

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 NOUVELLES 1,5-BENZODIAZEPINES ASSOCIANT DIFFERENTS HETEROCYCLES A CINQ CHAINONS

Joseph N. Tene Ghomsi^a; N. H. Ahabchane^a; E. M. Essassi^a

^a Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

Online publication date: 11 August 2010

To cite this Article Ghomsi, Joseph N. Tene , Ahabchane, N. H. and Essassi, E. M.(2004) 'SYNTHESE DE NOUVELLES 1,5-BENZODIAZEPINES ASSOCIANT DIFFERENTS HETEROCYCLES A CINQ CHAINONS', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 179: 2, 353 — 364

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426500490262351

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426500490262351>

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 NOUVELLES 1,5-BENZODIAZEPINES ASSOCIANT DIFFERENTS HETEROCYCLES A CINQ CHAINONS

Joseph N. Tene Ghomsi, N. H. Ahabchane, and E. M. Essassi

*Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique,
Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat, Maroc*

(Received April 1, 2003; in final form August 5, 2003)

Nous décrivons la synthèse de nouvelles isoazolinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl et 1,2,3-triazolylmethylsulfanyl-1,5-benzodiazépines, ainsi que l'allylsulfanyl-1,2,4-triazolo-1,5-benzodiazépine par cycloaddition dipolaire-1,3 de la p-chlorobenzaldéhyde oxime 4, des nitrilimines 5, 6, et du benzylazide 12 avec la 2-allyl(propargyl)sulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine 2 (3). Les résultats montrent une périselectivité et une régiosélectivité pour les premiers dipôles. Avec le benzylazide, on obtient deux régioisomères. Les structures des produits obtenus par cycloaddition sont déterminées par méthodes spectroscopiques.

We described a one-pot synthetic approach to novel isoazolinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, and 1,2,3-triazolyl methylsulfanyl-1,5-benzodiazepines, as well as allylsulfanyl-1,2,4-triazolo-1,5-benzodiazepine by 1,3-dipolar cycloaddition of p-chlorobenzaldehyde oxime 4, nitrilimines 5, 6, and benzylazide 12 to 2-allyl(propargyl) sulfanyl-4-phenyl-1,5-benzodiazepine 2 (3). The structures of the obtained cycloadducts have been assigned by means of spectroscopic measurements.

Mots-clés: 1,5-Benzodiazépine; cycloaddition; dipôle; périselectivité; régiosélectivité

Keywords: 1,5-Benzodiazepine; cycloaddition; dipole; periselectivity; regioselectivity

Depuis leur introduction en médecine dans les années 60, les benzodiazépines suscitent toujours un intérêt considérable, suite à la mise en évidence de l'action de certains de leurs dérivés dans le système nerveux central. En effet, ils sont utilisés comme

Ce travail a été réalisé dans le cadre du pôle de compétences de Pharmacochimie.

Address correspondence to E. M. Essassi, Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat, Maroc. E-mail: essassi@fsr.ac.ma or emessassi@yahoo.fr

tranquillisants,¹ anticonvulsivants,² antiépileptiques,³ et dans le traitement de l'anxiété.⁴

Pour notre part, nous rapportons la synthèse des nouvelles 1,5-benzodiazépines, associant d'une part par le biais d'un pont méthylsulfanyle, différents hétérocycles à cinq chaînons de type pyrazoline, isoxazoline, pyrazole, et 1,2,3-triazole, d'autre part le 1,2,4-triazole directement lié au cycle à sept chaînons, susceptibles de présenter des propriétés biologiques importantes.^{5,6} La méthode de synthèse adoptée consiste à faire réagir différents dipôles-1,3 de type nitrilimines, p-chlorobenzaldéhyde oxime et benzylazole sur la 2-allyl (propargyl)sulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine **2** (**3**).

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Dans un premier temps, nous avons procédé à l'alkylation de la 4-phényl-1,5-benzodiazépine-2-thione **1** par les bromures d'allyle et de propargyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.⁷ Dans tous les cas, la réaction conduit à la 2-allyl(propargyl)sulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine **2** (**3**) correspondante avec un bon rendement (Schéma 1).

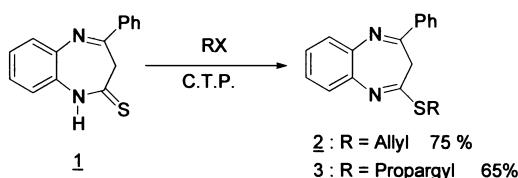


SCHÉMA 1

Ces deux produits ont été identifiés sur la base des données spectrales de RMN ¹H, ¹³C, et masse.

Le spectre de RMN ¹H du composé **2** met en évidence, les signaux caractéristiques du groupe allyle: un multiplet centré à 5,90 ppm attribuable au proton vinylique, un doublet centré à 3,77 ppm relatif aux protons méthyléniques de NCH₂ en α du vinyle, deux doubles dédoublés centrés à 5,10 et 5,25 ppm intégrant les deux protons non équivalents du méthylène vinylique, alors que celui du composé **3**, révèle les signaux du groupe propargyle: un doublet à 3,88 ppm intégrant les deux protons méthyléniques et un triplet centré à 2,18 ppm attestant la présence du proton acéténique.

Sur les spectres de RMN ¹³C de ces deux composés, on remarque la disparition du signal à 192 ppm relatif au groupe C=S, ce qui atteste son engagement dans cette réaction.

La 2-allylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine **2** et son homologue propargylique **3** ainsi préparées comportent plusieurs sites dipolarophiles à savoir: les deux liaisons C=N du cycle diazépinique et la double (triple) liaison exocyclique, toutes susceptibles d'être le siège des réactions de cycloaddition, qui pourraient aboutir à des nouvelles benzodiazépines associant différents hétérocycles à cinq chaînons capables de moduler leur spectre d'activité.

Condensation de la p-Chloronitriloxyde sur la 2-Allylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine **2**

Dans le but de mettre en évidence la compétitivité des différents sites dipolarophiles vis-à-vis des dipôles-1,3, nous avons fait réagir en léger excès la p-chloronitriloxyde, générée, *in situ*, par action de l'eau de Javel sur l'oxime de p-chlorobenzaldéhyde **4** (Schéma 2).⁸

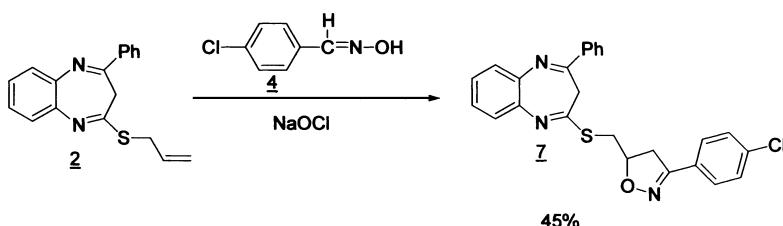


SCHÉMA 2

La réaction conduit à un seul cycloadduit résultant de la condensation du dipôle sur la double liaison exocyclique et dont le sens d'addition correspond à l'attaque de l'hétéroatome du dipôle sur le carbone sp^2 le moins hydrogéné de la chaîne allyle. Ainsi, cette cycloaddition s'est avérée à la fois régiospécifique et périselective, puisqu'aucun des deux autres sites C=N endocycliques n'a été affecté.

La structure du cycloadduit **7** a été élucidée après examen des spectres de RMN ^1H , ^{13}C , et masse.

Le spectre de RMN ^1H présente, en particulier, un massif centré à 5,01 ppm, attribuable au proton isoxazolinique en position 5. Les protons du groupe méthylène en position 4 du cycle isoxazolinique apparaissent sous forme de doublets dédoublés centrés à 3,05 et 3,27 ppm,⁹ tout comme ceux du méthylène porté par l'atome de soufre qui sont eux, centrés à 3,36 et 3,61 ppm.

Le spectre de RMN ^{13}C exclue le sens inverse de l'addition du dipôle sur la double liaison. En effet, la régiospécificité est aisément déduite

du déplacement chimique du carbone méthylénique en position 4 du noyau isoxazolinique qui apparaît à 34,04 ppm, alors que le carbone en position 5, lié à l'oxygène résonne à 79,51 ppm.

Condensation de la Diphenylnitrilimine sur la 2-Allylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine 2

Le traitement de **2** par un excès de diphenylnitrilimine, générée, *in situ*, par action de la triéthylamine sur le bromure de N-phényl phénylcarbohydrazoneyle **5**¹⁰ conduit à la 2-(1',3'-diphenylpyrazolin-5'-yl)méthylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine **8**, résultant de la condensation du dipôle avec la double liaison exocyclique du groupe allyle (Schéma 3).

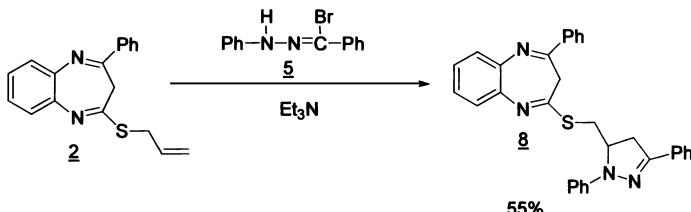


SCHÉMA 3

L'identification de la structure du composé **8** s'est faite par voie spectroscopique de RMN ¹H, ¹³C, et masse.

Le spectre de RMN ¹H révèle, en particulier, la présence des signaux des protons du groupe méthylène en position 4 du cycle pyrazolinique qui apparaissent sous forme de doublets dédoublés centrés à 2,88 et 3,90 ppm; ceux relatifs au proton pyrazolinique en position 5 apparaissent comme un massif centré à 4,79 ppm.^{10,11}

Sur le spectre de RMN ¹³C, on note la disparition des signaux à 131 et 118 ppm au profit de ceux à 32,61 et 58,30 ppm, attribuables respectivement au méthylène et au méthyne en position 4 et 5 du cycle pyrazolinique; ce qui atteste bien que la cycloaddition s'est faite sur la double liaison allylique. On observe également les signaux des autres carbones.

Le spectre de masse pris en D.I.C. montre qu'il s'agit d'une monoaddition car il révèle l'ion moléculaire (*m/z* = 487).

Nous constatons que ce type de dipôle montre plus d'affinité pour la double liaison carbone-carbone exocyclique, puisque les deux liaisons C=N restent inchangées.

Condensation de la N-p-Nitrophényl C-éthoxycarbonylnitrilimine sur la 2-Allylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine 2

Un comportement différent des sites dipolarophiles est observé lorsqu'on soumet le composé **2** à la N-p-nitrophényl C-éthoxycarbonylnitrilimine, générée, *in situ*, par action de la triéthylamine sur la p-nitrohydrazone- α -bromoglyoxylate d'éthyle **6**.¹¹ En effet, c'est la double liaison C=N du cycle diazépinique portant le phényle qui est le siège de la cycloaddition, ceci quelle que soit la quantité de dipôle mise en jeu (Schéma 4). On obtient alors un seul régioisomère, la 5-allylsulfanyl-3-(p-nitrophényl)-1-éthoxycarbonyl-3a-phényl[1,2,4]triazolo[3,4-d]-1,5-benzodiazépine **9**.

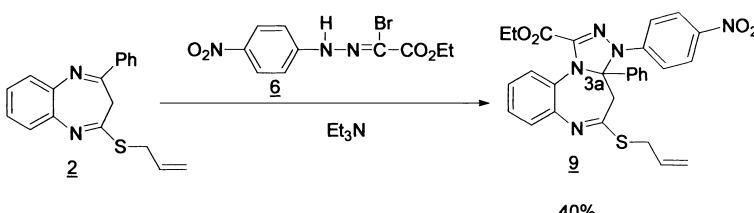


SCHÉMA 4

Cette réaction de cyclocondensation est donc régiospécifique, puisqu'elle conduit à un seul cycloadduit dont le sens d'addition correspond à l'attaque de l'hétéroatome du dipôle sur le carbone de la double liaison C=N. Elle est également périsélective, puisque les autres sites dipolarophiles n'ont pas été affectés.

L'analyse des données spectrales de RMN ^1H , ^{13}C , et masse a permis l'identification de la structure de ce monocycloadduit.

La présence du groupe allyle est attestée par le spectre de RMN ^1H . On remarque également les signaux relatifs au groupement éthyle de l'éthoxycarbonyle: un triplet centré à 1,16 ppm intégrant les trois protons du méthyle et un quartet à 4,25 ppm alloué au méthylène.

Les protons du méthylène en position 3 du cycle diazépinique apparaissent sous forme d'un système AB centré à 3,52 ppm, alors qu'ils sont sous forme de singulets dans le substrat de départ.

La régiospécificité se déduit aisément du spectre de RMN ^{13}C . En fait, le signal de résonance de carbone C_{3a} apparaît vers 100,81 ppm, alors que la valeur pour l'autre régioisomère est attendue vers 50 ppm.¹² Nous relevons aussi deux signaux centrés à 13,87 et 62,12 ppm dus à la résonance des deux carbones du groupe éthoxycarbonyle. L'existence du

groupe allyle est confirmée par des signaux à 37,08, 118,27, et 131 ppm attribuables respectivement au carbone sp^3 lié à l'atome de soufre, aux carbones sp^2 de la double liaison.

Il ressort donc une affinité exclusive de la N-p-nitrophényl C-éthoxycarbonylnitrilimine pour la double liaison C=N non encombrée.

Condensation de la Diphénylnitrilimine sur la 2-Propargylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine 3

Une extension de ce travail consiste à étudier l'action de la diphénylnitrilimine sur la 2-propargylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine **3** en adoptant le même mode opératoire que précédemment, et ce dans le but de vérifier qu'elle conduirait également à une nouvelle benzodiazépine associant le pyrazole par le biais d'un pont méthylsulfanyle.

Nous avons isolé avec un bon rendement la 2-(1',3'-diphénylpyrazol-5'-yl)méthylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine **10**, résultant de la condensation du dipôle sur la triple liaison exocyclique en position 2 de la 1,5-benzodiazépine (Schéma 5).

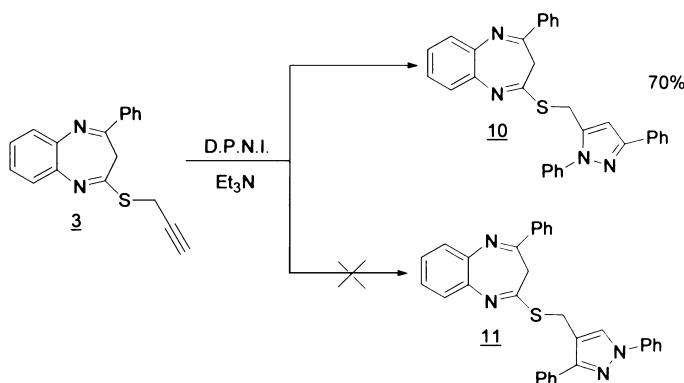


SCHÉMA 5

Cette réaction de cycloaddition est donc régiospécifique car elle conduit au régioisomère résultant de l'addition de l'azote du dipôle sur le carbone quaternaire de la triple liaison exocyclique. Les doubles liaisons C=N du cycle diazépinique restent intactes, ce qui nous permet de conclure la périselectivité de cette réaction.

La structure du seul cycloadduit **10** est confirmée par les données spectrales de RMN ¹H, ¹³C, et masse.

En effet, le spectre de RMN ^1H révèle, en particulier, un signal vers 6,71 ppm relatif au proton pyrazolique en position 4,¹³ ce qui permet de rejeter la structure du composé **11** car le sens inverse de l'addition aurait donné un signal plus débindé résonnant vers 8 ppm, correspondant au proton pyrazolique en position 5.¹⁴ En RMN ^{13}C , on note, en particulier, la présence du signal inhérent au carbone pyrazolique en position 4 qui apparaît à 105,21 ppm. La non réactivité des deux autres sites dipolarophiles C=N endocycliques est corroborée par la présence des signaux à 153,82 et 151,75 ppm. Ainsi, l'action de la diphenylnitrilimine sur **3** permet de confirmer les résultats obtenus avec le dipolarophile **2**.

Action du Benzylazide sur **2** et **3**

Le traitement de la 2-allylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine **2** par le benzylazide **12**, préparé selon la méthode de Lindsay,¹⁵ laisse les produits de départ inaltérés. Cependant, lorsqu'on soumet ce dernier à la 2-propargylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine **3**, la réaction conduit, contrairement aux dipôles précédents à un mélange de deux régioisomères **13** et **14** dans les proportions relatives 55: 45 (Schéma 6).

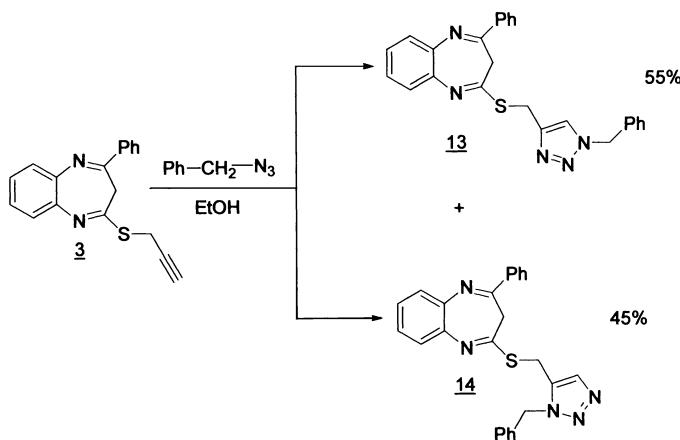


SCHÉMA 6

Les structures des deux régioisomères ont été établies sur la base des données spectrales de RMN ^1H , ^{13}C , et masse.

Les spectres de RMN ^1H des deux régioisomères se distinguent, d'une part, par les déplacements chimiques des protons triazoliques en position 4 et 5 qui apparaissent respectivement à 7,85 ppm pour le composé

14 et à 8,15 ppm pour l'autre régioisomère **13**, d'autre part, par le signal relatif au groupement méthylène du noyau triazolique de l'isomère minoritaire **14**,¹³ qui apparaît sous forme de singulet à 4,80 ppm, tandis que celui du composé **13** apparaît à 5,19 ppm.

Par ailleurs, le spectre de RMN ¹³C du composé **13** présente un signal à 125 ppm attribuable au carbone triazolique en position 5, tandis que celui du régioisomère **14** révèle un signal vers les champs faibles à 132 ppm, relatif au proton triazolique en position 4 en accord avec les données bibliographiques.^{14,16} Comme pour les cycloadduits précédents, la non réactivité des autres sites dipolarophiles C=N endocycliques est confirmée par la présence des signaux qui leurs sont attribués vers 153 ppm.

Il est à noter que la cycloaddition avec le benzylazide, pris par défaut ou en excès se fait exclusivement sur la triple liaison, les doubles liaisons C=N présentent dans la molécule ne sont nullement affectées.

Ainsi donc, au cours de ce travail, nous avons mis au point de nouvelles voies de synthèse des systèmes hétérocycliques renfermant différents hétérocycles à cinq chaînons, liés, soit directement à la 1,5-benzodiazépine, ou par l'intermédiaire d'un pont méthylsulfanyle.

Les résultats obtenus permettent de confirmer que la 2-allyl-(propargyl)sulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine **2** (**3**) constituent des précurseurs de choix en synthèse hétérocyclique. La sélectivité des dipôles, pris en léger excès est remarquable envers les trois sites dipolarophiles potentiellement très réactifs: réaction préférentielle des dipôles de type arylnitrioloxyde et diphénylnitrilimine sur la double liaison exocyclique C=C, affinité de la N-p-nitrophényl C-éthoxycarbonylnitrilimine pour l'une des liaisons C=N du cycle diazépinique et réaction exclusive du benzylazide sur la triple liaison du propargyle.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Généralités

Les points de fusion, mesurés à l'aide du banc de Koffler ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN ¹H, ¹³C sont obtenus à l'aide de l'appareil Brucker AC 200 ou 250 MHz. Les spectres de masse ont été effectués avec un Varian Mat 311A par désorption de champs (DCI, NH₃).

Synthèse des Dipolarophiles 2 et 3

0,01 mmol de 4-phényl-1,5-benzodiazépine-2-thione **1** est dissoute dans 60 ml de DMF. 0,02 mmol d'agent alkylant, 0,02 mmol de carbonate

de potassium, et 0,002 mmol de bromure de tétrabuthylammonium sont ajoutées à cette solution. Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h. Après filtration, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est repris par le dichlorométhane pour précipiter les sels restants. Après une seconde filtration et évaporation du solvant, les produits purs sont obtenus à la suite d'une recristallisation dans l'éthanol.

2-Allylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine 2. Rdt: 75%, F: 63–64°C. C₁₈H₁₆N₂S.

Spectre de RMN ¹H (CDCl₃): 3,41 (s, 2H); 3,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 5,10 (dd, J = 2,7 et 9,6 Hz, 1H) 5,25 (dd, J = 1,46 et 9,6 Hz, 1H); 5,90 (m, 1H); 7,20–7,56 (m, 7H); 8,05–8,14 (m, 2H). Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃): 33,86 (CH₂); 39,64 (SCH₂); 118,27 (=CH₂); 124,77–132,70 (CChar, =CH); 137,33 (Car); 140,06 (Car); 140,51 (Car); 154,08 (C=N); 155,21 (C=N). Spectre de masse DCI (NH₃): [M+H]⁺: 293.

2-Propargylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine 3. Rdt: 65%, F: 102–103°C. C₁₈H₁₄N₂S.

Spectre de RMN ¹H (CDCl₃): 2,18 (t, J = 2,7 Hz, 2H); 3,40 (s, 2H); 3,88 (d, J = 2,7 Hz, 2H); 7,25–8,10 (m, 9H). Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃): 19,37 (CH₂); 39,17 (SCH₂); 71,39 (=CH); 78,31 (C≡); 125,00–130,66 (CChar); 137,14 (Car); 140,03 (Car); 140,09 (Car); 151,71 (C=N); 153,80 (C=N). Spectre de masse DCI (NH₃): [M + H]⁺: 291.

Synthèse de la 2-(3'-p-chlorophénylisoxazolin-5'-yl)-méthylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine 7

A une solution de 0,01 mmol de 2-allylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine **2** et 0,02 mmol de p-chlorobenzaldéhyde oxime **4** dans 40 ml de dichlorométhane sous agitation magnétique à 0°C, 20 ml d'une solution d'hypochlorite de sodium NaOCl (Eau de Javel) sont ajoutés goutte à goutte. Après 5 h d'agitation, la phase organique est décantée, lavée deux fois à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Il s'en suit une filtration et une élimination du solvant sous pression réduite. Le produit brut est purifié sur colonne de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle 9/1) pour donner le produit pur sous forme d'un solide blanc.

Rdt: 45%, F: 104–105°C. C₂₅H₂₀N₃OSCl.

Spectre de RMN ¹H (CDCl₃): 3,05 (dd, J = 6,74 et 18 Hz, 1H); 3,27 (dd, J = 10,42 et 18 Hz, 1H); 3,36 (dd, J = 6,2 et 15,6 Hz, 1H); 3,49 (s, 2H); 3,61 (dd, J = 4,92 et 15,6 Hz, 1H); 5,01 (m, 1H); 7,19–7,56 (m, 11H); 7,99–8,06 (m, 2H). Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃): 34,04 (CH₂); 38,73 (CH₂); 39,75 (CH₂); 79,51 (CH); 125,00–130,88 (CChar); 136,02 (Car); 136,94 (Car); 140,02 (Car); 154,06 (C=N); 155,71 (C=N).

Spectre de masse DCI (NH₃): [M+H]⁺: 446.

Synthèse de la 2-(1',3'-Diphénylpyrazolin-5'-yl)méthylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine 8

0,01 mmol de **2** est dissoute dans 60 ml de THF, 0,02 mmol de chlorure d'hydrazoneyle **5** et 0,04 mmol de triéthylamine sont ajoutées à cette solution. Le mélange, surmonté d'une garde CaCl_2 est porté à reflux pendant 48 h. Après refroidissement, les sels sont éliminés par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit pur est obtenu par chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle dans les proportions 8: 2.

Rdt: 55%, F: 174–175°C. $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}$.

Spectre de RMN ^1H (CDCl_3): 2,88 (dd, $J = 4,94$ et 13,8 Hz, 1H); 3,33 (d, $J = 10,78$ Hz, 1H); 3,41 (s, 2H); 3,90 (dd, $J = 2,75$ et 13,7 Hz, 1H); 4,79 (m, 1H); 6,90–7,62 (m, 17H); 7,91–8,12 (m, 2H). Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3): 32,61 (CH_2); 38,16 (CH_2); 39,66 (SCH_2); 58,30 (CH); 108,05–132,81 (Char); 137,13 (Car); 140,13 (Car); 140,23 (Car); 143,99 (Car); 147,07 (C=N); 154,74 (C=N).

Spectre de masse DCI (NH_3): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487.

Synthèse de la 5-Allylsulfanyl-3(*p*-nitrophényl)-1-éthoxycarbonyl-3*a*-phényl[1,2,4]triazolo[3,4,*d*]-1,5-benzodiazépine 9

Le protocole expérimental est le même que pour la synthèse du produit **8**, à la différence que le dipôle est l'hydrazone- α -bromoglyoxylate d'éthyle **6**. Après évaporation du solvant, le produit pur est obtenu sous forme d'un solide jaune à la suite d'une chromatographie sur colonne de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle 6/4).

Rdt: 40%, F: 148–149°C. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$.

Spectre de RMN ^1H (CDCl_3): 1,16 (t, $J = 6,94$ Hz, 3H); 3,32 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 3,55 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 3,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, SCH_2); 4,25 (q, $J = 6,94$ Hz, 2H); 5,11 (dd, $J = 2,7$ et 9,6 Hz, 1H); 5,25 (dd, $J = 1,46$ et 9,6 Hz, 1H); 5,88 (m, 1H); 6,78–7,44 (m, 11H); 7,99–8,03 (m, 2H). Spectre de RMN ^{13}C (CDCl_3): 13,87 (CH_3); 33,41 (CH_2); 37,08 (SCH_2); 62,12 (OCH_2); 100,81 (C_{3a}); 113,98 (Char); 118,27 (=CH₂); 124,93–132,45 (Char, =CH); 139,18 (Car); 140,17 (Car); 143,39 (Car); 146,09 (Car); 148,78 (C=N); 157,35 (C=N); 169,04 (C=O).

Spectre de masse DCI (NH_3): $[\text{M} + \text{H}]^+$: 528.

Synthèse de la 2-(1',3'-Diphénylpyrazol-5'-yl)méthylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine 10

Nous adoptons la même méthode de synthèse que celle du produit **8** avec cette fois-ci la 2-propargylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodoazépine **2** comme dipolarophile. Une fois le solvant évaporé, on obtient le composé pur par recristallisation du brut dans l'éthanol.

Rdt: 70%, F: 140–141°C. C₃₁H₂₄N₄S.

Spectre de RMN ¹H (CDCl₃): 3,39 (s, 2H); 4,41 (s, 2H); 6,71 (s, 1H); 7,26–8,08 (m, 19H).

Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃): 25,83 (CH₂); 39,35 (SCH₂); 105,21 (C₄H); 125,06–130,90 (CHar); 132,97 (Car); 137,05 (Car); 139,76 (Car); 140,05 (Car); 151,75 (C=N); 153,82 (C=N).

Spectre de masse DCI (NH₃): [M+H]⁺: 485.

Synthèse des Composés 13 et 14

Une solution de 0,01 mmol de 2-propargylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine **3** et 0,02 mmol de benzylazide **12** est chauffée à reflux dans l'éthanol anhydre pendant 4 jours. Une fois le solvant évaporé sous pression réduite, les deux isomères sont obtenus sous forme de poudre jaunâtre suite à la séparation sur colonne de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle 8/2) du produit brut.

2-(1'-Benzyl-1,2,3-triazol-4'-yl)méthylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine 13. Rdt: 55%, F: 120–121°C. C₂₅H₂₁N₅S.

Spectre de RMN ¹H (CDCl₃): 3,41 (s, 2H); 3,80 (s, 2H, SCH₂); 5,19 (s, 2H, NCH₂); 6,88–7,12 (m, 14H); 8,15 (s, 1H, =C₅H).

Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃): 33,7 (CH₂); 39,7 (SCH₂); 51,25 (NCH₂); 122,45–131,49 (CHar, =C₅H); 138,49 (Car); 140,19 (Car); 141,35 (C₄); 142,11 (Car); 143,05 (Car); 153,15 (C=N); 153,81 (C=N).

Spectre de masse DCI (NH₃): [M+H]⁺: 424.

2-(1'-Benzyl-1,2,3-triazol-5'-yl)méthylsulfanyl-4-phényl-1,5-benzodiazépine 14. Rdt: 45%, F: 112–113°C. C₂₅H₂₁N₅S.

Spectre de RMN ¹H (CDCl₃): 3,47 (s, 2H); 3,75 (s, 2H, SCH₂); 4,80 (s, 2H, NCH₂); 6,77–7,18 (m, 14H); 7,85 (s, 1H, =C₄H).

Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃): 32,8 (CH₂); 39,36 (SCH₂); 50,91 (NCH₂); 123,10–135,53 (CHar, =C₄H); 138,70 (C₄); 139,90 (Car); 141,07 (Car); 142,32 (Car); 143,14 (Car); 153,14 (C=N); 153,71 (C=N).

Spectre de masse DCI (NH₃): [M+H]⁺: 424.

RÉFÉRENCES

- [1] M. Schorderet et collaborateurs. *Pharmacologie; Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques* (Genève, Edition Slatkine, 1992).
- [2] T. Szabados, G. Gigler, Istvan Gacsalyi, Istvan Gyertyan, and György levay. *Brain Research Bulletin*, **55**, 387 (2001).
- [3] S. Sato, *Benzodiazépines: clonazepam*. In *Antiepileptic Drugs*, (Raven Press, New York, 1989), p. 765, 3rd ed. edited by R. Levy, R. Mattson, Meldrum, and Bet Al.

- [4] S. V. Argyropoulos and D. J. Nutt, *European Neuropsychopharmacology*, **Suppl. 6**, 407 (1999).
- [5] a) P. Vita-Finzi, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (J. Wiley & Sons, New York, 1991) part 1, 4, 417; b) R. A. Jones, *The Chemistry of Pyrroles* (Academic Press: New York, 1977), p. 1.
- [6] a) A. I. Kotyatkina and V. N. Khrripach, *Russ. Chem. Rev.*, **70**, 641 (2001); b) E. V. Koroleva and F. A. Lakhvich, *Russ. Chem. Rev.*, **27**, 66 (1997); c) J. P. Freeman, *Chem. Rev.* **83**, 241 (1983).
- [7] S. Ferfra, N. H. Ahabchane, N. E. H. Mustaphi, E. M. Essassi, J. Bellan, et M. Pierrot, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **175**, 169 (2001).
- [8] G. Lee A. *Synthesis*, 508 (1982).
- [9] S. H. Hwang and Mark J. Kurth, *Tetrahedron Letters*, **43**, 53 (2002).
- [10] N. H. Ahabchane, A. Keita, and E. M. Essassi, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 519 (1999).
- [11] B. Sharp et C. S. Hamilton, *J. Amer. Chem. Soc.*, **68**, 588 (1946).
- [12] M. Begtrup, J. Elguero, R. Faure, et al., *Magn. Reson. Chem.*, **26**, 134 (1988).
- [13] G. Terrago, A. Ramdani, J. Elguero, and M. Espader, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 137 (1980).
- [14] D. Chiarino, M. Napoletano, et A. Sala, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 43 (1987).
- [15] R. O. Lindsay and C. F. H. Allen, *Org. Synth. Coll.*, **3**, 710 (1955).
- [16] G. L'abbé, *Chem. Rev.*, 345 (1969).