

H. Moskowitz, A. Mignot et M. Miocque

Laboratoire de Chimie Organique, Faculté de Pharmacie rue Jean-Baptiste Clément,
92290 Chatenay-Malabry, France

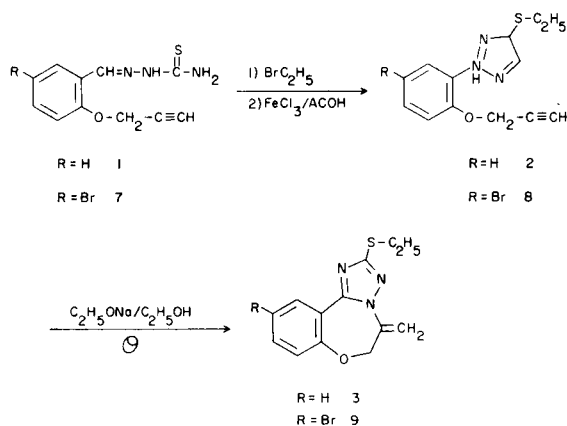
Recu le 19 Avril 1978

Un nouveau système hétérocyclique, la méthylène-5 éthylthio-2 dihydro-5,6 *s*-triazolo[2,3-*d*]benzoxazépine-1,4, a été préparé par cyclisation du propynyloxyphényltriazone correspondant. L'attaque nucléophile d'un azote triazolique sur la triple liaison conduit également à trois isomères et notamment à une *s*-triazolo[3,2-*d*]benzoxazocine.

J. Heterocyclic Chem., **16**, 1077 (1979).

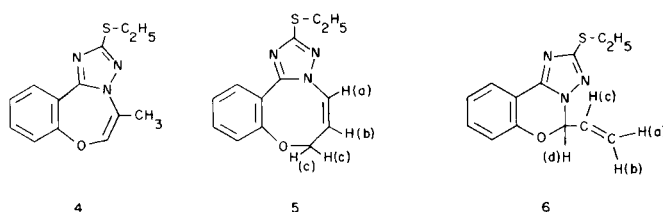
On connaît de nombreux systèmes plurihétérocycliques renfermant le noyau triazole-1,2,4: des triazoloisoquinoléines et des triazolobenzodiazépines ont été récemment synthétisées et manifestent une activité anti-inflammatoire et (ou) une action sur le système nerveux central (1,2). Ces motivations pharmacologiques nous ont amenés à étudier la synthèse d'un nouveau système hétérocyclique condensé, la dihydro-5,6 *s*-triazolo[2,3-*d*]benzoxazépine. Nous avons retenu une voie d'accès comportant une cyclisation par attaque d'un azote du triazole sur une fonction acétylénique. Ce type de réaction a déjà été étudié lors de la formation de cycles à cinq sommets (3,4). Or, on sait que les acétyléniques à chaîne aminée se cyclisent facilement pour conduire à des cycles pentagonaux ou hexagonaux, mais les exemples de cyclisations à sept sommets sont, en revanche, très rares (5,6). Dans le cas présent, l'éther-oxyde propargylique **2** préparé selon E. Hoggarth (7), présentant une géométrie favorable, a pu être cyclisé par simple chauffage en présence d'éthylate de sodium pour former la méthylène-5 éthylthio-2 *s*-triazolo[2,3-*d*]benzoxazépine-1,4 (**3**), isolée avec un rendement de 65-70% (schéma I).

Schema I



Sa structure a été établie par spectrographie: en ir: bandes à 1605 cm^{-1} (>C=N-) et 1652 cm^{-1} (>C=CH_2); en rmn (tétrachlorure de carbone): la partie caractéristique du spectre comporte un singlet à 4,7 ppm ($-\text{O}-\text{CH}_2-$) et deux signaux à 4,95 et 5,85 ppm (1 proton chacun) sans couplage apparent, attribuables aux protons vinyliques (8,9); en ^{13}C rmn (DMSO-d_6): un triplet à 70,4 ppm ($-\text{O}-\text{CH}_2-$), un triplet à 105 ppm (>C=CH_2) et un singlet à 151,5 ppm (>C=CH_2).

En établissant le bilan de la réaction, nous avons pu caractériser, puis isoler en combinant la chromatographie sur colonne et la chromatographie liquide haute performance, trois isomères pour lesquels nous proposons les formules **4**, **5** et **6**:



Le composé **4** est la méthyl-5 éthylthio-2 *s*-triazolo[2,3-*d*]benzoxazépine-1,4. En rmn (tétrachlorure de carbone), elle présente deux signaux caractéristiques: un singlet à 2,1 ppm (>C=C-CH_3) et un singlet à 6,5 ppm (HC=C-CH_3), sans couplage apparent.

Le composé **5** est l'éthylthio-2 *7H-s*-triazolo[3,2-*d*]benzoxazocine-1,5. L'élément caractéristique en rmn est un système ABX2: on observe un triplet dédoublé centré sur 6,8 ppm (Ha) ($J_{ab} = 10 \text{ Hz}$; $J_{ac} = 2 \text{ Hz}$); un triplet dédoublé centré sur 5,35 ppm (Hb) ($J_{ba} = 10 \text{ Hz}$; $J_{bc} = 3,5 \text{ Hz}$) et un doublet dédoublé centré sur 4,8 ppm (Hc) ($J_{cb} = 2 \text{ Hz}$; $J_{ca} = 3,5 \text{ Hz}$). L'irradiation de Ha transforme le signal de Hb en triplet et celui de Hc en doublet.

Le composé **6** est la vinyl-5 éthylthio-2 *5H-s*-triazolo[2,3-*c*]benzoxazine-1,3. Le spectre de rmn (240 MHz tétrachlorure de carbone) (10) est caractérisé par: deux doublets centrés sur 5,5 ppm (Ha et Hb) ($J_{cis} = 9,75 \text{ Hz}$;

$J_{trans} = 16,5$ Hz); un multiplet centré sur 6 ppm (Hc); un doublet centré sur 6,40 ppm (Hd) ($J_{cd} = 5,6$ Hz). La structure a été confirmée par des expériences de découplage: l'irradiation de HaHb transforme le signal de Hc en doublet; l'irradiation de Hc transforme le signal de HaHb en singulet et celui de Hd en singulet; l'irradiation de Hd transforme le signal de Hc en quadruplet.

Les composés **4**, **5** et **6** sont très minoritaires puisqu'ils ont été isolés respectivement avec des rendements de 1, 14 et 1% par rapport au composé **2** mis en réaction. La formation de **3** et **4** correspond à l'attaque nucléophile classique de la triple liaison, conformément à sa polarisation; la benzoxazocine **5** se forme en quantité non négligeable malgré la polarisation défavorable; la formation de la benzoxazine **6**, difficilement explicable par l'attaque d'un azote sur un CH_2 propargylique, pourrait faire intervenir l'allénisation de la structure propargylique en milieu alcalin: bien que nous n'ayons observé, à aucun stade de la réaction, de bande ν allénique, il faut remarquer que le chauffage très prolongé de l'éther-oxyde **2** en l'absence d'éthylate donne naissance à un mélange des composés **3** et **5** qui ne renferme donc pas l'isomère **6**.

Sur le plan pratique, la méthode permet d'accéder facilement à la structure triazolobenzoxazépine, les trois isomères minoritaires ne gênant pas l'isolement du composé principal, ce qui se vérifie par l'isolement direct de l'homologue **9** (Rdt = 60%) formé par cyclisation du triazole **8**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Ethylthio-3 (propynyloxy-2 phényl)-5 1H-s-triazole (**2**).

Dissoudre à chaud dans 50 cm^3 d'acide acétique à 50% 6,8 g (0,02 mole) de bromhydrate de (propynyloxy-2) benzaldéhyde **S** éthyl thiosemicarbazone puis 3,2 g (0,02 mole) de chlorure ferrique. Prolonger le chauffage au bain-marie une heure après la décoloration du milieu réactionnel. Evaporer sous vide le solvant et reprendre le résidu huileux par une solution de bicarbonate de potassium à 20%. Extraire la solution aqueuse alcaline par deux fois 200 cm^3 d'éther éthylique. Après évaporation du solvant, et cristallisation dans l'éthanol, on obtient le composé **2** avec un rendement de 3 g (60%), $F = 140-142^\circ$ (éthanol); ν (bromure de potassium) $\nu\text{ cm}^{-1}$: 3270 ($\equiv\text{C-H}$), 2115 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1605 (C=N); rmn (deutérochloroforme): 1,45 (triplet); 2,65 (triplet); 3,2 (quartet); 4,95 (doublet); 7,35-8,4 (multiplet); 11,4 (singulet élargi échangeable par l'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour $C_{13}H_{13}N_3OS$: C, 60,21; H, 5,05; N, 16,2. Trouvé: C, 60,2; H, 5,05; N, 16,2.

Méthylène-5 éthylthio-2 6H-s-triazolo[2,3-d]benzoxazépine-1,4 (**3**).

Ajouter à une solution éthanolique de 1,15 g (0,05 mole) d'éthylate de sodium 50 cm^3 d'une solution dans l'éthanol bouillant de 13 g (0,05 mole) d'éthylthio-3 (propynyloxy-2 phényl)-5 1H-s-triazole. Maintenir le reflux pendant quatre heures. Evaporer le solvant sous vide. Après extraction par deux fois 100 cm^3 d'éther éthylique et lavage par deux fois 50 cm^3 d'eau, évaporer le solvant et recristalliser dans l'éthanol. Le composé **3** est obtenu avec un rendement de 8 g (64%), F

inférieur à 50° ; ν (bromure de potassium) $\nu\text{ cm}^{-1}$: 1652 (C=CH_2), 1605 (C=N); rmn (tétrachlorure de carbone): 1,45 (triplet); 3,15 (quartet); 4,7 (singulet); 4,95 (singulet); 5,85 (singulet); 7,15-8,4 (multiplet); rmn ^{13}C (DMSO_d_6): 15 (quartet); 25,4 (triplet); 70,4 (triplet); 105 (triplet); 116,7 (singulet); 119 (doublet); 123 (doublet); 130,7 (doublet); 131,8 (doublet); 138 (singulet); 151,5 (singulet), 158 (singulet), 161 (singulet).

Anal. Calculé pour $C_{13}H_{13}N_3OS$: C, 60,21; H, 5,05; N, 16,2. Trouvé: C, 60,06; H, 5,1; N, 16,12.

Ethylthio-2 7H-s-triazolo[2,3-e]benzoxazocine-1,5 (**5**).

Ce composé est isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane/éther 7-3 v/v additionné de 0,5% de diéthylamine) à partir des eaux mères de recristallisation du dérivé **3**. Après avoir récupéré un reste de composé **3**, on obtient un mélange de deux isomères **4** et **6** qui sera traité ultérieurement. Le composé **5** est obtenu avec un rendement de 1,8 g (14,5%); ν (bromure de potassium) $\nu\text{ cm}^{-1}$: 1675 (C=C); 1620 (C=N); rmn (tétrachlorure de carbone): 1,4 (triplet); 3,1 (quartet); 4,8 (doublet dédoublé $J = 3,5$ Hz, $J = 2$ Hz); 5,35 (triplet dédoublé $J_{cis} = 10$ Hz, $J = 3,5$ Hz); 6,8 (triplet dédoublé $J_{cis} = 10$ Hz, $J = 2$ Hz); 7,2-7,6 (multiplet); rmn ^{13}C (DMSO_d_6): 15 (quartet); 26 (triplet); 72,4 (triplet); 120,5 (doublet); 122 (doublet); 124,9 (doublet); 125,7 (doublet); 131,2 (doublet); 132,8 (doublet); 153,7 (singulet); 157 (singulet); 162 (singulet); 166 (singulet).

Anal. Calculé pour $C_{13}H_{13}N_3OS$: C, 60,21; H, 5,05; N, 16,2. Trouvé: C, 59,98; H, 4,98; N, 16,01.

Méthyl-5 éthylthio-2 s-triazolo[2,3-d]benzoxazépine-1,4 (**4**).

Ce composé est élué à partir du mélange précédent, en même temps que le produit **6**. Le mélange de **4** et **6** obtenu avec un rendement de 250 mg (2%) est constitué de 60% de **4** et 40% de **6**. La séparation complète de la méthyl-5 éthylthio-2 s-triazolo[2,3-d]benzoxazépine-1,4 a été effectuée par chromatographie liquide haute performance (colonne: micro Porasil; éluant: cyclohexane/éther 95-5 v/v additionné de 0,5% de diéthylamine; débit: $2\text{ cm}^3/\text{mn}$; détection: U.V. 254 nm) (11). Ce composé a été isolé avec un rendement de 20 mg (0,16%); rmn (tétrachlorure de carbone): 1,4 (triplet); 2,1 (singulet); 3,15 (quartet); 6,5 (singulet); 7,15-8 (multiplet).

Vinyl-5 éthylthio-2 5H-s-triazolo[2,3-c]benzoxazine-1,3 (**6**).

Ce composé est obtenu avec un rendement de 20 mg (0,16%); rmn (tétrachlorure de carbone): 1,45 (triplet); 3,1 (quartet); 5,5 (multiplet); 6 (multiplet); 6,4 (doublet); 7,2-7,9 (multiplet).

Ethylthio-3 (bromo-5 propynyloxy-2 phényl)-5 s-triazole (**8**).

Ce composé est obtenu selon la technique décrite pour le composé **2** avec un rendement de 65%; $F = 165^\circ$ (éthanol); ν (bromure de potassium) $\nu\text{ cm}^{-1}$: 3270 ($\equiv\text{C-H}$), 2120 ($\text{C}\equiv\text{C}$); rmn (DMSO_d_6): 1,35 (triplet); 3,10 (quartet); 3,60 (triplet); 5 (doublet); 7,2-8,2 (multiplet); 13,8 (singulet élargi, échangeable par l'oxyde de deutérium).

Anal. Calculé pour $C_{13}H_{12}BrN_3OS$: C, 46,15; H, 3,57; N, 12,42. Trouvé: C, 46,28; H, 3,75; N, 12,52.

Bromo-10 méthylène-5 éthylthio-2 dihydro-5,6 s-triazolo[2,3-d]benzoxazépine-1,4 (**9**).

Ce composé est obtenu de manière identique au composé **3** avec un rendement de 60%; $F = 105^\circ$ (éthanol); ν (bromure de potassium) $\nu\text{ cm}^{-1}$: 1650 ($=\text{CH}_2$); rmn (deutérochloroforme): 1,50 (triplet); 3,25 (quartet); 4,80 (singulet); 5,05 (singulet); 6 (singulet); 6,9-8,6 (multiplet).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₂BrN₃OS: C, 46,15; H, 3,57; N, 12,42. Trouvé: C, 46,22; H, 3,62; N, 12,29.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) F. G. F. Eloy et R. W. Shanahan, U. S. Patent Application Q 426,639 (1976); *Chem. Abstr.*, **84**, 164787x (1976).
- (2) L. O. Randall, W. Schaller, L. H. Sternbach et R. Y. Ning, "Psychopharmacological Agents", vol. III (4), M. Gordon, Ed., Academic Press, New York, N. Y., 1974.
- (3) S. Kano et T. Noguchi, Japanese Patent 71-26,500; *Chem. Abstr.*, **75**, 126492v (1971).
- (4) S. Kano, *J. Pharm. Soc. Japan*, **92**, 935 (1972); *Chem. Abstr.*, **77**, 126492v (1972).
- (5) M. Miocque, O. Lafont et L. Mascrier-Demagny, *Bull. Soc. Chim. France*, 1237 (1977).
- (6) J. R. Reid, Thesis, Lehigh University, Bethlehem, PA; *Chem. Abstr.*, **83**, 43285c (1975).
- (7) E. Hoggart, *J. Chem. Soc.*, 1161 (1949).
- (8) K. Mislow et M. Raban in "Topics in Stereochemistry", vol. 1, N. L. Allinger and E. L. Eliel, Eds., Interscience, New York, N. Y., 1967.
- (9) E. I. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2624 (1963).
- (10) S. K. Kan, Institut d'électronique fondamentale, Université de Paris-Sud, 91405 Orsay, France.
- (11) J. P. Foucher, Laboratoire de Matière Médicale, Faculté de Pharmacie, 92290 Châtenay-Malabry, France.

English Summary.

2-Ethylthio-5-methylene-6*H*-*s*-triazolo[2,3-*d*][1,4]benzoxazepine, a new heterocyclic ring system, has been synthesized by cyclisation of the appropriate propargyloxyphenyltriazole. Nucleophilic addition of a triazole nitrogen atom also yields three isomeric by-products, mainly a *s*-triazolo[2,3-*e*][1,5]benzoxazocine.