

302. Quinazolines et benzodiazépines-1,4. LVI.¹⁾
Oxadiazolo-1,2,4[4,5-d] benzodiazépines-1,4: synthèse et passage aux
oxazolo [3,2-d] benzodiazépines-1,4

par **R. Jaunin, W. E. Oberhänsli et J. Hellerbach**

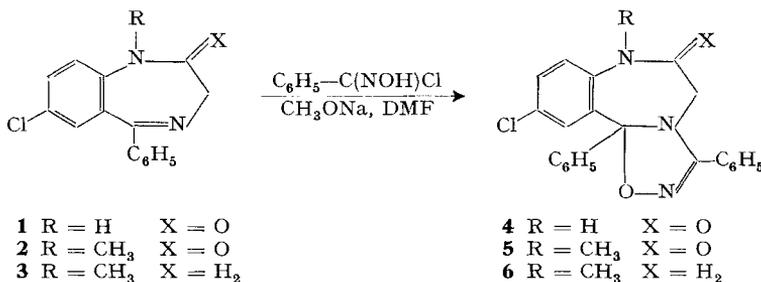
Départements de Recherche Chimique et de Physique
 de F. Hoffmann-La Roche & Cie, S.A., Bâle

(15 IX 72)

Summary. The tricyclic derivatives **4–14** can be prepared by 1,3-dipolarcycloaddition of the appropriate nitrile oxides on the corresponding 1,4-benzodiazepines. NaBH₄ reduction of the esters **12–14** was found to proceed very readily; starting from **13** it is possible, by proper reaction conditions, to get in good yield either the monoalcohol **19** or the aminodiol **20**. The alcohols **19** and **23** undergo an acid-catalysed rearrangement which produces the amidoximes **24** and **26**. The determination of the structure of **24** by X-ray diffraction analysis is also presented.

On sait depuis quelques années que les oxydes de nitrile réagissent facilement avec les bases de *Schiff* pour donner des Δ²-oxadiazolines-1,2,4 [2]; ainsi que l'a établi *R. Huisgen*, il s'agit typiquement d'une cycloaddition dipolaire-1,3²⁾. Nous avons constaté que la double liaison C=N des benzodiazépines-1,4, bien que son caractère dipolarophile soit relativement faible, est également capable d'additionner certains oxydes de nitrile engendrés *in situ* à partir des chlorures d'acides hydroxamiques correspondants. Les composés ainsi synthétisés contiennent le système hétérocyclique nouveau de l'oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépine-1,4.

En traitant les benzodiazépinones **1** et **2** (= diazépam) par le chlorure de l'acide benzhydroxamique dans le diméthylformamide en présence de méthylate de sodium, nous avons obtenu les composés d'addition **4** et **5** avec des rendements de 50–55% après purification. Dans les mêmes conditions, la benzodiazépine **3** (= médazépam) a fourni le composé **6** avec un rendement de 77%.



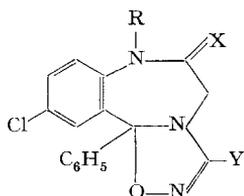
La constitution des oxadiazolo-benzodiazépinones **4** et **5** est confirmée par leurs spectres IR. et RMN. (voir Partie exp.). En particulier, le groupe CH₂ du cycle diazépinique apparaît dans le spectre RMN. de **4** et **5** sous forme d'un quadruplet du

¹⁾ Communication précédente: voir [1].

²⁾ Pour une mise au point, voir [3].

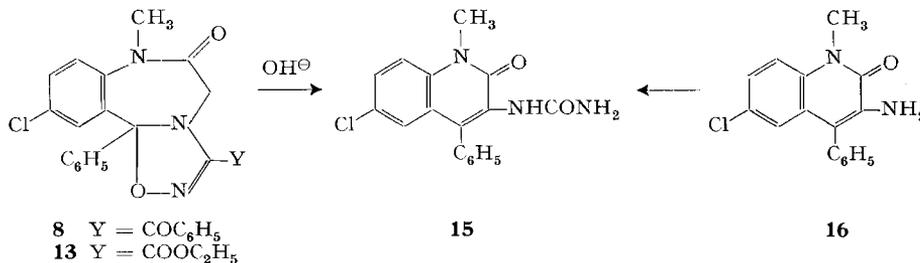
type AB, caractéristique des benzodiazépin-1,4-ones-2. La structure de **6** a été déduite par analogie.

Traités par divers chlorures d'acides hydroxamiques $Y-C(NOHC)Cl$ ($Y = COC_6H_5$, $C(CH_3)_3$, $COOC_2H_5$), les composés **1**, **2** et **3** ont conduit de même aux produits d'addition **7-14**; les rendements, qui sont généralement de l'ordre de 40-60%, ne paraissent pas affectés de façon sensible par la nature du radical Y.

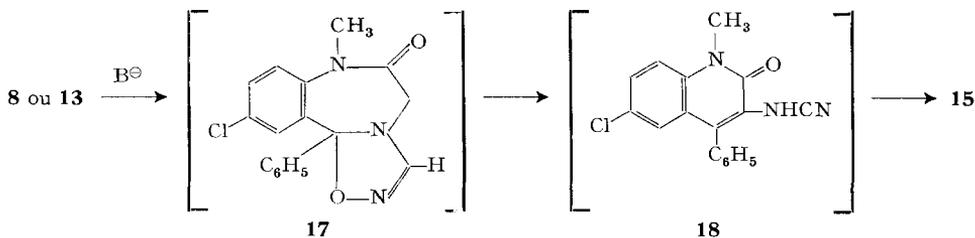


	R	X	Y
7	H	O	COC_6H_5
8	CH_3	O	COC_6H_5
9	CH_3	H_2	COC_6H_5
10	H	O	$C(CH_3)_3$
11	CH_3	O	$C(CH_3)_3$
12	H	O	$COOC_2H_5$
13	CH_3	O	$COOC_2H_5$
14	CH_3	H_2	$COOC_2H_5$

Le système de Δ^2 -oxadiazoline-1,2,4 présent dans les composés **4-14** est remarquablement résistant aux agents nucléophiles et aux bases en général; c'est ainsi que le dérivé phénylé **5** reste inaltéré par chauffage en présence de soude caustique diluée éthanolique. En revanche, traités dans les mêmes conditions d'hydrolyse, le dérivé benzoylé **8** et l'ester éthylique **13** réagissent en donnant entre autres l'uréido-carbo-styryle **15**, dont la structure a été prouvée par une synthèse indépendante à partir du dérivé aminé correspondant **16** [4]:

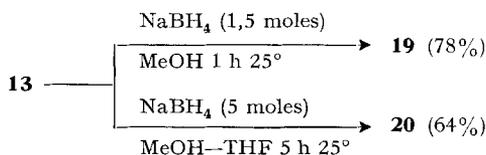
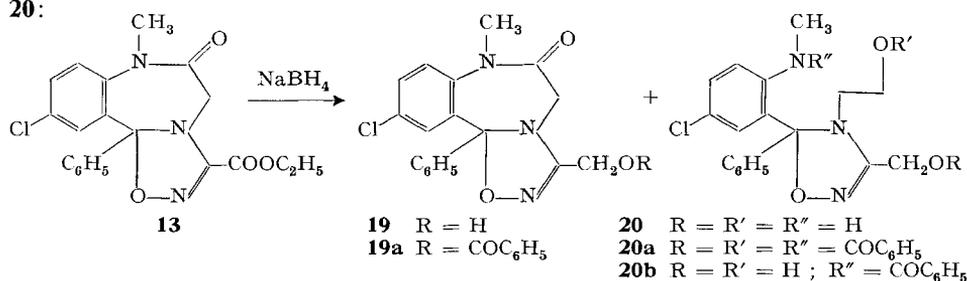


La formation du dérivé uréique **15** pourrait s'expliquer en admettant que **8** et **13** donnent tout d'abord par hydrolyse un intermédiaire commun **17**. Les oxadiazoles-1,2,4 non substitués en position 3 étant très instables [5], **17** devrait réagir facilement avec un excès de base et pourrait alors donner, après rupture du cycle oxadiazolique et contraction du cycle diazépinique en cycle pyridinique, le cyanamide **18**, puis, par



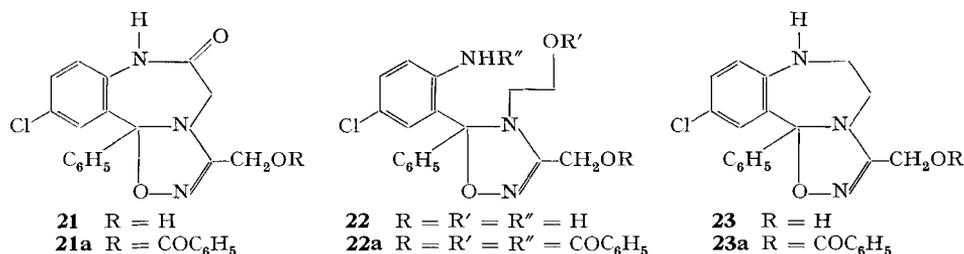
hydrolyse, le dérivé uréique **15**. *Cusmano & Ruccia* [6] ont interprété d'une manière analogue, mais dans un cas beaucoup plus simple, la formation du benzoylcyanamide par hydrolyse du benzoyl-3-phényl-5-oxadiazole-1,2,4.

La stabilité particulière du système oxadiazolinique de nos composés se manifeste également d'une manière frappante dans le comportement des esters **12-14** en présence de NaBH_4 . Nous avons en effet constaté avec surprise qu'en traitant l'ester **13** par NaBH_4 dans le méthanol à température ordinaire, on obtient un mélange des alcools **19** et **20**, présentant tous deux un système oxadiazolinique intact. NaBH_4 réagit donc avec **13** en réduisant d'abord, avec une facilité étonnante, la fonction ester en fonction alcool, puis avec une facilité non moins surprenante, en provoquant l'ouverture du cycle diazépinique à la suite d'une réduction de la fonction lactame. En choisissant convenablement les conditions expérimentales, nous avons trouvé par la suite que l'on pouvait obtenir commodément soit le monoalcool **19** soit l'aminodiol **20**:



Les alcools **19** et **20** ont été caractérisés sous forme de leurs dérivés resp. monobenzoylé **19a** et tribenzoylé **20a**. Dans le composé **20a**, les deux groupes OCOC_6H_5 peuvent être hydrolysés sélectivement en présence de méthylate de sodium dans le méthanol; il se forme ainsi le benzamide **20b**. Les structures de **19** et **20** sont confirmées, de plus, par leurs spectres IR. et RMN. (voir Partie exp.).

L'action de NaBH_4 sur l'ester **12** conduit de même au monoalcool **21** et à l'aminodiol **22**. Dans ce cas cependant, il est plus difficile d'arrêter la réduction au stade du monoalcool, si bien que nous n'avons pas pu obtenir **21** avec un rendement dépassant 50%; l'aminodiol **22**, en revanche, peut être préparé facilement avec un rende-



ment supérieur à 70%. Enfin, l'ester **14**, traité par NaBH_4 dans le tétrahydrofurane à température ordinaire, se laisse également réduire avec la plus grande facilité en alcool correspondant **23** (rdt. 78% en produit purifié). Les alcools **21**, **22** et **23** ont tous trois été caractérisés sous forme de leurs dérivés benzoylés (resp. **21a**, **22a** et **23a**).

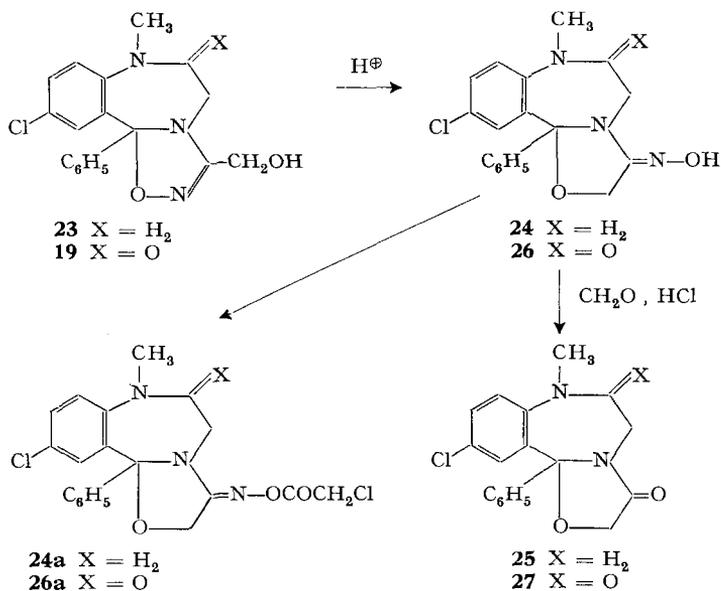
Bien qu'elle soit plutôt exceptionnelle, la réduction d'un ester en alcool primaire a été relevée maintes fois dans la littérature³⁾. En particulier, *Brown & Rapoport* [8] ont constaté que la réduction de certains esters hétérocycliques, aromatiques et aliphatiques pouvait être effectuée par NaBH_4 pris en grand excès en solution méthanolique. D'autre part, *Seki et al.* [9], en étudiant la réduction par NaBH_4 d'esters α -substitués, ont trouvé que la réaction est d'autant plus aisée que le substituant en α est plus fort attracteur d'électrons. Dans le cas de nos esters oxadiazoliniques, la situation est particulièrement favorable à cet égard, puisque l'atome C en position 3 est relié à deux atomes d'azote attracteurs d'électrons.

L'ouverture réductive du cycle diazépinique par NaBH_4 est plus difficile à interpréter. On peut cependant remarquer que les benzodiazépin-1,4-ones-6 possèdent des propriétés qui les apparentent davantage aux imides qu'aux amides; c'est ainsi qu'elles sont facilement alkylées en position 1 (voir p. exp. [10]). Or, on sait que NaBH_4 , s'il n'attaque normalement pas les amides, réagit par contre facilement avec les imides hétérocycliques, qu'il scinde en fournissant les hydroxy-amides correspondants [11]. Le caractère pseudo-imidique de nos composés devrait donc jouer un certain rôle dans leur réduction par NaBH_4 ; mais il est également possible que l'ouverture du cycle diazépinique soit favorisée par l'existence probable d'une certaine tension imposée par le cycle oxadiazolique accolé.

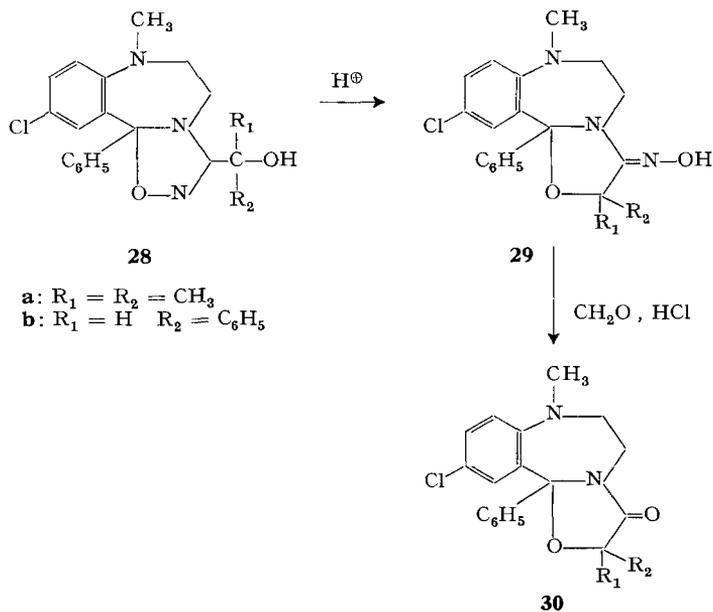
Le système oxadiazolinique des composés **4–14** présente également une résistance inattendue aux conditions d'hydrolyse acide. Toutefois, dans le cas des alcools **19** et **23**, l'action des acides donne lieu à une intéressante réaction de transposition. C'est ainsi que l'alcool **23**, abandonné pendant 20 h à température ordinaire en solution dans de l'acide sulfurique à 2% dans l'éthanol, s'isomérisé en donnant l'amidoxime **24**, obtenue avec un rendement de 58% après purification. Dans des conditions analogues quoiqu'un peu plus énergiques (acide sulfurique à 5% dans l'acétonitrile), l'alcool **19** fournit l'amidoxime **26** avec un rendement de 68%. Les deux amidoximes **24** et **26** ont été caractérisées sous forme de leur chloracétate (resp. **24a** et **26a**). D'autre part, **24** et **26** peuvent être hydrolysés par chauffage dans l'acide chlorhydrique dilué en présence de formaldéhyde; on obtient ainsi avec un bon rendement les lactames **25** et **27** correspondants.

La constitution des lactames **25** et **27** est prouvée par leurs spectres IR. et RMN. (voir Partie exp.). En particulier, dans le spectre IR., la bande CO du cycle oxazolique apparaît, comme on pouvait s'y attendre dans le cas d'un cycle pentagonal, aux valeurs relativement élevées de 1717 cm^{-1} pour **25** et 1725 cm^{-1} pour **27**. En ce qui concerne la structure des amidoximes **24** et **26**, bien qu'elle se déduise clairement de la transformation de ces composés en chloracétates **24a** et **26a** d'une part et en lactames **25** et **27** d'autre part, un doute pouvait cependant subsister, étant donné qu'une nouvelle transposition aurait éventuellement pu se produire au cours du chauffage dans l'acide chlorhydrique additionné de formaldéhyde. Afin de lever ce doute, un

³⁾ Pour une mise au point, voir [7].



cristal de l'amidoxime **24** a été soumis à une analyse structurale aux rayons X (voir ci-dessous). Celle-ci a non seulement confirmé la structure proposée, mais elle a révélé, de plus, que dans le cristal examiné le groupe OH était en position *anti* par rapport à l'atome d'azote tertiaire. On peut noter, à ce propos, que d'après leurs spectres RMN, les amidoximes **24** et **26** sont tout à fait homogènes après une seule recristallisation; les produits obtenus ne contiendraient donc pas de forme *syn* en quantité appréciable.



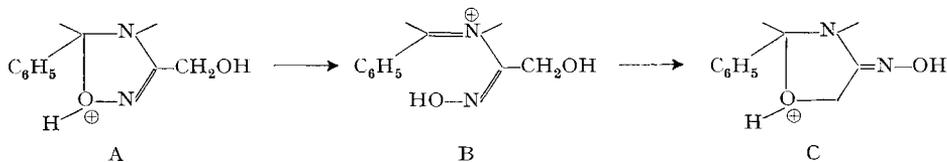
Une transposition analogue a pu être réalisée à partir des alcools tertiaire **28a** et secondaire **28b**.

L'alcool tertiaire **28a** a été obtenu de l'ester **14** par action de l'iodure de méthylmagnésium. Son isomérisation en milieu acide conduit à l'amidoxime **29a**; fait étonnant, le spectre RMN. de **29a** a révélé dans ce cas la présence d'un mélange de deux isomères, vraisemblablement les formes *syn* et *anti* de l'amidoxime. Quoiqu'il en soit, l'hydrolyse de ce mélange n'a fourni qu'un seul produit: le lactame **30a**.

L'alcool secondaire **28b** a été préparé sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères par réduction de la cétone **9** au moyen de NaBH_4 . Par isomérisation en milieu acide, ce mélange a fourni un produit que nous avons directement hydrolysé de la façon habituelle; il en est résulté le lactame **30b**, également sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères⁴⁾.

Cette transposition permet donc de passer commodément du système des oxadiazolo-1,2,4[4,5-*d*]benzodiazépines-1,4 à celui des oxazolo[3,2-*d*]benzodiazépines-1,4. Elle présente ainsi toutes les caractéristiques d'une «conversion hétérocyclique», un type de réaction bien connu⁵⁾, où l'on assiste, d'une manière générale, à l'ouverture d'un hétérocycle suivie d'une refermeture sur un hétéroatome d'une chaîne latérale. A notre connaissance, une telle réaction n'avait cependant pas encore été observée dans le cas d'un alcool 1,2,4-oxadiazolique.

La conversion débute vraisemblablement par la formation de l'acide conjugué A du composé oxadiazolique; le cycle pourrait alors s'ouvrir entre les atomes C et O pour donner l'ion immonium B, particulièrement bien stabilisé par résonance; puis B se recyclerait en fournissant l'acide conjugué C du composé oxazolique.



Structure cristalline de l'amidoxime 24. – a) *Cristallisation et données cristallographiques.* Les monocristaux désirés ont été obtenus par cristallisation du composé **24** dans un mélange acétone/*n*-hexane. Ces cristaux sont monocliniques et présentent des canaux renfermant du solvant de cristallisation (acétone et *n*-hexane).

Les valeurs des paramètres cristallins, d'abord évaluées à partir d'un enregistrement photographique puis affinées sur diffractomètre⁶⁾, sont les suivantes:

$$\begin{array}{ll} a = 15,972 \pm 0,010 \text{ \AA} & V = 1991,6 \text{ \AA}^3 \\ b = 17,606 \pm 0,012 \text{ \AA} & M = 343,9 \\ c = 7,102 \pm 0,005 \text{ \AA} & z = 4 \\ \beta = 94,25 \pm 0,2^\circ & \text{groupe spatial} = P 2_1/C \end{array}$$

⁴⁾ En répétant l'expérience avec l'un des diastéréoisomères de **28b**, isolé après séparation chromatographique, nous avons de nouveau obtenu le lactame **30b** sous forme d'un mélange. Il y a donc racémisation d'un centre chiral en cours de réaction.

⁵⁾ Pour une mise au point, voir [12].

⁶⁾ *Hilger & Watts* Y 290, PDP 8.

Tableau 1a. *Coordonnées atomiques*

	x	y	z
Cl	0.5180 (1)	0.3672 (1)	– 0.1530 (3)
N(1)	0.7652 (3)	0.4124 (3)	0.5033 (7)
C(2)	0.8532 (4)	0.4324 (4)	0.4657 (10)
C(3)	0.8620 (4)	0.5170 (4)	0.4366 (8)
N(4)	0.8138 (3)	0.5452 (3)	0.2719 (6)
C(5)	0.7214 (3)	0.5423 (3)	0.2510 (7)
C(6)	0.6298 (3)	0.4491 (3)	0.0676 (8)
C(7)	0.5917 (4)	0.3784 (4)	0.0381 (9)
C(8)	0.6100 (5)	0.3187 (4)	0.1604 (11)
C(9)	0.6681 (5)	0.3309 (4)	0.3127 (10)
C(10)	0.7092 (4)	0.4009 (3)	0.3459 (8)
C(11)	0.6879 (3)	0.4610 (3)	0.2204 (8)
O(12)	0.7044 (2)	0.5849 (2)	0.0808 (5)
C(13)	0.7706 (3)	0.5700 (4)	– 0.0426 (8)
C(14)	0.8421 (3)	0.5459 (3)	0.0952 (7)
C(15)	0.6816 (3)	0.5843 (3)	0.4073 (7)
C(16)	0.6176 (4)	0.5528 (3)	0.5056 (8)
C(17)	0.5787 (4)	0.5960 (4)	0.6414 (9)
C(18)	0.6039 (4)	0.6708 (4)	0.6763 (9)
C(19)	0.6697 (5)	0.7022 (4)	0.5812 (9)
C(20)	0.7081 (4)	0.6585 (3)	0.4461 (8)
N(21)	0.9167 (3)	0.5264 (4)	0.0613 (6)
O(22)	0.9280 (3)	0.5387 (4)	– 0.1365 (6)
C(23)	0.7617 (6)	0.3586 (5)	0.6645 (11)

Tableau 1b. *Facteurs d'agitation thermique anisotrope*

$$T = \text{EXP} - (B_{11} H^2 + B_{22} K^2 + B_{33} L^2 + B_{23} KL + B_{13} HL + B_{12} HK)$$

	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{23}	B_{13}	B_{12}
Cl	0.0053	0.0058	0.0427	– 0.0115	– 0.0009	– 0.0016
N(1)	0.0060	0.0038	0.0235	0.0063	0.0071	0.0019
C(2)	0.0046	0.0056	0.0251	0.0050	0.0023	0.0023
C(3)	0.0039	0.0054	0.0161	0.0037	– 0.0005	0.0013
N(4)	0.0031	0.0044	0.0149	0.0012	0.0027	0.0006
C(5)	0.0032	0.0034	0.0149	0.0018	0.0025	0.0005
C(6)	0.0037	0.0034	0.0243	– 0.0032	0.0063	– 0.0003
C(7)	0.0041	0.0043	0.0283	– 0.0063	0.0061	0.0000
C(8)	0.0061	0.0035	0.0375	– 0.0042	0.0119	– 0.0006
C(9)	0.0066	0.0032	0.0338	0.0004	0.0108	0.0015
C(10)	0.0047	0.0031	0.0220	0.0014	0.0065	0.0015
C(11)	0.0037	0.0032	0.0200	– 0.0017	0.0057	0.0011
O(12)	0.0037	0.0034	0.0167	0.0022	0.0032	0.0009
C(13)	0.0036	0.0053	0.0162	0.0031	0.0029	0.0014
C(14)	0.0037	0.0045	0.0154	0.0002	0.0030	0.0002
C(15)	0.0037	0.0032	0.0151	0.0004	0.0024	0.0008
C(16)	0.0041	0.0039	0.0212	0.0000	0.0059	0.0009
C(17)	0.0047	0.0051	0.0228	– 0.0037	0.0062	0.0017
C(18)	0.0059	0.0049	0.0219	– 0.0025	0.0033	0.0034
C(19)	0.0076	0.0036	0.0240	– 0.0021	0.0036	0.0019
C(20)	0.0058	0.0035	0.0201	0.0005	0.0022	0.0002
N(21)	0.0037	0.0080	0.0151	0.0025	0.0042	0.0015
O(22)	0.0050	0.0121	0.0158	0.0082	0.0065	0.0033
C(23)	0.0096	0.0062	0.0272	0.0115	0.0052	0.0016

élémentaire. Il n'a pas été possible de trouver des coordonnées définies pour les atomes du liquide inclus. On a cependant trouvé dans les canaux d'inclusion une densité électronique diffuse d'environ $0,9 e/\text{Å}^3$.

Dans le cristal, des ponts hydrogène intermoléculaires relient les groupes OH aux atomes d'azote des groupes hydroximino.

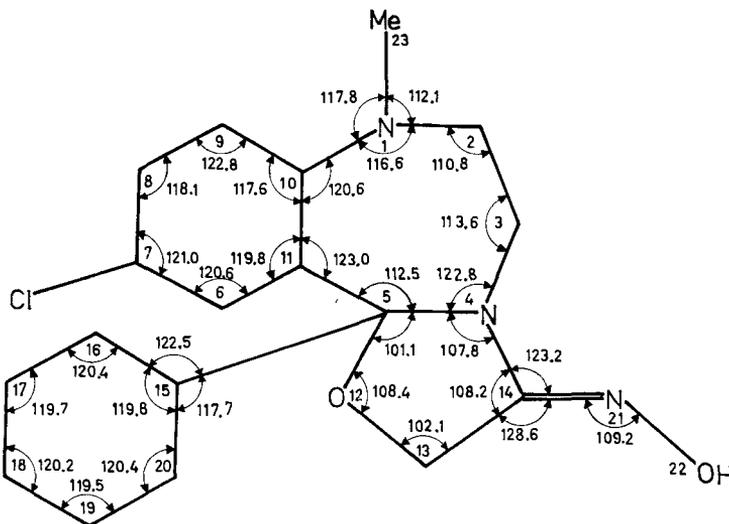


Fig. 3. Angles de liaison ($^{\circ}$) (e.s.d. $\sim 0.5^{\circ}$)

Partie expérimentale⁷⁾

Les F. ont été déterminés en tubes capillaires ouverts dans l'appareil selon *Tottoli* et ne sont pas corrigés. Les spectres RMN. ont été mesurés avec un appareil *Varian* (type A-60) avec le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne; les valeurs δ sont données en ppm (TMS = 0) et les abréviations suivantes ont été utilisées: *s* = singulet, *d* = doublet, *t* = triplet, *q* = quadruplet; les signaux correspondant aux protons aromatiques ne sont pas indiqués. Les spectres IR. ont été relevés à l'état solide (pastilles de KBr).

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

1. Réactions de cycloaddition. – 1.1. *Chloro-10-dihydro-7,11b-diphényl-3,11b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépin-1,4-one-6(5H)* (4). On dissout 13,5 g (0,05 mole) de chloro-7-dihydro-1,3-phényl-5-2*H*-benzodiazépin-1,4-one-2 (1) dans 75 ml de diméthylformamide, refroidit à -20° et ajoute par portions 4,1 g (0,075 mole) de méthylate de sodium. En agitant, on introduit ensuite à la même température une solution de 11,5 g (0,075 mole) de chlorure de l'acide benzhydroxamique dans 20 ml de diméthylformamide et poursuit l'agitation 2 h à température ambiante. On verse alors dans 300 ml d'eau glacée et agite 15 min. Le précipité cristallin est essoré, lavé à l'eau puis à l'éthanol et recristallisé une fois dans l'éthanol. On obtient 8,5 g de cristaux incolores, F. $245-247^{\circ}$ (déc.)⁸⁾. Après évaporation à sec des eaux-mères de cristallisation, le résidu est chromatographié sur 30 fois son poids de gel de silice (éluant: chlorure de méthylène/acétate d'éthyle 4:1) puis cristallisé dans l'éthanol; on obtient encore 1,8 g de cristaux incolores, F. $245-247^{\circ}$ (déc.). Rdt. global: 10,3 g (53%). IR.: 3208 cm^{-1} (NH), 1693 cm^{-1} (CO). RMN. [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 10,0 (1H, *s*) –NH; 3,78 (2H, *q*, type AB, $J = 13\text{ Hz}$, $\Delta\delta_{AB} = 7,5\text{ Hz}$) CH_2 .

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (389,8) Calc. C 67,78 H 4,14 N 10,78% Tr. C 67,67 H 4,14 N 10,77%

⁷⁾ Avec la collaboration technique de *P. Ammann* et *R. Tuor*.

⁸⁾ Le F. reste inchangé après une nouvelle cristallisation.

Le même procédé a été employé pour la préparation des produits suivants:

Chloro-10-dihydro-7,11 b-méthyl-7-diphényl-3,11 b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépin-1,4-one-6(5H) (5). Rdt.: 51% après une recristallisation⁹⁾ dans l'acétonitrile; cristaux incolores, F. 237 à 239° (déc.)⁸⁾. IR.: 1683 cm⁻¹ (CO). RMN. [(CD₃)₂SO]: δ 3,71 (2H, *q*, type AB, *J* = 11,5 Hz, $\Delta\delta_{AB}$ = 18,5 Hz) CH₂; 2,63 (3H, *s*) NCH₃.

C₂₃H₁₈ClN₃O (403,9) Calc. C 68,40 H 4,49 N 10,40% Tr. C 68,10 H 4,35 N 10,31%

Chloro-10-tétrahydro-5,6,7,11 b-méthyl-7-diphényl-3,11 b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépine-1,4 (6). Rdt.: 77% après une recristallisation⁹⁾ dans l'éthanol; cristaux incolores, F. 146-148°⁸⁾.

C₂₃H₂₀ClN₃O (389,9) Calc. C 70,86 H 5,17 N 10,78% Tr. C 70,57 H 5,08 N 10,75%

Benzoyl-3-chloro-10-dihydro-7,11 b-phényl-11 b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépin-1,4-one-6(5H) (7). Rdt.: 33% après une recristallisation⁹⁾ dans l'acétonitrile; cristaux incolores, F. 198 à 200°⁸⁾. IR.: 3308 cm⁻¹ (NH), 1698 cm⁻¹ (CO amide), 1652 cm⁻¹ (CO cétone).

C₂₃H₁₆ClN₃O₃ (417,9) Calc. C 66,11 H 3,86 N 10,06% Tr. C 66,14 H 3,85 N 9,78%

Benzoyl-3-chloro-10-dihydro-7,11 b-méthyl-7-phényl-11 b-oxadiazolo[4,5-d]benzodiazépin-1,4-one-6(5H) (8). Rdt.: 44% après une recristallisation⁹⁾ dans l'éthanol; cristaux incolores, F. 193 à 195°⁸⁾. IR.: 1685 cm⁻¹ (probablement 2 bandes CO superposées). RMN. (CDCl₃): δ 4,20 (2H, *q*, type AB, *J* = 11,5 Hz, $\Delta\delta_{AB}$ = 64 Hz) CH₂; 2,57 (3H, *s*) NCH₃.

C₂₄H₁₈ClN₃O₃ (431,9) Calc. C 66,75 H 4,20 N 9,73% Tr. C 66,57 H 3,96 N 9,51%

Benzoyl-3-chloro-10-tétrahydro-5,6,7,11 b-méthyl-7-phényl-11 b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépine-1,4 (9). Rdt.: 73% après une recristallisation⁹⁾ dans l'éthanol; cristaux jaunâtres, F. 135 à 137°⁸⁾. IR.: 1654 cm⁻¹ (CO cétone).

C₂₄H₂₀ClN₃O₂ (417,9) Calc. C 68,98 H 4,82 N 10,05% Tr. C 68,71 H 4,76 N 9,92%

t-Butyl-3-chloro-10-dihydro-7,11 b-phényl-11 b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépin-1,4-one-6(5H) (10). Rdt.: 32% après une recristallisation dans l'éthanol¹⁰⁾; cristaux incolores, F. 260-262° (déc.)⁸⁾. IR.: 3250 cm⁻¹ (NH), 1700 cm⁻¹ (CO).

C₂₀H₂₀ClN₃O₂ (369,9) Calc. C 64,95 H 5,45 N 11,36% Tr. C 64,74 H 5,46 N 11,26%

t-Butyl-3-chloro-10-dihydro-7,11 b-méthyl-7-phényl-11 b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépin-1,4-one-6(5H) (11). Rdt.: 54% après une recristallisation⁹⁾ dans l'éthanol; cristaux incolores, F. 193-194°⁸⁾. IR.: 1684 cm⁻¹ (CO). RMN. (CDCl₃): δ 3,95 (2H, *q*, type AB, *J* = 11 Hz, $\Delta\delta_{AB}$ = 40 Hz) CH₂; 2,56 (3H, *s*) NCH₃; 1,38 (9H, *s*) C(CH₃)₃.

C₂₁H₂₂ClN₃O₂ (383,9) Calc. C 65,71 H 5,78 N 10,95% Tr. C 65,51 H 5,66 N 10,81%

1.2. *Chloro-10-éthoxycarbonyl-3-dihydro-7,11 b-méthyl-7-phényl-11 b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépin-1,4-one-6(5H) (13)*. A une solution refroidie à 0-5° de 14,2 g (0,05 mole) de chloro-7-dihydro-1,3-méthyl-1-2*H*-benzodiazépin-1,4-one-2 (2) dans 80 ml de diméthylformamide, on ajoute sous agitation tout d'abord, en 2-3 min., une solution de 11,4 g (0,075 mole) de chloro-hydroximino-acétate d'éthyle dans 20 ml de diméthylformamide, puis, en 50-60 min. et par portions, 4,1 g (0,075 mole) de méthylate de sodium. On poursuit l'agitation 2 h à température ambiante, verse dans 600 ml d'eau glacée et agite encore 30 min. On essore, lave à l'eau et reprend dans 300 ml de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl puis séchée. L'évaporation fournit une huile qui cristallise après avoir été triturée avec un peu d'éther. Après une recristallisation dans l'éthanol, on obtient 11,8 g (59%) de cristaux incolores, F. 178-180°⁸⁾. IR.: 1745 cm⁻¹ (CO ester), 1682 cm⁻¹ (CO amide). RMN. [(CD₃)₂SO]: δ 4,32 (2H, *q*) CH₂-CH₃; 4,10 (2H, *q*, type AB, *J* = 12 Hz, $\Delta\delta_{AB}$ = 38 Hz) CH₂-CO; 2,52 (3H, *s*) NCH₃; 1,28 (3H, *t*) CH₂-CH₃.

C₂₀H₁₈ClN₃O₄ (399,8) Calc. C 60,08 H 4,54 N 10,51 Cl 8,87%
Tr. ,, 60,07 ,, 4,45 ,, 10,49 ,, 8,95%

Les produits suivants ont été préparés d'une manière analogue:

Chloro-10-éthoxycarbonyl-3-dihydro-7,11 b-phényl-11 b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépin-1,4-one-6(5H) (12). Rdt.: 43% après une recristallisation dans l'éthanol; cristaux incolores, F. 211 à

⁹⁾ Les eaux-mères n'ont pas été chromatographiées comme dans le cas de 4.

¹⁰⁾ Etant donné le faible rendement, les eaux-mères de cristallisation ont été chromatographiées comme dans le cas de 4.

213⁹⁸). IR.: 3220 cm⁻¹ (NH), 1733 cm⁻¹ (CO ester), 1674 cm⁻¹ (CO amide). RMN. [(CD₃)₂SO]: δ 10,0 (1H, s) NH; 4,32 (2H, g) CH₂-CH₃; 4,20 (2H, s) N-CH₂-CO; 1,30 (3H, t) CH₂-CH₃.

C₁₉H₁₆ClN₃O₄ (385,8) Calc. C 59,15 H 4,18 N 10,89% Tr. C 58,92 H 4,08 N 10,77%

Chloro-10-éthoxycarbonyl-3-tétrahydro-5,6,7,11b-méthyl-7-phényl-11b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]-benzodiazépine-1,4 (14). Le produit brut est d'abord chromatographié sur 30 fois son poids de gel de silice (éluant: chlorure de méthylène/acétate d'éthyle 4:1) puis cristallisé dans l'éther (refroidir dans un bain de neige carbonique); rdt.: 55%. Cristaux jaunâtres, F. 92–94⁹⁸). IR.: 1737 cm⁻¹ (CO ester).

C₂₀H₂₀ClN₃O₃ Calc. C 62,26 H 5,22 N 10,89 Cl 9,18%
(385,9) Tr. ,, 62,15 ,, 5,29 ,, 10,65 ,, 8,97%

2. Chloro-6-méthyl-1-phényl-4-uréido-3-carbostyryle (15).

– 2.1. *A partir de l'ester 13*. On dissout 4,0 g (0,01 mole) de l'ester **13** dans 50 ml d'éthanol, ajoute 20 ml d'une solution aqueuse de NaOH 1N (0,02 mole) et chauffe 30 min. à reflux. Il apparaît rapidement un précipité que l'on essore après refroidissement, lave à l'éthanol et à l'éther, puis recristallise dans le butanol-1. On obtient 1,5 g (46%) de cristaux incolores, F. 225–227° (déc.). IR.: 3410, 3322, 3220 cm⁻¹ (NH, NH₂) 1680, 1637 cm⁻¹ (2 bandes CO) 1520 cm⁻¹ (amide II). RMN. [(CD₃)₂SO]: δ 7–7,7 (NHCO + 8H aromatiques); 5,78 (2H, s) NH₂, disparaît en présence de CD₃OD; 3,77 (3H, s) NCH₃.

C₁₇H₁₄ClN₃O₂ Calc. C 62,30 H 4,30 N 12,82 Cl 10,82%
(327,8) Tr. ,, 62,66 ,, 4,46 ,, 12,62 ,, 10,66%

2.2. *A partir de la cétone 8*. En remplaçant dans la réaction ci-dessus l'ester **13** par la cétone **8**, on obtient 1,3 g (40%) du même produit **15** (F. et F. du mélange, spectres IR. identiques).

2.3. *A partir de l'amino-3-chloro-6-méthyl-1-phényl-4-carbostyryle (16)*. On dissout 0,85 g (3 mmoles) de **16** [3] dans 8 ml d'acide acétique glacial, ajoute une solution de 0,48 g (6 mmoles) de cyanate de potassium dans 4 ml d'eau et laisse reposer 5 h à la température ordinaire. Le précipité est essoré, lavé à l'éthanol et à l'éther, puis recristallisé dans le butanol-1. Rdt.: 0,55 g (56%) de cristaux incolores, F. 226–228°, d'un produit identique à ceux préparés sous 2.1. et 2.2. (F. mixte, spectres IR.).

3. Réductions par NaBH₄.

– 3.1. *Chloro-10-dihydro-7,11b-hydroxyméthyl-3-méthyl-7-phényl-11b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépin-1,4-one-6(5H) (19)*. On met en suspension 20 g (0,05 mole) de l'ester **13** dans 200 ml de méthanol et ajoute en une fois à température ordinaire et sous agitation 3 g (0,08 mole) de NaBH₄. L'ester passe rapidement en solution et, presque simultanément, apparaît un précipité. Après 1 h d'agitation, on introduit peu à peu 200 ml d'eau puis agite encore 2 h à température ordinaire. On essore, lave à l'eau jusqu'à neutralité, puis avec un peu d'éthanol et d'éther. On obtient 17,5 g de produit F. 224–226° qui, après recristallisation dans l'éthanol, fournissent 13,8 g (77%) de cristaux incolores, F. 232–234° (déc.⁹⁸). IR.: 3488 cm⁻¹ (OH), 1674 cm⁻¹ (CO). RMN. [(CD₃)₂SO] δ 5,60 (1H, t, J = 6 Hz) OH, disparaît en présence de D₂O; 4,18 (2H, d, J = 6 Hz) CH₂OH, se résout en un singulet en présence de D₂O; 3,76 (2H, g, type AB, J = 11,5 Hz, Δδ_{AB} = 27 Hz) CH₂-CO; 2,47 (3H, s) NCH₃.

C₁₈H₁₆ClN₃O₃ Calc. C 60,43 H 4,51 N 11,74 Cl 9,91%
(357,8) Tr. ,, 60,37 ,, 4,56 ,, 11,68 ,, 9,96%

Dérivé benzoylé (19a): On met en suspension 0,72 g (2 mmoles) d'alcool **19** dans 15 ml de benzène, ajoute 0,70 ml (5 mmoles) de triéthylamine puis 0,56 g (4 mmoles) de chlorure de benzoyle et agite 20 h à température ambiante. On lave à l'eau, avec une solution saturée de NaHCO₃, à l'eau, puis avec une solution saturée de NaCl. On sèche, évapore et délaie le résidu huileux dans un peu d'éther: le produit cristallise. Rdt.: 0,80 g (87%) de cristaux incolores, F. 183–185°; après recristallisation dans un mélange chlorure de méthylène/éther, F. 185–186°. IR.: 1740 cm⁻¹ (CO ester), 1683 cm⁻¹ (CO amide).

C₂₅H₂₀ClN₃O₄ (461,9) Calc. C 65,01 H 4,36 N 9,10% Tr. C 64,60 H 4,37 N 8,87%

3.2. *(Chloro-5-méthylamino-2-phényl)-5-dihydro-4,5-(hydroxy-2-éthyl)-4-hydroxyméthyl-3-phényl-5-oxadiazole-1,2,4 (20)*. On dissout 20 g (0,05 mole) de l'ester **13** dans un mélange de 150 ml de méthanol et de 150 ml de tétrahydrofurane, ajoute à température ordinaire en l'espace de 30 min. 10 g (0,26 mole) de NaBH₄ puis poursuit l'agitation pendant la nuit. On introduit ensuite 300 ml d'eau et chasse les solvants organiques sous pression réduite (évaporateur rotatif). La suspension

aqueuse est alors additionné de 500 ml de chlorure de méthylène et le tout est secoué mécaniquement durant 10 min. Le précipité pulvérulent est essoré, lavé à l'éthanol puis à l'éther, ce qui fournit 15,5 g (64%) d'une poudre microcristalline incolore, F. 212–214° (déc.)⁸⁾. IR.: 3570 cm⁻¹, 3402 cm⁻¹, 3322 cm⁻¹ (OH, NH). RMN. [(CD₃)₂SO]: δ 5,60 (1H, *t*, *J* = 6 Hz) CH₂OH, disparaît en présence de D₂O; 4,67 (*t*, *J* = 5 Hz) disparaît en présence de D₂O, 4,50 (*m*), 4,32 (*d*, *J* = 6 Hz) se résout en un singulet en présence de D₂O (4H) CH₂CH₂OH, NH, CH₂OH; 3,3 (*m*), 2,8 (*m*), 2,60 (*m*) (7H) CH₂CCH₂OH, NHCH₃; NH n'échange que lentement en présence de D₂O.

C₁₈H₂₀ClN₃O₃ (361,8) Calc. C 59,75 H 5,57 N 11,61% Tr. C 59,81 H 5,57 N 11,51%

Dérivé tribenzoylé (20a): Préparé dans les conditions décrites pour **19a** et recristallisé dans un mélange éther/hexane, F. 125–127°. IR.: 1727 cm⁻¹ (CO ester), 1650 cm⁻¹ (CO amide).

C₃₀H₃₂ClN₃O₆ Calc. C 69,48 H 4,78 N 6,23 Cl 5,26%
(674,2) Tr. ,, 69,67 ,, 4,66 ,, 6,11 ,, 5,42%

Dérivé monobenzoylé (20b): On dissout 1,34 g (2 mmoles) de dérivé tribenzoylé **20a** dans 50 ml de méthanol/tétrahydrofurane 1:1, ajoute une solution de 0,33 g (6 mmoles) de méthylate de sodium dans 6 ml de méthanol et agite 3 h à température ordinaire. On ajoute ensuite 0,8 g d'acide succinique, agite encore 30 min., filtre et chasse les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. Le résidu huileux cristallise après trituration en présence d'éther et d'hexane. Rdt.: 0,80 g (86%) de cristaux incolores, F. 211–213°; après recristallisation dans l'acétonitrile, F. 213–215°. IR.: 3430 cm⁻¹ (OH), 1630 cm⁻¹ (CO amide).

C₂₅H₂₄ClN₃O₄ Calc. C 64,55 H 5,19 N 9,02 Cl 7,61%
(465,9) Tr. ,, 64,77 ,, 5,28 ,, 9,29 ,, 7,70%

3.3. *Chloro-10-dihydro-7,11-b-hydroxyméthyl-3-phényl-11-b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépin-1,4-one-6(5H) (21)*. A une suspension de 19,3 g (0,05 mole) de l'ester **12** dans 200 ml de méthanol on ajoute en une fois 3 g (0,08 mole) de NaBH₄ et agite 1 h à température ambiante. Le produit de départ passe rapidement en solution. On introduit ensuite 400 ml d'eau en l'espace de 30 min et poursuit l'agitation pendant 2 h. On essore, lave à l'eau jusqu'à neutralité, puis avec un peu d'éthanol et d'éther. On obtient 8,5 g (47%) d'une poudre cristalline incolore, F. 209–211° (déc.) (pour l'analyse, F. 210–211° après recristallisation dans un mélange tétrahydrofurane/éther). D'après la CCM.¹⁴⁾, le filtrat contient un mélange d'environ 40% de **21** et 60% de **22**. IR.: 3370 cm⁻¹ (OH), 3226 cm⁻¹ (NH), 1681 cm⁻¹ (CO). RMN. [(CD₃)₂SO]: δ 5,61 (1H, *t*, *J* = 6 Hz) OH; 4,22 (2H, *d*, *J* = 6 Hz) CH₂–OH; 4,00 (2H, *s*) CH₂–CO.

C₁₇H₁₄ClN₃O₃ (343,8) Calc. C 59,40 H 4,10 N 12,22% Tr. C 59,42 H 4,12 N 12,01%

Dérivé benzoylé (21a): Préparé dans les conditions décrites pour **19a** et recristallisé dans un mélange chlorure de méthylène/éther, F. 169–171°. IR.: 3220 cm⁻¹ (NH), 1719 cm⁻¹ (CO ester), 1690 cm⁻¹ (CO amide).

C₂₄H₁₈ClN₃O₄ (447,9) Calc. C 64,36 H 4,05 N 9,38% Tr. C 64,30 H 4,09 N 9,23%

3.4. (*Amino-2-chloro-5-phényl)-5-dihydro-4,5-(hydroxy-2-éthyl)-4-hydroxyméthyl-3-phényl-5-oxadiazole-1,2,4 (22)*. On dissout 19,3 g (0,05 mole) de l'ester **12** dans 350 ml de tétrahydrofurane, ajoute à 5–8° une solution de 6 g (0,16 mole) de NaBH₄ dans 30 ml d'eau et agite 4 h à température ambiante. Après addition de 300 ml d'eau, on chasse le tétrahydrofurane sous pression réduite et extrait au chloroforme. La solution chloroformique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée et évaporée à sec. On obtient un résidu solide que l'on délait avec un peu d'éther, essore et lave à l'éther: 10,0 g (72%) d'une poudre cristalline incolore F. 159–161° (pour l'analyse, F. 160 à 161° après recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle-éther).

C₁₇H₁₈ClN₃O₃ Calc. C 58,71 H 5,22 N 12,08 Cl 10,19%
(347,8) Tr. ,, 58,35 ,, 5,11 ,, 11,81 ,, 10,26%

Dérivé tribenzoylé (22a): Préparé dans les conditions décrites pour **19a** et recristallisé dans un mélange chlorure de méthylène/éther, F. 155–157°. IR.: 3422 cm⁻¹ (NH), 1726 cm⁻¹ (CO ester),

¹⁴⁾ Pour la CCM., on chasse d'abord les solvants organiques sous pression réduite, puis extrait au chloroforme (silice F 254 *Merck*; éluant: acétate d'éthyle/éthanol 9:1; révélateur: UV.).

¹²⁾ Le rendement est moins bon si l'on supprime ce traitement à l'acide succinique; d'autre part, un acide plus fort que l'acide succinique risquerait d'altérer le produit.

1681 cm^{-1} (CO amide), 1510 cm^{-1} (amide II). RMN. (CDCl_3): δ 8,6 (1H, s) NH; 5,23 (2H, q, type AB, $J = 13$ Hz, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 9,5$ Hz) CH_2 ; 3,5-3,9 (4H, m) CH_2CH_2 .

$\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_6$	Calc. C 69,14	H 4,58	N 6,37	Cl 5,37%
(660,1)	Tr. ,, 68,90	,, 4,31	,, 6,15	,, 5,56%

3.5. *Chloro-10-tétrahydro-5,6,7,11b-hydroxyméthyl-3-méthyl-7-phényl-11b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépine-1,4* (**23**). A une solution de 19,3 g (0,05 mole) de l'ester **14** dans 150 ml de tétrahydrofurane, on ajoute à 5-8° une solution de 3 g (0,08 mole) de NaBH_4 dans 15 ml d'eau et agite 2 h à température ambiante. On refroidit, introduit à 5-10° une solution de 5 g d'acide succinique dans 250 ml d'eau et poursuit l'agitation 2 h à température ordinaire¹²). On chasse ensuite le tétrahydrofurane sous pression réduite, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. Le résidu huileux, délayé avec un peu d'éther, ne tarde pas à cristalliser. On essore et lave à l'éther: 13,4 g (78%) d'une poudre cristalline incolore F. 126-128° (pour l'analyse, F. 128 à 130° après recristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éther). IR.: 3364 cm^{-1} (OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$	Calc. C 62,88	H 5,28	N 12,22	Cl 10,31%
(343,8)	Tr. ,, 63,04	,, 5,21	,, 12,13	,, 10,23%

Dérivé benzoylé (**23a**): Préparé dans les conditions décrites pour **19a** et recristallisé dans un mélange éther/hexane, F. 98-100°. IR.: 1727 cm^{-1} (CO ester).

$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (447,9)	Calc. C 67,04	H 4,95	N 9,38%	Tr. C 67,20	H 4,85	N 9,07%
--	---------------	--------	---------	-------------	--------	---------

4. **Conversions hétérocycliques.** - 4.1. *Chloro-10-hexahydro-2,3,5,6,7,11b-hydroximino-3-méthyl-7-phényl-11b-oxazolo[3,2-d]benzodiazépine-1,4* (**24**). On dissout à chaud 10 g de l'alcool **23** dans 100 ml d'éthanol absolu, refroidit rapidement à 15-20° et introduit goutte à goutte 2 ml d'acide sulfurique concentré sans dépasser 20°. Après un repos de 20 h à température ambiante, la solution orange est additionnée sous agitation de 300 ml d'eau glacée puis de 100 ml d'ammoniaque 2N: le précipité, d'abord collant, devient peu à peu pulvérulent (env. 1 h d'agitation). On essore, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'éthanol. On obtient 5,8 g (58%) de cristaux incolores, F. 175-178° (déc.)⁸). IR.: 3300 cm^{-1} (OH), 1685 cm^{-1} (C=N). RMN. (CDCl_3): δ 4,80 (2H, q, type AB, $J = 14$ Hz, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 22$ Hz) O- CH_2 ; env. 2,8-3,9 (m), 2,79 (s) (7H) CH_2CH_2 , NCH_3 ; OH ne donne pas de signal.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$	Calc. C 62,88	H 5,28	N 12,22	Cl 10,31%
(343,8)	Tr. ,, 63,25	,, 5,37	,, 11,93	,, 10,19%

Dérivé chloracétylé (**24a**): On met en suspension 0,69 g (2 mmoles) d'amidoxime **24** dans 10 ml de benzène, ajoute 0,70 ml (5 mmoles) de triéthylamine puis 0,68 g (4 mmoles) d'anhydride chloracétique et agite 30 min. à température ambiante. La solution est alors lavée à l'eau glacée, séchée puis évaporée à sec. Le résidu huileux cristallise après trituration en présence d'un peu d'éther. Rdt.: 0,60 g (71%) de cristaux incolores, F. 114-116° (déc.); après recristallisation dans un mélange chlorure de méthylène/éther/hexane, F. 118-120° (déc.). IR.: 1760 cm^{-1} (CO ester), 1633 cm^{-1} (C=N).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ (420,3)	Calc. C 57,16	H 4,56	N 10,00%	Tr. C 56,93	H 4,36	N 9,87%
---	---------------	--------	----------	-------------	--------	---------

4.2. *Chloro-10-tétrahydro-5,6,7,11b-méthyl-7-phényl-11b-oxazolo[3,2-d]benzodiazépin-1,4-one-3*(2H) (**25**). On met en suspension 3,4 g (0,01 mole) d'amidoxime **24** dans 15 ml d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 40%, ajoute 7,5 ml d'acide chlorhydrique 1N et chauffe 1 h à reflux en agitant énergiquement. Après refroidissement, on dilue avec 75 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène et lave avec Na_2CO_3 2N puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation à sec, on obtient un résidu pâteux qui devient cristallin après trituration avec un peu d'éther. Rdt.: 2,6 g (79%) de cristaux incolores, F. 146-148° (pour l'analyse, F. 148-150° après recristallisation dans l'éthanol). IR.: 1717 cm^{-1} (CO). RMN. (CDCl_3): δ 4,37 (q, type AB, $J = 14$ Hz, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 16$ Hz), env. 2,8-4,4 (m), 2,86 (s) (9H) CH_2 -CO, CH_2CH_2 , NCH_3 .

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$	Calc. C 65,76	H 5,21	N 8,52	Cl 10,78%
(328,8)	Tr. ,, 65,86	,, 5,19	,, 8,47	,, 10,72%

4.3. *Chloro-10-tétrahydro-2,3,7,11b-hydroximino-3-méthyl-7-phényl-11b-oxazolo[3,2-d]benzodiazépin-1,4-one-6*(5H) (**26**). On met en suspension 10 g de l'alcool **19** dans 100 ml d'acétonitrile et introduit goutte à goutte à 15-20° 5 ml d'acide sulfurique concentré, ce qui provoque une rapide

dissolution du produit de départ. On laisse reposer 20 h à température ambiante, verse dans 600 ml d'eau glacée, agite 30 min à 0-5°, essore, lave à l'eau et redissout le produit encore humide dans du chlorure de méthylène. Après séchage et évaporation du solvant, le résidu est délayé dans un peu d'éther et essoré. Pour la recristallisation, on dissout dans 300-350 ml de méthanol bouillant, ajoute un tiers de volume d'eau et laisse reposer une nuit dans la glacière. On obtient 6,8 g (68%) de cristaux incolores, F. 211-214° (déc.)⁸). IR.: 3390 cm⁻¹ (OH), 1675 cm⁻¹ (CO), 1650 cm⁻¹ (C=N). RMN. (CDCl₃): δ 4,92 (2H, q, type AB, J = 12 Hz, Δδ_{AB} = 7 Hz) O-CH₂; 3,90 (2H, q, type AB, J = 12,5 Hz, Δδ_{AB} = 60 Hz) CH₂-CO; 2,52 (3H, s) NCH₃; OH ne donne pas de signal.

C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	Calc. C 60,43	H 4,51	N 11,74	Cl 9,91%
(357,8)	Tr. ,, 60,66	,, 4,39	,, 11,62	,, 9,92%

Dérivé chloracétylé (26a): A une suspension de 0,72 g (2 mmoles) d'amidoxime **26** dans 10 ml de benzène, on ajoute successivement 0,70 ml (5 mmoles) de triéthylamine et 0,68 g (4 mmoles) d'anhydride chloracétique, puis agite 30 min. à température ambiante. La solution devient limpide en quelques min. et, peu après, le chloracétate commence à cristalliser. On ajoute 2 volumes d'éther, agite encore quelques min., essore et lave à l'éther. Après recristallisation dans un mélange chlorure de méthylène/éther, on obtient 0,7 g (80%) de cristaux incolores, F. 192-196° (déc.) IR.: 1778 cm⁻¹ (CO ester), 1679 cm⁻¹ (CO amide), 1648 cm⁻¹ (C=N).

C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₄ (434,3)	Calc. C 55,32	H 3,95	N 9,68%	Tr. C 55,04	H 3,85	N 9,51%
---	---------------	--------	---------	-------------	--------	---------

4.4. *Chloro-10-dihydro-7,11b-méthyl-7-phényl-11b-oxazolo[3,2-d]benzodiazépin-1,4-dione-3,6-*(2H, 5H) (**27**). On procède exactement comme pour la préparation de **25**. En partant de 3,6 g (0,01 mole) d'amidoxime **26**, on obtient 2,9 g (85%) de cristaux incolores, F. 167-169° (pour l'analyse, F. 168-170° après recristallisation dans l'éthanol). IR.: 1725 cm⁻¹ (CO cycle oxazolique), 1670 cm⁻¹ (CO cycle diazépique). RMN. (CDCl₃): δ 4,34 (2H, s) O-CH₂-CO; 4,07 (2H, q, type AB, J = 13 Hz, Δδ_{AB} = 64 Hz) N-CH₂-CO; 2,53 (3H, s) NCH₃.

C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	Calc. C 63,07	H 4,41	N 8,17	Cl 10,34%
(342,8)	Tr. ,, 63,15	,, 4,32	,, 8,08	,, 10,31%

4.5. *Chloro-10-tétrahydro-5,6,7,11b-(hydroxy-2-propyl-2)-3-méthyl-7-phényl-11b-oxadiazolo-1,2,4[4,5-d]benzodiazépine-1,4* (**28a**). A une solution contenant approximativement 0,15 mole d'iode de méthylmagnésium dans 50 ml d'éther (préparé à partir de 3,75 g de Mg et de 9,25 ml de CH₃I), on ajoute goutte à goutte à 20-25° une solution de 19,0 g (0,05 mole) de l'ester **14** dans 100 ml de tétrahydrofurane, puis chauffe la suspension ainsi obtenue 2 h à reflux. On verse sur un volume d'eau glacée, neutralise (pH 6-7) avec de l'acide acétique dilué et chasse les solvants organiques sous pression réduite. Il se sépare une huile, que l'on extrait au chlorure de méthylène. On lave avec une solution de Na₂CO₃ 2N puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage et évaporation du solvant, le résidu solide est trituré avec un peu d'éther, essoré et recristallisé dans l'acétonitrile; on obtient 13,1 g (71%) de cristaux incolores, F. 179-181°⁸). IR.: 3390 cm⁻¹ (OH).

C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ (371,9)	Calc. C 64,60	H 5,96	N 11,30%	Tr. C 64,63	H 5,84	N 11,39%
---	---------------	--------	----------	-------------	--------	----------

4.6. *Chloro-10-hexahydro-2,3,5,6,7,11b-hydroximino-3-triméthyl-2,2,7-phényl-11b-oxazolo[3,2-d]benzodiazépine-1,4* (**29a**). A une suspension de 5 g de l'alcool **28a** dans 50 ml d'éthanol absolu, on ajoute à 15-20° 1 ml d'acide sulfurique concentré et agite 20 h à température ambiante. La solution obtenue est traitée par 150 ml d'eau glacée puis 50 ml d'ammoniaque 2N. Le précipité est filtré, séché et recristallisé deux fois dans l'acétonitrile. On obtient 2,8 g (56%) de cristaux incolores, F. 180-188° (déc.). IR.: 3322 cm⁻¹ (OH), 1660 cm⁻¹ (C=N). RMN. [(CD₃)₂SO]: présence de 2 isomères I et II, rapport env. 3:2; δ 9,17 (s), 8,82 (s) (1H) NH^I, NH^{II}; env. 3-5 (env. 4H, m) CH₂CH₂; 2,83 (s), 2,77 (s) (3H) NCH₃^I, NCH₃^{II}; 1,68 (s), 1,37 (s) C(CH₃)₂^I, 1,33 (s), 1,20 (s), C(CH₃)₂^{II} (6H en tout).

C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₂	Calc. C 64,60	H 5,96	N 11,30	Cl 9,53%
(371,9)	Tr. ,, 64,89	,, 5,88	,, 11,25	,, 9,61%

4.7. *Chloro-10-tétrahydro-5,6,7,11b-triméthyl-2,2,7-phényl-11b-oxazolo[3,2-d]benzodiazépin-1,4-one-3(2H)* (**30a**). On chauffe 3 h à reflux une suspension de 3,7 g (0,01 mole) d'amidoxime **29a** dans 15 ml de formaldéhyde aqueuse à 40% additionnés de 7,5 ml d'acide chlorhydrique 1N. Après refroidissement et dilution avec 75 ml d'eau, on extrait au chlorure de méthylène, lave avec

Na_2CO_3 2N puis avec une solution saturée de NaCl. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur 30 fois son poids de gel de silice (éluant: chlorure de méthylène/acétate d'éthyle 4:1) puis cristallisé dans l'éthanol. On obtient 2,1 g (59%) de cristaux incolores, F. 203 à 205°. IR.: 1711 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (356,9) Calc. C 67,32 H 5,93 N 7,85% Tr. C 67,21 H 5,93 N 7,70%

4.8. *Chloro-10-tétrahydro-5,6,7,11b-(α -hydroxy-benzyl)-3-méthyl-7-phényl-11b-oxadiazolo-1,2,4-[4,5-d]benzodiazépine-1,4 (28b)*. On dissout 46,8 g (0,04 mole) de la cétone **9** dans 120 ml de tétrahydrofuranne, ajoute à 5–8° une solution de 2,2 g (0,06 mole) de NaBH_4 dans 20 ml d'eau et agite 3 h à température ambiante. On refroidit, introduit à 5–10° 4 g d'acide succinique dissous dans 200 ml d'eau et poursuit l'agitation 2 h à température ordinaire. On chasse ensuite le tétrahydrofuranne sous pression réduite, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. Le résidu huileux cristallise après trituration avec un peu d'éther. On essore et lave à l'éther: 14,0 g (83%) de cristaux incolores, F. 165–169°. D'après le spectre RMN., il s'agit d'un mélange env. 4:3 des deux diastéréoisomères I et II, que l'on peut séparer comme indiqué ci-dessous. Ce mélange est utilisé tel quel pour la préparation de **30b**.

Séparation des diastéréoisomères: par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant un mélange heptane/chloroforme/éthanol 10:10:1. *Isomère I*: recristallisé dans le méthanol, F. 186–189°. IR.: 3446 cm^{-1} (bande relativement étroite) (OH). RMN. (CDCl_3): δ 6,14 (1H, *d*, $J = 4,5$ Hz) OH, disparaît en présence de D_2O ; 5,64 (1H, *d*, $J = 4,5$ Hz) CH–OH, se résout en un singulet en présence de D_2O ; env. 2,2–3,7 (*m*), 2,42 (*s*) (env. 7H) CH_2CH_2 , NCH_3 .

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (419,9) Calc. C 68,65 H 5,28 N 10,01% Tr. C 68,74 H 5,31 N 9,89%

Isomère II: recristallisé dans l'éthanol, F. 190–192°. IR.: 3274 cm^{-1} (bande relativement large) (OH). RMN. (CDCl_3): δ 6,07 (1H, *d*, $J = 4,5$ Hz) OH; 5,64 (1H, *d*, $J = 4,5$ Hz) CH–OH; env. 2,2–3,7 (*m*), 2,62 (*s*) (env. 7H) CH_2CH_2 , NCH_3 .

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (419,9) Calc. C 68,65 H 5,28 N 10,01% Tr. C 68,47 H 5,27 N 9,84%

4.9. *Chloro-10-tétrahydro-5,6,7,11b-méthyl-7-diphényl-2,11b-oxazolo[3,2-d]benzodiazépin-1,4-one-3(2H) (30b)*. On met en suspension 8,4 g (0,02 mole) de l'alcool **28b** (mélange brut des diastéréoisomères) dans 80 ml d'acétonitrile, traite à 15–20° par 1,6 ml d'acide sulfurique concentré et agite 20 h à température ordinaire. On introduit alors 240 ml d'eau glacée, puis 80 ml d'ammoniaque 2N, et agite encore 30 min. On essore, lave à l'eau et met directement en suspension dans 50 ml de formaldéhyde aqueuse à 40% additionnés de 25 ml d'acide chlorhydrique 1N. Après 3 h de chauffage à reflux, on refroidit, dilue avec 250 ml d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution de Na_2CO_3 2N puis avec une solution saturée de NaCl. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur 30 fois son poids de gel de silice (éluant: heptane/chloroforme/éthanol 10:10:1) puis cristallisé dans l'éthanol. On obtient 2,5 g (31%) de cristaux incolores, F. 125–140°. IR.: 1725 cm^{-1} (CO). RMN. (CDCl_3): présence de 2 isomères I et II, rapport env. 3:1; δ 5,55 (*s*), 5,18 (*s*) (1H) CH^{II} , CH^{I} ; env. 2,7–4,5 (*m*) CH_2CH_2 , 2,85 (*s*) NCH_3 (env. 7H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (404,9) Calc. C 71,20 H 5,23 N 6,92% Tr. C 71,32 H 5,25 N 6,81%

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance aux Drs. *M. Grosjean* et *W. Arnold* pour la prise et l'interprétation des spectres IR. et RMN.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *E. E. Garcia, L. E. Benjamin, R. Ian Fryer & L. H. Sternbach*, J. med. Chemistry, sous presse.
- [2] *F. Lawria, V. Vecchiatti & G. Tosolini*, Gazz. chim. ital. 94, 478 (1964); *R. Huisgen, W. Mack & K. Bast*, brevet allemand 1.170.958, Chem. Abstr. 61, 8317 (1964).
- [3] *R. Huisgen*, Angew. Chem. 75, 604 (1963).
- [4] *I. Fryer, B. Brust & L. H. Sternbach*, J. chem. Soc. 1964, 3097.
- [5] *F. Eloy*, Fortsch. chem. Forsch. 4, 807 (1963).
- [6] *S. Cusmano & M. Ruccia*, Gazz. chim. ital. 85, 1686 (1955).
- [7] *E. Schenker*, Angew. Chem. 73, 95 (1961).

- [8] *M. S. Brown & H. Rapoport*, J. org. Chemistry 28, 3261 (1963).
 [9] *H. Seki, K. Koga & S. Yamada*, Chem. Pharm. Bull. 15, 1948 (1967).
 [10] *L. H. Sternbach & E. Reeder*, J. org. Chemistry 26, 4936 (1961); *S. C. Bell, T. S. Sulkowski & S. J. Childress*, J. org. Chemistry 27, 562 (1962); *L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy & A. Stempel*, J. org. Chemistry 27, 3788 (1962).
 [11] *Y. Kondo & B. Witkop*, J. org. Chemistry 33, 206 (1968).
 [12] *J. Mathieu, A. Allais & J. Valls*, Cahiers de synthèse organique Vol. XII, p. 123, Masson & Cie, Paris, 1966.

303. Die Kristallstrukturen von zwei mononuklearen Peroxotitan (IV)-dipicolinaten

von **D. Schwarzenbach**

Institut für Kristallographie und Petrographie der ETH, Zürich

(15. IX. 72)

Summary. The crystal structures of two mononuclear peroxotitanium(IV) chelates, the triclinic, deep red, pleochroitic diaquoperoxotitanium dipicolinate $[\text{TiO}_2(\text{C}_7\text{H}_3\text{O}_4\text{N})(\text{H}_2\text{O})_2]2\text{H}_2\text{O}$, and the monoclinic, orange difluoroperoxotitanium dipicolinate $\text{K}_2[\text{TiO}_2(\text{C}_7\text{H}_3\text{O}_4\text{N})\text{F}_2]2\text{H}_2\text{O}$, have been determined from X-ray diffractometer data, and refined to $R = 2.7\%$ (3488 reflections) and $R = 5.1\%$ (2324 reflections) respectively. Analogous to a yellow-orange dinuclear peroxotitanium dipicolinate described earlier, the titanium atoms are coordinated approximately pentagonal bipyramidally, with the peroxy group and the chelate ligand occupying the equatorial sites and with H_2O or F^- forming the apices. The O–O bond length in the peroxy group is the same in all structures, but there is a very slight variation of the Ti-peroxide distances apparently connected with the colours of the compounds. The more basic the apical ligands are ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{F}^- \rightarrow \mu\text{-oxygen}$), the higher is the frequency of the absorption band, the longer are the Ti-peroxide distances, and the shorter are the apical bond lengths. Difference *Fourier* maps based on the final structures agree with this. The red diaquo complex shows highest residual peaks between titanium and the peroxy group, whereas the orange difluoro complex shows them near the apical Ti-F bonds. The packing of the complexes and hydrogen bonding are discussed. H–O distances seem to indicate that the very acidic diaquo complex is near a transitional state towards a hydroxonium salt.

1. Einleitung. – Die Chemie der Peroxokomplexe von Titan wurde von *Mühlebach, Müller & Schwarzenbach* [1] beschrieben. Sie fanden unterhalb von pH 1 einen mononuklearen Komplex TiO_2OH^+ , der erst in wesentlich saurerer Lösung in TiO_2^{2+} übergeht. Zwischen pH 1 und pH 3 treten die dinukleare Einheit $\text{Ti}_2\text{O}_5^{2+}$ und entsprechende deprotonierte Komplexe auf, die langsam zu einem unlöslichen Peroxotitanhydrat vernetzen. Durch Ersatz von Aquoliganden mit Chelatliganden gelang es, Dipicolinate, Nitrilotriazetate und EDTA-Komplexe in einkristalliner Form darzustellen, was erstmals die kristallographische Strukturbestimmung von Peroxotitan-komplexen ermöglichte.

Die Struktur eines dinuklearen, orange-gelben Dipicolinates der chemischen Zusammensetzung $\text{K}_2[\text{Ti}_2\text{O}_5(\text{H}_3\text{NC}_7\text{O}_4)_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ wurde von *D. Schwarzenbach* [2] aufgeklärt. Die Koordination um das Titan ist verzerrt pentagonal-dipyramidal. Das Fünfeck wird durch das Dipicolinsäureanion und die dazu ungefähr koplanare Peroxo-