

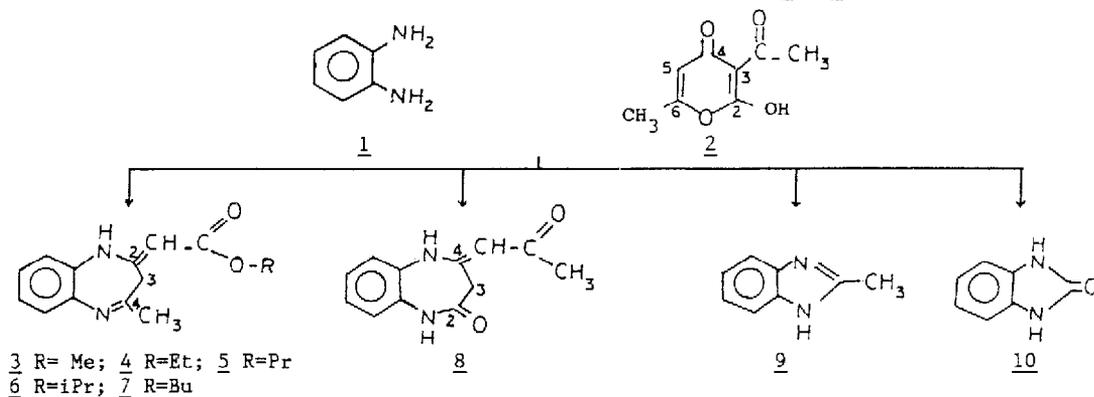
L'ACIDE DEHYDRACETIQUE, PRECURSEUR DE
 SYNTHESE DE BENZODIAZEPINES

M. El Abbassi, B. Djerrari, E.M. Essassi* et J. Fifani
 Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique
 Faculté des Sciences, Université Mohammed V
 Avenue Ibn Battouta, RABAT - Maroc

Reaction of *o*-phenylenediamine 1 with dehydracetic acid 2 in different alcohols leads to 2-alkoxycarbonylmethyl 4-methyl 1,5-benzodiazepines 3-7, to 4-acetyl methylene 1,5-benzodiazepin-2-one 8, and to benzimidazoles 9 and 10. This constitutes a novel and efficient synthesis of some benzodiazepine derivatives.

La condensation des *o*-phénylènediamines avec l'acide déhydracétique a été décrite comme donnant les N-(aminophényl) acétimidoyl-3 hydroxy-4 méthyl-6 pyrones-2 ^{1,2}, dont la pyrolyse conduit au méthyl-2 benzimidazole. En aucun cas n'a été décrite la formation de benzodiazépines.

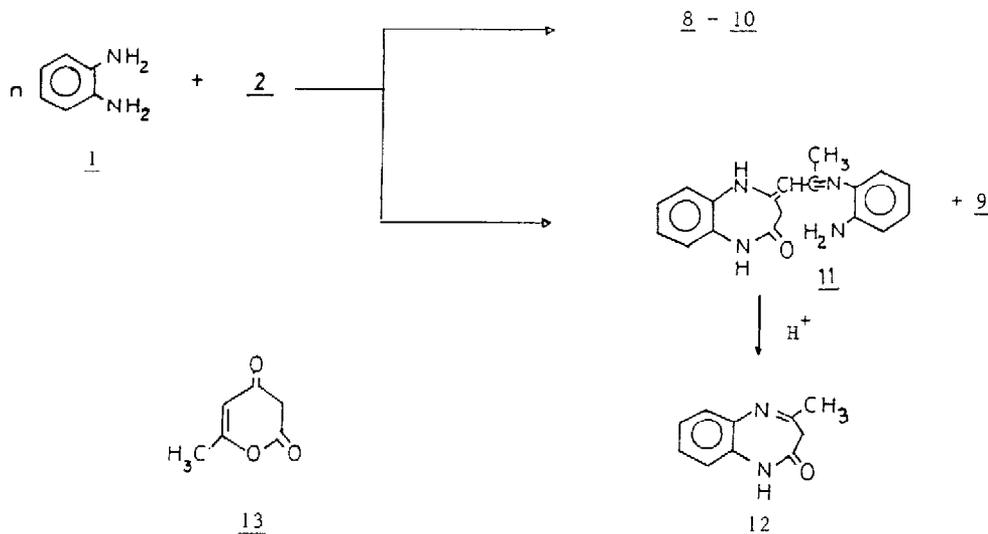
Nous avons réexaminé cette réaction et avons obtenu des rendements appréciables (70-90 %) de benzodiazépines. Ainsi, le chauffage de deux moles d'*o*-phénylènediamine 1 avec une mole d'acide déhydracétique 2 dans divers alcools (MeOH, EtOH, PrOH, iPrOH, BuOH) pendant 12-18 h, donne un mélange de 4 produits séparables par chromatographie sur colonne de silice:³ les alkoxy-carbonyl-2 méthyl-4 benzodiazépines-1,5 3-7 (50-65 %), l'acétyl-



méthylène-4 benzodiazépines-1,5 one-2 8⁷ (22 - 30 %), le méthyl-2 benzimidazole 9 (5-10 %) et la benzimidazolone 10 (traces).

Lorsque la même réaction est réalisée dans le xylène à reflux, la benzodiazépnone 8 est obtenue avec un rendement de l'ordre de 75 %, à côté des dérivés benzimidazoliques 9

et 10⁴, à condition d'utiliser deux équivalents de l'o-phénylènediamine. En effet, un excès plus élevé d'o-phénylènediamine conduit, à côté des produits 8-10, à un produit 11, dont la structure est proposée d'après les données spectrales⁵ (RMN ¹H, IR et masse) et



ses réactions chimiques: le chauffage de 11 dans le xylène en présence d'acide conduit à la méthyl benzodiazépine-1,5 one-2⁶ 12 et au méthyl-2 benzimidazole 9.

La formation des produits 3 - 10 résulte d'une première désacétylation de l'acide déhydracétique en lactone 13 par une mole d'o-phénylènediamine, suivie de réactions sur l'un ou l'autre des carbonyles potentiels de cette pyrone avec la seconde molécule d'o-phénylènediamine: la lactone 13, traitée par l'o-phénylènediamine dans les mêmes conditions, donne les mêmes produits 3 - 10 dans les mêmes proportions.

La condensation décrite ici fournit donc une nouvelle voie d'accès aisée à diverses benzodiazépines.

Références et notes :

1. M.A.Qayyoom, P.Hanumanthu et C.V.Ratnam, Indian J. Chem., 1982, 21 B, 883
2. A.Y.Strakov, M.Choultscha, A.Egle et A.Mols, Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim.Ser., 1970, 615. Chem.Abstr., 1971, 74, 53423z
3. Toutes les benzodiazépines-1,5 obtenues ont été caractérisées par spectroscopie RMN ¹H, IR, de masse et par analyse élémentaire.
3 - 7 : huiles; RMN ¹H (CDCl₃): 2,20 - 2,25 (3H,s; Me-4); 4,50 (1H,s; C-4=CH); 7,10 (4H,m; arom.), + bandes de CO₂R; IR (CCl₄): 1655, 1610 cm⁻¹.
4. Composés déjà connus: 8: réf.7. 9 et 10: réf. 7 - 9.
5. Composé 11: F=202-204°C (EtOH 95%); Rdt 40 %. RMN ¹H (DMSO-d₆): 2,10 (3H, s, Me); 3,05 (2H,s, CH₂); 5,15 (1H, s, =CH); 6,50 (4H, m, arom.); 7,10 (4H,m, arom.); SM: m/z=360.
6. A.Mannschreck, G.Rissmann, F.Vögtle et D.Wild, Chem.Ber., 1967, 100, 355.
7. M. El Abbassi, E.M.Essassi et J.Fifani, Tetrahedron Letters, 1987, 28, 1389.
8. G.Vernin, H.Domlog, C.Siv, J.Metzger et A.K. El-Shafei, J.Heter.Chem., 1981, 18, 18.
9. J.A.Barltrop, C.G.Richards, D.M.Russel et G.Ryback, J.Chem.Soc., 1959, 1132.

(Received in France 17 October 1989)