

PREPARATION D'HEXAHYDROISOQUINOLEINO [3,2-b] BENZAZEPINES-3;
TRANSPOSITION EN HEXAHYDROISOQUINOLEINO [2,1-b] BENZAZEPINES-2.

A. GRAFTIEAUX^a, J. LIKFORMAN^b et J. GARDENT^{a*}

a) Laboratoire de Synthèse Organique
Faculté de Pharmacie de Reims -51096 Reims Cedex-France

b) Laboratoire de Physique appliquée au Médicament
Faculté de Pharmacie -92290 Chatenay Malabry- France

(Received in France 3 May 1983)

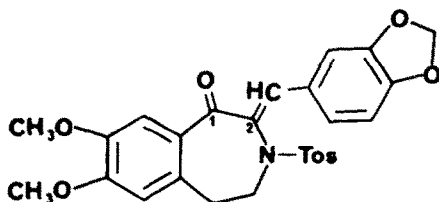
Abstract - Pictet-Spengler cyclisation of threo 1-hydroxy-2-(3',4'-methylenedioxybenzyl)-7,8-diméthoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H 3-benzazepine 2b gives a mixture of diastereoisomers of 14-hydroxy-2,3-diméthoxy-10,11-methylenedioxy-5,6,8,13,13a,14-hexahydroisoquino [3,2-b] 3-benzazepine 3a and 3b.

Whereas acetylation of 3a and 3b proceeds uneventfully at room temperature, a rearrangement takes place at higher temperature via a postulated aziridinium ion. The structure of the resulting hexahydroisoquino [2,1-b] 2-benzazepine is ascertained by NMR data (¹H and ¹³C). The stereospecificity of this reaction makes it a good entry into the C-homohexahydroprotoberberine system.

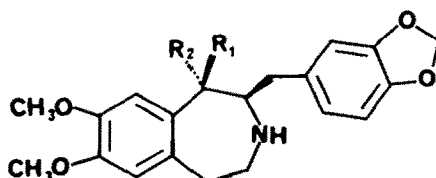
La tétrahydrobenzazépine 2b a été obtenue (1) à partir de la cétone insaturée 1 par réduction et détosylation simultanée. Il s'agit d'un intermédiaire intéressant pour accéder à des homologues des berberines.

La position cis des hydrogènes en 1 et 2 de 2b a été déterminée par un ensemble de données chimiques et spectrales. En particulier, le composé 2b est caractérisé par une constante de couplage nulle entre H1 et H2 (1) alors que pour le diastéréoisomère 2a (trans), on observe une constante de couplage de 5 Hz.

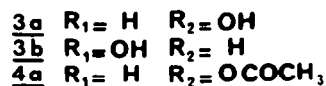
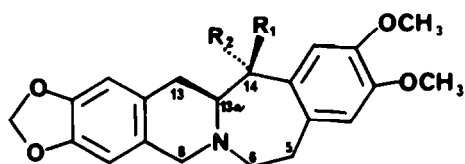
Traitée par le formol dans HCl 1,5N à chaud, la phényléthylamine 2b conduit à un ensemble tétracyclique. D'une façon inattendue, cette réaction de Pictet-Spengler donne deux composés 3a et 3b. Tous deux possèdent la masse moléculaire attendue (M=369). Les structures de 3a et de 3b ont été déterminées par l'étude des spectres de RMN ¹H et ¹³C. L'ester 4a a été facilement préparé à température ordinaire dans le but de faciliter l'interprétation des spectres. Les spectres de RMN du proton ont été réalisés à 400 MHz (fig. 1, reproduction



1



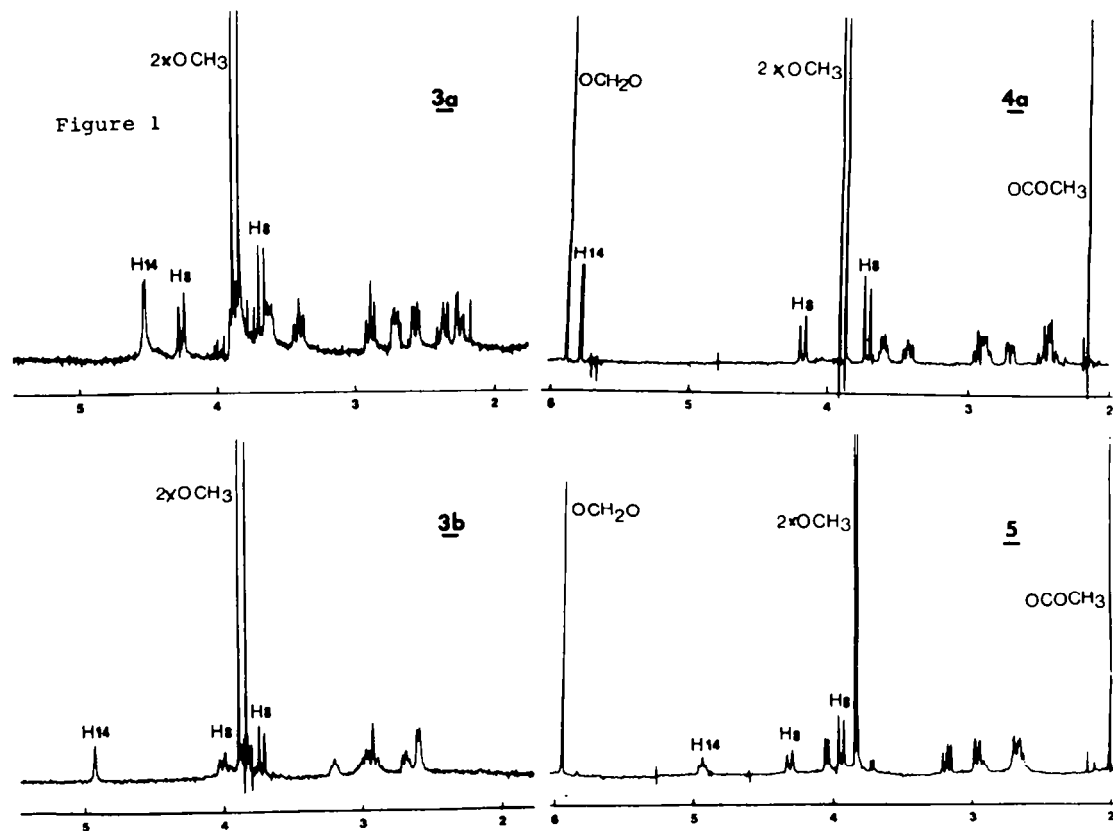
2a R₁ = H R₂ = OH
2b R₁ = OH R₂ = H



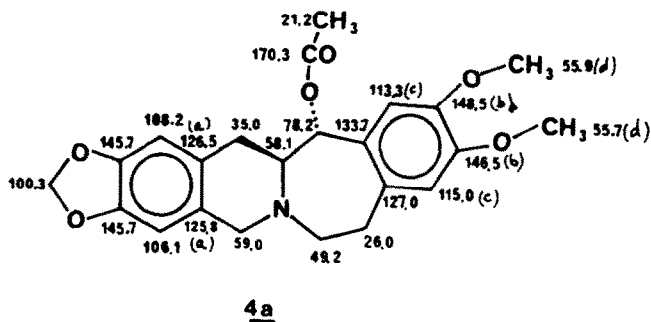
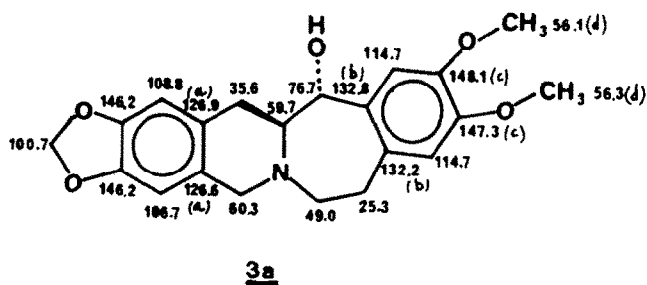
partielle). Ils montrent tous quatre singulets dans la région 6,4-7 ppm (protons aromatiques H1, H4, H9 et H12). 3a et 3b ne diffèrent donc pas par la position des substituants oxygénés sur les cycles aromatiques. La structure 3b est attribuée au produit minoritaire (20%) qui montre un singulet élargi de un proton à 4,95 ppm (H14), ce dernier faisant un angle d'environ 90° avec le proton situé en 13a (cis). L'autre composé 3a (rendement 80%) présente pour H14 un doublet à 4,55 ppm ($J=5\text{Hz}$). Les composés 3a et 3b sont donc des hydroxy-14 isoquinoléino [3,2-b] benzazépi-nes-3 diastéréoisomères. Les irradiations pratiquées sur le spectre de RMN de 4a confirment la présence d'un proton en α de la fonction ester à 5,78

ppm (H14) couplé à un seul autre proton (H13a, 3,61 ppm, $J=5\text{ Hz}$), lui-même couplé à deux autres protons (H13, 2,40 et 2,46 ppm, $J_{13-13a} = 5\text{ Hz}$ et $J_{13'-13a} = 11\text{ Hz}$). Il est cohérent de noter que le proton situé en 14 a un déplacement chimique plus faible dans 3a (trans) que dans 3b (cis) à cause des positions respectivement "axiales" et "équatoriales" (2).

La RMN du ¹³C des dérivés 3a et 4a est en parfait accord avec les structures proposées. Les spectres montrent que le squelette de la molécule est constitué, à côté des douze carbones aromatiques, de six carbones aliphatiques dont quatre méthylènes et deux méthines (C13a et C14).



Les signaux sont attribués comme suit:



Ces attributions sont effectuées par l'emploi de la technique "off resonance" de découplage partiel des protons (3) et par comparaison avec les déplacements chimiques de substances de structure proche: xylopinine et diméthylènedioxy-1,2 et 9,11 tétrahydroprotoberberines (4), tétrahydroprotoberberines substituées ou non en position 13 (5), diméthoxy-6,7 ou méthylènedioxy-6,7 méthyl-2 paraméthoxybenzyl-1 tétrahydroisoquinoléines (6).

La formation de 3a au cours de la cyclisation de 2b est due à une épimérisation acidocatalysée au niveau du carbone portant la fonction alcool. Plus la cyclisation est conduite à température élevée, plus la formation de 3a est importante. Cette épimérisation se produit quand 3a ou 3b sont simplement traités à chaud par HCl 1,5N. Dans ces mêmes conditions, 2a et 2b sont également en équilibre. Il n'est pas possible de dire si l'épimérisation a lieu avant ou après la cyclisation

Acétylation à chaud

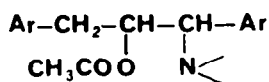
Quand l'acétylation de 3a est réalisée à chaud (reflux dans l'anhydride acétique), on obtient un mélange où ont été mis en évidence l'ester 4a (déjà décrit, rendement 20%), l'ester correspondant à l'a-

cétylation de 3b (non isolé, rendement 20%) et un troisième acétate 5 isomère des précédents (rendement 60%). Dans les mêmes conditions, 3b donne surtout l'acétate correspondant (non isolé, rendement 80% environ) accompagné de l'ester 5 (rendement 20% environ) et très peu de 4a, difficilement mis en évidence par CCM.

4a et 5 pris séparément et placés à reflux dans l'anhydride acétique conduisent à un même mélange 4a (environ 30%) + 5 (environ 70%). L'ester acétique de 3b n'est pas formé au cours de ces équilibres. A reflux dans le xylène, c'est à dire à une température identique à celle qui est obtenue à reflux dans l'anhydride acétique, 4a et 5 restent inchangés. L'ester 5 est un isomère de 4a. Les spectres de masse de 4a et de 5 sont superposables. La structure de 5 a été déterminée par l'étude des spectres de RMN ¹H et ¹³C.

Le spectre de RMN ¹H (fig. 1) de 5 se différencie nettement du spectre de 4a par la présence d'un proton en α de la fonction ester sous forme d'un multiplet à 4,91 ppm (au lieu d'un doublet à 5,78 ppm). Les irradiations pratiquées mettent en évidence, compte tenu des couplages et des déplacements chimiques,

l'enchaînement suivant:



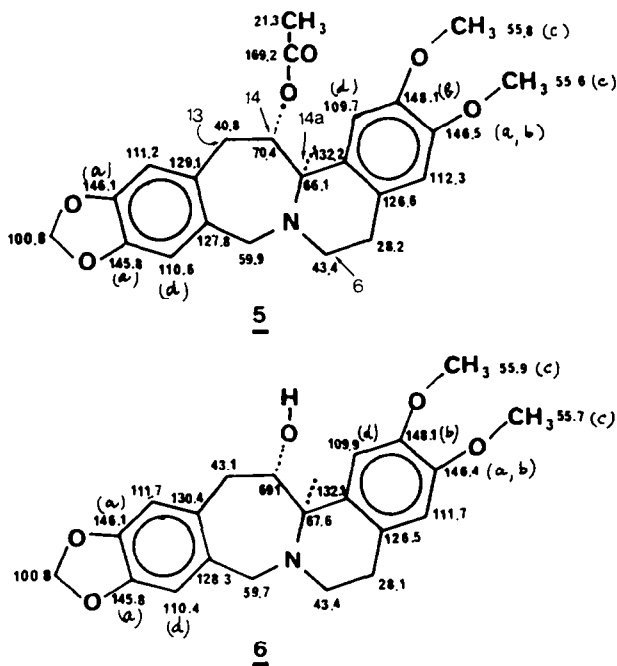
et conduisent à attribuer à 5 la structure d'une acétoxy-14 isoquinoléino [2,1-b] benzazépine-2.

Ceci est confirmé par la RMN ^{13}C . La modification du squelette de 5 par rapport à 4a se manifeste par des modifications de déplacement chimique des carbones méthiniques porteurs du groupe acétoxy ou liés à l'azote (carbones 13a et 14 dans 4a, carbones 14 et 14a dans 5).

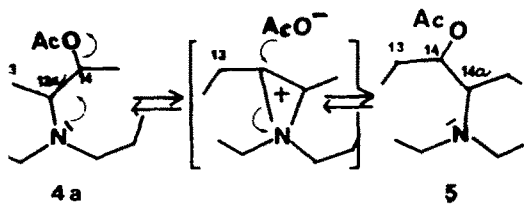
Le carbone qui porte l'ester dans 5 (C14) n'étant plus benzylique résonne à champ plus élevé qu'avant transposition (C14 dans 4a), à savoir respectivement 70,4 et 78,2 ppm. Par contre, le carbone lié à l'azote (C14a dans 5) est devenu benzylique et résonne à champ plus faible que son homologue (C13a dans 4a), à savoir respectivement 66,1 et 58,1ppm. Le spectre de l'alcool 6, venant de la saponification de 5, est peu différent. L'attribution des résonnances à 69,1ppm (C14) et à 67,6ppm (C14a) s'appuie sur les déplacements que produit l'acétyla-

tion d'un alcool: léger déplacement à champ faible du carbone α , léger déplacement à champ élevé du carbone en β (7). On peut noter au passage que le carbone 6 des composés 5 et 6 résonne à champ élevé (43,4ppm) comparé au déplacement chimique du C6, voisin de 51ppm, des composés de structure proche telles que les tétrahydroprotoberberines (à jonction B/C trans) (5), ou comparé au déplacement chimique voisin de 46,4ppm du C3 des diméthoxy-6,7 ou méthylène-dioxy-6,7 méthyl-2 paraméthoxybenzyl-1 tétrahydroisoquinoléines (6). Le déplacement à champ relativement élevé de la résonance du C6 de 5 et de 6 peut être attribué au caractère cis de la jonction de cycle B/C de ces composés (8). Une telle jonction n'est d'ailleurs pas inattendue puisque les C homoprotoberberines synthétisées par Shamma (9) présentent une jonction B/C cis.

La formation simultanée des esters de 3a et de 3b au cours de l'acétylation à chaud de 3a peut s'expliquer en invoquant l'équilibre acidocatalysé 3a \rightleftharpoons 3b décrit plus haut. La formation de 5 vient de la réactivité particulière de 4a, qui grâce à la position favorable



lu groupe acétoxy par rapport au doublet de l'azote, élimine facilement CH_3COO^- ; le cation qui en résulte est stabilisé sous forme d'un ion aziridinium. L'attaque de cet ion par CH_3COO^- peut soit restituer **4a** soit conduire à **5**, ceci d'une façon stéréospécifique (les protons

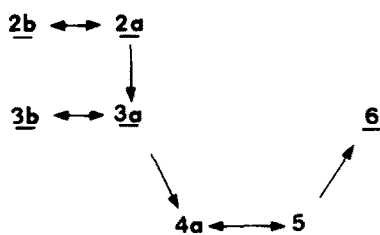


H13a et H14 de **4a** ainsi que les protons H14 et H14a de **5** ayant de ce fait une position relative trans).

Le traitement de **3b** à reflux dans l'anhydride acétique donne principalement un ester qui ne se prête pas à cette solvolysé.

Un tel réarrangement stéréospécifique a déjà été décrit dans la série du tropa-nol (10).

Les transformations et les équilibres décrits ci-dessus peuvent être résumés dans le tableau suivant:



Il est intéressant de noter qu'aucune formation de l'alcool **6** n'a été observée au cours de l'équilibre acidocatalysé $\text{3a} \rightleftharpoons \text{3b}$.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur banc de Köfler. Les analyses ont été obtenues sur analyseur automatique CHN Technicon. Les spectres de RMN du proton à 60 MHz et à 400 MHz ont été réalisés respectivement sur un appareil Perkin Elmer A60 et sur l'appareil IEF 400 de l'Institut d'Electronique Fondamentale d'Orsay. Les spectres de RMN du ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil CFT 20 en utilisant des solutions à 100 mg dans 2 ml de CDCl_3 (référence interne TMS). Les spectres de masse sont fournis par

un appareil Jeol 300 (seuls les pics les plus abondants sont énumérés). Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 337 (pastilles de KBr).

Isomérisation de l'alcool **2b** et mise en évidence de son diastéréoisomère.

L'alcool **2a** a été préparé en traitant 500 mg de **2b** dans 50 ml d'acide chlorhydrique 1,5 N à 70°C pendant 24h. Après alcalinisation et extraction, une chromatographie préparative sur plaque de silice a permis d'isoler **2b** (M. = 357) sur le spectre de RMN duquel apparaît un doublet de 1H à 4,4ppm (J=5Hz) (H porté en position 1). Le produit n'a pas été caractérisé de façon plus précise.

Cyclisation de l'hydroxy-1 (méthylène-dioxy-3',4' benzyl)-2 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1H benzazépine-3 **2b**.

12g de **2b** sont dissous dans 1,2 litres de HCl 1,5N. Après addition de 12g de polyoxyméthylène, le mélange est porté à 95° pendant 4h30. Le mélange est alcalinisé par NaOH puis extrait par CHCl_3 ; celui-ci laisse par évaporation un résidu de 11,35g qui est constitué de **3a** et de **3b** (dans le rapport 4/1) et qui est traité par 500ml de méthanol bouillant. La dissolution est partielle. Après refroidissement, un précipité de 5g est isolé. Il est constitué essentiellement de **3a**. Les alcools **3a** et **3b** sont mis en évidence par CCM sur plaque de silice en éluant avec le mélange éther-méthanol (85/15). **3a** peut être purifié par cristallisations successives dans le méthanol. **3b** peut être purifié par chromatographie rapide sur colonne de silice (mélange éluant chloroforme-méthanol 95/5). Le séjour de **3b** sur ce support acide favorise sa transformation en **3a**.

Pour former **3b** en majorité, on peut pratiquer la cyclisation dans des conditions plus douces. Dans HCl 0,5N à 50° pendant 17h, la réaction est complète. A l'issue de la réaction, **3a** et **3b** sont formés dans le rapport 1/4.

trans hydroxy-14 diméthoxy-2,3 méthylène-dioxy-10,11 hexahydro-5,6,8,13,13a,14 isoquinoléino [3,2-b] benzazépine-3 **3a**: Cristaux incolores, F=240° (méthanol)

Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (Calc%: C 68,27; H 6,27; N 3,79; trouvé: C 68,24; H 6,27; N 3,93). RMN δ 6,74, 6,62, 6,50, 6,45 (4s, 4H, aromatiques); 5,88 (s, 2H, O-CH₂-O); 4,55 (d, J=5Hz, 1H, H14); 4,40 et 3,70 (AB, J=16,5Hz, 2H, H8); 3,91 (s, 3H) et 3,85 (s, 3H) (méthoxy); 3,65 (m, 1H, H13a); 3,43, 2,90, 2,71, 2,57, 2,35 et 2,25 (6m, 6H, H5, H6 et H13). IR 3400 cm^{-1} (OH). Spectre de masse: 369 (M.), 368, 351, 338, 190, 176. RMN ^{13}C : voir partie théorique.

cis hydroxy-14 diméthoxy-2,3 méthylène-dioxy-10,11 hexahydro-5,6,8,13,13a,14 isoquinoléino [3,2-b] benzazépine-3 **3b**: Cristaux incolores, F=174° (méthanol)

analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (calc%: C 68,27; H 6,27; N 3,79; trouvé: C 68,44; H 6,31; N 3,90). RMN δ 7,00, 6,62, 6,50, 6,47 (4s, 4H, aromatiques); 5,87 (s, 2H, O-CH₂-O); 4,95 (s, 1H, H14); 4,03 et 3,75 (AB, J=16Hz, 2H, H8); 3,91 (s, 3H) et 3,85 (s, 3H) (méthoxy). IR: 3150 cm^{-1} , bande très

large (OH). Spectre de masse identique à celui de son diastéréoisomère 3a

Equilibre 3a \rightleftharpoons 3b

Placés en solution dans HCl 1,5N à raison de 50 mg dans 50 ml, et chauffés à 95° pendant 4h, 3a ou 3b permettent d'isoler après alcalinisation et extraction un mélange 3a+3b dans un rapport approximatif 4/1.

Acétylation de 3a à température ambiante
400 mg de 3a sont dissous dans 8 ml d'anhydride acétique et 0,5ml de pyridine. Après 48h à température ordinaire, le mélange est additionné d'eau, alcalinisé, extrait par CH₂Cl₂ qui laisse après évaporation un résidu de 460mg. Par cristallisation dans le méthanol, on isole 318mg (Rdt 71%) de l'ester 4a.

trans acétoxy-14 diméthoxy-2,3 méthylènedioxy-10,11 hexahydro-5,6,8,13,13a,14 isoquinoléino [3,2-b] benzazépine-3 4a
Cristaux incolores, F=170° (méthanol)
Analyse: C₂₃H₂₅NO₆ (calc%: C 67,13; H 6,12; N 3,40; trouvé%: C 66,87; H 6,19; N 3,31)
RMN δ 6,86, 6,65, 6,50 et 6,46 (4s, 4H, aromatiques); 5,88 (s, 2H, O-CH₂-O); 5,78 (d, J=5Hz, 1H, H14); 4,17 et 3,71 (AB, J=15Hz, 2H, H8); 3,90 (s, 3H) et 3,86 (s, 3H) (méthoxy); 3,61 (ddd, J=11Hz, 5Hz et 5Hz, 1H, H13a); 2,46 (dd, J=17Hz et 5Hz, 1H, H13); 2,40 (dd, J=17Hz et 11Hz, 1H, H13); 3,40, 2,87, 2,85 et 2,70 (4m, 4H, H5 et H6); 2,15 (s, 3H, CO-CH₃). IR 1725 cm⁻¹ (ester). Spectre de masse: 411 (M⁺), 368, 352, 193, 149.
RMN ¹³C: voir partie théorique.

Acétylation de 3a à chaud.

400mg de 3a sont dissous dans 5ml d'anhydride acétique. Après un chauffage à reflux d'une heure, le mélange est très coloré. 20ml d'eau sont ajoutés avant alcalinisation par NaOH et extraction par CHCl₃. Par évaporation, on obtient un résidu de 435mg. Par CCM (plaque de silice, solvant de migration ether:méthanol 95:5), on y met en évidence l'ester 5 (environ 60%) ainsi que les esters résultant de l'acétylation à froid des alcools 3a et 3b. Ce dernier n'a pu être caractérisé. L'ester est facilement purifié par cristallisation dans le méthanol, 190mg (Rdt 42%).

trans acétoxy-14 diméthoxy-2,3 méthylènedioxy-10,11 hexahydro-5,6,8,13,14,14a isoquinoléino [2,1-b] benzazépine-2 5
Cristaux incolores, F=244° (méthanol)
Analyse C₂₃H₂₅NO₆ (calc%: C 67,13; H 6,12; N 3,40; trouvé%: C 66,86; H 6,13; N 3,33)
RMN δ 6,71, 6,70, 6,66 et 6,52 (4s, 4H, aromatiques); 5,91 (s, 2H, O-CH₂-O); 4,91 (ddd, J=10Hz, 9,5Hz et 2Hz, 1H, H14); 4,28 et 3,91 (AB, J=15Hz, 2H, H8); 4,01 (d, J=9,5Hz, 1H, H14a); 3,80 (s, 3H) et 3,79 (s, 3H) (méthoxy); 3,15 (dd, J=14Hz et 2Hz, 1H, H13); 2,94 (dd, J=14Hz et 10Hz, 1H, H13); 2,90, 2,65, 2,65 et 2,64 (4m, 4H, H5 et H6); 1,98 (s, 3H, CO-CH₃)
IR 1740 cm⁻¹ (ester). Spectre de masse identique à celui de son isomère 4a.
RMN ¹³C: voir partie théorique.

Acétylation de 3b à chaud.

Traité à reflux dans l'anhydride acétique comme 3a (ci dessus), 3b donne un mélange où sont mis en évidence l'ester obtenu par acétylation à froid de 3b

(majoritaire, non isolé) ainsi que les esters 5 (20% environ) et 4a (trace).

Equilibre 4a \rightleftharpoons 5.

Les esters 4a et 5, pris isolément et placés à reflux dans l'anhydride acétique pendant une heure permettent d'obtenir un mélange 4a+5 dans un rapport approximatif 1:2. L'ester acétique de 3b n'est pas mis en évidence au cours de ces réactions. Ces équilibres ne se produisent pas, même après un reflux de 2h dans le xylène (Eb=137°; Eb de l'anhydride acétique = 136°).

Saponification de 5.

440mg de 5 et 800mg de KOH sont dissous dans 40ml d'alcool éthylique. Après un reflux de 8 minutes, la réaction est complète (CCM) et l'alcool 6 cristallise directement par refroidissement, 360mg (Rdt 91%).

trans hydroxy-14 diméthoxy-2,3 méthylènedioxy-10,11 hexahydro-5,6,8,13,14,14a isoquinoléino [2,1-b] benzazépine-2 6
Cristaux incolores, F=208° (éthanol)
Analyse C₂₁H₂₃NO₅ (calc%: C 68,27; H 6,27; N 3,79; trouvé%: C 68,35; H 6,37; N 4,01).
RMN δ 6,79, 6,69, 6,64 et 6,58 (4s, 4H, aromatiques); 5,91 (s, 2H, O-CH₂-O); 3,85 (s, 3H) et 3,81 (s, 3H) (méthoxy); 3,94 (AB, ν_a - ν_b = 40Hz, J=14,5Hz, 2H, H8) (spectre à 60 MHz). IR 3540 cm⁻¹ (OH). Spectre de masse: 369 (M⁺), 338, 324, 220, 192, 190, 149; RMN ¹³C: voir partie théorique.

REFERENCES

- 1-A. Graftieux, G. Hazebroucq et J. Gardent, Bull. Soc. Chim., 455 (1976) et références incluses.
- 2-L.M. Jackman et S. Sternhell, NMR Spectroscopy in Organic Chemistry. 2e édition, Pergamon Press, 1969, p.238.
- 3-F.W. Wehrli, T. Wirthlin, Interpretation of carbon 13 NMR spectra Hexden, London, 1976, p.67.
- 4-T. Kametani, K. Fukumoto, M. Ihara, A. Ujlic, H. Koizumi, J. Org. Chem., 40, 3280 (1975).
- 5-M. Shamma et D.M. Hindenlang, Carbon 13 shifts assignments of amines and alkaloids, Plenum Press (1979)
- 6-A.J. Marsaloli, E.A. Ruveda, F.A.M. Reis, Phytochemistry, 17, 1655 (1978).
- 7-E. Breitmaier, W. Voelter, ¹³C NMR spectroscopy, Verlag Chemie, 1974, p.142.
- 8-N. Takao, K. Isawa, M. Kamigauchi, M. Sigiura, Chem. Pharm. Bull., 25, 1426 (1977).
- D.W. Hughes, H.L. Holland, D.B. Maclean, Can. J. Chem., 54, 2252 (1976) -référence 5
- 9-M. Shamma, M.J. Hillmann, Tetrahedron, 27, 1363 (1971).
- 10-S. Archer, T.R. Lewis, M.R. Bell, J.W. Schulenberg, J.A.C.S., 83, 2386 (1961).