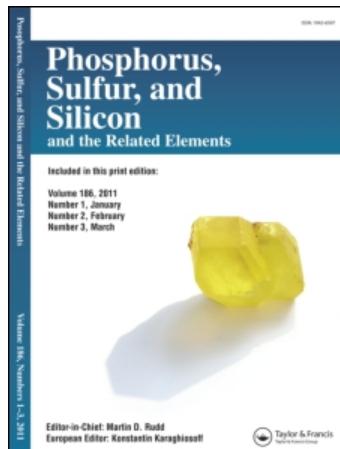


This article was downloaded by:
On: 28 January 2011
Access details: Access Details: Free Access
Publisher Taylor & Francis
Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:
<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

Synthese de Nouveaux Systemes Heterocycliques: Les Spirothiadiazolopyrrolobenzodiazepines

M. Chammache; K. Mouden; N. H. Ahabchane; E. M. Essassi; B. Garrigues; M. Pierrot

Online publication date: 18 June 2010

To cite this Article Chammache, M. , Mouden, K. , Ahabchane, N. H. , Essassi, E. M. , Garrigues, B. and Pierrot, M.(2003) 'Synthese de Nouveaux Systemes Heterocycliques: Les Spirothiadiazolopyrrolobenzodiazepines', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 178: 12, 2597 — 2607

To link to this Article: DOI: 10.1080/714040972

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/714040972>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.



SYNTHESE DE NOUVEAUX SYSTEMES HETERO CYCLIQUES: LES SPIRO THIADIAZOLOPYRROL BENZODIAZEPINES

M. Chammache,^a K. Mouden,^a N. H. Ahabchane,^a

E. M. Essassi,^a B. Garrigues,^b and M. Pierrot^c

*Université Mohamed V, Rabat, Maroc;^a Université Paul
Sabatier, Toulouse, France;^b and Centre Scientifique
Saint-Jérôme, Marseille, France^c*

(Received April 15, 2003; accepted July 3, 2003)

De nouveaux systèmes hétérocycliques ont été préparés par le biais de réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 sur la 11-allylsulfanylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-thione 3. Les composés synthétisés renferment dans leurs structures l'unité pyrrolobenzodiazépine reliée d'une façon spiro au cycle thiadiazole.

New heterocyclic systems have been prepared by 1,3-dipolar cycloaddition reactions on the 11-allylsulfanylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-thione 3. The synthesized compounds contain in their structures the pyrrolobenzodiazépine spiro-connected to the thiadiazole.

Mots clés: Dipôles-1,3; pyrrolobenzodiazépine; spirothiadiazolopyrrolobenzodiazépine

Keywords: 1,3-Dipoles; pyrrolobenzodiazepines; spirothiadiazolopyrrolobenzodiazepine

L'intérêt que présentent les pyrrolobenzodiazépines repose principalement sur leurs activités pharmacologiques remarquables, notamment dans le domaine génétique où elles agissent comme régulateurs de gènes défaillants.^{1–4} Aussi, plusieurs approches pour leur synthèse ont été développées.^{5–8}

Pour notre part, les modifications structurales que nous avons choisies d'effectuer, pour préparer de nouvelles pyrrolobenzodiazépines

Ce travail a été réalisé au sein du Pôle de compétences Pharmacochimie domicilié à la Faculté des Sciences de Rabat (Maroc) et dans le cadre du contrat Programme d'Appui à la Recherche Scientifique (PARS) chimie 015.

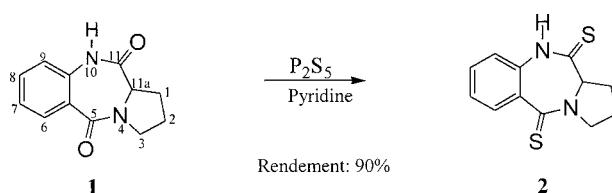
Address correspondence to E. M. Essassi, Faculté des Sciences, Laboratoire de chimie organique Hétérocyclique, Université Mohamed V, Rabat, Maroc. E-mail: emessassi@yahoo.fr

renfermant des hétérocycles pentagonaux (de type pyrazole, isoazole ou thiadiazole) connus pour leurs propriétés biologiques intéressantes,^{9–11} mettent en jeu les réactions de cycloaddition dipolaire de quelques dipôles-1,3 du genre nitrilimine et nitriloxyde. Le dipolarophile de départ est la 11-allylsulfanyl pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-thione **3**, obtenue à partir de son homologue la pyrrolobenzodiazépine-5,11-dione **1**.¹²

A notre connaissance, aucune étude antérieure de cycloaddition dipolaire-1,3 sur les pyrrolobenzodiazépines n'a été rapportée par la littérature.

RESULTATS ET DISCUSSION

Afin d'élaborer le composé **3**, nous avons soumis la pyrrolo [2,1-c][1,4] benzodiazépine-5,11-dione **1**, à l'action du pentasulfure de phosphore, utilisé en excès. La réaction conduit à la dithione correspondante **2** (Schéma 1).



SCHEMA 1

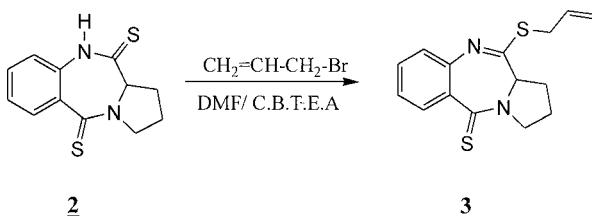
La structure du composé **2** a été élucidée sur la base des données spectrales de RMN 1H , ^{13}C , I.R et de masse.

Ainsi le spectre de RMN 1H montre, en particulier, un doublet centré à 4,58 ppm ($J = 6,59$ Hz), relatif au proton en position 11a comme cela a été précédemment observé par Kamal et coll.¹³ pour ce type de protons.

Le spectre de RMN ^{13}C montre, en particulier, la présence d'un signal à 65,5 ppm attribuable au carbone en position 11a.

La dithione **2** ainsi préparée, est alkylée par deux équivalents de bromure d'allyle, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase en présence de chlorure de benzyltriéthyl-ammonium (C.B.T.E.A) comme catalyseur. La réaction conduit à la 11-allylsulfanylpyrrolo [2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-thione **3** (Schéma 2).

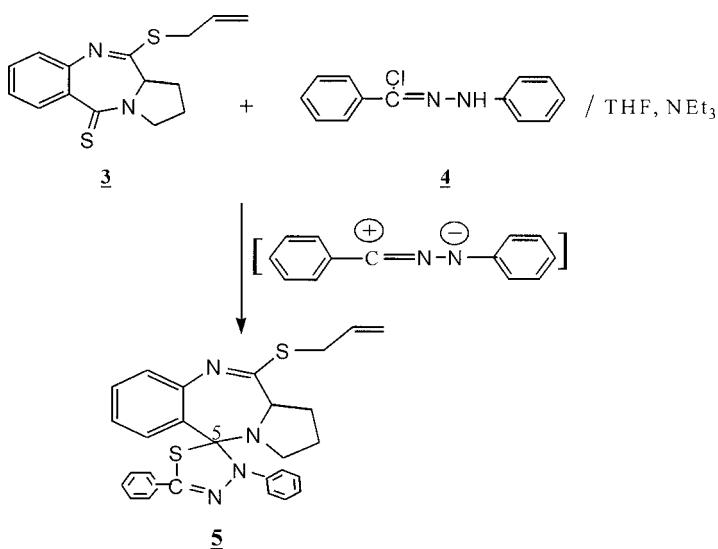
La structure du composé **3** a été établie à partir des données spectrales de RMN 1H , ^{13}C , I.R et de masse. Ainsi, sur les spectres de RMN

**SCHEMA 2**

¹H et ¹³C on note, en particulier, la présence des signaux relatifs au groupe allyle porté par l'atome de soufre en position 11.

Il est à noter que la 11-allylsulfanyl pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-thione présente plusieurs sites dipolaires: la double liaison allylique, la double liaison imine et le groupe thiolactame.

Lorsque le composé **3** est soumis à l'action de la diphénylnitrilimine, générée, *in situ*, par action de la triéthylamine sur le chlorure d'hydrazoneyle¹⁴ **4**, la réaction conduit exclusivement au cycloadduit **5** issu de l'addition du dipôle sur la liaison C=S (Schéma 3).

**SCHEMA 3**

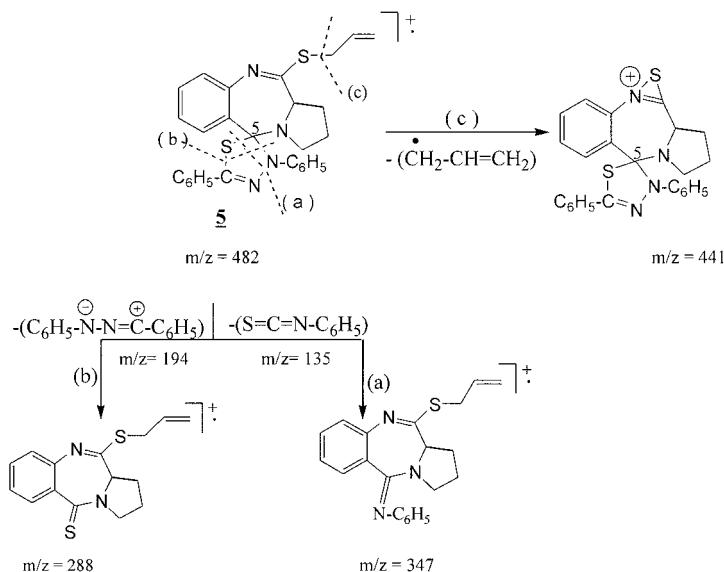
Cette réaction est donc régiospécifique (l'attaque de l'azote a lieu sur le carbone du groupe C=S) et périselective (seule la double liaison C=S a été affectée).

L'examen des données spectrales de la RMN ^1H , ^{13}C et de masse permet de déterminer la structure du composé **5**.

Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C mettent en évidence, les signaux caractéristiques du groupe allyle, confirmant l'inertie de ce groupe dans ce type de réactions.

Par contre, l'absence du signal relatif au groupe C=S en RMN ^{13}C atteste de l'engagement de ce dernier dans la réaction de cycloaddition. De même, la présence du cycle thiadiazole est mise en évidence par un signal à 108 ppm dû au carbone quaternaire C₅.^{15,16}

Ce résultat est confirmé par l'examen du spectre de masse, pris en mode I.E. En effet, on note, en particulier, la présence du pic moléculaire à m/z = 482 et la perte d'une molécule d'isothiocyanate (a). La principale fragmentation des cycloadduits correspond à la rétrocycloaddition qui régénère le dipôle et le dipolarophile (b) (Schéma 4).



SCHEMA 4

Cette étude est corroborée par une analyse cristallographique par diffraction aux rayons-x. La structure du composé **5** est bien explicite sur son ORTEP (Figure 1). Les données du cristal et les conditions expérimentales¹⁷⁻¹⁹ sont rassemblées dans le Tableau I.

Le composé **3** est ensuite soumis à l'action de la N-aryl C-éthoxycarbonylnitrilimine, générée, *in situ*, à partir du bromure d'hydrazonoyle²⁰ **6**, en présence de la triéthylamine. La réaction conduit

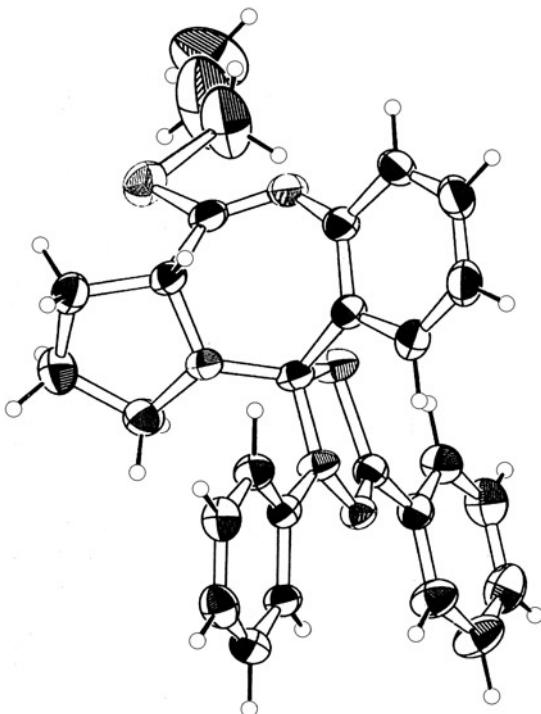


FIGURE 1 ORTEP du composé 5.

à un résultat différent de celui observé précédemment. En effet le composé **7** obtenu, résulte à la fois d'une hydrolyse au niveau de la liaison C₁₁—S et d'une addition du dipôle sur le groupe C=S (Schéma 5).

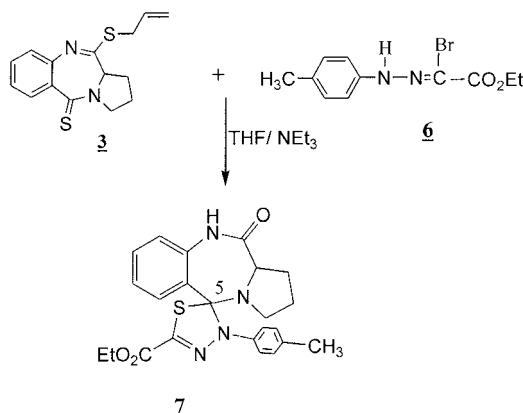
La structure du cycloadduit **7** est élucidée grâce aux données spectrales de RMN ¹H, ¹³C, masse et I.R.

Sur le spectre de RMN ¹H, on note, en particulier, l'absence de signaux relatifs au groupe allyle ce qui atteste de l'hydrolyse affectant la liaison C₁₁—S.

Les signaux relatifs au groupe éthoxy sont observés à 1,35 et 4,45 ppm respectivement sous forme de triplet et de quadruplet, avec une constante de couplage de 7 Hz.

La présence du cycle thiadiazole est confirmée sur le spectre de RMN ¹³C par un signal à 108 ppm dû au carbone quaternaire en position 5.^{15,16}

L'examen du spectre de masse du composé **7** pris en mode I.E, met en évidence outre le pic moléculaire, la perte d'une molécule



7

SCHEMA 5

d'isothiocyanate (a) et la fragmentation (b) qui régénère le dipôle (Schéma 6).

Ainsi, l'action de la N-aryl C-éthoxycarbonylnitrilimine sur la 11-allylsulfanylpyrrolo benzodiazépine-5-thione est également périselective et régiospécifique (un seul site est affecté et le sens de

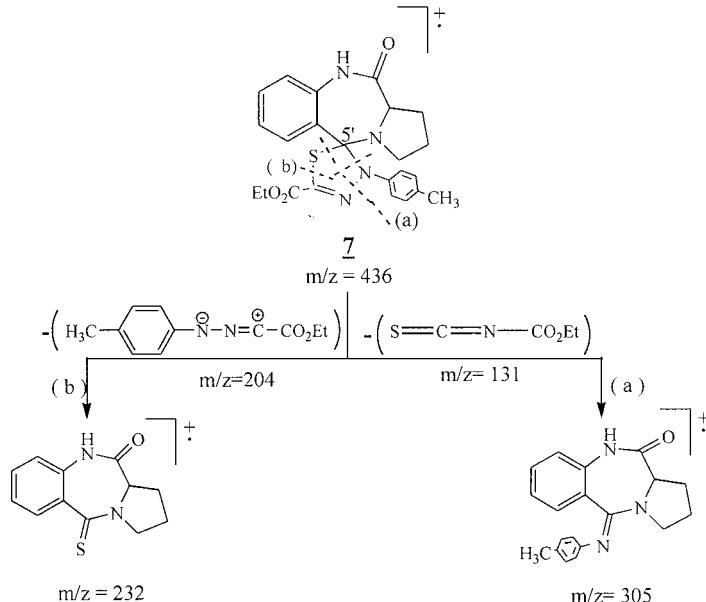
**SCHEMA 6**

TABLEAU I Crystallographic Data

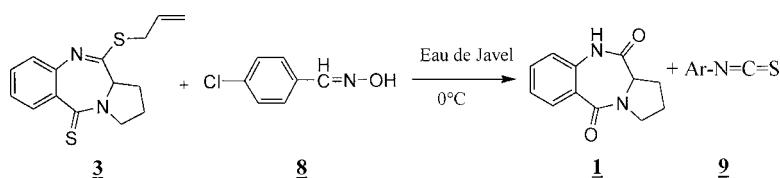
Crystal data	
Formula	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ S ₂
Mr	482.7
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/n
<i>a</i> [Å]	9.1760(2)
<i>b</i> [Å]	24.9860(5)
<i>c</i> [Å]	11.1470(3)
β [$^\circ$]	105.06(4)
V [Å ³]	2467(1)
D _{calc} [g cm ⁻³]	1.299
Z	4
F(000) [e]	1016
μ (Mo-K α) [cm ⁻¹]	0.24
Data collection	
T [K]	298
Scan mode	ϕ (CCD diffractometer)
2 θ _{max} [$^\circ$]	52
Measured refl.	23.086
Unique refl.	4693
Observed refl.>2 σ	3758
Absorption correction	None
Structure refinement	
Refined. parameters	308
Refl. used for refinement	3758
H atoms	Included not refined
R	0.077
R _w	0.1017
\mathcal{W}^*	
(Shift/e.s.d.) _{max}	0.02
Goodness of fit	1.137
$\Delta\rho_{\text{fin}}(\text{max/min})$ [e Å ⁻³]	0.42/-0.70

* $\mathcal{W} = 1/[s^2(Fo^2 - Fc^2)^2 + (0.1155P)^2 + 1.4273P]$ where
 $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$.

l'addition correspond à l'attaque de l'hétéroatome du dipôle sur le carbone de la liaison C=S).

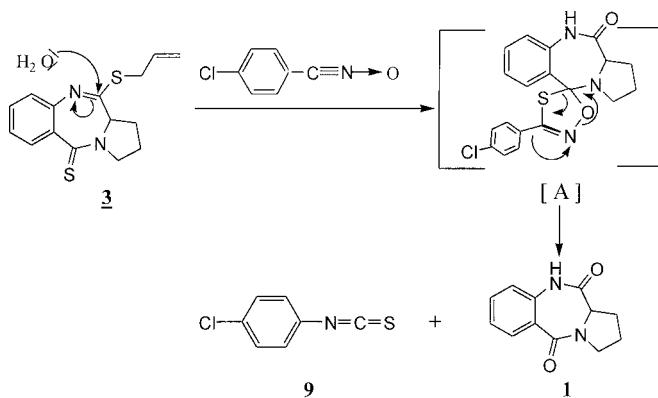
Contrairement aux nitrilimines la réaction du nitriloxyde, généré, *in situ* à partir de l'oxime **8** en présence d'eau de Javel,²¹ sur le composé **3** ne conduit nullement au cycloadduit attendu mais plutôt à la pyrrolo[2,1c][1,4] benzodiazépine-2,5-dione **1** (Schéma 7).

La formation de la pyrrolobenzodiazépine **1** peut s'expliquer par le mécanisme suivant: une première étape conduit au cycloadduit [A] de type spiro, résultant de l'attaque du dipôle au niveau de la double liaison C=S et de l'hydrolyse de la fonction imidothioester. Le cycle oxathiazole



SCHEMA 7

instable ainsi formé, subit facilement une réaction d'ouverture pour donner à côté de l'isothiocyanate d'aryle **9**,²² la pyrrolobenzodiazépine **1**.



SCHEMA 8

Notons qu'un résultat similaire a été observé lors de l'addition du nitriloxide sur la pyrazolo[1,5,4-ef][1,5]benzdiazépine-6-thione.²²

CONCLUSION

Ainsi, il nous a été possible de mettre au point la synthèse de nouveaux dérivés de la pyrrolobenzodiazépine par l'intérmédiaire de réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Les spirothiadiazolopyrrolobenzodiazépines ainsi obtenues ont une structure analogue à celles des composés actifs.^{23,24}

L'action des nitrilimines sur la 11-allylsulfanylpyrrolobenzodiazépine-5-thione est périselective et régiospécifique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Generalites

Les points de fusion ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC (250 ou 80 MHz). Les spectres de masse ont été effectués avec un appareil NER-MAG R 10-10C par impact électronique (IE) ou un appareil VARIAN MAT 311A par désorption de champ (D.I.C, NH₃). Les spectres I.R ont été enregistrés sur un spectromètre PERKIN ELMER 1760 X.

Synthèse du Composé 2

Dans un ballon de 250 ml, on place 0,01 mole de la pyrrolobenzodiazépine **1** et 0,02 mol de pentasulfure de phosphore dans 60 ml de pyridine. On porte à reflux cette solution pendant 4 heures. Après avoir éliminé la pyridine sous pression réduite, le résidu est repris par 100 ml d'eau bouillante et laissé ou repos pendant 24 heures. Le précipité formé est filtré et lavé à l'eau.

Rdt: 90%; F: 252°C. Spectre de RMN ¹H (DMSO-d₆): 2,08 (2H, m), 2,84 (2H, m), 3,76 (2H, m), 4,58 (1H, d, J = 6,59 Hz), 7,20–8,02 (4H, m), 12,52 (1H, s).

Spectre de RMN ¹³C (DMSO-d₆): 22,46 (CH₂), 29,13 (CH₂), 54,66 (CH₂), 65,50 (C_{11a}), 122,43–132,41 (CH ar); 135,06 et 135,58 (C ar); 190,58 et 200,33 (C=S).

Spectre de masse D.I.C (NH₃): [MH⁺] = 249. Spectre IR(KBr): ν_{C=S}: 1154 cm⁻¹ et 1140 cm⁻¹, ν_{NH}: 3225 cm⁻¹.

Synthèse de la 11-Allylsulfanylpyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine-5-thione: 3

A une solution de 0,01 mole de la pyrrolobenzodiazépine **2** dans 100 ml de DMF, on ajoute 0,02 mole de bromure d'allyle; 0,02 mole de carbonate de potassium et 0,001 mole de chlorure de benzyltriéthylammonium (C.B.T.E.A). Le mélange est agité pendant 48 heures. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris avec 20 ml de dichlorométhane. Les sels qui précipitent sont filtrés et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé dans le chloroforme.

Rdt: 70%; F: 165°C. Spectre de RMN ¹H (CDCl₃): 2,5 (4H, m), 3,75 (4H, m), 4,25 (1H, d, J = 7,50 Hz), 5,95 (1H, m), 5,17 (dd, 1H, J = 1,6 Hz et J = 10,1 Hz), 5,32 (1H, dd, J = 1,6 et J = 17,5 Hz), 7,20–8,30 (4H, m).

Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3): 23,94 (CH_2), 27,72 (CH_2), 33,23 (CH_2), 54,62 (CH_2), 61,71 ($\text{C}_{11\alpha}$), 118,99 (=CH₂), 124,99–132,38 (CH ar), 132,88 (HC=), 135,51 et 143,72 (Car), 165,75 (C=N), 191,60 (C=S).

Spectre de masse I.E: $[\text{M}^+]$ = 288. Spectre I.R (KBr): $\nu_{\text{C=S}}$: 1142 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=N}}$: 1625 cm^{-1} .

Synthèse de la 11-Allylsulfanyl-2',4'-diphényl-spiro(1',3',4'-thiadiazole-[5,5']-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépine): 5

A 0,001 mole de **3** et 0,002 mole de l' α -chlorophénylidène-néphénylehydrazone dans 100 ml de THF, on ajoute 3 ml de triéthylamine. Le mélange est porté à reflux pendant 48 heures. Après filtration de la solution, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans le chloroforme.

Rdt: 70%; F: 165°C. Spectre de RMN ^1H (CDCl_3): 2,14 (4H, m), 2,45 (2H, m), 3,90 (2H, m), 4,20 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,27 (1H, dd, J = 1,1 Hz, J = 8, 75 Hz), 5,43 (1H, dd, J = 1,1 Hz, J = 14,12 Hz), 6,06 (1H, m), 7,01–7,69 (14 H, m).

Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3): 23,83 (CH_2), 26,72 (CH_2), 33,51 (CH_2), 46,67 (CH_2), 59,89 ($\text{C}_{11\alpha}$), 118,53 (=CH₂), 117,26–129,16 (CHar), 133,18 (=CH), 131,76–145,31 (Car), 108,81 (C_5), 144,56 (C- ϕ), 169,78 (C_{11}).

Spectre de masse I.E $[\text{M}^+]$ = 482. Spectre I.R (KBr): $\nu_{\text{C=N}}$: 1620 cm^{-1} et 1596 cm^{-1}

Analyse élémentaire	Calculée %C: 69,70	%H: 5,39
($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}_2$)	Trouvée %C: 69,68	%N: 11,61
		%H: 5,32
		%N: 11,54

Synthèse de la 2'-Éthoxycarbonyl-4'-p-tolyl-spiro(1',3',4'-thiadiazole-[5,5']-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazépin-11-one): 7. A une solution de 0,01 mole de **3** et 0,02 mole d'hydrazono- α -bromoglyoxylate d'éthyle dans 100 ml de THF, on ajoute 3 ml de triéthylamine. Le mélange est porté à reflux pendant 24 heures. Après filtration de la solution et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle: 80/20).

Rdt: 30%; F: 180°C. Spectre de RMN ^1H (CDCl_3): 1,35 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,31 (4H, m), 2,38 (3H, s), 3,40 (2H, m), 4,38 (1H, d, J = 5,80 Hz), 4,45 (2H, q, J = 7,5 Hz), 7,08–7,89 (8H, m).

Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3): 14,48 (CH_3), 21,17 ($\text{CH}_3 - \phi$), 25,27 (CH_2), 30,53 (CH_2), 48,41 (CH_2), 60,48 ($\text{C}_{11\alpha}$), 66,90 (CH_2-O), 108,38 (C_5), 124,69–137,02 (CHar), 134,54–157,12 (Car), 168,15 (C=N), 168,43 (C=O), 174,55 (C=O).

Spectre de masse I.E: $[M^+] = 436$. Spectre I.R (KBr):

$\nu_{C=O}$: 1735 cm^{-1} et 1640 cm^{-1}
 $\nu_{C=N}$: 1610 cm^{-1} , ν_{NH} : 3230 cm^{-1} .

Analyse élémentaire: Calculée %C: 63,30 %H: 5,50 %N: 9,63
 $(C_{23} H_{24} N_4 O_3 S)$ Trouvée %C: 63,26 %H: 5,45 %N: 9,57

RÉFÉRENCES

- [1] L. H. Hurley, T. Reck, D. E. Thurston, et al., *Chem. Res. Toxicol.*, **1**, 258 (1988).
- [2] W. A. Remers, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics* (John Wiley, New York, 1988).
- [3] R. P. Hertzberg, S. M. Hecht, V. L. Reynolds, I. J. Molineux, and L. H. Hurle, *Biochemistry*, **25**, 1249 (1986).
- [4] F. L. Boyd, D. Stewart, W. A. Remers, M. D. Barkley, and L. H. Hurley, *Biochemistry*, **32**, 8712 (1993).
- [5] T. Kaneko, H. Wang, and T. W. Doyle, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5165 (1983).
- [6] J. W. Suggs, Y. S. Wang, and K. S. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4871 (1985).
- [7] J. W. Low and A. V. Joshua, *Biochem. Pharmacol.*, **8**, 2017 (1919).
- [8] N. Langlois, F. Favre, and A. Rojas, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4365 (1993).
- [9] L. V. G. Nagrund, V. Hariprasad, and G. R. Reddy, *J. Indian Pharm. Sci.*, **55**, 1 (1993).
- [10] F. W. Janssen, S. T. Chang, and S. K. Kirkam, *Chim. Pharm. Bull.*, **27**, 352 (1980).
- [11] K. Meguro, H. Toward, and T. Fijita, *Chim. Pharm. Bull.*, **34**, 2840 (1986).
- [12] M. P. Foloppe, S. Raoult, and M. Robba, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2803 (1992).
- [13] A. Kamal, B. S. P. Reddy, and B. S. N. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6803 (1996).
- [14] R. Huisguen, M. Seidle, G. Wallibilich, and H. Knupfer, *Tetrahedron*, **17**, 3 (1962).
- [15] M. Begtrup, R. Elguero, R. Faure, et al., *J. Magn. Reson. Chem.*, **26**, 134 (1988).
- [16] A. Hasnaoui, J. P. Lavergne, and A. Baoudi, *J. Heterocyclic Chem.*, **28**, 73 (1991).
- [17] S. Mackay, C. J. Gilmore, C. Edwars, et al., Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures. Nonius, The Netherlands, Mac Science, Japan The University of Glasgow (1999).
- [18] C. K. Jonhson ORTEP-II. A. Fortan Therma-Ellipsoid Plot Program. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, USA (1976).
- [19] Z. Otwinowski and W. Minor, in *Methods in Enzymology*, edited by C. W. Carter Jr. and R. M Sweet (Academic Press, New York, 1997).
- [20] S. R. Esmirly and A. S. Shawali, *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 257 (1988).
- [21] E. Albini, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 1597 (1987).
- [22] E. M. Rakib, M. Benchidmi, E. M. Essassi, et al., *Heterocycles*, **53**, 571 (2000).
- [23] P. Kathryn and D. Apostolos, *J. Org. Chem.*, **62**, 4164 (1997).
- [24] M. J. Kukla, H. J. Breslin, C. J. Diamond, and P. A. J. Janssen, *J. Med. Chem.*, **34**, 187 (1991).