

PHOTOCYCLISATION DE *N*-BENZOYLENAMINES. SYNTHESES DE SPIROCYCLOHEXANES EN SERIE ISOQUINOLEINE¹

Jean-Claude Gramain*, Sylvie Mavel, Yves Troin, Danielle Vallée-Goyet
Chimie des Substances Naturelles, Université Blaise Pascal, URA 485 du CNRS, 63177 Aubière Cedex, France

(Received in Belgium 29 May 1991)

Abstract Substituted *N*-benzoylenamines are easily prepared from benzoyl chlorides and cycloalkane carboxaldehydes. Their photocyclization leads, with good yields, to tricyclic spiranic compounds. The regioselectivity of the reaction is studied.

INTRODUCTION

La photocyclisation des énamides est une réaction photochimique efficace qui a été largement utilisée pour la synthèse d'alcaloïdes^{2,3}. Elle permet, en effet, de construire un cycle pipéridinique qui est la base du squelette de nombreux alcaloïdes. Cependant, cette réaction n'avait pas jusqu'alors été employée pour l'édification de composés spiranniques. Ceux-ci présentent pourtant un grand intérêt, puisqu'ils constituent le squelette de nombreux produits naturels, notamment de certains alcaloïdes⁴. L'intérêt pour ces composés s'est encore accru en 1979 lors de l'isolement d'une molécule, la sesbanine **1**, à laquelle on avait attribué prématurément une activité antimittotique⁵.

L'obtention de carbones quaternaires n'est pas très aisée⁶ et il existe seulement un nombre limité de méthodes permettant d'accéder à des composés spiranniques⁷. Les synthèses basées sur la photocyclisation d'arylénamides sont extrêmement flexibles dans la mesure où la synthèse de l'énamide de départ est convergente et permet de modifier à volonté deux des cycles des composés finaux.

Dans le présent article, nous décrivons la synthèse de spirocyclohexyl tétrahydroisoquinoléines comportant un cycle A benzénique, substitué ou non, et un cycle C fonctionnalisé. Nous étudions, à partir des benzoylénamines substituées, la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation ainsi que les possibilités de protection et de déprotection de l'atome d'azote présent dans ces molécules.



RESULTATS ET DISCUSSION

Préparation des énammides

La création d'un carbone spirannique repose sur l'utilisation d'une benzoylénamine dérivée d'un aldéhyde tel que le cyclohexane carboxaldéhyde. La synthèse des composés **2** à **13** est réalisée par acylation par un chlorure de benzoyle, substitué ou non, de l'imine obtenue à partir de la benzylamine et de l'aldéhyde qui servira à créer le cycle C. Il est aussi possible de condenser directement le *N*-benzylbenzamide avec l'aldéhyde, ce qui nous a permis d'obtenir **2** avec un excellent rendement (90 %) (schéma 1). La condensation du benzamide sur le cyclohexane carboxaldéhyde conduit à la benzoylénamine **13** non substituée sur l'atome d'azote, avec un rendement de 98 %.

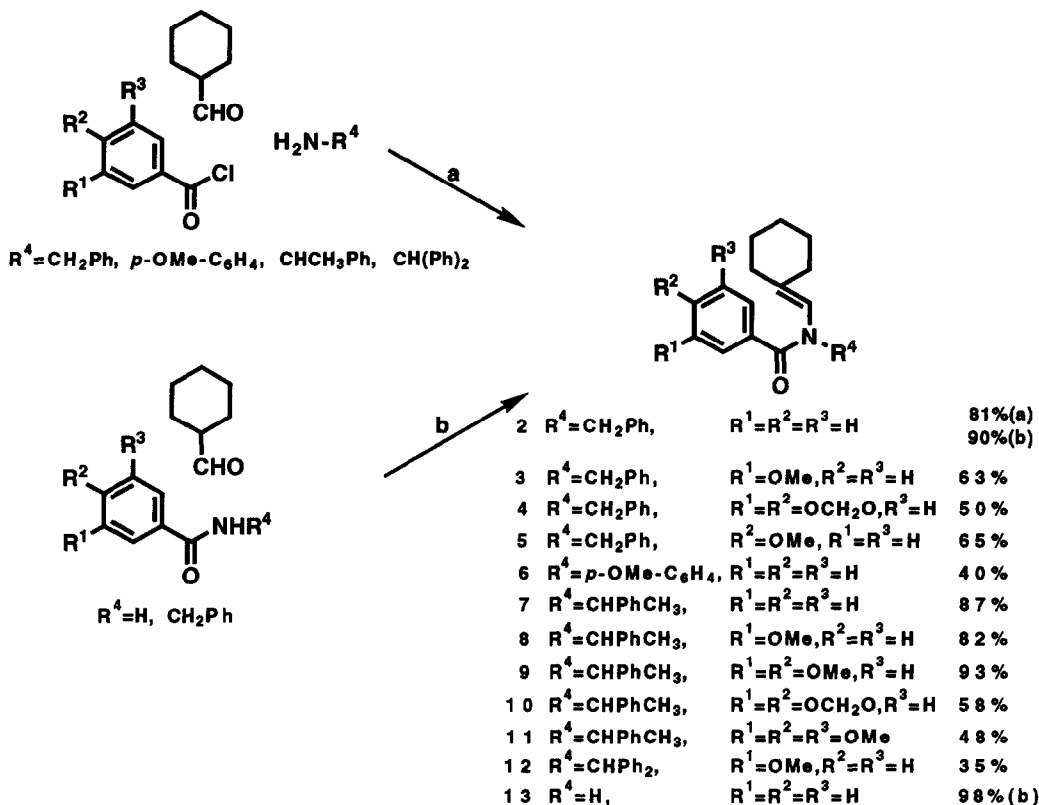


Schéma 1

La structure des énammides **2** à **12** a été déterminée par RMN de ^1H et du ^{13}C et par spectrométrie IR. Tous ces composés possèdent en effet, en IR une bande d'absorption vers 1640 cm^{-1} caractéristique d'une fonction amide tertiaire doublement conjuguée ($\text{C}=\text{C}-\text{CO}-\text{N}=\text{C}$). L'hydrogène éthylénique, en α de l'atome d'azote, apparaît en RMN de ^1H , sous forme d'un singulet entre 5,5 et 6 ppm. En RMN du ^{13}C , ces composés présentent tous un signal vers 170 ppm, dû au carbonyle de l'amide et deux signaux vers 130 et 110-115 ppm dus aux carbones éthyléniques. Les spectres UV de ces énammides possèdent entre 250 et 290 nm une bande caractéristique, le coefficient d'extinction moléculaire ϵ_{max} étant compris entre 4500 et 8000, pour λ_{max} variant entre 250 et 290 nm.

Photocyclisation des énammides

Cette réaction est l'analogie hétérocyclique de la cyclisation hexatriène-cyclohexadiène dont le mécanisme est bien connu⁸. La photocyclisation du diénamide conduit à un ion iminium intermédiaire. La migration 1,5 de l'hydrogène angulaire s'accompagne de la réaromatisation du cycle A.

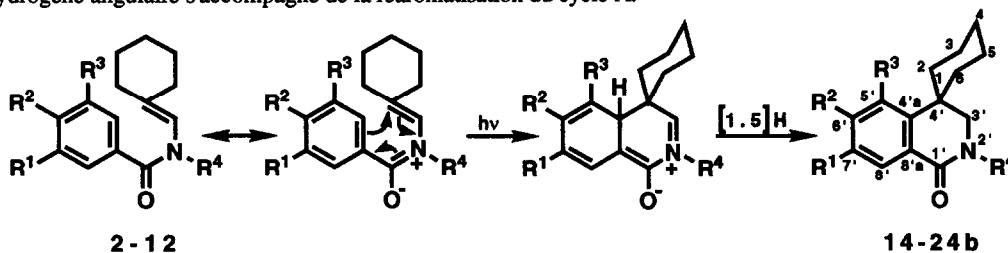


Schéma 2

La photocyclisation des énammides **2** à **12** conduit aux amides correspondants **14** à **24b** (**a** et **b** désignent les régioisomères lorsque leur formation est possible). Ce rapport a été déterminé sur le mélange réactionnel avant séparation, par RMN du ¹³C par découplage en temps partagé, sans effet Overhauser (tableau 1). Une étude systématique (réacteur en quartz ou pyrex, lampe basse ou moyenne pression, dans le méthanol, l'acétonitrile ou le cyclohexane, réalisée sur le composé **5**, nous a permis de déterminer les conditions optimales d'irradiation. Le meilleur rendement en produit cyclisé **17** est obtenu lorsque l'irradiation est faite dans un réacteur en quartz, avec une lampe plongeante à vapeur de mercure moyenne pression, dans le méthanol. Ce sont donc les conditions que nous avons utilisées, sauf indications contraires.

Tableau 1

Enamide	Amide	R ¹ = R ² = R ³ = H	Rdt global % (a/b)
2	14 R ⁴ = CH ² Ph	R ¹ = R ² = R ³ = H	80
3	15a 15b	R ¹ = OMe, R ² = R ³ = H R ¹ = R ² = H, R ³ = OMe	55 (60/40)
4	16a 16b	R ¹ , R ² = O-CH ₂ -O, R ³ = H R ¹ = H, R ² , R ³ = O-CH ₂ -O	84 (60/40)
5	17	R ¹ = R ³ = H, R ² = OMe	85
6	18 R ⁴ = <i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄	R ¹ = R ² = R ³ = H	15
7	19 R ⁴ = CH Ph CH ₃	R ¹ = R ² = R ³ = H	76
8	20a 20b	R ¹ = OMe, R ² = R ³ = H R ¹ = R ² = H, R ³ = OMe	96 (70/30)
9	21	R ¹ = R ² = OMe, R ³ = H	86
10	22a 22b	R ¹ , R ² = O-CH ₂ -O, R ³ = H R ¹ = H, R ² , R ³ = O-CH ₂ -O	56 (80/20)
11	23	R ¹ = R ² = R ³ = OMe	92
12	24a R ⁴ = CHPh ₂ 24b	R ¹ = OMe, R ² = R ³ = H R ¹ = R ² = H, R ³ = OMe	60 (80/20)

Les spectres IR et de RMN de ^1H et du ^{13}C des lactames **14** à **24b** confirment leur structure. Leur simplicité résulte de la symétrie de ces molécules par rapport au plan moyen du cycle aromatique. On note en particulier, en RMN de ^1H , la disparition du singulet correspondant au proton éthylénique situé en α de l'atome d'azote et l'apparition d'un singulet entre 3,1 et 3,7 ppm, qui correspond au CH_2 en α de l'atome d'azote. Le CH_2 benzylique des composés **14** à **17** résonne sous forme d'un singulet entre 4,7 et 4,9 ppm. Enfin, en RMN du ^{13}C , le carbone en α de l'atome d'azote résonne à environ 50 ppm (t) et le carbone spirannique à environ 38 ppm (s).

Bien que présentant le même chromophore, le benzoylénamide secondaire **13** ($\text{R} = \text{H}$) ne se photocyclise pas dans les conditions utilisées. D'après la littérature, il semble que la cyclisation de composés analogues avec $\text{R} = \text{H}$ n'ait lieu que pour les amidés⁹, les pyridylénamides¹⁰ ou les énamides dans lesquels la double liaison en α de l'atome d'azote est, en outre, conjuguée avec un groupe carbonyle¹¹. Dans le cas général, il est donc indispensable que l'azote du groupe amide soit trisubstitué pour que la réaction ait lieu.

Conformation des spirocyclohexyl isoquinoléines

L'examen des modèles de Dreiding montre que le cycle B n'est pas plan. Il existe donc deux conformations symétriques par rapport au plan moyen de la molécule qui passe par le cycle aromatique. La barrière d'inversion entre ces deux conformères est certainement très faible et on observe en RMN un spectre moyen. D'autre part le cycle cyclohexanique peut adopter deux conformations chaise, l'une repliée vers le cycle aromatique (c), l'autre vers l'extérieur de la molécule (d). On constate qu'il existe dans ces deux conformations de fortes interactions stériques entre le cyclohexane et l'hydrogène H-5' du noyau aromatique.



La conformation c, dans laquelle le cyclohexane est replié du côté du cycle aromatique, est interdite. En effet, la distance, mesurée sur les modèles de Dreiding entre l'hydrogène H-3 axial et l'hydrogène H-5', est de l'ordre de 0,8 Å alors que la somme des rayons de Van der Waals de deux hydrogènes est de 2,4 Å. Les spirocyclohexyl isoquinoléines adoptent donc exclusivement la conformation d dans laquelle il existe, néanmoins, une interaction entre l'hydrogène H-2 axial et l'hydrogène H-5', dont la distance est d'environ 2 Å, donc inférieure à la somme des rayons de Van der Waals de deux hydrogènes.

Modification du cycle C

On a vérifié l'efficacité de ce type de synthèse en utilisant des molécules dans lesquelles l'aldéhyde de départ, précurseur du cycle C, peut éventuellement être fonctionnalisé, ce qui est le cas de molécules naturelles telles que la sesbanine.

Le cyclohex-3-ène carboxaldéhyde permet la synthèse de l'énamide **25** qui, après irradiation, conduit au produit cyclisé **26**, avec un rendement de 96 %. La double liaison placée dans le cycle C permet de le fonctionnaliser. Ainsi, traité par l'acide *mé*ta chloroperbenzoïque, il conduit à un mélange d'époxydes *endo-exo* **27** (*endo* époxyde du côté du cycle aromatique, *exo* époxyde du côté de l'atome d'azote), dans le rapport 60/40. Ces époxydes n'ont pas été séparés. La réduction du mélange de ces deux époxydes par LiAlH_4 , qui réduit aussi la fonction amide, conduit au mélange des deux alcools axiaux **28** et **29** (schéma 3). L'ouverture *trans* diaxiale de chacun des époxydes **27**, *endo* et *exo*, conduit stéréospécifiquement aux alcools axiaux **28** et **29** puisque le cyclohexane est dans une conformation figée. La stéréochimie axiale est montrée par les constantes de couplage caractéristiques des hydrogènes en 3 et 4 respectivement. Ceux-ci apparaissent en effet, en RMN de ^1H sous la forme d'un signal dont la largeur à mi-hauteur est de 10,5 Hz pour l'un (H en 3 dans **29**), et de 12 Hz pour l'autre (H en 4 dans **28**). Les structures **28** et **29** sont attribuées à partir du spectre de RMN de ^1H . En particulier le CH_2 en 3' apparaît sous forme d'un singulet à $\delta = 2,58$ ppm pour l'alcool **28** en raison de la symétrie de la molécule alors qu'il apparaît sous forme d'un spectre AB ($J = 11,4$ Hz, $\Delta\nu = 19,8$ Hz, à 60 MHz) centré à 2,9 ppm pour l'alcool **29**.

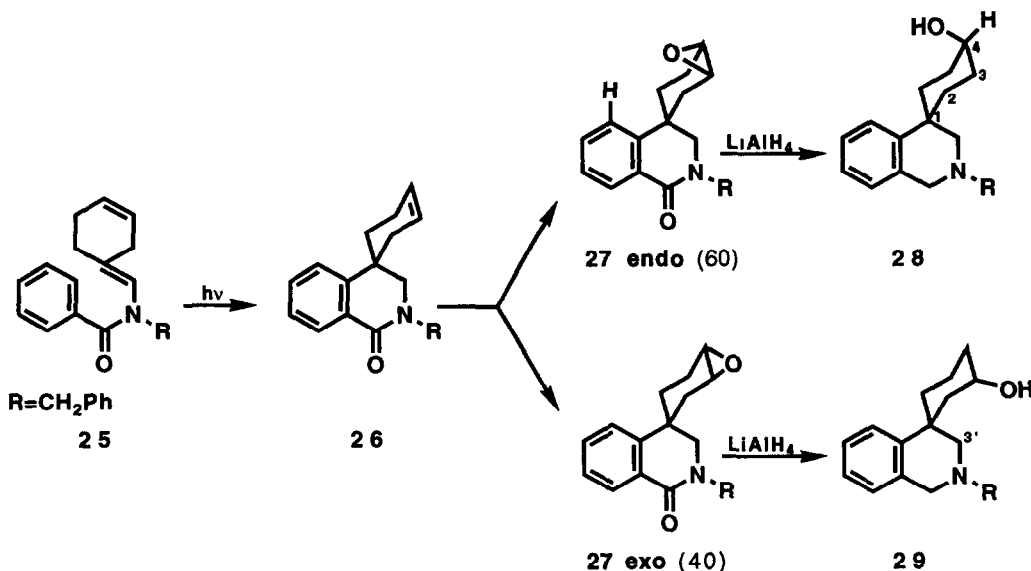


Schéma 3

Il est aussi possible de substituer le cycle C par un groupe méthyle, malgré l'encombrement important mis en évidence par l'examen des modèles de Dreiding. Nous avons ainsi préparé l'énamide **30** à partir du 2-méthylcyclohex-3-ène carboxaldéhyde. Celui-ci, après irradiation, conduit au mélange des deux isomères tricycliques en quantités équivalentes **31** et **32**, épimères en position 2, dans le rapport 50/50, avec un rendement de 84 %.

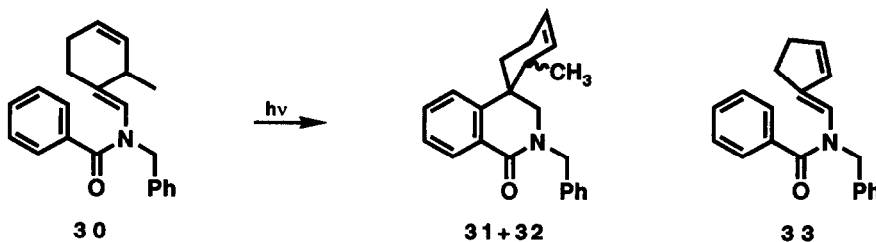


Schéma 4

Nous avons également tenté de faire varier la taille du cycle C en utilisant comme précurseur le cyclopent-1-ène carboxaldéhyde. En présence de benzylamine, la formation de l'imine est suivie d'une migration de la double liaison dans le cycle cyclopenténique. L'acylation par le chlorure de benzoyle conduit au diénamide conjugué **33**. L'irradiation de **33** ne conduit pas au produit de cyclisation attendu, quelle que soient les conditions expérimentales utilisées. Les irradiations sont faites dans un réacteur en quartz ou en pyrex, à l'aide d'une lampe moyenne ou basse pression, dans le méthanol ou le cyclohexane. Les temps d'irradiation varient de une heure à 48 heures, on retrouve soit l'énamide **33** (après 1 heure) soit des polymères. Il est possible que l'extension du système conjugué de cette molécule modifie la nature des états électriquement excités et constitue, de ce fait, un obstacle à la photocyclisation.

Substitutions sur le cycle A. Groupes protecteurs. Régiosélectivité

Nous avons étudié la photocyclisation d'énamides comportant un cycle C cyclohexanique et un cycle A substitué par un ou plusieurs groupements, méthoxy ou méthylènedioxy, ces substituants étant présents dans de nombreux produits naturels^{4,12}. Nous avons étudié la régiosélectivité de cette réaction de photocyclisation, lorsque les substituants ne sont pas symétriques par rapport au groupe acide carboxylique. De plus, nous souhaitons mettre au point la synthèse de produits non substitués sur l'azote, ce qui impliquait la recherche de groupements protecteurs de l'azote d'un lactame, compatibles avec la réaction de photocyclisation et faciles à enlever en fin de synthèse.

Groupes protecteurs

Les groupements le plus souvent utilisés pour protéger un atome d'azote sont le groupe benzyle qui, sur un amide, peut être éliminé par hydrogénéolyse en présence de PdCl_2 ¹³, le groupe *p*-méthoxyphényle, qui dans le cas des β -lactames est enlevé par oxydation par le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN)¹⁴ et enfin des groupes benzyle substitués tels que le groupe α -phényléthyle déjà utilisé pour la protection d'amide¹⁵ et éliminé en milieu acide (HCl à reflux pendant 6 heures). Nous avons, en outre, utilisé la phénylbzylamine en espérant que le groupe diphenylméthyle, plus substitué, pourrait être éliminé dans des conditions plus douces que le groupe phényléthyle.

Résultats

Les amines correspondant à ces différents groupes nous ont permis de réaliser la synthèse des énamides **2** à **12**, par acylation par un chlorure de benzoyle de l'imine du cyclohexane carboxaldéhyde. Les photocyclisations des énamides **5** et **11** conduisent chacune à un produit unique avec des rendements respectifs de 85 et 92 %. On

obtient un seul régioisomère **21** (Rdt 86 %) à partir de l'énamide **9**, tandis que les énamides **3**, **8** et **12** provenant du chlorure de *m*-méthoxybenzyle et dont l'atome d'azote est substitué respectivement par les groupes benzyle, α -phényléthyle et diphenylméthyle conduisent chacun à un couple d'isomères **15a-15b**, **20a-20b** et **24a-24b** avec des rendements de 55, 96 et 60 %. On obtient également, à partir des énamides **4** et **10**, les couples d'isomères **16a-16b** et **22a-22b**, respectivement avec des rendements de 84 et 56 %. Le groupe *p*-méthoxyphényle, utilisé pour la synthèse de l'énamide **6**, a été abandonné en raison du mauvais rendement de la photocyclisation (15 %), ce qui pourrait être dû à la conjugaison du noyau aromatique de ce groupement avec le chromophore arylénamide via l'atome d'azote et à une modification de la nature des états excités

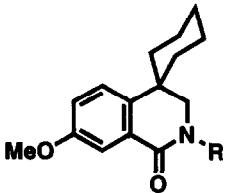
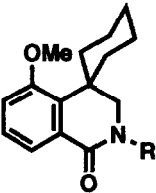
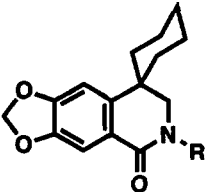
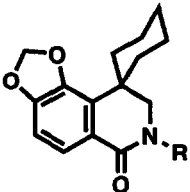
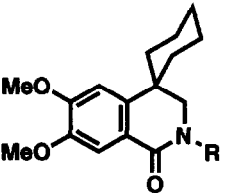
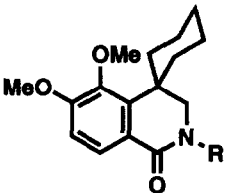
Régiosélectivité

Dans tous les cas, à l'exception de **21**, on observe la formation des deux régioisomères **a** et **b**. La formation en quantité importante de l'isomère **b** est assez surprenante, en effet, s'il est difficile d'apprécier les contraintes stériques dans l'état de transition, l'examen des modèles moléculaires montre qu'elles sont importantes sur les produits finaux substitués en position 5'. Ainsi, dans le cas d'un groupe méthoxy (produit **15b** et analogues) la distance du centre de l'atome d'oxygène au centre de l'atome d'hydrogène en position 2 est d'environ 1,20 Å alors que la somme des rayons de Van der Waals de ces deux atomes est de 2,6 Å. On pourrait donc s'attendre à une régiosélectivité complète ne conduisant qu'à la formation de l'isomère **a**. Les résultats, regroupés dans le tableau 2, montrent que la régiosélectivité dépend des groupes substituant le noyau aromatique et des groupes substituant l'atome d'azote.

a) Substituants du noyau aromatique. On peut comparer la régiosélectivité de la photocyclisation des composés substitués par un groupe *mé*ta-méthoxy (**3**), par un groupe méthylènedioxy (**4**) et par deux groupes méthoxy respectivement en *mé*ta et *para* (**9**). Dans ce dernier cas, on obtient le seul régioisomère **21a** qui correspond au minimum d'encombrement stérique. Il est possible que la présence du groupe méthoxy en position *para* oblige le groupe méthoxy situé en *mé*ta à adopter une conformation qui le rende beaucoup plus proche du spirocyclohexane, empêchant ainsi la formation de l'isomère **21b**. Ces deux groupes méthoxy paraissent, en outre, apporter un encombrement plus important que le groupe méthylènedioxy pour lequel on obtient les deux isomères possibles dans des proportions voisines de celles observées pour le groupe *mé*ta-méthoxy (produit **15**).

b) Substituants de l'atome d'azote. Un effet de régiosélectivité extrêmement surprenant est introduit par l'augmentation de la taille du groupe protecteur de l'atome d'azote. On l'observe sur les composés **15**, **20** et **24**, dont le cycle A est substitué en *mé*ta par un groupe méthoxy (tableau 2). La régiosélectivité de la photocyclisation passe de 60/40 pour R = CH₂Ph à 80/20 pour R = CHPh₂, de même dans le cas du groupe méthylènedioxy sur les composés **16** et **22**, la régiosélectivité passe de 60/40 pour R = CH₂Ph à 80/20 pour R = CHCH₃Ph. Il est actuellement difficile d'expliquer l'origine de cet effet qui peut-être avantageusement utilisé dans des objectifs synthétiques. Les effets conformationnels, liés à l'encombrement du substituant de l'atome d'azote, doivent être relativement faibles en raison de la distance de ce groupe au site de cyclisation. Il n'est cependant pas impossible que cette modification de sélectivité soit liée à des effets d'encombrement ou à des effets électroniques. En fait, cette variation, relativement importante en ce qui concerne la répartition des produits ne correspond qu'à une différence d'enthalpie libre modeste puisqu'il suffit de 0,6 kcal mol⁻¹ pour faire varier le rapport des isomères de 60/40 à 80/20.

Tableau 2

Produit (Rdt%)	R	Isomère a (%)	Isomère b (%)	ΔG (kcal mol ⁻¹)
				
15 (55)	CH ₂ Ph	60	40	0 240
20 (96)	CHCH ₃ Ph	70	30	0 502
24 (60)	CH(Ph) ₂	80	20	0 821
				
16 (84)	CH ₂ Ph	60	40	
22 (56)	CHCH ₃ Ph	80	20	
				
21 (86)	CHCH ₃ Ph	100	0	

Déprotection de l'atome d'azote

L'élimination du groupe benzyle, par hydrogénélyse en présence de PdCl₂, a été étudiée sur **14**. On obtient l'amide **34** avec un rendement médiocre malgré l'utilisation de quantités importantes de catalyseur. Cette méthode a été abandonnée. Le traitement de la lactame **19** dans les conditions de Wakabayashi et coll.¹⁵ (HCl 6N, reflux 6 heures) n'a pas permis sa déprotection, quels que soient les essais effectués (variation de la concentration de l'acide et du temps de réaction). Celle-ci est, par contre, obtenue avec un rendement de 95 % par reflux dans l'acide trifluoroacétique pur pendant 20 heures. Dans des conditions identiques, les composés **20a**, **20b**, **21** et **23** ont conduit aux amides secondaires **35a**, **35b**, **36** et **37** avec des rendements allant de 57 à 87 %. Les données spectrales de ces produits confirment leur structure. En particulier, on observe en IR l'apparition d'une bande NH d'amide vers 3430 cm⁻¹, la bande amide tertiaire à 1640 cm⁻¹ est remplacée par une bande amide secondaire à 1670-1680 cm⁻¹. Leurs spectres de RMN de ¹H présentent, vers 3,5 ppm, un doublet (J = 3,2 Hz)

qui correspond au couplage des protons en α de l'atome d'azote avec l'hydrogène N-H et qui devient un singulet si l'on fait un échange à l'eau lourde

CONCLUSION

Nous avons réalisé la synthèse de spirocyclohexyl isoquinoléines diversement fonctionnalisées sur les cycles A et C, à partir de précurseurs simples et peu coûteux et avec d'excellents rendements. Le composé **34**, par exemple, est obtenu avec un rendement global de 63 %. Nous avons, en outre, mis au point une méthode efficace de déprotection des amides possédant cette structure, basée sur l'utilisation de benzylamines substituées et mis en évidence des résultats intéressants concernant la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au microscope à platine chauffante Reichert. Les spectres IR ont été enregistrés dans CCl_4 sur un appareil Perkin-Elmer 377, les nombres d'onde ν sont donnés en cm^{-1} . Les spectres de RMN de ^1H ont été réalisés dans CDCl_3 sur spectromètres Perkin-Elmer R24 et Jeol C 60 HL, les spectres de RMN du ^{13}C sur spectromètre Jeol FX 60. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au signal du tétraméthylsilane utilisé comme référence interne, les constantes de couplage J le sont en Hz. Les spectres UV ont été enregistrés sur un appareil Beckman DU 8. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS à Lyon. Les réactions photochimiques ont été réalisées à température constante (20°C) dans des réacteurs en quartz à lampe plongeante, équipés d'une lampe à vapeur de mercure à moyenne pression, sauf indications contraires. Elles ont été faites sous atmosphère inerte, assurée par le passage d'un courant d'azote sec à travers la solution. La concentration initiale en substrat est telle que toute la lumière est absorbée pendant la majeure partie de l'irradiation. Tous les solvants et réactifs ont été distillés et séchés avant utilisation.

Méthodes générales de préparation des énamides.

- **Méthode a** Une solution benzénique d'un mélange équimoléculaire d'aldéhyde (0,02 mol dans 50 ml de benzène) et d'amine (0,02 mol) est chauffée à reflux pendant deux heures, en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène sulfonique ou camphre sulfonique. L'eau formée est éliminée grâce à l'utilisation d'un appareil de Dean-Stark. L'imine est formée avec un rendement quantitatif. Le chlorure d'acide (0,02 mol) dissous dans 10 ml de benzène anhydre, est alors ajouté goutte à goutte à la solution benzénique de l'imine (0,02 mol) fraîchement préparée, contenant 1,1 équivalent de triéthylamine (22 mmol), ceci à zéro degré sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante. Le benzène est évaporé. Le brut réactionnel est repris par l'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de magnésium puis filtré. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est purifié par chromatographie (colonne gel de silice 60 Merck, avec pompe basse pression, ou chromatographie éclair, éluant AcOEt 3 - Hexane 7) ou par recristallisation et conduit à l'énamide. Tous les énamides ont été préparés par cette méthode, sauf indications contraires.

- **Méthode b** Une solution toluénique d'un mélange d'amide (0,02 mol) et d'aldéhyde (25 mmol) est chauffée à reflux, en présence d'acide *p*-toluène sulfonique, pendant deux heures. L'eau formée est éliminée grâce à l'utilisation d'un appareil de Dean-Stark. L'énamide formé, peu soluble dans le toluène, est dissous dans CH_2Cl_2 . La solution méthylénique est neutralisée par K_2CO_3 solide, filtrée. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice et conduit à l'énamide.

N*-cyclohexanylidène *N*-benzylbenzamide **2* On obtient après recristallisation 4,95 g de **2** (Rdt = 81 %), par la méthode a, 5,50 g (Rdt = 90 %) par la méthode b, $F = 85-86^\circ\text{C}$ (éther-hexane), au départ de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,12 g (0,02 mol) de benzylamine et de 2,81 g de chlorure de benzoyle. IR 1640 (énamide), RMN de ^1H 1,05-2 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 4,75 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5,84 (1H, s, $\text{C}=\text{CH-N}$), 7,2-8,8 (10H, m, H aromatiques), RMN du ^{13}C 170,6, 140,9, 137,4, 136,5, 129,8, 129,1, 128,6, 128,4, 127,5, 121,2, 51,7, 32,9, 27,9, 27,3, 27,0, 26,0. Analyse calc pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$ C, 82,58, H, 7,59, N, 4,59. Tr C, 82,58, H, 7,58, N, 4,54.

N*-cyclohexanylidène *N*-benzyl-3-méthoxybenzamide **3* On obtient après purification par chromatographie 4,21 g de **3**, sous forme d'un produit amorphe (Rdt = 63 %) à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,12 g (0,02 mol) de benzylamine et de 3,41 g de chlorure de 3-méthoxy benzoyle. IR 1640 (énamide), RMN de ^1H 0,9-1,8 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,82 (3H, s, OCH_3), 5,82 (1H, s, $\text{C}=\text{CH-N}$), 6,7-7,8 (9H, m, H aromatiques). Analyse calc pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ C, 78,77, H, 7,51, N, 4,18. Tr C, 78,79, H, 7,53, N, 4,16.

N*-cyclohexanylidène *N*-benzyl-3,4-méthylènedioxybenzamide **4* On obtient après purification par chromatographie 3,50 g de **4** (Rdt = 50 %), $F = 113^\circ\text{C}$ (éther-hexane), à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,12 g (0,02 mol) de benzylamine et de 3,69 g (0,02 mol) de chlorure de 3,4-méthylène dioxy benzoyle. IR 1640 (énamide), RMN de ^1H 0,7-2,1 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 4,72 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5,79 (1H, s, $\text{C}=\text{CH-N}$), 5,97 (2H, s, OCH_2O), 6,68-7,54 (8H, m, H aromatiques), RMN du ^{13}C 169,7, 148,8, 140,6, 137,2, 129,9, 129,0, 128,3, 127,7, 127,3, 126,8, 123,6, 121,1, 109,4, 107,3,

101,2, 51,8, 32,8, 28,8, 27,9, 27,3, 26,0, 25,7 Analyse calc pour C₂₂H₂₃NO₃ C, 75,62, H, 6,63, N, 4,01 Tr C, 75,54, H, 6,65, N, 4,04

N-cyclohexanylidène N-benzyl-4-méthoxybenzamide 5 On obtient après purification par chromatographie 4,35 g de 5 (Rdt = 65 %), F = 101°C (éther-hexane), au départ de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,12 g (0,02 mol) de benzylamine et de 3,41 g (0,02 mol) de chlorure d'anisole IR 1635 (énamide), RMN de ¹H 0,6-2 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 3,78 (3H, s, OCH₃), 4,73 (2H, s, CH₂Ph), 5,82 (1H, s, C=CH-N), 6,70-7,70 (9H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 170,3, 160,9, 140,4, 137,5, 132,3, 130,7, 129,1, 128,5, 128,3, 127,3, 121,5, 113,7, 112,7, 55,3, 51,9, 32,9, 27,9, 27,3, 26,1, 25,7 Analyse calc pour C₂₂H₂₅NO₂ C, 78,77, H, 7,51, N, 4,18 Tr C, 78,72, H, 7,55, N, 4,22

N-cyclohexanylidène N-p-méthoxyphénylbenzamide 6 On obtient après purification par chromatographie 2,57 g de 6, sous forme d'un produit amorphe (Rdt = 40 %), à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,47 g (0,02 mol) de p-anisidine et de 2,81 g (0,02 mol) de chlorure de benzoyle IR 1650 (énamide), RMN de ¹H 1-2,2 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 3,65 (3H, s, OCH₃), 6,25 (1H, s, C=CH-N), 6,7-7,5 (9H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 170,3, 157,5, 138,8, 136,4, 135,7, 130,1, 128,9, 127,7, 127,2, 122,1, 114,1, 55,3, 28,1, 27,6, 26,1 Analyse calc pour C₂₁H₂₃NO₂ C, 78,47, H, 7,21, N, 4,36 Tr C, 78,28, H, 7,23, N, 4,29

N-cyclohexanylidène N-α-phényléthylbenzamide 7 On obtient après purification par chromatographie 5,56 g de 7 (Rdt = 87%), F = 59-60°C (hexane), à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,42 g (0,02 mol) de phényléthyl amine et de 2,81 g (0,02 mol) de chlorure de benzoyle IR 1640 (énamide), RMN de ¹H 1-1,8 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 1,45 (3H, d, CH₃CHPh), 5,48 (1H, s, C=CH-N), 6,12 (1H, q, CH₃-CHPh), 7,1-8,2 (10H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 170,2, 142,6, 140,4, 136,8, 129,5, 128,5, 128,2, 127,6, 127,2, 117,2, 52,3, 33,0, 27,9, 27,1, 25,9, 25,5, 15,9 Analyse calc pour C₂₂H₂₅NO C, 82,72, H, 7,89, N, 4,38 Tr C, 82,42, H, 8,03, N, 4,29

N-cyclohexanylidène N-α-phényléthyl-3-méthoxybenzamide 8 On obtient après purification par chromatographie 6,50 g de 8 (Rdt = 93 %), F = 128-129°C (hexane), à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,42 g (0,02 mol) de phényléthyl amine et de 3,41 g (0,02 mol) de chlorure de m-méthoxybenzoyle IR 1630 (énamide), RMN de ¹H 0,5-2 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 1,5 (3H, d, CH₃CHPh), 3,65 (3H, s, CH₃O), 5,45 (1H, s, C=CH-N), 6,07 (1H, q, CH₃CHPh), 6,7-7,6 (9H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 170,1, 158,8, 142,8, 140,5, 138,1, 128,3, 127,9, 127,4, 121,0, 117,3, 115,5, 114,1, 55,3, 33,1, 28,1, 27,3, 25,9, 25,7, 16,0 Analyse calc pour C₂₃H₂₇NO₂ C, 79,05, H, 7,79, N, 4,01 Tr C, 78,87, H, 7,73, N, 3,90

N-cyclohexanylidène N-α-phényléthyl-3,4-diméthoxybenzamide 9 On obtient après purification par chromatographie 6,24 g de 9 (Rdt = 82 %), F = 85-86°C (hexane), à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,42 g (0,02 mol) de phényléthyl amine et de 4,01 g (0,02 mol) de chlorure de 3,4-diméthoxybenzoyle IR 1640 (énamide), RMN de ¹H 1-2 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 1,5 (3H, d, CH₃CHPh), 3,7 (6H, s, CH₃O en 3 et 4), 5,56 (1H, s, C=CH-N), 6,12 (1H, q, CH₃CHPh), 6,7-7,6 (8H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 169,8, 150,3, 147,9, 142,3, 140,5, 128,9, 128,3, 127,9, 127,3, 122,3, 117,5, 112,4, 109,5, 55,9, 55,8, 52,6, 33,1, 27,9, 27,3, 25,9, 25,6, 15,9 Analyse calc pour C₂₄H₂₉NO₃ C, 75,96, H, 7,70, N, 3,69 Tr C, 75,82, H, 7,67, N, 3,61

N-cyclohexanylidène N-α-phényléthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 10 On obtient après purification par chromatographie 4,20 g de 10 (Rdt = 58 %), F = 89-90°C (hexane), à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,42 g (0,02 mol) de phényléthyl amine et de 3,69 g (0,02 mol) de chlorure de m-3,4-méthylènedioxybenzoyle IR 1640 (énamide), RMN de ¹H 1-2 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 1,5 (3H, d, CH₃CHPh), 5,58 (1H, s, C=CH-N), 5,9 (2H, s, OCH₂O), 6,05 (1H, q, CH₃CHPh), 6,6-7,6 (8H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 168,3, 150,7, 146,0, 142,9, 140,1, 128,2, 127,6, 127,2, 122,6, 108,3, 102,8, 101,2, 49,6, 45,0, 36,1, 33,9, 33,5, 25,2, 21,5, 20,6, 14,9 Analyse calc pour C₂₃H₂₅NO₃ C, 76,00, H, 6,93, N, 3,85 Tr C, 75,96, H, 6,91, N, 3,84

N-cyclohexanylidène N-α-phényléthyl-3,4,5-triméthoxybenzamide 11 On obtient après purification par chromatographie 3,93 g de 11 (Rdt = 48 %), F = 110-112°C (hexane), à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 2,42 g (0,02 mol) de phényléthyl amine et de 4,61 g (0,02 mol) de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle IR 1630 (énamide), RMN de ¹H 1,1-2,0 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 1,48 (3H, d, CH₃CHPh), 3,8 (9H, s, CH₃O en 3, 4 et 5), 5,53 (1H, s, C=CH-N), 6,1 (1H, q, CH₃CHPh), 6,77 (2H, s, CH en 2 et 6), 7,2-7,6 (5H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 169,2, 152,0, 142,7, 140,2, 131,5, 128,1, 127,8, 127,2, 117,0, 106,4, 60,7, 56,1, 52,6, 32,9, 27,8, 27,1, 25,7, 25,5, 15,8 Analyse calc pour C₂₅H₃₁NO₄ C, 73,32, H, 7,63, N, 3,42 Tr C, 73,42, H, 7,62, N, 3,50

N-cyclohexanylidène N-diphénylméthyl-3-méthoxybenzamide 12 On obtient après purification par chromatographie 5,60 g de 12, sous forme d'un produit amorphe, (Rdt = 68 %) à partir de 2,24 g (0,02 mol) de cyclohexane carboxaldéhyde, de 3,67 g (0,02 mol) de diphénylméthyl amine et de 3,4 g (0,02 mol) de chlorure de 3-méthoxybenzoyle IR 1640 (énamide), RMN de ¹H 0,3-2 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 3,65 (3H, s, CH₃O), 6,85 (1H, s, CHPh₂), 5,77 (1H, s, C=CH-N), 7,0-7,9 (14H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 170,4, 158,8, 142,3, 138,9, 137,9, 129,3, 128,2, 127,3, 121,2, 118,6, 115,6, 114,4, 55,3, 33,0, 28,0, 26,7, 25,8, 25,0 Analyse calc pour C₂₈H₂₉NO₂ C, 81,72, H, 7,10, N, 3,40 Tr C, 81,78, H, 7,08, N, 3,36

N-cyclohexanylidène benzamide 13 Il a été préparé en utilisant la méthode b On obtient 4,20 g de 13 (Rdt = 98 %), à partir de 2,43 g (0,02 mol) de benzamide et de 3,03 g 25 mmol) de cyclohexane carboxaldéhyde IR 1640 (énamide), 3470 (NH), RMN de

^1H 1,3-2,35 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 6,62 (1H, d, qui devient un singulet par échange à D_2O , $J = 11$ Hz, CH-NH), 7,5-7,9 (6H, m, H aromatiques et NH, échangeable à D_2O), RMN du ^{13}C 170,2, 142,3, 136,2, 129,8, 129,0, 128,5, 128,3, 127,5, 121,0, 32,1, 27,8, 27,2, 26,0, 25,6 Analyse calc pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ C, 78,10, H, 7,96, N, 6,51 Tr C, 77,96, H, 7,92, N, 6,48

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'-benzyl 14 Une solution de 1 g (3,3 mmol) d'énamide 2 dans 200 ml de MeOH est irradiée pendant 15 heures dans un réacteur en quartz équipé d'une lampe plongeante à vapeur de mercure moyenne pression (150 W) Le solvant est évaporé Le résidu, chromatographié sur silice (éluant AcOEt-Hexane 3-7) conduit à 0,80 g de 14 (Rdt = 80 %), F = 110-111°C (éther), IR 1650 (amide), RMN de ^1H 0,8-2,0 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,41 (2H, s, CH_2 en 3'), 4,82 (2H, s, CH_2Ph), 7,1-7,7 (8H, m, H aromatiques), 8,2-8,4 (1H, m, H aromatique), RMN du ^{13}C 164,7, 147,8, 137,6, 132,3, 128,9, 128,6, 126,8, 122,9, 50,6, 36,8, 33,9, 25,6, 21,5 Analyse calc pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$ C, 82,58, H, 7,59, N, 4,59 Tr C, 82,49, H, 7,54, N, 4,53

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'-benzyl-7'-méthoxy 15a et spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'-benzyl-5'-méthoxy 15b L'irradiation d'une solution de 1 g (3,0 mmol) d'énamide 3 dans 200 ml de MeOH dans les conditions décrites précédemment, conduit à 0,55 g (Rdt = 55 %) du mélange des deux isomères 15a et 15b, dans le rapport 60/40 IR 1650 (amide), 0,9-1,8 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,42 (2H, s, CH_2 en 3'), 3,88 (3H, s, CH_3O), 4,82 (2H, s, CH_2Ph), 6,96-7,88 (8H, m, H aromatiques), 15a RMN du ^{13}C 164,0, 158,1, 139,7, 137,1, 129,2, 128,4, 127,3, 123,9, 119,0, 115,3, 111,9, 55,1, 50,6, 50,4, 35,9, 33,8, 30,4, 25,3, 21,2 Analyse calc pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ C, 78,77, H, 7,51, N, 4,18 Tr C, 78,72, H, 7,54, N, 4,16

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'-benzyl-6',7'-méthylènedioxy 16a et spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'-benzyl-5',6'-méthylènedioxy 16b L'irradiation, dans les conditions décrites précédemment, d'une solution de 1 g (2,87 mmol) d'énamide 4 dans 200 ml de MeOH conduit à 0,84 g (Rdt = 84 %) du mélange des deux isomères 16a et 16b dans le rapport 60/40 IR 1655 (amide), RMN de ^1H 0,8-2,0 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,38 (2H, s, CH_2 en 3'), 4,76 (2H, s, CH_2Ph), 5,99 (2H, s, OCH_2O), 6,83-7,96 (7H, m, H aromatiques), 16a RMN du ^{13}C 164,6, 164,2, 147,7, 143,7, 137,5, 132,2, 128,8, 128,1, 127,7, 127,3, 126,8, 124,9, 122,9, 108,8, 107,1, 103,2, 101,6, 101,2, 50,7, 35,9, 34,0, 25,7, 21,6 Analyse calc pour $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ C, 75,62, H, 6,63, N, 4,01 Tr C, 75,69, H, 6,63, N, 4,05

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'-benzyl-6'-méthoxy 17 : L'irradiation, dans les conditions décrites précédemment, d'une solution de 1 g (2,98 mmol) de l'énamide 5 dans 200 ml de MeOH conduit à 0,85 g (Rdt = 85 %) de 17, F = 125-126°C (éther), IR 1650 (amide), RMN de ^1H 0,7-1,8 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,39 (2H, s, CH_2 en 3'), 3,83 (3H, s, OCH_3), 4,77 (2H, s, CH_2Ph), 6,76-7,2 (2H, m, CH en 7' et 8'), 7,32-7,48 (5H, m, H aromatiques), 8,12-8,28 (1H, m, CH en 5'), RMN du ^{13}C 164,8, 163,1, 150,1, 137,8, 131,3, 128,9, 127,8, 111,3, 109,1, 50,4, 37,0, 33,9, 25,6, 21,5 Analyse calc pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ C, 78,77, H, 7,51, N, 4,18 Tr C, 78,78, H, 7,57, N, 4,23

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'-*p*-méthoxyphényl 18 : L'irradiation pendant 10 heures d'une solution de 1 g (3,1 mmol) de l'énamide 6 dans 200 ml d'acétonitrile sec, conduit après purification sur colonne d' Al_2O_3 (éluant AcOEt-Hexane 1-4) à 0,15 g (Rdt = 15 %) de 18 IR 1660 (amide), RMN de ^1H 1,0-2,5 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,58 (2H, s, CH_2 en 3'), 3,80 (3H, s, OCH_3), 6,2-7,8 (8H, m, H aromatiques) Analyse calc pour $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ C, 78,47, H, 7,21, N, 4,36 Tr C, 78,52, H, 7,18, N, 4,34

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'- α -phényléthyl 19 : L'irradiation pendant 1 heure avec une lampe plongeante moyenne pression (250 W) d'une solution de 1 g (3,1 mmol) de l'énamide 7 dans 150 ml de MeOH conduit, après purification sur colonne de silice (éluant AcOEt-hexane 1-9), à 0,76 g (Rdt = 76 %) de 19, F = 158-159°C (éther) IR 1640 (amide), RMN de ^1H 1,0-2,0 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 1,60 (3H, d, CH_3CHPh), 3,18 (2H, s, CH_2 en 3'), 6,48 (1H, q, CH_3CHPh), 7,1-7,6 et 8,2-8,45 (9H, m, H aromatiques), RMN du ^{13}C 164,1, 147,3, 140,4, 132,1, 129,0, 128,7, 128,5, 127,9, 127,6, 126,6, 122,7, 49,9, 45,3, 36,4, 34,2, 33,6, 25,6, 21,8, 21,0, 15,3 Analyse calc pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}$ C, 82,72, H, 7,89, N, 4,38 Tr C, 82,68, H, 7,86, N, 4,38

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'- α -phényléthyl-7'-méthoxy 20a et spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'- α -phényléthyl-5'-méthoxy 20b L'irradiation, dans les conditions utilisées pour la préparation de 19, d'une solution méthanolique de 1 g d'énamide 8 conduit à 0,96 g (Rdt = 96 %) d'un mélange des deux isomères 20a et 20b dans le rapport 70/30 L'isomère 20a a été isolé pur, F = 148-149°C (éther) 20a IR 1640 (amide), RMN de ^1H 0,8-1,9 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 1,55 (3H, d, CH_3CHPh), 3,12 (2H, s, CH_2 en 3'), 3,78 (3H, s, CH_3O), 6,33 (1H, q, CH_3CHPh), 6,75-8,1 (8H, m, H aromatiques), RMN du ^{13}C 163,9, 158,3, 140,3, 139,7, 129,7, 128,5, 127,9, 127,6, 124,3, 119,5, 112,1, 55,4, 50,1, 45,5, 35,8, 34,6, 33,8, 25,6, 21,9, 21,0, 15,2 Analyse calc pour $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ C, 79,05, H, 7,79, N, 4,01 Tr C, 78,91, H, 7,80, N, 3,95

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'- α -phényléthyl-6',7'-diméthoxy 21 L'irradiation, dans les conditions décrites pour la préparation de 19 d'une solution méthanolique de 1 g (2,64 mmol) d'énamide 9 conduit à 0,86 g d'un produit unique 21 (Rdt = 86 %), F = 129-130°C (éther) IR 1640 (amide), RMN de ^1H 0,8-2,0 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 1,57 (3H, d, CH_3CHPh), 3,15 (2H, s, CH_2 en 3'), 3,9 (6H, s, CH_3O en 6' et 7'), 6,3 (1H, q, CH_3CHPh), 6,8 (1H, s, CH en 5'), 7,1-7,5 (5H, m, H aromatiques), 7,71 (1H, s, CH en 8'), RMN du ^{13}C 163,7, 151,8, 147,2, 140,9, 140,1, 128,8, 127,9, 127,2, 121,0,

110,8, 105,1, 55,6, 49,6, 45,1, 35,8, 33,8, 33,5, 25,2, 21,5, 20,6, 14,9 Analyse calc pour C₂₄H₂₉NO₃ C, 75,96, H, 7,70, N, 3,69 Tr C, 75,84, H, 7,77, N, 3,67

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'- α -phényléthyl-6',7'-méthylènedioxy 22a et spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'- α -phényléthyl-5',6'-méthylènedioxy 22b L'irradiation, dans les conditions décrites pour la préparation de 19, d'une solution méthanolique de 1 g (2,75 mmol) d'énamide 10 conduit à 0,56 g (Rdt = 56 %) d'un mélange des deux isomères 22a et 22b, dans le rapport 80/20 L'isomère 22a a été isolé pur, F = 95°C (éther) 22a IR 1640 (amide), RMN de ¹H 1,0-2,0 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 1,55 (3H, d, CH₃CHPh), 3,12 (2H, s, CH₂ en 3'), 5,9 (2H, s, OCH₂O), 6,28 (1H, q, CH₃CHPh), 7,1-8 (7H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 164,6, 152,2, 139,8, 138,6, 129,2, 128,8, 128,5, 128,0, 127,5, 124,4, 119,7, 112,3, 60,9, 55,3, 47,6, 36,5, 34,2, 25,4, 21,6, 21,4 Analyse calc pour C₂₃H₂₅NO₃ C, 76,00, H, 6,93, N, 3,85 Tr C, 76,02, H, 6,90, N, 3,84

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'- α -phényléthyl-5',6',7'-triméthoxy 23 L'irradiation, pendant 4 heures, d'une solution méthanolique de 1 g (2,44 mmol) d'énamide 11 conduit à 0,92 g (Rdt = 92 %) de 23 IR 1640 (amide), RMN de ¹H 1-2 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 1,55 (3H, d, CH₃CHPh), 3,20 (2H, s, CH₂ en 3'), 3,80 (9H, s, CH₃O en 5', 6' et 7'), 6,22 (1H, q, CH₃CHPh), 7,1-7,5 (6H, m, H aromatiques), 7,65 (1H, s, CH en 8'), RMN du ¹³C 164,1, 152,0, 151,9, 146,2, 140,3, 132,8, 128,5, 127,9, 127,6, 125,1, 107,9, 60,8, 60,5, 55,9, 50,3, 45,7, 37,9, 32,1, 31,8, 25,5, 21,9, 20,9, 15,2 Analyse calc pour C₂₅H₃₁NO₄ C, 73,32, H, 7,63, N, 3,42 Tr C, 73,28, H, 7,62, N, 3,44

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'-diphénylméthyl-7'-méthoxy 24a et spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'-diphénylméthyl-5'-méthoxy 24b L'irradiation, pendant 40 mn, d'une solution méthanolique de 1 g (2,43 x 10⁻³ mol) de 12 conduit à 0,6 g (Rdt = 60 %) d'un mélange des isomères 24a et 24b, dans le rapport 80/20 L'isomère 24a a été isolé pur, F = 138°C (éther) 24a IR 1650 (amide), RMN de ¹H 1,0-2,0 (10H, m, CH₂ du cyclohexane), 3,5 (2H, s, CH₂ en 3'), 3,72 (3H, s, OCH₃), 6,8 (1H, s, CHPh₂), 7-8 (13H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 164,6, 152,2, 139,8, 138,6, 129,2, 128,8, 128,5, 128,0, 127,5, 124,4, 119,7, 112,3, 60,9, 55,3, 47,6, 36,5, 34,2, 25,4, 21,6, 21,4 Analyse calc pour C₂₈H₂₉NO₂ C, 81,72, H, 7,10, N, 3,40 Tr C, 81,78, H, 7,08, N, 3,38

N-cyclohex-3-énylidène N-benzyl benzamide 25 On obtient après purification par chromatographie, 4,55 g (Rdt = 75 %) d'énamide, F = 83-84°C (éther), à partir de 2,20 g (0,02 mol) de cyclohex-3-ène carboxaldéhyde, de 2,12 g (0,02 mol) de benzylamine et de 2,81 g (0,02 mol) de chlorure de benzoyle IR 1640 (énamide), 1660 (C=C), RMN de ¹H 1,1-2,5 (6H, m, CH₂ du cyclohexène), 4,71 (2H, s, CH₂Ph), 5,2-5,48 (2H, m, CH=CH), 5,82 (1H, s, C=CH-N), 7,05-7,70 (10H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 170,6, 145,9, 137,5, 137,0, 129,9, 129,5, 128,8, 128,4, 128,2, 127,5, 127,1, 126,9, 126,8, 126,6, 124,2, 123,8, 122,3, 51,3, 29,0, 27,6, 26,5 Analyse calc pour C₂₁H₂₁NO C, 83,13, H, 6,98, N, 4,62 Tr C, 83,04, H, 7,02, N, 4,60

Spiro[cyclohex-3-ène-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-1'-oxo-2'-benzyl 26 L'irradiation, pendant 100 heures, dans un réacteur en quartz muni d'une lampe plongeante à vapeur de mercure moyenne pression de 150 W, d'une solution de 1 g (3,3 mmol) d'énamide 25 dans 200 ml de MeOH, conduit à 0,96 g (Rdt = 96 %) du produit 26, F = 70-71°C (éther) IR 1660 (amide et C=C), RMN de ¹H 1,1-2,24 (6H, m, CH₂ du cyclohexène), 3,29 (2H, spectre AB, $\Delta\nu$ = 16,5 Hz, J = 12 Hz, CH₂ en 3'), 4,75 (2H, spectre AB, $\Delta\nu$ = 9,4 Hz, J = 13,2 Hz, CH₂Ph), 5,53-5,70 (2H, m, CH en 3 et 4), 7,12-7,54 (8H, m, H aromatiques), 8,13-8,38 (1H, m, H aromatique), RMN du ¹³C 164,2, 145,8, 137,1, 131,9, 128,8, 128,2, 126,8, 126,7, 124,9, 123,7, 53,7, 50,7, 38,2, 35,2, 33,6, 30,7, 21,9 Analyse calc pour C₂₁H₂₁NO C, 83,13, H, 6,98, N, 4,62 Tr C, 83,16, H, 7,01, N, 4,60

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'H)-isoquinoléine]-3,4-époxy-1'-oxo-2'-benzyl 27 On ajoute lentement à une solution de 3,03 g (0,01 mol) de 26 dans 100 ml de CH₂Cl₂, 1,95 g (0,01 mol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque Le mélange est agité à température ambiante, pendant 15 heures La solution méthylénique est neutralisée à l'aide d'une solution aqueuse de soude à 5 %, lavée à l'eau et séchée sur Na₂SO₄ Après filtration et évaporation du solvant, le résidu chromatographié (éluant AcOEt-hexane 2-3) conduit à 3,05 g (Rdt = 98 %) d'un mélange d'époxydes *endo* et *exo* 27 dans le rapport 60/40 IR 1655 (amide), RMN de ¹H 1,13-2,3 (6H, m, CH₂ du cyclohexane), 2,4-3,2 (2H, m, CH en 3 et 4), 3,22 et 3,28 (2H, spectre AB, $\Delta\nu$ = 39 Hz, J = 13,8 Hz et s, CH₂ en 3'), 4,78 et 4,81 (2H, spectres AB, $\Delta\nu$ = 24,9 Hz et $\Delta\nu$ = 4,7 Hz, J = 14,4 Hz, CH₂Ph), 7,2-7,62 et 8,19-8,4 (9H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 163,8, 145,7, 144,1, 137,0, 136,8, 132,5, 131,6, 129,2, 129,0, 128,8, 128,6, 127,9, 127,1, 125,2, 123,1, 55, 52,6, 51,0, 50,7, 50,5, 50,2, 49,4, 32,7, 32,1, 27,4, 25,5, 20,4 Analyse calc pour C₂₁H₂₁NO₂ C, 78,97, H, 6,63, N, 4,39 Tr C, 78,90, H, 6,68, N, 4,37

Spiro[cyclohexane-1,4'(1'H,3'H)-isoquinoléine]-4-hydroxy-2'-benzyl 28 et spiro[cyclohexane-1,4'(1'H,3'H)-isoquinoléine]-3-hydroxy-2'-benzyl 29 Une solution de 0,5 g (1,57 mmol) du mélange d'époxydes 27 dans 30 ml d'éther anhydre est ajoutée goutte à goutte, à zéro degré, à une suspension de 0,48 g (12,6 mmol, 8 équivalents) de LiAlH₄ dans l'éther Le mélange est agité pendant douze heures, traité par un minimum d'eau Après évaporation du solvant le résidu est repris par l'éther La solution est séchée puis évaporée Le résidu, chromatographié conduit à 0,18 g (Rdt = 37 %) de l'alcool 28, F = 47-49°C (éther-hexane) et à 0,24 g (Rdt = 51 %) de l'alcool 29, F = 116-117°C (éther-hexane) 28 IR 3620 (OH libre), RMN de ¹H 1,26-2,3 (9H, m, CH₂ du cyclohexane et OH), 2,58 (2H, s, CH₂ en 3'), 3,68 (4H, s, CH₂Ph et CH₂ en 1'), 3,9-4,4 (1H, m, largeur à mi-hauteur 12 Hz, CHOH), 7,0-7,7 (9H, m, H aromatiques), RMN du ¹³C 144,6, 139,1, 134,9, 127,3, 126,7, 126,5, 125,7, 65,4, 65,2, 62,9, 58,1, 38,1, 30,0, 28,6 Analyse calc pour C₂₁H₂₅NO C, 82,04, H, 8,20, N, 4,56 Tr C, 82,18, H, 8,07, N, 4,55 29 IR 3590 (OH libre), RMN de ¹H 1,1-2 (9H, m, CH₂ du cyclohexane et OH), 2,90 (2H, spectre AB, $\Delta\nu$ = 19,8 Hz, J = 11,4 Hz, CH₂ en 3'), 3,66 (4H, s, CH₂Ph et CH₂ en 1'), 4-4,28 (1H, m, largeur à mi-hauteur 10,5 Hz, CHOH), 6,98-7,66 (9H, m, H

aromatiques), RMN du ^{13}C 144,2, 139,1, 135,3, 127,2, 126,5, 126,2, 125,5, 67,2, 62,7, 60,6, 57,8, 42,7, 38,6, 36,6, 32,4, 16,9
Analyse calc pour $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}$ C, 82,04, H, 8,20, N, 4,56 Tr C, 81,99, H, 8,05, N, 4,49

***N*-(2-méthylcyclohex-3-énylidène)-*N*-benzylbenzamide 30** On obtient après purification par chromatographie 1,90 g (Rdt = 30 %) de **30** à partir de 2,48 g (0,02 mol) de 2-méthylcyclohex-3-ène carboxaldéhyde, de 2,12 g (0,02 mol) de benzylamine et de 2,81 g de chlorure de benzoyle IR 1640 (énamide), RMN de ^1H 0,90 (3H, d, CH_3), 1,5-2,4 (5H, m, CH_2 du cyclohexène et CH_2CH_3), 4,73 (2H, s, CH_2Ph), 5,2-5,46 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5,71 (1H, s, $\text{CH}-\text{N}$), 7,16-7,76 (10H, m, H aromatiques), RMN du ^{13}C 170,2, 141,4, 137,0, 136,5, 130,1, 129,8, 129,5, 128,9, 128,4, 128,3, 127,9, 127,4, 125,0, 123,9, 123,6, 121,0, 51,9, 51,3, 34,2, 33,2, 26,3, 18,1 Analyse calc pour $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$ C, 83,24, H, 7,30, N, 4,41 Tr C, 83,12, H, 7,23, N, 4,39

Spiro[cyclohex-3-ène-1,4'(3'*H*)-isoquinoléine]-2-méthyl-1'-oxo-2'-benzyl 31 et 32 L'irradiation, pendant 48 heures, d'une solution méthanolique de 1 g (3,15 mmol) d'énamide **30** conduit à 0,84 g (Rdt = 84 %) d'un mélange des produits cyclisés **31** et **32**, épimères en 2, en quantité équivalente IR 1660 (amide), RMN de ^1H 0,68 et 0,78 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, CH_3), 1,5-2,44 (5H, m, CH_2 du cyclohexène et CH_2CH_3), 3,36 (2H, s, CH_2 en 3'), 4,79 (2H, spectre AB, $\Delta\nu = 19,2$ Hz, $J = 14,4$ Hz et s, CH_2Ph), 5,48-5,76 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 7,15-7,60 et 8,15-8,40 (9H, m, H aromatiques), RMN du ^{13}C 164,5, 164,1, 145,4, 143,7, 137,2, 137,1, 131,9, 131,2, 129,2, 129,0, 128,6, 127,9, 127,5, 126,8, 126,6, 126,2, 125,0, 124,8, 124,0, 54,1, 50,7, 48,6, 38,8, 38,6, 34,7, 32,3, 32,0, 30,6, 30,1, 29,6, 15,9 Analyse calc pour $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$ C, 83,24, H, 7,30, N, 4,41 Tr C, 83,20, H, 7,41, N, 4,45

***N*-cyclopent-1-énylidène-*N*-benzylbenzamide 33** On obtient après purification par chromatographie 0,95 g (Rdt = 33 %) d'énamide **33** à partir de 0,96 g (0,01 mol) de cyclopent-1-ène carboxaldéhyde, de 1,06 (0,01 mol) de benzylamine et de 1,4 g (0,01 mol) de chlorure de benzoyle IR 1640 (énamide), RMN de ^1H 1,3-2,7 (4H, m, CH_2 du cyclopentène), 4,82 (2H, s, CH_2Ph), 5,24-5,46 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5,86 (1H, s, $\text{CH}-\text{N}$), 7-7,86 (10H, m, H aromatiques) Analyse calc pour $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}$ C, 83,01, H, 6,62, N, 4,84 Tr C, 82,97, H, 6,59, N, 4,81

Déprotection de l'atome d'azote

a **élimination du groupe benzyle** une solution de 3 mmol d'amide dans un mélange $\text{AcOEt}-\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (4-1) est agitée, en présence de PdCl_2 (100 mg), sous pression d'hydrogène Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée (3 jours), le mélange réactionnel est neutralisé (K_2CO_3), filtré et le solvant évaporé Le résidu chromatographié conduit à l'amide secondaire

b **élimination du groupe α -phényléthyle** une solution de 3 mmol d'amide dans 10 ml d'acide trifluoroacétique est chauffée à reflux pendant 20 heures Le mélange réactionnel est versé dans l'eau, neutralisé par K_2CO_3 et extrait à l'acétate d'éthyle La phase organique est séchée sur MgSO_4 Après évaporation du solvant, le résidu, purifié par chromatographie éclair conduit à l'amide secondaire

c **élimination du groupe diphenylméthyle** une solution de 0,53 mmol d'amide dans 2 ml d'acide trifluoroacétique est chauffée à reflux pendant 4 heures Le mélange réactionnel traité comme dans *b*, conduit à l'amide secondaire

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'*H*)-isoquinoléine]-1'-oxo 34 L'hydrogénolyse de 0,92 g (3 mmol) de **14** (méthode *a* de déprotection de l'atome d'azote) conduit à 0,06 g (Rdt = 10 %) de **34** La méthode *b* réalisée sur 0,96 g (3 mmol) de **19** conduit à 0,61 g (Rdt = 95 %) de **34**, $F = 146-147^\circ\text{C}$ (éther) IR 1675 (amide), 3430 (NH), RMN de ^1H 1,0-1,2 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,52 (2H, d qui devient un singulet par échange à D_2O , CH_2 en 3'), 7,2-8,2 (5H, m, H aromatiques et NH , échangeable à D_2O), RMN du ^{13}C 166,8, 148,3, 132,4, 128,1, 126,3, 122,9, 45,4, 36,9, 33,6, 25,6, 21,8 Analyse calc pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ C, 78,10, H, 7,96, N, 6,51 Tr C, 77,92, H, 7,84, N, 6,41

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'*H*)-isoquinoléine]-1'-oxo-7'-méthoxy 35a et spiro[cyclohexane-1,4'(3'*H*)-isoquinoléine]-1'-oxo-5'-méthoxy 35b 1,05 g (3 mmol) d'un mélange de **20a** + **20b**, traités par la méthode *b* de déprotection de l'atome d'azote conduisent à 0,45 g (Rdt = 61 %) de **35a** et 0,13 g (Rdt = 18 %) de **35b** (Rdt global de la réaction = 79 %) 0,220 g (0,9 mmol) de **24a**, traité par la méthode *c* de déprotection de l'atome d'azote conduit à 0,110 g (Rdt = 85 %) de **35a** $F = 157-158^\circ\text{C}$ (éther) IR 1680 (amide), 3430 (NH), RMN de ^1H 1-2 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,52 (2H, d qui devient un singulet par échange à D_2O , CH_2 en 3'), 3,87 (3H, s, OCH_3), 7-7,8 (4H, m, H aromatiques et NH , échangeable à D_2O), RMN du ^{13}C 166,7, 158,2, 140,8, 129,1, 124,6, 119,8, 111,4, 55,5, 45,8, 36,5, 33,9, 25,7, 22,0 Analyse calc pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ C, 73,44, H, 7,81, N, 5,71 Tr C, 73,50, H, 7,86, N, 5,75 **35b** $F = 180-181^\circ\text{C}$ (éther) IR 1680 (amide), 3430 (NH), RMN de ^1H 1-1,2 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,58 (2H, d, qui devient un singulet par échange à D_2O , CH_2 en 3'), 3,9 (3H, s, OCH_3), 7-8 (4H, m, H aromatiques et NH , échangeable à D_2O), RMN du ^{13}C 167,4, 157,5, 135,8, 130,3, 127,3, 121,1, 116,0, 55,6, 45,9, 38,7, 30,6, 25,6, 21,9 Analyse calc pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ C, 73,44, H, 7,81, N, 5,71 Tr C, 73,38, H, 7,75, N, 5,68

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'*H*)-isoquinoléine]-1'-oxo-6',7'-diméthoxy 36 1,14 g (3 mmol) de **21**, traités comme précédemment, conduisent à 0,72 g (Rdt = 87 %) de **36**, $F = 191-192^\circ\text{C}$ (éther) IR 1670 (amide), 3440 (NH), RMN de ^1H 0,8-2 (10H, m, CH_2 du cyclohexane), 3,48 (2H, d qui devient un singulet par échange à D_2O , CH_2 en 3'), 3,92 (6H, s, OCH_3 en 6' et 7'), 6,88 (1H, s, CH en 5'), 7,15-7,4 (1H, m, NH échangeable à D_2O), 7,6 (1H, s, CH en 8'), RMN du ^{13}C 166,5, 152,1, 147,3, 142,2, 120,4, 110,2, 105,6, 55,8, 45,6, 36,7, 33,7, 25,6, 21,7 Analyse calc pour $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ C, 69,79, H, 7,69, N, 5,09 Tr C, 69,51, H, 7,73, N, 4,96

Spiro[cyclohexane-1,4'(3'*H*)-isoquinoléine]-1'-oxo-5',6',7'-triméthoxy 37 1,23 g (3 mmol) de **23** traités comme précédemment, conduisent à 0,52 g (Rdt = 57 %) de **37**, $F = 177-179^\circ\text{C}$ (éther) IR 1670 (amide), 3430 (NH), RMN de ^1H 1,1-2,0

(10H, m, CH₂ du cyclohexane), 3,85 (9H, s, OCH₃ en 5', 6' et 7'), 7,5 (1H, m, NH échangeable à D₂O), 7,6 (1H, s, CH en 8'), RMN du ¹³C 166,9, 152,2, 152,0, 146,5, 134,1, 124,4, 107,5, 60,9, 60,6, 56,0, 45,8, 38,6, 31,9, 25,7, 22,1 Analyse calc pour C₁₇H₂₃NO₄ C, 66,86, H, 7,59, N, 4,59 Tr C, 66,78, H, 7,52, N, 4,53

Remerciements Nous remercions le Professeur D Bessere, Responsable du Service de RMN du Centre de Mesures Physiques

REFERENCES

- 1) Une partie de ces résultats a fait l'objet d'une communication préliminaire Gramain J.-C., Troin, Y., Vallée, D *J Chem Soc., Chem Commun*, **1981**, 832
- 2) Lenz, G.R. *Synthesis*, **1978**, 489
- 3) Ninomiya, I. *Heterocycles*, **1980**, *14*, 1567 Ninomiya, I., Naito, T. *ibid*, **1981**, *15*, 1433
- 4) Manske, R.H.F., Rodrigo, R.G.A. "The Alkaloids", ed Manske, R.H.F., Academic Press, New York, 1979, Vol 17, 501 Quirion, J.-C., Grierson, D.S., Royer, J., Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett*, **1988**, *29*, 3311
- 5) Powell, R.G., Smith, C.R., Weisleder, D., Muthard, D.A., Clardy, J. *J Am Chem Soc* **1979**, *101*, 2784
- 6) Martin, S.F. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 419
- 7) Krapcho, A.P. *Synthesis*, **1978**, 77
- 8) Fonken, G.J. *Org Photochem*, **1967**, *1*, 197
- 9) Thyagarajan, B.S., Kharasch, N., Lewis, H.B., Wolf, W. *J Chem Soc., Chem Commun.*, **1967**, 615 Cleveland, P.B., Chapman, O.L., *Ibid*, **1967**, 1064 Winterfeldt, E., Altmann, H.J. *Angew Chem., Int Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 466 Kanaoka, Y., Itoh, K. *Synthesis*, **1972**, 36 Kanaoka, Y., Itoh, K., Hatanaka, Y., Flippen, J.L., Karle, I.L., Witkop, B. *J Org Chem.*, **1975**, *40*, 3001 Ninomiya, I., Kiguchi, T., Yamauchi, S., Naito, T. *J Chem Soc., Perkin Trans I*, **1980**, 197
- 10) Ninomiya, I., Kiguchi, S., Naito, T. *J Chem Soc., Perkin Trans I*, **1976**, 1861
- 11) Ninomiya, I., Naito, T., Kiguchi, T. *J Chem. Soc Perkin Trans I*, **1973**, 2257
- 12) Brossi, A. "The Alkaloids", ed Brossi, A., Academic Press, New-York, 1983, Vol 21, p 255-321
- 13) Keck, G.E., Boden, E., Sonnewald, U. *Tetrahedron Lett*, **1981**, *22*, 2615
- 14) Torii, S., Tanaka, H., Inokuchi, T., Nakane, S., Akada, M., Saito, N., Sirakawa, T. *J Org Chem*, **1982**, *47*, 1647 Yoshimura, J., Yamaura, M., Suzuki, T., Hashimoto, H. *Chemistry Letters*, **1983**, 1001
- 15) Wakabayashi, T., Watanabe, K., Kato, Y., Saito, M. *Chemistry Letters*, **1976**, 1283, **1977**, 223 Wakabayashi, T., Saito, M. *Tetrahedron Lett*, **1977**, 93 Wakabayashi, T., Watanabe, K., *ibid*, **1977**, 4595