

Paul Bourgeois et Jacqueline Lucrece

Laboratoire de chimie, U.E.R. Sciences, Centre Universitaire Antilles-Guyane, B.P. 592, 97167
Pointe à Pitre, Guadeloupe, France

Jacques Dunoguès

Laboratoire de chimie organique et laboratoire associé au C.N.R.S. No. 35, Université de Bordeaux I,
33405 Talence, France
Reçu le 5 Février 1978

Les azoles (pyrazoles, imidazoles) se fixent sur la triple liaison du phénylacétylène et du phénylméthylacétylène selon des réactions d'addition, stéréosélectives et stéréospécifiques. Ceci permet la synthèse de divers styrylazoles.

J. Heterocyclic Chem., 15, 1543 (1978)

L'étude des réactions d'addition des amines primaires ou secondaires aux dérivés acétyléniques a donné lieu à des travaux nombreux et variés (1). Bien que dans la plupart des cas, celles-ci mettent en jeu des composés comportant une triple liaison activée: cétone (2a), esters, sulfones acétyléniques (2b); on connaît cependant quelques exemples d'additions qui concernent les alcynes. On peut citer entre autres: l'addition d'hétérocycles azotés à l'acétylène [Reppe et al (3)] ou de lactames au phénylacétylène (4).

Nous reportons ici quelques nouveaux exemples d'addition d'amines secondaires à des dérivés acétyléniques non fonctionnels; il s'agit de la fixation d'hétérocycles diazotés aromatiques: pyrazole, imidazole, et de

leurs dérivés sur des alcynes arylés tels que le phénylacétylène ou le phénylméthylacétylène.

Ces additions ont lieu d'une manière générale par chauffage d'un mélange équimoléculaire de l'alcyne et de l'hétérocycle en présence d'un catalyseur constitué soit par du lithium [catalyseur (a)], soit par du sodium associé à de petites quantités d'hexaméthylphosphorotriamide [catalyseur (b)]. Elles conduisent avec de bons rendements à des styrylazoles selon:

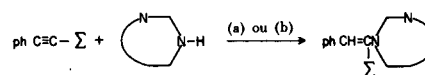

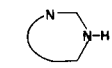

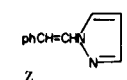

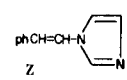
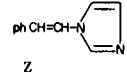

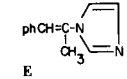
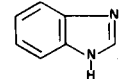
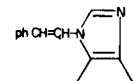

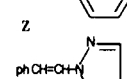

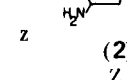


Tableau I

Addition de  à $\text{ph-C}\equiv\text{C}-\Sigma$

No. des réactions	Σ		Catalyseur	Température de réaction °C	Produit, (Rendement)
1	H		(b)	130	 (1) (60%) Z
2	H		(a)	130	 (2) (58%) Z
			(b)	130	 (2) (70%) Z
3	CH ₃		(b)	130	 (3) (65%) E
4	H		(b)	150	 (4) (65%) Z
5	H		(b)	130	 (5) (55%) Z
6 (10)	H		(b)	120	 (2) (Z)

Quelques -uns des ces styrylazoles ont été décrits, notamment le dérivé **2** préparé par Cooper et Irving (5). Il faut signaler cependant que les réactions mises en jeu pour les obtenir sont plus longues et plus complexes que celles que nous proposons.

Nous les avons identifiées par les techniques physico-chimiques: ir et rmn; dans la plupart des cas nous avons préparé les picrates correspondants. En ce qui concerne la structure de ces styrylazoles nous ferons deux remarques:

1. Dans tous les cas, l'addition est régiospécifique: l'azote se fixe toujours sur le carbone non lié au groupement aromatique de l'alcyne. Il s'agit donc d'une méthode de synthèse univoque des β -styrylazoles.

2. Les réactions sont toutes stéréospécifiques; les β -azoles obtenues avec le phénylacétylène (dérivés **1**, **2**, **4**, **5**) sont Z; le méthyl styrylimidazole (**3**) a par contre la configuration E.

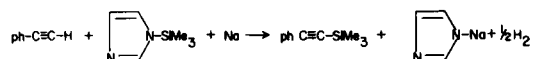
Ces configurations ont été mises en évidence par rmn. Pour les dérivés Z: **1**, **2**, **4**, **5**, on observe une constante de couplage des hydrogènes éthyléniques voisine de 9 hertz, valeur qui est en parfait accord avec celle qu'on doit attendre par un couplage cisoidé. [L'estimation théorique est faite à partir de l'équation de Schaeffer et Hutton (6) en prenant les électronégativités de Cavanaugh et Dauley (7)]. Cette valeur de 9 hertz est également trouvée par Cooper et Irving (5) pour le styrylimidazole Z obtenu par isomérisation de l'isomère E dans lequel la constante de couplage est de 14 hertz.

La structure E du dérivé **3** est basée sur les arguments suivants: d'une part, la valeur de la constante de couplage entre l'hydrogène éthylénique et les hydrogènes du groupe méthyle de l'ordre de 1,2 hertz, plutôt compatible avec un couplage secondaire de type transoidé, d'autre part l'absence d'effet Overhauser.

La réaction **6** qui fait intervenir le *N*-triméthylsilylimidazole nous amène à donner quelques précisions. Tout d'abord en ce qui concerne le choix de ce réactif: nous avons voulu comparer les réactivités de l'imidazole et de son analogue *N*-silié vis à vis de l'addition sur la triple liaison, en effet dans de très nombreux cas on a noté une similitude de comportement de ces deux composés (8).

En second lieu, la nature des produits formés nous amène à proposer le schéma réactionnel suivant: la réaction globale correspond à deux réactions successives:

a. Dans un premier stade, il intervient une substitution de l'hydrogène acétylénique par le groupe triméthylsilyle selon:



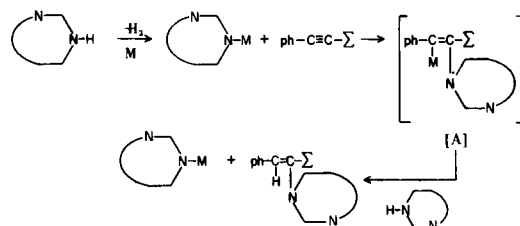
Cette réaction intervient effectivement lorsqu'on se place dans ces conditions expérimentales; il s'agit d'ailleurs d'un procédé général de silylation des alcynes

vrais par le *N*-triméthylsilylimidazole (9).

b. Dans une deuxième étape, l'imidazole *N*-sodé, ainsi formé s'additionne à la triple liaison du phénylacétylène, pris en excès par rapport aux autres réactifs.

Du point de vue du mécanisme de ces réactions d'addition nous considérons à part les exemples **1** à **5** et le cas particulier **6**.

Dans les réactions **1** à **5** le schéma réactionnel que nous proposons est le suivant:



formation d'un azole *N*-métallé en quantité équivalente à celle du métal utilisé (catalytique); addition nucléophile sur la triple liaison conduisant à l'intermédiaire [A], qui, moins acide que l'azole toujours en excès dans le milieu, est protoné par ce dernier pour conduire au styrylazole et à nouveau à l'azole *N*-métallé à partir duquel la réaction se poursuit.

Dans le cas de la réaction **6** le processus serait le même; toutefois, il faut souligner que l'azole métallé provient de la réaction d'échange décrite ci-dessus et que la protonation de [A] se ferait par le phénylacétylène en excès dans le milieu.

Outre les résultats significatifs que nous présentons, nous signalons que dans les conditions précitées, l'acétylène conduit aux vinylazoles correspondants mais avec de faibles rendements (10-12%), que les alcynes vrais aliphatiques et les alcynes symétriques ne donnent pratiquement pas d'addition.

Conclusion.

L'addition des azoles au phénylacétylène et au phénylméthylacétylène d'une part régiospécifique, d'autre part stéréospécifique, constitue un bon procédé de synthèse de styrylazoles dont peu d'exemples ont été décrits jusqu'ici. L'intérêt de notre méthode simple et rapide est renforcé par le fait que ces styrylazoles peuvent être utilisés comme intermédiaires notamment dans la synthèse de dérivés polycycliques azotés.

PARTIE EXPERIMENTALE

D'une manière générale des quantités équimoléculaires (0,05 moles) d'azole et de dérivé acétylénique auxquels on ajoute 0,05 g de lithium ou 0,1 g de sodium et 1 cm³ d'hexaméthylphosphorotriamide sont chauffés aux températures indiquées dans le tableau 1, pendant 10 heures. Après refroidissement on essore pour éliminer les dernières traces de métal et le filtrat est versé dans 50 cm³ d'eau glacée contenant 10 cm³ d'acide chlorhydrique. Le styrylazole passe en solution aqueuse sous forme de

chlorhydrate. La solution est lavée deux fois par de petites quantités d'éther puis les eaux sont traitées par l'ammoniaque concentré (25%) jusqu'à alcalinité. Il apparaît généralement une huile qui est extraite à l'éther ou au chloroforme. Par distillation de cette phase on récupère le styrylazole.

Styryl-1-pyrazole (1).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 60% avec (b) comme catalyseur; $E = 105^\circ$ (1 mm Hg); rmn (tétrachlorure de carbone) δ ppm: 6,68 (doublet) 1H ($J = 9$ Hz), 6,90 (doublet) 1H ($J = 9$ Hz), 6,20-7,42 (multiplet) 8H; ir (film liquide) ν cm^{-1} : 1650 (C=C).

Anal. calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$: C, 77,64; H, 5,88; N, 16,47. Trouvé: C, 77,17; H, 5,85; N, 16,02.

Picrate: $F = 98^\circ$ (éthanol).

Styryl-1-imidazole (2).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 58% avec (a) et de 70% avec (b) comme catalyseur; $E = 150^\circ$ (2 mm Hg); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 6,23 (doublet) 1H ($J = 9$ Hz), 6,65 (doublet) 1H ($J = 9$ Hz), 6,5-7,5 (multiplet) 8H; ir (film liquide) ν cm^{-1} : 1650 (C=C).

Anal. calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$: C, 77,64; H, 5,88; N, 16,47. Trouvé: C, 77,61; H, 6,02; N, 16,30.

Picrate: $F = 214^\circ$ (éthanol).

β -Méthyl styryl-1-imidazole (3).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 65% avec (b) comme catalyseur; $F = 60-61^\circ$ (cyclohexane); rmn (tétrachlorure de carbone) δ ppm: 6,60 (allure de singulet) 1H 2,28 (doublet) 3H ($J = 1,2$ Hz), 7,62 (singulet) 1H, 6,85-7,30 (multiplet) 7H; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1670 (C=C).

Anal. calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$: C, 78,26; H, 6,52; N, 15,22. Trouvé: C, 78,21; H, 6,37; N, 15,31.

Styryl-1-benzimidazole (4).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 65%, avec (b) comme catalyseur; $F = 122^\circ$ (éthanol); rmn (tétrachlorure de carbone) δ ppm: 6,43 (doublet) 1H ($J = 9$ Hz), 6,82 (doublet) 1H ($J = 9$ Hz), 6,50-7,80: (multiplet) 10H; ir (nujol) ν cm^{-1} : 1655 (C=C).

Anal. calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2$: C, 81,81; H, 5,45; N, 12,72. Trouvé: C, 81,99; H, 5,57; N, 12,70.

Picrate: $F = 168-169^\circ$ (éthanol).

Styryl-1, amino-5 pyrazole (5).

Obtenu avec un rendement de 55% en utilisant (b) comme catalyseur; $E = 168^\circ$ (10 mm Hg); rmn (deutériochloroforme) δ ppm: 5,98 (doublet) 1 H ($J = 9$ Hz), 6,82 (doublet) 1 H ($J = 9$ Hz), 3,75 (massif) 2 H; ir (film liquide) ν cm^{-1} : 1640 (C=C).

Anal. calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3$: C, 73,09; N, 5,58; N, 21,31. Trouvé: C, 72,96; H, 5,57; N, 20,87.

Picrate: $F = 114-115^\circ$ (éthanol).

Action du triméthylsilyl-1 imidazole sur le phénylacétylène.

Un mélange comprenant 15 g de phénylacétylène, 7 g de triméthylsilylimidazole, 1,3 g de sodium et 1 cm^3 d'hexaméthylphosphorotriamide est chauffé à 120° pendant 10 heures. Après refroidissement le mélange est versé avec précaution dans 50 g de glace pilée puis on ajoute 10 cm^3 d'acide chlorhydrique. La solution aqueuse est lavée par trois portions d'éther puis la fraction étherée recueillie est lavée à nouveau à l'eau, séchée et distillée. Elle contient le phénylacétylène en excès (8 g) et le triméthylsilylphénylacétylène 6,5 g (75%); $E = 89^\circ$ (10 mm Hg). Les eaux sont traitées par l'ammoniaque concentré jusqu'à alcalinité, il se forme une huile qui est extraite à l'éther. Par distillation on obtient **2**.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) C. W. Kruse et R. F. Kleinschmidt, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 213 et 216 (1961); K. M. Naef et H. S. Schaltegger, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 1018 (1962); M. F. Schotakoskii, I. A. Chekuleva, L. V. Kondrateva et B. V. Lopatin, *Dokl. Acad. Nauk. SSSR*, **135** (1960); P. L. Southwich et J. R. Kirchner, *J. Org. Chem.*, **27**, 3305 (1962).

(2a) E. Mühle, *Z. Chem.*, **9**, 65 (1969); (2b) E. Mühle et S. Hoffmann, *ibid.*, **8**, 419 (1968); (2c) W. E. Truce et D. G. Brady, *J. Org. Chem.*, **31**, 3543 (1966).

(3) W. Reppe, *Ann. Chem.*, **601**, 81 et 133 (1956); brevet Allemand No. 85493, 10 nov. 1952; *Chem. Abstr.*, **52**, 15592f (1958); brevet japonais No. 19646 (64), 11 sept. 1961; *Chem. Abstr.*, **62**, 10442f (1965).

(4) W. Ziegenbein et W. Franke, *Chem. Ber.*, **90**, 2291 (1957).

(5) G. Cooper et W. J. Irving, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 545 (1976); G. Cooper et W. J. Irving, *ibid.*, 76 (1976).

(6) T. Schaeffer et H. M. Hutton, *Can. J. Chem.*, **45**, 3153 (1967).

(7) R. J. Cavanaugh et B. P. Dauley, *Can. J. Chem. Phys.*, **34**, 1099 (1961).

(8) L. Birkofer, W. Gilgembert et A. Ritter, *Chem. Ber.*, **93**, 8204 (1960); W. Foerst, "Newer Methods of Preparative Organic Chemistry", Academic Press, New York, N.Y., 1968, p. 212.

(9) P. Bourgeois et R. Calas, *Bull. Soc. Chim. France* (sous presse).

(10) Le phénylacétylène est pris en excès par rapport aux autres réactifs.

English Summary.

Azoles (pyrazoles imidazoles) add to the triple bond of phenylacetylene and phenylmethylacetylene according to stereoselective and stereospecific addition. In this manner various styrylazoles have been synthesized.