

Christian Nisole, Philippe Uriac* et Jean Huet

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Université de Rennes,
U.E.R. du Médicament, Avenue du Professeur Léon Bernard,
35043 Rennes Cedex, France
Reçu le 18 Novembre 1988

L'addition, suivie d'électrocyclisation, d'acétyléniques activés sur des dihydro-4,5 benzo-*b* [1*H*] azépines, énamines hétérocycliques, permet la synthèse de dihydro-6,7 benzo-*b* [1*H*] azonines dont la structure est établie par spectrométrie de masse, rnm ¹H et rnm ¹³C.

J. Heterocyclic Chem., **26**, 1719 (1989).

Les benzo-*b* [1*H*] azonines, hétérocycles azotés moyens à neuf chaînons, sont peu décrites dans la littérature. Leur principale voie d'accès consiste en des agrandissements de cycles à huit [1] ou sept chaînons [2,3,4]. L'obtention de dérivés dicarboxylés en 2 et 7 à partir de carbazoles [5,6] est également rapportée.

Dans ce travail nous décrivons la synthèse de dihydro-6,7 benzo-*b* [1*H*] azonines substituées par l'addition d'acétyléniques activés, suivie d'électrocyclisation, sur des énamines hétérocycliques récemment décrites: les dihydro-4,5 benzo-*b* [1*H*] azépines [7]. Ces dernières sont les homologues supérieurs des indoles et des dihydro-1,4 quinoléines qui permettent de préparer des benzazépines [8,9] ou des benzazocines [10] selon la même méthodologie.

Résultats.

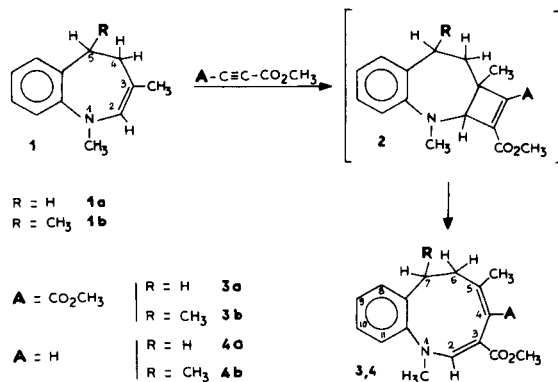
Les acétyléniques condensés avec les dihydro-4,5 benzo-*b* [1*H*] azépines **1** sont:

- l'acétylène dicarboxylate de méthyle (DMAD) qui fournit les benzazonines **3**, diesters en 3 et 4.

- et le propiolate de méthyle qui fournit les benzazonines **4** (schéma 1), monoester en 3. Ce réactif n'a, à notre connaissance jamais été employé avec des énamines hétérocycliques [11].

Les rendements de ces réactions après purification par chromatographie sur colonne varient de 35 à 50%.

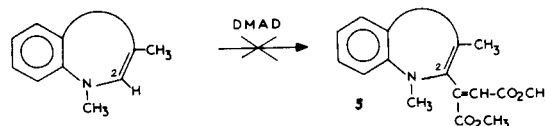
Schéma 1



Ni les adduits **2**, dérivés du cyclobutène, ni aucun dérivé d'addition des acétyléniques sur les benzazonines **3** ou **4** ne sont mis en évidence dans nos conditions opératoires. Quelques variations de celles-ci: solvant (pentane ou benzène), température (20°) n'ont pas permis en particulier l'observation de **2**.

En ce qui concerne les benzazonines **4** (A = H), le sens de l'addition du propiolate de méthyle est conforme aux données de la littérature [12], le carbone de l'ester méthylique se fixant sur le carbone voisin de l'azote (cf étude structurale). Il faut également noter que nous n'observons pas de substitution sur le carbone 2 (composés type **5**), comme cela se produit dans le cas des indoles [9], qui, certes, sont aromatiques (schéma 2).

Schéma 2



Enfin, il faut signaler que quelques essais d'extension aux éthyléniques de la réaction d'addition, tentés avec l'acrylate de méthyle, se sont soldés par des échecs. Il apparaît ainsi une différence de comportement entre nos énamines hétérocycliques **1** et les énamines aliphatiques [13].

Déterminations structurales.

La structure des dihydro-6,7 benzo-*b* [1*H*] azonines substituées **3** et **4** est démontrée par diverses méthodes spectrométriques:

- En spectrométrie de masse, nous n'observons pas de rétrocycloaddition ce qui exclut la structure **2**, ni de perte du fragment de masse 143 qui proviendrait d'éventuels dérivés de substitution sur le C-2 du type **5**. Par contre, nous remarquons une perte importante de méthoxycarbonyle (M-59).

- En ¹H rnm, pour ce qui concerne les dérivés **4** (A = H), le fait d'obtenir deux signaux de H singulets (H en 2 et en 4) permet de confirmer le sens de l'addition. En effet, dans

le cas contraire, les H en 2 et alors en 3 formeraient un système de type AB. On notera enfin pour les dérivés **3** et **4** la valeur élevée des déplacements chimiques des H en 2 ($\approx 7,8$ ppm), bien supérieure à celle (6,79 ppm) relevée pour les benzazocines analogues [10].

- En ^{13}C rmn, la forme adduit **2** peut être exclue, sans ambiguïté, par le nombre des carbones hybridés sp^3 . Par ailleurs les déplacements chimiques et les multiplicités spectrales sont conformes aux structures **3** et **4**, en particulier la valeur du δ C-2 ≈ 148 ppm et également le couplage à longue distance, ^3J , entre le méthyle en 1 et le H en 2 (≈ 5 Hz) qui est incompatible avec la structure **5** qui ne possède pas de H en 2. Nous signalerons pour terminer les valeurs des déplacements chimiques des carbones aromatiques C-9 et C-11, proches de 128 ppm, qui sont donc anormalement peu affectées par la présence de l'azote en para ou ortho [14], ce qui tend à prouver que le doublet de l'azote est peu délocalisé par le cycle aromatique [15].

Conclusion.

Nous avons pu synthétiser, avec des rendements corrects, des nouveaux hétérocycles moyens: les dihydro-6,7 benzo-*b* [1*H*] azonines, par addition d'acétyléniques activés sur des énamines hétérocycliques à sept chaînons.

Nous signalerons également qu'un triage pharmacologique large réalisé sur les dérivés **4a** et **3b** n'a pas permis de mettre en évidence d'activité notable.

PARTIE EXPERIMENTALE

Techniques et appareillages généraux.

Spectrométrie de masse: Varian MAT 311, à géométrie inverse. Les rapports m/z des principaux pics sont indiqués suivis, entre parenthèses, des pourcentages par rapport au pic de base. Spectrométrie Infra-Rouge: Perkin-Elmer 377. Les spectres sont enregistrés à partir de pastilles à 1% dans le bromure de potassium. Les fréquences ν sont exprimées en cm^{-1} . rmn ^1H : Bruker 300 MHz (AM 300 WB) à transformée de Fourier. Le solvant est le deutérochloroforme et la référence interne le tétraméthylsilane. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm et les constantes de couplage en Hz. Les multiplicités spectrales sont repérées par les abréviations courantes (s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, m: multiplet). rmn ^{13}C : deux appareils Bruker à transformée de Fourier ont été employés, l'un à 20 MHz (WP 80), l'autre à 80 MHz (AM 300 WB). Le solvant est le deutérochloroforme et la référence interne le tétraméthylsilane. Les spectres totalement découplés et non découplés sont enregistrés. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplages en Hz. Certains carbones ont des valeurs de δ très proches et n'ont pu être attribués avec certitude, ils sont alors signalés par "ou". Spectrométrie ultra-violet: Kontron 930. Les longueurs d'onde λ (en nm) sont mesurées dans le méthanol. Les valeurs des ϵ_m sont indiquées entre parenthèses. Température de fusion: les points de fusion instantanés F sont mesurés sur un banc de Kofler et ne sont pas corrigés.

Chromatographie préparative sur colonne.

La colonne mesure 40 cm de longueur et 2 cm de diamètre. Pour un dépôt de 1 g de brut réactionnel nous utilisons environ 20 g de gel de silice 60 (70-230 Mesh). Les solvants sont indiqués dans la suite. Le produit de départ **1**, qui n'a pas réagi, est récupéré en front de solvant ($\approx 80\%$).

Contrôle analytique de la pureté.

- Chromatographie analytique sur couche mince. Nous employons des feuilles d'aluminium Merck de gel de silice F 254 et d'oxyde d'alumine 60 F 254 neutre (Type E). Les valeurs des Rf dans le solvant éther éthylique/éther de pétrole (40-60) à volume égal sont rapportées pour chaque produit. La révélation des plaques est réalisé en ultra-violet à 254 nm ou aux vapeurs d'iode.

- Chromatographie en phase gazeuse: Fractovap 4160 Carlo Erba. Il possède une colonne capillaire de silice (25 m, 0,32 mm, SE 52). Le débit est de 4 ml par seconde et le détecteur à ionisation de flamme. Les valeurs expérimentales des temps de rétention (gc) sont données pour une variation de température de 40° à 300° avec un gradient de 40° par minute.

- Chromatographie liquide haute performance: deux appareils ont été employés. Premièrement (a) un LDC/Milton Roy (3000) avec une colonne sphérisorb (25 cm - 4,6 mm). L'éluant est alors un mélange d'heptane (96%) et de méthanol (4%) pour un débit de 3 ml par minute. Deuxièmement (b) un Spectra Physics SP 8700 XR avec une colonne OD - 224 (22 cm - 4,6 mm). La phase mobile est un mélange méthanol (80%) eau (20%) et le débit de 1 ml par minute. Dans les deux cas la détection se fait par uv à 285 nm. Les temps de rétention [hplc (a) et hplc (b)] expérimentaux sont rapportés pour les deux méthodes (a) et (b).

La conjonction de ces méthodes analytiques fines nous permet d'estimer avec précision la pureté des produits décrits.

Réaction avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle (DMAD).

On place 1 g de **1** ($\approx 0,005$ moles) et 0,76 g de DMAD ($\approx 0,053$ moles) dans 2 ml d'acétonitrile, fraîchement séché sur tamis moléculaire et rectifié, dans un ballon de 5 ml avec un réfrigérant surmonté d'une ampoule à chlorure de calcium, au bain d'huile à 60°, sous agitation magnétique. Au bout d'une semaine, la réaction n'évolue alors pratiquement plus (vérification chromatographique). Après évaporation du solvant on procède à une chromatographie préparative sur colonne [éther éthylique/70% éther de pétrole (40-60)/30%]. On obtient ainsi un produit pur cristallisé, blanc.

Diméthoxycarbonyl-3,4 diméthyl-1,5 dihydro-6,7 benzo-*b* [1*H*] azonine (**3a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 41% F = 114°; uv: λ max 286 (ϵ_m 17439); ir: ν C=O 1685 et 1710; rmn ^1H : CH₃-1 (s, 3,25), H-2 (s, 7,76), OCH₃-3 et -4 (s, 3,62 et s, 3,48), CH₃-5 (s, 1,65), 2H-6 (m, 2,68 à 2,87), 2H-7 (m, 2,26 et m, 3,31), Ar (m, 7,0 à 7,3); rmn ^{13}C : (75 MHz) C-2 (148, 15), C-3 (98,45), C-4 (124,19), C-5 (142,60), C-6 (33,97), C-7 (30,30), C-8 (131,03), C-9, C-10, C-11 (127,64 ou 127,77 ou 128,65), C-1a (148,43), C-7a (136,98), CH₃-1 (46,63), CH₃-5 (20,29), CO₂CH₃-3 et -4 (169,77; 168,25; 51,23; 51,03; masse: 315 (41), 300 (22), 256 (100), 224 (38), 196 (94), 131 (76); données analytiques: Rf silice 0,27; Rf alumine 0,23; gc 7mn 20 sec; hplc (a) 5mn 20 sec; hplc (b) 7mn.

Anal. Calculé pour C₁₈H₂₁NO₄: C, 68,55; H, 6,71; N, 4,44; O, 20,29. Trouvé: C, 68,67; H, 6,73; N, 4,31; O, 20,07.

Diméthoxycarbonyl-3,4 triméthyl-1,5,7 dihydro-6,7 benzo-*b* [1*H*] azonine (**3b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 32%, F = 174°; uv: λ max 285 (ϵ_M 16012); ir: ν C=O 1685 et 1715; rmn ¹H: CH₃-1 (s, 3,29), H-2 (s, 7,77), OCH₃-3 et -4 (s, 3,63 et s, 3,47), CH₃-5 (s, 1,70), H-6 α (t, 2,59), H-6 β (q, 2,33) (JH-6 α H-6 β = 11,6 Hz, JH-6 α H-7 = 11,5 Hz, JH-6 β H-7 = 7,6 Hz), H-7 (m, 3,15), CH₃-7 (d, 1,49), Ar (m, 7,0 à 7,3); rmn ¹³C: (20 MHz) C-2 (148,75), C-3 (99,23), C-4 (123,56), C-5, C-7a (141,33 ou 142,64), C-6 (43,30), C-7 (40,73), C-8 (131,13), C-9, C-10, C-11 (127,93 ou 128,75 ou 128,90), C-1a (148,75), CH₃-1 (48,50), CH₃-5 (19,52); masse: 329 (23), 314 (13), 270 (72), 238 (19), 210 (46), 145 (10); données analytiques: Rf silice 0,33; Rf alumine 0,30; gc 7 mn 20 sec; hplc (a) 4 mn; hplc (b) 4 mn 10 sec.

Anal. Calculé pour C₁₅H₂₃NO₄: C, 69,29; H, 7,04; N, 4,25; O, 19,43. Trouvé: C, 69,10; H, 7,19; N, 4,20; O, 19,26.

Réaction avec le propiolate de méthyle.

On place 1 g de **1** (\approx 0,005 moles) avec un excès de propiolate de méthyle (1,5 g \approx 0,018 moles), sans solvant, dans un ballon de 5 ml avec un réfrigérant surmonté d'une ampoule à chlorure de calcium, sous agitation magnétique, au bain d'huile à 100°, pendant deux jours. La réaction n'évolue pratiquement plus (vérification par chromatographie). On procède alors à une chromatographie préparative sur colonne [éther éthylique/50%-éther de pétrole (40-60)/50%] et on obtient ainsi un composé pur.

Méthoxycarbonyl-3 diméthyl-1,5 dihydro-6,7 benzo-*b* [1*H*] azonine (**4a**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 60%, F = 96°; uv: λ max 276 (ϵ_M 14137); ir: ν C=O 1670; rmn ¹H: CH₃-1 (s, 3,19), H-2 (s, 7,68), OCH₃-3 (s, 3,67), H-4 (s, 5,42), CH₃-5 (s, 1,39), 2H-6 (m, 2,52 à 2,78), 2H-7 (m, 3,30 et m, 2,04), Ar (m, 6,8 à 7,3); rmn ¹³C: (75 MHz) C-2 (148,20), C-3 (99,80), C-4 (120,16), C-5, C-7a (137,94 ou 136,58), C-6 (30,54), C-7 (30,91), C-8 (131,05), C-9, C-10, C-11 (127,54 ou 127,62 ou 128,61); C-1a (143,78), CH₃-1 (46,01), CH₃-5 (22,95), CO₂CH₃ (170,34; 51,15); masse: 257 (91), 198 (100), 132 (41), 128 (59); données analytiques: Rf silice 0,71; Rf alumine 0,72; gc 6 mn; hplc (a) 2 mn; hplc (b) 3 mn 40 sec.

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₉NO₂: C, 74,67; H, 7,44; N, 5,44; O, 12,43. Trouvé: C, 74,86; H, 7,32; N, 5,39; O, 12,26.

Méthoxycarbonyl-3 triméthyl-1,5,7 dihydro-6,7 benzo-*b* [1*H*] azonine (**4b**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 50% et une pureté > 98%; il s'agit d'une huile jaune pâle; uv: λ max 295 (ϵ_M 16641); ir: ν C=O 1665; rmn ¹H: CH₃-1 (s, 3,24), H-2 (s, 7,68), OCH₃-3 (s, 3,67), H-4 (q, 5,38), CH₃-5 (d, 1,42), H-6 α (t, 2,51), H-6 β

(q, 2,09), (JH-6 α H-6 β = 12,5 Hz, JH-6 α H-7 = 12 Hz, JH-6 β H-7 = 7,28 Hz), H-7 (m, 3,05), Ar (m, 6,9 à 7,3); rmn ¹³C: (20 MHz) C-2 (148,98), C-3 (100,80), C-4 (119,49), C-5 (137,82), C-6 (40,11), C-7 (41,08), C-8 (131,14), C-9, C-10, C-11 (128,17 ou 128,65 ou 128,84), C-1a (144,01), C-7a (142,43), CH₃-1 (48,18), CH₃-5, CH₃-7 (22,29 ou 22,70), CO₂CH₃-3 (170,41; 51,22); masse: 271 (50), 212 (100), 196 (44), 146 (42), 128 (71); données analytiques: Rf silice 0,80; Rf alumine 0,86; gc 6 mn 40 sec; hplc (a) 2 mn; hplc (b) 5 mn 42 sec.

Anal. Calculé pour C₁₇H₂₁NO₂: C, 75,25; H, 7,80. Trouvé: C, 74,28; H, 7,62.

Remerciements.

Nous remercions Messieurs Sinbandith et Guenet (Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest) pour l'enregistrement des spectres de masse et de rmn.

BIBLIOGRAPHIE

* Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

- [1] L. A. Paquette, G. D. Ewing, S. V. Levy, H. C. Berk et S. G. Trayor, *J. Org. Chem.*, **43**, 4712 (1978).
- [2] M. McHugh et G. R. Proctor, *J. Chem. Res.*, (S) 246, (M) 2230 (1984) et références citées.
- [3] F. D. Sancilio et J. F. Blount, *Acta Crystallogr.*, Sect. B, **B 32**, 2133 (1976).
- [4] H. Takahata, A. Tomiguch et T. Yamazaki, *Heterocycles*, **16**, 1569 (1981).
- [5] B. Witrop et J. B. Patrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2196 (1951).
- [6] I. Saito, M. Imuta et T. Matsuura, *Chem. Letters*, 1197 (1972).
- [7] P. Uriac, J. C. Corbel, H. Bouget et J. Huet, *Bull. Soc. Chim. France*, 1045 (1987).
- [8] R. M. Acheson, J. N. Bridson et T. S. Cameron, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 968 (1972).
- [9] F. Fried, J. B. Taylor et R. Westwood, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1226 (1971).
- [10] P. G. Lehman, *Tetrahedron Letters*, 4863 (1972).
- [11] A. G. Cook, "Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions", 2nd Ed, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1988, Chapitre 8, p 441.
- [12] K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett et J. C. Thweatt, *J. Org. Chem.*, **29**, 818 (1964).
- [13] K. C. Brannock, A. Bell, R. D. Burpitt et C. A. Kelly, *J. Org. Chem.*, **29**, 801 (1964).
- [14] D. F. Ewing, *Org. Magn. Reson.*, **12**, 499 (1979).
- [15] P. Uriac, J. Bonnic et J. Huet, *Bull. Soc. Chim. France*, 801 (1986). English Summary.

Activated acetylenic reagents add to heterocyclic enamines 4,5-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azepines and by electrocycloisisation, give 6,7-dihydro-1*H*-benzo[*b*]azonines. The structure of those new heterocycles is demonstrated by mass spectra, ¹H and ¹³C nmr.