

***N*-BENZYL-*N*{[3-OXO-3*H*-ISOBENZOFURAN-(1*E*)-
YLIDENE]PHENYLMETHYL}BENZAMIDE.
SYNTHESE ET STRUCTURE CRISTALLINE**

**Véronique Rys¹, Eric Deniau¹, Guy Nowogrocki², Axel Couture¹,
Pierre Grandclaudon^{1*}**

¹*UMR 8009 "Chimie Organique et Macromoléculaire", Laboratoire de
Chimie Organique Physique, Bâtiment C3(2), Université des Sciences et
Technologies de Lille 1, F-59655 Villeneuve d'Ascq Cedex, France*

²*UMR 8012 "Laboratoire de Cristallochimie et Physicochimie du Solide"
ENSC Lille, Bâtiment C7, BP 90108, F-59652 Villeneuve d'Ascq Cedex,
France*

*Corresponding author: pierre.grandclaudon@univ-lille1.fr

Received: 23/11/2005

Accepted after revision: 21/12/2005

Abstract: Acidic treatment of the hydroxyisoindolinone issued from the reaction of *N*-benzyl protected phthalimide with the anion of *N,N*-dibenzylamide has led to an unexpected rearrangement. The final structural constitution and *E*-stereochemistry of the resulting phthalide incorporating enelactone and enamide functionalities have been unambiguously established by X-ray diffraction analysis.

Keywords: *isoindolinones, phthalides, enamides, crystal structure*

Résumé: Le traitement par le TFA de l'hydroxyisoindolinone résultant de la condensation de l'anion du *N,N*-dibenzylamide sur un phthalimide conduit à un phthalide par un réarrangement incluant l'ouverture du cycle lactamique et l'expulsion de *p*-méthoxybenzylamine. L'analyse par

diffraction des rayons X confirme la présence des unités phtalide et énamide exocyclique et permet l'attribution de l'isométrie *E* à la double liaison exocyclique.

Mots clés: *isoindolinones, phtalides, énamides, structure cristalline*

INTRODUCTION

Dans le cadre de nos études portant sur la synthèse d'arylméthylèneisoindolinones [1-4] les dérivés des 3-hydroxyisoindolinones nous sont apparus comme des précurseurs potentiellement exploitables. En effet, si les 3-hydroxyisoindolinones non substituées en position 3 forment aisément par déshydratation acido-catalysée des cations *N*-acyliminium endocycliques constituant d'intéressants intermédiaires réactionnels particulièrement par leurs réactions avec les nucléophiles [5-11], la présence en position 3 d'une chaîne alkyle oriente la déshydratation vers la formation d'un énamide à double liaison exocyclique [12-15] (Schéma 1).

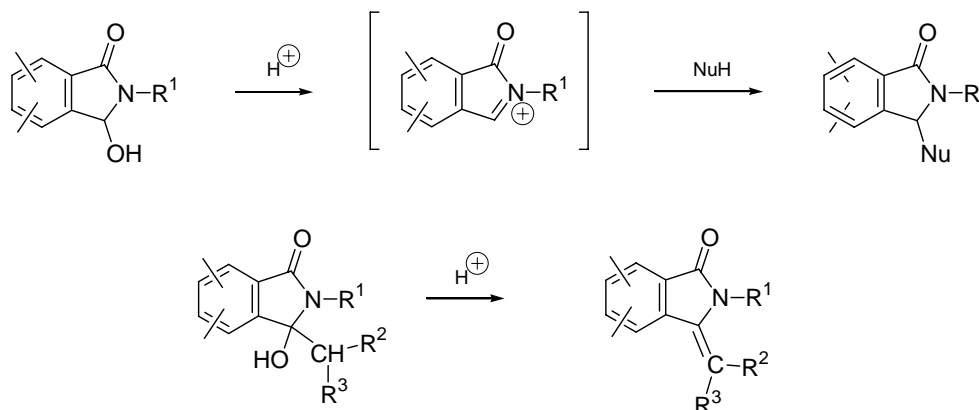


Schéma 1. Comportement de diverses 3-hydroxyisoindolinones en milieu acide

Néanmoins il nous a paru important de vérifier si la présence d'un hétéroatome sur le premier carbone de la chaîne latérale, et notamment celle d'un atome d'azote, était en mesure de modifier le comportement des 3-hydroxyisoindolinones en milieu acide.

RESULTATS ET DISCUSSION

L'hydroxyisoindolinone **1** a été synthétisée sous forme d'un mélange de diastéréoisomères par réaction de l'anion dérivant du *N,N*-dibenzylbenzamide **2** [16] sur le *N*-(*para*-méthoxy)phtalimide **3** (Schéma 2). La présence d'un groupement *para*-méthoxybenzylique, labile en milieu fortement acide, et utilisé comme protection temporaire de l'azote lactamique permet d'envisager deux types de comportement de **1** en présence d'acide trifluoroacétique (TFA) (Schéma 2):

(i) une déshydratation en énamide exocyclique **4** suivie, éventuellement d'une déprotection de l'azote lactamique pour conduire à l'ènediamide **5** dont aucune synthèse n'a été publiée à ce jour;

(ii) une attaque de l'oxygène énolique de la forme ouverte du cycle lactamique **6** conduisant, après expulsion de *para*-méthoxybenzylamine, à une refermeture sous forme de cycle lactonique **7** [17]. Cette alternative n'est pas dénuée d'intérêt puisque seuls quelques α -aminoalkylidène phthalides sont accessibles par isomérisation de dérivés de 1,3-indanedione [18-20].

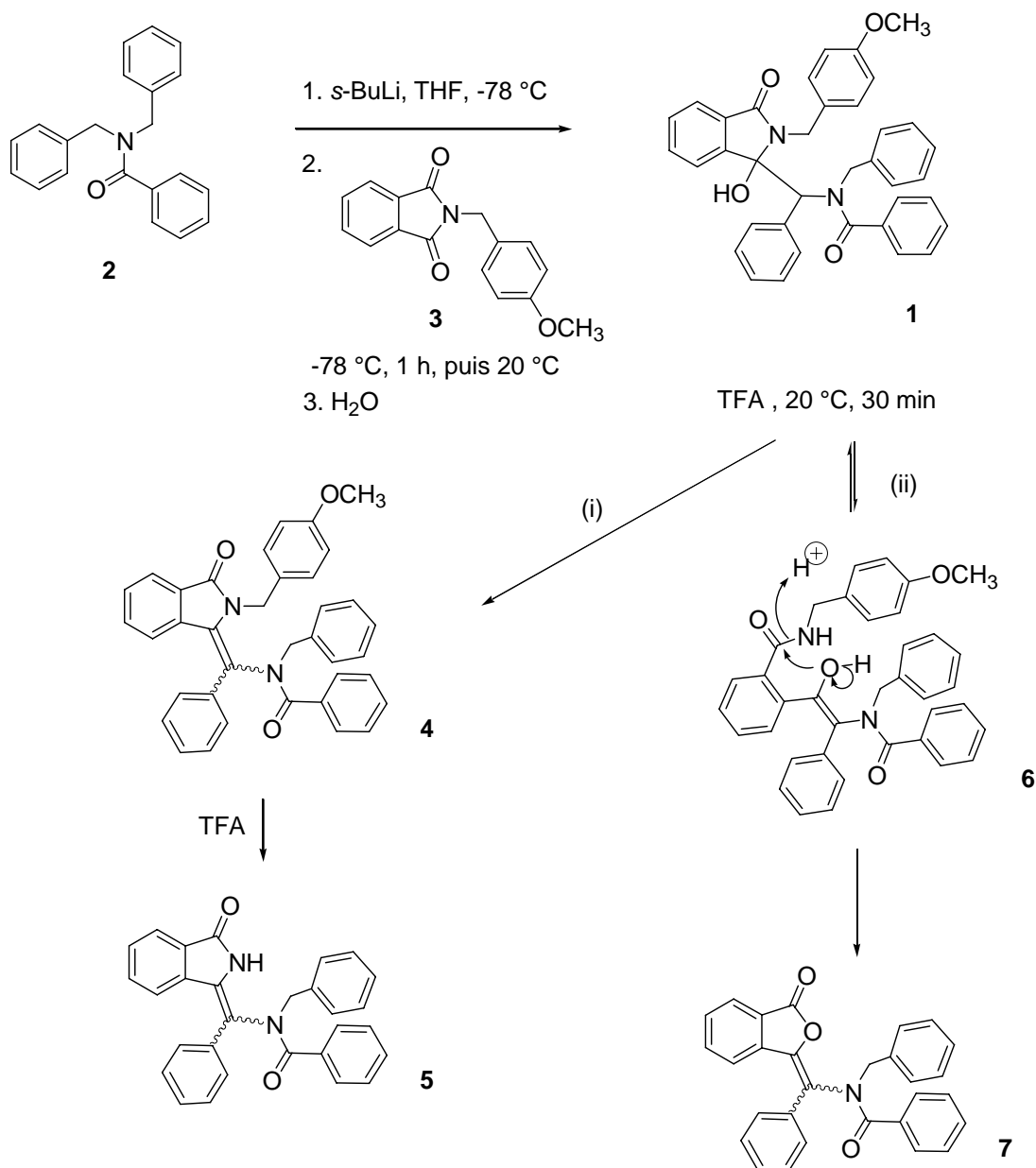


Schéma 2. Synthèse de l'hydroxy isoindolinone **1** et représentation des deux possibilités d'évolution en présence d'acide trifluoroacétique

Le traitement de la 3-hydroxyisoindolinone **1** par agitation à température ambiante dans le TFA pendant 30 minutes conduit à la formation d'un composé principal à coté de quelques produits mineurs de décomposition dont le phtalimide **3** à l'état de traces. L'analyse par spectroscopie de RMN ^1H et ^{13}C indique que la structure du produit de réaction est compatible avec l'une ou l'autre des deux possibilités envisagées: **5** ou **7**. Néanmoins la grande similitude entre ces deux structures ne permet pas de garantir l'exactitude de l'attribution. La spectrométrie de masse, qui révèle dans le spectre un pic parent de masse 431, permet d'incliner vers la structure **7** incorporant une sous structure de type phtalide alors qu'une sous structure de type phtalimidine abaisserait cette masse à 430. Cependant aucune des analyses ne permet de lever aisément l'ambiguïté sur l'isomérisme géométrique *Z* ou *E* de la double liaison exocyclique.

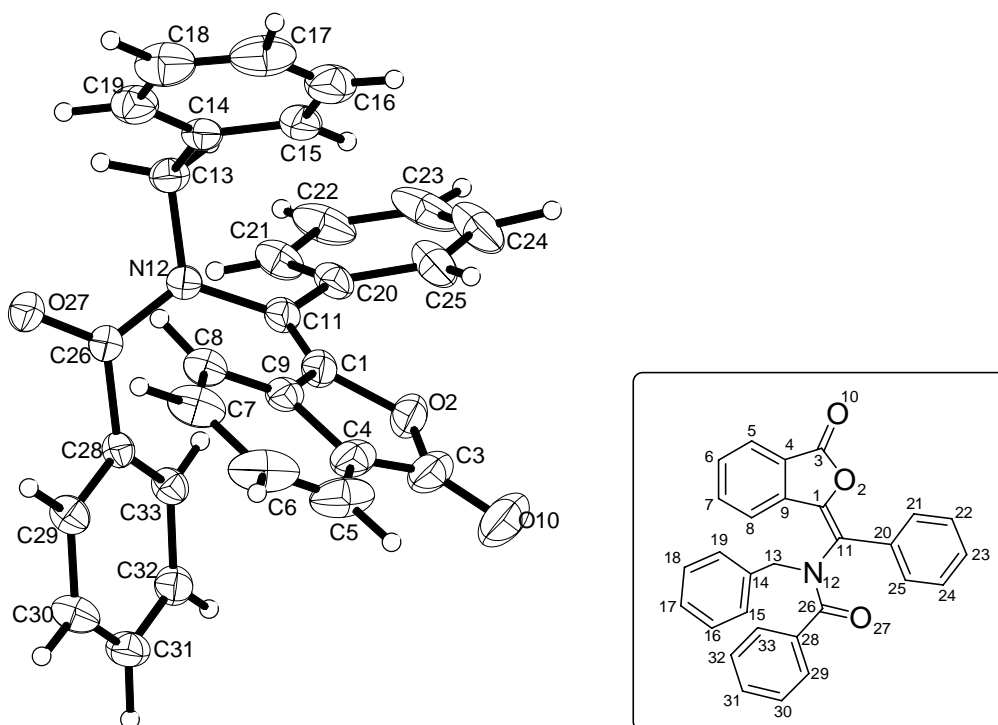


Figure 1. Structure cristalline du N-benzyl-N{[3-oxo-3H-isobenzofuran-(1E)-ylidene]phenylmethyl}benzamide (**7**) déterminée par diffraction des rayons X

C'est pourquoi nous avons entrepris l'analyse d'un monocristal de **7** par diffraction des rayons X. Celle-ci confirme la sous structure de phtalide et permet d'attribuer à la double liaison exocyclique une isomérisme *E* (Figure 1, tableau 1). Cependant l'encombrement engendré par le groupe amide perturbe la planéité du système éthylénique exocyclique. Si les atomes composant l'hétérocycle (atomes numérotés de 1 à 10) et le carbone éthylénique C11 s'inscrivent approximativement dans un plan avec des distances au plan variant de 0.007 à 0.050 Å, l'azote N12 de la fonction amide et le carbone C20 du cycle benzénique s'écartent de ce plan respectivement de -0.295(2) Å et de +0.221(2) Å.

Tableau 1. Données cristallographiques pour le N-benzyl-N{[3-oxo-3H-isobenzofuran-(1E)-ylidene]phenylmethyl}benzamide (**7**)

Formule brute	C ₂₉ H ₂₁ NO ₃
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	431.47
Température de travail (K)	293(2)
Système cristallin	Triclinique
Groupe d'espace	P-1
<i>a</i> (Å)	9.8694(18)
<i>b</i> (Å)	10.694(2)
<i>c</i> (Å)	11.620(2)
α (°)	80.466(3)
β (°)	67.544(3)
γ (°)	86.072(3)
Volume (Å ³)	1117.8(4)
Z	2
coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0.083
nombre de réflexions mesurées	8118
Nombre de réflexions indépendantes	4447 [<i>R</i> (int) = 0.2]
Indices de reliabilité finals [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0601, <i>R</i> w2 = 0.1722
Indices de reliabilité	<i>R</i> 1 = 0.0827, <i>R</i> w2 = 0.1881

CONCLUSION

Le traitement par le TFA de l'hydroxyisoindolinone **1** substituée en position 3 par une chaîne latérale portant une fonction amide sur le carbone α , ne provoque pas sa conversion en énediamide à double liaison exocyclique. Une réaction d'ouverture du cycle lactamique suivie d'une attaque par l'atome d'oxygène et expulsion de *para*-méthoxybenzylamine permet la construction d'un cycle lactonique. Une analyse par diffraction des rayons X d'un monocristal du produit de réaction **7** a permis de confirmer sa structure et de préciser la géométrie de la double liaison exocyclique (isomère *E*).

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les spectres de RMN du proton, du carbone ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AM 300 WB (à 300 et 75 MHz respectivement) sur des solutions dans CDCl₃ utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne (¹H et ¹³C). Les analyses élémentaires ont été réalisées à l'aide d'un appareil Carlo Erba CHNS 11 110. La silice MERCK, Geduran SI 60, 0.040-0.063 mm, a été utilisée pour les chromatographies sur colonne sous pression d'argon (chromatographie "éclair"). Le tétrahydrofurane (THF) pré-séché sur Na₂SO₄ a été distillé sur sodium benzophenone ketyl et sous atmosphère inerte (Ar) avant utilisation. La verrerie, préalablement séchée, a été maintenue sous atmosphère d'Ar. Le transfert des réactifs s'est effectué au travers de septums par le biais de seringues.

Analyse par diffraction des rayons X

Les intensités diffractées ont été collectées à 293K à l'aide d'un diffractomètre trois cercles Bruker AXS SMART équipé d'un détecteur bidimensionnel CCD avec la radiation $K\alpha$ du molybdène ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Les collectes ont été réalisées en balayages ω et φ . La structure a été résolue par méthodes directes et cartes de série de Fournier-différence. Tous les atomes, en dehors de l'hydrogène, ont été affinés avec des coefficients de déplacement atomique anisotropes. Les positions des atomes d'hydrogène et leur coefficient de déplacement isotrope ont été affinés. La suite logicielle cristallographique SHELXTL a été utilisée pour tous les calculs [21].

4447 réflexions indépendantes ont été utilisées: $-12 \leq h \leq 13$; $-13 \leq k \leq 14$; $-15 \leq l \leq 15$, $\theta_{\text{max}} = 28.18^\circ$, $R1 = 0.0601$, $Rw2 = 0.1722$; les déviations standards estimées sont de l'ordre de 0.003-0.006 \AA pour les longueurs de liaison et de l'ordre de 0.15-0.30° pour les angles de liaison. Les détails supplémentaires de la résolution structurale sont disponibles sur demande au Cambridge Crystallographic Centre (numéro de dépôt CCDC 285882).

Synthèse du phtalide 7

Le *N,N*-dibenzylbenzamide (**2**) [22] et le *N*-(*para*-méthoxy)phtalimide (**3**) [23] ont été préparés selon des méthodes décrites dans la littérature.

Une solution de *s*-butyllithium (1.3 mmol, 0.95 mL, 1.4 M dans le cyclohexane) est ajoutée à une solution du benzamide **2** (306 mg, 1.2 mmol) dans le THF anhydre (40 mL) à -78°C sous Ar. Après agitation pendant 1 h à -78°C , une solution de phtalimide **3** (350 mg, 1.3 mmol) dans le THF (20 mL) est additionnée goutte à goutte. Après remontée à température ambiante en 30 min, le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1 heure puis traité par une solution aqueuse de NH_4Cl (5%, 20 mL). Après extraction à l'éther, séchage, évaporation du solvant le brut est chromatographié sur une colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexanes (30:70) pour donner le *N*-benzyl-*N*-{[1-hydroxy-2-(4-méthoxybenzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl] phénylméthylbenzamide} (**1**) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (400 mg, 59%). Diastéréoisomère majoritaire: RMN ^1H : $\delta = 3.47$ (s, 3H, CH_3), 3.56 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 3.84 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 4.39 (d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 4.76 (s, 1H, CH), 5.10 (d, $J = 14.9 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 6.37 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H, $\text{H}_{\text{aromatique}}$), 6.85 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, $\text{H}_{\text{aromatique}}$), 7.02-7.20 (m, 6H, $\text{H}_{\text{aromatique}}$), 7.22-7.60 (m, 11H, $\text{H}_{\text{aromatique}}$), 7.69 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{aromatique}}$), 7.80 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{aromatique}}$) ppm; RMN ^{13}C : $\delta = \text{C}$: 95.5 (NCO), 128.5 ($2 \times \text{C}$), 1129.5, 132.4, 142.5, 158.5, 162.7 (CO), 168.1 (CO), CH: 65.7, 113.4 ($2 \times \text{CH}$), 123.2, 123.6, 127.3, 127.8 ($2 \times \text{CH}$), 127.9 ($2 \times \text{CH}$), 128.3, 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 128.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.9 ($2 \times \text{CH}$), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 130.1, 130.4 ($2 \times \text{CH}$), 131.4, 132.9, CH_2 : 43.1, 51.4, CH_3 : 54.9 ppm..

Une solution d'isoindolinone **1** (285 mg, 0.5 mmol) dans le TFA (2 mL) est agitée sous Ar à température ambiante pendant 30 min. Après dilution dans CH_2Cl_2 (20 mL), neutralisation avec K_2CO_3 , lavage à l'eau puis à la saumure et séchage (MgSO_4), le brut est chromatographié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-hexanes (20:80) pour fournir le phtalide **7** (110 mg, 51%). Des monocristaux

blancs utilisables pour l'analyse par diffraction des rayons X ont été obtenus par cristallisation dans l'éthanol.

***N*-Benzyl-*N*{[3-oxo-3*H*-isobenzofuran-(1*E*)-ylidene]phenylmethyl}benzamide (7).**

RMN ¹H: δ = 4.35 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, CH₂), 5.44 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, CH₂), 6.85-7.04 (m, 2H, H_{aromatique}), 7.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{aromatique}), 7.15-7.60 (m, 13H, H_{aromatique}), 7.63 (dd, *J* = 3.2, 7.6 Hz, 1H, H_{aromatique}), 7.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{aromatique}) ppm; RMN ¹³C: δ = C: 123.6, 124.6, 132.6, 134.4, 135.4, 137.3, 144.6, 166.0 (CO), 170.9 (CO), CH: 122.7, 125.1, 127.3 (2 × CH), 127.5 (2 × CH), 128.1, 128.5 (2 × CH), 129.2 (2 × CH), 129.7, 129.9 (2 × CH), 129.95, 130.4 (2 × CH), 130.6, 134.1, CH₂: 51.4 ppm. Spectre de masse (EI), *m/z* (%): 431 (M⁺, 19), 386 (30), 340 (38), 283 (35), 105 (100). Analyse, calculé pour C₂₉H₂₁NO₃: C 80.72; H 4.91; N 3.25%; trouvé: C 80.90; H 4.66; N 3.09%.

REFERENCES

1. Grandclaudon, P.: Isoindolinones: Angular stones in alkaloid synthesis., *COFrRoCA 2004, Actes du Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquée, 3rd, Bacau, Romania, 2004*, 7-10 et références citées.
2. Moreau, A., Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P., Nowogrocki, G.: Crystal structure of 4-benzyloxy- and 4-hydroxy- (*Z*)-3-[(6-bromo-1,3-benzodioxol-5-yl)methylene]-2-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones, *Journal of Chemical Research*, **2004**, (9), 628-629.
3. Couture, A., Deniau, E., Grandclaudon, P.: An efficient one-pot synthesis of 3-(aryl and alkyl)methylene-1*H*-isoindolin-1-ones via cyclization and Horner reaction of *o*-(and *m*)-halo-*N*-(phosphinoylmethyl)benzamide derivatives, *Tetrahedron*, **1997**, 53(30), 10313-10330.
4. Couture, A., Deniau, E., Woisel, P., Grandclaudon, P.: A short and efficient synthesis of 3-diphenylphosphoryl- and 3-diethoxyphosphoryl(aza)isoindolin-ones. Extension to the sulfonylated analogs, *Synthesis*, **1997**, (12), 1439-1445.
5. Deniau, E., Enders, D., Couture, A., Grandclaudon, P.: Asymmetric synthesis of 3-hetero-substituted 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16(4), 875-881.
6. Deniau, E., Couture, A., Grandclaudon, P., Nowogrocki, G.: Synthesis and crystal structure of (3*S*)-3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)- and (3*S*)-3-benzenesulfonyl-2-[(2*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-ones, *Journal of Chemical Research*, **2005**, (5), 319-321.
7. Rys, V., Couture, A., Deniau, E., Lebrun, S., Grandclaudon, P.: A concise benzotriazolyl-mediated synthesis of 9-methoxycepharanone A, *Tetrahedron*, **2005**, 61(3), 665-671.
8. Pigeon, P., Decroix, B.: Synthesis of dibenz[*c,e*]azepine and benzo[*e*]thieno[*c*]azepine via *N*-acyliminium ion cyclization, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38(6), 1041-1042.
9. Cox, M., Prager, R.H., Svensson, C.E.: The Synthesis of some chiral 2-(aminoalkyl)oxazole-4-carboxylates from isoxazol-5(2*H*)-ones, *Australian Journal of Chemistry*, **2003**, 56(9), 887-896.

10. Luzzio, F.A., Mayorov, A.V., Ng, S.S.W., Kruger, E.A., Figg, W.D.: Thalidomide Metabolites and Analogues. 3. Synthesis and antiangiogenic activity of the teratogenic and TNF α -modulatory thalidomide analogue 2-(2,6-dioxopiperidine-3-yl)phthalimidine, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**, 46(18), 3793-3799.
11. Epszajn, J., Jozwiak, A., Koluda, P., Sadokierska, I., Wilkowska, I.D.: Application of organolithium and related reagents in synthesis. Part 23. Synthetic strategies based on *ortho*-aromatic metalation. Synthesis of 4b-arylisoindolo[2,1-*a*]quinoline derivatives, *Tetrahedron*, **2000**, 56(27), 4837-4844.
12. Griesbeck, A.G., Warzecha, K.-D., Neudoerfl, J.M., Goerner, H.: Photodecarboxylative benzylation of *N*-alkylphthalimides: A concise route to the aristolactam skeleton, *Synlett*, **2004**, (13), 2347-2350.
13. Hucher, N., Decroix, B., Daïch, A.: π -Aromatic and sulfur nucleophilic partners in cationic π -cyclizations: Intramolecular amidoalkylation and thioamido-alkylation cyclization via ω -carbinol lactams, *Journal of Organic Chemistry*, **2001**, 66(13), 4695-4703.
14. Kato, Y., Takemoto, M., Achiwa, K.: Prostanoids and related compounds. VII. Synthesis 1-isoindolinone derivatives possessing inhibitory activity against thromboxane A₂ analog (U-46619)-induced vasoconstriction, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1999**, 47(4), 529-535.
15. Cid, M.M., Dominguez, D., Castedo, L., Vazquez-Lopez, E.M.: Synthesis of phenethylenamides and their radical cyclization to 3-benzazepines, *Tetrahedron*, **1999**, 55(17), 5599-5610.
16. Fraser, R.R., Boussard, G., Postescu, I.D., Whiting, J.J., Wigfield, Y.Y.: Substitution α to the nitrogen in dibenzylamine via carbanion intermediates, *Canadian Journal of Chemistry*, **1973**, 51(7), 1109-1115.
17. Benati, L., Calestani, G., Montevecchi, P.C., Spagnolo, P.: *o*-*N*-Tosylcarbamoyl-substituted α -Diazoacetophenones: their Preparation and Decomposition, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1994**, (18), 2637-2641. {La formation d'un phtalide, à côté d'autres produits de transposition, a été décrite lors du traitement basique (NEt₃) d'une isoindolinone *N*-sulfonylée.}
18. Arens, A., Lencbergs, I.: Isomerization of 2-amino-2substituted-1,3-indandiones, *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija*, **1980**, (6), 677-691.
19. Markava, E., Freimanis, J., Ozola, E.: Isomerization of some 2,2'-(phenylene)bis(1,3-indandione) derivatives, *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija*, **1975**, (5), 613-617.
20. Timcheva, I., Nikolov, P., Zechner, J., Getoff, N., Minchev, S.: Photoreactions of 2-amino-2-phenylindan-1,3-dione derivatives, *Zeitschrift für Naturforschung, A: Physical Sciences*, **1988**, 43(1), 59-64.
21. Sheldrick, G.M.: *SHELXTL, Program for Crystal Structure Solution and Refinement*, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **1997**.
22. Otsubo, T., Matsukawa, C., Ishizuka, T., Kunieda, T.: New condensing reagents: thiophosphorus compounds activated by 2-oxazolone and 2-benzoxazolinone heterocycles, *Heterocycles*, **1992**, 33(1), 131-134.
23. Shirakawa, K., Kawasaki, H.: Synthesis of *p*-methoxybenzylamine, *Yakugaku Zasshi*, **1951**, 71, 1213-1215; *Chemical Abstracts*, **1952**, 46, 32640.