

ALCALOIDES IMIDAZOLIQUES—VI¹

ALCALOIDES DU *CYNOMETRA LUJAE* ISOLEMENT, STRUCTURES, SYNTHESE

L. TCHISSAMBOU, M. BENECHIE et F. KHUONG-HUU*
 Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S. 91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 11 December 1981)

Résumé—Huit alcaloïdes imidazoliques ont été isolés du *Cynometra lujae*: anantine, noranantine, cynométrine, isoanantine, isocynométrine, isocynodine, hydroxyanantine et cynolujine. Les synthèses de l'isoanantine et de l'isocynométrine ont été réalisées à partir du méthyl-1-méthoxycarbonyl-5-imidazole et celles de l'anantine et de la cynométrine à partir du méthyl-1-méthoxycarbonyl-4-imidazole.

Abstract—Eight imidazole alkaloids were isolated from *Cynometra lujae*: anantine, noranantine, cynometrine, isoanantine, isocynometrine, isocynodine, hydroxyanantine and cynolujine. The syntheses of isoanantine and isocynometrine were achieved starting from 1-methyl-5-methoxycarbonyl-imidazole and those of anantine and cynometrine starting from 1-methyl-4-methoxycarbonyl-imidazole.

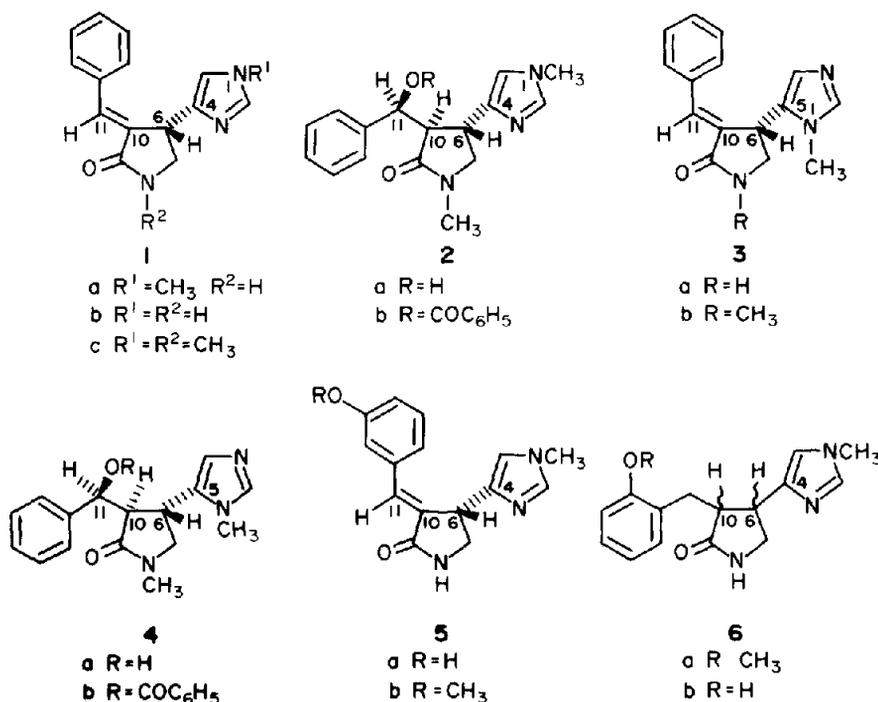
Le genre *Cynometra* (Césalpinacées) comprend 6 espèces africaines dont certaines sont utilisées en médecine traditionnelle pour calmer la toux, les maux de dents ou certaines douleurs rhumatismales.² Des alcaloïdes imidazoliques, l'anantine **1a**, la cynométrine **2a** et la cynodine **2b** avaient été isolés du *Cynometra ananta*, originaire du Zaïre, et leurs structures déduites de leurs données physicochimiques.³ Huit alcaloïdes imidazoliques ont été extraits du *Cynometra lujae*, originaire du Congo-Brazzaville, l'anantine **1a**, la cynométrine **2a**, la noranantine **1b**, l'isoanantine **3a**, l'isocynométrine **4a**, l'isocynodine **4b**, l'hydroxyanantine **5a** et la cynolujine **6a**.

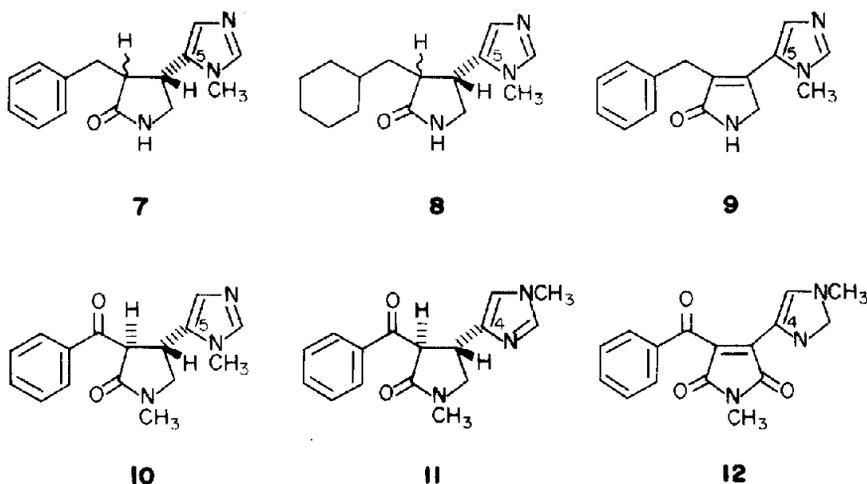
L'isoanantine **3a** et l'isocynométrine **4a** sont des isomères de l'anantine **1a** et de la cynométrine **2a**, respectivement.

L'isoanantine **3a** fournit un dérivé dihydrogéné **7**, octa-hydrogéné **8**, *N*-méthylé **3b** et *N*-méthylalo **9**. Son oxydation permanganique donne de l'acide benzoïque.

L'isocynométrine **4a** est oxydée, par le réactif de Jones, en cétone **10** et est déshydratée en un mélange de **3b** et de **9**. Il faut noter que, contrairement à la cynométrine **2a**, qui traitée par MnO₂ fournit un mélange de cétone **11** et d'imide **12**, l'isocynométrine est difficilement oxydable par ce réactif.

La nature de l'isomérisie entre anantine **1a** et isoan-





tine **3a** d'une part, cynométrine **2a** et isocynométrine **4a** d'autre part, se situe au niveau de la fixation du cycle pyrrolidone sur le noyau *N*-méthylimidazole ainsi que le montre la comparaison des spectres de RMN ^{13}C de ces composés et de quelques-uns de leurs dérivés avec divers produits *N*-1-méthyl imidazoliques, substitués en 4 ou en 5 (Tableau 1). En effet, dans les dérivés disubstitués 1,4, le carbone 4, situé en α de l'azote basique, résonne à champ plus faible que le carbone 5, en α du N-CH_3 , des dérivés disubstitués 1, 5.^{3,4}

L'isocynodine **4b** est l'ester benzoïque de l'isocynométrine **4a**. La noranantine **1b** fournit par méthylation un mélange d'anantine **1a**, majoritaire, et d'isoanantine **3a**.

L'hydroxyanantine **5a** est un composé phénolique conduisant par action du diazométhane au produit *O*-méthylé **5b** et par hydrogénation catalytique à l'octahydroanantine,³ ce qui fixe le cycle pyrrolidone sur le carbone 4 du noyau *N*-méthylimidazole. L'oxydation

permanganique de **5b** fournit de l'acide *m*-méthoxybenzoïque. Ces données permettent d'attribuer la structure **5a** à l'hydroxyanantine.

La cynolujine **6a** alcaloïde principal des feuilles du *Cynometra lujae* est une méthoxydihydroanantine. Par oxydation permanganique, elle donne de l'acide *O*-méthoxybenzoïque. Son spectre de masse présente un ion correspondant à la perte du radical méthoxybenzyle. L'examen de son spectre de RMN ^{13}C montre que le cycle pyrrolidone est situé en 4 sur le noyau *N*-méthylimidazole. Traitée par BBr_3 , la cynolujine conduit au phénol **6b**, mais l'hydrogénolyse de la fonction phénol n'est pas observée lorsque **6b** est hydrogéné en milieu acide, ce qui n'a pas permis de corréler la cynolujine avec un dérivé de l'anantine.

La configuration *E* de la double liaison 10-11 de **1a**, **1b**, **3a** et **5a** est déduite de leurs spectres UV dont les maxima d'absorption sont comparables à ceux de dérivés de l'acide cinnamique *E*.^{5,6}

Tableau 1. Spectres du RMN ^{13}C —déplacements chimiques en ppm, TMS référence 0, produits en solution dans CDCl_3 .

	OCH_3	$\text{N}_1\text{-CH}_3$	$\text{N}_8\text{-CH}_3$	C_2	C_4	C_5	C_6	C_7
Di Me-1,5 Imidazole		30,0		136,4	125,6	126,7	7,9	
Di Me-1,4 Imidazole		32,5		136,3	137,6	116,2	12,8	
(Me-1 Imidazolyl)-5 méthanol		31,4		137,7	127,0	131,4	53,3	
(Me-1 Imidazolyl)-4 méthanol		33,1		137,0	142,4	117,0	57,6	
Octahydroanantine		32,8		136,9	141,7	115,8	39,2	46,6
Octahydroisoanantine 8		33,0		138,1	127,3	129,4	35,6	44,8
Cynométrine 2		32,5	28,8	136,9	141,7	115,8	32,8	51,8
Isocynométrine 4a		30,9	29,3	137,0	125,1	132,5	29,0	55,2
Anantine 1a		32,9		138,0	141,1	116,2	37,7	47,4
Isoanantine 3a		33,5		138,1	126,8	130,5	31,7	46,6
Noranantine 1b				135,2	138,7	114,1	37,1	47,5
Hydroxyanantine 5a		33,6		137,9	142,2	116,3	37,8	48,0
Cynolujine 6a	55,0	32,9		137,0	142,4	116,6	39,6	46,6
Pilocarpine				138,2	128,8	126,8		

Une addition du nitro-méthane, selon une réaction de Michael, sur **19**, produit provenant d'une réaction de rétro Michael subie par le produit attendu **20**, explique ce résultat (Schéma 2).

L'addition du benzoylacétate d'éthyle sur le β -nitrovinylimidazole **19** qui aurait conduit au dérivé **20** avait également été envisagée. Mais l'addition de CH_3NO_2 sur **16** ou sur l'imine **21**, selon la technique décrite par Crowell et Peck,¹¹ donne le dérivé dinitré **18** (Schéma 3). Le fait qu'il n'ait jamais été possible d'isoler **19**, même à l'état de traces, indique que la réaction de condensation selon Michael est plus rapide que la réaction de Knoevenagel. A 0°, en présence de tétraméthylguanidine, il se forme le nitroalcool **22**, mais instable, celui-ci n'a pas permis d'accéder au β -nitrovinylimidazole.

Sato et coll.¹² ont décrit la préparation du lactame insaturé **23** en traitant l'azirine **24a**[†] (R = Ph) par l'anion du benzoylacétate d'éthyle (Schéma 4). L'azirine **24b** (R = N-Me imidazole) a été préparée à partir du vinylazide **25**, soit par irradiation,¹³ il se forme alors des quantités non négligeables de polymères dont la pyrazine **26**, soit par thermolyse en présence d'une amine tertiaire.¹⁴ L'azirine **24b**, traitée par le benzoylacétate d'éthyle en milieu basique fournit le pyrrole **27**, l'intermédiaire **28**¹⁵ évoluant vers un couplage amine-cétone plutôt que vers un couplage ester-amine (Schéma 4).

[†] Il n'a pas été possible d'obtenir avec un rendement satisfaisant l'aziridine correspondante, laquelle aurait fourni directement la cétone **10**, par condensation avec le benzoyl-acétate d'éthyle.

Finalement la dl-isocynométrine **4a** et la dl-isoanantine **3a** ont pu être synthétisées à partir du lactame **29a**. Ce lactame a été préparé à partir du méthyl-1 formyl-5 imidazole **16** par la suite de réactions résumées dans le schéma 5; une réaction de Wittig-Horner entre **16** et l'anion du carboéthoxydiéthylméthylphosphonate fournit l'ester insaturé **E 30**; l'addition de CH_3NO_2 sur **30** fournit l'ester nitré **31** réduit en **29a** par hydrogénation catalytique en milieu acide.

Le lactame **29b**, obtenu par méthylation de **29a** est condensé avec le benzoate de méthyle en présence de diéthylamide de lithium dans le THF pour fournir la dl-cétone **10**, H₆-H₁₀ *trans*, avec un rendement de 50%. La réduction de **10** par le borohydrure de sodium fournit un mélange des deux alcools épimères en **11** dans un rapport 73-27 duquel la dl-isocynométrine **4a**, correspondant au produit majoritaire, est isolée par cristallisation.

Zimmer *et al.*¹⁶ ont montré que l'aldolisation des pyrrolidones-2 par un aldéhyde aromatique peut être réalisée lorsque l'atome d'azote est protégé par un groupement attracteur. Le dérivé acétylé **29c** traité par le benzaldéhyde, en présence de NaH dans le DMF, fournit les alcools épimères **32b**, le lactame **29a**, l'acide cinnamique et la Δ_3 -pyrrolinone-2 **33b**. Dans ce type de réaction, un mécanisme a été proposé par Zimmer *et al.*¹⁶ pour expliquer la formation d'acide cinnamique et de lactame *N*-desacétylé. La formation de **33b** peut résulter de la déshydratation des alcools **32** suivie de l'isomérisation de la double liaison de 10-11 en 6-10 et d'une réaction de condensation entre le benzaldéhyde et l'anion en C-5 (Schéma 6).

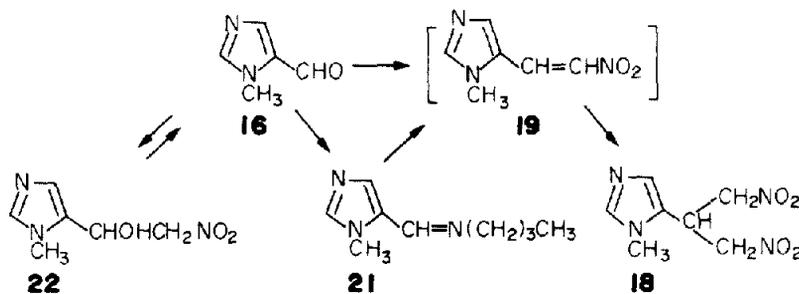


Schéma 3.

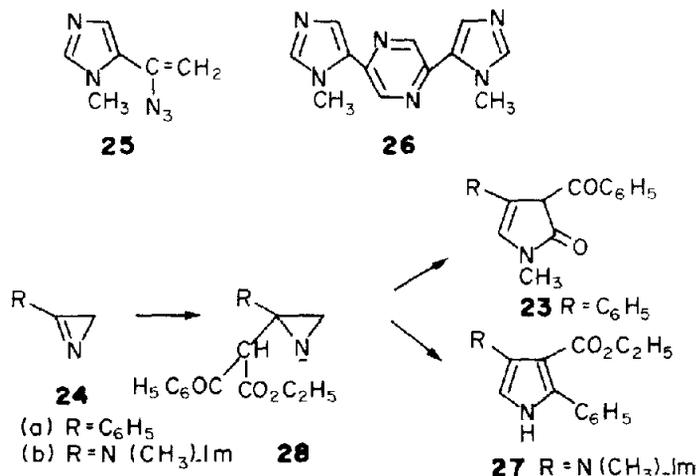


Schéma 4.

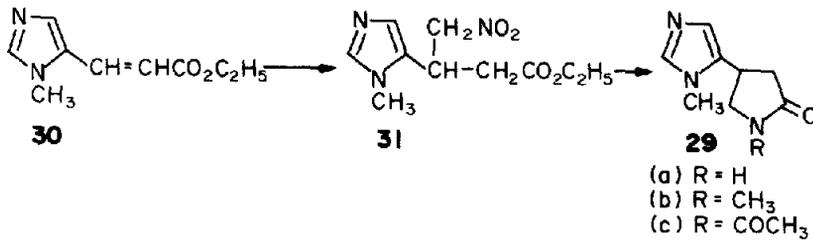


Schéma 5.

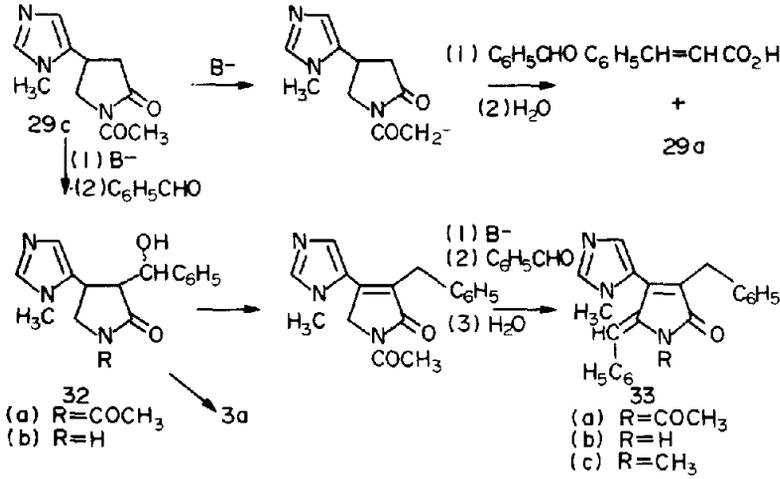


Schéma 6.

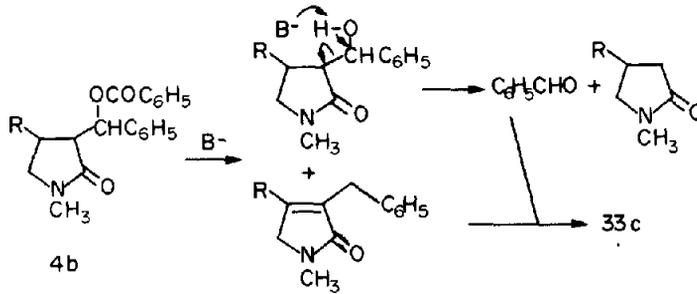


Schéma 7.

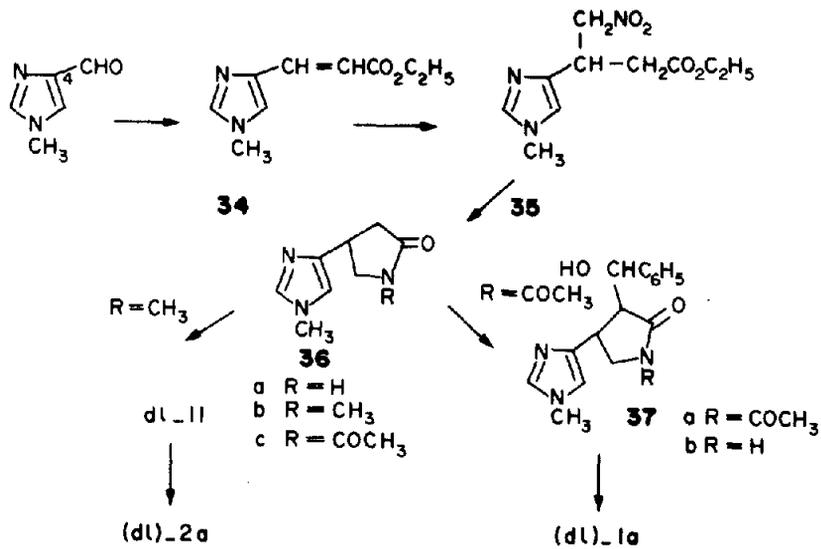


Schéma 8.

Il faut noter que **33c** se forme comme produit secondaire au cours de la saponification de l'isocynodine **4b** (Schéma 7).

La déshydratation du mélange des alcools **32b** par l'acide polyphosphorique conduit à la dl-isoanantine **3a**.

Des séries de réactions analogues ont été effectuées pour la synthèse de la dl-cynométrine **2a** et de la dl-anantine **1a** à partir du méthyl-1 formyl-4 imidazole (9) (Schéma 8).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, pris en tube capillaire, ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés à une concentration voisine de 1% dans CHCl_3 RP (0.5% EtOH) à une température voisine de 20°, à l'aide du polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de RMN¹H ont été enregistrés sur spectromètre Varian T 60 ou EM 360 les produits étant en solution dans CDCl_3 (TMS référence 0), les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz (*s* singulet, *d* doublet, *t* triplet, *q* quadruplet, *qi* quintuplet, *m* multiplet). Les spectres de RMN¹³C ont été enregistrés sur appareil Bruker HX 90E ou WP 80. Les spectres de masse ont été enregistrés sur appareil AEI MS 50. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments soulignés. Les spectres à 240 MHz ont été effectués sur l'appareil expérimental du laboratoire d'électronique de l'U.E.R. de Paris-Sud, Centre d'orsay.

La poudre d'écorces de tronc[†] séchées (4200 g) est dégraissée en Soxhlet par de l'éther de pétrole (15 l), puis est alcalinisée avec une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 10 p. 100 (1 l) et extraite en Soxhlet par CH_2Cl_2 (15 l). La solution obtenue concentrée au 1/2 est extraite par une solution aqueuse *N* d'acide amidosulfonique (5 fois 2 l). Les phases acides, alcalinisées par NH_4OH , sont extraites par CH_2Cl_2 (6 fois 2 l); l'évaporation sous pression réduite de la phase organique lavée et séchée fournit les alcaloïdes totaux (80 g). Ceux-ci traités par C_6H_6 (1 l) donnent un insoluble (21, 17 g) constitué essentiellement par la noranantine **1b** et une solution qui est filtrée sur une colonne d'alumine standardisée Merck (600 g):

L'éluat au CH_2Cl_2 (18.88 g) est constitué par un mélange d'isocynodine **4b**, d'isocynométrine **4a** et d'anantine **1a**. Une chromatographie sur colonne de Kieselgel H 60 Merck (200 g) sous moyenne pression (6 kg/cm²—éluant CH_2Cl_2 —MeOH 97-3) permet de séparer l'isocynodine **4b** (10.4 g), un mélange d'isocynométrine **4a** et d'anantine **1a** (2.8 g) et l'anantine **1a** (2.4 g). L'isocynométrine **4a** est obtenue par chromatographie préparative sur plaque de silice (50 mg de **4a** pour 400 mg de mélange de **4a** et **1a**).

L'éluat par CH_2Cl_2 —MeOH 98-2 et 95-5 (33.0 g) est un mélange d'anantine **1a** et d'isoanantine **3a** dans un rapport 2-1, qui sont séparées par chromatographie sur colonne d'alumine neutre d'activité I (900 g).

L'éluat au CH_2Cl_2 —MeOH 95-5 (3.19 g) donne l'hydroxyanantine **5a**.

L'éluat au CH_2Cl_2 —MeOH 85-15 (1.67 g) fournit la noranantine **1b**.

Extraction des alcaloïdes des écorces de racines

La poudre d'écorces de racines (1750 g) est extraite selon la technique décrite pour les écorces de troncs. Les alcaloïdes totaux (23.73 g) sont séparés par chromatographies successives sur colonnes d'alumine et de silice. Ont été isolées l'isocynodine **4b**, l'anantine **1a**, l'isoanantine **3a**, l'hydroxyanantine **5a** et la noranantine **1b**.

Extraction des alcaloïdes des feuilles

La poudre de feuilles (2500 g) est extraite selon la technique décrite pour les écorces de tronc. Les alcaloïdes totaux (18,9 g)

sont chromatographiés sur colonne d'alumine d'activité II (3 p. 100 d'eau—570 g):

L'éluat par CH_2Cl_2 fournit un mélange (3.89 g) qui sépare par chromatographie sur colonne d'alumine d'activité II (120 g) fournit l'isocynodine **4b** (0.14 g—élution par C_6H_6 — CH_2Cl_2 9-1), la cynométrine **2a** (0.10 g—élution par C_6H_6 — CH_2Cl_2 1-1), l'anantine **1a** (0.5 g—élution par CH_2Cl_2), la cynolujine **6a** (0.8 g—élution par CH_2Cl_2).

L'éluat au CH_2Cl_2 puis CH_2Cl_2 —MeOH 9-1 donne la cynolujine **6a** (10, 3 g).

Isoanantine 3a $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ON}_3$, F 190° (acetone), $[\alpha]_D -347^\circ$; SM M^+ 253 (pic de base), *m/e* 224, 195, 91; UV (EtOH) $\lambda_{\text{max, nm}}$: 219, 227, 280, ϵ 22700, 19700, 30000; IR (nujol) 1700 cm^{-1} (lactame) 1650, 1500 cm^{-1} (C=C); RMN¹H (240 MHz): 3.36 (1H, *d*, $J_{AB} = 8$, $J_{6-7A} = 2$, H_{A-7}), 3.60 (3H, *s*, N-CH₃), 3.92 (1H, *ABX*, $J_{AB} = 8$, $J_{6-7B} = 8$, H_{B-7}), 4.62 (1H, *m*, H-6), 6.80 (1H, *d*, $J = 1$, H-4), 7.25 (5H, *m* aromatiques), 7.44 (1H, *d*, $J = 1$, H-2), 7.57 (1H, *d*, $J = 0.5$, H-11).

Dihydroisoanantine 7

L'hydrogénation de l'isoanantine **3a** en milieu neutre, Pt Adams, EtOH, fournit les dihydroisoanantines **7** épimères en 10; SM M^+ 255, *m/e* 164, 108 (pic de base).

Octahydroisoanantine 8

L'isoanantine **3a** (250 mg) hydrogénée en solution dans EtOH (20 cm^3) en présence de HClO_4 à 65% (2 cm^3) et de Pt Adams (100 mg) fournit les octahydroisoanantines **8** épimères en 10; le produit majoritaire est obtenu par chromatographie; $[\alpha]_D +21^\circ$; SM M^+ 261, *m/e* 178, 108; IR: 3180 cm^{-1} (NH), 1690 cm^{-1} (C=O); RMN¹H: 3.60 (3H, *s*, N-CH₃), 6.80 (1H, *d*, $J = 1$, H-4), 7.43 (1H, *d*, $J = 1$, H-2), 7.83 (1H, *s*, NH).

N-méthylisoanantine 3b

Une solution de **3a** (250 mg) dans le DMSO anhydre (1 cm^3) est additionnée de KOH en poudre (20 mg). Après 2 min à 0°, MeI (0.06 cm^3) est ajouté. Après 10 min, on dilue avec CH_2Cl_2 sec et filtre sur colonne d'alumine standardisée Merck (5 g). Après évaporation des solvants sous pression réduite, **3b** (100 mg) est obtenu après chromatographie sur plaque de silice, non cristallisé, $[\alpha]_D -292^\circ$; SM M^+ 267, *m/e* 209, 196, 195; UV $\lambda_{\text{max, nm}}$ (EtOH): 221, 227, 285, ϵ 16400, 14900, 18500; IR: 1684 cm^{-1} (lactame), 1650, 1500 cm^{-1} (C=C); RMN¹H: 2.93 (3H, *s*, N-CH₃), 3.63 (3H, *s*, N-CH₃), 3.63-4.0 (2H, AB de ABX, CH_2-7), 4.46 (1H, *m*, H-6), 6.70 (1H, *d*, $J = 1$, H-4), 7.30 (1H, *d*, $J = 1$, H-2), 7.50 (1H, *d*, $J = 2$, H-11).

N-méthylalloisoanantine 9

Une solution de **3a** (340 mg) dans le DMSO (3 cm^3) est chauffée 2 h à 33° en présence de KOH (30 mg) et de MeI (0.1 cm^3). Après dilution par CH_2Cl_2 et filtration sur colonne d'alumine standardisée Merck **3b** (88 mg) et **9** (178 mg) sont séparés par chromatographie sur colonne de silice H60; **9**: SM M^+ 267, *m/e* 176, 91; IR: 1680 cm^{-1} (C=O); UV $\lambda_{\text{max, nm}}$ (EtOH): 288 ϵ 15000; RMN¹H: 3.03 (3H, *s*, N-CH₃), 3.43 (3H, *s*, N-CH₃), 3.70 (2H, *s*, CH_2-11) 4.10 (2H, *s*, CH_2-7), 7.0 (1H, *s*, H-4), 7.43 (1H, *s*, H-2), 7.10-7.20 (5H, *m*, H-aromatiques).

Isocynométrine 4a

F 181° (acétone-pentane), $[\alpha]_D -66^\circ$, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$; SM M^+ 285; IR: 3110 cm^{-1} (OH), 1678 cm^{-1} (C=O); RMN¹H (240 MHz): 2.80 (3H, *s*, N-CH₃), 2.92 (1H, *t*, $J = 5$, H-10), 3.08-3.21 (3H, *m*, CH-6, CH_2-7), 3.21 (3H, *s*, N-CH₃), 4.91 (1H, *d*, $J = 7$, H-11), 6.59 (1H, *d*, $J = 1$, H-4), 7.13 - 7.26 (6H, *m*, H aromatiques et H-2).

Dehydroisocynométrine-cétone 10

A une solution de **4a** (285 mg) dans le DMF (5 cm^3) on ajoute du réactif de Jones (0.5 cm^3). Après 2 h, on dilue avec de l'eau alcalinise avec de l'ammoniacque et extrait par le toluène la cétone **10** (161 mg), $[\alpha]_D -164^\circ$; SM: M^+ 283, *m/e* 178 (pic de base), 137, 105; IR: 1695 cm^{-1} (lactame), 1680 cm^{-1} (cétone); UV $\lambda_{\text{max, nm}}$ (EtOH): 207, 253, ϵ 26600, 14700; RMN¹H (240 MHz): 2.93 (3H, *s*, N-CH₃), 3.48 (1H, *ABX*, $J_{AB} = 9.5$, $J_{6-7B} = 8$, H_{B-7}), 4.32 (1H, *dt*, $J = 7$, $J' = 8$, H-6), 4.55 (1H, *d*, H-10), 6.95 (1H, *s*, H-4), 7.36 (1H, *s*, H-2).

[†]La récolte et l'identification des échantillons de *Cynometra lujae* ont été effectuées par M. Sita, du Centre ORSTOM de Brazzaville, que nous remercions ici.

Déshydratation de 4a-N-méthylisoanantine 3b et N-méthylalloanantine 9

4a (214 mg) est traité 2 h à 100° par de l'acide polyphosphorique (3 cm³). Après addition de glace et alcalinisation par NaOH à 10%, l'extraction par CH₂Cl₂ fournit un mélange de **3b** (50 mg), [α]_D -292°, et de **9** (45 mg) séparés par chromatographie sur colonne de silice CC4.

Déshydratation de 2a-N-méthylanantine 1c et N-méthylalloanantine

2a (100 mg) est chauffé 2 h à 100° en présence d'acide polyphosphorique (2 cm³). Après addition de glace et alcalinisation par NaOH à 10%, l'extraction par CH₂Cl₂ fournit un mélange de **1c** (45 mg) et de N-méthylalloanantine³ (30 mg) séparés par chromatographie sur colonne de silice CC4.

1c: F 227° (acétone), [α]_D -392°, C₁₆H₁₇N₃O; SM: M⁺ 267, m/e 196; IR: 1680 cm⁻¹ (C=O), 1650 cm⁻¹ (C=C); UV $\lambda_{\max, nm}$ (EtOH): 220, 226, 283, ϵ 11300, 10200, 14500; RMN¹H: 2.93 (3H, s, N-CH₃), 3.46 (3H, s, N-CH₃), 4.46 (1H, d, J = 7, H-6), 6.43 (1H, t, J = 1, H-5), 7.40 (1H, d, J = 1, H-11).

Méthylation de 1a-N-méthylanantine 1c

Une solution de **1a** (345 mg) dans le DMSO (3 cm³) est traitée 2 h à 33° par KOH anhydre (20 mg) et MeI (0.1 cm³). Après dilution avec CH₂Cl₂, la solution est filtrée sur colonne de silice H 60 et le mélange de produits obtenu par évaporation des solvants résolu par chromatographie sur colonne de silice H-60 fournit **1c** (88 mg), identique au produit précédemment décrit (F 227°, [α]_D -395°), et la N-méthylalloanantine³ (178 mg).

Cétone 11-Imide 12

Une solution de **2a** (100 mg) dans CH₂Cl₂ (10 cm³) est agitée à la température ambiante en présence de MnO₂ (200 mg). Après filtration et évaporation du solvant, une séparation chromatographique sur plaque de silice fournit **11** (50 mg) et **12** (30 mg).

Cétone 11: F 134°, [α]_D -149°, C₁₆H₁₇N₃O₂; SM: M⁺ 283, m/e 178, 137, 105; IR: 1695 cm⁻¹ (lactame), 1680 cm⁻¹ (cétone); UV $\lambda_{\max, nm}$ (EtOH): 208, 253, ϵ 21800, 13100; RMN¹H (240 MHz): 2.88 (3H, s, N-CH₃), 3.58 (3H, s, N-CH₃), 4.22 (1H, q, J = 8, H-10), 6.68 (1H, d, J = 1, H-5).

Imide 12: F 215° (acétone), C₁₆H₁₃N₃O₂; SM: M⁺ 295, m/e 266, 182; IR: 1700 cm⁻¹ (C=O), 1689 cm⁻¹ (C=O), 1670 cm⁻¹ (C=O), 1640 cm⁻¹ (C=C); UV $\lambda_{\max, nm}$ (EtOH): 208, 250, ϵ 15400, 18000; RMN¹H: 3.0 (3H, s, N-CH₃), 3.56 (3H, s, N-CH₃), 6.93-7.73 (7H, m H aromatiques).

Isocynodine 4b

F 167° (acétone-hexane), [α]_D +139°, C₂₃H₂₃N₃O₃; SM: m⁺ 389, m/e 210, 179 (pic de base), 105, 77; IR: 1730 cm⁻¹, 1275 cm⁻¹ (ester), 1680 cm⁻¹ (C=O). RMN¹H: 2.83 (3H, s, N-CH₃), 3.46 (3H, s, N-CH₃), 6.63 (1H, d, J = 3, H-11), 6.96 (1H, d, J = 1, H-4), 7.50 (1H, d, J = 1, H-2).

Saponification de 4b

(a) Une solution de **4b** dans MeOH (10 cm³) est agitée 12 h à la température ambiante en présence de KOH (100 mg). Après dilution, l'extraction par CH₂Cl₂ fournit **4a** (278 mg). La phase aqueuse est acidifiée et fournit par extraction par CH₂Cl₂ de l'acide benzoïque.

(b) Une solution de **4b** (560 mg) dans une solution méthanolique de KOH 4 N (25 cm³) est chauffée 2 h à reflux. Après dilution, l'extraction par CH₂Cl₂ fournit un mélange de **2a** (330 mg) et de **33c** (160 mg) séparés par chromatographie sur plaque de silice.

33c: F 139° (acétate d'éthyle-hexane), C₂₃H₂₁N₃O; SM: M⁺ 355 (pic de base), m/e 264, 91; IR: 1690 cm⁻¹ (C=O); UV $\lambda_{\max, nm}$ (EtOH): 211, 310 ϵ 19000, 18500; RMN¹H: 2.73 (3H, s, N-CH₃), 3.33 (3H, s, N-CH₃), 3.73 (2H, s, CH₂-11), 6.55 (1H, s, H-4), 7.0-7.33 (12H, m).

Noranantine 1b

F 205° (acétone-MeOH), [α]_D -431°, C₁₄H₁₃N₃O; SM: M⁺ 239; IR: 3180 cm⁻¹ (NH), 1680 cm⁻¹ (C=O), 1640 cm⁻¹ (C=C); UV $\lambda_{\max, nm}$ (MeOH): 219, 224, 280, ϵ 18000, 15500, 21500; RMN¹H

(CDCl₃, CD₃OD): 3.30-4.20 (4H, m) 4.66 (1H, m, H-6), 7.30-7.56 (6H, m, H aromatiques) 7.60 (1H, d, J = 2, H-11), 7.73 (1H, d, J = 1, H-2).

Méthylation de 1b

Une suspension de **1b** (253 mg) dans NaOH 6N (5 cm³) et C₆H₆ (10 cm³) est agitée fortement à 33° en présence de MeI (0.2 cm³) et d'iodure de tetrabutylammonium. Après 12 h, l'extraction par CH₂Cl₂ après dilution par H₂O fournit un mélange (173 mg) de **1a** et de **3a** dans un rapport 4-1 résolu par chromatographie sur plaque de silice; l'anantine **1a** (97 mg) a été obtenue pure pour identification.

Hydroxyanantine 5a

F 170° (acétone-MeOH), [α]_D = -433°, C₁₅H₁₃N₃O₂; SM: M⁺ 269; IR: 1700 cm⁻¹ (C=O), 1650 cm⁻¹ (C=C); UV $\lambda_{\max, nm}$ (MeOH): 217, 277, 317, ϵ 22800, 20900, 7500; RMN¹H (CDCl₃-CD₃OD): 3.56 (3H, s, N-CH₃), 3.63-3.91 (2H, m), 4.61 (1H, M, H-6), 6.7-7.6 (5H, m, H aromatiques).

Méthoxyanantine 5b

Une solution de **5a** (210 mg) dans MeOH (5 cm³) est traitée par une solution étherée de CH₂N₂. Après 18 h, l'évaporation à sec fournit, après purification par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck, **5b** (126 mg), F = 177°; SM: M⁺ 283; IR: 1685 cm⁻¹ (C=O), 1645 cm⁻¹ (C=C); UV $\lambda_{\max, nm}$ (EtOH) 222, 228, 280, ϵ 12100, 9500, 13200; RMN¹H: 3.58 (3H, s, N-CH₃), 3.73 (3H, s, OCH₃), 4.66 (1H, m, H-6), 6.63 (1H, t, J = 1, H-5).

Oxydation de 5b

A une suspension de **5b** (100 mg) dans H₂O (5 cm³) on ajoute goutte à goutte une solution de KMnO₄ à 5%. Après 20 min, on ajoute H₂O₂ à 110 vol. (1 cm³) et H₂SO₄ concentré (1 cm³). L'extraction par de l'éther fournit l'acide m-méthoxybenzoïque (30 mg) F 110° identique à un échantillon de référence.

Hydrogénation de 5a

Une solution de **5a** (330 mg) dans EtOH (10 cm³) additionné de HClO₄ à 65% (1 cm³) est hydrogénée en présence de Pt Adams (20 mg). Après filtration, dilution et alcalinisation l'extraction par CH₂Cl₂ fournit l'octahydroanantine³ (300 mg), F 143°, [α]_D -44°.

Cynolujine 6a

F 108° (acétone) [α]_D = -6°, C₁₆H₁₉N₃O; SM: M⁺ 285; IR: 3490 cm⁻¹ (NH), 1692 cm⁻¹ (C=O); RMN¹H (240 MHz): 2.76 (1H, A de ABX, J_{AB} = 14, J_{AX} = 8, H_A-7), 3.05 (1H, td, J₆₋₇ = J₆₋₁₀ = J_{6-7, 8} = 8, H-6), 3.30 (1H, B de ABX, J_{AB} = 14, J_{BX} = 8, H_B-7), 3.46 (1H, q, J₁₀₋₁₁ = J_{10-11, 8} = J₁₀₋₆ = 8, H_A-11) 3.46 (3H, s, N-CH₃), 3.53 (1H, t, J_{11, 11, 11} = J_{10-11, 8} = 8, H_B-11), 3.70 (3H, s, OCH₃), 6.08 (1H, s, H-5) 6.67-7.16 (4H, m, H aromatiques), 7.20 (1H, s, H-2).

Déméthylcynolujine 6b

A une solution de **6a** (732 mg) dans CH₂Cl₂ sec (10 cm³) on ajoute goutte à goutte à -78° une solution de BBr₃ (1286 mg) dans CH₂Cl₂. Après retour à la température ambiante, on dilue avec de l'eau, alcalinise par NH₄OH et extrait par CH₂Cl₂ un résidu (650 mg) fournissant **5b** (582 mg) après chromatographie sur plaque de silice Merck PF 254, [α]_D -17°; SM: M⁺ 271, m/e 165, 164; IR: 1680 cm⁻¹ (C=O) RMN¹H (CDCl₃-CD₃OD): 2.7-3.36 (6H, m), 3.50 (3H, s, N-CH₃), 6.40 (1H, s, H-5), 6.46-7.10 (4H, m, H aromatiques) 7.16 (1H, s, H-2).

Oxydation de 6a

L'oxydation de **6a** (200 mg) par KMnO₄ effectuée comme précédemment décrit pour **5a** fournit après un traitement identique l'acide O-méthoxybenzoïque, (43 mg) F = 101°, identique à un échantillon de référence.

Méthylation de l'anilide 14-N-phenyl-méthyl-1 imidazole carboxamide-5 15a

Une solution de **14** (16 mmoles 3 g), préparé selon (10), dans CHCl₃ (50 cm³) est agitée fortement à 60° en présence de (CH₃)₂SO₄ (16 mmoles, 1.55 cm³), de NaOH à 40% dans H₂O

(40 cm³) et d'iodure de triéthylbutylammonium (20 mg). Après 1 h, l'extraction par CHCl₃ fournit un résidu (3.6 g) qui, purifié par chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck fournit **15a** (2.35 g, R^t 73%), F 152° (acétone-hexane), C₁₁H₁₁N₃O; SM: M⁺ 201, m/e 109 (pic de base); IR: 3390 cm⁻¹ (NH), 1670 cm⁻¹ (C=O) RMN¹H: 3.63 (3H, s, NCH₃), 6.86-7.66 (7H, m, H aromatiques).

Méthyl-1 méthoxycarbonyl-4 imidazole **15b**

L'anilide **15a** (4.8 mmoles, 970 mg) est traité 12 h à 130° par une solution d'HCl à 50% (30 cm³). Après évaporation à sec et addition d'eau ammoniacale, l'extraction par de l'éther élimine l'aniline formée.

La phase aqueuse évaporée à sec est reprise par MeOH (10 cm³) et additionnée à -10° de SOCl₂ (1 cm³). Après 1 h à 70°, les solvants sont évaporés et un résidu est extrait par CH₂Cl₂ après alcalinisation par NH₄OH. Une chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck fournit **15b** (431 mg, 64%), dont les constantes physiques sont identiques à celles décrites dans la littérature⁹ (F = 101°, litt. F = 98°).

Condensation du benzoylacétate d'éthyle et du méthyl-1 formyl-5 imidazole **16** Dérivé **17**

On chauffe à reflux, 18 h dans un appareil de Dean-Stark, une solution benzénique (40 cm³) contenant **16** (1.16 g-10.5 mmoles), du benzoylacétate d'éthyle (3.18 g-16.5 mmoles), de la piperidine (1 cm³). Après traitement habituel et purification sur colonne de silice Merck H-60, **17** (2.70 g, R^t 81%) est obtenu, F = 103° (éther) C₁₆H₁₆N₂O₂; SM: M⁺ 284, m/e 210, 182, 135, 105; IR: 1710 cm⁻¹ (ester), 1674 cm⁻¹ (cétone), 1620 cm⁻¹ (C=C); RMN¹H: 1.19 (3H, t, J = 7, CH₂-CH₃), 3.66 (3H, s, N-CH₃), 4.13 (2H, q, J = 7, CH₂-CH₃) 6.93 (1H, s, H-4), 7.56 (1H, s, H-2).

Dinitro-1,3 (méthyl-1 imidazolyl-5)-2 propane **18**

(a) Par addition de CH₃NO₂ sur **17**. Les essais ont été réalisés en présence de diverses bases (piperidine, DBU, tétraméthylguanidine, Et₃N) et dans divers solvants avec TMG comme base (benzène, acétonitrile, DMF). Le substrat reste inchangé ou donne le dérivé dinitré **18** (conditions soulignées) et du benzoylacétate d'éthyle, même lorsque CH₃NO₂ et **17** sont en quantités équimoléculaires. Un exemple: une solution de **17** (248 mg, 0.9 mmole) dans CH₃NO₂ (10 cm³) est agitée 3 h à 0° en présence de III gouttes de TMG. Après traitement habituel et chromatographie sur colonne de silice CC4, **18** est obtenu (167 mg); SM: M⁺ 214; IR: 1380 cm⁻¹ (NO₂); RMN¹H: 3.63 (1H, s, N-CH₃), 4.66 (4H, d, J = 7, CH₂-NO₂) 6.83 (1H, s, H-4) 7.30 (1H, s, H-2).

(b) Par addition de CH₃NO₂ sur **16**. Une solution de **16** (3 mmoles, 330 mg) et de CH₃NO₂ (190 mg, 3 mmoles) dans MeOH (4 cm³) et H₂O (2 cm³) est agitée 3 h à la température ambiante en présence de NaOH (130 mg). Après traitement habituel et purification sur plaque de silice on obtient **18** (302 mg).

(c) Par addition de CH₃NO₂ sur **21**. (1) Une solution de **16** (336 mg, 3 mmoles) et de n-BuNH₂ (219 mg, 5 mmoles) dans C₆H₆ anhydre (40 cm³) est chauffée 40 h à reflux dans un appareil de Dean-Stark. Après traitement habituel, l'imine **21** est obtenue (297 mg); SM: M⁺ 165, m/e 94 (pic de base); 1650 cm⁻¹ (C=N); RMN¹H: 3.43 (2H, t, J = 8, CH₂-N=C<), 3.83 (3H, s, N-CH₃),

7.17 (1H, s, H-4), 7.27 (1H, s, H-2), 8.0 (1H, s, N=CH<).

(2) Une solution de **21** (495 mg, 3 mmoles) dans CH₃COOH glacial (3.5 cm³) additionnée de n-BuNH₂ (1.5 cm³) et de CH₃NO₂ (915 mg 15 mmoles) est laissée 17 h à la température ambiante. Après traitement habituel le résidu (708 mg) d'extraction par CH₂Cl₂ fournit après purification sur plaque de silice **18** (449 mg)

(Méthyl-1 imidazolyl-5)-2 hydroxy-2 nitro-1 éthane **22**

A une solution de **16** (197 mg, 1.8 mmole) dans CH₃NO₂ (3 cm³), maintenue à 0° on ajoute II gouttes de TMG. Le précipité blanc qui se forme rapidement est recueilli et fournit **22** (147 mg) instable; SM: M⁺ 171; IR: 1380 cm⁻¹ (NO₂); RMN¹H (D₂O): 3.80 (3H, s, N-CH₃), 4.0 (2H, d, J = 8, CH₂-NO₂) 5.50 (1H, t, J = 8, CHOH), 7.10 (1H, s, H-4), 7.80 (1H, s, H-2).

Azirine **24b**

(a) Méthyl-1 vinyl-5 imidazole. A une suspension de bromure de méthyltriphenyl phosphonium (7.93 g, 20 mmoles) dans THF anhydre (30 cm³) on ajoute, sous N₂, une solution de phényl lithium (20 mmoles). Après 1 h d'agitation, une solution de **16** (1.91 g, 17.3 mmoles) dans THF anhydre (20 cm³) est additionnée lentement. Après 90 min., on ajoute de l'eau et extrait par CH₂Cl₂. La phase organique est extraite par une solution d'HCl à 10%. La phase acide alcalinisée par NH₄OH fournit par extraction par CH₂Cl₂ un résidu (2.46 g) purifié par chromatographie sur colonne d'alumine neutre. On isole ainsi du méthyl-1 vinyl-5 imidazole (1.52 g, R^t 80%; SM: M⁺ 108; IR: 1635 cm⁻¹ (C=C); RMN¹H: 3.46 (3H, s, N-CH₃), 5.06 (1H, dd, J_{gem} = 2, J_{cis} = 10, H-7) 5.40 (1H, dd, J_{gem} = 2, J_{trans} = 17, H_B-7) 6.36 (1H, dd, J_{cis} = 10, J_{trans} = 17 H-6), 7.0 (1H, s, H-4), 7.20 (1H, s, H-2).

(b) (Méthyl-1 imidazolyl-5)-1 azido-1 iodo-2 éthane. A une suspension de NaN₃ (1.32 g, 20.4 mmoles) dans CH₃CN (30 cm³) à -15°, on ajoute lentement sous agitation ICl (4.15 g, 25.5 mmoles). Après 20 min., on ajoute une solution de méthyl-1 vinyl-5 imidazole (1.102 g, 10.2 mmoles) dans CH₃CN (20 cm³). Après retour à température ambiante, on extrait par CH₂Cl₂. La phase organique, lavée avec une solution de thiosulfate de sodium fournit par évaporation sous pression réduite à 35°, l'iodo azide (2.40 g, R^t 85%); SM: M⁺ 277, m/e 235; IR: 2100 cm⁻¹ (N₃); RMN¹H: 3.53 (2H, d, J = 7, CH₂-I) 3.70 (3H, s, N-CH₃), 4.73 (1H, t, J = 7, CH-N₃) 7.03 (1H, s, H-4), 7.60 (1H, s, H-2).

(c) (Méthyl-1 imidazolyl-5)-1 azido-1 éthylène **25**. Une solution de l'iodo-azide précédemment préparée (360 mg, 1.3 mmoles) dans THF (10 cm³) est chauffée 30 min. à reflux en présence de NaH (100 mg). Après addition de MeOH et dilution avec H₂O l'extraction par CH₂Cl₂ fournit le vinyl-azide attendu (168 mg R^t 72%); SM: M⁺ 149; IR: 2120 cm⁻¹; 2120 cm⁻¹ (N₃); UV λ_{max, nm} (EtOH): 243 ε 9600; RMN¹H: 3.63 (3H, s, NCH₃), 4.86 (1H, d, J = 2, H_A-7), 5.0 (1H, d, J_{gem} = 2, H_B-7), 7.0 (1H, s, H-4), 7.2 (1H, s, H-2).

(d) Une solution du vinyl-azide précédemment préparé (358 mg, 2.4 mmoles) dans C₆H₆ anhydre (50 cm³) est irradiée 6 h à l'aide d'une lampe Philips SP 500 avec un filtre en pyrex. Une chromatographie sur colonne de silice CC4 fournit le vinyl-azide (71 mg), l'azirine **24b** (131 mg R^t 45%) la pyrazine **26** (86 mg).

(Méthyl-1 imidazolyl-5)-2 azirine **24b**: SM: M⁺ 121; IR: 1745 cm⁻¹ (C=N), RMN¹H: 1.73 (2H, s, CH₂-N), 4.13 (3H, s, N-CH₃), 7.9 (1H, s, H-4), 8.07 (1H, s, H-2).

Di (méthyl-1 imidazolyl-5)-2, 5 pyrazine **26**. F 266°; C₁₂H₁₂N₆; SM: M⁺ 240 m/e 109; RMN¹H: 4.0 (3H, s, N-CH₃), 4.06 (3H, s, N-CH₃), 7.46 (2H, s, H-4 et H-4'), 7.53 (2H, s, H-2 et H-2'), 8.73 (2H, s, H-3 et H-6).

(e) Une solution de vinyl-azide (168 mg, 1.1 mmole) dans le toluène (5 cm³) est chauffée 2 h à reflux en présence de DABCO (10 mg). Après traitement habituel on recueille **24b** (98 mg, R^t 74%).

Condensation du benzoylacétate d'éthyle sur **24b**. Pyrrole **27**

A une suspension de NaH (140 mg) dans DMSO (3 cm³) on ajoute du benzoylacétate d'éthyle (576 mg, 3 mmoles). Après 5 min on ajoute une solution de **24b** (377 mg, 3 mmoles) dans le toluène (2 cm³). Après 7 h, l'extraction suivie d'une filtration sur colonne de silice Merck H-60 fournit **27** (96 mg R^t 11%) F 257° (acétone-hexane), C₁₇H₁₇N₃O₂; SM: 295; IR: 1710 cm⁻¹ (C=O); RMN¹H: 0.93 (3H, t, J = 7, CH₂-CH₃) 3.40 (3H, s, N-CH₃) 3.90 (2H, q, J = 7, CH₂-CH₃), 6.60 (1H, s, H-4), 7.10 (1H, s, H-2).

(Méthyl-1 Imidazolyl-5)-3 propène-2 oate d'éthyle **30**

A une suspension de NaH (0.52 g) dans THF (20 cm³) on ajoute goutte à goutte une solution de carboethoxydiéthylmethylphosphonate (2.44 g, 11 mmoles) dans THF (20 cm³). Après 30 min. on ajoute une solution de **16** (1.2 g, 10.9 mmoles) dans THF (20 cm³). Après 1 h, le traitement habituel fournit **30** (1.71 g, R^t 88%); M⁺ 180; IR: 1700 cm⁻¹ (ester), 1640 cm⁻¹ (C=C); RMN¹H: 1.3 (3H, t, J = 8, CH₂-CH₃) 3.66 (3H, s, N-CH₃), 4.16 (2H, q, J = 8, CH₂-CH₃), 6.16 et 7.43 (2H, AB, J = 15, CH = CH), 7.36 (1H, s, H-4) 7.46 (1H, s, H-2). Cristallisé sous forme de nitrate, C₉H₁₃N₂O₅.

(Méthyl-1 imidazolyl-5)-3 nitro-4 butanoate d'éthyle 31

Une solution de **30** (1,68 g, q, 9 mmoles) dans CH_3NO_2 (10 cm^3) est chauffée à 120°, 3 h, en présence de TMG. Après traitement habituel une filtration sur colonne de silice CC4 fournit **31** (1,87 g, R^t 83%); SM: M⁺ 241, m/e 195; IR: 1730 cm^{-1} (ester), 1560 et 1380 cm^{-1} (NO_2); RMN¹H: 1.13 (3H, t, J = 8, CH_2CH_3), 2.66 (2H, d, J = 8, $\text{CH}_2\text{-CO}_2$), 3.56 (3H, s, N- CH_3), 3.93 (2H, q, J = 8, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.56 (2H, d, J = 8, CH_2NO_2), 6.66 (1H, s, H-4), 7.10 (1H, s, H-2).

(Méthyl-1 imidazolyl-5)-4 pyrrolidinone-2 29a

Une solution de **31** (1.15 g) dans CH_3COOH (20 cm^3) est hydrogénée en présence de C/Pd à 5%. Après traitement habituel, **29a** est obtenu (0.70 g R^t 75%), F = 202° (MeOH-acétone), $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$; SM: M⁺ 165; IR: 1692 cm^{-1} (C=O); RMN¹H (D_2O): 3.33 (3H, s, N- CH_3), 6.46 (1H, s, H-4), 7.16 (1H, s, H-2).

Méthyl-1 (méthyl-1 imidazolyl-5)-4 pyrrolidinone-2 29b

Le lactame **29a** (500 mg, 3 mmoles) est dissous à chaud dans DMSO (4 cm^3); on ajoute KOH en poudre (160 mg). Après 5 min d'agitation sous N_2 , MeI (430 mg) dans DMSO (1 cm^3) est ajouté. Après 20 min la solution diluée avec CH_2Cl_2 est filtrée sur colonne de silice CC4. Les solvants évaporés sous pression réduite fournissent un résidu (623 mg) duquel **29b** (296 mg, R^t 55%) est isolé par chromatographie sur colonne de silice CC4; SM: M⁺ 179, m/e 108; IR: 1675 cm^{-1} (C=O); RMN¹H: 2.86 (3H, s, N- CH_3), 3.58 (3H, s, N- CH_3), 6.80 (1H, s, H-4), 7.38 (1H, s, H-2).

Méthyl-1 benzoyl-3 (méthyl-1 imidazolyl-5)-4 pyrrolidinone-2: dl-cétone 10

A une solution de **29b** (428 mg, 2.4 mmoles) dans THF (10 cm^3) on ajoute une solution de Et_2NLi (2.5 mmoles) dans THF (20 cm^3). Après 1 h à 0° sous Argon, on refroidit à -15° et on ajoute une solution de benzoate de méthyle (816 mg, 6 mmoles) dans THF (10 cm^3). Après retour à la température ordinaire, le traitement habituel fournit un résidu duquel la cétone **10** (321 mg, R^t 47%) est obtenue après chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck.

dl-Isocynométrine 4a

A une solution de dl-cétone **10** (133 mg, 0.47 mmole) dans MeOH (10 cm^3) on ajoute NaBH_4 (50 mg). Après 2 h, le traitement habituel fournit un mélange (118 mg) de dl-isocynométrine et de son épimère en 11. Une cristallisation dans l'acétone-hexane fournit **4a** (dl), F = 198°, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, identique en tous points, $[\alpha]_D$ excepté, à l'isocynométrine naturelle.

dl-isoanantine 3a

(a) Une solution de **29a** (1.77 g, 10.7 mmoles) dans l'anhydride acétique (10 cm^3) est chauffée 3 h à reflux. Après traitement habituel, **29c** est obtenu (1.85 g, R^t 83%); SM: M⁺ 207, m/e 164; IR: 1740 cm^{-1} (C=O) 1690 cm^{-1} (C=O); RMN¹H: 2.43 (3H, s, COCH_3), 3.56 (3H, s, N- CH_3), 6.66 (1H, s, H-4), 7.23 (1H, s, H-2).

(b) Une solution de **29c** (9.40 mg, 4.5 moles), de benzaldéhyde (481 mg 4, 5 mmoles) et de NaH (327 mg) dans DMF (6 cm^3) est agitée 4 h à la température ordinaire. Après traitement habituel, une chromatographie sur colonne de silice CC4 puis sur plaque de silice permet de séparer **29a** (200 mg), **32b** (175 mg) et **33b** (464 mg). Une extraction en milieu acide fournit de l'acide cinnamique.

32b-mélange des 2 alcools épimères en 11; SM: M⁺ 271; IR: 3090 cm^{-1} (OH), 1680 cm^{-1} (C=O); RMN¹H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 3.03 (2H, s, N- CH_3), 3.63 (1H, s, N- CH_3), 5.0 (2/3H, d, J = 7, CHO), 5.3 (1/3H, d, J = 7, CHO), 6.46 (1H, s, H-4), 6.63 (1H, s, H-2).

33b-non cristallisé; SM: M⁺ 341 (pic de base), m/e 264, 91; IR: 1690 cm^{-1} (C=O); RMN¹H: 3.20 (1H, s, N- CH_3), 3.66 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.70 (1H, s, H-4), 6.83-7.53 (12H, m).

(c) **3a** (400 mg, 1.5 mmole) est chauffé 2 h à 70° en présence d'acide polyphosphorique. Après extraction et chromatographie sur colonne d'alumine standardisée Merck la dl-isoanantine **3a**

(135 mg, R^t 49%) est obtenue identique en tous points, $[\alpha]_D$ excepté, au produit naturel.

Les synthèses de la dl-cynométrine **2a** et de la dl-anantine **1a** ayant été effectuées selon des procédés analogues à ceux décrits pour **4a** et **3a**, nous donnerons seulement les caractéristiques physiques des composés préparés.

(Méthyl-1 imidazolyl-4)-3 propène-2 oate de méthyl 34

F = 117° (sublimé), $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$; SM: M⁺ 166; IR: 1700 cm^{-1} (C=O) 1640 cm^{-1} (C=C); UV $\lambda_{\text{max, nm}}$ (EtOH): 289, 298, 310, ϵ 22900, 5700, 8100, RMN¹H: 3.63 (3H, s, N- CH_3), 3.70 (3H, s, OCH_3) 6.1 et 7.4 (2H, AB, J = 15, CH = CH), 6.93 (1H, s, H-5), 7.26 (1H, s, H-2).

(Méthyl-1 imidazolyl-4)-3 nitro-4 butanoate de méthyle 35

SM: M⁺ 227, m/e 181; IR: 1735 cm^{-1} (C=O), 1550 et 1380 cm^{-1} (NO_2); RMN¹H: 2.80 (2H, d, J = 8, CH_2CO_2), 3.60 (3H, s, N- CH_3), 3.63 (3H, s, O-CH_3), 3.93 (1H, q, H-6), 4.70 (2H, d, J = 8, CH_2NO_2), 6.80 (1H, s, H-5), 7.26 (1H, s, H-2).

(Méthyl-1 imidazolyl-4)-4 pyrrolidinone-2 36a

F = 71°; M⁺ 165; IR: 1690 cm^{-1} (C=O); RMN¹H (CD_3OD), 3.60 (3H, s, N- CH_3), 6.63 (1H, s, H-5), 7.26 (1H, s, H-2).

Méthyl-1 (méthyl-1 imidazolyl-4)-4 pyrrolidinone-2 36b

SM: M⁺ 179, m/e 108; IR: 1675 cm^{-1} (C=O); RMN¹H: 2.80 (3H, s, N- CH_3), 3.50 (3H, s, N- CH_3), 6.57 (1H, s, H-5), 7.20 (1H, s, H-2).

Acétyl-1-(imidazolyl-4)-4 pyrrolidinone-2 36c

SM: M⁺ 207, m/e 164, 108; IR: 1740 cm^{-1} (C=O), 1695 cm^{-1} (C=O); RMN¹H: 2.46 (3H, s, COCH_3), 3.63 (3H, s, N- CH_3), 6.83 (1H, s, H-5), 7.50 (1H, s, H-2).

Dérivés 37-Mélange des épimères en 11

SM: M⁺ 271; IR: 3090 cm^{-1} (OH), 1680 cm^{-1} (C=O); RMN¹H: ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): 3.23 (2H, s, N- CH_3), 3.73 (1H, s, N- CH_3), 5.11 (2/3H, d, J = 7, CHO), 5.21 (1/3H, d, J = 7, CHO), 6.26 (1H, s, H-5), 7.30 (1H, s, H-2).

La dl-anantine **1a** et la dl-cynométrine **2a** ont même caractéristiques physiques, $[\alpha]_D$ exceptés, que les produits naturels.

BIBLIOGRAPHIE

- Chiaroni, C. Riche, L. Tchissambou et F. Khuong-Huu, *J. Chem. Research* (s), 185 (1981); *J. Chem. Research* (M) 2116 (1981).
- A. Bouquet, *Feticheurs et médecines traditionnelles du Congo (Brazzaville)*. Mémoire O.R.S.T.O.M. n° 36, Paris (1969).
- F. Khuong-Huu, X. Monseur, G. Ratle, G. Lukacs et R. Goutarel, *Tetrahedron Letters* 1757 (1973).
- H. J. Sattler et W. Schunack, *Arch. Pharm.* 308, 795 (1975).
- R. P. Panzica et L. B. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 8737 (1973).
- H. Zimmer, D. C. Armbuster et L. J. Trauth, *J. Heterocycl. Chem.* 2, 171 (1965).
- Note préliminaire, L. Tchissambou, M. Bénèche et F. Khuong-Huu, *Tetrahedron letters* 1801 (1978).
- R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 644 (1949).
- P. K. Martin, H. R. Matthews, H. Rapoport et G. Thyagarajan, *J. Org. Chem.* 33, 3758 (1968).
- R. G. Fargher et F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* 115, 217 (1919).
- T. I. Crowell et D. W. Peck, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 1075 (1953).
- S. Sato, H. Kato et M. Ohta, *Bull. Chem Soc Japan* 40, 2936 (1967).
- A. Hassner et F. W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 2869 (1968).
- M. Komatsu, S. Ichijima, Y. Oshiro et T. Agawa, *J. Org. Chem.* 38, 4341, (1973).
- Z. Cebulka et A. Laurent, *Tetrahedron letters* 3939 (1977).
- H. Zimmer, D. C. Armbuster et L. J. Trauth, *J. Heterocycl. Chem.* 3, 232, (1966).