

die Resultate einiger neuer Berechnungen. Ausserdem haben wir jetzt die Hauptträgheitsmomente der Übergangszustände berechnet. So sind hier für die Quotienten der Translations- und Rotationszustandssummen (Gleichung 5) die exakten Werte eingesetzt (0,84–0,87 statt des geschätzten Wertes 0,90). Wie in der vorhergehenden Arbeit erwähnt, werden in den Modellrechnungen Nr. 1–22 die CCH- und COH-Winkeldeformations-Rückstellkräfte in der Ebene nicht berücksichtigt. Trotzdem liegen die Verhältnisse der Zustandssummen-Quotienten (Spalte 9 in der Tabelle) in 7 von 10 Fällen zwischen 1,15 und 1,40. Erst der ziemlich hoch berechnete Tunnelfaktor vermag hier (mit 1 Ausnahme!) den Isotopeneffekt in die Nähe von 2 zu bringen. Den in diesen Übergangszuständen sicher nicht vernachlässigbaren Winkeldeformationskräften kann Rechnung getragen werden durch Addition von 0,25 mdyn/Å zu f_{CH} und f_{OH} in den neuen Beispielen Nr. 23 und 24 bzw. von 0,55 mdyn/Å in den neuen Beispielen Nr. 25–28. (In stabilen Molekeln ist für die CCH-Deformation $f_{\delta}/l_{\text{CH}}^2 = 0,55$ mdyn/Å.)

Hier ist zwar die Übereinstimmung mit dem experimentellen Wert weniger gut, dennoch zeigen auch diese Resultate, dass für den Vierzentren-Übergangszustand wesentlich tiefere Isotopeneffekte als 1,67 möglich sind. Wenn man ausserdem noch berücksichtigt, dass der Tunnelfaktor unter Umständen auch bei 1,1–1,2 liegen könnte, dann darf man durchaus mit dem Vorkommen von $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ -Werten in der Nähe von 1,0 rechnen.

Der Autor dankt Herrn Dr. M. WOLFSBERG für die freundliche Überlassung von Programmen, was die erneute Durchführung dieser Berechnungen mit nur sehr wenig Zeitaufwand an der hiesigen IBM 7094-Anlage wesentlich erleichterte.

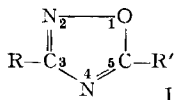
Department of Chemistry,
Brookhaven National Laboratory
Upton, L. I., N. Y., USA.

93. Etude des propriétés chimiques d'oxadiazoles-1,2,4 en relation avec leur degré d'aromaticité¹⁾

par C. Moussebois²⁾ et F. Eloy

(31 I 64)

Introduction. – La synthèse récente [1]³⁾ des oxadiazoles-1,2,4 monosubstitués (I, R ou R' = H) et de l'oxadiazole-1,2,4 non substitué (I, R = R' = H) a montré l'instabilité marquée de ces substances.



¹⁾ Communication présentée à l'Assemblée générale de la Société Suisse de Chimie à Sion, le 31 août 1963, et publiée selon décision spéciale du Comité de rédaction.

²⁾ Ce travail fait partie d'une thèse de doctorat présentée à l'Université de Liège, Belgique (1962).

³⁾ Les chiffres entre parenthèses renvoient à la bibliographie, p. 848.

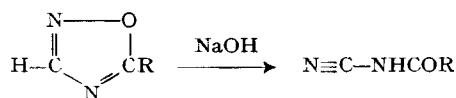
Par l'étude systématique des propriétés chimiques de ces oxadiazoles-1,2,4, nous nous sommes efforcés de déterminer leur degré d'aromaticité, et nous avons tenté d'établir leur appartenance à l'une des deux classes d'hétérocycles non saturés [2] de caractère aromatique marqué (pyrrole, furanne) ou déficient (pyridine, pyrimidine).

Les réactions d'hydrolyse, de substitution électrophile et nucléophile, ainsi que la réactivité des chaînes latérales, ont montré l'existence d'un excès de charge positive au niveau des deux atomes de carbone du cycle.

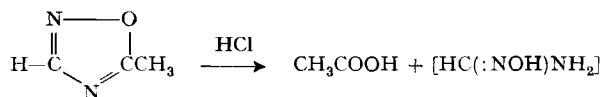
Les diverses réactions

Hydrolyse. Alors que les oxadiazoles disubstitués restent inchangés après une ébullition prolongée dans la soude caustique ou l'acide chlorhydrique dilués, les dérivés monosubstitués sont très sensibles aux agents d'hydrolyse.

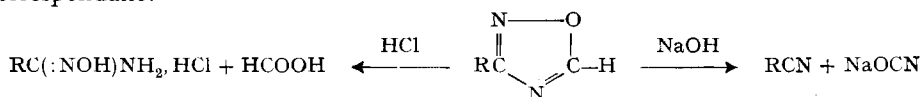
Les oxadiazoles monosubstitués en position 5 s'isomérisent aisément en acylcyanamides, en solution aqueuse alcaline.



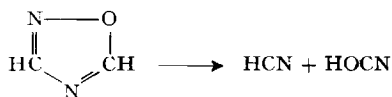
L'action de l'acide chlorhydrique dilué sur le dérivé méthylé donne de l'acide acétique et de la formamidoxime, peu stable. Cette réaction, lente à température ordinaire, nécessite un chauffage prolongé.



A l'état sec, les oxadiazoles monosubstitués en 3 sont moins stables: ils sont décomposés en nitrile et acide cyanique; la réaction est accélérée en milieu alcalin; l'hydrolyse acide est lente à température ordinaire; à chaud, on obtient l'amidoxime correspondant:



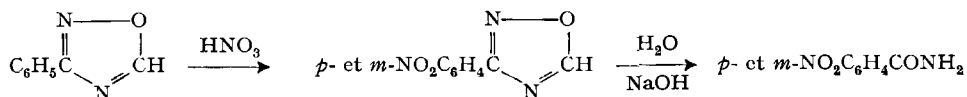
L'oxadiazole non substitué, très instable, est rapidement décomposé en acides cyanhydrique et cyanique.



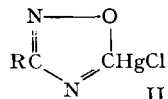
Substitution électrophile. Les réactions de substitution électrophile, couramment appliquées aux composés aromatiques, n'ont pas permis le remplacement des atomes d'hydrogène en positions respectivement 3 et 5 des oxadiazoles monosubstitués.

Tout essai d'halogénéation, nitration et substitution selon FRIEDEL-CRAFTS dans le cycle oxadiazolique a échoué. Les dérivés phénylés peuvent être nitrés sur leur reste

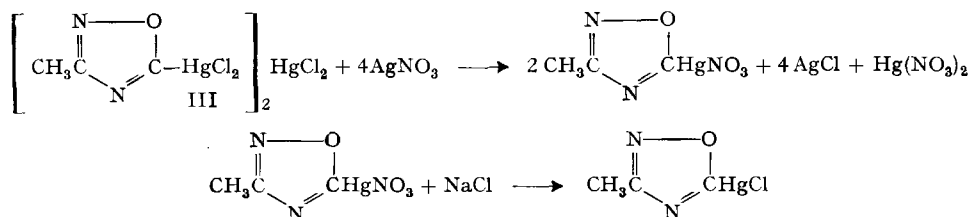
phénylé, l'hydrogène fixé sur l'hétérocycle restant intact. Par hydrolyse basique des nitrophényl-3-oxadiazoles, on a isolé le *p*- et *m*-nitrobenzamide.



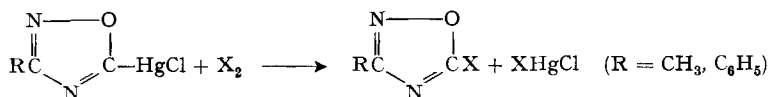
Cependant, la substitution électrophile de l'atome d'hydrogène en position 5 des méthyl-3- et phényl-3-oxadiazoles a pu être réalisée par le chlorure mercurique en solution aqueuse tamponnée; avec le dérivé phénylé on obtient le phényl-3-chloro-mercuri-5-oxadiazole-1,2,4 (II, R = C₆H₅)



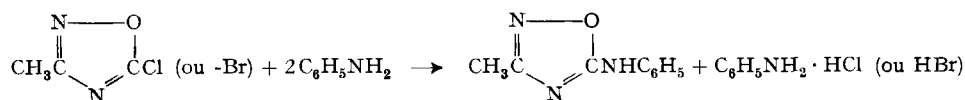
tandis que le dérivé méthylé fournit le composé complexe III qui peut être transformé en dérivé de type II par la suite des réactions suivantes:



Traités par un acide dilué, les dérivés mercuriques régénèrent les oxadiazoles mono-substitués dont ils dérivent; par contre, l'action des halogènes conduit aux oxadiazoles chlorés, bromés et iodés en position 5, alors que l'halogénéation directe d'un oxadiazole n'est pas possible.



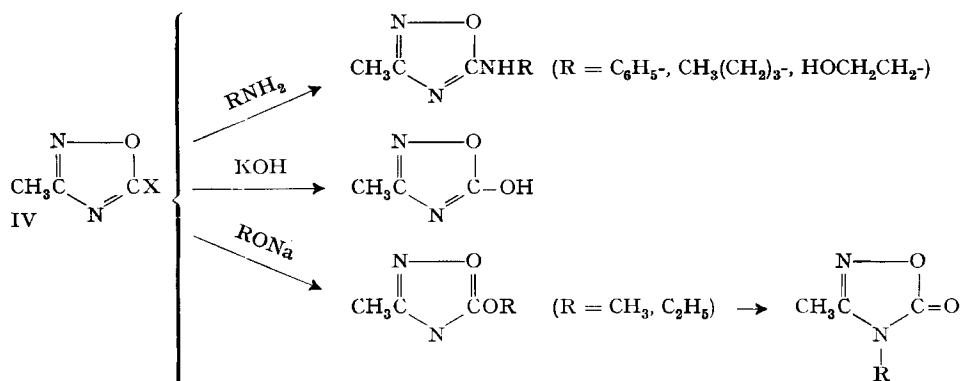
Seuls les dérivés iodés ont pu être isolés à l'état pur. Les dérivés chlorés et bromés sont trop peu stables, mais leur formation a été mise en évidence par réaction avec l'aniline qui fournit les phénylamino-5-oxadiazoles-1,2,4, attendus:



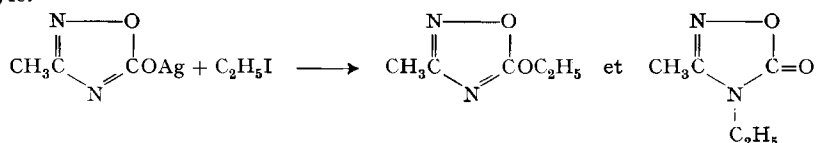
Substitution nucléophile. Les oxadiazoles porteurs de substituants électro-négatifs peuvent subir des réactions nucléophiles au niveau des atomes de carbone 3 et 5 de l'hétérocycle. La substitution des dérivés halogénés, trichlorométhylés et alkoxylés a été étudiée.

La réaction des halogéno-5-oxadiazoles avec l'aniline, déjà signalée, est un cas particulier de l'action des amines aliphatiques et aromatiques. Les hydroxydes al-

calins en solution alcoolique réagissent de même pour donner les hydroxy-5-oxadiazoles, tandis que les alcoolates fournissent les dérivés alcoylés correspondants.



Ces derniers s'isomérisent en N-alcoyl-oxadiazoles plus stables lorsqu'on les chauffe dans un solvant polaire. Le mélange des deux isomères O et N éthylés s'obtient également en traitant le sel d'argent du méthyl-3-hydroxy-5-oxadiazole par l'iodure d'éthyle.

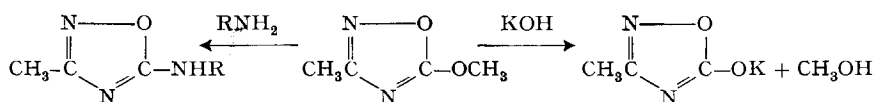


Le rapport des quantités des deux isomères varie au cours de la réaction. Après un jour d'ébullition dans l'éther, le rendement total est de 50% et les quantités des deux isomères sont équivalentes. Après trois jours, le rendement total atteint 90% dont 60% de dérivé N-alcoylé.

Dans les mêmes conditions, le phényl-3-hydroxy-5-oxadiazole fournit uniquement le dérivé N substitué [3].

Les isomères sont facilement identifiables par spectrographie IR., l'isomère N alcoylé faisant seul apparaître une bande C=O à 5,68 μ .

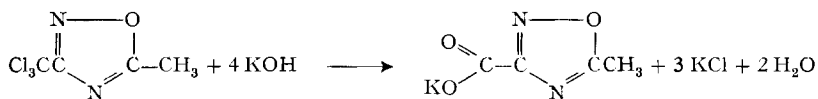
L'action des bases fortes en solution aqueuse ou alcoolique transforme les alcoxy-5-oxadiazoles en dérivés hydroxylés, celle des amines conduit aux dérivés aminés correspondants.



Les substitutions nucléophiles sont particulièrement aisées avec les oxadiazoles trichlorométhylés en position 5 (dont la synthèse est décrite dans la partie exp., p. 846) qui se transforment en dérivés hydroxylés lorsqu'on les dissout dans une solution alcoolique de soude caustique. En présence d'alcoolates alcalins, ils subissent les mêmes réactions que les dérivés halogénés IV. Le comportement des dérivés porteurs de substituants négatifs en position 3 est quelque peu différent: leur réactivité vis-à-vis

des agents nucléophiles est plus faible que celle de leurs isomères substitués en position 5.

La transformation des halogéno-3-oxadiazoles en dérivés hydroxylés nécessite un chauffage prolongé avec les hydroxydes alcalins, tandis que les alcoolates conduisent aux dérivés alcoylés correspondants [4]. L'hydrolyse alcaline du trichlorométhyl-3-méthyl-5-oxadiazole-1,2,4, affecte le carbone du groupement CCl_3 et non celui de l'hétérocycle.

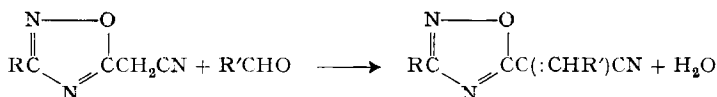


Ces réactions indiquent que le carbone-3 de l'oxadiazole est moins sensible aux attaques nucléophiles et qu'il doit être considéré comme polarisé moins positivement que le carbone-5.

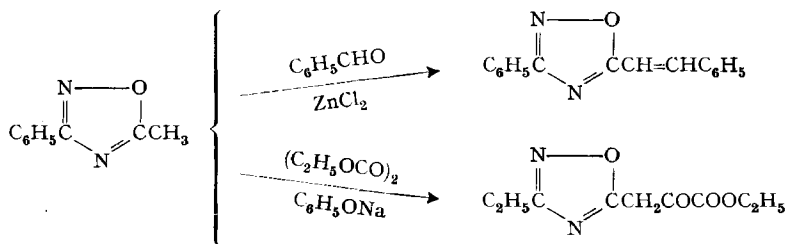
Réactions d'addition. Les oxadiazoles additionnent des substances analogues à celles fixées par une double liaison conjuguée à un groupe attracteur d'électrons. De la sorte, il y a fixation réversible de HCN , NaHSO_3 .

Il n'y a pas d'addition d'halogène sur l'oxadiazole ni de réaction du type **DIELS-ALDER**.

Réactivité des substituants α -méthyléniques en position 5. Le caractère acide du groupement CH_2 compris entre le carbone 5 du cycle oxadiazole et un substituant électronégatif tel que CO ou CN a déjà été décrit: comme les esters maloniques, les oxadiazolyl-acétone et acétonitrile se condensent avec les aldéhydes et les bases de Schiff [3], par exemple:



La présence de groupements fonctionnels négatifs n'est cependant pas nécessaire et le phényl-3-méthyl-5-oxadiazole réagit avec le benzaldéhyde en présence de chlorure de zinc pour donner le β -(phényl-3-oxadiazolyl)-styrène. Avec l'oxalate d'éthyle, il se forme du (phényl-3-oxadiazolyl)-pyruvate d'éthyle.



Cependant, les isomères méthylés en 3 ne possèdent pas la même réactivité. Cette différence est analogue à celle déjà observée lors de la substitution nucléophile au niveau des 2 atomes de carbone.

Conclusions. – Les propriétés chimiques des oxadiazoles-1,2,4 et en particulier la facilité des substitutions nucléophiles et la réactivité des substituants méthyléniques ont mis en évidence l'influence prépondérante de l'effet électromère négatif dû aux atomes d'azote du cycle.

Le tableau suivant, en comparant les propriétés chimiques du furanne «carbon π excess», de la pyrimidine «carbon π deficient» et de l'oxadiazole-1,2,4, révèle la similitude existant entre l'oxadiazole et cet hétérocycle à caractère aromatique déficient qu'est la pyrimidine.

Tableau comparatif des possibilités réactionnelles

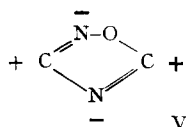
Types de réaction	Pyrimidine	Oxadiazole-1,2,4	Furanne
Hydrolyse basique	+	+	–
Hydrolyse acide	–	–, +	+
Réactions électrophiles (FRIEDEL-CRAFTS, nitration, halogén.)	–	–	+
Réactions électrophiles (mercuration)	–	+	+
Réactions nucléophiles (dérivés hydroxy, alkoxy, amino)	+	+	–
Addition (DIELS-ALDER, halogène)	–	–	+
Addition (HCN, NaHSO ₃)	+	+	–
Activation de CH ₃ latéraux	+	+	–

La séquence $-N=C-N=C$ forme sans doute un système conjugué [6] analogue à un système diénique. Dans ces conditions, il n'est pas surprenant que le carbone-5 soit plus fortement activé que le carbone-3 en ce qui concerne les réactions nucléophiles et l'activation des chaînes méthyléniques.

En effet, le carbone-3 lié à deux atomes d'azote possédant un caractère négatif peut bénéficier de leurs charges plus aisément que le carbone-5 et l'on peut donc s'attendre à une plus forte électropositivité de ce dernier.

L'influence de l'oxygène du cycle si elle existe, est faible. La conjugaison de sa paire d'électrons libre avec le restant de la molécule étant quasiment nulle dans l'oxadiazole non substitué [6] et très faible dans les oxadiazoles monosubstitués ou disubstitués [6], un effet électromère n'est guère à envisager. Quant à un effet inductif éventuel, il renforce le caractère positif du carbone-5.

L'ensemble de ces résultats pourrait se schématiser pour l'oxadiazole par un diagramme qualitatif de répartition des charges, tel que V.



Dans une seconde publication, l'étude des spectres RMN. et UV. des oxadiazoles-1,2,4 permettra de confirmer ces conclusions.

Nous remercions Monsieur B. HARGITAY de l'intérêt marqué à la réalisation de ce travail, ainsi que Monsieur R. LENAERS de ses judicieuses discussions.

Partie expérimentale⁴⁾

A. Réactions d'hydrolyse. – *Action de NaOH sur le méthyl-5-oxadiazole-1,2,4.* A 0,84 g (0,01 mole) de méthyl-5-oxadiazole-1,2,4 on ajoute 10 ml de NaOH 1N (0,01 mole) à température ordinaire. On distille immédiatement l'eau. Le résidu de distillation est constitué de 1 g (95%) du sel sodé de la cyanamide acétylée, F. 225° à 235°.

Ce corps forme un sel d'Ag F. 200° à 205° (expl.).

$C_3H_3ON_2Ag$ Calc. C 18,55 H 1,57 Ag 56,60% Tr. C 18,84 H 1,65 Ag 56,43%

Action de HCl sur le méthyl-5-oxadiazole-1,2,4. On chauffe 1 h à reflux 0,84 g (0,01 mole) de méthyl-5-oxadiazole-1,2,4, avec 5 ml de HCl 2N (0,01 mole). On distille ensuite les produits volatils. Le distillat contient de l'acide acétique et est exempt d'ions Cl^- et CN^- . Le résidu de distillation est constitué des produits de décomposition du chlorhydrate de formamidoxime, soit 0,5 g de NH_4Cl et 0,3 g d'une huile insoluble dans l'éther.

Action de NaOH sur le méthyl-3-oxadiazole-1,2,4. A 1,68 g (0,02 mole) de méthyl-3-oxadiazole 1,2,4, on ajoute 20 ml de NaOH 1N (0,02 mole) à température ordinaire. On distille immédiatement les produits volatils, et, en plus de NH_4OH (non dosé), on isole 0,7 g (90%) d'acétonitrile. Le résidu de distillation est constitué de 1,6 g (95%) de $NaHCO_3$ (produit lors de l'hydrolyse de $NaOCN$).

Action de HCl sur le méthyl-3-oxadiazole-1,2,4. On chauffe 1 h, à reflux, 1,68 g (0,02 mole) de méthyl-3-oxadiazole-1,2,4, avec 10 ml de HCl 2N (0,02 mole). On distille ensuite les produits volatils. Le distillat contient de l'acide formique et le résidu de distillation est constitué de 0,34 g de chlorhydrate d'acétamidoxime et de 0,9 g de NH_4Cl .

Décomposition à température ordinaire du méthyl-3-oxadiazole-1,2,4. Après deux mois de repos à 25°, une prise de 1,68 g (0,02 mole) de méthyl-3-oxadiazole-1,2,4 a fourni par distillation un mélange contenant 0,16 g (20%) d'acétonitrile et 1,35 g (80%) de méthyl-3-oxadiazole-1,2,4 (dosage effectué par chromatographie en phase gazeuse), et un résidu de 0,17 g (20%) d'acide cyanurique, identifié par son spectre IR.

Décomposition à température ordinaire de l'oxadiazole-1,2,4. Une prise de 0,07 g (0,001 mole) d'oxadiazole-1,2,4, scellée sous azote dans un tube et maintenue à 25° pendant 4 mois, est totalement décomposée en HCN et $(HOCN)_n$, identifiés par leurs spectres IR.

B. Réactions électrophiles. – 1. *Essais de nitration nucléaire de phényl-oxadiazoles-1,2,4.* –

a) *p-nitrophényl-3-oxadiazole-1,2,4.* – A un mélange de 10 ml d'acide nitrique fumant et de 10 ml d'anhydride acétique refroidi à -10° , on ajoute lentement 1,46 g (0,01 mole) de phényl-3-oxadiazole-1,2,4 en maintenant la température aux environs de 0°.

On laisse le milieu revenir lentement à température ordinaire avant de le jeter dans un mélange eau-glace. Le *p*-nitrophényl-3-oxadiazole-1,2,4, insoluble dans l'eau, précipite. On le recristallise du méthanol. Rendement: 1,15 g (60%). F. 164°.

$C_8H_5O_3N_3$ Calc. C 50,25 H 2,62 N 22,0% Tr. C 50,77 H 2,73 N 21,92%

Par chauffage de quelques minutes du *p*-nitrophényl-3-oxadiazole-1,2,4 dans une solution aqueuse contenant la quantité stoechiométrique de NaOH, on obtient exclusivement le *p*-nitrobenzamide.

b) *p- et m-nitrophényl-3-oxadiazole-1,2,4.* – On procède comme pour la préparation du *p*-nitrophényl-3-oxadiazole-1,2,4, mais on utilise un mélange nitrant constitué de 10 ml de HNO_3 fumant et de 10 ml de H_2SO_4 fumant, refroidi à -10° .

Après réaction, on isole un phényl-3-oxadiazole mononitré, d'analyse correcte mais de F. mal défini. Rendement: 1,1 g (57%).

Par recristallisation de ce produit dans le méthanol, on isole 0,7 g (36%) de *p*-nitrophényl-3-oxadiazole-1,2,4. F. 164°.

On va à sec avec les liqueurs de recristallisation du *p*-nitrophényl-3-oxadiazole-1,2,4 et on reprend le résidu par un mélange chaud d'hexane 10% de chloroforme.

La solution filtrée et concentrée fournit 0,27 g (14%) de *m*-nitrophényl-3-oxadiazole. F. 100–102°.

$C_8H_5O_3N_3$ Calc. C 50,25 H 2,62 O 25,18% Tr. C 50,75 H 2,78 O 25,17%

⁴⁾ Les analyses ont été effectuées par Mlle D. GRAF et MM. F. GOES et W. MATTHYS.

Par hydrolyse basique du *m*-nitrophényl-3-oxadiazole-1,2,4 on obtient le *m*-nitrobenzamide.

c) *Nitrophényl-5-oxadiazole-1,2,4*. – Obtenu à partir du phényl-5-oxadiazole-1,2,4 selon le mode opératoire et avec le mélange nitrant indiqué à la préparation précédente (§a), avec un rendement de 60%. F. 130°. Le spectre RMN. prouve la persistance du proton fixé sur le carbone 3 du cycle.

$C_8H_5O_3N_3$ Calc. C 50,25 H 2,62 N 22,0% Tr. C 50,12 H 2,68 N 21,93%

2. *Mercuration d'oxadiazoles-1,2,4, substitués en 3*. – *Méthyl-3-chloromercuri-5-oxadiazole-1,2,4*. + $\frac{1}{2}HgCl_2$. A 800 g (2,95 moles) de $HgCl_2$ dissous dans 9 l d'eau distillée, on ajoute 272 g (2 moles) de CH_3COONa , $3H_2O$ et on refroidit la solution à 0°. On ajoute au mélange refroidi 84 g (1 mole) de méthyl-3-oxadiazole-1,2,4; ensuite, on laisse le milieu à température ordinaire, à l'abri de la lumière, pendant un mois. Le précipité formé pendant cette période est essoré et recristallisé de l'eau bouillante. Il s'agit du méthyl-3-chloromercuri-5-oxadiazole-1,2,4 + $\frac{1}{2}HgCl_2$. Rendement (par rapport au méthyl-3-oxadiazole-1,2,4): 227 g (50%). F. 180° (déc.).

$C_6H_6O_2N_4Cl_4Hg_3$ Calc. C 7,92 H 0,66 N 6,15% Tr. C 7,79 H 0,78 N 6,12%

Méthyl-3-nitratomercuri-5-oxadiazole-1,2,4. On met en suspension dans 100 ml d'acétonitrile 45,5 g (0,05 mole) de méthyl-3-chloromercuri-5-oxadiazole-1,2,4 contenant $\frac{1}{2}$ molécule de $HgCl_2$. On ajoute progressivement, en refroidissant, une solution de 34 g (0,2 mole) d' $AgNO_3$ dans 150 ml d'acétonitrile. Après une heure d'agitation, on filtre le précipité et on le rince à l'eau distillée. Ce précipité est ensuite mis en suspension dans 200 ml d'eau distillée et traité à froid par une solution aqueuse contenant 7,9 g (0,1 mole) de NH_4HCO_3 . Après le départ de CO_2 on filtre pour éliminer l'insoluble ($HgCl$) et on acidifie les filtrats par HNO_3 . Le précipité formé immédiatement est rincé avec un peu d'eau. Il s'agit du méthyl-3-nitrato-mercuri-5-oxadiazole-1,2,4. Rendement: 28,6 g (83%). F. 200° (déc.).

$C_3H_3O_4N_3Hg$ Calc. C 10,42 H 0,87 N 12,17% Tr. C 10,37 H 0,88 N 12,20%

Méthyl-3-chloromercuri-5-oxadiazole-1,2,4. On ajoute 34,5 g (0,1 mole) de méthyl-3-nitrato-mercuri-5-oxadiazole-1,2,4 à un litre d'une solution aqueuse bouillante contenant 5,8 g (0,1 mole) de $NaCl$. On chauffe jusqu'à dissolution complète, on filtre à chaud pour éviter la recristallisation et on laisse 48 h au repos. On isole ainsi le méthyl-3-chloromercuri-5-oxadiazole-1,2,4. Rendement: 23,3 g (73%). F. 140 à 150°.

$C_8H_3ON_2ClHg$ Calc. C 11,30 H 0,94 O 5,02% Tr. C 11,13 H 0,99 O 4,87%

Phényl-3-chloromercuri-5-oxadiazole-1,2,4. A 80 g de $HgCl_2$ dissous dans 1 l d'eau, on ajoute 27,2 g (0,2 mole) de CH_3COONa , $3H_2O$ et 14,6 g (0,1 mole) de phényl-3-oxadiazole-1,2,4 en solution dans 100 ml d'éthanol. Après un mois de réaction, on élimine par évaporation l'alcool de la solution aquo-alcoolique, ce qui provoque la précipitation de 17,1 g (45%) de phényl-3-chloromercuri-5-oxadiazole-1,2,4. F. 170°.

$C_8H_5ON_2ClHg$ Calc. C 25,2 H 1,31 N 7,35% Tr. C 25,14 H 1,54 N 7,37%

3) *Produits de substitution des oxadiazoles-1,2,4 chloromercuriés en 3*. – *Méthyl-3-iodo-5-oxadiazole-1,2,4*. A une suspension bien agitée de 90,8 g (0,1 mole) de méthyl-3-chloromercuri-5-oxadiazole-1,2,4, $\frac{1}{2}HgCl_2$ dans 500 ml d'eau distillée maintenue à température ordinaire, on ajoute en $2\frac{1}{2}$ h une solution aqueuse contenant un mélange de 51 g (0,2 mole) d'iode et de 166 g (1 mole) de KI . Après 2 h de repos on détruit l'excès d'iode par un peu de $Na_2S_2O_3$. On extrait la solution par trois fois 100 ml de CCl_4 . Le CCl_4 séché sur $CaCl_2$ est évaporé sous 100 Torr et laisse 37,8 g (90%) de cristaux jaune pâle, lacrymogènes de méthyl-3-iodo-5-oxadiazole-1,2,4. F. 73° (sublime). On purifie le méthyl-3-iodo-5-oxadiazole-1,2,4 par sublimation. La lumière le décompose. On peut le conserver quelques semaines sous azote à 0°.

$C_3H_3ON_2I$ Calc. C 17,1 H 1,42 O 7,6% Tr. C 17,02 H 1,46 O 7,48%

Méthyl-3-bromo-5-oxadiazole-1,2,4. Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du dérivé 5-iodé, mais le milieu est maintenu à 0° pendant l'addition de la solution aqueuse contenant le brome et le KBr . Il se forme peu à peu une huile brune peu soluble dans l'eau qui, en fin de réaction, est extraite par trois fois 100 ml de $CHCl_3$. Les solutions chloroformiques sont évaporées sous 20 Torr à température ordinaire. On ajoute au résidu son volume d'une solution aqueuse saturée de $CdCl_2$; le méthyl-3-oxadiazole-1,2,4 formé simultanément est précipité comme produit d'addition cadmique. Après filtration, la solution aqueuse est extraite

au CHCl_3 . Cet extrait est séché sur CaCl_2 , filtré et évaporé sous 20 Torr. Le méthyl-3-bromo-5-oxadiazole-1, 2, 4 est enfin distillé à température ordinaire sous 0,1 Torr. C'est un liquide incolore, lacrymogène et vésicant. Rendement: 50%.

Ce produit instable peut être conservé à 0° et à l'abri de la lumière. Il n'a été identifié que par son produit de réaction avec l'aniline (v. plus loin).

Méthyl-3-chloro-5-oxadiazole-1, 2, 4. A une suspension de 90,8 g (0,1 mole) de méthyl-3-chloro-mercuri-5-oxadiazole 1, 2, 4, $\frac{1}{2}\text{HgCl}_2$ dans 1 l d'eau distillée à 0°, on ajoute 74 g de KCl (1 mole) puis on fait passer lentement un courant de chlore jusqu'à dissolution complète du solide. Au moyen d'un bain à 30°, on distille alors immédiatement la solution aqueuse sous 15 Torr. Les premières fractions sont saturées de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$: il se sépare un liquide incolore, lacrymogène et vésicant, qui surnage. D'après son spectre IR. il s'agit de méthyl-3-oxadiazole-1, 2, 4 avec un peu de méthyl-3-chloro-5-oxadiazole-1, 2, 4. Rendement global: 10 à 15%.

Le dérivé chloré a été identifié et dosé par son produit de réaction avec l'aniline.

Phényl-3-iodo-5-oxadiazole-1, 2, 4. On procède comme pour la préparation du méthyl-3-iodo-5-oxadiazole-1, 2, 4. Au terme de la réaction, on extrait le phényl-3-iodo-5-oxadiazole-1, 2, 4 par le CCl_4 . La solution organique est séchée sur CaCl_2 et évaporée sous vide. On obtient ainsi le phényl-3-iodo-5-oxadiazole-1, 2, 4 avec un rendement de 80%. F. 100–101°. Ce dérivé iodé instable peut être conservé à 0° et à l'abri de la lumière.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{ON}_2\text{I}$ Calc. C 35,3 H 1,84 N 10,30% Tr. C 35,51 H 1,99 N 10,19%

C. Réactions nucléophiles. – *Méthyl-3-phénylamino-5-oxadiazole-1, 2, 4.* A une solution de 2,1 g (0,01 mole) de méthyl-3-iodo-5-oxadiazole dans 5 ml de CCl_4 on ajoute 1,86 g (0,02 mole) d'aniline. Après réaction, on filtre le précipité de méthyl-3-phénylamino-5-oxadiazole-1, 2, 4 et on le recristallise du mélange CH_3OH -eau. Rendement: 1,57 g (90%). F. 134,5°.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}_3$ Calc. C 61,70 H 5,15 O 9,14% Tr. C 61,40 H 5,12 O 9,27%

On obtient de même le méthyl-3-phénylamino-5-oxadiazole-1, 2, 4 à partir des méthyl-3-bromo-5 et méthyl-3-chloro-5-oxadiazoles-1, 2, 4.

Méthyl-3-(β -hydroxyéthylamino-5)-oxadiazole-1, 2, 4. A une solution de 1,65 g (0,01 mole) de méthyl-3-bromo-5-oxadiazole-1, 2, 4 dans 5 ml de CHCl_3 on ajoute 1,22 g (0,02 mole) d'éthanolamine. Le précipité de bromhydrate d'éthanolamine est filtré et lavé au CHCl_3 . Les filtrats chloroformiques concentrés donnent 1,3 g (91%) de méthyl-3-(β -hydroxyéthylamino-5)-oxadiazole-1, 2, 4. F. 105–106°.

$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3$ Calc. C 41,9 H 6,3 O 22,4% Tr. C 41,35 H 6,0 O 22,32%

Méthyl-3-n-butylamino-5-oxadiazole-1, 2, 4. – a) A une solution de 1,65 g (0,01 mole) de méthyl-3-bromo-5-oxadiazole-1, 2, 4 dans 5 ml d'éther, on ajoute 1,46 g (0,02 mole) de n-butylamine. Le bromhydrate de n-butylamine est filtré. Les filtrats sont évaporés et le résidu est recristallisé de l'hexane. On obtient ainsi 1,4 g (90%) de méthyl-3-n-butylamino-5-oxadiazole-1, 2, 4. F. 63,5–64°.

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ON}_3$ Calc. C 54,2 H 8,38 N 27,05% Tr. C 54,29 H 8,16 N 26,96%

b) On obtient ce corps aussi en chauffant $\frac{1}{2}$ heure au bain marie 1,14 g (0,01 mole) de méthyl-3-méthoxy-5-oxadiazole-1, 2, 4 avec 0,73 g (0,01 mole) de n-butylamine. Rendement: 0,9 g (58%).

Méthyl-3-hydroxy-5-oxadiazole-1, 2, 4. – a) A une solution de 2,1 g (0,01 mole) de méthyl-3-iodo-5-oxadiazole-1, 2, 4 dans 10 ml d'éthanol, on ajoute 0,56 g (0,01 mole) de KOH. La réaction est immédiate. On évapore à sec, reprend le résidu par 30 ml d'éther anhydre, filtre et concentre sous vide. On recueille ainsi le méthyl-3-hydroxy-5-oxadiazole-1, 2, 4 qu'on recristallise du benzène. Rendement: 0,95 g (95%). F. 62°.

$\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_2$ Calc. C 36,0 H 4,0 O 32,0% Tr. C 36,3 H 3,97 O 32,07%

Méthyl-3-trichlorométhyl-5-oxadiazole-1, 2, 4. A une solution de 37 g (0,5 mole) d'acétamidoxime dans 326 g (2 moles) d'acide trichloracétique on ajoute peu à peu 309 g (1 mole) d'anhydride trichloracétique. Le mélange chauffé 20 min à 115° est refroidi et additionné de 700 ml d'eau distillée. La phase organique extraite par 200 ml de CCl_4 est neutralisée par du NaHCO_3 , lavée 2 fois avec 200 ml d'eau distillée, séchée sur CaCl_2 et distillée sous vide. On obtient 80 g (80%) de méthyl-3-trichlorométhyl-5-oxadiazole-1, 2, 4; Eb. 76°/12 Torr.

$\text{C}_4\text{H}_3\text{ON}_2\text{Cl}_3$ Calc. C 23,82 H 1,48% Tr. C 24,11 H 1,49%

Méthyl-3-hydroxy-5-oxadiazole-1,2,4. – a) A une solution de 10,07 g (0,05 mole) de méthyl-3-trichlorométhyl-5-oxadiazole-1,2,4 dans 40 ml d'éthanol, on ajoute une solution de 2,8 g (0,05 mole) de KOH dans 20 ml d'éthanol. Après un reflux de quelques min, on refroidit le milieu et on y ajoute une solution de HCl dans l'éthanol. Après filtration du KCl formé et évaporation du solvant, on obtient 5 g (100%) de méthyl-3-hydroxy-5-oxadiazole-1,2,4, identifié par son spectre IR.

Le chloroforme formé pendant la réaction a été séparé par chromatographie des gaz et identifié par son spectre IR.

b) On chauffe 1 h à reflux 1,14 g (0,01 mole) de méthyl-3-méthoxy-5-oxadiazole-1,2,4 avec 0,01 mole d'éthanolate sodique (ou de KOH) en solution alcoolique. La solution évaporée, laisse comme résidu 1,38 g (100%) de sel potassique du méthyl-3-hydroxy-5-oxadiazole-1,2,4. F. 265°.

Méthyl-3-éthoxy-5-oxadiazole-1,2,4. – a) A une solution de 2,1 g (0,01 mole) de méthyl-3-iodo-5-oxadiazole-1,2,4 dans 15 ml d'éthanol chauffée vers 50° on ajoute goutte à goutte en quelques min une solution alcoolique contenant 0,01 mole d'éthanolate sodique. Ensuite, on distille à pression ordinaire la fraction d'Eb. 78° constituée d'éthanol et d'un peu de méthyl-3-éthoxy-5-oxadiazole-1,2,4. Le résidu liquide de distillation, constitué principalement du méthyl-3-éthoxy-5-oxadiazole-1,2,4, peut être purifié soit par distillation à 25°/0,5 Torr (à pression ord. Eb. 160° déc.), soit par chromatographie en phase gazeuse. Rendement: 1 g (78%).

$C_5H_8O_2N_2$ Calc. C 46,85 H 6,25 N 21,85% Tr. C 46,63 H 6,19 N 21,81%

b) A une solution de 10,07 g (0,05 mole) de méthyl-3-trichlorométhyl-5-oxadiazole-1,2,4 dans 50 ml d'éthanol, on ajoute 0,05 mole d'éthanolate sodique en solution alcoolique. On élève progressivement la température jusqu'à reflux et on maintient celui-ci 15 à 20 min. La phase liquide est distillée à 25° sous 0,5 Torr. Le résidu solide est constitué d'une fraction soluble dans l'éthanol, identifiée comme étant le sel sodé du méthyl-3-hydroxy-5-oxadiazole-1,2,4 (0,0075 mole, 15%), et de NaCl (0,042 mole, 85%) insoluble dans l'éthanol.

Le distillat (analysé par chromatographie en phase gazeuse), contient 0,035 mole de $CHCl_3$ (70%), une quantité non déterminée d'orthoformiate d'éthyle et enfin 5,45 g (86%) de méthyl-3-éthoxy-5-oxadiazole-1,2,4.

Méthyl-3-méthoxy-5-oxadiazole-1,2,4. Obtenu selon le mode opératoire utilisé pour la préparation du méthyl-3-éthoxy-5-oxadiazole-1,2,4, avec un rendement de 70 à 80%. Eb. 20°/1 Torr.

$C_4H_8O_2N_2$ Calc. C 42,25 H 5,26 N 24,58% Tr. C 42,50 H 5,33 N 24,12%

Carboxy-3-méthyl-5-oxadiazole-1,2,4. – A une solution de 2,24 g (0,04 mole) de KOH dans 30 ml de méthanol, on ajoute une solution de 2,01 g (0,01 mole) de trichlorométhyl-3-méthyl-5-oxadiazole-1,2,4 dans 20 ml d'alcool. On note une élévation de température et la formation d'un précipité de KCl. Celui-ci est filtré. Le méthanol, évaporé sous 10 Torr, laisse un résidu solide. Ce résidu, traité par de l'éther pour éliminer des traces de produit de départ éventuel, est constitué du sel potassique du carboxy-3-méthyl-5-oxadiazole-1,2,4. F. 180°. Ce produit se décompose à température ordinaire.

En traitant ce sel potassique par une solution alcoolique de HCl, on observe un précipité de KCl. Après filtration, on évapore l'alcool et on reprend le résidu par de l'éther dans lequel le carboxy-3-méthyl-5-oxadiazole-1,2,4 est soluble. Cet acide se décompose rapidement par perte de CO_2 et isomérisation en cyanamide acétylée. On a pu cependant obtenir son spectre IR.

D. Réactivité des chaînes α -méthyléniques. – β -(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-styrène. 8 g (0,05 mole) de phényl-3-méthyl-5-oxadiazole-1,2,4, ainsi que 10 g de benzaldéhyde et 1 g de $ZnCl_2$ anhydre sont chauffés 15 h à reflux à 190°. Par refroidissement, le β -(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-styrène cristallise du milieu de réaction. Il est essoré, lavé avec une solution aqueuse de NaOH 1N, séché puis recristallisé de l'hexane. C'est un solide légèrement jaune. Rendement: 8 g (65%). F. 95–96°.

$C_{16}H_{12}ON_2$ Calc. C 77,4 H 4,84 O 6,45% Tr. C 77,36 H 4,70 O 6,71%

β -méthyl- β -(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-styrène. 8,7 g (0,05 mole) de phényl-3-éthyl-5-oxadiazole, ainsi que 10 g de benzaldéhyde et 1 g de $ZnCl_2$ anhydre sont chauffés 24 h à reflux à 190°. Ensuite, on distille sous 1 Torr l'excès de benzaldéhyde. Le résidu solide est dissous dans 50 ml de $CHCl_3$. La solution chloroformique est lavée par deux fois 20 ml de NaOH 1N, puis par 20 ml

d'eau distillée. Elle est séchée sur CaCl_2 et le chloroforme est évaporé sous 10 Torr. Le résidu solide, recristallisé de l'hexane, fournit 5,2 g (40%) du β -méthyl- β -(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-styrène. F. 79°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ON}_2$ Calc. C 77,8 H 5,35 N 10,68% Tr. C 77,73 H 5,17 N 10,35%

Sel sodé du β -(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-pyruvate d'éthyle. A une solution de 8 g (0,05 mole) de phényl-3-méthyl-5-oxadiazole-1,2,4 dans 50 ml d'éthanol, on ajoute une solution alcoolique contenant 0,05 mole d'éthanolate sodique, porte ce mélange à l'ébullition pendant quelques min puis ajoute goutte à goutte 7,3 g (0,05 mole) d'oxalate d'éthyle en solution dans 20 ml d'éthanol. Le mélange est maintenu à reflux pendant 1 heure puis concentré sous 20 Torr. Le précipité formé pendant la réaction est constitué du sel sodé du β -(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-pyruvate d'éthyle. Rendement: 11,3 g (80%). F. 270° (déc.).

β -(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-pyruvate d'éthyle. On laisse dissoudre lentement, à température ordinaire, 5,65 g (0,02 mole) du sel sodé du β -(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-pyruvate d'éthyle dans 50 ml d'acide acétique glacial. La solution acétique est filtrée et additionnée de 300 ml d'eau distillée. Après 12 h de repos le précipité de β -(phényl-3-oxadiazolyl-1,2,4)-pyruvate d'éthyle ainsi formé est filtré et recristallisé d'un mélange méthanol-eau. Rendement: 4 g (76%). F. 71°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2$ Calc. C 60,04 H 4,62 N 10,77% Tr. C 60,10 H 4,45 N 10,74%

SUMMARY

The study of the chemical properties of 1,2,4-oxadiazoles has permitted to conclude to the electropositive character of the two carbon atoms in this ring. A clear demonstration of this is the ease of nucleophilic attack and the non occurrence of electrophilic attack.

This feature together with the reactivity of methylenic substituents reveals the importance of the negative electromeric effect caused by the two nitrogen atoms and points to the low aromaticity of 1,2,4-oxadiazole.

UNION CARBIDE EUROPEAN RESEARCH ASSOCIATES
95, rue Gatti de Gamond, Bruxelles 18, Belgique

BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. ELOY, R. LENAERS & C. MOUSSEBOIS, *Chemistry & Ind.* 1961, 292; R. LENAERS, C. MOUSSEBOIS & F. ELOY, *Helv.* 45, 441 (1962); C. MOUSSEBOIS, R. LENAERS & F. ELOY, *Helv.* 45, 446 (1962).
- [2] A. ALBERT, *Heterocyclic Chemistry*, University of London, The Athlone Press, 1959.
- [3] E. FALK, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 19, 1481 (1886); H. MÜLLER, *ibid.* 19, 1669 (1886); 22, 2401 (1889).
- [4] G. PONZIO & L. AVOGADRO, *Gazz. chim. ital.* 57, 124 (1927); L. AVOGADRO, *ibid.* 58, 191 (1928).
- [5] R. MERCKS, *Bull. Soc. chim. belges* 58, 460 (1949); J. BEERSMANS, *Brit. Patent* 626470 (July 15, 1949).
- [6] C. MOUSSEBOIS & J. F. OTH, *Helv.* 47 (1964), sous presse.