



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARII

Vol. II

N. 2

MANUEL LORA-TAMAYO

CONTRIBUTION A LA SYNTHÈSE DES
HÉTÉROCYCLES AU MOYEN DES SELS
DE NITRILIUM

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARII

Vol. II - N. 2

pag. 1-20

CONTRIBUTION A LA SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES AU MOYEN DES SELS DE NITRILIUM

MANUEL LORA-TAMAYO

Académicien Pontifical

SUMMARIVM — Novae describuntur rationes, quibus nonnullorum systematum heterocyclicorum, quae nitrilii sales adhibent, synthesis fieri potest.

Id autem obtinetur per reactiones inter complexus nitrilicos-alogenuricos metallicos et alogenura alchilica vel per reactiones inter eos complexus et functionales organicarum molecularum coetus, quales sunt OH, SH, NH₂: his reactionibus novae habitae sunt syntheses isochinolinae, tieno-pyridinarum, oxazoli α , oxazinae, chinazolinarum.

Quid in harum reactionum decursum influat, ac praesertim quid substituentia efficiant, perpersum est.

Nos recherches antérieures sur l'emploi d'iminochlorures comme philodiènes dans une synthèse DIELS-ALDER qui fournit des dérivés de 3, 4-dihydroisoquinodéine [1], nous ont mené à considérer les sels de nitrilium, dont l'existence et la structure furent déjà établies par KLAGES [2] et MEERWEIN [3].

L'obtention des sels de nitrilium déjà mentionnés peut se faire par diverses méthodes, parmi lesquelles celle dont l'emploi est plus facile consiste dans la réaction de complexes nitrile-halogénure métallique électrophile avec des halogénures d'alkyle [4].

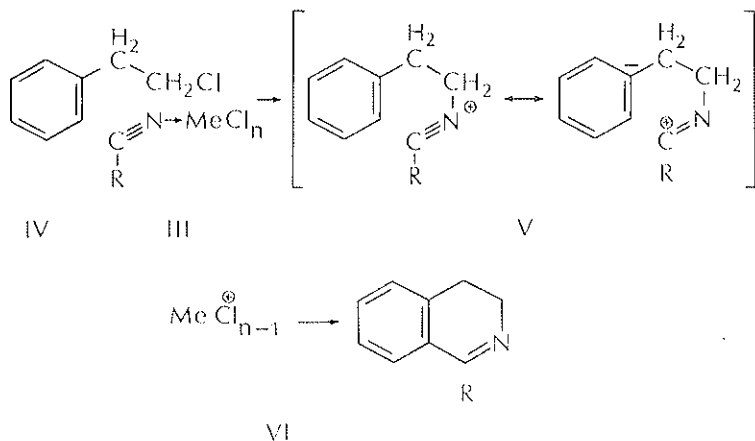
Note présentée le 22 avril 1966 au cours de la Session Plénière de l'Académie Pontificale des Sciences.

La résonance entre les formules mésomères I et II, qui conduisit MEERWEIN à la synthèse de quinazolines, nous offre un champ de possibilités, dont quelques unes sont indiquées dans le résumé dont nous rendons compte ici.



I. DÉRIVÉS DE 3, 4-DIHYDROISOQUINOLÉINE

Par réaction du complexe nitrile-halogénure métallique (III), avec les dérivés du β -chloroéthylbenzène (IV) on obtient les sels de nitrilium, qui spontanément se cyclisent fournissant des dérivés de 3, 4-dihydroisoquinoléine (VI), de forme pareille à une réaction de BISCHLER-NAPIERALSKI:



Ce n'est pas nécessaire d'isoler le complexe, car il suffit de chauffer à 100-120°C, des quantités équimoléculaires du nitrile et de l'halogénure métallique (tétrachlorure d'étain généralement) avec le β -chloroéthylbenzène, ou bien de chauffer

une solution du nitrile dans le β -chloroéthylbenzène et addition postérieure du sel métallique. Les résultats des réactions ayant lieu avec des différents nitriles [5] sont indiqués dans le tableau I.

TABLEAU I

3, 4-Dihydroisoquinoléines-1-substitués du β -chloroéthylbenzène

I, R =	Rend.	I, R =	Rend.
H	14	<i>o</i> -NO ₂ . C ₆ H ₄	50
CH ₃	91	<i>m</i> -NO ₂ . C ₆ H ₄	48
C ₂ H ₅	100	<i>p</i> -NO ₂ . C ₆ H ₄	23
CCl ₃	0	1-C ₁₀ H ₇	26
C ₆ H ₅	65	2-C ₁₀ H ₇	60
<i>p</i> -CH ₃ O C ₆ H ₄	59	C ₆ H ₅ -CH ₂	55
<i>p</i> -CH ₃ O C ₆ H ₄	8	<i>p</i> -CH ₃ O.C ₆ H ₄ .CH ₂	6
3, 4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	16		

OBSERVATIONS

a) Les rendements obtenus avec les nitriles acétique et propionique sont notamment hauts. Sont aussi très satisfaisants ceux correspondant aux nitriles aromatiques et arylaliphatiques non substitués. Le bas rendement constaté dans le cas du α -naphtonitrile peut s'attribuer à des facteurs stériques.

b) On n'est pas surpris du bas rendement obtenu avec le nitrile formique si l'on tient compte que la réaction du BISCHLER-NAPIERALSKI, partant du N-formyl- β -phényléthylamine conduit aussi à un bas rendement de 3, 4-dihydroisoquinoléine.

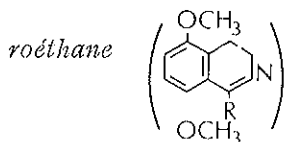
c) Les groupements diminuant la basicité, tels que le trichloroacétonitrile empêchent la formation du complexe et par conséquent celle du composé hétérocyclique.

d) Dans le cas des nitrodérivés aromatiques, une particularité intéressante nous est offerte. Tandis que le *p*-nitrobenzonnitrile fournit un bas rendement — sans doute pour la même raison que celle déterminée par l'effet inductif — l'isomère orto, cependant, fournit des résultats similaires à ceux du nitrile non substitué.

A cause de l'intérêt que présentent les dérivés méthoxylés de l'isoquinoléine, nous avons étudié l'effet du groupement méthoxyle soit dans le nitrile soit dans le dérivé halogéné. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau II pour une diversité des cas [6].

TABLEAU II

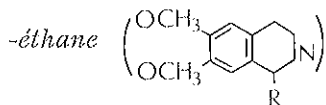
3, 4-Dihydroisoquinoléines de 1-(2, 5-diméthoxyphényl)-2-chloroéthane



R =	Rend.	R =	Rend.
CH ₃	82	<i>m</i> -NO ₂ . C ₆ H ₄	50
C ₂ H ₅	65	<i>p</i> -CH ₃ -O. C ₆ H ₄	37
<i>n</i> -C ₃ H ₇	60	3, 4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	30
<i>i</i> -C ₃ H ₇	100	C ₆ H ₅ -CH ₂	55
CH ₃ , O. CH ₂	51	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	54
C ₆ H ₅	83		

TABLEAU III

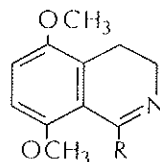
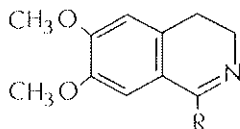
3, 4-Dihydroisoquinoléines de 1-(3, 4-diméthoxyphényl)-2-chloro-



R =	Rend.
CH ₃	58
C ₆ H ₅	82
C ₆ H ₅ -CH ₂	80
3, 4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ . CH ₂	21

OBSERVATION

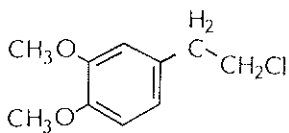
a) La substitution par des groupements -OCH₃ dans le noyau benzénique du β-chloroéthylbenzène [α-chloro-β (3, 4- ou 2, 5-diméthoxy-phényl)-éthane] conduit, comme il était déjà prévu, par l'activation qui détermine un atome de chlore [7], à des hauts rendements dans la dihydroisoquinoléine correspondante.



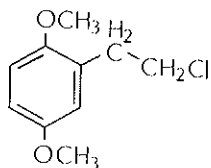
b) La substitution par des groupements $-OCH_3$ dans le noyau benzénique du nitrile conduit à une diminution extraordinaire dans le rendement. Cela n'est pas dû à une difficulté dans la formation du complexe, qui au contraire est facilitée, mais à une grande diminution de la faculté de réagir de celui-ci, par réduction de son activité électrophile, à cause de la mésomérie.



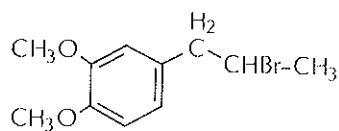
On obtient de semblables résultats lorsque dans la synthèse de 3, 4-dihydropapavérine (XII) et composés analogues l'on arrive à la formation du sel de nitrilium par réaction du α -chlore- β (2, 5 ou 3, 4-diméthoxy-phényl)éthane (VII et VIII) ou le 1-(3, 4-diméthoxy ou méthylendioxy-phényl)-2-bromo-propane (IX et X), avec le nitrile homovératrique (XI) [6].



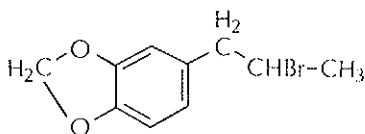
VII



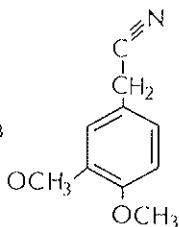
VIII



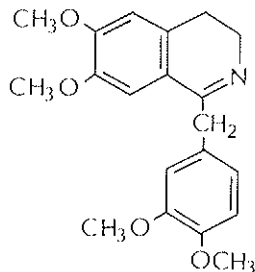
IX



X



XI



XII

Les rendements dans ces cas là varient entre 20 et 37%, à la différence des hauts rendements que l'on peut obtenir dans tous les autres cas. Il est intéressant de remarquer l'activité de l'atome de brome, même avec le caractère secondaire de l'halogénure correspondante, qui conduit à des rendements en tout comparables à ceux du dérivé chloré.

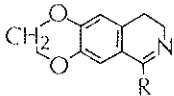
TABLEAU IV

3, 4-Dihydroisoquinoléines de 1-(3, 4-diméthoxyphényle)-2-bromo-*propane*

R _m	Rend.
CH ₃	90
C ₂ H ₅	92
CH ₃ , O. CH ₂	60
C ₆ H ₅	69
<i>p</i> -CH ₃ . O. C ₆ H ₄	32
3, 4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	17
3, 4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	12
<i>o</i> -NO ₂ . C ₆ H ₄	7
<i>m</i> -NO ₂ . C ₆ H ₄	50
C ₆ H ₅ . CH ₂	64
3, 4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ . CH ₂	30

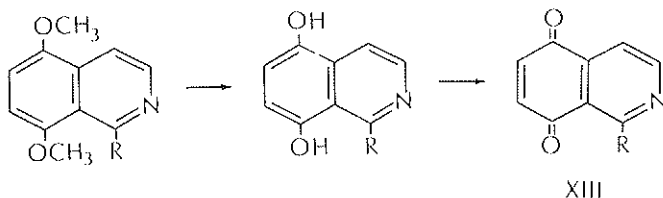
TABLEAU V

3, 4-Dihydroisoquinoléines de 1-(3, 4-méthylendioxyphénil)-2-bromo-propane

	R =	Rend.
	CH ₃	75
	C ₂ H ₅	64
	CH ₃ OCH ₂	64
	C ₆ H ₅	53
	<i>p</i> -CH ₃ · O · C ₆ H ₄	30
	3, 4-(CH ₃ O) ₂ · C ₆ H ₄	52
	3, 4(CH ₂ O ₂)C ₆ H ₃	45
	C ₆ H ₅ -CH ₂	79
	3, 4(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ · CH ₂	23

Les 3, 4-dihydroisoquinoléines obtenues dans tous les cas fournissent par déshydrogénation au moyen de charbon actif palladié au 10% en zylol anhydre les isoquinoléines correspondants et peuvent être hydrogénées à l'aide de l'hydrure de lithium aluminium pour fournir les dérivés 1, 2, 3, 4-tétrahydrogénés.

Les diméthoxyisoquinoléines déméthylées avec de l'acide chlorhydrique concentré conduisent au chlorhydrate du diphenol, correspondant qui par oxydation chromique ou avec ferri-cyanure de potassium nous ont permis la synthèse de 5, 8-isoquinoléinquinones (XIII), jusqu'à présent peu connues. Leur instabilité rend difficile leur isolement et leur purification [8].



2. SELS DE NITRILIUM AVEC DÉRIVÉS ALKYLHALOGÉNÉS HÉTÉROCYCLIQUES - SYNTHÈSE DE DIHYDRO-THIENO-PYRIDINES

Parmi les 2-(β -chloro-éthyl) dérivés d'hétérocycles étudiés, seulement le correspondant au thiophène, cependant avec de très bas rendements, nous conduisit au sel de nitrilium suivi de cyclisation spontanée. La réaction du 2-(β -chloro-éthyl) thiophène (XIV) avec des différents complexes nitrile-chlorure stannique, fournit des dérivés 6, 7-dihydro-thieno-(3, 2, c)-pyridiniques (XV) [9].

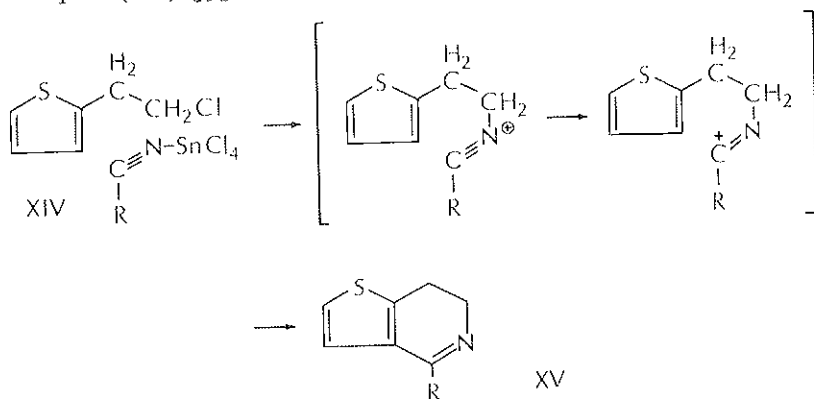
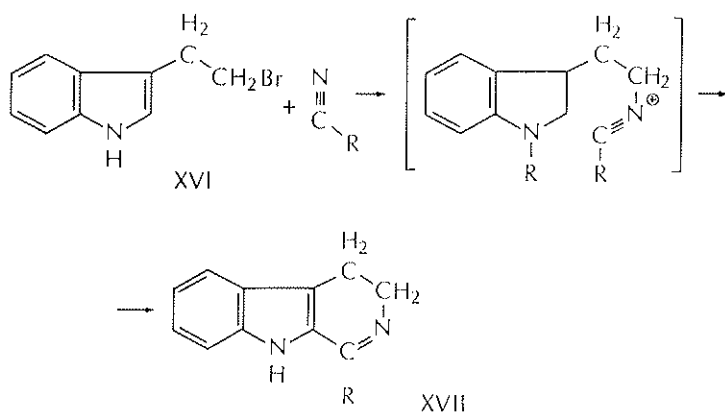


TABLEAU VI

R =	Rend.
CH_3	17
C_2H_5	12
<i>n</i> - C_3H_7	16
<i>i</i> - C_3H_7	16
CH_3OCH_2 , CH_2	17
C_6H_5	13
<i>p</i> - CH_3 - C_6H_4	9
<i>p</i> - CH_3O - C_6H_4	8
C_6H_5 . CH_2	15

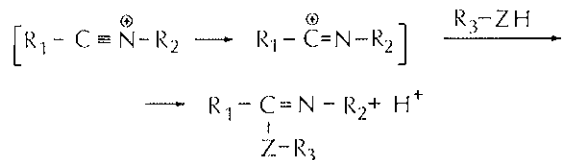
Le dérivé furannique est très sensible au milieu acide et dans tous les cas il décompose, lors de sa réaction avec le complexe nitrile-halogénure métallique.

Cependant le β -(2-bromoéthyl)-indole (XVI) par réaction avec des complexes de nitrile-chlorure stannique conduit, pourtant avec un bas rendement, aux correspondants dérivés de 2-carboline (point de fusion du picrate 238-9°(C) lorsqu'on opère avec acétonitrile, et 1-phényl-3, 4-dihydro-2-carboline (p.f. 210°C) si l'on fait la réaction avec le benzonitrile [10].

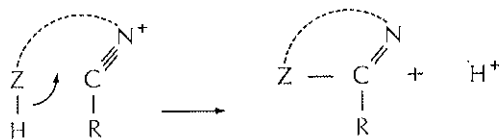


RÉACTIONNABILITÉ DES SELS DE NITRILIUM AVEC DES GROUPEMENTS FONCTIONNELS RICHES EN ÉLECTRONS

La réactivité du complexe de l'halogénure avec des groupements tels que $-OH$, $-SH$, NH_2 , etc., peut être schématisée dans les directions suivantes:



ou bien s'il s'agit de molécules bifonctionnelles, en originant un hétérocycle avec deux hétéroatomes.



a)-Synthèse des oxazoles et oxazines

Lorsqu'on utilise ainsi le chlorure de désile (XVIII) comme composé halogéné on obtient des dérivés d'oxazol (XIX) en faveur de l'énolisation du groupement carbonyle [II].

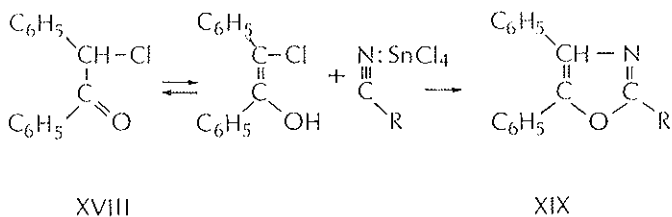


TABLEAU VII

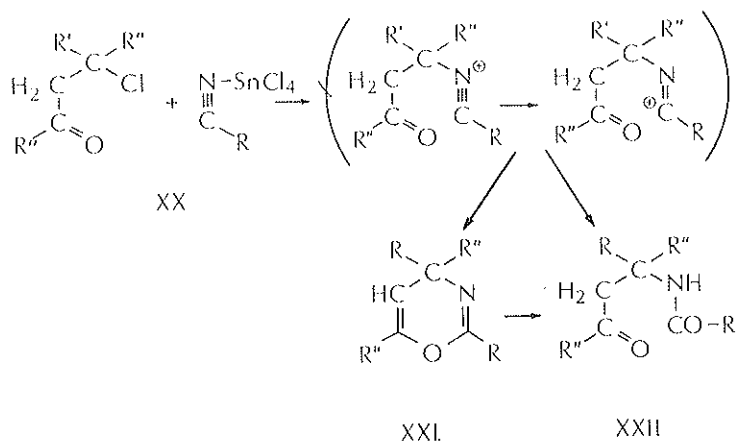
R _m	Rend.
CH ₃	87
C ₂ H ₅	74
C ₆ H ₅	98
<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	76
<i>m</i> -NO ₂ . C ₆ H ₄	63

D'autres α -halogen-cétones étudiées jusqu'à présent réagissent avec un bas rendement dans les cas les plus favorables (bromure de phénacyle et chloropropiophénone) ou bien ne réagissent pas du tout (2-chlorocyclohexanone et chloroacétone).

En employant des β -halogen-cétones l'on obtient 4H-1,3-oxazines avec des rendements assez satisfaisants [12].

Nous avons obtenu un grand nombre de dérivés partant du 4-chloro-4-méthyl-pentanone-2 par réaction avec quelques complexes nitrile-Cl₄Sn.

Dans la réaction on peut isoler un produit basique et un produit neutre, le premier d'entre eux pouvant être caractérisé comme le dérivé correspondant de 4H-1, 3-oxazine (XXI), et le deuxième comme une β -acylamino-cétone (XXII) qui peut s'originer par hydrolise de celle là dans les conditions de l'expérience ou bien admettant que le sel de nitrilium en partie se cyclise et en partie se transforme; selon le schéma suivant:



Le rendement total (oxazine + β -acylaminoacétone), indépendant de la nature des substituents, est de 60 à 80%, et plus haut en oxazine lorsque l'on utilise des nitriles aromatiques, sans doute grâce à une plus grande stabilisation de la molécule par résonance.

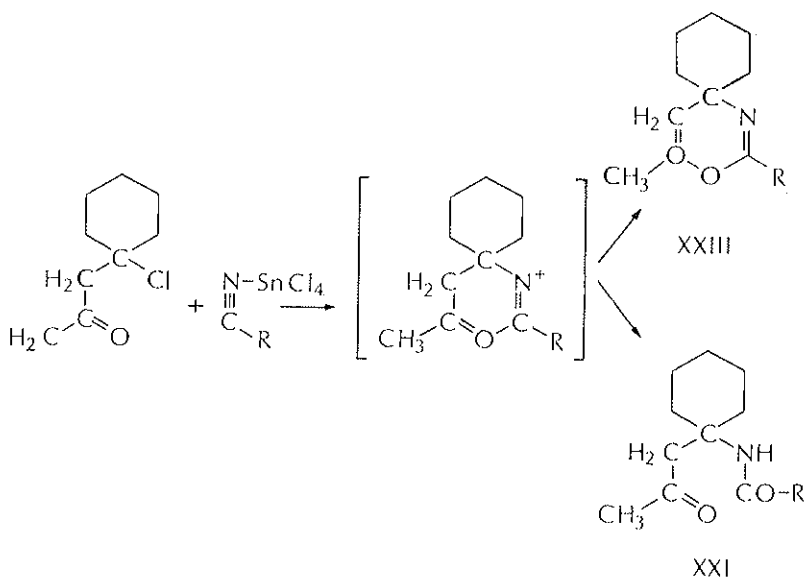
TABLEAU VIII

4H-1, 3-oxazines (XXI) et 4-acylamino-pentan-2-ones (XXII)
et 4-chloro-4-méthyl-pentan-2-one

R=	I	II	R=	I	II
CH ₃	31	47	CH ₃ . O. CH ₂ . CH ₂	22	63
C ₂ H ₅	26	45	ClCH ₂ . CH ₂	0	15
<i>n</i> -C ₃ H ₇	40	30	C ₆ H ₅	57	55
<i>i</i> -C ₃ H ₇	25	37	<i>p</i> -CH ₃ . O. C ₆ H ₄	60	0
CH ₃ . O. CH ₂	28	49	<i>o</i> -NO ₂ . C ₆ H ₄	5	0
Cl CH ₂	0	77	C ₆ H ₅ -CH ₂	45	20

Toutes les β -chlorocétone ne sont pas également utilisables dans la réaction. Dans quelques-unes, ayant des atomes d'halogène primaire, la N-alkylation n'arrive même pas à se produire et, dans d'autres, si celle-ci se produit c'est seulement la β -acylaminocétone qui se forme avec un rendement que l'on peut apprécier. Actuellement on est en train de faire une révision de différents composés halogénés en vue d'établir les conditions de la réaction.

Un cas intéressant, spécialement en vue des composés qui s'originent, est offert par le 1-chlore-1-acétonyl-cyclohexane.



L'on obtient ainsi généralement un mélange formé par la spiro-oxazine et l'acylaminocétone correspondante [10] et toujours avec un rendement plus bas des spiro-oxazines. Avec le Cl₅P on peut passer facilement de celle-ci à l'oxazine.

TABLEAU IX

Spiro-oxazine et acylaminocétone de 1-chloro-1-acétonyl-cyclohexanone

R =	XXIII	XXIV	R =	XXIII	XXIV
CH ₃	40	60	ClCH ₂	—	80
C ₂ H ₅	40	60	C ₆ H ₅	20	20
n-C ₃ H ₇	20	75	p-CH ₃ , C ₆ H ₄	10	40
i-C ₃ H ₇	—	100	o-Cl, C ₆ H ₄	—	60
CH ₃ , O, CH ₂	20	50			

b) Synthèse de quinazolines

La réactivité des sels de nitrilium face à des composés porteurs d'atomes d'hydrogène actifs, peut aussi être appliquée au cas du groupe -NH₂, ayant ainsi l'accès à une nouvelle méthode de synthèse de dérivés de 3, 4-dihydroisoquinazoline.

En effet, par réaction de l'hydrochlorure de la *o*-(chlorométhyl)-aniline, comme composé halogéné, avec des différents complexes nitrile-halogénure métallique électrophile, et nitrobenzène comme solvant, l'on a obtenu avec un rendement satisfaisant les 3, 4-dihydroquinazolines dont on fait mention sur le Tableau ci-après.

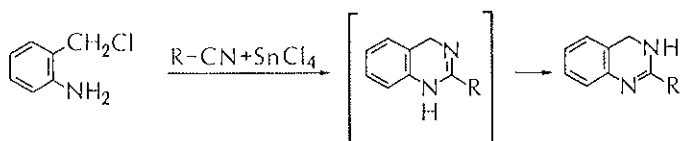


TABLE X

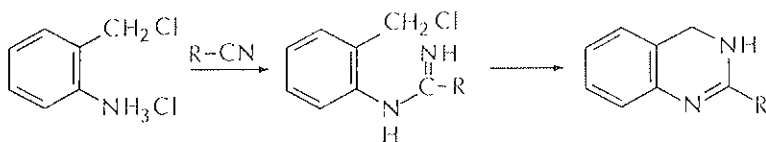
3, 4-Dihydroquinazolines de *o*-chlorométhyl-aniline

R =	Rend.	R =	Rend.
CH ₃	68	<i>o</i> -NO ₂ . C ₆ H ₄	71
C ₂ H ₅	92	<i>m</i> -NO ₂ . C ₆ H ₄	96
<i>n</i> -C ₃ H ₇	91	<i>o</i> -Cl. C ₆ H ₄	40
CH ₃ . O. CH ₂	68	1-C ₁₀ H ₇	90
C ₆ H ₅	86	2-C ₁₀ H ₇	88
<i>p</i> -CH ₃ O. C ₆ H ₄	75	C ₆ H ₅ . CH ₂	100

Par déshydrogénation au moyen de ferricyanure de potassium, l'on parvient aux quinazolines correspondantes, qui confirment les structures des composés obtenus, peu décrits dans la bibliographie.

En outre de ce qui se produit dans la synthèse de dérivés de 3, 4-dihydroisoquinoline, les rendements sont ici indépendants des nitriles employés.

Si à première vue la formation des complexes déjà cités pourrait s'interpréter en vue de la formation d'un intermédiaire d'amidine avec une ultérieure cyclisation, suivant le schéma suivant:



C'est un fait que lorsque la réaction est conduite en absence de l'halogénure métallique électrophile, nécessaire pour la for-

mation du sel de nitrilium, on n'arrive pas à l'obtention du dérivé de quinazoline.

Avec des thiocyanates aliphatiques, au lieu des nitriles, on a aussi obtenu des résultats encourageants, encore non publiés, ainsi que avec d'autres cyanodérivés en voie d'étude.

La Section de Pharmacologie de l'Institut de Chimie est en train d'essayer ces produits. Quelques unes d'entre les 4Hr, 3-oxazines obtenues et de ses dérivés montrent une forte action ganglioplégique et aussi une action prolongée hypotenseuse.

Nous remercions ici le Dr. R. MADROÑERO pour l'apport de sa collaboration qui a été très riche en suggestion et très remarquable.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. LORA-TAMAYO, T. LÓPEZ APARICIO et R. MADROÑERO. « Anales real soc. españ. Fís. Quím. », 54-B, 567 (1958) et références citées.
- [2] KLAGES. « Ann. », 594, 21 (1955).
- [3] MEERWEIN. « Angew. Chem. », 67, 379 (1955).
- [4] MEERWEIN, LASCH, MERSCH et SPILLE. « Chem. Ber. », 89, 209 (1956); MEERWEIN, LASCH, MERSCH et NEUTWIG. « Chem. Ber. », 89, 224 (1956).
- [5] M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO et G. GARCÍA MUÑOZ. « Chem. Ber. », 93, 289 (1960).
- [6] M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO, G. GARCÍA MUÑOZ, J. MARTÍNEZ et M. STUD. « Chem. Ber. », 94, 199 (1961).
- [7] BADDILEY. « J. Chem. Soc. », 1819 (1955).
- [8] M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO et M. STUD. « Chem. Ber. », 95, 2176 (1962).
- [9] M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO et M. G. PÉREZ. « Chem. Ber. », 95, 2188 (1962).
- [10] VICENTE GÓMEZ PARRA, *Thèse de Docteur*. Université de Madrid.
- [11] M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO et H. LEIPPRAND. « Chem. Ber. », 97, 2230 (1964).
- [12] M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO, G. GARCÍA MUÑOZ et H. LEIPPRAND. « Chem. Ber. », 97, 2234 (1964).