

A. Hasnaoui et A. Baouid

Laboratoire de Chimie Organique des Substances Naturelles et des Hétérocycles, Faculté des Sciences, BP S15, Marrakech, Maroc

J.-P. Lavergne*

Laboratoire de Synthèses et d'Etudes Physico-Chimiques, UA CNRS 468, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, 34095-Montpellier Cedex 2, France.

Reçu le février 9, 1990

Nous décrivons ici une synthèse en une étape de 1,4,5,6,7,9a-hexahydro-1,2,4-triazolo[4,3-*d*][1,4]diazépines, **4-6**, et 1,2,4-oxadiazolo[4,5-*d*][1,4]diazépines, **7-10** et **12**, par cycloaddition de nitrilimines, et d'oxydes de nitrile avec les 1-méthyl 2,3-dihydro-1*H*-1,4-diazépines, **1** et **11**. Dans tous les cas ces réactions sont péri et régiosélectives (la double liaison C-N est seule affectée) et s'effectuent avec de bons rendements. Les structures et les conformations des cyclo adduits ont été déterminés à partir des spectres de rmn.

J. Heterocyclic Chem., **28**, 73 (1991).

Dans des publications récentes [1-3] nous avons mis en évidence la régio et péricélectivité de cycloadditions [4 + 2] π et dipolaire-1,3 sur des 1,2,4-triazépines. Les nitrones et les oxydes de nitrile se condensaient exclusivement sur la double liaison carbone-carbone (C_5-C_6); les deux doubles liaisons C-N n'étaient pas affectées.

Developpant ce travail de synthèse de systèmes bihétérocycliques à partir de di(tri)azépines, nous avons condensé différents nitrilimines et oxydes de nitrile avec la 1-méthyl 5,7-diphényl 2,3-dihydro-1*H*-1,4-diazépine (**1**) [4].

Les réactions ont été réalisées à partir des précurseurs convenables des nitrilimines **2** (le chlorure de *N*-phényl aryl carbohydrazonoyle [5] et les bromures de *N*-aryl trifluoro acéto hydrazonoyle [6]) ou des oxydes de nitrile **3** (les chlorures d'aryl carboxyhydroxamoyle et le bromure de trifluoroacétohydroxamoyle [7]) par simple agitation à la température ambiante en présence de triéthylamine, durant 12 à 20 heures. Les rendements sont de l'ordre de 70%. Il faut noter que le composé **7** a été obtenu directement à partir de l'oxyde de mésitylnitrile [8] avec un rendement supérieur à 90% (schéma 1).

Dans tous les cas la réaction est péricélective (la double liaison C-N est seule affectée) et régiosélective: l'hétéroatome du dipôle est fixé sur le carbone C_5 de la diazépine **1**.

Toutes les structures ont été déterminées à partir des données analytiques et spectrales. La présence de la double liaison carbone-carbone dans les adduits est en particulier attestée par les spectres de rmn 1H (signal entre 5 et 5,15 ppm pour le proton C_9 -H) et ^{13}C (doublet entre 101 et 107 ppm pour le carbone C_9), (tableau I). Les spectres de rmn ^{13}C excluent également un sens d'addition inverse sur la double liaison C-N de la diazépine **1**. En effet le signal de résonance du carbone C_{9a} est observé vers 90 ppm pour **4-6** et 100 ppm pour **7-10** (tableau I) alors que les valeurs attendues pour les régioisomères se situent entre 50 et 60 ppm [9].

Ainsi contrairement aux 1,2,4-triazépines [1-3], la double liaison C-C de la 1,4-diazépine, **1**, n'est pas réactive vis à vis de ces dipôles. Pour des 1,2-diazépines, Streith [10] a également montré que la cycloaddition s'effectuait initialement sur la double liaison C-C; cependant un produit de dicycloaddition sur les deux sites dipolarophiles avait

Schéma 1

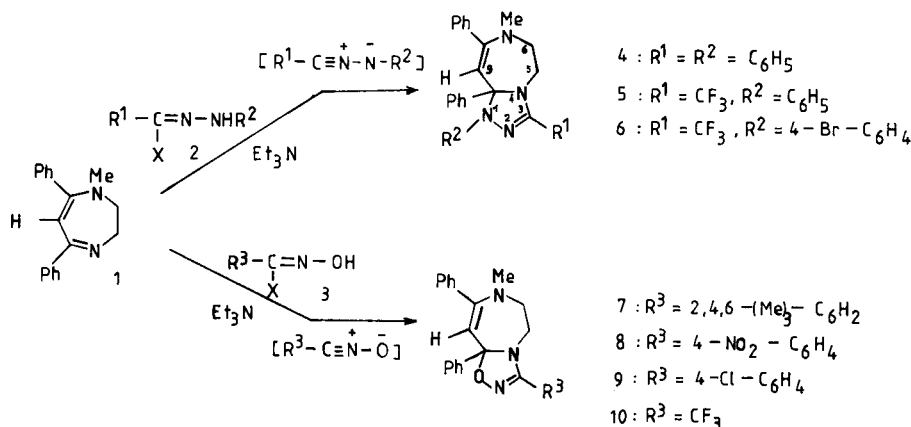


Tableau I
Déplacements chimiques (δ ppm) pour **1** et **4-10**

Composé	RMN ^1H						RMN ^{13}C	
	N-CH ₃	=CH	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	C ₉	C _{9a}
1 [a]	2,66	5,50	3,25		3,95			
1 [b]	2,65	5,45	3,25		3,98			
1 [c]	2,65	5,45	2,80	3,15	3,75	4,15		
4 [d]	2,52	5,02	2,91	3,10	3,60	3,88	104,9	88,6
5	2,64	5,04	2,96	3,09	3,66	4,02	101,9	90,2
6	2,64	5,00	2,97	3,05	3,66	4,02	102,2	90,4
7	2,58	5,03	3,19	3,52	3,49	3,71	106,9	99,6
8	2,47	4,95	3,12	3,39	3,48	3,72	103,8	102,2
9	2,52	5,12	2,79	3,01	3,65	3,48	106,1	101,4
10	2,65	5,04	3,03	3,24	3,56	4,08	105,0	102,0

[a] H₁, H₂ sur le carbone C₂; H₃, H₄ sur le carbone C₃. [b] Solvant: acétone hexadéutérée, température ambiante. [c] Solvant: acétone hexadéutérée, -48°. [d] H₁, H₃ sur le carbone C₆; H₂, H₄ sur le carbone C₅.

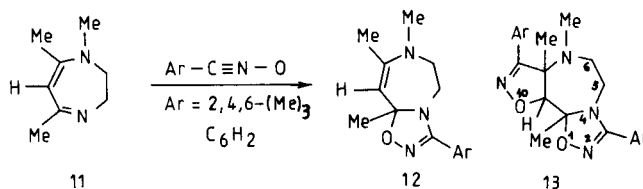
été également obtenu.

Dans une publication à paraître dans ce journal, qu'elle nous a communiquée, Aversa [11], condensant des homologues de **1** non *N*-méthylés avec l'oxyde de mésitylnitrile et la diphénylnitrilimine, obtient par contre exclusivement une double cycloaddition sur les doubles liaisons C-N de la structure diimine rendue possible par tautomérie. Aucun adduit sur la double liaison C-C n'est identifié.

Pour **1** la passivité de la double liaison C₆-C₇ est probablement en partie justifiée par la conjugaison avec le noyau aromatique. Ceci est expérimentalement confirmé par la condensation de la 5,7-diméthyl 1,4-diazépine, **11** [4] (où les deux groupements phényle sont remplacés par deux groupements méthyle) avec l'oxyde de mésitylnitrile. Dans ce cas deux produits sont obtenus: le monoadduit **12** analogue aux précédents avec un rendement de 30% et un produit de dicycloaddition **13** avec un rendement de 60%. Aucun monoadduit résultant d'une cycloaddition initiale sur la double liaison C-C n'est isolé, (schéma 2). Le sens d'addition de la seconde molécule d'oxyde de nitrile se déduit du déplacement chimique du carbone C_{10a} dans le spectre de rmn ^{13}C de **13** (doublet à 96,5 ppm) qui implique une liaison de ce carbone avec l'oxygène du cycle oxadiazole.

Les composés **1**, **4-10** et **12** présentent le cycle à sept éléments du médazépam, une benzodiazépine dont les propriétés anxiolytiques sont bien connues. Les effets psychothérapeutiques de ces molécules sont liés à la stéréochimie du cycle diazépine; certains auteurs ont mon-

Schéma 2



tré qu'ils devaient être augmentés quand une conformation préférentielle était présente dans les conditions physiologiques [12-14]. Des dérivés comportant un hétérocycle (notamment un cycle triazole) fixé sur les liaisons **a** et **d** d'une 1,4-diazépine ont des activités biologiques intéressantes [15] et Romeo [16] a montré que l'adjonction de cet hétérocycle exerçait une profonde influence sur les propriétés conformationnelles de la benzodiazépine.

Nos produits étant destinés à subir des tests biologiques nous avons donc analysé leur conformation par rmn. Les spectres de **1** présentent deux massifs pour les méthylènes (protons H₁-H₄) à la température ambiante et quatre signaux complexes à -48°; la température de coalescence est de -28° (tableau I). Ces valeurs sont proches de celles citées par Romeo [14] pour le médazépam et suggèrent que **1** existe en solution sous deux conformations privilégiées pseudo-bateau s'interconvertissant rapidement.

L'analyse spectrale par rmn de **4-10** montre, au contraire que ces composés existent en solution dans une seule conformation. Les quatre protons des groupements méthylènes résonnent en effet à cette température sous forme d'un système ABCD bien résolu (tableau I). L'analyse itérative de ces signaux à l'aide du programme "Panic" de Bruker nous a permis de déterminer les constantes de couplage J_{ij} que sont très proche pour tous les dérivés (tableau II), qui présentent donc la même seule conformation. Nous avons également enregistré les spectres de rmn du proton de **4-10** dans le DMSO-d₆, entre 30 et 140° (tous les 10°) sans observer de modification des spectres.

Tableau II
Constantes de couplages calculées (J) pour H₁-H₄ dans **4-10**

Composé	J _{1,2}	J _{1,3} (gem)	J _{1,4}	J _{2,3}	J _{2,4} (gem)	J _{3,4} (aa)
4	2,2	-14,6	4,7	3,9	-13,4	12,0
5	1,1	-14,5	5,0	4,1	-13,0	12,8
6	0,7	-14,8	4,8	3,9	-13,0	12,7
7	4,2	-14,4	3,3	2,6	-13,6	10,4
8	3,8	-14,4	3,6	3,1	-13,7	10,9
9	0,8	-14,5	3,8	2,8	-12,8	13,2
10	1,1	-14,6	4,5	3,8	-13,0	12,8

L'adjonction sur la liaison **d** du cycle diazépine de **1** des hétérocycles 1,2,4-triazole et 1,2,4-oxadiazole rigidifie le système bicyclique obtenu et augmente considérablement

la barrière d'inversion du cycle à sept éléments permettant donc à celui-ci d'exister dans une seule conformation à la température ambiante.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres de ^1H ont été enregistrés dans le deutériochloroforme, avec le TMS comme référence interne, sur les appareils Bruker WH 360 WB et AC 250; les spectres de ^{13}C avec l'appareil Varian FT 80. Le système ABCD a été analysé au moyen du programme "Panic" de Bruker (erreur rms: entre 0,035 et 0,076). Les spectres de masse, réalisés en impact électronique, ont été obtenus avec un Jeol JMS D 300. Les analyses centésimales ont été réalisées par le Service Central de Microanalyse du CNRS. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec le gel de silice Merck (70-230 mesh). Les chromatographies sur plaque cmc ont été réalisées avec les plaques de silice Merck 60F₂₅₄.

7-Méthyl 1,3,8,9-tétraphényl 1,4,5,6,7,9a-hexahydro-1,2,4-triazolo[4,3-*d*][1,4]diazépine (4).

A une solution de la 1,4-diazépine **1** (0,8 g, 3 mmoles) et du chlorure de *N*-phényl benzo carbohydrazonoyle [5] (0,35 g, 1,5 mmoles) dans 30 ml de THF anhydre, on ajoute lentement sous agitation une solution de triéthylamine (1 ml, 4,5 mmoles) dans le même solvant. Le mélange est laissé une nuit sous azote, avec agitation, à la température ambiante. La solution est refroidie puis filtrée sous vide. Le résidu est lavé avec l'acétate d'éthyle puis triturée à 0° avec l'éthanol.

Ce composé a un point de fusion de 184-186° (rendement 85%); ms: (70 eV) *m/z* (intensité relative %) 456 (36, M⁺), 379 (100), 297 (40), 262 (78).

Anal. Calculé pour C₃₁H₂₈N₄: C, 81,58; H, 6,14; N, 12,28. Trouvé: C, 81,29; H, 6,26; N, 12,16.

3-Trifluorométhyl 7-méthyl 1,8,9a-triphényl 1,4,5,6,7,9a-hexahydro-1,2,4-triazolo[4,3-*d*][1,4]diazépine (5).

A une solution de la diazépine-1,4, **1**, (1,85 g, 7,1 mmoles) et du bromure de *N*-phényl trifluoroacétohydrazonoyle [6] (1 g, 3,7 mmoles) dans 20 ml de toluène anhydre, on ajoute lentement en agitant une solution de triéthylamine (3 ml, 13,5 mmoles) dans le même solvant. Le mélange est agité sous azote 20 heures à la température ambiante. La solution refroidie est lavée à l'eau et la phase organique est concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est triturée à 0° avec 10 ml d'éthanol et 5 ml d'éther. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

Ce composé a un point de fusion de 135-137° (rendement 80%); ms: (70 eV) *m/z* (intensité relative %) 448 (25, M⁺), 379 (45), 371 (100), 262 (45), 261 (75).

Anal. Calculé pour C₂₆H₂₃N₄F₃: C, 69,94; H, 5,13; N, 12,50. Trouvé: C, 69,80; H, 5,10; N, 12,35.

3-Trifluorométhyl -7-méthyl 8,9a-diphényl -1(4-bromophényl)-1,4,5,6,7,9a-hexahydro-1,2,4-triazolo[4,3-*d*][1,4]diazépine (6).

Ce composé a été obtenu à partir de la 1,4-diazépine, **1**, et le bromure de *N*-4-bromophényl trifluoroacétohydrazonoyle [6] selon le mode expérimental décrit pour **5**. Son point de fusion est de 72-74° (rendement 75%); ms: (70 eV) *m/z* (intensité relative %) 528/526 (35, M⁺), 459/457 (30), 371 (100), 262 (20), 261 (60).

Anal. Calculé pour C₂₆H₂₂N₄BrF₃: C, 59,20; H, 4,17; N, 10,62.

Trouvé: C, 59,47; H, 4,12; N, 10,49.

3-Mésityl 7-méthyl 8,9a-diphényl 1,4,5,6,7,9a-hexahydro-1,2,4-oxadiazolo[4,5-*d*][1,4]diazépine (7).

Une solution de la 1,4-diazépine, **1** (0,9 g, 3,43 mmoles), et d'oxyde de mésityl nitrile [8] (0,60 g, 3,50 mmoles) dans 15 ml d'éther anhydre est agité pendant 48 heures à la température ambiante. La solution est concentrée sous pression réduite et le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: dichlorométhane) puis recristallisé dans l'éthanol.

Ce composé a un point de fusion de 211-213° (rendement 95%); ms: (70 eV) *m/z* (intensité relative %) 423 (60, M⁺), 408 (40), 346 (100), 262 (40), 261 (65).

Anal. Calculé pour C₂₈H₂₉N₃O: C, 79,43; H, 6,86; N, 9,93. Trouvé: C, 79,29; H, 6,70; N, 10,01.

7-Méthyl 8,9a-diphényl 3-(4-nitrophényl) 1,4,5,6,7,9a-hexahydro-1,2,4-oxadiazolo[4,5-*d*][1,4]diazépine (8).

A une solution de la 1,4-diazépine, **1** (1,1 g, 3,82 mmoles) et du chlorure de 4-nitrophényl carbohydrazonoyle [7] (0,75 g, 4,57 mmoles) dans 25 ml d'éther anhydre, on ajoute lentement à 0° une solution de triéthylamine (2 ml, 9 mmoles) dans le même solvant. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant une nuit à la température ambiante. La solution obtenue est lavée à l'eau et la phase organique concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: dichlorométhane/hexane) puis recristallisé dans l'éthanol.

Ce composé a un point de fusion de 154-156° (rendement 72%); ms: (70 eV) *m/z* (intensité relative %) 426 (45, M⁺), 349 (35), 261 (100).

Anal. Calculé pour C₂₅H₂₂N₄O₃: C, 70,42; H, 5,16; N, 13,15. Trouvé: C, 70,60; H, 5,11; N, 13,28.

7-Méthyl 8,9a-diphényl 3-(4-chlorophényl) 1,4,5,6,7,9a-hexahydro-1,2,4-oxadiazolo[4,5-*d*][1,4]diazépine (9).

Ce composé a été préparé à partir de la 1,4-diazépine, **1**, et du chlorure de 4-chlorophényl carbohydrazonoyle selon la méthode décrite pour **8**. Son point de fusion est de 137-139° (rendement 80%); ms: (70 eV) *m/z* (intensité relative %) 417/415 (36/13, M⁺), 338/336 (50), 262 (25), 261 (100).

Anal. Calculé pour C₂₅H₂₂N₃OCl: C, 72,20; H, 5,29; N, 10,11. Trouvé: C, 72,02; H, 5,25; N, 10,20.

7-Méthyl 8,9a-diphényl 3-trifluorométhyl 1,4,5,6,7,9a-hexahydro-1,2,4-oxadiazolo[4,5-*d*][1,4]diazépine (10).

Ce composé a été préparé à partir de la 1,4-diazépine, **1** et du bromure de trifluoroacétohydrazonoyle [7] selon la méthode décrite pour la préparation de **8**. Son point de fusion est de 112-114° (rendement 80%); ms: (70 eV) *m/z* (intensité relative %) 373 (40, M⁺), 296 (45), 262 (20), 261 (100).

Anal. Calculé pour C₂₀H₁₈N₃OF₃: C, 64,34; H, 4,83; N, 11,27. Trouvé: C, 64,60; H, 4,90; N, 11,16.

Réaction de la 1,5,7-triméthyl -2,3-dihydro-1*H*-1,4-diazépine (**11**) avec l'oxyde de mésitylnitrile.

Cette réaction a été réalisée en utilisant la méthode décrite pour la préparation de l'oxadiazolo[4,5-*d*][1,4]diazépine, **7**. Après concentration sous pression réduite le résidu est chromatographié (éluant: dichlorométhane/hexane) pour donner:

3-Mésityl 7,8,9a-triméthyl 1,4,5,6,7,9a-hexahydro-1,2,4-oxadiazolo[4,5-*d*][1,4]diazépine (12).

Ce composé est huileux (rendement 30%); $\text{rmn } ^1\text{H}$: (δ ppm) 1,63, 2,22, 2,23, 2,28 (C-CH₃, s, 15H), 2,30 (N-CH₃, s, 3H), 2,9-3,4 (CH₂-CH₂, m, 4H), 3,97 (=CH, s, 1H), 6,87 (Ar, s, 2H); $\text{rmn } ^{13}\text{C}$: (δ ppm) 98,55 (C_{9a}), 106,00 (C₉, d, J = 26,6 Hz); ms: (70 eV) m/z (intensité relative %) 299 (40, M⁺), 260 (80), 100 (100).

Anal. Calculé pour C₁₈H₂₅N₃O; C, 72,24; H, 8,36; N, 14,05. Trouvé: C, 72,39; H, 8,18; N, 14,18.

3,8-Dimésithyl 7,7a,10b-triméthyl 5,6,7,7a,10a,10b,4H-hexahydro-1,2,4-oxadiazolo[4,5-d]isoxazolo[5,4-f][1,4]diazépine (13).

Ce composé a un point de fusion de 203-205° (rendement 60%); $\text{rmn } ^1\text{H}$: (δ ppm) 1,78, 2,24, 2,26, 2,28, 2,29, 2,34 (C-CH₃, s, 18H), 2,52 (N-CH₃, s, 3H), 2,5-3,5 (-CH₂-CH₂, m, 4H), 3,17 (CH, s, 1H), 6,88 (Ar, s, 4H); $\text{rmn } ^{13}\text{C}$: (δ ppm) 96,5 (C_{10a}, d, J = 13 Hz), 102,7 (C_{10b}); ms: (70 eV) m/z (intensité relative %) 460 (85, M⁺), 445 (30), 202 (38), 201 (60), 58 (100).

Anal. Calculé pour C₂₈H₃₆N₄O₂; C, 73,04; H, 7,83, N, 12,17. Trouvé: C, 73,20, H, 7,71, N, 12,05.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1] A. Hasnaoui, J.-P. Lavergne et M. El Messaoudi, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 25 (1985).

[2] A. Hasnaoui, M. El Messaoudi et J.-P. Lavergne, *Rec. Trav. Chim.*, **104**, 129 (1985).

[3] M. El Mouthadi, A. Hasnaoui, J.-M. Goupil, M. El Messaoudi et J.-P. Lavergne, *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 453 (1988).

[4] A. M. Gorringe, D. Lloyd et D. R. Marshall, *J. Chem. Soc (C)*, 1081 (1969).

[5] R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich et H. Knupfer, *Tetrahedron*,

17, 3 (1962).

[6] K. Tanaka, H. Maeno et K. Mitsuhashi, *J. Heterocyclic Chem.*, **22**, 565 (1985).

[7] K. C. Liu, B. R. Shelton et R. K. Howe, *J. Org. Chem.*, **45**, 3916 (1980).

[8] G. Grundmann et J. M. Dean, *ibid*, **30**, 2809 (1965).

[9] M. Begtrup, J. Elguero, R. Faure, P. Camps, C. Escopa, D. Ilavsky, A. Fruchier, C. Marzin et J. Mendoza, *Magn. Reson. Chem.*, **26**, 134 (1988) et les références citées.

[10] J. Streith et G. Wolff, *Tetrahedron*, **33**, 1349 (1977).

[11] M. C. Aversa, P. Bonaccorsi, P. Giannetto et D. A. Leigh, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 1619 (1989). Il faut noter que notre présent travail a fait l'objet d'une communication au XIIIth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Fribourg, CH, 26-28 Septembre 1988).

[12] W. Tochtermann, *Top. Curr. Chem.*, 379 (1970).

[13] G. Romeo, M. C. Aversa, P. Giannetto, M. G. Vigorita et P. Ficarra, *Org. Magn. Reson.*, **12**, 593 (1979).

[14] G. Romeo, M. C. Aversa, P. Giannetto et M. G. Vigorita, *ibid*, **15**, 33 (1981).

[15] D. L. Coffen, R. J. Fryer, D. A. Katonak et F. Wong, *J. Org. Chem.*, **40**, 894 (1975).

[16] G. Capozzi, A. Chimirri, S. Grasso, G. Romeo et G. Zappia, *Heterocycles*, **23**, 2051 (1985).

English Summary.

We report here a one-step synthesis of the 4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4]diazépine, **4-6**, and 1,2,4-oxadiazolo[4,5-d][1,4]-diazépine, **7-10**, by 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile imines and nitrile oxides with 2,3-dihydro-1H-1,4-diazépine, **1**. In all cases these cycloadditions are peri- and regioselectives (the C=N bond is sole affected) and occurs with high yields. Structure and conformations of cycloadducts have been assigned by means of nmr analysis.