

Recherches en série azabenzodiazépine VII.
Synthèse de pyrazolo[3,4-*b*]diazépines-1,4

J.-P. Affane-Nguema, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefond

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Université des Sciences
et Techniques du Languedoc, Place Eugène Bataillon, 34060 Montpellier Cedex, France

Reçu le 25 Octobre 1976

Par action de l'acétylacétate d'éthyle ou de l'acétylacétone, sur des diamino-4,5 pyrazoles, les pyrazolo[3,4-*b*]diazépines-1,4 sont synthétisées, soit directement, soit après cyclisation d'intermédiaires crotoniques ou cétoniques. Le sens de cyclisation et les structures des cycles diazépines sont démontrés. Ils correspondent à l'attaque initiale du carbonyle cétonique sur la fonction amine en position 4.

J. Heterocyclic Chem., 14, 391 (1977).

Nous avons montré précédemment (1,2) qu'il était possible de synthétiser, dans de bonnes conditions, des azabenzotriazépines par condensation d'*o*-diamines hétérocycliques avec l'acétylacétate d'éthyle. Les résultats obtenus indiquaient cependant un comportement différent des diamino-3,4 *s*-triazoles et diamino-3,4 oxo-5 *as*-triazines vis à vis du β -cétoester (Figure 1). Ainsi à partir du diaminotriazole la seule *s*-triazolo[4,3-*b*]triazépine-1,2,4 est isolée (1), alors que les diaminotriazines conduisent, par cyclisation compétitive, aux *as*-triazino-[4,3-*b*]triazépines et aux *s*-triazolo[3,2-*c*]triazines-1,2,4 (2).

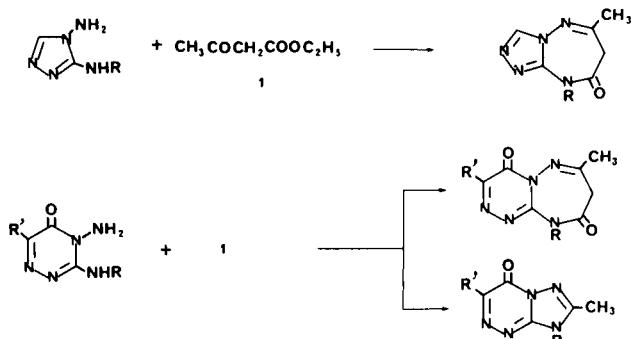


Figure 1

Nous décrivons ici la synthèse de nouvelles azabenzodiazépines, obtenues à partir de diamino-4,5 pyrazoles.

Synthèse de pyrazolodiazépine-1,4-ones-7.

L'action de l'acétylacétate d'éthyle en excès sur le phénol-1 méthyl-3 diamino-4,5 pyrazole (2) (3) dans des solvants aromatiques, tels le toluène et le xylène conduit, avec un rendement n'excédant jamais 20%, à un seul

composé (Table I) présentant les caractéristiques spectrales et physiques de la pyrazolodiazépinone attendue. Le spectre de RMN (Tableau II) présente notamment les quatre types de signaux compatibles avec la structure 3; le spectre de masse permet d'identifier les ruptures des composés analogues (4,5).

Cependant la condensation de 2 avec l'acétylacétate d'éthyle peut conduire, selon le sens d'attaque du β -cétoester et en excluant les formes tautomères faisant apparaître un proton vinylique en position 6 (spectre de RMN: présence du signal méthylène à 3,26 ppm) ou un groupe hydroxy en position 7 (spectre IR: γ CO = 1690 cm^{-1}) à deux produits isomères 3A et 3B (Figure 2).

La détermination du sens de cyclisation a été résolue selon les méthodes précédemment décrites (1,2). La méthylation de 3 par le diazométhane conduit à deux composés de monosubstitution sur le groupe carbonyle ou sur l'atome d'azote de la fonction amide, 4 et 5 (A ou B) identifiés sur la base de spectres de masse, de RMN et IR.

La synthèse univoque de l'un de ces quatre composés permet de déterminer la structure A ou B de 4 et 5 et donc de 3. Nous avons ainsi pu préparer la pyrazolodiazépinone 4 par condensation du phénol-1 méthyl-3 amino-4 méthylamino-5 pyrazole (6) avec l'acétylacétate d'éthyle. Un seul composé est obtenu de structure pyrazolodiazépinone, qui est identique - mêmes données spectrales, mêmes propriétés physiques - à 4A. (Figure 2).

Le produit de condensation de l'acétylacétate d'éthyle avec le diamino-4,5 pyrazole est donc la pyrazolo[3,4-*b*]diazépine-1,4 one-7 (3A); elle résulte de la plus grande réactivité du groupe amino-4 vis à vis du carbonyle cétonique du β -cétoester.

Le faible rendement des réactions de cyclisation directe nous a incité à mettre en oeuvre d'autres méthodes de

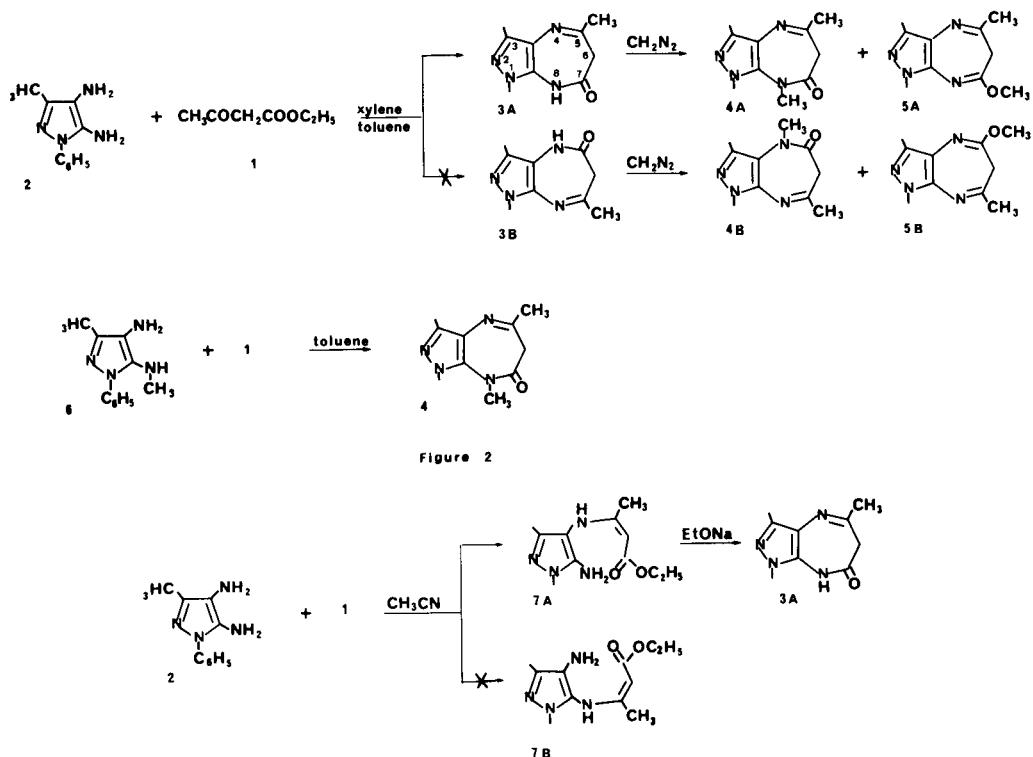


Figure 2

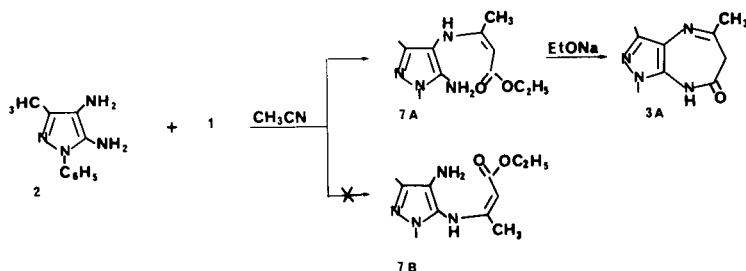


Figure 3

synthèse. Nous avons en particulier cherché à obtenir un intermédiaire analogue à ceux décrits par Israel (6,7,8) à propos de la synthèse de pyrido et pyrimidodiazépinones.

Le méthyl-2 pyrazolylamino-3 crotonate d'éthyle (7) a pu être effectivement obtenu, avec d'excellents rendements, quand la condensation de 2 avec l'acétylacétate d'éthyle est réalisée dans l'acétonitrile, l'éthanol ou dans un simple excès d'acétylacétate d'éthyle (Tableau I).

Comme précédemment deux structures pouvaient être proposées pour l'intermédiaire crotonique: 7A et 7B. Cependant la cyclisation, qui est réalisée quantitativement dans l'alcool en présence d'éthylate de sodium, conduit à la seule pyrazolodiazépinone 3A ce qui exclut une structure B pour le crotonate (Figure 3).

Il faut noter en outre que l'intermédiaire 7A n'est pas celui qui intervient au cours de la cyclisation directe, puisque nous n'avons pu en aucun cas le cycliser, par reflux dans le xylène, le toluène ou l'acétylacétate d'éthyle. Dans ce cas la formation intermédiaire d'un condensat (*o*-aminopyrazole)hydroxybutyrique peut être envisagée (2). Cet intermédiaire pourrait évoluer suivant deux voies: cyclisation directe et aromatisation ou formation du crotonate. Selon les solvants et la température utilisés, le produit de cyclisation ou d'alkylation est donc obtenu.

Tous les résultats que nous venons de décrire ont été

corroboreés par la condensation du méthyl-2 acétylacétate d'éthyle avec 2 et 6. Ces réactions avaient notamment l'intérêt de permettre l'introduction d'un groupe méthyle en position 6 du système bicyclique, qui s'avère difficile par une méthylation directe de la pyrazolodiazépinone (9). L'obtention des dérivés 8, 9 et 10 est schématisée sur la figure 4.

Ces résultats montrent que contrairement à Israel (6-8) et à Davoll (10) en série benzo et azabenzodiazépine, nous n'avons pas observé au cours des condensations la formation parallèle de composés issus d'une transposition sigmatropique-1,3. Les pyrazolodiazépinones sont stables thermiquement: par chauffage prolongé dans des solvants ou par fusion sous pression réduite, nous n'avons pu obtenir une régression du cycle diazépine. Elles se rapprochent ainsi des *s*-triazolo et *as*-triazinotriazépinones que nous avions précédemment préparées (1,2). Il faut cependant noter que contrairement aux diaminotriazines, les diaminopyrazoles ne conduisent pas par cyclisation compétitive, à des imidazopyrazoles (2).

Synthèse de pyrazolodiazépines-1,4

L'acétylacétone réagit avec des ortho diamines pour donner des diazépines-1,4. La littérature rapporte notamment sa condensation avec l'ortho phénylénediamine (11,12) et des diamino-4,5 isoxazoles (13).

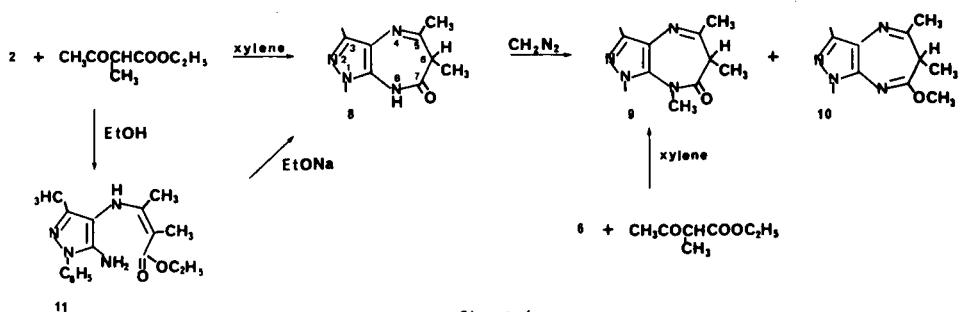


Figure 4

Nous avons pour notre part condensé le phényl-1 méthyl-3 diamino-4,5 pyrazole (**2**) avec l'acétylacétone. Comme précédemment, selon les solvants utilisés et la durée de la réaction, nous avons pu obtenir soit la pyrazolodiazépine (**12**), soit un composé d'addition intermédiaire **13** qui peut être cyclisé par simple chauffage dans le 1-butanol (Figure 5). Les rendements de ces réactions sont quantitatifs.

Par contre si le méthylamino-4 amino-5 pyrazole (**6**) conduit au composé d'addition **14**, celui-ci n'a pu être cyclisé ce qui indique que les structures pyrazolodiazépines présentant deux doubles liaisons conjuguées sont défavorisées.

Il faut enfin observer que la structure de **14**, qui est prouvée notamment par la présence du signal attribuable au groupe *N*-méthylamino, indique une action préférentielle

du groupe carbonyle sur la fonction amine en position 4, malgré la nucléophilie accrue de l'atome d'azote du groupe en position 5.

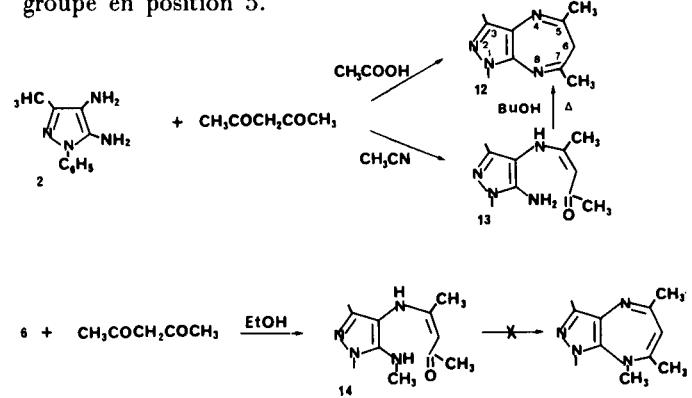


Figure 5

Tableau II

RMN des Pyrazolo[3,4-*b*]diazépines-1,4, **3-5, 8-10 et 12**

Produits	C ₆ H ₅ (1) (a)	CH ₃ (3)	CH ₃ (5)	CH ₂ ou CH (6)	CH ₃ (6) ou CH ₃ (7)	NCH ₃ (8) ou OCH ₃ (7)
3	7,40 (s)	2,32 (s)	2,35 (s)	3,26 (s)	--	--
4	7,41 (s)	2,35 (s)	2,48 (s)	3,40 (s)	--	2,86 (s)
5	(2H): 7,80 (m) (3H): 7,21 (m)	2,18 (s)	2,40 (s)	2,92 (s)	--	3,70 (s)
8	7,38 (s)	2,16 (s)	2,35 (s)	2,99 (q) J = 7 Hz	1,40 (d) J = 7 Hz	--
9	7,43 (s)	2,16 (s)	2,36 (s)	3,24 (q) J = 6 Hz	1,58 (d) J = 6 Hz	2,86 (s)
10	(2H): 7,75 (m) (3H): 7,40 (m)	2,23 (s)	2,46 (s)	2,64 (q) J = 7 Hz	1,53 (d) J = 7 Hz	3,86 (s)
12	(2H): 7,80 (m) (3H): 7,35 (m)	2,26 (s)	2,26 (s)	2,96 (s)	2,46 (s)	--

(a) Position du groupe dans le système bicyclique.

Tableau I

Condensation de l'acétylacétate d'éthyle avec **2**

Solvants	Toluène	Xylène	Ethanol	Acétonitrile	Acétylacétate d'éthyle
Durée	14 h	4 h	48 h	1 h	5 mn
Produits obtenus	3	3	7	7	7
Rendement %	20	20	90	85	80

PARTIE EXPERIMENTAL

Les points de fusion ont été déterminés en capillaire avec un appareil de Tottoli et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur l'appareil Varian A-60; les valeurs de δ sont exprimées en ppm, le TMS étant pris comme référence; le solvant utilisé est le deutériochloroforme. Les spectres de masse ont été obtenus avec un appareil Jeol JMS D100. Les analyses ont été effectuées par le service central de microanalyse du CNRS.

(Phényl-1 méthyl-3 amino-5 pyrazolylamino-4)-3 crotonate d'éthyle (**7**).

a) On dissout 4 g du diamino pyrazole (**2**) (3) dans 100 cm³ d'éthanol anhydre. On ajoute 5 g d'acétylacétate d'éthyle et le mélange est porté à reflux pendant 48 heures. Après évaporation du solvant le produit blanc obtenu est lavé à l'éther puis recristallisé; F: 171-173° (benzène); Rdt. 90%; Spectre de masse: M⁺(m/e) = 300, Spectre de RMN: CH₃: 1,83 (s.), CH₂: 2,20 (s.), CH: 4,70 (s.), C₆H₅: 7,40 (s.) et CH₃: 1,25 (t.), CH₂: 4,1 (q.).

Anal. Calcd. pour C₁₆H₂₀N₄O₂: C, 64,05; H, 6,72; N, 18,68. Trouvé: C, 63,96; H, 6,76; N, 18,59.

b) On dissout 2 g de **2** dans 30 cm³ d'acétonitrile et on ajoute 2,5 g d'acétylacétate d'éthyle. Le mélange est porté à reflux pendant 1 heure, le produit est isolé comme précédemment; F: 171-173° (benzène), Rdt. 85%.

c) On chauffe au bain-marie pendant 5 ou 10 minutes 3 g de **2** dissous dans 20 cm³ d'acétylacétate d'éthyle. On laisse reposer 30 minutes. Le produit qui précipite est filtré; F: 172-173° (benzène), Rdt. 80%.

Phényl-1 diméthyl-3,5 oxo-7 dihydro-6,7(8H)pyrazolo[3,4-b]diazépine-1,4 (**3**).

a) On dissout 5 g de **2** dans 400 cm³ de xylène ou de toluène, puis on ajoute 10 g d'acétylacétate d'éthyle. La solution est portée à reflux (3 heures dans le xylène ou 14 heures dans le toluène) dans un ballon muni d'un séparateur azotropique. Après évaporation du solvant l'huile isolée et chromatographiée (silice, éluant: chloroforme); F: 188-190° (benzène); Rdt. 20%; Spectre de masse: M⁺(m/e) = 254.

Anal. Calcd. pour C₁₄H₁₄N₄O: C, 66,20; H, 5,56; N, 22,06. Trouvé: C, 66,11; H, 5,55; N, 22,13.

b) On dissout 3 g du produit **7** dans de l'éthylate de sodium (0,23 g de sodium et 40 cm³ d'éthanol absolu) et porte à reflux pendant 4 heures. Le solvant est évaporé et le résidu repris dans 30 cm³ d'eau est neutralisé par de l'acide acétique. La solution est extraite au chloroforme et l'extrait concentré à sec fournit **3**; F: 188-190°, Rdt. 85%.

Phényl-1 triméthyl-3,5,8 oxo-7 dihydro-6,7(8H)pyrazolo[3,4-b]diazépine-1,4 (**4**).

a) On traite 2 g du produit **3** par 0,1 mole de diazométhane dans l'éther, la solution étant maintenue à 5°. Après évaporation du solvant l'huile obtenue est chromatographiée (silice, éluant: pentane puis pentane 90-chloroforme 10). Les dernières fractions fournissent **4** (chloroforme 10%); F: 135° (benzène); Rdt. 75%; Spectre de masse: M⁺(m/e) = 268.

Anal. Calcd. pour C₁₅H₁₆N₄O: C, 67,22; H, 6,02; N, 20,91. Trouvé: C, 67,31; H, 6,04; N, 20,82.

b) On dissout 3 g de **6** (1) dans 200 cm³ de xylène ou de toluène et l'on ajoute 6 g d'acétylacétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est traité selon **3**-a); F: 135-136° (benzène), Rdt. 30%.

Phényl-1 diméthyl-3,5 méthoxy-7(6H)pyrazolo[3,4-b]diazépine-1,4 (**5**).

Ce produit est isolé dans les premières fractions de la chromatographie décrite pour **4**-a), (chloroforme 5%); F: Fusion pâteuse à la température ambiante, Rdt. 20%; Spectre de masse: M⁺(m/e) = 268.

Anal. Calcd. pour C₁₅H₁₆N₄O: C, 67,22; H, 6,02; N, 20,91. Trouvé: C, 67,12; H, 5,98; N, 20,98.

Méthyl-2(phényl-1 méthyl-3 amino-5 pyrazolylamino-4)-3 crotonate d'éthyle (**11**).

Préparé comme **7** à partir de 4 g du diamino pyrazole (**2**) et du méthyl-2 acétylacétate d'éthyle, portés à reflux pendant 48 heures dans 100 cm³ d'éthanol anhydre; F: 190-192° (benzène); Rdt. 85%; Spectre de masse: M⁺(m/e) = 314; Spectre de RMN: CH₃: 1,83 (s); CH₃: 1,85 (s); CH₃: 2,1 (s); C₆H₅: 7,46 (s) et CH₃: 1,28 (t); CH₂: 4,17 (q).

Anal. Calcd. pour C₁₇H₂₂N₄O₂: C, 65,02; H, 7,06; N, 17,84. Trouvé: C, 64,91; H, 7,15; N, 17,76.

Phényl-1 triméthyl-3,5,6 oxo-7 dihydro-6,7(8H)pyrazolo[3,4-b]diazépine-1,4 (**8**).

a) Obtenu comme **3** à partir de 5 g de **2** et de 10 g de méthyl-2 acétylacétate d'éthyle, après reflux dans le toluène et le xylène; F: 200-202°; Rdt. 20%; Spectre de masse: M⁺(m/e) = 268.

Anal. Calcd. pour C₁₅H₁₆N₄O: C, 67,22; H, 6,02; N, 20,91. Trouvé: C, 67,15; H, 6,11; N, 20,82.

b) Obtenu comme **3** par cyclisation de **11** dans l'éthylate de sodium après reflux de 4 heures dans l'éthanol absolu; F: 200-202°; Rdt. 90%.

Phényl-1 tétraméthyl-3,5,6,8 oxo-7 dihydro-6,7(8H)pyrazolo[3,4-b]diazépine-1,4 (**9**).

a) Préparé par action du diazométhane (0,1 mole dans l'éther) sur 2 g du produit **8**. Le composé **9** est isolé selon **4**-a); F: 152° (benzène); Rdt. 80%; Spectre de masse: M⁺(m/e) = 282.

Anal. Calcd. pour C₁₆H₁₈N₄O: C, 68,14; H, 6,43; N, 19,87. Trouvé: C, 68,16; H, 6,41; N, 19,78.

b) On dissout 3 g de **6** et l'on ajoute 6 g de méthyl-2 acétylacétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est porté à reflux dans 200 cm³ de xylène ou de toluène selon **3**-a); F: 152-153° (benzène); Rdt. 25%.

Phényl-1 triméthyl-3,5,6 méthoxy-7(6H)pyrazolo[3,4-b]diazépine-1,4 (**10**).

La méthylation de **8** par le diazométhane décrite pour la préparation de **9** (a) fournit également **10** qui constitue les premières fractions de chromatographie (silice, éluant: pentane 85 - éther 5); F: Fusion pâteuse à la température ambiante; Rdt. 15%; Spectre de masse: M⁺(m/e) = 282.

Anal. Calcd. pour C₁₆H₁₈N₄O: C, 68,14; H, 6,43; N, 19,87. Trouvé: C, 68,02; H, 6,52; N, 19,75.

(Phényl-1 méthyl-3 amino-5 pyrazolylamino-4)-4-pentène-3 one-2 (**13**).

On dissout 3 g de **2** dans 100 cm³ d'acétonitrile. On ajoute 4,5 g d'acétylacétone. Le mélange est chauffé à reflux pendant 1 heure, puis le solvant est évaporé; F: 121-123° (benzène); Rdt. 95%; Spectre de masse: M⁺(m/e) = 270; Spectre de RMN: CH₃: 1,82 (s); CH₃: 2,06 (s); CH₃: 2,12 (s); CH: 5,22 (s); C₆H₅: 7,41 (m).

Anal. Calcd. pour C₁₅H₁₈N₄O: C, 66,72; H, 6,72; N, 20,75. Trouvé: C, 66,61; H, 6,78; N, 20,81.

Phényl-1 triméthyl-3,5,7(6H)pyrazolo[3,4-b]diazépine-1,4 (**12**).

a) On dissout 3 g de **2** dans 100 cm³ d'acétylacétone et l'on

porte à reflux pendant 3 heures. Le solvant est évaporé l'huile obtenue cristallise dans un mélange éther-pentane (50:50); F: 100-102° (benzène); Rdt. 90%; Spectre de masse: M^+ (m/e) = 252.

Anal. Calcd. pour $C_{15}H_{16}N_4$: C, 71,49; H, 6,40; N, 22,23. Trouvé: C, 71,38; H, 6,43; N, 22,14.

b) Un mélange de 3 g de **2** et de 1,8 g d'acétylacétone est porté à reflux dans 100 cm³ d'acide acétique. Après concentration le produit formé est lavé à l'éther puis recristallisé; F: 101-103° (benzene); Rdt. 85%.

c) On chauffe à reflux pendant 16 heures 3 g de **13** dans 100 cm³ de butanol-1. Après évaporation de l'alcool l'huile obtenue est recristallisée dans le benzène; F: 101-103° (benzene); Rdt. 85%.

(Phényl-1 méthyl-3 méthylamino-5 pyrazolylamino-4)-4-pentène-3 one-2 (**14**).

On dissout 3 g de **6** dans 100 cm³ d'éthanol contenant 3 g d'acétylacétone. On porte à reflux pendant 48 heures et après concentration, on isole une huile recristallisée dans le benzène; F: 80-82° (benzene); Rdt. 60%; Spectre de masse: M^+ (m/e) = 284; Spectre de RMN: CH_3 : 1,83 (s), 7,90 (s); CH_3 : 1,93 (s); $NHCH_3$: 2,71 (d), J = 6 Hz; CH : 5,23 (s); C_6H_5 : 7,42 (m).

Anal. Calcd. pour $C_{16}H_{20}N_4O$: C, 67,66; H, 7,10; N, 19,73. Trouvé: C, 67,53; H, 7,18; N, 19,65.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) E. M. Essassi, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefond, *J. Hetero-*

cyclic Chem., **12**, 661 (1975).

(2) J.-P. Lavergne, Ph. Viallefond et J. Daunis, *ibid.*, **12**, 1095 (1975).

(3) I. I. Grandberg et G. V. Klyuchko, *J. Gen. Chem. USSR*, **32**, 1876 (1962); *Chem. Abstr.*, **58**, 4537f (1963).

(4) J.-P. Lavergne, Ph. Viallefond et J. Daunis, *Org. Mass Spectrom.*, **11**, 680 (1976).

(5) J.-P. Affane-Nguema, J.-P. Lavergne, Ph. Viallefond, *ibid.*, sous presse.

(6) M. Israel, L. C. Jones et E. J. Modest, *J. Heterocyclic Chem.*, **4**, 659 (1967).

(7) M. Israel, S. K. Tinter, D. H. Trites et E. J. Modest, *ibid.*, **7**, 1029 (1970).

(8) M. Israel et L. C. Jones, *ibid.*, **8**, 797 (1971).

(9) J.-P. Affane-Nguema, Travaux non publiés.

(10) J. Davoll, *J. Chem. Soc.*, 308 (1960).

(11) C. A. C. Haley et P. Maitland, *ibid.*, 3155 (1951).

(12) D. Lloyd, R. H. Mc Dougall et D. R. Marshall, *ibid.*, 3785 (1965).

(13) G. Desimoni et G. Minoli, *Tetrahedron*, **26**, 1393 (1970).

(14) J. Elguero, E. Gonzalez et R. Sarlin, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 279 (1975).

English Summary.

Condensation of ethyl acetoacetate or acetylacetone with 4,5-diaminopyrazoles are reported and discussed. They gave new pyrazolo[3,4-*b*]1,4-diazepines or intermediates which can be cyclised.