

NOUVELLE METHODE DE SYNTHÈSE DE TETRAHYDRO-2,3,4,5 BENZO (b) 1H-AZEPINES SUBSTITUEES EN POSITION -2†

G. ADAM, J. ANDRIEUX* et M. PLAT

Laboratoire de Pharmacie Chimique II, E.R.A. 317, Faculté de Pharmacie, Université de PARIS-SUD, 11, rue Jean Baptiste Clément, 92290 Chatenay-Malabry, France

(Received in France 5 November 1981)

Résumé—Le traitement de divers alcools tertiaires et oléfines trisubstituées de la série du tétrahydronaphtalène par le couple $\text{HN}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ permet d'accéder directement et avec de bons rendements à une nouvelle classe de composés: les dihydro-3,4 benzo (b) 5H-azépines substituées en position -2. Ces dernières, par réduction, conduisent aux tétrahydro-2,3,4,5 benzo (b) 1H-azépines correspondantes pour la plupart inconnues dans la littérature. Cette étude a permis de montrer la remarquable régiospécificité de cette réaction d'extension de cycle et de discuter de l'importance respective des facteurs stériques et électroniques qui la gouvernent.

Abstract—Treatment of tertiary alcohols and trisubstituted olefins of the tetrahydronaphthalene series with the $\text{HN}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ reagent leads directly and with good yields to a new class of compounds: the 3,4-dihydro 5H benzo (b) azepins substituted on position -2. The latter, on reduction, give the corresponding 2,3,4,5-tetrahydro 1H benzo (b) azepins, most of them being unknown in the literature. This work shows the high regiospecificity of this ring expansion reaction which can be explained by electronic and steric effects.

Au cours d'un travail préliminaire, nous avons montré¹ que l'extension de cycle acidocatalysée d'azides tertiaires dihydrobenzocyclobuténiques **1** conduisait aux indoles **2** substitués en position -2 (Schéma 1).



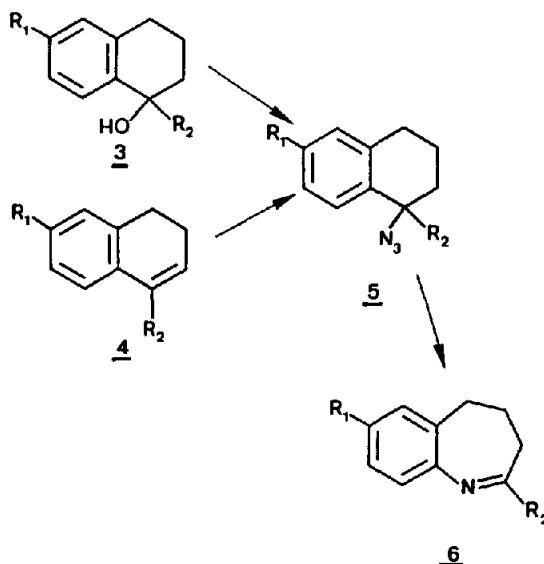
Cette méthode constitue d'ailleurs une nouvelle voie d'accès au noyau indolique et les excellents rendements obtenus pouvaient être attribués d'une part à la diminution évidente des tensions de cycle et d'autre part au caractère aromatique du produit final.

RESULTATS

Dans le but de vérifier l'importance des facteurs stériques et électroniques intervenant dans cette réaction, nous nous sommes intéressés à la réactivité des azides tertiaires appartenant à la série du tétrahydronaphtalène, ce qui devait nous permettre d'obtenir une nouvelle voie d'accès au squelette des benzazépines soit à partir des alcools tertiaires **3** ou bien à partir des oléfines trisubstituées **4** (Schéma 2).

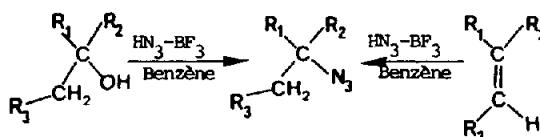
Les alcools **3a** ($R_1 = -\text{H}$, $R_2 = -\text{CH}_3$), **3d** ($R_1 = -\text{OCH}_3$, $R_2 = -\text{CH}_3$) et **3e** ($R_1 = -\text{OCH}_3$, $R_2 = -\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$) sont obtenus par condensation d'organomagnésiens sur l' α -tétralone et sur la méthoxy-6 α -tétralone qui sont d'ailleurs les deux modèles retenus pour cette étude. Le composé **3g** ($R_1 = -\text{H}$, $R_2 = \alpha$ -picolyli) est préparé par condensation de l' α -picolyli lithium avec l' α -tétralone.

Parmi ces alcools benzyliques tertiaires, certains tels que **3b** ($R_1 = -\text{H}$, $R_2 = -\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), **3c** ($R_1 = -\text{H}$, $R_2 =$



$-\text{C}_6\text{H}_5$) et **3f** ($R_1 = -\text{OCH}_3$, $R_2 = -\text{C}_6\text{H}_5$) ne sont pas assez stables pour être isolés et se déshydratent, soit lors de leur préparation (**3b** et **3c**), soit lors de leur purification (**3f**) et conduisent respectivement aux oléfines trisubstituées correspondantes **4b**, **4c** et **4f** beaucoup plus stables.

De nombreux travaux^{5,6} ont montré que l'introduction de la fonction azide peut être obtenue indépendamment à partir des alcools ou des oléfines en utilisant une solution benzénique d'acide azoxydrique en présence d'un acide de Lewis comme le trifluorure de bore (Schéma 3).^{3,4}



†Ce travail fait partie de la Thèse de Doctorat d'Etat es-Sciences Pharmaceutiques présentée par G. ADAM. U.E.R. de Chimie Thérapeutique, Université de PARIS-SUD (1^{er} juin 1981).

La régiosélectivité du réactif HN_3/BF_3 -éthérate/Benzène a également été démontrée sur des exemples particulièrement empruntés à la série cyclanique puisque seules les oléfines trisubstituées peuvent conduire aux azides tertiaires attendus, l'addition de l'acide azohydrique se faisant dans le sens Markownikoff. Ainsi, dans les mêmes conditions réactionnelles les oléfines mono, di et tétrasubstituées demeurent inchangées⁷ et nous avons d'ailleurs mis à profit cette remarquable régiosélectivité lors de la synthèse de l'allyl-2 indole.¹

Dans les exemples appartenant à la série benzocyclanique que nous étudions dans ce travail, la déshydratation précédemment citée des alcools **3** conduisant aux oléfines **4** ne devrait donc pas constituer un obstacle à la préparation des azides tertiaires correspondants.

Cependant, le traitement par le réactif HN_3/BF_3 -éthérate/Benzène des composés **3** et **4** conduit dans tous les cas à des mélanges constitués principalement par l'oléfine **4**, par des quantités variables d'azide et par des traces de produits de réarrangement (Schéma 4).

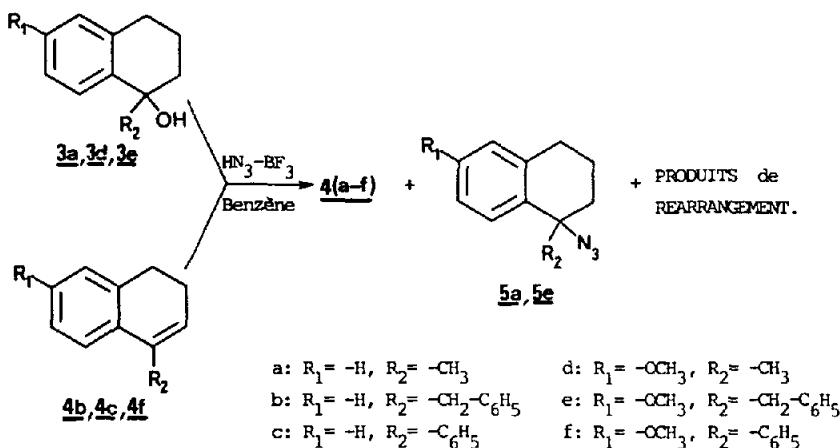


Schéma 4

Ces résultats ne sont pas étonnants puisqu'il a été montré⁸ qu'il existait un équilibre dans le milieu réactionnel entre l'oléfine et l'azide; cet équilibre étant, dans les exemples étudiés ici, fortement déplacé vers la formation de l'oléfine qui est particulièrement stable à cause de sa grande conjugaison de type styrène. L'élimination de la fonction azide peut, dans ce cas, être considérée comme le départ nucléofuge du groupement azide complexé par l'acide de Lewis^{5,6,9} et conduire à une oléfine après élimination d'un proton porté par un carbone vicinal (Schéma 5).

Deux azides seulement **5a** ($R_1 = -\text{H}, R_2 = -\text{CH}_3$) et **5e** ($R_1 = -\text{OCH}_3, R_2 = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) ont pu être isolés à l'état pur mais ils se dégradent lentement lors de leur conservation. Dans les autres cas, la proportion d'azide formé est très faible mais l'existence d'une bande à

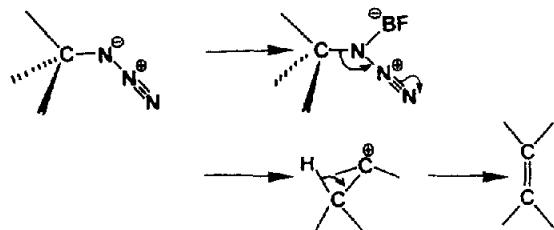


Schéma 5

2100 cm^{-1} dans le spectre IR du mélange réactionnel permet d'affirmer sa présence. Les nombreux essais d'isolement par chromatographie se sont avérés infructueux en raison de leur dégradation sur les différents supports utilisés.

Cependant, et comme nous l'avions montré précédemment,¹ il est possible en traitant directement les alcools tertiaires (ou bien les oléfines trisubstituées par l'acide azohydrique en présence d'acide sulfurique concentré dans le benzène (Conditions de la réaction de Schmidt), d'obtenir des produits d'extension de cycle. D'ailleurs cette méthode avait déjà permis d'obtenir des pipéridines,¹⁰ des azépines¹¹ et des phénanthridines¹² substituées sur le carbone situé en position α par rapport à l'atome d'azote.

Cette réaction appliquée aux dérivés étudiés dans ce travail a permis d'obtenir avec de bons rendements des dihydro-3,4 benzo (b) 5H-azépines **6(a-f)** qui étaient jusqu'à présent inconnues dans la littérature (Schéma 6).

Il a également été vérifié par C.C.M. que les azides **5a**

et **5e** lorsqu'ils sont traités par l'acide sulfurique concentré à 0° dans le chloroforme conduisent aux mêmes produits d'agrandissement, ce qui confirme bien que l'azide protoné A est l'un des intermédiaires réactionnels. Ce type de réarrangement peut d'ailleurs être obtenu avec des acides de Lewis tels que le trichlorure d'aluminium (Cinétique rapide) ou par le trifluorure de bore (Cinétique beaucoup plus lente) ce qui explique que des traces de produits d'agrandissement soient déjà présentes lors de la synthèse d'azides (Schéma 4).

Il est important de noter la remarquable régiospécificité de cette réaction puisqu'elle ne conduit qu'à un seul produit de réarrangement dont la structure peut être établie de la manière suivante.

La présence d'une bande IR $\nu(\text{C}=\text{C})$ vers 1630 cm^{-1} ainsi que l'examen des spectres de RMN ne permettent pas de lever l'indétermination entre deux structures isomères possibles **6** ou **7** pour l'imine formée au cours de cette réaction. Par contre, leur réduction par le borohydrure de potassium devait apporter une preuve définitive de structure. En effet, à partir de **6** la réduction conduirait à **8** tandis qu'elle fournirait l'amine **9** à partir de **7** (Schéma 7).

L'examen des spectres de RMN, dont les valeurs caractéristiques sont rassemblées dans le Tableau, montre sans ambiguïté que le produit de réduction correspond bien à la formule **8**. En effet, dans le cas de **9**, la présence d'un proton benzylique H_a en α d'un atome d'azote

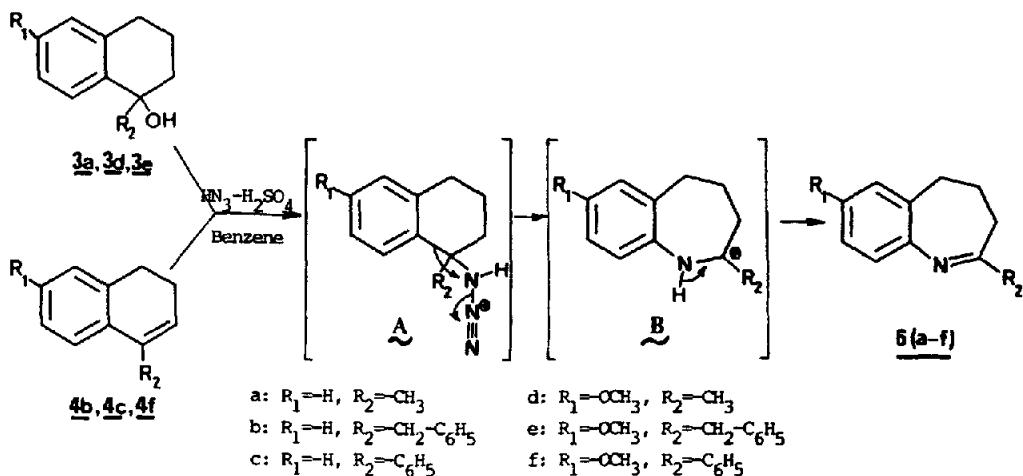


Schéma 6

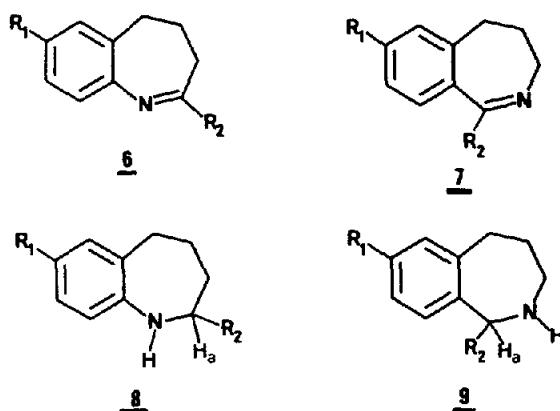
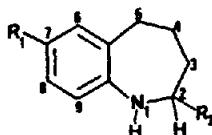


Schéma 7

Tableau I.



| N° | R ₁ | R ₂ | I.R. (cm ⁻¹) ν(N-H) | R.M.N. δ ppm/TMS-CCl ₃ | | | |
|-----------|-------------------|--|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---|----------------|
| | | | | R ₁ | R ₂ | H EN -2 | N-H |
| <u>6a</u> | -H | -CH ₃ | 3300 | ----- | 1,25, (d), J=6 Hz, 3p. | avec CH ₂ en -5 à 2,75; 3p. | 3,30, (s), 1p. |
| <u>6b</u> | -H | -CH ₂ C ₆ H ₅ | 3380 | ----- | ----- | avec CH ₂ en -5 et CH ₂ benzylique du substituant: (m) de 2,6 à 3,20; 5p. | 3,50, (s), 1p. |
| <u>6c</u> | -H | -C ₆ H ₅ | 3370 | ----- | ----- | 3,65, (t), J=6 Hz, 1p. | 3,40, (s), 1p. |
| <u>6d</u> | -OCH ₃ | -CH ₃ | 3300 | 3,70, (s), 3p. | 1,20, (d), J=5 Hz, 3p. | avec -CH ₂ en -5: 2,70, (m); 3p. | 3,20, (s), 1p. |
| <u>6e</u> | -OCH ₃ | -CH ₂ C ₆ H ₅ | 3350 | 3,65, (s), 3p. | ----- | avec -CH ₂ en -5 et CH ₂ benzylique du substituant: (m) centré à 2,80; 5p. | 3,30, (s), 1p. |
| <u>6f</u> | -OCH ₃ | -C ₆ H ₅ | 3370 | 3,60, (s), 3p. | 7,25, (s), 5p. | 3,60, (m) sous le signal du -OCH ₃ | 3,35, (s), 1p. |

(s): singulet; (d): doublet; (m): multiplet; (g): quadruplet.

entraînerait un déplacement chimique supérieur ou égal à 4 ppm. Ceci n'est observé dans aucun des exemples étudiés et de plus, la présence d'un proton vers 3 ppm confirme la structure de **8** et par conséquent celle des précurseurs: les imines **6**.

Il faut cependant remarquer que, dans le mécanisme réactionnel figurant dans le Schéma 6, la stabilisation du carbocation **B** ne se fait pas toujours par éjection du proton porté par l'atome d'azote. C'est ainsi que le traitement de l'(α -picolylyl)-1, hydroxy-1 tétrahydro-naphtalène **3g** par le couple $\text{HN}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ dans les mêmes conditions expérimentales conduit bien au carbocation **B** mais celui-ci se stabilise cette fois de préférence par éjection d'un proton benzylique conduisant ainsi à l'énamine exocyclique **10** avec un excellent rendement (Schéma 8).

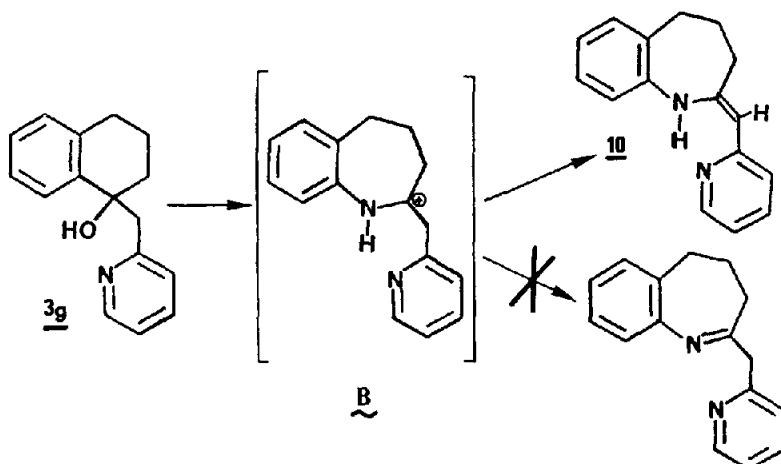


Schéma 8

Les preuves de structure de l'(α -picolyldène)-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzo (b) 1H-azépine **10** sont apportées par les éléments caractéristiques suivants: la RMN du proton montre l'absence d'un groupement $-\text{CH}_2$ benzylique vers 3.70 ppm mais par contre la présence d'un singulet à 5.50 ppm (1 proton) attribuable au proton éthylénique porté par le substituant en position -2.

Ce spectre présente également un massif entre 2.00 et 2.60 ppm (4 protons) correspondant aux groupements $-\text{CH}_2$ en position -3 et -4; un triplet centré à 2.75 ppm ($J = 6$ Hz, 2 protons) pour le groupement $-\text{CH}_2$ porté par le carbone en -5 et enfin à 11.30 ppm un singulet attribuable au proton de la fonction $-\text{HN}$. Ce fort déblindage lié au fait que la vibration de valence du N-H en I.R. n'est pas nettement visible est en faveur d'une chélation entre ce proton et le doublet de l'azote pyridinique.

DISCUSSION

En série alicyclique, de nombreux travaux portant sur le mécanisme de la réaction de Schmidt¹³ ou de Baeyer-

Villiger¹⁴ ont montré que l'insertion de l'hétéroatome se fait toujours du côté du substituant le plus électronégatif (Schéma 9).

Pour les cétones benzocyclaniques, il n'en est pas de même puisque la réaction de Schmidt conduit toujours à un mélange de lactames isomères dont les proportions sont difficilement prévisible par la théorie. En effet, (Schéma 10), alors que l' α -tétalone **11a** conduit principalement à l'isomère **12a**,¹⁵⁻¹⁷ on aurait pu penser que l'introduction d'un groupement donneur en para de la fonction carbonylée, en augmentant le caractère électronégatif du noyau aromatique, aurait rendu la réaction univoque avec la formation exclusive de l'isomère **12b**. Il n'en est rien puisque, tout au contraire, dans le cas de la méthoxy-6 α -tétalone **11b**, on assiste à une diminution de l'isomère **12b** au profit de l'isomère **13b**^{15,17} pour des

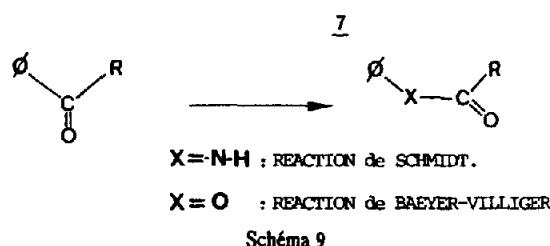


Schéma 9

raisons inexpliquées dans la littérature.¹⁸ De même, la chromanone-4, qui possède dans sa structure un groupement étheroxyde en position ortho par rapport à la fonction carbonylée, conduit à la formation exclusive d'un lactame du type **13**.^{17,19,20}

Nous venons par contre de voir que cette réaction est devenue régiospécifique lorsqu'elle est appliquée aux alcools tertiaires (ou oléfines) dérivant de l' α -tétalone ou de la méthoxy-6 α -tétalone. Cette régiospécificité peut s'expliquer par le concours des effets électroniques

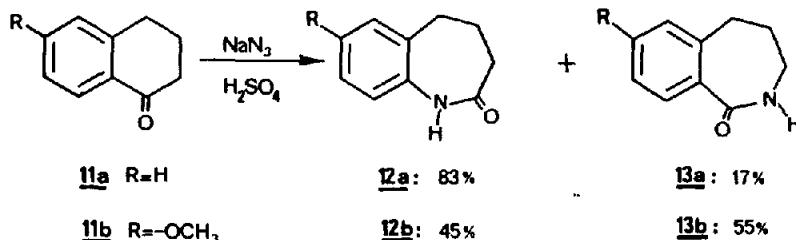


Schéma 10

précédemment cités et des effets stériques dus à la conformation particulière de l'azide protoné qui est l'intermédiaire de cette réaction d'extension de cycle.

En effet, il a été montré²¹ que, lors d'une décomposition acido-catalysée, la réaction est concertée et que le groupement migrant doit être en position trans par rapport au départ d'azote (Schéma 11).

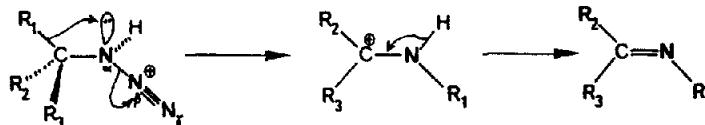


Schéma 11

Pour des raisons stériques évidentes, la conformation la plus stable pour l'intermédiaire A est celle dans laquelle le groupement $-N^{\oplus}N$, est le plus loin possible à la fois du noyau aromatique, du substituant R_2 porté par le carbone fonctionnel et aussi des protons portés par les carbones en position -2, -3 et -4. Dans cette conformation (exo-éclipsée), la liaison benzylique $C_{\alpha}-C_1$ qui est en position antipériplanaire par rapport à la liaison $-N^{\oplus}N$ (Transantiparallèle) est celle qui possède par conséquent le maximum de recouvrement avec le doublet libre (sp_x) de l'atome d'azote N_{α} . Cette liaison peut donc migrer et conduire aux dihydro-3,4 benzo (b) 5H-azépines substituées en position -2 (Schéma 12).

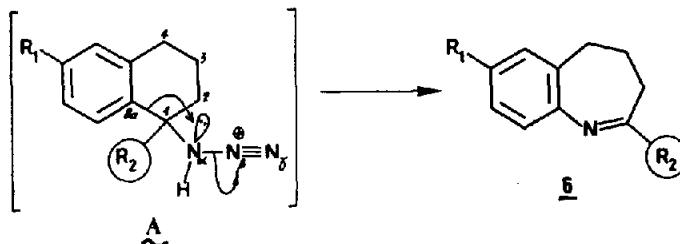


Schéma 12

Ceci explique que, dans le cas de l'azide protoné A ($R_1 = -H$ ou $-OCH_3$, $R_2 = -C_6H_5$) qui possède deux liaisons benzyliques sensiblement équivalentes du point de vue électronique on observe que la migration de la liaison $C_{\alpha}-C_1$ à l'exclusion d'une migration de la liaison C_1-C_2 laquelle aurait conduit, après hydrolyse, à un mélange d' α -tétralone et d'aniline ce qui n'est pas observé (Schéma 13).

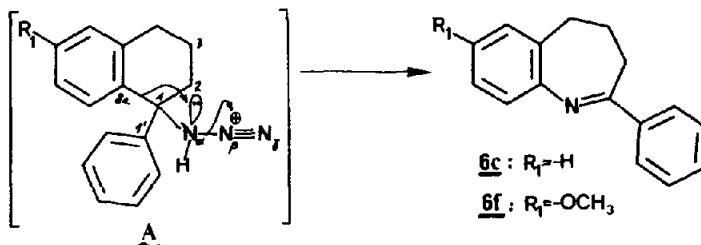


Schéma 13

La migration de la liaison C_1-C_2 n'a également pas lieu puisque, comme nous l'avons montré, la présence de benzazépine-2 du type 7 n'a jamais été décelée. Il faut donc déduire de ces résultats que l'introduction d'un

substituant sur le carbone fonctionnel a pour effet de fixer la conformation de la fonction azide protonée puisqu'une et une seule migration de liaison est observée.

CONCLUSION

Alors que la réaction de Schmidt appliquée aux cétones benzocyclaniques est rarement régiospécifique,

ce n'est plus du tout le cas lorsqu'elle est étendue aux alcools tertiaires ou aux oléfines trisubstituées qui conduisent uniquement à des dihydro-3,4 benzo (b) 5H-azépines substituées en position -2 obtenues avec de bons rendements donnant ainsi accès à une nouvelle classe de composés. Leur réduction permet en outre d'accéder aux tétrahydro-2,3,4,5 benzo (b) 1H-azépines correspondantes.

Etant donné l'intérêt pharmacologique que présente la famille des benzazépinines de nombreuses synthèses avaient été décrites mais elles demeurent généralement très laborieuses ce qui n'est pas le cas pour la méthode décrite dans cet article.

Les résultats des tests pharmacologiques des tétrahydrobenzazépinines décrites dans ce travail et portant une chaîne amino-alkyle sur l'atome d'azote feront l'objet de communications ultérieures.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion et de décomposition non corrigés sont déterminés au microscope à platine chauffante Kofler. Les spec-

tres IR ont été réalisés sur spectromètre Perkin-Elmer 177 en film pour les liquides et en pastille de KBr pour les solides. Les spectres de RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Varian T 60 en solution dans le deutériochloroforme; les valeurs

des déplacements chimiques δ sont exprimées en ppm par rapport au TMS utilisé comme référence interne. Les spectres de RMN du ^{13}C sont enregistrés sur un appareil Varian CFT 20 et les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS. Les spectres de masse ont été réalisés par le Centre de Spectrométrie de Masse de Lyon sur un appareil VG Micromass 70-70F en ionisation par impact électronique à 70 eV avec une température de source de 200°. Les microanalyses des produits nouveaux cristallisés ont donné des résultats conformes aux formules moléculaires indiquées à $\pm 0.3\%$ près. La pureté des produits a été vérifiée par chromatographie sur couche mince (C.C.M.) de silice (60 F 254 Merck) ou d'alumine (F 254 Merck); les chromatogrammes étant révélés par extinction de fluorescence en UV et par coloration à l'iode pour les produits neutres ou à l'aide du réactif de Dragendorff pour les produits alcalins. La pureté des liquides a également été vérifiée par chromatographie en phase gazeuse analytique sur un appareil Girdel Série 30 (Phase stationnaire imprégnée de SE 30 ou de Carbowax 20 M). Les solutions benzéniques (ou chloroformiques) d'acide azoïdrique utilisées pour ce travail ont été préparées selon²² et sont à environ 0.25 N.

Hydroxy-1, méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ **3a**, 7, 3 g (0.05 mole) d' α -tétralone en solution dans 50 ml d'éther anhydre sont ajoutés à une solution refroidie à 0° d'iode de méthylmagnésium préparée à partir de 2.43 g (0.1 mole) de magnésium et 17 g (0.1 mole) d'iode de méthyle dans 50 ml d'éther anhydre. Après une heure d'agitation à 0° et une heure à température ambiante, le mélange réactionnel refroidi à 0° est hydrolysé par une solution glacée de chlorure d'ammonium puis extrait à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et évaporées sous pression réduite. On obtient ainsi 7.7 g d'une huile jaune pâle qui cristallise par refroidissement. Paillettes blanches; Rendement: 95%; F(cyclohexane) = 87-88°, litt: F = 89°;²³ IR: $\nu(\text{OH})$ à 3310 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_3$) s à 1.55, ($-\text{CH}_2-2$ et -3) m à 1.85, ($-\text{CH}_2-4$) m à 2.75, (Aromatiques) massif de 6.8 à 7.5.

Hydroxy-1, méthoxy-6, méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ **3d**. Préparé selon la même technique utilisée pour le composé **3a**, mais la méthoxy-6 α -tétralone est dissoute dans le THF anhydre. La purification effectuée par passage sur colonne d'alumine (Eluant: cyclohexane-ether: 80-20) fournit une huile qui cristallise très lentement par refroidissement. Paillettes blanches; Rendement: 85%; F(hexane) = 47-50°; IR: $\nu(\text{OH})$ à 3400 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_3$) s à 1.40 ($-\text{CH}_2-2$ et -3) m à 1.80, ($-\text{CH}_2-4$) m à 2.65, ($-\text{OCH}_3$) s à 3.70, ($-\text{OH}$) confondu avec ($-\text{CH}_2-4$), (Aromatiques) massif de 6.56 à 7.20.

Hydroxy-1, benzyl-1, méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ **3e**. Préparé selon la technique habituelle par condensation de 8.8 g (0.05 mole) de méthoxy-6 α -tétralone (dans 50 ml de THF anhydre) avec une solution de chlorure de benzylmagnésium (12.6 g (0.1 mole) de chlorure de benzyle et 2.43 g (0.1 mole) de magnésium dans 100 ml d'éther anhydre). Cristaux blancs; Rendement: 75%; F(cyclohexane) = 65°, litt: F = 64.5-67°;²⁴ IR: $\nu(\text{OH})$ à 3430 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2-2$ et -3) m à 1.80, ($-\text{CH}_2-4$) m à 2.70, ($-\text{CH}_2$ benzylique) q ($J_{\text{gem}} = 14$ Hz) à 3.05, ($-\text{OCH}_3$) s à 3.75, ($-\text{C}_6\text{H}_5$) s à 7.25, (Aromatiques) massif de 6.55 à 7.65, (OH) s à 1.90.

Hydroxy-1, (α -picolyl)-1, tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ **3g**. Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une circulation d'azote sec, on introduit 1.4 g (0.2 mole) de lithium finement découpé et recouvert par 100 ml d'éther anhydre. 15.7 g (0.1 mole) de bromobenzène en solution dans 50 ml d'éther sont introduits sous agitation de façon à maintenir un léger reflux. Lorsque tout le lithium a disparu, 11.2 g (0.12 mole) d' α -picoline purifiée selon²⁵ sont ajoutés goutte à goutte. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi dans un bain de glace et 7.3 g (0.05 mole) d' α -tétralone en solution dans 50 ml d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte. L'agitation est poursuivie pendant deux heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution de chlorure d'ammonium et extrait deux fois à l'éther; les phases organiques réunies sont lavées abondamment à l'eau de façon à éliminer l'excès d' α -picoline. Après séchage sur sulfate de sodium, l'évaporation du solvant sous pression réduite fournit

une huile de couleur brune purifiée par chromatographie sur colonne de silice (Ether-cyclohexane: 20-80). Prismes blancs; Rendement: 80%; F(cyclohexane-ether) = 74-76°; IR: $\nu(\text{OH})$ à 3350 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2-2$ et -3) m à 1.70, ($-\text{CH}_2-4$) t mal résolu à 2.70, ($-\text{CH}_2$ benzylique) q ($J_{\text{gem}} = 14$ Hz) à 3.15, ($-\text{OH}$) s à 6.30, (Aromatiques) massif de 6.90 à 7.75, ($-\text{H}-5'$) m à 8.45.

Benzyl-1, dihydro-3,4 naphthalène $\text{C}_{17}\text{H}_{16}$ **4b**. 7.3 g (0.05 mole) d' α -tétralone sont condensés à froid dans l'éther anhydre avec un excès de chlorure de benzylmagnésium obtenu à partir de 12.8 g (0.1 mole) de chlorure de benzyle et de 2.43 g (0.1 mole) de magnésium. L'examen du brut réactionnel par C.C.M. et IR montre la présence d'un alcool et d'une oléfine. Le mélange est déshydraté pendant une heure à température ambiante par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'éther suivi d'une alcalinisation par une solution diluée d'ammoniaque. Après extraction, les phases étherées sont réunies, lavées à l'eau jusqu'à neutralité et séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation sous pression réduite, l'huile jaune pâle obtenue est distillée. $E_{b_{0.5}} = 156^\circ$, litt.: $E_{b_0} = 181-183^\circ$;² Rendement: 73%; IR: $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1620 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2-3$ et -4) massif de 2.00 à 3.10, ($-\text{CH}_2$ benzylique) s à 3.70, ($-\text{H}-2$) t ($J = 5$ Hz) à 5.70, (Aromatiques) massif de 6.7 à 7.4.

Phényl-1, dihydro-3,4 naphthalène $\text{C}_{16}\text{H}_{14}$ **4c**. 7.3 g (0.05 mole) d' α -tétralone sont condensés à froid dans l'éther anhydre avec une solution de bromure de phénylmagnésium préparée à partir de 15.7 g (0.1 mole) de bromobenzène et 2.43 g (0.1 mole) de magnésium selon le mode opératoire habituel. Comme précédemment, l'alcool instable obtenu est déshydraté et conduit à une huile jaune pâle qui est distillée deux fois. $E_{b_{0.5}} = 137-138^\circ$, litt.: $E_{b_{0.2}} = 130.5-135.5^\circ$;²⁶ Rendement: 71%; IR: $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1610 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2-3$ et -4) m de 2.10 à 3.10, ($-\text{H}-2$) t ($J = 5$ Hz) à 6.00, ($-\text{C}_6\text{H}_5$) s à 6.65, (Aromatiques) massif de 6.80 à 7.50.

Méthoxy-6, phényl-1, dihydro-3,4 naphthalène $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ **4f**. 8.8 g (0.05 mole) de méthoxy-6 α -tétralone en solution dans 50 ml de THF anhydre sont ajoutés à une solution de bromure de phénylmagnésium préparé de la même manière que pour **4c**. L'examen du mélange réactionnel par C.C.M. (Silice-Hexane) et par IR montre que l'alcool s'est déshydraté au cours de son isolement. Le produit brut est recristallisé dans le cyclohexane. Paillettes blanches; F = 66-67°, litt.: F = 65°;²⁷ Rendement: 78%; IR: $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1610 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2-3$ et -4) massif de 2.20 à 3.00, ($-\text{OCH}_3$) s à 3.73, ($-\text{H}-2$) t ($J = 4$ Hz) à 5.90, ($-\text{C}_6\text{H}_5$) s à 7.26, (Aromatiques) massif de 6.45 à 7.00.

Azido-1, méthyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$ **5a**. 2 g (0.012 mole) d'alcool **3a** sont dissous dans 80 ml d'une solution benzénique d'acide azoïdrique environ 0.25 N et après refroidissement à 0°, 2 ml (14.7 m.moles) d'éthérate de trifluorure de bore sont ajoutés goutte à goutte sous agitation. Après 15 minutes, le milieu réactionnel est alcalinisé avec une solution diluée d'ammoniaque puis extrait à l'éther. La phase organique lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium est évaporée sous pression réduite. L'huile jaune pâle obtenue est chromatographiée avec précaution sur alumine neutre. Les premières fractions élues au cyclohexane contiennent le méthyl-1, dihydro-3,4 naphthalène et les fractions suivantes, l'azide **5a** qui se présente sous forme d'une huile incolore; ce produit, instable à la chaleur se dégrade rapidement. Rendement: 30%; IR: $\nu(\text{N}_3)$ à 2100 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_3$) s à 1.65, ($-\text{CH}_2-2$ et -3) m à 1.95, ($-\text{CH}_2-4$) m à 2.80, (Aromatiques) massif de 7.00 à 7.75.

Azido-1, benzyl-1, méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalène $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ **5e**. Le même mode opératoire que pour l'azide **5a** est suivi. A partir de 2 g (7.4 m.moles) d'alcool **3e** dans 80 ml d'une solution benzénique d'acide azoïdrique et de 1.5 ml (11 m.moles) d'éthérate de trifluorure de bore on obtient, après chromatographie sur colonne dans les mêmes conditions que précédemment, une huile jaune pâle. Rendement: 35%; IR: $\nu(\text{N}_3)$ à 2095 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2-2$ et -3) m à 1.80, ($-\text{CH}_2-4$) m à 2.75, ($-\text{CH}_2$ benzylique) s à 3.75, ($-\text{OCH}_3$) s à 3.80, ($-\text{C}_6\text{H}_5$) s à 7.20, (Aromatiques) massif de 6.70 à 7.45.

Méthyl-2, dihydro-3,4 benzo (b) 5H-azépine $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$ **6a**

(a) Par décomposition acido-catalysée de l'azide **5a**. 1 g (5.34 m.moles) d'azide **5a** est dissous dans 25 ml de benzène et, après refroidissement à 0°, 2 ml d'acide sulfurique concentré sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation jusqu'à la fin du dégagement d'azote (30 minutes) puis

versé sur un mélange de glace et d'ammoniaque. Le milieu réactionnel est extrait deux fois à l'éther et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis épuisées deux fois par une solution diluée d'acide sulfurique glacée. Les phases acides réunies sont lavées à l'éther et alcalinisées avec précautions à l'ammoniaque. Par extraction de la phase aqueuse à l'éther, lavage séchage et évaporation du solvant sous pression réduite, l'imine **6a** se présente sous la forme d'une huile jaune pâle presque pure (550 mg; Rendement: 75%) qui est cependant chromatographiée sur colonne d'alumine (hexane-éther: 70-30).

(b) *Réaction de Schmidt sur l'alcool 3a*. 4 g (24.7 m.moles) d'alcool **3a** sont dissous dans 100 ml d'une solution benzénique d'acide azothydrique. Tout en agitant vigoureusement le milieu réactionnel, on ajoute lentement 10 ml d'acide sulfurique concentré. Après une heure d'agitation (Fin du dégagement d'azote), le mélange est jeté sur une solution glacée d'ammoniaque. Après extraction à l'éther et purification du mélange réactionnel par un passage acide-base comme précédemment, l'imine (2.16 g; Rendement: 55%) est purifiée sur colonne d'alumine (Hexane-éther: 70-30). IR: $\nu(\text{C}=\text{N})$ à 1640 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_3$) s à 2.20, ($-\text{CH}_2$ -3, -4 et -5) massif de 2.00 à 2.95. (Aromatiques) massif de 6.90 à 7.55; SM: $M^+ m/e = 159$.

Benzyl-2, dihydro-3,4 benzo (b) 5H-azépine C₁₇H₁₇N 6b. Réaction de Schmidt sur l'oléfine **4b**: 3 g (13.6 m.moles) de benzyl-1, dihydro-3,4 naphthalène **4b** sont dissous dans 80 ml de solution benzénique d'acide azothydrique et sont additionnés de 10 ml d'acide sulfurique concentré. Après traitement habituel et purification sur une colonne d'alumine (cyclohexane-éther: 80-20) 2.40 g d'une huile jaune clair sont obtenus et identifiés à l'imine **6b**. Rendement: 78%; IR: $\nu(\text{C}=\text{N})$ à 1630 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2$ -3 et -4) massif de 1.60 à 2.20, ($-\text{CH}_2$ -5) t (J = 6 Hz) à 2.40, ($-\text{CH}_2$ benzylique) s à 3.75. (Aromatiques) massif de 6.90 à 7.50; SM: $M^+ m/e = 235$.

Phényl-2, dihydro-3,4 benzo (b) 5H-azépine C₁₆H₁₅N 6c. 4 g (19.4 m.moles) de phényl-1 dihydro-3,4 naphthalène **4c** sont dissous dans 100 ml d'une solution benzénique d'acide azothydrique et additionnés de 10 ml d'acide sulfurique concentré. Après traitement habituel, l'imine **6c** est recueillie sous forme d'une huile jaune très pâle qui cristallise en refroidissant. Cristaux blancs; F = 65-66°; Rendement: 85%; IR: $\nu(\text{C}=\text{N})$ à 1650 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2$ -3, -4 et -5) m de 2.10 à 2.80; (Aromatiques) massif de 7.00 à 8.30; SM: $M^+ m/e = 221$.

Méthoxy-7, méthyl-2, dihydro-3,4 benzo (b) 5H-azépine C₁₂H₁₅NO 6d. 4 g (20.8 m.moles) d'alcool **3d** sont traités comme précédemment par 10 ml d'acide sulfurique concentré. On obtient alors, après purification sur colonne d'alumine neutre (Cyclohexane-éther: 80-20) 2.43 g d'imine **6d**. Huile jaune; Rendement: 62%; IR: $\nu(\text{C}=\text{N})$ à 1640 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2$ -2) s à 2.15, ($-\text{CH}_2$ -3, -4 et -5) massif de 1.55 à 3.00, ($-\text{OCH}_3$) s à 3.75. (Aromatiques) massif de 6.50 à 7.20; SM: $M^+ m/e = 189$.

Méthoxy-7, benzyl-2, dihydro-3,4 benzo (b) 5H-azépine C₁₈H₁₉NO 6e

(a) *Par décomposition acido-catalysée de l'azide 5e*. Le traitement de 500 mg (1.88 m.moles) d'azide **5e** par 1 ml d'acide sulfurique concentré selon la même technique que pour l'azide **5a**, fournit 408 mg de l'imine **6e** (Rendement: 77%).

(b) *Par réaction de Schmidt sur l'alcool 3e*. 5 g (18.65 m.moles) d'alcool **3e** dans 100 ml d'une solution benzénique d'acide azothydrique sont traités par 10 ml d'acide sulfurique concentré et fournissent, après traitement habituel, 4 g d'imine **6e** (Rendement: 82%). Huile jaune-clair; IR: $\nu(\text{C}=\text{N})$ à 1630 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2$ -3, -4 et -5) massif de 1.60 à 2.60, ($-\text{OCH}_3$) s à 3.60, ($-\text{CH}_2$ benzylique) s à 3.70, ($-\text{C}_6\text{H}_5$) s à 7.25. (Aromatiques) massif de 6.50 à 7.50; SM: $M^+ m/e = 265$.

Méthoxy-7, phényl-2, dihydro-3,4 benzo (b) 5H-azépine C₁₇H₁₇NO 6f. 4 g (16.9 m.moles) d'oléfine **4f** dans 80 ml de solution benzénique d'acide azothydrique sont traités par 10 ml d'acide sulfurique concentré. Après traitement habituel, c'est à dire alcalinisation, extraction et passage acide-base, le brut réactionnel, homogène en C.C.M. est purifié sur colonne d'alumine neutre (cyclohexane-éther: 80-20) et conduit à 3.39 g d'imine **6f**. Laque jaune-clair; Rendement: 80%; IR: $\nu(\text{C}=\text{N})$ à 1620 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2$ -3, -4 et -5) massif de 2.20 à 2.80, ($-\text{OCH}_3$) s à 3.75. (Aromatiques) massif de 6.60 à 8.10; SM: $M^+ m/e = 251$.

(α -picolyldène)-2, tétrahydro-2,3,4,5 benzo (b) 1H-azépine C₁₄H₁₆N₂ **10**. 5 g (20.9 m.moles) d'alcool **3g** dans 100 ml de solution benzénique d'acide azothydrique sont traités par 10 ml d'acide sulfurique et fournissent 4.31 g d'énamine exocyclique **10** purifiée sur colonne de la façon décrite précédemment. Huile jaune; Rendement: 89% (Ce produit se dégrade rapidement mais peut cependant être conservé sous forme de chlorhydrate: cristaux jaunes, F = 170-171°C); IR: $\nu(\text{N}-\text{H})$ à 3380 et 3460 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1630 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2$ -3 et -4) massif de 2.00 à 2.60, ($-\text{CH}_2$ -5) t (J = 6 Hz) à 2.75, ($-\text{CH}=\text{}$) s à 5.05. (Aromatiques) massif de 6.80 à 7.30, ($-\text{H}-5'$) m à 8.30, ($-\text{NH}$) s à 11.30.

Méthyl-2, tétrahydro-2,3,4,5 benzo (b) 1H-azépine C₁₁H₁₅N 8a. 2 g (12.6 m.moles) d'imine **6a** en solution dans 50 ml de méthanol sont refroidis à 0° et traités par un large excès (2 g) de borohydrure de sodium. Après évaporation du méthanol sous pression réduite, le mélange réactionnel est hydrolysé par un mélange de glace et d'acide chlorhydrique puis réalcalinisé. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther et lavée à l'eau. Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé et l'imine **8a** obtenue purifiée sur colonne d'alumine neutre. Cristaux blancs; F = 70-72°C; Rendement: 78%; IR: $\nu(\text{N}-\text{H})$ à 3300 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_3$) d (J = 6 Hz) à 1.25, ($-\text{CH}_2$ -3 et -4) massif de 1.10 à 2.10, ($-\text{CH}_2$ -5 et -H-2) m mal résolu à 2.75. (Aromatiques) massif de 6.60 à 7.30, ($-\text{NH}$) s à 3.30; SM: $M^+ m/e = 161$.

Benzyl-2, tétrahydro-2,3,4,5 benzo (b) 1H-azépine C₁₇H₁₉N 8b. 2 g (8.5 m.moles) d'imine **6b** sont réduits de la même manière que pour l'imine **6a** et fournissent 1.5 g d'amine **8b** après purification. Huile jaune-pâle; Rendement: 74%; IR: $\nu(\text{N}-\text{H})$ à 3380 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2$ -3 et -4) massif de 1.20 à 2.00, ($-\text{CH}_2$ -5, $-\text{CH}_2$ benzylique et -H-2) massif de 2.60 à 3.20. (Aromatiques) massif de 6.60 à 7.40, ($-\text{NH}$) s à 3.50; SM: $M^+ m/e = 237$.

Phényl-2, tétrahydro-2,3,4,5 benzo (b) 1H-azépine C₁₆H₁₇N 8c. Le traitement de 1 g (4.5 m.moles) de l'imine **6c** par le borohydrure de sodium dans les mêmes conditions que précédemment conduit à 680 mg d'amine **8c** isolée après purification sous la forme d'une laque jaune. Rendement: 68%; IR: $\nu(\text{N}-\text{H})$ à 3370 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2$ -3 et -4) massif de 1.10 à 2.50, ($-\text{CH}_2$ -5) t mal résolu à 2.70, ($-\text{H}-2$) t (J = 6 Hz) à 3.65. (Aromatiques) massif de 6.60 à 7.40, ($-\text{NH}$) s à 3.40; SM: $M^+ m/e = 223$.

Méthoxy-7, méthyl-2, tétrahydro-2,3,4,5 benzo (b) 1H-azépine C₁₂H₁₇NO 8d. La réduction selon la même technique que précédemment de 2 g (10.6 m.moles) de l'imine **6d** conduit à 1.63 g d'amine **8d**. L'huile obtenue cristallise en refroidissant. F(éther de pétrole) = 72-74°; Cristaux beiges; Rendement: 80%; IR: $\nu(\text{N}-\text{H})$ à 3300 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_3$) d (J = 5 Hz) à 1.20, ($-\text{CH}_2$ -3 et -4) massif de 1.00 à 2.20, ($-\text{CH}_2$ -5 et -H-2) multiplet à 2.70, ($-\text{OCH}_3$) s à 3.70. (Aromatiques) massif centré à 6.60, ($-\text{NH}$) s à 3.20; SM: $M^+ m/e = 191$.

Méthoxy-7, benzyl-2, tétrahydro-2,3,4,5 benzo (b) 1H-azépine C₁₈H₂₁NO 8e. La réduction de 2 g (7.55 m.moles) d'imine **6e** fournit 1.51 g d'amine **8e** obtenue pure sous forme d'une huile jaune pâle. Rendement: 75%; IR: $\nu(\text{N}-\text{H})$ à 3350 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2$ -3 et -4) massif de 1.10 à 2.20, ($-\text{CH}_2$ -5, $-\text{CH}_2$ benzylique du substituant et -H-2) massif centré à 2.80, ($-\text{OCH}_3$) s à 3.65, ($-\text{C}_6\text{H}_5$) à 7.20. (Aromatiques) m de 6.20 à 6.70, ($-\text{NH}$) s à 3.30; SM: $M^+ m/e = 267$.

Méthoxy-7, phényl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzo (b) 1H-azépine C₁₇H₁₉NO 8f. L'imine **6f** (2 g, 7.9 m.moles) est réduite comme précédemment et fournit 1.6 g d'une laque qui cristallise en refroidissant. Cristaux beiges; F = 67-69°; Rendement: 79%; IR: $\nu(\text{N}-\text{H})$ à 3370 cm^{-1} ; RMN: ($-\text{CH}_2$ -3 et -4) massif de 1.20 à 2.20, ($-\text{CH}_2$ -5) t mal résolu à 2.80, ($-\text{OCH}_3$) s à 3.60, ($-\text{H}-2$) multiplet confondu avec le signal du $-\text{OCH}_3$ à 3.60, ($-\text{C}_6\text{H}_5$ -2) massif centré à 7.25. (Aromatiques) m mal résolu de 6.35 à 6.75, ($-\text{NH}$) s à 3.35; SM: $M^+ m/e = 253$.

BIBLIOGRAPHIE

- G. Adam, J. Andrieux et M. Plat, *Tetrahedron Letters* 22, 3181 (1981).
- H. A. Fahim, A. M. Fleifel et F. Fahim, *J. Org. Chem.* 25, 1040 (1960).
- F. X. Jarreau, Q. Khuong-Huu et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1861 (1963).

- ⁴R. Goutarel, H. Mahler, G. Green, Q. Khuong-Huu, A. Cave, C. Conreur, F. X. Jarreau et J. Hannart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4575 (1967).
- ⁵Q. Khuong-Huu, A. Pancrazi et I. Kabore, *Tetrahedron* 30, 2579 (1974).
- ⁶A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, *Ibid.* 30, 2337 (1974).
- ⁷A. Astier, Thèse de Doctorat d'Etat, Orsay (Juin 1976).
- ⁸A. Astier, A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, *Tetrahedron* 34, 1487 (1978).
- ⁹A. Pancrazi, Q. Khuong-Huu et M. M. Janot, *Ibid.* 32, 447 (1976).
- ¹⁰K. Dietzsch, *J. Prakt. Chem.* 27, 34 (1965).
- ¹¹Y. Yukawa et T. Tanaka, *Mem. Inst. Sci. and Res. Osaka Univ.* 14, 199 (1957), (C.A.: 52, 4513 (1958)) et 14, 205 (1957) (C.A.: 52, 2795 (1958)).
- ¹²C. L. Arcus et M. M. Coombs, *J. Chem. Soc.* 4319 (1954).
- ¹³W. E. McEwen, M. Gilliland et B. I. Sparr, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 3212 (1950); W. E. McEwen et N. Mehta, *Ibid.* 74, 526 (1952); D. R. Nielsen et W. E. McEwen, *Ibid.* 76, 4042 (1954); R. F. Tietz et W. E. McEwen, *Ibid.* 77, 4007 (1955).
- ¹⁴R. Hue, A. Jubier, J. Andrieux et A. Resplandy, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3617 (1970).
- ¹⁵M. Tomita, S. Minami et S. Uyeo, *J. Chem. Soc. (C)* 183 (1969).
- ¹⁶P. T. Lansbury et N. R. Mancuso, *Tetrahedron Letters* 29, 2445 (1965) et *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1205 (1966).
- ¹⁷D. Evans et I. M. Lockhart, *J. Chem. Soc.* 4806 (1965).
- ¹⁸D. V. Banthorpe, *The Chemistry of the Azido Groups* (Edité par S. Patai), Chap. 7, p. 412. Interscience-Wiley, New York (1971).
- ¹⁹H. Kawamoto, T. Matsuo, S. Morosawa et A. Yokoo, *Bull. Soc. Chim. Jap.* 46, 3898 (1973).
- ²⁰U. T. Bhalerao et G. Thyagarajan, *Can. J. Chem.* 46, 3367 (1968).
- ²¹A. Pancrazi et Q. Khuong-Huu, *Tetrahedron* 31, 2049 (1975).
- ²²*Organic Reactions*, Vol. III, p. 327. Wiley, New York (1949).
- ²³G. Schroeter, *Chem. Ber.* 58, 713 (1925).
- ²⁴D. M. Lynch et W. Cole, *J. Med. Chem.* 11, 291 (1968).
- ²⁵*Practical Organic Chemistry*, Vogel, 3^e Ed. (1972).
- ²⁶J. W. Burnham, R. G. Melton et J. E. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* 38, 2783 (1973).
- ²⁷F. Bergmann, J. S. Z. Muskowicz et G. Favaz, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 1773 (1947).