

Synthèses de thiéno[2',3'(ou 3',2'):5,6]azépino[2,1-a]isoindol-6-ones diversement substituées

Pascal Pigeon, Bernard Decroix*

Laboratoire de chimie, Faculté des sciences et des techniques de l'université du Havre,
30, rue Gabriel-Péri, 76600 Le Havre, France

(Reçu le 12 septembre 1996; accepté le 20 décembre 1996)

Summary — Synthesis of various substituted thieno[2',3'(or 3',2'):5,6]azepino[2,1-a]isoindol-6-ones. Study of the regioselectivity of addition of Grignard reagents onto imide ester **7** led to the expected phenyl derivative **12**. By contrast, the methyl derivative **15** necessitated the use of a Mannich reaction onto the ketone **4**. Finally, reaction of diethyl malonate with ketone **4** exhibited a dehydrogenation leading to a conjugate diester **19** and the expected diester **18**.

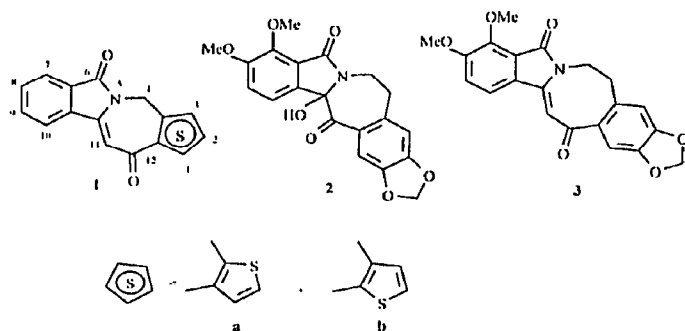
thienozazepine / isoindol-1-one / Mannich reaction / Knoevenagel condensation

Résumé — L'étude de la régiosélectivité de l'addition d'organomagnésiens sur l'imide ester **7** a permis l'accès au dérivé phénylé recherché **12**. En revanche, le dérivé méthylé **15** a nécessité l'utilisation d'une réaction de type Mannich sur la cétone **4**. Enfin, l'action du malonate de diéthyle sur cette cétone a mis en évidence une déshydrogénation conduisant à un diester fortement conjugué **19** à côté du diester attendu **18**.

thiénazépine / isoindol-1-one / réaction de Mannich / condensation Knoevenagel

Partie théorique

Dans un travail précédent [1] nous avons reporté la synthèse de thiénoazépinoisoindoles du type **1**, composés voisins de la chilénine **2** [2, 3] et de la magalanesine **3** [3-5] apparentés à la série des alcaloïdes comportant un motif isoindolique fusionné à un ensemble benzazépine ou benzazocine. Nous souhaitons présenter ici différentes approches permettant de substituer les sommets 11 et 12 de la structure **1**.



Structures 1-3

Dans ce but, la cétone **4**, que nous avons décrite, [1] pouvait constituer un bon précurseur. Malheureusement, les essais de substitution de l'hydrogène du car-

bone C₁₁ se sont révélés infructueux : action du formiate d'éthyle en présence d'éthanolate de sodium ; action du diisopropylamidure de lithium suivie de celle du bromoacétate d'éthyle ou du chlorotriméthylsilane ; action du chlorotriméthylsilane en présence de triéthylamine dans le diméthylformamide chaud. Dans ces différents cas, le produit de départ est généralement récupéré avec, parfois, un peu de cétone **5**. L'énolate semble pourtant se former car la réaction effectuée en présence d'eau deutériée montre la substitution des hydrogènes en α de la fonction cétone par le deutérium. De plus, la bromation en α de cette cétone a montré une grande labilité de l'halogène qui se traduit par l'élimination d'une molécule d'acide bromhydrique conduisant à la cétone α,β -éthylénique **5** (R = H) (schéma 1).

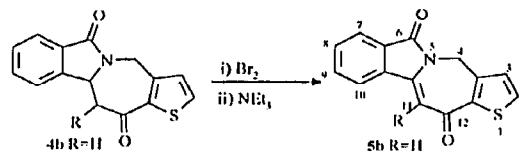


Schéma 1

Il apparaissait donc nécessaire d'envisager une autre voie d'accès, et, sachant que les énammides peuvent être acylés sur leur position β par réaction avec des chlorures d'acyles dans les conditions de Friedel-Crafts, nous avons opté pour la voie décrite dans le schéma 2.

* Correspondance et tirés à part

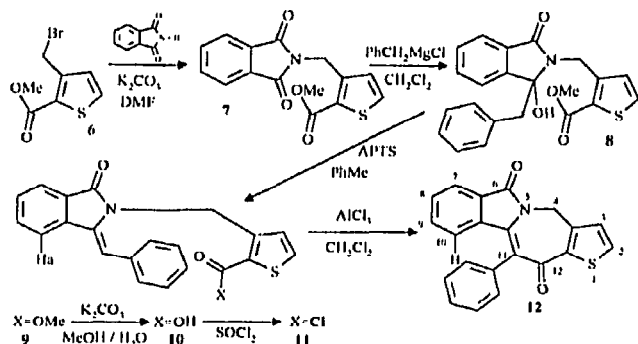
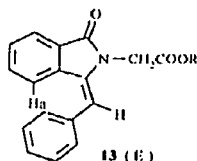


Schéma 2

Le composé **7** est obtenu par action du 3-(bromo-méthyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle **6** [6] sur le phthalimide en présence de carbonate de potassium dans le diméthylformamide. L'addition du bromure de benzylmagnésium sur l'imide **7** fournit, après hydrolyse, l'alcool **8** qui, soumis à l'action de l'acide *p*-toluènesulfonique dans le toluène, conduit à l'énamide-ester **9** recherché. La saponification de ce dernier suivie d'une hydrolyse acide mène à l'acide correspondant **10**. L'analyse par RMN ^1H montre que l'énamide-acide est de configuration *Z*. En effet Scartoni [7] annonce le signal du proton H_a comme étant un doublet vers 6,07 ppm pour l'énamide **13** de configuration *E*. Le déplacement chimique trouvé pour le proton H_a de **10** équivalent à celui de la structure **13** est de 7,25–7,50 car il ne peut pas subir l'influence du noyau phényle dans une configuration *Z*.

L'acylation de l'énamide **10** selon un processus intramoléculaire est réalisée après obtention du chlorure d'acyle **11** par action du chlorure de thionyle. Sans être isolé, le composé **11** en présence de chlorure d'aluminium se cyclise pour donner l'azépinone **12** phénylée en C_{11} . Le spectre RMN ^1H du composé **12** montre que le proton H_{10} subit un fort blindage dû à l'effet anisotrope du noyau benzénique fixé en C_{11} ($\delta_{\text{H}_{10}} = 5,81$ ppm, doublet, $J_{\text{H}_9-\text{H}_{10}} = 8,1$ Hz). Cette valeur attendue est comparable à celle trouvée pour l'énamide **13** de même configuration, car le cycle benzénique ne se trouve pas dans le plan de la double liaison appartenant au cycle azépinique, comme le montre le modèle moléculaire.



Composé 13

Il nous paraissait possible de généraliser cette réaction à d'autres groupes, malheureusement, dans le processus précédent (schéma 2), l'action d'alkylmagnésiens n'a pas fourni les alcools attendus. La régiosélectivité de l'attaque de l'imide n'est plus observée puisqu'un mélange de trois composés d'addition est mis en évidence. L'un d'entre eux correspond à l'attaque de

l'imide (très minoritaire); le deuxième correspond à l'attaque de l'imide et de la fonction ester avec formation de la cétone (minoritaire); et le troisième correspond à l'attaque de l'imide et à la double attaque de la fonction ester conduisant au diol (majoritaire). Quelles que soient les modifications apportées aux conditions opératoires, nous n'avons jamais uniquement observé l'attaque de la fonction imide, les alkylmagnésiens se révélant trop réactifs.

Face à ces difficultés un autre processus a été envisagé. L'introduction d'un groupe méthyle est réalisable par une réaction du type Mannich sur la cétone **4a** (schéma 3). L'opportunité de cette réaction a, en effet, été montrée [8, 9] sur des structures voisines. L'action de formaldéhyde en présence de pipéridine dans l'éthanol au reflux conduit à l'énone intermédiaire **14a** que nous avons pu mettre en évidence. Le spectre RMN ^1H de **14a** montre les signaux des protons H_a ($\delta = 5,45$ ppm) et H_b ($\delta = 5,53$ ppm) comme étant des singulets et le proton H_c ($\delta = 6,24$ ppm) également sous forme de singulet. Le spectre RMN ^{13}C indique la présence des carbones C_{10b} ($\delta = 61,5$ ppm) et CH_aH_b ($\delta = 126,4$ ppm). L'énone **14a** subit rapidement une migration de type [1,3] de l'atome d'hydrogène situé sur le carbone C_{10b} voisin de l'atome d'azote, fournissant ainsi le dérivé attendu **15a**, méthylé en C_{11} , avec un rendement de 61 %. La structure est justifiée par les signaux RMN du groupe méthyle donnant un singulet à 2,55 ppm en RMN ^1H et un signal à 13,8 ppm en RMN ^{13}C . La même réaction a été appliquée à la cétone **4b** et a fourni les énonés **14b** et **15b**.

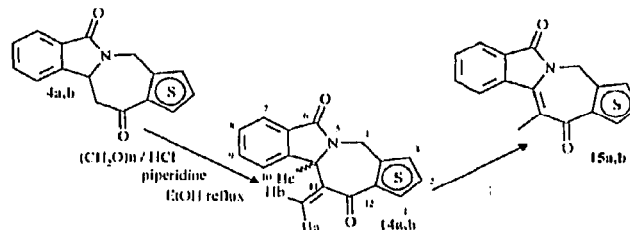


Schéma 3

En plus de la fonctionnalisation en C_{11} , il nous paraissait intéressant de fonctionnaliser le carbone C_{12} . Tout comme les atomes d'hydrogène en α de la fonction cétone, cette dernière est particulièrement peu réactive vis-à-vis des attaques nucléophiles (les organomagnésiens, organolithiens, amines ne réagissent pas). Une inactivité semblable a été observée avec des pyrroloazépinédiones [10], structures voisines des nôtres. Cependant, l'hydroxylamine a fourni l'oxime attendue dont le réarrangement de Beckmann a été étudié par ailleurs [11]. Seule la réaction de Knoevenagel, avec le malonate de diéthyle, a donné des résultats intéressants (schéma 4). La réaction est effectuée dans la pyridine en présence de tétrachlorure de titane comme catalyseur. L'addition du réactif conduit à l'alcool intermédiaire **16b** (non isolé) qui peut se déshydrater, donnant soit l'alcène endocyclique **17b**, soit l'alcène exocyclique **18b**. En fait, deux composés sont obtenus après 5 jours de contact : l'alcène exocyclique **18b** attendu (25 %) et le diène **19b** (75 %) comportant une

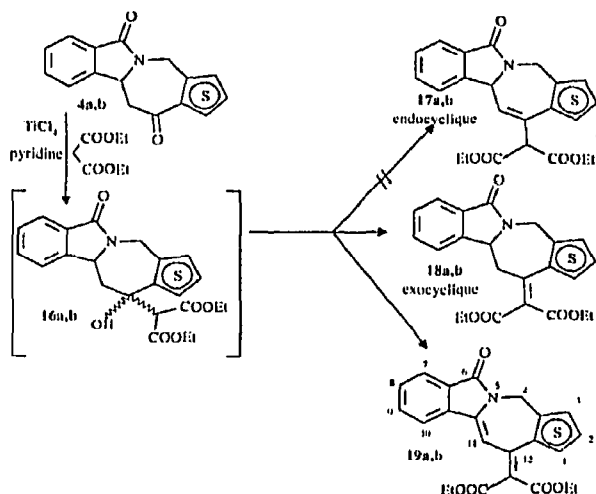


Schéma 4

double liaison exocyclique. La déshydrogénation spontanée conduisant au diène **19b** semble due à l'alcène exocyclique **18b**. En effet, nous avons constaté une évolution du pourcentage de ces deux composés en fonction du temps de la réaction. De manière similaire, la cétone **4a** a fourni les esters **18a** et **19a**. Après 1 jour de contact, les proportions sont : 42 % de **18a** et 58 % de **19a**. Après 5 jours de contact, le rapport devient : 25 % de **18a** et 75 % de **19a**. Ceci confirme l'oxydation dans le milieu réactionnel de **18a,b** en **19a,b**. Cette transformation est facilitée par la mobilité du proton H_{10b} , ainsi que par l'augmentation de la conjugaison quand on passe de **18** à **19**. Les structures **18a** et **19a** sont justifiées par les analyses RMN 1H et ^{13}C . Le spectre RMN 1H de **19a** montre un singulet pour les deux protons H_4 à 5,09 ppm et un singulet pour le proton H_{11} à 7,71 ppm. Le spectre RMN 1H de **18a** montre la non-équivalence attendue des protons H_4 ($\delta = 4,44$ ppm et 5,42 ppm avec $J_{gem} = 16,1$ Hz) et le proton H_{10b} , se présente sous la forme d'un doublet de doublet ($\delta = 4,84$ ppm, $J = 3,5$ et 9,2 Hz). La RMN ^{13}C montre également la présence du CH_2 (C_{11}) ($\delta = 38,9$ ppm). Des remarques similaires peuvent être faites sur les spectres RMN 1H et ^{13}C des composés **18b** et **19b**.

En conclusion, la fonctionnalisation du système polycyclique **1** semble exiger des approches spécifiques ne permettant pas une généralisation de celles-ci, notamment lors de la fonctionnalisation du carbone C_{11} . La faible réactivité de la fonction cétone de **4a,b** est mise en évidence. Cependant, une réaction de Knoevenagel a permis de montrer une intéressante oxydation conduisant à des structures fortement conjuguées **19a,b**. Des synthèses aboutissant à des analogues voisins des alcaloïdes **2** et **3** sont actuellement en cours et feront l'objet de publications ultérieures.

Partie expérimentale

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le laboratoire de microanalyse de l'Insa de Rouen.

Les spectres RMN 1H et ^{13}C (attribution par DEPT) ont été réalisés sur un appareil Bruker AC 200 (200 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm avec le tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les abréviations utilisées sont les suivantes : s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet, arom = aromatique.

Les spectres infrarouge (IR) ont été relevés en cm^{-1} sur un spectromètre Perkin Elmer FTIR paragon 1000, à partir de pastilles des produits dans le bromure de potassium.

Les points de fusion ont été déterminés avec un microscope Reichert à platine chauffante et ne sont pas corrigés.

Le spectre de masse de **15a** a été réalisé sur un spectromètre AEI MS 902 S.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées avec des plaques de silicagel 60 F 254 (Merck). La révélation des taches a été faite grâce à une lampe à radiations ultraviolettes.

Les chromatographies sur colonne ont été faites avec du silicagel 60 F (70-300 mesh).

2-[(2-(Méthoxycarbonyl)thiën-3-yl)méthyl]phthalimide 7

Un mélange de phthalimide (33 g, 224 mmol, 1,5 équiv), de 3-(bromométhyl)thiophène-2-carboxylate de méthyle (35,4 g, 151 mmol), de carbonate de potassium anhydre (15,5 g, 112 mmol, 0,75 équiv) et du diméthylformamide sec (100 mL) est chauffé à léger reflux, sous agitation, pendant 4 h. Après refroidissement, on verse la solution dans l'eau, on filtre et on lave le précipité avec de l'eau. Le produit obtenu est séché et est ensuite mis sous agitation 1 h dans le dichlorométhane. Le phthalimide est éliminé par filtration et le produit **7**, après évaporation du solvant, est recristallisé dans l'éthanol.

Rdt = 59 %, $F = 181$ °C.

IR : 1 694 ($C=O$) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ 3,90 (s, 3H, CH_3), 5,28 (s, 2H, CH_2), 6,87 (d, 1H, $H_{thiophène}$, $J = 5,6$ Hz), 7,37 (d, 1H, $H_{thiophène}$, $J = 5,6$ Hz), 7,70-7,78 (m, 2H, H_{arom}), 7,82-7,89 (m, 2H, H_{arom}).

Anal calc pour $C_{15}H_{11}NO_4S$: C, 59,79; H, 3,68; N, 4,65. Tr : C, 60,27; H, 3,67; N, 4,68.

3-Benzyl-3-hydroxy-2-[(2-(méthoxycarbonyl)thiën-3-yl)méthyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one 8

Au phthalimide **7** (3,01 g, 10 mmol), dissous dans du dichlorométhane sec (100 mL, ce solvant assurant une meilleure solubilisation de l'imide), est ajouté du chlorure de benzylmagnésium (1 équiv en solution dans l'éther) goutte à goutte. Après 3 h d'agitation, le mélange est versé dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, décanté, puis la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées et évaporées. Une chromatographie sur silice est nécessaire pour séparer le produit de départ (20 cm de silice, élution par le dichlorométhane, puis par un mélange dichlorométhane/acétone 95:5). Le solide (sensible à la déshydratation) est utilisé ultérieurement sans autre purification.

Rdt = 74 %.

RMN 1H ($CDCl_3$) : δ 3,21 (d, 1H, CH_2 , $J = 13,7$ Hz), 3,53 (d, 1H, CH_2 , $J = 13,7$ Hz), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 4,16 (s, 1H, OH), 5,04 (d, 1H, CH_2N , $J = 15,9$ Hz), 5,15 (d, 1H, CH_2N , $J = 15,9$ Hz), 6,78-6,87 (m, 2H, H_{arom}), 7,20-7,65 (m, 9H, H_{arom}).

Z-3-Benzylidène-2-[2-(méthoxycarbonyl)thiën-3-yl]-méthyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one 9

L'hydroxylactame **8** (3,93 g, 10 mmol), une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique et du toluène (100 mL) sont placés dans un ballon équipé d'un chauffage par bain d'huile avec agitation magnétique et d'un appareil de Dean-Stark. On laisse l'entraînement de l'eau se faire pendant 1 h, puis on refroidit. La solution est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, séchée, évaporée. Le solide est recristallisé dans l'éthanol.

Rdt = 99 %, F = 191 °C.

IR : 1 703 (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6) : δ 3,90 (s, 3H, CH_3), 5,51 (s, 2H, CH_2), 6,50 (s, 1H, =CH), 6,89 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$, $J = 5,1$ Hz), 7,25–7,50 (m, 9H, H_{arom}), 7,88 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,2$ Hz).

Z-3-Benzylidène-2-[2-(carboxythiën-3-yl)méthyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one 10

Un mélange de l'énamide-ester **9** (3,75 g, 10 mmol), de carbonate de potassium (2,8 g, 20 mmol, 2 équiv), de méthanol (200 mL) et d'eau (50 mL) est porté à reflux pendant 6 h, puis versé dans une solution d'acide chlorhydrique à 5 % (300 mL). L'acide est filtré, lavé à l'éthanol et séché.

Rdt = 94 %, F > 270 °C.

IR : 3 021 (OH), 1 707 (C=O), 1 660 (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 5,39 (s, 2H, NCH_2), 6,68 (s, 1H, =CH), 6,82 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$, $J = 5,1$ Hz), 7,25–7,65 (m, 9H, H_{arom} + OH), 7,74 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$, $J = 5,1$ Hz), 7,82 (d, 1H, H_{arom} , $J = 6,7$ Hz).

11-Phényl-4H-thiëno[2',3':5,6]azépino[2,1-a]isoindole-6,12-dione 12

L'acide **10** (1,26 g, 3,5 mmol), du dichlorométhane sec (20 mL) et du chlorure de thionyle (0,3 mL) sont agités sous reflux jusqu'à disparition du solide. Le reflux est continué pendant 30 min. Après refroidissement, la solution est évaporée. Le résidu est dissous dans du dichlorométhane sec (20 mL), pour donner une solution du chlorure d'acide **11** correspondant. Cette solution est ajoutée goutte à goutte à un mélange de chlorure d'aluminium (99,99 %, 1,5 g, 11 mmol) et de dichlorométhane sec (50 mL). L'agitation est poursuivie 1 h, puis la solution est versée dans de l'eau froide et décantée. La phase aqueuse est extraite une nouvelle fois avec du dichlorométhane. La combinaison des phases organiques est lavée avec de l'eau, séchée et évaporée. Le solide est recristallisé dans l'éthanol.

Rdt = 99 %, F = 222 °C.

IR : 1 728 (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 5,19 (s, 2H, NCH_2), 5,81 (d, 1H, H_{10} , $J = 8,1$ Hz), 7,00–7,25 (m, 2H, H_9 + H_3), 7,30–7,53 (m, 6H, H_8 + 5 H_{Ph}), 7,57 (d, 1H, H_2 , $J = 5,1$ Hz), 7,80 (d, 1H, H_7 , $J = 7$ Hz).

RMN ^{13}C : δ 39,7 (CH_2), 121,9 (C), 123,8 (CH), 126,1 (CH), 127,6 (CH), 128,2 (C), 128,7 (3CH), 130,8 (CH), 131,7 (2CH), 132,8 (CH), 133,0 (CH), 136,1 (C), 137,2 (C), 137,9 (C), 144,2 (C), 146,0 (C), 167,2 (CO), 181,1 (CO).

Anal calc pour $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: C, 73,45; H, 3,82; N, 4,08. Tr : C, 73,51; H, 3,88; N, 4,15.

Formation des énones 14a et 15a (ou 14b et 15b)

Un mélange constitué d'azépino **4a** (ou **4b**) [1] (0,5 g, 1,86 mmol), de pipéridine (0,32 g, 3,8 mmol, 2 équiv), de

paraformaldéhyde (0,16 g, 5,3 mmol, 2,9 équiv), d'acide chlorhydrique concentré (0,02 mL) et d'éthanol (6 mL) est chauffé à reflux pendant 2 h, puis versé dans une solution de bicarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée et évaporée. Le résidu est chromatographié sur silice (20 cm de silice, dichlorométhane/acétone 95:5). Le composé **15a** (ou **15b**) est recristallisé dans l'éthanol.

• *11-Méthyl-4H-thiëno[3',2':5,6]azépino[2,1-a]isoindole-6,12-dione 15a*

Rdt = 61 %; F = 201 °C.

IR : 1 711 (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 2,55 (s, 3H, CH_3), 5,13 (s, 2H, CH_2), 7,09 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$, $J = 5,1$ Hz), 7,42 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$, $J = 5,1$ Hz), 7,50–7,70 (m, 2H, H_{arom}), 7,89 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,3$ Hz), 7,99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,3$ Hz).

RMN ^{13}C : δ 13,8 (CH_3), 36,3 (CH_2), 116,7 (C), 121,6 (CH), 122,6 (CH), 124,4 (CH), 126,8 (C), 127,7 (CH), 129,0 (CH), 131,4 (CH), 135,3 (C), 136,9 (C), 141,1 (C), 143,1 (C), 164,5 (CO), 182,2 (CO).

SM (IE, 70 eV) m/e : 282 (M^+), 281, 280, 266, 252, 238, 124, 96.

Anal calc pour $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: C, 68,31; H, 3,94; N, 4,98. Tr : C, 67,86; H, 3,51; N, 4,85.

• *11-Méthylidène-4,10b-dihydrothiëno[3',2':5,6]azépino[2,1-a]isoindole-6,12-dione 14a*

Intermédiaire instable et non purifiable, parfois isolé en quantité variable lors de la formation de **15a**.

IR : 1 682 (C=O, C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 4,92 (d, 1H, NCH_2 , $J = 16,1$ Hz), 5,08 (d, 1H, NCH_2 , $J = 16,1$ Hz), 5,45 (s, 1H, = CH_2), 5,53 (s, 1H, = CH_2), 6,24 (s, 1H, CH), 7,16 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$, $J = 5,1$ Hz), 7,30–7,70 (m, 4H, H_{arom} + $\text{H}_{\text{thiophène}}$), 7,84 (d, 1H, H_{arom} , $J = 6,7$ Hz).

RMN ^{13}C : δ 39,6 (CH_2), 61,5 (CH), 123,4 (CH), 123,8 (CH), 123,9 (CH), 126,4 (CH_2), 129,0 (2CH), 132,1 (CH), 132,4 (C), 139,0 (C), 142,1 (C), 145,5 (C), 145,8 (C), 167,4 (CO), 186,7 (CO).

• *11-Méthyl-4H-thiëno[2',3':5,6]azépino[2,1-a]isoindole-6,12-dione 15b*

Rdt = 62 %; F = 202 °C.

IR : 1 720 (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 2,53 (s, 3H, CH_3), 5,02 (s, 2H, CH_2), 7,05 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$, $J = 5,1$ Hz), 7,54 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$, $J = 5,1$ Hz), 7,50–7,72 (m, 2H, H_{arom}), 7,88 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,0$ Hz), 7,98 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,3$ Hz).

RMN ^{13}C : δ 15,7 (CH_3), 39,6 (CH_2), 117,8 (C), 124,3 (CH), 126,2 (CH), 127,4 (CH), 128,6 (C), 130,8 (CH), 132,9 (CH), 133,2 (CH), 137,1 (C), 138,0 (C), 143,8 (C), 145,4 (C), 166,9 (CO), 181,5 (CO).

• *11-Méthylidène-4,10b-dihydrothiëno[2',3':5,6]azépino[2,1-a]isoindole-6,12-dione 14b*

Intermédiaire instable et non purifiable, parfois isolé en quantité variable lors de la formation de **15b**.

IR : 1 699 (C=O, C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3) : δ 5,78 (d, 1H, NCH_2 , $J = 16,4$ Hz), 5,06 (d, 1H, NCH_2 , $J = 16,4$ Hz), 5,47 (s, 1H, = CH_2), 5,62 (s, 1H, = CH_2), 6,18 (s, 1H, CH), 7,12 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiophène}}$, $J = 5,0$ Hz), 7,36–7,62 (m, 4H, H_{arom} + $\text{H}_{\text{thiophène}}$), 7,80 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7,5$ Hz).

RMN ^{13}C : δ 41,3 (CH_2), 62,1 (CH), 123,4 (CH), 123,8 (CH), 126,1 (CH_2), 129,0 (CH), 129,7 (CH), 132,1 (CH), 132,3

(C), 134,5 (CH + C), 142,2 (C), 144,4 (C), 145,7 (C), 167,8 (CO), 185,1 (CO).

Formation des diesters **18a** et **19a** (ou **18b** et **19b**)

À du tétrahydrofurane sec (110 mL) maintenu à 0 °C sont ajoutés successivement, une solution de tétrachlorure de titane (6,3 mL, 57 mmol) dans du tétrachlorure de carbone (16 mL), du malonate de diéthyle (4,58 g, 30 mmol), puis l'azépinone **4a** (ou **4b**) (2,55 g, 9,5 mmol). À ce mélange est ajoutée goutte à goutte une solution de pyridine anhydre (9,2 mL, 114 mmol) dans du tétrahydrofurane sec (13 mL) pendant 2 h à 0 °C. Le mélange rouge est agité à température ambiante pendant 5 j. On ajoute une solution de chlorure d'ammonium saturée (100 mL) et du dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane et les phases organiques sont combinées. La phase organique est séchée et évaporée. Le résidu est lavé avec de l'hexane puis chromatographié (20 cm de silice, dichlorométhane).

• 6-Oxo-4,10b-dihydro-11H-thiéno[3',2':5,6]azépino[2,1-a]isoindol-12-ylidènemalonate de diéthyle **18a**

Ce composé est le deuxième élué.

Rdt = 23 %; F = 84 °C (éthanol).

IR : 1 682 (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 1,05 (t, 3H, CH₃, J = 7 Hz), 1,27 (t, 3H, CH₃, J = 7 Hz), 2,66 (dd, 1H, CH₂, J = 13,2 et 9,2 Hz), 3,95-4,10 (m, 3H, CH₂O + CH₂), 4,11-4,31 (m, 2H, CH₂O), 4,44 (d, 1H, NCH₂, J = 16,1 Hz), 4,84 (dd, 1H, CH, J = 9,2 et 3,5 Hz), 5,42 (d, 1H, NCH₂, J = 16,1 Hz), 6,86 (d, 1H, H_{thiophène}, J = 5,1 Hz), 7,05 (d, 1H, H_{thiophène}, J = 5,1 Hz), 7,38-7,55 (m, 3H, H_{arom}), 7,81 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,3 Hz).

RMN ¹³C : δ 13,6 (CH₃), 13,9 (CH₃), 38,0 (CH₂), 38,9 (CH₂), 61,3 (2CH₂), 61,6 (CH), 122,4 (CH), 122,9 (CH), 123,7 (CH), 127,5 (C), 128,0 (CH), 128,5 (CH), 131,4 (C), 131,6 (CH), 135,9 (C), 139,2 (C), 144,1 (C), 148,5 (C), 163,9 (CO), 165,6 (CO), 166,7 (CO).

Anal calc pour C₂₂H₂₁NO₅S : C, 64,22; H, 5,14; N, 3,40. Tr : C, 63,99; H, 5,37; N, 3,30.

• 6-Oxo-4H-thiéno[3',2':5,6]azépino[2,1-a]isoindol-12-ylidènemalonate de diéthyle **19a**

Ce composé est élué en premier.

Rdt = 59 %; F = 103 °C (éthanol).

IR : 1 710 (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 1,14 (t, 3H, CH₃, J = 7 Hz), 1,32 (t, 3H, CH₃, J = 7 Hz), 4,14 (q, 2H, CH₂O, J = 7 Hz), 4,29 (q, 2H, CH₂O, J = 7 Hz), 5,09 (s, 2H, NCH₂), 6,99 (d, 1H, H_{thiophène}, J = 5,1 Hz), 7,08 (d, 1H, H_{thiophène}, J = 5,1 Hz), 7,40-7,62 (m, 2H, H_{arom}), 7,71 (s, 1H, CH), 7,74 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,3 Hz), 7,78 (d, 1H, H_{arom}, J = 7 Hz).

RMN ¹³C : δ 13,7 (CH₃), 14,1 (CH₃), 37,2 (CH₂), 61,2 (CH₂), 61,5 (CH₂), 102,2 (CH), 120,3 (CH), 123,3 (CH), 123,6 (CH), 124,3 (C), 127,2 (C), 128,3 (CH), 130,2 (CH), 132,4 (CH), 133,0 (C), 136,8 (C), 138,7 (C), 140,2 (C), 144,4 (C), 164,1 (CO), 166,1 (CO), 166,8 (CO).

Anal calc pour C₂₂H₁₉NO₅S : C, 64,53; H, 4,68; N, 3,42. Tr : C, 64,36; H, 4,58; N, 3,41.

• 6-Oxo-4,10b-dihydro-11H-thiéno[2',3':5,6]azépino[2,1-a]isoindol-12-ylidènemalonate de diéthyle **18b**

Ce composé est le deuxième élué.

Rdt = 21 %; (huile).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 1,09 (t, 3H, CH₃, J = 7,2 Hz), 1,21 (t, 3H, CH₃, J = 7,2 Hz), 3,10 (dd, 1H, CH₂, J = 13,7 et 7,6 Hz), 3,91 (dd, 1H, CH₂, J = 13,7 et 4,0 Hz), 3,98-4,25 (m, 4H, CH₂O), 4,33 (d, 1H, NCH₂, J = 16,0 Hz), 4,85 (dd, 1H, CH, J = 7,6 et 4,0 Hz), 5,38 (d, 1H, NCH₂, J = 16,0 Hz), 7,02 (d, 1H, H_{thiophène}, J = 5,1 Hz), 7,21 (d, 1H, H_{thiophène}, J = 5,1 Hz), 7,36-7,58 (m, 3H, H_{arom}), 7,80 (d, 1H, H_{arom}, J = 7,0 Hz).

RMN ¹³C : δ 13,4 (CH₃), 13,6 (CH₃), 37,2 (CH₂), 40,2 (CH₂), 61,1 (CH₂), 61,1 (CH), 61,2 (CH₂), 122,5 (CH), 123,4 (CH), 125,9 (CH), 128,0 (C), 128,3 (2CH), 131,2 (CH), 131,6 (C), 136,1 (C), 137,9 (C), 143,6 (C), 144,9 (C), 163,4 (CO), 165,4 (CO), 167,0 (CO).

• 6-Oxo-4H-thiéno[2',3':5,6]azépino[2,1-a]isoindol-12-ylidènemalonate de diéthyle **19b**

Ce composé est élué en premier.

Rdt = 62 %; F = 158 °C (éthanol).

IR : 1 715 (C=O), 1 625 (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ 1,20 (t, 3H, CH₃, J = 7,1 Hz), 1,28 (t, 3H, CH₃, J = 7,1 Hz), 4,18 (q, 2H, CH₂O, J = 7,1 Hz), 4,26 (q, 2H, CH₂O, J = 7,1 Hz), 4,94 (s, 2H, NCH₂), 6,98 (d, 1H, H_{thiophène}, J = 5,1 Hz), 7,23 (d, 1H, H_{thiophène}, J = 5,1 Hz), 7,35-7,57 (m, 2H, H_{arom}), 7,60-7,75 (m, 3H, =CH + 2H_{arom}).

RMN ¹³C : δ 13,6 (CH₃), 13,9 (CH₃), 38,0 (CH₂), 61,2 (CH₂), 61,5 (CH₂), 101,5 (CH), 120,1 (CH), 123,4 (CH), 124,5 (C), 126,5 (CH), 127,2 (C), 128,2 (CH), 130,1 (CH), 132,2 (CH), 134,8 (C), 136,7 (C), 136,9 (C), 140,4 (C), 142,2 (C), 163,6 (CO), 166,1 (CO), 166,5 (CO).

Références

- 1 Pigeon P, Decroix B, *J Heterocycl Chem* (1996) 33, 129
- 2 Mazzocchi PII, King CR, Ammon HL, *Tetrahedron Lett* (1987) 28, 2473
- 3 Kessar SV, Singh T, Vohra R, *Tetrahedron Lett* (1987) 28, 5323
- 4 Valencia E, Fajardo V, Freyer AJ, Shamma M, *Tetrahedron Lett* (1985) 26, 993
- 5 Yoneda R, Sakamoto Y, Oketo Y, Minami K, Harusawa S, Kurihara T, *Tetrahedron Lett* (1994) 35, 3749
- 6 Gogte VN, Tilak BD, Gadekar KN, Sahasrabudhe MB, *Tetrahedron* (1967) 23, 2443
- 7 Scartoni V, Fiaschi R, Catalano S, Morelli I, Marsili A, *J Chem Soc, Perkin I* (1979) 1547
- 8 Ishihara Y, Kiyota Y, Goto G, *Chem Pharm Bull* (1990) 38, 3024
- 9 Marchalin S, Decroix B, *Heterocycles* (1995) 41, 689
- 10 Prager RH, Tsopelas C, *Aust J Chem* (1992) 45, 1771
- 11 Pigeon P, Decroix B, *J Heterocycl Chem* (soumise à la publication)