

CHIMIE DES AMINO-CARBINOLS HÉTÉROCYCLIQUES PSEUDOBASIQUES

RÉACTIONS ENTRE DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLÉINES ET AMINOALCOYL-CÉTONES

Cs. SZANTAY et L. NOVAK

Institut de Chimie Organique, Université Technique, Budapest

et

A. BUZAS

Institut Universitaire de Technologie, Orleans

(Received in France 24 October 1967; accepted for publication 24 January 1968)

Résumé—La réaction des dihydro-3,4 isoquinoléines avec les aminocétone α - β insaturées conduit à un système cyclique d'un type nouveau qui peut être considéré comme un dérivé pyrido-oxazinique. Ce dernier, sous l'action des acides, se transforme en sel d'ammonium quaternaire, lequel selon l'alcalinité du milieu redonne le produit de départ ou conduit à un système cyclique différent. Ces systèmes cycliques étaient inconnus jusqu'à présent.

Abstract—The reaction between dihydro-3,4-isoquinolines and α - β unsaturated ketones yields a new type of cyclic system which can be considered as a derivative of pyrido-oxazine. When treated with acids, this derivative gives quaternary ammonium salts which can either regenerate the initial product or produce a new cyclic system, depending on the pH. These cyclic systems are new.

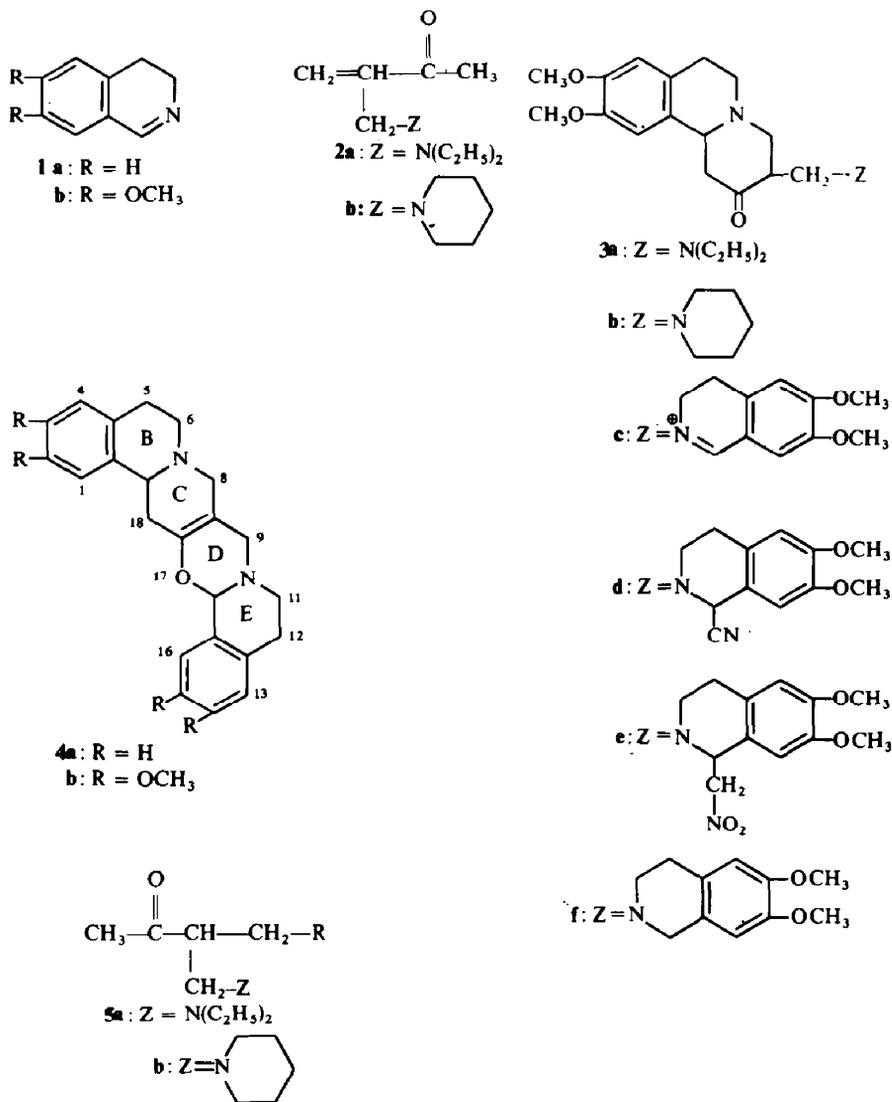
AU COURS de nos précédentes recherches,* nous avons abordé l'étude de la réaction entre les dihydro-3,4 isoquinoléines (**1**) et les cétones insaturées et montré que cette réaction conduit en général à des benzo-[a]quinolizines.^{1,2} Toutefois, dans certains cas, la formation de composés par addition cyclique dipolaire 1-4 a également été constatée.^{3,4}

En poursuivant nos recherches dans ce domaine, en vue d'obtenir des benzo-[a]quinolizines substituées par une chaîne aminoalcoyle du type (**3a, b**), nous avons fait réagir diverses dihydro-3,4 isoquinoléines (**1a, b**) avec des α -aminoalcoyl-cétones α - β insaturées. Mais contrairement à nos prévisions et que nous ayons fait réagir (**1a** ou **1b**) avec (**2a** ou **2b**), nous avons toujours abouti au même composé qui ne contient pas de groupement aminoalcoyle et pour lequel nous proposons la formule développée (**4**). Il en va de même lorsqu'on fait réagir (**1a, b**) avec une bis-aminoalcoyl-cétone (**5a, b**).

A. Étude chimique et spectrale du composé (**4**)

Le poids moléculaire trouvé pour ce composé et les résultats analytiques nous conduisent à admettre pour la formation de cette molécule une réaction entre deux molécules de **1** et une de **2** avec élimination simultanée du groupement aminoalcoyle. Cette hypothèse se confirme par l'examen de son spectre UV qui présente la bande caractéristique d'absorption de la diméthoxy tétrahydroisoquinoléine à 284 m μ dont le coefficient d'extinction moléculaire ($\log \epsilon = 3.86$) correspond à la

* Voir Cs. Szantay, L. Novak et P. Sohar, Acta. Chim. Hung. Sous presse et précédentes publications.



présence de deux groupements diméthoxy tétrahydroisoquinoléine par molécule de **4**.⁵

En solution dans l'acide chlorhydrique, on voit apparaitre une bande à 370 mμ, caractéristique d'un groupement C=NH⁺⁶ et dont le coefficient d'extinction moléculaire (log ε = 3.98) n'en laisse prévoir qu'un seul par molécule de **4**. Son apparition est due à la rupture de la liaison éther d'énol que l'on sait particulièrement fragile vis à vis des agents acides et qui conduit dans le cas présent au sel d'immonium (**3c**).

Le spectre d'absorption en IR est également en faveur de la formule proposée. En effet, on ne trouve pas de bande caractéristique d'une fonction carbonyle mais par contre celle d'intensité moyenne à 1695 cm⁻¹ et une autre à 1160 cm⁻¹, correspondant respectivement à une double liaison C=C et à un enchaînement C—O—C. Celle des méthoxyles se trouve détachée à 1150 cm⁻¹.

Dans le spectre de RMN de **4a** l'hydrogène annulaire des cycles B/C se signale par un triplet effacé à 4.55 ppm, ce qui indique une jonction cis des cycles B/C⁷ et des deux configurations cis possibles, celle représentée par la Fig. 1 nous semble

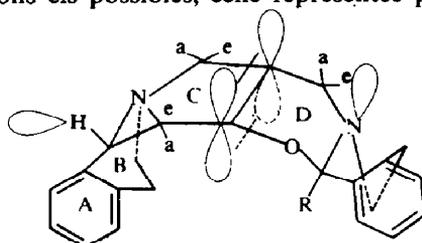
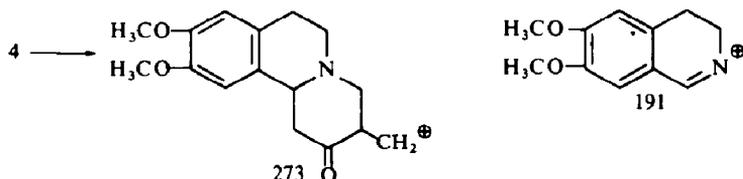


FIG. 1.

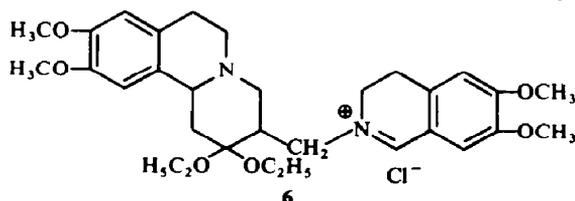
être la plus probable. Le proton en question se signale à une valeur supérieure à l'habituelle (4.0-4.2) parce qu'il est déblindé par la double liaison C=C. Notons que l'on observe un déplacement analogue dans le cas du groupe méthylène en position 6 de la tétrahydro-1,2,5,6 pyridine.^{8,9} Les deux doublets situés entre 3.3 et 3.8 ppm peuvent être attribués aux hydrogènes équatoriaux des deux groupes méthylènes voisins de l'azote des cycles C et D.^{9,10} Le proton annulaire des cycles D/E se signale par un singulet à 5.22 ppm en raison de l'effet attracteur d'électrons de l'oxygène. Dans le spectre du composé (**4b**) ces derniers signaux sont masqués par ceux des groupes méthoxyles et les hydrogènes annulaires se signalent à 4.47 et à 5.13 ppm.

Le spectre de masse du composé (**4b**) ne présente pas de pic moléculaire ($m/e = 464$) à cause de la fragmentation importante de la molécule. Les signaux à m/e 191 et 273 sont intenses et correspondent à la fragmentation suivante:*



Les résultats de ces différents spectres UV, IR, RMN et de masse confirment la structure proposée pour le composé **4**.

Il en va de même de son comportement chimique. Ainsi la solution chlorhydrique de **4b** additionnée de cyanure de sodium ou d'une solution basique de nitrométhane conduit aux dérivés **3d** et **3e**, caractéristiques des sels d'immonium hétérocyclique. Le sel d'immonium peut être également préparé à partir d'une solution de **4** dans alcool-HCl et, dans ces conditions, on l'isole sous forme de diéthylacétal (**6**).¹¹



* Une étude plus détaillée des spectres de masse sera publiée ultérieurement.

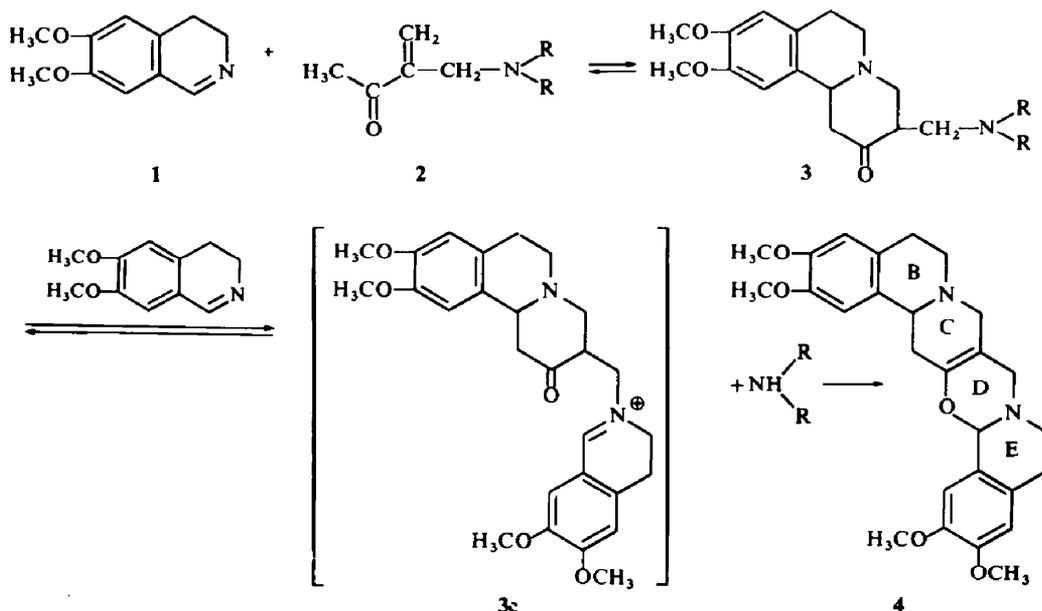
L'hydrogénation catalytique (Pd/C) de **4b** en solution chlorhydrique ou du sel **6** conduit à **3f**. Celle-ci, comme toutes les bases de Mannich, chauffée en présence d'acide oxalique se dégrade et la diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine formée peut être isolée avec un rendement quantitatif.

Nous avons enfin confirmé la structure de **3f** en en faisant la synthèse à partir de la cétone (**7**), l'aldéhyde formique et la diméthoxy-6,7 tétrahydroisoquinoléine.

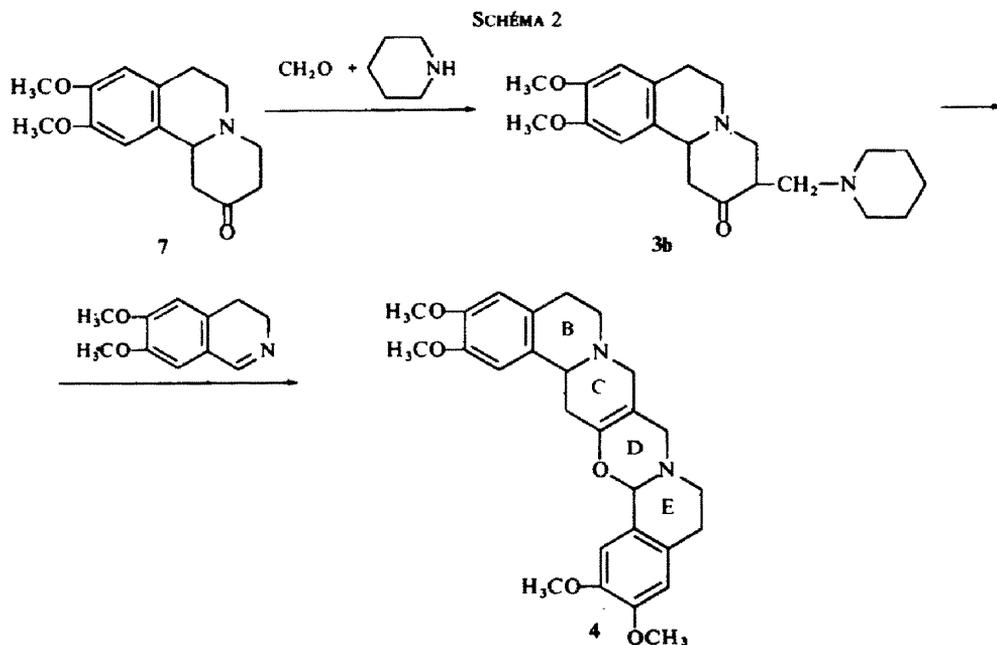
B. Formation et synthèse de **4**

La première étape de la réaction entre **1b** et **2a** ou **b** conduit vraisemblablement aux composés **3a** ou **b** attendus par une réaction analogue à celle que donnent les cétones simples insaturées avec **1**.^{1,2} La base de Mannich (**3a** ou **b**) ainsi formée, subit ensuite une transamination de la part de **1b** encore présent dans le milieu réactionnel et conduit à (**3c**). Cette réaction de transamination est une propriété connue des β amino-cétones. Dans ce composé **3c** l'atome de carbone 1 de l'isoquinoléine, conformément à ses propriétés structurales particulières, est susceptible de réagir avec un centre nucléophile.¹² De tels centres, il en existe deux dans la molécule (**3c**): le méthylène actif en α du carbonyle et l'atome d'oxygène de celui-ci.^{13,14} La formation de **4** ne peut être due qu'à l'attaque nucléophile de ce dernier. Elle est en outre favorisée par le déplacement de l'équilibre de la réaction de transamination dû à l'insolubilité de **4** (Schéma 1).

SCHÉMA 1

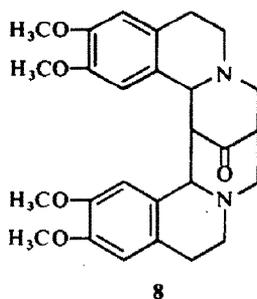


Chacune de ces étapes a pu être reproduite, nous permettant ainsi de confirmer ce schéma réactionnel: par aminométhylation de **7** (formol et pipéridine), nous avons obtenu le composé intermédiaire attendu, la base de Mannich **3b**, qui par réaction avec **1b** nous a conduit à **4** avec un rendement convenable (schéma 2).



C. Formation et structure de 8

Si l'on alcalinise jusqu'à pH 8.5* une solution de 3c obtenue par dissolution de 4 en milieu aqueux acide, on retrouve, par une réaction rapide, le composé 4 avec un rendement proche de la théorie. Par contre, si l'on n'ajuste le pH qu'à 7.5,* par une réaction lente, il se forme le composé 8.



Celui-ci, d'après les analyses et détermination de poids moléculaire, ne peut être qu'un isomère de 4.

D'après son spectre UV, ce composé renferme deux molécules de tétrahydroisoquinoléine.

L'examen de son spectre IR révèle, contrairement à celui de 4, la présence d'une bande de forte intensité caractéristique de la fonction carbonyle à 1730 cm^{-1} , et la disparition de la bande à 1160 cm^{-1} correspondant à l'enchaînement $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$.¹⁵

* Mesuré au pH mètre.

Son spectre de RMN est particulièrement caractéristique. Ceci est dû à son système cyclique central semblable à celui des alcaloïdes de la famille de la spartéine et dans lequel la jonction du cycle quinolizine se fait d'une part en *cis* et de l'autre en *trans*.¹⁶

Il est donc logique de trouver dans le spectre de **8** un proton correspondant à une jonction *cis* qui se signale par un doublet à 4.2 ppm.⁷

En tenant compte de cette configuration, si l'on construit le modèle moléculaire de **8** (Fig. 2), on remarque immédiatement que l'un des protons aromatiques plonge dans le cône d'anisotropie diamagnétique de l'autre noyau aromatique et se manifeste, du fait de cet effet d'écran important, à 5.75 ppm au lieu de 6.30, sa valeur habituelle, tandis que les trois autres protons aromatiques se signalent individuellement à 6.25, 6.45, et 6.60 ppm.

Pour la même raison, l'un des quatre groupes méthoxyles se signale à une valeur particulièrement basse (3.30) tandis que l'on trouve les signaux des protons des trois autres entre 3.60 et 3.80 ppm.

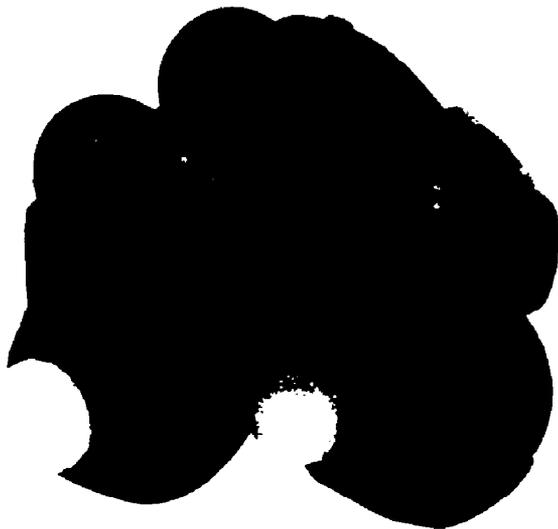


FIG. 2.

Le spectre de masse de **8** montre que cette molécule est plus stable que **4**: Le pic moléculaire est visible, mais à part cela, la fragmentation est quasi identique à celle de **4**.

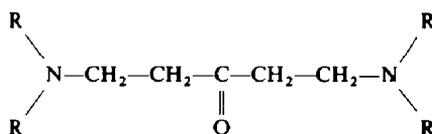
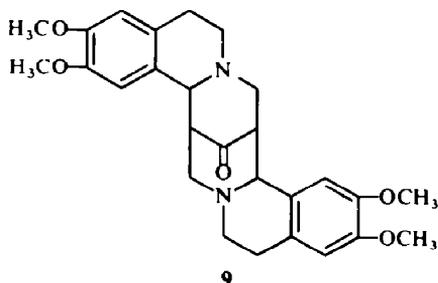
En ce qui concerne son comportement chimique vis à vis des agents acides, cette molécule est plus stable que l'éther d'énol **4**. A froid, à partir d'une solution aqueuse acide son chlorhydrate cristallise sous forme d'hydrate de cétone,¹¹ mais à chaud, on obtient (**3c**) par suite d'une rupture de cycle.²

La formation des deux molécules **4** et **8**, à partir du sel d'immonium **3c**, peut être expliquée d'une façon satisfaisante de la manière suivante: En milieu basique (pH 8.5) la réaction est rapide et elle est sous contrôle cinétique, le produit **4** se séparant au fur et à mesure de sa formation. Mais si le pH du milieu est proche de la neutralité, le produit de la réaction reste en solution sous forme de sel, et en milieu homogène on arrive à une réaction d'équilibre. Finalement, le produit **8**, plus stable, se forme sous contrôle thermodynamique.¹⁰

Le composé **4** a ceci de remarquable qu'à un certain pH la fonction éther d'énol, qui n'est stabilisée par aucune conjugaison, se trouve en équilibre avec sa forme oxo. Il constitue également le point de départ de la synthèse de systèmes cycliques apparentés à celui de la spartéine ou lupinine condensés avec des noyaux aromatiques.

D. Synthèse du système hexacyclique **9**

En vue d'une étude comparative chimique et spectrale, nous avons préparé le système cyclique **9** isomère de **8**.



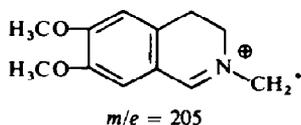
10a: R = CH₃
b: R = C₂H₅

En faisant réagir **1b** avec des bases de Mannich substituées symétriques (**10a, b**) nous avons obtenu **9** par une réaction d'élimination-addition, déjà étudiée à propos de **3**. On peut l'obtenir également dans les mêmes conditions en substituant à **10a** le produit de départ de sa synthèse: l'iodométhylate de la méthyl-1 piperidone-4.

Les spectres UV et IR sont en accord parfait avec la structure proposée. Le spectre de RMN est bien plus simple que celui de **8**: Il n'y a plus d'interférence entre les noyaux aromatiques se trouvant de part et d'autre du système cyclique central. En conséquence, les protons aromatiques se signalent aux valeurs attendues (deux par deux à 6.30 et 6.40 ppm) et ceux des quatre groupes méthoxyles par un pic unique à 3.72 ppm.

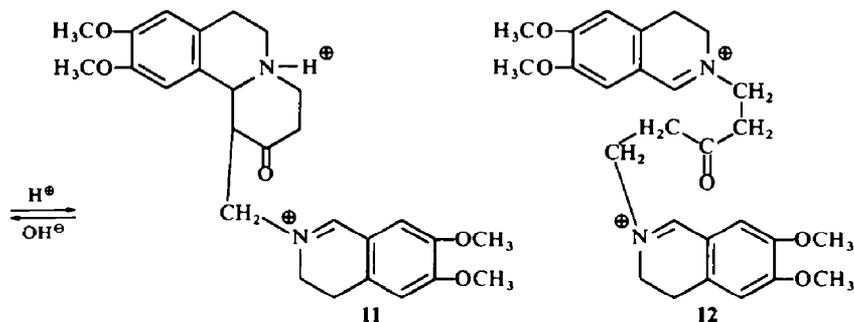
Un proton annulaire se signale à 4.16 (jonction *cis*) et un autre à 3.47 ppm (jonction *trans*).

Le spectre de masse montre une stabilité accrue par rapport à **4** et **8**. Le pic moléculaire est important et la fragmentation différente, le fragment le plus significatif étant :



Ce composé est également stable en solution acide, et donne un chlorhydrate qui cristallise sous forme d'hydrate de cétone.¹¹ Si on le chauffe en solution chlorhydrique, on constate l'apparition dans son spectre UV de la bande caractéristique du groupement C=NH⁺ à 360 m μ . D'après son coefficient d'extinction moléculaire (log ϵ = 4.16) il en existe plus d'un par molécule.⁶

Ce phénomène peut être expliqué par la présence d'un substituant très volumineux en position 1 du cycle benzo [a] quinolizinique du sel d'immonium (11) et qui est à l'origine d'une nouvelle rupture de cycle conduisant à un équilibre entre 11 et 12.²



PARTIE EXPERIMENTALE

(Pipéridinométhyl)-3-diméthoxy-9,10- $\alpha\alpha$ -2-hexahydro-1,2,3,4,6,7-11b H-benzo-[a]quinolizine (3b)

On chauffe le mélange de: 10 g (0.038 mole) de base 7,¹ 3.23 g (0.038 mole) de pipéridine et 3.5 ml (0.038 mole) d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 40% dans 100 ml d'éthanol pendant 5 heures au bain-marie, puis on laisse une nuit à la température ambiante. On essore les cristaux formés et on les lave à l'alcool. On récupère ainsi 6.50 g (65%) de base 7. En ajoutant 300 ml d'eau à l'eau-mère alcoolique, il se forme un produit huileux que l'on sépare par décantation. On le lave à l'eau et cristallise dans l'éthanol. On obtient 1.83 g de produit cristallin blanc (38.2% en tenant compte de la base 7 récupérée) fondant à 176–178°. (Analyse: C₂₁H₃₀N₂O₃ (358.47). Calculé: C, 70.35; H, 8.43; N, 7.81. Trouvé: C, 70.6; H, 8.7; N, 8.0%). Spectre UV: $\lambda_{\max}^{\text{ethanol}}$ = 285 m μ (log ϵ = 3.50) $\lambda_{\max}^{\text{HClN}}$ = 231 m μ (log ϵ = 3.72) 279 m μ (log ϵ = 3.46). Spectre IR: ν_{\max}^{KBr} = 1717 cm⁻¹ (CO), 2754 cm⁻¹, 2795 cm⁻¹ (jonction *trans*, bandes de Bohlmann^{7,17}).

Chlorhydrate. On introduit dans la solution de la base, dans un mélange alcool-éther, un courant d'HCl gaz sec. Le chlorhydrate formé est essoré, à l'air il devient rapidement huileux puis se solidifie. On le recristallise dans un mélange d'alcool-éther. F: 137° (instantané). (Analyse: C₂₁H₃₂N₂O₃Cl₂·2H₂O (467.43). Calculé: C, 54.0; H, 7.7; Cl, 15.2. Trouvé: C, 53.8; H, 7.7; Cl, 15.3%).

(Pipéridinométhyl)-2-butène-1-one-3 (2b)

Nous l'avons préparé à partir de la pipéridino-1 (pipéridinométhyl)-2-butanone-3 d'après la méthode de préparation de la (diéthylaminoéthyl)-2-butène-1-one-3 (2a):¹⁸ E_{1.5mm}: 135–139°. (Analyse: C₁₀H₁₇NO (167.25). Calculé: C, 71.80; H, 10.24; N, 8.37. Trouvé: C, 72.0; H, 10.2; N, 8.1%).

Tétraméthoxy-2,3,14,15-octahydro-5,6,8,9,11,12,18,18a-diisoquinolo-16 b H (2.1-g: 1.2-b) pyrido(4-3-e)oxazine 1.3. (4b)

(a) 5 g (0.026 mole) de diméthoxy-6,7-dihydro-3,4-isoquinoléine et 2.35 g (0.015 mole) de 2a¹⁸ sont dissous dans 15 ml d'éthanol. On abandonne cette solution une semaine à la température ambiante. On essore les cristaux blancs formés, qui pèsent 3.57 g (59%). On les recristallise dans un mélange éthanol-benzène 2:1. Le produit obtenu fond à 184°. (Analyse: C₂₇H₃₂N₂O₅ (464.55). Calculé: C, 69.8; H, 6.94; N, 6.03; OCH₃, 27.12. Trouvé: C, 69.5; H, 6.9; N, 6.2; OCH₃, 27.1%. P.M. trouvé: 477 (cryométrie dans le benzène et tonométrie dans CHCl₃). Spectre UV: $\lambda_{\max}^{\text{ethanol}}$ = 284 m μ (log ϵ = 3.86); $\lambda_{\max}^{\text{HClN}}$ = 243 m μ (log ϵ = 4.07).

314 μm ($\log \epsilon = 4.00$), 370 μm ($\log \epsilon = 3.98$); *Spectre IR*: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 1160 \text{ cm}^{-1}$ (C—O—C), 1695 cm^{-1} (C=C), 2755 cm^{-1} , 2792 cm^{-1} (jonction *trans* bandes de Bohlmann^{7,17}); *Spectre RMN* (CDCl_3): δ 3.71 (OCH₃); 4.47 (triplet 18a C—H); 5.13 (16b C—H).

(b) En opérant dans les mêmes conditions, mais en remplaçant 2a par 2b, nous avons obtenu le composé 4b, avec un rendement de 48%.

(c) On chauffe 3 h. au bain-marie 1 g (0.028 mole) de 3b base et 0.53 g (0.028 mole) de diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine dissout dans 5 ml d'éthanol. Après refroidissement, on essore le produit formé et on le cristallise dans l'éthanol. Le rendement est de 0.61 g (47%). Le produit fondu à 182–183° et ne donne pas de dépression avec le produit obtenu en a ou b.

Octahydro-5,6,8,9,11,12,18 a diisoquinolo-16b H (2.1-g: 1.2-b) *pyrido-(4.3-e) oxazine-1,3* (4a)

On laisse réagir une semaine à la température ambiante une solution de 4.50 g (0.034 mole) de dihydro-3,4 isoquinoléine¹⁹ et de 2.79 g (0.018 mole) de 2a dans 10 ml d'éthanol. On essore le produit formé, on le lave avec un peu d'éthanol, et on le recristallise dans un mélange éthanol-benzène 2:1. Le rendement est de 3.12 g (54%). F: 194°. Produit cristallin blanc. (Analyse: C₂₃H₂₄N₂O (334.44). Calculé: C, 80.20; H, 7.02; N, 8.13. Trouvé: C, 80.4; H, 7.1; N, 8.3%). *Spectre UV*: $\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl}} = 285 \mu\text{m}$ ($\log \epsilon = 4.16$); *Spectre IR*: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 1160 \text{ cm}^{-1}$ (C—O—C), 1695 cm^{-1} (C=C), 2750 cm^{-1} , 2770 cm^{-1} (jonction *trans* bandes de Bohlmann^{7,17}); *Spectre RMN* (CDCl_3): δ 3.47 (doublet $J = 8 \text{ c/s}$; C—H é. 8); 3.65 (doublet $J = 8 \text{ c/s}$; C—H é. 9); 4.55 (triplet C—H 18a); 5.22 (singulet C—H 16b).

Chlorhydrate du chlorure de diméthoxy-6',7' dihydro-3',4' isoquinoléinométhyl-2' diméthoxy-9,10 diéthoxy-2,2 hexahydro-1,2,3,4,6,7-11b H benzo-[a] quinolizine (6)

Dans la solution alcoolique du composé 4b, on introduit un courant d'HCl gaz sec, puis on abandonne la solution homogène au frigidaire. On essore le produit formé qui se transforme rapidement en une huile puis se solidifie. On le recristallise dans l'éthanol. F: 137°. (Analyse: C₃₁H₄₄N₂O₆, 4 H₂O (683.65). Calculé: C, 54.4; H, 7.6; N, 4.1; Cl, 10.37. Trouvé: C, 54.5; H, 7.7; N, 4.2; Cl, 10.6%). *Spectre IR*: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 1655 \text{ cm}^{-1}$ (C=N), 1570 cm^{-1} (aromatique conjugué avec double liaison).

Diméthoxy-6',7' cyano-1' tétrahydro-1',2',3',4' isoquinoléinométhyl-2' diméthoxy-9,10 oxo-2 hexahydro-1,2,3,4,6,7-11b H benzo-[a] quinolizine (3d)

On dissout 2.19 g (0.032 mole) de composé 6 dans 10 ml d'eau, on filtre et on ajoute à la solution claire 10 ml d'une solution aqueuse à 5% de cyanure de potassium. On essore le produit, on le lave à l'eau et on le cristallise dans l'éthanol. Le rendement est de 0.84 g (53%). F: 186°. (Analyse: C₂₈H₃₃N₃O₅ (491.56). Calculé: C, 68.45; H, 6.76; N, 8.54. Trouvé: C, 68.3; H, 6.9; N, 8.5%).

Diméthoxy-6',7' nitrométhyl-1' tétrahydro-1',2',3',4' isoquinoléinométhyl-2' diméthoxy-9,10 oxo-2 hexahydro-1,2,3,4,6,7-11b H benzo-[a] quinolizine (3e)

On dissout 1.10 g (0.016 mole) de composé 6 dans 15 ml d'éthanol-eau 1:1. On y ajoute 0.5 ml de nitrométhane puis une solution de carbonate de sodium à 5% jusqu'à pH = 7.5. On laisse au repos une nuit, on essore les cristaux formés, on lave avec un peu d'éthanol-eau et on recristallise dans 15 ml d'éthanol. Rendement: 0.53 g (63%). F: 153–154°. (Analyse: C₂₈H₃₃N₃O₇ (525.58). Calculé: C, 63.98; H, 6.71; N, 7.97. Trouvé: C, 63.7; H, 6.6; N, 7.9%). *Spectre IR*: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 1702 \text{ cm}^{-1}$ (CO), 1653 cm^{-1} (NO₂), 2752 cm^{-1} (jonction *trans* bandes de Bohlmann^{7,17}).

Diméthoxy-6',7' tétrahydro-1',2',3',4' isoquinoléinométhyl-2' diméthoxy 9,10 oxo-2 hexahydro-1,2,3,4,6,7-11b H benzo-[a] quinolizine (3f)

(a) On dissout 3 g (0.064 mole) de composé 4b dans 50 ml d'éthanol en présence de 10 ml d'acide chlorhydrique N. On y ajoute 0.5 g de Pd/C à 10% et on laisse absorber la quantité calculée d'hydrogène: 150 ml. ce qui a demandé environ 1 h. On filtre le catalyseur, et on chasse le solvant à sec sous vide. On dissout le résidu dans 10 ml d'eau, alcalinise cette solution par addition d'une solution de carbonate de sodium à 5% et on essore le produit séparé. On le cristallise dans l'éthanol. On obtient 2 g (68%) de cristaux blancs fondant à 166°. (Analyse: C₂₇H₃₄N₂O₅ (466.56). Calculé: C, 69.50; H, 7.34; N, 6.00. Trouvé: C, 69.2; H, 7.3; N, 6.0%). *Spectre UV*: $\lambda_{\text{max}}^{\text{ethanol}} = 284 \mu\text{m}$ ($\log \epsilon = 3.96$); $\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl}} = 227 \mu\text{m}$ ($\log \epsilon = 3.92$), $281 \mu\text{m}$ ($\log \epsilon = 3.67$); *Spectre IR*: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 1710 \text{ cm}^{-1}$ (CO), 2752 cm^{-1} (jonction *trans* bandes de Bohlmann^{7,17}).

Chlorhydrate. On fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec dans la solution alcool-éther du composé précédent. On essore le chlorhydrate formé. Il fond à 147° après recristallisation dans l'alcool. (Analyse: $C_{27}H_{36}N_2O_5Cl_2 \cdot 2H_2O$ (575-52). Calculé: C, 56.4; H, 7.6; N, 4.86; Cl, 12.32. Trouvé: C, 56.6; H, 7.7; N, 4.7; Cl, 12.1%).

Oxalate. A la solution éthanolique de la base, on ajoute une solution éthanolique d'acide oxalique anhydre en excès (20%). On essore le produit formé et cristallisé dans l'alcool. F: 202° (déc). (Analyse: $C_{31}H_{38}N_2O_{13}$ (646-63). Calculé: C, 57.57; H, 5.92; N, 4.33. Trouvé: C, 57.6; H, 6.1, N, 4.4%).

(b) On dissout 5 g (0.019 mole.) de cétoné 7 et 3.70 g (0.019 mole.) de diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine dans 50 ml d'éthanol. On y ajoute 1.75 ml (0.018 mole.) d'une solution aqueuse à 40% d'aldéhyde formique. On chauffe le tout 5 h. au bain-marie. On laisse refroidir puis on ajoute 200 ml d'eau. On sépare le produit huileux formé par décantation de l'eau surnageante et on le cristallise dans 20 ml d'éthanol. On obtient 2.50 g (28%) de produit blanc fondant à 166° et ne donnant pas de dépression du point de fusion avec le produit obtenu en (a).

Réaction de (3f) avec l'acide oxalique

On dissout 0.47 g de 3f base et 0.19 g d'acide oxalique anhydre dans 20 ml d'éthanol. On chauffe 1 h. cette solution au bain-marie puis on laisse au repos à la température ordinaire jusqu'à ce que des cristaux se forment. On essore les cristaux, les lave avec un peu d'éthanol. On obtient 0.26 g (92%) de cristaux blancs, fondant à 213–215° avec décomposition et dont l'analyse correspond à l'oxalate de la diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine. (Analyse: $C_{13}H_{17}NO_6$ (283-27). Calculé: C, 55.12; H, 6.05; N, 4.95. Trouvé: C, 55.1; H, 5.9; N, 4.9%). Par évaporation des eaux-mères, on obtient un produit brun huileux à partir duquel on n'a pu obtenir un produit analytiquement pur.

Tétraméthoxy-2,3,15,16 tétrahydro-5,6,12,13 (oxo-méthano)-9,18 diisoquinolo-(2.1-a:1.2-e) diaza-1,5 cyclo-octane (8)

On dissout 4 g (0.06 mole) de 6 dans 10 ml d'eau, puis on alcalinise la solution jusqu'à pH 7.5 (mesuré au pH mètre), par addition d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 5%. Après 48 heures à la température ambiante, on essore les cristaux formés et les recristallise dans l'éthanol. On obtient 2.02 g (72%) de 8. F: 193°. (Analyse: $C_{27}H_{32}N_2O_5$ (464-54). Calculé: C, 69.80; H, 6.94; N, 6.03. Trouvé: C, 69.7; H, 6.8; N, 6.0%). Spectre UV: $\lambda_{\max}^{\text{éthanol}} = 281 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.88$); $\lambda_{\max}^{\text{HCl}} = 243 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.09$), 312 m μ ($\log \epsilon = 4.02$), 370 m μ ($\log \epsilon = 4.00$); Spectre IR: $\nu_{\max}^{\text{KBr}} = 1730 \text{ cm}^{-1}$ (CO), 2760 cm^{-1} (jonction *trans* bandes de Bohlmann^{7,17}); Spectre RMN ($CDCl_3$): δ 3.30 (singulet C—OCH₃, 2), 3.45, 3.52 (C—OCH₃, 3, 15, 16); 4.2 (C—H 18a); 5.62, 6.25, 6.45, 6.60 (protons aromatiques).

Chlorhydrate. F: 158–159° (cristallisé dans l'eau). (Analyse: $C_{27}H_{34}N_2O_5Cl_2 \cdot 2H_2O$ (573-5). Calculé: C, 56.54; H, 6.6; N, 4.88; Cl, 12.36. Trouvé: C, 56.5; H, 6.7; N, 5.1; Cl, 12.1%).

Tétraméthoxy-2,3,11,12 tétrahydro-5,6,12,13 (oxo-méthano)-9,10 diisoquinolo-(2.1-a:1.2-d) diaza-1,5 cyclo-octane (9)

(a) On dissout 3.5 g (0.009 mole.) d'oxalate acide de 10b¹⁸ dans un mélange de 10 ml d'éthanol. On ajoute ensuite une solution aqueuse de soude 2N jusqu'à pH fortement basique. On filtre le précipité. On le dissout dans 10 ml d'éthanol et on ajoute à cette solution 2.90 g (0.015 mole.) de 1b. On abandonne 72 h. à la température ambiante. On essore les cristaux formés et on recristallise dans un mélange éthanol-benzène (2:1). On obtient 2 g (58%) de produit, fondant à 213–214°. (Analyse: $C_{27}H_{32}N_2O_5$ (464-54). Calculé: C, 69.80; H, 6.94; N, 6.03. Trouvé: C, 69.8; H, 6.9; N, 6.1%). Spectre UV: $\lambda_{\max}^{\text{éthanol}} = 285 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.83$), $\lambda_{\max}^{\text{HCl } 5\%} = 232 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4.12$), 281 m μ ($\log \epsilon = 3.82$), $\lambda_{\max}^{\text{HCl } 5\%}$ (après 10' de chauffage à 70°) = 306 m μ ($\log \epsilon = 4.20$), 357 m μ ($\log \epsilon = 4.16$); Spectre IR: $\nu_{\max}^{\text{KBr}} = 1721 \text{ cm}^{-1}$ (CO), 2760 cm^{-1} (jonction *trans* bandes de Bohlmann^{7,17}); Spectre de RMN ($CDCl_3$): 2H: δ 2.40; 2H: δ 6.30 (protons aromatiques en ortho des méthoxyles), 12H: δ 3.72 (OCH₃), 1H: δ 4.16 (proton annulaire).

Chlorhydrate. F: 150–152° (recristallisé dans l'eau). (Analyse: $C_{27}H_{34}N_2O_5Cl_2 \cdot 2H_2O$ (573-5). Calculé: C, 56.54; H, 6.66; N, 4.81. Trouvé: C, 56.3; H, 6.7; N, 4.8%). Spectre IR: $\nu_{\max}^{\text{KBr}} = 3400 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1088 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} (CO).

(b) On chauffe au bain-marie pendant 4 h. un mélange de 0.85 g de 1b et de 1.13 g de iodométhylate de la N-méthyl γ -pipéridone²⁰ dissout dans 15 ml d'éthanol-eau (4:1). Après refroidissement, on essore les cristaux formés, les lave avec de l'eau et une solution aqueuse de carbonate de sodium à 5%. On recristallise ensuite dans un mélange méthanol-benzène (4:1). On obtient 0.60 g (60%) de produit, fondant à 213°, qui ne donne pas d'abaissement du point de fusion avec le produit obtenu en (a).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ D. Beke et Cs. Szantay, *Chem. Ber.* **95**, 2133 (1962).
- ² Cs. Szantay et J. Rohaly, *Ibid.* **98**, 557 (1965).
- ³ Cs. Szantay et L. Novak, *Ibid.* **100**, 2038 (1967).
- ⁴ Cs. Szantay, L. Toke, K. Honty et Gy. Kalaus, *J. Org. Chem.* **32**, 423 (1967).
- ⁵ Y. Ban, O. Yonemitsu et M. Terashima, *Chem. & Pharm. Bull., Japan* **8**, 183 et 194 (1960).
- ⁶ L. Lang, *Absorption Spectra in the Ultraviolet and Visible Region* Vol. V; pp. 169, 170. Akademiai Kiado, Budapest (1965).
- ⁷ M. Uskokovic, H. Bruderer, C. von Planta, T. Williams et A. Brossi, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 3365 (1964).
- ⁸ E. Lippert et H. Prigge, *Ber. der Bunsengesellschaft für physik. Chemie* **67**, 415 (1963).
- ⁹ *Varian NMR Spectra Catalog*, No. 115, Varian Association, Palo Alto, California (1962).
- ¹⁰ F. Bohlmann, D. Schumann et Ch. Arndt, *Tetrahedron Letters* 2705 (1965).
- ¹¹ L. Novak, P. Sohar et Cs. Szantay, *Acta Chim. Hung.* in press.
- ¹² D. Beke, *Heterocyclic Pseudobases*, in *Adv. in Heterocyclic Chemistry* (Edited by A. Katritsky) Vol. I; p. 167. Academic Press, N.Y. (1963).
- ¹³ G. Opitz et H. Holtmann, *Liebigs Ann.* **684**, 79 (1965).
- ¹⁴ I. Fleming et M. H. Karger, *J. Chem. Soc. C*, 226 (1967).
- ¹⁵ R. M. Silverstein et G. C. Bassler, *Spectrophotometric identification of organic compounds* p. 72. Wiley, New York (1967).
- ¹⁶ Boit, *Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960*, p. 192. Akademie-Verlag, Berlin (1961).
- ¹⁷ F. Bohlmann, *Angew. Chem.* **69**, 641 (1957); *Chem. Ber.* **91**, 2157 (1958); E. Wenkert et D. K. Roychaudhuri, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6417 (1956); W. E. Rosen, *Tetrahedron Letters* 481 (1961).
- ¹⁸ H. M. E. Cardwell, *J. Chem. Soc.* 1056 (1950).
- ¹⁹ H. R. Snyder et F. X. Werber, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2962 (1950).
- ²⁰ S. M. MacElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **46**, 1721 (1924).