

REARRANGEMENTS 1,3 EN SERIE HETEROCYCLIQUE  
 V. SYNTHESE ET REARRANGEMENT THERMIQUE DES  
 PHENYL-2 ALCOXYCARBONYL-4 OXADIAZOL-1,3,4 ONES-5

Michel GOLFIER<sup>\*</sup>, Marie-George GUILLEREZ et René MILCENT,

Laboratoire de Synthèse Organique

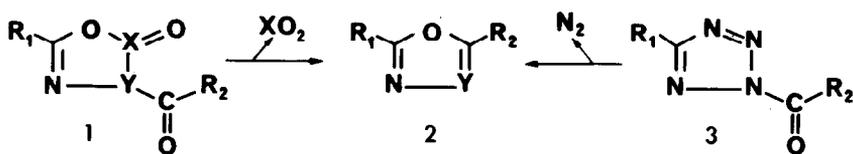
Ecole Polytechnique, 17 rue Descartes. 75230 PARIS CEDEX 05 (France)

(Received in France 14 August 1974; received in UK for publication 24 September 1974)

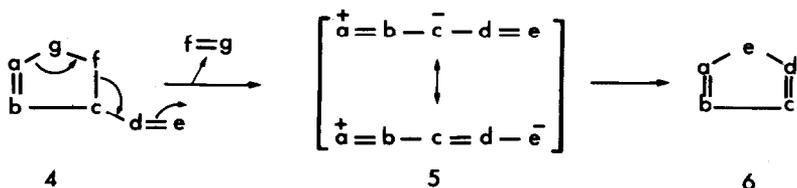
Observé pour la première fois en 1912, par STOLLE et KRAUCH (1), le réarrangement thermique qui transforme les aryl-2 aroyl-4 oxadiazol-1,3,4 ones-5 1 (X = C, Y = N, R<sub>1</sub> = phényl ou p-nitrophényl, R<sub>2</sub> = benzoyl ou p-nitrobenzoyl) en diaryl-2,5 oxadiazoles-1,3,4 2, est un cas particulier d'un réarrangement très général, qui inclut notamment celui des acyloxazoles et des acyloxazolones étudié par CORNFORTH (2), et celui des acyl et aroyltétrazoles 3 étudié par HUISGEN (3).

REIMLINGER a proposé, pour ce type de réarrangement, un mécanisme basé sur la formation d'un système dipolaire 5, par départ d'un groupe f = g (ou f ≡ g) dans 4 (4). Ce système ne réagit pas comme un dipole 1,3 (aucune addition dipolaire 1,3 n'a encore été observée lorsque 5 est formé en présence d'un dipolarophile), mais il donne 6 par une réaction de cyclisation 1,5.

L'existence du dipole intermédiaire 5 a été récemment contestée, du moins pour le réarrangement de CORNFORTH (5). Néanmoins, l'hypothèse de REIMLINGER offre une explication



X = C ou S; Y = N ou CH ou CR



rationnelle d'un grand nombre de faits expérimentaux, par exemple dans les réarrangements faisant intervenir des groupes f - g aussi différents que  $\overset{\circ}{O} - \overset{\circ}{S} = 0$  (6),  $\overset{\circ}{O} - \overset{\circ}{C} = 0$  (2) ou  $-N = N -$  (3,7). Ce dernier cas est particulièrement bien connu grâce aux travaux antérieurs de HUISGEN et coll. : ainsi les acyl- ou aroyl-tétrazoles 3 sont transformés, par chauffage modéré (60° environ) en oxadiazoles-1,3,4 2 (Y = N) (7). Cette synthèse des produits 2 ne diffère de celle de STOLLE que par la nature du groupe éliminé (N<sub>2</sub> ou CO<sub>2</sub>) et par la facilité du réarrangement : la méthode de HUISGEN est plus douce, mais les tétrazoles 3 sont moins faciles à préparer que les oxadiazolones 1.

Nous avons étudié le réarrangement thermique des phényl-2 alcoxycarbonyl-4 oxadiazol-1,3,4 ones-5 8, dans le but initial de préparer sélectivement (8), selon le schéma  $\underline{7} \rightarrow \underline{8} \rightarrow \underline{9} \rightarrow \underline{10}$ , les phényl-2 alcoxy-5 oxadiazoles-1,3,4 10, que nous avons choisis comme modèles d'imino-éthers pour l'élucidation du mécanisme de la réaction de LANDER (10,11). Cependant, bien que des preuves indirectes de la formation des produits 10 aient pu être obtenues, leur isolement n'est pas possible en raison de la température trop élevée du réarrangement.

### I) Synthèses de phényl-2 alcoxycarbonyl-4 oxadiazol-1,3,4 ones-5.

Un chloroformiate fraîchement distillé (0,11 mole) est ajouté lentement, à 0°, à la phényl-2 oxadiazol-1,3,4 one-5 7, en solution dans 100 ml de benzène et 20 ml de pyridine anhydres. Le mélange est laissé 45 minutes à température ordinaire, puis chauffé 15 minutes à reflux (12). Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau I (13).

TABLEAU I

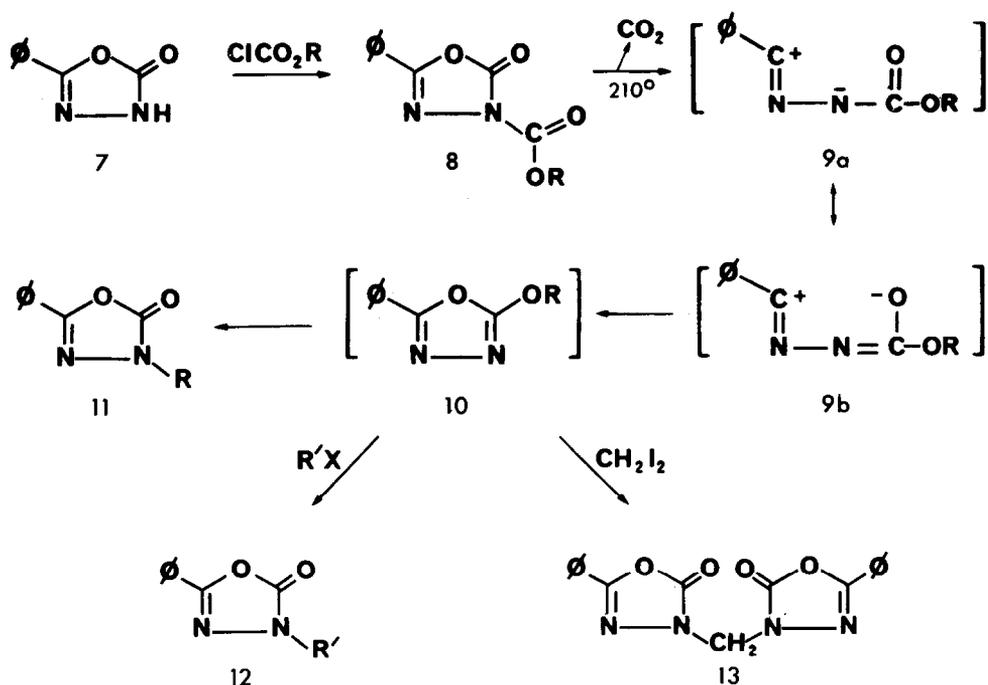
Phényl-2 alcoxycarbonyl-4 oxadiazol-1,3,4 ones-5				Pyrolyse des phényl-2 alcoxycarbonyl-4 oxadiazol-1,3,4 ones-5			
	R	F	Rend <sup>t</sup>	Conditions de pyrolyse	Produit final		
						R	Rend <sup>t</sup>
<u>8a</u>	CH <sub>3</sub>	168°	73 %	2 h à 210°	<u>11a</u>	CH <sub>3</sub>	70 %
<u>8b</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	95° (*)	65 %	2 h à 210°	<u>11b</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	80 %
<u>8c</u>	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	111,5-112°	54 %	2 h à 210°	<u>11c</u>	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	20 % (**)
<u>8d</u>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	66°	83 %	2 h à 215°	<u>11d</u>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	30 %
<u>8e</u>	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	87,5-88°	74 %	2 h à 220°	<u>11e</u>	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	20 %
<u>8f</u>	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	90°	81 %	2 h 30 à 200°	<u>11f</u>	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	80 %
<u>8g</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	146°	80 %	2 h à 250°	<u>8g</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	80 %
<u>8h</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	128°	77 %	2 h à 220°	<u>11h</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	80 %

(\*) Litt. : F = 94° (14)

(\*\*) et 20 % de 7

### II) Réarrangement thermique des phényl-2 alcoxycarbonyl-4 oxadiazol-1,3,4 ones-5 .

Les produits 8 sont réarrangés par chauffage, sans solvant, à 210-230° (15). Dans chaque cas (Tableau I) les produits obtenus ne sont pas les alcoxy-oxadiazoles 10, normalement attendus, mais les phényl-2 alkyl-4 oxadiazol-1,3,4 ones- : 11, qui ont été identifiés par comparaison avec les échantillons authentiques précédemment préparés (9). Seul 8g est thermiquement stable, même à 250°. 8c, qui contient un radical R secondaire, donne une quantité importante d'oxadiazol-



lone 7, par élimination de propène. Ces résultats sont dus au fait que la température à laquelle se produit le réarrangement précédent est aussi celle qui est suffisante pour provoquer le réarrangement de Lander des alcoxy-oxadiazoles 10 (10).

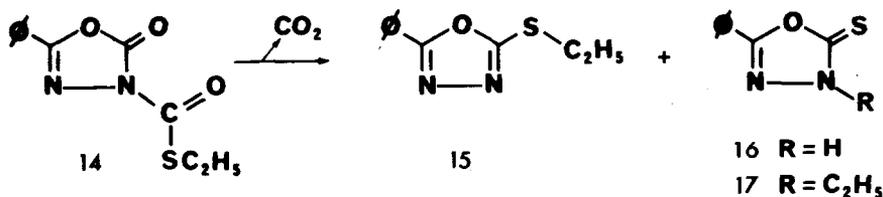
L'intermédiaire 9 n'a pu être mis en évidence par piégeage, ni comme dipole-1,3 9a, ni comme dipole-1,5 9b (pas de réaction lors du chauffage de 8h en présence de fumarate d'éthyle, ou d'acétylène dicarboxylate d'éthyle ou de cyclopentadiène).

Dans aucun des cas étudiés il n'a été possible d'isoler, ni même de mettre en évidence par spectroscopie, les alcoxy-oxadiazoles 10. Leur existence comme intermédiaires dans le passage de 8 à 11 est cependant très probable car :

1) Si le réarrangement est effectué en présence d'un halogénure d'alkyle R'X, ou de CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> on obtient les mêmes produits 12 et 13 que ceux qui sont obtenus, dans les mêmes conditions, à partir de 10 (11).

2) Le réarrangement (2h à 300°) de l'analogue soufré 14 (préparé par action de ClCOSC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> sur 7 82 % ; F = 96°) permet d'isoler 15 (45 % ; F = 39-40° ; λ<sub>max</sub> = 273 nm (ε = 18000)), à côté de 22,5 % de 16 (F = 220°) et 2,5 % de 17 (F = 76°) : le réarrangement de Lander 15 → 17 est ici très difficile, et l'élimination d'éthylène, réaction concurrentielle (10), est favorisée.

3) Le réarrangement analogue des alcoxycarbonyl-tétrazoles 3 (R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = O-alkyl), dont le mécanisme présumé est également du type 4 → 5 → 6, permet d'isoler les phényl-2 alcoxy-5 oxadiazoles-1,3,4 10. Bien que moins facile que celui des dérivés 3 acylés ou aroylés, étudiés par HUISGEN et coll. (7), il est quantitatif dans le toluène bouillant. On a pu ainsi préparer *directement*, par action du chloroformiate correspondant sur le sel d'argent du phényl-



tétrazole, dans le toluène ou l'acétonitrile à reflux, les alcoxy-oxadiazoles 10a (R = CH<sub>3</sub>, 43 %; F = 49°), 10b (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 63 %; F = 44°) et 10c (R = (2S)-octyl, 84 %; huile,  $[\alpha]_{589}^{22} = 49,68^\circ$  (EtOH, c = 1,6) pureté optique : 96,6 % (16)). C'est actuellement la méthode la plus commode pour la préparation des produits 10.

#### Références et notes

- 1) a - R.STOLLE et K.KRAUCH, *Ber.*, 45, 3310 (1912).  
b - R.STOLLE et K.O.LEVERKUS, *Ber.*, 46, 4076 (1913).
- 2) J.W.CORNFORTH, *The Chemistry of Penicillin*, Princeton University Press, Princeton, 1949, p. 692-702.
- 3) R.HUISGEN, *Angew.Chem.*, 72, 359 (1960)
- 4) H.REIMLINGER, *Chem.Ber.*, 103, 1900 (1970), et mémoires suivants.
- 5) M.J.S.DEWAR, P.A.SPANNINGER et I.J.TURCHI, *J.C.S.Chem.Comm.*, 925 (1973).
- 6) H.REIMLINGER, J.J.M.VANDEWALLE, G.S.D.KING, Q.R.F.LINGIER et R.MERENYI, *Chem.Ber.*, 103, 1918 (1970).
- 7) R.HUISGEN, J.SAUER, H.J.STURM et J.H.MARKGRAF, *Chem.Ber.*, 93, 2106 (1960).
- 8) L'alkylation directe de 7 par un halogénure d'alkyle, en présence d'oxyde d'argent, donne généralement un mélange de 10 et 11 (9).
- 9) M.GOLFIER et R.MILCENT, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 254 (1973).
- 10) M.GOLFIER et R.MILCENT, *Tetrahedron Lett.*, 4465 (1973).
- 11) M.GOLFIER et R.MILCENT, *Tetrahedron Lett.*, communication précédente.
- 12) Un temps d'ébullition prolongé, en présence d'un excès de pyridine, et surtout de chlorhydrate de pyridinium, conduit à une désalcoycarbonylation de 8, qui redonne 7 (cette réaction est en cours d'étude).
- 13) Les composés nouveaux préparés ici ont donné des analyses correctes, qui ne sont pas reproduites. Les spectres IR, UV, de RMN et de masse ont été enregistrés et sont en accord avec les structures indiquées.
- 14) O.DIELS et H.OKADA, *Ber.*, 46, 1875 (1913).
- 15) La température optima du réarrangement a été déterminée par microcalorimétrie. Au dessus de 230°, la formation de résines est importante.
- 16) La pureté optique de 10c n'a pu encore être déterminée directement. Toutefois, la synthèse précédente n'affecte à aucun moment le carbone chiral de R et se fait dans des conditions très douces. La pureté optique de 10c est donc probablement voisine de celle du (2S)-octanol de départ, pour lequel  $\alpha_{589}^{20} = 7,75^\circ$  (pur; 1 dm) soit 96,6 % par comparaison avec la valeur maxima  $\alpha_{589} = 8,02^\circ$ , obtenue par R.H.PICKARD et J.KENYON, *J.Chem.Soc.*, 45 (1911).