

NOUVELLE SYNTHÈSE DIASTÉROSELECTIVE
 DES PYRAZOLO 1,5,4-ef BENZODIAZÉPINES

E.M. Essassi et M. Benchiidmi

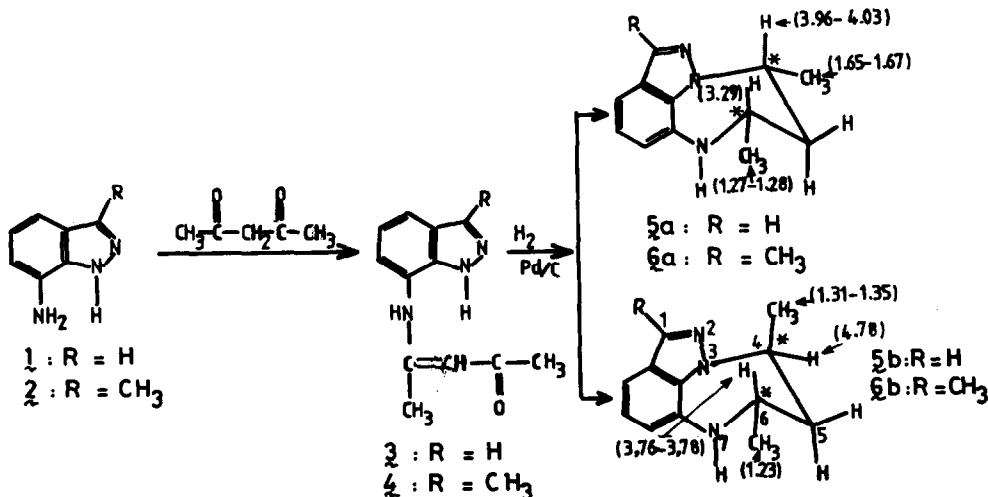
Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique
 Faculté des Sciences, Avenue Ibn Battota, Rabat, MAROC

Condensation of 7-aminoindazoles 1 and 2 with acetylacetone, followed by reductive cyclisation, leads to a mixture of diastereoisomeric 4,6 dimethyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo 1,5,4-ef benzodiazepines in a 9/1 ratio.

Dans une publication précédente, nous avons montré que les amino-7 indazoles (1-2)^{1,2}, analogues aux O-diamines, peuvent être utilisés comme matière première pour préparer les pyrazolo 1,5,4-ef benzodiazépine-1,5-ones-6³. Nous décrivons dans ce travail une nouvelle méthode de synthèse de pyrazolobenzodiazépines diastéréomères par cyclisation réductive de composés de type crotonique (3,4), obtenus par condensation de l'acétylacétone sur les amino-7 indazoles (1-2) à 60°C en 5 minutes. L'action de l'hydrogène en présence de palladium sur charbon sur les composés (3-4) permet d'obtenir dans chaque cas un mélange (9/1) de diastéréomères⁴ (5a, 5b), (6a, 6b) séparables par chromatographie sur silice (éluant : benzène-ether 98/2).

L'étude en RMN^{1H} à 400MHz et en spectrométrie de masse des composés (5-6) obtenus permet d'attribuer aux diastéréomères (5a - 5b ; 6a - 6b), les structures indiquées dans le schéma.

Les configurations en 4 et 6 sont clairement indiquées par les valeurs des constantes de couplage entre les positions 4 et 6 et leurs voisins en 5. Dans les diastéréomères 5a et 6a, les protons en 4 et 6 présentent un couplage faible (3 - 4Hz) et un couplage fort (9 - 12Hz). Ceci montre qu'il s'agit des conformères dont les deux méthyles sont quasi-équatoriaux.



Ainsi, la réduction cyclisante des intermédiaires de type crotonique (3-4) a permis d'isoler des tétrahydro-4,5,6,7 pyrazolo 1,5,4-ef benzodiazépines-1,5 diastéréomères dont la structure a été identifiée par une étude en RMN à haute résolution en se basant sur les paramètres des positions 4 et 6 du cycle à sept éléments.

Références et notes

1. O. Kwurter et O. Lucas, J. Am. Chem. Soc., 1943, 65, 1804.
2. R. Sureau et R. Pernot, Bull. Soc. Chim. Fr., 1957, 152.
3. M. Benchidmi et E.M. Essassi, Bull. Soc. Chim. Belg., 1987, 96, 399.
4. Toutes les pyrazolobenzodiazépines-1,5, obtenus ont été caractérisées par spectroscopie RMN¹H, IR, de masse et par analyse élémentaire.

5a : F: 166°C (éthanol); Rdt (%) = 45 ; IR (KBr) : 3320cm ; S.M. m/z = 201

5b : F: 116°C (éthanol); Rdt (%) = 5 ; IR (KBr) : 3320cm ; S.M. m/z = 201.

6a : F: 141°C (cyclohexane); Rdt (%) = 48 ; IR (KBr) : 3300cm ; S.M. m/z = 215.

6b : F: 126°C (cyclohexane); Rdt (%) = 5 ; IR (KBr) : 3310cm , S.M. m/z = 215.

(Received in France 4 July 1987)