

212. Synthèse et propriétés amœbicides d'analogues de l'émétine¹⁾.

Analyse des composés nouveaux en ¹³C-RMN.

I. (±) Alkyl-1-déséthyl-3-émétine à jonction B/C *cis* ou *trans*

par André Buzas²⁾, Raymond Cavier³⁾, Françoise Cossais²⁾, Jean-Pierre Finet²⁾,
Jean-Pierre Jacquet²⁾, Gilbert Lavielle²⁾ et Nicole Platzer⁴⁾

Dédié au Professeur T. Reichstein pour son 80^e anniversaire

(14.II.77)

Synthesis and amoebicid properties of emetin analogs. Analysis of the new compounds by ¹³C-NMR.
B/C-*cis* or *trans*-fused (±) 1-alkyl-3-desethyl-emetin.

Summary

New 1-alkyl-3-desethyl-emetines were prepared for pharmacological purposes.

The usual emetine synthesis sequence applied to *cis*-1-alkylbenzo[a]quinolizidin-2-ones afforded new *cis*-1-alkyl-3-desethyl-emetines.

The *trans*-fused isomers were also prepared.

The relative configuration are determined by ¹H- and ¹³C-NMR. spectra.

Certains alcaloïdes de l'ipéca, parallèlement à leur activité amœbicide, possèdent le pouvoir d'inhiber la synthèse protéinique, en particulier dans les cellules *HeLa* [1]. L'intérêt que présentent ces substances a donné lieu à de nombreux travaux, en vue d'améliorer ces propriétés. Dans le cas précis de l'émétine (**1**), ces recherches ont montré que l'activité dépendait étroitement de sa configuration. Cependant, certains dérivés de l'émétine *N*-substitués ou ne portant pas de radical en position 3, conservent, à un moindre degré, une activité [2].

Nous avons récemment décrit [3] la préparation d'oxo-2-benzo[a]quinolizidines à jonction B/C-*cis* (**5**) et nous étions alors à même d'apporter une nouvelle modification structurale à l'émétine.

Pour réaliser cette étude à partir des cétones **5**, nous avons adopté les schémas décrits par *Openshaw & Szantay* [4] pour la synthèse de l'émétine (*Schéma 5* et *6*).

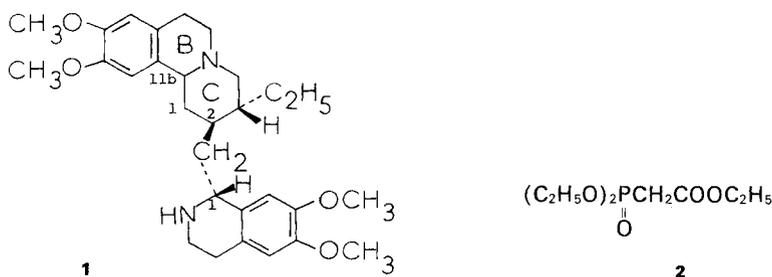
Dans le but de comparer leurs activités, les isomères à jonction *cis* et *trans* ont été préparés.

¹⁾ Partie de la thèse de Doctorat d'Etat de J. P. Finet.

²⁾ Université d'Orléans, U.E.R. Sciences, Laboratoire de Synthèse Organique, 45100, Orléans-La Source.

³⁾ U.E.R. Mécanismes d'Action des Médicaments et des Toxiques, Université René Descartes, 4, avenue de l'Observatoire, 75270, Paris Cedex 6.

⁴⁾ Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Université Pierre et Marie Curie, 4, place Jussieu, 75230, Paris Cedex 05.



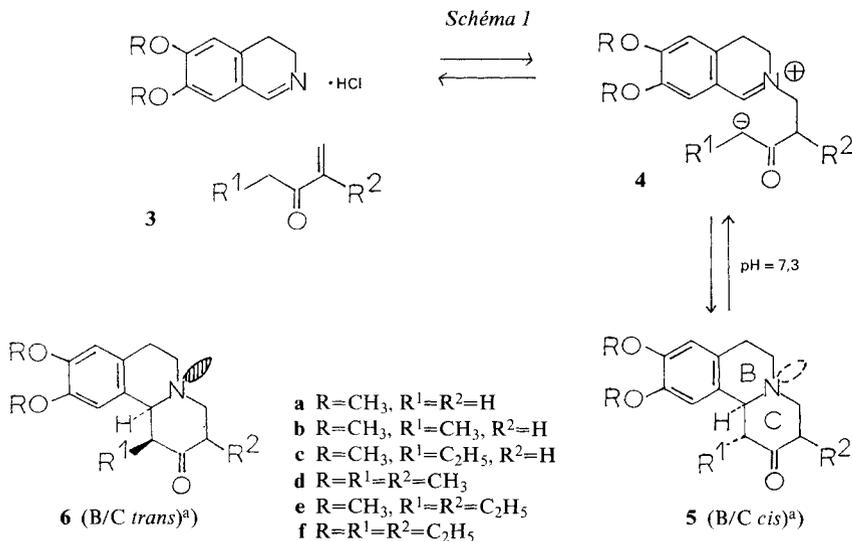
Pour stabiliser la jonction B/C *cis*, il est nécessaire d'introduire en position 1 des cétones **5** un groupement alkyle (*vide infra*). Or les formes les plus actives dans les analogues de l'évétine présentent généralement un groupement alkyle en position 3.

Aussi pour nous rapprocher le plus possible de ces modèles, nous avons envisagé l'étude des cétones dialkylées en 1,3 (**5d, e** et **f**).

Dans le schéma général de synthèse adopté, ces cétones dialkylées ne réagissent toutefois pas avec l'anion du diéthylphosphonoacétate d'éthyle (**2**), trop encombrant⁵).

Dans un premier temps, nous étudierons donc la synthèse de ces cétones à jonction *cis* et *trans*, pour ensuite décrire leur transformation en analogues de l'évétine.

Oxo-2-benzo [a]quinolizidines à jonction B/C *cis*. L'action des chlorhydrates de 3,4-dihydroisoquinoléines sur les cétones vinyliques conduit, dans certaines conditions,



a) La jonction *trans* entre les cycles B et C présente le doublet de l'azote en position transdiaxiale par rapport à H-C(11b).

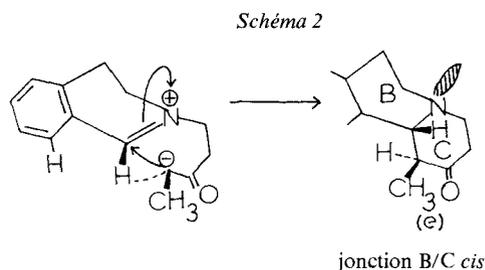
5) Leur condensation avec un autre réactif (le carbanion de l'acétate d'éthyle avec Li⁺ comme cation correspondant) sera décrite ultérieurement.

aux oxo-2-benzo[*a*]quinolizidines [6]. En milieu faiblement basique, l'étape ultime de leur formation consiste en l'addition nucléophile de l'énolate sur le sel d'immonium intermédiaire (Schéma 1). La cyclisation peut être également catalysée par les acides [7].

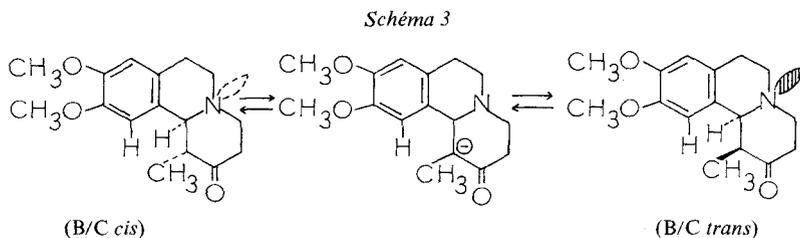
Notre étude précédente [3] a montré que **5b** est le produit cinétique de la réaction et qu'il possède une jonction B/C *cis* avec le groupe méthyle en C(1) en position équatoriale. **5b** est en équilibre avec **6b** le produit stable qui, lui, possède une jonction *trans* avec le groupe méthyle en C(1) axial.

La réaction a été généralisée et dans tous les cas le composé *cis*, le plus encombré, se forme le plus rapidement.

En effet, lors de la cyclisation, la réaction étant concertée, le lobe contenant le doublet de l'azote se développe en *anti* par rapport au radical entrant [8]. L'hydrogène sur C(11b) et le doublet de l'azote se trouvent alors dans le même demi-espace (Schéma 2).



Le passage de **5** → **6** a lieu sous l'action d'un léger chauffage ou en milieu légèrement basique. Dans les conditions où s'effectue ce passage, il est nécessaire d'une part d'épimériser l'atome de carbone en C(1) et d'autre part d'inverser la configuration de l'atome d'azote. En effet, l'inversion seule de l'atome d'azote sans épimérisation est empêchée par les fortes interactions stériques qui naissent lorsque le groupe alkyle en C(1) passe devant l'atome d'hydrogène le plus proche du noyau phényle (Schéma 3).



Généralement, la cétone à jonction *cis* précipite du milieu et sort ainsi de l'équilibre. Dans le cas particulier où $R^1 = C_2H_5$, **5c** reste en solution et on obtient le mélange *cis/trans* à l'équilibre dans la proportion de 25 : 75.

L'étude en ^{13}C -RMN, permet de confirmer la nature de la jonction des cycles B/C, la configuration des atomes de carbone porteurs des substituants R^1 et R^2 et

Tableau 1. Déplacements chimiques du ^{13}C dans les oxo-2-benzo[a]quinolizidines (en ppm, par rapport au TMS)

	6a	6b	6d	5b	5d
C(1)	47,6	49,8	49,6	47,2	46,4
C(2)	208,5	213,2	214,6	210,0	211,2
C(3)	41,1	38,2	40,9	38,2	40,8
C(4)	54,7	55,1	63,2	54,1	62,7
C(6)	50,8	51,3	51,2	44,6	44,6
C(7)	29,3	29,5	29,6	28,8	29,2
C(11b)	61,5	64,8	65,6	66,5	67,2
C(8)	111,4	111,3	111,4	111,5	111,5
C(9) } C(10) }	147,7 147,5	147,5 (×2)	147,7 (×2)	146,2 148,2	146,1 148,2
C(11)	107,7	107,3	107,4	111,7	112,1
C(11a)	128,5	127,9	127,9	127,4	127,2
C(7a)	126,0	126,5	126,7	125,9	125,8
CH ₃ -C(1)		12,2	12,4	12,4	11,8
CH ₃ -C(3)			11,2		11,3
OCH ₃	55,9 (×2)	55,9 (×2)	55,8 (×2)	56,0 (×2)	56,0 (×2)

de préciser dans le cas des dérivés à jonction B/C *cis* la conformation privilégiée de la molécule.

Les déplacements chimiques exprimés en ppm par rapport au TMS sont relevés dans le *Tableau 1*. Les attributions reposent sur la référence à des molécules plus simples: méthyl-1-pipéridone-4, diméthyl-1,3-pipéridone-4 [9] et quinolizidine [10], sur des expériences de découplage sélectif hors résonance et sur la comparaison des molécules entre elles.

Les résultats appellent quelques remarques: Dans les composés à jonction B/C *trans* il existe une forte interaction stérique entre le proton tertiaire H-C(11b) et le proton aromatique voisin. L'un des atomes de carbone aromatiques porteurs d'un atome d'hydrogène apparaît effectivement à champ plus élevé que les autres. En utilisant les incréments de déplacement chimique correspondant à l'introduction d'un groupe méthyle sur le cyclohexane [11] on peut calculer le déplacement $\Delta\delta$ d'un certain nombre de signaux dans le spectre des composés **6b** (groupe méthyle axial en position 1) et **6d** (groupe méthyle axial en pos. 1 et groupe méthyle équatorial en position 3) par rapport à leur position dans le spectre du composé non substitué en **6a**.

		C(1)	C(3)	C(4)	C(11b)
6b	$\Delta\delta$ calc.	+1,1	-5,4	-0,1	+5,5
	$\Delta\delta$ obs.	+2,2	-2,9	+0,4	+3,2
6d	$\Delta\delta$ calc.	+1,1	+0,2	+8,8	+5,2
	$\Delta\delta$ obs.	+2,0	-0,2	+8,5	+4,1

Les effets observés sont en assez bon accord avec les effets prévus, compte tenu d'un très probable aplatissement du cycle C.

Dans les composés à jonction B/C *cis* il apparaît une forte interaction stérique entre H-C(1) et un des deux H-C(6). On observe les signaux des atomes de

carbone C(1) et C(6) à champ plus fort que dans les composés **6a**. (L'effet est partiellement masqué au niveau de C(1) par l'épimérisation).

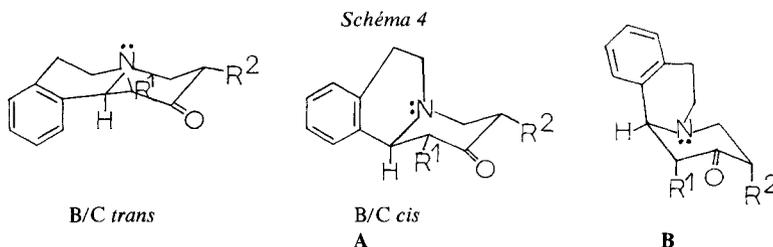
On ne dispose pas pour les dérivés B/C *cis* du composé de référence non substitué. Il est seulement possible d'évaluer le déplacement $\Delta\delta$ des signaux lorsque l'on passe du dérivé monométhylé **5b** au dérivé diméthylé **5d**.

Le calcul a été effectué dans les deux hypothèses: groupe méthyle en position 3 axiale, groupe méthyle en position 3 équatoriale.

		C(1)	C(3)	C(4)	C(11b)
H ₃ C-C(3) axial	$\Delta\delta$ calc.	-5,4	+1,1	+5,2	-0,1
H ₃ C-C(3) équat.	$\Delta\delta$ calc.	0	+5,6	+8,9	-0,3
	$\Delta\delta$ obs.	-0,8	+2,6	+8,6	+0,7

La comparaison avec les valeurs observées indique bien que le substituant est en position équatoriale en C(3).

L'absence de différences notables entre les spectres de **5b** et **5d** (C(3) et C(4) exceptés) indique que les deux composés adoptent la même conformation. La conformation B étant hautement improbable pour **5c** eu égard aux interactions diaxiales 1,3 entre substituants, il doit s'agir de la conformation A (Schéma 4).

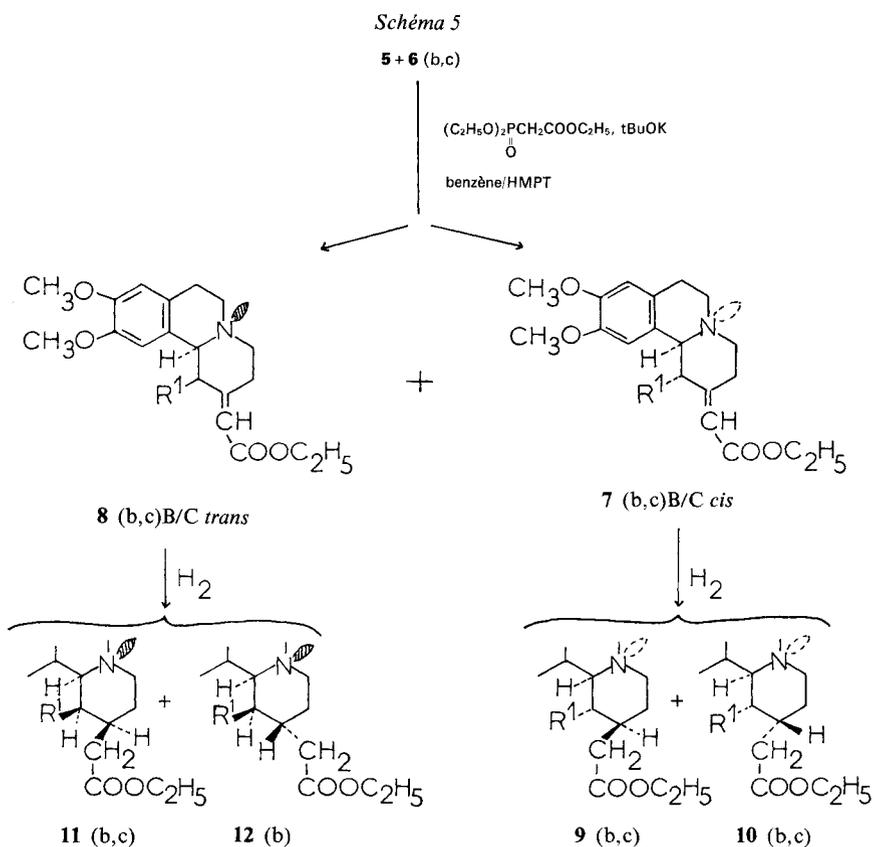


Préparation des analogues de l'évétine. a) Seules les cétones **5b**+**6b** et **5c**+**6c**, monoalkylées en position 1, ont pu être alcénylées. Pour des raisons pratiques, nous avons utilisé le mélange de cétones isomères dans les proportions données par la réaction de cyclisation (Tableau 2) et nous avons effectué les séparations au stade suivant (Schéma 5).

Pour éviter l'épimérisation au niveau de l'atome de carbone C(1) et ainsi conserver la jonction B/C *cis*, nous avons utilisé un grand excès de réactif et un défaut de base par rapport au diéthyl-phosphonoacétate d'éthyle [4b] (Tableau 2).

Tableau 2. Rendements en fonction de R¹

R ¹	Rdt. global (%)	Rdt. relatifs	
		5(cis) 6(trans)	7(cis) 8(trans)
5b CH ₃	85	80	80
6b		20	20
5c C ₂ H ₅	72	25	25
6c		75	75



Les esters **7b** et **c** à jonction de cycle *cis* sont ensuite hydrogénés catalytiquement.

L'influence du catalyseur et du solvant apparaît dans l'étude effectuée avec l'ester insaturé **7b**. L'emploi de Pd/C dans le méthanol [4a] permet d'obtenir 80% d'un épimère, l'utilisation du méthoxyéthanol comme solvant porte ce pourcentage à 95% [12] (Tableau 3).

Ces deux épimères ont conservé la jonction de cycle *cis* car ils ne présentent pas les bandes de *Bohlmann* entre 2700 et 2800 cm^{-1} [13].

L'étude spectrographique n'a pas permis d'attribuer avec certitude une structure à chacun de ces produits. Mais les résultats obtenus par *Openshaw* lors de la

Tableau 3. Hydrogénation de **7b**

	9b	10b
PtO ₂	50%	50%
Pd/C	80%	20%
	95%	5%

synthèse de l'épémène semblent indiquer que l'épimère favorisé par le palladium est le produit 1,2-*trans*. En effet, *Openshaw* a montré que, lors de la réduction de l'ester insaturé substitué par un alkyle équatorial en position 3, l'obtention du produit 2,3-*trans* est favorisée par l'emploi de Pd/C dans le méthanol, le platine donnant un mélange à parties égales.

L'étude des spectres ^1H -RMN. des esters **9b** et **10b** indique, cependant, clairement que le substituant méthyle demeure en position équatoriale (doublet à $\delta = 1$ ppm pour **9b** et à 1,19 ppm pour **10b**). D'autre part, l'intégration montre la présence d'un proton dans le massif des O-CH₂-CH₃ entre 3,9 et 4,2 ppm attribuable au proton en C(11b). Une telle position est également caractéristique d'une jonction B/C *cis* [14].

Les esters à jonction de cycle *trans* **8** (**b**, **c**) soumis à hydrogénation catalytique, donnent en présence de platine ou de palladium sur charbon, un mélange de deux épimères dans les proportions de 75:25 pour **8b**, et un produit unique dans le cas de **8c**. L'étude RMN. des produits bruts indique la présence de deux doublets, l'un à 0,73 ppm (25% de l'intégrale), l'autre à 0,62 ppm (75% de l'intégrale) dans le mélange **11b**+**12b**; au contraire, un triplet unique centré à 0,71 ppm apparaît dans le spectre de **11c**.

L'examen des modèles moléculaires permet d'affirmer que l'approche du catalyseur est favorisée sur la face du cycle C opposée au substituant 1-alkyl axial et conduit au produit majoritaire 1-2 *cis* **11b** ou unique **11c**.

b) Les esters **9** (**b**, **c**) et **10** (**b**, **c**) ont été condensés de façon classique avec la 3,4-diméthoxyphényléthylamine [15], puis cyclisés en présence de POCl₃. Les imines obtenues (*Schéma 6*) possèdent toujours la structure de la benzo[a]quinolizidine de départ. L'étude IR., ^1H - et ^{13}C -RMN. confirme l'existence d'un seul composé.

La réduction de ces imines conduit, dans la plupart des cas, aux mélanges d'épimères en parties égales **20** (**b**, **c**), **18** (**b**, **c**) et **19** (**b**, **c**).

Les imines **15b**, **16b**, **17b** et **c** ont été examinées sous forme de dichlorhydrate en solution dans D₂O, le dioxanne servant de référence interne. En vue de comparer les spectres à ceux des modèles précédents, les déplacements chimiques ont été calculés par rapport au TMS (référence externe) en utilisant la relation:

$$\delta \text{ TMS} = \delta \text{ dioxanne} + 67,6 \text{ ppm}$$

Les résultats sont relevés dans le *Tableau 4*.

L'attribution des signaux correspondant aux cycles 3-4 dihydroisoquinoléine est faite en prenant comme référence le spectre en grande partie analysé de la 3,4 dihydroisoquinoléine protonée [16]; pour le squelette benzoquinolizidine, elle repose sur l'examen des spectres de la quinolizidine [10], des oxo-2-benzo[a]quinolizidines et des tétrahydroprotoberbérines [17].

La position des signaux des atomes de carbone C(4), C(6) et C(11b) apparaît caractéristique de la jonction B/C: d'importantes interactions stériques naissent au niveau des protons portés par ces atomes de carbone lorsque la jonction est *cis* et il en résulte un blindage des signaux. Dans les composés à jonction B/C *cis* le changement de configuration (équatoriale → axiale) du substituant en C(2) entraîne le

Tableau 4. Déplacements chimiques^{a)} du ¹³C des composés bicycliques analogues à l'émétine^{b)}

	15 (b)	16 (b)	17 (b)	17 (c)	18 (b)	Emetine
C(1)	36,8	33,6	35,3	43,1	36,7	34,8
C(2)	40,7	33,2	39,0	39,2	36,7	35,8
C(3)	25,2	22,6	24,3	24,6	25,4	[39,2]
C(4)	52,2	50,7	56,2	56,1	52,5	[58,7]
C(6)	44,4	47,0	53,2	53,0	44,5	[50,7]
C(7)	24,0	23,7	26,3	26,3	23,3	26,4
C(11b)	64,8	65	68,7	69,3	64,9	[62,6]
C(2a)	37,7	36,9	37,3	37,3	40,2	40,0
C(1')	177,8	177,3	177,7	177,7	52,9	53,6
C(3')	42,2	42,3	42,2	38,4		
C(3'')	42,2	42,4	42,3	42,2	38,4	37,1
C(4')	25,8	25,7	25,9	25,9	25,4	25,2
CH ₃	16,0	12,2	7,3	CH ₂ 18,0 CH ₃ 16,3	15,8	CH ₂ 23,1 CH ₃ 10,7
OCH ₃	{ 57,6 57,3 57,0 56,8	{ 57,2 57,5 57,7 57,8	{ 57,1 57,4 57,8 58,0	{ 57,0 57,3 57,7 57,9	56,8 (4)	56,8 (2) 57,0 (2)
C(5')	{ 112,7 (2)	{ 110,4	{ 113,0	{ 112,9	{ 110,5	{ 111,6
C(8')		{ 113,1	{ 113,5	{ 113,2	{ 112,8	{ 113,5
C(8)	{ 113,1	{ 114,1	{ 114,7	{ 114,0	{ 113,2	{ 113,7
C(11)	{ 113,7	{ 114,3	{ 109,7	{ 110,1	{ 113,7	{ 110,6
C(4'a)	136,4	136,7	136,7	136,6	{ 125,4 (2)	{ 124,8 (2)
C(8'a)	117,9	117,3	118,2	118,1	{ 124,6	{ 125,2
C(7a)	{ 124,0	{ 121,6	{ 123,0	{ 123,2	{ 124,2	{ 125,7
C(11a)	{ 124,7	{ 125,5	{ 126,3	{ 126,3		
C(6')	157,4	158,1	157,5	157,9	{ 147,2	{ 148,4 (2)
C(7')	{ 147,2	{ 149,2 (2)	{ 149,1 (2)	{ 148,7	{ 148,4	
C(9)	{ 148,8	{ 149,9	{ 149,7	{ 149,2	{ 148,9	{ 149,2 (2)
C(10)	{ 149,8			{ 149,5	{ 149,7	

a) En ppm calculés par rapport au TMS (dioxanne référence interne).

b) [] signaux non décelés ou très élargis à 30°, (n) nombre de signaux confondus.

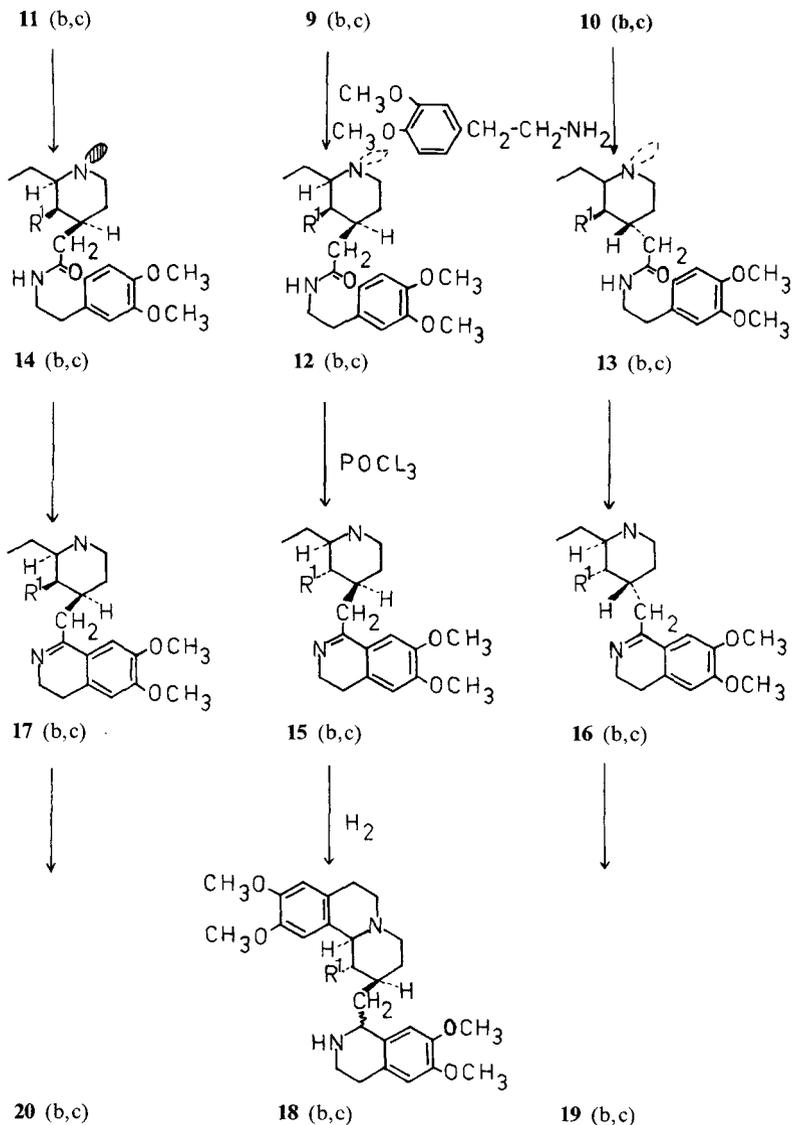
blindage attendu de l'atome de carbone C(2) et des deux atomes de carbone voisins C(1) et C(3).

Dans les dérivés à jonction B/C *trans* l'interaction stérique entre H-C(11b) et le proton aromatique voisin se manifeste toujours par le blindage de C(11). On note la position à très haut champ du méthyle axial en position 1. Enfin le changement de substituant en position 1 n'affecte pratiquement que l'atome de carbone C(1).

L'un des épimères **18b** résultant de la réduction de l'imine **15b** a pu être obtenu pur et permettre l'interprétation du spectre relevé dans le *Tableau 4*. Le mélange des épimères **20b** a été examiné sans séparation. On relève les signaux des atomes de carbone C(11), C(11b), C(4) et C(6) respectivement à 109,5; 68,8; 56,0; 53,3 ppm et le signal du groupe méthyle à 7,2 ppm.

A titre de comparaison le spectre du chlorhydrate de l'émétine a également été analysé. Les attributions proposées sont en bon accord avec celles publiées pour

Schéma 6



l'évétine base [18], compte tenu des effets habituellement observés lors de la protonation de l'azote [19] (blindage des atomes de carbone en α , β et γ par rapport à l'atome d'azote). Il est à noter qu'à température de l'aimant (30°) les signaux de C(11b), C(3) et C(6) ne sont pas observés tandis que celui de C(4) est très élargi. Lorsqu'on élève la température, on observe l'apparition et l'affinement progressif de ces signaux. Le phénomène d'échange ainsi mis en évidence est vraisemblablement lié à la protonation de l'azote.

A basse température (-20°) dans CD_3OD/D_2O , on observe l'élargissement des signaux des autres atomes de carbone protonés des hétérocycles et, à un moindre degré, des atomes de carbone aromatiques protonés. Les signaux des atomes de carbone quaternaires, des groupes méthoxy et méthyle restent fins. La solubilité est trop faible à très basse température pour observer la décoalescence des signaux.

Dans les composés **18b** et **20b** la position des atomes de carbone C(11), C(11b), C(4), C(6) et C(7) est caractéristique de la jonction B/C. Pour l'émétine, la position du signal de C(11b) est encore significative de la jonction B/C *trans* si l'on tient compte de l'absence d'un groupe méthyle axial en C(1) (l'effet serait un déblindage d'environ 5,2 ppm en C(11b)).

Les déplacements chimiques de C(6) et C(7) confirment également le type de jonction.

Activité amoébicide et toxicité aiguë. Le Tableau 5 montre que tous nos produits possèdent une toxicité aiguë nettement inférieure à celle de l'émétine.

Les essais d'activité anti-amibienne ont été effectués *in vitro* comparativement au chlorhydrate de l'émétine, sur des souches d'*Entamoeba histolytica* cultivées sur milieu de Pavlova-Jones [20], en utilisant deux techniques différentes:

1) *Inhibition au départ des cultures*, l'essai consistant à la plus petite quantité de substance, qui introduite dans le milieu de culture avant l'ensemencement, inhibe complètement le développement de la culture après un temps de contact de 72 heures à l'étuve à $37^{\circ}C$;

2) *Action létale sur une culture de deux jours*: On détermine la plus petite quantité de substance qui, introduite dans une culture de deux jours, en plein développement, tue toutes les amibes, après un séjour de 48 heures à l'étuve à $37^{\circ}C$.

Ces essais, consignés dans le Tableau 5, montrent que l'activité de nos produits est dans tous les cas très nettement inférieure à celle de l'émétine.

Tableau 5. Activités physiologiques de l'émétine et de quelques-uns de ses analogues

	b	c		
	$R^1 = CH_3$	$R^1 = C_2H_5$		
	Toxicité aiguë DL50 Souris Sous cutané mg/kg	Activité amoébicide Concentrations minimales inhibant le départ des cultures $\mu g/ml$	tuant les amibes en 48 h. $\mu g/ml$	
Emétine	50	0,1	1	
17b	135	50 à 100	> 100	
20b	180	100	-	
15b	70	10	> 100	
18b	> 600	100	-	
16b	160	1,25 à 5	> 100	
19b^{a)}	130	10 à 20	> 100	
20c^{a)}	200	100	-	

^{a)} Mélange des deux épimères en parties égales.

Partie expérimentale

Les points de fusion sont déterminés sur bloc *Koffler*. Les spectres IR. ont été enregistrés sur spectrographe *Perkin-Elmer 257*, les spectres $^1\text{H-RMN}$. sur spectromètres *Perkin-Elmer R32*, 90 MHz et *Brucker 90 MHz*. Les valeurs des déplacements chimiques sont données par rapport au TMS pris comme référence interne. Les spectres $^{13}\text{C-RMN}$. ont été enregistrés sur les spectromètres *Jeol PS 100* et *Varian XL 100* du Centre de Mesures Physiques de Paris Centre (fréquence 25,2 MHz).

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur gel de silice G type 60, *Merck* (éluant: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1, révélateur: réactif de *Dragendorff*). Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice 60 0,2-0,5 mm, *Merck*. Les analyses élémentaires ont été effectuées au *Laboratoire Central de Microanalyse* du CNRS à Thiais.

Cétones 5b (cis) et 6b (trans). Préparées selon [3] avec un défaut (30%) de triéthylamine. Le mélange 80:20 de **5b** et **6b** obtenu a été utilisé sans séparation dans l'étape suivante.

Cétones 5c (cis) et 6c (trans). Préparées selon [3] à partir de la propyl-vinyl-cétone. Le mélange 25:75 de **5c** et **6c** a été utilisé sans séparation dans l'étape suivante. Rdt. = 59%.

Cétone 5d (cis). Obtenue selon [21] (exemple 17), en utilisant la diméthylaminométhyl-2-pentanon-3 [23]. Dans ces conditions, la cétone **5d** précipite; Rdt.: 75%. F. 103-104° (Litt. [7]: F. 103-104°). - IR. (solution dans le dichloroéthane): $\bar{\nu}(\text{C}=\text{O})$: 1695 cm^{-1} . - $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 0,99-1,09 (2 d, 6 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1\alpha)$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3\alpha)$); 3,65 (d, $J = 10$ Hz, 1 H, C(11b)); 3,81-3,84 (2 s, 6 H, 2OCH_3); 6,50-6,63 (2 s, 2 H, arom.).

Cétone 6d (trans). 100 mg de **5d** sont dissous dans 2 ml d'éthanol à 95°. Par addition d'une solution de NaOH, on amène le pH vers 10. Chauffer 1 h. à 60°. Evaporer à sec. Recristalliser dans éthanol/éther isopropylique 6:4; 90 mg de cétone **6d** pure, F. 115-116°C. - IR. (KBr): Bandes de *Bohlmann*: 2745, 2800 cm^{-1} ; $\bar{\nu}(\text{C}=\text{O})$: 1705 cm^{-1} . - $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 0,98-1,04 (2 d, 6 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1\beta)$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3\alpha)$); 3,52 (m, 1 H); 3,81-3,83 (2s, 6 H, 2OCH_3); 6,57-6,61 (2 s, 2 H, arom.).

Cétone 5e (cis). Obtenue selon [21] (exemple 17), en utilisant la diméthylaminométhyl-3-heptanon-4 préparée selon [24]. La cétone **5e** précipite; Rdt. 64%. Après recristallisation dans éthanol 95°/éther diisopropylique 5:95, F. 134-135°. - IR. (KBr): $\bar{\nu}(\text{C}=\text{O})$: 1685 cm^{-1} .

Cétone 6e (trans). Préparée comme **6d** à partir de **5e** avec un temps de chauffage de 2 h. et recristallisation dans l'éther diisopropylique. F. 82-83°. - IR. (KBr): Bandes de *Bohlmann*: 2740, 2760, 2805 cm^{-1} ; $\bar{\nu}(\text{C}=\text{O})$: 1695 cm^{-1} .

Cétone 5f (cis). Préparée comme **5e** avec le chlorhydrate de diéthoxy-6,7-dihydro-3,4-isoquinoléine avec un rendement de 28%. Après recristallisation dans l'éther diéthylique/éther de pétrole 5:95, F. 85-87°. - IR. (KBr): $\bar{\nu}(\text{C}=\text{O})$: 1685 cm^{-1} .

Cétone 6f. Préparée comme **6d** à partir de **5f**, avec un temps de chauffage de 2 h. et recristallisation dans l'éther diisopropylique. F. 101-102°. - IR. (KBr): Bandes de *Bohlmann*: 2745, 2765, 2800 cm^{-1} ; $\bar{\nu}(\text{C}=\text{O})$: 1690 cm^{-1} .

Esters insaturés 7b et 8b. On agite à -5° pendant 1 h., sous courant d'azote, un mélange de 64,4 g de diéthylphosphonoacétate d'éthyle et de 26,1 g de *t*-butylate de potassium dans 120 ml de HMPT/benzène 1:1. On verse goutte à goutte une solution de 32 g de cétones **5b** et **6b** dans 160 ml de HMPT/benzène 1:1. L'agitation est maintenue pendant 70 h. à température ambiante. On hydrolyse avec 300 ml d'eau glacée, extrait au benzène puis à l'acide chlorhydrique dilué glacé, alcalinise au K_2CO_3 en présence de benzène. Après lavage à l'eau la phase organique est évaporée à sec et donne 38 g d'huile. Par cristallisation dans l'éther isopropylique on sépare 18,6 g d'ester **7b** pur, F. 99°. - IR. (KBr): 1700, 1630 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (345,42) Calc. C 69,54 H 7,88 N 4,06% Tr. C 69,91 H 7,87 N 4,32%

Les eaux mères de cristallisation concentrées sont chromatographiées sur 600 g de silice. L'éluion par benzène/éther 90:10 donne 6,15 g, 15% de **8b** (huile, IR. (brut): 2790, 2740, 1705, 1635 cm^{-1}). Puis l'éluion par benzène/éther 70:30 donne 7,95 g (63%) **7b**.

Esters insaturés 7c et 8c. Préparés selon le mode opératoire ci-dessus.

7c: huile, IR. (film): 1730, 1650 cm^{-1} .

8c F. 116° (éther diisopropylique). - IR. (KBr): 2805, 2750, 1710, 1640 cm^{-1} .

Hydrogénation catalytique de 7b en 9b et 10b. 18,6 g de **7b** dissous dans 120 ml d'acidé acétique sont hydrogénés en présence de 0,45 g de PtO_2 pendant 6 h à temp. ambiante. Après évaporation de l'acidé acétique, l'huile reprise à l'eau est alcalinisée par K_2CO_3 en présence d'éther. La phase organique

éaporée à sec donne 17,8 g de produit brut que l'on chromatographie sur colonne de silice. L'éluion par un mélange benzène/éther 70:30 donne 9,30 g (50%) de **9b**, F. 56°. - IR. (KBr): 1725 cm^{-1} . - $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 1,19 (*d*, 3 H, CH_3); 1,31 (*t*, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 3,82, 3,87 (2 *s*, 6 H, $2\text{CH}_3\text{O}$); 4,05 (*m*, 2 H + 1 H, $\text{CH}_2\text{-O}$, C(11b)); 6,50, 6,75 (2 *s*, 2 H, arom.).

L'éluion à l'éther donne 8,56 g de **10b** sous forme d'huile. - IR. (film): 1720 cm^{-1} . - $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 0,95 (*d*, 3 H, CH_3); 1,24 (*t*, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 3,78 (*s*, 6 H, $2\text{CH}_3\text{O}$); 4,05 (*m*, 3 H, $\text{CH}_2\text{-O}$, C(11b)); 6,53 (*s*, 2 H, arom.).

L'hydrogénation de **7c** selon le mode opératoire ci-dessus donne **9c** (48%), huile, IR. (film): 1730 cm^{-1} et **10c** (45%), huile, IR. (film): 1720 cm^{-1} .

Réduction de **7b** en **10b**. 0,172 g de **7b** en solution dans 10 ml de méthoxy-éthanol est hydrogéné en présence de 0,016 g de Pd/C à 10% pendant 2 h à temp. ambiante. Après évaporation à sec et recristallisation du chlorhydrate dans le propanol-2, on isole 0,160 g (93%) de **10b**.

Réduction de **8b** en **11b** et **12b**. **8b** réduit par l'une ou l'autre des méthodes décrites ci-dessus donne un mélange de **11b** et **12b** dans la proportion de 75:25. Huile incolore. - IR. (film): 2720, 2790, 1715 cm^{-1} . - $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 0,62 (*d*, 2,25 H, CH_3); 0,73 (*d*, 0,75 H, CH_3); 1,30 (*t*, 3 H, CH_3CH_2); 3,80 (*s*, 6 H, $2\text{CH}_3\text{O}$); 4,14 (*q*, 2 H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 6,50, 6,54 (2 *s*, 2 H, arom.).

L'hydrogénation catalytique de **8c** en présence de PtO_2 conduit uniquement à **11c**, Rdt. 90%, F. 72°. - IR. (KBr): 2800, 2760, 1730 cm^{-1} . - $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 0,70 (*t*, 3 H, CH_3CH_2); 1,25 (*t*, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,84 (*s*, 6 H, $2\text{CH}_3\text{O}$); 4,15 (*q*, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-O}$); 6,55 et 6,65 (2 *s*, 2 H, arom.).

Amide **13b**. Un mélange de 6,45 g de **10b** et 8 g d'homovératrylamine est chauffé sous azote pendant 7 h. à 169° en présence de 1,32 g d'hydroxypyridine. Le milieu réactionnel est repris à l'eau et le précipité essoré est lavé à l'éther: 7,08 g (80%); F. 197° (éthanol). - IR. (KBr): 3300, 1640 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ (482,60) Calc. C 69,68 H 7,94 N 5,80% Tr. C 69,16 H 8,04 N 6,04%

Les amides **13c**, **12b** et **12c**, **14b** et **14c** ont été préparés suivant le mode opératoire ci-dessus.

Imine **16b**. On chauffe à reflux pendant 9 h. 7 g d'amide **13b** en solution dans 100 ml de chloroforme sec en présence de 5 ml de POCl_3 . Après évaporation du solvant, l'hydrolyse alcaline en présence de benzène conduit à 6,56 g (97%) d'huile. Dichlorhydrate: F. 270° (déc.) (éthanol). - IR. (KBr): 3600, 3400, 1640, 1605 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (555,50) Calc. C 60,53 H 7,25 N 5,04% Tr. C 60,12 H 7,42 N 5,43%

Les imines **16c**, **15b**, **15c**, **17b** et **17c** ont été préparées selon le mode opératoire ci-dessus.

15b (Rdt. = 98%). Dichlorhydrate: F. 250° (éthanol). - IR. (KBr): 3660, 3400, 1640, 1605 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (609,5) Calc. C 55,16 H 7,60 N 4,59% Tr. C 55,11 H 6,96 N 4,37%

17b (Rdt. 85%). F. 230° (eau/éthanol). - IR. (KBr): 3400, 1640, 1605, 1560 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 4\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (618,6) Calc. C 54,36 H 7,65 N 4,53% Tr. C 54,49 H 7,65 N 4,84%

17c (Rdt. 92%). F. 235° (propanol-2). - IR. (KBr): 1620, 1600 cm^{-1} .

$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (605,6) Calc. C 57,52 H 7,60 N 4,63% Tr. C 57,24 H 7,83 N 4,86%

Amines **19b** (*a* et *β*). Une solution de 3,5 g de dichlorhydrate de **16a** dans 5 ml d'éthanol est hydrogénée en présence de 150 mg de PtO_2 pendant 3 h. à 35°. Par cristallisation dans le propanol-2 on obtient 3,26 g (93%) de dichlorhydrate de **19b** (mélange 1:1 des diastéréoisomères *a* et *β* en C(1'), F. 245°. - IR. (KBr): 3400, 1610 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (593,53) Calc. C 56,65 H 7,81 N 4,72% Tr. C 56,64 H 7,60 N 4,53%
 $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 1,14, 1,24 (2*d*, 3 H, CH_3); 6,49, 6,52 (2 H arom.); 6,73, 6,90 (2 H arom.).

19c (*a* et *β* 1:1). F. 260-262° (propanol-2). - IR. (KBr): 3400, 1610 cm^{-1} .

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (607,5) Calc. C 57,30 H 7,92 N 4,68% Tr. C 57,89 H 7,74 N 5,09%

18b (Rdt. 86%). F. 260° (propanol-2). - IR. (KBr): 3400, 1610 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (611) Calc. C 54,98 H 7,91 N 4,58% Tr. C 55,07 H 7,58 N 4,85%
 $^1\text{H-RMN}$. (CDCl_3): 6,50, 6,53, 6,56 et 6,60 (4*s*, 4 H arom.).

18c (Rdt. 85%). F. 244–246° (propanol-2). - IR. (KBr): 3400, 1610 cm^{-1} .

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (625,5) Calc. C 55,68 H 7,68 N 4,48% Tr. C 55,73 H 7,86 N 4,53%

20b (Rdt. 87%). F. 240–242° (propanol-2). - IR. (KBr): 3400, 1610 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (593,5) Calc. C 56,65 H 7,81 N 4,72% Tr. C 56,34 H 7,55 N 5,02%

^1H -RMN. (CDCl_3): 6,50–6,67 (*m*, 4 H arom.).

20c (α et β 1:1). (Rdt. 90%). F. 228° (propanol-2). - IR. (KBr): 3400, 1610 cm^{-1} .

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (625,6) Calc. C 55,68 H 7,68 N 4,48% Tr. C 55,52 H 7,60 N 4,86%

^1H -RMN. (CDCl_3): 0,71, 0,81 (2*t*, 3 H, CH_3CH_2); 6,48–6,66 (*m*, 4 H arom.).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *A. P. Grollman*, Proc. natl. Acad. Sc. U.S. 56, 1867 (1966).
- [2] *E. F. Elslager*, 'Medicinal Chemistry', Ed. par A. Burger, 3^e édition, Wiley Interscience New York, Chapt. 21, p. 522, Antiamébic Agents.
- [3] *A. Buzas, F. Cossais, J. P. Jaquet, L. Novak & Cs. Szantay*, J. heterocycl. Chemistry 11, 175 (1974).
- [4] a) *H. T. Openshaw & N. Whittaker*, J. chem. Soc. 1963, 1461.
b) *Cs. Szantay, L. Toke & P. Kolonits*, J. org. Chemistry 31, 1447 (1966).
- [5] *K. E. Harding & C. Y. Tseng*, J. org. Chemistry 40, 929 (1975).
- [6] a) *D. Becke & Cs. Szantay*, Chem. Ber. 95, 2133 (1962).
b) *Cs. Szantay & J. Rohaly*, Chem. Ber. 98, 557 (1965).
c) *A. Brossi, L. H. Chopart-dit-Jean, J. Wörsch & O. Schnider*, Helv. 43, 93 (1960).
- [7] *H. T. Openshaw & N. Whittaker*, U.S. Pat. 3009918 (1961).
- [8] *J. Mathieu*, Bull. Soc. chim. France 1973, 807.
- [9] *A. J. Jones & M. M. A. Hassan*, J. org. Chemistry 37, 2332 (1972).
- [10] *R. T. Lalonde & T. N. Donvito*, Canad. J. Chemistry 52, 3778 (1974).
- [11] *D. K. Dalling & D. M. Grant*, J. Amer. chem. Soc. 89, 6612 (1967).
- [12] *H. W. Thompson & R. E. Naipower*, J. Amer. chem. Soc. 95, 6379 (1973).
- [13] *F. Bohlmann*, Chem. Ber. 91, 2157 (1958).
- [14] *M. Uskoković, H. Bruderer, C. Von Planta, T. Williams & A. Brossi*, J. Amer. chem. Soc. 86, 3364 (1964).
- [15] *H. T. Openshaw & N. Whittaker*, J. chem. Soc. 89 (1969).
- [16] *M. Christl*, OMR 7, 349 (1975).
- [17] *T. Kametani, A. Ujiie, M. Ihara, K. Fukumoto & H. Koizumi*, Heterocycles 3, 371 (1975).
- [18] *M. C. Koch, M. M. Plat, N. Préaux, H. E. Gottlieb, E. W. Hagaman, F. M. Schell & E. Wenkert*, J. org. Chemistry 40 (19), 2836 (1975).
- [19] *J. B. Stothers*, 'Carbon 13 NMR Spectroscopy', p. 272, Academic Press New York 1972.
- [20] *W. R. Jones*, Exper. Parasitol. 1, 118 (1952).
- [21] *H. T. Openshaw & N. Whittaker*, U.S. Pat. 3375274 (1968).
- [22] *H. M. E. Cardwell*, J. chem. Soc. 1950, 1056.