

## Nouvelle voie d'accès

Jacques Hénin et Jean Gardent\*

Laboratoire de Synthèse organique et Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie,  
51 rue Cognacq-Jay, 51096 Reims cedex, France

Reçu le 14 Février 1984

Plusieurs hexahydro isoquino[2,3-*b*]benzazépines-2 **1b-e** diversement substituées en positions 9,10,11 par des groupements alkoxy ont été préparées par une cyclisation de type Pictet-Spengler à partir de formaldéhyde et d'alkoxybenzyl-3 tétrahydro-2,3,4,5 *1H* benzazépines-2 **12b-e**. Les nouveaux composés préparés n'ont pas montré d'activité antitumorale in vitro sur des cellules de la lignée L 1210.

*J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 975 (1986).

L'accès à des dérivés hexahydrogénés **1a** et **1c** d'un nouvel ensemble hétérocyclique: isoquino[2,3-*b*]benzazépine-2 a été décrit [1]. Ces composés présentent une disposition des atomes N,O,O proche de celle rencontrée dans certains produits à activité anti leucémique et qui

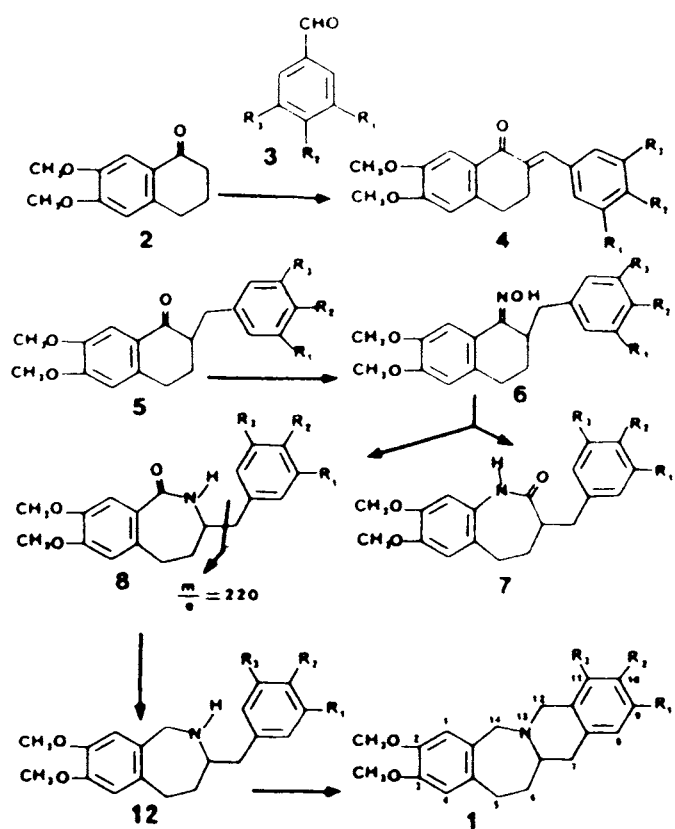
serait responsable de leur activité [2,3]. Nous décrivons ici une nouvelle voie de synthèse de plusieurs hexahydro-5,6,6a,7,12,14 isoquino[2,3-*b*]benzazépines-2 **1** possédant une partie isoquinoléine plus ou moins substituée en positions 9,10,11 par différents groupements alkoxy. Le schéma de synthèse utilisé a l'avantage de s'effectuer avec des rendements plus élevés permettant la préparation de quantités suffisantes pour la réalisation des essais pharmacologiques. Les composés du type **4**, **5**, **6**, **7**, **8** ont été préparés selon les méthodes utilisées pour obtenir **4a** et **5a** [4] et **6a**, **7a**, **8a** [5]. Seuls les lactames **7e** et **8e** ont été préparés par une méthode différente qui sera décrite. En spectrométrie de masse les composés **8** présentent toujours un pic de base à  $m/e = 220$  correspondant à l'ion formé par la perte d'un groupement benzyl ou alkoxybenzyl résultant de la coupure de la liaison en  $\alpha$  de l'hétéroatome. De plus, la position du signal dû au groupement NH dans les spectres de  $^1H$  rmn est en accord avec les structures proposées (signal plus déblindé dans le cas des lactames **7**).

Les résultats obtenus lors des transpositions de Beckmann appellent les commentaires suivants:

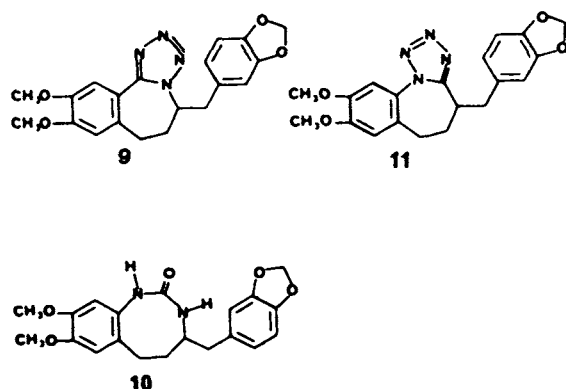
a) les différents réactifs classiquement utilisés [6,7]: anhydride phosphorique, pentachlorure de phosphore, acide phosphorique, chlorure de tosyl-pyridine ont toujours donné lieu à la formation exclusive du lactame **7** accompagné d'un plus ou moins grand nombre de sous-produits de réaction

b) l'emploi de l'acide polyphosphorique s'est révélé inapplicable à l'oxime **6e**. La méthode de Schmidt [8] a donc été appliquée à la cétone **5e** et a conduit aussi au mélange des lactames **7e** et **8e** accompagnés du tétrazole **9** et de la benzodiazocinone **10**. La formation de **10** quoique rare et non mentionnée dans la littérature concernant la synthèse des benzazépines [9] n'est pas inattendue et correspond à la formation d'urée substituée décrite en série linéaire [10,11]. La structure **9** pour le tétrazole est prouvée par sa réduction par le Redal en amine **12e**, on élimine ainsi la structure alternative **11**.

Schema

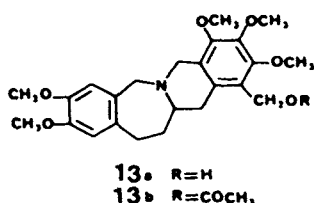


- a  $R_1 = R_2 = R_3 = H$
- b  $R_1 = R_2 = H$   $R_3 = OCH_3$
- c  $R_1 = H$   $R_2 = R_3 = OCH_3$
- d  $R_1 = R_2 = R_3 = OCH_3$
- e  $R_1 = H$   $R_2 - R_3 = O - CH_2 - O$



Les benzazépines-2 one-1 **8** sont réduites facilement par le complexe diborane-diméthylsulfure [12] en amines **12**. Ces amines sont cyclisées en présence de formaldéhyde selon une réaction de Pictet-Spengler [13,14] en hexahydro-5,6,6a,7,12,14 isoquino[2,3-*b*]benzazépines-2 **1** diversement substituées sur les positions 9,10,11.

A propos des cyclisations selon Pictet et Spengler, on peut noter qu'aucun produit de réaction n'a pu être mis en évidence en faisant réagir la benzazépines **12a** (possédant en position 3 un benzyle non activé) avec un large excès de formaldéhyde en milieu acide chlorhydrique à 10%. Par contre, l'emploi de conditions douces est nécessaire surtout pour la cyclisation de l'amine **12d** qui conduit facilement au dérivé **13a** cyclisé et hydroxyméthylé en position 8 en raison de la forte activation du noyau aromatique. Cette hydroxyméthylation des éthers de phénol est connue [15].



L'effet antitumoral des composés **1** (sous forme chlorhydrate) a été testé in vitro sur la lignée L 1210 en définissant la dose inhibitrice 50 (DI50) pour chaque produit testé. Les différents composés **1** ont montré une DI50 de l'ordre de  $10^{-5}$  M et présentent donc une très faible activité inhibitrice sur la croissance des cellules tumorales comparée à la drogue de référence, l'adriamycine, dont la DI50 est de l'ordre de  $10^{-8}$  M dans les mêmes conditions expérimentales [16].

En conclusion, la nouvelle voie de synthèse décrite ici permet de préparer les composés de type **1** avec un rendement global de l'ordre de 10 à 12% (**1b**, **1c**, **1d**) et de 32% (**1e**) à partir de la diméthoxy-6,7 tétralone. Bien que ces composés aient été montrés comme dépourvus d'activité antitumorale majeure, cette synthèse nous a permis de confirmer la structure de l'hexahydro-isoquino[2,3-*b*]-

benzazépines-2 **1c** à laquelle nous avons accédé par des voies plus complexes.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les analyses élémentaires ont été effectuées par les services de Micro-analyse de la Faculté des Sciences de Reims et de la Pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris. Les points de fusion sont pris sur bloc Kofler. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur Perkin Elmer R12B (60 MHz) ou sur Bruker WP 60, les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne. Les spectres ir ont été déterminés sur Perkin Elmer 337 ou Beckman Acculab 4. Les spectres de masse ont été obtenus sur appareil JEOL-JMSD 300. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur Kieselgel 60 (170-230 mesh) Merck. Les composés **4a-e**, **5a-e** ont été préparés selon [4], et les composés **6a-e**, **7a-d**, **8a-d** selon [5].

(Méthoxy-3')-benzylidène-2 diméthoxy-6,7 tétralone (**4b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 85%,  $F = 132^\circ$  (toluène); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1670 (C=O); spectre de masse:  $m/e$  325, 324 (100,  $M^+$ ), 323, 293, 121.

Anal. Calculé pour  $C_{20}H_{20}O_4$ : C, 74,05; H, 6,22. Trouvé: C, 74,11; H, 6,34.

(Diméthoxy-3',4')-benzylidène-2 diméthoxy-6,7 tétralone (**4c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 77%,  $F = 154^\circ$  (alcool 95%); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1660 (C=O); spectre de masse:  $m/e$  355, 354 (100,  $M^+$ ), 353, 339, 323, 151.

Anal. Calculé pour  $C_{22}H_{22}O_5$ : C, 71,17; H, 6,26. Trouvé: C, 71,12; H, 6,39.

(Triméthoxy-3',4',5')-benzylidène-2 diméthoxy-6,7 tétralone (**4d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 70%,  $F = 162^\circ$  (toluène); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1660 (C=O); spectre de masse:  $m/e$  385, 384 (100,  $M^+$ ), 383, 353, 181.

Anal. Calculé pour  $C_{22}H_{24}O_6$ : C, 68,73; H, 6,29. Trouvé: C, 68,94; H, 6,40.

(Méthylènedioxy-3',4')-benzylidène-2 diméthoxy-6,7 tétralone (**4e**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 83%,  $F = 186^\circ$  (toluène); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1640 (C=O); spectre de masse:  $m/e$  339, 338 (100,  $M^+$ ), 337, 135.

Anal. Calculé pour  $C_{20}H_{18}O_5$ : C, 70,99; H, 5,36. Trouvé: C, 71,18; H, 5,23.

(Méthoxy-3')-benzyl-2 diméthoxy-6,7 tétralone (**5b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 80%,  $F = 124^\circ$  (alcool 95%); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1680 (C=O); spectre de masse:  $m/e$  326 ( $M^+$ ), 205 (100), 150, 121.

Anal. Calculé pour  $C_{20}H_{22}O_4$ : C, 73,60; H, 6,79. Trouvé: C, 73,57; H, 6,82.

(Diméthoxy-3',4')-benzyl-2 diméthoxy-6,7 tétralone (**5c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 83%,  $F = 136^\circ$  (méthanol-éther); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1660 (C=O); spectre de masse:  $m/e$  356 ( $M^+$ ), 205, 151 (100).

Anal. Calculé pour  $C_{22}H_{24}O_5$ : C, 70,76; H, 6,79. Trouvé: C, 70,76; H, 6,90.

(Triméthoxy-3',4',5')-benzyl-2 diméthoxy-6,7 tétralone (**5d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%,  $F = 149^\circ$  (alcool 95%); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1660 (C=O); spectre de masse:  $m/e$  386 ( $M^+$ ), 205, 182, 181 (100).

Anal. Calculé pour  $C_{22}H_{26}O_6$ : C, 68,38; H, 6,78. Trouvé: C, 68,76; H, 6,84.

(Méthylènedioxy-3',4')-benzyl-2 diméthoxy-6,7 tétralone (**5e**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 87%,  $F = 161^\circ$  (alcool

95%); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1160 (C=O); spectre de masse:  $m/e$  340 ( $M^+$ ), 205, 135 (100).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$ : C, 70,57; H, 5,92. Trouvé: C, 70,35; H, 5,91.

Oxime de la (méthoxy-3')-benzyl-2 diméthoxy-6,7 tétralone (**6b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 99%,  $F = 122^\circ$  (alcool 95%); spectre de masse:  $m/e$  341 ( $M^+$ ), 325, 324, 309, 204, 203, 176, 121 (100).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : C, 70,36; H, 6,79; N, 4,10. Trouvé: C, 70,26; H, 6,81; N, 4,40.

Oxime de la (diméthoxy-3',4')-benzyl-2 diméthoxy-6,7 tétralone (**6c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 95%,  $F = 159^\circ$  (alcool 95%); spectre de masse:  $m/e$  371 ( $M^+$ ), 354, 151 (100).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ : C, 67,90; H, 6,78; N, 3,77. Trouvé: C, 68,01; H, 6,82; N, 3,67.

Oxime de la (triméthoxy-3',4',5')-benzyl-2 diméthoxy-6,7 tétralone (**6d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 98%,  $F = 144^\circ$  (alcool 95%).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ : C, 65,82; H, 6,78; N, 3,49. Trouvé: C, 65,80; N, 6,82; H, 3,54.

(Méthoxy-3')-benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1*H* benzazépine-1 one-2 (**7b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 25%,  $F = 133^\circ$  (acétate d'éthyle-éther de pétrole); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 8,2 (s, 1H, NH échangeable), 7,4 à 6,5 (m, 6H, aromatiques), 3,85 (s, 6H) et 3,72 (s, 3H) (3  $\text{OCH}_3$ ), 3,5 à 1,8 (m, 7H,  $\text{CH}_2$  et H-3); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1685 (C=O), 3200 (NH); spectre de masse:  $m/e$  342, 341 ( $M^+$ ), 166 (100).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : C, 70,36; H, 6,79; N, 4,10. Trouvé: C, 70,44; H, 6,74; N, 3,91.

(Diméthoxy-3',4')-benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1*H* benzazépine-1 one-2 (**7c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 28%,  $F = 174^\circ$  (acétate d'éthyle); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 7,95 (s, 1H, NH échangeable), 6,7 (s, 4H) et 6,55 (s, 1H) (aromatiques), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,8 (s, 6H) (4  $\text{OCH}_3$ ), 3,7 à 1,5 (m, 7H,  $\text{CH}_2$  et H-3); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1640 (C=O), 3200 (NH); spectre de masse:  $m/e$  372 ( $M^+$ ), 166, 151 (100).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ : C, 67,90; H, 6,78; N, 3,77. Trouvé: C, 68,05; H, 6,88; N, 3,82.

(Triéthoxy-3',4',5')-benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1*H* benzazépine-1 one-2 (**7d**).

Ce composé a été préparé avec un rendement de 25%,  $F = 184^\circ$  (acétate d'éthyle); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 7,95 (s, 1H, NH échangeable), 6,75 (s, 1H) 6,6 (s, 1H), 6,4 (s, 2H) (aromatiques), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H) et 3,80 (s, 9H) (5  $\text{OCH}_3$ ), 3,5 à 1,8 (m, 7H,  $\text{CH}_2$  et H-3); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1680 (C=O), 3200 (NH); spectre de masse:  $m/e$  402, 401 (100,  $M^+$ ), 181, 166.

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ : C, 65,82; H, 6,78; N, 3,49. Trouvé: C, 65,68; H, 6,77; N, 3,62.

(Méthoxy-3')-benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1*H* benzazépine-2 one-1 (**8b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 24%,  $F = 195^\circ$  (alcool absolu); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 7,4 à 6,65 (m, 6H aromatiques et NH échangeable), 3,9 (s, 6H) et 3,77 (s, 3H) (3  $\text{OCH}_3$ ), 3,7  $\frac{1}{2}$  à 1,7 (m, 7H,  $\text{CH}_2$  et H-3); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1655 (C=O), 3180 (NH); spectre de masse:  $m/e$  341 ( $M^+$ ), 220 (100).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : C, 70,36; H, 6,79; N, 4,10. Trouvé: C, 70,42; H, 6,61; N, 4,19.

(Diméthoxy-3',4')-benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro 2,3,4,5 1*H* benzazépine-2 one-1 (**8c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 20%,  $F = 217^\circ$  (toluène); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 7,25 (s, 1H) et 6,8 à 6,6 (m, 4H) (aromatiques), 6,45 (m, 1H, NH échangeable), 3,95 (s, 6H), 3,9 (s, 3H) (4  $\text{OCH}_3$ ), 3,9 à 1,6 (m, 7H,  $\text{CH}_2$  et H-3); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1660 (C=O), 3180 (NH); spectre de masse:  $m/e$  371 ( $M^+$ ), 220 (100).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ : C, 67,90; H, 6,78; N, 3,77. Trouvé: C, 68,02; H, 6,78; N, 3,95.

(Triméthoxy-3',4',5')-benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1*H* benzazépine-2 one-1 (**8d**).

Ce composé a été préparé avec un rendement de 24%,  $F = 190^\circ$  (acétate d'éthyle-éther de pétrole); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 7,3 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,4 (s, 2H) (aromatiques), 6,09 (m, 1H, NH échangeable), 3,9 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 6H) (5  $\text{OCH}_3$ ), 3,6 à 1,7 (m, 7H,  $\text{CH}_2$  et H-3); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1630 (C=O), 3200 (NH); spectre de masse:  $m/e$  401 ( $M^+$ ), 221, 220 (100).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ : C, 65,82; H, 6,78; N, 3,49. Trouvé: C, 65,70; H, 6,77; N, 3,53.

Réaction de Schmidt sur la cétone **5e**.

Un Mélange de cétone **5e** (3,4 g, 10 mmoles) et d'acide trichloro acétique (56 g) est chauffé au bain d'huile à  $57^\circ$ . On ajoute l'azoture de sodium (1,3 g, 20 mmoles) par petites portions pendant 3,5 heures. La réaction est laissée à  $57^\circ$  pendant 15 heures puis on ajoute à nouveau de l'azoture de sodium (0,65 g, 10 mmoles) et on poursuit la réaction durant 1 heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée et on extrait par le chlorure de méthylène. Après traitement habituel, la phase organique donne 3,5 g de gomme. Par cristallisation dans 60 ml d'acétate d'éthyle on obtient 1,45 g de (méthylène dioxy-3',4')-benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1*H* benzazépine-2 one-1 (**8e**),  $F = 242^\circ$  (alcool 95%); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 7,3 (s, 1H) et 6,7 (m, 4H) (aromatiques), 6,3 (m, 1H, NH échangeable), 5,97 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -O), 3,95 (s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 3,85 à 1,7 (m, 7H,  $\text{CH}_2$  et H-3); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1630 (C=O), 3200 (NH); spectre de masse:  $m/e$  355 ( $M^+$ ), 221, 220 (100).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : C, 67,59; H, 5,96; N, 3,94. Trouvé: C, 67,64; H, 5,80; N, 4,01.

Les eaux mères de cristallisation de **8e** sont concentrées sous vide et fournissent un précipité (0,6 g) qui est chromatographié sur silice (28 g): le mélange chlorure de méthylène-éther (95/5) fournit 0,41 g de (méthylènedioxy-3',4')-benzyl-5 diméthoxy-9,10 dihydro-6,7 tétrazolo-[5,4-*a*]benzazépine-2 (**9**),  $F = 187^\circ$  (acétate d'éthyle); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 7,77 (s, 1H), 6,8 à 6,4 (m, 4H) (aromatiques), 5,92 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -O), 5,25 à 4,75 (m, 1H, H-5), 4 et 3,95 (s, 3H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 4,1 à 2,8 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  benzyliques), 2,5 à 2 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  en 6).

Le mélange chlorure de méthylène-éther (70/30) fournit 0,117 g de lactame **8e** ( $F$  ir identiques).

Le mélange éther-méthanol (80/20) fournit 0,04 g (1,2%) de méthylènedioxy-3',4')-benzyl-4 diméthoxy-6,7 hexahydro-1,2,3,4,5,6 benzodiazocine-1,3 one-2 (**10**),  $F = 233^\circ$  (acétate d'éthyle); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1665 (C=O), 3400 et 3200 (NH); spectre de masse:  $m/e$  370 ( $M^+$ ), 192 (100).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 64,85; H, 5,98; N, 7,56. Trouvé: C, 64,11; H, 5,97; N, 7,47.

Les eaux mères de seconde cristallisation sont évaporées à sec et purifiées par chromatographie sur colonne de silice (90 g): le mélange chlorure de méthylène-éther (99/1) fournit 0,382 g (11,2%) de cétone de départ **5e**.

Le mélange chlorure de méthylène-éther (95/5) fournit 0,114 g (16% au total) de tétrazole **9**. Le mélange chlorure de méthylène-éther (90/10) fournit 0,211 g (7%) de (méthylènedioxy-3',4')-benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1*H* benzazépine-1 one-2 (**7e**),  $F = 185^\circ$  (méthanol); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 8,2 (s, 1H, NH échangeable), 6,77 (m, 5H, aromatiques), 5,9 (s, 2H, O- $\text{CH}_2$ -O), 3,9 (s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 3,4 à 1,8 (m, 7H,  $\text{CH}_2$  et H-3); ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  1680 (C=O), 3200 (NH); spectre de masse:  $m/e$  355 ( $M^+$ ), 166 (100).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : C, 67,59; H, 5,96; N, 3,94. Trouvé: C, 67,40; H, 6,00; N, 4,00.

Le mélange chlorure de méthylène-éther (60/40) fournit 0,1 g (53 % au total) de lactame **8e**.

#### Réduction du tétrazole.

Le tétrazole **9** (0,794 g, 2,1 mmoles) est dissout dans le toluène sec (20 ml). On ajoute une solution de Red Al à 70 % dans le toluène (2 ml). Le milieu réactionnel est laissé 1 heure à température ordinaire puis hydrolysé par de l'eau et de l'acide chlorhydrique à 5 %. Après 20 minutes de chauffage à 100°, on refroidit, on décante la phase aqueuse, on relave le toluène avec un peu d'acide dilué puis de l'eau. Tous les lavages sont réunis, alcalinisés, extraits par le chlorure de méthylène. Par évaporation, la phase organique livre 0,53 g de laque. Une purification par filtration sur silice conduit à 0,15 g (21 %) de benzazépine-2 **12e** (F. ir identiques).

#### Préparation des benzazépines-2 (**12**).

Mode opératoire général: le lactame **8** (environ 1g) est mis en solution dans le toluène sec (80 ml). On ajoute la solution **2M** du complexe diborane-diméthylsulfure dans le toluène (6 à 8 ml). On chauffe à 80° (bain d'huile) et on suit la réaction en ccm. Quand la réaction est terminée (généralement 4 heures), on refroidit, on acidifie lentement par de l'acide chlorhydrique à 5 %, puis on porte à reflux pendant 15 minutes. Après refroidissement, on décante la phase aqueuse, on lave le toluène avec un peu d'acide dilué puis à l'eau. Les lavages sont réunis, alcalinisés, extraits par le chlorure de méthylène. Par évaporation, la phase organique livre les benzazépines-2 **12**. Ces composés sont soit cristallisés directement dans l'éther, soit purifiés par l'intermédiaire de leur chlorhydrate.

#### Benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1H benzazépine-2 (**12a**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 91 % sous forme de laque non cristallisable; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 7,35 (m, 5H) et 6,75 (s, 2H) (aromatiques), 3,86 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 4,2 à 1 (m, 9H, CH<sub>2</sub> et H-3), 2,8 (s, 1H, NH échangeable); ir (pur):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3320 (NH); spectre de masse: m/e 206 (100, M<sup>+</sup>-91).

Le chlorhydrate de **12a** est préparé quantitativement, F = 236-238° (méthanol-éther).

Anal. Calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 68,35; H, 7,24; N, 4,19. Trouvé: C, 68,07; H, 7,17; N, 4,17.

#### (Méthoxy-3')-benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1H benzazépine-2 (**12b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 85 %, F = 62° (éther); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 7,4 à 6,8 (m, 6H, aromatiques), 3,9 (s, 6H) et 3,85 (s, 3H) (3 OCH<sub>3</sub>), 4,4 à 1 (m, 9H, CH<sub>2</sub> et H-3), 1,85 (s, 1H, NH échangeable); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3300 (NH); spectre de masse: m/e 206 (100, M<sup>+</sup>-121).

Anal. Calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>: C, 73,36; H, 7,70; N, 4,28. Trouvé: C, 73,01; H, 7,66; N, 4,34.

Le chlorhydrate de **12b** est préparé quantitativement, F = 187° (méthanol-éther).

Anal. Calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>3</sub>: C, 66,01; H, 7,20; N, 3,85. Trouvé: C, 65,71; H, 7,27; N, 3,86.

#### (Diméthoxy-3',4')-benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1H benzazépine-2 (**12c**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 87 %, F = 102° (éther); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 6,85 (s, 3H) et 6,75 (s, 2H) (aromatiques), 3,9 (s, 6H) et 3,8 (s, 6H) (4 OCH<sub>3</sub>), 3,6 à 1,2 (m, 10H, CH<sub>2</sub>, H-3 et NH échangeable); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3300 (NH); spectre de masse: m/e 206 (100, M<sup>+</sup>-151).

Anal. Calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: C, 70,56; H, 7,61; N, 3,92. Trouvé: C, 70,55; H, 7,62; N, 3,95.

#### (Triméthoxy-3',4',5')-benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1H benzazépine-2 (**12d**).

Ce composé a été préparé avec un rendement de 73 %, F = 100° (éther); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 6,77 (s, 2H) et 6,53 (s, 2H)

(aromatiques), 3,9 (s, 15H, 5 OCH<sub>3</sub>), 3,5 à 1,2 (m, 9H, CH<sub>2</sub> et H-3), 1,9 (s, 1H, NH échangeable); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3300 (NH); spectre de masse: m/e 206 (100, M<sup>+</sup>-181).

Anal. Calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>: C, 68,19; H, 7,54; N, 3,62. Trouvé: C, 67,28; H, 7,34; N, 3,42.

#### (Méthylènedioxy-3',4')-benzyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 1H benzazépine-2 (**12e**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 92 %, F = 103° (éther); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 6,75 (m, 5H, aromatiques), 5,9 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 3,95 (s, 3H) et 3,9 (s, 3H (2 OCH<sub>3</sub>), 4,1 à 1 (m, 9H, CH<sub>2</sub> et H-3), 1,6 (s, 1H, NH échangeable); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3300 (NH); spectre de masse: m/e 206 (100, M<sup>+</sup>-135).

Anal. Calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: C, 70,36; H, 6,79; N, 4,10. Trouvé: C, 70,54; H, 6,70; N, 4,09.

Le chlorhydrate de **12e** est préparé quantitativement, F = 206° (eau).

Anal. Calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub>: C, 64,57; H, 6,40; N, 3,70. Trouvé: C, 64,00; H, 6,41; N, 3,67.

#### Préparation des isoquino[2,3-*b*]benzazépines-2 (**1**).

Mode opératoire général: la benzazépine **12** (1 mmole sous forme de chlorhydrate) est dissoute dans l'eau (10 ml). On ajoute du polyoxy méthylène (2 mmoles) et on chauffe à 90° (bain d'huile). Après 7 heures de réaction, on alcalinise et on extrait par le chloroforme. La phase organique donne les isoquino[2,3-*b*]benzazépines-2 (**1**) par évaporation.

#### Triméthoxy-2,3,9 hexahydro-5,6,6a,7,12,14 isoquino[2,3-*b*]benzazépine-2 (**1b**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90 %, F = 153° (acétate d'éthyle); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 7 à 6,5 (m, 5H, aromatiques), 4,2 et 3,75 (doublet J = 15 Hz, système AB, CH<sub>2</sub> en 12 ou 14), 3,9 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 3H) (3 OCH<sub>3</sub>), 3,6 à 1,6 (m, 9H, CH<sub>2</sub> en 5,6,7,14 ou 12 et H-6a); spectre de masse: m/e 340, 339 (M<sup>+</sup>), 338, 206 (100), 179, 178.

Anal. Calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>: C, 74,31; H, 7,42; N, 4,13. Trouvé: C, 74,51; H, 7,43; N, 4,20.

#### Tétraméthoxy-2,3,9,10 hexahydro-5,6,6a,7,12,14 isoquino[2,3-*b*]benzazépine-2 (**1c**).

Ce produit a été obtenu avec un rendement de 90 %. (F et ir sont identiques au composé **1c** déjà décrit [1]).

#### Pentaméthoxy-2,3,9,10,11 hexahydro-5,6,6a,7,12,14 isoquino[2,3-*b*]benzazépine-2 (**1d**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 85 %, F = 128° (alcool 95 %); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 6,77 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,37 (s, 1H) (aromatiques), 4,2 et 3,87 (doublet, J = 15 Hz, système AB, CH<sub>2</sub> en 12 ou 14), 3,9 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,82 (s, 6H) (5 OCH<sub>3</sub>), 3,65 à 1,65 (m, 9H, CH<sub>2</sub> en 5,6,7,14 ou 12 et H-6a); spectre de masse: m/e 400, 399 (M<sup>+</sup>), 398, 235, 220, 194 (100), 179, 178.

Anal. Calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>: C, 69,15; H, 7,32; N, 3,51. Trouvé: C, 68,86; H, 7,17; N, 3,46.

#### Diméthoxy-2,3 méthylènedioxy-9,10 hexahydro-5,6,6a,7,12,14 isoquino[2,3-*b*]benzazépine-2 (**1e**).

Ce composé a été préparé avec un rendement de 94 %, F = 150° (alcool 95 %); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 6,77 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,46 (s, 1H) (aromatiques), 5,84 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 4,13 et 3,77 (doublet J = 14,6 Hz, système AB, CH<sub>2</sub> en 12 ou 14), 3,88 et 3,84 (s, 3H, 2 OCH<sub>3</sub>), 3,6 à 1,4 (m, 9H, CH<sub>2</sub> en 5,6,7,14 ou 12 et H-6a); spectre de masse: m/e 354, 353 (100, M<sup>+</sup>), 352, 189, 179, 178, 176, 174, 148.

Anal. Calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: C, 71,37; H, 6,56; N, 3,96. Trouvé: C, 71,23; H, 6,49; N, 3,92.

Le chlorhydrate de **1e** est préparé quantitativement, F = 252-254° (méthanol-éther).

Anal. Calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub>: C, 64,69; H, 6,20; N, 3,59. Trouvé: C, 64,12; H, 6,29; N, 3,45.

Pentaméthoxy-2,3,9,10,11 hydroxyméthyl-8 hexahydro-5,6,6a,7,12,14 isoquino[2,3-*b*]benzazépine-2 (**13a**).

La benzazépine **12d** (0,576 g, 1,48 mmoles) est dissoute dans l'acide chlorhydrique à 5% (15 ml). On ajoute du polyoxyméthylène (0,58 g, 19 mmoles). On porte au bain d'huile à 90° pendant 18 heures. Après traitement habituel on obtient 0,481 g (75%) de composé **13a**,  $F = 184^\circ$  (alcool absolu); rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 6,84 et 6,72 (s, 1H) (aromatiques), 4,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub> OH), 3,9 (s, 5H, 5 OCH<sub>3</sub>), 4,4 à 2,6 (m, 9H, CH<sub>2</sub> en 5,7,12,14 et H-6a), 2,15 (s, 1H, OH échangeable). Le dérivé acétylé **13b** a été obtenu sous forme de laque non cristallisable; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 6,83 et 6,74 (s, 1H) (aromatiques) 5,16 (s, 2H, CH<sub>2</sub> OAc), 3,9 (s, 15H, 5 OCH<sub>3</sub>), 4,6 à 2,6 (m, 9H, CH<sub>2</sub> en 5,7,12,14 et H-6a), 2,3 à 1,6 (m, 2H, CH<sub>2</sub> en 6), 2,06 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); ir (pur):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1735 (OCOCH<sub>3</sub>); spectre de masse:  $m/e$  472, 471, (100, M<sup>+</sup>), 470, 396, 232, 207, 179, 178.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] J. Hénin et J. Gardent, *Bull. Soc. Chim. France*, 317 (1984).
- [2] R. K. Y. Zee-Cheng et C. C. Cheng, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1630 (1970).
- [3] C. C. Cheng et R. K. Y. Zee-Cheng, *Heterocycles*, **15**, 1275 (1981).
- [4] J. Gardent, G. Hazebrucq et G. Cormier, *Bull. Soc. Chim. France*, 4001 (1969).
- [5] J. Hénin et J. Gardent, *Bull. Soc. Chim. France*, 89 (1977).

[6] L. D. Donaruma et W. Z. Heldt, *Org. React.*, **11**, 1.

[7] S. Kasperek, "Advances in heterocyclic Chemistry", A. R. Katritzky et A. J. Boulton, eds, Academic Press, Inc., Londres, 1974, Vol **17**, p 69 et références citées.

[8] H. Wolff, *Org. React.*, **3**, 307.

[9] Ref [7], p 77.

[10] P. A. S. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 436 (1954).

[11] P. A. S. Smith, "Molecular Rearrangements", Part I, Paul de Mayo, ed, Interscience Publishers, New York, N. Y., 1963, p 520.

[12] M. Fieser et L. F. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", Wiley-Interscience, New York, NY, 1974, Vol **4**, p 191.

[13] A. Pictet et T. Spengler, *Chem. Ber.*, **44**, 2030 (1911).

[14] W. M. Whaley et T. R. Govindachari, *Org. React.*, **6**, 151 (1951).

[15] R. K. Hill et R. M. Carlson *J. Org. Chem.*, **30**, 1571 (1965).

[16] Nous remercions Madame C. Trentesaux et M. P. Jeannesson (laboratoire de Biochimie) pour la détermination des DI 50.

## English Summary.

Several hexahydroisoquino[2,3-*b*][2]benzazepines **1b-e** variously substituted at positions 9,10,11 by alkoxy groups have been prepared by the Pictet-Spengler cyclization between formaldehyde and 3-alkoxybenzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepines **12b-e**. The compounds did not show any antitumor activity against leukemia L-1210 cells.