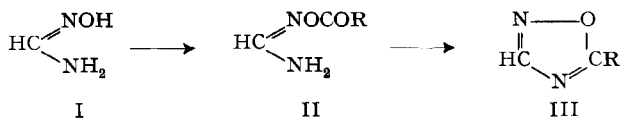


49. Synthèse de dérivés acylés de la formamidoxime¹⁾

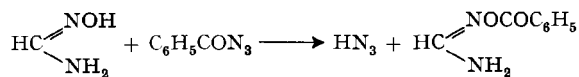
par F. Eloy, R. Lenaers et C. Moussebois

(27 XI 61)

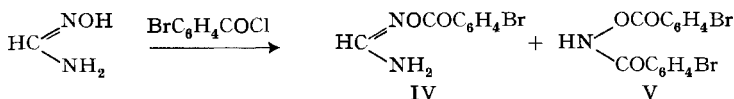
La formamidoxime (I) est une substance peu stable, décomposée par la chaleur et l'humidité^{1a) 2)}, dont aucun dérivé acylé n'est connu. Bien que LOSSEN^{1a)} rapporte que le chlorure de benzoyle forme seulement la dibenzoylhydroxylamine, nous avons réussi maintenant à synthétiser de différentes manières quelques dérivés acylés de la formamidoxime (II) et établi leurs structures avec exactitude.



La benzoylation a été faite par l'anhydride benzoïque et par le benzoylazide; dans ce dernier cas, la réaction peut même s'effectuer dans l'eau:



L'action du chlorure de *p*-bromobenzoyl fournit un mélange de formamidoxime O-acylée et de O,N-di-*p*-bromobenzoyl-hydroxylamine (V), séparable par cristallisation de l'eau. Ce procédé détruit cependant une partie du produit cherché qui est facilement hydrolysé en acide *p*-bromobenzoïque.



L'acétylation a été effectuée par l'anhydride acétique et par l'anhydride mixte acético-éthylcarbonique (VI). L'emploi de ce dernier évite la formation d'acide acétique qui empêche la cristallisation des produits de réaction et qu'il faudrait éliminer. Quel que soit le procédé utilisé, deux produits d'acylation se forment, dont l'un, F. 77,5°, est le dérivé O-acétylé VII, et l'autre, F. 175°, le dérivé N-acétylé de structure VIII A ou VIII B.

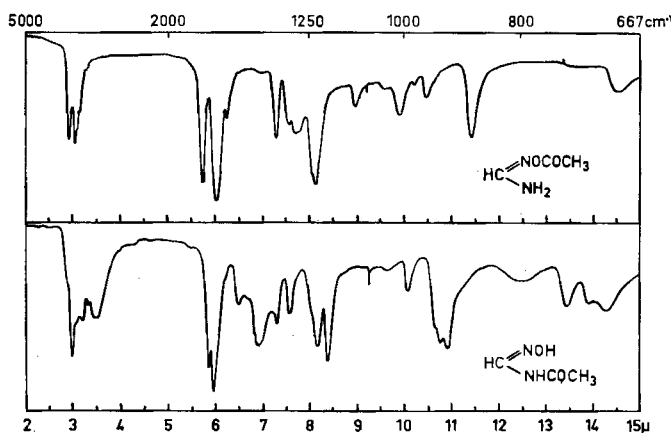
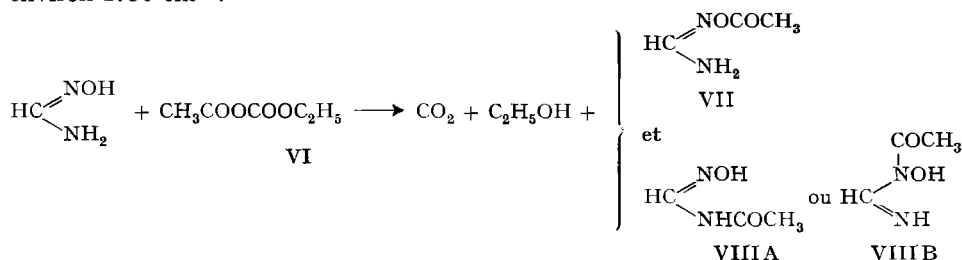
C'est la première fois que les deux isomères N- et O-acylés d'une même amidoxime ont pu être isolés. En effet, lors de l'acylation d'une amidoxime, on a toujours obtenu un seul produit qui ne possède plus que les propriétés basiques du dérivé

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)} W. LOSSEN & R. SCHIFFERDECKER, Liebigs Ann. Chem. 166, 295 (1873).

²⁾ J. NEF, Liebigs Ann. Chem. 280, 294 (1891).

amphotère primitif. C'est la raison pour laquelle on admet la formation des dérivés O-acylés, à l'exclusion des amides correspondants³⁾. Un seul cas de N-acylation est mentionné par BERGMANN et coll.⁴⁾: en traitant la *p*-nitrobenzamidoxime par l'acide acétique glacial, ces auteurs ont obtenu une substance à laquelle ils attribuent la structure du dérivé N-acylé en se basant sur l'analyse spectrographique infra-rouge. Celle-ci indique une seule bande forte à 1650 cm⁻¹, interprétée comme résultant de la superposition de l'absorption C=N et de l'absorption -CONH-. L'isomère O-acétylé aurait présenté, outre la fréquence C=N, la bande d'absorption des esters à environ 1750 cm⁻¹.



Spectres IR. des formamidoximes acétylées

Comme l'indique la figure, les spectres IR. des composés VII et VIII vérifient les structures proposées. La O-acétylformamidoxime est caractérisée par le doublet NH₂ à 3420 et 3295 cm⁻¹ et par la bande C=O des esters à 1735 cm⁻¹.

Le dérivé N-acétylé, par contre, montre une simple bande NH à 3335 cm⁻¹; une large bande d'absorption entre 3300 et 2900 cm⁻¹ indique la présence du groupe OH, tandis que la fonction amide est caractérisée par une bande visible à 1730 cm⁻¹. Dans les deux composés, les bandes C=N apparaissent à 1655 et 1675 cm⁻¹ respectivement.

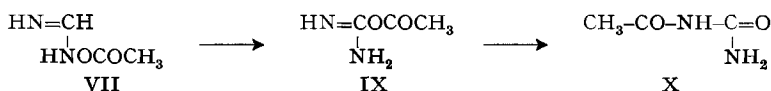
Il n'est cependant pas possible de déterminer la structure exacte du dérivé N-acylé. Des études sont en cours pour décider laquelle des formules possibles VIII A ou VIII B correspond à la réalité.

³⁾ F. TIEMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 1060 (1885).

⁴⁾ E. D. BERGMANN, H. BENDAS & U. D'AVILLA, J. org. Chemistry 18, 64 (1953).

Les spectres IR. d'une série de dérivés acylés de la formamidoxime et de ses homologues ont tous révélé la présence des groupements NH_2 et OCO , ce qui constitue une preuve supplémentaire de la structure de ces composés.

Les isomères O- et N-acétylés de la formamidoxime se forment dans des proportions différentes suivant les conditions d'acylation. Avec l'anhydride acétique, le rendement en dérivé N-acétylé ne dépasse pas 4%, tandis qu'avec l'anhydride mixte acético-éthylcarbonique, on peut en isoler 27%. Au cours de la réaction il se forme toujours des produits huileux mal définis, d'où un troisième isomère, l'acétylurée (X), a été isolé; celui-ci se forme également lorsqu'on abandonne quelques semaines au repos l'O-acétylformamidoxime. Cette transformation, qui s'accompagne d'une décomposition en acides cyanhydrique et acétique, procède selon un mécanisme encore indéterminé. Cependant, la formation d'urée lors de la décomposition de la formamidoxime est bien connue et interprétée comme résultant d'une transposition de LOSSEN^{1a}). La même hypothèse conduirait ici à l'iso-urée O-acétylée IX, immédiatement isomérisée en dérivé N-acétylé correspondant.



Les propriétés chimiques des deux acétylformamidoximes sont différentes, et seul le dérivé O-acétylé, moins stable, peut être déshydraté en méthyl-5-oxadiazole (III, $\text{R} = \text{CH}_3$).

En général, tous les dérivés O-acylés de la formamidoxime sont peu stables et facilement hydrolysables. Leur cyclisation en oxadiazole III fera l'objet d'une publication ultérieure.

Partie expérimentale⁵⁾

O- et N-acétylformamidoxime. – *Méthode A:* A un mélange refroidi à 5–10° et convenablement agité contenant 163,6 g (2,73 moles) de formamidoxime^{1a})²⁾ et 400 ml de dioxanne, on ajoute une solution de 278 g (2,73 moles) d'anhydride acétique dans 100 ml du même solvant. La formamidoxime se dissout rapidement et la solution limpide, ramenée à température ordinaire, est additionnée d'une grande quantité d'hexane. L'huile qui s'est déposée est recueillie après décantation de la couche supérieure et est extraite plusieurs fois à l'hexane jusqu'à ce que des cristaux apparaissent. Par refroidissement, la masse huileuse se solidifie partiellement et est filtrée. Le précipité est repris par l'éthanol qui laisse insoluble 10,6 g (4%) de dérivé N-acétylé; F. 175°. Par évaporation de l'éthanol on obtient l'isomère O-acétylé qui est recristallisé du mélange chloroforme-hexane; F. 77,5°. – De l'huile restante après la première cristallisation, on peut encore extraire, après plusieurs dissolutions dans le chloroforme et précipitations par l'hexane, une nouvelle quantité de dérivé O-acétylé. Le rendement total est de 50 g (32,3%).

$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2$	Calc. C 35,35	H 5,89	N 27,45%
produit F. 77,5°	Tr. „ 35,42	„ 5,89	„ 27,51%
produit F. 175°	Tr. „ 35,49	„ 6,10	„ 27,31%

Par distillation sous vide et à température ordinaire des huiles résiduelles, de l'acide acétique est éliminé, puis des cristaux apparaissent sur la paroi du réfrigérant. Après cristallisation du méthanol, ils fondent à 218–219°. F. du mélange avec de l'acétylurée, sans dépression; les spectres IR. des deux substances sont identiques.

Méthode B: A une suspension de 180 g (3 moles) de formamidoxime dans 400 ml d'éther sec, on ajoute goutte à goutte 306 g (3 moles) d'anhydride acétique. Cette addition se fait en 45 min,

⁵⁾ Réalisée avec le concours de MM. J. PIÉRARD et W. RENNERTS. Les analyses ont été effectuées par Mlle D. GRAF et M. F. GOES.

à une température voisine de 5° et en maintenant une agitation constante. Peu à peu, la formamidoxime est remplacée dans le milieu par un précipité du dérivé acétylé, peu soluble dans l'éther. Le mélange est filtré, puis additionné d'hexane qui précipite sous forme d'huile les produits restés en solution. Après décantation, l'huile est abondamment lavée à l'hexane qui élimine la majeure partie de l'acide acétique formé dans la réaction. La masse cristallise peu à peu et est essorée après repos d'une nuit à la glacière. Tous les cristaux réunis sont cristallisés du mélange chloroforme-hexane. Rendement: 178 g (60%); F. 76–77°. Le produit ainsi préparé contient environ 4% d'isomère N-acétylé.

Méthode C: A une suspension de 3 g (0,05 mole) de formamidoxime dans 50 ml de dioxanne, on ajoute par petites portions une solution de 6,6 g (0,05 mole) d'anhydride acético-éthylcarbonique⁶⁾ dans 10 ml de dioxanne, en maintenant la température en dessous de 15°. Un dégagement de CO₂ apparaît immédiatement et le mélange devient limpide. Après quelques minutes, un précipité se forme qui est filtré et cristallisé de l'éthanol. On isole ainsi 0,8 g de N-acétylformamidoxime, F. 175°.

La solution primitive est additionnée d'hexane jusqu'à fin de précipitation. Par filtration, 3 g d'une masse cristalline imprégnée d'huile sont recueillis et dissous dans l'éthanol. Par addition d'une petite quantité d'hexane, nous avons isolé d'abord 0,6 g (27%) de dérivé N-acétylé puis un second jet de cristaux d'où est extrait, par cristallisation du mélange chloroforme-hexane, 1g (20%) de O-acétylformamidoxime. F. 77,5°.

O-Benzoylformamidoxime. — Méthode A: 452 g (2 moles) d'anhydride benzoïque sont ajoutés par petites portions à un mélange bien agité contenant 120 g (2 moles) de formamidoxime en suspension dans 400 ml de dioxanne. La température est maintenue entre 15 et 20°, et l'agitation, poursuivie jusqu'à ce que la solution soit limpide. Par addition d'hexane une huile se dépose et se prend rapidement en masse. Après filtration et cristallisation du chloroforme, on recueille 230 g (80%) de benzoylformamidoxime; F. 115–120°.

C₈H₈O₂N₂ Calc. C 58,50 H 4,90 N 17,10% Tr. C 58,52 H 5,09 N 16,87%

Méthode B: A une solution de 1,86 g (0,031 mole) de formamidoxime dans 50 ml d'eau, on ajoute par petites portions 4,6 g (0,031 mole) de benzoylazide en agitant convenablement et en maintenant la température entre 15 et 20°. Après deux heures, le mélange est filtré et le précipité est cristallisé du chloroforme-hexane. On recueille ainsi 3,5 g (70%) de benzoylformamidoxime; F. 128°. (Identité de spectre IR. et de F. avec ceux du produit préparé par la méthode A.)

O-p-bromobenzoylformamidoxime. Dans un ballon à 3 tubulures, muni d'un agitateur, d'une ampoule à robinet et d'un tube à CaCl₂, on introduit 6 g (0,1 mole) de formamidoxime, 100 ml de nitrométhane et 18,5 g (0,1 mole) de tributylamine. A ce mélange bien agité est ajoutée goutte à goutte une solution de 21,9 g (0,1 mole) de chlorure de *p*-bromobenzoyle dans 100 ml de nitrométhane. La température s'élève légèrement, le mélange se clarifie, puis un précipité apparaît. Après filtration, la solution est concentrée sous vide à 80 ml et laissée au repos quelques heures. Un second jet de cristaux apparaît et est réuni au premier. On a recueilli au total 21,5 g d'un mélange de formamidoxime acylée et de di-*p*-bromobenzoyl-hydroxylamine. On introduit ce mélange dans 1 litre d'eau bouillante et filtre immédiatement. La fraction insoluble est constituée de 3 g d'hydroxylamine diacylée qui, après cristallisation du méthanol, fond à 208–209°.

C₁₄H₉O₃NBr₂ Calc. C 42,10 H 2,26 N 3,51% Tr. C 42,17 H 2,43 N 3,60%

La O-*p*-bromobenzoylformamidoxime précipite de la solution aqueuse et est cristallisée du méthanol aqueux; F. 120–125°. Rendement: 8 g (33%).

C₈H₇O₂NBr Calc. C 39,50 H 2,87 N 11,50% Tr. C 39,29 H 2,89 N 11,18%

SUMMARY

The acylation of formamidoxime CH(:NOH)NH₂ has been carried out. Compounds of structure CH(:NOCOR)NH₂ have been prepared (in which R = CH₃, C₆H₅, *p*-C₆H₄Br).

⁶⁾ D. S. TARBELL & N. A. LEISTER, J. org. Chemistry 23, 1149 (1958).

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

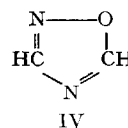
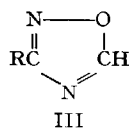
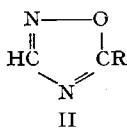
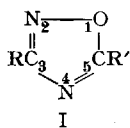
50. Synthèse du dérivé diméthylé et de quelques dérivés monosubstitués de l'oxadiazole-1, 2, 4¹⁾

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^{2a)} 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.

^{2a)} 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 ANGELETTI, *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.