

This article was downloaded by:

On: 29 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'OXADIAZOLES ET D'OXAZOLES THIOPHENIQUES

Boualem Oussaid^a; Leila Moeini^a; Bernard Garrigues^a; Didier Villemin^b

^a Laboratoire d'Activation Moléculaire par l'Electricité, le Rayonnement et l'Energie Sonore (AMPERES). Bt. II R1, Université Paul Sabatier, Toulouse Cedex, France ^b Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Caen, I.S.M.R.A., U.R.A. 480 CNRS, Caen Cedex, France

To cite this Article Oussaid, Boualem , Moeini, Leila , Garrigues, Bernard and Villemin, Didier(1993) 'SYNTHESE D'OXADIAZOLES ET D'OXAZOLES THIOPHENIQUES', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 85: 1, 23 – 30

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509308038178

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509308038178>

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'OXADIAZOLES ET D'OXAZOLES THIOPHENIQUES

BOUALEM OUSSAID, LEILA MOEINI et BERNARD GARRIGUES*

*Laboratoire d'Activation Moléculaire par l'Electricité, le Rayonnement et
l'Energie Sonore (AMPERES). Bât. II R1, Université Paul Sabatier, 118 route de
Narbonne. 31062 Toulouse Cedex, France*

et

DIDIER VILLEMIN

*Ecole Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Caen, I.S.M.R.A., U.R.A. 480
CNRS, F-14050 Caen Cedex-France*

(Received October 19, 1993; in final form November 30, 1993)

Some potentially active drugs: oxadiazoles (4, 8, 17), oxazoles (10, 12a, 12b, 13) heterocycles substituted by a thiophenic moiety have been prepared by a multistep procedure.

Key words: Thiophene; oxadiazole; oxazole; potentially active drugs.

INTRODUCTION

Durant ces dernières années la chimie des oxadiazoles^{1–3} a connu une grande extension. Ces hétérocycles sont présents dans des vasodilatateurs coronaires,⁴ anesthésiques locaux,⁵ anxiolytiques⁶ et enfin ils présentent une activité diurétique qui préserve la fuite du potassium de l'organisme.⁷

Les oxazoles⁸ forment une classe importante d'hétérocycles et les oxazoles^{9–13} substitués sont des intermédiaires utiles en synthèse organique. Ces hétérocycles existent dans un certain nombre de produits naturels^{14,15} et présentent un grand intérêt du point de vue pharmacologique: les oxazoles ont une activité anti-inflammatoire,¹⁶ hypoglycémique,¹⁷ inhibiteur d'aldose réductase¹⁸ et ils jouent, enfin, un rôle dans l'agrégation plaquettaire.¹⁹

A notre connaissance, le reste thiophénique qui présente une activité pharmacologique importante, n'a été introduit que rarement comme substituant des oxadiazoles et oxazoles. Seule, la 2-phenyl, 5 (2-thienyl)-1,3,4 oxadiazole a été obtenue par oxydation des aroylhydrazones par le bioxyde de plomb.¹ Nous nous proposons dans ce travail de synthétiser de nouveaux oxadiazoles et d'oxazoles contenant un substituant thiophène, dans le but d'en évaluer les propriétés pharmacologiques.

RESULTATS ET DISCUSSION

Il existe dans la littérature un certain nombre de méthodes permettant de préparer des 1,2,4-oxadiazoles disubstituées sur les carbones 3 et 5.^{20–23} Nous avons choisi

dans ce travail la méthode qui consiste à cycliser par chauffage une amidoxime préalablement O acylée.²⁴

L'acide thiophénique **1** est transformé en présence de chlorure de thionyle en chlorure d'acide **2** déjà décrit.²⁵ La tertibutylamidoxime réagit avec ce chlorure d'acide pour former l'amidoxime O acylée **3** qui, après chauffage au reflux du toluène, permet d'accéder à la 1,2,4-oxadiazole recherchée (**4**) avec un rendement de 40% (Schéma 1).

Nous avons essayé de préparer une 1,3,4 oxadiazole disubstituée en position 2 et 5 par un noyau thiophénique. Notre stratégie de synthèse a consisté à préparer l'hydrazide **6**,²⁶ à partir du chlorure d'acide **5**. Nous avons isolé le dihydrazide **7** par action d'un autre équivalent du chlorure d'acide **5**. Le chauffage dans le chlorure

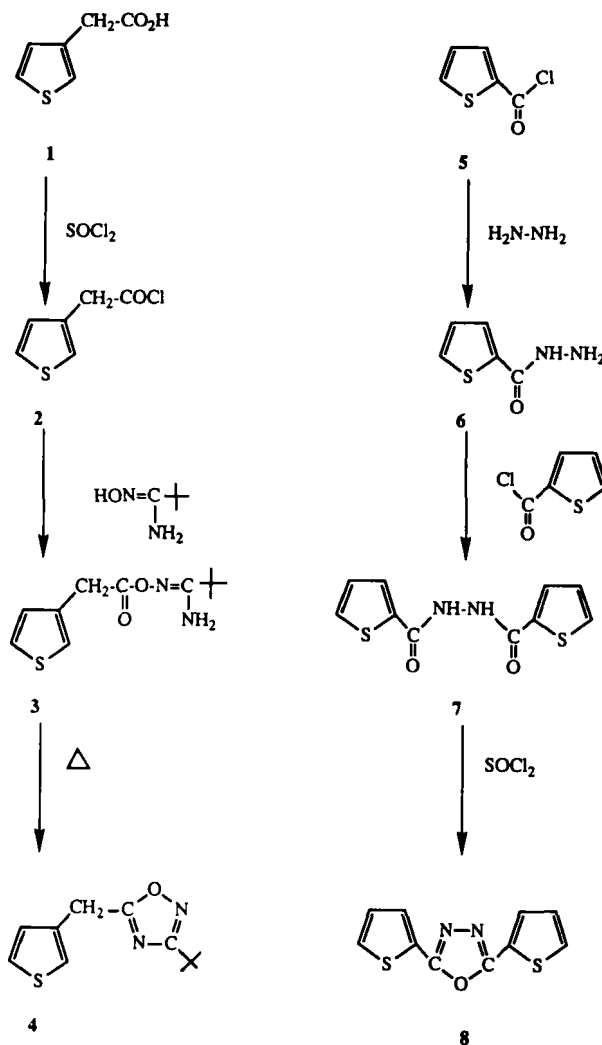


SCHÉMA 1

de thionyle permet de synthétiser le bis 2,5-(2-thienyl) 1,3,4 oxadiazole (**8**) avec un rendement de 95% (Schéma 1).

Nous avons orienté nos recherches vers la synthèse d'oxazoles substituées par un noyau thiophénique en position 2. Pour cela, nous avons utilisé la réaction des dicétones monoximes avec les aldéhydes aromatiques, qui conduit aux oxazoles N-oxydes, réaction décrite pour la première fois par Diels.²⁷ L'acide chlorhydrique catalyse la cyclocondensation du 2-formyl thiophène avec la 2,3-butanedione monoxime pour former la nitrone **9**. La réduction de cet intermédiaire est effectuée par le couple, Zn/acide acétique et conduit à l'oxazole recherchée **10** contenant un substituant 2-thiényle en position 2 (Schéma 2).

Afin de préparer des oxazoles substituées par un noyau thiophénique, cette fois-ci en position 5, nous avons mis à profit l'énorme potentialité du tosylméthylisonitrile (tosmic). Ainsi, lorsqu'on fait réagir le tosylméthylisonitrile avec le 2-formyl thiophène en utilisant comme base HNa, dans le diméthylsulfoxyde, nous avons obtenu l'oxazoline **11**. L'élimination d'acide paratoluène sulfénique qui conduirait à l'oxazole recherchée **12a** n'est pas observée. Si, l'hydrure de sodium est remplacé par le carbonate de sodium dans le méthanol,²⁸ les 5-thiényle oxazoles attendues ont été isolées (**12a**: 2-thiényle et **12b**: 3-thiényle) respectivement à partir du 2-formyl et du 3-formyl thiophène, avec des rendements respectifs de 77 et 56% (Schéma 3).

La réaction a été étendue au 2,5-di-formyl thiophène qui, après chauffage prolongé au reflux du méthanol, permet d'isoler la di-oxazole thiophénique **13**.

Enfin, nous avons modifié les conditions opératoires en utilisant comme base le tertibutylate de potassium et comme solvant le tétrahydrofurane.²⁹ Nous avons alors obtenu, à partir du 3-formyl thiophène le nitrile **14**.³⁰

Ce nitrile, en présence d'azoture de sodium et de chlorure d'aluminium permet d'accéder au tétrazole thiophénique **15**. Nous avons synthétisé la 1,2,4-oxadiazole **17** à partir du 3-thiényle-acétonitrile **14** qui est transformé en amidoxime **16** puis cyclisé après chauffage dans l'anhydride acétique.

L'étude des propriétés pharmacologiques des produits obtenus est en cours.

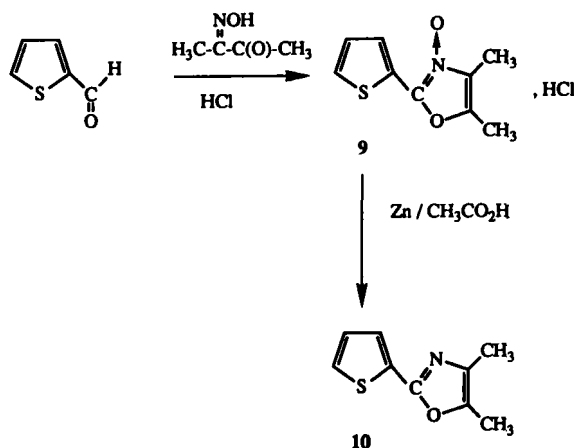


SCHÉMA 2

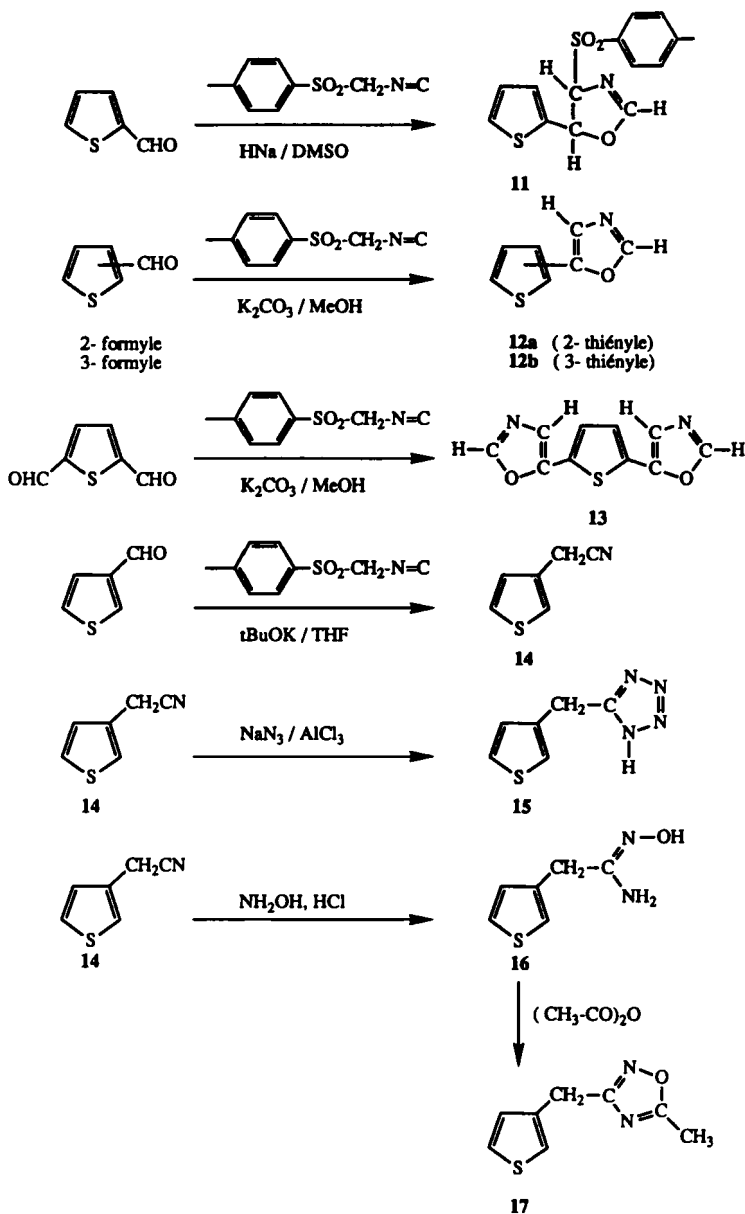


SCHÉMA 3

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les points de fusion, non corrigés ont été déterminés en tubes capillaires avec un appareil Tottoli, Büchi. Les spectres IR ont été obtenus en suspension dans le nujol ou sous forme de film, entre lames CaF_2 , enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer 257. Les spectres de RMN¹H ont été effectués avec un appareil Bruker AC 250 ou AC 80. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS, et les constantes de couplage en Hz. Les analyses élémentaires ont été effectuées par

le service de microanalyse de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Toulouse, En outre, les chromatographies analytiques sont effectuées sur plaque de silice Riedel-de Haen ref 37333. L'appareil de spectrographie de masse utilisé est un Nermag R 10-10 H.

Composé 3: A 0,36 g ($3,1 \cdot 10^{-3}$ mole) de tertibutylamidoxime dans 30 ml de chloroforme et 0,31 g ($3,1 \cdot 10^{-3}$ mole) de triéthylamine, 0,5 g ($3,1 \cdot 10^{-3}$ mole) du chlorure d'acide 2 sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant un jour à température ambiante puis évaporé à sec. Le produit est purifié par séparation sur colonne de silice (éluant:acétate d'éthyle/chloroforme:1/1) (F = 75°C, Rdt = 45%).

RMN¹H (CDCl₃): 7,28 (dd, 1H, $^4J_{25} = 2,9$, $^3J_{45} = 4,9$, H₅); 7,18 (ddt, 1H, $^4J_{25} = 2,9$, $^4J_{24} = 1,3$, $^4J = 0,8$, H₂); 7,06 (dd, 1H, $^4J_{24} = 1,3$, $^3J_{45} = 4,9$, H₄); 3,80 (t, 2H, $^4J = 0,8$, CH₂); 1,23 (s, 9H, CH₃).
RMN¹³C (CDCl₃): 166,9 (s, C=O); 164,6 (s, C=N); 133,6 (s, C thio); 128,6 (s, CH thio); 125,8 (s, C thio); 122,9 (s, C thio); 35,4 (s, C-(CH₃)₃); 34,9 (s, CH₂); 27,9 (s, CH₃).
IR: 1629 cm⁻¹ (C=N); 1740 cm⁻¹ (C=O).
C₁₁H₁₆N₂O₂S: MM = 240,32; Cal.: C (54,97) H (6,71) N (11,66); tr.: C (54,85) H (6,64) N (11,30).

Composé 4: 2,2 g (10^{-2} mole) de 3 dans 30 ml de toluène est chauffé à reflux pendant une semaine. Après évaporation du solvant le produit impur est purifié sur une colonne de silice (éluant:acétate d'éthyle/cyclohexane:1/9). Le produit obtenu est une huile (Rdt = 49%).

RMN¹H (DMSO): 7,54 (ddt, 1H, $^4J_{25} = 2,9$, $^3J_{45} = 4,9$, $^5J = 0,3$, H₅); 7,42 (ddt, 1H, $^4J_{25} = 2,9$, $^4J_{24} = 1,3$, $^5J = 0,4$, H₂); 7,08 (ddt, 1H, $^4J_{24} = 1,3$, $^3J_{45} = 4,9$, $^4J = 0,3$, H₄); 4,33 (m, 2H, CH₂); 1,29 (s, 9H, CH₃).
RMN¹³C (DMSO): 177,3 (s, C=N); 177,0 (s, C=N); 133,6 (s, thio); 128,2 (s, thio); 127,6 (s, thio); 123,4 (s, thio); 35,7 (s, C-CH₃); 27,9 (s, CH₃).

Composé 7: A une suspension 0,3 g ($2,1 \cdot 10^{-3}$ mole) de 6 dans 6 ml de DMF et 0,3 g ($3 \cdot 10^{-3}$ mole) de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte 0,44 g ($2,1 \cdot 10^{-3}$ mole) de 5. Le mélange est laissé sous agitation 24 heures à température ambiante. On ajoute 50 ml de HCl 1N, un précipité blanc se forme, il est solubilisé par addition de 20 ml d'acétate d'éthyle. Après extraction par (3 × 40 ml) d'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium puis évaporée à sec. Un solide est obtenu (F > 240°C, Rdt = 70%).

RMN¹H (DMSO): 10,50 (s, 2H, NH); 7,89 (m, 2H, H₃, H₅); 7,22 (dd, 2H, $^3J_{34} = 3,7$, $^4J_{45} = 4,9$, H₄).
RMN¹³C (DMSO): 160,8 (s, C=O); 138,9 (s, CH thio); 137,1 (s, C thio); 131,8 (s, C thio); 128,1 (s, C thio).
C₁₀H₈N₂O₂S₂: MM = 252,30; Cal.: C (47,60) H (3,20) N (11,11); tr.: C (47,69) H (3,04) N (11,22).

Composé 8: 0,1 g ($3,9 \cdot 10^{-4}$ mole) de 7 dans 5 ml de SOCl₂ sont chauffés au reflux du solvant pendant 5 heures. Le solvant est évaporé à sec, un produit solide est obtenu (Rdt = 95%).

RMN¹H (CDCl₃): 7,82 (m, 2H, thio); 7,57 (m, 2H, thio); 7,24 (m, 2H, thio).
RMN¹³C (CDCl₃): 160,3 (s, C=N); 130 (s, thio); 129 (s, thio) 128 (s, thio); 124,9 (s, thio).
C₁₀H₆N₂OS₂: MM = 234,28; Cal.: C (51,26) H (2,56) N (11,94); tr.: C (51,55) H (2,70) N (11,75).

Composé 9: 2 g ($18 \cdot 10^{-3}$ mole) de 2-formyl thiophène et 2 g ($19,7 \cdot 10^{-3}$ mole) de 2,3 butane dione monoxime sont mélangés dans 12 ml d'acide acétique glacial. Ce mélange est traité sous courant d'acide chlorhydrique gazeux pendant deux heures et demie. Puis on laisse agiter le mélange à température ambiante. 300 ml d'éther éthylique sont ajoutés pour faire précipiter le produit. Un solide blanc est obtenu par filtration (F = 215°C-216°C, Rdt = 78%).

RMN¹H (DMSO): 7,95 (m, 2H, H₅ et H₃); 7,31 (dd, 1H, $^3J_{34} = 3,9$, $^3J_{45} = 4,8$, H₄); 2,39 (s, 3H, CH₃); 2,17 (s, 3H, CH₃).
IR (nujol): 1685 cm⁻¹ (C=N).
Analyses C₉H₆NO₂S, HCl, MM = 231,69. Cal.: C (46,7) H (4,34) N (6,07); tr: C (46,17) H (4,36) N (6,36).

Composé 10: A 2 g ($8 \cdot 10^{-3}$ mole) de 9 en solution dans 15 ml de chloroforme à -50°C, des petites portions (0,5 équivalent ($282 \cdot 10^{-3}$ mole)) de zinc, puis 15 ml d'acide acétique sont ajoutés. La solution est rechauffée à la température ambiante et agitée pendant une demi-heure. La réaction est suivie par

chromatographie sur couche mince de silice. Le mélange est filtré et 80 ml d'eau sont ajoutées. Après extraction à l'acétate d'éthyle (4 × 30 ml), séchage sur le sulfate de sodium et évaporation à sec, nous avons obtenu un liquide vert qui a été purifié sur colonne de silice (éluant acétate d'éthyle); Rdt = 46%.

RMN¹H (CDCl₃): 7,55 (dd, 1H, ⁴J₃₅ = 1,2, ³J₃₄ = 3,6, H₃); 7,32 (dd, 1H, ⁴J₃₅ = 1,2, ³J₄₅ = 5,0, H₅); 7,05 (dd, 1H, ⁴J₄₅ = 5,0, ³J₃₄ = 3,6, H₄); 2,20 (d, 3H, ⁵J_{HH} = 0,8, CH₃); 2,1 (d, 3H, ⁵J_{HH} = 0,8, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): 155,4 (s, C=N); 142,9 (s, C₂ thio); 131,8 (s, oxazole); 130,5 (s, oxazole); 127,8 (s, thio); 127,2 (s, thio); 126,6 (s, thio); 10,2 (s, CH₃); 10,0 (s, CH₃).

IR (nujol): 1640 cm⁻¹ (C=N).

Analyses C₉H₈SNO: MM = 179,23; Cal.: C (60,31) H (5,02) N (7,82); tr.: C (59,76) H (5,02) N (7,95).

Composé 11: A 0,24 g (0,01 mole) de NaH dans 5 ml de diméthylsulfoxyde, sous argon, est ajouté, goutte à goutte, un mélange de 1,95 g (0,01 mole) de tosylméthylisonitrile et 1,12 g (0,01 mole) de 2-formyl thiophène en solution dans le THF anhydre. Le milieu réactionnel abandonné 72 heures sous agitation, est ensuite évaporé à sec. Le produit pur est obtenu sous forme d'huile après purification par chromatographie sur colonne de silice avec pour éluant méthanol/chloroforme: 1/9, R_f = 0,9, Rdt = 59%.

RMN¹H (DMSO) = 7,80–6,93 (m, 9H, thio, arom., H₂ et H₃ oxadiazoline); 4,35 (s, 1H, H₄ oxadiazoline); 2,42 (s, 3H, CH₃).

IR (entre lames): 1620 cm⁻¹ (C=N).

Ionisation chimique (NH₃): [M + H]⁺ = 308 (2,3%).

Composé 12a: Sous atmosphère d'argon, 1 g (0,0088 mole) de 2-formyl thiophène et 1,74 g (0,0089 mole) de tosmic sont dissous dans 50 ml de méthanol. 2,46 g (0,0178 mole) de carbonate de potassium sont ajoutés. Le milieu réactionnel est chauffé 24 h au reflux. Après évaporation à sec, le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, la partie insoluble est éliminée par filtration. Le produit pur est obtenu par addition d'acide chlorhydrique en solution dans l'éther. Le précipité est filtré puis séché dans un dessiccateur (Rdt = 77%, F = 112°C).

RMN¹H (DMSO): 9,57 (s, 1H, NH); 8,38 (s, 1H, H₂ oxazole); 7,47 (s, 1H, H₄ oxazole); 7,66–7,08 (m, 3H, thio).

IR(KBr): 1616 cm⁻¹ (C=N).

Analyses: C₇H₅NOS, HCl, MM = 187,64; Cal.: C (44,80) H (3,22) N (7,46); tr.: C (44,41) H (3,00) N (7,19).

Composé 12b: Un mélange de 1 g (0,0089 mole) de 3-formyl thiophène, 2,46 g (0,017 mole) de carbonate de potassium et 1,74 g (0,0089 mole) de tosmic dans 50 ml de méthanol est chauffé 24 heures au reflux. Après filtration, le filtrat évaporé à sec conduit au produit brut, qui est purifié par séparation sur colonne de silice (éluant cyclohexane, acétate d'éthyle: 1/1, R_f = 0,59), Rdt = 56%. (Le chlorhydrate préparé de façon identique à **12a**, conduit à un produit particulièrement hygroscopique.)

RMN¹H (CDCl₃): 7,78 (s, 1H, H₂ oxazole); 7,47–7,13 (m, 4H, H₄ oxazole et 3H thio).

IR (nujol): 1627 cm⁻¹ (C=N).

Analyses: C₇H₅NOS, MM = 151,18. Cal.: C (55,60) H (3,33) N (9,26); tr.: C (55,53) H (3,18) N (9,07).

Composé 13: Ce produit est préparé de façon identique à **12a** après purification sur colonne de silice (éluant:acétate d'éthyle, R_f = 0,75) Rdt = 56%, F = 154,5–156°C.

RMN¹H (CDCl₃): 7,84 (s, 2H, H₂ oxazole); 7,23 (s, 2H); 7,20 (s, 2H).

IR(KBr): 1609 cm⁻¹ (C=N).

Spectrographie de masse (DCI/NH₃) = [M + H]⁺ (219) et [M + NH₄]⁺ (236).

Analyses: C₁₀H₆N₂O₂S, MM = 218,23. Cal.: C (55,03) H (2,77) N (12,83); tr.: C (54,79) H (2,69) N (12,63).

Composé 14: Sous atmosphère d'argon, 0,81 g (0,0072 mole) de tertibutylate de potassium sont introduits dans 10 ml de THF anhydre. 0,69 g (0,0035 mole) de tosmic dans 10 ml de THF anhydre sont ajoutés goutte à goutte au mélange refroidi à –20°C. Après 30 minutes d'agitation à –20°C, 0,37 g (0,0033 mole) de l'aldéhyde thiophénique dans 20 ml de THF sont ajoutés. Après 30 minutes d'agitation à –20°C, 10 ml de méthanol sont ajoutés.

Le mélange est alors chauffé 15 minutes à 80°C puis évaporé à sec. Le résidu obtenu est repris par 9 ml d'eau et 0,38 ml d'acide acétique, puis extrait (3 × 10 ml) par du dichlorométhane. La phase

organique, est lavée au bicarbonate de sodium puis séchée sur du sulfate de sodium. Le produit pur, obtenu avec un rendement de 81%, est isolé après purification sur colonne de silice (éluant:acétate d'éthyle, cyclohexane:1/1).

RMN¹H (DMSO): 7,44–7,04 (m, 3H, thio); 3,98 (s, 2H, CH₂).
IR (nujol): 2300 cm⁻¹ (C≡N).

Composé 15: Sous atmosphère d'argon, 1 g (0,081 mole) de 3-thiényl acétonitrile **14**, 1,67 g (0,081 mole) d'azoture de sodium et 1,14 g (0,081 mole) de chlorure d'aluminium dans 50 ml de THF anhydre, sont chauffés au reflux 48 heures. L'insoluble est filtré et le filtrat évaporé à sec. Au solide obtenu de l'acide chlorhydrique dilué est ajouté. La phase aqueuse est ensuite extraite au chloroforme. Le produit est purifié par séparation sur colonne de silice (éluant:chloroforme, méthanol:9/1), Rdt = 61%.

RMN¹H (DMSO): 9,90 (s, 1H, NH); 7,5–6,9 (s, 3H, thio); 4,40 (s, 2H, CH₂).

Composé 16: A 0,69 g (0,01 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans le méthanol (20 ml), 0,65 g (0,005 mole) de carbonate de potassium sont ajoutés. Le milieu réactionnel est abandonné 1 h sous agitation à la température ambiante. 1,23 g (0,01 mole) du nitrile **14** sont ajoutés, puis on chauffe 12 h à 60°C. Le précipité de KCl est éliminé par filtration. Le filtrat est évaporé à sec. Le produit recherché est obtenu après passage sur une colonne de silice (éluant:acétate d'éthyle) avec un rendement de 83%, F = 83°C.

RMN¹H (DMSO): 7,43 (dd, 1H, ³J₄₅ = 4,9, ⁴J₂₅ = 2,9, H₅); 7,23 (dd, 1H, ⁴J₂₅ = 2,9, ⁴J₂₄ = 1,4, H₂); 7,01 (dd, 1H, ⁴J₂₄ = 1,4, ³J₄₅ = 4,9, H₄); 5,40 (s, 2H, NH₂); 3,26 (s, 2H, CH₂).

RMN¹³C (DMSO): 151,8 (s, C≡N); 137,9 (s, C₃ thio); 128,5 (s, thio); 125,4 (s, thio); 121,7 (s, thio); 31,7 (s, CH₂).

IR (KBr): 1655 (C≡N); 3460 (NH₂).

Analyses: C₈H₈N₂OS: MM = 156,20; Cal: C (46,13) H (5,16) N (17,94); tr: C (45,84) H (5,16) N (17,56).

Composé 17: 1,56 g (0,01 mole) de **16** et 3,06 g (0,03 mole) d'anhydride acétique sont chauffés au reflux du toluène pendant 24 heures.

Le milieu réactionnel est évaporé à sec, le produit est purifié après séparation sur colonne de silice (éluant:acétate d'éthyle, Rf:0,66), un produit sous forme d'huile est obtenu avec un rendement de 71%.

RMN¹H (CD Cl₃): 7,29 (ddt, 1H, ⁴J = 0,3, ³J₄₅ = 4,9, ⁴J₂₅ = 2,9, H₅); 7,17 (ddt, 1H, ⁴J = 0,9, ⁴J₂₅ = 2,9, ⁴J₂₄ = 1,3, H₂); 7,05 (ddt, 1H, ⁴J = 0,3, ⁴J₄₅ = 4,9, ⁴J₂₄ = 1,3, H₄); 4,07 (m, 2H, CH₂); 2,56 (s, 3H, CH₃).

IR (nujol): 1704 (C≡N).

Analyses: C₈H₈N₂OS: MM = 180,22; cal: C (53,1) H (4,47) N (15,55); tr: C (53,69) H (4,25) N (14,97).

REMERCIEMENTS

Nous remercions Madame A. Colomer pour l'enregistrement des spectres IR.

BIBLIOGRAPHIE

1. R. Milcent et G. Barbier, *J. Heterocyclic. Chem.*, **20**, 77 (1983).
2. S. Chiou et H. Shine, *J. Heterocyclic. Chem.*, **26**, 125 (1989).
3. C. J. Swain, R. Baker, C. Kneen, J. Moseley, J. Saunders, E. M. Seward, G. Stevenson, M. Beer, J. Stanley et K. Watling, *J. Med. Chem.*, **34**, 140 (1991).
4. G. Ronsisvalle, F. Guerrera et M. A. Siracusa, *Tetrahedron*, **37**, 1415 (1981).
5. M. S. Ashwood, J. A. Gourlay et P. G. Houghton, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1889 (1989).
6. J. W. Watthey, M. Desai, R. Rutledge et R. Dotson, *J. Med. Chem.*, **23**, 690 (1980).
7. R. J. Angelici, *Coordination Chem. Rev.*, **105**, 61 (1990).
8. I. J. Turchi, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **20**, 32 (1981).
9. I. J. Truchi et M. J. Dewar, *Chem. Rev.*, **75**, 389 (1975).
10. R. Bossio, S. Marcaccini et R. Pepino, *Heterocycles*, **24**, 2003 (1986).
11. R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, C. Polo et T. Torroba, *Heterocycles*, **29**, 1829 (1989).

12. E. Kotani, S. Kobayashi, M. Adachi, T. Tsujioka, K. Nakamura et S. Tobinaga, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 606 (1989).
13. F. Yokokawa, Y. Hamada et T. Shioiri, *Synlett*, 153 (1992).
14. R. D. Connell, M. Tebbe et P. Helquist, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 17 (1991).
15. Z. Zhao, G. R. Scarlato et R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1609 (1991).
16. F. W. Jansen, W. J. Jusko, S. T. Chang, S. K. Kirkman, P. J. Southgate, A. Coleman et H. W. Ruelius, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **27**, 352 (1980).
17. K. Meguro, H. Tawada, Y. Sugiyama, T. Fijita et Y. Kawamatsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2840 (1986).
18. T. Tanimoto, H. Fukuda, J. M. Nakao, U. A. Shimada, A. Yamada et C. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1032 (1984).
19. Y. Ozaki, S. Maeda, T. Iwasaka, K. Matsumoto, A. Odawara, Y. Sasaki et T. Morita, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4417 (1983).
20. P. Molina, M. Alajarin et A. Ferao, *Synthesis*, 843 (1986).
21. E. M. Bako, K. Horvath, E. Palosi et D. Korbionits, *Chem. Ber.*, **121**, 723 (1988).
22. D. Korbionitz et P. Kolonitz, *J. Chem. Res.*, (s) 209 (1988).
23. A. Corsaro, G. Perrini, G. Publisi et G. Purrelo, *J. Chem. Res.*(s), 246 (1989).
24. R. Leaners, C. Moussebois et F. Eloy, *Helv. Chim. Acta.*, **45**, 441 (1962).
25. E. Bouley, J. M. Teulon, M. Cazes, A. Cloarec et R. Deghenghi, *J. Med. Chem.*, **29**, 100 (1986).
26. R. Jaehrling, P. Henklein, M. Schlender, C. Rackwitz et H. Niedrich, *Pharmacie*, **45**, 138 (1990).
27. O. Diels et D. Riley, *Chem. Ber.*, **48**, 897 (1915).
28. A. M. Van Leussen, B. E. Hoogenboom et H. Siderius, *Tetrahedron Lett.*, 2369 (1972).
29. O. Oldenzil, D. Van Leussen et A. Van Leussen, *J. Org. Chem.*, **42**, 3114 (1977).
30. P. Cagniant, G. Merle et D. Cagniant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 308 (1970).