

Synthèse d'halogéno-3(7)-s-triazolo[4,3-*b*]triazépinones

E. M. Essassi, J.-P. Lavergne et Ph. Viallefont

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

Reçu le 9 Décembre 1978

L'halogénéation de *s*-triazolo[4,3-*b*]triazépinones selon différentes méthodes a été réalisée. Selon les conditions expérimentales et les agents d'halogénéation il a été possible d'halogéner le cycle triazépine (position 7) ou (et) le cycle triazole (position 3). Au total 18 halogéno *s*-triazolo triazépinones ont ainsi été préparées et les structures établies à partir de l'ensemble des données spectrales.

J. Heterocyclic Chem., **16**, 1297 (1979).

La littérature apporte peu d'exemples d'halogénéation de benzodiazépines-1,4 ou 1,5. On peut cependant relever que l'action des ions hypochlorites sur des benzodiazépines-1,4 conduit à une halogénéation de l'atome d'azote amidique (1-3). Sous l'effet de la chaleur on note une migration de l'halogène vers le carbone tertiaire du groupe substituant fixé en position 5 (3). Dans la série des benzodiazépines-1,5 une halogénéation directe en α du groupe carbonyle est observée (4).

La préparation de dérivés halogénés en position 7 des *s*-triazolo[4,3-*b*]triazépinones-1,2,4 one-8 **1-4**, (schéma 1), présentait pour nous un double intérêt. D'une part disposer de molécules permettant d'étudier les modifications de conformation et de stabilité du cycle à sept éléments introduites par ces substituants; une étude en *rmn* (^1H et ^{13}C) a été entreprise à cet effet sur les produits préparés. Obtenir d'autre part des composés fonctionnalisés sur cette position (substitution par OR^- , CN^- , ...), ce qui n'a été que très peu réalisé en série benzodiazépine-1,5.

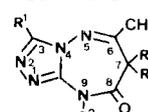
Nous avons pour cela mis en oeuvre trois méthodes de synthèse que nous aborderons successivement: action des halogènes en milieu acide ou basique, halogénéation par les *N*-halogéno-succinimides. Elles nous ont permis de préparer les composés **5-22** (schéma 1).

Halogénéation en milieu acide (A).

Nous avons utilisé l'acide acétique; un milieu acide non anhydre provoque l'hydrolyse du cycle triazépino et conduit aux sels des diamino-3,4 *s*-triazoles (5).

La réaction s'effectuant avec un mauvais rendement (10%), nous n'avons employé cette méthode qu'à partir de **1** et **2**. Deux types de composés sont isolés (schéma 2); les chlorhydrates ou bromhydrates des produits initiaux et les produits de monohalogénations **5** et **6** (ou **7** et **8**). Les structures sont établies sans ambiguïté à partir de l'ensemble des données spectrales (masse, *rmn* ^1H et ^{13}C) qui sont explicitées dans le dernier paragraphe.

Schéma 1



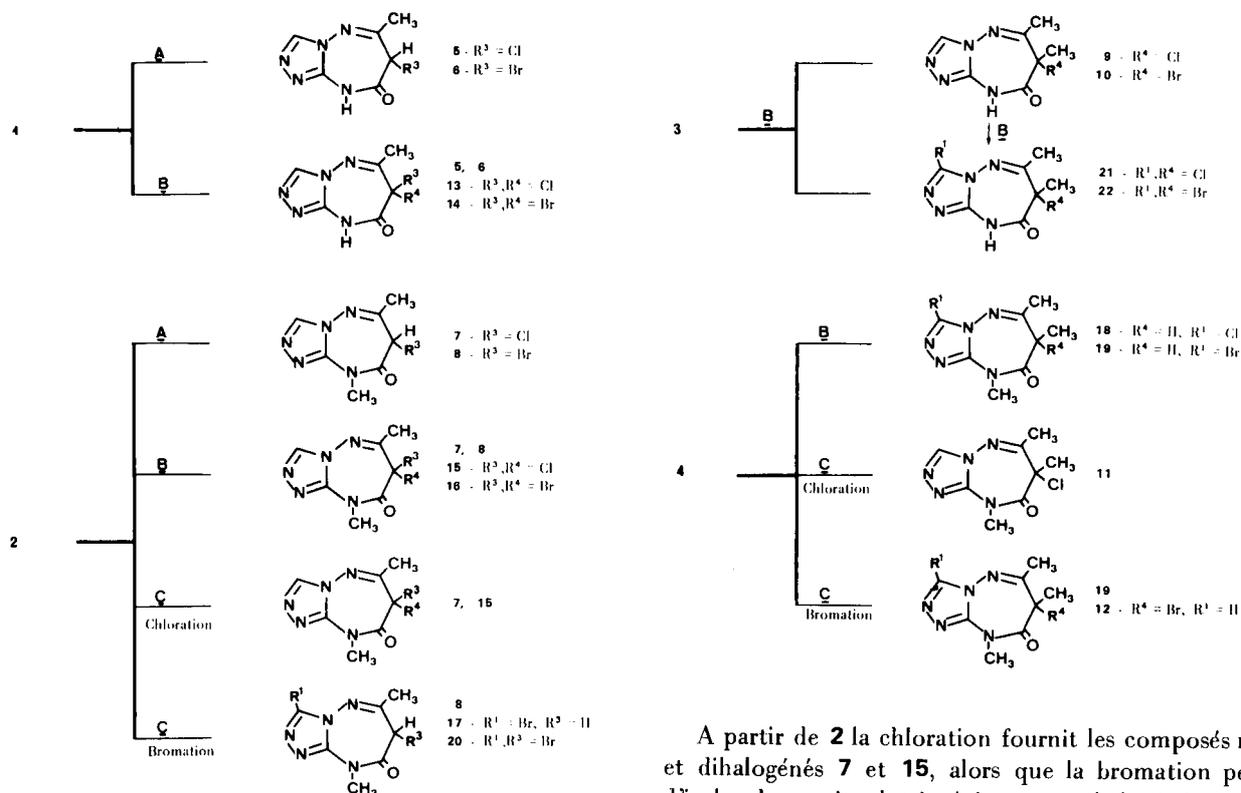
Produits	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	H	H	H	H
2	H	CH ₃	H	H
3	H	H	CH ₃	H
4	H	CH ₃	CH ₃	H
5	H	H	H	Cl
6	H	H	H	Br
7	H	CH ₃	H	Cl
8	H	CH ₃	H	Br
9	H	H	CH ₃	Cl
10	H	H	CH ₃	Br
11	H	CH ₃	CH ₃	Cl
12	H	CH ₃	CH ₃	Br
13	H	H	Cl	Cl
14	H	H	Br	Br
15	H	CH ₃	Cl	Cl
16	H	CH ₃	Br	Br
17	Br	CH ₃	H	H
18	Cl	CH ₃	CH ₃	H
19	Br	CH ₃	CH ₃	H
20	Br	CH ₃	H	Br
21	Cl	H	CH ₃	Cl
22	Br	H	CH ₃	Br

Halogénéation en milieu basique (B).

En utilisant la méthode précédente mais en tamponnant le milieu par adjonction de quantités suffisantes d'acétate de sodium, il est possible d'augmenter de façon importante le rendement des réactions d'halogénéation et d'obtenir des dérivés dihalogénés. Nous avons cependant utilisé préférentiellement l'action du brome et du chlore dans une solution de soude 1*N*, à 20°. Il est important de ne pas utiliser des concentrations supérieures de base une hydrolyse du cycle triazépino étant alors observée (5).

Les résultats obtenus dépendent de la *s*-triazolotriazépinone de départ (schéma 2).

Schéma 2



Ainsi à partir de **1** et **2** on obtient d'une part - et en faible proportion - les dérivés monohalogénés **5**, **6** et **7**, **8** et d'autre part les dérivés dihalogénés **13**, **14** et **15**, **16** qui sont les seuls produits obtenus si l'on utilise un grand excès d'halogène.

A partir de **3** on isole principalement les dérivés monohalogénés en position **7**, **9** et **10**. Toutefois en utilisant un excès d'halogène on peut obtenir également, mais avec un faible rendement, les composés **21** et **22** pour lesquels une deuxième halogénéation s'est effectuée en position **3** (cycle triazole). Notons que **21** et **22** sont obtenus par la même méthode à partir de **9** et **10** avec un rendement qui n'excède pas 20%.

Enfin à partir de la *s*-triazolotriazépinone **4**, diméthylée sur les positions **7** et **9**, on obtient principalement les dérivés monohalogénés sur le cycle triazole, **18** et **19**.

Halogénéation par les *N*-halogéno succinimides.

Pour des raisons de solubilité cette méthode n'a été utilisée que pour les dérivés méthylés en position **9**, **2** et **4** (schéma 2).

Selon l'agent d'halogénéation on note une réactivité différente du système bicyclique. Ainsi avec le *N*-chloro succinimide l'halogénéation ne s'effectue que sur le cycle triazépine, alors qu'avec le *N*-bromo succinimide la bromation se fait plus facilement sur le cycle triazole.

À partir de **2** la chloration fournit les composés mono et dihalogénés **7** et **15**, alors que la bromation permet d'isoler les *s*-triazolotriazépinone monohalogénées sur les positions **3** ou **7**, **8** et **17** et dihalogénée, **20**.

À partir de **4** un seul produit monohalogéné est obtenu avec le *N*-chloro succinimide: la chloro-7 triazolotriazépinone **11**, alors que la bromo-3 *s*-triazotriazépinone **19**, est le produit principal de la réaction d'halogénéation.

Discussion.

Deux sites d'halogénéation du système bicyclique étudié sont donc mis en évidence. Il faut noter d'autre part que si des composés dihalogénés (en position **7** ou sur les positions **3** et **7**) ont pu être synthétisés, jamais nous n'avons pu identifier de produits trihalogénés. Ceci peut s'expliquer par l'effet électronique de deux halogènes qui désactive le système, auquel s'ajoute dans certains cas un effet stérique.

La difficulté croissante d'halogénéation du cycle triazépine par les ions hypohalogenites (méthode *B*) qui est observée quand on substitue les positions **7** ou **9**, puis ces deux positions, s'explique si l'on considère les deux mécanismes qui sont susceptibles d'intervenir dans cette réaction. En effet vis à vis d'une halogénéation directe sur l'atome de carbone C-7, la présence d'un méthyle sur cette position diminue l'acidité du proton géminale et introduit une gêne stérique. D'autre part le même substituant en position **9** exclut une *N*-halogénéation initiale qui pouvait être envisagée par cette méthode (1-3,7). Notons que les tentatives d'isolement de tels intermédiaires,

notamment dans le cas des synthèses à partir de **1** et **3**, ont échoué.

Enfin, le résultat obtenu à partir des *N*-halogéno succinimides est compatible avec ceux décrits à propos de *s*-triazoles différemment substitués pour lesquels les auteurs ont indiqué une plus grande réactivité d'une *N*-bromo succinimide (**6**).

Identification.

La détermination des différentes structures a été réalisée à partir de l'examen des spectres de $\text{rmn } ^1\text{H}$ et ^{13}C (tableau I) et de masse.

Ainsi dans les spectres de $\text{rmn } ^1\text{H}$ des dérivés mono-substitués sur le carbone C-7: **5-8** et **20**, le signal des protons méthyléniques est remplacé par le signal du proton méthinique C-7-H aux environs de 5,1-5,5 ppm; il disparaît dans les spectres des dérivés disubstitués **9-16** et **21, 22**.

Notons cependant qu'une ambiguïté subsistait pour les composés **9-16** et **21, 22** où la disparition des protons sur C-7 pouvait traduire une halogénéation sur l'atome d'azote N-5 avec formation d'une double liaison C-6=C-7.

Cette hypothèse est écartée après examen des spectres de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ qui montrent que dans tous les cas le carbone C-7 reste de type sp^3 (δ entre 52 et 64 ppm pour les produits monohalogénés, entre 56 et 82 ppm pour les dihalogénés).

L'examen des spectres de masse (schéma 3) montre que l'introduction d'un halogène en position 3 du cycle triazole ne modifie pas les processus de dégradation que nous avons précédemment décrits pour les *s*-triazolo-triazépinones **1** et **2** (**8**); nous n'avons pas noté de fragmentation du cycle triazole à partir de l'ion moléculaire. Par contre, la présence d'atomes de chlore ou de brome sur le carbone C-7 du cycle à sept éléments (dans **5-16** et

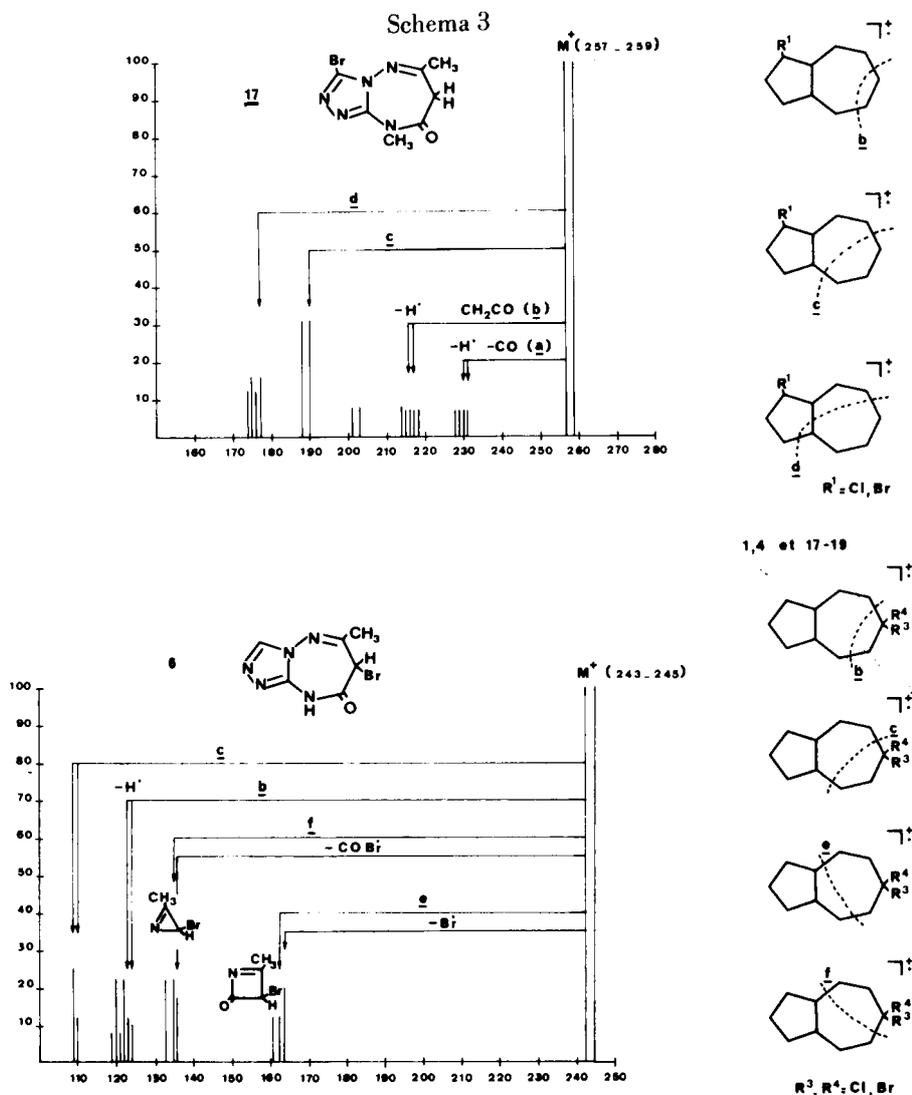
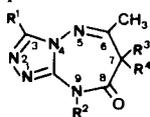


TABLEAU I

Spectres de rmn (a)



Produits Signaux	C ³ -H	C ⁶ -CH ₃	C ⁷ -H ₂ C ⁷ -H	C ⁷ -CH ₃	N ⁹ -CH ₃	¹³ C-7
3	8,75	2,32	3,61 (q., J = 7 Hz)	1,51 (d., J = 7 Hz)	—	—
4	8,54	2,33	3,55 (q., J = 7 Hz)	1,50 (d., J = 7 Hz)	3,40	—
5	8,80	2,36	5,53	—	—	—
6	8,80	2,43	5,47	—	—	—
7	8,33	2,48	5,16	—	3,65	—
8	8,36	2,50	5,06	—	3,66	—
9	8,80	2,43	—	2,03	—	63,9
10	8,80	2,43	—	2,20	—	52,7
11	8,40	2,45	—	2,10	3,70	63,0
12	8,35	2,41	—	2,30	3,70	51,9
13	8,93	2,60	—	—	—	82,4
14	8,85	2,65	—	—	—	56,7
15	8,36	2,68	—	—	3,75	81,6
16	8,38	2,76	—	—	3,72	55,4
17	—	2,43	3,53	—	3,53	—
18	—	2,30	3,47 (q., J = 7 Hz)	1,51 (d., J = 7 Hz)	3,55	—
19	—	2,30	3,50 (q., J = 7 Hz)	1,50 (d., J = 7 Hz)	3,55	—
20	—	2,53	5,10	—	3,62	—
21	—	2,50	—	2,05	—	62,6
22	—	2,48	—	2,22	—	52,1

(a) Solvant: DMSO-d₆.

17-19) induit deux nouvelles ruptures qui impliquent l'ouverture de la liaison entre les deux atomes d'azote du cycle triazépine.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en capillaires et ne sont pas corrigés. Les spectres de rmn ¹H ont été enregistrés sur les appareils Varian A60 et A90; de rmn ¹³C sur un appareil Jeol PS-100 FT travaillant à 25,03 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS utilisé comme référence interne (tableau I). Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre de masse Jeol JMS D100; les ions métastables ont été mesurés par la méthode de défocalisation par balayage du potentiel d'accélération et la détermination des masses exactes a été réalisée selon la technique du "peak matching"(*). Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

Les composés **3** et **4** ont été synthétisés selon la méthode décrite pour **1** et **2** (9) par condensation du diamino-3,4 *s*-triazole ou du méthylamino-3-amino-4 *s*-triazole avec le méthyl-2 acétyl-acétate d'éthyle utilisé également comme solvant. Après 3 heures de reflux et refroidissement à la température ambiante les *s*-triazolo[4,3-*b*]triazépinones **3** ou **4** précipitent, elles sont essorées puis recristallisées dans l'éthanol.

Diméthyl-6,7 dihydro-8,9 (7*H*)-*s*-triazolo[4,3-*b*]triazépine-1,2,4 one-8 (**3**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 75%, F = 247-249° (éthanol); spectre de masse: M⁺ (m/e) = 179; spectre de rmn (tableau I).

Anal. Calculé pour C₇H₉N₅O: C, 46,97; H, 5,07; N, 39,13. Trouvé: C, 46,69; H, 5,09; N, 39,04.

Triméthyl-6,7,9 dihydro-8,9 (7*H*)-*s*-triazolo[4,3-*b*]triazépine-1,2,4 one-8 (**4**).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 60%, F = 151-153° (éthanol); spectre de masse: M⁺ (m/e) = 193; spectre de rmn (tableau I).

Anal. Calculé pour C₈H₁₁N₅O: C, 49,78; H, 5,75; N, 36,29. Trouvé: C, 49,68; H, 5,71; N, 36,34.

Halogénations.

Méthode A.

a) On dissout 0,01 mole de **1** ou **2** dans 50 cm³ d'acide acétique puis l'on fait passer un courant de chlore gazeux en maintenant la température à 20°. On agite pendant une heure en neutralisant l'acide chlorhydrique formé par adjonction d'acétate de sodium. Après concentration du solvant le résidu est chromatographié sur colonne de silice (silica gel Merck 60, mesh 70-230) avec élution chloroforme 50-éther 50.

TABLEAU II

Produit initial	Produit obtenu	Méthode A - B - C	Rdt. %	-dihydro-8,9 <i>s</i> -triazolo[4,3- <i>b</i>]-triazépine-1,2,4 one-8	F°C (éthanol)	Analyse Calcd. Trouvé	C	H	N
1	5	x x -	10,10 -	Chloro-7 méthyl-6	285-287 déc.	C ₆ H ₆ N ₅ OCl	36,21; 36,42;	3,04; 3,10;	35,20; 35,12
1	6	x x -	10,70 -	Bromo-7 méthyl-6	288-290 déc.	C ₆ H ₆ N ₅ OBr	29,65; 29,56;	2,49; 2,44;	28,82; 28,72
2	7	x x x	10,20,30	Chloro-7 diméthyl-6,9	176-178	C ₇ H ₈ N ₅ OCl	39,47; 39,25;	3,79; 3,88;	32,88; 32,75
2	8	x x x	10,40,10	Bromo-7 diméthyl-6,9	207-209 déc.	C ₇ H ₈ N ₅ OBr	32,71; 32,83;	3,14; 3,25;	27,25; 27,17
3	9	- x -	- 50 -	Chloro-7 diméthyl-6,7	265-267 déc.	C ₇ H ₈ N ₅ OCl	39,47; 39,20;	3,79; 3,80;	32,88; 32,71
3	10	- x -	- 60 -	Bromo-7 diméthyl-6,7	280-282 déc.	C ₇ H ₈ N ₅ OBr	32,71; 32,51;	3,14; 3,10;	27,25; 27,41
4	11	- x x	- 45,70	Chloro-7 triméthyl-6,7,9	180-182	C ₈ H ₁₀ N ₅ OCl	42,33; 42,50;	4,44; 4,36;	30,85; 30,93
4	12	- x x	- 45, 5	Bromo-7 triméthyl-6,7,9	220-222	C ₈ H ₁₀ N ₅ OBr	35,45; 35,51;	3,73; 3,62;	25,85; 25,97
1	13	- x -	- 70 -	Dichloro-7,7' méthyl-6	281-283	C ₆ H ₅ N ₅ OCl ₂	30,93; 30,72;	2,16; 2,18;	30,06; 29,87
1	14	- x -	- 70 -	Dibromo-7,7' méthyl-6	292-294 déc.	C ₆ H ₅ N ₅ OBr ₂	22,42; 22,51;	1,72; 1,63;	21,65; 21,80
2	15	- x -	- 70,50	Dichloro-7,7' diméthyl-6,9	161-163	C ₇ H ₇ N ₅ OCl ₂	34,04; 34,13;	2,86; 3,97;	28,36; 28,28
2	16	- x -	- 70 -	Dibromo-7,7' diméthyl-6,9	170-172	C ₇ H ₇ N ₅ OBr ₂	25,10; 25,00;	2,11; 2,15;	20,91; 20,81
2	17	- - x	- - 40	Bromo-3 diméthyl-6,9	182-184	C ₇ H ₈ N ₅ OBr	32,71; 32,79;	3,14; 3,23;	27,25; 27,18
4	18	- x -	- 30 -	Chloro-3 triméthyl-6,7,9	163-165	C ₈ H ₁₀ N ₅ OCl	42,33; 42,19;	4,44; 4,46;	30,85; 30,79
4	19	- x x	- 30,30	Bromo-3 triméthyl-6,7,9	172-174	C ₈ H ₁₀ N ₅ OBr	35,45; 35,33;	3,73; 3,70;	25,85; 25,73
2	20	- - x	- 20,20	Dibromo-3,7 diméthyl-6,9	168-170	C ₇ H ₇ N ₅ OBr ₂	25,10; 25,15;	2,11; 2,10;	20,91; 20,97
3	21	- x -	- 10 -	Dichloro-3,7 diméthyl-6,7	261-263 déc.	C ₇ H ₇ N ₅ OCl ₂	34,04; 33,90;	2,86; 2,76;	28,36; 28,33
3	22	- x -	- 10 -	Dibromo-3,7 diméthyl-6,7	277-279 déc.	C ₇ H ₇ N ₅ OBr ₂	25,10; 25,05;	2,11; 2,08;	20,91; 20,86

b) La bromation s'effectue de la même façon. On ajoute goutte à goutte à 0,01 mole de **1** ou **2** en solution dans 40 cm³ d'acide acétique, 0,011 mole de brome dissous dans 10 cm³ d'acide acétique. On maintient en agitation une heure.

Méthode B.

a) On dissout 0,01 mole des triazolotriazépinones **1-4** dans 30 cm³ d'une solution de soude 1N. On fait passer un courant de chlore gazeux et l'on maintient en agitation pendant une heure à 20°. Le mélange réactionnel qui précipite est filtré puis chromatographié sur colonne de silice dans les conditions décrites pour la méthode A.

b) La bromation est obtenue de façon identique après addition de 0,011 mole de brome (ou de 2 et 3 équivalents selon que l'on désire obtenir les produits mono ou dibromés) à une solution de 0,01 mole des dérivés **1-4** en solution dans 30 cm³ d'une solution de soude N.

Méthode C.

A une solution de 0,01 mole de **2** ou **4** dans 50 cm³ de chloroforme on ajoute 0,011 mole de N-chloro (ou bromo) succinimide (ou 3 équivalents pour l'obtention des dérivés polyhalogénés) et porte à reflux pendant trois heures. Après filtration la solution est concentrée et le résidu dissous par le minimum d'eau. La solution aqueuse obtenue est neutralisée (pH 8) par addition d'hydrogencarbonate de sodium et extraite au chloroforme. La phase organique est séchée, concentrée puis chromatographiée sur colonne de silice dans les conditions décrites pour la méthode A.

Les résultats détaillés sont explicités dans le tableau II. Dans ce tableau les rendements indiqués sont ceux obtenus dans les

meilleures conditions pour le produit déterminé: excès de 10% d'agent d'halogénéation pour les composés monohalogénés, de 10 à 100% pour les composés dihalogénés.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Clin-Byla, Netherlands Patent, 6,600,095; *Chem. Abstr.*, **65**, 154404 (1966).
- (2) Hoffman-La Roche, South African Patent 66/6908 (1967).
- (3) J. Schmitt, P. Comoy, M. Suquent, J. Boitard, J. Le Meur J.-J. Basselier, M. Brunaud, et J. Salle, *Chim. Ther.*, **2**, 254 (1967).
- (4) R. Barchet et K. W. Merz, *Tetrahedron Letters*, 2239 (1964).
- (5) E. M. Essassi, *Thèse de Doctorat ès Sciences*, U.S.T.L. Montpellier (1977).
- (6) A. Bernardini, Ph. Viallefont, J. Daunis, M. L. Roumestant et A. Belhaj Soulami, *Bull. Soc. Chim.*, 647 (1975).
- (7) E. P. Olivetto et C. Gerold, *Org. Synth.*, **25**, p. 17, 337
- (8) J.-P. Lavergne, Ph. Viallefont et J. Daunis, *Org. Mass Spectrom.*, **11**, 680 (1976).
- (9) E. M. Essassi, J.-P. Lavergne, Ph. Viallefont et J. Daunis, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 661 (1975).

English Summary.

Halogenation of *s*-triazolo[4,3-*b*]triazepinones has been accomplished by several methods. According to the agents used it has been possible to halogenate the triazepine ring (C-7 carbon) or (and) the triazole ring (C-3 carbon). Thus eighteen halogeno triazolotriazepines have been synthesized and their structures established from the spectral data.