

## Synthèse d'une Nouvelle Série de 1,4-Benzodiazépine-5-ones à partir des Epoxydes Cyanoesters

Fatima Ammadi,<sup>1</sup> Saïd Boukhris,<sup>1</sup> Abdelaziz Souzi,<sup>1\*</sup> et Gérard Coudert<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Synthèse Organique et d'Agrochimie. Département de Chimie.  
Faculté des Sciences. Université Ibn Tofail. B. P 133-Kénitra. Maroc.

<sup>2</sup>Institut de Chimie Organique et Analytique. Université d'Orléans-UFR de Sciences.  
Rue de Chartres, B. P 6759, 45067 Orléans Cedex 2-France.

Received 19 May 1999; accepted 23 July 1999

**Abstract:** The reaction of anthranilamide **2** with cyanoesters epoxides **1** gives the new class of the 1,4-benzodiazépine-5-ones in good yields © 1999 Published by Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

L'étude des 1,4-benzodiazépines a connu ces dernières années un développement considérable ; en effet elles se sont révélées présenter des activités pharmacologiques intéressantes: psychosédatives, analgésiques, anxiolytiques, tranquillisantes, hypnotiques<sup>1-3</sup> et antivirales.<sup>4</sup>

Ces composés sont généralement obtenus à partir de l'anhydride isatoïque en présence d'ammoniaque,<sup>5</sup> de l'anthranilate de méthyle par action de l'ammoniac dans le méthanol,<sup>6</sup> du chlorure de 4-nitrobenzoyl en présence de Et<sub>3</sub>N dans THF<sup>7</sup> et du 4-hydroxy-2,6-diméthoxybenzaldéhyde par action de NaH dans DMF par chauffage prolongé.<sup>8</sup> Ces conditions relativement dures nous ont conduits à envisager un mode de synthèse beaucoup plus simple et doux.

En effet, le caractère biélectrophile potentiel<sup>9</sup> des deux carbones du cycle de l'époxyde **1**, facilement accessible,<sup>10</sup> permettrait d'imaginer que la réaction de ce derniers avec l'anthranilamide pourrait constituer une nouvelle voie d'accès aux 1,4-benzodiazépines. Dans le présent travail, nous rapportons la synthèse directe d'une nouvelle série de 1,4-benzodiazépine-5-ones **4a-c** (Schéma 1).

Ainsi l'action de l'anthranilamide **2** sur les époxydes cyanoesters **1a-f** à reflux dans l'acétonitrile ou dans le dioxane pendant 24 heures conduit, en une seule étape, aux 2-aryl-3-cyano-3-hydroxy-1,4-benzodiazépine-5-ones **4a-c** avec de bons rendements (Tableau 1). La structure de ces composés a été établie à partir des données spectroscopiques de RMN et de masse.<sup>11</sup>

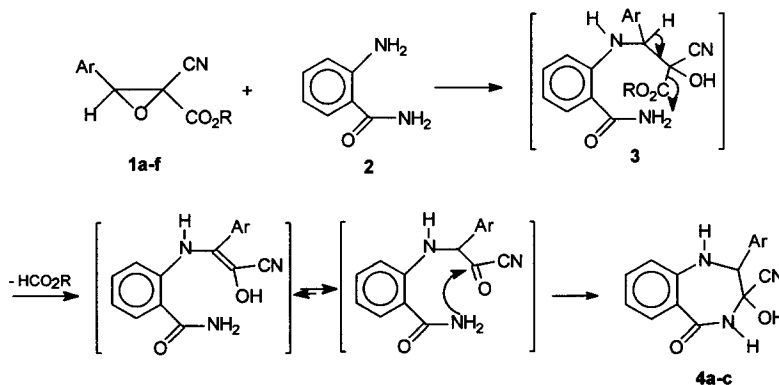


Schéma 1

Tableau 1 : Synthèse de 2-aryl-3-cyano-3-hydroxy-1,4-benzodiazépines-5-ones **4a-c**

substrat	Ar	R	Conditions	Produit (Rdt %, F °C)
<b>1a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	reflux, CH <sub>3</sub> CN	<b>4a</b> (65, 225)
<b>1b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	"	<b>4b</b> (85, 240)
<b>1c</b>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	reflux, dioxane	<b>4c</b> (60, 218)
<b>1d</b>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	reflux, CH <sub>3</sub> CN	<b>4c</b> (80, 218)
<b>1e</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	reflux, dioxane	<b>4b</b> (87, 240)
<b>1d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	reflux, CH <sub>3</sub> CN	<b>4a</b> (68, 225)

a : Rendements obtenus après recristallisation dans l'éthanol

Les données de RMN (<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C) montrent le départ du groupement formiate d'éthyle ou de méthyle. contrairement au mécanismes décrits dans la littérature concernant la réactivité des époxydes **1** par des réactif binucléophiles.<sup>9-10, 12</sup> Lors de cette synthèse nous avons constaté qu'il s'agit d'un nouveau mode de réactivité de ces époxydes. En effet, cette réaction s'interprète par une ouverture initiale de l'époxyde **1** par l'azote anilinique de l'antranilamide. L'intermédiaire **3** ainsi formé perd une molécule de formiate et conduit à un composé énolique évoluant vers un dérivé cyanofomyle. Ce dernier subit une réaction d'hétérocyclisation pour donner les 1,4-benzodiazépines-5-ones **4** (Schéma 1). Une étude comparative de cette réaction avec celle des époxydes, portant deux groupements cyano ou deux groupements esters, est en cours de réalisation.

En conclusion, la réaction de l'époxyde **1** avec l'antranilamide constitue effectivement une méthode rapide, douce, simple et sélective pour la synthèse d'une nouvelle série de 1,4-benzodiazépines-5-ones, hautement fonctionnalisées, susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques intéressantes.

## Références et Notes

1. Wright, W. B.; Brabander, H. J.; Grenblatt, E. N.; Day, I. P.; Hardy, R. A. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1087-1089.
2. Le Fur, G.; Gerremy, C.; Uzan, A. *Thérapie* **1986**, *7*, 41-43.
3. Fugimoto, M.; Okabayachi, T. *Chem. pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1014-1017.
4. Kukla, M. J. et coll. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2.  
Ramseier, H.; Lichtensteiger, W.; Schlump, M. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* **1993**, *15*, 557-582
5. Akssira, M.; Dahadouh, H. A.; Boumzebra, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1887-1888.
6. Cho, N. S.; Song, K. Y.; Parkanyi, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1807.
7. Gary, M. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5814-5819.
8. Boujamra, C. G.; Burrow, K. M.; Joannathan, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5742-5743.  
Decroix, B.; Morel, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1507-1512.
9. Boukhris, S.; Souizi, A.; Robert, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4693-4696.
10. Baudy, M.; Robert, A.; Faucou, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3732-3736
11. Les données spectrales sont en accord avec les structures proposées. Les spectres de RMN <sup>1</sup>H sont enregistrés à 300MHz, les spectres RMN <sup>13</sup>C sont enregistrés à 75 MHz. Les spectres IR sont enregistrés avec un spectromètre Perkin Elmer n°681.  
**4a** : 3-cyano-3-hydroxy-2-phényl-1,4-benzodiazépines-5-ones  
IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) 2247 (CN); 1667 (C=O); 3100-3400 (NH et OH)  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 6.8-7.7 (m, 9H, Ar); 5.85 (s, 1H); 8.5 (s, 1H, NH-C=O, échangeable avec D<sub>2</sub>O); 7.2 (s, 1H, OH échangeable avec D<sub>2</sub>O); 2.5 (s, 1H, NH échangeable avec D<sub>2</sub>O)  
RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 67.42 (CH); 164.46 (C=O); 115.80 (CN) 147.981 (C(OH)(CN)).  
Masse (m/z) : M<sup>+</sup> (279); 225 (M<sup>+</sup> - COCN).  
**4b** : 3-cyano-3-hydroxy-2-(4-chlorophényl)-1,4-benzodiazépines-5-ones  
IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) 2249 (CN); 1658 (C=O); 3061-3312 (NH et OH)  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 6.5-7.9 (m, 8H, Ar); 5.6 (s, 1H); 8.3 (s, 1H, NH-C=O, échangeable avec D<sub>2</sub>O); 6.9 (s, 1H, OH échangeable avec D<sub>2</sub>O); 2.5 (s, 1H, NH échangeable avec D<sub>2</sub>O)  
RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 65.44 (CH); 162.70 (C=O); 114.05 (CN) 147.78 (C(OH)(CN))  
Masse (m/z) : M<sup>+</sup> (312); 258 (M<sup>+</sup> - COCN).  
**4c** : 3-cyano-3-hydroxy-2-(4-méthylphényl)-1,4-benzodiazépines-5-ones  
IR (KBr, ν cm<sup>-1</sup>) 2251,5 (CN); 1657 (C=O); 3100-3313 (NH et OH)  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 6.6-7.8 (m, 8H, Ar); 2.2 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.8 (s, 1H); 8.35 (s, 1H, NH-C=O, échangeable avec D<sub>2</sub>O); 7.2 (s, 1H, OH échangeable avec D<sub>2</sub>O); 2.4 (s, 1H, NH échangeable avec D<sub>2</sub>O).  
RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 21.57 (CH<sub>3</sub>); 67.25 (CH); 164.52 (C=O); 115.26 (CN); 148.78 (C(OH)(CN))  
Masse (m/z) : M<sup>+</sup> (293); 275 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O); 239 (M<sup>+</sup> - COCN).
12. Oulad yaklef, A.; Boukhris, S.; Souizi, A.; Robert, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *134*, 111-113.