

Roger Escalé, Ammar El Khayat, Jean-Pierre Vidal,
Jean-Pierre Girard* et Jean-Claude Rossi

Département de Chimie Organique Pharmaceutique, Université de Montpellier I, 15,
avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier Cedex, France
Re. u le 2 decembre 1983

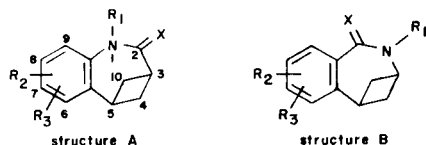
De nouveaux édifices homologues du nor-B benzomorphane, les méthano-3,5 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépines-1 et 2 sont synthétisés en vue de leur étude au niveau du système nerveux central. Les dérivés nitrés et aminés correspondant aux positions 7 et 8 sont obtenus par nitration et réduction sélective.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1033 (1984).

Des modifications de structure du système benzomorphane ont produit un nombre important de nouveaux analgésiques.

L'activité très marquée du nor-B benzomorphane ou méthano-1,5 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-2 [1,2], système "très simplifié", nous a incités à préparer de nouveaux édifices homologues, les méthano-3,5 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépines-1 et 2 ainsi que certains dérivés substitués en position 7 ou 8 (schéma 1).

SCHEMA 1



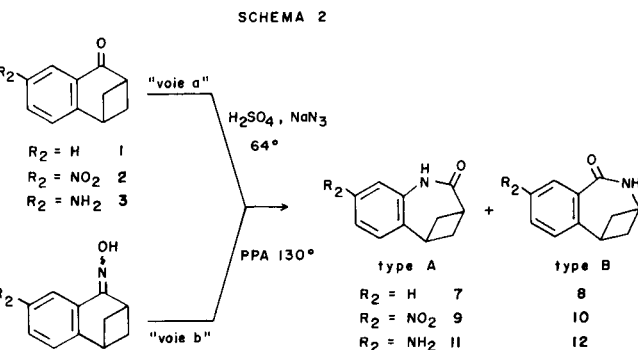
X = H, O
R₁ = H, COCH₃, NO, NO₂
R₂, R₃ = H, 7-NO₂, 8-NO₂, 7-NH₂, 8-NH₂, -NHCOCH₃

X = H, O
R₁ = H
R₂, R₃ = H, 8-NO₂, 8-NH₂

D'une manière générale, ces composés sont synthétisés (schéma 2) soit par réaction de Schmidt (voie a), soit par transposition de Beckmann (voie b) des oxo-1 benzobicyclo[3.1.1]heptènes **1**, **2** et **3** et des oximino-1 benzobicyclo[3.1.1]heptènes **4**, **5** et **6** dérivant du squelette benzobicyclo[3.1.1]hepténique que nous venons de décrire [3].

La cétone **2** résulte d'une nitration sélective en position 7 du composé **1**. L'amine **3** est préparée par réduction du groupe nitro par le chlorure stanneux et le borohydrure de sodium [4]. Les oximes **4**, **5** et **6** sont obtenues à partir des cétones **1**, **2** et **3** de manière usuelle. Notons que l'oxime **6** peut être préparée par réduction sélective du groupe nitro de l'oxime **5**.

Le traitement des composés **1** à **6** (schéma 2) conduit à des mélanges d'isomères A et B (composés **7** à **12**) avec de bons rendements sauf pour l'amine **6**. Les pourcentages respectifs d'isomères observés montrent qu'il y a toujours migration majoritaire du groupe aryle par réaction de Schmidt. Par contre, lors de l'action de l'acide polyphosphorique, la présence d'un groupe nitro ou aminé en position 7 augmente la migration de l'alkyle.



	"Aryl migration" (%) [a]	"Alkyl migration" (%)	Rendement
R ₂ = H	"voie a" 1 75	7 25	8 91%
	"voie b" 4 82	7 18	8 [b] 85%
R ₂ = NO ₂	"voie a" 2 80	9 20	10 80%
	"voie b" 5 15	9 85	10 75%
R ₂ = NH ₂	"voie a" 3 70	11 30	12 80%
	"voie b" 6 25	11 75	12 — [c]

[a] Pourcentages calculés par rmn. [b] Réaction de Beckmann avec chlorure de thionyle à 0° ("alkyl migration": 100%, rendement 90%). [c] Réaction incomplète: 50% d'oxime non réagie.

phorique, la présence d'un groupe nitro ou aminé en position 7 augmente la migration de l'alkyle.

Ce procédé général de synthèse présentait l'inconvénient de ne conduire qu'à des mélanges d'isomères A et B substitués uniquement en position 8.

Pour pallier cet inconvénient et limiter le nombre de séparations, nous avons choisi de préparer directement à

cyclo[3.1.1]heptène (**23**) et à la méthano-3,5 dinitro-7,9 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-1 one-2 (**24**).

Enfin le changement de solvant (acide acétique cristallisable) [5,6] se traduit par exemple dans le cas de la nitration de **15** par la formation de méthano-3,5 dinitro-6,8 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-1 (**25**) à 25° ou par l'obtention de méthano-3,5 trinitro-1,6,8 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-1 (**26**) à 0°.

Notons par ailleurs que la nitrosation [7] de cette benzazépine **15** par le nitrite de sodium dans l'acide acétique cristallisable à 20° s'effectue sur l'atome d'azote pour conduire à la méthano-3,5 nitroso-1 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-1 (**27**). Cette dernière malgré différents essais d'oxydation [8] n'a pu conduire au dérivé *N*-nitré correspondant.

La préparation des benzazépinones aminées **11**, **12** et **14**, des benzazépines **15** et **16**, des benzazépines nitrées **17**, **18** et **19** et des benzazépines aminées **20**, **21** et **22**

Tableau 1

Composés de départ	Réactifs	Composés formés	F, °C (solvant)	Rendement (%)
4	PPA	7	176 [a]	70
4	SOCl ₂	8	130 [a]	90
2	NaN ₃	9	330 [b]	70
8	HNO ₃	10	283 [c]	65
7	HNO ₃	13	260 [d]	90
9	SnCl ₂ , NaBH ₄	11	182 [e]	88
10	SnCl ₂ , NaBH ₄	12	209 [f]	97
10	Sn, HBr 47%	12		70
13	SnCl ₂ , NaBH ₄	14	202 [e]	90
13	Sn, HBr 47%	14		57
13	H ₂ /R.Ni (W ₄)	14		20
13	H ₂ /Pd/C 10%	14		34
7	AlLiH ₄	15	49 [g]	82
8	AlLiH ₄	16	Eb _{0,5} = 90-95°	80
15	HNO ₃	17	88 [h]	86
9	B ₂ H ₆	17		80
13	B ₂ H ₆	18	113 [h]	85
13	NaBH ₄ , CF ₃ CO ₂ H	18		80
16	HNO ₃	19	295 [i] (HCl)	56 [l]
10	B ₂ H ₆	19		75
17	H ₂ /R.Ni (W ₄)	20	146 [j]; 265 [i] (2HCl)	90
17	H ₂ /Pd/BaSO ₄	20		10
11	B ₂ H ₆	20		85
18	Sn, HBr 47%	21		0
18	H ₂ /R.Ni (W ₄)	21		0
14	B ₂ H ₆	21	270 [i] (2HCl) [m]	70
14	AlLiH ₄	21		0
19	H ₂ /R.Ni (W ₄)	22	134 [k]; 303 [i] (2HCl)	80
19	SnCl ₂ , NaBH ₄	22		66
12	AlLiH ₄	22		65
12	B ₂ H ₆	22		80

[a] Acétate d'éthyle. [b] Nitrobenzène. [c] Acétonitrile. [d] Tétrahydrofuranne. [e] Chloroforme. [f] Acétone-hexane. [g] Pentane. [h] Ether. [i] Méthanol-éther. [j] Acétone-éther. [k] Méthanol-chloroforme. [l] Rendement global après recristallisation du chlorhydrate de **19** (sous forme de base libre le produit noircit rapidement). [m] **21** purifié par chromatographie sur colonne, est conservé sous forme de chlorhydrate.

nous a imposé l'utilisation de différentes méthodes sélectives de réduction des groupes nitro et carbonyle qui sont simultanément présents dans certains composés.

En ce qui concerne la réduction du groupe nitro, l'utilisation du borohydrure de sodium/chlorure stanneux [4] est un système réducteur idéal pour préparer les dérivés aminés **11**, **12** et **14** à partir des benzazépinones nitrées **9**, **10** et **13**. La méthode est générale et se fait avec de très bons rendements (tableau 1). Elle a été préférée à celle qui fait appel à l'étain en présence d'acide bromhydrique 47% à froid [9]. Les essais réalisés avec les benzazépinones **10** et **13** montrent une diminution des rendements (70 à 57%) en benzazépinones aminées **12** et **14** (tableau 1).

Par ailleurs, la réduction du groupement nitro par hydrogénation catalytique est classique et de nombreux exemples sont décrits [10,11]. Toutefois dans la série étudiée ici (composés **13**, **17**, **18** et **19**), nous n'avons pas pu généraliser le mode opératoire qui dépend du choix du catalyseur, de la structure des produits et de leurs stabilités. Par exemple, l'utilisation du palladium sur charbon 10% ou du palladium sur sulfate de barium [5] ne donne pas de bons résultats pour l'obtention des dérivés **14** et **20** (tableau 1).

Par contre, l'hydrogénation catalytique des benzazépines **17** et **19**, en utilisant le nickel Raney W₄ [10] dans l'éthanol ou le tétrahydrofuranne à 50° sous 50 kg/cm² de pression, donne les benzazépines aminées **20** et **22** avec de bons rendements (tableau 1). L'échec concernant la préparation de l'isomère **21** dans des conditions similaires semble lié à la fragilité de cette structure.

La réduction du groupe carbonyle lactamique conduit aux benzazépines non substituées **15** et **16** ainsi qu'aux benzazépines nitrées **17**, **18** et **19** ou aminées **20**, **21** et **22**. Elle est réalisée selon deux voies. La première fait appel à l'hydrure d'aluminium lithium à reflux dans le tétrahydrofuranne [12]. Appliquée aux benzazépinones non nitrées **7**, **8** et **12**, elle a permis d'atteindre les benzazépines correspondantes **15**, **16** et **22** avec des rendements convenables (tableau 1).

L'utilisation du diborane comme agent de réduction est plus générale. Les rendements sont supérieurs (tableau 1). Les conditions de la réaction sont douces, ce qui a permis l'obtention des benzazépines aminées peu stables **20** et **21** à partir des benzazépinones **11** et **14**. Ces amines sont conservées sous forme de dichlorhydrates. L'amine **21** obtenue uniquement par cette voie est purifiée sur colonne et caractérisée par son dérivé diacétylé, l'acétyl-acétylamino-7 méthano-3,5 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-1 (**29**).

Enfin, la réduction de la benzazépinone dinitrée **24** dans les mêmes conditions donne la méthano-3,5 dinitro-7,9 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-1 (**28**).

Dans le cas de la nitro-7 benzazépinone **13**, le système

Tableau 2

Benzazépines et Benzazépinones
Structure A

No.	RMN					IR							
	H ₂	H ₃	H _{4a} ,H _{10a}	H _{4e} ,H _{10e}	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉	NH/NH ₂	CO	NO ₂	NH/NH ₂
7	—	3,4	2,76	1,83	3,4	7-7,2	7-7,2	7-7,2	7-7,2	—	1665	—	3200 3080
9 [a]	—	3,08	2,78	1,68	3,63	7,8 d 8,5	7,7 dd 8,5	—	8,13 d 2,5	—	1680	1520 1350	3200 3100
11	—	3,31	2,68	1,78	3,31	6,81 d 8	6,25 dd 8 2	—	6,31	3,5 et 8,7	1650	—	3425 3350 3200
13 [a]	—	3,1	2,8	1,7	3,7	8,1 d 2,5	—	8,3 dd 9 2,5	7,35 d 9	—	1690	1590 1335	3215
14 [a]	—	3,25	2,7	1,8	3,25	6,4 d 2	—	6,5 dd 9 2	6,9 d 9	—	1650	—	3310 3270 3200
15	3,37	2,5	2,5	1,76	3,38 q 6	6,5-6,9	6,5-6,9	6,5-6,9	6,5-6,9	3,75	—	—	3400
17	3,5	2,62	2,62	1,72	3,38 q 6	6,98 d 8	7,34 dd 8 2,5	—	7,42 d 2,5	4,4	—	1510 1345	3420
18	3,65	2,7	2,7	1,7	3,4 q 6	7,92 d 2,5	—	7,9 dd 9 2,5	6,6 d 9	5,2	—	1280	3270
20 [b]	3,36	2,46	2,46	1,78	3,23 q 6	6,84 d 8	6,22 dd 8 2	—	6,42 d 2	4,9	—	—	3420 3320
21	3,3	2,48	2,48	1,76	3,3	6,25	—	6,25	6,25	3,4	—	—	3270

Benzazépines et Benzazépinones
Structure B

No.	RMN					IR							
	H ₁	H ₃	H _{4a} ,H _{10a}	H _{4e} ,H _{10e}	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉	NH/NH ₂	CO	NO ₂	NH/NH ₂
8	—	3,95	2,58	1,81	3,51	7,21	7,21	7,21	8,58	8,0	1640	—	3270 3170
10 [a]	—	3,8	2,9	1,6	3,8	7,58 d 2,5	8,23 dd 8 2,5	—	9,14 d 2,5	8,90	1650	1510 1350	3300 3200
12 [b]	—	3,9	2,66	1,6	3,31 q 6	6,94 d 8	6,8 dd 8 2,5	—	8,3 d 2,5	—	1640	—	3400 3340 3210
16	4,3	3,87 q 6	2,06	1,96	3,4 q 6	7,06	7,06	7,06	7,06	—	—	—	—
19	4,43	3,96	2,76	2,06	3,56	7,21 d 9	7,96 dd 9 2,5	—	8,01	2,23	—	1500 1340	3300
22	4,26	3,9	2,65	2,0	3,3	6,9	6,56	—	6,48	2,9	—	—	3300 3150

Solvants: deutérochloroforme sauf [a] deutéridométhylsulfoxyde et [b] deutériopyridine.

réducteur borohydrure de sodium-acide trifluoroacétique [13] est aussi utilisé pour l'obtention de la benzazépine **18**, réaction qui n'a pu être généralisée aux deux autres benzazépinones nitrées isomères **9** et **10**, en raison de la faible solubilité de ces produits dans le solvant utilisé (dioxanne ou tétrahydrofuranne).

L'étude rmn de l'ensemble des composés de structure A et B est en accord avec les attributions proposées (tableau 2).

Le déplacement chimique du proton H_5 présente un même ordre de grandeur (δH_5 : 3,23 à 3,8 ppm) quelle que soit la structure considérée.

Le déplacement chimique du proton H_3 est par contre fortement influencé par la structure. C'est ainsi que l'on observe un déblindage ΔH_3 de 0,5 à 0,7 ppm quand on passe des benzazépinones de type acétanilide (A) **7**, **9**, **11**,

13 et **14** à celles de type benzamide (B) **8**, **10** et **12**. Ce déblindage est plus important quand on passe des benzazépinones (A) **15**, **17**, **18**, **20** et **21** aux benzazépinones (B) **16**, **19** et **22** (ΔH_3 : 1,2 à 1,3 ppm). Enfin pour les composés de structure A, la comparaison benzazépinones-benzazépinones montre que la réduction du carbonyle introduit un blindage de 0,6 à 0,7 ppm en faveur des benzazépinones **15**, **17**, **18**, **20** et **21**. Par ailleurs, le déplacement chimique des méthylènes résultant de la réduction de ce carbonyle apparaît à 3,3-3,65 ppm (H_2) pour les benzazépinones A et à 4,26-4,43 ppm (H_1) pour celles de type B.

En ce qui concerne la partie aromatique, l'analyse confirme la position de nitration pour les deux types de structure. Les valeurs des constantes de couplage sont celles habituellement rencontrées ($^3J = 8$ à 9 Hz, $^4J = 2$ à 3 Hz).

Notons que les protons aromatiques H_9 sont plus

Tableau 3
Analyses calculé %/trouvé %

Composés	Formule brute	C	H	N	SM	Composés	Formule brute	C	H	N	SM
2	C ₁₁ H ₉ NO ₃	65,02	4,46	6,89	203	16	C ₁₁ H ₁₃ N	82,97	8,23	8,79	159
		64,85	4,43	7,05				83,05	8,25	8,52	
3	C ₁₁ H ₁₁ NO	43,26	3,63	4,58	173	17	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	64,69	5,92	13,71	204
		43,10	3,70	4,48				64,51	6,10	13,64	
5	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃	60,54	4,61	12,83	218	18	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	64,69	5,92	13,71	204
		60,20	4,72	12,53				64,72	5,85	13,82	
6	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	70,18	6,42	14,88	188	19	C ₁₁ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl	54,89	5,44	11,63	204 (M ⁺ -HCl)
		70,31	6,23	15,05				54,74	5,24	11,78	
7	C ₁₁ H ₁₁ NO	76,31	6,35	8,09	173	20	C ₁₁ H ₁₄ N ₂	75,82	8,09	16,07	174
		76,38	6,36	8,14				75,49	8,20	16,09	
8	C ₁₁ H ₁₁ NO	76,31	6,35	8,09	173	21	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ Cl ₂	53,45	6,52	11,33	174 (M ⁺ -2HCl)
		76,15	6,43	7,82				53,32	6,35	11,51	
9	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃	60,54	4,61	12,83	218	22	C ₁₁ H ₁₄ N ₂	75,82	8,09	16,07	174
		60,35	4,32	12,95				75,48	8,11	15,86	
10	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃	60,54	4,61	12,83	218	23	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₅	53,22	3,24	11,28	248
		60,32	4,76	13,02				52,91	3,30	10,95	
11	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	70,18	6,42	14,88	188	24	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₅	50,19	3,44	15,96	263
		69,95	6,23	14,75				50,02	3,26	16,20	
12	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	70,18	6,42	14,88	188	25	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₄	53,01	4,44	16,86	249
		69,90	6,50	15,05				52,91	4,62	17,01	
13	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃	60,54	4,61	12,83	218	26	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₆	44,90	3,42	19,04	294
		60,34	4,55	13,00				45,26	3,36	19,17	
14	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	70,18	6,42	14,88	188	27	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	70,19	6,39	14,88	188
		70,23	6,31	14,95				70,26	6,26	14,79	
15	C ₁₁ H ₁₃ N	82,97	8,23	8,79	159	28	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₄	53,01	4,44	16,86	249
		82,90	8,32	8,72				53,25	4,62	16,42	
						29	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	69,74	7,02	10,84	258
								69,82	7,15	10,72	

blindés pour les benzazépinones A tel que **9** ($\delta H_a = 8,13$ ppm) comparé à **10** ($\delta H_a = 9,14$ ppm). Pour l'ensemble de ces composés, le spectre protonique de la partie cyclobutannique est identique à celui déjà décrit pour l'oxo-1 benzobicyclo[3.1.1]heptène et ses dérivés [3]. Enfin en spectrographie infrarouge (tableau 2), il existe une différence faible mais significative entre la fréquence d'absorption du carbonyle des benzazépinones-2 (structure A) et des benzazépinones-1 (structure B) [14].

L'activité pharmacologique de ces composés sera reportée ailleurs.

PARTIE EXPERIMENTAL

Tous les composés obtenus ont été caractérisés par leurs spectres rmn et ir. Leurs poids moléculaires ont été vérifiés par spectrométrie de masse (tableau 3). Leur pureté a été confirmée par analyse centésimale (tableau 3). Les spectres de rmn ont été déterminés à 60 ou 80 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ ppm, en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les spectres ir ont été réalisés en phase solide (pastille de bromure de potassium). Les nombres d'onde (ν) sont exprimés en cm^{-1} . Les masses moléculaires ont été évaluées par spectrométrie de masse sous impact électronique (70 eV). Elles correspondent toutes à la théorie. Les points de fusion non corrigés ont été relevés sur appareil Tottoli. Les dérivés **1** et **4** qui constituent la matière première de ces synthèses ont été préparés selon le procédé que nous avons déjà décrit [3].

Technique générale de synthèse des oximes **5** et **6**.

Un mélange de 7 mmoles de cétone **2** ou **3** et de 30 mmoles de chlorhydrate d'hydroxylamine est dissous dans une solution hydro-alcoolique à 50% en présence de soude ($p\text{-H} = 8,9$). L'ensemble est chauffé à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement et évaporation de l'alcool, l'oxime est extraite à l'acétate d'éthyle. L'évaporation du solvant, fournit l'oxime qui est purifiée par recristallisation.

Nitro-7 oximino-1 benzobicyclo[3.1.1]heptène-(Z) et (E) (**5**).

Le composé **5** est obtenu avec un rendement de 87%, F (méthanol/éau) = 195°; ir (bromure de potassium): 3230 (OH), 1520, 1350 (NO_2); rmn d_6 -DMSO (mélange Z/E = 10/90): **5**-(E): 8,56 (d, 1, J = 2,5 Hz), 8,09 (dd, 1, J = 8,5 Hz et 2,5 Hz), 7,48 (d, 1, J = 8,5 Hz), 4,13 (q, 1, J = 5,5 Hz), 3,45 (m, 1), 2,76 (m, 2), 1,69 (m, 2); **5**-(Z): 9,66 (d, 1, J = 2,6 Hz), 8,15 (dd, 1, J = 8,5 Hz et 2,5 Hz), 7,24 (d, 1, J = 8,5 Hz), 3,22 (m, 2), 2,76 (m, 2), 1,69 (m, 2). Analyse: Tableau 3.

Amino-7 oximino-1 benzobicyclo[3.1.1]heptène-(E) (**6**).

L'amine **6** est préparée avec un rendement de 75%, F (chloroforme) = 169-170°; ir (bromure de potassium): 3360, 3200 (OH et NH_2); rmn (d_6 -DMSO): 7,16 (d, 1, J = 2,5 Hz), 6,79 (d, 1, J = 8,25 Hz), 6,47 (dd, 1, J = 8,25 Hz et 2,5 Hz), 4,10 (q, 1, J = 5,5 Hz), 3,07 (q, 1, J = 5,5 Hz), 2,61 (m, 2), 1,67 (m, 2). Analyse: Tableau 3.

L'oxime **6** est aussi obtenue à partir de **5** précédemment décrit par réduction du groupement nitro par le système réducteur "chlorure stanneux, borohydrure de sodium" avec un rendement de 70%. Ce procédé de synthèse est décrit plus loin.

Procédure générale de la transposition de Beckmann.

Un mélange de 5 mmoles d'oxime et de 30 g d'acide polyphosphorique (PPA) est chauffé à 125° sous agitation pendant trente minutes. Après avoir laissé 15 minutes au repos, le mélange réactionnel est versé sur glace. Les benzazépinones sont extraites en continu par le chloroforme. Le pourcentage des deux isomères est directement calculé par rmn sur le mélange brut avant séparation. Les benzazépinones isolées sont recristallisées dans les solvants appropriés qui sont indiqués sur le tableau 1. Les spectres rmn, ir et les analyses se trouvent sur les tableaux 2 et 3.

Benzazépinones **7** et **8**.

La séparation est effectuée par chromatographie sur colonne en utilisant du gel de silice 60 Merck (70-230 mesh) comme adsorbant et un mélange éther-dichlorométhane (70/30) comme éluant. La benzazépinone **8** présente le temps de rétention le plus long.

Benzazépinones **9** et **10**.

La benzazépinone nitrée **9** est isolée dans les mêmes conditions. Son isomère **10** est ensuite élué par un mélange chloroforme/méthanol (70/30). Notons que la très faible solubilité de **10** permet de réaliser une séparation par extraction solide-liquide en continu (soxhlet) par l'éthanol. Après plusieurs passages, la solution éthanolique contient **9** avec un faible pourcentage de **10** (moins de 5%). L'isomère **10** très peu soluble est récupéré pur dans la cartouche du soxhlet.

Benzazépinones **11** et **12**.

Dans les mêmes conditions, le mélange brut de la réaction est caractérisé par rmn. Les produits ne sont pas isolés.

Préparation directe de la méthano-3,5 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-2 one-1 (**8**).

Une solution de 1,2 mmole d'oxime dans 50 ml de dioxane est refroidie à 0°. Sous agitation, on ajoute goutte à goutte une solution de 15 ml de chlorure de thionyle dans 30 ml de dioxane. L'addition terminée, le mélange est abandonné 3 heures à 20° puis versé sur de la glace et neutralisé par de l'ammoniaque. Après extraction au dichlorométhane et évaporation du solvant, la benzazépinone est recristallisée.

Procédure générale de la réaction de Schmidt.

La cétone (2,5 mmoles) est solubilisée dans 4 ml de benzène en présence de 2 ml d'acide sulfurique à 96%. Le mélange est chauffé à 64°. On ajoute par petite portion et lentement, 2,5 mmoles d'azide de sodium. L'agitation est maintenue 30 minutes à 64°, puis 12 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé sur de la glace, puis alcalinisé par de l'ammoniaque. Le mélange des benzazépinones obtenu est extrait au chloroforme en continu.

Technique générale de synthèse des composés nitrés **2**, **10**, **13**, **17** et **19**.

Le substrat (5 mmoles) est dissous à -10° dans 30 ml d'acide sulfurique à 96%. La température est ensuite abaissée à -30°. L'addition de 5 mmoles d'acide nitrique $d = 1,51$ se fait lentement sous agitation, de façon à maintenir la température à -30°. Après une demi-heure d'agitation, le mélange réactionnel est dilué par de la glace. Les benzazépinones précipitent.

Après filtration, lavages à l'eau, à la soude à 10%, puis à l'eau, ces produits sont séchés et recristallisés. Les nitrobenzazépinones **17** et **19** sont obtenues après alcalinisation à froid par une solution d'ammoniaque et extraction au chloroforme.

Les dérivés nitrés **10**, **13**, **17** et **19** isolés sont recristallisés dans les solvants appropriés qui sont indiqués sur le tableau 1. Les spectres rmn, ir et les analyses se trouvent sur les tableaux 2 et 3.

Nitro-7 oxo-1 benzobicyclo[3.1.1]heptène (**2**).

Le dérivé nitré **2** est obtenu avec un rendement de 90%, F (éther) = 145°; ir (bromure de potassium): 1700 (C=O), 1530, 1350 (NO_2); rmn (deutériorchloroforme): 8,75 (d, 1, J = 2,5 Hz), 8,26 (dd, 1, J = 8,25 Hz, et 2,5 Hz), 7,45 (d, 1, J = 8,25 Hz), 3,55 (q, 1, J = 5,5 Hz), 3,32 (m, 1), 3,07 (m, 2H), 2,39 (m, 2H). Analyse: Tableau 3.

Dinitro-5,7 oxo-1 benzobicyclo[3.1.1]heptène (**23**).

L'addition est conduite à -20° en utilisant deux équivalents d'acide nitrique $d = 1,51$ pour une mole de cétone **1**. Le produit **23** précipite (77%), F (éther) = 154-155°; ir (bromure de potassium): 1710 (C=O), 1540, 1350 (NO_2); nmr (deutériorchloroforme): 9,05 (d, 1, J = 2,5 Hz), 8,85 (d, 1, J = 2,5 Hz), 4,25 (q, 1, J = 5,5 Hz), 3,33 (q, 1, J = 5,5 Hz), 3,16 (m, 2), 2,43 (m, 2). Analyse: Tableau 3.

Méthano-3,5 dinitro-7,9 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-1 one-2 (**24**).

Dans les conditions opératoires décrites pour le composé **23**, la nitration de la benzazépinone **7** conduit au dérivé dinitré **24** qui précipite (80%) par addition de la glace dans le mélange réactionnel, $F = 197^\circ$; ir (bromure de potassium): 3300, 3140 (NH), 1695 (C=O), 1500, 1350 (NO₂); rmn (deutériorchloroforme): 9,05 (d, 1, $J = 2,5$ Hz), 8,23 (d, 1, $J = 2,5$ Hz), 3,88 (m, 1), 3,40 (m, 1), 2,92 (m, 2), 1,94 (m, 2). Analyse: Tableau 3.

Méthano-3,5 dinitro-6,8 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-1 (**25**).

A une solution refroidie de 5 ml d'acide nitrique $d = 1,51$ et de 5 ml d'acide acétique glacial sont ajoutées lentement 7 mmoles de benzazépine **15** dissoutes dans 3 ml d'acide acétique. La solution est laissée 12 heures à 25° . Après évaporation du solvant, le résidu est repris par de l'eau et alcalinisé par de l'ammoniaque. L'huile est extraite au chloroforme. Après évaporation du chloroforme, le dérivé dinitré **25** (10%) est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice 60 Merck) avec du dichlorométhane comme éluant, $F = 174-175^\circ$; ir (bromure de potassium): 3260 (NH), 1520, 1320 (NO₂); rmn (deutériorchloroforme): 9,9 (s, 1, NH), 9,04 (d, 1, $J = 2,5$ Hz), 8,01 (d, 1, $J = 2,5$ Hz), 3,88 (m, 2), 3,6 (q, 1, $J = 6$ Hz), 2,8 (m, 3), 1,74 (m, 2). Analyse: Tableau 3.

Méthano-3,5 trinitro-1,6,8 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-1 (**26**).

La benzazépine **15** (30 mmoles) est dissoute dans 15 ml d'acide acétique glacial. Elle est ajoutée goutte à goutte à une solution à 0° de 25 ml d'acide nitrique $d = 1,51$ et 25 ml d'acide acétique glacial. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par de l'eau et alcalinisé à pH 7. L'extraction par le chloroforme donne le dérivé **26** (15%) qui est purifié sur colonne (gel de silice 60 Merck, dichlorométhane), $F = 146^\circ$; ir (bromure de potassium): 1540, 1350 (NO₂); rmn (deutériorchloroforme): 8,7 (d, 1, $J = 2,5$ Hz), 8,32 (d, 1, $J = 2,5$ Hz), 5,62 (m, 1), 3,80 (d, 1, $J = 14$ Hz), 3,72 (q, 1, $J = 6$ Hz), 2,9 (m, 2), 2,7 (m, 1), 1,9 (m, 1), 1,5 (m, 1). Analyse: Tableau 3.

Méthano-3,5 nitroso-1 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-1 (**27**).

A une solution de 6,3 mmoles de méthano-3,5 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine-1 (**15**) dans 10 ml d'acide acétique glacial est ajoutée goutte à goutte une solution saturée de nitrite de sodium (12 mmoles). Après une heure d'agitation, le dégagement de vapeurs nitreuses cesse. On évapore l'acide acétique et reprend le résidu par de l'eau. Après alcalinisation par une solution de soude à 10%, on ajoute de l'éther. Le dérivé nitrosé **27** précipite (80%), F (éther) = $66-67^\circ$; ir (bromure de potassium): 1460, 1440 (NO); rmn (deutériorchloroforme): 7,5 (m, 1), 7,2 (m, 3), 4,26 (m, 2), 3,4 (q, 1, $J = 6$ Hz), 2,6 (m, 3), 1,54 (m, 1). Analyse: Tableau 3.

Technique générale de réduction des composés **2, 5, 9, 10, 13** et **19** par le système "chlorure stanneux, borohydrure de sodium".

Une solution de 10 mmoles de dérivé nitré et 0,5 mole de chlorure stanneux dans 200 ml d'éthanol est chauffée à 60° . On ajoute alors pendant 30 minutes sous agitation une solution de 50 mmoles de borohydrure de sodium dans 60 ml d'éthanol. La réaction est maintenue 30 minutes à 60° . Après refroidissement, 100 ml d'eau glacée sont ajoutés, le mélange réactionnel est neutralisé par addition de soude 3,5 N. Après évaporation de l'éthanol et extraction du résidu au chloroforme en continu, le solvant est séché et évaporé. Le produit brut est chromatographié sur colonne (gel de silice 60 Merck, chloroforme/méthanol 9/1). L'amine est recristallisée.

Les composés isolés (**3, 6, 11, 12, 14**, et **22**) sont recristallisés dans des solvants appropriés qui sont indiqués dans le tableau 1. Les spectres rmn, ir et les analyses se trouvent sur les tableaux 2 et 3.

Technique générale de réduction des composés **10** et **13** par l'étain et l'acide bromhydrique à 47%.

A 30 ml d'acide bromhydrique 47% refroidis à -10° sont ajoutés 450 mg d'étain en poudre puis, lentement, 450 mg de benzazépine nitrée **10** ou **13**. L'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 2 heures. L'hexabromostannate formé est filtré puis dissous dans le minimum d'eau froide. La solution est alcalinisée par l'ammoniaque. Après extraction au chlorure de méthylène, séchage et évaporation du solvant, on obtient la benzazépine aminée **12** ou **14**. Les rendements sont reportés dans le Tableau 1.

Technique générale de réduction des composés **17** et **19** par hydrogénation catalytique.

Une solution de 50 mmoles de benzazépine nitrée **17** ou **19** dans 50 ml d'éthanol est introduite dans un autoclave en présence de 2 g de Nickel Raney (W₄). Elle est maintenue 5 heures à 50° sous pression d'hydrogène (50 kg/cm²). Après refroidissement, le catalyseur est filtré et l'alcool évaporé. La benzazépine aminée **20** ou **22** est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice 60 Merck, éther/dichlorométhane 1/1).

Technique générale de préparation des composés **15, 16** et **22** par l'hydrure d'aluminium lithium.

Une solution de 10 mmoles de benzazépinone dans 60 ml de tétrahydrofurane anhydre est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 3 g d'hydrure d'aluminium lithium dans 70 ml de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est chauffé 24 heures à reflux. Après refroidissement à 0° , il est hydrolysé par de l'eau. Les eaux alcalines sont extraites en continu par le chloroforme. Après séchage et évaporation du solvant, l'amine est purifiée.

Technique générale de synthèse des composés **17, 18, 19, 20, 21** et **22** par le diborane.

Le substrat à réduire (5 mmoles) est solubilisé dans 50 ml de tétrahydrofurane (ou diglyme) puis 50 ml d'une solution molaire de diborane dans le tétrahydrofurane sont ajoutés. Le mélange est porté à reflux 2 heures. Après refroidissement et addition de 50 ml d'acide chlorhydrique 6N, on porte à nouveau à reflux 2 heures. Le tétrahydrofurane est chassé. On alcalinise la phase aqueuse avec une solution de soude à 10% et on extrait à l'éther. Le produit est obtenu après lavage à l'eau des extraits éthers (cas du diglyme), séchage et évaporation du solvant.

Les composés isolés sont recristallisés dans les solvants appropriés qui sont indiqués dans le tableau 1. Les rendements, les spectres rmn, ir et les analyses se trouvent sur les tableaux 2 et 3.

Méthano-3,5 nitro-7 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine (**18**).

A une suspension de 10 mmoles de borohydrure de sodium et de 1 mmole de benzazépinone-2 **13** est ajouté 10 mmoles d'acide trifluoroacétique en solution dans 2 ml de dioxane. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 6 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par l'eau et extrait au chloroforme. Les phases organiques sont lavées à l'eau et séchées. Le solvant évaporé, la benzazépine nitrée **18** qui précipite est purifiée par chromatographie sur colonne (gel de silice 60 Merck, éther).

Méthano-3,5 dinitro-7,9 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine (**28**).

Ce composé est préparé (75%) selon le mode opératoire décrit pour les composés **17** à **22** à partir de la benzazépinone correspondante **24**, $F = 182^\circ$; ir (bromure de potassium): 3260, 3120 (NH), 1300 (NO₂); rmn (deutériorchloroforme): 10 (s, 1, NH), 9,1 (d, 1, $J = 2,5$ Hz), 8,06 (d, 1, $J = 2,5$ Hz), 3,93 (m, 2), 3,63 (m, 1), 2,83 (m, 3), 1,73 (m, 1). Analyse: Tableau 3.

Acétyl-1 acétylamino-7 méthano-3,5 tétrahydro-2,3,4,5 1H-benzazépine (**29**).

Une solution de 5,7 mmoles de benzazépine **21** dans 3,4 mmoles d'acétate d'acétyle est chauffée à reflux pendant 3 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur colonne (gel de silice 60 Merck, méthanol). La benzazépine **29** (80%) est recristallisée, F (benzène) = 164° ; ir (bromure de potassium): 3150 (NH), 1650 (C=O); rmn (deutériorchloroforme): 8,68 (s, 1, NH), 7,38 (m, 3), 5,22 (m, 1), 3,30 (q, 1, $J = 6$ Hz), 2,98 (d, 1, $J = 14$ Hz), 2,64 (m, 2), 2,42 (m, 1), 2,16 (s, 3, COCH₃), 2,02 (s, 3, COCH₃), 1,94 (m, 1), 1,26 (m, 1). Analyse: Tableau 3.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] A. E. Jacobson et M. Mokotoff, *J. Med. Chem.*, **13**, 7 (1970).
- [2] P. H. Mazzocchi et B. C. Stahly, *ibid.*, **22**, 455 (1979).
- [3] R. Escale, A. El Khayat, J. P. Girard, J. C. Rossi, et J. P. Chapat, *Org. Magn. Reson.*, **17**, 217 (1981).

- [4] T. Satoh, N. Mitsuo, M. Nishiki, Y. Inoue et Y. Ooi, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1443 (1981).
- [5] E. L. May et E. M. Fry, *J. Org. Chem.*, **22**, 1366 (1957).
- [6] A. E. Jacobson et E. L. May, *J. Med. Chem.*, **8**, 563 (1965).
- [7] T. H. Derek et J. A. Saldanha, *Heterocycles*, **6**, 929 (1977).
- [8] D. T. Hurst et J. A. Saldanha, *ibid.*, **6**, 926 (1977).
- [9] J. C. Teulade, G. Grassy, A. Carpy, J. M. Léger, R. Escale et J. P. Chapat, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2663 (1983).
- [10] F. Zymalkowski, "Katalytische hydrierungen in organisch-chemischen Laboratorium", Verlag Stuttgart, 1965, p 239.
- [11] B. Pecherer, R. C. Sunbury et A. Brossi, *J. Heterocyclic Chem.*, **8**, 779 (1971).
- [12] Y. Sawa, T. Kato, T. Masuda, M. Hori et H. Fujimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1917 (1975).
- [13] N. Umino, T. Iwakuma et N. Itoh, *Tetrahedron Letters*, 763 (1976).
- [14] J. B. Hester, A. D. Rudzick et W. Veldkamd, *J. Med. Chem.*, **13**, 827 (1970).

English Summary.

A series of new homologous B-norbenzomorphans, the 3,5-methano-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1- and 2-benzazepines including 7- and 8-nitro or amino derivatives have been synthesized as potential CNS drugs.