

This article was downloaded by:

On: 28 January 2011

Access details: Access Details: Free Access

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SYNTHESE D'HYBRIDES 1,3,4-OXADIAZOLE-PHENOTHIAZINE

Elena Băcu^a; Magda Petrovanu^a; Axel Couture^b; Pierre Grandclaudon^b

^a Département de Chimie Organique, Faculté de Chimie, Université Al. I. Cuza, Iasi, Roumanie ^b

Laboratoire de Chimie Organique Physique, UPRESA N° 8009, Université des Sciences et Technologies de Lille I, Villeneuve d'Ascq Cédex, France

To cite this Article Băcu, Elena , Petrovanu, Magda , Couture, Axel and Grandclaudon, Pierre(1999) 'SYNTHESE D'HYBRIDES 1,3,4-OXADIAZOLE-PHENOTHIAZINE', Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 149: 1, 207 – 220

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509908037032

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509908037032>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESE D'HYBRIDES 1,3,4-OXADIAZOLE-PHENOTHIAZINE

ELENA BÂCU^a, MAGDA PETROVANU^a, AXEL COUTURE^b and
PIERRE GRANDCLAUDON^{b*}

^a*Département de Chimie Organique, Faculté de Chimie, Université Al. I. Cuza, Bd. Copou n° 11, Ro-6600 Iasi (Roumanie) and* ^b*Laboratoire de Chimie Organique Physique, UPRESA N° 8009, Université des Sciences et Technologies de Lille I, F-59655 Villeneuve d'Ascq Cédex (France)*

(Received 22 December, 1998; In final form 02 February, 1999)

A variety of 1,3,4-oxadiazoles **1** linked to the N atom of the phenothiazine framework through a two carbon atom chain has been prepared by condensation of the 3-(10*H*-phénothiazin-10-yl)propionic hydrazide **2** with different sulfurated reagents (CS₂, isothiocyanates, *O*-ethyl thiocarboxylates) and subsequent cyclization of the resulting products.

Divers 1,3,4-oxadiazoles **1** reliés à l'atome d'azote de la phénothiazine par un segment carboné à deux atomes ont été préparés par condensation de l'hydrazide de l'acide 3-(10*H*-phénothiazin-10-yl)propionique **2** avec différents réactifs soufrés (CS₂, isothiocyanates, thiocarboxylates de *O*-éthyle) et cyclisation des produits obtenus.

Keywords: phenothiazine; 1,3,4-oxadiazoles; hydrazide; thiosemicarbazine; thionoesters

INTRODUCTION

Bien que connue depuis plus d'un siècle, la classe des phénothiazines^[1] n'a réellement fait son entrée dans la pharmacopée qu'avec l'apparition de la prométhazine^[2] en 1946. Mais, depuis lors, elle a engendré une intense activité de recherche qui a débouché sur une grande variété de composés effectivement utilisés en thérapeutique^[3] et continue à susciter de nouveaux travaux dans l'espoir d'améliorer les activités pharmacodynamiques connues ou d'en découvrir de nouvelles.^[4]

* Corresponding author.

Dans le cadre des travaux engagés par notre groupe sur la synthèse de nouveaux dérivés de la phénothiazine^[5] et sur l'étude de leurs propriétés,^[6] nous avons notamment entrepris la construction d'hétérocycles pentagonaux azotés reliés au noyau phénothiazinique par un segment bicarboné^[7] attendant de cette combinaison une synergie favorable entre les propriétés des deux constituants.^[8] Notre objectif constant a été de conserver, dans les divers modèles imaginés, le pharmacophore le plus répandu dans les dérivés actifs de la phénothiazine où une chaîne intégrant trois atomes de carbone sépare les deux atomes d'azote, dont celui de la phénothiazine.^[9] Les premiers résultats^[6,7] nous ont encouragés à explorer de nouvelles combinaisons et à étendre, en particulier, nos études à la synthèse de diverses molécules hybrides phénothiazine-1,3,4-oxadiazole **1** (Schéma 1). En effet les 1,3,4-oxadiazoles sont connus pour la diversité de leurs propriétés puisque les 2-amino-1,3,4-oxadiazoles ont été étudiés aussi bien en tant que relaxants musculaires,^[10] analgésiques^[11] et anti-inflammatoires^[11,12] ou agents antimicrobiens^[13] et que certains 2-alkyl-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles sont décrits comme possédant une activité antirhinovirus^[14] ou un effet dépresseur sur le système nerveux central (CNS).^[15] D'autre part ces hétérocycles sont souvent utilisés comme bioisostères des amides et des esters.^[16]

RESULTATS ET DISCUSSION

La synthèse des hétérocycles de type 1,3,4-oxadiazole a fait l'objet de diverses revues^[17] et s'appuie essentiellement sur la déshydratation de diacylhydrazines. Depuis les premiers travaux de Stollé^[18] les études réalisées ont essentiellement porté sur la diversification des agents de déshydratation et/ou sur l'optimisation des conditions de réaction.^[19] Diverses autres méthodes de préparation préconisent la cyclisation oxydante d'hydrazones^[20] et semicarbazones,^[21] l'introduction d'un fragment monocarboné sur des hydrazides^[22] ou le réarrangement de tétrazoles.^[23]

L'hydrazide de l'acide 3-(10*H*-phénothiazin-10-yl)propionique **2** contient l'essentiel du squelette des hybrides ciblés **1** (Schéma 1). Il est facilement accessible, à partir de la phénothiazine, par un procédé en 4 étapes.^[7,24] L'introduction du dernier atome de carbone du cycle 1,3,4-oxadiazole peut alors s'effectuer de différentes manières: soit clas-

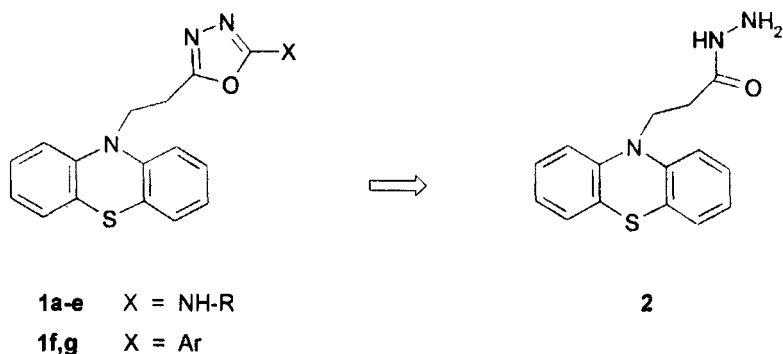


SCHÉMA 1

siquement par acylation de l'hydrazide suivie d'une cyclodeshydratation, soit par une des multiples autres voies évoquées précédemment. Bien que Bräuniger *et al.* aient démontré que la déshydratation de dérivés acylés des hydrazides des acides 3-(2- et 3-méthyl-10H-phénothiazin-10-yl)propioniques^[25] donne les 1,3,4-oxadiazoles attendus, les réactions sont capricieuses et nettement tributaires de la nature des déshydratants employés ainsi que de la température de réaction. Il en va de même pour l'insertion d'un atome de carbone par le biais d'orthoesters.^[26] De plus, il faut noter que la présence de l'unité phénothiazine dans les hydrazides de type **2** peut apporter certains désagréments notamment par réaction secondaire avec quelques déshydratants couramment utilisés (H_2SO_4 , POCl_3 , SOCl_2 par exemple) ainsi que par sa sensibilité aux températures élevées.^[1] C'est pourquoi, pour terminer la construction de la partie oxadiazole, nous avons choisi de tester plusieurs chemins réactionnels opposant à l'hydrazide **2** des réactifs soufrés.

Réaction avec le sulfure de carbone en milieu basique

La condensation des hydrazides avec le sulfure de carbone en présence de potasse alcoolique conduit aux dithiocarbazates de potassium et permet, par chauffage et dégagement de H_2S , l'obtention de sels de potassium de 2-mercapto-1,3,4-oxadiazoles.^[27] Cette réaction appliquée à l'hydrazide **2** fournit après neutralisation à l'acide chlorhydrique la Δ^2 -1,3,4-oxadiazole-

line-5-thione **3** avec un rendement de 83% (Schéma 2). La structure de **3** a été essentiellement établie à partir de l'analyse RMN ^{13}C dont les résultats ($\delta_{\text{C}2} = 162.0$ ppm et $\delta_{\text{C}5} = 177.7$ ppm) sont en parfait accord avec les valeurs des glissements chimiques proposées par Golfier *et al.*^[28] pour ce type de composé et confirmer la présence quasi exclusive du tautomère portant un groupe thione.^[29]

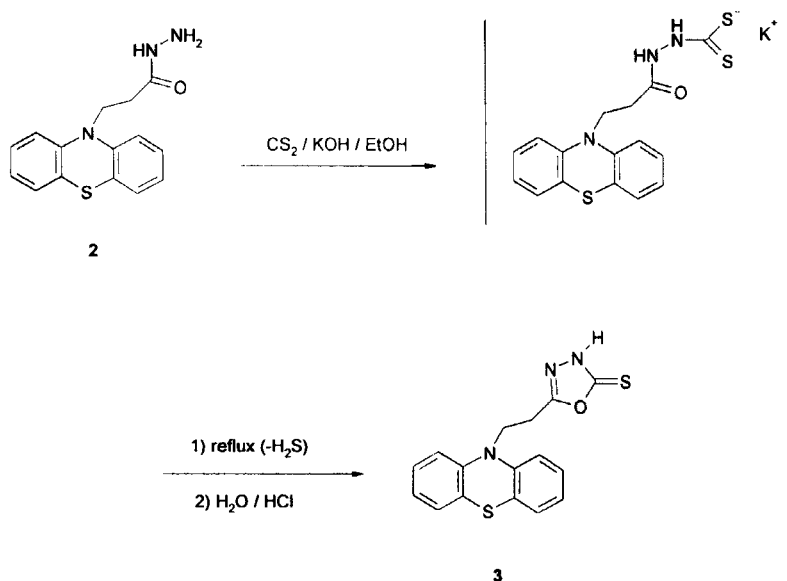


SCHÉMA 2

Condensation avec des isothiocyanates et cyclisation oxydante des thiosemicarbazides obtenus

Nous avons montré dans un article précédent^[7] que la condensation de divers isothiocyanates **4a-e** avec l'hydrazide **2** fournit les thiosemicarbazides 1,4-disubstitués **5a-e** avec d'excellents rendements.

Stollé préconise la cyclisation oxydante des thiosemicarbazides en présence d'oxyde de plomb (PbO).^[30] Néanmoins cette réaction s'est souvent révélée capricieuse, donnant parfois de faibles rendements ou se révélant inefficace. C'est notamment le cas pour Bräuniger *et al.* qui n'ont

observé aucune élimination de soufre ni formation d'oxadiazole par cette méthode.^[25] Compte tenu de l'affinité du soufre pour le mercure nous avons donc préféré l'oxyde de mercure (HgO) à l'oxyde de plomb.^[31] Ainsi la mise à reflux d'une solution éthanolique de thiosemicarbazide **5a-e** en présence de HgO rouge provoque sa transformation progressive en HgS noir. Après filtration du mélange chaud la solution obtenue laisse cristalliser les 5-(aryl et alkyl)amino-2-[2-(10*H*-phénothiazin-10-yl)éthyl]-1,3,4-oxadiazoles **1a-e** qui sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 3; Tableau 1).

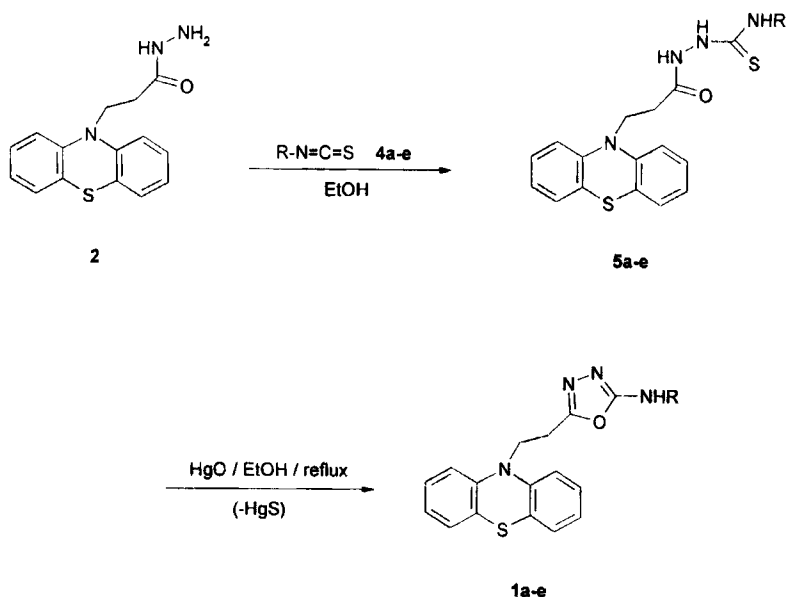


SCHÉMA 3

Les résultats rapportés ici complètent l'illustration de l'intérêt synthétique des thiosemicarbazides de type **5** puisque selon la nature du traitement qui leur est imposé ils peuvent conduire sélectivement soit à des triazoles par chauffage en milieu basique,^[7] soit à des thiadiazoles par cyclodéshydratation en milieu acide,^[7] soit enfin à des oxadiazoles par cyclisation oxydante.

TABLEAU I Oxadiazoles **1** préparés et intermédiaires **5** et **7**

	<i>R</i> or <i>Ar</i>	<i>Yield</i> (%)	<i>F</i> (°C)		<i>Yield</i> (%)	<i>F</i> (°C)
R =						
1a	C ₆ H ₅	87	210–211	5a	89	167–168
1b	(<i>p</i>)I-C ₆ H ₄	80	196–197	5b	87	173–174
1c	(<i>p</i>)F-C ₆ H ₄	76	206–207	5c	92	184–185
1d	(<i>p</i>)Me-C ₆ H ₄	82	227–228	5d	81	167–168
1e	C ₆ H ₅ -CH ₂	69	117–118	5e	76	187–188
Ar =						
1f	C ₆ H ₅	88	137–138	7f	83	131–132
1g	(<i>p</i>)MeO-C ₆ H ₄	84	171–172	7g	60	155–156

Condensation avec des thionoesters

Reynaud *et al.* ont proposé il y a quelques temps une nouvelle méthode d'accès aux 1,3,4-oxadiazoles préconisant la condensation de divers benzoylhydrazides avec des thiocarboxylates de *O*-éthyle (thionoesters).^[22c] Les auteurs précisent que l'intermédiaire réactionnel est un *N*-acylhydrazonate formé avec libération de H₂S. Cet hydrazonate n'a été isolé que dans l'un des cas étudiés car la condensation des deux réactifs effectuée à 80°C dans un alcool conduit directement à sa cyclisation en 1,3,4-oxadiazole.

La réaction de l'hydrazide **2** (2 equiv.) avec les thiobenzoates de *O*-éthyle **6f,g** (1 equiv.) effectuée dans les conditions décrites précédemment (glycol/acide acétique, 80°C) ne nous a jamais permis d'obtenir directement les oxadiazoles ciblés **1f,g** mais un mélange d'hydrazonates **7f,g** et des produits de condensation de ces hydrazonates avec l'hydrazide **2**. Diverses modifications du protocole (changement de la nature du solvant, augmentation de la température de réaction, variation de la composition du mélange réactionnel) n'ont apporté aucune amélioration dans les résultats obtenus. Néanmoins, en inversant les proportions d'hydrazide **2** (1 equiv.) et de thionoester **6f** ou **6g** (2 equiv.) et en portant le mélange à reflux d'éthanol pendant 8 heures, les hydrazonates **7f** et **7g** peuvent être obtenus libres de sous-produits avec des rendements tout à fait acceptables (Schéma 4, Tableau 1). La structure de **7f** a été confirmée par une autre

voie de synthèse reprenant la méthode de Golfier *et al.* qui préconise la mise en réaction de l'hydrazide **2** avec le phényltrichlorométhane en milieu éthanolique. [22a,32] L'analyse par RMN ^1H et ^{13}C des composés **7f** et **7g** fait apparaître la présence de deux conformères dans des proportions voisines de 1:1.

Toutefois la cyclisation des hydrazonates **7f,g** en oxadiazoles **1f,g** est parfaitement réalisable avec de bons rendements par chauffage à 170°C en tube scellé [22a] (Schéma 4, Tableau 1).

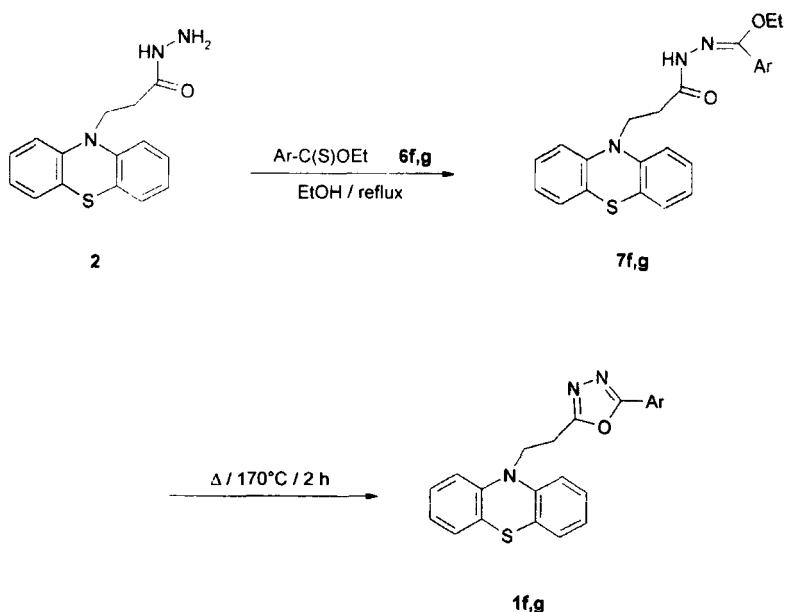


SCHÉMA 4

CONCLUSION

Les réactions décrites dans ce travail constituent une approche efficace de la synthèse de nouveaux dérivés de la phénothiazine dans lesquels cette structure hétérocyclique est reliée, à partir de son atome d'azote, au cycle 1,3,4-oxadiazole par le biais d'un segment carboné. Ce type de composés vient compléter la palette des hybrides constitués sur cette base et qui incluent diverses autres charpentes hétérocycliques à cinq chaînons.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert-Thermopan et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN (^1H et ^{13}C) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AM 300: solvant DMSO-*d*₆; déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS; constantes de couplage *J* en Hz. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre Riber 10-10 (EI) ou sur un spectromètre Finnigan MAT Vision 2000 (MALDI/TOF) et les spectres IR sur un appareil Spe-cord 71.

L'hydrazide **2**^[7,24] et les thiocarboxylates de *O*-éthyle **6f,g**^[33] ont été préparés selon des protocoles décrits précédemment.

5-[2-(10H-phénothiazin-10-yl)éthyl]-3H-[1, 3, 4]-oxadiazole-2-thione 3

L'hydrazide **2** (1.42 g, 5 mmol) est dissous progressivement sous agitation et à 0°C dans un mélange constitué de 20 mL d'éthanol et d'une solution de KOH (0.28 g, 5 mmol) dans l'eau (1 mL). On ajoute alors goutte à goutte 0.57 g (7.5 mmol) de CS₂ puis le mélange est porté à reflux pendant 3 h. La solution est concentrée et le solide obtenu est dissous dans l'eau. La solution est acidifiée avec HCl dilué, le précipité est filtré et recristallisé dans l'éthanol; cristaux blancs, 1.36 g (83%); F = 165–166°C.

RMN ^1H δ ppm: 7.08–7.25 (6H, m), 6.99–7.08 (2H, m), 4.29 (2H, t, *J* = 6.8), 3.15 (2H, d, *J* = 6.8); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 180.8, 177.7, 162.0, 144.2, 124.1, (CH) 127.7, 127.3, 122.9, 115.8 (CH₂) 42.7, 23.6; MS (EI) *m/z* (intensité relative): 327 (M⁺, 9), 199 (88), 198 (47), 180 (60), 167 (46); IR (KBr) ν cm⁻¹: 3200 (ν_{NH}), 1590 (ν_{CN}); Analyse C₁₆H₁₃N₃OS₂; Calc. %: C, 58.69; H, 4.00; N, 12.83. Tr. %: C, 58.62; H, 3.83; N, 12.96.

N-Acylthiosemicarbazides 5a-e; méthode générale

Une solution de l'hydrazide **2** (2.85 g, 10 mmol) et d'isothiocyanate **4a-e** (10 mmol) dans 15 ml d'éthanol est portée à reflux pendant une période de 6 à 10 h jusqu'à apparition d'un produit insoluble. Après refroidissement et filtration les produits obtenus sont lavés à l'éthanol.

***N*-Benzoylthiosemicarbazide 5a et *N*-(4-Iodobenzoyl)thiosemicarbazide 5b**

Ils ont été décrits dans un article précédent.^[7]

***N*-(4-Fluorobenzoyl)thiosemicarbazide 5c**

RMN ¹H δ ppm: 10.0 1 (1H, s), 9.66 (1H, s), 9.52 (1H, br. s), 7.48–7.64 (2H, m), 7.01–7.20 (8H, m), 6.96 (2H, t, *J* = 7.2), 4.16 (2H, t, *J* = 6.5), 2.68 (2H, d, *J* = 6.5); RMN ¹³C δ ppm: (C) 181.8, 170.1, 154.4 (d, *J*_{CF} = 244), 144.4, 123.3 (CH) 135.4, 127.7, 127.2, 122.7, 115.6, 114.8 (d, *J*_{CF} = 22.5), (CH₂) 42.4, 31.5; MS (MALDI/TOF) *m/z*: 439 (MH⁺); IR (KBr) ν cm⁻¹: 3230 (ν_{NH}), 1685 (ν_{CO}), 1615 (ν_{CN}), 1200 (ν_{CS}); Analyse C₂₂H₁₉FN₄OS₂; Calc. %: C, 60.25; H, 4.37; N, 12.78. Tr. %: C, 60.45; H, 4.21; N, 13.00.

***N*-(4-Méthylbenzoyl)thiosemicarbazide 5d**

RMN ¹H δ ppm: 10.00 (1H, s), 9.56 (1H, s), 9.46 (1H, br. s), 7.00–7.32 (10H, m), 6.96 (2H, t, *J* = 7.4), 4.16 (2H, t, *J* = 7.5), 2.68 (2H d, *J* = 7.5); RMN ¹³C δ ppm: (C) 181.0, 172.6 144.4, 137.9, 123.7, (CH) 128.6, 127.7, 127.1, 122.7, 115.6, (CH₂) 42.4, 31.5, (CH₃) 20.6; MS (MALDI/TOF) *m/z*: 435 (MH⁺); IR (KBr) ν cm⁻¹: 3220 (ν_{NH}), 1685 (ν_{CO}), 1620 (ν_{CN}), 1200 (ν_{CS}); Analyse C₂₃H₂₁N₄OS₂; Calc. %: C, 63.57; H, 5.10; N, 12.89. Tr. %: C, 63.46; H, 5.02; N, 12.72.

***N*-(Phénylacetyl)thiosemicarbazide 5e**

RMN ¹H δ ppm: 9.91 (1H, s), 9.42 (1H, s), 8.43 (1H, t, *J* = 5.8), 7.13–7.39 (9H, m), 7.05 (2H, d, *J* = 8.1), 6.95 (2H, t, *J* = 7.4), 4.76 (2H, d, *J* = 5.8), 4.15 (2H, t, *J* = 7.1), 2.67 (2H, d, *J* = 7.1); RMN ¹³C δ ppm: (C) 182.1, 170.1, 144.4, 139.2, 123.4, (CH) 128.1, 127.7, 127.2, 126.9, 123.4, 122.7, 115.6, (CH₂) 46.7, 42.4, 31.5; MS (MALDI/TOF) *m/z*: 435 (MH⁺); IR (KBr) ν cm⁻¹: 3230 (ν_{NH}), 1690 (ν_{CO}), 1620 (ν_{CN}), 1200 (ν_{CS}); Analyse C₂₃H₂₁N₄OS₂; Calc. %: C, 63.57; H, 5.10; N, 12.89. Tr. %: C, 63.35; H, 4.92; N, 13.11.

Synthèse des 5-aryl et alkylamino-2-[2-(10H-phénothiazin-10-yl)éthyl]-1,3,4-oxadiazoles 1a-e; méthode générale

Une suspension de thiosemicarbazide **5a-d** (1 mmol) et d'oxyde de mercure rouge (HgO, 0.325 g, 1.5 mmol) dans 15 mL d'éthanol est portée à

reflux sous agitation pendant 4 à 6 h. La suspension noire obtenue est filtrée à chaud. Après refroidissement, les oxadiazoles **1a-e**, qui se séparent sous forme de cristaux blancs, sont filtrés et séchés.

5-Phénylamino-2-[2-(10H-phénothiazin-10-yl)éthyl]-1,3, 4-oxadiazole 1a

RMN ^1H δ ppm: 10.45 (1H, s), 7.27–7.49 (5H, m), 7.06–7.14 (4H, m), 6.92 (2H, t, $J = 7.5$), 6.76 (2H, d, $J = 8.1$), 4.07 (2H, t, $J = 7.1$), 2.87 (2H, t, $J = 7.1$); RMN ^{13}C δ ppm : (C) 159.5, 150.9, 144.0, 133.5, 123.7, (CH) 129.5, 128.2, 127.6, 127.2, 122.8, 115.4, (CH₂) 43.4, 23.4; MS (MALDI/TOF) m/z : 387 (MH⁺); IR (KBr) ν cm⁻¹: 3130 (ν_{NH}) 1600 (ν_{CN}); Analyse C₂₂H₁₈N₄OS; Calc. %: C, 68.37; H, 4.69; N, 14.50. Tr. %: C, 68.03; H, 4.38; N, 14.60.

5-(4-Iodophényl)amino-2-[2-(10H-phénothiazin-10-yl)éthyl]-1,3,4-oxadiazole 1b

RMN ^1H δ ppm: 10.50 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J = 8.3$), 7.34 (2H, d, $J = 8.4$), 7.06–7.26 (6H, m), 6.97 (2H, t, $J = 7.2$), 4.30 (2H, t, $J = 6.4$), 3.21 (2H, d, $J = 6.4$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 159.5, 158.0, 144.3, 138.7, 124.0, (CH) 137.5, 127.7, 127.3, 122.9, 119.2, 115.7 (CH₂) 43.6, 23.1; MS (MALDI/TOF) m/z : 513 (MH⁺); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1595 (ν_{CN}); Analyse C₂₂H₁₇IN₄OS; Calc. %: C, 51.57; H, 3.34; N, 10.93. Tr. %: C, 51.28; H, 3.41 ; N, 11.12.

5-(4-Fluorophényl)amino-2-[2-(10H-phénothiazin-10-yl)éthyl]-1, 3,4-oxadiazole 1c

RMN ^1H δ ppm: 11.10 (1H, s), 7.24–7.37 (4H, m), 7.07–7.14 (4H, m), 6.90–6.95 (2H, m), 6.81 (2H, d, $J = 8.1$), 4.09 (2H, t, $J = 7.1$), 2.87 (2H, t, $J = 7.1$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 167.4, 162.1 (d, $J = 247$), 150.2, 144.1, 129.7, 123.8, (CH) 130.6 (d, $J = 9$), 127.6, 127.2, 122.8, 116.3 (d, $J = 23$), 115.5, (CH₂) 39.7, 23.4; MS (MALDI/TOF) m/z : 405 (MH⁺), IR (KBr) ν cm⁻¹: 1580 (ν_{CN}); Analyse C₂₂H₁₇FN₄OS: Calc. %: C, 65.33; H, 4.24; N, 13.85. Tr. %: C, 65.09; H, 3.97; N, 14.07.

5-(4-Méthylphényl)amino-2-[2-(10H-phénothiazin-10-yl)éthyl]-1,3,4-oxadiazole 1d

RMN ^1H δ ppm: 10.15 (1H, s), 7.26 (2H, d, $J = 8.2$), 7.18 (2H, d, $J = 8.2$), 7.05–7.13 (4H, m), 6.92 (2H, d, $J = 7.4$), 6.75 (2H, d, $J = 8.1$), 4.07 (2H, t,

$J = 7.2$), 2.86 (2H, d, $J = 7.2$), 2.34 (3H, s); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 159.9, 157.6, 144.3, 136.4, 130.4, 124.0, (CH) 129.5, 127.7, 127.3, 122.8, 116.9, 115.7, (CH₂) 43.6, 23.1, (CH₃) 20.3; MS (MALDI/TOF) m/z : 401 (MH⁺); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1580 (ν_{CN}); Analyse C₂₃H₂₀N₄OS; Calc. %: C, 68.98; H, 4.24; N, 13.85. Tr. %: C, 68.75; H, 4.07; N, 13.89.

5-Phénylméthylamino-2-[2-(10H-phénothiazin-10-yl)éthyl]-1,3,4-oxadiazole 1e

RMN ^1H δ ppm: 13.35 (1H, s), 6.85–8.10 (13H, m), 4.21 (2H, t, $J = 7.1$), 2.93 (2H, d, $J = 7.1$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 157.5, 152.8, 144.1, 144.2, 135.9, 123.5, (CH) 128.7, 128.3, 127.7, 127.2, 126.3, 122.7, 115.5, (CH₂) 46.7, 44.3, 23.1; MS (MALDI/TOF) m/z : 401 (MH⁺); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1580 (ν_{CN}); Analyse C₂₃H₂₀N₄OS; Calc. %: C, 68.98; H, 4.24; N, 13.85. Tr. %: C, 68.84; H, 4.50; N, 13.62.

Synthèse des hydrazonates 7f,g par condensation de l'hydrazide 2 avec les thiocarboxylates 6f,g

Une solution de l'hydrazide **2** (2.85 g, 10 mmol) et de thionoester **6f,g** (20 mmol) dans 15 mL d'éthanol est portée à reflux pendant 6 h jusqu'à fin du dégagement de H₂S. Après refroidissement l'hydrazonate cristallisé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

Hydrazonate 7f

RMN ^1H (mélange de deux conformères) δ ppm: 10.63 et 10.48 (1H, 2 \times s), 6.78–7.49 (13H, m), 4.14–4.25 (2H, m), 3.90–3.99 (2H, m), 2.81 et 3.01 (2H, 2 \times t, $J = 6.9$), 1.17–1.27 (3H, m); RMN ^{13}C (mélange de deux conformères; certains pics sont dédoublés) δ ppm: (C) 171.8, 166.7, 144.4 et 144.3, 130.1, 123.2 et 123.0, (CH) 128.6, 127.6 (2 pics), 127.5 et 127.3, 127.1, 122.6, 115.6 et 115.4, (CH₂) 66.4 (2 pics), 42.9 et 42.6, 32.1 (2 pics), (CH₃) 15.0 et 14.9; MS (MALDI/TOF) m/z : 418 (MH⁺); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1580 (ν_{CN}); Analyse C₂₄H₂₃N₃O₂S; Calc. %: C, 69.04; H, 5.55; N, 10.06. Tr. %: C, 69.24; H, 5.32; N, 10.22.

Hydrazonate 7g

RMN ^1H (mélange de deux conformères) δ ppm: 10.55 et 10.37 (1H, 2 \times s), 7.55 (2H, d, $J = 8.8$), 7.42 (2H, d, $J = 8.8$), 6.79–7.24 (8H, m),

4.02–4.19 (2H, m), 3.89–3.98 (2H, m), 3.78 et 3.79 (3H, 2 × s), 2.79 et 3.02 (2H, 2 × t, $J = 7.0$), 1.18–1.26 (3H, m); RMN ^{13}C (mélange de deux conformères) δ ppm : (C) 171.6, 166.6, 160.7, 144.3 et 144.4, 129.8, 123.0 et 123.2, (CH) 128.9 et 129.1, 127.7, 127.1, 122.6, 115.4 et 115.6, (CH₂) 66.3 et 66.4, 55.3, 42.6 et 42.9, 30.9 et 32.1, 14.9 et 15.0; MS (MALDI/TOF) m/z : 432 (MH⁺); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1580 (ν_{CN}); Analyse C₂₅H₂₅N₃O₂S; Calc. %: C, 69.58; H, 5.84; N, 9.74. Tr. %: C, 69.73; H, 6.11; N, 9.47.

Préparation de l'hydrazonate **7f** par condensation de l'hydrazide **2** avec le phényltrichlorométhane

Un mélange de 2.85 g d'hydrazide **2** (10 mmol), de 1.96 g phényltrichlorométhane (10 mmol), de 2.12 g de carbonate de sodium anhydre (20 mmol) et de 50 mL d'éthanol est porté à reflux sous agitation pendant 8 h. La suspension obtenue est alors filtrée à chaud et concentrée. L'hydrazonate **7f** (3.25 g, 78%) qui cristallise à froid est traité comme précédemment.

Cyclodéshydratation des hydrazonates **7f,g** en 1,3,4-oxadiazoles **1f,g**

Les hydrazonates **7f,g** sont chauffés en tube scellé à 170–175°C pendant 2 h. Les solides obtenus sont recristallisés dans un mélange éthanol-acétone (5:2) pour fournir les oxadiazoles **1f,g** sous forme de cristaux blancs.

5-Phényl-2-[2-(10H-phénothiazin-10-yl)éthyl]-1,3,4-oxadiazole **1f**

RMN ^1H δ ppm: 7.80 (2H, dd, $J = 7.9, 1.5$), 7.47–7.59 (3H, m), 7.26–7.10 (6H, m), 6.95 (2H, dt, $J = 7.3, 1.0$), 4.42 (2H, t, $J = 6.6$), 3.37 (2H, d, $J = 6.6$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 172.6, 164.8, 163.9, 144.2, 131.7, 124.2, 123.5, (CH) 129.3, 127.7, 127.2, 126.3, 122.8, 115.9, (CH₂) 43.6, 23.4; MS (MALDI/TOF) m/z : 372 (MH⁺); IR (KBr) ν cm⁻¹: 1580 (ν_{CN}); Analyse C₂₂H₁₇N₃OS; Calc. %: C, 71.14; H, 4.61 ; N, 11.31. Tr. %: C, 70.93; H, 4.40 ; N, 11.07.

5-(4-Méthoxyphényl)-2-[2-(10H-phénothiazin-10-yl)éthyl]-1,3,4-oxadiazole **1g**

RMN ^1H δ ppm: 7.75 (2H, d, $J = 9.0$), 7.12–7.24 (6H, m), 7.07 (2H, d, $J = 9.0$), 6.96 (2H, dt, $J = 7.4, 1.2$), 4.41 (2H, t, $J = 6.6$), 3.82 (3H, s), 3.34

(2H, t, $J = 6.6$); RMN ^{13}C δ ppm: (C) 164.2, 163.8, 161.8, 144.3 124.1 115.8, (CH) 128.1, 127.7, 127.2, 122.8, 115.9, 114.7, (CH₂) 43.6, 23.3, (CH₃) 55.5; MS (MALDI/TOF) m/z : 386 (MH⁺), IR (KBr) ν cm⁻¹: 1580 (ν_{CN}); Analyse C₂₃H₁₉N₃OS; Calc. %: C, 71.66; H, 4.97; N, 10.90. Tr. %: C, 71.89; H, 4.73; N, 10.75.

Acknowledgements

L'un de nous (E. B.) remercie le Ministère Français des Affaires Etrangères pour son aide.

References

- [1] a) S. P. Massie, *Chem. Rev.*, **54**, 797 (1954);
b) C. Bodea et I. Silberg, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **9**, 321 (1968).
- [2] a) B. N. Halpern et R. Ducrot, *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **140**, 361 (1946);
b) B. N. Halpern, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **29**, 309 (1947);
c) B. N. Halpern, *Acta Allergol.*, **1**, 3 (1948) et références citées.
- [3] a) A. Lespagnol, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1291 (1960);
b) J. E. Kristiansen, *Dan. Med. Bull.*, **36**, 178 (1989).
- [4] Voir, par exemple:
a) D. Lednicer et L. A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis* (Wiley, New York, 1976), vol. 1, pp. 372–392;
b) R. R. Gupta, *Bioactive Molecules. Phenothiazines and 1,4-Benzothiazines, Chemical and Biological Aspects* (Elsevier, Amsterdam, 1988), vol. 4;
c) A. S. Horn, *Comprehensive Medicinal Chemistry*, ed. J. C. Emmett (Pergamon Press, Oxford, 1990), vol. 3, p. 321;
d) C. Chan, H. Yin, J. Garforth, J. H. McKie, R. Jaouhari, P. Speers, K. T. Douglas, P. J. Rock, V. Yardley, S. L. Croft et A. H. Fairlamb, *J. Med. Chem.*, **41**, 148 (1998).
- [5] a) E. Băcu, M. Petrovanu, I. Ciocoiu et O.-C. Mungiu, *An. St. Univ. Iasi*, **3**, 135 (1995);
b) C. Guran, E. Băcu, I. Ciocoiu, M. Bojin, P. Diaconescu, V. Iliuc et O. Jinga, *Roum. Biotechnol. Lett.*, **2**, 243 (1997);
c) E. Băcu, M. Petrovanu, P. Grandclaoudon et A. Couture, *Roum. Biotechnol. Lett.*, **2**, 383 (1997);
d) C. Guran, E. Băcu, I. Ciocoiu, N. Carp et V. Iliuc, *Roum. Biotechnol. Lett.*, **3**, 123 (1997);
e) E. Băcu, M. Petrovanu, P. Grandclaoudon et A. Couture, *Rev. Roum. Chim.*, 1998, sous presse.
- [6] E. Băcu, M. Petrovanu, C. Antohie, I. Ciocoiu et O.-C. Mungiu, *Ann. pharmaceutiques françaises*, **55**, 269 (1997).
- [7] E. Băcu, M. Petrovanu, P. Grandclaoudon et A. Couture, *Phosporus, Sulfur and Silicon*, **108**, 231 (1996).
- [8] Pour d'autres exemples, voir:
a) H. Shiraï, T. Hayazaki et T. Aoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1987 (1970);
b) P. Lopez-Alvarado, C. Avendano, M. T. Grande et J. C. Menendez, *Heterocycles*, **31**, 1983 (1990);
c) P. Lopez-Alvarado, C. Avendano et J. C. Menendez, *Heterocycles*, **32**, 1003 (1991);
d) G. Boyer, J. P. Gailly et J. Barbe, *Heterocycles*, **41**, 487 (1995);
e) G. Mehta, T. Sambaiah, B. G. Maiya, M. Sirish et A. Dattagupta, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 295 (1995).
- [9] a) A. Felmeister, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 151 (1972);
b) J. Schmutz et C. W. Picard, *Handb. Exp. Pharmacol., Psychotropic Agents, Part 1*,

- 55, pp. 3–26 (1980);
 c) J. Hyttel, J. Arnt et K. P. Boegesoe, *CRC Handb. Stereoisomers. Drugs in Psychopharmacology*, ed. D.F. Smith (CRC Press, 1984), pp. 143–214;
 d) P. R. Andrews et E. J. Lloyd, *Med. Res. Rev.*, **2**, 355 (1982).
- [10] H. L. Yale et L. K. Losee, *J. Med. Chem.*, **9**, 478 (1966).
- [11] M. D. Mullican, M. W. Wilson, D. T. Connor, C. R. Kostlan, D. J. Schrier et R. D. Dyer, *J. Med. Chem.*, **36**, 1090 (1993).
- [12] M. Santagati, M. Modica, A. Santagati, F. Russo, A. Caruso, V. Cutuli, E. Di Pietro et M. Amico-Roxas, *Pharmazie*, **49**, 880 (1994).
- [13] N. S. Habib, R. Soliman, F. A. Ashour et M. El-Taiebi, *Pharmazie*, **52**, 746, (1997).
- [14] G. D. Diana, D. L. Volkots, T. J. Nitz, T. R. Bailey, M. A. Long, N. Vescio, S. Aldous, D. C. Pevear et F. J. Dukto, *J. Med. Chem.*, **37**, 2421 (1994).
- [15] S. K. Tandon, D. C. Doval, K. Shanker et J. N. Sinha, *Pharmazie*, **37**, 388, (1988).
- [16] S. Borg, G. Estienne-Bouhtout, K. Luthman, I. Csöreg, W. Hesselink et U. Hacksell, *J. Org. Chem.*, **60**, 3112 (1995) et références citées.
- [17] Voir, par exemple :
 a) L. C. Behr dans *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, ed. A. Weissberger (Wiley, New York, 1962), vol. 17. pp. 263–282;
 b) A. Hetzheim, K. Möckel, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **7**, 183 (1993);
 c) J. Hill dans *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, ed. K. T. Potts (Pergamon Press, Oxford, 1984), vol. 6, pp. 427–446.
- [18] R. Stollé, *Chem. Ber.*, **32**, 797 (1899).
- [19] Parmi les références récentes voir, par exemple:
 a) P. Cauliez, D. Couturier, B. Rigo, D. Fasseur et P. Halama, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 921 (1993) et références citées;
 b) P. H. J. Carlsen et K. B. Jorgensen, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 805 (1994) et références citées.
- [20] a) R. Milcent et G. Barbier, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 77 (1983); b) E. Jedlowska et J. Lesko, *Synth. Commun.*, **24**, 1879 (1994).
- [21] G. Blankenstein et K. Mockel, *Chem. Ber.*, **95**, 69 (1962).
- [22] a) M. Golfier et R. Milcent, *Synthesis*, 946 (1979); b) A. S. Shawali et A.-G. A. Fahmi, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 1089 (1977); c) P. Reynaud, Y. El-Hamad, C. Davrinche et E. Nguyen-Tri-Xuong, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 991 (1992).
- [23] a) W. Olgivie et W. Rank, *Can. J. Chem.*, **65**, 166 (1987); b) B. S. Jursic et Z. Zdravskowski, *Synth. Commun.*, **24**, 1575 (1994).
- [24] a) N. L. Smith, *J. Org. Chem.*, **15**, 1125 (1950); b) E. F. Godefroi et E. L. Wittle, *J. Org. Chem.*, **21**, 1163 (1956).
- [25] B. Albrecht et H. Bräuniger, *Pharmazie*, **27**, 282 (1972).
- [26] H. Bräuniger et W. Delzer, *Pharm. Z.*, **106**, 793 (1967).
- [27] R. W. Young et K. H. Wood, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 400 (1955).
- [28] G. Aranda, M. Dessolin, M. Golfier et M. G. Guillerez, *Org. Magn. Reson.*, **18**, 159 (1982).
- [29] A. S. Shawali, M. S. Rizk, A. O. Abdelhamid, M. A. Abdalla, C. Parkanyi et M. Wojciechowska, *Heterocycles*, **20**, 2211 (1983).
- [30] R. Stollé et K. Fehrenbach, *J. Prakt. Chem.*, **122**, 289 (1929).
- [31] J. M. Kane et M. H. Staeger, *Synth. Commun.*, **22**, 1 (1992).
- [32] H. M. Hassaneen, A. H. Shetta, N. M. Elwan et A. S. Shawali, *Heterocycles*, **19**, 1477 (1982).
- [33] a) A. Couture, P. Grandclaude et E. Huguerre, *Tetrahedron*, **45**, 4153 (1989);
 b) P. Reynaud, R. C. Moreau et J. P. Samana, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3628 (1965).