

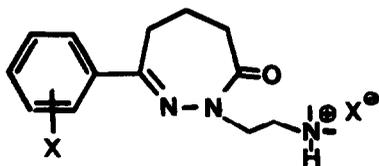
NOUVELLE SYNTHÈSE DE TETRAHYDRODIAZÉPINES

par Jean-Jacques KOENIG et Camille-Georges WERMUTH

(Laboratoire de Chimie Organique - Faculté de Pharmacie
Université Louis Pasteur - 3, Rue de l'Argonne 67083 STRASBOURG)

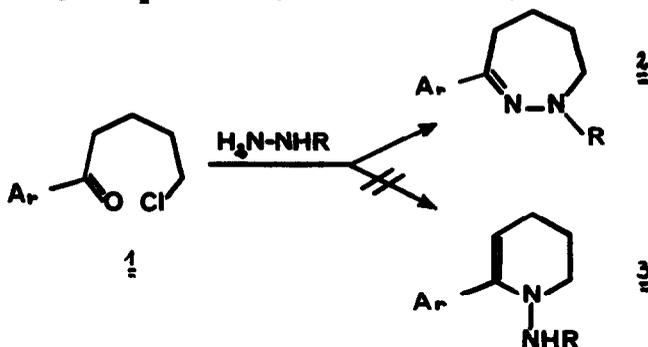
(Received in France 12 January 1973; received in UK for publication 15 January 1973)

Nous avons récemment décrit une synthèse des dihydro-5,6 4H diazépines-1,2 (1H) ones-7 (diazé-1,2 cycloheptène-7 ones-3) 4 à partir d'hydrazines et d'acides δ -cétoniques (1). Leurs dérivés N-aminoalcoylés du type A présentent un intérêt pharmacologique certain, notamment pour leurs propriétés psychotropes et analgésiques (2).



Nous avons besoin, pour des études de relations entre la structure et l'activité, de quelques analogues desoxo 2 de ces diazépines, c'est-à-dire de tétrahydro-4,5,6,7 1H-diazépines-1,2. Nous décrivons ici une synthèse commode de ces composés.

Le principe de la préparation consiste en une cyclisation d'une arylcétone δ -halogénée 1 avec l'hydrazine ou une hydrazine substituée.



La réaction est effectuée par un reflux de 3 heures des constituants dans l'éthanol. Après évaporation du solvant, acidification, élimination des neutres et alcalinisation de la phase aqueuse, on récupère la base déjà relativement pure. Sa purification finale peut ensuite s'effectuer soit

par distillation, soit par chromatographie, soit encore par formation d'un sel suivie de recristallisation.

Les bases libres sont des liquides brunissant à l'air. Les sels correspondants, par contre, se conservent parfaitement. Une exception est à noter ; le terme le plus simple 2_a ne peut être obtenu ; nous l'avons isolé sous la forme de son dérivé N-benzoylé 2_b. Les rendements de la cyclisation sont de l'ordre de 30 à 70 % en produit pur, et nous n'avons jamais pu mettre en évidence la formation éventuelle des N-aminotétrahydropyridines isomères 3 ou de tout autre produit secondaire (tableau I).

<u>2</u>	Ar	R	Rdt %	Eb _{0,1} (°C)	F(°C) solv. recrist.
a	C ₆ H ₆	H	décomp.	(a)	
b	C ₆ H ₆	CO-C ₆ H ₅	30		110 (i-Pr) ₂ O
c	C ₆ H ₆	CH ₃	60	100	165 (b) i-Pr OH Et ₂ O
d	C ₆ H ₆	CH ₂ -CH ₂ -N 	60	150	143 (c) i-Pr OH
e	C ₆ H ₄ pCl	CH ₃	70	110	137 (b) i-Pr OH
f	C ₆ H ₄ pCl	CH ₂ -CH ₂ -N 	40 (c)		165 (c) EtOH abs.
g	C ₆ H ₄ pCl	CH ₂ -CH ₂ -N 	45 (c)		189 (c) EtOH abs.

(a) identifié par son dérivé N-benzoylé 2_b

(b) chlorhydrate

(c) monomaléate

Tableau I : Tétrahydro-4,5,6,7 1H diazépines-1,2
constantes physiques.

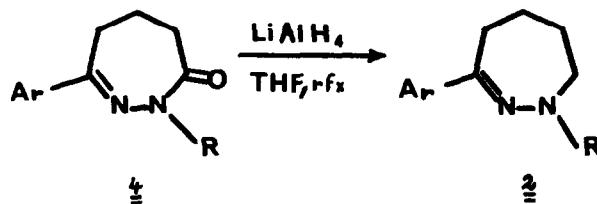
La structure des tétrahydrodiazépines 2 résulte clairement de leurs propriétés spectrales (3) :

IR (CHCl₃) absence de $\nu_{C=O}$

UV (EtOH) chromophore Ar-C=N-N- (1) : λ_{max} 240 nm ($\epsilon = 11\ 000$)
et 307 nm ($\epsilon = 5\ 000$)

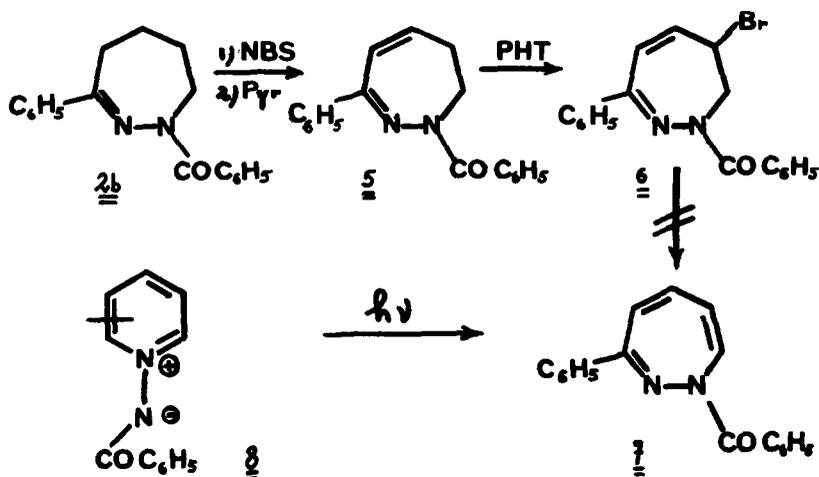
RMN (CCl₄) les hydrogènes des quatre méthylènes cycliques apparaissent sous la forme de 2 massifs centrés à 1,6 et 2,7 ppm. La structure isomère 3 est exclue par l'absence des protons vinylique et amine.

Une corrélation chimique simple confirme la structure des tétrahydrodiazépines 2. En effet, nous avons pu les obtenir également au départ des dihydrodiazépinones 4 par réduction au moyen d'aluminiumhydruide de lithium dans le THF à reflux.



Cette réduction est sélective du carbonyle amidique (4, 5) ; elle a en particulier été appliquée récemment par WAWZONEK et coll. au cas de la diazépinone 4 (Ar = C₆H₅, R = CH₃) (6).

Une autre corrélation chimique a été tentée. Il s'agit du passage aux 1H diazépines-1,2 7 par la création successive de deux double liaisons. On aurait ainsi disposé d'une synthèse chimique des 1H diazépines-1,2 7 que l'on aurait pu comparer à des échantillons préparés par voie photochimique à partir d'ylure d'N-aminopyridinium 8 selon STREITH (7).



La bromation de 2b par le NBS, puis l'élimination d'HBr par reflux dans la pyridine ont conduit à la dihydrodiazépine 5, parfaitement identifiable, par RMN en particulier (solv. : C₆D₆ ; 2,18 ppm CH₂-C=C, triplet dédoublé ; 3,90 ppm CH₂-N, triplet ; 5,88 ppm C=CH-CH₂,

doublet détripilé ; 6,20 ppm C=CH-CN doublet ; 7 à 8 ppm aromatiques).

La deuxième bromation nécessite l'emploi d'un agent bromant plus sélectif que le NBS, tel que le tribromure de pyrrolidonium-2 (PHT). Le dérivé bromé 6 obtenu est ensuite traité par différentes bases (pyridine, collidine, NaH, NaOEt, NaHCO₃, Bu-OK dans des solvants protiques et aprotiques). Jamais nous n'avons pu déceler la présence de diazépine de type 7, soit que l'on récupère le produit de départ, soit que le produit soit décomposé.

REFERENCES

- (1) C.G. WERMUTH et J.J. KOENIG, Angew. Chem., 1972, 84, 153.
- (2) Demande de Brevet français N° 70 45.361 du 16.12.1970
- (3) Les analyses centésimales de chaque composé ont été effectuées sur les sels.
- (4) L.H. STERNBACH, E. REEDER et G.A. ARCHER, J. Org. Chem., 1963, 28, 2456.
- (5) T.S. SULKOWSKI et S.J. CHILDRESS, J. Org. Chem., 1963, 28, 2150.
- (6) S. WAWZONEK et J.G. STEPHANIE, J. Org. Chem., 1971, 36, 2467.
- (7) J. STREITH et J.M. CASSAL, Angew. Chem., 1968, 80, 117.