

- [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

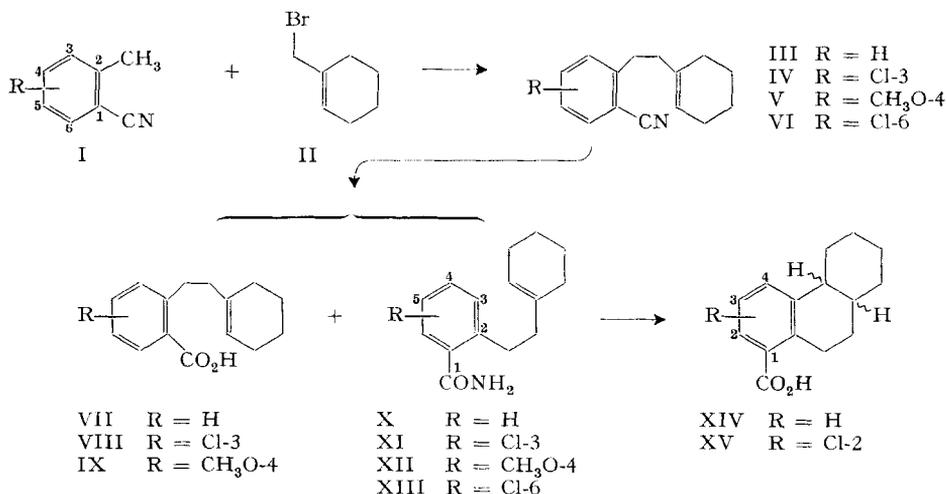
(6 IV 70)

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.

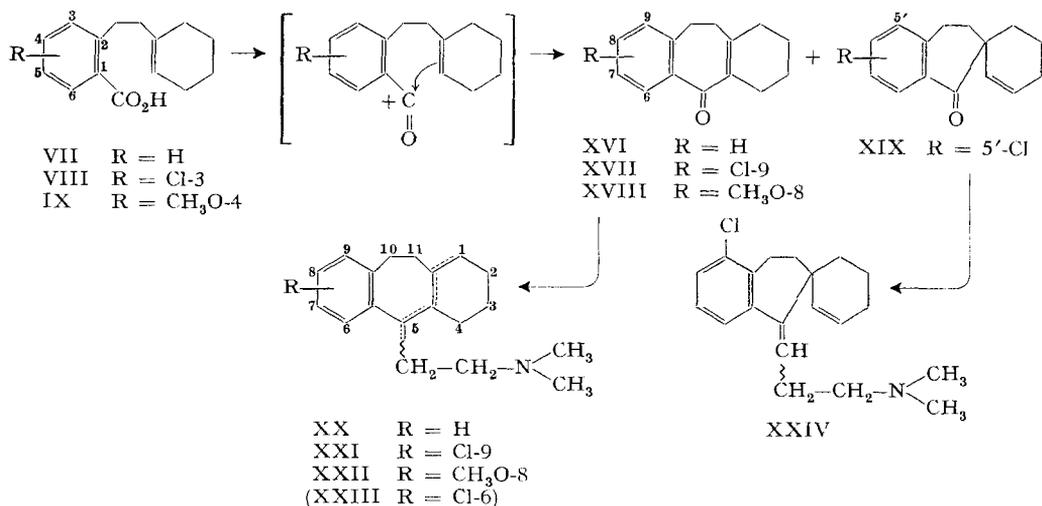
La réaction de *Friedel-Crafts* précédemment utilisée pour la construction du squelette de la molécule ne permet pas d'introduire R dans toutes les positions possibles du noyau benzénique. Elle présente, de plus, l'inconvénient de conduire à un mélange d'isomères par suite de l'ouverture non univoque 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].

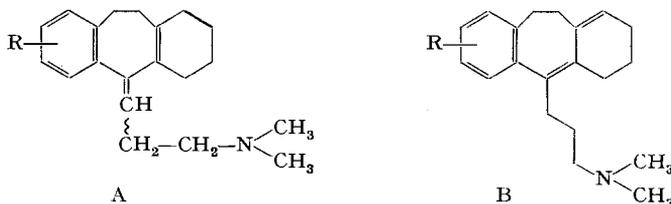


Le trichlorure d'aluminium et le tétrachlorure d'étain ne cyclisent pas l'acide VII dans les conditions habituelles de la réaction de *Friedel-Crafts*. De même, l'acide polyphosphorique ne conduit pas à XVI, mais fournit le dérivé octahydrophénanthrénique XIV; le rendement de cette cyclisation est plus élevé si l'on remplace l'acide VII par l'amide X. De la même façon, on passe de l'amide XIII à l'acide XV correspondant.

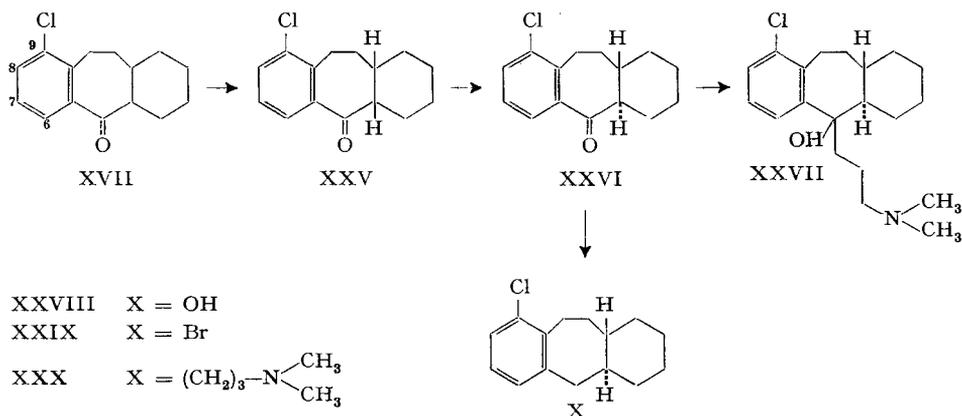
Pour effectuer la cyclisation, nous avons eu recours avec succès à l'anhydride trifluoroacétique. Celui-ci est connu pour catalyser l'addition des acides organiques aux oléfines [4] et, récemment, *Ansell* et coll. [5] ont décrit l'acylation intramoléculaire d'acides hexén-, heptén- et octén-oïques sous l'action de cet anhydride. Dans les mêmes conditions, nous avons cyclisé les acides VII-IX et obtenu les cétones XVI-XVIII correspondantes. La cétone XVII était accompagnée de l'isomère XIX, qui a pu être isolé.



Le sel organomagnésien de la (chloro-3-propyl)-diméthyl-amine réagit sur XVI–XVIII et conduit, après déshydratation, aux amines XX–XXII. Les spectres de RMN. et de masse ne nous permettent pas de préciser s'il s'agit des isomères *cis* et *trans* de A ou d'un mélange avec B. Ces mêmes spectres nous permettent toutefois d'exclure les isomères où les deux doubles liaisons occuperaient une autre position. La chromatographie de partage en phase gazeuse, dans les conditions employées, n'a donné qu'un pic dans les trois cas (XX–XXII). Le même sel organomagnésien réagit sur la cétone XIX et fournit, après déshydratation, l'amine XXIV, homogène en CG., mais que la chromatographie en couche mince montre être un mélange d'isomères *cis* et *trans*.



La cétone XVII, hydrogénée en présence d'oxyde de platine dans l'acide acétique, garde son atome de chlore et fournit la cétone saturée XXV *cis* à 85%. Celle-ci est transformée en son isomère XXVI (*trans* à 90%) par l'éthylate de sodium dans l'alcool. Le sel organomagnésien de la (chloro-3-propyl)-diméthyl-amine réagit avec XXVI et donne l'amino-alcool XXVII avec un rendement de 10% (après hydrolyse, on retrouve la cétone de départ inchangée). Dans la précédente publication, nous avons indiqué que cette même réaction, sur les cétones substituées en 7 par CH₃ ou Cl, fournit des rendements bien supérieurs; nous ne savons pas à quel facteur nous devons attribuer ce fait (énolisation plus aisée de XXVI?). On aboutit au produit désiré par réduction de XXVI, sous l'action de l'hydrure double d'aluminium et lithium, en alcool XXVIII. La transformation du bromure correspondant XXIX par le sel organomagnésien conduit à l'amine XXX que l'on isole avec 30% de rendement. La chromatographie en phase gazeuse montre qu'il s'agit du mélange des deux diastéréoisomères en proportion égale.



L'examen pharmacologique des substances XX, XXI, XXII, XXIV, XXVII et XXX a été effectué dans les conditions décrites dans la première publication. Les produits n'ont pas montré une activité antidépressive suffisante pour nous amener à poursuivre dans cette voie.

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: *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 D^{rs}: *M. Grosjean* et *L. Chopard*, *G. Englert* et *W. Arnold*, *W. Vetter*, *A. Dirscherl* et *M. Vecchi*, auxquels nous sommes redevables des spectres IR., RMN., de masse, des analyses et de la chromatographie en phase vapeur.

Méthoxy-4-méthyl-2-benzonitrile (I, R = 4-OCH₃). On diazote 27,4 g de méthoxy-4-méthyl-2-aniline (*Fluka*) en solution dans 50 g d'acide chlorhydrique concentré et 200 ml d'eau, en ajoutant lentement, entre 0 et 5°, la solution de 14 g de nitrite de sodium dans 30 ml d'eau. Parallèlement on dissout 84 g de cyanure de potassium dans 200 ml d'eau et on y verse la solution de 122,4 g de sulfate de cuivre pentahydraté dans 400 ml d'eau. Lorsque la diazotation est terminée on verse lentement (environ 1 h), à température ordinaire, la solution contenant le sel de diazonium dans la solution de cyanure cuivreux. Le mélange est ensuite laissé au repos pendant la nuit. On entraîne à la vapeur et extrait le distillat au chlorure de méthylène. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée. Le résidu est distillé et fournit 14,7 g (45% de la th.) d'une fraction Eb. = 135–138°/14 Torr, $n_D^{23} = 1,5448$. IR.: 2218 cm⁻¹ (CN). CG.: homogène [5% Carb; *L* = 4 m; *D* = 2,2 mm; *T_i* = 275°; *T_c* = 165°].

Le produit est utilisé par la suite sans purification supplémentaire.

[[*Cyclohexén-1-yl*]-2-éthyl]-2-benzonitrile (III). Dans un ballon de 10 l avec ampoule à brome et réfrigérant à carboglace on condense 4 l d'ammoniac. En agitant, on ajoute de petits morceaux de sodium jusqu'à ce que la coloration bleue se maintienne au moins 3 min, puis quelques cristaux de nitrate de fer(III). 16,7 g (0,73 at.-g) de sodium sont alors introduits en 5 min environ, et l'agitation est poursuivie jusqu'à ce que la solution devienne grise. On ajoute alors, aussi vite que possible, la solution de 77,7 g (0,66 mole) d'*o*-tolunitrile (*Fluka*) dans 350 ml d'éther anhydre. Exactement 15 min après la fin de l'addition, on introduit en 10 min la solution de 115,7 g (0,66 mole) de bromométhyl-1-cyclohexène (II) dans 650 ml d'éther anhydre et on poursuit l'agitation pendant 2 h. L'ammoniac est alors évaporé au bain-marie, et le résidu, traité par l'eau et extrait à l'éther. Les fractions étherées sont réunies, lavées à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium, et séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé et fournit 84,3 g (60%) d'une fraction Eb. = 111–115°/0,3 Torr, $n_D^{23} = 1,5451$. IR.: 2222 cm⁻¹ (CN); 760 cm⁻¹ (benzène disubstit.). CG.: homogène [5% QF1; *L* = 4 m; *D* = 2,2 mm; *T_i* = 230°; *T_c* = 180°].
C₁₅H₁₇N (211,31) Calc. C 85,27 H 8,11% Tr. C 85,55 H 8,30%

Chloro-3-[[*cyclohexén-1-yl*]-2-éthyl]-2-benzonitrile (IV). A été préparé de façon analogue à partir du chloro-3-méthyl-2-benzonitrile (I, R = 3-Cl) [6]. Eb. = 114–117°/0,2 Torr (70%). IR.: 2224 cm⁻¹ (CN); 792 cm⁻¹ (benzène 1, 2, 3 trisubstit.). CG.: homogène [mêmes conditions].

C₁₅H₁₆ClN (245,75) Calc. C 73,31 H 6,56 Cl 14,43% Tr. C 72,82 H 6,67 Cl 14,70%

Méthoxy-4-[[*cyclohexén-1-yl*]-2-éthyl]-benzonitrile (V). Préparé de la manière décrite pour III, à partir du méthoxy-4-méthyl-2-benzonitrile (I, R = 4-OCH₃). Eb. = 125–135°/0,2 Torr (60%); pur à 95% en CG. [mêmes conditions], il est utilisé par la suite sans purification supplémentaire. IR.: 2216 cm⁻¹ (CN); 824 cm⁻¹ (2 H aromatiques voisins).

Chloro-6-[[*cyclohexén-1-yl*]-2-éthyl]-2-benzonitrile (VI). A été obtenu de façon analogue à partir du chloro-6-méthyl-2-benzonitrile (I, R = 6-Cl) [7]. Eb. = 118°/0,2 Torr (56%). IR.:

2226 cm^{-1} (CN); 796 cm^{-1} (benzène 1, 2, 3 trisubstit.). CG.: pur à 95% [10% May et Becker; $L = 4$ m; $D = 2,2$ mm; $T_i = 260^\circ$; $T_c = 220^\circ$].

Saponification du [(cyclohexén-1-yl)-2-éthyl]-2-benzonitrile (III). En agitant, on chauffe au reflux pendant 3 jours la solution de 167,6 g de III et de 133 g de potasse caustique dans 500 ml d'éthylène-glycol et 240 ml d'eau. On refroidit, verse sur de l'eau et extrait à l'éther. La phase aqueuse est ensuite acidifiée et extraite au chloroforme. Les fractions chloroformiques réunies sont lavées à l'eau, avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant le résidu est distillé (Eb. = 144–148°/0,3 Torr). On obtient 128 g (70%) d'acide [(cyclohexén-1-yl)-2-éthyl]-2-benzoïque (VII), F. = 75–76°. Un échantillon recristallisé pour analyse de l'éther de pétrole (40–45°) fond à 75–76°. IR.: 2660 et 1693 cm^{-1} (CO_2H); 743 cm^{-1} (benzène *o*-disubstitué).

A: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (230,29) Calc. C 78,23 H 7,88% Tr. C 77,91 H 7,95%

Dans les mêmes conditions, mais avec 24 h de reflux, la fraction neutre fournit (50%) le [(cyclohexén-1-yl)-2-éthyl]-2-benzamide (X), F. = 117–119°. Un échantillon recristallisé du mélange benzène-éther de pétrole (80–100°) fond à 119–120°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$ (229,32) Calc. C 78,56 H 8,35 N 6,10% Tr. C 78,30 H 8,33 N 6,22%

Acide chloro-3-[(cyclohexén-1-yl)-2-éthyl]-2-benzoïque (VIII). 275,2 g de nitrile IV sont traités 4 jours au reflux par 190 g de KOH dans 700 ml d'éthylène-glycol et 360 ml d'eau. En opérant de la manière décrite dans l'exemple précédent, on obtient 256,7 g d'une fraction Eb. = 140–146°/0,5 Torr. Par recristallisation de l'éther de pétrole (80–100°), on obtient 214,5 g (72%) de cristaux blancs, F. = 89–91° (échantillon pour analyse: F. = 94–96°).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ (264,75) Calc. C 68,05 H 6,47 Cl 13,39% Tr. C 68,27 H 6,60 Cl 13,47%

Saponification du méthoxy-4-[(cyclohexén-1-yl)-2-éthyl]-2-benzonitrile (V). Dans les mêmes conditions que pour la saponification de III, on obtient:

50% d'acide méthoxy-4-(cyclohexén-1-yl)-2-éthyl]-2-benzoïque (IX), F. = 119–120°, recristallisé de l'éther de pétrole 80–105°.

A: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (260,32) Calc. C 73,82 H 7,74% Tr. C 73,68 H 7,95%

25% de méthoxy-4-(cyclohexén-1-yl)-2-éthyl]-2-benzamide (XII), F. = 177–178°, recristallisé du mélange éther isopropylique-acétone).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (259,34) Calc. C 74,10 H 8,16 N 5,40% Tr. C 73,98 H 8,14 N 5,50%

Chloro-6-[(cyclohexén-1-yl)-2-éthyl]-2-benzamide (XIII). 63,5 g de nitrile VI, mis à saponifier 4 jours dans les conditions décrites pour III, fournissent 62,3 g de fraction neutre. Après plusieurs recristallisations de l'éther isopropylique, on obtient 47,7 g (70%) de XIII, F. = 94–95°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ (263,75) Calc. C 68,25 H 6,88 Cl 13,46% Tr. C 67,60 H 6,94 Cl 13,93%

Acide octahydro-4b,5,6,7,8,8a,9,10-phénanthrènegarboxylique-1 cis (ou trans) (XIV). Pendant 1 h on agite la solution de 10 g de X dans 100 g d'acide polyphosphorique (APP) [8] à 155–160°. On refroidit, ajoute de l'eau et extrait à l'éther. La fraction acide est isolée et fournit 8,3 g de produit brut. La recristallisation, du mélange éther de pétrole (80–100°)-acétone, fournit 5,3 g (53%) de XIV, F. = 163,5–165°. IR. et RMN. correspondent à la formule proposée.

A: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (230,31) Calc. C 78,23 H 7,88% Tr. C 78,26 H 8,02%

La fraction neutre nous a permis d'isoler l'amide primaire correspondant à XIV [F. = 179–181°, après recristallisation du mélange benzène-éther de pétrole (80–100°)].

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$ (229,32) Calc. C 78,56 H 8,35 N 6,11% Tr. C 78,64 H 8,46 N 6,23%

Acide chloro-2-octahydro-4b,5,6,7,8,8a,9,10-phénanthrènegarboxylique-1 cis (ou trans) (XV). On opère comme dans l'exemple précédent à partir de 5 g d'amide XIII et de 50 g de APP. La fraction acide (3,1 g), recristallisée de l'éther isopropylique, fournit 2,3 g (46%) de XV, F. = 177–178°.

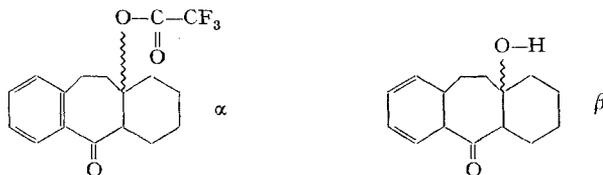
$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ (264,75) Calc. C 68,05 H 6,47 Cl 13,39% Tr. C 68,06 H 6,57 Cl 13,53%

Hexahydro-1,2,3,4,10,11-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténone-5 (XVI). En refroidissant par un bain de glace, on ajoute en une seule fois 35 g d'acide VII à 250 ml d'anhydride trifluoracétique.

Après environ $1/2$ h l'acide passe en solution. On laisse revenir lentement à la température ambiante en agitant pendant la nuit.

On évapore l'anhydride en excès, ajoute de la glace puis alcalinise par de la soude 3N à froid. On extrait les produits neutres de la manière habituelle et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on obtient 35,1 g d'huile. *CCM.*: 4 taches [Silice F254 *Merck*; solvant: benzène, révélateur: UV.]. *IR.*: 1780 cm^{-1} (C=O de CF_3CO_2-), 1686 cm^{-1} (CO conj.).

Nous avons attribué la formule α au produit intermédiaire majoritaire.



On ajoute la solution de 14 g de soude caustique dans 700 ml d'éthanol et 70 ml d'eau à l'huile précédente et porte 2 h au reflux. On chasse l'alcool puis extrait de la manière habituelle. On obtient 25,2 g de produit brut que l'on filtre sur 250 g d'alumine neutre [activité II; éluant: éther de pétrole (40–45°)]. On obtient 17,7 g de cétone XVI, F. = 39–41° (55%), homogène en *CCM.* La recrystallisation de l'éther de pétrole (40–45°) fournit un échantillon pour analyse, F. = 45–46°. *CG.*: homogène [5% APL; L = 3 m; D = 2,2 mm; $T_i = 290^\circ$; $T_c = 240^\circ$]. *IR.* et *RMN.* correspondent à la formule proposée.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$ (212,28) Calc. C 84,87 H 7,60% Tr. C 84,65 H 7,51%

En continuant l'éluion de la colonne avec du méthanol, on obtient 4,4 g de mélange (plusieurs taches, dont une majoritaire en *CCM.*) présentant une forte bande O–H en *IR.* Par filtration sur 80 g de gel de silice *Merck* [(0,2–0,5 mm; éluant: 50% benzène, 50% éther de pétrole (40–45°)], on obtient 2 g de XVI. Nous avons attribué la formule β au produit majoritaire (saponification du trifluoracétate); β se déshydrate sur la colonne de silice.

Chloro-9-hexahydro-1,2,3,4,10,11-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténone-5 (XVII). On opère comme dans l'exemple précédent, à partir de 110 g d'acide VIII et de 550 ml d'anhydride trifluoracétique. Après traitement par NaOH, on obtient 84,1 g d'huile que l'on filtre sur 850 g d'alumine neutre (mêmes conditions). On recueille 72,3 g de produit brut que l'on recrystallise de l'éther de pétrole (40–45°). On obtient 48,8 g (49%) de XVII, F. = 56–57°. Un échantillon pour analyse: F. = 57–58,5°. – *CG.*: le produit F. = 56–57° est homogène à 95% [5% SE 30; L = 3 m; D = 2,2 mm; $T_i = 250^\circ$; $T_c = 210^\circ$]. *IR.*: 1638 cm^{-1} (CO); 1619 cm^{-1} (C=C ou aromatique); 761 cm^{-1} (benzène 1, 2, 3 trisubstit.). *RMN.*: entre 7 et 7,5 ppm (3 H aromatiques); m centré à 3,15 ppm (2 H benzyliques); m centré à 2,35 ppm (6 H allyliques); m centré à 1,65 ppm (4 H). *Masse*: *m/e* 246 (100%, M^+).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}$ (246,74) Calc. C 73,02 H 6,13 Cl 14,39% Tr. C 73,17 H 6,21 Cl 14,44%

Chloro-5'-dihydro-3',4'-spiro[(cyclohexène-2)-1,2'-(1'H)-naphthalén]-one-1' (XIX). La *GC.* (mêmes conditions) montre que les eaux-mères de recrystallisation de XVII contiennent environ 30% de XVII et 70% de XIX. Le résidu, après évaporation du solvant, est distillé à l'aide d'une colonne *Podbielmak* à bande tournante (longueur 60 cm, diamètre 5 mm, taux de reflux 60:1 environ, prélèvement: 2,2 ml/h). Eb. = $101^\circ \pm 4^\circ\text{C}/0,8 \pm 0,1$ Torr. On obtient ainsi 11,6 g de XIX homogène en *CG.* *RMN.*: t centré à 3,08 ppm (2 H benzyliques); 2 m centrés à 5,6 et 5,96 ppm et typiques d'un arrangement X– $\text{CH}_A=\text{CH}_B-\text{CH}_2$ (type ABX_2 avec X sans H) (le couplage $J_{AB} \approx 10$ Hz est en faveur d'un cycle en C_6); q centrés respectivement à 7,30, 7,62 et 8,03 ppm (3 H aromatiques). *Masse*: *m/e* 246 (60%, M^+), 152 (100%).

Méthoxy-8-hexahydro-1,2,3,4,10,11-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténone-5 (XVIII). En opérant comme pour XVI, à partir de 22 g d'acide IX, on obtient après traitement basique et filtration sur alumine 13,6 g de produit brut. La recrystallisation (éther de pétrole 40–45°) donne 11,6 g (56%) de XVIII, F. = 92–93°. *IR.* et *RMN.* correspondent. *CG.*: homogène (mêmes conditions que pour XVII). A: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (242,30) Calc. C 79,31 H 7,49% Tr. C 79,48 H 7,45%

(*Tétrahydro-3,4,10,11-2H-dibenzo[a,d]cycloheptényl-5-3-propyl-diméthyl-amine (et) (ou) (hexahydro-1,2,3,4,10,11-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténylidène-5-3-propyl-diméthyl-amine (XX)*). On chauffe sous vide 3,2 g d'alliage de Gilman en présence de quelques cristaux d'iode. On recouvre par 10 ml d'éther anhydre et ajoute environ 1 ml de (chloro-3-propyl)-diméthyl-amine. Lorsque la réaction a démarré, on ajoute lentement le reste de chlorure (12,3 g au total) dilué dans 60 ml de tétrahydrofurane anhydre en maintenant un léger reflux. L'addition terminée le reflux est poursuivi pendant 2 h. Après avoir refroidi, on ajoute la solution de 13,6 g de XVI dans 120 ml de tétrahydrofurane anhydre. On maintient la température entre 3 et 6° pendant l'addition, puis au reflux pendant la nuit. Ensuite on refroidit et hydrolyse avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. On sépare la phase organique, extrait la phase aqueuse à l'éther, réunit les phases organiques et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation on ajoute 60 ml d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol (environ 12%) au résidu et porte 1 h au reflux. On chasse l'alcool, ajoute de l'eau et extrait à l'éther. La phase aqueuse est alcalinisée par la soude caustique 3N et le produit, extrait à l'éther puis traité de la manière habituelle. On obtient ainsi 15,2 g de fraction basique que l'on filtre sur 310 g d'alumine neutre (activité II; éluant: éther de pétrole (40–45°) + 10 à 30% de benzène). On recueille 10,75 g (60%) d'huile homogène en CCM. [silice F254 Merck; solvant: acétone (49%) + toluène (49%) + diéthylamine (2%), révélateur: UV.]. – RMN.: t centré à 5,55 ppm (1 H vinylique), mais dont les pics ne sont pas nets. Masse: m/e 281 (5%, M^+), 84 (66%); 71 (15%); 58 [100%, $\text{CH}_2=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$]. CG.: homogène [5% SE 30; $L = 3$ m; $D = 2,2$ mm; $T_i = 250^\circ$; $T_c = 220^\circ$].

Le chlorhydrate de XX est recristallisé du mélange acétone-méthanol. On obtient 9,3 g de cristaux, F. = 176–178°; Echantillon pour analyse: F. = 178–179°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClN}$	Calc.	C 75,56	H 8,87	Cl 11,15	N 4,41%
(317,90)	Tr.	75,44	8,87	11,10	4,53%

(*Chloro-9-tétrahydro-3,4,10,11-2H-dibenzo[a,d]cycloheptényl-5-3-propyl-diméthyl-amine (et) (ou) (chloro-9-hexahydro-1,2,3,4,10,11-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténylidène-5-3-propyl-diméthyl-amine (XXI)*). On opère comme dans l'exemple précédent, à partir de 12,3 g de cétone XVII. Après filtration on obtient 9,7 g (60%) d'huile homogène en CCM. et CG. (mêmes conditions).

Le chlorhydrate de XXI recristallisé de l'acétone fournit 7,1 g de cristaux blancs, F. = 160–162° (échantillon pour analyse: F. = 163,5–165°).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}$	Calc.	C 68,18	H 7,50	Cl 20,13	N 4,18%
(352,33)	Tr.	68,08	7,51	20,20	3,99%

(*Méthoxy-8-tétrahydro-3,4,10,11-2H-dibenzo[a,d]cycloheptényl-5-3-propyl-diméthyl-amine (et) (ou) (méthoxy-8-hexahydro-1,2,3,4,10,11-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténylidène-5-3-propyl-diméthyl-amine (XXII)*). Dans les mêmes conditions que pour XVI, à partir de 13,6 g de cétone XVIII, on obtient après filtration 10,0 g (57%) d'huile homogène en CCM. et CG. (mêmes conditions). IR., RMN., Masse: en accord avec les formules proposées.

Cependant le chlorhydrate de XII n'a pas pu être cristallisé.

{*Chloro-5'-dihydro-3',4'-spiro[(cyclohexène-2)-1,2'-(1'H)-naphthalén]-ylidène-1'*}-3-propyl-diméthyl-amine (XXIV). A partir de 6,9 g de cétone XIX, en opérant comme pour la préparation de XX, on obtient après filtration 5,9 g (67%) d'huile homogène en CG. (mêmes conditions). IR. et RMN. en accord avec la formule; CCM. (mêmes conditions que pour XX): en éluant deux fois on sépare les deux isomères

Le chlorhydrate de XXIV, recristallisé du mélange acétone-méthanol, donne 4,9 g de cristaux, F. = 226–228° (échantillon pour analyse: F. = 230–231°).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}$	Calc.	C 68,18	H 7,72	Cl 20,12	N 3,98%
(352,35)	Tr.	68,01	7,82	20,15	4,22%

Chloro-9-octahydro-1,2,3,4,4a,10,11,11a-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténone-5 cis (XXV). On dissout 67,1 g de cétone XVII dans 2700 ml d'acide acétique glacial. En présence de 6,7 g d'oxyde de platine, à pression et température ordinaires, l'hydrogénation est poursuivie jusqu'à cessation de l'absorption. Après filtration et évaporation du solvant, on rince plusieurs fois au toluène. On obtient 64,3 g d'huile que l'on chromatographie sur 40 fois son poids de gel de silice (0,2–0,5 mm Merck; éluant: mélange hexane/benzène: 3/2). On obtient 41,5 g (61%) de cétone XXV cristallisée. IR.: 1675 cm^{-1} (CO). CG.: environ 85% *cis* et 15% *trans* [colonne capillaire de 50 m; $D = 0,4$ mm;

phase GESF 96; $T_i = 240^\circ$; $T_c = 210^\circ$. – Un échantillon recristallisé pour l'analyse, de l'éther de pétrole (40–45°) fond à 56–57°.

$C_{15}H_{17}ClO$ (248,75) Calc. C 72,43 H 6,89 Cl 14,25% Tr. C 72,65 H 7,22 Cl 14,40%

Chloro-9-octahydro-1,2,3,4,4a,10,11,11a-5H-dibenzo[a,d]cyclohepténone-5 trans (XXVI). On dissout 430 mg de sodium dans 550 ml d'éthanol absolu, ajoute 43 g de cétone XXV et porte au reflux pendant une nuit. On chasse le solvant, ajoute de l'eau et traite de la manière habituelle. Après évaporation, on obtient 41,2 g d'huile que l'on filtre sur 500 g d'alumine neutre [activité II; éluant: éther de pétrole (40–45°)]. On obtient 31,7 g (74%) d'huile incolore qui cristallise. IR.: 1676 cm^{-1} (CO). CG.: environ 10% *cis* et 90% *trans* [mêmes conditions que pour XXV]. – Un échantillon pour l'analyse, recristallisé de l'éther de pétrole (40–45°), a un F. mal défini vers 50°.

$C_{15}H_{17}ClO$ (248,75) Calc. C 72,43 H 6,89 Cl 14,25% Tr. C 72,34 H 6,95 Cl 14,01%

Chloro-9-(diméthylamino-3-propyl)-5-octahydro-2,3,4,4a,5,10,11,11a-1H-dibenzo[a,d]cyclohepténone-5 trans-4a,11a (mélange de diastéréo-isomères) (XXVII). On opère comme pour la préparation de XX, à partir de 14,9 g de cétone XXVI. Par évaporation de la fraction neutre, on récupère 11,3 g de XXVI. La fraction basique fournit 4 g d'huile brune qui cristallise. En recristallisant 2 fois (de l'éther isopropylique), on obtient 2,0 g (10%) de cristaux, F. = 123–124°. IR.: 2778 cm^{-1} (N-alkyl); 788 cm^{-1} (benzène 1, 2, 3 trisubstit.); la bande OH est mal définie par suite de la liaison O-H...N \leftarrow .

$C_{20}H_{30}ClNO$ (335,93) Calc. C 71,51 H 9,00 Cl 10,55 N 4,16%
Tr. ,, 71,70 ,, 9,10 ,, 10,48 ,, 4,18%

(*Chloro-9-octahydro-2,3,4,4a,5,10,11,11a-1H-dibenzo[a,d]cycloheptényl-5)-3-propyl-diméthylamine trans-4a,11a (mélange de diastéréo-isomères) (XXX)*. A la suspension de 1,5 g de $AlLiH_4$ dans 45 ml d'éther anhydre on ajoute goutte à goutte la solution de 7,5 g de XXVI dans 45 ml d'éther anhydre, porte 2 h au reflux et hydrolyse. Après extraction de la manière habituelle on obtient 7,5 g de XXX, qui cristallise. IR.: 3346 cm^{-1} (OH).

On dissout 7,4 g de XXVIII dans 35 ml de benzène anhydre et refroidit à 0–2°. En agitant, on ajoute la solution de 2,8 g de tribromure de phosphore dans 20 ml de benzène anhydre en maintenant la température et poursuit l'agitation 2 h à température ambiante. On verse sur de la glace, extrait de la manière habituelle et sèche sur chlorure de calcium. Le solvant est évaporé et le résidu (7,1 g), filtré sur 150 g d'alumine neutre [activité III; éluant: éther de pétrole (40–45°)]. On obtient 6,2 g de XXIX sous forme d'huile incolore.

A partir de 11,5 g de (chloro-3-propyl)-diméthyl-amine et de 3 g d'alliage de Gilman, on prépare le réactif de Grignard comme dans l'exemple XX. Après le reflux, on remplace le solvant par un volume égal de benzène anhydre. On refroidit à 0° et ajoute la solution de 6,1 g de XXIX dans 50 ml de benzène anhydre. Après 7 h de reflux, on hydrolyse et extrait de la manière décrite pour XX. La fraction basique évaporée fournit 2,3 g d'huile que l'on filtre sur 50 g d'alumine neutre [activité II; éluant: éther de pétrole (40–45°)]. On obtient 1,9 g de XXX sous forme d'huile incolore (30%). IR.: 2766 cm^{-1} (N-alkyl); 787 cm^{-1} (benzène 1, 2, 3 trisubstit.). Masse: m/e 319 (1,5%, M^+), 58 [100%, $CH_2=N^+(CH_3)_2$]. CG.: mélange 1:1 des deux diastéréo-isomères [5% Silicon May et Becker; L = 2 m; D = 2,2 mm; $T_i = 260^\circ$; $T_c = 190^\circ$].

L'huile donne un chlorhydrate (mousse) que nous n'avons pu cristalliser. La fraction neutre ne contient plus XXIX, mais probablement un produit d'élimination de HBr. Enfin le rendement n'est pas amélioré avec le mélange éther-tétrahydrofurane comme solvant.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] 1re Communication: P. Dostert & E. Kyburz, *Helv.* 53, 882 (1970).
- [2] F. H. Rash, S. Boatman & C. R. Hauser, *J. org. Chemistry* 32, 372 (1967).
- [3] B. Lythgoe, S. Trippett & J. C. Watkins, *J. chem. Soc.* 1956, 4060.
- [4] A. L. Henne & J. M. Tedder, *J. chem. Soc.* 1953, 3628.
- [5] M. F. Ansell, J. C. Emmett & R. V. Coombs, *J. chem. Soc. (C)* 1968, 217.
- [6] E. Noetting, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 37, 1026 (1904).
- [7] M. Häring, *Helv.* 43, 104 (1960).
- [8] G. Berger & S. C. J. Olivier, *Rec. Trav. chim. Pays-Pas* 46, 600 (1927).