis à une extraction acide-base dans le but d'éliminer les produits secondaires non salifiables. On récupère ainsi une huile comportant une majorité de dérivé diallylique 13a. Les deux composés 13a et 14a sont purifiés par CHLP préparative, éluant : méthanol/eau/triéthylamine (80/20/0,5). On obtient finalement 0,60 g de 14a (Rendement 33%) et 0,50 g de 13a (rendement 24%).

14a:

¹H-RMN (CDCl₃) : 1,35 (s, 1H, NH) ; 2,55 (m, 1H) ; 2,86 (m, 1H) ; 3,15 (m, 3H) ; 3,75 (s, 3H, OCH₃) ; 3,75 (t, J = 10 Hz, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; 5,05-5,20 (m, 2H, = CH₂) ; 5,75-5,85 (m, 1H, = CH) ; 6,28 (d, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique) ; 6,40 (d, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique) ; 7,00 (t, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique).

S.M. : m/e : 219 (M⁺) ; 179.

13a:

Les données spectrales sont identiques à celles précédemment décrites.

Méthoxy-6 nitro-3 chromène: 5b

Préparé à partir de l'hydroxy-2 méthoxy-5 benzaldéhyde 4b selon (15).

Méthoxy-6 amino-3 chromanne: 6b

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la réduction de 5a en 6a. Le rendement en 6b, après purification par CLHP préparative, est de 35%.

$^1\text{H-RMN}$: 1,50 (s, 2H, NH_2) ; 2,60 (m, 1H) ; 3,0 (m, 2H) ; 3,70 (s, 3H, OCH_3) ; 3,90 (m, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; 6,80 (m, 3H, protons aromatiques).

S.M. : m/e : 179 (M^+) ; 162 ; 148.

Méthoxy-6 diallylamino-3 chromanne: 13b

La méthode de préparation utilise l'iodure d'allyle en présence de K_2CO_3 , le mode opératoire est identique à celui décrit pour la formation de 13a. Le rendement par rapport à 6b après purification par CLHP préparative est de 78%.

S.M. : m/e : 259 (M^+) ; 244 ; 230 ; 218 ; 159.

Méthoxy-7 nitro-3 chromène: 5c

Préparé à partir de l'hydroxy-2 méthoxy-4 benzaldéhyde 4c selon (15).

Méthoxy-7 amino-3 chromanne: 6c

1,04 g (5 mmoles) de dérivé nitré 5c en solution dans un mélange éther-THF sont additionnés goutte à goutte pendant 15 minutes à 0,57 g (15 mmoles) de LiAlH_4 en suspension dans 100 ml d'éther anhydre. La réaction est conduite à -20°C pendant 24 heures. On ajoute ensuite 3 ml d'eau, filtre, sèche et évapore les solvants volatils. L'amine ainsi préparée n'est pas purifiée, elle est directement utilisée dans l'étape d'alkylation.

Rendement brut: 65%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 1,95 (s, 2H, NH_2) ; 2,00-3,55 (m, 3H) ; 3,70 (s, 3H, OCH_3) ; 3,80-4,10 (m, 2H) ; 6,35-6,55 (m, 2H, protons aromatiques) ; 6,89 (d, $J = 8$ Hz, 1H, proton aromatique).

Méthoxy-7 diallylamino-3 chromanne: 13c

La méthode de préparation utilise l'iodure d'allyle en présence de K_2CO_3 , le mode opératoire est identique à celui décrit pour 13a.

Après purification par chromatographie sur colonne de silice, le rendement par rapport au dérivé nitré 5c s'élève à 53%.

$^1\text{H-RMN}$: 2,75 (m, 2H) ; 3,20 (m, 5H) ; 3,71 (s, 3H, OCH_3) ; 3,82 (t, $J = 10$ Hz,

¹H); 4,25 (m, 1H); 5,08-5,20 (m, 4H, = CH₂) ; 5,78-5,88 (m, 2H, = CH) ;
6,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H, proton aromatique) ; 6,45 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2,5 Hz,
1H, proton aromatique), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H, proton aromatique).

Méthoxy-8 nitro-3 chromène: 5d.

Préparé à partir de l'hydroxy-2 méthoxy-3 benzaldéhyde 4d selon (15).

Méthoxy-8 amino-3 chromanne: 6d.

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la réduction de 5c en 6c.

Rendement en produit brut: 53%.

¹H-RMN (CDCl₃) : 1,35 (s, 2H, NH₂); 2,40-3,55 (m, 3H); 3,75 (s, 3H, OCH₃);
4,08-4,30 (m, 2H); 6,60-6,85 (m, 3H, protons aromatiques).

Méthoxy-8 diallylamino-3 chromanne: 13d.

Mode opératoire identique du précédent.

Rendement en produit pur par rapport au dérivé nitré 5d: 27%.

¹H-RMN (CDCl₃): 2 88 (m, 2H); 3,25 (m, 5H); 3,85 (s, 3H, OCH₃) ; 3,88 (t,
J = 10 Hz, 1H); 4,41 (m, 1H); 5,10-5,22 (m, 4H, = CH₂); 5,78-5,88 (m,
2H, = CH); 6,63 (m, 2H, protons aromatiques); 6,75 (dd, J₁ = J₂ = 8 Hz,
1H, proton aromatique).

Hydroxy-5 di-n-propylamino-3 chromanne: 3a.

. Déméthylation par l'acide bromhydrique.

Dans un ballon, on introduit 38,9 mg (0,15 mmoles) de 2a puis 1,2 ml d'acide bromhydrique à 48%. On porte à 140°C sous azote pendant deux heures. Une fois revenu à température ambiante, on ajoute 2,5 ml d'eau puis on extrait plusieurs fois le milieu à l'éther. La phase aqueuse acide est alcalinisée jusqu'à pH = 9 par l'ammoniaque 12N. On extrait ensuite le produit attendu au chloroforme. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, éluant benzène/acétate d'éthyle, on obtient 30 mg (90/10) de 3a (rendement 80%).

¹H-R.M.N. (CDCl₃ + D₂O): 0,95 (t, J = 7 Hz, 6H, CH₃) ; 1,50 (m, 4H, CH₂-CH₃);
2,60 (m, 5H); 2,90 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,80 (t, J = 10 Hz, 1H); 4,20 (m,
1H); 6,30 (d, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique); 6,40 (d, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique); 6,90 (t, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique).

S.M. : m/e : 269 (M⁺); 220; 149.

Déméthylation par le tribromure de bore

0,708 g (2,69 mmol) d'amine 2a sont dissous dans 50 ml de chlorure de méthylène anhydre et refroidis à 0°C. 1,34 g (5,38 mmol) de BBr₃ sont additionnés à la seringue. Après agitation du milieu réactionnel pendant cinq minutes, on ajoute 20 ml d'eau pour détruire l'excès de BBr₃. La phase organique une fois décantée, est lavée deux fois avec 25 ml de soude 0,1 N. Les deux fractions aqueuses réunies sont acidifiées à l'aide d'acide chlorhydrique 3N puis alcalinisées jusqu'à pH 8,5 par le bicarbonate de sodium. Le phénol est alors extrait au moyen du chlorure de méthylène. Après séchage puis évaporation du solvant, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice suivant les conditions déjà décrites. Le poids final de dérivé 3a obtenu est de 0,616 g (2,47 mmol ; rendement 92%).

Les données spectrales sont identiques à celles précédemment décrites.

Déméthylation des méthoxy diallylamino-3 chromannes 13a-d.

0,259 mg (1 mmol) de 13a-d en solution dans 10 ml de chlorure de méthylène anhydre sont refroidis à -20°C au moyen d'un bain glace-sel. On ajoute goutte à goutte sous atmosphère d'azote 200 µl (2,1 mmol) de tribromure de bore en solution dans 30 ml de chlorure de méthylène anhydre. On agite la solution à -20°C pendant 2h30 puis l'excès de BBr₃ est détruit par 10 ml d'eau. On ajuste le pH de la phase aqueuse à 8,5 par addition de NaHCO₃. Les dérivés hydroxylés 15a-d sont extraits plusieurs fois au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants les produits sont purifiés sur colonne de silice, éluant: éther/éther de pétrole (30/70). On obtient ainsi les hydroxy diallylamino-3 chromannes avec des rendements avoisinant 60% (15a: 60% ; 15c : 59% ; 15d : 61%).

Hydroxy-5 diallylamino-3 chromanne: 15a

¹H-RMN (CDCl₃ + D₂O): 2,62-2,68 (m, 1H); 2,89-2,95 (m, 1H); 3,18-3,30 (m, 5H); 3,85 (t, J = 10 Hz, 1H); 4,32 (m, 1H); 5,15-5,25 (m, 4H, = CH₂); 5,82-5,92 (m, 2H, = CH); 6,32 (d, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique); 6,42 (d, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique); 6,93 (t, J = 8 Hz, 1H, proton aromatique).

I.R. (film) : 3500-3300 (bande large, OH).

Hydroxy-7 diallylamino-3 chromanne: 15c

¹H-RMN (CDCl₃ + D₂O): 2,75-2,85 (m, 2H); 3,20-3,30 (m, 5H); 3,90 (t,

J = 10 Hz, 1H); 4,30 (m, 1H); 5,15-5,25 (m, 4H, = CH₂) ; 5,75-5,88 (m, 2H, = CH); 6,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H, proton aromatique); 6,36 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2,5 Hz, 1H, proton aromatique); 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H, proton aromatique).

I.R. (film): 3500-3300 (bande large, OH).

Hydroxy-8 diallylamino-3 chromanne: 15d

¹H-RMN (CDCl₃ + D₂O): 2,85-2,89 (m, 2H); 3,25-3,30 (m, 5H); 3,88 (t, J = 10 Hz, 1H); 4,38 (m, 1H); 5,12-5,24 (m, 4H, = CH₂); 5,80-5,90 (m, 2H, = CH); 6,60 (m, proton aromatique); 6,78 (m, 2H, protons aromatiques).

I.R. (film): 3500-3300 (bande large, OH).

Réduction catalytique des dérivés diallylés 13a-d

Dans un ballon de 10 ml, on dissout 300 mg de 13a-d (1,16 mmoles) dans 3 ml de méthanol puis on ajoute 30 mg de palladium à 10% sur charbon (10% du poids de produit à hydrogène). On raccorde le ballon à une pompe de Toepler reliée à une bouteille d'hydrogène. La réaction a lieu à température ambiante, sous agitation, durant deux heures. Après filtration du catalyseur sur Millex S.R. (0,5 µm), on obtient le produit brut qui est purifié par CLHP, éluant: méthanol/eau/triéthylamine (80/20/0,5).

La réduction de 13a permet l'obtention de 2a (rendement 40%) et de 12a (rendement 60%) dont les caractéristiques spectrales sont identiques à celles précédemment décrites.

La réduction de 13b conduit aux composés 2b (rendement 53%) et 12b (rendement 47%), celle de 13c, 13d à 2c, 2d (rendement 30%) et 12c, 12d (rendement 70%).

Méthoxy-6 di-n-propylamino-3 chromanne: 2b

¹H-RMN (CDCl₃): 0,95 (t, J = 7 Hz, 6H, CH₃); 1,55 (m, 4H, CH₂-CH₃) ; 2,60 (m, 5H); 3,00 (m, 2H); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,90 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 6,80 (m, 3H, protons aromatiques).

S.M. : m/e : 263 (M⁺); 234; 163.

Méthoxy-6 n-propylamino-3 chromanne: 12b

¹H-RMN (CD₃OD) : 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃) ; 1,35 (s, 1H, NH) ; 1,50 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 2,60 (m, 3H) ; 3,00 (m, 2H) ; 3,70 (s, 3H, OCH₃) ; 3,90 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 6,80 (m, 3H, protons aromatiques).

S.M. : m/e : 221 (M⁺) ; 192; 178; 163.

Méthoxy-7 di-n-propylamino-3 chromanne: 2c

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): 0,95 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); 1,55 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,60 (m, 5H); 3,00 (m, 2H); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,90 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 6,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, proton aromatique); 6,45 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H, proton aromatique); 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, proton aromatique).

S.M. : m/e : 263 (M^+); 234; 163.

Méthoxy-7 n-propylamino-3 chromanne: 12c

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); 1,35 (s, 1H, NH); 1,50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,60 (m, 3H); 3,00 (m, 2H); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,90 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 6,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, proton aromatique); 6,45 (dd, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H, proton aromatique); 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, proton aromatique).

S.M. : m/e : 221 (M^+); 192; 178; 163.

Méthoxy-8 di-n-propylamino-3 chromanne: 2d

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): 0,95 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); 1,55 (m, 4H, $\text{-CH}_2, \text{CH}_3$), 2,60 (m, 5H); 3,00 (m, 2H); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,90 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 6,65 (m, 2H, protons aromatiques), 6,75 (dd, $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 1H, proton aromatique).

S.M. : m/e : 263 (M^+); 234; 163.

Méthoxy-8 n-propylamino-3 chromanne: 12d

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); 1,35 (s, 1H, NH_2); 1,50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,60 (m, 3H); 3,00 (m, 2H); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,90 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 6,65 (m, 2H, protons aromatiques); 6,75 (dd, $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 1H, proton aromatique).

S.M. : m/e : 221 (M^+); 192; 178; 163.

Methoxy-8 di-n-propylamino-3 chromanne : 2dMethoxy-7 di-n-propylaminométhyl-2 dihydro-2,3 benzofuranne: 16d

0,414 g (2 mmoles) de dérivé nitré 5d en solution dans 10 ml d'éther anhydre sont additionnés goutte à goutte, pendant 5 minutes, à 0,230 g (6 mmoles) de LiAlH_4 en suspension dans 30 ml d'éther anhydre. Le mélange est porté à reflux durant 2 heures, ramené à température ambiante puis dilué avec 10 ml d'eau. Après filtration, décantation, séchage de la phase organique et évaporation du solvant, l'amine brute 6d est mise en solution dans 15 ml de toluène. On ajoute 1,36 g (8 mmoles) d'iodure de n.propyle

et 5 ml d'une solution aqueuse saturée en K_2CO_3 . Le milieu réactionnel est alors chauffé à 80°C pendant 48 heures. Après refroidissement, la phase organique est séparée par décantation, séchée puis évaporée. On obtient un produit brut dont la purification par chromatographie sur colonne de silice, éluant: acétate d'éthyle/cyclohexane (1/1) permet l'obtention de 100 mg de méthoxy-7 di-n-propylaminométhyl-2 dihydro-2,3 benzofuranne 16d (rendement 19%) et 116 mg de méthoxy-8 di-n-propylamino-3 chromanne 2d (rendement 22%).

2d:

Caractéristiques spectrales identiques à celles précédemment décrites.

16d:

¹RMN (CDCl₃) : 0,85 (t, J = 9 Hz, 6H, CH₃); 1,45 (m, CH₂-CH₃); 2,48 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,63 (dd, J₁ = 13 Hz, J₂ = 7,7 Hz, 1H); 2,86 (dd, J₁ = 13 Hz, J₃ = 5,1 Hz, 1H), 3,09 (dd, J₄ = 15,4 Hz, J₅ = 7,0 Hz, 1H); 3,29 (dd, J₄ = 15,4 Hz, J₆ = 8,8 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H, OCH₃); 4,90 (m, 1H, OCH); 6,60-6,80 (m, 3H, protons aromatiques).

¹³C-RMN (CDCl₃): 12 (CH₃); 20,35 (CH₂); 56, 57, 58 (2 x NCH₂, OCH₃) ; 82 (OCH); 111, 117, 121, 128 (C-aromatiques); 145, 148 (OC-aromatiques).

S.M. : m/e : 263 (M⁺) ; 234 ; 161 ; 114 ; 86.

Tritiations

Toutes les opérations ci-dessous sont conduites dans les laboratoires spécialement équipés pour manipuler de fortes radioactivités tritium.

A l'aide d'une pompe Toepler (26) (27) on transfère, à la pression atmosphérique le tritium (enrichissement isotopique 97%) nécessaire à la réduction de 2 mg des précurseurs 13a-d, et 15a en solution dans 1 ml de méthanol, sous une violente agitation magnétique, en présence de 3 mg de catalyseur: Pd/C (10 %), à la température ambiante. L'absorption théorique de tritium est complète en 1 heure.

Les solutions réactionnelles sont filtrées sur filtres Millex puis portées à sec sous vide. Les résidus sont repris immédiatement par le méthanol; celui-ci est évaporé sous vide afin d'éliminer le tritium labile.

Les produits tritiés sont purifiés par CLHP sur colonne O.D.S. C₁₈ semi préparative avec comme solvant d'éluion: méthanol: 80, eau: 20 triéthylamine: 0,5. Un détecteur de radioactivité permet de tracer automatiquement le profil d'éluion et de sélectionner les diverses fractions.

Les contrôles de pureté radiochimiques sont effectués dans les mê-

mes conditions et ont donné les résultats rapportés dans le tableau 1.

Les temps de rétention sont: $\underline{3a}$: 10 mn ; $\underline{2a}$: 9 mn ; $\underline{2b}$: 11 mn 30 sec ;
 $\underline{2c}$: 13 mn 14 sec ; $\underline{2d}$: 8 mn.

Analyses

RMN³H: 300 MZ - DMSO-D₆-0,8 ppm (q: -CH₂T); 1,3 ppm (m: CHT-CH₂T); 2,4 ppm (m: -CHT-CHT-CH₂T).

S.M. |³H| -5-OH DPAC: m/e: 257 (8,5%) |M⁺| ; 224 (42%) |M⁺ - (CHT-CH₂T)|.

|³H| - 5,7,8-MeO-DPAC: m/e: 271 (14%) |M⁺| ; 238 (25%)
 |M⁺ - CHTCH₂T| ; 163 (100%) |M⁺ - N(CH₂.CHT.CH₂T)₂|.

|³H| - 6-MeO-DPAC: m/e: 267 (22%) |M⁺| ; 234 (87%) |M⁺ - (CHT-CH₂T)| ; 163 (100%) |M⁺ - N(CH₂-CHT-CH₂T)₂|.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier Monsieur D. Dauzonne (Institut Curie, Paris) pour le don d'un échantillon de méthoxy-5 nitro-3 2H-chromène et pour les informations concernant sa méthode de préparation des différents nitro-chromènes.

REFERENCES

- 1- Gozlan H., El Mestikawy S., Pichat L., Glowinski J., Hamon M., Nature 305: 140 (1983).
- 2- Arvidsson L.E., Hacksell V., Nilsson J.L.G., Hjorth S., Carlsson A., Lindberg P., Sanchez D., Wikstrom H., J. Med. Chem. 24: 921 (1981).
- 3- Pichat L. in Synthesis and applications of isotopically labelled compounds 1985. Ed. Muccino R.R., 133 (1986), Elsevier, New-York.
- 4- Hamon M., Cosséry J.M., Spampinato V., Gozlan H., Trends Pharmacol. Sci. 7: 336 (1986).
- 5- Hall M.D., El Mestikawy S., Emerit M.B., Pichat M., Hamon M., Gozlan H., J. Neurochem. 44: 1685 (1985).
- 6- Hall M.D., Gozlan H., Emerit M.B., El Mestikawy S., Pichat L., Hamon M., Neurochem. Res. 11: 891 (1986).

- 7- Sarda N., Grouiller A., Pachéco H., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 11: 145-54 (1976).
- 8- Sarda N., Grouiller A., Pachéco H., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 11: 251 (1976).
- 9- Sarda N., Legehand J., Vial H., Ramirez A., Pachéco H., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 11: 257 (1976).
- 10- Sarda N., Barailler J., Gervais C., Pachéco H. Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 14: 335 (1979).
- 11- Cosséry J.M., Synthèse et propriétés de ligands réversibles des récepteurs sérotoninergiques centraux. Thèse Doctorat N°43. U.E.R. Chimie thérapeutique. Université Paris-Sud 1987.
- 12- Cosséry J.M., Gozlan H. Spampinato V., Hamon M., Perdicakis C., Guillaumet G., Coudert C., Pichat L., Congrès Thérapeutique Clermont-Ferrand Sept. 1986 Section Posters.
- 13- Cosséry J.M., Gozlan H., Spampinato V., Perdicakis C., Guillaumet G., Pichat L., Hamon M., Europ. J. Pharmacology 140: 143, (1987).
- 14- Vermüe N.A., Kaptein B., de Vries J.B., Tepper P.G., Van Der Weide J., Horn A.S., 9th Int. Symp. Med. Chem. Berlin Ouest Abstract 2.2.15 p. 296 (1986).
- 15- Dauzonne D., Royer R., Synthesis 348 (1984).
- 16- Perdicakis C., Coudert G., Guillaumet G., Résultats non publiés.
- 17- Lambooy J.P., J. Am. Chem. Soc. 76 : 133 (1954).
- 18- Limaye D.B., Rasayanam 1: 1 (1936) ; Chem. Abstr. 31: 2206 (1937).
- 19- Naramsiham N.S., Mali R.S., Barue M.V., Synthesis 906 (1979).
- 20- Bailey P.S., Lutz R.E., J. Amer. Chem. Soc. 67: 2232 (1945).
- 21- Buckhalter J.H., Seiwald R.J., Scarborough H.C., J. Amer. Chem. Soc. 82: 991 (1960).

- 22- Rylander P.N., Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals. Academic Press. New-York (1967) 444.
- 23- Moreau B., Lavielle S., Marquet A., Tetrahedron Letters 30 : 2591 (1977).
- 24- Boss R., Scheffold R., Angew. Chem. Int. Ed. 15 : 558 (1976).
- 25- Guillaumet G., Coudert G., Lafrouji A., résultats non publiés.
- 26- Pichat L., Audinot M., Lasceve G., Bull. Soc. Chim. France 1986, (1961).
- 27- Guillaumet G., Coudert G., Clément R., Ponchant P., Pichat L., J. Label. Compounds Radiopharm. 23 : 825 (1986).
- 28- Yacoub A.K., Iskander G.M., J. Chem. Soc. 1043 (1975).
- 29- Gilman H., Cartledge F.K., J. Organometal. Chem. 2 : 447 (1964).