

- [3] G. Grethe, M. Uskoković & A. Brossi, *J. org. Chemistry* **33**, 2500 (1968).
 [4] G. Grethe, H. L. Lee, M. Uskoković & A. Brossi, *J. org. Chemistry* **33**, 494 (1968).
 [5] J. M. Bobbitt, J. M. Kiely, K. L. Khanna & R. Ebermann, *J. org. Chemistry* **30**, 2247 (1965).
 [6] C. F. Wilcox, Jr. & M. A. Seager, *J. org. Chemistry* **34**, 2319 (1969).
 [7] R. G. Wilson & D. H. Williams, *J. chem. Soc. C* **1968**, 2475.
 [8] H. Brudever & A. Brossi, *Helv.* **48**, 1945 (1965).
 [9] G. Grethe, V. Toome, H. L. Lee, M. Uskoković & A. Brossi, *J. org. Chemistry* **33**, 504 (1968).
 [10] F. L. Pyman & F. G. P. Remfry, *J. chem. Soc.* **101**, 1595 (1912).

105. Synthèse par réaction de *Friedel-Crafts* d'analogues partiellement saturés de l'amitriptyline

1^{re} Communication sur les antidépresseurs et les neuroleptiques tricycliques

par P. Dostert et E. Kyburz¹⁾

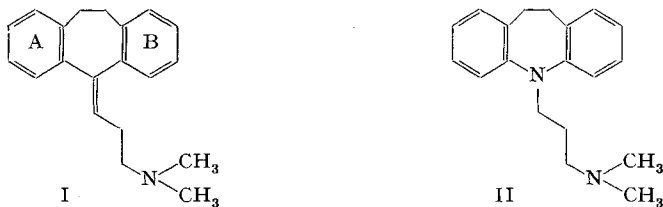
Département de Recherche Chimique de *F. Hoffmann-La Roche & Cie, SA.*, Bâle

En hommage au Dr O. Isler à l'occasion de son 60^e anniversaire

(6 IV 70)

Summary. It is postulated that one aromatic ring and the amine group in the side chain could be sufficient for the specific fixation of the molecule of a tricyclic antidepressant and for warranting its activity. Some partially saturated derivatives of amitriptyline were prepared, in order to check if pharmacologic activity is retained.

L'amitriptyline (I) [1] est un agent thérapeutique largement utilisé dans le traitement des états dépressifs. Sa structure est très proche de celle de l'imipramine (II) [2], la première substance dont les propriétés antidépresseuses ont été découvertes en 1957 par R. Kuhn [3].



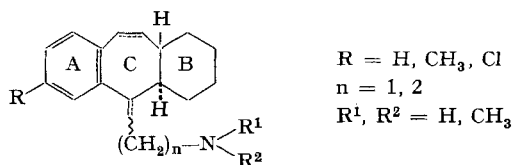
Depuis, on a apporté de très nombreuses variations à ces deux molécules, soit en introduisant des substituants divers sur les noyaux aromatiques ou le noyau central, soit en variant la chaîne aminée. C'est ainsi qu'ont été trouvés plusieurs nouveaux produits qui font maintenant partie de l'arsenal thérapeutique [4]. Cependant les possibilités d'améliorer ce que l'on a appelé les «antidépresseurs tricycliques» ne sont nullement épuisées.

Dans le présent travail, nous décrivons la synthèse d'analogues partiellement saturés de l'amitriptyline, qui possèdent une topographie très proche de celle des produits pharmacologiquement actifs. Les antidépresseurs tricycliques sont considérés

¹⁾ Avec la collaboration technique de Mr J. Flota.

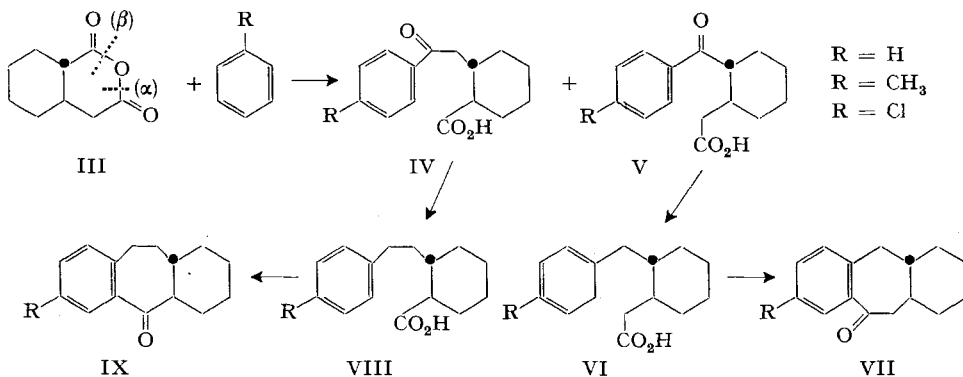
comme inhibant la recaptation des amines biogènes au niveau des terminaisons nerveuses en se fixant sur la membrane neuronale. Trois éléments sont disponibles pour la fixation de ces molécules aux lieux de recaptation, à savoir, les deux noyaux aromatiques et l'atome d'azote de la chaîne aminée. Nous avons posé comme hypothèse qu'un seul noyau aromatique et l'atome d'azote pourraient suffire à lier les dites molécules de façon spécifique. Le deuxième noyau aromatique, qui n'est d'ailleurs pas dans le même plan que le premier, pourrait simplement jouer un rôle de «générateur d'encombrement stérique».

Pour que l'angle formé par le plan du noyau aromatique A et le plan moyen du noyau cyclohexanique B soit aussi voisin que possible de celui des cycles correspondants dans la molécule d'amitriptyline (I), nous avons imposé une jonction *trans* aux cycles B et C de nos produits. Nous avons donc réalisé la synthèse de molécules du type:



D'autre part, pendant que notre travail était en cours, *Mashkovsky* et coll. [5] ont publié la synthèse des diméthylaminopropyl-10-octahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 9a, 10-acridines *cis* et *trans*. Les auteurs indiquent que les deux isomères présentent une activité antidépressive à peu près pareille mais inférieure à celle de l'imipramine (II). Ce résultat pourrait signifier que, tout ou moins dans le cas des acridines partiellement saturées, la position relative des noyaux A et B n'est pas un élément essentiel pour l'activité biologique.

1) Dérivés de la *trans*-octahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10, 11, 11a-5H-dibenzo[*a,d*]-cyclohepténone-5 – Comme produits intermédiaires de notre synthèse, nous avons préparé les cétones IX. *Mathur* & *Saharia* ont obtenu récemment les composés correspondant à $R = \text{H}$ et $R = \text{CH}_3$ par réaction de *Friedel-Crafts* entre l'anhydride hexahydrohomophthalique *trans* (III) [6] et le benzène ou le toluène [7]; selon ces auteurs l'ouverture de l'anhydride se produirait uniquement selon (α), conduisant ainsi au céto-acide IV.



Nous avons repris cette réaction²⁾ et constaté que l'on obtient aussi l'isomère V provenant de la rupture de l'anhydride selon (β). Dans tous les cas, l'isomère majoritaire IV a pu être isolé pur et cristallisé³⁾. Les céto-acides IV ont été réduits selon *Huang-Minlon* [8] en acides VIII; ceux-ci, cyclisés par l'intermédiaire de leur chlorure d'acide, fournissent les cétones IX ($R = H, CH_3, Cl$), que la chromatographie de partage en phase gazeuse (CG.) montre être homogènes à 90–95% (5 à 10% de l'autre diastéréo-isomère). Lorsque l'on traite un échantillon pur à 100%, obtenu par recristallisation poussée, par le méthylate de sodium dans le méthanol au reflux, on retrouve la proportion précédente des isomères (90–95%). Nous avons admis que la réaction de *Friedel-Crafts* conserve la stéréochimie de l'anhydride III, et nous avons attribué la configuration *trans* aux céto-acides IV et V et aux cétones IX et VII. *Scribner & Miller* [9], par action de l'anhydride hexahydrophthalique *cis* sur le benzène en présence de trichlorure d'aluminium, obtiennent d'ailleurs le céto-acide *cis* correspondant, qu'ils équilibrent ensuite par la soude.

La formation de l'isomère V, à côté du céto-acide IV normalement attendu, a été démontrée dans tous les cas étudiés:

a) $R = H$. Nous avons isolé une fraction acide fondant 60° plus bas et dont le spectre infrarouge (IR.) est très proche de celui de IV ($R = H$). Pour étudier cette fraction, nous avons réduit la fonction cétonique selon [8] et obtenu un résidu acide non cristallisable. Un échantillon traité par le diazométhane et analysé en CGt révèle la présence de deux constituants (environ 45 et 55%); les proportions ne varient pas lorsque l'on soumet le mélange aux conditions habituelles d'équilibration, hydrure de sodium ou *t*-amylate de sodium dans le benzène au reflux. La cyclisation, selon *Friedel-Crafts*, du chlorure du résidu acide fournit une fraction neutre qui présente deux pics voisins en CG. (environ 45 et 55%); les proportions restent inchangées dans les conditions d'équilibration mentionnées ci-dessus. Un des pics correspond à la cétone IX ($R = H$); nous avons attribué à l'autre la structure VII ($R = H$) par analogie avec les résultats obtenus pour $R = CH_3$ et Cl.

b) $R = CH_3$. Par recristallisation du mélange réactionnel, nous avons séparé deux fractions, l'une fondant au-dessus de 110° et l'autre en dessous. La première, réduite selon [8], fournit majoritairement l'isomère VIII ($R = CH_3$) et par recristallisation le produit pur. L'autre fraction conduit d'une manière analogue à VI ($R = CH_3$) pur. Les spectres de masse, IR. et de résonance magnétique nucléaire (RMN.) ne permettent pas de déterminer la structure des fractions acides. Cependant, après cyclisation, il nous a été possible de deutérer 2 fois la cétone VII ($R = CH_3$) et, par spectrométrie de masse, de distinguer entre VII et IX ($R = CH_3$), donc par récurrence entre les acides et les céto-acides dont ces cétones proviennent.

c) $R = Cl$. La réaction fournit un mélange duquel, par recristallisation, nous isolons le constituant le plus important IV ($R = Cl$). Le résidu huileux est traité comme dans l'exemple a) et la fraction neutre obtenue après cyclisation est examinée en CG. Elle présente deux pics voisins et égaux, dont l'un est exalté si l'on injecte la

²⁾ Nous avons synthétisé l'anhydride hexahydrohomophthalique *trans* par une voie différente (voir partie expérimentale). Cette synthèse a été mise au point par le Dr H. Gutmann du département des recherches chimiques.

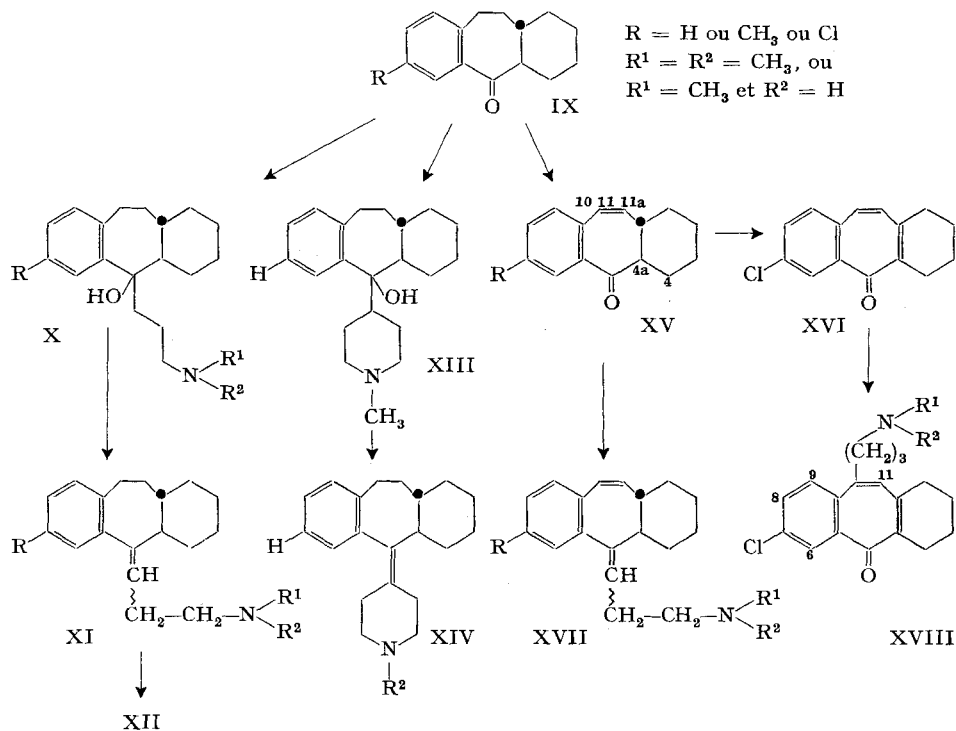
³⁾ Les auteurs ont probablement continué leur synthèse à partir du mélange, c'est pourquoi les fractions cétoniques qu'ils décrivent comme IX ne cristallisaient pas.

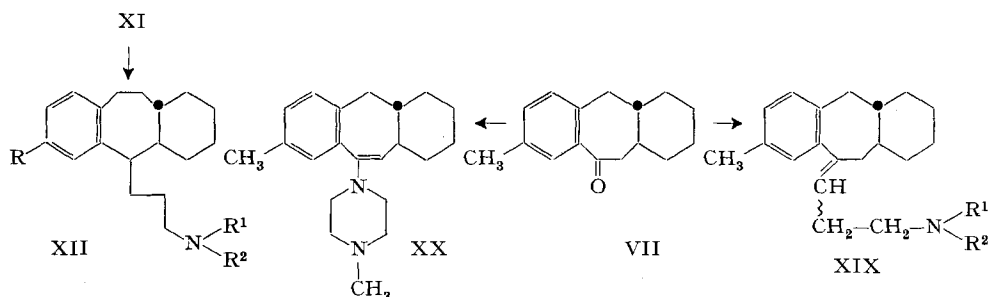
cétone IX ($R = Cl$) avec le mélange. L'autre pic est séparé par chromatographie gazeuse préparative; ses spectres de masse, IR. et RMN. nous ont permis de lui attribuer la formule VII ($R = Cl$).

2) **Dérivés de la *trans*-hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 11a- et de la tétrahydro-1, 2, 3, 4-5H-dibenzo[*a, d*]cyclohepténone-5.** – Il nous a paru également intéressant d'introduire une ou deux doubles liaisons dans le noyau central de la cétone IX. Une étude des modèles *Dreiding* des cétones IX, XV et XVI montre que la rigidité de la molécule s'accroît sensiblement avec le nombre de doubles liaisons. A partir de IX ($R = H, Cl$), par action du N-bromosuccinimide puis d'une base, nous avons préparé les cétones XV ($R = H, Cl$) et XVI. Les spectres de RMN. des cétones XV ($R = H, Cl$) obtenues à partir de IX ($R = H, Cl$) confirment la stéréochimie *trans* de ces dernières. En effet, les protons situés à la jonction des cycles (en α du groupe carbonyle et de la double liaison) sont distincts des autres protons. Leur constante de couplage ($J = 12$ Hz) correspond bien à une disposition *trans* diaxiale.

3) **Produits comportant les chaînes basiques.** – Nous avons fait réagir les cétones IX ($R = H, CH_3, Cl$), VII ($R = CH_3$), XV ($R = H, Cl$) et XVI avec les réactifs de *Grignard* des chloro-3-N,N-diméthyl-propylamine et chloro-4-méthyl-1-pipéridine. Les amino-alcools intermédiaires ont été isolés ou directement déshydratés par action de l'acide chlorhydrique. Selon les cas, à partir des bases obtenues, nous avons préparé les dérivés saturés correspondants et les monométhylamines. Enfin nous avons obtenu l'enamine XX par réaction de la cétone VII ($R = CH_3$) avec la méthyl-1-pipérazine.

Le schéma ci-dessous résume ces réactions:

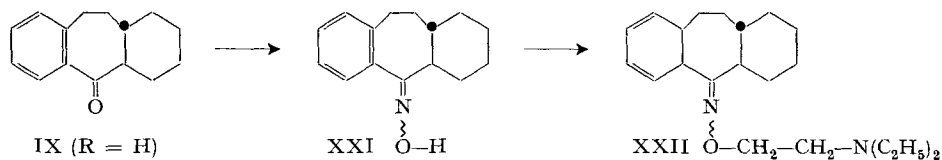




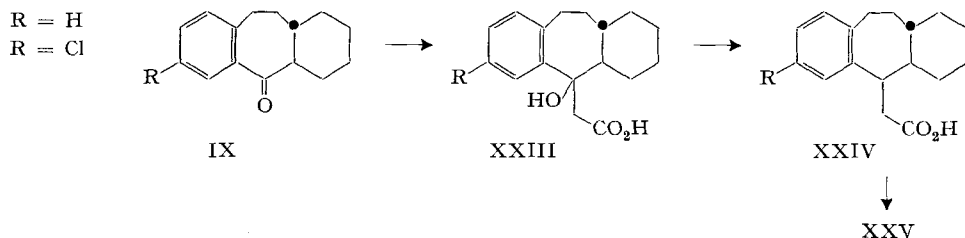
D'après le spectre de RMN. et la CG., les dérivés XI ($R = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Cl}$), XVII ($R = \text{H}, \text{Cl}$) et XIX, provenant de la déshydratation des amino-alcools, sont constitués d'un mélange des isomères *cis* et *trans*; quelquefois nous avons pu, par recristallisation, isoler l'isomère le plus abondant. Nous ne pouvons pas dire si les amines XII sont constituées d'un mélange de diastéréo-isomères. Lors de la réaction du réactif de Grignard sur XVI, on obtient, par une addition 1-6, l'aminocétone XVIII comme produit majoritaire.

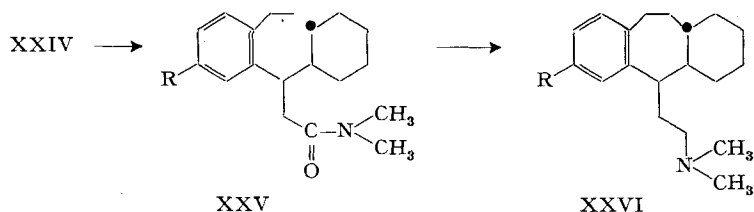
La position exocyclique de la double liaison de l'amine XIX est confirmée par le spectre de RMN. Les constantes physiques des composés sont résumées dans le tableau 1 (p. 888).

En partant de la cétone IX ($R = \text{H}$), nous avons préparé l'oxime XXI. Celle-ci a été alkylée par la N-(chloro-2-éthyl)-diéthylamine en présence d'une base. Le dérivé aminé XXII, comme aussi l'oxime XXI, sont probablement constitués du mélange des isomères *syn* et *anti*.



Pour introduire en position 5 une chaîne basique avec deux atomes de carbone, nous avons fait réagir la cétone IX ($R = \text{H}, \text{Cl}$) avec l'acétate de *t*-butyle en présence de bromure de diéthylaminomagnésium selon [10]. La saponification de l'ester correspondant donne l'hydroxyacide XXIII. Celui-ci, traité par l'acide chlorhydrique dans l'éthanol, hydrogéné et enfin saponifié, conduit à l'acide XXIV. Le chlorure de l'acide XXIV donne avec la diméthylamine l'amide XXV que l'on peut réduire par l'hydruire d'aluminium et lithium en amine XXVI. Ces réactions sont résumées dans le schéma suivant:





4) **Examen pharmacologique⁴⁾**. – L'activité antidépressive éventuelle a été évaluée chez le Rat par voie orale. Le test, s'inspirant de celui décrit par *Brodie* et coll. [11], se base sur l'antagonisme des produits examinés vis à vis de certaines actions centrales et périphériques du dépléteur des amines biogènes Ro 4-1284 (Ethyl-2-isobutyl-3-diméthoxy-9,10-hexahydro-1,3,4,6,7,11b-2*H*-benzo[*a*]quinolizinol-2). Les résultats sont rapportés à l'amitriptyline, dont l'activité est fixée à 100%. Le tableau 2 résume les résultats.

Tableau 2. Résultats pharmacologiques

Substance	R	R ¹	R ²	Etat	Antagonisme vis-à-vis de Ro 4-1284 (Amitriptyline = 100%)
XI	H	CH ₃	CH ₃	HCl	40%
XI	CH ₃	CH ₃	CH ₃	HCl	105%
XI	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl	65%
XI	Cl	CH ₃	H	HCl	63%
XII	H	CH ₃	CH ₃	HCl	82%
XII	CH ₃	CH ₃	CH ₃	HCl	84%
XVII	H	CH ₃	CH ₃	HCl	30%
XVII	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl	53%
XVIII	Cl	CH ₃	CH ₃	base	63%
XIX		CH ₃	CH ₃	HCl	116%
XX				base	65%

Bien que l'analogue de l'amitriptyline XI (R = H) n'ait pas montré l'activité attendue, d'autres produits mettent en évidence l'importance de la substitution du noyau aromatique en atteignant une activité comparable à celle de l'amitriptyline. Ces résultats pourraient indiquer qu'effectivement la présence d'un seul noyau aromatique dans la molécule est suffisante, à condition qu'il soit convenablement substitué.

⁴⁾ Les essais ont été effectués au laboratoire de pharmacologie I (Direction Professeur *A. Hürli-mann*) de notre département de médecine expérimentale par les docteurs *H. Besendorf*, *W. Haefely* et *M. Jalfre*, que nous tenons à remercier.

Tableau 1. Constantes physiques des dérivés aminés X à XX.

Substance	R	R ¹	R ²	Etat	Point de fusion solvant recrist.	% des isomères	Formule	Analyse Calc./Tr.	% H	% N	% Cl
X	H	CH ₃	CH ₃	base	118-119° éther-pétrole 80-105°		C ₃₀ H ₃₁ NO 301,46	79,67 79,62	10,37 10,30	4,65 4,69	
X	Cl	CH ₃	CH ₃	base	112-113° éther-pétrole 80-105°		C ₃₀ H ₃₀ ClNO 335,92	71,51 71,51	9,00 9,03	4,17 4,16	10,55 10,37
XI	H	CH ₃	CH ₃	HCl	170-172° acétone	100	C ₃₀ H ₃₀ CIN 319,5	75,12 75,29	9,45 9,55		11,11 11,15
XI	CH ₃	CH ₃	CH ₃	HCl	205-207° acétone	~100	C ₃₁ H ₃₂ CIN 333,5	75,56 75,67	9,59 9,64		10,64 10,64
XI	CH ₃	CH ₃	H	HCl	163-165° acétone	92/8	C ₂₀ H ₃₀ CIN 319,92	75,09 74,80	9,45 9,52	4,38 4,20	11,08 11,07
XI	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl	171-172° acétone-éther-pétrole 80-105°	85/15	C ₃₀ H ₂₉ Cl ₂ N 354,37	67,79 68,08	8,25 8,35	3,95 4,00	20,01 19,98
	Cl	CH ₃	H	le chlorhydrate donne une mousse qui ne cristallise pas							
XII	H	CH ₃	CH ₃	HCl	184-185° acétone		C ₃₀ H ₃₂ CIN 321,94	74,62 74,61	10,02 9,83		11,01 11,07
XII	H	CH ₃	H	HCl	162-165°						
XII	CH ₃	CH ₃	CH ₃	HCl	202-204° acétone		C ₃₁ H ₃₄ CIN 335,5	75,11 75,37	10,13 10,31		10,58 10,57
XIII				base	118-120° éther-pétrole 80-105°		C ₃₁ H ₃₁ NO 313,47	80,46 80,98	9,97 9,82	4,47 4,15	
				HCl	235-257° dioxanne		C ₃₁ H ₃₂ CINO 349,5	72,10 72,82	9,16 9,18		10,16 10,05
XIV			CH ₃	HCl	299-301° éthanol-éther		C ₃₁ H ₃₀ CIN 331,5	76,02 75,91	9,05 9,26		10,71 10,73
			H	HCl	295-298° éther isopropylique-méthanol		C ₃₀ H ₃₂ CIN 317,90	75,56 75,57	8,88 9,06	4,41 4,40	11,15 10,98
XVII	H	CH ₃	CH ₃	HCl	très hygroscopique dioxanne-éther	66/34	C ₃₀ H ₂₈ CIN + 1/2 mol. dioxanne	73,12 73,04	8,92 8,96		9,81 10,31
							361,55				
XVII	Cl	CH ₃	CH ₃	HCl	188-191° acétone	80/20	C ₃₀ H ₂₇ Cl ₂ N 352,35	68,18 68,24	7,72 7,78	3,98 4,13	20,12 20,02
XVIII			CH ₃	base	106-107,5° éther isopropylique		C ₃₀ H ₃₄ CINO 329,87	72,82 72,74	7,33 7,21	4,25 4,13	10,74 10,79
XIX			CH ₃	HCl	177-179° acétone	66/34	C ₃₁ H ₃₂ CIN 330,5	75,56 75,46	9,66 9,68		10,64 10,68
XX				base	111-113° éther isopropylique		C ₃₁ H ₃₀ N ₂ 310,47	81,23 80,72	9,74 9,72	9,02 8,99	

Partie expérimentale

Les F. ne sont pas corrigés. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN.) ont été enregistrés sur un appareil *Varian A-60* ou *HA-100* dans le CDCl_3 (sauf spécification); les déplacements chimiques sont donnés en ppm (Tétraméthylsilane = 0) et ainsi caractérisés: *d* (doublet), *s* (singulet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *m* (multiplet). Les spectres de masse (*Masse*) ont été enregistrés sur un spectromètre *AEI MS9*. La chromatographie de partage en phase gazeuse (*CG.*) est donnée avec les abréviations suivantes: *L* = longueur de la colonne, *D* = diamètre de la colonne, T_i = température de l'injection, T_c = température de la colonne. Les spectres infrarouges (*IR.*) et la chromatographie sur couche mince (*CCM.*) sont indiqués par les abréviations habituelles.

Nous tenons à remercier les Drs: *M. Grosjean* et *L. Chopard*, *G. Englert* et *W. Arnold*, *W. Vetter*, *A. Dirscherl* et *M. Vecchi*, auxquels nous sommes redevables des spectres IR., de RMN. et de masse, ainsi que des analyses et de la chromatographie en phase gazeuse.

Anhydride hexahydrohomophthalique trans (III). 1,4 kg d'acide hexahydrohomophthalique et 7 l d'anhydride acétique sont chauffés 15 h au reflux puis refroidis. Après évaporation du solvant, on distille le résidu et obtient 1,4 kg d'une fraction (Eb. = 110°/0,1 Torr) qui cristallise au repos et que la *CG.* montre être un mélange d'isomères: 28% *cis* et 72% *trans* [7% QF1; *L* = 3 m; *D* = 2,2 mm; T_i = 250°; T_c = 200°].

Le distillat, recristallisé de l'éther anhydre, fournit 450 g de cristaux blancs, F. = 79,5–81°, contenant moins de 1% d'isomère *cis*. Les eaux-mères de recristallisation sont concentrées puis chauffées 16 h à 213°. Après refroidissement, on recristallise le résidu (3 fois) de l'éther et obtient encore 150 g de cristaux, F. = 81–82°; au total 600 g soit 48% de rendement.

L'acide hexahydrohomophthalique a été préparé par hydrolyse de 2 kg de cyano-2-cyclohexanemalonate d'éthyle par 6 l d'acide chlorhydrique à 25% au reflux. On distille le mélange alcool-eau formé jusqu'à ce que la température interne atteigne 107°; on ajoute alors 2 l d'acide chlorhydrique à 25% et on continue le reflux pendant la nuit. Après refroidissement à 10°, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau froide et séché 2 h à 60° à l'aide d'un évaporateur rotatif. On obtient 1,4 kg de produit encore légèrement humide, fondant à 145–152°, et que l'on utilise ainsi pour l'étape suivante.

Le cyano-2-cyclohexanemalonate d'éthyle a été obtenu à partir du cyclohexène-1-carbonitrile selon [12] (82 à 86%). La *CG.* montre qu'il s'agit d'un mélange d'isomères (environ 45/55%) [3% QF1; *L* = 3 m; *D* = 2,2 mm; T_i = 240°; T_c = 190°].

Le cyclohexène-1-carbonitrile a été préparé (87%) selon [13] à partir de la cyanhydrine de la cyclohexanone; celle-ci a été obtenue selon [14] à partir de la cyclohexanone.

Acide benzoylméthyl-2-cyclohexanecarboxylique trans (IV, R = H). On dissout 200 g (1,2 mole) de III dans 2,1 l de benzène et refroidit. Peu à peu, en agitant, on ajoute 355 g (2,7 moles) de trichlorure d'aluminium en évitant de dépasser 7 à 8°. La solution devient jaune, puis rouge sombre. L'addition terminée, on agite 1 h à température ambiante et 3 h au reflux. On refroidit et hydrolyse par 300 ml d'HCl 3N, puis 400 ml du même acide à 50% et agite fortement jusqu'à hydrolyse complète. On laisse 3 h dans un bain glace-eau puis filtre le précipité formé; celui-ci est lavé à l'eau, puis séché: 187 g de IV (R = H), F. = 150–153°. Après recristallisation du mélange benzène-éther de pétrole (80–105°), on obtient 164 g (56%) de cristaux blancs, F. = 155–156° ([7]: F. = 152–153°).

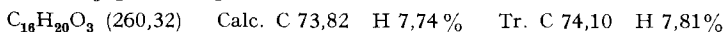
La phase benzénique du filtrat est séparée de la phase aqueuse et celle-ci, extraite au benzène. On remplace le benzène par de l'éther, lave avec NaOH 3N, acidifie ensuite la phase aqueuse et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau puis séchée.

Après évaporation, le résidu (110 g) cristallise. Par recristallisation du mélange benzène-éther de pétrole (80–105°), on obtient 74,6 g de cristaux blancs, F. = 92–95° (constant). Il s'agit d'un mélange de IV et V (R = H).

Après réduction selon [8] (80%), un échantillon estérifié par le diazométhane montre en *CG.* que la proportion des isomères est d'environ 45 et 55%, \pm 5% [*May et Becker*; *L* = 4 m; *D* = 2,2 mm; T_i = 280°; T_c = 190°].

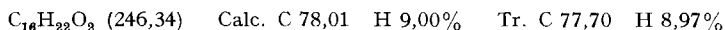
Acide p-méthylbenzoylméthyl-2-cyclohexanecarboxylique trans (IV, R = CH₃). Dans l'exemple précédent, on remplace le benzène par le toluène. A partir de 100 g de III, le précipité filtré et séché fournit 78 g de cristaux, F. = 113–117°. Par recristallisation (benzène-éther de pétrole 80–105°), on obtient une fraction A (51 g), F. = 118–121°. Le résidu, après évaporation du solvant,

est traité avec la phase toluénique. Un échantillon de A recristallisé pour analyse, F. = 121–123°, fournit IV (R = CH₃) pur. Les spectres *IR.* et *RMN.* sont en accord avec la formule proposée.



La phase toluénique, traité comme dans l'exemple précédent, fournit un résidu solide (F. = 89–92°) qui, recristallisé avec les eaux-mères de A, donne 52,3 g de cristaux F. = 95–98°, puis 6,4 g de cristaux F. = 104–106° (mélanges de IV et V [R = CH₃]). L'ensemble constitue la fraction B.

Acide p-méthylphénéthyl-2-cyclohexanecarboxylique trans (VIII, R = CH₃). La fraction A précédente (51 g) dissoute dans 550 ml de diéthylèneglycol est chauffée 1 h à 135° en présence de 30 g de NaOH et de 45 ml d'hydrate d'hydrazine à 86%. On distille lentement jusqu'à ce que la température interne atteigne 180°; on maintient cette température pendant la nuit. Après refroidissement, on hydrolyse par HCl 3N, extrait à l'éther, lave la solution étherée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl et sèche. L'évaporation fournit 50 g de produit brut, F. = 75–79°. Deux recristallisations de l'éther de pétrole (40–45°) donnent 37,8 g (78%) de cristaux blancs, F. = 84–86°; un échantillon pour analyse, F. = 90–91°. *IR.* et *RMN.* en accord avec la formule.



Acide p-méthylbenzyl-2-cyclohexanecarboxylique trans (VI, R = CH₃). 58 g de la fraction B (voir IV, R = CH₃) sont réduits selon l'exemple précédent. On obtient 53 g de résidu non cristallisable, que l'on distille. On recueille 34,5 g d'une fraction Eb. = 125–140°/0,05 Torr, qui cristallise (F. = 85–105°).

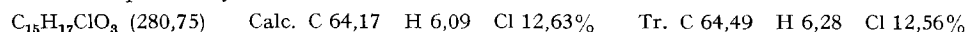
On traite par de l'éther de pétrole (40–45°), filtre la partie insoluble et obtient 19,8 g de cristaux F. = 123–125° qui, recristallisés de l'éther de pétrole (80–105°), fournissent 18 g de cristaux blancs, F. = 126–128°; un échantillon pour analyse, F. = 128–130°. *IR.* et *RMN.* en accord avec la formule VI (R = CH₃).



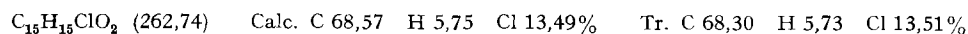
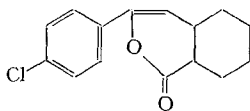
La partie passée en solution abandonne 12,9 g de cristaux F. = 73–79°; il s'agit d'un mélange de VI et VIII (R = CH₃).

Acide p-chlorobenzoylméthyl-2-cyclohexanecarboxylique trans (IV, R = Cl). A partir de 100 g de III, 700 ml de chlorobenzène et 176 g de trichlorure d'aluminium, on opère comme pour IV (R = H). On chauffe 5 h à 90° et, après hydrolyse, extrait au benzène. La fraction organique acide est séparée, lavée à l'eau, séchée puis concentrée. On obtient 126,4 g d'huile noire. Par distillation on sépare 98,4 g d'une fraction Eb. = 175–195°/0,4 Torr; celle-ci présente 2 impuretés en *CCM.* [silice F254 *Merck*; révélateur: UV., éluant: benzène saturé en acide formique].

Par recristallisation de l'éther isopropylique, on obtient 47,1 g de IV (R = Cl), F. = 117–120°; échantillon pour analyse, F. = 128–130°.



Les eaux-mères abandonnent ensuite 8,6 g de cristaux F. = 138–140°, que nous avons identifiés comme la *p-chlorophényl-3-hexahydro-4a,5,6,7,8,8a-isocoumarine trans* ci-contre; un échantillon recristallisé pour analyse, du mélange benzène-éther de pétrole (80–105°): F. = 139–141°. *IR.* et *RMN.* correspondent à la formule.



Après évaporation du solvant, une partie du résidu est réduite, puis cyclisée. La fraction cétonique obtenue (70% de rendement total) présente deux pics égaux en *CG.*; celui qui ne correspond pas à IX (R = Cl) est isolé [5% QF1; L = 4 m; D = 2,2 mm; T_i = 250°; T_c = 170°]. Les spectres *IR.*, *RMN.*, *Masse* nous ont permis de lui attribuer la formule VII (R = Cl).

Acide phénéthyl-2-cyclohexanecarboxylique trans (VIII, R = H). 164 g (0,67 mole) de IV (R = H), 2l de diéthylèneglycol, 102 g de NaOH et 170 ml d'hydrate d'hydrazine à 86% sont chauffés 1 h à 135° sous agitation. En distillant, on atteint 185° et maintient cette température pendant la nuit. On refroidit, hydrolyse par HCl à 50% et extrait 4 fois à l'éther. La solution

éthérée est lavée à l'eau, avec une solution saturée de NaCl puis séchée. Après évaporation, la distillation du résidu fournit 138,5 g (90%) de VIII (R = H), Eb. = 165–180°/0,1 Torr, qui cristallise: F. = 72–75°; un échantillon est recristallisé de l'éther de pétrole (40–45°): F. = 77,5–78,5°.

$C_{15}H_{20}O_2$ (232,31) Calc. C 77,55 H 8,68% Tr. C 77,50 H 8,69%

Acide p-chlorophénéthyl-2-cyclohexanecarboxylique trans (VIII, R = Cl). 137,2 g de ceto-acide IV (R = Cl) sont réduits dans les conditions décrites dans l'exemple précédent. Le résidu est distillé (Eb. 180–187°/0,4 Torr) et recristallisé de l'éther de pétrole (80–105°). On obtient 97,1 g (75%) de VIII (R = Cl), F. = 108–111°; un échantillon pour analyse, F. = 112–113°.

$C_{15}H_{19}ClO_2$ (266,76) Calc. C 67,53 H 7,18 Cl 13,29% Tr. C 67,37 H 7,14 Cl 13,13%

Octahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10, 11, 11a-5H-dibenzo[a, d]cyclohepténone-5 trans (IX, R = H). La solution de 139,2 g (0,6 mole) de VIII (R = H) dans 350 ml de chlorure de thionyle est portée 90 min au reflux. Après évaporation, le résidu est rincé 2 fois au benzène anhydre, puis dissous dans 1800 ml de sulfure de carbone. On refroidit vers 0–2°, puis en 90 min environ, en agitant, on ajoute par portions 92,7 g (0,7 mole) de trichlorure d'aluminium. On laisse revenir à la température ambiante puis porte 3 h au reflux. Après évaporation, on hydrolyse le résidu par de la glace puis HCl 3N. On extrait au $CHCl_3$, lave à l'eau, par NaOH 3N, à l'eau, puis avec une solution saturée de NaCl. On sèche, évapore et distille le résidu. On obtient 114,5 g d'une fraction (Eb. = 103–108°/0,06 Torr) qui cristallise. La recristallisation de l'éther de pétrole (40–45°) fournit 102,6 g (78%) de IX (R = H), F. = 59–61°. IR.: 1672 cm^{-1} (CO), 762 cm^{-1} (benzène *o*-disubstit.). CG.: environ 5% d'isomère *cis* [XE 60 5%; L = 4 m; D = 2,2 mm; T_i = 290°; T_c = 150°].

Un échantillon pour analyse, F. = 60–61°, contient environ 1% d'isomère *cis* en CG.

$C_{15}H_{18}O$ (214,29) Calc. C 84,07 H 8,47% Tr. C 83,96 H 8,49%

Le produit pour analyse, traité au reflux par 1/10 d'équivalent de méthylate de sodium dans le méthanol pendant la nuit, après évaporation acidification et extraction, présente en CG. de 5–10% d'isomère *cis*.

Méthyl-7-octahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10, 11, 11a-5H-dibenzo[a, d]cyclohepténone-5 trans (IX, R = CH₃). En opérant comme dans l'exemple précédent, à partir de 35 g d'acide VIII (R = CH₃), on obtient, après deux distillations, 30,1 g de cristaux F. = 57–60° puis, par recristallisation de l'éther de pétrole (40–45°), 23,1 g (71%) de IX (R = CH₃), F. = 64–66°. IR.: 1675 cm^{-1} (CO), 814 cm^{-1} (2 H aromatiques voisins). Masse: *m/e* 228 (100%, *M*⁺), 210 (22%), 200 (20%), 173 (100%), 132 (50%), 105 (56%). CG.: homogène à 98% [XE 60 5%; L = 4 m; D = 2,2 mm; T_i = 180°; T = 190°]. – Un échantillon pour analyse, F. = 65–66°.

$C_{16}H_{20}O$ (228,32) Calc. C 84,16 H 8,83% Tr. C 84,16 H 8,85%

Méthyl-8-octahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 11, 11a-10H-dibenzo[a, d]cyclohepténone-10 trans (VII, R = CH₃). 20 g d'acide VI (R = CH₃) sont cyclisés dans les conditions décrites pour IX (R = H). Après recristallisation de l'éther de pétrole (40–45°), on obtient 12,8 g (69%) de VII (R = CH₃), F. = 42–44°. IR.: 1686 cm^{-1} (CO), 829 cm^{-1} (2 H aromatiques voisins). Masse: *m/e* 228 (95%, *M*⁺), 200 (35%), 132 (59%), 105 (100%); produit deutérié: *m/e* 230 (100%, *Md*₂), 229 (35%, *Md*₁), 202 (35%), 134 (27%), 133 (26%), 132 (42%), 107 (30%), 106 (30%), 105 (65%). CG.: homogène; en mélange, VII et IX (R = CH₃) se différencient [mêmes conditions que pour IX (R = CH₃)]. – Un échantillon recristallisé pour analyse, F. = 44–45°.

$C_{16}H_{20}O$ (228,32) Calc. C 84,16 H 8,83% Tr. C 84,13 H 9,09%

Chloro-7-octahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10, 11, 11a-5H-dibenzo[a, d]cyclohepténone-5 trans (IX, R = Cl). En opérant comme pour la préparation de IX (R = H), à partir de 97 g de VIII (R = Cl), on obtient, après distillation (Eb. = 140–155°/0,5 Torr) et recristallisation de l'éther de pétrole (40–45°), 30,9 g (34%) de IX (R = Cl), F. = 87–89°. IR.: 1677 cm^{-1} (CO); 827 cm^{-1} (2 H aromatiques voisins). CG.: homogène [QF1 5%; L = 4 m; D = 2,2 mm; T_i = 250°; T_c = 190°]. – Un échantillon pour analyse, F. = 88–89°.

$C_{15}H_{17}ClO$ (248,75) Calc. C 72,43 H 6,89 Cl 14,25% Tr. C 72,41 H 6,63 Cl 14,30%

Hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 11a-5H-dibenzo[a, d]cyclohepténone-5 trans (XV, R = H). A la solution de 51,6 g (0,24 mole) de IX (R = H) dans 1200 ml de CCl_4 on ajoute 53,4 g (0,3 mole) de N-bromosuccinimide et 2 g d' α, α' -azodiisobutyronitrile. On porte au reflux et la réaction démarre

violemment. Après 15 min environ, tout le N-bromosuccinimide est consommé. On refroidit vers 15 à 20°, filtre et concentre le filtrat.

L'huile jaune obtenue est diluée dans 600 ml de toluène; on ajoute 60 g de diaza-1,5-bicyclo-[4.3.0]nonène-5 et agite 4 h à température ambiante. Après filtration, on évapore, ajoute de l'eau, extrait à l'éther, lave les solutions étherées réunies à l'eau, avec une solution saturée de NaCl et enfin on sèche. Après évaporation on distille et recueille 40,2 g d'une fraction (Eb. = 115–130°/0,2 Torr) qui cristallise de l'éther de pétrole (40–45°). Après deux recristallisations on obtient 26,6 g (51%) de XV (R = H), F. = 72–74°. Un échantillon pour analyse, F. = 78–79°. IR.: 1684 cm⁻¹ (CO), 1656 cm⁻¹ (C=C), 780 cm⁻¹ (benzène *o*-disubstit.). RMN.: *m* centré à 2,86 ppm (H-C(4a) avec $J_{4a, axial} = J_{4a, 11a} = 12 \text{ Hz} \pm 0,5$, $J_{4a, \acute{a}qu.} = 4,2 \text{ Hz} \pm 0,5$); *m* centré à 2,33 ppm (H-C(11a)); 2 *q* centrés à 5,66 et 6,32 ppm (H-C(10) et H-C(11) avec $J_{10, 11} = 12 \text{ Hz} \pm 0,5$).

$$\left. \begin{array}{l} J_{10, 11a} \\ J_{11, 11a} \end{array} \right\} \begin{array}{l} (2,0 \text{ Hz).} \\ (2,9 \text{ Hz).} \end{array}$$

CG.: homogène [5% XE 60; L = 4 m; D = 2,2 mm; T_i = 240; T_c = 160°].

C₁₅H₁₆O (212,28) Calc. C 84,87 H 7,60% Tr. C 84,62 H 7,58%

Chloro-7-hexahydro-1,2,3,4,4a,11a-5H-dibenzo[a, d]cyclohepténone-5 trans (XV, R = Cl). En opérant comme dans l'exemple précédent, à partir de 28,5 g de IX (R = Cl), on obtient 28 g d'huile que l'on chromatographie sur 500 g d'alumine neutre (activité II; éluant: éther de pétrole (40–45°)). On obtient ainsi plusieurs fractions à peu près pures en CCM. (silice F254 *Merck*; éluant: benzène, révélateur: UV.) que l'on réunit et qui cristallisent en présence d'éther de pétrole (40–45°). Par recristallisation on obtient 13 g (45%) de XV (R = Cl), F. = 63–65°. Un échantillon pour analyse, F. = 65–66°. IR. et RMN. confirment la structure. CG.: homogène [mêmes conditions que pour XV (R = H)].

C₁₅H₁₅ClO (246,74) Calc. C 73,02 H 6,13 Cl 14,37% Tr. C 73,06 H 6,13 Cl 14,63%

Chloro-7-tétrahydro-1,2,3,4-5H-dibenzo[a, d]cyclohepténone-5 (XVI). Dans les conditions décrites pour la préparation de XV (R = H), on traite 5 g (0,02 mole) de XV (R = Cl) dans 100 ml de CCl₄ par 3,9 g (0,022 mole) de N-bromosuccinimide et 100 mg d' α, α' -azodiisobutyronitrile. Après réaction, le résidu est dissous dans 50 ml de benzène anhydre et traité par 7,5 g (0,06 mole) de diaza-1,5-bicyclo[4.3.0]nonène-5. On extrait le produit de la manière indiquée.

Le résidu est chromatographié sur 40 fois son poids de gel de silice (*Merck* 0,2–0,5 mm; éluant: hexane-benzène). On obtient en plusieurs fractions 2,1 g de cristaux jaunes, F. = 82,5–85°, non homogènes en CCM., et 1,25 g de cristaux blancs, F. = 86,5–88°, homogènes en CCM. [silice F254 *Merck*; éluant: benzène 50% + hexane 50%, révélateur: UV.]. Un échantillon est recristallisé pour analyse du mélange éther-éther de pétrole (40–45°), F. = 87,5–89°. – IR.: 1600, 1585 et 1570 cm⁻¹ (CO + bandes aromatiques, 850 cm⁻¹ (2 H aromatiques voisins). RMN.: 2 *d* à 7 et 6,45 ppm (H-C(10) et H-C(11) avec $J = 12 \text{ Hz} \pm 0,5$). Masse: *m/e* 244 (100%, 1 Cl, M⁺), 229 (25%, 1 Cl), 216 (24%, 1 Cl), 188 (25%, 1 Cl), 181 (40%), 165 (36%), 152 (27%).

C₁₅H₁₈ClO (244,72) Calc. C 73,62 H 5,35 Cl 14,49% Tr. C 73,47 H 5,10 Cl 14,62%

(Diméthylamino-3-propyl)-5-octahydro-2,3,4,4a,5,11,11a-1H-dibenzo[a, d]cyclohepténo-5 trans-4a,11a (X, R = H, R¹ = R² = CH₃). Sous vide, en présence d'iode, on chauffe 3,7 g d'alliage de *Gilman*. Ensuite on recouvre par 20 ml d'éther anhydre, ajoute 1 ml de chloro-3-N,N-diméthylpropylamine et, lorsque la réaction a démarré, le restant d'halogénure (total 14 g) dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre. Après l'addition on maintient 2 h à reflux, puis refroidit vers 4° et ajoute la solution de 21,4 g (0,1 mole) de IX (R = H) dans 150 ml de tétrahydrofurane. Après 7 h de reflux, on refroidit et hydrolyse par une solution saturée de NH₄Cl. On sépare la phase organique, extrait la phase aqueuse 3 fois à l'éther, puis évapore. Au résidu on ajoute de la glace puis du HCl 3N et extrait à l'éther. On récupère ainsi 7,5 g de IX (R = H). La phase aqueuse, alcalinisée par NaOH 3N, est extraite à l'éther. La phase étherée, lavée à l'eau, avec une solution saturée de NaCl puis séchée, est évaporée. Le résidu (18,4 g), recristallisé de l'éther de pétrole (80–105°), fournit 9,8 g de X (R = H, R¹ = R² = CH₃), F. = 111–114° (rendement: 50% par rapport à la cétone qui a réagi) (échantillon pour analyse, voir tableau 1).

N, N-Diméthyl-(octahydro-1,2,3,4,4a,10,11,11a-5H-dibenzo[a, d]cyclohepténylidène-5)-3-propylamine trans-4a,11a (XI, R = H, R¹ = R² = CH₃). 18,4 g de X (R = H, R¹ = R² = CH₃) brut

sont dissous dans 220 ml d'une solution à 3% de HCl dans l'éthanol et chauffés 2 h au reflux. Ensuite on évapore, ajoute de l'eau, NaOH 3N et extrait à l'éther. La solution étherée, lavée à l'eau, avec une solution saturée de NaCl, est séchée et évaporée. On isole 17,2 g d'huile que l'on filtre sur 400 g d'alumine neutre (activité II; éluant: benzène/hexane = 1:1). On récupère 15,3 g d'huile incolore. CG.: mélange 3:7 des isomères *cis* et *trans* [5% APL; L = 3 m; D = 2,2 mm; $T_i = 280^\circ$; $T_c = 240^\circ$].

Le chlorhydrate correspondant, recristallisé 2 fois de l'acétone, fournit 10,7 g (58% de rendement par rapport à la cétone qui a réagi) de XI (R = H, R¹ = R² = CH₃), F. = 158–162°. CG.: mélange 9:1. Un échantillon pour analyse (voir tableau 1) ne contient d'après la CG. qu'un seul isomère.

N,N-Diméthyl-(méthyl-7-octahydro-1,2,3,4,4a,10,11,11a-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténylidène-5)-3-propylamine *trans*-4a,11a (XI, R = R¹ = R² = CH₃). Dans les conditions décrites pour XI (R = H), à partir de 11,4 g de IX (R = CH₃), après 2 recristallisations du chlorhydrate dans l'acétone, on obtient 8,6 g (51%) de cristaux, F. = 193–197°. CG. [mêmes conditions que pour XI (R = H)]: présence des 2 isomères en proportion 25:75 ± 5%. Un échantillon pour analyse (voir tableau 1), F. = 205–207°. RMN.: les pics correspondant aux CH₃ du noyau et du groupe aminé ne sont pas dédoublés; ceci confirme le résultat de la CG. montrant que le produit pour analyse renferme moins de 5% de l'isomère minoritaire.

(Chloro-7-octahydro-1,2,3,4,4a,10,11,11a-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténylidène-5)-3-*N,N*-diméthylpropylamine *trans*-4a,11a (XI, R = Cl, R¹ = R² = CH₃). A partir de 14,9 g de IX (R = Cl), de la manière décrite pour X (R = H), on obtient 13,5 g (67%) de X (R = Cl), F. = 112–113° (voir tableau 1). 12 g de ce produit, déshydratés dans les conditions de XI (R = H), fournissent 10,1 g de chlorhydrate de XI (R = Cl), F. = 154–162° et, par recristallisation de l'acétone, 7,1 g (57%) de cristaux blancs, F. = 169–171°. La CG. indique 85:15 ± 5% comme proportion des isomères [5% APL; L = 3 m; D = 2,2 mm; $T_i = 290^\circ$; $T_c = 270^\circ$]. RMN.: *m* entre 6,95 et 7,15 ppm (3 H aromatiques); *t* centré à 5,54 ppm et dont les pics ne sont pas nets (H vinylique); 2 *s* à 2,28 et 2,12 ppm correspondant à N(CH₃)₂ dans les formes *cis* et *trans*. Analyse centésimale: voir tableau 1.

N-Méthyl-(méthyl-7-octahydro-1,2,3,4,4a,10,11,11a-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténylidène-5)-3-propylamine *trans*-4a,11a (XI, R = R¹ = CH₃, R² = H). La solution de 8,8 g (0,081 mole) de chloroformiate d'éthyle dans 70 ml de benzène anhydre est refroidie par un bain glace-eau. En agitant, on ajoute lentement la solution de 6,9 g (0,023 mole) de XI (R = R¹ = R² = CH₃) dans 70 ml de benzène. L'addition terminée, on chauffe au reflux pendant la nuit. On refroidit, lave avec une solution de HCl 3N, à l'eau, puis sèche. Après évaporation on obtient 7,7 g de carbamate auquel on ajoute la solution de 10,5 g de KOH dans 100 ml de *n*-butanol. Après une nuit de reflux, on chasse le solvant, ajoute de l'eau, extrait au CHCl₃ et sèche. Le résidu (6,4 g) est filtré sur 150 g d'alumine neutre (activité II; éluant: benzène). On récupère 5,3 g (80%) d'huile homogène en CCM. (silice F 254 Merck; éluant: acétone 49% + toluène 49% + diéthylamine 2%, révélateur: UV.). Masse: *m/e* 283 (~0,1%, M⁺), 44 (100%, CH₂=N⁺ $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$).

Le chlorhydrate correspondant, recristallisé de l'acétone, fournit 3,5 g (51%) de chlorhydrate de XI (R = R¹ = CH₃, R² = H), F. = 163–165°. A: voir tableau 1. CG.: 2 isomères, environ 92:8 [3% SE 30; L = 2 m; D = 2,2 mm; $T_i = 270^\circ$; $T_c = 210^\circ$].

(Chloro-7-octahydro-1,2,3,4,4a,10,11,11a-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténylidène-5)-3-*N*-méthylpropylamine *trans*-4a,11a (XI, R = Cl, R¹ = CH₃, R² = H). En opérant comme dans l'exemple précédent, à partir de 1,4 g de base XI (R = Cl, R¹ = R² = CH₃), on obtient 1,0 g (75%) de base homogène en CCM. [mêmes conditions]; en CG. mélange d'isomères 70:30 [mêmes conditions].

Masse: *m/e* 303 (~0,1%, 1 Cl, M⁺), 44 (100%, CH₂=N⁺ $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$).

Le chlorhydrate est une mousse qui ne cristallise pas.

N,N-Diméthyl-(octahydro-2,3,4,4a,5,10,11,11a-1H-dibenzo[a,d]cycloheptényl-5)-3-propylamine *trans*-4a,11a (XII, R = H, R¹ = R² = CH₃). On dissout 640 mg de chlorhydrate de XI (R = H, R¹ = R² = CH₃) dans 10 ml de méthanol et hydrogène en présence de 50 mg de Pd/C 5%, à 50° sous 40 atm. pendant la nuit. Après filtration puis évaporation, on obtient un résidu cristallin et par recristallisation de l'acétone 570 mg de chlorhydrate de XII (R = H, R¹ = R² = CH₃), F. = 180–181° (89%). Un échantillon pour analyse, F. = 184–185° (voir tableau 1). RMN.: pas de H vinylique.

N-Méthyl-(octahydro-2, 3, 4, 4a, 5, 10, 11, 11a-1H-dibenzo[a, d]cycloheptényl-5)-3-propylamine trans-4a, 11a (XII, $R = R^2 = H$, $R^1 = CH_3$). En opérant de la manière décrite pour XI ($R = R^1 = CH_3$, $R^2 = H$), à partir de 1 g de XII ($R = H$, $R^1 = R^2 = CH_3$), on obtient 900 mg d'huile dont le chlorhydrate, recristallisé de l'acétone, fournit 600 mg (62%) de chlorhydrate de XII ($R = R^2 = H$, $R^1 = CH_3$), F. = 162–165°. Masse: m/e 271 (0,7%, M^+), 44 (100%, $CH_2=N^+ \begin{matrix} H \\ \diagdown \\ C \\ \diagup \\ H \end{matrix}$).

N, *N*-Diméthyl-(méthyl-7-octahydro-2, 3, 4, 4a, 5, 10, 11, 11a-1H-dibenzo[a, d]cycloheptényl-5)-3-propylamine trans-4a, 11a (XII, $R = R^1 = R^2 = CH_3$). Dans les conditions décrites pour XII ($R = H$, $R^1 = R^2 = CH_3$), l'hydrogénation de 2 g de chlorhydrate de XI ($R = R^1 = R^2 = CH_3$) fournit 1,9 g de cristaux F. = 194–197°; ceux-ci, recristallisés de l'acétone, donnent 1,2 g (60%) de chlorhydrate de XII ($R = R^1 = R^2 = CH_3$), F. = 200–202°. Echantillon pour l'analyse (voir tableau 1), F. = 202–204°.

(Méthyl-1-pipéridyl-4)-5-octahydro-2, 3, 4, 4a, 5, 10, 11, 11a-1H-dibenzo[a, d]cyclohepténol-5 trans-4a, 11a (XIII). On opère sur 8,8 g de IX ($R = H$) de la manière décrite pour X ($R = H$, $R^1 = R^2 = CH_3$), en employant la quantité correspondante de chloro-4-méthyl-1-pipéridine [15]. Après recristallisation de l'éther de pétrole (80–105°), on obtient 12,7 g (62%) de XIII, F. = 117–120°; un échantillon pour analyse, F. = 118–120° (voir tableau 1). – Le chlorhydrate, recristallisé du dioxanne, F. = 255–257°.

Méthyl-7-(octahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10, 11, 11a-5H-dibenzo[a, d]cyclohepténylidène-5)-4-pipéridine trans-4a, 11a (XIV, $R^2 = CH_3$). Dans ce cas, l'action de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol ne provoque pas la déshydratation de XIII. Nous avons employé la méthode décrite par Engelhardt et coll. [16]. On prépare le chlorhydrate de 7,25 g de XIII, que l'on dissout dans 80 ml d'acide acétique glacial. A 0°C, on sature la solution en HCl sec puis ajoute 8 g d'anhydride acétique et porte une heure au bain-marie. On verse sur de la glace, alcalinise par NaOH 3N et extrait 2 fois au benzène et 1 fois à l'éther. Les solutions organiques réunies sont lavées à l'eau, avec une solution saturée de NaCl et séchées. On obtient 6,5 g d'huile dont le chlorhydrate, recristallisé du mélange éthanol-éther, fournit 4,9 g (64%) de chlorhydrate de XIV ($R^2 = CH_3$), F. = 299–301° (analyse: voir tableau 1).

(Octahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 10, 11, 11a-5H-dibenzo[a, d]cyclohepténylidène-5)-4-pipéridine trans-4a, 11a (XIV, $R^2 = H$). Préparé comme décrit pour XI ($R = R^1 = CH_3$, $R^2 = H$) à partir de la base XIV ($R^2 = CH_3$) avec un rendement de 55%. Le chlorhydrate, F. = 295–298°, est recristallisé du mélange éther isopropylique-méthanol (voir tableau 1).

(Hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 11a-5H-dibenzo[a, d]cyclohepténylidène-5)-3-*N*, *N*-diméthyl-propylamine trans-4a, 11a (XVII, $R = H$, $R^1 = R^2 = CH_3$). Préparé à partir de 10,6 g de XV ($R = H$) dans les conditions décrites pour XI ($R = H$, $R^1 = R^2 = CH_3$). On obtient une huile dont le chlorhydrate, 8,7 g (55%), très hygroscopique, ne permet pas la détermination d'un point de fusion. Recristallisé du mélange dioxanne-éther de pétrole (80–105°), il renferme une demi-molécule de dioxanne (voir tableau). – IR. et RMN. correspondent à la formule. CG.: après filtration la proportion des isomères est environ 55:45%; chez le produit pour analyse cette proportion passe à environ 67:33% [7% APL; $L = 3$ m; $D = 2,2$ mm; $T_i = 280^\circ$; $T_c = 240^\circ$].

(Chloro-7-hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 11a-5H-dibenzo[a, d]cyclohepténylidène-5)-3-*N*, *N*-diméthyl-propylamine trans-4a, 11a (XVII, $R = Cl$, $R^1 = R^2 = CH_3$). Préparé comme dans l'exemple XI ($R = H$, $R^1 = R^2 = CH_3$) à partir de 13 g de cétone XV ($R = Cl$). Le chlorhydrate est recristallisé de l'acétone et donne 8,3 g (45%) de chlorhydrate de XVII ($R = Cl$, $R^1 = R^2 = CH_3$), F. = 185–187°. Echantillon pour analyse: F. = 188–191° (voir tableau 1). CG.: proportion des isomères 8:2 [7% APL; $L = 3$ m; $D = 2,2$ mm; $T_i = 280^\circ$; $T_c = 270^\circ$].

Chloro-7-(diméthylamino-3-propyl)-10-tétrahydro-1, 2, 3, 4-5H-dibenzo[a, d]cyclohepténone-5 (XVIII). A partir de 5,7 g de cétone XVI, on opère de la manière décrite pour XI ($R = H$, $R^1 = R^2 = CH_3$). Le produit brut est filtré sur 100 g d'alumine neutre (activité II; éluant: mélange éther de pétrole 40–45°/benzène). On obtient plusieurs fractions contenant XVIII mélangé à d'autres produits, dont une (1 g) cristallise. Elle est presque homogène en CCM. [silice F 254 Merck; éluant: acétone 49% + toluène 49% + diéthylamine 2%, révélateur: UV.]. Par recristallisation de l'éther isopropylique on obtient 450 mg de XVIII, F. = 106–107,5°. Analyse centésimale: voir tableau 1. IR.: 2798, 2768 cm^{-1} (N-alkyl), 1685 cm^{-1} (CO); 841 cm^{-1} (2 H aromatiques voisins). RMN.: δ centré à 8,6 ppm (H-C(6) avec $J_{6,8} = 9 \pm 0,5$ Hz); δ centré à 7,96 ppm (H-C(9) avec

$J_{9,8} = 2,5 \pm 0,5$ Hz); s à 7,62 ppm (H–C(11)); q centré à 7,41 ppm (H–C(8)); m centré à 2,97 ppm (6 H allyliques); 1 pic correspondant à $\overset{+}{N}(\text{CH}_3)_2$ à 2,2 ppm. Masse: m/e 329 (0,3%, 1 Cl, M^+), 71 (100%, $\text{CH}_2=\overset{+}{N}(\text{CH}_3)_2$), 58 (92%, $\text{CH}_2=\overset{+}{N}(\text{CH}_3)_2$).

N,N-Diméthyl-(méthyl-8-octahydro-1,2,3,4,4a,5,11,11a-10H-dibenzo[a,d]cyclohepténylidène-10)-3-propylamine trans-4a,11a (XIX). A partir de 5,7 g de VII (R = CH₃), dans les conditions décrites pour XI (R = H, R¹ = R² = CH₃), on obtient 4,4 g (60%) d'huile incolore dont le chlorhydrate (F. = 153–160°), recristallisé de l'acétone, fournit 3,5 g de chlorhydrate de XIX, F. = 168–173°. A: voir tableau 1. RMN.: le CH₃ du noyau aromatique donne 2 s à 2,23 (1/3) et 2,28 (2/3) ppm; les CH₃ du groupe aminé donnent 2 s à 2,74 (1/3) et 2,65 (2/3) ppm. Les proportions sont confirmées par la CG.: 2 pics (2:1) correspondants aux isomères *cis-trans* [5% APL; L = 4 m; D = 2,2 mm; T_i = 280°; T_c = 240°].

Méthyl-1-(méthyl-8-hexahydro-2,3,4,4a,5,11a-1H-dibenzo[a,d]cycloheptényl-10)-4-pipérazine trans (XX). Dans un ballon de 100 ml, équipé d'un appareil de Dean-Stark surmonté d'un réfrigérant, on porte 5 h au reflux la solution de 9,1 g (0,04 mole) de VII (R = CH₃), 7 g (0,07 mole) de méthyl-1-pipérazine, 30 ml de toluène et d'une pointe de spatule d'acide *p*-toluènesulfonique. La réaction terminée, on évapore; le résidu cristallise facilement. La recrystallisation de l'éther isopropylique anhydre donne 9,2 g (74%) de XX, F. = 106–108°. Analyse centésimale: voir tableau 1.

Oxime de l'octahydro-1,2,3,4,4a,10,11,11a-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténone-5 trans (XXI). On porte au reflux pendant 16 h le mélange de 15 g de cétone IX (R = H), 300 ml de pyridine et 6 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. On chasse la pyridine sous vide, ajoute de l'eau, extrait 2 fois au benzène et 1 fois à l'éther, lave à l'eau les fractions organiques réunies, puis avec une solution saturée de NaCl. On sèche, évapore et rince deux fois au toluène. Le résidu cristallin (15,7 g) est recristallisé de l'éthanol: 13,9 g (87%) de XXI, F. = 182–185°. Un échantillon pour analyse: F. = 189–190°.

C₁₅H₁₉NO (229,31) Calc. C 78,56 H 8,35 N 6,11% Tr. C 78,26 H 8,22 N 6,17%

Il s'agit vraisemblablement du mélange des isomères *syn* et *anti*, car pendant la recrystallisation on constate que le point de fusion n'est pas stable.

Octahydro-1,2,3,4,4a,10,11,11a-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténone-5-O-(diéthylamino-2-éthyl)-oxime trans (XXII). On dissout 0,275 g de sodium (0,012 at.-g) dans 30 ml d'éthanol absolu puis ajoute 2,3 g (0,01 mole) de XXI (F. = 190–195°) et porte 2 h à ébullition. On additionne en 20 min environ la solution de 2,7 g (0,02 mole) de N-(chloro-2-éthyl)-diéthylamine dans 50 ml d'éthanol et poursuit le reflux pendant 5 h. On chasse l'alcool, ajoute de l'eau, extrait à l'éther, lave la solution éthérée à l'eau, avec une solution saturée de NaCl et enfin sèche. Après évaporation, on obtient 3,1 g d'huile présentant au moins 3 taches en CCM. [silice F254 Merck; solvant: acétone 49% + toluène 49% + (Et)₂NH 2%, révélateur: UV.]. On chromatographie sur 30 fois le poids d'alumine neutre [activité II; éluant: mélange benzène et éther de pétrole (40–45°)]. – On isole 700 mg (20%) d'une fraction homogène en CCM., correspondant à la tache la plus haute du mélange et dont le chlorhydrate, recristallisé du mélange dioxanne-éther de pétrole (80–105°), donne 650 mg de chlorhydrate de XXII, F. = 164–166°; échantillon pour analyse, F. = 171,5–173°.

C₂₁H₃₃ClN₂O Calc. C 69,14 H 9,05 Cl 9,74 N 7,68%
(364,5) Tr. ,, 69,19 ,, 9,32 ,, 9,73 ,, 7,92%

Acide hydroxy-5-octahydro-2,3,4,4a,5,10,11,11a-1H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-acétique trans (XXIII, R = H). On prépare le réactif de Grignard correspondant à 1,7 g de magnésium (0,07 at.-g) et 7,63 g (0,07 mole) de bromure d'éthyle dans 30 ml d'éther anhydre. On refroidit par un bain glace-eau, puis ajoute la solution de 5,1 g (0,07 mole) de diéthylamine dans 10 ml d'éther anhydre. L'addition terminée, on porte 30 min au reflux, refroidit et, en maintenant la température entre –5 et 0°, ajoute la solution de 6,42 g (0,03 mole) de cétone IX (R = H) et de 3,48 g (0,03 mole) d'acétate de *t*-butyle dans 10 ml de toluène anhydre. Ensuite on agite 30 min à température ambiante, puis 4 h à 45°. Le mélange réactionnel est versé sur 75 g de glace et 10 g d'acide sulfurique concentré. On sépare la phase organique et extrait au benzène. Après le traitement habituel et évaporation, on obtient 9,1 g d'une pâte ne contenant plus de produit de départ d'après la CCM. [silice F254 Merck; solvant: benzène + 1% méthanol, révélateur: UV.].

La solution de 3,6 g NaOH dans 15 ml d'eau et 30 ml d'éthanol est ajoutée aux 9,1 g précédents. Après une nuit de reflux, on chasse l'alcool et extrait l'acide de la manière habituelle. On obtient 4,6 g de produit brun cristallisé, que l'on décolore au charbon actif dans l'alcool. La recrystallisation de l'éther isopropylique donne 3,1 g (38%) de XXIII (R = H), F. = 171–173°; échantillon pour analyse, F. = 174–175°.

$C_{17}H_{22}O_3$ (274,35) Calc. C 74,42 H 8,08% Tr. C 74,44 H 8,24%

Acide chloro-7-hydroxy-5-octahydro-2,3,4,4a,5,10,11,11a-1H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-acétique trans (XXIII, R = Cl). On opère selon l'exemple précédent. A partir de 24,8 g de IX (R = Cl) on obtient, après recrystallisation de l'éther isopropylique, 13,3 g (43%) de XXIII (R = Cl), F. = 188–189°; échantillon pour analyse, F. = 189–190°.

$C_{17}H_{21}ClO_3$ (308,80) Calc. C 66,12 H 6,85 Cl 11,48% Tr. C 66,19 H 6,92 Cl 11,64%

N,N-Diméthyl-octahydro-2,3,4,4a,5,10,11,11a-1H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-acétamide trans-4a,11a (XXV, R = H). Une solution de 7,7 g de XXIII (R = H) dans 100 ml de HCl à 14% dans l'alcool est chauffée 5 h au reflux. On chasse le solvant, ajoute de l'eau, extrait de la manière habituelle, sèche et évapore. On obtient 7,4 g d'huile qui, dissoute dans 100 ml d'éthanol, est hydrogénée en présence de 500 mg d'oxyde de platine (absorption 640 ml, théorie 600 ml). Après filtration et évaporation on obtient 7 g d'huile. Celle-ci est portée une nuit à reflux avec 3,9 g de KOH dans 50 ml d'éthanol et 20 ml d'eau. Après extraction de la manière habituelle, on obtient 5,85 g de XXIV (R = H) non homogène en CCM. [silice F254 Merck; solvant: benzène saturé en acide formique, révélateur: acide sulfurique + chaleur]. Le produit est ajouté à la solution de 12 g de chlorure de thionyle dans 50 ml de benzène anhydre et chauffé 90 min au reflux. On évapore et rince le résidu deux fois au benzène. En gardant la température entre – 5 et 0°, le chlorure d'acide, dilué dans 50 ml d'éther anhydre, est ajouté à une solution de 4,5 g de diméthylamine dans 30 ml d'éther anhydre. L'addition terminée, on porte 2 h au reflux, puis extrait par les voies habituelles. On obtient 6,4 g de produit brut que l'on décolore par action du charbon actif dans l'éthanol. On recrystallise de l'éther isopropylique et obtient 4,8 g (60%) de XXV (R = H), F. = 98–100°; échantillon pour analyse, F. = 103–105°.

$C_{19}H_{27}NO$ (285,43) Calc. C 79,95 H 9,54 N 4,91% Tr. C 80,05 H 9,50 N 4,89%

Chloro-7-N,N-diméthyl-octahydro-2,3,4,4a,5,10,11,11a-1H-dibenzo[a,d]cycloheptène-5-acétamide trans-4a,11a (XXV, R = Cl). En opérant de la manière décrite dans l'exemple précédent, mais en effectuant l'hydrogénation dans l'acide acétique, à partir de 5,1 g de XXIII (R = Cl), on obtient 2 g (40%) de XXV (R = Cl), F. = 117–119°; échantillon pour analyse, F. = 119–121° (éther isopropylique).

$C_{19}H_{26}ClNO$ Calc. C 71,34 H 8,19 Cl 11,08 N 4,38%
(319,88) Tr. „ 71,34 „ 8,31 „ 10,82 „ 4,27%

N,N-Diméthyl-(octahydro-2,3,4,4a,5,10,11,11a-1H-dibenzo[a,d]cycloheptényl-5)-2-éthylamine trans-4a,11a (XXVI, R = H). A température ambiante, en agitant, on ajoute lentement une solution de 3 g de XXV (R = H) dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre à une suspension de 1,15 g d'hydrate double de lithium et d'aluminium dans 20 ml d'éther. L'addition terminée, on porte 2 h au reflux, puis hydrolyse et extrait de la manière habituelle. On obtient ainsi 2,8 g d'huile dont le chlorhydrate, recrystallisé de l'acétone, F. = 222–224°, est hygroscopique. Masse: m/e 271 (0,8%, M⁺), 58 (100%, CH₂=N⁺(CH₃)₂).

$C_{19}H_{30}ClN$ (307,91) Calc. Cl⁻ 11,52% Tr. Cl⁻ 11,46%

BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. Hoffmann-La Roche & Co. AG (G. Rey-Bellet, H. Spiegelberg) brevets suisses 356449; 356759; 356760 (3. 4. 1958).
- [2] W. Schindler & F. Haefliger, Helv. 37, 472 (1954).
- [3] R. Kuhn, Schweiz. med. Wochschr. 87, 1135 (1957); 94, 590 (1964); Wien. med. Wochschr. 110, 245 (1960).
- [4] H. Gross & E. Kallenbäck, «Psychopharmaka», Facultas, Wien 1967.
- [5] M. D. Mashkovsky, A. I. Polaezhaeva, V. G. Ermolaeva & V. G. Yashunsky, Farmakol. Toksikol. 31, 427 (1968).

- [6] E. J. Boorman & R. P. Linstead, J. chem. Soc. 1935, 258; A. Windhaus, W. Hüchel & G. Revery, Ber. deutsch. chem. Ges. 56, 91 (1923).
- [7] K. C. Malhur & G. S. Saharia, Indian J. Chemistry 4, 285 (1966).
- [8] Huang-Minlon, J. Amer. chem. Soc. 68, 2487 (1946).
- [9] J. D. Scribner & J. A. Miller, J. chem. Soc. 1965, 5377.
- [10] K. Sisido, H. Nozaki & O. Kurihara, J. Amer. chem. Soc. 74, 6254 (1952).
- [11] B. B. Brodie, M. H. Bickel & F. Sulser, Medicina experimentalis 5, 454 (1961).
- [12] R. A. Abramovitch & J. M. Muchowski, Canad. J. Chemistry 38, 562 (1960); R. A. Abramovitch & D. L. Struble, Tetrahedron 24, 357 (1968).
- [13] B. K. Bhattacharyya, J. Indian chem. Soc. 22, 85 (1945); chem. Abstr. 40, 2139^A.
- [14] R. L. Franz, R. E. Berry & O. L. Shotwell, J. Amer. chem. Soc. 71, 3889 (1949).
- [15] S. M. McElwain & K. Rorig, J. Amer. chem. Soc. 70, 1826 (1948).
- [16] E. L. Engelhardt, H. C. Zell, W. S. Saari, M. E. Christy, C. D. Colton, C. A. Stone, J. M. Stavovski, H. C. Wenger & C. T. Ludden, J. med. Chemistry 8, 829 (1965).

106. Synthèse d'analogues partiellement saturés de l'amitriptyline à partir d'*ortho*-tolunitriles

2^e Communication sur les antidépresseurs et les neuroleptiques tricycliques [1]

par P. Dostert et E. Kyburz

Département de Recherche Chimique de F. Hoffmann-La Roche & Cie, S.A., Bâle

En hommage au Dr O. Isler à l'occasion de son 60^e anniversaire

(6 IV 70)

Summary. Substituted *o*-tolunitriles are alkylated with 1-bromomethyl-cyclohexene. Saponification yields substituted *o*-[2-(1-cyclohexen-1-yl)-ethyl]-benzoic acids, which are cyclised to 1, 2, 3, 4, 10, 11-hexahydro-5*H*-dibenzo[*a, d*]cyclohepten-5-ones. Reaction of the latter with (3-dimethylamino-propyl)-magnesium chloride yields, after dehydration, hexahydro derivatives of the known antidepressant amitriptyline. The position of the double bonds remains uncertain.

Dans la communication précédente [1], nous avons décrit la synthèse d'hexa- et d'octa-hydrodibenzo[*a, d*]cycloheptènes *trans*, substitués en position 7. Il nous a paru nécessaire de compléter la série en essayant d'introduire les substituants R en position 6, 8 et 9.

La réaction de *Friedel-Crafts* précédemment utilisée pour la construction du squelette de la molécule ne permet pas d'introduire R dans toutes les positions possibles du noyau benzénique. Elle présente, de plus, l'inconvénient de conduire à un mélange d'isomères par suite de l'ouverture non univoque de l'anhydride hexahydrohomophthalique. L'alkylation de l'*o*-tolunitrile dans l'ammoniac liquide, décrite par Hauser et coll. [2] pour le bromure de benzyle, nous a permis de surmonter ces difficultés. Nous avons condensé, dans les mêmes conditions, un *o*-tolunitrile substitué I avec le bromométhyl-1-cyclohexène (II)¹⁾, et obtenu les nitriles III–VI. Ceux-ci conduisent, par saponification, à un mélange des acides VII–IX et des amides X–XII correspondants. La proportion d'amide varie avec le temps de saponification; dans le cas du nitrile VI, on obtient uniquement l'amide XIII. De ce fait, nous n'avons pu préparer le dérivé XXIII.

¹⁾ Préparé à partir du cyclohexène-1-carbonitrile-1 selon [3].