

Recherches sur les hétérostéroïdes. V. Synthèse et configuration des éthers méthyliques de la benzo-15,16- et de la cyclohexano-15,16-méthoxy-2 diaza-8,13 oestrone.

Gérard Redeuilh et Claude Viel

Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique Appliquée, CNRS
2 à 8 rue Henry Dunant, 94320 Thiais, France

Françoise Leroy et Michel Hospital

Laboratoire de Cristallographie associé au CNRS No. 144, Université de Bordeaux I, 33405 Talence, France

Reçu le 8 septembre 1975

Synthèses stéréospécifiques des hétérostéroïdes mentionnés ci-dessus, par cyclisation réductrice de la diméthoxy-6,7 phtalimidoéthyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine. Détermination de leur configuration par spectroscopie IR et de RMN, et par radio cristallographie.

J. Heterocyclic Chem., 13, 399 (1976).

Dans un travail précédent, nous avons rapporté (1) deux voies de synthèse totale et stéréospécifique (2) de diaza-8,13 oestrones pour lesquelles l'étape ultime consiste en une cyclisation réductrice d'une succinimidoéthyl-1 dihydroisoquinoléine.

Dans le but de préciser le mécanisme de cette cyclisation et d'en définir les limites sur le plan préparatif, nous avons fait varier la géométrie des cycles C et D de ces hétérostéroïdes (3,4), puis nous avons envisagé la synthèse d'analogues de la diaza-8,13 oestrone possédant un cycle aromatique E supplémentaire.

A cette fin, nous avons remplacé le succinimide par le phtalimide lors de la synthèse de l'isoquinoléine 3, précurseur de l'hétérostéroïde, soumis à la cyclisation réductrice. Ce sont les résultats obtenus qui font l'objet

du présent mémoire.

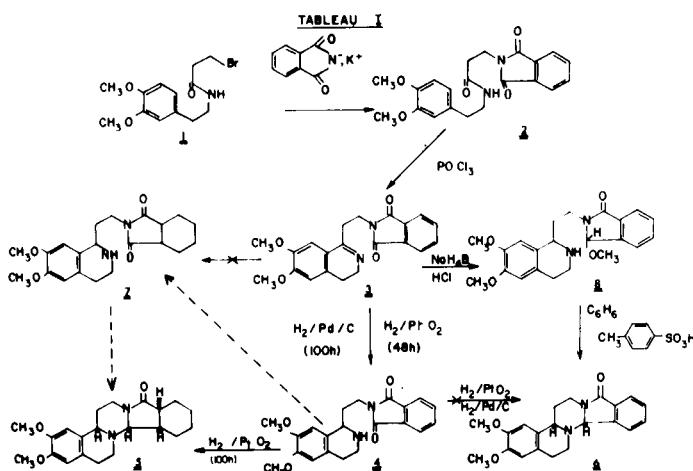
I. Synthèse (Tableau I)

Pour réaliser la synthèse de l'hétérostéroïde 6 envisagé, nous avons condensé la bromo-3 propionylhomovétramine (1) avec le phtalimide potassique et obtenu un rendement de 82% en phtalimidopropionylhomovétramine (2). L'amide ainsi obtenu a été cyclisé par l'oxychlorure de phosphore dans le benzène bouillant, et a donné la dihydroisoquinoléine 3 avec un rendement de 90%.

En soumettant ce composé à une cyclisation réductrice sur oxyde de platine selon (1), nous avons obtenu la tétrahydroisoquinoléine correspondante 4 après 24 h à température ordinaire et sous 4 bars d'hydrogène, et la cyclohexano-15,16 diazaoestrone 5 à l'exclusion de la benzo-15,16 diazaoestrone 6, après 100 h dans les mêmes conditions.

La tétrahydroisoquinoléine 4 a été obtenue également en procédant à l'hydrogénéation sur oxyde de platine, sous 4 bars et à 50° pendant 5 h. La réduction totale du noyau aromatique du groupement phtalimido sur oxyde de platine, en milieu neutre ou faiblement acide, sous faible pression et à température ordinaire, avait déjà été constatée dans le cas du phtalimide lui-même (5,6).

Pour essayer de surmonter cette difficulté, nous avons changé la nature du catalyseur et utilisé le palladium à 10% sur charbon, qui dans la série "normale" conduit également au diazastéroïde cherché (1,2). Cependant, après 100 h dans les mêmes conditions opératoires que



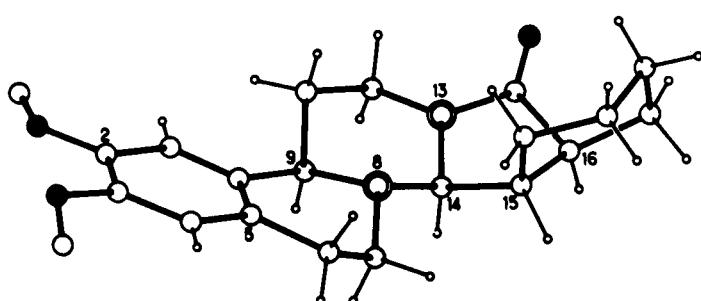


Figure 1. Conformation de la molécule d'éther méthylique de la cyclohexano-15,16 méthoxy-2 diaza-8,13 oestrone (5).

précédemment, nous avons toujours obtenu la tétrahydroisoquinoléine 4.

Par conséquent, sur palladium, on n'observe pas l'hydrogénéation du noyau aromatique de la partie phtalimidine de la molécule, ni ne réalise la cyclisation en diastéroïde.

Pour expliquer ces faits, il convient d'admettre que l'hydrogénéation du noyau aromatique du groupement phtalimide est indispensable au succès de la cyclisation, bien que nous n'ayons jamais pu mettre en évidence la présence dans le mélange réactionnel de la β -cyclohexano-dicarboximidoéthyl-1 tétrahydroisoquinoléine 7.

Plusieurs auteurs ont constaté que les aminoalkyl-phtalimides présentent un comportement particulier (7,8) et notamment que le groupe phtalimide possède une réactivité exceptionnelle vis-à-vis du groupe amine. C'est ainsi que Stirling (7), puis Wolfe et Hasan (8) ont étudié les possibilités de réarrangements des *N*-(amino-3 propyl)- et *N*-(amino-2 éthyl)phtalimides. Ces auteurs n'ont jamais obtenu les diazocines correspondantes, mais des dérivés acides, non identifiés résultant probablement d'une ouverture du groupement phtalimide, ainsi que des produits de polymérisation. Nos résultats diffèrent donc de ceux de Downes et Lions (9) et de Gabriel (10) qui ont obtenu les systèmes quinazoliniques du type vasicine par réduction d'*ortho*-nitrobenzylphtalimides, soit par le nickel de Raney sous faible pression d'hydrogène, soit par l'étain et l'acide chlorhydrique. Il était donc intéressant de connaître les possibilités de la cyclisation réductrice des imides par le borohydrure de sodium selon Huisman (11), cette méthode, ainsi que nous l'avons montré (2), se prêtant avec succès à l'élaboration des systèmes hétérostéroïdiques du type de la diaza-8,13 oestrone. Pour cela, nous avons traité la β -phtalimidoéthyl-1 dihydroisoquinoléine 3 en solution hydroalcoolique par le borohydrure de sodium, en maintenant le pH de la solution entre 8 et 10 par addition d'acide chlorhydrique 6 N, tout en refroidissant le mélange réactionnel pendant 2 h entre

0 et 5°. Après extraction, l'éther méthylique intermédiaire 8 a été cyclisé en solution benzénique au reflux en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique. Après chromatographie sur alumine (activité II-III selon Brockmann), nous avons obtenu l'éther méthylique de la benzo-15,16 méthoxy-2 diaza-8,13 oestrone (6) avec un rendement de l'ordre de 58%.

II. Configuration de l'éther méthylique de la cyclohexano-15,16 méthoxy-2 diaza-8,13 oestrone (5).

Pour cet hétérostéroïde, seule la détermination de la configuration à la jonction des cycles D et E posait un problème. En effet, par comparaison des spectres IR et de RMN de ce dérivé avec ceux de l'éther méthylique de la méthoxy-2 diaza-8,13 oestrone (2), nous avons constaté que la stéréochimie *trans* de la jonction des cycles B et C, ainsi que la configuration relative *cis* des deux hydrogènes portés par les carbones 9 et 14 est conservée. C'est ainsi qu'en infrarouge, on retrouve pour ce dérivé la présence de bandes de Bohlmann (12-14) caractéristiques dans notre système des hydrogènes 9 et 14 de configuration *trans*-diaxiale par rapport au doublet de l'azote (2). De même, le spectre RMN de l'hétérostéroïde est très comparable à celui de la diaza-8,13 oestrone 9 (tableau II). La présence d'un doublet à 3,85 ppm correspondant au déplacement chimique du proton tertiaire porté par le carbone 14 montre que l'on n'a qu'une seule configuration autour du carbone 15; toutefois, la valeur de la constante de couplage, de 4 cps, mesurée pour les hydrogènes 14 et 15 ne saurait s'interpréter au moyen des équations de Karplus (15,16): les valeurs des angles dièdres mesurées à l'aide des modèles moléculaires de Dreiding, 10° pour la configuration *cis* et 120° pour la configuration *trans*, ne permettant pas de lever l'incertitude concernant l'attribution de l'une ou l'autre de ces configurations. Il était donc nécessaire de recourir à la radiocristallographie pour déterminer la configuration relative des hydrogènes portés par les carbones asymétriques 14, 15 et 16.

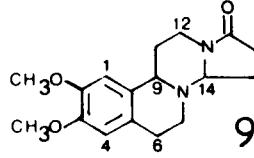
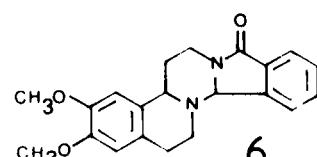
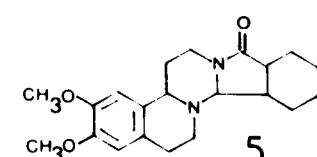
La molécule cristallise dans le système orthorhombique avec le groupe spatial Pbca. La maille cristalline a les dimensions suivantes:

$$a = 15,062 \text{ (6) } \text{\AA}; b = 25,569 \text{ (8) } \text{\AA}; c = 9,670 \text{ (4) } \text{\AA}$$

Le nombre de réflexions mesurées est de 3532 avec la radiation K_{α} du cuivre. Les intensités ont été collectées à l'aide d'un diffractomètre automatique. Le facteur résiduel de l'affinement est de $R = 0,042$ (17). La conformation de la molécule est représentée sur la figure 1. Les atomes d'hydrogène portés par les carbones 14, 15 et 16 sont tous les trois situés sur la face α du stéroïde. Les configurations des cinq cycles de la molécule sont les suivantes: le cycle A aromatique est plan, le cycle B hexénique est demi-chaise, le cycle C hexanique est chaise

Tableau II

Valeurs des principaux déplacements chimiques des hétérostéroïdes **5** et **6** et de la diaza-8,13 oestrone **9**
(spectres RMN enregistrés sur Varian HA-100)

	CH ₃ O	Protons benzéniques	H ₁₂ Equatorial	H ₁₄
	3,86 ppm	6,80 et 6,72 ppm (protons 1 et 4)	multiplet à 4,34 ppm	multiplet à 4,05 ppm
	3,82 ppm	6,60 et 6,52 ppm (protons 1 et 4) 7,55 ppm (4 p.benzéniques)	multiplet à 4,00 ppm	singulet à 5,80 ppm
	3,95 ppm	6,88 et 6,76 ppm (protons 1 et 4)	multiplet à 4,30 ppm	doublet à 3,85 ppm

légèrement aplatie au niveau de l'azote 13, le cycle D est enveloppe α aplati et le cycle E est chaise. La comparaison avec la structure de l'éther méthylique de la méthoxy-2 diaza-8,13 oestrone (18) montre que l'adjonction d'un cycle E hexanique en 15-16 entraîne un changement de configuration du cycle D.

De la configuration enveloppe β annoncée par Burckhalter (18), il devient enveloppe α et reprend ainsi la configuration du cycle D de la molécule d'oestrone (19).

III. Configuration de l'éther méthylique de la benzo-15,16 méthoxy-2 diaza-8,13 oestrone (**6**).

La voie de synthèse de ce diazastéroïde est en tous points identique à l'une des voies d'accès qui nous a conduits à l'éther méthylique de la diaza-8,13 oestrone de configuration *cis* (2). L'examen des spectres infrarouge (présence de bandes de Bohlmann (12-14) et de RMN (tableau II) montre que la benzo-15,16 diazaoestrone **6** présente une configuration identique à celle de la diaza-oestrone **9** et de ses analogues (2), eux-mêmes possédant la configuration de l'oestrone.

PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les points de fusion indiqués sont, soit des points de fusion instantanée pris sur banc Kofler préalablement étalonné (F_K) ou sur bloc Maquenne (F_M), soit des points de fusion lente pris en capillaire sur appareil Büchi-Tottoli (F_T).

Les hydrogénations sous faibles pressions ont été réalisées dans un appareil de Parr (Parr Instruments Co., Moline, Illinois, USA). Les spectres infrarouges ont été enregistrés, soit sur un spectromètre à réseaux Perkin-Elmer modèle 457, soit sur appareil Beckman IR 5A. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur des solutions dans le chloroforme deutérié (sauf spécification contraire), avec le tétraméthylsilane comme référence interne, soit sur appareils Varian A 60 et Jéol A 60, soit sur un appareil Varian HA 100. Les chromatographies en couches minces (CCM) ont été réalisées sur gel de silice G. Merck, selon Stahl, l'éluant ayant lieu sur une longueur de 10 cm. Les éluants seront précisés dans chaque cas, les R_f étant donnés à titre indicatif. Dans chaque cas, après séchage, une solution méthanolique de sulfate de berbérine à 5 g/l a été pulvérisée. La révélation de la plaque est ensuite effectuée sous une lampe UV Rotax, Paris-Labo, type UV 57. Les analyses centésimales pour les différents éléments des composés préparés sont conformes à $\pm 0,4\%$ près, aux pourcentages requis par la théorie.

Phtalimidopropionylhomovétratrylamine (2).

On introduit 39 g (0,25 mole) de phtalimide potassique (20) dans 120 cm³ de diméthylformamide anhydre. On ajoute 15 g (0,05 mole) de bromo-3 propionylhomovétratrylamine (1) dissout dans 50 cm³ de diméthylformamide anhydre. On chauffe sous courant d'azote à 120°, pendant 24 h, en maintenant une bonne agitation. On verse ensuite le mélange réactionnel dans 250 cm³ d'eau glacée, extrait au chloroforme (3 fois 300 cm³), lave la phase organique avec une solution de soude 0,2 N, puis abondamment à l'eau glacée. On séche les extraits chloroformiques sur sulfate de sodium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite et l'amide cristallise. Après recristallisation dans l'éthanol à 96°; 15,2 g (82%); F_T = 177°; F_K = 177-178°; CCM, Rf = 0,49 (5% de méthanol dans le chloroforme); IR (chloroforme): 1665 cm⁻¹ (C=O amide); 1710 cm⁻¹ et 1770 cm⁻¹ (C=O imide), 3440 cm⁻¹ (NH lié), 3505 cm⁻¹ (NH libre).

Anal. C₂₁H₂₂N₂O₅ (382): calculé; C, 66,02; H, 5,81; N, 7,33; O, 20,94. Trouvé; C, 65,76; H, 5,92; N, 7,25; O, 20,85.

β-Phtalimidoéthyl-1 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine (3).

On introduit 10,3 g (0,027 mole) d'amide 2 dans 300 cm³ de toluène anhydre. On chauffe au bain d'huile à 90-100° afin de dissoudre totalement l'amide. On ajoute avec précaution 21 cm³ d'oxychlorure de phosphore, puis on chauffe au reflux pendant 1 h 30. On évapore le solvant et l'excès d'oxychlorure de phosphore sous pression réduite. Le résidu est dissout dans une solution saturée de carbonate de potassium, en refroidissant par de la glace: la dihydro-3,4 isoquinoléine précipite, on filtre, lave avec de l'eau glacée. Après recristallisation dans l'éthanol à 96°; 8,85 g (90%); F_T = 146°; F_K = 148°; CCM, Rf = 0,54 (5% de méthanol dans le chloroforme); IR (chloroforme): 1625 cm⁻¹ (C=N); 1710 cm⁻¹ et 1770 cm⁻¹ (C=O imide).

Anal. C₂₁H₂₀N₂O₄ (364); calculé; C, 69,29; H, 5,54; N, 7,70; O, 17,58. Trouvé; C, 69,01; H, 5,58; N, 7,48; O, 17,62. Bromhydrate.

On dissout 3,64 g de dihydroisoquinoléine dans 40 cm³ d'isopropanol, puis on ajoute goutte à goutte 8 cm³ d'acide bromhydrique à 48%. Le sel précipite immédiatement; 3,4 g (76%). Echantillon analytique recristallisé dans l'isopropanol contenant 10% d'eau; F_M = 259-260°.

Anal. C₂₁H₂₀N₂O₅ + HBr (445); calculé; C, 56,68; H, 4,76; N, 6,30; O, 14,38; Br, 17,96. Trouvé; C, 56,56; H, 4,85; N, 6,38; O, 14,22; Br, 17,83.

Picrate.

Préparé selon Shriner (21); F_K = 253-254°. Echantillon analytique recristallisé dans un mélange éthanol et eau à 50%.

Anal. C₂₁H₂₀N₂O₄ + C₆H₃N₃O₇ (593); calculé; C, 54,68; H, 3,91; N, 11,81; O, 29,68. Trouvé; C, 54,50; H, 4,14; N, 11,73; O, 29,46.

β-Phtalimidoéthyl-1 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (4).

On dissout 1,5 g (4,1.10⁻³ mole) de dihydroisoquinoléine 3 dans 300 cm³ d'éthanol et on ajoute 150 mg d'oxyde de platine Adams. On porte dans un appareil de Parr sous une pression initiale de 3,5 bars. On abandonne 24 h à température ambiante sous agitation constante. On filtre le catalyseur, le lave au méthanol et on concentre sous pression réduite: la tétrahydro-

isoquinoléine attendue est hygroscopique; F_K = 153°; CCM, Rf = 0,77 (20% de méthanol dans le chloroforme), IR (chloroforme): 1715 cm⁻¹ et 1775 cm⁻¹ (C=O imide), 3340 cm⁻¹ (NH).

Chlorhydrate.

On reprend la tétrahydroisoquinoléine dans 15 cm³ d'isopropanol absolu et on ajoute 6 cm³ d'éther chlorhydrique anhydre (40 g de gaz chlorhydrique dans 250 cm³ d'éther anhydre). On recristallise dans l'éthanol absolu; 1,2 g (72%); F_M = 249-250°.

Anal. C₂₁H₂₃N₂O₄Cl (402,5); calculé; C, 62,66; H, 5,76; N, 6,96; O, 15,90. Trouvé; C, 62,36; H, 6,15; N, 6,72; O, 15,73.

Cyclohexano-15,16 diméthoxy-2,3 diaza-8,13 9α, 14α, 15α, 16α oestratriène-1,3,5 (10) one-17 (5).

On dissout 1,5 g (4,1.10⁻³ mole) de dihydroisoquinoléine 3 dans 300 cm³ d'éthanol, puis on ajoute 150 mg d'oxyde de platine Adams. On place ces réactifs dans un appareil de Parr sous une pression de 3,5 bars d'hydrogène. On abandonne 100 h à température ambiante avec agitation constante. On filtre le catalyseur, le lave au méthanol, puis chasse l'alcool sous pression réduite. On obtient une huile qui cristallise dans l'éthanol à 96°; 844 mg (58%); F_T = 202-203°; F_K = 205°; CCM, Rf = 0,87 (15% de méthanol dans le chloroforme); IR (chloroforme): 1690 cm⁻¹ (C=O lactame), 2600 cm⁻¹ et 2880 cm⁻¹ (bandes de Bohlmann), 2920 cm⁻¹ à 2995 cm⁻¹ (C-H).

Anal. C₂₁H₂₈N₂O₃ (356); calculé; C, 70,85; H, 7,93; N, 7,87; O, 13,48. Trouvé; C, 70,65; H, 7,96; N, 7,84; O, 13,62.

Benzo-15,16 diméthoxy-2,3 diaza-8,13 9α, 14α-oestratriène-1,3,5 (10) one-17 (6).

On dissout 1,5 g (4,1.10⁻³ mole) de dihydroisoquinoléine 3 dans un mélange de 135 cm³ de méthanol et 15 cm³ d'eau. On ajoute 3,3 g de borohydrure de sodium en refroidissant entre 0 et 5°, puis on ajoute de l'acide chlorhydrique 6N jusqu'à pH 8-10. On maintient la température à 0° pendant 2 h. On concentre la solution sous pression réduite et l'on dissout le résidu obtenu dans un minimum d'eau glacée. On extrait au chloroforme, séche sur sulfate de sodium, puis évapore le solvant sous pression réduite. Le produit obtenu est ensuite dissout dans 100 cm³ de benzène anhydre. On ajoute 100 mg d'acide *para*-toluène sulfonique et l'on porte à ébullition pendant 24 h sous courant d'azote. On décante la phase organique et lave avec une solution de bicarbonate de sodium. On séche, puis après évaporation du solvant, on obtient le diaza-8,13 stéroïde cherché que l'on purifie par chromatographie sur 10 g d'alumine d'activité II-III, selon Brockmann. On élue au chloroforme. Après recristallisation dans l'acétone; 820 mg (58%); F_T = 153°; F_K = 160-161°; CCM, Rf = 0,45 (20% de méthanol dans le chloroforme); IR (chloroforme): 1690 cm⁻¹ (C=O lactame), 2600 cm⁻¹ à 2880 cm⁻¹ (bandes de Bohlmann), 2920 cm⁻¹ à 2990 cm⁻¹ (C-H).

Anal. C₂₁H₂₄N₂O₄ + H₂O (368); calculé; C, 68,54; H, 6,57; N, 7,61; O, 17,39. Trouvé; C, 68,50; H, 6,48; N, 7,62; O, 17,38.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) G. Redeuilh et C. Viel, *Bull. Soc. Chim. France*, 3115 (1969).
- (2) G. Redeuilh et C. Viel, *Tetrahedron*, 31, 1443 (1975).
- (3) G. Redeuilh et C. Viel, *Bull. Soc. Chim. France*, 846 (1975).
- (4) G. Redeuilh, B. Marcot et C. Viel, *ibid.*, 850 (1975).
- (5) W. Hückel et H. Müller, *Ber.*, 64B, 1981 (1931).

- (6) A. Dunet, R. Ratouis, P. Cadiot et A. Willemart, *Bull. Soc. Chim. France*, 906 (1956).
- (7) C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc.*, 4531 (1958).
- (8) S. Wolfe et S. K. Hasan, *Can. J. Chem.*, **48**, 3572 (1970).
- (9) A. M. Downes et F. Lions, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3053 (1950).
- (10) S. Gabriel, *Ber.*, **45**, 713 (1912).
- (11) J. C. Hubert, W. Steege, W. N. Speckamp et H. O. Huisman, *Synth. Commun.*, **1**, 103 (1971).
- (12) F. Bohlmann, *Angew. Chem.*, **69**, 641 (1957); *Chem. Ber.*, **91**, 2157 (1958).
- (13) E. Wenkert et D. K. Roychaudhuri, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1613 (1958).
- (14) P. J. Chivers, T. A. Crabb et R. O. Williams, *Tetrahedron*, **24**, 6625 (1958).
- (15) M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, **30**, 11 (1959); *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2870 (1963).
- (16) M. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **75**, 413 (1966).
- (17) F. Leroy, G. Precigoux et M. Hospital, *Cryst. Struct. Commun.*, (1975), à paraître.
- (18) J. H. Burckhalter, H. N. Abramson, J. G. Mac Connell, R. J. Thill, A. J. Olson, J. C. Hanson et C. E. Nordman, *Chem. Commun.*, 1274 (1968).
- (19) B. Busetta, C. Courseille et M. Hospital, *Acta Cryst.*, **B29**, 298 (1973).
- (20) "Organic Syntheses," Collective Vol. 2, 526, J. Wiley and Sons, New York, 1943.
- (21) R. L. Shriner, R. C. Fuson et D. Y. Curtin, "The Systematic Identification of Organic Compounds," J. Wiley and Sons, New York, 1957, p. 229.