

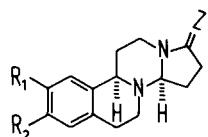
Contribution à l'étude de la réaction de Birch
en séries isoquinoléique et diaza-8,13 stéroïdique
Catherine Verchère (la) et Claude Viel

Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique Appliquée, C.N.R.S.,
2 à 8, rue Henry Dunant, 94320-Thiais, France (lb)
Reçu le 15 Septembre 1978

L'étude de la réaction d'hydrogénéation d'isoquinoléines selon Birch a permis de mettre au point les conditions permettant d'obtenir une dihydrogénération ou une tétrahydrogénération de l'homocycle. L'application à un dérivé de la diaza-8,13 oestrone a permis de mettre en évidence le rôle d'une fonction amine pipéridinique lors de la tétrahydrogénération. Cette étude a conduit à la synthèse de diaza-8,13 19-nor androsténone-3 et de diaza-8,13 19-nor androstène-4 one-3 possédant la configuration dite "naturelle".

J. Heterocyclic Chem., 17, 49 (1980).

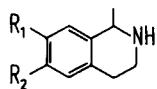
Suite à la mise au point d'une synthèse stéréospécifique de l'analogue **1a** de la diaza-8,13 oestrone (2,3), l'étude de la relation structure-activité de dérivés de ce type a été abordée dans notre équipe de recherche (4). Dans le cadre de cette étude, nous avons envisagé l'hydrogénéation du noyau A selon Birch (5 à 7) afin d'accéder à la série diaza-8,13 19-nor androsténone et d'examiner les propriétés biologiques des composés obtenus.



1a : $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$, $Z = \text{O}$

1b : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $Z = \text{O}$

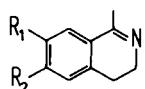
1c : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $Z = \text{H}_2$



2a : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCH}_3$

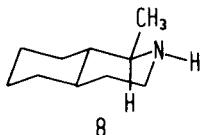
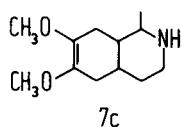
2b : $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$

2c : $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$



3a : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCH}_3$

3b : $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$



Si nous avons pu trouver de nombreuses références d'application de la réaction de Birch à l'éther méthylique de l'oestrone (8 à 10), rien n'a été fait à notre connaissance sur des dérivés diméthoxylés en 2 et 3.

On sait que dans la réaction de Birch, l'hydrogénéation s'oriente sur les sommets en 2 et 5 par rapport aux substituants donneurs (5). Cependant, on peut avoir compétition entre deux types d'hydrolyse (figure 1).

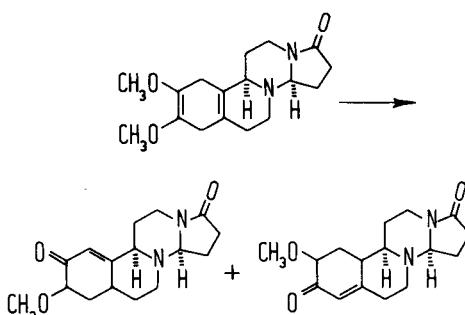


Figure 1

Nous avons donc envisagé, dans un premier temps, d'appliquer la réaction de Birch à des isoquinoléines modèles **2a**, **2b** et **2c**.

Grawe et coll. (11) ont réduit des dérivés de la benzyl-1 isoquinoléine par le lithium, en ajoutant l'éthanol à la solution des autres réactifs selon la modification de Wilds et Nelson (12). Ils ont montré que le produit de réduction était le même, que l'on parte de la tétrahydroisoquinoléine ou de la dihydroisoquinoléine obtenue par cyclisation selon Bischler et Napieralski (13).

Les dihydroisoquinoléines **3a** et **3b**, précurseurs de la synthèse de **2a** et **2b**, seront donc utilisées comme substrats modèles, avec **2c**.

La suite de réactions: hydrogénéation puis hydrolyse sera tout d'abord appliquée aux dérivés monométhoxylés **3a** et **2c** (figures 2 et 3).

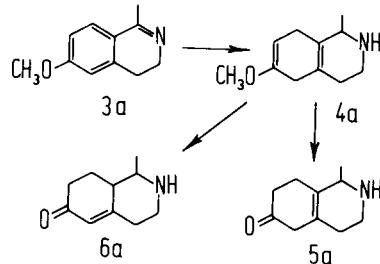


Figure 2

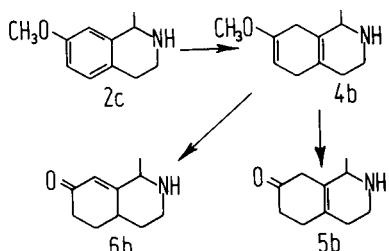


Figure 3

Nous disposerons ainsi de composés de référence, particulièrement par rapport à la rmn du carbone-13 qui nous a paru être la méthode spectroscopique la plus adaptée à la résolution de notre problème. En effet, la connaissance des déplacements chimiques des carbones des dérivés isoquinoléiques précédents devait nous permettre, par l'addition des incrément dus à un groupement méthoxyle sur les spectres des composés **5a**, **5b**, **6a** et **6b** d'étudier la structure des produits d'hydrolyse du composé **4c** (figure 4).

L'hydrogénéation selon Birch sera ensuite appliquée en série diaza-8,13 stéroïdique, sur les composés oxygénés en position 17 et sur les composés correspondants résultant de la réduction du carbone lactamique.

I - Etude de l'hydrogénéation selon Birch des isoquinoléines monométhoxylées.

Nous avons donc appliqué aux dérivés **3a** et **2c** les conditions décrites par Grewe (11), en introduisant l'isoquinoléine en solution dans le tétrahydrofurane plutôt que sous forme de son chlorhydrate cristallisé. Nous avons de plus distillé l'ammoniac du cylindre dans le réacteur, au lieu de le verser directement comme Grewe et coll. le faisaient, ceci afin d'éviter les traces de fer dans le milieu réactionnel (15). Nous avons ainsi obtenu des composés dont les spectres ir et de ^1H -rmn sont compatibles avec ceux attendus. Cependant, l'analyse en chromatographie en phase vapeur a montré dans les deux cas la présence

d'un produit secondaire dont les proportions par rapport au produit principal variaient d'une expérience à l'autre, sans que les conditions opératoires se soient écartées sensiblement de celles décrites par Grewe et coll. (11) (de 10 à 40% de produit secondaire). La distillation sur colonne à bande tournante a permis d'obtenir les dérivés **4** purs (figures 2 et 3). L'étude en résonance magnétique nucléaire du carbone 13 de ces dérivés montre que les déplacements chimiques sont en accord (tableau I) avec les valeurs calculées en ajoutant les incrément dus à deux doubles liaisons éthyléniques sur la décahydroisoquinoléine **8** (17). En cas d'ambiguité, les attributions ont été faites de telle sorte que les déplacements chimiques soient en accord avec l'effet des méthoxyles quand on compare **4c** à **4a** ou **4b** (17).

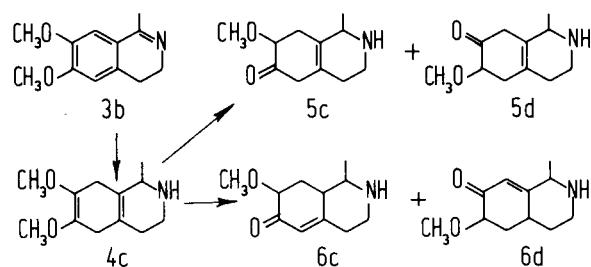


Figure 4

La chromatographie en phase vapeur préparative des fractions de tête nous a permis d'obtenir un échantillon du produit secondaire **7a** dont l'étude en rmn du carbone-13 (tableau I) montrait, par rapport au spectre du dérivé **4a**, la disparition des deux carbones quaternaires C_9 et C_{10} , et l'apparition de deux carbones tertiaires. Les déplacements chimiques des autres carbones, légèrement déplacés par rapport à ceux de **4a**, sont également compatibles avec l'hydrogénéation de la double liaison de jonction de cycle. On ne trouve qu'un signal correspondant à chaque atome de carbone, ce qui est en faveur de l'existence d'un seul isomère de jonction de cycle. L'ensemble

Tableau I

^{13}C -rmn: Déplacements chimiques des éthers d'énon, **4** et **7** (δ en ppm) (deutériochloroforme)

	C_1	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}	$\text{CH}_3\text{-}1$	OCH_3
Calculé (17) 4c	54,3 51,57	42 40,82	31,3 30,03	32,7 33,44				27,1			57,14 57,42
4											
4a	51,77	40,96	30,54	33,98	152,62	90,33	28,11	129,72	124,25	20,11	53,69
4b	51,88	41,17	30,17	32,26	89,94	153,18	30,17	128,54	125,13	19,87	53,58
Calculé (17) 7c	56,8 56,82	46,9 46,44	33,8 33,11	32 33,53	137,02	137,26	26,45 29,52	44,7 44,59	37,1 37,28	20,17	57,26 56,94
7											
7a	57,35	46,52	35,12	33,93	154,52	91,94	27,30	44,65	37,14	20,32	53,79
7b	57,56	46,55	33,54	31,33	92,19	154,50	31,33	44,62	37,25	20,11	53,75



Figure 5

des valeurs des déplacements chimiques semble correspondre à l'isomère à jonction trans, le méthyle en 1 étant équatorial (figure 5): elles correspondent au calcul effectué comme ci-dessus à partir de la décahydroisoquinoléine **8** à jonction trans (17).

Nous avons alors recherché le facteur influençant les proportions en produits **4a** et **7a** (ou **4b** et **7b**). Pour cela, nous avons ajouté de l'éthanol plus ou moins hydraté (0 à 40% d'eau) ou fait varier la vitesse d'addition de l'alcool (1/4 heure à 1 heure 30 minutes). Plusieurs expériences ont fait apparaître des différences non significatives. Nous avons également ajouté une partie de l'alcool, en tant que donneur de proton, à la température indiquée par Grewe et coll. (11), et laissé la température remonter à différents niveaux (de -68 à -22°) avant de terminer la neutralisation du milieu par addition du reste d'éthanol. Là encore, les différences n'ont pas été significatives. Enfin, après avoir équipé le réacteur d'un réfrigérant à carboglace, nous avons fait varier la température du bain de refroidissement préalablement à toute addition lente d'alcool. Dans ces conditions, nous avons obtenu des pourcentages en produit tétrahydrogéné **7** d'autant plus faibles que l'addition d'alcool avait été faite avec un bain plus froid (tableau II).

Tableau II

T _{bain} (°C)	-60	-45 à -55(16)	-28	-22
% 4	90	85 à 60	50	30
% 7	10	15 à 40	50	70

Nous avons alors précisé les conditions de la réaction en contrôlant la température du milieu réactionnel. Ainsi, en utilisant une concentration de lithium 4 M dans l'ammoniac, nous avons pu obtenir les dérivés **4** purs, en refroidissant le bain à -70° et en contrôlant la température du milieu à -68°. Si on refroidit jusqu'à -70, -72°, on trouve en chromatographie en phase vapeur un reste de tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine **2**. L'addition d'éthanol dans ces conditions est deux à trois fois plus lente que dans les conditions de Grewe et coll. (11). Nous avons ainsi obtenu les dérivés **4a** et **4b** purs.

Nous avons alors cherché à mettre au point des conditions d'obtention univoque des dérivés **7** en fonction des résultats reportés sur le tableau II. La température de -22° pour le bain étant la limite supérieure possible à cause de l'ébullition de l'ammoniac, nous avons examiné l'influence de l'utilisation de la méthylamine, permettant de travailler à température plus élevée: cette étude a été

effectuée avec l'isoquinoléine **2c**. Différents essais ont conduit à l'obtention d'un même composé déméthoxylé, présentant un spectre en rmn du carbone-13 compatible avec la décahydroisoquinoléine **8** à jonction de cycle *trans* (17).

On obtient ce dérivé également quand on opère en contrôlant la température du milieu réactionnel à -29°, ce qui rejoint le domaine des températures atteintes dans l'ammoniac: ceci tient sans doute à la réactivité intrinsèque du réactif de Benkeser (lithium/amine), plus puissant mais moins sélectif (18) que celui de Birch. Nous avons donc cherché à améliorer les résultats dans l'ammoniac, en remarquant que pour un bain extérieur à -22°, la température initiale du mélange réactionnel à ébullition variait de -19 à -29°. Ceci nous a conduits à envisager des fluctuations dans la concentration du lithium dans l'ammoniac, paramètre dont l'influence sur la réaction de Birch a été peu étudié (5).

Ainsi, alors que la réduction des isoquinoléines **2** et **3** en dérivés **4** à -68° a été conduite par le lithium 4 M dans l'ammoniac, pour obtenir les dérivés **7**, il faut que la concentration du lithium soit 5 M. L'ammoniac est alors au reflux pour une température initiale du mélange réactionnel de -19°. Dans ces conditions, nous avons obtenu les dérivés **7a** et **7b** ne contenant plus que 15% de **4a** et **4b**. En forçant davantage les conditions, les produits de réaction s'enrichissent en dérivés décahydroisoquinoléiques de type **8**.

II - Application à l'isoquinoléine diméthoxylée **3b** et aux diazastéroïdes **1**

L'application des conditions opératoires de Grewe, et Coll. (11) pour l'hydrogénéation de **3b** a conduit à l'obtention d'un mélange A analysé en chromatographie en phase vapeur (tableau III). Les temps de rétention des composés **w** et **x** correspondent respectivement à des produits monométhoxylés de type **7** et **4**. L'application des conditions opératoires telles que nous les avons mises au point conduit également à un mélange B, dont l'analyse en chromatographie en phase vapeur permet de constater la disparition du produit **w** (tableau III).

L'analyse en ¹³C-rmn de B permet de retrouver les signaux du dérivé **4b** qui correspond donc à **x**. Les autres signaux intenses du spectre correspondent à **z** et sont attribuables à l'éther de diénol diméthoxylé **4c** (tableau I). L'analyse du mélange A en ¹³C-rmn permet, par soustraction des signaux de **4b** (ou **x**), de déduire les déplacements chimiques des carbones de **y**, attribuables à l'éther d'énon diméthoxylé **7c** (voir tableau I). Nous n'avons pu obtenir aucun des deux composés diméthoxylés **7c** ou **4c** dans des conditions satisfaisantes et ceci nous a incités à n'étudier que les analogues azotés **1b** et **1c** de l'éther méthylique de l'oestrone.

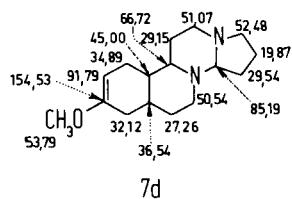
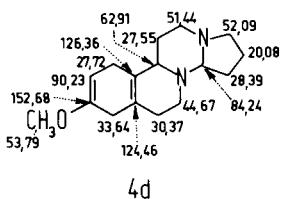


Figure 6

La diaza-8,13 oestrone **1b**, soumise à l'hydrogénéation à -68° s'est trouvée dégradée de façon complexe, puisque l'analyse en ^{13}C -rmn, bien que montrant très nettement l'hydrogénéation du noyau A, indique une altération complexe au niveau du cycle C. De plus, on ne retrouve pas les signaux du cycle D, ni oxygéné, ni réduit en 17. D'autre part, le composé obtenu se polymérise rapidement et on trouve des pics m/e 515 et 516 en spectrométrie de masse.

L'hydrogénéation de **1c** à -68° a conduit à un composé dont le spectre en ^{13}C -rmn (figure 6) est en parfaite concordance avec celui calculé pour **4d** en comparant les spectres des dérivés **4a** (tableau I) et **1c** (19). Cependant, l'hydrogénéation à -19° avec le lithium 5 M dans l'ammoniac conduit à l'obtention du même dérivé. Ceci nous a conduits à envisager une participation de la fonction N-H de l'isoquinoléine **2** mise en jeu, impliquant l'hydrogénéation préalable de la fonction imine dans le cas de **3a**. Nous avons donc ajouté de la pipéridine au mélange réactionnel pour l'hydrogénéation de **1c**, ramenant la température du milieu à -19° par addition de lithium. Nous avons ainsi obtenu un mélange d'éther de diénol **4d** et d'éther d'énon **7d** identifiés en ^{13}C -rmn (figure 6) par comparaison avec les spectres calculés comme ci-dessus.

La participation du N-H pipéridinique en tant que donneur de proton est donc vraisemblable. La chute de rendements observée lorsque l'on passe des dérivés **4a** et **4b** à **7a** et **7b**, puis à **8** indique que la participation du NH à la réduction entraîne une dégradation d'une partie de l'isoquinoléine mise en jeu.

III - Hydrolyse des éthers d'énol **4** et **7**.

Nous avons transposé les modes opératoires décrits par Grewe, et coll. (11). Les composés **4** traités par une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium s'hydrolysent en $\Delta^9,10$ -isoquinolones **5**, tandis que le traitement par l'acide bromhydrique concentré provoque de plus une isomérisation de la double liaison et conduit à l'isoquinolone α,β -éthylénique **6a** (figures 2 et 3). L'isoquinolone **6b** n'a pas pu être isolée. Les deux types de composés **5** et **6** sont très instables. De même, le traitement des éthers d'énol **7** par l'hydrogénosulfate de potassium donne les isoquinolones **9**. Notre étude par résonance magnétique nucléaire du carbone 13 reportée dans (17) a montré que le seul diastéréoisomère présent est l'isomère *trans, anti* (figure 7).

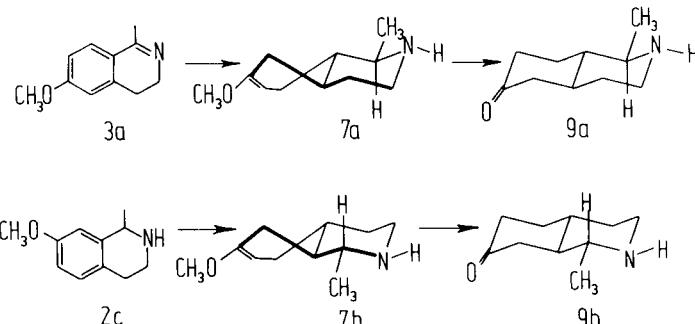
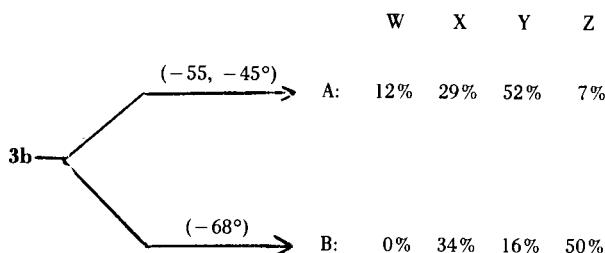


Figure 7

Tableau III



L'hydrogénéation catalytique de **6a** conduit au composé **9a** sous forme des isomères *trans*, *anti* et *cis*, *anti* (17), confirmant la configuration *anti* des carbones 1 et 9 de **6a**.

L'hydrolyse des éthers d'énon **4d** et **7d** a donné les dérivés **5e**, **6e** et **9c**. L'étude en ^{13}C -rmn (17) a montré que la configuration des composés **6e** et **9c** est également trans, anti au niveau des cycles A et B: ces deux composés possèdent ainsi la configuration dite "naturelle" (figure 8) qui est donc celle qui présente le maximum de stabilité pour les hétérostéroïdes étudiés. De plus, les molécules possèdent donc, en solution, une grande rigidité conformationnelle: nous retrouvons l'observation faite dans notre laboratoire par G. Redeuilh (3) lors de l'étude stéréochimique des diaza-8,13 stéroïdes de la série de l'oestrone, et nous montrons ainsi la généralité de cette observation.

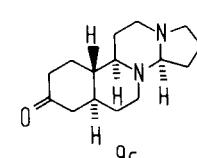
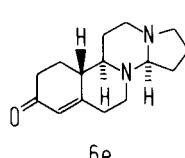
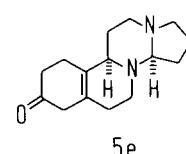


Figure 8

IV - Conclusions.

Cette étude nous a permis de mettre en évidence le rôle de la pipéridine en tant que donneur de proton dans la réaction d'hydrogénéation selon Birch. Nous avons pu mettre ceci à profit pour obtenir une hydrogénéation plus ou moins poussée du noyau aromatique en contrôlant la concentration du lithium et la température du milieu réactionnel.

L'hydrolyse contrôlée de ces dérivés nous a permis d'obtenir les isoquinolones saturées, β,γ -éthyléniques ou α,β -éthyléniques, sous forme d'un seul isomère de jonction de cycles.

Parmi celles-ci, l'isoquinolone α,β -éthylénique **6a** se révèle être un intermédiaire intéressant pour la synthèse selon Stillwell (20) des dérivés de l'olivacine, alcaloïde pyridinocarbazolique à activité antitumorale (21).

Enfin, ce travail nous a permis d'obtenir, à partir du méthoxy-3 diaza-8,13 oestratriène-1,3,5 (10), la diaza-8,13 19-nor androstène-4 one-3 et la diaza-8,13 19-nor androstanone-3 possédant la configuration dite "naturelle".

PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies en phase vapeur ont été réalisées sur des colonnes de WAW HMDS 80/100 imprégnées de 5% de potasse, 5% de Ucon Polar. La colonne à bande tournante utilisée pour certaines distillations est une Perkin-Elmer NFT-51. Les chromatographies sur plaques ont été réalisées sur des plaques de gel de silice 60 F 254 Merck. L'éluant est fait par 20% de méthanol dans le chloroforme, le révélateur étant le réactif de Dragendorff. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil AEI MS 30, la température de source variant de 75 à 150°. Les spectres de ^1H -rmn ont été enregistrés à 60 MHz dans le deutérochloroforme sur un appareil Hitachi-Perkin-Elmer R 24 A, le tétraméthylsilane étant la référence interne. Par suite de leur fragilité, les éthers d'énols et les isoquinolones correspondantes n'ont pas été soumis à l'analyse élémentaire. La pureté des produits ainsi que la concordance avec les structures attribuées ont été confirmées par chromatographie en phase vapeur ou sur couche mince et analyses spectrales (ir et ^1H rmn). La structure de tous ces composés a été, de plus, analysée en ^{13}C -rmn sur appareil Varian CFT 20 opérant en transformée de Fourier (17).

1) Méthoxy-3 β -nitrostyrène:

Ce composé a été préparé selon la méthode de Worrall (22,4) avec un rendement de 70%. $F = 92^\circ$; (29), $F = 93^\circ$.

2) β (méthoxy-3 phényl) éthylamine.

Ce composé a été préparé par hydrogénéation du méthoxy-3 β -nitrostyrène par l'hydrure de lithium et d'aluminium selon Ramirez (23,4) avec un rendement de 65%. $E_{10} = 121^\circ$; chlorhydrate, $F = 148^\circ$ (propanol-2); (30), $F = 147^\circ$.

3) Méthoxy-6 méthyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine (3a).

Ce composé a été obtenu selon la méthode d'Anthony-Barbier (24) par acétylation de la β (méthoxy-3 phényl) éthylamine suivie de la cyclisation de l'amide obtenu par l'oxychlorure de phosphore. Le rendement global est de 60%. Après distillation sur colonne à bande tournante, $E_{10} = 165^\circ$; chromatographie gazeuse: temps de rétention = 17 mn à 170°; rmn: δ ppm = 2,25 (singulet), 2,58 (triplet, $J \approx 8$ Hz), 3,55 (triplet, $J \approx 8$ Hz), 3,78 (singulet), 6,63 à 7,38 (massif); ir (film): ν cm⁻¹ = 1675 (C=N).

Anal. Calculé pour $C_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ (175): C, 75,43; H, 7,43; N, 8,00. Trouvé: C, 75,09; H, 7,26; N, 7,87.

4) Diméthoxy-6,7 méthyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine (3b).

Ce composé a été préparé selon la même méthode (24) avec un rendement global de 85% à partir de l'homovétratrylamine commerciale, F = 103°; (24), F = 106-107°; chromatographie gazeuse: temps de rétention = 50 mn à 170°; rmn: δ ppm = 2,33 (singulet), 2,57 (triplet, $J \approx 8$ Hz), 3,60 (triplet, $J \approx 8$ Hz), 3,87 (singulet), 6,62 et 6,93 (2 singulets); ir (chloroforme) ν cm⁻¹ = 1630 (C=N).

5) Méthoxy-7 méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (2c).

Ce composé a été synthétisé selon la méthode de Bobbitt (25) avec un rendement global de 63% à partir du méthoxy-3 benzaldéhyde. On distille sur une colonne à bande tournante, $E_{10} = 156,5^\circ$; chromatographie gazeuse: temps de rétention = 13 mn à 170°; rmn: δ ppm = 1,33 (doublet, $J \approx 6$ Hz), 2,63 (massif), 2,92 (massif), 3,60 (singulet), 3,88 (quadruplet, $J \approx 6$ Hz), 6,95 à 6,50 (massif); ir (film): ν cm⁻¹ = 3300 (N-H).

Anal. Calculé pour $C_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$ (177): C, 74,57; H, 8,47; N, 7,91. Trouvé: C, 74,75; H, 8,63; N, 7,85.

6) Méthoxy-3 diaza-8,13 9 α , 14 α -oestratriène-1,3,5 (10) one-17. (1b).

Ce composé a été synthétisé selon la méthode mise au point par Hocquaix (4), suivant le schéma réactionnel de Redeuilh (2), F = 81°; chromatographie en couche mince: $R_f = 0,71$; ir (chloroforme): ν cm⁻¹: 1660 (C=O), 2600 à 2860 (bandes de Bohlmann (26,27).

Anal. Calculé pour $C_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (272): C, 70,59; H, 7,35; N, 10,29. Trouvé: C, 70,76; H, 7,42; N, 10,08.

7) Méthoxy-3 diaza-8,13 9 α ,14 α -oestratriène-1,3,5 (1c).

Ce composé a été obtenu par réduction du diazastéroïde **1b** par l'hydrure de lithium et d'aluminium, selon la méthode de Redeuilh (2), avec un rendement de 80%, F = 75°; (19), F = 75°; chromatographie en couche mince: $R_f = 0,51$; ir (chloroforme): ν cm⁻¹ 2600 à 2860 (bandes de Bohlmann (26,27)).

8) Ethers de diénol 4.

On utilise un réacteur à 4 cols, équipé d'un agitateur Felkin en verre, d'un thermomètre et d'un réfrigérant à carboglace surmonté d'une garde à chaux sodée. Le tout est refroidi par un bain carboglace-acétone (-75°). Par l'intermédiaire d'un tube plongeant au fond du réacteur, on introduit dans celui-ci 250 cm³ d'ammoniac distillé du cylindre. Puis, en agitant, on ajoute par morceaux 7 g (1 at.g) de lithium. On ajoute ensuite, au moyen d'une ampoule à brome, une solution dans le tétrahydrofuranne anhydre de 35 mmoles de dérivé isoquinoléique, **2**, **3** ou **1**. On laisse 1 h en agitation. La température du milieu réactionnel étant à -67°, on ajoute de l'éthanol absolu, goutte à goutte, de façon que la température ne dépasse pas -65°; ceci jusqu'à la décoloration du milieu (≈ 70 cm³). On laisse ensuite revenir à température ambiante pendant la nuit. L'ammoniac s'évapore. On évapore sous pression réduite en chauffant légèrement. On ajoute ensuite 60 g de chlorure d'ammonium et 250 cm³ d'eau. On extrait à l'acétate d'éthyle. On séche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore sous pression réduite.

a- Méthyl-1 méthoxy-6 hexahydro-1,2,3,4,5,8 isoquinoléine (4a):

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 77%; $E_{10} = 142^\circ$; chromatographie gazeuse: temps de rétention = 11,30 mn à 170°; ir (film): ν cm⁻¹: 3270 (NH), 1700 et 1670 (2 C=C); rmn: δ ppm: 1,08 (doublet, $J \approx 7$ Hz), de 1,8 à 2,0 (massif), 3,47 (singulet), 4,52 (massif). *Anal.* (31).

b- Méthyl-1 méthoxy-7 hexahydro-1,2,3,4,5,8 isoquinoléine (4b).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 50%; $E_{10} = 150^\circ$; chromatographie gazeuse: temps de rétention = 11,30 mn à 170°; ir (film): ν cm⁻¹ 3270 (NH), 1705 et 1675 (2 C=C); rmn: δ ppm: 1,18 (doublet, $J \approx 6$ Hz), de 1,9 à 3 (massif), 3,52 (singulet), 4,50 (massif). *Anal.* (31).

c- Méthyl-1 diméthoxy-6,7 hexahydro-1,2,3,4,5,8 isoquinoléine (4c).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 40%; $E_{10} = 135-150^\circ$; chromatographie gazeuse: temps de rétention = 23,3 mn = 50% de **4c**; temps de rétention = 12,5 mn = 16% de **7c**; temps de rétention = 11,3

$\text{mn} = 34\%$ de **4b**; ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3300 (\text{NH}), 1700 \text{ et } 1670 (\text{C=C})$. *Anal.* (31).

d-Méthoxy-3 diaza-8,13 9 α ,14 α -oestradiène-2,5 (10) (**4d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 88%; après recristallisation dans l'éther de pétrole, $F = 80^\circ$; ir (chloroforme): $\nu \text{ cm}^{-1} = 1700 \text{ et } 1670 (\text{C=C})$; chromatographie en couche mince: $R_F = 5,8$. *Anal.* (31).

9) Ethers d'énol, 7.

On utilise le même appareillage que ci-dessus. En maintenant le bain de refroidissement à -35° , -40° (appareil Cryocool; Neslab Instruments Inc.), on introduit dans le réacteur 200 cm^3 d'ammoniac distillé du cylindre. On agite et on ajoute 7 g (1 at. g) de lithium, par morceaux: le milieu réactionnel bleu foncé est surmonté d'une importante couche de lithium "bronze". On ajoute ensuite la solution dans le tétrahydrofurane anhydre de 35 mmoles de dérivé isoquinoléique **3a** ou **2c**. On laisse la température du bain remonter jusqu'à l'ébullition douce de l'ammoniac. La température du milieu réactionnel est alors à -19° . On ajoute alors l'alcool en goutte à goutte assez rapide, jusqu'à décoloration du milieu ($\approx 90 \text{ cm}^3$): le reflux de l'ammoniac se maintient mais la température du milieu réactionnel descend lentement jusqu'à -29° . On laisse évaporer l'ammoniac pendant la nuit. On reprend par 60 g de chlorure d'ammonium dans 250 cm^3 d'eau. On extrait à l'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de sodium, on évapore sous pression réduite.

a- Méthyl-1 méthoxy-6 octahydro-1,2,3,4,5,8,9,10 isoquinoléine (**7a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 45%; $E_{10} = 120-123^\circ$; chromatographie gazeuse: temps de rétention = 6 mn à 170° ; ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1} = 1670 (\text{C=C})$; rmn: $\delta \text{ ppm} = 1,05$ (doublet, $J \approx 6 \text{ Hz}$), 3,45 (singulet), 4,5 (massif). *Anal.* (31).

b- Méthyl-1 méthoxy-7 octahydro-1,2,3,4,5,8,9,10 isoquinoléine (**7b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 50%; $E_{10} = 120^\circ$; chromatographie en phase vapeur: temps de rétention = 6 mn à 170° ; ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1} = 1665 (\text{C=C})$; rmn: $\delta \text{ ppm} = 1,07$ (doublet, $J \approx 6 \text{ Hz}$), 3,47 (singulet), 4,65 (massif). *Anal.* (31).

c- Méthoxy-3 diaza-8,13 5 α -oestrène-2 (**7d**).

Les 200 cm^3 d'ammoniac sont additionnés de 20 cm^3 de pipéridine séchée sur potasse; 10 g de lithium sont nécessaires pour que la température d'ébullition du milieu réactionnel soit -19° : le mélange est alors surmonté d'une couche de lithium "bronze". On ajoute une solution de 35 mmoles de diazastéroïde **1c** dans 25 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre. La réaction est terminée comme ci-dessus. Les différentes analyses du produit huileux obtenu avec un rendement pratiquement quantitatif montrent un mélange du composé **7d** attendu et d'éther de diénol **4d**. Deux autres impuretés sont décelées en chromatographie sur couche mince ($R_F = 0,31$ et 0,12). Le mélange est hydrolysé avant purification (voir plus loin); ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1} = 1670 (\text{C=C})$, 2600 à 2860 (bandes de Bohlmann (26,27)); chromatographie sur couche mince: $R_F = 0,51$. *Anal.* (31).

10) Décahydroisoquinoléine, 8.

La réaction est conduite dans le même appareillage que ci-dessus, avec 250 cm^3 de méthylamine distillée du cylindre. On met en jeu 7 g de lithium (1 at. g) et 35 mmoles d'isoquinoléine **6c**. Le bain est refroidi à -29° et l'éthanol absolu est additionné goutte à goutte. Après traitement comme ci-dessus, on obtient un résidu liquide qu'on distille, rendement = 1,1 g (21%); $E_{30} = 120^\circ$; chromatographie gazeuse: temps de rétention = 1,8 mn à 170° ; ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3280 (\text{NH})$; rmn: $\delta \text{ ppm} = 1,05$ (doublet, $J \approx 6 \text{ Hz}$).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}$ (153): C, 78,43; H, 12,42; N, 9,15. Trouvé: C, 78,61; H, 12,48; N, 9,18.

11) Octahydroisoquinolones β,γ -insaturées, 5.

Le mode opératoire décrit par Grewe, et coll (11) a été précisé. Le

diénol **4**, 1,5 g, est dissous dans 10 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium. Un précipité blanc se forme que l'on redissout par addition d'un minimum d'eau. Puis on fait barboter un courant d'azote avant de basifier par l'ammoniaque. On extrait à l'acétate d'éthyle, sous azote, en relargant par le chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium, l'évaporation du solvant sous pression réduite, en présence d'azote, fournit les isoquinolones β,γ -éthyléniques qui ne peuvent être conservées que quelque temps, sous azote, et en réfrigérateur.

a- Méthyl-1 $\Delta^{9,10}$ -octahydroisoquinolone-6 (**5a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 1,33 g (96%); ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3330-3260 (\text{NH})$, 1720 (C=O). *Anal.* (31).

b- Méthyl-1 $\Delta^{9,10}$ -octahydroisoquinolone-7 (**5b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 750 mg (75%); ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3300 (\text{NH})$, 1710 (C=O). *Anal.* (31).

c- Diaza-8,13 oestrène-5 (10) one-3 (**5e**).

On obtient 1,4 g (100%) d'un produit huileux que l'on purifie par chromatographie sur plaque préparative; ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1} = 1720 (\text{C=O})$, 2600 à 2860 (bandes de Bohlmann (26,27)); chromatographie sur couche mince: $R_F = 0,50$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (246): C, 73,17; H, 8,94; N, 11,38. Trouvé: C, 73,32; H, 8,98; N, 11,20.

12) Octahydroisoquinolones α,β -insaturées, 6.

En adaptant la méthode de Grewe (11): 4 g d'un éther de diénol **4** sont dissous à froid dans 10 cm^3 d'acide bromhydrique à 48% et abandonnés 48 heures à température ambiante, à l'abri de la lumière. Le mélange réactionnel est ensuite traité comme ci-dessus sous courant d'azote, après basification du milieu par l'ammoniaque. Ces dérivés sont plus instables que leurs isomères 5.

a- Méthyl-1 $\Delta^{5,10}$ -octahydroisoquinolone-6 (**6a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 3,2 g (86%); ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3300 (\text{NH})$; 1670 (C=O α,β -éthylénique). *Anal.* (31).

b- Diaza-8,13 oestrène-4 one-3 (**6e**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 2,8 g (75%), produit huileux. Un échantillon analytique est purifié par chromatographie sur plaque préparative; ir (chloroforme): $\nu \text{ cm}^{-1} = 1670 (\text{C=O} \alpha,\beta\text{-éthylénique})$, 2600 à 2860 (bandes de Bohlmann (26,27)); chromatographie sur couche mince: $R_F = 0,60$.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (246): C, 73,17; H, 8,94; N, 11,38. Trouvé: C, 73,09; H, 8,92; N, 11,35.

13) Décahydroisoquinolones, 9.

a- Méthyl-1 décahydroisoquinolone-6 (**9a**).

Par hydrogénéation catalytique de **6a**: après traitement de l'éther de diénol **4a** par l'acide bromhydrique, la phase acétate d'éthyle contenant l'isoquinolone α,β -éthylénique **6a** est séchée sur sulfate de sodium et filtrée dans une bouteille pour hydrogénéation sur appareil de Parr. On porte sous hydrogène pendant la nuit en présence de charbon palladié à 10%. La quantité de catalyseur utilisée est de 10% du poids théorique d'isoquinolone. La pression d'hydrogène est de 1 bar (28). Après filtration du catalyseur et évaporation de l'acétate d'éthyle sous pression réduite, on obtient la décahydroisoquinolone **9a** sous forme d'un mélange des isomères cis et trans de jonction de cycles. (95% à partir de **4a**). Chromatographie gazeuse à 170° : temps de rétention = 5 mn: 52% de trans; temps de rétention = 6,4 mn: 47% de cis; ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3300 (\text{NH})$, 1710 (C=O).

Par hydrolyse de **7a**: on réalise l'hydrolyse de l'éther d'énol **7a** par une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium selon le mode opératoire décrit ci-dessus pour les octahydroisoquinolones β,γ -éthyléniques. Le rendement est de 70%; chromatographie gazeuse à 170° : temps de rétention = 5 mn: 100% de trans; ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3300 (\text{NH})$, 1710 (C=O). *Anal.* (31).

b- Méthyl-1 décahydroisoquinolone-7 (**9b**).

L'éther d'érol **7b** est traité comme ci-dessus par une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium. Le rendement est de 70%; chromatographie gazeuse à 170°: temps de rétention = 5 mn: 100% de *trans*; ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3300 (\text{NH})$, 1710 (C=O). *Anal.* (31).

c- Diaza-8,13 5 α -oestrane-3 (**9c**).

Le mélange obtenu lors de la synthèse de l'éther d'érol **7d** a été hydrolysé par une solution saturée d'hydrogénosulfate de potassium. L'analyse en chromatographie sur couche mince montre la présence de deux produits dont le dérivé cétonique β,γ -éthylénique **5e**. Une chromatographie sur plaque préparative a fourni le dérivé **9c** pur (50%), $F = 86^\circ$; ir (chloroforme): $\nu \text{ cm}^{-1} = 1720 (\text{C=O})$, 2600 à 2860 (bandes de Bohlmann (26,27)); chromatographie sur couche mince: $R_F = 0,42$.

Anal. Calculé pour $C_{15}H_{24}N_2O$ (248): C, 72,58; H, 9,68; N, 11,29. Trouvé: C, 72,32; H, 9,58; N, 11,47.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1a) Ce travail constitue une partie de la thèse de Doctorat-ès-Sciences de C. Verchère, Université Paris-Sud, Orsay, 28 juin 1978.

(1b) Adresse pour les demandes de tirages à part: Laboratoire de Pharmacie Chimique II, Faculté de Pharmacie, Rue J. B. Clément, 92290-Châtenay-Malabry, France.

(2) G. Redeuilh et C. Viel, *Bull. Soc. Chim. France*, 3116 (1969).

(3) G. Redeuilh et C. Viel, *Tetrahedron*, **31**, 1443 (1975).

(4) M. Hocquaux, thèse de Doctorat d'Université, Paris VI, 10 janvier 1979.

(5) R. G. Harvey, *Synthesis*, 161 (1970).

(6) A. J. Birch et G. Subba Rao, "Advances in Organic Chemistry", Vol. 8, Wiley Intersciences Publishers, New York, N.Y., 1972, p. 1.

(7) G. W. Watt, *Chem. Rev.*, **46**, 317 (1950).

(8) A. L. Wilds et N. A. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5366 (1953).

(9) F. J. Kakis dans C. Djerassi, "Steroid Reactions", Holden-Day, San Francisco, CA, 1963, p. 267.

(10) H. L. Dryden Jr, dans J. Fried et J. A. Edwards, "Organic Reactions in Steroid Chemistry", Vol. I, Van Nostrand-Reinhold Company, New York, N.Y., 1972, p. 1.

(11) R. Grewe, H. Fischer et W. Friedrichsen, *Chem. Ber.*, **100**, 1 (1967).

(12) A. L. Wilds et N. A. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5360 (1953).

(13) W. M. Whaley et T. R. Govindachari, "Organic Reactions", Vol. 6, J. Wiley and Sons, New York, N.Y., 1951, p. 74.

(14) W. A. Remers, G. J. Gibbs, C. Pidacks et M. J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5513 (1967).

(15) H. L. Dryden Jr., G. M. Webber, R. R. Burtner et J. A. Cella, *J. Org. Chem.*, **26**, 3237 (1961).

(16) Selon les conditions décrites par Grewe et coll. (11).

(17) C. Verchère, D. Rousselle et C. Viel, *Org. Magn. Reson.*, sous presse.

(18) E. M. Kaiser, *Synthesis*, 391 (1972).

(19) C. Verchère, D. Rousselle et C. Viel, *Org. Magn. Reson.*, **11**, 395 (1978).

(20) R. N. Stillwell, "Total Synthesis of Ellipticine and 5-Norellipticine", Ph. D. Thesis, Harvard University, Avril 1964; *Diss. Abstr.*, **25**, 2769 (1964).

(21) K. Jewers, A. H. Manchanda et H. M. Rose, dans "Progress in Medicinal Chemistry", Vol. 9, Butterworths, Londres, 1972, p. 1-63.

(22) D. E. Worrall, "Organic Syntheses", Vol. 9, J. Wiley and Sons, New York, N.Y., 1929, p. 66.

(23) F. A. Ramirez et A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2781 (1950).

(24) A. M. Anthony-Barbier, *J. Rech. du C.N.R.S.*, 319 (1955).

(25) J. M. Bobbitt, A. S. Steinfield, K. H. Weisgraber et S. Dutta, *J. Org. Chem.*, **34**, 2478 (1969).

(26) F. Bohlmann, *Angew. Chem.*, **69**, 641 (1957).

(27) F. Bohlmann, *Chem. Ber.*, **91**, 2157 (1958).

(28) R. L. Augustine, *J. Org. Chem.*, **23**, 1853 (1958).

(29) J. Shoesmith et R. Connor, *J. Chem. Soc.*, 2230 (1927).

(30) J. S. Buck, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 3661 (1932).

(31) Malgré la pureté de ce composé mise en évidence par les méthodes physiques reportées ci-dessus, son analyse élémentaire est en dehors des limites autorisées par suite de sa fragilité au cours du temps, même sous azote.

English Summary.

The hydrogenation of isoquinolines following the Birch procedure was studied. We have found the conditions to obtain di or tetra hydrogenation of the homocycle. This was applied to a derivative of the 8,13-diazaestrone and we can point out the necessity of a piperidine-like amine function. This work led up to the synthesis of 8,13-diaza-19-norandrostane-3-one and 8,13-diaza-19-norandrost-4-ene-3-one with "natural" configuration.