

Synthèse de la diméthoxy-6,7 (para-chlorobenzyl)-4
isoquinoléine, deutériée en position 3 ou marquée
au ^{14}C sur le méthylène benzylique

P. BOUVIER (a), F. MOURLEVAT (b), L. PICHAT (b),
A. SERVIN (c) et C. VIEL (a) (c).

(a) Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique
Appliquée, CNRS, 94320 Thiais, (b) CEA-CEN Saclay, 91191
Gif-sur-Yvette Cédex; (c) Faculté de Pharmacie, 92290
Châtenay-Malabry.

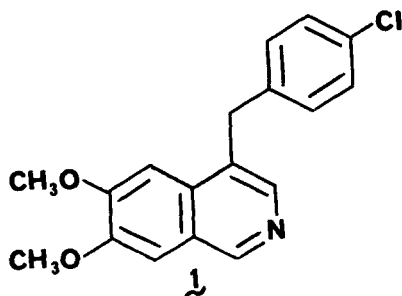
SUMMARY

6,7-dimethoxy-4 (parachlorobenzyl) (D-3) isoquinoline : 6
and 6,7-dimethoxy-4 [parachlorobenzyl (methylene ^{14}C)] isoquino-
line : 11 were prepared respectively by the condensation of
 α -deuterio-veratrylaminoacetaldehyde diethylacetal : 4 with para-
chlorobenzaldehyde and the reaction of parachlorobenzaldehyde
(carbonyl ^{14}C) : 9 with veratrylaminoacetaldehyde diethylacetal.

KEY-WORDS : 4-benzyl isoquinolines, benzaldehyde (^{14}CO); α -deute-
rio veratrylaminoacetaldehyde diethylacetal.

Nos recherches dans le domaine de la papavérine et des inhi-
biteurs des phosphodiesterases cycliques ont permis d'obtenir de
nouvelles séries actives, en particulier, celle des benzyl-4
isoquinoléines (1,2). Un de ces dérivés, la diméthoxy-6,7 (para-
chlorobenzyl)-4 isoquinoléine 1, s'étant montré plus particulièrement
intéressant par l'intensité de ses propriétés antispasmo-

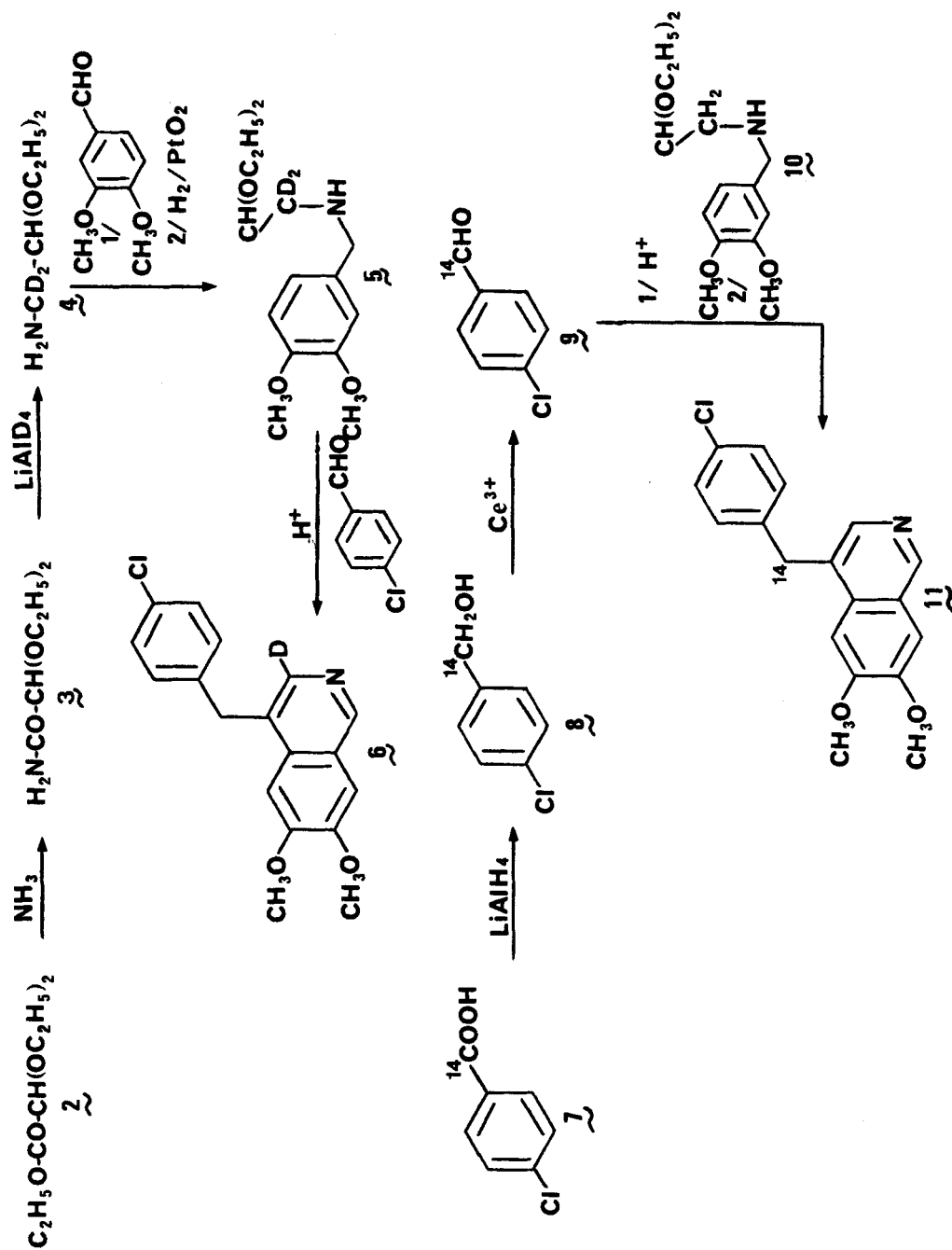
diques et vasodilatatrices cérébrales et périphériques, et ayant par ailleurs manifesté une faible toxicité, une étude pharmacocinétique a été entreprise chez le Rat et la Souris à l'aide de la molécule marquée au ^{14}C sur son méthylène benzylique. De même, afin de réaliser une étude physicochimique et structurale par RMN et par spectrométrie de masse de l'isoquinoléine chlorée et d'analogues, et d'accéder également à la structure des produits de biotransformation résultant de son métabolisme, nous avons synthétisé la molécule porteuse d'un atome de deutérium sur le carbone-3 isoquinoléique. Ce sont les synthèses des dérivés marqués qui font l'objet du présent mémoire.



Les deux benzyl-4 isoquinoléines marquées ont été préparées par condensation en milieu acide du vératrylaminoacétaldéhyde diéthylacétal et de son analogue α -deutéié avec le para-chlorobenzaldéhyde marqué ou non au ^{14}C sur le carbone aldéhydique (Schéma I).

Pour accéder au vératrylaminoacétal diéthylrique α -deutéié 5, l'acétal diéthylrique du glyoxylamide 3, résultant de l'amidification de l'acétal diéthylrique du glyoxylate d'éthyle 2, a été réduit par le deutérohydrure de lithium et d'aluminium, puis l'aminoacétal obtenu 4 a été condensé avec le vératraldéhyde et la base de Schiff formée, non isolée, a été réduite en vératrylaminoacétal 5 par hydrogénation catalytique sur oxyde de platine. La condensation ultérieure avec le para-chlorobenzaldéhyde a conduit à la diméthoxy-6,7 (para-chlorobenzyl)-4 isoquinoléine deutériée 6.

Pour accéder à l'isoquinoléine marquée au ^{14}C 11, le para-chlorobenzaldéhyde (carbonyl ^{14}C) 9 a été préparé en deux étapes : réduction de l'acide para-chlorobenzoïque (carboxyl ^{14}C) 7 (34 millicuries) en alcool benzylique correspondant 8 par l'hydrure de lithium et d'aluminium; oxydation de l'alcool 8 en aldéhyde 9 par les ions cériques (3). La condensation du para-chlorobenzaldéhyde (carbonyl ^{14}C) avec le vératrylaminoacétal diéthylrique 10



(2), ainsi que la réduction de la base de Schiff intermédiairement formée ont été réalisées comme pour le composé deutérié correspondant 6. 7 millicuries de diméthoxy-6,7 [para-chlorobenzyl (méthylène ^{14}C)-4 isoquinoléine 11] ont été obtenus, soit un rendement global de 20 % par rapport à l'acide para-chlorobenzoyne (carboxyl ^{14}C) de départ.

Les isoquinoléines deutériée 6 et radioactive 11 ont été transformées en sels : bromhydrate ou méthanesulfonate.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - Diméthoxy-6,7 (para-chlorobenzyl)-4 isoquinoléine (D-3), 6.

- Acétal diéthylique de l'aminocétaldéhyde α -deutéié, 4.

Dans une suspension refroidie de 25 g de deutérohydrure de lithium et d'aluminium dans 250 ml de tétrahydrofurane anhydre, on coule en 1 heure 50 g (0,34 mole) d'acétal diéthylique du glyoxylamide (2) dans 200 ml de tétrahydrofurane anhydre. On chauffe 12 heures à reflux au bain d'huile, distille les 2/3 du tétrahydrofurane, ajoute du toluène, détruit avec précaution par 40 g de glace, puis par 6 g de soude dans 20 g de glace. On essore, lave le précipité au toluène, sèche la phase toluénique sur carbonate de potassium, évapore le solvant sous pression réduite et distille l'aminocétal résiduel : E = 160-162°C; 36 g (88 %).

- (Diméthoxy-3,4 benzyl) aminocétal diéthylique α -deutéié, 5.

On fait réagir 33,2 g (0,2 mole) d'aldéhyde vératricque et 26,6 g (0,2 mole) d'aminocétal diéthylique α -deutéié dans 150 ml d'éthanol absolu commercial dans les conditions opératoires décrites précédemment (2). Après hydrogénation (1/2 heure environ à température ambiante et sous 1,7 bar) en présence de 2 g d'oxyde de platine d'Adams préalablement réduit dans 50 ml d'éthanol absolu commercial, on obtient 56,8 g d'acétal après évaporation du solvant sous pression réduite. Le produit brut est pratiquement pur et il n'y a aucun inconvénient à l'utiliser tel quel pour les synthèses ultérieures. Après distillation à 140-143°C/0,2 on obtient 56,5 g (99,5 %) de vératrylaminoacétal α -deutéié, $n_D^{28} = 1,508_0$;

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{D}_2\text{O}_4\text{N}$ (285); calc. % : C 63,16; N 4,91; $\text{D}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$ 79,65; trouvé % : C 63,24; N 4,47; $\text{D}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$ 80,20.

- Diméthoxy-6,7 (para-chlorobenzyl)-4 isoquinoléine (D-3), 6.

A 28,5 g (0,1 mole) du vératrylaminoacétal précédent, on ajoute 150 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange s'échauffe et fume. Il est agité 15 minutes à température ambiante, puis on verse 14,1 g (0,1 mole) de para-chlorobenzaldéhyde dissous dans 150 ml d'éthanol absolu commercial. On chauffe 1/2 heure à reflux, laisse refroidir la solution et ajoute 500 g d'eau et de glace. La solution rouge foncé est extraite plusieurs fois au toluène, au besoin à chaud (vers 45°C) pour éliminer l'aldéhyde résiduel. On alcalinise la solution acide par de la lessive de soude : on observe un changement de coloration. On extrait au toluène ou à l'éther, lave à l'eau les phases organiques, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous pression réduite. La base brute est recristallisée dans l'éthanol, F = 155-156°C; 19,5 g (62 %);

Analyse $C_{18}H_{15}DO_2NCl$ (314,5); calc. % : C 68,68; N 4,45; Cl 11,29; $H_2O + D_2O$ 46,10; trouvé % : C 68,46; N 4,36; Cl 11,17; $H_2O + D_2O$ 46,70; masse (M^+) par spectrographie de masse : 314 et 316.

Bromhydrate, F = 201-202°C, après recristallisation dans l'éthanol; CCM sur silice Merck, Rf : 0,72 (solvant : chlorure de méthylène : 94; méthanol : 6), tache jaune; uv (méthanol) λ_{max} 244 nm, ϵ 52854; 313 nm, ϵ = 9369; 327 nm, ϵ 8547;

Analyse $C_{18}H_{16}DO_2NClBr + 0,5 H_2O$ (404,5); calc. % : C 53,40; N 3,46; Cl 8,77; Br 19,78; $D_2O + H_2O$ 40,30; trouvé % : C 53,49; N 3,34; Cl 8,29; Br 20,00; $D_2O + H_2O$ 40,23.

II - Diméthoxy-6,7 [para-chlorobenzyl (méthylène ^{14}C)]-4 iso-

quinoléine, 11.

- Alcool para-chlorobenzylrique (méthylène ^{14}C), 8.

A 34 mCi d'acide para-chlorobenzofique (carboxyl ^{14}C) (act. spéc. \neq 54 mCi/mM) en solution dans 20 ml d'éther anhydre, on ajoute en boîte à gants 150 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium, puis on porte à reflux pendant 1 heure. Après hydrolyse à froid, on sépare la couche étherée qui est séchée sur SO_4Na_2 , puis évaporée. On obtient 27,2 mCi d'alcool 8 qui est analysé

par CCM sur silice Merck (solvant : benzène : 85; acétate d'éthyle : 15); pureté radiochimique : 97 %.

Para-chlorobenzaldéhyde (carbonyl ^{14}C), 9.

A l'alcool para-chlorobenzylrique précédent on ajoute 20 ml d'eau distillée, porte à 90°C et sous agitation additionne une solution de 1,5 g de nitrate d'ammonium et de cérium dans 5 ml d'eau. On chauffe et agite à 90°C pendant une dizaine de minutes. Après refroidissement par la glace, on passe en milieu alcalin en ajoutant lentement du carbonate de potassium. On filtre, puis extrait à l'éther que l'on sèche et évapore. Après contrôle par CCM sur silice Merck (solvant : benzène : 85, acétate d'éthyle : 15) et par CPV (colonne OV1 : 145°C) on utilise 9 sans autre purification.

- Diméthoxy-6,7 [para-chlorobenzyl (méthylène ^{14}C)-4 isoquinoléine, 11.

A 96 mg (0,34 mmole) d'acétal diéthylique du vératrylamino-acétaldéhyde 10 (2) on ajoute goutte à goutte 1,02 ml d'acide chlorhydrique concentré et agite pendant 15 minutes à la température ambiante. A la solution qui est devenue orangée on additionne le para-chlorobenzaldéhyde 9 précédent en solution dans 1 ml d'éthanol. On porte à reflux pendant 30 mn. Après refroidissement dans la glace, addition de 3 ml d'eau, on extrait au toluène pour récupérer l'aldéhyde 9 qui n'a pas réagi. On alcalinise à pH 9-10 par la soude et extrait l'isoquinoléine par l'éther. L'extrait étheré est lavé à l'eau, séché et évaporé. On a ainsi récupéré 3 mCi d'aldéhyde n'ayant pas réagi et isolé 10 mCi d'isoquinoléine brute. La purification est effectuée par chromatographie liquide haute performance sur colonne "Miniprep" (Jobin et Yvon) sous une pression de 8,2 bars; solvant : CHCl_3 : 7; acétone : 3; débit : 1,5 ml/mn. La fraction pure est recueillie entre les tubes 108 et 123. La pureté radiochimique contrôlée par CCM, (silice Merck solvants : CHCl_3 : 7; acétone : 3 et CHCl_3 : 93; méthanol : 7) est supérieure à 99 %. L'activité spécifique mesurée par absorption U.V. et par scintillation liquide est de 54 mCi/mmole. La spectrométrie de masse donne une activité spécifique de 55 mCi/mmole mesurée sur le pic moléculaire : M et M+2 (315 et 317).

Après dilution à une activité spécifique de 23 mCi/mmole on isole l'isoquinoléine 11 sous forme de méthanesulfonate par addition de la quantité stoechiométrique d'acide méthane sulfonique.

REFERENCES

1. Prudhommeaux E., Delbarre B. et Viel C. - *Chim. Thér.*, 6 : 358 (1971).
2. Bouvier P., Branceni D., Prouteau M., Prudhommeaux E. et Viel C. - *Eur. J. Med. Chem.*, 11 : 271 (1976).
3. Trahanovsky W.S. et Young L.B. - *J. Chem. Soc.*, 5777 (1965).