

50376  
1992  
286

50376  
1992  
286

N° d'ordre : 999

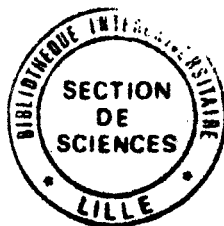
présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE



par

Hélène CORNET



**NOUVEAU PRINCIPE D'ELABORATION DE CHARPENTES HETEROBICYCLIQUES  
APPLICATIONS ET DEVELOPPEMENTS**

Soutenue le 20 novembre 1992 devant la commission d'examen

Président :	D. LESIEUR
Rapporteurs :	G. GUILLAUMET P. METZNER
Examineurs :	A. LABLACHE-COMBIER A. COUTURE

1992 11 20 999

A mes parents

*Pourquoi sortir des livres quand ce n'est pas  
nécessaire! Le tout est d'en jaillir quand il faut!*

*Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université des Sciences et Technologies de Lille, dirigé par Monsieur le Professeur A. LABLACHE-COMBIER, Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, à qui j'exprime ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueillie dans son Laboratoire.*

*Monsieur A. COUTURE, Directeur de Recherche au C.N.R.S., a dirigé ce travail. Il m'a fait bénéficier de sa compétence en synthèse organique et m'a apporté, au cours de la réalisation de ce travail, une aide précieuse et efficace. Je lui exprime ici toute ma gratitude.*

*Je remercie également*

*Monsieur G. GUILLAUMET, Professeur à l'Université d'Orléans,  
Monsieur D. LESIEUR, Professeur à l'Université de Lille II,  
Monsieur P. METZNER, Directeur de Recherche au C.N.R.S.,  
qui ont bien voulu juger ce travail. Qu'ils veuillent bien accepter mes plus respectueux remerciements.*

*Que mes camarades de Laboratoire trouvent mention du plaisir que j'ai eu à travailler à leurs côtés. Je tiens à remercier plus particulièrement Monsieur le Professeur P. GRANDCLAUDON pour son aimable collaboration et sa grande disponibilité.*

*J'associe à mes remerciements Madame L. SAINLEGER qui s'est chargée de l'impression de ce mémoire.*

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

Présentation du travail, but et objectif	2
Références bibliographiques	5

## CHAPITRE I

### **SYNTHESE DES 3-ARYL ET 3-ALKYL-1H-2-BENZOTHIOPYRAN-1-ONES**

#### I - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES DES DIFFERENTES METHODES

##### D'ELABORATION DE CES MODELES

1/ A partir des dithio-1,2-isocoumarines	7
a/ Par oxydation au permanganate de potassium	7
b/ Par hydrolyse acide de leur dérivé phénylhydrazono	8
c/ Par oxydation au peroxyde d'hydrogène	9
2/ A partir du 2-cyanométhylbenzoate de méthyle	9
3/ A partir de la 4-( <i>N,N</i> -diméthylaminoformylidène)-isochroman-1,3-dione	9

#### II - METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE

10

#### III - SYNTHESE DES 3-ARYL ET 3-ALKYL-1H-2-BENZOTHIOPYRAN-1-ONES

11

1/ Synthèse du <i>N,N</i> -diéthyl- <i>o</i> -toluamide 16	11
2/ Synthèse des thioesters 17	12
3/ Synthèse des 3-aryl et 3-alkyl-1H-2-benzothiopyran-1-ones 1a-h	13
4/ Mécanisme	16

#### IV - CONCLUSION

17

Références bibliographiques	18
-----------------------------	----

## CHAPITRE II

### **SYNTHESE DES 2-ARYL ET 2-ALKYLQUINAZOLIN-4-(3H)-ONES**

<b><u>I - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES QUINAZOLINONES</u></b>	20
1/ Généralités	20
2/ Rappels des différentes synthèses	21
<b><u>II - METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE</u></b>	24
<b><u>III - SYNTHESE DES 2-ARYL ET 2-ALKYLQUINAZOLIN-4(3H)-ONES</u></b>	26
1/ Synthèse du 2-amino- <i>N,N</i> -diéthylbenzamide 32	26
2/ Synthèse des 2-aryl et 2-alkylquinazolin-4(3H)-ones 18a-k	27
3/ Mécanisme	29
<b><u>IV - CONCLUSION</u></b>	30
Références bibliographiques	31

## CHAPITRE III

### **SYNTHESE DES *N*-ALKYL-3-ARYL ET 3-ALKYL-1(2H)-ISOQUINOLONES**

<b><u>I - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES ISOQUINOLONES</u></b>	34
<b><u>II - STRATEGIE ENVISAGEE</u></b>	39
<b><u>III - REACTION DE CYCLISATION DES <i>N</i>-ACYL-<i>N</i>,2-DIMETHYLBENZAMIDES</u></b>	40
1/ Synthèse des <i>N</i> -acyl- <i>N</i> ,2-diméthylbenzamides 38	40
a/ Rappel des différentes méthodes connues	40
b/ Méthode mise au point et utilisée au laboratoire	42
2/ Cyclisation des <i>N</i> -acyl- <i>N</i> ,2-diméthylbenzamides 38a-f	44

3/ Mécanisme	45
4/ Avantages et inconvénients de la méthode	46
5/ Cas particulier : cyclisation du <i>N</i> -(3,4-méthylènedioxybenzoyl)- <i>N</i> ,2-diméthylbenzamide <b>38g</b>	47
6/ Conclusion et développements	49
<b><u>IV - REACTION D'OLEFINATION DE PETERSON</u></b>	<b>50</b>
1/ Rappels sur la réaction d'oléfination de Peterson	50
2/ Synthèse des produits de départ	52
3/ Cyclisation des <i>o</i> -triméthylsilylméthyl- <i>N</i> -acyl- <i>N</i> -méthylbenzamides <b>46</b>	53
<b><u>V - REACTION DE WITTIG</u></b>	<b>54</b>
1/ Rappels sur la réaction de Wittig	54
2/ Synthèse des ylures de phosphonium de départ <b>48</b>	55
3/ Cyclisation des bromures d' <i>o</i> -triphénylphosphoniométhyl- <i>N</i> -acyl- <i>N</i> -méthylbenzamide <b>48</b>	56
4/ Cas particulier : synthèse de la <i>N</i> -méthyl-3-styryl-1(2 <i>H</i> )-isoquinolone <b>39j</b>	58
a/ Bromation du <i>N</i> -cinnamoyl- <i>N</i> ,2-diméthylbenzamide <b>38j</b>	58
b/ Synthèse de la <i>N</i> -méthyl-3-styryl-1(2 <i>H</i> )-isoquinolone <b>39j</b>	59
c/ Photochimie de la <i>N</i> -méthyl-3-styryl-1(2 <i>H</i> )-isoquinolone <b>39j</b>	60
<b><u>VI - CONCLUSION</u></b>	<b>61</b>
Références bibliographiques	63

## **CHAPITRE IV**

### **SYNTHESE D'ISOQUINOLONES FONCTIONNALISEES**

<b><u>I - INTRODUCTION</u></b>	<b>68</b>
<b><u>II - DESHYDROGENATION DE 3,4-DIHYDRO-1(2<i>H</i>)-ISOQUINOLONES</u></b>	<b>71</b>
1/ Préparation des 3,4-dihydro-1(2 <i>H</i> )-isoquinolones <b>70</b> et <b>71</b>	71

## PARTIE EXPERIMENTALE

### GENERALITES

97

### RELATIVE AU CHAPITRE I

#### I - SYNTHÈSE DES THIONESTERS 17a-h

98

- 1/ Synthèse des iminoesters 98
- 2/ Synthèse des thionesters 17a-g 99
- 3/ Synthèse du *O*-éthyl méthylthiocarboxylate 17g 100
- 4/ Synthèse du *O*-éthyl cyclohexylthiocarboxylate 17h 100
  - a/ Synthèse du cyclohexane carboxylate d'éthyle 100
  - b/ Synthèse du *O*-éthyl cyclohexylthiocarboxylate 17h 100

#### II - SYNTHÈSE DU *N,N*-DIETHYL-*o*-TOLUAMIDE 16

101

#### III - SYNTHÈSE DES 3-ARYL ET 3-ALKYL-1*H*-2-BENZOTHIOPYRAN-1-ONES

##### 1a-h

101

- 1/ Mode opératoire 101
- 2/ Caractéristiques physiques des composés 1a-f 102

#### Références bibliographiques

105

### RELATIVE AU CHAPITRE II

#### I - SYNTHÈSE DU 2-AMINO-*N,N*-DIETHYLBENZAMIDE 32

106

#### II - SYNTHÈSE DES 2-ARYL ET 2-ALKYL-QUINAZOLIN-4(3*H*)-ONES 18a-k

106

- 1/ Mode opératoire 106

a/ Préparation de la 2-éthénylbenzaldimine 76	72
b/ Préparation de la 2-éthényl-4,5-méthylènedioxyphénylimine 68	73
c/ Préparation des 3,4-dihydro-1(2 <i>H</i> )-isoquinolones 70 et 71	73
2/ Déshydrogénation au palladium sur charbon	74
3/ Déshydrogénation à l'aide de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)	75
4/ Conclusion	77

### III - ELABORATION DES REACTIFS POUR LA CYCLISATION DE N-ACYLBENZAMIDES APPROPRIES

1/ Synthèse du chlorure de 2-éthénylbenzoyle 86	78
2/ Synthèse des <i>N</i> ,2-diméthyl-4-méthoxybenzamide 30b et <i>N</i> ,2-diméthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 30c	79
3/ Synthèse du 2-éthényl-4-méthoxy- <i>N</i> -méthylbenzamide 88d et du 2-éthényl-5-méthoxy- <i>N</i> -méthylbenzamide 88e	80
a/ Synthèse du 2-éthényl-4-méthoxy- <i>N</i> -méthylbenzamide 88d	80
b/ Synthèse du 2-éthényl-5-méthoxy- <i>N</i> -méthylbenzamide 88e	82
4/ Synthèse des <i>N</i> -acyl- <i>N</i> ,2-diméthylbenzamides 85a-e	82

### IV - CYCLISATION DES N-ACYL-N,2-DIMETHYLBENZAMIDES 85a-e ET 105

1/ Traitement basique des <i>N</i> -acyl- <i>N</i> ,2-diméthylbenzamides 85a-e	83
2/ Mécanisme de formation des isoquinolones	85
3/ Mécanisme de formation des benzo[ <i>c</i> ]phénanthridinones	85
a/ Préparation d'un modèle parent silylé 107	89
b/ Réaction d'oléfination de Peterson	90

### V - CONCLUSION

Références bibliographiques	92
-----------------------------	----

### CONCLUSION



2/ Caractéristiques physiques des composés 18a-k	107
Références bibliographiques	111

## RELATIVE AU CHAPITRE III

<b><u>I - SYNTHÈSE DES N-ACYL-N,2-DIMETHYLBENZAMIDES 38a-k</u></b>	112
1/ Préparation du chlorure de 4-diméthylaminobenzoyl	112
2/ Préparation des chlorures d' <i>o</i> - et <i>m</i> -anisoyl et de pipéronyloyle	112
3/ Préparation du <i>N</i> ,2-diméthylbenzamide 30	113
4/ Préparation des <i>N</i> -acyl- <i>N</i> ,2-diméthylbenzamides 38a-k	113
5/ Caractéristiques physiques des <i>N</i> -acyl- <i>N</i> ,2-diméthylbenzamides 38a-k	113
<b><u>II - SYNTHÈSE DES N-METHYL-3-ARYL-1(2H)-ISOQUINOLONES 39 PAR CYCLISATION DES N-ACYL-N,2-DIMETHYLBENZAMIDES A L'AIDE DE LDA</u></b>	118
1/ Préparation des <i>N</i> -méthyl-3-aryl-1(2 <i>H</i> )-isoquinolones 39a-f	118
2/ Caractéristiques physiques des <i>N</i> -méthyl-3-aryl-1(2 <i>H</i> )-isoquinolones 39a-f	118
<b><u>III - CAS PARTICULIER DE LA N-METHYL-3-(3,4-METHYLENEDIOXYPHENYL)-1(2H)-ISOQUINOLONE 39g</u></b>	121
1/ Cyclisation à l'aide du LDA du <i>N</i> -(3,4-méthylènedioxyphényl)- <i>N</i> ,2-diméthylbenzamide 38g	121
2/ Préparation du 2-triméthylsilyl-3,4-méthylènedioxy- <i>N</i> -méthylbenzamide 42	121
3/ Préparation du <i>N</i> -(2-méthylbenzoyl)- <i>N</i> -méthyl-(2-triméthylsilyl-3,4-méthylènedioxy)benzamide 43	122
4/ Synthèse de la <i>N</i> -méthyl-3-(2-triméthylsilyl-3,4-méthylènedioxyphényl)-1(2 <i>H</i> )-isoquinolone 44	123
5/ Synthèse de la <i>N</i> -méthyl-3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1(2 <i>H</i> )-isoquinolone 39g	123
<b><u>IV - SYNTHÈSE DES N-METHYL-3-ARYL-1(2H)-ISOQUINOLONES 39 PAR LA REACTION D'OLEFINATION DE PETERSON</u></b>	124
1/ Synthèse du <i>N</i> -méthyl-2-(triméthylsilylméthyl)-benzamide 45	124
2/ Préparation des <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -acyl-2-(triméthylsilylméthyl)-benzamides 46a-f,j	124

3/ Caractéristiques physiques des <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -aryl-2-(triméthylsilylméthyl)-benzamides <b>46a-f,j</b>	125
4/ Synthèse des <i>N</i> -méthyl-3-aryl-1(2 <i>H</i> )-isoquinolones <b>39a-f,j</b>	127

**V - SYNTHÈSE DES *N*-METHYL-3-ARYL ET 3-ALKYL-1(2*H*)-ISOQUINOLONES 39 PAR LA REACTION DE WITTIG** 128

1/ Préparation des <i>N</i> -(2-bromométhylbenzoyl)- <i>N</i> -méthyl-alkyl et arylamides <b>47a,c,g,h,i,k</b>	128
2/ Préparation des bromures de <i>N</i> -acyl- <i>N</i> -méthyl-2-triphénylphosphoniométhylbenzamides <b>48a,c,g,h,i,k</b>	129
3/ Synthèse des <i>N</i> -méthyl-3-alkyl et aryl-1(2 <i>H</i> )-isoquinolones <b>39a,c,g,h,i,k</b>	131
4/ Caractéristiques physiques des composés <b>39h,i,k</b>	131
5/ Cas particulier : synthèse de la <i>N</i> -méthyl-3-styryl-1(2 <i>H</i> )-isoquinolone <b>39j</b>	132
6/ Photocyclisation de l'isoquinolone <b>39j</b>	133

**Références bibliographiques** 134

**P.E. RELATIVE AU CHAPITRE IV**

**I - PRÉPARATION DE LA *N*-METHYL-3-(2-ETHENYLPHENYL)-3,4-DIHYDRO-1(2*H*)-ISOQUINOLONE 70** 135

1/ Synthèse de la <i>N</i> -(β-phényléthyl)formamide <b>73</b>	135
2/ Synthèse de la 3,4-dihydroisoquinolène <b>74</b>	135
3/ Synthèse de l' <i>o</i> -formylstyrène <b>75</b>	136
4/ Synthèse de la 2-éthénylphényl- <i>N</i> -méthyl imine <b>76</b>	136
5/ Synthèse de la <i>N</i> -méthyl-3-(2-éthénylphényl)-3,4-dihydro-1(2 <i>H</i> )-isoquinolone <b>70</b>	136

**II - PRÉPARATION DE LA *N*-METHYL-3-(2-ETHENYL-4,5-METHYLENEDIOXYPHENYL)-3,4-DIHYDRO-1(2*H*)-ISOQUINOLONE 71** 137

1/ Synthèse du 6-bromopipéronal <b>78</b>	137
2/ Synthèse du 1-bromo-2-éthényl-4,5-méthylènedioxybenzène <b>79</b>	138
3/ Synthèse du 2-éthényl-4,5-méthylènedioxybenzaldéhyde <b>80</b>	138
4/ Synthèse de la (2-éthényl-4,5-(méthylènedioxy)benzilidène)méthylamine <b>68</b>	139
5/ Synthèse de la <i>N</i> -méthyl-3-(2-éthényl-4,5-méthylènedioxy)-3,4-dihydro-1(2 <i>H</i> )-isoquinolone <b>71</b>	139

<b><u>III - DESHYDROGENATION DES DIHYDROISOQUINOLONES 70 ET 71</u></b>	140
1/ Déshydrogénation au palladium sur charbon	140
2/ Déshydrogénation au DDQ	141
<b><u>IV - PREPARATION DES REACTIFS POUR LA SYNTHÈSE DES N-ACYLAMIDES 85a-f et 107</u></b>	142
1/ Préparation de l'acide 2-éthénylbenzoïque 89	142
2/ Préparation du chlorure de 2-éthénylbenzoyle 86	143
3/ Préparation des <i>N-t</i> -butyl-4-méthoxy et 3,4-méthylènedioxybenzamides 91b,c	143
4/ Préparation des <i>N</i> ,2-diméthyl- <i>N-t</i> -butyl-4-méthoxy et 3,4-méthylènedioxy benzamides 92b,c	144
5/ Préparation des <i>N</i> ,2-diméthyl-4-méthoxy et 3,4-méthylènedioxybenzamides 30b,c	145
6/ Préparation de la 2-(2,4-diméthoxyphényl)-4,4-diméthyl-2-oxazoline 96	146
7/ Préparation de la 2-(2-éthényl-4-méthoxyphényl)-4,4-diméthyl-2-oxazoline 97	147
8/ Hydrolyse acide de l'oxazoline 97	147
9/ Hydrolyse basique de l'oxazoline 97	148
10/ Préparation du 2-éthényl-4-méthoxy- <i>N</i> -méthylbenzamide 88d	148
11/ Préparation du 2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde 102	149
12/ Préparation du 1-éthényl-2-bromo-4-méthoxybenzène 103	149
13/ Préparation de l'acide 2-éthényl-5-méthoxybenzoïque 104	150
14/ Préparation du 2-éthényl-5-méthoxy- <i>N</i> -méthylbenzamide 88e	150
<b><u>V - SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPOSÉS 85a-e et 107</u></b>	151
<b><u>VI - SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES ISOQUINOLONES 59a-e ET DES BENZO[<i>c</i>]PHENANTHRIDINONES 60a-e</u></b>	154
Références bibliographiques	159

**INTRODUCTION**

L'un des principaux problèmes qui est posé au chimiste organicien de synthèse qui cherche à bâtir une charpente hétérocyclique, réside dans le fait qu'il ne peut pas toujours s'appuyer sur des méthodes d'élaboration simple, de mise en oeuvre facile et surtout d'une grande généralité. Très souvent, en fonction du modèle qu'il cherche à élaborer, il est obligé de réinventer, en quelque sorte, une nouvelle stratégie. Si par certains côtés cela peut expliquer la richesse et la diversité de la chimie hétérocyclique, cela peut être également perçu comme un handicap majeur. C'est la raison pour laquelle nous avons mis au point au laboratoire un principe général d'insertion de divers hétéroatomes dans des systèmes de tailles, de géométrie, de compositions et de distributions atomiques différentes.

Notre stratégie est représentée de façon schématique par le schéma général 1.

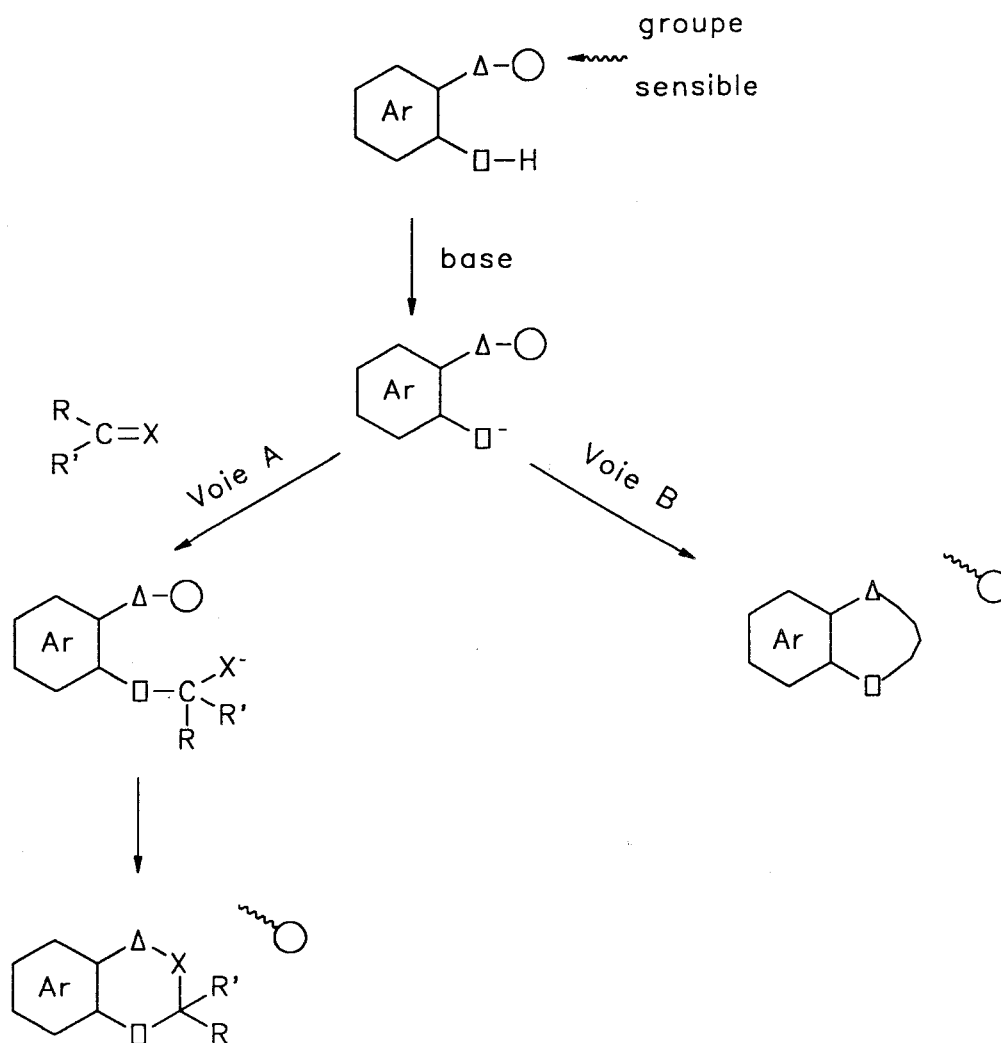


schéma 1

Le principe consiste à partir d'une unité aromatique connectée à un groupe porteur d'hydrogènes acides. Le traitement par une base libère une espèce anionique dont le comportement peut être de deux ordres :

\* Si l'anion n'est pas assez réactif ou la chaîne sur laquelle est lié un groupe électrophile sensible branchée sur le carbone adjacent est trop courte, l'espèce anionique pourra réagir avec une espèce insaturée fortement polarisée qui servira de relais (voie A). Cela conduira à un nouvel anion de transfert transitoire qui viendra attaquer le groupe électrophile. Ceci se traduira alors par la formation d'un nouveau cycle avec insertion d'hétéroatome.

\* Si l'anion est assez réactif et la chaîne sur laquelle est lié un groupe électrophile sensible branchée sur le carbone adjacent assez longue, l'espèce anionique pourra alors attaquer le groupe électrophile (voie B). Un tel comportement se traduira alors par la formation d'un nouveau cycle avec en étape ultime création d'une nouvelle liaison carbone-carbone.

La voie A a déjà été largement étudiée par notre groupe de travail de Lille. Ainsi Eric Huguerre lors de sa Thèse de Doctorat a montré que les thioesters aromatiques et aliphatiques constituaient des modèles clés dans l'élaboration de systèmes hétérobicycliques à 5 (1), 6 (2) ou 7 (3) chaînons, le principe étant de les faire réagir avec une variété d'anions fixés sur des pyridines orthohalogénées (schéma 2).

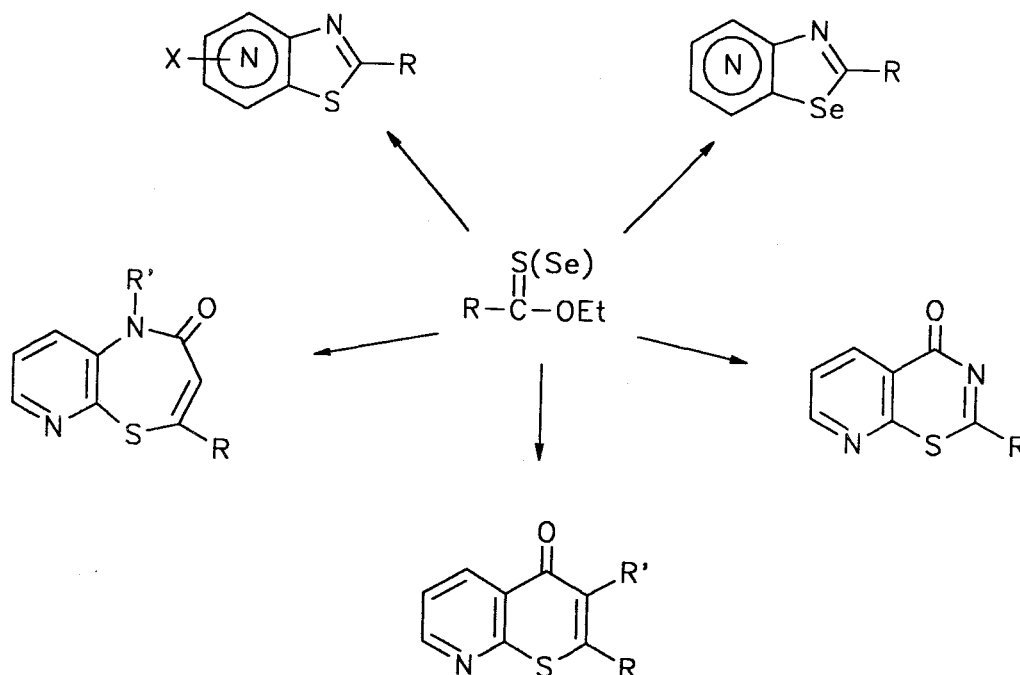


schéma 2

Le travail qui nous a été confié pour cette thèse de Doctorat, a porté sur de nouvelles illustrations des deux voies de ce principe général d'insertion d'hétéroatomes dans diverses charpentes hétérocycliques.

Les deux premiers chapitres illustrent la voie A du schéma général 1. Le chapitre I montre une nouvelle application des thioesters dans la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse des isothiocoumarines, composés difficilement accessibles jusqu'à présent. Le chapitre II, quant à lui, est consacré à la synthèse des quinazolinones, composés ayant de multiples activités pharmacologiques.

L'illustration de la voie B du schéma général 1 fait l'objet des deux derniers chapitres. Au cours du chapitre III, nous envisageons la synthèse des isoquinolones suivant trois méthodes différentes. L'application de ces méthodologies à la synthèse d'isoquinolones particulières et de benzo[c]phénanthridinones sera décrite lors du chapitre IV.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- A. Couture, P. Grandclaudon, *Synthesis* 1985, 533
- 2- a/ A. Couture, P. Grandclaudon, E. Huguerre, *Synthesis* 1989, 456  
b/ A. Couture, P. Grandclaudon, E. Huguerre, *Tetrahedron* 1989, 45, 4153
- 3- A. Couture, P. Grandclaudon, E. Huguerre, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4337



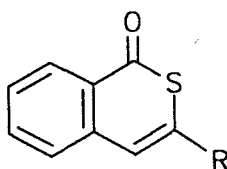
**CHAPITRE I**

**SYNTHESE DES 3-ARYL ET 3-ALKYL-1*H*-2-BENZOTHIOPYRAN-1-ONES**

## I - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES DES DIFFERENTES METHODES

### D'ELABORATION DE CES MODELES

Les 3-aryl et 3-alkyl-1*H*-2-benzothiopyran-1-ones **1**, plus communément appelées isothiocoumarines, sont des systèmes hétérocycliques à 6 chaînons de structure relativement simple (schéma 1) mais paradoxalement, il n'existe que peu de méthodes efficaces pour élaborer un tel squelette. De l'examen de la littérature, il ne ressort que trois méthodes principales permettant l'accès à cette charpente hétérocyclique.



1

schéma 1

#### 1/ A partir des 1,2-dithioisocoumarines

##### a/ Par oxydation au permanganate de potassium

Legrand et Lozac'h (1) ont été les premiers à accéder aux 2-thioisocoumarines dans le cadre d'un travail très exhaustif portant sur la synthèse de composés sulfurés hétérocycliques. Ainsi le traitement par un agent de sulfuration, tel que le pentasulfure de phosphore, des 2-(aroylméthyl)benzoates de méthyle **2** (schéma 2) conduit le plus souvent à un mélange de thio-1-isocoumarines **3** et de 1,2-dithioisocoumarines **4**. Si le traitement par le permanganate de potassium des 1,2-dithioisocoumarines **4** conduit bien aux 2-thioisocoumarines **5** attendues, par contre la séparation des produits **3** et **4** par chromatographie se révèle assez fastidieuse.

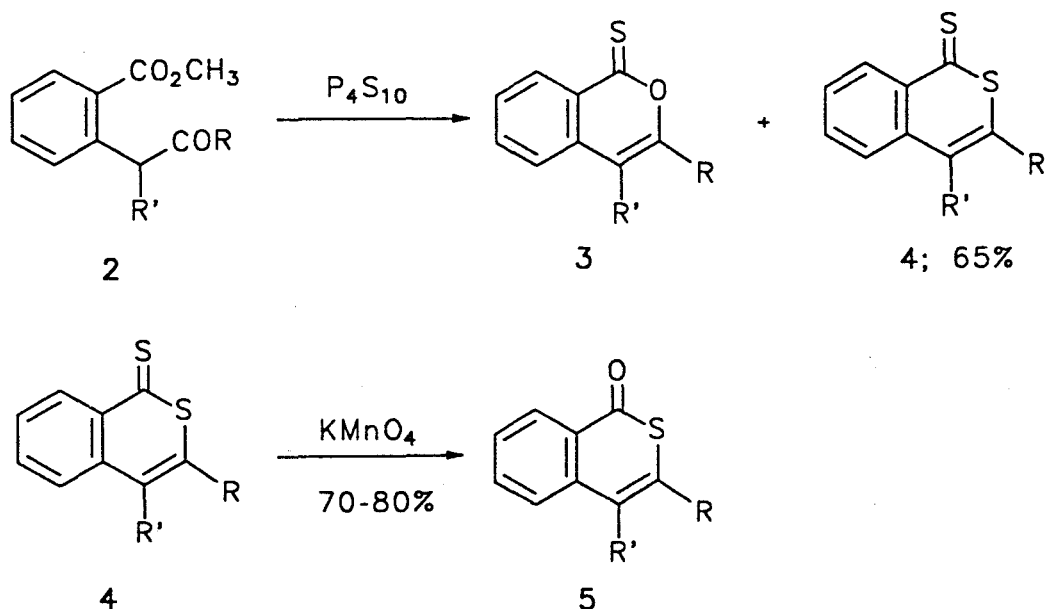


schéma 2

b/ Par hydrolyse acide de leur dérivé phénylhydrazono

Six ans plus tard, Legrand et Lozac'h (2) proposent une nouvelle méthode d'accès à ces 2-thioisocoumarines mais toujours en partant de 1,2-dithioisocoumarines 6. Les auteurs préconisent cette fois le traitement de ces dernières par la phénylhydrazine ce qui conduit dans un premier temps aux phénylhydrazono-1-1H-thio-isochromènes 7. Ceux-ci sont alors hydrolysés en milieu acide pour fournir les 2-thioisocoumarines désirées 8 (schéma 3).

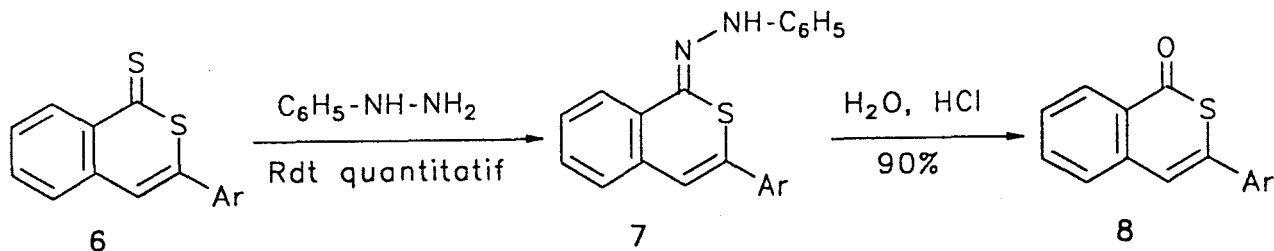


schéma 3

c/ Par oxydation au peroxyde d'hydrogène

Charlton et coll. (3), lors de leur étude sur l'oxydation de thiones hétérocycliques, ont montré également qu'il était possible de transformer les 1,2-dithioisocoumarines (obtenues de la même façon que celle décrite par Legrand et Lozac'h (1)), en 2-thioisocoumarines à l'aide de peroxyde d'hydrogène avec un rendement de 60%.

2/ A partir du 2-cyanométhylbenzoate de méthyle

Une méthode originale a été développée par l'équipe de Kobayashi (4). Elle consiste à traiter les 2-cyanométhyl et 2-carboxyméthylbenzoates de méthyle **9** et **10** par le sulfure de carbone dans le diméthylsulfoxyde en présence d'hydrure de sodium (schéma 4).

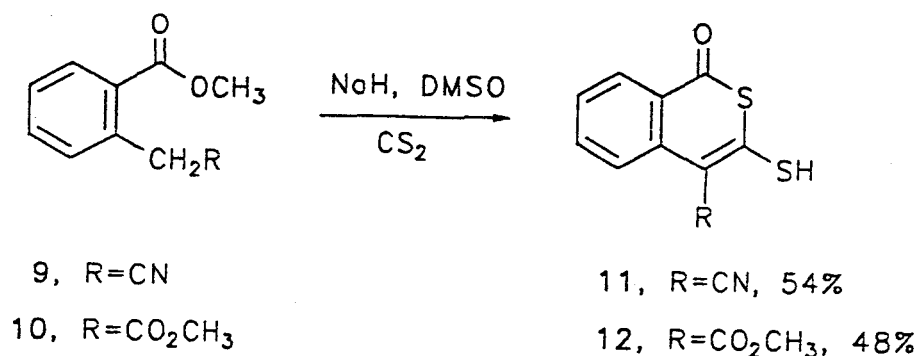


schéma 4

Cette méthode reste cependant peu séduisante, d'abord pour ce qui concerne les produits manipulés et surtout parce que les rendements restent moyens (54% et 48%). En outre la méthode est très restrictive quant à l'introduction de divers groupements R sur la partie hétéroaromatique du modèle bicyclique.

3/ A partir de la 4-(N,N-diméthylaminoformylidène)-isochroman-1,3-dione

Une dernière méthode consiste à partir de la 4-(N,N-diméthylaminoformylidène)-isochroman-1,3-dione **13** (5a) et à la traiter dans un premier temps par de l'acide sulfurique, puis avec de l'acide trifluoroacétique (5b). La 4-carboxy-2-thioisocoumarine **14** alors obtenue (suivant

un mécanisme non précisé par les auteurs) est ensuite chauffée à 160°C pendant une heure. Cependant, si le rendement de la première étape est satisfaisant (66%), l'élimination de la fonction carboxylique par voie thermique se révèle peu efficace puisque le rendement est inférieur à 20%.

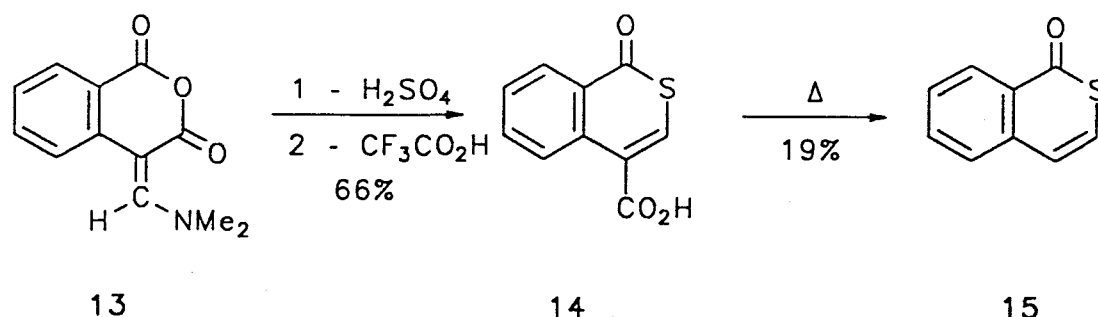


schéma 5

Enfin, si cette méthode est très utile pour obtenir l'hétérocycle fondamental 15, elle ne peut avoir que des développements limités puisqu'elle ne permet pas l'introduction de substituants variés sur le modèle parent, en particulier dans la partie hétérocyclique.

## II - METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE

=====

Le nombre restreint de stratégies proposées dans la littérature, leur caractère restrictif ou leur efficacité réduite, nous a donc incités à mettre au point une méthode d'accès générale à une variété de benzothiopyran-1-ones diversement substituées sur le noyau hétérocyclique, en particulier par des entités aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques.

La stratégie proposée constitue une illustration de la voie A du schéma général présenté ans l'introduction page 2.

L'unité aromatique est une unité benzénique, le groupe porteur d'hydrogènes acides ceptible d'être déprotoné est un groupe méthyle benzylique. Enfin sur le carbone adjacent,

nous avons connecté le groupe *N,N*-diéthylamido dont on sait qu'il est sensible aux attaques nucléophiles (**16**, schéma 6).

L'entité insaturée fortement polarisée portant une fonction thiocarbonyle nécessaire à l'insertion de l'atome de soufre dans l'hétérocycle et permettant l'introduction des substituants appropriés dans les modèles est un *O*-éthyl thiocarboxylate, plus communément appelé thionester (**17**, schéma 6). C'est elle qui servira de relais pour créer ainsi l'anion de "transfert".

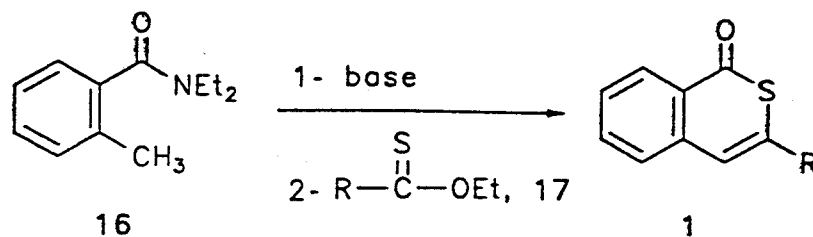


schéma 6

### III - SYNTHÈSE DES 3-ARYL ET 3-ALKYL-1*H*-2-BENZOTHIOPYRAN-1-ONES

#### 1/ Synthèse de *N,N*-diéthyl-*o*-toluamide 16

Le *N,N*-diéthyl-*o*-toluamide **16** est obtenu de manière quantitative par une réaction de Schotten-Baumann en condensant le chlorure d'*o*-toluyle sur la diéthylamine en milieu basique (schéma 7).

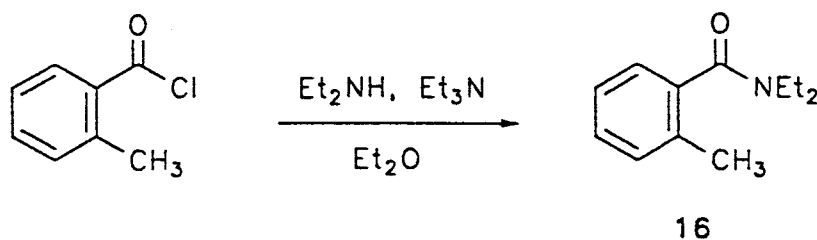


schéma 7

## 2/ Synthèse des thionesters 17

Trois méthodes ont été utilisées pour accéder à ces modèles thiocarbonylés :

a/ La première constitue une extension des réactions de type Pinner et a largement été exploitée par Moreau et coll. (6). Les auteurs conseillent de traiter les imidates, obtenus à partir des nitriles correspondants, par du sulfure d'hydrogène dans la pyridine (schéma 8).

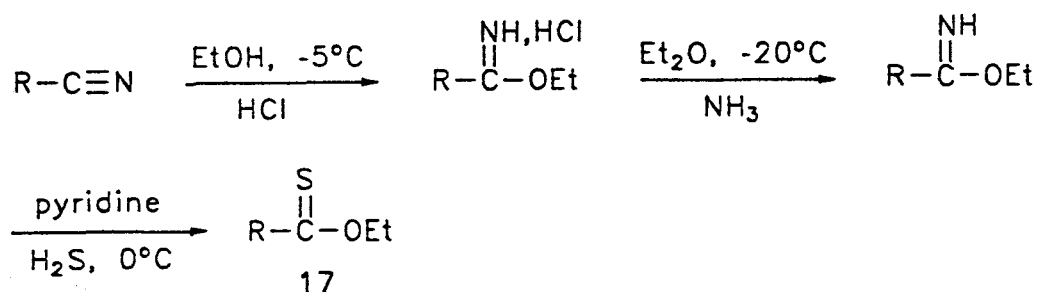


schéma 8

b/ La seconde est, en fait, une variante de la méthode précédente au niveau de l'étape de sulfuration. Nous avons jugé plus judicieux d'utiliser une résine échangeuse d'ions de type DOWEX, 50W-X8,  $\text{H}^+$  dans du méthanol à  $-7^\circ\text{C}$ . En effet, dans ce cas, nous n'observons pas la formation de précipité de sulfure d'ammonium dans le milieu, les ions ammonium formés durant la réaction étant fixés sur la résine. Cette technique de sulfuration possède en outre l'avantage d'éviter l'utilisation pas toujours commode d'un solvant de type pyridine et par voie de conséquence les lavages successifs par des solutions d'acide chlorhydrique. Il suffit de distiller sous vide le méthanol pour obtenir le thionester désiré. Cependant dans le cas de produits volatils comme l'*O*-éthyl méthylthiocarboxylate, l'utilisation de la pyridine comme solvant de thioconversion se révèle incontournable.

c/ La troisième méthode consiste à traiter l'ester correspondant par un agent de sulfuration de façon à effectuer la conversion carbonyle-thiocarbonyle. Le meilleur de ces agents compte-tenu des facilités de manipulation et des rendements obtenus est incontestablement le réactif de Lawesson (7) (schéma 9).

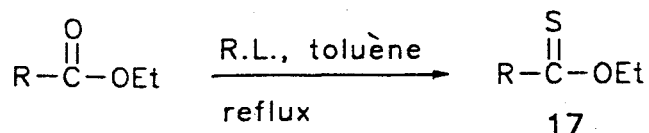


schéma 9

Le rendement total de ces trois méthodes est pratiquement quantitatif surtout à faible échelle (de l'ordre de 8 mmol). Toutefois, dans le cas où d'importantes quantités de thionester sont nécessaires, la seconde méthode se révèle de loin la plus commode.

Par ailleurs, le choix de la méthode peut être parfois imposé par la non-disponibilité de certains produits de départ.

### 3/ Synthèse des 3-aryl et 3-alkyl-1H-2-benzothiopyran-1-ones 1a-h

Dans un premier temps, le dérivé lithié du *N,N*-diéthyl-*o*-toluamide **16** est généré à l'aide de LDA (lithium diisopropylamide), préalablement préparé par addition à  $-78^\circ\text{C}$  de *n*-butyllithium sur de la diisopropylamine dans du tétrahydrofurane (THF) anhydre. L'addition de l'amide se traduit alors par l'apparition immédiate d'une couleur rouge vin tout à fait caractéristique des anions benzyliques (schéma 10).

Cette opération de métallation est pratiquement totale mais il est nécessaire de maintenir le milieu réactionnel à une température inférieure à  $-60^\circ\text{C}$ . En effet, dans le cas d'une remontée incontrôlée de la température, il peut se produire une réaction d'autocondensation de l'espèce lithiée par attaque intermoléculaire du carbanion benzylique sur la fonction carboxamide (schéma 11).



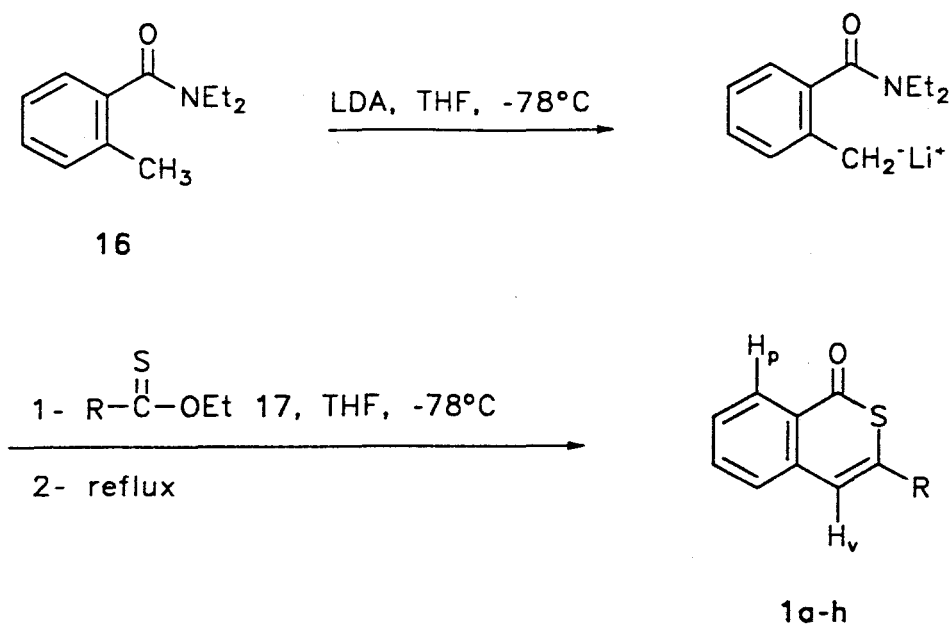


schéma 10

Pour cette raison, l'addition du thionester **17** correspondant se fait également à  $-78^{\circ}\text{C}$ . On laisse ensuite revenir à température ambiante puis on porte à reflux de THF de façon à provoquer une réaction d'annélation la plus complète possible (schéma 10).

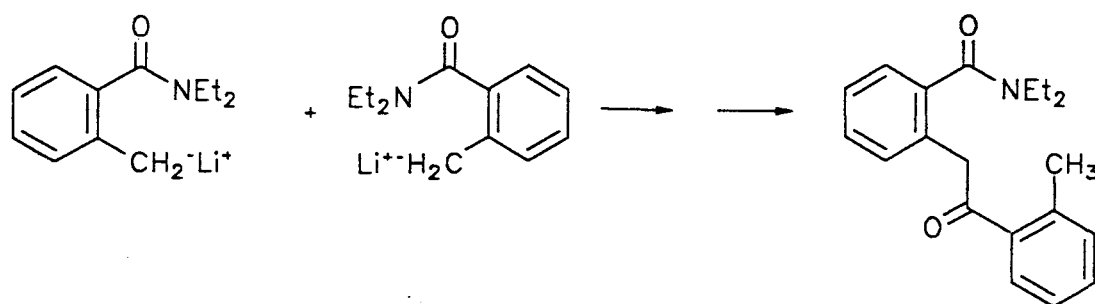


schéma 11

Cette nouvelle méthodologie permet d'accéder à une gamme extrêmement diversifiée d'isothiocoumarines substituées par des groupements aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques. L'examen du tableau I, où sont rassemblés les résultats, montre que ces réactions d'hétérocyclisation s'effectuent avec des rendements extrêmement satisfaisants en série aromatique et corrects en série aliphatique.

n°	R	Rdt %
<b>1a</b>	phényl	71
<b>1b</b>	4-méthylphényl	69
<b>1c</b>	4-méthoxyphényl	65
<b>1d</b>	4-chlorophényl	60
<b>1e</b>	3,4-méthylènedioxyphényl	64
<b>1f</b>	2-thiényl	59
<b>1g</b>	méthyl	51
<b>1h</b>	cyclohexyl	61

TABLEAU I

La structure des produits **1a-h** a été principalement déterminée par  $^1\text{H}$  RMN. L'analyse des spectres montre en effet la présence d'un proton vinylique Hv vers 7.0-7.3 ppm et surtout d'un proton légèrement déblindé vers 8.2-8.3 ppm correspondant à l'hydrogène en péri Hp ce qui est tout à fait caractéristique de systèmes condensés porteurs d'une fonction carbonyle en position  $\alpha$  du cycle aromatique (schéma 10).

#### 4/ Mécanisme

Le mécanisme peut se décomposer en trois étapes :

a/ Génération de l'anion du *N,N*-diéthyl-*o*-toluamide par une base (schéma 12) :

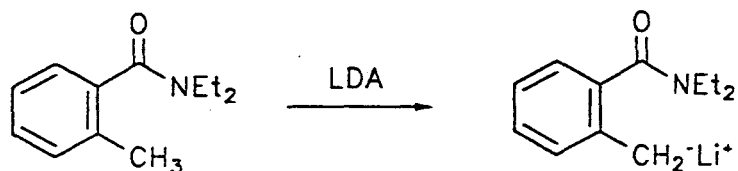


schéma 12

b/ Addition nucléophile de celui-ci sur la double liaison fortement polarisée  $\text{C}=\text{S}$  du thionester (8) (schéma 13) :

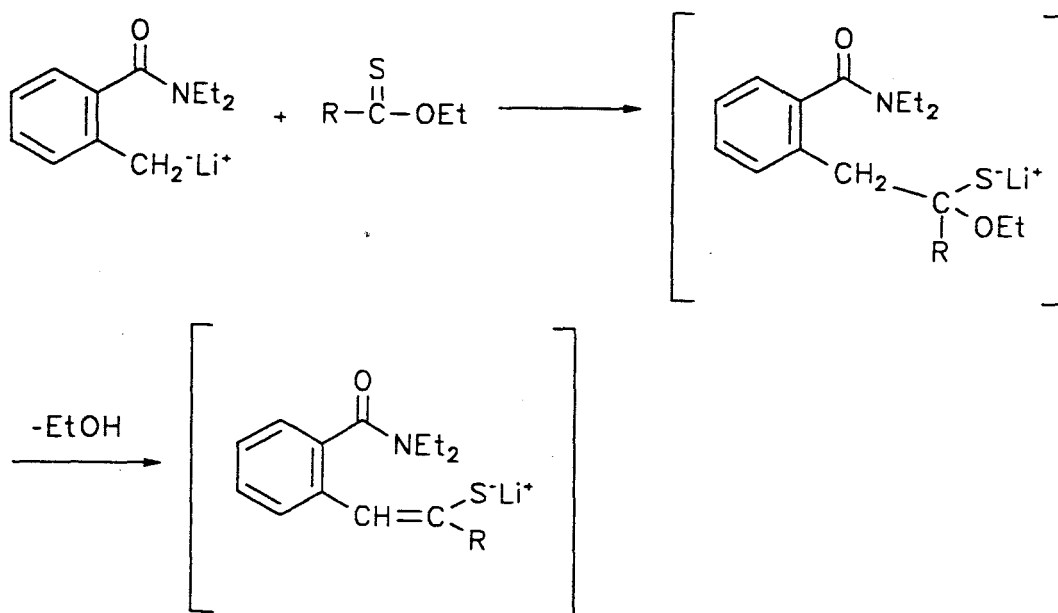


schéma 13

c/ Cyclisation par attaque du groupe "sensible" *N,N*-diéthylamido par l'anion sulfuré transitoire (schéma 14) :

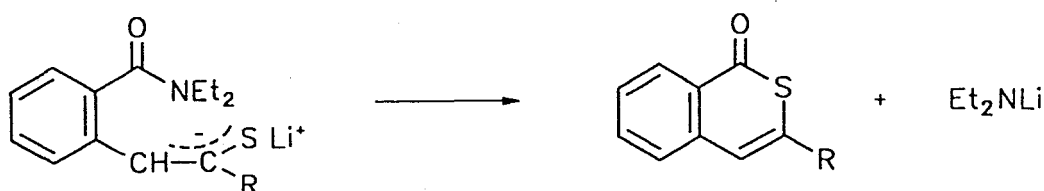


schéma 14

#### IV - CONCLUSION

=====

Ce chapitre illustre donc un nouvel exemple du rôle-clé joué par les thioesters aromatiques ou aliphatiques pour provoquer une réaction d'insertion de l'atome de soufre dans un système hétérobicyclique. Les thioesters permettent de bâtir la charpente des 3-aryl et 3-alkyl-1*H*-2-benzothiopyran-1-ones en maîtrisant la nature des substituants introduits en position 3 de l'entité hétérocyclique.

Nous avons également mis en évidence l'utilité du groupe *N,N*-diéthylamido comme groupe sensible.

En outre, la réaction est générale, efficace, de mise en oeuvre facile car il s'agit d'une procédure en "one-pot" avec des réactifs relativement faciles d'accès.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- L. Legrand, N. Lozac'h, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1964, 1787
- 2- L. Legrand, N. Lozac'h, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 2244
- 3- J.L. Charlton, S.M. Loosmore, D.M. Mc Kinnon, *Can. J. Chem.* 1974, 52, 3021
- 4- G. Kobayashi, Y. Matsuda, R. Natsuki, H. Yamaguchi, Y. Tominaga, *Yakugaku Zasshi* 1972, 92(4), 449 ; C.A. 1972, 77:61747k
- 5- a/ V.H. Belgaonkar, R.N. Usgaonkar, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3849  
b/ H. Duddeck, M. Kaiser, *Spectrochimica Acta* 1985, 41A, 913
- 6- P. Reynaud, R.C. Moreau, J.P. Samana, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1965, 3628
- 7- a/ W.H. Bunnelle, B.R. Mc Kinnis, B.A. Narayanan, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 768  
b/ B.S. Pedersen, S. Scheibye, K. Clausen, S.-O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Bel.* 1978, 87, 293
- 8- L. Narasimhan, R. Sanitra, J.S. Swenton, *J.C.S. Chem. Comm.* 1978, 719

**CHAPITRE II**

**SYNTHESE DES 2-ARYL ET 2-ALKYL-QUINAZOLIN-4(3*H*)-ONES**



## 2/ Rappel des différentes synthèses

En raison des multiples activités pharmacologiques qui viennent d'être évoquées, les quinazolinones ont fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes organiciens de synthèse. Les méthodes d'élaboration sont extrêmement diversifiées mais elles ne sont en général que d'un développement limité et font intervenir des séquences multi-étapes dont certaines à faible rendement.

La principale voie d'accès vers ces produits consiste tout d'abord en une étape préalable d'amidation du 2-aminobenzonitrile (7), de l'acide 2-aminobenzoïque (8) ou du 2-aminobenzoate d'éthyle (9). Ces réactions sont suivies d'une réaction de cyclisation oxydante des intermédiaires obtenus ce qui conduit aux quinazolinones attendues avec des rendements variables (1a) (schéma 3).

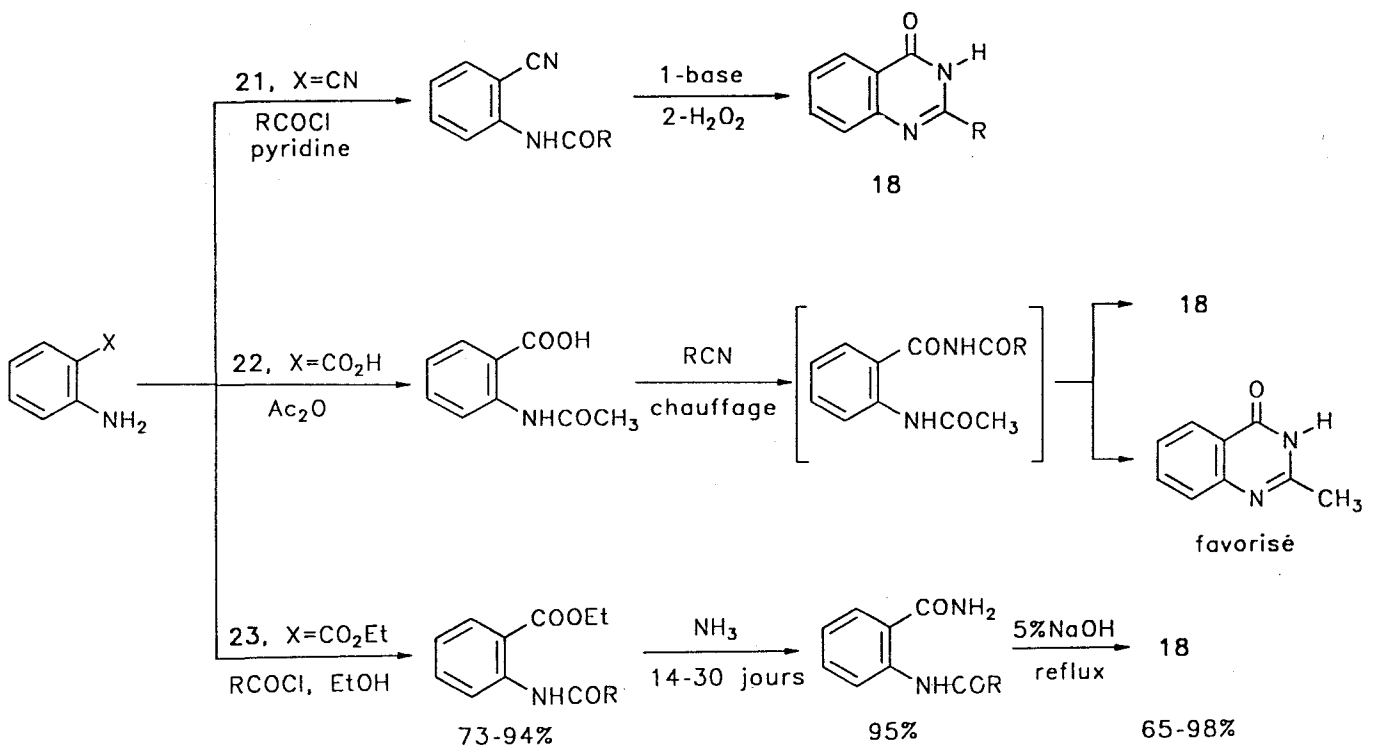


schéma 3



Elles sont également accessibles par les différentes méthodes rappelées ici brièvement :

\* par condensation d'iminochlorures aromatiques appropriés **24** avec le dérivé sodé de l'uréthane **25** (10) (schéma 4),

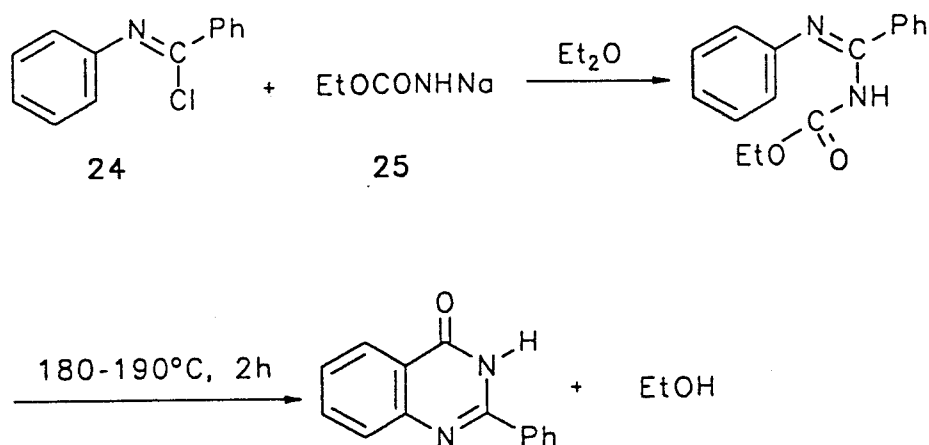


schéma 4

\* par cyclisation de carboxamides sophistiqués **26** dans la quinoléine à reflux (11) (schéma 5),

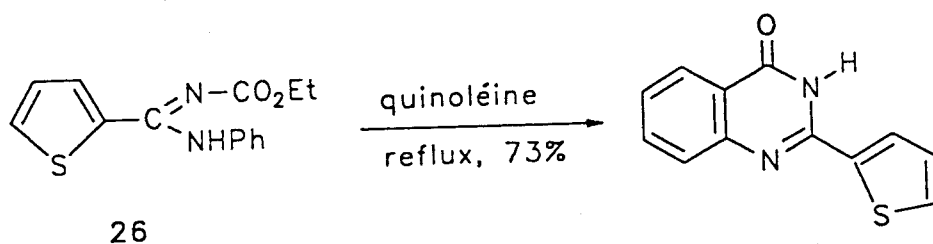
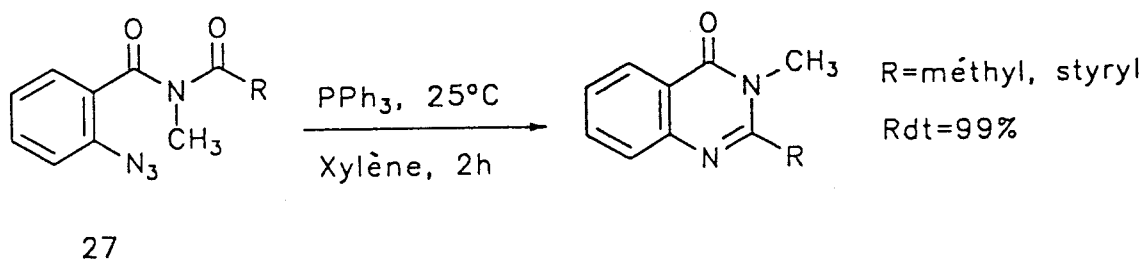


schéma 5

\* par des réactions de type aza-Wittig intramoléculaires réalisées à partir d' $\alpha$ -azidoimides aromatiques **27** (12) (schéma 6),



27

schéma 6

Elles peuvent être également accessibles par traitement d'iminophosphoranes aromatiques **28** par des isocyanates (13) (schéma 7),

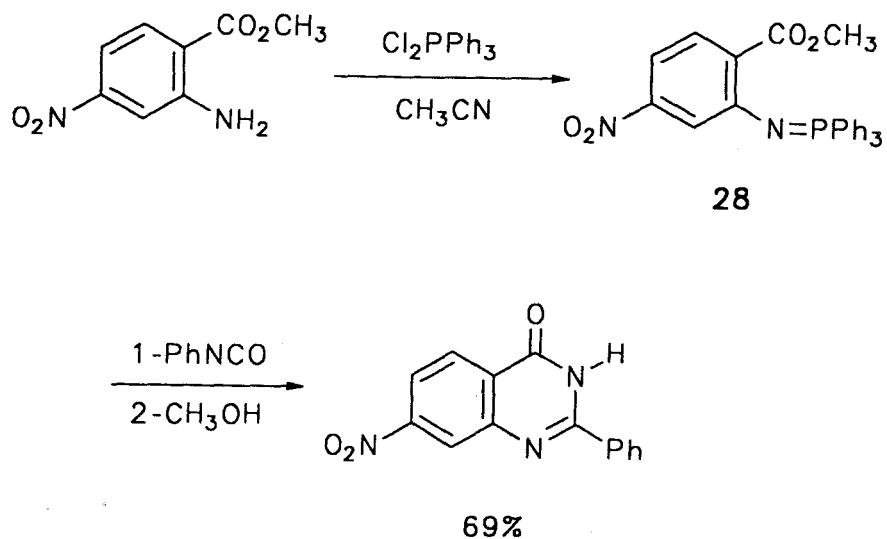


schéma 7

ou par réaction de l'acide anthranilique **22** avec divers chlorures d'acides et traitement par l'ammoniac de l'espèce formée intermédiairement (2) (schéma 8).

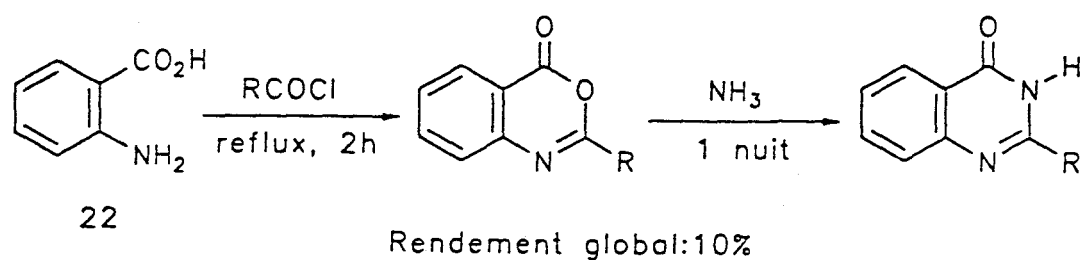


schéma 8

Différentes synthèses en une seule étape, à la différence de celles qui viennent d'être évoquées, ont également été décrites mais les condensations de l'acide 2-aminobenzoïque **22** avec des amides (14), des thioamides (15) ou des nitriles (16) ne peuvent se faire qu'à des températures très élevées ou en tube scellé à 200°C et sur de faibles quantités (schéma 9).

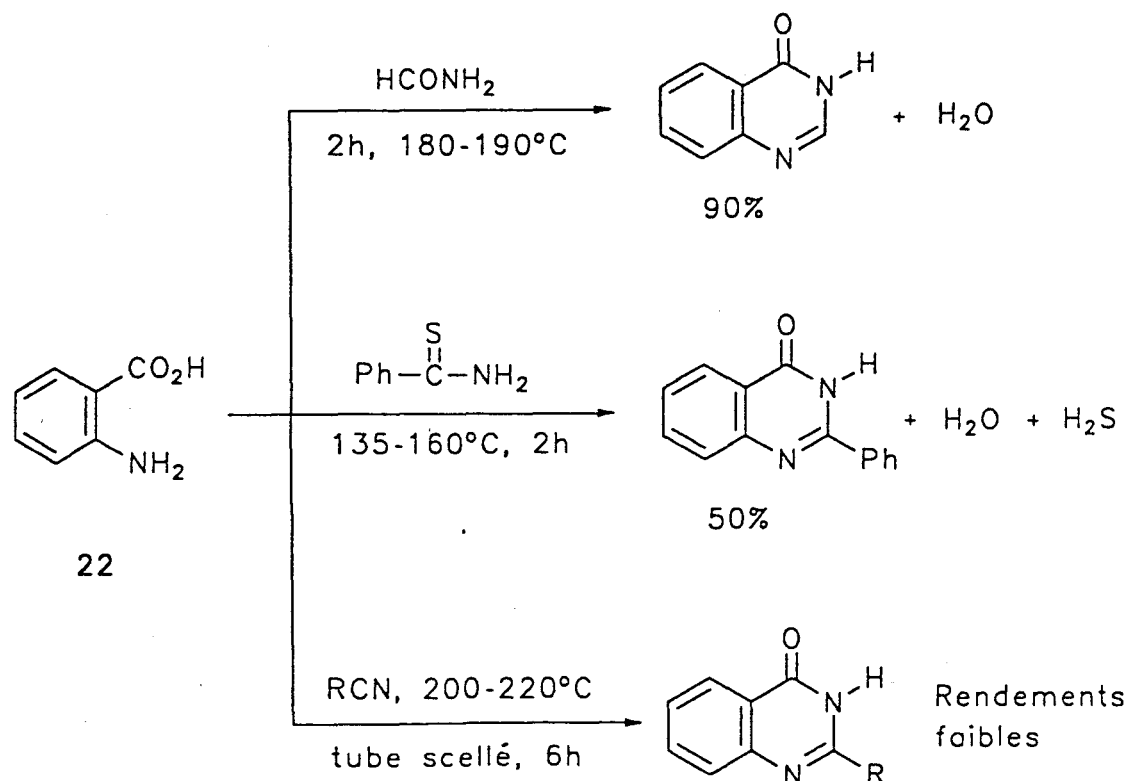


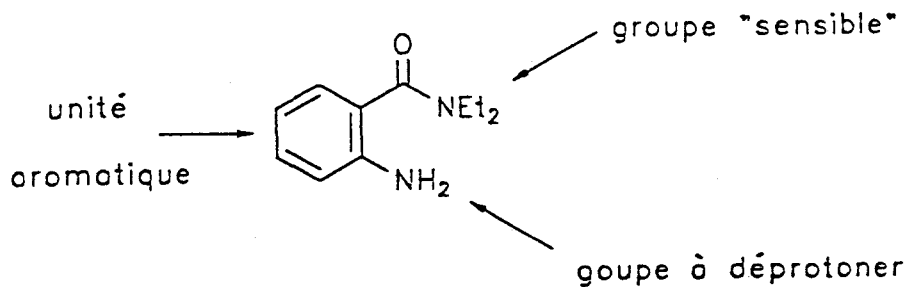
schéma 9

## II - METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE

=====

Les résultats satisfaisants obtenus lors de la synthèse des isothiocoumarines nous ont incités à adopter la même stratégie, en nous inspirant toujours de l'itinéraire correspondant à la voie A du schéma général qui a été évoqué dans l'introduction page 2.

L'unité aromatique est toujours carbocyclique. Le groupe porteur d'hydrogènes acides susceptible d'être déprotoné est cette fois le groupe amino. Enfin sur le carbone adjacent, nous avons connecté le même groupe *N,N*-diéthylamido (schéma 10).



*N,N*-diéthylantranilamide

schéma 10

Notre stratégie consistera à générer dans un premier temps l'anion du *N,N*-diéthylantranilamide puis à le faire réagir avec un certain nombre de nitriles appropriés, aromatiques, hétéroaromatiques ou aliphatiques, qui serviront donc de "relais".

La méthodologie proposée s'inspire en fait du travail de Poindexter (17) qui a montré qu'il était possible de synthétiser un certain nombre d'isoquinolones **31** substituées en 3 par réaction de divers nitriles avec le bi-anion obtenu à partir du *N*,2-diméthylbenzamide **30** (schéma 11).

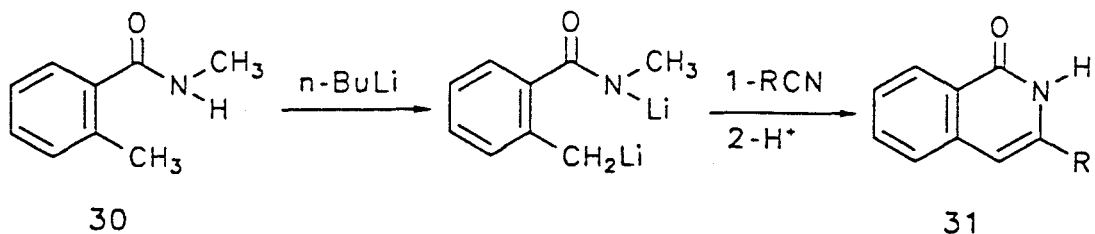


schéma 11

### III - SYNTHÈSE DES 2-ARYL ET 2-ALKYLQUINAZOLIN-4(3H)-ONES

#### 1/ Synthèse du 2-amino-*N,N*-diéthylbenzamide 32

Le 2-amino-*N,N*-diéthylbenzamide 32 a été jusqu'à présent préparé avec un rendement de 50% par réaction de l'anthranilate de méthyle sur l'iodure d'éthylmagnésium en présence de diéthylamine (18) (schéma 12).

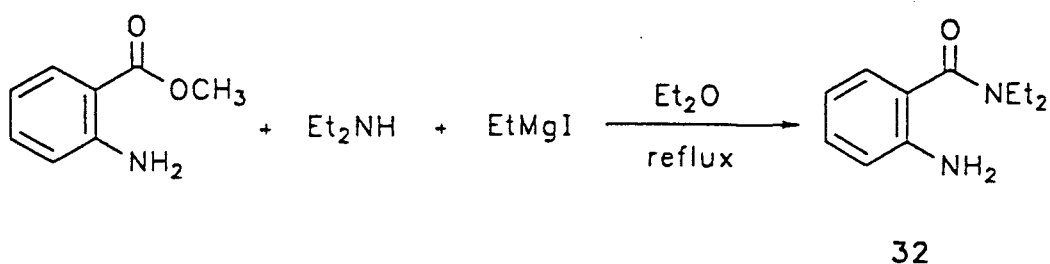


schéma 12

Une autre voie d'accès à ce composé consiste à traiter le dérivé lithié du *N,N*-diéthylbenzamide par le tosylazide (schéma 13). Le composé intermédiaire, non isolé, est ensuite réduit avec du borohydrure de sodium dans des conditions de transfert de phases. Cette synthèse est assez séduisante mais les rendements restent modestes (40% environ) et cette réaction ne s'avère efficace qu'effectuée sur de faibles quantités (19).

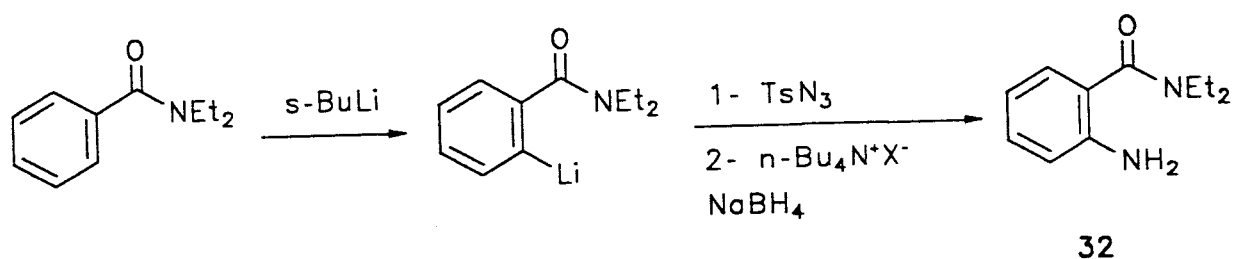


schéma 13

Les rendements moyens de ces deux synthèses nous ont donc amenés à développer une méthode d'accès plus efficace à ce composé. Il s'agit d'effectuer une réaction d'aminolyse sur l'antranilate de méthyle qui est disponible commercialement. Cette réaction s'effectue par traitement par le *N,N*-diéthylamidure de lithium facilement accessible par réaction d'échange entre l'amine secondaire correspondante et le butyllithium. Le rendement avec ces conditions opératoires devient pratiquement quantitatif (95% après recristallisation, schéma 14).

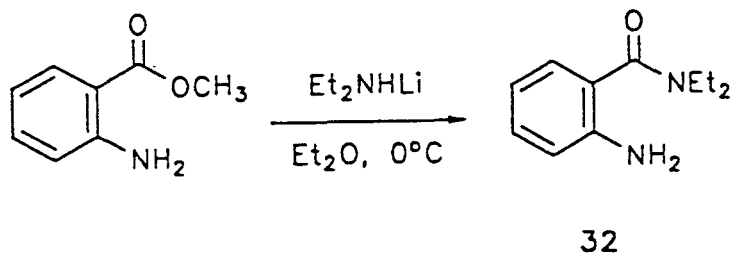


schéma 14

## 2/ Synthèse des 2-aryl et 2-alkylquinazolin-4(3H)-ones 18a-k

Dans un premier temps, l'anion du 2-amino-*N,N*-diéthylbenzamide est généré à l'aide d'une base telle que le lithium diisopropylamide (LDA) dans le THF à une température voisine de  $-30^{\circ}\text{C}$ . Il est préférable de maintenir cette température pour éviter toute "autocondensation" intermoléculaire de l'amine lithiée. Les différents nitriles aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques sont donc ajoutés vers  $-30^{\circ}\text{C}$  et le mélange réactionnel peut alors être porté à reflux pour provoquer la réaction d'annélation et la formation optimale des produits condensés désirés (schéma 15).

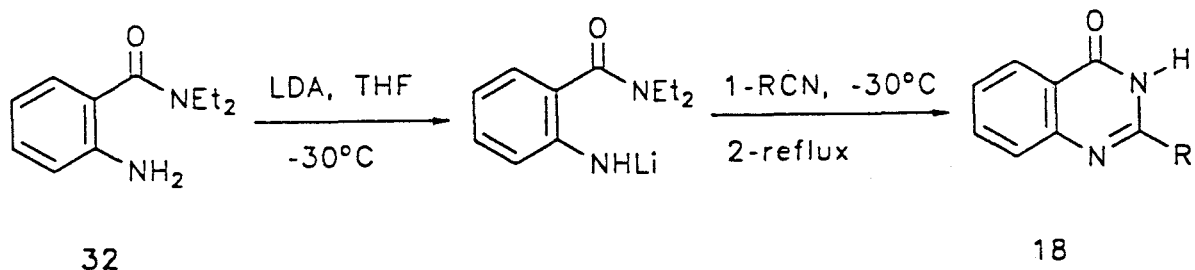


schéma 15

n°	R	Rdt %
<b>18a</b>	phényl	75
<b>18b</b>	3,4-méthylènedioxyphényl	77
<b>18c</b>	2-thiényl	48
<b>18d</b>	2-furyl	63
<b>18e</b>	4-CF <sub>3</sub> phényl	43
<b>18f</b>	3-CF <sub>3</sub> phényl	45
<b>18g</b>	2-fluorophényl	15
<b>18h</b>	3-fluorophényl	55
<b>18i</b>	styryl	72
<b>18j</b>	méthyl	52
<b>18k</b>	cyclohexyl	37

TABLEAU I

Les résultats rassemblés dans le tableau I appellent un certain nombre de remarques.

Ces réactions d'hétérocyclisation sont indépendantes de la nature des nitriles utilisés, aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques même si, dans ce dernier cas, les rendements sont plus modestes. Ce phénomène peut être attribué soit au caractère énolesable des deux nitriles aliphatiques utilisés (donc à leur possibilité de crotonisation) soit, mais de façon plus improbable, à une plus faible participation de la forme tautomère conjuguée B (mécanisme point b, page 29).

La présence de groupe électroattracteur dans les nitriles provoque une baisse du rendement en produit de cycloaddition.

Enfin, il faut noter que ces réactions permettent, à partir du cinnamonitrile, d'incorporer de façon efficace (Rdt 72%), le motif styryle en position 2 du noyau quinazolinone (composé 18i) et l'on connaît le caractère prometteur de ce modèle conjugué dans le domaine des agents anticancéreux (6).

### 3/ Mécanisme

Le mécanisme peut se décomposer en trois étapes :

a/ Génération de l'anion du 2-amino-*N,N*-diéthylbenzamide à l'aide de la base (schéma 16) :

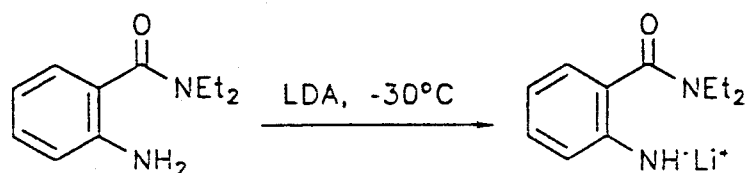


schéma 16

b/ Addition nucléophile de celui-ci sur la triple liaison C≡N du nitrile (17) (schéma 17) :

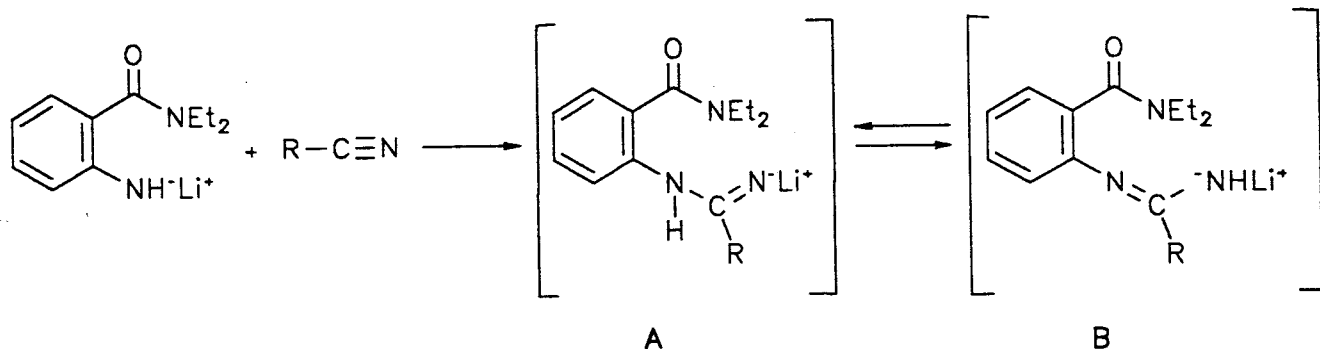


schéma 17



c/ Cyclisation par attaque du groupe sensible *N,N*-diéthylamido par l'anion de transfert transitoire **B** tautomère de **A** formé précédemment (schéma 18) :

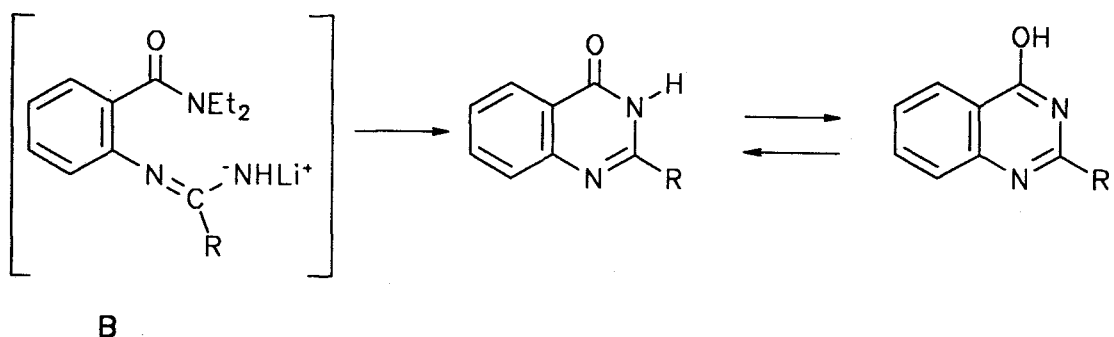


schéma 18

#### IV - CONCLUSION

=====

Le travail qui vient d'être présenté dans ce chapitre constitue donc une nouvelle méthode d'élaboration des 2-aryl et 2-alkyl-quinazolin-4(3*H*)-ones. L'intérêt et les avantages de notre procédé sont multiples puisque les produits de départ sont facilement accessibles, qu'ils soient commerciaux ou préparés au laboratoire, la mise en oeuvre relativement simple et pouvant s'effectuer à l'échelle préparative. En outre, à quelques rares exceptions près, cette méthode est très générale et ne souffre pas de restriction particulière.

Par ailleurs, les réactions décrites dans les chapitres I et II mettent en évidence toute la potentialité en synthèse organique du principe général d'élaboration de systèmes polyhétérocycliques qui fait l'objet du schéma page 2. Elles montrent en particulier que, sur la base de ce principe relativement simple, il est possible d'échafauder des systèmes extrêmement variés avec une maîtrise totale des distributions ou répartitions hétéroaromatiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- a/ T.A. Williamson "Heterocyclic Coumpounds", Vol. 6, Chap. 8, R.C. Elderfield, Ed., New York, John Wiley and sons, inc., 1957  
b/ W.L.F. Armarego, *Adv. Heterocyclic. Chem.* 1979, 24, 16  
c/ W.L.F. Armarego dans "The Chemistry of Heterocyclic Coumpounds", Vol.24, D.J. Brown, Ed., Interscience, N.Y., 1967, pp. 69-218
- 2- C. Bogentoft, L. Kronberg, B. Danielson, *Acta Pharm. Suec.* 1969, 6, 489
- 3- D.J. Brown, Katritzky and Rees, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol. 3, A.J. Boulton, A. Mc Killop, Ed., Pergamon Press, Oxford, 1985, pp. 148-149
- 4- *Neth. Appl. Patent* 295 501 (1965) Nordisk Droge- and Kemikalieforetning AIS; C.A. 1965, 63:18113
- 5- M. Hori, R. Iemura, H. Hara, A. Ozaki, T. Sukamoto, H. Ohtaka, *Chem. Pharm. Bull.* 1990, 38, 1286
- 6- J.B. Jiang, D.P. Hesson, B.A. Dusak, D.L. Dexter, G.J. Kang, E. Hamel, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 1721
- 7- R.L. Mc Kee, M.K. Mc Kee, R.W. Bost, *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 1902
- 8- T. Bogert, H.C. Breneman, W.F. Hand, *J. Am. Chem. Soc.* 1903, 25, 372
- 9- H. Stephen, G. Wadge, *J. Chem. Soc.* 1956, 4420
- 10- R.C. Shah, M.B. Ichaporia, *J. Chem. Soc.* 1936, 431
- 11- E.P. Papadopoulos, *J. Org. Chem.* 1974, 39, 2540
- 12- a/ H. Takeuchi, S. Hagiwara, S. Eguchi, *Tetrahedron* 1989, 45, 6375  
b/ H. Takeuchi, Y. Matsushita, S. Eguchi, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1535

13- H. Wamhoff, H. Wintersohl, S. Stölben, J. Paasch, N.-J. Zhu, F. Guo, *Liegigs Ann. Chem.* 1990, 901

14- a/ S. von Niementowski, *J. Prakt. Chem.* 1895, 51, 564

b/ J.F. Meyer, E.C. Wagner *J. Org. Chem.* 1943, 8, 239

15- M.M. Endicott, E. Wick , M.L. Mercury, M.L. Scherrill, *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 1299

16- P. Gotthelf, *J. Am. Chem. Soc.* 1901, 23, 611

17- G.S. Poindexter, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3787

18- P.A. Petyuinn, Y.V. Kozhevnikov, *Zh. Obshch. Khim.* 1960, 30, 2028; C.A. 1961, 55:6430

19- J.N. Reed, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* 1983, 3795

**CHAPITRE III**

**SYNTHESE DES *N*-ALKYL-3-ARYL ET 3-ALKYL-1(2*H*)-ISOQUINOLONES**

## I - RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES ISOQUINOLONES

=====

Le noyau isoquinoléine constitue l'épine dorsale de très nombreux produits naturels. Par ailleurs, un grand nombre d'alcaloïdes bâtis autour de ce noyau possèdent des activités physiologiques extrêmement diversifiées puisqu'il est en effet bien établi que ces composés agissent comme agents antibiotiques, antitumoraux, analgésiques ou anti-inflammatoires (1,2). C'est la raison pour laquelle la synthèse d'un tel squelette constitue toujours un "challenge" pour les chimistes organiciens et que, malgré un nombre important de techniques d'élaboration de ce système, la recherche de nouvelles méthodes efficaces est permanente (1,2).

Kametani et Fukumoto (1e) ne dénombrent pas moins de quinze types différents de méthodes de synthèse suivant le mode de formation du cycle pyridinique (type 1 à 8, et 15) et du cycle non-pyridinique (type 9 à 14). Ce classement est illustré sur le schéma 1 où les lignes en pointillés représentent les liaisons formées lors du processus de création de ces modèles.

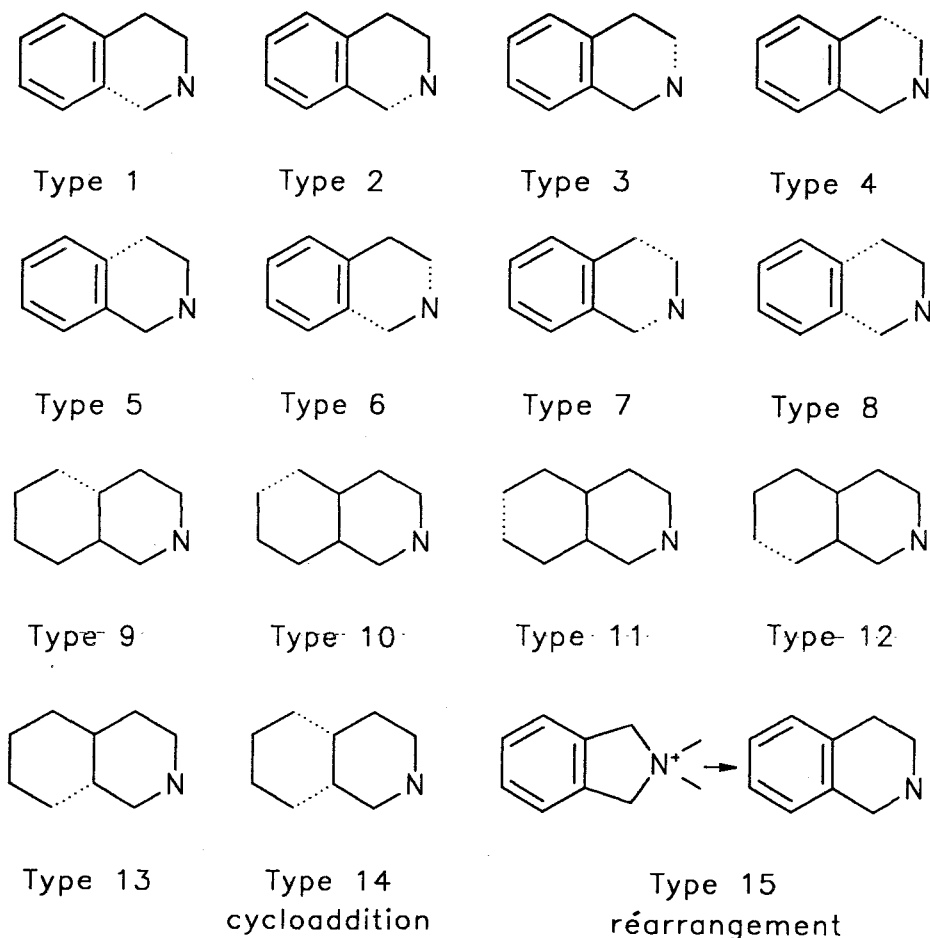


schéma 1

Les méthodes les plus classiques sont incontestablement la réaction de Bischler-Napieralski (3) (type 1) et ses variantes telles que la réaction de Pictet-Spengler (4) (type 1) ainsi que la réaction de Pomeranz-Fritsch (5) (type 5). Ces réactions, décrites ci-dessous, sont classiques mais elles restent toujours très largement étudiées et exploitées (6).

\* Réaction de Bischler-Napieralski (schéma 2) :

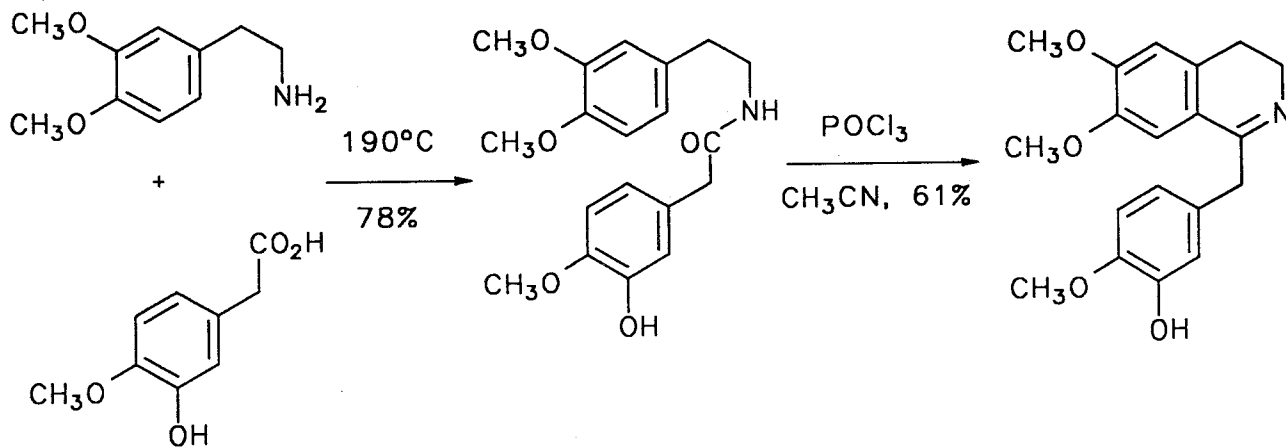


schéma 2

\* Réaction de Pictet-Spengler (schéma 3) :

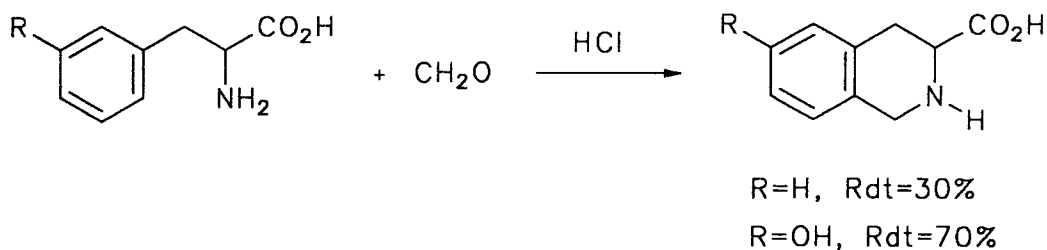


schéma 3

\* Réaction de Pomeranz-Fritsch (schéma 4) :

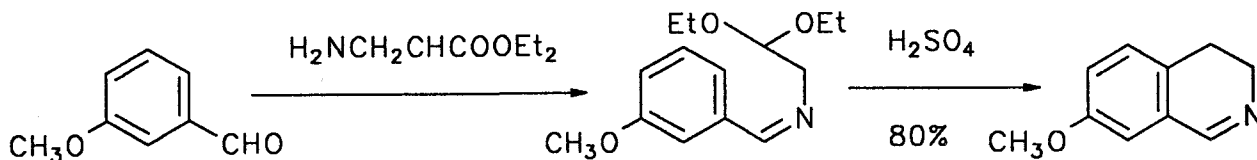
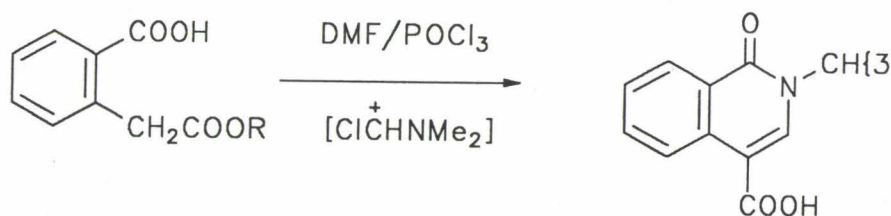


schéma 4

Une autre stratégie a également "mobilisé" les chimistes organiciens intéressés par ces modèles : elle consiste, en étape préalable, à générer les 1-oxoisoquinoléines correspondantes, la réduction de la fonction carbonyle conduisant alors tout naturellement aux isoquinoléines de type dihydro attendues. Dans cette optique, un grand nombre d'autres méthodologies ont donc été développées en parallèle, même si elles restent moins générales dans leurs applications. On peut citer à titre d'exemples :

\* La transformation d'acide homophtalique (7) en présence du réactif de Vilsmeier (schéma 5) :



DMF/POCl<sub>3</sub> : réactif de Vilsmeier, Rdt:80%

schéma 5

\* La condensation d'anhydrides homophtaliques 33 avec des imidates 34 (8) (schéma 6) :

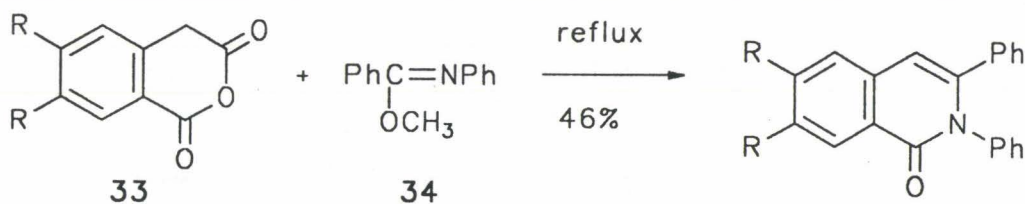


schéma 6

\* Le traitement du *N*,2-diméthylbenzamide 30 dilithié avec des *N,N*-diméthylcarboxamides 35 (10) (schéma 7) :

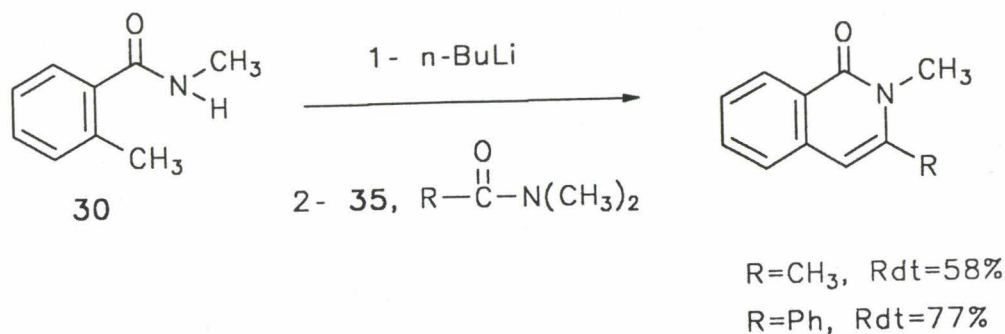


schéma 7

\* La réaction de substitution par des amines primaires réalisée sur les isocoumarines correspondantes (9) (schéma 8) :

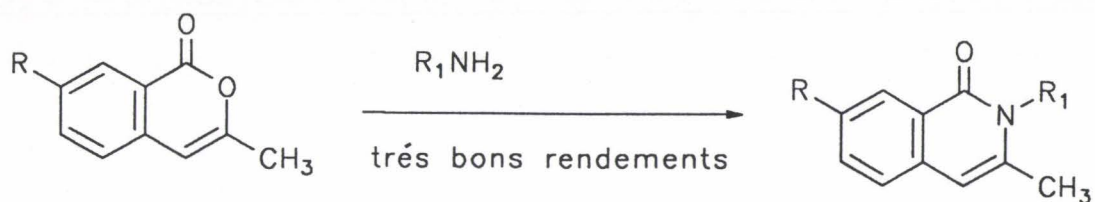


schéma 8

Diverses approches photochimiques ont également été réalisées par différents groupes de recherche :

\* Le groupe de Ninomiya (11) a notamment mis à profit le caractère hexatriénique de toute une série d'énamides élaborés, systèmes dans lesquels la fonction amide connecte deux espèces insaturées aromatiques ou non-aromatiques. L'irradiation de ces systèmes conjugués à 6 électrons  $\pi$  se traduit par leur fermeture électrocyclique et la formation d'un nouveau cycle à 6 chaînons. Ninomiya et son groupe ont permis l'accès, par cette méthode, à toute une famille d'alcaloïdes dérivant notamment des benzo[c]phenanthridines. Une illustration de cette méthode est représentée sur le schéma 9 (11b).

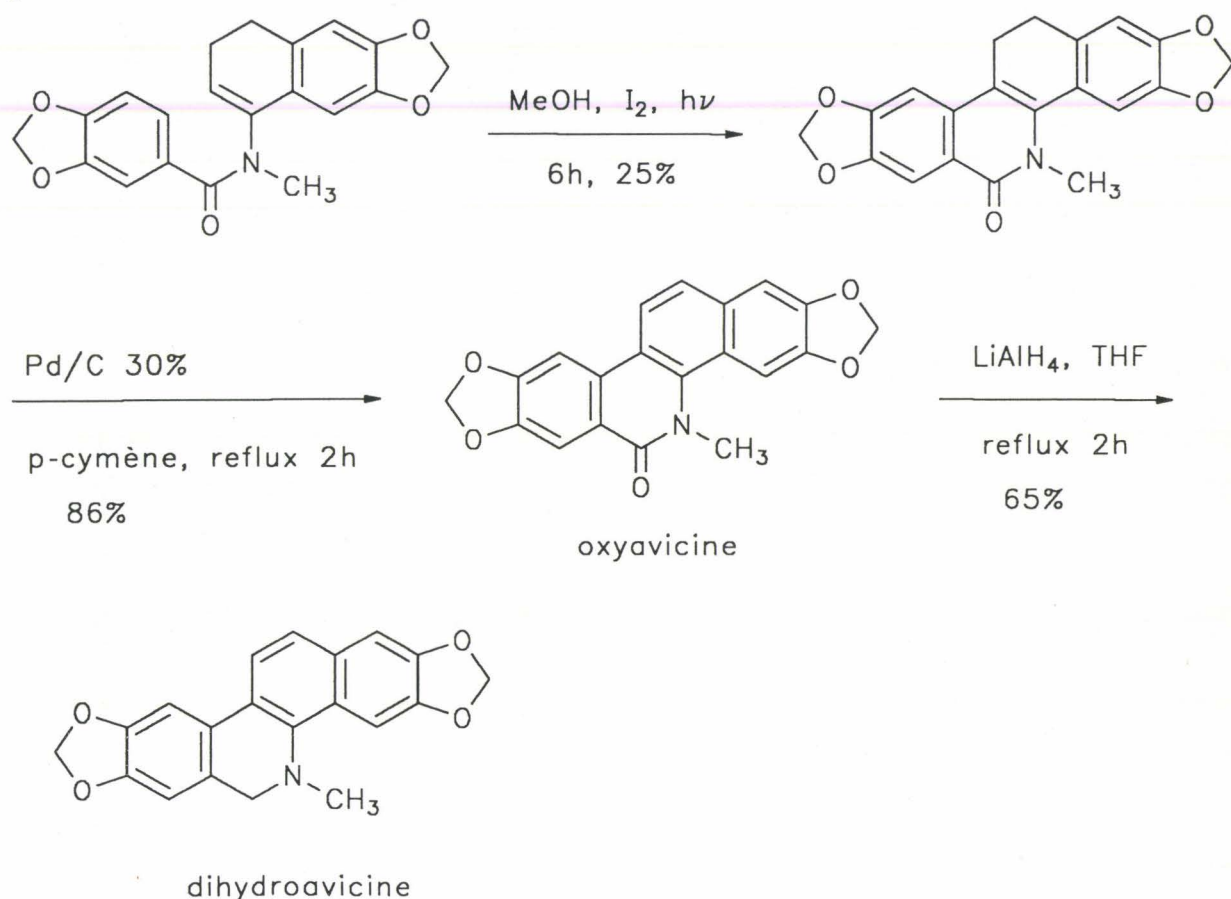


schéma 9



\* Parallèlement, le groupe de Lille dirigé par Axel Couture, dans le cadre de ses études sur le comportement sous irradiation de divers systèmes à caractère hexatriénique (hydrocarbonés ou hétéroatomiques), s'est plus particulièrement intéressé à la photoréactivité de toute une série d'énamides aromatiques acycliques. Il a notamment montré qu'en intervenant au niveau du milieu photoréactionnel (milieu oxydant, non-oxydant, basique), on pouvait accéder, à partir d'énamides aromatiques appropriés, à toute une série d'isoquinolones et de leurs dérivés dihydro totalement inaccessibles par les méthodes de synthèse classiques (12) (schéma 10) :

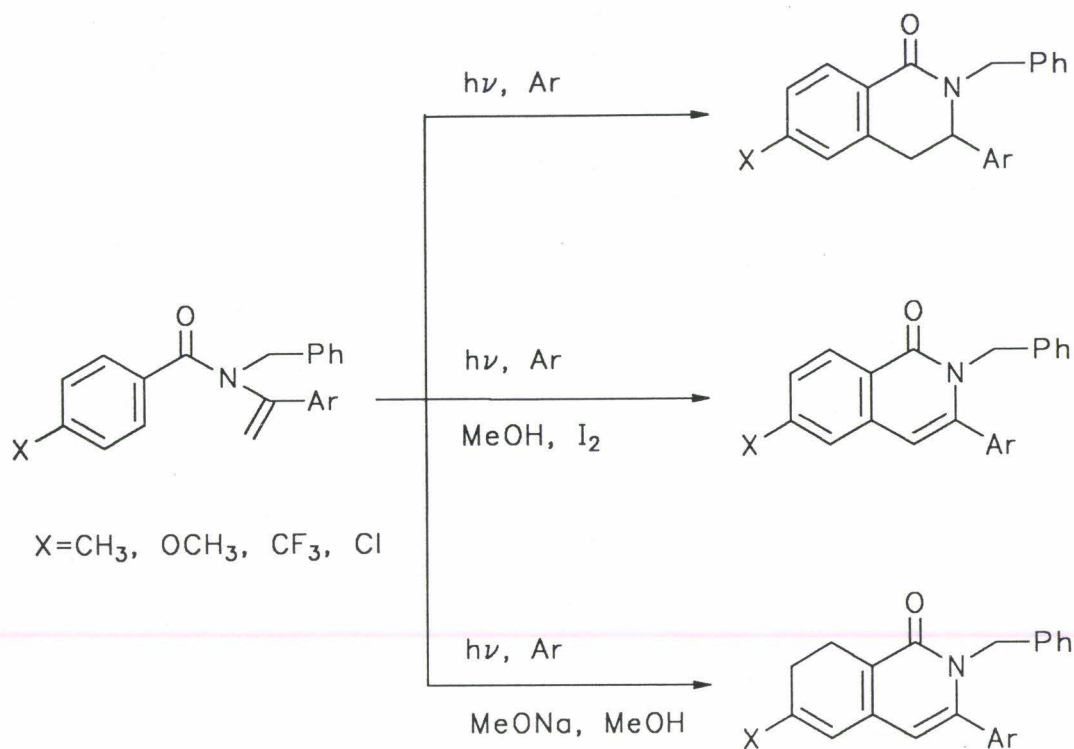


schéma 10

\* Beugelmans et Bois-Chaussy (13) ont montré que le traitement d'*o*-halobenzamides **36** avec divers énolates de cétones **37** sous irradiation conduisait par un mécanisme de type  $S_{RN}1$  aux isoquinolones correspondantes avec des rendements variables suivant les substituants (schéma 11):

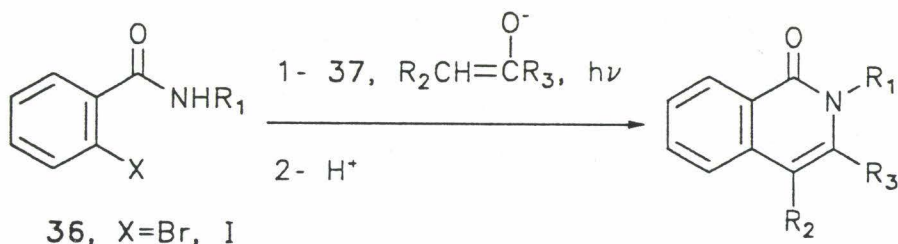


schéma 11

\* On peut également citer, bien que ces réactions aient eu peu d'applications, la photoarylation intramoléculaire de carbamates qui conduit à la phénanthridinone (14) (schéma 12) :

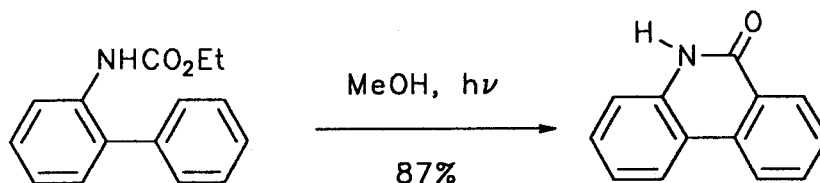


schéma 12

Ces réactions restent néanmoins d'un intérêt limité.

## II - STRATEGIE ENVISAGEE

=====

L'extrême diversité des activités des modèles possédant comme "clé de voûte" un noyau isoquinolone nous a incités à mettre au point et développer de nouvelles stratégies d'élaboration de ce modèle hétérobicyclique. Ces stratégies s'inscrivent toutes dans le cadre du schéma général présenté dans l'introduction page 2 et constituent une illustration de la voie B.

Elles consisteront à mettre en présence, dans un modèle approprié, une espèce carbanionique benzylique avec la fonction carbonyle terminale de divers *N*-acylamides (schéma 13). Cette méthode sera donc de type 4 suivant le classement de Kametani et Fukumoto (1e).

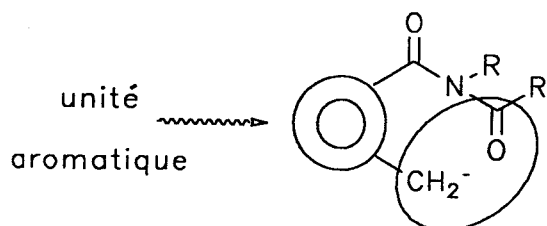
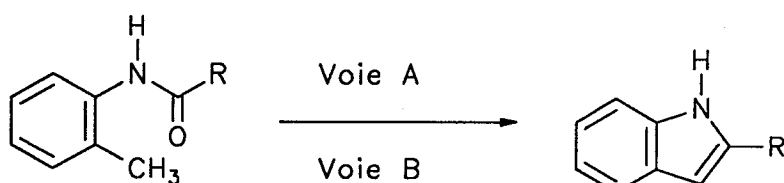


schéma 13

Ce type de stratégie a déjà été mis à profit en synthèse hétérocyclique notamment pour bâtir le noyau indolique. C'est ainsi que Madelung (15) fut le premier à préconiser le traitement par une base forte et à très haute température d'*o*-alkyl anilides (schéma 14, voie A). Le caractère restrictif de la méthode a ultérieurement incité divers groupes à proposer d'autres bases telles que le butyllithium (schéma 14, voie B) plus compatible avec la présence de groupements fonctionnels dans la molécule (16).



Voie A : base forte, 200-400°C

Voie B : n-BuLi en excès, -20°C à 25°C

schéma 14

Enfin plus récemment, des modifications structurales du modèle parent, notamment par l'introduction de groupe triméthylsilyle (17) ou triphénylphosphonium (18) sur la position benzylique, ont permis d'étendre considérablement le domaine d'application de ces méthodes.

L'objet de ce chapitre portera donc sur une étude comparative des différentes méthodes d'élaboration du squelette isocarbostyryl (isoquinolone). Dans un premier temps, nous étudierons les possibilités d'annélation d'un anion "classique" créé à partir de *N*-acyl-*N*-alkyl-*o*-toluamides et nous envisagerons différentes techniques d'optimisation de ces réactions en précisant tous les domaines d'application, les développements possibles et les limites éventuelles.

### III - REACTION DE CYCLISATION DES *N*-ACYL-*N*,2-DIMETHYLBENZAMIDES

#### 1/ Synthèse des *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides 38

##### a/ Rappel des différentes méthodes connues

\* La principale méthode de préparation des *N*-acylamides (plus communément appelés imides) consiste à traiter différents amides ou leurs sels par des chlorures, des anhydres, des esters ou des

acides carboxyliques. Ainsi, Wolfe et coll. (19) ont préparé différents *N*-acyl-2-bromobenzamides par traitement de l'anion du 2-bromobenzamide (généralisé à l'aide d'hydrure de sodium dans le DMF) par le chlorure d'acide correspondant (schéma 15) :

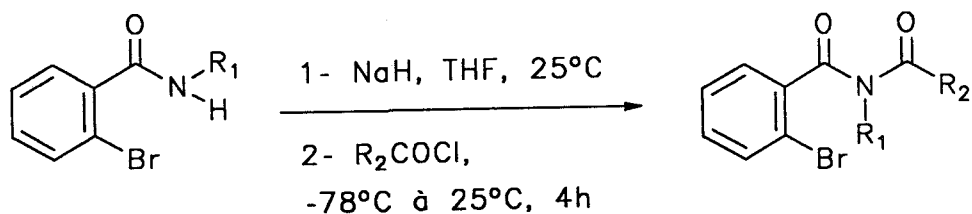


schéma 15

Un certain nombre de composés portant une fonction azide ont été également préparés dans l'équipe de Eguchi (20) par réaction de type Schotten-Baumann entre amides et chlorures d'acides appropriés (schéma 16) :

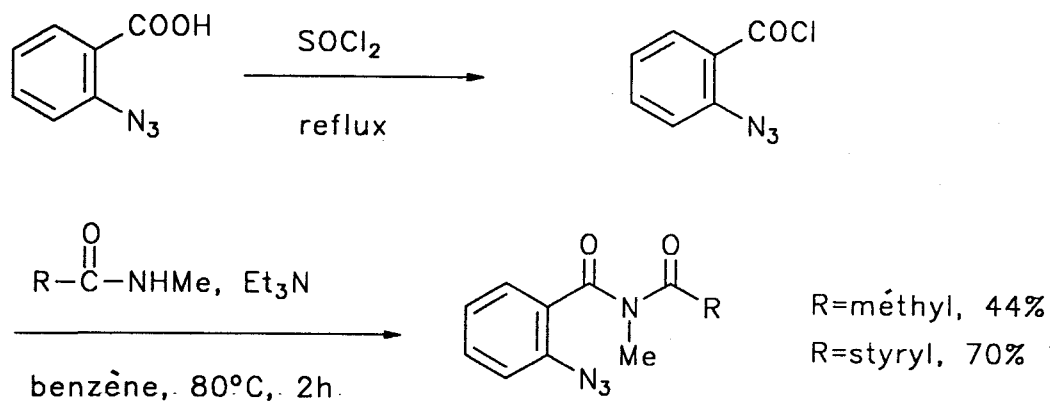


schéma 16

\* Une autre méthode a été également utilisée qui fait intervenir l'addition d'acides carboxyliques sur des nitriles (21), elle reste cependant peu employée (schéma 17) :



schéma 17

b/ Méthode mise au point et utilisée au laboratoire

Le nombre relativement limité de méthodologies de synthèse de *N*-acylamides (probablement dû au manque de réactivité originale de ces composés), nous a amenés à proposer une méthode relativement douce et efficace d'accès à ce type de composé **38**.

La première étape consiste à déprotoner le *N*,2-diméthylbenzamide **30** à l'aide d'un équivalent de *n*-butyllithium à température ambiante. L'addition à  $-78^{\circ}\text{C}$  du chlorure d'acide approprié et la remontée à température ambiante conduit aux imides **38** attendus avec des rendements pratiquement quantitatifs à la différence des méthodes décrites précédemment (schéma 18).

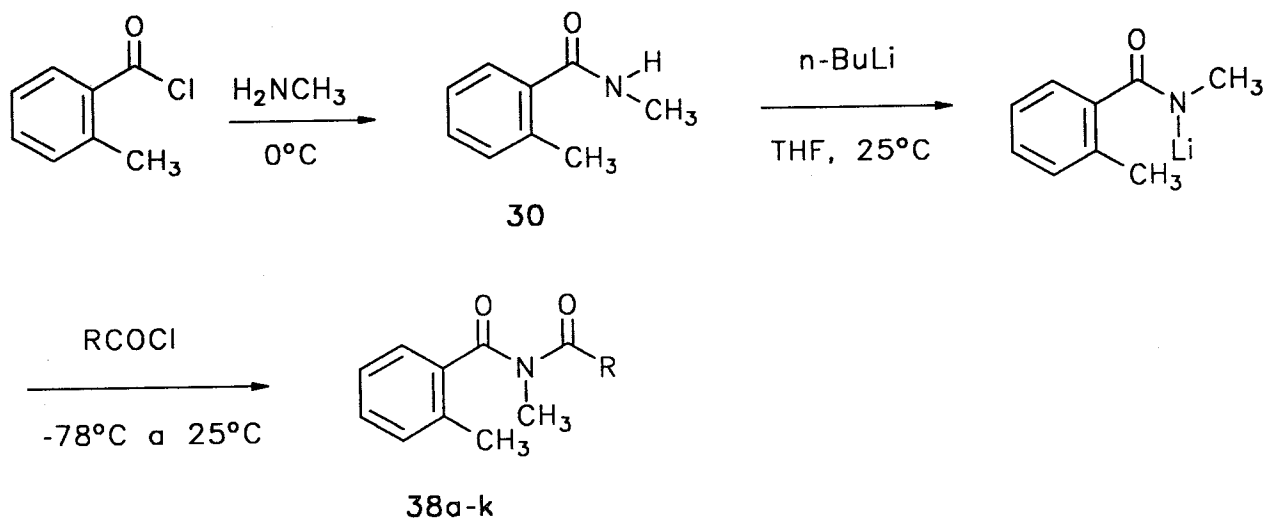


schéma 18

Cette méthode est extrêmement générale et permet l'accès, comme le montre le tableau I, à une gamme diversifiée de *N*-acylamides comportant indifféremment des unités aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques. Elle est en outre de mise en oeuvre facile et peut être généralement réalisée avec des produits commercialement disponibles.

n°	R	Rdt %
38a	phényl	87
38b	2-méthylphényl	87
38c	2-méthoxyphényl	81
38d	3-méthoxyphényl	78
38e	4-méthoxyphényl	81
38f	4-diméthylaminophényl	79
38g	3,4-méthylènedioxyphényl	79
38h	4-chlorophényl	82
38i	2-thiényl	76
38j	styryl	79
38k	isopropyl	68

TABLEAU I

Il faut préciser que les rendements indiqués dans ce tableau ont été déterminés après purification (chromatographie et recristallisation).

Remarque : la première étape de cette réaction peut être considérée comme une technique intéressante de titration de solutions commerciales de *n*-alkyllithium dans des solvants hydrocarbonés. En effet, le premier équivalent d'agent de métallation sert à déprotoner la fonction amide, la solution demeurant pratiquement incolore. L'apparition instantanée d'une coloration rouge vin intense, caractéristique des anions benzyliques, correspond à la déprotonation totale de cette fonction amide et à partir de solution d'amide **30** de concentration parfaitement connue, il est possible de déterminer avec précision le titre des solutions de *n*-alkyllithium disponibles chez les

différents fournisseurs ; ces phénomènes rendent également compte du caractère quantitatif des réactions de couplage anion-chlorures d'acide mises en oeuvre.

## 2/ Cyclisation des *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides 38a-f

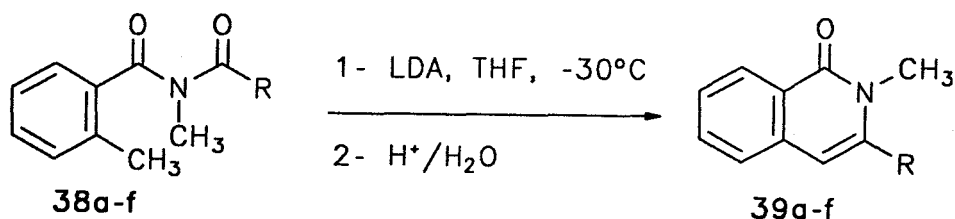


schéma 19

La cyclisation des *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides 38a-f (schéma 19) se fait dans le tétrahydrofurane (THF) anhydre à  $-30^\circ\text{C}$ , à l'aide d'une base telle que le LDA (lithium diisopropylamide). Il est en effet peu indiqué d'utiliser le *n*-butyllithium, plus nucléophile et susceptible d'attaquer la fonction imide. L'addition de la base s'accompagne de l'apparition immédiate, comme signalé auparavant, d'une coloration rouge intense qui s'atténue avec le temps indiquant donc la "consommation" du carbanion benzylique. Le traitement classique des produits de réaction conduit à toute une série de 3-arylisquinolones 39a-f rassemblées dans le tableau II avec des rendements que l'on peut estimer satisfaisants.

n°	R	Rdt %
39a	phényl	63
39b	2-méthylphényl	63
39c	2-méthoxyphényl	61
39d	3-méthoxyphényl	59
39e	4-méthoxyphényl	56
39f	4-diméthylaminophényl	60

TABLEAU II

La structure des produits a été principalement déterminée par  $^1\text{H}$  RMN. L'analyse des spectres montre en particulier la présence d'un proton vinylique  $\text{H}_v$  vers 6.4-6.5 ppm et surtout la présence d'un proton légèrement déblindé vers 8.4-8.5 ppm correspondant à l'hydrogène en péri sur la partie aromatique caractéristique de systèmes condensés portant un carbonyle dans cette position (tétralone, indanone...) (schéma 20).

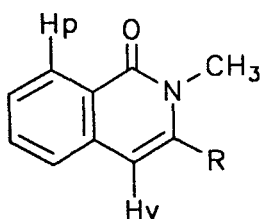


schéma 20

### 3/ Mécanisme

Le mécanisme peut se décomposer en trois étapes :

a/ Génération de l'anion du *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamide à l'aide d'une base forte (schéma 21):

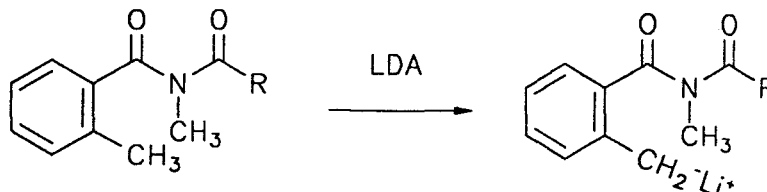


schéma 21

b/ Cyclisation par addition nucléophile de celui-ci sur le carbonyle terminal de la fonction imide de façon à former un cycle à 6 chaînons (schéma 22) :



schéma 22

Beugelmans (13) lors de la synthèse d'isoquinolones via les réactions de type  $\text{S}_{\text{RN}}1$  a montré que l'alcool pouvait être isolable dans certains cas. La déshydratation nécessite sa mise en présence de milieux acides.



c/ Hydrolyse acide permettant la création d'une double liaison en position 3 (schéma 23) :

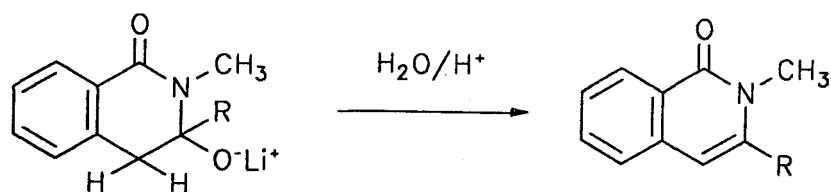


schéma 23

#### 4/ Avantages et inconvénients de la méthode

Les principaux avantages de cette méthode résident essentiellement dans la facilité d'accès aux modèles parents et surtout dans la relative simplicité de mise en oeuvre du processus d'annélation. Par contre, elle fait apparaître un certain nombre d'inconvénients que l'on peut relever:

a/ Ces réactions s'accompagnent dans tous les cas d'un phénomène de fragmentation des *N*-acylamides parents. L'analyse chromatographique permet de mettre en évidence la présence non négligeable de *N*,2-diméthylbenzamide **30** en plus de l'imide initial **38** qui n'a pas réagi et du produit de cyclisation attendu **39**.

b/ La méthode n'est pas générale. En effet, elle reste limitée à l'élaboration de modèles connectés à des unités aromatiques hydrocarbonées. La présence de groupes aliphatiques (modèle A) ou hétéroaromatiques (modèle B) empêchera, pour des raisons de différences d'acidité évidentes, la déprotonation de la position benzylique et constituera une limite majeure à ces réactions de cyclisation (schéma 24).

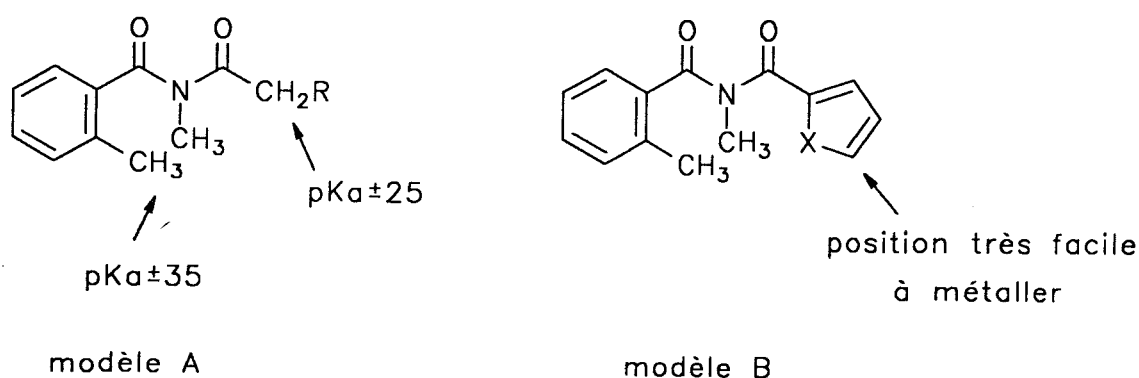


schéma 24

c/ Même en série hydrocarbonée, ces réactions restent d'un développement limité comme l'illustre le comportement très particulier du *N*-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-*N*,2-diméthylbenzamide **38g** que nous allons examiner.

**5/ Cas particulier : Cyclisation du *N*-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-*N*,2-diméthylbenzamide **38g****

Nous avons en effet observé que le traitement de ce composé par une base telle que le LDA se traduit par une métallation non pas sur la position benzylique mais sur la position 2 du cycle aromatique portant le groupe méthylènedioxy (schéma 25). L'attaque de la fonction carbonyle ("épargnée" dans les premiers modèles étudiés) par l'unité aromatique lithiée conduit alors à la formation d'un cycle lactamique à cinq chaînons **40**.

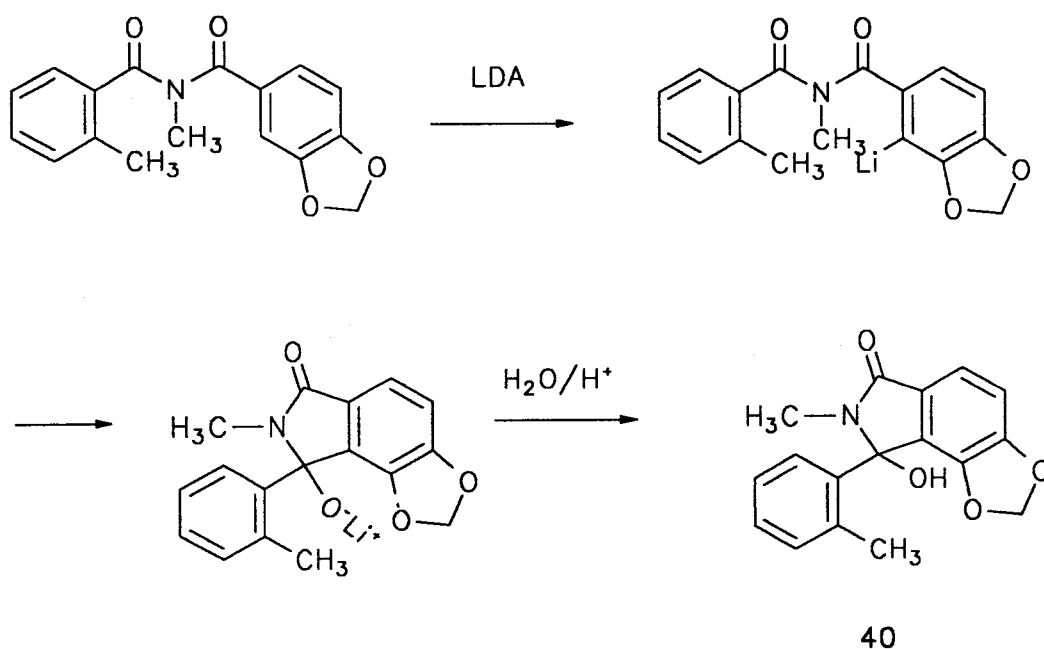


schéma 25

Ce type de réaction s'apparente aux réactions observées par Wolfe et coll. (19) lors de la synthèse de *N*-méthyl-3-alkylidène-phthalimidines **41** (schéma 26).

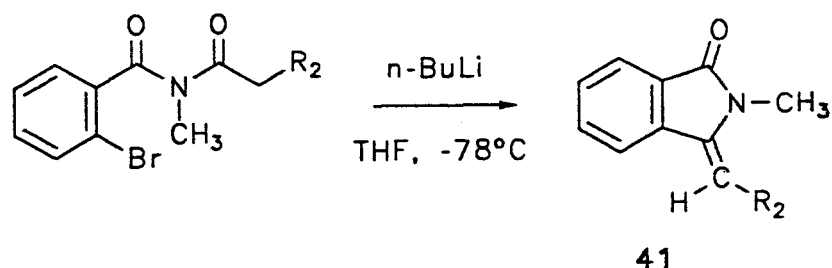


schéma 26

Le comportement très particulier du *N*-(3,4-méthylènedioxybenzoyl)-*N*,2-diméthylbenzamide **38g** trouve son explication dans les travaux très exhaustifs réalisés par Snieckus, Beak et leurs collaborateurs (22,23) sur les réactions de métallation ortho-dirigée de composés aromatiques. Ils ont en particulier montré que les groupes dialkyl et monoalkyl carboxamides, alkoxy et dialkoxy peuvent provoquer très facilement des phénomènes d'association avec un métal présent sur un carbone vicinal dans un système aromatique. De tels groupements possèdent des fonctions ortho-directrices largement exploitées en synthèse organique et leur présence dans le même modèle donne lieu à une déprotonation du cycle aromatique avec coordination du métal avec les deux fonctions ortho-directrices (schéma 27).

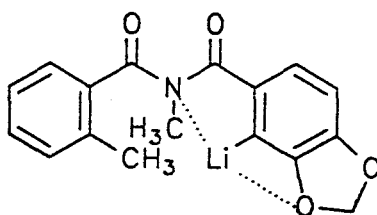


schéma 27

Pour contourner cette difficulté, il était donc nécessaire de bloquer préalablement le premier site de déprotonation. A cet effet, nous avons introduit dans le système initial un groupe protecteur couramment employé en chimie carbanionique et facilement déplaçable : le groupe triméthylsilyle (24). Celui-ci est préalablement inséré sur le (3,4-méthylènedioxy)-*N*-méthylbenzamide par traitement de ce dernier avec le complexe *s*-BuLi/TMEDA. L'anion formé est ensuite "trappé" par le chlorure de triméthylsilyle (schéma 28).

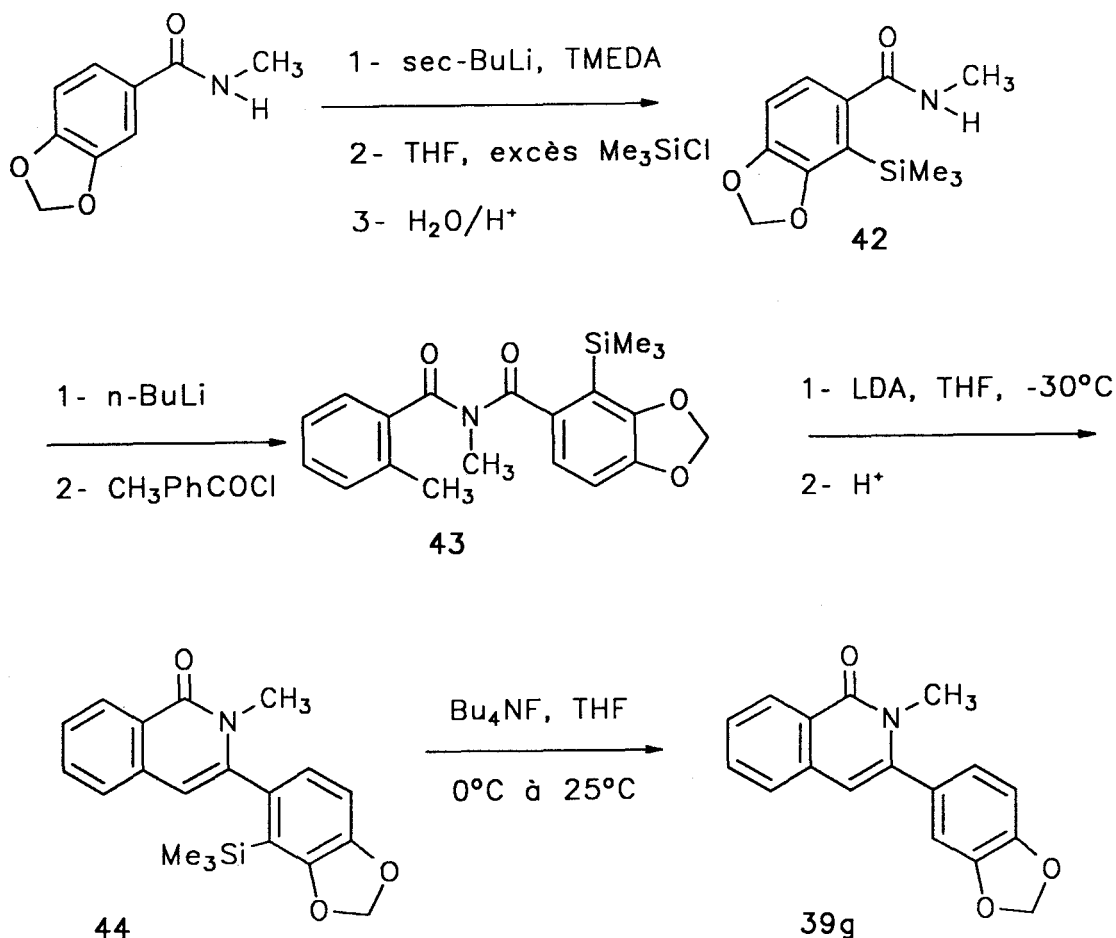


schéma 28

Les deux étapes suivantes sont réalisées comme précédemment, la présence du groupe triméthylsilyle n'affectant par ces réactions. Enfin, la déprotection se fait à l'aide de  $\text{Bu}_4\text{NF}$  dans du THF à  $25^\circ\text{C}$  avec un rendement pratiquement quantitatif (25). Cette séquence de réaction fournit la *N*-méthyl-3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1(2*H*)-isoquinolone **39g** avec rendement global voisin de 16%.

## 6/ Conclusion et développements

L'ensemble des résultats qui viennent d'être présentés met donc en évidence les avantages et les limites d'un procédé faisant intervenir la simple réaction intramoléculaire d'un carbanion benzylique sur la fonction carbonyle terminale de *N*-acylbenzamides appropriés. Nous avons donc

été amenés à modifier très sensiblement le profil des modèles parents avec le double objectif d'améliorer de façon notable le processus d'hétérocyclisation et de réduire le nombre de facteurs restrictifs ou limitatifs.

Nous nous sommes, à cet effet, plus particulièrement intéressés aux réactions d'oléfination de type Peterson et aux réactifs de Wittig.

On sait en effet que les réactions conduisant à la formation de doubles liaisons carbone-carbone, ce qui est le cas dans notre processus d'élaboration du squelette isocarbostyryl, occupent une place importante en chimie organique et que le chimiste de synthèse dispose d'un éventail très varié de méthodologies lui en permettant l'accès. La grande majorité des stratégies décrites dans la littérature font intervenir une réaction d'élimination à partir d'alcoolates diversement substitués par des groupes hétéroatomiques en  $\beta$ .

La plus connue et la plus utilisée de ce genre de réaction est sans conteste la réaction de Wittig via les dérivés alcoolates  $\beta$ -phosphorés (26-28), bien qu'un nombre non-négligeable de réactions aient été également réalisées avec des alcoolates  $\beta$ -substitués par des hétéroatomes tels que le soufre(29), le sélénium (30), et le plomb (31). Plus récemment, la réaction d'oléfination de Peterson, réaction réalisée sur des alcoolates porteurs de groupes silylés en  $\beta$ , a rejoint ce répertoire déjà riche (32).

Nous nous sommes, pour notre part, plus particulièrement intéressés aux réactions de Wittig et de Peterson car elles sont très souvent impliquées, comme on le verra ultérieurement à travers différents exemples, dans l'élaboration de systèmes polyhétérocycliques.

#### **IV - REACTION D'OLEFINATION DE PETERSON**

=====

##### **1/ Rappels sur la réaction d'oléfination de Peterson**

Le procédé d'oléfination de Peterson est une réaction de condensation d'un carbanion  $\alpha$ -silylé avec un dérivé carbonyle pour former un  $\beta$ -hydroxysilane. L'élimination spontanée des groupes partants silyle et hydroxy conduit à la formation d'une double liaison (schéma 29).

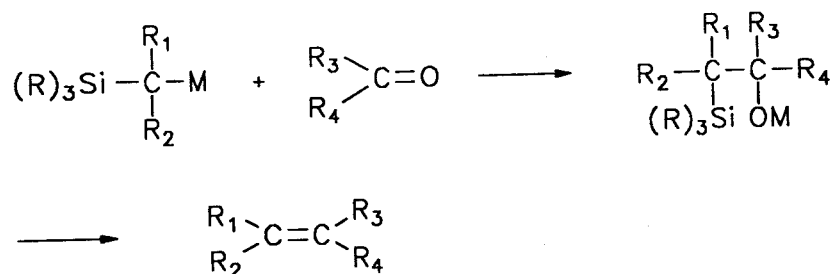


schéma 29

Cette méthodologie a été particulièrement mise à profit dans l'élaboration d'alcènes fonctionnalisés, tendus, cycliques ou acycliques (32). Surtout, elle a été très récemment mise à profit en synthèse hétérocyclique et il a notamment été montré que l'incorporation du groupe triméthylsilylméthyle dans un certain nombre d'anilides diversement substitués (schéma 30) se traduisait par une amélioration notable du processus de cyclisation précédemment décrit par Madelung (15) et dans des conditions beaucoup plus douces (17).

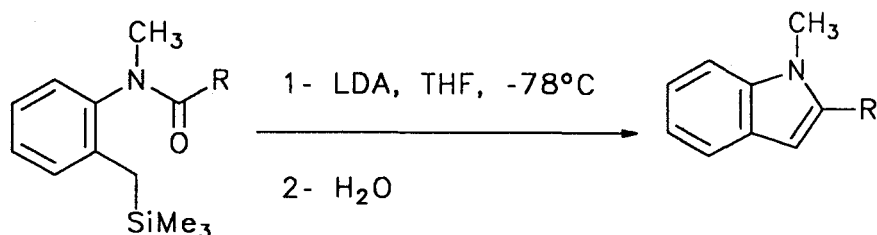


schéma 30

Il a, en outre, été montré que cette méthode était compatible (à la différence des synthèses de Madelung) avec la présence de groupes insaturés, chloro et méthoxy.

Ces résultats nous ont donc amenés à examiner le comportement en milieu basique d'espèces silylées de formule générale :

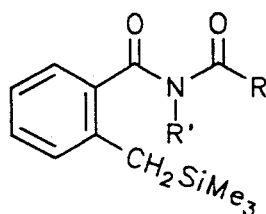


schéma 31

## 2/ Synthèse des produits de départ

Le schéma 32 illustre les différentes séquences de réaction permettant l'insertion du groupe triméthylsilyle dans les différents modèles parents : les *o*-triméthylsilylméthyl-*N*-acyl-*N*-méthylbenzamides **46**.

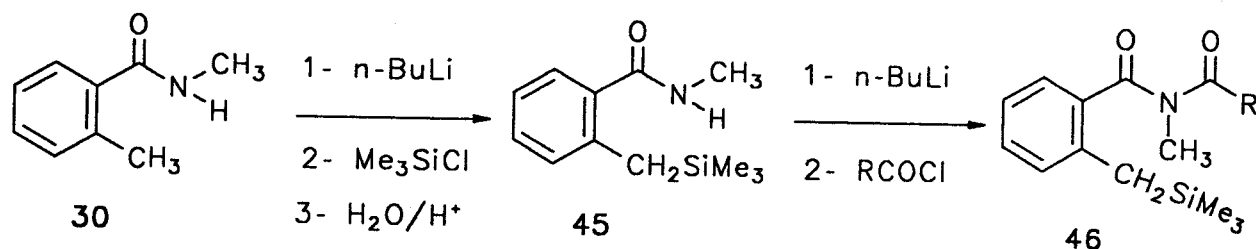


schéma 32

Le *N*,2-diméthylbenzamide **30** est préalablement traité avec deux équivalents de *n*-butyllithium dans le THF à -60°C. Le dianion ainsi formé est mis en contact avec une solution de chlorure de triméthylsilyle. Dans cette opération, il s'avère judicieux de transférer la solution contenant le dianion sur l'agent de silylation car l'opération inverse conduit à la formation de produit disilylé en position benzylique résultant vraisemblablement de réaction de transmétallation. Le traitement classique par hydrolyse conduit à la formation exclusive du produit monosilylé **45** avec un rendement pratiquement quantitatif (92% après recristallisation).

La deuxième étape se fait par condensation des chlorures d'acides appropriés sur le dérivé lithié du composé **45**. Les rendements ne sont pas affectés par la présence du groupe triméthylsilyle et ils sont du même ordre que ceux obtenus dans le cas d'imides non-silylés.

Nous avons par contre observé que les produits obtenus **46** sont difficilement cristallisables et restent pour la plupart sous forme d'huile.

### 3/ Cyclisation des *o*-triméthylsilylméthyl-*N*-acyl-*N*-méthylbenzamides 46

La cyclisation s'effectue dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour les composés non-silylés, c'est-à-dire à l'aide de LDA dans le THF à -30°C.

Le tableau III permet de comparer les résultats obtenus lors de la réaction du carbanion classique (Rdt A) et ceux obtenus par la réaction de type Peterson (Rdt B).

n°	R	Rdt A %	Rdt B %
39a	phényl	63	70
39b	2-méthylphényl	61	71
39c	2-méthoxyphényl	59	71
39d	3-méthoxyphényl	59	69
39e	4-méthoxyphényl	56	70
39f	4-diméthylaminophényl	60	69
39j	styryl	—	65

TABLEAU III

L'examen des valeurs rassemblées dans ce tableau fait apparaître une amélioration très sensible des rendements en produits d'annélation (de 7 à 14%). En outre, ces réactions sont très "propres" puisqu'à la différence des phénomènes observés en série non-silylée, les bruts de réaction ne sont pas "pollués" par des produits de fragmentation des imides parents résultant de leur attaque par la base utilisée. En outre, les sous-produits contenant la fonction siloxane sont facilement éliminés par simple évaporation et un traitement acide n'est pas indispensable. Ces réactions s'effectuent enfin dans des conditions extrêmement douces.

Cependant, l'introduction d'un groupe R alkyle ou hétérocyclique sur l'imide silylé n'est pas possible; en effet, l'acidité des protons en  $\alpha$  du carbonyle ou de l'hétérocycle empêche toujours la réaction de cyclisation.



## V - REACTION DE WITTIG

=====

### 1/ Rappels sur la réaction de Wittig

La réaction de Wittig est la condensation d'un composé carbonilé avec un alkylidènetriphénylphosphorane ou sa forme mésomère ylurique pour fournir un alcoolate β-phosphoré qui, par élimination d'oxyde de triphénylphosphine, conduit à la création d'un double liaison carbone-carbone (schéma 33).

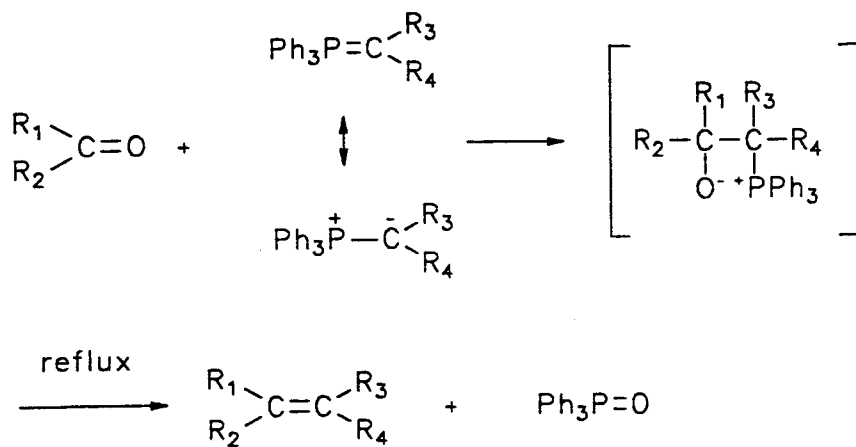


schéma 33

L'alkylidènetriphénylphosphorane est facilement accessible par action d'une base sur les halogénures de triphénylphosphonium (schéma 34).

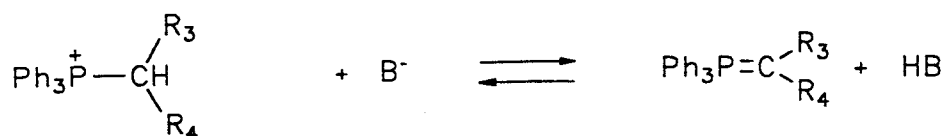


schéma 34

Depuis sa découverte par Wittig et Geissler (33), cette réaction a connu des développements extrêmement variés et de très nombreux domaines d'application. Ces réactions d'oléfination réalisées en présence d'aldéhydes et de cétones ont fait l'objet de très nombreuses

revues (26,34). Plus récemment, le groupe de Le Corre s'est plus particulièrement intéressé aux variantes intramoléculaires de ces réactions et à leurs applications en synthèse hétérocyclique (26-28, 35). Il a, en particulier, montré que le traitement basique d'*o*-acylamino-benzylidène-phosphoranes conduisait avec d'excellents rendements à toute une série d'indoles diversement substitués (18) (schéma 35).

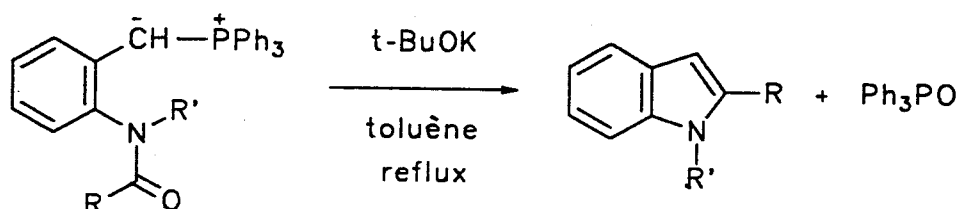


schéma 35

Il nous a donc semblé intéressant d'envisager l'élaboration de la charpente isocarbostryle sur la base de ce même principe réactionnel qui reste une illustration de la voie B du schéma général présenté en introduction page 2.

## 2/ Synthèse des sels de phosphonium de départ 48

Le schéma 36 montre les différentes étapes mises en oeuvre pour la synthèse des bromures d'*o*-triphénylphosphoniométhyl-*N*-acyl-*N*-méthylbenzamides 48.

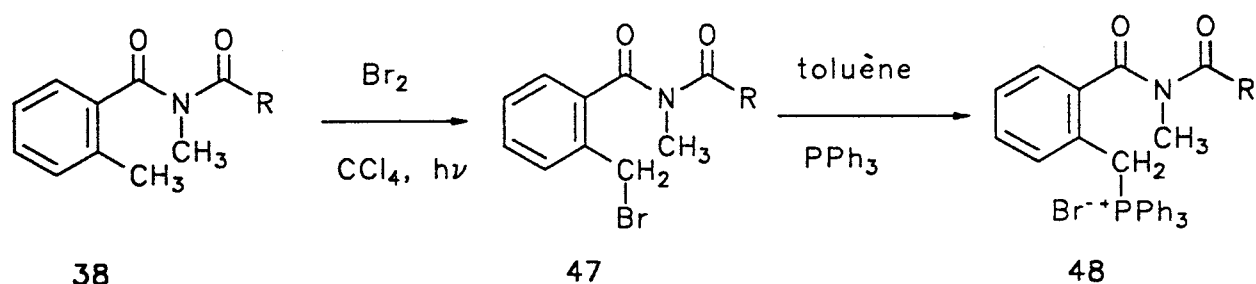


schéma 36

Les *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides **38** sont préalablement bromés sur la position benzylique dans le tétrachlorure de carbone à reflux et sous irradiation. Les dérivés bromés **47** ne sont pas isolés, l'examen du spectre de <sup>1</sup>H RMN du brut de réaction permettant de chiffrer la proportion de produit de monobromation.

Le dérivé bromé **47** est ensuite traité par la triphénylphosphine à reflux dans le toluène. En raison du caractère hygroscopique des sels de triphénylphosphonium **48**, il est impératif d'éviter la mise en contact avec l'air et de les préparer juste avant leur utilisation dans l'étape ultime de cyclisation. Un simple lavage à l'éther rigoureusement anhydre suivi d'une filtration sous argon permet l'élimination des produits organiques de départ. Leur structure a été principalement déterminée par <sup>1</sup>H RMN qui met notamment en évidence la présence d'un doublet vers 4.5 ppm avec une constante de couplage de l'ordre de 14.5Hz correspondant aux protons benzyliques couplés avec le phosphore.

### 3/ Cyclisation des bromures d'*o*-triphénylphosphoniométhyl-*N*-acyl-*N*-méthylbenzamide **48**

La cyclisation des composés **48** se fait à reflux dans le toluène en présence d'une base telle que la triéthylamine (schéma 37).

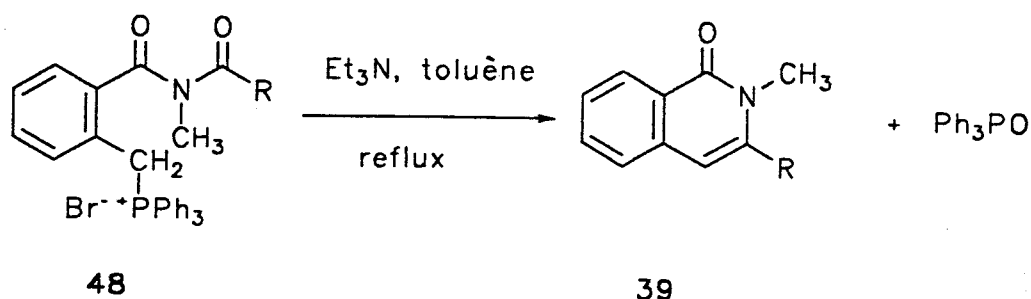


schéma 37

Les résultats sont rassemblés dans le tableau IV. Il faut préciser que les rendements ont été évalués à partir des imides de départ **38** afin de permettre un examen comparatif avec les méthodes utilisées précédemment. Ils ont été déterminés après recristallisation.

n°	R	Rdt global %
<b>39a</b>	phényl	72
<b>39c</b>	2-méthoxyphényl	69
<b>39g</b>	3,4-méthylènedioxyphényl	36
<b>39h</b>	4-chlorophényl	68
<b>39i</b>	2-thiènyl	51
<b>39k</b>	isopropyl	60

TABLEAU IV

L'examen de ce tableau appelle un certain nombre de remarques :

\* Les rendements globaux sont satisfaisants et restent tout à fait comparables avec ceux obtenus par la méthode d'oléfination de Peterson. Des rendements relativement modestes ont été cependant obtenus pour les composés **39g** et **39i** qui restaient inaccessibles comme on l'a vu par les méthodes précédentes. En fait pour ces deux composés, c'est l'étape de bromation qui est "limitante"; pour des raisons indéterminées, la bromation des composés **38g** et **38i** ne s'effectue en effet qu'avec des rendements respectifs de 50% et 60% (voir partie expérimentale).

\* Cette méthode reste cependant très générale et surtout, elle est compatible avec toute une gamme de substituants aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques. Elle ne souffre donc pas des limites observées pour les deux autres méthodologies décrites dans ce chapitre. En fait, la principale réserve concernant cette nouvelle illustration de réactif de Wittig dans l'élaboration de charpentes hétérocycliques concerne un modèle possédant une entité insaturée.

4/ Cas particulier : synthèse de la *N*-méthyl-3-styryl-1(2*H*)-isoquinolone 39i

a/ Bromation du *N*-cinnamoyl-*N*,2-diméthylbenzamide 38j

Comme on pouvait s'y attendre, l'addition de brome sur la double liaison est plus rapide que la substitution sur le méthyle benzylique (schéma 38).

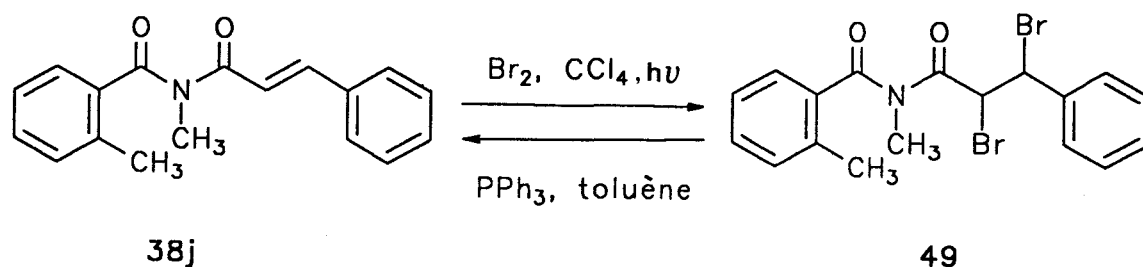


schéma 38

Il nous a pourtant semblé envisageable de contourner cette difficulté en nous appuyant sur les travaux de Borowitz et coll. (36) qui ont montré que les phosphines tertiaires provoquent des réactions de  $\beta$  élimination stéréospécifiques sur des systèmes dibromés sur des carbones vicinaux comme l'illustre l'obtention de stilbène à partir de dibromodiphénylthane (schéma 39).

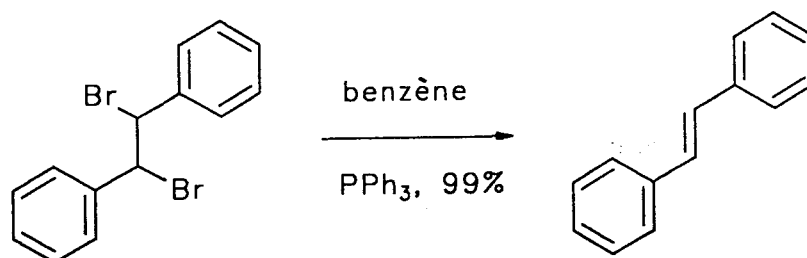
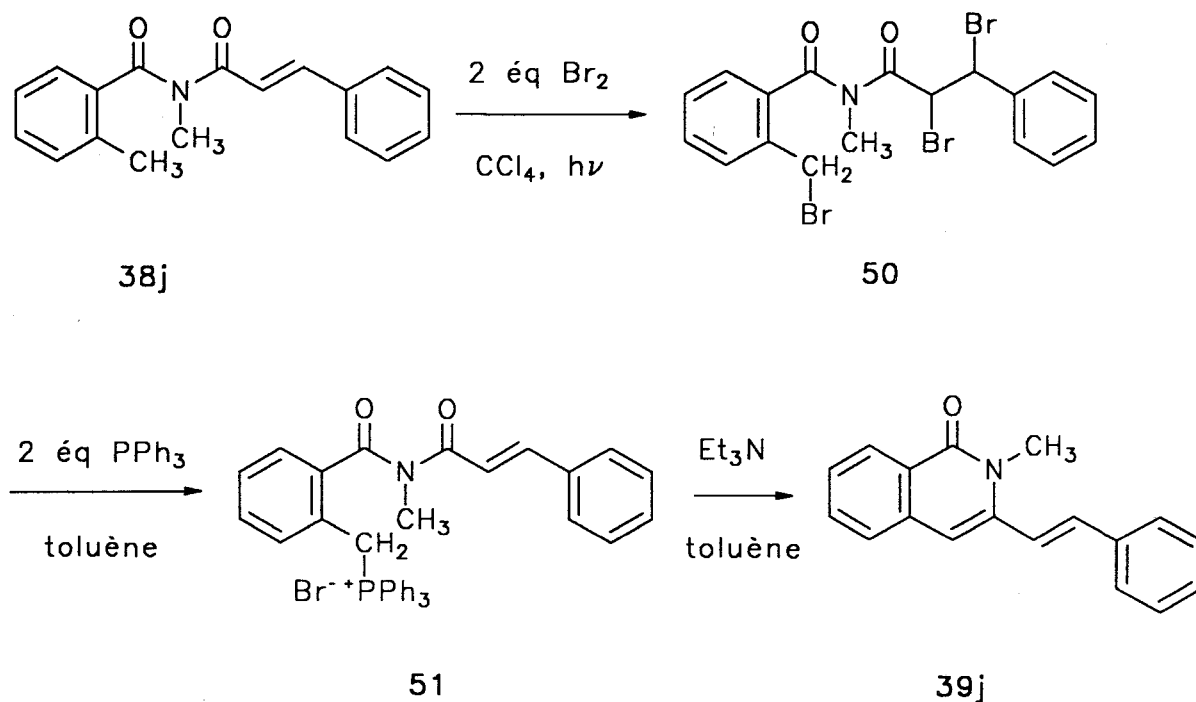


schéma 39

Dans un premier temps, nous avons vérifié l'efficacité de ce type d'élimination en traitant le produit dibromé **49** obtenu préalablement, dans les conditions décrites par Borowitz (36). La récupération exclusive et pratiquement quantitative de l'imide insaturé initial **38j** (schéma 38) nous a amenés à envisager un prolongement intéressant de ces réactions.

### b/ Synthèse de la *N*-méthyl-3-styryl-1(2*H*)-isoquinolone **39j**

La réaction de bromation a donc été réalisée avec deux équivalents de brome de façon à provoquer la fixation de brome sur la partie styrénique et la substitution de la partie benzylique (schéma 40). La réaction de phosphorylation a également nécessité deux équivalents de triphénylphosphine : un équivalent pour la régénération de la double liaison, et un équivalent pour générer le bromure de triphénylphosphonium. La réaction de cyclisation quant à elle est réalisée de façon classique à l'aide de triéthylamine. Cette séquence de réaction permet alors l'accès à la *N*-méthyl-3-styryl-1(2*H*)-isoquinolone **39j** avec un rendement tout à fait satisfaisant de 66%.



sch\u00e9ma 40

L'examen de l'encha\u00eenement hydrocarbon\u00e9 dans le produit nouvellement accessible **39j** fait appara\u00eetre la pr\u00e9sence d'un motif hexatri\u00e9nique dans la mol\u00e9cule et il nous a sembl\u00e9 int\u00e9ressant d'en tirer profit par l'\u00e9tude de son comportement sous irradiation.

c/ Photochimie de la *N*-méthyl-3-styryl-1(2*H*)-isoquinolone 39j

La photochimie de l'hexatriène **52** et de composés similaires tels que les 1-phényl-1,3-butadiène **53**, 1,2-divinylbenzène **54**, stilbène **55** et *o*-terphényl **56** (schéma 41), a fait l'objet de très nombreuses études (37) tant du point de vue théorique que dans des aspects synthétiques.

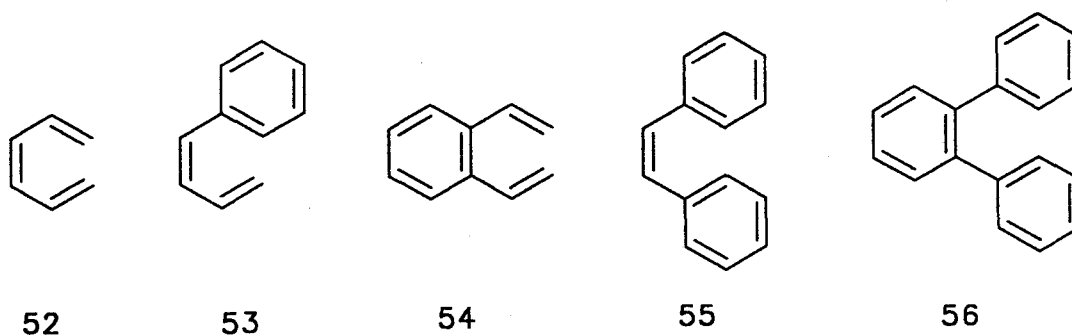


schéma 41

La photolyse de tels systèmes se traduit généralement par leur fermeture électrocyclique qui donne naissance à un photoisomère de valence dont l'évolution est fortement dépendante des conditions de photolyse. Le comportement sous UV du stilbène, décrit dans le schéma 42, illustre tout à fait ces phénomènes (37b).

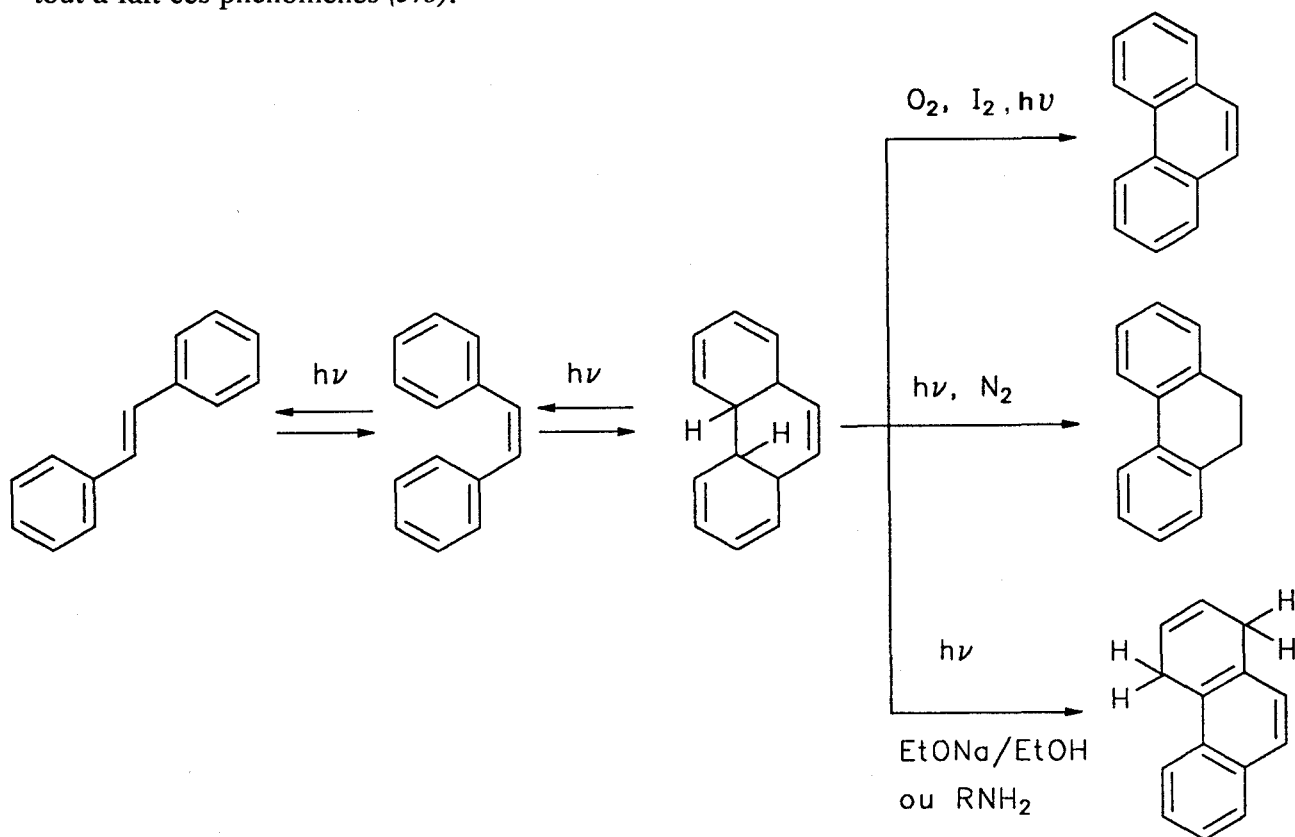


schéma 42

On sait par ailleurs que le groupe amide se caractérise par un certain nombre de propriétés telles que sa planarité, l'absence de libre rotation, propriétés attribuables à son caractère partiel de double liaison. L'ensemble de ces propriétés nous permet de considérer l'isoquinolone **39j** comme l'équivalent d'un naphtylphényléthylène et il nous a semblé intéressant d'en examiner le comportement sous irradiation. L'irradiation de la *N*-méthyl-3-styryl-1(2*H*)-isoquinolone **39j** dans le méthanol en présence d'iode et après dégazage à l'azote conduit à la *N*-méthyl-3,4-benzo[*a*]phénanthridinone **57** avec un excellent rendement (82%) (schéma 43).

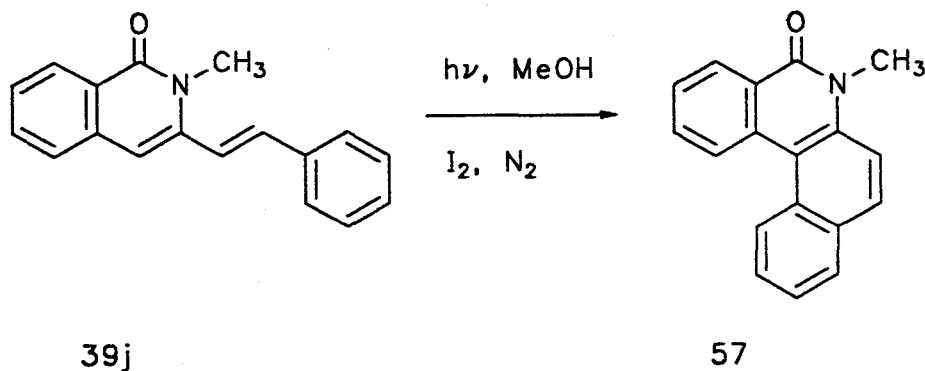


schéma 43

L'ensemble de ces réactions constitue donc une nouvelle méthodologie d'élaboration du squelette des benzo[*a*]phénanthridinone et peut incontestablement revêtir un intérêt synthétique de première importance.

## VI - CONCLUSION

=====

Les résultats qui viennent d'être décrits dans ce chapitre démontrent donc que les *N*-acylamides (ou imides) composés jusqu'à présent un peu ignorés des chimistes organiciens en raison de leur faible potentiel "synthétique" constituent d'excellents précurseurs des *N*-alkyl-3-aryl et alkyl-1(2*H*)-isoquinolones.

Le traitement de ces *N*-acylamides par une base telle que le LDA représente la méthodologie la plus courte donnant des rendements satisfaisants avec cependant une restriction quant à l'introduction de groupements hétérocycliques ou alkyles.



La réaction d'oléfination de Peterson présente le même inconvénient que la méthode précédente mais les rendements sont supérieurs d'environ 10% et les réactions sont plus "propres" ce qui représente un intérêt non négligeable notamment pour les traitements chromatographiques.

Enfin, la réaction de Wittig est incontestablement celle dont les domaines d'application sont les plus étendus. Elle est très générale et compatible avec la présence d'unités aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques dans les modèles. Par rapport à la première méthode (carbanion classique), elle nécessite cependant deux étapes supplémentaires (bromation et synthèse du sel de triphénylphosphonium) avant le traitement basique. D'autre part, même si le problème est contournable, elle "supporte" mal la présence d'un motif styrénique dans les modèles parents.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- De nombreux livres ont été écrits sur la synthèse, la pharmacologie et autres propriétés des isoquinolones, parmi lesquels :
- a/ N.J. Mc Corkindale, "The Alkaloïds", Vol. VI, M.F. Grundon, senior reporter, The Chemical Society, London 1976, Chap 8, et les volumes précédents de la série.
  - b/ "The Alkaloïds : Chemistry and Physiology", Vol. XV, R.H.F. Manske, Ed., Academic Press, New York, 1975, Chap 3 et 5, et les volumes précédents de la série.
  - c/ T.Kametani, "The chemistry of the Isoquinoline Alkaloïds", Vol. 1, Hirokawa Publishing Co., Tokyo, 1969; Vol. 2, Kinkodo Publishing Co., 1974
  - d/ M. Shamma, "The Isoquinoline Alkaloïds", Academic Press, New York, 1972
  - e/ T. Kametani, K. Fukumoto, "The chemistry of Heterocyclic Compounds, Isoquinolines, Part 1", Grethe, G., Ed., John Wiley, New York, 1981, Vol. 38, p 139
- 2- K. Kubo, N. Ito, I. Sozu, Y. Isomura, H. Homma, Japan Kokai Tokkyo Koho 79 163 585 (1969), C.A. 1980, 93:8037; Japan Kokai Tokkyo Kuho 79 92 997 (1979), C.A. 1980, 92:111 036 ; Ger. Offen. 2 828 529 (1979), C.A. 1979, 90:168 468
- 3- W.M. Whaley, T.R. Govindochari, "The Preparation of 3,4-Dihydroisoquinolines and Related Compounds", *Organic Reactions*, Vol. 6, R. Adams, Ed., John Wiley, New York, 1951, pp 74-150
- 4- W. M. Whaley, T.R. Govindachi, "The Pictet-Spengler Synthesis of Tetrahydroisoquinolines and Related Compounds", *Organic Reactions*, Vol. 6, R. Adams, Ed., John Wiley, New York, 1951, pp 151-190
- 5- W.J. Gensler, "The Synthesis of Isoquinolines by The Pommeranz-Fritsch Reaction", *Organic Reactions*, Vol. 6, R. Adams, Ed., John Wiley, New York, 1951, pp 191-206

- 6- Par exemple en ce qui concerne la réaction de Bischler-Napieralski : R.D. Larsen, R.A. Reamer, E.G. Corley, P. Davis, E.J.J. Grabowski, P.J. Reider, I. Shinkai, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6034
- 7- V.H. Belgaonkar, R.N. Usgaonkar, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3849
- 8- E. Stanoeva, M. Haimova, V. Ognyanov, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 389
- 9- R.B. Tirodkar, R.N. Usgaonkar, *Indian J. Chem. Sect. B* 1972, 10, 1060
- 10- R.S. Mali, B.K. Kulkarni, K. Shankaran, *Synthesis* 1982, 329
- 11- a/ I. Ninomiya, T. Naito, "The Alkaloids", A. Brossi, Ed., Academic Press, New York, 1983, Vol. XXII, p 189  
b/ I. Ninomiya, T. Naito, H. Ishii, T. Ishida, M. Ueda, K. Harada, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1975, 762
- 12- a/ A. Couture, P. Grandclaoudon, *Synthesis* 1986, 576  
b/ A. Couture, P. Grandclaoudon, S.O. Hooijer, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4977
- 13- R. Beugelmans, M. Bois-Choussy, *Synthesis* 1981, 729
- 14- N.C. Yang, A. Shani, G.L. Lenz, *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 5368
- 15- a/ W. Madelung, *Chem. Ber.* 1912, 25, 1128  
b/ Pour une revue sur la synthèse de Madelung voir : R.K. Brown, "Indoles", W.J. Houlihan, Ed., Wiley, New York, 1972, Part I, pp 385-396
- 16- W.J. Houlihan, V.A. Parrino, Y. Uike, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 4511
- 17- G. Bartoli, M. Bosco, R. Dalpozzo, P.E. Todesco, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1988, 807
- 18- M. Le Corre, A. Hercouet, Y. Le Stanc, H. Le Baron, *Tetrahedron* 1985, 41, 5313
- 19- M.S. Hendi, K.J. Natalie, S.B. Hendi, J.A. Campbell, T.D. Greenwood, J.F. Wolfe, *Tetrahedron Lett.* 1989, 275
- 20- H. Takeuchi, S. Hagiwara, S. Eguchi, *Tetrahedron* 1989, 45, 6375

- 21- Pour une revue générale voir : Zil'berman, *Russ. Chem.* 1960, 29, 331-344
- 22- a/ V. Snieckus, *Heterocycles* 1980, 14, 1649  
b/ V. Snieckus, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 67  
c/ P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 306
- 23- P. Beak, R.A. Brown, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 34
- 24- R.C. Thompson, J. Kallmerten, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 6076
- 25- E.J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6190
- 26- H.J. Bestmann, O. Vostrowsky, *Topp. Curr. Chem.* 1983, 109, 85
- 27- P.J. Murphy, J. Brennan, *Chem. Soc. Rev.* 1988, 17, 1
- 28- M. Le Corre, *Jansen Chimica Acta* 1985, 3, 4
- 29- R.L. Sowerby, R.M. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4758 et les références citées
- 30- A. Krief, J.L. Laboureur, W. Dumont, D. Labar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1990, 681
- 31- H.J. Tilhard, H. Ahlers, T. Kauffmann, *Tetrahedron Lett.* 1980, 2803
- 32- Pour des revues sur la réaction de Peterson voir :  
a/ D.J. Ager, *Organic Reactions*, Vol. 38, R. Adams, Ed., John Wiley 1990, p 1  
b/ D.J. Ager, *Synthesis* 1984, 384  
c/ W.P. Werber, "Silicon Reagents for Organic Synthesis", Springer-Verlag:Berlin, 1983, p 58
- 33- G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* 1953, 580, 44
- 34- a/ H. Pommer, P.C. Thieme, *Topp. Curr. Chem.* 1983, 109, 165  
b/ M. Schlosser, R. Oi, B. Schaub, *Phosphorus and Sulfur* 1983, 18, 171
- 35- K. B. Becker, *Tetrahedron* 1980, 36, 1717
- 36- I.J. Borowitz, D. Weiss, R.K. Crouch, *J. Org. Chem.* 1971, 36, 2377

- 37- a/ G.F. Fonken, F.R. Sternitz, "Organic Photochemistry", Vol. 1, O.L. Chapman, Ed., Marcel Dekker, New York, N.Y., 1967, p 247
- b/ W.H. Laarhoven, "Organic Photochemistry", Vol. 10, A. Padwa, Ed., Marcel Dekker, New York, N.Y., 1989, p 163
- c/ F.B. Mallory, C.W. Mallory, *Organic Reactions*, Vol. 30, R. Adams, Ed., John Wiley, 1984, p 3

**CHAPITRE IV**

**SYNTHESE D'ISOQUINOLONES FONCTIONNALISEES**

## I - INTRODUCTION

=====

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, il existe un très grand nombre d'alcaloïdes "articulés" autour d'un noyau isoquinoléine. C'est le cas notamment des alcaloïdes de la famille des benzo[c]phenanthridines et en particulier de la fagaronine et de la nitidine connues pour leurs activités antileucémiques. C'est aussi le cas d'autres modèles tels que les dérivés de la norfagaronine et des berbérines et protoberberines (1).

Par ailleurs, ces dernières années, la synthèse de tels composés à structure complexe a mobilisé de très nombreux groupes de recherches et les techniques d'élaboration de ces modèles sont devenues particulièrement sophistiquées. Très souvent, en fonction du modèle ciblé, les chimistes organiciens inventent de nouvelles stratégies de synthèse qui, malheureusement, multiplient les séquences réactionnelles avec des réactifs très élaborés ce qui a souvent pour conséquence de diminuer le rendement global des réactions. C'est la raison pour laquelle ces chimistes organiciens axent de plus en plus leurs recherches sur l'élaboration efficace de "modèles clés" appelés également synthons dont le "mérite" ou l'avantage principal est de posséder une potentialité synthétique importante permettant ainsi l'accès à une gamme diversifiée de charpentes polycycliques. C'est le cas notamment dans le domaine qui nous intéresse d'un produit de type isoquinolone **59** (X=O) (précurseur d'isoquinoléine **58** X=H<sub>2</sub>) sur lequel est connecté un motif styrénique. L'examen de la littérature fait apparaître en effet, une grande diversité de comportements chimiques de cette espèce et par là-même, une potentialité intéressante (schéma 1) :

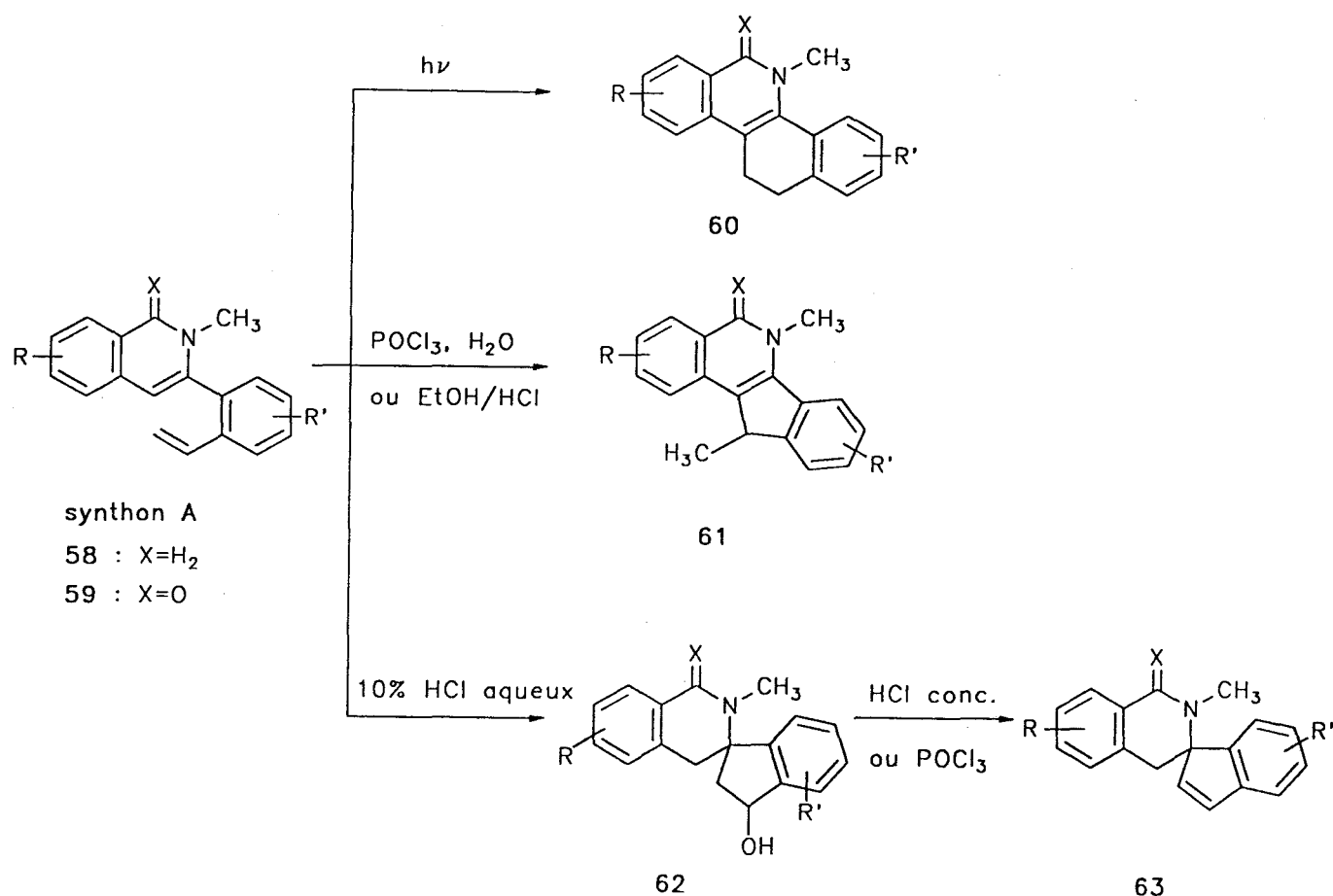


schéma 1

\* C'est ainsi que l'irradiation sous courant d'azote avec une lampe à vapeur de mercure haute pression (100W) d'un tel composé en solution dans le benzène conduit au squelette des benzo[*c*]phenanthridines **60** (2). Cette réaction est en fait une nouvelle illustration de fermeture photoinduite de systèmes conjugués à 6 électrons  $\pi$ .

\* Le traitement de A par POCl<sub>3</sub> suivi d'une hydrolyse (3a), ou par une solution saturée d' HCl dans l'éthanol (3b) conduit au produit cyclisé **61** analogue de la norfagaronine.

\* Enfin, par chauffage avec l'acide chlorhydrique dilué, ce système peut être converti en *N*-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-spiro-1',3'-hydroxy-indanes **62**, dont le traitement soit par l'acide chlorhydrique concentré soit par le chlorure de phosphoryle donne naissance au composé **63** (4).



L'accès au synthon A se fait essentiellement par cyclisation intramoléculaire des alcaloïdes de type protopine **64** suivie de l'ouverture basique du composé intermédiaire dihydroberberine **65**. L'oxydation de l'isoquinoléine **58** par le DDQ fournit l'isoquinolone correspondante **59** (schéma 2) (4,5).

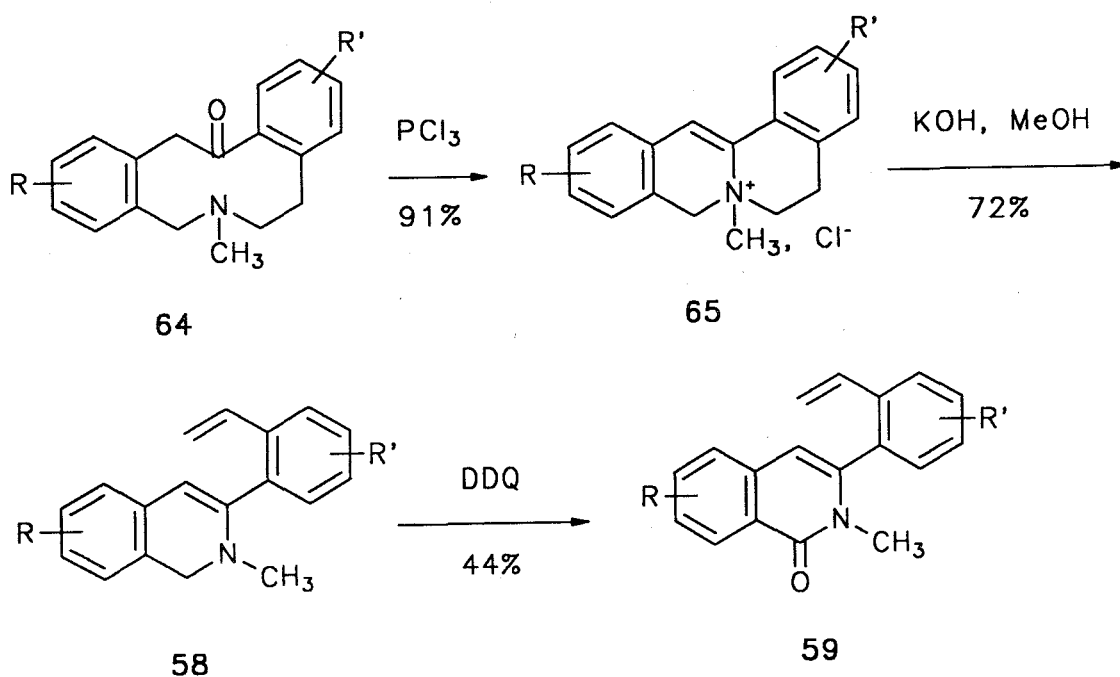


schéma 2

L'intérêt de ces modèles et surtout le manque de méthode "alternative" d'accès à ces systèmes relativement élaborés nous a amenés à considérer une nouvelle approche synthétique de ces isoquinolones connectées à un motif styrénique.

Dans un premier temps, nous avons songé à mettre à profit un certain nombre de réactions mises au point par Clark et ses collaborateurs ayant trait à la synthèse de modèles très voisins du modèle que nous avons "ciblé". Les résultats peu encourageants obtenus, nous ont incités par la suite à développer une stratégie qui nous soit plus personnelle et qui s'inspire directement des réactions d'annélation intramoléculaire d'acylamides mises au point dans le chapitre III.

## II - DESHYDROGENATION DE 3,4-DIHYDRO-1(2*H*)-ISOQUINOLONES

Dans le cadre d'un projet portant sur la synthèse de l'ester méthylique de l'acide coradylique **66**, Clark et ses collaborateurs avaient mis au point un principe d'annélation consistant à condenser le dérivé lithié d'un *o*-toluamide approprié **67** avec une benzaldimine assez élaborée **68**, ce qui donnait naissance à la *N*-méthyl-3-(2-éthényl-4,5-méthylènedioxyphényl)-7,8-(méthylènedioxy)-3,4-dihydro-1(2*H*)-isoquinolone **69** (schéma 3)(6,7).

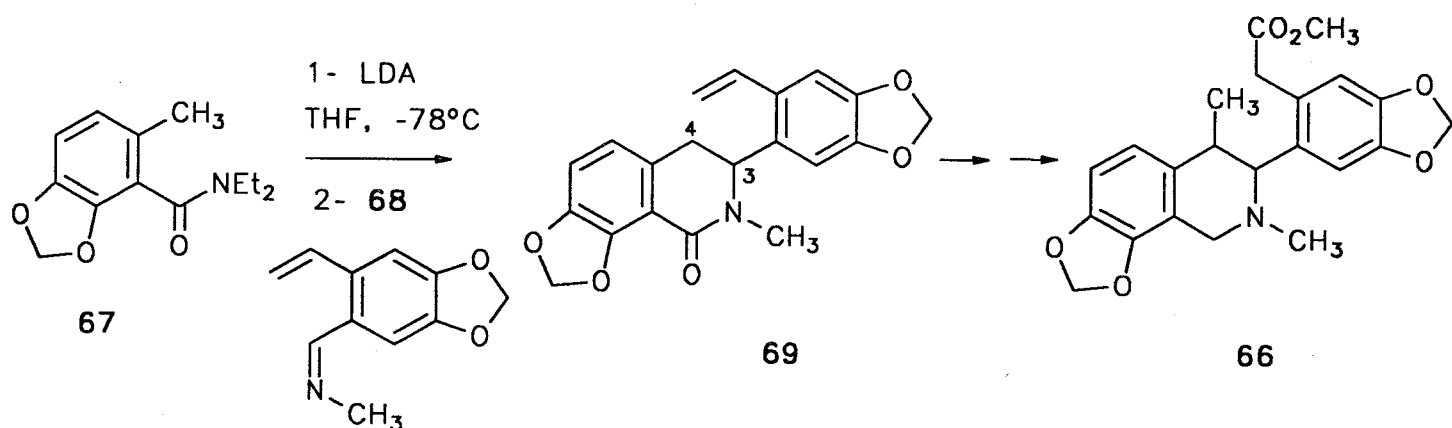


schéma 3

Cette isoquinolone est très proche de celle que nous cherchons à élaborer. Il nous a semblé intéressant dans un premier temps d'utiliser cette procédure pour synthétiser un modèle voisin, de structure plus simple, permettant de mettre au point les conditions d'oxydation nécessaires pour faire apparaître une insaturation entre les carbones C3 et C4 et par là-même le modèle à caractère hexatriénique que nous avons ciblé.

### 1/ Préparation des 3,4-dihydro-1(2*H*)-isoquinolones 70 et 71

Notre travail a préalablement porté sur la synthèse de deux modèles relativement simples de dihydroisoquinolones : la *N*-méthyl-3-(2-éthénylphényl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-isoquinolone **70** et son dérivé portant un groupe méthylènedioxy : la *N*-méthyl-3-(2-éthényl-4,5-méthylènedioxyphényl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-isoquinolone **71** (schéma 4).

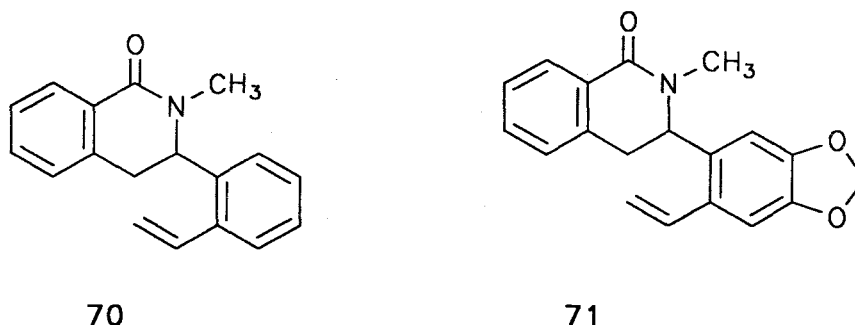


schéma 4

La synthèse de ces dihydroisoquinolones utilise la condensation d'une benzaldimine appropriée possédant un motif styrénique sur le dérivé lithié du *N,N*-diéthyl-*o*-toluamide suivant un protocole récemment décrit par Clark (6).

#### a/ Préparation de la 2-éthénylbenzaldimine 76

Le schéma 5 décrit les différentes étapes mises en oeuvre pour l'obtention de l'imine 76. La formylation de la phényl-2-éthénylamine 72 par le couple acide formique/anhydride acétique conduit au *N*-( $\beta$ -phényléthyl)formamide 73. Ce dernier est ensuite cyclisé à l'aide d'acide polyphosphorique pour former la 3,4-dihydroisoquinoléine 74 suivant une méthode préconisée par Snyder et Werber (8) modifiée (chauffage à 166°C pendant 3 heures au lieu de 145°C pendant 1h30). La 3,4-dihydroisoquinoléine 74 est ouverte par le diméthylsulfate dans une solution de soude, méthode générale de clivage employée par Gensler (8b,9) pour la préparation d'*o*-acylstyrène. La 2-éthénylphénylimine 76 désirée est finalement obtenue par passage d'un courant de méthylamine sur l'*o*-formylstyrène 75, l'eau formée étant fixée sur des tamis moléculaires.

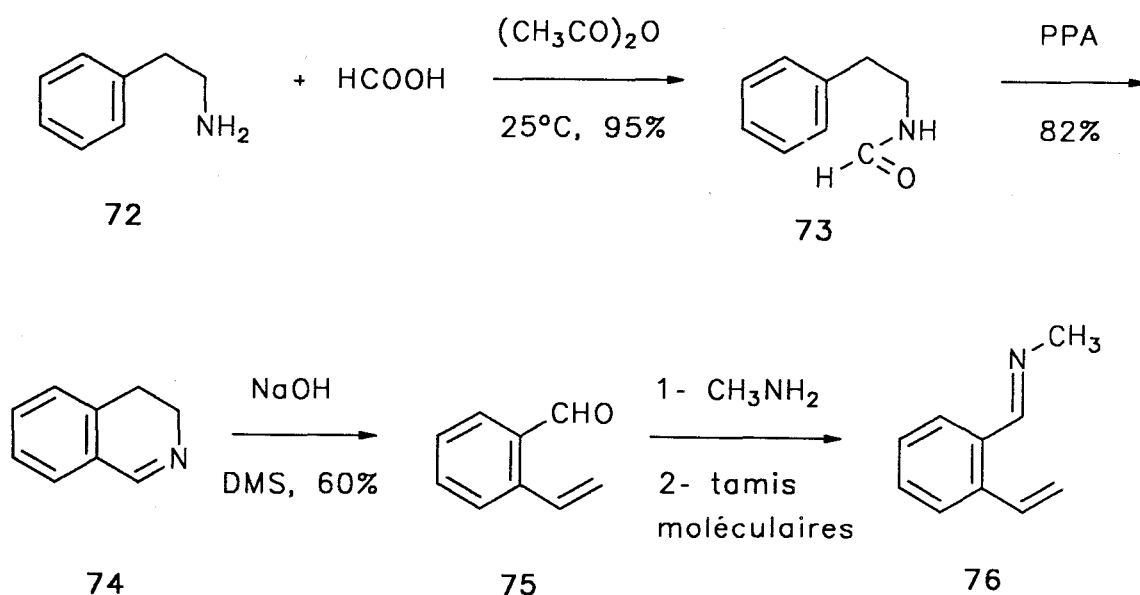


schéma 5

b/ Préparation de la 2-éthényl-4,5-méthylènedioxyphénylimine 68

La bromation du pipéronal 77 en présence de limaille de fer fournit le 2-bromo-4,5-méthylènedioxybenzaldéhyde 78. Une réaction de Wittig sur ce dernier permet la formation de la double liaison styrénique du bromostyrène 79 (10). L'étape de carbonylation est réalisée par métallation au *n*-butyllithium du 1-éthényl-2-bromo-4,5-méthylènedioxybenzène 79 suivie d'une addition de diméthylformamide. Enfin, l'imine 68 désirée est obtenue comme précédemment par condensation du 2-éthényl-4,5-méthylènedioxybenzaldéhyde 80 avec de la méthylamine (7a). Ces différentes étapes sont présentées sur le schéma 6.

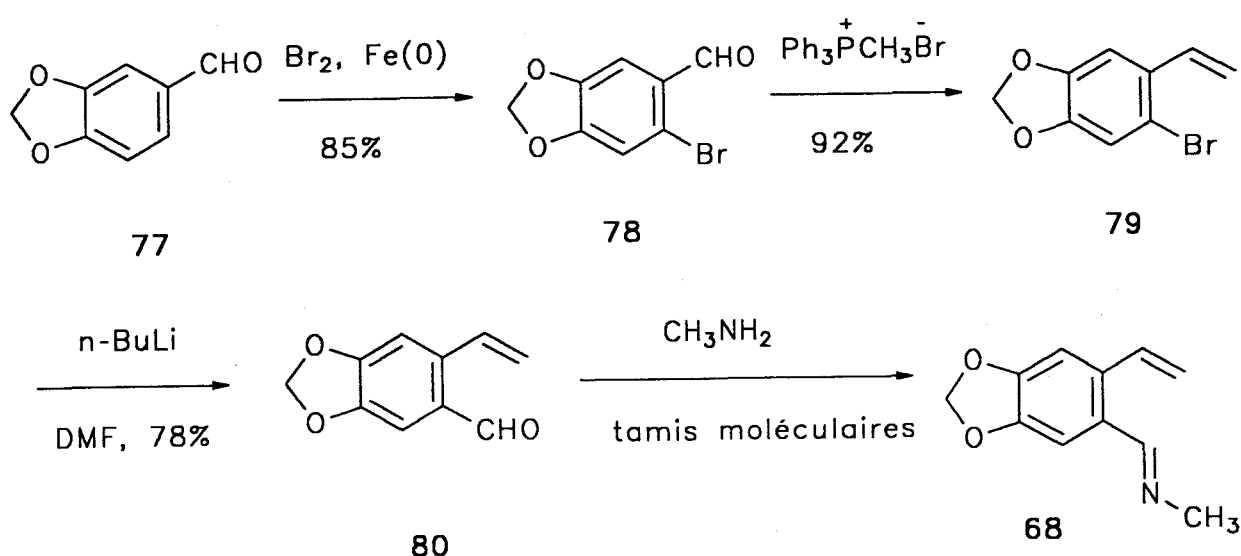


schéma 6

c/ Préparation des 3,4-dihydro-1(2H)-isoquinolones 70 et 71

Dans un premier temps, le dérivé lithié du *N,N*-diéthyl-*o*-toluamide 16 est généré à l'aide de LDA, préalablement préparé par addition à  $-78^\circ\text{C}$  de *n*-butyllithium sur la diisopropylamine dans le THF anhydre. L'addition de l'amide se traduit alors par l'apparition immédiate d'une couleur rouge vin caractéristique des anions benzyliques. Rappelons que la température ne doit pas remonter au-dessus de  $-60^\circ\text{C}$  pour éviter des réactions d'autocondensation (voir chapitre I). La benzaldimine correspondante est alors ajoutée, toujours à  $-78^\circ\text{C}$ . L'hydrolyse acide fournit la dihydroisoquinolone désirée avec un rendement voisin de 60% (schéma 7).

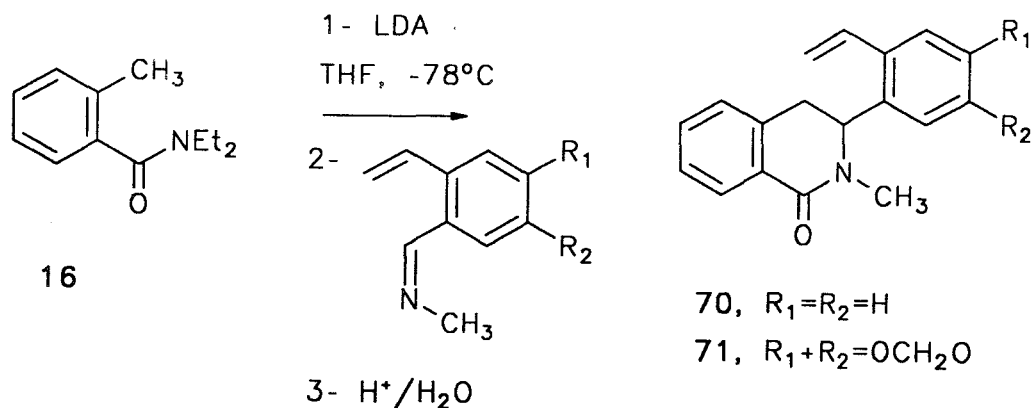


schéma 7

## 2/ Déshydrogénation au palladium sur charbon

La déshydrogénation au Pd/C est une technique classique d'oxydation de cycles hydrocarbonés partiellement saturés. Cette technique est illustrée sur le schéma 8 par la formation de l'oxychélorubine **82** à partir du dérivé dihydro correspondant **81** (11).

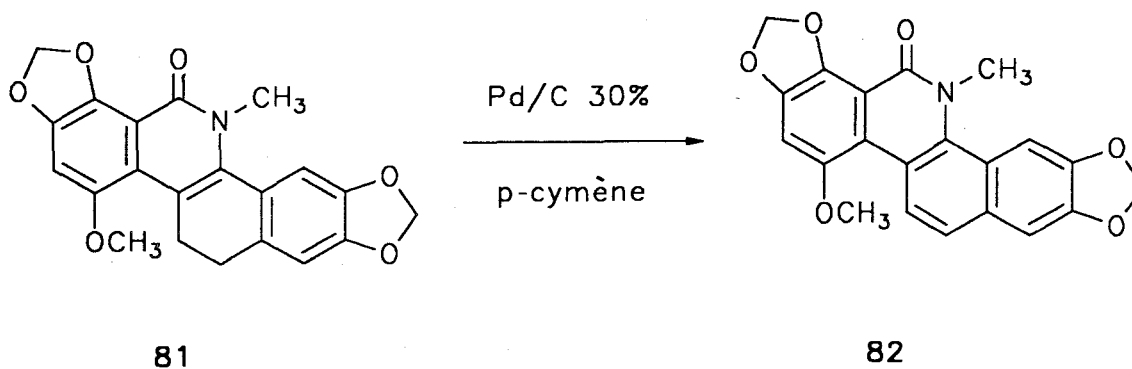


schéma 8

Nous avons appliqué cette oxydation au produit **70** à l'aide de Pd/C 10% à reflux de *t*-butyltoluène. Cependant, si la réaction de déshydrogénation en 3 et 4 a bien eu lieu, elle s'accompagne d'une réaction d'isomérisation par transfert d'hydrogène sur la double liaison styrenique qui donne de façon presque quantitative la *N*-méthyl-3-(2-éthylphényl)-1(2*H*)-isoquinolone **83** (schéma 9).

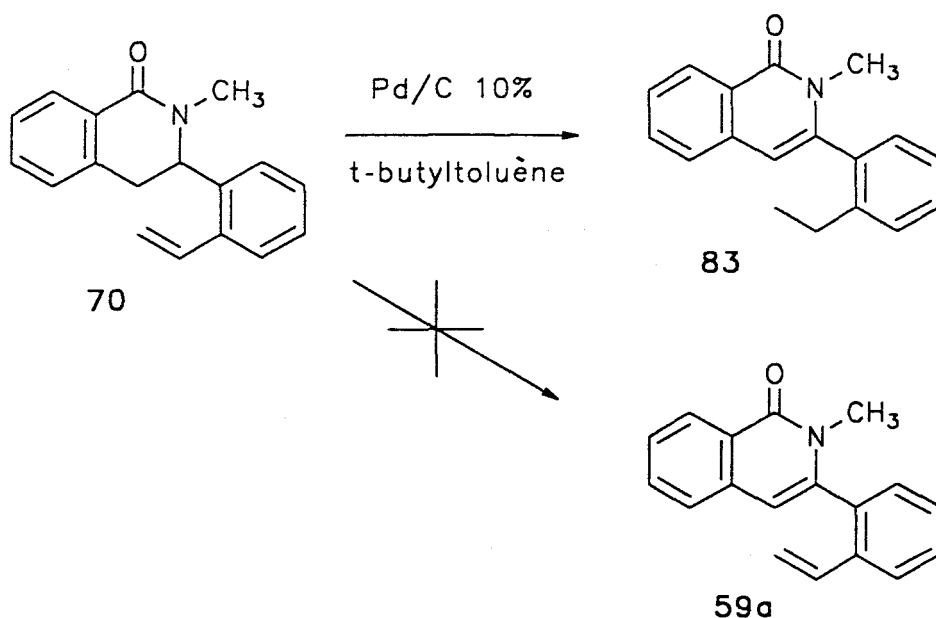


schéma 9

Cette technique se révèle donc mal appropriée pour accéder aux systèmes conjugués souhaités.

### 3/ Déshydrogénation à l'aide 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)

Le DDQ est souvent le réactif de choix pour la déshydrogénation de systèmes hydrocarbonés activés par la présence d'un cycle ou d'une liaison oléfinique (12a). Ainsi, il est souvent employé dans la synthèse de stéroïdes, un exemple en étant la déshydrogénation du dérivé néoergostérol **84** (schéma 10) (12b).

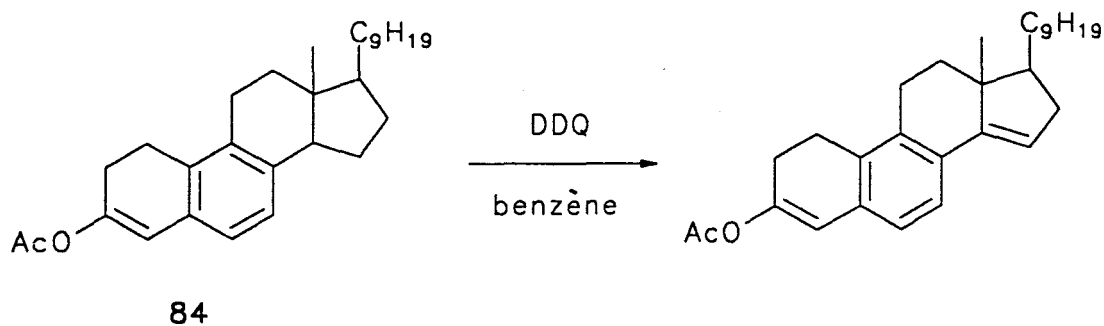


schéma 10

Le mécanisme de ce type de réaction implique un transfert d'hydrure sur l'oxygène de la quinone, suivi par la migration d'un proton sur l'ion phénolate (schéma 11).

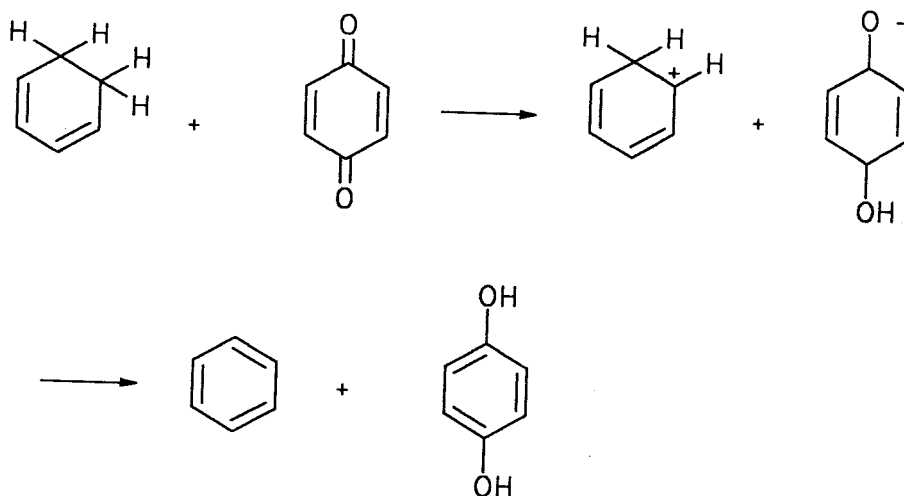


schéma 11

Les réactions de déshydrogénation sont généralement réalisées en chauffant le substrat avec un équivalent de DDQ dans le benzène ou le dioxane. Le quinol, insoluble, précipite ce qui permet de suivre la réaction.

Après différents essais de réactions faisant varier le solvant, la durée de chauffage et la quantité de DDQ, les meilleures conditions expérimentales se sont révélées être le chauffage à reflux dans le dioxane pendant une semaine avec additions régulières de faibles quantités de DDQ pour entretenir la réaction (schéma 12).

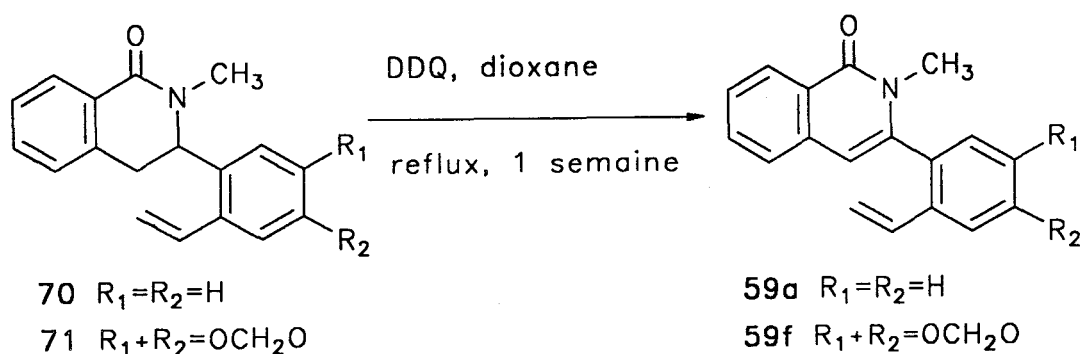


schéma 12

Cependant, les résultats obtenus par cette méthode se sont révélés décevants. En effet, le rendement qui est de 40% pour l'isoquinolone **59a** chute à 20% dans le cas de l'isoquinolone **59f** portant un groupe méthylènedioxy. La réaction semble donc très affectée par l'environnement des modèles et sa généralisation, par voie de conséquence, apparait difficilement envisageable.

#### 4/ Conclusion

Il apparait donc, au vu des résultats qui viennent d'être exposés que la déshydrogénation des *N*-méthyl-3-(2-éthénylphényl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-isoquinolone et dérivés est difficilement exploitable en raison d'éventuelles réactions "parasites", des mauvais rendements obtenus et de son manque de généralité.

Il nous a donc semblé plus intéressant de bâtir une stratégie qui permette de synthétiser des isoquinolones contenant la double liaison désirée, en restant fidèle au principe d'élaboration de ces hétérocycles qui a fait l'objet du chapitre précédent, le principal problème reposant en fait sur la difficulté d'incorporer le motif styrénique.

### **III - ELABORATION DES REACTIFS POUR LA CYCLISATION DE =====**

#### ***N*-ACYLBENZAMIDES APPROPRIES**

=====

A la lecture des résultats exposés dans les chapitres précédents, nous pouvons à priori envisager trois techniques d'élaboration du squelette isoquinolone : la réaction de Wittig, la réaction d'oléfination de Peterson et la réaction de cyclisation à l'aide d'un carbanion classique.

Comme nous l'avons indiqué, et même si cette difficulté s'avère contournable, la première se révèle difficilement compatible avec la présence d'un système insaturé (possibilité de de brome sur la double liaison). Elle semble donc être la moins adaptée à notre étude et nous volontairement écartée.

contre les deux autres méthodologies, compatibles à priori avec la présence d'un motif nous ont semblé mériter toutes deux de faire l'objet d'une étude détaillée.

avons travaillé sur cinq modèles diversement substitués par des groupements méthylènedioxy. On sait, en effet, que la plupart des alcaloïdes de cette famille ayant des propriétés pharmacologiques sont substitués par de tels groupes. Le schéma de rétrosynthèse ci-



dessous illustre la stratégie envisageable et les différents intermédiaires intervenant dans le processus d'élaboration.

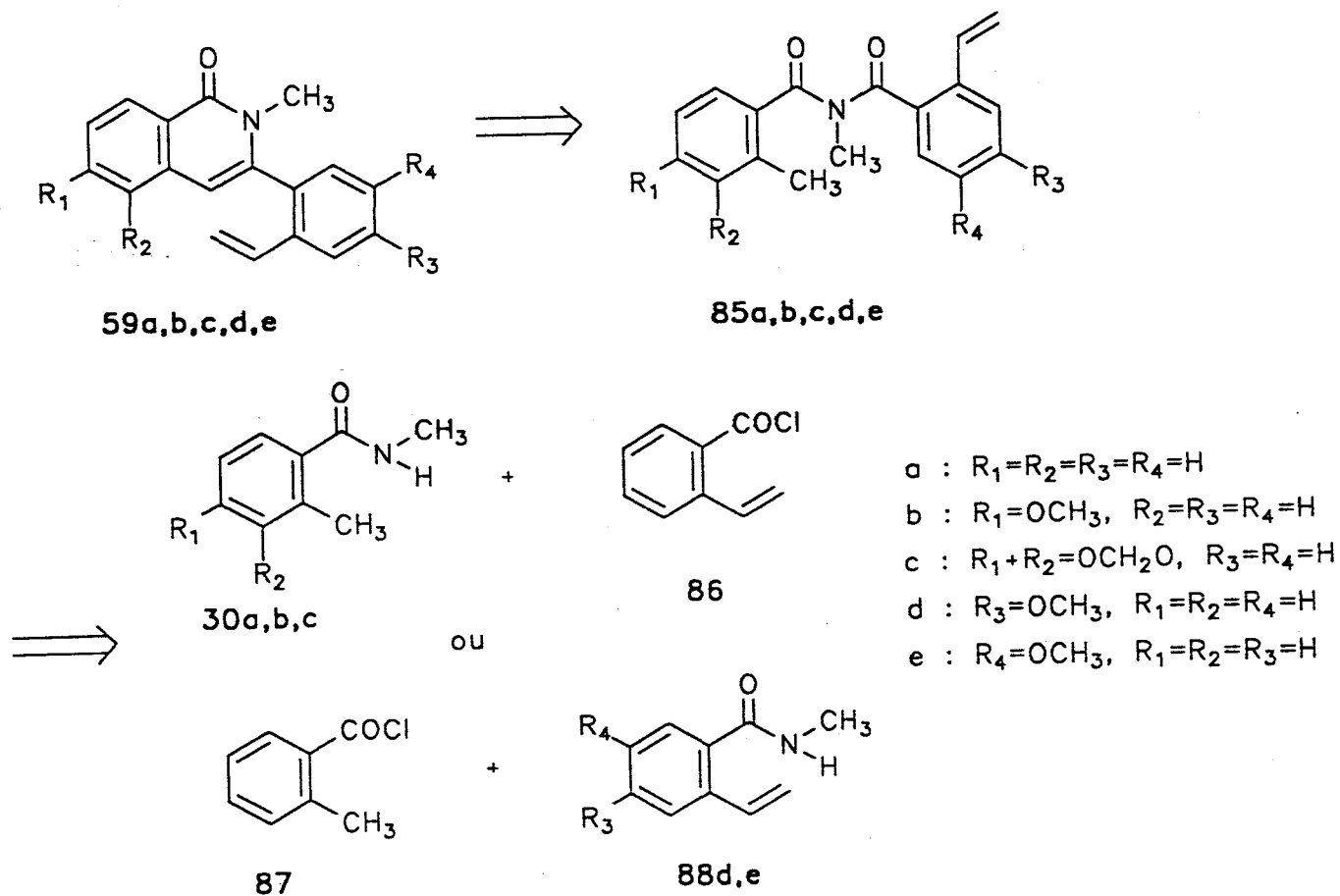


schéma de rétrosynthèse

### 1/ Synthèse du chlorure de 2-éthénylbenzoyle 86

La synthèse du chlorure de 2-éthénylbenzoyle 86 se fait en deux étapes à partir du 2-carboxybenzaldéhyde. Après blocage de la fonction carboxylique sous la forme d'un sel de sodium, une réaction de Wittig classique permet la création du groupement vinylique (13). Puis le chlorure d'acide est généré de façon classique à l'aide de chlorure de thionyle (14) (schéma 13).

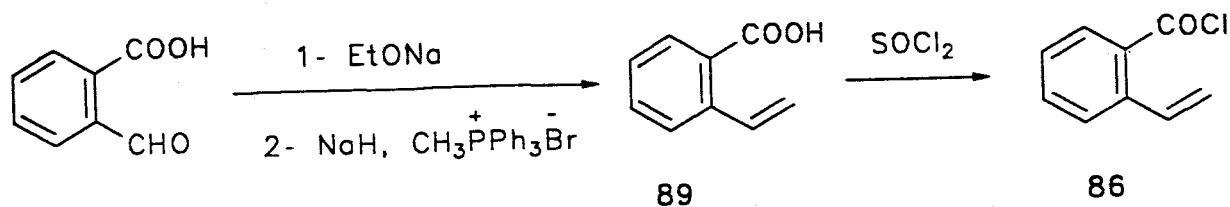


schéma 13

2/ Synthèse des *N*,2-diméthyl-4-méthoxybenzamide 30b et *N*,2-diméthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 30c

La synthèse du composé 30a a déjà été évoquée dans le chapitre III page 42.

La stratégie employée pour la synthèse des composés 30b et 30c se décompose en trois étapes (15). La première étape a un double but : elle permet de faire apparaître la fonction amide tout en incorporant un groupement protecteur tel que le groupe *t*-butyle ce qui permet dans un deuxième temps, de réaliser une double méthylation et donc d'introduire sur le modèle à la fois le méthyle porté par la fonction amide et le méthyle benzylique. Enfin, il ne reste plus qu'à déprotéger l'amide pour obtenir les composés 30b et 30c. Ces différentes séquences réactionnelles sont décrites dans le schéma 14.

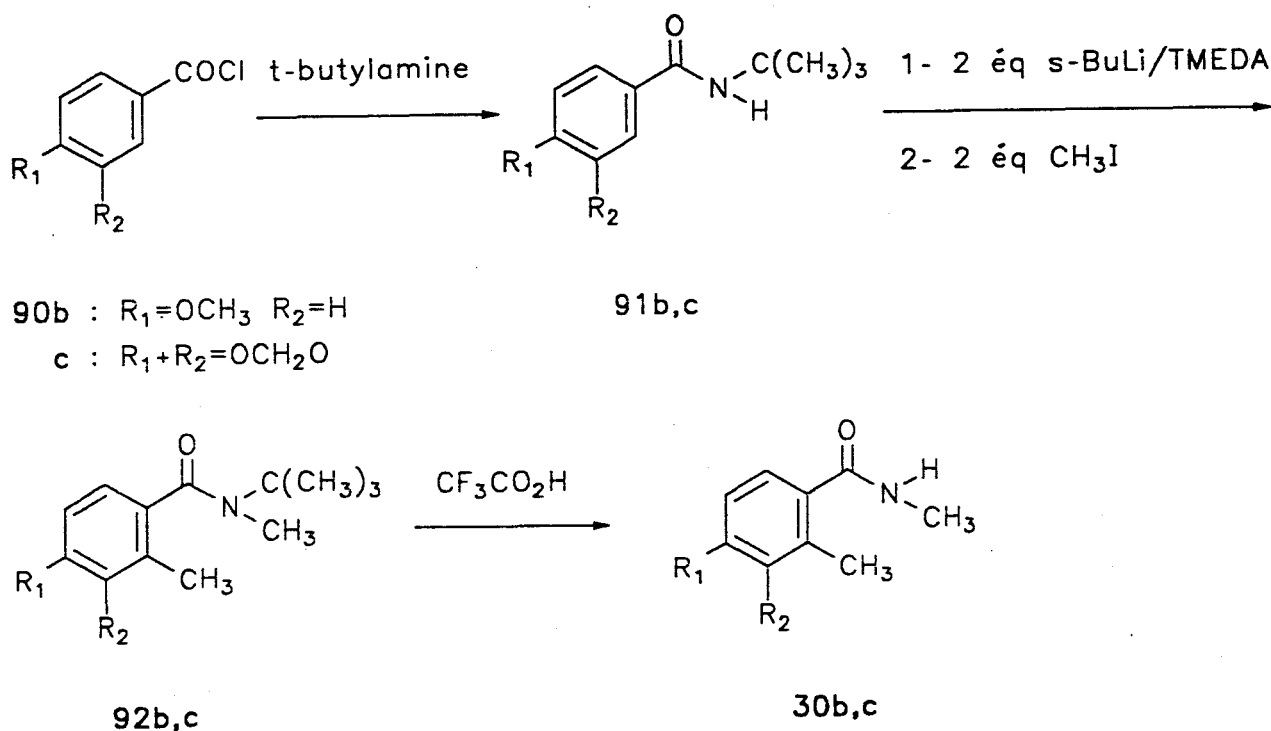


schéma 14

La première étape correspond à une réaction de Schotten-Baumann classique qui conduit aux amides secondaires 91b,c. Le traitement par deux équivalents de base permet la déprotonation de l'amide et la métallation ortho-orientée sur le carbone en  $\alpha$  de cette même fonction. L'espèce dimétallée intermédiaire est alors "trappée" par l'iodure de méthyle ce qui donne naissance aux *N*,2-diméthylbenzamides 92b,c. La déprotection quant à elle est réalisée à l'aide d'acide trifluoroacétique. Les rendements de ces différentes étapes sont pratiquement quantitatifs (schéma 14).

### 3/ Synthèse du 2-éthényl-4-méthoxy-N-méthylbenzamide 88d et du 2-éthényl-5-méthoxy-N-méthylbenzamide 88e

Ces deux composés ont été préparés chacun selon des protocoles différents :

#### a/ Synthèse du 2-éthényl-4-méthoxy-N-méthylbenzamide 88d

Nous avons repris une méthode décrite par Meyers et coll. (16) qui préconisent le traitement d'*o*-(méthoxyaryl)oxazolines **93** par un agent de métallation tel qu'un organolithien ou un réactif de Grignard. Ce traitement se traduit par la substitution du groupe méthoxy ce qui donne naissance, indifféremment, aux *o*-(alkyl), *o*-(aryl) et *o*-(vinylaryloxazolines) **94** (schéma 15).

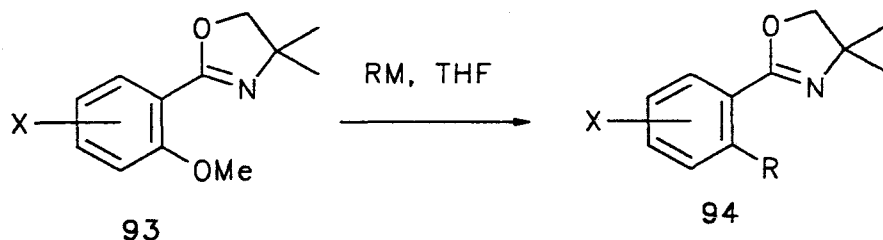


schéma 15

Le produit de départ est l'acide 2,4-diméthoxybenzoïque **95** (schéma 16). La fonction acide est préalablement protégée sous la forme d'une oxazoline par action du chlorure de thionyle et du 2-amino-2-méthyl-1-propanol. La 2-(2,4-diméthoxyphényl)-4,4-diméthyl-2-oxazoline **96** obtenue est alors traitée avec le magnésien du bromure de vinyle de façon à réaliser la substitution nucléophile entre le méthoxy en position 2 et le dérivé organométallique. La déprotection de la fonction carboxylique du composé **97** peut se faire indifféremment par hydrolyse acide ou par hydrolyse alcaline.

Si les deux premières étapes s'effectuent avec des rendements satisfaisants, l'étape de déprotection pose quelques problèmes. En particulier, l'hydrolyse acide, à l'aide de HCl concentré, de l'oxazoline conduit au composé d'addition **98** et se révèle de ce fait mal appropriée. L'hydrolyse basique, quant à elle, donne le composé attendu **99** mais avec des rendements très moyens (de l'ordre de 40%) (schéma 16).

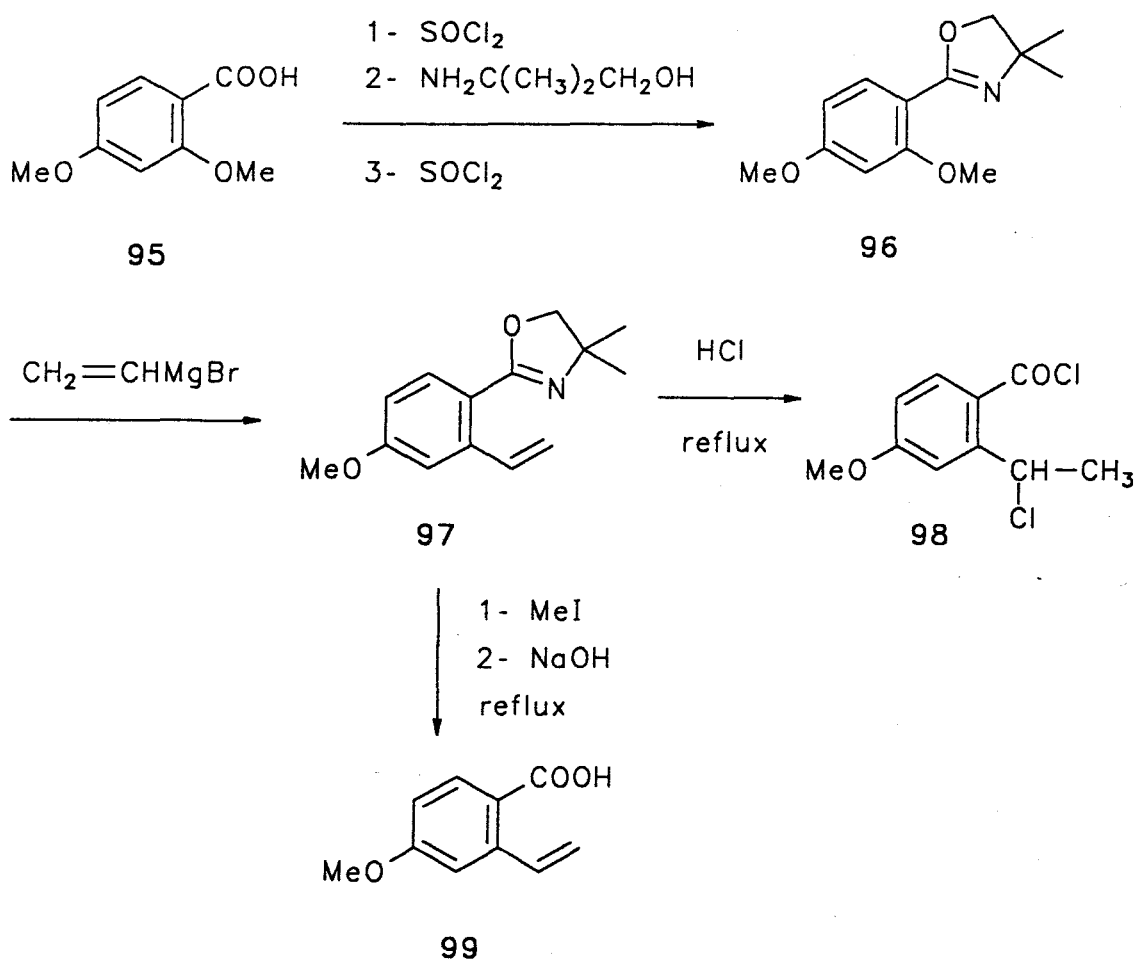


schéma 16

L'acide 2-éthényl-4-méthoxybenzoïque **99** est alors traité par du chlorure d'oxalyde en présence de diméthylformamide et fournit le chlorure d'acide correspondant **100**. Celui-ci est ensuite mis en contact avec une solution de méthylamine aqueuse à 40% pour donner le *N*-méthyl-2-éthényl-4-méthoxybenzamide attendu **88d** (schéma 17).

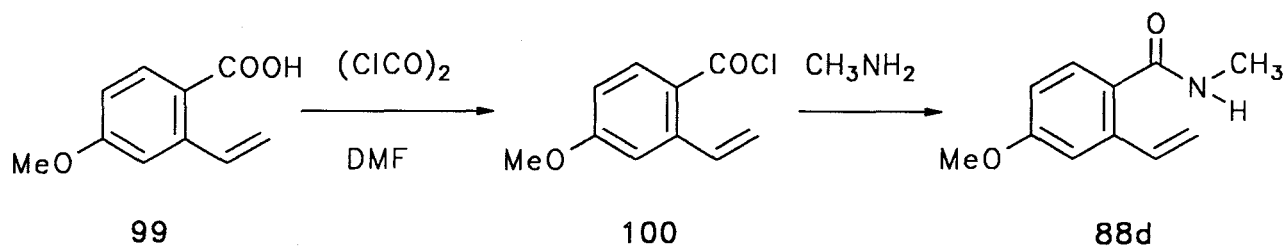
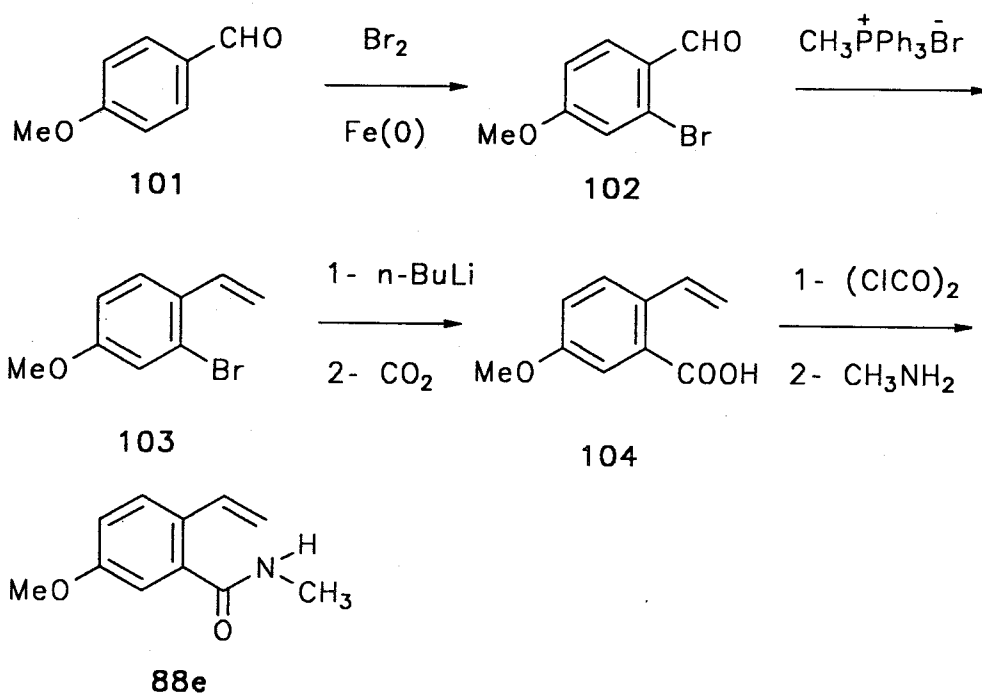


schéma 17

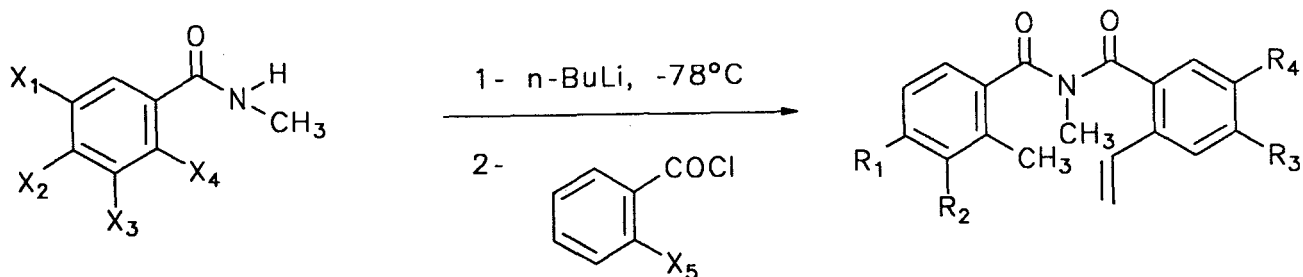
### b/ Synthèse du 2-éthényl-5-méthoxy-*N*-méthylbenzamide **88e**

Compte-tenu des problèmes rencontrés précédemment, notamment concernant la phase de déprotection de la fonction acide, une autre stratégie a été employée. Ainsi, le 4-méthoxybenzaldéhyde **101** est bromé dans l'acide acétique glacial en présence de limaille de fer. La réaction de Wittig sur le 2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde **102** obtenu, avec le bromure de méthyltriphenylphosphonium conduit au 1-éthényl-2-bromo-4-méthoxybenzène **103**. Ce dernier traité avec un équivalent de *n*-butyllithium puis mis en contact avec de la glace carbonique fournit l'acide 2-éthényl-5-méthoxybenzoïque **104**. Le traitement ultime conduisant au benzamide désiré **88e** est le même que précédemment (schéma 18). Pour ces différentes séquences réactionnelles, les rendements se révèlent extrêmement satisfaisants (Rdt global 53%).



### 4/ Synthèse des *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides **85a-e**

La synthèse de *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides **85a-e** se fait suivant le procédé décrit dans le chapitre III par action des chlorures d'acide appropriés sur le dérivé lithié des amides secondaires correspondants (schéma 19).



30a :  $X_1=X_2=X_3=H$ ,  $X_4=CH_3$

86 :  $X_5=CHCH_2$

85a :  $R_1=R_2=R_3=R_4=H$

30b :  $X_1=X_3=H$ ,  $X_2=OCH_3$ ,  $X_4=CH_3$

85b :  $R_1=CH_3O$ ,  $R_2=R_3=R_4=H$

30c :  $X_1=H$ ,  $X_2+X_3=OCH_2O$ ,  $X_4=CH_3$

85c :  $R_1+R_2=OCH_2O$ ,  $R_3=R_4=H$

88d :  $X_1=X_3=H$ ,  $X_2=OCH_3$ ,  $X_4=CHCH_2$

87 :  $X_5=CH_3$

85d :  $R_3=CH_3O$ ,  $R_1=R_2=R_4=H$

88e :  $X_2=X_3=H$ ,  $X_1=OCH_3$ ,  $X_4=CHCH_2$

85e :  $R_4=CH_3O$ ,  $R_1=R_2=R_3=H$

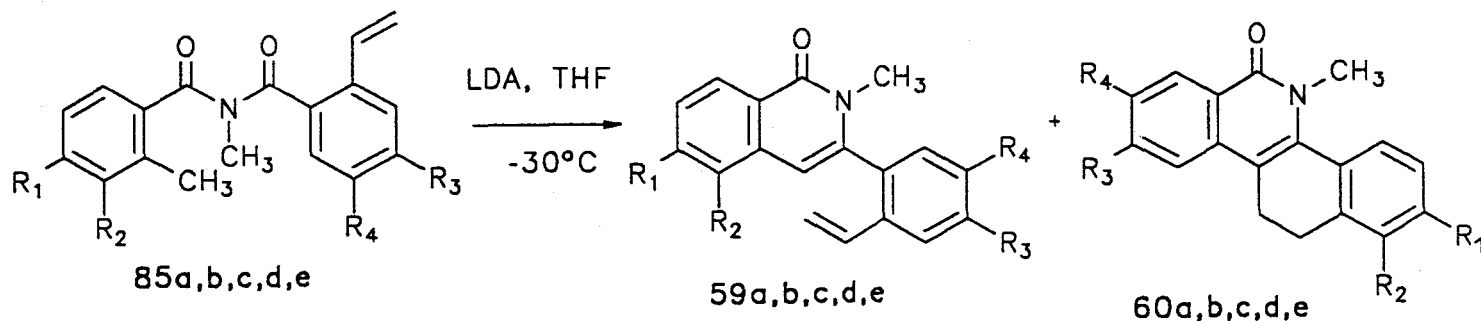
schéma 19

#### IV - CYCLISATION DES *N*-ACYL-*N*,2-DIMETHYLBENZAMIDES PORTANT UN

#### MOTIF STYRENIQUE

##### 1/ Traitement basique des *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides 85a-e

Le traitement basique des *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides 85a-e s'effectue suivant un protocole précédemment décrit dans le chapitre III. Le carbanion est généré à l'aide de LDA dans le THF anhydre à  $-30^\circ C$ . L'agitation est maintenue à  $-30^\circ C$  jusqu'à la fin de la réaction qui est déterminée par la disparition des produits de départ (contrôles CCM) (schéma 20).



a :  $R_1=R_2=R_3=R_4=H$

b :  $R_1=OCH_3$ ,  $R_2=R_3=R_4=H$

c :  $R_1+R_2=OCH_2O$ ,  $R_3=R_4=H$

d :  $R_3=OCH_3$ ,  $R_1=R_2=R_4=H$

e :  $R_4=OCH_3$ ,  $R_1=R_2=R_3=H$

schéma 20

L'analyse des résultats fait apparaître la formation simultanée lors de ces réactions de deux produits de caractéristiques tout à fait différentes. L'examen des données spectrales, en particulier des spectres de  $^1\text{H}$  RMN, montre qu'il s'agit des isoquinolones attendues **59** (présence du proton vinylique Hv vers 6.4-6.6 ppm et du proton en péri Hp vers 8.4-8.5 ppm) mais également des produits cyclocondensés **60** (présence d'un fin massif vers 2.8-2.9 ppm caractéristique des protons CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> et d'un doublet vers 8.3 ppm caractéristique d'un proton en péri).

Les rendements respectifs en produits formés sont indiqués dans le tableau V.

n° produit de départ	n° produit préparés	Rdt %
<b>85a</b>	<b>59a</b>	41
	<b>60a</b>	23
<b>85b</b>	<b>59b</b>	43
	<b>60b</b>	12
<b>85c</b>	<b>59c</b>	43
	<b>60c</b>	14
<b>85d</b>	<b>59d</b>	46
	<b>60d</b>	7
<b>85e</b>	<b>59e</b>	47
	<b>60e</b>	8

TABLEAU V

## 2/ Mécanisme de formation des isoquinolones

Le mécanisme de formation des isoquinolones est identique à celui qui a fait l'objet d'un examen détaillée dans le chapitre III page 45. Nous le rappelons ici brièvement (schéma 21).

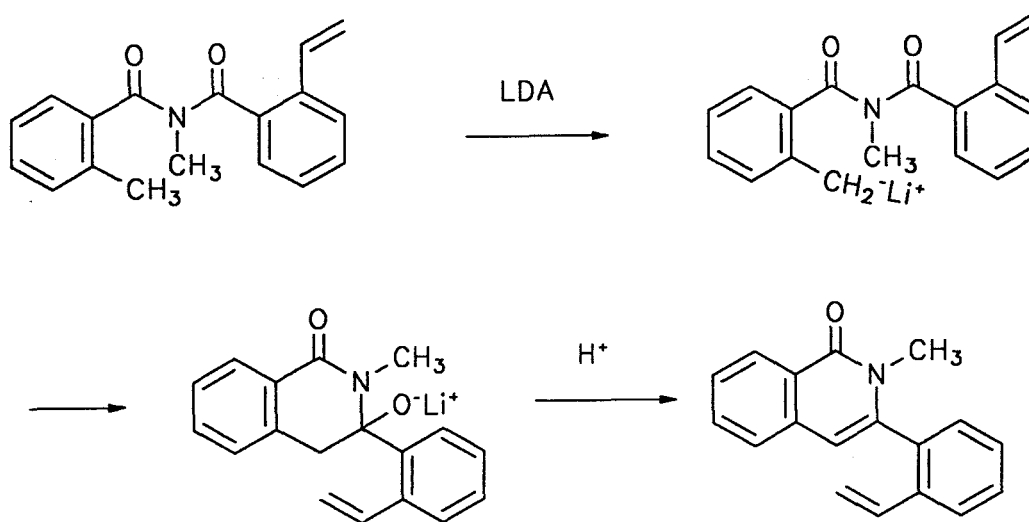


schéma 21

## 3/ Mécanisme de formation des benzo[c]phénanthridinones

Une étude préalable réalisée à partir du modèle parent **85a** permettait à priori d'envisager plusieurs types d'hypothèses.

Une première hypothèse possible consistait à envisager, lors du traitement de l'imide **85a** par le LDA, la formation du produit ouvert **59a** et celle du produit de cyclocondensation **60a** qui résulterait du traitement en milieu acide de **59a** réalisé lors du "work-up" du milieu réactionnel (schéma 22).

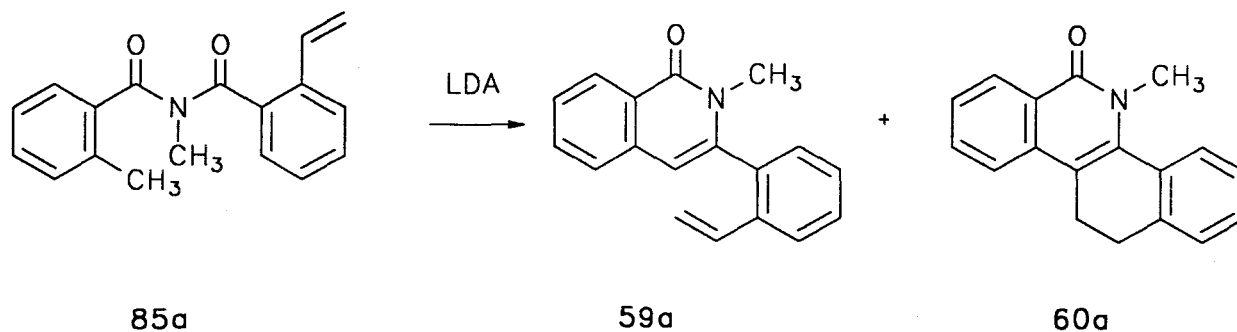


schéma 22



Cette hypothèse reste cependant difficilement envisageable. En effet une telle réaction conduit à la formation de cycle à 5 chaînons ainsi que le montre le schéma de l'introduction de ce chapitre page 69. A titre d'exemple, le traitement de l'isoquinolone **59a** avec une solution saturée d'HCl dans l'éthanol fournit la norfagaronine (3,4) (schéma 23).

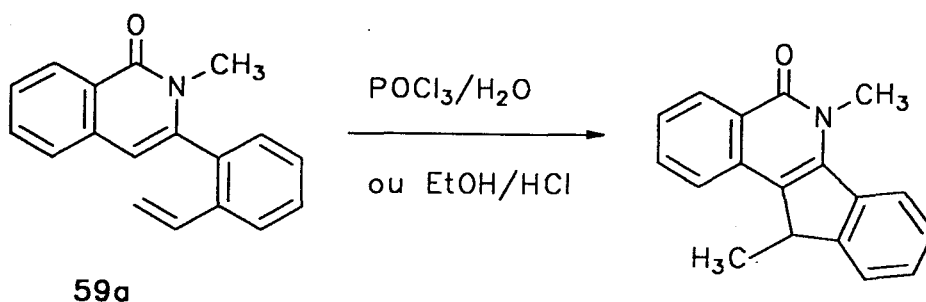


schéma 23

Une autre hypothèse envisageable pouvait trouver sa justification dans le fait que les réactions sont toujours effectuées avec un excès de LDA (schéma 24).

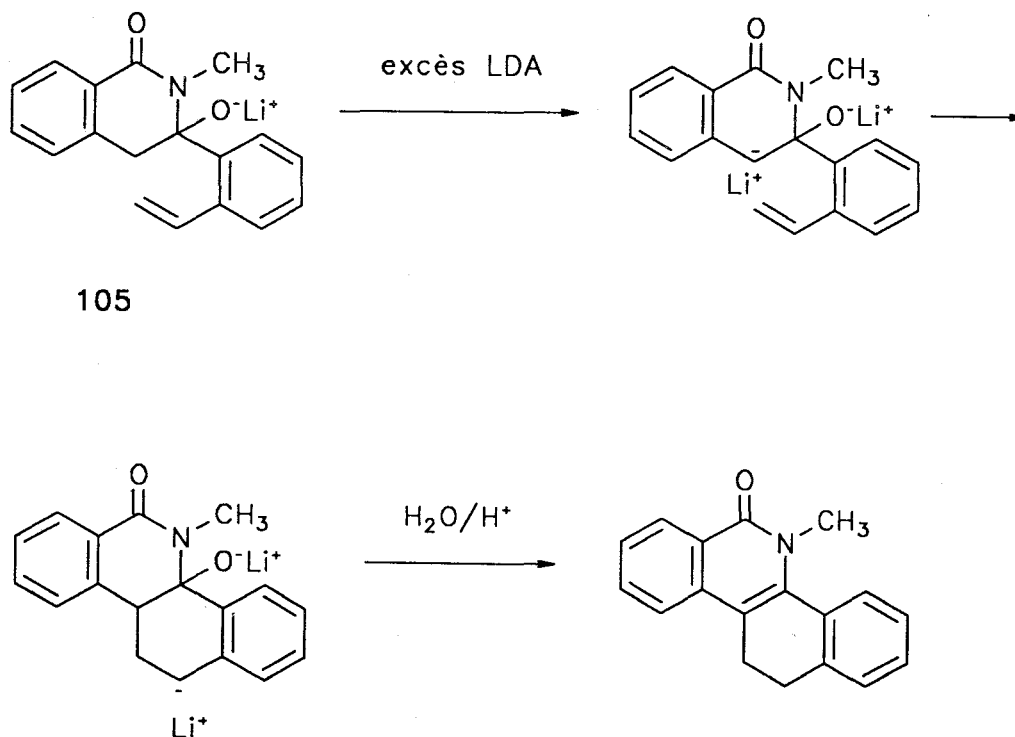


schéma 24

Le LDA excédentaire pourrait déprotoner partiellement l'intermédiaire **105** et le nouveau carbanion ainsi généré pourrait s'additionner sur la double liaison styrenique. Cependant cette hypothèse n'a pas trouvée de confirmation dans nos travaux antérieurs, lors de la synthèse de la 3-(2-éthénylphényl)-*N*-méthyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-isoquinolone (schéma 25). La formation, lors de ces réaction, de lithium diéthylamide base forte au même titre que le LDA se traduit donc par la présence dans le milieu de l'espèce lithiée **106**. Or nous n'avons jamais réussi à mettre en évidence l'existence du produit de cyclocondensation **60** dans le brut réactionnel.

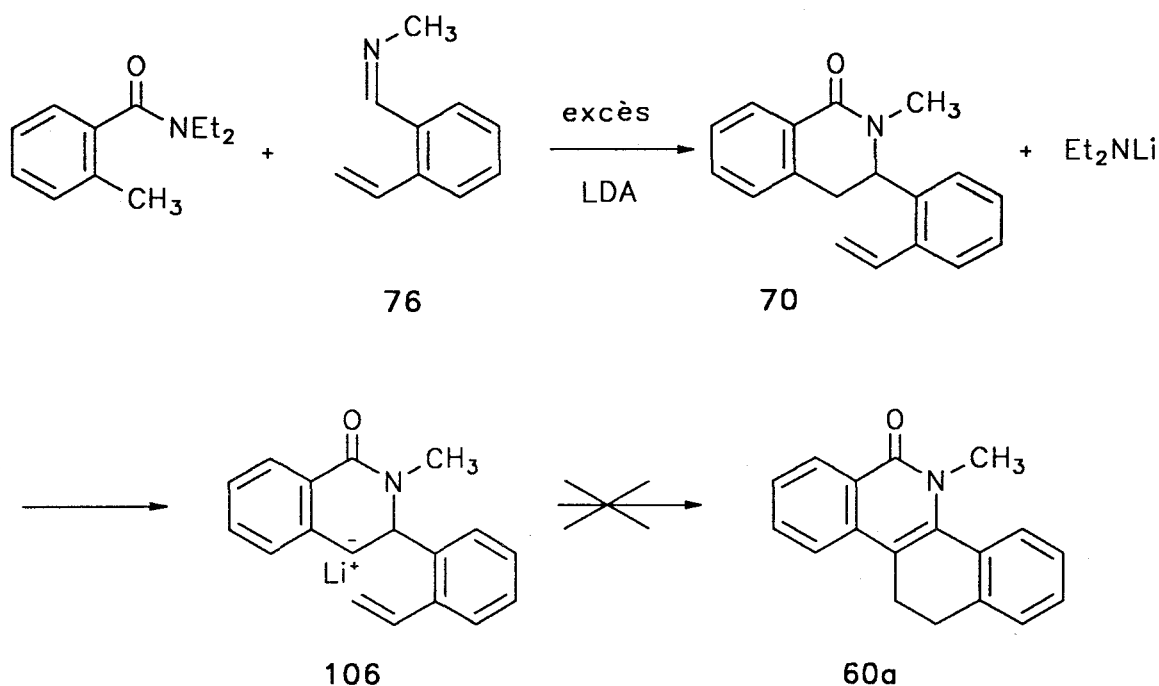


schéma 25

Ces hypothèses étant pour le moins sujettes à caution, nous avons été amenés à préciser la nature exacte du produit d'annélation obtenu lors des réactions de cyclisation et par là-même son mécanisme de formation. Cette étude a été réalisée à partir d'un produit monosubstitué par un groupe méthoxy **85d** de façon à introduire un élément de dissymétrie dans la molécule. Dans un premier temps, nous avons soumis à irradiation le produit primaire de cyclisation **59d** (schéma 26).

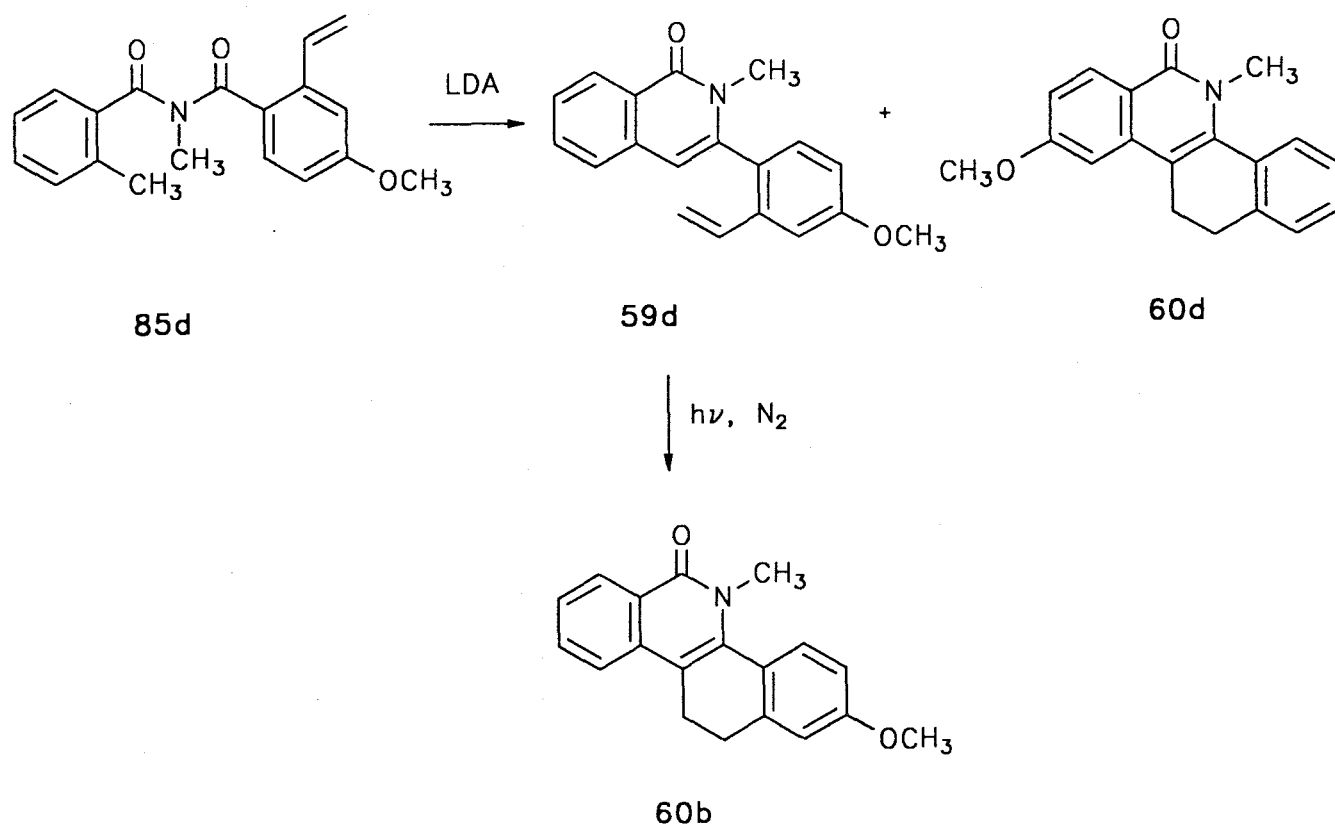


schéma 26

Cette photocyclisation a été réalisée dans l'hexane et surtout en condition anaérobie de façon à introduire les deux sites saturés dans le modèle terminal **60b**.

Le produit ainsi obtenu possède les mêmes caractéristiques physiques et spectroscopiques (point de fusion,  $R_f$ , H RMN ... voir partie expérimentale) qu'un produit de référence cité dans la littérature mais est incontestablement différent du produit **60d** obtenu lors du traitement basique de l'imide approprié **85d** (schéma 26). En outre, ce composé est identique au produit résultant du même traitement basique mais effectué sur le composé **85b**. Nous avons donc été amenés à proposer un nouveau processus d'élaboration du produit totalement condensé.

Cette nouvelle hypothèse mécanistique consiste à envisager une attaque concurrente du carbanion sur la double liaison polarisée et plus précisément sur le carbone en  $\beta$  de la fonction styrénique (schéma 27).

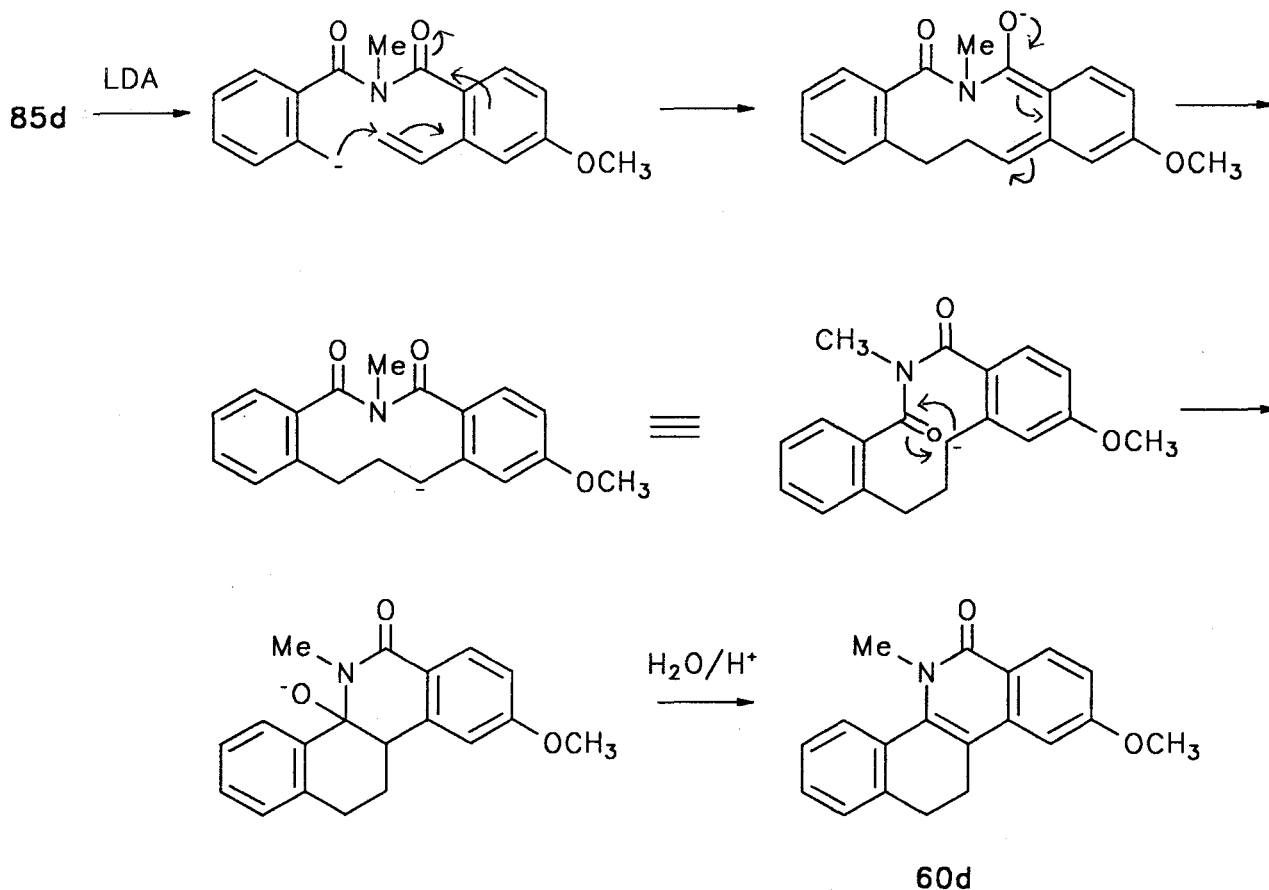


schéma 27

On constate, au cours de ce réarrangement, que le groupe méthoxy a "basculé" sur le cycle A de la benzo[c]phénanthridinone.

Afin de préciser cette hypothèse, nous avons élaboré un nouveau modèle incorporant un motif triméthylsilyle sur la position benzylique de façon à mettre d'une part à profit la remarquable affinité du carbanion silylé pour les fonctions carbonyles et surtout privilégier un seul type d'attaque qui est celui de la fonction carbonyle.

#### a/ Préparation d'un modèle parent silylé 107

La préparation du benzamide silylé 45 ainsi que celle du chlorure acide 86 ont déjà été décrites précédemment. Le schéma 28 décrit les différents étapes réactionnelles aboutissant à l'élaboration du nouveau composé 107.

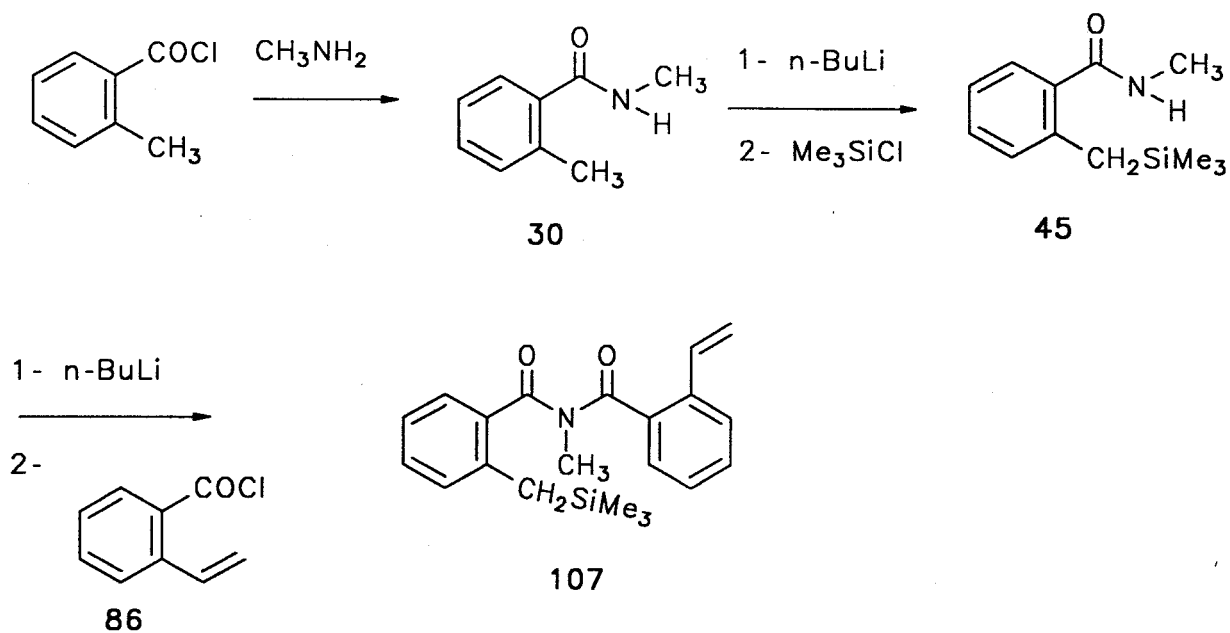


schéma 28

### b/ Réaction d'oléfination de Peterson

Le traitement du composé **107** dans les mêmes conditions que celles utilisées pour les composés **85a-e** se traduit par la formation EXCLUSIVE du produit primaire de cyclisation **59a** avec un rendement de 66% (schéma 29). Aucune trace de composé totalement condensé n'a pu être décelée ce qui semble corroborer l'hypothèse mécanistique formulée précédemment.

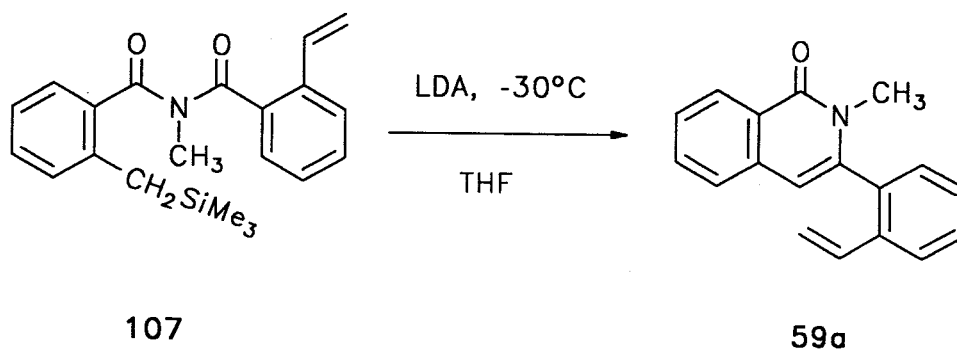


schéma 29

## V - CONCLUSION

=====

Le travail présenté dans ce chapitre illustre donc deux nouvelles méthodologies d'accès à une charpente de type isoquinolone connectée à un motif styrénique dont nous avons vu toute la potentialité synthétique notamment en synthèse d'alcaloïdes.

La 3-(2-éthénylphényl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-isoquinolone, obtenue par cyclisation de vinylbenzaldimine et de *N,N*-diéthyl-*o*-toluamide, peut être déshydrogénée avec le DDQ mais cette méthode reste cependant peu exploitable du fait des rendements moyens et surtout de son manque de généralité.

Par contre, l'application des réactions de cyclisation intramoléculaires d'imides mises au point dans le chapitre III, à la synthèse de telles espèces se révèle une stratégie de choix. En effet, plusieurs modèles diversement substitués ont pu être préparés avec des rendements satisfaisants à partir de produits de départ facilement accessibles et selon un protocole relativement simple.

Cette méthode possède en outre le double avantage de pouvoir donner naissance aux squelettes des benzo[*c*]phenanthridinones dont on a vu précédemment quelques exemples d'activités pharmacologiques.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES RELATIVES AU CHAPITRE IV

- 1- a/ N.J. Mc Corkindale in "The Alkaloïds", Vol. VI, M.F. Grundon, senior reporter, The Chemical Society, London 1976, et les volumes précédents de la série  
b/ "The Alkaloïds : Chemistry and Physiology", Vol. XV, R.H.F. Manske, Ed., Academic Press, New York, 1975, et les volumes précédents de la série
- 2- a/ M. Onda, K. Yonezawa, K. Abe, *Chem. Pharm. Bull.* 1969, 17 (2), 404  
b/ M. Onda, H. Yamaguchi, *Heterocycles* 1978, 9, 449
- 3- a/ S.F. Dyke, D.W. Brown, *Tetrahedron* 1968, 24, 1455  
b/ N.M. Sazonova, V.I. Sladkov, N.N. Suvorov, *Zurnal Organiceshoj Himii* 1989, 25(6), 1298
- 4- a/ M. Onda, K. Abe, K. Yonezawa, *Chem. Pharm. Bull.* 1968, 16, 2005  
b/ M. Onda, K. Yonezawa, K. Abe, *Chem. Pharm. Bull.* 1969, 17 (12), 2565
- 5- W.H. Perkin, *J. Chem. Soc.* 1916, 815
- 6- a/ R.D. Clark, *Heterocycles* 1985, 23, 825  
b/ R.D. Clark, Jahangir, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5378  
c/ R.D. Clark, Jahangir, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2378
- 7- a/ R.D. Clark, Jahangir, *Heterocycles* 1988, 27, 871  
b/ R.D. Clark, Jahangir, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1174
- 8- a/ H.R. Snyder, F.X. Werber, *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 2962  
b/ W. J. Dale, L. Starr, C.W. Strobel, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2225
- 9- W.J. Gensler, E.M. Healy, I. Onshnuus, A.J. Bluhm, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 1713
- 10- a/ G.E. Keck, E. Boden, U. Sonnewald, *Tetrahedron Lett.* 1981, 2615  
b/ P.C. Conrad, P.L. Kwiatkowski, P.L. Fuchs, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 586
- 11- H. Ishii, E. Ueda, K. Nakajima, T. Ishida, T. Ishikawa, K.-I. Harada, I. Ninomiya, T. Naito, T. Kiguchi, *Chem. Pharm. Bull.* 1978, 26 (3), 864
- 12- a/ D. Burn, D.N. Kirk, V. Petrow, *Proc. Chem. Soc.* 1960, 14  
b/ W. Brown, A.B. Turner, *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 2057

- 13- R.K. Howe, F.M. Schleppek, *J. Heterocyclic Chem.* 1982, 19(4), 721
- 14- G.M. Pogosyan, T.G. Karapetyan, S.G. Matsoyan, *Zh. Org. Khim.* 1970, 6(1), 139; C.A. 1970, 72:89985
- 15- D.B. Reitz, S.M. Massey, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1375
- 16- A.I. Meyers, R. Gabel, E.D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1372
- 17- P. Busse, *Z. Physiol.* 1933, 214, 211



**CONCLUSION**

L'ensemble des résultats qui viennent d'être décrits dans ce mémoire démontre donc, qu'à partir d'un principe réactionnel très général présenté dans l'introduction et relativement simple dans sa conception, il est possible de générer une gamme extrêmement diversifiée de modèles hétérobicycliques. La stratégie utilisée met à profit les propriétés spécifiques des carbanions benzyliques et de divers systèmes insaturés fortement polarisés (thioesters, nitriles). Elle permet par ailleurs l'élaboration des charpentes hétérobicycliques à 6 chaînons avec une totale maîtrise des distributions ou répartitions hétéroatomiques. Elle rend enfin possible la connexion, sur les différents squelettes élaborés, de substituants généralement divers sans restriction notable quant à leur nature aliphatique, aromatique et hétéroaromatique.

C'est ainsi que la voie A du schéma général décrit page 2 a pu être illustrée par l'insertion des atomes de soufre et d'azote dans diverses isothiocoumarines et quinazolinones. La voie B quant à elle, a été illustrée par la synthèse d'isoquinolones diversement substituées démontrant ainsi toute la potentialité synthétique d'un principe très général et de mise en oeuvre relativement aisée.

**PARTIE EXPERIMENTALE**

## GENERALITES

Les spectres de RMN proton ont été réalisés dans  $CDCl_3$  avec le tétraméthylsilane comme référence interne sur un appareil BRUCKER WP60.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre RIBER 10-10.

Les spectres IR ont été réalisés sur un appareil PERKIN 881.

La silice MERCK, KIESELGEL 60,70-230 mesh a été utilisée pour la chromatographie sur colonne.

Les séparations sur couches minces ont été effectuées sur silice MERK, KIESELGEL GF<sub>254</sub> TYP.60.

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope REICHERT THERMOPAN et ne sont pas corrigés.

Le centre de Microanalyse du C.N.R.S. a réalisé les analyses élémentaires des composés nouveaux.

Les abréviations suivantes ont été employées : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) massif non résolu, (l) large.

## **PARTIE EXPERIMENTALE relative au CHAPITRE I**

### **SYNTHESES DES ISOTHIOCOUMARINES**

#### **I - SYNTHESE DES THIONESTERS 17a-h (1)**

##### **1/ Synthèse des iminoesters**

Dans un réacteur de 500 ml à 4 tubulures pourvu d'un agitateur, d'un tube barboteur et d'un tube de garde à chlorure de calcium, on prépare une solution de 0.15 mole de nitrile dans 30 ml de chloroforme pur à 0.5% d'éthanol et 15g d'éthanol absolu. Après refroidissement vers  $-5^{\circ}\text{C}$ , on fait barboter un courant de gaz chlorhydrique sec de façon à en fixer 7g environ (0.2 mole). Le mélange est maintenu pendant 4 heures à cette température puis conservé au réfrigérateur pendant 10 jours.

Le chlorhydrate d'iminoester cristallisé est recouvert avec 200 ml d'éther anhydre, puis trituré et divisé au moyen d'une agitation énergique tout en maintenant la température aux environs de  $0^{\circ}\text{C}$  et l'éther est enlevé par succion. Cette opération est répétée plusieurs fois de façon à laver le chlorhydrate et à éliminer ainsi le nitrile qui n'a pas réagi. Puis le chlorhydrate est de nouveau recouvert avec 200 ml d'éther anhydre.

Le mélange réactionnel est ensuite maintenu à une température de  $-20^{\circ}\text{C}$  et traité par un courant d'ammoniac sec en agitant vigoureusement jusqu'à franche alcalinité.

Le chlorure d'ammonium formé est alors essoré sur filtre de verre fritté et lavé à plusieurs reprises à l'éther anhydre. Les solutions éthérées qui contiennent l'iminoester sont concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux est distillé sous vide de pompe à palette ( $10^{-2}$  mm de Hg, Rdt 75% à 85%).



## 2 / Synthèse des thionesters 17a-g

Dans un ballon pourvu d'un tube barboteur et d'un tube de garde à chlorure de calcium, on prépare une solution de 0.05 mole d'imidate, 200 ml de méthanol et 16g de résine, Dowex 50 W-X8,50-100 mesh, préalablement lavée avec du méthanol. Après refroidissement vers  $-7^{\circ}\text{C}$ , on fait barboter un courant d'hydrogène sulfuré sec. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince (éluant : acétate d'éthyle-hexane 50-50), la réaction est généralement complète en 2 heures.

Le mélange est filtré pour enlever la résine, les solvants sont évaporés. Le résidu est distillé ou laissé à recristalliser si le thioester est solide (Rdt voisins de 90%).

Les thionesters préparés par cette méthode sont répertoriés dans le tableau I. Les thionesters présentent tous dans leur spectre H RMN un triplet à 1.4-1.6 ppm ( $J=7.4\text{Hz}$ ) et un quadruplet à 4.6-4.8ppm ( $J=7.4\text{Hz}$ ) correspondants aux protons du groupement éthoxy.

n°	R
17a	phényl
17b	4-méthylphényl
17c	4-méthoxyphényl
17d	4-chlorophényl
17e	3,4-méthylènedioxyphényl
17f	2-thiényl

TABLEAU I

### 3 / Synthèse du *O*-éthyl méthylthiocarboxylate 17g

Dans un ballon pourvu d'un tube barboteur et d'un tube de garde à chlorure de calcium, 0.1 mole d'imidate est additionnée à 35g de pyridine anhydre. Le mélange est refroidi vers 0°C et on fait barboter un courant d'hydrogène sulfuré sec jusqu'à fixation d'environ 7g (0.2 mole). Au bout de 15 à 20 mn, on observe une précipitation de sulfure d'ammonium et, environ 1 heure plus tard, la quantité voulue de gaz a été fixée.

Après une nuit de repos à la température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur 300 ml d'un mélange d'eau et de glace et on extrait à l'éther. Les extraits sont lavés à l'acide chlorhydrique à 10% jusqu'à l'acidité, puis à l'eau jusqu'à neutralité.

Après séchage (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et évaporation de l'éther, le résidu huileux jaune est distillé (Rdt 60%).

### 4 / Synthèse du *O*-éthyl cyclohexylthiocarboxylate 17h (2)

#### a/ Synthèse du cyclohexane carboxylate d'éthyle

12g (0.082 mole) de chlorure de cyclohexanecarbonyle sont ajoutés goutte à goutte à 40 ml d'éthanol absolu. Après un reflux de 2 heures, une partie de l'éthanol est évaporé et 50 ml d'eau sont ajoutés. Le mélange est extrait au dichlorométhane (2x50 ml). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées. Le résidu est distillé sous vide (Rdt 86%).

#### b/ Synthèse du *O*-éthyl cyclohexylthiocarboxylate 17h

A une solution de l'ester précédent (8 mmol, 1.24g) dans 30 ml de toluène, on ajoute le réactif de Lawesson (3.22g, 16 mmol, 2 éq.). Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures sous courant d'azote.

Après refroidissement, la solution est diluée avec 70 ml d'un mélange benzène-éther de pétrole 60-40. Le précipité est éliminé par filtration et le filtrat est concentré. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec comme éluant un mélange dichlorométhane-éther de pétrole 50-50, puis le thionester est distillé sous vide (Rdt 79%).

## **II - SYNTHÈSE DU *N,N*-DIÉTHYL-*o*-TOLUAMIDE 16**

15.4g (0.1 mole) de chlorure de 2-méthylbenzoyle dans 70 ml d'éther éthylique anhydre sont ajoutés à température ambiante à un mélange de 10g de diéthylamine et de 10g de triéthylamine dans 150 ml d'éther anhydre. Le mélange est porté à reflux pendant 1h30.

Après refroidissement le mélange est filtré, le filtrat est lavé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, séché (MgSO<sub>4</sub>), concentré. Le résidu est recristallisé dans l'hexane (Rdt 90%).

**Point de fusion** : 45°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 0.81 et 1.41 (2 t, 6H, J=7.1Hz, 2xCH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.02 et 3.62 (2 q, 4H, J=7.1Hz, 2xCH<sub>2</sub>), 7.16 (m, 4H, Harom)

## **III - SYNTHÈSE DES 3-ALKYL ET 3-ARYL-1*H*-2-BENZOTHIOPYRAN-1-ONES 1a-h**

### **1 / Mode opératoire**

Une solution de LDA est préparée à -78°C par addition de *n*-butyllithium 1.6M dans l'hexane (6.3 ml, 10 mmol) à la diisopropylamine (1.7 ml, 10 mmol) dans 20 ml de THF anhydre. Le mélange est agité sous courant d'azote pendant 30 mn et une solution de *N,N*-diéthyl-*o*-toluamide (1.91 g, 10 mmol) dans 5 ml de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte de façon à maintenir la température interne inférieure à -70°C. On obtient une solution couleur rouge vin caractéristique de l'anion formé. Le thionester (11 mmol) dissous dans 5 ml de THF anhydre est ensuite additionné. On laisse remonter la température à 20°C et on porte le mélange à reflux pendant 1 heure.

Après refroidissement, on additionne 50 ml d'une solution à 10% d'acide chlorhydrique. La phase aqueuse est extraite avec 2x30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées sous vide. Le solide brut obtenu est recristallisé dans l'éthanol absolu. Les composés **1g** et **1h** ont été purifiés sur colonne de silice en utilisant un mélange acétate d'éthyl-éther de pétrole 40-60 comme éluant et recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

Les redements sont décrits dans le tableau I page 15.



## 2 / Caractéristiques physiques des composés 1a-h

### a/ 3-phényl-1H-2-benzothiopyran-1-one 1a

Point de fusion : 93-94°C (Lit. (β) 93°C)

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 7.24-7.71 (m, 9H, Harom, Hvinyl), 8.29 (d, 1H, J=7.8Hz, Hpéri)

Spectre de masse *m/z* : 238 (M<sup>+</sup>, 100), 210 (M<sup>+</sup> -CO, 69), 178 (M<sup>+</sup> -COS, 27)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1632 (ν CO)

### b/ 3-(4-méthylphényl)-1H-2-benzothiopyran-1-one 1b

Point de fusion : 115-116°C (Lit. (β) 116.5°C)

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.21-7.72 (m, 8H, Harom, Hvinyl), 8.29 (d, 1H, J=7.1Hz, Hpéri)

Spectre de masse *m/z* : 252 (M<sup>+</sup>, 100), 224 (M<sup>+</sup> -CO, 57), 209 (M<sup>+</sup> -COCH<sub>3</sub>, 25), 177 (M<sup>+</sup> -OSCH<sub>3</sub>, 13)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1626 (ν CO)

### c/ 3-(4-méthoxyphényl)-1H-2-benzothiopyran-1-one 1c

Point de fusion : 116°C (Lit. (β) 117-121°C)

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.8 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.20-7.66 (m, 8H, Harom, Hvinyl), 8.28 (d, 1H, J=7.3Hz, Hpéri)

Spectre de masse *m/z* : 268 (M<sup>+</sup>, 100), 240 (M<sup>+</sup> -CO, 13), 225 (M<sup>+</sup> -COCH<sub>3</sub>, 41)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1640 (ν CO)

d/ 3-(4-chlorophényl)-1H-2-benzothiopyran-1-one 1d

**Point de fusion** : 144-145°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 7.25-7.34 (m, 8H, Harom, Hvinyl), 8.29 (d, 1H, J=7.3Hz, Hpéri)

**Spectre de masse** *m/z* : 274 (M<sup>+</sup>, 35), 272 (M<sup>+</sup>, 100), 246 (M<sup>+</sup> -CO, 23), 244 (M<sup>+</sup> -CO, 62)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1625 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>ClOS** C:66.05 ; H:3.33 ; Cl:13.00 ; O:5.87 ; S:11.76  
trouvée C:65.82 ; H:3.21 ; Cl:13.10 ; O:5.91 ; S:11.66

e/ 3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1H-2-benzothiopyran-1-one 1e

**Point de fusion** : 142°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 6.02 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.80-7.71 (m, 7H, Harom, Hvinyl), 8.28 (d, 1H, J=6.8Hz, Hpéri)

**Spectre de masse** *m/z* : 282 (M<sup>+</sup>, 100), 254 (M<sup>+</sup> -CO, 28), 240 (M<sup>+</sup> -COCH<sub>2</sub>, 29)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1620 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S** C:68.07 ; H:3.57 ; O:17.00 ; S:11.36  
trouvée C:67.98 ; H:3.39 ; O:16.94 ; S:11.24

f/ 3-thiényl-1H-2-benzothiopyran-1-one 1f

**Point de fusion** : 85°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 7.10-7.70 (m, 7H, Hphényl, Hthiophène, Hvinyl), 8.25 (d, 1H, J=6.8Hz, Hpéri)

**Spectre de masse** *m/z* : 244 (M<sup>+</sup>, 100), 216 (M<sup>+</sup> -CO, 53), 184 (M<sup>+</sup> -COS, 18)

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1630 ( $\nu$  CO)

**Analyse calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{OS}_2$**  C:63.90 ; H:3.30 ; O:6.55 ; S:26.25  
**trouvée** C:64.20 ; H:3.30 ; O:6.72 ; S:26.34

g/ 3-méthyl-1H-2-benzothiopyran-1-one 1g

**Point de fusion** : 49-50°C

**RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 2.38 (d, 3H,  $J=1.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 6.94 (sl, 1H, Hvinyl), 7.34-7.73 (m, 3H, Harom), 8.25 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ , Hpéri)

**Spectre de masse  $m/z$**  : 176 ( $\text{M}^+$ , 100), 147 ( $\text{M}^+ -\text{HCO}$ , 86), 115 ( $\text{M}^+ -\text{HCOS}$ , 9)

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1638 ( $\nu$  CO)

**Analyse calculée pour  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{OS}$**  C:68.15 ; H:4.58 ; O:9.08 ; S:18.19  
**trouvée** C:68.27 ; H:4.37 ; O:9.23 ; S:18.09

h/ 3-cyclohexyl-1H-2-benzothiopyran-1-one 1h

**Point de fusion** : 45°C

**RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm, TMS) : 1.27-2.79 (m, 11H, Hcyclohexyl), 6.97 (s, 1H, Hvinyl), 7.28-7.68 (m, 3H, Harom), 8.25 (d, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ , Hpéri)

**Spectre de masse  $m/z$**  : 244 ( $\text{M}^+$ , 100), 211 ( $\text{M}^+ -\text{HS}$ , 46)

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1635 ( $\nu$  CO)

**Analyse calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{OS}$**  C:73.73 ; H:6.60 ; O:6.55 ; S:13.12  
**trouvée** C:73.51 ; H:6.71 ; O:6.31 ; S:13.37

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1- P. Reynaud, R.C. Moreau, J.P. Samana, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1965, 3628
- 2- W.H. Bunnelle, B.R. Mc Kinnis, B.A. Narayanan, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 768
- 3- L. Legrand, N. Lozac'h, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1964, 1787

## PARTIE EXPERIMENTALE relative au CHAPITRE II

### SYNTHESES DES QUINAZOLINONES

#### I - SYNTHESE DU 2-AMINO-N,N-DIETHYLBENZAMIDE 32

En milieu anhydre et sous atmosphère d'azote, on refroidit à 0°C une solution de 4.8 g (66 mmol) de diéthylamine dans 50 ml d'éther anhydre. On additionne goutte à goutte 41 ml de *n*-butyllithium 1.6 M dans l'hexane (66 mmol). Le mélange est agité pendant 30 mn à 0°C puis on ajoute une solution de 5 g (33 mmol) d'antranilate de méthyle dans 20 ml d'éther anhydre. Le mélange jaune citron obtenu est porté à reflux 1 heure.

Après refroidissement, le mélange est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite avec 2x50ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 50 ml d'eau, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées. Le résidu qui se solidifie lentement est recristallisé dans l'hexane (Rdt 95%).

Point de fusion : 70°C (Lit.(1) 73-4°C)

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.18 (t, 6H, J=7.2Hz, 2xCH<sub>3</sub>), 3.44 (q, 4H, J=7.2Hz, 2xCH<sub>2</sub>), 4.16 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.59-7.28 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

#### II - SYNTHESE DES 2-ALKYL ET 2-ARYL QUINAZOLIN-4(3H)-ONES 18a-k

##### 1 / Mode opératoire

En milieu anhydre et sous atmosphère d'azote, on refroidit à -30°C une solution de 1.7 ml (10 mmol) de diisopropylamine dans 10 ml de THF anhydre. On additionne 6.3 ml de *n*-butyllithium 1.6M dans l'hexane (10 mmol). Le mélange est agité 30 mn à -30°C puis on additionne goutte à goutte 1.92 g (10 mmol) de 2-amino-*N,N*-diéthylbenzamide dans 10 ml de

THF anhydre. Le mélange jaune citron obtenu est agité pendant 15 mn puis on ajoute le nitrile approprié (11 mmol) dans 5 ml de THF anhydre. On laisse remonter la température à 20°C et le mélange est porté à reflux 15 mn.

Après refroidissement, on ajoute 50 ml d'eau puis le pH du mélange est ajusté à 5-6 par addition de NH<sub>4</sub>Cl. Expecté pour les composés **18j** et **18k**, le produit brut est isolé par filtration, lavé plusieurs fois à l'eau, séché sous vide et recristallisé dans l'éthanol ou le DMF.

Pour les composés **18j** et **18k**, le mélange obtenu est extrait avec 2x50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol.

Les rendements sont décrits dans le tableau I page 28.

## 2 / Caractéristiques physiques des composés 18a-k

### a/ 2-phénylquinazolin-4(3H)-one 18a

Point de fusion : 235-236°C (Lit. (2,3) 236-238°C)

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 7.5-8.3 (m, 9H, H<sub>arom</sub>), 12.5 (s, 1H, NH)

Spectre de masse *m/z* : 222 (M<sup>+</sup>, 100), 119 (PhCON<sup>+</sup>, 92)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1660 (ν̄ CO)

### b/ 2-(3,4-méthylènedioxyphényl)-quinazolin-4(3H)-one 18b

Point de fusion : 278-279°C (Lit. (3) 279°C)

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 6.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.0-8.2 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 12.3 (s, 1H, NH)

Spectre de masse *m/z* : 266 (M<sup>+</sup>, 56), 119 (PhCON<sup>+</sup>, 100)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1660 (ν̄ CO)

c/ 2-(2-thiényl)-quinazolin-4(3H)-one 18c

**Point de fusion** : 288-289°C (Lit. (4,5) 287-288°C)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 7.1-8.2 (m, 7H, H<sub>phényl</sub>, H<sub>thiophène</sub>), 12.6 (s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 288 (M<sup>+</sup>, 100), 119 (PhCON<sup>+</sup>, 83)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1670 (ν CO)

d/ 2-(2-furyl)-quinazolin-4(3H)-one 18d

**Point de fusion** : 222-223°C (Lit. (6) 220°C)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 6.7 (dd, J=3.5-1.8Hz, 1H, H<sub>furanne</sub>), 7.4-8.2 (m, 6H, H<sub>phényl</sub>, H<sub>furanne</sub>), 12.5 (s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 212 (M<sup>+</sup>, 100), 119 (PhCON<sup>+</sup>, 4)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1660 (ν CO)

e/ 2-(4-trifluorométhylphényl)-quinazolin-4(3H)-one 18e

**Point de fusion** : 306-308°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 7.4-8.4 (m, 8H, H<sub>arom</sub>), 12.7 (s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 290 (M<sup>+</sup>, 25), 119 (PhCON<sup>+</sup>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1660 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O** C:62.07 ; H:3.13 ; N:9.65 ; F:19.64 ; O:5.51

trouvée

C:62.17 ; H:3.26 ; N:9.52 ; F:19.49 ; O non dosable

f/ 2-(3-trifluorométhylphényl)-quinazolin-4(3H)-one 18f

**Point de fusion** : 247-248°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 7.5-8.5 (m, 8H, H<sub>arom</sub>), 12.7 (s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 290 (M<sup>+</sup>, 100), 119 (PhCON<sup>+</sup>, 85)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1670 (ν CO)

**Analyse** calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O C:62.07 ; H:3.13 ; N:9.65 ; F:19.64 ; O:5.51  
trouvée C:61.74 ; H:3.24 ; N:9.57 ; F:18.78 ; O non dosable

g/ 2-(2-fluorophényl)-quinazolin-4(3H)-one 18g

**Point de fusion** : 163-164°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 7.3-8.2 (m, 8H, H<sub>arom</sub>), 12.5 (s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 240 (M<sup>+</sup>, 25), 119 (PhCON<sup>+</sup>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1680 (ν CO)

**Analyse** calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O C:70.00 ; H:3.78 ; N:11.66 ; F:7.91 ; O:6.66  
trouvée C:69.89 ; H:3.85 ; N:11.76 ; F:7.80 ; O non dosable

h/ 2-(3-fluorophényl)-quinazolin-4(3H)-one 18h

**Point de fusion** : 264-265°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 7.4-8.2 (m, 8H, H<sub>arom</sub>), 12.6 (s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 240 (M<sup>+</sup>, 100), 119 (PhCON<sup>+</sup>, 84)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1670 (ν CO)

**Analyse** calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O C:70.00 ; H:3.78 ; N:11.66 ; F:7.91 ; O:6.66  
trouvée C:69.78 ; H: 3.97 ; N: 11.60 ; F:8.01 ; O non dosable



i/ 2-styrylquinazolin-4(3H)-one 18i

**Point de fusion** : 223-226°C (Lit. (7) 220-228°C)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 7.0 et 8.0 (dd, 2H, J=16.5Hz, H<sub>vinyl</sub>), 7.4-8.2 (m, 8H, H<sub>arom</sub>), 12.3 (s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 248 (M<sup>+</sup>, 62), 247 (M<sup>+</sup> -H, 100), 119(PhCON<sup>+</sup>, 5)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1665 (ν CO)

j/ 2-méthylquinazolin-4(3H)-one 18j

**Point de fusion** : 237-238° (Lit. (8,9) 237-239°C)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.3-8.1 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 12.2 (s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 160 (M<sup>+</sup>, 100), 119 (PhCON<sup>+</sup>, 16)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1670 (ν CO)

k/ 2-cyclohexylquinazolin-4(3H)-one 18k

**Point de fusion** : 224-226°C (Lit. (4) 225°C)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.3-2.8 (m, 11H, H<sub>cyclohexyl</sub>), 7.3-8.1 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 12.3 (s, 1H, NH)

**Spectre de masse** *m/z* : 232 (M<sup>+</sup>, 100), 119 (PhCON<sup>+</sup>, 31)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1670 (ν CO)

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- P.A. Petyunin, Yu.V. Kozhevnikov, *Zhur. Obshchei Khim.* 1960, 30, 2028; C.A. 1961, 55: 6430h
- 2- H. Stephen, G.Wadge, *J. Chem. Soc.* 1956, 4420
- 3- K. Smith, H. Stephen, *Tetrahedron* 1957, 1, 38
- 4- C. Bogentoft, L. Kronberg, B. Danielsson, *Acta Pharm. Suec.* 1969, 6, 489
- 5- E.P. Papadopoulos, *J. Org. Chem.* 1974, 39, 2540
- 6- R. Andrisano, G. Modena, *Gazz. Chim. Ital.* 1950, 80, 228
- 7- J.B. Jiang, D.P. Hesson, B.A. Dusak, D.L. Dexter, G.J. Kang, E. Hamel, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 1721
- 8- *Neth. Appl. Patent* 295 501 (1965) Nordisk Drogue- and Kemikalieforetning AIS; C.A. 1965, 63, 18113
- 9- V.S. Patel, S.R. Patel, *J. Indian. Chem. Soc.* 1965, 42, 531

## **PARTIE EXPERIMENTALE relative au CHAPITRE III**

### **SYNTHESE DES *N*-ALKYL-3-ARYL ET 3-ALKYL-1(2*H*)-ISOQUINOLONES**

#### **I - SYNTHESE DES *N*-ACYL-*N*,2-DIMETHYLBENZAMIDES 38a-k**

##### **1/ Préparation du chlorure de 4-diméthylaminobenzoyle (1)**

Dans un erlenmeyer, on prépare une suspension de 5 g d'acide 4-diméthylaminobenzoïque dans 2.5 g de pyridine et 50 ml de dichlorométhane.

D'autre part, dans un ballon, on dissout à l'ébullition 6.25 g de PCl<sub>5</sub> dans 63 ml de tétrachlorure de carbone. On filtre et on met le filtrat à refroidir dans un ballon plongeant dans un bain de glace. On ajoute la suspension préparée précédemment par petites portions mais assez rapidement en laissant remonter la température. On laisse agiter 2 heures à température ambiante puis on porte à reflux à l'aide d'un bain-marie juste le temps de redissoudre la plus grande partie du précipité. On filtre à chaud. Le filtrat est laissé à refroidir, le chlorure d'acide précipite. Après filtration, il est utilisé sans autre purification. Le rendement est pratiquement quantitatif.

##### **2/ Préparation des chlorures d'*o*- et *m*-anisoyle et de pipéronyloyle**

A 10 g de l'acide carboxylique correspondant, on ajoute 40 ml de chlorure de thionyle fraîchement distillé. Le mélange est porté à reflux 1 heure. Le chlorure de thionyle en excès est évaporé sous pression réduite. Les dernières traces de chlorure de thionyle sont alors éliminées sous vide de pompe à palette. Le chlorure d'acide est ensuite utilisé sans autre purification. Le rendement est pratiquement quantitatif.

### 3/ Préparation du *N*,2-diméthylbenzamide 30

Dans un erlenmeyer contenant 40 ml d'une solution aqueuse à 40% de méthylamine et plongeant dans un bain de glace, on additionne goutte à goutte 10 g de chlorure d'*o*-toluyle. Le mélange est ensuite agité pendant une heure à 0°C. L'amide, qui a précipité, est filtré et recristallisé dans un mélange hexane-toluène. Le rendement est pratiquement quantitatif (Rdt 90%).

**Point de fusion** : 72°C (Lit. (2) 75°C)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.95 (d, 3H, J=4.8Hz, NCH<sub>3</sub>), 5.89 (m, 1H, NH), 7.24 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 149 ( M<sup>+</sup>, 49), 148 (M<sup>+</sup> -H, 12), 119 (M<sup>+</sup>-NHCH<sub>3</sub>, 86), 91 (M<sup>+</sup> - CONHCH<sub>3</sub>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3293 (ν NH), 1634 (ν CO), 1541 (δ NH)

### 4/ Préparation des *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides 38a-k

Dans 175 ml de THF anhydre, on dissout 5.07 g (0.034 mole) de *N*,2-diméthylbenzamide 30. On additionne goutte à goutte sous courant d'azote sec et à température ambiante 21.25 ml de *n*-butyllithium 1.6M dans l'hexane (0.034 mole). On agite encore 30 mn puis le mélange est refroidi à -60°C et on additionne goutte à goutte 0.035 mole de chlorure d'acide correspondant dans 10 ml de THF anhydre. Après 5 mn d'agitation à -60°C, on laisse remonter la température à 20°C pendant 2 heures.

Le mélange est lavé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 2x50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées. Le produit brut est recristallisé dans un mélange hexane-toluène. Les rendements sont décrits dans le tableau I page 43.

### 5/ Caractéristiques des *N*-acyl-*N*,2-diméthylbenzamides 38a-k

#### a/ *N*-benzoyl-*N*,2-diméthylbenzamide 38a

**Point de fusion** : 53°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.02-7.31 (m, 9H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse**  $m/z$  : 253 ( $M^+$ , 22), 119 ( $CH_3C_6H_4CO^+$ , 100), 105 ( $PhCO^+$ , 37), 91 ( $CH_3C_6H_4^+$ , 35)

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1698, 1653 ( $\nu$  CO)

**Analyse calculée pour  $C_{16}H_{15}NO_2$**  : C:75.81 ; H:5.97 ; N:5.53 ; O:12.63  
trouvée C:75.69 ; H:6.02 ; N:5.58 ; O:13.02

**b/ *N*-(2-méthylbenzoyl)-*N*,2-diméthylbenzamide 38b**

**Point de fusion** : 133-134°C

**RMN** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 2.20 (s, 6H, 2x $CH_3$ ), 3.46 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 6.78-7.18 (m, 8H,  $H_{arom}$ )

**Spectre de masse**  $m/z$  : 267 ( $M^+$ , 3), 119 ( $CH_3C_6H_4CO^+$ , 100), 91 ( $CH_3C_6H_4^+$ , 100)

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1693, 1653 ( $\nu$  CO)

**Analyse calculée pour  $C_{17}H_{17}O_2N$**  : C:76.38 ; H:6.41 ; O:11.97 ; N:5.24  
trouvée C:76.17 ; H:6.37 ; O:12.19 ; N:5.33

**c/ *N*-(2-méthoxybenzoyl)-*N*,2-diméthylbenzamide 38c**

**Point de fusion** : 69-70°C

**RMN** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 2.26 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.45 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.74 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.53-7.26 (m, 8H,  $H_{arom}$ )

**Spectre de masse**  $m/z$  : 283 ( $M^+$ , 15), 135 ( $CH_3OC_6H_4CO^+$ , 100), 119 ( $CH_3C_6H_4CO^+$ , 50), 91 ( $CH_3C_6H_4^+$ , 40)

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1699, 1649 ( $\nu$  CO)

**Analyse calculée pour  $C_{17}H_{17}NO_3$**  : C:72.05 ; H:6.05 ; O:16.94 ; N:4.94  
trouvée C:72.01 ; H:5.84 ; O:17.24 ; N:5.13

d/ N-(3-méthoxybenzoyl)-N,2-diméthylbenzamide 38d

Point de fusion : 64-65°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.74-7.27 (m, 8H, Harom)

Spectre de masse *m/z* : 283 (M<sup>+</sup>, 26), 135 (CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 28), 119 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 100), 91 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>, 43)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1694, 1652 (∨ CO)

Analyse calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N : C:72.07 ; H:6.05 ; O:16.94 ; N:4.94  
trouvée C:72.35 ; H:6.20 ; O:16.76 ; N:4.95

e/ N-(4-méthoxybenzoyl)-N,2-diméthylbenzamide 38e

Point de fusion : 71-72°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.65-7.48 (m, 8H, Harom)

Spectre de masse *m/z* : 283 (M<sup>+</sup>, 6), 135 (CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 100), 119 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 96), 91 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>, 83)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1690, 1659 (∨ CO)

Analyse calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N : C:72.07 ; H:6.05 ; O:16.94 ; N:4.94  
trouvée C:71.89 ; H:6.09 ; O:17.01 ; N:5.27

f/ N-(4-diméthylaminobenzoyl)-N,2-diméthylbenzamide 38f

Point de fusion : 86°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.99 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.47 (d, 2H, J=9Hz, Harom), 7.02-7.28 (m, 4H, Harom), 7.46 (d, 2H, J=9Hz, Harom)

**Spectre de masse**  $m/z$  : 296 ( $M^+$ , 10), 148 ( $(CH_3)_2NC_6H_4CO^+$ , 100), 119 ( $CH_3C_6H_4CO^+$ , 12), 91 ( $CH_3C_6H_4^+$ , 32)

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1672 ( $\nu$  CO)

**Analyse calculée pour  $C_{18}H_{20}O_2N_2$**  : C:72.95 ; H:6.80 ; O:10.80 ; N:9.45  
trouvée C:72.71 ; H:6.86 ; O:11.20 ; N:9.54

**g/ *N*-(pipéronyloyl)-*N*,2-diméthylbenzamide 38g**

**Point de fusion** : 78-79°C

**RMN** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 2.34 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.46 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 5.91 (s, 2H,  $OCH_2O$ ), 6.55-7.31 (m, 7H,  $H_{arom}$ )

**Spectre de masse**  $m/z$  : 297 ( $M^+$ , 24), 149 ( $CH_2O_2C_6H_3CO^+$ , 83), 119 ( $CH_3C_6H_4CO^+$ , 100), 91 ( $CH_3C_6H_4^+$ , 55)

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1695, 1652 ( $\nu$  CO)

**Analyse calculée pour  $C_{17}H_{15}O_4N$**  : C:68.68 ; H:5.09 ; O:21.52 ; N:4.71  
trouvée C:68.80 ; H:5.25 ; O:21.71 ; N:4.55

**h/ *N*-(4-chlorobenzoyl)-*N*,2-diméthylbenzamide 38h**

**Point de fusion** : 75°C

**RMN** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 2.32 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.47 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 6.99-7.65 (m, 8H,  $H_{arom}$ )

**Spectre de masse**  $m/z$  : 289 ( $M^+$ , 11), 287 ( $M^+$ , 3), 119 ( $CH_3C_6H_4CO^+$ , 100), 91 ( $CH_3C_6H_4^+$ , 48)

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1696, 1668 ( $\nu$  CO)

**Analyse calculée pour  $C_{16}H_{14}O_2NCl$**  : C:66.79 ; H:4.90 ; O:11.12 ; N:4.87 ; Cl:12.32  
trouvée C:66.51 ; H:4.95 ; O:10.88 ; N:5.06 ; Cl:12.18

i/ N-(2-thényl)-N,2-diméthylbenzamide 38i

**Point de fusion** : 69-70°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.83-7.47 (m, 7H, H<sub>arom</sub> + H<sub>thiophène</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 259 (M<sup>+</sup>, 12), 119 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 100), 91 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>, 52)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1662 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>NS** : C:64.84 ; H:5.05 ; O:12.34 ; N:5.40 ; S:12.36  
**trouvée** C:64.89 ; H:4.99 ; O:12.58 ; N:5.32 ; S:12.24

j/ N-(cinnamoyl)-N,2-diméthylbenzamide 38j

**Point de fusion** : 52-53°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.32 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.71 (d, 1H, J=15.4Hz, H<sub>vinyl</sub>), 7.31 (m, 9H, H<sub>arom</sub>), 7.63 (d, 1H, J=15.4Hz, H<sub>vinyl</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 279 (M<sup>+</sup>, 78), 119 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 100), 91 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>, 74)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1690, 1671 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N** : C:77.39 ; H:6.13 ; O:11.46 ; N:5.01  
**trouvée** C:77.55 ; H:6.36 ; O:11.25 ; N:4.89

k/ N-isobutyryl-N,2-diméthylbenzamide 38k

**Point de fusion** : 35-36°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.15 (d, 6H, J=6.8Hz, 2xCH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.21 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.32 (m, 1H, J=6.8Hz, CH), 7.28 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 219 (M<sup>+</sup>, 8), 204 (M<sup>+</sup> -CH<sub>3</sub>, 15), 176 (M<sup>+</sup> -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 16), 119 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 100), 91 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>, 61)



**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1693, 1660 ( $\checkmark$  CO)

**Analyse calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$**  : C:71.21 ; H:7.81 ; O:14.59 ; N:6.39  
**trouvée** C:71.15 ; H:7.91 ; O:14.62 ; N:6.34

## **II - SYNTHÈSE DES N-MÉTHYL-3-ARYL-1(2H)-ISOQUINOLONES 39 PAR CYCLISATION DES N-ACYL-N,2-DIMÉTHYLBENZAMIDES 38 A L'AIDE DU LDA**

### **1/ Préparation des N-méthyl-3-aryl-1(2H)-isoquinolones 39a-f**

A une solution de 1.7 ml (10 mmol) de diisopropylamine dans 20 ml de THF anhydre refroidie à  $-30^{\circ}\text{C}$ , on additionne goutte à goutte et sous courant d'azote 6.3 ml (10 mmol) de *n*-butyllithium 1.6M dans l'hexane. On laisse agiter 30 mn puis on additionne goutte à goutte 10 mmol d'imide dissous dans 10 ml de THF anhydre. La solution rouge obtenue est agitée pendant 2 heures à  $-30^{\circ}\text{C}$  au cours desquelles la coloration vire au jaune-orangé.

On hydrolyse le mélange avec HCl 2N. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec 2x25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées ( $\text{MgSO}_4$ ) et concentrées. Le résidu est purifié sur une colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60. L'isoquinolone est alors recristallisée dans l'éthanol.

Les rendements sont décrits dans le tableau II page 44.

### **2/ Caractéristiques des N-méthyl-3-aryl-1(2H)-isoquinolones 39a-f**

#### **a/ N-méthyl-3-phényl-1(2H)-isoquinolone 39a**

**Point de fusion** :  $62-63^{\circ}\text{C}$  (Lit.  $59-60^{\circ}\text{C}$  (3) ou  $68.5-70.5^{\circ}\text{C}$  (4))

**RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 3.42 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 6.45 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{vinyl}}$ ), 7.26-7.61 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.45 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{péri}}$ )

**Spectre de masse  $m/z$**  : 235 ( $\text{M}^+$ , 88), 234 ( $\text{M}^+-\text{H}$ , 100), 178 ( $\text{M}^+-\text{CONCH}_3$ , 9)

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1651, 1617 ( $\checkmark$  CO)

b/ N-méthyl-3-(2-méthylphényl)-1(2H)-isoquinolone 39b

**Point de fusion** : 79-80°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.27 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.42 (s, 1H, H<sub>viny</sub>l), 7.18-7.70 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 8.48 (d, 1H, J=7.9Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 249 (M<sup>+</sup>, 42), 248 (M<sup>+</sup>-H, 32), 234 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 26), 204 (M<sup>+</sup>-O-NCH<sub>3</sub>, 16), 189 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-O-NCH<sub>3</sub>, 17), 89 (100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1653, 1618 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ON** : C:81.90 ; H:6.06 ; O:6.42 ; N:5.62  
**trouvée** C:82.06 ; H:6.27 ; O:6.72 ; N:5.44

c/ N-méthyl-3-(2-méthoxyphényl)-1(2H)-isoquinolone 39c

**Point de fusion** : 65-66°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.37 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.45 (s, 1H, H<sub>viny</sub>l), 6.92-7.55 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 8.48 (d, 1H, J=9Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 265 (M<sup>+</sup>, 100), 264 (M<sup>+</sup>-H, 56), 249 (M<sup>+</sup>-H-CH<sub>3</sub>, 15), 234 (M<sup>+</sup>-H-CH<sub>3</sub>O, 30)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1650, 1620 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N** : C:76.96 ; H:5.70 ; O:12.06 ; N:5.28  
**trouvée** C:76.67 ; H:5.77 ; O:12.26 ; N:5.22

d/ N-méthyl-3-(3-méthoxyphényl)-1(2H)-isoquinolone 39d

**Point de fusion** : 98-99°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.47 (s, 1H, H<sub>viny</sub>l), 6.93-7.57 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 8.50 (d, 1H, J=9.9Hz, H<sub>péri</sub>)

Spectre de masse  $m/z$  : 265 ( $M^+$ , 100), 264 ( $M^+-H$ , 97), 249 ( $M^+-H-CH_3$ , 13), 221 ( $M^+-H-CH_3-CO$ , 11)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1645, 1620 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour  $C_{17}H_{15}O_2N$  : C:76.96 ; H:5.70 ; O:12.06 ; N:5.28  
trouvée C:76.76 ; H:5.70 ; O:12.21 ; N:5.35

e/ N-méthyl-3-(4-méthoxyphényl)-1(2H)-isoquinolone 39e

Point de fusion : 136°C (Lit. (5) 136°C)

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 3.43 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.42 (s, 1H,  $H_{vinyl}$ ), 7.05-7.53 (m, 7H,  $H_{arom}$ ), 8.44 (d, 1H,  $J=7.9Hz$ ,  $H_{péri}$ )

Spectre de masse  $m/z$  : 265 ( $M^+$ , 90), 264 ( $M^+-H$ , 100), 249 ( $M^+-H-CH_3$ , 11), 233 ( $M^+-OCH_3$ , 7)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1635, 1610 ( $\nu$  CO)

f/ N-méthyl-3-(4-diméthylaminophényl)-1(2H)-isoquinolone 39f

Point de fusion : 89-90°C

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 3.07 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3.52 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 6.48 (s, 1H,  $H_{vinyl}$ ), 6.73-7.54 (m, 7H,  $H_{arom}$ ), 8.48 (d, 1H,  $J=8.1Hz$ ,  $H_{péri}$ )

Spectre de masse  $m/z$  : 278 ( $M^+$ , 100), 277 ( $M^+-H$ , 80), 261 ( $M^+-H-CH_3$ , 10), 233 ( $M^+-O-NCH_3$ , 12)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1671, 1646 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour  $C_{18}H_{18}ON_2$  : C:77.67 ; H:6.52 ; O:5.75 ; N:10.06  
trouvée C:77.53 ; H:6.56 ; O:6.02 ; N:9.80

**III - CAS PARTICULIER DE LA N-METHYL-3-(3,4-METHYLENEDIOXYPHENYL)-1(2H)-ISOQUINOLONE 39g**

**1/ Cyclisation à l'aide du LDA du N-(3,4-méthylènedioxyphényl)-N,2-diméthylbenzamide 38g**

Le mode opératoire utilisé est le même que celui décrit précédemment page 118 . A l'hydrolyse, il y a formation d'un précipité blanc de 3-hydroxy-3-(2-méthylphényl)-(4,5-méthylènedioxyphthalimidine) **40** qui est filtré et recristallisé dans l'éthanol (Rdt 80%).

**Point de fusion** : 157-158°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.55 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.91 (d, 1H, J=1.1Hz, OCH<sub>2</sub>O), 6.01 (d, 1H, J=1.1Hz, OCH<sub>2</sub>O), 6.76-7.39 (m, 6H, H<sub>arom</sub>), 8.14 (m, 1H, OH)

**Spectre de masse** *m/z* : 297 (M<sup>+</sup>, 23), 280 (M<sup>+</sup>-OH, 27), 206 (M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3244 (ν OH), 1673, 1644 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N** : C:68.68 ; H:5.08 ; O:21.52 ; N:4.71  
trouvée C:68.46 ; H:5.24 ; O:21.45 ; N:4.78

**2/ Préparation du 2-triméthylsilyl-3,4-méthylènedioxy-N-méthylbenzamide 42**

Dans un ballon de 250 ml, une solution de 3.38 g (0.02 mol, 1 éq) du N-méthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide, 2.56 g (0.022 mol, 1.1 éq) de TMEDA dans 60 ml de THF anhydre est refroidie à -78°C sous courant d'azote. On additionne goutte à goutte 0.022 mol (1.1 éq) de *s*-butyllithium préalablement dosé (σ) et le mélange hétérogène est agité à -78°C pendant 1 heure.

Dans un autre ballon, on refroidit à -78°C une solution de 8.68 g (0.08 mol, 8 éq) de chlorotriméthylsilane dans 20 ml de THF anhydre.

Le contenu du premier ballon est transvasé goutte à goutte par l'intermédiaire d'un tuyau souple en téflon dans le deuxième ballon. Le mélange obtenu est agité pendant 1 heure à -78°C puis on laisse remonter la température pendant la nuit.

Le mélange est hydrolysé et extrait avec 3x50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et séchées (MgSO<sub>4</sub>). Après évaporation des solvants sous pression réduite, le brut est chromatographié sur silice avec comme éluant un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle 1-3 (Rdt 27%).

**Point de fusion** : 110-111°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.33 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.94 (d, 3H, J=4.8Hz, NCH<sub>3</sub>), 5.80 (m, 1H, NH), 5.95 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.72 (d, 1H, J=8.3Hz, H<sub>arom</sub>), 6.33 (d, 1H, J=8.3Hz, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 251 (M<sup>+</sup>, 1), 250 (M<sup>+</sup>-H, 1), 236 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3254 (ν NH), 1627 (ν CO), 1560 (δ NH)

**Analyse calculée pour C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>NSi** : C:57.34 ; H:6.82 ; O:19.09 ; N:5.57 ; Si:11.47

trouvée

C:57.45 ; H:6.89 ; O non dosable ; N:5.50 ; Si:11.31

**3/ Préparation du N-(2-méthylbenzoyl)-N-méthyl-(2-triméthylsilyl-3,4-méthylenedioxy)benzamide 43**

La préparation de ce composé a été effectuée selon le même mode opératoire que celui utilisé lors de la synthèse des imides 38 précédents page 113.

Le produit obtenu avec un rendement de 94% est une huile.

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.3 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.92 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.62 (d, 1H, J=8.1Hz, H<sub>arom</sub>), 6.91 (d, 1H, J=8.1Hz, H<sub>arom</sub>), 7.20 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 369 (M<sup>+</sup>, 1), 119(CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 100)

**IR** (film liquide, cm<sup>-1</sup>) : 1652, 1600 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>NSi** : C:65.01 ; H:6.27 ; O:17.32 ; N: 3.79 ; Si:7.60

trouvée

C:65.21 ; H:6.02 ; O non dosable ; N:3.61 ; Si:7.85

**4/ Synthèse de la N-méthyl-3-(2-triméthylsilyl-3,4-méthylènedioxyphényl)-1(2H)-isoquinolone 44**

Le mode opératoire suivi est le même que celui décrit pour la synthèse des isoquinolones 39 précédentes page 118 (Rdt 71 %).

**Point de fusion** : 163-166°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.06 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.31 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.02 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.41 (s, 1H, H<sub>viny</sub>l), 6.67 (d, 1H, J=8.1Hz, H<sub>arom</sub>), 6.89 (d, 1H, J=8.1Hz, H<sub>arom</sub>), 7.21-7.56 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 8.47 (d, 1H, J=1.7-7.8Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse m/z** : 351 (M<sup>+</sup>, 21), 91 (100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1642 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>NSi** : C:68.34 ; H:6.02 ; O:13.66 ; N:3.98 ; Si:7.99

**trouvée** C:68.22 ; H:6.15 ; O non dosable ; N:4.06 ; Si:7.80

**5/ Synthèse de la N-méthyl-3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1(2H)-isoquinolone 39g**

A une solution de 0.351 g (1 mmol) de l'isoquinolone 44 dans 1.5 ml de THF, on additionne, à 0°C, 3 ml (3 éq, 3 mmol) de *n*-Bu<sub>4</sub>NF 1M en solution dans du THF. On laisse agiter pendant une heure en laissant remonter la température. Le mélange est dilué avec 20 ml d'éther et lavé avec 2x20 ml d'eau. Les phases organiques sont séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées. Le solide est recristallisé dans l'éthanol (Rdt 90%).

**Point de fusion** : 113-115°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.06 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.45 (s, 1H, H<sub>viny</sub>l), 6.90-7.58 (m, 6H, H<sub>arom</sub>), 8.45 (d, 1H, J=7.5Hz, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse m/z** : 279 (M<sup>+</sup>, 100), 278 (M<sup>+</sup>-H, 94), 248 (M<sup>+</sup>-H-NCH<sub>3</sub>, 20), 220 (M<sup>+</sup>-H-CONCH<sub>3</sub>, 21)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1653, 1616 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>N** : C:73.11 ; H:4.69 ; O:17.18 ; N:5.01

**trouvée** C:73.16 ; H:5.00 ; O:16.88 ; N:4.81

#### IV - SYNTHÈSE DES N-MÉTHYL-3-ARYL-1(2H)-ISOQUINOLONES 39 PAR LA REACTION D'OLEFINATION DE PETERSON

##### 1/ Synthèse du N-méthyl-2-(triméthylsilylméthyl)benzamide 45

A une solution de 0.02 mole (2.98 g) de *N*,2-diméthylbenzamide **30** dans 40 ml de THF anhydre, on additionne, à 0°C et sous courant d'azote, 0.042 mole de *n*-butyllithium 1.6M dans l'hexane (26.2 ml). La solution rouge obtenue est agitée à 0°C pendant 30 mn puis elle est refroidie à -60°C. On transvase goutte à goutte cette solution d'amide lithiée par l'intermédiaire d'un tuyau souple en téflon dans un ballon contenant une solution de 4.34 g (40 mmol) de chlorure de triméthylsilyle fraîchement distillé dans 20 ml de THF anhydre refroidie à -60°C. On agite 30 mn à -60°C puis on laisse remonter la température à 20°C.

Le mélange est hydrolysé à l'aide d'HCl 10%. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 2x30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées. Le résidu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène. Le rendement est pratiquement quantitatif (Rdt 92%).

**Point de fusion** : 95-96°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.2 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.98 (d, 3H, J=4.8Hz, NCH<sub>3</sub>), 5.82 (m, 1H, NH), 7.02-7.39 (m, 4H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 221 (M<sup>+</sup>, 10), 220 (M<sup>+</sup>-H, 20), 206 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3305 (ν NH), 1630 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>ONSi** : C:65.11 ; H:8.65 ; O:7.23 ; N:6.33 ; Si:12.69

trouvée

C:65.20 ; H:8.60 ; O non dosable ; N:6.46 ; Si:12.50

##### 2/ Préparation des N-méthyl-N-acyl-2-(triméthylsilylméthyl)-benzamides 46a-f,j

Le mode opératoire suivi est le même que celui décrit précédemment pour les imides non silylés **38** page 113.

Les produits obtenus sont des huiles que nous avons purifiées sur une colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 30-70 (Rdt 77 à 85%).

**3/ Caractéristiques des N-méthyl-N-aryl-2-(triméthylsilylméthyl)-benzamides 46a-f,j**

**a/ N-méthyl-N-benzoyl-2-(triméthylsilylméthyl)-benzamide 46a**

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.2 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.48 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.71-7.38 (m, 9H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 325 (M<sup>+</sup>, 6), 248 (M<sup>+</sup>-Ph, 60), 118 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100), 105 (PhCO<sup>+</sup>, 83)

**IR** (film liquide, cm<sup>1</sup>) : 1693, 1658 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>NSi** : C:70.11 ; H:7.12 ; O:9.83 ; N:4.30 ; Si:8.63

**trouvée** C:69.95 ; H:7.21 ; O non dosable ; N:4.13 ; Si:8.97

**b/ N-méthyl-N-(2-méthylbenzoyl)-2-(triméthylsilylméthyl)-benzamide 46b**

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.18 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.86-7.19 (m, 8H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 339 (M<sup>+</sup>, 8), 248 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 11), 119 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 100), 91 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>, 43)

**IR** (film liquide, cm<sup>1</sup>) : 1700, 1658 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>NSi** : C:70.75 ; H:7.42 ; O:9.42 ; N:4.13 ; Si:8.27

**trouvée** C:70.58 ; H:7.56 ; O non dosable ; N:4.01 ; Si:8.39

**c/ N-méthyl-N-(2-méthoxybenzoyl)-2-(triméthylsilylméthyl)-benzamide 46c**

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.21 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.48 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.73-7.92 (m, 8H, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 355 (M<sup>+</sup>, 18), 248 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 92), 135 (CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 100), 107 (CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>, 48)

**IR** (film liquide, cm<sup>1</sup>) : 1694, 1658 (ν CO)



Analyse calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NSi : C:67.57 ; H:7.09 ; O:13.50 ; N:3.94 ; Si:7.90  
trouvée C:67.40 ; H:7.10 ; O non dosable ; N:4.06 ; Si:7.75

d/ N-méthyl-N-(3-méthoxybenzoyl)-2-(triméthylsilylméthyl)-benzamide 46d

Point de fusion : 78-79°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.19 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.49 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.55-7.31 (m, 8H, H<sub>arom</sub>)

Spectre de masse m/z : 355 (M<sup>+</sup>, 7), 248 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 15), 135 (CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>, 100)

IR (film liquide, cm<sup>1</sup>) : 1697, 1658 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NSi : C:67.57 ; H:7.09 ; O:13.50 ; N:3.94 ; Si:7.90  
trouvée C:67.83 ; H:7.26 ; O non dosable ; N:3.67 ; Si:7.48

e/ N-méthyl-N-(4-méthoxybenzoyl)-2-(triméthylsilylméthyl)-benzamide 46e

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.22 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.69 (d, 2H, J=8.9Hz, H<sub>arom</sub>), 6.87-7.27 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.37 (d, 2H, J=8.9Hz, H<sub>arom</sub>)

Spectre de masse m/z : 335 (M<sup>+</sup>, 6), 248 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 9), 135 (CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>, 100)

IR (film liquide, cm<sup>1</sup>) : 1692, 1655 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>NSi : C:67.57 ; H:7.09 ; O:13.50 ; N:3.94 ; Si:7.90  
trouvée C:67.82 ; H:7.25 ; O non dosable ; N:3.33 ; Si:7.40

f/ N-méthyl-N-(4-diméthylaminobenzoyl)-2-(triméthylsilylméthyl)-benzamide 46f

Point de fusion : 77-78°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.20 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.02 (s, CH<sub>2</sub>), 2.95 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.45 (d, 2H, J=9.1Hz, H<sub>arom</sub>), 6.95-7.25 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.43 (d, 2H, J=9.1Hz, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 368 (M<sup>+</sup>, 8), 148 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 100)

**IR** (film liquide, cm<sup>-1</sup>) : 1699, 1656 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Si** : C:68.44 ; H:7.66 ; O:8.68 ; N:7.60 ; Si:7.62

trouvée

C:68.43 ; H:7.80 ; O non dosable; N:7.48 ; Si:7.75

g/ *N*-méthyl-*N*-cinnamoyl-2-(triméthylsilylméthyl)-benzamide 46j

**Point de fusion** : 64-65°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.17 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.27 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.69 (d, 1H, J=15.4Hz, H<sub>vinyl</sub>), 7.14-7.28 (m, 9H, H<sub>arom</sub>), 7.60 (d, 1H, J=15.4Hz, H<sub>vinyl</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 351 (M<sup>+</sup>, 2), 260 (M<sup>+</sup>-PhCH, 41), 220 (M<sup>+</sup>-PhCHCHCO,36), 206 (100), 131 (PhCHCHCO<sup>+</sup>, 90), 103 (PhCHCH<sup>+</sup>, 64)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1675, 1615 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>NSi** : C:71.75 ; H:7.17 ; O:9.10 ; N:3.98 ; Si:7.99

trouvée

C:72.01 ; H:7.17 ; O non dosable ; N:3.79 ; Si:8.43

#### 4/ Synthèse des *N*-méthyl-3-aryl-1(2*H*)-isoquinolones 39a-f,j

A une solution de 1.7 ml (10 mmol) de diisopropylamine dans 20 ml de THF anhydre refroidie à -30°C, on additionne goutte à goutte et sous courant d'azote 6.3 ml (10 mmol) de *n*-butyllithium 1.6M dans l'hexane. On laisse agiter 30 mn puis on additionne goutte à goutte 10 mmol de l'imide silylé 46 dissous dans 10ml de THF anhydre. La solution rouge obtenue est laissée à agiter 2 heures à -30°C au cours desquelles la coloration vire au jaune-orangé.

Le mélange est alors hydrolysé avec 20 ml d'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 2x25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO<sub>4</sub>), et concentrées. Le résidu est purifié sur une colonne de silice avec comme

éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60. L'isoquinolone est recristallisée dans l'éthanol.

Les rendements apparaissent dans le chapitre III page 53 de ce mémoire.

Les caractéristiques des isoquinolones **39a-f** sont décrites page 118.

Caractéristiques physiques de la *N*-méthyl-3-styryl-1(2*H*)-isoquinolone **39j**:

Point de fusion : 118-119°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.38 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.47 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 6.83-7.84 (m, 10H, H<sub>arom</sub>), 8.35 (d, 1H, J=8.1Hz, H<sub>péri</sub>)

Spectre de masse *m/z* : 261 (M<sup>+</sup>, 100), 184 (M<sup>+</sup>-Ph, 63)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1688, 1646 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ON : C:82.73 ; H:5.79 ; O:6.12 ; N:5.36

trouvée

C:82.63 ; H:5.82 ; O:6.27 ; N:5.29

V - SYNTHÈSE DES *N*-METHYL-3-ARYL ET 3-ALKYL-1(2*H*)-ISQUINOLONES **39**  
PAR LA RÉACTION DE WITTIG

1/ Préparation des *N*-(2-bromométhylbenzoyl)-*N*-méthyl-alkyl et arylamides **47a,c,g,h,i,k**

On porte à reflux 5 mmol de l'imide **38** dans 50 ml de tétrachlorure de carbone et on additionne goutte à goutte sous irradiation 0.81 g (5 mmol) de brome dans 5 ml de tétrachlorure de carbone. On laisse le mélange à reflux et sous irradiation jusqu'à complète décoloration (en moyenne 1h30).

Le tétrachlorure de carbone est éliminé sous pression réduite. Une analyse par <sup>1</sup>H RMN sur l'huile obtenue permet de contrôler l'avancement de la réaction et de déterminer le rendement. Le composé bromé est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

n°	R	Rdt%	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , δppm, TMS)
47a	phényl	82	3.46 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ) 4.59 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) 7.09-7.57 (m, 9H, H <sub>arom</sub> )
47c	2-méthoxyphényl	81	3.38 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ) 3.74 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ) 4.54 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) 6.63-7.27 (m, 8H, H <sub>arom</sub> )
47g	3,4-méthylènedioxyphényl	50	3.44 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ) 4.61 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) 5.92 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> O) 6.53-7.32 (m, 7H, H <sub>arom</sub> )
49h	4-chlorophényl	80	3.41 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ) 4.64 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) 7.17-7.50 (m, 8H, H <sub>arom</sub> )
47i	thiényl	60	3.49 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ) 4.71 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) 6.83-7.55 (m, 7H, H <sub>arom</sub> + H <sub>thiophène</sub> )
47k	isopropyl	82	1.11(d, 6H, J=6.8Hz, 2xCH <sub>3</sub> ) 3.11 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ) 3.29 (m, 1H, CH) 4.66 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ) 7.10-7.44 (m, 4H, H <sub>arom</sub> )

## 2/ Préparation des bromures de N-acyl-N-méthyl-2-triphénylphosphoniométhylbenzamides 48a,c,g,h,i,k

On reprend tout le dérivé bromé précédent 47 auquel on additionne 1 g de triphénylphosphine et 20 ml de toluène. Le mélange est porté à reflux pendant une heure. On laisse refroidir et le produit qui a précipité est filtré sous courant d'argon pour éviter une

le transforme en gomme. On effectue également une analyse de contrôle par  $^1\text{H}$  RMN avant d'enchaîner l'étape suivante.

n°	R	Rt%	Pf°C	$^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , $\delta\text{ppm}$ , TMS)
48a	phényl	97	198-202	3.26 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ) 5.40 (d, 2H, $J=14.6\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ) 7.17-7.72 (m, 24H, $\text{H}_{\text{arom}}$ )
48c	2-méthoxyphényl	95	196-200	3.21 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ) 3.95 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ) 5.43 (d, 2H, $J=14.3\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ) 6.77-7.71 (m, 23H, $\text{H}_{\text{arom}}$ )
48g	3,4-méthylènedioxyphényl	92	123-128	3.23 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ) 5.37 (d, 2H, $J=15\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ) 5.99 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{O}$ ) 6.84-7.70 (m, 22H, $\text{H}_{\text{arom}}$ )
48h	4-chlorophényl	96	192-196	3.23 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ) 5.50 (s, 2H, $J=14.3\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ) 7.22-7.70 (m, 23H, $\text{H}_{\text{arom}}$ )
48i	thiényl	93	155-156	3.30 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ) 5.44 (d, 2H, $J=14.6\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ) 7.20-7.72 (m, 22H, $\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{thiophène}}$ )
48k	isopropyl	97	116-120	1.01 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$ , $2\times\text{CH}_3$ ) 2.68 (m, 1H, CH) 2.97 (s, 3H, $\text{NCH}_3$ ) 4.53 (d, 2H, $J=14.1\text{Hz}$ , $\text{CH}_2$ ) 7.21-7.99 (m, 19H, $\text{H}_{\text{arom}}$ )

### 3/ Synthèse des *N*-méthyl-3-alkyl et aryl-1(2*H*)-isoquinolones 39a,c,g,h,i,k

Le bromure de triphénylphosphonium 48 obtenu dans l'étape précédente est redissous immédiatement dans 20 ml de toluène et on ajoute 1 g de triéthylamine fraîchement distillée. On porte le mélange à reflux pendant 1 heure. On laisse refroidir et on filtre le précipité d'oxyde de triphénylphosphine. Le filtrat est lavé avec une solution d'acide chlorhydrique 5%. La phase aqueuse est extraite avec 2x20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées. Le résidu est purifié sur colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60. Le produit solide obtenu est ensuite recristallisé dans l'éthanol.

Les rendements sont rassemblés dans le tableau IV page 57 du chapitre III de ce mémoire.

### 4/ Caractéristiques physiques des composés 39a,c,g,h,i,k

Les caractéristiques des isoquinolones 39a,c,g apparaissent pages 118, 119, 123 respectivement.

#### a/ *N*-méthyl-3-(4-chlorophényl)-1(2*H*)-isoquinolone 39h

**Point de fusion** : 142-143°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.44 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 7.28-7.57 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 8.46 (d, 1H, J=7.7Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 271 (M<sup>+</sup>, 28), 270 (M<sup>+</sup>-H, 51), 269 (M<sup>+</sup>, 88), 268 (M<sup>+</sup>-H, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1645, 1616 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ONCl** : C:71.25 ; H:4.48 ; O:5.93 ; N:5.19 ; Cl:13.14  
**trouvée** C:71.58 ; H:4.18 ; O:5.78 ; N:4.84 ; Cl:13.09

#### b/ *N*-méthyl-3-thiényl-1(2*H*)-isoquinolone 39i

**Point de fusion** : 88-90°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.56 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.56 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 7.11-7.78 (m, 6H, H<sub>arom</sub> + H<sub>thiophène</sub>), 8.46 (d, 1H, J=7.5Hz, H<sub>péri</sub>)

Spectre de masse  $m/z$  : 241 ( $M^+$ , 100), 240 ( $M^+-H$ , 94), 184 ( $M^+-CONCH_3$ , 6)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1643, 1617 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour  $C_{14}H_{11}ONS$  : C:69.68 ; H:4.59 ; O:6.63 ; N:5.80 ; S:13.29

trouvée

C:69.36 ; H:4.46 ; O:7.02 ; N:5.44 ; S:13.01

c/ *N*-méthyl-3-isopropyl-1(2*H*)-isquinolone 39k

Point de fusion : 83-84°C

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 1.31 (d, 6H,  $J=6.6$ Hz,  $2 \times CH_3$ ), 3.08 (sept, 1H,  $J=6.6$ Hz, CH), 3.65 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 6.40 (s, 1H,  $H_{vinyl}$ ), 7.40-7.59 (m, 3H,  $H_{arom}$ ), 8.39 (d, 1H,  $J=7.9$ Hz,  $H_{péri}$ )

Spectre de masse  $m/z$  : 201 ( $M^+$ , 74), 200 ( $M^+-H$ , 16), 186 ( $M^+-CH_3$ , 100), 173 ( $M^+-CO$ , 21)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1645, 1616 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour  $C_{13}H_{15}ON$  : C:77.58 ; H:7.51 ; O:7.95 ; N:6.96

trouvée

C:77.73 ; H:7.61 ; O:8.34 ; N:6.63

5/ Cas particulier : synthèse de la *N*-méthyl-3-styryl-1(2*H*)-isoquinolone 39j

a/ Bromation

Pour la réaction de bromation du *N*-cinnamoyl-*N*,2-diméthylbenzamide 38j, nous avons utilisé le même mode opératoire que décrit précédemment mais en prenant soin d'ajouter 1.62 g de brome, soit 2 équivalents.

Caractéristiques physiques du composé 52 obtenu :

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 3.23 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 4.72 (d, 2H,  $J=1.6$ Hz,  $CH_2$ ), 5.60 (d, 1H,  $J=11.5$ Hz, CH), 6.19 (d, 1H,  $J=11.5$ Hz, CH), 7.17-7.57 (m, 9H,  $H_{arom}$ )

### b/ Phosphoration

La seule modification au mode opératoire décrit précédemment correspond à l'utilisation de 2 g, soit 2 équivalents de triphénylphosphine.

### Caractéristiques du composé 53 obtenu :

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.36 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.21-7.99 (m, 26H, H<sub>arom</sub>)

### c/ Cyclisation

Le même mode opératoire a été utilisé. Les caractéristiques physiques de l'isoquinolone 39j obtenue ont déjà été décrites page 128.

## 6/ Photocyclisation de l'isoquinolone 39j

Une solution de 0.261 g (2 mmol) de l'isoquinolone 39j et de 0.127 g (1 mmol) d'iode dans 450 ml de méthanol est dégazée en faisant buller de l'argon pendant 30 mn. La photolyse est réalisée dans un réacteur en quartz refroidi par de l'eau et équipé d'un barbotage d'argon et d'une agitation magnétique. L'ensemble est placé dans un réacteur RAYONET RPR 208 munis de 8 lampes 3000 A. Le dégazage et l'agitation sont maintenus pendant l'irradiation (1 heure).

Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu est purifié sur plaques de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexane 50-50 (Rdt 82%)

### Caractéristiques de la benzo[a]phénanthridinone 57 :

**Point de fusion** : 117-118°C (Litt. (7) 115-117°C ou (8) 120-121°C)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm, TMS) : 3.83 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.01-7.98 (m, 9H, H<sub>arom</sub>), 8.60 (dd, J=2.5-6.4Hz, 1H, H<sub>péri</sub>)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1640 (ν̄ CO)

**Spectre de masse** m/z : 259 (M<sup>+</sup>, 100)



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- J. Décombe, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1951, 416
- 2- P. van Romburg, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1885, 4, 388
- 3- L. Kronber, B. Danielsson, *Acta Pharm. Suesica* 1971, 8(4), 373
- 4- M.A. Haimova, V.I. Ognyanov, N.M. Mollov, *Synthesis* 1980, 10, 845
- 5- A. Rose, N.P. Buu-Hoï, *J. Chem. Soc. [c]* 1968, 2205
- 6- S.C. Watson, J.F. Eastham, *J. Organometal. Chem.* 1967, 9, 165
- 7- J. Grimshaw, R.J. Haslett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1980, 2, 657
- 8- B.R.T. Keene, K. Schofield, *J. Chem. Soc.* 1958, 2609

**PARTIE EXPERIMENTALE relative au CHAPITRE IV**

**SYNTHESE D'ISOQUINOLONES FONCTIONNALISEES**

**I - PREPARATION DE LA N-METHYL-3-(2-ETHENYLPHENYL)-3,4-DIHYDRO-1(2H)-ISOQUINOLONE 70**

**1/ Synthèse de la N-( $\beta$ -phényléthyl)formamide 73 (1)**

A 280 ml d'anhydride acétique refroidis par un bain de glace, on additionne 140 ml d'acide formique. La réaction est fortement exothermique : la température interne atteint 30°C avec le bain de glace, 80°C si il n'y a pas le bain. On ajoute 7.2 g (0.6 mol) de 2-phényléthylamine toujours avec précaution car la réaction est également exothermique. Il est nécessaire de refroidir de façon à ne pas dépasser 25°C. On agite 30 mn à 25°C puis la solution est versée dans 500 ml d'eau. Le mélange est concentré sous vide. Le produit formylé est isolé en reprenant le résidu par CHCl<sub>3</sub> (Rdt 95%).

**2/ Synthèse de la 3,4-dihydroisoquinoléine 74 (2)**

Dans un ballon de 500 ml équipé d'une agitation magnétique, 250 ml d'acide polyphosphorique et 74.5 g (0.5 mol) de N-( $\beta$ -phényléthyl)formamide sont chauffés à 120°C sous agitation. On fait monter la température lentement jusqu'à 166°C et on maintient cette température avec une agitation vigoureuse pendant 3 heures. La solution est ensuite versée dans un mélange eau-glace et mélangée jusqu'à ce que tout l'acide polyphosphorique soit dissous. De la soude et de la glace sont ajoutées alternativement jusqu'à pH basique. Le mélange est extrait avec 4x100 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentrées. Le résidu est distillé sous vide, Téb=69-72°C sous 2 mm de Hg (Rdt 82%).

### 3/ Synthèse de l'*o*-formylstyrène 75 (2)

Dans un ballon de 2 litres équipé d'une agitation et d'un réfrigérant, 300 g de soude et 1200 ml d'eau sont chauffés à 70°C. 50 g (0.382 mol) de dihydroisoquinoléine sont ajoutés ainsi que 150 ml de diméthylsulfate. La solution est agitée pendant 2 heures à 82-85°C. Après refroidissement, la solution est extraite avec 3x150 ml d'éther, les phases organiques rassemblées sont lavées 5 fois avec une solution d'acide chlorhydrique dilué, 2 fois à l'eau, 2 fois avec une solution saturée de carbonate de sodium, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées. Le résidu est distillé sous vide, Téb=113-115°C sous 18 mm de Hg (Rdt 60%).

### 4/ Synthèse de la 2-éthénylphényl-*N*-méthyl imine 76

Une solution de 13.5 g d'*o*-formylstyrène et 40 ml de benzène est refroidie à 0°C et on fait passer un courant de méthylamine. La méthylamine est générée en faisant couler goutte à goutte une solution aqueuse de méthylamine sur de l'hydroxyde de potassium solide. La méthylamine gazeuse est entraînée par un courant d'azote dans le réacteur. La quantité de méthylamine fixée est contrôlée par pesée du réacteur. La solution est agitée pendant 3 heures à température ambiante, puis des tamis moléculaires 4Å sont ajoutés et laissés pendant la nuit. La solution est filtrée, concentrée et le résidu est distillé, Téb= 120-122°C sous 21 mm de Hg (Rdt 93%).

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.46 (d, 3H, J=1.5Hz, NCH<sub>3</sub>), 5.30 (dd, 1H, J=1.4-8.5Hz, H<sub>styr</sub>), 5.47 (dd, 1H, J=1.4-14.8Hz, H<sub>styr</sub>), 7.09-7.40 (m, 5H, H<sub>arom</sub>, H<sub>styr</sub>), 8.48 (q, 1H, J=1.5Hz, NCH)

### 5/ Synthèse de la *N*-méthyl-3-(2-éthénylphényl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-isoquinolone 70 (3)

Une solution de LDA est préparée à -78°C par addition de 6.3 ml (10 mmol) de *n*-butyllithium 1.6M dans l'hexane à 1.7 ml (10 mmol) de diisopropylamine dans 20 ml de THF anhydre. On laisse agiter 30 mn puis on additionne 1.91 g (10 mmol) de *N,N*-diéthyl-*o*-toluamide 16 dissous dans 5 ml de THF anhydre goutte à goutte de façon à maintenir la température interne inférieure à -70°C. On laisse agiter 30 mn et on additionne 11 mmol de l'imine précédemment préparée dissoute dans 5 ml de THF anhydre. On laisse agiter la solution pendant une heure à -78°C.

On hydrolyse avec une solution d'HCl 10% à -78°C puis on laisse remonter la température. Le mélange est extrait avec 2x25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont

rassemblées, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées. Le résidu est alors purifié sur une colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 50-50. Le produit obtenu est une huile jaune (Rdt 51 %).

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.89 (1H, dd, J=3-9Hz, CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.89 (dd, 1H, J=5.2-9Hz, CH<sub>2</sub>), 4.75 (dd, 1H, J=3-5.2Hz, CH), 4.89 (dd, 1H, J=8-14Hz, H<sub>styr</sub>), 5.55 (dd, 1H, J=2-14Hz, H<sub>styr</sub>), 5.95 (dd, 1H, J=2-8Hz, H<sub>styr</sub>); 7.21-7.45 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 8.18 (d, 1H, J=7.9Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/e* : 263 (M<sup>+</sup>, 4), 234 (M<sup>+</sup>-NCH<sub>3</sub>, 2), 119(CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 24), 84 (100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1650, 1620 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ON** : C:82.10 ; H:6.51 ; O:6.07 ; N:5.32

trouvée

C:81.89 ; H:6.45 ; O:6.20 ; N:5.40

## II - PREPARATION DE LA N-METHYL-3-(2-ETHENYL-4,5-METHYLENEDIOXYPHENYL)-3,4-DIHYDRO-1(2H)-ISOQUINOLONE 71

### 1/ Synthèse du 6-bromopipéronal 78 (4)

A une suspension de 19.5 g Fe(0) (348 mmol) dans 240 ml d'acide acétique glacial vigoureusement agitée, on ajoute 88.4 g (552.5 mmol) de brome à un rythme soutenu mais en faisant attention d'éviter un échauffement. La solution est agitée 20 mn puis on additionne goutte à goutte une solution de 50 g (334 mmol) de pipéronal dans 240 ml d'acide acétique glacial. La solution est agitée 5 mn puis on ajoute une nouvelle fois 55.5 g (347 mmol) de brome. Le mélange est agité pendant plusieurs jours jusqu'à ce qu'il ne reste plus de produit de départ, ceci étant déterminé par chromatographie sur couche mince de silice (éluant acétate d'éthyle-hexane 25-75). Des additions périodiques de brome aident à entretenir la réaction.

Le mélange est dilué avec 1 litre de dichlorométhane et filtré sur celite. Le filtrat est lavé avec une solution de thiosulfate saturée jusqu'à ce que l'excès de brome soit réduit (c'est-à-dire jusqu'à ce que la phase aqueuse reste incolore), puis avec 500 ml d'une solution à 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et enfin avec 500 ml d'une solution saturée de NaCl. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et décolorées au charbon animal à 25°C pendant 18 heures. La

solution est filtrée et le solvant est évaporé. Le solide jaune obtenu est recristallisé dans l'éthanol à 95% pour donner un solide blanc cotonneux (Rdt 85%).

**Point de fusion** : 129°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 6.09 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 7.07 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.37 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.20 (s, 1H, CHO)

### **2/ Synthèse du 1-bromo-2-éthényl-4,5-méthylènedioxybenzène 79 (3)**

Dans un tricol équipé d'un réfrigérant, d'une agitation magnétique et balayé par un courant d'azote sec, on met 5.25 g (0.175 mol) d'hydrure de sodium dispersé à 80% dans de l'huile et 600 ml de THF anhydre. A cette suspension, on ajoute 49 g (0.13 mol) de bromure de méthyltriphénylphosphonium. Le mélange est agité 15 mn puis on ajoute 19.92 g (0.087 mol) de 6-bromopipéronal en maintenant l'agitation. Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 2 heures.

Après refroidissement, l'excès de NaH est détruit en additionnant avec précaution du méthanol. La solution est diluée avec 200 ml d'eau. La phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec de l'éther. Les différentes phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaCl et séchées (MgSO<sub>4</sub>). On ajoute un peu d'inhibiteur radicalaire 2,6-diterbutyl-4-méthylphénol et le solvant est évaporé sous vide. L'huile obtenue est passée sur une colonne de silice en utilisant d'abord de l'hexane pur puis un mélange 20% THF-hexane. On obtient une huile incolore que l'on conserve sous vide et au congélateur. A froid, l'huile cristallise en un solide blanc, (Rdt 92%).

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 5.27 (dd, 1H, J=1.1-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 5.54 (dd, 1H, J=1.1-17.5Hz, H<sub>styr</sub>), 5.96 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.99 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.03 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.02 (dd, 1H, J=10.8-17.5Hz, H<sub>styr</sub>)

### **3/ Synthèse du 2-éthényl-4,5-méthylènedioxybenzaldéhyde 80 (3)**

A une solution de 10 g (44 mmol) du bromostyrène **79** dans 500 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte à -70°C et sous courant d'azote sec, 33.12 ml (53 mmol) de *n*-butyllithium 1.6M dans l'hexane. La solution est agitée pendant 30 mn puis on additionne goutte à goutte une solution de 6.8 ml (88.1 mmol) de diméthylformamide fraîchement distillé dans 20 ml de THF anhydre. Le mélange est agité pendant 1 heure toujours à -70°C puis on laisse remonter la

température jusqu'à 20°C pendant 1 heure. La solution est traitée par une solution saturée de chlorure d'ammonium puis le mélange est dilué avec 200 ml d'eau. On sépare les phases et la phase aqueuse est extraite vigoureusement à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées. Le produit brut est obtenu sous la forme d'une huile marron foncé qui se solidifie (Rdt 78%).

Note : Dans l'article cité en référence, il était précisé que la purification se faisait par passage de l'huile sur une colonne d'alumine neutre en éluant d'abord avec de l'hexane puis avec un mélange d'acétate d'éthyle-hexane 50-50. Après plusieurs tentatives au cours desquelles nous avons perdu le produit, nous avons décidé de ne pas faire de purification, le spectre de H RMN montrant un produit de pureté satisfaisante.

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 5.47 (dd, 1H, J=1.1-10.8Hz, H<sub>styr</sub>), 5.60 (dd, 1H, J=1.1-17.4Hz, H<sub>styr</sub>), 6.05 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.96 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.28 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.40 (dd, 1H, J=10.8-17.4Hz, H<sub>styr</sub>), 10.21 (s, 1H, CHO)

#### **4/ Synthèse de la (2-éthényl-4,5-(méthylènedioxy)benzilidène)méthylamine 68 (3)**

A une solution de 5.80 g (33 mmol) de l'aldéhyde précédent **80** dans 65 ml de dichlorométhane, on ajoute 6.5 g de méthylamine aqueuse à 40% et 21.5 g de tamis moléculaire 4A. Le mélange est agité pendant 24 heures sous argon à température ambiante.

Le mélange est filtré et le résidu est lavé plusieurs fois avec du dichlorométhane. Les différents filtrats sont évaporés pour donner une huile qui se solidifie (Rdt 95%).

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.45 (d, 3H, J=1.5Hz, NCH<sub>3</sub>), 5.26 (dd, 1H, J=1.3-8.4Hz, H<sub>styr</sub>), 5.49 (dd, 1H, J=1.3-15Hz, H<sub>styr</sub>), 5.91 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.88 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.13 (dd, 1H, J=8.4-15Hz, H<sub>styr</sub>), 7.36 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.50 (q, 1H, J=1.5Hz, NCH)

#### **5/ Synthèse de la N-méthyl-3-(2-éthényl-4,5-méthylènedioxyphényl)-3,4-dihydro-1(2H)-isoquinolone 71**

Cette réaction a été réalisée suivant le mode opératoire décrit précédemment pour la synthèse de l'isoquinolone **70** page 136 (Rdt 51%).

**Point de fusion** : 154-155°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.96 (dd, 1H, J=3.5-15.8Hz, CH<sub>2</sub>), 3.07 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.60 (dd, 1H, J=6.8-15.8Hz, CH<sub>2</sub>), 5.07 (dd, 1H, J=3.5-6.8Hz, CH), 5.35 (dd, 1H, J=1.3-11Hz, H<sub>styr</sub>), 5.59 (dd, 1H, J=1.3-17Hz, H<sub>styr</sub>), 5.85 (d, 1H, J=1.5Hz, OCH<sub>2</sub>O), 5.91 (d, 1H, J=1.5Hz, OCH<sub>2</sub>O), 6.38 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.98 (dd, 1H, J=11-17Hz, H<sub>styr</sub>), 6.95 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.32 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.18 (m, 1H, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 307 (M<sup>+</sup>, 31), 278 (M<sup>+</sup>-NCH<sub>3</sub>, 24), 118 (100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1641 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N** : C:74.25 ; H:5.57 ; O:15.62 ; N:4.56  
trouvée C:74.35 ; H:5.40 ; O:15.75 ; N:4.40

### **III - DESHYDROGENATION DES DIHYDROISOQUINOLONES 70 ET 71**

#### **1/ Déshydrogénation au palladium sur charbon**

4 mmol de la dihydroisoquinolone **70**, 180 mg de Pd/C à 5%, 50% d'humidité préalablement lavé à l'éther de pétrole et 3 ml de *t*-butyltoluène sont portés à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, le mélange est dilué avec 20 ml de chloroforme et filtré sur célite. Le chloroforme est évaporé sous vide et le *t*-butyltoluène est distillé. Le résidu est purifié sur des plaques préparatives de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexane 25-75 (Rdt 85%). Le produit obtenu est la *N*-méthyl-3-(2-éthylphényl)-1(2*H*)-isoquinolone **83**.

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.00 (t, 3H, J=7.6Hz, CH<sub>3</sub>), 2.37 (q, 2H, J=7.6Hz, CH<sub>2</sub>), 3.16 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.29 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 7.07-7.50 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 8.35 (d, 1H, J=7.7Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 263 (M<sup>+</sup>, 100), 248 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 10), 234 (M<sup>+</sup>-NCH<sub>3</sub>, 48), 118 (41)

**Analyse calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ON** : C:82.10 ; H:6.51 ; O:6.08 ; N:5.32  
trouvée C:82.26 ; H:6.40 ; O:6.20 ; N:5.21

## 2/ Déshydrogénation au DDQ

Un mélange de 3 mmol de la dihydroisoquinolone, 1.02 g (4.5 mmol) de DDQ et 10.5 ml de dioxane anhydre est porté à reflux pendant une semaine. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexane 50-50. Des additions périodiques de DDQ aident à entretenir la réaction. Après refroidissement, le mélange est dilué avec de l'acétate d'éthyle et filtré. Le filtrat est lavé avec 50 ml d'une solution de soude à 5% puis il est séché sur  $MgSO_4$  et concentré. Le résidu est purifié sur plaques préparatives de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexane 50-50.

### a/ Caractéristiques physiques de la *N*-méthyl-3-(2-éthénylphényl)-1(2*H*)-isoquinolone 59a

Point de fusion : 120-121°C

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 3.28 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 5.23 (dd, 1H,  $J=1-8.5$ Hz,  $H_{styr}$ ), 5.73 (dd, 1H,  $J=1-16.9$ Hz,  $H_{styr}$ ), 6.51 (dd, 1H,  $J=8.5-16.9$ Hz,  $H_{styr}$ ), 6.56 (s, 1H,  $H_{vinyl}$ ), 7.28-7.65 (m, 7H,  $H_{arom}$ ), 8.43 (d, 1H,  $J=7.5$ Hz,  $H_{péri}$ )

Spectre de masse  $m/z$  : 261 ( $M^+$ , 56), 260 ( $M^+-H$ , 48), 246 ( $M^+-CH_3$ , 21), 232 ( $M^+-NCH_3$ , 37), 216 ( $M^+-ONCH_3$ , 57), 89 (100)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1650, 1620 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour  $C_{18}H_{15}ON$  : C:82.73 ; H:5.79 ; O:6.12 ; N:5.36

trouvée C:82.60 ; H:5.57 ; O:6.24 ; N:5.44

### b/ Caractéristiques physiques de la *N*-méthyl-3-(2-éthényl-4,5-méthylènedioxyphényl)-1(2*H*)-isoquinolone 59f

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 3.30 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 5.13 (dd, 1H,  $J=1.1-10.6$ Hz,  $H_{styr}$ ), 5.82 (dd, 1H,  $J=1.1-16.5$ Hz,  $H_{styr}$ ), 5.88 (dd, 1H,  $J=1.5-3.8$ Hz,  $H_{arom}$ ), 6.06 (s, 2H,  $OCH_2O$ ), 6.24-7.60 (m, 6H,  $H_{arom}+H_{styr}+H_{vinyl}$ ), 8.48 (d, 1H,  $J=8.2$ Hz,  $H_{péri}$ )

Spectre de masse  $m/z$  : 305 ( $M^+$ , 100), 304 ( $M^+-H$ , 30), 276 ( $M^+-NCH_3$ , 22)

IR (film liquide,  $cm^{-1}$ ) : 1640 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour  $C_{19}H_{15}O_3N$  : C:74.74 ; H:4.95 ; O:5.72 ; N:4.59

trouvée C:74.58 ; H:4.83 ; O:5.36 ; N:4.70



#### IV - PREPARATION DES REACTIFS POUR LA SYNTHÈSE DES N-ACYLAMIDES 85a-f, 105

##### 1/ Préparation de l'acide 2-éthénylbenzoïque 89 (5)

Le sel de sodium du 2-carboxybenzaldéhyde est préparé par addition d'une solution 3.6 g (0.02 mole) d'éthylate de sodium dissous dans 100 ml d'éthanol absolu à une solution de 30 g (0.02 mole) de 2-carboxybenzaldéhyde dissous dans 300 ml d'éthanol absolu. Le mélange est agité 30 mn puis il est concentré d'abord à l'évaporateur rotatif puis sous vide de pompe à palette.

D'autre part, 6.15 g (0.205 mole) d'hydrure de sodium (dispersé à 80% dans de l'huile) préalablement lavé à l'éther de pétrole sont placés dans un tricol d'un litre sous courant d'azote. On ajoute 200 ml de DMSO anhydre et le mélange est agité à 67°C jusqu'à ce qu'il n'y ait plus évolution d'hydrogène (environ 30 mn, la température ne doit pas dépasser 70°C). Après refroidissement à 25°C, on ajoute 72.62 g (0.205 mole) de bromure de méthyltriphenylphosphonium ainsi que 200 ml de DMSO anhydre. Le mélange est agité et refroidi si nécessaire de façon à maintenir la température inférieure à 35°C pendant 20 mn. Le carboxylate de sodium préparé précédemment est additionné et le mélange est agité toute la nuit à température ambiante.

Le DMSO est distillé sous vide de pompe à palette (température maximum du bain 45°C) puis de l'eau est ajoutée au résidu. Le mélange est filtré et au filtrat, on ajoute 20 ml d'acide chlorhydrique concentré sous agitation. Le mélange résultant est extrait plusieurs fois à l'éther. Les solutions étherées sont extraites avec une solution de soude à 5%. La phase aqueuse basique est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré puis elle est extraite à l'éther. Cette dernière phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>) et concentrée pour donner un solide jaune. Une partie est recristallisée dans de l'éther de pétrole pour les analyses; le reste est utilisé tel quel pour la suite (Rdt 75%).

Point de fusion : 90-91°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 5.38 (dd, 1H, J=1.4-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 5.62 (dd, 1H, J=1.4-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 7.22-8.13 (m, 5H, H<sub>arom</sub>+H<sub>styr</sub>), 9.32 (m, 1H, CO<sub>2</sub>H)

## 2/ Préparation du chlorure de 2-éthénylbenzoyle 86 (6)

10 g (0.068 mole) de l'acide correspondant et 50 ml de chlorure de thionyle fraîchement distillé sont agités pendant 60 heures à 20°C à l'abri de l'humidité. Le chlorure de thionyle en excès est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est distillé sous vide  $T_{éb}=70-71^{\circ}\text{C}$  sous  $10^{-3}$  mm de Hg (Rdt 84%).

**RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 5.43 (dd, 1H,  $J=1.2-10.9\text{Hz}$ , H<sub>styr</sub>), 5.70 (dd, 1H,  $J=1.2-17.5\text{Hz}$ , H<sub>styr</sub>), 7.05-8.23 (m, 5H, Harom+H<sub>styr</sub>)

## 3/ Préparation des *N-t*-butyl-4-méthoxy et 3,4-méthylènedioxybenzamides 91b,c

Un mélange de 16.7 ml (0.12 mole) de triéthylamine, 8.76 g (0.12 mole) de *t*-butylamine et 100 ml de THF anhydre est refroidi à 0°C. On additionne goutte à goutte 0.1 mole du chlorure d'acide approprié dans 30 ml de THF anhydre. On laisse le mélange sous agitation toute la nuit à température ambiante. Le mélange est filtré et le filtrat est concentré. Le résidu est redissous dans du dichlorométhane. La solution obtenue est lavée avec une solution d'HCl 5% et séchée ( $\text{MgSO}_4$ ). Après évaporation des solvants, le résidu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène (Rdt 96%).

### a/ Caractéristiques physiques du *N-t*-butyl-4-méthoxybenzamide 91b

**Point de fusion** : 113-114°C

**RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 1.46 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.89 (sl, 1H, NH), 6.90 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ , Harom), 7.71 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ , Harom)

**Spectre de masse**  $m/z$  : 207 ( $\text{M}^+$ , 24), 135 ( $\text{M}^+-\text{HNC}(\text{CH}_3)_3$ ), 100

**IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3326 ( $\nu$  NH), 1630 ( $\nu$  CO), 1548 ( $\delta$  NH)

**Analyse calculée pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$**  : C:69.54 ; H:8.27 ; O:15.44 ; N:6.76  
**trouvée** : C:69.68 ; H:8.61 ; O:15.55 ; N:6.62

### b/ Caractéristiques physiques du *N-t*-butyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 91c

**Point de fusion** : 103-105°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.45 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 5.89 (sl, 1H, NH), 6.01 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.79 (d, 1H, J=8.5Hz, Harom), 7.19-7.31 (m, 2H, Harom)

**Spectre de masse** *m/z* : 221 (M<sup>+</sup>, 32), 149 (M<sup>+</sup>-HNC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 100), 121 (M<sup>+</sup>-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CNHCO, 13)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3299 (ν NH), 1637, 1620 (ν CO)

#### 4/ Préparation des *N*,2-diméthyl-*N*-*t*-butyl-4-méthoxy et 3,4-méthylènedioxy benzamides 92b,c

Dans un ballon de 250 ml, on refroidit à -78°C un mélange de 0.03 mol (1 éq) de l'amide précédent **91**, 7.66 g (0.066 mol, 2.2 éq) de TMEDA et 40 ml de THF anhydre. On additionne goutte à goutte 0.066 mole (2.2 éq) de *s*-butyllithium préalablement dosé (7). La solution jaune obtenue est agitée 1 heure à -78°C puis on additionne 25.56 g (0.18 mol, 6 éq) d'iodure de méthyle fraîchement distillé. Après 1 heure d'agitation à -78°C, on laisse remonter la température pendant la nuit.

Le THF est évaporé sous vide. Le résidu est redissous dans du dichlorométhane. La solution est lavée à l'eau, séchée (MgSO<sub>4</sub>) et concentrée. Le solide est recristallisé dans un mélange hexane-toluène (Rdt 80%).

##### a/ Caractéristiques physiques du *N*-*t*-butyl-*N*,2-diméthyl-4-méthoxybenzamide 92b

**Point de fusion** : 57-58°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.55 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.8 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.8 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.6-7.2 (m, 3H, Harom)

**Spectre de masse** *m/z* : 235 (M<sup>+</sup>, 22), 149 (M<sup>+</sup> -NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, 100), 121 (M<sup>+</sup> -CONC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, 9)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1635 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N** : C:71.44 ; H:9.00 ; O:13.60 ; N:5.95  
trouvée C:71.52 ; H:8.78 ; O:13.45 ; N:5.82

b/ Caractéristiques physiques de la *N*,2-diméthyl-*N*-*t*-butyl-3,4-méthylènedioxybenzamide

**92c**

**Point de fusion** : 64-65°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.52 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.77 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.97 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.68 (m, 2H, Harom)

**Spectre de masse** *m/z* : 249 (M<sup>+</sup>, 12), 163 (M<sup>+</sup> - NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, 100), 135 (M<sup>+</sup> - CONC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, 4)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1634 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N** : C:67.44 ; H:7.68 ; O:19.25 ; N:5.62  
trouvée C:67.60 ; H:7.71 ; O:19.26 ; N:5.53

**5/ Préparation des *N*,2-diméthyl-4-méthoxy et 3,4-méthylènedioxybenzamides 30b,c (8)**

A 0.02 mole de l'amide précédent **92**, on additionne avec précaution 50 ml d'acide trifluoroacétique sous courant d'azote. (Note : il faut faire attention d'utiliser un réfrigérant efficace car le dégagement d'isobutylène peut être important). Après ralentissement de l'évolution d'isobutylène (environ 15 mn), la solution est portée à reflux pendant 2 heures.

L'acide trifluoroacétique en excès est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu huileux est chromatographié sur colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 1-3. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange hexane-toluène (Rdt 80%).

**a/ Caractéristiques physiques du *N*,2-diméthyl-4-méthoxybenzamide 30b**

**Point de fusion** : 95-96°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.94 (d, 3H, J=4.8Hz, NCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.93 (m, 1H, NH), 6.62-7.39 (m, 3H, Harom)

**Spectre de masse** *m/z* : 179 (M<sup>+</sup>, 60), 149 (M<sup>+</sup>-NHCH<sub>3</sub>, 100), 121 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>HNCO, 11)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3291 (ν NH), 1631 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N : C:67.02 ; H:7.31 ; O:17.86 ; N:7.82  
trouvée C:66.72 ; H:7.18 ; O:17.88 ; N:7.55

b/ Caractéristiques physiques du N,2-diméthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 30c

Point de fusion : 125-126°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.92 (d, 3H, J=4.9Hz, NCH<sub>3</sub>), 5.97 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.10 (m, 1H, NH), 6.58 (d, 1H, J=8.1Hz, Harom), 6.89 (d, 1H, J=8.1Hz, Harom)

Spectre de masse m/z : 193 (M<sup>+</sup>, 65), 163 (M<sup>+</sup>-NHCH<sub>3</sub>, 100), 135 (M<sup>+</sup>-CONHCH<sub>3</sub>, 8)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3266 (ν NH), 1647 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N : C:62.16 ; H:5.74 ; O:24.85 ; N:7.25  
trouvée C:61.97 ; H:5.72 ; O:24.96 ; N:7.05

6/ Préparation de la 2-(2,4-diméthoxyphényl)-4,4-diméthyl-2-oxazoline 96 (9)

Un mélange de 24.93 g (0.137 mol) d'acide 2,4-diméthoxybenzoïque et 30 ml de chlorure de thionyle est porté à reflux pendant 1 heure. L'excès de chlorure de thionyle est enlevé sous pression réduite. Le chlorure d'acide obtenu est dissous dans 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et est ajouté goutte à goutte à 22.37 g (0.250 mol) de 2-amino-2-méthyl-1-propanol dans 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0°C. Après 2h30 d'agitation à 25°C, la solution est filtrée et le filtrat est évaporé pour donner 35.50 g d'amide sous forme d'huile. Ce dernier (28.37 g) est traité avec 40.2 g de chlorure de thionyle sous agitation. La solution est ensuite versée dans 150 ml d'éther anhydre, le chlorhydrate d'oxazoline précipite et il est filtré. Le sel est traité avec une solution de soude à 20% et la solution alcaline est extraite plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées pour donner une huile qui est chromatographiée sur colonne de silice en utilisant de l'acétate d'éthyle comme éluant (Rdt 70%).

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.38 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.51 (m, 2H, Harom), 7.74 (d, 1H, J=9Hz, Harom)

### 7/ Préparation de la 2-(2-éthényl-4-méthoxyphényl)-4,4-diméthyl-2-oxazoline 97 (9)

19 ml (19 mmol) de bromure de vinylmagnésium 1M dans le THF sont additionnés lentement à 4.20 g (18 mmol) de l'oxazoline **96** dans 30 ml de THF anhydre sous courant d'azote sec et à température ambiante. La solution est agitée pendant 10 heures environ ou plus si le suivi en chromatographie sur couche mince de silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 50-50) indique qu'il y a encore présence du produit de départ.

La solution est hydrolysée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, extraite avec 3x50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 30-70 pour donner une huile (Rdt 80%).

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.38 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.32 (dd, 1H, J=1.3-11Hz, H<sub>styr</sub>), 5.68 (dd, 1H, J=1.3-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 6.82 (dd, 1H, J=2.6-8.7Hz, Harom), 7.11 (d, 1H, J=2.6Hz, Harom), 7.56 (dd, 1H, J=11-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 7.75 (d, 1H, J=8.7Hz, Harom)

**Spectre de masse** *m/z* : 231 (M<sup>+</sup>, 100), 230 (M<sup>+</sup>-H, 79)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1638 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N** : C:72.70 ; H:7.41 ; O:13.84 ; N:6.06  
trouvée C:72.61 ; H:7.53 ; O:13.92 ; N:5.92

### 8/ Hydrolyse acide de l'oxazoline 97 (9)

2 g (8.7 mmol) l'oxazoline **97** sont dissous dans 175 ml d'acide chlorhydrique 4.5M et le tout est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le mélange est extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées pour donner un solide jaune (Rdt 60%).

L'analyse des spectres de <sup>1</sup>H RMN et d'IR montre qu'il s'agit du chlorure de 2-(1-chloroéthyl)-4-méthoxybenzoyle **98** :

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.57 (d, 3H, J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.45 (q, 1H, J=6.6Hz, CH), 6.88 (dd, 1H, J=2.4-8Hz, Harom), 7.06 (d, 1H, J=2.4Hz, Harom), 7.77 (d, 1H, J=8Hz, Harom)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1715, 1655 (ν CO)

### 9/ Hydrolyse basique de l'oxazoline 97 (9)

1.46 g (6.4 mmol) de l'oxazoline **97** sont agités avec 4.53 g (5 éq) d'iodure de méthyle pendant une nuit à l'abri de la lumière. L'excès d'iodure de méthyle est évaporé et le résidu est ajouté à 100 ml d'un mélange 1-1 méthanol-solution de soude à 20%. Le tout est porté à reflux pendant 15 heures.

Après refroidissement, le mélange est extrait à l'éther. L'acidification de la phase aqueuse à pH 2, puis l'extraction à l'éther, le séchage (MgSO<sub>4</sub>) et la concentration donne un solide jaune qui recristallisé dans l'éthanol pour donner des cristaux blancs de l'acide 4-méthoxy-2-vinylbenzoïque **99** (Rdt 40%).

**Point de fusion** : 81-82°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.38 (dd, 1H, J=15.-11Hz, H<sub>styr</sub>), 5.46 (sl, 1H, CO<sub>2</sub>H), 5.64 (dd, 1H, J=1.5-17.3Hz, H<sub>styr</sub>), 6.87 (dd, 1H, J=2.6-8.5Hz, H<sub>arom</sub>), 7.08 (d, 1H, J=2.6Hz, H<sub>arom</sub>), 7.66 (dd, 1H, J=11-17.3Hz, H<sub>styr</sub>), 8.08 (d, 1H, J=8.5Hz, H<sub>arom</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 178 (M<sup>+</sup>, 100), 177 (M<sup>+</sup>-H, 78), 161 (M<sup>+</sup>-OH, 31)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : bande large entre 2400-3200 (ν OH), 1681, 1620 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>** : C:67.40 ; H:5.66 ; O:26.94  
trouvée C:67.49 ; H:5.60 ; O:26.89

### 10/ Préparation du 2-éthényl-4-méthoxy-N-méthylbenzamide 88d

Une petite quantité de diméthylformamide est ajoutée à un mélange de 3.56 g (2 mmol) de l'acide benzoïque **99** et de 5.08 g (4 mmol) de chlorure d'oxalyle fraîchement distillé dans 100 ml de benzène. La solution effervescente est agitée à température ambiante pendant 1 heure puis les produits volatils sont éliminés par évaporation sous pression réduite. Le résidu est ajouté par petites quantités à une solution aqueuse à 40% de méthylamine refroidie à 0°C. Après une heure d'agitation, l'amide, qui a précipité, est filtré et recristallisé dans un mélange hexane-toluène. Le rendement est de 88%.

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.98 (d, 3H, J=4.9Hz, NCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.36 (dd, 1H, J=1.5-11Hz, H<sub>styr</sub>), 5.68 (dd, 1H, J=1.5-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 5.82 (m, 1H, NH), 6.82 (dd, 1H, J=2.3-8.5Hz, Harom), 7.05 (d, 1H, J=2.3Hz, Harom), 7.12 (dd, 1H, J=11-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 8.06 (d, 1H, J=8.5Hz, Harom)

**Spectre de masse** *m/z* : 191 (M<sup>+</sup>, 36), 161 (M<sup>+</sup>-NHCH<sub>3</sub>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3350 (ν NH), 1640 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N** : C:69.09 ; H:6.85 ; O:16.73 ; N:7.33  
trouvée C:69.26 ; H:6.74 ; O:16.88 ; N:7.19

### **11/ Préparation du 2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde 102**

Le mode opératoire est le même que celui utilisé pour la bromation du pipéronal page 137 (Rdt 85%).

**Point de fusion** : 47-48°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.01 (dl, 1H, J=8.4hz, Harom), 7.84 (dl, 1H, J=8.4Hz), 8.12 (sl, 1H, Harom), 9.87 (s, 1H, CHO)

**Spectre de masse** *m/z* : 215 (M<sup>+</sup>, 58), 213 (M<sup>+</sup>, 58), 63 (100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1685 (ν CO)

### **12/ Préparation du 1-éthényl-2-bromo-4-méthoxybenzène 103**

Le mode opératoire est le même que celui utilisé lors de la préparation du composé 79 page 138 (Rdt 90%).

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.32 (dd, 1H, J=1-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 4.75 (dd, 1H, J=1-17.5Hz, H<sub>styr</sub>), 5.77 (dd, 1H, J=10.7-17.5Hz, H<sub>styr</sub>), 5.97 (d, 1H, J=8.5Hz, Harom), 6.44 (dd, 1H, J=2.2-8.5Hz, Harom), 6.77 (d, 1H, J=8.5Hz, Harom)

**Spectre de masse** *m/z* : 214 (M<sup>+</sup>, 68), 212 (M<sup>+</sup>, 71), 55 (100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1496 (ν CO)



### 13/ Préparation de l'acide 2-éthényl-5-méthoxybenzoïque 104

A une solution de 38.75 ml (62 mmol) de *n*-butyllithium 1.6M dans l'hexane dans 30 ml d'éther anhydre refroidie à -35°C, on additionne goutte à goutte 13.10 g (61.5 mmol) du dérivé bromé **103**. Après 15 mn d'agitation, le mélange est versé dans un bécher contenant de la glace carbonique et de l'éther anhydre, un précipité blanc se forme. On laisse évaporer la glace carbonique toute la nuit.

Une partie de l'éther s'étant évaporé, on en rajoute un peu ainsi que de l'eau, le précipité blanc se redissout. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée avec 50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées et extraites avec 50 ml d'une solution de soude à 10%. Cette phase alcaline est ajoutée à la phase aqueuse précédente et le tout est chauffé vers 60°C pour éliminer les traces d'éther. Après refroidissement vers 5°C, le mélange est acidifié fortement avec HCl concentré; l'acide carboxylique, qui a précipité, est filtré, lavé soigneusement et avec précaution avec de l'eau froide et recristallisé dans l'éthanol (Rdt 80%).

Point de fusion : 77-78°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 4.08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.27 (dd, 1H, J=0.5-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 5.72 (dd, 1H, J=0.5-17.3Hz, H<sub>styr</sub>), 6.71 (dd, 1H, J=10.7-17.3Hz, H<sub>styr</sub>), 7.03 (d, 1H, J=8.6Hz, H<sub>arom</sub>), 7.62 (dd, 1H, J=2.4-8.6Hz, H<sub>arom</sub>), 8.22 (d, 1H, J=2.4Hz, H<sub>arom</sub>), 10.16 (sl, 1H, CO<sub>2</sub>H)

Spectre de masse *m/z* : 178 (M<sup>+</sup>, 100), 161 (M<sup>+</sup>-OH, 16), 77 (90)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1693 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> : C:67.40 ; H:5.66 ; O:26.94  
trouvée C:67.25 ; H:5.60 ; O:26.88

### 14/ Préparation du 2-éthényl-5-méthoxy-*N*-méthylbenzamide 88e

La préparation de ce composé s'est effectuée suivant le mode opératoire décrit page 148 pour la synthèse du composé **88d** (Rdt 87%).

Point de fusion : 64-65°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.91 (d, 3H, J=4.6Hz, NCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.18 (dd, 1H, J=1-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 5.71 (dd, 1H, J=1-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 6.78 (dd, 1H, J=10.7-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 7.12 (d, 1H, J=8.8Hz, Harom), 7.59 (dd, 1H, J=2.4-8.8Hz, Harom), 8.16 (d, 1H, J=2.4Hz, Harom)

**Spectre de masse** *m/z*: 191 (M<sup>+</sup>, 34), 161 (M<sup>+</sup>-NHCH<sub>3</sub>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3354 (ν NH), 1640 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N** : C:69.09 ; H:6.85 ; O:16.73 ; N:7.33  
trouvée C:68.69 ; H:6.88 ; O:16.84 ; N:7.23

## V - SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPOSÉS 85a-f ET 107

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés 38 page 113.

### 1/ N-(2-éthénylbenzoyl)-N-méthyl-2-triméthylsilylméthylbenzamide 107

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.3 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.35 (dd, 1H, J=1.3-11Hz, H<sub>styr</sub>), 5.59 (dd, 1H, J=1.3-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 6.65-7.32 (m, 9H, Harom+H<sub>styr</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 351 (M<sup>+</sup>, 3), 131 (CH<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1690, 1654 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>NSi** : C:71.76 ; H:7.17 ; O:9.10 ; N:3.98 ; Si:7.99  
trouvée C:71.56 ; H:7.20 ; O non dosable ; N:4.16 ; Si:8.26

### 2/ N-(2-éthénylbenzoyl)-N,2-diméthylbenzamide 85a

**Point de fusion** : 82-83°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.33 (dd, 1H, J=1.1-10.6Hz, H<sub>styr</sub>), 5.56 (dd, 1H, J=1.1-17.2Hz, H<sub>styr</sub>), 6.62-7.28 (m, 9H, Harom+H<sub>styr</sub>)

**Spectre de masse**  $m/z$  : 279 ( $M^+$ , 2), 131 ( $CH_2CHC_6H_4CO^+$ , 27), 119 ( $CH_3C_6H_4CO^+$ , 100)

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1696, 1655 ( $\nu$  CO)

**Analyse calculée pour  $C_{18}H_{17}O_2N$**  : C:77.39 ; H:6.13 ; O:11.46 ; N:5.01  
trouvée C:77.59 ; H:6.10 ; O:11.21 ; N:5.26

**3/ N-(2-éthénylbenzoyl)-N,2-diméthyl-4-méthoxybenzamide 85b**

**Point de fusion** : 109-110°C

**RMN** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 2.21 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.48 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.70 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 5.33 (dd, 1H,  $J=1.3-11$ Hz,  $H_{styr}$ ), 5.58 (dd, 1H,  $J=1.3-18.1$ Hz,  $H_{styr}$ ), 6.41-7.31 (m, 8H,  $H_{arom}+H_{styr}$ )

**Spectre de masse**  $m/z$  : 309 ( $M^+$ , 3), 149 ( $CH_3OC_6H_3CH_3CO^+$ , 100), 131 ( $CH_2CHC_6H_4CO^+$ , 7)

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1692, 1645 ( $\nu$  CO)

**Analyse calculée pour  $C_{19}H_{19}O_3N$**  : C:73.76 ; H:6.19 ; O:15.52 ; N:4.53  
trouvée C:73.89 ; H:6.16 ; O:15.46 ; N:4.67

**4/ N-(2-éthénylbenzoyl)-N,2-diméthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 85c**

**Point de fusion** : 119-120°C

**RMN** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 2.06 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.48 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 5.34 (dd, 1H,  $J=1.2-10.7$ Hz,  $H_{styr}$ ), 5.59 (dd, 1H,  $J=1.2-17.3$ Hz,  $H_{styr}$ ), 5.86 (s, 2H,  $OCH_2O$ ), 6.35-7.41 (m, 7H,  $H_{arom}+H_{styr}$ )

**Spectre de masse**  $m/z$  : 323 ( $M^+$ , 6), 163 ( $OCH_2OC_6H_3CH_3CO^+$ , 100), 131 ( $CH_2CHC_6H_4CO^+$ , 18)

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1691, 1645 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N : C:70.57 ; H:5.30 ; O:19.79 ; N:4.33  
trouvée C:70.60 ; H:5.32 ; O:19.60 ; N:4.16

5/ N-(2-éthényl-4-méthoxybenzoyl)-N,2-diméthylbenzamide 85d

Point de fusion : 84-85°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.20 (dd, 1H, J=1-10.6Hz, H<sub>styr</sub>), 5.59 (dd, 1H, J=1-17.4Hz, H<sub>styr</sub>), 6.42-7.36 (m, 8H, Harom+H<sub>styr</sub>)

Spectre de masse m/z : 309 (M<sup>+</sup>, 20), 161 (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>, 100), 119 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 68)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1699, 1645 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N : C:73.76 ; H:6.19 ; O:15.52 ; N:4.53  
trouvée C:73.70 ; H:6.26 ; O:15.38 ; N:4.70

6/ N-(2-éthényl-5-méthoxybenzoyl)-N,2-diméthylbenzamide 85e

Point de fusion : 81-82°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.13 (dd, 1H, J=1-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 5.51 (dd, 1H, J=1-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 6.31-7.28 (m, 8H, Harom+H<sub>styr</sub>)

Spectre de masse m/z : 309 (M<sup>+</sup>, 18), 161 (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>, 100), 119 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 70)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1701 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> : C:73.76 ; H:6.19 ; O:15.52 ; N:4.53  
trouvée C:73.63 ; H:6.11 ; O:15.42 ; N:4.45

**VI- SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES ISOQUINOLONES 59a-e ET DES BENZO[c]PHENANTHRIDINONES 60a-e**

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la synthèse des isoquinolones 39 page 118.

**1/ N-méthyl-3-(2-éthénylphényl)-1(2H)-isoquinolone 59a**

**Point de fusion** : 120-121°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.28 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.23 (dd, 1H, J=1.3-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 5.73 (dd, 1H, J=1.3-17.4Hz, H<sub>styr</sub>), 6.58 (dd, 1H, J=10.7-17.4Hz, H<sub>styr</sub>), 6.61 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 7.28-7.79 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 8.48 (d, 1H, J=7.7Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 261 (M<sup>+</sup>, 56), 260 (M<sup>+</sup>-H, 48), 246 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 22), 89 (100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1559 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ON** : C:82.73 ; H:5.79 ; O:6.12 ; N:5.36  
trouvée C:82.61 ; H:5.85 ; O:6.33 ; N:5.19

**2/ 11,12-dihydro-N-méthylbenzo[c]phenanthridin-6(5H)-one 60a**

**Point de fusion** : 142-144°C (Litt. : (10) 143-145°C ou (11) 139-140°C)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.86 (sl, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.27-7.77 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 8.52 (dd, 1H, J=2.2-6Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 261 (M<sup>+</sup>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1647 (ν CO)

**3/ N-méthyl-3-(2-éthénylphényl)-6-méthoxy-1(2H)-isoquinolone 59b**

**Point de fusion** : 130-131°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.25 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.24 (dd, 1H, J=1.5-10.6Hz, H<sub>styr</sub>), 5.73 (dd, 1H, J=1.5-17.5Hz, H<sub>styr</sub>), 6.37 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 6.54-7.80 (m, 7H, H<sub>arom</sub>+H<sub>styr</sub>), 8.41 (d, 1H, J=8.8Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 291 (M<sup>+</sup>, 96), 290 (M<sup>+</sup>-H, 100), 276 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 24), 262 (M<sup>+</sup>-NCH<sub>3</sub>, 12)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1639 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N** : C:78.33 ; H:5.88 ; O:10.98 ; N:4.81  
trouvée C:78.28 ; H:5.90 ; O:10.85 ; N:4.90

**4/ 11,12-dihydro-N-méthyl-2-méthoxy-benzof[c]phenanthridin-6(5H)-one 60b**

**Point de fusion** : 172-174°C (Litt. (11) : 170-171°C)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.84 (sl, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.74-7.75 (m, 6H, H<sub>arom</sub>), 8.5 (dd, 1H, J=1.6-6.4Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 291 (M<sup>+</sup>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1648 (ν CO)

**5/ N-méthyl-3-(2-éthénylphényl)-5,6-méthylènedioxy-1(2H)-isoquinolone 59c**

**Point de fusion** : 128-129°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.23 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.25 (dd, 1H, J=1.5-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 5.73 (dd, 1H, J=1.5-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 6.14 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.43 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 6.37-7.73 (m, 6H, H<sub>arom</sub>+H<sub>styr</sub>), 8.11 (d, 1H, J=8.5Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 305 (M<sup>+</sup>, 97), 304 (M<sup>+</sup>-H, 100), 290 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 22), 276 (M<sup>+</sup>-NCH<sub>3</sub>, 15)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1647(ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N** : C:74.74 ; H:4.95 ; O:15.72 ; N:4.59  
trouvée C:74.63 ; H:4.97 ; O:15.79 ; N:4.66

**6/ 11,12-dihydro-N-méthyl-1,2-méthylènedioxy-benzo[c]phenanthridin-6(5H)-one 60c**

**Point de fusion** : 154-155°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.84 (sl, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.06 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.76 (d, 1H, J=8.2Hz, Harom), 7.04 (d, 1H, J=8.2Hz, Harom), 7.61-7.77 (m, 3H, Harom), 8.56 (d, 1H, J=8.1Hz, Hpéri)

**Spectre de masse m/z** : 305 (M<sup>+</sup>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1635 (ν CO)

**Détermination de masse précise calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N** : 305.3363

trouvée 305.33567

**7/ N-méthyl-3-(2-éthényl-4-méthoxyphényl)-1(2H)-isoquinolone 59d**

**Point de fusion** : 144-145°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.22 (dd, 1H, J=1-11Hz, Hstyr), 5.66 (dd, 1H, J=1-16.8Hz, Hstyr), 6.47 (s, 1H, Hvinyl), 6.58 (dd, 1H, J=11-16.8Hz, Hstyr), 6.95 (d, 1H, J=8Hz, Harom), 7.43-7.57 (m, 5H, Harom), 8.47 (d, 1H, J=7.8Hz, Hpéri)

**Spectre de masse m/z** : 291 (M<sup>+</sup>, 100), 290 (M<sup>+</sup>-H, 48)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1644 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N** : C:78.33 ; H:5.88 ; O:10.98 ; N:4.81

trouvée C:78.40 ; H:5.85 ; O:11.06 ; N:4.85

**8/ 11,12-dihydro-N-méthyl-9-méthoxy-benzo[c]phenanthridin-6(5H)-one 60d**

**Point de fusion** : 169-170°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.81 (sl, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.76-7.69 (m, 5H, Harom), 8.47 (dd, 1H, J=1.8-6.8Hz, Hpéri)

Spectre de masse  $m/z$  : 291 ( $M^+$ , 100)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1634 ( $\checkmark$  CO)

Détermination de masse précise calculée pour  $C_{19}H_{17}O_2N$  : 291.35284  
trouvée 291.35165

9/ N-méthyl-3-(2-éthényl-5-méthoxyphényl)-1(2H)-isoquinolone 59e

Point de fusion : 149-150°C

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 3.40 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 5.20 (dd, 1H,  $J=1-11.1$ Hz,  $H_{styr}$ ), 5.68 (dd, 1H,  $J=1-16.9$ Hz,  $H_{styr}$ ), 6.49 (s, 1H,  $H_{viny}$ ), 6.60 (dd, 1H,  $J=11.1-16.9$ Hz,  $H_{styr}$ ), 6.90 (d, 1H,  $J=7.8$ Hz,  $H_{arom}$ ), 7.40-7.60 (m, 5H,  $H_{arom}$ ), 8.47 (d, 1H,  $J=7.8$ Hz,  $H_{péri}$ )

Spectre de masse  $m/z$  : 291 ( $M^+$ , 100), 290 ( $M^+-H$ , 51)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1648 ( $\checkmark$  CO)

Analyse calculée pour  $C_{19}H_{17}O_2N$  : C:78.33 ; H:5.88 ; O:10.98 ; N:4.81  
trouvée C:78.26 ; H:5.98 ; O:10.76 ; N:4.94

10/ 11,12-dihydro-N-méthyl-8-méthoxybenzo[c]phenanthridin-6(5H)-one 60e

Point de fusion : 164-165°C

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 2.85 (sl, 4H,  $2 \times CH_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.80-7.70 (m, 5H,  $H_{arom}$ ), 8.49 (dd, 1H,  $J=1.6-6.7$ Hz,  $H_{péri}$ )

Spectre de masse  $m/z$  : 291 ( $M^+$ , 100)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1640 ( $\checkmark$  CO)

Détermination de masse précise calculée pour  $C_{19}H_{17}O_2N$  : 291.35284  
trouvée 291.35206



## VII - PHOTOCYCLISATION DE L'ISOQUINOLONE 59b

Une solution de 0.582 g (2mmol) de l'isoquinolone **59b** dans 450 ml de méthanol est dégazée en faisant buller de l'argon pendant 30 mn. La photolyse est réalisée dans un réacteur en quartz refroidi par de l'eau et équipé d'un barbotage d'argon et d'une agitation magnétique. L'ensemble est placée dans un réacteur RAYONET RPR 208 munis de 8 lampes 3000 A. Le dégazage et l'agitation sont maintenus pendant l'irradiation (1 heure).

Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu est purifié sur plaques de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexane 50-50 (Rdt 70%).

Les caractéristiques physiques du composé **60d** obtenu ont été décrites précédemment page 156.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- H. Decker, *Annalen* 1913, 395, 286
- 2- W.J. Dale, L. Starr, C.W. Strobel, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2225
- 3- R.D. Clark, Jahangir, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1174
- 4- P.C. Conrad, P.L. Kwiatkowski, P.L. Fuchs, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 586
- 5- R.K. Howe, F. M. Schlepplik, *J. Heterocyclic Chem.* 1982, 19(4), 721
- 6- G.M. Pogosyan, T.G. Karapetyan, S.G. Matsoyan, *Zh. Org. Khim.* 1970, 6(1), 139; C.A. 1970, 72:89985g
- 7- S.C. Watson, J.F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* 1967, 9, 165
- 8- D.B. Reitz, S.M. Massey, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1375
- 9- A.I. Meyers, R. Gabel, E.D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1372
- 10- I. Ninomiya, T. Naito, T. Kiguchi, T. Mori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* 1973, 1696
- 11- G. Martin, E. Guitian, L. Castedo, *Tetrahedron Lett.* 1987, 2407

Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N : C:67.02 ; H:7.31 ; O:17.86 ; N:7.82  
trouvée C:66.72 ; H:7.18 ; O:17.88 ; N:7.55

b/ Caractéristiques physiques du N,2-diméthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 30c

Point de fusion : 125-126°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.92 (d, 3H, J=4.9Hz, NCH<sub>3</sub>), 5.97 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.10 (m, 1H, NH), 6.58 (d, 1H, J=8.1Hz, Harom), 6.89 (d, 1H, J=8.1Hz, Harom)

Spectre de masse m/z : 193 (M<sup>+</sup>, 65), 163 (M<sup>+</sup>-NHCH<sub>3</sub>, 100), 135 (M<sup>+</sup>-CONHCH<sub>3</sub>, 8)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3266 (ν NH), 1647 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N : C:62.16 ; H:5.74 ; O:24.85 ; N:7.25  
trouvée C:61.97 ; H:5.72 ; O:24.96 ; N:7.05

6/ Préparation de la 2-(2,4-diméthoxyphényl)-4,4-diméthyl-2-oxazoline 96 (9)

Un mélange de 24.93 g (0.137 mol) d'acide 2,4-diméthoxybenzoïque et 30 ml de chlorure de thionyle est porté à reflux pendant 1 heure. L'excès de chlorure de thionyle est enlevé sous pression réduite. Le chlorure d'acide obtenu est dissous dans 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et est ajouté goutte à goutte à 22.37 g (0.250 mol) de 2-amino-2-méthyl-1-propanol dans 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0°C. Après 2h30 d'agitation à 25°C, la solution est filtrée et le filtrat est évaporé pour donner 35.50 g d'amide sous forme d'huile. Ce dernier (28.37 g) est traité avec 40.2 g de chlorure de thionyle sous agitation. La solution est ensuite versée dans 150 ml d'éther anhydre, le chlorhydrate d'oxazoline précipite et il est filtré. Le sel est traité avec une solution de soude à 20% et la solution alcaline est extraite plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées pour donner une huile qui est chromatographiée sur colonne de silice en utilisant de l'acétate d'éthyle comme éluant (Rdt 70%).

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.38 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.51 (m, 2H, Harom), 7.74 (d, 1H, J=9Hz, Harom)

## 7/ Préparation de la 2-(2-éthényl-4-méthoxyphényl)-4,4-diméthyl-2-oxazoline 97 (9)

19 ml (19 mmol) de bromure de vinylmagnésium 1M dans le THF sont additionnés lentement à 4.20 g (18 mmol) de l'oxazoline **96** dans 30 ml de THF anhydre sous courant d'azote sec et à température ambiante. La solution est agitée pendant 10 heures environ ou plus si le suivi en chromatographie sur couche mince de silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 50-50) indique qu'il y a encore présence du produit de départ.

La solution est hydrolysée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, extraite avec 3x50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 30-70 pour donner une huile (Rdt 80%).

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.38 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.32 (dd, 1H, J=1.3-11Hz, H<sub>styr</sub>), 5.68 (dd, 1H, J=1.3-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 6.82 (dd, 1H, J=2.6-8.7Hz, Harom), 7.11 (d, 1H, J=2.6Hz, Harom), 7.56 (dd, 1H, J=11-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 7.75 (d, 1H, J=8.7Hz, Harom)

**Spectre de masse** *m/z* : 231 (M<sup>+</sup>, 100), 230 (M<sup>+</sup>-H, 79)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1638 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N** : C:72.70 ; H:7.41 ; O:13.84 ; N:6.06  
**trouvée** C:72.61 ; H:7.53 ; O:13.92 ; N:5.92

## 8/ Hydrolyse acide de l'oxazoline 97 (9)

2 g (8.7 mmol) l'oxazoline **97** sont dissous dans 175 ml d'acide chlorhydrique 4.5M et le tout est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le mélange est extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, séchées (MgSO<sub>4</sub>) et concentrées pour donner un solide jaune (Rdt 60%).

L'analyse des spectres de <sup>1</sup>H RMN et d'IR montre qu'il s'agit du chlorure de 2-(1-chloroéthyl)-4-méthoxybenzoyle **98** :

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 1.57 (d, 3H, J=6.6Hz, CH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.45 (q, 1H, J=6.6Hz, CH), 6.88 (dd, 1H, J=2.4-8Hz, Harom), 7.06 (d, 1H, J=2.4Hz, Harom), 7.77 (d, 1H, J=8Hz, Harom)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1715, 1655 (ν CO)

### 9/ Hydrolyse basique de l'oxazoline 97 (9)

1.46 g (6.4 mmol) de l'oxazoline **97** sont agités avec 4.53 g (5 éq) d'iodure de méthyle pendant une nuit à l'abri de la lumière. L'excès d'iodure de méthyle est évaporé et le résidu est ajouté à 100 ml d'un mélange 1-1 méthanol-solution de soude à 20%. Le tout est porté à reflux pendant 15 heures.

Après refroidissement, le mélange est extrait à l'éther. L'acidification de la phase aqueuse à pH 2, puis l'extraction à l'éther, le séchage (MgSO<sub>4</sub>) et la concentration donne un solide jaune qui recristallisé dans l'éthanol pour donner des cristaux blancs de l'acide 4-méthoxy-2-vinylbenzoïque **99** (Rdt 40%).

Point de fusion : 81-82°C

RMN (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.38 (dd, 1H, J=15.-11Hz, H<sub>styr</sub>), 5.46 (sl, 1H, CO<sub>2</sub>H), 5.64 (dd, 1H, J=1.5-17.3Hz, H<sub>styr</sub>), 6.87 (dd, 1H, J=2.6-8.5Hz, H<sub>arom</sub>), 7.08 (d, 1H, J=2.6Hz, H<sub>arom</sub>), 7.66 (dd, 1H, J=11-17.3Hz, H<sub>styr</sub>), 8.08 (d, 1H, J=8.5Hz, H<sub>arom</sub>)

Spectre de masse *m/z* : 178 (M<sup>+</sup>, 100), 177 (M<sup>+</sup>-H, 78), 161 (M<sup>+</sup>-OH, 31)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : bande large entre 2400-3200 (ν OH), 1681, 1620 (ν CO)

Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> : C:67.40 ; H:5.66 ; O:26.94  
trouvée C:67.49 ; H:5.60 ; O:26.89

### 10/ Préparation du 2-éthényl-4-méthoxy-N-méthylbenzamide 88d

Une petite quantité de diméthylformamide est ajoutée à un mélange de 3.56 g (2 mmol) de l'acide benzoïque **99** et de 5.08 g (4 mmol) de chlorure d'oxalyle fraîchement distillé dans 100 ml de benzène. La solution effervescente est agitée à température ambiante pendant 1 heure puis les produits volatils sont éliminés par évaporation sous pression réduite. Le résidu est ajouté par petites quantités à une solution aqueuse à 40% de méthylamine refroidie à 0°C. Après une heure d'agitation, l'amide, qui a précipité, est filtré et recristallisé dans un mélange hexane-toluène. Le rendement est de 88%.

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.98 (d, 3H, J=4.9Hz, NCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.36 (dd, 1H, J=1.5-11Hz, H<sub>styr</sub>), 5.68 (dd, 1H, J=1.5-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 5.82 (m, 1H, NH), 6.82 (dd, 1H, J=2.3-8.5Hz, Harom), 7.05 (d, 1H, J=2.3Hz, Harom), 7.12 (dd, 1H, J=11-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 8.06 (d, 1H, J=8.5Hz, Harom)

**Spectre de masse** *m/z* : 191 (M<sup>+</sup>, 36), 161 (M<sup>+</sup>-NHCH<sub>3</sub>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3350 (ν NH), 1640 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N** : C:69.09 ; H:6.85 ; O:16.73 ; N:7.33  
trouvée C:69.26 ; H:6.74 ; O:16.88 ; N:7.19

### 11/ Préparation du 2-bromo-4-méthoxybenzaldéhyde 102

Le mode opératoire est le même que celui utilisé pour la bromation du pipéronal page 137 (Rdt 85%).

**Point de fusion** : 47-48°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.01 (dl, 1H, J=8.4hz, Harom), 7.84 (dl, 1H, J=8.4Hz), 8.12 (sl, 1H, Harom), 9.87 (s, 1H, CHO)

**Spectre de masse** *m/z* : 215 (M<sup>+</sup>, 58), 213 (M<sup>+</sup>, 58), 63 (100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1685 (ν CO)

### 12/ Préparation du 1-éthényl-2-bromo-4-méthoxybenzène 103

Le mode opératoire est le même que celui utilisé lors de la préparation du composé 79 page 138 (Rdt 90%).

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.32 (dd, 1H, J=1-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 4.75 (dd, 1H, J=1-17.5Hz, H<sub>styr</sub>), 5.77 (dd, 1H, J=10.7-17.5Hz, H<sub>styr</sub>), 5.97 (d, 1H, J=8.5Hz, Harom), 6.44 (dd, 1H, J=2.2-8.5Hz, Harom), 6.77 (d, 1H, J=8.5Hz, Harom)

**Spectre de masse** *m/z* : 214 (M<sup>+</sup>, 68), 212 (M<sup>+</sup>, 71), 55 (100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1496 (ν CO)

### **13/ Préparation de l'acide 2-éthényl-5-méthoxybenzoïque 104**

A une solution de 38.75 ml (62 mmol) de *n*-butyllithium 1.6M dans l'hexane dans 30 ml d'éther anhydre refroidie à -35°C, on additionne goutte à goutte 13.10 g (61.5 mmol) du dérivé bromé 103. Après 15 mn d'agitation, le mélange est versé dans un bécher contenant de la glace carbonique et de l'éther anhydre, un précipité blanc se forme. On laisse évaporer la glace carbonique toute la nuit.

Une partie de l'éther s'étant évaporé, on en rajoute un peu ainsi que de l'eau, le précipité blanc se redissout. Les phases sont séparées. La phase aqueuse est lavée avec 50 ml d'éther. Les phases organiques sont rassemblées et extraites avec 50 ml d'une solution de soude à 10%. Cette phase alcaline est ajoutée à la phase aqueuse précédente et le tout est chauffé vers 60°C pour éliminer les traces d'éther. Après refroidissement vers 5°C, le mélange est acidifié fortement avec HCl concentré; l'acide carboxylique, qui a précipité, est filtré, lavé soigneusement et avec précaution avec de l'eau froide et recristallisé dans l'éthanol (Rdt 80%).

**Point de fusion** : 77-78°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 4.08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.27 (dd, 1H, J=0.5-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 5.72 (dd, 1H, J=0.5-17.3Hz, H<sub>styr</sub>), 6.71 (dd, 1H, J=10.7-17.3Hz, H<sub>styr</sub>), 7.03 (d, 1H, J=8.6Hz, H<sub>arom</sub>), 7.62 (dd, 1H, J=2.4-8.6Hz, H<sub>arom</sub>), 8.22 (d, 1H, J=2.4Hz, H<sub>arom</sub>), 10.16 (sl, 1H, CO<sub>2</sub>H)

**Spectre de masse m/z** : 178 (M<sup>+</sup>, 100), 161 (M<sup>+</sup>-OH, 16), 77 (90)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1693 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>** : C:67.40 ; H:5.66 ; O:26.94  
trouvée C:67.25 ; H:5.60 ; O:26.88

### **14/ Préparation du 2-éthényl-5-méthoxy-N-méthylbenzamide 88e**

La préparation de ce composé s'est effectuée suivant le mode opératoire décrit page 148 pour la synthèse du composé 88d (Rdt 87%).

**Point de fusion** : 64-65°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.91 (d, 3H, J=4.6Hz, NCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.18 (dd, 1H, J=1-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 5.71 (dd, 1H, J=1-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 6.78 (dd, 1H, J=10.7-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 7.12 (d, 1H, J=8.8Hz, Harom), 7.59 (dd, 1H, J=2.4-8.8Hz, Harom), 8.16 (d, 1H, J=2.4Hz, Harom)

**Spectre de masse** *m/z*: 191 (M<sup>+</sup>, 34), 161 (M<sup>+</sup>-NHCH<sub>3</sub>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3354 (ν NH), 1640 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N** : C:69.09 ; H:6.85 ; O:16.73 ; N:7.33  
trouvée C:68.69 ; H:6.88 ; O:16.84 ; N:7.23

## **V - SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPOSÉS 85a-f ET 107**

Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment lors de la synthèse des composés 38 page 113.

### **1/ N-(2-éthénylbenzoyl)-N-méthyl-2-triméthylsilylméthylbenzamide 107**

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 0.3 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.35 (dd, 1H, J=1.3-11Hz, H<sub>styr</sub>), 5.59 (dd, 1H, J=1.3-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 6.65-7.32 (m, 9H, Harom+H<sub>styr</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 351 (M<sup>+</sup>, 3), 131 (CH<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1690, 1654 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>NSi** : C:71.76 ; H:7.17 ; O:9.10 ; N:3.98 ; Si:7.99  
trouvée C:71.56 ; H:7.20 ; O non dosable ; N:4.16 ; Si:8.26

### **2/ N-(2-éthénylbenzoyl)-N,2-diméthylbenzamide 85a**

**Point de fusion** : 82-83°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.33 (dd, 1H, J=1.1-10.6Hz, H<sub>styr</sub>), 5.56 (dd, 1H, J=1.1-17.2Hz, H<sub>styr</sub>), 6.62-7.28 (m, 9H, Harom+H<sub>styr</sub>)



**Spectre de masse**  $m/z$  : 279 ( $M^+$ , 2), 131 ( $CH_2CHC_6H_4CO^+$ , 27), 119 ( $CH_3C_6H_4CO^+$ , 100)

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1696, 1655 ( $\nu$  CO)

**Analyse** calculée pour  $C_{18}H_{17}O_2N$  : C:77.39 ; H:6.13 ; O:11.46 ; N:5.01  
trouvée C:77.59 ; H:6.10 ; O:11.21 ; N:5.26

**3/ N-(2-éthénylbenzoyl)-N,2-diméthyl-4-méthoxybenzamide 85b**

**Point de fusion** : 109-110°C

**RMN** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 2.21 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.48 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.70 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 5.33 (dd, 1H,  $J=1.3-11$ Hz, Hstyr), 5.58 (dd, 1H,  $J=1.3-18.1$ Hz, Hstyr), 6.41-7.31 (m, 8H, Harom+Hstyr)

**Spectre de masse**  $m/z$  : 309 ( $M^+$ , 3), 149 ( $CH_3OC_6H_3CH_3CO^+$ , 100), 131 ( $CH_2CHC_6H_4CO^+$ , 7)

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1692, 1645 ( $\nu$  CO)

**Analyse** calculée pour  $C_{19}H_{19}O_3N$  : C:73.76 ; H:6.19 ; O:15.52 ; N:4.53  
trouvée C:73.89 ; H:6.16 ; O:15.46 ; N:4.67

**4/ N-(2-éthénylbenzoyl)-N,2-diméthyl-3,4-méthylènedioxybenzamide 85c**

**Point de fusion** : 119-120°C

**RMN** ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 2.06 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.48 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 5.34 (dd, 1H,  $J=1.2-10.7$ Hz, Hstyr), 5.59 (dd, 1H,  $J=1.2-17.3$ Hz, Hstyr), 5.86 (s, 2H,  $OCH_2O$ ), 6.35-7.41 (m, 7H, Harom+Hstyr)

**Spectre de masse**  $m/z$  : 323 ( $M^+$ , 6), 163 ( $OCH_2OC_6H_3CH_3CO^+$ , 100), 131 ( $CH_2CHC_6H_4CO^+$ , 18)

**IR** (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1691, 1645 ( $\nu$  CO)

**Analyse calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N** : C:70.57 ; H:5.30 ; O:19.79 ; N:4.33  
trouvée C:70.60 ; H:5.32 ; O:19.60 ; N:4.16

**5/ N-(2-éthényl-4-méthoxybenzoyl)-N,2-diméthylbenzamide 85d**

**Point de fusion** : 84-85°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.20 (dd, 1H, J=1-10.6Hz, H<sub>styr</sub>), 5.59 (dd, 1H, J=1-17.4Hz, H<sub>styr</sub>), 6.42-7.36 (m, 8H, Harom+H<sub>styr</sub>)

**Spectre de masse m/z** : 309 (M<sup>+</sup>, 20), 161 (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>, 100), 119 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 68)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1699, 1645 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N** : C:73.76 ; H:6.19 ; O:15.52 ; N:4.53  
trouvée C:73.70 ; H:6.26 ; O:15.38 ; N:4.70

**6/ N-(2-éthényl-5-méthoxybenzoyl)-N,2-diméthylbenzamide 85e**

**Point de fusion** : 81-82°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.13 (dd, 1H, J=1-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 5.51 (dd, 1H, J=1-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 6.31-7.28 (m, 8H, Harom+H<sub>styr</sub>)

**Spectre de masse m/z** : 309 (M<sup>+</sup>, 18), 161 (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>, 100), 119 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sup>+</sup>, 70)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1701 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>** : C:73.76 ; H:6.19 ; O:15.52 ; N:4.53  
trouvée C:73.63 ; H:6.11 ; O:15.42 ; N:4.45

**VI- SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES ISOQUINOLONES 59a-e ET DES BENZO[c]PHENANTHRIDINONES 60a-e**

Le mode opératoire est identique à celui décrit pour la synthèse des isoquinolones 39 page 118.

**1/ N-méthyl-3-(2-éthénylphényl)-1(2H)-isoquinolone 59a**

**Point de fusion** : 120-121°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.28 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.23 (dd, 1H, J=1.3-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 5.73 (dd, 1H, J=1.3-17.4Hz, H<sub>styr</sub>), 6.58 (dd, 1H, J=10.7-17.4Hz, H<sub>styr</sub>), 6.61 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 7.28-7.79 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 8.48 (d, 1H, J=7.7Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 261 (M<sup>+</sup>, 56), 260 (M<sup>+</sup>-H, 48), 246 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 22), 89 (100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1559 (ν CO)

**Analyse calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ON** : C:82.73 ; H:5.79 ; O:6.12 ; N:5.36  
trouvée C:82.61 ; H:5.85 ; O:6.33 ; N:5.19

**2/ 11,12-dihydro-N-méthylbenzo[c]phenanthridin-6(5H)-one 60a**

**Point de fusion** : 142-144°C (Litt. : (10) 143-145°C ou (11) 139-140°C)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.86 (sl, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7.27-7.77 (m, 7H, H<sub>arom</sub>), 8.52 (dd, 1H, J=2.2-6Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 261 (M<sup>+</sup>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1647 (ν CO)

**3/ N-méthyl-3-(2-éthénylphényl)-6-méthoxy-1(2H)-isoquinolone 59b**

**Point de fusion** : 130-131°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.25 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.24 (dd, 1H, J=1.5-10.6Hz, H<sub>styr</sub>), 5.73 (dd, 1H, J=1.5-17.5Hz, H<sub>styr</sub>), 6.37 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 6.54-7.80 (m, 7H, H<sub>arom</sub>+H<sub>styr</sub>), 8.41 (d, 1H, J=8.8Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 291 (M<sup>+</sup>, 96), 290 (M<sup>+</sup>-H, 100), 276 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 24), 262 (M<sup>+</sup>-NCH<sub>3</sub>, 12)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1639 (ν CO)

**Analyse** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N : C:78.33 ; H:5.88 ; O:10.98 ; N:4.81  
trouvée C:78.28 ; H:5.90 ; O:10.85 ; N:4.90

**4/ 11,12-dihydro-N-méthyl-2-méthoxy-benzo[c]phenanthridin-6(5H)-one 60b**

**Point de fusion** : 172-174°C (Litt. (11) : 170-171°C)

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.84 (sl, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.74-7.75 (m, 6H, H<sub>arom</sub>), 8.5 (dd, 1H, J=1.6-6.4Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 291 (M<sup>+</sup>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1648 (ν CO)

**5/ N-méthyl-3-(2-éthénylphényl)-5,6-méthylènedioxy-1(2H)-isoquinolone 59c**

**Point de fusion** : 128-129°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.23 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.25 (dd, 1H, J=1.5-10.7Hz, H<sub>styr</sub>), 5.73 (dd, 1H, J=1.5-17.6Hz, H<sub>styr</sub>), 6.14 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.43 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 6.37-7.73 (m, 6H, H<sub>arom</sub>+H<sub>styr</sub>), 8.11 (d, 1H, J=8.5Hz, H<sub>péri</sub>)

**Spectre de masse** *m/z* : 305 (M<sup>+</sup>, 97), 304 (M<sup>+</sup>-H, 100), 290 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 22), 276 (M<sup>+</sup>-NCH<sub>3</sub>, 15)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1647(ν CO)

**Analyse** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N : C:74.74 ; H:4.95 ; O:15.72 ; N:4.59  
trouvée C:74.63 ; H:4.97 ; O:15.79 ; N:4.66

**6/ 11,12-dihydro-N-méthyl-1,2-méthylènedioxy-benzo[c]phenanthridin-6(5H)-one 60c**

**Point de fusion** : 154-155°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.84 (sl, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.06 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.76 (d, 1H, J=8.2Hz, Harom), 7.04 (d, 1H, J=8.2Hz, Harom), 7.61-7.77 (m, 3H, Harom), 8.56 (d, 1H, J=8.1Hz, Hpéri)

**Spectre de masse** *m/z* : 305 (M<sup>+</sup>, 100)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1635 (ν CO)

**Détermination de masse précise** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N : 305.3363

trouvée 305.33567

**7/ N-méthyl-3-(2-éthényl-4-méthoxyphényl)-1(2H)-isoquinolone 59d**

**Point de fusion** : 144-145°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 3.39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.22 (dd, 1H, J=1-11Hz, H<sub>styr</sub>), 5.66 (dd, 1H, J=1-16.8Hz, H<sub>styr</sub>), 6.47 (s, 1H, H<sub>vinyl</sub>), 6.58 (dd, 1H, J=11-16.8Hz, H<sub>styr</sub>), 6.95 (d, 1H, J=8Hz, Harom), 7.43-7.57 (m, 5H, Harom), 8.47 (d, 1H, J=7.8Hz, Hpéri)

**Spectre de masse** *m/z* : 291 (M<sup>+</sup>, 100), 290 (M<sup>+</sup>-H, 48)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1644 (ν CO)

**Analyse** calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N : C:78.33 ; H:5.88 ; O:10.98 ; N:4.81

trouvée C:78.40 ; H:5.85 ; O:11.06 ; N:4.85

**8/ 11,12-dihydro-N-méthyl-9-méthoxy-benzo[c]phenanthridin-6(5H)-one 60d**

**Point de fusion** : 169-170°C

**RMN** (CDCl<sub>3</sub>, δppm, TMS) : 2.81 (sl, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.76-7.69 (m, 5H, Harom), 8.47 (dd, 1H, J=1.8-6.8Hz, Hpéri)

Spectre de masse  $m/z$  : 291 ( $M^+$ , 100)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1634 ( $\nu$  CO)

Détermination de masse précise calculée pour  $C_{19}H_{17}O_2N$  : 291.35284  
trouvée 291.35165

**9/ N-méthyl-3-(2-éthényl-5-méthoxyphényl)-1(2H)-isoquinolone 59e**

Point de fusion : 149-150°C

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 3.40 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 5.20 (dd, 1H,  $J=1-11.1$ Hz,  $H_{styr}$ ), 5.68 (dd, 1H,  $J=1-16.9$ Hz,  $H_{styr}$ ), 6.49 (s, 1H,  $H_{vinyl}$ ), 6.60 (dd, 1H,  $J=11.1-16.9$ Hz,  $H_{styr}$ ), 6.90 (d, 1H,  $J=7.8$ Hz,  $H_{arom}$ ), 7.40-7.60 (m, 5H,  $H_{arom}$ ), 8.47 (d, 1H,  $J=7.8$ Hz,  $H_{péri}$ )

Spectre de masse  $m/z$  : 291 ( $M^+$ , 100), 290 ( $M^+-H$ , 51)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1648 ( $\nu$  CO)

Analyse calculée pour  $C_{19}H_{17}O_2N$  : C:78.33 ; H:5.88 ; O:10.98 ; N:4.81  
trouvée C:78.26 ; H:5.98 ; O:10.76 ; N:4.94

**10/ 11,12-dihydro-N-méthyl-8-méthoxybenzo[c]phenanthridin-6(5H)-one 60e**

Point de fusion : 164-165°C

RMN ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ppm, TMS) : 2.85 (sl, 4H,  $2xCH_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.80-7.70 (m, 5H,  $H_{arom}$ ), 8.49 (dd, 1H,  $J=1.6-6.7$ Hz,  $H_{péri}$ )

Spectre de masse  $m/z$  : 291 ( $M^+$ , 100)

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) : 1640 ( $\nu$  CO)

Détermination de masse précise calculée pour  $C_{19}H_{17}O_2N$  : 291.35284  
trouvée 291.35206

## VII - PHOTOCYCLISATION DE L'ISOQUINOLONE 59b

Une solution de 0.582 g (2mmol) de l'isoquinolone **59b** dans 450 ml de méthanol est dégazée en faisant buller de l'argon pendant 30 mn. La photolyse est réalisée dans un réacteur en quartz refroidi par de l'eau et équipé d'un barbotage d'argon et d'une agitation magnétique. L'ensemble est placée dans un réacteur RAYONET RPR 208 munis de 8 lampes 3000 A. Le dégazage et l'agitation sont maintenus pendant l'irradiation (1 heure).

Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite et le résidu est purifié sur plaques de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexane 50-50 (Rdt 70%).

Les caractéristiques physiques du composé **60d** obtenu ont été décrites précédemment page 156.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- H. Decker, *Annalen* 1913, 395, 286
- 2- W.J. Dale, L. Starr, C.W. Strobel, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 2225
- 3- R.D. Clark, Jahangir, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1174
- 4- P.C. Conrad, P.L. Kwiatkowski, P.L. Fuchs, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 586
- 5- R.K. Howe, F. M. Schlepplik, *J. Heterocyclic Chem.* 1982, 19(4), 721
- 6- G.M. Pogosyan, T.G. Karapetyan, S.G. Matsoyan, *Zh. Org. Khim.* 1970, 6(1), 139; C.A. 1970, 72:89985g
- 7- S.C. Watson, J.F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* 1967, 9, 165
- 8- D.B. Reitz, S.M. Massey, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1375
- 9- A.I. Meyers, R. Gabel, E.D. Mihelich, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 1372
- 10- I. Ninomiya, T. Naito, T. Kiguchi, T. Mori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* 1973, 1696
- 11- G. Martin, E. Guitian, L. Castedo, *Tetrahedron Lett.* 1987, 2407

