



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 471/04
// A 61 K 31/435

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

643 258

⑳ Numéro de la demande: 4645/83

⑥② Demande scindé de: 6061/79

②② Date de dépôt: 28.06.1979

③⑩ Priorité(s): 22.01.1979 US 005062
19.04.1979 US 031642

②④ Brevet délivré le: 30.05.1984

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 30.05.1984

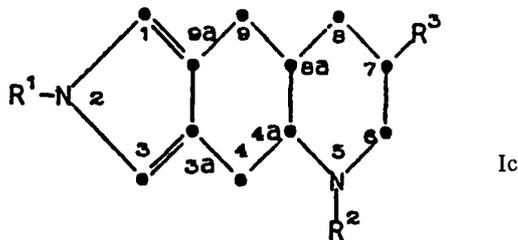
⑦③ Titulaire(s):
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

⑦② Inventeur(s):
Nicholas James Bach, Indianapolis/IN (US)
Edmund Carl Kornfeld, Indianapolis/IN (US)

⑦④ Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ Octahydro-2H-pyrrolo(3,4-g)quinoléines.

⑤⑦ On décrit et revendique des octahydro-2H-pyrrolo
[3, 4-g]quinoléines de formule générale

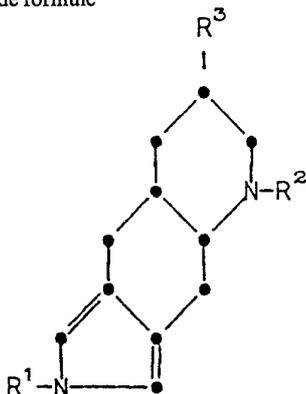


dans laquelle R¹, R² et R³ ont la signification donnée à la revendication 1, et leurs sels.

Ces composés ont une utilité comme produits intermédiaires de synthèse.

REVENDECATIONS

1. Composé de formule



dans laquelle

R^1 est H ou un groupement (alkyle en C_1-C_3)—CO;

R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle ou alkyle en C_1-C_3 , et

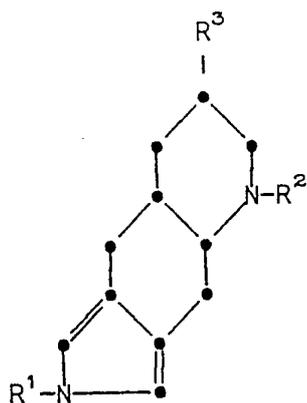
R^3 est H ou un groupement COO—alkyle en C_1-C_3 , COOH ou CH_2X^1 où X^1 est OH, Cl, OSO_2 —alkyle en C_1-C_3 , OSO_2 —tolyle ou OSO_2 —phényle;

pourvu que R^1 et R^2 ne soient pas tous deux un atome d'hydrogène quand R^2 est un groupement alkyle en C_1-C_3 , et ses sels.

2. Trans-dl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine selon la revendication 1.

3. Trans-dl-2-acétyl-5n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo-[3,4-g]-quinoléine selon la revendication 1.

Cette invention fournit des trans-dl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2h-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléines de formule



dans laquelle

R^1 est H ou un groupement (alkyle en C_1-C_3)—CO;

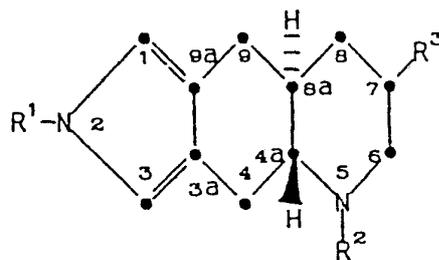
R^2 est H ou un groupement benzyle ou alkyle en C_1-C_3 , et

R^3 est H ou COO—alkyle en C_1-C_3 , COOH ou CH_2X^1 où X^1 est OH, Cl, OSO_2 —alkyle en C_1-C_3 , OSO_2 —tolyle ou OSO_2 —phényle;

pourvu que R^1 et R^2 ne puissent pas tous deux être un atome d'hydrogène quand R^2 est un groupement alkyle en C_1-C_3 , et leurs sels.

Dans la formule précédente, la jonction du cycle (liaison 4a,8a) est trans, et les composés obtenus sous la forme d'une paire racémique. Les deux stéréo-isomères constituant le racémique peuvent être représentés par les formules Ia et Ib:

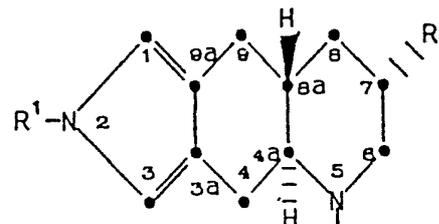
2



(Ic)

Ia

et



25

Ib

En outre, l'introduction d'un substituant en C_7 (R^3 est autre que H) crée un nouveau centre asymétrique et les composés de cette formule existent sous forme de quatre stéréo-isomères constituant deux paires racémiques. Les modes opératoires de synthèse décrits ici fournissent un sel racémique prédominant comprenant l'isomère 4a β ,7 β ,8a α et son antipode optique, l'isomère 4a α ,7 α ,8a β . Le dédoublement de ce racémique en ses composants diastéro-isomères peut facilement être effectué par des procédés connus dans le domaine.

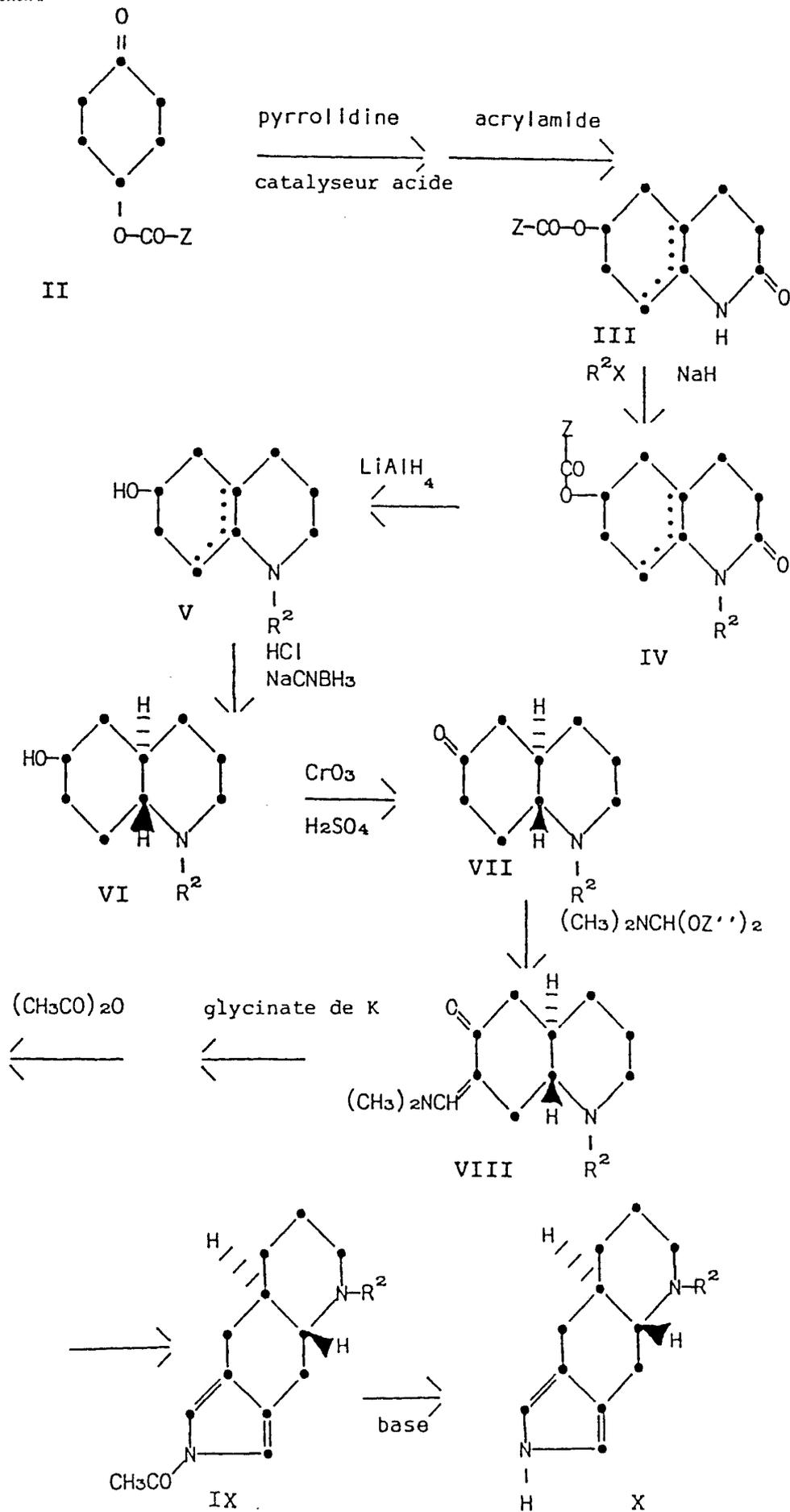
Dans les formules précédentes, l'expression alkyle en C_1-C_3 comprend les groupements méthyle, éthyle, n-propyle et isopropyle.

Les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables de cette invention comprennent les sels dérivés d'acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide nitreux, l'acide phosphoreux, etc., ainsi que les sels dérivés des acides organiques non toxiques comme les acides mono- et dicarboxyliques aliphatiques, les acides phénylalcanoïques, les acides hydroxyalcanoïques et alcanedioïques, les acides aromatiques, les acides sulfoniques aliphatiques et aromatiques. De tels sels pharmaceutiquement acceptables comprennent donc les sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, monohydrogénophosphate, dihydrogénophosphate, métaphosphate, pyrophosphate, chlorure, bromure, iodure, fluorure, acétate, propionate, décanoate, caprylate, acrylate, formiate, isobutyrate, caprate, heptanoate, propionate, oxalate, malonate, succinate, subérate, sébaçate, fumarate, maléate, mandélate, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,6-dioate, benzoate, chlorobenzoate, méthylbenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, méthoxybenzoate, phtalate, téréphtalate, benzènesulfonate, toluènesulfonate, chlorobenzènesulfonate, xylènesulfonate, phénylacétate, phénylpropionate, phénylbutyrate, citrate, lactate, β -hydroxybutyrate, glycolate, malate, tartrate, méthanesulfonate, propanesulfonate, naphthalène-1-sulfonate, naphthalène-2-sulfonate, etc.

Les composés de l'invention forment des sels utiles avec toutes les variétés d'acides, et non seulement les acides non toxiques, et ces sels sont utilisés dans un but de réaction ou de purification.

On peut préparer les composés de formule Ic dans laquelle R^3 est H selon le mode opératoire décrit dans le schéma de réaction I ci-dessous. Dans le schéma de réaction I, seul un stéréo-isomère a été représenté pour des raisons de commodité, mais il faut se souvenir que chaque décahydroquinoléine et chaque octahydropyrrolo-[3,4-g]-quinoléine existent sous la forme d'un racémique. En outre, R^2 est autre qu'un atome d'hydrogène.

Schéma de réaction I



Dans le schéma de réaction précédent, Z—CO est un groupement protecteur du groupement acyle dans lequel Z est un groupement alkyle en C₁-C₃, alcényle en C₂-C₃, alcynyle en C₂-C₃, cycloalkyle en C₅-C₆, phényle ou phényle substitué dans lequel le groupement substituant peut être un radical méthyle, méthoxy, chloro, etc., à une quelconque position du noyau phényle. A titre d'exemple, Z—CO peut être un groupement acétyle, propionyle, butyryle, propioyle, acrylyle, benzoyle, p-toluyle, o-chlorobenzoyle ou méthoxybenzoyle.

Les acétals du diméthylformamide utilisés pour produire le composé VIII dans le schéma de réaction I (et le composé XV dans le schéma de réaction II ci-dessous) ont la formule générale (CH₃)₂N—CH—(OZ'')₂, dans laquelle Z'' est un groupement alkyle en C₁-C₈, cycloalkyle en C₅-C₆, alcényle en C₃-C₄, alcynyle en C₃-C₄, etc. On préfère utiliser l'un des acétals du diméthylformamide disponibles dans le commerce, c'est-à-dire les acétals diméthylque, diéthylque, diisopropylque, dibutylque, dicyclohexylque, dipropylque ou dinéopentylque.

Selon le schéma de réaction I, on fait réagir une 4-acyloxycyclohexanone (II) préparée par le mode opératoire de E.R.H. Jones et F. Sondheimer, «J. Chem. Soc.», 615 (1949), avec la pyrrolidine en présence d'un catalyseur acide pour former une pyrrolidine-énamine. On fait ensuite réagir cette énamine avec l'acrylamide pour former un mélange de dl-6-acyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinoléinone et de dl-6-acyloxy-3,4,4a,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinoléinone représentés par la formule III, les lignes pointillées indiquant les positions possibles de la double liaison.

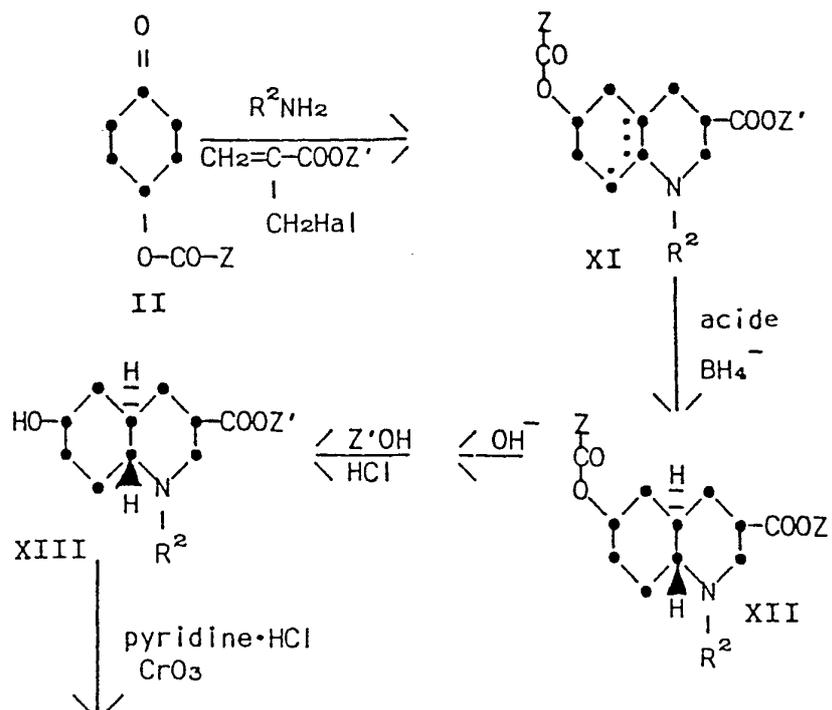
Puis on alkyle l'atome d'azote acide (acide, car il est en α d'un groupement carbonyle) avec un halogénure d'alkyle R²X ou R² a la même signification que ci-dessus et X est un halogène comme Cl, Br ou I, en présence d'hydrure de sodium pour obtenir un mélange de dl-1-(alkyl en C₁-C₃) (ou allyl ou benzyl)-6-acyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinoléinone et son isomère Δ⁸ (IV). La réduction de cet amide par l'hydrure de lithium et d'aluminium ou un autre agent réducteur organométallique approprié donne un mélange de dl-1-(alkyl en C₁-C₃) (ou allyl ou benzyl)-6-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoléine et son isomère Δ⁸. Dans ce mélange réactionnel, on rencontre des conditions qui permettent l'hydrogénolyse du groupement acyloxy en groupement hydroxy sur le carbone C-6. Le

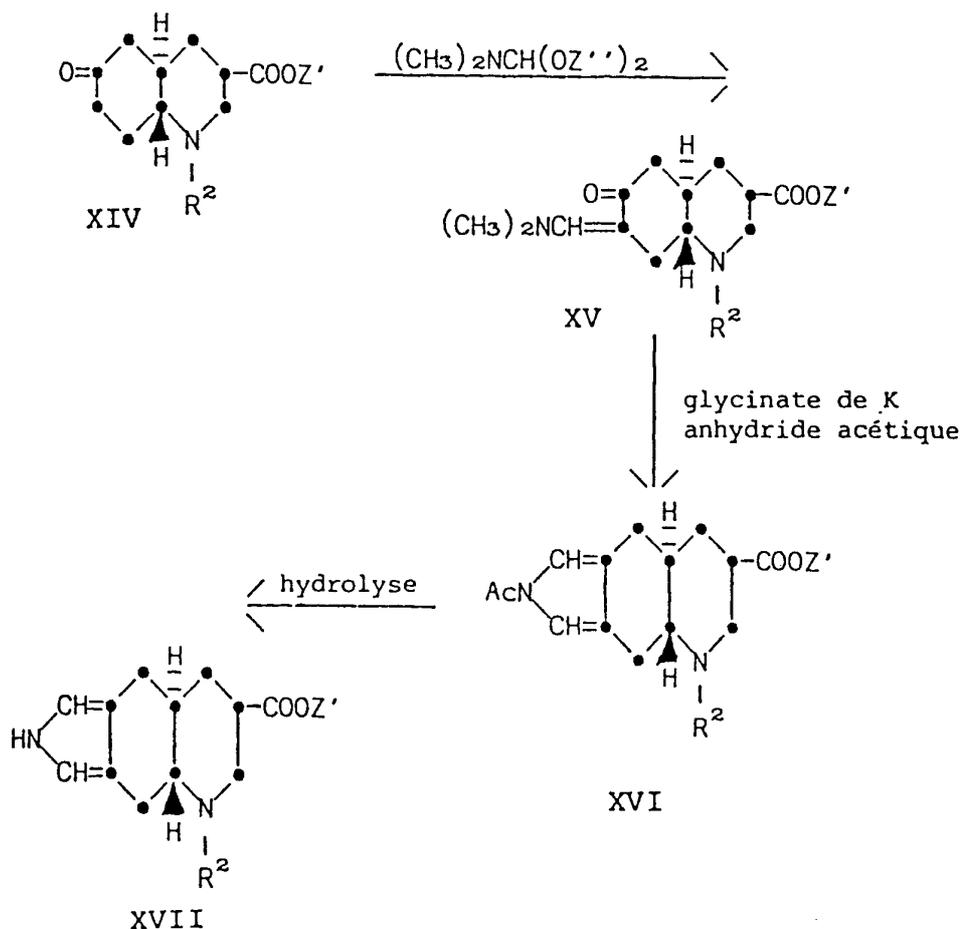
mélange de dl-1-(alkyl en C₁-C₃) (ou allyl ou benzyl)-6-hydroxy-octahydroquinoléines est ensuite transformé en un sel d'ammonium par traitement par l'acide chlorhydrique, puis on réduit le sel d'ammonium par le cyanoborohydrure de sodium pour obtenir la trans-dl-1-(alkyl en C₁-C₃) (ou allyl ou benzyl)-6-hydroxydécahydroquinoléine de formule VI. Puis on oxyde ce composé de formule VI en utilisant de préférence l'anhydride chromique dans l'acide acétique, pour obtenir le composé 6-oxo correspondant de formule VII. En adaptant le mode opératoire de Zav'yalof *et al.*, «C.A.», 80, 59815z (1974), «Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim», 2572-7 (1973), on fait réagir le composé 6-oxo de formule VII avec l'acétaldiméthylque du diméthylformamide pour obtenir un dérivé 7-diméthylaminométhylène-6-oxo de formule VIII. La réaction de ce dérivé avec le glycinate de potassium, puis le traitement de l'intermédiaire ainsi formé par l'anhydride acétique fournissent un dérivé tricyclique, la trans-dl-2-acétyl-5-(alkyl en C₁-C₃ ou benzyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine (IX). L'élimination du groupement acétyle en N-2 par une base donne le composé de formule X, où R² est un groupement alkyle en C₁-C₃ ou un groupement benzyle. nure d'allyle ou d'alkyle inférieur, ou bien il peut être alkylé de façon réductrice en utilisant de l'acétaldéhyde, du propionaldéhyde ou un autre aldéhyde avec un hydrure métallique, comme le cyanoborohydrure de sodium.

On prépare les composés de formule Ic ci-dessus dans laquelle R³ est autre que H, selon une synthèse légèrement différente mais comparable, illustrée dans le schéma de réaction II ci-dessous. Comme dans le schéma de réaction I, le mode opératoire de synthèse est illustré pour raison de commodité en ce qui concerne un seul stéréo-isomère (par rapport à la configuration en tête de pont), l'isomère 4aβ,8aα.

On peut transformer les composés dans lesquels R² est un groupement benzyle, en composés dans lesquels R² est un groupement alkyle en C₁-C₃ ou allyle, comme suit: on peut éliminer le groupement benzyle par coupure réductrice ou par traitement par le bromure de cyanogène pour obtenir finalement un composé dans lequel R² est H. Les conditions habituelles d'élimination d'un groupement N-benzyle sont l'hydrogène avec un catalyseur palladium sur charbon ou une réaction avec le bromure de cyanogène suivie d'une coupure réductrice (zinc et acide acétique) du composé N-cyano. Ce composé débenzylé peut ensuite être alkylé par un halogé-

Schéma de réaction II





où Z et Z'' ont la même signification que dans le schéma de réaction I, Hal est le chlore ou le brome et Z' est une partie d'un groupement facilement hydrolysable Z'O-CO comprenant les groupements alkyle en C₁-C₂, phénylalkyle en C₁-C₄, par exemple les groupements benzyle, phénéthyle, p-méthoxybenzyle, méthyle, éthyle, etc.

Selon le schéma de réaction II, on fait réagir une 4-acyloxycyclohexanone II avec un α-halométhylacrylate, à titre illustratif l'ester éthylique, et une amine RNH₂ où R est un groupement alkyle en C₁-C₃, allyle ou benzyle. Le produit de cette réaction est un mélange de dl-3-éthoxycarbonyl-6-acyloxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoléine 1-substituée et de dl-3-éthoxycarbonyl-6-acyloxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydroquinoléine 1-substituée représentée par la formule XI dans laquelle la ligne pointillée indique les deux positions possibles de la double liaison. On prépare les chlorhydrates de ces isomères et on réduit le mélange résultant par le cyanoborohydrure de sodium pour obtenir la trans-dl-3-éthoxycarbonyl-6-acyloxydécahydroquinoléine 1-substituée XII. L'hydrolyse de ce diester pour former un acide 6-hydroxy-3-carboxylique, puis la réestérification du groupement acide carboxylique dans l'éthanol ou un autre alcool, en présence d'acide, donnent la trans-dl-3-éthoxycarbonyl-6-hydroxydécahydroquinoléine 1-substituée XIII. L'oxydation du groupement hydroxy par le réactif de Sarett (chlorhydrate de pyridine et anhydride chromique) produit le dérivé 6-oxo correspondant de formule XIV. Le traitement de ce dérivé 6-oxo par l'acétal diméthyl-45 du diméthylformamide entraîne une réaction sur le carbone C-7 (adjacent au groupement cétonique) en donnant la trans-dl-3-éthoxycarbonyl-6-oxo-7-(diméthylaminométhylène)décahydroquinoléine 1-substituée de formule XV. La réaction de ce dérivé avec le glycinate de potassium, puis un traitement du produit intermédiaire par l'anhydride acétique donnent le dérivé tricyclique, la trans-dl-2-acétyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine 5-substituée XVI. L'hydrolyse par l'éthyl-

35

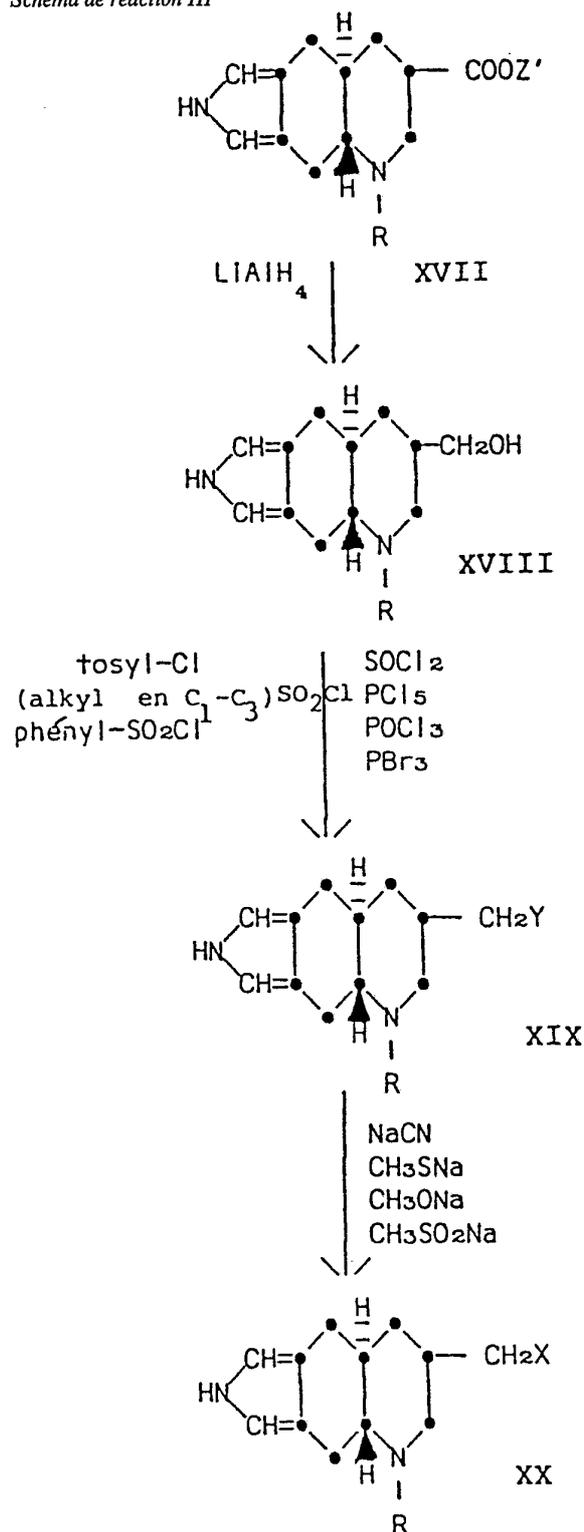
ate de sodium dans le méthanol donne le composé à groupement NH de formule XVII.

L'octahydropyrrolo-[3,4-g]-quinoléine de formule XVI représente un seul isomère. L'antipode optique du composé XVI est produit simultanément et fait partie du domaine de cette invention. On pense, en se fondant sur l'analogie avec les D-ergolines, que le diastéro-isomère XVI tel que représenté est l'isomère ayant une activité potentialisatrice de la dopamine. Le racémique trans-dl, qui contient le composé XVI et son antipode optique, est évidemment utilisable comme potentialisateur de la dopamine, même si la majeure partie de l'activité désirée réside dans un seul de ses composants stéréo-isomères.

On peut transformer les composés de formule XVI ci-dessus, dans laquelle R² est un groupement méthyle ou benzyle, en composés dans lesquels R² est un groupement éthyle ou n-propyle, par réaction avec le bromure de cyanogène. Le dérivé 5-cyano intermédiaire peut être coupé par réduction (zinc plus acide acétique) en donnant un composé dans lequel R² est H. En outre, le groupement benzyle peut être éliminé par hydrogénation sur palladium sur charbon en formant les composés dans lesquels R² est H. L'alkylation des composés dans lesquels R² est H peut être effectuée par réaction avec un halogénure d'alkyle de formule R²Cl, R²Br ou R²I. Ou bien on peut faire réagir l'amine secondaire avec l'acétaldéhyde, l'acroléine ou le propionaldéhyde dans des conditions réductrices (NaBH₃CN) pour former un dérivé N-éthyl-45, N-allyl-45 ou N-n-propyl-45.

Les composés de formule I selon l'invention sont utiles comme produits de départ dans un bon nombre de synthèses. Par exemple, on peut les transformer en médicaments tels qu'agents potentialisateurs de dopamine de formule I dans lesquels R³ est autre que H, c'est-à-dire les composés dans lesquels R³ est CH₂X où X est CN, OCH₃, SCH₃, SO₂CH₃ ou CO-NH₂. Ces composés peuvent être obtenus selon le schéma de réaction III ci-dessous.

Schéma de réaction III



où Z' et R sont tels que définis précédemment, Y est un groupement labile: Cl, Br, OSO₂phényle, O-tosyle ou SO₂-alkyle en C₁-C₃, R² est H, SO₂-phényle, SO₂-tosyle ou SO₂-alkyle en C₁-C₃, et X est CN, SCH₃, OCH₃ ou SO₂CH₃. Le groupement acétyle d'un composé de formule XVI dans le schéma de réaction II est hydrolysé par l'éthylate de sodium dans l'éthanol ou par le méthylate de sodium dans le méthanol pour former un dérivé désacétylé. Le groupement carboxyle est ensuite réduit par un hydrure métallique comme LiAlH₄ en groupement hydroxyméthyle, en donnant ainsi une trans-dl-7-hydrométhyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine 5-substituée de formule XVIII. Le groupement hydroxy peut être remplacé par un groupement labile chlore ou

brome, et le composé chlorométhyle ou bromométhyle résultant réagit avec NaCN en formant un composé dans lequel R³ est CH₂-CN. D'autres groupements labiles, groupements facilement remplacés par un réactif nucléophile, comme les groupements mésyloxy, p-tosyloxy, benzènesulfonyloxy, etc. [quand X dans la formule I, Ia ou Ib ou Y dans la formule XIX est un groupement OSO₂-alkyle en C₁-C₃, OSO₂-phényle ou OSO₂-tolyle], peuvent être obtenus par acylation du groupement hydroxy par un halogénure de sulfonyle. La réaction du composé ainsi obtenu avec le méthylate de sodium, le sel de sodium du méthylmercaptan, le cyanure de sodium, le méthanesulfinate de sodium ou d'autres sels basiques du méthanol ou du méthylmercaptan donne des composés de formule I, Ia ou Ib dans lesquelles R³ est CH₂X et X est SCH₃, OCH₃, CN ou SO₃CH₃. On prépare les composés dans lesquels X est CONH₂ par hydratation du composé cyano correspondant.

Les composés représentés par les formules I, Ia, Ib dans lesquelles R² est H et par les formules IX et X ci-dessus possèdent deux centres d'asymétrie, les atomes de carbone de la jonction du cycle en 8a et 4a. Ainsi, les composés peuvent exister sous forme de deux racémiques, habituellement appelés racémique trans-dl et racémique cis-dl. On pense cependant, à la vue des données du spectre RMN du ¹³C du maléate du composé de formule X ci-dessus où R² est un groupement benzyle, que la réduction par le cyanoborohydrure (du composé V au composé VI dans le schéma de réaction I) donne un décahydroquinoléine condensée trans. Bien que les arguments pour la configuration trans fondés sur le spectre RMN du ¹³C soient convaincants, on a également effectué une recherche cristallographique par rayons X sur l'énaminocétone bien cristallisée VIII dans laquelle R² est un groupement méthyle précurseur du pyrrole X. Cette analyse aux rayons X indique clairement que la jonction cyclique est trans. Ainsi, seul le racémique trans est préparé par les modes opératoires de synthèse décrits ici et les composés de formule I sont de préférence représentés sous la forme des stéréo-isomères trans-dl Ia et Ib ci-dessus dans lesquels R³ est H. Le dédoublement de ce racémique en ses antipodes optiques peut être effectué par des modes opératoires connus de l'homme de l'art, et les isomères séparés trans-d et trans-l font partie du domaine de l'invention.

Quand R³ est autre que H, un troisième centre asymétrique est introduit en C-7, ce qui double au moins en théorie le nombre d'isomères produits par les schémas de réaction II et III. Cependant, on pense à l'heure actuelle que la configuration du groupement C-7 est trans par rapport à celui de l'hydrogène 8a. Ainsi, dans la formule Ia ci-dessus, R³, quand il est autre que H, a une configuration β alors que l'hydrogène 8a a une configuration α. Dans l'antipode optique Ib, l'hydrogène 8a est en β et le substituant en C-7 en α. Ainsi, les dl-trans-octahydro-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléines 7-substituées de formule I sont obtenues essentiellement sous la forme d'un seul racémique.

En outre, on voit à l'examen de la dl-trans-6-cétodécahydroquinoléine 1-substituée de formule VII que la réaction avec l'acétal diméthyle du diméthylformamide pourrait avoir lieu soit en C-5 soit en C-7, car ces deux atomes de carbone sont en ortho du groupement cétonique et sont ainsi activés. La même analyse cristallographique aux rayons X de l'énamine de formule VIII indique clairement que la réaction a eu lieu en C-7 plutôt qu'en C-5. Donc, les composés tricycliques finals IX, X, XVI et I sont les pyrrolo-[3,4-g]-quinoléines linéaires plutôt que les composés tricycliques angulaires (qui seraient appelés 4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-1H-pyrrolo-[2,3-i]-quinoléines).

Cette invention est encore illustrée par les exemples spécifiques suivants.

Exemple A:

Préparation de la trans-dl-2-acétyl-5-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine

On prépare un mélange réactionnel à partir de 52 g de 4-benzoyloxycyclohexanone, de 30 ml de pyrrolidine, de quelques cristaux d'acide p-toluènesulfonique monohydraté et de 1000 ml de benzène.

On chauffe le mélange réactionnel à la température de reflux sous atmosphère d'azote pendant 1 h dans un appareil équipé d'un piège à eau Dean-Stark. Puis on refroidit le mélange réactionnel et on chasse par évaporation sous vide le solvant et les autres matières volatiles. On dissout sans autre purification le résidu, comprenant la pyrrolidine-énamine de la 4-benzoyloxycyclohexanone formée dans la réaction précédente, dans 1000 ml de dioxane et on ajoute 42,6 g d'acrylamide. On chauffe ce nouveau mélange réactionnel sous atmosphère d'azote à la température de reflux pendant 21 h. Une chromatographie sur couche mince du mélange réactionnel indique une tache principale. On refroidit le mélange réactionnel et on chasse les constituants volatils par évaporation sous vide. On chromatographie une solution chloroformique du résidu, comprenant la 6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-quinoléin-2-one et le produit isomère, la 6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-1H-quinoléin-2-one, sur 350 g de Florisil en utilisant comme éluant du chloroforme contenant des quantités croissantes d'éthanol (0 à 2%). On réunit les fractions, dont une chromatographie sur couche mince (CCM) montre qu'elles contiennent la 6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-quinoléin-2-one et son isomère, et on chasse le solvant sous vide. On cristallise le résidu résultant en triturant avec de l'hexane, et on obtient un mélange cristallin de 6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-quinoléin-2-one et le dérivé 3,4,4a,5,6,7-hexahydrogéné correspondant. Le mélange fond dans l'intervalle 130-150°C après recristallisation dans un mélange solvant éther/hexane.

Analyse:

Calculé: C 70,83 H 6,32 N 5,16%
 Trouvé: C 71,05 H 6,19 N 5,33%

La RMN du produit isolé précédemment indique que le mélange contient environ 60% de 6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-quinoléin-2-one et 40% de l'isomère 3,4,4a,5,6,7-hexahydrogéné.

On dissout 46,5 g du mélange d'isomères précédent dans 400 ml de tétrahydrofurane (THF). On ajoute 80 ml d'iodure de méthyle et on refroidit le mélange résultant dans un bain de glace et d'eau. On ajoute par portions 9,6 g d'hydrure de sodium sous la forme d'une suspension à 50% dans l'huile minérale. Après avoir ajouté toute la suspension d'hydrure de sodium, on enlève le bain de refroidissement et on agite le mélange réactionnel à la température ambiante sous atmosphère d'azote pendant environ 4 h. Puis on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on extrait soigneusement le mélange aqueux avec du chloroforme. On réunit les extraits chloroformiques et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on les sèche. On chasse le chloroforme par évaporation à siccité sous vide, ce qui laisse comme résidu une huile orange pesant 47,3 g. La recristallisation dans un mélange solvant éther/hexane fournit des cristaux de 1-méthyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2-(1H)-quinoléinone et de l'isomère 3,4,4a,5,6,7-hexahydrogéné correspondant.

Analyse:

Calculé: C 71,56 H 6,71 N 4,91%
 Trouvé: C 71,33 H 6,90 N 4,67%

En suivant le mode opératoire précédent, on fait réagir 59 g d'un mélange de 6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2-(1H)-quinoléinone et de 6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-(1H)-quinoléinone avec de l'iodure de n-propyle en présence d'hydrure de sodium pour obtenir la 1-n-propyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2-(1H)-quinoléinone et l'isomère 3,4,4a,5,6,7-hexahydrogéné correspondant. On purifie les composés par chromatographie sur Florisil en utilisant comme éluant un mélange solvant éther/chloroforme. En suivant également le mode opératoire précédent, on prépare un mélange de 1-benzyl-6-benzoyloxyhexahydro-2-(1H)-quinoléinones en remplaçant l'iodure de méthyle par le bromure de benzyle.

On prépare une solution de 47,3 g d'un mélange de 1-méthyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2-(1H)-quinoléinone et de l'iso-

mère 3,4,4a,5,6,7-hexahydrogéné correspondant obtenu précédemment dans 800 ml de THF et on refroidit la solution à environ 0°C. On y ajoute par portions 20 g d'hydrure de lithium et d'aluminium et on chauffe le mélange résultant à reflux pendant 4 h sous atmosphère d'azote. On refroidit le mélange réactionnel et on détruit l'excès d'hydrure de lithium et d'aluminium par addition d'acétate d'éthyle. Puis on ajoute de l'hydroxyde de sodium à 10% et on dilue le mélange avec de l'eau pour décomposer les composés organométalliques présents. On extrait le mélange aqueux plusieurs fois avec un mélange solvant chloroforme/isopropanol. On réunit les extraits organiques et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du solvant fournit comme résidu un mélange des énamines, 1-méthyl-6-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoléine et 1-méthyl-6-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydroquinoléine, formées dans la réaction précédente (la réduction par l'hydrure de lithium et l'aluminium sert à enlever le groupement benzoyl en C-6 sous forme d'alcool benzylique, en laissant un groupement hydroxy libre à cette position du noyau). On dissout le résidu précédent, sans autre purification, dans environ 300 ml d'éther et on sature la solution étherée par du gaz chlorhydrique, en formant ainsi le chlorhydrate du mélange d'énamines. On enlève l'éther par décantation et on dissout le résidu dans un mélange de 200 ml de THF et de 50 ml de méthanol. On refroidit cette solution dans un bain de glace et d'eau. On ajoute 12 g de cyanoborohydrure de sodium en refroidissant et en agitant. Après avoir ajouté tout le cyanoborohydrure, on agite le mélange réactionnel pendant 60 min supplémentaires, puis on le verse sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique aqueux 1N. On extrait la solution aqueuse acide avec du chloroforme et on rejette l'extrait chloroformique. Puis on alcalinise la solution avec de l'hydroxyde d'ammonium aqueux 14N. La trans-dl-1-méthyl-6-hydroxydécahydroquinoléine formée dans la réaction précédente, insoluble dans le milieu alcalin, se sépare et on l'extrait plusieurs fois avec un mélange solvant chloroforme/isopropanol. On lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du solvant fournit 15 g de trans-dl-1-méthyl-6-hydroxydécahydroquinoléine.

En suivant la séquence réactionnelle précédente, on réduit d'abord un mélange de 1-n-propyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2-(1H)-quinoléine et d'isomère 3,4,4a,5,6,7-hexahydrogéné correspondant, avec l'hydrure de lithium et d'aluminium pour obtenir un mélange des Δ^{4a} et Δ^8 1-n-propyl-6-hydroxyoctahydroquinoléines, que l'on transforme par traitement par l'acide chlorhydrique étheré en chlorhydrate d'énamine. La réduction du chlorhydrate d'énamine intermédiaire par le cyanoborohydrure de sodium fournit la trans-dl-1-n-propyl-6-hydroxydécahydroquinoléine (56 g de substance de départ donne 30 g de produit). Également en suivant le mode opératoire précédent, on réduit avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium la 1-benzyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2-(1H)-quinoléine en mélange avec la 1-benzyl-6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-(1H)-quinoléine pour obtenir la 1-benzyl-6-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoléine et la 1-benzyl-6-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydroquinoléine sous la forme d'un mélange dont le traitement par l'acide chlorhydrique étheré fournit le chlorhydrate d'énamine. La réduction du sel d'énamine par le cyanoborohydrure de sodium donne la 1-benzyl-6-hydroxydécahydroquinoléine (65 g de substance de départ donnent 49,6 g de produit final).

On dissout 15 g de trans-dl-méthyl-6-hydroxydécahydroquinoléine dans 250 ml d'acide sulfurique aqueux 6N. On refroidit la solution dans un bain de glace et d'eau. On y ajoute, en agitant, goutte à goutte en 10 min une solution de 9 g d'anhydride chromique dans 60 ml d'acide sulfurique aqueux 6N. On enlève le bain de refroidissement et on agite le mélange réactionnel pendant 60 min supplémentaires à la température ambiante. On décompose l'excès d'agent oxydant en ajoutant de l'isopropanol au mélange réactionnel. Puis on verse le mélange réactionnel sur de la glace et on alcalinise la solution aqueuse acide avec de l'hydroxyde d'ammonium aqueux 14N.

La trans-dl-1-méthyl-6-oxodécahydroquinoléine ainsi formée, insoluble dans la couche alcaline, se sépare, et on l'extrait plusieurs fois avec un mélange de chloroforme et d'isopropanol. On réunit les extraits et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du solvant sous vide fournit la trans-dl-1-méthyl-6-oxodécahydroquinoléine bouillant dans l'intervalle de 105 à 116°C à 6 Torr; 7,7 g (45%).

En suivant le mode opératoire précédent, on dissout 29,5 g de trans-dl-1-n-propyl-6-hydroxydécahydroquinoléine dans 300 ml d'acide acétique glacial auxquels on a ajouté 8 ml d'acide sulfurique aqueux 18N. On ajoute goutte à goutte 55 ml d'une solution de 26,7 g d'anhydride chromique dans 23 ml d'acide sulfurique 18M. On isole par le mode opératoire précédent la trans-dl-1-n-propyl-6-oxodécahydroquinoléine formée dans la réaction précédente; 21,4 g. En suivant à nouveau le mode opératoire précédent, on oxyde 49,6 g de trans-dl-1-benzyl-6-hydroxydécahydroquinoléine avec l'anhydride chromique dans l'acide sulfurique pour obtenir la trans-dl-1-benzyl-6-oxodécahydroquinoléine; 21,1 g d'une huile foncée.

On prépare un mélange réactionnel à partir de 7,7 g de trans-dl-1-méthyl-6-oxodécahydroquinoléine, de 36 g d'acétal diméthylque de diméthylformamide et de 250 ml de benzène. On chasse le benzène par distillation à la pression atmosphérique sous azote jusqu'à ce qu'il reste environ la moitié du volume initial (1 ¼ h). Puis on ajoute suffisamment de benzène pour revenir au volume initial et on répète le processus (quatre fois). On chasse enfin tout le benzène par évaporation sous vide et on dissout le résidu résultant dans 100 g d'acétal diméthylque de diméthylformamide. On chauffe cette solution à la température de reflux sous azote pendant 20 h. Puis on évapore le mélange réactionnel sous vide et on chromatographie une solution chloroformique du résidu sur 150 g de Florisil en utilisant comme éluant du dichlorure de méthylène contenant des quantités croissantes (1-5%) de méthanol. On réunit les fractions contenant des composés similaires, comme le montre la CCM. La troisième substance à sortir de la colonne est un solide jaune (3 g). On chauffe le solide avec 100 ml d'éther et on filtre la solution résultante. La concentration du filtrat à environ 50 ml donne 590 mg de trans-dl-1-méthyl-6-oxo-7-diméthylaminométhylénédecáhydroquinoléine fondant à 107-109°C.

Analyse:

Calculé: C 70,23 H 9,97 N 12,60%
 Trouvé: C 70,17 H 9,74 N 12,87%

On répète la réaction précédente, mais on utilise comme substance de départ la trans-dl-1-n-propyl-6-oxodécahydroquinoléine et on chromatographie le produit sur Florisil en utilisant du chloroforme contenant des quantités croissantes de méthanol (1-5%) comme éluant. On obtient la trans-dl-1-n-propyl-6-oxo-7-diméthylaminométhylénédecáhydroquinoléine.

En suivant le mode opératoire précédent, on fait réagir la trans-dl-1-benzyl-6-oxodécahydroquinoléine avec l'acétal diméthylque du diméthylformamide pour obtenir la trans-dl-1-benzyl-6-oxo-7-diméthylaminoéthylénédecáhydroquinoléine fondant à 109-111°C après recristallisation dans un mélange solvant éther/hexane.

Analyse:

Calculé: C 76,47 H 8,78 N 9,29%
 Trouvé: C 76,25 H 8,66 N 9,36%

On prépare le sel de potassium de la glycine en faisant réagir 975 mg de glycine avec 730 mg d'hydroxyde de potassium dans 100 ml d'éthanol anhydre. On ajoute 2,8 g de trans-dl-1-méthyl-6-oxo-7-diméthylaminométhylénédecáhydroquinoléine et on chauffe le mélange résultant à la température de reflux sous azote pendant environ 3 h. On refroidit le mélange réactionnel, on chasse les constituants volatils sous vide et on dilue le résidu avec de l'éther. On filtre le mélange résultant et le produit d'addition pèse 3,5 g. Puis on cyclise le produit d'addition de la glycine, on le décarboxyle et on l'acétyle par chauffage avec 100 ml d'anhydride acétique à la tempé-

rature de reflux sous azote pendant environ 45 min. On refroidit le mélange réactionnel et on chasse par évaporation sous vide les constituants volatils. On met le résidu, comprenant la trans-dl-2-acétyl-5-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine, en suspension dans du dichlorure de méthylène et on filtre la suspension pour obtenir 1,7 g de solide. On chromatographie le filtrat de dichlorure de méthylène sur 150 g de Florisil en utilisant comme éluant du dichlorure de méthylène contenant des quantités croissantes (0-5%) de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent la même substance, et on lave les fractions réunies avec du bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du solvant sous vide fournit un résidu que l'on rechromatographie sur 30 g de Florisil en utilisant du chloroforme contenant 5% de méthanol comme éluant. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent la même substance et l'on obtient 1,72 g d'une huile orange visqueuse comprenant la trans-dl-2-acétyl-5-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine purifiée. On dissout l'huile orange dans de l'éther et on y ajoute une solution de 870 mg d'acide maléique dans de l'éther. Le maléate ainsi formé fond à 201-203°C après recristallisation dans un mélange solvant méthanol/éther (1:2).

Analyse:

Calculé: C 62,05 H 6,94 N 8,04%
 Trouvé: C 61,81 H 6,82 N 7,97%

En suivant le mode opératoire précédent, on prépare la trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine à partir de la trans-dl-2-n-propyl-6-oxo-7-diméthylaminométhylénédecáhydroquinoléine par réaction avec le sel de potassium de la glycine puis avec l'anhydride acétique. On purifie le composé par chromatographie.

En suivant le mode opératoire précédent, on fait réagir la trans-dl-1-benzyl-6-oxo-7-diméthylaminométhylénédecáhydroquinoléine avec le sel de potassium de la glycine et l'anhydride acétique pour obtenir la trans-dl-2-acétyl-5-benzyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine. On purifie ce dernier dérivé par chromatographie sur Florisil, puis on le transforme en son maléate. Le maléate de trans-dl-2-acétyl-5-benzyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine fond à 162-164°C après recristallisation dans un mélange solvant méthanol/éther.

Analyse:

Calculé: C 67,91 H 6,65 N 6,60%
 Trouvé: C 67,76 H 6,40 N 6,58%

Exemple B:

Préparation de la trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine

On prépare une solution à partir de 2,5 g de trans-dl-2-acétyl-5-benzyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine et de 200 ml de dichlorure de méthylène. On ajoute 4 g de bromure de cyanogène et on agite le mélange résultant à la température ambiante sous azote pendant environ 16 h. On chasse les constituants volatils par évaporation sous vide. On chromatographie une solution chloroformique du résidu, contenant la trans-dl-1-acétyl-5-cyano-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine formée dans la réaction précédente sur 200 g de Florisil en utilisant du chloroforme comme éluant. On réunit les fractions dont on montre qu'elles contiennent le composé désiré et on en chasse le solvant. La recristallisation du résidu dans l'éther fournit la trans-dl-2-acétyl-5-cyano-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine cristalline fondant à 135-137°C (au total 630 g).

On chauffe à la température de reflux sous atmosphère d'azote pendant environ 7 h un mélange de 0,6 g de trans-dl-2-acétyl-5-cyano-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine, de

50 ml d'acide acétique glacial, de 10 ml d'eau et de 3 g de poudre de zinc. Puis on filtre le mélange réactionnel et on verse le filtrat sur de la glace. Puis on alcalinise le filtrat aqueux avec de l'hydroxyde d'ammonium aqueux 14N. On extrait la couche alcaline aqueuse plusieurs fois avec un mélange de chloroforme et d'isopropanol. On réunit les extraits organiques et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis on les sèche. L'évaporation du solvant sous vide fournit un résidu dont la CCM montre qu'il s'agit d'une substance à une seule tache. On dissout le résidu dans 50 ml de diméthylformamide auxquels on ajoute 0,8 g de carbonate de potassium et 0,4 ml d'iodure de n-propyle. On agite ce mélange réactionnel à la température ambiante sous azote pendant environ 16 h. Puis on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on extrait le mélange dilué avec de l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait d'acétate d'éthyle avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on le sèche. L'évaporation du solvant sous vide fournit un résidu dont une CCM montre qu'il contient une tache principale de produit, la trans-2-acétyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine.

Exemple C:

Préparation de la trans-dl-2-acétyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine

On dissout 3,5 g de trans-dl-2-acétyl-5-benzyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine dans 196 ml d'éthanol, solution à laquelle on ajoute 0,5 g d'un catalyseur de 5% de palladium sur charbon. On hydrogène le mélange dans un appareil d'Adams à la température ambiante à une pression initiale d'hydrogène de $4,13 \times 10^6$ dyn/cm². Après 2 h, 100% de la quantité théorique d'hydrogène ont été absorbés. On enlève le mélange d'hydrogénation de l'appareil et on sépare le catalyseur par filtration. La CCM indique qu'il y a deux taches principales, l'une étant la substance de départ. On concentre le filtrat sous vide pour obtenir la substance cristalline. La concentration du filtrat fournit un autre lot de substance cristalline. On combine ces deux lots, on les dissout dans de l'eau et on alcalinise la solution aqueuse avec de l'hydroxyde d'ammonium aqueux 14N. On extrait la couche alcaline plusieurs fois avec un mélange de chloroforme et d'isopropanol. On réunit les extraits organiques et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on les sèche. L'évaporation du solvant fournit un résidu comprenant la trans-dl-2-acétyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine formée dans l'hydrogénation précédente. On lave le résidu avec de l'hexane. Il fond à 89-91°C. On prépare le maléate en dissolvant le résidu dans de l'éther et en ajoutant un excès d'acide maléique dans de l'éther. On recristallise le maléate dans un mélange de méthanol et d'éther et il fond à 150-151°C.

Exemple D:

Préparation de la trans-dl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine

On dissout 0,3 g de trans-dl-2-acétyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine dans 15 ml de méthanol et on ajoute 2 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 2N. On agite le mélange d'hydrolyse à la température ambiante sous azote pendant ¼ h. Puis on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on extrait la couche alcaline avec un mélange de chloroforme et d'isopropanol. On sépare l'extrait organique, on le lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on le sèche. L'évaporation du solvant fournit un résidu présentant une seule tache en CCM. On dissout le résidu dans de l'éther et on y ajoute un excès d'une solution éthérée d'acide maléique. On sépare le précipité gommeux résultant, on le dissout dans du méthanol et on dilue la solution méthanolique avec de l'éther pour obtenir une substance cristalline. Le maléate de trans-dl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine ainsi préparé fond à 190°C avec décomposition.

Exemple E:

Préparation de la 1-n-propyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2-(1H)-quinoléinone et de la 1-n-propyl-6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7,8-hexahydro-2-(1H)-quinoléinone

On prépare un mélange réactionnel contenant 4,4 g de 4-benzoyloxy-cyclohexanone [préparée par le mode opératoire de E. R. H. Jones et F. Sondheimer, «J. Chem. Soc.», 615 (1949)], 2,5 ml de n-propylamine et 100 ml de toluène. On chauffe le mélange à la température de reflux sous azote en utilisant un piège à eau Dean-Stark pendant environ 2 h. Puis on chauffe le mélange réactionnel à la température de reflux pendant 2 h supplémentaires en présence d'un tamis moléculaire pour enlever l'eau. Puis on refroidit le mélange réactionnel et on chasse le solvant par évaporation sous vide. On ajoute 4 ml d'acrylate de méthyle et 100 ml de dioxanne au résidu que l'on chauffe ensuite à reflux pendant une nuit sous azote. On refroidit à nouveau le mélange réactionnel et on chasse les constituants volatils par évaporation sous vide. La chromatographie d'une solution éthérée du résidu résultant sur 200 g de Florisil en utilisant de l'éther comme éluant donne un mélange de 1-n-propyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2-(1H)-quinoléinone et de 1-n-propyl-6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2-(1H)-quinoléinone; 2,15 g.

Exemple F:

Préparation de la trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine

On refroidit un mélange de 10 ml de n-propylamine et de 400 ml de toluène dans un bain de glace et d'eau. On y ajoute goutte à goutte une solution de 16,5 g d' α -(bromométhyl)acrylate d'éthyle dans 50 ml de toluène. On agite le mélange résultant en refroidissant pendant environ 25 min. Puis on ajoute goutte à goutte une solution de 11 g de 4-benzoyloxy-cyclohexanone dans 75 ml de toluène. On chauffe ce nouveau mélange sous azote à la température de reflux pendant environ 23 h. On équipe le réfrigérant à reflux d'un extracteur Soxhlet contenant un tamis 5A pour enlever l'eau. Puis on refroidit le mélange réactionnel et on filtre le mélange refroidi. L'évaporation du filtrat fournit un résidu comprenant un mélange de 1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-benzoyloxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-quinoléine et de 1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-benzoyloxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydroquinoléine. On dissout le résidu dans un mélange solvant éther/chloroforme et on sature la solution résultante avec du gaz chlorhydrique tout en maintenant la température entre 0 et 5°C. On décante le solvant des chlorhydrates cristallins ainsi formés. On dissout les sels dans 100 ml de méthanol. On ajoute 300 ml de THF et on refroidit la solution résultante dans un bain de glace et d'eau. On ajoute par portions 15 g de cyanoborohydrate de sodium au mélange réactionnel agité et refroidit. Une fois l'addition terminée, on agite le mélange réactionnel pendant 1 ¼ h supplémentaire, après quoi on le dilue avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On extrait le mélange alcalin aqueux plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. On réunit les extraits d'acétate d'éthyle et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du solvant fournit la trans-dl-1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-benzoyloxydécahydroquinoléine. On dissout le composé dans un mélange de 400 ml de méthanol et de 100 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 2N. On agite ce mélange à la température ambiante sous azote pendant 64 h, après quoi on chasse les constituants volatils par évaporation sous vide. On met le résidu résultant en suspension dans 800 ml d'éthanol et 15 ml d'acide chlorhydrique aqueux 12N. On chauffe le mélange d'estérification à la température de reflux et on chasse par distillation environ 300 ml de solvant. On ajoute 300 ml d'éthanol supplémentaires et on chauffe le mélange réactionnel à la température de reflux pendant 26 h dans un appareil équipé d'un extracteur Soxhlet contenant un tamis 3A. On refroidit le mélange réactionnel, on le dilue avec du bicarbonate de sodium aqueux et on extrait le mélange alcalin plusieurs fois avec du chloroforme. On réunit les extraits

chloroformiques et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du chloroforme fournit 10,3 g d'un résidu que l'on purifie par chromatographie sur 150 g de Florisil en utilisant du chloroforme contenant des quantités croissantes (2-10%) de méthanol comme éluant. On obtient la trans-dl-1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-hydroxydécahydroquinoléine formée dans la réaction précédente à partir des fractions d'éluat sous la forme d'un produit purifié.

On prépare une solution de 8,8 g de trans-dl-1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-hydroxydécahydroquinoléine dans 400 ml de dichlorure de méthylène. On ajoute 41 g d'acétate de sodium. Puis on ajoute 10,8 g de chlorhydrate de pyridine/anhydride chromique et on agite le mélange résultant pendant environ 22 h. On filtre le mélange réactionnel et on concentre le filtrat sous vide. On dissout le concentré résultant dans du chloroforme et on chromatographie la solution chloroformique sur 150 g de Florisil en utilisant comme éluant du chloroforme contenant des quantités croissantes (1-2%) de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent la trans-dl-1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-oxodécahydroquinoléine formée dans la réaction précédente et on chasse le solvant des extraits réunis, ce qui donne 3,48 g du composé 6-oxo comme résidu. On dissout le composé 6-oxo dans 100 ml de toluène contenant 25 ml ajoutés d'acétal diméthylque de diméthylformamide. On chauffe le mélange résultant à la température de reflux sous atmosphère d'azote pendant 44 h, puis on le laisse reposer à la température ambiante pendant 4 d supplémentaires. On chasse les constituants volatils par évaporation sous vide et on purifie le résidu, comprenant la trans-dl-1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-oxo-7-(diméthylaminométhylène)décahydroquinoléine formée dans la réaction précédente, en chromatographiant une solution chloroformique du composé sur Florisil en utilisant comme éluant du chloroforme contenant des quantités croissantes (2-5%) de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent le dérivé 7-diméthylaminométhylène désiré et on en chasse le solvant par évaporation sous vide.

On prépare le sel de potassium de la glycine en faisant réagir 280 mg d'hydroxyde de potassium avec 370 mg de glycine dans 50 ml d'éthanol anhydre. On ajoute 1,3 g de trans-dl-1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-oxo-7-(diméthylaminométhylène)décahydroquinoléine et on chauffe le mélange résultant sous azote à la température de reflux pendant environ 3 h. On refroidit le mélange réactionnel et on en chasse les constituants volatils par évaporation sous vide. On ajoute 50 ml d'anhydride acétique au résidu et on chauffe le mélange résultant à la température de reflux sous azote pendant environ 45 min, en cyclisant, décarboxylant et acétylant en une seule étape. On refroidit à nouveau le mélange réactionnel et on chasse les constituants volatils par évaporation. Dans ce cas, on dilue ensuite le résidu avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et on extrait avec du chloroforme la couche aqueuse alcaline résultante. On sépare l'extrait chloroformique et on lave l'extrait séparé avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis on sèche. L'évaporation du chloroforme donne un résidu que l'on chromatographie sur 35 g de Florisil en utilisant comme éluant du chloroforme contenant des quantités croissantes (0-1%) de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent la trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine formée dans la réaction. On chasse le solvant par évaporation des fractions réunies et on dissout le résidu résultant dans de l'éther. On traite cette solution étherée par un excès d'acide maléique, également dans l'éther. Le résidu résultant consistant en sel de maléate de trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-pyrrolo-[3,4-g]-

quinoléine fond à 179-180°C après cristallisation dans un mélange solvant méthanol/éther; 280 mg.

Analyse:

Calculé: C 61,59 H 7,19 N 6,25%

Trouvé: C 61,32 H 6,97 N 6,53%

On dissout 690 mg du maléate de trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine dans de l'éthanol et on ajoute cette solution à une solution contenant un excès d'éthylate de sodium dans de l'éthanol. On agite le mélange réactionnel pendant ½ h, après quoi on le dilue avec de l'eau et on extrait le mélange aqueux avec du chloroforme. On sépare l'extrait chloroformique, on le lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on le sèche. L'évaporation du chloroforme fournit la trans-dl-5-n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine formée dans la réaction précédente. La base fond à 163-164°C après recristallisation dans l'éthanol.

Analyse:

Calculé: C 70,31 H 9,02 N 9,65%

Trouvé: C 70,22 H 8,91 N 9,94%

On dissout environ 0,5 g de trans-dl-5-n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-hydro-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine dans 75 ml de tétrahydrofurane. On y ajoute par petites portions 1 g d'hydrure de lithium et d'aluminium. Après avoir ajouté tout l'hydrure de lithium et d'aluminium, on agite le mélange réactionnel pendant 2¼ h supplémentaires, après quoi on décompose l'excès d'hydrure de lithium et d'aluminium par addition d'acétate d'éthyle et on décompose tous les sels organométalliques présents par addition d'hydroxyde de sodium aqueux à 10%. On dilue les mélanges résultants avec de l'eau et on extrait la couche aqueuse plusieurs fois avec du chloroforme. On sépare les extraits chloroformiques et on les réunit et on les lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du solvant fournit comme résidu la trans-dl-5-n-propyl-7-hydroxyméthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine qui fond à 178-180°C après recristallisation dans un mélange solvant acétate d'éthyle/éther.

Analyse:

Calculé: C 72,54 H 9,74 N 11,28%

Trouvé: C 72,30 H 9,73 N 11,05%

On dissout dans 25 ml de pyridine environ 0,4 g de trans-dl-5-n-propyl-7-hydroxyméthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine. On ajoute 0,5 ml de chlorure de méthanesulfonyle et on agite le mélange résultant pendant ¾ h à la température ambiante. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on ajoute suffisamment d'hydroxyde d'ammonium aqueux 14N pour rendre basique le mélange réactionnel. On extrait le mélange aqueux plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. On réunit les extraits d'acétate d'éthyle et on lave les extraits réunis d'abord avec de l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et on les sèche. On chromatographie sur 30 g de Florisil le résidu obtenu par évaporation du solvant et on développe le chromatogramme avec du chloroforme contenant des quantités croissantes (2-4%) de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent l'ester méthanesulfonique désiré et on en chasse le solvant sous vide. On cristallise dans l'éthanol le résidu résultant, la trans-dl-5-n-propyl-7-mésyloxyméthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-pyrrolo-[3,4-g]-quinoléine; p.f. 150°C avec décomposition.