

CYCLISATIONS DIPOLAIRES
 I. MECANISME DE LA CYCLISATION DES DIHYDRAZIDES
 PAR LE REACTIF SOCl₂/PYRIDINE

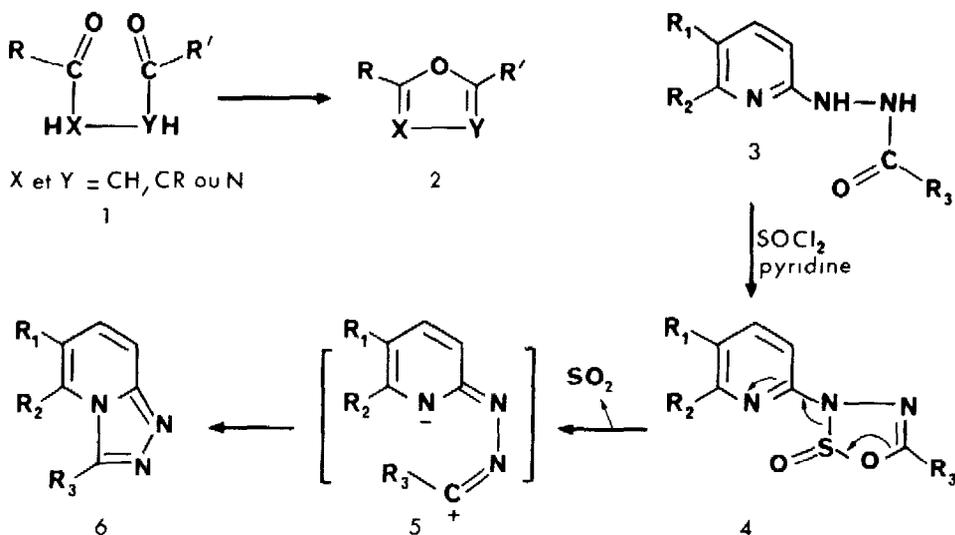
Michel GOLFFIER* et Marie-George GUILLEREZ
 Laboratoire de Chimie organique de Synthèse
 Bâtiment 490, Université PARIS-SUD (Centre d'Orsay), 91405-ORSAY (France)

(Received in France 14 October 1975; received in UK for publication 15 December 1975)

La cyclisation d'un composé dicarboxylé 1 est une méthode générale de préparation des hétérocycles à 5 atomes 2 (1). Cette cyclisation est, *formellement*, équivalente à l'élimination d'une molécule d'eau, elle se produit sous l'action d'agents " déshydratants " tels que P₂O₅, PCl₃, POCl₃ ou SOCl₂, en présence d'une base organique. Le mécanisme exact de la plupart de ces " déshydratations " est inconnu.

Pour la synthèse d'oxadiazoles-1,3,4, et notamment d'aryl-2 alcoxy-5 oxadiazoles-1,3,4 2 (X = Y = N, R = aryl, R' = alcoxy) nécessaires à l'étude du réarrangement de Lander (2-4) il nous a paru intéressant de préciser le mécanisme d'action d'un des réactifs, fréquemment utilisé dans cette série le mélange SOCl₂/pyridine.

Les cyclisations de dihydrazides par SOCl₂ ont été jusqu'à présent effectuées dans des conditions telles (contact prolongé à température ordinaire ou à reflux dans un solvant



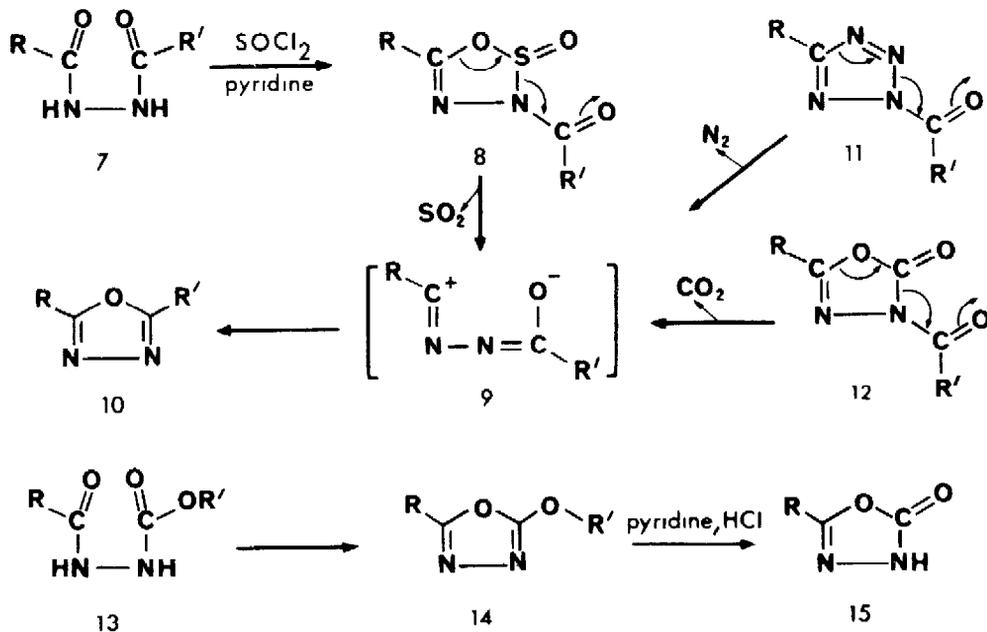
comme le benzène ou la diméthylformamide (5)), qu'aucun intermédiaire n'a été isolé.

En traitant les monohydrazides 3 par le mélange SOCl_2 /pyridine, REIMLINGER et coll. ont isolé des oxathiadiazoles-1,2,3,4 S-oxydes 4 qui, par chauffage dans le benzène à reflux, perdent une molécule de SO_2 et donnent, probablement par cyclisation intramoléculaire d'un dipole 1,5 5, les composés 6 (6,7). Il nous a paru vraisemblable que l'action de SOCl_2 sur les dihydrazides 7 pouvait être analogue et qu'il devait en résulter la formation d'un intermédiaire tel que 8, précurseur potentiel d'un dipole 1,5 9 dont la cyclisation conduirait aux oxadiazoles-1,3,4 10. L'intermédiaire 9 est, en effet, le même que celui qui est postulé dans la synthèse des oxadiazoles-1,3,4, soit à partir des acyl- ou aroyltetrazoles 11, selon la méthode de HUISGEN (8), soit à partir des acyl- ou aroyl-oxadiazolones 12, selon la méthode de STOLLÉ (9), que nous avons récemment étendue aux aryl-2 alcoxycarbonyl-4 oxadiazol-1,3,4 ones-5 (4).

Nous avons donc étudié l'action du mélange SOCl_2 /pyridine sur différents diacyl-, diaroyl-, ou acyl-aroyl-hydrazides 7 (R et R' = alkyl ou aryl), ainsi que sur les aroyl-alcoxycarbonylhydrazides 13 (R = aryl; R' = alkyl). En opérant à une température voisine de 0° , nous avons pu effectivement isoler les oxathiadiazoles S-oxydes intermédiaires 8 et montrer qu'ils se réarrangent facilement, par chauffage dans le benzène ou le toluène, en oxadiazoles-1,3,4 10, avec élimination de SO_2 .

Préparation des oxathiadiazol-1,2,3,4 S-oxydes

Les oxathiadiazol-1,2,3,4 S-oxydes 8 sont obtenus par action d'un léger excès (10%) du mélange SOCl_2 /pyridine sur une solution de dihydrazide 7 dans l'éther anhydre (10). Ce sont des composés facilement hydrolysables, les solvants utilisés doivent être rigoureusement anhydres. Ils se décomposent par chauffage modéré au dessus de 80° Ils ont été caractérisés par



leurs spectres IR (en pastille de KBr bande à $1220 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, caractéristique du groupe S=O (6)) et leurs spectres de RMN et de masse. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau I.

TABLEAU I
Oxathiadiazol-1,2,3,4 S-oxydes 8

N°	R	R'	Rdt	IR (cm^{-1}) $\nu_{\text{C=O}}$	RMN δ en ppm (réf TMS)	
					CDCl_3	CD_3COCD_3
<u>8a</u>	C_6H_5	H	-	1705-1700	9,1 (s)	CHO
<u>8b</u>	C_6H_5	CH_2	45%	1700	2,5 (s)	COCH_3
<u>8c</u>	$\text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	CH_3	45%	1690	2,7 (s)	COCH_3
<u>8d</u>	$\text{p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	CH_3		1705	2,5 (s)	COCH_3 , 3,95 (s) $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$
<u>8e</u>	C_6H_5	C_6H_5	66%	1660		
<u>8f</u>	CH_3	CH_3	48%	1705	2 singulets de 3H à 2,45 et 2,5	
<u>8g</u>	C_6H_5	OCH_2CH_3	64%	1765-1710	1,45 (t)	CH_2CH_3 , 4,55 (q) OCH_2CH_3
<u>8h</u>	C_6H_5	O-benzyl	62%	1770-1720	5,45 (s)	$\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
<u>8i</u>	C_6H_5	O-sec (C_8H_{17})	66%	1765-1715	1,5 (d)	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_{13}$, 5,2 (m) $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_{13}$

Ni le diformylhydrazide (7 R = R' = H) ni le dicarbéthoxyhydrazide (7 R = R' = $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$) ne réagissent dans les conditions utilisées. Lorsque R et R' sont différents (7 R = aryl, R' = alkyl), le spectre de RMN du mélange, en début de réaction, montre la présence des deux produits 8 (R = aryl, R' = alkyl) et 8' (R = alkyl, R' = aryl). Le produit 8' se transforme lentement (24 heures) en 8 qui a, seul, pu être isolé. Mais le mélange 8 + 8' donne un seul oxadiazole 10. Le mécanisme des transformations connexes $\text{7} \rightarrow \text{8} + \text{8}'$ et $\text{8}' \rightarrow \text{8}$ est à l'étude.

Réarrangement thermique des oxathiadiazol-1,2,3,4 S-oxydes

Par chauffage à reflux d'une solution d'oxathiadiazol-1,2,3,4 S-oxydes 8 dans le toluène, on obtient un rendement pratiquement quantitatif d'oxadiazoles-1,3,4 10. La réaction, suivie par chromatographie en couche mince (11), est généralement complète en 2 heures.

En raison de leur faible stabilité thermique, les oxathiadiazol-1,2,3,4 S-oxydes sont plus faciles à isoler lorsqu'ils sont préparés dans l'éther. Mais comme leur isolement n'est pas nécessaire pour la préparation des oxadiazoles-1,3,4, on peut les préparer directement dans le toluène (12). Il est préférable, toutefois, d'éliminer par filtration le chlorhydrate de pyridinium qui se forme, avant de porter à reflux la solution toluénique de 7. Le rendement en oxadiazoles 10 est alors meilleur, et les produits obtenus sont plus purs que si le chauffage est effectué en présence de chlorhydrate de pyridinium. On a ainsi obtenu, *directement*, les oxadiazoles 10a (R = C_6H_5 , R' = H, 75%), 10b (R = C_6H_5 ; R' = CH_3 , 81%), 10c (R = $\text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, R' = CH_3 , 82%), 10e (R = R' = C_6H_5 , 91%), 10f (R = R' = CH_3 , 11%) (13).

L'élimination *complète* du chlorhydrate de pyridinium est *indispensable* dans le cas des acyl- ou aroyl-alcoyloxycarbonylhydrazides 13. En effet, si l'on se contente d'une simple filtration du chlorhydrate de pyridinium, on obtient un mélange (environ 50/50) du produit attendu 14 et de l'oxadiazolone 15. La formation de 15 est due à l'action du chlorhydrate de pyridinium resté en solution dans le toluène. En effet

- a) 14 reste inchangé par chauffage à reflux, pendant quatre heures, dans le toluène seul ou en présence de pyridine
- b) 14 est complètement transformé en 15 par chauffage à reflux pendant quatre heures dans le toluène, en présence de chlorhydrate de pyridinium

Le chlorhydrate de pyridinium peut être complètement éliminé en agitant la solution toluénique avec du carbonate d'argent sur Celite(14). Dans ces conditions, on a pu préparer avec de très bons rendements les alcoxy-oxadiazoles suivants. 14a (R = C₆H₅, R' = CH₂CH₃, 91%), 14b (R = C₆H₅, R' = CH₂C₆H₅, 80%), 14c (R = C₆H₅, R' = CH(CH₃)C₆H₁₃, optiquement actif, 65%)(15).

Cette méthode est celle qui permet d'accéder le plus facilement aux alcoxy-oxadiazoles-1,3,4 14, dont la préparation est difficile (3,4). En outre, dans le cas où le groupe alcoxy OR' est chiral, la préparation du composé 14 se fait sans racémisation.

Références et notes

- 1) L.A. PAQUETTE, *Principles of modern heterocyclic Chemistry*, Benjamin, New-York, N.Y., 1968, p. 109 et 191
- 2) M. GOLFIER et R. MILCENT, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, p. 254 (1973).
- 3) M. GOLFIER et R. MILCENT, *J. Heterocyclic Chem.*, 10, 989 (1973)
- 4) M. GOLFIER, M. G. GUILLERET et R. MILCENT, *Tetrahedron Letters*, p. 3875 (1974).
- 5) a) R. STOLLE, *Ber.*, 32, 797 (1899), b) British Patent, 816750 (1959). *Chem. Abs.*, 54, 3457 (1960), c) N. S. DOKUNIKHIN, B. M. KRASOVITSKII, R. M. MATSKEVICH, K. A. BLINOV et Z. Y. VITOKHINA, *Zhurn. Priklad. Khim.*, 32, 664 (1959). *Chem. Abs.*, 53, 15064 (1959), d) J. C. THURMAN, *Chem. and Ind.*, p. 752 (1964).
- 6) a) H. REIMLINGER, J. J. M. VANDEWALLF, G. S. D. KING, Q. R. F. LINGIER et R. MERFNYI, *Chem. Ber.*, 103, 1918 (1970), b) Lorsque R' = O-alkyl, il existe dans la région des vibrations νC=O deux bandes d'intensité comparable, l'une vers 1770-1765 cm⁻¹, l'autre vers 1715 cm⁻¹. Un tel dédoublement est également observé dans le cas des phényl-2 alcoxycarbonyl-4 oxadiazol-1,3,4 ones-5.
- 7) La structure des produits 4 a été confirmée par l'étude de leurs diagrammes de rayons X. G. S. D. KING et H. REIMLINGER, *Chem. Ber.*, 103, 3825 (1970).
- 8) R. HUISGEN, J. SAUER, H. J. STURM et J. H. MARKGRAF, *Chem. Ber.*, 93, 2106 (1960).
- 9) R. STOLLE et K. KRAUCH, *Ber.*, 45, 3310 (1912)
- 10) 1,1 mmole de chlorure de thionyle est ajoutée lentement, à 0°, et sous agitation vigoureuse, à 1 mmole d'hydrazide 7 ou 13, en solution dans 50 ml d'éther et 2,2 mmoles de pyridine anhydres. Le mélange est agité à 0° jusqu'à disparition du produit de départ (30 minutes à 2 h), la réaction est suivie par chromatographie en couches minces analytique. Le chlorhydrate de pyridinium qui précipite est filtré sous vide et rincé à l'éther. Le solvant est évaporé sous vide, à température ambiante.
- 11) Les chromatographies en couches minces analytiques sont effectuées sur plaques plastiques de silice HF (Merck) éluées par un mélange éther/pentane 1/1. Les R_f des produits 8 et 10 sont respectivement 0,65-0,85 et 0,5-0,7.
- 12) Le mode opératoire est le même que celui de la note 10, en remplaçant l'éther par le toluène anhydre.
- 13) Tous les composés préparés ont été comparés à des échantillons authentiques (2,3).
- 14) a) M. FETIZON et M. GOLFIER, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 267, 900 (1968), b) Le carbonate d'argent a parfois été utilisé pour obtenir des amines à partir de leurs chlorhydrates (A. W. BURGSTALLER et C. E. AIDMAN, *J. Org. Chem.*, 25, 489 (1960)).
- 15) Le produit 14c, de configuration S, a un pouvoir rotatoire : (α)_D²⁵ = + 47,6°, ceci correspond à une pureté optique de 92,5% (4), peu inférieure à celle (95%) du chloroformiate ayant servi à préparer le produit de départ 13c (R = C₆H₅; R' = CH(CH₃)C₆H₁₃)