

TRANSFORMATION ACIDO-CATALYSEE DES AROYL-1 DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLEINES  
ACCES A UN NOUVEL ENSEMBLE POLYCYCLIQUE

Philippe Cauwel, Jacques Chazerain et Jean Gardent

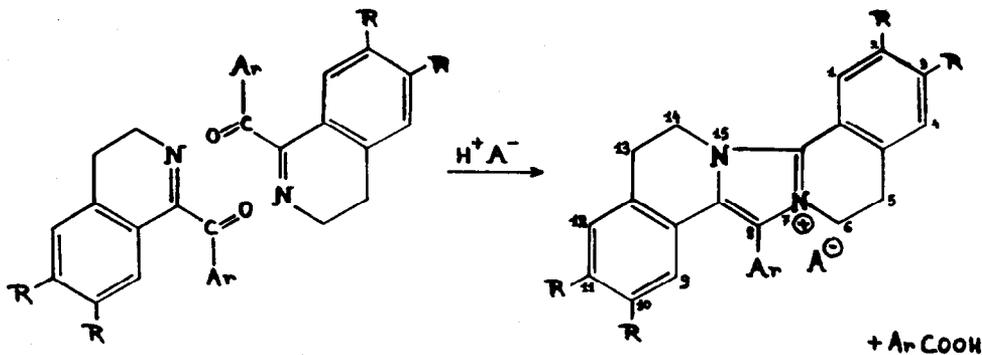
Laboratoire de Chimie organique, Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris,

47 Quai de la Tournelle, 75-Paris, 5<sup>e</sup>, France.

(Received in France 1 February 1971; received in UK for publication 16 March 1971)

Il a été antérieurement mentionné par l'un d'entre nous (1) que le vieillissement en solution aqueuse du chlorhydrate de benzoyl-1 diéthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine donnait lieu à une transformation assez rapide et aisément discernable puisque la solution primitivement jaune se décolore peu à peu, en même temps qu'apparait une intense fluorescence en Ultra-Violet.

Notre travail a pour but de montrer que cette transformation, de caractère général, s'effectue avec des rendements allant de 60 à 80% selon le principe suivant:



(1)

(2)

- (1)a R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O     Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 (1)b R = CH<sub>3</sub>O     Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 (1)c R = CH<sub>3</sub>O     Ar = (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

- (2)a R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O     Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 (2)b R = CH<sub>3</sub>O     Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 (2)c R = CH<sub>3</sub>O     Ar = (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

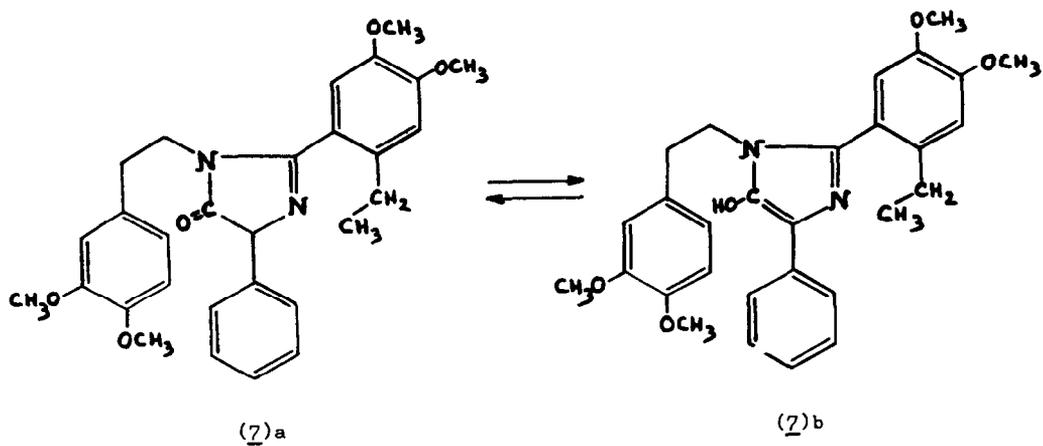
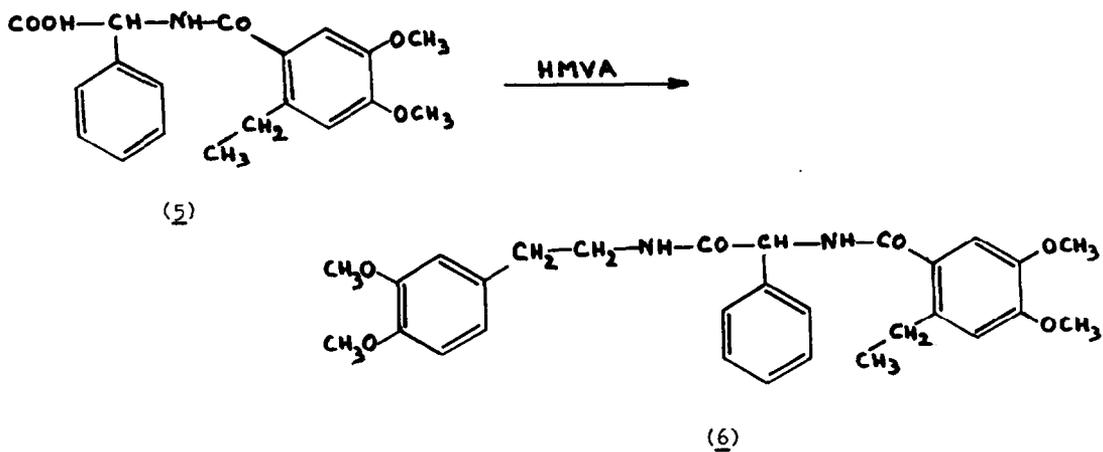
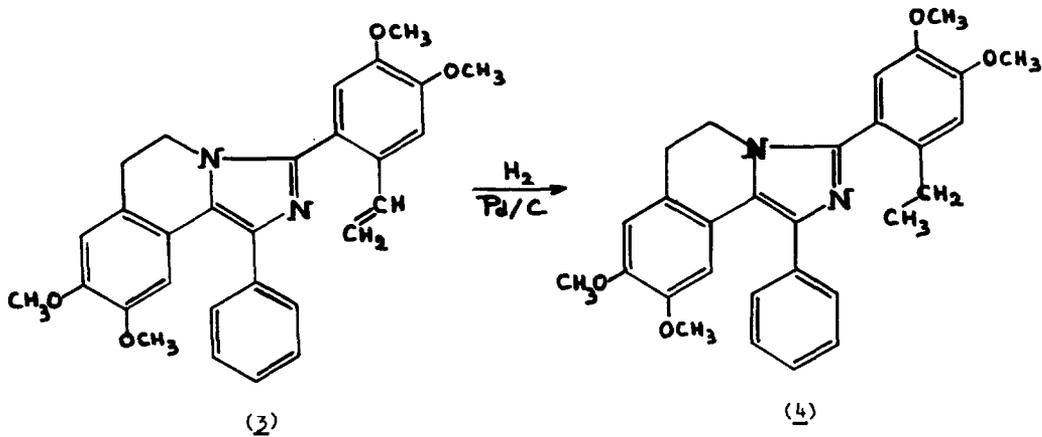
Nous avons plus spécialement étudié la transformation de la benzoyl-1 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine. Réalisable dans divers milieux acides la transformation est le plus simplement effectuée en dissolvant la base dans l'acide acétique cristallisable.

Après quelques jours de contact à la température ambiante, l'acide acétique est évaporé sous vide; le résidu est repris dans le méthanol et on fait cristalliser par addition d'éther. On obtient ainsi un mélange de sels (acétate et benzoate) comme le révèle l'étude du spectre de R.M.N.. A partir de ce mélange, très soluble dans l'eau, il est possible de préparer par double décomposition des échantillons purs de chlorure ( $2H_2O$ ) et d'iodure (anhydre).

Les sels ainsi obtenus présentent des caractères d'ammonium quaternaire. Ils ne précipitent pas sous l'action des alcalis, la solution de chlorure alcalinisée par la soude et extraite par le chloroforme laisse passer le chlorure initial dans la phase chloroformique. La mise en évidence d'acide benzoïque dans le milieu réactionnel et les déterminations analytiques (C.H.N., un seul azote titrable par l'acide perchlorique en milieu acétique en présence d'acétate mercurique) montrent que deux molécules sont entrées en réaction avec perte d'un groupement benzoyle. La fluorescence de même que la forte absorption ultra-violette (chlorure:  $\lambda$  max.  $338m\mu$ ,  $\epsilon$  27750) laissent supposer la formation d'un ensemble polycyclique complexe et rigide. La stabilité de cet ensemble est très grande (résistance à l'hydrogénation par les hydrures mixtes, par les métaux en milieu acide et par l'hydrogène sous pression en présence de Nickel de Raney, au moins jusqu'à  $80^\circ$ ). Ces différents faits nous ont amenés à adopter comme hypothèse de travail la structure (2): sel de tétrahydro-5,6,13,14 diisoquino [1,2-c][2,1-a] imidazolium.

Pour prouver cette structure le chlorure a été transformé en hydroxyde dont la thermolyse est effectuée dans le bromobenzène à reflux. La base tertiaire obtenue présente un groupement vinylique aisément repérable en R.M.N. et dont l'oxydation ménagée conduit à l'aldéhyde correspondant. La formule (3) peut lui être attribuée. Son hydrogénation catalytique par le charbon palladié permet d'obtenir l'(éthyl-2 diméthoxy-4,5 phényl)-3 phényl-1 diméthoxy-8,9 dihydro-5,6 imidazo [5,1-a] isoquinoléine (4).

Ce dernier produit est accessible par un type de synthèse déjà appliqué à des molécules un peu moins complexes. L'ester méthylique de la phénylglycine est amidifié par l'acide éthylvératrique (2) dans l'acétonitrile en présence de dicyclohexylcarbodiimide.



Après saponification l'amide obtenu (5) est réamidifié par l'homovératrylamine suivant la même technique.

Ce diamide (6) a été cyclisé en l'imidazoisoquinoléine (4) (identité I.R. et analyse élémentaire). Nous avons en réalité effectué cette cyclisation en deux temps: Dans une première étape l'action ménagée de l'acide polyphosphorique conduit à un dérivé monocyclisé auquel, après étude du spectre de R.M.N., nous attribuons provisoirement la formule (7). La seconde cyclisation est ensuite réalisée par l'oxytrichlorure de phosphore en grand excès (3).

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) J.Chazerain, Annales de Chimie, 13<sup>e</sup> Série, 1963, 8, 258.
- (2) A.R.Battersby and H.T.Openshaw, J. Chem. Soc., Suppl. Issue 1, 1949, S 59.
- (3) I.W.Elliot, J. Org. Chem., 1962, 27, 3302.