

ACTION DES ISOCYANATES, THIOISOCYANATES ET CARBODIIMIDES SUR LES HYDROXIMATES : VOIE ORIGINALE D'ACCÈS AUX 1,2,4-OXADIAZOL-5-ONES, 5-THIONES ET 5-IMINES

A. BEL HADJ AMOR, B. BACCAR

Laboratoire de Synthèses Organiques, Faculté des Sciences de Tunis, Campus Universitaire, 1060 Tunis, Tunisie.

RÉSUMÉ : On montre que l'action des isocyanates, thioisocyanates et carbodiimides sur les hydroximates conduit, avec de bons rendements, aux 1,2,4-oxadiazol-5-ones, 5-thiones et 5-iminoalkyles.

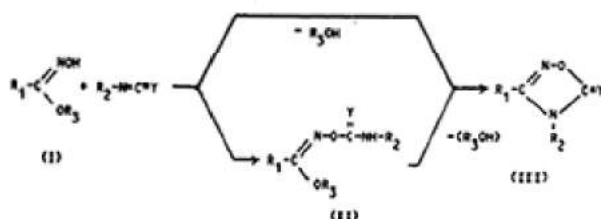
1. Introduction

Les 1,2,4-oxadiazol-5-ones, 5-thiones et 5-iminoalkyles ont donné lieu ces dernières années à de multiples applications dans les domaines biologique (1) (2) (3) et pharmaceutique (4) (5) (6) (7) (8) (9) et (10) ; Ceci explique l'intérêt porté par les chimistes à la mise au point de diverses méthodes d'obtention de ces composés (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20)...

L'action des isocyanates, thioisocyanates et carbodiimides sur les hydroximates, que nous décrivons dans ce travail, constitue une voie d'accès originale à ces composés.

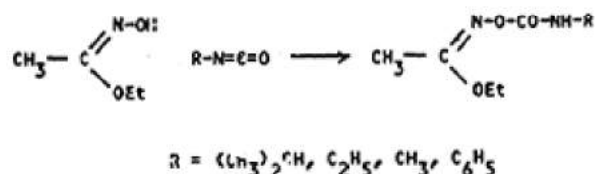
2. Résultats

Au sein de solvants aprotiques (benzène, chlorobenzène...) les isocyanates, thioisocyanates et carbodiimides réagissent avec les hydroximates pour donner des dérivés d'addition du motif (OH) sur la liaison multiple $-N=CY$. Les composés, du type (II) obtenus, sont plus ou moins stables. Suivant la nature des divers substituants ils se cyclisent par chauffage et parfois instantanément en dérivés oxadiazoliques (III) :



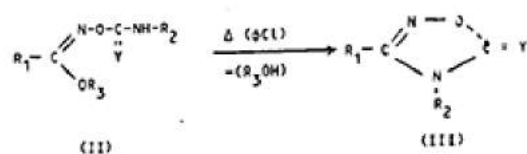
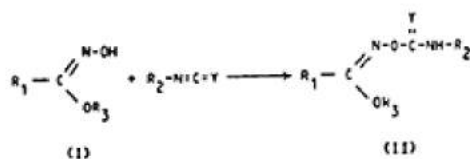
2.1. Produits ouverts (II) :

Les premiers composés de ce type ont été obtenus par Zinner (21) par action de quelques isocyanates sur l'acétylhydroximate d'éthyle :



Nous avons généralisé cette réaction en l'étendant, d'une part, à plusieurs types d'hydroximates (aromatiques, phénylacétiques, cyclaniques) et, d'autre part, aux thioisocyanates et aux carbodiimides. La réaction se fait généralement dans le benzène ou en absence de solvants, à la température ambiante en mélangeant les deux réactants en quantité stoechiométrique.

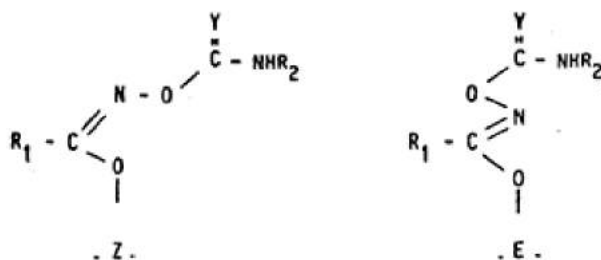
Les rendements sont bons et avoisinent souvent les 90 %. Quinze produits du type (III) (tableau 1) ont été synthétisés. Leur identification a été faite par l'analyse de leur spectres infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire du proton (cf. partie expérimentale 3-1).



	R ₁	R ₂	R ₃	Y
II-1	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	CH ₃	O
II-2	pCl-φ-CH ₂	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	O
II-3	C ₆ H ₅	pCl-φ	CH ₃	O
II-4	C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	CH ₃	O
II-5	C ₆ H ₅	tBu	C ₂ H ₅	O
II-6	pCH ₃ φ	C ₆ H ₅	CH ₃	O
II-7	φCH ₂	C ₆ H ₁₁	CH ₃	O
II-8		C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	O
II-9	pCH ₃ -φ-CH ₂	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	O
II-10	C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	O
II-11	pCl-φ-CH ₂	C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	O
II-12	pCH ₃ φ	pClφ	CH ₃	O
II-13	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	O
II-14	C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	S
II-15	pCl-φ-CH ₂	C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	N-C ₆ H ₁₁

Tableau I :

Alors que les hydroximates de départ se présentent sous la forme d'un mélange de deux isomères Z et E (22) (23) (24) (25) (26) les composés du type II, synthétisés au cours de ce travail, ont été isolés (à l'exception de II-5) sous forme d'un isomère unique probablement le Z :



Divers travaux (26) (27) (28) ont montré, en effet, que l'isomère Z est très largement majoritaire (~ 98 %) dans les hydroximates O-substitués.

2.2. Produits cycliques (III) :

Ces produits ont été obtenus par deux voies :
a) la première (méthode A) consiste à chauffer durant quelques heures dans le chlorobenzène anhydre les produits ouverts correspondants (II).

La structure des composés cycliques a été déterminée grâce à l'analyse centésimale et à l'étude de leurs spectres infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire du proton (cf. partie expérimentale 3.2.1.).

La réaction de cyclisation se traduit en infra-rouge par :

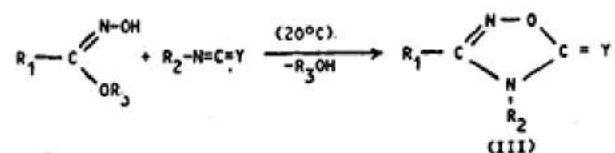
- la disparition de la bande de vibration de valence ν_{NH} qui apparaît dans les produits ouverts vers 3400 cm^{-1}
- le déplacement vers les basses fréquences de la vibration de valence $\nu_{\text{C=N}}$ qui passe de 1630 cm^{-1} dans les composés du type (II) à $1590-1610$ pour les composés (III).

- le déplacement vers les hautes fréquences de la bande de vibration de valence $\nu_{\text{C=O}}$ pour les composés (Y = O) celle-ci passe de 1740 cm^{-1} à 1780 cm^{-1} .

- L'apparition d'une bande $\nu_{\text{C=N}}$ exocyclique vers 1660 cm^{-1} pour le composé (Y = N-C₆H₁₁).

En R.M.N. du proton la cyclisation est confirmée par la disparition des signaux relatifs aux protons des groupements NH et R₃ des composés du type (II).

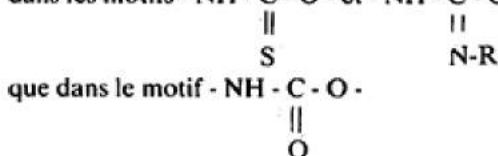
b) la seconde voie (méthode B) permet d'accéder aux 1,2,4-oxadiazol-5-thiones et 5-iminoalkyles en une seule étape par action, à température ambiante, respectivement des isothiocyanates et des carbodiimides sur les hydroximates :



	R ₁	R ₂	Y
III-6	pCH ₃ φ	φ	S
III-7	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	S
III-8	pClφCH ₂	C ₆ H ₅	S
III-9	C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁	N-C ₆ H ₁₁
III-10	φCH ₂	C ₆ H ₁₁	N-C ₆ H ₁₁

L'examen des résultats de ces réactions montre que la cyclisation des produits ouverts dépend, essentiellement de leur stabilité thermique, de l'encombrement stérique des substituants R_1 et R_2 et surtout de la nature de Y.

En effet nous avons remarqué que si R_1 et R_2 restent inchangés la cyclisation des dérivés du type II est rapide, parfois instantanée, quand Y = (S, N-R) et lente, voire non réalisable, quand Y = O. Ceci peut être expliqué par le fait que l'azote est plus réactif dans les motifs -NH-C-O- et -NH-C-O-



3. Partie expérimentale:

Les spectres infra-rouge ont été obtenus à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer modèle 681 en solution dans le chloroforme ou en suspension dans KBr ou dans un perfluoroalcane. Les lettres FF, F et m indiquent respectivement intensité très forte, forte et moyenne. Les nombres d'onde sont donnés en cm^{-1} .

Les spectres de R.M.N. du proton ont été enregistrés soit sur un spectrographe JEOL-60 soit sur un appareil Varian 60 MHz avec le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm.

Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés en capillaire à l'aide d'un appareil Büchi.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au service central de Microanalyse du CNRS.

3.1. Produits ouverts du type II - i (i = 1 à 15).

En exemple, nous décrivons la méthode de préparation du composé II-1 ($R_1 = \text{C}_6\text{H}_{11}$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_3 = \text{CH}_3$ et Y = O).

II-1. Dans un erlenmeyer, on mélange 4,71 g (0,03 mole) de cyclohexyl hydroximate de méthyle et 3,57 g (0,03 mole) d'isocyanate de phényle dans 10 ml de benzène anhydre. On laisse l'ensemble au repos, environ 48 heures. La solution se prend en masse. On sépare le solide formé qu'on recristallise dans le méthanol. On trouve 7 g (Rdt = 84 %) d'un produit blanc cristallisé sous forme d'aiguilles P.F = 111 °C. IR (CHCl_3) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1610 (F) et 1630 (m) ; $\nu_{\text{C=O}}$: 1740 (FF) ; ν_{NH} = 3390 (m) [RMN (CDCl_3) : un multiplet (11H) 1,1 à 1,9 ; un multiplet (1H) à 3,1 ; un singulet (3H) à 3,78 et un multiplet (5H) de 7 à 7,5.

II-2. P.F = 115 °C. IR (CHCl_3) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1610 (F) et 1640 (m) ; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1750 (FF) ; ν_{NH} = 3390 (m) [RMN (CDCl_3) : un triplet (3H) 1,31 ; un quadruplet (2H) 4,2 ; un singulet (2H) 3,82 ; un multiplet (5H) 7,04 à 7,57 et un multiplet (1H) à 8,11.

II-3. IR (KBr) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1600 (m) et 1635 (F) ; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1740 (F) et ν_{NH} = 3300 (F) [RMN (CD_3SOCD_3) : un singulet (3H) à 3,45 ; un multiplet (9H) 7,1 à 7,6 et un multiplet (1H) 8,85.

II-4. P.F = 96 °C. IR (CHCl_3) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1630 (F) ; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1720-1740 (FF) ; ν_{NH} = 3410 (m) [RMN (CDCl_3) : un multiplet (22H) 1 à 2 ; un massif (1H) 3,1 ; un singulet (3H) 3,7.

II-5. Fusion : 83 °C. (CHCl_3) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1630 (F) ; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1740 (FF) et ν_{NH} = 3410 (m) [RMN (CDCl_3) : on a trouvé dans ce cas deux isomères qu'on n'a pas séparés.

Un singulet (9H) 1,4 ; un triplet dédoublé (3H) 1,37, un quadruplet dédoublé (2H) 4,3 et 4,5 ; deux massifs (1H) à 6 et 6,3 et un multiplet (5) 6,75 à 7,93.

II-6. P.F = 183-4 °C. IR (CHCl_3) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1610 (F) et 1630 (m) ; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1745 (F) ; ν_{NH} = 3390 (m).

II-7. P.F = 136 °C. IR (CHCl_3) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1645 (F) ; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1730 (FF) ; ν_{NH} = 3420 (m) [RMN (CDCl_3) : un multiplet (11H) 1 à 2 ; un singulet (2H) 3,7 ; un singulet (3H) 3,8 ; un massif (1H) 6 et un multiplet (5H) à 7,3.

II-8. P.F = 165 °C. IR (CHCl_3) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1600 (F) et 1680 (m) ; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1730 (F) et ν_{NH} = 3440 (m).

II-9. IR (CHCl_3) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1605 (F) et 1630 (m) ; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1720 à 1750 (FF) ; ν_{NH} = 3380 (F). RMN (CDCl_3) : un triplet (3H) 1,25 ; un quadruplet (2H) 4,1, un singulet (1H) 1,9 ; un singulet (3H) 2,23 ; un singulet (2H) 3,66 et un multiplet (9H) 6,9 à 7,5.

II-10. IR (CHCl_3) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1630 (m) et 1650 (m) ; $\nu_{\text{C=O}}$: 3420 (m).

II-11. P.F = 182-3 °C. IR (CHCl_3) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1640 (F) ; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1730 (FF) et ν_{NH} = 3420 (m).

II-12. IR (KBr) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1600 (F) et 1630 (FF) ; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1740 (FF) ; ν_{NH} = 3360 (m).

II-13. Eb = 140 °C à 15 mmHg. IR (CHCl_3) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1610 (F) et 1650 (m) ; $\nu_{\text{C=O}}$ = 1720 à 1750 (FF) ; ν_{NH} = 3380 (F) et 3400 (m).

II-14. (solide). IR (perfluoroalcane) : $\nu_{\text{C=N}}$ = 1630 (FF) et ν_{NH} = 3330 (F).

II-15. P.F = 208 °C. IR (perfluoroalcane) : $\nu_{\text{C=O}}$ = 1630 (FF) et ν_{NH} = 3330 (FF).

3.2. Préparation des dérivés des 1,2,4-oxadiazol-5-ones, 5-thiones et 5-iminocyclohexyles.

3.2.1. À partir des produits ouverts : (méthode A) III-1 à III-5

— Préparation de la 3-cyclohexyl-4-phényl-1,2,4-oxadiazol-5-one :

III-1. On chauffe 1,39 g (15 m. moles) de II-1 dans 10 ml de chlorobenzène anhydre pendant 24 heures. En fin de réaction, on chasse le chlorobenzène et on distille le résidu sous pression réduite. On récupère un liquide jaune à 140 °C sous 15 mmHg. Ce liquide cristallise au refroidissement.
P.F = 130 °C. Rdt = 55 %. IR (CHCl₃) : $\nu_{C=N}$ = 1590 (F) et $\nu_{C=O}$ = 1770 à 1800 (FF). RMN (CDCl₃) : un multiplet (11H) 0,7 à 2,5 et un multiplet (5H) 7 à 7,6.

Les composés III-2, III-3, III-4 et III-5 ont été purifiés par recristallisation dans le méthanol.

III-2. P.F = 167 °C. IR (CHCl₃) : $\nu_{C=N}$ = 1605 (F) et $\nu_{C=O}$ = 1780 à 1800 (FF).

III-3. IR (KBr) : $\nu_{C=N}$ = 1600 (F) et $\nu_{C=O}$ = 1740 (F). RMN (CHCl₃) : un multiplet (9H) à 7,3.

III-4. P.F = 167 °C. Rdt = 63 %. IR (CHCl₃) : $\nu_{C=N}$ = 1600 (m) et 1610 (m) ; $\nu_{C=O}$ = 1780 à 1800 (FF). RMN (CDCl₃) : un multiplet (10H) 7,2 à 7,5. analyse centésimale : (C₁₄H₁₀N₂O₂). Calc. % : C. 70,58 ; H. 4,20 ; N. 11,76 ; O. 13,44. Tr. : C. 70,50 ; H. 4,21 ; N. 11,70 ; O. 13,40.

III-5. P.F = 210 °C. Rdt = 40 %. IR (CHCl₃) : $\nu_{C=N}$ (intra) = 1610 (faible) et $\nu_{C=N}$ (exocycl.) = 1660 (F). analyse centésimale : (C₂₁H₂₈N₃OCl). Calc. % : C. 67,62 ; H. 7,57 ; N. 11,27 ; O. 4,03 ; Cl. 9,51. Tr. : C. 67,44 ; H. 7,60 ; N. 11,64.

3.2.2. Par action directe sur les hydroximates : (méthode B) III-6 à III-10.

— Préparation de la 3-(4-méthylphényl)-4-phényl-1,2,4-oxadiazol-5-thione :

III-6. Dans un erlenmeyer, on mélange 1,65 g (0,01 mole) de 4-méthyl benzohydroximate de méthyle et 1,36 g (0,01 mole) d'isothiocyanate de phényle et on laisse au repos 72 heures. Un léger précipité apparaît, on le sépare par filtration, puis on ajoute au filtrat 10 ml d'éther anhydre, un nouveau précipité abondant apparaît. Ce dernier est recristallisé dans le méthanol. Il est identifié (spectre IR, RMN du proton, analyse centésimale) au composé III-6 : P.F = 140 °C. Rdt = 53 %. IR (CHCl₃) : $\nu_{C=N}$ = 1615 (F)

RMN (CDCl₃) : un singulet (3H) 2,38 et un multiplet (9H) 7,2 à 7,8.

analyse centésimale : (C₁₅H₁₂N₂OS) : calc. % : C. 67,22 ; H. 4,51 ; N. 10,45 ; O. 5,86 ; S. 11,96. Tr. : C. 65,89 ; H. 4,66 ; N. 10,48 ; S. 11,39.

III-7. P.F = 168 °C. Rdt = 53 %. IR (CHCl₃) : $\nu_{C=N}$ = 1590 (F) et 1610 (F) [RMN (CDCl₃) : un multiplet (10H) 7,3 à 7,6.

analyse centésimale : (C₁₄H₁₀N₂OS) : Calc. % : C. 66,14 ; H. 3,93 ; N. 11,02 ; O. 6,20 ; S. 12,59. Tr. : C. 66,11 ; H. 3,95 ; N. 10,95 ; O. 6,30 ; S. 12,55.

III-8. P.F = 166 °C. Rdt (43 %). IR (CHCl₃) : $\nu_{C=N}$ = 1590 (m) et 1605 (m). RMN (C₅D₅N) : un singulet (3) 3,9 et un multiplet (9) 6,7 à 7,3.

III-9. P.F = 93 °C. Rdt = 55 %. IR (CHCl₃) : $\nu_{C=N}$ (intra) = 1630 (m) et $\nu_{C=N}$ (exo) = 1680 (FF).

RMN (CDCl₃) : un multiplet (22H) 1 à 2 et un multiplet (5H) à 7,7.

analyse centésimale : (C₂₀H₂₇N₃O). Calc. % : C. 73,91 ; H. 8,37 ; N. 12,93 ; O. 4,79. Tr. : C. 65,79 ; H. 9,11 ; N. 12,09.

III-10. P.F = 192 °C. Rdt = 36 %. IR (CHCl₃) : $\nu_{C=N}$ (intra) = 1610 (faible) et $\nu_{C=N}$ (exo) = 1660 (FF).

soumis en mai 1985
accepté en janvier 1986

BIBLIOGRAPHIE

1. Oyamada K., Nagano M., Tobizuka J., Saito M. - Jpn. Kokai 7407, 284., CA : 1974, 80, 108540 S.
2. Pommer E.H., Hagen H., Fleig H. - Ger. Offen 2, 405, 324., CA : 1976, 84, (5), 31079 W.
3. Sumitomo Chemical Co. Ltd. Jpn Kokai Tokyo Koho, 80, 162, 705. CA : 1981, 95, (7), 56377 g.
4. Holdrege Ch. - Tr. U.S. 3, 669, 958., CA : 1972, 77, (21), 140051 g.
5. Holdrege Ch. - Tr. U.S. 3, 767, 646. CA : 1974, 80, (5), 27246 y.
6. Breuer H. - U.S. 3, 959, 259. CA : 1976, 85, (17), 123953 a.
7. Breuer H. - Fr. Demande 2, 282, 877. CA : 1977, 86, (17), 121357 f.
8. Descamps M., Areschka A. - Ger. Offen 2, 657, 902. CA : 1977, 87, (21), 167874 W.
9. Chinoin, G.V.T.G., Rt. Belg. 885, 633, CA : 1981, 95, (9), 80972 t.
10. Bock M.G., Smith R.L., Eur. Pat. Appl. EP., 43, 123. CA : 1982, 96, (23), 199737 f.
11. Burakevich J.V., Butler R.S., Volpp G.P. - J. Org. Chem., 1972, 37, (4), 593-6.

12. Zinner G., Dybowski U. - *Arch. Pharm.*, 1971, **304**, (12), 877-83.
13. Bast K., Christl M., Huisgen R., Mack W. - *Chem. Ber.*, 1972, **105**, (9), 2825-40.
14. Zeigler E., Kollenz G., Igel H. - *Monatsh. Chem.*, 1972, **103**, (2), 599-604.
15. Komatsu M., Ohshiro Y., Hayami S., Agawa T. - *J. Herocycl. Chem.*, 1974, **11**, (3), 437-40.
16. Gross M., Held P., Schubert H. - *J. Prakt. Chem.*, 1974, **316**, (3), 434-42.
17. Un Resat. - *Chim. Acta. Turc.*, 1974, **2**, (1), 1-16.
18. Zinner G., H Antelmann O. - *Arch. Pharm.*, 1974, **307**, (10), 780-5.
19. Iwao M., Kuraishi T. - *J. Herocycl. Chem.*, 1979, **16**, (4), 689-698.
20. Seide H., Huisgen R. et Grasley R. - *Chem. Ber.*, 1969 **102**, 226.
21. Zinner G., Nebel G., Hitze M. - *Arch. Pharm.*, 1970, **303**, (4), 317-20.
22. Werner A., *Ber.*, 1892, **25**, 27.
23. Exner O., Benn M.H. et Francis W. - *Can. J. Chem.*, 1968, **46**, 1873.
24. Davies J.H., Davies R.H. et Kirby P.J. - *Chem. Soc.*, 1968, **24**, 431.
25. Sauvatre H. - Thèse Fac. Sci. de PAU, 1969, 163.
26. Ben Hadj Amor A. - Thèse de spécialité Fac. Sci. de Tunis, 1977, 18.
27. Gurke O., Justus - *Leibigs Ann. Chem.*, 1880, **205**, 273.
28. Exner O., Shindler O. - *Helv. Chem. Acta*, 1969, **52**, 577.