

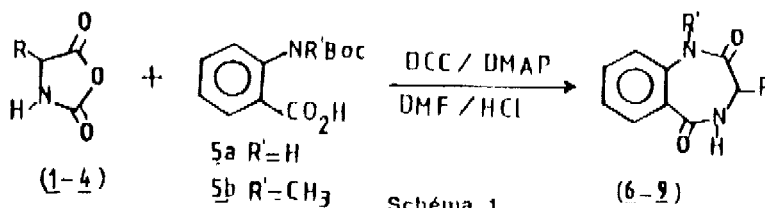
NOUVELLE APPLICATION DES ANHYDRIDES N-CARBOXY AMINOACIDES . SYNTHESE DES 1,4-BENZODIAZEPINE-2,5-DIONES

M. Akssira, H. Kasmi, A. Dahdouh et M. Boumzebra
 Université Abdelmalek Essaadi, Fac. des Sciences
 Laboratoire de Chimie Organique B.P. 2121 Tétouan-Maroc

ABSTRACT A new synthetic method for 1,4 benzodiazepine 2,5-dione (BZD) was accomplished by the coupling of amino acid N-carboxy anhydrides (NCAs) with Boc-anthranilic acid, followed by the deprotection of Boc group and by the ring expansion.

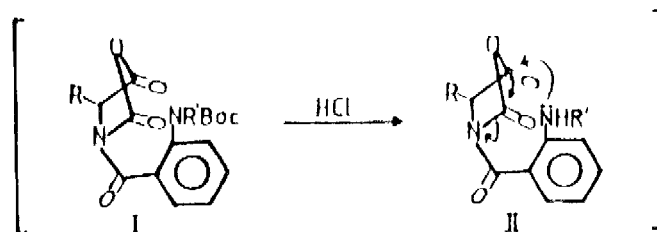
Au cours de cette dernière décennie, un intérêt croissant s'est manifesté dans l'utilisation des anhydrides N-carboxy aminoacides (NCAs) comme précurseurs de certains produits naturels (1).

Dans un précédent travail, nous avons démontré que les N tertibutyloxycarbonyl aminoacides réagissent avec le trichlorure de phosphore et conduisent aux NCAs avec de très bons rendements (2). Nous avons également démontré que cette réaction est générale et applicable à un grand nombre d' α et de β -aminoacides. Dans le présent travail nous rapportons la synthèse directe des 1,4-benzodiazépines-2,5-diones (BZD) produits de grand intérêt biologique (3) (schéma 1).



Ces composés sont généralement obtenus à partir de l'anhydride isolaïque par action d'un aminoacide et chauffage prolongé en présence de pyridine (4a), de DMF (4b) ou d'acide acétique (5). Ces conditions relativement dures nous ont conduit à envisager un mode de synthèse beaucoup plus doux devant éviter tout risque de racémisation (6).

La réaction de couplage des NCAs (1, 4) avec les dérivés d'acide anthranilique 5a et 5b activés par DCC donne l'intermédiaire putatif (I) (Schéma 2). La déprotection du groupe Boc de l'acide anthranilique et l'extension du cycle par décarboxylation conduisent aux benzodiazépines (6, 9) avec de bons rendements (7) (Tableau 1).



De cet ensemble de résultats il ressort que la réaction des NCAs avec des dérivés d'acides anthranilique constitue effectivement une méthode rapide, générale et douce pour la synthèse des 1,4 benzodiazépines- 2,5-diones.

Tableau 1. Synthèse des 1,4-benzodiazépines-2,5 diones

(NCA)	R	R'	(BZD)	Rdt(%)	F°C
1	H	H	6a	60	328-329
		CH ₃	6b	65	194-195
		H	7a	58	336-337
(L et DL) 2	CH ₃	CH ₃	7b	68	245-246
		H	8a	62	278-280
(DL) 3		CH ₃	8b	70	210-212
		H	9a	65	215-218

Références et notes

- 1 a) R.H. Kricheldorf, α -Aminoacid-N-carboxy anhydrides and Related Heterocycles - Syntheses, Properties, Peptide Synthesis, Polymerization, Springer Verlag Berlin, p.22 (1987) ; b) U.Schollkopf et H.J. Neubauer, Synthesis, 861 (1982) ; c) C. Shin, T. Obara, S. Segani et Y. Yonezawa, Tetrahedron Lett, **28**, 3827 (1987)
- 2 Ph. Viallefont, M. L. Roumestant, M. Akssira, H. Kasim et M. Boumzebra, Synthetic comm, Article soumis. Une partie de ce travail a été présentée au XIVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry Toledo, Spain (1990)
3. a) M. Fujimoto et T. Okabayashi Chem. Pharm. Bull., **30**, 1014 (1982), b) W. Haefely, E. Kyburz, M. Gerecke et H. Mohler, Adv. Drug Res., **14**, 165 (1985), c) U. Klotz, Life Sciences, **48**, 209 (1990) et références citées
- 4 a) D.H. Klin, J. Heterocycl. Chem., **12**, 1323 (1975), b) J. H. Gogerty, R. G. Griot, D. Habeck, L. C. Iorio et W. J. Houlihan, J. Med. Chem., **20**, 952 (1977)
5. G. Mohiudin, P. S. N. Reddy, A. Khalil et C. V. Ratnam, Ind. J. Chem. **24** B, 905 (1985)
- 6 Une étude comparative par RMN-¹H sur les deux benzodiazépines **7b** obtenues à partir des deux énantiomères de l'anhydride NCA **2** (L et DL) en présence de 0,2 équivalent molaire du sel d'euporium Eu(hfc)₃ a montré un taux de racémisation de 15% en se basant sur les signaux du N-CH₃
7. Procédure expérimentale : A une solution de **5b** (2 mmol), DCC (2 mmol) et DMAP (0,2 mmol) dans 20 mL de CH₂Cl₂, est ajouté à 0°C (2 mmol) de (L) NCA **2**. Le mélange est agité pendant 20 minutes à 0°C, puis 4 heures à 25°C. La DCU formée est filtrée et le filtrat est repris avec une solution de DMF saturée par HCl (60 mL). Après une heure d'agitation à 35°C et évaporation du solvant, la benzodiazépine **7b** obtenue est recristallisée dans le benzène. IR (KBr $\nu_{\max}$ en cm⁻¹) 3350 (NH), 1710, 1680 (C=O), RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,5 (3H, d, J=7Hz, CH₃), 3,4 (3H, s, CH₃), 3,9 (1H, q, J= 7Hz, CH), 7,1(1H, massif, NH), 7,3-7,9 (4H, m, H-Ar), SM (m/z) 204 (M⁺); Anal. calculé pour C₁₁H₁₂N₂O₂ : C, 64,70, H, 5,80, N, 13,70, Trouvé : C, 64,86, H, 5,89 ; N, 13,74.