

## Synthèse de 4,5-dihydro-1*H*-1-benzazépines à partir du trimère de l'indole

Emmanuel Gonzalez

Groupe de Recherches en Biologie et Chimie, Université de Perpignan,  
52, avenue de Villeneuve, 66800 Perpignan Cedex, France

(reçu le 26 janvier 1994, accepté le 27 février 1995)

**Summary** – The condensation of trimer of indole with  $\beta$ -diketones and  $\beta$ -keto esters is followed by the cyclization of the intermediate enaminoketones by means of acetic acid to yield 4,5-dihydro-1*H*-1-benzazépines.

**1*H*-1-benzazepine / enaminoketone**

### Introduction

Dans un article récent [1] nous avons décrit une méthode de synthèse des 1*H*-1-benzazépines qui se différencie notablement de celles résumées dans deux ouvrages de référence [2, 3].

Elle consiste à préparer des énamino-cétones à partir du diméthylacétal du (2-aminophényl)acétaldéhyde et à les cycliser par chauffage en milieu acide acétique.

Il nous a semblé intéressant d'étendre ce type de réaction au trimère de l'indole de manière à obtenir d'autres catégories de benzazépines non substituées sur l'atome d'azote.

### Résultats et discussion

Le processus réactionnel est représenté par la figure 1.

La condensation des  $\beta$ -dicétones (acétylacétone, benzoylacétone) et du  $\beta$ -céto ester (acétylacétate d'éthyle) avec le trimère de l'indole **1**, conduit aux produits d'addition **2a**, **2b** et **2c**. Par analogie avec la structure des composés résultant de la réaction entre les anilines et les  $\beta$ -dicétones [4] nous avons attribué à ces composés la structure énamino-cétone, parmi les nombreuses formes tautomères et isomères possibles. En ce qui concerne la benzoylacétone, deux énamino-cétones sont possibles, selon que l'addition a lieu sur le COCH<sub>3</sub> (**2**, R = CH<sub>3</sub>, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ou sur le COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**2**, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = CH<sub>3</sub>). Comme attendu les résultats RMN sont en faveur de la première. Dans le cas de l'acétylacétate d'éthyle les deux produits d'addition prévus sont obtenus mais avec des rendements différents. C'est l'énamino-cétoester **2c** qui prédomine (79%).

Le reflux dans l'acide acétique des produits **2a**, **2b** et **2c** conduit respectivement aux 1*H*-1-benzazépines **3a**, **3b** et **3c**.

En ce qui concerne le mécanisme de la cyclisation **2** → **3** le groupement bis (3-indolyle) agit comme un

acétal. Des travaux récents [5, 6] montrent que l'indole ne se comporte pas comme un groupement partant et les énamino-cétones (ou esters) sont des nucléophiles faiblement réactifs à moins que l'électrophile soit convenablement activé [7]. C'est vraisemblablement l'acide acétique qui assure le départ d'un motif indolique et qui active l'autre en le protonant (fig 2).

Comparativement aux méthodes connues (photochimie, thermolyse, hétérolyse) l'intérêt de cette nouvelle voie d'accès réside dans sa simplicité. Elle permet d'envisager la synthèse de nombreuses benzazépines en raison du nombre élevé de dérivés du trimère de l'indole [8, 9].

### Partie expérimentale

Les températures de fusion des produits synthétisés ont été mesurées sur un appareil de marque Buchi 520. Les spectres infrarouge ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer 1420. Les spectres RMN <sup>1</sup>H ont été enregistrés sur un appareil Varian EM 360 (60 MHz). Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Jeol JMS D 100. Le trimère de l'indole a été préparé selon les indications de la littérature [10, 11].

#### 4-{2-[2,2-Di(indol-3-yl)éthyl]phénylamino}pent-3-én-2-one **2a**

Le trimère de l'indole **1** (1,75 g, 5 mmol) et l'acétylacétone (0,50 g, 5 mmol) sont portés à reflux dans 50 mL d'éthanol pendant 20 h en présence de quelques milligrammes d'acide *p*-toluènesulfonique. L'évaporation du solvant sous pression réduite donne une huile rouge qui cristallise dans l'éthanol-eau avec un rendement de 80% (1,73 g) F = 177-178°C.

IR (nujol)  $\nu$  cm<sup>-1</sup> : 3 420 (NH), 1 620 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1,65 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 3,50 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 4,78 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 5,24 (s, 1H), 6,60-7,60 (m, 14H), 10,60 (s large NH indole), 12,47 (s large NH).

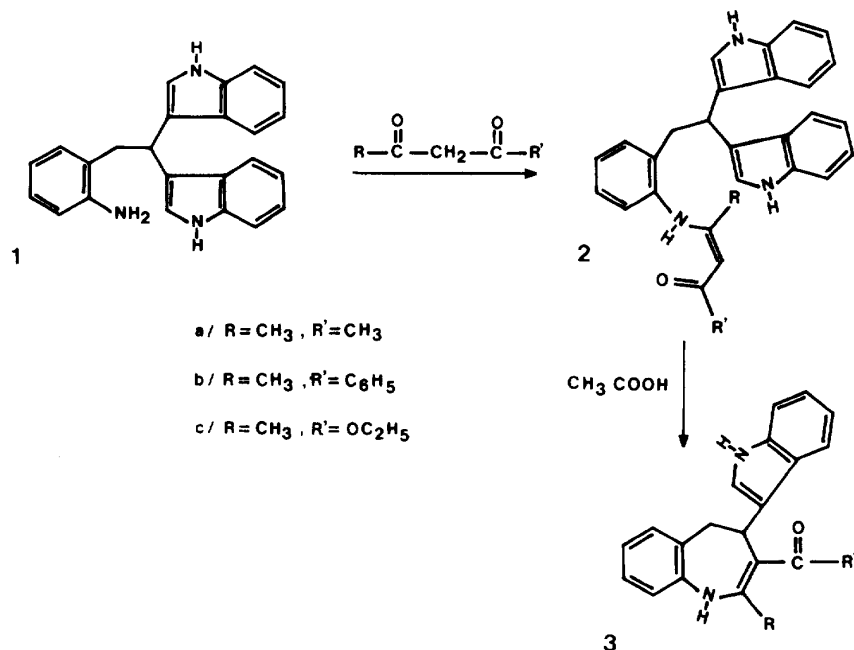


Fig 1. Cyclisation des énamino cétones.

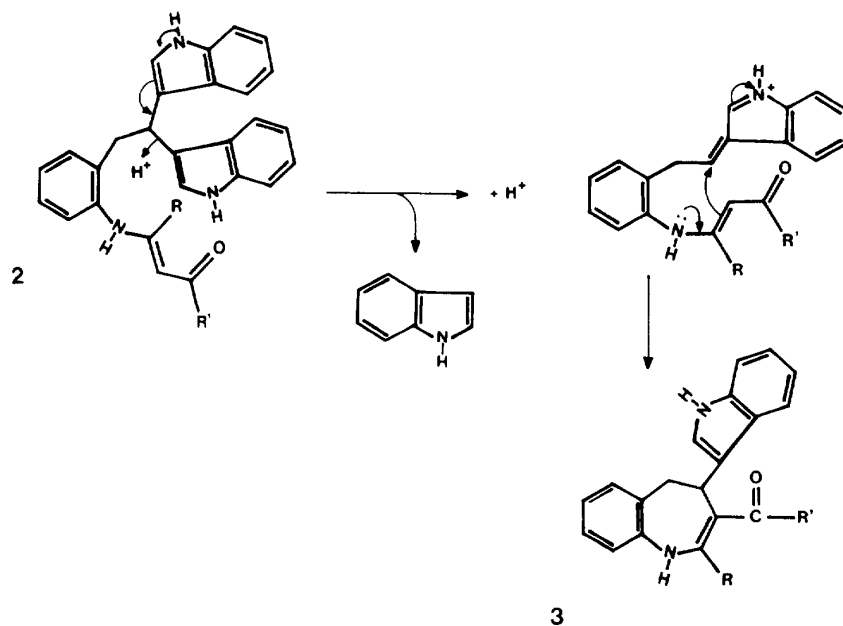


Fig 2. Mécanisme de la cyclisation.

SM  $m/z$  à 433 (pic moléculaire).

Anal calc pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$  : C, 80,34; H, 6,28; N, 9,69.  
 Tr : C, 80,50; H, 5,99; N, 9,59.

3-{2-[2,2-Di(indol-3-yl)éthyl]phénylamino}-  
 1-phénylbut-2-én-1-one **2b**

Le trimère de l'indole (1,75 g, 5 mmol) et la benzoyl acétone (0,800 g, 5 mmol) sont portés à reflux pendant 3 h dans 50 mL de benzène anhydre additionné de 0,10 mL d'acide

acétique. L'élimination de l'eau est contrôlée au moyen d'un Dean-Stark. La solution évaporée sous pression réduite donne une huile jaune qui cristallise lentement dans le mélange éthanol-eau avec un rendement de 88% (2,17 g),  $F = 181-182^\circ\text{C}$ .

IR (nujol)  $\nu \text{ cm}^{-1}$  : 3 400 (NH), 1 595 (C=O).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta \text{ ppm}$  : 1,82 (s, 3H), 3,59 (d, 2H,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 4,88 (t, 1H,  $J = 7 \text{ Hz}$ ), 6,10 (s, 1H), 6,80-8,00 (m, 19H), 10,61 (s large NH indolique), 13,23 (s large NH).

SM  $m/z$  à 495 (pic moléculaire).

Anal calc pour  $C_{34}H_{29}N_3O$  : C, 82,39; H, 5,90; N, 8,48.  
Tr : C, 82,29; H, 6,03; N, 8,34.

*3-{2-[2,2-Di(indol-3-yl)éthyl]phénylamino}but-2-énoate d'éthyle 2c*

Le trimère de l'indole **1** (1,05 g, 3 mmol) et l'acétylacétate d'éthyle (1,17 g, 9 mmol) sont portés à reflux pendant 7 h dans 40 mL de benzène anhydre additionné de 0,07 mL d'acide acétique. L'élimination de l'eau est contrôlée au moyen d'un Dean-Stark. L'évaporation sous pression réduite de la solution donne une huile foncée qui par cristallisation fractionnée dans l'éthanol-eau conduit aux deux produits d'addition prévus : le plus abondant (79%, 1,10 g),  $F = 137-138^\circ\text{C}$  correspond à l'énaminocéto-ester **2c**.

IR (nujol)  $\nu\text{ cm}^{-1}$  : 3 420 (NH), 1 625 (C=O).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1,20 (t, 3H,  $J = 7$  Hz), 1,70 (s, 3H), 3,53 (d, 2H,  $J = 7$  Hz), 4,10 (q, 2H,  $J = 7$  Hz), 4,75 (s, 1H), 4,81 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 6,50-7,90 (m, 14H), 10,31 (s large NH indolique), 10,64 (s large NH).

SM  $m/z$  à 463 (pic moléculaire).

Anal calc pour  $C_{30}H_{29}N_3O_2$  : C, 77,73; H, 6,31; N, 9,06.  
Tr : C, 77,86; H, 6,44; N, 9,01.

Le deuxième produit d'addition (rdt 9%)  $F = 199-200^\circ\text{C}$

correspond à la structure  $\beta$ -cétoamide  $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$   
IR (nujol)  $\nu\text{ cm}^{-1}$  : 3 380 (NH), 1 710, 1 680 (C=O).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2,13 (s, 3H), 3,46 (d, 2H,  $J = 7$  Hz), 3,56 (s, 2H), 4,78 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 6,40-7,90 (m, 14H), 9,16 (s large NH indolique), 10,50 (s large NH).

SM  $m/z$  à 435 (pic moléculaire).

Anal calc pour  $C_{28}H_{25}N_3O_2$  : C, 77,22; H, 5,79; N, 9,65.  
Tr : C, 77,02; H, 5,82; N, 9,71.

*3-Acétyl-4-(indol-3-yl)-2-méthyl-4,5-dihydro-1H-1-benzazépine 3a*

L'énaminocétone **2a** (0,866 g, 2 mmol) est dissoute dans 5 mL d'acide acétique et mise sous reflux pendant 1 h. Après dilution avec 25 mL d'eau, filtration sur charbon et neutralisation avec une solution de soude 10% la phase organique est extraite à l'éther et séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . L'évaporation sous vide donne une huile brune qui est chromatographiée sur colonne d'alumine. L'élution avec le chlorure de méthylène-éther de pétrole (1:1) donne 0,070 g d'indole. L'élution avec le chlorure de méthylène sépare 0,379 g d'huile (rendement 60%).

IR (nujol)  $\nu\text{ cm}^{-1}$  : 3 240 (NH), 1 630 (C=O).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1,75 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 4,05 (d, 2H,  $J = 7$  Hz), 5,15 (t, 1H,  $J = 7$  Hz), 6,40-7,82 (m, 9H), 8,50 (s large NH), 10,10 (s large NH indolique).

SM  $m/z$  à 316 (pic moléculaire).

Anal calc pour  $C_{21}H_{20}N_2O$  : C, 79,72; H, 6,37; N, 8,85.  
Tr : C, 79,55; H, 6,25; N, 8,92.

Une benzazépine ( $C_{24}H_{24}N_2O$ ) de même type a été obtenue par action de la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione (dimédone) sur l'indole après plusieurs heures de reflux dans l'acide acétique. C'est la seule benzazépine possédant le radical 3-indolyle en position 4 qui a été décrite dans la littérature [12].

*3-Benzoyl-4-(indol-3-yl)-2-méthyl-4,5-dihydro-1H-1-benzazépine 3b*

Une solution de l'énaminocétone **2b** (0,990 g, 2 mmol) dans de l'acide acétique (5 mL) est maintenue sous reflux pendant 1 h. Après dilution avec 25 mL d'eau, filtration sur charbon et neutralisation la phase organique est extraite à l'éther et séchée sur le sulfate de magnésium. L'évaporation à sec donne une huile qui est chromatographiée sur colonne d'alumine. L'élution avec le mélange éther de pétrole-chlorure de méthylène (1:1) donne 0,090 g d'indole. L'élution avec le chlorure de méthylène permet d'obtenir 0,385 g d'huile brune (rendement 51%).

IR (nujol)  $\nu\text{ cm}^{-1}$  : 3 280 (NH), 1 600 (C=O).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1,93 (s, 3H), 3,87 (d, 2H,  $J = 6$  Hz), 5,26 (t, 1H,  $J = 7$  Hz), 6,60-7,90 (m, 14H), 8,61 (s large NH), 10,14 (s large NH indole).

SM  $m/z$  à 378 (pic moléculaire).

Anal calc pour  $C_{26}H_{22}N_2O$  : C, 82,51; H, 5,86; N, 7,40.  
Tr : C, 82,70; H, 5,88; N, 7,30.

*4-(Indol-3-yl)-2-méthyl-4,5-dihydro-1H-1-benzazépine-4-carboxylate d'éthyle 3c*

Une solution de l'énaminocéto-ester **2c** (0,926 g, 2 mmol) dans 5 mL d'acide acétique est traitée comme le cas précédent. L'élution avec le chlorure de méthylène permet d'obtenir 0,414 g d'huile brune qui cristallise dans le mélange éthanol-eau avec un rendement de 60%  $F = 234-235^\circ\text{C}$ . (L'indole a été préalablement recueilli comme dans le cas précédent).

IR (nujol)  $\nu\text{ cm}^{-1}$  : 3 390 (NH), 1 618 (C=O).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1,28 (t, 3H,  $J = 7$  Hz), 1,83 (s, 3H), 3,70 (d, 2H,  $J = 7$  Hz), 4,23 (q, 2H,  $J = 7$  Hz), 4,95 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 6,65-7,92 (m, 9H), 9,40 (s large NH), 10,35 (s large NH).

SM  $m/z$  à 346 (pic moléculaire).

Anal calc pour  $C_{22}H_{22}N_2O_2$  : C, 76,28; H, 6,40; N, 8,09.  
Tr : C, 76,40; H, 6,41; N, 8,01.

## Références

- Gonzalez E, *Bull Soc Chim Fr* (1993) 143-145
- Smalley RK, In : *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky AR, Rees CW Eds, Pergamon, Oxford, 1984, vol 7, p 491
- Proctor GR, In : *Azepine Rings System Containing Two Rings*, Rosowsky A Ed, Wiley, New York, 1984, Part I, p 652
- Dudek GO, Dudek EP, *J Am Chem Soc* (1966) 88, 2407
- Earle MJ, Fairhurst RA, Heany H, *Tetrahedron Lett* (1991) 6171
- Appelon JE, Dack KN, Green AD, Steele J, *Tetrahedron Lett* (1993) 1529
- Hartman GD, Phillips BT, Halczenko W, *J Org Chem* (1985) 50, 2423
- Hammer CF, Noland WE, *J Org Chem* (1960) 25, 486
- Hammer CF, Noland WE, *J Org Chem* (1960) 25, 1525
- Keller K, *Ber Dtsch Chem Ges* (1913) 46, 726
- Oddo B, *Gazz Chim Ital*, 1913 (I), 43, 385
- Batorewicz W, *Ph D Thesis*, University of Minnesota, Minneapolis, MN, septembre 1967; *Dissertation Abstr*, 29B, 1968