

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] O. Wallach, Liebigs Ann. Chem. 418, 36 (1919); L. Ruzicka, H. Waldmann, P. J. Meier & H. Hösl, Helv. 16, 169 (1933).
[2] B. Shive, J. Horeczy, G. Wash & H. L. Lochte, J. Amer. chem. Soc. 64, 385 (1942).
[3] V. Prelog & U. Geyer, Helv. 29, 1587 (1946).
[4] P. Bächli & H. Schinz, Helv. 34, 1160 (1951); L. Colombi, A. Bosshard, H. Schinz & C. F. Seidel, Helv. 34, 265 (1951); H. Barbier, Helv. 23, 524 (1940); O. Jeger & G. Büchi, Helv. 31, 134 (1948); I. Alkonyi & D. Szabó, Chem. Ber. 102, 709 (1969).
[5] A. Skita, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 1627 (1909); V. Prelog & H. Frick, Helv. 31, 417 (1948); A. Lauchenauer & H. Schinz, Helv. 32, 1265, 1271 (Fussnote 2) (1949).
[6] B. Shive, S. M. Roberts, R. I. Mahan & J. R. Bailey, J. Amer. chem. Soc. 64, 909 (1942).
[7] A. Skita, Liebigs Ann. Chem. 427, 255 (1922).
[8] G. Merling & R. Welde, Liebigs Ann. Chem. 366, 119 (1909).

264. Dérivés C-glycosyliques. XV¹⁾ Vinylogues d'homo-C-glycosidesCommunication préliminaire²⁾par **Jean M. J. Tronchet, Marie-Thérèse Campanini, Josiane Denoyelle**
et **Jean-Bernard Zumwald**

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 10, Bd d'Yvoy, 1211 Genève 4

(27. IX. 73)

Summary. 1,2-O-Isopropylidene-3-O-methyl- α -D-xylo-pentodialdo-1,4-furanose and its 3-O-benzyl analog have been reacted with pyridinyl-3-methylenetriphenylphosphorane and benzimidazolyl-2-methylenetriphenylphosphorane. The unsaturated sugars so obtained are vinylogs of homo-C-glycosides whose conformation is easily determined. They constitute useful model compounds for pharmacologic studies.

Nous avons décrit antérieurement [2] la synthèse d'un homo-C-aminoglycoside, le (désoxy-3-0-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3 α -D-ribo-tétrofurannos-1,4-yl-4)-2-phényl-5-oxadiazole-1,3,4. Ce nouveau type de composés, du fait de l'existence dans leur molécule d'un hétérocycle et d'un groupement amino séparés par deux atomes de carbone, sont des analogues lointains d'amines biogènes et devraient présenter un intérêt pharmacologique. La vinylogation est une technique très utilisée en «drug design» et des vinylogues d'homo-C-aminoglycosides constitueraient des modèles intéressants en chimie pharmaceutique. Nous avons donc élaboré un programme de synthèse de dérivés de ce type et nous décrivons dans cette communication quelques premiers résultats relatifs au processus de vinylogation.

Les homo-C-glycosides **4**, **5** et **7–10** ont été obtenus en traitant un aldéhydo-dialdose convenablement bloqué (**1** [3] ou **2** [4]) par un ylides préparé extemporanément en traitant par une base le sel de phosphonium correspondant³⁾. Le traitement des aldéhydes **1** ou **2** par l'ylide **3** conduit aux produits **4** et **5** avec des rendements de l'ordre de 60% après isolement chromatographique:

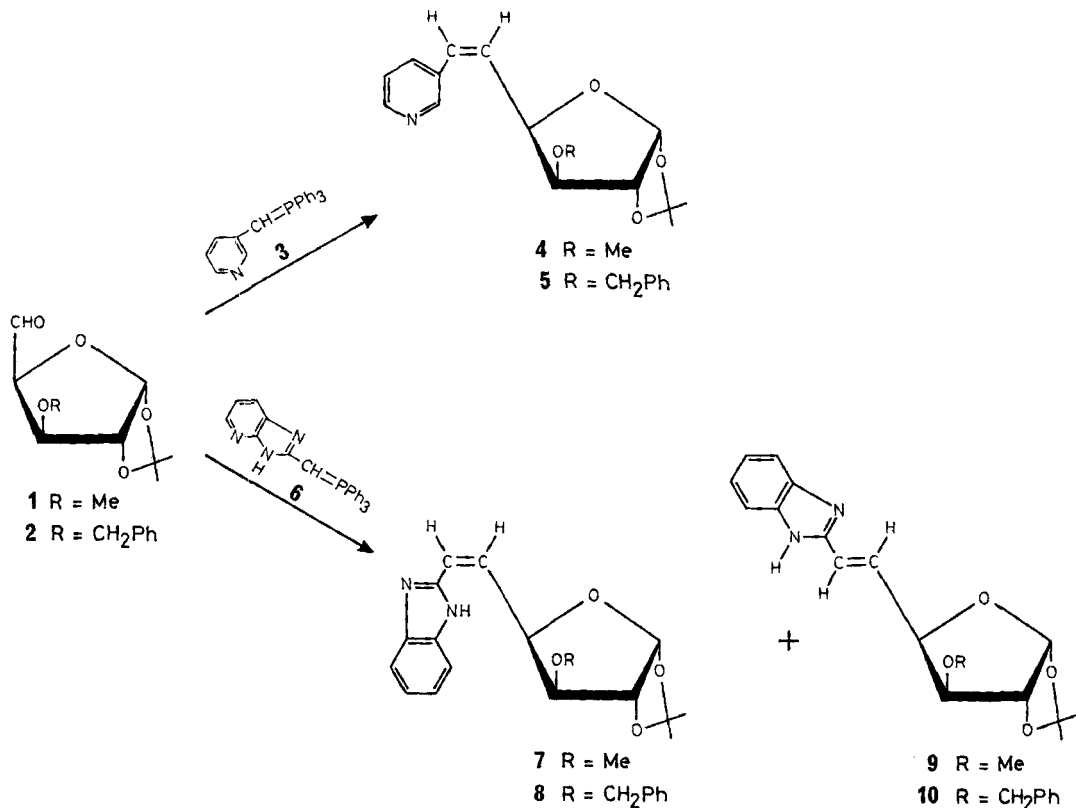
¹⁾ XIVe communication, v. [1].

²⁾ Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

³⁾ Les analyses élémentaires et les SM. de tous les produits nouveaux décrits sont satisfaisants.

4: F. 71,2–71,4°, $[\alpha]_D^{28} = -70,3^\circ$ ($c = 0,6$, CHCl_3). - RMN.⁴⁾ : $\tau = 3,25$, d , 1 p., $J_{5,6} = 11,9$ Hz, H-C(6); $\tau = 3,96$, $d \times d$, 1 p., $J_{4,5} = 8,8$ Hz, H-C(5).

5: F. 77,9–80,1°, $[\alpha]_D^{28} = -131^\circ$ ($c = 0,6$, CHCl_3). - RMN. : $\tau = 3,27$, d , 1 p., $J_{5,6} = 11,5$ Hz, H-C(6); $\tau = 3,87$, $d \times d$, 1 p., $J_{4,5} = 7,1$ Hz, H-C(5). La structure des alcènes **4** et **5**



obtenus est établie, en particulier, par leur spectre RMN. la valeur de $J_{5,6}$ indiquant pour ces composés une configuration *cis* (Z) au niveau de la double liaison C(5)–C(6).

Lorsqu'on soumet **1** à l'action de l'ylide **6** on obtient principalement **7** (rendement = 30% après séparation chromatographique): F. 165,5–167,2°, $[\alpha]_D^{28} = +14,5^\circ$ ($c = 0,9$, CHCl_3).-RMN.: $\tau = 3,13$, $d \times d$, 1 p., $J_{4,6} = 1,4$ Hz, $J_{5,6} = 11,8$ Hz, H-C(6); $\tau = 3,73$, $d \times d$, 1 p., $J_{4,5} = 7,5$ Hz, H-C(5). Mais dans ce cas on obtient également de faibles quantités de son isomère *trans* **9**. Par contre l'action de **6** sur **2** conduit principalement (rendement 45%) à l'alcène *trans*-**10**: F. 161,6–163,8°, transition 80,4–85,3°, $[\alpha]_D^{28} = -44,2^\circ$ ($c = 0,9$, CHCl_3).-RMN.: $\tau = 3,17$, $\simeq d$, 2 p., H-C(5), H-C(6). L'utilisation de tris-dipivaloylméthanoeuropium permet de déterminer la constante de couplage $J_{5,6}$ (16,5 Hz) de **10** ce qui établit la configuration *trans* (E) de ce composé et confirme

⁴⁾ 100 ou 90 MHz, solvant CDCl_3 , p = proton, s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet; interprétation du premier ordre. Attributions confirmées par double résonance lorsque nécessaire.

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 -xylofurannoses (${}^3T_2 \rightleftharpoons {}^3E \rightleftharpoons {}^3T_4$), 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].