

en 6,7 ou 7,8, et sur la réactivité du carbonyle de la

tétrahydroisoquinolone-4 diméthoxylée en 6,7

Bernard Lesèche, Jacques Gilbert et Claude Viel (1a,1b)

Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique Appliquée, C.N.R.S.,
2 à 8, rue Henry Dunant, 94320 Thiais, France

Reçu le 11 décembre 1979

Préparation des tétrahydroisoquinoléinols-4 mentionnés ci-dessus, et étude de l'oxydation de ceux-ci au moyen de divers réactifs: oxydations chromiques, par les bromamides, le diméthylsulfoxyde, la réaction d'Oppenauer. Seule cette dernière a conduit aux tétrahydroisoquinolones-4 recherchées. A l'exception du bromoacétamide et de l'Oppenauer, tous les autres réactifs fournissent une trioxo-1,3,4 tétrahydroisoquinoléine. Le comportement de la tétrahydroisoquinolone-4 diméthoxylée en 6,7, vis-à-vis de certains réactifs spécifiques de la fonction carbonyle est étudié.

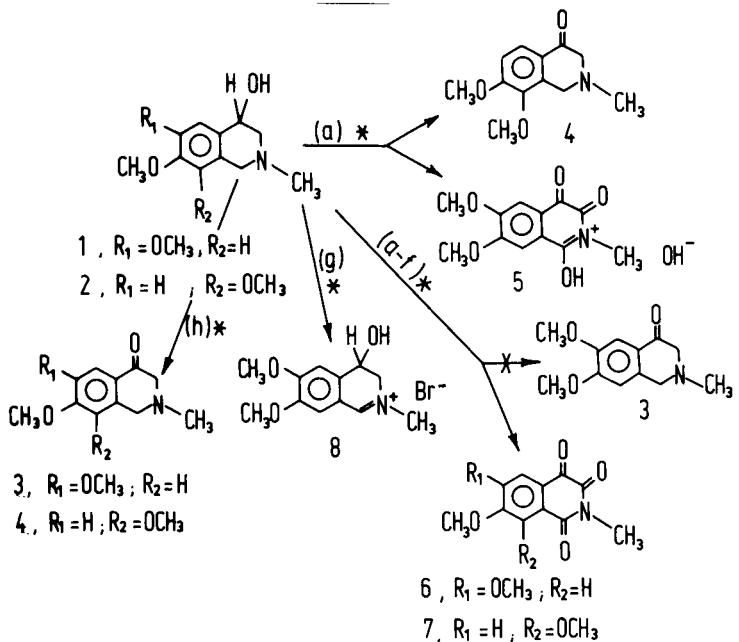
J. Heterocyclic Chem., **18**, 143 (1981).

Nous recherches sur les analogues de la papavérine nous ont conduits à nous intéresser aux benzylidène-4 tétrahydroisoquinoléines diméthoxylées dans l'homocycle (2).

Nous avons pensé que l'application de la réaction de Wittig aux tétrahydroisoquinolones-4 constituerait une voie d'accès commode à ces composés.

La première partie de ce mémoire sera consacrée à la préparation des diméthoxy-6,7 et 7,8 tétrahydroisoquinolones-4. Les échecs rencontrés lors des essais d'application de la réaction de Wittig à ces cétones nous ont amenés à examiner la réactivité du carbonyle dans certaines des réactions caractéristiques de cette fonction.

TABLEAU I



(*) (a) Oxydation chromique selon Gensler. (b) Réactif de Jones dans l'acétone. (c) Réactif de Kiliani. (d) Complexé pyridine - oxyde de chrome. (e) Réactif de Corey. (f) Diméthylsulfoxyde, dicyclohexylcarbodiimide, acide trifluoracétique, pyridine. (g) N-bromoacétamide. (h) Réaction d'Oppenauer.

Les résultats obtenus font l'objet de la seconde partie de cet article.

I - *N*-Méthyl diméthoxy-6,7- et 7,8-tétrahydroisoquinolones-4, **3** et **4** (Tableau I).

Plusieurs méthodes sont rapportées pour l'obtention de méthoxy et de diméthoxy tétrahydroisoquinolones-4 substituées ou non en position 1 ou 3 et *N*-alkylées. Certaines mettent en jeu des réactions de cyclisations électrophiles intramoléculaires de type Friedel et Crafts (3a,4) ou Dieckmann (3b), d'autres réalisent l'oxydation de l'hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléine correspondante (5,6). De toutes ces méthodes, celle de Gensler et coll. (6) rapportant la préparation de la diméthoxy-7,8 méthyl-2 tétrahydroisoquinolone-4 **4** par oxydation chromique de l'alcool correspondant **2** paraissait a priori la plus prometteuse, conduisant à la cétone attendue en un minimum d'étapes avec un bon rendement global. En premier lieu, nous avons transposé le mode opératoire de ces auteurs au *N*-méthyl diméthoxy-6,7 tétrahydroisoquinoléinol-4 **1** (7).

a) Oxydations chromiques des isoquinoléinols-4 **1** et **2**.

L'oxydation selon Gensler et coll. (6) de l'isoquinoléinol-4 diméthoxylé en 6 et 7, **1** a été menée à basse température, sous courant d'azote pour éviter l'oxydation de la position 1 isoquinoléique en isocarbo-styrene. Après réaction, nous n'avons pas isolé l'isoquinolone-4 attendue **3**, mais 7% d'un dérivé qui a été identifié à l'hydroxyde d'isoquinoléinium **5**, pseudo-base de la tricétone **6**.

Afin de comprendre la raison de cet échec, dû peut-être à l'influence de la position des méthoxyles, nous avons repris littéralement le mode opératoire de Gensler et coll. (6) en réalisant, comme ces auteurs, l'oxydation chromique du *N*-méthyl diméthoxy-7,8 tétrahydroisoquinoléinol-4, **2**. Contrairement à leurs résultats, nous n'avons pas obtenu l'isoquinolone-4 **4**, mais la tricétone-1,3,4 correspondante **7** avec un rendement moyen de 56%. L'obtention de cette tricétone n'est pas signalée par ces auteurs et nous n'avons pas non plus trouvé ce composé répertorié dans la littérature.

En traitant le mélange réactionnel avec une solution de soude diluée à 10% après seulement une heure d'agitation, au lieu de laisser reposer une nuit en milieu acide, on isole l'isoquinolone-4 **4** avec un rendement de 20% en produit pur. On recueille également la tricétone **7** avec un rendement de 9%.

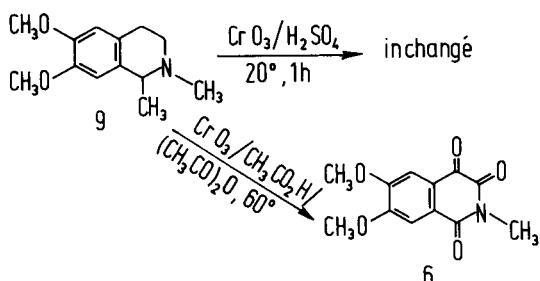
Nous avons donc appliqué cette modification expérimentale à l'oxydation chromique du tétrahydroisoquinoléinol-4 **1**. En réduisant même à 10 mn le temps de contact entre les réactifs, on isole uniquement la trioxo-1,3,4 tétrahydroisoquinoléine **6**. Cette tricétone est également le seul produit d'oxydation isolé avec les réactifs de Jones (8), de Kiliani (9), de Corey (11) et avec

le complexe trioxyde de chrome-pyridine (10). En résumé, l'ensemble de ces résultats montre donc que, quelles que soient les conditions expérimentales mises en oeuvre, l'oxydation chromique du diméthoxy-6,7 méthyl-2 tétrahydroisoquinoléinol-4 **1** n'a jamais conduit à l'isoquinolone-4 correspondante **3** mais à la trioxo-1,3,4 tétrahydroisoquinoléine **6** avec des rendements variables. En revanche, l'oxydation du tétrahydroisoquinoléinol diméthoxylé en 7 et 8 **2**, par modification du mode opératoire proposé par Gensler et coll. (6) nous a permis d'obtenir 20% d'isoquinolone-4 correspondante **4** pure.

Suite à ces résultats, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle le groupe méthoxyle en position 8, par son volume, crée une gêne rendant plus difficile l'attaque de la position 1 par l'agent oxydant, et limite de ce fait la formation de tricétone **7**.

La quantité d'isoquinolone-1,3,4 **6** formée est d'autant plus importante que le temps de contact de l'isoquinoléinol avec le réactif oxydant est plus court. Le fait que les rendements en tricétone **6** décroissent avec le temps de réaction (30% après 1/2 heure et 5% après une nuit) révèle une instabilité de cette dernière dans le milieu réactionnel, instabilité que nous n'avons pas constatée dans le cas de la tricétone diméthoxylée en 7,8 **7**. Par conséquent, il est raisonnable d'admettre que le tétrahydroisoquinoléinol **1** se transforme rapidement en tricétone **6**, qui se dégrade au fur et à mesure de sa formation, expliquant ainsi les faibles rendements en cétone pure isolée.

Quelques exemples peuvent être relevés dans la littérature concernant l'oxydation chromique de tétrahydroisoquinoléines (12-14) et de tétrahydroisoquinolone-4 (13) diméthoxylées ou non sur l'homocycle. Dans tous ces cas, il ressort qu'une trioxo-1,3,4 tétrahydroisoquinoléine est isolée après oxydation. Afin de compléter l'ensemble des données précédentes, il nous a paru intéressant de déterminer l'influence d'une substitution en position 1 sur les possibilités d'oxydation de la position 4 d'une tétrahydroisoquinoléine non hydroxylée en 4. A cette fin, nous avons choisi la (\pm) carnégine **9**. L'oxydation chromique effectuée comme précédemment (6) pour les hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléines **1** et **2** n'a pas permis d'isoler de produit d'oxydation; seule la carnégine a été récupérée à 95%. En revanche, l'oxydation par l'anhydride chromique selon (15) conduit, avec un rendement de 15%, à la tricétone **6**. Ce résultat confirme la fragilité particulière de la position 1 d'une tétrahydroisoquinoléine vis-à-vis de l'oxydation. Le carbone 1 oxydé, les carbones 3 et 4 s'oxydent à leur tour. Cette oxydation avec formation de tricétone est rendue beaucoup plus difficile lorsque le carbone 1 est substitué par un méthyle. Néanmoins, dans ce cas également, l'oxydation se traduit par la formation de **6** avec perte subséquente du méthyle.



b) Mise en oeuvre d'autres agents oxydants.

Nous avons poursuivi nos essais avec d'autres agents d'oxydation qui pouvaient se révéler plus spécifiques de l'hydroxyle en 4.

α -Diméthylsulfoxyde.

Nous avons transposé un mode opératoire proposé (16) pour l'oxydation des flavanols en flavones, en milieu anhydride acétique-diméthylsulfoxyde. Dans notre cas, la décomposition qui intervient en fin de traitement du mélange réactionnel n'a pas permis d'isoler de produits d'oxydation.

Dans un second essai, nous avons utilisé un mode opératoire (17) qui met en oeuvre le diméthylsulfoxyde en présence d'acide trifluoracétique, de dicyclohexyl-carbodiimide et de pyridine. Après traitement, la tricétone **6** est obtenue avec un rendement de 90%.

β -N-Bromacétamide.

Ce composé est connu comme agent d'oxydation doux des alcools secondaires (18). Il semble qu'aucun exemple d'utilisation de ce réactif en série hétérocyclique azotée ne soit connu. Dans le cas de l'isoquinoléinol **1**, il n'y a pas oxydation de la fonction alcool secondaire mais arrachement de l'un des protons du carbone 1 de la molécule avec formation du sel d'hydroxy-4 dihydro-3,4 isoquinoléinium correspondant **8**, ceci quelle que soit la proportion de réactif oxydant mise en oeuvre. On constate ainsi une fois de plus la vulnérabilité de la position 1 vis-à-vis des agents oxydants.

Nous avons de plus montré qu'en milieu sulfurique dilué, à température ordinaire, on isolait avec un rendement quasi quantitatif l'hydrogénosulfate de diméthoxy-6,7 méthyl-2 isoquinoléinium (**10**) à partir du bromométhylate de diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléinium (**8**). Ce résultat est à rapprocher des données de Bobbitt (19) selon lesquelles les hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléines, traitées par le *N*-bromosuccinimide dans le chloroforme, conduisent aux hydroxy-4 dihydro-3,4 isoquinoléines correspondantes qui, non isolées, sont déshydratées en isoquinoléines en milieu chlorhydrique. Afin de connaître le comportement du cycle isoquinoléique tétrahydrogéné, et plus spécialement encore celui du carbone 1, vis-à-vis des réactifs d'oxydation du type *N*-bromamide,

nous avons étudié l'action du *N*-bromacétamide sur la diméthoxy-6, 7 méthyl-2 tétrahydroisoquinoléine (**11**). En large excès seulement, le réactif oxydant a conduit exclusivement au bromométhylate de diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléinium (**12**).

En résumé, ni le *N*-bromacétamide, ni le *N*-bromo-succinimide ne permettent d'accéder aux tétrahydroisoquinolones-4 à partir des tétrahydroisoquinoléins-4 correspondants. Ces réactifs se sont révélés être des agents d'oxydation spécifique de la position 1 des tétrahydroisoquinoléines.

γ -Oxydation selon Oppenauer.

Toutes les méthodes d'oxydation associées au départ du proton de l'hydroxyle secondaire du tétrahydroisoquinoléinol-4 **1** ayant échoué, nous avons alors envisagé la transformation de l'alcool en carbonyle en mettant à profit la réaction d'Oppenauer (20). En premier lieu, nous avons opéré sur le diméthoxy-6,7 méthyl-2 tétrahydroisoquinoléinol-4 (**1**), en choisissant la cyclohexanone comme accepteur d'ion hydrure et l'isopropylate d'aluminium comme catalyseur. Nous avons obtenu l'isoquinolone-4 **3** avec un rendement de 95% en cétone pure.

Nous avons opéré de même avec le tétrahydroisoquinoléinol isomère diméthoxylé en 7 et 8 **2**; le rendement en isoquinolone correspondante pure est également de 95%.

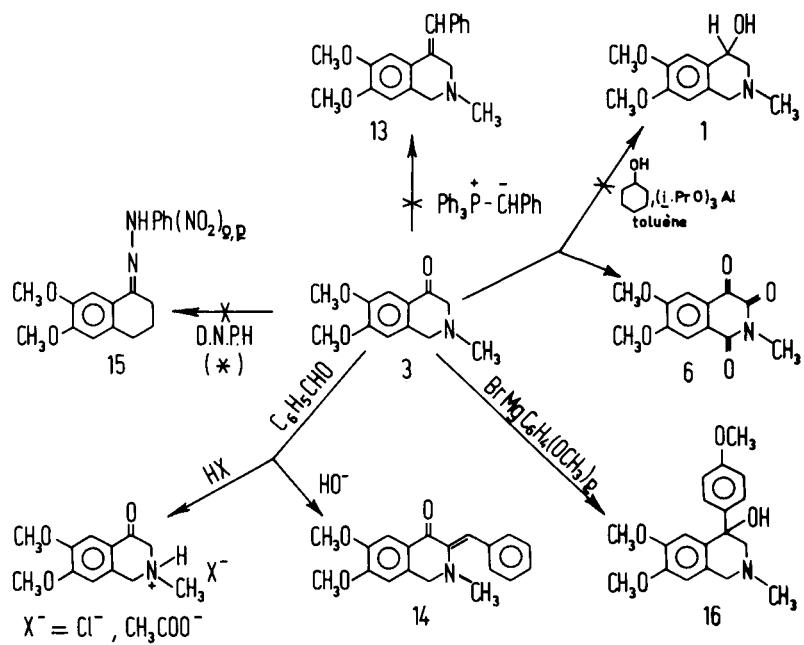
En résumé, la réaction d'Oppenauer appliquée aux tétrahydroisoquinoléinols-4 constitue une méthode efficace pour accéder, avec d'excellents rendements, aux tétrahydroisoquinolones-4 correspondantes.

a) Essais de réaction de Wittig.

Des réactions de Wittig (21) ayant pour substrats des carbonyles d'hétérocycles azotés ont été décrites (21b-23), mais à notre connaissance, aucune en série iso-quinoléique. Pour réaliser les essais de réaction de Wittig avec la diméthoxy-6,7 tétrahydroisoquinolone-4 **3**, nous avons choisi comme mode opératoire modèle les conditions opérationnelles rapportées (21b) pour les pipéridones-4. Ayant toujours récupéré l'isoquinolone-4 de départ à l'exclusion de son produit **13** de condensation avec le benzylidèneephosphorane, nous avons alors fait varier les différents paramètres réactionnels: solvant, nature de la base utilisée pour la formation de l'ylure à partir de l'halogénure de phosphonium, temps de contact avec l'isoquinolone, température. Le tableau III résume les conditions des différents essais réalisés. Tous se sont révélés négatifs.

Les échecs rencontrés à partir de la tétrahydroisoquinolone-4 diméthoxylée **3** nous ont conduits, par une similitude de structures, à rechercher si une réaction de Wittig avait été réalisée sur une α -tétralone. Witschard et Griffin (24) ont constaté que l' α -tétralone ne réagissait pas avec le benzylidènetriphénylphosphorane. Seul 6,5%

Tableau II



(*) Dinitro-2,4 phénylhydrazine

II - Etude de la réactivité du carbonyle de la diméthoxy-6,7 tétrahydroisoquinolone-4 **3** (Tableau II).

TABLEAU III

Conditions des essais de réaction de Wittig avec l'isoquinolone-4, **3**

Nature de la base	Stoichiométrie base-bromure de phosphonium en mmoles	Temps et température de contact base-bromure de phosphonium	Isoquinolone-4 en mmoles	Temps et température de contact phosphorane-isoquinolone-4	Solvant
méthylate de sodium	5,66/6,79	5 h à 20°	4,52	15 mn à 0° puis 18 h à 20°	benzène
méthylate de sodium	5,66/6,79	5 h à 20°	4,52	72 h à 20°	benzène
méthylate de sodium	6,79/6,79	30 mn à 20°	4,52	10 mn à 40°	diméthylformamide
méthylate de sodium	5,66/6,79	30 mn à 20°	4,52	1 h à 60° puis 2 h à 20°	diméthylformamide
méthylate de sodium	5,66/6,79	30 mn à 20°	4,52	16 h à 80°	diméthylformamide
tertiobutylate de potassium	5,66/6,79	30 mn à 20°	4,52	3 h à 20°	diméthylformamide
tertiobutylate de potassium	5,66/6,79	30 mn à 20°	4,52	16 h à 80°	diméthylformamide
butyl lithium (a)	5,66/6,79	30 mn à 20°	4,52	18 h à 20°	diméthylformamide
méthylate de sodium	6,79/6,79	30 mn à 20°	4,52	5 jours à 90°	diméthylformamide

(a) Solution 1 M dans l'hexane.

d' α -(tétrahydronaphtylidène) tétralone-1 sont isolés à côté de la cétone de départ récupérée.

Le fait que l'on n'ait jamais obtenu la benzylidène-4 tétrahydroisoquinoléine **13** résultant de la condensation du benzylidène phosphorane avec l'isoquinolone **3** ne prouve pas qu'il n'y ait pas eu attaque nucléophile de l'ylure sur le groupe carbonyle de la cétone pour conduire à la bétaine intermédiaire. En effet, il nous a été donné d'isoler le bromure de triphénylphosphonium (80% en moyenne) à côté de l'isoquinolone de départ (90% en moyenne) lors d'expériences pour lesquelles le mélange réactionnel n'avait pas été traité par l'eau, mais simplement évaporé en présence d'éthanol et repris à l'éther. Au vu des conditions opératoires adoptées pour la formation de l'ylure, de la variation de la nature de la base (Tableau III) et de la couleur (rouge foncé) de la solution avant introduction de l'isoquinolone, il convient d'admettre que le résultat obtenu pourrait s'expliquer soit par la formation transitoire d'une bétaine instable, soit encore par l'attaque du phosphorane sur l'un des hydrogènes énolisables de l'isoquinolone-4. Dans l'un et l'autre cas, la cétone de départ sera récupérée à côté de bromure de triphénylphosphonium. La seconde hypothèse nous paraît être la plus favorable à l'explication de nos échecs. En effet, lorsque l'on consulte la littérature sur la réaction de Wittig (21), plus particulièrement celle sur les α -tétralones possédant ou non un hydrogène énolisable, on constate que les composés non énolisables conduisent aux dérivés de condensation avec d'excellents rendements, à l'inverse de ceux qui présentent un hydrogène énolisable pouvant subir l'attaque nucléophile de l'ylure. Suite à ces insuccès, nous avons cherché à connaître la réactivité du carbonyle de l'isoquinolone vis-à-vis de certains réactifs spécifiques des cétones.

b) Condensation avec le benzaldéhyde.

Cette réaction a été réalisée en vue de déterminer le caractère énolisable des hydrogènes portés par le carbone en α du carbonyle. La crotonisation de la diméthoxy-6,7 méthyl-2 tétrahydroisoquinolone-4 (**3**) avec le benzaldéhyde, réalisée en milieu alcalin selon (13), permet d'obtenir aisément la benzylidène-3 diméthoxy-6,7 méthyl-2 tétrahydroisoquinolone-4 (**14**) avec un rendement de 90%. En revanche, en milieu sulfurique selon (24) on ne recueille que des produits de dégradation. Avec l'acide chlorhydrique (25), seul le chlorhydrate de l'isoquinolone est récupéré avec un rendement de 90%. Enfin, l'acide acétique en présence de pipéridine (26) ne donne que l'acétate de l'isoquinolone mis en jeu.

c) Condensation avec la dinitro-2,4 phénylhydrazine.

A froid, selon (27), ou à reflux de l'éthanol, on n'observe aucune réaction, la dinitrophénylhydrazine ou son sulfate étant respectivement récupérés.

A froid, dans les mêmes conditions, la méthoxy-6 tétralone fournit très normalement la dinitro-2,4 phénylehydrazone correspondante.

d) Réduction selon Meerwein, Ponndorf et Verley (28).

Il nous a paru intéressant d'essayer de réduire la tétrahydroisoquinolone-4 par le trajet inverse de celui de sa formation. Nous avons opéré cette réduction dans le toluène en présence de cyclohexanol et d'isopropylate d'aluminium. Cette réaction n'a pas conduit à l'hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléine correspondante **1**: nous avons récupéré 90% de l'isoquinolone mis en jeu, à côté de 0,6% de trioxo-1,3,4 tétrahydroisoquinoléine **6**. Ce résultat montre également que le groupement carbonyle de l'isoquinolone-4 ne se comporte pas comme un carbonyle habituel. Deux facteurs peuvent expliquer le manque de réactivité de ce carbonyle: l'isoquinolone possédant deux protons mobiles en position 3, une énolisation peut intervenir rendant prépondérante la formation de l'éol ou de l'énolate correspondants; le méthoxyle en 7, par effet électromère donneur pouvant conduire à une espèce ayant l'oxygène du carbonyle chargé négativement, forme dont il est, a priori, difficile d'apprécier le poids.

De l'examen de la littérature, il ressort en effet qu'avec certains types de composés, la réduction de Meerwein ne donne aucun résultat positif. Ce sont en général les esters β -cétoniques et les β -dicétones qui, capables d'énolisation, forment l'énolate d'aluminium et de ce fait, ne peuvent être réduits (28,29).

e) Condensation de Grignard.

Nous avons réalisé avec succès la condensation du *para*-bromoanisole avec l'isoquinolone et obtenu un rendement de 60% en carbinol correspondant (**16**), montrant ainsi que le carbonyle de la tétrahydroisoquinolone-4 possède une réactivité normale vis-à-vis d'un réactif organomagnésien.

En conclusion, les différents résultats que nous avons obtenus et qui sont résumés dans le tableau II montrent que la diméthoxy-6,7 méthyl-2 tétrahydroisoquinolone-4 **3** possède un carbonyle dont la réactivité est nettement affaiblie par rapport au carbonyle des α -tétralones qui, bien que dans un environnement très comparable, possède néanmoins une réactivité appréciable.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS. Les points de fusion ont été pris sur banc Kofler (Fk) ou sur bloc Maquenne (Fm). Les spectres ir ont été enregistrés sur Beckman Acculab IV, et les spectres de rmn, à 60 MHz, sur Varian T 60 ou sur Jéol C 60 HL; les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm; sauf indication contraire, il s'agit des valeurs obtenues à 60 MHz. La pureté des

produits a été contrôlée par chromatographie sur couche mince de silice Schleicher et Schüll (ccm); les Rf sont donnés à titre indicatif.

I - Hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléines, 1 et 2

a) Benzylidèneaminoacétals diéthyliques.

Selon (3a), on mélange dans des conditions stoechiométriques l'acétal diéthylique de l'aminocétalaldéhyde et l'aldéhyde aromatique diméthoxylé approprié en solution méthanolique. On agite 3 h à température ambiante, élimine le solvant et distille sous pression réduite.

Diméthoxy-2,3 benzylidèneaminoacétal diéthylique.

Ce composé a été obtenu avec un Rdt 90%, E_{0,2}, 140-143°; (30), E_{0,3}, 140-145°; n_D²⁰, 1,510; ir (film): 1640 cm⁻¹ (C=N); rmn (deutériochloroforme): δ 1,15 (t, 6H, J = 7 Hz, CH₃-CH₂O); 3,65 et 3,70 (2q, 4H, J = 7 Hz, CH₃-CH₂O); 4,70 (t, 1H, J = 5,5 Hz, CH(OEt)₂); 3,75 (d, 2H, J = 5,5 Hz, CH-CH₂N=); 8,55 (s, 1H, CH=N-); 3,77 et 3,78 (2s, 6H, OCH₃); 7,20 (m, 3H, ABC, arom.).

Diméthoxy-3,4 benzylidèneaminoacétal diéthylique.

Ce composé a été obtenu avec un Rdt 92%, (3a), F, 62°; ir (chloroforme): 1640 cm⁻¹ (C=N); rmn (deutériochloroforme): δ 1,15 (t, 6H, J = 7 Hz, CH₃-CH₂O); 3,63 et 3,66 (2q, 4H, J = 7 Hz, CH₃-CH₂O); 4,65 (t, 1H, J = 5,5 Hz, CH(OEt)₂); 3,83 (d, 2H, J = 5,5 Hz, CH-CH₂N=); 8,10 (s, 1H, CH=N-); 3,90 et 3,93 (2s, 6H, OCH₃); 7,18 (m, 3H, ABC, arom.).

b) Benzylaminoacétals diéthyliques.

Selon (7). Après dissolution d'une des bases de Schiff précédentes dans le méthanol, on hydrogène pendant 8 heures en présence de nickel de Raney (1 g pour 0,1 mole d'amine), à 80° sous 60 bars. On filtre le catalyseur, élimine le méthanol et distille l'huile résiduelle sous pression réduite.

Diméthoxy-2,3 benzylaminoacétal diéthylique.

Ce composé a été obtenu avec un Rdt 90%, E_{0,5}, 140-143°; (30), E_{0,5}, 138-141°; n_D²⁰, 1,493, ir (film): 3320 cm⁻¹ (NH); rmn (deutériochloroforme): δ 1,15 (t, 6H, J = 7 Hz, CH₃-CH₂O); 3,50 et 3,55 (2q, 4H, J = 7 Hz, CH₃-CH₂O); 4,55 (t, 1H, J = 5,5 Hz, CH(OEt)₂); 2,65 (d, 2H, J = 5,5 Hz, CH-CH₂N=); 3,40 (s, 2H, φ-CH₂N); 3,68 et 3,70 (2s, 6H, OCH₃); 6,75 (m, 3H, ABC, arom.).

Diméthoxy-3,4 benzylaminoacétal diéthylique.

Ce composé a été obtenu avec un Rdt 90%, E_{0,05}, 126-130°; (30), E_{0,2}, 140-143°; n_D^{17,6}, 1,509; ir (film): 3300 cm⁻¹ (NH); rmn (deutériochloroforme): δ 1,15 (t, 6H, J = 7 Hz, CH₃-CH₂O); 3,60 et 3,65 (2q, 4H, J = 7 Hz, CH₃-CH₂O); 4,55 (t, 1H, J = 5,5 Hz, CH(OEt)₂); 2,70 (d, 2H, J = 5,5 Hz, CH-CH₂N=); 3,75 (s, 2H, φ-CH₂N); 3,78 et 3,80 (2s, 6H, OCH₃); 6,80 (m, 3H, ABC, arom.).

c) N-Méthylbenzylaminoacétals diéthyliques.

On ajoute 2 équivalents molaires de formol (en solution aqueuse à 40%) et du nickel de Raney (en même proportion que pour les benzylaminoacétals diéthyliques) à 1 équivalent molaire d'un benzylaminoacétal en solution méthanolique à 20%. On agite sous 2 bars d'hydrogène pendant 3 à 4 heures, à température ambiante. Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, on distille l'huile résiduelle sous pression réduite.

Diméthoxy-2,3 N-méthylbenzylaminoacétal diéthylique.

Ce composé a été obtenu avec un Rdt 89%, E_{0,08}, 140-142°;

ir (film): 2780 cm⁻¹ (NCH₃); rmn (deutériochloroforme): δ 1,13 (t, J = 7 Hz, 6H, CH₃-CH₂O); 3,40 et 3,50 (2q, J = 7 Hz, 4H, CH₃-CH₂O); 4,54 (t, J = 5,5 Hz, 1H, CH(OEt)₂); 2,54 (d, J = 5,5 Hz, 2H, CH-CH₂N); 2,24 (s, 3H, NCH₃); 3,54 (s, 2H, φ-CH₂N); 3,68 et 3,70 (2s, 6H, CH₃O); centré sur 6,78 (m, 3H, arom.).

Diméthoxy-3,4 N-méthylbenzylaminoacétal diéthylique.

Ce composé a été obtenu avec un Rdt 94,5%, E_{0,08}, 142-146°; ir (film): 2780 cm⁻¹ (NCH₃); rmn (deutériochloroforme): δ 1,20 (t, J = 7 Hz, 6H, CH₃-CH₂O); 3,70 (2q, J = 7 Hz, 4H, CH₃-CH₂O); 4,68 (t, J = 5,5 Hz, 1H, CH(OEt)₂); 2,56 (d, J = 5,5 Hz, 2H, CH-CH₂N); 2,30 (s, 3H, NCH₃); 3,53 (s, 2H, φ-CH₂N); 3,86 et 3,90 (2s, 6H, CH₃O); centré sur 6,96 (m, 3H, arom.).

d) Hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléines. - Selon (7).

On dissout en refroidissant un des benzylaminoacétals précédents dans de l'acide chlorhydrique 6N, on agite puis laisse reposer à température ordinaire pendant 18 heures. On ajoute ensuite lentement (à +5° maximum) une solution froide de soude 6N, jusqu'à pH voisin de 10. L'hydroxyisoquinoléine précipite que l'on recristallise généralement dans l'acétate d'éthyle. Les chlorhydrates sont obtenus en dissolvant les bases dans un mélange éthanol-éther (ou la quantité d'alcool est minimale) puis en faisant barboter lentement dans la solution refroidie du gaz chlorhydrique. Les chlorhydrates sont recristallisés dans le 2-propanol.

(±)Diméthoxy-6,7 hydroxy-4 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

Ce composé a été obtenu avec un Rdt 50%, Fk, 157°.

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₅NO₃ (209): C, 63,15; H, 7,17; N, 6,69; O, 22,96. Trouvé: C, 63,11; H, 7,15; N, 6,61; O, 23,11. Chlorhydrate.

Ce composé a un Fk, 192°.

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₆NCIO₃ (245,5): C, 53,76; H, 6,52; N, 5,70; Cl, 14,46; O, 19,55. Trouvé: C, 53,85; H, 6,50; N, 5,70; Cl, 14,65; O, 19,47.

(±)Diméthoxy-7,8 hydroxy-4 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

Ce composé a été obtenu avec un Rdt 45%, Fk, 137° (acétate d'éthyle); rmn (100 MHz) deutériochloroforme): δ 3,76 et 4,08 (AB, 2H, J_{gem} = 16 Hz, CH₂ en 1); 3,20 (s large éch. avec oxyde de deutérium, 2H, NH et OH); 2,91 et 3,14 (2q, 2H, J_{gem} = 13 Hz, J_{3,4} = J_{3',4} = 2,5 Hz, CH₂ en 3); 4,48 (q, 1H, CHOH); 3,80 (s, 3H, CH₃O en 8); 3,86 (s, 3H, CH₃O en 7); 6,82 (H en 6) et 7,07 (H en 5) (J_{5,6} = 8 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₅NO₃ (209): C, 63,15; H, 7,17; N, 6,69; O, 22,96. Trouvé: C, 63,17; H, 7,29; N, 6,35; O, 22,92.

(±)Diméthoxy-6,7 méthyl-2 hydroxy-4 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (1).

Ce composé a été obtenu avec un Rdt 80%, Fk, 132°; (31), F, 127-128°; rmn (100 MHz) (deutériochloroforme): δ 3,03 (s, 2H, CH₂ en 1); 2,27 (s, 3H, CH₃-N); 2,41 et 2,80 (2q, 2H, J_{gem} = 11,9 Hz, J_{3,4} = 2,50 Hz, J_{3',4} = 3,23 Hz, CH₂ en 3); 4,44 (q, 1H, CHOH); 3,84 (s, 6H, CH₃O); 6,32 (H en 8) et 6,91 (H en 5); entre 4,80 et 5,10 (s large éch. avec oxyde de deutérium, 1H, CHOH).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₇NO₃ (223): C, 64,57; H, 7,62; N, 6,28; O, 21,52. Trouvé: C, 64,27; H, 7,49; N, 6,40; O, 21,81.

(±)Diméthoxy-7,8 méthyl-2 hydroxy-4 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

Ce composé a été obtenu avec un Rdt, 85%; Fk, 138°; (6), Fk, 136°; rmn (100 MHz) (deutériochloroforme): δ 3,53 (s, 2H, CH₂ en 1); 2,42 (s, 3H, CH₃N); 2,53 et 2,79 (2q, 2H, J_{gem} = 11,5 Hz, J_{3,4} = 5,53 Hz, J_{3',4} = 7,03 Hz, CH₂ en 3); 4,70 (q, 1H, CHOH); 3,80 (CH₃O en 8) et 3,86 (CH₃O en 7) (2s, 6H); 6,90 (H en 6); et 7,17 (H en 5); (AB, J_{5,6} = 9 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₇NO₃ (223): C, 64,57; H, 7,62; N, 6,28; O, 21,52. Trouvé: C, 64,34; H, 7,61; N, 6,25; O, 21,52. Chlorhydrate.

Ce composé a un Fk, 184°; (6), F, 183-184°; rmn (100 MHz) (deutériochloroforme): δ 4,67 et 4,21 (AB, 2H, J_{gem} = 16 Hz, CH₂ en 1); 3,15 (s, 3H, CH₃N); entre 3,20 et 3,60 (m, 2H, CH₂ en 3); centré sur 5 (m, 1H, CHOH); 3,85 (CH₃O en 8) et 3,88 (CH₃O en 7) (2s, 6H); 7,13 (H en 6) et 7,26 (H en 5) (AB, J_{5,6} = 8 Hz).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₈NO₄ (259,5): C, 55,49; H, 6,93; N, 5,39; Cl, 13,68; O, 18,49. Trouvé: C, 55,31; H, 7,05; N, 5,22; Cl, 14,09; O, 18,32.

II - Oxydations d'hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléines et de tétrahydroisoquinoléines.

A) Oxydations chromiques.

1 - Oxydation selon Gensler et coll. (6).

a. Hydroxyde de diméthoxy-6,7 méthyl-2 hydroxy-1 dioxo-3,4 dihydro-3,4 isoquinoléine (5).

On ajoute par petites portions 10 mmoles de diméthoxy-6,7 hydroxy-4 méthyl-2 tétrahydroisoquinoléine (1) à la solution d'acide chromique (6) refroidie vers +5° dans un bain glace-sel, et sous courant d'azote. On laisse revenir à température ambiante, extrait les impuretés à l'éther. On alcalinise à pH 10 par une solution de soude 6N et extrait rapidement avec du chloroforme. Les extraits organiques sont lavés à l'eau et séchés sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation du solvant, on recueille une huile brune qui, au contact d'une petite quantité de méthanol, laisse déposer un solide ocre jaune que l'on recristallise deux fois dans le méthanol, Rdt 7%. Cristaux solubles dans l'eau, Fk, 272° déc., ccm, Rf: 0,24 (MeOH/AcOH: 95/5); ir (bromure de potassium): 3420 cm⁻¹ (OH); 1690, 1670 cm⁻¹ (C=O); rmn (acide trifluoroacétique): δ : 4,38 (s, 3H, \equiv N-CH₃); 4,12 et 4,19 (2s, 6H, 2 OCH₃); 8,32 (s, H en 5); 8,47 (s, H en 8); masse (70 eV): pic parent (M-H₂O), 249.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₃NO₆ + 1,5 H₂O (294): C, 48,97; H, 4,93; N, 4,76. Trouvé: C, 49,19; H, 5,28; N, 5,00.

b. Diméthoxy-7,8 méthyl-2 trioxo-1,3,4 tétrahydroisoquinoléine, (7).

L'oxydation a été réalisée comme précédemment sur la diméthoxy-7,8 hydroxy-4 méthyl-2 tétrahydroisoquinoléine (2). Après traitement, on isole la trioxo-1,3,4 isoquinoléine 7 sous forme d'un solide jaune paille, Rdt 60%, Fk; 208° (éthanol); ccm, Rf, 0,80 (méthanol/benzène 30/70); 0,36 (chlorure de méthylène); ir (bromure de potassium): 1720, 1685, 1680 cm⁻¹ (C=O); 1570 et 1490 cm⁻¹ (C=C); rmn (déutériochloroforme): δ 3,60 (s, 3H, \equiv N-CH₃); 3,99 et 4,07 (s, 6H, 2 OCH₃); 7,35 (H en 5); 8,11 (H en 6) (AB, J_{5,6} = 8,4 Hz); masse: (70 eV): pic moléculaire: 249.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₁NO₅ (249): C, 57,83; H, 4,42; N, 5,62; O, 32,12. Trouvé: C, 57,33; H, 4,43; N, 5,67; O, 32,53.

c. Oxydation de la diméthoxy-7,8 méthyl-2 hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléine (2).

Ce composé a été obtenu par modification du mode opératoire décrit par Gensler et coll. (6): au lieu d'abandonner le milieu réactionnel pendant une nuit à température ambiante, on alcalinise à pH 10 après avoir laissé seulement 30 mn à +5°. Le traitement habituel donne une huile qui est chromatographiée sur 30 fois son poids de silice. L'élution par un mélange benzène+chloroforme: 40/60 fournit la trioxoisoquinoléine 7 avec un rendement de 8,8%. L'élution poursuivie avec un mélange benzène/méthanol: 80/20 donne une huile cristallisant dans l'éther. Après recristallisation dans un mélange chloroforme/éther, on obtient un rendement de 20% en isoquinolone-4, 4, Fk, 97°; (6), F, 95-97°, ccm, Rf, 0,35 (méthanol/benzène 30/70); rmn (déutériochloroforme): δ 2,50 (3H, s, \equiv N-CH₃); 3,28 (2H, s, CH₂ en 3); 3,80 (2H, s, CH₂ en 1); 3,85 et 3,95 (6H, 2s, OCH₃); 7,80 (H en 6); 6,90 (H₅) 2 H, (AB, J_{5,6} = 8,5 Hz).

2-Oxydation de la diméthoxy-6,7 méthyl-2 hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléine (1) par le réactif de Jones.

On dissout 1 g (4,48 mmoles) de l'hydroxytétrahydroisoquinoléine 1 dans 50 cm³ d'acétone, puis on ajoute 1,31 cm³ du réactif de Jones (8) (3,27 mmoles en ions H CrO₄⁻) en agitant. La solution devient brune. Il se sépare une huile que l'on isole par décantation et lave à l'acétone. Au contact d'un minimum de méthanol, un solide apparaît qui est identifié à la trioxoisoquinoléine 6, et qui est recristallisé dans le méthanol, Rdt 8%, Fk; 271°; (12), 270-271°; masse: (70 eV) pic moléculaire, 249.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₁NO₅ + CH₃OH (281): C, 55,32; H, 5,32; N, 4,96. Trouvé: C, 55,33; H, 5,01; N, 5,06.

3-Oxydation de l'hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléine 1 par le réactif de Kiliani.

On verse en agitant 3,35 cm³ (0,85 mmole en ions monochromates) de réactif de Kiliani (9) dans une solution de 1 g (4,48 mmoles) d'hydroxy-4 isoquinoléine 1, dissous dans 50 cm³ de chlorure de méthylène. On laisse reposer 24 heures, décante et lave les extraits organiques avec de l'eau. L'élimination du solvant séché sur sulfate de sodium fournit un solide jaune que l'on recristallise dans du méthanol, et qui a été identifié à la tricétone 6, Rdt 15%, Fk: 270° déc. (12), 270-271°.

4-Oxydation de l'hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléine 1 par le complexe anhydride chromique-pyridine.

La préparation du complexe a été réalisée selon Collins et Hess (10). Le complexe est séché sous vide de 10 mm de mercure; 70% de cristaux d'un rouge profond. Ce complexe extrêmement hygroscopique et instable doit être conservé à 0° sous atmosphère d'azote. L'oxydation a été effectuée en s'inspirant du mode opératoire de Poos et Arth (32): à une solution de 5 équivalents molaires du complexe anhydride chromique-pyridine dissous dans du chlorure de méthylène anhydre, on ajoute une solution de 1 équivalent molaire d'hydroxy-4 isoquinoléine 1 dans le même solvant. Un solide brun précipite que l'on essore. Les phases chlorométhyléniques sont lavées avec une solution d'HCl à 5%, puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, enfin avec de l'eau. Les extraits organiques séchés sont évaporés et le solide jaune résiduel de tricétone 6 est recristallisé dans le méthanol, Rdt 9%, Fk: 270°, masse: (70 eV) pic moléculaire, 249.

5-Oxydation de l'hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléine 1 par le réactif de Corey.

En s'inspirant du mode opératoire de Corey et Suggs (11). On dissout 1,62 g (7,5 mmoles) de chlorochromate de pyridinium (11) dans 10 cm³ de chlorure de méthylène anhydre. A cette solution, on ajoute rapidement 1,11 g (5 mmoles) d'hydroxy-4

isoquinoléine dans le chlorure de méthylène. Un solide noir insoluble se dépose au fond du ballon, que l'on essore et lave avec du chlorure de méthylène anhydre. Après évaporation du solvant, on obtient un solide vert que l'on chromatographie sur 30 fois son poids de silice, et élue avec un mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle. La trioxoisooquinoléine **6** est obtenue avec un rendement de 15% (0,19 g); masse: (70 eV): pic moléculaire, 249.

6-Oxydation de la (\pm)diméthoxy-6,7 diméthyl-1,2 tétrahydroisoquinoléine [(\pm) carnégine] (**9**) par l'anhydride chromique.

N-Acetylhomovératrylamine, selon (33) par amidification de l'homovératrylamine par l'acide acétique, Rdt 92,5%, E₁₅, 236-240°; Fk, 100°; (33) F, 102°.

Diméthoxy-6,7 méthyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine.

Ce composé a été préparé selon (33) par cyclisation de l'amide précédent par l'oxychlorure de phosphore dans le toluène bouillant, Rdt 80%, Fk, 105° (acétate d'éthyle-éther); (33), F, 106-107°.

Chlorhydrate.

Ce compose' a un Fk, 207° (éthanol).

(\pm)Diméthoxy-6,7 méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4-isoquinoléine ou (\pm)salsolidine.

Une solution de 4 g de la dihydroisoquinoléine précédente dans 100 cm³ de méthanol est mise à hydrogénier 24 heures avec 400 mg de palladium à 10% sur charbon, sous 2 bars d'hydrogène. Après filtration du catalyseur, élimination du solvant et distillation sous pression réduite, on obtient 4 g de tétrahydroisoquinoléine, Rdt 98%; E₁₈, 180-182°; (34), E₂₃, 188-190°.

(\pm)Diméthoxy-6,7 diméthyl-1,2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine ou (\pm)carnégine (**9**).

Les 4 g de tétrahydroisoquinoléine obtenue précédemment sont dissous dans 100 cm³ de méthanol. On ajoute 0,4 g de nickel de Raney et 3 cm³ d'une solution de formol à 40%. Le tout est mis à hydrogénier 24 heures sous 2 bars d'hydrogène. Après filtration du catalyseur et élimination du solvant, on obtient une huile brunissant à l'air, que l'on transforme rapidement en chlorhydrate, Rdt 84%.

Chlorhydrate.

La base est dissoute dans de l'éthanol absolu commercial. On ajoute de l'éther chlorhydrique. Le chlorhydrate précipite, que l'on essore et recristallise dans un mélange acétate d'éthyle-méthanol, Fk, 209°; (35), F, 210-211°.

Oxydation chromique de la carnégine à température ambiante.

Elle a été effectuée dans les mêmes conditions que celle de l'hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléine **1**, en laissant une nuit en milieu acide sous azote. Le traitement habituel précédemment décrit pour **6** redonne le produit de départ avec un rendement de 95%.

γ) Oxydation de la (\pm)carnégine par l'anhydride chromique à chaud.

On s'inspire du mode opératoire décrit par (15) pour l'oxydation de l'acétoxy-tétraline. Pendant une période de 3 heures une solution de 0,2 g (2 mmoles) d'anhydride chromique dans 1 cm³ d'eau et 0,6 cm³ d'acide acétique cristallisables est additionnée vers 10 à 15° à une solution de 0,25 g (1,15 mmole) de carnégine base **9** dissoute dans 0,8 cm³ d'acide acétique cristallisables et 0,15 cm³ d'anhydride acétique. Le mélange est agité pendant 1 heure à 5°, 4 heures à 20°, puis abandonné pendant une nuit à température ambiante. On agite encore pendant 3 heures à 50° puis on élimine l'anhydride et l'acide

acétique sous pression réduite. Le résidu est repris par un minimum de méthanol. Un précipité de trioxotétrahydroisoquinoléine **6** est essoré et recristallisé dans le méthanol, 0,37 g (15%), Fk, 270°. Les spectres ir, de rmn et de masse sont identiques à ceux de la tricétone obtenue à partir de **1**.

B) Utilisation d'autres agents d'oxydation.

1-Oxydation de **1** par le diméthylsulfoxyde en présence de dicyclohexylcarbodiimide et d'acide trifluoracétique.

En s'inspirant du mode opératoire reporté par (16). On dissout 0,67 g (3 mmoles) d'hydroxy-4 isoquinoléine **1** dans 5 cm³ de diméthylsulfoxyde anhydre, ajoute 1,85 g (9 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide puis 0,12 cm³ (1,5 mmole) d'acide trifluoracétique et 0,24 cm³ de pyridine anhydre. On agite 1 heure puis on laisse reposer une nuit à température du laboratoire. On essore le précipité de dicyclohexylurée (Fk, 230°). Le filtrat est concentré sous pression réduite et un solide jaune identifié à la tricétone **6** est obtenu avec un rendement de 9%, après 2 recristallisations dans le méthanol.

2-Oxydation par le *N*-bromoacétamide.

α) Oxydation de l'hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléine **1**.

On s'inspire du mode opératoire rapporté par Lecomte et Gault (36). On ajoute 1,5 mmole de *N*-bromoacétamide (37) et 10 mmoles de pyridine dans une solution de 1 mmole d'hydroxy-4 isoquinoléine **1** dans du chlorure de méthylène anhydre. On chauffe 1 heure à reflux. Le précipité obtenu est identifié au bromure de (\pm)diméthoxy-6,7 hydroxy-4 méthyl-2 dihydro-3,4 isoquinoléine (**8**), Rdt 62%, Fk, 224°; (méthanol) Rf, 0,15 (méthanol/acide acétique, 95/5); ir (bromure de potassium): 3330 cm⁻¹ (OH); 1660, 1575 cm⁻¹ (C=N); 1600, 1520, 1500 cm⁻¹ (C=C); rmn (méthanol deutérié): δ 3,90 et 4,00 (2s, 2 OCH₃); l'intégration entre 3,90 et 4,10 ppm donne 8 protons (2 OCH₃ + CH₂ en 3); 4,45 (s, 3H, \equiv N-CH₃); 4,75 (m, H, -CHOH); 7,65 (s, H en 5); 7,75 (s, H en 8); 9,50 (s, H en 1).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₆BrNO₃ (302): C, 47,68; H, 5,30; N, 4,63; Br, 26,49. Trouvé: C, 47,63; H, 5,28; N, 4,44; Br, 26,45.

β) Hydrogénosulfate de diméthoxy-6,7 méthyl-2 isoquinoléinium (**10**).

On ajoute 10 mmoles du bromure d'isoquinoléinium **8** dans 100 cm³ d'éthanol contenant 30 cm³ d'acide sulfurique concentré. Après 48 heures à température ordinaire, le précipité obtenu est recristallisé dans l'éthanol, Rdt, 90%, Fk, 260°; (12), F, 257-259°. La ccm fait apparaître une tâche fluorescente en uv; rmn (méthanol deutérié): δ 4,03 et 4,05 (2s, 6H, 2 OCH₃); 4,50 (s, 3H, \equiv N-CH₃); 7,35 (s, H en 5); 7,40 (s, H en 8); 8,00 (H en 4); 8,30 (H en 3); J_{3,4} = 6,75 Hz (AB); 8,90 (s, H en 1); ir (bromure de potassium): 2840 cm⁻¹ (C-H) OCH₃; 1640 cm⁻¹ (C=N); 1610, 1580, 1500 cm⁻¹ (C=C).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₅NO₆S (301): C, 47,84; H, 4,98; N, 4,65. Trouvé: C, 47,96; H, 4,96; N, 4,65.

γ) Bromure de diméthoxy-6,7 méthyl-2 dihydro-3,4 isoquinoléinium (**12**).

Le mode opératoire est identique à celui utilisé précédemment pour l'obtention du bromure d'isoquinoléinium **8**, à ceci près que la diméthoxy-6,7 *N*-méthyltétrahydroisoquinoléine (**11**) est dissoute dans un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol à 50%. Le bromure d'isoquinoléinium **12** se présente sous forme de cristaux jaunes après recristallisation dans le méthanol, Rdt 75%, Fk, 212°; ir (bromure de potassium): 2840 cm⁻¹ (C-H) OCH₃; 1645, 1555 cm⁻¹ (C=N); 1600, 1500, 1460 cm⁻¹

(C=C); rmn (méthanol deutériede): δ 3,25 (t, 2H; CH₂ en 4, J_{3,4} = 8 Hz); 4,00 (t, 2H, CH₂ en 3, J = 8 Hz); 3,85 et 3,55 (2s, 2 OCH₃); 4,72 (s, 3H, \equiv N-CH₃); 6,98 (s, H en 5); 7,20 (s, H en 8); 8,75 (s, H en 1).

6) Méthane sulfonate de diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isoquinoléine.

Le spectre de rmn de ce composé a été enregistré afin d'avoir un élément de comparaison pour l'attribution des déplacements chimiques des différents protons du bromure d'isoquinoléinium 12; rmn (methanol deutériede): δ 3,20 (t, 2H, CH₂ en 4; J_{3,4} = 8 Hz); 4,20 (t, 2H, CH₂ en 3; J = 8 Hz); 3,85 et 3,95 (2s, 2 OCH₃); 6,95 (s, H en 5); 7,20 (s, H en 8); 8,68 (s, H en 1); 2,90 (s, 3H, CH₃SO₃⁻).

C) Oxydation selon Oppenauer. Oxydation de la diméthoxy-6,7 hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléine (1).

En s'inspirant de modes opératoires d'oxydation précédemment rapportés (20b,38); 5 g (22,4 mmoles) d'hydroxy-4 isoquinoléine 1 sont dissous dans 500 cm³ de toluène anhydre et 50 cm³ de cyclohexanone fraîchement distillée. Après que 150 cm³ de distillat aient été collectés, on ajoute goutte à goutte une solution de 11,4 g (55,9 mmoles) d'isopropylate d'aluminium (28) dissous dans 250 cm³ de toluène anhydre. On refroidit le mélange réactionnel, puis on ajoute 120 cm³ d'une solution saturée de tartrate double de sodium et de potassium. On décante. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée en partie sous pression réduite. On essore et lave à l'éther anhydre les fins cristaux jaunes de cétone qui sont apparus lors de la concentration de la solution. L'isoquinolone restante est précipitée sous forme de chlorhydrate par absorption d'un courant de gaz chlorhydrique sur le filtrat étendu d'éther anhydre. On essore le chlorhydrate et on le lave à l'éther. Le rendement total de l'opération rapporté en isoquinolone-4 base est de 95%. Isoquinolone.

Ce composé a été obtenu en cristaux jaunes, Fk, 140°; Rf, 0,60 (méthanol/benzène:30/70); ir (bromure de potassium): 2820 cm⁻¹ (CH) OCH₃; 2780 cm⁻¹ (CH) N-CH₃; 1670 cm⁻¹ (C=O); 1600, 1510 cm⁻¹ (C=C); rmn (deutériochloroforme): δ 2,46 (s, =N-CH₃); 3,28 (s, CH₂ en 3); 3,69 (s, CH₂ en 1); 3,89 et 3,94 (2 s, 2 OCH₃); 6,78 (s, H en 8); 7,49 (s, H en 5); masse (70 eV): pic moléculaire, 221.

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₅NO₃ (221): C, 65,16; H, 6,78; N, 6,33; O, 21,72. Trouvé: C, 65,27; H, 6,59; N, 6,20; O, 21,80.

Chlorhydrate.

Ce composé a été obtenu en cristaux ocre jaune, Fk, 252° dec; (3), F, 252-253°; rmn (DMSO-d₆): δ 304 (s, \equiv N-CH₃); 3,88 et 3,93 (2s, 2 OCH₃); 4,19 (s, CH₂ en 3); 4,65 (s, CH₂ en 1); 6,99 (s, H en 8); 7,42 (s, H en 5).

Oxydation de la diméthoxy-7,8 hydroxy-4 tétrahydroisoquinoléine (2).

En opérant dans les mêmes conditions que précédemment, mais à partir de l'isoquinoléinol diméthoxylé en 7,8 2, on obtient l'isoquinolone-4 sous deux formes: base libre et chlorhydrate; le rendement calculé en base est de 95%, Fk, 96°; (6), F, 95°, rmn de la base identique à celle décrite par Gensler et coll. (6).

Chlorhydrate.

Ce composé a un Fk, 195°; (6), F, 192-195°; rmn (DMSO-d₆): δ 3,04 (s, \equiv N-CH₃); 3,85 et 4,00 (2s, 2 OCH₃); 4,23

(s, CH₂ en 3); 4,70 (s, CH₂ en 1); 7,38 (H en 5); 7,85 (H en 6); AB, J_{5,6} = 9 Hz (2H); (deutériochloroforme): δ : 3,02 (s, \equiv N-CH₃); 3,84 et 3,89 (2s, 2 OCH₃); 4,08 (s, CH₂ en 3); 4,60 (s, CH₂ en 1); 6,96 (H en 5); 7,34 (H en 6); AB, J_{5,6} = 9 Hz.

III - Essais d'application de la réaction de Wittig à la diméthoxy-6,7 tétrahydroisoquinolone-4, 3.

Les conditions des différents essais effectués sont reportées sur le Tableau I.

La base aprotique (méthylate de sodium, tertiobutylate de potassium, méthyl lithium est ajoutée à la suspension agitée de bromure de benzyl triphénylphosphonium (39) dans le benzène ou le diméthylformamide anhydres. Le mélange est agité sous atmosphère d'azote et abandonné vers 20° pendant un temps déterminé. Après quoi, on ajoute l'isoquinolone-4 en solution dans le même solvant. On abandonne en réaction pendant un temps déterminé à température déterminée (Tableau III). Après quoi, on ajoute de l'eau, essore l'oxyde de triphénylphosphine (Fk, 156°), extrait la phase aqueuse au chloroforme ou au chlorure de méthylène, séche le solvant sur sulfate de sodium et l'évapore sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'éther anhydre et la solution éthérée est traitée par un courant de gaz chlorhydrique. Il précipite un mélange des chlorhydrate et bromhydrate de l'isoquinolone de départ, F, 195-198°, après recristallisation dans le 2-propanol; 80 à 95% en cétone base récupérée.

IV - Réactivité du carbone de la diméthoxy-6,7 tétrahydroisoquinolone-4.

1) Condensation avec le benzaldéhyde.

α) Benzylidène-2 méthoxy-6 téralone-1.

En adoptant le mode opératoire décrit par (24): on ajoute lentement une suspension de 4,75 g (25 mmoles) de méthoxy-6 téralone-1 et 3,60 g (25 mmoles) de benzaldéhyde à 10 cm³ d'acide sulfurique à 80%. On laisse agiter à température ordinaire pendant 4 heures. La solution devient rouge. On ajoute lentement de la glace, on extrait à l'éther puis au chlorure de méthylène. On évapore les extraits organiques séchés sur sulfate de sodium. L'huile rouge résiduelle cristallise sous forme d'aiguilles orangées; après recristallisation dans l'éther de pétrole: aiguilles rouge brique, Fk, 98°, Rdt 60%; ir (chloroforme): 2830 cm⁻¹ (C-H) OCH₃; 1660 cm⁻¹ (C=O); 1600 cm⁻¹ (C=C); rmn (deutério-chloroforme): δ massif entre 2,65 et 3,20 (4H, CH₂ en 3 et 4); 3,80 (s, CH₃O); massif entre 6,67 et 8,25 (9H), (3H, 5H arom. + 1H éthylène); 7,40 (s, 5H; H arom. du groupe benzylidène).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₆O₂ (264): C, 81,81; H, 6,06; O, 12,12. Trouvé: C, 81,72; H, 6,10; O, 12,17.

β) Benzylidène-3 diméthoxy-6,7 méthyl-2 oxo-4 tétrahydroisoquinoléine (14).

Essai en milieu acide selon (24): même mode opératoire et mêmes proportions de réactifs que dans l'essai précédent. On opère sous azote et agite 3 jours le mélange réactionnel. Après quoi, on ajoute lentement de la glace et alcalinise avec du carbonate de potassium. On extrait au chlorure de méthylène, séche sur du sulfate de sodium et évapore le solvant. On reprend le résidu par de l'éther puis on fait absorber du gaz chlorhydrique. Le précipité formé est identifié par rmn au chlorhydrate de l'isoquinolone-4 de départ, 3; 95% en cétone récupérée.

Essai en milieu basique: on agite sous azote et à température ordinaire pendant 16 heures, 2 g (9,05 mmoles) d'isoquinolone-4, 3, 1 g (9,43 mmoles) de benzaldéhyde, 6 cm³ de soude à 10% et

3 cm³ d'éthanol. Dans la solution jaune, puis orangée, on observe après addition de 100 cm³ d'eau la formation d'un précipité jaune de benzylidène-3 tétrahydroisoquinoléine **14**, qui est essoré (paillettes jaunes); Fm, 144° (2-propanol), Rdt 90%; ir (chloroforme): 2820 cm⁻¹ (C-H) OCH₃; 1660 cm⁻¹ (C=O); 1655 cm⁻¹ (C=C éthylène); rmn (deutériochloroforme): δ: 2,67 (s, =N-CH₃); 3,92 (2s, 2 OCH₃); 4,22 (s, CH₂ en 1); 6,60 (s, =CH-φ); massif entre 7,10 et 7,70 (5 arom. + H en 5 et H en 8).

Chlorhydrate.

Ce composé a un Fm, 226°.

Anal. calculé pour C₁₉H₂₀ClNO₃ + 0,75 C₂H₅OH (380): C, 64,74; H, 6,45; N, 3,68; O, 15,79. Trouvé: C, 64,85; H, 6,20; N, 3,49; O, 15,52.

Oxydation de la benzylidène-3 diméthoxy-6,7 méthyl-2 oxo-4 tétrahydroisoquinoléine (**14**) par le *N*-bromosuccinimide.

En s'inspirant de (40), on dissout 200 mg (6,47 mmoles) de benzylidène tétrahydroisoquinoléine (**14**) dans 50 cm³ de chlorure de méthylène, puis on ajoute 1,5 équivalents de *N*-bromosuccinimide. On chauffe 2 heures à reflux. Le précipité est recristallisé dans l'éthanol. On obtient 48,3 mg de diméthoxy-6,7 méthyl-2 trioxo-1,3,4 tétrahydroisoquinoléine **6**, Fm, 270° (éthanol), Rdt 30%.

2) Réactions avec la dinitro-2,4 phénylhydrazine: - condensation avec la méthoxy-6 téralone-1, selon (27).

On mélange à froid la solution éthanolique de téralone et la solution sulfurique de dinitro-2,4 phénylhydrazine. Des cristaux rouge brique de phénylhydrazone apparaissent en 5 minutes, Fm, 232° (méthanol).

Essai avec la diméthoxy-6,7 méthyl-2 oxo-4 tétrahydroisoquinoléine: en opérant comme précédemment.

En 1 heure à froid, on observe un précipité qui fond à 198° après recristallisation dans le méthanol. Le point de fusion en mélange, ainsi que le spectre ir, montrent que l'on a récupéré la dinitro-2,4 phénylhydrazine (Fm, 198°).

En mélangeant les réactifs puis en chauffant la solution réactionnelle 15 mn, on obtient après refroidissement des cristaux de sulfate de dinitro-2,4 phénylhydrazine, Fm, 289° (méthanol).

3) Réduction selon Verley-Meerwein-Ponndorf de l'isoquinolone-4, **3**.

On opère selon (28): on chauffe au reflux une solution de 3 g (13,57 mmoles) d'isoquinolone, **3**, 30 cm³ de cyclohexanol et 250 cm³ de toluène anhydre. On distille 100 cm³ de toluène en 30 mn environ. On coule ensuite goutte à goutte une solution de 9 g (44,1 mmoles) d'isopropylate d'aluminium dissous dans 100 cm³ de toluène anhydre, tout en continuant à distiller. La solution devient rouge foncé. L'introduction d'isopropylate terminée, on maintient 3 heures au reflux. On refroidit la solution, verse 200 cm³ d'une solution saturée de tartrate double de sodium et de potassium. On décante, extrait au chlorure de méthylène, sèche les extraits organiques, et évapore le solvant. Le résidu solide est repris à l'éther. On essore 0,20 g (0,60%) de diméthoxy-6,7 méthyl-2 trioxo-1,3,4 tétrahydroisoquinoléine (**6**), Fm, 272°. Le barbotage de gaz chlorhydrique dans le filtrat éthéral permet d'isoler 3,15 g de chlorhydrate de l'isoquinolone-4, **3**, de départ, Fk, 252°, 90% de cétone récupérée.

4) Condensation avec les réactifs de Grignard: chlorhydrate de diméthoxy-6,7 hydroxy-4 (méthoxy-4' phényl)-4 méthyl-2 tétra-

hydroisoquinoléine (**16**): en s'inspirant de (41).

A un mélange agité de 0,24 g (10 mmoles) de magnésium et d'une trace d'iode dans 5 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, est ajoutée en 10 mn une solution de 2,1 g (11,2 mmoles) de *para*-bromoanisole dans 5 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange est agité, et à froid, vers 5°, une solution de 1,85 g (8,4 mmoles) d'isoquinolone-4, **3**, dans 100 cm³ du même solvant anhydre est ajoutée sous azote, en 10 mn. Le mélange est agité et mis à reflux sous courant d'azote pendant 4 heures. On refroidit puis on verse lentement 20 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther puis au chlorure de méthylène. Après évaporation des extraits organiques (séchés sur sulfate de sodium), le résidu est dissous dans l'éther. Par passage d'un courant de gaz chlorhydrique, le chlorhydrate de l'isoquinoléine précipite, Rdt 60%, Fk, 164° (acétate d'éthyle-éthanol); rmn (DMSO-d₆): δ 2,98 (s, ≡N-CH₃); 3,80 (s, OCH₃ en 4'); 3,87 (s, OCH₃ en 6 et 7); l'intégration donne 11 protons entre 3,80 et 4,00 ppm; 4,00 (s, CH₂ en 3); 4,46 (s, CH₂ en 1); 4,29 (1H) (s, large, éch. oxyde de deutérium, OH); massif entre 7,20 et 8,00 (4H arom. + H en 5 ou H en 8); 8,55 (s, 1H, H en 5 ou H en 8); 9,80 (s, éch., ≡N-H).

Anal. Calculé pour C₁₉H₂₃NO₄ (329): C, 69,30; H, 6,99; N, 4,26; O, 19,45. Trouvé: C, 69,34; H, 6,87; N, 4,40; O, 19,53.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1a) Ce travail constitue une partie de la thèse de Doctorat de 3^{ème} cycle de B. Lesèche (Paris 5.12.77). (b) Adresse pour les demandes de tirages à part: Laboratoire de Pharmacie Chimique II, Faculté de Pharmacie, rue J. B. Clément, 92290 Châtenay-Malabry, France.
- (2) B. Lesèche, J. Gilbert, C. Viel, A. Stierlé et J. C. Stoclet, *Eur. J. Med. Chem.*, **13**, 183 (1978).
- (3a) G. Grethe, H. L. Lee, M. Uskokovic et A. Brossi, *J. Org. Chem.*, **33**, 491 (1968); (b) *Ibid.*, **33**, 494 (1968).
- (4) D. N. Harcourt et R. D. Waigh, *J. Chem. Soc.*, (C), 967 (1971).
- (5) G. Grethe, M. Uskokovic, T. Williams et A. Brossi, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 2397 (1967).
- (6) W. J. Gensler, S. F. Lawless, A. L. Bluhm et H. Dertonzos, *J. Org. Chem.*, **40**, 733 (1975).
- (7) J. M. Bobbitt, A. S. Steinfield, K. H. Weisgraber et S. Dutta, *ibid.*, **34**, 2478 (1969).
- (8) K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones et B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.*, **39** (1946).
- (9) S. W. Pelletier et D. M. Locke, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 761 (1965).
- (10) J. C. Collins et W. W. Hess, *Org. Synth.*, **52**, 5 (1972).
- (11) E. J. Corey et J. W. Suggs, *Tetrahedron Letters*, 2647 (1975).
- (12) F. M. Mason et W. H. Perkin, Jr., *J. Chem. Soc.*, **105**, 2013 (1914).
- (13) I. G. Hinton et F. G. Mann, *ibid.*, 600 (1959).
- (14) M. M. Janot dans R. H. F. Manske et H. L. Holmes, "The Alkaloids, Chemistry and Physiology", Vol. 3, Academic Press, New York, N. Y., 1953, p. 371.
- (15) V. E. Limanov, S. N. Ananchenko et I. V. Torgov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim.*, **7**, 1131 (1963).
- (16) M. Flammang et C. G. Wermuth, *Bull. Soc. Chim. France*, 674 (1973).
- (17) K. E. Pfitzner et J. C. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**,

- 5675 (1965).
- (18) B. A. Koechlin, T. H. Kritchevsky et T. F. Gallagher, *J. Biol. Chem.*, **184**, 393 (1950).
- (19) J. M. Bobbitt, "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 15, Academic Press, New York, N. Y., 1973, p. 117.
- (20a) C. Djerassi, "Organic Reactions", Vol. 6, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1951, p. 207. (b) *Ibid.*, 1951, p. 235.
- (21a) A. Maercker, "Organic Reactions", Vol. 14, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1965, p. 270 et suiv.; (b) *Ibid.*, John Wiley and Sons, 1965, p. 456.
- (22) S. Sugasawa et H. Matsuo, *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 819 (1960).
- (23) V. E. Lutzke et R. Haller, *Chem. Z.*, **98**, 371 (1974).
- (24) G. Witschard et C. E. Griffin, *J. Org. Chem.*, **29**, 2340 (1964).
- (25) S. Carboni, A. D. Settimo, D. Bertini, P. L. Ferranini, O. Livi et I. Tonetti, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 745 (1975).
- (26) I. W. Elliott, Jr. et Y. Takekoshi, *ibid.*, **13**, 597 (1976).
- (27) R. L. Shriner, R. C. Fuson et D. Y. Curtin, "The Systematic Identification of Organic Compounds", John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1965, p. 219.
- (28) A. L. Wilds, "Organic Reactions", Vol. 2, John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1944, p. 178.
- (29) H. Lund, *Chem. Ber.*, **70**, 1520 (1937).
- (30) P. Bouvier, D. Branceni, M. Prouteau, E. Prudhommeaux et C. Viel, *Eur. J. Med. Chem.*, **11**, 276 (1976).
- (31) J. M. Bobbitt, D. P. Winter et J. M. Kiely, *J. Org. Chem.*, **30**, 2459 (1965).
- (32) G. I. Poos et G. E. Arth, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 422 (1953).
- (33) A. M. Anthony-Barbier, *J. Rech. CNRS*, **32**, 319 (1955).
- (34) J. M. Osbond, *J. Chem. Soc.*, 3464 (1951).
- (35) E. Späth et J. Passl, *Chem. Ber.*, **62B**, 1024 (1929).
- (36) J. Lecomte et H. Gault, *C. R. Acad. Sci.*, **234**, 1887 (1952).
- (37) E. P. Olivetto et C. Geroldi, *Org. Synth.*, **31**, 17 (1951).
- (38) A. Wettstein et C. Meystre, *Helv. Chim. Acta*, **30**, 1267 (1947).
- (39) L. D. Bergelson, L. I. Barsukov et M. M. Shemyakin, *Tetrahedron*, **23**, 2719 (1967).
- (40) K. V. Rao et L. S. Kapicak, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 1073 (1976).
- (41) A. Brossi, G. Grethe, S. Teitel, W. C. Wildman et D. T. Bailey, *J. Org. Chem.*, **35**, 1102 (1970).

English Summary.

Preparation of the tetrahydroisoquinolin-4-ols indicated in the title and their oxidation by different reagents (chromic anhydride, NBA, dimethylsulfoxide, Oppenauer oxidation) is reported. Only the last reaction led to the title compounds, while the other reagents (except NBA) yielded 1,2,3-trioxotetrahydroisoquinoline. Furthermore, the reactivity of 6,7-dimethoxytetrahydroisoquinolin-4-one was examined towards different carbonyl reagents.