

HETEROCYCLISATIONS DE  $\beta$  IMINOCETONES  
 SYNTHÈSE DE DIHYDRO-5,6 PYRROLO [2,1-a] ISOQUINOLEINES

Philippe Cauwel et Jean Gardent

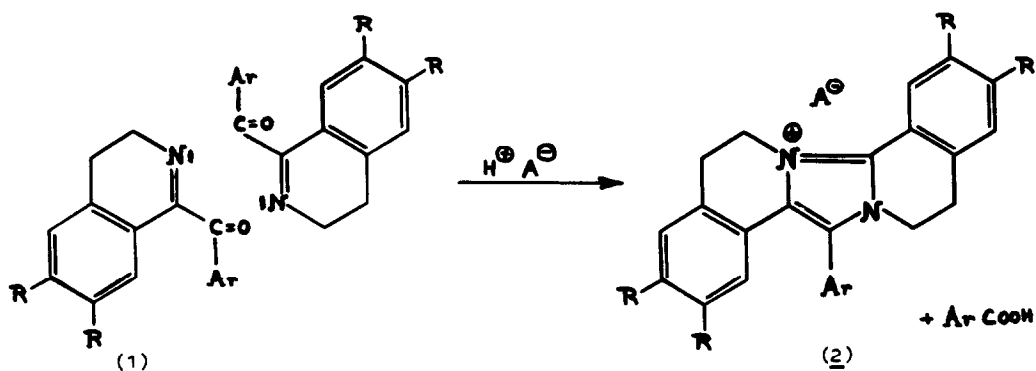
Laboratoire de Chimie organique, Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris,

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

U.E.R. de Chimie thérapeutique de Paris XI.

(Received in France 30 May 1972; received in UK for publication 2 June 1972)

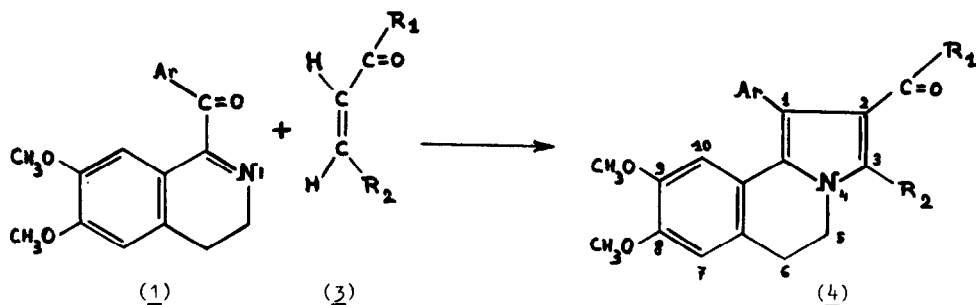
Nous avons précédemment montré qu'en milieu acide les molécules d'aroyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines entrent en réaction deux à deux avec perte d'un groupement aroyle, ce qui donne naissance à un ensemble polycyclique dont la structure tetrahydro-5,6,13,14 diisoquino [1,2-c] [2,1-a] imidazolium a été établie (1)(2).



Il s'agit donc d'une hétérocyclisation faisant intervenir de façon dissymétrique deux molécules semblables: L'une intervient par l'enchaînement  $\beta$  iminocétone, l'autre par sa fonction imine. Il devait être possible de substituer aux molécules d'aroyldihydroisoquinoléines intervenant par leur double liaison Carbone-Azote des molécules beaucoup plus simples possédant une liaison éthylnique suffisamment polarisée. C'est ce que nous avons réalisé en faisant réagir diverses aroyldihydroisoquinoléines (1) avec différentes céto-

nes  $\alpha/\beta$  éthyléniques (3).

La réaction, de caractère général, conduit avec des rendements supérieurs à 90% à des dihydro-5,6 pyrrolo [2,1-a] isoquinoléines substituées (4) selon le schéma suivant:



(1)a	Ar=(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	(3)a	R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =H	(4)a	Ar=(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> =H
(1)b	Ar= mCH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(3)b	R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =H	(4)b	Ar= mCH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> =H
(1)c	Ar= mCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(3)c	R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =H	(4)c	Ar= mCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> =H
(1)d	Ar= pCl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(3)d	R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =H	(4)d	Ar= pCl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> =H
(1)e	Ar=(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	(3)e	R <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> =H	(4)e	Ar=(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	R <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>2</sub> =H
(1)f	Ar=(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	(3)f	R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub>	(4)f	Ar=(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub>

En faisant réagir l'aroyldihydroisoquinoléine (1) sur la cétone  $\alpha/\beta$  insaturée (3) dans l'acide acétique (milieu précédemment utilisé (1)) il y a compétition entre deux réactions: Celle qui fait intervenir l'aroyldihydroisoquinoléine seule et aboutit aux sels de tetrahydrodiisouinoimidazolium (2), et la réaction souhaitée de l'aroyldihydroisoquinoléine (1) avec la cétone insaturée (3). Pour obtenir de bons rendements en dihydro-pyrroloisoquinoléines (4) il est nécessaire d'utiliser un grand excès de cétone insaturée.

Nous avons constaté ensuite que l'éthanol était un solvant suffisamment acide pour permettre la réaction de l'aroyldihydroisoquinoléine avec la cétone insaturée; tandis que, dans ce même solvant, l'aroyldihydroisoquinoléine ne réagit pas sur elle-même et reste inaltérée. Il suffit alors d'un chauffage de quelques heures à reflux de celle-ci (1) avec la cétone insaturée (3) en quantités équimoléculaires pour obtenir les dihydro-pyrroloisoquinoléines (4) avec un rendement sensiblement quantitatif.

Il faut souligner enfin que le caractère protique du solvant est indispensable, la

réaction ne se produisant pas dans le benzène par exemple.

Outre leur analyse élémentaire (C.H.N.) et le fait que leur formation a toujours été dans la logique de notre hypothèse de départ, la structure des corps obtenus est établie par les faits suivants: Il s'agit de substances à azote tertiaire (ni bande NH en I.R., ni proton échangeable avec l'eau lourde en R.M.N.) présentant un caractère très faiblement basique (l'azote n'est pas titrable par l'acide perchlorique dans l'acide acétique). On observe en infrarouge une bande carbonyle attribuable à une cétone conjuguée ( $\nu_{C=O}$  1650  $\text{cm}^{-1}$  pour (4)a). Il était capital de vérifier que ce carbonyle était bien celui du groupe  $-\text{CO}-\text{CH}_2$  et non pas celui du groupe aryle en 1 de la dihydroisoquinoléine qui ne serait pas entré en réaction. En effet la méthylvinylcétone est susceptible de réagir sur des dihydroisoquinoléines non substituées en 1 pour conduire à des hexahydrobenzoquinolizines (2)(3)(4). Dans ces réactions le groupement méthyle de la méthylvinylcétone intervient et disparaît comme tel. Dans d'autres conditions expérimentales (5) la méthylvinylcétone peut entrer en réaction avec les dihydroisoquinoléines non substituées en 1 en laissant libre le groupe méthyl-cétone; mais, en l'absence de groupement aryle en 1 sur la dihydroisoquinoléine, la cyclisation se poursuit tout autrement par l'intervention d'une seconde molécule de dihydroisoquinoléine pour donner des composés de structure plus compliquée, analytiquement très différents (C.H.N., I.R. et R.M.N.) des produits que nous avons obtenus.

Pour authentifier l'enchaînement  $-\text{CO}-\text{CH}_2$  de la molécule (4)a, celle-ci a été réduite en alcool par  $\text{BH}_3\text{K}$ . Le signal du groupement  $-\text{CH}_2$  du composé cétonique apparaît en R.M.N. sous forme d'un singulet à  $\delta = 2$  ppm. Dans l'alcool correspondant ce signal apparaît sous forme d'un doublet centré sur  $\delta = 1,35$  ppm. Enfin le proton pyrrolique en 3 du composé (4)a, obtenu à partir de la méthylvinylcétone, a été identifié par comparaison du spectre de R.M.N. de ce produit avec celui du composé (4)f, obtenu à partir de la méthylpropénylcétone: Les deux spectres sont pratiquement superposables, à la différence que dans le composé (4)f un signal situé à  $\delta = 7,1$  ppm correspondant à un proton a disparu et a été remplacé par un singulet équivalent à 3 protons et situé à  $\delta = 2,55$  ppm.

La position du substituant acylé en 2 sur le noyau dihydropyrroloisoquinoléique est justifiée par la polarisation de la double liaison des cétones  $\alpha,\beta$  insaturées dans les solvants utilisés; le doublet libre de l'azote ne pouvant entrer en réaction qu'avec le carbone de caractère électropositif situé en  $\beta$  du carbonyle.

Les résultats que nous avons obtenus constituent donc un prolongement logique de la réaction observée entre les aroyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines et offrent un moyen d'accès particulièrement aisé aux dihydro-5,6 pyrrolo [2,1-a] isoquinoléines. Cet ensemble était antérieurement préparé par action des  $\alpha$  halogénocétone sur les méthyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléines (6)(7)(8). Ces deux techniques sont en fait complémentaires par la nature et la position des substituants qu'elles permettent d'introduire aisément.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) Ph. Cauwel, J. Chazerain et J. Gardent, *Tetrahedron Letters*, 1971, 1023.
- (2) D. Beke et C. Szantay, *Chem. Ber.*, 1962, 95, 2132.
- (3) C. Szantay et J. Rohaly, *Chem. Ber.*, 1965, 98, 557.
- (4) A. Buzas, F. Cossais et J.P. Jacquet, *Bull. Soc. Chim.*, 1971, 1701.
- (5) C. Szantay et L. Novak, *Chem. Ber.*, 1967, 100, 2038.
- (6) Y. Ban et M. Terashima, *Tetrahedron Letters*, 1961, 796.
- (7) S. Sakai, A. Kubo, M. Katagiri et K. Tanno, *Yakugaku Zasshi*, 1966, 86, 856.  
*Chem. Abstr.*, 1966, 65, 18558h.
- (8) C. Casagrande, A. Invernizzi, R. Ferrini et G. Ferrari, *J. Med. Chem.*, 1968, 11, 765

\* Toute correspondance doit être envoyée à cette adresse.