

Synthèse de cyclodipeptides à sept chaînons à partir de β -amino acides pyrazoliques

Ouafâa El Mahdi¹, Jean-Pierre Lavergne^{1*}, Philippe Viallefont¹,
Mohamed Akssira², Ahmed Sedqui³

¹ Laboratoire des amino-acides et peptides, URA CNRS 468,
Université Montpellier II, 34095 Montpellier Cedex 5, France

² Laboratoire de chimie bioorganique, Université Hassan II, BP 146-Mohammedia

³ Laboratoire de chimie organique, Université Abdelmalek-Essaadi, BP 2121, Tétouan, Maroc

(reçu le 22 février 1995, accepté le 25 avril 1995)

Summary – Synthesis of cyclodipeptides from β -pyrazolic amino acids. We describe here the two-step preparation of seven-membered ring cyclopeptides from β -pyrazolic amino acids.

β -pyrazolic aminoacid / coupling reaction / cyclodipeptide / 1,4-diazepine-2,5-dione

Introduction

Les cyclopeptides, naturels ou non, présentent d'importantes activités biologiques telles que phytotoxique, insecticide, antibiotique, antivirale et antitumorale [1-8]. Ils régissent de nombreux mécanismes biologiques et peuvent posséder une stabilité métabolique du fait de leur structure cyclique inattaquable par les exopeptidases et relativement inerte vis-à-vis des endoprotéases [9].

En particulier, les cyclopeptides à sept éléments jouent un rôle primordial sur le plan de la régulation du système nerveux central. Par exemple les pyrazolo[1, 4] diazépines ont montré en effet, des activités anti-inflammatoire, antipyrrétique et analgésique [10, 11]. Des propriétés anticonvulsante, antidépressive et anxiolytique ont été également évaluées [12, 18]. Ce type de cyclopeptide constitue donc une famille d'hétérocycles condensés en relation avec des molécules d'intérêts biologiques.

L'un des axes de recherche de notre laboratoire est de mettre au point la synthèse de tels composés.

Résultats et discussion

Nous décrivons donc ici la préparation des pyrazolo[3,4-e][1,4]diazépine-4,7-diones à partir des amino acides pyrazoliques **1-3** [19]. Notre stratégie de synthèse consiste à réaliser dans un premier temps le couplage entre l'amino acide *N*-protégé **1** et les α -amino esters **4-6** en présence de DCC/DMAP ou du BOP comme agents activants (fig 1).

A partir du glycinate de méthyle **4** et de l'alaninate de méthyle **5**, nous avons observé la formation concurrençuelle de deux types de composés :

- les produits de couplage attendus **10** et **11** (structure **A**).
- les pyrazolopyrimidinones **8** et **9** (structure **B**) avec des rendements respectifs de 43 et 12%.

Nous avons interprété l'obtention de ces deux structures à partir de la réaction des amino esters **4** ou **5** sur les deux sites électrophiles de l'intermédiaire **7** (fig 1). Nous avons en effet pu piéger cet intermédiaire et l'identifier. Il est directement formé dès que l'amino acide **1** est mis en présence de l'agent de couplage. A partir du phénylalaninate de méthyle **6**, seul le produit de couplage de type **A**, **12**, a été isolé. Il semble donc que la présence de substituants sur le carbone α de l'amino ester, défavorise la formation des produits secondaires de type **B**.

Il faut noter que les structures de tous les composés de type **A** ou **B** ont pu être déterminées sans ambiguïté à partir des spectres de masse (FAB) et de RMN ^1H et ^{13}C .

Nous avons ensuite condensé les mêmes amino esters **4-6** avec l'amino acide pyrazolique *N*-méthylé **2**. Dans ce cas l'intermédiaire analogue à **7** ne peut se former et l'on obtient directement les produits de couplage **13-15** avec un rendement supérieur à 70%.

Nous avons également tenté un couplage inverse à partir de l'amino ester **3** et de la Z-glycine en présence de DCC/DMAP, sans observer de résultats. Les produits initiaux sont récupérés.

Pour préparer les peptides linéaires, précurseurs directs des pyrazolo-diazépines, nous avons essayé également la méthode décrite par Kim à propos de la

* Correspondance et tirés à part

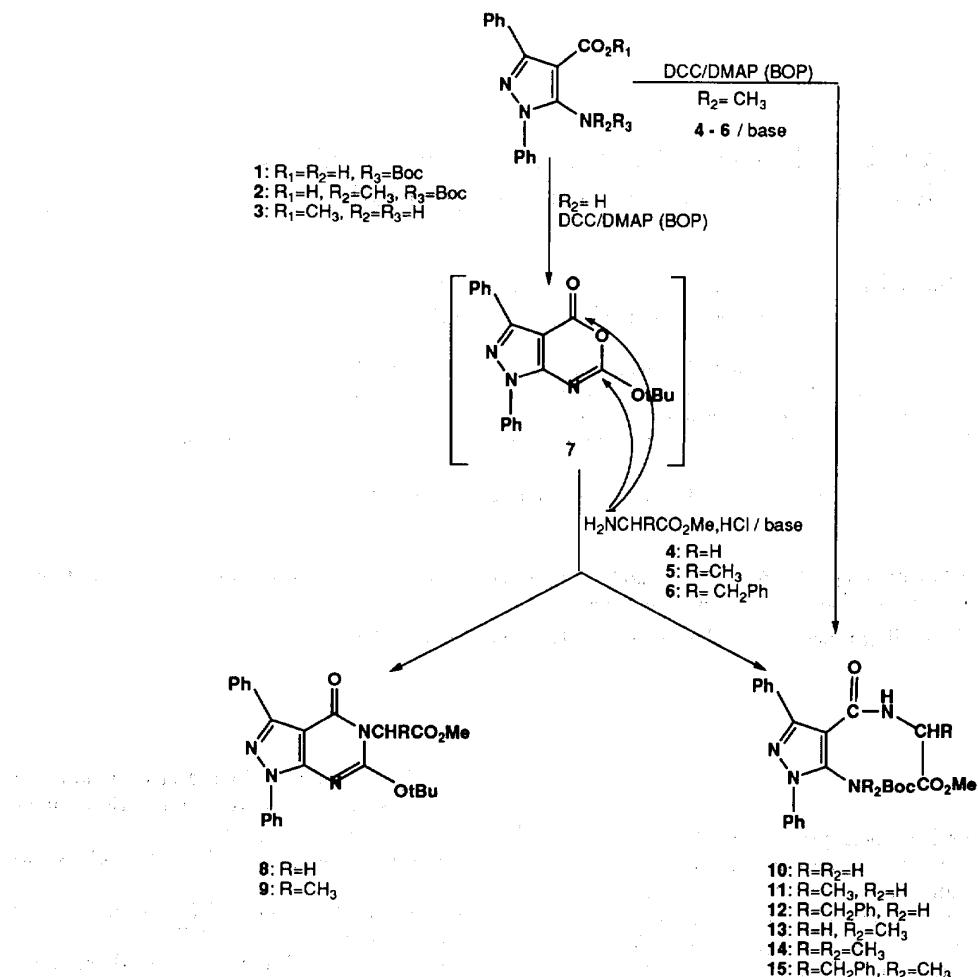


Fig 1

synthèse des benzodiazépines [20]. Sur l'anhydride **16** issu du *N*-Boc amino acide **1** par action du chlorure de thionyle, nous avons fait réagir le glycinate de méthyle dans la pyridine (fig 2). Le résultat obtenu indique un comportement différent de cet anhydride relativement à celui observé par Kim. Le glycinate de méthyle réagit en effet sur l'anhydride **16** pour conduire après décarboxylation au composé **17** qui se cyclise en **18** par chauffage sans solvant.

L'identification des structures des composés **17** et **18** résulte de l'examen des spectres de RMN 1H et ^{13}C . La présence du signal singulet à 6,95 ppm dans le spectre de RMN 1H et d'un signal à 96,83 ppm pour **17** et 104,59 ppm pour **18** dans le spectre de RMN ^{13}C pour le carbone C4 du pyrazole, exclut la structure de type **19**.

La cyclisation a été ensuite réalisée sur les précurseurs linéaires (**19-24**) obtenus après déprotection de la fonction amine par HCl gaz dans le dichlorométhane des composés **10-15**. Diverses conditions expérimentales ont été testées en faisant varier la nature, la concentration et la température du milieu réactionnel. Nous n'avons noté aucune trace de cyclisation dans des

solvants tels que l'éthanol, le diméthylformamide, la pyridine et l'acide acétique. Par contre en présence d'un équivalent d'éthanolate de sodium dans l'éthanol [21], les peptides linéaires non *N*-méthylés ont été quantitativement cyclisés.

Dans le cas des précurseurs linéaires *N*-méthylés, la cyclisation dans les mêmes conditions est concurrencée par la formation des composés (**31-33**) provenant de l'hydrolyse de leurs dérivés cycliques au cours du traitement. Un résultat analogue a été mentionné par Hosmane *et al* [22] dans la synthèse des imidazo[1,4]diazépines.

Il faut cependant noter que les composés **31**, **32** conduisent aux pyrazolo diazépinones **28**, **29** par simple chauffage en présence de chlorure de thionyle [23] (fig 3).

Partie expérimentale

Généralités

Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur les appareils Bruker WP 80 CW et AC 250 avec le TMS comme référence interne.

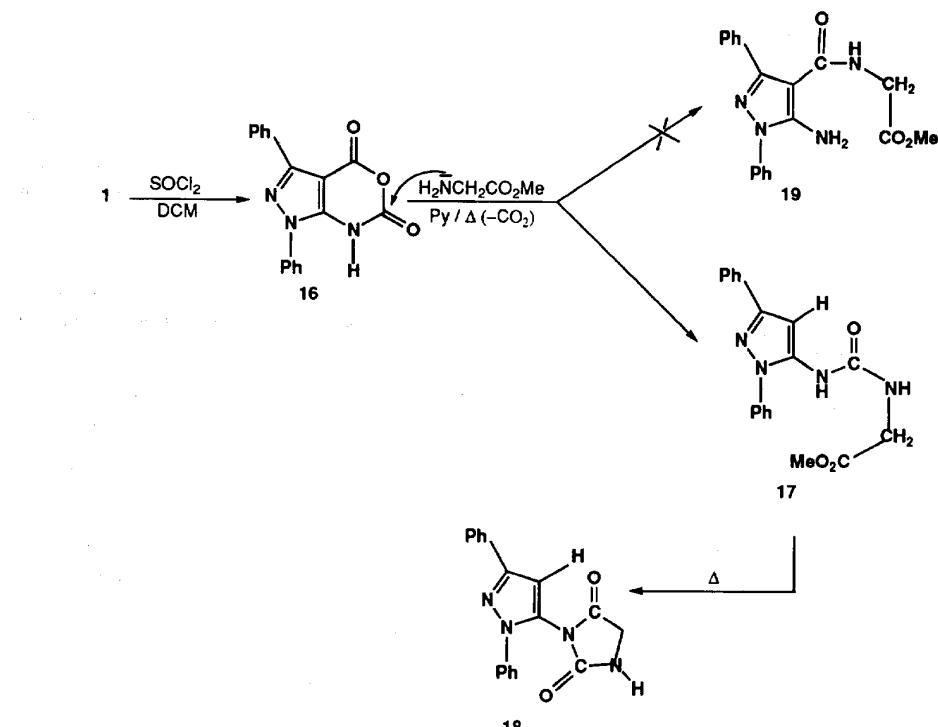


Fig 2

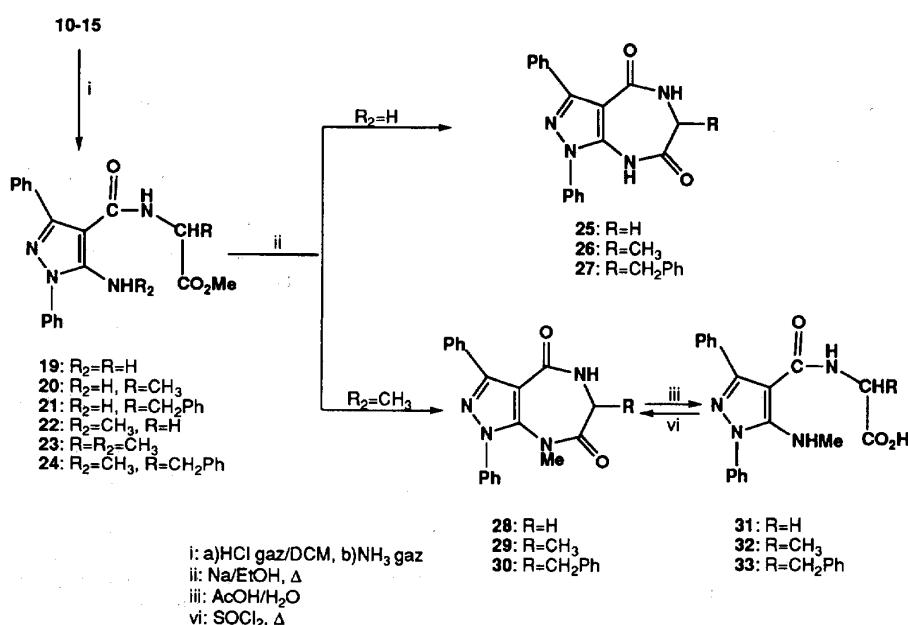


Fig 3

Les spectres IR ont été réalisés avec un appareil Perkin Elmer Paragon 1000. Les spectres de masse FAB ont été obtenus avec un spectromètre Jeol JMS D 300.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur le gel de silice Merck (70-230 mesh). Les chromatographies sur plaques ont été réalisées sur les plaques de silice Merck 60 F₂₅₄.

Couplage en présence de DCC/DMAP

A une solution de 10 mmol d'amino acide N-protégé dans 10 mL de DCM/THF (3:1) refroidie à 0°C, on ajoute 1,1 équiv de DCC et 0,1 équiv de DMAP. Après 30 min d'agitation à 0°C, 10 mmol de chlorhydrate d'aminoester et 10 mmol de triéthylamine sont ajoutés et le pH de la solution

est ajusté à 8-9. L'agitation est poursuivie 1 h à 0°C puis 48 à 72 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer une partie des sels et de la DCU formés. Le filtrat est évaporé, repris par de l'acétate d'éthyle et lavé par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée sous pression réduite. On obtient généralement un résidu huileux qui est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (1/4).

Couplage par le BOP

A une solution de 10 mmol d'amino acide *N*-protégé, 10 mmol du chlorhydrate d'aminoester et 12 mmol du BOP dans 10 mL de DCM/THF (3/1) anhydre, refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte 40 mL de diisopropyléthylamine. L'agitation est maintenue 1 h à 0°C puis poursuivie 24 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu huileux est repris par 250 mL d'acétate d'éthyle. Cette solution est lavée successivement par KHSO₄ 0,1 N (3 fois) jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur MgSO₄, le solvant évaporé et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice.

- 6-tert-Butyloxy-1,3-diphényl pyrazolo-[3,4-d]/1,3/oxazine-4(1H)-one 7

Rdt : 96%

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,70 (s, 9H, Ot-Bu), 7,31-8,50 (m, 10H, H arom).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 27,84 (CH₃), 87,62 (C, t-Bu), 154,42 (C=N), 157,77 (C=O).

SM (m/z) : 362 (M⁺, 9%), 306 (-tBu, 94%).

- 6-tert-Butyloxy-4-oxo-1,3-diphényl-1,4-dihydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-5-acétate de méthyle 8

Rdt 43%; F : 110-112°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,60 (s, 9H, Ot-Bu), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 4,78 (s, 2H, CH₂), 7,20-8,45 (m, 10H, H arom).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ : 28,10 (CH₃), 42,26 (CH₂), 52,45 (OCH₃), 86,71 (C, t-Bu), 154,12 (C=N), 157,85 (C=O), 168,60 (C=O).

SM (m/z) : 433 (M⁺, 34%), 377 (100%), 288 (36%).

- 6-tert-Butyloxy-α-méthyl-4-oxo-1,3-diphényl-1,4-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidine-5-acétate de méthyle 9

Rdt 12%; F : 159-161°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,68 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃), 1,70 (s, 9H, Ot-Bu), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 6,10 (q, 1H, J = 7,2 Hz, CH), 7,30-8,70 (m, 10H, H arom).

SM (m/z) : 447 (M⁺, 26%), 391 (100%), 288 (68%).

- N-{(5-/(tert-Butyloxycarbonyl)amino)-1,3-diphénylpyrazol-4-yl} carbonyl glycinate de méthyle 10

Rdt 48%; F : 168-170°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,20 (s, 9H, Ot-Bu), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (d, 2H, J = 5,4 Hz, CH₂), 6,15 (t, 1H, J = 5,2 Hz, NH), 7,20-7,70 (m, 10H, H arom), 8,35 (s élargi, 1H, NH).

SM (m/z) : 451 (M⁺, 20%); 391 (58%).

- N-{(5-/(tert-Butyloxycarbonyl)amino)-1,3-diphénylpyrazol-4-yl} carbonyl alaninate de méthyle 11

Rdt 68%; F : 156-158°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,23 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃), 1,24 (s, 9H, Ot-Bu), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,59 (5 raies, 1H, J_{CH-CH₃} = 7,2 Hz, J_{CH-NH} = 7,1 Hz, CH), 6,24 (d, 1H, J = 7,1 Hz, NH), 7,26-7,68 (m, 10H, H arom), 8,4 (s élargi, 1H, NH).

SM (m/z) : 465 (M⁺, 86%); 409 (34%), 365 (62%).

- N-{(5-/(tert-Butyloxycarbonyl)amino)-1,3-diphénylpyrazol-4-yl} carbonyl phénylalaninate de méthyle 12

Rdt 66%; F : 148-150°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,32 (s, 9H, Ot-Bu), 3,10 (t, 2H, J = 7,1 Hz, CH₂), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,91 (q, 1H, J = 7,1 Hz, CH), 6,30 (d, 1H, NH, J = 7,1 Hz), 7,00-7,91 (m, 15H, H arom), 8,65 (s élargi, 1H, NH).

SM (m/z) : 541 (M⁺, 85%), 485 (30%), 441 (56%).

- N-{(5-/(tert-Butyloxycarbonyl)méthyl)amino}-1,3-diphénylpyrazol-4-yl carbonyl glycinate de méthyle 13

Rdt 83% (huile).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,15 (s, 9H, Ot-Bu), 3,08 (s, 3H, NCH₃), 3,64 (s, 3H, OCH₃), 4,04 (d, 2H, J = 5,1 Hz, CH₂), 6,92 (s élargi, 1H, NH), 7,20-8,05 (m, 10H, H arom).

- N-{(5-/(tert-Butyloxycarbonyl)méthyl)amino}-1,3-diphénylpyrazol-4-yl carbonyl alaninate de méthyle 14

Rdt 78% (huile).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,19 (s, 9H, Ot-Bu), 1,30 (d, 3H, OMe), 2,89 (s, 3H, NCH₃), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,68 (5 raies, 1H, CH, J_{CH-CH₃} = 7, Hz, J_{CH-NH} = 7,3 Hz), 6,15 (s élargi, 1H, NH), 7,30-7,80 (m, 10H, H arom).

SM (m/z) : 479 (M⁺, 38%), 379 (25%), 276 (56%).

- N-{(5-/(tert-Butyloxycarbonyl)méthyl)amino}-1,3-diphénylpyrazol-4-yl carbonyl phénylalaninate de méthyle 15

Rdt 80% (huile).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,33 (s, 9H, Ot-Bu), 3,21 (s, 3H, NCH₃), 3,16 (d, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 5,15 (q, 1H, J = 7,1 Hz, CH), 6,30 (d, 1H, J = 7,1 Hz, NH), 7,11-8,42 (m, 15H, H arom).

- 1,3-Diphényl pyrazolo[3,4-d] [1,3] oxazine-4,6(1H,7H)-dione 16. Mode opératoire

A une solution de 0,3 g (0,8 mmol) du *N*-Boc amino acide 1 dans 20 mL de DCM anhydre, on ajoute (2 équiv, 0,1 mL) de SOCl₂ à 0°C. Le mélange est agité pendant 2 h à température ambiante puis évaporé à sec sous pression réduite. Le précipité obtenu est lavé plusieurs fois avec CCl₄.

Rdt 96%; F : 208-210°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 7,42-8,31 (m, 10H, H arom), 9,50 (s élargi, 1H, NH).

SM (m/z) : 306 (M⁺, 47%), 262 (100%).

- N-{(1,3-Diphénylpyrazol-5-yl)amino}carbonyl glycinate de méthyle 17. Mode opératoire

A une solution de 0,23 g (0,75 mmol) de 16 dans 20 mL de pyridine, est ajouté 0,1 g (1 équiv) de chlorhydrate de glycinate de méthyle. Le mélange est chauffé à reflux pendant 12 h. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est

reprise par un mélange eau/éthanol (1/1) et laissé une nuit à froid. Le précipité est filtré et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange éther/hexane (1/4). On obtient 46% de **17** et 16% de **18**. Le produit **18** peut être obtenu à partir de **17** par chauffage à sec.

F : 185-186°C.

RMN ¹H (CD₃COCD₃) δ : 3,72 (s, 3H, OCH₃), 4,10 (d, 2H, J = 5,6 Hz, CH₂), 6,56 (s élargi, 1H, NH), 6,95 (s, 1H, H-4), 7,30-8,00 (m, 10H, H arom), 8,10 (s élargi, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ : 41,40 (CH₂), 51,66 (OCH₃), 96,83 (C4-H), 150,01 (C=N), 154,60 (C=O), 170,97 (C=O).

SM (m/z) : 351 (M⁺, 55%), 319 (20%), 262 (21%).

- 3-(1,3-Diphénylpyrazol-5-yl)imidazolidine-2,4-dione **18**

Rdt 84%; F : 244-245°C.

RMN ¹H (CD₃COCD₃) δ : 4,05 (s, 2H, CH₂), 6,85 (s, 1H, H4), 7,17-7,85 (m, 10H, H arom), 10,23 (s élargi, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ : 46,26 (CH₂), 104,59 (C4-H), 150,65 (C=N), 154,80 (C=O), 170,97 (C=O).

SM (m/z) : 319 (M⁺, 44%).

Méthode générale de préparation des composés **19-24**

On dissout 1 g de **10-15** dans 20 mL de dichlorométhane anhydre. La solution est soumise à un courant de HCl gaz pendant 2 h à température ambiante. La solution est ensuite refroidie à 0°C puis traitée par NH₃ gaz. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est repris par 20 mL d'eau et extrait à l'éther. Les phases organiques sont séchées et concentrées.

- N-[(5-Amino-1,3-diphénylpyrazol-4-yl)carbonyl]glycinate de méthyle **19**

Rdt 90%; F : 124-126°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (d, 2H, J = 5,4 Hz, -CH₂), 5,75 (s, 2H, NH₂), 6,15 (t, 1H, J = 5,2 Hz, NH), 7,20-7,70 (m, 10H, H arom).

- N-[(5-Amino-1,3-diphénylpyrazol-4-yl)carbonyl]alaninate de méthyle **20**

Rdt 88% (huile).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,23 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,59 (5 raies, 1H, J_{CH-CH₃} = 7,2 Hz, J_{CH-NH} = 7,1 Hz, CH), 5,68 (s, 2H, NH₂), 5,88 (d, 1H, J = 7,1 Hz, NH), 7,26-7,68 (m, 10H, H arom).

- N-[(5-Amino-1,3-diphénylpyrazol-4-yl)carbonyl]phénylalaninate de méthyle **21**

Rdt 77% (huile).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,93 (d, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 4,80 (q, 1H, J = 7,2 Hz, CH), 5,61 (s, 2H, NH₂), 5,92 (d, 1H, J = 7,2 Hz, NH), 6,83-7,90 (m, 10H, H arom).

- N-[(5-Méthylamino)-1,3-diphénylpyrazol-4-yl]carbonyl]glycinate de méthyle **22**

Rdt 93%; F : 80-82°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,44 (d, 3H, J = 5,72 Hz, NCH₃), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (d, 2H, J = 5,4 Hz, CH₂), 5,80 s élargi, 1H, NH), 7,20-7,98 (m, 10H, H arom).

- N-[(5-Méthylamino)-1,3-diphénylpyrazol-4-yl]carbonyl]alaninate de méthyle **23**

Rdt 89%; F : 91-93°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,23 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃), 2,56 (d, 3H, J = 5,7 Hz, NCH₃), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 4,58 (5 raies, 1H, J_{CH-CH₃} = 7,2 Hz, J_{CH-NH} = 7,1 Hz, CH), 5,86 (d, 1H, J = 7,1 Hz, NH), 7,05 (q, 1H, J = 5,7 Hz, NH), 7,25-7,70 (m, 10H, H arom).

- N-[(5-Méthylamino)-1,3-diphénylpyrazol-4-yl]carbonyl]phénylalaninate de méthyle **24**

Rdt 80% (huile).

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,16 (d, 3H, J = 5,7 Hz, NCH₃), 3,18 (d, 2H, J = 7,2 Hz, CH₂), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 4,28 (t, 1H, J = 7,2 Hz, CH), 5,15 (s élargi, 1H, NH), 6,31 (s élargi, 1H, NH), 7,00-8,10 (m, 15H, H arom).

Cyclisation des peptides linéaires, mode opératoire :

1) R₁ = H

On dissout 1 g du précurseur linéaire **19-21** dans de l'éthanolate de sodium (1,1 équiv dans 40 mL d'éthanol anhydre) et on porte à reflux pendant 1 h. Le solvant est évaporé et le résidu repris par 30 mL d'eau est neutralisé par de l'acide acétique. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'éther.

- 1,3-Diphényl-1,5,6,8-tétrahydro-pyrazolo-[3,4-e][1,4]diazépine-4,7-dione **25**

Rdt 96%; F : > 300°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,90 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,30-8,25 (m, 10H, H arom), 9,45 (s élargi, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ : 45,66 (C6), 104,94 (C4), 163,96 (C=O), 169,12 (C=O).

SM (m/z) : 319 (M⁺, 83%), 262 (12%).

Anal calc pour C₁₁H₁₄N₄O₆ : C, 67,91; H, 4,43; N, 17,60. Tr : C, 67,74; H, 4,69; N, 17,51.

- 6-Méthyl-1,3-diphényl-1,5,6,8-tétrahydro-pyrazolo-[3,4-e][1,4]diazépine-4,7-dione **26**

Rdt 92%, F : > 240°C.

IR (KBr, ν en cm⁻¹) : 3 166, 1 697, 1 650.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,30 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH₃), 4,34 (m, 1H, CH), 7,35-7,90 (m, 10H, H arom), 8,05 (d, 1H, NH, J = 5,0 Hz), 10,78 (s élargi, 1H, NH).

RMN ¹³C (C₅D₅N) δ : 14,64 (C6-CH₃), 49,61 (C6), 104,81 (C4), 171,73 (C=O), 164,89 (C=O).

SM (m/z) : 333 (M⁺, 100%), 288 (25%), 262 (58%).

- 6-Benzyl-1,3-diphényl-1,5,6,8-tétrahydro-pyrazolo-[3,4-e][1,4]diazépine-4,7-dione **27**

Rdt 96%; F : 226-228°C.

IR (KBr, ν en cm⁻¹) : 3 214, 1 694, 1 639.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,1 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, J = 14,8 Hz, CH₂), 3,48 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, J = 14,8 Hz, CH₂), 4,40 (m, 1H, CH), 6,22 (s élargi, 1H, NH), 7,26-7,83 (m, 15H, H arom), 8,42 (s élargi, 1H, NH).

SM (m/z) : 409 (M⁺, 64%), 262 (24%).

2) R₁ = CH₃

On dissout 1 g du précurseur linéaire **22-24** dans de l'éthanolate de sodium (1,1 équiv dans 40 mL d'éthanol anhydre) et on porte à reflux. Au bout de 30 min un précipité se forme. La solution est refroidie et le précipité est filtré et lavé à l'éthanol, il s'agit des diazépines **28-30**. Le filtrat

concentré, dilué dans l'eau et acidifié par de l'acide acétique conduit aux composés **31-33**.

Cyclisation par le chlorure de thionyle des composés 31-33

On dissout 0,3 g de **31-33** dans 15 mL de chlorure de thionyle et on porte à reflux pendant 1 h. L'excès de chlorure de thionyle est évaporé et le résidu obtenu est repris 3 fois par 15 mL de toluène.

• *8-Méthyl-1,3-diphényl-1,5,6,8-tétrahydro-pyrazolo[3,4-e][1,4]diazépine-4,7-dione 28*

Rdt 76%; F : > 240°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,67 (s, 3H, NCH₃), 3,93 (d, 2H, J = 5,4 Hz, CH₂), 6,82 (s élargi, 1H, NH), 7,20-7,82 (m, 10H, H arom).

SM (m/z) : 333 (M⁺, 46%), 276 (18%).

• *6,8-Diméthyl-1,3-diphényl-1,5,6,8-tétrahydro-pyrazolo[3,4-e][1,4]diazépine-4,7-dione 29*

Rdt 82%; F : > 240°C.

IR (KBr, ν en cm⁻¹) : 3 178, 1 680, 1 645.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 1,35 (d, 3H, J = 7,1 Hz, CH₃), 2,70 (s, 3H, NCH₃), 4,40 (m, 1H, CH), 7,30-8,20 (m, 10H, H arom), 8,35 (d, 1H, J = 6,0 Hz, NH).

SM (m/z) : 347 (M⁺, 30%), 289 (13%), 276 (9%).

• *6-Benzyl-8-méthyl-1,3-diphényl-1,5,6,8-tétrahydro-pyrazolo[3,4-e][1,4]diazépine-4,7-dione 30*

Rdt 61%; F : > 240°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,71 (s, 3H, NCH₃), 2,82 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, J = 14,2 Hz, CH₂), 3,17 (dd, 1H, J = 6,9 Hz, J = 14,2 Hz, CH₂), 4,65 (m, 1H, CH), 5,85 (s élargi, 1H, NH), 7,20-7,60 (m, 15H, H arom).

• N-{[5-(Méthylamino)-1,3-diphénylpyrazol-4-yl] carbonyl}glycine 31

Rdt 20%; F : 180-182°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,55 (s, 3H, NCH₃), 3,90 (d, 2H, J = 5,4 Hz, CH₂), 5,80 (t, 1H, J = 5,4 Hz, NH), 6,90 (s élargi, 1H, OH), 7,30-7,90 (m, 10H, H arom).

SM (m/z) : 351 (94%), 276 (100%).

• N-{[5-(Méthylamino)-1,3-diphénylpyrazol-4-yl] carbonyl}alanine 32

Rdt 18%; F : > 240°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,11 (d, 3H, J = 7,1 Hz, CH₃), 2,50 (s, 3H, NCH₃), 4,37 (5 raies, 1H, J_{CH-CH₃} = 7,1 Hz, J_{CH-NH} = 6,0 Hz, CH), 5,63 (d, 1H, J = 6,0 Hz, NH), 6,95 (s élargi, 1H, OH), 7,19-7,60 (m, 10H, H arom).

SM (m/z) : 365 (M⁺, 100%), 276 (85%).

• N-{[5-(Méthylamino)-1,3-diphénylpyrazol-4-yl] carbonyl}phénylalanine 33

Rdt 26%; F : 180-183°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2,53 (s, 3H, NCH₃), 2,80 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, J = 14,8 Hz, CH₂), 4,55 (m, 1H, CH), 5,84 (d, 1H, J = 7,4 Hz, NH), 6,80-7,60 (m, 15H, H arom), 9,10 (s élargi, 1H, OH).

SM (m/z) : 441 (M⁺, 66%), 276 (100%).

Références

- Wenger RM, *Angew Chem Int Ed Engl* (1985) 24, 77
- Sato K, Nagai U, *Bull Chem Soc Jpn* (1983) 56, 3329
- Sun C, Guillaume D, Dunlap B, Rich DH, *J Med Chem* (1990) 33, 1443
- Gulavita NK, Gunasekera SP, Pomponi SA, Robinson EV, *J Org Chem* (1992) 57, 1767
- Matsunaga S, Fusetani N, Konosu S, *Tetrahedron Lett* (1985) 26, 855
- Crews P, Manes LV, Boehler M, *Ibid* (1986) 27, 2797
- Chu KS, Negrete JR, Konopelski JP, *J Org Chem* (1991) 56, 5196
- Kato S, Hamada Y, Shioiri T, *Tetrahedron Lett* (1988) 29, 6465
- Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R, *Science* (1973) 179, 77
- Sweet LR, *S African* (1972) 7200,919; *Chem Abstr* (1973) 78, 164088w
- Idem, *Brit J Pharmacol Chemother* (1974) 1, 371, 693; *Chem Abstr* (1975) 83, 120884b
- Nordin IC, *U S* (1972) 3, 700, 657; *Chem Abstr* (1973) 78, 16250c
- De Wald HA, Nordin IC, L'Italien YJ, Parcell RF, *J Med Chem* (1973) 16, 1346
- De Wald HA, Lobbestael S, Bulter DE, *Ibid* (1977) 20, 1562
- De Wald HA, Lobbestael S, *J U S* (1974), 3,823,157; *Chem Abstr* (1975) 82, 57753v
- De Wald HA, Lobbestael S, Poschel BPH, *J Med Chem* (1981) 24, 982
- Poschel BPH, Mc Carthy DA, Chen G, Ensor CR, *Psychopharmacologia* (1974), 35, 257; *Chem Abstr* (1974) 81, 145766m
- Poschel BPH, Ninteman FW, Smith ME, *Drugs Exp Clin Res* (1981) 7, 139; *Chem Abstr* (1981) 95, 18259n
- El Mahdi O, Lavergne JP, Viallefond Ph, Akssira M, *Bull Soc Chim Belg* (1995) 104, 31
- Kim DH, *J Heterocyclic Chem* (1975) 12, 1323
- Affane-Nguema JP, Lavergne JP, Viallefond Ph, *Ibid* (1977) 14, 391
- Hosmane RS, Bhan A, Karpel RL, Siriwardane U, Hosmane N, *J Org Chem* (1991) 55, 5882
- Sprio V, Caronna S, Migliara O, Petruso S, Matera M, *Farmaco* (1989) 44, 809