

# REACTION DES NITRONES AVEC LES CHLORURES D'ACIDES: ACTION DE CHLORURES D'ARYL-SULFONYLES ET DU CHLORURE DE BENZOYLE SUR DES N-OXY (ARYL-1 DIHYDRO-3,4 ISOQUINOLEINES). FORMATION D'UNE ISOQUINOLEINE, D'UN ISOCARBOSTYRYLE OU D'UNE INDOLINE SELON LES CONDITIONS

M. CHEREST et X. LUSINCHI\*

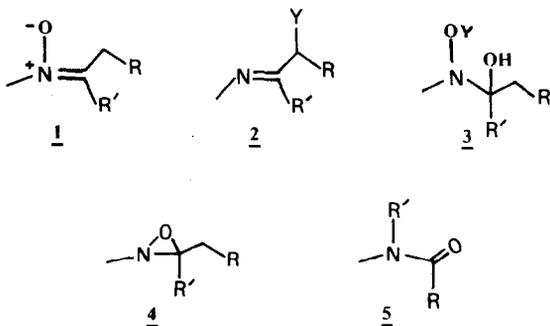
Institut de Chimie des Substances Naturelles, Centre National de la Recherche Scientifique, F-91190 Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 31 December 1981)

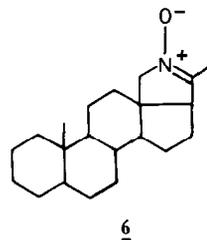
**Résumé**—L'action des chlorures de toluène-p-sulfonyle, de p-nitrophényl-sulfonyle et de benzoyle sur une N-oxy aryl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine, selon l'acidité du milieu, la nature du substituant en 1 et la nature du chlorure d'acide, peut être orientée vers la formation d'une isoquinoléine, d'un isocarbostyryle (par migration du phényle en 1), d'une indoline (migration du noyau phényle intracyclique) ou la formation d'un acide hydroxamique O acylé. Les sélectivités maximums sont obtenues en milieu hétérogène et sont conditionnées par la formation intermédiaire d'une pseudo-base hydroxylée.

**Abstract**—Toluene-p-sulphonyl chloride, p-nitrobenzoyl chloride, and benzoyl chloride react with 1-aryl 3,4-isoquinoline N-oxide depending on the acidity of the medium, the nature of the substituent at C-1, and the nature of the acid chloride, to give an isoquinoline, an isocarbostyryl (resulting from migration of the phenyl substituent at C-1), an indoline (resulting from migration of the phenyl moiety incorporated in the heterocycle), or the formation of an O-acyl hydroxamic acid. The maximum selectivity is obtained in a heterogeneous medium and is governed by the intermediate formation of an hydroxylated pseudo-base.

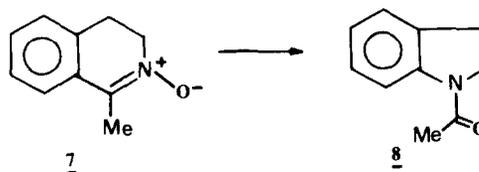
Une nitrone 1 réagit avec un chlorure ou un anhydride d'acide selon des voies diverses pour conduire à une imine fonctionnalisée en  $\alpha$  2,<sup>1</sup> à une pseudobase 3,<sup>1d,e</sup> à un oxaziridine 4<sup>1c</sup> ou à une amide 5<sup>2</sup> cette dernière résultant d'une transposition comparable au réarrangement de Beckmann des oximes.



Les travaux publiés jusqu'à présent ne font le plus souvent état que d'une de ces réactions possibles appliquée à une certaine catégorie de substrats: fonctionnalisation en  $\alpha$  avec des nitrones intracycliques pyrroliniques;<sup>1a-d</sup> réarrangement conduisant à un agrandissement de cycle avec des nitrones exocycliques penta ou hexacycliques.<sup>2</sup> Seule une étude effectuée sur la nitrone pyrrolinique intracyclique 6 apporte un certain nombre d'indications sur les orientations possibles de la réaction en fonction de la nature du chlorure d'acide utilisé et des conditions réactionnelles.<sup>1c</sup> Il ressort par ailleurs de cette étude que si certaines conditions permettent une orientation sélective avec un bon rendement, d'autres conditions se traduisent par une décomposition du substrat conduisant à des mélanges complexes.



Dans le but d'apporter un complément d'information sur ces réactions leur étude a été poursuivie sur d'autres substrats.



Sachant en particulier que le réarrangement d'une nitrone exocyclique conduit à un agrandissement de cycle<sup>2</sup> il a été cherché si une nitrone intracyclique pourrait conduire à une contraction de cycle (Schéma 1).

Cette éventualité a été examinée avec la nitrone dihydroisoquinoléique 7<sup>3</sup> pouvant conduire au noyau indoline 8.<sup>4</sup>

Un tel réarrangement n'a pu être réalisé qu'avec un très faible rendement et dans des conditions qui se sont avérées difficilement reproductibles, les différentes conditions utilisées conduisant dans tous les cas à un mélange complexe avec formation vraisemblable de

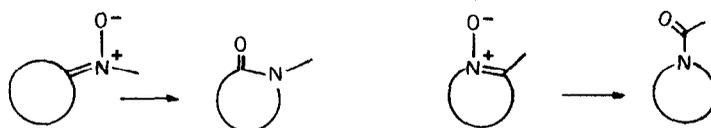


Schéma 1.

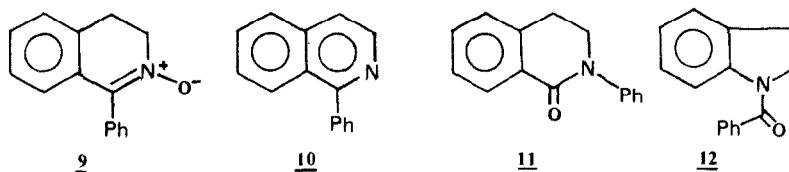
composés fonctionnalisés sur le méthyle qui n'ont pu être complètement caractérisés.

Afin d'éliminer les complications pouvant résulter de cette fonctionnalisation l'étude a été poursuivie avec une nitronne dihydroisoquinoléique phénylée en 1 **9**. Il s'est avéré que selon les conditions cette nitronne pouvait conduire avec un bon rendement et une bonne sélectivité soit à la phénylisoquinoléine **10**<sup>5</sup> soit à la lactame **11**.<sup>6</sup> Les facteurs de cette sélectivité ont été précisés et deux chlorures d'acide d'électrophilie différente, le chlorure de *p*-toluène-sulfonyle et le chlorure de benzoyle ont été comparés. Les résultats observés ont permis de déterminer les conditions d'une contraction de cycle conduisant au noyau indoline.

*Action du chlorure de toluène-*p*-sulfonyle sur la N-oxy phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 9*

Les résultats, obtenus à la température ambiante sont résumés dans le tableau 1. L'isoquinoléine **10** et la lactame **11** correspondent aux produits connus.<sup>5,6</sup> L'examen par RMN et par chromatographie sur couche mince (CCM) du produit brut de la réaction ne révèle pas la présence de quantités appréciables d'autres produits et en particulier de N-benzoyl-indoline **12**.<sup>7</sup>

La lactame **11** correspond au produit de réarrangement et sa formation peut s'interpréter selon le mécanisme proposé par Barton et coll dans le cas d'une nitronne exocyclique;<sup>2</sup> la nitronne, activée par tosylation sur l'oxygène, fixe un nucléophile du milieu pour conduire à

Tableau 1. Action du chlorure de *p*-toluène sulfonyle sur la nitronne **9**

Milieu	Chlorure d'acide eq.	Temps	Produits % a)		
			<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
1 Py + H <sub>2</sub> O (1,2 eq) <sup>b)</sup>	2	20 mn	0	66	14
2 CHCl <sub>3</sub> + Py(3 eq) + H <sub>2</sub> O(3 eq) <sup>b)</sup>	3	1 h	0	0	88
3 CHCl <sub>3</sub> <sup>e)</sup> + Py(3 eq) + isopropanol(3 eq) <sup>b)</sup>	3	1 h	0	0	85
4 Py + isopropanol(1,2 eq) <sup>b)</sup>	1,2	45 mn	0	79	8
5 C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> + H <sub>2</sub> O + NaOH <sup>b)</sup>	4,6	22 h	0	90 <sup>d)</sup>	0
6 C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> + H <sub>2</sub> O + SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> <sup>b)</sup>	4,6	16 h	0	0	95
7 Py <sup>b)</sup>	1,2	5 mn	0	53	36
8 CHCl <sub>3</sub> <sup>e)</sup> + Py(1,2 eq) <sup>b)</sup>	1,2	17 h	47	0	45
9 C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> anhydre <sup>c)</sup> f)	1,2	8 h	8	10	28
10 C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> anhydre <sup>c)</sup> g)	1,2	14 h	6	5	46

- a) Les rendements correspondent aux produits isolés, sauf pour les essais 1 et 8 analysés par ccm et RMN. Le rendement 0 correspond à un produit non décelable par ccm dans le produit brut. b) température ambiante c) 70° d) après traitement en milieu alcalin homogène e) chloroforme sans éthanol. f) isolé après traitement par SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (1/3). g) isolé après traitement par NaOH/H<sub>2</sub>O (1/9).

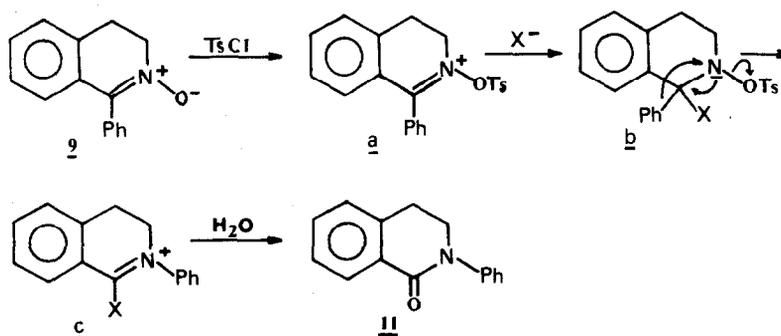


Schéma 2.

une pseudobase qui se réarrange avec élimination du groupement tosyloxy.

Deux voies peuvent être proposées pour la formation de l'isoquinoléine 10 (Schéma 3). L'une fait intervenir une élimination  $b \rightarrow d$ , valable pour toute pseudobase  $b$ . L'autre ne peut être envisagée qu'avec une pseudobase hydroxylée  $e$  et passe par un intermédiaire oxaziridine  $f$ . Les éliminations  $b \rightarrow d$  et  $f \rightarrow g$  correspondent à des propriétés connues des esters *p*-toluènesulfonyl des hydroxylamines<sup>8</sup> et des oxaziridines<sup>9</sup> et la formation d'une oxaziridine par action du chlorure de *p*-toluènesulfonyl en milieu alcalin sur une nitronne a été décrite.<sup>1c</sup>

Il ressort du Tableau 1, qu'avec le substrat étudié les réactions peuvent être orientées selon le Schéma 2 ou le Schéma 3 en fonction des conditions réactionnelles.

En particulier dans la pyridine en présence d'eau, conditions qui conduisent avec un bon rendement au produit réarrangé 14 avec une nitronne exocyclique 13,<sup>2</sup> la lactame 11 n'est que le produit secondaire de la réaction qui conduit principalement à l'isoquinoléine 10 (entrée 1).



Par contre dans le chloroforme en présence de pyridine et d'eau la formation de l'isoquinoléine n'est plus observée, la lactame 11 étant le seul produit de la réaction (entrée 2).

Ce résultat suggérant l'intervention de facteurs rattachés à la catalyse acide-basique, deux essais ont été effectués en milieu hétérogène dans du benzène agité au contact d'une solution aqueuse alcaline ou acide (entrées 5 et 6). Dans ces conditions la réaction est entièrement sélective conduisant uniquement à l'isoquinoléine 10 en milieu alcalin et à la lactame 11 en milieu acide. L'éventualité d'une activation de la nitronne par simple protonation à l'oxygène est éliminée par le fait que dans les mêmes conditions que l'essai 5 mais en absence du chlorure de toluène-*p*-sulfonyl la nitronne 9 est stable.

Il est à noter que le produit brut de la réaction effectuée en milieu alcalin hétérogène, contient, à côté de l'isoquinoléine 10, un composé de Rf différent en CCM et qui libère l'iode de l'iodure de potassium. Après traitement alcalin homogène ce produit a disparu du milieu qui ne contient plus que l'isoquinoléine 10. Le produit intermédiaire formé est donc vraisemblablement l'oxaziridine  $f$  du Schéma 3. Le spectre de RMN du produit brut présente effectivement un système complexe de protons non aromatiques compatible avec la structure de l'oxaziridine  $f$  qui possède quatre protons tous non équivalents, couplant entre eux. Pour la nitronne 9 et la lactame 11 les signaux correspondants sont constitués par deux triplets caractéristiques d'un système  $A_2X_2$ .

Ce résultat, qui établit qu'une des voies possibles du Schéma 3 est effectivement empruntée, n'exclut cependant pas l'autre. Pour les réactions effectuées dans la pyridine ou en présence de pyridine la formation d'un intermédiaire n'a pas été observée.

Une interprétation cohérente des entrées 1-6 du Tableau 1 peut être proposée.

La catalyse par une base ou un acide, selon le Schéma

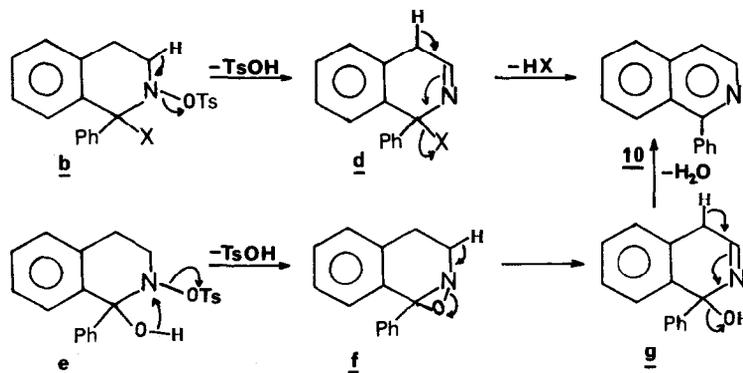


Schéma 3.

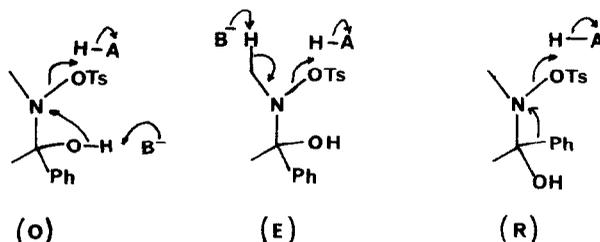


Schéma 4.

4, de la formation d'une oxaziridine (O), de l'élimination (E) ou du réarrangement (R), décrits dans les Schémas 2 et 3 est prévisible.

La catalyse basique n'intervenant que pour O et E permet de comprendre que ces réactions puissent devenir prépondérantes en milieu alcalin avec un substrat qui réagit selon (R) en milieu acide (Tableau 1 entrées 5 et 6).

En milieu alcalin la réaction s'effectue uniquement selon O ou E, alors que dans la pyridine, donc en présence d'un excès de base, cette réaction n'est que prépondérante, une partie s'effectuant selon la voie R. Ce résultat peut s'expliquer par une catalyse acide due au sel de pyridium formé selon le Schéma 5. En présence de quelques équivalents de pyridine cette catalyse devient prépondérante favorisant le réarrangement (entrée 2).

L'orientation sélective de la réaction dépend de la formation intermédiaire d'une pseudobase hydroxylée. En absence d'eau, dans le benzène, dans les conditions des entrées 9 et 10, le milieu étant ensuite agité avec une solution aqueuse acide ou alcaline, la sélectivité et le bilan réactionnel élevé des essais 5 et 6 ne sont plus observés.

L'immonium tosyloxylé formé dans la première étape évolue donc en absence d'eau, vraisemblablement par l'intermédiaire d'une pseudobase résultant de l'addition d'un nucléophile du milieu, anion chlorure ou une autre molécule de nitron. Dans cette éventualité il n'y a plus de libération d'un équivalent d'acide susceptible de catalyser le réarrangement. On constate que la pseudobase ne réagit plus de façon univoque et se décompose vraisemblablement en partie. Les sélectivités observées dans les essais 5 et 6 résultent donc du piégeage par l'eau de l'immonium formé dans un premier temps suivi d'une réaction univoque de la pseudobase hydroxylée, différemment orientée selon les conditions.

Ces remarques sont à rapprocher du fait, mis en évidence par Barton *et al.*<sup>2</sup> que le rendement de la transposition, effectuée dans la pyridine, d'une nitron exocyclique en lactame est considérablement augmenté en présence d'eau.

Les réactions effectuées en présence d'isopropanol (entrées 3 et 4) conduisent sensiblement aux mêmes résultats que celles effectuées en présence d'eau. L'intervention d'une pseudobase résultant de l'addition de l'isopropanol est donc probable. Comme pour l'eau un

équivalent d'acide est libéré et les réactions de la pseudobase sont catalysées. Il est à noter que cette pseudobase ne peut réagir que selon la voie  $b \rightarrow d \rightarrow 10$  du Schéma 3.

L'essai 7 effectué dans la pyridine anhydre est à comparer à l'essai effectué dans le benzène anhydre. Alors que dans ce dernier cas l'estérification de la nitron est très lente, cette dernière étant encore observable après 24 h, elle est très rapide dans la pyridine. D'autre part le bilan réactionnel déficitaire observé dans le benzène n'est plus dans la pyridine. Ce dernier résultat n'est cependant vraisemblablement pas significatif, la pyridine pouvant encore contenir des traces d'eau. La réaction peut s'effectuer dans ce cas, pour une part selon l'entrée 1 et pour une autre part selon l'entrée 2 au cours de l'isolement. L'essai 7 établit en effet que les étapes suivant l'estérification de la nitron sont très rapides. L'essai 8 est cohérent avec ces résultats si on suppose que le milieu contient probablement des traces d'eau ou d'éthanol, le chloroforme ayant été simplement traité par passage sur alumine. Dans ce cas la réaction s'effectue selon l'entrée 2, la formation de la lactame libérant deux équivalents d'acide, la pyridine est neutralisée, l'estérification de la nitron n'est alors plus catalysée et un certain pourcentage de nitron est récupéré.

#### Action du chlorure de benzoyle sur la N-oxy phényl-1 dihydroisoquinoléine 9

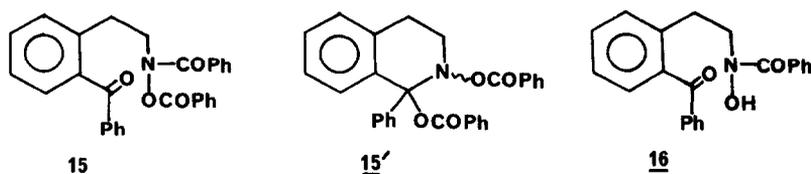
Avec un excès de chlorure de benzoyle dans un milieu hétérogène acide ou alcalin (solution benzénique agitée au contact d'une solution aqueuse d'acide sulfurique ou de soude) la nitron 9 conduit quantitativement au dérivé 15. Ce produit maintenu pendant 13 jours dans les conditions de son obtention reste inaltéré.

Le dérivé 15 ne cristallise pas mais conduit par hydrolyse alcaline au dérivé 16 cristallisé qui peut être entièrement caractérisé, lequel retourne à la nitron 9 par hydrolyse acide.

La structure ouverte d'un acide hydroxamique dibenzoylé, proposée pour le dérivé 15, s'appuie sur la présence dans le spectre de <sup>13</sup>C de trois pics attribuables à des carbones de groupes CO. La structure pseudobasique isomérique 15' n'en comprendrait que deux. Il est à remarquer que le spectre de RMN du proton du dérivé 15 contient un système A<sub>2</sub>M<sub>2</sub> correspondant aux méthylènes en α et β de l'azote, plus compatible avec la structure ouverte, une certaine dissymétrie devant être



Schéma 5.



observée entre les protons de chaque méthylène pour la structure cyclique **15'** comme elle est observée pour l'oxaziridine *f* (Schéma 3).

Ce résultat établit qu'avec un groupe moins partant fixé sur l'azote les réactions de réarrangement, de substitution et d'élimination décrites dans les Schémas 2 et 3 ne sont plus observées et la pseudobase réagit en fixant un second équivalent de chlorure de benzoyle sur l'azote (Schéma 6).

Dans les mêmes conditions hétérogènes, acides ou alcalines, mais en présence d'un seul équivalent de chlorure de benzoyle le produit brut isolé après cinq jours correspond à un mélange de la nitrone de départ et du dérivé dibenzoylé **15** accompagné de l'isoquinoléine **10** dans les conditions alcalines (Tableau 2).

La réaction suivie par ccm montre qu'après 20 mn la nitrone a disparu du milieu qui contient alors un seul produit de Rf distinct de celui du dérivé dibenzoylé **15** et à partir duquel se forment ensuite les produits consignés dans le Tableau 2. Cet intermédiaire correspond très probablement à la pseudobase *i*. La RMN du produit brut isolé sous forme de laque après 20 min de réaction correspond à un produit principal dont le signal correspondant aux deux méthylènes est complexe et compatible avec des protons tous inéquivalents d'une structure cyclique telle que *i*.

La pseudobase *i*, formée rapidement dans un premier temps, continue donc à réagir dans les conditions de son obtention avec formation d'un pourcentage appréciable de dérivé dibenzoylé en milieu acide, alors qu'elle est pour l'essentiel hydrolysée en milieu alcalin.

La fonction ester du dérivé dibenzoylé **15** n'étant pas hydrolysée en milieu hétérogène, il est vraisemblable que la pseudobase *i* n'est pas hydrolysée directement mais par l'intermédiaire d'un de ses dérivés: structure N-acyloxyimmonium *j* ou structure "ortho" résultant d'une action de l'hydroxyle pseudobasique sur le carboxyle de la fonction ester.

L'acyl-immonium *j* apparaît comme l'agent acylant le plus probable pour conduire au dérivé dibenzoylé par action sur la pseudobase, un équivalent de nitrone étant libéré selon le Schéma 7.

Les pourcentages relatifs de nitrone et de dérivé benzoilé rapportés dans le Tableau 2 montrent que la nitrone se fait principalement par hydrolyse en milieu alcalin et selon le Schéma 7 en milieu acide.

#### Action du chlorure de *p*-toluène-sulfonyle et de *p*-nitro phényl sulfonyle sur la *N*-oxy-*p*-nitro phényl -1 dihydro-3,4 isoquinoléine **17**

Avec la nitrone **9** les conditions les plus favorables au réarrangement, milieu hétérogène acide ou réaction dans le chloroforme en présence de pyridine se traduisent par la migration du phényle en 1 à l'exclusion de la contraction de cycle qui aurait résulté de la migration du noyau benzénique du squelette.

Le remplacement du phényle en 1 par un groupement ayant un pouvoir migrateur inférieur devrait favoriser la contraction de cycle et conduire à l'indoline **19**.

D'autre part le réarrangement paraissant lié à l'hétérolyse de la liaison N-O, un groupement à caractère partant plus accentué tel que le *p*-nitrophényl-sulfonyle a

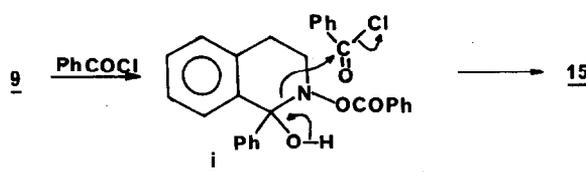


Schéma 6.

Tableau 2. Action du chlorure de benzoyle sur la nitrone **9** (produits isolés après 5 jours à la température ambiante)

Milieu	Equivalents de PhCOCl	<b>9</b> (%)	<b>15</b> (%)	<b>10</b> (%)
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , H <sub>2</sub> O, SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	9	0	quant.	0
	1	46	30	0
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , H <sub>2</sub> O, NaOH	5	0	quant.	0
	1	71	6	6

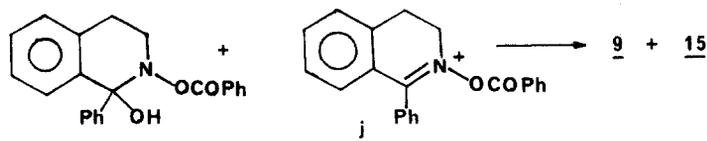
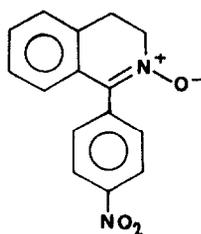
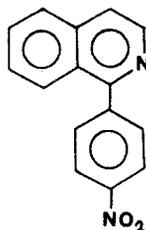
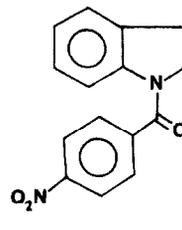


Schéma 7.

Tableau 3. Action du chlorure de p-toluène-sulfonyle et de p-nitrobenzène-sulfonyle sur la nitronne 17 (les rendements correspondent au produit isolé)

Ar SO <sub>2</sub> Cl	Conditions	<u>17</u>	<u>18</u>	<u>19</u>
Ar = Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 1,9 éq	CHCl <sub>3</sub> -Py(3 eq) H <sub>2</sub> O(1,2 eq)	0	31 %	29 %
Ar = Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup> 5 éq	benzène-H <sub>2</sub> O SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	12 %	8 %	54 %
Ar = O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 5 éq	benzène-H <sub>2</sub> O SO <sub>4</sub> H <sub>2</sub>	7 %	7 %	62 %

171819

été utilisé. Les résultats obtenus sont consignés dans le Tableau 3.

#### CONCLUSION

La présente étude montre que le réarrangement de type Beckmann résultant de l'action du chlorure de p-toluène sulfonyle sur une nitronne<sup>2</sup> peut être concurrencé par une élimination ou par la formation d'une oxaziridine. Ces réactions s'effectuent par l'intermédiaire d'une pseudobase et leurs vitesses relatives dépendent de l'acidité du milieu. Une sélectivité maximum est obtenue en milieu hétérogène avec un intermédiaire pseudo-basique hydroxylé. Avec le substrat dihydroisoquinoléique étudié, dans les conditions acides favorables au réarrangement, une contraction de cycle conduisant à une indoline a pu être effectuée en plaçant en 1 un groupement aryle à pouvoir migrateur faible. Avec un groupement peu partant fixé sur l'azote tel qu'un benzoyloxy, ces réactions ne sont plus observées et la fonction hydroxylamine incluse dans la fonction nitronne est simplement acylée.

En ce qui concerne la généralité de ces conclusions, les résultats actuellement connus ne permettent pas de l'apprécier et des études réactionnelles comparables sur d'autres substrats seront nécessaires pour préciser dans

quelle mesure l'action d'un chlorure d'acide sur une nitronne peut être orientée.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tube capillaire et ne sont pas corrigés. Les spectres de masse (SM) sont exprimés en *m/e*. Les spectres IR effectués dans le Nujol sont exprimés en nombre d'ondes (cm<sup>-1</sup>). Les spectres de RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont effectués dans CDCl<sub>3</sub> avec le TMS comme référence interne, les déplacements chimiques étant exprimés en δ et les constantes de couplage en Hertz. Le nombre des protons indiqués a été évalué sur les courbes d'intégration. Les analyses élémentaires ont été déterminées dans le laboratoire de microanalyse du CNRS. Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées sur plaque de gel de silice neutre et révélées par pulvérisation de réactif de Dragendorff puis d'acide sulfurique à 50%. Les chromatographies sur couche épaisse (CCE) sont effectuées sur plaque de silice (Kieselgel G) en couche d'épaisseur moyenne de 1,5 mm avec élution par un mélange chlorure de méthylène/méthanol (94/6) et extraction par imprégnation avec du méthanol suivie de lavage au chlorure de méthylène. Les chromatographies sur colonne sont effectuées avec du gel de silice Davison (100-200 mesh), l'élution étant effectuée par du chlorure de méthylène puis par le même solvant additionné de quantités croissantes de méthanol. La pyridine est distillée sur baryte, le benzène séché sur sodium-benzophénone et distillé, le chloroforme privé d'éthanol par passage sur alumine Merck (activité 2-3).

**N-oxy méthyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 8**

Préparée selon Ogata et coll.<sup>5</sup> à partir de la méthyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine<sup>10</sup> et de l'acide m-chloroperbenzoïque. RMN: 2.41 t J = 7 (3H, Me en 1); 3.05 t J = 7 (2H, CH<sub>2</sub> en 4); 4.08 t J = 7 (2H, CH<sub>2</sub> en 3); 6.9–8.3 m (4H protons aromatiques).

**N-oxy phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 9**

Une solution de 10 g de phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine<sup>11</sup> dans 100 ml de chlorure de méthylène est additionnée de 10 g d'acide m-chloroperbenzoïque ajouté par portions. Le milieu dilué, après 1 h, avec du chlorure de méthylène, lavé avec une solution aqueuse de soude (10%), puis à l'eau, séché et évaporé à sec laisse un résidu dont l'analyse par ccm montre qu'il est constitué de deux produits dont l'un libère l'iode de l'iode de potassium. Une chromatographie sur 150 g de Kieselgel 60H (éluant chlorure de méthylène additionné de 0–3% de méthanol) permet de séparer 3.3 g (33%) de phényl-1 isoquinoléine, F 93–94° (EtOH), F 93° et 5.4 g (50%) de 9, F 120–121° (cyclohexane-acétone 9/1). Analyse pour C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ON. Calc. (Tr): C 80.72 (80.84); H 5.83 (5.90); N 6.28 (6.17)%. SM (ionisation): 224 (MH<sup>+</sup>). IR: 1280, 1210, 765, 730, 700. UV (EtOH): λ<sub>max</sub> 311 nm (ε 10,500). RMN: 3.18 t J = 7 (2H, CH<sub>2</sub> en 2); 4.25 t J = 7 (2H, CH<sub>2</sub> en 3); 6.66–7.83 massif (9H, protons aromatiques). Remarque: l'action du peracide conduit à un mélange de la nitrone et de l'oxaziridine, ce dernier étant ensuite isomérisé et déshydraté au cours de la chromatographie pour conduire à la phénylisoquinoléine selon le Schéma 3.

**N-oxy p-nitrophenyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 17.** Préparée selon le mode opératoire décrit pour la nitrone 9 à partir de 2 g de p-nitrophenyl-1 dihydro-3,4-isoquinoléine et 1.7 g de péricide. Le produit brut est traité par une solution de potasse dans le méthanol pour transformer l'oxaziridine en isoquinoléine. Sont isolés: 0.4 g (20%) de p-nitrophenyl-1 isoquinoléine, F 153–154° (acétone), litt. F 155°,<sup>12a</sup> 155–156°,<sup>12b</sup> et 1.35 g (64%) de 17. F 190–191° (EtOH). Analyse pour C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Calc. (Tr): C 67.16 (66.95); H 4.47 (4.47); N 10.44 (10.27)%. SM (impact): 268 (M<sup>+</sup>). UV (EtOH): λ<sub>1</sub> 266 nm (ε 15,800), λ<sub>2</sub> 296 nm (épaulement). IR: 1510, 1345, 1285, 1220, 860, 765. RMN: 3.23 t J = 7 (2H, CH<sub>2</sub> en 4); 4.30 t J = 7 (2H, CH<sub>2</sub> en 3); 6.63–8.56 massif (8H, protons aromatiques).

**Acétyl-1 indoline 8.** Préparée par action de l'anhydride acétique sur l'indoline dans la pyridine, F 101–102° (acétone), litt.<sup>4a</sup> F 105° (EtOH); F 103°.<sup>4b</sup>

**Benzoyl-1 indoline 12.** Préparée par action du chlorure de benzoyle sur l'indoline dans la pyridine, F 115–116° (AcOEt), litt. F 118°.<sup>7</sup>

**p-Nitrobenzoyl-1 indoline 19.** Préparée par action du chlorure de p-nitrobenzoyle sur l'indoline dans la pyridine. F 189–190° (EtOH). Analyse pour C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Calc. (Tr): C 67.16 (67.42); H 4.47 (4.70); N 10.44 (10.51)%. SM (impact): 268 (M<sup>+</sup>), 203 (pic de base). UV (EtOH): λ<sub>max</sub> 255 nm (ε 18,000), épaulements à λ 282 et 292 nm. IR: 1640, 1595, 1515, 1480, 1410, 1340.

**Action du chlorure de toluène-p-sulfonyle sur la N-oxy phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 9**

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 1.

**Entrée 6.** Une solution de 0.1 g de nitrone 9 dans 5 ml de benzène est agitée en présence de 5 ml d'une solution d'acide sulfurique dans l'eau (25%) et additionnée de 0.4 g de chlorure de toluène-p-sulfonyle (4.6 eq). Après 3 h le milieu analysé par ccm contient la lactame 11 accompagnée de trace de nitrone 9, la phénylisoquinoléine 10 est absente. Après 16 h la nitrone de départ n'est plus décelable. Le milieu dilué au chlorure de méthylène est lavé avec une solution alcaline puis à l'eau séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Une chromatographie sur silice permet de séparer 0.286 g de chlorure de toluène-p-sulfonyle et 0.095 g (95%) de dihydro-3,4 phényl-2 isocarbostyril (lactame 11). F 99–100° (acétone); litt.<sup>6</sup> F 101–103°. Pour C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ON SM (impact): 223 (M<sup>+</sup>), 118 (M–CH<sub>2</sub>=N–C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 105 (CH<sub>2</sub>=N–C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). IR: (C Cl<sub>4</sub>): 1665, 1600, 1495, 1410, 1320, 1260, 1230. RMN: 3.1 t J = 7 (2H, CH<sub>2</sub> en 4); 3.97 t J = 7 (2H, CH<sub>2</sub> en 3); 6.66–7.66 massif (8H, protons aromatiques), 8.13 m (1H proton aromatique en 8). Les modes opératoires pour les autres entrées sont analogues à celui décrit pour l'entrée 6.

**Entrée 5.** Nitrone 0.2 g, benzène 10 ml, solution aqueuse de soude à 10%, 10 ml. Le produit brut analysé par ccm contient deux produits l'un minoritaire de même Rf que la phényl-1 isoquinoléine 10 et l'autre moins polaire qui libère l'iode de l'iode de potassium. La RMN de ce mélange présente entre 2.53 et 4.23 en massif complexe compatible avec l'oxaziridine f du Schéma 3 dont les protons en 3 et 4 sont tous inéquivalents; un doublet de faible intensité à 8.58, J = 6, correspond à la phénylisoquinoléine 10. Ce mélange traité pendant 1 h 30 par de la potasse méthanolique conduit, après filtration sur alumine à 0.166 g (90%) de phényl-1 isoquinoléine 10. F 93–94° (EtOH), litt.<sup>5</sup> F 93°. RMN: 6.95–8.22 massif (10H, protons aromatiques); 8.59 d J = 6 (1H, proton en 8).

**Entrée 1.** 0.200 g de nitrone 9 fournit après purification sur silice 0.151 g d'un mélange de 10 et 11. Dosage par RMN sur l'intégration du doublet à 8.59 et du triplet à 3.97 ppm.

**Entrée 8.** 0.200 g de nitrone 9 fournit après purification sur silice 0.185 g d'un mélange de 9 et de 11. Dosage par RMN sur l'intégration du triplet à 3.97 pour 11 et à 4.25 pour 9.

**Action du chlorure de benzoyle sur la N-oxy phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 9**

Les réactions sont effectuées dans les conditions décrites pour l'action du chlorure de toluène-p-sulfonyle. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 2.

**N-benzoyl N-benzoyloxy [(benzoyl-2) phényl-2 éthylamine] 15.** A partir de 0.2 g de nitrone 9 et 400 μl de chlorure de benzoyle (5 eq) sont obtenus 0.408 g de 15 sous forme d'un liquide visqueux homogène à la RMN et la CCM (rendement quantitatif). Le produit traité par CCE reste liquide. Pour C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N SM (ionisation): 450 (MH<sup>+</sup>). IR (C Cl<sub>4</sub>): 1765 (ester), 1670 (épaulement à 1690, amide). UV (EtOH): λ<sub>max</sub> 237 nm (ε 27000). RMN<sup>1</sup>H: 3.10 t J = 7 (2H, CH<sub>2</sub> en 4); 4.06 t J = 7 (2H, CH<sub>2</sub> en 3); 7–7.8 massif (19H, protons aromatiques). RMN<sup>13</sup>C 164.39; 170.47; 198.04 signaux pouvant être attribués à la présence de 3 carbonyles.

**N-benzoyl N-hydroxy [(benzoyl-2) phényl-2 éthylamine] 16.** Une solution de 0.300 g de 15 dans 5 ml de méthanol additionné de 1 ml d'eau et 0.150 g de potasse fournit, après 2 h à la température ambiante, 0.203 g (88%) de 16 cristallin, homogène (CCM et RMN). F 108–108.5° (acétone). Analyse pour C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N. Calc. (Tr): C 76.52 (76.51), H 5.50 (5.63), N 4.05 (4.02)%. SM (ionisation): 346 (MH<sup>+</sup>). IR (C Cl<sub>4</sub>) 1665 (cétone), 1625, 1600 (amide). UV (EtOH): λ<sub>max</sub> 251 nm (ε 20,000). RMN: 3.03 t J = 6 (2H, CH<sub>2</sub> en 4); 3.97 t J = 6 (2H, CH<sub>2</sub> en 3); 6.83–7.83 massif (14H protons aromatiques); 9.76 s large disparaissant par deutériation (H mobile). Le dérivé 16 donne avec le chlorure ferrique une coloration caractéristique d'un acide hydroxamique.

Une solution de 16 (0.077 g) dans 5 ml de méthanol contenant 0.1 g d'acide toluène-p-sulfonyle portée à reflux pendant 2 h fournit 0.049 g d'un mélange du produit de départ et de la nitrone 9. Une CCE permet de séparer 0.020 g de 16 (26%) et 0.025 g de 9 (50%).

En présence d'un seul équivalent de chlorure de benzoyle en milieu hétérogène acide après 20 min, une analyse par CCM montre la présence d'un produit prépondérant moins polaire que la nitrone 9. Après isolement le spectre de RMN du résidu présente entre 2.87 et 4.32 un massif complexe contenant un certain nombre de pics ne pouvant appartenir ni à la nitrone 9 ni au dérivé dibenzoylé 15 et compatible avec la structure pseudo-basique i (Schéma 6).

**Action du chlorure de toluène-p-sulfonyle et de p-nitro phényl sulfonyle sur la N-oxy-p-nitrophenyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine 17**

Les réactions sont effectuées selon le mode opératoire décrit pour la N-oxy phényl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 3. La N-p-nitrobenzoyl indoline 19 a été identifiée au produit préparé à partir de l'indoline décrit plus haut. La p-nitrophenyl-1 isoquinoléine 18 a été identifiée au produit obtenu secondairement dans la préparation de la nitrone 17 décrite plus haut.

**Remerciements**—Nous remercions le Prof. D. H. R. Barton pour

l'intérêt avec lequel il a suivi ce travail et les fructueuses discussions que nous avons eu à ce sujet.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1a</sup>R. Bonnett, R. F. C. Brown, V. M. Clark, I. D. Sutherland et A. Todd, *J. Chem. Soc.* 2094 (1959); <sup>b</sup>D. H. R. Barton, N. J. A. Gutteridge, R. H. Hesse et M. M. Pechet, *J. Org. Chem.* **34**, 1973 (1969); <sup>c</sup>N. J. A. Gutteridge et J. R. M. Dales, *J. Chem. Soc. (C)* 122 (1971); <sup>d</sup>D. H. R. Barton, N. K. Basu, M. T. Day, R. H. Hesse, M. M. Pechet et A. N. Starratt, *J. Chem. Soc. Perkin I* 2243 (1975); <sup>e</sup>J. P. Alazard, B. Khemis et X. Lusinchi, *Tetrahedron* **31**, 1427 (1975).
- <sup>2</sup>D. H. R. Barton, M. J. Day, R. H. Hesse et M. M. Pechet, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1764 (1975).
- <sup>3</sup>Y. Ogata et Y. Sawaki, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4692 (1973).
- <sup>4a</sup>M. S. Grant et H. R. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 2742 (1960); <sup>b</sup>L. Horner, H. B. Schmelzer et B. Thompson, *Chem. Ber.* **93**, 1744 (1960).
- <sup>5</sup>R. Quelet, J. Hoch, C. Borgel, M. Mansouri, R. Pineau, E. Tchiroukine et N. Vinot, *Bull. Soc. Chim.* 26 (1956).
- <sup>6</sup>E. Hoeft et H. Schultze, *J. Prakt. Chem.* **32**, 12 (1966); *Chem. Abs.* **65**, 7140c (1966).
- <sup>7</sup>J. V. Braun et W. Sobecki, *Ber.* **44**, 2158 (1911).
- <sup>8</sup>P. G. Gassman et G. H. Hartman, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 449 (1973) et réfs citées.
- <sup>9</sup>P. Milliet et X. Lusinchi, *Tetrahedron* **30**, 2825 (1974).
- <sup>10</sup>J. G. Cannon et G. L. Webster, *J. Am. Pharm. Assoc.* **47**, 353 (1958); *Chem. Abs.* **52**, 17273a (1958).
- <sup>11</sup>C. I. Bodrich et W. F. Short, *J. Chem. Soc.* 2587 (1949).
- <sup>12a</sup>A. McCoubrey et D. N. Mathieson, *J. Chem. Soc.* 696 (1949); <sup>b</sup>H. Gilman et G. C. Gainer, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 1947 (1946).