

163. Synthèse d'amino-oxadiazoles - 1, 2, 4¹⁾

par F. Eloy et R. Lenaers

(10 III 66)

La synthèse du phényl-3-amino-5-oxadiazole-1,2,4 (IV) a acquis un intérêt particulier depuis que cette substance est utilisée comme intermédiaire dans la préparation de produits médicamenteux.

Cet oxadiazole est cité pour la première fois par PONZIO [1] en 1932, qui l'obtint par un réarrangement de BECKMANN de la phénylaminoglyoxime. Le faible rendement de la réaction et la difficulté d'obtention du produit de départ enlèvent tout intérêt pratique à cette méthode.

KAISER [2] a préparé l'oxadiazole IV par hydrolyse du phényl-3-uréido-5-oxadiazole-1,2,4 [3]. Toutefois, le rendement en dérivé aminé est faible car la réaction conduit surtout à l'hydroxy-oxadiazole correspondant.

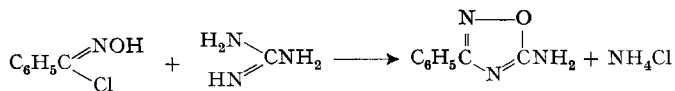
On peut obtenir le phényl-3-amino-5-oxadiazole-1,2,4 par action du cyanamide sur le benzonitrile-oxyde (FABRINI & SPERONI [4]) ou par celle du cyanamide sodique sur le chlorure de benzhydroxamyle (PALAZZO & STRANI [5]). Ce dernier procédé a été récemment appliqué à la préparation d'alcyl-3-amino-5-oxadiazoles [6].

Le phényl-3-amino-5-oxadiazole-1,2,4 a encore été obtenu par PALAZZO & STRANI [5] à partir du phényl-3-carbéthoxy-5-oxadiazole-1,2,4 (rendement global au départ de benzamidoxime 45%). HUFFMAN & SCHAEFFER [7] ont préparé le même composé et quelques homologues en traitant les N-cyano-imidates par l'hydroxylamine.

EILINGSFELD & MÖBIUS [8] ont synthétisé deux pipéridyl-5-oxadiazoles-1,2,4 en traitant des amidoximes par le chlorure de (S-méthyl-thiochloroformyl)-pipéridinium.

Notre méthode de synthèse d'amino-5-oxadiazoles à partir d'oxadiazoles halogénés en 5 et d'amines est peu pratique vu l'obtention difficile des produits de départ [9].

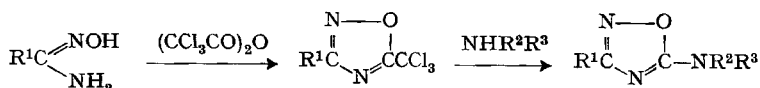
Nous avons préparé le phényl-3-amino-5-oxadiazole-1,2,4 avec un rendement de 85% en traitant le chlorure de benzhydroxamyle par la guanidine.



Une synthèse générale d'amino-5-oxadiazoles-1,2,4 consiste à traiter les trichlorométhyl-5-oxadiazoles par l'ammoniac ou les amines. La benzamidoxime par exemple traitée par l'anhydride trichloracétique forme le phényl-3-trichlorométhyl-5-oxadiazole-1,2,4, dont le groupement CCl_3 est facilement remplacé par l'ammoniac pour fournir le phényl-3-amino-5-oxadiazole (rendement global 45%).

Les amines primaires et secondaires, l'hydrazine et la guanidine réagissent comme l'ammoniac et conduisent aux oxadiazoles substitués en 5 par le groupement $-\text{NR}^2\text{R}^3$ correspondant.

¹⁾ Communication présentée à l'assemblée générale de la Société suisse de chimie à Bâle, le 19 février 1966 et publiée selon décision spéciale du Comité de rédaction.



Cette réaction a été appliquée à toute une série d'amidoximes; certains des oxadiazoles trichlorométhylés intermédiaires ont déjà été décrits [9] [10].

Le tableau 1 rassemble la liste des amino-5-oxadiazoles-1,2,4 synthétisés, ainsi que les conditions de leur préparation.

Les travaux se poursuivent en vue d'obtenir les isomères correspondants, aminés en position 3.

Tableau 1. *Amino-5-oxadiazoles-1,2,4* $R^1-C \begin{array}{l} N-O \\ || \quad | \\ N \quad C-NR^2R^3 \end{array}$

Nos	R ¹	NR ² R ³	Solvant de réaction	Temp. °C	Temps (heures)	Solvant de cristallisation	F °C	Rdt %
I	CH ₃ -	-NH ₂	méthanol	60	2	benzène	161	60
II	CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	éthanol	20	72	—	Eb. 86–87 (15 Torr)	76
III	C ₆ H ₅ -	-N $\begin{array}{l} \diagup CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2 \end{array}$	pyrrolidine	80	24	méthanol	73	68
IV	C ₆ H ₅ -	-NH ₂	méthanol	60	4	eau	152	85
V	C ₆ H ₅ -	-NH-NH ₂	méthanol	60	1/4	benzène	169–171	
VI	C ₆ H ₅ -	-NHCH ₂ CH ₂ OH	éthanol-amine	100	2	eau	98	
VII	C ₆ H ₅ -	-N $\begin{array}{l} \diagup CH_2-CH_2-CH_2 \\ \diagdown CH_2-CH_2-CH_2 \end{array}$	pipéridine	100	24	—	Eb. 141–142 (0,2 Torr)	62
VIII	C ₆ H ₅ -	-NH $\begin{array}{c} NH \\ \\ C-NH_2 \end{array}$	éthanol	80	3	pyridine	270	75
IX	$\begin{array}{c} O-N \\ \quad \\ H_2NC \quad C-NH_2 \end{array}$	-NH ₂	méthanol	20	1/2	eau	340	55
X	$\begin{array}{c} O-N \\ \quad \\ H_2N-NH-C \quad C-(CH_2)_4- \end{array}$	-NH-NH ₂	hydrate d'hydrazine	90	1/4	eau	182	90

Partie expérimentale²⁾. – *Di-trichlorométhyl-5,5'-bi-(oxadiazole-1,2,4-yle-3)*. Un mélange d'oxamidédioxime (59 g, 0,5 mole) et d'anhydride trichloracétique (679 g, 2,2 moles) est chauffé et maintenu 3 h à 130–140°. Après refroidissement, on verse sur de la glace et neutralise avec une solution saturée de NaHCO₃. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et cristallisé de l'alcool éthylique. On recueille ainsi 15,5 g (85%) de di-trichlorométhyl-5,5'-bi-(oxadiazole-1,2,4-yle-3), F. 142°.

C₆O₂N₄Cl₆ Calc. C 19,30 H 0,00 N 14,99% Tr. C 19,45 H 0,00 N 15,03%

Bis-(trichlorométhyl-5-oxadiazole-1,2,4-yle-3)-1,4-butane. Selon le mode opératoire décrit pour le produit précédent, le bis-(trichlorométhyl-5-oxadiazole-1,2,4-yl-3)-1,4-butane est obtenu à partir d'adipamidédioxime et d'anhydride trichloracétique. F. 55°. Rendement: 93%.

C₁₀H₈O₂N₄Cl₆ Calc. C 28,00 H 1,87 N 13,05% Tr. C 28,21 H 1,97 N 13,04%

²⁾ Réalisée avec le concours de MM. J. PIÉRARD et W. RENNERTZ. Les analyses ont été effectuées par Mlle D. GRAF et M. F. GOES.

Phényl-3-amino-5-oxadiazole-1,2,4. A 1,9 g (0,02 mole) de chlorhydrate de guanidine dissous dans 25 ml d'éthanol, on ajoute une solution alcoolique contenant 0,02 mole d'éthanolate de sodium. Après filtration du sel formé, on ajoute au filtrat 1,55 g (0,01 mole) de chlorure de benzhydroxamyle dissous dans 25 ml d'alcool éthylique. Après 2 h de repos, le mélange est chauffé 4 h à l'ébullition. Le solvant est ensuite évaporé, et le résidu, cristallisé de l'eau bouillante. On isole 1,25 g (85%) de phényl-3-amino-5-oxadiazole. F. 152° (litt. [5]: 153°).

Amino-5-oxadiazoles-1,2,4. Les composés I à X énumérés dans le tableau 1 ont été obtenus par traitement des oxadiazoles trichlorés par un large excès d'ammoniac ou de dérivé aminé correspondant en solution dans l'alcool. Parfois, les amines elles-mêmes sont utilisées comme solvant. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le produit brut est isolé par distillation ou cristallisation dans les conditions mentionnées dans le tableau 1. Les résultats analytiques sont rassemblés dans le tableau 2.

Tableau 2. *Analyses des amino-oxadiazoles du tableau*

Nos	% calculés				% trouvés			
	C	H	N	O	C	H	N	O
I	36,36	5,05	42,42		35,56	4,96	42,39	
II	47,23	7,07	33,07		47,29	7,05	33,04	
III	67,00	6,05			67,18	6,07		
V	54,54	4,57		9,09	54,98	4,63		9,06
VI	58,53	5,36	15,60		58,26	5,27	15,79	
VII	68,03	6,55	18,30		68,07	6,56	18,30	
VIII	53,10	4,49		8,37	53,15	4,43		7,90
IX	28,60	2,38	50,24		28,98	2,56	50,00	
X	37,79	5,51	44,09		37,97	5,53	43,24	

SUMMARY

Two new syntheses of 5-amino-1,2,4-oxadiazoles are described. The first one is based on the reaction of guanidine on benzhydroxamyl chloride. The second is more general and consists in allowing primary or secondary amines, hydrazine or guanidine to react with 5-trichloromethyloxadiazoles.

Union Carbide European Research Associates
95, rue Gatti de Gamond, Bruxelles 18, Belgique

BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. PONZIO, Gazz. chim. Ital. 62, 854 (1932).
- [2] D. W. KAISER, U.S.P. 2399599 (April 30, 1946) et U.S.P. 2403723 (July 9, 1946); P. ADAMS, D. W. KAISER & G. A. PETERS, J. org. Chemistry 18, 934 (1953).
- [3] G. PALAZZO & G. STRANI, Ann. Chimica 57, 130 (1961).
- [4] L. FABBRINI & G. SPERONTI, La Chimica e l'Industria 1961, 807.
- [5] G. PALAZZO & G. STRANI, Gazz. Chim. Ital. 90, 1290 (1960).
- [6] FABRIQUES DE PRODUITS DE CHIMIE ORGANIQUE DE LAIRE, Brevet français n° 1,409364 (1965).
- [7] K. R. HUFFMAN & F. C. SCHAEFFER, J. org. Chemistry 28, 1816 (1963).
- [8] H. EILINGSFELD & L. MÖBIUS Chem., Ber. 98, 1293 (1963).
- [9] C. MOUSSEBOIS & F. ELOY, Helv. 47, 838 (1964).
- [10] R. LENAERS & F. ELOY, Helv. 46, 1067 (1963).