

# NOUVELLE VOIE D'ACCÈS A LA SÉRIE DE L'HEXAHYDROAZÉPINO[4,5-*b*]INDOLE. RÉARRANGEMENT DE L'HEXAHYDROINDOLO- [2,3-*a*]QUINOLIZINE PAR ACTION DE BrCN<sup>†</sup>

G. COSTA, C. RICHE et H.-P. HUSSON\*

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190-Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 29 June 1976; Received in the UK for publication 16 August 1976)

**Résumé**—L'action du bromure de cyanogène sur l'hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine conduit à la série de l'hexahydroazépine[4,5-*b*]indole par un réarrangement original au cours duquel le bromure de cyanogène a une réactivité différente selon les espèces chimiques qui lui sont opposées.

**Abstract**—The action of cyanogen bromide on hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizines leads to hexahydroazepino[4,5-*b*]indoles through a novel rearrangement during which the cyanogen bromide probably reacts in two different ways with the species present.

Au cours d'une étude sur la synthèse d'acyl-2 indoles à partir de l'hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine nous avons observé un réarrangement permettant d'accéder à de nouveaux dérivés de l'hexahydroazépine[4,5-*b*]indole selon une voie originale.

Les synthèses décrites jusqu'ici font appel à la synthèse classique de Fischer<sup>1</sup> ou à deux substitutions successives en C-2 et C-3 de l'indole.<sup>1</sup>

Les dérivés obtenus présentent l'intérêt d'appartenir à une série qui possède des propriétés pharmacologiques intéressantes, en particulier sur le système nerveux central.<sup>1,2</sup>

## RÉSULTATS

Le traitement de l'hexahydro-2,3,4,6,7,12 indolo[2,3-*a*]quinolizine 1 (énamine 1)<sup>4</sup> par le bromure de cyanogène (BrCN) dans le THF ou dans un mélange THF-eau ne conduit à aucun dérivé défini. Par contre, si l'on ajoute du carbonate de sodium au milieu réactionnel (THF-eau), deux produits, 2 (Rdt 47%) et 4 (Rdt 5%) peuvent être isolés (Tableau 1). Le dérivé dibromé 4 est obtenu seul (Rdt 65%) si l'on utilise le mélange chloroforme-méthanol (90-10) comme solvant auquel on ajoute du carbonate de sodium anhydre.

Le groupement cyanamide de 2 est facilement hydraté en urée 3 par chauffage dans le mélange méthanol-acide chlorhydrique. En présence d'une base [potasse, ou diaza-1,8 bicyclo(5.5.0)undécène-7 (DBU)] dans le THF, l'acyl-2 indole 2 conduit à l'azépineindole 5 (Rdt 80%). L'emploi de potasse méthanolique provoque également la cyclisation en dihydropyranne mais transforme le groupement cyanamide en éther iminocarbamique 6.<sup>4</sup> Par contre, le remplacement du méthanol par l'éthanol conduit à l'urée 7 traduisant, dans ces conditions, une plus grande nucléophilie de l'ion CH<sub>3</sub>O<sup>-</sup> que de l'ion C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>-</sup> (CH<sub>3</sub>O<sup>-</sup> > OH<sup>-</sup> > C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>-</sup>).

La réduction de 4 par l'hydruide d'aluminium et de lithium fournit l'octahydroindoloquinolizine 8<sup>4</sup> identique à

celle obtenue par réduction de l'énamine 1 par le borohydrure de sodium dans le méthanol.

## Preuves de structure des produits isolés

**Azépineindole 5.** IR (Nujol) montre la présence du NH indolique (3355 cm<sup>-1</sup>) et du groupement cyanamide (2210 cm<sup>-1</sup>). Le spectre UV présente les absorptions suivantes:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ) 215 (4.32), 228 (4.24), 254 (4.08), 318 (4.32).

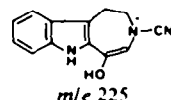
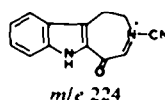
L'examen du spectre de RMN du <sup>13</sup>C permet d'imaginer la structure 5, on note en effet la présence de 7 carbones quaternaires, 4 carbones tertiaires et 5 carbones secondaires (Tableau 2).

La preuve absolue de la structure de 5 a été apportée par une analyse aux rayons X. La figure (Tableau 3) donne une vue de la molécule où sont reportées les valeurs des principaux angles de torsion endocycliques. La molécule est approximativement plane. Les distances de tous les atomes au plan moyen de l'indole, pris comme plan de référence, sont rassemblées dans le Tableau 5. Le cycle D adopte une conformation sofa,<sup>5</sup> très aplatie, dans laquelle les cinq atomes C-2, O-1, C-13, C-14 et C-4 (numérotation de la figure) sont dans un même plan moyen, l'atome C-3 étant situé à 0.29 Å de ce plan. On notera l'hybridisation sp<sup>2</sup> de l'atome d'azote N-5 conjugué avec le groupement C≡N. En effet, la longueur de la liaison N-5-C-19 (1.328 Å) est caractéristique d'une liaison N-C partiellement double<sup>6</sup> et les 5 atomes N-5, C-6, C-14, C-19 et N-20 sont dans un même plan moyen qui fait un angle de 45° avec celui de l'indole (voir Tableau 5).

Dans le cristal une liaison hydrogène faible relie l'atome d'azote N-12 du noyau indolique à l'atome N-20 du groupement cyano d'une molécule voisine (3.01 Å).

Le composé 2 est un acyl-2 indole: UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ) 240 (4.25), 317 (4.45). Sa structure est déduite de celle de 5 auquel il conduit par traitement en milieu alcalin.

Le spectre de masse présente des pics à *m/e* 224 et à *m/e* 225 correspondant à la perte de chaîne bromopropyle selon un réarrangement de MacLafferty compatible avec la structure proposée.



\*Ce travail fait partie de la Thèse de Doctorat de 3e Cycle de G.C. soutenue le 11 Avril 1975 à l'Université de Paris-Sud (Centre d'Orsay).

†Il n'a pas été possible dans les différentes conditions opératoires d'obtenir l'amine secondaire.

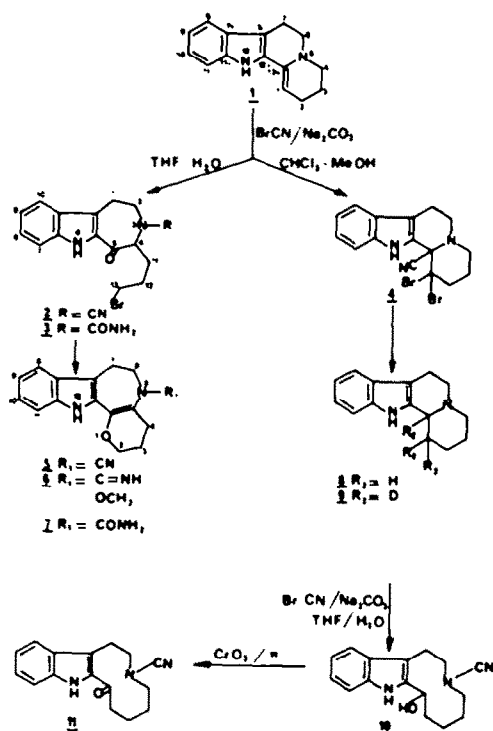


Tableau 1.

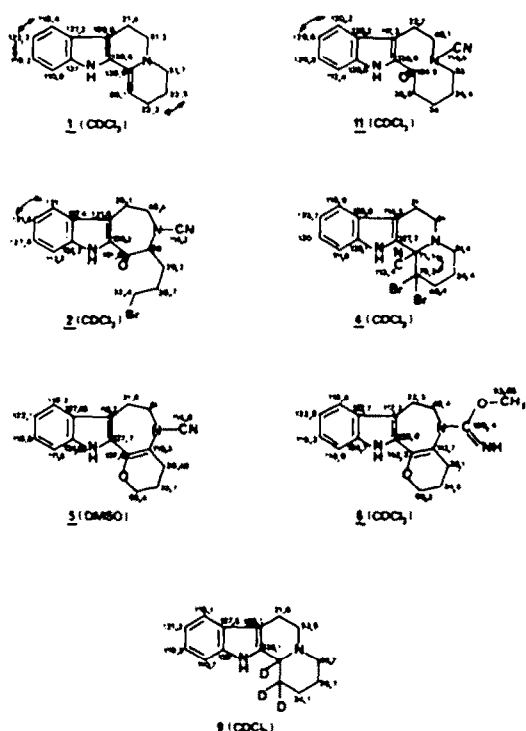


Tableau 2.

#### Cyano-12b dibromo-1,1 indoloquinolizidine 4

Le groupement CN n'apparaît pas dans l'infrarouge comme c'est souvent le cas pour les  $\alpha$ -aminonitriles mais est détecté en RMN du  $^{13}\text{C}$  (Tableau 2). De plus, il n'est pas possible d'obtenir un éther iminocarbamique ou une urée par traitement en milieu basique.

Le dérivé 4 est réduit par l'hydruire de tributylétain ou l'acide acétique et le zinc en 8. Ce résultat prouve qu'il n'y a pas eu de modification du squelette de la molécule.

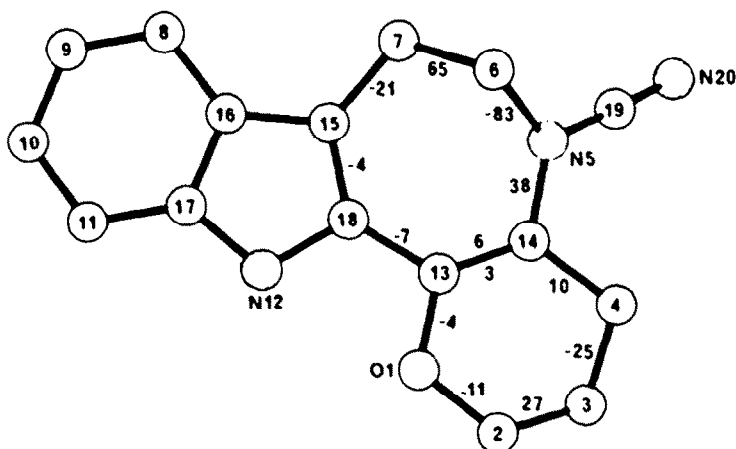
La réduction de 4 en 8 par l'hydruire d'aluminium lithium montre que le groupement nitrile est en position C-12b ( $\alpha$ -aminonitrile) plutôt qu'en 1 (nitrile).

Le spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  de 9, obtenu par réduction de 4 par le deutéruire d'aluminium et de lithium, comparé à celui de 8, permet de déterminer la position des atomes

de deutérium donc celle des deux atomes de brome et du nitrile.

En effet, lorsque sur un atome de carbone les hydrogènes sont substitués par des atomes de deutérium, le signal du  $^{13}\text{C}$  de cet atome de carbone est élargi par les couplages C-D (spin du D = 1,  $(J_{\text{CH}}/J_{\text{CD}}) = 6.5$ ) et son intensité n'est pas augmentée puisque l'on ne bénéficie pas de l'effet NOE  $^{13}\text{C}$ -H. Pour ces deux raisons, les atomes de carbone porteurs de deutérium ne se détachent pas du bruit de fond.

Une expérience de "gated decoupling" effectuée sur 4 permet d'attribuer le signal à 113.4 ppm au nitrile et de déterminer sa place sur la molécule. Le signal du carbone du nitrile montre, dans ces conditions, une constante de couplage  $^4J$  ( $W 1/2 < 3 \text{ Hz}$ ). Si le groupement nitrile était

Tableau 3. Vue en perspective de 5 et principaux angles de torsion ( $^\circ$ )

porté par le C-1, la constante serait 1) et la valeur plus élevée.

Les attributions des signaux des spectres de RMN du  $^{13}\text{C}$  des dérivés 1, 2, 4, 5, 6, 9 et 11 ont été effectuées (Tableau 2).

#### DISCUSSION

Le bromure de cyanogène manifeste un double comportement, avec les amines (réaction de von Braun) le groupe nitrile est électrophile ce qui correspond à une polarisation  $\text{CN}^{\delta+} \text{Br}^{\delta-}$  et avec les énamines, on observe une C-bromation due à une polarisation  $\text{CN}^{\delta-} \text{Br}^{\delta+}$ .

La réaction de von Braun s'effectue aussi bien dans des solvants tels que l'éther, le chloroforme, le benzène (avec ou sans carbonate de sodium) ou dans des conditions de solvolysé (éthanol-chloroforme, tétrahydrofurane aqueux avec ou sans carbonate de sodium).<sup>10</sup>

Par contre, les réactions d'halogénéation d'énamines sont réalisées en général dans le dioxane anhydre. L'énamine 1, étudiée au cours de ce travail, se comporte de façon classique vis-à-vis de  $\text{BrCN}$  dans le mélange chloroforme-méthanol en présence de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , pour donner le dérivé dibromé 4.

Par contre, dans le mélange tétrahydrofurane-eau additionné de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , on obtient en majorité le dérivé monobromé 2. La différence essentielle entre ces deux réactions est la présence d'ions  $\text{OH}^-$  dans la seconde. Le rendement en dérivé monobromé par rapport au dérivé dibromé est d'ailleurs d'autant plus élevé que la quantité de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  est plus grande par rapport à celle de bromure de cyanogène.

La genèse de 2 peut s'expliquer à partir d'un intermédiaire commun b qui en présence de  $\text{OH}^-$  donne la carbinolamine c qui conduit à l'ion aziridinium d. Finalement, après ouverture de ce dernier en  $\alpha$ -acylindole e, l'amine subit une réaction de von Braun pour donner 2 (Tableau 4).

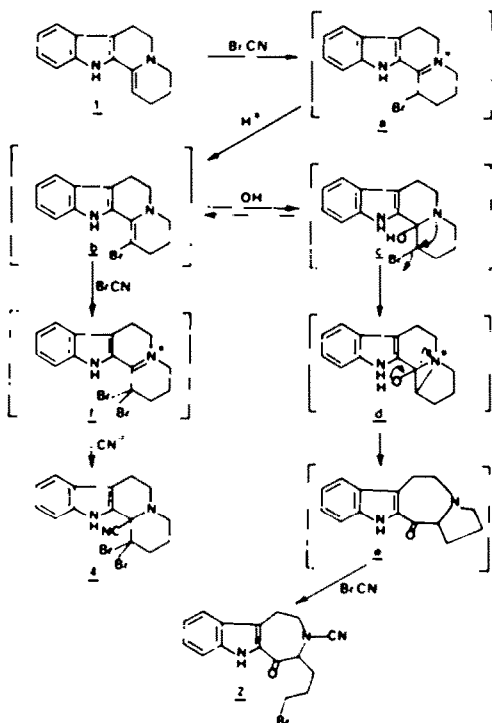


Tableau 4.

C'est la formation de c qui oriente la réaction plutôt vers 2 que vers 4; la formation de 2 est donc naturellement fonction de la quantité d'ions  $\text{OH}^-$  comme cela a été constaté.

En conclusion, il est apparu que le bromure de cyanogène avait une réactivité différente conditionnée par le substrat qui lui est opposé (énamine ou amine) et que les conditions opératoires (absence ou présence d'ions  $\text{OH}^-$ ) n'avaient pas d'influence notamment en ce qui concerne la réaction d'halogénéation de l'énamine qui se produit dans des conditions inhabituelles.

Cette réaction permet de préparer facilement une nouvelle série d'azépinoindoles à l'aide d'un réarrangement original mettant en évidence le comportement double du bromure de cyanogène.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion corrigés ont été pris sur bloc Koffler. Les spectres IR ont été enregistrés sur appareil Perkin Elmer 257. Les spectres UV sur appareil Bausch et Lomb, type Spectronic 505. Les spectres de masse ont été déterminés sur spectrographe AEI, type MS9 ou Atlas CH4. Les spectres de RMN de  $^1\text{H}$  ont été réalisés sur appareil Perkin Elmer type R12 ( $\text{TMS } \delta = 0$ ) et ceux de  $^{13}\text{C}$  sur le spectromètre Bruker HX 90F. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur silice Mallinckrodt 100-200 Mesh CC4. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ou couche épaisse (CCE) ont été réalisées à l'aide de silice Kieselgel HF 254 - 366 neutre ou alcalinisée à la soude 0.5N.

Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à  $\pm 0.3\%$ .

##### Action du bromure de cyanogène sur l'énamine 1

On dissout 1 (2.6 g) dans 800  $\text{cm}^3$  d'un mélange THF- $\text{H}_2\text{O}$  (80-20). Du carbonate de sodium (30 g) et du bromure de cyanogène (4.8 g) sont ensuite ajoutés. Après 1 h de reflux, on laisse refroidir. Le milieu réactionnel est alors dilué avec de l'eau puis extrait par  $\text{CHCl}_3$ . Le résidu brut chromatographié sur 100 g de silice et élué par du chloroforme permet d'isoler:

(a) *Cyano-3 (bromo-1 propyl)-4 oxo-5 hexahydro-1,2,3,4,5,6 azépino[4,5-b]indole* 2, 1.89 g (47%).  $F = 180^\circ$  (méthanol); IR (Nujol): 3300, 2210 et 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}} = 240, 317 \text{ nm}$  ( $\log \epsilon = 4.25, 4.45$ ), inchangé en milieu acide ou basique; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 4H aromatiques entre 7 et 7.8 (multiplet), NH indolique à 9.1 (massif); SM:  $M^+$  347, 345 (100%),  $m/e$  266, 238, 196, 184, 164, 162, 143, 130, 129, 128, 115. Analyse:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OBr}$  (C, H, N, O, Br).

(b) *Cyano-12b dibromo-1,1 octahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b indolo[2,3-a]quinolizine* 4, 234 mg (5%).  $F = 146^\circ$  (chloroforme); IR (Nujol): 3430  $\text{cm}^{-1}$ ; UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}} = 221, 275, 283, 292 \text{ nm}$  ( $\log \epsilon = 4.38, 3.75, 3.75, 3.65$ ) en milieu neutre, 221, 275, 283, 292, 389 nm ( $\log \epsilon = 4.38, 3.75, 3.75, 3.65, 3.66$ ) en milieu acide, 221, 275, 283, 292, 316 nm ( $\log \epsilon = 4.38, 3.75, 3.75, 3.65, 3.53$ ) en milieu basique; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 4H aromatiques entre 7 et 7.6 (multiplet), NH indolique à 9.1 (massif); SM:  $M^+$  411, 409, 407,  $m/e$  410, 408, 406 (100%), 330, 329, 328, 304, 303, 302, 249, 248, 223, 222, 195, 194. Analyse:  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Br}_2$  (C, H, N, Br).

##### Cyano-12b dibromo-1,1 octahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b indolo[2,3-a]quinolizine 4

L'énamine 1 (250 mg), dissoute dans 100  $\text{cm}^3$  d'un mélange  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (90-10), est traitée par du bromure de cyanogène (756 mg) en présence de carbonate de sodium (1.28 g). Après 4 h de reflux, on laisse refroidir. Le milieu réactionnel, dilué avec de l'eau, est extrait par du chloroforme. Le résidu brut, chromatographié sur 10 g de silice, fournit, par élution avec le chloroforme, 300 mg (65%) de dérivé dibromé 4.

##### Carbamoyl-3 (bromo-1 propyl)-4 oxo-5 hexahydro-1,2,3,4,5,6 azépino[4,5-b]indole 7

On dissout l'acyl-2 indole 2 (95 mg) dans un mélange de méthanol (100  $\text{cm}^3$ ) et d'acide chlorhydrique 12N (1  $\text{cm}^3$ ). Après 1 h 30 de reflux, le milieu réactionnel est dilué avec une solution d'eau

saturée en carbonate de sodium puis extrait par  $\text{CHCl}_3$ . La purification sur CCE alcaline donne 45 mg (45%) d'urée 7.  $F = 186^\circ$  (méthanol). IR (Nujol): 3500, 3380, 1675, 1630  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\text{CH}_2\text{Br}$  à 5 (massif),  $\text{NH}_2$  urée à 6.2 (massif), NH indolique à 11.3; SM:  $M^+$  365, 363,  $m/e$  321, 320, 319, 305, 304, 303, 283, 240, 225, 224, 223, 211 (100%), 184, 170, 143, 130. Analyse:  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$  (C, H, N, O, Br).

**Cyano-5 hexahydro - 2,3,4,6,7,12 pyrano[2',3':2,3]azépino[4,5-b]indole 5**

(a) On dissout l'acyl-2 indole 2 (220 mg) dans 2  $\text{cm}^3$  de xylène et on ajoute 195 mg de DBU. Après 15 min de reflux, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau saturée de carbonate de sodium puis extrait par du chloroforme. La cristallisation dans un mélange de benzène-chloroforme-méthanol permet d'obtenir 135 mg (80%) de produit cyclisé 5.

(b) L'acyl-2 indole 2 (340 mg) dissous dans 25  $\text{cm}^3$  de THF est traité par 25  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse de potasse à 20%. Après 30 min de reflux, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau puis extrait par  $\text{CHCl}_3$ . La cristallisation dans un mélange benzène-chloroforme-méthanol conduit à 243 mg (82%) de produit cyclisé 5.  $F = 223^\circ$  (benzène-chloroforme-méthanol); IR (Nujol): 3355, 2210  $\text{cm}^{-1}$ ; UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ : 215, 228, 254, 318 nm ( $\log \epsilon = 4.32, 4.24, 4.08, 4.32$ ), inchangé en milieu acide ou basique; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{CH}_2$ -2,  $\text{CH}_2$ -3,  $\text{CH}_2$ -4,  $\text{CH}_2$ -6,  $\text{CH}_2$ -7 à 2, 2.5, 3.2, 3.65, 4 (5 multiplets), 4H aromatiques entre 7 et 7.6 (multiplet), NH indolique à 8.5 (massif); SM:  $M^+$  265 (100%),  $m/e$  250, 237, 236, 149, 143, 115, 85, 83. Analyse:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$  (C, H, N, O).

**Structure cristalline de 5**

L'enregistrement des données a été réalisé à l'aide d'un diffractomètre Philips PW 1100, équipé d'un monochromateur, en utilisant la radiation  $\text{K}\alpha$  du cuivre ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ). Sur un total de 2464 réflexions mesurées, 2103 répondant au critère  $I > 3 \cdot \sigma$ , ont été conservées pour la résolution et l'affinement de la structure. Les cristaux appartiennent au système monoclinique, groupe spatial  $P2_1/c$ ,  $Z = 4$ . Les paramètres de la maille sont:  $a = 9.052(5)$ ,  $b = 7.851(4)$ ,  $c = 19.363(12) \text{ \AA}$  et  $\beta = 100.45(9)^\circ$ .

La structure a été résolue par les méthodes directes en utilisant la fonction des phases.<sup>11</sup> Les coordonnées atomiques et les facteurs de température anisotropes ont été affinés par la technique des moindres carrés (matrice complète) jusqu'à une valeur de 7.3% du facteur résiduel R. Le schéma de pondération utilisé dans l'affinement était basé sur l'erreur statistique de comptage. Les atomes d'hydrogène ont été introduits en position théorique ( $d(\text{C-H}) = 1.0 \text{ \AA}$ ) et ils ont été affectés d'un facteur de température isotope équivalent à celui de l'atome porteur. Les coefficients d'agitation thermique de l'atome C-3 sont deux fois plus grands que ceux des atomes voisins. L'examen de la densité électronique au niveau de cet atome, montre un allongement de celle-ci perpendiculairement au plan C-2-C-3-C-4, mais permet d'éliminer l'hypothèse d'un désordre de cet atome (position symétrique de C-3 par rapport au plan moyen du cycle D).

Les coordonnées de l'atome C-3 sont ainsi mal définies et ceci se traduit par un raccourcissement de la longueur des liaisons C-2-C-3 et C-3-C-4.

Les facteurs de diffusion atomique utilisés sont ceux de la Réf. 12 pour les atomes de C, N et O et ceux de la Réf. 13 pour les atomes H.

Les paramètres atomiques sont rassemblés dans le Tableau 5, les distances interatomiques dans le Tableau 6, les angles de valence dans le Tableau 7 et les principaux plans moyens dans le Tableau 3. La liste des facteurs de structure et les coordonnées des atomes d'hydrogène sont disponibles sur demande à l'un des auteurs (C.R.).

**Imino - méthoxy - 5 hexahydro - 2,3,4,6,7,12 pyrano[2',3':2,3]azépino[4,5-b]indole 6**

A l'acyl-2 indole 2 (80 mg) dissous dans 100  $\text{cm}^3$  de MeOH on ajoute 30  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse de potasse à 20% et porte à reflux 45 min. Le milieu réactionnel, dilué avec de l'eau, est extrait par du chloroforme. Le résidu, purifié par CCE neutre, fournit 57 mg (83%) d'éther-imino-carbamique 6. IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3470, 1620  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{CH}_2$ -2,  $\text{CH}_2$ -3,  $\text{CH}_2$ -4,  $\text{CH}_2$ -6,  $\text{CH}_2$ -7 à

2, 2.4, 3.1, 3.7, 4.15 (5 multiplets); SM:  $M^+$  297 (100%),  $m/e$  282, 266, 239, 225, 211, 143, 130, 115. Analyse. Exp. C, 67.47; H, 6.36; N, 14.19; O, 10.60;  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  Calc. C, 68.66; H, 6.44; N, 14.13; O, 10.76%.

**Carbamoyl-5 hexahydro - 2,3,4,6,7,12 pyrano[2',3':2,3]azépino[4,5-b]indole 7**

L'acyl-2 indole 2 (130 mg), dissous dans 100  $\text{cm}^3$  d'éthanol additionné de 30  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse de potasse à 20%, est porté au reflux pendant 45 min. Le milieu réactionnel, dilué avec de l'eau, est extrait par du chloroforme. Après purification par CCE neutre, on obtient 83 mg (78%) d'urée 7:  $F = 261^\circ$  (méthanol); IR (Nujol): 3470, 3200, 1675  $\text{cm}^{-1}$ ; UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  = 213, 249, 312 nm ( $\log \epsilon = 4.30, 4.18, 4.30$ ), inchangé en milieu acide ou basique; RMN (pyridine  $d_5$ ):  $\text{NH}_2$  urée à 6.45 (massif), 4H aromatiques entre 7 et 7.8 (multiplet), NH indolique à 8.7 (massif); SM:  $M^+$  283 (100%),  $m/e$  239, 225, 224, 223, 211, 143. Analyse  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  (C, H, N, O).

**Réduction par  $\text{LiAlH}_4$  du dérivé dibromé 4**

Le produit 4 (500 mg) dissous dans 50  $\text{cm}^3$  de THF anhydre est réduit par 400 mg de  $\text{LiAlH}_4$  à reflux pendant 4h. L'excès d'hydrure est détruit par une solution d'eau saturée en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La solution limpide obtenue est filtrée puis le solvant évaporé. Le résidu brut, purifié par CCE alcaline, fournit 200 mg d'amine tétracyclique 8.  $F = 154^\circ$  (méthanol,  $\sigma$ ); SM:  $M^+$  226,  $m/e$  225 (100%), 197, 170, 169, 168, 156, 150, 143, 113, 92.

**Réduction de l'énamine 1 par le borohydrure de sodium**

L'énamine 1 (1.38 g), dissoute dans 300  $\text{cm}^3$  de méthanol, est réduite avec 1g de borohydrure de sodium sous agitation. Le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau puis extrait par  $\text{CHCl}_3$ . On obtient 1.25 g (90%) d'amine 8.<sup>4</sup>

**Réduction du dérivé dibromé 4 par  $\text{Bu}_3\text{SnH}$**

On dissout le dérivé 4 (200 mg) dans 50  $\text{cm}^3$  de THF anhydre sous atmosphère d'argon. L'hydrure de tributyl étain (6 équiv), ajouté, on porte à la température du reflux pendant 1h. Le milieu réactionnel, dilué avec une solution aqueuse de carbonate de sodium, est extrait par  $\text{CHCl}_3$ . La purification par CCE alcaline donne 60 mg d'amine 8.<sup>4</sup>

**Réduction du dérivé dibromé 4 par le zinc**

Le dérivé 4 (248 mg), dissous dans 38  $\text{cm}^3$  d'acide acétique et 5  $\text{cm}^3$  d'eau, est traité à reflux pendant 1h avec 600 mg de zinc en poudre. Le milieu dilué avec de l'eau saturée en carbonate de sodium est extrait par  $\text{CHCl}_3$ . Après purification par CCE alcaline, 70 mg d'amine 8<sup>4</sup> sont obtenus.

**Cyano-5 hydroxy-12b seco-5,12b octahydro - 1,2,3,4,6,7,12,12b indolo[2,3-a]quinolizine 10**

L'amine 8 (1.3 g), dissoute dans 250  $\text{cm}^3$  d'un mélange THF- $\text{H}_2\text{O}$  (50-50), est traitée par du bromure de cyanogène (2.1 g) en présence de carbonate de sodium (25 g). Après 15 min de reflux, on laisse refroidir. Le milieu réactionnel, dilué avec de l'eau, est extrait par du chloroforme. Le solvant distillé, on obtient 1.52 g (98%) d'alcool 10.  $F = 249^\circ$  (méthanol). IR (Nujol): 3360, 3240, 2218  $\text{cm}^{-1}$ ; UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  = 225, 277, 283, 292 nm ( $\log \epsilon = 4.53; 3.83, 3.86, 3.79$ ), inchangé en milieu acide ou basique; RMN (pyridine- $d_5$ ):  $\text{CH}$ -12b à 5 (massif), OH à 5.2 (massif), 4H aromatiques entre 6.9 et 7.6 (multiplet), NH indolique à 10.7 (massif); SM:  $M^+$  269 (100%),  $m/e$  252, 251, 240, 158, 149, 144, 143, 130, 111, 99, 81, 69, 60, 57, 55. Analyse  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$  (C, H, N, O).

**Cyano-5 oxo-12b seco-5,12b octahydro - 1,2,3,4,6,7,12,12b indolo[2,3-a]quinolizine 11**

On dissout l'alcool 10 (517 mg) dans 6  $\text{cm}^3$  de pyridine. De l'anhydride chromique (600 mg) est versé en 3 fois à 5 min d'intervalle sous agitation. Le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau puis extrait par  $\text{CHCl}_3$ . Le résidu brut chromatographié sur 15 g de silice et élué par du chloroforme puis par un mélange  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (95-5) fournit 337 mg (66%) d'acyl-2 indole 11.  $F = 210^\circ$  (méthanol). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3450, 2218, 1645  $\text{cm}^{-1}$ ; UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  = 238, 313 nm ( $\log \epsilon = 4.13, 4.27$ ), inchangé en milieu acide

<b>Plan 1</b>	$C(15)^* = 0.000$ , $C(16)^* = -0.012$ , $C(18)^* = 0.002$ , $G(9)^* = 0.011$ , $G(10)^* = 0.015$ , $G(11)^* = 0.003$ , $G(17)^* = 0.014$ , $N(12)^* = 0.030$ , $C(18)^* = 0.011$ , $C(13) = 0.016$ , $C(14) = 0.120$ , $O(1) = 0.153$ , $C(2) = 0.049$ , $C(3) = 0.380$ , $C(4) = 0.214$ , $N(5) = 0.159$ , $C(6) = 0.679$ , $C(7) = 0.075$ , $C(19) = 0.013$ , $N(20) = 1.728$ .
<b>Plan 2</b>	$C(4)^* = 0.000$ , $C(14)^* = 0.011$ , $C(13)^* = 0.018$ , $O(1)^* = 0.010$ , $C(2)^* = 0.023$ , $C(3) = 0.293$ , $N(5) = 0.083$ , $C(18) = 0.118$ .
<b>Plan 3</b>	$N(5)^* = 0.009$ , $C(6)^* = 0.005$ , $C(14)^* = 0.004$ , $C(19)^* = 0.005$ , $N(20) = 0.002$ .

Tableau 5. Distances (en Å) aux principaux plans moyens. Une\* indique les atomes utilisés dans le calcul

Atome	x	y	z	$\beta_{11}$	$\beta_{22}$	$\beta_{33}$	$\beta_{12}$	$\beta_{13}$	$\beta_{23}$
C(1)	4867 (2)	2668 (2)	5066 (1)	78	240	22	-2	10	17
C(2)	5496 (3)	1822 (4)	5725 (2)	128	424	31	15	11	65
C(3)	4959 (4)	1493 (5)	5905 (3)	116	902	64	-75	-16	179
C(4)	3065 (3)	2624 (4)	5586 (1)	91	259	25	0	-4	11
N(5)	3315 (2)	3783 (3)	4455 (1)	88	267	29	-7	2	14
C(6)	7936 (3)	5311 (4)	4013 (2)	77	227	32	-66	4	17
C(7)	6972 (3)	4896 (4)	3309 (1)	104	225	28	-24	11	17
C(8)	3876 (3)	5013 (3)	2156 (1)	155	137	21	14	7	6
C(9)	2635 (4)	4960 (4)	1786 (1)	176	256	22	38	-6	4
C(10)	1253 (3)	4283 (5)	2070 (2)	134	302	27	41	-16	-11
C(11)	1484 (3)	3619 (4)	2744 (2)	94	271	29	13	-6	-6
N(12)	3499 (2)	3150 (4)	3801 (1)	69	197	22	-8	3	4
C(13)	5853 (2)	3034 (3)	4647 (1)	75	155	20	-3	9	2
C(14)	7333 (2)	3072 (3)	4879 (1)	78	189	22	-6	6	3
C(15)	5460 (2)	4233 (3)	3375 (1)	89	160	21	-1	7	0
C(16)	4166 (3)	4353 (3)	2848 (1)	108	154	20	8	4	-4
C(17)	2964 (3)	3670 (3)	3126 (1)	90	176	21	9	0	-3
C(18)	5028 (2)	3497 (3)	3956 (1)	67	156	20	0	4	-2
C(19)	9616 (3)	3012 (4)	4440 (1)	73	218	27	-21	6	-3
N(20)	10768 (3)	2384 (4)	4426 (2)	92	372	44	9	20	0

Tableau 6. Coordonnées atomiques et facteurs de température ( $\times 10^3$ ). L'écart-type figure entre parenthèses. Les coefficients d'anisotropie thermique  $\beta_{ij}$  sont de la forme:  $\exp [(\beta_{11}h^2 + \beta_{22}k^2 + \beta_{33}l^2 + 2\beta_{12}hk + 2\beta_{13}hl + 2\beta_{23}kl)]$ 

C(1)-C(2)	1.399 (4)	C(9)-C(10)	1.394 (4)
C(1)-C(13)	1.381 (3)	C(10)-C(11)	1.385 (4)
C(2)-C(3)	1.333 (5)	C(11)-C(12)	1.393 (4)
C(3)-C(4)	1.467 (6)	N(12)-C(13)	1.377 (3)
C(4)-C(14)	1.498 (4)	N(12)-C(18)	1.389 (3)
N(5)-C(8)	1.478 (4)	C(13)-C(14)	1.334 (3)
N(5)-C(14)	1.428 (3)	C(13)-C(18)	1.458 (3)
C(5)-C(19)	1.328 (3)	C(16)-C(18)	1.428 (3)
C(6)-C(7)	1.513 (4)	C(15)-C(18)	1.372 (3)
C(7)-C(15)	1.491 (4)	C(16)-C(17)	1.402 (3)
C(8)-C(19)	1.359 (4)	C(19)-N(20)	1.147 (4)
C(9)-C(16)	1.415 (4)		

Tableau 7. Distances interatomiques (Å)

C(2)-C(1)-C(13)	117.0 (2)	C(4)-C(14)-N(5)	116.1 (2)
C(1)-C(2)-C(3)	122.2 (4)	C(4)-C(14)-C(13)	123.4 (2)
C(2)-C(3)-C(4)	120.8 (4)	N(5)-C(14)-C(13)	120.5 (2)
C(3)-C(4)-C(14)	109.6 (2)	C(7)-C(15)-C(16)	126.2 (2)
C(4)-C(5)-C(14)	123.0 (2)	C(7)-C(15)-C(18)	128.0 (2)
C(4)-N(5)-C(14)	118.3 (2)	C(16)-C(15)-C(18)	106.7 (2)
C(4)-N(5)-C(19)	118.7 (2)	C(8)-C(16)-C(15)	132.9 (2)
N(5)-C(6)-C(7)	112.5 (2)	C(8)-C(16)-C(17)	119.3 (2)
C(6)-C(7)-C(15)	112.7 (2)	C(15)-C(16)-C(17)	107.8 (2)
C(9)-C(8)-C(18)	117.9 (3)	C(11)-C(17)-N(12)	130.0 (2)
C(8)-C(9)-C(10)	122.0 (3)	C(11)-C(17)-C(16)	122.4 (2)
C(9)-C(10)-C(11)	121.4 (3)	N(12)-C(17)-C(16)	107.6 (2)
C(10)-C(11)-C(12)	117.0 (3)	N(12)-C(17)-C(18)	114.1 (2)
C(11)-N(12)-C(13)	108.8 (2)	N(12)-C(18)-C(15)	109.1 (2)
C(11)-C(13)-C(14)	121.8 (2)	C(13)-C(18)-C(15)	132.8 (2)
C(11)-C(13)-C(18)	109.9 (2)	N(5)-C(19)-N(20)	178.4 (3)
C(14)-C(13)-C(18)	128.2 (2)		

Tableau 8. Angles de valence ( $^\circ$ ). L'écart type moyen

ou basique; RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4H aromatiques entre 7.1 et 7.7 (multiplet), NH indolique à 9.35 (massif); SM: M<sup>+</sup> 267 (100%), m/e 238, 184, 170, 156, 143, 130, 130, 129. Analyse C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (C, H, N, O).

**Remerciements**—Les auteurs remercient M. P. Potier, Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S. pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail, MM. A. Ahond et G. Massiot pour de fructueuses discussions.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>Geigy Brevet, Fr. 1.524.830; C.A. 72, 21675a (1970).  
<sup>2</sup>J. B. Hester, A. H. Tang, H. H. Keasling et W. Veldkamp, *J. Med. Chem.* 101 (1968).  
<sup>3</sup>R. J. Sundberg et F. X. Smith, *J. Org. Chem.* 40, 2613 (1975).  
<sup>4</sup>E. Wenkert et B. Wickberg, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 4914 (1962).  
<sup>5</sup>R. Bucourt et D. Hainaut, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1366 (1965).  
<sup>6</sup>Molecular Structures and Dimensions, Vol. A1, Interatomic distances 1960-65 Organic and Organometallic Crystal Structure, A. Oosthoek's, Utrecht, Netherlands (1972).  
<sup>7</sup>G. W. Gribble, R. B. Nelson, G. C. Levy et G. L. Nelson, *J.C.S. Chem. Comm.* 703 (1972); 148 (1973).  
<sup>8</sup>G. Fodor et S. Abidi, *Tetrahedron Letters* 1369 (1971).  
<sup>9</sup>O. Mumm, H. Hinz et J. Diedericksen, *Ber.* 72, 2107 (1939).  
<sup>10</sup>J. D. Albright et L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 4317 (1969).  
<sup>11</sup>C. Riche, *Acta Cryst.* A29, 133 (1973).  
<sup>12</sup>P. A. Doyle et P. S. Turner, *Ibid.* A24, 390 (1968).  
<sup>13</sup>R. F. Stewart, F. R. Davidson et W. T. Simpson, *J. Chem. Phys.* 42, 3175 (1965).