

gerührt, auf -20° abgekühlt, mit 50 ml abs. Methanol versetzt und 1 Std. bei -10° , 1 Std. bei 0° und 1 Std. bei RT. gerührt. Hierauf wurden 200 ml einer 0,5M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung zugegeben und das Gemisch 30 Min. bei pH 2,6 gerührt. Nach Abtrennen der organischen Phase, wurde die wässrige Phase 2mal mit 500 ml Methylenchlorid extrahiert, die organischen Extrakte vereinigt, mit 150 ml ges. Kochsalz-Lösung nachgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6,38 g) wurde in 100 ml Methylenchlorid/Äther 1:1 aufgenommen und über Nacht bei 0° stehen gelassen. Der ausgefallene, feine Niederschlag wurde abfiltriert, mit Äther gut nachgewaschen und im HV. getrocknet. Man erhielt 1,27 g (32%) der Titelverbindung **24** als hellbeiges Pulver. Nach Umkristallisation aus Äthanol/Essigester, farbloses, mikrokristallines Pulver vom Smp. $190-193^\circ$ (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,972$, DMSO). – UV. (C_2H_5OH): 265 (6200); 280 sh (6000). – IR. (KBr): 5,64 (Lactam); 5,84 (Ester); 6,28 ($C=C$). – NMR. (CD_3OD): 3,57 und 3,75 (AB , $J = 16/H-2$); 3,95 (s/OCH_3); 4,95 und 5,24 ($2d$, $J = 4,5/H-6$ und $H-7$); 6,88 (s/CO_2CH); 7,20–7,50 ($m/10$ arom. H.). – MS.: 396 (M^+).

$C_{21}H_{20}N_2O_4S.HCl$	Ber.	C 58,26	H 4,89	N 6,47	S 7,41	Cl 8,19%
(432,94)	Gef.	C 58,30	H 4,89	N 6,45	S 7,36	Cl 8,16%

Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Dr. W. Padowetz, für die Aufnahme und Diskussion der Spektren den Herren Drs. J. Bersier, J. P. Dubois, H. Fuhrer, H. Hürzeler und G. Rist.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 9. Mitt.: W. Kump & H. Bickel, *Helv.* **56**, 2348 (1973).
- [2] M. Ochiai, O. Aki, A. Morimoto, T. Okada & H. Shimadzu, *J. chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 800; M. Ochiai, O. Aki, A. Morimoto, T. Okada, K. Shinozaki & Y. Asahi, *Tetrahedron Letters* **1972**, 2341; M. Ochiai, O. Aki, A. Morimoto & T. Okada, *Tetrahedron Letters* **1972**, 3241; R. R. Chauvette & P. A. Pennington, *J. org. Chemistry* **38**, 2994 (1973).
- [3] B. Fechtig, H. Peter, H. Bickel & E. Vischer, *Helv.* **51**, 1108 (1968).
- [4] R. Scartazzini & H. Bickel, *Helv.* **55**, 423 (1972).
- [5] H. Peter & H. Bickel, *Helv.*, Manuskript in Vorbereitung.
- [6] G. V. Kaiser, R. D. G. Cooper, R. E. Kähler, C. F. Murphy, J. A. Webber, I. G. Wright & E. M. Van Heyningen, *J. org. Chemistry* **35**, 2430 (1970).
- [7] R. D. G. Cooper, P. V. Demarco, C. F. Murphy & L. A. Spangle, *J. chem. Soc. (C)* **1970**, 340.
- [8] M. Gorman & Ch. W. Ryan, *Cephalosporins and Penicillins*, edited by E. H. Flynn, Academic Press **1972**, 532; M. L. Sassiver & A. Lewis, *Advan. appl. Microbiol.* **13**, 163 (1970).
- [9] Publ. DT OLS 2'331'133 & 2'331'148 (CIBA-GEIGY AG) mit schweiz. Prior. 29. 6. 72; *Chem. Abstr.* **80**, 409 (1974).

210. Sur l' amino-5-benzoyl-4-méthyl-3-isoxazole: synthèse et transformation en dihydro-6,8-diméthyl-3,8-phényl-4-7H-isoxazolo[5,4-e]diazépin-1,4-one-7

par Roland Jaunin

Département de Recherche Chimique, F. Hoffmann-La Roche & Cie. S.A. Bâle

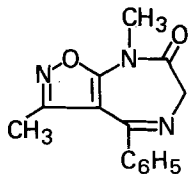
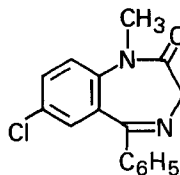
En hommage au Professeur Pl. A. Plattner à l'occasion de son 70^e anniversaire

(17. VII. 74)

Summary. On treatment with ammonia and benzaldehyde the benzalisoxazolone **3** does not give the aminoketone **7** as assumed by Speroni [1] but a product which has been shown to be identical with the enamine **8** prepared by Ried & Czack [4] from ethyl oximinoacetate and benziminoethyl ether. Authentic aminoketone **7** was synthesized in a three-step procedure starting from the aminonitrile **19**. Conversion of **7** into the bromacetyl derivative **23** and subsequent treatment

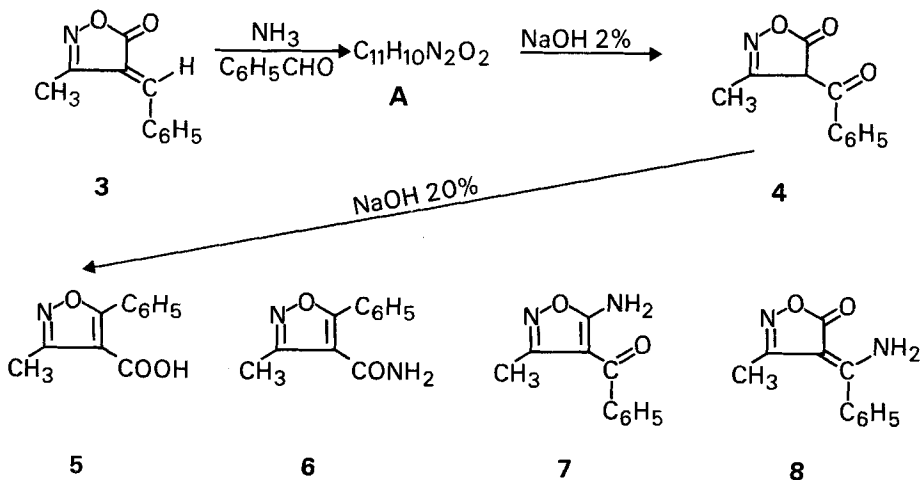
with hexamethylene-tetramine yielded the isoxazolidiazepine **24**. Methylation of **24** with diazomethane produced predominantly the N-methyl derivative **1** along with a small amount of the O-methyl compound **25**.

Dans le cadre de nos travaux sur les benzodiazépines-1,4, il nous a paru intéressant de synthétiser le composé **1**, un analogue du diazépam (**2**) contenant le système hétérocyclique nouveau de l'isoxazolo[5,4-*e*]diazépine-1,4. Or, en voulant préparer l'amino-5-benzoyl-4-méthyl-3-isoxazole, le produit de départ pour la synthèse du composé **1**, nous nous sommes aperçus que les indications de la littérature concernant ce composé étaient erronées.

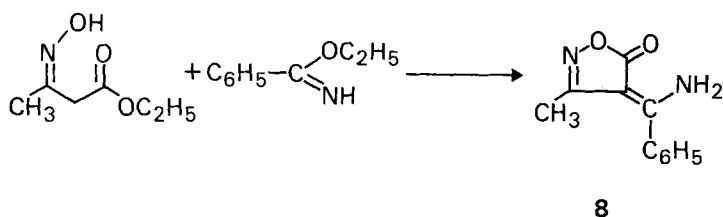
**1****2**

1. Nature du «méthyl-3-benzoyl-4-isoxazolimide-5» de *Speroni* [1]. –

Sous le nom de «méthyl-3-benzoyl-4-isoxazolimide-5», l'amino-5-benzoyl-4-méthyl-3-isoxazole a été mentionné pour la première fois dans la littérature en 1952 par *Speroni* [1]. Cet auteur, en reprenant l'étude d'un travail ancien de *Betti & Alessandri* [2], a en effet attribué la formule **7** à la substance **A** obtenue par l'action de l'ammoniac et du benzaldéhyde sur la benzalisoxazolone **3**. *Betti & Alessandri*, constatant que **A** se transformait en acide **5** par hydrolyse au moyen de NaOH à 20%, avaient d'abord admis qu'il s'agissait de l'amide correspondant **6**. Or, *Speroni* parvint à établir que l'hydrolyse ménagée de **A** donne d'abord la benzoylisoxazolone **4**, laquelle se transpose en acide **5** sous l'action de NaOH à 20%; *Speroni* en déduisit que **A** devait être nécessairement l'aminocétone **7**, bien que la formation d'un tel produit à partir de la benzalisoxazolone **3** soit manifestement difficile à expliquer.

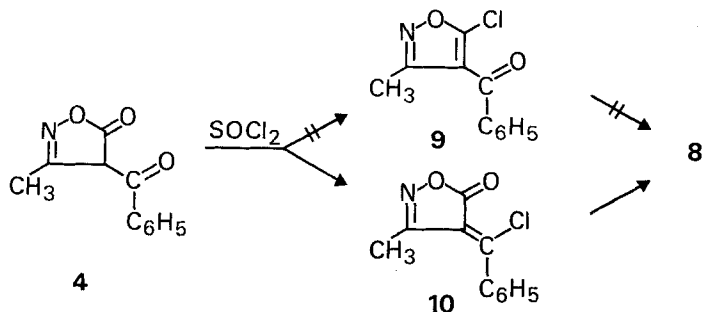


En réexaminant à notre tour la question, il nous est apparu que les résultats expérimentaux de *Speroni* permettaient tout aussi bien d'attribuer à la substance **A** la formule de l'énamine isomère **8**; de plus, dans cette hypothèse, la formation de **A** à partir de la benzalisoxazolone **3** pourrait s'expliquer en faisant intervenir une addition-1,4 de NH_3 suivie d'une oxydation. D'autre part, certaines propriétés de **A**, comme son point de fusion élevé ($256\text{--}257^\circ$) et sa très faible solubilité dans les solvants usuels, ne sont pas celles que l'on peut normalement attendre d'un composé ayant la structure **7**; c'est ainsi que les *o*-aminobenzophénones simples sont toutes des composés fondant en-dessous de 160° et facilement solubles dans les solvants courants¹⁾. Notre présomption s'est trouvée encore renforcée par l'examen du spectre de masse de la substance préparée selon *Betti & Alessandri*: ce spectre, en effet, présente un pic important non pas à m/e 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$) mais bien à m/e 104 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{NH}^+$). C'est alors que nous avons découvert que l'énamine **8** était une substance déjà connue, que *Ried & Czack* [4] ont décrite en 1964 après l'avoir obtenue par une méthode ne laissant aucun doute quant à sa constitution:



Le produit préparé selon les données de *Ried & Czack* s'étant révélé en tous points identique à la substance **A** (F. et spectres IR.), la constitution de cette dernière est ainsi définitivement établie.

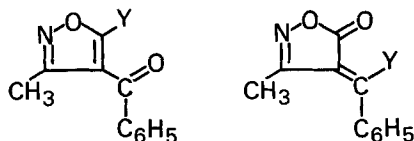
Dans ces conditions, les travaux déjà cités de *Speroni* contiennent plusieurs formules inexactes ou sujettes à caution. En particulier, le dérivé chloré obtenu par l'action du chlorure de thionyle sur la benzoylisoxazolone **4** ne doit pas avoir la formule **9** mais bien la formule **10**, puisque ce dérivé chloré redonne l'énamine **8** en présence de NH_3 .



De même, les dérivés obtenus à partir du même dérivé chloré **10** avec l'aniline, la méthylamine et le *p*-nitrothiophenol, le premier par *Speroni et al.* [1] et les deux

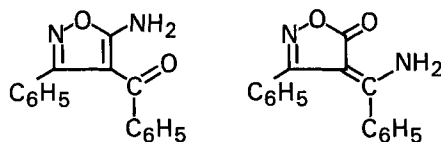
¹⁾ Voir par ex. [3].

derniers par *Postovskii & Sokolov* [5], doivent correspondre resp. aux formules **14**, **15** et **16** et non pas aux formules **11**, **12** et **13**.



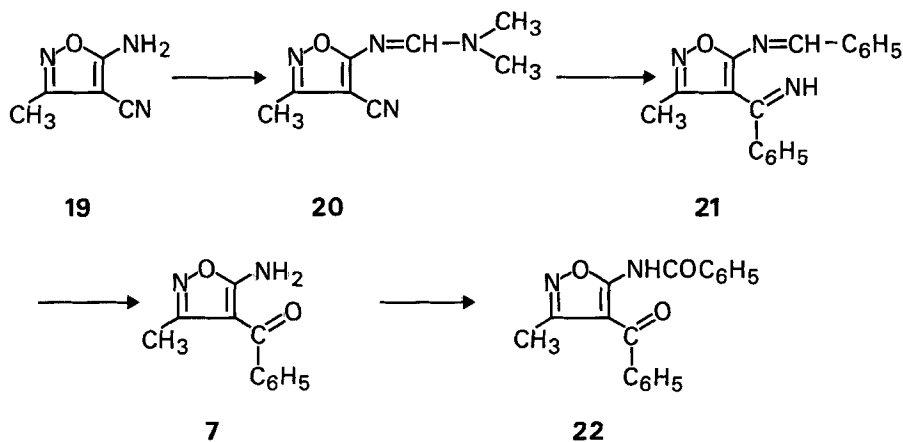
- | | |
|--|-----------|
| 11 Y=NHC ₆ H ₅ | 14 |
| 12 Y=NHCH ₃ | 15 |
| 13 Y=p-SC ₆ H ₄ NO ₂ | 16 |

Enfin, par analogie, il convient de même d'attribuer la formule **18** plutôt que la formule **17** au dérivé 3-phénylé correspondant à la substance **A**, dérivé également obtenu pour la première fois par *Betti* et étudié ultérieurement par *Speroni* [1a].


17
18

2. Synthèse et propriétés de l'amino-5-benzoyl-4-méthyl-3-isoxazole. –

L'aminocétone **7**, qui était ainsi une substance encore inconnue, a d'abord été obtenue en très petites quantités à partir du nitrile **19** et du bromure de phénylmagnésium. Par la suite, nous avons trouvé préférable d'effectuer la réaction de *Grignard* sur la formamidine **20**, obtenue en traitant **19** par le diméthylformamide-diéthylacétal; la réaction fournit alors avec un rendement de 67% la diimine **21**. Bien que cette diimine se soit révélée étonnamment résistante à l'hydrolyse acide²⁾ elle a


7
22

²⁾ Nous avons écarté l'hydrolyse alcaline, car elle aurait pu conduire à des produits de transposition comme dans le cas de **4**.

néanmoins pu être transformée avec un bon rendement en aminocétone **7** par chauffage à reflux dans l'acide sulfurique 1:1.

La constitution de l'aminocétone **7**, qui a été caractérisée par son dérivé benzoylé **22**, est confirmée par ses spectres IR. (voir tableau) et MS.; en particulier, dans le spectre MS., le pic le plus important se situe à m/e 105 ($C_6H_5CO^+$). Comme l'énamine **8**, l'aminocétone **7** peut être considérée comme le vinylogue d'un amide, ce qui explique que les deux substances soient très peu basiques et relativement difficiles à acyler. Les deux isomères **7** et **8** présentent d'autre part dans leurs propriétés physiques certaines différences frappantes, qui révèlent un caractère bétainique nettement plus prononcé chez l'énamine **8** que chez l'aminocétone **7**; ainsi **7** est d'une

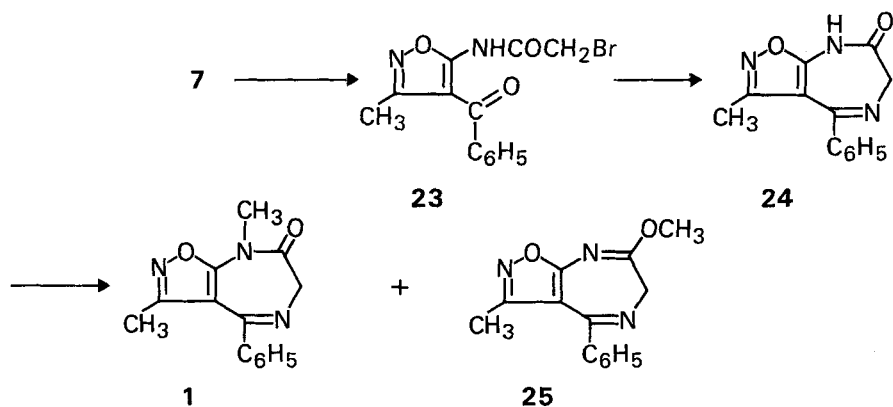
Spectres UV. et IR. des isomères 7 et 8

	Spectres UV. (éthanol)		Spectres IR. (KBr) ν cm^{-1} a)
	$\lambda_{max}nm(\epsilon)$	$\lambda_{min}nm(\epsilon)$	
7	234 (11700) 292 (11100)	258 (2600)	3428 vs, 3302 vs, 1651 vs, 1602 m, 1579 m, 1543 vs, 1498 vs, 1455 s, 1442 m, 1432 m, 1391 s, 1343 s, 1340 m, 1175 w, 1089 w, 1001 w, 921 s, 843 w, 798 w, 753 s, 707 s, 679 s, 608 w, 598 m, 556 m
8	218 (11300) 312 (14700)	265 (2200)	3288 s, 3076 s, 1710 vs, 1654 s, 1609 s, 1568 vs, 1499 vs, 1423 s, 1373 m, 1263 m, 1170 w, 1133 m, 1042 w, 1012 s, 891 m, 861 m, 764 s, 703 s, 680 m, 612 w, 595 m, 522 w, 491 w

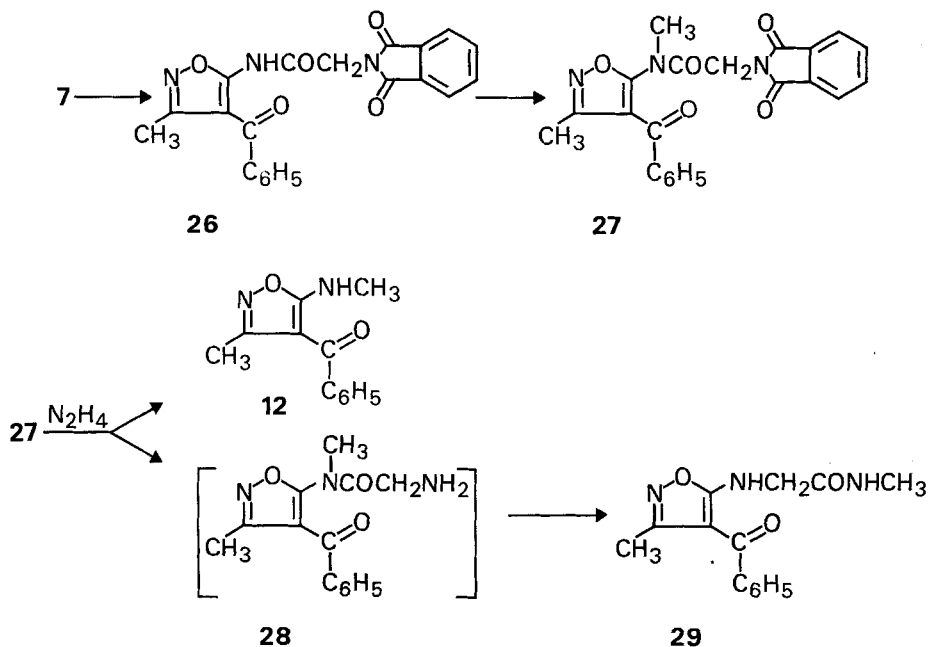
a) Bandes d'absorption caractérisées selon le code: vs (très forte), s (forte), m (moyenne), w (faible).

façon générale beaucoup plus soluble que **8** dans les solvants usuels et son point de fusion est sensiblement plus bas (150–152° au lieu de 256–257°). Enfin, comme l'indique le tableau, les deux isomères manifestent également des différences caractéristiques dans leurs spectres UV. et IR.

3. Synthèse de l'isoxazolo [5,4-e] diazépine 1. – L'aminocétone **7** réagit avec le bromure de bromacétyle dans le benzène bouillant en donnant le dérivé bromacétylé **23**, un composé qui s'est révélé particulièrement sensible à l'action des bases. Ainsi, une solution méthanolique du dérivé **23**, traitée par l'ammoniac à basse température, devient rouge foncé en peu de temps; parmi les différents produits formés, nous avons pu isoler en faibles quantités l'isoxazolo[4,5-e]diazépine **24**, dont la constitution a été confirmée par ses spectres IR. et RMN. Après avoir constaté que ce composé **24** était lui-même sensible aux alcalis, nous avons pu améliorer sa synthèse en remplaçant l'ammoniac par l'hexaméthylènetétramine; le rendement est toutefois resté faible (36%). Enfin, la méthylation de **24** a été effectuée au moyen du diazométhane, afin d'éviter tout agent basique; nous avons ainsi obtenu, après séparation chromatographique et purification, un rendement de 67% en dérivé N-méthylé **1** et de 8% en dérivé O-méthylé **25**. Les structures de ces deux isomères ont été établies sans ambiguïté à l'aide de leurs spectres IR. et RMN. (voir partie expér.).



Nous avons d'autre part essayé de préparer l'isoxazolodiazépine **24** à partir du dérivé phtalimidoacétylé **26**, lui-même obtenu en traitant l'aminocétone **7** par le chlorure de phtalimidoacétyle dans le toluène bouillant. L'action de l'hydrazine sur le dérivé **26**, n'a toutefois conduit qu'à une rupture de la liaison NH-CO avec régénération de l'amine **7**, résultat peu surprenant étant donné la très faible basicité de cette amine. Nous avons de même tenté sans succès de préparer directement l'isoxazolodiazépine **1** à partir du dérivé N-méthylé **27**, que l'on obtient aisément en traitant **26** par l'iodure de méthyle dans le diméthylformamide en présence de carbonate de potassium anhydre. L'action de l'hydrazine sur le dérivé **27** a fourni cette fois un mélange, dont nous avons pu isoler par chromatographie le dérivé méthylaminé **12** (rdt. 12%), ainsi que le glycinate **29** (rdt. 37%), celui-ci provenant manifestement



d'une transposition de l'amine **28** formée initialement³). Les structures de **12** et **29** se déduisent aisément de leurs spectres UV., IR. et RMN. (voir partie expér.); en particulier, les spectres UV. des deux composés sont très voisins et du même type que celui de l'aminocétone **7**.

Partie expérimentale

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 avec l'appareil *Varian* A-60; référence interne: tétraméthylsilane (TMS); valeurs δ données en ppm (TMS = 0); abréviations: *s* = singulet, *d* = doublet, *t* = triplet; les signaux correspondant aux protons aromatiques ne sont pas indiqués. Spectres IR.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ en cm^{-1} . Spectres UV. (éthanol): λ_{max} en nm (ϵ).

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

1. *Diméthylaminométhylidèneamino-5-méthyl-3-isoxazole-4-carbonitrile (20)*⁴). On met en suspension 24,6 g (0,2 mol) d' amino-5-méthyl-3-isoxazole-4-carbonitrile [7] dans 40 ml de dioxanne, ajoute 44,1 g (0,3 mol) de N,N-diméthylformamide-diéthylacétal⁵) et chauffe 30 min à reflux. On évapore à sec sous pression réduite, délaye le résidu dans un mélange éther/hexane 1:1, refroidit à la glace, essore et lave à l'hexane: 34,5 g (97%) d'une poudre cristalline incolore, F. 112–114° (pour l'analyse, F. 113–115° après recristallisation dans un mélange éther/hexane).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ (178,2) Calc. C 53,92 H 5,66 N 31,44% Tr. C 53,77 H 5,59 N 31,43%

2. *Benzimidoyl-4-benzylidèneamino-5-méthyl-3-isoxazole (21)*. A une suspension contenant approximativement 0,36 mol de bromure de phénylmagnésium dans 400 ml de toluène (préparé à partir de 8,8 g de magnésium et de 68,0 g de bromobenzène dans de l'éther remplacé ensuite par du toluène), on ajoute goutte à goutte sous azote à 20–25° une solution tiède de 28,5 g (0,16 mol) du nitrile **20** dans 400 ml de toluène, puis chauffe 4 h à reflux. Après refroidissement, on verse dans une solution glacée de 40 g de chlorure d'ammonium dans 400 ml d'eau et secoue le tout dans une ampoule à décanter. Il se forme un précipité que l'on essore et lave au toluène: 28 g d'un produit jaune, F. env. 170–180° (déc.), suffisamment pur pour la préparation de l'aminocétone **7**. Après avoir séparé la phase toluénique du filtrat, on l'évapore à sec sous pression réduite et délaye le résidu dans de l'éther; on obtient ainsi encore 3 g d'un produit, F. env. 160–170° (déc.), que l'on peut également utiliser tel quel pour la préparation de **7**. Rdt. global: 31 g (37%). Le produit pour l'analyse a été recristallisé dans l'éthanol: poudre cristalline jaune pâle, F. 183–186° (déc.). – RMN. $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 8,6 (1 H, *s*) NH, disparaît en présence de D_2O ; 6,40 (1 H, *s*) CH; 1,79 (3 H, *s*) CH_3 .

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (289,3) Calc. C 74,72 H 5,23 N 14,52% Tr. C 74,55 H 5,27 N 14,24%

3. *Amino-5-benzoyl-4-méthyl-3-isoxazole (7)*. On dissout 20 g de **21** dans 400 ml d'acide sulfurique 1:1, plonge la solution ainsi obtenue dans un bain d'huile préalablement chauffé à 120° et laisse bouillir à reflux pendant 30 min. Après refroidissement, on verse dans 600 ml d'eau glacée: l'amine **7** précipite. On extrait au chloroforme, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. Le résidu, chromatographié sur 30 fois son poids de gel de silice (éluant: chlorure de méthylène/acétate d'éthyle 4:1), fournit 9,6 g (69%) d'une poudre cristalline incolore de F. 150–152°, inchangé après recristallisation dans l'éthanol ou un mélange éther/hexane. – IR. et UV.: voir tableau. – RMN. $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 8,3 (2 H, *s*) NH_2 ; 1,78 (3 H, *s*) CH_3 .

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (202,2) Calc. C 65,34 H 4,98 N 13,85% Tr. C 65,56 H 4,94 N 13,83%

4. *Benzamido-5-benzoyl-4-méthyl-3-isoxazole (22)*. On met en suspension 0,40 g (2 mmol) de **7** dans 6 ml de toluène, ajoute 0,42 g (3 mmol) de chlorure de benzoyle et chauffe 12 h à reflux. Après refroidissement, la solution obtenue est lavée avec du carbonate de sodium 2N, séchée et évaporée à sec. On obtient un résidu solide, que l'on délaye avec un peu d'éther, essore et lave

³) Un tel réarrangement, apparenté à la transposition de *Smiles*, a déjà été observé dans des cas analogues en série aromatique [6].

⁴) Ce produit a été préparé pour la première fois par le Dr R. I. Fryer, Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, USA.

⁵) On peut également employer le diméthylacétal correspondant.

à l'éther: 0,20 g (33%) d'une poudre cristalline presque incolore, F. 140–142°; après recristallisation dans très peu d'éthanol: aiguilles incolores, F. 142–144°. – IR.: 3250 (NH), 1710 (CO amide), 1621 (CO cétone), 1519 (amide II).

$C_{18}H_{14}N_2O_3$ (306,3) Calc. C 70,58 H 4,61 N 9,14% Tr. C 70,56 H 4,63 N 8,98%

5. *Bromacétamido-5-benzoyl-4-méthyl-3-isoxazole* (**23**). On met en suspension 4,0 g (20 mmol) de **7** dans 80 ml de benzène, ajoute 2,6 ml (30 mmol) de bromure de bromacétyle et chauffe 4 h à reflux. Après refroidissement, on ajoute 80 ml d'éther et sépare par filtration env. 0,5 g de produit de départ impur. Le filtrat, évaporé à sec, fournit un résidu solide, que l'on chromatographie sur 30 fois son poids de gel de silice (éluant: chlorure de méthylène/acétate d'éthyle 4:1). On obtient 4,0 g (62%)⁶⁾ d'une poudre cristalline presque incolore, F. 128–130° (pour l'analyse, F. 131–133° après recristallisation dans un mélange chlorure de méthylène/éther). – IR.: 3196, 3148 (NH), 1681 (CO amide), 1652 (CO cétone), 1545 (amide II).

$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$ (323,2) Calc. C 48,32 H 3,43 N 8,67% Tr. C 47,86 H 3,18 N 8,54%

6. *Dihydro-6,8-méthyl-3-phényl-4-7H-isoxazolo[5,4-e]diazépin-1,4-one-7* (**24**). On met en suspension 12,9 g (40 mmol) du dérivé bromacétylé **23** dans 150 ml de méthanol, ajoute 6,2 g (44 mmol) d'hexaméthylènetétramine et chauffe 5 h à reflux sous agitation. Le produit de cyclisation commence à cristalliser après env. 2 h de chauffage⁸⁾. Après refroidissement dans un bain de glace, on essore, met le filtrat de côté et lave successivement avec de petites quantités d'eau, d'éthanol et d'éther: 2,9 g d'une poudre cristalline jaune pâle, F. 270–275° (déc.). Le filtrat méthanolique, concentré à env. 30 ml et abandonné 2 jours à température ordinaire, fournit encore 0,8 g d'un produit un peu moins pur, F. 265–270° (déc.). Les deux fractions sont réunies et recristallisées rapidement dans un mélange acétonitrile/ H_2O 4:1 préalablement porté à l'ébullition; après refroidissement dans un bain de glace, on essore et lave à l'éthanol et à l'éther: 2,6 g de paillettes incolores, F. 270–275° (déc.); en concentrant rapidement les eaux-mères sous pression réduite, on obtient encore 0,8 g de paillettes presque incolores de même F. Rdt. total en produit purifié: 3,4 g (36%). – IR.: env. 2400–3200, bande très large (NH, lié), 1657 (CO), 1621 (C=N). – RMN. [$(CD_3)_2SO$]: 4,20 (2H, s) CH_2 ; 1,75 (3H, s) CH_3 .

$C_{13}H_{11}N_3O_2$ (241,3) Calc. C 64,72 H 4,60 N 17,42% Tr. C 64,62 H 4,47 N 17,42%

7. *Dihydro-6,8-diméthyl-3,8-phényl-4-7H-isoxazolo[5,4-e]diazépin-1,4-one-7* (**1**) et *méthoxy-7-méthyl-3-phényl-4-6H-isoxazolo[5,4-e]diazépine-1,4* (**25**). On met en suspension 1,2 g (5 mmol) de l'isoxazolodiazépine **24** dans un mélange de 45 ml de chlorure de méthylène et de 5 ml de méthanol, introduit à 0–5° une solution étherée de diazométhane (6 mmol dans 24 ml) et agite 30 min à la température ordinaire. On évapore ensuite à sec sous pression réduite et chromatographie le résidu sur 40 g de «Florisol» (60–100 mesh) avec comme éluant un mélange de chlorure de méthylène/acétate d'éthyle 4:1. L'élution fournit d'abord 0,10 g (8%) du dérivé O-méthylé **25**, F. 110–115°, puis 0,85 g (67%) du dérivé N-méthylé **1**, F. 161–163°.

7.1. *Dérivé N-méthylé 1*. Recristallisé dans l'éther, poudre cristalline incolore, F. 162–164°. – IR.: 1708 (CO), 1620 (C=N). – RMN. ($CDCl_3$): 4,48 (2H, s) CH_2 ; 3,47 (3H, s) NCH_3 ; 1,93 (3H, s) CCH_3 .

$C_{14}H_{13}N_3O_2$ (255,3) Calc. C 65,87 H 5,13 N 16,46% Tr. C 65,75 H 5,00 N 16,42%

7.2. *Dérivé O-méthylé 25*. Recristallisé dans un mélange éther/hexane, poudre cristalline jaune pâle, F. 113–116°. – IR.: 1612 (C=N). – RMN. ($CDCl_3$): 4,28 (2H, s) CH_2 ; 3,97 (3H, s) OCH_3 ; 1,93 (3H, s) CCH_3 .

$C_{14}H_{13}N_3O_2$ (255,3) Calc. C 65,87 H 5,13 N 16,46% Tr. C 65,85 H 5,28 N 16,37%

8. *Benzoyl-4-méthyl-3-(phtalimido-2-acétamido)-5-isoxazole* (**26**). On met en suspension 4,0 g (20 mmol) de l'amine **7** dans 60 ml de toluène, ajoute 6,5 g (30 mmol) de chlorure de phtalimido-acétyle fraîchement préparé [9] et chauffe 3 h à reflux. Après refroidissement, on évapore à sec

⁶⁾ Le rendement s'abaisse lorsqu'on augmente les quantités mises en réaction.

⁷⁾ Ainsi que le révèle le spectre RMN., le produit recristallisé contient une trace de CH_2Cl_2 , qu'il est très difficile d'éliminer par séchage.

⁸⁾ Nous avons observé dans certains essais, après une dissolution initiale rapide du produit de départ, une précipitation passagère d'un bromure complexe d'hexaminium du type décrit par *Blazevic & Kajfež* [8].

sous pression réduite, traite l'huile résiduelle par 100 ml d'éthanol, ce qui provoque sa solidification, fait bouillir 2 min et refroidit dans un bain de glace. Le précipité est essoré puis lavé à l'éthanol et à l'éther: 5,6 g (72%) d'une poudre cristalline incolore, F. 159–161° (pour l'analyse: F. 162–164° après recristallisation dans l'éthanol). – IR.: 3220, 3150 (NH); 1774, 1733 (CO imide + CO amide), 1645 (CO cétone), 1540 (amide II).

$C_{31}H_{15}N_3O_5$ (389,4) Calc. C 64,78 H 3,88 N 10,79% Tr. C 64,64 H 3,96 N 10,58%

9. *Action de l'hydrazine sur le phthalimide 26*. On met en suspension 0,39 g (1 mmol) du phthalimide **26** dans 15 ml d'éthanol, ajoute 0,2 ml (4 mmol) d'hydrate d'hydrazine et chauffe 2 h à reflux. Après refroidissement, on essore le précipité de phthalazinedione, évapore le filtrat à sec et reprend le résidu dans un peu de chloroforme. La solution trouble est filtrée, lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec. On obtient un résidu solide, que l'on délaye avec un peu d'éther, essore et lave à l'éther. Rdt.: 0,12 g (60%) d'un produit, F. 148–150°, identique à l'amine **7** (F. mixte et spectres IR.).

10. *Benzoyl-4-méthyl-3-(phthalimido-méthylacétamido)-5-isoxazole 27*. On dissout 3,9 g (10 mmol) du phthalimide **26** dans 40 ml de diméthylformamide, ajoute 2 ml (32 mmol) d'iodure de méthyle et 6 g de carbonate de potassium anhydre, puis secoue mécaniquement 3 h à température ordinaire. On verse ensuite dans 350 ml d'eau glacée, ajoute 50 ml d'une solution saturée de NaCl, essore, lave à l'eau et reprend dans le chloroforme. Après lavage à l'eau, on sèche, chasse le solvant et triture le résidu avec un peu d'éther. On refroidit dans un bain de glace, essore et lave avec un peu d'éther: 3,7 g (92%) d'un produit incolore, F. 142–144° (pour l'analyse, F. 144–146° après recristallisation dans l'éthanol). – IR.: 1775, 1728 (CO imide + CO amide), 1655 (CO cétone).

$C_{22}H_{17}N_3O_5$ (403,4) Calc. C 65,50 H 4,25 N 10,42% Tr. C 65,34 H 4,30 N 10,22%

11. *Benzoyl-4-méthyl-3-méthylamino-5-isoxazole (12) et [(benzoyl-4-méthyl-3-isoxazolyl-5)amino]-2-méthylacétamide (29)*. On traite, comme indiqué sous 9, 4,0 g (10 mmol) du phthalimide **27** par 2,0 ml (40 mmol) d'hydrate d'hydrazine dans 150 ml d'éthanol. Le produit brut est ensuite chromatographié sur 50 fois son poids de gel de silice (éluant: chlorure de méthylène/acétate d'éthyle 4:1). La première fraction isolée fournit le dérivé *N*-méthylé **12**: 0,25 g (12%) de cristaux incolores, F. 140–142°, après recristallisation dans un mélange éther/hexane. – IR.: 3316 (NH), 1652 (CO). – UV.: 237 (12500), 299 (12400). – RMN. ($CDCl_3$): 8,2 (1H, large) NH; 3,13 (3H, *d*, *J* = 5 Hz) NCH_3 ; 1,84 (3H, *s*) CCH_3 .

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216,2) Calc. C 66,65 H 5,59 N 12,95% Tr. C 66,80 H 5,60 N 12,98%

En poursuivant l'élution, on isole ensuite 1,0 g (37%) de l'amide **29**, qu'on recristallise dans l'éthanol: cristaux feutrés incolores, F. 200–203° (déc.). – IR.: 3438, 3324 (NH), 1675 (CO amide), 1650 (CO cétone), 1547 (amide II). – UV.: 237 (14200), 299 (13100). – RMN. [$(CD_3)_2SO$]: 8,6 (1H, *t*) $NHCH_2$; 8,0 (1H, *q*) $NHCH_3$; 4,08 (2H, *d*, *J* = 5 Hz) CH_2 ; 2,67 (3H, *d*, *J* = 5 Hz) NCH_3 ; 1,76 (3H, *s*) CCH_3 .

$C_{14}H_{15}N_3O_3$ (273,3) Calc. C 61,53 H 5,53 N 15,38% Tr. C 61,45 H 5,57 N 15,18%

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance aux D^{rs} M. Grosjean et W. Arnold pour la prise et l'interprétation des spectres UV., IR. et RMN.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] a) G. Speroni, Gazz. chim. ital. 82, 691 (1952); b) G. Speroni & E. Giachetti, Gazz. chim. ital. 83, 192 (1953).
- [2] M. Betti & L. Alessandri, Gazz. chim. ital. 45 I, 462 (1915).
- [3] L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, G. Sach & A. Stempel, J. org. Chemistry 27, 3781 (1962).
- [4] W. Ried & A. Czack, Liebigs Ann. Chem. 676, 130 (1964).
- [5] Ya. Postovskii & S. V. Sokolov, J. gen. Chemistry, Moscow, 29, 3407 (1959).
- [6] N. V. Gilman, P. Levitan & L. H. Sternbach, Tetrahedron Letters 1970, 4121, et J. org. Chemistry 38, 373 (1973).
- [7] E. C. Taylor & E. E. Garcia, J. org. Chemistry 29, 2116 (1964).
- [8] N. Blažević & F. Kajfež, J. heterocycl. Chemistry 7, 1173 (1970).
- [9] J. C. Sheehan & V. S. Frank, J. Amer. chem. Soc. 71, 1856 (1949).