

les attributions de configuration faites pour les dérivés *cis* et, en particulier pour **8** ($J_{4,6} = 1,1$ Hz, $J_{5,6} = 11,4$ Hz, $J_{4,5} = 6,2$ Hz) obtenu en faibles quantités.

Les spectres UV. des alcènes préparés indiquent qu'il existe une conjugaison entre l'hétérocycle et la double liaison et donc que ces groupements sont voisins de la coplanéité. Comme d'autre part la conformation au niveau de la liaison C(4)–C(5) peut être déterminée [5] à l'aide des constantes de couplage $J_{4,5}$ et $J_{4,6}$ et que la conformation du cycle furannique est celle habituellement rencontrée dans les 0-isopropylidène-1,2- α -xylofuranoses (${}^3T_2 \rightleftharpoons {}^3E \rightleftharpoons {}^3T_4$), les relations spatiales entre les différents éléments de structure des composés préparés peuvent être facilement établies. Ceci rend ces vinylogues de C-glycosides, et leurs analogues amino-3-désoxy-3 dont la synthèse est en cours dans notre laboratoire, des modèles particulièrement intéressants pour l'élaboration de structures pharmacodynamiquement actives.

Nous remercions le *Fonds national suisse de la recherche scientifique* d'un subside (n° 2479-71).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet, S. Jaccard-Thorndahl, L. Faivre & R. Massard, *Helv.* **56**, 1303 (1973).
 [2] J. M. J. Tronchet & R. E. Moskalyk, *Helv.* **55**, 2816 (1972).
 [3] J. M. J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, N. Le-Hong, F. Perret, J. Poncet & J. B. Zumwald, *Helv.* **56**, 1310 (1973).
 [4] M. L. Wolfrom & S. Hanessian, *J. org. Chemistry* **27**, 1800 (1962).
 [5] J. M. J. Tronchet & B. Baehler, *Helv.* **54**, 546 (1971).

265. Quinazolines et benzodiazépines-1,4. LX¹) Imidazo[5,1-*c*]benzodiazépines-1,4.

par Roland Jaunin et Wolf Arnold

Départements de Recherche Chimique et de Physique de
F. Hoffmann-La Roche & Cie, SA, Bâle

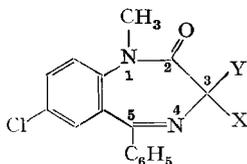
(21. VIII. 73)

Summary. Upon treatment with oxalyl chloride followed by reaction with the appropriate nucleophile, the 3-carbamoyl-benzodiazepines **6**, **7** and **8** were converted stereospecifically to the tricyclic compounds **12**, **13**, **14**, **16** and **19**. Epimerization of **19** in presence of *p*-toluenesulfonic acid led to **21**. The stereochemistry of these tricyclic compounds and of some of their N(2)-alkyl derivatives (**22–31**) has been established by NMR. spectroscopy. Under proper reaction conditions, attack by bases on the tricyclic esters **13** and **26** was shown to cause an inversion of the chiral center C(11a) and to yield stereospecifically rearranged products, *e.g.* **23** from **26** and **33** from **13**.

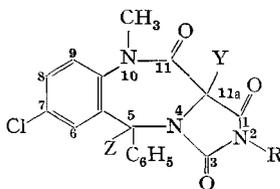
Le présent mémoire décrit la préparation de diverses imidazo[5,1-*c*]benzodiazépines-1,4 du type II à partir d'amides du type I (X = CONH₂; Y = R, OR, COOR; R = alkyle). Ces composés tricycliques peuvent être considérés comme des dérivés du diazépam (**I**, X = Y = H) portant un cycle condensé en 3,4; de tels dérivés, à notre connaissance, n'avaient pas encore été mentionnés dans la littérature²⁾.

¹⁾ Communication précédente: voir [1].

²⁾ Un autre mémoire sur les pyrrolo[2,1-*c*]benzodiazépines-1,4 est en voie de parution [1].

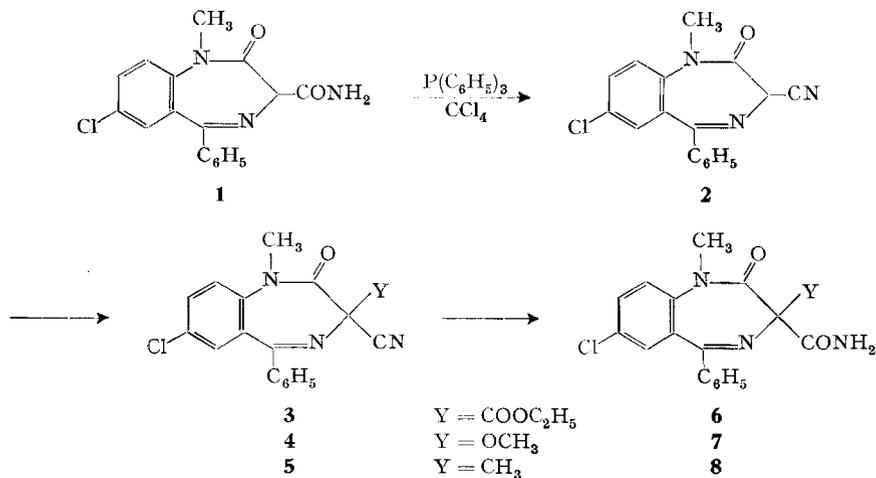


I



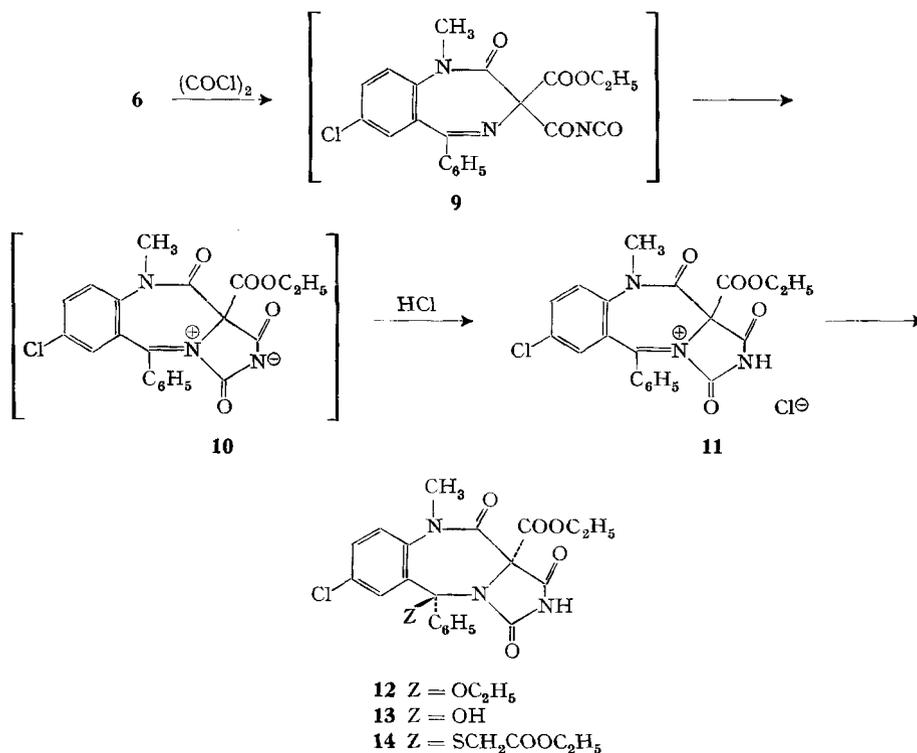
II

1. Préparation des amides intermédiaires. - Le produit de départ, le dérivé 3-éthoxycarbonylé I ($X = \text{COOEt}$, $Y = \text{H}$) [2], a d'abord été transformé en l'amide **1** sous l'action de l'ammoniac dans le méthanol. En traitant **1** par la triphénylphosphine dans le tétrachlorure de carbone, selon la méthode récente de *Yamato & Sugasawa* [3], nous avons obtenu le nitrile **2** avec un rendement de 76%. Ce nitrile se laissant facilement substituer en position 3, nous avons pu préparer à l'aide de techniques conventionnelles les nitriles éthoxycarbonylé **3**, méthoxylé **4** et méthylé **5**. Enfin, l'hydrolyse des nitriles **3**, **4** et **5**, effectuée soit dans l'acide sulfurique concentré, soit dans l'acide acétique glacial contenant 33% d'acide bromhydrique, a fourni avec un bon rendement les amides correspondants **6**, **7** et **8**.



2. Préparation des composés tricycliques. - Lorsqu'on chauffe l'amide éthoxycarbonylé **6** dans le chlorure d'éthylène en présence de chlorure d'oxalyle, un chlorhydrate peu soluble ne tarde pas à précipiter. Si l'on introduit alors de l'éthanol, ce sel réagit rapidement en donnant l'imidazo-benzodiazépine **12** avec un rendement de 65%. Il est également possible d'isoler ce chlorhydrate et de le faire réagir soit avec un alcool, soit avec d'autres agents nucléophiles; nous avons ainsi obtenu avec l'eau, le dérivé hydroxylé **13**, et avec le thioglycolate d'éthyle, l'ester thioglycolique **14**.

La constitution des imidazobenzodiazépines **12**, **13** et **14** est confirmée par leurs spectres UV., IR, et RMN. En particulier, les spectres UV. révèlent la disparition de la double liaison $\text{C}=\text{N}$ et les spectres IR. comportent deux bandes CO à des fréquences relativement élevées (vers 1760 et 1800 cm^{-1}) indiquant la présence d'un imide cyclique



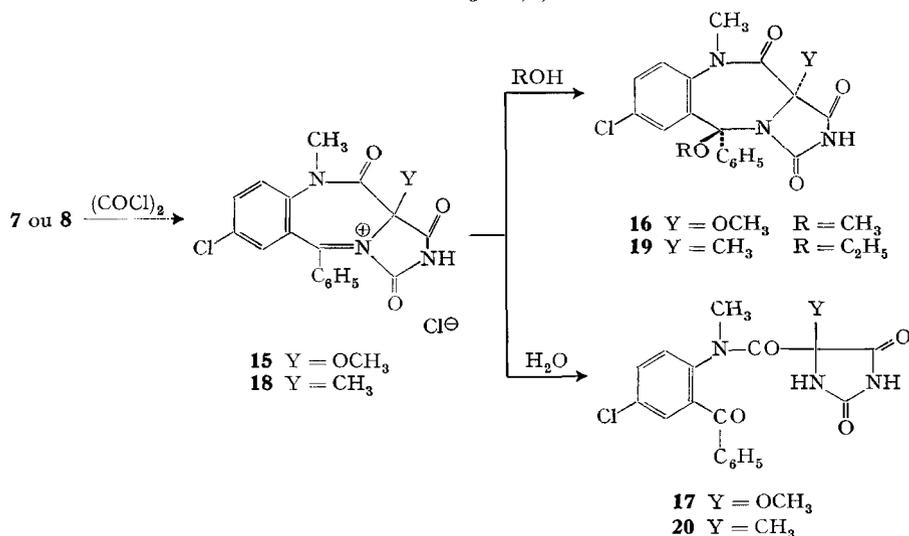
pentagonal. Quant aux spectres de RMN., ils permettent d'affirmer que la réaction est stéréospécifique, puisqu'on n'obtient qu'un seul diastéreo-isomère dans chaque cas; de plus, dans les trois spectres de **12**, **13** et **14**, le proton H-C(6) donne lieu à un signal vers 6,0 ppm., révélant ainsi un fort blindage par le groupe phényle en position 5 (voir Tableau 1 et discussion sur la stéréochimie des composés tricycliques).

La formation de ces composés tricycliques peut s'expliquer en attribuant la formule **11** au chlorhydrate obtenu dans la première phase de la réaction. Celle-ci débiterait ainsi par la transformation de l'amide **6** en acylisocyanate **9**, qui s'isomériserait en donnant la bétaine **10**, particulièrement bien stabilisée par résonance; l'addition d'une molécule de HCl à **10** fournirait alors le sel d'iminium **11**³⁾, peu soluble, qui réagirait stéréospécifiquement avec les agents nucléophiles.

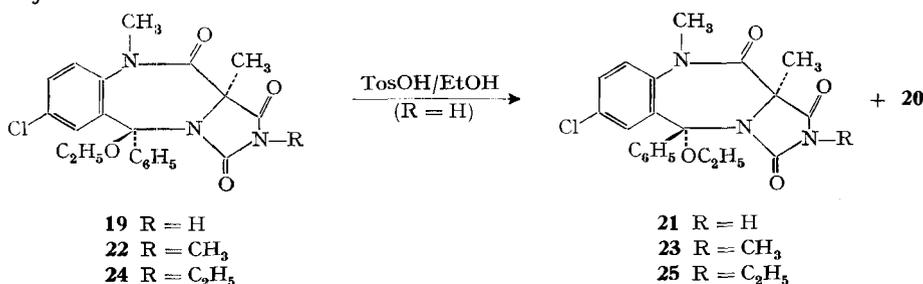
Traités de même par le chlorure d'oxalyle puis par l'alcool approprié, les amides **7** et **8** fournissent avec un rendement de 64–68% les composés tricycliques **16** et **19**, dont la stéréochimie est semblable à celle des dérivés **12–14** (voir Tableau 1). Il convient cependant de relever qu'avec l'amide **8**, ce rendement ne peut être obtenu que si, après avoir isolé le sel d'iminium **18**, on le fait réagir avec l'éthanol en présence d'un excès d'accepteur de protons (éthyl-diisopropylamine); cette particularité provient du fait que le composé tricyclique méthylé **19** est nettement plus sensible aux acides que les composés analogues éthoxycarbonylé **12** et méthoxylé **16**.

³⁾ A l'état sec, ce sel est relativement peu stable et a tendance à libérer HCl; c'est pourquoi, nous avons renoncé à l'analyser.

L'action de l'eau sur les sels d'iminium **15** et **18** ne donne pas les dérivés hydroxylés tricycliques correspondant à **13**, mais bien les composés cétoniques «ouverts» **17** et **20**. Les spectres de RMN. de **17** et **20** se distinguent en effet de celui de **13** tout d'abord par l'absence de signal vers 6,0 ppm. (pas de blindage de H-C(6)), puis par un élargissement très sensible des pics dus aux divers groupes CH₃ (empêchement stérique de la libre rotation autour de la liaison NCH₃-CO)⁴.



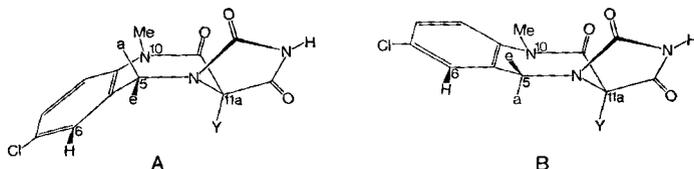
L'observation relevée plus haut, concernant la sensibilité aux acides du composé tricyclique méthylé **19**, nous a incités à chauffer cette substance dans une solution éthanolique d'acide *p*-toluènesulfonique. Il en est résulté un mélange dont nous avons pu isoler avec un rendement de 12% le composé **21**, épimère du produit de départ, à côté d'une quantité relativement importante de cétone **20**. Le spectre de RMN. de **21**, contrairement à celui de **19**, ne présente pas de signal vers 6,0 ppm.; les deux épimères **19** et **21** ont été d'autre part caractérisés sous forme de leurs dérivés N(2)-méthylés (resp. **22** et **23**) et N(2)-éthylés (resp. **24** et **25**), obtenus sous l'action de l'iodure de méthyle ou d'éthyle dans le diméthylformamide en présence de carbonate de potassium anhydre.



⁴) Les spectres UV. et IR. ne permettent pas d'établir une distinction claire entre les composés tricycliques et les formes ouvertes cétoniques.

Les différents dérivés N(2)-alkylés **26–31**, reportés dans le Tableau 2, ont été préparés à des fins pharmacologiques au moyen de deux méthodes standard décrites dans la Partie expérimentale.

3. Stéréochimie des composés tricycliques. – L'étude de la stéréochimie des composés du type II peut être ramenée à deux questions essentielles: premièrement, celle de la distinction entre les deux structures conformères possibles **A** et **B** – que nous avons représentées pour simplifier comme des formes «pseudo-bateau» et «pseudo-chaise» – et secondement, celle des configurations relatives des atomes C(5) et C(11a). Ces deux questions ont pu être élucidées sans ambiguïté à l'aide de la spectroscopie RMN.



La distinction entre les deux types de conformères **A** et **B** peut se faire par comparaison avec les spectres RMN. de certains composés du type I. Le composé **8**, par exemple, est un mélange de deux conformères, dont le spectre RMN. présente pour le groupe $\text{CH}_3\text{-C}(3)$ deux signaux à 2,04 ppm. et 1,18 ppm.; or, ce dernier signal, qui par rapport au premier a subi un déplacement marqué vers les champs forts, provient manifestement du conformère chez lequel le groupe $\text{CH}_3\text{-C}(3)$ est blindé sous l'effet de l'anisotropie diamagnétique du cycle benzénique de la benzodiazépine. Si l'on considère, d'autre part, les spectres des composés tricycliques du type II, on voit que les signaux des protons du groupe Y sont, par rapport à leurs valeurs «normales», systématiquement déplacés vers les champs forts; ces protons sont donc blindés (voir Tableau 1). Ainsi les déplacements chimiques des signaux de $\text{CH}_3\text{-C}(11a)$ chez les composés **19**, **21**, **22**, **23**, **24** et **25** sont tous compris entre 1,1 et 1,4 ppm.; ces composés correspondent donc, du point de vue conformationnel, au conformère de **8** dont le groupe $\text{CH}_3\text{-C}(3)$ est blindé. De même, chez les composés II pour lesquels $\text{Y} = \text{COOC}_2\text{H}_5$ (**12**, **13**, **14** et **26**), les protons des groupes CH_2 de la fonction ester sont nettement blindés (valeur observée: env. 3,8 ppm., valeur «normale»: env. 4,2 ppm.); enfin, un blindage évident intervient également pour les protons du groupe $\text{CH}_3\text{O-C}(11a)$ des composés **16** et **27** (valeur observée: env. 3,0 ppm.). On peut donc en déduire que tous les composés du type II se présentent sous la forme «pseudo-bateau» **A**, la seule qui permette aux protons du groupe Y d'être blindés sous l'effet du cycle benzénique de la benzodiazépine. Si, par ailleurs, ce blindage était dû à l'anisotropie diamagnétique du groupe phényle en C(5), il ne devrait se manifester, à supposer que la conformation soit du type «pseudo-chaise» **B**, que chez un seul des isomères des paires **19** et **21**, **22** et **23**, ainsi que **24** et **25**.

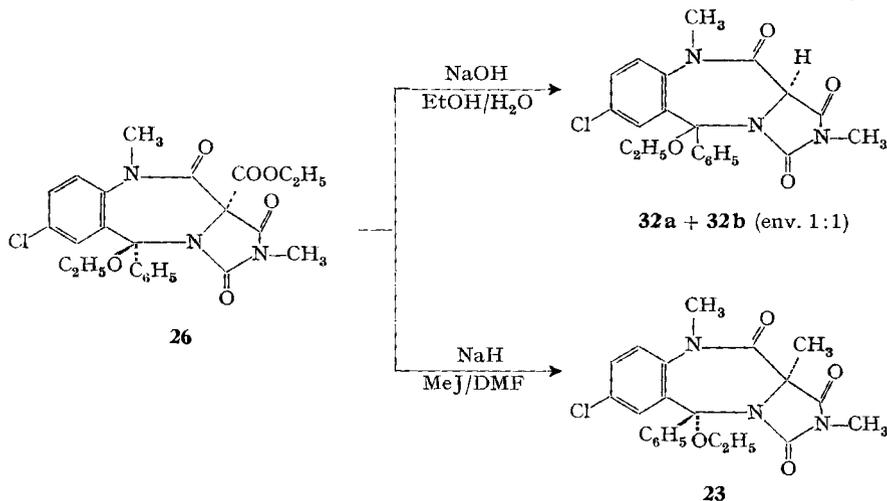
En ce qui concerne la configuration en C(5), l'orientation pseudo-équatoriale ou pseudo-axiale du substituant Z et du groupe phényle peut être déduite de la position du signal attribué au proton H-C(6). Ce signal, en effet, apparaît dans tous les composés tricycliques soit vers 6–6,3 ppm. (série α), soit vers 7,7–8 ppm. (série β). Or, l'examen des modèles de *Dreiding* permet de constater que lorsque le groupe phényle

est en position pseudo-équatoriale (Y et Z en *trans*) et que, de plus, il se trouve orienté de la façon la plus favorable du point de vue stérique, on doit alors s'attendre à un fort blindage de H-C(6). C'est précisément ce que l'on constate pour les composés appartenant à la série α .

A l'aide des modèles de *Dreiding*, on peut également prévoir que lorsque le groupe phényle est en position pseudo-axiale (Y et Z en *cis*), son anisotropie diamagnétique doit provoquer un déplacement vers les champs forts du signal des protons de CH₃-N(10); les signaux dus à CH₃-N(10) apparaissent effectivement à des champs systématiquement plus forts dans la série β (2,8–3,0 ppm.) que dans la série α (3,4–3,5 ppm.).

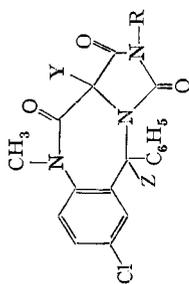
On peut relever encore d'autres différences entre les isomères des séries α et β , comme par exemple celles qui se rapportent au déplacement chimique des protons de CH₃-C(11a) dans les paires **19** et **21**, **22** et **23**, ainsi que **24** et **25** (dans la série β , le signal dû à CH₃-C(11a) apparaît toujours à un champ plus faible que dans la série α). Comme il s'agit de différences peu importantes dont l'interprétation est plutôt délicate, nous n'en avons pas tenu compte dans cette discussion.

4. Action des bases sur les esters **12, **13** et **26**.** – La présence de trois groupes carbonyle fixés sur le même atome de carbone rend particulièrement sensibles aux bases les dérivés tricycliques éthoxycarbonylés en position 11a. Cette sensibilité aux agents basiques ne peut toutefois se manifester que chez les esters N(2)-alkylés, qui ne peuvent donner de sels avec les alcalis; c'est ainsi que l'ester **12** reste inaltéré par chauffage en présence de soude caustique éthanolique. En revanche, traité dans les mêmes conditions d'hydrolyse, l'ester N(2)-méthylé **26** réagit en donnant les deux épimères décarboxylés **32a** et **32b** en quantités à peu près équivalentes; une recristallisation fractionnée dans l'éthanol nous a permis d'isoler l'épimère **32b**, dont le spectre RMN. révèle qu'il appartient à la série β (voir Tableau 1).



Fait étonnant, l'ester **26** réagit avec l'hydrure de sodium en présence d'iodure de méthyle dans le diméthylformamide (DMF) en donnant stéréospécifiquement et avec un rendement de 66% après purification le dérivé méthylé **23**, identique au produit de

Tableau 1. Spectres de RMN. des composés tricycliques



R = H
 R = Me ou Et
 solvant: (CD₃)₂SO
 solvant: CDCl₃

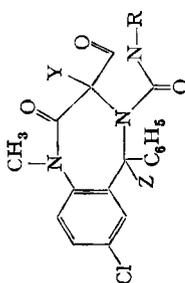
Y	Z	R	Série ^{a)}	H-C(6)	CH ₃ -N(10)	H-N(2) ou CH ₃ -N(2)	Autres signaux
12	COOEt	H	α	5,97, <i>m</i> ^{b)}	3,40	~11,8	OCH ₂ CH ₃ : ~3,58 (Z) et 3,75 (Y) OH: 7,37 OCH ₂ CH ₃ : 3,78
13	COOEt	H	α	6,05, <i>m</i> ^{b)}	3,38	11,65	OCH ₂ CH ₃ (Y): 3,78
14	COOEt	SCH ₂ COOEt	α	5,93, <i>m</i> ^{b)}	3,44	~11,9	CH ₃ O-C(5): 3,35 ou 3,32 ^{e)} CH ₃ O-C(11a): 2,97
16	OMe	H	α	6,00, <i>m</i> ^{b)}	3,32 ou 3,35 ^{e)}	~11,7 (très large)	CH ₃ -C(11a): 1,12
19	Me	H	α	6,00, <i>m</i> ^{b)}	3,40	~11,3	CH ₃ -C(11a): 1,27
21	Me	H	β	7,75, <i>d</i>	2,88	~11,3	CH ₃ -C(11a): 1,24
22	Me	Me	α	6,27, <i>d</i>	3,47	3,04	CH ₃ -C(11a): 1,39
23	Me	Me	β	7,89, <i>d</i>	2,95	3,12	CH ₃ -C(11a): 1,23
24	Me	Et	α	6,25, <i>d</i>	3,46	-	CH ₃ -C(11a): 1,38
25	Me	Et	β	7,87, <i>d</i>	2,95	-	OCH ₂ CH ₃ : ~3,75 et ~3,85 CH ₃ O-C(5): 3,40 ou 3,44 ^{e)} CH ₃ O-C(11a): 3,07
26	COOEt	Me	α	6,24, <i>d</i>	3,48	3,04	H-C(11a): 4,63 H-C(11a): 4,70
27	OMe	Me	α	6,23, <i>d</i>	3,44 ou 3,40 ^{e)}	3,07	
32a	H	Me	α	6,27, <i>m</i> ^{b)}	3,44	3,04	
32b	H	Me	β	8,00, <i>d</i>	2,84	3,13	

a) Série α: Y et Z en *trans*; série β: Y et Z en *cis*.

b) Pas de doublet par suite de couplage virtuel.

c) Les 2 signaux CH₃-N(10) et CH₃O-C(5) sont presque confondus.

Tableau 2. Méthodes de synthèse, points de fusion et analyses des composés tricycliques



Y	Z	R	Série ^{a)}	Méthode		F. Solvant	Formule brute	Analyse	Calc. %	
				Rdt.	F.				Tr. %	
22	Me	OEt	Me	α	A	206-208° EtOH	C ₃₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ (427,9)	C 61,76 H 5,18	N 9,82	
23	Me	OEt	Me	β	A	260-262° (déc.) EtOH	C ₃₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ (427,9)	C 61,51 H 5,18	N 9,81	
24	Me	OEt	Et	α	A	177-179° EtOH	C ₂₃ H ₂₄ ClN ₂ O ₄ (441,9)	C 61,71 H 5,19	N 9,71	
25	Me	OEt	Et	β	A	242-244° (déc.) EtOH	C ₃₃ H ₂₄ ClN ₂ O ₄ (441,9)	C 62,51 H 5,47	N 9,51	
26	COOEt	OEt	Me	α	A	228-231° EtOH	C ₃₄ H ₂₄ ClN ₂ O ₆ (485,5)	C 59,32 H 4,98	N 8,65	
27	OMe	OMe	Me	α	A	280-285° (déc.) MeCN	C ₃₁ H ₂₀ ClN ₂ O ₅ (429,9)	C 58,68 H 4,76	N 9,77	
28	COOEt	OEt	CH ₂ COOEt	α	B	228-231° MeCN	C ₂₇ H ₂₈ ClN ₂ O ₈ (558,0)	C 58,12 H 5,06	N 7,53	
29	COOEt	OEt	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	α	B	164-166° Et ₂ O/hexane	C ₃₉ H ₃₅ ClN ₂ O ₆ (571,1)	C 60,99 H 6,18	N 9,81	
30	OMe	OMe	CH ₂ -CH=CH ₂	α	B	260-263° (déc.) MeCN	C ₃₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₅ (455,5)	C 60,60 H 4,86	N 9,22	
31	OMe	OMe	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	α	B	163-165° EtOH	C ₃₆ H ₃₁ ClN ₂ O ₅ (514,5)	C 60,64 H 6,07	N 10,88	

a) Série α: Y et Z en *trans*; série β: Y et Z en *cis*.

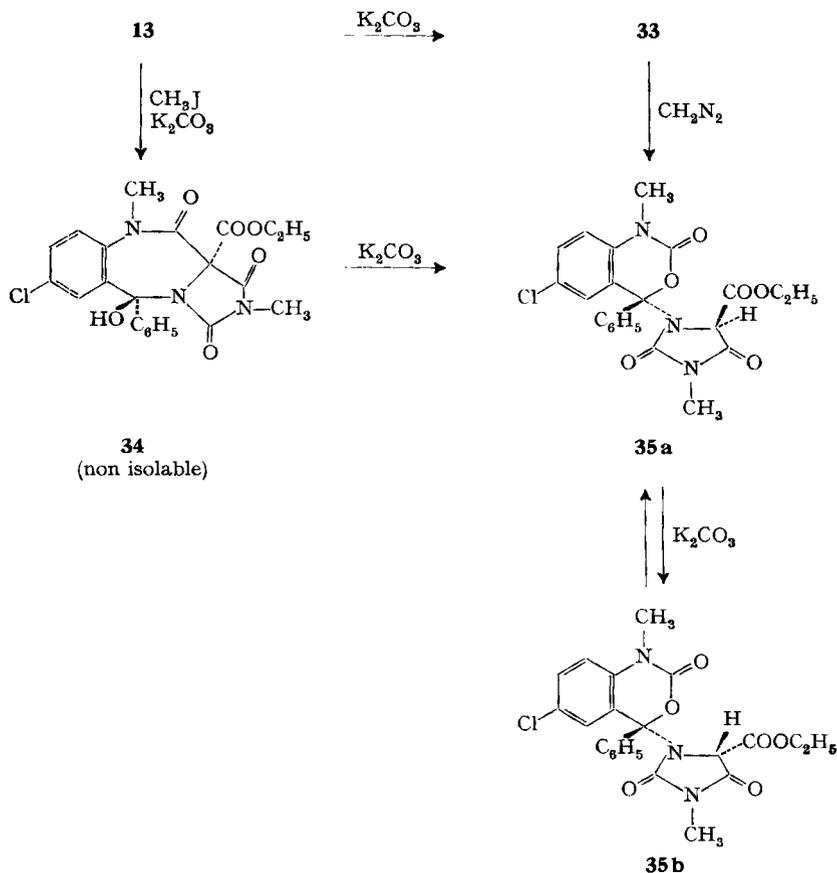
b) Produit brut, pratiquement pur.

c) Produit recristallisé une fois.

d) Produit chromatographié sur gel de silice (éluant: AcOEt/EtOH 4:1).

e) Produit recristallisé deux fois.

mêmes conditions. Par suite, on peut admettre qu'en présence d'iodure de méthyle et de carbonate de potassium, **13** donne d'abord le dérivé méthylé **34**, que celui-ci subit ensuite une transposition rapide et stéréospécifique en benzoxazinone **35a** et que, finalement, cette dernière s'épimérise dans les conditions de la réaction.



Partie expérimentale⁵⁾

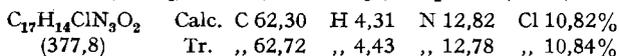
Remarques générales. Les F. ont été déterminés en tubes capillaires ouverts dans l'appareil de *Tottoli* et ne sont pas corrigés. Les spectres RMN. ont été enregistrés le plus souvent avec l'appareil *Varian A-60*, sinon avec l'appareil *Varian HA-100*; référence interne: tétraméthylsilane (TMS); les valeurs δ sont données en ppm (TMS = 0) et les abréviations suivantes ont été utilisées: *s* = singulet, *d* = doublet, *t* = triplet, *q* = quadruplet, *m* = multiplet; les signaux correspondant aux protons aromatiques ne sont pas indiqués. Les spectres IR. ont été relevés à l'état solide (pastilles de KBr) et les maxima d'absorption sont indiqués en cm^{-1} .

Les microanalyses ont été effectuées dans notre Laboratoire analytique sous la direction du Dr. *A. Dirscherl*.

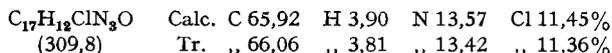
1. Amides intermédiaires. – *Carbamoyl-3-chloro-7-dihydro-2,3-méthyl-1-phényl-5-1H-benzodiazépin-1,4-one-2 (I)*. A une solution saturée d'ammoniac dans 1200 ml de méthanol, on ajoute

⁵⁾ Avec la collaboration technique de *P. Ammann* et *R. Tuor*.

par portions 71,3 g (0,2 mol) de chloro-7-éthoxycarbonyl-3-dihydro-2,3-méthyl-1-phényl-5-1H-benzodiazépin-1,4-one-2 [2] et agite 15 h à température ordinaire. On évapore à sec et triture le résidu dans un peu d'éther bouillant. Rdt.: 64 g (98%) de cristaux jaune clair, F. 242–247° (déc.); après recristallisation dans le méthanol, cristaux incolores de même F. IR.: 3460 (NH₂), 1717, 1685 (2 CO amide). – RMN. (CDCl₃): ~7,0 (2H, *d*, large) NH₂; 4,32 (1H, *s*) CH; 3,44 (3H, *s*) CH₃.

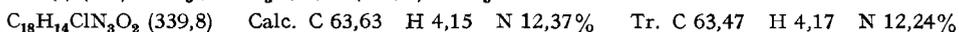


Chloro-7-cyano-3-dihydro-2,3-méthyl-1-phényl-5-1H-benzodiazépin-1,4-one-2 (2). On dissout 104,0 g (0,4 mol) de triphénylphosphine dans un mélange de 350 ml de tétrachlorure de carbone et 400 ml de dioxanne, ajoute 65,5 g (0,2 mol) de l'amide **1** et chauffe 90 min à 80°. L'amide se dissout peu à peu et l'on obtient une solution orange, que l'on évapore à sec sous pression réduite. On reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore de nouveau à sec. L'huile résiduelle cristallise après trituration avec un peu d'éther. Le produit brut, qui contient encore beaucoup d'oxyde de triphénylphosphine, fournit après une recristallisation dans l'éthanol 47 g (76%) d'un produit pratiquement pur, F. 208–210°; après une nouvelle recristallisation dans l'éthanol, cristaux incolores, F. 209–211°. – IR.: 2266 (CN). – RMN. (CDCl₃): 4,78 (1H, *s*) CH; 3,45 (3H, *s*) CH₃.



Chloro-7-cyano-3-éthoxycarbonyl-3-dihydro-2,3-méthyl-1-phényl-5-1H-benzodiazépin-1,4-one-2 (3). On ajoute en une fois, à température ordinaire et sous azote, 46,5 g (0,15 mol) du nitrile **2** à une suspension de 0,16 mol d'hydrure de sodium (6,5 g NaH à 60% dans de l'huile minérale) dans 380 ml de diméthoxyéthane. Après 15 min d'agitation, durant lesquelles la température s'élève spontanément à env. 40°, on refroidit à 0° la solution rouge ainsi obtenue et introduit goutte à goutte à 0–5° une solution de 40,0 g (0,37 mol) de chloroformiate d'éthyle dans 100 ml de diméthoxyéthane. On chauffe alors 2 h à 50°, puis verse dans 800 ml d'eau glacée. Il se sépare une huile, que l'on extrait au chlorure de méthylène. Après séchage et évaporation du solvant, l'huile résiduelle est d'abord triturée avec un peu d'hexane, que l'on jette, puis dissoute dans 100 ml d'éther. Après un repos d'une nuit à la glacière, le produit qui a cristallisé est essoré, lavé avec un peu d'éther et recristallisé dans l'éthanol. On obtient 39 g (68%) d'un produit presque incolore, F. 142–145°, suffisamment pur pour l'étape suivante; après une nouvelle recristallisation dans l'éthanol, cristaux incolores, F. 146–148°. – IR.: 1768 (CO ester), 1697 (CO amide), bande CN non discernable. – RMN. (CDCl₃): présence de 2 conformères I et II, rapport env. 4:3; 4,49 (*q*); 3,82 (*q*) (2H) CH₂CH₃^I, CH₂CH₃^{II}; 3,45 (3H, *s*) NCH₃^{I+II}; 1,42 (*t*) et 1,00 (*t*) (3H) CH₂CH₃^I, CH₂CH₃^{II}.
C₂₀H₁₆ClN₃O₃ (381,8) Calc C 62,92 H 4,22 N 11,01% Tr. C 62,75 H 4,28 N 10,80%

Chloro-7-cyano-3-dihydro-2,3-méthoxy-3-méthyl-1-phényl-5-1H-benzodiazépin-1,4-one-2 (4). On met en suspension 18,6 g (0,06 mol) du nitrile **2** et 9,4 g (0,07 mol) de N-chlorosuccinimide dans 180 ml d'acide acétique glacial et chauffe 3 h à 50–55°. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite et le résidu solide, repris dans le chlorure de méthylène. On lave à l'eau, avec une solution de Na₂CO₃ 2N puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation du solvant, on triture le résidu huileux avec un peu d'éther, ce qui provoque la cristallisation presque immédiate du dérivé dichloré-3,7. On essore, lave à l'éther, reprend aussitôt dans 450 ml de méthanol bouillant et chauffe 30 min à reflux. Après refroidissement, on obtient un premier jet de cristaux, F. 172–176° (déc.), puis, après concentration du filtrat, un second jet de même pureté. Rdt. total: 15,8 g (78%) d'un produit suffisamment pur pour l'étape suivante; après une nouvelle recristallisation dans le méthanol, cristaux incolores, F. 172–176° (déc.). – IR.: 1716 (CO amide), bande CN non discernable. – RMN. (CDCl₃): présence de 2 conformères I et II, rapport env. 10:1; 3,84 (*s*), 3,14 (*s*) (3H) OCH₃^I, OCH₃^{II}; 3,50 (3H, *s*) NCH₃^{I+II}.



Chloro-7-cyano-3-dihydro-2,3-diméthyl-1,3-phényl-5-1H-benzodiazépin-1,4-one-2 (5). On dissout 18,6 g (0,06 mol) de nitrile **2** dans 100 ml de diméthylsulfoxyde, ajoute 10 ml (0,16 mol) d'iode de méthyle et 25 g de carbonate de potassium anhydre et secoue mécaniquement durant 90 min à température ordinaire. On verse ensuite dans 1,5 l d'eau glacée, essore, lave à l'eau et reprend dans le chloroforme. La solution organique est elle-même lavée à l'eau, puis séchée et

éaporée à sec. On obtient un résidu solide, que l'on recristallise dans l'éthanol: 14,9 g (77%) de cristaux incolores, F. 204–206°, qui ne changent pas après une nouvelle recristallisation dans l'éthanol. – IR.: 2230 (CN), 1680 (CO amide). – RMN. (CDCl₃): 3,47 (3H, s) NCH₃; 2,18 (3H, s) CCH₃.

C₁₈H₁₄ClN₃O (323,8) Calc. C 66,77 H 4,36 N 12,98% Tr. C 66,73 H 4,31 N 13,07%

Carbamoyl-3-chloro-7-éthoxycarbonyl-3-dihydro-2,3-méthyl-1-phényl-5-1H-benzodiazépin-1,4-one-2 (**6**). On met en suspension 19,1 g (0,05 mol) du nitrile **3** dans 100 ml d'acide acétique glacial, ajoute en une fois 100 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans l'acide acétique glacial, ce qui provoque la dissolution du produit de départ, et laisse reposer 2 h à température ordinaire. On verse ensuite dans 1 l d'éther et refroidit dans un bain de glace. Un bromhydrate de consistance mielleuse précipite: on le sépare par décantation de la liqueur surnageante et le dissout dans un peu d'eau glacée. On alcalinise à 0–5° avec de l'ammoniaque 2N et extrait aussitôt au chlorure de méthylène. La solution organique est alors lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée puis évaporée à sec. Le résidu huileux cristallise après trituration avec peu d'éther. Rdt.: 18,6 g (93%) de cristaux incolores, F. 198–202° (déc.); après recristallisation dans l'éthanol, F. 200–204° (déc.). – IR.: 3430 (NH₂), 1741 (CO ester), 1710, 1689 (2 CO amide). – RMN. (CDCl₃): ~7,35 (2H, d, large) NH₂; 3,75 (2H, q) CH₂CH₃; 3,50 (3H, s) NCH₃; 0,95 (3H, t) CH₂CH₃.

C₂₀H₁₈ClN₃O₄ (399,8) Calc. C 60,08 H 4,54 N 10,51% Tr. C 60,05 H 4,60 N 10,38%

Carbamoyl-3-chloro-7-dihydro-2,3-méthoxy-3-méthyl-1-phényl-5-1H-benzodiazépin-1,4-one-2 (**7**). On procède exactement comme pour la préparation de **6**. En partant de 17,0 g (0,05 mol) de nitrile **4**, on obtient 17,2 g (96%) de cristaux incolores, F. 235–238° (déc.), qui ne changent pas après recristallisation dans l'éthanol. – IR.: 3454, 3320 (NH₂), 1723, 1689, 1659 (3 CO amide). – RMN. [(CD₃)₂SO]: présence de 2 conformères I et II, rapport env. 2:3; 3,74 (s), 2,87 (s) (3H) OCH₃^I, OCH₃^{II}; 3,47 (3H, s) NCH₃^{I+II}; les signaux du groupe CONH₂ sont partiellement confondus avec ceux des protons aromatiques.

C₁₈H₁₆ClN₃O₃ (357,8) Calc. C 60,43 H 4,51 N 11,74% Tr. C 60,34 H 4,49 N 11,63%

Carbamoyl-3-chloro-7-dihydro-2,3-diméthyl-1,3-phényl-5-1H-benzodiazépin-1,4-one-2 (**8**). On met en suspension 6,2 g (0,02 mol) du nitrile **5** dans 50 ml d'acide sulfurique concentré et agite 2 h à température ordinaire. La solution jaune pâle ainsi obtenue est versée prudemment dans 600 ml d'eau glacée. Après 10–15 min de repos, on sépare par filtration les impuretés insolubles, ajoute de la glace au filtrat, neutralise à moins de 10° par de l'ammoniaque concentrée et extrait aussitôt au chloroforme. La solution organique est alors lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée, puis évaporée à sec. L'huile résiduelle cristallise après trituration en présence d'un peu d'éther. On essore, lave à l'éther et recristallise dans le propan-2-ol. Rdt.: 4,9 g (72%) de cristaux incolores, F. 233–235° (déc.); après une nouvelle recristallisation dans le propan-2-ol F. 236–238° (déc.). – IR.: 3450, 3390 (NH₂), 1690, 1669 (2 CO amide). – RMN. (CDCl₃): présence de 2 conformères I et II, rapport env. 3:1; ~6,2 (s, large); 5,42 (s, large) (2H) NH₂^I, NH₂^{II}; 3,44 (3H, s) NCH₃^{I+II}; 2,04 (s) et 1,18 (s) (3H) CCH₃^I, CCH₃^{II}.

C₁₈H₁₆ClN₃O₂ (341,8) Calc. C 63,25 H 4,72 N 12,29% Tr. C 63,27 H 4,70 N 12,12%

2. Synthèse des composés tricycliques. – *Chloro-7-éthoxy-5-β-éthoxycarbonyl-11α-hexahydro-2,3,5,10,11,11a-méthyl-10-phényl-5α-1H-imidazo[5,1-c]benzodiazépine-1,4-trione-1,3,11* (**12**). On met en suspension 16,0 g (0,04 mol) de l'amide-ester **6** dans 80 ml de chlorure d'éthylène préalablement séché sur CaCl₂, refroidit à 10° et introduit d'un coup 4,4 ml (0,05 mol) de chlorure d'oxalyle. On chauffe ensuite 5 h à reflux: le produit de départ passe rapidement en solution, puis, après 15–30 min, le chlorure d'iminium **11** commence à précipiter. On refroidit alors à 10°, ajoute 60 ml d'éthanol, agite 15 min à température ambiante, puis évapore à sec sous pression réduite (évaporateur rotatif). Le résidu solide est délayé avec un peu d'éther glacé, puis essoré et lavé à l'éther. Après recristallisation dans l'acétonitrile, on obtient 12,3 g (65%) d'une poudre cristalline incolore, F. 211–215° (déc.). – IR.: 3224 (NH), 1803, 1765 (CO imide + CO ester), 1682 (CO amide).

C₂₃H₂₂ClN₃O₆ Calc. C 58,54 H 4,70 N 8,90 Cl 7,51%
(471,9) Tr. „ 58,51 „ 4,64 „ 8,82 „ 7,46%

Chloro-7-éthoxycarbonyl-11α-hexahydro-2,3,5,10,11,11a-hydroxy-5-β-méthyl-10-phényl-5α-1H-imidazo[5,1-c]benzodiazépine-1,4-trione-1,3,11 (**13**). On traite, comme dans la préparation de **12**,

16,0 g (0,04 mol) de l'amide-ester **6** par 4,4 ml de chlorure d'oxalyle. La réaction terminée, on ajoute 160 ml d'éther, agite encore 30 min à température ambiante, essore et lave à l'éther. Le chlorure d'iminium **11** ainsi isolé est alors dissous dans 200 ml d'acétone contenant 3% d'eau, puis chauffé 15 min à reflux. On évapore ensuite à sec sous pression réduite, reprend le résidu dans le chlorure de méthylène et lave l'extrait avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation du solvant, le résidu est délayé avec de l'éther, essoré et lavé à l'éther. Rdt.: 11,8 g (67%) d'un produit incolore, F. 170–175° (déc.); pour l'analyse, le produit a été dissous dans très peu d'acétone et reprecipité par adjonction d'éther: F. inchangé. – IR.: 3486 (OH), 3174 (NH), 1801, 1760 (CO imide + CO ester), 1682 (CO amide).

$C_{21}H_{18}ClN_3O_6$ (443,8) Calc. C 56,83 H 4,09 N 9,47% Tr. C 56,64 H 4,20 N 9,15%

Chloro-7-éthoxycarbonyl-11 α -{[(éthoxycarbonyl)méthyl]thio}-5 β -hexahydro-2,3,5,10,11,11 α -méthyl-10-phényl-5 α -1H-imidazo[5,1-c]benzodiazépine-1,4-trione-1,3,11 (14). Le chlorure d'iminium **11**, préparé comme ci-dessus à partir de 8,0 g (0,02 mol) de **6**, est dissous dans une solution de 6,5 ml (0,06 mol) de thioglycolate d'éthyle dans 70 ml d'acétone. On laisse reposer 4 h à température ambiante puis complète la réaction en chauffant 15 min à reflux. Après évaporation à sec sous pression réduite, le résidu huileux est chromatographié sur 50 fois son poids de gel de silice (éluant: acétate d'éthyle) puis cristallisé par trituration en présence d'éther. Rdt.: 5,9 g (54%) d'un produit chromatographiquement pur, F. 210–215° (déc.); pour l'analyse, le produit a été recristallisé dans l'acétate d'éthyle: cristaux incolores, F. 223–226° (déc.). – IR.: 3278 (NH), 1801, 1755 (CO imide + CO ester), 1687 (CO amide).

$C_{25}H_{24}ClN_3O_7S$ (546,0) Calc. C 55,00 H 4,43 N 7,70% Tr. C 55,02 H 4,13 N 7,64%

Chloro-7-hexahydro-2,3,5,10,11,11 α -diméthoxy-5 β ,11 α -méthyl-10-phényl-5 α -1H-imidazo[5,1-c]benzodiazépine-1,4-trione-1,3,11 (16). Préparé dans les conditions décrites pour **12**, en partant de 14,4 g (0,04 mol) de l'amide **7** et en remplaçant l'éthanol par le méthanol. Après recristallisation dans un mélange diméthylformamide/méthanol, on obtient 10,7 g (64%) d'une poudre cristalline incolore, F. 245–250° (déc.). – IR.: 3204 (NH), 1800, 1760 (CO imide), 1673 (CO amide).

$C_{20}H_{18}ClN_3O_5$ (415,8) Calc. C 57,77 H 4,36 N 10,11% Tr. C 57,63 H 4,45 N 10,15%

[N-(Benzoyl-2-chloro-4-phényl)-N-méthyl-carbamoyl]-5-méthoxy-5-hydantoïne (17). On traite, dans les conditions décrites pour **12**, 7,2 g (0,02 mol) de l'amide **7** par 2,2 ml de chlorure d'oxalyle. La réaction terminée, on ajoute 80 ml d'éther, agite encore 30 min à température ambiante, essore et lave à l'éther. Le chlorure d'iminium **15** ainsi obtenu est traité par de l'acétone diluée selon le procédé indiqué pour **13**. Rdt.: 5,9 g (73%) d'un produit incolore, F. 159–164° (déc.), qui ne change pas après recristallisation dans l'acétone. – IR.: 3430, 3310 (NH), 1810, 1754 (CO imide), 1680, 1661 (CO amide + CO cétone). – RMN. [(CD₃)₂SO]: ~11,1 (1H, s, large) NH; ~8,9 (1H, s, large) NH; 3,47 (3H, s, large) OCH₃; 3,17 (3H, s, large) NCH₃.

$C_{19}H_{18}ClN_3O_5$ (401,8) Calc. C 56,80 H 4,01 N 10,46% Tr. C 56,70 H 4,00 N 10,29%

Chloro-7-éthoxy-5 β -hexahydro-2,3,5,10,11,11 α -diméthyl-10,11 α -phényl-5 α -1H-imidazo[5,1-c]benzodiazépine-1,4-trione-1,3,11 (19). On traite, dans les conditions décrites pour **12**, 3,4 g (0,01 mol) de l'amide **8** par 1,1 ml de chlorure d'oxalyle. La réaction terminée, on ajoute 100 ml d'éther, agite 30 min à 0°, essore, lave à l'éther et sèche au dessiccateur. On obtient ainsi 3,5 g de chlorure d'iminium **18**, que l'on introduit par portions à 0–5° dans 20 ml d'éthanol préalablement additionnés de 2,58 g (0,02 mol) d'éthyl-diisopropylamine. La suspension est ensuite agitée 30 min à la température ordinaire puis versée dans 60 ml d'eau glacée. On neutralise par de l'acide acétique, essore, lave à l'eau et reprend le précipité dans le chloroforme. Du filtrat, on chasse l'éthanol sous pression réduite; il apparaît un précipité, que l'on reprend également dans le chloroforme. On réunit les deux solutions chloroformiques, lave avec une solution saturée de NaCl, sèche et évapore le solvant. Le résidu solide est délayé avec un peu d'éther glacé, puis essoré et lavé à l'éther. Rdt.: 2,8 g (68%) d'un produit incolore, F. 230–234° (déc.), qui, d'après son spectre de RMN, ne contient pas de quantités appréciables de l'épimère **21**; pour l'analyse, F. 235–238° (déc.), après recristallisation dans l'acétonitrile. – IR.: 3240 (NH), 1793, 1750 (CO imide), 1670 (CO amide).

$C_{21}H_{20}ClN_3O_4$ (413,9) Calc. C 60,95 H 4,87 N 10,15% Tr. C 61,17 H 4,77 N 10,13%

[N-(Benzoyl-2-chloro-4-phényl)-N-méthyl-carbamoyl]-5-méthyl-5-hydantoïne (20). Le chlorure d'iminium **18**, préparé à partir de 3,4 g d'amide **8**, est traité par de l'acétone diluée selon la technique utilisée pour **13**. Rdt.: 2,8 g (73%) d'un produit incolore, F. 137–140° (déc.). Pour l'analyse,

le produit a été recristallisé dans l'éthanol et séché 2 jours à l'air; il contient alors 0,5 mol d'éthanol, qu'il est très difficile d'éliminer complètement; F. 130–132° (déc.). – IR.: 3210 (NH), 1783, 1725 (CO imide), 1675 (CO amide + CO cétone). – RMN. (CDCl₃): ~8,5 (1H, s, large) NH; 7,05 (1H, s, large) NH; 3,02 (3H, s, large) NCH₃; 1,78 (3H, s, large) CCH₃.

$C_{19}H_{16}ClN_3O_4, 0,5 C_2H_6O$	Calc.	C 58,76	H 4,68	N 10,28%
(408,4)	Tr.	,, 58,49	,, 4,56	,, 10,45%

Chloro-7-éthoxy-5 α -hexahydro-2,3,5,10,11,11a-diméthyl-10,11 α -phényl-5 β -1H-imidazo[5,1-c]-benzodiazépine-1,4-trione-1,3,11 (21). On met en suspension 3 g de **19** dans 75 ml d'éthanol, ajoute 0,6 g d'acide *p*-toluènesulfonique et chauffe 6 h à reflux. La solution obtenue est refroidie à –10° jusqu'à début de cristallisation puis abandonnée une nuit à la glacière. On essore, lave à l'éthanol et sèche: 0,81 g d'un produit incolore, F. 225–250° (déc.), qui, d'après son spectre de RMN., est constitué par un mélange env. 10:13 des deux épimères **19** et **21**. On obtient l'épimère **21** pur après 2 recristallisations dans le chloroforme: 0,38 g (12%) d'une poudre cristalline, F. 270–273° (déc.). – IR.: 3280 (NH), 1793, 1745 (CO imide), 1670 (CO amide).

$C_{21}H_{20}ClN_3O_4$	Calc.	C 60,95	H 4,87	N 10,15	Cl 8,57%
(413,9)	Tr.	,, 60,30	,, 4,87	,, 10,05	,, 8,59%

Après avoir évaporé à sec le filtrat éthanolique obtenu ci-dessus, on délaye le résidu dans un peu d'éther glacé, essore, lave à l'éther et recristallise dans l'éthanol: 1,1 g de cristaux incolores, F. 130–132° (déc.), d'un produit identique à la cétone **20** (F. mixte, spectres IR.).

3. Réactions des composés tricycliques. – *Préparation des dérivés méthylés et éthylés 22 à 27 (méthode A)*. On dissout⁶⁾ 5 mmol du substrat dans 30 ml de diméthylformamide placés dans un ballon rond de 100 ml, ajoute 15 mmol d'iodeure de méthyle ou d'éthyle, puis 3 g de carbonate de potassium anhydre, ferme hermétiquement et secoue mécaniquement 3 h à température ordinaire. On verse ensuite dans 200 ml d'eau glacée, essore, lave à l'eau et redissout dans le chlorure de méthylène. Après lavage avec une solution saturée de NaCl, on sèche, chasse le solvant et triture le résidu avec un peu d'éther. Le produit brut est pratiquement pur. Rdts., solvants de cristallisation, F. et analyses: voir Tableau 2; spectres de RMN.: voir Tableau 1.

Préparation des dérivés alkylés 28 à 31 (méthode B). On dissout⁶⁾ 10 mmol du substrat dans 60 ml de diméthylformamide, refroidit à –10° et introduit sous azote 20 mmol d'hydruure de sodium (0,8 g NaH à 60% dans de l'huile minérale). Après 15 min d'agitation à la même température, on ajoute en une portion 20 mmol de l'halogénure d'alkyle approprié⁷⁾ et poursuit l'agitation 3 h à la température ambiante. On verse alors dans 400 ml d'eau glacée et isole le produit comme dans la méthode A. Rdts., solvants de cristallisation, F. et analyses: voir Tableau 2.

Chloro-7-éthoxy-5-hexahydro-2,3,5,10,11,11a-méthyl-10-phényl-5-1H-imidazo-[5,1-c]benzodiazépine-1,4-trione-1,3,11 (32). On met en suspension 2,91 g (6 mmol) de l'ester **26** dans 30 ml d'éthanol, ajoute 12 ml de soude caustique 1,0N et chauffe 90 min à reflux. Après refroidissement, on traite par 60 ml d'eau glacée, chasse l'éthanol sous pression réduite et ajoute 1 ml d'acide acétique glacial, ce qui provoque un abondant dégagement d'anhydride carbonique. On laisse reposer 15 min, reprend le précipité dans 100 ml de chloroforme et lave l'extrait avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation à sec, on obtient un résidu solide, que l'on délaye avec un peu d'éther, essore, lave avec un peu d'éther et chromatographie sur 150 g de gel de silice (éluant: heptane/chloroforme/éthanol 10:10:1). Rdt.: 1,35 g (55%) d'un produit chromatographiquement pur, F. 215–220° (déc.), qui, d'après son spectre de RMN., est constitué par un mélange env. 10:9 des deux épimères **32a** et **32b**. – IR.: 1787, 1727 (CO imide), 1675 (CO amide). – RMN.: voir Tableau 1.

On obtient l'épimère **32b** pur après 2 recristallisations dans l'éthanol: poudre cristalline F. 220–225° (déc.).

$C_{21}H_{20}ClN_3O_4$ (413,9)	Calc.	C 60,94	H 4,87	N 10,15%	Tr.	C 60,80	H 4,82	N 10,01%
--------------------------------	-------	---------	--------	----------	-----	---------	--------	----------

Chloro-7-éthoxy-5 α -hexahydro-2,3,5,10,11,11a-triméthyl-2,10,11 α -phényl-5 β -1H-imidazo-[5,1-c]benzodiazépine-1,4-trione-1,3,11 (23). On dissout 4,9 g (10 mmol) de l'ester **26** dans 60 ml de

⁶⁾ Substrat incomplètement dissous dans les cas de **16** et **21**.

⁷⁾ BrCH₂COOC₂H₅ pour **28**, BrCH₂CH=CH₂ pour **30** et ClCH₂CH₂N(C₂H₅)₂, HCl pour **29** et **31** (on prendra alors 40 mmol de NaH).

diméthylformamide, refroidit à -10° et ajoute sous azote successivement 40 mmol d'hydrure de sodium (1,6 g NaH à 60% dans de l'huile minérale) et 3,8 ml (60 mmol) d'iodure de méthyle. On agite ensuite 1 h à température ordinaire puis 2 h à 50° . On verse alors dans 400 ml d'eau glacée, essore, lave à l'eau et reprend dans le chlorure de méthylène. L'extrait est lavé avec une solution saturée de NaCl, séché, puis évaporé à sec. Après avoir fait cristalliser le résidu huileux en le triturant avec un peu d'éther, on l'essore et le chromatographie sur 100 fois son poids de gel de silice (éluant: chlorure de méthylène/acétate d'éthyle 4:1). Rdt.: 2,8 g (66%) d'un produit chromatographiquement pur, F. 260–262° (déc.); après cristallisation dans l'éthanol: cristaux incolores, F. inchangé. Identique au produit de méthylation de **21** (F., F. mixte et spectres IR.). – IR.: 1786, 1735 (CO imide), 1668 (CO amide). – RMN.: voir Tableau 1.

(Chloro-6-dihydro-1, 4-méthyl-1-oxo-2-phényl-4-2H-benzoxazin-3, 1-yl-4)-1-éthoxycarbonyl-5-hydroxy-3-hydantoïne (**33**). On met en suspension 4,4 g (10 mmol) du dérivé hydroxylé **13** et 8 g de carbonate de potassium anhydre dans 40 ml d'acétone placés dans un ballon rond de 100 ml, ferme hermétiquement et secoue mécaniquement 20 h à température ordinaire. Après évaporation à sec sous pression réduite (évaporateur rotatif) et dissolution du résidu dans de l'eau glacée, on acidifie prudemment avec HCl 2N (pH 5–6) et extrait au chloroforme. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée, puis évaporée à sec. Après avoir délayé le résidu avec un peu d'éther, on essore, lave à l'éther et recristallise dans l'éthanol: 3,2 g (73%) de cristaux incolores, F. 220–225° (déc.). – IR.: 3210 (NH), 1797, 1748 (CO imide + CO ester), 1717 (NCOO). – RMN. (CDCl₃): \sim 11,5 (1H, s, large) NH; 4,63 (1H, s) CH; 3,88 (2H, m, type ABX₃) CH₂; 3,20 (3H, s) NCH₃; 1,10 (3H, t) CH₂–CH₃.

C₂₁H₁₈ClN₃O₈ (443,8) Calc. C 56,83 H 4,09 N 9,47% Tr. C 56,66 H 4,10 N 9,32%

(Chloro-6-dihydro-1, 4-méthyl-1-oxo-2-phényl-4-2H-benzoxazin-3, 1-yl-4)-1-éthoxycarbonyl-5-méthyl-3-hydantoïne (**35**). – a) Mélange des diastéréo-isomères **35a** + **35b**: En procédant comme décrit pour la préparation de **33**, on secoue pendant 3 h à température ordinaire une suspension de 2,2 g (5 mmol) du dérivé hydroxylé **13** dans 20 ml d'acétone additionnés de 4 g de carbonate de potassium anhydre et 1 ml d'iodure de méthyle. On filtre, évapore à sec sous pression réduite, reprend le résidu dans le chlorure de méthylène et lave avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et élimination du solvant, on délaye le résidu dans un peu d'éther, essore et lave à l'éther. Une recristallisation dans l'éthanol fournit 1,2 g de cristaux incolores, F. 181–184° (déc.)⁸⁾. – RMN. (CDCl₃): présence de 2 isomères **a** et **b**, rapport env. 4:1; 4,63 (s), 4,44 (s) (1H) CH^a, CH^b; env. 3,6–4,3 (2H, m) CH₂^{a+b}; 3,44 (s), 3,22 (s) (3H) NCH₃–COO^b, NCH₃–COO^a; 3,02 (3H, s) CO–NCH₃–CO^{a+b}; 1,18 (t), 1,10 (t) (3H) CH₂–CH₃^b, CH₂–CH₃^a.

C₂₂H₂₀ClN₃O₈ (457,9) Calc. C 57,71 H 4,40 N 9,18% Tr. C 57,43 H 4,46 N 9,01%

b) Diastéréo-isomère **35a**: On met en suspension 2,2 g (5 mmol) du dérivé benzoxazinique **33** dans un mélange de 50 ml de dioxanne et de 20 ml d'éther et introduit en agitant à 0–5° 30 min d'une solution étherée de diazométhane (env. 10 mmol CH₂N₂). Après 30 min d'agitation à la même température, on chasse l'excès de diazométhane et l'éther au bain-marie, puis évapore à sec sous pression réduite. Le résidu huileux cristallise par trituration avec un peu d'éther; après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 1,3 g (57%) de cristaux incolores, F. 183–186° (déc.). D'après le spectre RMN., il s'agit de l'isomère **35a** pur.

c) Epimérisation de **35a**: On dissout 0,46 g (1 mmol) de **35a** dans 10 ml d'acétone, ajoute 1 g de K₂CO₃ anhydre et secoue mécaniquement 3 h à température ordinaire.

Le produit est isolé comme sous a) et recristallisé une fois dans l'éthanol: 0,26 g de cristaux incolores, F. 180–184° (déc.). RMN.: mélange **35a** + **35b**, rapport env. 5:1.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance au Dr. M. Grosjean pour la prise et l'interprétation des spectres IR.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. Walser, G. Silverman & R. I. Fyrrer, J. org. Chemistry, sous presse.
 [2] Etab. Clin-Byla S.A., brevet français 978360 (15 juin 1964); A. Walser, A. Szente & J. Hellerbach, J. org. Chemistry **38**, 449 (1973).
 [3] E. Yamato & S. Sugawara, Tetrahedron Letters **1970**, 4383.

⁸⁾ Nous n'avons pas réussi à séparer les diastéréo-isomères par CCM.