

Réduction d'imines tri- et tétracycliques dihydro-indoliques. Contrôle de la stéréochimie en C-21 des alcaloïdes indoliques pentacycliques. Étude par résonance magnétique nucléaire et modélisation moléculaire [1]

Assia Azzouzi¹, Bertrand Perrin², Marie-Eve Sinibaldi², Daniel Gardette², Catherine Lavaud³,
Danielle Vallée-Goyet², Jean-Claude Gramain^{2*}, Abdelali Kerbal¹

¹ Département de chimie, Faculté des sciences Dhar el Mehraz,
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, BP 1796, Atlas-Fès, Maroc

² Laboratoire de chimie des substances naturelles, URA CNRS 485,
Université Blaise-Pascal, 63177 Aubière Cedex

³ Laboratoire de pharmacognosie, URA CNRS 492, Université de Reims,
Faculté de pharmacie, 51096 Reims, France

(reçu le 3 mars 1995, accepté le 4 mai 1995)

Summary – Reduction of tri- and tetracyclic dihydroindole imines. Control of C-21 stereochemistry of pentacyclic indole alkaloids. NMR and molecular modeling studies. The synthesis and conformational analysis of dihydroindole tricyclic amines **1a,b** and **2a,b** and tetracyclic amines **3a,b** are reported. Conformational assignments were made using NMR data (including coupling and 2D correlations) and the results of molecular modeling calculations.

photochemistry / reduction / imine / molecular modeling / indole alkaloid

Introduction

La synthèse des alcaloïdes de l'*Aspidosperma* [2] suscite un intérêt constant en particulier en raison de leurs propriétés biologiques et de l'activité antimittotique des dérivés dimères (vincalécoblastine et vincristine). Une voie originale d'accès au squelette pentacyclique des alcaloïdes de l'*Aspidosperma* a été développée au laboratoire. Les cycles B et C sont créés stéréospécifiquement, en une étape, par photocyclisation d'arylénamino-cétones. L'alkylation régiosélective en C-7 de l'hexahydrocarbazonolone ainsi obtenue permet l'édification du cycle E avec une jonction B/C *cis*. Nous avons ainsi réalisé la synthèse totale de l'aspidofractinine [3] et de l'aspidospermidine [4].

Dans cette approche, ainsi que dans celle d'autres auteurs [5], la stéréochimie du carbone C-21 est fixée définitivement par réduction d'une insaturation soit sur une imine tétracyclique dihydroindolique **4** ou indolique **5**, une nitroène tétracyclique dihydroindolique **6** ou une énamino-cétoène tétracyclique dihydroindolique **7**.

Ainsi, au cours de la synthèse de la (±)-19-oxoaspidospermidine [3b] une étude complète de la réduction de la double liaison entre les atomes de carbone C-20 et C-21 [6] de l'énamino-cétoène **8** a été réalisée.

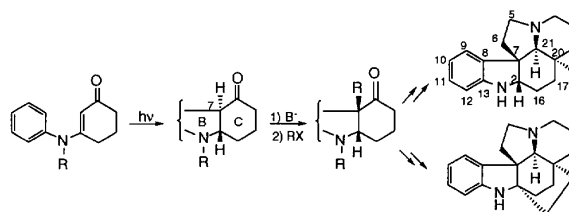


Fig 1

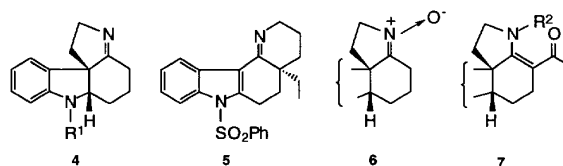


Fig 2

Cette réduction, qui doit être à la fois chimiosélective (la réduction de la fonction cétoène doit être évitée) et stéréosélective, a été effectuée en utilisant trois méthodes : le cyanoborohydrure de sodium en milieu acide, le fluoroborate de triéthylxonium suivi du borohydrure de sodium et l'hydruure de lithium et d'aluminium. Le cyanoborohydrure en milieu acide [7] conduit

* Correspondance et tirés à part

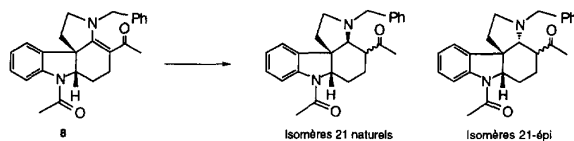


Fig 3

à un mélange des deux diastéréoisomères, naturel et épi en C-21, en quantités égales. Le mécanisme de cette réaction fait intervenir la protonation de l'énaminocétone de départ **8**. L'ion iminium ainsi obtenu est sélectivement réduit par le cyanoborohydrure de sodium.

L'action du fluoroborate de triéthylxonium sur l'énaminocétone **8** conduit à un éther d'énol iminium qui est réduit par le borohydrure de sodium pour conduire exclusivement au composé **21** épi.

Enfin, la réduction (1-4) de **8** par l'hydruure de lithium et d'aluminium permet d'obtenir le mélange **21** naturel/**21** épi dans le rapport 2/1 avec un excellent rendement global.

On remarque l'extrême sensibilité de ce type de substrat aux réactifs de réduction utilisés : le rapport des épimères **21** naturel/**21**-épi varie en effet de 100/0 à 40/60 selon le réactif et le mécanisme de la réaction de réduction [3b].

D'autres auteurs [5] ont rencontré ce type de difficulté au cours de la synthèse de l'aspidospermidine. Ainsi, la réduction de l'imine **5** fournit uniquement l'amine tétracyclique de stéréochimie non naturelle en C-21, quelles que soient les méthodes utilisées (DIBAH, THF; LiAlH_4 , THF; RedAl, NaBH_3CN , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$...).

L'ensemble de ces résultats nous a conduit à réaliser une étude systématique de cette étape de réduction sur des modèles plus simples tels que les imines dihydroindoliques tri et tétracycliques **1**, **2** et **3**, afin de mettre en évidence des méthodes stéréosélectives de réduction permettant le contrôle de la stéréochimie en C-21.

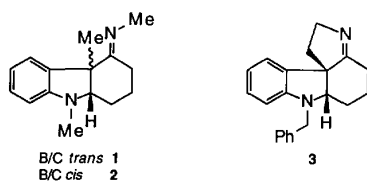


Fig 4

Résultats et discussion

Série tricyclique

L'imine **1** possède une jonction des cycles B et C *trans* et l'imine **2** une jonction des cycles B et C *cis*. La jonction *trans* des cycles B et C rend le système rigide et impose au cycle C une conformation chaise dans laquelle le

méthyle angulaire est axial. Par contre, les *cis* hexahydrocarbazoles sont le siège d'un équilibre conformationnel analogue à celui des hydrindanes [8]. Dans cet équilibre, les substituants du cycle C qui sont axiaux dans un des conformères deviennent équatoriaux dans l'autre et inversement. La position de cet équilibre dépend de la nature des substituants et la molécule adoptera la conformation qui minimisera les interactions stériques. Il se pose donc le double problème de la stéréochimie en C-21 et de la conformation du cycle C. Les protons H_2 et H_{21} sont facilement décelables en RMN de ^1H . Les constantes de couplage de H_2 avec les protons vicinaux H_{16} indiquent sa stéréochimie axiale ou équatoriale, donc la conformation du cycle C. Les constantes de couplage de H_{21} permettent alors de déterminer la stéréochimie en C-21.

• Jonction de cycle B/C *trans*

L'amination réductrice [9] de l'hexahydrocarbazolone **9** conduit, via l'imine intermédiaire **1**, aux amines attendues dans le rapport 93/7. En raison de leur instabilité [1], elles ont été caractérisées sous la forme de leurs dérivés *N*-acétyl **1a** et **1b**.

L'attribution des différents protons et carbones des deux isomères **1a** et **1b**, présents sous la forme de deux rotamères, a été faite sans ambiguïté à partir des données des spectres de RMN, ^1H - ^1H (COSY), ^1H - ^{13}C (HMBC, HMQC) et ROESY.

Dans le composé **1a**, H_2 résonne à 3 ppm (rotamère majoritaire) et 3,12 ppm (rotamère minoritaire) et présente des constantes de couplage de 4,5 et 12,3 Hz avec chacun des H_{16} , ce qui est en accord avec une position axiale sur le cycle C. Le proton H_{21} est un doublet dédoublé à 4,25 (rotamère minoritaire) et 5,35 ppm (rotamère majoritaire). Les constantes de couplage de 5 et 7,2 Hz avec les protons H_{20} montrent que H_{21} est équatorial. De plus, aucun ROE n'est observé entre H_2 et H_{21} .

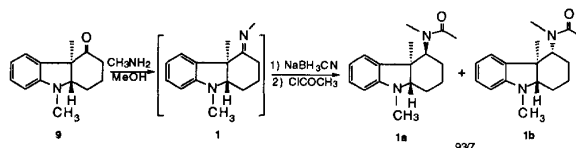


Fig 5

Dans l'isomère minoritaire **1b**, le proton H_2 apparaît sous forme d'un doublet dédoublé à 4,02 ppm (rotamère majoritaire) et 5,15 ppm (rotamère minoritaire); les valeurs des constantes de couplage de 3,65 et 11,8 Hz avec les protons H_{16} indiquent qu'il est en position axiale sur le cycle C. Le proton H_{21} résonne à 2,45 ppm (rotamère majoritaire) et 2,60 ppm (rotamère minoritaire) sous forme d'un doublet dédoublé avec des constantes de couplage de 3,1 et 12 Hz avec les protons vicinaux H_{20} , ce qui correspond à une position axiale sur le cycle C.

L'ensemble de ces données montre que le cycle C des isomères **1a** et **1b** adopte la conformation chaise attendue. Le groupe acétamido occupe la position axiale dans l'isomère **1a** et équatoriale dans l'isomère **1b**.

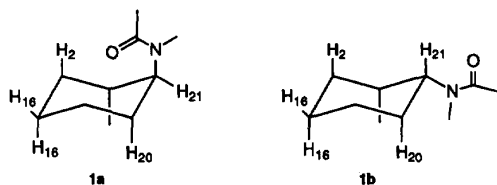


Fig 6. Conformation du cycle C des isomères **1a** et **1b**.

• *Jonction de cycle B/C cis*

L'amination réductrice de l'hexahydrocarbazolone **10**, de jonction de cycle B/C *cis*, conduit après acétylation, au mélange des deux isomères **2a** et **2b** dans le rapport 35/65 avec un rendement de 84%.

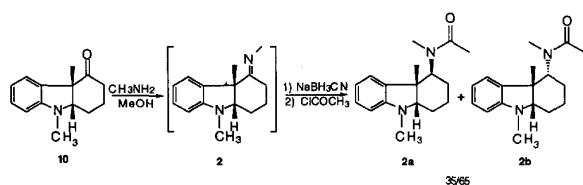


Fig 7

La structure et la stéréochimie des deux isomères **2a** et **2b** ont été déterminées sans ambiguïté à partir des données des spectres de ^1H - ^1H (COSY), ^1H - ^{13}C (HMBC, HMQC) et ROESY et d'une étude par modélisation moléculaire au moyen du logiciel SYBYL 6.03 [10a]. Les molécules sont construites, leurs géométries minimisées au moyen du champ de force Maximin2 de TRIPOS [10a] puis optimisées au moyen du programme semi-empirique AM1 (MOPAC version 5.0) [10b].

Dans l'isomère minoritaire **2a**, le proton H_2 résonne sous forme d'un triplet à 2,87 ppm avec une constante de couplage $J_{2-16\text{ax}} = J_{2-16\text{eq}}$ de 3 Hz, ce qui lui confère une situation équatoriale sur le cycle C. Le proton H_{21} apparaît sous forme d'un doublet dédoublé à 3,65 ppm, avec des constantes de couplage de 3 et 11 Hz avec les protons vicinaux H_{20} , en accord avec une situation axiale sur le cycle C. Enfin, aucun ROE n'est observé entre H_2 et H_{21} .

Dans l'isomère majoritaire **2b**, le proton H_2 à 3,12 ppm est un doublet dédoublé. Il présente des constantes de couplage de 2 et 3 Hz avec les deux protons H_{16} et se trouve en position quasi-équatoriale sur le cycle C. Le proton H_{21} est un doublet dédoublé à 4,78 ppm avec des constantes de couplage de 4 et 11 Hz avec les H_{20} et occupe une position axiale sur le cycle C. De plus, aucun ROE n'est observé entre H_2 et H_{21} .

Les constantes de couplage observées entre les protons H_2 et H_{16} d'une part, H_{21} et H_{20} d'autre part, montrent que dans les deux isomères **2a** et **2b** l'hydrogène H_{21} est axial; l'hydrogène H_2 bissecte l'angle dièdre formé par les deux hydrogènes vicinaux H_{16} . Il occupe une position équatoriale sur le cycle C. L'ensemble de ces résultats est incompatible avec les deux conformations classiques envisagées pour chacune de ces molécules. Les données de RMN des deux isomères **2a** et **2b** ne permettent pas, à elles seules, de déterminer la stéréochimie et la conformation du cycle C. Les constantes de couplage de H_2 et H_{21} avec leurs voisins

H_{16} et H_{21} sont identiques dans les deux composés et les attributions peuvent être inversées. La stéréochimie du groupe acétamido en position C-21 ne peut donc pas être attribuée.

Les conformères **2a1** et **2a2** de **2a** correspondent à une inversion de la forme chaise du cycle C. La forme **2a2**, où H_2 occupe une position équatoriale et H_{21} une position axiale est plus stable d'environ 14,6 kJ mol $^{-1}$ que **2a1**, dans laquelle H_2 est axial et H_{21} équatorial.

De plus, dans le composé **2a**, les quatre groupes méthyle de la molécule sont facilement identifiés par corrélation ^{13}C - ^1H . Le méthyle angulaire CH_3 -C-7 résonne à 1,40 ppm, le N_a - CH_3 à 2,68 ppm, le N_b - CH_3 à 2,92 ppm et le méthyle CH_3 -CO du groupe acétamido apparaît au déplacement chimique inhabituel de 1,08 ppm (au lieu des 2 ppm attendus). Ce déplacement chimique résulte du blindage du méthyle par le cycle aromatique dont il est très proche. La partie acétamido de l'isomère **2a** peut exister sous quatre conformations dues à la rotation autour de la liaison C-21- N_b et aux deux rotamères de l'amide. Le conformère le plus stable, d'environ 3,2 kJ mol $^{-1}$, adopte une géométrie dans laquelle le carbone du groupe méthyle se trouve à 3,64 Å du centre du cycle aromatique et fait un angle de 21° avec la verticale passant par le centre de ce cycle. Le blindage résultant peut être estimé à partir des surfaces d'isoécran de Johnson et Bovey [11] et correspond au déplacement chimique observé. La conformation chaise **2a2** dans laquelle H_2 bissecte les deux protons H_{16} et occupe une position équatoriale, H_{21} étant axial représente donc le composé **2a**.

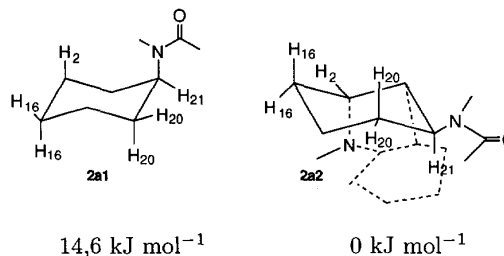


Fig 8. Représentation du cycle C des deux conformères **2a1** et **2a2**.

En ce qui concerne l'isomère **2b**, en plus des deux conformations chaise possibles **2b1** et **2b2**, l'étude par modélisation moléculaire montre qu'il existe un troisième conformère croisé **2b3**, proche d'une forme bateau dans laquelle C-16 et C-21 occuperaient respectivement la proue et la poupe. Il est plus stable que **2b1** et **2b2** d'au moins 18,4 kJ mol $^{-1}$ et la molécule **2b** adopte donc cette conformation. Dans cette dernière aucun ROE ne peut exister entre H_9 et H_{21} et entre H_2 et H_{21} . Le proton H_2 bissecte l'angle des deux H_{16} ce qui conduit à des petites constantes de couplage de 2 et 3 Hz. La constante de couplage de 11 Hz entre H_{21} et $\text{H}_{20\alpha}$ confirme leur position *trans* diaxiale dans ce conformère et celle de 4 Hz entre H_{21} et $\text{H}_{20\beta}$ correspond à un angle dièdre d'environ 60°, ce qui exclut le conformère **2b2** où H_2 et H_{21} sont équatoriaux. Pour le conformère **2b1** les constantes de couplage entre H_2 et H_{21} auraient des valeurs élevées, caractéristiques de

Tableau I. Réduction de l'imine 3.

Conditions	Temp	Rdt (%)	3a/3b ^a
Hydrogénation catalytique :			
PtO ₂ , EtOH	<i>T</i> ambiante	quantitatif	59/41
Pd/C, EtOH	<i>T</i> ambiante	pas de réaction	
Ni Raney, EtOH	<i>T</i> ambiante	quantitatif	100/0
Réduction par les hydrures :			
LiAlH ₄ , THF	reflux	quantitatif	70/30
<i>L</i> -sélectride, THF	de <i>T</i> ambiante à <i>T</i> reflux	pas de réaction	
Superhydrure, THF	de <i>T</i> ambiante à <i>T</i> reflux	pas de réaction	
DIBAL, toluène	de -78°C à <i>T</i> reflux	pas de réaction	
NaBH ₄ , MeOH	<i>T</i> ambiante	58%	67/33
KBH ₄ , MeOH	<i>T</i> reflux	71%	77/23
BH ₃ , THF	de 0°C à <i>T</i> ambiante	pas de réaction	
9-BBN, THF ou toluène	de <i>T</i> ambiante à <i>T</i> reflux	pas de réaction	
NaBH ₃ CN, MeOH/HCl	<i>T</i> ambiante	75%	100/0
Réduction par les métaux dissous :			
Na, EtOH	de <i>T</i> ambiante à <i>T</i> reflux	pas de réaction	
Na, <i>n</i> -BuOH	reflux	75%	88/12
Na, NH ₃	-40°C	60%	imine débenzylée

^a Le % des deux isomères 3a et 3b a été déterminé par RMN du ¹³C.

protons *trans* diaxiaux, et ces protons présenteraient en outre un ROE, ce qui n'est pas le cas.

Le composé 2b est sous forme croisée (assez proche d'une forme bateau) dans laquelle C-21 occupe la proue, C-16 la poupe, H₂₁ et H_{16β} étant en situation *mât*.

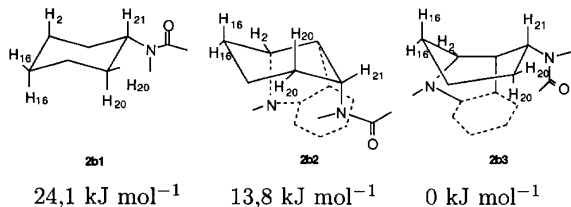


Fig 9. Représentation du cycle C des conformères 2b1, 2b2 et 2b3.

• Conclusion

Il est connu [12] que l'amination réductrice de la 4-*tert*-butylcyclohexanone conduit majoritairement à l'amine axiale. Dans le cas de l'hexahydrocarbazolone 9 de jonction de cycle B/C *trans*, qui est rigide, on obtient presque exclusivement l'amination axiale. Cette stéréosélectivité résulte de l'encombrement de la cétone en position néopentylique. Dans le cas de l'hexahydrocarbazolone 10 de jonction de cycle B/C *cis* et conformationnellement mobile, deux conformères d'énergies très voisines sont en équilibre. Si chacun d'entre eux donne majoritairement une amination axiale, elle sera α pour l'un et β pour l'autre ce qui explique l'absence de stéréosélectivité observée.

Série tétracyclique - Jonction de cycle B/C *cis*

L'imine 3 a été préparée à partir de l'hexahydrocarbazolone 11 selon le schéma ci-après [1] :

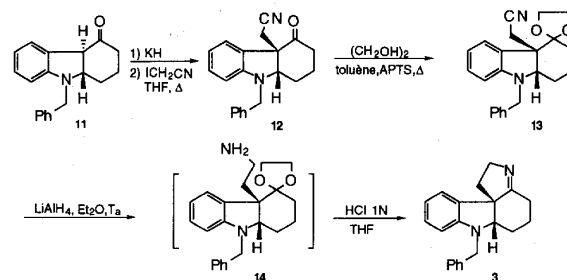


Fig 10

La réduction de l'imine 3 a fait l'objet d'une étude systématique. Deux types de réactions ont été envisagés et étudiés; des réactions sous contrôle cinétique telles que l'hydrogénation catalytique et la réduction par les hydrures d'une part et la réduction par les métaux dissous, qui est sous contrôle thermodynamique, d'autre part. Ces réactions donnent des résultats différents et on peut prévoir qu'une réaction sous contrôle thermodynamique conduira au composé de stéréochimie naturelle, qui est le plus stable.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau I.

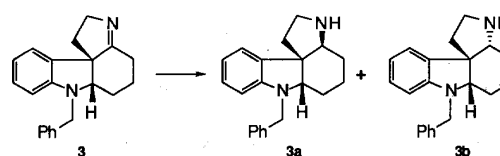


Fig 11

• Réduction par hydrogénation catalytique

L'hydrogénation en présence de nickel de Raney dans l'éthanol et sous une pression de 3 atmosphères est stéréospécifique et conduit exclusivement et quantitativement à l'amine **3a** de jonction de cycle C/E *cis*. L'utilisation d'oxyde de platine dans l'éthanol conduit quantitativement au mélange des deux isomères **3a** et **3b** dans le rapport 59/41. On peut attribuer cette perte de stéréosélectivité à une isomérisation de la double liaison de l'imine très encombrée, avant l'hydrogénation. L'énamine tautomère, sans doute obtenue par l'intermédiaire d'un complexe π allyle [13], serait alors hydrogénée par l'une ou l'autre de ses deux faces. Enfin, l'imine **3** n'est pas réduite en présence de palladium sur charbon à 25°C dans l'éthanol sous une pression de 3 atmosphères, ce qui est vraisemblablement une conséquence de son encombrement.

• Réduction par les hydrures

La réduction de l'imine **3**, effectuée par les hydrures tels que LiAlH_4 , NaBH_4 et KBH_4 , conduit avec de bons rendements aux amines **3a** et **3b** dans un rapport 7/3. L'imine **3** n'est par contre pas réduite par les hydrures encombrés tels que le *L*-sélectride ou le «Superhydrure», sans doute en raison de l'encombrement de la double liaison de l'imine, voisine d'un carbone quaternaire.

Par contre, la réduction par NaBH_3CN en milieu acide, qui consiste en une réduction de l'ion iminium intermédiaire, est stéréospécifique et conduit exclusivement à **3a**.

• Réduction par les métaux dissous

La réduction de l'imine **3**, réalisée dans des conditions de contrôle thermodynamique, c'est-à-dire en utilisant les métaux dissous dans un alcool (Na , *n*-BuOH, Δ), conduit préférentiellement à l'amine de stéréochimie naturelle (88/12). Les calculs d'énergie montrent que l'amine *cis* est plus stable que l'amine *trans* d'environ 41,8 kJ mol⁻¹. Dans ces conditions, on devrait observer la formation exclusive de **3a**. Le rapport 88/12 correspond à un $\Delta\Delta G$ d'environ 6,3 kJ mol⁻¹. Il est donc probable que l'on se trouve dans un cas analogue à celui des cétones encombrées ou tendues pour lesquelles la réduction, plus rapide que l'équilibration, ne conduit pas exactement au mélange à l'équilibre thermodynamique [13].

Structure et conformation des amines **3a** et **3b**

L'attribution des différents protons et carbones de ces deux isomères a été faite à partir des données des spectres de RMN de ¹H, ¹³C, COSY, HMQC et ROESY. Les amines **3a** et **3b**, instables, ont été caractérisées sous forme de leurs dérivés *N*-acétyl **15a** et **15b** respectivement (cf partie expérimentale). L'isomère **3b**, qui est rigidifié par une jonction de cycle C/E *trans* existe sous la forme d'un seul conformère. L'isomère **3a** (jonction de cycle E/C *cis*) peut exister sous au moins deux conformations «chaise» dans lesquelles les substituants quasi-axiaux par rapport au cycle C dans un des conformères sont quasi-équatoriaux dans l'autre et inversement.

Pour l'isomère **3b**, le proton H_{21} apparaît sous forme d'un doublet dédoublé à 3,2 ppm avec des constantes de couplage de 12 et 3,8 Hz. Il est axial et se trouve en position *cis* par rapport au proton H_2 qui résonne dans un massif entre 3,3 ppm et 3,5 ppm. L'existence de ROE entre H_2 et H_{21} confirme ce résultat. Le proton H_9 est fortement déplacé vers les champs faibles (δ 7,7 ppm) en raison de la proximité du doublet de l'atome d'azote N_b . Ce déblindage caractéristique d'une jonction *trans* des cycles C et E a été déjà observé dans la synthèse de la *N*_a-benzyl-20-déséthylaspidospermidine et des 4-acétyloctahydropyrrolocarbazoles. L'existence de ROE entre H_2 et les protons benzyliques du groupe $\text{N}_a\text{-CH}_2\text{Ph}$ d'une part et entre H_2 et les protons H_6 de la chaîne tryptaminique d'autre part, confirme la jonction *trans* des cycles C et E.

L'isomère **3b** est représenté exclusivement par un conformère dans lequel l'enchaînement C et E est celui d'un *trans*-hydrindane dans lequel le cycle C est «chaise» et les liaisons C-2- N_a , C-6-C-7 et C-21- N_b sont quasi-équatoriales. Les protons H_2 et H_{21} occupent des positions 1,3 diaxiales.

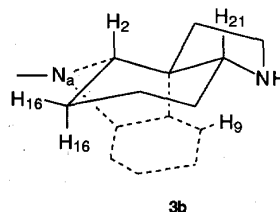


Fig 12. Conformation du cycle C de l'isomère **3b**.

En ce qui concerne l'isomère **3a**, H_{21} résonne à 3,1 ppm sous forme d'un doublet dédoublé avec des constantes de couplage de 5,1 et 9 Hz, en accord avec une position axiale ou quasi-axiale sur le cycle C. Le proton H_2 se présente sous forme d'un triplet de constante de couplage $J = 3,6$ Hz à 3,5 ppm. Il bissecte donc l'angle formé par les deux protons vicinaux H_{16} et est en situation équatoriale sur le cycle C. Ces valeurs de constante de couplage pourraient correspondre au conformère **3a2'** dans lequel le cycle C est sous forme «chaise».

En fait, la recherche systématique des conformères de **3a**, réalisée sur le composé **3a'** ($\text{N}_a\text{-CH}_3$ au lieu de $\text{N}_a\text{-CH}_2\text{Ph}$), met en évidence, à côté des conformères prévisibles **3a1'** et **3a2'**, un conformère croisé **3a3'** plus stable que les précédents. Les énergies relatives sont, en effet, respectivement de 7,6, 5,5 et 0 kJ mol⁻¹. Les constantes de couplage observées pour H_2 et H_{21} sont en accord avec cette conformation **3a3'**.

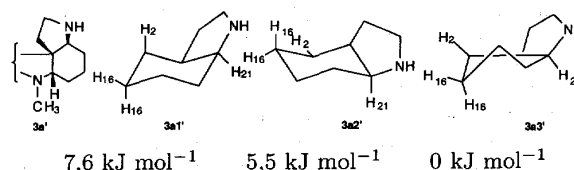


Fig 13. Représentation du cycle C des conformères **3a1'**, **3a2'** et **3a3'**.

• Conclusion

Toutes les méthodes de réduction de l'imine **3** donnent majoritairement le produit de stéréochimie naturelle **3a**. Le rapport **3a/3b** est très sensible à des modifications minimales des conditions expérimentales. Ainsi, les hydrures conduisent à un rapport 2/1 alors que le cyanoborohydrure de sodium en milieu acide fournit exclusivement l'isomère **3a** de stéréochimie naturelle. Dans ce dernier cas, c'est l'ion iminium issu de la protonation de l'imine qui est réduit et non l'imine elle-même. L'hydrogénation catalytique est stéréospécifique si l'isomérisation de la double liaison peut être évitée. Enfin, l'utilisation des métaux dissous permet une bonne approche de l'isomère le plus stable.

Modélisation moléculaire

L'étude par modélisation moléculaire des composés décrits a été réalisée au moyen du logiciel SYBYL version 6.03, développé par la société TRIPOS [10a], installé sur une station de travail Silicon Graphics Personal Iris 4D35TG.

Les molécules ont été construites à l'aide du module «Building». Les valeurs des angles, les longueurs de liaison et les énergies internes ont été optimisées dans le vide, en utilisant le programme empirique de mécanique moléculaire Maximin2 de TRIPOS sans tenir compte des termes électrostatiques. Les énergies des molécules ont été calculées par la méthode du gradient conjugué, en utilisant un procédé de minimisation itératif jusqu'à ce que la variation minimum entre deux énergies soit inférieure à $4,2 \cdot 10^{-4}$ kJ mol⁻¹. Dans le cas où la molécule peut présenter plusieurs conformères, chacun d'entre eux a été construit comme indiqué précédemment. Les composés tricycliques **1a-b** et **2a-b** ont été construits et minimisés. Les deux stéréochimies possibles des groupes N_a-CH₃, résultant de l'inversion de l'atome d'azote, ont été étudiées. On a donc considéré deux conformères pour les composés tricycliques **1a-b** et **2a-b** et quatre pour les dérivés tétracycliques **3a'-b'** qui comportent deux atomes d'azote d'hybridation sp³. La géométrie des conformères ainsi obtenus a ensuite été optimisée au moyen du programme AM1 (MOPAC version 5.0) [10b] en utilisant le mot clef «mmok» pour toutes les molécules possédant une fonction amide. Les énergies ont été calculées après optimisation de tous les paramètres géométriques et comparées.

Géométrie de l'atome d'azote des dihydroindoles

Il est important de vérifier que la géométrie de l'atome d'azote dihydroindolique N_a est convenablement restituée par le calcul. En effet, le doublet de l'atome d'azote est partiellement délocalisé sur le noyau aromatique ce qui tend à «aplatir» la pyramide de l'azote sp³ de l'amine. La géométrie de cet atome d'azote peut entraîner des modifications du cycle C, très flexible, des amines tricycliques et des cycles C et E des amines tétracycliques. Le dihydroindole N-substitué **15**, pour lequel les données cristallographiques sont connues [14], a été pris comme référence, ce qui permet d'accéder aux valeurs des trois angles θ_1 , θ_2 et θ_3 caractéristiques de la pyramidalisation de l'atome d'azote. Les paramètres topologiques de **15** ont été déterminés par

mécanique moléculaire, puis par mécanique quantique en effectuant des calculs semi-empiriques. La très bonne concordance entre les valeurs obtenues par modélisation moléculaire et par radiocristallographie prouve la validité de la méthode utilisée (tableau II).

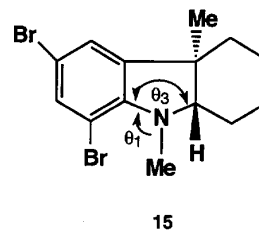


Fig 14

Tableau II. Valeur des angles à l'azote N_a.

	θ_1	θ_2	θ_3	Σ
RX	119,2°	115,7°	105,1°	340°
Mécanique moléculaire TRIPOS, puis AM1	120°	115,8°	104,1°	339,9°

Conclusion générale

Dans le cas des composés tricycliques, la réaction d'amination réductrice a une excellente stéréosélectivité en série B/C *trans*. Dans le cas de l'imine tétracyclique, les méthodes de réduction sont nombreuses. La stéréochimie en C-21 est mieux contrôlée. Deux méthodes conduisent à l'amine de stéréochimie naturelle : la réduction par le cyanoborohydrure de sodium en milieu acide et l'hydrogénation par le nickel de Raney.

Les calculs de mécanique moléculaire complétés par des calculs semi-empiriques AM1 donnant une bonne représentation du squelette dihydroindolique, la modélisation moléculaire a permis de confirmer la mobilité du cycle C des amines tri et tétracycliques et de mettre en évidence, pour certains des conformères les plus stables des géométries qui ne pouvaient pas être prévues par la seule considération des modèles moléculaires. Sans le calcul, la détermination des stéréochimies de plusieurs couples d'isomères aurait été impossible. Enfin, la cohérence des informations issues de la RMN (δ , J , ROE) et de la modélisation moléculaire permet de juger de l'excellent degré de fiabilité de cette dernière aussi bien sur le plan géométrique qu'énergétique.

Partie expérimentale [6]

Instrumentation

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 881.

Les spectres RMN de ¹H et du ¹³C ont été enregistrés sur des appareils Jeol C60H, Bruker AC 300 ou AC400 en prenant comme référence interne le tétraméthylsilane.

Les séparations des produits ont été effectuées par chromatographie éclair sur gel de SiO₂ (0,002-0,045 mm). Le

déroulement des réactions a été suivi en utilisant des chromatoplaques (Kieselgel 60 F₂₅₄, 0,2 mm de Merck).

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central d'Analyse du CNRS à Vernaison.

La numérotation des différents composés utilisée pour l'interprétation des spectres RMN de ¹H et du ¹³C est celle indiquée dans la figure 1.

cis-9-Benzyl-4-oxo-1,2,3,4,9,9a-hexahydro-4aH-carbazole-4a-acétonitrile 12

Une solution d'hexahydrocarbazol-4-one **11** (2,0 g, 7,0 mmol) dans le THF anhydre (140 mL) est ajoutée goutte à goutte et sous argon à une suspension de KH (0,83 g, 7,0 mmol) dans le THF (20 mL). Le mélange résultant est agité 5 min après la fin de l'addition puis ajoutée goutte à goutte à une solution d'iodoacétonitrile (1,2 g, 7,0 mmol) dans le THF (8 mL). Après 15 min on ajoute la quantité d'eau nécessaire pour dissoudre le précipité et on extrait au chlorure de méthylène (3 fois 30 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide puis chromatographiée sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt/hexane : 1:9) pour conduire au composé **12** (2,2 g, 88%).

IR (CHCl₃) : 2 250 cm⁻¹ (ν_{CN}), 1 702 cm⁻¹ (ν_{CO}).

¹H RMN (CDCl₃, 60 MHz) δ : 1,50-2,10 (m, 4H, H₁₆, H₁₇, 2,20-2,60 (m, 2H, H₂₀), 2,70 (spectre AB, J = 17 Hz, Δν = 22 Hz, C₇CH₂CN), 3,90 (m, 1H, H₂), 4,40 (spectre AB, J = 14 Hz, Δν = 14,3 Hz, N_aCH₂Ph), 6,40-7,10 (m, 9H, H aromatiques).

¹³C RMN (CDCl₃, 15 MHz) δ : 18,4 (CH₂CN), 24,4 (C-17), 25,7 (C-16), 37,9 (C-20), 49,4 (N_aCH₂Ph), 58,6 (C-7), 69,8 (C-2), 107,8 (C-12), 117,5 (CN), 118,4 (C-9), 123,4 (C-11), 128,8 (C-10), 130,3 (C-8), 137,5 (C-1'), 150,0 (C-13), 207,1 (CO).

Anal calc pour C₂₁H₂₀N₂O : C, 79,71; H, 6,37; N, 8,85. Tr : C, 79,67; H, 6,41; N, 8,72.

cis-9-Benzyl-4,4-éthylènedioxy-1,2,3,4,9,9a-hexahydro-4aH-carbazole-4a-acétonitrile 13

A une solution de **12** (5,4 g, 17,0 mmol) et d'éthylène glycol (13,0 g, 204,0 mmol) dans le toluène (200 mL), on ajoute une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique. La solution est portée 3 h à reflux en utilisant un appareil de Dean-Stark. Après refroidissement, la solution est neutralisée avec du carbonate de potassium, filtrée, séchée et le solvant est évaporé sous vide. Le brut résiduel est chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant le mélange AcOEt/hexane : 2:8. On obtient le composé **13** (4,3 g, 70%).

F (éther) : 105°C.

IR (CCl₄) : 2 250 cm⁻¹ (ν_{CN}).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1,25-1,90 (m, 6H, H₁₆, H₁₇, H₂₀), 2,80 (spectre AB, J = 16,9 Hz, Δν = 25,4 Hz, CH₂CN), 3,60 (dd, 1H, J₁ = 4,2 Hz, J₂ = 8,4 Hz, H₂), 3,95-4,10 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 4,30 (spectre AB, J = 16,9 Hz, Δν = 135,7 Hz, CH₂Ph), 6,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H₁₂), 6,75 (t, 1H, J = 8,4 Hz, H₁₀), 7,15 (t, 1H, J = 8,4 Hz, H₁₁), 7,20-7,40 (m, 5H, H aromatiques), 7,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H₉).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ : 18,5 (CH₂CN), 21,9 (C-17), 23,9 (C-16), 30,7 (C-20), 49,5 (CH₂Ph), 53,3 (C-7), 64,5 et 64,8 (OCH₂CH₂O), 69,0 (C-2), 108,1 (C-12), 110,7 (C-21), 118,5 (C-9), 118,8 (CN), 125,8 (C-11), 128,7 (C-10), 199,6 (C-8), 138,0 (C-1'), 150,3 (C-13).

Anal calc pour C₂₃H₂₄N₂O₂ : C, 76,64; H, 6,71; N, 7,77. Tr : C, 74,95; H, 6,53; N, 7,80.

cis-9-Benzyl-4,4-éthylènedioxy-1,2,3,4,9,9a-hexahydro-4aH-carbazole-4a-éthanamine 14

Une solution de **13** (4,3 g, 11,9 mmol) dans l'éther (70 mL) est ajoutée goutte à goutte et sous argon à une solution 1 M de LiAlH₄ dans l'éther anhydre (12,9 mL). On agite à température ambiante pendant 30 min puis on ajoute une solution de NaOH à 5% (129 mL). Après extraction à l'éther (3 fois 30 mL), la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée sous vide. On obtient quantitativement le composé **14**.

IR (CCl₄) : 3 345 cm⁻¹ (ν_{NH₂}).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1,20-2,10 (m, 10H, H₁₆, H₁₇, H₂₀, CH₂CH₂N), 2,20 (s, 2H, NH₂), 2,55 (t, 1H, J = 6 Hz, H₂), 3,40-3,60 (m, 2H, OCH₂), 3,80-4,00 (m, 2H, OCH₂), 4,30 (spectre AB, J = 15 Hz, Δν = 96 Hz, CH₂Ph), 6,42 (d, 1H, J = 8 Hz, H₁₂), 6,65 (t, 1H, J = 8 Hz, H₁₀), 7,10 (t, 1H, J = 8 Hz, H₁₁), 7,20-7,50 (m, 6H, H₉ et H aromatiques).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) : 18,0 (C-17), 22,9 (C-16), 30,4 (C-20), 36,6 (CH₂CH₂N), 39,0 (CH₂N), 50,2 (CH₂Ph), 53,8 (C-7), 64,5 et 64,7 (OCH₂CH₂O), 67,9 (C-2), 107,0 (C-12), 111,9 (C-21), 117,0 (C-9), 125,4 (C-11), 128,4 (C-10), 130,9 (C-8), 138,8 (C-1'), 152,7 (C-13).

7-Benzyl-1,2,4,5,6,6a-hexahydro-7H-pyrrolo-[2,3-d]carbazole 3

A une solution de **14** (4,3 g, 11,8 mmol) dans le THF (200 mL) est ajoutée goutte à goutte et à 0°C 32 mL d'HCl 1N. Après 20 h d'agitation à température ambiante, on ajoute 36,3 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est extraite avec du chlorure de méthylène (2 fois 40 mL), séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. On isole le composé **3** (3,34 g, 93%).

IR (CHCl₃) : 1 650 cm⁻¹ (ν_{CN}).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1,10-1,40 (m, 2H, H₁₆, H₁₇), 1,70-1,90 (m, 2H, H₁₆, H₁₇), 1,90-2,00 (m, 1H, H₆), 2,00-2,15 (m, 2H, H₆, H₂₀), 2,50 (m, 1H, H₂₀), 3,40 (dd, 1H, J₁ = 4,9 Hz, J₂ = 9,9 Hz, H₂), 4,22 (spectre AB, J = 15 Hz, Δν = 114 Hz, CH₂Ph), 6,35 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H₁₂), 6,55 (t, 1H, J = 7,6 Hz, H₁₀), 6,70 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H₉), 7,00 (t, 1H, J = 7,6 Hz, H₁₁), 7,15-7,30 (m, 5H, H aromatiques).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ : 21,0 (C-17), 25,6 (C-16), 29,5 (C-20), 41,1 (C-6), 48,9 (CH₂Ph), 57,2 (C-5), 61,5 (C-7), 72,3 (C-2), 107,5 (C-12), 117,7 (C-9), 122,3 (C-11), 128,4 (C-10), 132,0 (C-8), 138,3 (C-1'), 149,4 (C-13), 178,4 (C-21).

SM-HR (C₂₁H₂₂N₂) : calc : 302,17780; tr : 302,17767.

(4S,4aR*,9aS*)- et (4R*,4aR*,9aS*)-N-Méthyl-N-(4a,9-diméthyl-1,2,3,4,4a,9a-hexahydro-9H-carbazol-4-yl)acétamide 1a et 1b*

A une solution de méthylamine (0,43 g, 13,9 mmol) dans le méthanol absolu (5,5 mL) est ajoutée une solution d'HCl 5N dans le méthanol (0,93 mL), puis l'hexahydrocarbazolone **9** (0,5 g, 2,3 mmol) et le cyanoborohydrure de sodium (0,087 g, 1,39 mmol). La solution résultante est agitée à température ambiante pendant 12 h puis acidifiée. Après évaporation du méthanol, le résidu est repris par l'eau (2 mL). La solution est extraite à l'éther (3 fois 5 mL). La phase aqueuse est traitée par de la potasse solide jusqu'à pH 10, saturée par NaCl et extraite à l'éther (3 fois 5 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, on obtient un mélange d'amines secondaires

(0,38 g, 78%) que l'on acétyle immédiatement à 0°C dans le chlorure de méthylène sec, sous azote, par du chlorure d'acétyle (0,121 g, 1,53 mmol). On obtient un mélange des deux isomères **1a** et **1b** que l'on sépare par chromatographie éclair en utilisant comme éluant le mélange AcOEt/hexane : 3:7 qui élue successivement **1a** (0,22 g, 56%) et **1b** (0,015 g, 4%).

1a : IR (CCl₄) : 1 630 cm⁻¹ (ν_{amide}).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1,16 (maj) (s, 3H, CH₃-C-7), 1,20 (min) (s, 3H, CH₃-C-7), 1,65-2,10 (maj et min) (m, 6H, H₁₆, H₁₇, H₂₀), 2,06 (maj) (s, 3H, COCH₃), 2,30 (min) (s, 3H, COCH₃), 2,65 (min) (s, 6H, N_a-CH₃ et N_b-CH₃), 2,68 (maj) (s, 3H, N_a-CH₃), 2,87 (maj) (s, 3H, N_b-CH₃), 3,00 (maj) (dd, 1H, $J_1 = 12,3$ Hz et $J_2 = 4,5$ Hz, H₂), 3,12 (min) (dd, 1H, $J_1 = 12,3$ Hz et $J_2 = 4,5$ Hz, H₂), 4,25 (min) (dd, 1H, $J_1 = 7,2$ Hz et $J_2 = 5,0$ Hz, H₂₁), 5,35 (maj) (dd, 1H, $J_1 = 7,2$ Hz et $J_2 = 5,0$ Hz, H₂₁), 6,10 (maj et min) (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H₁₂), 6,75 (maj et min) (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H₁₀), 7,10 (maj et min) (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H₉), 7,10 (maj et min) (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H₁₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 20,6 (maj) (C-16 et C-20), 18,8 (min) (C-16), 19,2 (min) (C-20), 22,3 (maj et min) (COCH₃), 22,9 (maj) (CH₃-C-7), 23,6 (maj) (C-17), 24,5 (min) (C-17), 24,8 (min) (CH₃-C-7), 30,1 (min) (N_a-CH₃, N_b-CH₃), 34,1 (maj) (N_a-CH₃, N_b-CH₃), 46,4 (min) (C-7), 47,6 (maj) (C-7), 52,3 (maj) (C-21), 60,4 (min) (C-21), 69,9 (min) (C-2), 70,8 (maj) (C-2), 108,7 (maj et min) (C-12), 119,2 (maj) (C-10), 119,5 (min) (C-10), 121,8 (min) (C-9), 122,3 (maj) (C-9), 126,7 (maj et min) (C-11), 135,5 (min) (C-8), 136,3 (maj) (C-8), 152,2 (maj et min) (C-13), 171,3 (maj et min) (CO).

Anal calc pour C₁₇H₂₄N₂O : C, 74,96; H, 8,88; N, 10,29.
Tr : C, 74,58; H, 8,78; N, 10,37.

1b : IR (CCl₄) : 1 630 cm⁻¹ (ν_{amide}).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1,15 (maj) (s, 3H, CH₃-C-7), 1,17 (min) (s, 3H, CH₃-C-7), 1,45-1,75 (maj et min) (m, 2H, H₁₆, H₂₀), 1,80-2,20 (maj et min) (m, 4H, H₁₆, H₁₇, H₂₀), 2,15 (min) (s, 3H, COCH₃), 2,25 (maj) (s, 3H, COCH₃), 2,45 (maj) (dd, 1H, $J_1 = 12,0$ Hz et $J_2 = 3,1$ Hz, H₂₁), 2,60 (min) (dd, 1H, $J_1 = 12,0$ Hz et $J_2 = 3,1$ Hz, H₂₁), 2,66-2,72 (maj et min) (s, 3H, N_a-CH₃), 2,93 (maj) (s, 3H, N_b-CH₃), 3,00 (min) (s, 3H, N_b-CH₃), 4,02 (maj) (dd, 1H, $J_1 = 3,6$ Hz et $J_2 = 11,8$ Hz, H₂), 5,15 (min) (dd, 1H, $J_1 = 3,6$ Hz et $J_2 = 11,8$ Hz, H₂), 6,60 (min) (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₁₂), 6,68 (maj) (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₁₂), 6,73 (min) (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₁₀), 6,78 (maj) (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₁₀), 6,88 (min) (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₉), 7,00 (maj) (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₉), 7,10 (min) (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₁₁), 7,20 (maj) (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H₁₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 18,5 (maj et min) (CH₃-C-7), 22,8 (maj et min) (C-16), 23,0 (min) (COCH₃), 23,5 (min) (CO-CH₃), 23,8 (maj et min) (C-17), 28,5 (maj) (C-20), 25,8 (min) (C-20), 30,4 (maj) (N_b-CH₃), 33,1 (min) (N_b-CH₃), 34,1 (maj) (N_a-CH₃), 34,3 (min) (N_a-CH₃), 48,0 (maj et min) (C-7), 55,4 (min) (C-21), 62,4 (maj) (C-21), 76,5 (maj) (C-2), 77,1 (min) (C-2), 109,3 (min) (C-12), 109,5 (maj) (C-12), 118,6 (maj et min) (C-10), 122,0 (min) (C-9), 122,6 (maj) (C-9), 127,1 (min) (C-11), 127,5 (maj) (C-11), 137,5 (maj et min) (C-8), 152,5 (maj et min) (C-13), 171,6 (maj et min) (CO).

Anal calc pour C₁₇H₂₄N₂O : C, 74,96; H, 8,88; N, 10,29.
Tr : C, 74,36; H, 8,49; N, 9,89.

(4*S**,4*aS**,9*aS**)- et (4*R**,4*aS**,9*aS**)-N-Méthyl-N-(4*a*,9-diméthyl-1,2,3,4,4*a*,9*a*-hexahydro-9*H*-carbazol-4-yl)acétamide **2a** et **2b**

Ces composés ont été préparés à partir de l'hexahydrocarbazolone **10** (0,5 g, 2,3 mmol) et avec un rendement de 84% selon le procédé expérimental décrit pour **1a** et **1b**. Le mélange des deux isomères est séparé par chromatographie éclair en utilisant le mélange AcOEt/hexane : 3:7 qui élue successivement **2a** (0,31 g, 35%) et **2b** (0,17 g, 65%).

2a : F : 140°C.

IR (CCl₄) : 1 642 cm⁻¹ (ν_{amide}).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1,08 (s, 3H, COCH₃), 1,40 (s, 3H, CH₃-C-7), 1,55-1,70 (m, 2H, H₁₆, H₂₀), 1,70-1,90 (m, 3H, H₁₇, H₂₀), 2,02-2,10 (m, 1H, H₁₆), 2,68 (s, 3H, N_a-CH₃), 2,87 (t, 1H, $J_1 = 3$ Hz, H₂), 2,92 (s, 3H, N_b-CH₃), 3,65 (dd, 1H, $J_1 = 3$ Hz et $J_2 = 11$ Hz, H₂₁), 6,62 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H₁₂), 6,75 (t, 1H, $J = 8$ Hz, H₁₀), 6,92 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H₉), 7,18 (t, 1H, $J = 8$ Hz, H₁₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 17,2 (CH₃-C-7), 20,5 (COCH₃), 21,9 (C-17), 22,6 (C-16), 26,8 (C-20), 31,3 (N_b-CH₃), 33,7 (N_a-CH₃), 48,3 (C-7), 59,7 (C-21), 76,4 (C-2), 108,9 (C-12), 119,1 (C-10), 123,1 (C-9), 128,2 (C-11), 135,9 (C-8), 152,2 (C-13), 172,6 (CO).

Anal calc pour C₁₇H₂₄N₂O : C, 74,96; H, 8,88; N, 10,29.
Tr : C, 74,16; H, 8,49; N, 9,09.

2b : IR (CCl₄) : 1 650 cm⁻¹ (ν_{amide}).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1,20-1,42 (m, 1H, H₂₀), 1,40 (s, 3H, CH₃-C-7), 1,60-2,10 (m, 5H, H₂₀, H₁₆, H₁₇), 2,10 (s, 3H, COCH₃), 2,40 (s, 3H, N_b-CH₃), 2,65 (s, 3H, N_a-CH₃), 3,12 (dd, 1H, $J_1 = 2$ Hz et $J_2 = 3$ Hz, H₂), 4,78 (dd, 1H, $J_1 = 4$ Hz et $J_2 = 11$ Hz, H₂₁), 6,50 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H₁₂), 6,65 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, H₁₀), 6,92 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H₉), 7,10 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, H₁₁).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : 18,1 (C-17), 18,9 (C-16), 22,7 (COCH₃), 23,1 (C-20), 26,4 (CH₃), 33,6 (N_a-CH₃ et N_b-CH₃), 47,9 (C-7), 55,1 (C-21), 74,9 (C-2), 107,4 (C-12), 117,7 (C-10), 125,1 (C-9), 128,2 (C-11), 133,4 (C-8), 153,9 (C-13), 172,2 (CO).

Anal calc pour C₁₇H₂₄N₂O : C, 74,96; H, 8,88; N, 10,29.
Tr : C, 74,69; H, 8,85; N, 10,46.

• 7-Benzyl-2,3,3*a*,4,5,6,6*a*,7-octahydro-1*H*-pyrrolo-[2,3-*d*]carbazole **3a** et **3b**

• Réduction de **3** par

– PtO₂ : Une solution de **3** (0,2 g, 0,60 mmol) dans l'éthanol absolu (18 mL) est hydrogénée dans un appareil de PAAR sous 3 atm en présence de PtO₂ (20 mg) pendant 4 jours. Après filtration sur célite, le solvant est évaporé. On obtient un mélange des deux isomères **3a** et **3b**, avec un rendement quantitatif, dans un rapport 59/41.

– Ni de Raney : Une solution de **3** (0,2 g, 0,60 mmol) dans l'éthanol absolu (18 mL) est hydrogénée dans un appareil de PAAR sous 3 atm en présence de Nickel de Raney pendant 4 jours. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, on isole quantitativement l'isomère **3a**.

– LiAlH₄ : A une solution de **3** (0,15 g, 0,49 mmol) dans le THF (15 mL), on ajoute goutte à goutte, sous argon et à 0°C, une solution 1 M de LiAlH₄ dans le THF (0,048 g, 1,47 mmol). On porte à reflux 30 min, refroidit, ajoute de l'eau, filtre et sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant on obtient un mélange des deux isomères **3a** et **3b**, avec un rendement quantitatif, dans un rapport 70/30.

– NaBH₄ : Une solution du mélange de **3** (0,2 g, 0,60 mmol) et de NaBH₄ (0,017 g, 0,44 mmol) dans le méthanol (3,6 mL) est portée à reflux pendant 18 h. Après évaporation du

solvant, le brut résiduel est repris par de l'eau, acidifié et le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est rendue basique et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé. On obtient les deux isomères **3a** et **3b**, avec un rendement de 58%, dans le rapport 67/33.

– KBH_4 : On utilise le même protocole expérimental que pour NaBH_4 . A partir de **3** (0,28 g, 0,90 mmol) et de KBH_4 (0,09 g, 1,80 mmol) on isole le mélange des deux isomères **3a** et **3b**, avec un rendement de 71%, dans le rapport de 77/23.

– NaBH_3CN : A une solution d'imine **3** (0,2 g, 0,60 mmol) dans le méthanol (20 mL), on ajoute NaBH_3CN (0,043 g, 0,68 mmol), puis goutte à goutte et sous azote une solution 5N de HCl dans le méthanol (0,24 mL). On agite le mélange pendant 30 min, évapore le solvant et traite le brut réactionnel selon la méthode décrite pour NaBH_4 . On obtient l'amine **3a** avec un rendement de 75%.

– Na/n -butanol : A une solution d'imine **3** (0,2 g, 0,60 mmol) dans le n -butanol anhydre (12 mL) on ajoute du sodium (0,3 g, 13 mmol) et chauffe à reflux le mélange réactionnel pendant 24 h. Après évaporation, le brut résiduel est traité selon la méthode décrite pour NaBH_4 . On obtient les deux isomères **3a** et **3b**, avec un rendement de 75%, dans le rapport 88/12.

3a : IR (CHCl_3) : 3 420 cm^{-1} (ν_{NH}).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,30-1,70 (m, 6H, H_{16} , H_{17} , H_{20}), 1,90-2,21 (m, 2H, H_6), 3,10 (dd, 1H, $J_1 = 9$ Hz et $J_2 = 5,1$ Hz, H_{21}), 3,20-3,41 (m, 2H, H_5), 3,50 (t, 1H, $J = 3,6$ Hz, H_2), 3,90 (s, 1H, NH), 4,25 (spectre AB, $J = 15,8$ Hz, $\Delta\nu = 85,4$ Hz, CH_2Ph), 6,40 (d, 1H, $J = 7$ Hz, H_{12}), 6,70 (t, 1H, $J = 7$ Hz, H_{10}), 7,00 (t, 1H, $J = 7$ Hz, H_{11}), 7,05 (d, 1H, $J = 7$ Hz, H_9), 7,20-7,40 (m, 5H, H aromatiques).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 18,2 (C-17), 23,6 (C-16), 27,3 (C-20), 35,0 (C-6), 43,7 (C-5), 50,6 (CH_2Ph), 53,2 (C-7), 62,0 (C-21), 67,6 (C-2), 107,8 (C-12), 118,1 (C-10), 121,1 (C-9), 127,7 (C-11), 136,5 (C-8), 138,8 (C-1), 151,0 (C-13).

3b : IR (CHCl_3) : 3 425 cm^{-1} (ν_{NH}).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,10-1,40 (m, 2H, H_{17} , H_{16}), 1,50-1,80 (m, 3H, H_{16} , H_{17} , H_{20}), 1,90-2,10 (m, 3H, H_6 , H_{20}), 3,20 (dd, 1H, $J_1 = 12$ Hz et $J_2 = 3,8$ Hz, H_{21}), 3,30-3,50 (m, 3H, H_2 , H_5), 4,28 (spectre AB, $J = 15$ Hz, $\Delta\nu = 88,3$ Hz, CH_2Ph), 6,40 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H_{12}), 6,80 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz, NH et H_{10}), 7,10 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, H_{11}), 7,21-7,40 (m, 5H, H aromatiques), 7,50 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H_9).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21,7 (C-16), 24,3 (C-20 et C-17), 37,9 (C-6), 42,4 (C-5), 48,9 (CH_2Ph), 54,1 (C-7), 61,6 (C-21), 68,0 (C-2), 107,9 (C-12), 118,0 (C-10), 124,3 (C-9), 128,0 (C-11), 131,2 (C-1), 138,1 (C-8), 150,6 (C-13).

• Acylation des amines isomères **3a** et **3b**

A une solution du mélange d'amines **3a** et **3b** (0,3 g, 0,98 mmol) dans le rapport 70/30, obtenu par réduction de **3** par LiAlH_4 , et de triéthylamine (0,3 g, 2,96 mmol) dans le chlorure de méthylène (20 mL), on ajoute sous argon et à 0°C du chlorure d'acétyle (0,15 g, 1,96 mmol). Le mélange réactionnel obtenu est agité 15 min à 0°C puis 12 h à température ambiante puis versé dans l'eau et extrait au chlorure de méthylène (3 fois 10 mL). La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium et le solvant évaporé. Le brut résiduel est chromatographié sur SiO_2 (éluant AcOEt /hexane : 5:5) et conduit aux isomères attendus avec un rendement de 70% dans le rapport 70/30.

• Dérivé N-acétyl de **3a**

IR (CCl_4) : 1 660 cm^{-1} (ν_{CO}).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,15-1,43 (m, 1H, H_{16}), 1,43-1,62 (m, 2H, H_{17}), 1,62-1,80 (m, 2H, H_{16} , H_{20}), 1,80-2,40 (m, 2H, H_6), 2,15 (s, 3H, CH_3), 2,70-3,00 (m, 1H, H_{20}), 3,30-3,80 (m, 4H, H_2 , H_5 , H_{21}), 4,30 (spectre AB, $J = 15$ Hz, $\Delta\nu = 84$ Hz, CH_2Ph), 6,40 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{12}), 6,70 (t, 1H, $J = 8$ Hz, H_{10}), 7,03 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_9), 7,10 (t, 1H, $J = 8$ Hz, H_{11}), 7,15-7,50 (m, 5H, H aromatiques).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21,0 (C-17), 23,7 (CH_3), 24,3 (C-16), 25,0 (C-20), 36,5 (C-6), 48,8 (C-5), 51,8 (CH_2Ph), 54,1 (C-7), 61,2 (C-21), 67,6 (C-2), 107,5 (C-12), 117,3 (C-10), 124,0 (C-9), 127,1 (C-11), 132,3 (C-8), 138,5 (C-1'), 150,7 (C-13), 171,5 (CO).

Anal calc pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: C, 79,73; H, 7,56; N, 8,09. Tr : C, 79,79; H, 7,37; N, 8,04.

• Dérivé N-acétyl de **3b**

IR (CCl_4) : 1 650 cm^{-1} (ν_{CO}).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,85-2,40 (maj et min) (m, 6H, H_{16} , H_{17}), 2,00 (maj et min) (s, 3H, CH_3), 3,40-4,10 (maj et min) (m, 4H, H_2 , H_{21} , H_{20}), 4,30 (maj et min) (spectre AB, $J = 16$ Hz, $\Delta\nu = 79,8$ Hz, CH_2Ph), 6,42 (min) (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{12}), 6,50 (maj) (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_{12}), 6,72 (maj et min) (t, 1H, $J = 8$ Hz, H_{10}), 6,95 (maj et min) (d, 1H, $J = 8$ Hz, H_9), 7,10 (maj et min) (t, 1H, $J = 8$ Hz, H_{11}), 7,20-7,45 (m, 5H, H aromatiques).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 18,1 (min) (C-17), 18,5 (maj) (C-17), 21,8 (maj) (CH_3), 22,4 (min) (CH_3), 23,2 (maj) (C-16), 23,7 (min) (C-16), 26,8 (min) (C-6), 28,6 (maj) (C-6), 30,6 (maj) (C-20), 32,4 (min) (C-20), 43,1 (maj) (C-5), 45,5 (min) (C-5), 50,2 (min) (C-7), 51,2 (maj) (C-7), 51,7 (maj et min) (CH_2Ph), 61,3 (min) (C-21), 64,3 (maj) (C-21), 67,5 (maj) (C-2), 67,7 (min) (C-2), 108,2 (min) (C-12), 108,5 (maj) (C-12), 118,5 (min) (C-10), 119,1 (maj) (C-10), 121,2 (min) (C-9), 121,7 (maj) (C-9), 127,2 (maj et min) (C-11), 136,2 (min) (C-8), 136,8 (maj) (C-8), 138,8 (maj et min) (C-1'), 151,2 (maj et min) (C-13), 169,3 (maj et min) (CO).

Anal calc pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: C, 79,73; H, 7,56; N, 8,09. Tr : C, 79,50; H, 7,33; N, 8,38.

Remerciements

Nous remercions le Professeur Yves Pascal pour de fructueuses discussions.

Références

- 1 Azzouzi A, Perrin B, Sinibaldi M-E, Gramain J-C, Lavaud C, *Tetrahedron Lett* (1993) 34, 5451
- 2 Magnus P, Ladlow M, Elliot J, Kim CS, *J Chem Soc, Chem Commun* (1989) 518 et références citées
- 3 a) Dufour M, Gramain J-C, Husson H-P, Sinibaldi M-E, Troin Y, *Tetrahedron Lett* (1989) 30, 3429
b) Dufour M, Gramain J-C, Husson H-P, Sinibaldi M-E, Troin Y, *J Org Chem* (1990) 55, 5483
- 4 Bencheikroun-Mounir N, Dugat D, Gramain J-C, Husson H-P, *J Org Chem* (1993) 58, 6457
- 5 Desmaële D, D'Angelo J, *J Org Chem* (1994) 59, 2292
- 6 Nous avons adopté pour tous les composés la numérotation biogénétique des alcaloïdes de l'*Aspidosperma* : Le Men J, Taylor WI, *Experientia* (1965) 21, 508
- 7 Andriamialisoa RZ, Langlois N, Langlois Y, *Heterocycles* (1981) 15, 245
- 8 Calinaud E, Gramain J-C, Quirion J-C, *J Chem Soc, Perkin Trans II* (1987) 921

- 9 a) Kim S, Oh CH, Ko JS, Ahn KH, Kim YJ, *J Org Chem* (1985) 50, 1927
b) Hutchins RO, Natale NR, *Org Prep Proc Int* (1979) 11, 201
c) Lane CF, *Synthesis* (1975), 135
- 10 a) Tripos Associates, 1699 S Harley Rd, Suite 303, St Louis, MO 63144
b) Merz K, Besler BH, version MOPAC 5.0 ESC, QCPE n°589, 1990, avec les paramètres de champ de force AM1
- 11 Johnson CE Jr, Bovey FA, *J Chem Phys* (1958) 29, 1012
- 12 Trost BM, *Comprehensive Organic Synthesis : Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, 1991, p 54
- 13 House HO, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed · Benjamin, Menlo Park, 1972
- 14 Chapman OL, Eian GL, Bloom A, Clardy J, *J Am Chem Soc* (1971) 93, 2918