

HÉTÉROCYCLISATIONS DE SELS D'IMINIUM PROVENANT DE QUELQUES β-AMINO-β-LACTAMES ET DE LEURS DERIVES GEM-DIFONCTIONNELS

Christian NISOLE, Philippe URIAC* et Jean HUET

Laboratoire de Chimie Pharmaceutique

Université de Rennes I, Avenue du Professeur Léon Bernard

F 35043 RENNES CEDEX

Loïc TOUPET

Laboratoire de Physique Cristalline U.R.A. 804

Université de Rennes I, Campus de Beaulieu

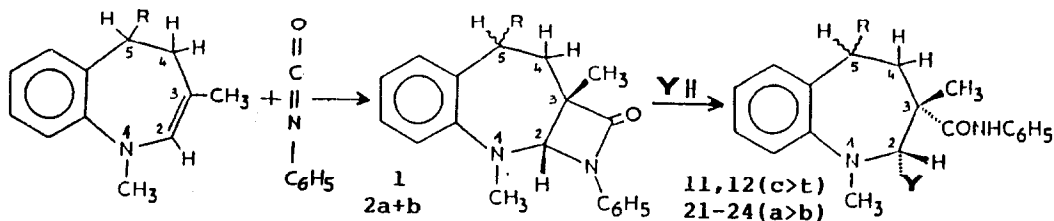
F 35042 RENNES CEDEX

(Received in Belgium 19 November 1991)

ABSTRACT: β-amino-β-lactams and their gem-difunctional derivatives of two series (1-benzoazepine and linear analog) lead stereospecifically to two types of heterocycles in strong acidic medium. Iminium ions and benzylic carbocations are proposed as reactive intermediates.

1-INTRODUCTION

Dans un précédent travail (1) nous avons décrit l'accès à des β-amino-β-lactames, dérivés de 1-benzoazépines (2), et étudié leur réactivité vis-à-vis de divers réactifs protiques YH (CH₃OH, CH₃SH, H₂O, C₆H₅NH₂). L'étude a été également étendue à un analogue linéaire (3).



c :	H-2 et CH ₃ -3	<i>cis</i>
t :	" " "	<i>trans</i>
a :	H-5 et CH ₃ -3	<i>cis</i>
b :	" " "	<i>trans</i>

Y	OCH ₃	SCH ₃	OH	NHC ₆ H ₅
R=H	11	12	-	-
R=CH ₃	21	22	23	24

Schéma 1

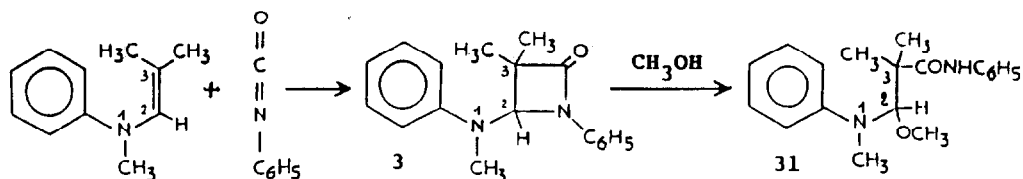


Schéma 1

Dans ce mémoire, nous rapportons comment nous avons utilisé ces β -amino- β -lactames ainsi que les dérivés gem-difonctionnels qui en proviennent pour synthétiser divers hétérocycles. La mise en oeuvre de cette stratégie résulte des deux constatations suivantes, relevées dans la littérature.

Premièrement, la rupture hétérolytique de la liaison C-Y de dérivés gem-difonctionnels azotés (carbinolamines, gem-diamines, amino-éthers...) peut permettre la formation d'un ion iminium (4), (5), (6). Cette réaction procède par protonation suivie d'élimination (schéma 2).

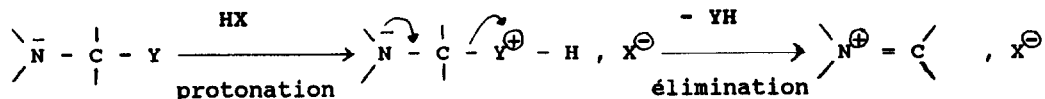
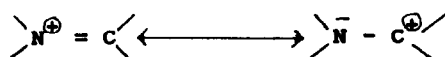


Schéma 2

Les réactifs les plus souvent utilisés pour réaliser cette séquence sont donc les acides protiques (HX, CF_3COOH) (7) mais également les halogénures d'acides (8) ou encore les halogénures de triméthylsilyle (9).

Deuxièmement, les ions iminium ainsi préparés qui présentent les deux formes limites suivantes :



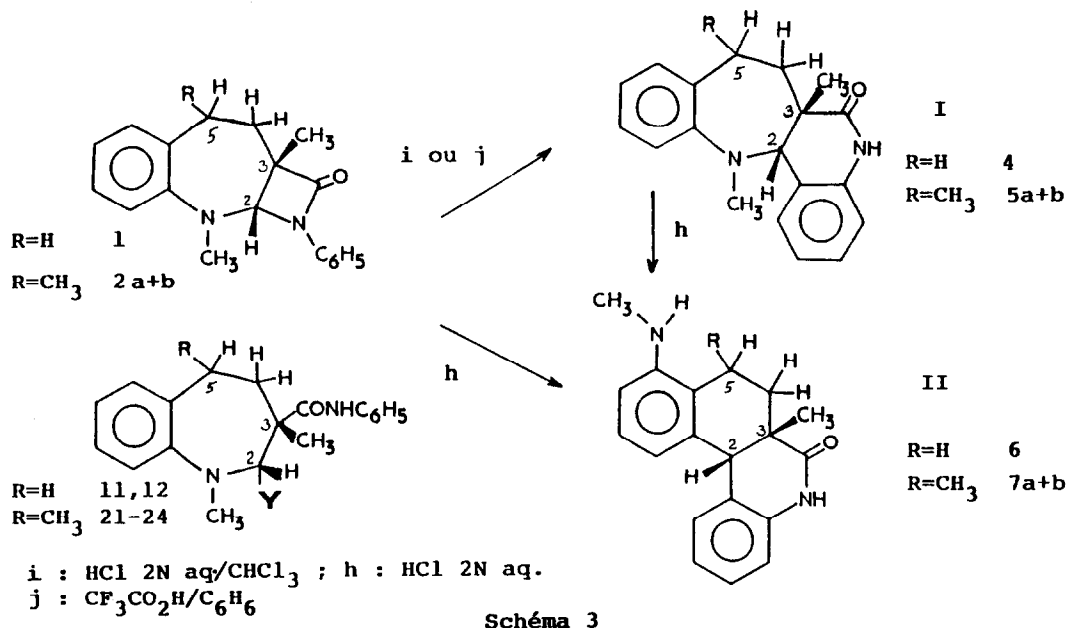
peuvent être utilisés comme agents de substitution électrophile sur des noyaux aromatiques activés (10), (5). Par ailleurs, des hétérocyclisations, mettant en jeu des ions iminium, ont été relatées (6). Ainsi, des synthèses d'alcaloïdes ont été réalisées notamment par Wenkert et coll. (11), Speckamp et coll. (12), Husson et coll. (13).

Nos propres substrats ont pu aussi fournir des ions iminium qui, par substitution électrophile interne, ont permis la synthèse stéréospécifique d'une première catégorie d'hétérocycles (I). Ces derniers par catalyse acide peuvent se réarranger, également stéréospécifiquement, en une deuxième catégorie (II) d'hétérocycles.

Après avoir décrit nos résultats et les preuves structurales, nous proposerons un schéma mécanistique, susceptible, en particulier, d'expliquer la stéréospécificité de ces hétérocyclisations.

2-RESULTATS

2-1 Dérivés des benzazépines (schéma 3)



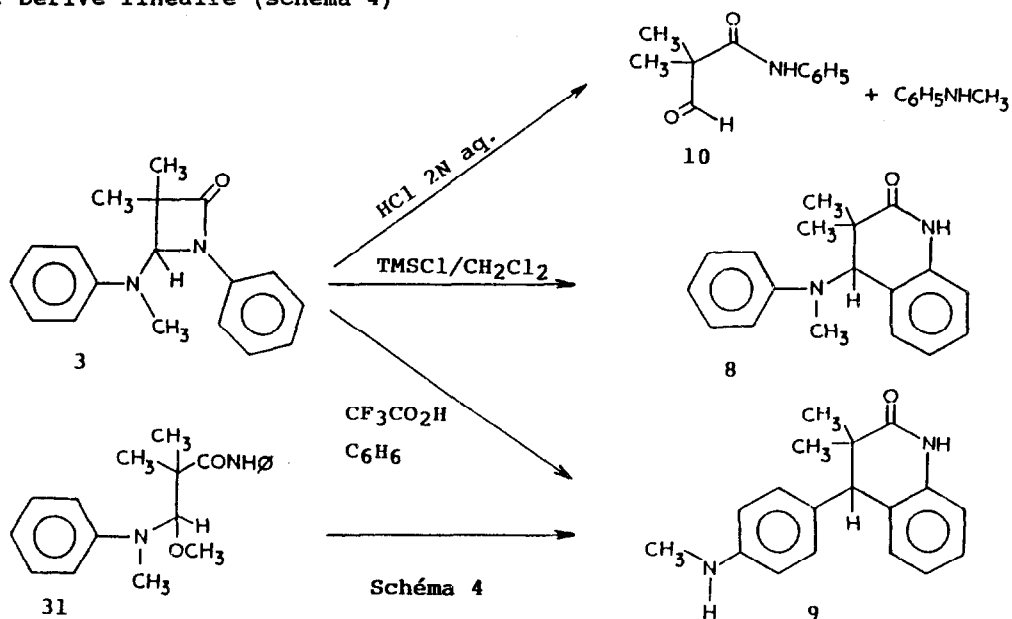
En milieu acide, soit diphasique (HCl aqueux 2N/CHCl₃), soit anhydre (CF₃COOH/C₆H₆), les β-amino-β-lactames 1 et 2a + 2b fournissent un premier type (I) de composés tétracycliques, les "benzazépino-quinoléines" 4 et 5a + 5b, avec de bons rendements (≈ 80%).

Par contre, si l'on opère en milieu acide aqueux homogène (HCl 2N), un deuxième type (II) de dérivés tétracycliques, les "amino-naphto-quinoléines" 6 et 7a + 7b, sont obtenus avec des rendements inférieurs (≈ 50%). La présence de traces des premiers tétracycles (4 ou 5) nous a amenés à vérifier que ceux-ci, placés dans ces conditions, se transforment bien en 6 ou 7.

Des résultats comparables sont obtenus à partir des dérivés gem-difonctionnels 11,12 et 21 à 24 (1).

Ces réactions sont stéréospécifiques. En effet dans tous ces tétracycliques, le CH₃-3 et le H-2 sont en relation *cis*. Les composés 5 et 7 existent sous la forme de deux diastéréoisomères a et b (dûs à la présence du CH₃-5). Ils peuvent être synthétisés de façon univoque à partir des isomères a et b de l'amino-éther 21, dont la structure est parfaitement établie (1), ce qui permet d'attribuer les configurations.

2-2 Dérivé linéaire (schéma 4)



Toute présence d'eau induit l'hydrolyse totale en aldéhyde 10 (3) et *N*-méthylaniline ce qui nous a conduit à éviter ce solvant.

Dans le benzène, en présence de CF_3COOH , nous n'obtenons pas le dérivé 8 attendu, homologue de 4 ou 5, mais le composé 9, homologue de 6 ou 7 (type II), avec un rendement d'environ 30%.

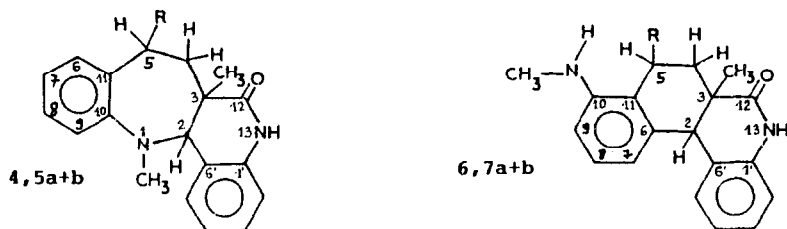
Seule, l'utilisation du chlorotriméthylsilane (TMSCl) dans le CH_2Cl_2 nous permet d'obtenir 8 avec un rendement très faible ($\approx 5\%$). De ce fait, nous n'avons pas pu étudier la transformation de 8 en 9. Toutefois, signalons que, lors de la synthèse de 9, des traces de 8 sont mises en évidence.

Le composé 9 peut également être préparé à partir de 31.

3-STRUCTURE

3-1 Dérivés des benzazépines

Nous utilisons la numérotation suivante (idem en part. exp.) :



Spectrométrie de masse

Les produits obtenus sont des isomères des benzazépino-azétidinones 1 et 2. Ils ont donc la même masse moléculaire mais leurs fragmentations sont différentes. Ainsi ils ne donnent pas de rétrocycloaddition(1).

Infrarouge

Les vibrations caractéristiques du lactame (CO-12 NH-13) sont présentes avec $\nu_{C=O}$ vers 1650 cm^{-1} et ν_{NH} vers 3200 cm^{-1} . Pour les composés 6 et 7 une vibration supplémentaire, correspondant au groupe $-NHCH_3$ de la naphtylamine, apparaît vers 3360 cm^{-1} .

RMN¹H

Les produits de départ, β -amino- β -lactames ou gem-difonctionnels, possèdent neuf protons aromatiques et aucun proton échangeable. En revanche, on relève la présence de huit protons aromatiques plus un proton échangeable pour les produits 4 ,5 et sept protons aromatiques plus deux protons échangeables pour 6 et 7.

Les H-2 restent déblindés, vers 4 ppm ce qui permet de mesurer la proportion relative des isomères ainsi que d'étudier l'effet Overhauser nucléaire .

RMN¹³C

Les valeurs principales sont reportées sur le tableau I.

"Benzazépino-quinoléines" 4 et 5 : nous relevons la présence de quatre signaux de carbones hybridés sp^2 , singulets, correspondant aux jonctions des cycles aromatiques (carbones 1',6',10,11). L'entité CH_3-N-CH est caractérisée par le δ du CH_3 , typique d'un méthyle d'amine tertiaire. Le déplacement chimique du C-2 et le couplage JC-2 H-2 sont compatibles avec la structure azépinique (2),(14).

"Amino-naphtoquinoléines" 6 et 7 : les jonctions des cycles aromatiques (carbones 1',6',6,11) et le C-10 sont caractérisées par cinq signaux de carbones hybridés sp^2 , singulets. L'enchaînement CH_3-N-CH disparaît, le CH_3 -1 possède un δ en accord avec un groupe amine aromatique secondaire. Le C-2 subit un blindage relatif et une diminution de son couplage avec le H-2. Tous ces éléments accréditent la disparition du cycle azépinique (2),(14) .

TABLEAU I

		CH ₃ -1 (ppm)	C-2 (ppm)	J C-2 H-2 (Hz)	C-6 (ppm)
4		37,84	67,28	140	130,45 d
5	a	38,69	68,14	136	126,29 d
	b	39,55	71,22	136	126,45 d
6		30,60	48,53	131	135,41 s
7	a	31,18	42,28	128	134,61 s
	b	30,83	48,91	133	136,66 s
8		31,26	66,59	136	-
9		30,82	54,85	129	-

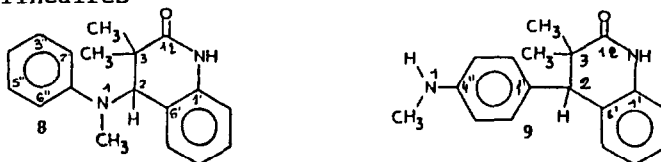
Stéréochimie

Elle est démontrée par :

- diffraction des rayons X pour 4 et 7b,
- effet Overhauser nucléaire,
- filiation chimique à partir de 21a et 21b.

Ces éléments sont rassemblés sur le schéma 5. Les études radiocristallographiques, réalisées dans chaque série permettent de connaître la géométrie du C-5 et l'effet Overhauser prouve la relation *cis* entre le CH₃-3 et le H-2.

3-2 Dérivés linéaires



Spectrométrie de masse

La masse moléculaire est identique à celle du β -amino- β -lactame 3 et on n'observe pas de rétrocycloaddition.

Infrarouge

Les vibrations du lactame sont situées vers 1650 cm⁻¹ pour ν C=O et 3200 cm⁻¹ pour ν NH. La fonction amine secondaire de 9 est caractérisée par une vibration à 3350 cm⁻¹.

RMN¹H

Pour le composé 8 neuf protons aromatiques et un échangeable sont mis en évidence. En ce qui concerne le produit 9, on relève la présence de

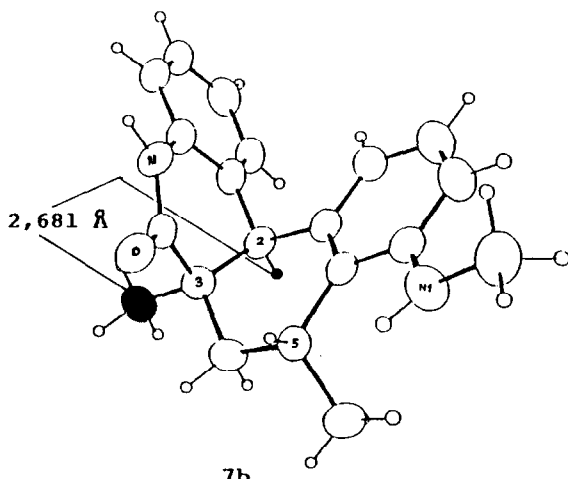
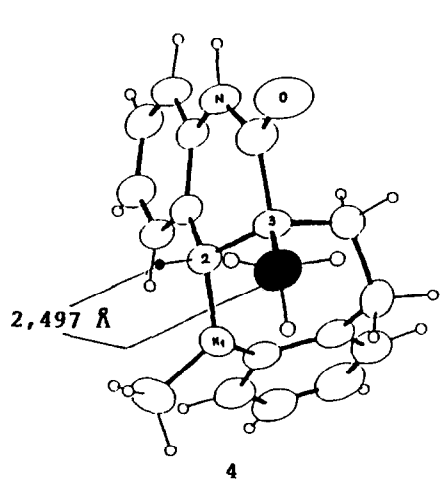
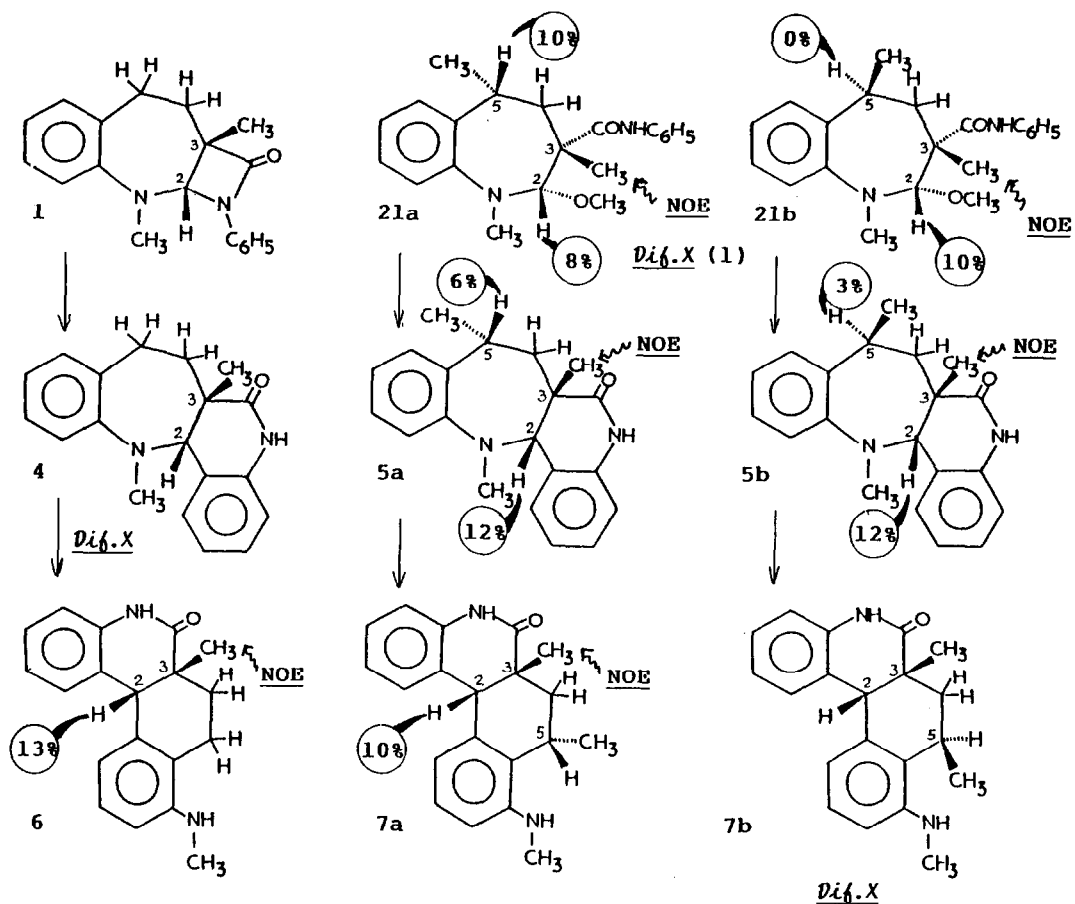


Schéma 5

huit hydrogènes aromatiques et celle de deux échangeables. Rappelons que l'azétidinone 3 comprend dix protons aromatiques et aucun échangeable.

RMN¹³C

Les déplacements chimiques correspondant à la partie quinoléine sont très voisins de ceux relevés pour les "benzazépino-quinoléines" 4 et 5 (voir tableau I), ainsi que pour les "amino-naphtoquinoléines" 6 et 7. On remarque également les jonctions des cycles aromatiques (trois signaux de carbones sp² pour 8, quatre pour 9). Pour 8, la valeur du couplage JC-2 H-2 (136 Hz) est en accord avec la conservation d'une liaison N-1 — C-2 alors que pour 9, celle-ci (129 Hz) confirme la coupure de cette liaison.

La position para de la fonction amine secondaire (C-4") dans 9 est prouvée par l'équivalence des carbones ortho (2", 6") et méta (3", 5").

Le déplacement chimique du CH₃-1 vers 30 ppm dans les deux produits est conforme à la structure non hétérocyclique.

4-DISCUSSION

Il s'agit de proposer un mécanisme pour la formation stéréospécifique des hétérocycles I (4,5,8) et II (6,7,9).

Pour cela, nous postulons l'existence de deux intermédiaires chargés positivement (schéma 6) :

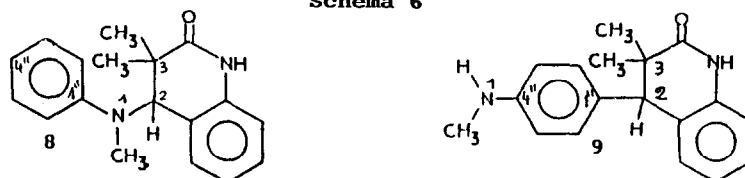
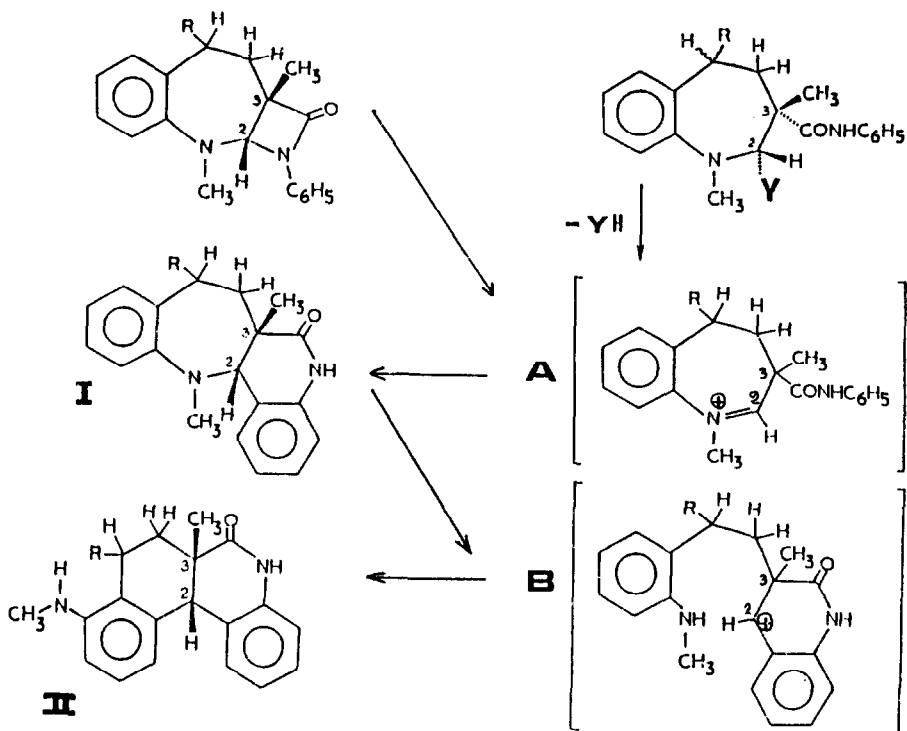
- un iminium A, résultant de la rupture de la liaison C-2-N-13 des β-amino-β-lactames de départ ou provenant des dérivés gem-difonctionnels par élimination de YH,
- un carbocation benzylique B, dû à la scission de la liaison C-2-N-1 des composés I.

La suite réactionnelle est la même pour le dérivé linéaire, le composé 9 (type II) différant un peu de ses homologues. En effet, la N-méthylaniline libérée se fixe en para sur le C-2 (schéma 7).

Les conditions de formation de A (et donc de I) sont pour les dérivés des benzazépines :

- un milieu aprotique (C₆H₆) et une catalyse acide (CF₃COOH),
- l'utilisation d'une phase hétérogène, constituée de HCl aqueux 2N et de CHCl₃, ce dernier servant vraisemblablement à extraire les dérivés I formés, très peu basiques, et à éviter ainsi leur évolution en B puis II.

En ce qui concerne le dérivé linéaire il faut recourir à un réactif beaucoup plus doux, à savoir TMSCl dans CH₂Cl₂, pour éviter la transformation de I en II et obtenir ainsi de très faibles quantités de 8.



L'existence des ions iminium A est bien validée par le fait que nous avons pu caractériser par RMN (Tableau II) *in situ* les trifluoroacétates d'iminium 15 et 25a + 25b (15), qui par chauffage donnent ensuite respectivement 4 et 5a + 5b. La possibilité de préparer les produits I (et donc A) à partir des dérivés gem-difonctionnels nous semble également être un argument très positif.

TABLEAU II

	H-2 (ppm)	CH ₃ -1 (ppm)	C-2 (ppm)	J C-2 H-2 (Hz)	CH ₃ -1 (ppm)
15	8,90	3,30	186,36	188	49,83
25a	8,87	3,29			
25b	8,70	3,29			

La formation de B (puis de II), nécessairement postérieure à celle de I, nécessite un milieu acide fort (HCl 2N) et dissociant (H_2O) pour permettre la rupture, après protonation, du cycle azépinique. Dans le cas du dérivé linéaire l'élimination de N-méthylaniline est plus facile d'où l'utilisation de CF_3COOH dans le benzène. Notons également que la présence de H_2O conduit à l'hydrolyse de l'iminium formé en aldéhyde 10 (3).

Comme nous l'avons signalé, les réactions décrites sont stéréospécifiques et la relation *cis* entre le CH_3-3 et le H-2 est conservée.

En nous référant aux travaux précédemment cités, en particulier de Speckamp et coll. (12), de Husson et coll. (13) ainsi que de Brown et coll. (16), dans lesquels une haute sélectivité est également notée, pour des motifs conformationnels, nous pouvons écrire pour A et B deux états de transition α et β , qui vont nous permettre d'expliquer cette stéréospécificité (schéma 8).

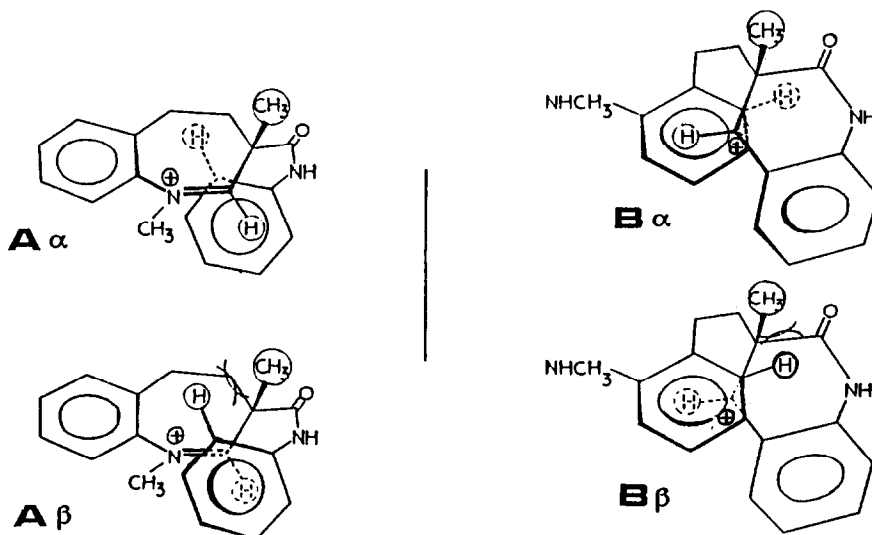


Schéma 8

Dans les états de transition Aβ et Bβ, le groupe phényle du carboxamide en 3 se positionne sur la face supérieure, du côté du CH_3-3 . Il y a donc une forte gêne stérique avec ce dernier. C'est pourquoi ces états de transition β, qui conduiraient à une relation *trans* entre le CH_3-3 et le H-2, sont très défavorisés.

Par contre, dans les états de transition Aα et Bα, le groupe phényle, positionné sur la face inférieure (de l'autre côté du CH_3-3) peut facilement interagir avec le C-2 et donner ainsi la géométrie observée.

Dans les dérivés linéaires, compte-tenu de la présence des deux CH_3 en 3, seul le C-2 est asymétrique. Cependant, pour la formation de I, la même explication peut être avancée. En ce qui concerne le produit réarrangé II, la substitution en para (et non ortho) de l'amine secondaire paraît logique, compte-tenu des encombrements stériques.

5-CONCLUSION

L'application d'une stratégie de synthèse éprouvée, à savoir la cyclisation d'ions iminium, à de nouveaux substrats de départ, des β -amino- β -lactames et des composés gem-difonctionnels, permet la synthèse stéréospécifique, avec de bons rendements, de nouveaux composés tétracycliques. L'extension, plus difficile, à un analogue linéaire laisse penser que nos résultats peuvent être vraisemblablement étendus à d'autres β -amino- β -lactames(17).

PARTIE EXPERIMENTALE

1- APPAREILS et TECHNIQUES

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, avec comme référence le tétraméthylsilane (TMS), et les constantes de couplage (J) en Hertz. Le solvant est précisé dans le texte. RMN^1H : les spectres sont enregistrés à 300 MHz, sur l'appareil à Transformée de Fourier BRUKER AM 300 du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (C.R.M.P.O.). Les systèmes AB sont décrits de la façon suivante : *le plus déblindé : H- α (m:centré), *le plus blindé : H- β (m:centré), $J_{\text{H}-\alpha}$ H- β (Hz). Effet Overhauser : le dégazage des échantillons est obtenu en faisant passer un courant d'azote, de qualité U, à l'intérieur du tube RMN dont la base est plongée dans une cuve à ultra-sons remplie d'eau, pendant 20 mn. RMN^{13}C : les enregistrements sont faits en général à 75 MHz sur l'appareil BRUKER AM 300. Certains sont effectués sur BRUKER WP 80 DS (20 MHz). Les spectres sont enregistrés en découplage total et en mode non découplé. Les attributions sont réalisées grâce aux incréments, ainsi qu'aux couplages 1J et longues distances(18). Les valeurs marquées d'une étoile (*) peuvent être inversées.

Spectrométrie Infrarouge (IR). Les spectres infrarouge sont enregistrés avec un spectromètre PERKIN-ELMER 377. Les échantillons sont préparés par pastillage à raison de 2 mg de produit pour 200 mg de KBr.

Spectrométrie de Masse (SM). L'appareil à haute résolution utilisé est le VARIAN MAT 311 du C.R.M.P.O. 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 3000 V. La masse exacte des ions, mesurée avec une incertitude relative de 5.10^{-6} , permet de leur attribuer une formule brute, leur abondance relative est indiquée entre parenthèses.

Analyse élémentaire. Les analyses élémentaires sont réalisées au Laboratoire Central de Microanalyse du CNRS de Vernaison.

Points de fusion (PF°C) Ils sont déterminés sur un banc chauffant de KOFLER **Chromatographie solide-liquide.** Les chromatographies préparatives sont effectuées sur des colonnes réalisées avec un gel de silice 60 "Merck" de granulométrie de 70 à 230 Mesh (30 g de silice pour 1 g de brut à séparer). Les mélanges de solvants utilisés sont indiqués (en volumes) dans le texte. Les chromatographies analytiques sont effectuées sur des plaques "Merck" en aluminium recouvertes de gel de silice 60, F254. Les valeurs de R_f sont données à titre indicatif.

2-MODES OPERATOIRES , DONNEES PHYSICO-CHEMIQUES ET SPECTROSCOPIQUES

Composés 1, 2, 3, 11, 10, 12, 21, 22, 23, 24, 31 : voir la référence 1.

Composé 4 (2R* 3R*)

Mode opératoire A : Dans un ballon de 100 ml surmonté d'un réfrigérant ascendant, on solubilise 2,9 g (10 mmoles) de 1 dans 20 ml de CHCl_3 . 30 ml d'une solution aqueuse de HCl 2N sont ajoutés. Le mélange est mis à léger reflux pendant 24 heures (contrôle en CCM). La phase aqueuse est ensuite alcalinisée par NaOH concentré et extraite par le chloroforme. Les phases organiques réunies sont séchées sur K_2CO_3 et évaporées. Le produit est repris par de l'éther glacé, il cristallise sous forme d'une poudre blanche. Rendement : 76%. Les gem-difonctionnels 11 et 12 conduisent à 4 lorsqu'ils sont placés dans ces conditions.

Mode opératoire B : Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant ascendant muni d'un piège à CaCl_2 on solubilise 1 g de 1 (3,4 mmoles) dans 25 ml de benzène anhydre. 0,5 ml de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ sont ajoutés. Le mélange est porté à reflux pendant cinq jours (contrôle en CCM). Le solvant est ensuite évaporé, le produit cristallise dans l'éther glacé. Rendement: 80% .

4 peut être purifié par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant CH_2Cl_2 95/éther 5 (Rf : 0,4), et recristallisé dans le méthanol (diffraction X).

Données physiques et spectroscopiques :

PF°C: 179 IR: $\nu\text{C}=\text{O}$: 1670, νNH : 3200 RMN^1H : (CDCl_3 , mal résolu), CH_3 -1(s:2,61), H-2(s:4,23), CH_3 -3(s:1,19), H-4 α (m:2,50), H-4 β (m:1,98), H-5 α (m:3,14), H-5 β (m:2,90), H-13(s:8,71), Ar(m:6,70-7,40) RMN^{13}C : (CDCl_3), CH_3 -1(37,84) C-2(67,28), JC-2 H-2(140), C-3(45,13), CH_3 -3(23,04), C-4(31,50), C-5(29,55) C-6(130,72*), C-7(120,97), C-8(126,42), C-9(118,91), C-10(150,90), C-11(132,20), C-12(176,60), C-1'(137,06), C-2'(115,17), C-3'(128,78), C-4'(122,79), C-5'(130,45*), C-6'(121,62) SM: 293(16), M⁺: 292(63), 160(43) 133(100), 132(90), 130(20), 120(38), 118(41), 117(23), 91(23). $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ masse calculée: 292,1575; trouvée: 292,158. MIKE: 292 \rightarrow 277,264,249,222 160,133 .Analyse: calc.: C% 78,05; H% 6,89; N% 9,58 trouv.: C% 78,24 H% 6,81 ; N% 9,55 .

Composés 5a (2R* 3R* 5S*) et 5b(2R* 3R* 5R*)

Mode opératoire : Le composé de départ est 2, les protocoles A et B décrits pour la synthèse de 4 sont utilisés. On obtient un mélange de 5a(60%) et 5b(40%). Tous les gem-difonctionnels dérivés de 2 (21 à 24) conduisent à 5 lorsqu'ils sont placés dans les mêmes conditions. En particulier, le composé 21a, placé dans les conditions A, donne l'isomère 5a pur. De même, le composé 21b (non isolé) conduit à 5b pur. 5 peut être purifié par chromatographie sur colonne avec comme solvant CH_2Cl_2 95/

éther 5 (Rf:0,4). Les rendements, dans tous les cas sont d'environ 80% .

Données physiques et spectroscopiques :

IR: ν CO:1660 , ν NH:3200 RMN¹H : (CD₂Cl₂, 5a pur), CH₃-1(s:2,65), H-2 (s:4,00), CH₃-3(s:1,06), H-4 α (m:2,30), H-4 β (m:1,95), JH-4 α H-4 β (13,7) , JH-4 α H-5(9), JH-4 β H-5(7,5), H-5(m:3,43), CH₃-5(d:1,41), H-13(s:7,89), Ar(m:6,40 -7,40). Effet Overhauser : irradiation du CH₃-3, augmentation des signaux H-2: 12% et H-5:6% ; (CD₂Cl₂, 5b pur), CH₃-1(s:2,71), H-2 (s:3,67) CH₃-3(s:1,11), H-4 α (m:2,55), H-4 β (m:1,81), JH-4 α H-4 β (13), JH-4 β H-5 (7,5), H-5(m:3,20), CH₃-5 (d:1,27), H-13(s:7,80), Ar(m:6,20-7,40). Effet Overhauser irradiation du CH₃-3, augmentation des signaux H-2:12% et H-5:3% RMN¹³C: (CDCl₃, 5a pur), CH₃-1(38,69), C-2(68,14), JC-2 H-2(136), C-3(44,94), CH₃-3 (20,87), C-4(40,94), C-5(31,05), CH₃-5(24,66), C-6 et C-8(126,39 ; 125,94), C-7(121,85*), C-9(120,07), C-10(148,15), C-11(139,60), C-12(174,84), C-1'(136,64), C-2'(115,10), C-3'(128,40), C-4'(122,96), C-5'(130,59), C-6'(119,80), (CDCl₃, mélange a + b, isomère 5b): CH₃-1(39,64), C-2(71,32), JC-2 H-2(136), C-3(45,77), CH₃-3(24,05*), C-4(41,08), C-5(37,13), CH₃-5(25,78*) C-10(146,18), C-11(141,77), C-12(175,18), C-1'(136,80) SM: (a+b), M⁺: 306(41), 160(40), 147(88), 132(100), 117(18). C₂₀H₂₂N₂O : masse calculée : 306,1732 trouvée : 306,173 Analyse: calc.: C% 78,40 ; H% 7,24 ; N% 9,14 ; trouv.: C% 78,36 ; H% 7,24 ; N% 9,04.

Composé 6 (2R*3R*)

Mode opératoire : Dans un ballon de 50 ml, surmonté d'un réfrigérant ascendant, on met 500 mg de 1 (1,7 mmoles) dans 20 ml de HCl aqueux 2N. Le mélange est placé à reflux pendant 12 heures (contrôle en CCM). la solution est ensuite neutralisée par NaOH concentré. Le produit précipite et est alors filtré sur verre fritté, lavé à l'éthanol glacé et placé dans une étuve à vide à 50°C pendant quelques heures. Rendement : 50%. Il est à noter que 4 et les gem-difonctionnels 11 et 12, dans ces conditions, donnent les mêmes résultats.

Données physiques et spectroscopiques :

PF°C: >260 avec décomposition. CCM: CH₂Cl₂ 80/éther 20 (Rf:0,17) IR: ν C=O:1650, ν NH-1:3360, ν NH-13:3140. RMN¹H: (pyridine D₅), H-1(s:8,73) CH₃-1 (d:2,77), H-2(s:3,91), CH₃-3(s:1,28), H-4 α (m:3,06), H-4 β (m:1,69), H-5 α (m:2,68) H-5 β (m:2,63), H-13(s:11,15), Ar(m:6,40-7,60). Effet Overhauser (DMSO D₆): irradiation du CH₃-3, augmentation du signal du H-2 :13%. RMN¹³C : (DMSO D₆), CH₃-1(30,14), C-2(47,03), JC-2 H-2(131), CH₃-3(23,16), C-4(28,78), C-5(20,74), C-6(134,48) , C-7(116,32), C-8(125,64), C-9(106,30) C-10(146,83), C-11(126,24), C-12(173,59), C-1'(136,62), C-2'(114,87) , C-3'(127,24), C-4'(121,58), C-5'(130,21) , C-6'(120,06). (Pyridine D₅), CH₃-1 (30,60), C-2(48,53), C-3(40,15), CH₃-3(23,68), C-4(29,72), C-5 (21,69),

C-6(135,41), C-7 (117,92), C-8(126,64), C-9(107,48), C-10(147,78) , C-11 (127,44), C-12(174,86), C-1'(138,07), C-2'(115,39), C-3'(127,96), C-4'(122,25), C-5'(131,10), C-6'(120,85) SM: 293(21), M^{\dagger} : 292(100) , 277(69) , 263(18), 172(13), 160(37), 142(15), 133(16), 118(21). $C_{19}H_{20}N_2O$: masse calculée : 292,1575 ; trouvée : 292,157. Analyse: calc.: C% 78,05 ; H% 6,98 ; Trouv.: C% 77,10 ; H% 6,97.

Composés 7a (2R*3R*5S*) et 7b (2R*3R*5R*)

Mode opératoire : Dans un ballon de 50 ml, surmonté d'un réfrigérant ascendant, on met 500 mg de 2 (1,6 mmole) dans 20 ml de HCl aqueux 2N. Le mélange est porté au reflux pendant 12 heures (contrôle en CCM). La solution est ensuite alcalinisée par NaOH concentré. Le produit blanc précipite, il est filtré puis placé dans une étuve à vide à 50°C. Il s'agit du mélange 7a (60%) et 7b(40%). 5 et les dérivés géminés 21 à 24 donnent dans ces conditions le même résultat. Dans le cas où on part de l'isomère 5a, le précipité blanc est filtré, repris par CH_2Cl_2 , la solution est séchée sur $CaCl_2$, filtrée et évaporée. On obtient l'isomère 7a pur. Dans le cas où on part de l'isomère 5b, le précipité blanc est lavé à l'alcool glacé puis placé dans une étuve à 50°C sous vide pendant quelques heures. On obtient 7b qui peut être recristallisé dans le méthanol (diffraction X). Les rendements, dans tous les cas, sont d'environ 50% .

Données physiques et spectroscopiques:

PF°C : 266 (isomère 5b). CCM: CH_2Cl_2 80/éther 20 (Rf a : 0,3 et Rf b : 0,25)
IR : (7a et 7b), $\nu_{C=O}$: 1640 , ν_{NH-1} : 3370 , ν_{NH-13} : 3150 RMN¹H : ($CDCl_3$, 7a pur)
 CH_3-1 (s:2,91), H-1(s:3,74), H-2(s:3,89), CH_3-3 (s:1,19), H-4 α (m:1,99), H-4 β (m:1,60), JH-4 α H-4 β (13,8), H-5(m:2,83), JH-4 α H-5(8,9), JH-4 β H-5(7,2), CH_3-5 (d:0,96), H-13(s:8,63), Ar(m:6,50-7,30). Effet Overhauser : irradiation du CH_3-3 et augmentation des signaux : H-2:10% , H-5:0% .
(Pyridine D₅, 7b pur) CH_3-1 (s:2,67), H-1(s:8,73), H-2(s:3,90), CH_3-3 (s:1,22) H-4 α (m:3,14), H-4 β (m vers 1,4), JH-4 α H-4 β (13,6), H-5(m:3,69), JH-4 α H-5(8,3)
 CH_3-5 (d:1,43), H-13(s:10,92), Ar(m:6,40-7,60) RMN¹³C : (CD_2Cl_2 , 7a pur),
 CH_3-1 (31,18), C-2 (48,28), JC-2 H-2 (128), C-3(41,28), CH_3-3 (20,29), C-4 (36,60), C-5(25,84), CH_3-5 (21,09), C-6(134,61), C-7(120,70), C-8(126,99), C-9 (109,40), C-10(147,68), C-11(127,88), C-12(176,35), C-1'(136,57), C-2'(114,78) C-3'(127,78), C-4'(123,23), C-5'(129,24), C-6'(124,49) (Pyridine D₅, 20 MHz 7b pur), CH_3-1 (30,83), C-2(48,91), JC-2 H-2(133), C-3(40,90), CH_3-3 (24,82) C-4(41,45), C-5(26,82), CH_3-5 (21,91), C-6(136,66), C-7(117,37), C-8(126,65) C-9(108,69), C-10(147,83), C-11(127,02) , C-12(175,02) , C-1'(138,48) , C-2'(115,73), C-3'(128,11), C-4'(122,46), C-5'(131,14), C-6' non attribué (solvant: 122). SM: (isomère 7b), 307(23), M^{\dagger} 306(100), 292(20), 291(99)

276(9), 263(21), 172(32), 160(20), 132(19) $C_{20}H_{22}N_2O$: masse calculée : 306,1732 ; trouvée: 306,172.

Composé 8

Mode opératoire : Dans un ballon de 5 ml, à 1g de 3 (3,6 mmoles) solubilisé par 3 ml de CH_2Cl_2 , on ajoute 1,2 g (11 mmoles) de $TMSCl$. Le mélange est mis sous agitation magnétique pendant 7 jours. La solution est ensuite hydrolysée par 5 ml d'eau et alcalinisée par $NaOH$ concentré. On procède à l'extraction par CH_2Cl_2 , puis la phase organique est séchée sur K_2CO_3 . Le solvant est ensuite évaporé. Le produit blanc cristallise dans l'éther après chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant CH_2Cl_2 80/éther 20 (Rf : 0,3). Rendement: 8% (reste:10).

Données physiques et spectroscopiques :

$PF^\circ C$: 228 IR : $\nu_{C=O}$:1660, ν_{NH} :3200 RMN^1H : ($CDCl_3$) CH_3 -1(s:2,46), H-2 (s:4,81), $2CH_3$ -3(s:1,35 et s:1,27), H-13(s:8,26), Ar(m:6,60-7,30) $RMN^{13}C$ ($CDCl_3$), CH_3 -1(31,26), C-2(66,59), JC-2 H-2(136), C-3(42,56), $2CH_3$ -3(26,94 20,18), C-12(176,03), C-1'(136,71), C-2'(114,87), C-3'(128,85), C-4'(123,35) C-5'(129,68), C-6'(121,10), C-1"(150,91), C-2"6"(114,78), C-3"5"(129,30), C-4"(118,01) SM : M^+ : 280(26), 174(100), 132(41), 107(54), 77(22), $C_{18}H_{20}N_2O$ masse calculée : 280,1575 ; trouvée 280,156 $MIKE$: 280 \longrightarrow 174. $Analyse$: calc.: C% 77,11; H% 7,19 N% 9,99; trouv. C% 77,06; H% 7,16 ; N% 9,76.

Composé 9 .

Mode opératoire. Dans un ballon de 50 ml, surmonté d'un réfrigérant ascendant muni d'un piège à $CaCl_2$, 1g de 3 (3,6 mmoles) est solubilisé par 25 ml de benzène anhydre. On ajoute CF_3CO_2H en quantité catalytique, à la différence du mode opératoire B. La solution est placée à reflux pendant 5 jours. Le solvant est ensuite évaporé et le produit est chromatographié sur colonne de silice ; l'éluant est un mélange CH_2Cl_2 90/éther 10 (Rf:0,2). Rendement: 30% (reste: 10). Le composé gem-difonctionnel 31 donne le même résultat.

Données physiques et spectroscopiques:

$PF^\circ C$: 197 IR : $\nu_{C=O}$: 1650, ν_{NH} -1:3350, ν_{NH} -13 :3200 RMN^1H : ($CDCl_3$) H-1 (vers 3-4), CH_3 -1 (s:2,77), H-2(s:3,71), $2CH_3$ -3 (s:1,08 et s:1,24) H-13(s:8,63), Ar(m:6,40-7,30) $RMN^{13}C$: ($CDCl_3$), CH_3 -1(30,82), C-2(54,85) JC-2 H-2 (129), C-3 (42,04), $2CH_3$ -3 (26,33 ; 21,58), C-12 (176,45), C-1' (136,15), C-2'(115,11), C-3'(127,38), C-4'(123,21), C-5'(129,27), C-6' (127,68), C-1"(128,37), C-2"6"(129,36), C-3"5"(112,32), C-4"(148,10) SM : 281(20), M^+ :280(100), 279(18), 265(17), 209(42), $C_{18}H_{20}N_2O$: masse calculée: 280,1575 ; trouvée:280,158 $Analyse$: calc.:C% 77,11 ; H% 7,19 ; N% 9,99 trouv.:C% 76,16 ; H% 7,28 ; N% 9,69.

Composé 15

L'étude RMN est réalisée *in situ*. Le CF_3COOH est ajouté à la solution du composé dans C_6D_6 .

RMN^1H : (C_6D_6) CH_3 -1(s:3,30), H-2 (s:8,90), CH_3 -3 (s:1,27), 2H-4 et 2H-5 (m:3,26; m:2,05; m:2,02; m:1,79), H-13 (s:9,00), Ar (m:6,57 à 7,15).

RMN^{13}C : (C_6D_6) CH_3 -1(49,83), JC-1 H-1(146), JC-1 H-2(4), C-2(186,36), JC-2 H-2(188), C-3(51,99), C-4 (27,97), C-5(45,82), C-6(132,33), C-7(128,98), C-8(131,13), C-9(122,68), C-10(138,53), C-11 (134,91), C-12 (167,07), C-1' (137,01), C-2'6' (121,44), C-3'5' (129,10), C-4' (125,89), CF_3COOH (160,7;116,1).

Composés 25a + 25b

Le protocole est le même que précédemment.

RMN^1H : (C_6D_6) 25a CH_3 -1(s:3,29), H-2(s:8,87), CH_3 -3(s:1,27), H-4 α (q:1,71), H-4 β (t:2,86), H-5(m:2,22), JH-4 α H-4 β (14), JH-4 α H-5(7), JH-4 β H-5(14), CH_3 -5(d:1,00), H-13(s:9,04), Ar (m:6,61 à 7,16). 25b CH_3 -1 (3,29), H-2(8,70), CH_3 -3(s:0,99), H-4 α (q:1,84), H-4 β (m:vers 2,95), H-5 (m:2,52), JH-4 α H-5(8), CH_3 -5(d:0,87), H-13(s:8,55), Ar(m:6,61 à 7,16).

3- DIFFRACTION DES RAYONS X .

Les études cristallographiques ont été réalisées à l'aide d'un diffractomètre automatique CAD4 ENRAF-NONIUS (anticathode en molybdène, monochromateur graphite $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0,71073 \text{ \AA}$) ; les paramètres de la maille ont été déterminés et affinés à partir d'un ensemble de 25 réflexions à angle élevé. Après corrections de Lorentz et de polarisation, les structures sont résolues à l'aide des Méthodes Directes (19) qui révèlent l'ensemble des atomes non-hydrogène de la molécule. Après affinement du facteur d'échelle, l'ensemble du motif est affiné en mode isotrope puis en mode anisotrope. A ce stade la position des atomes d'hydrogène est déterminée à l'aide d'une différence de Fourier. Le dernier affinement est réalisé par matrice entière sur l'ensemble de la molécule (x, y, z, β) atomes non-hydrogène et x, y, z atomes d'hydrogène).

L'ensemble des calculs a été réalisé sur mini-ordinateur DIGITAL PDP 11/60 à l'aide du jeu de programmes SDP (20), les facteurs de diffusion sont issus des Tables Internationales de Cristallographie (21), les vues en perspectives réalisées à l'aide du programme ORTEP (22) .

Composé 4 : $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ON}_2$: l'échantillon (petit prisme taillé à 0,20x0,25x0,27 mm) a fourni 2748 réflexions ($2\theta_{\text{max}} = 48^\circ$) dont 1434 indépendantes ($R_{\text{int}} = 0,029$) avec $I > \sigma(I)$: domaine analysé H(0;20) K(0;8) L (-32;32), balayage $\omega/2\theta=1$, vitesse de balayage variable (t max = 60s), variation de 0,8% (glissement non significatif) sur les contrôles d'intensité. $M_r = 292,4$, monoclinique, C2/c, $a=17,670(6)$, $b=6,458(6)$,

$c=28,304(5) \text{ \AA}$, $\beta =108,9(3)^\circ$, $V = 3057(1) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $D_x=1.27 \text{ Mg m}^{-3}$
 $\mu=1,10 \text{ cm}^{-1}$, $F(000)=1248$, $T = 296 \text{ K}$, $R \text{ final} = 0,038$ pour 1434
 observations ($S_w=1,19$).

Composé 7b $C_{20}H_{22}O_4N$: l'échantillon (taillé à $0,24 \times 0,25 \times 0,31 \text{ mm}$) a
 fourni 3737 réflexions ($2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$) dont 2019 indépendantes ($R_{\text{int}}=0,009$)
 avec $I > 4\sigma(I)$: domaine analysé H(0;11) K(-11;11) L(-13;13), balayage $\omega/2\theta$
 $=1$, vitesse de balayage variable (t max = 60s), variation non significative
 des contrôles d'intensité. $M_r=306,4$, triclinique, P-1, $a=8,870(4)$,
 $b=9,019(4)$, $c=10,777(2) \text{ \AA}$, $\alpha=99,20(2)$, $\beta=92,00(2)$, $\gamma=106,33(3)^\circ$,
 $V=813,8(4) \text{ \AA}^3$, $Z=2$, $D_x=1,25 \text{ Mg m}^{-3}$, $\mu=0,72 \text{ cm}^{-1}$, $F(000)=328$, $T = 296 \text{ K}$,
 $R \text{ final} = 0,035$ pour 2019 observations ($S_w=1,67$).

NOMENCLATURE

- 4 : ($5aR^*12aR^*$) 5a,12-diméthyl-4,5a,6,7,12,12a-hexahydroquino[4,3-b][1]
 benzoazépin-5-one .
 5a : ($5aR^*12aR^*7S^*$) 5a,7,12-triméthyl-4,5a,6,7,12,12a-hexahydroquino
 [4,3-b][1] benzoazépin-5-one . 5b : ($5aR^*12aR^*7R^*$) .
 6 : ($10bR^*4aR^*$) 4a-méthyl-11-méthylamino-3,4,4a,10b-tetrahydronaphto
 [2,1-c] quinoléin-5(6H)-one .
 7a : ($3S^*10bR^*4aR^*$) 3,4a-diméthyl-11-méthylamino-3,4,4a,10b-tetrahydro-
 naphto[2,1-c]quinoléin-5(6H)-one . 7b : ($3R^*10bR^*4aR^*$) .
 8 : 3,3-diméthyl-4-(N-méthylanilino)-3,4-dihydroquinoléin-2(1H)-one .
 9 : 3,3-diméthyl-4-[4-(méthylamino)phényl]-3,4-dihydroquinoléin-2(1H)-one.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 NISOLE, C.; URIAC, P.; HUET, J.; TOUPET, L. J. *Chem. Res.* 1991, (S)204 , (M)1914 .
- 2 a) URIAC, P.; BONNIC, J.; HUET, J. J. *Chem. Res.* 1984, (S)142 , (M)1441.
 b) URIAC, P.; CORBEL, J. C.; BOUGET, H.; HUET, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1987, 1045 .
- 3 PERELMAN, M.; MIZSAK, S. A. J. *Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 4988 .
- 4 SMITH, P. A. S.; "Open Chain Nitrogen Compounds", W. A. Benjamin, New York, 1965, Vol I, 297 .
- 5 BARTON, D. H. R.; OLLIS, W. D. "Comprehensive Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, 1979, Vol. II, 82 .
- 6 COOK, A. G. "Enamines", 2^{ème} Edition, Dekker, New York, 1988 .
- 7 BÖHME, H.; MUNDLOS, E.; HERBOTH, O. E. *Chem. Ber.* 1957, 90, 2003 .
- 8 BÖHME, H.; HARTKE, K. *Chem. Ber.* 1960, 93, 1305 .

- 9 BRYSON, T. A.; BONITZ, J. H.; REICHEL, C. J.; DARDIS, R. E. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 524 .
- 10 BÖHME, H.; MUNDLOS, E.; LEHNERS, W.; HERBOTH, O.E. *Chem. Ber.* 1957, 90, 2008 .
- 11 WENKERT, E.; CHANG, C. J.; CHAWLA, H. P. S.; COCHRAN, D. W.; HAGAMAN, E. W.; KING, J. C.; ORITO, K. J. *Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 3645 .
- 12 a) SPECKAMP, W. N. *J. Royal Neth. Chem. Soc.* 1981, 345 .
b) HAMERSMA, J. A. M.; SPECKAMP, W. N. *Tetrahedron* 1982, 38, 3255 .
c) ENT, H.; DE KONING, H.; SPECKAMP, W. N. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5105 .
d) MOOIWEER, H. H.; HIEMSTRA, H.; FORTGENS, H. P.; SPECKAMP, W. N. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3285 .
- 13 a) GRIERSON, D. S.; HARRIS, M.; HUSSON, H. P. *Tetrahedron* 1983, 39, 3683 .
b) BESSELIEVRE, R.; COSSON, J. P.; DAS, B. C.; HUSSON, H. P. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 63 .
c) HARRIS, M.; GRIERSON, D. S.; RICHE, C.; HUSSON, H. P. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 1957 .
- 14 URIAC, P.; HUET, J. *Org. Magn. Reson.* 1983, 487 .
- 15 ALAIS, L.; ANGIBEAUD, P.; MICHELOT, R.; TCHOUBAR, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 539 .
- 16 BROWN, R. T.; JONES, M. F. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3127 .
- 17 REID, W.; KÄPPELER, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1965, 177 .
- 18 a) EWING, D. F. *Org. Magn. Reson.* 1979, 12, 499 .
b) STOTHERS, J. B. "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Academic press, New York, 1972 .
- 19 MAIN, P.; FISKE, S. J.; HULL, S. E.; LESSINGER, L.; GERMAIN, G.; DECLERCQ, J. P.; WOOLFSON, M. M. 1982, MULTAN 82, A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data, Univs. of York, England, and Louvain, Belgium .
- 20 FRENZ, B.A. 1985, ENRAF-NONIUS Structure Determination Package ; SDP Users Guide, Version 1985 , College Station, Texas 77840, USA et Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands .
- 21 *International Tables for X-ray Crystallography* 1974, Vol. IV Birmingham: Kynoch Press (Present distributeur D. Reidel, Dordrecht).
- 22 JOHNSON, C. K. 1965, ORTEP Report ORNL-3794 , Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA .

REMERCIEMENTS : Nous remercions Mrs. GUENOT et SINBANDHIT pour l'enregistrement des spectres de masse et de RMN à haute champ (C.R.M.P.O) ainsi que Mr. BOURGES (RMN 60 MHz) et Mr. TERNISIEN (collaboration technique) .