

DERIVES DIAZEPINIQUES-1,2—III^a

DIHYDRODIAZEPINONES ET DIAZABICYCLO[4,1,0] HEPTENONES AU DEPART DE TETRAHYDRODIAZEPINONES

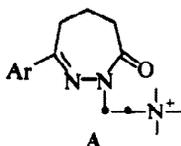
J. J. KOENIG et C. G. WERMUTH

Laboratoire de Chimie Organique, E.R.A. 393, U.E.R. de Sciences Pharmaceutiques de l'Université
Louis Pasteur, 3, Rue de l'Argonne 67083 Strasbourg Cedex France

(Received in France 6 July 1973; Received in the UK for publication 18 September 1973)

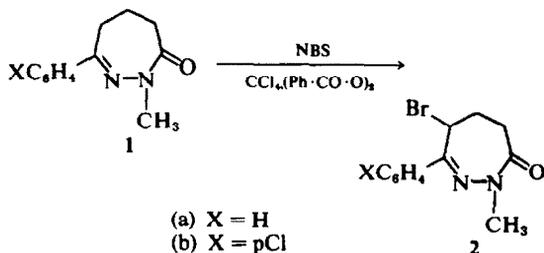
Abstract—2-Methyl 7-aryl 2,4,5,6-tetrahydro (3H) 1,2-diazepin-3-ones react with N-bromosuccinimide giving 6-bromoderivatives which on dehydrobromination with various bases yield 3,4-diaza 5-oxo bicyclo[4,1,0]heptenes, and also in some cases 2,4-dihydro (3H) 1,2 diazepin-3-ones, a new class of heterocyclic compounds.

L'intérêt pharmacologique de tétrahydrodiazépines du type A, en tant que substances psychotropes,¹ nous a conduits à en synthétiser des analogues structuraux. Ainsi nous avons décrit récemment la synthèse de tétrahydrodiazépines-1,2² et nous rapportons ici une étude préliminaire à la synthèse de dihydrodiazépines 3. Cette étude a été limitée à la réactivité des tétrahydrodiazépines du type 1, dont le substituant en position 2 est inerte vis-à-vis du NBS.



Ces substances réagissent avec le NBS pour conduire aux dérivés 2, bromés en position 6. La bromation s'effectue donc en α de la fonction imine en non pas en α du carbonyle. L'élimination d'acide bromhydrique au départ des bromo-6 tétrahydrodiazépines 2 conduit selon les bases utilisées soit aux dihydrodiazépines 3, soit aux diazabicyclo[4,1,0]hepténones 4.

Nous avons observé que la bromation de la diazépine 1 par le NBS dans les conditions habituelles conduit à la bromodiazépine 2 avec un



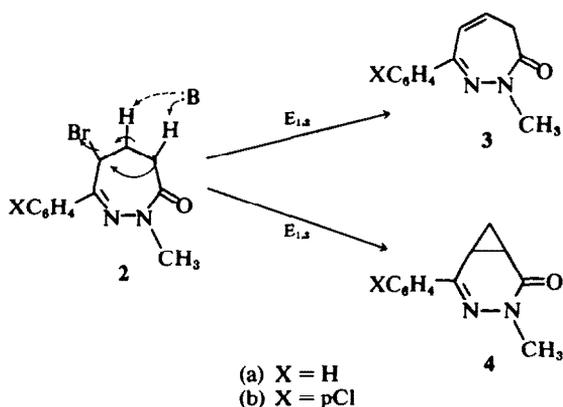
rendement d'environ 75% en produit purifié. Les caractéristiques spectrales sont en accord avec la structure 6-bromée: en particulier le spectre UV est différent de celui de la diazépine de départ par le déplacement des deux bandes d'absorption de λ_{max} 248 et 300 nm avant bromation, vers λ_{max} 255 et 325 nm, après introduction du brome. Il faut également remarquer que cette dernière bande est plus faible en intensité. Or nous savons que la partie $C_6H_2-C=N-N$ est le chromophore; il est donc plus probable que le brome soit en α de la fonction imine. Par ailleurs, d'après le spectre de RMN le brome s'est fixé sur le méthylène le plus déblindé que nous savons être le méthylène en position 6 grâce à des comparaisons avec des tétrahydrodiazépines diversement substituées (travaux à paraître). Le proton de ce carbone 6 est fortement déblindé: de 2.8 pour 1a à 5.3 ppm pour 2a.

La réaction a été étendue à diverses diazépines et en particulier (Schéma) aux molécules 1c et 1d différentes de 1a par la présence d'un groupement gem-diméthyle aux positions 4 et 6 respectivement, c'est-à-dire que les deux positions susceptibles de réagir lors de la bromation sont successivement bloquées. Nous avons ainsi pu observer que seule 1c est bromée, l'autre, 1d est récupérée intacte après l'opération. La bromation s'effectue donc uniquement en α de fonction imine.

Nous avons étudié le comportement du dérivé bromé vis-à-vis de diverses bases en vue de trouver les meilleures conditions d'accès aux dihydrodiazépines. En fait, nous avons constaté que deux composés peuvent se former suivant que l'élimination d'acide bromhydrique est du type 1,2 ou du type 1,3.

Par chauffage à reflux de la bromodiazépine 2a dans le collidine ou dans le DMF en présence de bromure et de carbonate de lithium³ à 90°C (l'élimination commence à 80° mais est très lente)

^a2ème partie: voir Réf 2.



il se forme uniquement la dihydrodiazépinone **3a** que nous avons identifiée par ses caractéristiques spectrales. Le pic moléculaire (spectre de masse) de **3a** est inférieur de deux unités à celui de **1a**. Le spectre de RMN révèle, dans le benzène deutéré, une partie ABX₂ conciliable avec la présence de deux protons vinyliques (A, 6.1 ppm, d, J = 9.5 Hz et B, 5.7 ppm, t dédoublé, J = 9.5 et 6.5 Hz) et d'un méthylène allylique (X, 2.6 ppm, d, J = 6.5 Hz). Cela est confirmé un découplage de spin.

L'irradiation dans X, simplifie le massif vinylique en deux doublets (J_{AB} = 9.5 Hz) (Figure); inversement le fait d'irradier dans B fait apparaître X₂ sous la forme d'un singulet. La double liaison C=C est donc bien présente. Grâce au spectre UV nous avons pu établir sa position; les diazépines **3** possèdent trois λ_{max} à 222, 250 et 313 nm. Il est probable que les deux absorptions à 250 et 313 nm sont celles que l'on observé pour les tétrahydrodiazépines **1** (bandes B et R) et que

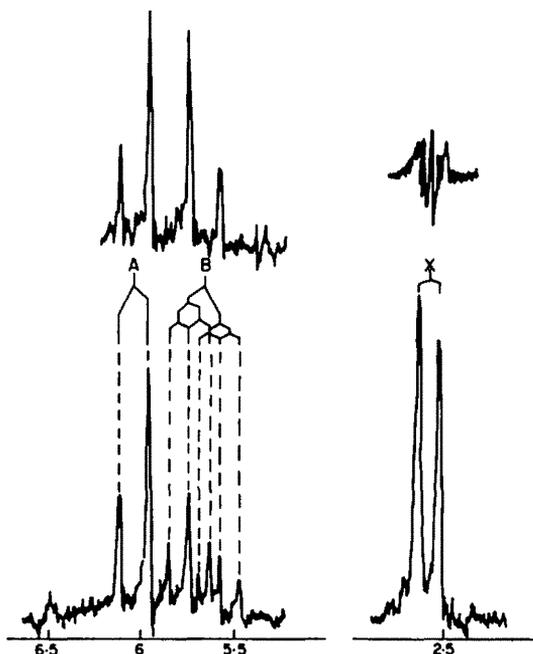
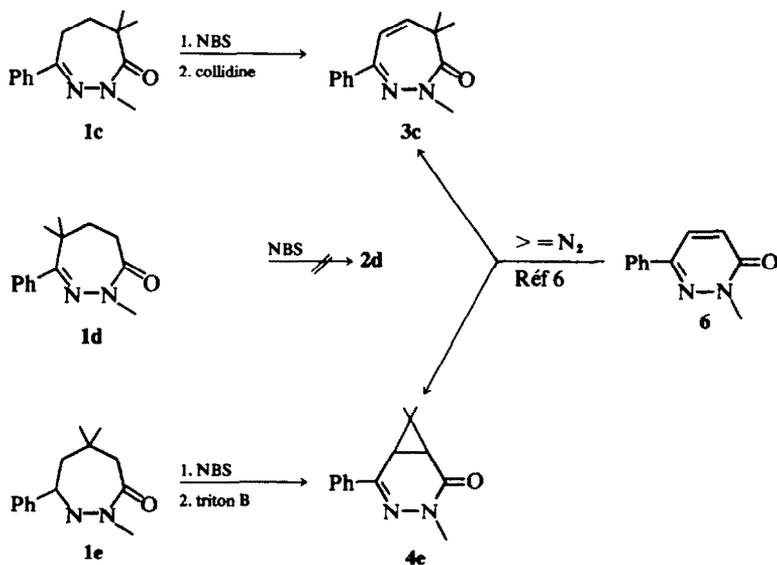


Fig 1. En bas: partie ABX₂ du spectre de RMN de **3a** en haut: effet de l'irradiation dans X₂ sur la partie B.

celle à 222 nm est nouvelle. Vu son intensité (ε = 16000) elle ne peut qu'être de type K, c'est-à-dire conjuguée avec le chromophore précédent.

Pour confirmer ces faits, nous avons effectué une corrélation chimique: la bromodiazépinone **2e**, synthétisée comme précédemment, ne devait pas perdre HBr dans les mêmes conditions (collidine à reflux ou DMF en présence de bromure et carbon-



SCHÉMA

ate de lithium à 90°C). C'est effectivement ce que nous avons observé. Par contre, la bromodiazépnone **2c** ne pouvait que conduire à une élimination-1,2. L'analyse entre **3a** et **3c** est particulièrement frappante en UV (mêmes λ_{\max} vers 227, 250 et 320 nm). En outre, cette diazépnone **3c** était connue⁴ et nous avons pu vérifier l'identité des caractéristiques des deux produits obtenus par les deux voies (Schéma).

Lorsque la bromodiazépnone **2a** est chauffée à reflux dans une solution méthanolique de Triton B, l'oxo-5 méthyl-4 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo[4,1,0] heptène-2, **4a**, est obtenu sélectivement, aucune trace de dihydrodiazépnone **3a** n'a été décelée. Ce produit, aisément identifié par ses spectres (en particulier protons cyclopropaniques spécifiques en RMN vers 0.9 et 1.8 à 2.7 ppm), a les mêmes caractéristiques que celui préparé dans notre laboratoire par cyclisation de l'acide cis-benzoylcyclopropane carboxylique avec la méthylhydrazine.⁵

Cette réaction a pu être confirmée sur la bromodiazépnone **2e** qui conduit au bicyclic **4e** identique à celui décrit dans la littérature et obtenu par action du diazopropane sur la pyridazone **6'** (Schéma).

L'action de l'hydrure de sodium dans le THF ou de l'éthylate dans l'éthanol sur la bromodiazépnone **2b** conduit à un mélange de dihydrodiazépnone **3b** et de diazabicycloheptène **4b**. Cette absence de spécificité est probablement due à la trop grande réactivité des deux bases.

Le traitement de bromodiazépinones par des bases nous a permis d'observer une réaction d'élimination inattendue et remarquable, la contraction du cycle, ainsi que la formation attendue de dihydrodiazépinones, classe d'hétérocycles dont un seul élément était décrit.⁴ Les dihydro-2,3 (4H) diazépnone-1,2 ones-4 isomères sont mieux connues.⁶

Nous avons essayé d'isomériser cette double liaison par chauffage, traitements acide et basique et de lui faire subir un déplacement par "énérèaction" de l'azodicarboxylate d'éthyle,⁷ mais en vain.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infrarouges (IR) ont été obtenus sur un appareil Beckman IR 5A. Les spectres ultraviolets (UV) ont été déterminés avec un spectromètre Beckman DB. Les spectres de RMN ont été mesurés à 60 MHz soit sur un appareil Varian A 60, soit sur un Perkin-Elmer R 12 A, le TMS est la référence interne. Les spectres de masse (SM) ont été enregistrés soit sur un spectrographe THN 208, soit sur un LKB 9000. Les points de fusion ont été obtenus au banc chauffant Kofler. Les microanalyses ont été effectuées par la division de Strasbourg du Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. Le déroulement des réactions a été contrôlé à l'aide de chromatoplaques (CCM) analytiques de silice Merck F 254 de 0.25 mm, et la séparation à l'échelon préparatif par des plaques de 2 mm.

Produits de départ

Tous les réactifs sont commerciaux. Les tétrahydro-2, 4,

5,6 (3H) diazépnone-1,2 ones-3 ont été préparées selon.⁸ Une publication plus détaillée doit paraître prochainement; nous donnons les caractéristiques de deux d'entre elles, **1a** et **1b** dont nous aurons besoin pour la discussion des structures.

Tétrahydrodiazépnone 1a. F = 81°C (hexane), IR (CHCl₃) 1630 cm⁻¹, RMN (CDCl₃) δ = 2.4 (m, 4H) 2.9 (t, 2H) 3.3 (s, 3H) 7.3 et 7.8 (m, 5H) ppm, UV (EtOH) λ_{\max} = 248 (ϵ = 9600) et 300 (ϵ = 6800) nm, Litt.⁹ F = 72°C, IR et RMN identiques.

Tétrahydrodiazépnone 1b. F = 87°C (hexane), IR (CHCl₃) 1635 cm⁻¹, RMN (CDCl₃) δ = 2.4 (m, 4H) 2.8 (t, 2H) 3.3 (s, 3H) 7.3 et 7.7 (m, 5H) ppm, UV (EtOH) λ_{\max} = 257 (ϵ = 11000) et 306 (ϵ = 7000) nm.

Bromation

Bromotétrahydro-diazépnone 2a. Chauffer un mélange de 11.6 g (0.0574 mole) de méthyl-2 phényl-7 tétrahydro-2, 4, 5, 6 (3H) diazépnone-1,2 one-3^{1a} 10.6 g (0.060 mole) de NBS et 100 mg de peroxyde de benzoyle dans 200 ml de CCl₄. Une ébullition violente apparaît vers 60–70°, caractéristique d'une réaction radicalaire. Après 1 h de reflux, le NBS est totalement transformé en succinimide qui surnage. On peut vérifier par chromatographie que la diazépnone de départ a disparu alors qu'un produit moins polaire est apparu; sinon ajouter encore un peu de NBS et de peroxyde de benzoyle et chauffer 30 min. Refroidir, filtrer le succinimide et évaporer le solvant. Le résidu foncé cristallise à froid, sinon à l'addition d'oxyde de diisopropyle. Recrystalliser dans 150 ml de ce même solvant en ayant soin de décantier le résidu brun qui ne se dissout pas. On obtient 12 g (0.0427 mole) de méthyl-2 phényl-7 bromo-6 tétrahydro-2, 4, 5, 6 (3H) diazépnone-1,2 one-3 (Rendement = 74%). Cristaux incolores, F = 103–104° (iPr₂O). Analyse (C₁₂H₁₃ON₂Br) Calc C, 51.26; H, 4.66; N, 9.97; Tr. C, 51.3; H, 4.6; N, 10.0%. CCM (AcOEt), R_f = 0.58; IR (CHCl₃) γ_{\max} = 1640 cm⁻¹; UV (EtOH) λ_{\max} = 213 (ϵ = 10,500), 255 nm (ϵ = 8700); RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2.7 (m, 4H) 3.4 (s, 3H) 5.3 (t, 1H) 7.1 et 7.4 ppm (m, 5H). SM m/e M⁺ 280 et 282 (calc. 281).

Elimination d'acide bromhydrique

Dihydrodiazépnone 3a. (a) *Méthode à la collidine.* Chauffer à reflux 10 g (0.036 mole) de bromodiazépnone dans 100 ml de collidine pendant 2 h. Le bromhydrate de collidine précipite et la solution brunit. Filtrer, évaporer la collidine sous pression réduite, dissoudre le résidu dans de l'acétate d'éthyle et laver plusieurs fois la phase organique par de l'eau acidulée. Sècher et évaporer le solvant. Le résidu solide est distillé puis recrystallisé dans de l'oxyde de diisopropyle. Il s'est formé 5.5 g (0.028 mole) de méthyl-2 phényl-7 dihydro-2,4 (3H) diazépnone-1,2 one-3 (Rendement = 78%). (b) *Méthode au DMF/LiBr/Li₂CO₃.* Sous azote et avec une agitation magnétique, ajouter 2.8 g (0.01 mole) de bromodiazépnone dissoute dans 5 ml de DMF, à une suspension de 4.4 g (0.06 mole) de carbonate de lithium et de 5.2 g (0.06 mole) de bromure de lithium dans 30 ml de DMF chauffée à 100°C par un bain d'huile. Faire réagir 15 minutes, puis laisser refroidir. Filtrer, évaporer le DMF sous pression réduite, ajouter 50 ml de chloroforme et 50 ml d'eau. Décantier et laver la phase organique une deuxième fois à l'eau. Sècher, évaporer le solvant et recrystalliser le résidu dans l'oxyde de diisopropyle. On obtient 1.4 g (0.007 mole) de méthyl-2 phényl-7 dihydro-2,4 (3H) diazépnone-1,2 one-3 (Rendement = 70%). Cristaux incolores, F = 125–126°C (iPr₂O), E₀₁ = 130–135°C. Analyse (C₁₂H₁₃ON₂) Calc C, 71.98; H, 6.04;

N, 13-99; Tr. C, 72-2; H, 6-2; N, 14-0%. CCM (AcOEt) $R_f = 0-72$; IR (CHCl₃) $\nu_{\max} = 1640 \text{ cm}^{-1}$; UV (EtOH) $\lambda_{\max} = 233$ ($\epsilon = 16500$), 250 ($\epsilon = 13300$) et 314 nm ($\epsilon = 5300$); RMN (CDCl₃) $\delta = 2-9$ (d, 2H, J = 6-5 Hz) 3-4 (s, 3H), 6-4 (m, 2H) 7-3 et 7-7 ppm (m, 5H). RMN (C₆D₆) protons vinyliques: $\delta = 5-7$ dédoublé, 1H, J = 9-5 et 6-5 Hz 6-1 (d, 1H, J = 9-5 Hz) ppm. SM *m/e* M⁺ 200 (calc. 200-23).

Diazabicyclohepténone 4a. Ajouter 281 mg (0-001 mole) de bromodiazépinone à 20 ml de Tribon-B en solution méthanolique à 40% et porter à reflux 50 h. Laisser refroidir avant de verser le mélange dans 20 ml d'eau, puis évaporer l'alcool. Extraire au chloroforme, laver à l'eau et purifier la phase organique par chromatographie sur couche mince (éluant: hexane/AcOEt = 2:1). On isole environ 120 mg d'une huile qui, placée dans le réfrigérateur, cristallise. Après recristallisation dans l'hexane on obtient 90 mg (0-00045 mole) d'oxo-5 phényl-2 méthyl-4 diaza-3,4 bicyclo[4, 1, 0]heptène-2 (Rendement = 45%). Cristaux incolores, F = 75-76° (hexane). CCM (AcOEt) $R_f = 0-48$; IR (CHCl₃) $\nu_{\max} = 1650 \text{ cm}^{-1}$; RMN (CDCl₃) $\delta = 0-9$ (q, 1H) 1-8 à 2-7 (m, 3H) 3-4 (s, 3H) 7-5 à 7-8 ppm (m, 5H). Litt.⁷ F = 74°C, IR (CHCl₃) $\nu_{\max} = 1650 \text{ cm}^{-1}$, RMN (CDCl₃) $\delta = 0-6$ à 2-8 (m, 4H) 3-4 (s, 3H) 7-7 ppm (m, 5H).

Dihydrodiazépinone 3b et diazabicyclohepténone 4b. Méthode à l'éthylate. La méthyl-2 bromo-6 parachlorophényl-7 tétrahydro-2, 4, 5, 6 (3H) diazépine-1,2 one-3 2b a été obtenue de la même façon que 2a (Rendement = 75%). 2b Cristaux incolores, F = 101-102°C (iPr₂O). CCM (AcOEt) $R_f = 0-65$, IR (CHCl₃) $\nu_{\max} = 1635 \text{ cm}^{-1}$; UV (EtOH) $\lambda_{\max} = 263$ ($\epsilon = 13000$) et 323 ($\epsilon = 2800$) nm; RMN (CDCl₃) $\delta = 2-7$ (m, 4H) 3-4 (s, 3H) 5-3 (t, 1H) 7-4 et 7-6 ppm (m, 4H).

Ajouter 1-58 g (0-005 mole) de bromodiazépinone 2b dissoute dans 10 ml d'éthanol à une solution de 140 mg (0-006 atome) de sodium dans 15 ml d'éthanol préalablement mise sous azote. Agiter 2 h à température ambiante et terminer par un reflux de 30 min. Evaporer l'alcool, dissoudre le résidu dans 30 ml de chloroforme, laver la phase organique par 30 ml d'eau, sécher et évaporer le solvant. Le résidu est séparé par CCM préparative (éluant: AcOEt-hexane, 1:1). On isole deux bandes; *Zone la moins polaire*: le brut ne cristallise que placé dans le réfrigérateur. Recristalliser dans l'oxyde de diisopropyle, puis dans l'isopropanol. On obtient 350 mg (0-0015 mole) de méthyl-2 parachlorophényl-7 (3H) dihydro-2,4 diazépine-1,2 one-2, (Rendement = 30%). 3b Cristaux incolores, F = 116-117° (i-PrOH). Analyse (C₁₂H₁₁ON₂Cl) Calc C, 61-44; H, 4-72; N, 11-93; Tr. C, 61-5; N, 4-8; N, 11-8%. CCM (AcOEt) $R_f = 0-86$; IR (CHCl₃) $\nu_{\max} = 1650 \text{ cm}^{-1}$; UV (EtOH) $\lambda_{\max} = 223$ ($\epsilon = 13900$), 256 ($\epsilon = 14100$) et 316 nm ($\epsilon = 5900$); RMN (CDCl₃) $\delta = 3-0$ (d, 2H, J = 6 Hz) 3-5 (s, 3H), 6-5 (m, 2H) 7-4 et 7-8 ppm (m, 4H); RMN (C₆D₆) $\delta = 2-6$ (d, 2H, J = 6 Hz) 5-6 et 5-7 (deux t, 1H, J = 6 Hz, J' = 9 Hz) 5-9 ppm (d, 1H, J' = 9 Hz) SM *m/e* M⁺ 234 (Calc 234-68). *Zone la plus polaire*: le résidu cristallise à froid. Après recristallisation dans l'oxyde de diisopropyle on obtient 400 mg (0-0017 mole) d'oxo-5 parachlorophényl-2 méthyl-4 diaza-3,4 bicyclo[4, 1, 0]heptène-2 (Rendement = 34%). 4b Cristaux incolores, F = 102-103° (iPr₂O) Analyse (C₁₂H₁₁ON₂Cl) Calc C, 61-44; H, 4-72; N, 11-93; Tr. C, 61-4; H, 4-7; N, 11-9%. CCM (AcOEt) $R_f = 0-52$; IR (CHCl₃) $\nu_{\max} = 1640 \text{ cm}^{-1}$; UV (EtOH) $\lambda_{\max} = 220$ ($\epsilon = 6800$) et 296 nm ($\epsilon = 8200$); RMN (CDCl₃) $\delta = 0-8$ (q, 1H) 1-6 à 2-6 (m, 3H) 3-4 (s, 3H) 7-3 et 7-8 ppm (m, 4H), SM *m/e* (M⁺) = 234 (Calc 234-68).

Preuves chimiques

Bromodiazépinone 2c. 1 g (0-0044 mole) de triméthyl-2,4,4 phényl-7 tétrahydro-2,4,5,6 (3H) diazépine-1,2 one-3 sont bromés par 0-95 g (0-005 mole) de NBS dans 50 ml de CCl₄ à reflux pendant 5 h. Filtrer, évaporer le solvant et séparer le résidu par CCM préparative (éluant: hexane-AcOEt = 7:1). On isole deux bandes. *Zone la moins polaire*: 300 mg d'un solide qui, après recristallisation dans l'hexane fournit 100 mg (0-0003 mole) de triméthyl-1,4,4 bromo-6 phényl-7 dihydro-2,4 (3H) diazépine-1,2 one-3 (Rendement = 7%). Cristaux incolores, F = 110°C (hexane); CCM (AcOEt-hexane = 1:6). $R_f = 0-68$. IR (CHCl₃) $\nu_{\max} = 1645 \text{ cm}^{-1}$. RMN (CDCl₃) $\delta = 1-3$ (s, 6H) 3-6 (s, 3H) 6-5 (s, 1H) 7-4 ppm (m, 5H). SM *m/e* (M⁺) = 306 et 308 (Calc = 307-20). *Zone la plus polaire*: 350 mg de solide. Recristalliser dans l'hexane, on obtient 150 mg (0-005 mole) de triméthyl-1,4,4 bromo-6 phényl-7 tétrahydro-2,4,5,6 (3H) diazépine-1,2 one-3 (Rendement = 11%). 2c, Cristaux incolores, F = 90-92°C (hexane). Analyse (C₁₄H₁₇ON₂Br) Calc C, 54-79; H, 5-54; N, 9-06; Tr. C, 54-4; H, 5-5; N, 9-1%. CCM (AcOEt-hexane = 1:6), $R_f = 0-46$. IR (CHCl₃) $\nu_{\max} = 1640 \text{ cm}^{-1}$. UV (EtOH) $\lambda_{\max} = 220$ ($\epsilon = 11000$) et 257 ($\epsilon = 8100$) nm RMN (CDCl₃) $\delta = 1-19$ (s, 3H) 1-23 (s, 3H) 2-7 (d, 2H, J = 4-5 Hz) 3-4 (s, 3H) 5-3 (t, 1H, J = 4-5 Hz) 7-5 (m, 5H) ppm SM *m/e* (M⁺) = 308 et 310 (calc. 309-20).

Dihydrodiazépinone 3c. Chauffer à reflux pendant 2 h 150 mg (0-0005 mole) de dihydrobromodiazépinone 2c dans 10 ml de collidine. Laisser refroidir, ajouter 50 ml d'éther, filtrer le bromhydrate de collidine, laver la phase organique avec de l'eau acidulée (2% d'HCl), sécher et évaporer le solvant. Séparer le résidu par CCM préparative (éluant: AcOEt-hexane = 1:6). De la zone dominante on extrait 80 mg d'un liquide qui cristallise, placé dans le réfrigérateur. Recristalliser dans l'hexane. On obtient 60 mg (0-00025 mole) de triméthyl-1,4,4 phényl-7 dihydro-2,4 (3H) diazépine-1,2 one-3 (Rendement = 50%). Cristaux incolores, F = 56-57°C. Analyse (C₁₄H₁₆ON₂) Calc C, 73-65; H, 7-06; N, 12-27; Tr. C, 73-5; H, 7-0; N, 12-1%. CCM (AcOEt-hexane = 1:4) $R_f = 0-59$; IR (CHCl₃) $\nu_{\max} = 1635 \text{ cm}^{-1}$; UV (EtOH) $\lambda_{\max} = 230$ ($\epsilon = 15900$), 252 ($\epsilon = 11300$) et 320 nm ($\epsilon = 5300$). RMN (CDCl₃) $\delta = 1-2$ (s, 3H) 3-6 (s, 3H) 6-1 (d, 1H, J = 10-5 Hz) 6-4 (d, 1H, J = 10-5 Hz) 7-3 et 7-7 ppm (m, 5H). SM *m/e* (M⁺) = 228 (Calc 228-27). Litt.⁸, F = 53°, UV (EtOH) 228 (4-19), 250 (4-03) et 315 (2-66) nm RMN (CDCl₃) $\delta = 1-23$ (s, 6H) 3-65 (s, 3H) 6-28 (AB, 2H, J = 11 Hz) 7-3 et 7-9 (m, 5H) ppm.

Diazabicyclohepténone 4e. 6-9 g (0-03 mole) de tétrahydrodiazépinone 1e sont bromés comme précédemment par le NBS. Recristalliser le résidu dans l'hexane puis dans l'oxyde de diisopropyle. On obtient 6-7 g (0-021 mole) de triméthyl-2,5,5 bromo-6 phényl-7 tétrahydro-2, 4, 5, 6 (3H) diazépine-1,2 one-3, 2e (Rendement = 70%). Cristaux incolores, F = 129-130°C (iPr₂O). Analyse (C₁₄H₁₇ON₂Br) Calc C, 54-38; H, 5-54; N, 9-06; Tr. C, 54-4; N, 5-5; N, 8-9%. CCM (AcOEt-hexane = 1:1) $R_f = 0-75$; IR (CHCl₃) $\nu_{\max} = 1640 \text{ cm}^{-1}$. UV (EtOH) $\lambda_{\max} = 220$ ($\epsilon = 10000$) et 260 nm ($\epsilon = 9400$) RMN (CDCl₃) $\delta = 1-2$ (s, 3H) 1-4 (s, 3H) 2-3 (s, 1H) 2-4 (s, 1H) 3-4 (s, 3H) 5-0 (s, 1H) 7-4 et 7-6 (m, 5H) ppm. SM *m/e* (M⁺) = 308 et 310 (Calc 309-21).

Chauffer à reflux 310 mg (0-001 mole) de 2e pendant 48 h dans 10 ml d'une solution méthanolique à 40% de Triton B. Après refroidissement, verser le mélange dans 10 ml d'eau et évaporer l'alcool. Il se forme un précipité

blanc que l'on filtre, sèche et recristallise dans l'oxyde de diisopropyle. On obtient 110 mg (0.0005 mole) d'oxo-5 triméthyl-1,1,4 phényl-2 diaza-3,4 bicyclo[4, 1, 0] heptène-2 (Rendement=50%). Cristaux incolores, F=140-141°. Analyse (C₁₄H₁₆ON₂) Calc C, 73.65; H, 7.06; N, 12.27; Tr. C, 73.9; H, 7.1; N, 12.1%. CCM (AcOEt-hexane = 1:1) R_f = 0.67. IR (CHCl₃) ν_{max} = 1640 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) δ = 0.9 (s, 3H) 1.5 (s, 3H) 2.1 (d, 1H, J = 8 Hz) 2.3 (d, 1H, J = 8 Hz) 3.5 (s, 3H) 7.4 et 7.7 ppm (m, 5H). Litt.⁶ F = 131°C (sublim) UV (EtOH) 282 (4.26) RMN (CDCl₃) δ = 0.93 (s, 3H) 1.45 (s, 3H) 2.23 (AB, 2H, J = 7.6 Hz).

BIBLIOGRAPHIE

¹ Demande de brevet français N° 70 45 361 du 16.12.1970

- ² J. J. Koenig et C. G. Wermuth, *Tetrahedron Letters* 603 (1973)
³ R. Joly, J. Warnant, G. Nomine et D. Bertin, *Bull. Soc. chim.* 366 (1958)
⁴ M. Franck-Neuman et G. Leclerc, *Tetrahedron Letters* 1063 (1969)
⁵ G. Leclerc et C. G. Wermuth, *Bull. Soc. chim.* 4123 (1968)
⁶ J. A. Moore *et al.*, *J. Org. Chem.* 37, 3774 (1972); et références citées
⁷ E. Fahr et H. Lind, *Angew. Chem.* 78, 376 (1966)
⁸ C. G. Wermuth et J. J. Koenig, *Angew. Chem.* 84, 153 (1972)
⁹ S. Wawzonek et J. G. Stephanie, *J. Org. Chem.* 36, 2467 (1971)