

Réarrangements 1,3 en série hétérocyclique. II.  
Synthèse d' alcoxy-5 et aryloxy-5 phényl-2 oxadiazoles-1,3,4

Michel Golfier\* (1) et René Milcent

Laboratoire de Synthèse Organique. Ecole Polytechnique, 17 Rue Descartes,  
75230 PARIS CEDEX 05 - France

Reçu le 24 Juillet 1973

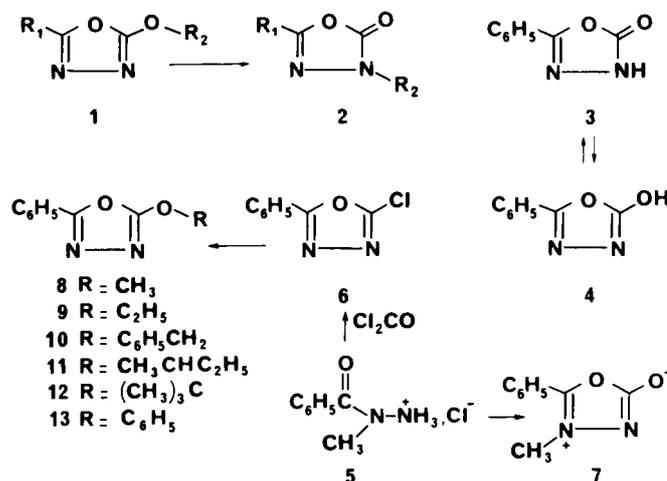
La synthèse du chloro-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4 a été mise au point. Ce produit est utilisable pour la préparation de dérivés *O*-alkylés ou *O*-arylés de l'hydroxy-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4.

L'étude du réarrangement thermique des imino-éthers en amides (réarrangement de Lander) que nous avons entreprise dans la série de l'oxadiazole-1,3,4 (2) a nécessité la préparation de produits des types 1 et 2; ( $R_1$  = aryl,  $R_2$  = alkyl). Dans une communication précédente (2) on a indiqué une méthode de synthèse de ces produits, par alkylation du sel d'argent d'une aryl-2 oxadiazol-1,3,4 one-5 2 ( $R_2$  = H) par un halogénure d'alkyle.

Bien que générale, cette méthode échoue dans certains cas: il n'a pas été possible de préparer ainsi les dérivés 1 pour lesquels  $R_2$  était l'un des radicaux  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$  ou  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ . De plus, lorsque l'alkylation est faite par un halogénure secondaire, il faut utiliser un grand excès de ce réactif. Enfin, pour étudier la stéréochimie de la rupture de la liaison  $\text{O}-\text{R}_2$  il est nécessaire d'effectuer l'alkylation par un halogénure  $\text{R}_2-\text{X}$  optiquement actif dans lequel le carbone porteur de l'halogène soit asymétrique. Les travaux de Kornblum (3) sur l'alkylation des sels d'argent ont montré qu'une telle réaction, bien que stéréospécifique, s'accompagne d'une racémisation plus ou moins importante selon le solvant utilisé. Une synthèse dont aucune étape n'implique la rupture de la liaison  $\text{C}-\text{X}$  est donc préférable.

L'action d'un alcoolate (ou d'un phénate) de sodium sur le chloro-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4 6 ne comporte pas, a priori, de tels inconvénients. Quel que soit le mécanisme de cette réaction, il ne semble pas devoir faire intervenir la rupture de la liaison  $\text{C}-\text{O}$  de l'alcoolate, ce qui supprime le risque de racémisation d'un alcoolate secondaire optiquement actif.

Ainsworth (4) a obtenu le dérivé chloré 6 comme sous produit de la préparation de 7, par l'action du phosgène sur le chlorhydrate de benzoyl-1 méthyl-1 hydrazine 5. Il a également préparé 6 par l'action d'un mélange d'oxychlorure de phosphore et de pentachlorure de phosphore sur la phényl-2 oxadiazol-1,3,4 one-5 3. Le rendement de l'une ou l'autre de ces méthodes ne dépasse pas 5,5%.



D'une façon générale, la préparation des dérivés chlorés en position 5 à partir des aryl-2 oxadiazol-1,3,4 one-5 2 ( $R_1$  = aryl;  $R_2$  = H) est très difficile. Madhavan et Srinivasan ont étudié la formation de ces produits à partir des oxadiazolones 2, sous l'action de pentachlorure de phosphore dans l'oxychlorure de phosphore (5). Cette méthode, très proche de celle de Ainsworth, ne leur a donné, au mieux, que des rendements voisins de 10% (11,3% pour le produit 6).

Ces difficultés sont peut-être liées à l'absence quasi-complète de la forme tautomère 4 (du moins en quantités décelables par les méthodes physiques (6)), avec laquelle devrait réagir l'oxychlorure de phosphore pour donner un dérivé phosphoré intermédiaire; la réaction de ce dernier avec l'acide chlorhydrique libéré lors de sa formation conduirait ensuite au dérivé chloré. Un tel dérivé phosphoré a bien été isolé lors de la préparation du chloro-2 benzimidazole, mais sa structure n'est pas assurée (7). De plus, il n'est pas certain que la forme tautomère hydroxy soit un intermédiaire obligatoire pour la formation du

produit chloré (8).

On rencontre les mêmes difficultés dans la préparation du chloro-2 benzimidazole. Harrison, Ralph et Smith (7), ont montré que la formation de ce produit chloré était cependant possible, avec de très bons rendements, à condition de traiter le benzimidazole par un courant de gaz chlorhydrique sec, au reflux de l'oxychlorure de phosphore.

L'emploi de cette technique avec la phényl-2 oxadiazol-1,3,4 one-5 **3** n'améliore pas sensiblement le rendement en produit **6**. Mais après divers essais, on a pu, en traitant **3** par pentachlorure de phosphore dans l'oxychlorure de phosphore à reflux, et sous courant de gaz chlorhydrique sec, porter le rendement en produit chloré **6** à plus de 50%. La présence de pentachlorure de phosphore est indispensable. Le temps de réaction est également une condition critique; le rendement maximum en **6** est obtenu après quatre à cinq heures de réaction. Des temps de réaction plus longs entraînent la formation de résines. La présence d'eau, qui a parfois un effet favorable sur ces halogénations, diminue ici le rendement, comme pour la réaction de formation du chloro-2 benzimidazole (7).

Préparation des dérivés *O*-alkylés ou *O*-arylés de la phényl-2 oxadiazol-1,3,4 one-5.

Le traitement du dérivé chloré **6** par les alcoolates ou les phénates de sodium donne les alcoxy ou aryloxy-5 phényl-2 oxadiazoles-1,3,4 **8** à **13**. A l'exception de l'éthoxy-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4 **9** et du *sec*-butyloxy-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4 **11** aucun de ces produits n'avait pu être obtenu par alkylation directe de **3** par l'halogénure d'alkyle ou d'aryle correspondant, en présence d'oxyde d'argent. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau I.

TABLEAU I

Action des alcoolates de sodium sur **6**

Alcool	Produit final	F	Rdt %
CH <sub>3</sub> OH	<b>8</b>	49°	95
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	<b>9</b>	44°	95
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OH	<b>10</b>	77°	62
CH <sub>3</sub> CH(OH)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>11</b>	liq.	70
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH	<b>12</b>	57°	45
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	<b>13</b>	76°	92

La structure de ces produits est confirmée par:

- l'examen de leurs spectres infrarouge: ils présentent tous l'ensemble des bandes caractéristiques des alcoxy-5 aryl-2 oxadiazoles-1,3,4 (2).

- les fragmentations observées dans leurs spectres de masses (9).

La méthode est spécifique de la préparation des dérivés *O*-alkylés ou *O*-arylés; on n'observe pas de formation de produits *N*-alkylés ou *N*-arylés, contrairement à ce qui se passe dans la réaction d'alkylation directe de la phényl-2 oxadiazol-1,3,4 one-5 **3**.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés avec un microscope Koeffler à platine chauffante et ne sont pas corrigés.

Les spectres infrarouge ont été enregistrés avec un appareil Perkin-Elmer 257, les échantillons étant sous forme de film pour les liquides ou en pastilles dans le bromure de potassium pour les solides.

Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un appareil Varian T 60. Sauf indications contraires, le chloroforme deutérié a été utilisé comme solvant.

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un appareil Varian CH 5. Les résultats obtenus qui ne sont pas reproduits ici sont en accord avec les structures indiquées.

#### Chloro-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4 (**6**).

Dans un ballon tricol de 500 cm<sup>3</sup>, surmonté d'un réfrigérant ascendant muni d'une garde à chlorure de calcium, et équipé d'un dispositif pour barbotage de gaz chlorhydrique, on introduit 16,2 g de phényl-2 oxadiazole-1,3,4 one-5 **3** (1/10 mole) puis 200 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé. Sous agitation, ce mélange est soumis à un barbotage de gaz chlorhydrique sec et chauffé jusqu'à ébullition. On laisse à reflux durant 3 heures puis, après refroidissement à 40°, on ajoute 20 g de pentachlorure de phosphore. Le mélange réactionnel est de nouveau porté à reflux durant 1 heure. Le barbotage de gaz chlorhydrique est alors arrêté. Après un repos de 12 heures, 190 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore sont distillés sous vide et le résidu est repris par 500 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole (Eb 55°). Après décantation et filtration du solvant, celui-ci est lavé plusieurs fois à l'eau, puis séché sur sulfate de sodium et enfin distillé sous vide. Le résidu solide obtenu est formé du composé chloré attendu (Rendement 53%) et d'un peu d'oxadiazolone de départ. Après plusieurs recristallisations dans l'éther de pétrole, on obtient le dérivé **6** pur. F = 75°. Litt.: F = 75° (4); F = 76-78° (5). Spectre IR: 1608, 1582, 1554, 1505, 1480, 1450, 1210, 1180, 1082, 1068, 1010, 966, 952, 776, 705 et 690 cm<sup>-1</sup>. Spectre UV: λ max = 253 nm (log ε = 4,30) (cyclohexane); Litt. λ max = 253 nm (log ε = 4,28) (ethanol) (3). Spectre de masse: pic moléculaire à m/e = 180 (C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O = 180,58).

#### Méthoxy-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4 (**8**).

Dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup>, surmonté d'un réfrigérant ascendant muni d'une garde à chlorure de calcium on introduit 15 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre et 0,15 g de sodium. Après formation de l'alcoolate, on ajoute, à température ordinaire, 0,9 g (1/200 mole) de chloro-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4 en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol sec. Quelques instants plus tard un précipité de chlorure de sodium se forme. Au bout de 2 heures, le contenu du ballon est filtré. Le filtrat est distillé sous vide. Le résidu huileux est repris par 50 cm<sup>3</sup> d'éther et la solution formée est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. L'éther est ensuite évaporé. Le produit apparaît sous forme d'une huile incolore qui cristallise par refroidissement. (Rendement: 95%).

F (Ether de pétrole) = 49°. Spectre IR: 1620, 1580, 1550, 1280, 1005  $\text{cm}^{-1}$ . Spectre RMN: 4,95 ppm (3H singulet); protons aromatiques à 7,3 et 7,9 ppm. Spectre de masse: pic moléculaire à  $m/e = 176$  ( $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2 = 176,16$ ).

**Éthoxy-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4 (9).**

Ce composé est obtenu par la même méthode que le dérivé méthoxy, en utilisant de l'éthylate de sodium dans l'éthanol. (Rendement 95%). Il est recristallisé dans l'éther de pétrole. F = 44° seul ou en mélange avec le produit obtenu par action de l'iodure d'éthyle et de l'oxyde d'argent sur la phényl-2 oxadiazole-1,3,4 one-5 (2). De même les spectres IR, RMN et de masse sont identiques pour ces deux composés.

**Benzyloxy-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4 (10).**

Dans un ballon de 100  $\text{cm}^3$  surmonté d'un réfrigérant ascendant muni d'une garde à chlorure de calcium on met 30  $\text{cm}^3$  de benzène anhydre, 1,08 g (1/100 mole) d'alcool benzylique fraîchement distillé et sec, puis 0,30 g d'hydruure de sodium. Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé, le mélange réactionnel est chauffé à 50° durant une heure. Après refroidissement, on ajoute 1,8 g (1/100 mole) de chloro-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4. On observe l'apparition d'une coloration jaune. On laisse sous agitation durant ½ heure à 25° puis la solution est portée à l'ébullition. Le reflux est maintenu durant une heure; après refroidissement, le mélange est filtré et le benzène évaporé. On obtient une huile qui contient l'alcool benzylique qui n'a pas réagi et le composé attendu **10**. Par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther-éther de pétrole ¼) on sépare les constituants du mélange. (Rendement: 62% en produit **10**). F = 77° (éther de pétrole). Spectre IR: 1600, 1580, 1550, 1270 et 1050  $\text{cm}^{-1}$ . Spectre RMN: 5,4 ppm (2H singulet); protons aromatiques à 7,3 et 7,8 ppm. Spectre de masse: pic moléculaire  $m/e = 252$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 = 252,26$ ).

**sec-Butyloxy-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4 (11).**

La méthode utilisée est la même que pour **10**. Le produit **11** est obtenu par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther-éther de pétrole:1/9). Rendement: 70%.

C'est une huile incolore, indistillable sans décomposition. (Par chauffage au dessus de 180°, il donne la phényl-2 oxadiazole-1,3,4 one-5 **3**, avec élimination de butène).

Ce composé a les mêmes caractéristiques physiques que le produit obtenu par action de l'iodure de butyle secondaire et de l'oxyde d'argent sur le phényl-2 oxadiazole-1,3,4 one-5 (2).

**Tertiobutoxy-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4 (12).**

La méthode utilisée est identique à celle présentée pour le dérivé benzyloxy. La chromatographie terminale n'est pas nécessaire: par recristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient facilement le produit pur. (Rendement: 45%). F = 57°. Spectre IR: 1602, 1580, 1280 et 1150  $\text{cm}^{-1}$ . Spectre RMN: 1,8 ppm (9H singulet); protons aromatiques à 7,5 et 7,9 ppm. Spectre de masse: pic moléculaire à  $m/e = 218$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 = 218,23$ ).

**Phénoxy-5 phényl-2 oxadiazole-1,3,4 (13).**

Le mode opératoire est peu différent de celui utilisé pour les synthèses précédentes. Le phénol est fraîchement distillé avant la préparation du phénate de sodium. Après addition du dérivé chloré, le mélange est porté à l'ébullition durant 4 heures. Il est ensuite filtré et le benzène est distillé sous vide. L'huile obtenue cristallise par refroidissement. (Rendement: 92%). F = 76° (éther de pétrole). Spectre IR: 1605, 1570, 1550, 1280 et 1195  $\text{cm}^{-1}$ . Spectre de masse: pic moléculaire à  $m/e = 238$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2 = 238,23$ ).

REFERENCES

- (1) Correspondance à adresser à M. Golfier, Laboratoire de Synthèse Organique, Ecole Polytechnique, 17, rue Descartes - 75230 PARIS CEDEX 05 - France.
  - (2) M. Golfier et R. Milcent, *Bull. Soc. Chim. France*, **254**, (1973).
  - (3) N. Kornblum, L. Fishbein, et R. A. Smiley, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6261 (1955).
  - (4) C. Ainsworth, *Can. J. Chem.*, **43**, 1607 (1965).
  - (5) R. Madhavan et V. R. Srinivasan, *Indian J. Chem.*, **7**, 760 (1969).
  - (6) A. Hetzheim et K. Mockel, in "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 6, A. R. Katritzky, Ed., Academic Press, New York, N. Y., 1966, p. 218.
  - (7) D. Harrison, J. T. Ralph, et A. C. B. Smith, *J. Chem. Soc.*, 2931 (1963).
  - (8) A. Albert, in "Heterocyclic Chemistry," 2nd Ed., The Athlone Press, Londres, 1968, p. 99.
  - (9) G. Bouchoux, M. Golfier, Y. Henry, et R. Milcent, à paraître.
- English Summary.

The 5-chloro-2-phenyl-1,3,4-oxadiazole has been prepared in fair yield. This product is a convenient starting material for the synthesis of *O*-alkylated or *O*-arylated derivatives of the 5-hydroxy-2-phenyl-1,3,4-oxadiazole.