

**SYNTHESE DE QUELQUES DERIVES DIASTEREOISOMERES DE LA 1-(2-BENZO(B)THIOPHENYL)-1-(1-PIPERIDINO)CYCLOHEXANE OU BTCP**

**SYNTHESIS OF SOME DIASTEREOMERS OF 1 - (2-BENZO (B) THIOPHENYL) -1 - (1-PIPERIDINO) CYCLOHEXANE OR BTCP DERIVATIVES**

**Amadou T. ILAGOUMA<sup>1,\*</sup>, Issiaka BOUKARI<sup>2</sup>, Moussa IDRISSE<sup>1</sup>, Jean-Marc KAMENKA<sup>3</sup>.**

<sup>1</sup> Département de Chimie, Faculté des Sciences et Techniques, Université Abdou Moumouni, BP 10662 Niamey (Niger)

<sup>2</sup> Département de Chimie, Ecole Normale Supérieure, Université Abdou Moumouni, BP 10963 Niamey (Niger)

<sup>3</sup> Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Ecole Nationale Supérieure de Chimie, 8, rue de l'Ecole Normale Montpellier (France)

\* Auteur correspondant : [ilagoumat@gmail.com](mailto:ilagoumat@gmail.com)

**Résumé :** La BTCP est la première arylcyclohexylamine douée d'une activité dopaminergique et noradrénergique indirectes sans propriétés phencyclidiniques importantes. La synthèse des arylcyclohexylamines se fait par la réaction de Bruylants qui consiste en l'action d'un organomagnésien sur un  $\alpha$ -aminonitrile. Toutefois cette réaction ne permettant pas d'obtenir des diastéréoisomères à partir de deux  $\alpha$ -aminonitriles épimères (cis et trans), nous avons donc utilisé la voie à l'azide à partir des méthylcyclohexanones pour préparer des dérivés de la BTCP diastéréoisomères

**Mots clés :** 1-(2-benzo(b)thiophenyl)-1-(1-pipéridino)cyclohexane, système dopaminergique, récepteur de la phencyclidine, diastéroisomères, RMN <sup>13</sup>C.

**Abstract :** BTCP is the first arylcyclohexylamine endowed an indirect dopaminergic and noradrenergic activity, without significant phencyclidiniques

properties. The synthesis of the arylcyclohexylamines by Bruylants reaction that involves the action of organomagnesium compound with an  $\alpha$ -aminonitrile. However, it's not possible, by using both epimeric  $\alpha$ -aminonitriles, to obtain diastereomeric arylcyclohexylamines (cis and trans). We therefore used the azide way from methylcyclohexanones to prepare diastereoisomers of BTCP derivatives.

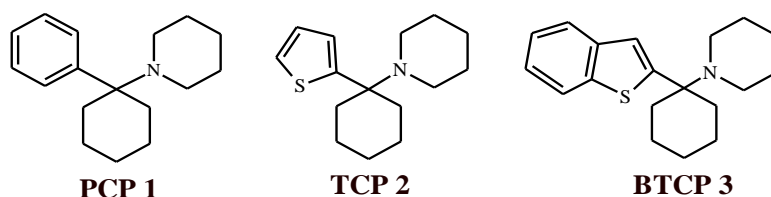
**Keywords:**

Benzothiophenylcyclohexylpiperidin, dopaminergic system, phencyclidine receptor, diastereomers, NMR <sup>13</sup>C.

## Introduction

La phencyclidine présente des effets anesthésiques, analgésiques, stimulants et déprimants qui ne sont que la résultante d'une multiplicité d'actions à l'échelle moléculaire engendrant ainsi la perturbation de tous les grands systèmes de neurotransmission (le système cholinergique, le récepteur  $\mu$  des opiacés, le récepteur  $\sigma$ , et le système des amines endogènes (Vicent et al., 1978 ; Zukin and Zukin, 1981 ; Itzhak et al., 1985 ; Smith et al., 1977 ; Vickroy and Johnson, 1980 ; Howard et al., 1983 ; Johnson et al., 1983 ; Tourneur et al., 1982 ; Olney et al., 1987).

La recherche d'un outil moléculaire sélectif a permis d'atteindre le 1-(1-pipéridino)-1-(2-thiényle) cyclohexane ou TCP et le 1-(2-benzo(b)thiophenyl)-1-(1-pipéridino)cyclohexane ou BTCP doués de sélectivité respectivement pour le récepteur propre de la phencyclidine et pour le système dopaminergique et sans propriétés phencyclidiniques importantes. La BTCP constitue donc apparemment la première arylcyclohexylamine douée d'une activité dopaminergique et noradrénergique indirectes, sans propriétés phencyclidiniques importantes (Ilagouma, 1989).



**Figure 1 :** la phencyclidine (PCP) et ses deux dérivés TCP et BTCP.

Notre travail entre dans un cadre de développement de la BTCP consistant à obtenir des dérivés et des analogues présentant un profil pharmacologique amélioré. Un point important consiste à synthétiser des molécules diastéréoisomères dont la sélectivité biochimique pour le complexe de recapture de la dopamine soit aussi élevée que possible. Pour ce faire des molécules dont le cycle cyclohexanique porte un

substituant méthyle seront donc envisagées pour générer des diastéréoisomères dont les effets résultant des substitutions sur le cycle pourraient moduler l'affinité au niveau d'un même site.

### I. Synthèse de quelques dérivés diastéréoisomères de la BTCP

Nous utilisons une voie de synthèse générale permettant obtenir des paires de diastéréoisomères (substitution sur le

cyclohexane) et qui fait appel à des réactions de type Schmidt et Curtus (Adams et al. 1947). En faisant réagir un réactif de Grignard sur une cyclohexanone, convenablement substituée, on obtient deux alcools isomères cis et trans qui seront d'abord convertis en azides correspondants et enfin en paires d'amines correspondantes par une simple réduction

des azides. Les amines primaires épimères, par cyclisation avec un 1,5-dihalogénopentane, deviennent tertiaires.

Cette réaction (Schéma 1) se compose de quatre étapes, et c'est au cours de la dernière étape qu'interviennent la purification et la séparation des deux diastéréoisomères prévisibles.

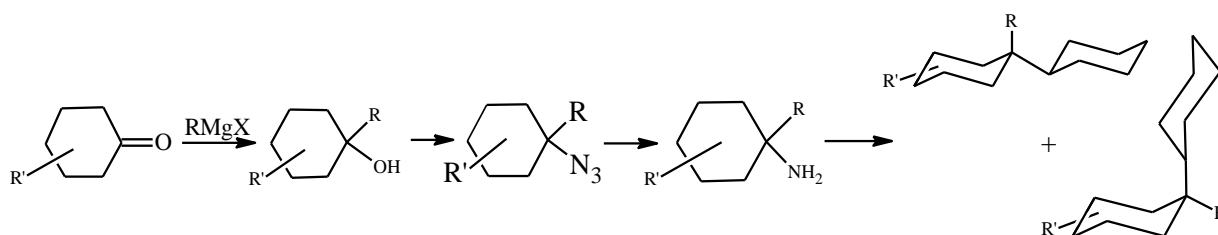


Schéma 1 : étapes de synthèse des diastéréoisomères de la BTCP.

### 1) Préparation des alcools

Elle est réalisée par l'action de l'iodure de 2-benzo(b)thiophényl magnésium sur de la

cyclohexanone monosubstituée (schéma 2). Une paire d'alcools (cis et trans) est obtenue après hydrolyse du complexe magnésien:

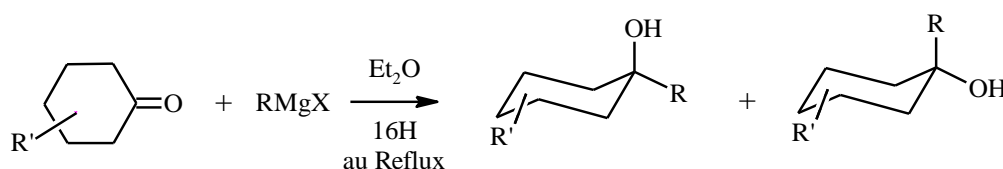


Schéma 2 : étape de l'obtention de la paire d'alcools.

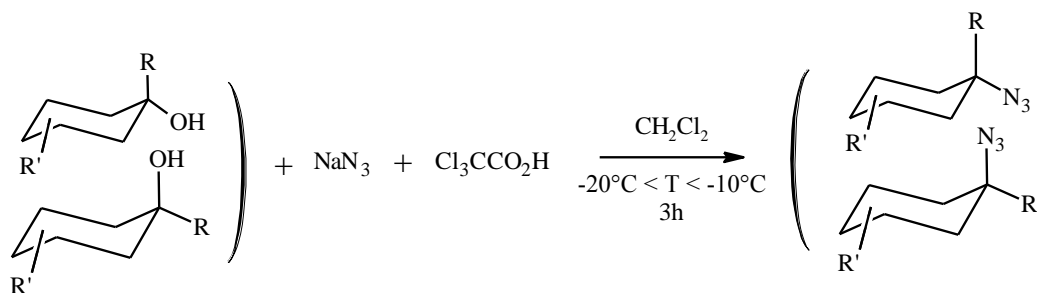
Les substituants qui ont été incorporés sont R'= 4-méthyl, 3-méthyl ou 2-méthyl et sont ceux qui vont conduire aux différentes paires d'arylcyclohexylamines diastéréoisomères finales. Le mélange brut d'alcools va être utilisé dans l'étape de la préparation des azides.

### 2) Préparation des azides

Nous faisons réagir les alcools avec un mélange d'azidure de sodium et d'acide trichloroacétique, comme dans le cas de la conversion de l'alcool benzylique en azide [schéma 3 (Ege et al., 1953 ; Saunders and Ware, 1958 ; Swain et al., 1953 ; Sandier and Karo, 1971)]. L'acide jouant, entre

autre rôle, celui d'agent protonant facilitant la formation du carbocation qui sera

attaqué par  $N_3^{(-)}$ .



**Schéma 3** : conversion des alcools en azides.

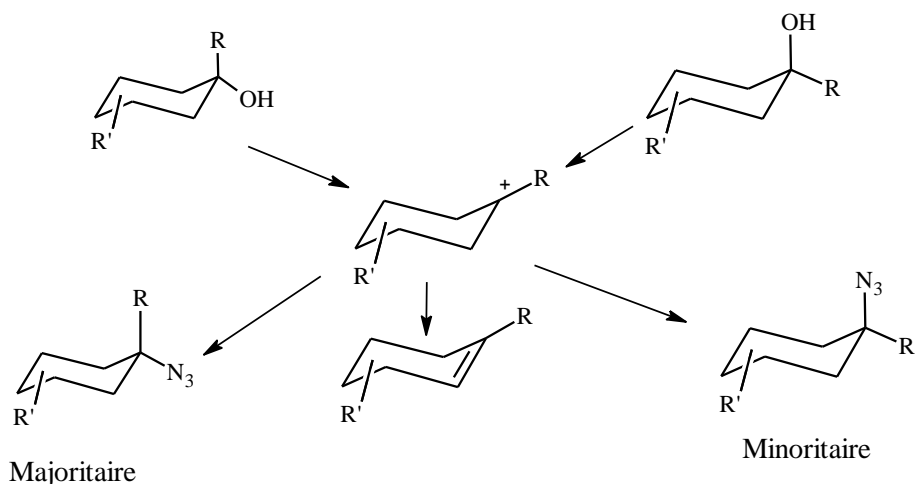
L'analyse du brut de la réaction par CCM et GC/MS révèle la formation de trois composés : deux azides isomères et un alcène  
1-(2-benzo(b)thiophényl)cyclohexène. Leurs proportions varient selon la substitution portée par le cyclohexane. Celles-ci sont résumées dans le tableau I.

**Tableau I** : proportions des différents produits de la réaction à l'azide,

Composés	Substituants		
	4-Me	3-Me	2-Me
Cis-azide	39	66	39
trans -azide	59	32	36
Oléfine	2	2	25

Ces résultats sont globalement conformes à ceux trouvés précédemment en série

phénylée (Ilagouma and Kamenka, 2002 ; Mungall *et al.* 1975), mais ici la formation d'alcène est très fortement réduite pour les trois premières substitutions et fortement accrue avec le 2-méthyl. La substitution de l'hydroxyle procéderait par un mécanisme de type  $SN_1$  en compétition avec une élimination de type  $E_1$  (figure 2) conduisant aux alcènes.



**Figure 2 :** passage des alcools aux azides se fait aussi avec une élimination de type E<sub>1</sub>.

L'ion  $N_3^{(-)}$  peut donc s'introduire au niveau du carbocation par les deux modes d'approches, axial et équatorial. Le mécanisme de substitution pour les quatre types de molécules est examiné ci-dessous.

#### a) Cas des séries 3-Me et 4-Me cyclohexanique

Les résultats obtenus pour les substitutions cyclohexaniques en 3 et 4 correspondent logiquement à une attaque équatoriale préférentielle. Il faut cependant noter qu'une température suffisamment basse est requise, non seulement pour limiter le pourcentage de l'alcène formé (2 à 4%), mais aussi pour favoriser la formation du produit cinétique ( $N_3$  en position équatoriale).

#### b) Cas de la série 2-méthyl cyclohexanique

La forme la plus stable du carbocation est celle dans laquelle existe une coplanéité du

benzo(b)thiophényle et du carbocation entraînant une stabilisation par conjugaison. Cela sera difficilement réalisable avec un méthyle en position équatoriale. Il faut soit un 2-méthyl en position axiale, soit une rotation du benzo(b)thiophényle. L'un ou l'autre de ces phénomènes correspondrait à une perte de stabilité du carbocation par rapport aux séries précédentes, favorisant ainsi la réaction concurrente E<sub>1</sub>. C'est bien ce que l'on observe. Par ailleurs, les proportions d'azides cis et trans formés sont presque identiques et toutes les deux inférieures à celles observées pour les autres séries. Ces résultats montrent bien que l'attaque équatoriale est en partie inhibée.

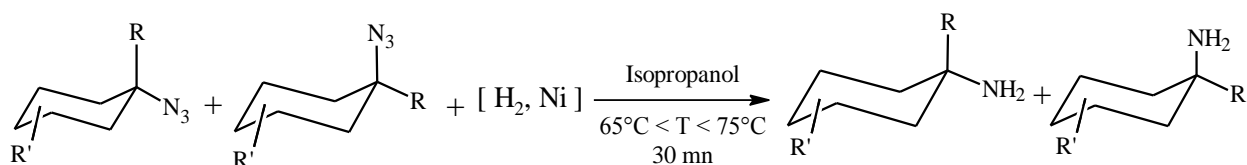
### 3) Réduction des azides

De nombreuses méthodes permettent la transformation des azides en amines: l'hydrogénation catalytique (Chandrasekhar et al., 2006), la

réduction par les hydrures métalliques (Boyer, 1951 ; Streiweiser and Wolfe, 1963), les thiols (Hagab et al., 1978), le diborane (Hassner et Levy, 1965) ou des dérivés de métaux de transition (Balderman and Kalir, 1978), l'hydrogène tellure de sodium (Suzuki and Takaoka, 1984) et la triphénylphosphine en présence d'eau (Knouzi et al., 1985) ont été essayées et abandonnées, au profit du Nickel de RANEY (Benati et al. 2006 ; Grundman, 1965) qui donne un meilleur rendement avec de nombreux avantages pratiques:

- temps de réaction très court (30 mn);
- fin de la réaction facile à contrôler;
- une simple filtration pour traiter le milieu réactionnel.

Cette réduction (schéma 4) se fait avec un rendement de l'ordre de 60%. Les pourcentages d'amines obtenus sont indiqués dans le Tableau II.



**Schéma 4** : réduction des azides en amines.

**Tableau II** : proportion des amines primaires obtenues par réduction au Nickel de RANEY

% Composés	Substituants		
	4-Me	3-Me	2-Me
% cis-amine	39	67	53
% trans-amine	61	33	47

#### 4) Cyclisation

Un grand nombre de réactions, permettant de passer d'une amine primaire à une amine tertiaire cyclique, a été décrit dans la

littérature. Pour la formation d'un cycle pipéridinique, on fait intervenir le plus souvent un dihalogéno-1.5 pentane (Kalir et al., 1969 ; Cambell et al., 1959 ; Raudebauch and Cromwell, 1968).

Le bicarbonate de potassium a pour rôle de consommer l'acide généré au cours de la réaction qui se fait en deux étapes : formation de l'amine secondaire puis celle de l'amine tertiaire cyclique

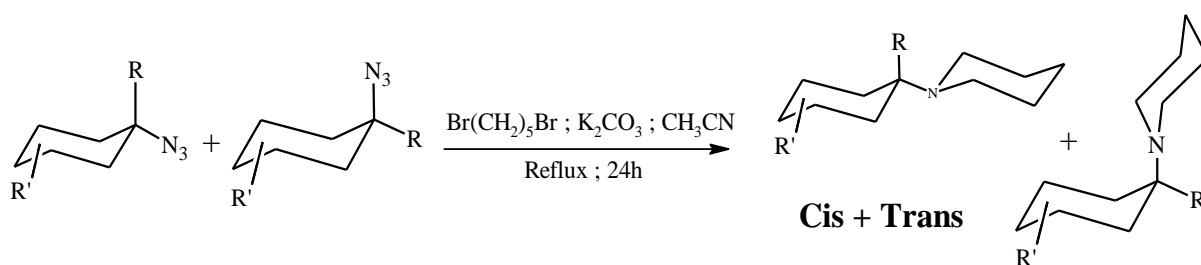


Schéma 5 : obtention du cycle pipéridinique à partir de l'azide.

Tableau III : proportions d'amines tertiaires obtenues après cyclisation.

% Composés	Substituants		
	4-Me	3-Me	2-Me
% cis	35	52	50
% trans	65	48	50

Les proportions d'amines cis/trans sont quelque peu différentes de celles des amines primaires car les amines axiales réagissent moins bien que les amines équatoriales.

Les molécules diastéréoisomères synthétisées sont présentées ci-dessous :

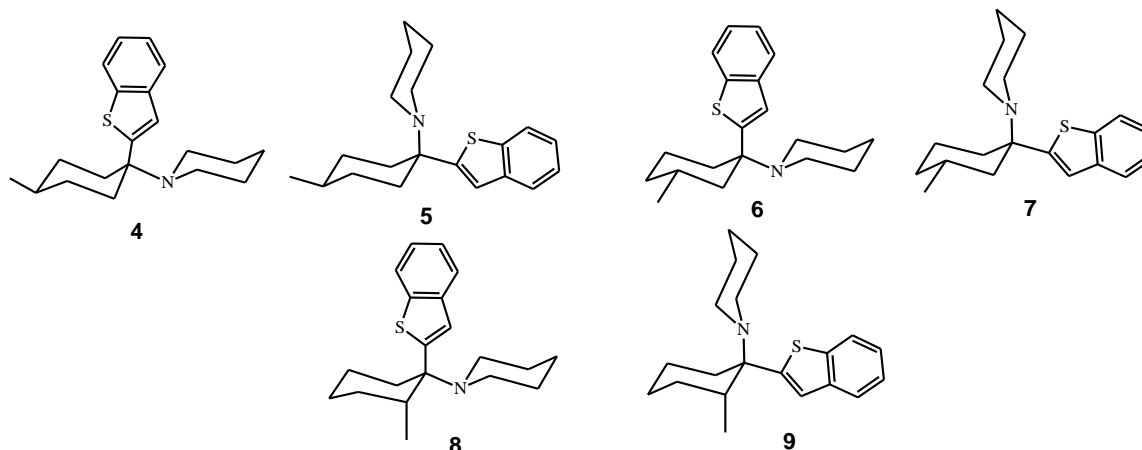


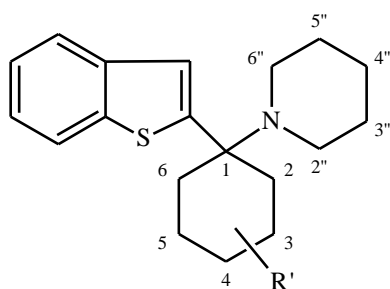
Figure 3 : paires de diastéréoisomères obtenues par la voie à l'azide.

## II. Analyse des spectres RMN <sup>13</sup>C des structures synthétisées

Les spectres ont été enregistrés sur les formes chlorhydrates des composés, afin de rendre les conformations homogènes avec le noyau aromatique en axial. De ce fait, en prenant la BTCP comme référence, en utilisant les résultats obtenus précédemment en série de la PCP ou de la

TCP (Kamenka and Geneste, 1981 ; El Harfi, 1982 ; Kamenka and Geneste, 1975) et en reprenant les incréments de substitution développés par BEIERBECK et SAUNDERS (Beierbeck and Saunders, 1975 ; Beierbeck and Saunders, 1976 ; Manoharan and Eliel, 1984), on attribue sans ambiguïté les conformations dans chaque paire de diastéréoisomères.

Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  de tous les composés ont été enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$ , à 20,147 MHz, en ppm par rapport au TMS. La numérotation des carbones est indiquée sur la figure 4 et les déplacements chimiques sont portés dans les tableaux IV, V et VI qui suivent. Les valeurs soulignées peuvent être interverties.



**Figure 4:** numérotation des carbones étudiés par RMN  $^{13}\text{C}$ .

**Tableau IV:** déplacements chimiques des carbones pipéridiniques et cyclohexaniques des composés **4** – **9**.

N° C	Composés					
	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
<b>1</b>	69,4	69,9	69,8	68,7	73,2	75,3
<b>2</b>	<u>32,8</u>	<u>28,6</u>	44,5	39,2	35,6	37,1
<b>3</b>	<u>31,3</u>	<u>27,6</u>	27,5	27,3	30,3	<u>31,8</u>
<b>4</b>	30,3	25,5	<u>33,1</u>	30,5	18,8	<u>22,4</u>
<b>5</b>	<u>31,3</u>	<u>27,6</u>	22,8	18,6	<u>22,4</u>	<u>22,4</u>
<b>6</b>	<u>32,8</u>	<u>28,6</u>	<u>31,7</u>	33,0	26,9	<u>30,5</u>
<b>2''</b>	47,5	47,3	47,5	<u>47,3</u>	<u>49,3</u>	<u>49,5</u>
<b>3''</b>	22,9	22,9	28,8	22,6	22,7	<u>22,7</u>
<b>4''</b>	22,2	22,4	22,3	22,1	<u>22,3</u>	<u>22,4</u>
<b>5''</b>	22,9	22,9	22,9	22,6	22,7	<u>22,7</u>
<b>6''</b>	47,5	47,3	47,5	<u>47,4</u>	<u>47,3</u>	<u>49,0</u>
<b>CH<sub>3</sub></b>	21,1	17,4	20,5	18,6	16,0	18,1

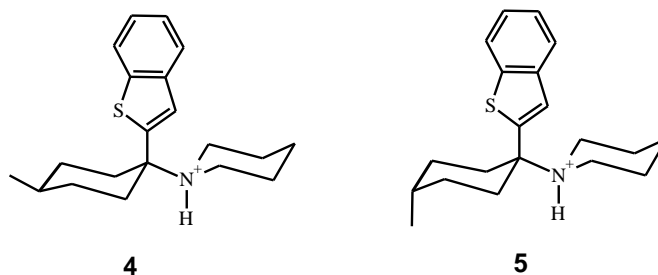
### 1) Composés **4** et **5**

Pour les composés **4** (4-Me) nous observons que le méthyle induit des effets déblindants classiques en  $\alpha$  et  $\beta$  compatibles avec les résultats connus pour un méthyle équatorial (tableau V). Son déplacement chimique de 21,1 ppm, correspond bien à celui attendu pour un méthyle équatorial (figure 5). On en déduit que le composé **4** est un composé trans.

**Tableau V :** comparaison des composés **4** et **5** avec le composé **3**

Composé	Carbone					
	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>Me</b>
<b>3</b>	33	23,1	23,9	23,1	33	
<b>4</b> ( $\Delta\delta$ )	32,8 (-0,2)	31,3 (+8,2)	30,3 (+6,4)	31,3 (+8,2)	32,8 (-0,2)	21,1
<b>5</b> ( $\Delta\delta$ )	28,6 (-4,4)	27,6 (+4,5)	25,5 (+1,1)	27,6 (+4,5)	28,6 (-4,4)	17,4





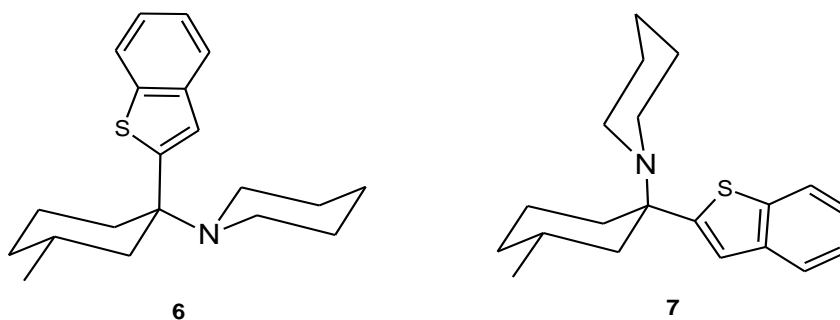
**Figure 5** : conformations préférentielles des chlorhydrates des composés **4** et **5**.

Les effets peu déblindants en  $\alpha$  et  $\beta$  et fortement blindants en  $\gamma$  dans le composé **5** sont caractéristiques d'un méthyle axial, comme l'est la valeur de 17 ppm pour le signal du substituant. On en déduit que le composé **5** est un composé cis.

## 2) Composés **6** et **7**

La comparaison des composés **6** et **3** est en principe impossible. En effet le composé **6** a été enregistré dans le DMSO, D<sub>6</sub>. On note cependant que les déplacements chimiques sont cohérents avec ceux d'un

méthyle équatorial (voir tableau V). Pour le composé **7** les déplacements chimiques observés (tableau VI) sont compatibles avec ceux attendus pour un méthyle axial en position 3. Le blindage de 18,6 ppm du méthyle peut paraître insuffisant pour un groupe axial, mais il n'en est rien car il subit un effet  $\delta$  déblindant de la part du carbone aromatique quaternaire. Par ailleurs les effets observés pour **6** et **7** sont tout à fait cohérents avec ceux observés en série PCP. **6** est donc le composé cis et **7** le composé trans (figure 6).



**Figure 6** : conformations préférentielles des chlorhydrates des composés **6** et **7**.

**Tableau VI** : comparaison des déplacements chimiques du composé **7** avec ceux du composé **3**.

Composé	Carbone					Me
	2	3	4	5	6	
<b>3</b>	33	23,1	23,9	23,1	33	
<b>7</b> ( $\Delta\delta$ )	39,2 (6,2)	27,3 (4,2)	30,5 (6,6)	18,6 (-4,5)	33	18,6

### 3) Composés **8** et **9**

Les résultats observés (tableau VII) pour le composé **8** sont compatibles avec un méthyle axial en position 2, notamment par l'existence du blindage par effet  $\gamma$  des carbones 4 et 6, et par le blindage du méthyle lui-même. On note en outre que les carbones 2'' et 6'' (voir tableau IV) ne sont plus équivalents du fait de l'interaction  $\delta$  générée par le méthyle (125). Il en résulte que le composé **8** est le composé cis

(figure 7). Le composé **9** (tableau VII) présente en C2 et C3 les déblindages caractéristiques engendrés par un méthyle équatorial. On note aussi l'interaction de type  $\delta$  avec le carbone C2''. Par contre, la faiblesse du déplacement chimique du méthyle (18,1 ppm) et les blindages des carbones C4, C5 et C6 sont probablement cohérents avec des déformations de cycle dues à de sévères interactions stériques. Le composé **9** correspond donc au composé trans (figure 7).

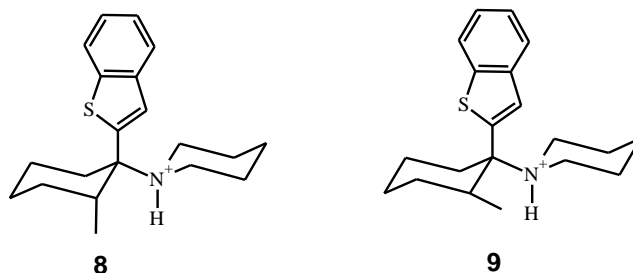


Figure 7 : conformations préférentielles des chlorhydrates des composés **8** et **9**.

Tableau VII : comparaison des déplacements chimiques des composés **8** et **9** avec ceux du composé **3**.

Composé	Carbone						
	2	3	4	5	6	2''	Me
<b>3</b>	33	23,1	23,9	23,1	33	47,4	
<b>8</b> ( $\Delta\delta$ )	35,6 (+2,6)	30,3 (+7,2)	18,8 (-5,1)	22,2 (-0,7)	26,9 (-6,1)	49,3 (+1,9)	16,0
<b>9</b> ( $\Delta\delta$ )	37,1 (+4,1)	31,8 (+8,7)	22,4 (-1,5)	22,4(-0,7)	30,5 (-2,5)	49,5 (+2,1)	18,1

### III. Conclusion :

La voie à l'azide nous a permis de synthétiser des diastéréoisomères à partir des méthylcyclohexanones. Le rendement global dépend surtout de :

- l'étape de formation de l'azide pour laquelle une température suffisamment basse ( $-10^{\circ}\text{C}$  à  $-20^{\circ}\text{C}$ ) et un temps de réaction de l'ordre de 3 heures sont nécessaires pour limiter la formation de

l'alcène et avoir une prépondérance de l'azide cinétique.

- la cyclisation, où la polarité du solvant semble jouer un rôle important.

L'homogénéité conformationnelle, liée au fait que les arylcyclohexylamines sous forme de chlorhydrates adoptent préférentiellement la conformation à noyau aromatique axial, a permis de faire les attributions sans difficulté.

#### IV. Partie expérimentale

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire, à l'aide de l'appareil du Dr. Tottoli. Les spectres du  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP 80 DS, à la fréquence de 20,147 MHz, travaillant en transformée de Fourier.

Les spectres GC/MS ont été réalisés sur un appareil HEWLETT PACKARD5890 équipé d'un calculateur 9825 B.

#### Protocole opératoire

Ce protocole est commun à la préparation de différents diastéréoisomères de la BTCP dont la partie cyclohexanique est monométhylée en position 2, 3 et 4.

##### 1) Préparations des alcools

On prépare, dans 150 ml d'éther anhydre, le réactif de Grignard résultant de l'action

de 29 g (0,112 mole) de iodo-2 benzo(b)thiophène sur 3.1 g (0,13 mole) de magnésium en tournures. On y ajoute 0,081 mole de cyclohexanone alkylée dissous dans 150 ml d'éther anhydre. On agite 12 h au reflux, le complexe est décomposé par une solution saturée froide de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , puis, après décantation, on extrait les eaux à l'éther (2 x 150 ml) puis au chlorure de méthylène (2 x 150 ml). Les phases organiques, séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), sont évaporées sous vide pour donner 17 g d'une huile jaune pâle contenant essentiellement deux alcools épimères (GC/MS: 100-250°C ; à 20°C/mn). Les résultats GC/MS du brut sont consignés dans le tableau ci-dessous.

	Masse	Temps de rétention (RT) en mn	
	m/e	Isomère 1	Isomère 2
<b>Me en 4</b>	246,10	14,28	14,50
<b>Me en 3</b>	246,20	12,20	12,42
<b>Me en 2</b>	246,20	7,60	7,78

La réaction suivante procédant par carbocation, la purification des alcools n'est pas nécessaire.

##### 2) Préparation des azides

On prépare à  $-20^0$  C une suspension contenant 7,9 g (0,12 mole) d'azidure de sodium, 69,5 g (0,6 mole) d'acide trichloracétique et 250 ml de chloroforme et fortement agitée. On y ajoute, rapidement, dissous dans 150 ml de

chloroforme et à la même température, 15 g des alcools bruts obtenus précédemment. L'agitation et la température sont maintenues pendant 3 h (ou jusqu'à disparition des alcools). Le milieu pâteux obtenu est versé dans une solution froide de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Après décantation, on extrait au chloroforme (2 x 100 ml) les phases organiques rassemblées sont lavées jusqu'à pH neutre. Après séchage ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), évaporation sous vide, on récupère un résidu huileux pesant 16 g, contenant essentiellement un dérivé insaturé (très minoritaire) et deux azides épimères qui, compte tenu de leur relative instabilité, ne sont pas autrement purifiés. Les résultats GC/MS du brut sont consignés dans le tableau ci-dessous.

	Masse	Temps de rétention (RT) en mn	
	m/e	Isomère 1	Isomère 2
<b>Me en 4</b>	271	11,20	11,32
<b>Me en 3</b>	271,20	12,78	12,90
<b>Me en 2</b>	271,15	8,10	8,22

### 3) Réduction des azides

Le mélange des deux azides (15g) précédemment obtenus est dissout dans 150 ml d'isopropanol et chauffé à 65°C pendant 30 mn. On ajoute, par portions, du Nickel de Raney (en maintenant la température) jusqu'à cessation de dégagement gazeux. On chauffe alors à 70°C pendant 15 mn, on refroidit à

température ambiante, et on filtre sur celite. Le filtrat, dilué au chlorure de méthylène, est lavé à l'eau, séché ( $\text{MgSO}_4$ ) et évaporé sous vide, on obtient finalement un résidu huileux. Celui-ci, dissous dans HCl 10%, est lavé à l'éther (2 x 200 ml), la phase aqueuse est neutralisée par  $\text{NH}_4\text{OH}$  20% et extraite à l'éther (2 x 200 ml).

Après séchage ( $\text{MgSO}_4$ ), évaporation sous vide, on recueille un résidu huileux pesant 9 g qui contient essentiellement deux amines primaires épimères. Les résultats GC/MS du brut sont consignés dans le tableau ci-dessous.

	Masse	Temps de rétention (RT) en mn	
	m/e	Isomère 1	Isomère 2
<b>Me en 4</b>	245,20	9,02	9,98
<b>Me en 3</b>	245,20	9,20	9,60
<b>Me en 2</b>	245,20	7,44	7,84

### 4) Cyclisation

Le mélange d'amines (7g) précédent est dissout dans 100 ml d'acétonitrile contenant 6.6 g de dibromo-1.5 pentane (0.028 mole) et 7.9 g (0.057 mole) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Le mélange, fortement agité, est porté au reflux pendant 48 h puis refroidi à température ambiante. Après filtration, on ajoute 100 ml d'HCl 20%, extrait à l'éther (2 x 50 ml), les eaux acides, neutralisées par  $\text{NH}_4\text{OH}$ , sont à leur tour extraites à l'éther (3 x 50 ml). Après séchage ( $\text{MgSO}_4$ ), ces éthers sont évaporés sous

vide pour donner un résidu huileux rouge de 7,1 g. Celui-ci est chromatographié sur alumine Merck (activité 2-3). L'éther de pétrole élue une première fraction de 4 g de cristaux blancs de composé 5 fondant à 113-114°C et un mélange d'éther de pétrole-éther (50/50 v/v) élue une deuxième fraction de 2.3 g de cristaux blancs de composé 4 fondant à 120-121°C (38,6% rendement global à partir de la cétone). Par barbotage de HCl gazeux dans la solution étherée des bases, on fait précipiter leurs chlorhydrates, solides blancs qui, récupérés par essorage et séchés sous vide, fondent à 195-196°C (composé **5**) et à 209-210°C (composé **4**). Les résultats GC/MS des composés sous formes bases (100-250°C à 20°C/mn) du brut sont consignés dans le tableau ci-dessous.

	Masse	Temps de rétention (RT) en mn	
	m/e	Isomère 1	Isomère 2
<b>Me en 4</b>	313,15	10,56	10,86
<b>Me en 3</b>	313,25	12,26	12,62
<b>Me en 2</b>	313,25	10,94	11,02

## V) Bibliographie

Adams R., Bachmann K.W., Fieser L.F., Johnson J.R., Snyder H. R., 1947. Dans "Organic Réactions", III, John Wiley, New York, p.308 et 338.

Balderman D., Kalir A., 1978, Synthesis 1, 24.

Beierbeck H., Saunders J. K., 1975, Can. J. Chem. 53, 1307;

Beierbeck H., Saunders J. K., 1976, Can. J. Chem. 54, 632;

Benati L., Bencivenni G., Leardini R., Nanni D., Minozzi M., Spagnolo P., Scialpi R., Zanardi G., 2006, Org. Lett., 8, 2499.

**Boyer J.H. 1951**, J. Amer. Chem. Soc. 73, 5865.

**Camdbell N., 1959**. "Chemistry of Carbon Compounds", E.H. RODD, Ed., ELSEVIER. AMSTERDAM, Vol 4A, p.569.

Chandrasekhar S., Prakash S. Y., Rao C. L., 2006, J. Org. Chem. 71, 2196.

**Ege S.N., Sherk K.W., 1953**, J Amer. Chem. Soc. 75, 354.

**El Harfi A., 1982**. Thèse de doctorat 3ème cycle, USTL, Montpellier (France).

**Grundmann C., 1965**. Dans "Methoden der Organischen Chemie", 4ème edition, E. Muller Ed., Vol. 3, George Thieme Verlag, Stuttgart, , p.822.

Hagab B., David N.S., Jeremy R.K., 1978, Tet. Lett. 39, 3633.

**Hassner A., Levy L.A., 1965**, J. Amer. Chem. Soc. 87, 4203.

**Howard-Butcher S., Lane R.F., Blaha C. D., 1983**, dans "Phencyclidine and Related Arylcyclohexylamines : Present and Future Applications", J-M. KAMENKA , E.F. DOMINO et P. GENESTE, Eds, NPP Books, Ann Arbor. p. 471.

- Ilagouma A.T., Kamenka J. M., 2002**, J. Soc. Ouest-Afr. Chim. 013, 75
- Ilagouma A.T.1989**, Thèse de doctorat, USTL Montpellier (France)
- Itzhak Y., Hiller J.M., Simon E. J., 1985, Mol. Pharma Col. 27, 46.
- Johnson K. M., Vickroy T. W., Leventer S. M., Mok L.. S. 1983. *ibid.*, p. 505.
- Kalir A., Edery H., Pelah Z., Balderman D., Porath G., 1969, J. Med. Chem. 12 (2), 473.
- Kamenka J- M., Geneste P., 1975**, Org, Magn. Res. 2 (12), 579.
- Kamenka J- M., Geneste P., 1981**. Dans "PCP: Historical and Current Perspectives", E.F. DOMINO, Ed, NPP Books, Ann Arbor, p 47.
- Knouzi N., Vaultier M., Robert C., 1985, Bull. Soc. Chim. Fr. 5, 815.
- Manoharan M., E.L. Eliel, 1984, Tet. Let. 25, 3267.
- Mungall W.S., Greeneg L., Heavner G.A., Letsinger R.L., 1975, J. Org. Chem. 40, 1659.
- Olney J., Price M., Salles K., 1987, Eur. J. Pharmacol. 141, 357
- Raudebaugh R.M., Cromwell N. H., 1968, J. Heter. Chem., 5, 309.
- Sandier S.R., Karo W., 1971**. "Organic Chernistry", Vol 12-11, Academie Press, New York,
- Saunders W.H., Ware J.C, 1958**, J. Amer. Chem. Soc. 80, 3328.
- Smith R. C., Meltzer H.Y., Arora R.C., Davis J.M., 1977, Biochem. Pharmacol. 26, 1435.
- Streiweiser Jr. A., Wolfe J.R., 1963, J. Org. Chem. 28, 3263.
- Suzuki H. Takaoka K., 1984, Chem. Lett. 1733.
- Swain G.G., Scoh C.B., Lohmann K.H., 1953, J. Amer. Chem. Soc. 75, 136.
- Tourneur Y., Romey G., Lazdunski M., 1982, Brain Res. 245, 154.
- Vickroy T.W., Johnson K.M., 1980**, Subst. Acohol Action Mis. 1, 351.
- Vincent J.P., Vey D. Ca, Kamenka J-M., Geneste P., Lazdunski M., 1978, Brain Res. 152, 176.
- Zukin R.S., Zukin S.R., 1981**, Mol. Pharmacol.. 20, 246.