

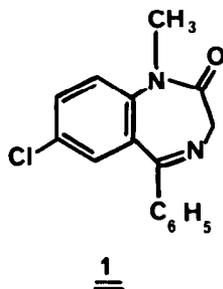
VOIE D'ACCES PREPARATIVE A UN NOUVEAU TYPE DE BENZODIAZEPINONES :
les aryl-1 dihydro-3,4 5H benzodiazépines-2,3 ones-4

par C.G. WERMUTH et M. FLAMMANG

Laboratoire de Chimie Organique - UER de Sciences Pharmaceutiques
Université Louis Pasteur
3, Rue de l'Argonne, 67-STRASBOURG

(Received in France 6 October 1971; received in UK for publication 8 October 1971)

Depuis la synthèse par STERNBACH en 1959 (1, 2) du chlor-diazépoxyde, d'innombrables travaux ont été consacrés aux aryl-5 benzo-diazépines-1,4 (3) et ont abouti à l'introduction dans la thérapeutique de tranquillisants tels que le diazépam 1.



Toutes ces benzodiazépines présentent la disposition "1-4" des deux atomes d'azote. Il nous a paru intéressant d'étudier leurs analogues "1-2", c'est-à-dire les aryl-1 dihydro-3,4 5H benzodiazépines-2,3 ones-4 3 (Y = Ar) présentant la disposition vicinale des deux hétéro-atomes.

Trois dérivés de ce type (3_a, 3_b et 3_c) sont mentionnés par HALFORD, RALFORD et WEISSMANN (4) qui les obtiennent par pyrolyse d'hydrazones ou de semicarbazones 4 des acides o-formyl (4, Y = Z = H) ou o-acétylphényl-acétiques (4, Y = CH₃, Z = H). Les conditions expérimentales utilisées par les auteurs ne se prêtent pas à une synthèse préparative car : a) les rendements de la cyclisation sont faibles, b) les dihydrobenzodiazépines 3 (Z = H, Y = H ou CH₃) sont toujours accompagnées d'isoquinolones isomères 5 (Z = H, Y = H ou CH₃).

c) la réaction n'est pas générale et échoue par exemple lors des essais de cyclisation des phénylhydrazones de l'acide o-formylacétique et de l'acide α, α -diméthyl o-acétylphénylacétique.

En reprenant systématiquement les essais de cyclisation au départ d'acides o-aroyle-phénylacétiques 2 (Y = Ar) et d'hydrazine ou d'hydrazines substituées (schéma 1) nous avons pu observer :

- qu'il était avantageux de préparer les dihydrobenzodiazépinones 3 directement au départ des δ -cétacides et d'hydrazines au lieu d'isoler intermédiairement les hydrazones,
- que le reflux dans des solvants inertes réalisant un entraînement azéotropique de l'eau formée (n-butanol, benzène, xylène) permettait d'obtenir en une seule étape les diazépines attendues avec des rendements acceptables et accompagnées de traces seulement d'isoquinolones (tableau 1).

Les acides aroylephénylacétiques nécessaires 2 (Y = Ar), sont eux-mêmes préparés par oxydation d'un indène substitué (5, 6), la morpholinoéthylhydrazine a été obtenue selon (7).

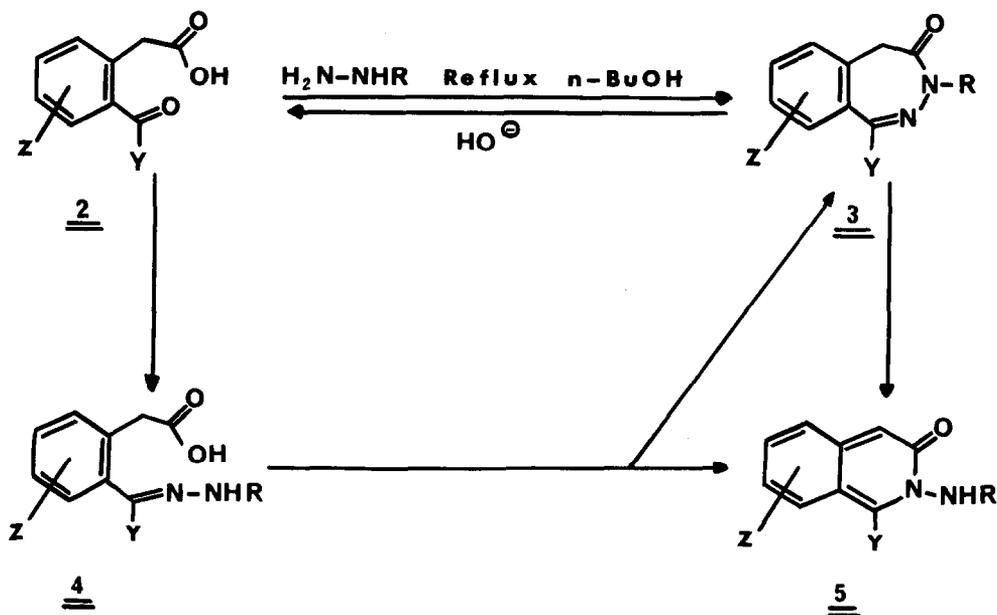


Schéma 1 : Cyclisations d'acides o-acylphénylacétiques

N°	Y	Z	R	Rdt	F (solv. recrist.)
<u>3a</u>	H	H	H		
<u>3b</u>	CH ₃	H	H		Voir J.O. HALFORD, R.W. RAIFORD et B. WEISSMANN (4)
<u>3c</u>	CH ₃	H	C ₆ H ₅		
<u>3d</u>	C ₆ H ₅	H	H	60 %	
<u>3e</u>	C ₆ H ₅	H	CH ₃	62 %	130° (EtOH)
<u>3f</u>	p-MeO-C ₆ H ₅ -	H	-(CH ₂) ₂ -N  O maléate acide	40 %	189° (EtOH)
<u>3g</u>	C ₆ H ₅	Cl	-(CH ₂) ₂ -N  O maléate acide	77 %	147° (isoPrOH)

Tableau 1 : Dihydro-3,4 5H benzodiazépines-2,3 ones-4 substituées.

La phényl-1 méthyl-3 dihydro-3,4 5H benzodiazépine-2,3 one-4 3e, C₁₆H₁₄N₂O, λ max. 238 nm (4,97), présente un spectre infrarouge : ν (C = O) à 1.655 cm⁻¹, ν (C = C) à 1.610 cm⁻¹, absence de bande N-H vers 3.200 cm⁻¹, et un spectre de RMN : H aromatiques (4 et 5 H) massif centré à δ = 7,5, N-CH₃ (3 H, s) δ = 3,42, CH₂ (2 H, s) δ = 4,44, compatibles avec la structure indiquée.

Des preuves chimiques de structure sont fournies par le retour en acide o-benzoylphénylacétique 2 (Y = C₆H₅, Z = H) par hydrolyse alcaline drastique selon (4) et par le rétrécissement de cycle en milieu acide (12 h. de reflux dans H₂SO₄ 1 M dans AcOH). On obtient l'isoquinolone correspondante qui est :

La phényl-1 méthylamino-2 H isoquinolone-3 5 (R = CH₃, Y = C₆H₅, Z = H), C₁₆H₁₄N₂O (F = 182°), λ max. 240 nm (2), 425 nm montre en infrarouge le pic d'amine secondaire ν (N-H) à 3.220 cm⁻¹ et ne présente plus à 1.610 cm⁻¹ la bande ν C = N. De même en RMN le singulet du CH₂ à δ = 4,44 a disparu, le proton vinylique s'ajoute aux protons aromatiques (massif centré à δ = 7,1).

REFERENCES

- (1) L.H. STERNBACH, Brevet américain 2.893.992 (1959) ; Chem. Abstr., 54, 597 c (1960).
- (2) L.H. STERNBACH et E. REEDER, J. Org. Chem., 26, 1111 (1961).
- (3) L.H. STERNBACH, Angew. Chem. internat. Edit., 10, 34 (1971).
- (4) J.O. HALFORD, R.W. RAIFORD et B. WEISSMANN, J. Org. Chem., 26, 1898 (1961).
- (5) J.O. HALFORD et B. WEISSMANN, J. Org. Chem., 18, 30 (1953).
- (6) M. RENSON et L. CHRISTIAENS, Bull. Soc. Chim. Belge, 71, 379 (1962).
- (7) G. LECLERC, P. MELOUNOU et C.G. WERMUTH, Bull. Soc. Chim., 1099 (1967).