

# Cyclisations nucléophiles avec groupes de départ inhabituels dans le série des quinoxalines III

Autor(en): **Dahn, H. / Fumeaux, J.-P.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles**

Band (Jahr): **70 (1968-1970)**

Heft 332

PDF erstellt am: **12.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-276270>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Cyclisations nucléophiles avec groupes de départ inhabituels dans la série des quinoxalines III

PAR

H. DAHN et J.-P. FUMEAUX

Institut de chimie organique, Université de Lausanne

Dans des mémoires précédents (DAHN et NUSSBAUM, 1969 ; DAHN et MOLL, 1966), nous avons signalé la cyclisation des oximes et phénylhydrazones des benzoyl-2- et anisoyl-2-quinoxalines qui, par substitution intramoléculaire en position 3, donnent les isoxazolo[4,5-b]quinoxalines, respectivement pyrazolo[3,4-b]quinoxalines. Dans ces réactions de caractère nucléophile, non seulement des groupes nucléofuges habituels tels que Cl ou OH, mais également des groupes inhabituels tels que H, COOH, CONH<sub>2</sub> et COAr sont remplacés par le nucléophile du groupe oximino, respectivement phénylhydrazono. Nous avons examiné cette réaction dans diverses directions.

1. Afin de déterminer si la configuration cyclique du produit résultant de la substitution est nécessaire au bon déroulement de cette réaction, nous avons préparé la quinoxaline-carboxamide-2 (I) (YOSHIOKA et OTOMASU, 1968) que nous avons soumise à l'action des nucléophiles libres: MeO<sup>-</sup>, CN<sup>-</sup>, HS<sup>-</sup>, NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>S (sous pression) et l'oxime de l'anisaldéhyde. Dans aucun cas nous n'avons observé un déplacement du groupe -CONH<sub>2</sub> par un autre groupe, mais parfois une attaque sur le carbonyle.

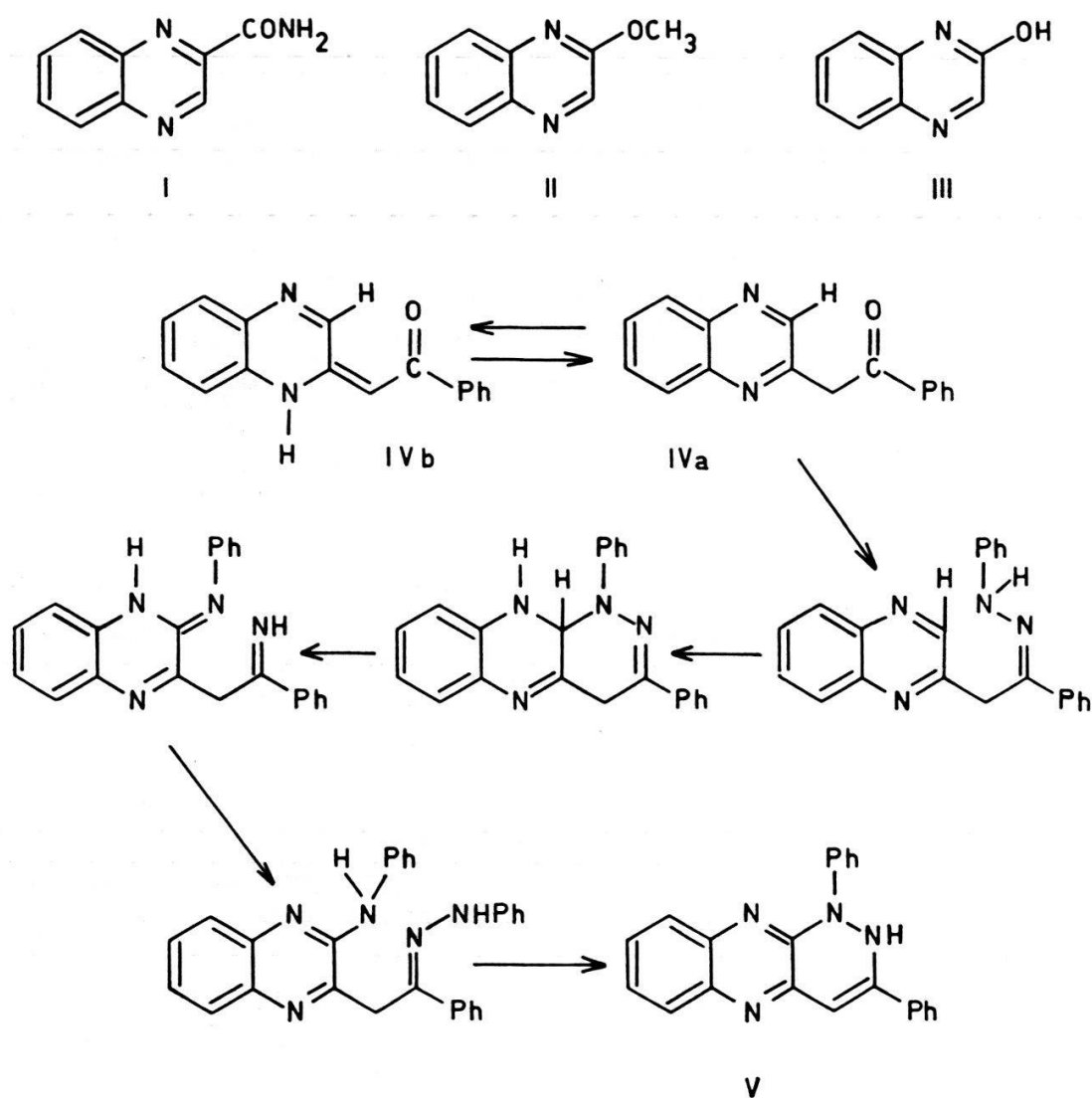
A titre de contrôle, nous avons étudié l'hydrolyse de la méthoxy-2-quinoxaline (II). Celle-ci peut s'effectuer de deux façons, soit par scission O-alkyle comme les éthers phénoliques, soit par scission O-quinoxalinyne. Ce dernier mode est suggéré par les réactions faciles de substitution nucléophile touchant le système quinoxalinique.

Pour examiner cette question, nous avons hydrolysé II en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> *N* et KOH 2*N* en H<sub>2</sub>O enrichie en <sup>18</sup>O. En milieu acide, la réaction est terminée après 6 heures de chauffage à reflux. Déjà après 1 heure, l'hydroxy-2-quinoxaline (III) isolé d'un échantillon montra un marquage pratiquement terminé. A titre de contrôle, nous avons traité III non marqué dans les mêmes conditions avec H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub><sup>18</sup>O : après 6 heures, aucun traceur ne fut incorporé.

En milieu basique, l'hydrolyse de II était terminée seulement après 3 jours de chauffage à reflux. Après 6 heures de chauffage, un échantillon de III isolé montra un marquage presque complet. III non marqué traité de la même façon avec  $\text{KOH } 2\text{N-H}_2^{18}\text{O}$  montra 48 % de traceur après 6 heures de chauffage et environ 100 % après 24 heures.

Nous pouvons donc conclure qu'en milieu acide, l'hydrolyse de II se fait uniquement par scission O-quinoxalinyne et que III n'est pas attaqué par  $\text{H}_3\text{O}^+$ . En milieu alcalin, la réaction d'hydrolyse semble se dérouler également par scission O-quinoxalinyne. Nous ne pouvons pas exclure la possibilité qu'une partie de la réaction se fasse par scission O-alkyle suivie d'échange d'oxygène entre III (non marqué) et  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ . Cependant, cette deuxième possibilité semble moins probable en présence d'un nucléophile fort, vu la tendance générale des quinoxalines de subir des réactions de substitution nucléophile.

Le comportement de l'hydroxy-2-quinoxaline (III) vis-à-vis des acides et bases correspond à celui des amides, qui échangent leur oxygène seulement en milieu basique (BENDER et GINGER, 1955).



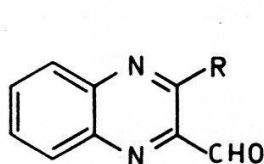
2. Pour savoir si la formation d'un cycle à 6 membres peut valablement remplacer celle des cycles à 5 membres signalés plus haut, nous avons préparé la phényl-2-quinoxaline (IV) par la benzylation de la méthyl-2-quinoxaline à l'aide de l'ester benzoïque en présence de sodium finement divisé. Le spectre de RMN. du produit montre qu'en solution de  $\text{CDCl}_3$ , IV est un mélange de tautomères avec prédominance de IVb ; nous n'avons pas trouvé d'indices en faveur de la forme énolique préconisée par HAYASHI (1968).

La phénylhydrazone de IV a été préparée en milieu presque neutre ; en présence d'acide et d'un excès de phénylhydrazine, elle se cyclise en 2*H*-diphényl-1,3-pyridazino[3,4-*b*]quinoxaline (V), composé préparé auparavant par une autre voie (BODFORSS, 1957) et caractérisé par ses spectres.

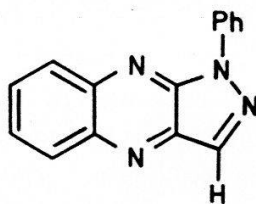
Dans cette cyclisation, la présence d'un excès de phénylhydrazine est indispensable ; celle-ci sert à capter l'ion hydrure formé dans la réaction. Nous pouvons admettre qu'elle réagit d'une façon analogue à celle de la formation des osazones (SIMON, HEUBACH et WACKER, 1967) : après addition nucléophile en position 3 de la quinoxaline et prototropie, on peut formuler la scission de la liaison N-N ; celle-ci met un meilleur nucléofuge, le groupe anilino, à la place de l'hydrogène en position 3. La deuxième molécule de phénylhydrazine remplace d'abord le groupe imino et forme ensuite le cycle par une réaction habituelle d'addition nucléophile-élimination.

Contrairement aux oximes des acyl-2-quinoxalines, l'oxime de IV est stable dans les conditions de cyclisation.

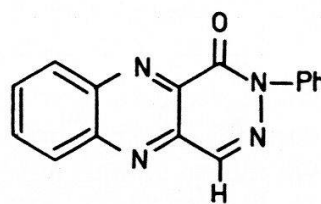
3. Comme les quinoxaline-cétones citées (DAHN et NUSSBAUM, 1969 ; DAHN et MOLL, 1966), le quinoxaline-2-aldéhyde VIa se cyclise, via sa phénylhydrazone et en présence d'un excès de phénylhydrazine, en pyrazolo[3,4-*b*]quinoxaline (« flavazol », VII). Pour expliquer l'action accepteur d'hydrure de la phénylhydrazine, nous admettons un mécanisme analogue à celui formulé ci-dessus pour la formation de V à partir de IV. L'oxime de VIa, par contre, ne se cyclise pas, ce qui est contraire au comportement de l'acyl-quinoxaline correspondante (DAHN et NUSSBAUM, 1969).



VI a R = H

b R =  $\text{CONH}_2$ 

VII



VIII

Le carboxamido-3-quinoxaline-aldéhyde-2 (VIb) ne se transforme pas en cycle à 5 membres de la même façon que l'arylcétone correspondante, ni avec la phénylhydrazine, ni avec l'hydroxylamine. Chauffée dans les conditions de formation des flavazoles, la phénylhydrazone se cyclise par attaque nucléophile sur le groupe carbonyle; il se forme l'oxo-1-phényl-2-pyridazino[4,5-b]quinoxaline (VIII).

Il semble donc que la présence du groupe aryle au voisinage du groupe carbonyle exerce une influence importante sur le déroulement de la cyclisation.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les F. sont corrigés. Les mesures spectrométriques ont été réalisées au moyen des appareils suivants: IR.: BECKMAN, modèle IR-5; UV.: BECKMAN, modèle DB-G, couplé à un enregistreur de même marque; RMN.: VARIAN, modèle A 60-A; les résultats sont indiqués en valeurs de  $\tau$ . Les analyses centésimales ont été effectuées par le D<sup>r</sup> K. EDER, au Laboratoire microchimique de l'École de chimie, Université de Genève.

**Phénacyl-2-quinoxaline (IV).** A une suspension d'éthylate de potassium préparée à partir de 6,0 g de K dans 30 ml EtOH anh. + 30 ml Et<sub>2</sub>O anh. on ajoute à 0° 7,5 g (50 mmoles) de PhCOOEt, puis, à l'abri de la lumière, 7,2 g (50 mmoles) de méthyl-2-quinoxaline. Après 12 jours à 20°, on décompose à 0° par 150 ml CH<sub>3</sub>COOH N, extrait avec CHCl<sub>3</sub>, sèche, filtre et évapore sous vide. On traite le résidu avec 10 ml d'éther, filtre, sèche le solide sous vide et recristallise dans MeOH: 4,5 g (32 %) de IV; F. 151° (déc.); HAYASHI et TOSHIKAZU (1968): 155-156°. Spectre IR. (dans CHCl<sub>3</sub>): 3,33  $\mu$  (CH aromatique); 6,15  $\mu$  (CO conjugué); 6,28 et 6,88  $\mu$  (C = C aromatique); 5,95  $\mu$  (CO; très faible). Spectre de RMN. (dans CDCl<sub>3</sub>): 1,09 ppm, singulet, 0,2 H; 1,54 ppm, singulet, 1 H (H-3 de la quinoxaline); 1,82-2,79 ppm, multiplet, 10 H (aromatiques); 3,76 ppm, singulet, 0,9 H (CH vinylique); 5,28 ppm, singulet, 0,3 H (CH<sub>2</sub>). Spectre UV. (dans EtOH 95 %): maxima à 224 nm (log  $\epsilon$  = 4,32); 304 nm (log  $\epsilon$  = 4,08); 424 nm (log  $\epsilon$  = 4,11) et 448 nm (log  $\epsilon$  = 4,06); épaulement à 472 nm (log  $\epsilon$  = 3,87). Pour la microanalyse, on sublime un échantillon à 95-96°/0,01 Torr.

C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (248,3)	Calc.	C 77,40	H 4,87	N 11,28 %
	Tr.	C 77,49	H 4,91	N 11,43 %

**Oxime.** Un mélange de 1,24 g (5 mmoles) de IV, 695 mg (10 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 820 mg (10 mmoles) d'acétate de sodium dans 25 ml d'éthanol + 0,1 ml CH<sub>3</sub>COOH est chauffé à reflux pendant 4 h. On filtre à chaud, refroidit le filtrat, filtre et sèche les cristaux: 1,09 g (82 %); F. 156-157° (recristallisé dans éthanol). Spectre IR. (en KBr): 3,10-3,50  $\mu$  (oximino); 6,21, 6,35 et 6,43  $\mu$  (C = C aromatique et C = N); 10,5  $\mu$  (= N-O). Spectre UV. (dans EtOH 95 %): maxima à 236 nm (log  $\epsilon$  = 4,51) et 318 nm (log  $\epsilon$  = 3,84). Spectre de RMN. (dans l'acétone): -0,8 ppm,

singulet, 1 H échangeable (OH) ; 1,09 ppm, singulet, 1 H (H-3 de la quinoxaline) ; 1,80-2,76 ppm, multiplet, 9 H (aromatiques) ; 5,39 ppm, singulet, 2 H (CH<sub>2</sub>). Pour la microanalyse, on recristallise dans EtOH et sèche 24 h à 60°/0,01 Torr.

C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O (263,3)	Calc.	C 72,99	H 4,98	N 15,96 %
	Tr.	C 73,09	H 4,91	N 16,16 %

L'oxime ne se cyclise pas en milieu acide ou basique.

**Phénylhydrazone.** On chauffe à reflux 5,0 g (20,5 mmoles) de IV et 10,0 g de phénylhydrazine dans 100 ml éthanol + 0,1 ml HCl conc. Après 1 ½ h., on refroidit, filtre, sèche et recristallise dans éthanol : 4,8 g (71 %) de F. 161-163°. Spectre UV. (dans éthanol 95 %) : maxima à 237 nm (log ε = 4,58) et à 322 nm (log ε = 4,42) ; épaule à 300 nm (log ε = 4,17). Spectre IR. (KBr) : 3,05 μ (NH) ; 3,28 μ (CH aromatique) ; 6,23, 6,41, 6,58 et 6,89 μ (C = C aromatique). Spectre de RMN. (dans CDCl<sub>3</sub>) : 0,3 ppm, singulet, 1 H (NH) ; 1,2 ppm, singulet, 1 H (H-3 de la quinoxaline) ; 1,77-3,30 ppm, multiplet, 14 H (aromatiques) ; 5,57 ppm, singulet, 2 H (CH<sub>2</sub>). Pour la microanalyse, on recristallise dans EtOH et sèche 24 h. à 60°/0,01 Torr.

C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> (338,4)	Calc.	C 78,08	H 5,36	N 16,56 %
	Tr.	C 78,26	H 5,45	N 16,61 %

**2H-Diphényl-1,3-pyridazino[3,4-b]quinoxaline (V).** On chauffe à reflux 1,69 g (5,0 mmoles) de phénylhydrazone de IV et 1,62 g (15 mmoles) de phénylhydrazine dans 100 ml n-propanol 60 %, 15 ml HCl N et 4 ml acide acétique. Après 48 h de chauffage, les contrôles de la réaction par chromatographie sur couche mince de gel de silice ou d'alumine neutre avec C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> ou CH<sub>3</sub>COOEt comme éluants (révélation soit à l'UV., soit par aspersion d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.) indiquent que, parmi les nombreux produits présents dans cette solution, il n'y a plus de produit de départ. On refroidit, filtre et sèche : 460 mg (27 %) de V ; après 4 cristallisations dans C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, F. 234-234,5° (déc. ; BODFORSS (1957) : 237°). Spectre IR. (en KBr) : 3,15 μ (NH) ; 3,33-3,42 μ (CH aromatique) ; 6,22, 6,75 et 6,90 μ (C = C aromatique). Spectre UV. (dans EtOH 95 %) : maxima à 215 nm (log ε = 4,45), 233 nm (log ε = 4,56), 264 nm (log ε = 4,63) et 358 nm (log ε = 4,33) ; point d'inflexion à 385 nm (log ε = 4,01). Pour la microanalyse, on sèche un échantillon 3 jours à 60°/0,01 Torr.

C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> (336,4)	Calc.	C 78,55	H 4,79	N 16,66 %
	Tr.	C 78,59	H 4,87	N 16,64 %

**Phényl-1-pyrazolo[2,3-b]quinoxaline (Phényl-flavazol, VII).** On chauffe à reflux 0,5 g (2,0 mmoles) de la phénylhydrazone (BORSCHÉ et DÖLLER, 1937 ; OHLE et HILSCHER, 1941) du quinoxaline-carbaldéhyde-2 (VIa) dans 50 ml n-propanol à 60 %, 5 ml de HCl N et 0,5 ml acide acétique. Après 24 h, on refroidit, on filtre le produit et on le recristallise dans l'acide acétique à 50 % : 0,3 g (60 %) de F. 149-153° (HENSEKE et LEMKE (1958) : 152°). Spectre IR. (KBr) : 3,23 μ (CH aromatique) ; 6,25, 6,38 et 6,99 μ (C = C aromatique) ;



6,63 et 6,73  $\mu$  (C = C et C = N). Pour la microanalyse, on recristallise dans AcOH 50 % et sèche 24 h à 60°/0,01 Torr.

C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> (246,3)	Calc.	C 73,16	H 4,09	N 22,75 %
	Tr.	C 73,29	H 3,98	N 22,86 %

L'oxime de VIa (BORSCHÉ et DÖLLER, 1937) ne se laissait pas cycliser en isoxazolo-quinoxaline correspondante.

**Carbamoyl-2-quinoxaline-carbaldéhyde-3 (VIb).** A une suspension de 1,3 g (5 mmoles) de trihydroxypropyl-3-quinoxaline-carboxamide-2 (ERLBACH et OHLE, 1934) dans 30 ml de benzène et 10 ml acide acétique (distillé sur K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) à 0°, on ajoute, en agitant durant 35 minutes, 3,0 g (7 mmoles) de tétracétate de plomb fraîchement préparé. On laisse reposer une nuit à 20°, filtre l'aldéhyde précipité et sèche : 950 mg (95 %) ; après recristallisation dans l'eau, F. 258-260° (déc.). Spectre IR. (en KBr) : 3,06  $\mu$  (OH) ; 5,75 et 5,85  $\mu$  (C = O) ; 6,26, 6,60, 6,78 et 6,86  $\mu$  (C = C aromatique). Spectre de RMN. (dans le diméthylsulfoxyde) : 0,12 ppm, singulet, 1 H (OH) ; 1,55-2,24 ppm, multiplet, 4 H (aromatique) ; 3,2 ppm, doublet, J = 9 cps, 1 H (NH) ; 3,94 ppm, doublet, J = 9 cps, 1 H (CH) : le composé se trouve sous forme  $\psi$ -amide (voir GRAF, GIROD, SCHMID et STOLL, 1959). Spectre UV. (dans EtOH 95 %) : maxima à 246 nm (log  $\epsilon$  = 4,54) et à 332 nm (log  $\epsilon$  = 3,97). Pour la microanalyse, on recristallise dans H<sub>2</sub>O et sèche 24 h à 60°/0,01 Torr sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (201,2)	Calc.	C 59,70	H 3,51	N 20,89 %
	Tr.	C 59,91	H 3,40	N 20,84 %

**Oxime.** On chauffe 24 h à reflux 2,01 g (10,0 mmoles) d'aldéhyde VIb, 1,39 g (20,0 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1,64 g (20,0 mmoles) d'acétate de sodium dans 100 ml EtOH et 0,1 ml AcOH. Après une nuit à +5°, on filtre, on rince le précipité à l'eau, on sèche et recristallise dans n-propanol 60 % : 1,55 g (75 %), F. 211-213°. Spectre IR. (en KBr) : 2,85  $\mu$  (OH) ; 2,95  $\mu$  (CONH<sub>2</sub>) ; 3,10 à 3,40  $\mu$  (oximino) ; 6,02  $\mu$  (C = N) ; 6,25, 6,74 et 6,90  $\mu$  (C = C aromatique). Spectre UV. (dans EtOH 95 %) : maxima à 247 nm (log  $\epsilon$  = 4,29) et à 342 nm (log  $\epsilon$  = 3,73). Pour la microanalyse, on recristallise dans n-propanol 60 % et sèche 24 h à 60°/0,01 Torr.

C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (216,2)	Calc.	C 55,55	H 3,73	N 25,92 %
	Tr.	C 55,07	H 4,08	N 26,32 %

**Phénylhydrazone.** On chauffe à reflux 1,6 g (5,0 mmoles) d'aldéhyde VIb et 5,0 g de phénylhydrazine dans 125 ml d'éthanol. Après 2 ½ h de chauffage, la chromatographie indique qu'il n'y a plus de produit de départ ; on refroidit, filtre et sèche : 1,45 g (100 %) ; après recristallisation dans le benzène F. 206-207°. Spectre IR. (en KBr) : 2,98 et 3,15  $\mu$  (CONH<sub>2</sub> et NH) ; 6,02  $\mu$  (CO) ; 6,24, 6,40, 6,60 et 6,80  $\mu$  (C = C aromatique). Spectre UV. (dans EtOH 95 %) : maxima à 240 nm (log  $\epsilon$  = 4,42), 301 nm (log  $\epsilon$  = 3,97), 357 nm (log  $\epsilon$  = 4,08) et 427 nm (log  $\epsilon$  = 4,18). Pour la microanalyse, on recristallise dans le benzène et sèche 48 h à 60°/0,01 Torr sur paraffine.

C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O (291,3)	Calc.	C 65,97	H 4,50	N 24,04 %
	Tr.	C 66,06	H 4,55	N 24,10 %

**Oxo-1-phényl-2-pyridazino[4,5-b]quinoxaline (VIII).** On chauffe à reflux 1,0 g (3,43 mmoles) de phénylhydrazone de VIb dans 250 ml acide acétique. Après 4 h, on refroidit, filtre et sèche : 685 mg (73 %) ; on recristallise dans l'alcool (aiguilles jaune citron) de F. 283°. Spectre IR. (en KBr) : 3,28  $\mu$  (CH aromatique) ; 5,95  $\mu$  (CO) ; 6,37 et 6,41  $\mu$  (C = C et C = N) ; 6,70 et 6,86  $\mu$  (C = C aromatique). Spectre UV. (dans EtOH 95 %) : maxima à 258 nm ( $\log \epsilon = 4,33$ ) ; 280 nm ( $\log \epsilon = 4,15$ ) et 375 nm ( $\log \epsilon = 3,70$ ). Spectre de RMN. (dans  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) : 0,7 ppm, singulet, 1 H (CH) ; 1,14-1,74 ppm, multiplet, 4 H (quinoxaline) ; 2,38 ppm, singulet, 5 H (phényle). Pour la microanalyse, on recristallise dans l'alcool et sèche 15 h à 60°/0,01 Torr sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ (274,3)	Calc.	C 70,07	H 3,67	N 20,43 %
	Tr.	C 70,13	H 3,64	N 20,49 %

VIII se forme également à partir de la phénylhydrazone en HCl aqueux-n-propanol et en pyridine, ainsi que directement à partir de l'aldéhyde VIb avec la phénylhydrazine dans l'éthanol-HCl.

**Hydrolyse acide de la méthoxy-2-quinoxaline (II).** On chauffe à 100° 2,5 g (15,5 mmoles) de II (CHEESEMAN, 1957) dans 50 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4\text{N}$  dans l'eau contenant 0,62 at.-%  $^{18}\text{O}$  en excès. Après chaque heure, on prélève 10 ml qu'on extrait à l'éther, refroidit, filtre, sèche et sublime pour l'analyse. On récupère en tout 65 % de III. Analyse isotopique (DAHN, MOLL et MÉNASSE, 1959) après 2 h : 0,525 at.-%  $^{18}\text{O}$  ; après 5 h : 0,535 at.-%  $^{18}\text{O}$ .

Dans un essai à blanc, III, chauffé avec  $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_2^{18}\text{O}$  dans les mêmes conditions, a donné 0,006 at.-%  $^{18}\text{O}$ .

**Hydrolyse alcaline.** On chauffe à 100° 2,0 g (12 mmoles) de II dans 40 ml NaOH 2N dans  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  à 0,76 at.-%  $^{18}\text{O}$  (excès). Toutes les 6 h on prélève un échantillon de 10 ml qu'on extrait à l'éther et acidifie. Le précipité de III est filtré, lavé, séché et sublimé. En tout, on obtient environ 50 % de III. Analyse isotopique : 0,61 at.-%  $^{18}\text{O}$  après 6 h ; 0,65 at.-% (24 h).

Dans un essai à blanc, III, chauffé avec NaOH -  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  dans les mêmes conditions, a donné : 0,28 at.-%  $^{18}\text{O}$  (6 h) ; 0,57 at.-% (24 h).

---

Les auteurs remercient le *Fonds national suisse de la recherche scientifique* de l'aide financière accordée pour ce travail.



## BIBLIOGRAPHIE

- BENDER, M. L. et GINGER, R. D. 1955. — *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 348.
- BODFORSS, S. 1957. — *Liebigs Ann. Chem.* 609, 103.
- BORSCHÉ, W. et DÖLLER, W. 1937. — *Liebigs Ann. Chem.* 537, 39.
- CHEESEMAN, G. W. H. 1957. — *J. chem. Soc.* 3236.
- DAHN, H. et NUSSBAUM, J. 1969. — *Helv.* 52, 1661.
- DAHN, H. et MOLL, H. 1966. — *Helv.* 49, 2426.
- DAHN, H., MOLL, H. et MÉNASSE, R. 1959. — *Helv.* 42, 1225.
- ERLBACH, H. et OHLE, H. 1934. — *Ber. deutsch. chem. Ges.* 67, 555.
- GRAF, W., GIROD, E., SCHMID, E. et STOLL, W. G. 1959. — *Helv.* 42, 1085.
- HAYASHI, E. et TOSHIKAZU, M. 1968. — *Yakugaku Zasshi* 88, 303 ; *Chem. Abst.* 69, 59199.
- HENSEKE, G. et LEMKE, W. 1958. — *Chem. Ber.* 91, 113.
- MÜLLER, A. et VARGA, I. 1939. — *Ber. deutsch. chem. Ges.* 72, 1993.
- OHLE, H. et HILSCHER, M. 1941. — *Ber. deutsch. chem. Ges.* 74, 13.
- SIMON, H., HEUBACH, G. et WACKER, H. 1967. — *Chem. Ber.* 100, 3106.
- YOSHIOKA, I. et OTOMASU, H. 1957. — *Pharm. Bull. (Tokyo)* 5, 277 ; *Chem. Abst.* 52, 6361 (1958).

*Manuscrit reçu le 13 novembre 1969.*