

Comportement en milieu acide de dérivés aminés d'aziridine, de pyrazoline et d'isoxazoline, générateurs potentiels d'ions iminium

Christian Hamon¹, Jocelyn Lorans¹, Jean-Charles Corbel¹,
Jean-Michel Jégo¹, Loïc Toupet², Philippe Uriac^{1*}

¹ Laboratoire de chimie pharmaceutique, UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques,
avenue du Professeur-Léon-Bernard, 35043 Rennes cedex;

² Groupe matière condensée et matériaux, Université de Rennes-I, campus de Beaulieu,
35042 Rennes cedex, France

(Reçu le 7 février 1997; accepté le 7 avril 1997)

Summary — Behaviour in acidic medium (protic or Lewis acid) of aminoaziridine, aminoisoxazoline and aminopyrazoline leading to β -functionalised iminium ions. The cycloaddition of an azide, a nitrilimine and a nitrile oxide on the 1,3,5-trimethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-benzazepine **1**, an heterocyclic enamine, has led to the formation of aminotriazoline **1**, aminopyrazoline **4** and aminoisoxazoline **5**, the amino group of which is included in the 1-benzazepine ring. Amino-aziridine **2** was obtained from **1** by photochemical elimination of N₂. The behaviour of **2**, **4** and **5** in acidic medium (protic or Lewis acid) has been evaluated in comparison with that of an analogous aminoazetidinone, which had been reported previously. Compounds **2** and **5** gave, in acidic medium, β -functionalised iminium ions by cleaving the C-N bond of the aziridine or the isoxazoline rings. In the case of **2**, the iminium ion allowed either intramolecular cyclisation or incorporation of a cyano group. With **5** the use of AlCl₃ induced a Beckmann rearrangement of the oxime, generated in β position of the iminium ion. The compound **4** showed different behaviour. Indeed the C-N bond cleavage, occurring in the azepine ring, was followed by a Wagner-Meerwein rearrangement and by a pyrazoline aromatisation leading to pyrazole.

iminium ion / rearrangement / aminotriazoline / aminopyrazoline / aminoisoxazoline

Résumé — Par cycloaddition d'un azide, d'un nitrile-imine et d'un oxyde de nitrile sur une énamine hétérocyclique, la 1,3,5-triméthyl-4,5-dihydro-1*H*-1-benzazépine **1**, sont préparés les adduits correspondants, l'aminotriazoline **1**, l'aminopyrazoline **4** et l'aminoisoxazoline **5**, pour lesquels l'amine est incluse dans le noyau 1-benzazépine. L'élimination photochimique de N₂ à partir de **1** fournit l'amino-aziridine **2**. Le comportement en milieu acide des composés **2**, **4** et **5** est étudié et comparé à celui, déjà décrit, d'une amino-azétidinone analogue. Les dérivés **2** et **5** génèrent en milieu acide (acide protique ou de Lewis), par rupture de la liaison C-N de l'aziridine et de l'isoxazoline, des ions iminium fonctionnalisés en position β . Dans le cas de **2**, la réactivité de l'ion iminium est utilisée pour réaliser soit une cyclisation intramoléculaire, soit l'incorporation d'un reste nitrile. Dans le cas de **5**, traité par AlCl₃, on note l'existence d'une transposition de Beckmann à partir de l'oxime formée en β de l'ion iminium. Le comportement de **4** diffère des précédents; en effet, on observe la rupture de la liaison C-N du cycle azépinique suivie d'une transposition de type Wagner-Meerwein puis d'une aromatisation de la pyrazoline en pyrazole.

ion iminium / réarrangement / aminotriazoline / aminopyrazoline / aminoisoxazoline

Introduction

Lors d'études précédentes [1-3], nous avons montré que des β -amino- β -lactames (**A**), dans lesquels l'amine en position β est soit la *N*-méthylaniline, soit incluse dans un hétérocycle azoté (1,2,3,4-tétrahydroquinoléine ou 2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépine), pouvaient être considérés comme des précurseurs d'ions iminium. Cette propriété a été mise à profit pour préparer (schéma 1) divers composés *gem*-difonctionnels (**B**) et surtout des hétérocycles polycondensés (**C**, **D**) dont certains, après pharmacomodulation, ont montré une affinité pour l'ADN [4].

Dans ce travail nous décrivons la réactivité en milieu acide de trois autres modèles, a priori également susceptibles de générer des ions iminium et donc de fournir de nouveaux composés polycycliques. Il s'agit de l'aminoaziridine **2**, de l'aminopyrazoline **4** et de l'aminoisoxazoline **5** (schéma 2). Nous nous sommes limités à ces trois dérivés de 2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépines car, lors des études précédentes, les meilleurs résultats ont été obtenus dans cette série.

Accès aux substrats de départ

L'aminoaziridine **2** est préparée en deux étapes (schéma 3). Dans la première étape, l'aminotriazoline **1**

* Correspondance et tirés à part

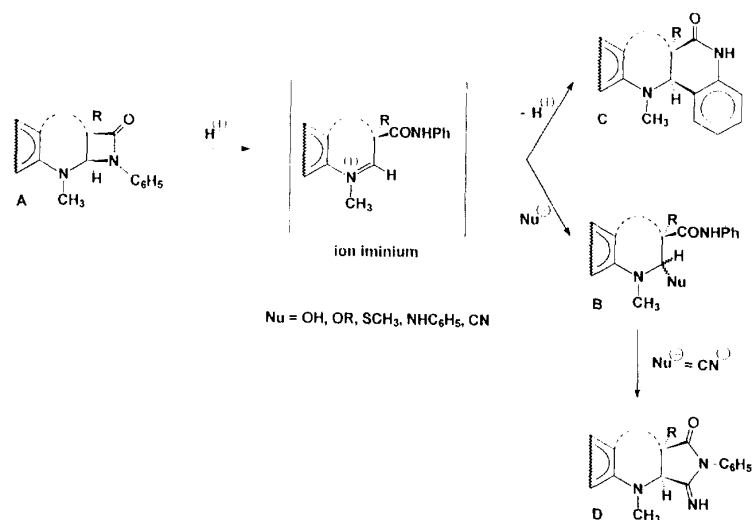
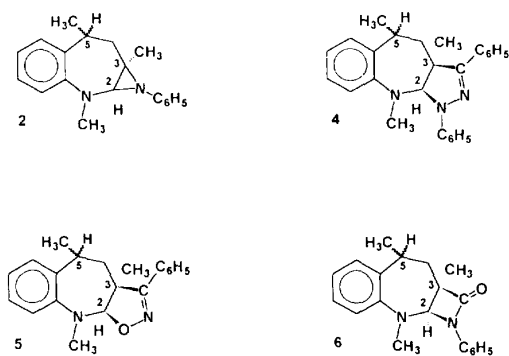


Schéma 1



CH₃-3 et CH₃-5 en *trans* : 2a, 4a, 5a, 6a
 CH₃-3 et CH₃-5 en *cis* : 2b, 4b, 5b, 6b

Schéma 2

est obtenue très stéréosélectivement (**1a** : 96 % et **1b** : 4 %) avec un bon rendement (86 %) par cycloaddition de l'azidobenzène [5] sur une énamine hétérocyclique, la 1,3,5-triméthyl-4,5-dihydro-1*H*-1-benzazépine **I** [6]. L'isomère majoritaire **1a** est celui dans lequel les CH₃-3 et CH₃-5 sont en relation *trans*. Dans la seconde étape, l'élimination photochimique quantitative de N₂ fournit l'aminoaziridine attendue **2** (70 %) ainsi que l'amidine **3** (30 %), qui peut également être obtenue par élimination thermique de N₂ au reflux du benzène. Les proportions de **2** et **3** ont été déterminées en RMN ¹H en réalisant la réaction dans du C₆D₆. Comme **1**, l'aminoaziridine **2** est un mélange de deux diastéréoisomères **2a** et **2b**, dans les mêmes proportions que **1a** et **1b**, puisqu'il y a rétention de configuration lors de l'élimination de N₂ [5d]. Cependant **2b** n'est pas décelé en RMN, bien que présent (*vide infra* l'obtention de **9b**).

L'aminopyrazoline **4** et l'aminoisoxazoline **5** sont également préparées par cycloaddition sur l'énamine **I** d'un nitrilimine dans le cas de **4** et d'un oxyde

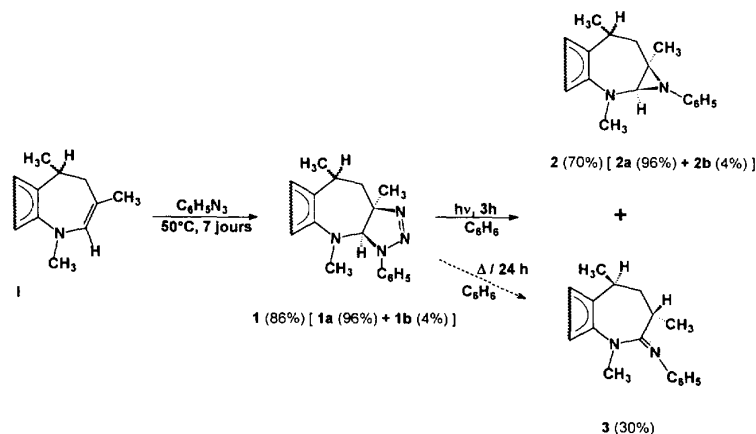


Schéma 3

Tableau I. Caractéristiques RMN (δ en ppm, J en Hz) de **1**, **2**, **4** et **5**.

	1a	1b	2a*	3	4a*	4b*	5a	5b
δ C-2	80,79	83,29	69,78	161,43	86,5	91,45	102,15	107,2
$^1J_{C-2\ H-2}$	—	156	177	—	155	155	160	—
δ H-2	4,93	4,86	2,85	—	4,91	4,93	5,15	5,02
δ C-3	79,79	80,5	46,78	31,56	53,48	53,37	52,42	53,35

* Valeurs mesurées sur le mélange des isomères, solvant : $CDCl_3$ sauf **1a** (CD_2Cl_2) et **2a** (C_6D_6).

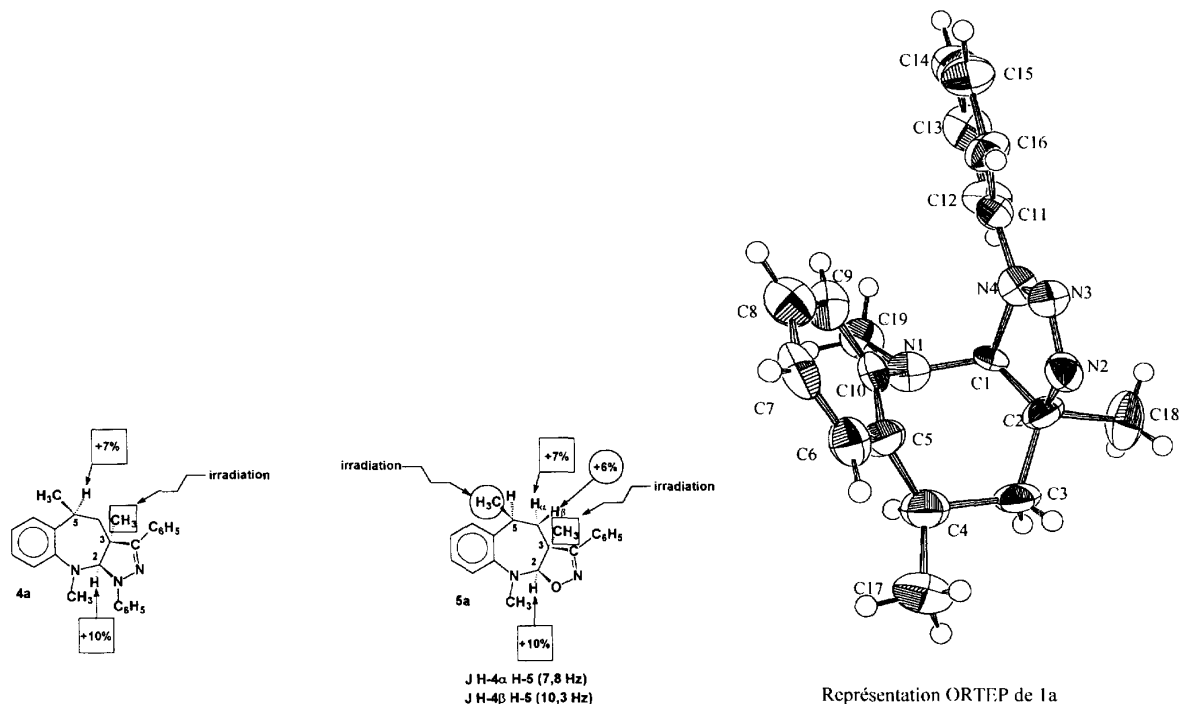
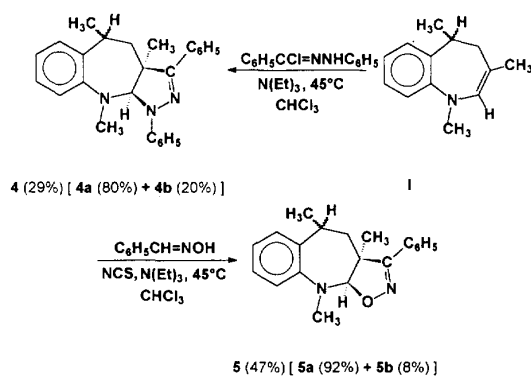
de nitrile dans le cas de **5** [5a, 7] (schéma 4), avec des rendements respectifs de 29 % et de 47 %. Ces deux dipôles sont générés in situ. Comme dans le cas de **1**, les cycloadditions sont stéréosélectives et fournissent majoritairement des diastéréoisomères **4a** (80 %) et **5a** (92 %) dans lesquels les CH_3 -3 et CH_3 -5 sont en *trans*. On constate donc que, dans tous les cas, l'attaque du

dipôle se fait préférentiellement du côté du méthyle en 5 de l'énamine **I**.

L'addition de l'isocyanate de phényle sur **I**, donnant **6** (schéma 2), fournissait également un mélange de **6a** (60 %) et de **6b** (40 %), mais par un mécanisme différent [1].

La structure des divers adduits **1**, **4**, **5** et de l'aminaziridine **2** a été démontrée en RMN 1H et ^{13}C . On note en particulier des modifications caractéristiques au niveau des entités en position 2 et 3 (tableau I).

Les configurations relatives des diastéréoisomères majoritaires ont été établies par diffraction des rayons X pour **1a** (et donc pour **2a**) et par effet Overhauser pour **4a** et **5a** (schéma 5). Dans le cas de **4a**, l'irradiation du CH_3 -3 induit une augmentation des signaux des H-2 (10 %) et H-5 (7 %) prouvant leur relation *cis* avec CH_3 -3. Pour **5a**, malgré l'absence d'effet Overhauser (NOE) entre CH_3 -3 et H-5, les valeurs constantes de couplage $JH4\alpha H5$ (7,8 Hz) et $JH4\beta H5$ (10,3 Hz) ainsi que les résultats de l'effet Overhauser entre CH_3 -3 et H-4 α (7 %) et entre CH_3 -5 et H-4 β (6 %) nous permettent de conclure à une relation *cis* entre le CH_3 et le H-5. Le composé **5a** doit adopter une conformation très



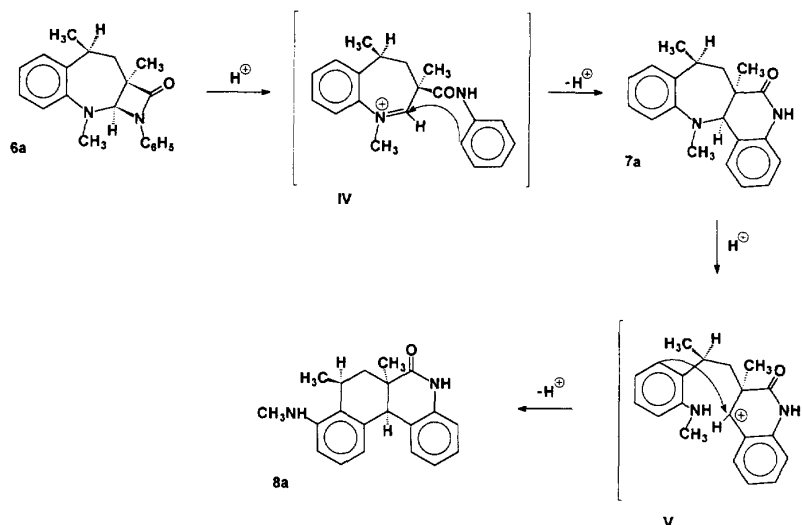


Schéma 6

voisine de celle de **1a** pour lequel on relève les valeurs de constantes de couplage suivantes : $JH4\alpha H5$ (7,3 Hz) et $JH4\beta H5$ (10,8 Hz). Il faut également noter que les H-5 des isomères de série **b** sont blindés d'environ 1 ppm par rapport à ceux de la série **a** : **4a** (3,49), **5a** (3,52), **4b** (2,60) et **5b** (2,47).

Comportement en milieu acide de **1**, **4** et **5**

Sur le schéma 6, nous avons rappelé le mécanisme de formation des composés tétracycliques **7a** et **8a** à partir du β-amino-β-lactame **6a** [2]. Les intermédiaires réactionnels mis en jeu sont un ion iminium **IV** et un carbocation benzylque **V** qui réagissent tous les deux par substitution électrophile.

Les composés **2**, **4** et **5** ont donc été placés dans des conditions voisines dans l'espoir d'obtenir d'autres dérivés tétracycliques selon la même stratégie.

Aminoaziridine **2**

L'addition d'une solution aqueuse molaire de HCl à la solution benzénique de **2** + **3** permet le réarrangement stéréosélectif de **2** (**2a** + **2b**) en indolo [3,2-*b*]-1-benzazépine **9** (schéma 7) selon un mécanisme faisant intervenir un ion iminium **VI**, analogue à celui (**IV**) décrit pour **6** sur le schéma 6. La structure de **9a** a été démontrée en RMN 1H , ^{13}C et 2D et sa configuration a été établie par effet Overhauser.

L'augmentation de l'intensité des signaux des H-2 et H-5, après irradiation du CH_3 -3 est de 6 et 5 %. L'isomère **9b**, provenant de **2b**, a été isolé pur en très faible quantité et n'a été caractérisé qu'en RMN 1H et par NOE (irradiation de CH_3 -3 : H-2 : + 13 % ; H-5 : 0 %).

L'utilisation d'une solution plus concentrée d'HCl (3 M), à température ambiante, ou encore d'acide trifluoroacétique, au reflux du benzène, fournit un résultat différent. En effet, dans ce cas, le composé **9**, initialement formé, s'isomérise en un mélange des deux indoles **10** et **11**, substitués en 2 ou 3 par un reste méthyle ou R [2-(2-(méthylamino)phényl)propyl], $C_{10}H_{14}N$. La formation de ces indoles peut s'expliquer (schéma 8) par l'ouverture du cycle azépinique protoné pour donner un cation benzylque **VII**, analogue à **V**, suivie de la migration 1-2, de type Wagner-Meerwein [8], de CH_3 ou du reste R conduisant à un indolinium qui s'aromatise en indole.

Ce mécanisme a été confirmé en utilisant **9a** comme produit de départ. L'indole **11**, résultant de la migration du méthyle, est toujours obtenu majoritairement voire spécifiquement avec CF_3COOH .

Aminopyrazoline **4**

Le composé **4** ne réagit qu'en présence d'une solution aqueuse 3 M d'HCl au reflux (schéma 9). Dans ces conditions, on retrouve un comportement analogue à celui de **9** (ouverture du cycle azépinique protoné, migra-

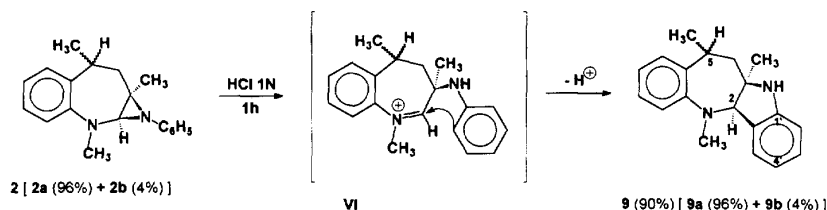


Schéma 7

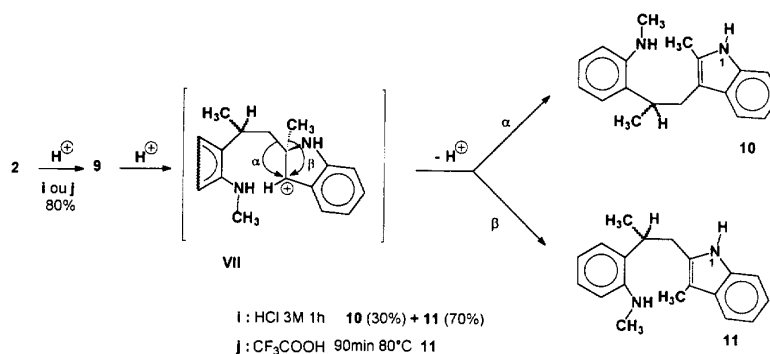


Schéma 8

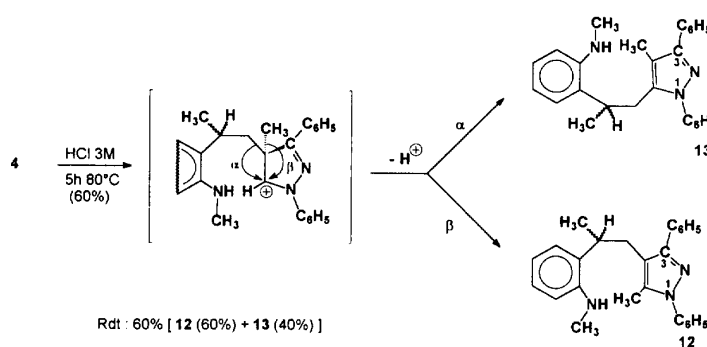


Schéma 9

tion 1-2 de CH₃ ou de R puis aromatisation du pyrazolidinium en pyrazole) et on obtient deux pyrazoles isomères **12** et **13** dans la proportion 60:40 avec un rendement global de 60 %.

Aminoisoxazoline 5

L'aminoisoxazoline **5** est particulièrement stable et ne réagit pas dans les conditions pour lesquelles **2** et **4** s'isomérisent. Cependant, AlCl₃ dans le toluène à 45 °C permet l'ouverture du cycle isoxazoline et l'obtention de l'aminol **14** via l'iminium attendu **IX**, porteur d'une oxime en β (schéma 10). On constate donc que **IX** ne réagit pas par substitution électrophile avec le noyau benzénique, comme nous l'espérons, mais subit une transposition de type Beckman de l'oxime. La synthèse, précédemment décrite [1], de l'aminol **14** par hydrolyse du β-amino-β-lactame **6a** a permis son identification.

Les dérivés **10-13**, constitués d'un hétérocycle aromatique (indole ou pyrazole), substitués par CH₃ et R = C₁₀H₁₄N, possèdent des caractéristiques spectroscopiques communes. Ainsi, en spectrométrie de masse le pic 134, correspondant au fragment R, est commun à tous ces dérivés, plus abondamment pour les isomères a que b. La position relative de CH₃ et de R est proposée à l'aide des données de la littérature [9]. On constate en effet que le CH₃ porté par le carbone en α de N-1 est blindé en RMN ¹³C et déblindé en RMN ¹H (tableau II).

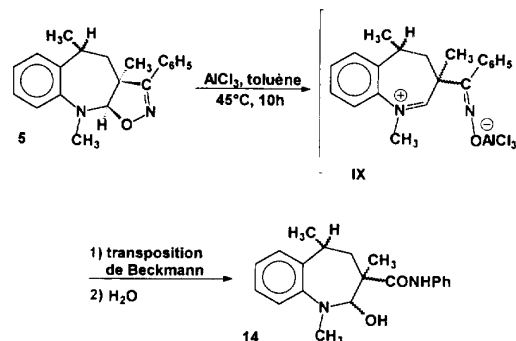


Schéma 10

Conclusion

Des trois modèles étudiés, seule l'aminooziridine **2** présente, en milieu acide, un comportement analogue à celui des β-amino-β-lactames. En effet, en milieu acide, on observe la rupture de la liaison entre le carbone géminé et l'azote de l'aziridine pour livrer un ion iminium qui, par une substitution électrophile interne, fournit un composé tétracyclique, dérivé d'indolo-[3,2-b]-1-benzazépine. Cette réactivité a également été mise à profit lors d'un essai préliminaire avec le cyanotriméthylsilane (TMSCN) [3], pour introduire le groupement nitrile (schéma 11).

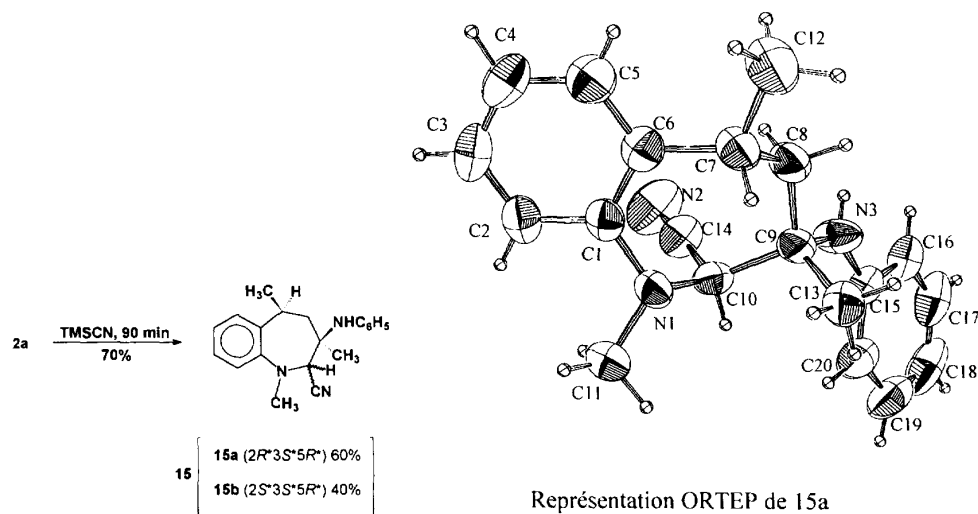


Schéma 11

Tableau II. Données spectroscopiques sélectionnées (δ en ppm, J en Hz).

Composés	RMN ^1H		RMN ^{13}C		
	$\delta\text{CH}_3\alpha$	$\delta\text{CH}_3\beta$	$\delta\text{CH}_3\alpha$	$\delta\text{CH}_3\beta$	
10	1,97	—	11,25	—	
11	—	2,18	—	8,49	
2-CH ₃ indole	2,03	—	12,6	—	
3-CH ₃ indole	—	2,22	—	9,05	
12	1,62	—	10,81	—	
13	—	1,93	—	9,87	

En ce qui concerne les résultats obtenus avec l'aminopyrazoline **4** et l'aminisoxazoline **5**, plusieurs explications peuvent être avancées. Tout d'abord, la tension des cycles pyrazoline et isoxazoline (cinq chaînons) est plus faible que celle du cycle azétidinone (quatre chaînons) ou aziridine (trois chaînons) et, par conséquent, l'aptitude à s'ouvrir est moindre. Ensuite l'aromatisation des hétérocycles à cinq chaînons qui possèdent une double liaison, représente une alternative énergétiquement intéressante d'évolution, observée avec les composés **10–13**. Enfin, la basicité de l'oxygène, plus faible que celle de l'azote, est vraisemblablement responsable de l'inertie de **5** en milieu acide protique.

Partie expérimentale

Généralités

Les points de fusion sont mesurés sur un banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les analyses élémentaires ont été effectuées à la faculté de pharmacie de l'université de

Paris-XI. Les purifications par chromatographie sur colonne sont faites avec du gel de silice 60 de granulométrie de 70–230 mesh et les compositions des solvants sont données en volumes. Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques d'aluminium Merck recouvertes de gel de silice 60 F254 (0,22 mm) et les produits sont visualisés soit par ultraviolet, soit aux vapeurs d'iode. L'évolution des réactions est suivie par CCM. Les spectres infrarouge (IR) sont enregistrés avec un spectromètre à transformée de Fourier Perkin Elmer 16 PC. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont analysés au premier ordre, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, avec, comme référence interne, le tétraméthylsilane (TMS) et les constantes de couplage en hertz. Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C sont enregistrés respectivement à 300 et 75 MHz sur un appareil Bruker AM 300 WB du Centre régional de mesures physiques de l'Ouest (CRMPO). Le dégazage des échantillons pour le NOE est obtenu en faisant passer pendant 20 min un courant d'azote de quantité U à l'intérieur du tube RMN dont la base est plongée dans une cuve à ultrason remplie d'eau. En spectrométrie de masse (SM) l'appareil utilisé est le spectromètre Varian MAT 311 à haute résolution (CRMPO). L'énergie du faisceau électronique est de 70 eV, l'intensité du courant d'émission de 300 μA et la tension d'accélération des ions est de 3 000 V. La masse exacte des ions, mesurée avec une incertitude relative de 5×10^{-6} , permet de leur attribuer une formule brute.

Pour la numérotation des atomes des composés **1–5**, et **15**, nous avons conservé celle de la benzazépine qui est commune à tous ces composés (schéma 2, 7 et 11). En ce qui concerne les dérivés **10–13**, nous avons numéroté à partir des indoles ou des pyrazoles (schéma 8 et 9). Les noyaux aromatiques supplémentaires sont indiqués par « ou ».

La nomenclature est indiquée en fin de mémoire.

Composé 1

L'énamine **I** (1 g, 5,9 mmol) est laissée en contact pendant 7 jours à 50 °C avec l'azidobenzène [10] (0,64 g, 5,9 mmol). Le solide blanc obtenu est ensuite soigneusement lavé avec du pentane glacé. Il s'agit du mélange 96:4 de **1a** et de **1b**, déterminé par RMN ^1H . Le rendement est de 86 % (1,55 g). $F = 118$ °C.

• **1a** (2*R** 3*R** 5*S**)

En mélange avec **1b** :

RMN ¹H (CD₂Cl₂) 1,10 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 7,0, 3H), 2,26 (dd, *J* = 14,5 et 10,8, 1H_β), 2,36 (dd, *J* = 14,5 et 7,3, 1H_α), 2,74 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 6,78–7,40 (m, 9H arom).

RMN ¹³C (CD₂Cl₂) signaux très coalescents 80,79 (C-2) et 79,79 (C-3).

SM 278 (39), 277 (15), 174 (25), 144 (100), 104 (17), 91 (11), 77 (29); masse calc pour C₁₉H₂₂N₂ : 278,1783; tr : 278,178.

Anal calc pour C₁₉H₂₂N₄ : C, 74,48; H, 7,24; N, 18,28. Tr : C, 74,39; H, 7,25; N, 18,26.

• **1b** (2*R** 3*R** 5*R**)

1b en mélange avec **1a** (seuls quelques signaux sont attribués) :

RMN ¹H (CDCl₃) 1,22 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 7,0, 3H), 4,86 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) 83,29 (C-2, *J* = 156), 80,50 (C-3).

Composé 2

Un ou plusieurs tubes en verre borosilicaté contenant 306 mg (1 mmol) de **1** dans 4 mL de benzène, préalablement dégazé par passage d'un courant d'azote, sont irradiés à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure pendant 3 h. Le refroidissement est assuré par une circulation d'eau. On obtient ainsi quantitativement un mélange de **2** (70 %) et de **3** (30 %) qui est utilisé sans purification. En effet, les essais de purification par distillation ou par chromatographie ont échoué. L'expérience est également réalisée avec un tube RMN contenant **1** dans C₆D₆ pour l'enregistrement des spectres RMN et la mesure des pourcentages relatifs de **2** et de **3**.

• **2a** (2*R** 3*R** 5*S**)

2a en mélange avec **3** :

RMN ¹H (C₆D₆) 0,78 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,8, 3H), 1,93 (dd, *J* = 13,5 et 5,4, 1H), 2,52 (dd, *J* = 13,5 et 13, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,85 (s, 1H), 3,05 (m, 1H), H aromatiques non attribués.

RMN ¹³C (C₆D₆) 17,49 (CH₃-5), 26,37 (CH₃-3), 36,96 (C-5), 37,58 (CH₃-1), 46,78 (C-3), 69,78 (*J* = 177, C-2), C aromatiques non attribués.

• **2b** (2*R** 3*R** 5*R**)

2b non observé.

Composé 3 (3*R** 5*R**)

Une solution benzénique de **1** (500 mg, 1,63 mmol) dans 20 mL est placée 24 h au reflux. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne avec comme éluant un mélange 80:20 d'éther et d'éther de pétrole 60–40 (EP). On obtient ainsi un solide blanc constitué de **3** pur avec un rendement de 80 % (360 mg). *F* = 94 °C.

IR 1 606, 1 582.

RMN ¹H (CDCl₃) 0,50 (d, *J* = 7,6, 3H en 3), 1,25 (m, *J* = 13,3, et ε, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,8, 3H), 2,24 (m, *J* = 13,3, 8,9 et 5,8, 1H), 3,06 (m, *J* = 8,9 et ε, 1H en 3), 3,19 (m, *J* = 5,8 et 13, 1H), 3,94 (s, 3H), 6,70–7,30 (m, 9H arom).

RMN ¹³C (CDCl₃) 18,30 (CH₃-5), 19,35 (CH₃-3), 31,56 (C-3), 32,49 (C-5), 38,99 (CH₃-1), 46,14 (C-4), 121,44 (C-2'6'), 121,60 (C-9), 123,02 (C-7), 124,38 (C-4'), 124,66

(C-6), 127,07 (C-8), 128,89 (C-3'5'), 139,25 (C-5a), 145,63 (C-9a), 151,55 (C-1'), 161,43 (C-2).

SM 278 (45), 277 (27), 145 (20), 144 (100), 104 (18); masse calc pour C₁₉H₂₂N₂ : 278,1783; tr : 278,177.

Anal calc pour C₁₉H₂₂N₂ : C, 81,97; H, 7,96; N, 10,06. Tr : C, 81,92; H, 7,98; N, 9,98.

Composé 4

À un mélange de **I** (5,6 g, 30 mmol) et de chlorohydrone [11] (4,3 g, 18,6 mmol) dans 1 mL de chloroforme anhydre sont additionnés à 80 °C 3,2 équiv de triéthylamine (8,3 mL, 60 mmol) [12]. L'ensemble est maintenu 12 h à 80 °C puis, après refroidissement, le solvant et l'excès de triéthylamine sont éliminés sous vide. Deux chromatographies sur colonne sont alors nécessaires à la purification : la première sur silice avec un mélange 90:2 de EP et d'éther et la seconde sur alumine avec un gradient d'élution de EP et d'éther de 100:0–95:5. On obtient 1,9 g d'un solide blanc soit un rendement de 29 % qui est constitué d'un mélange de **4a** (80 %) et de **4b** (20 %) (proportion mesurée en RMN ¹H).

• **4a** (2*R** 3*R** 5*S**)

4a en mélange avec **4b** :

RMN ¹H (CDCl₃) 1,30 (d, *J* = 6,8, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 4,91 (s, 1H), 6,85–7,65 (m, 14H arom). NOE : irradiation à 1,45 H-2 : + 10 % et H-5 : + 7 %.

RMN ¹³C (CDCl₃) signaux coalescents 24,18 (CH₃), 32,12 (C-5), 39,15 (C-4), 53,48 (C-3), 86,5 (C-2, *J* = 155), C aromatiques non attribués.

• **4b** (2*R** 3*R** 5*R**)

4b en mélange avec **4a** :

RMN ¹H (CDCl₃) 1,16 (d, *J* = 6,7, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,35 (dd, *J* = 14,3 et 7,3, 1H), 2,50 (dd, *J* = 14,3 et 10,60, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 4,93 (s, 1H), 6,54 (d, 1H arom), 6,62 (d, 1H arom), autres H aromatiques idem que ceux de **4a**.

RMN ¹³C (CDCl₃) 26,7 et 27,2 (2 CH₃), 36,80 (C-5), 38,60 (C-4), 44,07 (CH₃-1), 53,37 (C-3), 91,45 (C-2, *J* = 155), C aromatiques non attribués.

IR (**4a** + **4b**) 1 596.

SM (**4a** + **4b**) 381 (35), 297 (23), 247 (11), 147 (90), 134 (24), 132 (100), 117 (18), 91 (32), 77 (17); masse calc pour C₂₆H₂₇N₃ : 381,22049; tr : 381,2211.

Anal calc (**4a** + **4b**) pour C₂₆H₂₇N₃ : C, 81,89; H, 7,08; tr : C, 81,70; H, 7,19.

Composé 5

À une solution molaire de *N*-bromosuccinimide (534 mg, 4 mmol) dans le chloroforme anhydre, on ajoute l'oxime du benzaldéhyde (484 mg, 4 mmol). L'ensemble est chauffé à 45 °C au bain-marie pendant 1 h puis le composé **I** (748 mg, 4 mmol) mélangé à la triéthylamine (425 mg, 4,2 mmol) est additionné en 2 h [13]. On laisse revenir à la température ambiante avant de procéder à l'évaporation des solvants. Le résidu est repris par de l'éther, filtré puis lavé avec de l'eau. La phase étherée après séchage et évaporation fournit une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne en utilisant comme éluant un gradient d'éther et de EP (10:90 à 50:50). On obtient 575 mg d'un solide blanc (47 %) constitué du mélange de **5a** (92 %) et de **5b** (8 %), déterminé par RMN ¹H. Seul **5a** a pu être obtenu pur dans les premières fractions de la chromatographie. *F* = 138–140 °C.

• **5a** (2*R** 3*S** 5*S**)

RMN ¹H (CDCl₃) 1,12 (d, *J* = 7, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,87 (dd, *J* = 14,7 et 10,3, 1Hβ), 2,14 (dd, *J* = 14,7 et 7,8, 1Hα), 3,06 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,78–7,30 (m, 9H arom). NOE : irradiation de CH₃-3 : H-4α + 2 %, H-4β + 7 % et H-2 + 10 %; irradiation de CH₃-5 : H-4β + 6 %, H-4α + 1 % et H-6 + 16%.

RMN ¹³C (CDCl₃) 19,17 (CH₃-5), 27,99 (CH₃-3), 29,75 (C-5), 39,65 (CH₃-1), 52,42 (C-3), 102,15 (C-2, *J* = 160), 120,51 (C-9), 123,93 (C-7), 124,87 (C-6), 126,98 (C-8), 127,48 (C-2'6'), 127,82 (C3'5'), 129,16 (C-1'), 129,22 (C-4'), 137,59 (C-5a), 146, 420 (C-9a), 164, 53 (C-10).

SM 306 (15), 187 (70), 146 (85), 144 (100), 131 (16), 104 (18), 77 (11); masse calc pour C₂₀H₂₂N₂O : 306,17320. Tr : 306,1721.

Anal calc pour C₂₀H₂₂N₂O : C, 78,40; H, 7,24; N, 9,14. Tr : C, 78,29; H, 7,11; N, 9,09.

• **5b** (2*R** 3*S** 5*R**)

5b en mélange avec **5a** :

RMN ¹H (CDCl₃) 1,15 (d, *J* = 6,8, 3H), 1,55 (s, 3H), 2,32 (dd, *J* = 14,5 et 8,9, 1H), 2,38 (dd, *J* = 14,5 et 9,5, 1H), 2,47 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 5,02 (s, 1H), 6,49 (d, 1H arom), autres H aromatiques non attribués.

RMN ¹³C (CDCl₃) 26,15 et 27,67 (2 CH₃), 53,35 (C-3), 107,20 (C-2).

Composé **9**

La solution benzénique de **2** + **3**, provenant de l'irradiation de **1** (306 mg/4 mL ou un multiple), est agitée pendant 1 h avec le même volume d'une solution aqueuse 1 M de HCl. Après neutralisation, la phase benzénique est séparée et la phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur K₂CO₃ et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne avec du CH₂Cl₂. Le composé **9** est d'abord élué (rendement d'environ 90 % à partir de **2**) puis **3**, qui ne réagit pas. Une petite quantité de **9b** a pu être purifiée (15 mg) en réunissant toutes les traces obtenues au cours de nombreuses expériences. **9b** est séparée de **9a** par chromatographie sur colonne avec, comme éluant, un mélange 80:20 de EP et d'éther. Les produits **9a** et **9b** sont des solides blancs. *F* de **9a** = 123 °C.

• **9a** (2*R** 3*R** 5*S**)

IR 3 340.

RMN ¹H (CDCl₃) 1,30 (d, *J* = 7,2, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,47 (d, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,40 (s, NH), 4,32 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,27 (d, 1H). NOE : irradiation de CH₃-3 : H-2 + 6 % et H-5 + 5 %.

RMN ¹³C (CDCl₃) 21,25 (CH₃-5), 26,05 (CH₃-3), 30,55 (C-5), 44,14 (C-4), 45,19 (CH₃-1), 65,57 (C-3), 72,49 (C-2), 110,50 (C-2'), 118,31 (C-4'), 121,17 (C-9), 122,41 (C-7), 124,38 (C-5'), 125,08 (C-6), 125,65 (C-8), 127,44 (C-3'), 129,34 (C-6'), 140,00 (C-5a), 148,16 (C-1'), 148,65 (C-9a).

RMN ²D corrélation ¹³C-¹H et COSY pour l'attribution complète des signaux.

SM 278 (33), 263 (8), 144 (100), 134 (55), 132 (23), 131 (9), 130 (12), 117 (12); masse calc pour C₁₉H₂₂N₂ : 278,17829; tr : 278,1784.

Anal calc pour C₁₉H₂₂N₂ : C, 81,97; H, 7,96; N, 10,06. Tr : C, 81,79; H, 8,01; N, 10,02.

• **9b** (2*R** 3*R** 5*R**)

RMN ¹H (CDCl₃) 1,18 (d, *J* = 7,0, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,75 (dd, *J* = 14,2 et 5,6, 1H), 2,24 (dd, *J* = 14,2 et 11, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 4,15 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,74–6,95 (m, 5H), 7,00 (d, 1H); NOE : irradiation de CH₃-3 : H-2 + 13 % et H-5 0 %.

Composés **10** et **11**

Ces dérivés indoliques sont préparés comme **9** mais avec une solution 3 M d'HCl à partir de la solution benzénique de **2** + **3**. Après neutralisation, extraction au CH₂Cl₂ puis évaporation des solvants, le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne avec comme éluant un mélange 50:50 d'éther et EP puis de pentane et d'éther. Le mélange de **10** (30 %) + (70 %), déterminé en RMN ¹H, est obtenu avec un rendement d'environ 80 % à partir de **2**. Une séparation de **10** (*R_f* = 0,67) et de **11** (*R_f* = 0,55), réalisée par chromatographie préparative sur plaques de silice avec un mélange 60:40 de pentane et d'éther, permet d'obtenir **10** pur pour la spectroscopie. Le composé **11** seul peut être synthétisé avec un rendement voisin en portant 10 h au reflux la solution de **2** + **3** additionnée de CF₃COOH (0,2 mL).

Les composés **10** et **11** peuvent également être préparés à partir de **9** selon les mêmes protocoles. Ainsi en présence de HCl 3 M, une solution benzénique de **9** (85 mg, 0,2 mmol/2 mL) fournit le mélange de **10** (30 %) + **11** (70 %) tandis qu'en présence de CF₃COOH (90 min au reflux) on obtient seulement **11**.

• **10** (CH₃ en 2 et *R* en 3)

IR 3 366.

RMN ¹H (CDCl₃) 1,30 (d, *J* = 6,8, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,84 (dd, *J* = 13,8 et 7,2, 1H), 2,96 (dd, *J* = 13,8 et 6,9, 1H), 3,11 (m, 1H), 6,48–7,70 (8H arom).

RMN ¹³C (CDCl₃) 11,25 (CH₃-2), 20,44 (CH₃), 30,86 (NCH₃), 32,57 (CH₂-3), 33,32 (CH), 110,16 (C-3), 120,92 (C-5), 131,81 (C-2), 135,21 (C-3a), C arom, 109,95, 110,16, 117,34, 117,65, 119,24, 125,57, 126,72, 128,77 132,60, 146,99.

SM (mélange **13** + **14**) 278(20), 144(100), 134(42), 119(14); masse calc pour C₁₉H₂₂N₂ : 278,17829; tr : 278,177.

• **11** (CH₃ en 3 et *R* en 2)

IR 3 402.

RMN ¹H (CDCl₃) 1,31 (d, *J* = 6,6, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,91 (dd, *J* = 14,1 et 7,2, 1H), 3,01 (dd, *J* = 14,1 et 6,2, 1H), 3,08 (m, 1H), 6,6–7,5 (m, 8H arom).

RMN ¹³C (CDCl₃) 8,49 (CH₃-3), 20,48 (CH₃), 30,98 (NCH₃), 33,17 (CH), 33,79 (CH₂-2), 107,84 (C-3), 121,10 (C-5), 130,56 (C-2), 135,25 (C-3a), C arom, 110,18, 110,46, 117,69, 118,11, 118,94, 125,53, 127,34, 129,07, 133,59, 146,54.

Composés **12** et **13**

Le mélange des deux isomères **4a** et **4b** (1,9 g, 5 mmol) est chauffé à 80 °C pendant 5 h en présence de 25 mL d'une solution aqueuse 3 M de HCl. Après refroidissement et neutralisation par NaOH 1 M les produits sont extraits par trois fois 20 mL d'éther. Après séchage des phases étherées sur MgSO₄ et élimination du solvant l'huile résiduelle est chromatographiée en utilisant un gradient de pentane et d'éther de 95:5 (rdt 80:20). On obtient 1,15 g (rdt 60 %) du mélange **12** (60 %) + **13** (40 %). Pour être caractérisés, les isomères sont séparés par chromatographie circulaire (Chromatotron, 4 mm de silice) avec un mélange de EP et d'éther 99:1. On obtient ainsi deux solides blancs pâteux : *F* **12** : 83–85 °C et *F* **13** : 116–118 °C.

• **12** (*CH₃ en 5 et R en 4*)

IR 3 438, 1 598.

RMN ¹H (C₆H₆) 1,13 (d, *J* = 6,7, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,74 (dd, *J* = 14,3 et 7,3, 1H), 2,79 (dd, *J* = 14,3 et 7, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,15 (s, NH), H arom : 6,47 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,08 (t, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,27 (t, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,94 (d, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) 10,81 (CH₃-5), 19,95 (CH₃), 30,95 (NCH₃), 32,52 (CH₂-4), 33,08 (CH), 116,05 (C-4), 137,95 (C-5), 150,66 (C-3), 110,03, 117,34, 125,72, 127,06, 130,78, 146,42 (noyau aniline), 124,98 et 128,09 (C-3'5', C-3'5'', C-3''5''), 127,44 et 127,76 (C-4', C-4''), 128,62 et 129,01 (C-2'6', C-2'6''), 134,41 et 139,96 (C-1', C-1'').

SM 381 (25), 247 (54), 134 (100), 119 (21), 118 (32), 77 (17); masse calc pour C₂₆H₂₇N₃ : 381,22049; tr 381,2192.

Anal calc pour C₂₆H₂₇N₃ : C, 81,89; H, 7,08; tr : C, 81,74; H, 7,17.

• **13** (*CH₃ en 4 et R en 5*)

IR 3 442, 1 602.

RMN ¹H (C₆D₆) 1,00 (d, *J* = 6,4, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,66-2,74 (m, 2H), 2,78 (s, NH), 2,89 (dd, *J* = 14 et 9,5, 1H), H arom : 6,52 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,04-7,11 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 3H), 8,05 (d, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃) 9,87 (CH₃-4), 19,19 (CH₃), 30,97 (NCH₃), 31,91 (CH), 32,08 (CH₂-5), 113,29 (C-4), 140,38 (C-5), 150,68 (C-3), 110,20, 117,40, 125,42, 127,25, 129,74, 145,94 (noyau aniline), 126,33 et 127,83 (C-3'5', C-3'5''), 127,42 et 128,17 (C-4', C-4''), 128,36 et 129,27 (C-2'6' et C-2'6''), 133,98 et 140,36 (C-1', C-1'').

SM 381 (9), 247 (2), 134 (100), 119 (17); masse calc pour C₂₆H₂₇N₃ : 381,22049; tr : 381,2192.

Composé 14a

À l'adduit **5a** (306 mg, 1 mmol) en solution dans 4 mL de benzène anhydre, on ajoute en une fois sous forte agitation 135 mg (1 mmol) de AlCl₃. L'ensemble est porté à 45 °C pendant 2 h. Après refroidissement, on neutralise par NaOH 1 M. La phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂ et l'ensemble des phases organiques sont séchées et évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant CH₂Cl₂ pour éliminer les impuretés et un mélange 90:10 de CH₂Cl₂ et d'éther pour éluer **14a**. L'amine **14a** est identifiée en RMN ¹H et par CCM avec un témoin [1].

Composé 15

L'addition de cyanotriméthylsilane (500 mg, 5 mmol) sur la solution benzénique de **2** + **3** permet une réaction quasi totale après 1 h 30 d'agitation. Après neutralisation de HCN par NaOH 1 M, on procède à une décantation de la phase benzénique et à deux extractions avec CH₂Cl₂ de la phase aqueuse. Les phases organiques sont séchées sur K₂CO₃ puis évaporées. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne avec CH₂Cl₂ pour éliminer **3** (rendement d'environ 70 % à partir de **2**) puis avec un mélange 80:20 de EP et d'éther pour séparer **15b** (40 %) et ensuite **15a** (60 %) qui sont des solides blancs. *F* de **15a** = 133 °C et *F* de **15b** = 112 °C.

• **15a** (*2R* 3S* 5R**)

IR 3 392, 2 230.

RMN ¹H (CDCl₃) 1,41 (d, *J* = 7,2, 3H), 1,53 (dd, *J* = 13,5 et 11, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,77 (dt, *J* = 13,5; 1,5 et 1,5, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 3,36 (s, NH), 4,04 (d,

J = 1,5, 1H), H arom 6,87-6,97 (m, 3H), 7,10-7,40 (m, 6H).

RMN ¹³C (CDCl₃) 21,21 (CH₃-3), 22,43 (CH₃-5), 29,49 (C-5), 44,10 (CH₃-1), 45,44 (C-4), 57,90 (C-3), 65,68 (C-2), 115,48 (CN), 119,18 (C-9), 121,21 (C-2'6'), 121,43 (C-4'), 124,48 (C-7), 125,28 (C-6), 127,09 (C-8), 129,22 (C-3'5'), 139,78 (C-5a), 144,00 (C-1'), 148,43 (C-9a).

• **15b** (*2S* 3S* 5R**)

IR 3 385, 2 230.

RMN ¹H (CDCl₃) coalescent 1,35 (d, *J* = 7,2, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,7 (s, NH), 4,27 (s, 1H), H arom 6,54 (m, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,10-7,24 (m, 4H).

RMN ¹³C (CDCl₃) coalescent 21,23 (CH₃-3), 27,66 (CH₃-5), 35,6 (C-5), 41,84 (CH₃-1), 42,7 (C-4), 59,30 (C-3), 62,49 (C-2, *J* = 143), 117,43 (CN), 118,12 (C-2'6'), 118,65 (C-9), 119,73 (C-4'), 123,47 (C-7), 127,40 (C-8), 127,64 (C-6), 139,14 (C-3'5'), 137,66 (C-5a), 14,470 (C-1'), 147,52 (C-9a).

SM 305 (40), 290 (5), 173 (100), 172 (42), 157 (33), 146 (16), 132 (22), 118 (22), 77 (19); masse calc pour C₂₀H₂₃N₃ : 305,18919; tr : 305,1878.

Anal calc pour C₂₀H₂₃N₃ : C, 78,65; H, 7,59; N, 13,75; tr : C, 78,47; H, 7,59; N, 13,41.

Analyse aux rayons X des composés 1a et 15a

Pour l'analyse aux rayons X des composés **1a** et **15a**, se reporter au chapitre « Matériel supplémentaire ».

• **Composé 1a** (tableau III)

2(C₁₉H₂₂N₄) : Mr = 612,83, monoclinique, *P*2₁/c, *a* = 11,285 (3), *b* = 8,548 (2), *c* = 35,22(3) Å, β = 91,03(4)°, *V* = 3397(3) Å³, *Z* = 4, *D_x* = 1,198 Mg.m⁻³, λ (MoKα) = 0,70926 Å, μ = 0,68 cm⁻¹, *F*(000) = 1312, *T* = 294 K, *R* final = 0,061 pour 1 751 observations.

L'échantillon (0,22*0,35*0,40 mm) a été étudié sur un diffractomètre automatique CAD4 ENRAF-NONIUS (radiation du molybdène avec monochromateur au graphite). Les paramètres de la maille ont été obtenus par affinement d'un ensemble de 25 réflexions à angle θ élevé. La collection de données (2θ_{max} = 50°, balayage ω/2θ = 1, *t*_{max} = 60 s, domaine HKL : H 0,11 K 0,17 L 0,27, contrôles d'intensité sans dérive significative (0,2 %)) a fourni 6 765 réflexions dont 1 751 avec *I* > 2σ (*I*).

Après corrections de Lorenz et polarisation, la structure a été résolue à l'aide des méthodes directes qui révèlent tous les atomes autres que l'hydrogène de la molécule. Après affinement isotrope (*R* = 0,125) puis anisotrope (*R* = 0,095), les atomes d'hydrogène ont été localisés à l'aide d'une série de Fourier. La structure complète a été affinée par matrice entière (*x*, *y*, *z*, *b_{ij}* pour C et N, *x*, *y*, *z* fixés pour H; 419 variables et 1 751 observations : *w* = 1/σ(*F_o*)² = [σ²(*I*) + (0,04*F_o*)²]^{-1/2}) conduisant à *R* = 0,065, *R_w* = 0,061 et *S_w* = 1,84 (résidu Δ*p* ≤ 0,32 eÅ⁻³). Les facteurs de diffusion sont tirés des tables internationales de cristallographie [14]. Tous les calculs ont été réalisés à l'aide d'un ordinateur Digital Micro-VAX 3100 avec le jeu de programmes MOLEN [15].

• **Composé 15a** (tableau IV)

(C₂₀H₂₃N₃) : Mr = 605,43, monoclinique, *P*2₁/c, *a* = 13,271(4), *b* = 24,311(6), *c* = 11,902(2) Å, β = 114,11(2)°, *V* = 3505(1) Å³, *Z* = 8, *D_x* = 1,157 Mg.m⁻³, λ (MoKα) = 0,70926 Å, μ = 0,68 cm⁻¹, *F*(000) = 1312, *T* = 294 K, *R* final = 0,044 pour 3 749 observations.

Tableau III. Données cristallographiques de 1a.

Formules	$2(C_{19}H_{22}N_4)$
Masse molaire, (g mol ⁻¹)	612,83
Système cristallin	monoclinique
Groupe d'espace	P2 ₁ /c
<i>a</i>	11,285 (3)
<i>b</i>	8,548 (2)
<i>c</i>	35,22 (3)
α	—
β	91,03 (4)
γ	—
<i>V</i>	3397 (3)
<i>Z</i>	4
ρ calculé, (g.cm ⁻³)	1,198
F(000)	1312
μ (MoK α) cm ⁻¹	0,68
<i>T</i> (°K)	293
Dimension du cristal (mm)	0,22*0,35*0,40
Radiation	MoK α
Max 2 θ (°)	50°
Balayage	$\omega/20 = 1$
<i>t</i> _{max} (pour une mesure), s	60
Variance des standards	0,2 %
Domaine exploré en HKL	0,12; 0,9; — 38,38
Réflexions mesurées	6765
Réflexions observées (<i>I</i> > σ (<i>I</i>))	1751 (2s)
<i>R</i> _{int}	0,038
<i>N</i> (obs)/ <i>N</i> (var)	1751/419
<i>R</i> final	0,065
<i>R</i> _w final	0,061
$w = 1/\sigma(F_o)^2 = [\sigma^2(I) + (0,04F_o^2)^2]^{-1/2}$	
Densité résiduelle e.Å ⁻³	0,32

L'échantillon (0,25*0,25*0,45 mm) a été étudié sur un diffractomètre automatique CAD4 ENRAF-NONIUS (radiation du molybdène avec monochromateur au graphite). Les paramètres de la maille ont été obtenus par affinement d'un ensemble de 25 réflexions à angle θ élevé. La collection de données ($2\theta_{\max} = 50^\circ$, balayage $\omega/20 = 1$, $t_{\max} = 60$ s, domaine HKL : H 0,15 K 0,28 L -12,12, contrôles d'intensité sans dérive significative (0,2 %) a fourni 6 603 réflexions dont 3 479 avec $I > 3\sigma(I)$.

Après corrections de Lorenz et polarisation, la structure a été résolue à l'aide des méthodes directes qui révèlent tous les atomes autres que l'hydrogène de la molécule. Après affinement isotrope ($R = 0,13$) puis anisotrope ($R = 0,090$), les atomes d'hydrogène ont été localisés à l'aide d'une série de Fourier. La structure complète a été affinée par matrice entière (x, y, z, b_{ij} pour C et N, x, y, z fixés pour H; 554 variables et 3 479 observations; $w = 1/\sigma(F_o)^2 = [\sigma^2(I) + (0,04F_o^2)^2]^{-1/2}$) conduisant à $R = 0,045$, $R_w = 0,044$ et $S_w = 1,071$ (résidu $\Delta_p \leq 0,17$ eÅ⁻³). Les facteurs de diffusion sont tirés des tables internationales de cristallographie [14]. Tous les calculs ont été réalisés à l'aide d'un ordinateur Digital MicroVAX 3100 avec le jeu de programmes MOLEN [15].

Nomenclature

3-phényl-4,9,10a-triméthyl-3,3a,4,9,10,10a-hexahydro-1,2,3,4-benzazépine 1
1-phényl-2,7,8a-triméthyl-1,1a,2,7,8,8a-hexahydro-azirino-2,3-benzazépine 2
2-phénylimino-1,3,5-triméthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1-benzazépine 3

Tableau IV. Données cristallographiques de 15a.

Formules	$C_{20}H_{23}N_3$
Masse molaire, (g mol ⁻¹)	305,43
Système cristallin	monoclinique
Groupe d'espace	P2 ₁ /c
<i>a</i>	13,271 (4)
<i>b</i>	24,311 (6)
<i>c</i>	11,902 (3)
α	—
β	114,11 (2)
γ	—
<i>V</i>	3505 (1)
<i>Z</i>	8
ρ calculé, (g.cm ⁻³)	1,157
F(000)	1312
μ (MoK α) cm ⁻¹	0,65
<i>T</i> (°K)	293
Dimension du cristal (mm)	0,25*0,25*0,45
Radiation	MoK α
Max 2 θ (°)	50°
Balayage	$\omega/20 = 1$
<i>t</i> _{max} (pour une mesure), s	60
Variance des standards	0,2 %
Domaine exploré en HKL	0,15; 0,28; — 12,12
Réflexions mesurées	6603
Réflexions observées (<i>I</i> > σ (<i>I</i>))	3479 (3 σ)
<i>R</i> _{int}	0,013
<i>N</i> (obs)/ <i>N</i> (var)	3479/554
<i>R</i> final	0,045
<i>R</i> _w final	0,044
$w = 1/\sigma(F_o)^2 = [\sigma^2(I) + (0,04F_o^2)^2]^{-1/2}$	
Densité résiduelle e.Å ⁻³	0,17

1,3-diphényl-3a,5,10-triméthyl-1,3a,4,5,10,10a-hexahydro-pyrazolo[5,4-b]-1-benzazépine 4

3-phényl-3a,5,10-triméthyl-4,5,10,10a-tétrahydro-3aH-iso-xazolo[5,4-b]-1-benzazépine 5

5a,7,12-triméthyl-5,5a,6,7,12,12a-hexahydroindolo[3,2-b]-1-benzazépine 9

N-méthyl-2-[1-méthyl-2-(2-méthylindol-3-yl)éthyl]aniline 10

N-méthyl-2-[1-méthyl-2-(3-méthylindol-2-yl)éthyl]aniline 11

2-[2-(1,3-diphényl-5-méthylpyrazol-4-yl)-1-méthyléthyl]-N-méthylaniline 12

2-[2-(1,3-diphényl-4-méthylpyrazol-5-yl)-1-méthyléthyl]-N-méthylaniline 13

N-phényl-(1,3,5-triméthyl-2-hydroxy-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1-benzazépine-3-carboxamide 14

N-phényl-1,3,5-triméthyl-2-cyano-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1-benzazépine-3-amine 15

Remerciements

Nous remercions M^{me} M Le Roch, Mrs S Sinbandhit, P Gue-not, JF Cupif et C Bourges pour leur assistance technique.

Matériel supplémentaire

Le matériel supplémentaire a été déposé à la British Library, Document Supply Centre, Boston Spa, West Yorkshire, LS23 7BQ, Royaume-Uni, comme matériel supplémentaire N° SUP 90456 et peut être obtenu en faisant la demande au Document Supply Centre.

Références

- 1 Nisole C, Uriac P, Huet J, Toupet L, *J Chem Res* (1991) S 204-205, M 1914-1952
- 2 Nisole C, Uriac P, Huet J, Toupet L, *Tetrahedron* (1992) 48, 1081-1098
- 3 Nisole C, Uriac P, Huet J, Toupet L, *Tetrahedron* (1993) 49, 889-900
- 4 Eifler-Lima V, Uriac P, Huet J, Jenkins TC, Thurston DE, *Bioorg Med Chem Lett* (1995) 5, 3003-3006
- 5 a) Cook AG, In *Enamines*, (1988) 2^e édition Dekker New York Chap 7, 347-415 et références
 b) Bourgeois J, Bourgeois M, Texier F, *Bull Soc Chim Fr* (1978) 485-527
 c) Meilhan MK, Cox B, Munk ME, *J Org Chem* (1975) 40, 819-824
 d) De Poortere M, De Schryver FC, *Tetrahedron Lett* (1970) 45, 3949-3950 et références
- 6 Uriac P, Corbel JC, Bouget H, Huet J, *Bull Soc Chim Fr* (1987), 1045-1050
- 7 Kuehne ME, Weaver SJ, Franz P, *J Org Chem* (1964) 29, 1582-1585
- 8 Jackson AH, Smith P, *Tetrahedron* (1968), 24, 2227-2239
- 9 a) Parker RG, Roberts JD, *J Org Chem* (1970) 35, 996-999
 b) Reineker MG, Johnson HW, Sebastian JF, *J Am Chem Soc* (1969) 91, 3817-3822
- 10 Lindsay RO, Allen CFH, In *Organic Syntheses* (1942) Wiley and Sons New York, 22, 96-98
- 11 Larsen KE, Torsell KBG, *Tetrahedron* (1984) 40, 2985-2988
- 12 Huisgen R, Seidel M, Wallbillich G, Knupfen H, *Tetrahedron* (1962) 17, 3-29
- 13 Kitane S, Kabula T, Vebrel J, Laude B, *Tetrahedron Lett* (1981) 22, 1217-1218
- 14 International Tables for X-ray Crystallography (1974) Vol IV Birmingham Kynoch Press (Present distributeur D Reidel Dordrecht)
- 15 a) Enraf-Nonius Molecular Structure Determination Package Mo1EN Version 1990 Enraf-Nonius Delft, The Netherlands
 b) Johnson CK (1965) ORTEP Report ORNL Report ORNL-3794 Oak Ridge National Laboratory Tennessee, USA