NOUVELLE SYNTHÈSE DU SQUELETTE DIHYDRO-1,2 ISOQUINOLÉINE PAR RÉACTION DE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE RADICALAIRE EN CHAÎNE (Sp. 1)

R. BEUGELMANS, J. CHASTANET et G. ROUSSI*

Institut de Chimie des Substances Naturelles C.N.R.S. F 91190 Gif s/Yvette

 $\underline{\text{Summary}}$: The $S_{\text{RN}}I$ reaction between ortho-iodo-benzylamine and ketone enolates affords the $\overline{1,2-\text{dihydroisoquinoline}}$ ring system from which the 3-substituted isoquinolines or the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline are obtained.

Nous avons précédemment étendu la réaction de S_{RN}l à des halogénures d'aryle porteurs d'une fonction Y adjacente au groupe partant, lesquels traités par des énolates de cétones permettent, à partir de substrats(Ar XY)appropriés (Y = NH₂, OCH₃, CONH₂, COOH) d'obtenir des indoles (la) (lb), des aza-indoles (lc), des benzofurannes (ld), des isoquinolones (le (lf) et des isocoumarones (lf). Nous présentons, ici une nouvelle synthèse du squelette isoquinoléine, utilisant l'ortho-iodo-benzylamine l (Y = CH₂NH₂) comme substrat.

(a) $CH_2 = C(0^-) - CH_3$; (b) $CH_2 = C(0^-) - t - C_4H_9$; (c) $CH_3 - CH = C(0^-)C_2H_5$;

A) Charbon palladié 5%/Méthanol/reflux ; B) NaBH,/Méthanol

Traité par l'énolate (a) <u>l</u> livre <u>2</u> (23%) $\begin{bmatrix} F = 68^{\circ} (2) \end{bmatrix}$ et <u>3</u> (60%) $\begin{bmatrix} F = 179^{\circ} (3) \end{bmatrix}$. L'obtention de <u>5</u> (58%) $\begin{bmatrix} F = 62^{\circ} (4) \end{bmatrix}$ à partir de la carbamoyl-benzylamine <u>4</u> $\begin{bmatrix} F = 74^{\circ} (4) \end{bmatrix}$ et sa transformation en <u>6</u> (41%) [amorphe (4)] sous l'influence de traces d'acide constituent des arguments expérimentaux à l'appui de l'existence transitoire de $\begin{bmatrix} I \end{bmatrix}$ (produit primaire de la SRN) et $\begin{bmatrix} III \end{bmatrix}$ (dihydro-1,2 isoquinoléine).

Il est possible d'obtenir exclusivenent l'isoquinoléine $\underline{2}$ avec un rendement avoisinant 100 %, par le traitement A tandis que la réduction par le borohydrure de sodium (Traitement B) livre la tétrahydro-1,2,3,4-isoquinoléine 9 (90 %), [huile (4)] . Ainsi des isoquinoléines diversement substituées en 3, ou substituées à la fois en 3 et en 4, telles que 7 et 8 respectivement, ou des tétrahydro-1,2,3,4-isoquinoléines substituées en 3 et en 4, telle 10, peuvent donc être obtenues à volonté avec des rendements de 90 \sim 100 %.

Notre méthode présente deux caractéristiques notables :

- a) elle permet d'obtenir et de manipuler des dihydro 1-2 isoquinoléines en milieu alcalin, à la différence de la classique méthode de POMERANTZ-FRITSCH modifiée J.M. BOBITT (5);
- b) elle préserve l'intégrité d'éventuels groupes fonctionnels sensibles aux conditions réductrices, à la différence de la seconde des deux principales méthodes d'accès aux dihydro-1,2 isoquinoléines reposant sur la réduction des sels d'isoquinolinium par divers agents (6).

Références et Notes

- (1) a) R. BEUGELMANS et G. ROUSSI, Chem. Com., 1979, 950.
 - b) R. BEUGELMANS et G. ROUSSI, Tetrahedron, 1981, 37, supplément N° 1, 393.
 - c) R. BEUGELMANS, B. BOUDET et L. QUINTERO, Tetrahedron Letters 1980, 1943.
 - d) R. BEUGELMANS et H. GINSBURG, Chem. Com., 1980, 508.
 - e) R. BEUGELMANS et M. BOIS-CHOUSSY, Synthesis, 1981, 729.
 - f) R. BEUGELMANS, H. GINSBURG et M. BOIS-CHOUSSY, J. Chem. Soc. Perkin I, sous presse.
- (2) S. GABRIEL et A. NEUMANN, Ber, 1892, 25, 3563 indiquent $F = 68^{\circ}$.
- (3) S.A. HARRIS, T.J. WEBB et K. FOLKERS, <u>J. Am. Chem. Soc.</u>, 1940, <u>62</u>, 3198 indiquent F = 180°.
- (4) Ce produit, ainsi que les autres produits non décrits dans la littérature 7-10, présente des données (RMN, IR, spectrographie de masse, analyse centésimale) en accord avec leur structure.
- (6) J.M. BOBITT in Advances in Heterocyclic Chemistry édité par A.R. KATRITSKY et A.J. BOULTON, 15, 99, Academic Press, N.Y., 1973.
- (7) S.F. DYKE, ibid, 14, 279, 1972.

(Received in France 19 February 1982)