Transformation photochimique de pyridines et 1,2-diazépines

Clément GHIAZZA

Institut Lavoisier de Versailles UMR 8180, Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines, Université Paris-Saclay, CNRS, 45 avenue des États-Unis 78000 Versailles, France.
✉ clement.ghiazza@uvsq.fr

Résumé Cet article retrace les principaux jalons ayant conduit à l'élaboration d'un protocole standardisé et ne nécessitant pas l'isolement des intermédiaires permettant la conversion de pyridines en 1,2-diazépines. En intégrant un réarrangement photochimique découvert à la fin des années 1960 par Jacques Streith à un processus multi-étapes, l'extension des cycles pyridines par insertion d'un atome d'azote a été mise au point. Ces molécules encore peu connues ont alors fait l'objet de plusieurs transformations. Enfin, des expériences dédiées à élucider le mécanisme de la réaction confirment les premières hypothèses proposées il y a presque 60 ans.

Mots-clés **1,2-Diazépine, pyridine, hétérocycle, photochimie, déaromatisation.**

Abstract **Bringing 1,2-diazepine back to center stage**
This article traces the major milestones that led to the development of a one-pot, standardized protocol for the conversion of pyridines into 1,2-diazepines. By implementing a photochemical rearrangement discovered in the late 1960s by Jacques Streith into a multistep process, the ring expansion of pyridines through nitrogen atom insertion was achieved. These still little-known molecules were subsequently subjected to several transformations. Finally, mechanistic experiments support the initial hypotheses proposed nearly 60 years ago.

Keywords **1,2-Diazepine, pyridine, heterocycle, photochemistry, dearomatization.**

https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2026.519.01

Contexte

Dire que la chimie des hétérocycles, omniprésents au sein des molécules bioactives, est un domaine d'étude d'intérêt serait un euphémisme [1,2]. L'importance capitale de ces briques élémentaires peut être illustrée à bien des égards, que ce soit pour l'industrie pharmaceutique, agrochimique ou les matériaux organiques. Il suffit de constater que, sur les 33 petites molécules approuvées par la FDA (Food and Drugs Administration) en 2025, 28 contiennent au moins un hétérocycle [3].
Si virtuellement tout cycle carboné comprenant au moins un hétéroatome peut être considéré comme un hétérocycle, la réalité est bien moins variée que ne le suggère cette définition. En effet, la vaste majorité des hétérocycles les plus représentés dans les molécules bioactives est constituée de cycles contenant 5 à 6 atomes de carbone et d'azote. Ainsi, il n'est pas rare de retrouver les motifs pyridine, pyrimidine, pyrrole ou imidazole, ainsi que leurs analogues saturés. En revanche, les hétérocycles à sept chaînons sont bien moins représentés, et souvent perçus comme exotiques, à l'exception des dérivés benzodiazépines.
À la vue de cette liste non exhaustive, un second constat émerge : beaucoup des cycles rencontrés sont aromatiques. Dans son célèbre article « Escape from Flatland » de 2009, Lovering a pu établir un lien entre la potentielle activité d'une molécule et la complexité de ses éléments constitutifs [4]. En effet, la complexité d'une molécule est définie par son degré de saturation, sa tridimensionnalité, ainsi que la présence d'éléments stéréogènes. La tendance serait donc plutôt à la réduction du caractère aromatique de molécules plates et π-conjuguées pour accroître les chances de succès clinique [5-7]. C'est dans ce contexte que s'inscrivent les réactions de déaromatisation comme l'hydrogénation catalytique ; c'est-à-dire augmenter la complexité d'une molécule telle que définie par Lovering tout en préservant une taille/un volume, une géométrie et un poids moléculaire semblables.

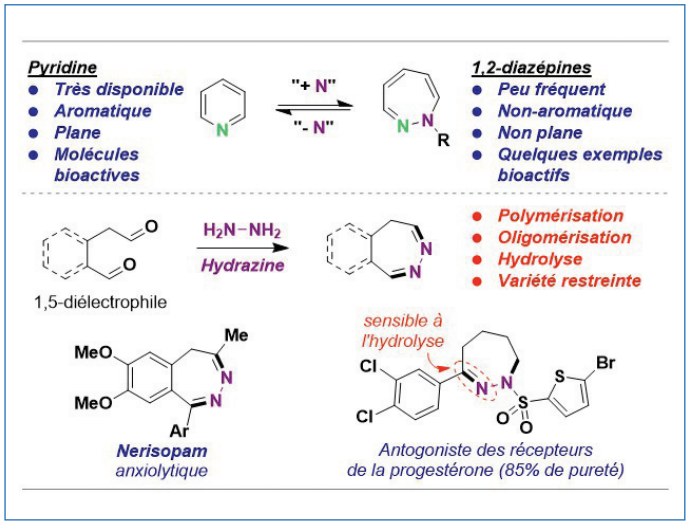


Figure 1 - Comparaison entre pyridine et 1,2-diazépines.

Et les hétérocycles de taille moyenne ?

À l'inverse de leurs homologues à six chaînons, les hétérocycles insaturés à sept chaînons, comme les 1,2-diazépines, ne sont pas aromatiques comme le prévoit la règle de Hückel [8]. Seul un atome d'azote supplémentaire au sein du cycle les distinguent, pourtant leurs propriétés géométriques sont bien différentes de la pyridine. Ainsi, tout comme ses isomères de position, le cycle de la 1,2-diazépine n'est pas plan et adopte une conformation pseudo-bateau (*figure 1*).

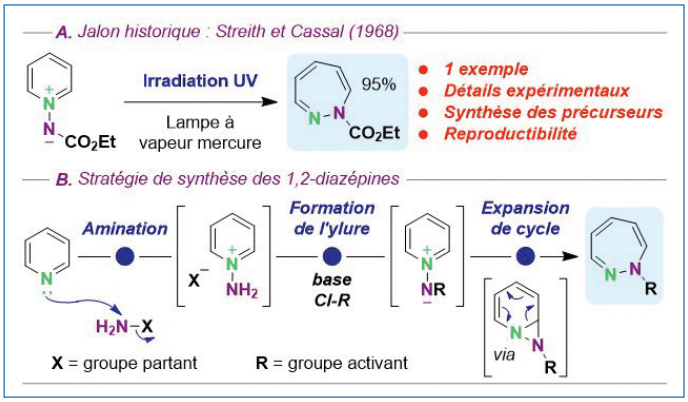


Figure 2 - Vers une voie de synthèse photochimique des 1,2-diazépines à partir de pyridines.

Avant la parution de nos travaux [9-11], la préparation de 1,2-diazépines reposait presque essentiellement sur la condensation de dérivés de l'hydrazine sur des composés 1,5-diélectrophiles, avec les écueils inhérents à cette stratégie de synthèse (oligomérisation, poly-alkylation, ouverture du cycle par hydrolyse de l'imine formée…). C'est pourquoi seuls quelques benzodiazépines trouvent leur place parmi les composés d'intérêts bioactifs, et sont prescrits dans le traitement des troubles bipolaires et anxieux. La présence du cycle benzénique permet de rigidifier l'intermédiaire réactionnel, ce qui facilite la cyclisation avec l'hydrazine. En revanche, le challenge restait entier pour les 1,2-diazépines monocycliques.

Ainsi, nous nous sommes demandé si les 1,2-diazépines ne pourraient pas être préparées plus simplement à partir de dérivés comportant un noyau pyridine, qui présentent l'avantage d'être abondants, facile à synthétiser, et omniprésents dans de nombreuses molécules bioactives. En mettant au point une séquence réactionnelle visant à insérer sélectivement un atome d'azote au cœur de la pyridine, nous serions en mesure, d'une part, de désaromatiser ce cycle aromatique, et d'autre part, de synthétiser un analogue d'intérêt comportant un hétérocycle peu fréquent en son sein.

Il est impossible d'évoquer les 1,2-diazépines sans mentionner le nom de Jacques Streith, pionnier français de la synthèse photochimique de ces hétérocycles [12,13], disparu en 2023. Les travaux qu'il a menés dès la fin des années 1960 ont indubitablement inspiré les recherches que nous menons actuellement. Ainsi, il montrait avec Cassal que, sous lumière UV générée par une lampe à mercure, l'irradiation directe d'un ylure de 1-aminopyridinium conduisait à la 1,2-diazépine avec un excellent rendement (*figure 2A*). Depuis, d'énormes progrès ont été réalisés pour faciliter et améliorer la synthèse des précurseurs. De plus, la photochimie s'étant significativement répandue, l'appareillage s'est standardisé afin d'assurer la reproductibilité des résultats. Ce réarrangement serait intégré dans un processus en trois étapes (*figure 2B*) :

1. l'amination de la pyridine avec un réactif adéquat dont l'atome d'azote serait électrophile ;
2. la formation de l'ylure en présence d'une base et d'un réactif permettant l'activation ;
3. le réarrangement (photochimique) rendant possible la conversion des pyridines en 1,2-diazépines.

Résultats préliminaires

En synthèse photochimique par irradiation directe, il est primordial d'évaluer la longueur d'onde à laquelle un substrat donné absorbe. L'étude photo-physique d'un panel

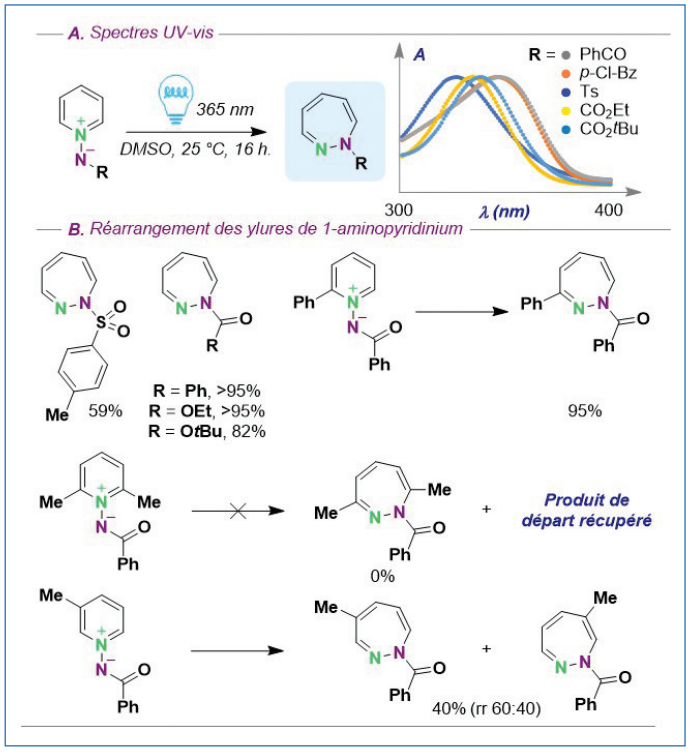


Figure 3 - Propriétés photo-physiques, influence des paramètres électroniques et stériques (rr : ratio régioisomérique).

représentatif de cinq ylures de 1-aminopyridinium a été réalisée et leur spectre d'absorbance UV-vis a révélé que tous absorbent la lumière entre 300 et 400 nm avec un optimum autour de 340 nm (*figure 3A*). Ainsi, en irradiant sélectivement ces composés avec une lampe émettant à 365 nm, le réarrangement en 1,2-diazépine peut être déclenché. Cette tendance se généralise à plusieurs ylures portant divers groupements activant (benzoyle, arylsulfonyle ou encore formiate). De manière générale, plus le substituant porté par l'atome d'azote exocyclique est électrodéficient, plus le réarrangement est lent, se traduisant par des rendements faibles à modérés. Ainsi, le choix s'est porté sur le chloroformiate d'éthyle, alliant à la fois efficacité et stabilité du produit formé. En termes de substitution du noyau pyridine, la réaction est possible lorsqu'au moins une des positions 2 ou 6 n'est pas occupée. À noter que les pyridines substituées en position 3 donnent un mélange de deux régioisomères dont la distribution inégale peut être rationalisée par la demande stérique plus importante lorsque que l'insertion a lieu du côté le plus encombré (*figure 3B*).

Une fois le réarrangement maîtrisé, l'optimisation des conditions réactionnelles pour l'amination électrophile de la pyridine, ainsi que pour la formation de l'ylure, ont été entreprises. En seulement quelques heures et selon un protocole séquentiel où chaque réactif est ajouté dans le même milieu réactionnel, il est possible de convertir efficacement la pyridine en 1,2-diazépine avec des rendements autour de 80 %. Dans ce cadre, la *O*-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine ou MSH a été considérée pour réaliser la première étape d'amination dans des conditions douces. Cette espèce étant stabilisée sous forme d'hydrate, il est essentiel d'ajouter du tamis moléculaire (4 Å MS) au milieu réactionnel pour contrôler la teneur en eau du système. Une fois cette première étape terminée, il suffit d'ajouter un léger excès de chloroformiate d'éthyle ($ClCO_2Et$), d'une base organique comme la triéthylamine (NEt_3) et d'irradier le mélange à 365 nm pendant une nuit pour observer la formation du produit.

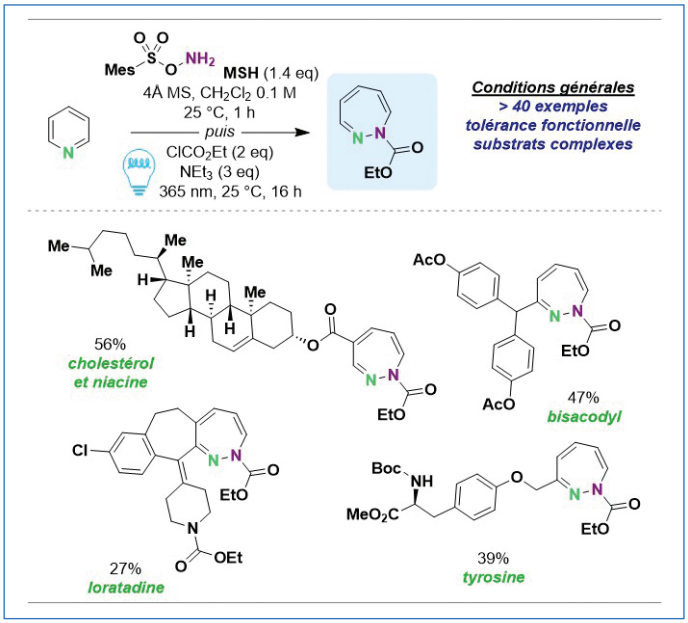


Figure 4 - Champ d'application de la méthodologie développée.

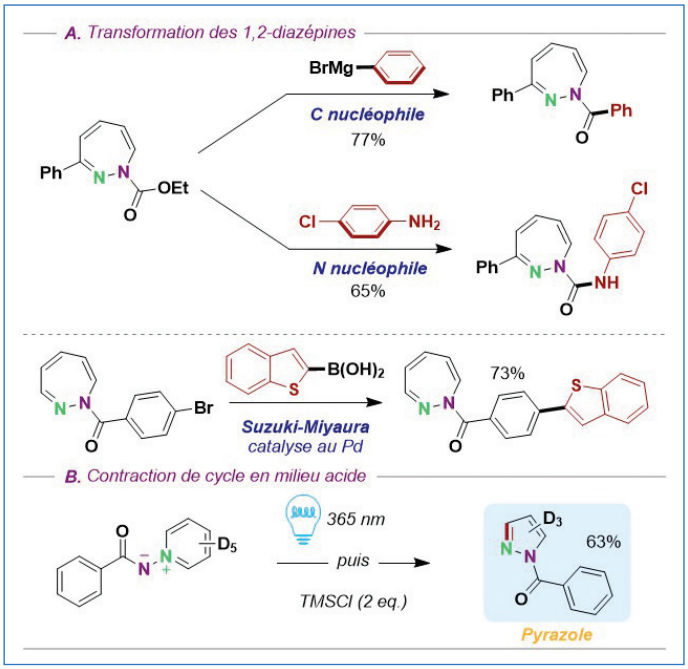


Figure 5 - Utilisation et transformation des 1,2-diazépines.

Une fois la séquence maîtrisée, le champ d'application a pu être évalué (*figure 4*). Il ressort que de nombreuses fonctions chimiques sont préservées (esters, nitriles, halogènes, hétérocycles…). Plus important encore, le réarrangement peut être réalisé sur des molécules complexes au potentiel bioactif avéré, telles que la loratadine ou le bisacodyl, donnant ainsi de nouveaux analogues. Même si, dans la majorité des cas, le rendement isolé avoisine les 50 %, la plupart des substrats formés seraient impossibles à synthétiser par des méthodes conventionnelles.

Diverses transformations peuvent être réalisées sur les 1,2-diazépines obtenues. Par exemple, des nucléophiles carbonés ou azotés substituent le groupe éthoxy. Les couplages pallado-catalysés sont également permis, comme en témoigne le produit biaryle obtenu par couplage de Suzuki-Miyaura avec un très bon rendement. Ces exemples démontrent l'intérêt synthétique des 1,2-diazépines qui peuvent s'inscrire dans une séquence réactionnelle multi-étapes (*figure 5A*).

De manière purement fortuite, il a été montré qu'en présence de traces d'acide de Brønsted, comme de l'acide chlorhydrique résultant de l'hydrolyse de chlorure de triméthylsilyle (ou TMSCl), les 1,2-diazépines étaient intégralement consommées dans le milieu réactionnel. Parmi les produits identifiés, le dérivé pyrazole a pu être isolé. Ce dernier résulte d'une réaction de contraction de cycle dont la force motrice est la réaromatisation de l'hétérocycle. Il est à noter que cette transformation s'accompagne d'une part significative de produits de décomposition non identifiés, ce qui se traduit par des rendements modestes pour les produits isolés. Si l'intérêt synthétique de convertir des cycles pyridines en pyrazoles de manière si peu efficace est discutable, cette réaction permet néanmoins de préparer le cycle pyrazole trideutéré, auparavant inaccessible, à partir de la pyridine deutérée (*figure 5B*).

Cette sensibilité aux acides nous a fait réaliser que le protocole que nous avions décrit comportait quelques limites. En effet, les réactifs utilisés pour former les ylures de 1-aminopyridinium sont essentiellement des composés chlorés, hydrolytiquement instables, et responsables de la génération de HCl dans le milieu lorsqu'ils réagissent avec le sel de 1-aminopyridinium. Cela permet d'expliquer que la plupart des rendements isolés avoisinent les 50 % ; une partie du milieu réactionnel peut être sujette aux dégradations. Afin de limiter ces réactions secondaires, il a été nécessaire de développer une activation alternative ne générant pas de HCl. C'est dans ce contexte que les dérivés isocyanates ont été considérés. Stables, facilement préparés à partir de divers précurseurs ou commercialement disponibles, ils réagissent efficacement avec des nucléophiles azotés pour former les urées correspondantes.

Les premiers essais ont rapidement été concluants avec un excellent rendement de 88 % pour la 1,2-diazépine résultant de la réaction entre l'iodure de 1-aminopyridinium et du phénylisocyanate (PhNCO) en présence de triéthylamine sous irradiation photochimique à 365 nm (*figure 6*). Il est à noter que tous ces produits sont commercialement disponibles et accessibles en larges quantités.

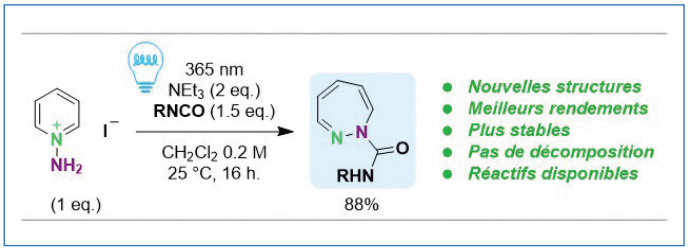


Figure 6 - L'alternative des isocyanates comme groupement activant.

En revanche, cette approche ne peut être transposée aux analogues isothiocyanates ; en effet, la charge négative de l'ylure intermédiaire n'est alors plus localisée sur l'atome d'azote, mais sur l'atome de soufre. Cette théorie a pu être validée en présence d'un électrophile, le 2-bromoacétate d'éthyle, en présence de base. Ainsi, la *S*-alkylation a été observée, conduisant après deux déprotonations successives suivie d'une extrusion de l'atome de soufre, puis de la réaromatisation du cycle, à la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (*figure 7*).

L'étude du champ d'application de cette voie alternative a été réalisée en variant la nature du réactif isocyanate commercial engagé. La plupart des espèces obtenues ont été isolées avec d'excellents rendements, que ce soit en série aromatique ou aliphatique. À noter que cette stratégie peut être conduite à l'échelle du gramme sans poser de difficulté.

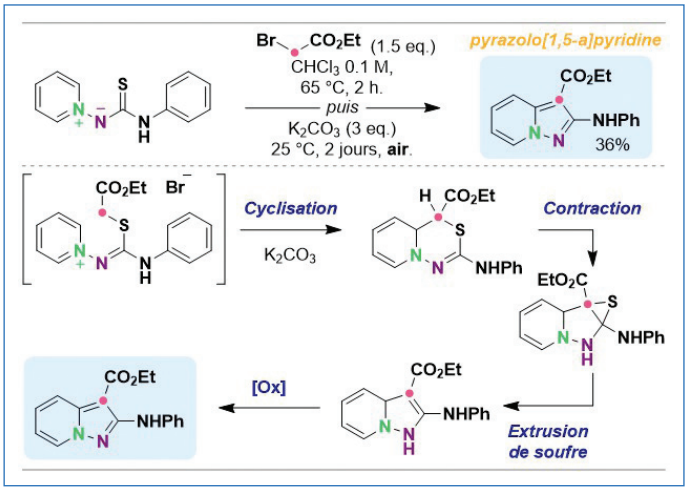


Figure 7 - Synthèse de la pyrazolo[1,5-*a*]pyridine.

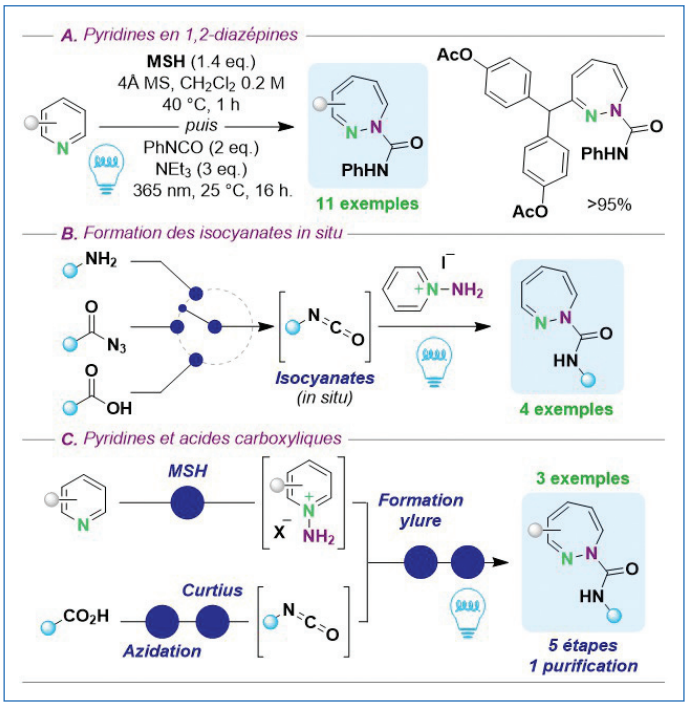


Figure 8 - Protocoles multi-étapes de préparation de 1,2-diazépines à partir de ressources abondantes.

Quelques limites demeurent cependant. En effet, une fois encore, les composés nitrés ne permettent pas l'obtention de la diazépine correspondante. De même, des substituants très riches en électrons en *para* du système aromatique semblent inhiber le réarrangement.

Cette méthodologie est également applicable à des pyridines diversement substituées après une réaction d'amination préalable en présence de MSH. La diazépine obtenue à partir du bisacodyl, isolée avec un rendement quantitatif, illustre parfaitement l'amélioration du protocole précédemment décrit (*figure 8A*).

Plus intéressant encore, les isocyanates peuvent être facilement préparés *in situ* à partir d'azoture d'acyles, d'anilines ou encore d'acides carboxyliques. En tirant avantage de ces possibilités, la robustesse du protocole a pu être démontrée et s'avère être totalement compatible avec ces conditions à travers trois séquences monotopes (*figure 8B*). Il est possible d'augmenter la complexité du système en synthétisant trois dérivés 1,2-diazépines directement à partir de pyridines et d'acides carboxyliques sans purification intermédiaire. Ainsi,

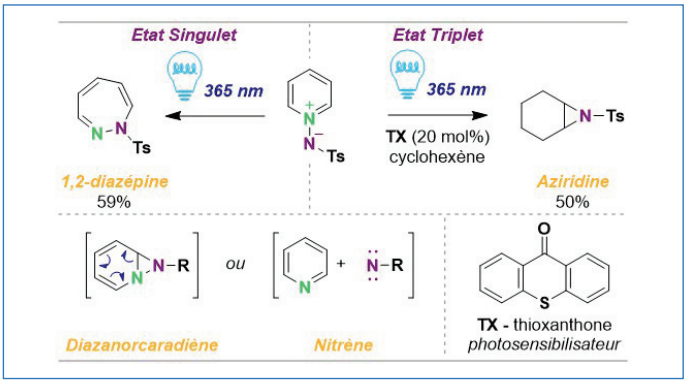


Figure 9 - Mécanisme proposé du réarrangement photochimique.

ce nouveau protocole s'avère être très pratique pour préparer très simplement et rapidement des molécules complexes portant un noyau 1,2-diazépine (*figure 8C*).

Concernant le mécanisme du réarrangement lui-même, des hypothèses avaient déjà été formulées il y a plus de 50 ans. Grâce à la détermination d'un effet cinétique isotopique inverse de second ordre, il a été possible de prouver la nature de l'intermédiaire diazanorcaradiène dont la nature demeurait spéculative (*figure 9*). De même, les ylures de 1-aminopyridinium se comportent différemment selon qu'ils se trouvent dans un état excité singulet (irradiation directe) ou triplet (transfert d'énergie avec un photosensibilisateur). Si le premier conduit à la formation de la 1,2-diazépine espérée, l'état triplet est responsable d'une rupture homolytique de la liaison *N–N* générant un intermédiaire nitrène dans le milieu. Ce dernier a pu être piégé par une oléfine simple, donnant lieu à l'aziridine correspondante.

En conclusion, ces travaux ont permis l'émergence d'un protocole photochimique robuste pour convertir efficacement et rapidement des pyridines substituées en 1,2-diazépines par insertion désaromatisante d'atome d'azote. Le verrou synthétique que représentait la synthèse de ces hétérocycles est désormais levé.

À présent, des efforts devront être investis dans l'étude de la réactivité de cette plateforme synthétique afin d'accroître la complexité moléculaire des 1,2-diazépines, et d'accéder à des espaces chimiques encore insondés.

[1] A. Gomtsyan, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2012**, *48*, p. 7-10, https://doi.org/10.1007/s10593-012-0960-z
[2] A. P. Taylor *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, p. 6611-37, https://doi.org/10.1039/C60B00936K
[3] www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2025 (consulté le 07/01/2026).
[4] F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, p. 6752-56, https://doi.org/10.1021/jm901241e
[5] T. J. Ritchie, S. J. F. Macdonald, *Drug Discov. Today*, **2009**, *14*, p. 1011-20, https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.07.014
[6] M. Ishikawa, Y. Hashimoto, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, p. 1539-54, https://doi.org/10.1021/jm101356p
[7] A. Krzyzanowski, A. Pahl, M. Grigalunas, H. Waldmann, *J. Med. Chem.*, **2023**, *66*, p. 12739-50, https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00689
[8] T. P. Meagher, R. Murugan, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor (eds), Elsevier, Oxford, **2008**.
[9] E. Boudry, F. Bourdreux, J. Marrot, X. Moreau, C. Ghiazza, *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, *146*, 2845-2854, https://doi.org/10.1021/jacs.3c14467
[10] X. Moreau, C. Ghiazza, *Synthesis*, **2024**, *56*, p. 3119-30, https://doi.org/10.1055/a-2335-8799
[11] C. Ghiazza, A. Damond, J. Marrot, X. Moreau, *Adv. Synth. Catal.*, **2025**, *367*, e202401201, https://doi.org/10.1002/adsc.202401201
[12] J. Streith, J.-M. Cassal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, *7*, p. 129, https://doi.org/10.1002/anie.196801291
[13] J. Streith, J. P. Luttringer, M. Nastasi, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, p. 2962-67, https://doi.org/10.1021/jo00819a012

Clément GHIAZZA, chargé de recherche au CNRS, a reçu le ***Prix Émergence Marc Julia 2025 de la division Chimie organique de la Société Chimique de France***.

