

The acylation of formamidoxime with acetic or acetico-ethylcarbonic anhydride (VI) has yielded both N- and O-acetyl-formamidoxime (VII and VIII). It is the first time that these two isomers of an acylated amidoxime have been prepared. Their structure has been proved by IR. analysis.

A third isomer, acetylurea (X), has also been isolated from the reaction mixture and its formation is interpreted by a LOSSEN rearrangement.

Union Carbide European Research Associates, s. a.
95, rue Gatti de Gamond,
Bruxelles 18

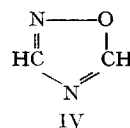
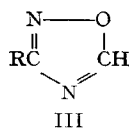
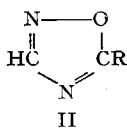
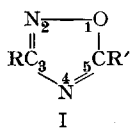
50. Synthèse du dérivé diméthylé et de quelques dérivés monosubstitués de l'oxadiazole-1, 2, 4¹⁾

par R. Lenaers, C. Moussebois et F. Eloy

(27 XI 61)

Les dérivés disubstitués de l'oxadiazole-1, 2, 4 (I) sont connus depuis 1884, et l'on doit à l'école de TIEMANN^{1a)} la découverte de cette classe de substances et la description de la majorité de ses représentants. A l'heure actuelle, plus de 400 dérivés de cet hétérocycle sont connus, dont certains intéressent la chimie des colorants²⁾, des matières plastiques³⁾ et des produits pharmaceutiques⁴⁾.

Cependant parmi les dérivés monosubstitués II ou III un seul⁵⁾ semble avoir été décrit et le cycle non substitué IV lui-même est inconnu. Nous nous sommes proposé de combler cette lacune et nous avons déjà décrit quelques dérivés monosubstitués de l'oxadiazole-1, 2, 4⁶⁾.



¹⁾ Communication présentée à l'assemblée générale de la Société suisse de chimie à Bienne le 23 IX 61 et publiée selon décision spéciale du Comité de rédaction.

^{1a)} F. TIEMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 1060 (1885).

²⁾ J. BEERSMANS, GEVAERT PHOTO-PRODUCTEN N. V., Brit. Pat. 626470 (15. 7. 1949).

³⁾ J. J. ROEMER, N. STANFORD & D. W. KAISER, AMERICAN CYANAMID CY., U.S. Pat. 2648669 (29. 5. 1951).

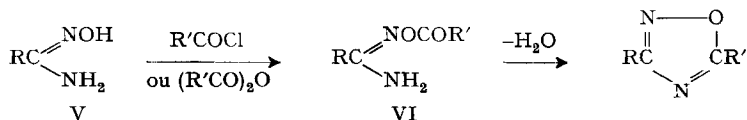
⁴⁾ E. D. BERGMANN, H. BENDAS & U. D'AVILLA, J. org. Chemistry 18, 64 (1953); G. LEANDRI, L. MAIOLI & L. RUZZIER, Boll. sci. Fac. Chim. ind. Bologna 15, 57 (1957); FRANCESCO ANGELENTI, Brevet belge 596929 (9. 11. 1960); B. SILVESTRINI & C. POZZATTI, Arch. intern. Pharmacodyn. 129, 249 (1960).

⁵⁾ Carbométhoxy-3-oxadiazole-1, 2, 4, H. HELLMANN, H. PIECHOTA & W. SCHWIERSCH (Chem. Ber. 94, 757 (1961).

⁶⁾ F. ELOY, R. LENAERS & C. MOUSSEBOIS, Communication préliminaire, Chemistry & Ind. 1961, 292.

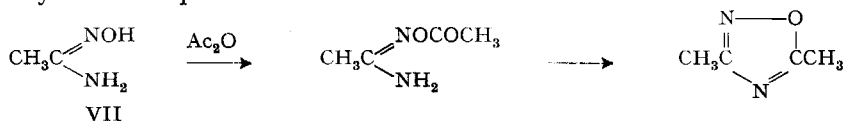
Quant aux dérivés disubstitués, ce n'est que tout récemment⁷⁾ qu'ont été synthétisés des oxadiazoles dont les deux substituants sont des radicaux aliphatiques de faibles poids moléculaires, les composés décrits jusqu'alors contenant au moins un substituant aromatique.

La méthode générale de préparation des oxadiazoles-1,2,4 disubstitués en 3,5 consiste à condenser les amidoximes V avec les chlorures ou les anhydrides d'acides carboxyliques. Les dérivés acylés intermédiaires VI sont formés à température ordinaire et leur cyclisation est ensuite effectuée par déshydratation à température plus élevée.



La plupart des oxadiazoles à poids moléculaires élevés sont facilement isolés par cristallisation, distillation ou entraînement à la vapeur d'eau, et nous pouvons affirmer que si les dérivés à faibles poids moléculaires sont restés longtemps inconnus, ceci est dû à une difficulté d'isolement plutôt qu'à une instabilité particulière.

Dès 1884, NORDMAN⁸⁾ signale avoir «aperçu et senti» le diméthyl-3,5-oxadiazole, mais ce n'est qu'en 1959 que ce corps fut isolé et décrit par BARRANS⁷⁾ en même temps qu'il était synthétisé dans notre laboratoire à partir d'acétamidoxime (VII) et d'anhydride acétique.



L'acétamidoxime a été préparée avec des rendements de 20 à 25% par réaction du chlorhydrate d'hydroxylamine sur l'acétonitrile en présence de carbonate de sodium, en solution hydroalcoolique⁸⁾. Ces faibles rendements sont dus à la grande solubilité de l'acétamidoxime dans l'eau, ce qui rend sa séparation difficile, étant donné qu'aucun solvant organique ne peut l'extraire du milieu réactionnel. Or en traitant l'acétonitrile par un léger excès d'une solution d'hydroxylamine libre dans le butanol, nous avons constaté que l'acétamidoxime précipite au fur et à mesure de sa formation et peut être isolée avec 90% de rendement.

Ce mode opératoire a été appliqué avec succès à la préparation de nombreuses amidoximes trop solubles dans l'eau ou dont le nitrile correspondant est trop peu soluble dans l'alcool dilué.

La réaction de l'anhydride acétique sur l'acétamidoxime, réalisée dans le dioxanne, fournit le dérivé acétylé avec 90% de rendement. La cyclisation en oxadiazole s'opère le mieux par chauffage à 140–160°; le rendement est de 75 à 82%.

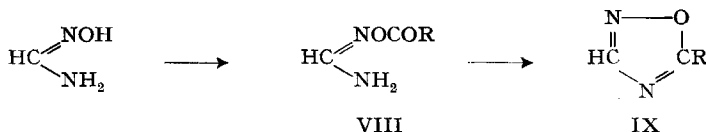
Le diméthylloxadiazole bout à 124°, est soluble dans l'eau et les solvants organiques, et sa volatilité est telle qu'il est même entraînable par les vapeurs d'éther. Il peut être relargué de sa solution aqueuse par des sels minéraux. Ses vapeurs peuvent être chauffées à 400° sans la moindre décomposition.

⁷⁾ J. BARRANS, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 249, 1096 (1959).

⁸⁾ E. NORDMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, 2746 (1884); J. PINNOW, *ibid.* 26, 604 (1893); F. TIEMANN & P. KRÜGER, *ibid.* 18, 727 (1885).

Les mêmes difficultés d'isolement, auxquelles s'ajoute une instabilité chimique notable, se rencontrent lors de la préparation des dérivés monosubstitués.

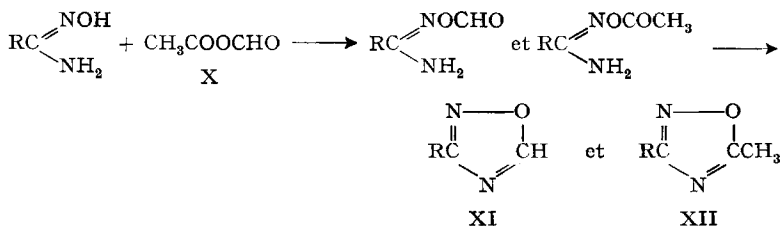
Les oxadiazoles monosubstitués en 5 (IX) se préparent à partir des O-acyl-formamidoximes VIII dont la préparation a été récemment étudiée⁹⁾. Des deux isomères O- et N-acétylés obtenus, seul le premier a pu être cyclisé en méthyl-5-oxadiazole; l'instabilité de ce composé ne permet pas une conversion supérieure à 13,3%.



Bien que la solubilité du méthyl-5-oxadiazole dans l'eau rende difficile son isolement, aucun moyen de cyclisation ne s'est montré supérieur au chauffage du dérivé acylé en solution aqueuse contenant du sel.

Le phényl-5- et le *p*-bromophényl-5-oxadiazole sont obtenus d'une manière analogue avec des rendements de 18,5% et 10%, respectivement, l'hydrolyse étant beaucoup plus rapide que la déshydratation. Des essais de cyclisation en milieu anhydre n'ont abouti qu'à la décomposition brutale des dérivés acylés.

La synthèse des oxadiazoles monosubstitués en 3 (XI) a été réalisée par formylation des amidoximes. Le seul agent efficace est l'anhydride mixte acético-formique (X), facilement obtenu par action du cétène sur l'acide formique anhydre. Les dérivés formylés ne sont généralement pas isolés, mais la cyclisation en oxadiazoles XI des produits bruts de réaction indique que celle-ci a eu lieu dans le sens souhaité.

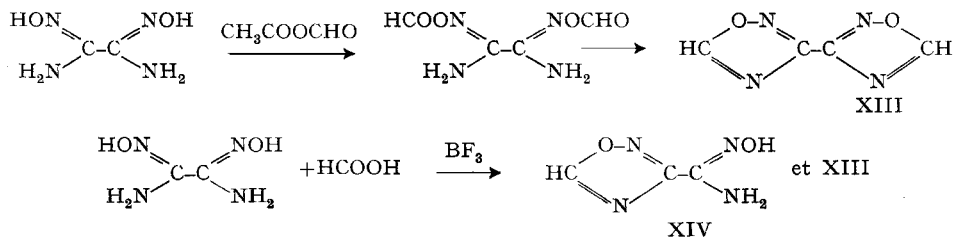


De faibles quantités d'oxadiazoles disubstitués contenant un groupe méthyle en 5 (XII) sont parfois isolées. C'est ainsi que le méthyl-3-oxadiazole (XI, R = CH₃) est toujours légèrement souillé de dérivé diméthylé qui n'a pu être séparé que par chromatographie en phase gazeuse. Cette réaction secondaire est toutefois souvent négligeable.

La formylation de l'oxamidedioxime est le seul exemple où le dérivé non cyclique a été isolé. La déshydratation ultérieure conduit au dicycle non substitué XIII. Cette cyclisation peut s'effectuer par chauffage direct du dérivé diformylé à 130–150°, à condition qu'aucune trace d'acide ne soit présente. Une autre méthode consiste à maintenir à 50° pendant 48 heures une solution de O, O'-diformyl-oxamidedioxime dans l'acide formique, en présence de trifluorure de bore. La formylation elle-même peut être catalysée par BF₃; en abandonnant à 50° pendant 8 jours une solution contenant de l'oxamidedioxime et 2% de catalyseur dans de l'acide formique an-

⁹⁾ F. ELOY, R. LENAERS & C. MOUSSEBOIS, *Helv.* 45, 437 (1962).

hydre, on isole le bioxadiazole -3:3' XIII avec 27 % de rendement. Il se forme aussi dans cette réaction de l'oxamide et de l'oxadiazolyl-3-formamidoxime (XIV).



Cet exemple est le seul connu de la formation directe d'un oxadiazole par traitement d'une amidoxime par un acide carboxylique; la préparation d'autres oxadiazoles monosubstitués en 3, par formylation catalytique des amidoximes, n'a pu être généralisée.

L'étude de la réactivité chimique des oxadiazoles monosubstitués fera l'objet d'une prochaine communication.

Nous remercions Mr B. HARGITAY pour l'intérêt constant qu'il a manifesté à la réalisation de ce travail.

Partie expérimentale¹⁰⁾

Acétamidoxime. On prépare selon HURD¹¹⁾ une solution d'hydroxylamine dans le butanol, dont on détermine la teneur par titrage à l'acide chlorhydrique en présence de bleu de bromophénol. A 950 ml de cette solution contenant 1,57 mole d'hydroxylamine, on ajoute 54,6 g (1,33 mole) d'acétonitrile. Après 48 h de repos à 40°, l'acétamidoxime formée est filtrée. Le filtrat évaporé sous vide à la moitié de son volume, abandonne encore un second jet de cristaux F. 135°. Rendement 89,7 g (91%). Le produit séché peut être recristallisé de l'éthanol, mais il est déjà suffisamment pur pour les opérations ultérieures.

Acétylacétamidoxime. Dans un ballon de deux litres à 3 tubulures, muni d'un entonnoir à robinet, d'un agitateur et d'un tube à CaCl₂, on introduit 64 g (0,865 mole) d'acétamidoxime et 200 ml de dioxanne sec. A ce mélange, refroidi à 10° et convenablement agité, on ajoute par petites portions 88 g (0,865 mole) d'anhydride acétique dissous dans 150 ml de dioxanne. Le mélange devient rapidement limpide et est laissé au repos jusqu'à ce que la température atteigne 20°. L'acétylacétamidoxime est précipitée par addition d'hexane, filtrée et cristallisée du benzène. F. 96°. Rendement 92 g (92%).

Diméthylloxadiazole. Dans un appareil à distiller on introduit 11,6 g (0,1 mole) d'acétylacétamidoxime. Le ballon est chauffé progressivement au bain d'huile à environ 150°. Le récepteur est convenablement refroidi et la distillation est poursuivie jusqu'à ce que plus aucun liquide ne se condense. Le distillat, passant de 93 à 123°, est constitué d'un mélange d'eau et de diméthylloxadiazole. La solution est saturée de K₂CO₃ et la couche supérieure apparue est séparée, séchée sur CaCl₂ et distillée. On obtient 6,98 g (71%) de diméthylloxadiazole, Eb. 124,5°.

En chauffant le dérivé acétylé sous un vide de 0,1 Torr, à 140–160°, la cyclisation s'opère également et le rendement en oxadiazole atteint 80%.

C₄H₆ON₂ Calc. C 49,01 H 6,12 N 28,60% Tr. C 49,24 H 6,18 N 28,14%

Méthyl-5-oxadiazole. Dans un appareil à distiller ordinaire on fait bouillir 400 ml de solution aqueuse de KCl à 25%. Lorsque la distillation commence, on introduit goutte à goutte une solution de 90 g de O-acétyl-formamidoxime⁹⁾ dans 450 ml d'eau. L'addition se fait à une vitesse telle que le volume reste à peu près constant. Le distillat est soigneusement refroidi et l'opération

¹⁰⁾ Réalisée avec le concours de MM. J. PIÉRARD et W. RENNERTS. Les analyses ont été effectuées par Mlle D. GRAF et M. F. GOES.

¹¹⁾ D. HURD, Inorganic syntheses, Vol. I, 89. McGraw Hill Book Co. Inc., N. Y. 1939.

est arrêtée quand tout le produit acylé a été introduit. La fraction recueillie est enrichie en oxadiazole par une nouvelle distillation sous 20 Torr poursuivie jusqu'à ce qu'un échantillon ne se trouble plus par addition de sel.

Le distillat est saturé de chlorure de calcium, ce qui provoque l'apparition de 2 phases liquides. La couche supérieure est décantée, séchée et fractionnée à pression ordinaire. Le méthyl-5-oxadiazole bout à 107°. Rendement 20 g (13,3%).

$C_3H_4ON_2$ Calc. C 42,86 H 4,76 O 19,05% Tr. C 43,18 H 4,96 O 19,54%

Phényl-5-oxadiazole. On introduit 2 g de benzoylformamidoxime⁹⁾ et 40 ml d'eau dans un ballon à distiller muni d'un thermomètre plongeant dans le liquide. Le mélange est chauffé à 105° au bain d'huile et distillé lentement. Le phényl-5-oxadiazole est entraîné par la vapeur d'eau sous forme d'un solide; F. 31,5°. Il est cristallisé du dioxanne dilué. Rendement 0,33 g (18,5%).

$C_8H_6ON_2$ Calc. C 65,75 H 4,12 N 19,20% Tr. C 65,86 H 4,24 N 18,71%

p-Bromophényl-5-oxadiazole. 2,5 g (0,01 mole) de O-*p*-bromobenzoyl-formamidoxime⁹⁾ sont introduits dans un ballon à distiller contenant 25 ml d'eau distillée. Le mélange est plongé dans un bain d'huile chauffé à 140° et distillé lentement. Par entraînement il se sépare 0,225 mg (10%) de *p*-bromophényl-5-oxadiazole; F. 125°.

$C_8H_5ON_2Br$ Calc. C 42,60 H 2,22 N 12,40 Tr. C 42,77 H 2,40 N 12,25

Méthyl-3-oxadiazole. A une suspension bien agitée de 74 g (1 mole) d'acétamidoxime dans 200 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte, en refroidissant, une solution de 88 g (1 mole) d'anhydride acéticoformique¹²⁾. Lorsque le mélange est devenu limpide, on distille sous vide le solvant et l'acide acétique produit dans la réaction. Le résidu est ensuite chauffé au bain d'huile à 115° et distillé sous 0,2 Torr. Le distillat contient de l'eau, de l'acide acétique, de l'acétonitrile et du méthylloxadiazole. On ajoute du K_2CO_3 jusqu'à neutralisation et décante la couche supérieure formée. Après séchage sur $CaCl_2$, celle-ci est distillée sous 66 Torr et on recueille la fraction passant entre 42 et 47°. Un nouveau fractionnement sous pression ordinaire permet d'isoler le méthyl-3-oxadiazole pratiquement pur, distillant à 104–105°. Il contient encore environ 3% de dérivé diméthylé qu'on peut mettre en évidence par chromatographie gazeuse. Rendement 59 g (70%).

$C_3H_4ON_2$ Calc. C 42,85 H 4,76 N 33,33% Tr. C 42,97 H 4,82 N 32,22%

Phényl-3-oxadiazole. 27,2 g (0,2 mole) de benzamidoxime sont dissous dans 200 ml d'éther anhydre. En maintenant la température à 0° on ajoute 17,6 g (0,2 mole) d'anhydride acéticoformique dissous dans le même solvant. Après un repos d'une demi-heure, on évapore la solution sous vide à une température inférieure à 50°, de façon à éliminer complètement le solvant et l'acide acétique. Le résidu est chauffé à 110° et distillé sous un léger vide. Le distillat est traité par K_2CO_3 . La couche supérieure est séparée, séchée et fractionnée sous vide. Le phényl-3-oxadiazole distille à 71–72°/1 Torr et se solidifie par refroidissement. F. 15,5°. Rendement 87 g (60%).

$C_8H_6ON_2$ Calc. C 65,75 H 4,12 N 19,20% Tr. C 66,02 H 4,13 N 19,09%

O,O'-Diformyl-oxamidedioxime. 23 g (0,2 mole) d'oxamidedioxime sont dissous dans 50 ml d'acide formique. A la solution refroidie à 0°, on ajoute 35,2 g (0,4 mole) d'anhydride acéticoformique. Le diformyl-oxamidedioxime précipite immédiatement. Après filtration et cristallisation du dioxanne, on recueille 32 g (95%) de produit F. 175–176°.

$C_4H_6O_4N_4$ Calc. C 27,58 H 3,44% N 32,18% Tr. C 27,78 H 3,54 N 32,16%

Bioxadiazole-3:3'. — *Méthode A*. A la solution de 1 g d'oxamidedioxime dans 5 ml d'acide formique anhydre, on ajoute 0,1 ml de $BF_3 \cdot CH_3OCH_3$. Le mélange est conservé 8 jours à 50°, puis évaporé à sec sous pression réduite, à température ordinaire. Le résidu est repris par l'eau et évaporé de nouveau à sec. Cette opération est répétée jusqu'à ce que toute trace d'acide formique ait disparu. Le résidu est alors sublimé sous vide à 100°. Le produit obtenu est recristallisé de l'eau chaude. F. 136°. Rendement 0,320 g (27%).

$C_4H_2O_2N_4$ Calc. C 34,80 H 1,45 N 40,57% Tr. C 35,05 H 1,56 N 39,30%

¹²⁾ D. S. TARBELL & N. A. LEISTER, J. org. Chemistry 23, 1149 (1958).

De la solution aqueuse filtrée on a isolé après évaporation partielle une faible quantité d'oxadiazolyl-3-formamidoxime. F. 115° déc.

$C_3H_4O_2N_4$ Calc. C 28,10 H 3,12 N 43,70% Tr. C 28,49 H 3,09 N 43,71%

Méthode B. 17,4 g (0,1 mole) de diformyl-oxamidedioxime très pure sont fondus à 170° puis maintenus à 130° jusqu'à ce que l'eau formée par cyclisation soit complètement évaporée. Le résidu est cristallisé plusieurs fois de l'eau chaude jusqu'à ce que le point de fusion atteigne 136°. Rendement 6 g (35%).

SUMMARY

The authors report the preparation of the 1,2,4-oxadiazoles monosubstituted (a) in 5 position by CH_3 , C_6H_5 , and p - C_6H_4Br , (b) in 3 position by CH_3 , and C_6H_5 . 3,3'-Bioxadiazole XIII has been prepared from oxamide dioxime and formic acid in the presence of BF_3 .

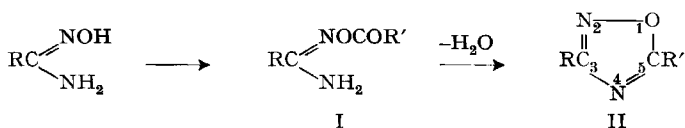
Union Carbide European Research Associates, s. a.
95, rue Gatti de Gamond
Bruxelles 18

51. Synthèse de l'oxadiazole-1,2,4¹⁾

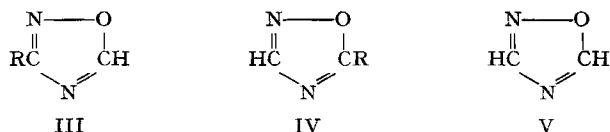
par G. Moussebois, R. Lenaers et F. Eloy

(27 XI 61)

Les oxadiazoles-1,2,4-disubstitués en 3,5 (II) s'obtiennent généralement par cyclisation des dérivés acylés des amidoximes I^{1a)}. Nous avons étudié précédemment ²⁾



la synthèse de dérivés monosubstitués en 3 ou 5, respectivement obtenus par formylation d'une amidoxime ($\rightarrow$ III) ou par acylation de la formamidoxime ($\rightarrow$ IV).



Il est donc logique de supposer que l'oxadiazole non substitué V se formera si l'on traite la formamidoxime par un agent de formylation convenable³⁾.

¹⁾ Communication présentée à l'assemblée générale de la Société suisse de chimie à Bienne le 23 IX 61 et publiée selon décision spéciale du Comité de rédaction.

^{1a)} F. TIEMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 1060 (1885).

²⁾ F. ELOY, R. LENAERS & C. MOUSSEBOIS, Helv. 45, 437 (1962); R. LENAERS, C. MOUSSEBOIS & F. ELOY, Helv. 45, 441 (1962).

³⁾ F. ELOY, R. LENAERS & C. MOUSSEBOIS, Communication préliminaire, Chemistry & Ind. 1961, 292.