

## RECHERCHES DANS LA SERIE DES ARYL-3 PYRROLIDINES – II

### SYNTHÈSES DE PRODUITS APPARENTÉS À LA MÉSEMBRINE ET À LA CRININE

M. LANGLOIS, C. GUILLONNEAU, J. MEINGAN et J. MAILLARD

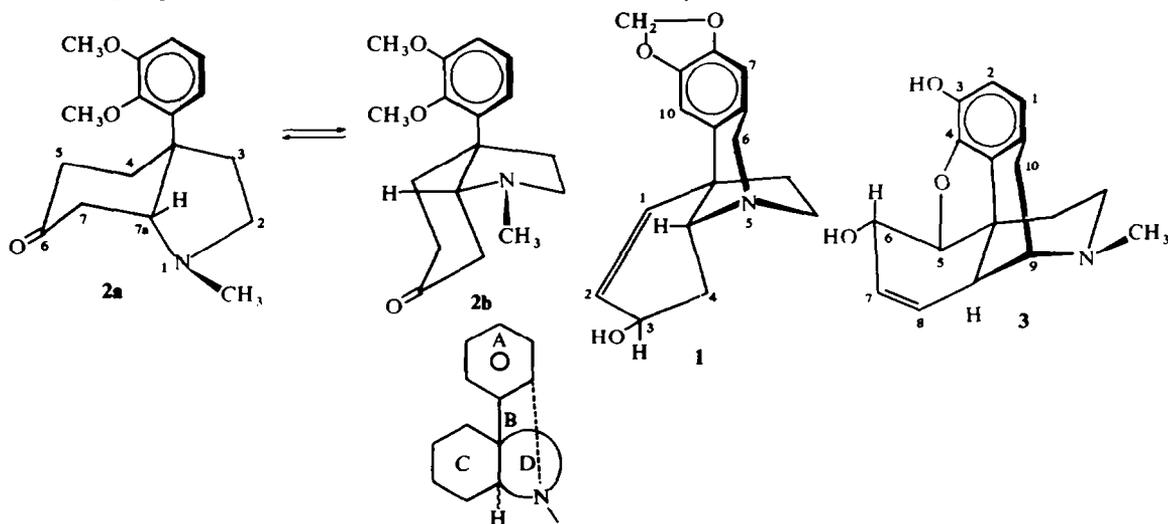
Laboratoires Jacques Logeais 71, avenue de Clamart 92-Issy-Les Moulineaux

(Received in France 19 April 1971; Received in the UK for publication 26 June 1971)

**Résumé**—L'intérêt présenté par des analgésiques dérivant de la famille des aryl-3 pyrrolidines nous a conduit à synthétiser des analogues de la Crinine et de la Mésebrine. Les carboxyméthyl-2 aryl-2 cyclohexanones sont condensées, avec des amines primaires, ammoniac, méthylamine et benzylamine pour donner des oxo-2 aryl-3a hexahydro-1-2-3-3a-4-5-6 indoles. La réduction de ces derniers par l'alumino-hydrure conduit à des imines ou énamines cycliques qui, par hydrogénation catalytique, conduisent aux aryl-3a octahydroindole cis. La réduction par le borohydrure de sodium donne les dérivés trans.

L'étude des spectres de RMN permet de déterminer, sans ambiguïté, la stéréochimie et les différentes conformations. Dans le cas des dérivés N-benzylés, la débénylation catalytique permet d'accéder aux aryl-3a octahydroindole non substitués sur l'azote trans. La cyclisation par le formol conduit aux analogues de la crinine.

DANS UN MÉMOIRE précédent,<sup>1</sup> nous avons décrit une méthode de préparation d'aryl-3 pyrrolidines, par l'intermédiaire d'énamines cycliques. Ces produits possèdent des structures proches d'analgésiques connus<sup>2</sup>. Simultanément, des recherches analogues ont été entreprises dans des séries voisines, ayant pour objectif d'accéder à des structures d'alcaloïdes isolés des Amaryllidacées, par exemple: la Crinine et la Mésebrine 1 et 2. De nombreux travaux ont été effectués, ces dernières années, sur ces deux composés du fait des analogies structurales qu'ils présentent avec les analgésiques centraux dérivant de la famille de la Morphine 3.<sup>3-11</sup>



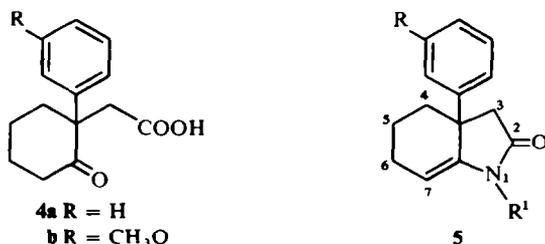
On sait, en effet, que les caractéristiques essentielles (relations structure-activité) de cette classe de produits sont présentes dans **1** et **2**: le cycle aromatique est séparé par deux atomes de carbone de l'azote hétéro-cyclique et le carbone en  $\alpha$  de ce cycle est tétrasubstitué. Cependant, des différences stéréochimiques importantes existent au niveau de la fusion des cycles. Les cycles analogues étant désignés par A, B, C et D, la fusion C/D est *cis* dans la crinine **1** et la mésebrine **2**; elle est *trans* dans la morphine **3**. Des différences importantes se rencontrent au niveau de la disposition spatiale de l'atome d'azote par rapport au cycle aromatique A: elle est identique dans la mésebrine et la crinine, la mésebrine étant considérée dans la conformation **2b**. Dans ces deux produits, la position de l'atome d'azote est celle de l'atome de carbone 9 de la morphine. La superposition de ces différents modèles montre, cependant, que sa projection sur le plan défini par les cycles A et B est identique, dans les trois produits.

Il paraissait intéressant d'examiner l'influence possible de ces différents facteurs sur les propriétés pharmacologiques.

Tout d'abord, des simplifications de structures ont été recherchées. Des travaux déjà anciens, effectués dans la série de la morphine, ont en effet montré que l'activité analgésique était conservée, et quelquefois même augmentée, en procédant à des simplifications structurales. C'est ainsi que l'élimination des fonctions oxygénées et de l'insaturation du cycle C et la conservation de la seule fonction hydroxy en 3 sur le cycle aromatique a conduit à la famille très importante des benzomorphanes.<sup>12</sup>

Ces mêmes simplifications ont été effectuées dans la famille de la mésebrine et de la crinine, d'abord en conservant la même stéréochimie, c'est-à-dire la fusion *cis* des cycles C et D; puis, ayant mis au point une méthode de préparation permettant d'accéder à des cycles à fusion *trans*, les analogues *trans* de **1** et **2** furent préparés.

La synthèse des pyrrolidines **9** et **11** a été effectuée en utilisant une méthode décrite précédemment<sup>1</sup> qui utilise la condensation des  $\gamma$  céto-acides sur les amines primaires; les céto-acides **4** sont préparés par alcoylation des aryl-2 cyclohexanones correspondantes, mais avec des rendements bien meilleurs que ceux déjà décrits: pour ce faire, on effectue la condensation de l'aryl-2 cyclohexanone et du bromoacétate d'éthyle dans l'ammoniac liquide, en présence d'amidure de sodium. La saponification du  $\gamma$  céto-ester brut conduit au produit cherché. L'action des amines primaires sur ces céto-acides conduit aux pyrrolidones insaturées **5**. La réaction s'effectue, dans le cas de l'ammoniac et de la méthylamine, à l'autoclave et à une température de 120°. (Méthode A). On opère à reflux dans EtOH, pour la benzylamine et la diéthylamino-propylamine (Méthode B).

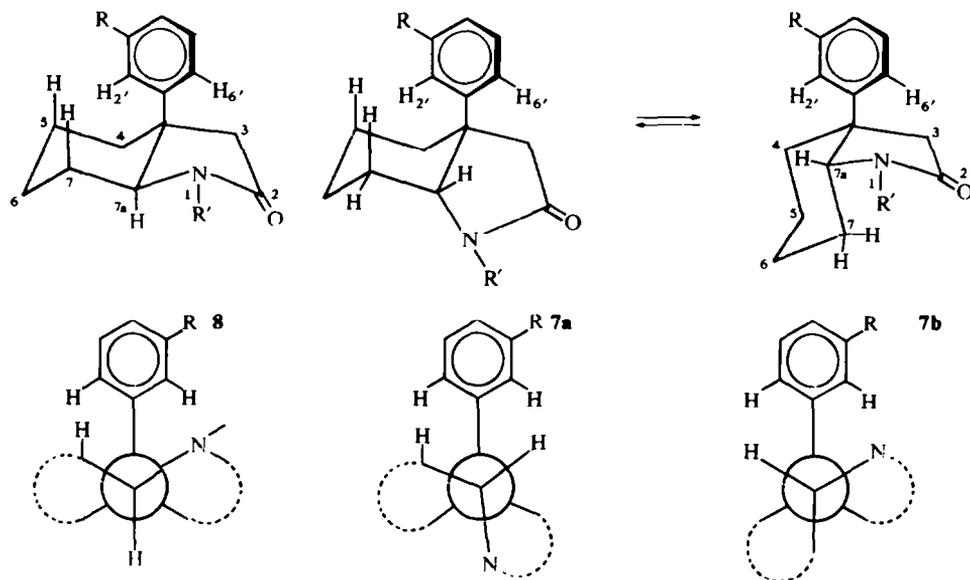


Les spectres IR des produits N-substitués obtenus présentent certaines caractéristiques: une double bande, à 1720 cm<sup>-1</sup> et 1680 cm<sup>-1</sup> déjà rencontrée dans des

produits analogues<sup>1,9</sup> et attribuée au système  $\text{—CH=C—N—C=O}$ . Les dérivés N-H se distinguent nettement des dérivés N-substitués par une large bande, à  $1680\text{ cm}^{-1}$  et un épaulement à  $1720\text{ cm}^{-1}$ . Mais, dans un cas comme dans l'autre, les spectres de RMN sont en accord avec les structures: le proton éthylénique est à 5.2 ppm, sous forme d'un triplet ( $J = 3.5\text{ Hz}$ ).

Les différents produits correspondant à la formule 5 se trouvent rassemblés dans le Tableau I. La stéréochimie de ces pyrrolidones insaturées ne présente pas d'ambiguïté: le phényle occupe une position pseudo-axiale et l'hétérocycle est en fusion *cis* avec le cyclohexène.

L'hydrogénation catalytique de ces produits devrait conduire à un système pyrrolidone saturée dont l'étude, à l'aide de modèles moléculaires, montre qu'il doit comporter deux isomères selon la fusion *cis* ou *trans* des cycles cyclohexyle et pyrrolidone (produits 7 et 8).



L'isomère *trans* ne peut exister que sous une seule conformation 8 où l'hydrogène, sur le carbone 7a et le phényle sont en position axiale. L'étude des modèles de Dreiding montre, de plus, de très fortes interactions entre les protons aromatiques 2' et 6' et les hydrogènes axiaux en 5 et 7.

L'isomère *cis* 7 peut exister sous deux conformations 7a et 7b. L'examen des modèles de Dreiding indique une préférence pour la conformation 7b, dans laquelle le cycle aromatique occupe une position équatoriale sur le cycle cyclohexyle. Dans la conformation 7a, on retrouve les interactions diaxiales de l'isomère 8; il faut souligner, cependant, que dans cette dernière conformation, la fusion *cis* de la pyrrolidone diminue le caractère axial du cycle aromatique et de l'atome d'azote de façon beaucoup plus nette que dans 8, ainsi que le montrent les projections de Newman, correspondant à 7a, 7b et 8.

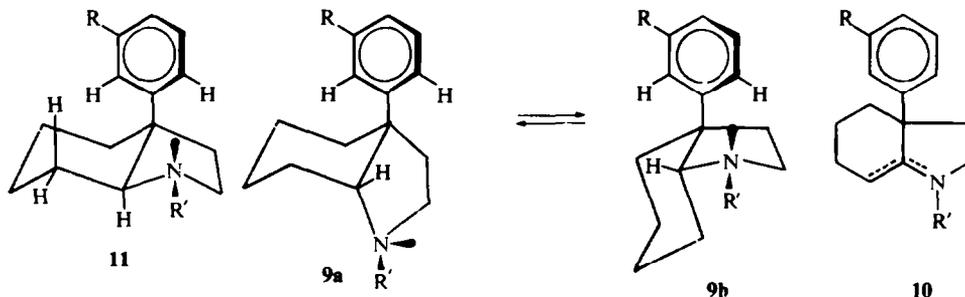
L'hydrogénation catalytique de **5** ne conduit qu'à un seul isomère caractérisé par son spectre IR où apparaît une seule bande dans la région de  $1690\text{ cm}^{-1}$  ( $\gamma$ -lactame). Dans le spectre de RMN, on observe la disparition du proton éthylénique en **7** et l'apparition d'un triplet à 4 ppm, caractéristique d'un proton en  $\alpha$  de l'atome d'azote. La constante de couplage ( $J \approx 4\text{ Hz}$ ) exclut la possibilité d'un couplage trans diaxial entre les protons portés par les carbones **7** et **7a**, et laisse donc, comme seule possibilité, la forme *cis* dans la conformation **7a** qui, a priori, semblait moins favorable. Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par P. W. Jeff, *et al.*<sup>7</sup> et T. Ishi et H. Kugita<sup>9</sup> lors de la synthèse de la mésembrine et de ses dérivés. Les produits de la série **7a** sont rassemblés dans le Tableau II.

Partant des dérivés éthyléniques **5**, nous avons recherché s'il n'était pas possible, par réduction de l'un d'entre eux avec un autre agent, d'obtenir la forme *trans* **8** seule ou en mélange avec la forme *cis*. L'utilisation du borohydrure de sodium à chaud dans le diglyme a bien conduit à un dérivé saturé, mais constitué, en grande majorité, par du produit *cis*, identifié par chromatographie en phase gazeuse; le chromatogramme atteste la présence d'un produit minoritaire (10%) qui pourrait être le produit *trans* recherché. Il n'a cependant pas été possible de l'isoler jusqu'ici.

La préparation des pyrrolidines *cis* **9**, pouvant avoir des propriétés analgésiques, est effectuée par réduction des pyrrolidones saturées **7a**, avec LAH, dans le THF à reflux.

Les produits obtenus sont les dérivés *cis*, et comme pour les pyrrolidones, nous avons recherché à définir leur conformation **9a** ou **9b**. L'examen des spectres de RMN montre que cette conformation dépend du radical R' fixé sur l'atome d'azote. C'est ainsi que, lorsque R' = H ou Bz, les produits se trouvent sous la conformation **9a**: en effet, le signal de l'atome d'hydrogène porté par le carbone **7a** se présente sous forme d'un triplet, plus ou moins bien résolu; la valeur de la constante de couplage, comprise entre 5 et 6 Hz permet d'éliminer toute possibilité de couplage trans-diaxial, comme dans les produits **7a**. Au contraire, dans les produits où R' = Me, le proton porté par le carbone **7a** apparaît sous forme d'un massif élargi (0.5–0.6 ppm) en faveur de la conformation **9b**, dans laquelle ce proton est axial. Les résultats ultérieurs nous ont permis d'éliminer l'éventualité d'une pyrrolidine *trans* **11** également compatible avec ces données.

Les pyrrolidines **9 cis** se trouvent rassemblées dans le Tableau III. Une autre voie d'accès à ces dérivés consiste à réduire par LAH, les pyrrolidones insaturées **5**. On obtient ainsi, avec un bon rendement, les énamines cycliques **10** qui se trouvent rassemblées dans le Tableau IV. Ce sont des produits peu stables, s'oxydant facilement à l'air, surtout dans le cas où R'  $\neq$  H. Cette différence de réactivité peut s'expliquer par la position de la double liaison: en effet, pour R' = H, la forme imine domine, alors que pour R'  $\neq$  H, la forme énamine est seule possible; le spectre de RMN montre bien un proton éthylénique dans ce dernier cas, alors qu'il est absent dans le premier. Ces produits sont très facilement réduits par hydrogénation catalytique et conduisent aux pyrrolidines décrites précédemment. Ces différentes méthodes permettent ainsi d'accéder facilement aux dérivés de la mésembrine: la déméthylation avec l'acide bromhydrique de la pyrrolidine **36** fournit le phénol **38** relié à la famille du "Profadol" (méthyl-1 m. hydroxyphényl-3 propyl-3 pyrrolidine). Afin d'obtenir les dérivés d'hydrogénation de **10**, épimères en **7a**, nous avons choisi de réduire les imines ou énamines **10** par  $\text{NaBH}_4$ . Nous avons, en effet, remarqué précédemment que les pyrrolidones éthyléniques **5** étaient difficilement réduites par le borohydrure de sodium et que,



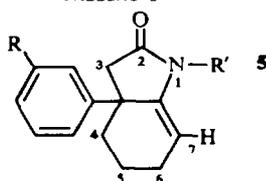
contrairement à ce qui se passe avec l'hydrogénation catalytique, la réaction n'était pas stéréosélective.

La réduction de **10** par le borohydrure s'effectue très bien dans le méthanol et on observe la formation de deux isomères, dont l'un est identifié en chromatographie gazeuse à l'isomère *cis* **9**. Le point important de cette réaction est la variation de la proportion de ces isomères, selon la nature du radical R'. Pour R' = H on obtient 80% du dérivé *cis*, alors qu'il n'en contient plus que 50% pour R' = Me et 30% pour R' = Bz. Dans les deux derniers cas, nous avons isolé, par recristallisations successives des maléates et des fumarates, les pyrrolidines *trans* **11** à l'état pur. L'étude de leurs spectres de RMN permet de prouver leur stéréochimie : ceux-ci imposent la position axiale, tant au proton porté par le carbone **7a** qu'au cycle aromatique. Cette disposition entraîne un couplage *trans*-diaxial de ce proton avec ses voisins. Nous observons bien un massif assez large ( $\delta = 3.4\text{--}2.9$  ppm) pour cet hydrogène dans le spectre de RMN. Ce signal est également visible pour les produits **46** et **48**, où R' = Me. En fait, il n'est pas très spécifique de la stéréochimie *trans*, car nous l'avons rencontré dans la pyrrolidine *cis* de conformation **9b**, et on ne le distingue pas toujours nettement, car il interfère avec d'autres signaux dans les dérivés où R' = H et Bz. Une modification importante intervient dans la région des protons aromatiques. Dans les dérivés **9**, ils sont pratiquement équivalents, ou tout au moins, dans le cas où R' = Me sous forme d'un massif peu élargi. Dans les dérivés *trans* **11**, la RMN permet de distinguer deux groupes de protons. Ces groupes représentent dans les dérivés monosubstitués respectivement deux et trois protons, et dans les dérivés portant le substituant méthoxy respectivement un et trois protons. L'examen des modèles moléculaires permet de rendre compte de ces faits : pour l'isomère *trans* **11**, le cycle aromatique subit de très fortes interactions de la part des protons axiaux situés en 5 et 7, lui imposant une position telle que les protons 6' et 2' se trouvent préférentiellement au-dessus du doublet de l'atome d'azote ; ceci se manifeste par un déblindage de ces protons et explique la position du signal à 7.7–8 ppm.

Pour les produits substitués en méta par un groupe méthoxy, le même phénomène s'observe : le spectre du produit *cis* présente un système complexe où l'on peut distinguer le proton 5' (*mé*ta) centré vers 7.3 ppm, les deux protons 2' et 6' à 7 ppm et le proton 4' à 6.8 ppm. Dans le produit *trans*, les protons 4' et 5' restent à leur place. Par contre, les protons 2' et 6' sont déplacés vers les champs faibles à 7.3 ppm et confondus avec le proton 5'. Nous avons représenté, sur la Fig. 1, les signaux des protons aromatiques des deux couples d'isomères **32** et **46**, **36** et **48**.

L'encombrement stérique au voisinage de l'atome d'azote est d'ailleurs vérifié en comparant la vitesse de quaternisation des pyrrolidines **32**, **36** et **46**, **48**. A température

TABLEAU I



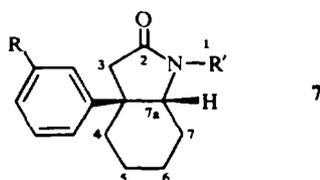
No R	R'	temp.	Solvant de cristallisation	Rdt	Méthode	RMN—Proton en 7
17 H	H	F <sub>k</sub> 182	EtOAc	52%	A	5·10 — 5·25 ppm
18 H	CH <sub>3</sub>	F <sub>k</sub> 82	Cyclohexane	71%	A	5·10 — 5·25 ppm
19 H	Bz	F <sub>k</sub> 110	Cyclohexane	85%	B	5·15 — 5·30 ppm
20 H	(Me) <sub>3</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	Eb/0·8: 202–208		66%	B	—
21 MeO	H	F <sub>k</sub> 154	EtOAc	39%	A	5·10 — 5·25 ppm
22 MeO	Me	F <sub>k</sub> 126	Ether Isopropylique	30%	A	5·05 — 5·20 ppm
23 MeOH	Bz	Eb/0·6: 226–228		88%	B	—

ordinaire, les dérivés *cis* **32** et **36** donnent 85% d'iodométhylate, alors que les dérivés *trans* **46** et **48**, n'en donnent que 50%, en 48 hr.

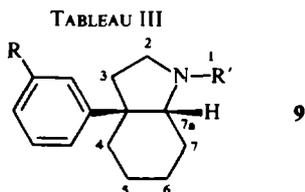
La réduction par NaBH<sub>4</sub> des énamines **10** et, en particulier, de celles substituées à l'azote par le groupe benzyle permet d'accéder facilement à différents types de pyrrolidines *trans* **11**. En effet, par débenzylation, on obtient les produits **45** et **47** souillés des dérivés *cis*, mais par recristallisation de leurs fumarates et libération de la base, on recueille les bases chromatographiquement pures.

La méthylation s'effectue par l'intermédiaire des dérivés formylés qui sont réduits par LAH. La déméthylation par l'acide bromhydrique aqueux conduit à l'analogue *trans* **49** du "Profadol". Les différentes pyrrolidines *trans* **11** sont rassemblées dans le Tableau V.

TABLEAU II



No	R	R'	temp	Solvant de cristallisation	Rdt	RMN H.C7a
24	H	H	F <sub>k</sub> 113	Ether de pétrole	87%	4·15–4·30 ppm
25	H	Me	Eb/0·2: 145–150		81%	3·90–4·05 ppm
26	H	Bz	Eb/1·2: 200–205		93%	4·85–4·00 ppm
27	H	(Me) <sub>3</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	Eb/0·3: 186		85%	—
28	MeO	H	F <sub>k</sub> 100	Ether	91%	4·10–4·30 ppm
29	MeO	Me	Eb/0·4: 178–182		90%	3·85–4·00 ppm
30	MeO	Bz	Eb/0·3: 230–232		93%	—



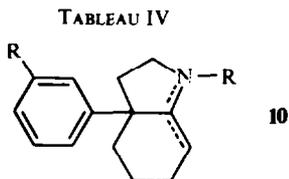
No	R	R'	temp	Dérivés	Solvant de cristallisation	Rdt	Méthode*	Conformation RMN—H.C7a
31	H	H	Eb/14: 170	Maléate 152°	EtOH	C et D	65%	3.5 -3.7 ppm <b>9a</b>
32	H	Me	Eb/9 : 142	Maléate 138°	EtOH	C et D	58%	3 -3.5 ppm <b>9b</b>
33	H	(Me) <sub>3</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	Eb/0:3: 158-160	Maléate 124°	EtOH	C	87%	—
34	H	Bz	Eb/0:4: 170-172	—	—	C	83%	3 -3.22 ppm <b>9a</b>
35	MeO	H	Eb/0:3: 130-133	Maléate F <sub>K</sub> : 112°	EtOH	C et D	38%	—
36	MeO	Me	Eb/10 : 173-175	Maléate F <sub>K</sub> : 112°	EtOH	C	63%	3 -3.5 ppm <b>9b</b>
37	MeO	Bz	Eb/0:3: 185	—	—	C	55%	—
38*	HO	Me	F <sub>K</sub> : 154	—	—	—	58%	—

\* Méthode C—Réduction de la pyrrolidone saturée par LAH

Méthode D—Réduction de la pyrrolidone insaturée et hydrogénation catalytique de l'énamine ou imine

\* Le dérivé **38** est obtenu par déméthylation du dérivé **37**

Les deux pyrrolidines **35** et **47** respectivement de stéréochimie *cis* et *trans* possèdent, dans l'espace, un arrangement très favorable pour subir une cyclisation de type Pictet-Spengler: à partir de **35**, de stéréochimie *cis*, la réaction avec le formol et l'acide chlorhydrique<sup>10</sup> conduit, avec un bon rendement, à un produit **12** très voisin de la crinine et du crinane déjà synthétisés par Wildman.<sup>13</sup> Le produit est caractérisé par



No	R	R'	Eb	Rdt
39	H	H	150-154/12	81%
40	H	Me	93- 99/0:2	80%
41	H	Bz	160/0:3	78%
42	MeO	H	202/24	61.5%
44	MeO	Bz	182-186/0:3	74%

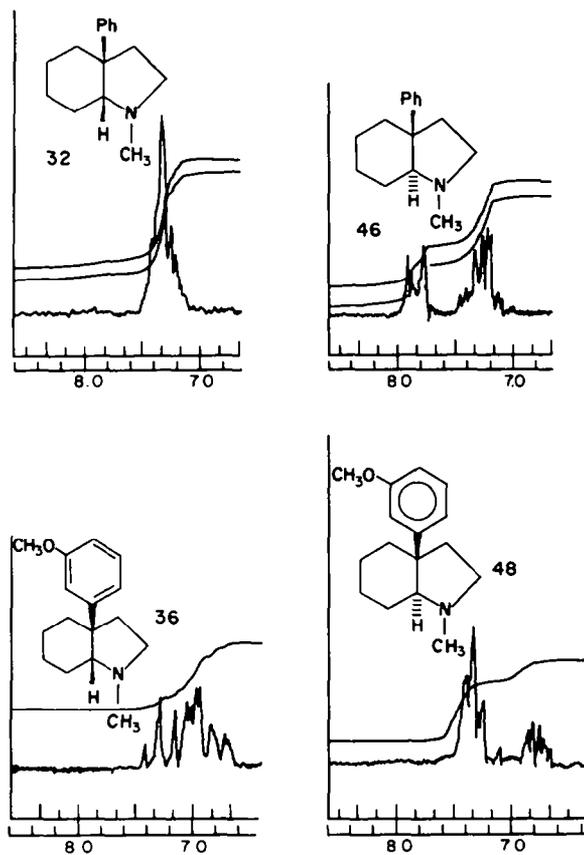
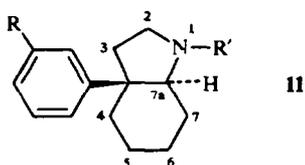


FIG. 1

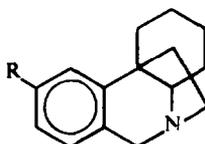
TABLEAU V



No	R	R'	temp	Dérivés F <sub>K</sub>	Solvant de cristallisation	Rdt*
45	H	H	Eb/0-1: 147-148	Fumarate	EtOH	14.5%
46	H	Me	Eb/0-2: 140-142	Fumarate	EtOH	25 %
47	MeO	H	Eb/0-4: 134-138	F <sub>K</sub> : 188° Fumarate	EtOH	24 %
48	MeO	Me	Eb/15 : 172	F <sub>K</sub> : 192	—	85 %
49*	HO	Me	—	Fusion pateuse à température ambiante	—	79 %

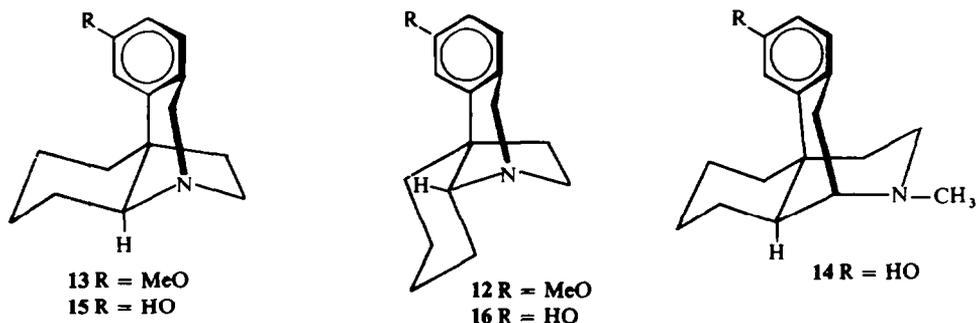
\* Le dérivé 49 est obtenu par déméthylation du dérivé 48

TABLEAU VI



No	Conformation	R	temp	Solvant de cristallisation	Rdt
12	<i>cis</i>	OMe	Eb/0:3: 138-144. Fumarate: 185°	EtOH	52%
16	<i>cis</i>	OH	Sublimation/0:6: 200°. F <sub>K</sub> 270° (décomposition)		56%
13	<i>trans</i>	OMe	Eb/15: 200-205		89%
15	<i>trans</i>	OH	Sublimation/0:3: 200°		37%

son spectre IR et de RMN. Ce dernier, bien que peu caractéristique en analyse simple, montre très nettement le méthylène benzylique en  $\alpha$  de l'azote, sous forme d'un système AB centré à 4.2 ppm.



La même réaction effectuée avec la pyrrolidine 47 *trans* fournit un produit 13, dont la stéréochimie est analogue à celle du benzomorphan 14 et de la morphine. Nous avons bien, selon la nomenclature des cycles utilisée précédemment, une fusion C/D *trans*. Le même produit peut être obtenu par une réaction de cyclisation avec le formol et l'acide formique. Le rendement est voisin de 80%, et on ne met pas en évidence de produit ouvert N-méthylé. La déméthylation par l'acide bromhydrique de ces produits 12 et 13 donne les phénols 15 et 16, reliés aux analgésiques morphiniques.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris au banc Kofler. Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil Beckman IR 8. Les spectres de RMN sont enregistrés avec le spectromètre Varian T 60, dans le  $\text{CDCl}_3$ , avec le TMS comme référence.

*Carboxyméthyl-2 aryl-2 cyclohexanone 4.* Dans un réacteur de 2 litres, muni d'un réfrigérant à carboglace, d'une agitation et d'un tube d'arrivée de gaz, on condense  $600 \text{ cm}^3$  d'ammoniac. On ajoute 250 mg de nitrate ferrique, puis, par petites portions, 11.5 g de Na (0.45 at.). On laisse réagir jusqu'à disparition de la coloration bleue et ajoute 0.45 mole d'aryl-2 cyclohexanone. On laisse réagir 90 mm, ajoute  $55.5 \text{ cm}^3$  de bromacétate d'éthyle (0.50 m), maintient l'agitation pendant 3 hr, puis évapore  $\text{NH}_3$ . On hydrolyse par  $220 \text{ cm}^3$  de MeOH, puis par  $600 \text{ cm}^3$  d'eau. On extrait à l'éther, lave avec une solution saturée de NaCl

jusqu'à neutralité. sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentre. On obtient après distillation l'éthoxycarbonyl méthyl-2 aryl-2 cyclohexanone.

Dans un tricol de 2 litres, muni d'une agitation et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 59.5 g de KOH, 15.5  $\text{cm}^3$  d'eau et 350  $\text{cm}^3$  EtOH à 95. On ajoute l'éthoxycarbonylméthyl-2 aryl-2 cyclohexanone précédemment obtenu, dissous dans 350  $\text{cm}^3$  d'EtOH. Le mélange est porté 3 h à reflux et concentré. On ajoute 200  $\text{cm}^3$  d'eau, extrait à l'éther et acidifie la phase aqueuse par de l'acide chlorhydrique. On extrait l'acide à l'éther, lave la phase organique jusqu'à neutralité avec une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentre. On obtient après purification par recristallisation la carboxyméthyl-2 aryl-2 cyclohexanone. (R=H,  $F_k = 134^\circ$ , Rdt = 79%) (R=MeO liquide Rdt = 86%).

*Alkyl-1 oxo-2 aryl-3a hexahydro-1-2-3-3a-4-5-6 indole 5*. (méthode A), (17, 18, 21, 22). On introduit, dans un autoclave, 0.168 mole de carboxyméthyl-2 aryl-2 cyclohexanone 4 et 3.2 moles d'amine primaire, dissous dans 250  $\text{cm}^3$  d'EtOH. On agite 6 h à 110–120°. Après refroidissement, on concentre et reprend dans  $\text{CHCl}_3$ . On lave à HCl 2.5 N, puis à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche et concentre. On obtient après recristallisation, l'oxo-2 aryl-3a hexahydro-1,2,3,3a,3,5,6 indole. (C.P.G.  $\geq 97\%$  – OV 17, 1 m, 220°, injecteur 250°).

*Oxo-2 aryl-3a hexahydro-1-2-3-3a-4-5-6 indole substitué en 1, 5*. (méthode B), (19, 20, 23). Dans un tricol muni d'une agitation et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 0.115 mole de carboxyméthyl-2 aryl-2 cyclohexanone 4, 450  $\text{cm}^3$  d'EtOH et 1.85 m d'amine primaire. On porte 8 h à reflux, concentre et reprend dans  $\text{CHCl}_3$ . Le phase organique est lavée avec de l'HCl 2.5 N, puis à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , et concentrée. On obtient, après distillation ou recristallisation, l'oxo-2 aryl-3a hexahydro-1,2,3,3a,4,5,6 indole substitué en 1. (C.P. G.:  $\geq 97\%$ , OV 17, 0.40 m, 250°, injecteur 300°).

*Oxo-2 aryl-3a octahydroindole cis. 7*. (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30). On introduit dans un erlenmeyer, 0.0535 mole d'oxo-2 aryl-3a hexahydro-1,2,3,3a,4,5,6 indole 5 dissous dans 250  $\text{cm}^3$  d'EtOH et 1.8 g de Pd/C 5%. On hydrogène à pression ordinaire et à 60° pendant 24 h, filtre et concentre. On obtient, après recristallisation ou distillation, l'oxo-2 aryl-3a octahydroindole cis. (C.P.G.:  $\geq 96\%$ , 10% SE 30, 2 m, 230°, injecteur: 290°).

*Aryl-3a octahydroindole cis. 9*. (méthode C), (31, 32, 33, 34, 35, 36, 37). Dans un tricol muni d'une agitation, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à introduction, on introduit: 3.5 g LAH et 100  $\text{cm}^3$  de THF anhydre. On ajoute lentement, 0.0286 mole, d'oxo-2 aryl-3a octahydroindole cis 7 dissous dans 100  $\text{cm}^3$  de THF anhydre. On chauffe 20 h à reflux. Après refroidissement, on hydrolyse avec précaution, par 10  $\text{cm}^3$  d'isopropanol, puis par 10  $\text{cm}^3$  d'eau. On filtre l'alumine, rince à l'isopropanol, concentre et reprend dans l'HCl N. On extrait à l'éther et alcalinise par de la soude en pastilles. On extrait la base à l'éther, lave la phase étherée avec une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentre. On obtient, après distillation l'aryl-3a octahydroindole cis.

*Aryl-3a hexahydro-1.2.3.3a.4.5.6 indole substitué en 1 (40, 41, 44)*, (R' = méthyl-benzyl ou N N diéthyl-amino-3 propyl) ou *Aryl-3a hexahydro-2.3.3a.4.5.6.7 indole (39, 42)*, (R' = H) 10. Dans un tricol de 500  $\text{cm}^3$  muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on met: 5.1 g LAH et 140  $\text{cm}^3$  THF anhydre. On ajoute avec précaution 0.0445 mole d'oxo-2 aryl-3a hexahydro-1.2.3.3a.4.5.6 indole 5 dissous dans 140  $\text{cm}^3$  THF anhydre.

On porte 24 h à reflux. On refroidit et hydrolyse par 16  $\text{cm}^3$  d'isopropanol, puis 16  $\text{cm}^3$  d'eau. On concentre, reprend dans l'HCl, extrait à l'éther, alcalinise par de la soude en pastilles et extrait la base à l'éther. On lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl, sèche et concentre. On obtient, après distillation, l'aryl-3a hexahydro-1,2,3,3a,4,5,6, (ou 2-3-3a-4-5-6-7) indole (C.P.G.:  $\geq 96\%$ , OV 17, 1 m, 209°, injecteur 300°).

*Aryl-3a octahydroindole cis 9 méthode D (31, 32, 35)*. On introduit dans une fiole 0.052 mole, d'aryl-3a hexahydro-1.2.3.3a.4.5.6 (ou 2,3,3a,4,5,6,7) indole 10 dissous dans 250  $\text{cm}^3$  EtOH et 1.6 g de Pd/C à 5%. On hydrogène pendant 20 h à 50°. Après refroidissement, on filtre et concentre. On obtient après distillation l'aryl-3a octahydroindole cis. C.P.G.  $\geq 97\%$ : DC 710, 10%, 1 m, 200°, injecteur 260°.

*Aryl-3a octahydroindole trans 11*. (45, 47). Dans un tricol de 500  $\text{cm}^3$  muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on introduit: 0.0685 mole de benzyl-1 aryl-3a hexahydro-1,2,3,3a,4,5,6 indole (41, 44) et 240  $\text{cm}^3$  MeOH anhydre. Le mélange est refroidi à 5°, et 9.5 g  $\text{NaBH}_4$  sont ajoutés, par petites portions, sans dépasser 10°. Le mélange est agité 5 h à 10°, puis porté, très progressivement, à reflux pendant 1 h. Après refroidissement, on concentre et reprend le résidu dans éther-eau. On extrait la phase aqueuse à l'éther. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentrée. On distille et on obtient un mélange cis + trans (30%: 70%) de benzyl-1 aryl-3a octahydroindole. On hydrogène le distillat dissous dans 300 cc d'EtOH, à pression ordinaire, en présence de 3 g Pd/C pendant 5 h, à 60°. On

filtre et concentre. On obtient après distillation un mélange *cis* + *trans* (30% : 70%) d'aryl-3a octahydroindole. On isole l'isomère *trans* par recristallisation du fumarate dans EtOH (C.P.G.  $\geq$  93%, 10% Apiezon + 5% KOH, 0.5 M, 150°, injecteur 240°).

*Méthyl-1 aryl-3a octahydroindole trans*, 11 (46, 48). Dans un ballon de 100 cm<sup>3</sup> muni d'un Dean-Stark, on introduit 0.0840 mole d'aryl-3a octahydroindole *trans*. (45, 47), 8.4 g d'acide formique pur et 420 cm<sup>3</sup> de toluène. On porte 6 h à reflux et on concentre à sec. Le résidu est repris dans 250 cc THF anhydre et est versé avec précaution dans un tricol muni d'une agitation et d'un réfrigérant à reflux, contenant 9.8 g LAH, en suspension dans 250 cm<sup>3</sup> THF anhydre. On porte 24 h à reflux, hydrolyse, après refroidissement, par 25 cm<sup>3</sup> diisopropanol, puis 25 cm<sup>3</sup> d'eau, filtre l'alumine, concentre le filtrat, reprend par HCl et extrait à l'éther. On alcalinise par de la soude en pastilles, extrait la base à l'éther, lave avec une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentre. On obtient, après distillation, le *méthyl-1 aryl-3a octahydroindole trans* (C.P.G. 93%, Carbowax, 2 m, 220° injecteur 260°).

*Méthoxy-9 éthano-5-10b octahydro-1,2,3,4,4a,5,6,10b aza-5 phénanthrène* (12, 13). Dans une fiole, on introduit 0.0493 mole de (méthoxy-3 phényl)-3a octahydroindole (35, 47), dissous dans 225 cm<sup>3</sup> MeOH et 140 cm<sup>3</sup> d'aldéhyde formique à 35%. On agite jusqu'à homogénéité, puis on laisse 7 mn à température ambiante. Le mélange est coulé ensuite dans 2 litres d'HCl 6 N. On le laisse 2 h à température ambiante et on alcalinise par de la soude en pastilles. Après refroidissement, on extrait au CHCl<sub>3</sub>, lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl, sèche et concentre. On obtient, après distillation, le *méthoxy-9 éthano-5,10b octahydro-1,2,3,4,4a,5,6,10b aza-5 phénanthrène*. (C.P.G. de la base : 96%, OV, 17, 1 m, 200°, injecteur 250°).

*Méthoxy-9 éthano-5 10b octahydro-1,2,3,4,4a,5,6,10b aza-5 phénanthrène trans* (13). Dans un tricol de 100 cm<sup>3</sup> muni d'une agitation et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 16 g (0.069 mole) de (méthoxy-3 phényl)-3a octahydroindole *trans* (47), 35 cm<sup>3</sup> d'acide formique et 35 cc de formol à 30%. On porte 20 h à 95°–100°. On ajoute, après refroidissement, 35 cm<sup>3</sup> d'HCl 5 N, concentre à sec, ajoute de l'eau et extrait à l'éther. On alcalinise par de la soude en pastilles, extrait à l'éther, lave la phase étherée avec une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentre et distille. On obtient 15.2 g de distillat (Eb/20 : 190°–195°) qui donnent 14.8 g de fumarate acide de *méthoxy-9 éthano-5-10b octahydro-1,2,3,4,4a,5,6,10b aza-5 phénanthrène trans*, F<sub>x</sub> : 188°–190°, Rdt : 64%. (C.P.G. de la base : 99%, Carbowax 10%, 2 m, 220°, injecteur 260°.)

*Méthyl-1 (hydroxy-3 phényl)-3a octahydroindole* (49, 38). Dans un tricol de 250 cm<sup>3</sup> muni d'une agitation et d'un réfrigérant à reflux, on introduit : (0.0245 mole) de méthyl-1 (méthoxy-3 phényl)-3a octahydroindole (48, 36) et 80 cm<sup>3</sup> HBr fraîchement distillé. On porte 90 min—à 2 h à reflux, concentre, reprend dans la soude et extrait à l'éther. On acidifie par HCl et alcalinise par du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La phase organique est extraite au CHCl<sub>3</sub>, lavée avec une solution saturée de NaCl et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. On obtient, après concentration, le *méthyl-1 (hydroxy-3 phényl)-3a octahydroindole* (produit solide non cristallisé). C. P. G.  $\geq$  97%. DC 710. 1 m, 200°. injecteur 250°.

*Hydroxy-9 éthano-5,10b octahydro-1,2,3,4,4a,5,6,10b aza-5 phénanthrène* (15, 16). Dans un tricol de 500 cm<sup>3</sup> muni d'une agitation et d'un réfrigérant, on met : (0.0387 mole) de méthoxy-9 éthano-5,10b octahydro-1,2,3,4,4a,5,6,10b aza-5 phénanthrène 12, 13 et 100 cm<sup>3</sup> d'HBr fraîchement distillé. Le mélange est porté 2 h à reflux, concentré à sec et repris dans une solution saturée de KHCO<sub>3</sub>. On extrait au CHCl<sub>3</sub>, lave à l'eau et sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> la phase organique. On concentre. On obtient l'*hydroxy-9 éthano-5,10b octahydro-1,2,3,4,4a,5,6,10b aza-5 phénanthrène*, après sublimation à 200°/0.1 mm.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 M. Langlois et J. Maillard, A paraître dans *Bull. Soc. chim*, in press
- 2 J. F. Cavalla, I. R. Lockhart, N. E. Webb, C. V. Winder, M. Welford et A. Wong, *J. Med. Chem.* 794 (1970)
- 3 M. Shamma et H. R. Rodriguez, *Tetrahedron Letters* 4,848 (1965)
- 4 E. Smith et H. Hosunskt, *Chim. & Ind.* 402 (1961)
- 5 S. L. Keely et F. C. Tahk, *Chem. Com.* 441 (1968)
- 6 H. Taguchi, T. Oh, Ishi et H. Kugita, *Chem. Pharm. Bull.* 1,008 (1970)
- 7 P. W. Jeffs, R. L. Hawks, D. S. Furrier, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 3,831 (1969)
- 8 R. V. Stevens, M. C. Ellis, M. P. Wentland, *Ibid.* 90, 5,576 (1968)
- 9 T. Oh, Ishi et H. Kugita, *Tetrahedron Letters*, 5,445 (1968)

- <sup>10</sup> H. W. Whitlock et G. L. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.* **89**, 3.600 (1967)
- <sup>11</sup> H. Muxfeldt, R. S. Schneider, J. B. Mooberry, *J. Amer. Chem. Soc.* **88**, 3.670 (1966)
- <sup>12</sup> *Progress in Medicinal Chemistry*, **2**, 58
- <sup>13</sup> W. C. Wildman, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 2,567 (1958)