

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 .

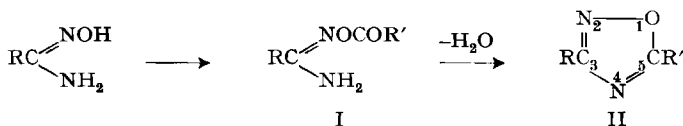
Union Carbide European Research Associates, s. a.
95, rue Gatti de Gamond
Bruxelles 18

51. Synthèse de l'oxadiazole-1,2,4¹⁾

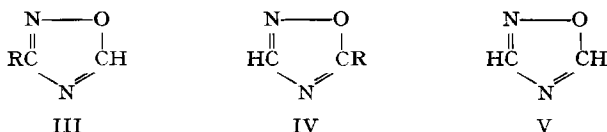
par G. Moussebois, R. Lenaers et F. Eloy

(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 précédemment²⁾



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.

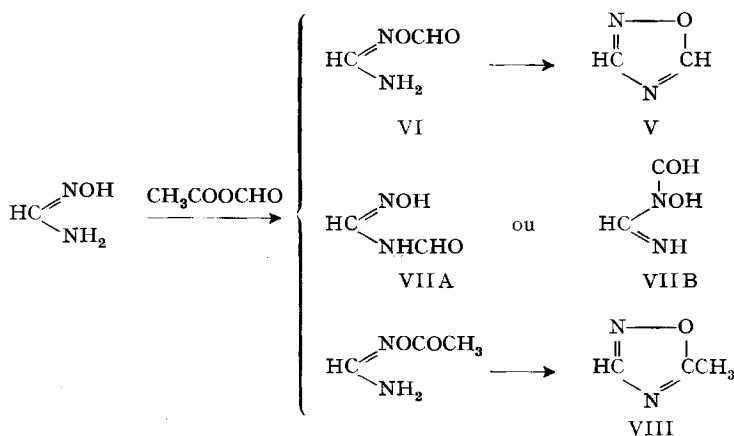
^{1a)} F. TIEMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 1060 (1885).

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.

La formylation de la formamidoxime a été réalisée par l'anhydride mixte acético-formique.

Comme ce fut le cas lors de l'acétylation²⁾, les deux isomères O- et N-formylés (VI, VII A ou VII B) se sont formés, mais le second seulement a été isolé. Sa structure a été vérifiée par spectrographie infrarouge qui indique la disparition du doublet NH_2 , le maintien du groupement OH et l'absence de la fonction OCO. Une bande unique à 1670 cm^{-1} doit être interprétée comme résultant de la superposition de l'absorption $\text{C}=\text{O}$ de l'amide et de l'absorption $\text{C}=\text{N}$. Il n'a cependant pas été possible de déterminer jusqu'à présent quelle formule, VII A ou VII B, représente la structure exacte. Cet isomère ne peut être cyclisé.



Par contre, le dérivé O-formylé VI qui reste présent sous forme d'huile après élimination du dérivé N-formylé peut être déshydraté en oxadiazole, par chauffage de la solution aqueuse; l'oxadiazole est facilement entraîné par la vapeur. Le rendement en produit brut ne dépasse pas 10%.

La méthode d'isolement consiste en un relargage de l'hétérocycle de sa solution aqueuse par le sulfate d'ammonium. Ainsi obtenu, l'oxadiazole contient comme impuretés de l'acide cyanhydrique provenant d'une décomposition partielle et du méthyl-5-oxadiazole (VIII) résultant de la cyclisation du dérivé acétylé formé lors du traitement par l'anhydride mixte. Ces impuretés ont été mises en évidence par chromatographie en phase gazeuse, et l'on peut estimer que le mélange renferme environ 70% d'oxadiazole non substitué. Celui-ci ne peut être obtenu à l'état pur par distillation fractionnée et sa grande volatilité empêche sa séparation par extraction.

Devant l'échec des méthodes les plus classiques utilisées pour préparer les dérivés de l'oxadiazole, nous nous sommes basés sur la propriété de l'hétérocycle de former des composés d'addition peu solubles avec certains sels de métaux lourds. C'est ainsi qu'en ajoutant le produit brut de réaction à une solution concentrée de chlorure cadmique, on observe la précipitation d'un produit d'addition équimoléculaire parfaitement stable; maintenu à 40° pendant 8 jours, il n'a subi aucune décomposition; à 80° il commence à se décomposer en acides cyanhydrique et cyanique.

Le dérivé 5-méthylé forme avec CdCl_2 un produit d'addition plus soluble, ce qui facilite la purification de l'hétérocycle non substitué.

Le composé $C_2H_2ON_2$, $CdCl_2$ est soluble dans l'eau. Par distillation de cette solution, l'oxadiazole est entraîné et on peut l'extraire exempt de toute impureté. Le rendement de la purification atteint 90% et le rendement total rapporté à la formamidoxime est de 6,4%.

L'oxadiazole-1,2,4- est un liquide, Eb. 87° , très soluble dans l'eau et les solvants organiques usuels. Il est très peu stable et ne peut être conservé que 1 é au $CdCl_2$.

Le spectre de résonance magnétique nucléaire⁴⁾ de l'oxadiazole-1,2,4 est constitué de deux raies simples correspondant aux deux protons qui occupent dans la molécule des positions caractérisées par des environnements chimiques différents. Le fait que les raies ne sont pas dédoublées signifie que le couplage entre les 2 protons est inférieur à 0,5 c/s. Une valeur aussi faible indique que l'anneau hétérocyclique de l'oxadiazole-1,2,4 ne présente pas de caractère aromatique et qu'il n'y a pas de conjugaison entre les doubles liaisons.

Cependant, les valeurs du champ magnétique correspondant aux deux raies de résonance sont inférieures à la valeur du champ de résonance du benzène (déplacement chimique, $\delta_{Bz. ext.}$, négatif: $-2,22$ et $-1,78$ ppm). L'étude des propriétés chimiques de l'oxadiazole 1,2,4, qui fera l'objet d'une prochaine communication, permet d'interpréter ce déplacement négatif par le voisinage des atomes d'azote et d'oxygène qui, en déformant l'atmosphère électronique des atomes de carbone, donnent à ceux-ci un caractère positif et diminuent l'effet écran auquel sont soumis les deux protons. Cet effet étant plus grand pour l'oxygène que pour l'azote, on observe un déplacement plus grand de la raie correspondant au proton en position 5. Cette attribution des raies aux protons 3 et 5 a été possible par l'étude des spectres de résonance nucléaire des dérivés méthyl-3-, méthyl-5-, phényl-3- et phényl-5-oxadiazole.

Nous remercions Monsieur B. HARGITAY de l'intérêt qu'il n'a cessé de porter à la réalisation de ce travail.

Partie expérimentale⁵⁾

O- et N-formylformamidoxime. Dans un ballon de 2 l à 3 tubulures muni d'un agitateur, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à robinet, on introduit 180 g (3 moles) de formamidoxime et 400 ml d'éther anhydre; au mélange refroidi à 0° et convenablement agité, on ajoute goutte à goutte une solution de 264 g (3 moles) d'anhydride mixte acético-formique dans 400 ml d'éther. La température est maintenue entre 0 et 5° , puis lorsque l'addition du réactif est terminée, on laisse revenir à température ordinaire. Le mélange obtenu est constitué d'une huile contenant des cristaux et d'une couche éthérée surnageante contenant l'acide acétique formé dans la réaction. La couche supérieure est éliminée et la phase huileuse est essorée. Par cristallisation de l'alcool des cristaux isolés, on recueille 10,5 g (4%) de N-formylformamidoxime, F. $146-147^\circ$ déc.

$C_2H_4O_2N_2$ Calc. C 27,30 H 4,53 O 36,40% Tr. C 27,99 H 4,60 O 36,39%

Composé d'addition oxadiazole-CdCl₂. La couche huileuse isolée contenant le dérivé O-formylé est débarrassée par évaporation sous vide de toute trace d'acides acétique et formique qu'elle pourrait contenir. Le résidu, dissout dans 4 fois son volume d'eau, est introduit goutte à goutte dans un ballon à distiller muni d'un réfrigérant descendant et contenant une solution de KCl à 25% maintenue à l'ébullition. L'oxadiazole est entraîné par la vapeur d'eau et l'opération est arrêtée lorsque toute la solution de dérivé formylé a été introduite. Ensuite, le mélange entraîné est distillé sous 20 Torr jusqu'à ce que 20% du volume initial aient été recueillis. Cette solution

⁴⁾ Les auteurs remercient M. J.F.M. OTH pour l'établissement et l'interprétation des spectres de résonance magnétique nucléaire.

⁵⁾ Réalisée avec l'aide de M. W. RENNERTS. Les analyses ont été effectuées par Mlle D. GRAF et M. F. GOES.

enrichie en oxadiazole est de nouveau distillée jusqu'à ce qu'une fraction ne se trouble plus par addition de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$.

Le mélange recueilli est saturé de sulfate d'ammonium. La couche surnageante décantée, pesant 21 g et contenant environ 70% d'oxadiazole, est introduite dans une solution renfermant 100 g de CdCl_2 dans 80 ml d'eau. Le précipité formé est filtré et convenablement séché. On recueille de cette manière 34,5 g (65%) du composé $\text{C}_2\text{H}_2\text{ON}_2$, CdCl_2 .

$\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_2\text{O}$, CdCl_2 Calc. C 9,50 H 0,80 N 11,00% Tr. C 10,20 H 1,30 N 10,99%

Oxadiazole-1,2,4. La solution dans l'eau froide du composé cadmique est distillée sous vide à 30° jusqu'à élimination complète de l'oxadiazole. Celui-ci est isolé du distillat par saturation par $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Après séchage sur CaCl_2 et distillation, on recueille 13,2 g (6,4%) d'oxadiazole, Eb. 87°.

$\text{C}_2\text{H}_2\text{ON}_2$ Calc. C 34,30 H 2,85 N 40,00% Tr. C 34,41 H 2,95 N 39,99%

SUMMARY

1,2,4-Oxadiazole (V) has been prepared by formylation of formamidoxime with acetic-formic anhydride and cyclization of the O-formyl derivative VI. Some N-formyl-formamidoxime (VII) is formed during this reaction. Isolated by the salting out of its aqueous solution the crude oxadiazole is purified by means of its addition product with CdCl_2 , which yields pure oxadiazole by steam distillation and subsequent salting out.

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

52. Synthese und pharmakologische Wirkung einiger 4-substituierter 1-Arylamino- und 1-(2-Pyridylamino)-glutarimide

von J. Büchi, H. Mühle, H. Braunschweiger und P. Fabiani

(7. XII. 61)

1. Einleitung

In den letzten Jahren sind die Imide der Dicarbonsäuren als potentiell auf das Zentralnervensystem wirksame Substanzen von verschiedener Seite eingehend bearbeitet worden. Einige Derivate der Malon-, Succin- und Glutarimide zeigten denn auch interessante biologische Eigenschaften; insbesondere die pharmakologische Wirkung der Glutarimide ist je nach der Stellung der Substituenten recht unterschiedlich. Bei den in 3-Stellung disubstituierten Glutarimiden I, z. B. sehr ausgesprochen beim 3-Äthyl-3-phenyl-glutarimid, tritt schlafmachende¹⁾, bei den in 4-Stellung dialkylierten II, z. B. beim 4-Methyl-4-äthyl-glutarimid, zentralerregende²⁾ Aktivität auf. Interessant ist das antagonistische Verhalten der beiden zuletzt erwähnten Verbindungen³⁾.

1) E. TAGMANN *et al.*, *Helv.* 35, 1235, 1541 (1952); 37, 185 (1954); E. URECH *et al.*, *Helv.* 36, 1809 (1953); J. KEBRLE & K. HOFFMANN, *Helv.* 39, 767 (1956); K. HOFFMANN *et al.*, *Verh. Naturforsch. Ges. Basel* 67, 479 (1956).

2) F. H. SHAW *et al.*, *Nature* 169, 712 (1952); 174, 402 (1954); T. C. SOMERS, *ibid.* 178, 996 (1956).

3) H. H. FREY *et al.*, *Arzneimittel-Forsch.* 6, 683 (1956).