

ETUDE DANS LA SERIE DES ORGANOSTANNYLAZOLES

II *. REACTIONS DE SUBSTITUTION NUCLEOPHYLES AVEC LES HALOGENURES D'ALKYLES

R. GASSEND **, J.C. MAIRE ** et J.-C. POMMIER ***

Fédération des Laboratoires Organométalliques du Sud, RCP no. 384 (France)

(Reçu le 8 novembre 1976)

Summary

Reactivity of organotinamines of pyrazole, imidazole, 1,2,4-triazole and benzotriazole towards alkyl halides has been studied. Primary halides give the corresponding *N*-alkylated heterocycles in quantitative yield. Reactivity decreases with secondary and tertiary halides. A mechanism is proposed for these reactions.

Résumé

La réactivité des dérivés du pyrazole, de l'imidazole, du triazole-1,2,4 et du benzotriazole en série Bu_3Sn- a été étudiée vis-à-vis des halogénures d'alkyles. Dans le cas d'halogénures primaires on obtient l'hétérocycle *N*-alkylé correspondant avec des rendements quantitatifs. La réactivité décroît avec un halogénure secondaire ou tertiaire et un mécanisme réactionnel est proposé.

Introduction

Les premiers travaux concernant l'action des halogénures d'alkyle sur les liaisons Sn—N avaient conduit à des résultats contradictoires: Neumann [1] mettant en évidence, dans le cas particulier d'une cétène imine stannique, une réaction de substitution; alors que Lappert [2] observait une réaction d'élimination par utilisation du diméthylaminotributylétain.

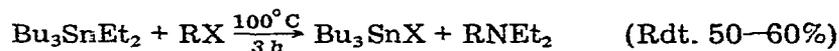
Par la suite, Pommier et al. [3], en étudiant l'action du diéthylaminotributylé-

* Pour partie I voir réf. 5.

** Laboratoire des Organométalliques, Faculté des Sciences et Techniques de St-Jérôme, Rue Henri Poincaré, 13397 Marseille cédex 4 (France).

*** Laboratoire de Chimie organique, Université de Bordeaux I 351, Cours de la Libération, 33405 Talence (France).

tain sur les halogénures d'alkyles ont mis en évidence une réaction de substitution conduisant à l'amine tertiaire correspondante et à l'halogénure de tributylé-tain.



Dans le cas du *N*-tributylstannylpyrrole, Pommier et Lucas [4] ont montré que l'on n'avait une réaction qu'avec les dérivés bromés les plus réactifs (brome en position allylique ou benzylique) et que l'on obtenait toujours les dérivés de *C*-alkylation. De plus, les rendements en produits alkylés étaient toujours faibles du fait de leur polymérisation à haute température.

Résultats et discussion

Nous avons donc étudié le comportement des organostannylazoles dont nous avons décrit la préparation dans un précédent mémoire [5], vis-à-vis de différents halogénures et nous allons présenter ces résultats pour chaque hétérocycle utilisé.

1. Cas du *N*-tributylstannylpyrazole

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 1. Le premier résultat frappant consiste dans l'observation de la réactivité élevée de ce composé et l'obtention de rendements élevés en produits de substitution.

TABLEAU 1
LE REACTION ENTRE LE *N*-TRIBUTYLSTANNYLPYRAZOLE ET DIFFERENTS HALOGENURES

Halogénure	Conditions expérimentales	Rdt. (%)	Produit obtenu
Bromure de benzyle	2 h à 120°C	86	Benzyl-1-pyrazole, Eb. 134°C/12 mmHg
Chlorure de benzyle	20 h à 120°C	84	Benzyl-1-pyrazole, Eb. 134-135°C/12 mmHg
Bromure d'allyle	20 h à 120°C	96	Allyl-1-pyrazole, Eb. 61-63°C/12 mmHg
Chloro-1-butène-2	20 h à 80°C	93.5	(<i>N</i> -Pyrazolyl)-1-butène-2, Eb. 80-82°C/25 mmHg
<i>n</i> -Iodohexane	20 h à 100°C	95	<i>n</i> -Hexyl-1-pyrazole, Eb. 218-220°C/760 mmHg
<i>n</i> -Bromobutane	25 h à 120°C	94	<i>n</i> -Butyl-1-pyrazole, Eb. 158°C/760 mmHg
Bromo-2-butane	12 h à 100°C	26	(<i>N</i> -Pyrazolyl)-2-butane, Eb. 151°C/760 mmHg
Bromo-2-butane	24 h à 100°C	34	
Bromo-2-butane	47 h à 100°C	48	
Bromure d'isopropyle	24 h à 80°C	10	Isopropyl-1-pyrazole, Eb. 140-142°C/760 mmHg
Chlorure de <i>t</i> -butyle	20 h à 60°C	0	Produits de départ
Chlorure de <i>t</i> -butyle	48 h à 80°C	0	
Bromo-1-propène-1	50 h à 60°C	0	Produits de départ
Bromo-1-propène-1	70 h à 120°C en ampoule scellée	0	
Bromobenzène	24 h à 130°C	0	Produits de départ
Bromobenzène	50 h à 120°C	0	

Dans la série des halogénures de butyle, on peut noter que la réactivité décroît selon l'ordre: primaire >> secondaire > tertiaire.

Par ailleurs, la réaction avec le chloro-1-butène-2 ne conduit qu'à un seul produit, celui de substitution directe et nous n'avons jamais mis en évidence de transposition allylique.

La limite de réactivité est atteinte avec le bromo-1-propène-1 ou le bromo-benzène qui ne conduisent, comme on pouvait s'y attendre, à aucune réaction.

Compte tenu des rendements obtenus en alkyl-1-pyrazole, nous avons ici une méthode de choix pour la synthèse de ces composés. En effet, la méthode classique pour obtenir les dérivés *N*-alkylés du pyrazole consiste à traiter le pyrazole par la soude en milieu alcoolique pour donner le sel de sodium correspondant sur lequel on fait réagir un iodure d'alkyle [6,7]. dans les meilleurs cas, les rendements sont de l'ordre de 60 à 70%. L'utilisation d'un iodure est nécessaire sous peine de voir le rendement décroître de façon très importante [8]. Dans des cas particuliers, d'autres méthodes peuvent utiliser des agents d'alkylation plus puissants [9] ou parfois même une méthode de cyclisation directe [10].

La méthode stannique présente le double avantage d'utiliser des halogénures courants et de conduire au dérivé de substitution avec des rendements voisins de 100%. Etant donné la facilité d'accès au *N*-tributylstannylpyrazole et comme, de plus, l'halogénure d'étain obtenu en fin de réaction peut être recyclé, cette réactivité nous semble constituer un excellent exemple d'utilisation d'un dérivé organostannique comme intermédiaire de synthèse.

2. Cas du *N*-tributylstannylimidazole

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 2. On s'aperçoit à la lecture de ce tableau que la réactivité de ce composé est bien moindre que celle du *N*-tributylstannylpyrazole. En effet, des halogénures très réactifs comme le chlorure ou le bromure de benzyle donnent le benzyl-1-imidazole avec de très bons rendements, mais dans des conditions de réaction assez sévères.

En ce qui concerne le bromure d'allyle, la réaction ne se fait bien qu'en ampou-

TABLEAU 2

LA REACTION ENTRE LE *N*-TRIBUTYLSTANNYLIMIDAZOLE ET DIFFERENTS HALOGENURES

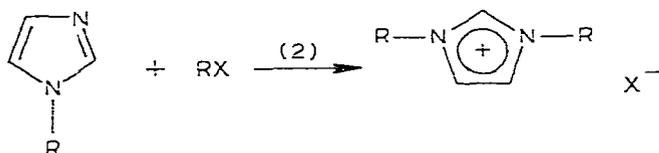
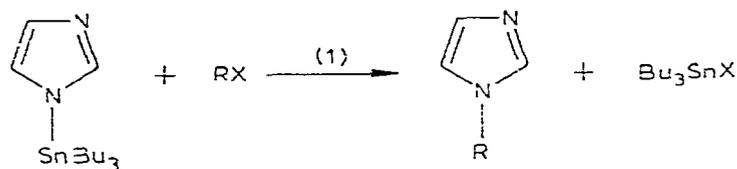
Halogénure	Conditions expérimentales	Rdt. (%)	Produit obtenu
Bromure de benzyle	12 h à 150° C	88	Benzyl-1-imidazole, Eb. 182–184° C/16 mmHg, F. 72° C
Chlorure de benzyle	12 h à 150° C	90	
Bromure d'allyle	12 h à 80° C	50	Allyl-1-imidazole, Eb. 116° C/16 mmHg
Bromure d'allyle	12 h à 120° C	67	
Bromure d'allyle	1 h à 160° C en ampoule scellée	89	
<i>n</i> -iodohexane	12 h à 120° C	0	Sel quaternaire
<i>n</i> -Iodohexane	12 h à 150° C	0	
<i>n</i> -Bromobutane	12 h à 80° C	0	Sel quaternaire
<i>n</i> -Bromobutane	12 h à 120° C	0	
Bromobenzène	40 h à 150° C	0	Produits de départ

le scellée à 160° C avec un excès de 10% en halogénure. Pour des températures inférieures, on obtient, en plus du produit attendu, le sel quaternaire correspondant.

Par contre, avec des halogénures beaucoup moins réactifs, comme le *n*-iodohexane ou le *n*-bromobutane, la réaction ne conduit pas au produit attendu mais au sel quaternaire correspondant. Enfin, et ceci n'est pas surprenant, le bromobenzène ne donne lieu à aucune réaction.

En fait, l'explication de cette réactivité est liée à la fois à la structure du *N*-tributylstannylimidazole et au comportement des alkyl-1-imidazoles vis-à-vis des halogénures.

En effet, nous avons le schéma réactionnel suivant:



Dans le cas d'halogénures très réactifs, c'est la réaction 1 qui est la plus rapide. Nous l'avons d'ailleurs vérifié en effectuant la réaction avec le bromure de benzyle au bout d'une heure à 160° C, on obtient plus de 90% de benzyl-1-imidazole.

Dans le cas d'halogénures moins réactifs, la voie 1 devient l'étape lente de la réaction, ce qui explique qu'aussitôt formé, le *N*-alkylimidazole est quaternisé.

Si l'on compare nos résultats avec ceux obtenus par les voies classiques, on s'aperçoit que dans ce cas, le passage par un intermédiaire organostannique n'offre qu'un intérêt restreint. En effet, les exemples de formation d'alkyl-1-imidazoles sont nombreux dans la littérature et permettent une alkylation à une température suffisamment basse pour éviter la formation de sel quaternaire. Le principe de ces réactions est le même dans tous les cas: l'imidazole réagit sur un agent alcalin pour donner la base conjuguée qui est plus réactive et que l'on met en présence d'un halogénure d'alkyle, généralement un iodure. Les méthodes diffèrent suivant l'agent alcalin. On peut en effet utiliser l'oxyde ou l'hydroxyde d'un métal alcalin [11], l'alcoolate de sodium [12] ou l'amidure de sodium [13, 14] dans des solvants tels que l'éthanol [12], le dioxane [15], l'acétone [16] ou l'ammoniac liquide [13]. Les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide [17], ce qui, dans le cas de l'iodure de méthyle [18] donne un rendement de 72%. Toutefois, d'autres voies sont possibles et Fournari [19] a décrit la synthèse de *N*-méthyl- et du *N*-benzyl-imidazole avec de bons rendements à partir de l'imidazolate de potassium et de l'halogénure soit en tube scellé, soit à reflux dans le xylène ou le toluène.

Donc, en conclusion, l'utilisation du *N*-tributylstannylimidazole comme intermédiaire dans la synthèse de *N*-alkylimidazoles n'offre un intérêt que par l'amélioration du rendement dans le cas d'halogénures très réactifs.

3. Cas du *N*-tributylstannyltriazole-1,2,4

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 3. On s'aperçoit qu'ils sont analogues à ceux obtenus dans le cas du pyrazole. Les halogénures primaires réagissent très bien même dans le cas où ils ne sont pas activés. On peut noter au passage que le triazole-1,2,4 donne facilement des sels quaternaires avec les halogénures les plus réactifs, mais seulement dans le cas où ceux-ci sont en excès. Ici encore la réaction est probablement de type S_N2 car on a une chute brutale du rendement quand on passe à un halogénure secondaire et la réaction avec le chloro-1-butène-2 ne conduit qu'au produit de substitution directe.

La différence de rendement obtenue entre le bromo-2-butane et le bromo-2-propane s'explique par une température de réaction plus basse dans le cas du second. Enfin, comme dans les cas précédents, le bromobenzène ne donne lieu à aucune réaction.

On peut remarquer à la lecture du Tableau 3 que nous n'avons jamais obtenu de dérivé alkylé en position 4. Toutefois, ce résultat ne peut pas être interprété comme une preuve au point de vue mécanisme car la position 1 est beaucoup plus réactive que la position 4.

Si l'on compare nos résultats à ceux obtenus par les méthodes classiques, il apparaît que le passage par le *N*-tributylstannyltriazole-1,2,4 représente une importante amélioration. En effet, les méthodes de préparation à partir du triazole-1,2,4 sont analogues à celles présentées dans le cas du pyrazole ou de l'imidazole. Les meilleurs rendements (60 à 70%) sont obtenus en utilisant un

TABLEAU 3

LA REACTION ENTRE LE *N*-TRIBUTYLSTANNYLTRIAZOLE-1,2,4 ET DIFFERENTS HALOGENURES

Halogénure	Conditions expérimentales	Rdt. (%)	Produit obtenu
Bromure de benzyle	3 h à 100°C	97	Benzyl-1-triazole-1,2,4, Eb. 162—164°C/ 18 mmHg
Chlorure de benzyle	4 h à 100°C	80	
Bromure d'allyle	4 h à 120°C	87	Allyl-1-triazole-1,2,4, Eb. 102—103°C/16 mmHg
Chloro-1-butène-2	12 h à 80°C	95	(1-Triazolyl-1,2,4)-1-butène-2, Eb. 123—124 124°C/16 mmHg
<i>n</i> -Iodohexane	12 h à 100°C	94	<i>n</i> -Hexyl-1-triazole-1,2,4, Eb. 136—138°C/ 15 mmHg
<i>n</i> -Bromobutane	12 h à 100°C	94	<i>n</i> -Butyl-1-triazole-1,2,4, Eb. 118—120°C/ 15 mmHg
Bromo-2-butane	18 h à 110°C	35	(1-Triazolyl-1,2,4)-2-butane, Eb. 91—92°C/ 12 mmHg
Bromure d'isopropyle	24 h à 80°C	12	Isopropyl-1-triazole-1,2,4, Eb. 108—111°C/ 15 mmHg
Bromure d'isopropyle	24 h à 100°C	25	
Bromobenzène	48 h à 150°C	0	Produits de départ

TABLEAU 4
LA REACTION ENTRE LE N-TRIBUTYLSTANNYLBENZOTRIAZOLE ET DIFFERENTS HALOGENURES

Halogénure	Conditions expérimentales	Rdt. (%)	Produit obtenu
Bromure de benzyle	10 h à 100° C	95	Benzyl-1-benzotriazole, F. 115° C
Chlorure de benzyle	18 h à 100° C	93	
Bromure d'allyle	15 h à 100° C	92	Allyl-1-benzotriazole, Eb. 165° C/17 mmHg
Chlorc-1-butène	12 h à 100° C	89	(1-Benzotriazolyl)1-butène-2, Eb. 170° C/12 mmHg
n-Iodohexane	20 h à 150° C	89	n-Hexyl-1-benzotriazole, Eb. 203° C/16 mmHg
n-Bromobutane	12 h à 100° C	87	n-Butyl-1-benzotriazole, Eb. 170—171° C/16 mmHg
Bromo-2-butane	18 h à 110° C	37	(1-Benzotriazolyl)-2-butane, Eb. 156° C/13 mmHg
Bromobenzène	48 h à 150° C	0	Produits de départ

iodure avec de l'alcoolate de sodium dans l'alcool [20] ou de l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide [21].

Les exemples d'alkylation en position 4 sont beaucoup plus rares [22,23] et ne se produisent en général qu'avec des triazoles-1,2,4 déjà substitués en 3 et 5 [24].

4. Cas du N-tributylstannylbenzotriazole

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 4. Ils sont semblables, du point de vue des rendements obtenus, à ceux du pyrazole ou du triazole-1,2,4. Il faut cependant noter que la substitution s'effectue sur l'atome d'azote en position 1, ce qui est en désaccord avec l'hypothèse présentée précédemment de l'attaque par le doublet de l'atome d'azote voisin. Un tel mécanisme n'est plus en effet envisageable dans le cas du benzotriazole car l'on obtiendrait alors des alkyl-2-benzotriazoles. Il faut admettre dans ce cas une substitution directe.

Dans le cas du benzotriazole nous n'obtenons pas de produit de quaternisation, ceci provenant du fait que les alkyl-1-benzotriazoles ont beaucoup moins tendance à se quaterniser que les alkyl-1-imidazoles.

En ce qui concerne les méthodes de préparation directes à partir de l'hétérocycle, ce sont les mêmes que précédemment. Toutefois, il convient de noter que l'on obtient en général un mélange de produits substitués en 1 et en 2, le produit prédominant étant fonction du réactif utilisé. Par exemple, l'alkylation par un sulfate d'alkyle ou un halogénure conduit en majorité au produit substitué en 1, alors que l'action du diazométhane donne surtout la substitution en 2 [25].

Donc dans ce cas encore, le passage par un organostannique se révèle favorable car il permet d'obtenir un seul produit avec des rendements plus élevés.

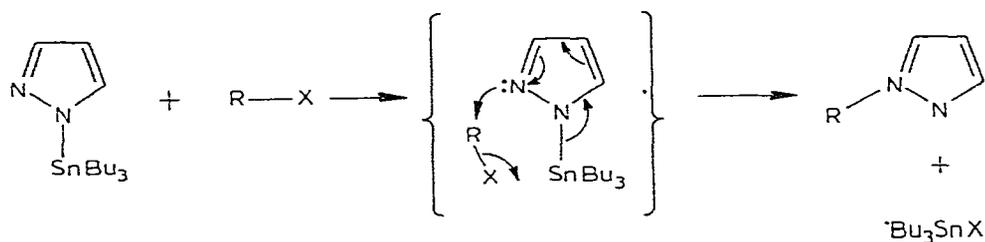
Discussion

On observe donc une différence de réactivité très nette lorsque le dérivé azoté présente ou non deux azotes vicinaux. En effet la substitution s'effectue beau-

coup mieux avec les dérivés du pyrazole, du triazole-1,2,4 et du benzotriazole qu'avec ceux de l'imidazole.

La raison de cette différence ne peut provenir de coordinations intermoléculaires puisque celles-ci sont présentes à la fois dans les dérivés de l'imidazole et du triazole-1,2,4.

Sans tenir compte du cas du benzotriazole, on aurait pu imaginer une attaque du doublet de l'azote voisin selon un mécanisme concerté du type suivant:



Cette situation ne pouvant se présenter dans le cas de l'imidazole, la baisse de réactivité constatée pourrait trouver là son explication. Dans le pyrazole et le triazole, les deux azotes étant à priori indiscernables, il est impossible d'affirmer que la substitution s'effectue sur un atome d'azote plutôt que sur l'autre.

Cependant, le cas du benzotriazole vient infirmer l'hypothèse d'un mécanisme concerté, puisque, dans ce cas, les atomes d'azote sont différenciés et que la substitution s'effectue sur l'azote qui portait le groupe stannique dans la molécule initiale. Comme des migrations 2,1 de groupes alkyles ne semblent pas avoir été rapportées dans la littérature, il faut donc admettre dans ce cas une substitution directe.

Peut-être alors faut-il chercher l'explication de cette réactivité dans des particularités structurales des dérivés, et uniquement pour ce type de dérivés, pour lesquels nous avons montré que l'atome d'étain est en équilibre rapide entre les atomes d'azote, ce qui pourrait communiquer à la liaison Sn—N une réactivité particulière.

Conclusion

Les résultats exposés au cours de cette étude montrent de façon indiscutable que, dans certains cas, le passage par un organostannylazole constitue une nouvelle voie très intéressante dans la synthèse des *N*-alkylazoles, grâce à l'amélioration très importante des rendements (voisins de 100%) et à la possibilité d'utilisation d'halogénures variés et pas seulement iodés. De plus, l'étape supplémentaire introduite par la synthèse de l'organostannique est compensée par le fait que la réaction est simple, rapide et à haut rendement.

Cependant, il convient de noter que cette réaction connaît deux limites, à savoir que, d'une part, les rendements élevés ne sont obtenus qu'avec des halogénures primaires et que, d'autre part, les hétérocycles tels que l'imidazole donnent facilement des sels quaternaires ce qui restreint l'intérêt de la méthode dans le cas de ce type de dérivés.

Partie expérimentale

Sauf indications contraires, les réactions ont été conduites de la façon suivante un mélange équimoléculaire est placé dans un ballon de 100 ml surmonté d'un réfrigérant à boules et d'un piège à silicagel. Le ballon est plongé dans un bain d'huile thermostaté et en fin de réaction on distille le mélange. Les conditions expérimentales ont été présentées dans les Tableaux 1-4.

Bibliographie

- 1 R. Sommer et W.P. Neumann, *Angew. Chem.*, 78 (1966) 546.
- 2 D.J. Cardin et M.F. Lappert, *Chem. Commun.*, 20 (1967) 1034.
- 3 J.C. Pommier, A. Duchene et J. Valade, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 4677.
- 4 J.C. Pommier et D. Lucas, *J. Organometal. Chem.*, 57 (1973) 139.
- 5 R. Gassend, J.C. Maire et J.C. Pommier, *J. Organometal. Chem.*, 132 (1977) 69.
- 6 I.L. Finar, *J. Chem. Soc.*, (1957) 1314.
- 7 R. Huttel, *Ann. Chem.*, 55 (1959) 625.
- 8 R.G. Jones, M.J. Mann et K.C. McLaughlin, *J. Org. Chem.*, 19 (1954) 1428.
- 9 J. Bucchi, H.R. Meyer, R. Hirt, F. Hunziker, E. Eichenberger et R. Lieberherz, *Helv. Chim. Acta*, 38 (1955) 670.
- 10 D. Aumann et L.W. Deady, *Chem. Commun.*, (1973) 32.
- 11 Shell International Research Maatschappij. N.Y., Netherlands Patent, 6.706.104, 1967.
- 12 R. Hodges et M.R. Grimmet, *Austr. J. Chem.*, 21 (1968) 1085.
- 13 W. Schindler, U.S. Patent, 3,073,841, 1963.
- 14 A.M. Roe, *J. Chem. Soc.*, (1963) 2195.
- 15 S. Herding, H. Keller et H. Muckter, German Patent, 1.000.384, 1957.
- 16 A.F. Pozharskii et A.M. Simonov, *Zh. Obshch. Khim.*, 33 (1963) 179.
- 17 H.A. Stabb et A. Mannshreck, *Tetrahedron Lett.*, (1962) 913.
- 18 R.M. Acheson, M.W. Foxton, P.J. Abbot et K.R. Mills, *J. Chem. Soc., C*, (1967) 885.
- 19 P. Fournari, P. de Cointet et E. Laviron, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 2438.
- 20 Pellizzari et Soldi, *Gazz. Chim. Ital.*, 35 (1905) 373.
- 21 M.R.A. Atkinson et J.B.P. Polya, *J. Chem. Soc.*, (1954) 141.
- 22 R.D. Duffin, S. Kendall et J.W. Waddington, *Chem. Ind. London*, (1954) 1458.
- 23 M.R.A. Atkinson et J.B.P. Polya, *Chem. Ind. London*, (1954) 462.
- 24 D.W.K. Kaiser et G.A. Peters, *J. Org. Chem.*, 18 (1953) 196.
- 25 J. Benson et M. Savell, *Chem. Rev.*, 46 (1950) 1.