

## SYNTHESE ORIGINALE DES CARBOXY-7 BENZO[c]PHENANTHRIDONES

O. Duval et L. Mavoungou Gomès

Laboratoire de Chimie Organique, U.F.R. de Médecine et Pharmacie

16, bd Daviers 49100 Angers, France.

(Received in Belgium 2 October 1989)

**Abstract** : A convenient carboxy-7 benzo[c]phénanthridones synthesis is described. (Furyl-2)-2 tétralones-1 **1** react with dimethylacetylenedicarboxylate to give dienic adducts **2**. Aromatisation of **2** yields phthalic derivatives **3** which are further O-methylated, hydrolysed in alkaline solution and dehydrated into anhydrides **4**. Lactamisation of **4** in the presence of ammonium acetate and in anhydrous acetic medium provides carboxy-7 benzo[c]phénanthridones **16**.

**Résumé** : Une synthèse originale des carboxy-7 benzo[c]phénanthridones est décrite. Les (furyl-2)-2 tétralones-1 **1**, condensées avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle conduisent aux adduits correspondants **2**. Après aromatisation de ces intermédiaires en milieu acide, les dérivés phthaliques phénoliques obtenus **3** sont O-méthylés, saponifiés et déshydratés en anhydrides **4**. Les carboxy-7 benzo[c]phénanthridones **16** sont alors obtenues avec de très bons rendements par une réaction de lactamisation des anhydrides **4** en présence d'acétate d'ammonium et en milieu acétique anhydre.

### INTRODUCTION

Les benzo[c]phénanthridines et les benzo[c]phénanthridones représentent une classe importante dans la famille des alcaloïdes. Les quinze dernières années ont permis d'assister à un formidable développement de leurs études chimiques et pharmacologiques [1]. Certaines molécules ont révélé une remarquable activité antitumorale et antileucémique: c'est le cas de la nitidine et de la fagaronine [2]. Les très faibles quantités d'alcaloïdes obtenues à partir de substances végétales ainsi que le besoin d'acquérir de nouveaux analogues et dérivés [3] de ces produits ont conduit à diversifier les stratégies de synthèse. C'est pourquoi nous avons mis au point une synthèse originale permettant l'accès au noyau benzo[c]phénanthridinique substitué par une chaîne carbonée fonctionnalisée en position 7.

Le noyau benzo[c]phénanthridinique a déjà été obtenu lors de premiers résultats [4] (schéma 1), en partant des (furyl-2)-2 tétralones-1 **1** élaborées selon une méthode originale[5]. L'impossibilité de cycliser les esters phthaliques **3** en lactames **6** (R=H, Alkyle) (schéma 2) nous avait conduit aux lactames **5** non fonctionnalisés sur la position 7 (schéma 1). En effet, il semble que la réaction de formation d'énamine à partir de fonction cétonique, suivie d'une cyclisation intramoléculaire, soit impossible pour les tétralonyl-3 phthalates **3** et ceci même dans les conditions les plus favorables [6].

Schéma 1

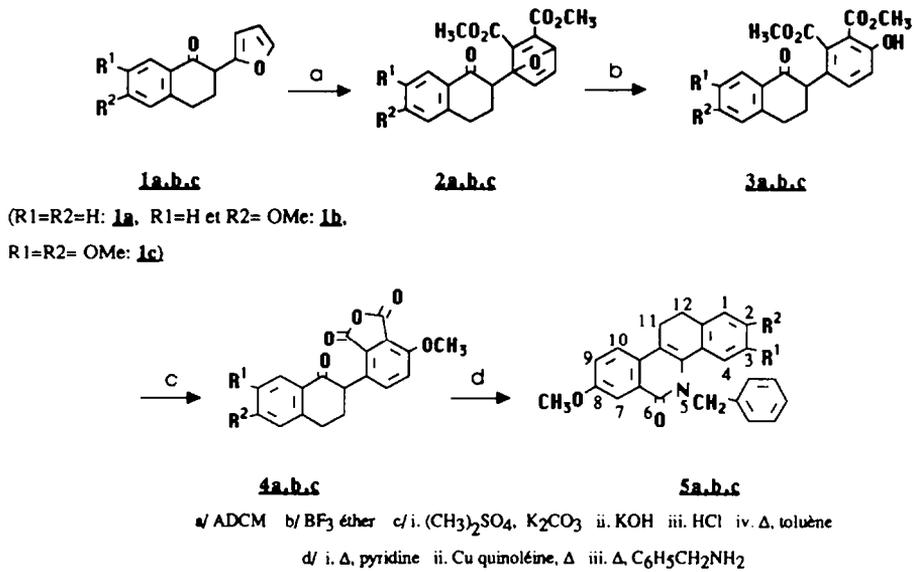


Schéma 2

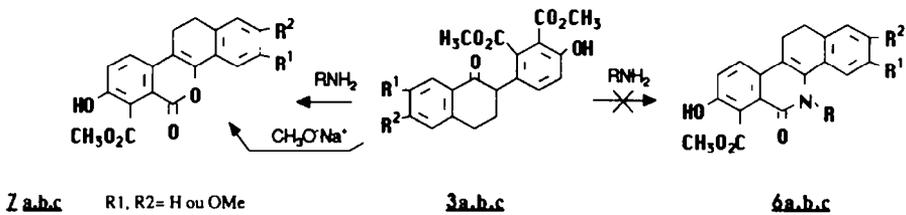
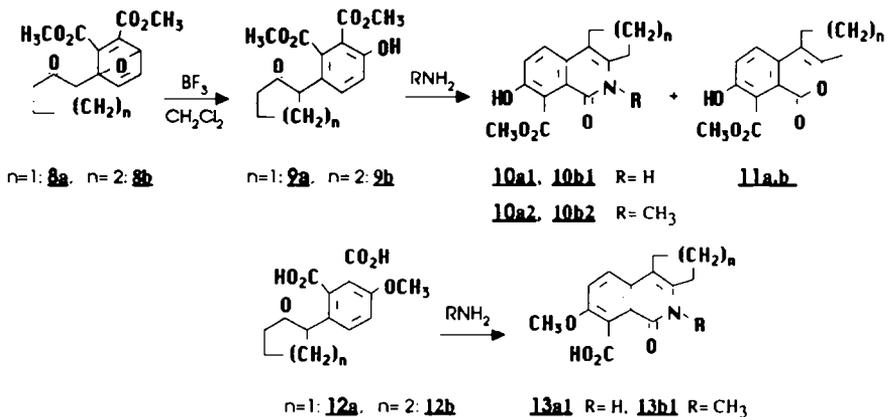


Schéma 3



## RESULTATS

En vue d'apprécier l'incidence de la conjugaison sur la lactamisation des cyclanonyl-3 phtalates nous avons envisagé le cas des céto-diésters phénols **2** correspondant à la cyclopentanone et à la cyclohexanone. Ceux-ci sont obtenus par aromatisation des cycloadduits **8** [7]. A la différence de **3**, les diésters **2** conduisent à un mélange de lactame **10** et de lactone **11** (schéma 3). Après méthylation de l'hydroxyle phénolique et saponification, les diacides **12** sont obtenus et donnent les lactame-acides **13** avec de très bons rendements [7] (schéma 3). Le mécanisme de cette réaction procède vraisemblablement par formation d'énamine suivie de cyclisation intramoléculaire. Ceci nous a encouragé à rechercher de nouvelles conditions opératoires permettant de réaliser la lactamisation en série tétralonique.

Contrairement aux deux séries précédentes, la méthylation des diésters phtaliques **3** suivie de leur saponification aboutit à un mélange de diacide et d'anhydride. La déshydratation par entraînement azéotropique avec le toluène ou par l'action de l'anhydride acétique à chaud permet d'isoler les anhydrides **4** [4]. Les premiers essais de lactamisation de ces composés **4** ayant échoué, les conditions opératoires originales ont dû être modifiées. Ainsi en présence de méthylamine et en milieu acide acétique à reflux, un mélange de N-méthylimide **14** et de lactame-acide **15** a été mis en évidence. (schéma 4).

A ce sujet, plusieurs remarques peuvent être formulées: —l'imide **14** peut être recyclé en anhydride de départ **4** par hydrolyse en milieu basique —L'augmentation du nombre de groupements méthoxyle aux niveau des positions 6 et 7 de l'anhydride de départ **4** abaisse significativement les rendements en lactames **15**—les premières carboxy-7 benzo[c]phénanthridones sont ainsi isolées.

Le bilan décevant de cette synthèse nous amena à rechercher de nouvelles conditions opératoires. Les résultats obtenus permettent de tirer les conclusions suivantes: la lactamisation est possible dans des proportions significatives en milieu acide acétique anhydre, en présence d'acétate d'ammonium et à reflux (schéma 4). Dans ce cas les rendements sont très intéressants et l'on isole quasi uniquement le lactame-acide **16**. Les dérivés O-cyclisés ainsi que les imides correspondants sont isolés en quantité négligeable.

Lorsque les anhydrides **4** sont mis en contact avec une solution aqueuse d'ammoniaque à froid, on observe la dissolution progressive des cristaux. Dans le cas où  $R_1=R_2=OMe$  **4c**, un précipité blanc est isolé. Son étude, en spectrométrie de masse et R.M.N., révèle qu'il s'agit du sel d'ammonium de l'acide-amide **17**. L'absence d'ion moléculaire et la présence de pics importants à  $m/z$  17, et 18 (pic de base), correspondant respectivement, à une perte d'ammoniac et d'eau vont dans ce sens. De plus, l'observation d'un pic à  $m/z$  364 permet de penser que l'on est en présence de **18a**, **b**, ou **c**. Le groupement carboxylate sur le noyau benzénique semble être en position *ortho* par rapport au groupement méthoxyle, car la stabilité de l'ion **18a** est nettement plus favorisée que celle de **18b** et **18c**. (Schéma 5). Ceci est confirmé par l'orientation de la réaction vers la formation unique du lactame et non de l'imide correspondant.

En résumé, la formation obligatoire de la fonction amide en position méta par rapport au méthoxyle, est requise pour la N-cyclisation. La réaction est favorisée en milieu acide et par les sels d'ammonium qui l'orientent vers la formation quasi unique de dihydrobenzo[c]phénanthridone **16**. L'azote de la fonction amide formée se comporte comme un agent nucléophile vis à vis de la cétone proche. Le dernier stade de la réaction est une déshydratation intramoléculaire. (Schéma 6).

La réactivité des diacides **12** et des anhydrides **4** en présence de sel d'ammonium ou d'alkylammonium et d'acide acétique à reflux est très différente. Le manque de réactivité de la fonction cétonique conjuguée avec le noyau benzénique des composés **4** est vraisemblablement la cause de nos premiers échecs dans cette série. La

transformation des fonctions esters de **3** en fonction anhydride d'acide **4** beaucoup plus réactive contribue à la lactamisation ultérieure par attaque nucléophile des amines primaires sur le groupement carbonyle de cette dernière fonction.

La recherche croissante de dérivés du noyau benzo[*c*]phénanthridinique et la facilité d'introduire par notre méthode un groupement fonctionnalisé en position 7 pourront évoluer vers l'introduction de chaîne possédant une activité pharmacologique ou permettant de faire varier la polarité globale de la molécule. Notre stratégie de synthèse ouvre ainsi un nouveau champ d'investigation dans le domaine de la pharmacomodulation de structures polycycliques d'origine naturelle.

Schéma 4

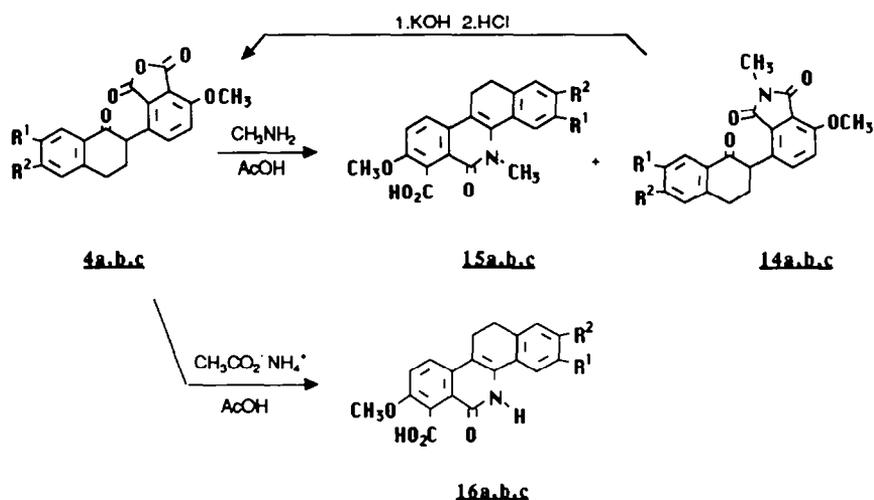


Schéma 5

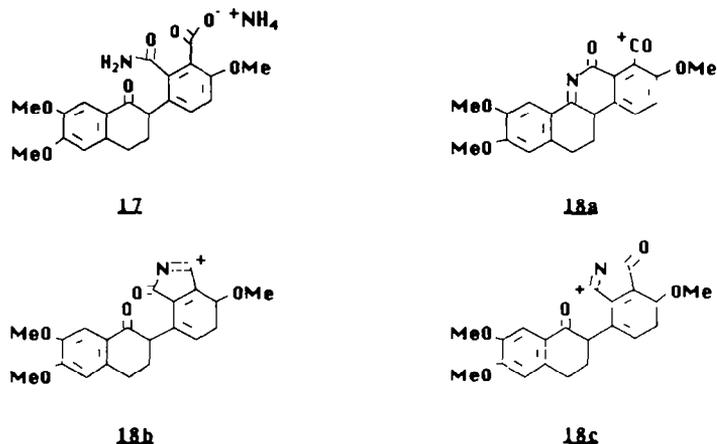
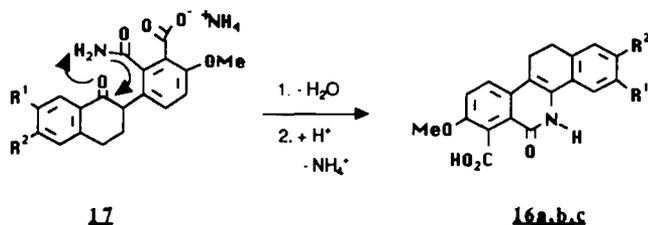


Schéma 6



## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été effectués à 60MHz sur appareil Varian EM 360A ou à 300MHz sur appareil Bruker AM 300 WB. Pour la description des spectres RMN, nous utiliserons les abréviations suivantes: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet). Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer 580 et 457. Les produits sont analysés soit entre deux lames de bromure de potassium pour les liquides, soit dispersés dans une pastille de bromure de potassium pour les solides. Les points de fusion (F) non corrigés sont déterminés sur appareil Electrothermal 8100.

### 1. Formation des Ester-Lactones **7a,b,c**

*mode opératoire général* : Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on introduit 3 mmoles de diester **3**, 50 ml de méthanol puis goutte à goutte une solution méthanolique de 6 mmoles de méthylate de sodium. L'agitation est laissée 30 minutes puis l'excès basique est neutralisé par l'acide acétique. Le solvant est éliminé; le résidu repris par le dichlorométhane est lavé à l'eau, séché; le solvant est éliminé; l'ester-lactone **7** précipite.

#### Carbométhoxy-7 hydroxy-8 dihydro-11,12 benzo[d]naphto[1,2-b]pyrone-6 **7a**

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3175 1715 1695 1635. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ , 60MHz) :  $\delta$  (ppm) 3,06-2,95 (m,4H), 4,10 (s,3H), 7,75-7,25 (m,4H), 7,46 (d,1H, J=9,0Hz), 7,71 (d,1H, J=9,0Hz). Anal. Calc. pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_5$  : C: 70,80 ; H: 4,34. Tr. : C: 70,95 ; H: 4,19.  $^{\circ}\text{C}$  262,5. Rendement 81%.

#### Carbométhoxy-7 hydroxy-8 méthoxy-2 dihydro-11,12 benzo[d]naphto[1,2-b]pyrone-6 **7b**

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3175 1705 1640. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ , 60MHz) :  $\delta$  (ppm) 3,03-2,93 (m,4H), 4,10 (s,3H), 3,91 (s,3H), 6,81 (d,1H, J=2,3Hz), 6,88 (dd,1H, J=8,0, 2,3Hz), 7,70 (d,1H, J=9,5Hz), 7,69 (d,1H, J=9,5Hz). Anal. Calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_6$  : C: 68,18 ; H: 4,54. Tr. : C: 68,20 ; H: 4,63.  $^{\circ}\text{C}$  233. Rendement 76%.

#### Carbométhoxy-7 hydroxy-8 diméthoxy-2,3 dihydro-11,12 benzo[d]naphto[1,2-b]pyrone-6 **7c**

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3480 1730 1710 1635. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ , 60MHz) :  $\delta$  (ppm) 3,00-2,91 (m,4H), 4,11 (s,3H), 4,01 (s,3H), 3,96 (s,3H), 6,78 (s,1H), 7,36 (s,1H), 7,45 (d,1H, J=9,5Hz), 7,66 (d,1H, J=9,5Hz). Anal. Calc. pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7$  : C: 65,96 ; H: 4,71. Tr. : C: 66,08 ; H: 4,85.  $^{\circ}\text{C}$  265,5. Rendement 79%.

### 2. Formation des Ester-Lactames **10a,b**

La formation des dérivés phthalatiques **2** est préalablement requise: dans un ballon refroidi sur bain de glace, on introduit 100 ml de dichlorométhane, 25 ml d'éthérate de trifluorure de bore, puis on ajoute goutte à goutte 0,2 mole de produit d'addition diéniq **8a,b** (**7**) en solution dans 400 ml du même solvant. Après l'addition, l'agitation est maintenue une heure à  $0^{\circ}\text{C}$ . Le mélange est alors versé sur 200 ml d'eau glacée et la phase organique est décantée. La phase aqueuse est extraite par deux fois 50 ml de dichlorométhane.

Les phases sont réunies, lavées à l'eau, séchées et le solvant est éliminé. Le résidu est repris par l'éther éthylique: le diester **2** précipite.

**(Dicarbométhoxy-2,3-hydroxy-4-phényl)-2-cyclopentanone 9a** (n=1)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3460 3115 1740 1685. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60MHz): δ (ppm) 2,75-1,66 (m,6H), 3,26 (dd,1H,J=11,0, 9,0), 3,85 (s,3H), 3,90 (s,1H), 7,03 (d,1H, J=9,0Hz), 7,23 (d,1H, J=9,0Hz), 10,85 (s,1H). Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: C: 61,64; H: 5,47. Tr.: C: 61,80; H: 5,31. F<sup>o</sup>C 94. Rendement 80%.

**(Dicarbométhoxy-2,3-hydroxy-4-phényl)-2-cyclohexanone 9b** (n=2)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3460 3115 1705 1735 1675. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60MHz): δ (ppm) 2,70-1,55 (m,8H), 3,52 (dd,1H,J=12,0, 5,4), 3,93 (s,3H), 3,98 (s,1H), 7,13 (d,1H, J=9,0Hz), 7,46 (d,1H, J=9,0Hz), 10,90 (s,1H). Anal. Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>: C: 62,74; H: 5,88. Tr.: C: 62,64; H: 5,90. F<sup>o</sup>C 128,5. Rendement 78%.

*mode opératoire général:* méthode 1 - On porte au reflux pendant 3 heures, 3 mmoles de diester **2**, 13 mmoles d'acétate d'ammonium dissoutes dans 50 ml d'acide acétique. Le mélange est ensuite versé sur 300 ml d'eau glacée. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans l'acide acétique. Les ester-lactames **10a1** ou **10b1** sont obtenus impurs (CCM: 2 taches observées de Rf 0,19 et 0,44 dans le mélange éluant: dichlorométhane-méthanol 95/5).

méthode 2 - 3 mmoles de diester **2** sont dissoutes dans 50 ml d'acide acétique. Sur cette solution préalablement refroidie sur glace, sont ajoutés 10 ml d'une solution aqueuse de méthylamine (à 40%). Le mélange est porté au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, le contenu du ballon est versé sur 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N. Le produit précipite; il est filtré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans l'acide acétique. Les lactames **10a2** ou **10b2** sont obtenus impurs (CCM: 2 taches observées de Rf 0,33 et 0,44 dans le mélange éluant: dichlorométhane-méthanol 95/5).

*Remarque:* Ces conditions opératoires permettent également d'isoler par chromatographie liquide (dans le mélange éluant: dichlorométhane-méthanol 96/4) de petites fractions de cyclopenta[c]benzopyrone **11a** et de dibenzo[b,d]pyrone **11b** correspondant.

**Carbométhoxy-6-hydroxy-7-dihydro-1,2,3H-cyclopentalclisoquinolone-5 10a1** (n=1, R=H)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3280 3160 1700 1645. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, 60MHz): δ (ppm) 2,60-2,21 (m,2H), 3,25-3,03 (m,4H), 4,10 (s,3H), 7,55 (d,1H, J=9,5Hz), 7,76 (d,1H, J=9,5Hz). Anal. Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: C: 64,86; H: 5,01; N: 5,40. Tr.: C: 64,75; H: 5,12; N: 5,39. F<sup>o</sup>C 283. Rendement 75%.

**Carbométhoxy-7-hydroxy-8-tétrahydro-1,2,3,4-phénantridone-6 10b1** (n=2, R=H)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3420 3100 1710 1650. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, 60MHz): δ (ppm) 2,10-1,83 (m,4H), 3,03-2,75 (m,4H), 4,16 (s,3H), 7,66 (d,1H, J=9,0Hz), 8,11 (d,1H, J=9,0Hz). Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: C: 65,93; H: 5,49; N: 5,12. Tr.: C: 66,05; H: 5,57; N: 5,06. F<sup>o</sup>C 248. Rendement 65%.

**N-méthyl carbométhoxy-6-hydroxy-7-dihydro-1,2,3H-cyclopentalclisoquinolone-5 10a2** (n=1, R=CH<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3315 1710 1645 1580. RMN <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, 60MHz): δ (ppm) 2,73-2,28 (m,2H), 3,30-3,26 (m,4H), 4,08 (s,3H), 4,38 (s,3H), 7,70 (d,1H, J=9,5Hz), 8,05 (d,1H, J=9,5Hz). Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: C: 65,93; H: 5,49; N: 5,12. Tr.: C: 65,86; H: 5,41; N: 5,11. F<sup>o</sup>C 261. Rendement 73%.

**N-méthyl carbométhoxy-7-hydroxy-8-tétrahydro-1,2,3,4-phénantridone-6 10b2** (n=2, R=CH<sub>3</sub>)

IR (cm<sup>-1</sup>): 3180 1710 1635 1590. RMN <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, 60MHz): δ (ppm) 2,10-1,76 (m,4H), 3,05-2,81 (m,4H), 3,98 (s,3H), 4,30 (s,3H), 7,66 (d,1H, J=9,0Hz), 8,30 (d,1H, J=9,0Hz). Anal. Calc. pour C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C: 66,89; H: 5,92; N: 4,87. Tr.: C: 66,92; H: 5,86; N: 4,89. F<sup>o</sup>C 235. Rendement 69%.

**Carbométhoxy-6 hydroxy-7 dihydro-1,2,3H-cyclopenta[cl]benzopyrone-5 11a**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3175 1715 1700 1655. RMN <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, 60MHz) : δ (ppm) 2,53-2,10 (m,2H), 3,03-2,76 (m,4H), 4,08 (s,3H), 7,43 (s,2H). Anal. Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> : C: 64,61 ; H: 4,61. Tr. : C: 64,58 ; H: 4,74. F<sup>o</sup>C 233. Rendement 64%.

**Carbométhoxy-7 hydroxy-8 tétrahydro-1,2,3,4 dibenzo[bd]pyrone-6 11b**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3175 1705 1655. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, 60MHz) : δ (ppm) 1,95-1,75 (m,4H), 2,66-2,46(m,4H), 4,00 (s,3H), 7,35 (d,1H, J=9,0Hz), 7,55 (d,1H, J=9,0Hz). Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> : C: 65,69 ; H: 5,10. Tr. : C: 65,73 ; H: 5,18. F<sup>o</sup>C 255,5. Rendement 69%.

3. Formation des Acide-Lactames **13a1,b1**: R= H, **13a2,b2**: R= CH<sub>3</sub>

*mode opératoire 1* : Dans un ballon de 250 ml on introduit 30 mmoles du diacide **12**, 0,15 mole d'acétate d'ammonium et 150 ml d'acide acétique. Le mélange est porté au reflux. Le chauffage est maintenu pendant 3 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite; le résidu visqueux est versé sur 150 ml d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique glacé: le précipité est filtré, lavé à l'eau. La séparation par chromatographie liquide (chlornure de méthylène-méthanol-acide acétique: 95/2,5/2,5) permet d'isoler le lactame-acide **13a1**, **13b1** ainsi que de très faibles quantités de lactone-acide. Les lactame-acides **13a1**, **13b1** sont recristallisés dans l'acide acétique.

*mode opératoire 2*: 5 ml d'une solution aqueuse de méthylamine (40%) sont additionnés à 50 ml d'acide acétique. Le mélange est refroidi à température ambiante. 15 mmoles de diacide **12** sont ajoutées à cette solution qui est alors chauffée à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite; le résidu, repris par 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique concentré, précipite. Le précipité est filtré, lavé avec 100 ml d'eau, séché. Celui-ci livre le lactame **13a2** ou **13b2**. Une très faible quantité d'acide-lactone est isolée par chromatographie liquide (dichlorométhane-méthanol: 95/5).

**Carboxy-6 méthoxy-7 dihydro-1,2,3H-cyclopenta[cl]isoquinolone-5 13a1**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3420 3240 3000 2600 1745 1655 1630. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, 60MHz) : δ (ppm) 2,71-2,38 (m,2H), 3,41-3,15 (m,4H), 4,20 (s,3H), 7,93 (d,1H, J=9,0Hz), 8,16 (d,1H, J=9,0Hz). Anal. Calc. pour C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> : C: 64,86 ; H: 5,01 ; N: 5,40. Tr. : C: 64,97 ; H: 5,09 ; N: 5,51. F<sup>o</sup>C 295. Rendement 79%.

**Carboxy-7 méthoxy-8 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthridone-6 13b1**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3460 3320 3000 2580 1740 1650 1615. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, 60MHz) : δ (ppm) 2,08-1,86 (m,4H), 2,96-2,70 (m,4H), 4,00 (s,3H), 7,68 (d,1H, J=9,5Hz), 8,03 (d,1H, J=9,5Hz). Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> : C: 65,93 ; H: 5,49 ; N: 5,12. Tr. : C: 66,05 ; H: 5,71 ; N: 5,03. F<sup>o</sup>C 268. Rendement 72%.

**N-méthyl carboxy-6 méthoxy-7 dihydro-1,2,3H-cyclopenta[cl]isoquinolone-5 13a2**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 2950 2610 1715 1650 1590. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, 60MHz) : δ (ppm) 2,63-2,26 (m,2H), 3,35-3,08 (m,4H), 3,86 (s,3H), 4,11 (s,3H), 7,70 (d,1H, J=9,0Hz), 8,01 (d,1H, J=9,0Hz). Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> : C: 65,93 ; H: 5,49 ; N: 5,12. Tr. : C: 65,99 ; H: 5,49 ; N: 5,24. F<sup>o</sup>C 261. Rendement 80%.

**N-méthyl carboxy-7 méthoxy-8 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthridone-6 13b2**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3100 2600 1740 1625 1585. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+pyridine, 60MHz) : δ (ppm) 2,80 (m,4H), 3,86 (s,3H), 4,11 (s,3H), 7,40-7,25 (m,1H), 7,40 (d,1H, J=9,0Hz), 7,80 (d,1H, J=9,0Hz). Anal. Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> : C: 71,64 ; H: 5,07 ; N: 4,17. Tr. : C: 71,58 ; H: 5,09 ; N: 4,23. F<sup>o</sup>C 175,5. Rendement 60%.

4. Formation des Acide-Lactames **15a,b,c, 16a,b,c**

*mode opératoire 1* : 5 ml d'une solution aqueuse de méthylamine (40%) sont additionnés à 50 ml d'acide acétique. Le mélange est refroidi à température ambiante. 15 mmoles d'anhydride **4** sont ajoutées à cette solution qui est alors chauffée à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite; le résidu, repris par 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique concentré, précipite. Le précipité jaune pâle est isolé puis mis en contact sous agitation magnétique avec 30 ml d'une solution saturée de carbonate de sodium; la suspension aqueuse est extraite au chlorure de méthylène. La phase organique est décantée, neutralisée avec une solution d'acide chlorhydrique N, lavée à l'eau, évaporée. Le résidu livre l'imide **14** qui est recristallisé dans le toluène. La solution aqueuse alcaline est acidifiée par l'acide chlorhydrique N.; le lactame-acide **15** précipite. Il est recristallisé dans le mélange éther éthylique-tétrahydrofurane ou l'acide acétique.

Il est impératif de respecter l'ordre d'introduction des réactifs. En effet, lorsque la solution aqueuse de méthylamine est additionnée sur une solution acétique réfrigérée de l'anhydride **4** et après chauffage l'acide-lactone correspondant est uniquement obtenu.

**N-méthyl carboxy-6 méthoxy-7 dihydro-1,2,3H-cyclopent[clisoquinolone-5 13a1**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 2950 2610 1715 1650 1590. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, 60MHz) : δ (ppm) 2,63-2,26 (m,2H), 3,35-3,08 (m,4H), 3,86 (s,3H), 4,11 (s,3H), 7,70 (d,1H, J=9,0Hz), 8,01 (d,1H, J=9,0Hz). Anal. Calc. pour C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> : C: 65,93 ; H: 5,49 ; N: 5,12. Tr. : C: 65,99 ; H: 5,49 ; N: 5,24. F<sup>o</sup>C 261. Rendement 80%.

**N-méthyl carboxy-7 méthoxy-8 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthridone-6 13b1**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3100 2600 1740 1625 1585. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+pyridine, 60MHz) : δ (ppm) 2,80 (m,4H), 3,86 (s,3H), 4,11 (s,3H), 7,40-7,25 (m,1H), 7,40 (d,1H, J=9,0Hz), 7,80 (d,1H, J=9,0Hz). Anal. Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> : C: 71,64 ; H: 5,07 ; N: 4,17. Tr. : C: 71,58 ; H: 5,09 ; N: 4,23. F<sup>o</sup>C 175,5. Rendement 60%.

**N-méthyl carboxy-7 méthoxy-8 dihydro-11,12 benzo[clphénanthridone-6 15a**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3160 2600 1745 1705 1625 1585. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+pyridine, 60MHz) : δ (ppm) 2,76 (m,4H), 3,68 (s,3H), 3,80 (s,3H), 3,88 (s,3H), 6,83-6,80 (m,2H), 7,21 (d,1H, J=5,0Hz), 7,25 (d,1H, J=9,0Hz), 7,63 (d,1H, J=9,0Hz). Anal. Calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> : C: 69,04 ; H: 5,20 ; N: 3,83. Tr. : C: 68,95 ; H: 5,14 ; N: 3,93. F<sup>o</sup>C 180. Rendement 36%.

**N-méthyl carboxy-7 diméthoxy-2,8 dihydro-11,12 benzo[clphénanthridone-6 15b**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3160 2600 1745 1705 1625 1595. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+pyridine, 60MHz) : δ (ppm) 2,76 (m,4H), 3,68 (s,3H), 3,80 (s,3H), 3,88 (s,3H), 6,83-6,80 (m,2H), 7,21 (d,1H, J=5,0Hz), 7,25 (d,1H, J=9,0Hz), 7,63 (d,1H, J=9,0Hz). Anal. Calc. pour C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> : C: 69,04 ; H: 5,20 ; N: 3,83. Tr. : C: 68,95 ; H: 5,14 ; N: 3,93. F<sup>o</sup>C 180. Rendement 36%.

**N-méthyl carboxy-7 triméthoxy-2,3,8 dihydro-11,12 benzo[clphénanthridone-6 15c**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3440 2615 1700 1620 1590. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+pyridine, 60MHz) : δ (ppm) 2,66 (m,4H), 3,66 (s,3H), 3,80 (s,9H), 6,76 (s,1H), 6,86 (s,1H), 7,26 (s,1H), 7,60 (s,1H). Anal. Calc. pour C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> : C: 66,83 ; H: 5,31 ; N: 3,54. Tr. : C: 66,82 ; H: 5,39 ; N: 3,68. F<sup>o</sup>C 254. Rendement 18%.

**N-méthyl méthoxy-3(oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphyl-2)-6 phthalimide 14a**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1765 1705 1675. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60MHz) : δ (ppm) 2,65-2,30 (m,2H), 3,40-3,05 (m,2H), 3,09 (s,3H), 4,01 (s,3H), 4,82 (s large,1H), 7,55-7,25 (m,3H), 7,18 (d,1H, J=8,74Hz), 7,46 (d,1H, J=8,74Hz), 7,52 (dd,1H, J=8,74, 1,00Hz). Anal. Calc. pour C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> : C: 71,64 ; H: 5,07 ; N: 4,17. Tr. : C: 71,58 ; H: 5,23 ; N: 4,28. F<sup>o</sup>C 200. Rendement 25%.

**N-méthyl méthoxy-3(méthoxy-6 oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphyl-2)-6 phthalimide 14b**

IR (cm<sup>-1</sup>) : 1770 1705 1670. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60MHz) : δ (ppm) 2,60-2,25 (m,2H), 3,35-2,95 (m,2H), 3,09 (s,3H), 3,88 (s,3H), 4,01 (s,3H), 4,82 (s large,1H), 6,75 (d,1H, J=2,50Hz), 6,86 (dd,1H, J=8,75, 2,20Hz), 7,16 (d,1H, J=8,75), 7,44 (d,1H, J=8,75Hz), 8,06 (d,1H, J=8,75Hz).

Anal. Calc. pour  $C_{21}H_{19}NO_5$  : C: 69,04 ; H: 5,20 ; N: 3,83. Tr. : C: 69,11 ; H: 5,26 ; N: 3,86.  $F^\circ C$  227. Rendement 54%.

N-méthyl méthoxy-3(diméthoxy-6,7 oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-2)-6 phthalimide 14c

IR ( $cm^{-1}$ ) : 1770 1705 1675. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 60MHz) :  $\delta$  (ppm) 2,60-2,25 (m,2H), 3,30-2,90 (m,2H), 3,10 (s,3H), 3,92 (s,3H), 3,97 (s,3H), 4,02 (s,3H), 4,78 (s large,1H), 6,72 (s,1H), 7,17 (d,1H,J=8,75Hz), 7,45 (d,1H,J=8,75Hz), 7,56 (s,1H). Anal. Calc. pour  $C_{22}H_{21}NO_6$  : C: 66,83 ; H: 5,31 ; N: 3,54. Tr. : C: 66,90 ; H: 5,28 ; N: 3,56.  $F^\circ C$  233. Rendement 65%.

*mode opératoire 2* : Dans un ballon de 250 ml on introduit 30 mmoles de l'anhydride **4**, 0,15 mole d'acétate d'ammonium et 150 ml d'acide acétique. Le mélange est porté au reflux. Le chauffage est maintenu pendant 3 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite; le résidu visqueux est versé sur 150 ml d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique glacée; le précipité est filtré, lavé à l'eau. La séparation par chromatographie liquide (chlorure de méthylène-méthanol-acide acétique: 95/2,5/2,5) permet d'isoler le lactame-acide **16** ainsi que de très faibles quantités d'imide correspondant sont isolés. Les lactames **16** sont recristallisés dans l'acide acétique.

*mode opératoire annexe* : Dans une solution ammoniacale concentrée, on ajoute, à froid et en agitant constamment, 3 mmoles d'anhydride **4**. Les cristaux disparaissent lentement. Au bout de quelques heures et dans le cas de l'anhydride **4c**, un précipité blanc apparaît. Celui-ci est recueilli par filtration et peut être solubilisé dans un excès d'eau. Son étude spectroscopique et notamment de masse, met en évidence un sel d'ammonium d'acide possédant également une fonction amide et une fonction cétone.

L'agitation est maintenue pendant 3 semaines. Dans ce cas un léger précipité est isolé; il s'agit du lactame-acide **16** attendu. L'acidification de la solution par l'acide chlorhydrique N permet d'isoler une quantité de ce même lactame-acide **16** qui doit par conséquent exister en solution aqueuse alcaline sous forme de sel. La masse restante étant constituée par l'anhydride de départ **4c**.

Carboxy-7 méthoxy-8 dihydro-11,12 benzo[c]phénanthridone-6 16a

IR ( $cm^{-1}$ ) : 3420 3280 3180 2990 2500 1690 1630. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3+CF_3CO_2D$ , 300MHz) :  $\delta$  (ppm) 3,05-2,95 (m,4H), 3,98 (s,3H), 7,45-7,25 (m,3H), 7,48 (d,1H,J=9,0Hz), 7,78 (d,1H,J=9,1Hz), 7,88 (d,1H,J=9,1Hz). Anal. Calc. pour  $C_{19}H_{15}NO_4$  : C: 71,02 ; H: 4,67 ; N: 4,36. Tr. : C: 70,93 ; H: 4,58 ; N: 4,46.  $F^\circ C$  261. Rendement 78%.

Carboxy-7 diméthoxy-2,8 dihydro-11,12 benzo[c]phénanthridone-6 16b

IR ( $cm^{-1}$ ) : 3420 3280 3180 2990 2560 1700 1630. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3+CF_3CO_2D$ , 300MHz) :  $\delta$  (ppm) 3,05-2,95 (m,4H), 3,98 (s,3H), 4,00 (s,3H), 6,88 (d,1H,J=2,3Hz), 6,94 (dd,1H,J=9,0, 2,3Hz), 7,58 (d,1H,J=9,2Hz), 7,61 (d,1H,J=8,6Hz), 7,98 (d,1H,J=9,2Hz). Anal. Calc. pour  $C_{20}H_{17}NO_5$  : C: 68,37 ; H: 4,84 ; N: 3,98. Tr. : C: 68,28 ; H: 5,00 ; N: 3,90.  $F^\circ C$  299. Rendement 72%.

Carboxy-7 triméthoxy-2,8 dihydro-11,12 benzo[c]phénanthridone-6 16c

IR ( $cm^{-1}$ ) : 3420 3200 3200 2600 1735 1700 1640 1630. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3+CF_3CO_2D$ , 300MHz) :  $\delta$  (ppm) 3,05-2,95 (m,4H), 3,94 (s,3H), 4,01 (s,6H), 6,84 (s,1H), 7,58 (d,1H,J=9,0Hz), 7,35 (s,1H), 7,98 (d,1H,J=9,0Hz). Anal. Calc. pour  $C_{21}H_{19}NO_6$  : C: 66,14 ; H: 4,98 ; N: 3,67. Tr. : C: 66,22 ; H: 5,13 ; N: 3,74.  $F^\circ C$  286. Rendement 70%.

Carbamoyl-1 méthoxy-3 (diméthoxy-6,7 oxo-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-2)-6 phthalate d'ammonium 17

IR ( $cm^{-1}$ ) : 3390 3280 3180 2780 1670 1655 1625. RMN  $^1H$  ( $D_2O$ , 300MHz) :  $\delta$  (ppm) 2,25-2,00 (m,2H), 2,95-2,65 (m,2H), 3,66 (s,3H), 3,76 (s,3H), 3,79 (s,3H), 6,66 (s,1H), 6,92 (d,1H,J=8,7Hz), 6,96 (d,1H,J=8,7Hz), 7,13 (s,1H). Anal. Calc. pour  $C_{21}H_{24}N_2O_7$  : C: 60,58 ; H: 5,77 ; N: 6,73. Tr. : C: 60,79 ; H: 5,56 ; N: 6,94.  $F^\circ C$  201. Rendement 25%.

## REFERENCES

- (1). (a) Krane B.D., Fagbule M.O., Shamma M. *J. Nat. Prod.*, **1984**, *47*, 1.  
(b) Simanek V., in *"The Alkaloids"*, A. Brossi Ed., **1986**, *26*, 185.  
(c) Suffness M., Cordell G.A., in *"The Alkaloids"*, A. Brossi Ed., **1985**, *25*, 178.
- (2). (a) Wall M.E., Wani M.C., Taylor H.L. *Am. Chem. Soc. Abstr.*, Paps, 162nd Meeting, medi 34, **1971**.  
(b) Messner W.H., Tin Wa M., Fong H.H.S., Bevelle C., Farnsworth N.R., Abraham D.J., Trojanek J. *J. Pharm. Sci.*, **1972**, *61*, 1858.
- (3). (a) Ninomiya I., Japanese Patent 7308,781,3; *Chem. Abstr.*, **1973**, *79*, 147828v.  
(b) Iwata H., Yamamoto I., Masukawa T., Komoriya K., Iwata H., Ninomiya I. *Yakugaku Zasshi*, **1977**, *73*, 527.  
(c) Saksena S.K., Chaudhury R.R. *Indian J. Med. Res.*, **1970**, *58*, 513.  
(d) Delbert P.S. *Diss. Abstr. Int. B*, **1981**, *42*, 220.  
(e) Nowicky W., PCT Int. Appl. 83 00 486. *Chem. Abstr.*, **1983**, *99*, 71067.
- (4). Duval O., Gomès L.M. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3243.
- (5). Duval O., Gomès L.M. *Tetrahedron*, in press.
- (6). (a) Weingarten H., Chupp J.P., White W.A. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 3246.  
(b) Ishii H., Chen I.S., Ishikawa T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 671.
- (7). Duval O. Thèse de doctorat de l'Université d'Angers. **1988**.
- (8). (a) Bianchi E., Caldwell M.E., Cole J.R. *J. Pharm. Sci.*, **1968**, *57*, 696.  
(b) Jolad S.D., Wiedhopf R.M., Cole J.R. *J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*, 892.