

PHOTOREDUCTION DE LA BENZOPHENONE PAR DES PHTALIMIDINES ET DES DIHYDRO ISOQUINOLONES

ETUDE CHIMIQUE ET PAR RMN PNIC†

J. C. GRAMAIN et N. SIMONET

Laboratoire de Chimie et Biochimie des substances naturelles, Equipe de recherches associée au C.N.R.S. No. 392,
Université de Clermont II B.P. 45-63670 Aubiere, France

G. VERMEERSCH et N. FEBVAY-GAROT

Laboratoire de Physique, Faculté de Pharmacie-59045 Lille Cédex, France

et

S. CAPLAIN et A. LABLACHE-COMBIER

Laboratoire de Chimie organique Physique associé à l'EnscI, Era CNRS No. 827, Université des Sciences et
Techniques, B.P. 36-59655-Villeneuve D'Ascq, France

(Received in France 12 June 1981; accepted 24 August 1981)

Résumé—La benzophénone est photoréduite par les phtalimidines et les dihydro isoquinolones. L'hydrogène est arraché en α de l'atome d'azote et le couplage des deux radicaux obtenus conduit à des adduits. L'étude par PNIC (Polarisation Nucléaire Induite Chimiquement) de la polarisation pour ces adduits montre une inversion de la polarisation pour l'adduit sur la chaîne alkyle lorsque l'azote est lié à un CH_2 benzylique. Cette inversion s'explique en considérant que le radical formé sur la chaîne *N*-alkyl dérive du radical formé sur le cycle.

Abstract—Benzophenone is photoreduced by phtalimidines and dihydro isoquinolones. The hydrogen atom α to the nitrogen atom is abstracted and radical coupling leads to adducts. CIDNP studies of these adducts show inversion of polarisation for the adduct on the *N*-alkyl chain when the nitrogen is bound to a benzylic methylene. This inversion is explained by considering that the radical on the *N*-alkyl chain derives from the radical on the ring.

La photoréduction des cétones aromatiques, et plus particulièrement de la benzophénone par des donneurs d'hydrogène est connue depuis les premiers travaux de Ciamician et Silber.¹ Les donneurs d'hydrogène les plus "classiques" sont les alcools et les amines, mais les éthers, les sulfures, les phénols ont aussi été utilisés.

Nous avons montré récemment^{2,3} que les lactames sont susceptibles de réduire efficacement les cétones aromatiques en cédant l'hydrogène situé en α de l'azote. Cette réaction, dont nous avons étudié l'aspect physicochimique en RMN par polarisation nucléaire induite chimiquement (PNIC),⁴ en spectroscopie éclair par laser⁵ et en spectroscopie d'émission⁶ permet d'obtenir les adduits dérivant du couplage des radicaux benzhydryle et L' (dérivé de la lactame LH). D'autre part, si la réaction est effectuée en présence d'oxygène, on isole l'imide résultant de l'oxydation du radical L' , alors que la benzophénone est régénérée⁷ (Fig. 1).

Cette réaction de photoréduction devrait être particulièrement efficace les phtalimidines **1** puisque l'hydrogène transféré au triplet de la benzophénone, situé en α de l'azote d'un amide, est de plus benzylique.

On présente dans cet article les résultats concernant la photoréduction de la benzophénone par les phtalimidines ainsi que la photooxydation des phtalimidines en phtal-

imides. Le mécanisme de cette réaction a été étudié en PNIC et l'extension de cette étude à deux séries de dihydroisoquinolones a permis de montrer que, lorsque l'hydrogène en α de l'azote est de plus benzylique, les polarisations sont de signe contraire pour l'adduit sur le cycle et sur la chaîne *N*-alkyle. On en déduit que, dans ce cas, le radical sur la chaîne *N*-alkyle dérive du radical sur le cycle et n'est pas formé directement par l'arrachement d'un hydrogène par le triplet de la benzophénone.

1. ETUDE CHIMIQUE

Photoréduction de la benzophénone par les phtalimidines 1

On a irradié (en l'absence d'oxygène) des solutions de benzophénone et de phtalimidine dans le *t*-butanol dans un réacteur de pyrex à lampe plongeante à vapeur de mercure moyenne pression. La concentration initiale en benzophénone est de 0.1 M et assure une densité optique de 2 (à 366 nm) en début de réaction et d'environ 1 en fin de réaction (excès de benzophénone par rapport à la phtalimidine). Dans ces conditions seule la benzophénone absorbe la lumière.

La réaction de photoréduction est, comme prévu, extrêmement rapide, (sauf pour **1a**). Ainsi **1c** est consommé en $1^{\text{H}}15$, alors que les photoréductions de la benzophénone par les lactames (pyrrolidone, pipéridone etc...) nécessitent de 24–28 h dans les mêmes conditions de source et de réacteur.^{2,3} On isole par chromatographie l'excès de benzophénone et le benzopinacol provenant

†Une partie de ce travail a fait l'objet d'une communication préliminaire: Journées de chimie organique de la Société Chimique de France Orsay, 15–17 Septembre 1976, Communication No. 6.

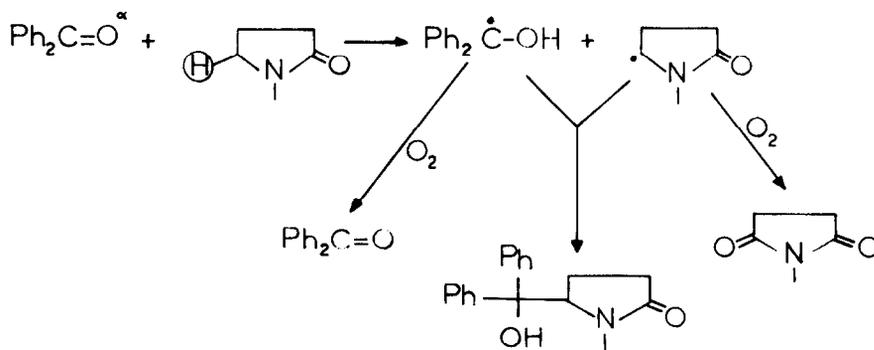
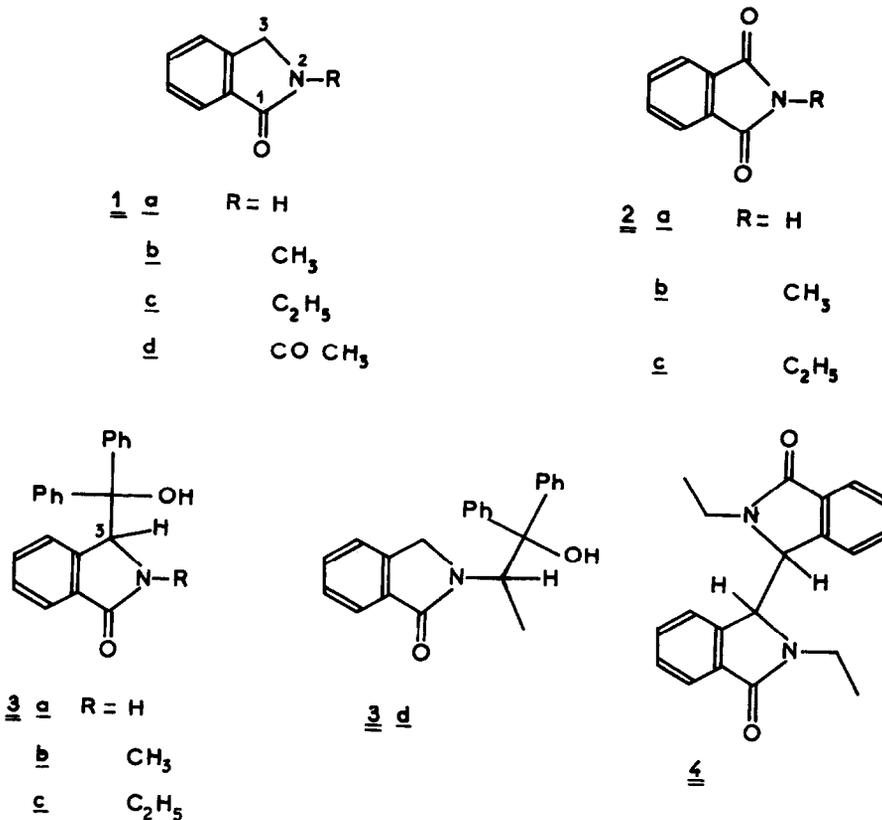


Fig. 1.

du couplage des radicaux benzhydryle après diffusion, puis les adduits **3a** (40%), **3b** (51%) ou **3c** (39%), résultant de la combinaison (dans la cage de solvant initiale ou après diffusion) du radical benzhydryle et du radical benzylique dérivé de la phtalimidine par arrachement de l'hydrogène en 3 (Fig. 2). Les données spectrales et microanalytiques sont sans ambiguïté en accord avec leur structure. On notera en particulier que l'hydrogène tertiaire en 3 subit en RMN un déplacement de 1.3 à 1.5 ppm vers les champs faibles. Ce déplacement est induit par l'introduction du groupe diphenylcarbinyle et peut être comparé à celui (généralement compris entre 1.3 et 1.4 ppm) que l'on observe quand on passe des lactames à leurs adduits avec la benzophénone.^{2b} Dans le cas de **3c** la création d'un centre d'asymétrie en 3

entraîne la non équivalence des hydrogènes méthyléniques du groupe $\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$, qui apparaît sous forme d'un spectre ABX₃ (simplifié par l'égalité des constantes de couplage $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}}$). (Spectre 5)

L'étude de PNIC a permis de mettre en évidence, en plus des signaux correspondant à cette réaction, des signaux correspondant à l'arrachement (et à la recombinaison) d'hydrogène sur la chaîne latérale de **1b** et **1c**. Malgré une recherche systématique nous n'avons pas pu mettre en évidence les adduits correspondants en utilisant les concentrations habituellement choisies pour ces réactions: benzophénone 0.1 M et donneur d'hydrogène 0.05 M. L'adduit sur la chaîne latérale **3d** n'a pu être isolé, en faible quantité, qu'en inversant les concentrations de benzophénone (0.039 M) et de *N*-éthyl-



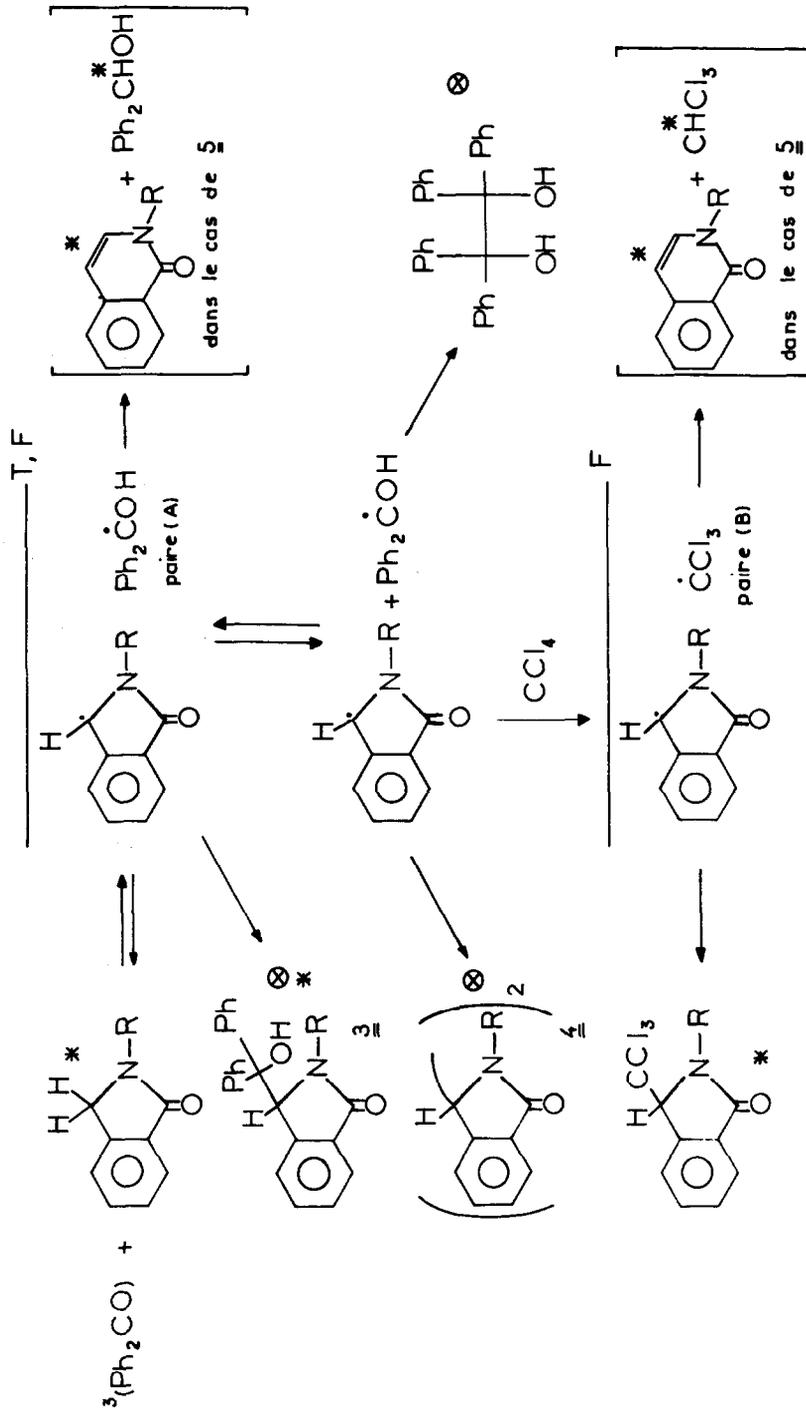


Fig. 2.

phtalimidine (0.133 M) pour se rapprocher des conditions dans lesquelles sont enregistrés les spectres de PNIC ($\phi_2\text{C}=\text{O}$ 0.04 M; phtalimidine 0.1 M). Ce résultat apporte une confirmation évidente au mécanisme proposé plus loin. La structure de l'adduit sur la chaîne latérale **3d** est confirmé par ses données spectroscopiques: en particulier, en RMN du proton, l'hydrogène tertiaire de la chaîne latérale apparaît sous forme d'un quadruplet centré à 4.95 ppm (déplacé de 1.6 ppm vers les champs faibles par le groupe diphenylcarbonyl par rapport à **1c**). D'autre part, la création d'un centre d'asymétrie sur la chaîne *N*-alkyle entraîne la non équivalence des deux hydrogènes benzyliques sur le cycle qui apparaissent sous forme d'un spectre AB centré à 4.3 ppm ($J = 17$ Hz, $\Delta\nu = 0.13$ ppm).

On a de plus isolé dans le cas de **1c** le dimère **4** (12%) résultant du couplage de deux radicaux phtalimidinyl-3 après diffusion hors de la cage de solvant. Les spectres de masse confirment sans ambiguïté cette structure de dimère.† Il s'agit apparemment d'un seul des deux diastéréoisomères possibles (meso ou d, l): **4** fond sur 1° et montre en RMN un spectre ABX₃ unique. On sait cependant que ces réactions de couplage conduisent le plus souvent au mélange équimoléculaire des deux diastéréoisomères, mais que leur interconversion thermique est facile et conduit à l'isomère le plus stable (Ref. 8 et Réf. citées).

Il apparaît donc que la réaction de photoréduction de la benzophénone par les phtalimidines est facile et régiosélective et conduit aux adduits **3** avec un rendement voisin du rendement théorique maximum (50%) que l'on peut attendre d'une réaction de recombinaison statistique de deux radicaux ayant diffusé: $A + B \cdot \rightarrow AA + 2AB + BB$. L'aspect cinétique de cette réaction est en cours d'étude.

Photooxydation des phtalimidines en phtalimides

Le piégeage par l'oxygène des radicaux benzhydryle et phtalimidinyl-3 conduit à leurs produits d'oxydation. Ainsi l'irradiation de la benzophénone en présence de phtalimidine en solution saturée en oxygène permet d'isoler le phtalimide **2** correspondant. Le radical benzhydryle est oxydé en benzophénone (réaction 1) qui n'est donc pas consommée et le radical phtalimidinyl-3 conduit au radical peroxy correspondant qui donne le phtalimide (réaction 2) par un mécanisme analogue à celui décrit dans le cas des amides.⁷

† Nous remercions le Dr. Morizur pour ses commentaires concernant l'interprétation de ces spectres.

Cette réaction est moins rapide que la réaction de photoréduction conduisant aux adduits, vraisemblablement en raison de la désactivation importante du triplet de la benzophénone par l'oxygène.

D'autre part, le rendement en imide **2a** et **2b** à partir des phtalimidines **1a** et **1b** est de 60%. Il n'est que de 34% pour l'oxydation de la *N*-éthyl phtalimidine **1c** en *N*-éthyl phtalimidine **2c**, mais ce dernier est accompagné de *N*-acétyl phtalimidine **1d** (20% par rapport à **1c**), résultant de l'oxydation de la chaîne *N*-alkyle. Ce dernier résultat est surprenant compte tenu de la régiosélectivité de la photoréduction et ne peut s'expliquer que par des différences de vitesse de combinaison des radicaux en **3** et sur la chaîne *N*-alkyle avec l'oxygène.

II. ETUDE PAR PNIC.⁹

Photoréduction de la benzophénone **8a** et de la *p*'-dichlorobenzophénone **8b** par les phtalimidines **1**

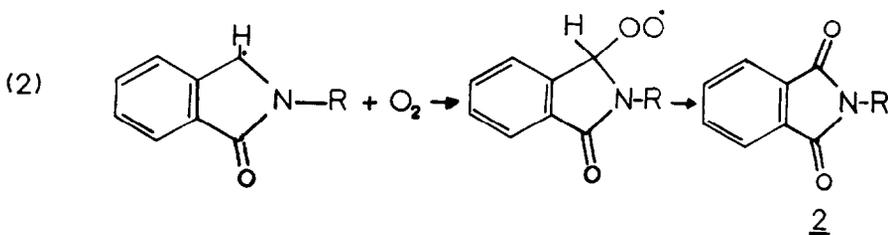
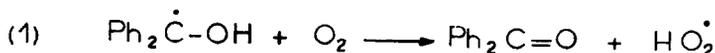
Le Tableau 1 donne le déplacement chimique (δ en ppm, référence interne TMS) et l'attribution des polarisations observées lors de l'irradiation de solutions de phtalimidines **1a**, **1b**, **1c** dans le benzène deutérié en présence de benzophénones **8a** et **8b**.

Dans le cas de **1a**, comme le montre les spectres 1 et 2, on observe des polarisations pour le méthylène du produit de départ et pour le méthine de l'adduit avec les benzophénones. On remarque une inversion des polarisations lorsque l'on remplace **8a** par **8b**. Elle résulte de la différence des facteurs g des deux radicaux diphenylhydroxyméthyle X_1 et X_2 dérivant respectivement de **8a** et **8b**.

Par application de la règle de Kaptein¹⁰ relative aux effets nets, on peut déduire que le facteur g du radical R dérivant de **1a** est compris entre les facteurs g de X_1 et X_2 . En considérant l'adduit comme un produit de cage ($\epsilon > 0$) de la paire principale (A) créée dans un état T ($\mu > 0$) par arrachement d'un hydrogène de **1a** par **8a** ou **8b** excité dans son état triplet, la constante hyperfine de couplage du proton observé (a_H) étant négative, le seul facteur pouvant changer de signe est le Δg . Dans le cas de **8a**, on observe de l'émission, ce qui entraîne $\Gamma_{ne} = - = + \Delta g$ - donc $\Delta g > 0$ c'est-à-dire $g_R > g_{X_1} = 2.00298$.¹¹ Par contre avec **8b** pour le même proton, on observe de l'absorption, c'est-à-dire que $\Delta g < 0$, donc que $g_R < g_{X_2} = 2.0034$.¹²

L'observation des polarisations de l'adduit entre la benzophénone et les phtalimidines en présence de CCl₄ montre qu'une partie de la réaction de couplage a lieu dans la cage de solvant. D'autre part, la présence de polarisations pour un adduit entre **1a** et CCl₄ (en ab-

Réactions



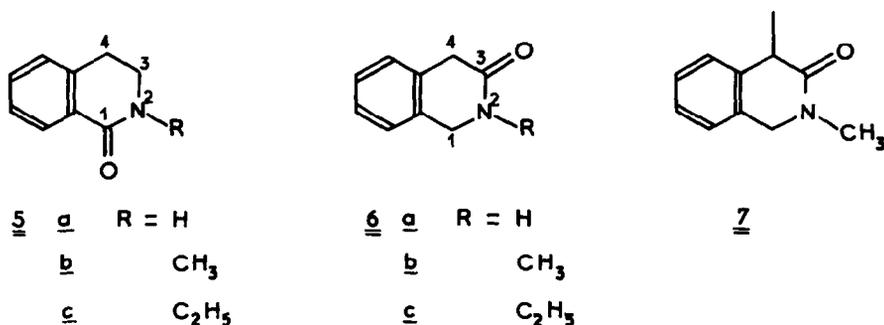


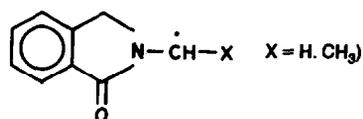
Tableau I.

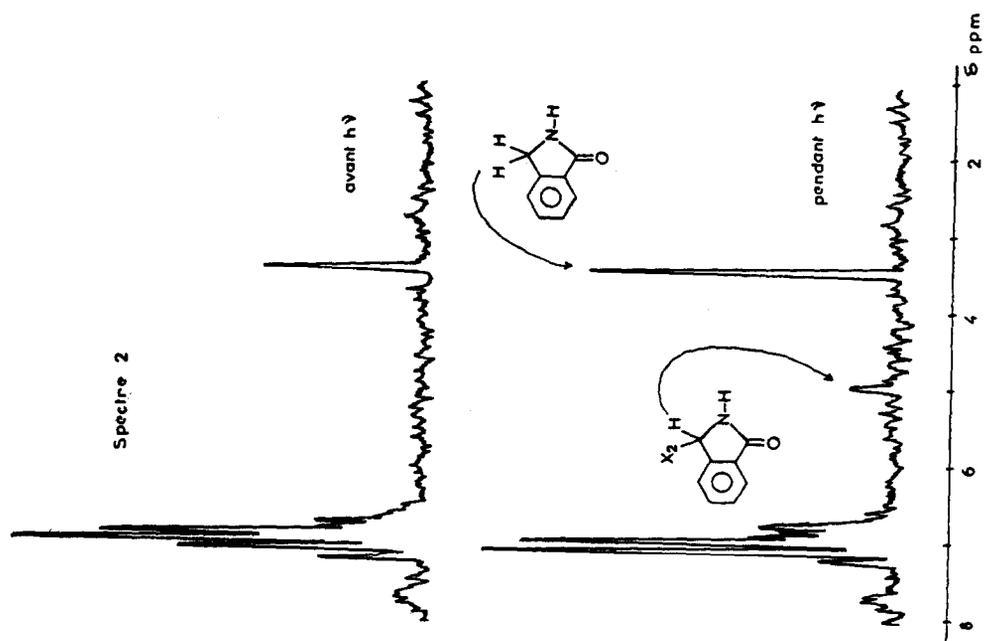
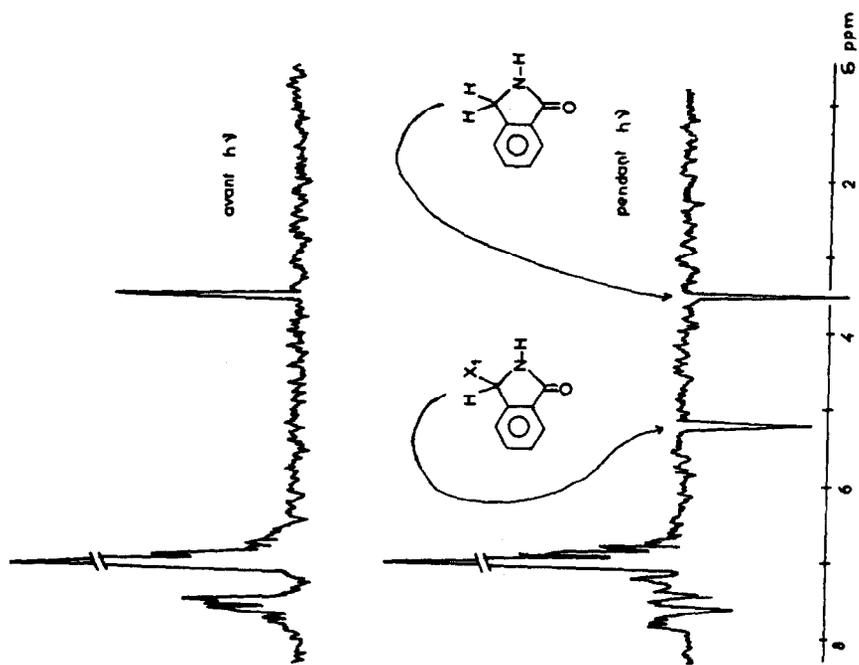
	Ph ₂ CO <u>a</u>	(pClPh) ₂ CO <u>a</u> X ₂ = (pClPh) ₂ COH
<u>1a</u>	H _A 350 (E)	H _A 350 (A)
<u>3a</u>	H _A 520 (E)	H _A 505 (A)
<u>1b</u>	H _A 330 (E) CH ₃ 260 (A)	H _A 330 (A) CH ₃ 260 (E)
<u>3b</u>	H _A 495 (E)	H _A 470 (A)
<u>1c</u>	CH ₂ 4 (A)	CH ₂ 4 (E)
<u>1e</u>	H _A 350 (E) CH ₂ 330 (AE) CH ₃ 090 (AE)	H _A 350 (A) CH ₂ 325 CH ₃ 090
<u>3e</u>	H _A 525 (E)	H 510 (A)
<u>1f</u>	CH ₃ 135 (E+AE) CH 465 (A+AE)	CH 450 (E+AE)

sortion) implique l'existence d'une paire radicalaire (B) R'CCl₃^F qui ne peut être formée qu'après diffusion des radicaux n'ayant pas donné lieu à recombinaison au niveau de la paire principale. Ces résultats permettent d'avancer le schéma réactionnel de la Fig. 2.

Lors de l'irradiation dans les mêmes conditions des dérivés 1b et 1c les mêmes résultats sont obtenus en ce qui concerne le méthylène du produit de départ et le méthine de l'adduit sur le cycle et le même schéma réactionnel peut être proposé. Le point le plus important

à souligner est que les polarisations observées pour l'adduit sur le cycle sont inverses de celles obtenues pour l'adduit sur la chaîne N-alkylée (spectre 3), (ce qui fait intervenir un radical



Spectre 2. Phtalimidine 1a + pp' dichlorobenzophénone 8b dans C_6D_6 .Spectre 1. Phtalimidine 1a + benzophénone 8a dans C_6D_6 .

contrairement au cas des lactames³ où les polarisations sont de même sens pour ces deux types d'adduits.

L'adduit sur la chaîne *N*-alkylée étant un produit de recombinaison, les seuls facteurs pouvant changer de signe dans la règle de Kaptein sont la multiplicité de la paire radicalaire (μ), la différence des facteurs g (Δg) et la constante hyperfine de couplage (a_{H}).

μ est positif puisque la paire est formée par réaction entre l'état excité triplet de la benzophénone avec la phtalimidine. Des essais d'irradiation directe de **1b** d'une part et de son adduit sur le cycle d'autre part ont été faits pour vérifier que les polarisations observées ne proviennent pas d'une réaction secondaire sur la benzophénone de **1b** ou de son adduit excité dans l'état singulet. Ce type de réaction a été observé récemment par Fischer et coll.¹³ dans le système amine-benzophénone où l'amine réagit dans un état excité singulet avec la benzophénone à l'état fondamental pour former une paire d'ions radical.

Les polarisations changeant de signe lorsque l'on remplace **8a** par **8b**, le facteur g de R' sera compris entre g_{X_1} et g_{X_2} comme celui du radical R. Le Δg sera donc de même signe que dans le cas précédent.

Le seul paramètre pouvant changer le signe de la polarisation est donc la constante de couplage a_{H} qui doit être considérée comme positive.

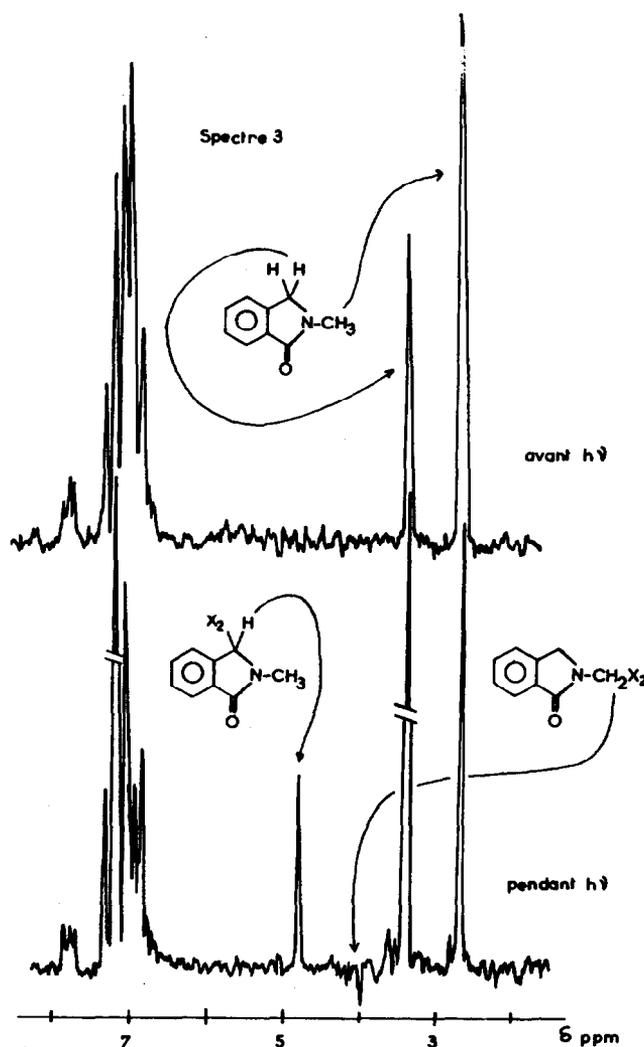
Photoréduction de benzophénone 8a et 8b par les dihydroisoquinolones

Ce phénomène de polarisations inverses semblant lié à la position benzylique du méthylène en α de l'azote, nous avons étudié les dihydroisoquinolones **5** et **6** dont les structures ont été choisies de façon à ce que les hydrogènes en α de l'azote sur le cycle ne soient pas benzyliques (cas de **5**), ou soient benzyliques (cas de **6**) comme dans les phtalimidines **1**.

Les Tableaux 2 et 3 donnent les polarisations observées et leurs attributions.

En ce qui concerne les adduits sur le cycle, en position α de l'azote, le comportement est totalement identique à celui des phtalimidines et le schéma réactionnel de la Fig. 2 reste valable.

D'autre part, dans le cas des dihydroisoquinolones **5a** et **5b** on observe, en plus, des polarisations cor-



Spectre 3. *N*-Méthyl Phtalimidine **1b** + pp' dichlorobenzophénone **8b** dans C₆D₆.

Tableau 2.

	Ph ₂ CO <u>8a</u> X ₁ = Ph ₂ C ⁺ OH	(pClPh) ₂ CO <u>8b</u> X ₂ = (pClPh) ₂ C ⁺ OH
	H _A 380	H _A 380
	H _A 5 (E) doublet J = 4,5 Hz	H _A 5,10 (A+AE) doublet J = 4,5 Hz
	H _A 380 (E faible) CH ₃ 275	H _A 380 (A faible) CH ₃ 275
	H _A 5,15 (E)	H _A 4,90 (A)
		CH ₂ 430 (E)

Tableau 3.

(3,5S) Solvant CD ₃ CN	Ph ₂ CO <u>9a</u> X ₁ = Ph ₂ C ⁺ OH	(pClPh) ₂ CO <u>9b</u> X ₂ = (pClPh) ₂ C ⁺ OH
	H _A triplet 285	H _A triplet 285
	H _A partie X d'un ABX 4,50 (E+AE)	H _A partie X d'un ABX 4,40 (A+AE)
	H _A 6,50 (AE) H _B 5,95 (AE) J _{AB} = 7,5 Hz	H _A 6,75 (A+AE) H _B 6,10 (E+AE)
XH	H 5,60 (AE)	H 5,40 (E)
	H _A 2,80 (3,5S) (AE) CH ₃ 2,80 (3,10)	H _A 2,85 (AE) CH ₃ 2,85 (3,10)
	H _A partie X d'un ABX 4,75 (E+AE)	partie X d'un ABX 4,75 (A+AE)
	CH ₂ 4,45 (E)	CH ₂ 4,40 (A)
	H _A 6,40 (AE) H _B 6,10 (6,45) (AE)	H _A 6,40 (A+AE) H _B 6,10 (6,60) (E+AE)
XH	H 5,75 (AE)	H 5,60 (5,80) E

respondant à l'isocarbostyryle **9a** et à la *N*-méthyl isoquinolone **9b** et au benzydrol. Ces polarisations s'expliquent facilement en considérant la dismutation de la paire radicalaire (A). Les polarisations observées dans le cas de **9a** correspondent au composé réaromatisé par passage de la forme cétone à la forme énol. Il faut donc admettre que le temps de relaxation des protons considérés est supérieur au temps de réaromatisation.

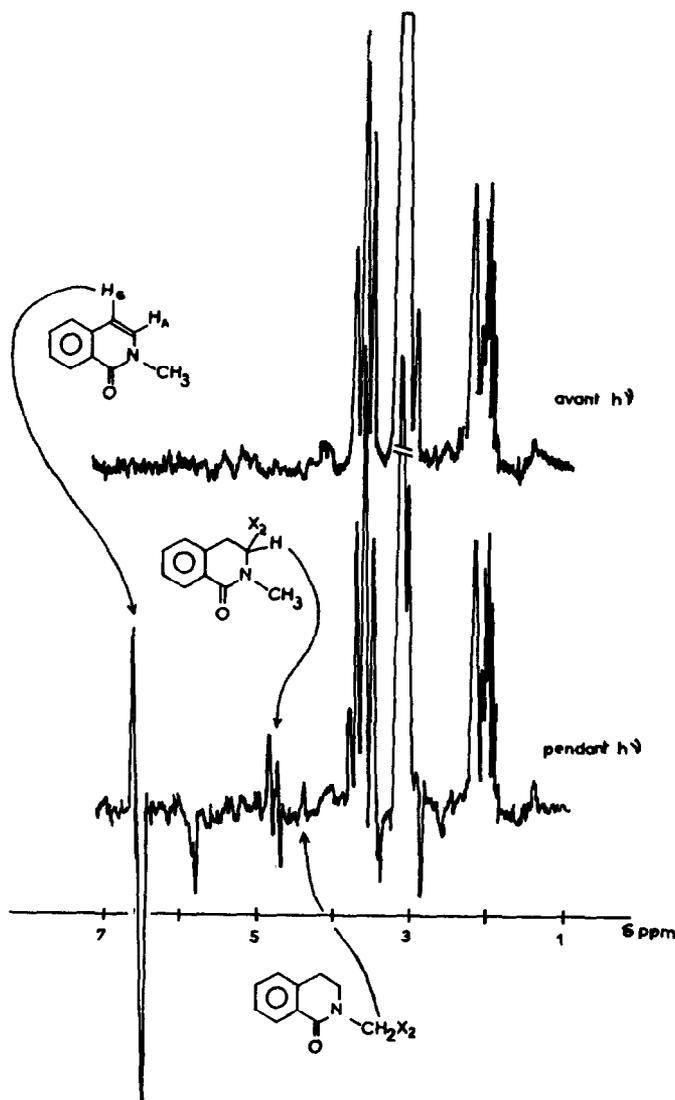
Ces composés vinyliques n'ont pu être mis en évidence dans le cas des lactames et des amides.⁴ Leur formation est fortement favorisée dans le cas des dihydroisoquinolones **5** par le fait que les hydrogènes en β de l'azote sont benzyliques.

Les polarisations observées pour les adduits sur la chaîne latérale sont en accord avec l'hypothèse qui lie leur signe relatif à la situation benzylique ou non du méthylène en α de l'azote:

Dans le cas de **5b**, les polarisations observées sont de même signe pour les adduits sur la chaîne latérale et sur le cycle (spectre 4) comme dans le cas des lactames, alors que dans le cas de **6b** le comportement est identique à celui des phtalimidines.

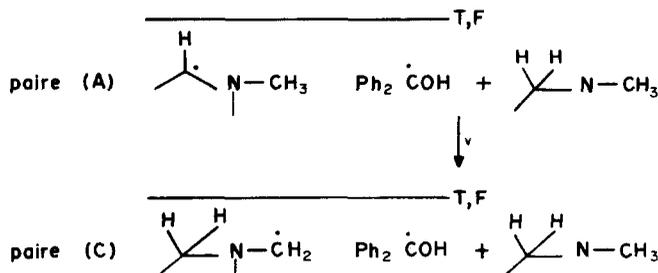
Il faut noter de plus que l'intensité des signaux correspondants aux adduits sur le cycle et sur la chaîne latérale sont du même ordre de grandeur lorsque le CH₂ du cycle n'est pas benzylique, ce qui est en accord avec des valeurs voisines et de même signe des constantes hyperfines de couplage. Par contre, dans les composés où le CH₂ du cycle est benzylique, ces intensités sont très différentes et de signes opposés. Ceci est en accord avec une faible valeur de constante hyperfine de couplage pour le radical dont on doit utiliser les paramètres pour faire le calcul des polarisations.

Une explication de ces résultats peut être donnée en



Spectre 4. *N*-Méthyl dihydro 3,4(2H) isoquinolone-1 **5a** + *pp'* dichlorobenzophénone **8b** dans CD₃CN.

considérant que le radical R' dérive du radical R par substitution au niveau de la paire radicalaire suivant la réaction:



Den Hollander a en effet montré¹⁴ que lorsque des composés sont formés à partir de paires radicalaires provenant du réarrangement d'autres paires radicalaires, on est amené à tenir compte des paires radicalaires successives, la participation des différentes paires dépendant de la vitesse de mélange S-T₀ dans chaque paire et de la vitesse de passage d'une paire à l'autre. Ce phénomène est appelé "co-operative effect".

Dans le cas présent, lorsque le CH₂ du cycle est non benzylique, seule la paire (C) est à considérer et les paramètres utilisés sont ceux du radical R', la vitesse de passage de la paire (A) à la paire (C) devant être considérée comme faible.

Lorsque le CH₂ du cycle est benzylique, on peut penser que le passage paire (A) → paire (C) sera plus rapide en raison de la grande réactivité de cette position. Il faudra donc considérer dans ce cas les paramètres du radical R pour le calcul des polarisations de l'adduit sur la chaîne latérale.

Dans le radical R, la constante hyperfine de couplage des protons en α de l'azote sur la chaîne latérale est positive et de faible valeur:

—l'application des règles de Kaptein au calcul des polarisations du groupement CH₃ dans l'adduit sur le cycle conduit à ce résultat,

—le calcul des densités de spin¹⁵ dans le radical R par application des programmes INDO¹⁶ conduit à des valeurs très faibles pour le groupement CH₃. Ces calculs n'ont pas permis de confirmer le signe de la constante hyperfine de couplage, les résultats obtenus étant compris entre 0 et 1 gauss.

Enfin, ce mode de formation du radical R' nécessite un excès de lactame ou de phtalimidine par rapport à la benzophénone, ce qui correspond aux conditions habituelles des études de PNIC. Dans le cas des photoréductions préparatives on opère au contraire en présence d'un excès de benzophénone de façon à se trouver dans des conditions optimales d'absorption de la lumière, ce qui explique que l'on n'isole pas d'adduit sur la chaîne latérale. On a pu cependant isoler l'adduit sur la chaîne latérale 3d (à partir de 1e) en utilisant un défaut de benzophénone par rapport à 1d (1e rapport des concentrations $\theta\text{CO}/N$ -éthyl phtalimidine passant de 2/1 à 1/3), ce qui apporte une confirmation à l'hypothèse formulée sur la base des résultats de PNIC.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés sur un bloc Kofler à microplatine Reichert ou en capillaire scellé sous vide sur un

appareil à bain d'huile Toffoli et ne sont pas corrigés.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 377; les spectres UV sur un appareil Cary 15. Les spectres RMN (¹H) (référence interne TMS = 0) sont enregistrés sur des spectromètres Jeol C60 HL et Perkin-Elmer R24 à 60 Mhz au Service de RMN de l'Université de Clermont II sous la responsabilité du Professeur D. Bessière que nous remercions.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil AEIMS 30 du Centre de Spectrochimie de l'Université P. et M. Curie sous la responsabilité du Dr. M. Morizur que nous remercions. Les microanalyses ont été effectuées par le Service de Microanalyse du CNRS à Thiais.

Les rendements sont donnés en produit isolé.

Irradiations Photochimiques

Les réactions photochimiques ont été effectuées dans un réacteur en pyrex équipé d'une lampe plongeante à vapeur de mercure moyenne pression: Capacité du réacteur 70 cm³, trajet optique 0.39 cm, lampe Hanau TQ 150. Température 30°C. Pour les photoréductions la desoxygénation est assurée par un courant d'azote. Dans le cas des photooxydations la solution est saturée en oxygène par un courant continu de ce gaz. Les réactions sont suivies par c.c.m. (gel de silice 60 F 254 Merck).

Produits de Départ

Ils ont été préparés selon les indications de la littérature. Phtalimidine 1a par chauffage (autoclave) du phtalide avec une solution de NH₄OH.¹⁷ IR (CS₂) 3460 (N-H libre), 3200 (N-H lié), 1707 et 1722 (C=O). FMN (DMSO d₆) 4.45 (s, 2H, CH₂ en 3); 7.6 (massif 4H arom); 8.7 (1H échangeable, NH).

N-méthylphtalimidine 1b par chauffage (autoclave) du phtalide avec une solution éthanolique de méthylamine.¹⁸ IR (CS₂) 1705 (C=O lactame t.) RMN (CDCl₃) 3.2 (s, 3H, N-CH₃); 4.3 (s, 2H, CH₂ en 3), 7.3-8 (massif 4H arom).

N-éthyl phtalimidine 1c par chauffage (autoclave) du phtalide avec une solution éthanolique d'éthylamine ou par alkylation (NaH, IC₇H₅, C₆H₆) de la phtalimidine. IR (CS₂) 1705 (C=O lactame t.) RMN (CDCl₃) 1.2 (t, 3H, J = 7 Hz, N-CH₂-CH₃); 3.65 (q, 2H, J = 7 Hz, N-CH₂-CH₃); 4.3 (s, 2H, CH₂ en 3); 7.3-8 (massif, 4H arom).

Dihydro-3,4 (2H) isoquinolone-1 5a (dihydro-3,4 isocarbostyryle). Par action du chloroformiate d'éthyle sur la β phényl éthylamine, puis cyclisation (PPA) du carbamate obtenu.¹⁹

N-méthyl dihydro-3,4 (2H) isoquinolone-1 5b (N-méthyl dihydro-3,4 isocarbostyryle) Lit.²⁰ Par méthylation (NaH, ICH₃, C₆H₆) de 5a. RMN (CDCl₃) 3 (m, 2H, CH₂ benzylique en 4); 3.2 (s, 3H, N-CH₃); 3.6 (m, 2H, CH₂ en 3); 7.5 (massif, 3H arom. en 5, 6 et 7); 8.2 (m, 1H, Harom. en 8).

N-éthyl dihydro-3,4 (2H) isoquinolone-1 5c (N-éthyl dihydro-3,4 isocarbostyryle). Par alkylation (NaH, IC₇H₅, C₆H₆) de 5a.

RMN (CDCl₃) 3.2 (t, 3H, N-CH₂-CH₃); 2.9 (m, 2H, CH₂ benzylique en 4); 3.5 (m, 5H, NCH₂CH₃ et CH₂ en 3); 7.3 (massif 3H arom. en 5, 6 et 7); 8.1 (m, 1H, H arom. en 8).

Dihydro-1,4 (2H) isoquinolone-3 6a. Par réarrangement de Schmidt de l'indanone-2 (Na N₃, H₂SO₄, CHCl₃, t < 40°C)²¹ F = 150–151° (Lit.²² F = 150–152°. RMN (CDCl₃) 3.6 (s, 2H, CH₂ en 4); 4.5 (s, 2H, CH₂ en 1); 7.2 (s, 4H arom.); 8 (1H, N-H).

N-méthyl dihydro-1,4 (2H) isoquinolone-3 6b. Lit.^{20b} Par méthylation (NaH, ICH₃, C₆H₆) de 6a. Cette réaction, rapide, doit être suivie en c.c.m. pour éviter la bisalkylation conduisant à 7. RMN (CDCl₃) 3.1 (s, 3H, N-CH₃); 3.6 (s, 2H, CH₂ en 4); 4.5 (s, 2H, CH₂ en 1); 7.2 (s, 4H arom.).

N-méthyl méthyl-4 dihydro-1,4 (2H) isoquinolone-3 7. Produit de diméthylation de 6a. RMN (CDCl₃) 1.45 (d, J = 7 Hz, 3H, CH₃ en 4); 3.1 (s, 3H, N-CH₃); 3.5 (q, 1H, C-H tertiaire en 4); 4.45 (q, 2H, CH₂ en 1, syst. AB, J_{AB} = 16 Hz, ν_A - ν_B = 10 Hz).

N-éthyl dihydro-1,4 (2H) isoquinolone-3 6c. Par alkylation (NaH, IC₂H₅, C₆H₆) de 6a. RMN (CDCl₃) 1.2 (t, 3H, J = 7 Hz, N-CH₂-CH₃); 3.6 (q, 2H, J = 7 Hz, N-CH₂-CH₃); 3.6 (s, 2H, CH₂ benzylique en 4); 4.45 (s, 2H, CH₂ benzylique en 1); 7.25 (s, 4H arom.).

Les composés 6a, 6b et 6c se décomposent facilement à l'air (oxydation en 1?) et doivent être conservés en tube scellé sous vide.

Photoreduction de la benzophénone par la phtalimidine 1a

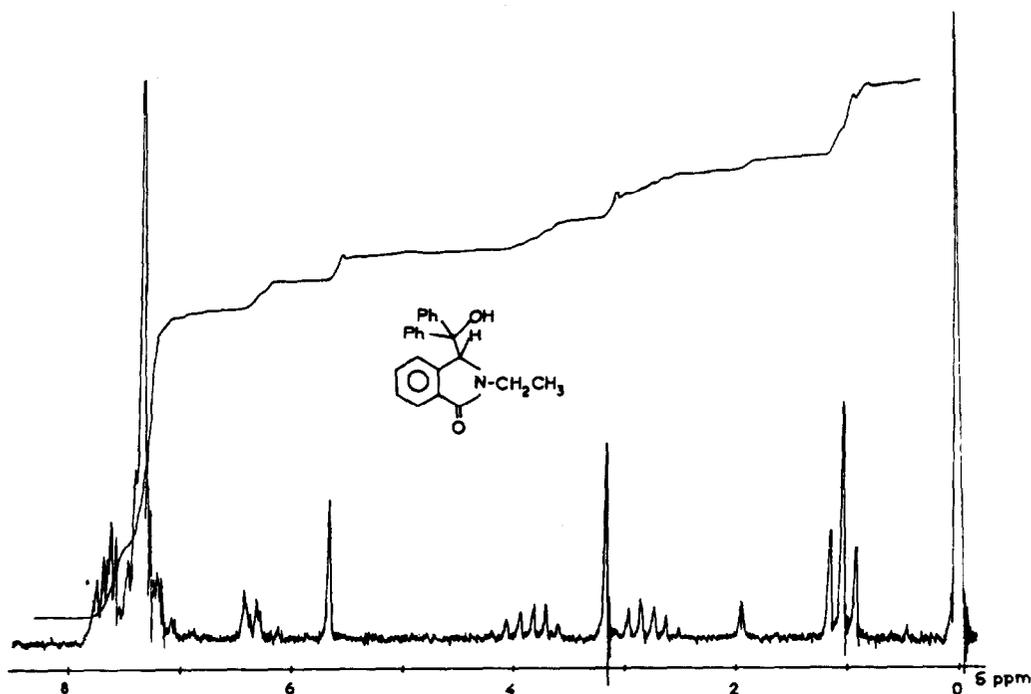
On irradie une solution de 1.28 g de benzophénone et 0.5 g de phtalimidine 1a dans 70 ml de *t*BuOH sous courant d'azote. La phtalimidine est consommée en 25 h et la chromatographie du brut réactionnel sur gel de silice conduit à -0.7 g d'un mélange de benzophénone et de son pinacol -0.47 g de diphenylcarbonyl-3 phtalimidine 3a. F = 199–200° (CH₃CN) (microplatine) F = 201–202° (bain d'huile) Rdt 40% (par rap. à 1a) IR (CCl₄) 3200 (large, OH et NH liés), 1683 (C = O amide). RMN (DMSO d₆) 5.8 (s, 1H échangeable O-H); 5.9 (s, 1H, C-H tertiaire en 3); 7–8 (massif 14H arom.); 8.1 (s, 1H échangeable, N-H). Analyse C₂₁H₁₇NO₂. (Calc %: C, 79.98; H, 5.43; N, 4.44. Tr %: C, 79.78; H, 5.44; N, 4.62%.)

Photoreduction de la benzophénone par la N-méthyl phtalimidine 1b

On irradie une solution de 1.28 g de benzophénone (7 mmole, c = 0.1 M, DO initiale 2.35) et 0.5 g (3.8 mmole) de N-méthylphtalimidine 1b dans 70 ml de *t*BuOH sous courant d'azote. La N-méthyl phtalimidine est consommée en 3^h30 et la chromatographie du brut réactionnel conduit à -0.85 g de mélange de benzophénone et de son pinacol -0.57 g de N-méthyl diphenylcarbonyl-3 phtalimidine 3b que l'on recristallise dans CH₃CN. F = 227–228.5° (bain d'huile), F = 205–215° (microplatine) Rdt 51% (par rap. à 1b). IR pastille KBr 3340 (OH lié), 1675 (C = O amide). RMN (DMSO d₆) 2.7 (s, 3H, N-CH₃); 5.8 (s, 1H, C-H tertiaire en 3); 6.2 (s, 1H échangeable, OH); 7–8 massif 14 H arom. (C₆D₆) Spectre enregistré en FT (Jeol FX 60) à 50° en raison de la très faible solubilité de 3b dans C₆D₆: H tertiaire en 3 à δ = 4.97. Analyse C₂₂H₁₉NO₂. (Calc %: C, 80.22; H, 5.81; N, 4.25. Tr %: C, 80.14; H, 5.70; N, 4.19%.)

Photoreduction de la benzophénone par la N-éthyl phtalimidine 1c

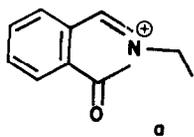
(a) On irradie une solution de 1.28 g de benzophénone et 0.5 g de N-éthylphtalimidine 1c dans 70 ml de *t*BuOH sous courant d'azote. La N-éthyl phtalimidine est consommée en 1^h15 et la chromatographie du brut réactionnel conduit à -0.81 g de mélange de benzophénone et de son pinacol -0.42 g de N-éthyl diphenylcarbonyl-3 phtalimidine 3c que l'on recristallise dans CH₃CN. F = 144–145° (microplatine) (F = 139–140° (bain d'huile)) Rdt 39% (par rap. à 1c). IR pastille KBr 3300 (OH lié), 1677 (C = O amide). RMN CDCl₃ 3.15 (s, 1H échangeable O-H); 5.65 (s, 1H, C-H tertiaire en 3); 7–8 (massif, 14 H arom.). Le groupe N-C₂H₅ apparaît sous forme d'un spectre ABX₃²³ avec J_{AX} = J_{BX}. Dans ce cas le spectre se simplifie, la partie X₃ donnant un triplet et la partie AB un système de 16 raies (un quadruplet 1.2.2.1. à partir de chacune des raies du système AB): CH₂ (t. centré à 1 ppm J_{AX} = J_{BX} = 7 Hz) CH₃, partie AB centrée à 3.3 ppm (J_{AB} = 13.5 Hz, ν_A - ν_B = 65 Hz). (Spectre 5) Analyse C₂₃H₂₁NO₂. (Calc %: C, 80.44; H, 6.16; N, 4.08. Tr %: C, 80.45; H, 6.05; N, 4.14%.)



Spectre 5. N-éthyl (diphényl hydroxyméthyl) 3 phtalimidine 3c dans CDCl₃.

Par chromatographie des fractions éluées après **3c** on isole 60 mg du dimère **4** (*N,N'*-diéthyl biphtalimidinyle-3:3') que l'on recrystallise dans CH_3CN . $F = 242\text{--}243^\circ$ (microplatine) IR CCl_4 pas d'absorption dans la région de OH, 1702 ($\text{C}=\text{O}$ amide). RMN CDCl_3 5.12 (s, 2H, C-H tertiaire en 3 et 3'); 7-8 (massif 8H aromatiques). Les deux groupes $\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$ apparaissent sous forme d'un spectre ABX_3 unique avec $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}}$ (analogue au cas de **3c**). CH_3 (t. centré à 1.4 ppm $J_{\text{AX}} = J_{\text{BX}} = 7$ Hz) CH_2 , partie AB centrée à 3.8 ppm ($J_{\text{AB}} = 14$ Hz, $\nu_{\text{A}} - \nu_{\text{B}} = 50$ Hz).

Masse (70 eV) $M^+ = 320$ accompagné de M-1 et M-2²⁴ m/e 161 (12%), 160 (100%) ion a, 132 (30%) ion a-28, vraisemblablement a-CO.²⁴ filiation 160-132 confirmée par pic métastable à 109 (théorique 108.9), 109 (5%). A 12 eV M+1 devient plus important que M^+ . (réaction ion molécule habituelle pour des composés hétérocycliques azotés et dépendant de la pression.²⁵)



Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. (Calc %: C, 74.97; H, 6.29; N, 8.74. Tr % C, 74.85; H, 6.23; N, 8.89%.)

(b) On irradie une solution de 0.5 g de benzophénone et de 1.5 g de *N*-éthyl phthalimidine **1c** dans 70 ml de *t*BuOH sous courant d'azote. La benzophénone est consommée en 1 h 45. La chromatographie du brut réactionnel permet d'isoler, à côté du pinacol, de l'adduit normal **3c** et de **1c** en excès (à un R_F intermédiaire entre ces deux derniers), 20 mg de *N*-(diphényl-carbinyl-1 éthyl) phthalimidine **3d** (adduit sur la chaîne latérale) que l'on recrystallise dans l'éther. $F = 186.5\text{--}188^\circ$. IR pastille K Br 3300 (OH lié), 1678 ($\text{C}=\text{O}$ amide). RMN CDCl_3 1.45 (d, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_3$); 4.95 (q, $J = 7$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_3$); 4.3 (q, 2H, système AB $J_{\text{AB}} = 17$ Hz, $\Delta\nu = 10$ Hz, C_2-H_2). Analyse $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. (Calc %: C, 80.44; H, 6.16; N, 4.08. Tr %: C, 79.97; H, 6.09; N, 4.17%.)

Photooxydation de la phthalimidine **1a**

L'irradiation de 0.5 g de phthalimidine et de 1.28 g de benzophénone dans le *tert*butanol (70 ml) saturé en oxygène pendant 23^h (70% de phthalimidine consommée) conduit après chromatographie sur gel de silice à 0.24 g de phthalimide **2a** ($F = 235\text{--}237^\circ$) identique à un échantillon authentique. Rdt 63% (par rap. au produit consommé). La benzophénone est récupérée quantitativement.

Photooxydation de la *N*-méthyl phthalimidine **1b**

Dans les mêmes conditions (0.5 g de **1c**, 1.28 g de benzophénone, zophénone, 22 h), la *N*-méthyl phthalimidine **1b** est pratiquement consommée et on isole par chromatographie la benzophénone (1.13 g) et 0.32 g de *N*-méthyl phthalimide **2b** (Rdt 58%) identique à un échantillon authentique.

Photooxydation de la *N*-méthyl phthalimidine **1c**

Dans les mêmes conditions (0.5 g de **1c**, 1.28 g de benzophénone, 23 h); la *N*-éthyl phthalimidine **1c** est totalement consommée et on isole par chromatographie la benzophénone (1.05 g) puis 0.19 g de *N*-éthyl phthalimide **2c** (Rdt 34%) identique à un échantillon authentique et enfin 0.18 g d'un mélange contenant du *N*-éthyl phthalimide et de la *N*-acétyl phthalimidine **1d**.

Une chromatographie permet d'isoler la *N*-acétyl phthalimidine (Rdt 20%) ($F = 151^\circ$, AcOH; RMN (CDCl_3) 2.65: s, 3H, CH_3CO ; 4.7: s, 2H, CH_2 en 3; 7.4-8: massif, 4H arom.) identique à un échantillon authentique (préparé par acétylation de la phthalimidine par l'anhydride acétique).

Etude par P.N.I.C.

La benzophénone et la *pp'* dichlorobenzophénone sont des

produits Aldrich, C_6D_6 et CD_3CN proviennent du CEA, CCl_4 et le TMS sont des produits Merck.

Les solutions employées ont des concentrations 0.1 M en phthalimidine et 0.04 M en benzophénone. Le dégazage des échantillons s'est avéré inutile, l'oxygène dissous étant consommé rapidement en début d'irradiation. Les solutions ont été irradiées en tube pyrex, la source étant une lampe SP 1000X Phillips. Les spectres ont été enregistrés sur un spectromètre Jeol C 60 HL modifié par nos soins pour permettre l'irradiation *in situ* des échantillons.²⁶

L'attribution des signaux a été faite par comparaison aux spectres des adduits obtenus par voie chimique.

Certaines études ont été faites dans CD_3CN , ceci afin de séparer, par effet de solvant, des signaux ayant de même déplacement chimique dans C_6D_6 .

BIBLIOGRAPHIE

- G. Ciamician et P. Silber, *Chem. Ber.* **33**, 2911 (1900); **34**, 1530 (1901).
- J. C. Gramain, R. Remuson et Y. Troin, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 194 (1976); *Tetrahedron* **35**, 753 (1979).
- Y. Troin, Thèse de 3ème cycle, Université de Clermont II, 1975.
- G. Vermeersch, N. Febvay-Garot, S. Caplain, A. Lablache-Combiere et J. C. Gramain, *Tetrahedron* **35**, 767 (1979).
- R. Bensasson et J. C. Gramain, *J. Chem. Soc. Faraday I* **76**, 1801 (1980).
- J. P. Jeandrou, J. C. Gramain et J. Lemaire, *J. Chem. Res. (S)* 186 (1979); (*M*) 2240 (1979).
- J. C. Gramain, R. Remuson et Y. Troin, *Tetrahedron* **35**, 759 (1979).
- M. Pfau, F. Gobert, J. C. Gramain et M. F. Lhomme, *J. Chem. Soc. Perkin I* 509 (1978).
- Pour une revue, voir "Chemically Induced Magnetic Polarization". G. L. Gloss et A. R. Lepley, Wiley Interscience, New York (1973); "Chemically Induced Magnetic Polarization". L. T. Muus, P. W. Atkins, K. A. Mac Lauchlan, J. B. Pedersen, Nato Advanced study institutes series serie C, D. Reidel, Dordrecht, Holland (1977).
- R. Kaptein, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 732 (1971).
- R. Wilson, *J. Chem. Soc. (B)*, 84 (1968).
- Calculé à partir de l'incrémement entraînée par la substitution en para dans le radical diphenyl méthyle. G. L. Closs, *Spect. Lect. XXIIIrd Int. Congr. Pure Appl. Chem.* **4**, 19 (1971).
- B. M. P. Hendriks, R. I. Walter and H. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 2378 (1979).
- J. A. den Hollander, *Chem. Phys. Letters* **41**, 257 (1976).
- Ces calculs ont été effectués sur l'ordinateur CII 10070 du C.I.T.I. de l'Université de Lille I par le Dr. J. P. Catteau que nous remercions.
- J. A. Pople et D. L. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, p. 166. MacGraw Hill, New York 1970.
- C. Graebe, *Ber.* **17**, 2598 (1884).
- P. Barbier, *C. R. Acad. Sci.* **107**, 918 (1888).
- P. T. Lansbury, J. G. Colson et N. R. Mancuso, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5225 (1964).
- W. Schneider et B. Muller, *Arch. Pharm.* **291/63** 560 (1968); *Chem. Abst.* **54**, 3423 (1960); E. Hoft et H. Schultze, *J. Prakt. Chem.* **32**, 12 (1966).
- T. Naito et J. Okumura, *Japan Kobai*, 5 Mars 1974; *Chem. Abst.* **80**, 145847i (1974).
- Y. C. Kim, *Can. J. Chem.* **47**, 3259 (1969).
- M. L. Martin et G. J. Martin, *Manuel de Résonance Magnétique Nucléaire*, p. 107. Azoulay, Paris (1971).
- H. Budzikiewicz, C. Djerassi et D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, Chap. 9, p. 336. Holden-Day, San Francisco (1967).
- F. W. McLafferty, in *Spectrométrie de masse*, p. 36. Ediscience, Paris (1969).
- S. Caplain et G. Vermeersch, *Org. Magn. Res.* **8**, 277 (1976).