

SYNTHÈSE DE NOUVEAUX AMINO DIBENZOHÉTÉROAZÉPINES CARBONITRILES À PARTIR DE 2,3-DICYANOCYCLOHEXANONE

N. RACHIQUI, S. FKIH-TETOUANI, A. EL LOUZI *

Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique, Département de chimie, Faculté des Sciences, BP 1014, Rabat-RP, Maroc

(Soumis en mars 2001, accepté en décembre 2001)

RESUME: De nouveaux amino dibenzohétéroazépines carbonitriles ont été synthétisés par condensation du 1,5,5-triméthyl-3-oxocyclohexane-1,2-dicarbonitrile, dérivé de l'isophorone, sur l'*o*-phénylènediamine ou ses analogues. Plusieurs conditions expérimentales ont été utilisées pour optimiser les rendements. L'activation de la réaction par irradiation sous champs micro-ondes (four multimode) s'est avérée efficace. Elle a permis un gain de temps et une nette augmentation des rendements avec une pureté accrue des produits.

ABSTRACT: New amino dibenzoheteroazepine carbonitriles have been synthesized by condensation of 1,5,5-trimethyl-3-oxocyclohexane-1,2-dicarbonitrile, an isophorone derivative, with the *o*-phenylenediamine and its analogs. Several conditions have been used to optimize the yields. The activation of the reaction by irradiation microwaves proved to be very efficient. It led to shorter times of the reaction and to rate enhancements. Moreover, the purity of the products was increased.

INTRODUCTION

De nombreuses molécules benzodiazépiniques ont été décrites dans la littérature et leurs méthodes de préparation ainsi que leurs propriétés biologiques ont fait l'objet de nombreux travaux [1-3]. Certaines de ces substances présentent des activités biologiques notamment en agrochimie ou en pharmacie et dont la spécificité est déterminée à la fois par la nature de l'hétérocycle et des substituants [4-6]. Si la littérature rapporte un certain nombre de travaux, concernant la synthèse des dérivés benzodiazépiniques par réaction d'*o*-phénylènediamine ou de ses dérivés avec les composés β -dicarboxylés ou leurs analogues [7-9], il n'en est pas de même en ce qui concerne la synthèse des dérivés aminobenzodiazépine carbonitriles [10,11].

Dans des travaux précédents [12-14], nous avons montré que l'isophorone **1** et son dérivé : 1,5,5-triméthyl-3-oxocyclohexane-1,2-dicarbonitrile **3** constituent d'excellents précurseurs dans la synthèse de systèmes hétérocycliques à différents chaînons susceptibles de posséder des propriétés biologiques potentielles.

Compte tenu de l'intérêt que présentent les structures benzodiazépiniques et dans le but d'utiliser une nouvelle technique d'activation, non polluante et efficace, par irradiation sous champs micro-ondes (four multimode) nous rapportons la synthèse de quelques dérivés amino dibenzodiazépiniques carbonitriles.

Cette méthode d'activation non classique en synthèse organique est d'actualité ; elle mérite d'être développée ; de plus elle est moins polluante et préserve l'environnement (chimie verte) [15-18].

RESULTATS ET DISCUSSION

L'action de l'*o*-phénylènediamine, de l'*o*-aminophénol et l'*o*-thiophénol sur le 1,5,5-triméthyl-3-oxocyclohexane-1,2-dicarbonitrile **3** conduit après 12 heures de reflux de l'éthanol, respectivement aux produits cyclisés **4**, **5** et **6** (Schéma 1) avec des rendements ne dépassant pas 50%. Les rendements sont légèrement améliorés lorsque les réactions sont menées au reflux du xylène. Le remplacement du chauffage classique par l'irradiation sous champs micro-ondes réduit considérablement les temps de réactions (15 minutes) et améliore nettement les rendements (Tableau I).

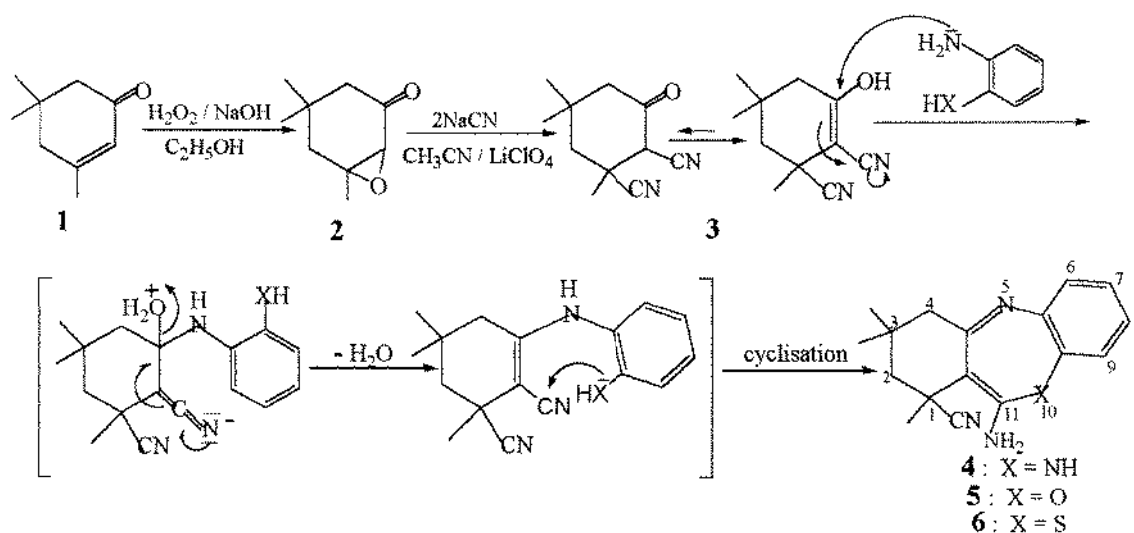


Tableau I: condensation de l'*o*-phénylènediamine, de l'*o*-aminophénol et de l'*o*-thiophénol sur le dérivé dicyané **3**.

Produits	Ethanol/ Δ /12h(Rdt%)	Xylène/ Δ /12h(Rdt%)	Xylène/M.O./15mn(Rdt%)
4	43	65	90
5	47	60	87
6	45	60	85

Sous rayonnement micro-ondes, les états de transitions présentes développent des charges (apparition des dipôles), et donc des accroissements de polarité, permettant la modification d'activation de la réaction, entre autres les paramètres de l'équation d'Arrhenius [19]. Ces effets spécifiques, non purement thermiques, dus aux micro-ondes sont caractérisés par une meilleure homogénéité en température et une réorganisation des dipôles. Ils stabilisent plus l'état de transition que l'état initial (neutre) en mettant en jeu des interactions de type dipôle-dipôle des molécules polaires avec le champs électromagnétique (forte absorption des micro-ondes), et ainsi, diminuer l'énergie d'activation (ΔG^\ddagger), conduisant à une accélération de la réaction [20].

Ces observations sont en accord avec les synthèses d'aryldiazépines et d'aryldiazépines décrites dans la littérature[21,22] qui montrent des effets spécifiques des micro-ondes: les réactions sont réalisées au reflux du xylène avec d'excellents rendements sous champs micro-ondes, 10-15 minutes, alors que dans des conditions opératoires identiques, aucune réaction n'est observée par chauffage classique traditionnel.

Les composés **4**, **5** et **6** sont caractérisés par leurs spectres IR et RMN ¹H et ¹³C. De plus les fragmentations obtenues par impact électronique en spectrométrie de masse confirment les structures en particulier par leurs pics moléculaires et leurs pics de base (Tableau II et Schéma 2).

Tableau II: RMN ¹H, déplacements chimiques et constantes de couplages des composés **4**, **5** et **6** (δ en ppm; J en Hz; CDCl₃; 200MHz).

Produits	H _{13/14}	H ₁₂	H ₂	H ₄	H _{ar.}	NH	NH ₂
4	0,90 (s,6H)	1,55 (s,3H)	1,77 ; AB (2H ;J=15,1)	2,00 ; AB (2H ;J=16,8)	6,50-6,95 (m ; 4H)	7,95 (s, 1H)	4,95 (s, 2H)
5	0,95 (s,6H)	1,45 (s,3H)	1,65 ; AB (2H ;J=16,0)	1,97 ; AB (2H ;J=14,2)	6,42-6,90 (m ; 4H)	—	4,82 (s, 2H)
6	0,95 (s,6H)	1,65 (s,3H)	1,80 ; AB (2H ;J=15,5)	2,20 ; AB (2H ;J=14,1)	6,90-7,10 (m ; 4H)	—	4,95 (s, 4H)

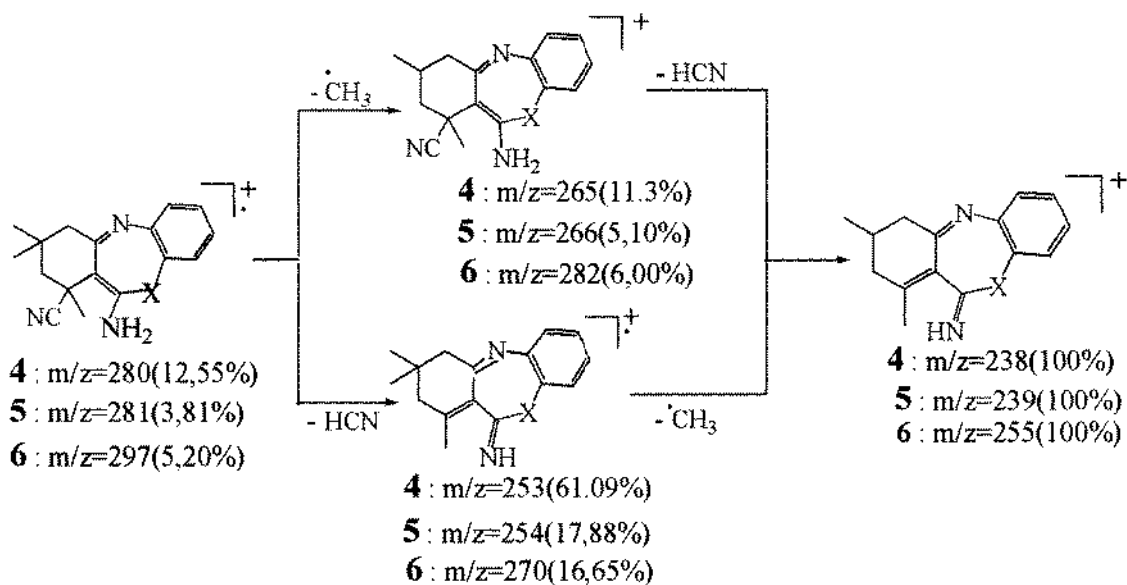


Schéma 2

Il ressort de cette étude comparative que sous irradiation micro-ondes, les dérivés amino dibenzohétéroazépine carbonitriles **4**, **5** et **6** sont obtenus avec de bons rendements dans des temps très courts. L'interaction des micro-ondes avec la matière semble offrir une possibilité en gain d'énergie et de temps inaccessibles autrement.

Partie expérimentale.

a) Par chauffage classique.

10 mmoles de 1,5,5-triméthyl-3-oxocyclohexane-1,2-dicarbonitrile **3** dans 10 ml d'éthanol (ou xylène) et 11 mmoles d'o-phénylènediamine (ou d'o-aminophénol ou d'o-thiophénol) en présence de 2 ml de HCl (6N) sont portés à reflux pendant 12 heures. Le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est dilué dans 20 ml d'eau puis neutralisé par une solution de NaOH à 30%. Après extraction (2 x 20 ml de CH₂Cl₂), la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide. Le solide récupéré est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: hexane/acétate d'éthyle: 6/4).

b) Par micro-ondes.

Une solution de **3** (5,2 mmoles) et d'o-phénylènediamine ou de ses dérivés (6 mmoles) dans 10 ml du xylène est irradiée sous champs micro-ondes (650 W dans un four multimode) pendant 15 minutes. Après refroidissement, le précipité formé est purifié par recristallisation dans le toluène.

11-Amino-1,3,3-triméthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine-1-carbonitrile: **4**.

F=162-4°C(toluène); IR(KBr): $\nu_{\text{NH}_2/\text{NH}}$: 3450-3255, ν_{CN} : 2230, $\nu_{\text{C=N}}$: 1635, $\nu_{\text{C=C}}$: 1600; RMN ¹³C(DMSO-d₆): C₁₁: 157.6, C_{4a}: 145.2, C_{5a}: 128.5, C_{9a}: 128.0, C₆: 124.0, C₉: 123.1, C_{CN}: 122.0, C_{11a}: 118.3, C₇: 116.1, C₈: 115.2, C₂: 45.7, C₄: 32.8, C₃: 30.7, C₁: 30.4, C_{13/14}: 29.6, C_{14/13}: 28.8, C₁₂: 25.3; analyse: C₁₇H₂₀N₄, cal%: C: 72.85, H: 7.14, N: 20.00, tr%: C: 72.91, H: 7.18, N: 19.98; M⁺: m/z = 280.

11-Amino-1,3,3-triméthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-dibenzo[b,e][1,4]oxazépine-1-carbonitrile: **5**.

F=180-2°C(toluène); IR(KBr): ν_{NH_2} : 3450, ν_{CN} : 2220, $\nu_{\text{C=N}}$: 1650, $\nu_{\text{C=C}}$: 1600; RMN ¹³C(DMSO-d₆): C_{4a}: 158.6, C₁₁: 150.5, C_{9a}: 127.8, C_{5a}: 127.2, C₆: 125.8, C₇: 124.0, C_{CN}: 122.0, C₈: 119.2, C_{11a}: 118.3, C₉: 116.3, C₂: 45.6, C₄: 32.6, C₃: 30.7, C₁: 30.4, C_{13/14}: 29.2, C_{14/13}: 28.5, C₁₂: 25.0; analyse: C₁₇H₁₉N₃O, cal%: C: 72.59, H: 6.76, N: 14.94, O: 5.69, tr%: C: 72.64, H: 6.70, N: 15.0, O: 5.77; M⁺: m/z = 280.

11-Amino-1,3,3-triméthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-dibenzo[b,e][1,4]thiazépine-1-carbonitrile: **6**.

F=202-4°C(toluène); IR(KBr): ν_{NH_2} : 3335, ν_{CN} : 2228, $\nu_{\text{C=N}}$: 1660, $\nu_{\text{C=C}}$: 1630; RMN ¹³C(DMSO-d₆): C_{4a}: 160.2, C₁₁: 145.5, C_{5a}: 132.5, C₆: 131.2, C₇: 130.8, C₉: 129.7, C₈: 127.2, C_{9a}: 123.9, C_{CN}: 121.2, C_{11a}: 117.5, C₂: 46.2, C₄: 33.0, C₃: 32.7, C₁: 29.8, C_{13/14}: 29.0, C_{14/13}: 28.1, C₁₂: 24.5; M⁺: m/z = 297.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- [1] C.R. Ellefson, C.M. Woo, A. Miler, J.R. Ker; *J. Med. Chem.*, **1978**, *21*, 952
- [2] L.H. Sternbach; *J. Med. Chem.*, **1979**, *22*, 1.
- [3] J.G. Berger, L.C. Lorio; *Ann. Med. Chem.*, **1980**, *15*, 12.
- [4] a) G.A. Archer; *The chemistry of benzodiazepines*, **1968**, 748.
b) C. Alba, G. Rosaria, G. Silvana, M.M. Anna, R. Giovanni, M. Zappala; *Heterocycles*, **1993**, *36*, 865.
- [5] H. Toru, U.Y. Oshiro, M.I. Wao, S. Hirataka; *Takdu chemical industries, Ltd, Japon*, **1971**, *71*, 435.
- [6] W. Kart heinz, M. Klous, B. Adoff, M. Herbet; *Ger. Offen.*, 2.006.601, **1971**.
- [7] Z.F. Slomko, A.N. Kost; *Chem. Heterocyclic Compounds*, **1975**, *21*, 1231.
- [8] C.A. Archer, L.H. Sternbach; *Chem. Rev.*, **1968**, *68*, 747.
- [9] E. Muller, R. Haller, K.W. Herz; *Ann.*, **1966**, *697*, 193.
- [10] a) Y. Okamoto, T. Ueda; *J. Chem. Soc. Comm.*, **1973**, 367.
b) Y. Okamoto, T. Ueda; *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, *23*, 1991.
- [11] Y. Okamoto, k. Takagi; *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, *24*, 885.
- [12] Y. El barkaoui, N. Jorio, S. Fkih-tétouani, A. El louzi; *J. de la Soc. Chimique de Tunisie*, **1999**, *IV*, 489.

- [13] Y. El barkaoui, N. Jorio, S. Fkih-tétouani, A. El louzi, A. Loupy ; *Heterocycles*, **1999**, *51*, 1571.
- [14] B. Rissafi, N. Rachiqi, S. Fkih-tétouani, A. El louzi, A. Loupy, A. Petit ; *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2761.
- [15] a) G. Bram, A. Loupy, J. Sansoulet ; *New J. Chem.*, **1992**, *16*, 233.
b) A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Mathé ; *Synthesis*, **1998**, 1213.
- [16] a) J. Thuery ; dans « Les micro-ondes et leurs effets sur la matière » ; *Edition Technique et Documentation ; Lavoisier, Paris*, **1989**.
b) K. Bougrin, A. Loupy, A. Petit, B. Daou, M. Soufiaoui ; *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 163.
- [17] a) G. Whittaker ; *New Scientist*, **1998**, *02*, 34.
b) S. Caddik ; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10403.
- [18] a) Z. Dahmani, M. Rahmouni, R. Brugidou, J.P. Bazureau, J. Hamelin ; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 8453.
b) S. Deshayes, M. Liagre, A. Loupy, J.L. Luche, A. Petit ; *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 1051.
- [19] S. Jullien, M. Delmotte, A. Loupy, H. JPPullien ; *Micro-ondes et hautes Fréquences, Congrè International, Nice, France, 8-10 Octobre 1991*.
- [20] P. Laurence, A. Loupy ; *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9199.
- [21] K. Bougrin, K. Bennani, S.F. Tétouani, M. Soufiaoui ; *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 8373.
- [21] A. Chandar Sheker Reddy, P. Shanthan Rao, R.V. Venkataratnam ; *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 2845.

